

UNIVERSITATEA “BABEȘ-BOLYAI”

Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică

**CONTRIBUȚII LA SINTEZA ȘI
COMPLEXAREA UNOR COMPUȘI
MACROCICLICI ȘI HETEROCICLICI
CARE CONȚIN AZOT**

Rezumatul tezei

Monica BUCȘA

Conducător științific:

Prof. Dr. Mircea VLASSA

Cluj-Napoca

2011

UNIVERSITATEA “BABEȘ-BOLYAI”

Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică

**CONTRIBUȚII LA SINTEZA ȘI COMPLEXAREA
UNOR COMPUȘI MACROCICLICI ȘI
HETEROCICLICI CARE CONȚIN AZOT**

Doctorand

Monica BUCȘA

Comisia:

Președinte: Conf. Dr. Cornelia Majdik – Decan, Facultatea de Chimie și
Inginerie Chimică, Cluj-Napoca

Conducător Științific: Prof. Dr. Mircea Vlăssă - Facultatea de Chimie și
Inginerie Chimică, Cluj-Napoca

Referenți: Prof. Dr. Mircea Darabanțu - Facultatea de Chimie și Inginerie
Chimică, Cluj-Napoca

Prof. Dr. Ionel Mangalagiu -Facultatea de Chimie,
Universitatea Alexandru Ioan Cuza, Iași

Prof. Dr. Valentin Zaharia – Facultatea de Farmacie,
Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu,
Cluj-Napoca

**Cluj-Napoca
2011**

CUPRINS

Introducere	8
A. Metode noi de obținere a macrociclicilor și a derivaților lor	9
I. O nouă metodă de preparare a eterilor peraza coroană	9
I. 1. Metode de sinteză ale eterilor coroană	9
I. 2. Condiții specifice ciclizărilor	12
I. 2. 1. Tehnica ultradiluției	12
I. 2. 2. Reacții templat	14
I. 3. Metode de sinteză a compușilor macropoliciclici	19
I. 4. Contribuții originale	20
I. 4. 1. Sinteza 1-metil-1,4,7-triazaciclononanului	23
I. 4. 2. Sinteza 1,4,7-triazaciclododecanului	27
I. 4. 3. Sinteza 1-metil-4,8-bis(<i>p</i> -toluen-sulfonil)-1,4,8 triazaciclododecanului	28
I. 4. 4. Sinteza 1-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecanului	34
I. 4. 5. Sinteza 1,4,7,10,13,16,19-heptatosil, 1,4,7,10,13,16,19 heptaazaciclohexeicosanului	40
I. 4. 6. . Sinteza bis(1,4,7-triaza -1-ciclononil)-butanului	42
I. 4. 7. O nouă metodă de tosilară a aminelor	43
I. 4. 8. Studii de lipofilitate asupra unor precursori ai eterilor coroană	44
II. Funcționalizarea eterilor peraza coroană. Complecși metalici ai eterilor peraza coroană funcționalizați	49
II. 1. Complexarea eterilor coroană	49
II. 2. Contribuții originale	54
II. 2. 1. Sinteza monobromhidratului de 1,4,7,10-tetrakisbenzil- 1,4,7,10-tetraazaciclododecan	54
II. 2. 2. Complexul monobromhidratului de 1,4,7,10-tetrakisbenzil- 1,4,7,10-tetraazaciclododecan cu Cd (II)	57

II. 2. 3. Complexul monobromhidratului de 1,4,7,10-tetrakisbenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan cu Zn (II)	59
II. 2. 4. Complexul monobromhidratului de 1,4,7,10-tetrakisbenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan cu Sn (IV)	63
III. Sinteza eterilor coroană ce conțin atomi de seleniu	66
III. 1. Sinteza compușilor organoselenici	66
III. 2. Contribuții originale	71
III. 2. 1. Sinteza precursorilor eterilor coroană organoselenici	71
III. 2. 2. Sinteza bis(seleniurii)macrociclice 86	72
III. 2. 3. Sinteza macrociclului 87	77
III. 2. 4. Sinteza bis(seleniurii) macrociclice 88	80
III. 2. 5. Sinteza macrociclului 89	92
IV. Concluzii	95
V. Parte experimentală	97
V. 1. Materiale și proceduri	97
V. 2. Prepararea compușilor	98
VI. Bibliografie	116
B. Studii spectroelectrochimice ale acridinelor substituie în poziția 9 care au o potențială activitate antitumorală	126
I. Introducere	126
II. Contribuții originale	128
III. Concluzii	143
VI. Parte experimentală	144
IV. 1. Materiale și proceduri	144
IV. 2. Prepararea compușilor	144
V. Bibliografie	147

Cuvinte cheie: eteri peraza coroană, complecși metalici ai eterilor peraza coroană, compuși organoselenici, derivați acridinici, spectroscopie Raman.

INTRODUCERE

Lucrarea intitulată "*Contribuții la sinteza și complexarea unor compuși macrociclici și heterociclici care conțin azot*" face parte dintr-un domeniu foarte important al chimiei supramoleculare și al heterociclicilor, metodele noi și compușii sintetizați având numeroase aplicații în chimie, medicină sau industrie. Complecșii eterilor coroană sunt folosiți în cele mai diferite domenii ale activității umane: metaloenzime artificiale,¹ agenți de contrast în rezonanța magnetică (MRI),² în radioimunoterapie,³ în tratamentul cancerului sau al SIDA,⁴ catalizatori în hidroliza ADN sau ARN,⁵ electrider,⁶ dispozitive fotonice moleculare,⁷ sau ca distanțier pentru ingineria cristalină.⁸ Derivații acridinici sunt foarte des folosiți ca și compuși bioactivi cu activități antimicrobiene și antiprotozoare.⁹

Cercetarea efectuată a fost structurată în două capitole. Primul capitol descrie o parte de literatură și contribuțiile originale aduse în cadrul studiilor efectuate asupra sintezei și complexării eterilor coroană. Cea mai importantă proprietate a acestor liganzi este aceea de a încapsula cationi în cavitatea lor pentru a forma complecși stabili. Direcțiile urmărite în partea de contribuții originale au fost următoarele: (a) elaborarea unei metode simple și eficiente economic de sinteză a eterilor peraza coroană, (b) obținerea de noi eteri peraza coroană utilizând metoda nouă de sinteză, (c) funcționalizarea eterilor peraza coroană și complexarea lor cu metale tranziționale, (d) sinteza unor noi liganzi organoselenici.

Al doilea capitol prezintă sinteza și comportarea electrochimică a unor derivați acridinici precum și o nouă abordare a spectroscopiei de impedanță electrochimică atunci când sunt prezente limitări ale transferului de sarcină și difuziei cu obținere de rezultate noi ce privesc ecuațiile parametrice ale diagramelor Nyquist corespunzătoare multielectrozilor redox.

A. METODE NOI DE OBȚINERE A MACROCICLILOR ȘI A DERIVAȚILOR LOR

I. O NOUĂ METODĂ DE PREPARARE A ETERILOR PERAZA COROANĂ

I.4. Contribuții originale

Acest subcapitol prezintă contribuțiile originale aduse în cadrul studiilor efectuate asupra sintezelor eterilor peraza coroană. Pornind de la materii prime disponibile comercial s-au obținut eteri coroană cunoscuți sau noi folosind tehnici de sinteză cunoscute. Totodată a fost elaborată și o metodă originală de sinteză a acestor compuși.

Metoda Richman-Atkins a fost folosită pentru prepararea unei varietăți mari de eteri peraza coroană. În prima etapă a acestei metode se obține sarea de sodiu a bis-sulfonamidei în atmosferă inertă, urmată ciclizarea ei cu ester sulfonat (în special ester ditosilat) într-un solvent dipolar aprotic (dimetil-formamida), folosind, uneori dar nu obligatoriu, tehnica ultradiluției.⁴⁵

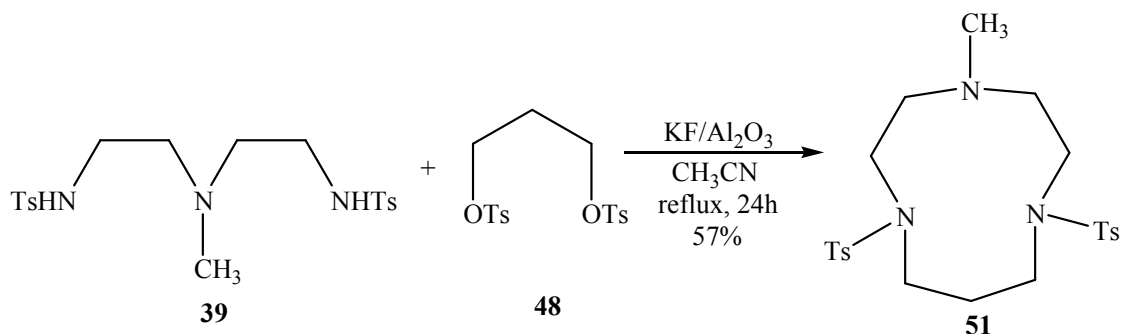
Am încercat obținerea unor compuși peraza coroană, printr-o nouă metodă, într-o singură etapă pornind de la precursorii tosilați evitând lucrul în atmosferă inertă și ultradiluție. Pornind de la această idee s-a reușit sinteza compușilor doriți folosind ca reactanți compuși tosilați în prezența KF/Al_2O_3 ce influențează mediul de reacție prin natura sa puternic bazică.⁴⁷

I. 4. 3. Sinteza 1-metil-4,8-bis(*p*-toluen-sulfonil)-1,4,8-triazaciclodecanului

a) în prezența KF/Al_2O_3 ⁷⁰

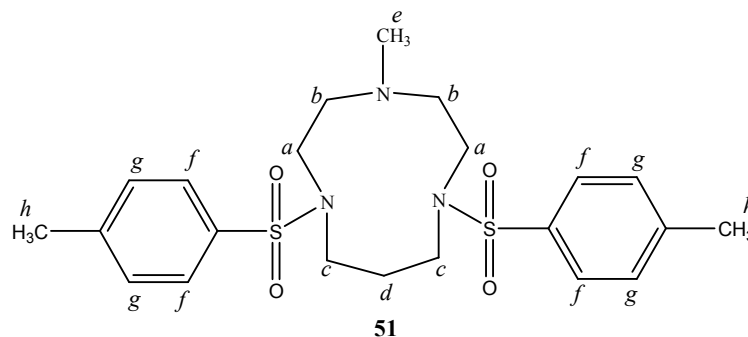
Intermediarii au fost preparați conform datelor din literatură.⁷¹⁻⁷⁴

Pornind de la 4-metil-1,7-bis(*p*-toluen-sulfonil)-1,4,7-triazaheptan **39**, 1,3-bis(*p*-toluen-sulfonil-oxi)propan **48** și KF/Al_2O_3 în acetonitril s-a obținut 1-metil-4,8-bis(*p*-toluen-sulfonil)-1,4,8-triazaciclodecanul **51**. Identitatea compusului nou **51** a fost confirmată de analizele 1H -RMN, ^{13}C -RMN și spectrometrie de masă.



Schema 16. Sinteza 1-metil-4,8-bis(*p*-toluen-sulfonil)-1,4,8-triazaciclododecanului **51** în prezența $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$

În spectrul $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) prezentat în figura 1 se evidențiază doi dubleți a câte 4H fiecare la valoarea de 7.68 ppm (*f*) respectiv 7.34 ppm (*g*) corespunzătorii protonilor situați pe nucleul aromatic. În zona alifatică apar 3 tripleți la valorile 3.27 ppm (*a*), 3.12 ppm (*c*), respectiv 2.79 ppm (*b*) corespunzătorii celor 12H (4H pentru fiecare semnal) și un multiplu la 1.76 ppm (*d*) corespunzător celor 2H din triazaciclododecan. Singletul de la 2.35 ppm (*e*) corespunde celor 3H metilici legați de C-N iar singletul de la 2.45 ppm (*h*) corespunde celor 6H metilici legați de C-Ar.



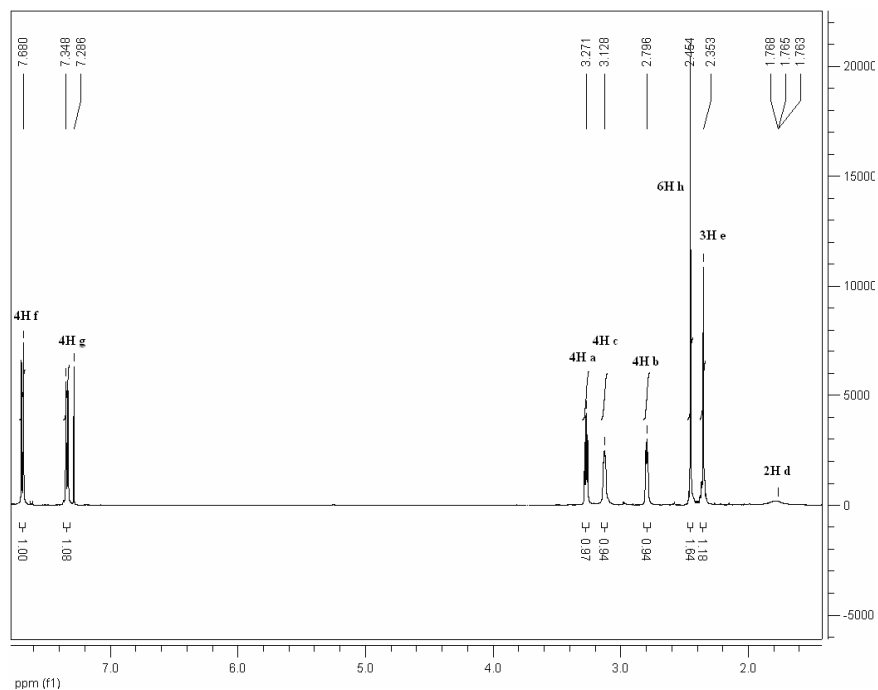
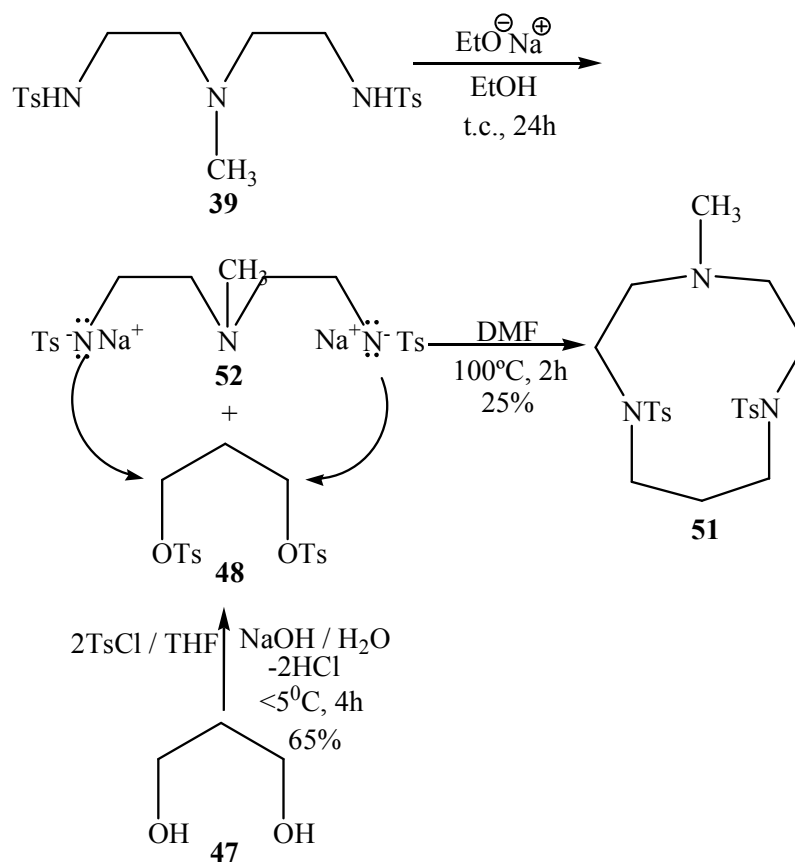


Figura 1. Spectrul ^1H -RMN în CDCl_3 al 1-metil-4,8-bis(*p*-toluen-sulfonil)-1,4,8-triazaciclodecanelui **51**

b) Metoda Richman-Atkins

Triazaciclodecanel monometilat bistosilat **51** a fost preparat prin metoda Richman-Atkins pornind de la sarea disodică a 4-metil-1,7-bis(*p*-toluen-sulfonil)-1,4,7-triazaheptanului **39** și 1,3-bis(*p*-toluen-sulfonil-oxi)propan **48** în DMF anhidru (schema 17).



Schema 17. Sinteza 1-metil-4,8-bis(*p*-toluen-sulfonyl)-1,4,8-triazaciclodecanului **51** prin metoda Richman-Atkins

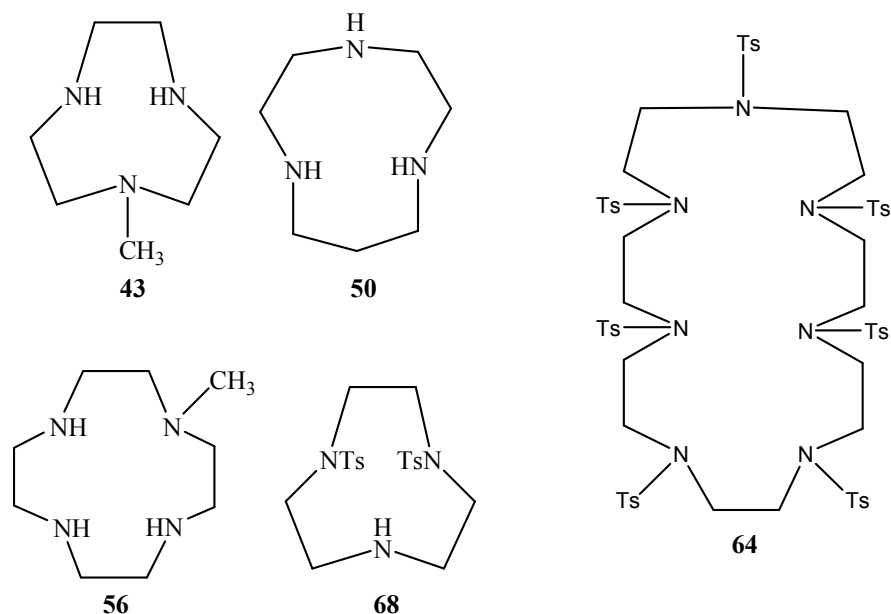
Compusul **51** a fost sintetizat prin două metode iar randamentele reacțiilor sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3. Randamentele de obținere ale 1-metil-4,8-bis(*p*-toluen-sulfonyl)-1,4,8-triazaciclodecanului **51**.

Metoda de sinteză	Randament
	%
În prezența KF/Al ₂ O ₃	57
Metoda Richman-Atkins	25

Analiza comparată a datelor prezentate în tabelul 3 relevă faptul că metoda nouă este superioară atât din punct de vedere cantitativ cât și a numărului mai redus de etape.

Metoda nouă a fost utilizată și pentru prepararea unor eteri coroană cunoscuți: 1-metil-1,4,7-triazaciclononanului **43**, 1,4,7-triazaciclodecanului **50**, 1-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecanului **56**, 1,4,7,10,13,16,19-heptatosil-1,4,7,10,13,16,19-heptaazacicloheneicosanului **64** și 1,4-bis(*p*-toluen-sulfonil)-1,4,7-triazaciclononanului **68**.



II. FUNCȚIONALIZAREA ETERILOR PERAZA COROANĂ. COMPLECȘI METALICI AI ETERILOR PERAZA COROANĂ FUNCȚIONALIZAȚI

II. 1. Complexarea eterilor coroană

Cea mai importantă proprietate a acestor liganzi macrociclici este aceea de a încapsula cationi în cavitatea lor pentru a forma complecși stabili.

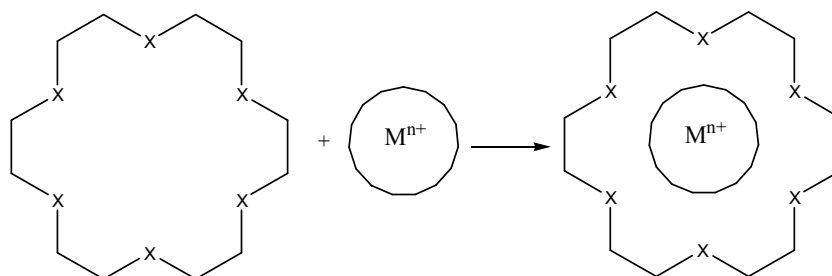


Figura 9. Complexarea dintre un eter coroană și un ion metalic

Această abilitate depinde de diametrul relativ al cavității eterului coroană și de diametrul cationului. Metalele folosite pentru complexare sunt diverse, liganzii complexați prezintă proprietăți influențate de:

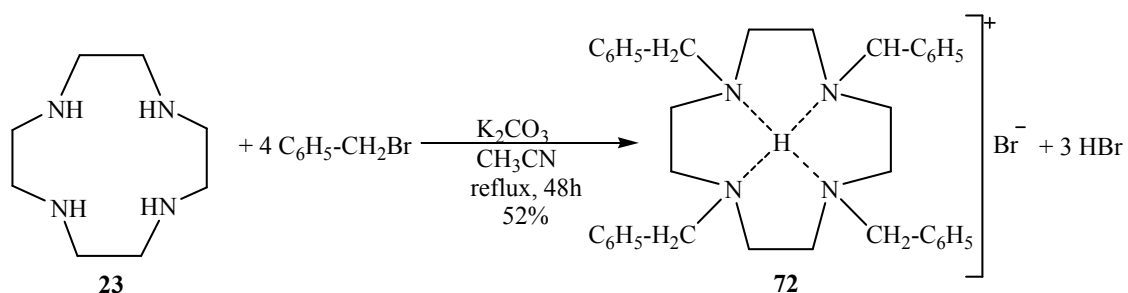
- dimensiunea cavității,
- rigiditatea ligandului,
- simetria ligandului,
- natura atomului donor.¹⁰⁶

II. 2. Contribuții originale

În această parte de contribuții originale prezint sinteza eterului coroană **72**, conform datelor din literatură,¹²⁵ și complexarea lui cu diferiți cationi metalici.

II. 2. 1. Sinteza monobromhidratului de 1,4,7,10-tetrakisbenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan

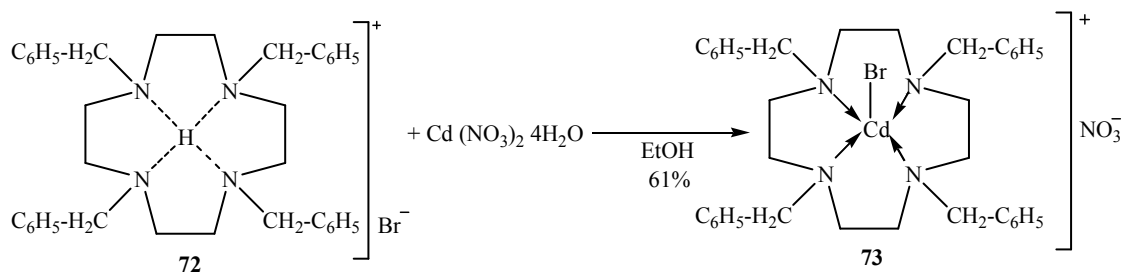
Monobromhidratul de 1,4,7,10-Tetrakisbenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan **72** a fost obținut din bromură de benzil și ciclen în acetonitril în prezența carbonatului de potasiu conform schemei 27.



Schema 27. Sinteza monobromhidratului de 1,4,7,10-tetrakisbenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan **72**

II. 2. 2. Complexul monobromhidratului de 1,4,7,10-tetrakisbenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan cu Cd (II)

Prin reacția dintre eterul coroană **72** cu $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$ în etanol absolut, conform schemei 28, am obținut complexul **73**.



Schema 28. Sinteza complexului **73**

Spectrul ESI-MS al compusului **73** este prezentat în figura 13. Semnalul de la valoarea 725,2 (M^+) reprezintă picul molecular al complexului ($M = 725,09$ g/mol).

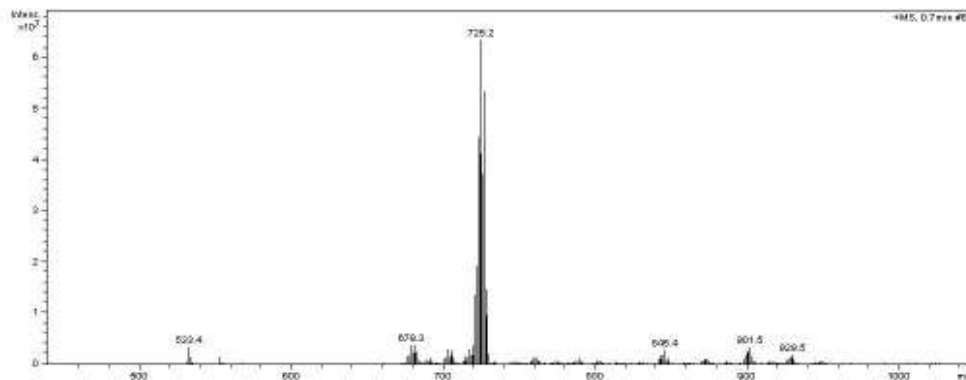
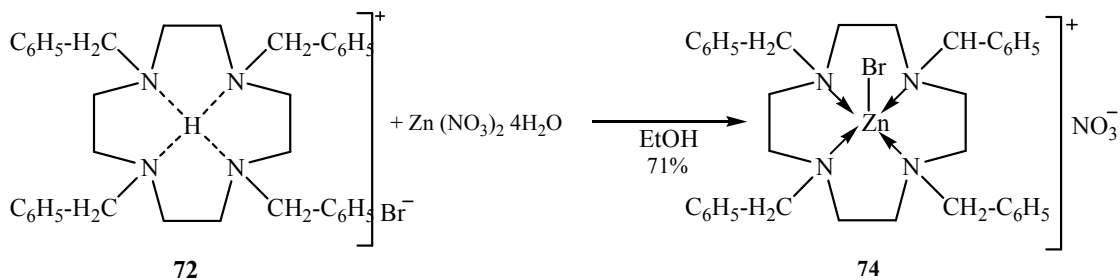


Figura 13. Spectrul ESI-MS al complexului **73**

Analiza XRF s-a efectuat folosind o sursă ^{241}Am (timpul de achiziție de ~ 200 s), curbele de calibrare s-au înregistrat folosind tablete standard de CdCl_2 iar referința a fost înregistrată folosind tablete ce conțin $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$. Exp.: Cd-15,7%, Br-15,1%. Calc.: $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{BrCd}$ C-59,64%; H-6,11%; N-7,73; Br-11,02%, Cd-15,50%.

II. 2. 3. Complexul monobromhidratului de 1,4,7,10-tetrakisbenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan cu Zn (II)

Reacția dintre ligandul **72** și $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ în etanol absolut ne-a permis obținerea complexului **74** (schema 29).



Schema 29. Sinteza compusului **74**

Spectrul ESI-MS al compusului **74** este prezentat în figura 15. Semnalul de la valoarea 677,3 (M^+) reprezintă picul molecular al complexului ($M = 678,01\text{g/mol}$).

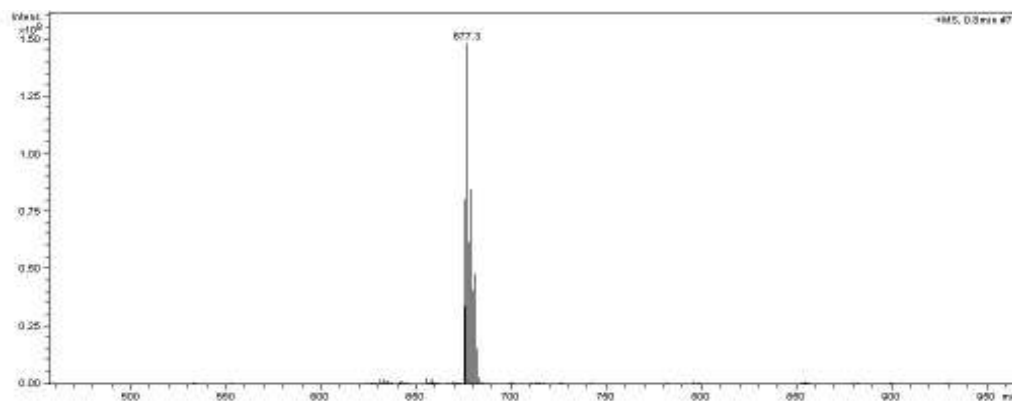


Figura 15. Spectrul ESI-MS al compusului **74**

Monocristalele compusului **74** au fost obținute din cloroform iar structura moleculară a fost stabilită prin difracția razelor X. Figura 16 prezintă diagrama ORTEP a structurii compusului **74**.

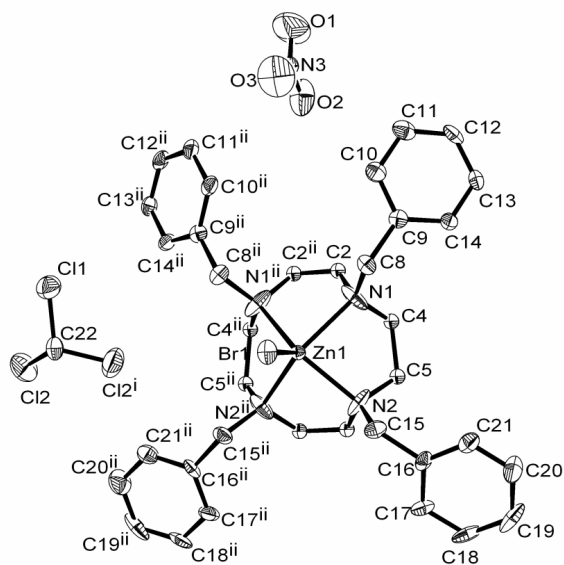


Figura 16. Diagrama ORTEP și schema de numerotare a atomilor pentru compusul **74**

Moleculele sunt asociate în lanțuri polimerice (figura 17) prin intermediul legăturilor intermoleculare de tip Van der Waals.

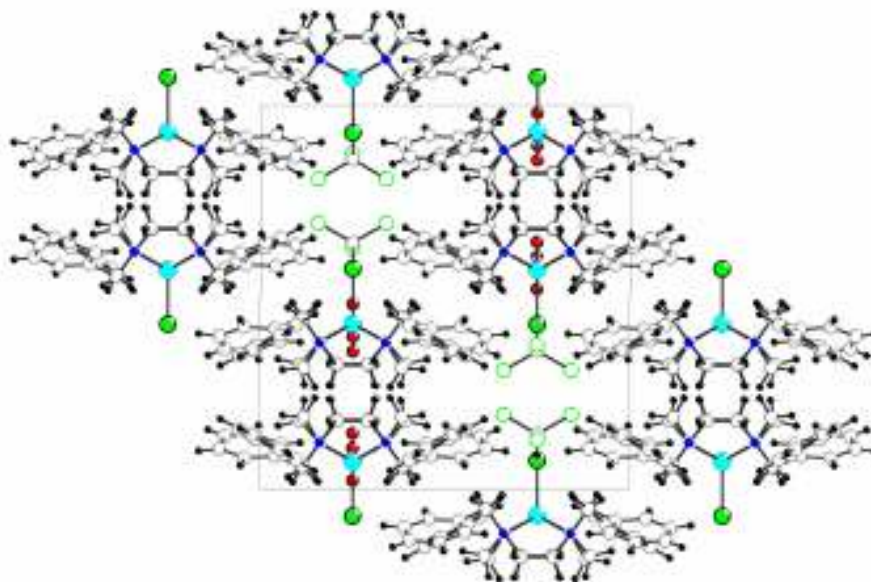
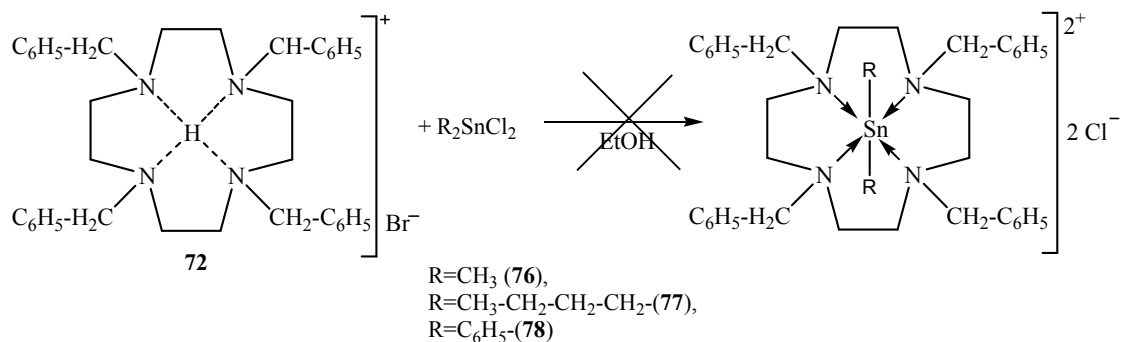


Figura 17. Vedere de-a lungul axei c a asocierii dintre lanțul de polimeri în cristalul compusului **74**

II. 2. 4. Complexul monobromhidratului de 1,4,7,10-tetrakisbenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan cu Sn (IV)

Prin reacția dintre ligandul **72** și $(\text{CH}_3)_2\text{SnCl}_2$, $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{SnCl}_2$, Ph_2SnCl_2 în etanol absolut s-a încercat obținerea liganzilor **76-78** (schema 31).



Schema 31. Sinteza liganzilor **76-78**

Complexarea macrociclului **72** cu Sn (IV) nu a avut loc deoarece, probabil că atomul de Sn este prea voluminos pentru cavitatea acestui ligand.

III. SINTEZA ETERILOR COROANĂ CE CONȚIN ATOMI DE SELENIU

III. 2. Contribuții originale

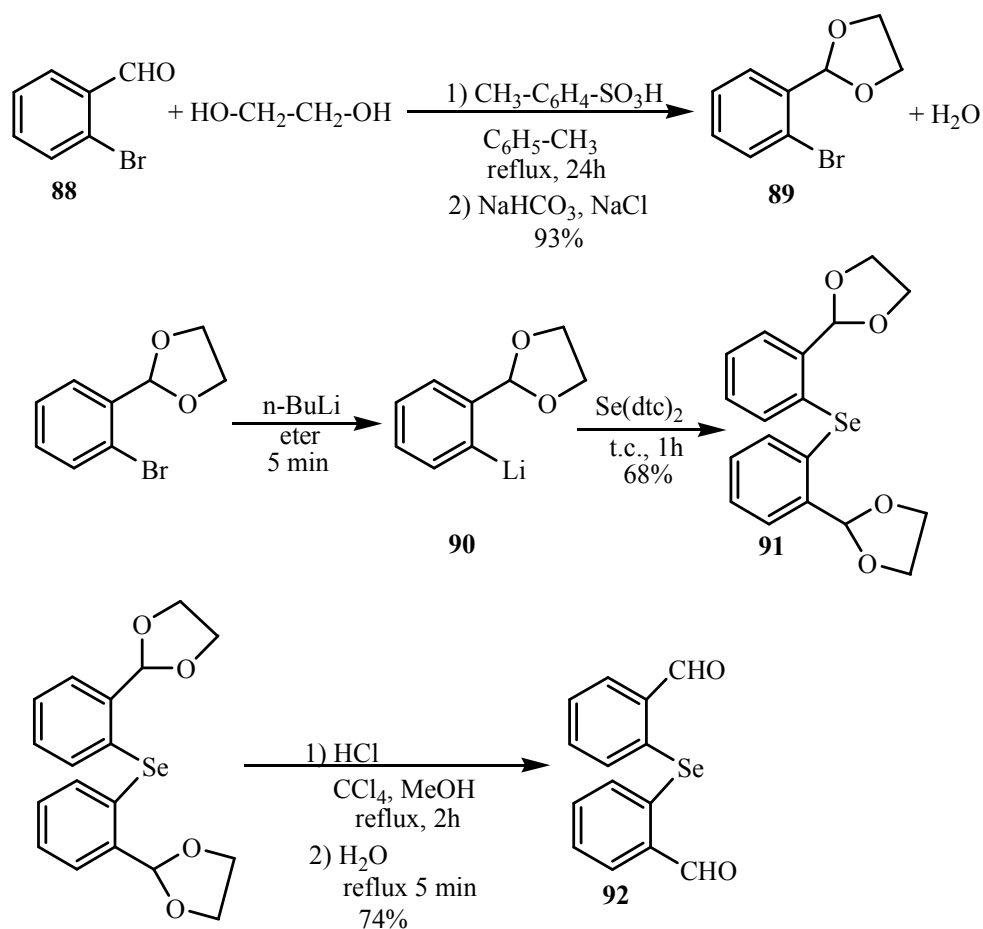
Designul și sinteza unor baze Schiff macrociclice în scopul coordinării metalelor se bucură de un interes deosebit.¹⁶⁶ Încorporarea în asemenea macrociclii a unor atomi metalici mari cum sunt Se și Te vor schimba mărimea cavității și prin urmare vor permite comportări de complexare deosebite. În plus capacitățile sigma donoare mari a Se și Te facilitează complexarea unei varietăți mari de ioni metalici.¹⁶⁷

Ne-am propus sinteza unor asemenea compuși cunoscuți sau noi care să poată participa la fenomenul de complexare a ionilor metalici. În acest sens am preparat un

compus cunoscut în literatură și anume bis(difenil)-seleniura **92** precum și patru macrocicluri noi **94**, **95**, **97** și **98**.

III. 2. 1. Sinteza precursorilor eterilor coroană organoselenici

Sinteza intermediarilor pornește de la aldehida *o*-brom-benzoică conform datelor din literatură (schema 36).¹⁶⁷ După protejarea aldehidei cu glicol, la produsul obținut **89** s-a adăugat *n*-butil litiu în eter la temperatura camerei după metoda Piette și Rensen.¹⁶⁹ Tratarea acetalului *o*-litiobenzaldehidei cu ditiocarbamat de seleniu timp de o oră la temperatura camerei urmată de extragerea cu eter a condus la obținerea acetalului bis(*o*-formilfenil)-seleniurii **91**. Deprotejarea ulterioară a grupei alchidice realizată prin refluxare în acid clorhidric concentrat a permis obținerea bis(*o*-formilfenil)-seleniurii **92**.

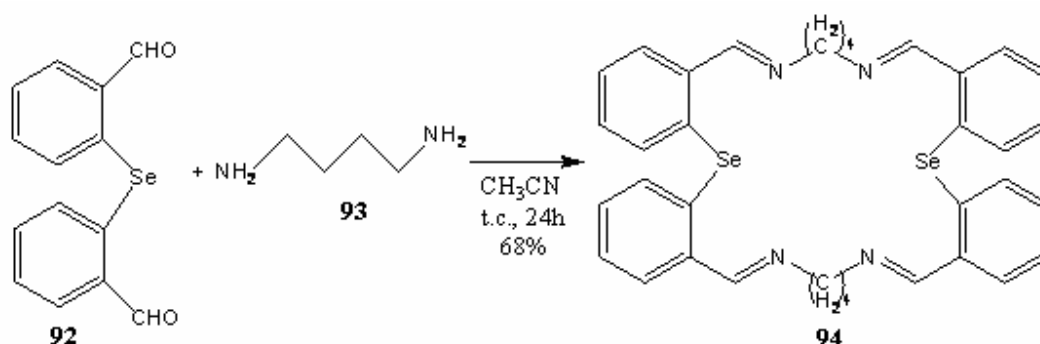


Schema 36. Sinteza bis(*o*-formilfenil)seleniurii **92**

Compușii au fost caracterizați prin spectroscopie în infraroșu, rezonanță magnetică nucleară (^1H , ^{13}C , ^{77}Se) și spectrometrie de masă.

III. 2. 2. Sinteza bis(seleniurii)macrociclice **94**

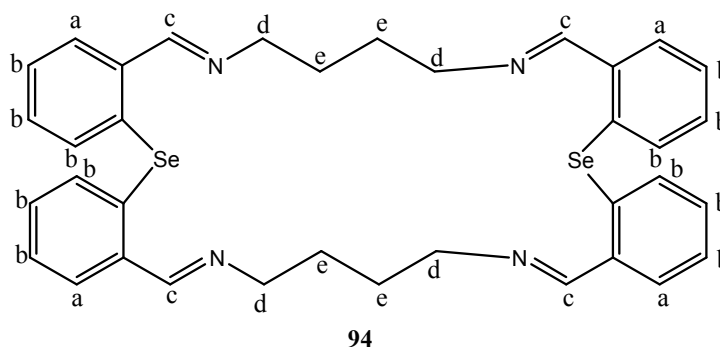
Condensarea [2+2] bis(*o*-formilfenil)-seleniurii **92** cu 1,4-diaminobutan **93** în acetonitril, în absența unui cation templat, a condus la obținerea compusului **94** (schema 37).



Schema 37. Sinteza bis(seleniurii)macrociclice **94**

Compusul nou s-a analizat cu ajutorul Rezonanței Magnetice Nucleare (^1H -, ^{13}C -, ^{77}Se -), spectroscopiei IR și a spectrometriei de masă.

Spectrul ^1H -RMN al compusului **94** în CDCl_3 (figura 22) confirmă obținerea macrociclului, valorile semnalelor de rezonanță fiind următoarele: δ (ppm) 8.58 (s, 4H, Ar-CH=N); 7.78 (d, 4H, Ar(H)); 7.23 (m, 12H, Ar(H)); 3.54 (t, 8H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N); 1.78 (m, 8H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N). La valoarea de 8.58 ppm apare semnalul corespunzător protonului iminic.



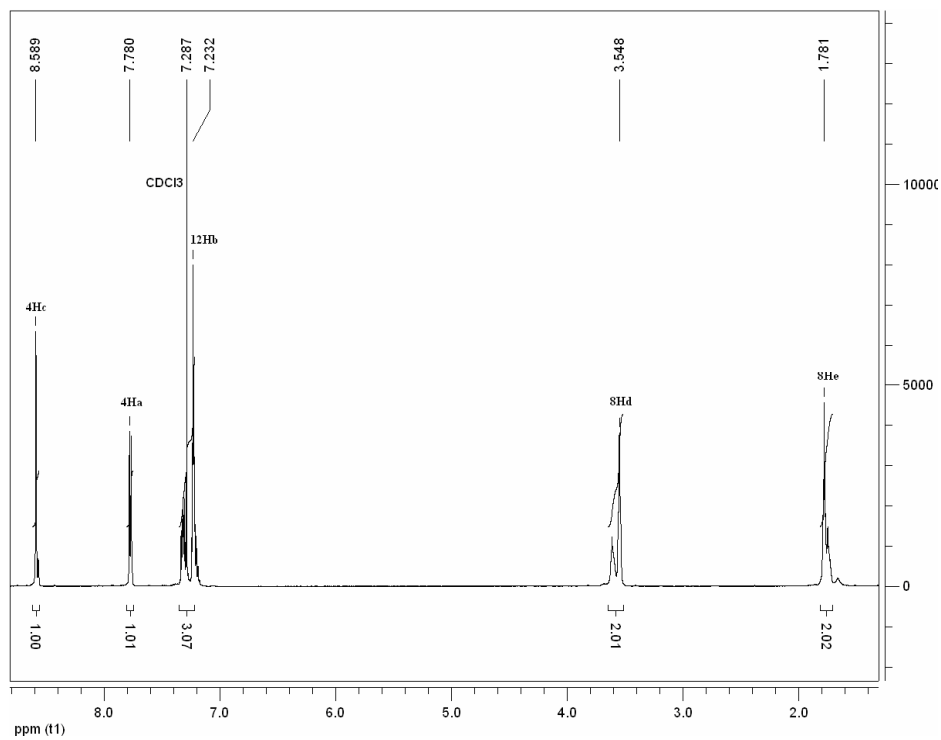
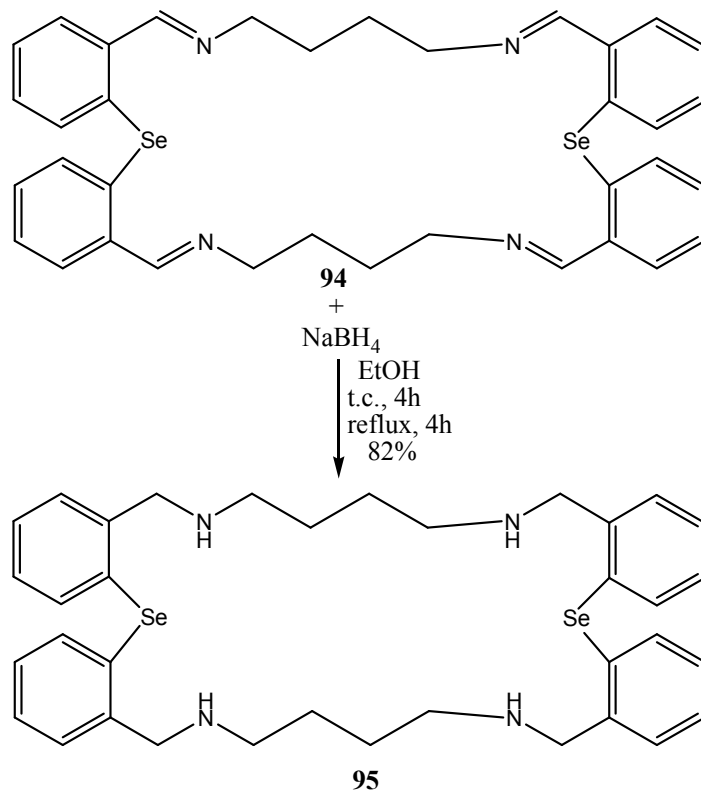


Figura 22. Spectrul $^1\text{H-RMN}$ al macrocicului **94** în CDCl_3

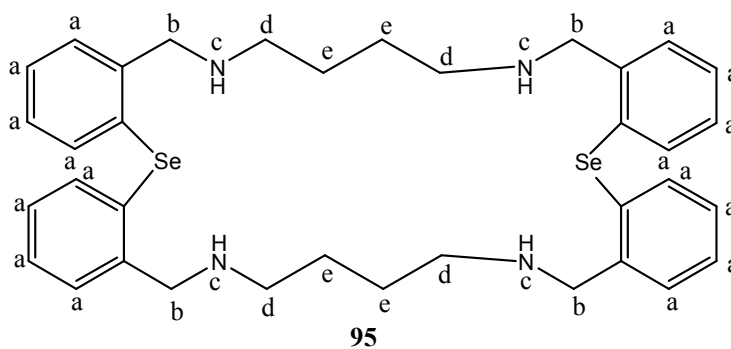
III. 2. 3. Sinteza macrocicului **95**

Baza Schiff **94** a fost redusă la amina corespunzătoare **95** cu ajutorul borohidruirii de sodiu în etanol (schema 39).



Schema 39. Sinteza macrocicilului **95**

Noul compus a fost analizat cu ajutorul rezonanței magnetice, astfel, spectrul ^1H -RMN al compusului **95** (figura 26) prezintă următoarele semnale de rezonanță δ (ppm): 7.74-7.21 (16H, Ar(H)), 5.30 (s, 8H, Ar- CH_2 -NH), 3.52 (t, 8H, NH- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -NH), 2.16 (s, 4H, NH), 1.75 (m, 8H, NH- CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -NH).



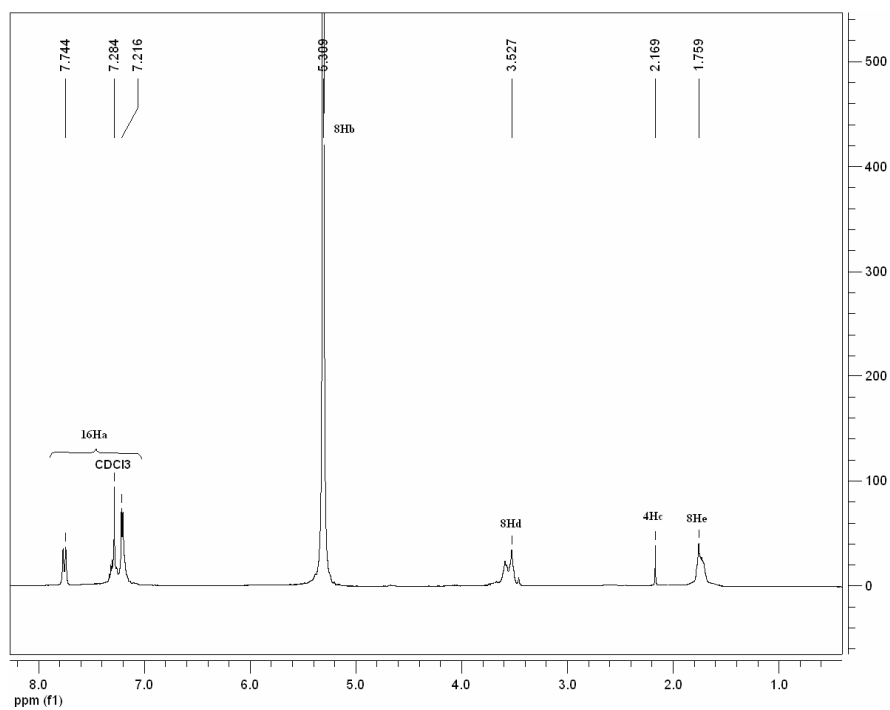
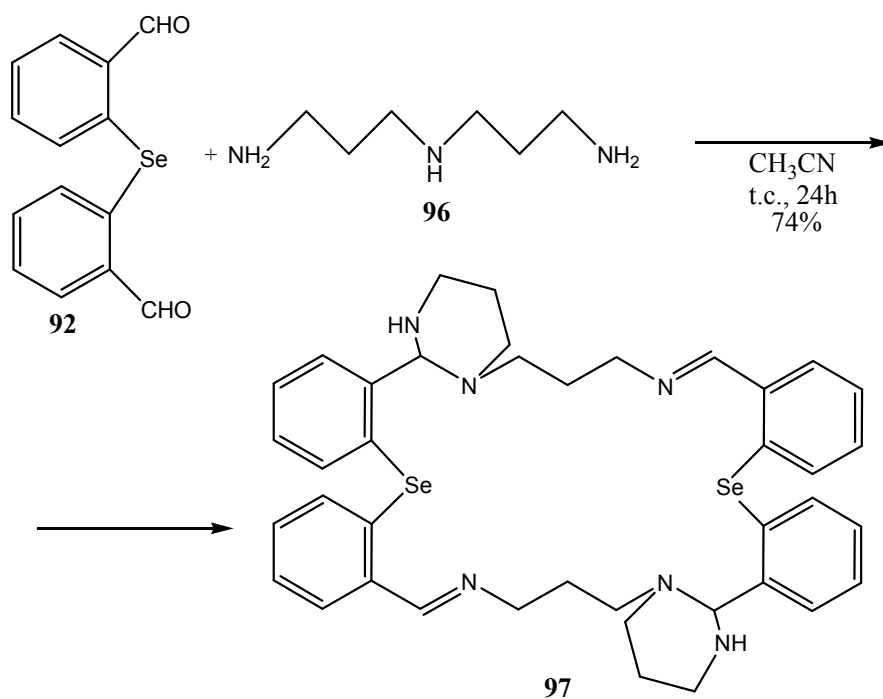


Figura 26. Spectrul ¹H-RMN al macrociclului **95**

III. 2. 4. Sinteza bis(seleniurii) macrociclice **97**

Condensarea bis(*o*-formilfenil)-seleniurii **92** cu bis(3-aminopropil)-amina **96** în acetonitril în absența unui cation templat a condus la obținerea compusului **97** (schema 40).



Schema 40. Sinteza macrociclului **97**

Structura moleculară a compusului a fost stabilită prin difracție de raze X, monocristalele compusului **97** fiind obținute din diclorometan/n-hexan. Figura 28 prezintă diagrama ORTEP a structurii compusului **97**.

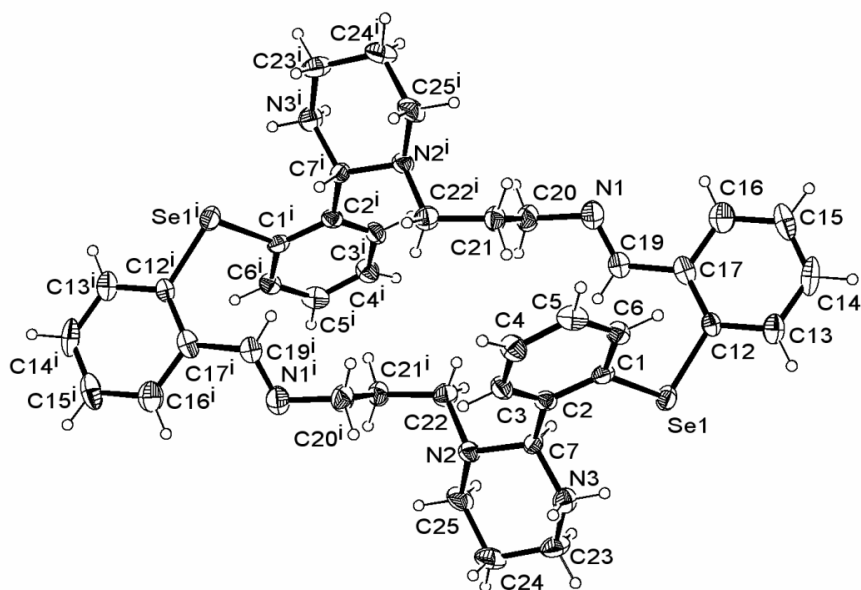
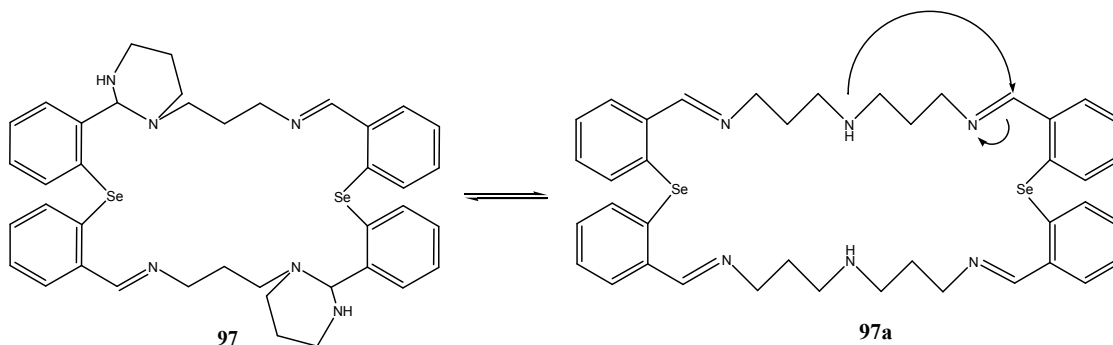


Figura 28. Diagrama ORTEP și schema de numerotare a atomilor pentru compusul **97**

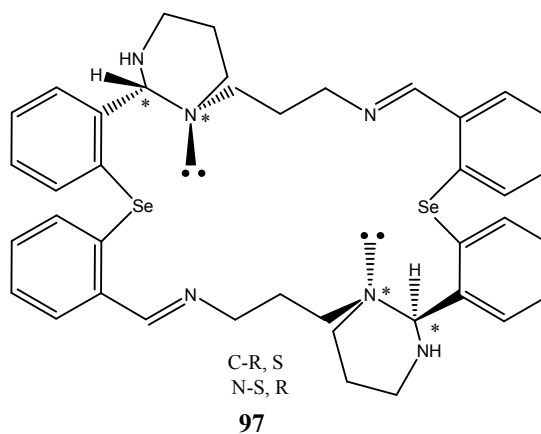
În urma analizei difractogramei și a datelor din literatură am presupus că acest macrociclu poate avea mai mulți izomeri, prezentați în schema 41. Monocristalul analizat prezintă un fenomen numit tautomerism inel-catenă, compusul **97** fiind surprins în forma sa ciclică. Acest tautomerism este o adiție intramoleculară reversibilă a grupării NH la dubla legătură ce conduce la formarea unei structuri ciclice.¹⁷⁰ Acest proces influențează reactivitatea și proprietățile sintetice ale acestor compuși. În literatură sunt puține cazuri în care apare acest fenomen iar la eterii coroaă ce conțin seleniu este prima oară când se poate evidenția cu ajutorul difracției de raze X această formă ciclică. Conform Regulii lui Baldwin¹⁷¹⁻¹⁷³ această închidere de inel este favorizată pentru formarea de heterociclii cu 6 atomi dar defavorizată la cei cu 5 atomi. A. Panda și colaboratorii¹⁶⁷ a presupus că acest fenomen apare în cazul unor eteri cu seleniu studiați dar nu a putut confirma acest lucru, structura obținută de el ciclizând teoretic la un ciclu cu 5 atomi instabil. Acest proces a fost intens studiat datorită importanței teoretice și practice, echilibrul izomerilor fiind investigat în toate fazele.¹⁷⁰

Izomerii compusului **97** se află într-un amestec tautomic, echilibrul lor putând fi descris de ecuația: $\log K_x = \rho\sigma^+ + \log X=H$, unde K_x -valoarea de echilibru, σ^+ -parametru Hammett-Brown al substituentului X, ρ -parametru dependent de temperatură și de natura solventului.



Schema 41. Tautomerism inel-catenă al compusului **97**

Compusul **97** prezintă doi atomi de C chirali, rezultând 2 enantiomeri: R, R, și S, S; și o structură *mezo*-formă R, S și doi atomi de N chirali care prezintă același număr de izomeri optici (R, R; S, S și S, R). Structura de raze X prezintă compusul **97**, format, cu o configurație R, S față de atomul de C chiral și o configurație S, R față de atomul de N chiral (schema 42).



Schema 42. Izomerul optic **97**

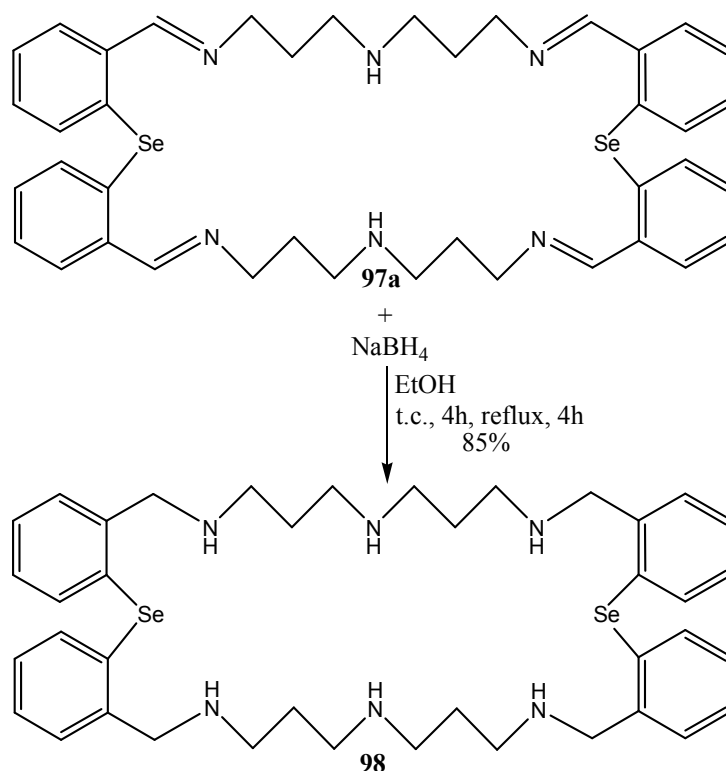
O confirmare în plus asupra structurii produsului de reacție a fost adusă de calculele teoretice ce au utilizat teoria funcționalei de densitate (DFT), folosind funcționala hibridă cu trei parametri a lui Becke (B3) și Lee, Yang, Parr (LYP). Ulterior am folosit și funcționala BHandHLYP.

În cazul optimizării structurilor folosind funcționala B3LYP și setul de bază 6-311G(d) am obținut următoarele valori: pentru energia minimă a structurii **97** - 6683.92455221 hartree, pentru energia minimă a structurii **97a** -6683.91569914 hartree.

Din compararea acestor date se observă că la un anumit nivel al teoriei energia structurii **97** este mai mică cu 0.00885307 hartree = 5.555 kcal/mol (1 Hartree = 627.509 kcal mol⁻¹) decât a structurii **97a**.

III. 2. 5. Sinteza macrociclului **98**

Compusul **97** a fost redus cu ajutorul borohidruții de sodiu în etanol, la reflux obținându-se macrociclul **98** (schema 43).



Schema 43. Sinteza macrociclului **98**

Analiza spectrului ^1H -RMN în CDCl_3 a evidențiat formarea noului compus astfel spectrul ^1H -RMN al compusului **98** prezintă următoarele semnale de rezonanță δ (ppm): 7.34-7.10 (16H, Ar(H)), 5.31 (s, 8H, Ar- CH_2 -NH), 3.85 (t, 16H, NH- CH_2 - CH_2 -NH), 2.68 (s, 6H, NH), 1.75 (t, 8H, NH- CH_2 - CH_2 -NH). La valoarea de 5.31 ppm apare semnalul caracteristic protonului aminic (figura 36).

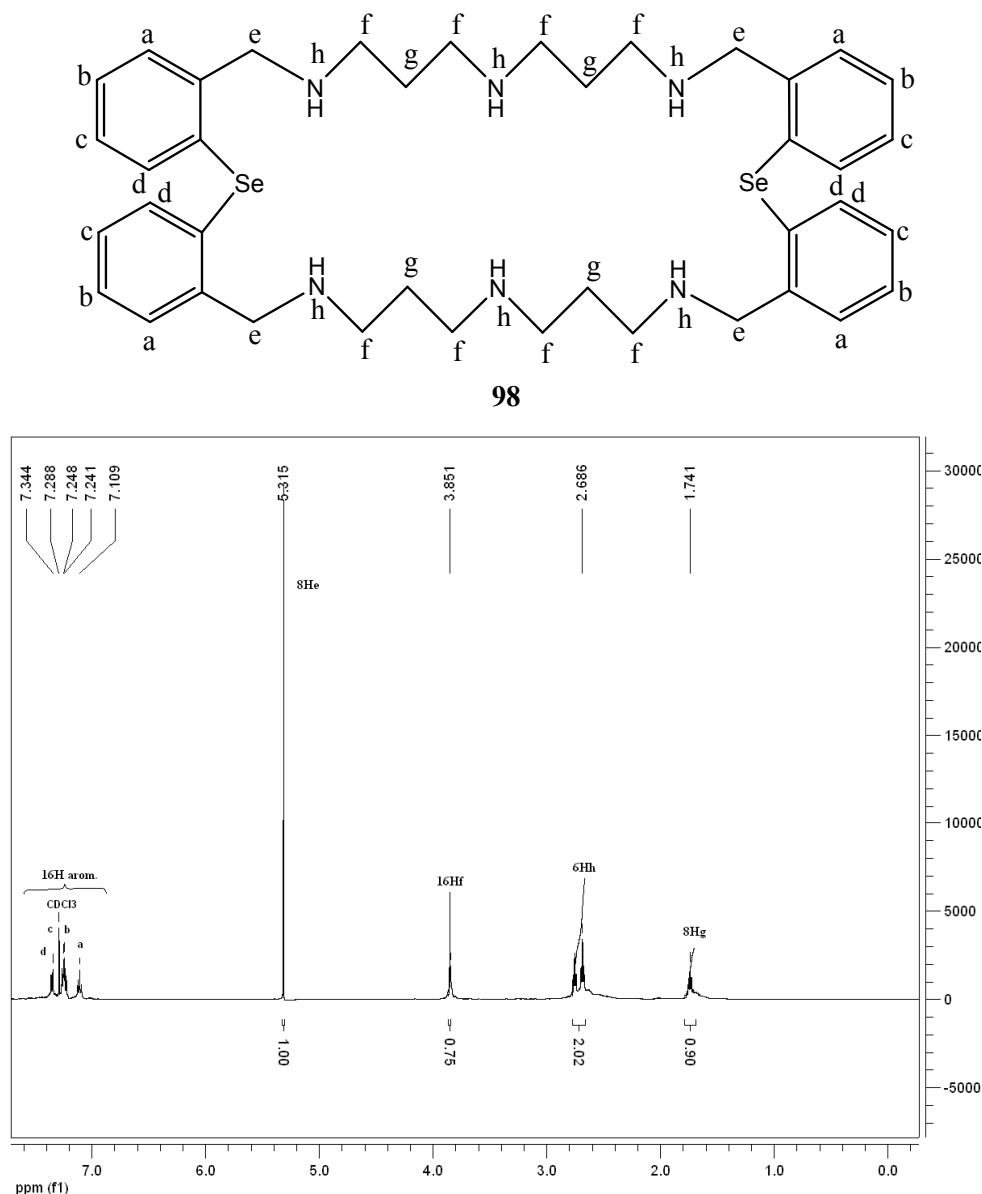


Figura 36. Spectrul ^1H -RMN al macrociclului **98**

IV. CONCLUZII

1. S-a elaborat o metodă originală de sinteză a eterilor peraza coroană folosind substratul solid de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$. Am încercat obținerea compușilor finali într-o singură etapă evitând prepararea sării disodice a bis-sulfonamidei în atmosferă inertă și folosirea de cantități mari de solvent. Prin această metodă s-au sintetizat 5 compuși cunoscuți în literatură: 1-metil-1,4,7-triazaciclononanul **43**, 1,4,7-triazaciclodecanul **50**, 1-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecanul **56**, 1,4,7,10,13,16,19-heptatosil-1,4,7,10,13,16,19-heptaazacicloheneicosanul **64**, 1,4-bis(*p*-toluensulfonil)-1,4,7-triazaciclononanul **68** și un compus nou: 1-metil-4,8-bis(*p*-toluen-sulfonil)-1,4,8-triazaciclodecanul, **51**. Noua metodă de sinteză este mai eficientă din punct de vedere economic și mai puțin nocivă pentru mediu. La sinteza 1-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecanului **56** prin metoda protejării cu trifluoroacetat de etil s-a obținut un precursor nou, **59**. Compușii au fost caracterizați prin spectroscopie RMN (^1H - și ^{13}C -) și spectrometrie de masă.

2. S-a elaborat o nouă metodă de tosilare a aminelor folosind acidul para-toluensulfonic, în prezența CoCl_2 drept catalizator în locul clorurii de tosil. Astfel s-au obținut intermediarii tosilați 1,4,7-tris(*p*-toluen-sulfonil)-1,4,7-triazaheptanul **46** și 1,2-bis(*p*-toluen-sulfonil)-1,2-diaminoetanul **66** care au fost utilizați ulterior în sinteza macrociclorilor.

3. Ciclenul **23** s-a funcționalizat cu bromură de benzil obținându-se monobromhidratul de 1,4,7,10-tetrakisbenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan **72**. Ligandul **72**, a fost complexat cu Cd (II) și Zn (II) astfel obținându-se complecșii noi **73**, **74** și **75**. S-a încercat complexarea monobromhidratului de 1,4,7,10-tetrakisbenzil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan **72** cu Sn (IV) dar complexul așteptat nu s-a format deoarece atomul de Sn este probabil prea mare pentru cavitatea acestor liganzi. Compușii au fost caracterizați prin spectroscopie RMN (^1H - și ^{13}C -), spectrometrie ESI-MS, MS, analiză XRF, spectroscopie IR și difracție de raze X pe monocristal.

4. S-au sintetizat eteri coroană organoselenici noi care să poată participa la fenomenul de complexare a ionilor metalici. În acest sens s-a preparat un compus cunoscut în literatură și anume bis(*o*-formilfenil)-seleniura **92** și patru macrocicluri noi **94**, **95**, **97** și **98**. Compușii au fost caracterizați prin spectroscopie RMN (^1H -, ^{13}C - și ^{77}Se -), spectrometrie MS, spectroscopie IR și difracție de raze X pe monocristal.

5. În urma caracterizării compusului **97** s-a observat că acesta prezintă mai mulți izomeri. Pentru a confirma structura cea mai stabilă și din punct de vedere teoretic între izomerii **97** și **97a** s-a apelat la calcule utilizând teoria funcționalei de densitate (DFT), folosind funcționala hibridă cu trei parametrii a lui Becke (B3) și Lee, Yang, Parr (LYP). Din compararea datelor teoretice se observă că energia structurii **97** este mai mică cu 5.555 kcal/mol decât a structurii **97a**.

VI. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

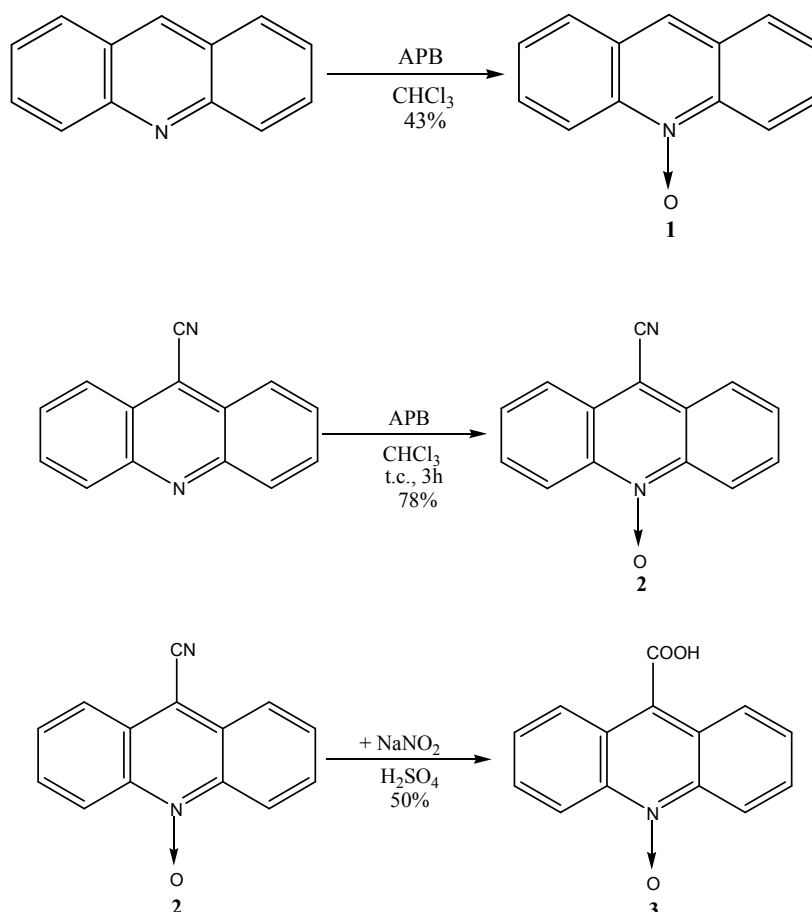
1. Fabbrizzi, M.; Licchelli, M. P.; Pallavicini, P.; Parodi, L., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 800;
2. Aime, S.; Botta, M.; Terreno, E., *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, *27*, 19;
3. Alexander, V., *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 273;
4. Paisey, S. J.; Sadler, P. J., *Chem. Commun.*, **2004**, 306;
5. Azema, J.; Galup, C.; Picard, C.; Tisnes, P.; Ramos, P.; Juanes, O.; Rodriguez-Ubis, J. C.; Brunet, E., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2673;
6. Vlassa, M.; Huang, R.; Jackson, J. E.; Dye, J. L., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5850;
7. Das, G.; Tripathi, P.; Tripathi, A.; Bharadwaj, P. K., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 1501;
8. Blake, A. J.; W. Lippolis, Li, V.; Schröder, M., *Chem. Commun.* **1997**, 1943.
9. Denny, W. A., *Curr. Med. Chem.*, **2002**, *9*, 1655;
45. Stetter, H.; Roos, E.-E., *Chem. Ber.*, **1953**, *86*, 380-383;
47. a) Weinstock, L. M.; Stevenson, J. M.; Tomellini, R. B.; Sterling, A.; Pan, S. H.; Utnet, T.; Jobson, R. B.; Reinhold, D. F., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27* (33), 3845-3848; b) Ando, T.; Clark, J. H.; Cork, D. G.; Hanafusa, T.; Ichihara, J.; Kimura, T., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1421-1424;
70. Blăniță, G.; **Bucșa, M.**; Vlassa, M., *Synthetic Commun.*, **2006**, *36*, 1569;
71. Motekaitis, R.J.; Martell, A.E.; *Inorg. Chem.*, **1979**, *18*, 2983;
72. Fasseur, D.; Lacour, S.; Guillard, R., *Synthetic Comm.*, **1998**, *28*(2), 285;
73. Koyama, H.; Yoshino, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, *45*, 481;
74. Ouchi, M.; Inoue, Y.; Liu, Y.; Nagamune, S.; Nakamura, S.; Wada, K.; Hakushi, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 1260;
106. Formica, M.; Fusi, V.; Micheloni, M.; Pontellini, R. ; Romani, P. ; *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, *184*, 349 ;
125. Kong, D.; Meng, L.; Song L., Xie Y., *Transition Metal Chemistry*, **1999**, *24*, 553-557;
166. (a) Comba, P.; Ensling, J.; Gutlich, P.; Kuhner, A.; Peters, A.; Pritzkow, H., *Inorg. Chem.*, **1999**, *38*, 3316; (b) Nelson, J.; McKee, V.; Morgan, G., *Prog. Inorg. Chem.*, **1998**, *47*, 167; (c) Danks, J. P.; Champness, N. R.; Schroder, M.,

- Coord. Chem. Rev.*, **1998**, *174*, 417; (d) Furutachi, H.; Ishida, A.; Miyasaka, H.; Fukita, N.; Ohba, M.; Okawa, H.; Koikawa, M., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1999**, 367; (e) Musie, G.; Reibenspies, J. H.; Darensbourg, M. Y., *Inorg. Chem.*, **1998**, *37*, 302. (f) Dutta, S. K.; Ensling, J.; Werner, R.; Florke, U.; Haase, W.; Gutlich, P.; Nag, K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 152. (g) Avecilla, F.; A. de Blas, Bastida, R.; Fenton, D.E.; Mahia, J.; Macias, A.; Platas, C.; Rodriguez, A.; Rodriguez-Blas, T., *Chem. Commun.*, **1999**, 125. (h) Brooker, S.; Plieger, P. G.; Moubaraki, B.; Murray, K. S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 408;
167. Panda, A.; Menon, S. C.; Singh, H. B.; Butcher, R. J., *J of Organomet Chem.*, **2001**, *623*, 87-94;
169. Piette, J.L.; Renson, M., *Bull. Soc. Chim. Belges*, **1970**, *79*, 367;
170. Lazar, L.; Fulop, F., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3025-3042;
171. Valters, R.; Flitsch, W., *Ring-Chain Tautomerism*, Plenum, New York, **1985**;
172. Fulop, F., *Acta Chim. Hung. Models Chem.*, **1994**, *131*, 697-717;
173. (a) Valters, R.; Fulop, F.; Korbonits, D., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1995**, *64*, 251-321. (b) Valters, R.; Fulop, F.; Korbonits, D., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *66*, 1-71;

**B. STUDII SPECTROELECTROCHIMICE ALE ACRIDINELOR
SUBSTITUITE ÎN POZIȚIA 9 CARE AU O POTENȚIALĂ ACTIVITATE
ANTITUMORALĂ**

II. CONTRIBUȚII ORIGINALE

Am sintetizat 3 compuși cunoscuți: acridin-N-oxidul **1**, 9-cian-acridin-N-oxidul **2** și 9-carboxi-acridin-N-oxidul **3** (schema 1) cu randamente similare celor date în literatură.³ Acești compuși sunt de culoare galbenă, au puncte de topire ridicate, sunt puțin solubili în solvenți nepolari, prezintă o acțiune mai iritantă pentru piele și mucoase decât acridinele corespunzătoare. Compușii puri folosiți în măsurătorile fizice au fost recristalizați sau purificați prin cromatografie pe alumină sau silicagel.¹⁸



Schema 1. Sinteza acridin-N-oxidului **1**, 9-cian-acridin-N-oxidului **2**, 9-carboxi-acridin-N-oxidului **3**

Compușii sintetizați anterior au fost investigați cu ajutorul spectroscopiei Raman și SER. Pentru a îmbunătăți intensitățile semnalelor compușilor analizați cu ajutorul spectrelor Raman, compușii analizați i-am depus pe sol de argint¹⁹ pentru înregistrarea SER.

În spectrele SER ale celor 3 compuși (figura 2) vibrațiile de alungire a inelului la 1403 cm^{-1} , 1563 cm^{-1} pentru acridin-N-oxid și 1568 cm^{-1} pentru 9-cian-acridin-N-oxid, respectiv 1639 cm^{-1} pentru 9-carboxi-acridin-N-oxid, sunt puternic afectate de adsorbție.²³

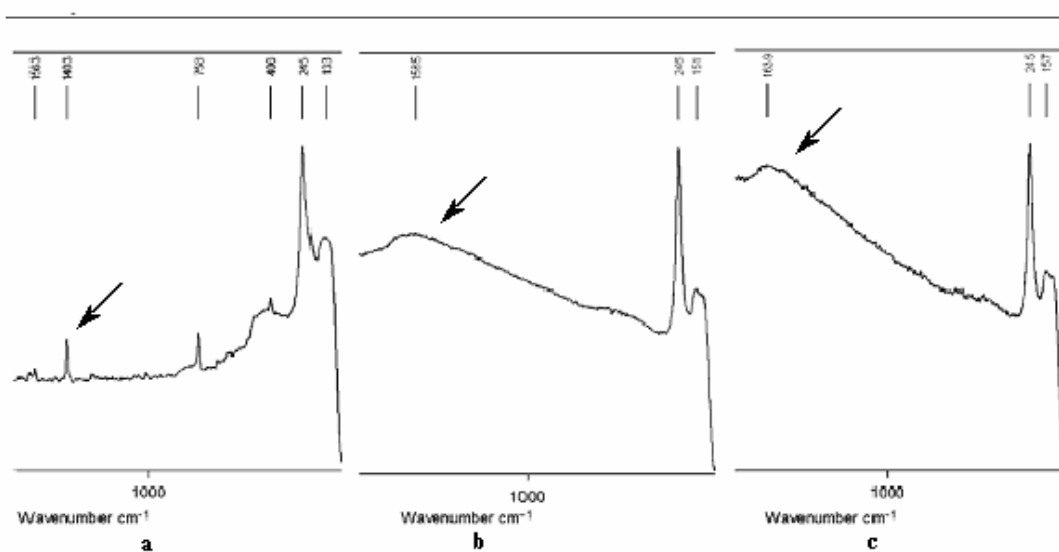


Figura 2. Spectrele SER ale acridin-N-oxidului substituiți în poziția 9: a) acridin-N-oxid, **1**; b) 9-cian- acridin-N-oxid, **2**; c) 9-carboxi- acridin-N-oxid, **3**.

Compararea spectrelor Raman obișnuite cu spectrele SER arată că vibrațiile de deformare în afara planului inelului la valori scăzute, de 246 cm^{-1} nu sunt prea afectate de adsorbție. Toate celelalte benzi care apar în spectrele SER sunt afectate de fluorescența puternică a compușilor substituiți.

Analiza voltamogramelor a evidențiat că se reduce doar legătura N→O, grupările –CN și –COOH nefiind afectate.

Pentru a găsi criterii de clasificare a unor soluții ce conțin specii biologic active am adoptat metoda impedanței electrochimice. Ecuațiile parametriche se discută pentru cazul în care avem un dielectrod de referință și când avem un multielectrod ce conține 9-

carboxi-acridin-N-oxid.²⁹ Cu ajutorul unui analizor de impedanță se înregistrează diagramele Nyquist după care se calculează ecuațiile parametrice pentru punctul corespunzător frecvenței cele mai mici de pe grafic (0,1 Hz). Se analizează două situații când în circuitul inițial specificat anterior se substituie pseudoimpedanța Warburg cu o conexiune a) serie, respectiv b) paralel.

Studiul de impedanță propus reprezintă o modalitate de a clasifica soluții care conțin specii biologice active. Metoda impedanței electrochimice asociată altor metode de investigare a compușilor biologici activi ar putea să reprezinte o modalitate de a valida compușii chimici cu activitate biologică.

III. CONCLUZII

1. A fost investigată comportarea electrochimică și spectroelectrochimică a acridin-N-oxidului substituiți în poziția 9 cu grupări –CN și –COOH cu potențială activitate antitumorală. Spectrele Raman și SER au fost înregistrate și comparate. Spectrele SER sunt puternic afectate de fluorescența compușilor studiați și arată că vibrația de alungire a inelului de la 1568 cm^{-1} pentru compușii substituiți în poziția 9 cu gruparea –CN, **2**, respectiv de 1639 cm^{-1} pentru compușii substituiți în poziția 9 cu gruparea –COOH, **3**, este puternic afectată de adsorpția pe suprafața de argint.

2. Voltamogramele ciclice indică faptul că potențialul de reducere de -0.766V pentru compușii substituiți cu gruparea –CN în poziția 9, **2** crește către -0.745V pentru compușii substituiți cu gruparea –COOH în poziția 9, **3**. Reducerea acridin-N-oxidului are loc la legătura $\text{N} \rightarrow \text{O}$, care este poziția reactivă iar creșterea facilității de reducere este înțeleasă ca și o creștere a naturii electrofile a grupării $\text{N} \rightarrow \text{O}$ arătând că numai această grupare este redusă în timp ce substituenții rămân neschimbați.

3. A fost dezvoltată o nouă abordare a EIS când sunt prezente limitări ale transferului de sarcină și difuziei. Au fost obținute noi rezultate cu privire la ecuațiile parametrice ale diagramelor Nyquist ce corespund multielectrozilor redox. Metoda teoretică propusă în EIS folosește ca referință un dielectrod redox și un multielectrod ce conține derivați ai acridin-N-oxidului. 9-Carboxi-acridin-N-oxidul **3** introduce proprietăți inductive care pot fi modelate considerând o pseudoinductanța în serie cu o pseudocapacitate în locul pseudocapacității Warburg. Medicamentele care exercită o acțiune inductivă aparțin uneia din cele două aranjări posibile: $C_w^*(\omega)$ și $L_w^*(\omega)$ în serie sau $C_w^{**}(\omega)$ și $L_w^{**}(\omega)$ în paralel. Aceste posibile aranjări în serie respectiv în paralel pot fi folosite ca și criterii pentru clasificarea medicamentelor.

V. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

3. Albert, A., *The Acridines*, Edward Arnold, London, **1966**, 269 – 271; Acheson, R.M.; Adcock, B.; Glover, G.M.; Sutton, L.E., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3367-3371;
18. Ionescu, M.; Goia, I.; Mantsch, H., *Revue Roumaine de Chimie*, **1966**, *11*(2), 243-50;
19. Ahern, A. M.; Garrell, R. L., *Anal. Chem.*, **1987**, *59*, 2813;
23. Iliescu, T.; Marian, I. O.; Mișca, R.; Smarandache, V., *Analyst*, **1994**, *119*, 567;
29. Marian, I. O.; Bonciocat, N.; Cristea, C.; Săndulescu, R.; **Bucșa, M.**; Vlassa, M. *Electroanalysis*, **2010**, *22* (5), 542 – 548.