



**Departamentul de Chimie Organica
Universitatea Babeș-Bolyai
Cluj-Napoca, 400028
ROMANIA**

Teza de doctorat

**DESIGN, SINTEZA, ANALIZA STRUCTURALA SI PROPRIETATILE
SUPRAMOLECULARE ALE UNOR NOI MACROCICLII SI MOLECULE
CUSCA**

Rezumatul tezei de doctorat

ADRIAN WOICZECHOWSKI-POP

**Conducator stiintific:
Prof. Dr. ION GROSU**

**Cluj-Napoca
29 Septembrie 2010**



**Departmentul de Chimie Organica
Universitatea Babeş-Bolyai
Cluj-Napoca, 400028
ROMANIA**

Rezumatul tezei de doctorat

ADRIAN WOICZECHOWSKI-POP

Juriu:

| | | |
|----------------------------------|---------------------------------|--|
| Conducator stiintific | Prof. Dr. Ion GROSU | Universitatea Babeş- Bolyai Cluj-Napoca |
| Presedinte | Conf. Dr. Ing. Luminița DAVID | Universitatea Babeş- Bolyai Cluj-Napoca |
| Referent | Prof. Dr. Yvan RAMONDENC | Universitatea din Rouen |
| Referent | C.S.I. Dr. Ing. Cornelia UNCUȚA | Centrul de Chimie Organica "Costin D. Nenitescu" |
| Referent | Prof. Dr. Ing. Anca SILVESTRU | Universitatea Babeş- Bolyai Cluj-Napoca |

**Cluj-Napoca
29 Septembrie 2010**

CUPRINS

| | |
|--|-----|
| 1. INTRODUCERE..... | 1 |
| 2. DATE DIN LITERATURA..... | 3 |
| 2.1. STRATEGII DE SINTEZA..... | 5 |
| 2.2. COMPLEXAREA MOLECULELOR ORGANICE CU COMPUSI DE TIP GAZDA..... | 18 |
| 2.2.1. Forte de legare in complexii cu molecule oaspete organice..... | 18 |
| 2.2.2. Recunoasterea moleculara a moleculelor organice prin legaturi de hidrogen si interactiuni ionice..... | 19 |
| 3. OBIECTIVE..... | 23 |
| 4. RESULTATE SI DISCUTII..... | 23 |
| 4.1. SINTEZA SI ANALIZA UNOR PRECURSORI DE NOI MOLECULE CUSCA..... | 23 |
| 4.1.1. Compusi cu unitati tris(fenil)benzenice si tris(bifenil)benzenice..... | 23 |
| 4.1.2. Compusi cu unitati 1,3,5-tris(fenil)-2,4,6-triazinice..... | 53 |
| 4.1.3. Intermediari cu unitati naftlice si decaciclenice..... | 61 |
| 4.2. MOLECULE CUSCA CU UNITATI TRIS(FENIL)BENZENICE..... | 67 |
| 4.2.1. Sinteza si analiza structurala..... | 67 |
| 4.2.2. Studii de modelare moleculara..... | 79 |
| 4.2.3. Studii UV-Vis si de fluorescenta..... | 84 |
| 4.2.4. Studii RMN..... | 89 |
| 4.3. MOLECULE CUSCA CU UNITATI TRIS(BIFENIL)BENZENICE..... | 93 |
| 4.3.1. Sinteza si analiza structurala..... | 93 |
| 4.3.2. Studii de modelare moleculara..... | 94 |
| 4.3.3. Studii UV-Vis si de fluorescenta..... | 98 |
| 4.3.4. Studii prin voltametrie ciclica..... | 104 |
| 4.4. MOLECULE CUSCA CU UNITATI 1,3,5-TRIS(FENIL)-2,4,6-TRIAZINICE..... | 106 |
| 4.4.1. Sinteza si analiza structurala..... | 106 |
| 4.4.1. Studiul proprietatilor de complexare prin ¹ H RMN..... | 111 |
| 5. CONCLUZII..... | 115 |
| 6. PARTE EXPERIMENTALA..... | 117 |
| 6.1. INDICATII GENERALE..... | 117 |
| 6.1. SINTEZA COMPUSILOR..... | 119 |
| Prepararea 1,3,5-tris-(4-bromofenil)benzenului (2)..... | 119 |
| Prepararea 1,3,5-tris-(4-formilfenil)benzenului (3)..... | 120 |
| Prepararea 1,3,5-tris-(3-formilfenil)benzenului (6)..... | 121 |
| Prepararea 1,3,5-tris-(3-hidroximetilfenil)benzenului (7)..... | 122 |
| Prepararea 1,3,5-tris-(4-metoxifenil)benzenului (10)..... | 124 |
| Prepararea 1,3,5-tris-(4-hidroxifenil)benzenului (11)..... | 124 |
| Prepararea 4-acetil-4'-metoxibifenilului (13)..... | 125 |
| Prepararea 1,3,5-tris-[4-(4'-metoxifenil)fenil]benzenului (14)..... | 126 |
| Prepararea 1,3,5-tris-[4-(4'-hidroxifenil)fenil]benzenului (15)..... | 127 |
| Prepararea 1,3,5-tris-[3-(4'-metoxifenil)fenil]benzenului (16)..... | 128 |
| Prepararea 1,3,5-tris-[3-(4'-hidroxifenil)fenil]benzenului (17)..... | 129 |
| Prepararea compusului (18)..... | 130 |
| Prepararea 2,4,6-tris-(4-bromofenil)-[1,3,5]-triazinei (20)..... | 131 |
| Prepararea 2,4,6-tris-(4-bromometilfenil)-[1,3,5]-triazinei (23)..... | 131 |

| | |
|---|-----|
| Prepararea 1,3,5-tris-(6-metoxinaftil)benzenului (29) | 135 |
| Prepararea 1,7,13-trinitrodecaciclenului (32)..... | 136 |
| Prepararea moleculei cusca (42) | 138 |
| Prepararea moleculei cusca (48) | 139 |
| Prepararea moleculei cusca (49) | 140 |
| Prepararea moleculei cusca (52) | 141 |

1. INTRODUCERE

Criptanzii reprezinta o clasa importanta de compusi, datorita proprietatilor acestora de a forma structuri supramoleculare prin complexarea cu diferiti anioni, cationi sau compusi organici neutri.¹

Moleculele cusca sau sistemele bine-definite de molecule cusca capabile de mima (a efectua miscari de tip mecanic) la scala nano a echipamentelor si masinilor reale sunt importante pentru dezvoltarea stiintei si tehnologiei.²

Teza de fata se inscrie in acest domeniu al dezvoltarii stiintei.

Strategia conceputa pentru sinteza moleculelor cusca este ilustrata in **Figura 1**. Astfel, doua unitati aromatice extinse si trei brate aromatice continand atomi de azot sunt implicate in formarea a sase noi legaturi. Aceste molecule cusca prezinta proprietati supramoleculare speciale prin formarea de complexi cu diferite molecule organice oaspete.

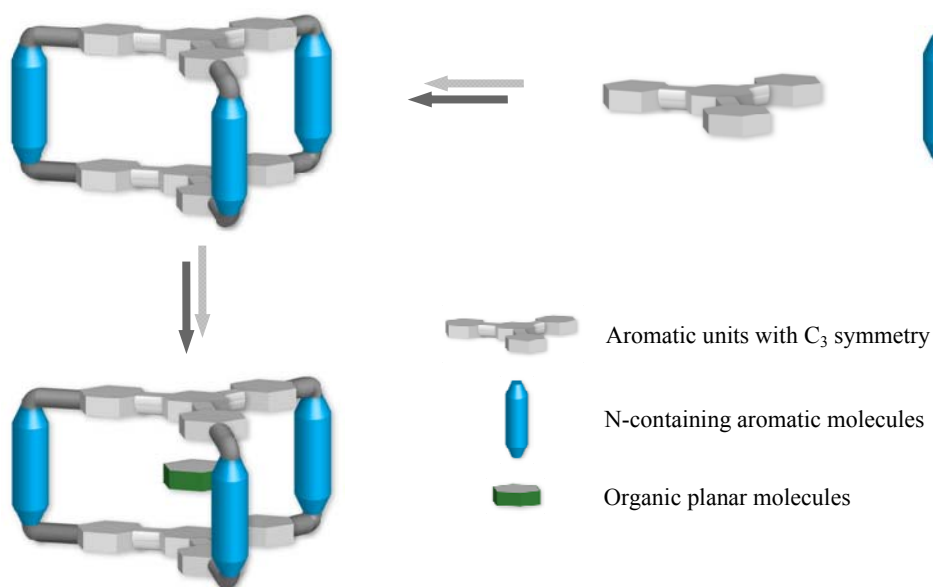


Figura 1. Reprezentare grafica a macrociclilor tinta.

Prima parte a tezei prezinta sinteza si proprietatile supramoleculare ale unor molecule cusca cu unitati tris(fenil)benzenice descrise in literatura.

Partea a doua este dedicata sintezei si analizei structurale ale unor intermediari care au fost implicati ulterior in diferite reactii de macrociclizare. Sinteza si studiul acestor precursori a fost necesara, datorita importantei acestora in obtinerea moleculelor cusca

¹ (a) Lindsey, J. S. *New J. Chem.* **1991**, *15*, 153; (b) Whitesides, G. M., Mathias, J. P., Seto, C. T. *Science* **1991**, *254*, 1312; (c) Lehn, J. M. *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*; VCH: NY, 1995; (d) Philp, D., Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1154.

² (a) Batten, S. R., Robson, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1460; (b) Reinhoudt, D. N., Stoddart, J. F., Ungaro, R. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1349; (c) de Mendoza, J. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1373.

dorite. O parte dintre acesti intermediari sunt descrisi in literatura, dar fara a fi precizate detalii referitoare la studiul acestora prin UV-Vis si fluorescenta.

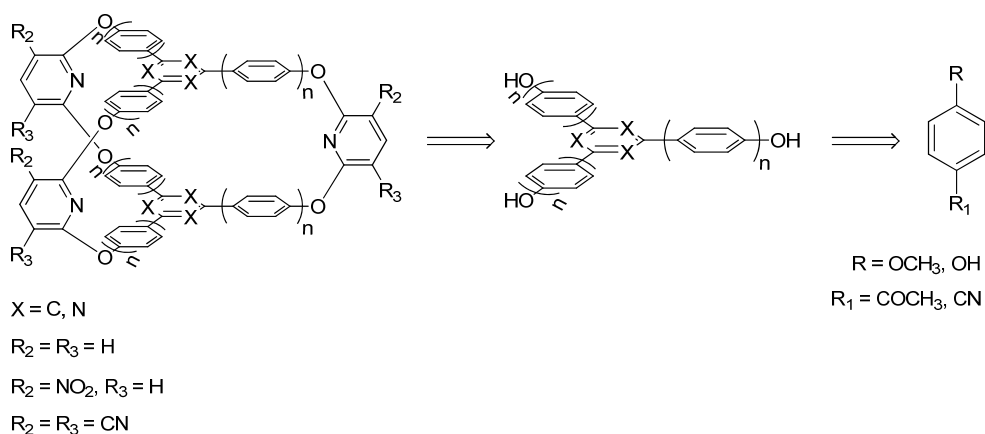
Cea mai importanta parte din teza este reprezentata de sinteza, analiza structurala si determinarea proprietatilor supramoleculare ale unor noi molecule cusca cu simetrie C_3 ce prezinta conjugare exinsa. De asemenea, prin utilizarea cristalografiei de raze X a fost posibila caracterizarea unei molecule cusca cu unitati tris(fenil)benzenenice. Confirmarea posibilitatii acestora de a capta diferite molecule in interiorul cavitatii formate pentru a forma complexi de tip “gazda-oaspete” a fost realizata cu ajutorul studiilor de modelare moleculara.

Ultima parte a tezei consta in partea experimentală si prezinta detalii referitoare la metodologiile de sinteza ale precursorilor si moleculelor cusca, dar si analiza structurala completa a acestor compusi.

3. OBIECTIVE

Scopul lucrării a fost *sinteza de noi macrociclii și molecule cusca cu proprietăți supramoleculare speciale*, care pot fi utilizați ca și componente în obținerea de *masini* și alte *dispozitive moleculare*.

Schema retrosintetică propusă pentru sinteza moleculelor cusca tinta este prezentată în **Schema 11**.



Schema 11.

Studiile de complexare ale acestor noi macrociclii vor fi realizate utilizând diferite metode de investigare, precum *spectroscopia RMN*, și *analize de UV-Vis* și *fluorescentă*. Pentru a defini posibilitatea de se forma structuri supramoleculare cu diferite molecule organice, vor fi efectuate studii prin *modelare moleculară*.

Datorită selectivității cavității de forma și dimensiune bine-definite, moleculele cusca sunt ideale pentru construcția de *nano-obiecte* și pot avea aplicații în *nanostiinta*.

4. REZULTATE SI DISCUTII

4.1. SINTEZA SI ANALIZA STRUCTURALA A PRECURSORILOR UTILIZATI IN OBTINEREA DE NOI MOLECULE CUSCA

Dupa cum a fost afirmat inainte, scopul nostru a fost sinteza de compusi macrociclici cu simetrie C_3 . Pentru a obtine macrociclii tinta, a fost necesara sinteza de intermediari aromatic trisubstituiti. Strategia de sinteza utilizata a macrocicliilor este prezentata in **Figura 1**. Precursorii sintetizati constau in unitati aromatice extinse care prezinta planaritate si favorizeaza formarea de interactiuni π - π stacking cu diferite molecule organice de tip oaspete. O reprezentare generala a intermediarilor folositi in sinteza de compusi macrociclici este redata in **Figura 9**.

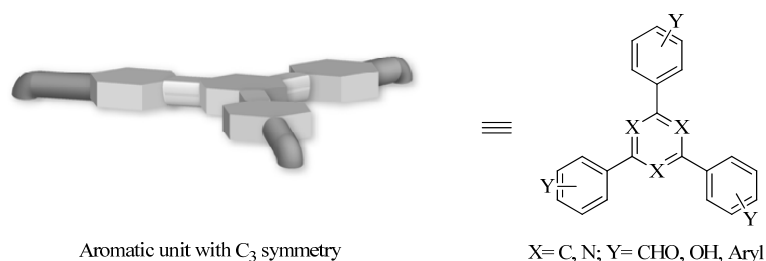
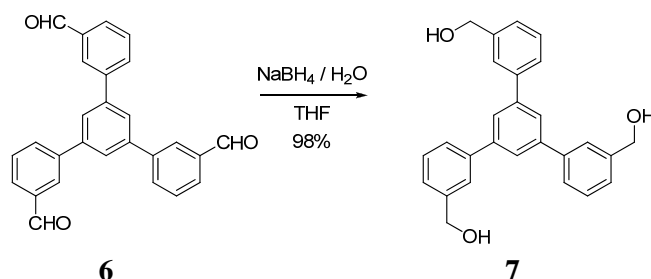


Figura 9. Reprezentarea grafica a precursorilor aromatici.

4.1.1. Compusi cu unitati tris(fenil)benzenice si tris(bifenil)benzenice

Primul pas in formarea moleculelor cusca tinta este reprezentat de sinteza unor derivati tris(fenil) si tris(bifenil)benzenici.

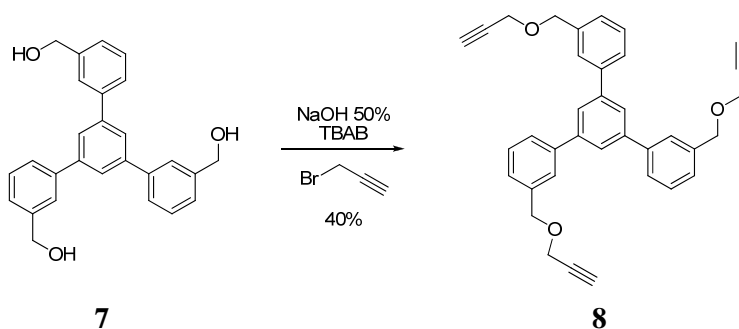
Reactia de reducere cu $NaBH_4$ in H_2O^3 a compusului **6** conduce la formarea derivatului **7** (98%)(**Schema 14**). Compusul **7** nu a fost descris in literatura. Structura lui **7** a fost pusa in evidenta cu ajutorul spectroscopiei RMN.



Schema 14.

³ Badjić, J. D., Cantrill, S. J., Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2288.

Compusul **7** a fost implicat într-o reacție de transfer de fază cu bromura de propargil, reacție descrisă în literatură, pentru a obține compusul nou **8** cu randament de 40 % (Schema 15).^{4,5}



Schema 15.

Compusul **8** a fost caracterizat prin spectroscopie RMN. Spectrul ¹H RMN este prezentat în Figura 21.

În zona aromatică a spectrului ¹H RMN a compusului **8**, protonii H₂ and H_{2'} apar ca și singlete la 7.79 ppm, și 7.70 ppm, în timp ce protonii H₄ și H₆ sunt mai ecranati la 7.39 ppm (³J = 7.5 Hz), respectiv 7.64 ppm (³J = 7.5 Hz) și apar ca și dublete. Un semnal triplet la 7.48 ppm (³J = 7.5 Hz) poate fi atribuit protonilor H₅.

În zona alifatică a spectrului se pot observa trei semnale: un singlet la 4.71 ppm pentru protonii grupării CH₂O, un dublet la 4.25 ppm (⁴J = 2.5 Hz) corespunzător protonilor OCH₂ și un semnal triplet la 2.50 ppm (⁴J = 2.5 Hz) pentru protonii CH din legătura triplă terminală.

⁴ Chittaboina, S., Xie, F., Wang, Q. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2331;

⁵ (a) Wu, P., Feldman, A. K., Nugent, A. K., Hawker, C. J., Scheel, A., Voit, B., Pyun, J., Frechet, J. M. J., Sharpless, K. B., Fokin, V. V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928; (b) Saha, A., Ramakrishnan, S. *Macromolecules* **2009**, *42*, 4956.

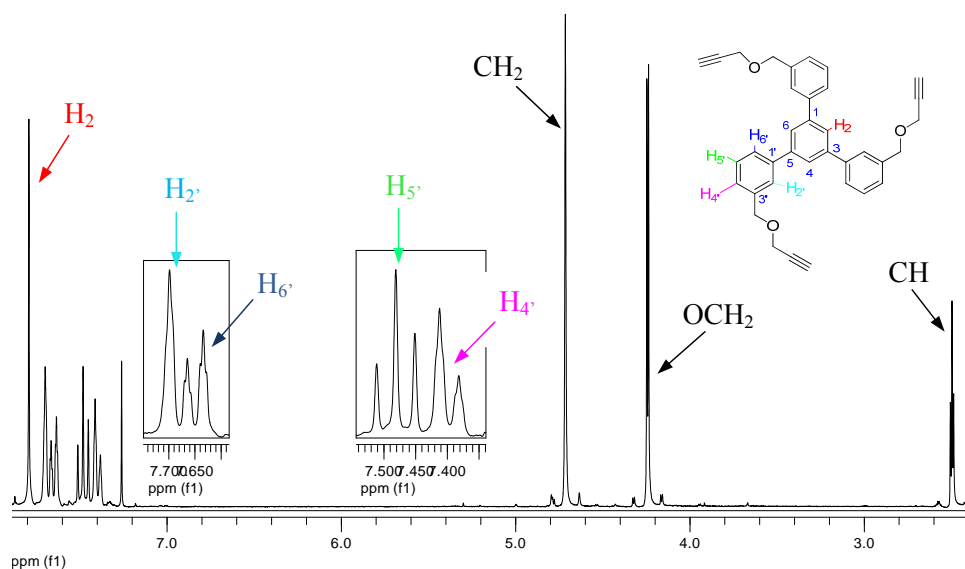
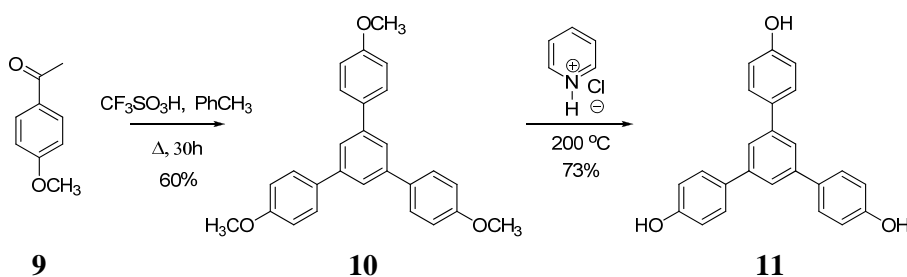


Figura 21. Fragment din spectrul ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) al compusului **8**.

Compusul **10** a fost obținut cu un randament de 60% pornind de la 4-metoxiacetofenona **9**, în toluen, în condiții acide (acid triflic). Derivatul **10**, în soluție de clorhidrat de piridină la 200°C duce la obținerea trisfenolului **11** (randament 73%) (**Schema 16**).⁶ Cei doi compusi sintetizați sunt cunoscuți în literatură. Detalii referitoare la studiile prin UV-Vis și fluorescență în cazul derivatului **11** sunt prezentate pentru prima dată în această lucrare.



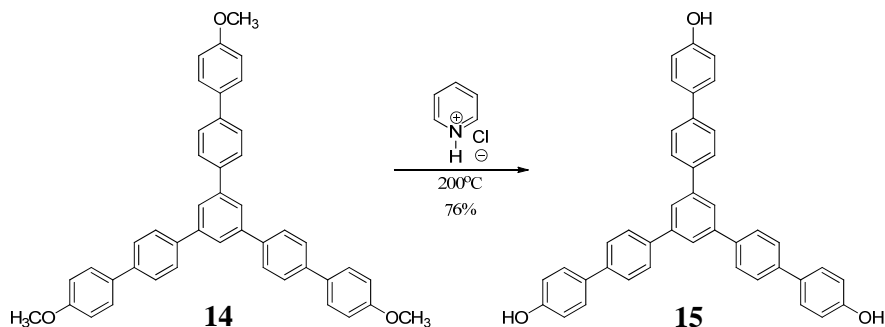
Schema 16.

Derivatul **15** a fost obținut cu un randament de 76% în urma reacției dintre compusul **14** și clorhidrat de piridină, conform datelor din literatură (**Schema 18**).⁷ Deși acest compus este cunoscut, o atribuire completă a semnalelor corespunzătoare atomilor de carbon a fost

⁶ Constable, E. C., Housecroft, C. E., Neuburger, M., Poleschak, I., Zehnder, M. *Polyhedron* **2003**, 22, 93.

⁷ Mirokawa, A., Ono, K. *Polym. J.* **2000**, 32, 255.

facuta doar in aceasta teza. Spectroscopia RMN a fost utilizata pentru caracterizarea completa a compusului **15**.



Scheme 18.

Compusul **15** a fost, de asemenea, caracterizat si prin spectrometrie de masa. Spectrul RMN este prezentat in **Figura 34**, putandu-se detecta speciile ionice la m/z 583, corespunzator pentru $[M]^+$ si la m/z 584, corespunzator pentru $[M+H]^+$.

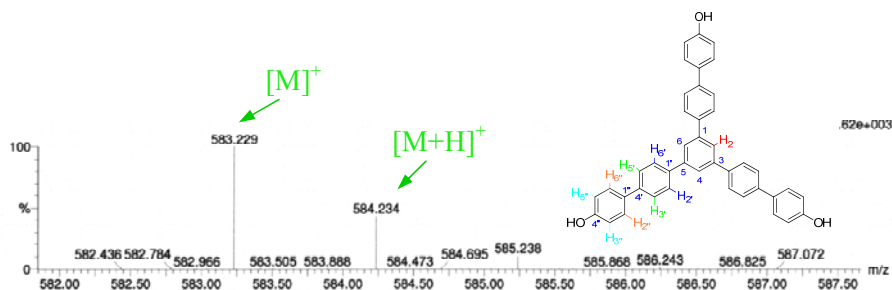
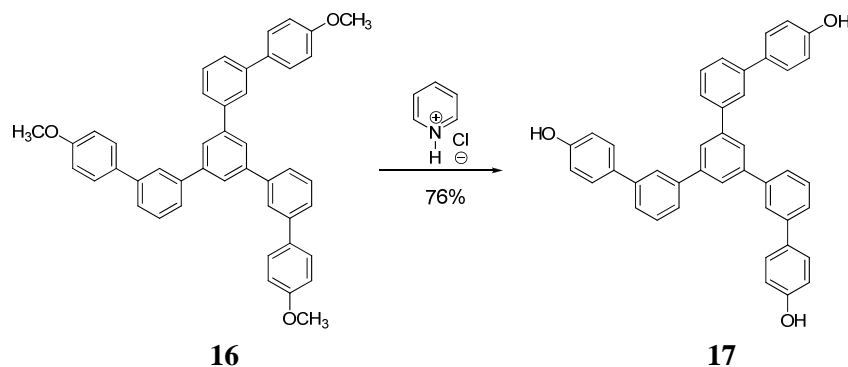


Figura 34. Spectrul de masa al derivatului **15**.

Compusul **17** este nou si a fost sintetizat pornind de la **16** in urma unei reactii cu clorhidratul de piridina la 200°C (randament 76%) (**Scheme 20**). Structura compusului a fost pusa in evident in urma studiilor prin spectroscopie RMN si spectrometrie de masa.



Scheme 20.

Studiile RMN monodimensionale si bidimensionale au fost efectuate pentru analiza structurala a compusului **17**, spectrul ^1H RMN fiind prezentat in **Figura 38**. Protonii corespunzatori gruparii hidroxil sunt cei mai dezecranati si apar sub forma unui singlet la 9.57 ppm, in timp ce protonii H_2 and H_2' sunt atribuiti semnalelor singlet de la 8.02 ppm, respectiv la 8.00 ppm. Semnalul dublet de la 7.79 ppm este atribuit protonilor H_6' , avand o constanta de cuplaj de $^3J = 7.5$ Hz. Protonii H_5' apar sub forma de triplet la 7.54 ppm ($^3J = 7.5$ Hz) si un dublet la 6.86 ppm corespunde protonilor H_3'' . Protonii H_2'' si H_4' apar sub forma de dublete suprapuse la 7.60 ppm.

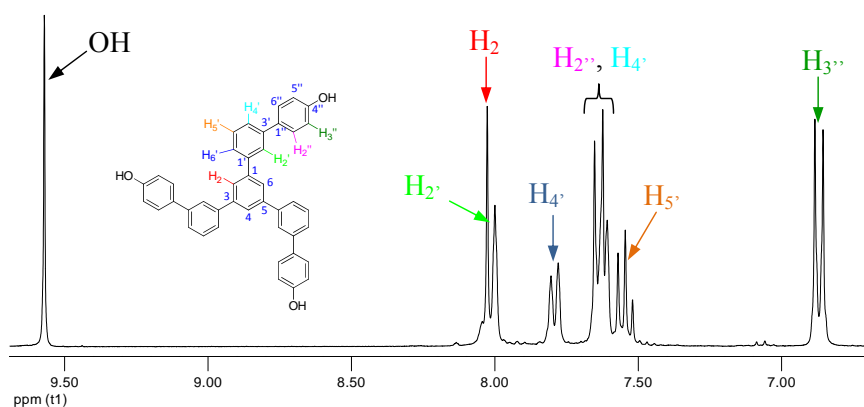
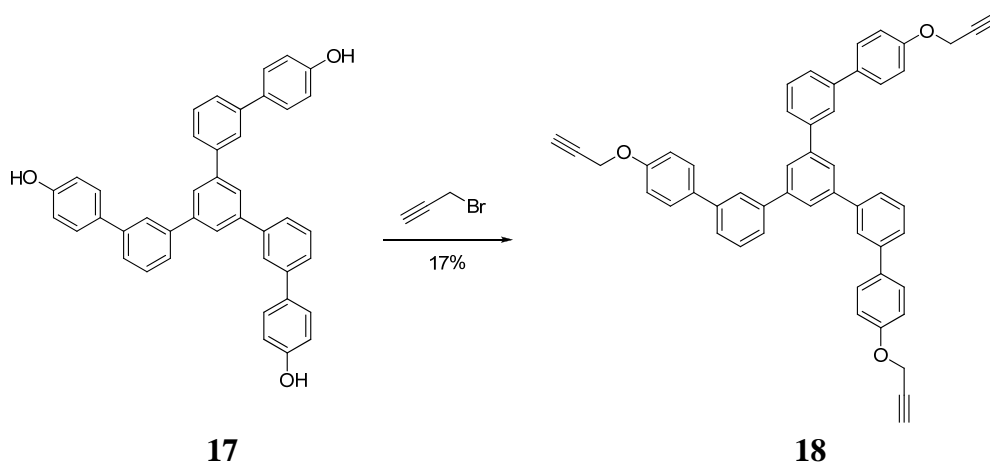


Figura 38. Fragment ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) a compusului **17**.

Sinteza compusului nou **18** a fost realizata in urma reactiei dintre trisfenolul **17** si bromura de propargil, in diclorometan (**Schema 21**).⁸ Structura derivatului cu triple legaturi terminale **18** a fost confirmata de studiile RMN.



Schema 21.

4.1.2. Compusi cu unitati 1,3,5-triazinobenzenice

Planaritatea este un factor important in sinteza de molecule cusca. Astfel, conform literaturii, derivatii cu unitati triazinice cu simetrie C_3 sunt ideale in acest sens.

Recent, datele de literatură prezintă o clasă importantă de molecule cusca obținute în urma reacțiilor “click”.⁹ Reacțiile “click” implică prezenta unui derivat cu legături triple terminale și un derivat cu grupări N_3 .

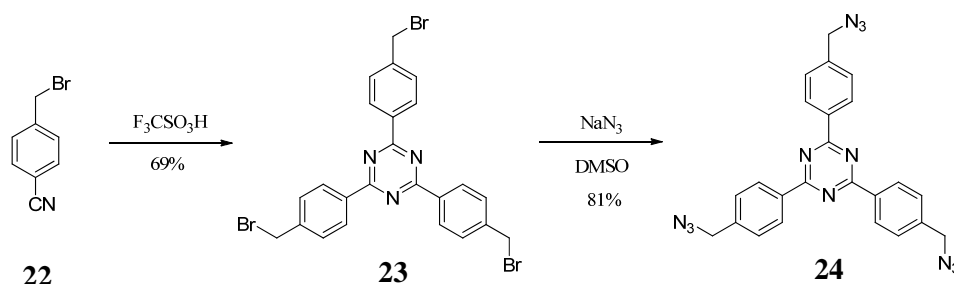
Pornind de la derivatul **23**, în urma unei metodologii de sinteză adaptate,¹⁰ utilizând NaN_3 în dimetilsulfoxid, a fost obținut un compus nou (**24**) cu trei grupări N_3 cu un randament de 81% (**Schema 23**). Reacția “cheie” a fost reprezentată de sinteza derivatului **23**, care, într-o primă încercare a fost obținut cu randamente mici (22%) în mediu acid (acid triflic), utilizând ca și solvent cloroform anhidru. Randamentul a fost mult îmbunătățit

⁸ (a) Bogdan, N. D., Matache, M., Meier, V. M., Dobrota, C., Dumitru, I., Roiban, G. D., Funeriu, D. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2170; (b) Wu, P., Feldman, A. K., Nugent, A. K., Hawker, C. J., Scheel, A., Voit, B., Pyun, J., Frechet, J. M. J., Sharpless, K. B., Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928; (c) Saha, A., Ramakrishnan, S. *Macromolecules* **2009**, *42*, 4956; (d) Kim, S. H., Choi, H. S., Kim, J., Lee, S. J., Quang, D. T., Kim, J. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 560.

⁹ (a) Brunet, E., Juanes, O., Jiménez, Rodríguez-Ubis, J. C., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5361; (b) Moni, L., Rossetti, S., Scoponi, M., Marra, A., Dondoni, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 475; (c) Ni, B.-B., Wang, C., Wu, H., Pei, J., Ma, Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 782; (d) Bogdan, N. D., Matache, M., Meier, V. M., Dobrota, C., Dumitru, I., Roiban, G. D., Funeriu, D. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2170; (e) Morales-Sanfrutos, J., Ortega-Munoz, M., Lopez-Jaramillo, J., Hernandez-Mateo, F., Santoyo-Gonzalez, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7772; (f) Alonso, F., Moglie, Y., Radivoy, G., Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2358.

¹⁰ Sinha, J., Sahoo, R., Kumar, A. *Macromolecules* **2009**, *42*, 2015.

(69%) in urma reactiei de trimerizare a compusului comercial 4-bromometilbenzonitril **22**, utilizand doi echivalenti de acid triflic, dar in lipsa unui solvent.¹¹



Schema 23.

Spectrul 1H RMN al derivatului triazinic **24** este redat in **Figura 46**. Toate semnalele corespunzatoare protonilor compusului **24** sunt mai ecranate decat cele atribuite protonilor intermediarului **23**. Un sistem AB poate fi atribuit protonilor gruparii fenilice grefate pe nucleul triazinic [H_2 : 8.54 ppm ($^3J = 7.5$ Hz), H_3 : 7.36 ppm ($^3J = 7.5$ Hz)]. In zona alifatica a spectrului un semnal singlet la 4.34 ppm este atribuit protonilor gruparii metilenice.

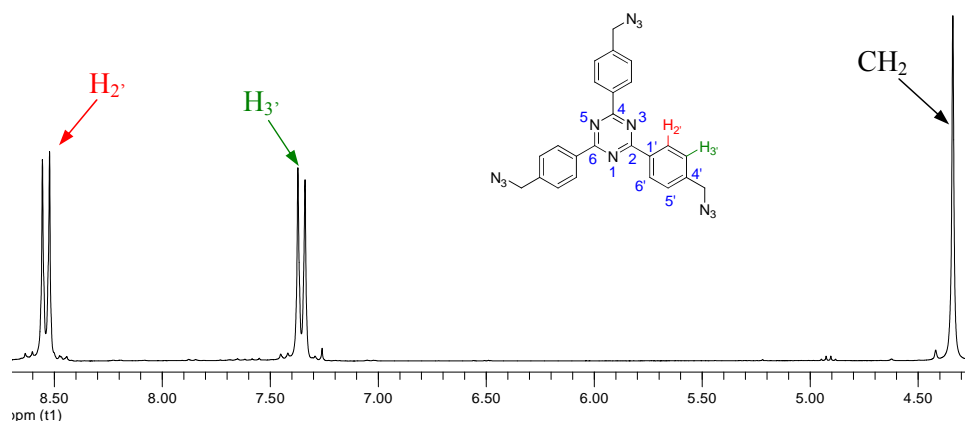
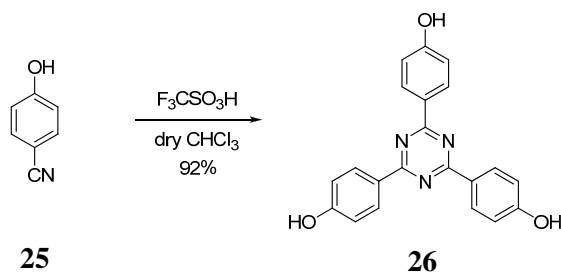


Figure 46. Fragment din spectrul 1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) al compusului **24**.

Prin reactia de trimerizare la temperatura camerei a compusului comercial **25** in mediu acid (acid triflic) utilizand ca si solvent cloroform anhidru, s-a obtinut derivatul trisfenolic **26** (**Schema 24**). Compusul **26** este prezentat in literatura,¹² dar detalii referitoare la partea experimentală si analiza structurală sunt descrise pentru prima data in aceasta lucrare. Simpla purificare prin filtrare permite obtinerea compusului pur cu un randament de 92%.

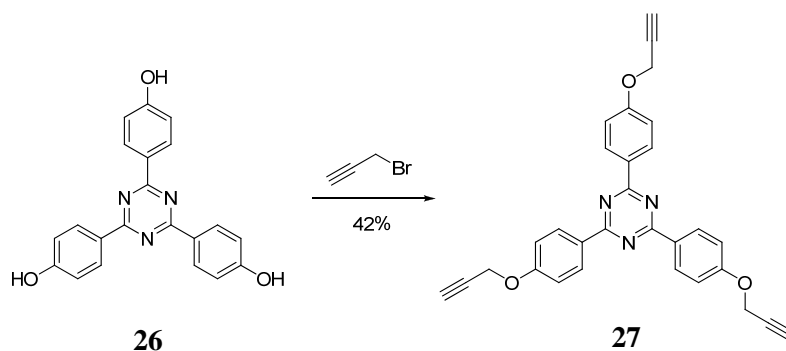
¹¹ Durot, S., Mobian, P., Collin, J. -P., Sauvage, J. -P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8496.

¹² Ranganathan, A., Heisen, B. C., Dix, I., Meyer, F. *Chem. Commun.* **2007**, 3637.



Scheme 24.

In urma reactiei dintre compusul **26** si bromura de propargil in conditii standard (solutie apoasa de NaOH 50% si TBAB in CH_2Cl_2) s-a obtinut derivatul nou **27** cu randamente mici (8%). Prin modificarea conditiilor de reactie (K_2CO_3 , toluene, reflux)¹³ randamentele au fost imbunatatite considerabil (42%) (Scheme 25).



Scheme 25.

Studiile efectuate prin spectroscopie RMN mono si bidimensionale confirma structura derivatului nou **27**. Spectrul ^1H RMN (Figura 51) este in concordanta cu structura simetrica a compusului, protonii H_2 and H_3 fiind atribuiti semnalelor dublet la 8.72 ppm ($^3J = 7.5$ Hz), respective la 7.13 ppm ($^3J = 7.5$ Hz). In zona alifatica a spectrului doua semnale pot fi atribuite protonilor din gruparea propargilica: un dublet la 4.81 ppm ($^4J = 2.5$ Hz) atribuit protonilor gruparii CH_2 si un semnal triplet la 2.57 ppm ($^4J = 2.5$ Hz) corespunzator protonilor CH din tripla legatura.

¹³ (a) Berscheid, R., Nieger, M., Vöegtle, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1364; (b) Morales-Sanfrutos, J., Ortega-Munoz, M., Lopez-Jaramillo, J., Hernandez-Mateo, F., Santoyo-Gonzalez, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7772.

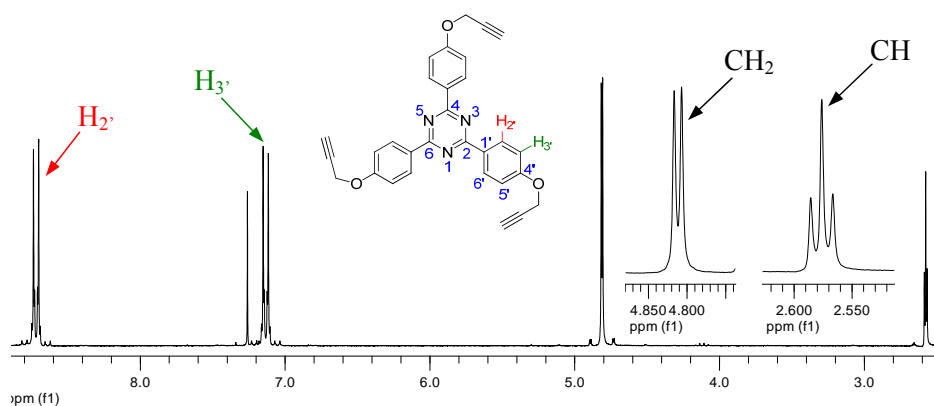


Figura 51. Fragment din spectrul ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) al compusului **27**.

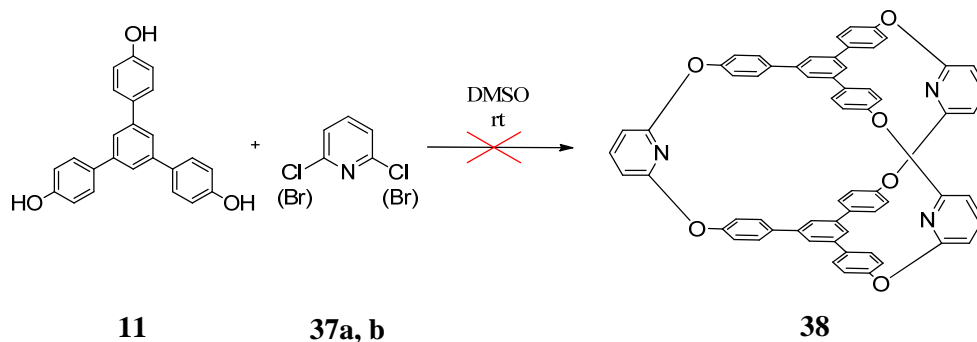
4.2. MOLECULE CUSCA CU UNITATI TRIS(FENIL)BENZENICE

Avand ca punct de pornire unitatile aromatice cu simetrie C_3 , pasul urmator a fost constituit de investigarea metodologiilor de sinteza pentru utilizarea acestora in obtinerea de molecule cusca. Astfel, am adoptat ca si metoda de sinteza condensarea intermoleculara descrisa in obiective.

4.2.1. Sinteza si analiza structurala

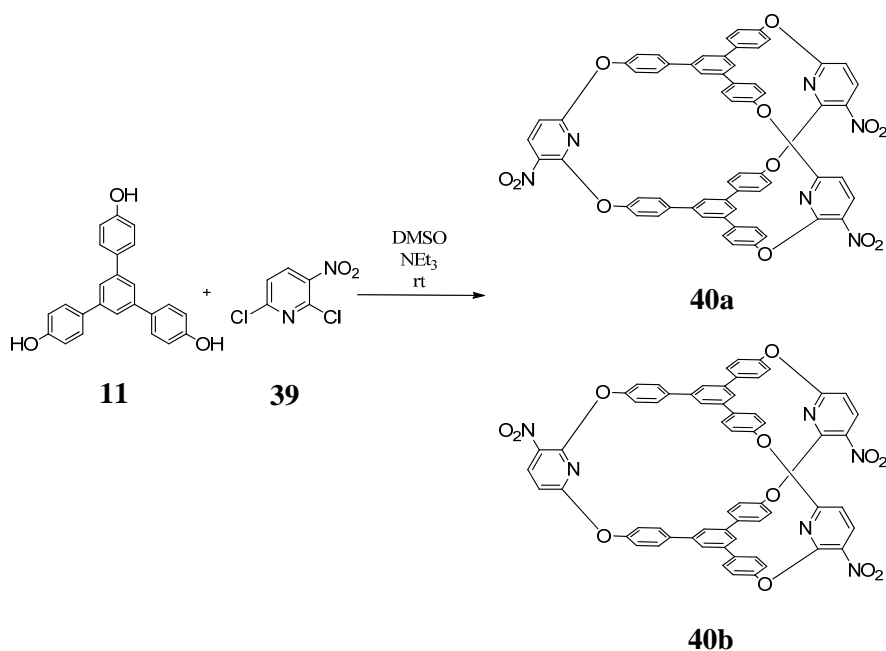
Incarcarile noastre de a sintetiza macrociclul **38** (Schema 31) s-a bazat pe studiile de literatura.¹⁴ Reactiile de macrociclizare dintre compusul **11** si dicloro- (**37a**) sau dibromopiridina (**37b**) au fost efectuate in DMSO, la temperatura camerei, utilizand carbonat de cesiu ca si baza. In cele doua cazuri, la sfarsitul reactiei, doar materiile prime au fost recuperate. O a doua incercare a constat in utilizarea trietilaminei ca si baza (baza mai tare decat carbonatul de cesiu), iar temperatura a fost ridicata la 80°C . Nici in urma acestor modificari compusul dorit nu a fost obtinut, doar materiile prime fiind evidetiate prin spectroscopie RMN.

¹⁴ Katz, J. L., Selby, K. J., Conry, R. R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3505



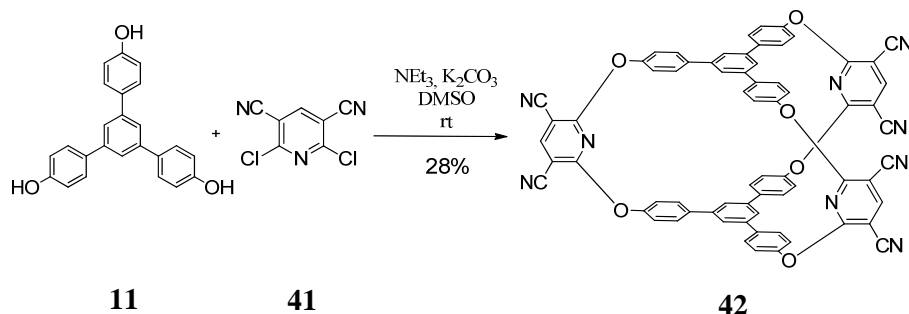
Scheme 31.

Moleculele cusca izomere **40a** and **40b** au fost sintetizate pornind de la 2,6-diclor-3-nitropiridina **39** si trisfenolul **11** (Scheme 32). Separarea celor doi izomeri prin cromatografie pe coloana nu fost posibila datorita factorului de retentie similar.



Scheme 32.

Prin reactia dintre derivatul piridinic comercial **41** in DMSO la 80°C, utilizand trietilamina (baza) si carbonatul de potasiu (“template”) s-a obtinut criptandul **42** cu un randament de 28% (Scheme 33).



Schema 33.

Structura moleculei cusca **42** a fost confirmata prin spectroscopie RMN mono si bidimensionala, spectrometrie de masa si difractie de raze X. De asemenea, studii de UV-Vis si fluorescenta au fost efectuate pentru a caracteriza macrociclul **42**.

Zona aromatica a spectrului ^1H RMN prezinta toate semnalele caracteristice macrociclului **42** (**Figura 58**). Un semnal singlet la 9.11 ppm este atribuit protonilor H_9 din nucleul piridinic. Protonii H_4 apar sub forma de dublet la 7.75 ppm ($^3J = 8.4$ Hz), in timp ce protonii H_5 sunt ecranati si apar sub forma de dublet la 7.15 ppm ($^3J = 8.4$ Hz). Protonii H_1 corespunzatori nucleului fenilic trisubstituit apar sub forma de singlet la 7.66 ppm.

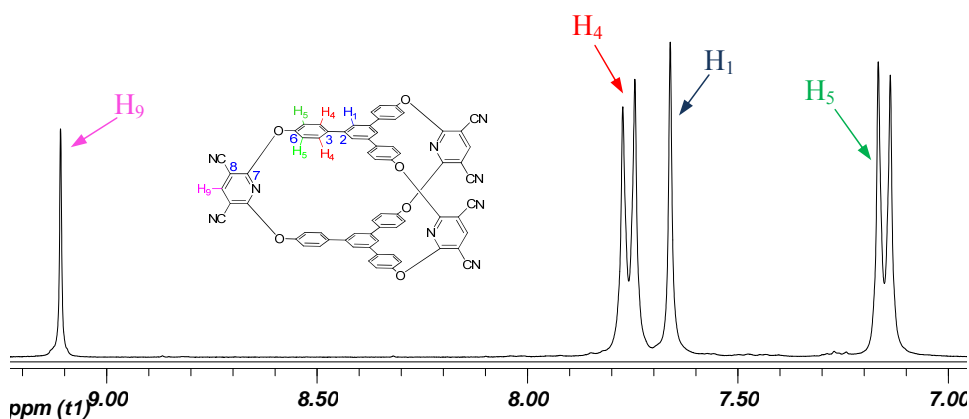


Figure 58. Spectrul ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) al macrociclului **42**.

Spectroscopia ^{13}C RMN (**Figura 59**) scoate in evidenta aparitia unui set de sase semnale corespunzatoare atomilor de carbon cuaternari din molecula [δ (ppm): 89.14 (C_8), 113.00 (CN), 136.84 (C_2), 139.07 (C_3), 150.23 (C_6) si 164.00 (C_7)] si un set de patru semnale corespunzatoare atomilor de carbon tertiarilor [δ (ppm): 121.26 (C_5), 127.06 (C_4), 122.36 (C_1) si 150.85 (C_9)].

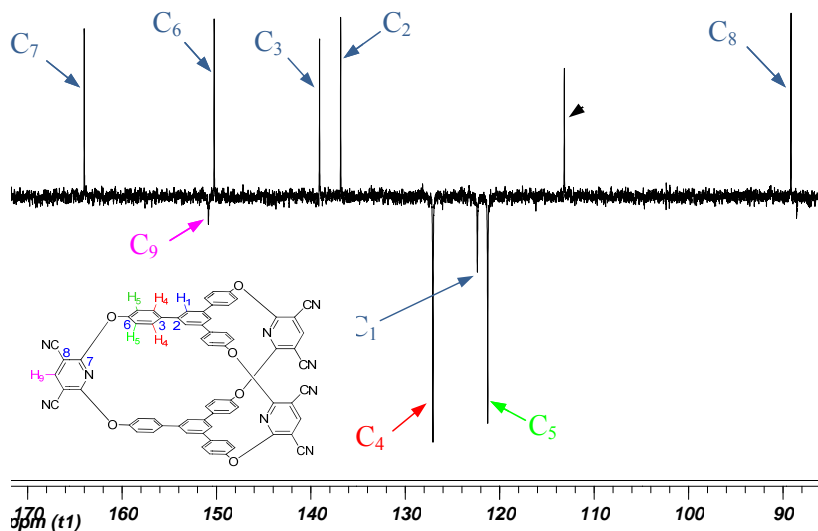


Figura 59. Spectrul ^{13}C APT (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) al criptandului **42**.

Spectrul de masa redat **Figura 62** in este in concordanta cu structura criptandului **42**. Picul molecular apare sub forma de specii ionice: m/z 1120 $[\text{M}+\text{Cl}^-]$, m/z 1114.5 $[\text{M}+\text{OCH}_3^-]$, m/z 1100 $[\text{M}+\text{HO}^-]$ si m/z 960.5 $[\text{M-Py}]$.

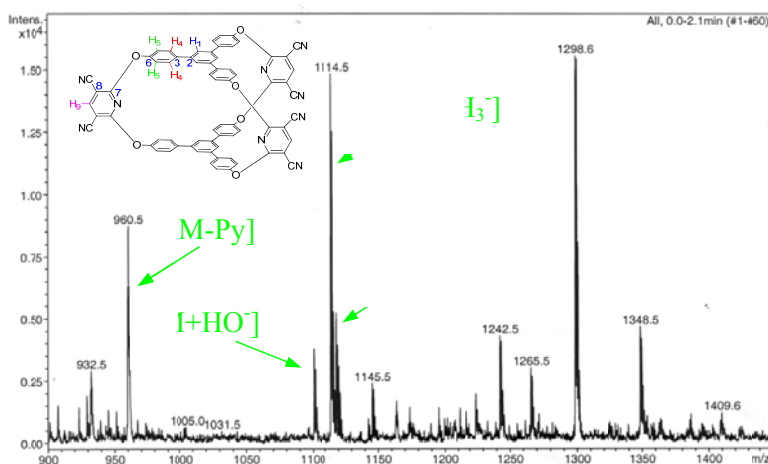


Figura 62. Spectrul de masa al moleculei **42**.

Prin evaporarea lenta la temperatura camerei a unei solutii de criptand **42** in acetat de etil s-au obtinut cristale incolore care au fost studiate prin difractie de raze X. Diagrama DIAMOND in care este prezentata structura moleculei este redata in **Figura 63**.

Dupa cum se poate observa din figura, cele doua unitati trisfenilbenzenice nu sunt planare, o forma elicoidala evidentiindu-se. Distanța dintre unitatile fenilice de tip **A** este de 3.963 Å, aceasta distanța fiind mai mica decât distanța dintre centroidele nucleului benzenic de tip **B** (4.211 Å). Atomii de azot sunt orientati in interiorul cavitatii formate.

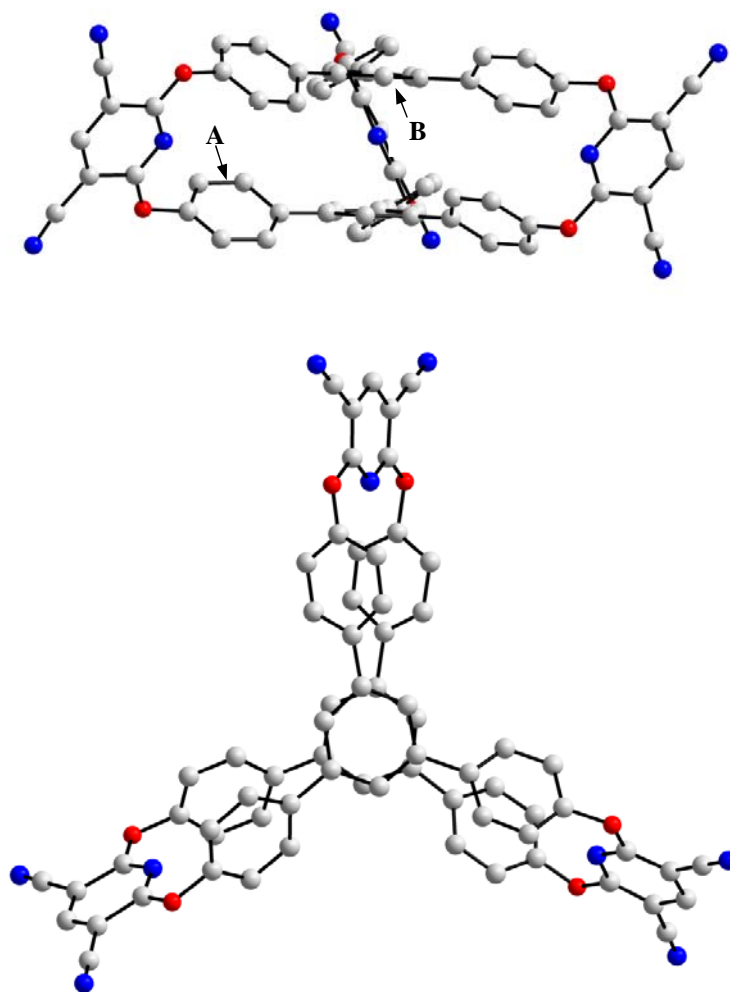
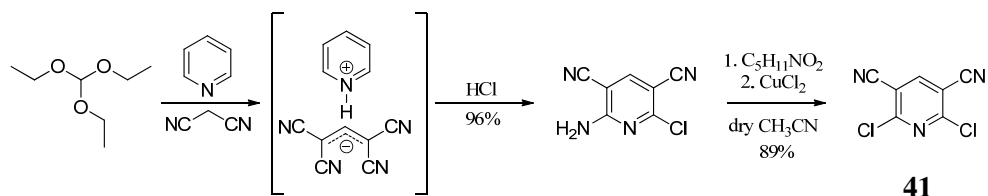


Figura 63. Structura de raze X a moleculei cusca **42** (Atomii de hidrogen au fost inlaturati pentru claritate).

Derivatul piridinic **41**, utilizat ca si “linker” in reactia de macrociclizare a fost sintetizat conform conditiilor expuse in **Schema 34**.



Scheme 34.

Deși sinteza compusului este cunoscută în literatură, prezența grupurilor electronodonoare CN, prezența celor doi atomi de clor din pozițiile 2, respective 6 și prezența protonului acid din poziția 4, alături de atomul de N din nucleul heterociclic pot determina formarea de interacțiuni intermoleculare interesante. Astfel, au fost obținute cristale prin evaporarea lentă la temperatura camerei a unei soluții de **41** în diclorometan.¹⁵

Molecula **41** este planară, doar atomii de azot din grupările CN fiind deviați de la planul definit de inelul piridinic [0.061(4) and 0.025(4) Å] și sunt situați de aceeași parte a planului.

Moleculele sunt conectate în lanțuri de-a lungul axei *b* prin interacțiuni intermoleculare C—H \cdots N (C3—H3 \cdots N1ⁱ = 2.54 Å). Inelele piridinice consecutive ale lanțurilor nu sunt coplanare și sunt înclinate unul față de celălalt cu un unghi de 56.5(1)°. Lanțurile sunt interconectate, formând straturi de-a lungul planului *ab* prin interacțiuni intermoleculare de halogen C—Cl \cdots N [3.241(4) Å, respectiv 3,281(5) Å] (**Figura 65**).

¹⁵ Woiczehowski-Pop, A., Varga, R. A., Terec, A., Grosu, I. *Acta Cryst. E.*, submitted.

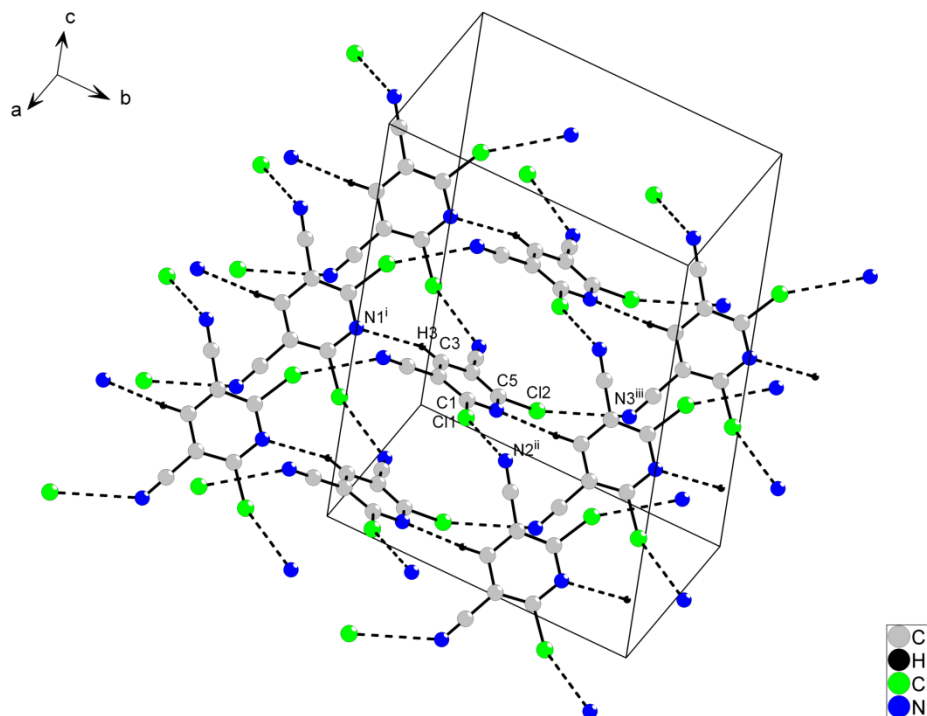
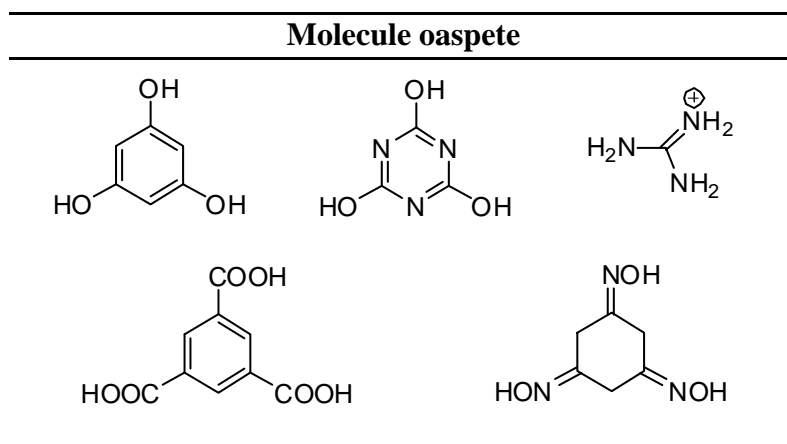


Figura 65. Interactiuni intermoleculare (reprezentate cu linii punctate) in structura cristalului compusului **41** si formarea de straturi de-a lungul planului *ab*.

4.2.2. Studii de modelare moleculara

S-au efectuat calcule teoretice pentru a studia posibilitatea moleculei cusca **42** de a forma complexi supramoleculari prin asocierea acestora cu diferite molecule organice. Rezultatele au fost obtinute utilizand un pachet de chimie cuantica Gaussian3, prin aplicarea metodelor DFT, B3LYP, BHandHLYP.

In studiul proprietatilor supramoleculare ale criptandului 42 prin modelare moleculara s-au folosit diferiti compusi oaspete (**Tabelul 1**).

Tabelul 1. Molecule oaspete utilizate in studiul prin modelare moleculara.

Moleculele utilizate in acest studiu au permis designul unor structuri macro- sau supramoleculare cu cavitati extinse si doua unitati aromatice. Cavitatile formate pot fi utilizate ca si filtre sau trape moleculare pentru diferite molecule neutre. Pe baza studiilor prin modelare moleculara am putut estima ca acest criptand luat in calcul prezinta structura ideala pentru complexarea diverselor molecule oaspete.

Optimizarea geometrica a criptandului confirma faptul ca cele doua unitati aromatice paralele nu sunt plane.

4.2.3. Studii de UV-Vis si de fluorescenta

Studii UV-Vis si fluorescenta au fost realizate pentru a investiga proprietatile supramoleculare ale moleculei de tip cusca **42**.

Asa cum poate fi vazut din spectrul prezentat in **Figura 75**, maximul de absorbtie a fost detectat la 274 nm. Absorptia in regiunea UV este datorat caracterului aromatic al moleculei cusca.

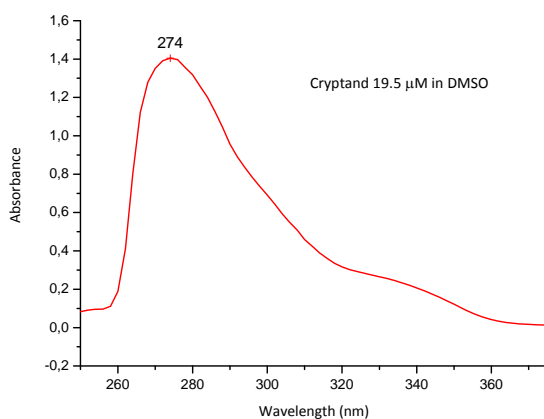


Figura 75. Spectrul UV-Vis al compusului **42** in DMSO (19.5 μM).

Proprietatile emiseive ale macrociclului au fost de asemenea investigate. Asa cum poate fi observat in **Figura 77**, maximul de emisie a fost observat la 380 nm (19.5 μM in DMSO).

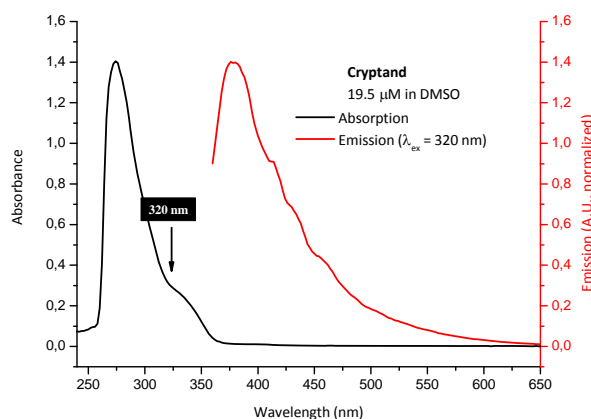


Figura 77. Spectrul de fluorescenta al compusului **42** in DMSO (19.5 μM).

In continuare, au fost efectuate studii de complexare pentru compusul **42**. In acest sens au fost folosite unele molecule gazda. Formarea complexului de tip gazda-oaspete a fost investigat prin studii de fluorescenta.

Pentru primele studii de complexare s-a folosit ca si molecula oaspete tiocianatul de guanidina. In **Figura 80** sunt prezentate benzile corespunzatoare maximului de emisie pentru molecula cusca **42** si pentru complexul criptand **42**/tiocianat. Fata de compusul **42**, in spectrul complexului nu se observa nici o schimbare semnificativa, in ambele cazuri maximul de emisie a fost observat la 378 nm. In acest caz, se poate sugera instabilitatea complexului datorita lipsei legaturilor de hidrogen dintre **42** si molecula oaspete sau faptul ca acest complex nu s-a format.

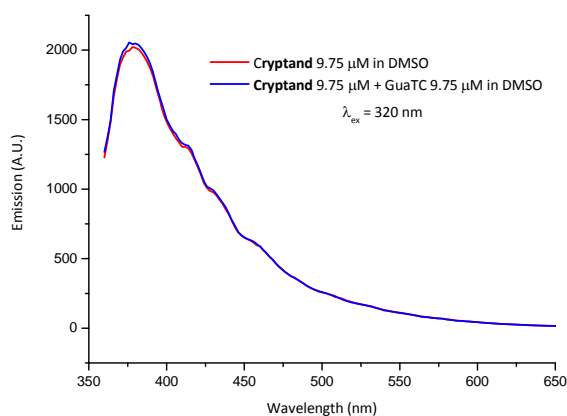


Figura 80. Spectrele de fluorescenta suprapuse corespunzatoare compusului **42** si complexului criptand **42**/guanidinetiocianat.

Urmatoarul compus folosit ca si molecula oaspete in studiile de complexare a fost clorura de 4,4'-dimetoxitritil (**Figura 82**). Initial, comparand cele doua sisteme nu se observa nici o schimbare in complex fata de **42**. O schimbare semnificativa se observa insa dupa o zi cand banda de emisie corespunzatoare moleculei oaspete dispare.

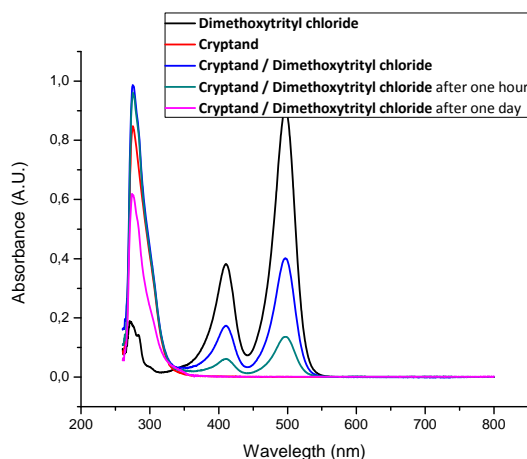
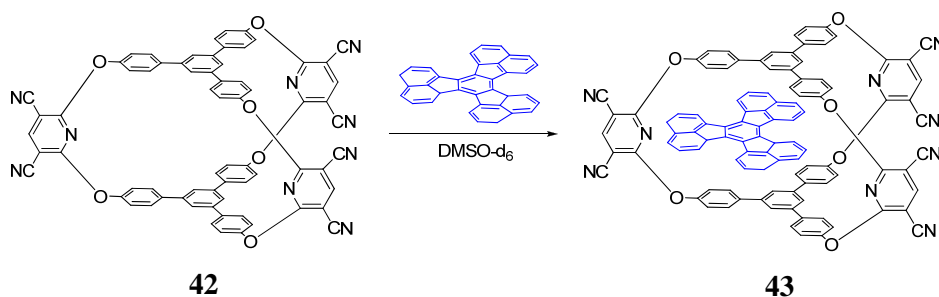


Figura 82. Spectrele UV-Vis suprapuse corespunzatoare compusului **42**, clorura de dimetoxitritil si **42**/ clorura de dimetoxitritil.

4.2.4. Studii RMN

Studiile RMN au fost folosite pentru a investiga proprietatile de complexare ale moleculei **42**.

Complexul **43** este obtinut prin reactia dintre macrociclu **42** si decaciclena **31**, folosind ca si solvent DMSO- d_6 as solvent (**Schema 35**). Cristale potrivite pentru studii de raze X nu au fost obtinute.



Schema 35.

Spectrul ^1NMR al **43** este prezentat in **Figura 83**. Nu se observa schimbari in deplasările chimice comparativ cu molecula **42** si decaciclen. Studii ulterioare sunt necesare pentru a confirma formarea complexului supramolecular **43**.

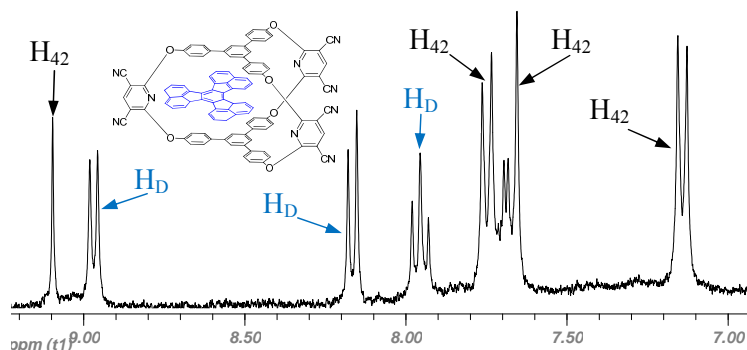
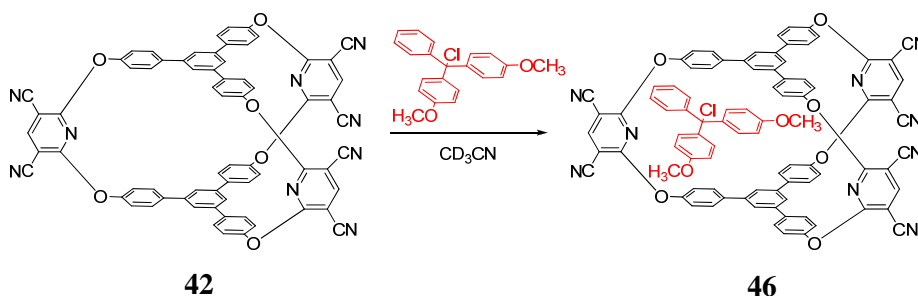


Figura 83. Fragment din spectrul ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) al complexului **43**.

Pentru a obtine complexul **46**, compusul **42** a fost implicat intr-o reactie cu clorura de 4,4'-dimetoxitritil **45** in acetonitril- d_3 la temperatura camerei (**Schema 37**). Compusul **45** a fost ales ca si molecula oaspete datorita posibilitatii formarii de cationi de tritil in acetonitril.



Schema 37.

Spectrul ^1H NMR prezentat in **Figure 85** nu furnizeaza suficiente informatii referitoare la formarea unui complex prin asocierea criptandului **42** cu clorura de dimetoxitritil. In acest sens, investigatii suplimentare (schimbarea conditiilor de reactie, RMN la temperatura variabila) vor fi efectuate.

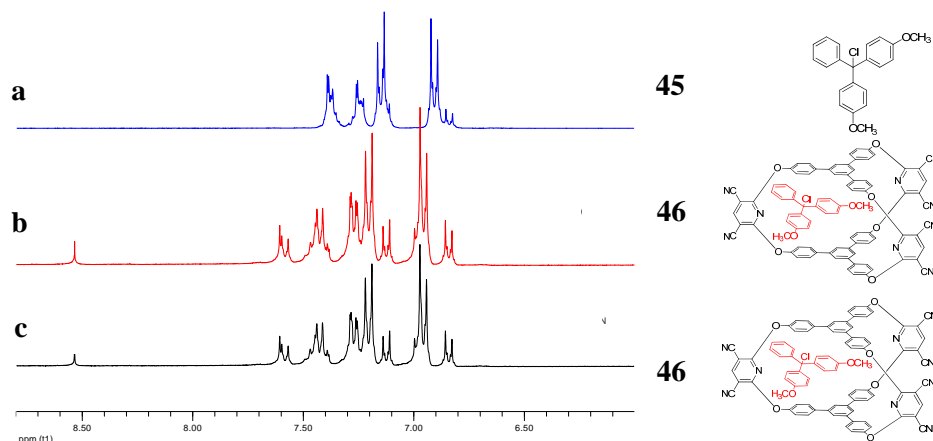


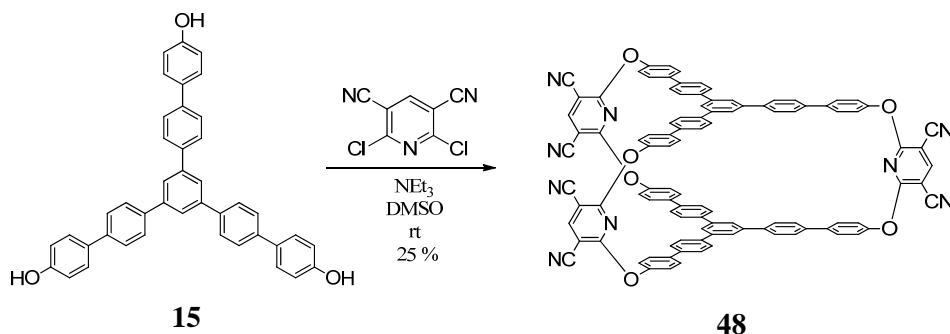
Figura 85. Fragment din spectrul ^1H RMN (CD_3CN) a) 4,4'-dimethoxytrityl chloride **45**, b) **46** dupa o ora, c) **46** dupa o zi.

Rezultatele obtinute in urma studierii proprietatilor de complexare ale molecule cusca **42** nu sunt suficiente pentru a confirma formarea unui complex supramolecular prin asocierea acestui criptand cu diferite molecule organice. Studii ulterioare sunt necesare, acestea implicand pe de o parte modificarea conditiilor de reactie, iar pe de alta parte utilizarea altor derivati organici planari ca si molecule oaspete.

4.3. MOLECULE CUSCA CE COTIN UNITATI TRIS(BIFENIL)BENZENICE

4.3.1. Sinteza si analiza structurala

Compusul **15** a fost reactionat cu 2,6-dicloro-3,5-dicianopiridina **41**, macrociclul **48** fiind obtinut (**Schema 39**). Folosind carbonat de cesiu ca si baza, compusul tinta nu a fost obtinut, materiile prime fiind recuperate. Avand aceste rezultate, au fost folosite alte baze (trietilamina, diisopropiletilamina si DBU), in DMSO la 80°C , in toate cazurile randamentul fiind acelasi (25%).



Schema 39.

In zona aromatica a spectrului ^1H RMN a compusului **48** a fost observata prezenta unei rezonante de tip singlet la 9.11 ppm, fiind atribuita protonului $\text{H}_{4''}$, si un singlet la 7.65 ppm corespunzator protonului H_2 . Protonii H_3 , si H_3' genereaza un semnal de tip dublet la 7.42 ppm ($^3J = 8.1$ Hz) respectiv 7.14 ppm ($^3J = 8.7$ Hz). Doua semnale de tip dublet sunt suprapuse in intervalul 7.56 si 7.59 ppm, fiind atribuite protonilor H_2 , si H_2'' , (**Figura 86**).

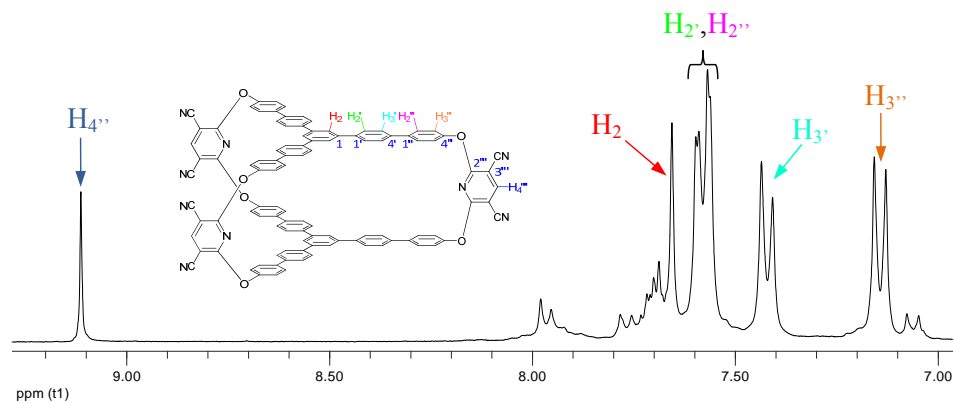
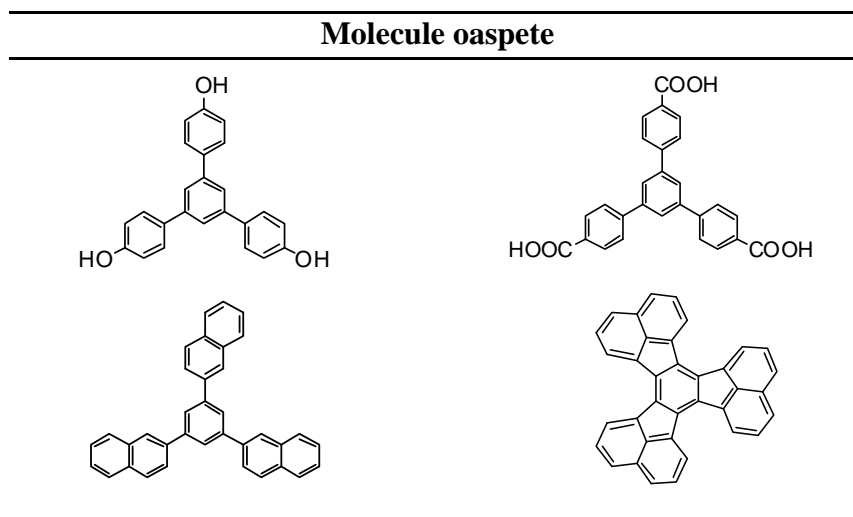


Figure 86. Fragment din spectrul ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) al compusului **48**.

4.3.2. Studii de modelare moleculara

Pentru a efectua procesul de optimizare a moleculei compusului **48** s-a considerat o dispunere paralela intre cele doua unitati tris(bifenil)benzenice. In **Tabelul 5** sunt prezentate moleculele oaspete folosite in studiile de complexare prin modelare moleculara.

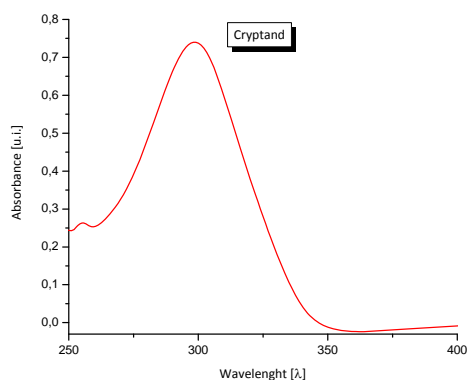
Tabelul 5. Molecule oaspete folosite in studiile de modelare moleculara.

4.3.3. Studii de UV-Vis si fluorescenta

Analize UV-Vis

Pentru macrociclu si complexii acestuia, tranzitiile electronice au fost evidentiate prin radiatii in domeniul ultraviolet si vizibil. Spectrele UV-Vis au fost realizate folosind DMSO ca si solvent in concentratii de 10^{-5} - 10^{-6} M.

Spectrul UV-Vis al criptandului **48** in DMSO este ilustrat in **Figura 91**, unde maximul de absorbtie a fost observant la $\lambda = 299$ nm.

**Figure 91.** Spectrul UV-Vis al moleculei cusca **48** in DMSO.

Criptandul **48** a fost folosit in studiile UV-Vis ca si molecula gazda pentru 1,3,5-tris(4-hidroxifenil)benzen **11** sau decaciclen **31**.

Cand raportul molar dintre molecula gazda si oaspete a fost schimbat (1/1), o crestere a intensitatii benzilor de absorbtie a fost observata (**Figura 95**).

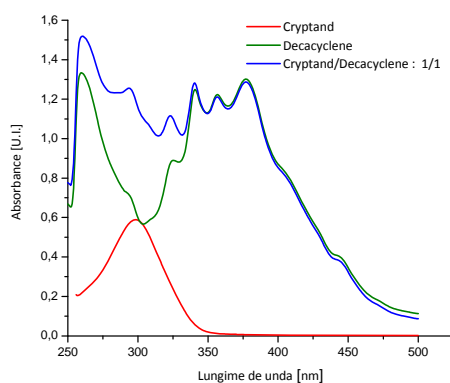


Figura 95. Spectre UV-Vis suprapuse pentru **48**, Decaciclen, **48/Decaciclen** (1/1) in DMSO.

Studiile prin spectroscopie UV-Vis (modificare majora a maximului de absorptie a complexului comparativ cu maximele de absorptie ale celor doua molecule implicate in reactia de complexare) indica formarea unui complex stabil prin asocierea moleculei de criptand **48** si decaciclen.

Analize de fluorescenta

Proprietatile luminiscente ale moleculei **48** au fost de asemenea investigate. Spectrul de fluorescenta inregistrat utilizand diferite lungimi de unda de excitatie (**Figura 96**) evidentiaza un singur maxim de emisie la 382 nm.

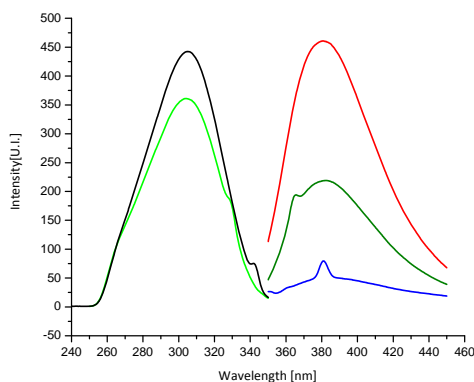


Figura 96. Spectrul de fluorescent a criptandului **48** in DMSO.

Studiul de complexare a criptandului **48** cu decaciclen confirma rezultatele obtinute prin analizele UV-Vis. Astfel, prin asocierea celor doua molecule in raport molar de 1:4, fluorescena emisa de catre criptand este stinsa (**Figura 98**). Acest rezultat este important, confirmand formarea unui complex supramolecular.

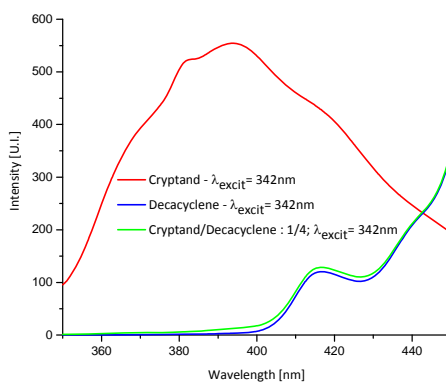


Figura 98. Spectrele de fluorescena suprapuse ale criptandului **48**, Decaciclenului, Complexului **48**/Decaciclenului (1:4) in DMSO.

4.3.4. Studii prin voltametrie ciclica

Studiile de voltametrie ciclica au fost investigate pentru a observa eventualele modificari ale potentialelor de oxidare si reducere ale sistemului cryptand **48**/molecule oaspete comparativ cu potentialele corespunzatoare moleculelor implicate in reactiile de complexare.

Astfel, a fost realizat studiul proprietatilor complexante ale macrociclului **48** prin voltametrie ciclica in solutie de perclorat de tetrabutilamoniu, utilizand ca si molecula oaspete decaciclenul. In **Figura 101** se poate observa o deplasare a picului de oxidare corespunzator asocierii dintre criptand si decaciclen cu aproximativ 200 mV comparative cu cel corespunzator macrociclului **48** si cu 100 mV comparative cu picul de oxidare al decaciclenului, ceea ce demonstreaza ipoteza de captare a decaciclenului in cavitatea formata a moleculei cusca, cu formarea unui complex stabil.

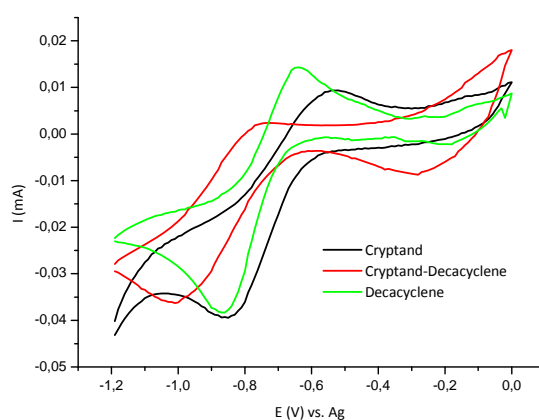
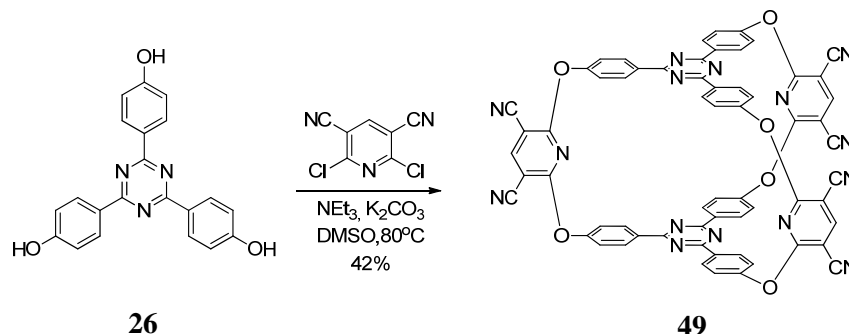


Figura 101. CV suprapuse ale compusului **48**, decaciclenului si complexului **48**/decaciclen in solutie 0.1 M de perclorat de tetrabutilamoniu in DMSO ($v = 100$ mV/sec).

4.4. MOLECULE CUSCA CU UNITATI 1,3,5-TRIS(FENIL)-2,4,6-TRIAZINICE

4.4.1. Sinteza si analiza structurala

Macrociclul tridimensional **49** a fost obtinut cu un randament de 42% prin reactia dintre trisfenolul **26** si 2,6-dicloropiridin-3,5-carbonitrilul **41** in DMSO (**Schema 40**).



Schema 40.

Structura compusului 49 a fost pusă în evidență cu ajutorul spectroscopiei RMN (^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY and HSQC) și spectrometriei de masă.

Spectrul ^1H RMN al criptandului **49** (Figura 103) prezintă un sistem AB corespunzător protonilor H_2' și H_3' [8.50 ppm ($^3J = 8.75$ Hz), respectiv 7.23 ppm ($^3J = 8.75$ Hz)] și un semnal singlet la 9.16 ppm care este atribuit protonilor H_4'' din nucleul piridinic.

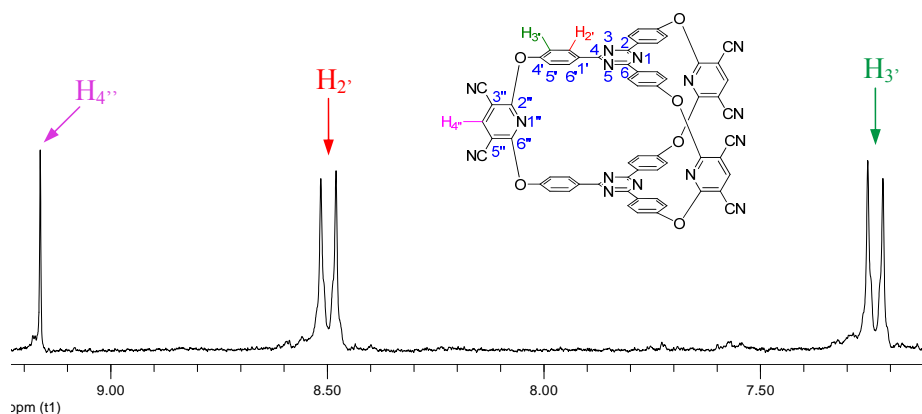


Figura 103. Fragment din spectrul ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) al compusului **49**.

Spectrometria de masă (ESI $^-$) confirmă structura moleculei **49**. Astfel, se pot evidenția picul molecular de la m/z 1106.7 corespunzător pentru $[\text{M}+\text{HO}]^-$. Pierderea unei unități piridinice conduce la formarea unui fragment ionic la m/z 981.5 $[\text{M-Py}+\text{HO}]^-$ (Figura 107).

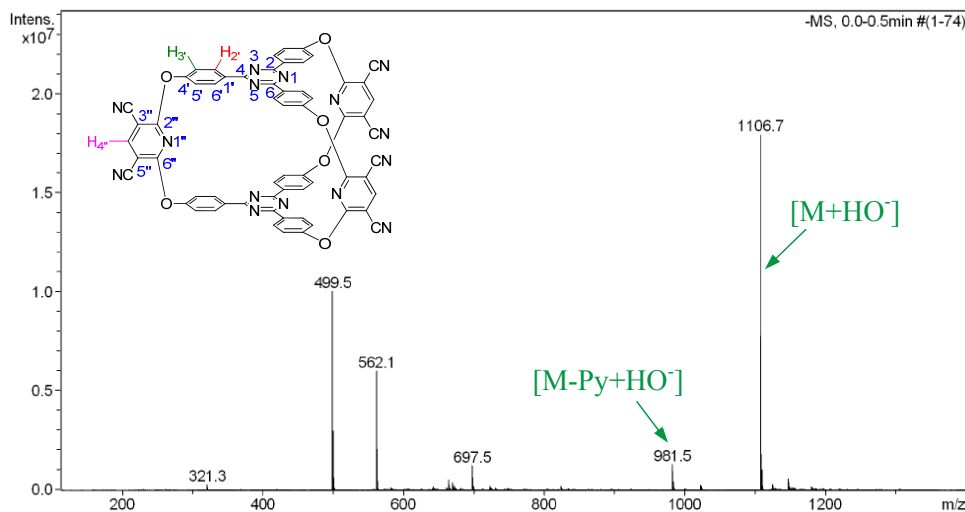
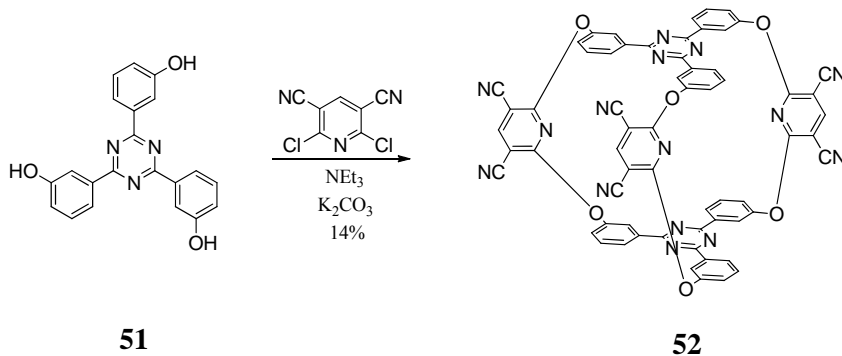


Figura 107. Spectrul ESI- al macrociclului **49**.

Compusul **51** a fost implicat într-o reactive de macrociclizare cu derivatul piridinic **41** în DMSO, utilizând condiții bazice (NEt_3 și K_2CO_3), sintetizându-se compusul **52** cu un randament scăzut de 14%. (**Schema 42**).



Schema 42.

Datele obținute prin spectroscopie RMN nu sunt concludente, studii în acest sens fiind necesare (RMN la temperatura variabilă, modificare solvent deuterat). Aceste analize vor fi efectuate ulterior.

Pentru a demonstra structura macrociclului **52**, am apelat la spectrometria de masă. Spectrul APCI+ (**Figura 108**) evidențiază un pic molecular la m/z 1090.2, corespunzător speciei ionice protonate $[\text{M}+\text{H}^+]$.

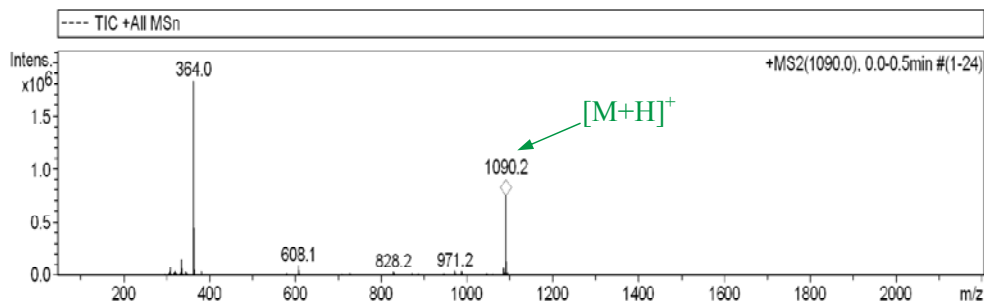
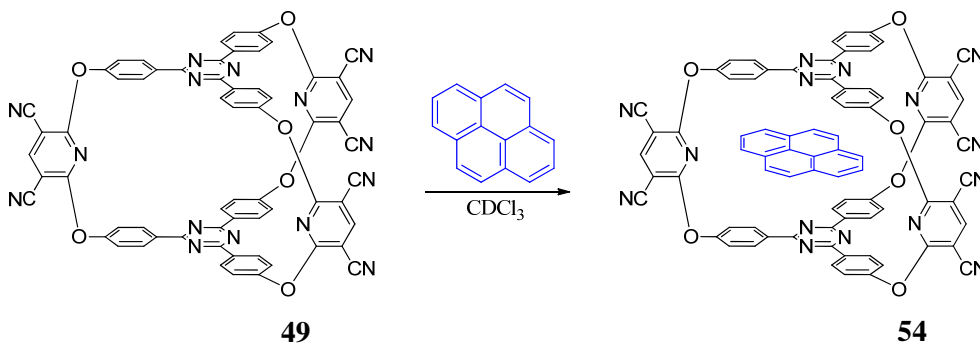


Figura 108. Spectrul APCI+ al compusului **52**.

4.4.1. Studiul proprietatilor de complexare prin ^1H RMN

Pentru studiul proprietatilor de complexare ale moleculei cusca **49** prin analize spectroscopice de RMN, s-au luat in calcul doua molecule oaspete (antracen si piren). Sintezele au fost efectuate la temperatura camerei in chloroform deuterat.

In cazul utilizarii pirenului ca si molecula oaspete, schema de reactie este prezentata mai jos (**Schema 44**).



Schema 44.

In spectrul ^1H RMN (**Figura 110**) nu se observa nici o modificare in deplasarea chimica a semnalelor corespunzatoare celor doua molecule implicate in reactia de complexare. Un nou set de semnale intre 7.17 ppm si 7.28 ppm poate fi totusi evidentiat.

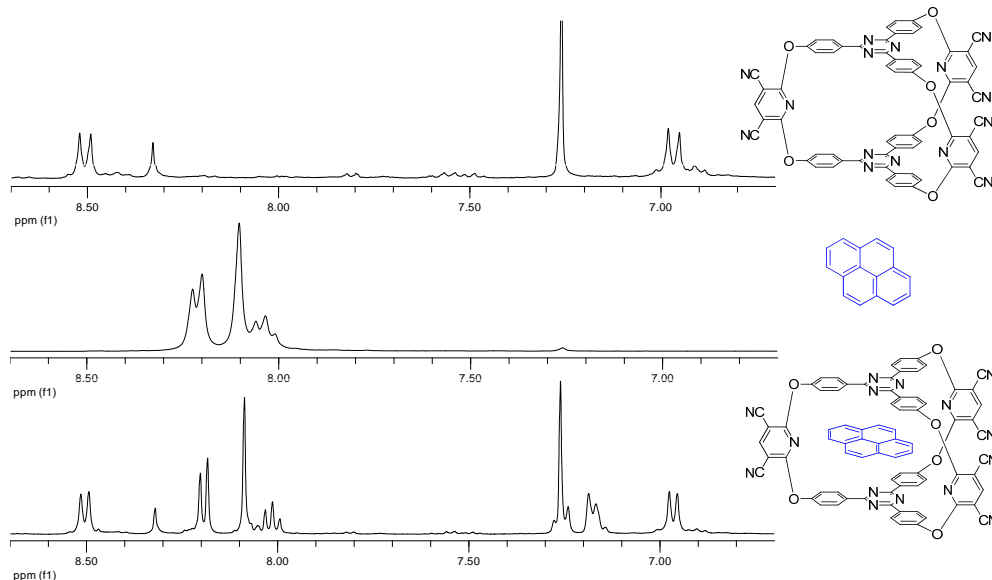


Figura 110. Fragmente ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3) ale molecule cusca **49**, pirenului si acocierii **49**/piren.

Lipsa modificarilor deplasarii chimice comparativ cu molecula gazada si moleculele oaspete poate fi explicata prin formarea unor complexi instabili (mobilitate ridicata a moleculelor oaspete). Se vor efectua studii prin spectroscopie RMN la temperatura joasa pentru a forta deplasarea echilibrului spre forma complexata a macrociclului.

5. CONCLUZII

◇ Pornind de la derivati comerciali ai acetofenonei, benzonitrilului si 2-acetilnaftalinei, au fost sintetizati **7** compusi aromatici trisubstituiti, cu simetrie C_3 (**2**, **5**, **10**, **20**, **23**, **26** si **29**) printr-o reactie de trimerizare in conditii acide (acid triflic) in diferiti solventi. Compusul **29** a fost pentru prima data sintetizati si analizat in aceasta lucrare.

◇ S-a dezvoltat o noua metodologie mai putin toxiva (tetrahidrofuran si dimetilformamida in loc de benzen si N,N-formilpiperidina) pentru sinteza a **2** derivati trisubstituiti cu grupari formil (**3** si **6**); dintre acestia pentru compusul **6** nu exista date bibliografice.

◇ Au fost sintetizati **1** bifenilcetona si **2** derivati tris(bifenil)benzenici (**13**, **14** si **16**), prin reactii de cuplare Suzuki, conform datelor din literatura.

◇ Au fost obtinuti **4** derivati trihidroxilici (**7**, **11**, **15** si **17**) prin reactia de reduce a gruparilor carbonil sau prin reactia de demetilare cu clorhidrat de piridina, **3** dintre acestia nefiind cunoscuti in literatura (**7**, **11** si **17**).

◇ Derivatizarea derivatilor trihidroxilici prin reactii cu bromura de propargil, prin adaptarea unor proceduri descrise in literatura pentru compusi similari, conduce la obtinerea de **3** noi tripodanzi cu legaturi triple terminale (**8**, **18** si **27**). Randamentul reactiei de obtinere a compusului **27** a fost imbunatatit semnificativ (de la 8% la 42%) prin modificarea conditiilor de reactie.

◇ Urmarind o procedura tipica, a fost sintetizata **1** noua triazida (**24**).

◇ Precursorii obtinuti au fost caracterizati prin spectroscopie RMN mono si bidimensionala, spectrometrie de masa si analize UV-Vis si de fluorescenta.

◇ 2,6-dichloropiridin-3,5-dicarbonitrilul **41** a fost pentru prima data studiat prin analize de difractie de raze X.

◇ Au fost sintetizati **2** noi molecule cusca izomere (**40a** and **40b**) cu unitati trisfenilbenzenice ca si „capace” si unitati 3-nitropiridinice ca si brate, dar nu au fost inca gasite metodele ideale pentru a fi separati.

◇ A fost sintetizati si analizat complet **1** nou macrociclu (**42**) cu unitati trisfenilbenzenice conectate prin unitati piridin-3,5-dicarbonitrilice. Au fost efectuate studii prin spectroscopie RMN, Spectrometrie de masa (APCI-), UV-Vis, fluorescenta si cristalografie de raze X. Au fost investigate proprietatile de complexare ale moleculei cusca **42** cu diferiti compusi organici neutri prin studii de modelare moleculara, RMN, UV-Vis si fluorescenta.

◇ **1** noua molecula cusca cu unitati tris(bifenil)benzenice **48** a fost sintetizata si caracterizata prin spectroscopie RMN si proprietatile de complexare au fost investigate prin studii de modelare moleculara, UV-Vis, fluorescenta si voltametrie ciclica.

◇ Avanda ca si materii de pornire derivatii triazinici, au fost sintetizate **2** noi molecule cusca (**49** si **52**). Compusul **49** a fost caracterizat prin spectroscopie RMN si prin spectrometrie de masa. Au fost investigate proprietatile de complexare ale macrociclului

49 cu ajutorul spectroscopiei RMN. Formarea macrociclului 52 a fost demonstrata prin spectrometrie de masa (ESI-).

◇ Studiile de complexare au demonstrat ca moleculele cusca sunt ideale pentru a forma complexi cu diferite molecule oaspete, dar complexii supramoleculari nu au putut fi izolati si nu s-a putut calcula o constanta de asociere.

Cuvinte cheie: molecula cusca, complexare, gazda-oaspete, criptand, UV-Vis, fluorescenta, voltametrie ciclica, trisfenilbenzen, tris(bifenil)benzen, 1,3,5-triazina, complexi supramoleculari.

