



Universitatea "BABEŞ-BOLYAI" Cluj-Napoca
Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică
Departamentul de Chimie
Școala Doctorală de Chimie



Laboratorul de Stereosinteză Organică Fină și Heterociclică

<http://chem.ubbcluj.ro/~darab>



Ing. Maria Cristina MORAR (căs. HĂDĂREAN)

“Noi compuși (oxazolidin)tiazolidini și melamin-dendritici (hiper)conjugați obținuți prin sinteză diastereoselectivă sau iterativă, cu potențiale aplicații biomedicale, electrochimice și ca materiale organice”

Rezumat Teză

JURIU

Președinte	Prof. Habil. Dr. Ing. PAIZS Csaba	Universitatea "Babeş-Bolyai" Cluj-Napoca
Referent	Prof. Dr. Ionel MANGALAGIU	Universitatea "A. I. Cuza" Iași
Referent	Conf. Habil. Dr. Ileana FĂRCĂȘANU	Universitatea din București
Referent	Conf. Dr. Ana Maria TERC	Universitatea "Babeş-Bolyai" Cluj-Napoca
Conducător științific	Prof. Dr. Ing. Mircea Darabantu (HDR)	Universitatea "Babeş-Bolyai" Cluj-Napoca

Cluj-Napoca
Iunie 2018

CUPRINS

Abrevieri

Capitolul I

Sinteza și stereochimia unor noi sisteme 1,3-tiazolidinice pe scheletul 2-amino-2-(mercaptometil)propan-1,3-diolului: 4,4-bis(hidroximetil)-1,3-tiazolidine și c-5-hidroximetil-3-oxa-7-tia-r-1-azabicyclo[3.3.0]octani

Rezumat

Introducere

Rezultate și discuții

1. Sinteza și structura unei noi serii de compuși 2-aril-1,3-tiazolidinici
 - 1.1. Sinteze
 - 1.2. Atribuirii structurale
 - (a) Aranjamentul preferențial al ligandului Ar din poziția C-2
 - (b) Atribuirea configurației relative a centrului stereogenic din poziția N-3 a ciclului 1,3-tiazolidinic cu ajutorul spectrelor ¹H RMN
 - (c) Efecul anomic în secvența 1,3-tiazolidinică >N-C-S-
 - (d) Incidența tautomeriei inel-catenă în cazul compușilor 2-aril-1,3-tiazolidinici
2. Sinteza și structura unor noi c-5-hidroximetil-3-oxa-7-tia-r-1-azabicyclo[3.3.0]octani
 - 2.1. Sinteze
 - 2.2. Interpretarea rezultatelor sintetice
 - 2.3. Atribuirii structurale adiționale

Concluzii

Partea Experimentală

Bibliografie

Anexe

Capitolul II

Noi melamine dendritice cu unități periferice p-aminofenolice, obținute prin sinteză iterativă. Caracterizare structurală și electrochimică

Rezumat

Introducere

Rezultate și discuții

1. Sinteze
2. Atribuirii structurale
3. Caracterizarea electrochimică
 - 3.1. Voltametria ciclică
 - 3.2. Influența potențialului de pornire
 - 3.3. Reproductibilitate
 - 3.4. Influența ciclic-repetitivă a potențialului

Concluzii

Partea Experimentală

Bibliografie

Anexe

Capitolul III

Noi melamine G-2 dendritice care conțin unități periferice 4-(n-octiloxi)fenilamino: sinteza și analiza structurală

Rezumat

Introducere

Rezultate și discuții

1. Sinteze

1.1. Design

1.2. Sinteza melaminelor tripodante *N*-substituite cu unități fenil-4-oxialcanoice, **C1** și **C3**, ca și *building-block*-uri dendritice centrale

1.3. Sinteza dendronilor G-1

1.4. *m*-Trimerizarea dendronilor G-1

2. Atribuiri structurale

2.1. Atribuiri bazate pe calcule DFT asupra dendronilor G-0, -1: geometrii optimizate și efecte de solvatare

2.2. Atribuiri prin spectroscopie RMN și IR

2.2.1. Rotameria la nivel dendritic

2.2.2. Solvatarea la nivel dendritic G-2

2.2.3. Atribuirea interacțiunilor ionice în dendrimerii **7b**, **8** și **9**

2.2.4. Atribuiri structurale prin spectroscopie de difuzie 2D-¹H-DOSY RMN în cazul dendrimerilor **7-9** în tandem cu calcule DFT

2.3. Atribuiri prin intermediul analizelor TEM

Concluzii

Partea Experimentală

Bibliografie

Anexe

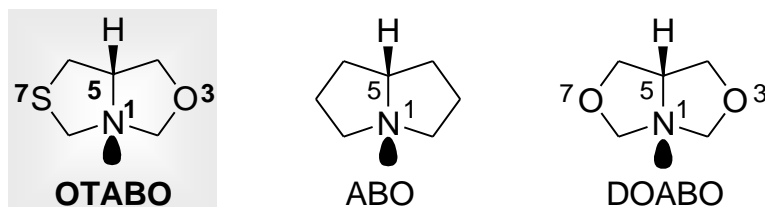
Cuvinte cheie: efect anomic, cisteinoli, 1,3-oxazolidine, tautomerie inel ⇌ catenă, 1,3-tiazolidine, DFT, melamine, *p*-aminofenol, dendrimeri, voltametrie ciclică, 4-(*n*-octiloxi)anilina, sinteză iterativă, nano-agregate

Capitolul I

Sinteza și stereochemia unor noi sisteme 1,3-tiazolidinice pe scheletul 2-amino-2-(mercaptometil)propan-1,3-diolului: 4,4-bis(hidroximetil)-1,3-tiazolidine și c-5-hidroximetil-3-oxa-7-tia-r-1-azabicyclo[3.3.0]octani

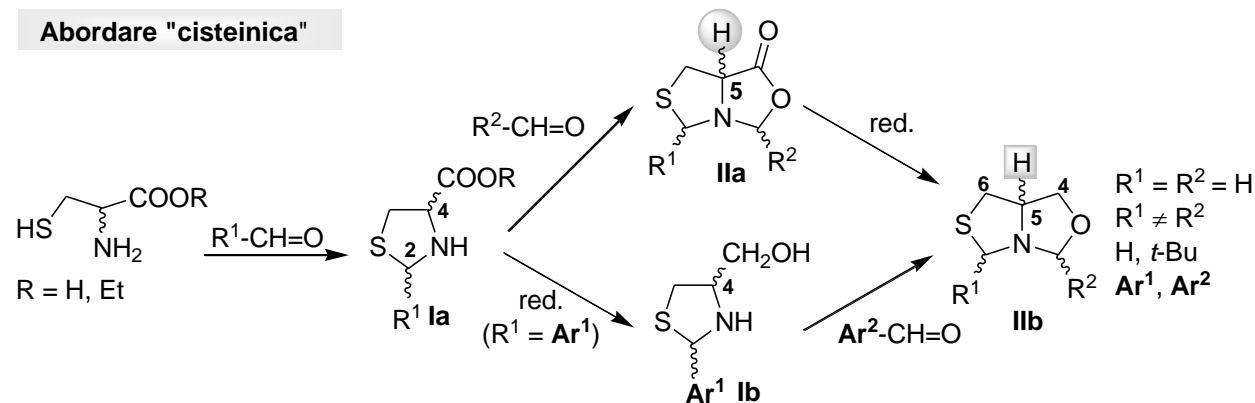
INTRODUCERE

Sistemul heterociclic saturat *cis*-condensat 3-Oxa-7-Tia-r-1-AzaBiciclo[3.3.0]-c-5-Octanic (OTABO) este cunoscut încă din anii 1970.¹ El poate fi considerat ca un analog chiral, (1*R**,5*S**)-3-oxa-7-tia, al core-ului alcaloidului pirolizidinic, *r*-1-AzaBiciclo[3.3.0]-c-5-Octan (ABO), precum și ca *S*-analog al mai bine documentatului 3,7-DiOxa-*r*-1-AzaBiciclo[3.3.0]-c-5-Octan (DOABO) (Schema 1).²



Schema 1

Sunt cunoscute, până în prezent, două căi principale prin care scheletul condensat oxazolidin-tiazolidinic OTABO poate fi construit. Astfel, prin așa numita *Abordare "cisteinică"*² (Schema 2), unul dintre enantiomerii Cisteinei (opțional ca și ester etilic) este supus ciclocondensării consecutive cu aldehide, *via* 1,3-tiazolidine de tipul **Ia**, soldată cu obținerea de tiazolidin-azalactone de tipul **Ila**.^{1,3}



Schema 2

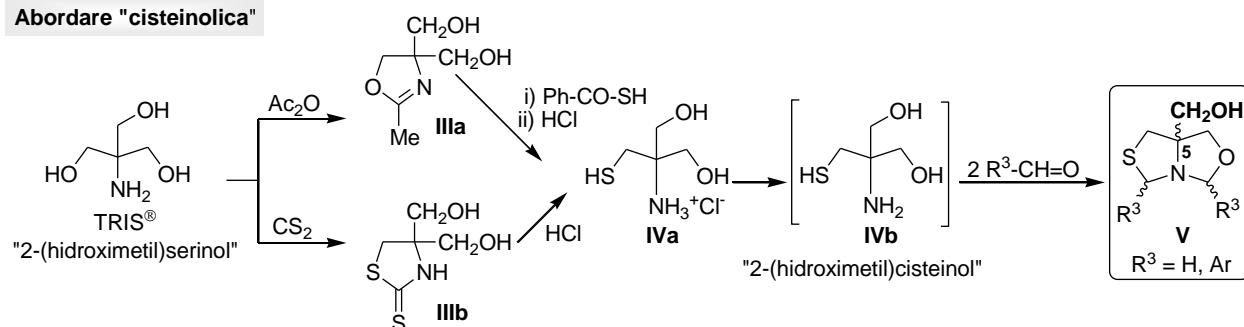
Reducerea acestora din urmă conduce la obținerea seriei de compuși OTABO **IIb**, inclusiv termenul de origine,^{1b} $R^1 = R^2 = H$. În perioada anilor 1980, strategia de mai sus a fost dezvoltată de către Seebach și colab.^{3c, 3d} ca și ciclizare diastereoselectivă a *R*-cisteinei (\rightarrow **Ila**, $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = H$) în scopul funcționalizării asimetrice ulterioare, prin metalare în poziția C-5 a compusului **Ila**.⁴ Aceași metodologie a fost aplicată și pentru a sintetiza 1,3-tiazolidine-2,4-disubstituite de tip **Ia** cu relevanță în studiul stereochemiei pentaheterociclicurilor saturate⁵ și bioimpact menționat în acest loc.⁶

Mai recent, Mahler și colab.^{7, 7a} au descris o cale alternativă de obținere a derivaților optic activi OTABO **IIb**, și anume prin intermediul 2-aril-1,3-tiazolidinelor de tip **Ib** (Schema 2). Această strategie a permis, de asemenea, utilizarea în două etape, a două arilaldehide diferite, $\text{Ar}^{1(2)}\text{-CH=O}$. Interesul acordat seriilor (4*S*)-**Ia**, **-b** și (5*S*)-**IIb**, a fost motivat de capacitatea acestora de a constitui potențiale DCL (*Dynamic Combinatorial Library*) deoarece, în funcție de electrophilicitatea arilaldehidelor $\text{Ar}^{1(2)}\text{-CH=O}$, au fost observate echilibrări tia- vs. oxaminalizare.

Sinteza primului și singurului compus OTABO unic funcționalizat în poziția C-5 cu o grupare hidroximetil a fost raportată de către Laboratorul nostru, ca urmare a unei "*Abordări cisteinice*" (Schema

3, compusul **V**, R³ = H).²

Abordare "cisteinolică"



Schema 3

Intermediarul cheie în această strategie a fost tioamino-1,3-diolul **IVb**, "2-(hidroximetil)cisteinol" (stabil numai sub forma clorhidratului său, **IVa**),^{2a, 2b} având ca și precursori fie 1,3-oxazolina **IIIa**, fie 1,3-tiazolidin-2-tiona **IIIb**, cea din urmă fiind recent recomandată de către Mahler și colab..^{7b}

Trebuie observată diferența esențială dintre cele două serii de derivați OTABO, **IIb** (Schema 2) și **V** (Schema 3), cunoscute până în prezent. În timp ce compușii **IIb** sunt optic activi, fără alte posibilități de dezvoltare sintetică în secvența C-(4)-C-(5)-C-(6), seria **V**, deși racemică, încă mai conține o grupare exploatabilă la C-5, hidroximetil.

Interesul vădit, în perioada actuală, pentru compușii OTABO, ne-a determinat să extindem *Abordarea "cisteinolică"*, în direcția sintezei unor noi hidroximetil derivați C-substituiți de tip **V**, rezultați prin ciclocondensarea consecutivă a "2-(hidroximetil)cisteinolului" **IVb** cu două aldehide diferite. În acest scop, tandemul Ar-CH=O, apoi H₂C=O, necunoscut în literatură, ni s-a părut interesant, datorită reactivității distincte a acestor doi electrofili carbonilici față de triplul nucleofil **IVb**. După cea mai bună știință a noastră, nu sunt cunoscute, până în prezent, abordări sintetice și structurale asemănătoare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. Sinteza și structura unei noi serii de compuși 2-aryl-1,3-tiazolidinici

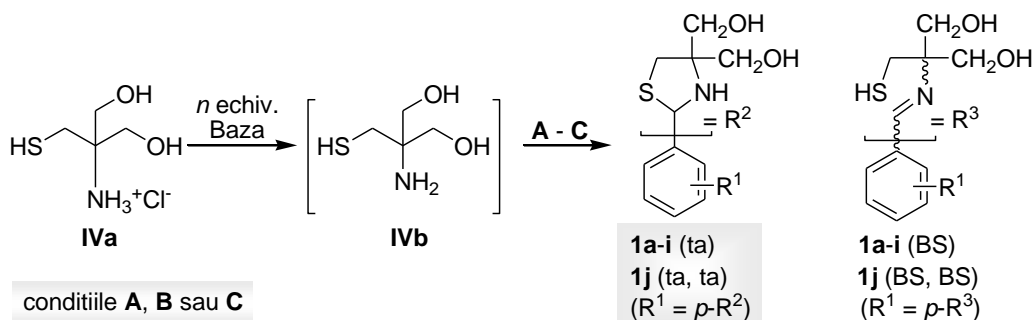
Primul obiectiv al studiului nostru a constat în tiaminalizarea bazei libere **IVb** a lui **IVa** (Schema 3) ca reacție de ciclocondensare cu aril(di)aldehide. De la bun început, trebuie menționată marea varietate a acestora din urmă vizavi de datele de literatură referitoare la alți compuși 1,3-tiazolidinici **Ia** (Schema 2), obținuți printr-o ciclizare "defavorizată" de tipul Baldwin 5-*endo-trig*.⁸ Este de presupus că din acest din urmă motiv, în literatură, utilizarea (*pseudo*)efedrinelor tionate⁹ sau a mult mai simplului, 2-aminoetanol (*cisteamina*) apare des menționată ca și preferată.¹⁰ Condensatele astfel rezultate au fost investigate ca și conformeri pentaheterociclici saturați,^{10a} biomolecule^{10b, 10c} și tautomeri inel-catenă.¹¹

Prin urmare, scopul prezentei secțiuni a fost acela de a descrie sinteza unei noi familii de 2-aryl-4,4-bis(hidroximetil)-1,3-tiazolidine, ca și fezabilitate și eficiență. După aceea, a fost necesar ca structura lor să fie analizată din punct de vedere conformațional, al efectului anomerice și cel al tautomeriei inel ↔ catenă. Toate acestea au constituit premise pentru următoarea etapă sintetică, aceea de a obține noi derivați OTABO.

1.1. Sinteze

Schema 4 descrie prima etapă a sintezelor, tiaminalizarea, și rezultatele cantitative obținute.

Astfel, în prezența unei cantități stoichiometrice de aril(di)aldehidă (**a-i**), baza liberă **IVb** a fost generată *in situ* din **IVa**, prin interschimb acido-bazic. Deoarece **IVb** a manifestat o mare instabilitate redox,² au fost testate trei tipuri de condiții de reacție, **A-C**. Toate au necesitat operarea în condiții blânde și atmosferă inertă. Într-adevăr, Laboratorul nostru a raportat anterior^{2a, 2b} izolarea unui dimer -S-S- de tip DOABO (Schema 1), ca și produs secundar al reacției dintre **IVb** (6% conversie parțială a lui **IVb**) și doi moli de formaldehidă, obținând derivatul **V** OTABO (Schema 3, R³ = H, 94% conversie parțială a lui **IVb**).



1.0 echiv. (*o*-, *m*-, *p*-) R¹-C₆H₄-CH=O **a-h** (→ **1a-h**); 0.5 echiv. *p*-C₆H₄(CH=O)₂ **i** (→ **1i, 1j**)
A: 0.5 echiv. K₂CO₃ aq. / Benzen / Dean-Stark trap / reflux / 6-8 h / N₂
B: 1.0 echiv. Et₃N / EtOH / reflux / 8-10 h / N₂
C: 1.0 echiv. Et₃N / EtOH / t.a. / 48 h / N₂

Nr.	R ¹	Metoda	Randament (%)	Izolare	Atribuit ca si:
1a	<i>p</i> -O ₂ N	A	15	c.c. ^a	ta ^b
1b	<i>p</i> -Cl	C	36	d.c. ^c	ta
1c	<i>p</i> -Br	C	55	d.c.	ta
1d	H	A	51	c.c.	ta
		C	52	d.c.	ta
1e	<i>m</i> -HO	B	40	c.c.	ta
1f	<i>p</i> -HO	B	40	c.c.	ta
1g	<i>o</i> -HO	B	50	c.c.	72 : 28 (ta) : (BS) ^d
1h	<i>p</i> -Me ₂ N	B	44	c.c.	ta
1i^e	<i>p</i> -O=CH	C	-	-	ta
1j	<i>p</i> -R ²⁽³⁾	C	74 ^f	d.c.	94:1:5 1j (ta, ta): 1j (BS, BS): 1i (ta)

^acoloana cromatografica. ^b1,3-tiazolidina (RMN, DMSO-*d*₆). ^ccristalizare directa. ^dBaza Schiff (RMN, DMSO-*d*₆).
^eProdus secundar in sinteza compusului **1j**. ^fCa si conversie totala a compusului **IVa** in **1j** + **1i**.

Schema 4

Am dedus, astfel, că formaldehida s-a manifestat nu doar ca un electofil dar, într-o oarecare măsură, 6%, și ca un oxidant față de tioamino-1,3-diolul **IVb**. Prin urmare, tiaminalizările descrise în Schema 4 pot fi oarecum privite ca și “captări” ale lui **IVb** de către electrofilii carbonilici. Cel mai mic randament observat, cel în cazul utilizării *p*-nitrobenzaldehydei (compusul **1a**, metoda **A**),^{7c} a confirmat cel mai bine suspiciunea noastră de mai sus, deoarece, dacă s-au aplicat condiții mai blânde, ex. **C**, rezultatul a fost aproape același. Toate celelalte aril(di)aldehide investigate, **b-i**, au arătat metoda utilizată de către noi ca fiind fezabilă, cu randamente medii spre satisfăcătoare. Întrucât compusul dimeric **1j** a manifestat o solubilitate foarte scăzută în solvenții uzuali, el a fost izolat ca și material contaminat cu cca. 5% din precursorul său, mono-tiazolidina **1i**.

1.2. Atribuirii structurale

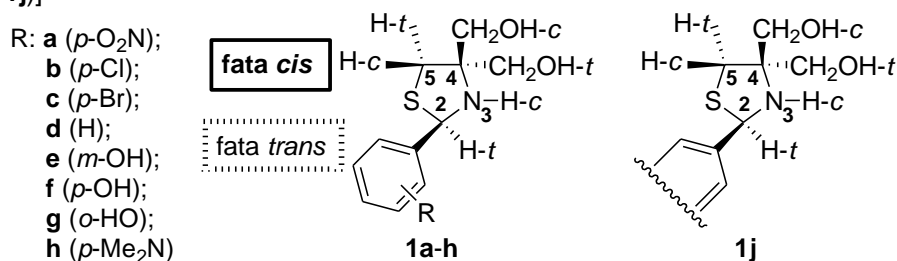
Investigațiile noastre asupra noii serii de 2-aryl-1,3-tiazolidine **1a-j** s-au realizat prin spectroscopia RMN (în soluție) și cea IR (în stare solidă), în paralel cu calculele DFT, văzute de către noi ca și metode de verificare a atribuirilor structurale obținute pe cale spectrală.

Într-o primă analiză, spectrele RMN ale compușilor **1a-j** au stabilit, în mod neambiguu, identitatea lor (Schema 4) ca specii exclusiv 1,3-tiazolidinice (**1a-f**, **1h**, **1i**) sau, în două cazuri (**1g**, **1j**), larg majoritare (Tabelul 1).

Într-un caz ilustrativ, cel al compusului **1a**, spectrul 2D-¹H,¹H-NOESY (Figura 1) a relevat fețele inelului tiazolidinic ca fiind ne-echivalente steric, *cis* vs. *trans* (Schema 5) deoarece o singură interacțiune ¹H,¹H-dipolară și anume cea H-2 / CH₂OH a fost clar observată.

Astfel, scheletul heterociclic saturat a fost identificat și atribuit ca heterofacial,¹² având două centre stereogenice, C-2 și N-3. În mod total diferit față de alte 1,3-tiazolidine descrise în literatură, de ex. cele de tip **1a** (Schema 2)^{6b} sau cele construite pe scheletul (*pseudo*)efedrinei tionate,⁹ în cazul nostru nu a

Tabel 1. Date relevante ^1H RMN ale compușilor **1a-h** și **1j** [DMSO- d_6 , 298 K, 500 MHz (**1a**), 300 MHz (**1b-h**, **1j**)]



Nr.	Fața	H-2- <i>t</i>	NH- <i>c</i>	CH ₂ OH- <i>c</i> , - <i>t</i>	OH- <i>c</i> , - <i>t</i>	H-5- <i>c</i> , - <i>t</i>
1a	<i>cis</i>		3.06 (d, 11.5)	3.54 (dd), 3.51 (dd)	4.97 (dd ap. t) ^a	2.99 (d)
	<i>trans</i>	5.70 (d, 11.0)		3.48 (dd), 3.39 (dd)	4.80 (t)	3.02 (d)
1b	<i>cis</i>		Nedetectabil	3.57 (d), 3.53 (d)	4.90 (s l)	2.97 (d)
	<i>trans</i>	5.54 (s)		3.45 (d), 3.33 (d)		3.01 (d)
1c	<i>cis</i>		2.87 (d, 11.4)	3.57 (d), 3.53 (d)	4.99 (s l)	2.96 (d)
	<i>trans</i>	5.52 (d, 10.5)		3.45 (d), 3.33 (d)		3.01 (d)
1d	<i>cis</i>		2.86 (d, 12.0)	3.63 (d), 3.57 (d)	5.07 (t)	2.99 (d)
	<i>trans</i>	5.54 (d, 12.0)		3.47 (dd), 3.34 (dd)	4.77 (t)	3.04 (d)
1e	<i>cis</i>		2.79 (d, 12.0)	3.59 (s)	5.07 (s l)	2.98 (s)
	<i>trans</i>	5.44 (d, 12.0)		3.42 (s), 3.33 (s)	4.75 (s l)	
1f	<i>cis</i>		2.70 (d, 12.3)	3.59 (dd), 3.55 (dd)	5.04 (t)	2.94 (d)
	<i>trans</i>	5.42 (d, 12.0)		3.42 (dd), 3.29 (dd)	4.71 (t)	2.99 (d)
1g^b	<i>cis</i>		3.30 (d, 12.3)	3.59 (s l)	5.04 (s l)	2.90 (d)
	<i>trans</i>	5.70 (d, 9.9)		3.45 (d l), 3.34 (d l)	4.75 (s l)	2.96 (d)
1h	<i>cis</i>		2.70 (d l, 11.7)	3.61 (d l), 3.56 (d l)	5.05 (t)	2.95 (d l)
	<i>trans</i>	5.42 (d l, 10.5)		3.43 (dd l), 3.26 (dd l)	4.71 (dd l) ^c	3.00 (d l)
1j^d	<i>cis</i>		2.85 (d, 11.7)	3.60 (d), 3.54 (d)	5.04 (t)	2.97 (d)
	<i>trans</i>	5.53 (d, 11.1)		3.45 (dd), 3.33 (dd)	4.76 (t)	3.01 (d)

^aDublet de dubleți ca triplet. ^bCa tautomer inel ⇌ catenă principal, 72% 1,3-tiazolidina **1g** (ta) (Schema 4). ^ddd l: dublet de dubleți larg. ^cCa tautomer inel ⇌ catenă principal, 99% dubla 1,3-tiazolidină *mezo*-, *rac*-**1j** (ta, ta) (Schema 4).

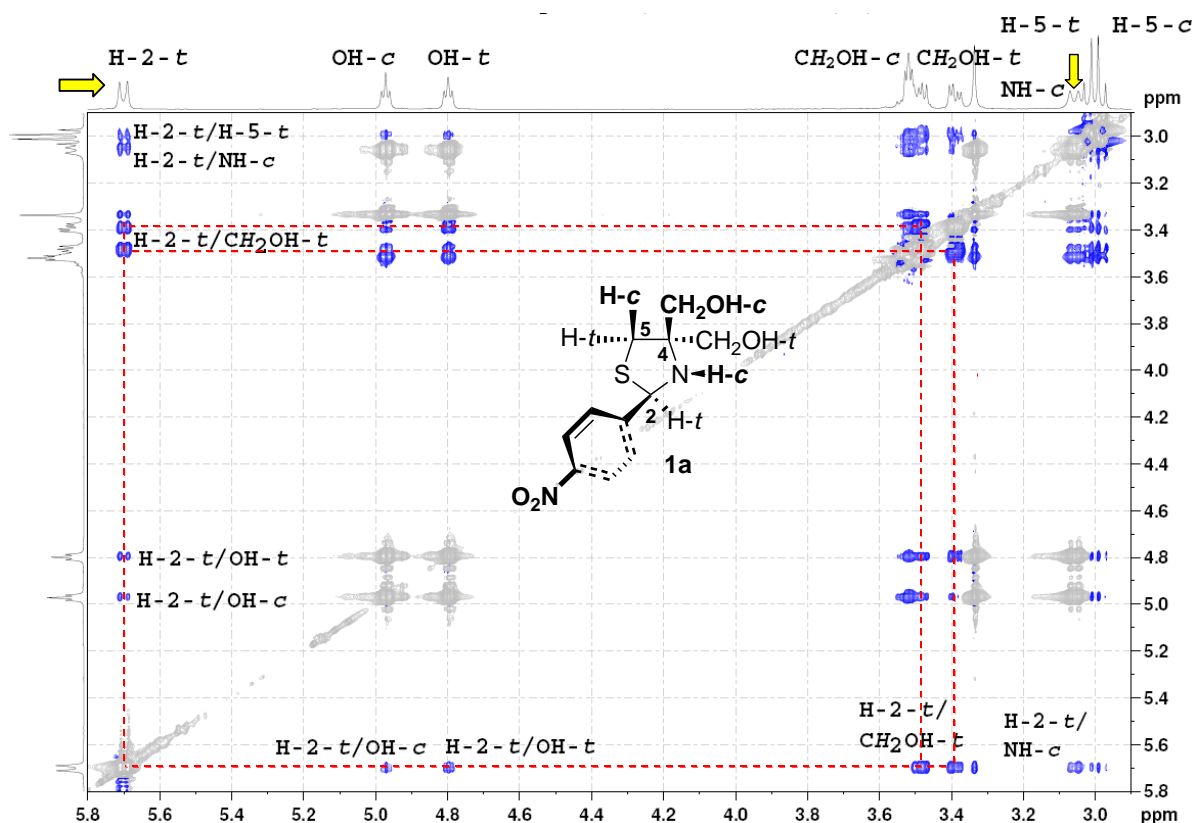
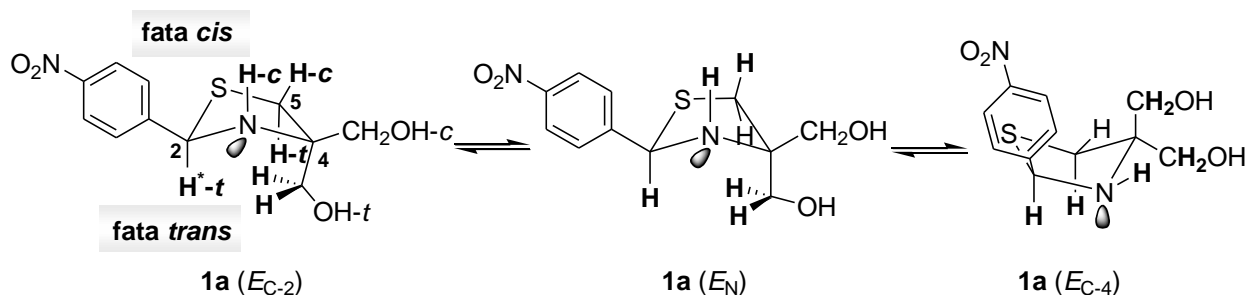


Figura 1. Interacțiunile dipolare relevante ^1H , ^1H din spectrul 2D- ^1H , ^1H -NOESY al compusului **1a** (500 MHz, DMSO- d_6 , 298 K)



*bold: interacțiuni dipolare- ^1H , ^1H observate într-un anumit conformer prin experiment 2D- ^1H , ^1H -NOESY

Schema 5

fost observată nici o epimerizare la C-2. Drept care, am putut adopta, ca și substituent fiducial,¹² ligandul Ar din poziția C-2, i.e., restul liganzilor exociclici, N-H, C(5)-H și C-CH₂OH fiind denumiți mai departe prin referire la acesta, cu ajutorul descriptorilor -c (cis) și -t (trans) (Schema 5).

Mai departe, relevanța datelor ^1H RMN ale compusului **1a** a fost, pas cu pas, extrapolată la întreaga serie **1a-j**, fapt care a determinat ca următoarele noastre investigații să se concentreze asupra a patru elemente structurale majore (**a-d**):

(a) Aranjamentul preferențial al ligandului Ar din poziția C-2

Poziția inelului Ar a fost atribuită ca și *pseudo*-ecuatorială, ca în conformerii **1a** (E_{C-2}) \rightleftharpoons **1a** (E_N) (Schema 5). Mobilitatea conformațională a acestora combinată cu rotamerismul bisectional dominant al ligandului Ar din poziția C-2, a determinat absorbția ^1H -RMN la câmpuri mai joase a protonilor CH₂OH-c, în comparație cu cei CH₂OH-t.

(b) Atribuirea configurației relative a centrului stereogenic din poziția N-3 a ciclului 1,3-tiazolidinic prin spectroscopie ^1H RMN

Exceptând compusul **1b**, un important cuplaj vicinal $^3J_{\text{H,H}}$ (NH-CH), în jur de 11.5 Hz, a fost observat în cazul celorlalți termeni ai seriei **1** (de ex. tiazolidina **1a**, Figura 1, săgețile galbene). Evident, datorită pseudorotației rapide a pentaheterociclului 1,3-tiazolidinic (Schema 5), această valoare a fost una mediată. Cu toate acestea, timpul de viață a stării de spin a protonului NH a fost semnificativ, τ (s), $\tau > 1 / ^3J$ [Hz, s⁻¹] ~ 0.09 s.^{13,13a} Această mărime a valorii τ ne-a determinat să excludem posibilitatea unei inversii piramidale la N-3,^{9, 13b} precum și vreun schimb acido-bazic cu implicarea grupării NH (fenomene mult mai rapide, de ordinul a 10⁻¹⁰ s).^{13c} Aceeași formă de dublet clar ^1H a semnalului NH, a fost detectată și în cazul epimerilor 2-aril-1,3-tiazolidinici **1a** și **1b** (Schema 2, R¹ = Ar), de către Mahler și colab.^{7a} dar fără comentarii structurale. După cea mai bună știință a noastră, acestui fapt nu i s-a acordat nici o atenție de către alți autori,^{3e, 5a, 5b, 6a, 9, 10a, 11b, 11c} inclusiv de către cei implicați în studiul 2-aril-1,3-tiazolidinelor.^{3e, 6a, 11b} În cazul nostru, pe baza valorilor $^3J_{\text{H,H}}$ (NH-CH) și a diagramei NOESY a compusului **1a** (Figura 1), am propus o relație sterică *pseudo-trans* (ax-ax \rightleftharpoons ax-eq) H-2-t / NH-c (Schema 5), în pofida inadecvării față de ecuație Karplus^{10a, 14} pentru această fluctuație a magnitudinii unghiului diedru H-N-C-H, într-un heterociclu saturat de cinci atomi.^{15, 15a-c} Așadar, pe lângă configurația relativă la C-2 (R*) de pe inelul 1,3-tiazolidinic, cea N (R*) la N-3, stabilă pentru cel puțin 0.09 s, a putut fi atribuită.


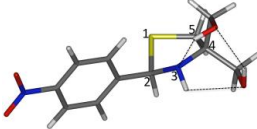
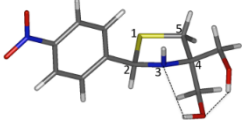
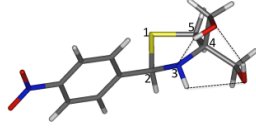
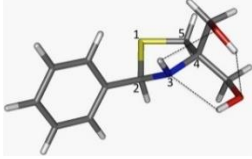
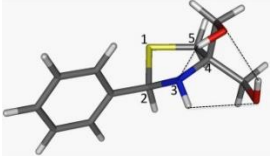
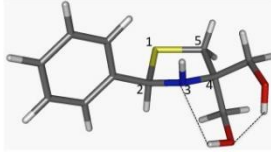
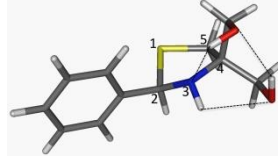
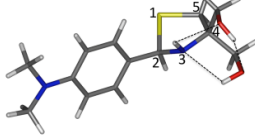
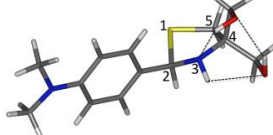
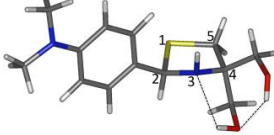
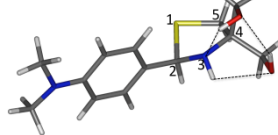
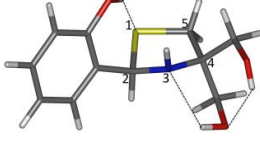
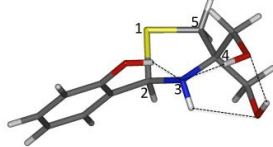
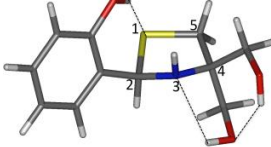
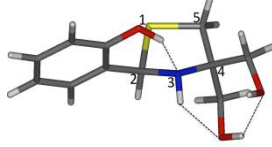
(c) Efecul anomic în secvența 1,3-tiazolidinică >N-C-S-

În contextul celor arătate mai sus, trebuie amintită analiza configurațională a lui Pavia și colab.,^{5a} referitoare la structura moleculară a unei N,N-metilenbis-1,3-tiazolidine de tipul **1a** (Schema 2). Astfel, aceștia au stabilit orientarea *pseudo*-axială a ligandului său exociclic N-metilenic, față de cea *pseudo*-ecuatorială a perechii neparticipante de electroni de la N-3. Acest fapt a fost asociat cu i) diminuarea lungimii legăturii N-C(2) (- 0.019 Å) față de N-C(4) și ii) creșterea lungimii legăturii S-C(2) (+ 0.035 Å) față de S-C(5). Observațiile au fost considerate ca și dovezi pentru existența unui efect *endo*-anomic în (heterociclurile) saturate de cinci și șase atomi de tip 1,3-X,N, care conțin secvența >N-C-X- (X = O, S).

Efectul este creat de către un donator de electroni adecvat poziționat, IpN-eq (perechea de electroni neparticipanți), care se aliază cu orbitalul antiperiplanar de antilegatură $\sigma^*(C-X)$, acceptor, orientat corespunzător. Dacă $X = O$, date cristalografice,^{16, 17} calcule DFT^{2b, 17b} și dovezi ¹H RMN^{15c}, susțin această motivație stereoelectronică, incluzând exploatarea lor sintetică.^{5b}

Deoarece, în cazul nostru, nu am putut obține mono-cristale pentru o analiză de raze X în seria **1**, am efectuat calcule DFT în cazul compușilor **1a**, **1d**, **1h** și **1g**, considerați ca și reprezentativi, datorită influenței sterice și electronice a substituentului R¹ de pe inelul Ar (Diagrama 1, Tabelul 2, Diagrama 2).

Diagrama 1. Geometriile optimizate ale 2-aril-1,3-tiazolidinelor **1a**, **1d**, **1h** și **1g** în fază gazoasă și în DMSO^a la nivelul teoriei B3LYP/6-311++G**

Faza gazoasă		DMSO	
1 (<i>pseudo-trans</i>) ^b	1 (<i>pseudo-cis</i>) ^b	1 (<i>pseudo-trans</i>)	1 (<i>pseudo-cis</i>)
a			
			
90.8°	-157.4	89.5	-155.8
d			
			
90.3°	-157.6	87.8	-156.0
h			
			
90.1°	-157.4	88.4	-156.4
g			
			
90.2°	-163.5	87.7	-161.5

^aCalcul PCM folosind modelul conductorului continuu polarizabil CPCM. ^bProtonul NH și protonul H-2 sunt referințe pentru descriptorii *pseudo-trans* și *pseudo-cis*. ^cUnghiul diedru între planele care conțin legăturile H-N / C(2)-S (în grade).

Astfel, din mai multe aranjamente moleculare posibile, geometriile optimizate prin calcul predictiv au fost în concordanță cu conformațiile de tip plic E_{C-2} , E_N și E_{C-4} deduse prin spectroscopie ¹H RMN (Schema 5, Diagrama 1). Trebuie observat faptul că cei mai stabili doi conformeri găsiți au diferit, în mod esențial, exact prin relația sterică reciprocă dintre liganzii H-2 / NH, i.e., aranjamentul lor *pseudo-trans* în 2-aril-1,3-tiazolidinele **1a**, **1d** și **1h**, NH-*c* / H-2-*t*, conferă mai multă stabilitate decât alternativa *pseudo-cis*, atât în fază gazoasă, cât și în soluție (Tabelul 2).

Stabilizarea "inversată" în cazul compusului **1g**, $\Delta(E, H \text{ or } G_{298}) > 0$, *pseudo-trans* față de *pseudo-cis*, nu a fost considerată ca și surprinzătoare, din cauza interacțiunii normal așteptate dintre protonul hidroxilic din inelul fenolic orientat bisectional, $\alpha(O)-H \dots IpN-ax$ (tiazolidina).

În "zona tiaminalică", i.e., secvența >N-C-S- a compușilor selectați, scurtarea legăturii N-C(2) față de N-C(4) [$\sim (-0.029 \text{ \AA})$ în fază gazoasă, $\sim (-0.025 \text{ \AA})$ în DMSO] combinată cu creșterea lungimii legăturii C(2)-S față de S-C(5) [$\sim (+0.065 \text{ \AA})$ în fază gazoasă, $\sim (+0.077 \text{ \AA})$ în DMSO] a fost mult mai mare în conformerii **1** (*pseudo-trans*) decât în cei *pseudo-cis*.

În scopul de a afla în ce măsură fluctuațiile de geometrie de mai sus pot fi sau nu asociate cu

Tabel 2. Energiile calculate ale 2-aril-1,3-tiazolidinelor **1a**, **1d**, **1h** și **1g** în fază gazoasă și în DMSO^a (la nivelul teoriei B3LYP/6-311++G**)

Stabilitate, (kJ/mol) ca			Distanțele legăturilor selectate, d (Å)				Distanțele legăturilor de hidrogen selectate, d (Å) ^{c, d}		
1 (<i>pseudo-trans</i>) ^b - 1 (<i>pseudo-cis</i>) ^b			Contrații Δd (Å) ca [N-C(2)] - [N-C(4)] < 0						
			Elongații Δd (Å) ca [S-C(2)] - [S-C(5)] > 0						
ΔE	ΔH	ΔG_{298}	N-C(4)	N-C(2)	S-C(5)	S-C(2)	(N)H...O	(O)H...N	<i>o</i> -OH...X ^e
Faza gazoasă									
			1a, 1d, 1h, 1g (pseudo-trans)						
- 6.44 a	- 5.40 a	- 6.01 a	1.482 a	1.449 a	1.829 a	1.885 a	2.369 a	2.441 a	-
- 8.55 d	- 7.69 d	- 9.21 d	1.480 d	1.451 d	1.829 d	1.887 d	2.409 d	2.381 d	-
- 9.45 h	- 8.49 h	- 9.51 h	1.479 h	1.452 h	1.828 h	1.891 h	2.437 h	2.371 h	-
+ 0.10 g	- 0.12 g	- 1.04 g	1.468 g	1.443 g	1.836 g	1.919 g	2.797 g	2.308 g	2.259 g
			- 0.033 a		+ 0.056 a				
			- 0.029 d		+ 0.058 d				
			- 0.027 h		+ 0.063 h				
			- 0.025 g		+ 0.083 g				
			1a, 1d, 1h, 1g (pseudo-cis)						
			1.488 a	1.464 a	1.832 a	1.850 a	2.372 a	2.402 a	-
			1.486 d	1.467 d	1.832 d	1.851 d	2.395 d	2.351 d	-
			1.485 h	1.470 h	1.831 h	1.855 h	2.411 h	2.321 h	-
			1.489 g	1.478 g	1.833 g	1.854 g	2.328 g	2.718 g	1.838 g
			- 0.024 a		+ 0.018 a				
			- 0.019 d		+ 0.019 d				
			- 0.015 h		+ 0.024 h				
			- 0.011 g		+ 0.021 g				
DMSO									
			1a, 1d, 1h, 1g (pseudo-trans)						
- 6.89 a	- 5.97 a	- 7.64 a	1.471 a	1.445 a	1.838 a	1.908 a	2.938 a	2.430 a	-
- 9.86 d	- 8.85 d	- 10.89 d	1.471 d	1.446 d	1.837 d	1.910 d	2.936 d	2.381 d	-
- 11.22 h	- 10.33 h	- 11.80 h	1.470 h	1.448 h	1.836 h	1.917 h	2.932 h	2.372 h	-
+ 7.39 g	+ 6.92 g	+ 4.53 g	1.470 g	1.444 g	1.838 g	1.923 g	2.901 g	2.427 g	2.236 g
			- 0.026 a		+ 0.070 a				
			- 0.025 d		+ 0.073 d				
			- 0.022 h		+ 0.081 h				
			- 0.026 g		+ 0.085 g				
			1a, 1d, 1h, 1g (pseudo-cis)						
			1.489 a	1.464 a	1.832 a	1.852 a	2.440 a	2.382 a	-
			1.488 d	1.467 d	1.832 d	1.853 d	2.450 d	2.339 d	-
			1.487 h	1.471 h	1.832 h	1.858 h	2.456 h	2.314 h	-
			1.480 g	1.474 g	1.844 g	1.874 g	2.464 g	3.002 g	1.798 g
			- 0.025 a		+ 0.020 a				
			- 0.021 d		+ 0.021 d				
			- 0.016 h		+ 0.026 h				
			- 0.006 g		+ 0.030 g				

^aCalcul PCM folosind modelul conductorului continuu polarizabil CPCM. ^bProtonul NH și protonul H-2 sunt referințe pentru descriptorii *pseudo-trans* și *pseudo-cis*. ^cLegăturile de hidrogen intramoleculare implicând doar grupări hidroximetil geminale nu sunt menționate din motive de simplitate. ^d Σr_{vdw} (O, H) (suma razelor van der Waals) = 2.60 Å. ^eX = S în **1g** (*pseudo-trans*), X = O în **1g** (*pseudo-cis*).

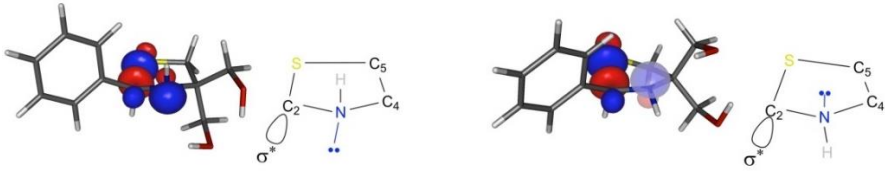
manifestarea unui efect anomic, am realizat analize NBO și calcule ale constantei de cuplaj $^3J_{H,H}(NH-CH)$ pentru 1,3-tiazolidina **1d** la nivelul teoriei B3LYP21/6-311++G** (Diagrama 2).

Valorile E_{del} pentru hiperconjugarea $lpN-eq \rightarrow \sigma^*[C(2)-S]$ în compusul **1d** (*pseudo-trans*) au fost, de departe, cele mai mari întâlnite în studiul nostru, 50.12 kJ/mol (fază gazoasă), 55.35 kJ/mol (DMSO) și, în plus, paralele cu modificările distanței legăturii în aceași regiune. Astfel, a fost plauzibilă redarea structurii 1,3-tiazolidinelor noastre prin utilizarea formulărilor clasice *bonding / non-bonding* (Schema 6).¹⁷

Nu în ultimul rând, valoarea calculată a cuplajului $^3J_{H,H}(NH-CH)$, în soluție, în cazul compusului **1d** (*pseudo-trans*), (11.7 Hz, Tabelul 2) a fost în excelentă concordanță cu valoarea experimentală 11.5 Hz (Tabelul 1)

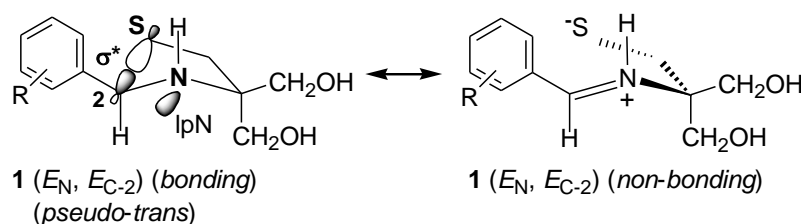
În fine, dacă este să fie amintit și faptul că asemenea constante de cuplaj $^3J_{H,H}(NH-CH)$ sunt

Diagrama 2. Energiile relevante ($E_{del.}$) ale interacțiunilor hiperconjugative NBO și constantele de cuplaj $^3J_{H,H}(NH-CH)$ în fază gazoasă și în DMSO^a (la nivelul teoriei B3LYP/6-311++G**) în 1,3-tiazolidina **1d**



		1d (pseudo-trans)				1d (pseudo-cis)	
Energii de stabilizare E_{del} ca lpN-eq $\rightarrow \sigma^*$ (kJ/mol)		$^3J_{H,H}(NH-CH)$ (Hz) ^b					
Stare		C(2)-S	C(4)-C(5)	C(2)-H	C(4)-C(H ₂ OH-t)	C(4)-C(H ₂ OH-c)	C(2)-C(Ph)
Faza gazoasă	1d (pseudo-trans)	50.12	15.27	15.31	17.36	3.68	-
	1d (pseudo-cis)	-	5.82	26.44	17.41	11.88	9.79
DMSO	1d (pseudo-trans)	55.35	28.41	14.06	11.63	-	-
	1d (pseudo-cis)	-	6.40	24.89	17.36	11.05	10.21

^aCalcul PCM folosind modelul conductorului continuu polarizabil CPCM. ^bMetoda GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbital) folosită pentru calculul constantelor de cuplaj în RMN.

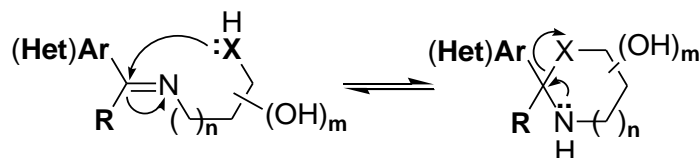


Schema 6

întâlnite, clasic, în secvențe de tip $>CH-NH-(C=X)- \leftrightarrow >CH-NH^+=C(X^-)-$, ($X = O, S, NH, C < \text{etc.}$),^{13a,13b} adică în acelea care conțin azotul implicat în legături parțial duble din cauza *conjugării* clasice $lpN \rightarrow \pi$, rezultă că o relație de *hiperconjugare* $lpN \rightarrow \sigma^*$ în secvențe $-NH-CH-X$ ($X=O, S$) $\leftrightarrow -NH^+=CHX-$ poate fi dedusă la fel de bine pe calea observării existenței unei constante de cuplaj vicinale de tip $^3J_{H,H}(NH-CH)$.

(d) Incidența tautomeriei inel \rightleftharpoons catenă în cazul compușilor 2-aril-1,3-tiazolidinici

Tautomeria inel \rightleftharpoons catenă a Bazelor Schiff provenite din compușii (het)aril carbonilici și amino(poli)(ti)oli, constând din adiția nucleofilă reversibilă a unei grupări XH ($X = O, S, NH$) la o dublă legătură iminică, este o caracteristică binecunoscută ca și autoreactivitate a acestor compuși (Schema 7).¹¹



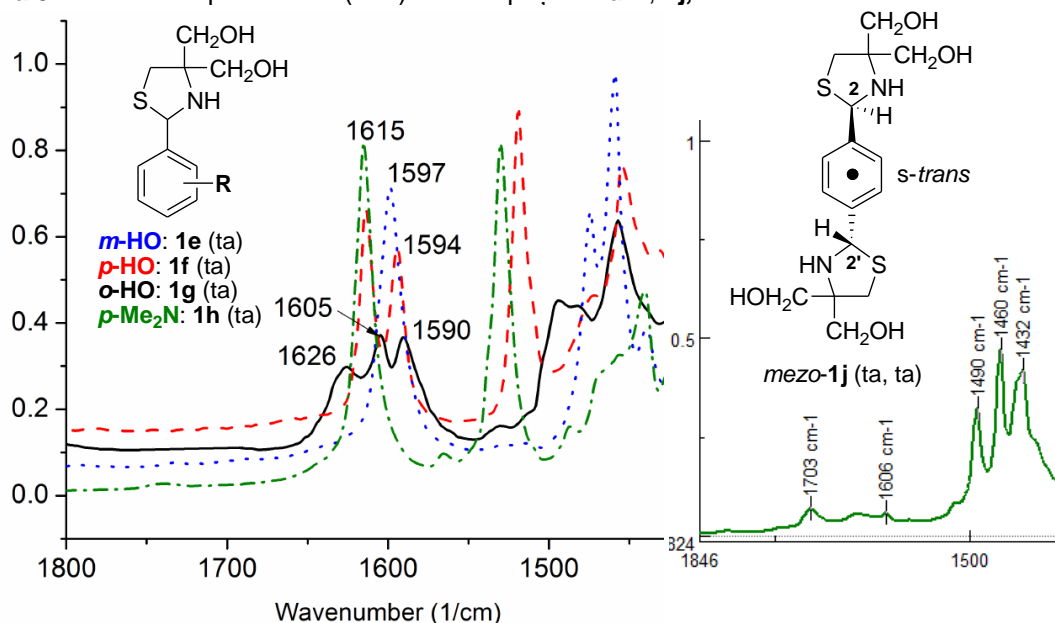
(Het)Ar: grupari (Hetero)Aril
R: (Me, Et), optional H
n = 0, 1; m = 0 - 2; X = O, NH, S

Schema 7

Până în prezent, cazurile în care $X = S$ și $n = 0$, au fost puțin și sporadic studiate.^{6a, 10c, 11b, 11c} Ca și în cazul analogilor 1,3-oxazolidinici, derivați ai TRIS (Schema 3), anterior publicați de către Laboratorul nostru,^{15c} discuția de față combină date IR (în stare solidă) cu cele RMN (în soluție).

Spectrele IR ale compușilor **1a-h**, în stare solidă (Diagrama 3), au prezentat, în zona aromatică, o bandă tipică, localizată în jurul valorii de 1600 cm^{-1} , pe care am atribuit-o unei absorbții conjugate $\nu_{C=C^{sk}}$ și

Diagrama 3. Detalii din Spectrele IR (KBr) ale compușilor **1a-h**, **1j**, indicând natura lor tiazolidinică (ta)



R	<i>p</i> -O ₂ N	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Br	H	<i>m</i> -HO	<i>p</i> -HO	<i>o</i> -HO	<i>p</i> -Me ₂ N
Compus	1a (ta)	1b (ta)	1c (ta)	1d (ta)	1e (ta)	1f (ta)	1g (ta)	1h (ta)
ν (cm ⁻¹)	1608 (m)	1634 (m)	1592 (w)	1602 (w)	1597 (s)	1614 (s)	1626 (m)	1615 (s)

nu $\nu_{C=N^{sk}}$.^{13b} De altfel, compusul dimeric **1j** a prezentat aceeași bandă, la 1606 cm⁻¹ (Diagrama 3), dar foarte slabă (aproape plată), cel mai probabil în concordanță cu prezența, în stare solidă, a unei forme simetrice majore C_i *mezo-1j* (ta, ta) *s-trans*. Semnalul observat la 1703 cm⁻¹ ($\nu_{C=O^{sk}}$) a relevat contaminarea, deja menționată, a compusului **1j** cu **1i** (Schema 4).

În soluție (Schema 4, Figura 1 și Tabelul 1), spectrele RMN au identificat compușii **1a-f**, **1h** și **1i** ca existând doar sub formă ciclică, (ta), în timp ce derivatul aldehidei salicilice **1g** a fost găsit ca și amestec cu compoziție constantă **1g** (ta) 72% față de **1g** (BS) 28%. Astfel, tautomeria inel ⇌ catenă în seria **1a-h** a existat doar în cazul compusului **1g** sub forma unui echilibru atins spontan, la trecerea din stare solidă în soluție, i.e., constând dintr-o deciclizare parțială a inelului 1,3-tiazolidinic (28%). Conform datelor de literatură,^{11b-d} această comportare structurală a seriei **1a-h** nu este surprinzătoare, ținând cont de nucleofilicitatea mult mai mare a grupării SH față de cele două grupări OH.

2. Sinteza și structura unor noi compuși c-5-hidroxitetil-3-oxa-7-tia-r-1-azabicyclo[3.3.0]octanici

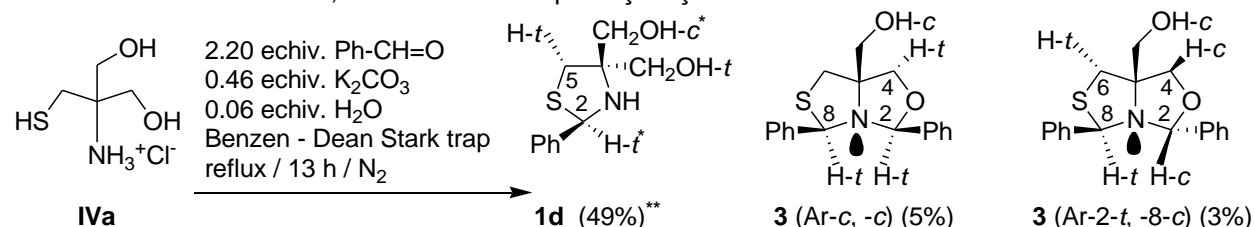
2.1. Sinteze

Când a fost testată, preliminar, dubla ciclocondensare a tioamino-1,3-diolului **IVb**, generat *in situ*, prin reacție cu doi echivalenți-molari de benzaldehidă, rezultatele noastre nu au fost deloc promițătoare (Diagrama 4).

Astfel, pe lângă alterarea oxidativă a tioamino-1,3-diolului **IVb**, conversiile sale parțiale au indicat, de asemenea, reactivitatea neașteptat de scăzută a intermediarului 2-fenil-1,3-tiazolidinic **1d** față de benzaldehidă. Trebuie amintit în context faptul că diastereoizomerii OTABO **3** doriți au fost investigați anterior, prin calcule DFT, de către Mahler și colab.^{7b} dar fără ca vreo sinteză să însoțească predicțiile teoretice. În cazul nostru, diferența experimentală de stabilitate, $\Delta G_{298} = G_{298}[\mathbf{3}(\text{Ar-c, -c})] - G_{298}[\mathbf{3}(\text{Ar-2-t, -8-c})]$, a fost de aproximativ -1.31 kJ/mol, mult mai mică decât cea furnizată de calcule, -7.10 kJ/mol. Amestecul **1d+3** a putut fi izolat prin cromatografiere pe coloană cu silicagel doar ca fracție unică.

Prin urmare, a trebuit schimbată strategia, de exemplu prin folosirea unei cantități stoichiometrice de *p*-formaldehidă, ca și electrophil pentru oxaminalizare, față de compușii 2-aril-1,3-tiazolidinici izolați anterior, **1a-h** și **1j**. Într-un experiment test, nici o reacție nu a fost observată între **1d** și formaldehidă, în EtOH, la temperatura ambiantă, timp de 24 h. La încălzire, urmărirea prin cromatografie în strat subțire a

Diagrama 4. Rezultatele ciclocondensării “2-(hidroximetil)cisteinolului” **IVb** cu 2 ec-mol. de benzaldehidă, atribuirea RMN a produșilor și stereochemia acestora



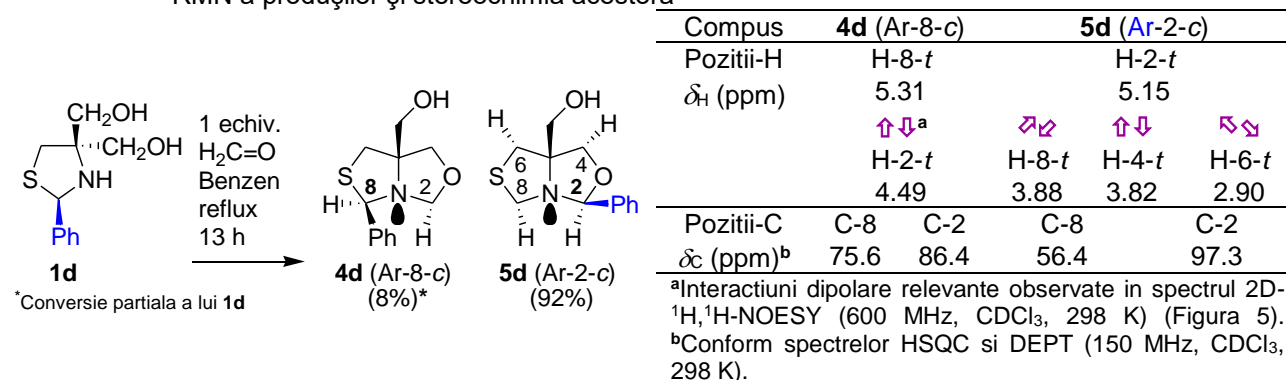
*Descriptorii stereochemici *c* (*cis*) și *t* (*trans*) sunt menționați cu privire la substituenții fiduciali (*r*): Ph (în **1d**) și perechea de elctroni neparticipanți de la N-1 în **3**. **Conversia parțială a lui **IVa**

Compus	1d		3 (Ar-c, -c)		3 (Ar-2-t, -8-c)	
Poziții-H	H-2- <i>t</i>		H-8- <i>t</i> ⇨ ^a	⇨ H-2- <i>t</i>	H-8- <i>t</i>	
δ _H (ppm)	5.55		5.32	5.39	5.27	5.63
	↗↘	↖↙	↕↔	↕↔	↗↘	↖↙
	CH ₂ OH- <i>t</i>		H-4- <i>t</i>	H-6- <i>t</i>	H-4- <i>c</i>	CH ₂ OH- <i>c</i>
	3.93		2.82	3.90	3.10	3.91, 3.86, 3.77
Poziții-C	C-2		C-8	C-2	C-8	C-2
δ _C (ppm) ^b	70.5		74.1	99.2	70.0	95.6

^aInteracțiuni dipolare relevante observate în spectrul 2D-¹H, ¹H-NOESY (600 MHz, CDCl₃, 298 K). ^bConform spectrelor DEPT și HSQC (150 MHz, CDCl₃, 298 K).

reacției a detectat o *trans*-tiaminalizare aproape completă, rezultând derivatul cunoscut **V** OTABO (Schema 3, R³ = H).^{2a, 2b} Dimpotrivă, sinteza efectuată clasic, în benzen, cu îndepărtare azeotropă continuă a apei, a furnizat rezultate deopotrivă pozitive și surprinzătoare (Diagrama 5).

Diagrama 5. Rezultatele ciclocondensării 1,3-tiazolidinei **1d** cu 1 ec-mol. de formaldehidă, atribuirea RMN a produșilor și stereochemia acestora



Conversia cantitativă a lui **1d** a furnizat amestecul de regioizomeri **4d** (Ar-8-c) și **5d** (Ar-2-c), izolați prin cromatografiere pe coloană cu silicagel ca o singură fracție. După cum se poate vedea, compusul de pornire **1d** nu s-a comportat ca o formă *N*-, *S*- protejată a lui **IVb** deoarece reacția a constat, de asemenea, și dintr-o “migrare” aproape completă a benzaldehidei, -S(Ph)CH-N< → >N(Ph)CH-O-, (ta) → (ox).

Nici un comportament asemănător nu a fost raportat anterior în literatură.

Faptul ne-a determinat să operăm, în condiții identice (Diagrama 5), cu restul seriei de 2-aril-1,3-tiazolidine **1a-c**, **1e-h** și **1j** (Diagrama 6). Astfel, potrivit datelor noastre, reactivitatea de mai sus a benzaldehidei în cazul 1,3-tiazolidinei **1d** ne-a apărut drept o *excepție și nu o regulă*. La fel, eșecurile de a obține sisteme OTABO bazate pe tandemurile *p*-clorobenzaldehidă (**b**) sau *m*-hidroxibenzaldehidă (**e**) / formaldehidă trebuie privite tot ca și excepții deoarece o explicație plauzibilă nu ne este încă clară. Aceste observații preliminare ne-au determinat să luăm în considerare influența substituentului R¹ de pe inelul aromatic, determinând, în cursul oxaminalizării, nu numai regioselectivitatea ciclocondensărilor, Ar-8 (seria **4**) față de Ar-2 (seria **5**), (ta) față de (ox), dar și diastereoselectivitățile observate Ar-8(2)-*c* față de

Diagrama 6. Rezultatele ciclocondensării 1,3-tiazolidinelor **1a-c**, **1e-h** și **1j** cu formaldehidă, atribuirea ¹H RMN a produșilor și stereochemia acestora

Structuri așteptate		Posibili produși OTABO*								
	1.0 echiv. H ₂ C=O Benzen reflux 13 h	seria 4		seria 5						
n = 1.0 echiv. 1a-c , 1e-h → 4a-c , 4e-h ; 5a-c , 5e-h ; R ¹ = a (<i>p</i> -O ₂ N); b (<i>p</i> -Cl); c (<i>p</i> -Br); e (<i>m</i> -HO); f (<i>p</i> -HO); g (<i>o</i> -HO); h (<i>p</i> -Me ₂ N) n = 0.5 echiv. 1j (R ¹ = <i>p</i> -R ²) → 4j (R ¹ = <i>p</i> -R ⁴ , R ¹ = <i>p</i> -R ⁴); 5j (R ¹ = <i>p</i> -R ⁵ , R ¹ = <i>p</i> -R ⁵)										
Configurațiile relative, reprezentate ca 1R,5S*, ale sistemelor nesubstituite <i>cis</i> -condensate OTABO; pentru inversarea acestor configurații 1R*,5S* → 1S*,5R* vezi discuția și Schemele 8-12.										
Structuri identificate										
Conversie parțială și / sau totală (%) ^a	Compoziții izomerice (%) ^b	Valorii ¹ H RMN δ (ppm) relevante								
		H-2 ^{c-c}	H-2- <i>t</i>	H-8 ^{d-c}	H-8- <i>t</i>	H-4 ^{e-c}	H-4- <i>t</i>	H-6 ^{f-c}	H-6- <i>t</i>	
1a → 4a : 75	4a (Ar-8- <i>c</i>) 82 4a (Ar-8- <i>t</i>) 8	4.38	4.50		5.56	3.74	3.65	3.13	3.02	
				5.76						
1a → 5a : 8	5a (Ar-2- <i>c</i>) 6		5.37							
Total 83	5a (Ar-2- <i>t</i>) 4	5.86								
1b → descompunerea amestecului de reacție în timpul sintezei										
1c → 4c : 92	4c (Ar-8- <i>c</i>) 96 4c (Ar-8- <i>t</i>) 4	4.30	4.41		5.34	3.72	3.66	3.12	2.97	
				5.69				3.18		
1e → descompunerea amestecului de reacție în timpul sintezei										
1f → 4f : 79	4f (Ar-8- <i>c</i>) 93 4f (Ar-8- <i>t</i>) 7	4.20	4.32		5.18	3.68		3.14	2.93	
				5.59					2.86	
1f → 5f : 15	5f (Ar-2- <i>c</i>) 85		4.85	3.94	3.75	4.19	3.52	3.01	2.86	
Total 94	5f (Ar-2- <i>t</i>) 15	5.76						3.05	2.97	
1g → 4g : 50	4g (Ar-8- <i>c</i>) 76 4g (Ar-8- <i>t</i>) 3	4.26	4.41		5.50	3.70		3.17	2.98	
				5.54						
1g → 5g : 14	5g (Ar-2- <i>c</i>) 18		5.29	3.98	3.88	4.22	4.15	2.97	2.89	
Total 64	5g (Ar-2- <i>t</i>) 3	5.41								
1h → 4h : 73	4h (Ar-8- <i>c</i>) 100	4.19	4.31		5.17	3.68	3.68	3.14	2.93	
1j → 4j : 47	4j (Ar-8-, 8'- <i>c</i>) 100	4.26	4.38		5.30	3.70	3.67	3.14(5)	2.96	
1j → 5j : 13	5j (Ar-2-, 2'- <i>c</i>) 100		4.97	3.95	3.84	4.22	3.57	3.01	2.88	
Total 60										

^aBazat pe cantitățile efective, izolate prin cromatografiere pe coloană cu silicagel sau prin cristalizare directă ca o singură fracție (**4a+5a**, **4c**, **4g+5g**, **4h**) sau două fracții (**4f** față de **5f** și **4j** față de **5j**). ^bProcentaje deduse din spectrele ¹H RMN. ^cÎn seriile 4: dubleți cu ²J_{H,H} = 6.0-6.5 Hz^{3b, 15c, 16b, 16c, 18} dar singleți în seriile 5.^dÎn seriile 4 ca și singleți dar dubleți cu ²J_{H,H} = 11.1-11.3 Hz în seriile 5.^eDubleți cu ²J_{H,H} = 8.5-9.0 Hz. ^fDubleți cu ²J_{H,H} = 11.5-12.0 Hz.

Ar-8(2)-*t*. În acest context, timpul lung de reacție, 13 h, l-am considerat ca fiind acoperitor pentru a asigura o compoziție finală a amestecurilor de reacție, care să corespundă unei desfășurări sub control termodinamic.

În primul rând, aspectele de regioselectivitate au fost elucidate în principal de spectrele ¹³C ca *J*_{mod}, DEPT și 2D-¹H,¹³C-HSQC RMN [compușii **4d** (Ar-8-*c*), **5d** (Ar-2-*c*)]. Astfel, pentru inelul 1,3-tiazolidinic, am găsit δ_c (-S-CH₂-N<) ~ 56 ppm dar ~ 75 ppm în secvența -S-CH(Ar)-N<. Similar, în partea 1,3-oxazolidinică, δ_c (>N-CH₂-O-) a fost localizată la ~ 86 ppm dar la ~ 95 ppm în secvența >N-CH(Ar)-O-. Apoi, modelele de cuplaj geminal ²J_{H,H} de la C-4 au avut valori tipice pentru sistemul *cis*-condensat 1,3-oxazolidinic (DOABO, Schema 1), 8.5 – 9.0 Hz^{15b, 15c, 17b, 17c, 18} (8.5 Hz în compusul de origine OTABO **V**, R³ = H, Schema 2).^{2a, 2b} În fine, valorile ²J_{H,H} de la C-6, 12 Hz, au fost identice cu cele din **V** (R³ = H, Schema 2).^{2a, 2b} Stereochimia diastereoizomerilor a fost stabilită pe baza spectrelor 2D-¹H,¹H-NOESY ale compușilor **4d** (Ar-8-*c*) + **5d** (Ar-2-*c*) (Diagrama 5, Figura 5), **4j** (Ar-8-, 8'-*c*) și **5j** (Ar-2-, 2'-*c*). În ansamblu,

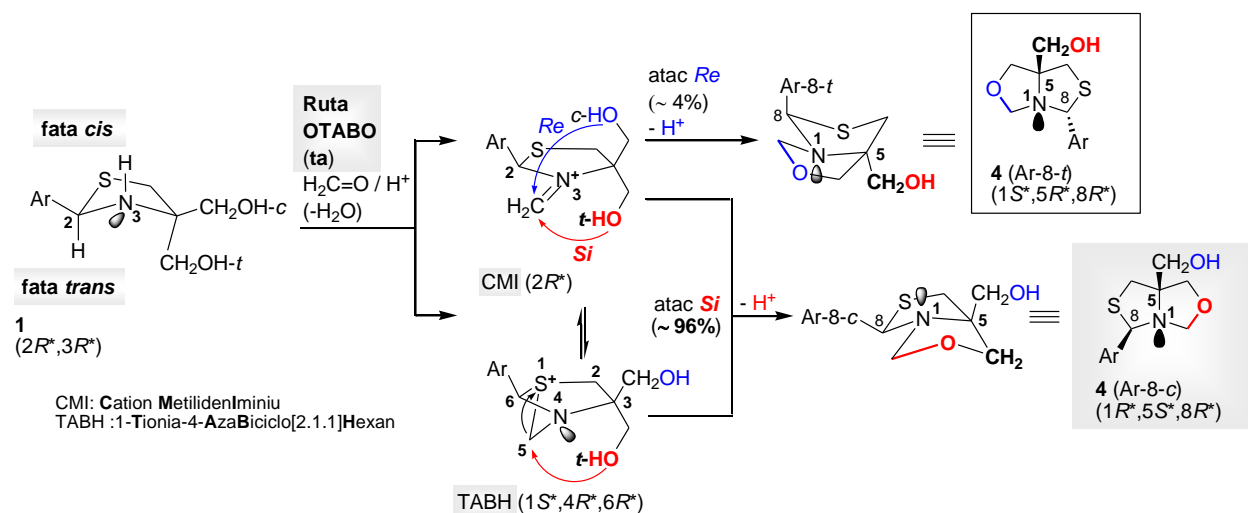
am regăsit regula generală, adică aranjamentele spațiale dominante “*all-cis*” ale liganzilor IpN(1), C(5)-CH₂OH și Ar-2(8), observate anterior în cazul derivațiilor de tip DOABO.^{2c,16b, 16c, 18}

2.2. Interpretarea rezultatelor sintetice

Cu atribuirile de mai sus, ne-am preocupat de găsirea unor explicații mecanistice plauzibile, notate în cele ce urmează ca și “rute” **i** – **iv** (de exemplu ruta **i**), pentru regio- și diastereoselectivitățile menționate în Diagrama 6.

(i) Ruta OTABO (ta) ca și direcție principală de reacție

Urmând această rută, au fost obținuți regioizomerii majoritari **4a**, **4c**, **4f-h** și **4j** (Ar-8) (Schema 8).



Schema 8

Faptul implică formarea preliminară a Cationului Metilideniminium (CMI) *N*-substituit, cu fețele $>N^+=CH_2$ diastereotopice. Fața *Si* a acestuia este mult mai expusă atacului de către nucleofilul CH₂OH-*t*, obținându-se, larg majoritar, seria **4** (Ar-8-c). Într-adevăr, aceeași interacție cu nucleofilul CH₂OH-*c* pe fața *Re* întâlnește impedimentul steric al ligandului Ar. Acest obstacol este accentuat prin schimbarea *N*-hibridizării, de la sp^3 în **1** la sp^2 în CMI. Formarea diastereoizomerilor minoritari **4** (Ar-8-*t*) a fost urmată, obligatoriu, de inversia parțială a configurației relative a tiazolidinelor **1** ($2R^*, 3R^*$) la $1S^*, 5R^*, 8R^*$ în seria **4** (Ar-8-*t*).

Cu toate acestea, diastereoselectivitatea mare observată **4** (Ar-8-c) : (Ar-8-*t*), de cca. 96:4 (Diagrama 6), s-ar putea motiva încă mai bine prin luarea în considerare a unui intermediar mai adecvat, de tipul 1-Tionia-4-AzaBiciclo[2.1.1]Hexan (TABH), în care puntea C-5-metilenică este plasată în vecinătatea exclusivă nucleofilului CH₂OH-*t*. Apariția speciilor TABH ia în considerare, din nou, nucleofilicitatea diminuată a grupării NH în 1,3-tiazolidinele de pornire **1**, odată cu creșterea celei a sulfurii, datorită efectelor anomeric [Secțiunea 1.2. (c), Schema 6].^{5b} Diastereoizomerii majoritari **4** (Ar-8-c) păstrează configurația relativă inițială a tiazolidinelor **1** ($2R^*, 3R^*$), dar cea a scheletului OTABO devine $1R^*, 5S^*$.

Compusul **4h** (Ar-8-c) a fost singurul care ne-a furnizat monocristale adecvate pentru o analiză de raze X. Acest derivat OTABO cristalizează ca un amestec racemic (Figura 2) cu patru molecule în celula elementară.

CONCLUZII

- Tiaminalizarea 2-amino-2-(mercaptometil)propan-1,3-diolului cu aril(di)aldehide a dus la obținerea unei noi serii de 4,4-bis(hidroxi)metil-1,3-tiazolidine chirale cu randamente medii spre satisfăcătoare. Rezultatele cantitative au fost tributare instabilității redox a tioamino-1,3-diolului.

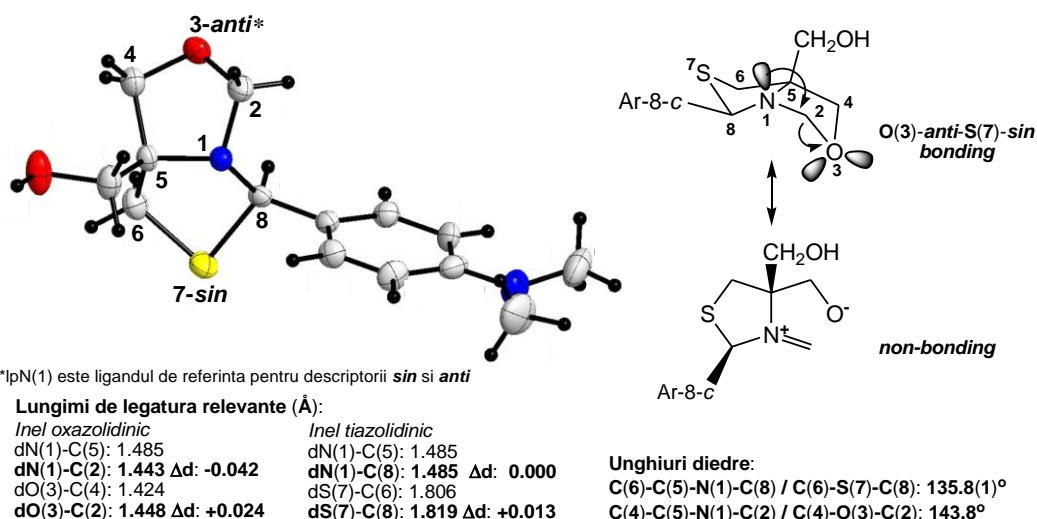


Figura 2. Structura moleculară a compusului **4h** ca și enantiomer (1*R*,5*S*,8*R*), cu probabilitate elipsoidică de 40%

- Pe scala de timp ¹H RMN, 2-aril(bis)-1,3-tiazolidinele noastre nu au manifestat nici o epimerizare în poziția C-2, nici o inversie *N*-piramidală și nici interschimb acido-bazic.
- În partea tiaminalică >N-C(2)-S- a acestor compuși, datele ¹H RMN împreună cu calculele DFT au relevat existența unui efect *endo*-anomic atribuit ca și hiperconjugare lpN → σ*[C(2)-S].
- Spectroscopia IR, în stare solidă, a arătat existența condensatelor de mai sus doar în formă inel, i.e., 2-aril-1,3-tiazolidinică. Totuși, condensatele aldehidei salicilice și tereftaldialdehidei, în soluție, au manifestat o tendință slabă în direcția tautomeriei *inel* (1,3-tiazolidină) ⇌ *catenă* (Bază Schiff) sub forma unei deciclizări parțiale dar spontane a pentaheterociclului.
- Prin tratarea 4,4-bis(hidroximetil)-1,3-tiazolidinelor noastre cu o cantitate stoichiometrică de formaldehidă, o nouă clasă de 3-oxa-7-tia-*r*-1-azabicyclo[3.3.0]-*c*-5-octani (OTABO), unic funcționalizați în poziția C-5, cu o grupare hidroximetil exploatabilă sintetic, a fost obținută cu randamente bune spre satisfăcătoare, cu regio- și diastereoselectivități notabile.
- În funcție de natura substituenților *p*-, *m*- sau *o*- de pe inelul aromatic în 2-aril-1,3-tiazolidinele de pornire, o migrare OTABO C-8 → C-2 a ligandului aromatic a avut loc în timpul oxaminalizării. Legat de această reactivitate neașteptată, au fost propuse cateva modele de mecanism, constând din formarea unor cationi de metilideniminu-*N*-substituiți precum și a unora de tip 1-tionia-4-azabicyclo[2.1.1]hexan ca și intermediari cheie neizolabili.
- Prima structură moleculară a unui derivat OTABO, care poartă o grupare *p*-dimetilaminofenil în poziția C-8, a relevat un important efect anomic ca și hiperconjugare între orbitalii lpN(1) (donor) → σ*O(3)-O-(2) (acceptor), tipică inelului 1,3-oxazolidinic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ¹ a) H. S. Broadbent, W. S. Burnham, R. M. Sheely, R. K. Olsen, *J. Heterocyclic Chem.*, **1976**, *13*, 337-348; b) G. G. Habermel, W. Ecsy, *Heterocycles*, **1977**, *7*, 1027-1032.
- ² a) A. But, C. Batiu, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Rev. Roum. Chim.*, **2009**, *54*, 127-133; b) A. But, P. Lameiras, I. Silaghi-Dumitrescu, C. Batiu, S. Guillard, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Lett. Org. Chem.*, **2010**, *7*, 283-290; c) pentru un *review* al sistemelor DOABO, vezi: M. Darabantu, *Curr. Org. Synth.*, **2010**, *7*, 235-275.
- ³ a) W. Enz, M. Cecchinato, *Helv. Chim. Acta*, **1961**, *44*, 706-709; b) T. A. Crabb, M. J. Hall, R. O. Williams, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 3389-3398; c) D. Seebach, T. Weber, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3315-3318; d) D. Seebach, T. Weber, *Helv. Chim. Acta*, **1984**, *67*, 1650-1661; e) R. Lohow, F. Meneghini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 420-426; f) A. Hamril, M.-H. Péra, H. Fillion, *J. Het. Chem.*, **1987**, *24*, 1629-1633; g) A. Gonzales, R. Lavilla, J. F. Piniella, A. Alvarez-Larena, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 3015-3024; h) A. N. Skvortsov, V. M. Uvarov, D. S. de Vekki, E. P. Studentsov, N. K. Skvortsov, *Russ. J. Gen. Chem.*, **2010**, *80*, 2007-2021 (cf. *Zh. Obsch. Khim.*, **2010**, *80*, 1697-1711).
- ⁴ Subliniem, în acest loc, importanța derivațiilor de tipul **IIa** (Schema 2), ca și elemente de construcție a) în sinteza totală a *Biotin-ului* (vitamin H, coenzima R): F. D. Deroose, P. J. De Clercq, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 321-330; b) în

sinteza totală a antimicrobienei *Micacoccidin*, A. Ino, Y. Hasegawa, A. Murabayashi, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3509-3516; c) sinteza segmentelor din *Farnesyl Transferase*, H. Yang, X. C. Sheng, E. M. Harrington, K. Ackerman, A. M. Garcia, M. D. Lewis, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 242-251.

⁵ a) J. Sélambaron, F. Carré, A. Fruchier, J. -P. Roque, A. A. Pavia, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4439-4444; b) J. Sélambaron, S. Monge, F. Carré, J. -P. Roque, A. A. Pavia, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9559-9566.

⁶ a) Ca și agenți sulfhidril mascați pentru inhibarea melanogenezei, vezi: A. Napolitano, M. d'Ischia, G. Prota, M. Havens, K. Tramposch, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1991**, 1073, 416-422; b) ca și agenți anti-inflamatori, vezi: D. Chiarino, F. Ferrario, F. Pellacini, A. Sala, *J. Het. Chem.*, **1989**, 26, 589-593.

⁷ a) C. Saiz, P. Wipf, E. Manta, G. Mahler, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 3170-3173; b) C. Saiz, P. Wipf, G. Mahler, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 5738-5746; c) pentru heteroanalogi și aplicațiile lor vezi: M. M. González, M. Kosmopoulou, M. F. Mojica, V. Castillo, P. Hinchliffe, I. Pettinati, J. Brem, C. J. Schofield, G. Mahler, R. A. Bonomo, L. I. Llarrull, J. Spencer, A. J. Vila, *ACS Infect. Dis.*, **2015**, 1, 544-554; d) ca și exemplu tipic vezi: J. H. Tocher, D. I. Edwards, *Biochem. Pharmacol.*, **1995**, 50, 1367-1371.

⁸ a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 18, 734-736; b) J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 18, 736-738.

⁹ A. Cruz, A. Vasquez-Badillo, I. Ramos-Garcia, R. Contreras, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 711-717.

¹⁰ a) G. E. Wilson Jr., T. J. Bazzone, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 1465-1470; b) ca o nouă clasă de agenți antitusivi non-narcotici (forme *N*-acilate), vezi: C. A. Gandolfi, R. Di Domenico, S. Spinelli, L. Gallico, L. Fiocchi, A. Lotto, E. Menta, A. Borghi, C. D. Rossa, S. Tognella, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 508-525; c) ca și noi liganzi pentru complexarea Hg^{II} (derivați *N*-acil, analogi ai fragmentului din penicilina corespunzătoare), vezi: S. Chandrasekhar, D. Chopra, K. Gopalaiah, R. Guru, N. Tayur, *J. Mol. Struct.*, **2006**, 837, 118-131.

¹¹ a) R. Valters, W. Flitsch, "Ring-Chain Tautomerism", Plenum: New York, **1985**; b) F. Fülöp, J. Mattinen, K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 6545-6552; c) V. V. Alkseyev, K. N. Zelenin, *Khim. Geterosikl. Soedin.*, **1998**, 1068-1071; d) L. Lázár, F. Fülöp, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 16, 3025-3042; e) M. Darabantu, *Curr. Org. Synth.* **2010**, 7, 120-152.

¹² E. L. Eliel, H. S. Wilen, *Stereochemistry of the Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, NY, Chichester, UK, Brisbane, Toronto, Singapore, **1994**, p. 758, 1199, 1200.

¹³ a) H. Friebolin, *Basic One- and Two Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH Verlagsgesellschaft/VCH: Weinheim/New York, NY, **1991**, p. 93, 263-291; b) R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley and Sons, New Jersey, U.S.A., **2005**, p. 106, 153-155; c) de ex. 10⁻¹⁰ s pentru interschimbul acido-bazic și 10⁻⁸ s pentru inversia *N*-piramidală în cazul piperidinelor *N*-substituite, vezi: P. J. Crowley, M. J. T. Robinson, M. G. Ward, *Tetrahedron*, **1977**, 33, 915-925.

¹⁴ a) M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, **1959**, 30, 11-15; b) M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2870-2871.

¹⁵ a) P. Vanelle, M. P. De Meo, J. Maldonado, R. Nougier, M. P. Crozet, M. Laget, G. Dumenil, *Eur. J. Med. Chem.*, **1990**, 25, 241-250; b) M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, E. Cotor, L. Gaina, L. Costas, A. Mates, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1873-1890; c) C. Maieranu, M. Darabantu, G. Plé, C. Berghian, E. Condamine, Y. Ramondenc, I. Silaghi-Dumitrescu, S. Mager, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2681-2693. d) I. Ghiviriga, D. C. Oniciu, *Chem. Commun.*, **2002**, 2718-2719 și literatura citată aici.

¹⁶ a) S. Monge, J. Sélambaron, F. Carré, J. Verducci, J.-P. Roque, A. A. Pavia, *Carbohydrate Res.*, **2000**, 328, 127-133; b) M. Darabantu, C. Maieranu, I. Silaghi-Dumitrescu, L. Toupet, E. Condamine, Y. Ramondenc, C. Berghian, G. Plé, N. Plé, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 12, 2644-2661; c) C. Berghian, P. Lameiras, L. Toupet, E. Condamine, N. Plé, A. Turck, C. Maieranu, M. Darabantu, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 7319-7338.

¹⁷ a) A. Star, B. Fuchs, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1166-1172; b) A. Star, I. Goldberg, N. G. Lemcoff, B. Fuchs, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 9, 2033-2043.

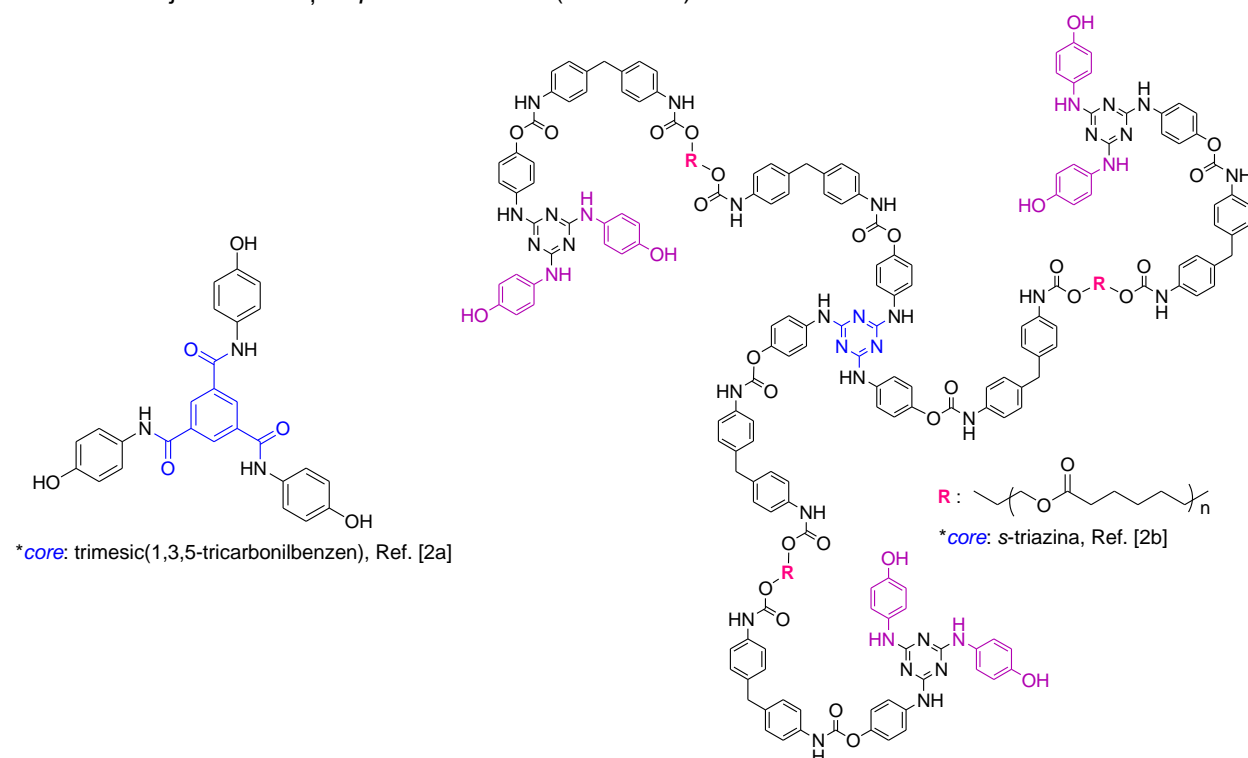
¹⁸ a) M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, L. Gaina, E. Cotor, A. Mates, L. Costas, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1891-1908; b) M. Darabantu, G. Plé, I. Maieranu, I. Silaghi-Dumitrescu, I. Ramondenc, S. Mager, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3799-3816.

Capitolul II

Noi melamine dendritice cu unități periferice *p*-aminofenolice, obținute prin sinteză iterativă. Caracterizare structurală și electrochimică

INTRODUCERE

Există, până în prezent, abordări multidisciplinare în domeniul amino-*s*-triazinelor *N*-substituite cu grupări *p*-hidroxifenil.^{1,2,3,4} În fapt, utilizarea *p*-aminofenolului ca și aminonucleofil în reacția de aminare S_N2-Ar a clorurii de cianuril este cunoscută încă din anul 1987,^{1a} de exemplu în obținerea, în final, de melamine (2,4,6-triamino-1,3,5-triazine) ramificate *m*-trivalente de tip policarbamați. Aplicațiile brevetate ale acestui tip de macromoleculă ca și noi plastifianți a determinat extinderea cercetărilor ulterioare, în domeniul materialelor organice: compuși termoplastici^{1b} și ingrediente pentru lubrifianți sau pentru compoziții ale acestora.^{1c, 1d} Recent, au fost descrise sintezele și proprietățile structurale ale unor arhitecturi arborescente construite în jurul *core*-urilor de tip trimesic(1,3,5-tricarbonilbenzen)^{2a} sau *s*-triazina^{2b} cu ajutorul unităților *p*-aminofenolice (Schema 1).



Schema 1

Prima sinteză a unei melamine (G-1) dendritice, care conține *p*-aminofenolul ca *linker* intern și 2-aminopiridina ca unitate periferică, descrisă de către Gamez și colab. în 2002, a avut ca obiectiv obținerea unui nou ligand *N*-donor polidentat și polinuclear.³ Pe de altă parte, trebuie menționat și bioimpactul unor melamine *N*-substituite cu unități (*O*-protejate)hidroxifenil conjugate cu 4-amino-chinolina, ca și agenți împotriva malariei.⁴

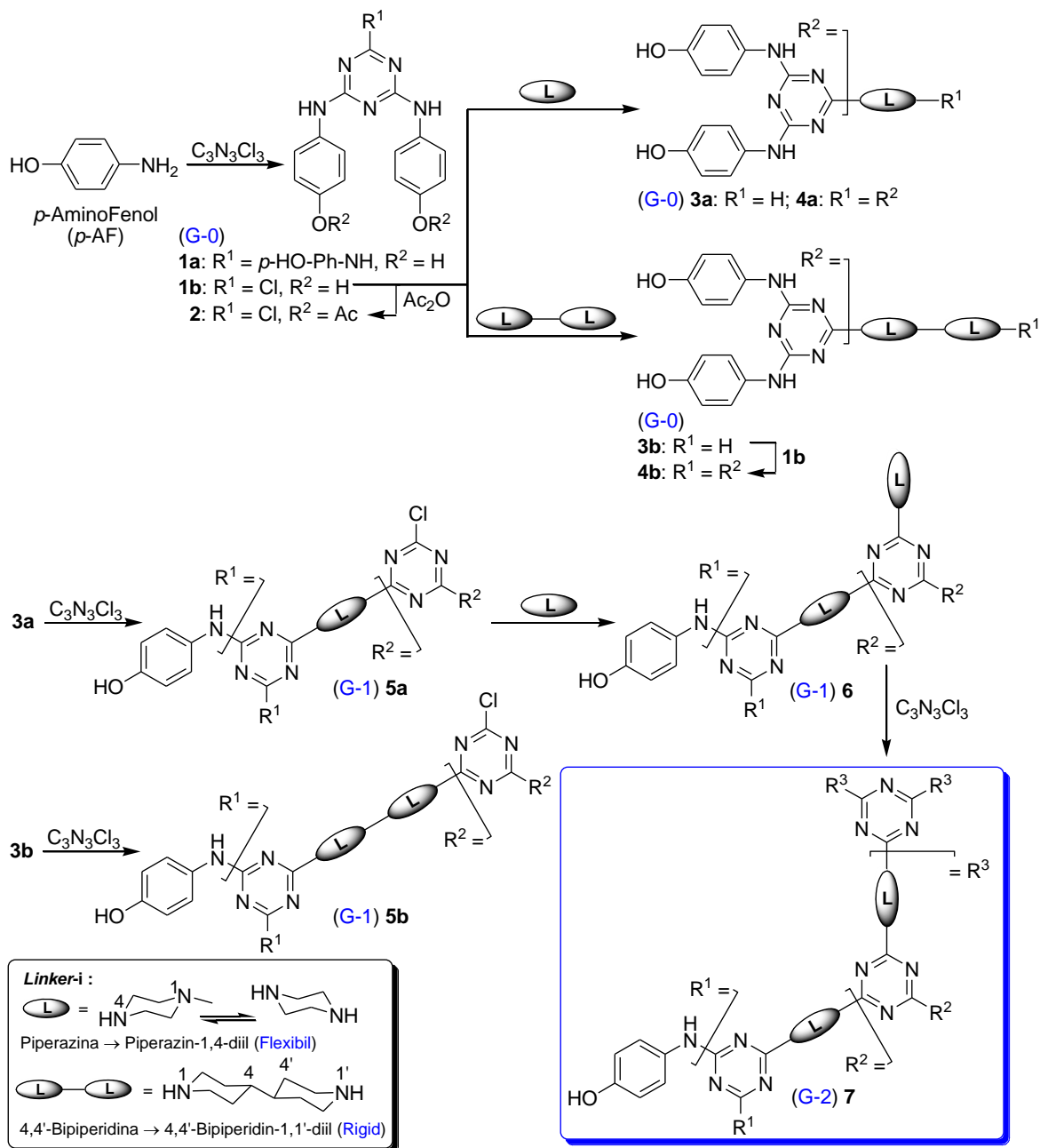
În acest context, am considerat de interes să extindem expertiza noastră în domeniul sintezei și analizei structurale a melaminelor dendritice⁵ (inclusiv prin abordare electrochimică^{5e}), folosind un dublu nucleofil versatil și activ redox, *p*-aminofenolul, desemnat să joace rol de unitate periferică într-o sinteză iterativ-convergentă, strategie dezvoltată anterior (2001) de către grupul lui Simanek.⁶ În plus, am considerat voltametria ciclică drept metodă de caracterizare a comportamentului electrochimic al primului dendrimer (G-2) care încorporează *p*-aminofenol ca și unitate periferică precum și a precursorilor săi.

După cea mai bună știință a noastră, nu sunt cunoscute, până în prezent, studii asemănătoare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. Sinteze

Strategia pe care am urmat-o este descrisă în Schema 2 iar condițiile de reacție sunt prezentate în Tabelul 1.



Schema 2

În primul rând, am testat chemoselectivitatea reacției de aminare a clorurii de cianuril de către *p*-AminoFenol (*p*-AF) în sinteza melaminei **1a** (Tabel 1, aliniatul 1) și a clorodiamino-*s*-triazinei **1b** (Tabel 1, aliniatele 2 și 3). Cu toate că prepararea compusului **1a** a prezentat interes și pentru alți autori,^{1a-d, 3} în cazul nostru, doar protocolul experimental al lui Negoro și Kawata^{1c, 1d} a dat rezultate pozitive, i.e., randament excelent și reproductibil, 91%.⁷

În condiții blânde, dar similare (Tabel 1, aliniat 2), aminarea clorurii de cianuril cu 2 moli de *p*-aminofenol a dus la obținerea compusului **1b** contaminat însa cu urme din melamina **1a**. Prin urmare, a fost necesară purificarea diamino-cloro-*s*-triazinei **1b** prin cromatografiere pe coloană cu silicagel, când a fost observată o pierdere imorantă de substanță, cel mai probabil din cauza retenției sale relative pe silicagel, afectând astfel randamentul. În acest caz, opțiunea noastră s-a îndreptat către metoda lui Bhat

Tabel 1. Condiții de reacție și rezultate obținute în sinteza compușilor 1-7 (Schema 2)

Aliniat	Reacție	Condiții de reacție	Prođuși, randamente (%) și izolare: cristalizare directă (c.d.), cromatografiere pe coloană cu silicagel (c.c.) ^a
1	<i>p</i> -AF → 1a	i) 0.30 echiv. C ₃ N ₃ Cl ₃ , butanonă / 0-5 °C (30 min.); ii) 1.00 echiv. AcONa, H ₂ O / 5-9 °C (30 min.); iii) reflux (3 h)	1a : 91 (c.d.)
2	<i>p</i> -AF → 1b	i) 0.50 echiv. C ₃ N ₃ Cl ₃ , butanonă / 0-5 °C (30 min.); ii) 1.00 echiv. AcONa, H ₂ O / 5-9 °C (30 min.); iii) t.a. (24 h)	1b : 56 (c.c.)
3	<i>p</i> -AF → 1b	i) 0.50 echiv. C ₃ N ₃ Cl ₃ , acetonă / 0-5 °C (2 h); ii) 1.00 echiv. NaHCO ₃ , H ₂ O / 5-9 °C; iii) 45 °C (3 h); t.a. (15 h)	1b : 73 (c.d.) ^b
4	1b → 2	2.23 echiv. Ac ₂ O, 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , THF / t.a. (4 h); reflux (10 h)	2 : 90 (c.d.)
5	1b → 3a	4.00 echiv. piperazină, 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , THF / t.a. (15-20 h)	3a : 83 (c.c.); 85 (c.d.)
6	1b → 3a , 4a	1.00 echiv. piperazină, 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , 1,4-dioxan / reflux (8 h)	3a : 17 (c.c.); 4a 83 (c.c.) ^c
7	1b → 3b	4.00 echiv. bipiperidină, 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , THF / t.a. (36-42 h)	3b : 45 (c.c.); 86 (c.d.)
8	3b → 4b	1.00 echiv. 1b , 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , 1,4-dioxan / reflux (13 h)	4b : 64 (c.d.)
9	3a → 5a	i) 1.00 echiv. 3a , 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , THF / -15 °C (20-24 h); ii) 1.00 echiv. 3a , 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , THF / t.a. (20-24 h); iii) 1,4-dioxan, reflux (36 h)	5a : 90 (c.d.)
10	3b → 5b	i) 1.00 echiv. 3b , 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , THF / -15 °C (22 h); ii) 1.00 echiv. 3b , 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , THF / t.a. (24 h); iii) 1,4-dioxan, reflux (36 h)	5b : 47 (c.c.); 86 (c.d.)
11	5a → 6	i) 4.00 echiv. piperazină, 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , THF / t.a. (20-30 h); ii) reflux (12 h)	6 : 55 (c.c.); 88 (c.d.)
12	6 → 7	i) 0.30 echiv. C ₃ N ₃ Cl ₃ , 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , 1,4-dioxan / t.a. (24 h); ii) reflux (48 h)	7 : 85 (c.d.)

^aPe silicagel parțial dezactivat (eluent EtOH : aq. NH₃ 25%, vezi EXPERIMENTAL) pentru compușii **3a**, **4a**, **3b** și **6**. ^b67% randament conform Ref. [4b] și [4c]. ^cConversiile parțiale ale lui **1b**, în compușii descriși, calculate pe baza cantităților efectiv izolate prin cromatografiere pe coloană cu silicagel.

și colab.⁴ (Tabel 1, aliniat 3), prin care compusul **1b** s-a obținut cu un randament bun, 73%, printr-o metodă expeditivă. Compusul **1b** a manifestat o solubilitate moderată în solvenții organici (THF, 1,4-dioxan, acetonă etc.) folosiți, de obicei, în sinteza amino-s-triazinelor,⁶ cel mai probabil din cauza polarității sale ridicate. Drept urmare, **1b** a fost diacetilat (Tabel 1, aliniat 4) cu un randament bun, 90%, și O,O'-chemoselectivitate completă. Din păcate, derivatul O,O'-diacetilat **2** rezultat, a fost inadecvat în condițiile sintezelor noastre iterative (Schema 2). Astfel, reacția dintre compusul **2** și piperazină (nedescrisă în Schema 2), în urma căreia a avut loc aminarea clorului din s-triazină, a constat, de asemenea și din transferul parțial al grupării acetyl (O-fenol → N-piperazină), obținându-se astfel un amestec de reacție multicomponent. Cu toate acestea, compusul **2** a avut o relevanță esențială în investigațiile electrochimice (vezi mai departe discuția în Secțiunea 3.1.). În concluzie, pentru cercetarea prezentă, a trebuit să adaptăm strategia noastră de sinteză prin folosirea mai departe doar a clorodendronului (G-0) **1b**.

În continuare, bazându-ne pe metodologia noastră (fără etape de protejare-deprotejare) publicată anterior,^{5a-d} am obținut melamina (G-0) **3a**, prin mono-atașarea chemoselectivă a piperazinei, ca și prim *linker*, pe compusul **1b** (Tabel 1, aliniat 5). Astfel, în cursul adăugării în porțiuni a diamino-cloro-s-triazinei **1b** la un exces molar de 300% piperazină, urmărirea aminării prin cromatografie în strat subțire a evidențiat o evoluție clară și unică, obținându-se doar compusul dorit **3a**, i.e., absența totală a melaminei dimere **4a** ca și produs secundar de reacție (Schema 2).

După cum se poate observa din Tabelul 1 (aliniat 5), acesta a fost singurul caz, cel al compusului **3a**, în care, cele doua metode de purificare (cristalizare directă sau cromatografiere pe coloană cu silicagel parțial dezactivat) au dat rezultate cantitative bune și comparabile. Menționăm în acest loc faptul că alternativa de a obține compusul **3a** prin metoda folosită de Bhat și colab.^{4c} (raport echimolar **1b** : piperazină, randament 82% pentru **3a**), nu a reușit (Tabel 1, aliniat 6). Amestecul de reacție rezultat, **3a** (minoritar) și **4a** (majoritar), a fost separat cu succes prin cromatografiere pe coloană cu silicagel.

Protocolul nostru experimental de ancorare nesimetrică al *linker*-ului 4,4'-bipiperidinic pe același compus **1b** (Tabel 1, aliniat 7), având ca și rezultat formarea melaminei **3b**, a fost identic cu cel din cazul atașării piperazinei, cu mențiunea că reacția de aminare s-a finalizat într-un timp mult mai lung. Randamentul în compusul **3b** a fost influențat decisiv de metoda folosită pentru izolarea sa ca și probă analitic pură, 86% (cristalizare directă din etanol la reflux) față de 45% (cromatografiere pe coloană cu silicagel parțial dezactivat). Explicația noastră asupra acestui fapt se referă, din nou la, retenția relativă mare a compusului **3b** pe coloana cromatografică (vezi, de asemenea, următoarele exemple). Analogul simetric **4b** al compusului **3b**, a fost, de asemenea, preparat din acesta din urmă, prin reacție cu **1b** (Tabel 1, aliniat 8).

După cum era de așteptat, sintezele clorodendronilor (G-1) **5a** și **5b** (Tabel 1, aliniatele 9 și 10), au avut loc în condiții blânde pentru prima etapă de aminare. Totuși, cea de a doua etapă a necesitat schimbarea parametrilor de reacție (36 h reflux în 1,4-dioxan), fapt care ne-a sugerat reactivitatea scăzută a intermediarilor datorită solvării lor, cel mai probabil puternice, în solvenții aleși. Cu excepția DMF și DMSO, ambii compuși, **5a** și **5b**, au manifestat o solubilitate scăzută în solvenții organici uzuali. Prin urmare, în scopul de a evita pierderea de material pe coloana cromatografică cu silicagel (de ex. compusul **5b**, randament 47%), compușii au putut fi purificați cu succes prin cristalizare directă din EtOH la reflux (randament 86%, optimizat al lui **5b**). Chiar și așa, clorodendronul (G-1) **5b** a prezentat o reactivitate neașteptat de scăzută în reacția de aminare ulterioară cu piperazină sau 4,4'-bipiperidină, prin tratare cu exces din acești aminonucleofili. Drept urmare, pentru cercetarea prezentă, am fost nevoiți să ne limităm la folosirea mai departe doar a clorodendronului (G-1) **5a**.

În acest sens, am efectuat, în concordanță cu aceeași metodologie ca și în cazul melaminei (G-0) **3a**, ancorarea chemoselectivă a *linker*-ului piperazinic pe **5a** (Tabel 1, aliniat 11), obținând astfel melamina (G-1) **6**. În cursul acestei sinteze nu a fost detectată nici o melamină dimeră, ca și produs secundar de reacție, iar compusul **6** a fost izolat prin cromatografiere pe coloană cu silicagel parțial dezactivat, sau, ca și opțiune optimă, prin cristalizare din EtOH la reflux (randament 88%).

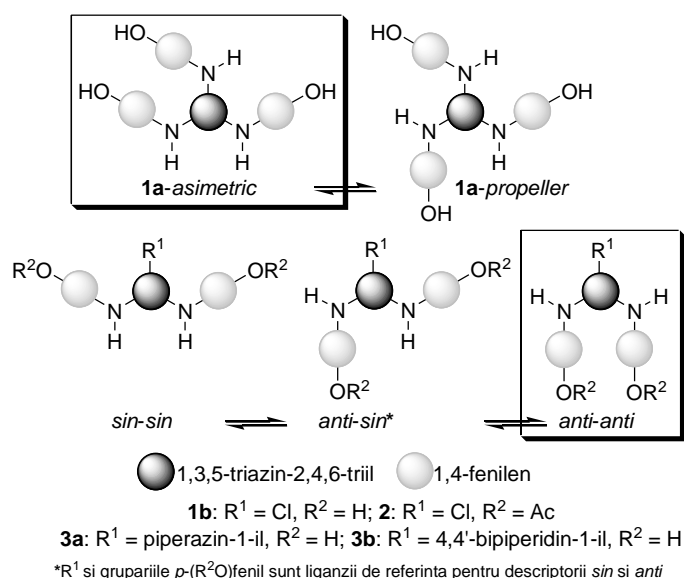
Instalarea finală a *core*-ului trivalent *s*-triazinic pe compusul **6** (Tabel 1, aliniat 12) a fost realizată cu un randament global bun (85%). Compusul **7**, primul dendrimer (G-2) care conține *p*-aminofenol ca și unitate periferică, nu a putut fi eluat cromatografic, datorită solubilității sale scăzute în solvenții organici uzuali. Identitatea sa a fost confirmată în totalitate prin metode spectrale.

2. Atribuirii structurale

Încă din anul 1971,^{8a} este bine stabilit faptul că legăturile C(*s*-triazină)-N(exociclic) din amino-*s*-triazine au caracter de legătură parțial dublă^{8,9} datorită conjugării $p(N) \rightarrow \pi(C=N)$, i.e., dintre perechea de electroni neparticipantă de la atomul *N*-exociclic și heterociclul înalt π -deficitar *s*-triazinic. Apare, astfel, fenomenul rotației împiedecate (diastereoizomerie rotațională) în jurul acestor joncțiuni. Spectroscopia RMN la temperatură variabilă (TV) constituie o tehnică foarte utilă pentru monitorizarea acestui tip de stereodinamism,⁹ inclusiv în cazul arilamino-*s*-triazinelor.^{9d-f, 9h}

Ca și în cazul altor amino-*s*-triazine, în cazul dendronilor monomerici (G-0) **1a**, **1b**, **2**, **3a** și **3b**, la temperatura ambiantă, un model topologic idealizat prezice,^{5a-d, 9g} pentru **1a**, două aranjamente posibile ale diastereoizomeriei rotaționale (*asimetric* \rightleftharpoons *propeller*) și trei aranjamente posibile pentru **1b**, **2**, **3a** și **3b** (*sin-sin* \rightleftharpoons *anti-sin* \rightleftharpoons *anti-anti*) (Schema 3).

De aceea, înaintea oricărei investigații electrochimice, a fost efectuat un studiu DFT,^{10,11,12,13,14,15,16,17} în soluție (DMSO), pentru compușii **1a**, **1b**, **2**, **3a**, **3b** și **7**, considerați ca și reprezentativi pentru întreaga serie. Rezultatele sunt ilustrate în Tabelele 2, 3 și Figura 1, împreună cu aceleași date ale compușilor de



Schema 3

pornire, *p*-AminoFenol (*p*-AF) și derivatul său *N*-acetilat, preparatul farmaceutic cu binecunoscuta acțiune antiinflamatoare, *ParAcetamolul* (PA).

Rezultatele calculelor pot fi comentate după cum urmează:

(i) Geometria optimizată a melaminei **1a** a fost cea de tip *asimetric*, în timp ce aranjamentul rotațional preferat al unităților *p*-($R^2\text{O}$)fenil în compușii **1b**, **2**, **3a** și **3b** în DMSO (Tabel 2) a fost *anti-anti*. Aceeași stereochemie, *anti-anti*, a fost identificată și în zona periferică a dendrimerului **7**, a cărui formă globală a fost una boltită (concavă)¹⁸ (Figura 1).

(ii) Ordinea crescătoare a energiilor ϵ_{HOMO} (Tabel 2) s-a corelat bine cu descreșterea puterii electronoatrăgătoare a grupelor (EWG) grefate pe unitățile *p*-($R^2\text{O}$)fenilamino *N*(*O*)-substituite (Schema 2), și anume Acetil și heterociclul *s*-triazinic cu π -deficiență variabilă, adică **2** < *Paracetamol* ~ **1b**. Cu toate acestea, din calcule, a rezultat și o anumită egalizare a energiilor ϵ_{HOMO} în seria de melamine **1a** ~ **3a** ~ **3b**. Evident, cel mai înalt nivel energetic al ϵ_{HOMO} a fost găsit în cazul *p*-aminofenolului.

(iii) Natura parțial dublă a conexiunilor C^{sp^2} (*s*-triazină)-*N*(exociclic) a fost stabilită prin ordinul de legătură (OL) ale cărui valori au fost cuprinse între 1.20-1.25, mult mai mari față de cele ale conexiunilor C^{sp^2} (Ph)-NH. Lungimile de legătură (LL) calculate au confirmat dependența lor inversă față de indicii (OL) corespunzători (Tabel 3).

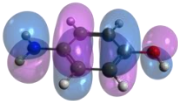
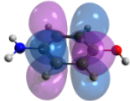
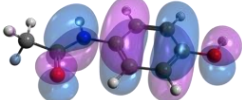
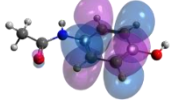
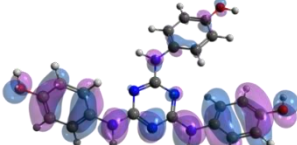
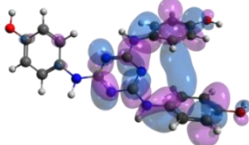
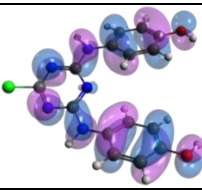
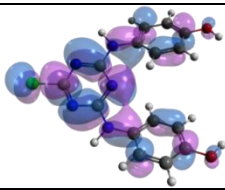
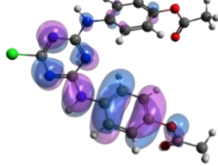
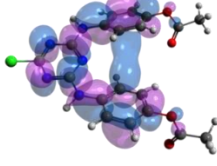
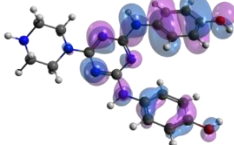
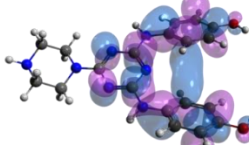
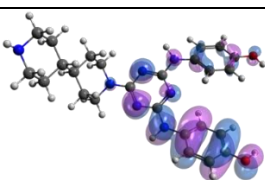
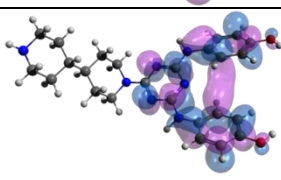
(iv) Cele mai scăzute populații electronice a Perechii Neparticante (PN) a atomilor de azot exociclici (1.64-1.68) au fost găsite în compușii **1a**, **1b**, **2**, **3a** și **3b**, conținând delocalizări (PN)N(H)→ π (C=O) (*Paracetamol*) și (PN)N(exociclic)→ π (*s*-triazină). Populația de electroni neparticanți PN a atomului de oxigen fenolic a fost mai puțin diminuată (3.76-3.88) ca urmare a delocalizărilor (PN)O(H, Ac)→ π (Ph) sau (PN)O→ π (C=O).

Datele rezultate din investigațiile (TV) ^1H RMN (Tabel 4), au fost în concordanță cu cele obținute prin calcule teoretice. După cum era de așteptat, diamino-cloro-*s*-triazinele, **1b** și **2**, cele mai π -deficite, au prezentat, la temperatura ambiantă, cel mai convingător aspect spectral ^1H RMN, în concordanță cu natura aproape înghețată a echilibrului lor rotațional (Schema 3), pe scala de timp aferentă (500 MHz). Pe de altă parte, în aceleași condiții, rotameria tuturor melaminelor (G-0, -1, -2) a fost identificată printr-un aspect al semnalelor ^1H RMN sub forma clasicului "schimb lent între populații inegale".¹⁹ Prin încălzire la 80-90 °C (Tabel 4), toți compușii au devenit structuri unice, mediate, datorită rotației rapide în jurul tuturor legăturilor C(*s*-triazină)-*N*(exociclic).

Gradienții de temperatură (GT) calculați pentru protonii NH au fost, de asemenea, ilustrativi deoarece au relevat influența tipurilor de *N*-liganzi asupra solvării compușilor noștri. Cu toate că acest parametru

este adecvat în cazul protonilor amidici $-N(H)-C(=O)- \leftrightarrow -N^+(H)=C(O^-)-$ din peptide și proteine,²⁰ el poate fi, de asemenea, utilizat și pentru protonii NH din secvențe de tip "amidină" $-N(H)-C(=N)- \leftrightarrow -$

Tabel 2. Optimizarea completă a geometriilor și calculul energiilor ϵ_{HOMO} , ϵ_{LUMO} în *p*-AminoFenol (*p*-AF), *ParAcetamol* (PA) și dendronii monomerici (G-0) **1a**, **1b**, **2**, **3a** și **3b**, în DMSO^a

Nr.	HOMO	LUMO	ϵ_{HOMO} (eV)	ϵ_{LUMO} (eV)	Gap (eV)
<i>p</i> -AF			-6.24	+0.68	6.92
PA			-7.00	+0.50	7.50
1a			-6.81	+0.31	7.12
1b			-6.99	-0.03	6.96
2			-7.47	-0.23	7.24
3a			-6.80	+0.35	7.15
3b			-6.81	+0.35	7.16

^aOptimizarea completă a geometriei a fost realizată la nivelul teoriei DFT având în vedere funcționala schimbului de corelare M06-2X¹⁰ împreună cu setul de bază def2-TZVP¹¹ în prezența mediului de solvent, implementat în pachetul de programe Gaussian 09.¹² Efectele de solvent au fost incluse în folosirea Modelului Continuu Polarizabil (PCM) prin varianta formală a ecuației de integrare (IEFPCM)¹³ care consideră mediu de solvent DMSO-ul ($\epsilon=46.826$).

Tabel 3. Indici indicativi pentru Ordinul de Legătură (OL), Lungimea Legăturii (LL) și populația de electroni a Perechii Neparticipante (PN) în *p*-AminoFenol (*p*-AF), *ParAcetamol* (PA) și dendronii (G-0) **1a**, **1b**, **2**, **3a** și **3b**, în DMSO

Nr.	C(s-triazina)-N(H)		C(Ph)-N(H)		C(s-triazina)-N<		Populația de electroni a Perechii Neparticipante (PN) (e) ^a			
	OL ^b	LL (Å) ^c	OL	LL (Å)	OL	LL (Å)	N(H)	O(H, Ac)	-N<	s-triazina
										N (1, 3, 5)
<i>p</i> -AF	-	-	1.15	1.375	-	-	1.82	3.88	-	-
PA	-	-	1.05	1.410	-	-	1.64	3.86	-	-
1a	1.21	1.353	1.04	1.411	-	-	1.68	3.86	-	1.90
1b	1.25	1.351	1.03	1.410	-	-	1.64	3.86	-	1.90
2	1.24	1.343	1.04	1.406	-	-	1.64	3.76	-	1.90
3a	1.20	1.360	1.04	1.407	1.23	1.353	1.68	3.86	1.67	1.90-1.91
3b	1.20	1.361	1.04	1.407	1.23	1.352	1.68	3.86	1.67	1.90-1.91

^aObținut prin luarea în considerare a analizelor NBO ale populației de electroni la nivelul teoriei M06-2X/def2-TZVP, unde e reprezintă sarcina electrică elementară transportată de către un singur electron. ^bCalculat la nivelul teoriei M06-2X/def2-TZVP care ia în considerare definițiile Wiberg ale ordinului de legătură (OL) (vezi ref. [16]) implementat în modulul de analize NBO. ^cCalculat la nivelul teoriei M06-2X/def2-TZVP.

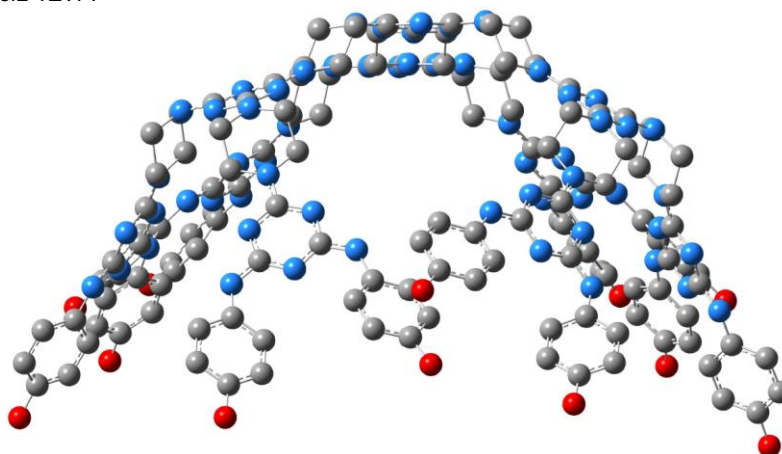


Figura 1. Structura geometrică optimizată a compusului **7** obținută la nivelul teoriei M06-2X/def2-TZV¹¹ în DMSO (atomii de H au fost omiși din motive de simplificare)

Tabel 4. Date relevante TV-¹H și 2D-¹H-DOSY RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) ale compuşilor **1a**, **1b**, **2**, **3-5a**, **3-5b**, **6** și **7**

Nr.	Valori δ_H relevante (ppm) (298 K)		Valori δ_H relevante (ppm) (363 K)		Gradienți de temperatură (GT) ca și $(\Delta\delta_{NH}/\Delta T)\times 10^3$ (ppb/K) ^a	<i>D</i> ($\mu\text{m}^2/\text{s}$)	<i>d</i> _H ^b (nm)
	NH	OH	NH	OH			
1a	8.74	9.06	8.37	8.74	-5.69	152	1.44
1b	9.70 9.83 9.91 ^c	9.27	9.46	8.91	-3.69 -5.69 -6.92	218	1.00
2	10.18 10.34 ^c	-	9.97 ^d	-	-3.82 -6.73	230	0.95
3a	8.71	9.01	8.34	8.68	-5.69	152	1.44
4a	8.81	9.04	8.41	8.69	-6.15	137	1.59
3b	8.72	9.02	8.33	8.66	-6.00	131	1.67
4b	8.72	9.01	8.36 ^d	8.70	-6.55	125	1.75
5a	8.83	9.04	8.54	8.79	-4.46	90	2.43
5b	8.72	9.01	8.32 ^d	8.66	-7.27	72	3.03
6	8.78	9.04	8.47	8.78	-4.77	82	2.66
7	8.79	9.05	8.39	8.70	-6.15	70	3.12

^aCalculat ca și $[(\delta_H^{298\text{ K}} - \delta_H^{363\text{ K}})/(298\text{ K} - 363\text{ K})]\times 10^3 < 0$. ^b*d*_H (Diametrul hidrodinamic) rezultat din *D* [coeficientul de difuzie observat în diagrama 2D-¹H-DOSY RMN în 5 mM DMSO-*d*₆ (η , viscozitate dinamică 2.00×10^{-3} kg/m s) la 298 K] prin aplicarea ecuației Stokes-Einstein. ^cValori multiple δ_H din cauza mai multor specii decât (*anti-anti*) identificate în echilibru rotațional înghețat în acord cu π -deficiența înaltă a inelului s-triazinic în seria analizată (Schema 3, Anexele 4 si 8). ^dLa 353 K.

N⁺(H)=C(-N-)- din amino-s-triazine (Simanek și Moreno, 2008).^{18b} Urmare a acestei extrapolări, dacă valorile GT a protonilor “amidinici” în amino-s-triazine sunt mai negative decât -4 ppb/K în solvenți puternic acceptori de legături de hidrogen,⁹⁹ de exemplu DMSO-*d*₆, grupările NH sunt expuse, mai degrabă, solventului și nu formării legăturilor de hidrogen intramoleculare. Pe de altă parte, o valoare GT mai puțin negativă decât -4 ppb/K indică faptul că gruparea NH formează, preferențial, legături de hidrogen intramoleculare la temperatura camerei.

După cum rezultă din examinarea valorilor GT ale compuşilor noștri (Tabel 4), pe lângă solvatarea prin formare de legături de hidrogen de către grupele *p*-HO fenolice (în fond așteptată), contribuția la solvatarea grupărilor NH, adică Me₂S=O...H...N<, a fost de asemenea semnificativă. Într-adevar, după cum se poate observa, aproape toate valorile GT din Tabelul 4 au fost mai negative decât -4 ppb/K, în tandem cu aranjamentul *anti-anti* al unităților fenolice (periferice) (Schema 3, Tabelul 2) din toți compuşii.

Măsura în care detaliile structurale de mai sus au avut (sau nu) un impact asupra comportamentului electrochimic al compușilor sintetizați, va fi discutată în secțiunea următoare.

3. Caracterizarea electrochimică

3.1. Voltametria ciclică

Comportamentul electrochimic al amino-s-triazinelor *p*-aminofenolice a fost investigat cu ajutorul voltametriei ciclice. Voltamogramele ciclice înregistrate pe electrod de Pt într-o soluție de DMSO/KCl_{sat}, sunt prezentate în Figura 2.

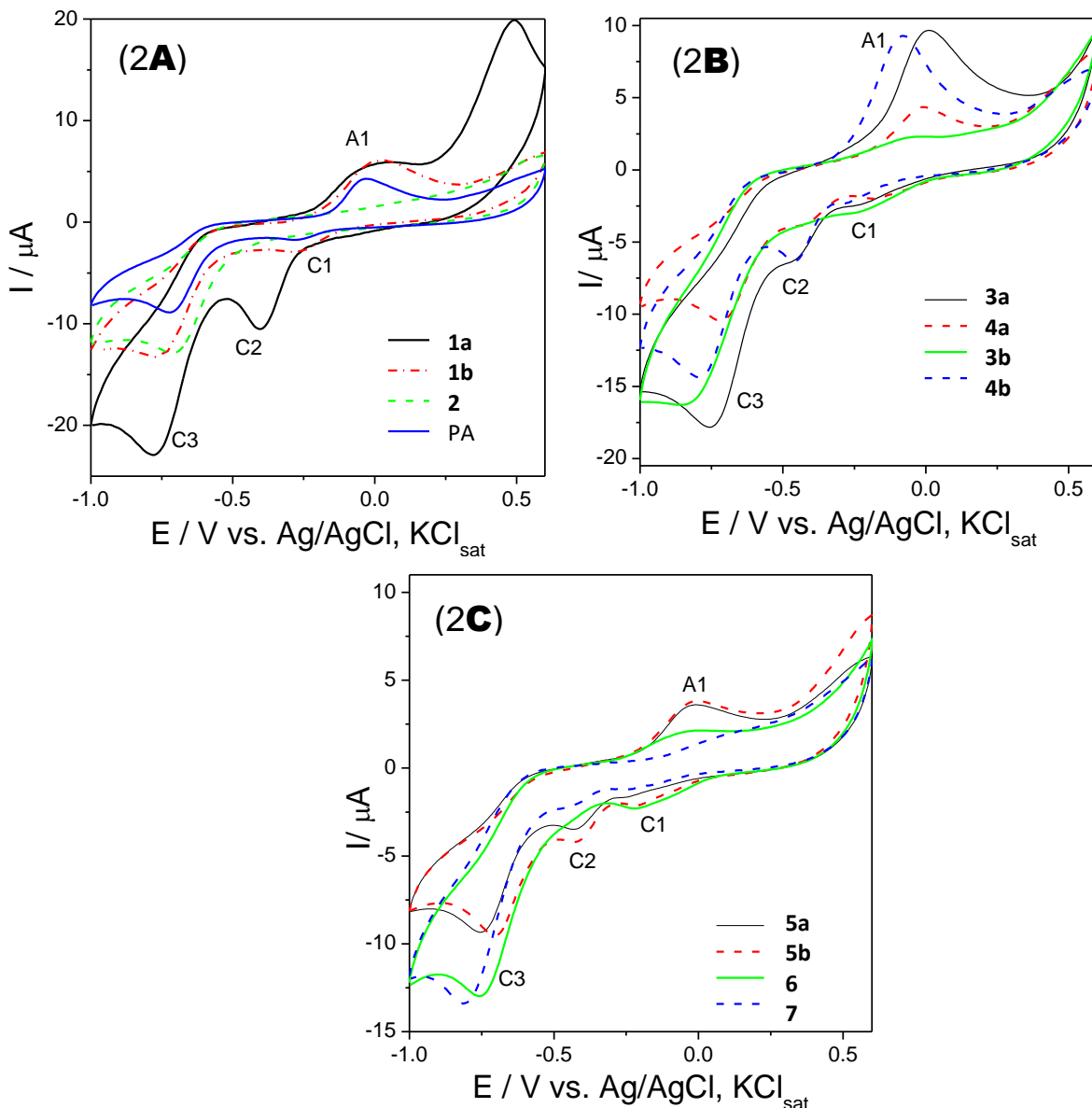


Figura 2. Voltamogramele ciclice în soluție 10^{-3} M ale *ParAcetamolului* (PA) și ale compușilor **1a**, **1b**, **2** (2A); **3a**, **3b**, **4a**, **4b** (2B) și **5a**, **5b**, **6**, **7** (2C). Condiții experimentale: electrolit, soluție anhidră și ultrasonicată de DMSO/ 10^{-1} M KCl_{sat}, dezaerată cu Ar; potențial de pornire -1 V vs. Ag/AgCl, KCl_{sat}; viteza de scanare, 0.050 Vs⁻¹; este prezentat ciclul 25.

Cu excepția compușilor **2** și **7**, toate voltamogramele au evidențiat prezența unui singur pic anodic de oxidare A1, bine definit, localizat în jurul valorii de 0 V. Dimpotrivă, 1-3 picuri de reducere catodică (C1-C3) au fost observate ca și C1, C3 (în *Paracetamol* și compușii **1b**, **3b**, **6**), C2 și C3 (în compusul **1a**) respectiv C1, C2 și C3 (în compușii **3a**, **4a**, **4b**, **5a** și **5b**). Incidența variabilă a picurilor de reducere C1 și / sau C2 a fost atribuită reducerii succesive a speciilor rezultate în procesul de oxidare electrochimică. Menționăm în acest loc faptul că picul de reducere C3, observat chiar și în soluție anhidră ultrasonicată de DMSO/KCl_{sat}, așadar în absența oricărui compus organic, a fost atribuit activității electrodului de Pt²¹ și

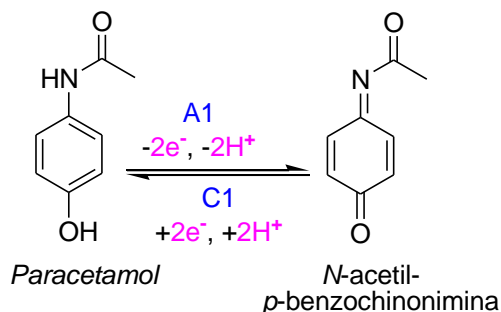
nu va fi comentat aici. Valorile potențialelor corespunzătoare picurilor A1, C1 și C2, rezultate din răspunsul voltametric sunt prezentate în Tabelul 5.

Având în vedere faptul că potențialele anodice A1 au indicat ușurința la oxidare a compușilor studiați
Tabel 5. Valorile potențialelor de pic A1, C1 și C2 ale compușilor *Paracetamol*, **1a**, **1b**, **2**, **3a-5a**, **3b-5b**, **6** și **7** (pentru Condițiile experimentale, vezi Figura 2)

		E _p (V) vs. Ag/AgCl, KCl _{sat}										
		Compus										
	1b	1a	3a	4a	5a	5b	PA	6	3b	4b	2	7
A1	0.020	0.015	0.013	-0.015	-0.021	-0.024	-0.027	-0.048	-0.052	-0.090	-	-*
C1	-0.270	-	-0.230	-0.180	-0.245	-0.210	-0.275	-0.205	-0.220	-0.275	-	-0.240
C2	-	-0.400	-0.440	-0.415	-0.430	-0.420	-	-	-	-0.460	-	-0.440

*Prea slab pentru a fi citit.

, i.e., aceasta crește odată cu scăderea valorilor potențialului de oxidare, atenția noastră s-a îndreptat, în primul rând, asupra perechii de picuri A1/C1. Astfel, prin compararea voltamogramei diamino-cloro-s-triazinei *p*-aminofenolice **1b** cu cea a analogului ei *O,O*-diacetilat **2** (Figura 2A), dispariția picului A1 din **2**, în jur de 0.020 V vs. Ag/AgCl, KCl_{sat}, a fost cauzată de absența grupării *p*-HO-fenolice libere (din compusul **1b**), implicată în prima etapă de oxidare. Altfel spus, înlocuirea grupării *p*-HO (din **1b**) cu *p*-AcO (din **2**) a dus la dispariția picului A1. Această dispariție ne-a indicat incapacitatea grupărilor NH din compusul **2** de a declanșa, singure, vreun proces de oxidare în condiții identice. Precizăm faptul că, în cazul *Paracetamolului*, conținând doar o singură unitate *p*-aminofenolică, apare menționat în literatură un produs de oxidare, bine documentat, *N*-acetil-*p*-benzochinonimina, ca și rezultat al unui proces de dublu transfer electronic reversibil A1/C1 (Schema 4).²²



Schema 4

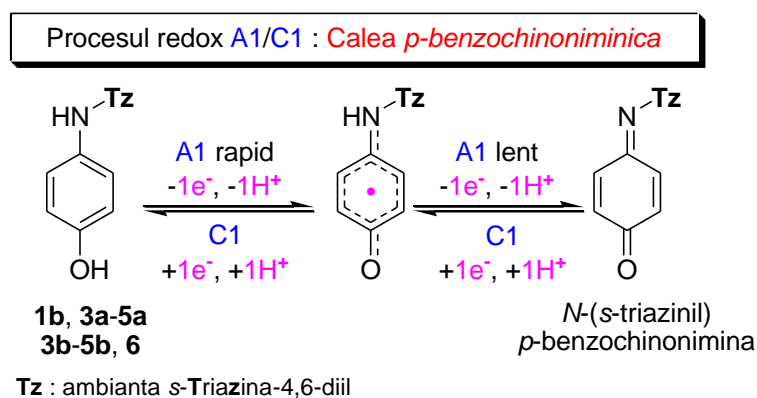
Calea redox de mai sus are loc în pofida nivelului ϵ_{HOMO} scăzut (Tabel 2) și a populației electronice diminuate PN N(H) din *Paracetamol* (Tabel 3). După cum se poate observa din Tabelul 5, în condițiile noastre, picul A1 al *Paracetamolului* a avut o valoare negativă, -0.027 V vs. Ag/AgCl, KCl_{sat}.

Drept care, în ceea ce privește etapa de oxidare a amino-s-triazinelor noastre, am postulat o similitudine între influența electronoatrăgătoare (EW) a π -deficienței variabile a heterociclului s-triazinic legat de gruparea NH și cea a grupării Ac în *Paracetamol*. Atunci, ca și pentru *Paracetamol*, perechea de picuri A1/C1 s-a referit la un proces de transfer dublu electronic reversibil / unitate *p*-aminofenolică chiar și pentru compușii **1b** și **3a** care au prezentat valori pozitive E_p A1 (Tabel 5).[†] Astfel, într-un proces de oxidare în doi pași, s-a format un nou sistem extins π - π -conjugat de tip (s-triazinil)-*p*-benzochinonimină (Schema 5).

Mai departe, trebuie observat faptul că ordinea descrescătoare a potențialelor de pic A1 (Tabel 5), de exemplu în seria de dendroni (G-0) **1b** > **1a** > **3a** > **3b**, a fost paralelă cu scăderea puterii electronoatrăgătoare (EW) a π -deficienței heterociclului s-triazinic exprimată și prin valori ϵ_{HOMO} (Tabel 2) ca și prin populația de electroni (PN)N(H) (Tabel 3). Ambii factori au determinat, decisiv, abilitatea de oxidare a grupării adiacente NH. În consecință, am propus calea *p*-benzochinonimică (Schema 5), valabilă pentru toți derivații s-triazinici care au prezentat perechea de picuri A1/C1 (Figura 2), respectiv

[†]Picul de reducere C1 nu a fost observat pentru compusul **1a** (Figura 3A), deși acesta prezintă, de asemenea, o valoare pozitivă E_p A1; vezi mai târziu discuția.

unică pentru compușii **1b**, **3b** și **6** (Tabel 5) ca și fenomen de transfer electronic. Cu toate acestea, în ce măsură calea *p*-benzochinoniminică a implicat *toate unitățile* periferice *p*-aminofenolice, nu a putut fi stabilit din cauza naturii iterative a procesului de oxidare.



Schema 5

Pe de altă parte, a fost observată și influența altor factori în ceea ce privește incidența procesului redox A1/C1 descris în Schema 5. Astfel, melaminele dimere (G-0) **4a** și **4b** au prezentat, în mod semnificativ, potențiale anodice de oxidare mai negative față de melaminele monomere (G-0) **3a**, respectiv **3b**, probabil din cauza unei solvătări mai bune în DMSO, exprimată prin valorile GT (Tabel 4).

O comparație între voltamogramele ciclice ale melaminelor (G-0) **3a** și **3b** (Figura 2B) arată că înlocuirea ligandului piperazin-1-il cu un donor de electroni mai puternic, ligandul 4,4'-bipiperidin-1-il a determinat scăderea dramatică a potențialului anodic de oxidare, de la +0.013 V la -0.052 V vs. Ag/AgCl, KCl_{sat}. Am corelat, de asemenea, acest comportament și cu bazicitatea mai mare a *linker*-ului din **3b** față de cel conținut de către **3a**, în tandem cu caracterul conformațional diferit al diaza-liganzilor, flexibil în **3a** dar anancomeric în **3b**. În consecință, adsorbția pe suprafața electrodului a lui **3b** a fost mai intimă în comparație cu cea a compusului **3a**. Probabil pentru același motiv conformațional, a fost observată o fluctuație similară și în cazul melaminelor dimerice (G-0) **4a** (-0.015 V, flexibilă), respectiv **4b** (-0.090 V, anancomerică). *Mutatis-mutandis*, voltamogramele ciclice ale melaminei (G-0) **3a** față de dimerul său **4a** pe de-o parte și cele ale **3b** față de **4b** (Figura 2B) pe de altă parte au prezentat o creștere comparabilă a curentului de oxidare în cazul dimerilor, datorată, cel mai probabil, dublării numărului de unitați periferice de *p*-aminofenol și simetriei moleculelor.

Am aplicat aceleași criterii de analiză și în cazul dendronilor construiți angular (G-1) **5a**, **5b** și **6**.

Valorile potențialelor de oxidare corespunzătoare picurilor A1 din acești compuși au evidențiat comportarea similară a compușilor **5a**, **5b** și **6** (Figura 2C) în ceea ce privește ușurința de oxidare. Totuși, intensitatea curentului de oxidare a fost mult mai mică în cazul melaminei (G-1) **6** față de precursorul său, clorodendronul (G-1) **5a**, probabil din cauza blocării suprafeței electrodului prin adsorbția produșilor de oxidare ai compusului **6**.

În fine, este important de observat faptul că, pentru dendrimerul (G-2) **7** (Figura 2C), picul de oxidare A1 aproape a dispărut, sugerând astfel faptul că această macromoleculă s-a oxidat cu mult mai greu față de toți precursorii săi. Acest comportament ar putea fi motivat prin aranjamentul spațial de formă boltită (sau concavă) a compusului **7** (Figura 1), fapt care împiedică contactul intim dintre centrul redox al dendrimerului și suprafața electrodului de Pt.

În baza celor arătate în această Secțiune, dimerul (G-0) **4b** și dendrimerul (G-2) **7** și-au găsit aplicații în domeniul electrozilor sticloși de carbon modificați cu hemină pentru detecția amperometrică a apei oxigenate, i.e., ca și noi MOFs-uri.

3.2. Influența potențialului de pornire

În scopul de a investiga influența potențialului de pornire asupra răspunsului electrochimic al compușilor, a fost selectat ca și exemplu tipic, dendronul dimeric G-0 **4a** (Figura 3).

Conform așteptărilor, lățimea domeniului de potențial scanat s-a dovedit a fi de o mare importanță. Pornind de la o valoare de potențial suficient de negativă (de ex. cel puțin -0.7 V vs. Ag/AgCl, KCl_{sat}), a fost observată apariția picului de oxidare (A1) și a proceselor ulterioare de reducere a picurilor (C1) și (C2). Dacă s-a limitat domeniul de potențial la unul mai îngust (de ex. -0.525 V la +0.3 V vs. Ag/AgCl,

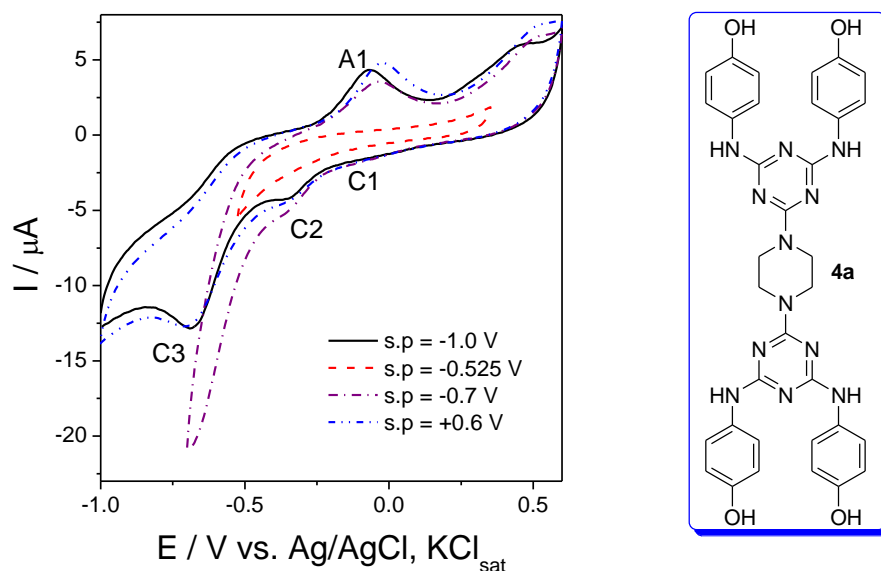


Figura 3. Voltamograme ciclice ale compusului **4a** în soluție $10^{-3}M$, la diferite valori ale potențialului de pornire. Condiții experimentale: electrolit, soluție anhidră și ultrasonicită de DMSO/ $10^{-1} M$ KCl_{sat}, dezaerată cu Ar; viteza de scanare, $0.050Vs^{-1}$; este prezentat ciclul 7.

KCl_{sat}), nu a fost observat nici un pic caracteristic proceselor de oxido-reducere. În general, potențialul de pornire pentru măsurătorile electrochimice a fost -1 V vs. Ag/AgCl, KCl_{sat}. Dacă experimentul a fost efectuat pe un domeniu mai mare de potențial (-1 V - +0.6 V), inversarea direcției de scanare (ex. începând de la +0.6 V vs. Ag/AgCl, KCl_{sat}) nu a avut nici o influență asupra formei voltamogramei.

3.3. Reproducibilitate

Reproducibilitatea măsurătorilor voltametrice a fost investigată prin înregistrarea a trei voltamograme succesive, pe același electrod, suprafața acestuia fiind curățată după fiecare măsurătoare. Reproducibilitatea măsurătorilor, pentru voltamogramele ciclice ale compusului **4a**, a fost bună. Astfel, pentru o valoare medie a intensității de pic de $9.48 \times 10^{-6} A$, pentru 3 măsurători succesive, deviația standard relativă (DSR) a fost 11.9%.

3.4. Influența ciclic-repetitivă a potențialului

Dendronii melaminici dimerici (G-0) **4a** și **4b**, care prezintă o π -deficiență scăzută a heterociclului s-triazinic, au fost selectați pentru a studia influența ciclării repetitive de potențial asupra răspunsului electrochimic, în condiții potențiodinamice, prin ciclarea continuă a potențialului de electrod (25 de cicluri) în intervalul de potențial -1 V ÷ +0.6 V vs. Ag/AgCl, KCl_{sat}, în soluție de DMSO, pe un electrod de Pt. Rezultatele sunt prezentate în Figura 4.

A fost observată o creștere progresivă a picului de curent A1, fapt care ne-a sugerat o posibilă polimerizare pe suprafața electrodului de Pt.

După cum se poate observa în Schema 6, în cazul nostru, calea electrochimică ar trebui să fie atunci i) comparabilă cu cea a *p*-aminofenolului, indiferent de prezența fragmentului s-triazinic și ii) complementară celei descrise în Schema 5.

Astfel, semnificația electrochimică a picului A1 a fost aproape identică cu cea din Schema 5, oxidare rapidă a grupării fenolice *p*-HO față de cea lentă a grupării NH, aceasta din urmă fiind cea mai sensibilă la vecinătatea electronoatrăgătoare (EW) a s-triazinei. În consecință, se formează un radical a cărui cuplare *o,o'* produce specii dimere și tetramere etc. liniare, cu un aranjament *s-trans* al fragmentelor

voluminoase s-triazinice. Trebuie observat faptul că picul catodic de potențial C2 (Tabel 5) a fost localizat la valori mult mai negative în comparație cu C1, în concordanță cu scăderea stabilității (în condiții de reducere) a sistemului π - π -conjugat implicat, aromatic > *p*-benzochinoniminic. Pe lângă cazul compușilor **4a** și **4b**, calea electropolimerizării a putut fi extrapolată la toate melaminele care au prezentat picul de

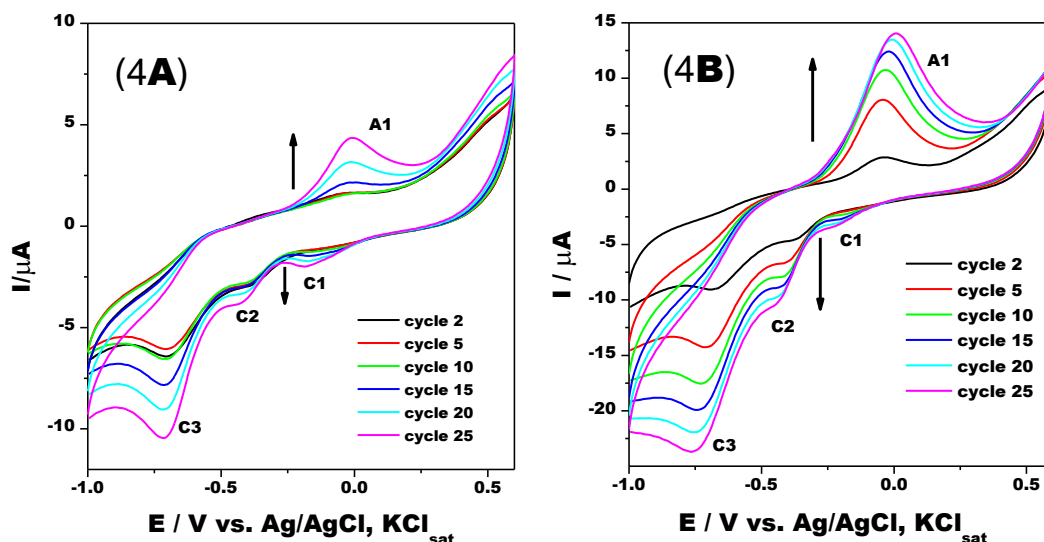
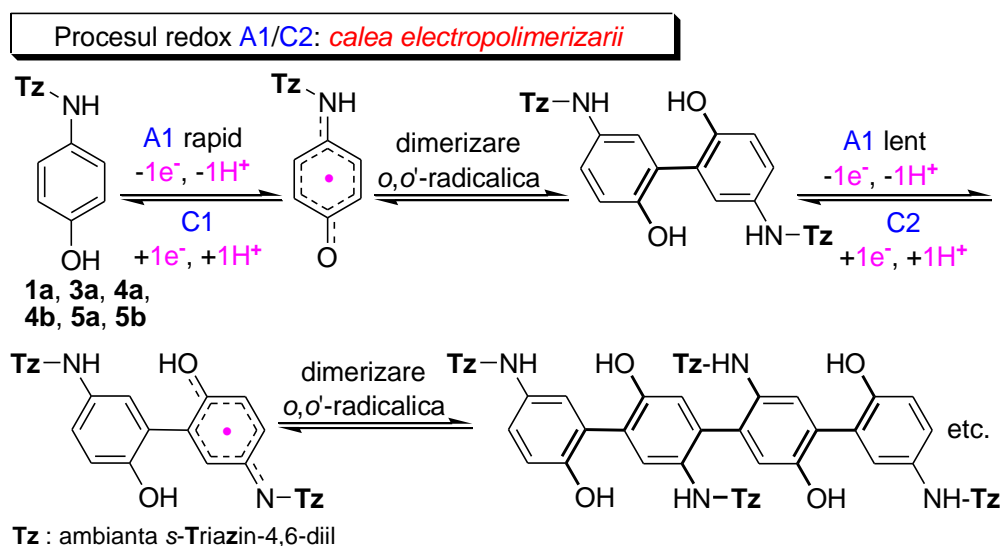


Figura 4. Voltamogramele ciclice ale compușilor **4a** 10^{-3} M (4A) și **4b** (4B) 10^{-3} M pe elctrodul de Pt. Condiții experimentale: electrolit, soluție anhidră și ultrasonicată de DMSO/ 10^{-1} M KCl_{sat} , dezaerată cu Ar; potențialul de pornire, -1 V vs. Ag/AgCl, KCl_{sat} ; viteza de scanare, $0.050Vs^{-1}$



Schema 6

reducere C2 și anume (G-0) **1a** și **3a**, (G-1) **5a** și **5b**. Calea electropolimerizării pare însă să fie unică în cazul melaminei (G-0) **1a** (Figura 2A) și neobservabilă în cazul melaminelor (G-0) **3b** (Figura 2B) și (G-1) **6** (Figura 2C).

CONCLUZII

- Printr-o sinteză iterativ-convergentă și fără implicarea vreunei etape de protejare-deprotejare, a fost obținută o nouă familie de zece melamine dendritice (G-0, -1, -2) care conțin în structura lor *p*-aminofenol (ca și unitate periferică) și piperazină sau 4,4'-bipiperidină (ca și *linker*-i).
- Aminare chemoselectivă a clorurii de cianuril cu aminonucleofili menționați mai sus a fost mult mai accesibilă dacă *linker*-ul intern folosit a fost piperazina.

- În general, solubilitatea scăzută a acestor amino-s-triazine în solvenții organici uzuali, combinată cu retenția lor pe coloana cromatografică cu silicagel, relativ mare, au fost două obstacole principale de depășit cu succes, în vederea obținerii unor randamente bune.
- Calculele DFT în DMSO [energia globală minimă, indici indicativi pentru ordinul de legătură (OL), lungimea legăturii (LL) și populația electronică a Perechii Neparticipante (PN)] au stabilit și discriminat diastereoizomeria rotațională a unităților periferice de *p*-aminofenol, față de legătura parțial dublă C(s-triazină)-N(exociclic), ca fiind de tip *asimetric* sau *anti-anti*. Aceasta din urmă a fost, de asemenea, localizată și la periferia primului dendrimer melaminic (G-2) cu unitați periferice *p*-aminofenolice, care adoptă o formă globală boltită (concavă).
- Calculele DFT au evidențiat o populație electronică mai scăzută pentru perechea neparticipantă de la azot în unitățile Ph-NH în comparație cu cea a atomului de oxigen fenolic.
- Spectroscopia (TV) ¹H RMN a evidențiat, prin intermediul Gradientilor de Temperatură, faptul că amino-s-triazinele noastre *p*-aminofenolice sunt molecule puternic solvate, nu doar prin intermediul grupărilor *p*-HO fenolice ci și datorită grupelor NH adiacente heterociclului s-triazinic.
- Solvatarea a fost mai puternică dacă *linker*-ul intern a fost anancomeric (4,4'-bipiperidin-1,1'-diil) față de cel flexibil (piperazin-1,4-diil) și mai puțin dependentă de dimensiunea moleculară (d_H).
- Aproape toate atribuirile structurale de mai sus au avut un impact în caracterizarea electrochimică a amino-s-triazinelor noastre, efectuată prin voltametria ciclică (electrod de Pt/DMSO).
- A fost observat un proces de transfer dublu electronic reversibil.
- În funcție de natura variabilă a π -deficienței heterociclului s-triazinic, care acționează ca și grupă electronoatrăgătoare (EWG) asupra grupării NH adiacente și capacitatea acesteia de a suferi procese redox în paralel cu gruparea *p*-HO fenolică, au fost propuse două căi electrochimice reversibile, numite de către noi i) *calea p-benzochinoniminică* (similară cu cea a *Paracetamolului*) și ii) *calea electropolimerizării* (similară cu cea a *p*-aminofenolului ca atare).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ¹ a) A. Petri, European Patent 0 208 376 A2/January 14, **1987**; b) A. Petri, European Patent 0 208 376 B1/September 15, **1993**; c) M. Negoro, K. Kawata, US Pat. 2005/0209453 A1/September 22, **2005**; d) M. Negoro, K. Kawata, US Pat 7 135 567/November 14, **2006**.
- ² a) S. Shabbir, S. Zulfiqar, Z. Ahmad, M. I. Sarwar, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1389-1398; b) S. S. Mahapatra, S. Rana, J. W. Cho, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2011**, 120, 474-483.
- ³ P. de Hoog, P. Gamez, W. L. Driessen, J. Reedijk, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6783-6786.
- ⁴ a) S. K. Ghosh, A. Saha, B. Hazarika, U. P. Singh, H. R. Bhat, P. Gahtori, *Lett. Drug Des. Discov.*, **2012**, 9, 329-335; b) H. R. Bhat, U. P. Singh, P. Gahtori, S. K. Ghosh, K. Gogoi, A. Prakashe, R. K. Singh, *New J. Chem.*, **2013**, 37, 2654-2662; c) H. R. Bhat, U. P. Singh, P. Gahtori, S. K. Ghosh, K. Gogoi, A. Prakash, R. K. Singh, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 2942-2952.
- ⁵ a) M. Darabantu, M. Pinteau, M. Fazekas, P. Lameiras, C. Berghian, I. Delhom, I. Silaghi-Dumitrescu, N. Plé, A. Turck, *Lett. Org. Chem.*, **2006**, 3, 905-910; b) F. Popa, P. Lameiras, O. Moldovan, M. Tomoaia-Cotisel, E. Hénon, A. Martinez, C. Sacalis, A. Mocanu, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 8945-8967; c) O. Moldovan, P. Lameiras, I. Nagy, T. Opruta, F. Popa, C. Antheaume, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 2199-2213; d) O. Moldovan, I. Nagy, P. Lameiras, C. Antheaume, C. Sacalis, M. Darabantu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, 26, 683-701; e) V. Lates, D. Gligor, M. Darabantu, L. M. Muresan, *J. Appl. Electrochem.*, **2007**, 37, 631-636.
- ⁶ a) W. Zhang, E.E. Simanek, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 843-845; b) A.E. Enciso, F. Ramirez-Crescencio, M. Zeiser, R. Redón, E.E. Simanek, *Polym. Chem.*, **2015**, 6, 5219-5224; c) R.S. Sreperumbuduru, Z.M. Abid, K.M. Claunch, H.-H. Chen, S.M. McGillivray, E.E. Simanek, *RSC Adv.*, **2016**, 6, 8806-8810.
- ⁷ C. Morar, L. Cost, P. Lameiras, C. Antheaume, M. Darabantu, *Synthetic Commun.*, **2015**, 45, 1688-1695.
- ⁸ a) T. Drakenberg, S. Forsen, *Chem. Commun.*, **1971**, 21, 1404-1405; b) S. S. Mirvish, P. Gannett, D. M. Babcook, D. Williamson, S. C. Chen, D. D. Weisenburger, *J. Agric. Food Chem.*, **1991**, 39, 1205-1210.
- ⁹ a) I. Willner, J. Rosengaus, Y. J. Eichen, *Phys. Org. Chem.*, **1993**, 6, 29-43; b) A. R. Katritzky, I. Ghiviriga, D. C. Oniciu, A. Barkock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 4, 785-792; c) A. R. Katritzky, I. Ghiviriga, P. G. Steel, D. C. Oniciu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 3, 443-447; d) P. Amm, N. Platzer, J. Guilhem, J. P. Bouchet, J. P. Volland, *Magn. Reson. Chem.*, **1998**, 36, 587-596; e) H. E. Birkett, R. K. Harris, P. Hodgkinson, K. Carr, M. H. Charlton, J. C. Cherryman, A. M. Chippendale, R. P. Glover, *Magn. Reson. Chem.*, **2000**, 38, 504-511; f) M. Amm, N. Platzer, J. P. Bouchet, J. P. Volland, *Magn. Reson. Chem.*, **2001**, 39, 77-84; g) I. Ghiviriga, D. C. Oniciu, *Chem. Commun.*, **2002**, 22, 2718-2719; h) H. E. Birkett, J. C. Cherryman, A. M. Chippendale, J. O. S. Evans, R. K. Harris, M. James, I. J. King, G. Mc Pherson, *Magn. Reson. Chem.*, **2003**, 41, 324-336.
- ¹⁰ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, 120, 215-241.
- ¹¹ F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, 7, 3297-3305.

-
- ¹² Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox., Gaussian, Inc.: Wallingford CT, **2009**.
- ¹³ J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2999-3093.
- ¹⁴ J. P. Foster, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7211-7218.
- ¹⁵ A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, **1985**, *83*, 735-746.
- ¹⁶ K. A. Wiberg, *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 1083-1096.
- ¹⁷ GaussView, Version 5.0.9, R. Dennington, T. Keith, J. Millam, *Semichem Inc.*, Shawnee Mission, KS, **2009**.
- ¹⁸ a) F. Vögtle, G. Richard, N. Werner, *Dendrimer Chemistry*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2009**, p. 7-22, 25-44; b) X. K. Moreno, E. E. Simanek, *Macromolecules*, **2008**, *41*, 4108-4114.
- ¹⁹ a) H. Friebolin, *Basic one- and two dimensional NMR spectroscopy*, VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim, New York, **1991**, pp 93, 263-291; b) E. L. Eliel, H. S. Wilen, *Stereochemistry of the Organic Compounds*; John Wiley & Sons, New York, **1994**, p. 642, 1191.
- ²⁰ H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 512-523.
- ²¹ V. Tanasković, I. Pašti, S. Mentus, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2013**, *8*, 6243-6251.
- ²² a) M. Zidan, T. W. Tee, A. H. Abdullah, Z. Zainal, G. J. Kheng, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2011**, *6*, 279-288; b) A. Asghari, M. Ameri, A. A. Ziarati, S. Radmannia, A. Amoozadeh, B. Barfi, L. Boutorabi, *Chinese Chem. Lett.*, **2015**, *26*, 681-684; c) C. Engin, S. Yilmaz, G. Saglikoglu, S. Yagmur, M. Sadikoglu, *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2015**, *10*, 1916-1925; d) V. Fischer, P.R. West, L.S. Harman, R.P. Mason, *Environ. Health Persp.*, **1985**, *64*, 127-137.

Capitolul III

Noi melamine G-2 dendritice care conțin unități periferice 4-(*n*-octiloxi)fenilamino: sinteza și analiza structurală

INTRODUCERE

În contextul datelor din literatură, cercetarea care face obiectul **Capitolului III** a pornit de la trei premize fundamentale (**a-c**):

(a) Utilizarea primelor melamine *N*-substituite, bazate pe D- sau L-Alanină, în construirea de rețele metal-organice (MOFs, *Metal Organic Frameworks*) enantiomorfe și 3D luminescente este de actualitate.¹ Această contribuție inovativă în domeniul materialelor organice a determinat extinderea rapidă a investigațiilor în direcția unei noi clase de tripodanzi, optenabili, simplu, prin reacția de S_N2-Ar aminare, asistată de microunde, a clorurii de cianuril cu diferiți aminoacizi naturali (L-Aspartic, L-Glutamic, Glicina, L-Valina etc.).² Înscriindu-se, pe de-o parte, pe linia acestor preocupări și valorificând, pe de altă parte, propria noastră expertiză în domeniul sintezei și analizei structurale a melaminelor înalt elaborate (**Capitolul II**), am devenit interesați, la rândul nostru, în obținerea a două noi melamine tripodande *N*-substituite cu unități fenil-4-oxialcanoice reprezentative. Atenția noastră a fost motivată și de unele aspecte complementare, și anume cele referitoare la (i) prepararea precursorilor, acidul (4-aminofenoxi)acetic³ dar, mai ales, acidul 4-(4-aminofenoxi)butiric,⁴ (ii) bio-impactul derivaților acestor aminoacizi^{3e, 5} și, nu în ultimul rând, (iii) utilizarea noilor melamine ca și *building-block*-uri dendritice *m*-trivalente centrale.

(b) Dendrimerii melaminici⁶ reprezintă o clasă recunoscută de macromolecule, descrisă încă din anul 2000 de către E. E. Simanek și colaboratorii,^{6a} accesibili prin contribuții fundamentale la ambele strategii „clasice” ale construcției dendritice, operarea iterativ-convergentă^{6a, 6f} și cea iterativ-divergentă.^{6a, 6f, 6g, 6o} În paralel cu diversificarea inerentă a structurilor arborescente de mai sus, au fost diseminate, în mod regulat, utilizările lor ca și bio-impact⁷ (mai ales ca sisteme farmaceutic-transportoare,^{7b-e, 7h} *drug delivery systems*).

(c) În acest din urmă context, deși cristalele lichide dendritice reprezintă, deja, o zonă bine definită în domeniul materialelor organice,⁸ există foarte puține exemple de dendrimeri *s*-triazinici cu unitati periferice de tip (*n*-alcoxi)fenilamino care sa manifeste proprietăți mezogene. Asemenea compuși cunoscuți, până în momentul de față, sunt doar melaminele G-0 tris(triazolil)triazinice (obținute prin intermediul unei reacții “click” dintre 2,4,6-tris(etinil)-*s*-triazina și diferite icosaniloxifenilazide) prezentând proprietăți luminescente și de cristale lichide. Pe de alta parte, asamblările supramoleculare mezogene ale perilen-bisimidei cu 2-amino-4,6-bis[4-(*n*-alcoxi)fenilamino]-*s*-triazine,^{9, 9a} azobenzenii amfililici conținând bloc-copolimeri liniar dendritici^{9b} și cristalele lichide fotocromice, G-0 monomere sau dimere, ale unor azobenzenii mezogeni,^{9b, 9c} ne-au atras atenția asupra utilizării 4-(*n*-octiloxi)anilinei ca și *building-block* cheie în sinteza acestor macromolecule.

Urmare a contribuțiilor noastre în domeniul melaminelor dendritice (sinteze și analize structurale,¹⁰ inclusiv prin metode electrochimice, în cazul 4-aminofenolului¹¹) și în continuarea cercetării descrise în **Capitolul II**, am considerat de interes un studiu *ab initio*, sintetic și structural, al utilizării 4-(*n*-octiloxi)anilinei cu rol de unitate periferică 4-(*n*-octiloxi)fenilamino în sinteza iterativ-convergentă a unor noi melamine G-0-2 dendritice.

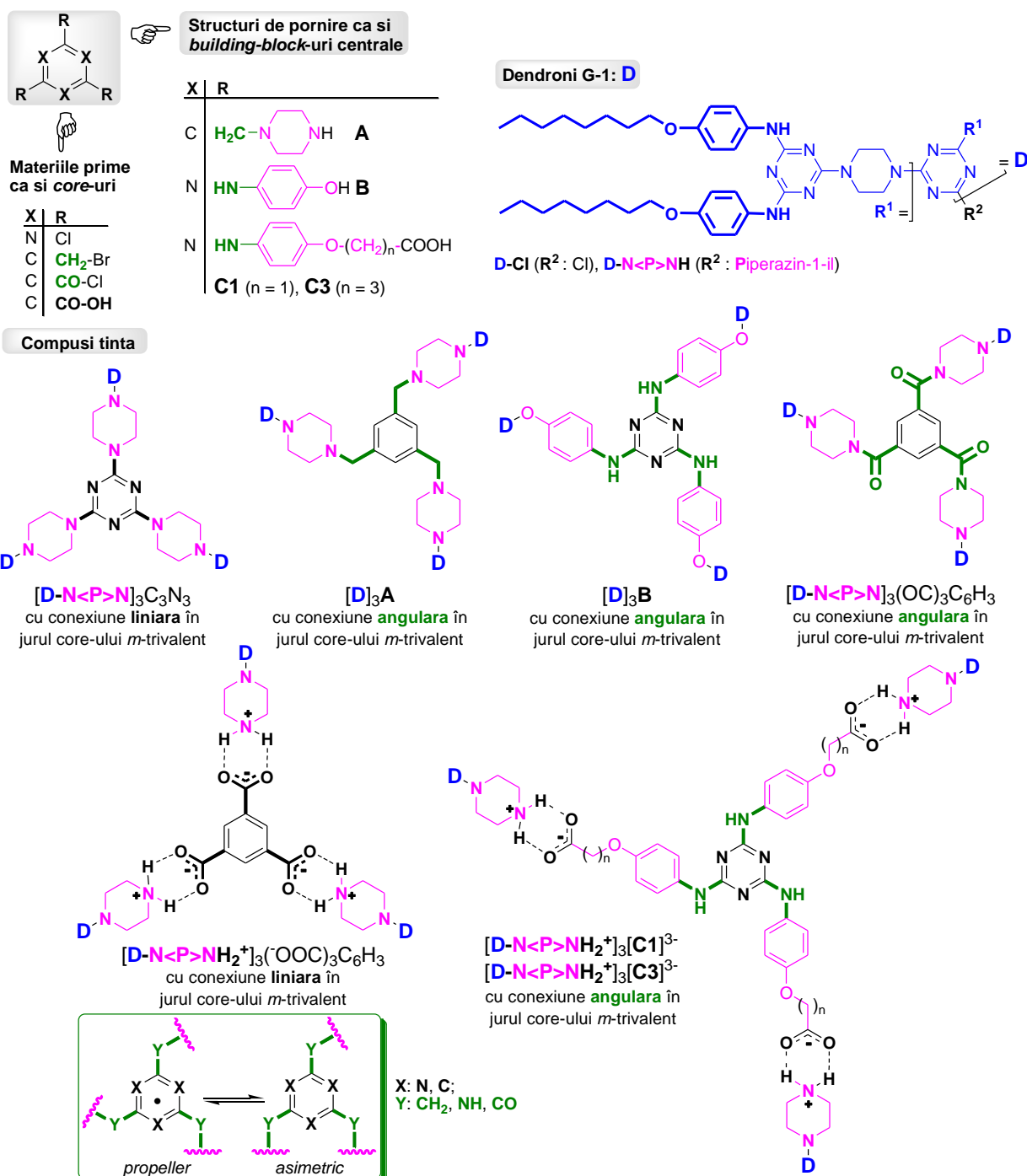
REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. Sinteze

1.1. *Design*

Elementele cheie pentru construcția dendrimerilor țintă sunt prezentate în Schema 1.

Triclorura acidului trimesic,¹² 1,3,5-tris(bromometil)benzenul¹³ și clorura de cianuril^{6,7} sunt compuși comerciali, clasic definiți ca și derivați halogenați *m*-trivalenți cu reactivitate mărită, ușor convertibili în *core*-uri dendritice prin reacții cu diferiți dendroni *N*- și *O*-nucleofili. Prepararea *building-block*-ului central **A**, 1,3,5-tris-(piperazinometil)benzen, s-a realizat, conform literaturii,¹⁴ prin tripla aminare a 1,3,5-

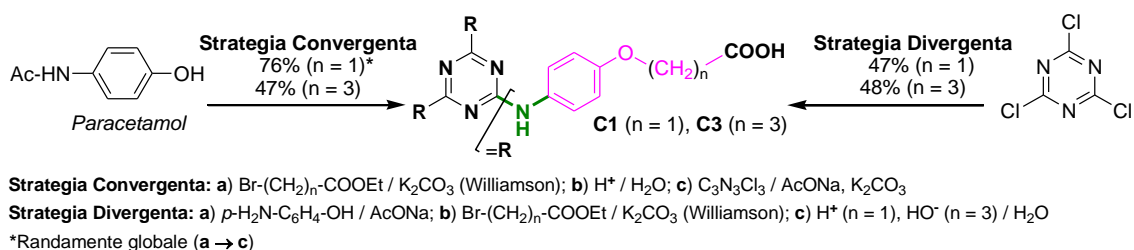


Schema 1

tris(bromometil)benzenului cu *N*-Boc-piperazină, urmată de deprotezare (randament global 97%). Sinteza 2,4,6-tris(4-hidroxifenilamino)-*s*-triazinei **B**^{11c, 15, 15a-d} a fost discutată în **Capitolul II** (Secțiunea 1. Sinteze). Sinteza melaminor tripodante *N*-substituite cu unități fenil-4-oxialcanoice, **C1** și **C3**, a fost raportată recent, de către noi, prin descrierea a două strategii: *Strategia Convergentă* (pornind de la *N*-(4-hidroxifenil)acetamida, *Paracetamol*) și *Strategia Divergentă* (pornind de la clorura de cianuril) (Schema 2).¹⁶

Trebuie observat faptul că toate *building-block*-urile centrale **A-C**, conțin un core *m*-trivalent standard (benzen-1,3,5-triil sau *s*-triazin-2,4,6-triil) la care sunt atașați, ca și *linker*-i, (hetero)cicluri hexaatomice 1,4-disubstituite. Drept care, în alegerea *building-block*-urilor centrale, am avut în vedere și natura *linker*-ilor adiacenți core-ului: (piperazin-1-il)metil configurațional flexibil (în **A**), 1,4-fenilenul rigid (în **B**), 1,4-fenilenul rigid dar conectat la *spacer*-i alcoxi modulabili (n = 1, 3 în **C1** și respectiv **C3**).

Nu în ultimul rând, G-1 cloro- și piperazin-dendronii **D-Cl** și **D-N<P>NH**, la fel ca și *building-block*-



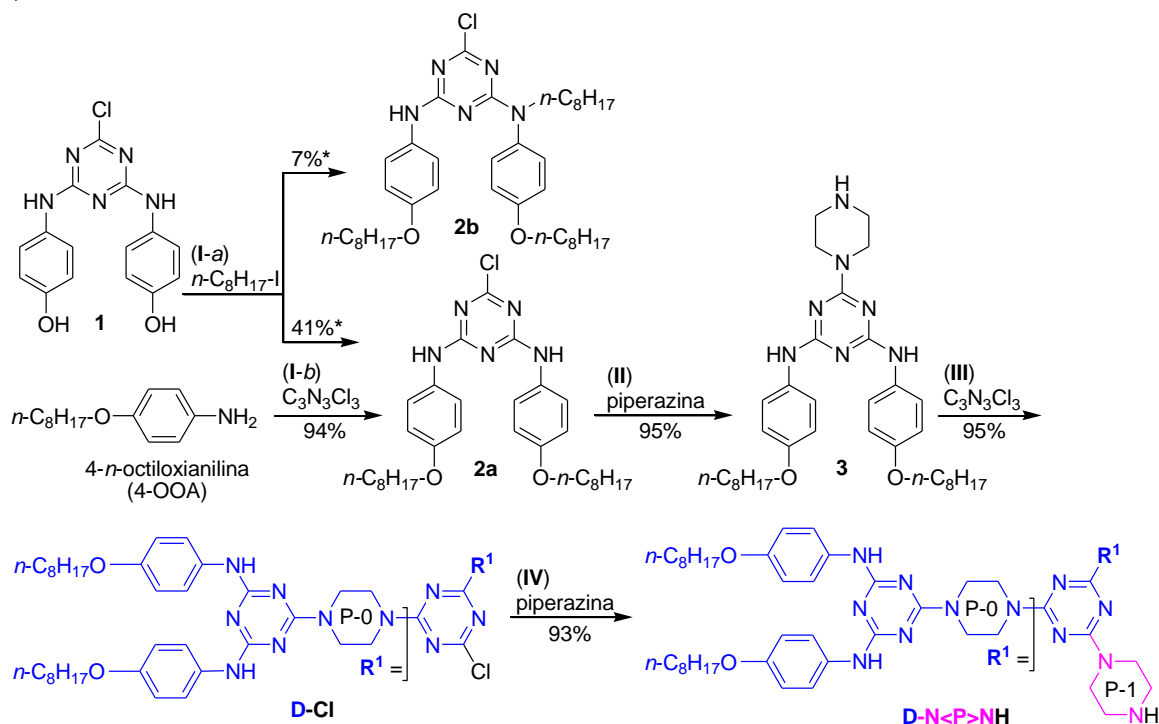
Schema 2

urile centrale **B**, **C1** și **C3**, conțin heterociclurile *s*-triazinice implicate în legături parțial duble C(*s*-triazină)-N(exociclic), consecință a clasicei conjugări PN(N, exociclic) → π(C=N, *s*-triazină). Este indusă, astfel, o rotamerie restricționată, bine documentată,¹⁷ în jurul conexiunilor menționate. În cazul unor melamine dendritice, această caracteristică structurală intrinsecă poate da naștere, în soluție și la temperatura ambiantă, unor fenomene stereodinamice specifice, de exemplu aranjamentele *asimetric* ⇌ *propeller*^{10a-b, 10e, 17e, 18} (C₃-simetric în cazul conexiunilor *m-angular* din Schema 1), "coregrafia dendritică,^{6j} rotameria de frontieră "porți-deschise / porți-închise"^{10b} și chiralitatea axială.^{10d}

În completarea celor de mai sus, în dendrimerii G-2 țintă, au fost imaginate două tipuri de conexiuni ale brațelor dendritice G-1 în jurul *core*-ului și anume, *linară* (prin construire *covalentă* sau *ionică*) sau *m-angulară* (prin construire *covalentă* sau *ionică*)^{10b, 17e} văzute ca o tentativă suplimentară a noastră în direcția unei diversități structurale *a priori* asumată.

1.2. Sinteza dendronilor G-1

Sinteza dendronilor G-1 **D-Cl** și **D-N<P>NH** (Schema 1) este redată în Schema 3 iar condițiile de reacție sunt detaliate în Tabelul 1.



*Conversiile parțiale ale lui **1** în **2a** și **2b**, calculate pe baza cantitatilor efectiv izolate prin cromatografie pe coloana

Schema 3

Inițial, am considerat, ca și materie primă, 2-cloro-4,6-diamino-*s*-triazina *N*-substituită cu grupe 4-hidroxfenil **1** (discutată în **Capitolul II**, Secțiunea 1. Sinteze),^{11c, 19} în reacție cu 1-iodooctan (eterificare Williamson). Din păcate, chiar și în condiții considerate de către noi ca și optimizate (Tabel 1, aliniat 1), tentativa dublei *O, O'*-alchilării a compusului **1** a dus la obținerea unui amestec de reacție multicomponent (monitorizare prin cromatografie în strat subțire și spectrometrie de masă) la o conversie de 100% a lui **1**.

Tabel 1. Condiții de reacție în sinteza compușilor **2a**, **2b**, **3**, **D-CI** și **D-N<P>NH**

Aliniat	Etapă / Reacție	Condiții
1	(I-a) / 1 → 2a , 2b	(i) 2.20 echiv. <i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -I, 7.88 echiv. K ₂ CO ₃ , acetonă, t.a., 72 h (ii) 52 °C, 3 h / N ₂
2	(I-b) / 4-OOA → 2a	(i) 0.50 echiv. C ₃ N ₃ Cl ₃ , acetonă, 0-5 °C, 2 h (ii) 1.00 echiv. NaHCO ₃ , H ₂ O, 0-5 °C (iii) 45 °C, 3 h (iv) t.a., 17 h / N ₂
3	(II) / 2a → 3	4.00 echiv. piperazină, ^a 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , THF, t.a., 31 h
4	(III) / 3 → D-CI	(i) 0.50 echiv. C ₃ N ₃ Cl ₃ , 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , THF, -10 °C, 32 h (ii) 36 h, t.a. (iii) reflux, 24 h
5	(IV) / D-CI → D-N<P>NH	(i) 4.00 echiv. piperazină, ^b 1.00 echiv. K ₂ CO ₃ , THF, t.a., 40 h (ii) reflux, 15 h

^aLa acest exces de piperazină, compusul **2a** a fost adăugat, treptat, în cinci porții egale, la fiecare 2 h. După fiecare porție, urmărirea prin cromatografie în strat subțire (eluent EtOH/aq. NH₃ 25% = 9:0.3 v/v, vizualizare în UV la λ=254 nm) a indicat consumarea completă a compusului **2a** și formarea produsului **3** ca și spot majoritar. ^bLa acest exces de piperazină, compusul **D-CI** a fost adăugat, treptat, în cinci porții egale, la fiecare 8 h. După fiecare porție, urmărirea prin cromatografie în strat subțire (eluent Acetonă/CH₂Cl₂/EtOH = 2:8:1.5 v/v/v, vizualizare în UV la λ=254 nm) a indicat consumarea completă a compusului **D-CI** și formarea produsului **D-N<P>NH** ca și spot majoritar.

Din acest amestec s-au putut izola, prin cromatografiere pe coloană cu silicagel, doar două fracții, clorodendronul G-0 dorit **2a** și compusul secundar O,O',N-tris-alchilat **2b**. Pe de altă parte, dubla aminare a clorurii de cianuril cu 4-(*n*-octiloxi)anilina (Tabel 1, aliniat 2) a dus la obținerea clorodendronului G-0 **2a** cu un randament excelent.

Cu dendronul G-0 **2a** în posesie, am sintetizat dendronii G-1 în două (→ **D-CI**) sau trei (→ **D-N<P>NH**) transformări ortogonale²⁰ cu randamente globale excelente (respectiv 90% și 84% față de **2a**).

Chemoselectivitatea completă, observată în timpul instalării *linker*-ului piperazinic pe **2a** (Tabel 1, aliniat 3) și pe **D-CI** (Tabel 1, aliniat 5), a fost asigurată prin folosirea unui exces molar de 300% a acestui reactiv ieftin.

1.3. *m*-Trimerizarea dendronilor G-1

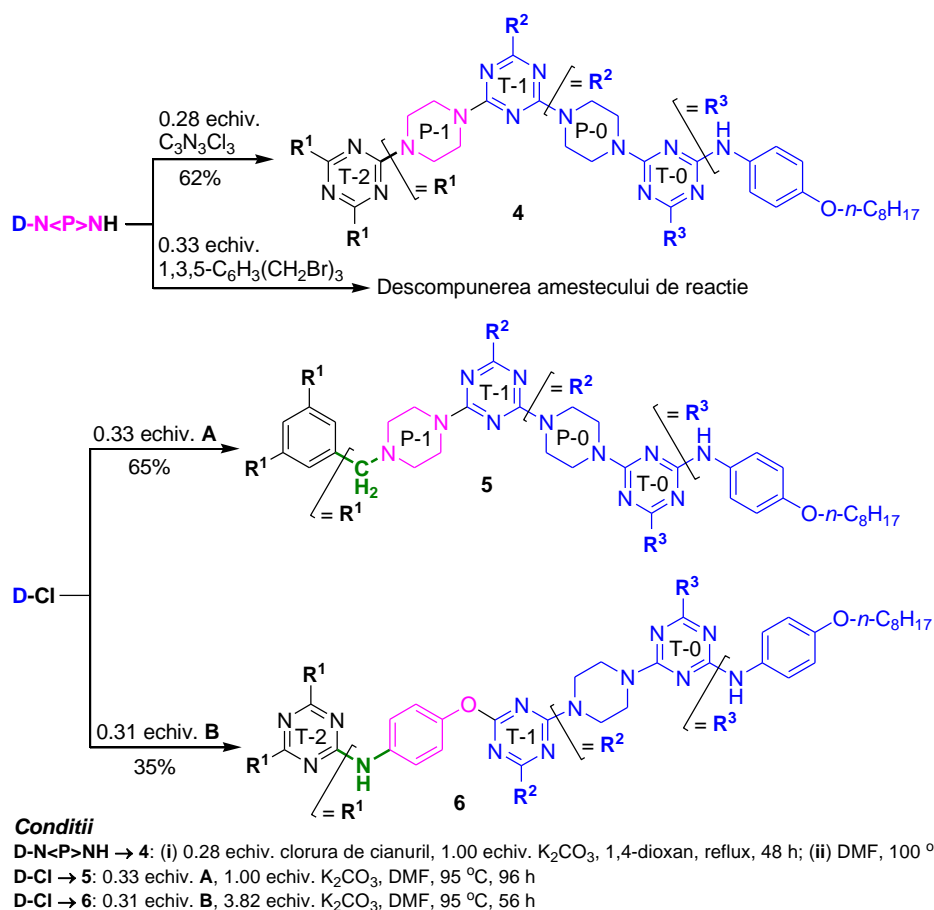
m-Trimerizările utilizând dendronii G-1 **D-N<P>NH** și **D-CI** ne-au arătat reactivitatea neașteptat de moderată a acestora în reacțiile cu clorura de cianuril și *building-block*-urile centrale **A** sau **B** (Schema 4).

Astfel, pe lângă urmărirea prin cromatografie în strat subțire, toate procesele au necesitat monitorizare adițională, prin HRMS. Drept care, sintezele au fost oprite doar atunci când nu s-a mai observat, prin cromatografie în strat subțire, vreo evoluție iar picul molecular așteptat a fost identificat prin HRMS.

În condiții termice ridicate, aminarea completă a clorurii de cianuril prin tratare cu **D-N<P>NH** a dus la obținerea dendrimerului G-2 **4** cu un randament satisfăcător. Condițiile sintezei acestuia au fost mai dure (1,4-dioxan, reflux, 48 h apoi DMF, 100 °C, 48 h) și cu rezultate mai modeste (randament 62%) decât cele întâlnite în cazul obținerii analogului său fenolic (**Capitolul II**, Schema 1, Tabelul 1, compusul **7**: 1,4-dioxan, t.a., 24 h apoi reflux, 48 h, randament 85%).

Tratarea 1,3,5-tris(bromometil)benzenului cu **D-N<P>NH** (3 echiv., reflux 72 h în 1,4-dioxan, în prezență de K₂CO₃ ca și tampon bazic) nu a condus la formarea dendrimerului G-2 dorit ci la descompunerea aminodendronului G-1 **D-N<P>NH** (monitorizare adițională prin RMN). Dendrimerul G-2 **5** dorit a putut fi, totuși, preparat pe o cale alternativă și anume prin aminarea clorodendronului G-1 **D-CI** prin reacție cu *building-block*-ul **A** (acesta din urma având deja atașat viitorul *linker* N-metilenpiperazinic).

În vederea sintezei dendrimerului **6**, menționăm reacția, oarecum similară, dintre melamina tris-fenolică **B** și 2-cloro[4,6-di(piridin-2-ilamino)]-s-triazină, descrisă anterior de către P. Gamez și colaboratorii,^{15c} în prezență de DIPEA (randament 69% după 48 h la 85 °C în piridină). În cazul nostru, doar folosirea, din nou, a K₂CO₃ a fost adecvată, ca agent de deprotonare și tampon bazic (4.00 echiv. K₂CO₃ / grupare OH din **B**), în reacția dintre clorodendronul **D-CI** și **B** (→ **6**), i.e., la un raport molar acid / bază identic cu cel folosit de către noi în tripla eterificare Williamson a lui **B** (Schema 2, *Strategia*



Schema 4

Divergentă) cu esterii tilici ai acizilor bromoalcanoici.¹⁸ Cu toate acestea, randamentul de obținere al dendrimerului **6** a fost modest, 35%.

Mai departe, a fost realizată tripla ancorare a dendronului bazic G-1 **D-N<P>NH** pe 1,3,5-trisformilbenzen (prin intermediul clorurii acidului trimesic, construcție *covalentă*) sau prin simpla neutralizare cu acid trimesic (construcție *ionică*) (Schema 5). Tripla amidare prin care s-a obținut dendrimerul G-2 **7a** a avut loc cu un randament rezonabil dar în condiții surprinzător de dificile pentru acest tip de reacție. Analogul ionic, **7b** (simbolizat ca [**D-N<P>NH₂⁺**]₃C₆H₃(COO⁻)₃ în Schema 1) a fost obținut și izolat prin simpla evaporare la sec, urmată de vacuumare, a unei soluții tetrahidrofuranice conținând un amestec de acid trimesic și dendron G-1 **D-N<P>NH** în raport molar 1:3.

Tentativele de amidare similară a clorurilor acide provenite însă din **C1** și **C3**, au furnizat rezultate negative.

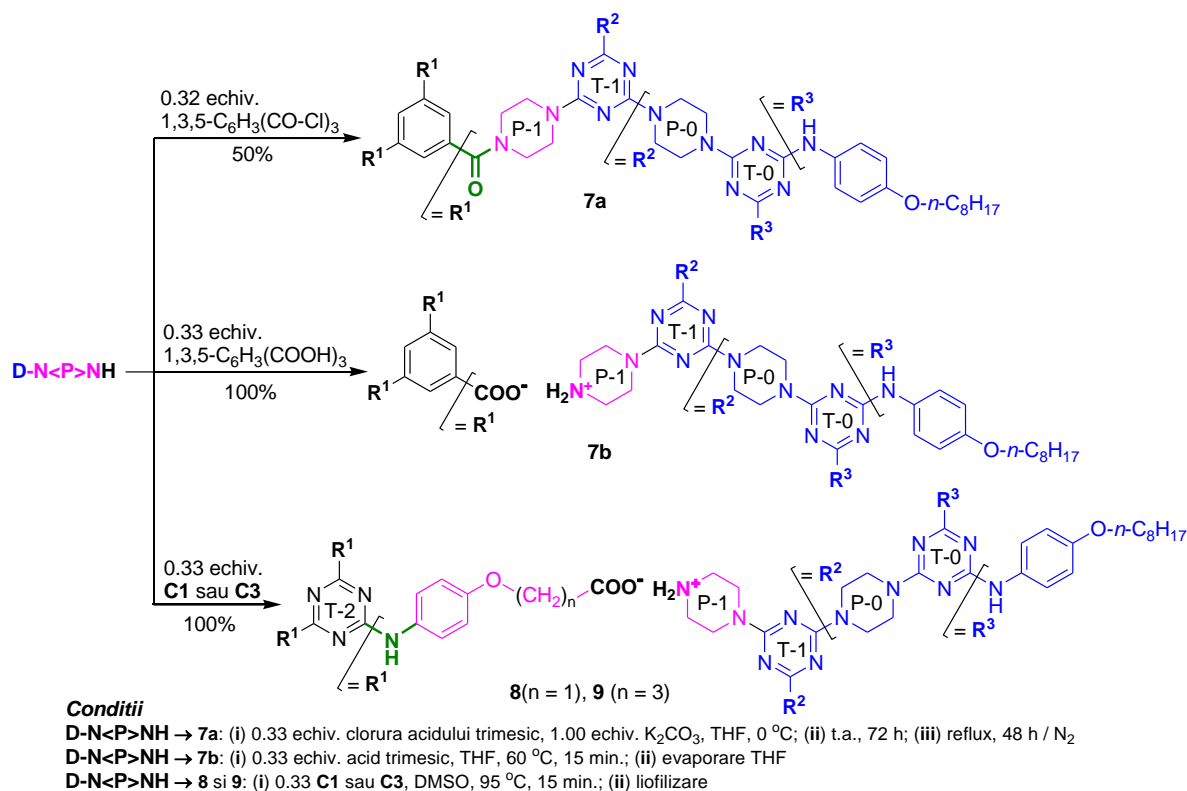
Pe cale de consecință, în acest punct al studiului nostru, am fost nevoiți să ne limităm la obținerea sărurilor stoichiometrice aferente, simbolizate, formal, ca [**D-N<P>NH₂⁺**]₃[**C1**]³⁻ (**8**) respectiv [**D-N<P>NH₂⁺**]₃[**C3**]³⁻ (**9**) (Schema 1). Ambele construcții dendritice prin interacțiuni ionice s-au realizat ușor (Schema 5), cu randamente cantitative.

2. Atribuirii structurale

Atribuirile noastre structurale au rezultat din investigații prin mijloace computaționale (DFT), spectrale (RMN în soluție și IR în stare solidă) și analize TEM, de regulă atât la nivel dendronic cât și dendritic.

2.1. Atribuirii bazate pe calcule DFT asupra dendronilor G-0, -1: geometrii optimizate și efecte de solvatare

Am încercat, mai întâi, să ne explicăm condițiile de reacție, în general pretențioase, observate în cursul sintezelor (Schemele 3-5), prin calcule DFT. Rezultatele acestora sunt prezentate în Tabelul 2.



Schema 5

Tabel 2. Geometriile optimizate ale dendronilor G-0 **2a**, **3** (ΔE ,^{21, 22, 23, 24} entalpiile libere de solvatare (ΔG)²⁵ ale dendronilor G-0, -1 **2a**, **3**, **D-Cl**, **D-N<P>NH** și populația de electroni a perechii neparticipante (PN)²¹⁻²³ a atomului de azot N^{sp3} piperazinic din dendronii **3** și **D-N<P>NH**

Nr.	Energia electronică relativă conformațională totală ΔE (kJ/mol) ^a			Entalpia liberă de solvatare ΔG (kJ/mol) ^a pentru rotamerul majoritar (a-a)		Populația de electroni a perechii neparticipante (PN) a azotului piperazinic N ^{sp3} (e) ^a	
	(s-s)	(a-s)	(a-a)	THF ^b	1,4-Dioxan ^c	THF	1,4-Dioxan
	2a	10.464 ^d	8.329	0.000	-146.37	-104.39	-
	17.371 ^e	15.558	0.000				
3	4.395	4.730	0.000	-167.54	-122.51	1.92	1.92
	5.923	4.504	0.000				
D-Cl	-	-	-	-378.66	-284.28	-	-
D-N<P>NH	-	-	-	-401.81	-301.36	1.93	1.92

^aPentru detalii privind calculele DFT vezi PARTEA EXPERIMENTALĂ a Tezei. ^bConstanta dielectrică, $\epsilon = 7.4257$. ^cConstanta dielectrică, $\epsilon = 2.2099$. ^dÎn fază gazoasă. ^eÎn DMSO.

Conform așteptărilor, ca și în cazul altor amino-s-triazine,^{10a-c, 17e, 18} și în cel al dendronilor G-0 **2a** și **3**, la temperatura ambiantă, a fost regăsit modelul topologic idealizat, constând din cele trei aranjamente rotaționale în echilibru (*sin-sin* ⇌ *anti-sin* ⇌ *anti-anti*) în jurul dublelor legături parțiale C(s-triazină)-N^{sp2}(exociclic).

Mai departe însă, calculele au evidențiat și energii de solvatare însemnate ale rotamerilor (a-a) majoritari, în cazul tuturor celor patru dendroni G-0, -1. Pentru un același dendron, acestea au fost mai mari cu 33-40% în THF față de 1,4-dioxan. Fapt nesurprinzător, dendronii piperazinic au fost mai solvatați decât cloro-precursorii lor, i.e., **3** față de **2a** (+14% în THF, +17% în 1,4-dioxan), **D-N<P>NH** față de **D-Cl** (aproximativ +6% în ambii solvenți). Ținând cont și de diminuarea, doar neglijabilă, a ocupării cu electroni neparticipanți a atomului de azot (PN) piperazinic N^{sp3} în **3** și **D-N<P>NH** (Tabel 2), am atribuit reactivitatea scăzută a dendronilor G-1 **D-Cl** și **D-N<P>NH**, în condițiile aminării S_N2-Ar, creșterii puternice a solvătării lor (+140-170%, i.e., mai mult decât dublă) față de dendronii G-0 **2a** și respectiv **3**.

Nu în ultimul rând, am luat în considerare, încă în această etapă a analizei, și eventualitatea

producerii fenomenelor *starburst*,^{8a, 23b} cauzate, în principal, de necesitatea acomodării spațiale, urmare a *m*-trimerizărilor (Schemele 4 și 5), a celor 12 lanțuri *n*-octiloxi (vezi și Secțiunile 2.2.1. și 2.2.4.)

2.2. Atribuiri prin spectroscopie RMN și IR

Datele relevante (TV) ¹H RMN, susceptibile de comentarii, sunt redată în Tabelul 3.

Tabel 3. Date relevante (TV) ¹H și 2D-¹H-DOSY RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) ale dendronilor G-0 **2a, 3**, ale dendronilor G-1 **D-Cl, D-N<P>NH** și ale dendrimerilor G-2 **4-6, 7a, 7b, 8, 9**

Nr.	Valori δ_H (ppm) ale protonilor "indicativi" NH				Gradienți de temperatură (GT) ca și $(\Delta\delta_{NH}/\Delta T)\times 10^3$ (ppb/K) ^a		$D^{b,c}$ ($\mu\text{m}^2/\text{s}$)	$d_H^{b,c}$ (nm)
	NH periferic (adiacent T-0)		NH interior (adiacent T-2)		NH periferic (adiacent T-0) ^c	NH interior (adiacent T-2)		
	298 K	363 K	298 K	363 K				
2a	10.03 ^d	9.63	-	-	-6.15 (-6.92)		198 (218)	1.10 (1.00)
	9.96				-5.08 (-5.69)			
	9.85				-3.38 (-3.69)			
3	8.87	8.50	-	-	-5.69 (-5.69)		191 (152)	1.14 (1.44)
D-Cl	9.08	8.70	-	-	-5.85 (-4.46)		129 (90)	1.69 (2.43)
D-N<P>NH	8.93	8.57	-	-	-5.54 (-4.77)		110 (82)	1.98 (2.66)
4	9.71	8.93	-	-	-12.00 (-6.15)		89 (70)	2.45 (3.12)
5	8.92	8.51	-	-	-6.31		88	2.48
		8.53			-6.00			
		8.55			-5.69			
		8.60			-4.92			
6	- ^e	8.55	-	9.02	-		-	-
7a	8.94	8.55	-	-	-6.00		107	2.04
7b	8.93	8.53	-	-	-6.15		105	2.08
							225	0.97
8	8.93	8.54	8.93	8.60	-6.00	-5.08 ^f	113	1.93
9	8.94	8.54	8.70	8.57	-6.15	-2.00 ^g	115	1.90

^aCalculat ca și $[(\delta_H^{298\text{K}} - \delta_H^{363\text{K}})/(298\text{K} - 363\text{K})]\times 10^3 < 0$ (unde $T = 363\text{K}$).^{6i, 26} ^b d_H (Diametrul hidrodinamic) rezultat din D [coeficientul de difuzie observat în diagramele 2D-¹H-DOSY RMN la concentrații de 5 mM (**2a, 3, D-Cl, D-N<P>NH, 5, 8 și 9**) sau 2.5 mM (**4, 7a și 7b**) în DMSO-*d*₆ (η , viscozitate dinamică 2.00×10^{-3} kg/m s) la 298 K] prin aplicarea ecuației Stokes-Einstein. ^c(*în italic*): aceiași parametri pentru derivații analogi cu unități periferice 4-hidroxifenil ca și 5.0 mM în DMSO-*d*₆^{11c} (**Capitolul II, Tabel 4**). ^dValori multiple δ_H din cauza mai multor specii rotamerice (*anti-anti* 64%, *anti-sin* 36%) identificate în echilibru rotațional înghețat, în acord cu π -deficiența înaltă a inelului *s*-triazinic în seria analizată. ^eDatorită solubilității scăzute a compusului **6** în DMSO-*d*₆, spectrele RMN doveditoare de identitate nu au putut fi obținute decât la 363 K. ^fGT -6.92 în **C1**. ^gGT -6.07 în **C3**.

2.2.1. Rotameria la nivel dendritic

Rotameria tuturor melaminelor G-0, -1, -2 s-a manifestat prin aspectul de bandă al semnalelor ¹H RMN, i.e., sub forma clasicului "schimb lent între populații inegale"²⁷ de stereoizomeri. În spectrele RMN ale dendrimerilor **5, 6, 7a, 8 și 9**, la temperatură ambiantă, s-au identificat semnale unice pentru nucleele topologic echivalente ¹H și ¹³C din *core*-ul *m*-trivalent și conexiunile sale *angulare*, așadar un aranjament *local* dominant *C*₃-simetric de tip *propeller* (Schema 1). Cu excepția dendrimerului **5**, prin încălzire la 90 °C (Tabel 3), toți compușii au devenit structuri unic-mediate, datorită rotației rapide în jurul tuturor legăturilor C(*s*-triazină)-N(exociclic).

În mod neașteptat, în spectrul ¹H RMN al dendrimerului **5**, înregistrat la 90 °C, au fost observate semnale multiple pentru protonii "indicativi" NH, situați periferic (adiacenți T-0, Tabelul 3, Figura 1). Acest aspect spectral, complet neuzual, ne-a sugerat existența, în acest caz, a unui impediment steric între brațele dendritice *O-n*-octilate ca și dovadă indirectă a unui fenomen *starburst*, i.e., un obstacol semnificativ nu numai în direcția unei rotații libere autentice, urmare a încălzirii, ci și a proceselor de *m*-trimerizare tentate (Schemele 4 și 5).

2.2.2. Solvatarea la nivel dendritic G-2

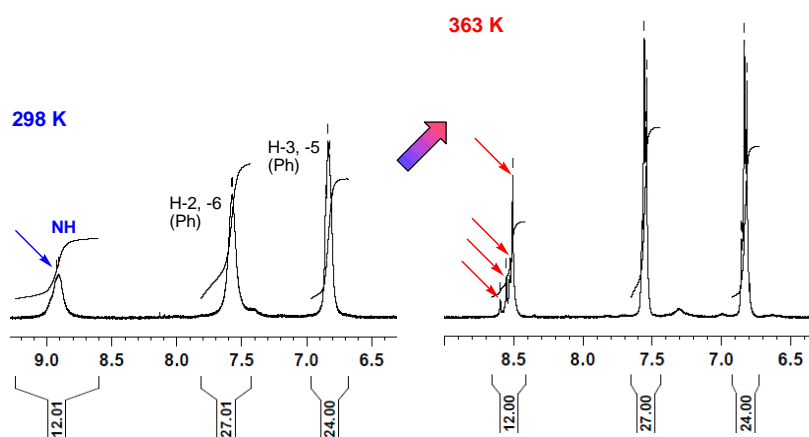


Figura 1. Detalii comparative în spectrele ^1H NMR ale dendrimerului **5** (500 MHz, 5.0 mM în $\text{DMSO-}d_6$)

În completarea energiilor de solvatare calculate (Tabel 2), gradientii de temperatură (GT, parametru definit în **Capitolul II**, Secțiunea 2. Atribuirii structurale) aferenți protonilor NH “indicativi” au fost, de asemenea, ilustrativi, deoarece ne-au furnizat informații suplimentare despre solvatarea dendritică în zonele înconjurătoare ale unităților s-triazinice T-0 și core-uri T-2. Astfel, compușii în discuție (Tabel 3) au prezentat valori GT semnificativ mai negative decât -4.00 ppb/K, în acord cu existența unor multiple interacțiuni prin legături de hidrogen la nivelul inelelor s-triazinice T-0, $>\text{N}\dots\text{H}\dots\text{O}=\text{SMe}_2$. Cu excepția dendrimerului **4** (GT de -12.00 ppb/K), gradientii de temperatură au crescut doar moderat față de dendronul G-0 **D-N<P>NH** (de la -5.55 la -6.15 ppb/K), în paralel cu diametrul hidrodinamic, d_H . Din întreaga serie **4-9**, dendrimerul **5** a fost cel mai NH/DMSO solvatat, în tandem cu cel mai mare d_H , 2.48 nm.

În dendrimerul ionic **8**, o comparație între valorile GT aferente grupărilor NH interioare (adiacente T-2) față de cele periferice (adiacente T-0), a arătat o aptitudine similară a protonilor NH privind implicarea lor prin legături de hidrogen cu DMSO, -5.08 față de -6.00 ppb/K. Ambele valori au fost mai puțin negative decât cea din *building-block*-ul de pornire **C1**, -6.92 ppb/K. Înlocuirea *spacer*-ului metilenic central ($n = 1$) din dendrimerul **8** cu unul trimetilenic ($n = 3$) în **9**, nu a avut nici o influență în ceea ce privește solvatarea NH/DMSO periferică deoarece valorile GT au fost neglijabil diferențiate (-6.00 în **8** față de -6.15 ppb/K în **9**). În schimb, net diferit față de cazul dendrimerului ionic **8**, grupările NH interioare (adiacente T-2) ale dendrimerului ionic **9** au apărut ca și “protejate” de influența DMSO (solvent tipic acceptor de legături de hidrogen^{17e}), datorită valorii lor GT de numai -2.00 ppb/K (-6.07 ppb/K în **C3**).

În fine, comparând valorile GT în seria de compuși *O-n*-octilați **2a** (G-0), **3** (G-0), **D-CI** (G-1), **D-N<P>NH** (G-1) și **4** (G-2) cu cele ale analogilor fenolici (**Capitolul II**, Tabel 4, date preluate *italicizat* în Tabelul 3), au fost găsite valori mai puțin negative în cazul acestora din urmă odată cu creșterea aceluiași gabarit molecular prin *m*-dimerizare respectiv -trimerizare. Am corelat această observație cu diferența evidentă dintre diametrele hidrodinamice (d_H , determinate prin experimente $2\text{D-}^1\text{H-DOSY}$ RMN) în cele două serii, mult mai mici în compușii *O-n*-octilați vs. cei fenolici. Cea mai plauzibilă explicație am găsit-o admitând asocierea prin interacțiuni intermoleculare complexe (în fond așteptate) cu implicarea grupelor hidroxil-fenolice libere, absente în compușii **2a**, **3**, **D-CI**, **D-N<P>NH** și **4**.

2.2.3. Atribuirea interacțiunilor ionice în dendrimerii **7b**, **8** și **9**

Pe scala de timp ^1H RMN, în $\text{DMSO-}d_6$, triplele interacțiuni ionice din dendrimerii **7b**, **8** și **9** au putut fi atribuite doar indirect datorită interschimbului protonic acid \rightleftharpoons bază rapid, redat prin echilibrul: $3 \text{ D-N<P>NH} + (\text{HOOC})_3\text{R} \rightleftharpoons (\text{D-N<P>NH}_2^+ \text{ } ^-\text{OOC})_3\text{R}$.

Astfel, ca o consecință a ionizării grupelor carboxil din melaminele tripodande **C1** și **C3**, a fost observată ecranarea (neașteptat de distanțată!) a protonilor din grupele NH interioare (adiacente T-2, Tabelul 3), exprimată comparativ, prin valori δ_{NH} de 8.93 ppm (în tris-anionul din **8**) față de 9.47 ppm (în **C1**¹⁸), respectiv 8.70 ppm (în tris-anionul din **9**) față de 8.95 ppm (în **C3**¹⁸). O

atribuire similară, bazată pe ionizarea grupelor carboxil alifaticе ducând însă la ecranarea ^1H a protonilor metilenici vecini (α și β), a fost recent semnalată în cazul unor dendrimeri ionici G-2 PAMAM, obținuți prin neutralizare $-\text{COOH} / \text{H}_2\text{N}-$ (solvent RMN, CDCl_3).²⁸

Pe de altă parte, dacă, din nou din motive comparative, am luat în considerare o serie mai cuprinzătoare de compuși și anume **D-N<P>NH**, **4**, **7a**, **7b**, **8** și **9**, în *linker*-ul piperazinic P-1 (din **D-N<P>NH**, **7b**, **8** și **9**) rezonanța δ_{H} a protonilor metilenici α -localizați față de atomul de azot hibridizat sp^3 (N^{sp^3}) a evidențiat doar fluctuații minore (2.97-3.15 ppm, Tabelul 4).

Tabelul 4. Valori ^1H RMN discriminatorii ale protonilor metilenici din *linker*-ii piperazinici P-1 ai compușilor **D-N<P>NH**, **4**, **7a**, **7b**, **8** și **9**

Localizarea protonilor	Compus					
	δ_{H} (ppm) (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K)					
	D-N<P>NH	4	7a	7b^a	8^a	9^a
$\alpha(\text{CH}_2)\text{-N}^{\text{sp}^3}<$	3.13	-	-	3.09	2.97	3.15
$\alpha(\text{CH}_2)\text{-N}^{\text{sp}^2}=\text{}$	3.91	3.80	3.78	3.78	3.78	3.78

^aRezonanțe ^1H deplasate spre câmpuri mai joase ($\Delta\delta$ ca și +0.25 și +0.33 ppm) ale protonilor $\alpha\text{-CH}_2$ față de o grupare $-\text{NH}_3^+$ au fost semnalate în cazul unor dendrimeri G-2 PAMAM, obținuți prin neutralizarea $-\text{COOH} / \text{H}_2\text{N}-$ (CDCl_3).²⁸

Toate aceste absorbții au fost găsite la câmpuri clar mai înalte în raport cu cele corespunzătoare protonilor metilenici α -localizați față de atomul piperazinic hibridizat sp^2 (N^{sp^2}) din P-1, acesta din urmă fiind implicat în clasică conjugare $p \rightarrow \pi$, $\text{PN}(\text{N}) \rightarrow \pi(\text{C}=\text{N}, s\text{-triazină}; \text{C}=\text{O}, \text{amidă})$ (3.78-3.91 ppm). Altfel spus, cu excepția binecunoscutei dezecranări provocată de către anizotropia magnetică a sistemele π -delocalizate, aici s -triazinice sau amidice,²⁹ nici un alt efect vicinal dezecranant, datorat însă prezenței autentice a unei grupe electronoatrăgătoare (EWG) de tipul $>\text{N}^{\text{sp}^3}\text{H}_2^+$, nu a fost observat în *linker*-ul piperazinic P-1 din compușii **7b**, **8** și **9**, nici chiar în cazul implicării celui mai puternic donor de protoni, acidul trimesic (pK_a 3.12, 3.89 și 4.70).³⁰

Este de asemenea interesant de notat faptul că, în pofida confirmării depline a identității și purității dendronului G-1 **D-N<P>NH** prin ^{13}C RMN, 2D- ^1H -DOSY RMN și HRMS, în spectrele sale ^1H RMN, înregistrate atât la temperatura ambiantă cât și la cald (90 °C), integrarea protonilor metilenici P-1 piperazinici a indicat prezența a doar jumătate (2×2 protoni, corelați prin 2D- $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY RMN) din numărul așteptat, (2×4), cel mai probabil din cauza localizării lor izolate determinând prin aceasta creșterea timpului de relaxare longitudinală T_1 .^{27a} Precursorul său **3** nu a prezentat aceasta „anomalie”. În schimb, urmare a atașărilor, prin m -trimerizări covalente sau ionice, a **D-N<P>NH** la *core*-uri sau *building-block*-uri centrale, în toți dendrimerii rezultați, **4**, **7a**, **7b** și **9**, aceeași intergrare a confirmat prezența clară a 8 protoni/unitate P-1.

Pe o scala timp superioară, IR (KBr), spectrele comparative ale compușilor **7a/7b**, **7b/acid trimesic**, **8/C1** și **9/C3** (Figura 2-a-d) ne-au furnizat informații complementare,³¹ după cum urmează:

(i) Spectrul IR al dendrimerului ionic **7b** a fost aproape amprenta analogului său covalent **7a** (Figura 2-a), exceptând banda slabă de la 1702 cm^{-1} , atribuită vibrației de valență $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ din anionul tris-carboxilat al lui **7b**.^{31a, 31b}

(ii) Într-adevăr (Figura 2-b), deplasarea benzii de vibrație intense $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (1725 cm^{-1} în grupările COOH ale acidului trimseic) la un câmp mai jos și o intensitate slabă (1702 cm^{-1} în grupările COO^- ale lui **7b**), împreună cu dispariția benzii de vibrație ν_{OH} (3090 cm^{-1}) din grupările COOH (puternic H-asociate în acidul trimesic) au confirmat, ca mai sus, existența anionului trimesic tris-carboxilat în **7b**. Cu toate acestea, benzile de vibrație cele mai relevante scopului urmărit, și anume cele datorate existenței grupării protonate $>\text{NH}_2^+$ din *linker*-ului piperazinic P-1^{30, 31} (ν_{NH} , $3000\text{-}2700\text{ cm}^{-1}$) sau de deformare (δ_{NH} , $1620\text{-}1560\text{ cm}^{-1}$) nu au putut fi decelate neambiguu, din cauza suprapunerilor (?), în aceleași zone de mai sus, cu benzile de absorbție ale metilenilor piperazinici (ν_{CH_2}), legăturilor carbonil ($\nu_{\text{C}=\text{O}} / \text{COO}^-$), celor aril-etilenice ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$) sau s -triazinice ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$).

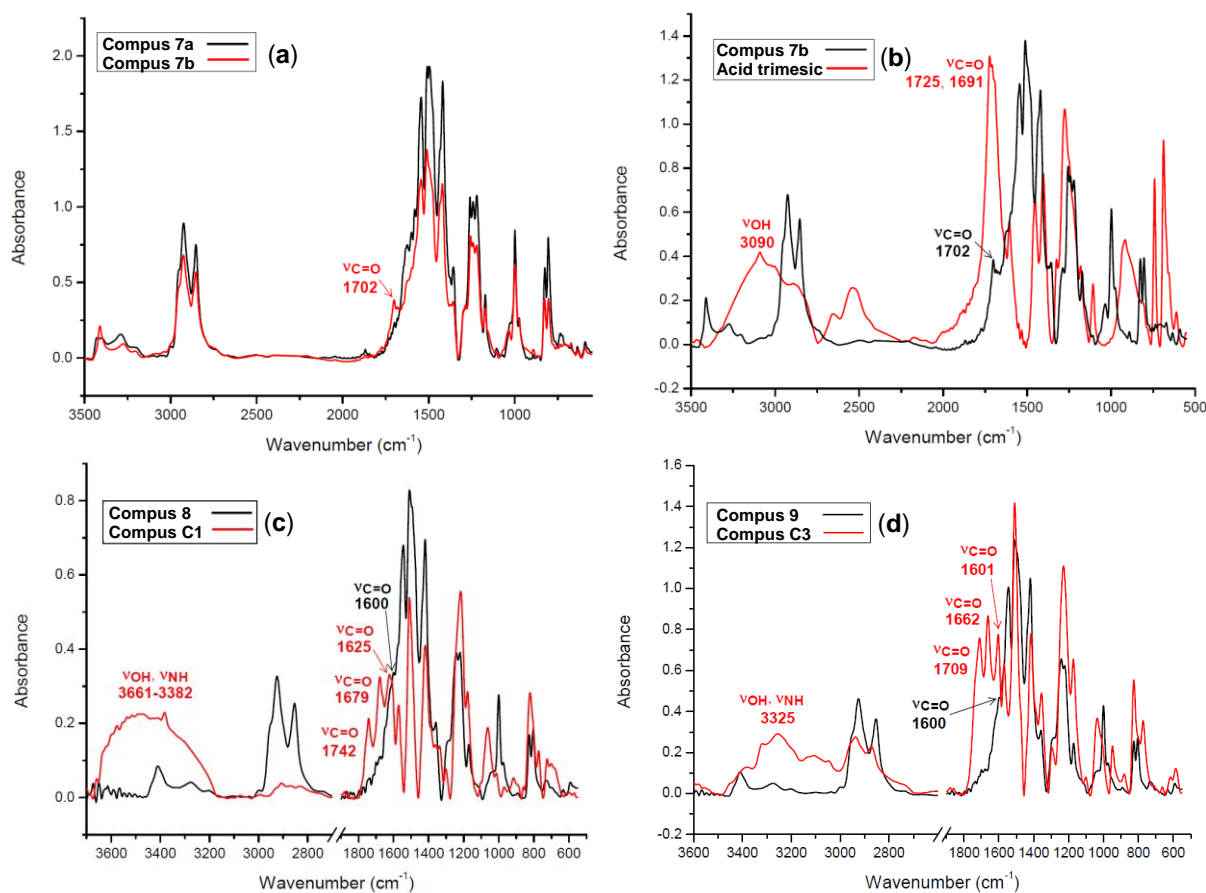


Figura 2. Spectrele IR (KBr) comparative ale compușilor **7a/7b** (a), **7b/acid trimesic** (b), **8/C1** (c) și **9/C3** (d)

(iii) Atribuirii similare am efectuat și în cazul dendrimerilor ionici **8** (Figura 2-c) și **9** (Figura 2-d). Ca și în cazul compusului **7b**, dispariția benzii ν_{OH} carboxilice din **C1** și **C3** în ambianțele dendritice **8** și **9**, a confirmat natura ionică a acestora din urmă. Datorită simetriei lor, mai scăzute în comparație cu acidul trimesic, melaminele tripodante *N*-substituite cu unități fenil-4-oxialcanoice **C1**, **C3**, au prezentat multiple absorbții (3-4) pentru vibrația de valență $\nu_{C=O}$ carboxilică, în acord cu gradul lor diferit de asociere prin legături de hidrogen, i.e., dimeri (1742, 1709 cm^{-1}) și polimeri (1679, 1625, 1622 și, probabil, chiar și la 1600, 1601 cm^{-1}). Urmare a *m*-trimerizării ionice, toate aceste benzi au fost absente în spectrele IR ale compușilor **8** și **9**, vibrația de valență $\nu_{C=O}$ din anionii carboxilat fiind localizată, cel mai probabil, în jur de 1600 cm^{-1} .

În concluzie, localizarea protonării (sub forma $\mathbf{D-N}\langle\mathbf{P}\rangle\mathbf{NH}_2^+$) în cationul din dendrimerii ionici **7b**, **8** și **9**, nu a putut fi stabilită cu acuratețe nici în soluție (^1H NMR) nici în stare solidă (IR). De aceea, reprezentările compușilor **7b**, **8** și **9** (Schema 1) trebuie privite ca și intuitive, pentru partenerul G-1 dendritic $\mathbf{D-N}\langle\mathbf{P}\rangle\mathbf{NH}$ protonat neputând fi complet exclusă ipoteza unui comportament de tip *proton-sponge* („burete” de protoni),^{7j} $[\mathbf{D-N}\langle\mathbf{P}\rangle\mathbf{NH}]^{\text{H}^+}$.

În contextul de mai sus, reamintim datele noastre anterioare,^{11b} referitoare la capacitatea melaminei dendritice G-2 *N*-substituite terminal cu grupe 4-hidroxifenil **7** (**Capitolul II**, Schema 1, Tabelul 1), i.e., analogul non-*O-n*-octilat al dendrimerului **4** (Schema 4), lipsită de grupe aminoalifatic secundare, de a deprotona, cantitativ, Hemina ($\text{p}K_a$ 6.63³², 4.8-5.7³³) la un raport molar respectiv de 1:5), dând naștere astfel la noi MOFs-uri ca și componente ale unor electrozi carbonsticloși modificați, utilizați în detectarea amperometrică a H_2O_2 .

2.2.4. Atribuirii structurale prin spectroscopie de difuzie 2D- ^1H -DOSY RMN în cazul dendrimerilor **7-9** în tandem cu calcule DFT

Cu excepția dendrimerilor **4** (d_H 2.45 nm) și **5** (d_H 2.48 nm) (Tabelul 3), în seria de trimeri **7-9**

creșterea așteptată a diametrelor lor hidrodinamice (d_H) față de cel al precursorului lor G-1 monomeric **D-N<P>NH** (1.98 nm), a fost, practic, absentă (1.90-2.04 nm). Diagramele 2D- ^1H -DOSY RMN ale dendrimerilor **7a** (covalent) față de **7b** (ionic), **8** și **9** (Figura 3) au indicat structuri unice, cu o disociere parțială în cazul lui **7b**, datorată, cel mai probabil, aglomerării sterice a celor trei cationi G-1 dendritici în jurul celui mai mic tris-anion central al acestei serii, *core*-ul trimesic tris-carboxilat.

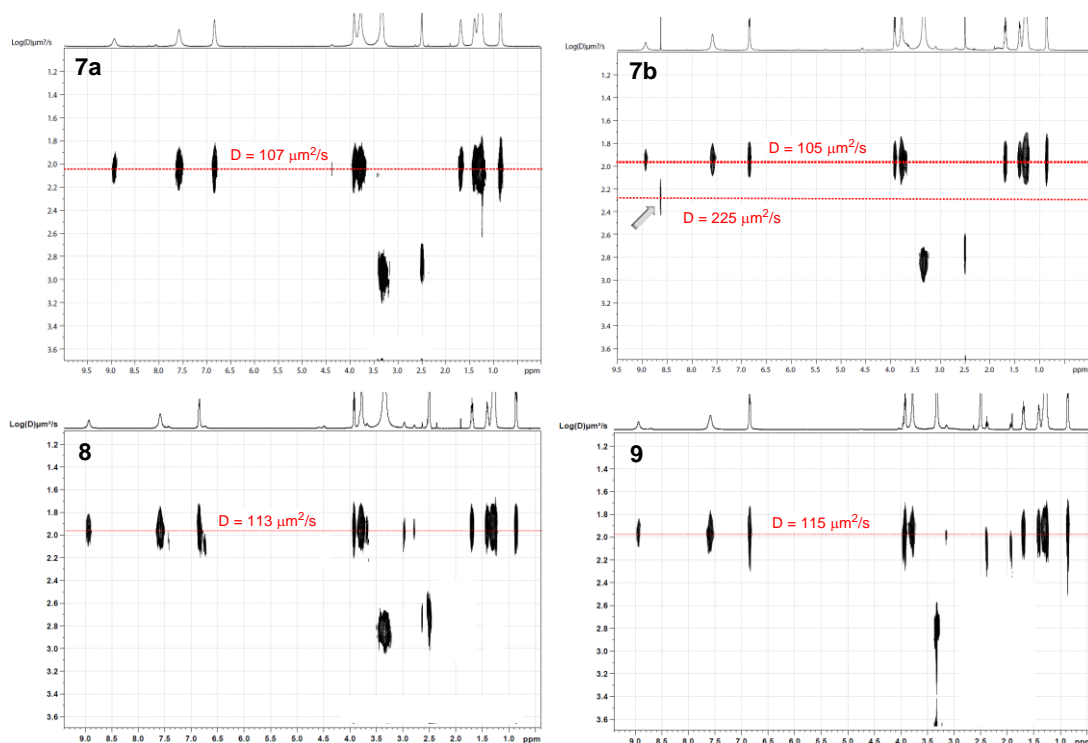
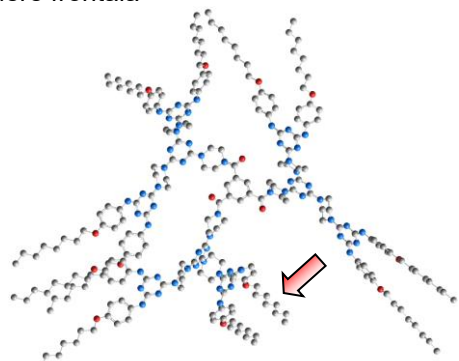


Figura 3. Diagramele 2D- ^1H -DOSY RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz, 298 K) ale dendrimerilor G-2 **7a**, **7b** (2.5 mM), **8** și **9** (5.0 mM)

Astfel, diagramele 2D- ^1H -DOSY RMN au confirmat doar asamblarea ionică preconizată în cazul compușilor **7b**, **8** și **9**, în raport stoichiometric 3:1. Am fost, așadar, nevoiți să deducem faptul că în seria **D-N<P>NH**, **7-9**, corelarea între valorile coeficienților de difuzie D (prin intermediul diametrelor hidrodinamice d_H , conform ecuației Stokes-Einstein, Tabel 3) și dimensiunea macromoleculii, nu a fost una directă, i.e., arhitecturi dendritice cu masă moleculară diferită au deplasat volume similare de solvent. Situația întâlnită de noi, a fost oarecum comparabilă cu cea a unor dendrimeri PAMAM în care valorile D au fost, ca și în cazul nostru, în jur de $100 \mu\text{m}^2 \text{s}^{-1}$.³⁴

Având în vedere cele de mai sus, ne-am orientat înspre o abordare structurală alternativă a dendrimerilor **7-9** constând din optimizarea geometriei lor prin mijloace DFT, în soluție (DMSO, Figurile 4-6).

7a: vedere frontală



7a: vedere laterală

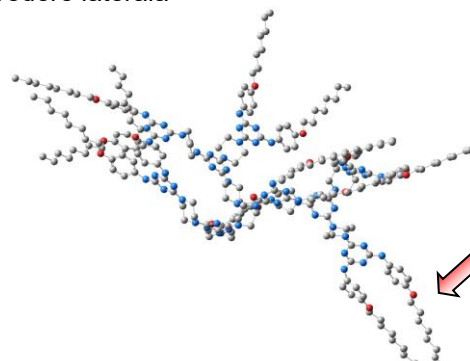
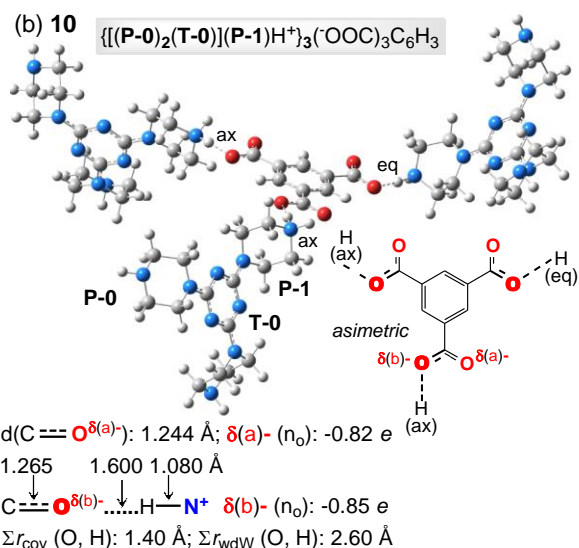
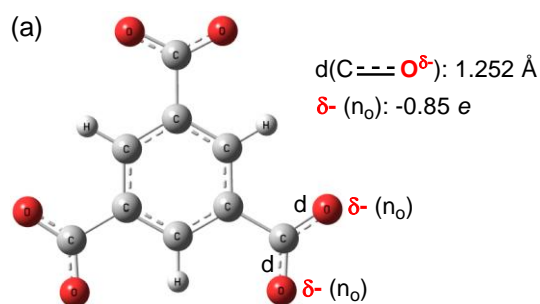
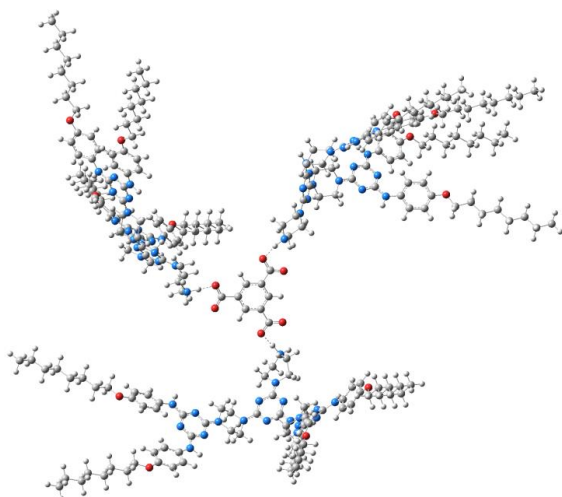


Figura 4. Structura optimizată geometric a dendrimerului **7a** (covalent) în DMSO, obținută la nivelul M06-2X/def2-TZV al teoriei (atomii de H au fost omiși din motive de simplitate)



7b: vedere frontală



7b: vedere laterală

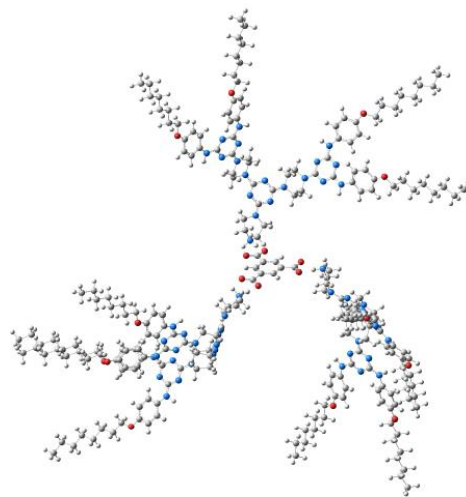
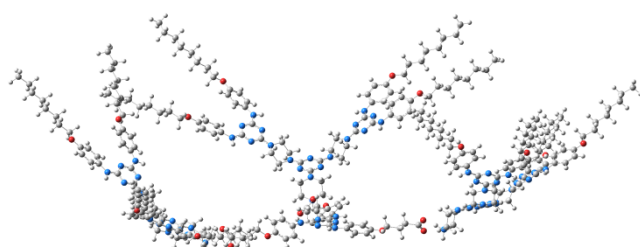


Figura 5. Structurile optimizate geometric ale anionului trimesic tris-carboxilat (a), dendrimerului model G-1 **10** (b) și ale dendrimerului **7b** (ionic) în DMSO, obținute la nivelul M06-2X/def2-TZV al teoriei

8: vedere laterală



9: vedere laterală

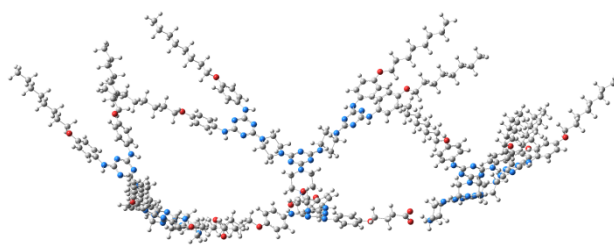


Figura 6. Structurile optimizate geometric ale dendrimerilor **8** și **9** în DMSO, obținute la nivelul M06-2X/def2-TZV al teoriei

Geometria optimizată a dendrimerului G-2 **7a** (Figura 4) a fost, practic, una *global* boltită (calotă) în care gradul de libertate al unităților dendritice G-1 componente a apărut, totuși, restricționat. Într-adevăr, una dintre ele (indicată prin sageata roșie) a avut o orientare opusă în raport cu celelalte cinci, cel mai paluzibil din cauza adoptării, de către joncțiunile centrale covalent-*angulare* în jurul *core*-ului benzenic, a aranjamentului *propeller* ca cerință sterică dominantă (vezi *design*-ul inițial, Schema 1).

Minimul energetic al analogului ionic **7b** a putut fi stabilit doar printr-un calcul pas cu pas. Astfel, a trebuit să pornim de la un calcul DFT preliminar, cel al anionului trimesic tris-carboxilat „izolat” (Figura 5a), în care lungimea legăturilor parțial duble identice ($d\text{C}=\text{O}^{\delta-}$) și valoarea sarcinilor negative ale

atomilor de oxigen (δ^- , ca și *Natural Population* (NP) conform analizei NBO), au fost considerate ca și referințe în raport cu cele ale aceluiași tris-anion, amplasat, ulterior, într-o ambianță ionică model **10** (Figura 5b). Am adoptat dendrimerul G-1 **10** ca o versiune simplificată a lui **7b**, i.e., prin omiterea din acesta din urmă a brațelor G-0 4,6-bis[4-(*n*-octiloxi)fenilamino]-s-triazin-2-il.

Sarcinile negative ale atomilor de oxigen în **10** (Figura 5b), $\delta(a)^-$ și $\delta(b)^-$, nu au diferit semnificativ față de cele din anionul trimesic tris-carboxilat „izolat” (δ^- , Figura 5a). Au fost, în schimb, observate trei interacțiuni importante prin legături de H ($>C \equiv O^{\delta(b)^-} \dots H(ax \text{ sau } eq)\text{-NH}^+<$), deduse din următoarea ordine descrescătoare a lungimilor de legatură: 1.265 Å ($d(C \equiv O^{\delta(b)^-}$ în **10**) > 1.252 Å ($d(C \equiv O^{\delta^-}$ în anionul trimesic tris-carboxilat „izolat”) > 1.244 Å ($d(C \equiv O^{\delta(a)^-}$ în **10**) împreună cu $\Sigma r_{cov}(O, H)$: 1.40 Å < $d(O^{\delta(b)^-} \dots H)$: 1.60 Å < $\Sigma r_{vdW}(O, H)$: 2.60 Å.³⁵ Trebuie observat faptul că, în mod contrar *design*-ului propus inițial de către noi în cazul compusului **7b**, ca și $[D-N<P>NH^+]_3(OOC)_3C_6H_3$ (Schema 1, conexiune *liniară* în jurul *core*-ului *m*-trivalent prin șase legături de H sub forma a trei spiro-chelați), rețeaua de doar trei legături de H în compusul model **10** a determinat joncțiuni mai simple, *angulare*, ale cationului melaminic G-1 (P-1 piperazin-1-ium) în jurul anionului trimesic tris-carboxilat. Într-adevar, ele s-au stabilit într-o dispunere *asimetrică*, favorizată statistic (Schema 1). În pofida acestei “neregularități” *locale*, implementată apoi în geometria optimizată a lui **7b** (Figura 5), profilul sau *global* a fost de tip *propeller* datorită adoptării unei forme boltite a celor trei brațe G-1 (**D**, Schema 1), i.e., concavitate vs. convexitate.

Extrapolarea aceluiași relații structurale carboxilat / piperazin-1-ium, găsite pentru modelul **10**, la compușii cu gabarit molecular mai mare, **8** și **9** (Figura 6), ne-a condus la minime energetice corespunzând la (i) o orientare *locală* de tip *propeller* a brațelor dendritice în jurul *core*-ului s-triazin-2,4,6-triil (în acord cu *design*-ul inițial, Schema 1) și (ii) o formă *globală* boltită (alură de “candelabru”), ca și în cazul lui **7b**, datorată arcuirii aceluiași ramificații G-1.

2.3. Atribuire prin intermediul analizelor TEM

Am considerat de interes să validăm studiul nostru *ab initio* în soluție și printr-o explorare introductivă cu ajutorul TEM (*Transmission Electron Microscopy*). În acest scop, probele au fost preparate prin dizolvarea, sub sonicare, a compușilor **D-N<P>NH** și **4-9** (~ 1mg) în DMSO (1 mL). Astfel, o picătură de soluție a fost depusă pe o grilă din cupru învelită cu Formvar/Carbon (300 Mesh) și lăsată să se evapore la sec, la temperatura ambiantă, timp de 24 h. Cu excepția compusului **4**, în cazul celorlalți termeni ai clasei, **D-N<P>NH** și **5-9**, au fost observate aglomerări de nano-agregate sferice împachetate omogen (Figurile 7 și 8).

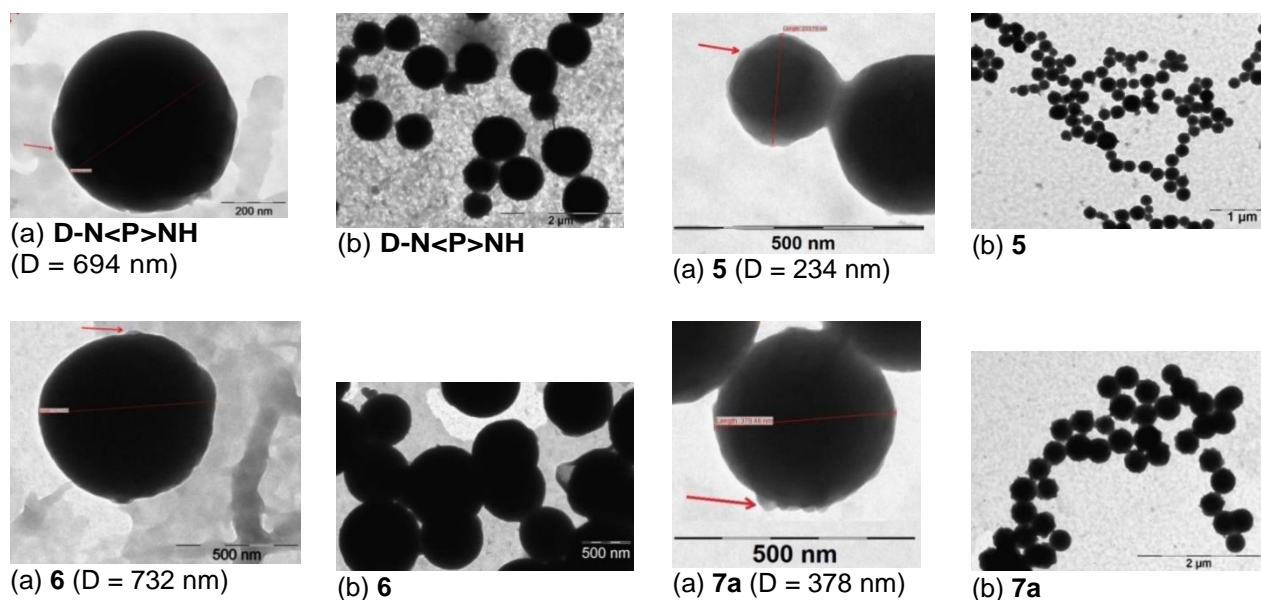


Figura 7. Imagini TEM ale nano-agregatelor sferice împachetate omogen (a) și aglomerările lor (b), obținute în cazul amino-dendronului G-1 **D-N<P>NH** și dendrimerilor covalenți G-2 **5-7a**.

D reprezintă diametrul mediu al nanosferelor; săgeata roșie indică particulele care se agregă.

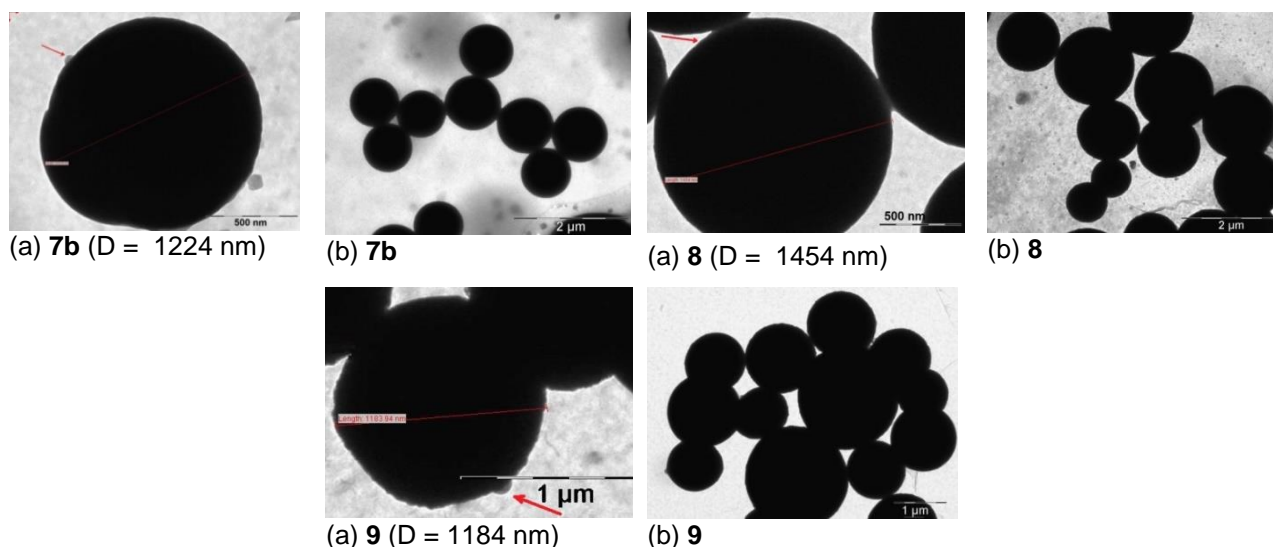


Figura 8. Imagini TEM ale nano-agregatelor sferice împachetate omogen (a) și aglomerările lor (b), obținute în cazul dendrimerilor ionici G-2 **7b**, **8** și **9**. D reprezintă diametrul mediu al nanosferelor; săgeata roșie indică particulele care se agregă.

Nano-agregatele sferice ale compușilor noștri au fost comparabile cu cele ale unor dendrimeri ionici G-2 PAMAM ($-\text{COO}^- / \text{H}_3\text{N}^+$).²⁸ Diferit însă de aceștia, în cazul nostru, stratificarea “*multi-layered*” a nanosferelor nu a fost observată prin TEM ci dedusă în mod indirect.

Fiecare probă a fost preparată de trei ori, iar datele numerice obținute au fost mediate.

Deoarece, cu excepția compusului **6**, toți ceilalți dendrimeri au fost, de fapt, trimeri G-2 ai aceluiași dendron G-1, **D-N<P>NH**, pentru prezenta discuției, ne vom limita comentariile la impactul diversității structurale a *building-block*-urilor centrale (*core*-urilor) împreună cu strategia de elaborare dendritică (covalentă vs. ionică), ambele fiind considerate ca responsabile pentru tendința diferită de auto-asamblare (văzută ca și nano-agregare). Într-adevăr, dendrimerii covalenți **5-7a** au generat nano-agregate sferice cu diametrul mediu mult mai mic (259-732 nm, Figura 7) față de cei ionici **7b-9** (992-1454 nm, Figura 8). Mai mult decât atât, potrivit datelor de literatură,³⁶ acestea din urmă apar ca fiind printre cele mai mari nanosisteme raportate anterior ca și nanoparticule polimerice.

În seria covalentă, dendronul G-1 **D-N<P>NH** însuși (ca și referință neașteptată!) s-a auto-asamblat în nanosfere cu o valoare a diametrului mediu D ridicată (694 nm).

În mod neașteptat, numai dendrimerul **4** ($[\text{D-N<P>N}]_3\text{C}_3\text{N}_3$, Schema 1), singurul având conexiunile *liniare* în jurul *core*-ului *m*-trivalent, nu a prezentat agregări sferice distincte.

Pe de altă parte însă, prin înlocuirea *linker*-ului piperazinic în **4** cu o unitate 4-oxifenilaminică, dendrimerul rezultat **6** ($[\text{D}_3]\text{B}$, Schema 1), conținând de asemenea *s*-triazina drept *core* dar ca *m-angular propeller* conectat, a manifestat un comportament total opus, furnizând nano-agregate sferice cu cea mai mare valoare a diametrului mediu D (732 nm).

Trimerii dendronului **D-N<P>NH** având, de asemenea, un aranjament *m-angular propeller* al *core*-ului benzenic, cu densitate marită de electroni π (1,3,5-tris(metilen)benzen, $[\text{D}]_3\text{A}$ (Schema 1), compusul **5**, D = 234 nm) sau scăzută (1,3,5-tris(formil)benzen, $[\text{D-N<P>N}]_3(\text{OC})_3\text{C}_6\text{H}_3$ (Schema 1), compusul **7a**, D = 378 nm) s-au auto-asamblat sub forma celor mai mici nano-agregate sferice.

În fine, datorită dualității interacțiunilor electrostatice (atracții vs. repulsii), dendrimerii ionici G-2 **7b**, **8** și **9** (Figura 8) au prezentat nanosferele cele mai dezvoltate. Relațiile ionice le-au dominat clar pe cele deduse în seria covalentă, π - π și π -H *stacking*, fără a neglija relevanța conexiunilor *m-angular propeller* ale brațelor dendritice în jurul *core*-urilor *m*-trivalente.

CONCLUZII

- A fost descrisă utilizarea *N*-(4-hidroxifenil)acetamidei (*Paracetamol*), ca și compus de pornire în direcția obținerii a două noi melamine tripodande *N*-substituite ca și derivați *s*-triazinici ai acidului (4-aminofenoxi)acetic (randament global 76%) sau ai acidului 4-(4-aminofenoxi)butiric (randament global 47%) printr-o sinteza rapidă în trei etape, aplicând o *Strategie Convergentă*.
- Aceleași două melamine tripodande au fost accesibile, de asemenea în trei etape, și printr-o *Strategie Divergentă*, pornind din clorura de cianuril în reacție cu 4-aminofenol, cu randamente globale cuprinse între 36-48%.
- Pornind din 4-(*n*-octiloxi)anilina, au fost realizate sintezele convergent-ortogonale, în cinci etape, ale unei noi serii de șapte melamine G-2 dendritice, cu randamente globale cuprinse între 29-79%. Sintezele au fost de durată, pe domenii variate de temperatură.
- Etapele finale ale sintezelor iterative au fost realizate prin *m*-trimerizări covalente și / sau ionice (carboxil / amino), ele recomandând doi dendroni melaminici G-1 *N*-substituiti, conținând unități piperzin-1,4-diil (ca și *linker*-i) și unități periferice 4-(*n*-octiloxi)fenilamino (**D-CI** și **D-N<P>NH**) ca noi și utile *building-block*-uri în direcția unor viitoare construcții dendritice.
- Prin metode computaționale DFT, a putut fi stabilit faptul că condițiile pretențioase de reacție s-au datorat unei solvături înalte a dendronilor G-0, -1 și incidentei fenomenelor *starburst*.
- Tandemul de metode DFT-(TV) RMN a relevat (i) dispunerea ordonată, în soluție, a lanțurilor terminale *n*-octiloxi ("paralele", *anti-anti*), (ii) aranjamentul de tip *propeller*, în cazul conexiunilor angulare, al dendronilor G-1 în jurul *core*-urilor *m*-trivalente, (iii) formele spațiale boltite ale dendrimerilor G-2 și (iv) într-un singur caz, apariția fenomenului *starburst*.
- Natura ionică a dendrimerilor G-2 (obținuți prin *m*-trimerizare stoichiometrică carboxil : amino 1:3), a putut fi atribuită neambiguu, prin ¹H RMN (în soluție) și IR (stare solidă), doar în ceea ce privește existența anionului tris-carboxilat. Astfel, structura exactă a componentei mono-cationice a rămas neelucidată complet, fiind emisă inclusiv ipoteza comportamentului de *proton-sponge* („burete” de protoni) a aminodendronului G-1 **D-N<P>NH**.
- Analizele TEM au indicat proprietatea melaminelor noastre G-2 dendritice de a se auto-asambla prin interacțiuni π - π și π -H *stacking* sub forma unor nano-agregate sferice împachetate omogen. Dimensiunea nanosferelor a fost dictată, în primul rând, de către natura dendrimerilor, covalenți vs. ionici, i.e., cei din urmă generând nanosfere cu valori ale diametrului mediu D mai mari de 1000 nm. Varietatea structurală a elaborării dendritice covalente în jurul *core*-ului *m*-trivalent (*linker*-i adiacenți aromatici față de heteroalicyclici, rotamerismul *propeller* față de cel *asimetric* al conexiunilor *angulare* față de cele *liniare*) a influențat semnificativ gradul de nano-agregare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- ¹ Z. Qilong, S. Tianlu, F. Ruibiao, T. Chunhong, H. Shengmin, W. Xintao, *Chem. Commun.*, **2010**, 47, 9001-9003.
- ² K. Weeranuch, F. Watcharee, R. Apinpus, P. Mookda, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 3486-3489.
- ³ a) J. Fritzsche, *J. Prakt. Chem.* (Leipzig), **1879**, 2, 283; b) J. Kym, *J. Prakt. Chem.* (Leipzig), **1897**, 2, 122; c) W. A. Jacobs, M. Heidelberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1917**, 39, 1435-1439; d) P. M. Mistry, R. Bradbury, US Pat. 6 559 292/May 06, **2003**; e) R. S. Bezwada, US Pat. 8 143 325 B2/March 27, **2012**; f) D. J. Abraham, P. E. Kennedy, A. S. Mehanna, D. C. Patwa, F. L. Williams, *J. Med. Chem.*, **1984**, 27, 967-978.
- ⁴ a) W. A. Jacobs, M. Heidelberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1917**, 39, 2188-2224; b) V. A. Barashkin, *J. Org. Chem. USSR* (English Translation), **1970**, 6, 2274-2276; c) V. A. Barashkin, *Zh. Org. Khim.*, **1970**, 6, 2266-2269.
- ⁵ a) Y. Katsura, T. Tomishi, Y. Inoue, K. Sakane, Y. Matsumoto, C. Morinaga, H. Ishikawa, H. Takasugi, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3315-3321; b) B. D. Palmer, J. B. Smaill, G. W. Rewcastle, E. M. Dobrusin, A. Kraker, C. W. Moore, R. W. Steinkampf, W. W. Denny, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 1931-1935; c) K. Hidaka, T. Kimura, A. J. Ruben, T. Uemura, M. Kamiya, A. Kiso, T. Okamoto, Y. Tsuchiya, Y. Hayashi, E. Freire, Y. Kiso, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 10049-10060; d) R. Kumar, S. Jain, N. Jain, *Der Pharma Chem.*, **2013**, 5, 73-78.
- ⁶ a) W. Zhang, E. E. Simanek, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 843-845; b) W. Zhang, D. T. Nowlan, L. M. Thomson, M. W. Lackowski, E. E. Simanek, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8914-8922; c) A. P. Umali, E. E. Simanek, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2359-2361; e) W. Zhang, S. E. Tichy, L. M. Perez, C. G. Maria, P. A. Lindahl, E. E. Simanek, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 5086-5094; f) M. B. Steffensen, E. E. Simanek, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, 5178-5180; g) E. Hollink, E. E. Simanek, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2293-2295; h) M. B. Steffensen, E. Hollink, F. Kuschel, M. Bauer, E. E. Simanek, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2006**, 44, 3411-3433; i) A. P. Umali, L. H. Crampton, E. E. Simanek, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 9866-9874; j) X. K.

- Moreno, E. E. Simanek, *Macromolecules*, **2008**, *41*, 4108-4114; k) A. Chouai, E. E. Simanek, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2357-2366; l) V. J. Venditto, K. Allred, C. D. Allred, E. E. Simanek, *Chem. Commun.*, **2009**, *37*, 5541-5542; m) A. Chouai, V. J. Venditto, E. E. Simanek, *Org. Synth.*, **2009**, *86*, 151-160; n) A. Chouai, V. J. Venditto, E. E. Simanek, *Org. Synth.*, **2009**, *86*, 141-150; o) J. Lim, M. A. Mintzer, L. M. Perez, E. E. Simanek, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1148-1151; p) E. E. Simanek, H. Abdou, S. Lalwani, J. Lim, M. Mintzer, V. J. Venditto, B. Vittur, *Proc. Roy. Soc. A*, **2010**, *466*, 1445-1468; r) A. E. Enciso, F. Ramirez-Crescencio, M. Zeiser, R. Redón, E. E. Simanek, *Polym. Chem.*, **2015**, *6*, 5219-5224.
- ⁷ a) S. A. Bell, M. E. McLean, S. -K. Oh, S. E. Tichy, W. Zhang, R. M. Corn, R. M. Crooks, E. E. Simanek, *Bioconjugate Chem.*, **2003**, *14*, 488-493; b) H. -T. Chen, M. F. Neerman, A. R. Parrish, E. E. Simanek, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10044-10048; c) M. F. Neerman, W. Zhang, A. R. Parrish, E. E. Simanek, *Int. J. Pharm.*, **2004**, *281*, 129-132; d) J. Lim, E. E. Simanek, *Mol. Pharmaceut (Pharm.)*, **2005**, *2*, 273-277; e) H. L. Crampton, E. E. Simanek, *Polym. Int.*, **2007**, *56*, 489-496; f) M. O. Merkel, M. A. Mintzer, J. Sitterberg, U. Bakowsky, E. E. Simanek, T. Kissel, *Bioconjugate Chem.*, **2009**, *20*, 1799-1806; g) J. Lim, V. J. Venditto, E. E. Simanek, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 5749-5753; h) J. Lim, E. E. Simanek, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2012**, *64*, 826-835; i) E. E. Simanek, A. E. Enciso, G. M. Pavan, *Expert Opinion on Drug Discovery*, **2013**, *8*, 1057-1069; j) E. E. Simanek, A. E. Enciso, *RSC Polymer Chemistry Series*, **2015**, *13*, 249-267. k) R. S. Sreeperebuduru, Z. M. Abid, K. M. Claunch, H. -H. Chen, S. M. McGillivray, E. E. Simanek, *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 8806-8810.
- ⁸ a) F. Vögtle, G. Richardt, N. Werner, *Dendrimer Chemistry Concepts; Syntheses, Properties, Applications*; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2009**, pp. 3, 14, 299-300; b) P. G. de Gennes, H. Hervet, *J. Physique Lett. Fr.*, **1983**, *44*, 351-360.
- ⁹ a) S. Yagai, M. Usui, T. Seki, H. Murayama, Y. Kikkawa, S. Uemura, T. Karatsu, A. Kitamura, A. Asano, S. Seki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 7983-7994; b) Z. Shi, H. Lu, Z. Chen, R. Cheng, D. Chen, *Polymer*, **2012**, *53*, 359-369; c) D. -Y. Kim, S. -A Lee, Y. -J. Choi, S. -H. Hwang, S. -W. Kuo, C. Nah, M. -H. Lee, K. -U. Jeong, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 5689-5695.
- ¹⁰ a) M. Darabantu, M. Pinteá, M. Fazekas, P. Lameiras, C. Berghian, I. Delhom, I. Silaghi-Dumitrescu, N. Plé, A. Turck, *Lett. Org. Chem.*, **2006**, *3*, 905-910; b) M. Pinteá, M. Fazekas, P. Lameiras, I. Cadis, C. Berghian, I. Silaghi-Dumitrescu, F. Popa, C. Bele, N. Plé, M. Darabantu, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8851-8870; c) F. Popa, P. Lameiras, O. Moldovan, M. Tomoia-Cotisel, E. Hénon, A. Martinez, C. Sacalis, A. Mocanu, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8945-8967; d) O. Moldovan, P. Lameiras, I. Nagy, T. Opruta, F. Popa, C. Antheaume, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 2199-2213; e) O. Moldovan, I. Nagy, P. Lameiras, C. Antheaume, C. Sacalis, M. Darabantu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, *26*, 683-701.
- ¹¹ a) V. Lates, D. Gligor, M. Darabantu, L.M. Muresan, *J. Appl. Electrochem.*, **2007**, *37*, 631-636; b) A. R. Deac, C. Morar, G. L. Turdean, M. Darabantu, E. Gál, A. Bende, L. M. Muresan, *J. Solid State Electrochem.*, **2016**, *20*, 3071-3081; c) C. Morar, G. Turdean, A. Bende, P. Lameiras, C. Antheaume, L. M. Muresan, M. Darabantu, *Compt. Rend. Chim.*, **2017**, *20*, 402-414.
- ¹² B. A. Hernandez, V. Chang, I. Villanueva, M. D. Heagy, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6905-6906.
- ¹³ G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2003-2004.
- ¹⁴ a) S. Ricken, P. W. Osinski, P. Eilbracht, R. Haag, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, *257*, 78-88; b) M. A. Subhani, K. S. Müller, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2113-2123; c) M. Beigi, S. Ricken, K. S. Müller, F. Koç, P. Eilbracht, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *8*, 1482-1492.
- ¹⁵ a) A. Petri, Euro. Pat. 0 208 376 A2/January 14, **1987**; b) M. Negoro, K. Kawata, US Pat 7 135 567/November 14, **2006**; c) P. de Hoog, P. Gamez, W.L. Driessen, J. Reedijk, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6783-6786, d) M. Negoro, K. Kawata, US Pat. 2005/0209453 A1/September 22, **2005**.
- ¹⁶ a) C. Morar, L. Cost, M. Darabantu, *Stud. U. Babeş-Bol. Che. LX*, **2015**, (2, Tom I), 7-14; b) C. Morar, L. Cost, P. Lameiras, C. Antheaume, M. Darabantu, *Synthetic Commun.*, **2015**, *45*, 1688-1695.
- ¹⁷ a) S. S. Mirvish, P. Gannett, D. M. Babcook, D. Williamson, S. C. Chen, D. D. Weisenburger, *J. Agric. Food Chem.*, **1991**, *39*, 1205-1210; b) I. Willner, J. Rosengaus, Y. J. Eichen, *J. Phys. Org. Chem.*, **1993**, *6*, 29-43; c) A. R. Katritzky, I. Ghiviriga, D. C. Oniciu, A. Barkock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1995**, *2*, 785-792; d) A.R. Katritzky, I. Ghiviriga, P. G. Steel, D. C. Oniciu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1996**, *2*, 443-447; e) I. Ghiviriga, D. C. Oniciu, *Chem. Commun.*, **2002**, *22*, 2718-2719.
- ¹⁸ M. Fazekas, M. Pinteá, P. Lameiras, A. Lesur, C. Berghian, I. Silaghi-Dumitrescu, N. Plé, M. Darabantu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, *14*, 2473-2494.
- ¹⁹ a) H. R. Bhat, U. P. Singh, P. Gahtori, S. K. Ghosh, K. Gogoi, A. Prakashe, R. K. Singh, *New J. Chem.*, **2013**, *37*, 2654-2662; b) H. R. Bhat, U. P. Singh, P. Gahtori, S. K. Ghosh, K. Gogoi, A. Prakash, R. K. Singh, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 2942-2952.
- ²⁰ C-H. Wong, S.C. Zimmerman, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 1679-1695.
- ²¹ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, *120*, 215-241.
- ²² F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, *7*, 3297-3305.
- ²³ Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox. Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2009.
- ²⁴ J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2999-3094.

-
- ²⁵ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.
- ²⁶ H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 512-523.
- ²⁷ a) H. Friebolin, *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH Verlagsgesellschaft: Weinheim, New York, **1991**, p. 93, 263-291; b) E. L. Eliel, H. S. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons, New York, **1994**, p. 642.
- ²⁸ E. Fedeli, S. Hernández-Aínsa, A. Lancelot, R. González-Pastor, P. Calvo, T. Sierra, J. L. Serrano, *Soft Matter*, **2015**, *11*, 6009-6017.
- ²⁹ W. E. Stewart, T. H. Siddall, *Chem. Rev.*, **1970**, *70*, 517-551.
- ³⁰ H. C. Brown, *Determination of organic structures by physical methods*; E. A. Braude, F.C. Nachod editors, **1955** Academic Press, New York.
- ³¹ a) F. S. Parker, *Applications of Infrared Spectroscopy in Biochemistry, Biology and Medicine*; Plenum Press, New York, **1971**, p. 351; b) R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle, *Identification spectroctrométrique de composés organiques*; De Boeck & Larcier s.a. **2007**, p. 95, 96, 101; c) R.A. Heacock, L. Marion, *Can. J. Chem.*, **1956**, *34*, 1782-1795.
- ³² B. B. Hasinoff, H. B. Dunford, D. G. Horne, *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 3225-3232.
- ³³ D. G. Wu, D. Cahen, P. Graf, R. Naaman, A. Nitzan, D. Shvarts, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1743-1749.
- ³⁴ M. A. van Dongen, B. G. Orr, M. M. Banaszak Holl, *J. Phys. Chem. B*, **2014**, *118*, 7195-7202.
- ³⁵ S. Alvarez, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 8617- 8636.
- ³⁶ S. Bhatia, Nanoparticles types, classification, characterization, fabrication methods and drug delivery applications. In *Natural Polymer Drug Delivery Systems*; Springer International Publishing, Switzerland **2016**; pp. 33-93.

Lista lucrărilor publicate

1. "Design, Synthesis and Structure of Novel G-2 Melamine-Based Dendrimers Incorporating 4-(n-Octyloxy)aniline as a Peripheral Unit"
C. Morar, P. Lameiras, A. Bende, G. Katona, E. Gál and M. Darabantu*
Beilstein. J. Org. Chem., **2018**, submitted (ISI 2016/2017: 2.337)
2. "New p-Aminophenol Based Dendritic Melamines. Iterative Synthesis, Structure and Electrochemical Characterisation"
C. Morar, G. Turdean, A. Bende, P. Lameiras, C. Antheaume, L. M. Muresan* and M. Darabantu*
C. R. Chim., **2017**, *20*, 402-414
<http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2016.07.002> (ISI 2016: 1.879)
3. "Novel N-modified Gycines Based on a (1S,2S)-2-Amino-1-(4-nitrophenyl)propane-1,3-diol Skeleton: 1,3-Dioxanes and Tripodands"
O. Moldovan, K. Albert, I. Nagy, **C. Morar**, C. Sacalis and M. Darabantu*
Tetrahedron Lett., **2016**, *57*(51), 5808-5811
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.11.048> (ISI 2016 : 2.193)
4. "Glassy Carbon Electrode Modified with Hemin and New Melamine Compounds for H₂O₂ Amperometric Detection"
A. R. Deac, **C. Morar**, G. L. Turdean, M. Darabantu, E. Gál, A. Bende and L. M. Muresan
J. Solid State Electr., **2016**, *20*(11), 3071-3081
<http://link.springer.com/article/10.1007/s10008-016-3298-0?view=classic> (ISI 2016: 2.316)
5. "Synthesis of Some Selectively N-protected (1S,2S)-p-Nitrophenylserinol Based Diamino-1,3-dioxanes and Tripodands"
I. Nagy, O. Moldovan, F. Popa, P. Lameiras, **C. Morar**, C. Sacalis and M. Darabantu*
Synthetic Commun., **2015**, *45*(20), 2319-2330
<http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2015.1078360> (ISI 2014/2015: 1.065)
6. "Convergent versus Divergent Three Steps Synthesis of the First (4-Aminophenoxy)alkanoic Acids Based Tripodal Melamines"
C. Morar, L. Cost, P. Lameiras, C. Antheaume and M. Darabantu*
Synthetic Commun., **2015**, *45*(14), 1688-1695
<http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2015.1041048> (ISI 2014/2015: 1.065)
7. "Synthesis and Stereochemistry of New 1,3-Thiazolidine Systems Based on 2-Amino-2-(mercaptomethyl)propane-1,3-diol: 4,4-Bis(hydroxymethyl)-1,3-thiazolidines and c-5-Hydroxymethyl-3-oxa-7-thia-r-1-azabicyclo[3.3.0]octanes"
C. Morar, C. Sacalis, P. Lameiras, A. Soran, H. Khartabil, C. Antheaume, I. Bratu, O. Moldovan and M. Darabantu*
Tetrahedron, **2013**, *69*(47), 9966-9985
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2013.09.070> (ISI 2013: 2.817)