



**Departamentul de Chimie Organică, Centrul de Chimie Supramoleculară,  
Organică și Organometalică, Universitatea Babeş-Bolyai  
Cluj-Napoca, 400028  
ROMÂNIA**

# **Teză de doctorat**

**GOLBAN LIGIA MIRABELA**

**Coordonator științific:  
PROF. DR. ION GROSU**

**Cluj-Napoca**

**2014**



**Departamentul de Chimie Organică, Centrul de Chimie Supramoleculară,  
Organică și Organometalică, Universitatea Babeș-Bolyai  
Cluj-Napoca, 400028  
ROMÂNIA**

**SINTEZA ȘI ANALIZA STRUCTURALĂ A UNOR NOI  
SPIRANI ȘI RECEPTORI CU ABILITĂȚI DE  
RECUNOASTERE PRIN LEGĂTURI DE HIDROGEN**

**Coordonator științific:  
PROF. DR. ION GROSU**

**Cluj-Napoca  
2014**

**Cuvinte cheie:** nucleobaze funcționalizate cu azidă  
debenzoilare  
benzoilare  
reacție de tip *click*  
spirani  
izomerizare  
chiralitate  
modelare moleculară

PREȘEDINTE : **Prof. Dr. SILVESTRU Cristian**-Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca

COND. DE DOCTORAT : **Prof. Dr. GROSU Ion**-Universitatea Babeș -Bolyai, Cluj-Napoca

REFERENȚI : **Prof. Dr. LIEBSCHER Jürgen**-Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Tehnologii Izotopice și Moleculare, Cluj-Napoca

**Conf. Dr. FĂRCĂȘANU Ileana**-Universitatea din București

**Conf. Dr. PAIZS Csaba**-Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca



# Cuprins

<b>INTRODUCERE GENERALĂ.....</b>	<b>13</b>
<b>PARTEA A–SINTEZA ȘI ANALIZA STRUCTURALĂ A UNOR NOI RECEPTORI CU ABILITĂȚI DE RECUNOAȘTERE MOLECULARĂ PRIN LEGĂTURI DE HIDROGEN...15</b>	
<b>1. INTRODUCERE.....</b>	<b>17</b>
<b>2. DATE DE LITERATURĂ .....</b>	<b>18</b>
2.1 Legături de hidrogen în soluție .....	20
2.2 Legături de hidrogen în stare solidă.....	30
2.3. Legături de hidrogen în polimeri .....	43
<b>3. CONTRIBUȚII ORIGINALE .....</b>	<b>49</b>
<b>3.1 OBIECTIVE.....</b>	<b>49</b>
<b>3.2 REZULTATE ȘI DISCUȚII .....</b>	<b>50</b>
<b>3.3 CONCLUZII .....</b>	<b>127</b>
<b>3.4. PARTEA EXPERIMENTALĂ.....</b>	<b>128</b>
3.4.1. Generalități .....	128
3.4.2. Sinteza și caracterizarea compușilor .....	129
<b>PARTEA B – NOI DERIVAȚI SPIRO 1,3-OXATIANICI .....</b>	<b>163</b>
<b>1. INTRODUCERE.....</b>	<b>165</b>
<b>2. DATE DE LITERATURĂ .....</b>	<b>166</b>
2.1. Stereochimia spiranilor cu heterocicluri hexaatomice .....	166
2.2 Stereochimia 1,3-oxatianilor .....	169
<b>2. CONTRIBUTII ORIGINALE.....</b>	<b>172</b>
<b>2.1 REZULTATE ȘI DISCUȚII .....</b>	<b>172</b>
<b>2.2. CONCLUZII .....</b>	<b>181</b>
<b>2.3. PARTEA EXPERIMENTALĂ.....</b>	<b>182</b>

2.4.1 Generalități .....	182
2.4.2. Sinteza și caracterizarea compușilor .....	183
<b>CONCLUZII GENERALE .....</b>	<b>186</b>

## INTRODUCERE GENERALĂ

Această teza este structurată în 2 mari părți, amândouă conținând date de literatură și contribuții originale.

În partea A, având titlul „Sinteza și Analiza Structurală a Unor Noi Receptori cu Abilități de Recunoaștere Moleculară Prin Legături de Hidrogen”, la început am prezentat rezultatele privind sinteza și analiza structurală a bazelor funcționalizate (A, T, U) și a unui podand care conține unitatea de trifenil amină ca și unitate centrală. Aceste nucleobaze sunt mai departe valorificate în reacțiile de tip *click* cu diferiți podanzi. Compușii obținuți sunt candidați importanți pentru a studia legăturile de hidrogen.

În partea B „Noi derivați 1,3-oxatianici”, am prezentat sinteza și structura unor noi spirani care prezintă două inele anancomerice 1,3-oxatianice. Structura acestor compuși a fost demonstrată prin spectroscopie RMN, spectrometrie de masă și modelare moleculară. Calculele au fost făcute utilizând programul Gaussian03.

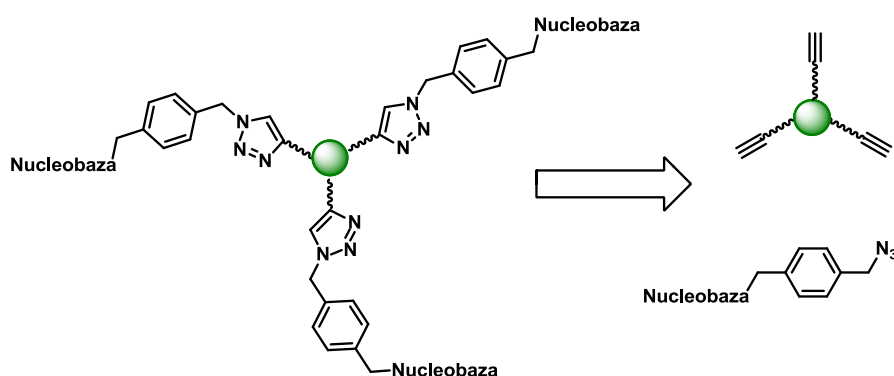
**PARTEA A – SINTEZA ȘI ANALIZA STRUCTURALĂ A UNOR NOI  
RECEPTORI CU ABILITĂȚI DE RECUNOAȘTERE MOLECULARĂ  
PRIN LEGĂTURI DE HIDROGEN**



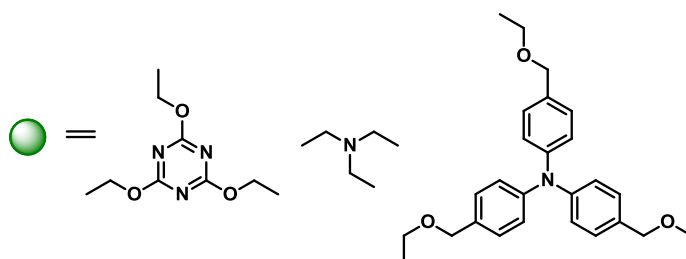
# 1. CONTRIBUȚII ORIGINALE

## 1.1 OBIECTIVE

Această lucrare prezintă sinteza unor noi tripodanzi funcționalizați cu nucleobaze, folosiți ca și intermediari în construirea de asambluri supramoleculare prin legături de hidrogen. Acești compuși au fost obținuți în urma unor reacții dintre o unitate centrală având brațe cu legătura triplă terminală și nucleobaze decorate cu funcțiunea azidă. Formarea inelului 1,2,3-triazolic prin cicloadiție [2+3] în prezența catalizatorului de cupru oferă o abordare elegant în obținerea asamblurilor supramoleculare propuse. Datorită condițiilor de reacție ușoare și randamentelor bune obținute în urma reacțiilor click s-a folosit această metodă de sinteză<sup>1</sup>. Tripodanzii obținuți au fost caracterizați folosind spectroscopia RMN și spectrometria de masă. Studiile preliminare referitoare la capacitatea acestor compuși de a forma legături de hidrogen sunt încă sub investigare.



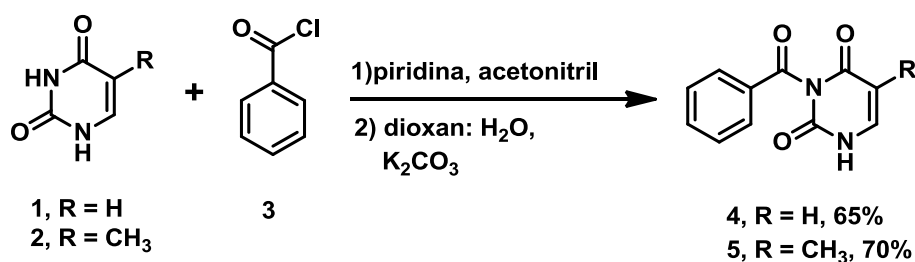
Nucleobaza = Uracil, Timina, Adenina



<sup>1</sup>a) Gil, M. V.; Arevalo, M. J.; Lopez, O. *Synthesis* **2007**, *11*, 1589-1620; b) Dichtel, W. R.; Milijanec, O. S.; Spruell, J. M.; Heath, J. R.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10388-10390.

## 1.2 REZULTATE ȘI DISCUTII

Primul pas pentru a obține moleculele țintă a fost protejarea nucleobazelor (uracil și timină, **Schema 3**, adenină **Schema 4**).

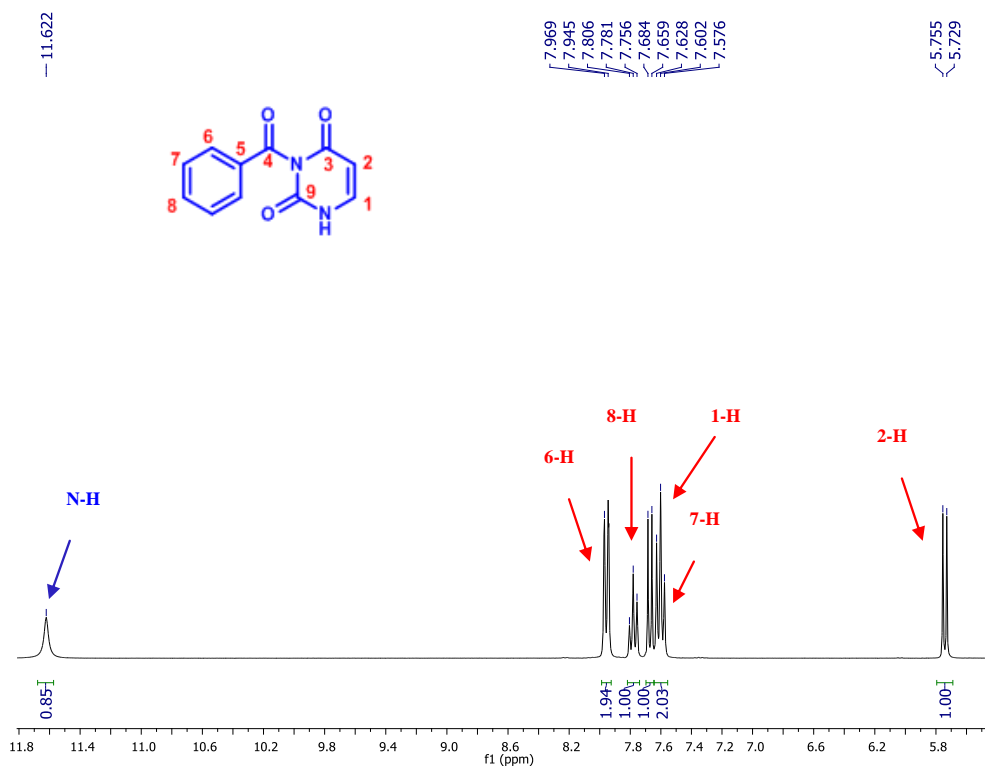


Schema 1

Protejarea compusilor **1** și **2** a fost făcută în două etape. Prima etapă a fost o reacție de benzoilare folosind piridina și acetonitril ca și solvenți în prezența de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> și următoarea etapă a fost o reacție de debenzoilare în concordanță cu datele din literatură, pentru a obține compușii **4** și **5** (65-70% , **Schema 3**). Structura acestor compuși a fost confirmată prin spectroscopie RMN<sup>2</sup>.

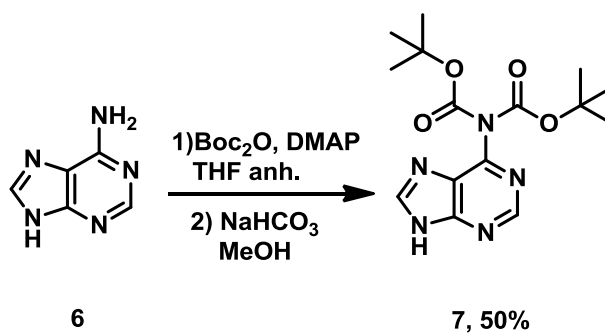
În spectrul <sup>1</sup>H RMN (**Figura 1**) al compusului **4**, semnalele pentru protonii din uracil apar la 5.74 ppm și 7.67 ppm, protonii aromatici apar ca și dublet pentru 6-H la 7.95 ppm, iar pentru protonii 7-H și 8-H ca și tripleți la 7.62 respectiv 7.78 ppm , iar pentru protonul din gruparea NH apare un singlet la 11.62 ppm.

<sup>2</sup>Zhou J.; Shevlin P. B. *Synthetic Comm.*, **1997**, 27, 3591-3597.



**Figura 1.** Fragment din spectrul  $^1\text{H}$  RMN al compusului **4** (300 MHz, DMSO- $d_6$ )

Protejarea adeninei **6** a fost făcută de asemenea în 2 etape. În prima etapă au fost protejați toți atomii de N iar în a doua etapă a avut loc deprotejarea atomului de azot  $\text{N}^9$  (**Schema 4**)<sup>3</sup>.



**Schema 2**

În spectrul  $^1\text{H}$  RMN al compusului **7** (**Figura 2**) putem vedea 2 semnale de singlet pentru protonii 15-H și 2-H la 8.39 ppm respectiv 8.83 ppm. Singletul pentru grupările *metil* apare la 1.52 ppm.

<sup>3</sup> Michel, B. Y., Strazewski, P. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9836-9841.

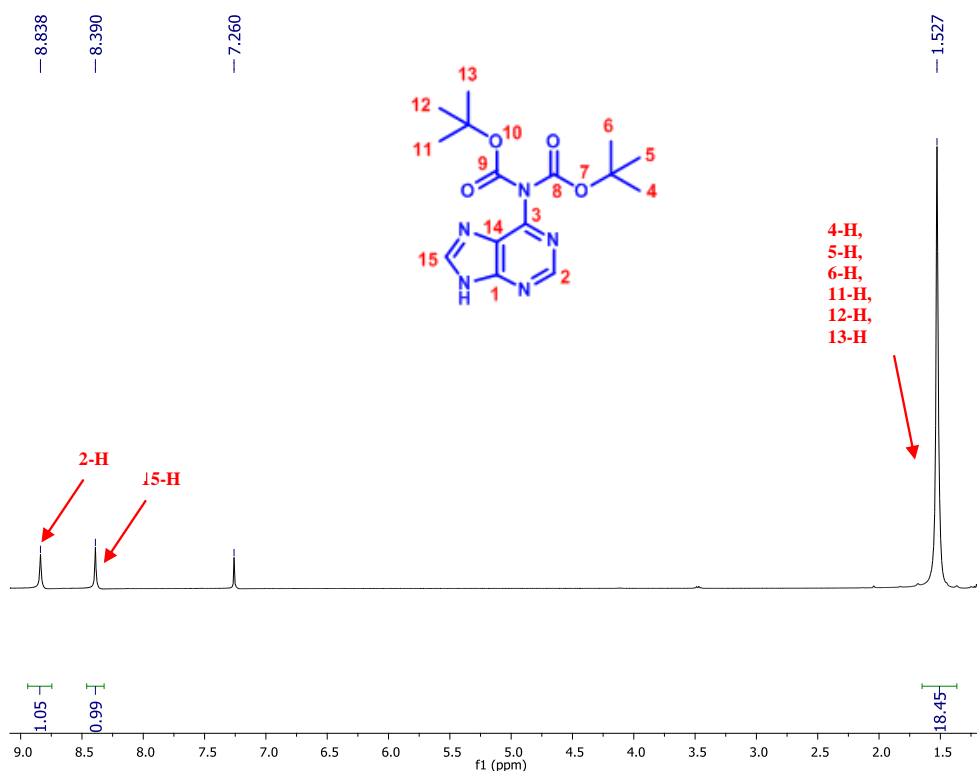
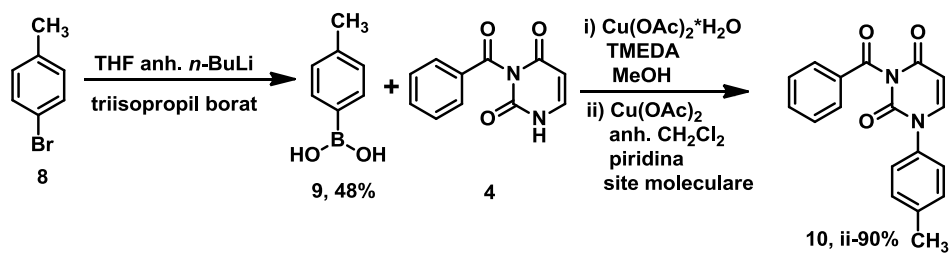


Figura 2. Fragment din spectrul <sup>1</sup>H NMR al compusului 7 (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

Următorul pas pentru a obține nucleobazele decorate cu funcțiunea azidă a fost obținerea compusului 10. Acidul boronic 9 a fost obținut pornind de la compusul comercial 8<sup>4</sup>, urmat de o reacție de cuplare dintre uracilul protejat și compusul 9 pentru a obține compusul 10. Această reacție a fost încercată folosind două metode. Prima metoda a implicat o reacție la temperatura camerei peste noapte în metanol folosind Cu(OAc)<sub>2</sub>\*H<sub>2</sub>O, TMEDA, acid boronic și compusul 4 (Schema 5-i). La sfârșitul acestei reacții s-a observat că nu s-a obținut compusul dorit. Următoarea încercare a fost tot la temperatura camerei folosind acid boronic, Cu(OAc)<sub>2</sub>, compusul 4 și piridină în CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidru. Solventul a fost anhidrificat folosind site moleculare de 3Å. Soluția obținută a fost lăsată la agitare pentru 5 zile în atmosferă de Ar. Cu această metodă (inspirată dintr-un caz similar din literatură<sup>5</sup>) compusul 10 a fost obținut cu randament foarte bun (90%) (Schema 5-ii). Structura acestui compus a fost confirmată prin spectroscopie RMN și spectrometrie de masă.

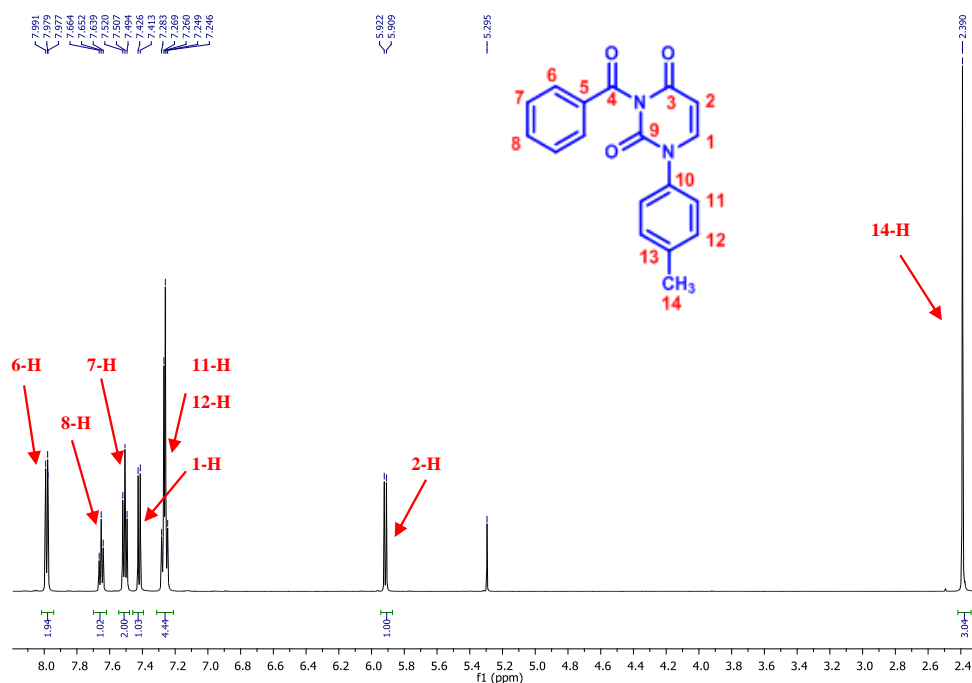
<sup>4</sup> James, W. R.; Gareth, P. J.; Schiffers, S.; Raithby, P. R.; Frost, C. G.; Plucinski, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3913 – 3917.

<sup>5</sup>Jacobsen, M. F.; Knudsen, M. M.; Gothelf, K. V. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9183-9190.



Schema 3

Spectrului <sup>1</sup>H RMN al compusului **10** este prezentat în **Figura 3**. Singletul pentru protonii din gruparea *metil* apare la 2.39 ppm. Cele mai dezecranate semnale sunt cele corespunzătoare pentru protonii din zona aromatică ( $\delta = 5.90\text{-}7.99$  ppm).



**Figura 3.** Fragment din spectrul <sup>1</sup>H NMR al compusului **10** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

În spectrul de masă, HRMS, al compusului **10** (**Figura 4**) se observă semnalele la  $m/z$  307.1078,  $m/z$  329.0896,  $m/z$  345.0634,  $m/z$  635.1898 și  $m/z$  651.1634 pentru [M+H]<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>, [M+K]<sup>+</sup>, [2M+Na]<sup>+</sup> și [2M+K]<sup>+</sup>.

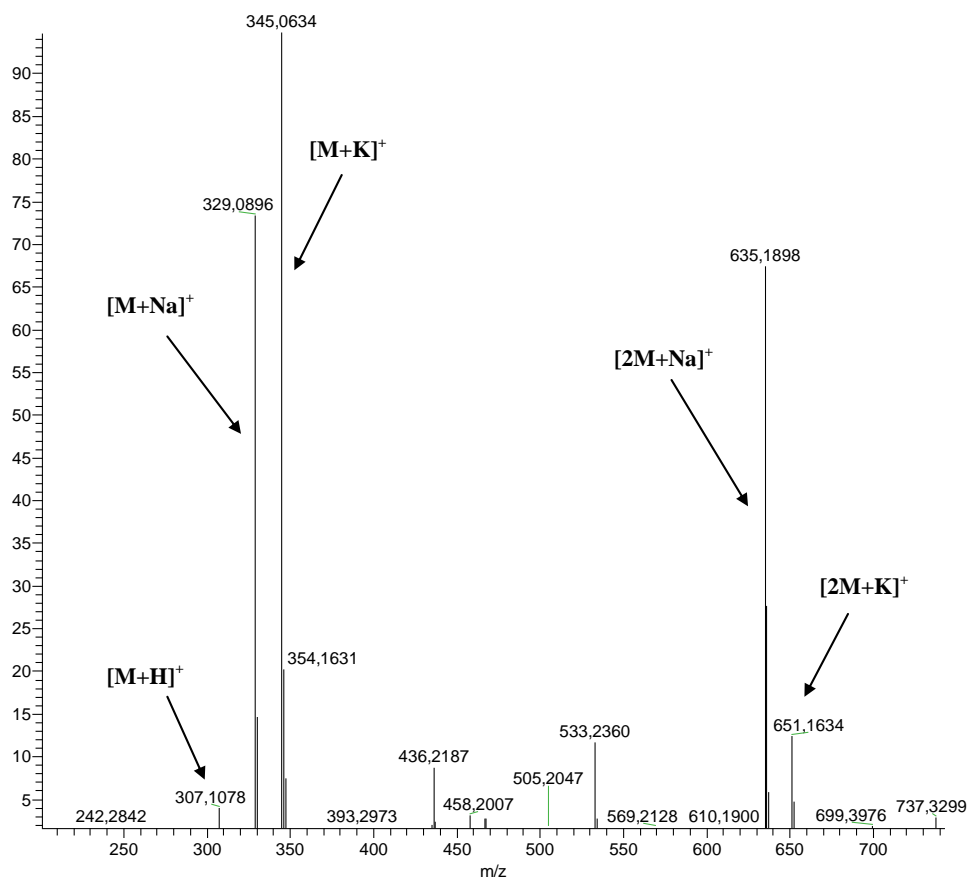
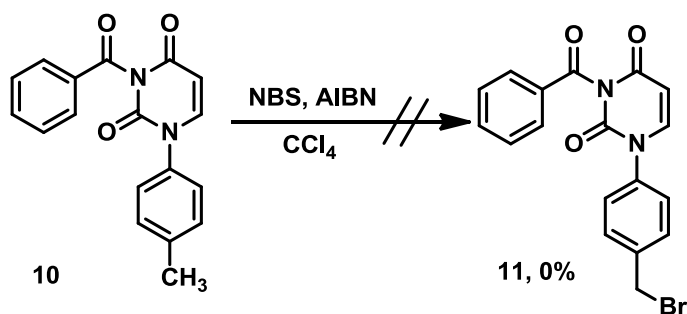


Figura 4. Fragment din spectrul HRMS al compusului 10

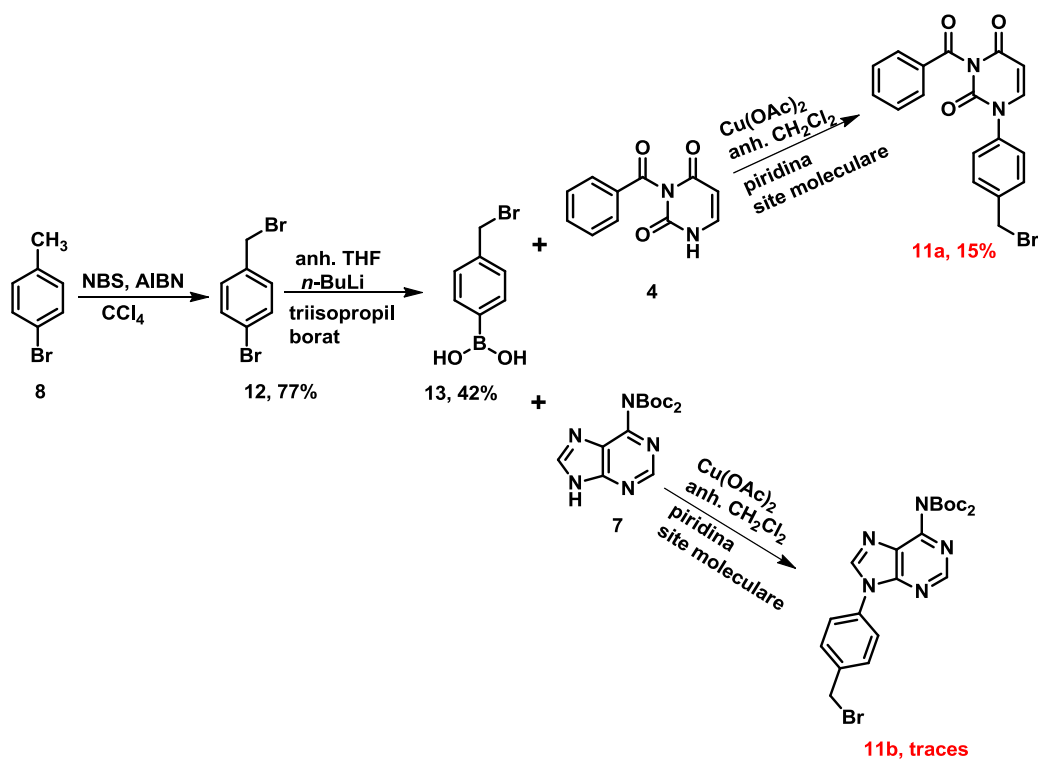
Următorul pas a fost o bromurare radicalică a compusului 10 (Schema 6). Pentru început compusul 10 a fost dizolvat în  $\text{CCl}_4$  după care s-a adăugat NBS și AIBN. Reacția a fost lăsată la reflux pentru 2 zile. După prelucrarea reacției a fost obținută doar materia primă.



Schema 4

Deoarece compusul 11 nu a fost obținut, am schimbat strategia de sinteză (Schema 7). Primul pas a fost obținerea acidului boronic 13 care printr-o reacție de cuplare cu uracilul protejat sau

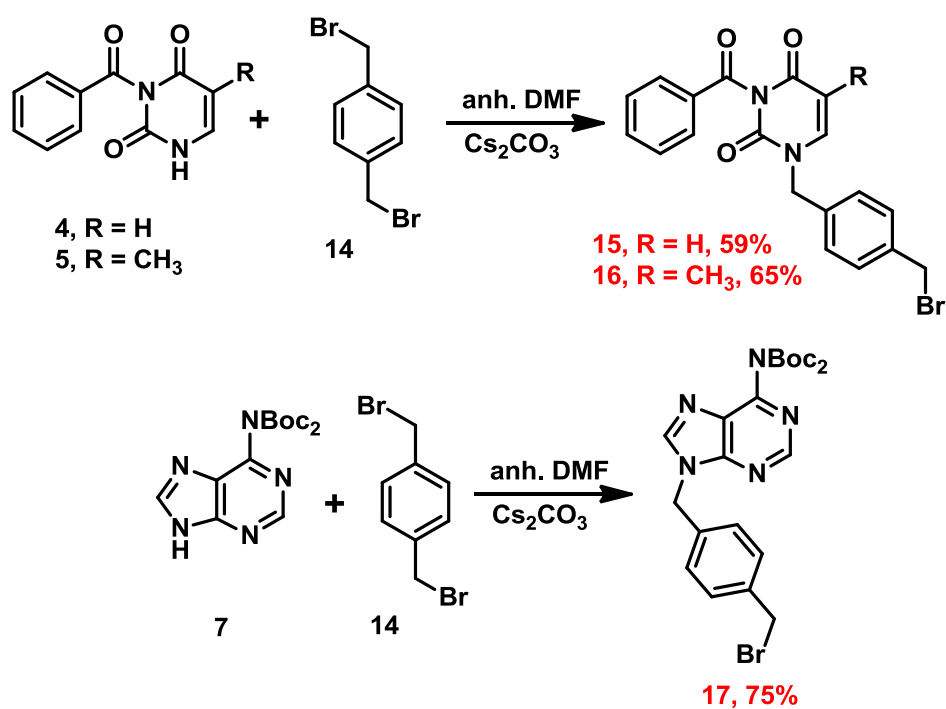
adenina protejată pentru a se forma compusul **11a** sau **11b**. Aceste reacții au avut loc în  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anh. Folosind piridină, site moleculare, derivatul boronic **13**, compusul **4** sau **7**. Compusul **11b** a fost obținut cu randament mic (15%)<sup>6</sup> în schimb compusul **11a** a fost observat doar în urme.



**Schema 5**

Datorită randamentelor mici, strategia a fost schimbată din nou. Ținta acestei strategii a fost obținerea compușilor **15**, **16** și **17**. De această dată s-a folosit un nou *spacer*, compusul **14** (**Schema 8**). Această reacție a avut loc în DMF anh., folosind  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ca și bază, reacția având loc între compușii **14** și uracilul protejată, timina protejată sau adenina protejată. Acești noi compuși au fost obținuți cu randamente bune. Structura lor a fost confirmată prin spectroscopie RMN și spectrometrie de masă.

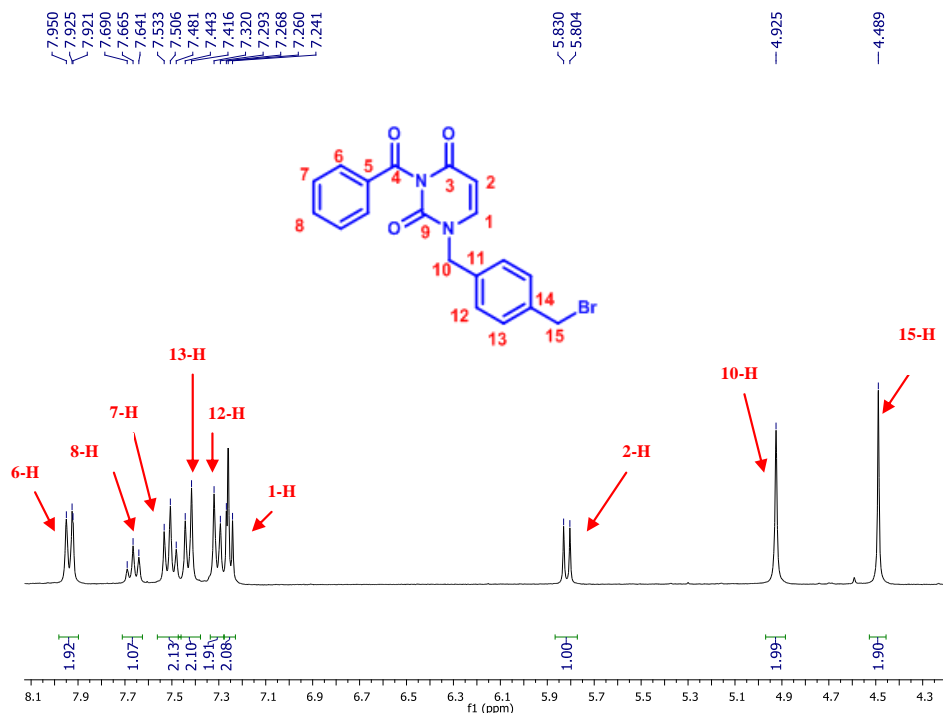
<sup>6</sup>Rawle, S. C.; Moore, P.; Alcock, N. W. *Chem. Commun.*, **1992**, 9, 684.



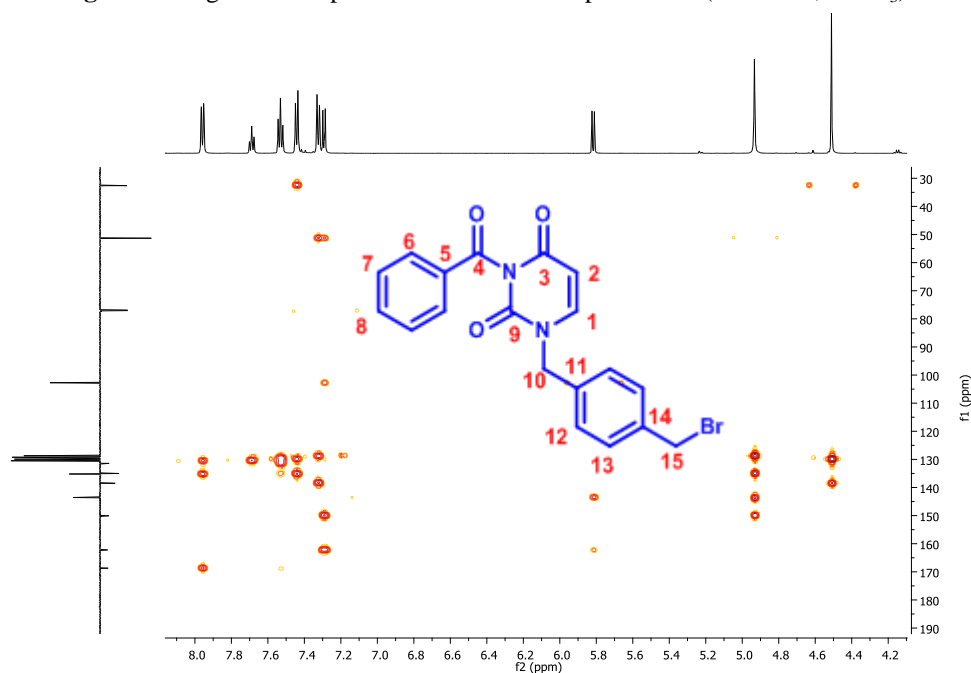
Scheme 6

Spectrul <sup>1</sup>H RMN al compusului **15**, înregistrat în CDCl<sub>3</sub> prezintă semnalele așteptate (**Figura 5**): în zona alifatică doi singleți pentru CH<sub>2</sub> la 4.48 ppm respectiv 4.92 ppm și un dublet pentru protonul 2-H la 5.81 ppm. În zona aromatică se observă următoarele semnale: patru dublete la 7.25 ppm pentru 1-H, 7.30 ppm pentru 12-H, 7.42 ppm pentru 13-H respectiv la 7.93 ppm pentru 6-H și două triplete la 7.50 ppm pentru 7-H și 7.66 ppm pentru 8-H.





**Figura 5.** Fragment din spectrul  $^1\text{H}$  RMN al compusului **15** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



**Figura 6.** Spectrul HMQC pentru compusul **15**

În spectrul  $^{13}\text{C}$  RMN pentru compusul **16** (**Figura 7**) se poate vedea semnalul pentru carbonul primar (3-C) la 12.44 ppm. Semnalele la 32.65 ppm și 50.91 ppm sunt pentru carbonii secundari (16-C și 11-C). Semnalele care apar la 128.58 ppm, 129.12 ppm, 129.80 ppm, 130.39 ppm, 135.01 ppm și 139.34 ppm sunt pentru carbonii terțiari (13-C, 7-C, 14-C, 8-C, 9-C și 1-C). Celelalte semnale, la

111.38 ppm, 131.49 ppm, 135.37 ppm, 138.25 ppm, 150.05 ppm, 162.91 ppm și 168.88 ppm sunt pentru carbonii cuaternari (2-C, 15-C, 6-C, 12-C, 10-C, 4-C și 5-C).

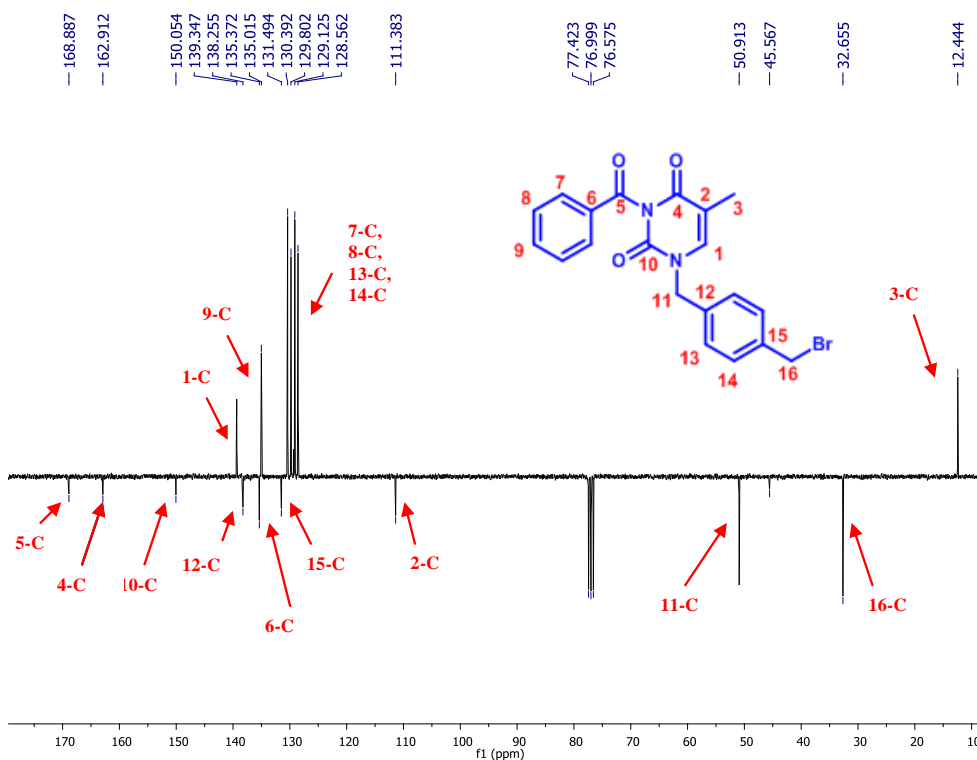
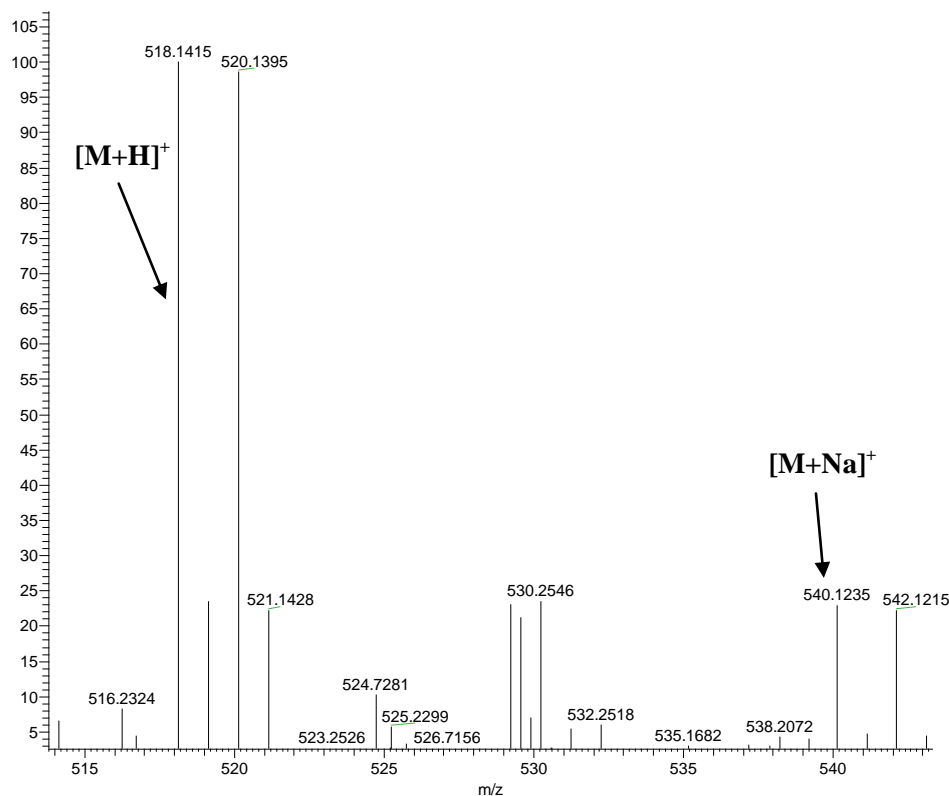


Figura 7. Fragment din spectrul <sup>13</sup>C RMN (APT) pentru compusul 16 (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

În spectrul de masă al compusului 17 (Figura 8) se observă picul corespunzător pentru compusul protonat la  $m/z$  518.1415 și pentru complexul cu Na<sup>+</sup> la  $m/z$  540.1235.



**Figura 8.** Fragment din spectrul ESI<sup>+</sup> al compusului **17**

Derivații **18**, **19** și **20** au fost obținuți cu randamente bune folosind o procedură uzuală pentru substituirea atomului de brom cu azidă ( $\text{NaN}_3$  în  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) (**Schema 9**)<sup>7</sup> și au fost caracterizați folosind spectroscopia RMN și spectrometria de masă.

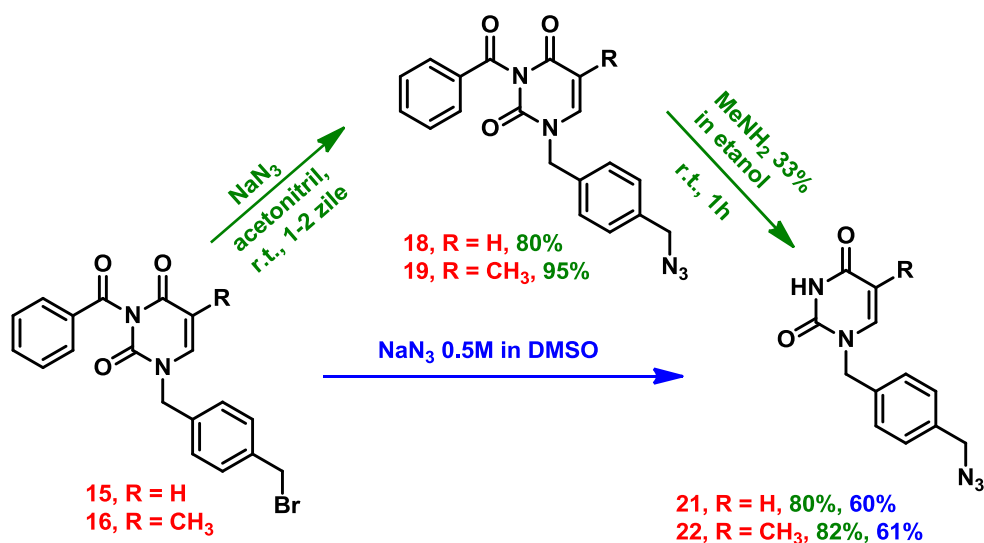
Deprotejarea compușilor **18** și **19** a fost făcută utilizând  $\text{CH}_3\text{NH}_2$ , iar derivații substituiți cu grupări azidice au fost obținuți cu randamente bune (80% respectiv 95 %). Deprotejarea compusului **20** a avut loc cu randamente foarte bune folosind reacția de deprotejare clasică pentru a îndepărta gruparea BOC (TFA în THF)<sup>8</sup> (**Schema 9** și **Schema 10**).

Pentru a crește solubilitatea reactanților, reacțiile dintre derivații **15** și **16** cu  $\text{NaN}_3$  au avut loc în  $\text{DMSO}$ <sup>9</sup>. Surprinzător, la sfârșitul reacției în loc să obținem compușii protejați **18** și **19** au fost izolați compușii **21** și **22** cu randamente bune (60% respectiv 61%) (**Schema 9**). Excesul de  $\text{NaN}_3$  a contribuit la debenzoilarea uracilului respectiv a timinei protejate, iar această reacție de debenzoilare este o metodă nouă de deprotejare a celor două nucleobaze.

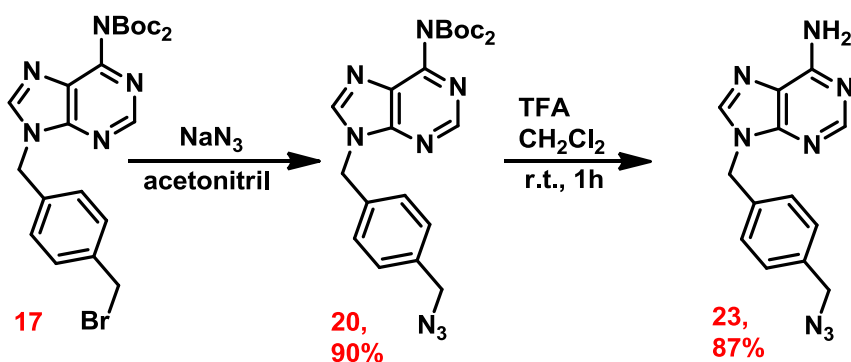
<sup>7</sup>Fedorov, A. Y.; Shchepalov, A. A.; Bolshakov, A. V.; Shavyrin, A. S.; Kurskii, Y. A.; Finet, J. P.; Zelentsov, S. V. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2004**, *53*, 370-375.

<sup>8</sup>Shendage, D. M.; Froehlich, R.; Haufe, G.; *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3675-3678.

<sup>9</sup>Alvarez, S. G.; Alvarez, M. T. *Synthesis*, **1997**, 413-414.

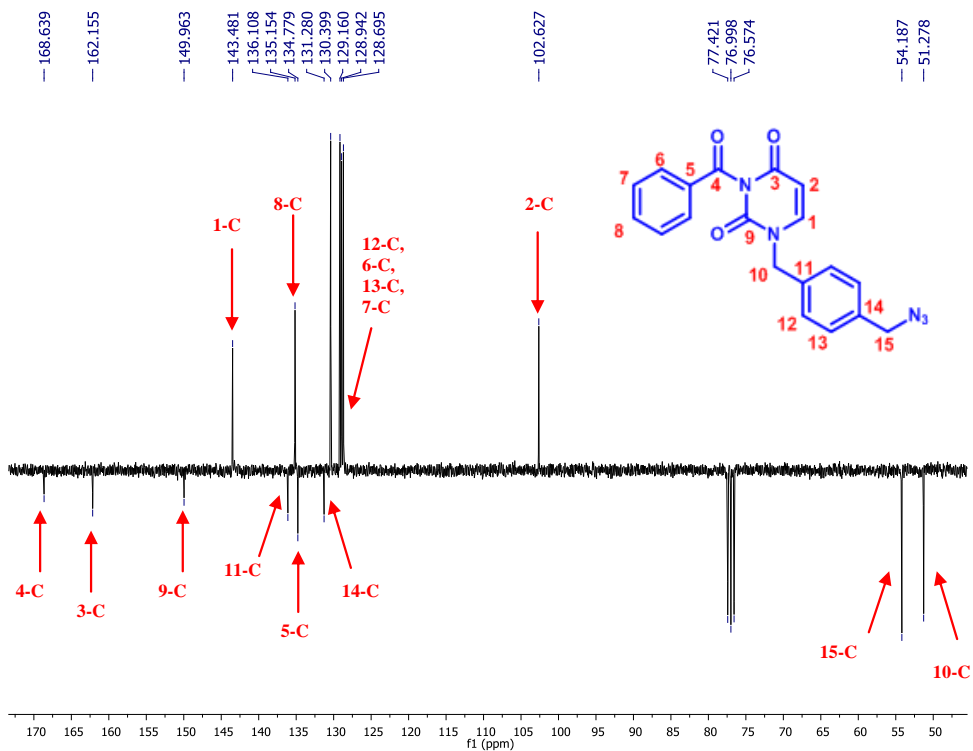


Scheme 7



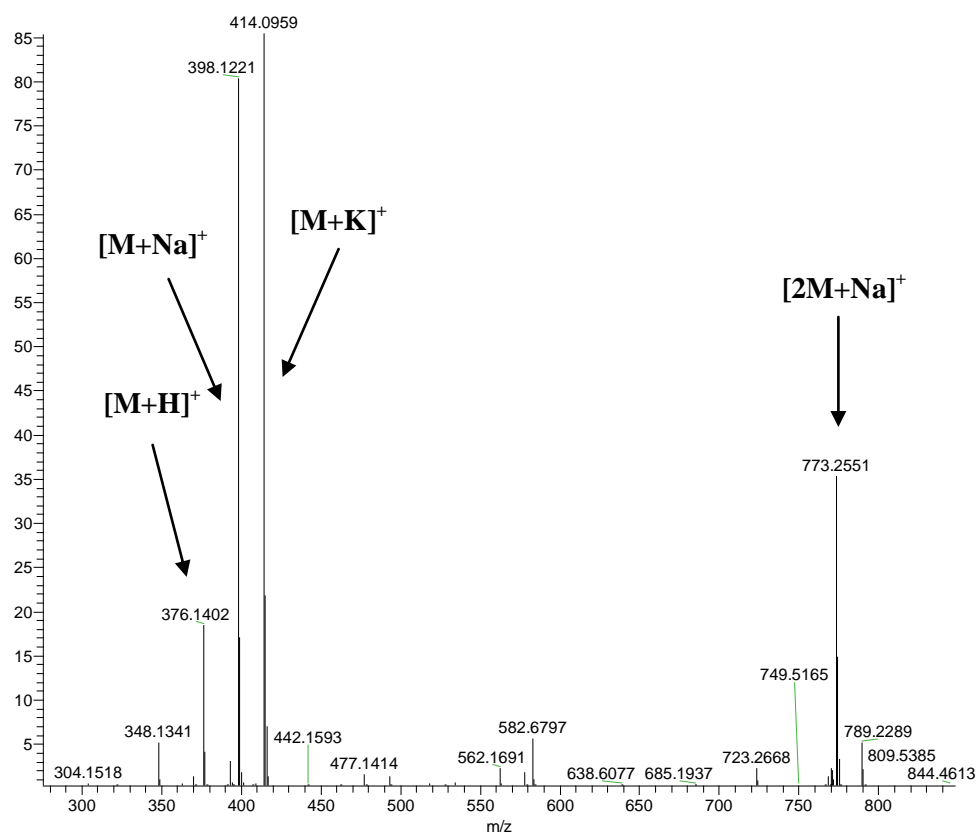
Scheme 8

Spectrul <sup>13</sup>C RMN al compusului **18** (Figura 9) apare un semnal pentru protonul 15-C la 54.18 ppm care este mai dezecranat decât 15-C din materia primă. Celelalte semnale apar la valori δ asemănătoare cu cele din materia primă.



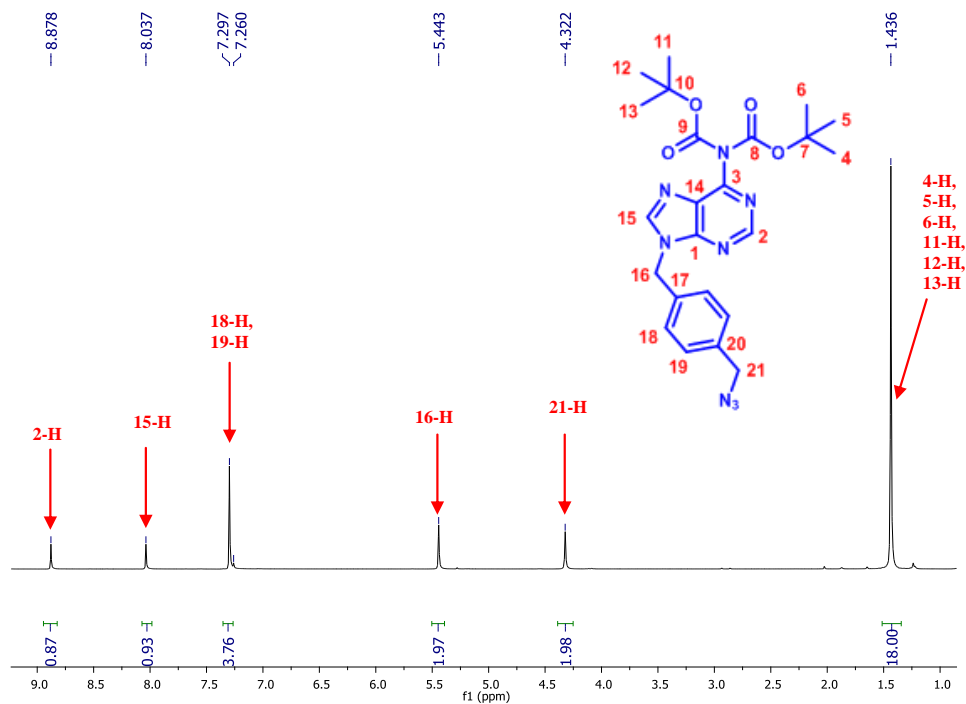
**Figura 9.** Fragment din spectrul de  $^{13}\text{CRMN}$  pentru compusul **18** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Spectrul de masă, HRMS, al compusului **19** (**Figura 10**) prezintă semnalele corespunzătoare pentru compusul protonat la  $m/z$  376.1402, pentru complexul cu  $\text{K}^+$  ( $m/z$  414.0959) dar și pentru complexii monomer și dimer cu  $\text{Na}^+$  ( $m/z$  398.1221 respectiv  $m/z$  773.2551).



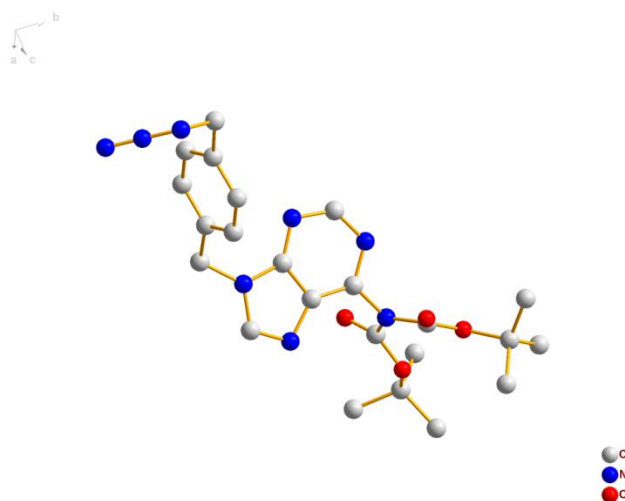
**Figura 10.** Fragment din spectrul de masă HRMS pentru compusul **19**

În spectrul <sup>1</sup>H NMR al compusului **20** (**Figura 11**) semnalul pentru protonul 21-H care apare la 4.32 ppm este mai dezecranat decât semnalul pentru protonul similar din materia primă. Semnalele pentru protonii 18-H și 19-H apar ca și doua dublete în material primă, dar la compusul **20** apar sub forma unui singlet la 7.29 ppm. Celelalte semnale sunt similare cu cele din materia primă.



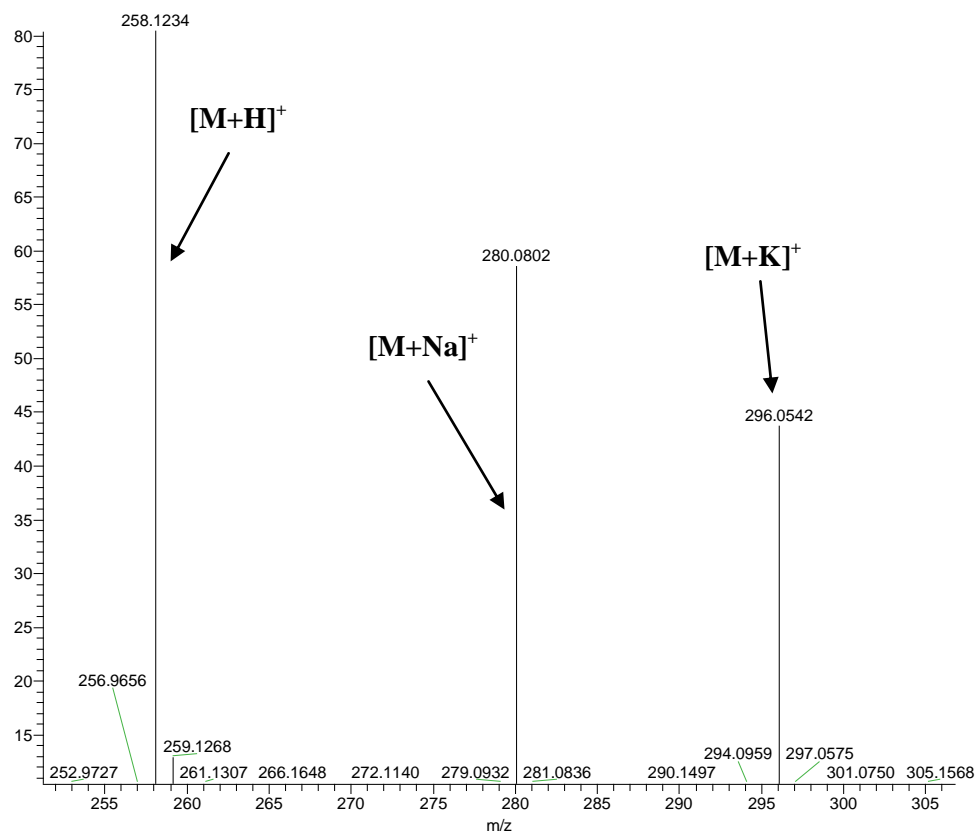
**Figura 11.** Fragment din spectrul  $^1\text{H}$  RMN pentru compusul **20** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Cristale din compusul **20** pentru difracția de raze X au fost obținute prin evaporarea lentă a cloroformului. Diagrama DIAMOND prezentând structura moleculară a compusului **20** este redată în **Figura 12**.



**Figura 12.** Diagrama DIAMOND a compusului **20** (Atomii de hidrogen au fost îndepărtați pentru claritate)

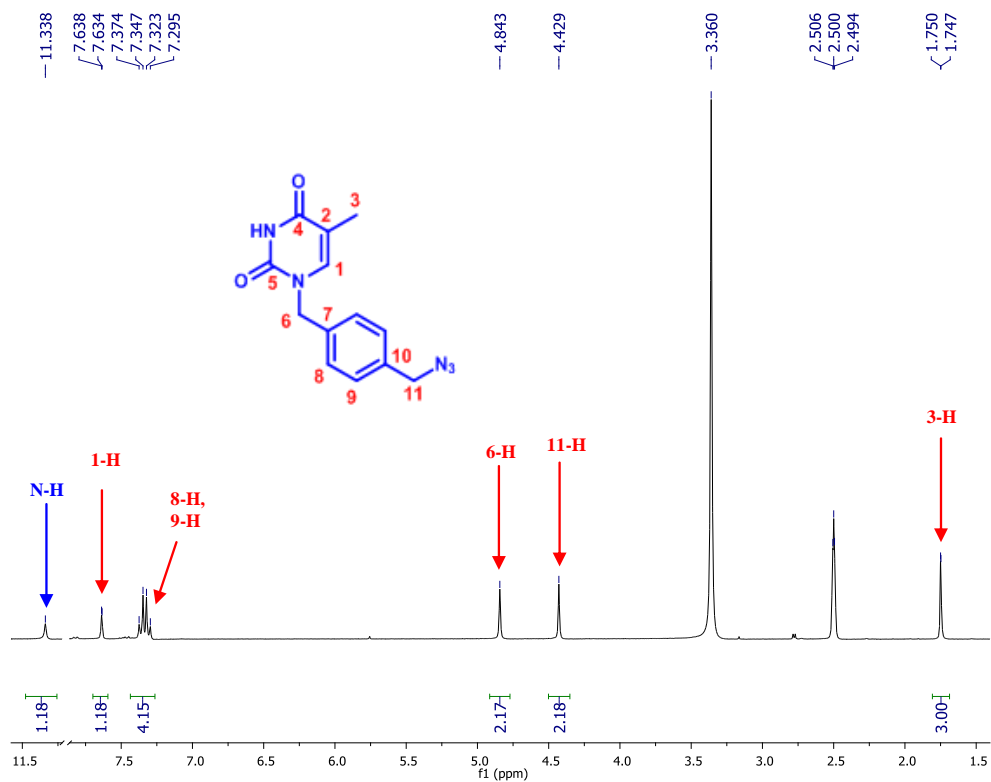
În spectrul de masă, HRMS, a compusului **21** (**Figura 13**) apar picurile la  $m/z$  258.1234,  $m/z$  280.0802 și  $m/z$  296.0542 pentru complexii cu  $H^+$ ,  $Na^+$  și  $K^+$ .



**Figura 13.** Fragment din spectrul ESI<sup>+</sup> al compusului **21**

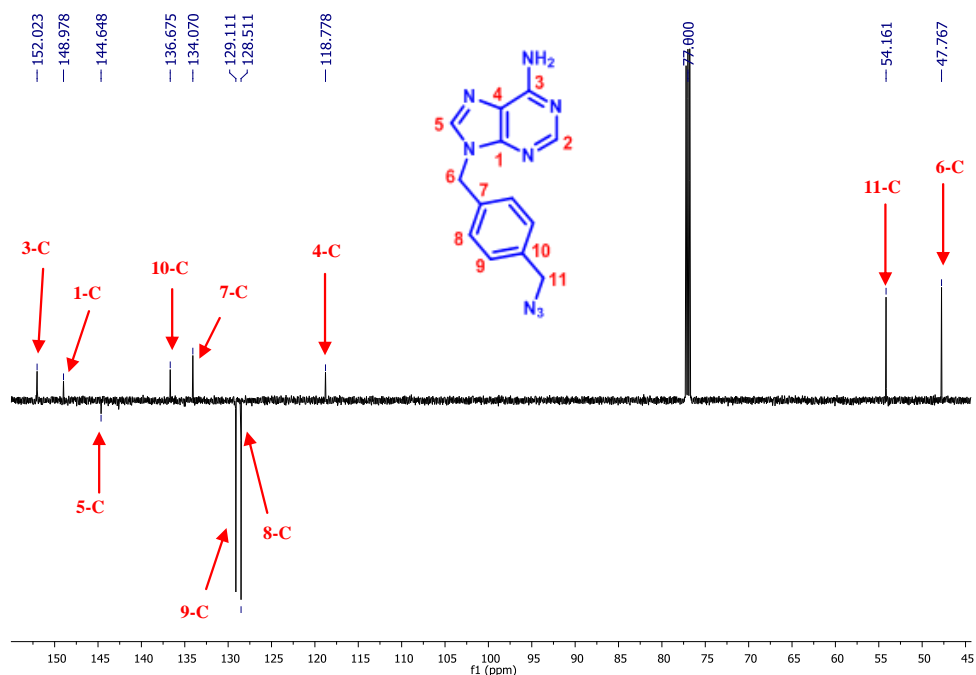
În spectrul de proton al compusului **22** (**Figura 14**) apar toate semnalele așteptate; putem vedea la 11.35 ppm semnalul pentru gruparea  $-NH$  iar pentru protonii 8-H și 9-H putem vedea un sistem AB ( $\delta = 7.30$  ppm respectiv 7.35 ppm).





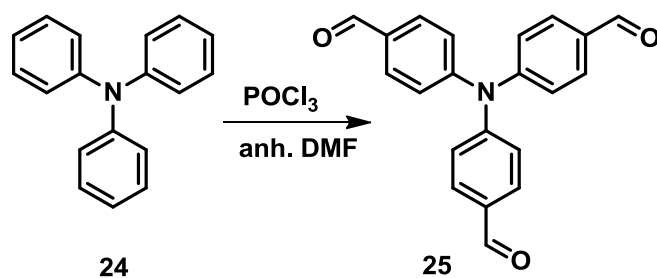
**Figura 14.** Fragment din spectrul  $^1\text{H}$  RMN al compusului **22** (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

În **Figura 15** este prezentat spectrul de  $^{13}\text{C}$  RMN al compusului **23**. În acest spectru putem identifica toate semnalele pentru structura propusă.



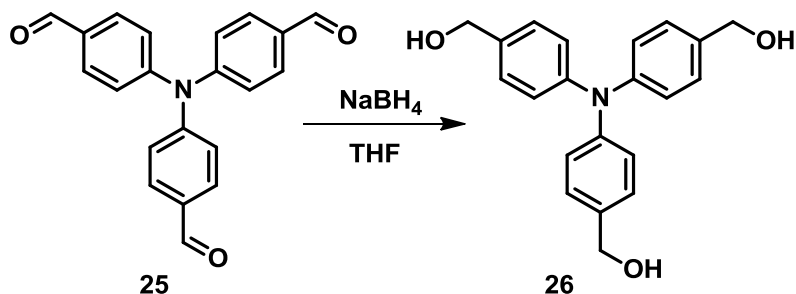
**Figura 15.** Fragment din spectrul  $^{13}\text{C}$  RMN al compusului **23** (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

Dupa ce au fost obținute nucleobazele funcționalizate cu grupări azidice, următorul pas pentru a obține moleculele țintă a fost sinteza tripodanzilor cu legături triple terminale. Prima etapă a fost obținerea compusului **25** (**Schema 11**) printr-o dublă reacție de formilare Vilsmeier-Haak. Compusul **25** a fost obținut în concordanță cu datele existente în literatură, iar structura a fost confirmată prin spectroscopie RMN.



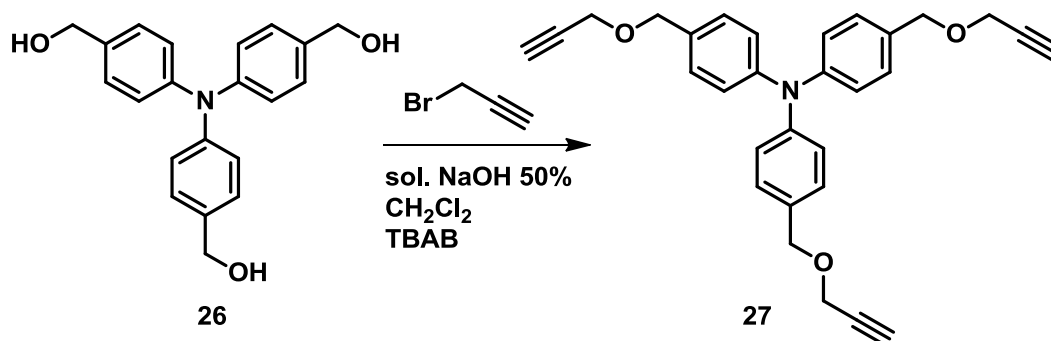
**Schema 9**

Următorul pas a fost o reacție de reducere a compusului **25** în prezență de  $\text{NaBH}_4$  pentru a obține compusul **26** (Schema 12)<sup>10</sup>. Structura acestui compus a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei RMN.



Schema 10

În continuare pentru a obține tripodandul cu legătură triplă terminală (Schema 13) a avut loc reacția dintre derivatul **26** în  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  căruia i s-a adăugat o soluție de bromură de propargil 80% în toluen, TBAB și o soluție de  $\text{NaOH}$  50%. Compusul **27** a fost obținut cu randamente mici și structura acestuia a fost confirmată de spectroscopia RMN<sup>11</sup>.

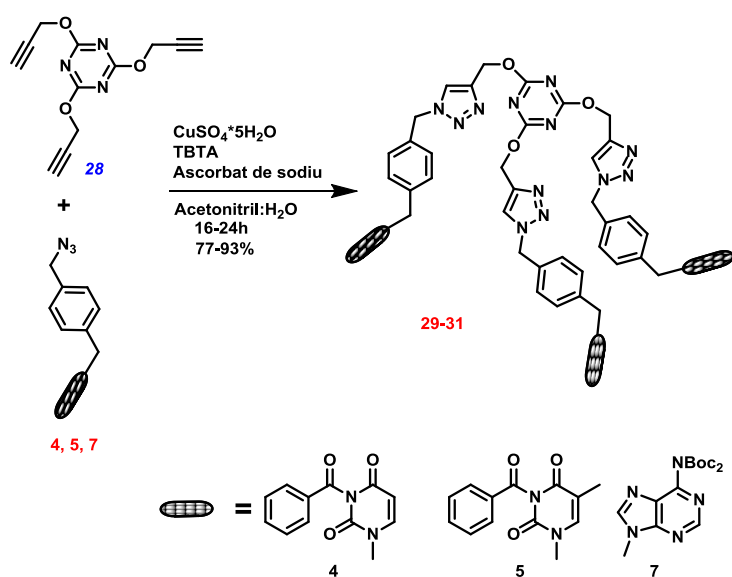


Schema 11

Următorul pas pentru a obține compușii doriți a fost reacția dintre nucleobazele protejate (**4**, **5** și **7**) și alchina terminală **28** (Schema 14). Această reacție a avut loc în  $\text{CH}_3\text{CN}$  și  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , TBTA și ascorbat de sodiu. Reacția a mers sub agitare la temperatura camerei peste noapte. Compușii doriți au fost obținuți ca și precipitate albe prin filtrare având randamente foarte bune (77-93%).

<sup>10</sup>Borch, R.F.; Liu, J.; Schmidt, J.P.; Marakovitz, J.T.; Joswig, C.; Gipp, J.J.; Mulcahy, R.T.J. *Med Chem* 43,2000, 2258-2265.

<sup>11</sup>Bogdan, N. D.; Matache, M.; Meier, V. M.; Dobrota, C.; Dumitru, I.; Roiban, G. D; Funeriu, D.P., *Chem. Eur. J.*, 2010, 2170-2180.



Schema 12

Spectrul <sup>1</sup>H RMN a compusului **29** este prezentat în **Figura 16**. Singletii corespunzători protonilor CH<sub>2</sub> apar la 4.93 ppm, 5.46 ppm și 5.60 ppm. Semnalele din gruparea protectoare apar ca și dublet la 7.93 ppm și doi tripleți la 7.57 ppm respectiv 7.76 ppm. Celelalte doua dublete corespunzătoare pentru protonii din uracil se găsesc la 5.88 ppm respectiv 8.00 ppm. Semnalele pentru protonii 12-H și 13-H apar ca și singlet la 7.33 ppm, iar pentru protonul 16-H apare tot sub forma unui singlet la 8.32 ppm. Spectrul confirmă faptul că am obținut compusul dorit.

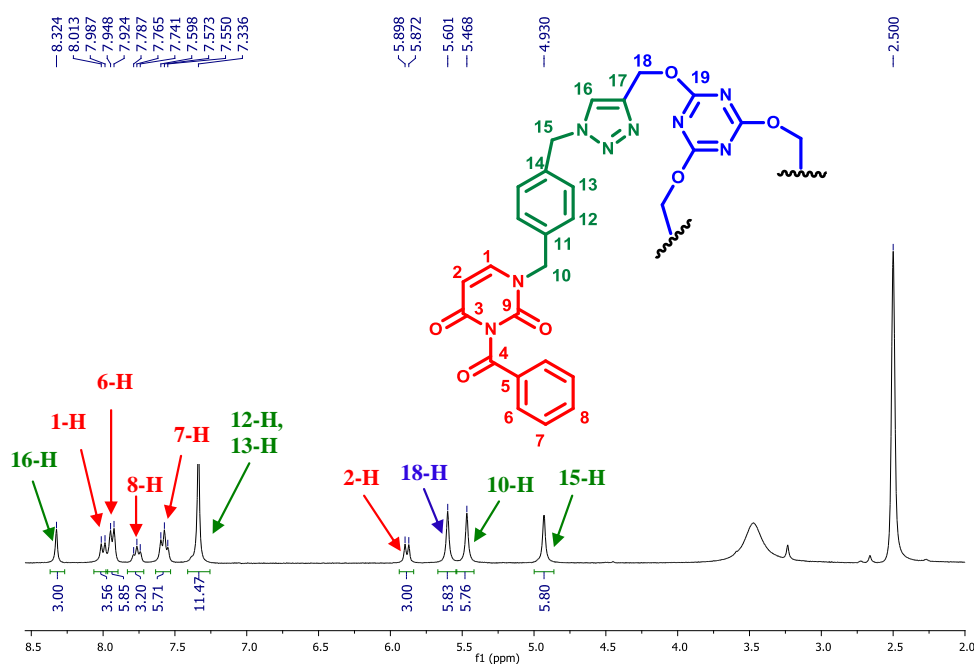
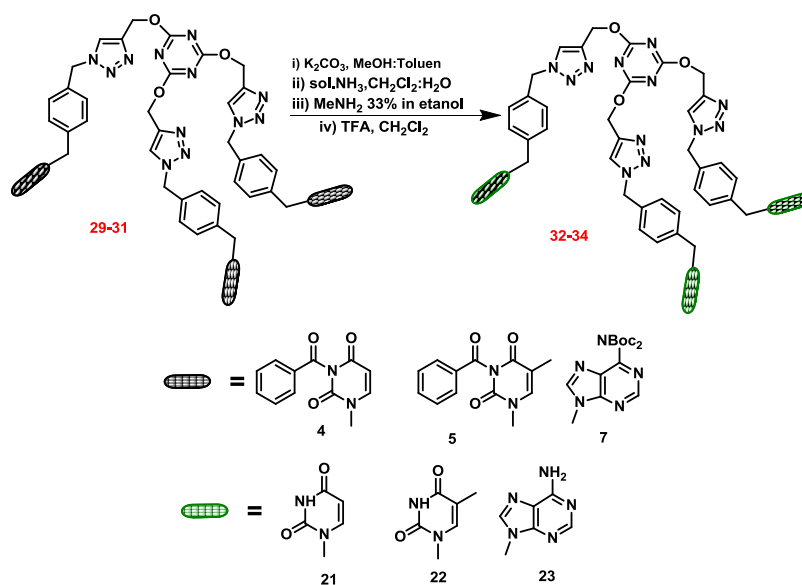


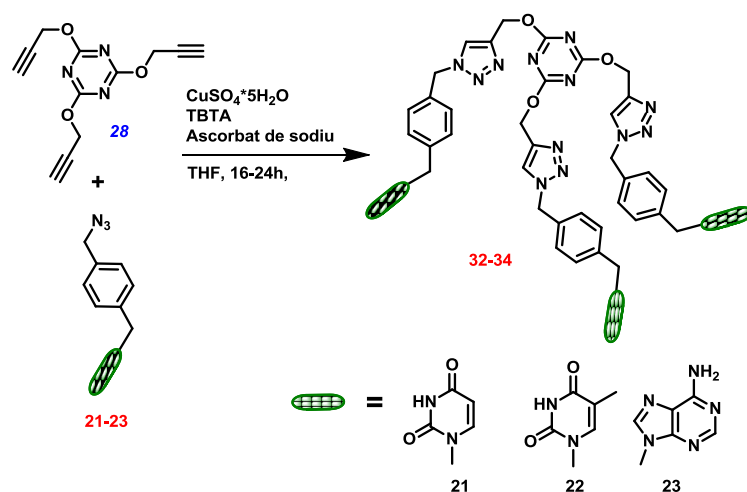
Figura 16. Fragment din spectrul <sup>1</sup>H NMR al compusului **29** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

Alt pas pentru a obține compușii țintă a fost deprotejarea podanzilor. În cazul compușilor cu uracil și timină au fost încercate trei metode. La primele două metode s-a folosit  $K_2CO_3$  în MeOH și toluen (**Schema 15-i**) respectiv amoniac în  $CH_2Cl_2$  și  $H_2O$  (**Scheme 15-ii**). Cu aceste două metode nu am obținut compușii țintă, au fost recuperate doar materiile prime. A fost încercat deprotejarea folosind  $MeNH_2$  33% în etanol, dar compușii deprotejați au fost obținuți cu randamente foarte mici (**Schema 15-iii**). În cazul compusului cu adenină reacția de deprotejare a fost făcută cu TFA în  $CH_2Cl_2$  iar compusul dorit a fost obținut cantitativ (**Schema 15-iv**).

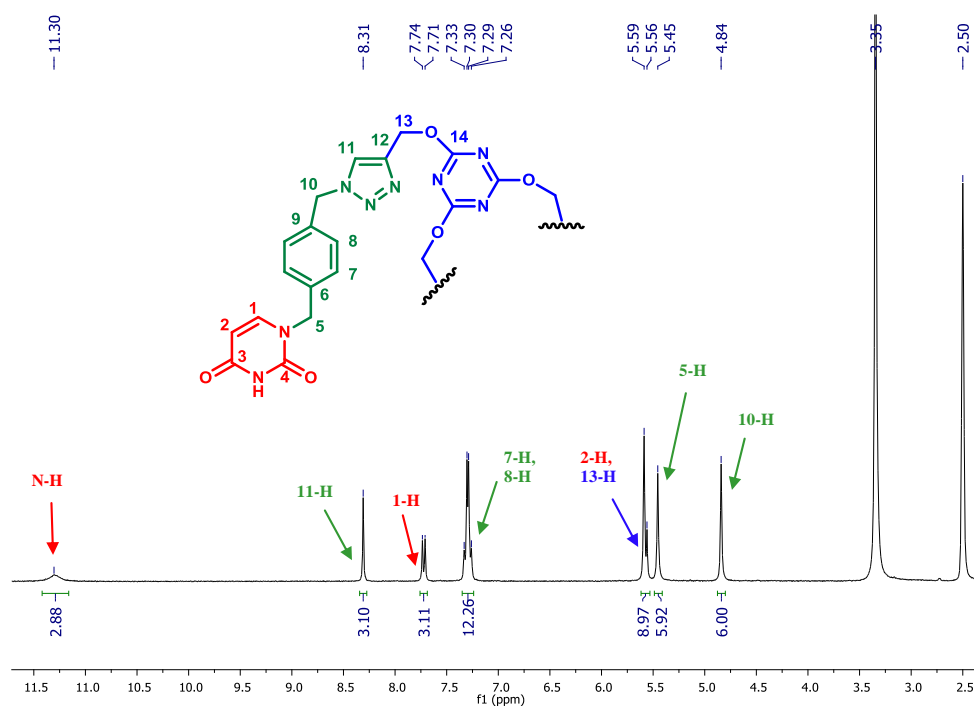


**Schema 13**

Deoarece compușii **32-34** au fost obținuți cu randamente mici strategia a fost modificată. Am încercat să obținem compușii **32-34** pornind de la nucleobazele deprotețate (**21-23**, **Schema 16**) și tripodandul **28** în reacția cu  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ , TBTA și ascorbat de sodiu în THF. Compușii **32-34** au fost obținuți ca și precipitate cu randamente bune (70-75%).

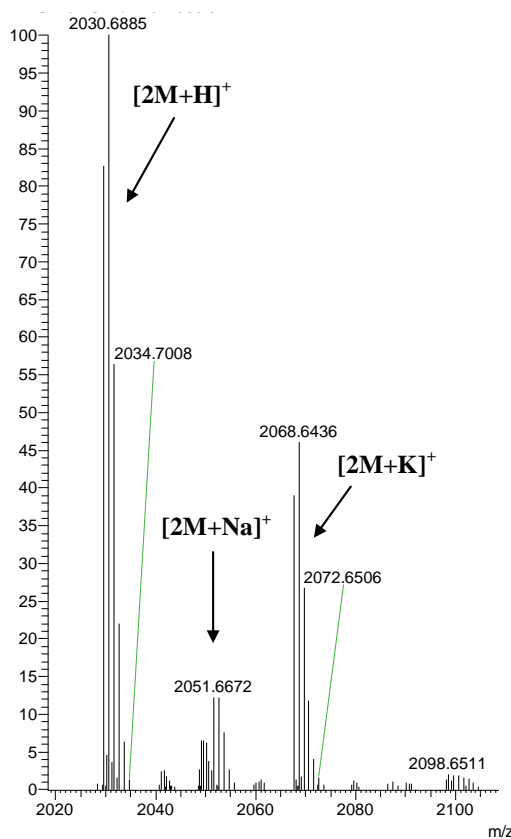


Fragment din spectrul  $^1\text{H}$  RMN a compusului **32** este prezentat în **Figura 17**. Semnalele pentru protonii din grupările  $\text{CH}_2$  apar la 4.84 ppm și 5.45 ppm. Cel mai dezecranat semnal pentru gruparea  $\text{CH}_2$  este suprapus peste dubletul pentru protonul 2-H de la uracil, lag 5.57 ppm. Celalalt dublet corespunzator uracilului se observă la 7.72 ppm. Semnalele pentru protonii 7-H și 8-H apar sub forma unui sistem AB (7.27 și 7.31 ppm), iar semnalul pentru protonul 11-H apare ca și singlet la 8.32 ppm.



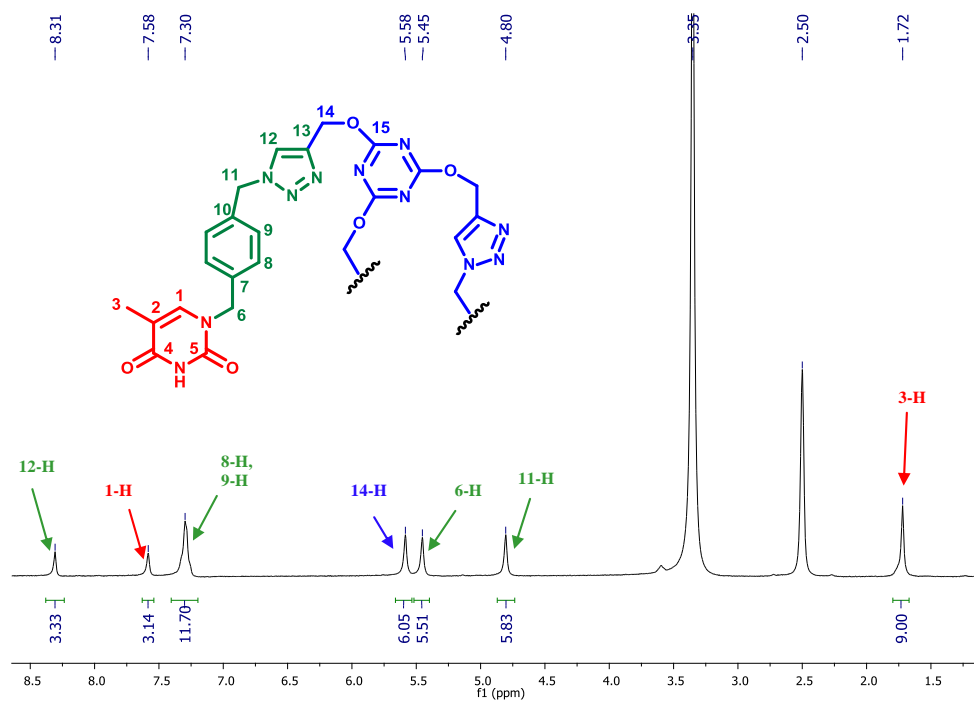
**Figura 137.** Fragment din spectrul  $^1\text{H}$  NMR al compusului **32** (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

În spectrul de masa, HRMS, a compusului **32** (**Figura 18**) picurile corespunzătoare dimerului protonat și a complexului cu Na<sup>+</sup> și K<sup>+</sup> se observă la  $m/z$  2030.6885,  $m/z$  2051.6672 respectiv  $m/z$  2068.6436.



**Figura 148.** Fragmentul ESI<sup>+</sup> a compusului **32**

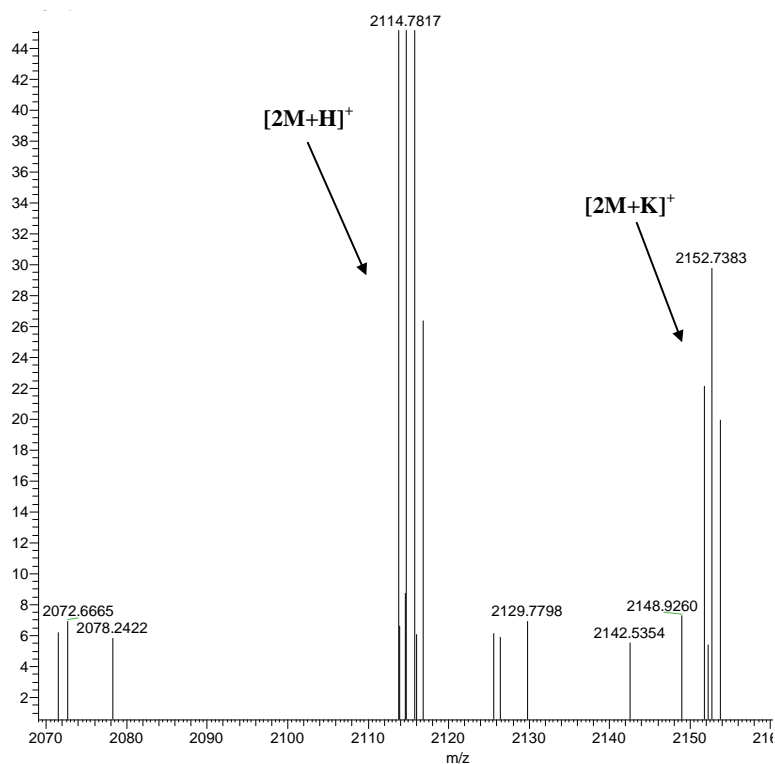
Spectrul <sup>1</sup>H RMN a compusului **33** (**Figura 19**) prezintă următoarele semnale: un singlet la 1.72 ppm pentru gruparea CH<sub>3</sub> și trei singlete pentru grupările CH<sub>2</sub> la 4.80 ppm, 5.45 ppm respectiv 5.58 ppm. Semnalul pentru protonii 8-H și 9-H apare ca și un singlet la 7.33 ppm. În zona aromatică se observă un singlet la 7.58 ppm pentru protonii 1-H și 7-H. Cel mai dezecranat semnal, la 8.30 ppm, este un singlet corespunzător pentru protonul 12-H.



**Figura 19.** Fragment din spectrul <sup>1</sup>H RMN al compusului **33** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

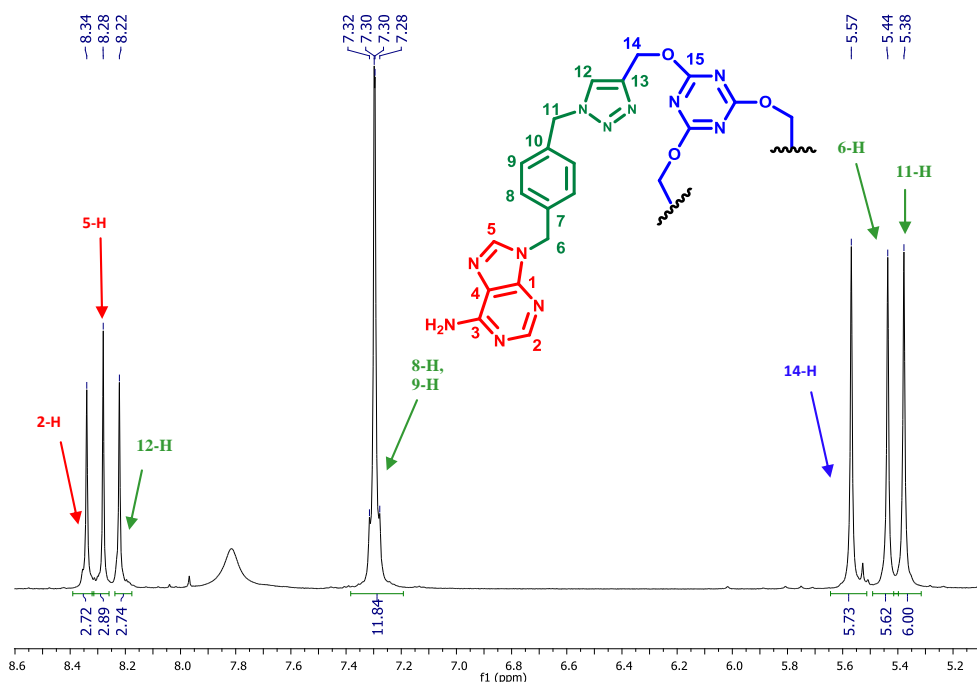
Spectrul de masa, HRMS, al compusului **33** (**Figura 20**) arata semnalele corespunzătoare pentru dimerul protonat și complexul cu K<sup>+</sup> la  $m/z$ : 2114.7814 respectiv  $m/z$ : 2152.7383.





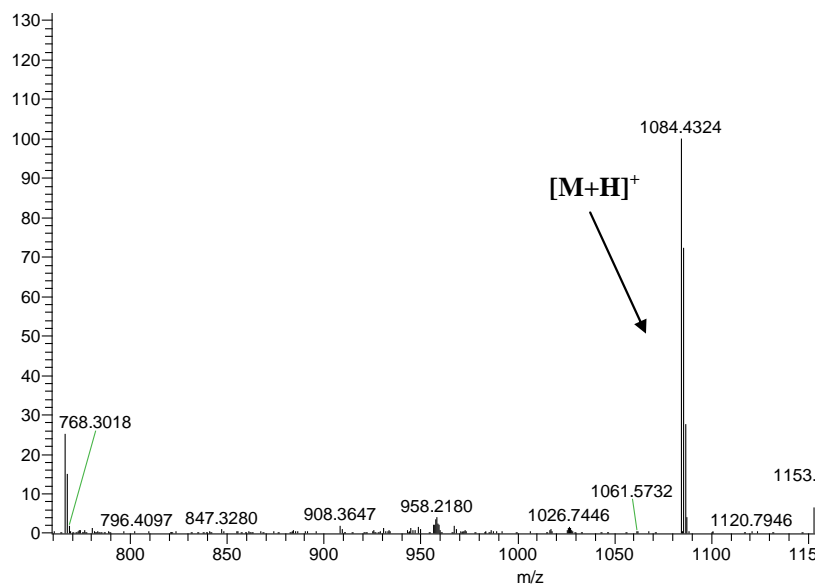
**Figura 150.** Fragment din spectrul ESI<sup>+</sup> al compusului **33**

Spectrul <sup>1</sup>H RMN a derivatului **34**, înregistrat în DMSO-d<sub>6</sub> apar semnalele așteptate (**Figura 21**): trei singleți pentru grupările CH<sub>2</sub> la 5.38 ppm, 5.44 ppm respectiv 5.57 ppm, iar în zona aromatică un sistem AB (7.29 ppm și 7.31 ppm) pentru 8-H și 9-H și trei singleți (8.22 ppm, 8.28 ppm și 8.34 ppm) pentru 12-H, 5-H și 2-H.



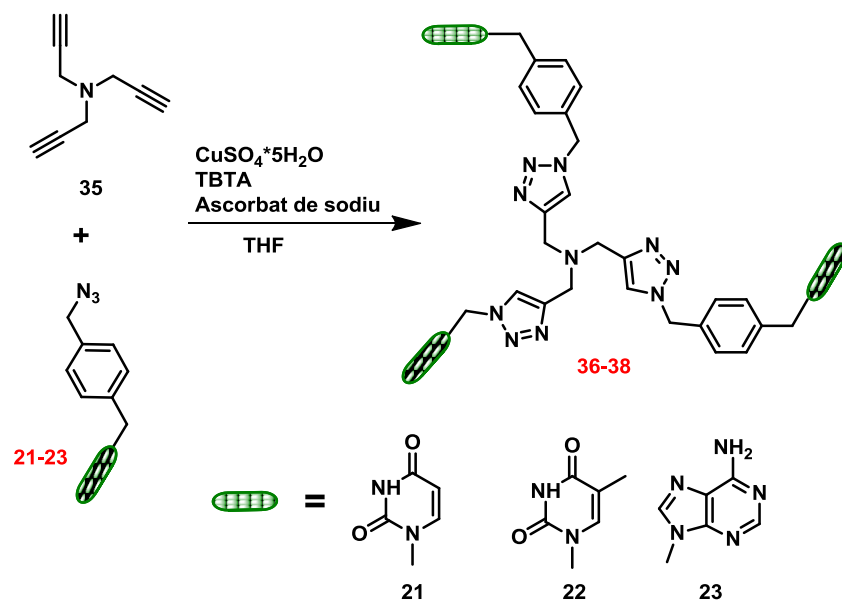
**Figura 161.** Fragment din spectrul de  $^1\text{H}$  NMR al compusului **34** (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

În spectrul de masa, HRMS, al compusului **34** (**Figura 22**) semnalul pentru specia protonată se observă la  $m/z$ : 1084.4324.



**Figura 172.** Fragment din spectrul  $\text{ESI}^+$  al compusului **34**

Podandul **35** și aceleași nucleobaze au fost de asemenea folosite în reacția de tip *click* (**Schema 17**). Compușii **36-38** au fost obținuți ca și precipitate direct din masa de reacție, cu randamente bune și au fost analizați folosind spectroscopia RMN și spectrometria de masă.



Schema 15

Un fragment al spectrului  $^1\text{H}$  NMR a compusului **36** este prezentat în **Figura 23**. Doua dintre semnalele pentru grupările  $\text{CH}_2$  apar la 3.34 ppm și 4.84 ppm. Al treilea singlet pentru gruparea  $\text{CH}_2$  este suprapus peste dubletul protonului 2-H în uracil la 5.57 ppm. Celălalt dublet pentru uracil apare la 7.72 ppm. Semnalele pentru protonii 8-H și 9-H sub forma unui singlet la 7.27 ppm, iar semnalul pentru protonul 11-H apare ca un singlet la 8.05 ppm. Spectrul  $^1\text{H}$  RMN dovedește faptul că am obținut compusul dorit. Singletul pentru gruparea  $-\text{NH}$  se găsește la 11.33 ppm.

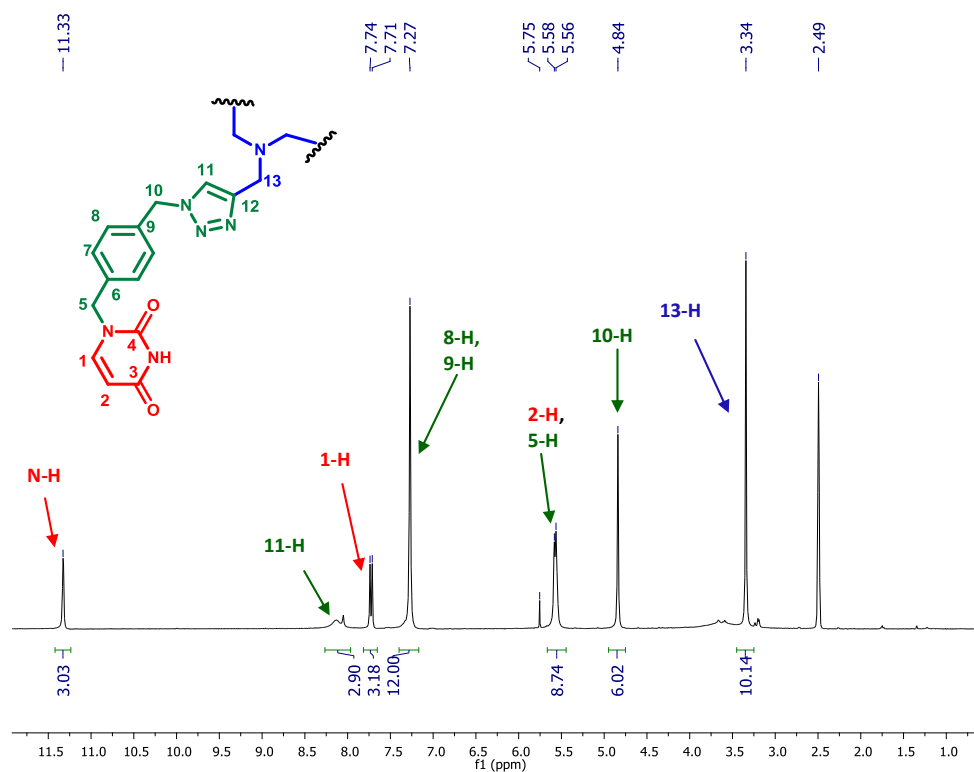
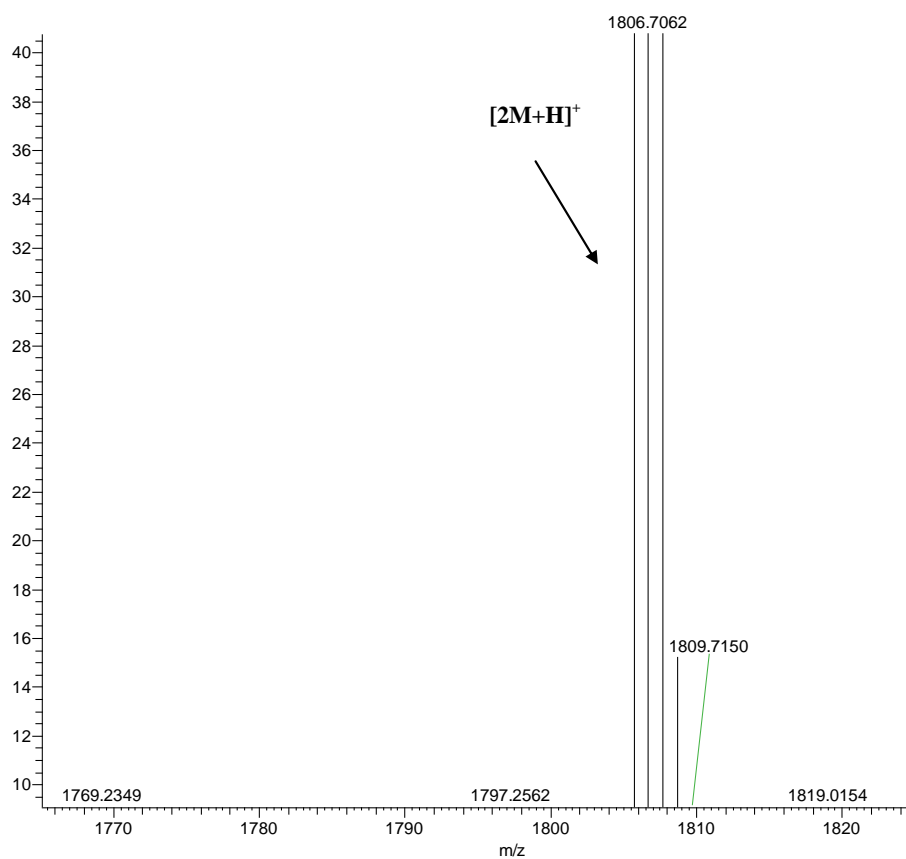


Figura 183. Fragment din spectrul <sup>1</sup>H RMN al compusului 36 (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

Spectrul de masă a compusului 36 este prezentat în Figura 24: în acest spectru se poate observa picul pentru dimerul protonat la  $m/z$ : 1806.71.



**Figura 194.** Fragment din spațul ESI<sup>+</sup> pentru compusul **36**

În spectrul <sup>1</sup>H RMN (**Figura 25**) al compusului **37** apar următoarele semnale în zona alifatică: un singlet la 1.72 ppm pentru gruparea CH<sub>3</sub> și trei singlete pentru grupările CH<sub>2</sub> la 3.59 ppm, 4.80 ppm respectiv 5.56 ppm. Semnalul pentru protonii 8-H și 9-H apar ca și un singlet la 7.27 ppm. În zona aromatică la 7.59 ppm respectiv 8.08 ppm spectrul prezintă doua singlete pentru 1-H și 12-H. Cel mai dezecranat semnal, la 11.32 ppm, este un singlet corespunzător pentru protonul -NH.

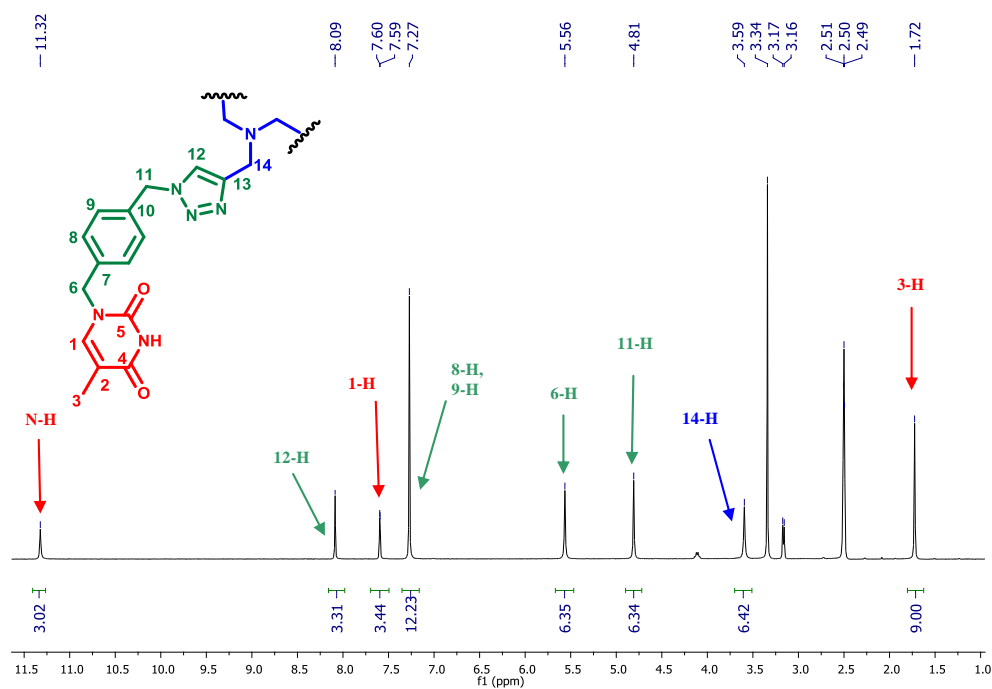
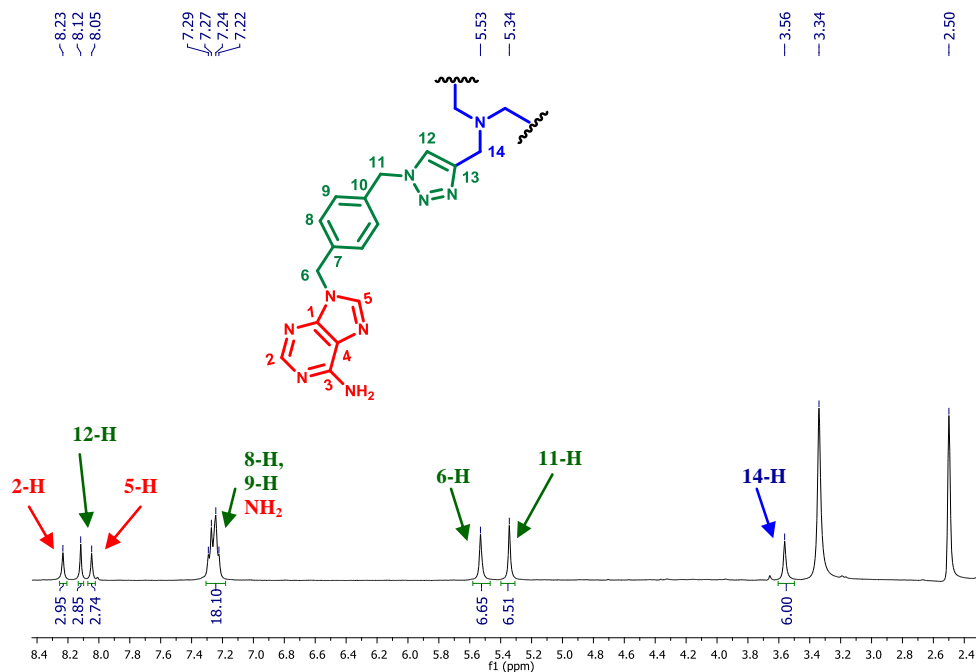


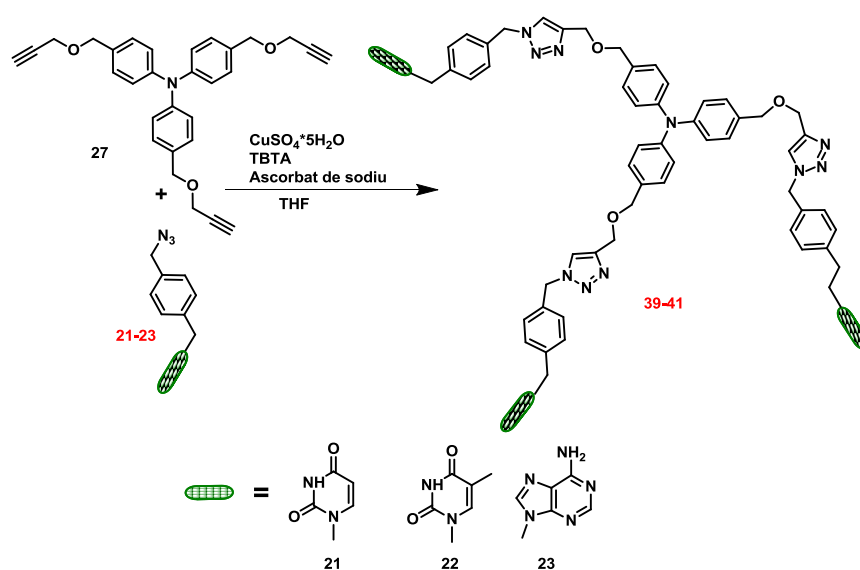
Figura 205. Fragment <sup>1</sup>H NMR al compusului 37 (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

Spectrul <sup>1</sup>H RMN a compusului 38, înregistrat în DMSO-d<sub>6</sub>, prezintă semnalele așteptate (Figura 26): trei semnale de tip singlet pentru protonii din grupările -CH<sub>2</sub> la 4.40 ppm, 5.37 ppm și 5.58 ppm și în zona aromatică spectrul prezintă de asemenea trei semnale singlet la 7.32 ppm, 8.13 ppm și 8.25 ppm.



**Figura 216.** Fragment din spectrul <sup>1</sup>H RMN al compusului **38** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

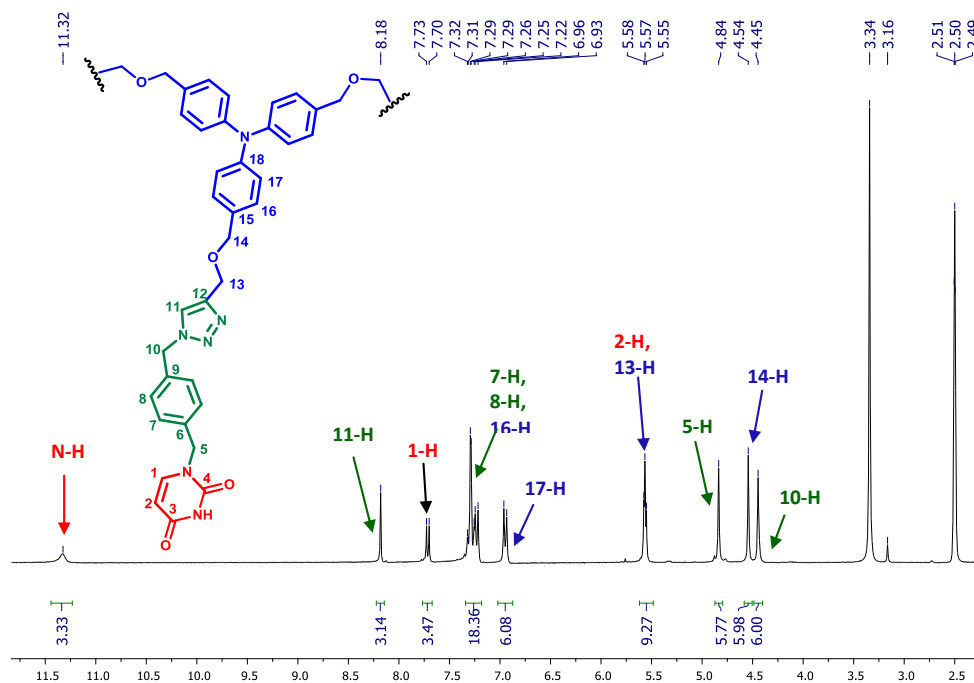
Ultimul podand folosit pentru a obține moleculele țintă a fost compusul **27** (**Schema 18**). Compușii cu nucleobaze decorate **39-41** au fost obținuți cu randamente bune, sub forma unor precipitate direct din amestecul de reacție și au fost analizați prin spectroscopie RMN și spectrometrie de masă.



Schema 16

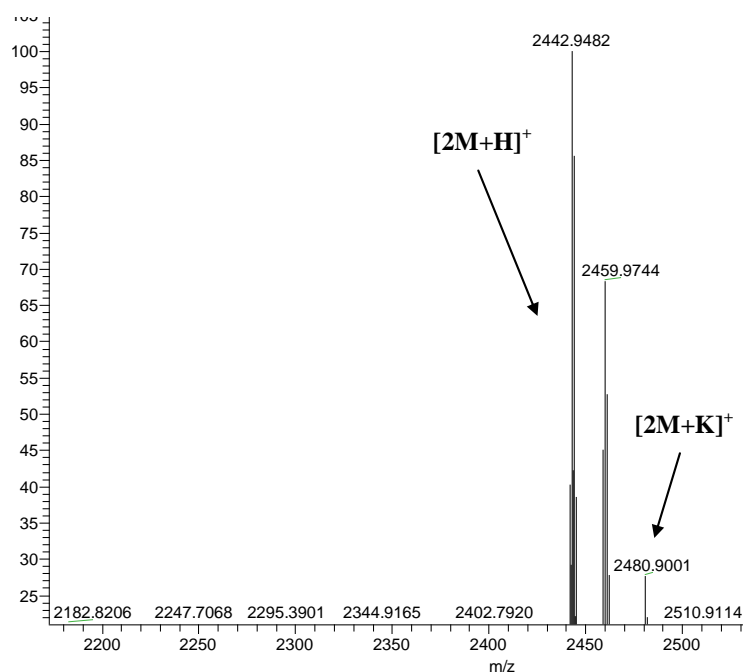
Un fragment a spectrului  $^1\text{H}$  RMN al compusului **39** este prezentat în **Figura 27**. Trei dintre semnalele singlet pentru protonii  $\text{CH}_2$  apar la 4.44 ppm, 4.54 ppm, 4.83 ppm în timp ce al patrulea singlet se suprapune cu dubletul pentru protonul 2-H din uracil la 5.56 ppm. Celălalt dublet corespunzător pentru protonul din uracil se observă la 7.71 ppm, semnalul pentru 7-H, 8-H și 16-H apar sub forma unui multimpet la 7.28 ppm. Pentru 17-H se observa un dublet la 6.94 ppm, iar pentru 11-H un singlet la 8.18 ppm. Singletul pentru gruparea  $-\text{NH}$  apare la 11.32 ppm.





**Figura 227.** Fragment din spectrul  $^1\text{H}$  NMR pentru compusul **39** (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

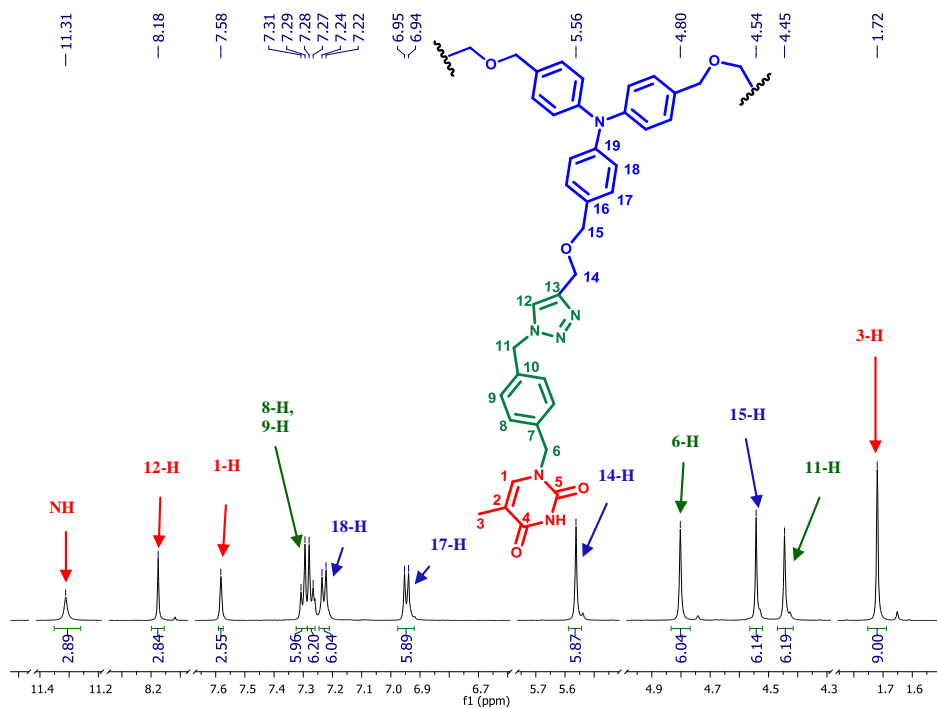
Spectrul de masă, HRMS, al compusului **39** (**Figura 28**) prezintă picul corespunzător pentru dimerul protonat la  $m/z$ : 2442.9482.



**Figura 238.** Fragment din spectrul  $\text{ESI}^+$  al compusului **39**

În spectrul  $^1\text{H}$  RMN a compusului **40** se observă următoarele semnale (**Figura 29**): un singlet la 1.72 ppm pentru gruparea  $\text{CH}_3$ , patru singlete pentru grupările  $\text{CH}_2$  la 4.45 ppm, 4.50 ppm, 4.80

ppm respectiv 5.56 ppm. Semnalele pentru 17-H și 18-H apar ca și doua dublete la 6.95 ppm respectiv 7.23 ppm. În zona aromatică, la 7.28 ppm și 7.30 ppm se observă un sistem AB pentru protonii 8-H și 9-H. Doua singlete, la 7.58 ppm și 8.18 ppm se observă pentru 1-H și 12-H. Cel mai dezecranat semnal, la 11.31 ppm, este singletul pentru protonul din guparea NH.



**Figura 29.** Fragment din spectrul  $^1\text{H}$  RMN pentru compusul **40** (300 MHz, DMSO- $d_6$ )

Spectrul  $^1\text{H}$  RMN al compusului **41**, înregistrat în DMSO- $d_6$  prezintă semnalele corespunzătoare (**Figura 30**): patru singlete pentru grupările  $\text{CH}_2$  la 4.43 ppm, 4.53 ppm, 5.34 ppm respectiv 5.54 ppm și în zona aromatică se poate vedea un sistem AB (6.94 ppm și 7.22 ppm) pentru 17-H și 18-H iar două singlete (7.27 ppm și 8.15 ppm) corespunzătoare 8-H, 9-H și 12-H.

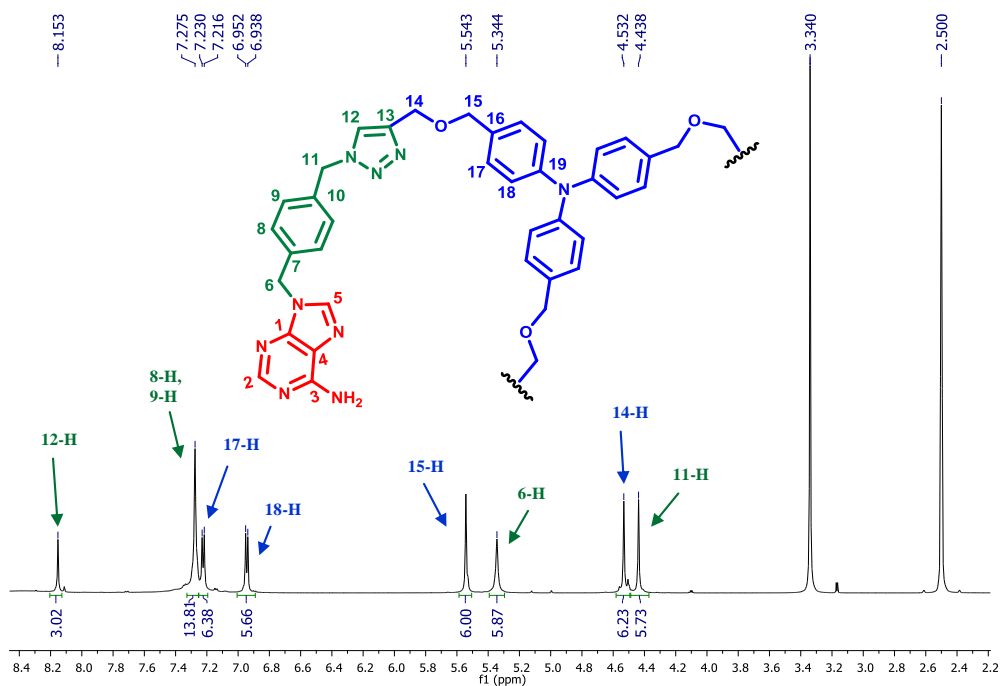


Figura 240. Fragment din spectral  $^1\text{H}$  NMR pentru compusul **41** (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

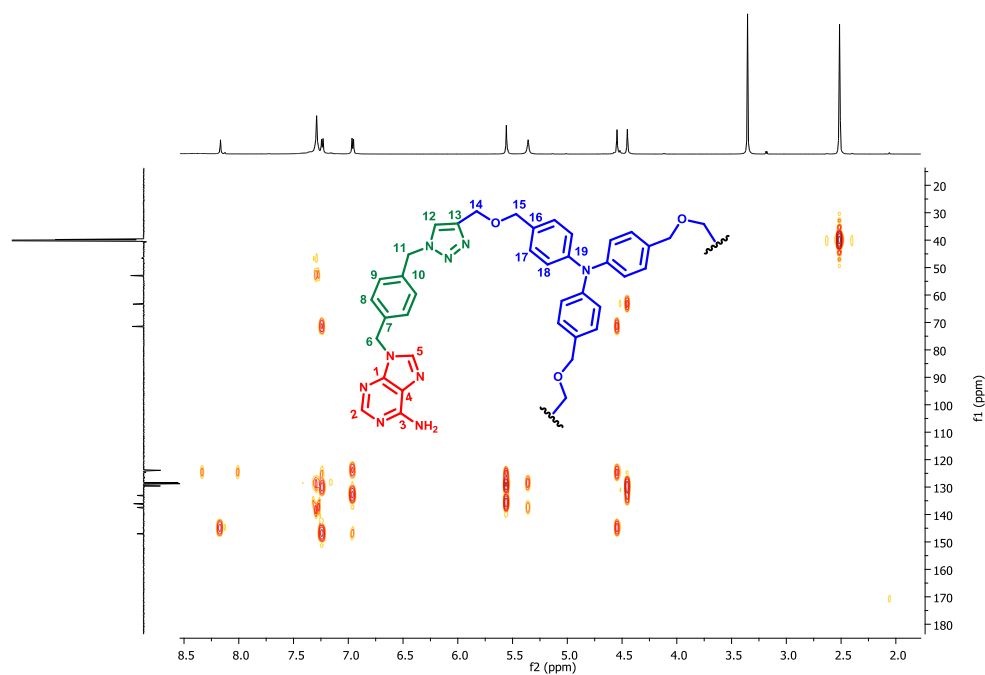


Figura 251. Spectrul HMBC pentru compusul **41**

### **3.3 CONCLUZII**

Au fost obținuți unsprezece noi derivați ai nucleobazelor (compușii **10, 11a, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22** și **23**). Aceștia au fost analizați folosind spectroscopia RMN și spectrometria de masă.

A fost dezvoltată o metodă eficientă de sinteză a unor nucleobaze funcționalizate cu grupări azidice și care conțin un linker cu flexibilitate redusă între gruparea azidă și nucleobază. Această metodă permite concomitent substituția brom-azidă și deprotejarea benzoilică. Aceasta este prima raportare privind nucleobazele, a unei deprotejări N-benzoil și cu formare de azidă (uracil și timidină).

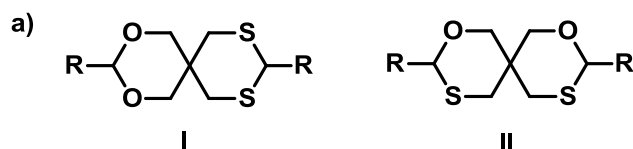
Au fost sintetizați doisprezece noi compuși folosind reacția de tip *click* (**29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40** și **41**). Aceștia au fost analizați folosind spectroscopia RMN și spectrometria de masă. Studiile privind legăturile de hidrogen sunt în derulare.

## **PARTEA B – NOI DERIVAȚI SPIRO 1,3-OXATIANICI**

## 2. CONTRIBUȚII ORIGINALE

### 2.1 REZULTATE ȘI DISCUȚII

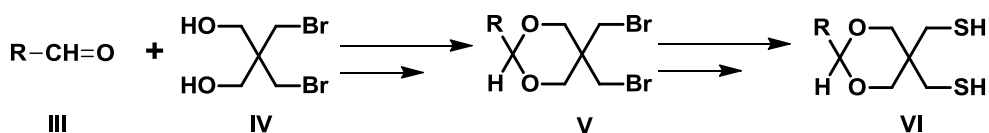
Au fost investigați diferiți compuși heterociclici care pot fi obținuți în urma reacției dintre  $(\text{HO-CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_2\text{-SH})_2$  cu diferite aldehide.



**Figura 32.** Derivații țintă 1,3-dioxan-1,3-ditian (**I**) și bis (1,3-oxatian, **II**) simetric substituiți

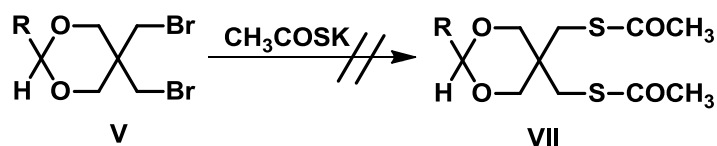
Interesul nostru inițial a fost de a obține și a izola derivați substituiți simetric de tip II (**Figura 32**) și analiza lor structurală folosind spectroscopia RMN, spectrometria de masă și modularea moleculară<sup>12</sup>.

Pentru a obține mai repede compușii de tip I, în absența compușilor de tip II am încercat să obținem intermediarii **VI** pornind de la compușii de tip **III** și **IV** (**Schema 24**), dar această încercare s-a dovedit ineficientă, prin urmare strategia a trebuit modificată.



**Schema 17**

Intermediarii doriți au fost obținuți prin reacții de acetalizare<sup>13</sup>. În ultima etapa atomul de brom nu a putut fi înlocuit cu atomul de sulf (**Schema 25**) și această strategie a trebuit schimbată.



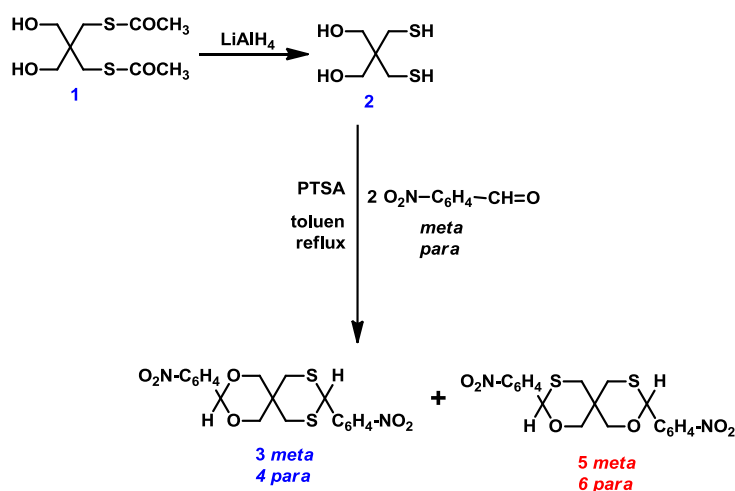
**Schema 18**

<sup>12</sup>Mihis, A.; Golban, L. M.; Rat, C. I.; Bogdan, E.; Terec, A.; Grosu, I. *Struct. Chem.*, **2012**, 23, 61-69.

<sup>13</sup>Mihis, A.; Golban, L. M.; Bogdan, E.; Terec, A.; Grosu, I. *Stud. Univ. Babeș-Bolyai, Chemia*, **2010**, 55 (3), 157-163.

Pentru a obține compușii doriți, strategia propusă a fost reacția de (tio)acetalizare a 2,2-bis(mercaptometil)-1,3-propandiolului cu diferite aldehide.

(Tio)acetalizarea (**Schema 26**) *m*- și *p*-nitrobenzaldehydei cu compusul **2** (obținut în urma reacției de reducere a compusului **1** cu  $\text{LiAlH}_4$ ), a dus la obținerea unui amestec de spirani 1,3-dioxan-1,3-ditianiici (**3** sau **4**) și derivații corespunzători bis (1,3-oxatiani) (**5** sau **6**).

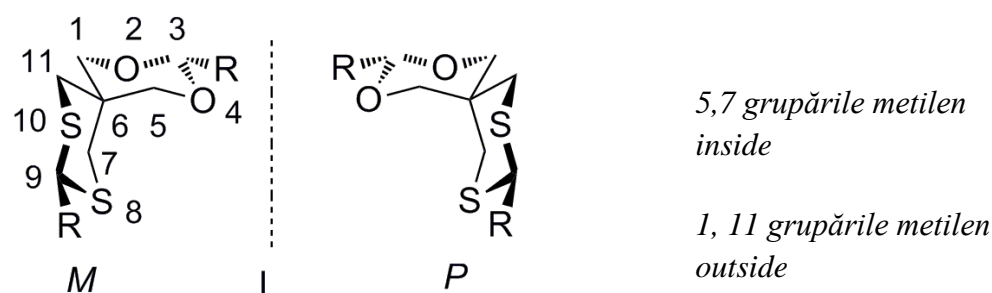


Obținerea produșilor 1,3-dioxan-1,3-ditiani și bis (1,3-oxatiani) poate fi corelată în funcție de timpul de reacție (**Tabelul 1**). Diminuarea timpului de reacție a dus la randamente mici dar a crescut randamentul de obtinere a spiranilor bis(1,3-oxatianiici) (**Tabelul 1**). Separarea pe coloana cromatografică a compusilor (pentan/acetat de etil = 2/1) a putut permite izolarea compușilor 1,3-dioxan-1,3-ditianiici (**3** și **4**) și câteva fracții conținând un amestec de izomeri bis(1,3-oxatianiici) (**5** și **6**).

**Tabelul 1.** Rezultatele de obținere a compușilor **3**, **4**, **5** și **6** folosind diferiți timpi de reacție

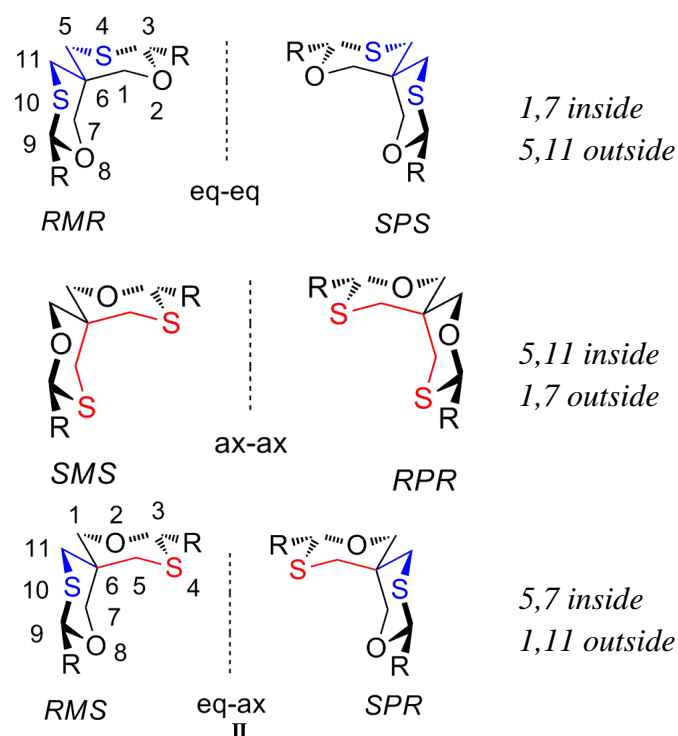
Nr. Crt.	Timp de reacție	Randamente %			
		<b>3</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
1	10h	45	<3	38	<3
2	2h	27	8	21	11

Compușii **3** și **4** (tip I, **Figura 32**) sunt anancomerici și prezintă enantiomeri stabili (configurația helix P sau M) (**Schema 27**).



**Schema 20.** Enantiomerii **3** și **4**

Compușii spiro bis(1,3-oxatianici) **5** și **6** (tip II) sunt de asemenea anancomerici, dar au o stereochemie mai complexă. În concordanță cu faptul ca structurile de tip II (**Figura 32**) prezinta trei centre chirale (bazandu-se pe helicitatea unitatilor spiranice, au de asemenea doi centri virtuali chirali tricorinati apartinand inelelor 1,3-oxatianice), bis(1,3-oxatianii) I prezinta trei diastereoizomeri toti cu substituenti in pozitiile 3 si 9 orientate ecuatorial (**Schema 28**). Unitatea  $-\text{CH}_2\text{S}-$  încorporata într-un ciclu poate fi considerată ca și un substituent pentru celalalt ciclu si poate prezenta atât pozitii axiale cât și ecuatoriale. Cei trei diastereoizomeri sunt ecuatorial-ecuatorial (ec-ec), axial-ecuatorial (ax-ec), sau axial-axial (ax-ax) (**Schema 28**).



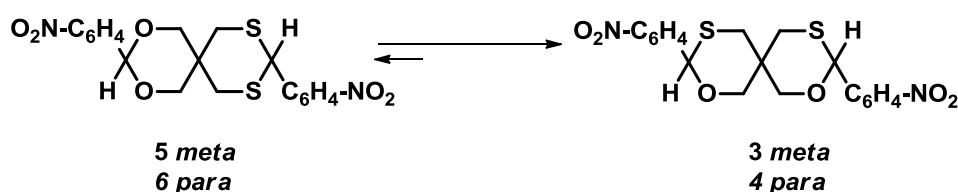
**Schema 21.** Stereoizomeri pentru **5** și **6**

Doi dintre izomerii compusului **6** au putut fi izolati printr-o a doua coloana cromatografica (pentan/ diclorometane = 1/2) și au fost identificați sprin spectroscopie RMN ca fiind izomerii ecuatorial-ecuatorial (ec-ec) și ecuatorial-axial (ec-ax). Toate încercările de a separa izomerii



compusului **5** au fost ineficiente.

Pentru a determina echilibrul dintre structura compușilor 1,3-dioxan-1,3-ditianici (**3** sau **4**) și bis(1,3-oxatiani) (**5** sau **6**), compușii **3** (sau **4**) au fost solubilizați în toluen și lăsați la reflux pentru 2 zile (APTS a fost folosit ca și catalizator). Investigarea masei de reacție (TLC și NMR) a arătat faptul că au fost recuperate compușii spiranici **3** (respectiv, **4**) iar formarea compușilor **5** (respectiv **6**) nu s-a putut observa. Pe de altă parte, când un amestec de izomeri **5** (sau **6**) au fost supuși aceluiași procedeu de echilibrare, a fost observată o transformare totală a compușilor **5** (**6**) în compușii **3** (respectiv, **4**) (**Schema 29**). Transformarea compușilor **5** sau **6** în derivații mai stabili a fost evidențiată chiar și pentru probele păstrate la frigider.



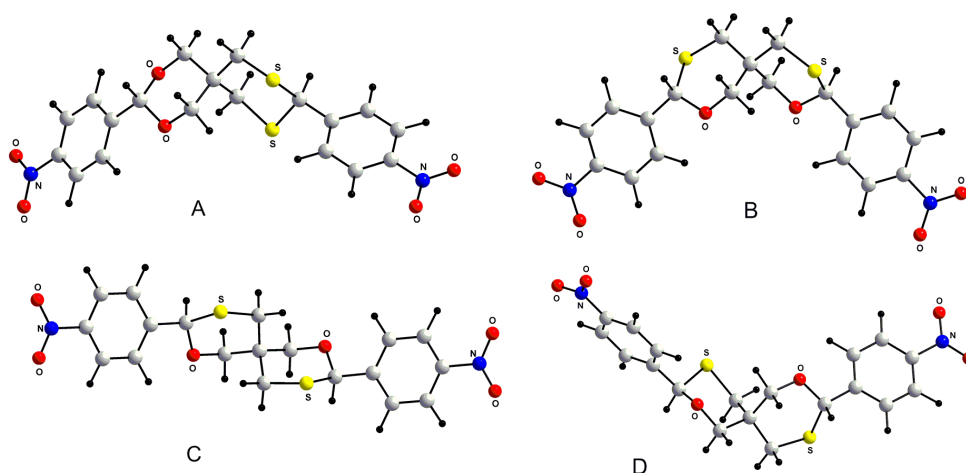
**Schema 22**

S-a presupus faptul că cele 2 tipuri de compuși [spiranii 1,3-dioxan-1,3-ditian și bis(1,3-oxatian)] s-au obținut direct din reacția de tioacetalizare. Faptul că prin această metodă compușii **3** și **4** au fost obținuți ca și compuși majoritari poate explica stabilitatea lor mare. În același timp, spiranii mai puțin stabili bis(1,3-oxatiani) **5** și **6** au fost transformați (izomerizați) în derivații cei mai stabili **3** și **4**.

Când a fost folosită această metodă, reacția a fost oprită după izomerizarea întregii cantități de **5** sau **6** în **3** sau **4**.

### Investigarea structurală

Optimizarea geometrică a 1,3-dioxa-1,3-ditianilor **4** și a izomerilor bis(1,3-oxatiani) **6** a fost obținută folosind metodele DFT. Reprezentarea structurilor la echilibru obținute prin calcule BP86/TZ2P este redată în **Figura 33**.



**Figura 33.** Rezultatele la echilibru pentru **4** (A) și **6** (eq-eq) (B), **6** (ax-ax) (C) și **6** (eq-ax) (D)

Rezultatele calculelor teoretice pentru **4** și **6** sunt în concordanță cu datele experimentale. În faza gazoasă, compusul **4** este mai stabil cu cca. 3 kcal/mol decât izomerii compusului **6** (Tabelul 2). Diferențele de energie dintre izomerii compusului bis(1,3-oxatianic) **6** sunt mici și depend de grupele funcționale sau de baza aleasă. Luând în considerare datele experimentale, stabilitatea propusă pentru structurile I și II este  $I \gg II(ec-ec) > II(ec-ax) > II(ax-ax)$ .

**Tabelul 2.** Energiile calculate pentru derivatul **4** și izomerii **6**

Compusul	$E_{rel}^*$ [kcal/mol]	$E_{rel}^\dagger$ [kcal/mol]	$E_{rel}^\ddagger$ [kcal/mol]
<b>6</b> (ax-ax)	3.07	3.35	3.45
<b>6</b> (ax-eq)	3.06	3.02	3.18
<b>6</b> (eq-eq)	3.57	3.13	3.06
<b>4</b>	0	0	0

<sup>a</sup>ADF BP86/TZ2P; <sup>b</sup>GAMESS B3LYP/6-31G(d); <sup>c</sup>ORCA B3LYP/6-31G(d,p)

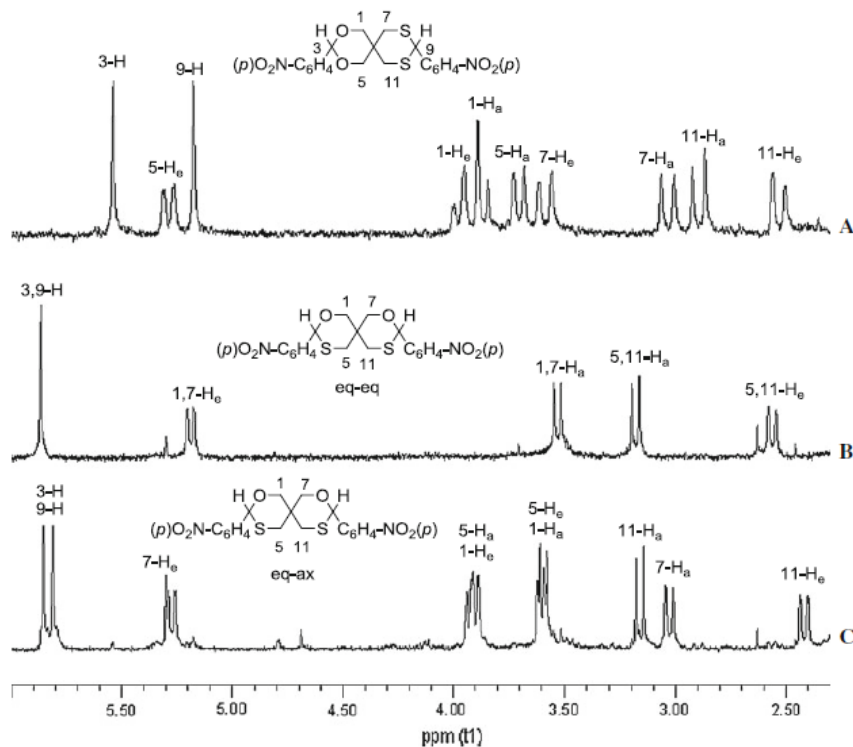
Structura compușilor **3** și **4** a fost investigată prin spectroscopie RMN. Spectrul H RMN prezintă semnale diferite pentru protonii din pozițiile 3 și 9 și pentru protonii din cele două unități aromatice. Grupările din inelul 1,3-dioxanic (pozițiile 1 și 5) ca și cele din inelul 1,3-ditianic (7 și 11) sunt diastereotopice (Schema 28). Protonii ecuatoriali a grupării metilen (inside) sunt foarte dezecranati datorită influenței celor doi heteroatomi din celălalt heterocil (Tabelul 3). Fragment din spectrul <sup>1</sup>H RMN este prezentat în Figura 34A.

**Tabelul 3.**  $^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm)\* pentru compușii **3**, **4** și **6**

Compusul	3-H	9-H	-O-CH <sub>2</sub> - (inside)		-S-CH <sub>2</sub> - (inside)		-O-CH <sub>2</sub> - (outside)		-S-CH <sub>2</sub> - (outside)	
			Heq	Hax	Heq	Hax	Heq	Hax	Heq	Hax
<b>3</b>	5.5 5	5.1 9	5.30 (5)	3.71 (5)	3.59 (7)	3.05 (7)	3.99 (1)	3.88 (1)	2.54 (11)	2.90 (11)
<b>4</b>	5.5 4	5.1 8	5.29 (5)	3.70 (5)	3.59 (7)	3.04 (7)	3.99 (1)	3.87 (1)	2.53 (11)	2.90 (11)
<b>6(ec-ec)</b>	5.86		5.19 (1,7)	3.53 (1,7)	-	-	-	-	2.56 (5, 11)	3.18 (5, 11)
<b>6(ec-ax)</b>	5.81; 5.85		5.28 (7)	3.03 (7)	3.58- 3.61 (5)	3.91- 3.93 (5)	3.91- 3.93 (1)	3.58- 3.61 (1)	2.41 (11)	3.16 (11)

\*The numbering of the inside and outside positions in different structures is shown inside the brackets

Cum era de așteptat spectrul RMN a izomerilor **6** (ec–ec) și **6** (ec–ax) sunt diferite. Spectrul pentru izomerul ec-ec este mai ușor, pentru protonii din pozițiile 1 și 7 apare un sistem AB, în timp pentru ei din izomerul ec-ax apar două sisteme AB. Semnalul pentru protonii din pozițiile 3 și 9 apare ca un singlet pentru izomerul ec-ec, în timp ce pentru izomerul ec-ax apare ca și doi singlete de aceeași intensitate (**Figura 34**).

**Figura 4.** Fragment din spectrul  $^1\text{H NMR}$  al compușilor **4** (A), **6** (ec-ec) (B) și **6** (ec-ax) (C)

## **2.2. CONCLUZII**

Derivații spiro[5.5]undecanici cu atomi de oxygen și sulf în inel prezintă stabilități diferite în corelare cu natura heterociclurilor constituent (1,3-oxathian, 1,3-dioxan și 1,3-ditiane).

Stabilitatea mare a compușilor 1,3-dioxan-1,3-ditianici în comparație cu structura bis(1,3-oxatianilor) a fost anticipată prin modelare moleculară și a experimentelor demonstrate prin reacțiile la echilibru.

Structura compușilor (**5**, **6<sub>ec-ec</sub>**, **6<sub>ec-ax</sub>**) a fost dedusă folosind spectroscopia RMN.

## CONCLUZII GENERALE

În PARTEA A a acestei teze au fost prezentate sintezele unor noi derivați decorati cu nucleobaze care au fost folosiți pentru reacțiile de tip *click* pentru a obține compuși țintă. Acești compuși în prezent sunt subiecți pentru a studia asocierile prin legături de hydrogen

Au fost obținute noi nucleobaze decorate cu gruparea azidă care au fost caacterizati prin spectroscopie RMN și spectrometrie de masă.

A fost dezvoltată o metodă eficientă de sinteză a unor nucleobaze funcționalizate cu grupări azidice și care conțin un linker cu flexibilitate redusă între gruparea azidă și nucleobază. Această metodă permite concomitent substituția brom-azidă și deprotejarea benzoilică. Aceasta este prima raportare privind nucleobazele, a unei deprotejări N-benzoil și cu formare de azidă (uracil și timină).

Un tripoand cu legături triple terminale a fost obținut și caracterizat prin spectroscopie RMN.

Prin intermediul reacției *click* dintre un compus cu prațe pendant cu legături triple terminale și nucleobaze decorate cu funcțiunea azidă s-au obținut noi compuși. Care au fost investigați prinspectroscopie RMN și spectrometrie de masă.

În PARTEA B sau fost sintetizați și analizați noi derivați spiro[5.5]undecan.

Derivații spiro[5.5]undecanici cu atomi de oxygen și sulf în inel prezintă stabilitați diferite în corelare cu natura heterociclurilor constituent (1,3-oxathian, 1,3-dioxan și 1,3-ditiane). Stabilitatea mare a compușilor 1,3-dioxan-1,3-ditianici în comparație cu structura bis(1,3-oxatianilor) a fost anticipată prin modelare moleculară și a experimentelor demonstrate prin reacțiile la echilibru.

Structura compușilor (**5**, **6<sub>ec-ec</sub>**, **6<sub>ec-ax</sub>**) a fost dedusă folosind experimentele RMN. Rezultatele privind structura și caracterizarea compușilor descriși in cele 2 părți ale tezei au fost publicate in 3 articole și prezentate la 2 conferințe.