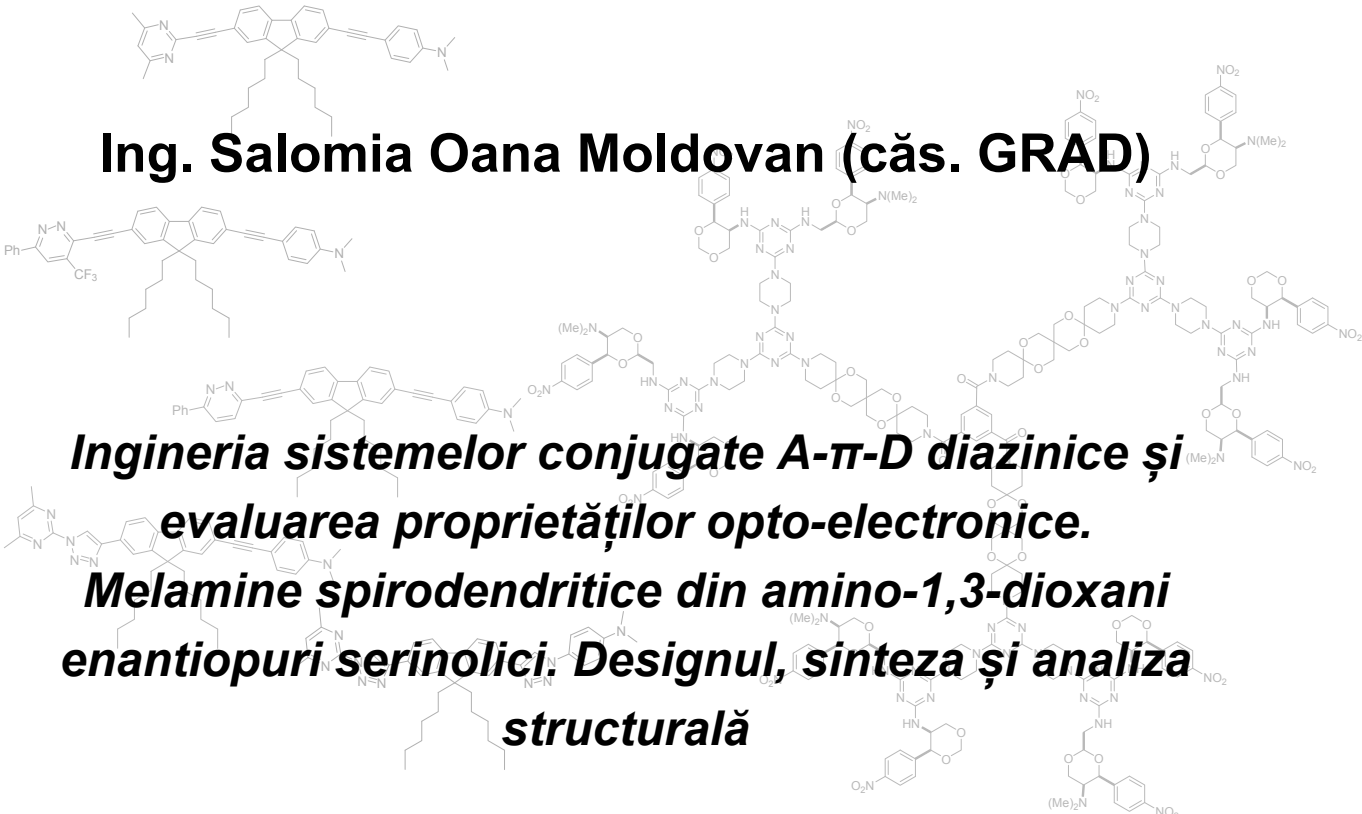




Ing. Salomia Oana Moldovan (căs. GRAD)

***Ingineria sistemelor conjugate A- π -D diazinice și
evaluarea proprietăților opto-electronice.***

***Melamine spirodendritice din amino-1,3-dioxani
enantiopuri serinolici. Designul, sinteza și analiza
structurală***

Rezumat de teză

Conducători științifici

Prof. Dr. Yvan Ramondenc

Prof. Dr. Mircea Darabantu

Susținere publică 22 Noiembrie 2012



Ing. Salomia Oana Moldovan (căs. GRAD)

***Ingineria sistemelor conjugate A- π -D diazinice și
evaluarea proprietăților opto-electronice.
Melamine spirodendritice din amino-1,3-dioxani
enantiopuri serinolici. Designul, sinteza și analiza
structurală***

Rezumat de teză

JURIU

Prof. Cristian Silvestru	Președinte	Universitatea "Babeș-Bolyai" Cluj-Napoca
Prof. Vincent Sol	Referent	Universitatea din Limoges
Prof. Ionel Mangalagiu	Referent	Universitatea "A. I. Cuza" Iași
Prof. Mircea Darabantu		Universitatea "Babeș-Bolyai" Cluj-Napoca
Prof. Yvan Ramondenc		Universitatea din Rouen
Prof. Nelly Plé		Universitatea din Rouen
Prof. Ion Grosu		Universitatea "Babeș-Bolyai" Cluj-Napoca
Dr. Christine Baudequin		Universitatea din Rouen

FONDUL SOCIAL EUROPEAN

Investește în
OAMENI

Titlul proiectului
„Studii doctorale inovative într-o societate bazată pe cunoaștere”
POSDRU/88/1.5/S/60185
Proiect cofinanțat din Fondul Social European
prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane
2007-2013

UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI
Departamentul Cercetare și Management de Programe
Str. Universității, nr. 7-9, 400091 Cluj-Napoca
Tel. (00) 40 - 264 - 40.53.00*; int. 5329
Fax: 40 - 264 - 59.19.06
E-mail: bd.posdru2008@ubbcluj.ro

Cuprins

Abrevieri

Capitolul I

Ingineria sistemelor conjugate A- π -D diazinice și evaluarea proprietăților opto-electronice

I. Introducere în subiect	11
II. Fenomenele de luminescență: fluorescența	12
II.1. Definirea domeniului de luminescență	12
II.2. Principiul fluorescenței	13
II.3. Caracteristicile fluoroforilor	14
II.4. Spectre de absorbție și spectre de emisie	18
II.5. Interesul și aplicațiile fluorescenței	18
III. Absorbția de doi fotoni	20
IV. Compuși diazinici	21
V. Cromofori care absorb doi fotoni	23
V.1. Exemple de fluorofori care incorporează diazinele ca și parte electroatrăgătoare	26
V.1.1. Pirimidina	26
V.1.2. Piridazina	29
V.1.3. Munca realizată în laboratorul de primire	30
V.2. Exemple de fluorofori incorporând fluorena ca și <i>linker</i> transmițător	33
V.3. Exemple de fluorofori incorporand diazina ca și parte electroatrăgătoare și fluorena ca și <i>linker</i> transmițător	37
VI. Sinteza de molecule A-π-D diazinice	37
VI.1. Prezentarea subiectului	37
VI.2. Cuplajul Sonogashira	39
VI.3. Cicloadiția 1,3-dipolară a lui Huisgen (Copper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition CuAAC)	39
VI.4. Sinteze de fluorofori A- π -D diazinici: Familia I	41
VI.5. Sinteze de fluorofori A- π -D diazinici: Familia II	48
VI.5.1. Inserarea <i>linkerului</i> triazolic la partea electroatrăgătoare diazinică	48
VI.5.2. Inserarea <i>linkerului</i> triazolic la partea electrodonoare	50
VI.6. Inserarea <i>linkerului</i> triazolic la partea electroacceptoare și la partea electrodonoare	52
VII. Proprietățile fotofizice	54
VII.1. Analiza proprietăților de fluoresceță de fluorofori A- π -D (Familia I)	54
VII.2. Analiza proprietăților de fluorescență de fluorofori A- π -D (Familia II)	56
VII.3. Analiza proprietăților de Absorbție de Doi Fotoni ai cromoforilor A- π -D	57
Concluzii	59

Parte experimentală	60
Referințe bibliografice	79
Anexe	84

Capitolul II

Melamine spirodendritice din amino-1,3-dioxani serinolici enantiopuri. Designul, sinteza și analiza structurală

I. Introducere în subiect	108
II. Memento din literatură	108
II.1. Generalități	108
II.2. Localizarea subiectului	109
II.2.1. Dendrimeri spiro(acetalici)	109
II.2.2. Dendrimeri serinolici	112
II.2.2.1. Dendrimeri serinolici incorporând TRIS-ul (C)	112
II.2.2.2. Dendrimeri serinolici incorporând Serinolul (S)	113
II.2.2.3. Dendrimeri serinolici incorporând Fenilserinolul (D)	114
II.2.3. Melamine dendritice	116
II.2.3.1. Melamine dendritice a lui Simanek	116
II.2.3.2. Contribuțiile grupului nostru	117
III. Obiective	118
III.1. Obiective de sinteză (O-1)	118
III.1.1. Dendrimeri țintă (O-1-1)	119
III.1.2. Dendrimeri model (O-1-2)	121
III.2. Obiective structurale (O-2)	121
IV. Rezultatele noastre	121
IV.1. Sinteza și analiza structurală de dendrimeri model	122
IV.1.1. Prepararea dendrimerilor model	122
IV.1.2. Analiza stereochemică ai compușilor model	125
IV.1.2.1. Abordările noastre	126
IV.1.2.1.1. Chiralitatea unui atom de carbon spiranic C(a) ₄ conținând patru liganzi identici	126
IV.1.2.1.2. Chiralitatea spiranilor de șase membrii în jurul unei axe pseudo-alenică	127
IV.1.2.1.3. Analiza conformațională a 7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro [5.2.2.5.2.2] heneicosanului (<i>N</i> -substituit)	128
IV.1.2.1.3.1. Clasa I	128
IV.1.2.1.3.2. Clasa II	134
IV.2. Sinteza și studiul structural de noi amino-s-triazine: dendroni G-0	142
IV.2.1. Sinteze	143
IV.2.2. Stereochemia fenomenelor rotaționale în cazul dendronilor G-0	145
IV.2.2.1.1. Analiza echilibrelor înghețate: atribuirea rotamerilor	145
IV.2.2.1.2. Analiza echilibrelor dinamice: factori sterici împotriva efectelor de solvatare	152
IV.2.3. Melamine non-simetrice <i>N,N',N''</i> -substituite	156

IV.2.3.1. (Pro)diastereomeria rotațională la temperatura ambiantă.	
Autoasamblare	156
IV.2.3.2. Realizarea stării rotaționale libere și rapide	161
IV.3. Sinteza de noi melamine dendritice non-simetrice, dimerice G-1 sau stelate G-2, N-substituite	162
IV.3.1. Sinteza de dendroni clorurați G-1	162
IV.3.2. Sinteza de amino-dendroni G-1	163
IV.3.3. Sinteza de dimeri G-1. Fezabilități și eșecuri	168
IV.3.4. Sinteze de melamine stelate G-2	172
IV.4. Analiza structurală de dendroni și dendrimeri G-1, G-2	176
IV.4.1. O abordare preliminară în ceea ce privește dendronii G-0	176
IV.4.2. Dendroni clorurați G-1	179
IV.4.3. Amino-dendroni G-1	191
IV.4.4. Melamine dendritice dimere G-1 și trimere G-2	194
Concluzii	203
Parte experimentală	206
Referințe bibliografice	250
Anexe	255

Cuvinte cheie:

Cuplaj Sonogashira, cicloadiție Huisgen 1,3-dipolară, fluorescență, fluorofori, diazine, sisteme

A- π -D, UV-visible

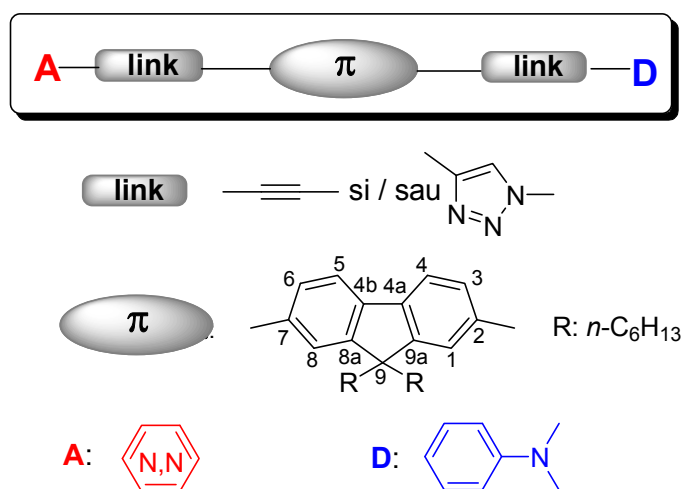
Amino-1,3-dioxani, dendrimeri, DFT, melamine, RMN, serinoli, spirani, stereochemie, s-triazina, sinteză iterativă

Capitolul I

Ingineria sistemelor conjugate A- π -D diazinice și evaluarea proprietăților opto-electronice

VI.1. Prezentarea subiectului

În prima parte a tezei, obiectivul nostru este sinteza și analiza proprietăților de fluorescență de noi compuși organici având o arhitectură dipolară de tip **A- π -D** (**Schema 33**). În scopul de a obține cele mai bune proprietăți de fluorescență a acestor structuri noi, vom face un studiu de legătură între structura și proprietățile de fluorescență prin varierea naturii diazinei și a *linker*-ului π -transmițător.

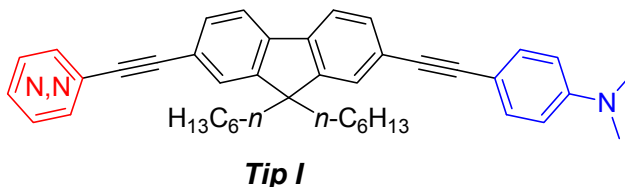


Schema 33

Acești cromofori cor consta din diazine ca și grupe electroacceptoare **A**, din *N,N*-dimetilanelină ca și grupa electrodonoare **D** și dintr-un *linker* central π -conjugat de tip fluorenă. Extinderea conjugării a acestui *linker* va putea fi realizată prin inserarea a două legături triple (cromofori de Tipul I), o legătură triplă și un ciclu triazol sau două cicluri triazolice (cromofori de Tipul II).

Rezultatele obținute în cadrul muncii noastre vor fi prezentate în două părți corespunzătoare celor două familii de molecule sintetizate:

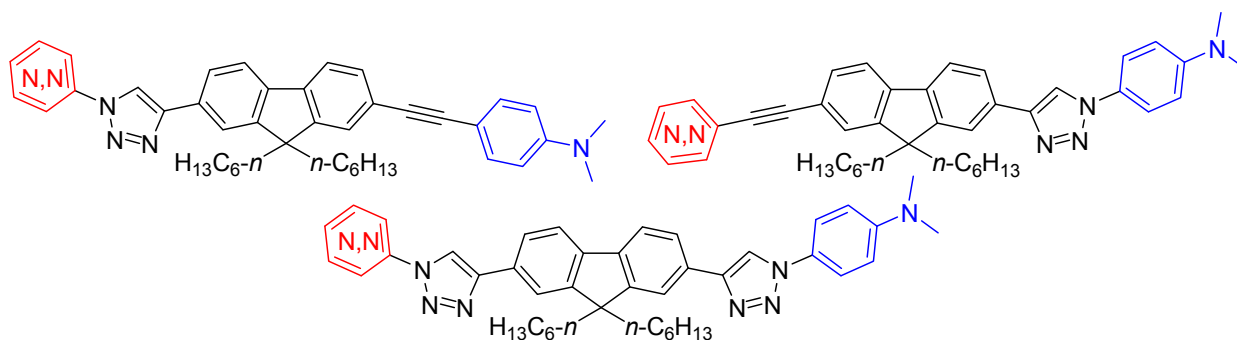
i. **Familia 1** – molecule obținute prin reacții de cuplaj Sonogashira (**Schema 34**).



Tip I

Schema 34

ii. **Familia 2** –structuri sintetizate prin reacții de cuplaj Sonogashira și / sau cicloadiția Huisgen 1,3-dipolară (**Schema 35**).



Tip II
Schema 35

VI.4. Sinteze de fluorofori A- π -D diazinici: Familia I

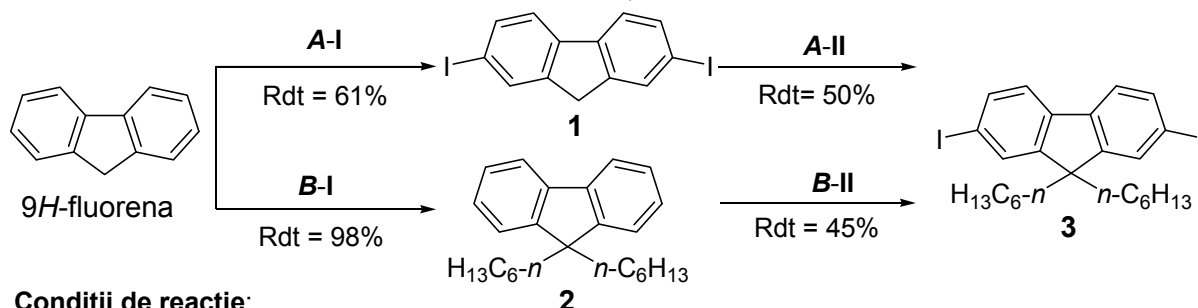
În această secțiune, vom descrie prepararea primei familii de molecule sintetizate A- π -D conținând extensii de conjugare de tip alchinel. Deși legăturile duble sunt transmițători π -electronici mai buni, am optat pentru legăturile triple în scopul de a limita fenomenele de izomerizare. În primul rând vom raporta funcționalizarea fluorenei apoi vom descrie încercările reacțiilor de cuplaj Sonogashira între diferiți parteneri și fluorenă.

Sinteza linker-ului transmițător

Funcționalizarea fluorenei este bine descrisă în literatură. Putem cita fără a fi exhaustivi rezultatele obținute de Tsutsui și col.⁸⁵, Belfield și col.⁸⁶, Carter și col.⁸⁷.

În primul rând, ne-am propus să preparăm trei structuri halogenate permitând astfel realizarea reacțiilor de tip Sonogashira necesare pentru introducerea *linkerilor* etinil. Vom descrie obținerea unui compus diiodurat, a unui compus dibromurat și vom termina printr-un sistem mixt iodurat-bromurat. În plus, vom realiza alchilarea în poziția 9 a fluorenei de către lanțurile hexil pentru a crește solubilitatea structurilor noastre în solvenți organici.

Primul compus care a fost sintetizat ca și *linker* transmițător a fost 2,7-diiodo-9,9-dihexil-9H-fluorena **3**, după metoda descrisă de Tsutsui și col.⁸⁵ Eroare! Marcaj în document nedefinit. (**Schema 39**).



Condiții de reacție:

A-I: 0.66 eq. I_2 / 0.33 eq. H_5IO_6 / 80% AcOH aq. / 80 °C / 6 h

A-II: 2.5 eq. $n-C_6H_{13}Br$ / NaOH aq. 50% / DMSO / t.a. / 24 h

B-I: 3 eq. $n-C_6H_{13}Br$ / 5 eq. KOH / 0.05 eq. KI / DMSO / t.a. / 18 h

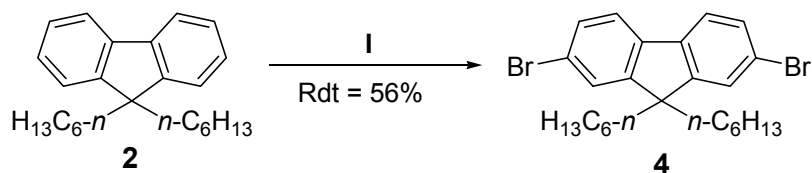
B-II: 1 eq. I_2 / 0.33 eq. H_5IO_6 / AcOH:H₂O:H₂SO₄ = 100:20:3 / 65 °C / 12 h

Schema 39

Compusul **3** este obținut în două etape conform a două căi de sinteză alternative **A** și **B**. Prima cale s-a efectuat în două etape, prima constând în disubstituția electrofilă cu iod a fluorenei astfel obținându-se compusul **1** (**A-I**), a doua etapă constând în alchilarea în poziția 9 de către *n*-bromohexan (**A-II**). Prin această metodă am obținut compusul dorit **3** cu un randament global de 31%, (lit.⁸⁵ 52%).

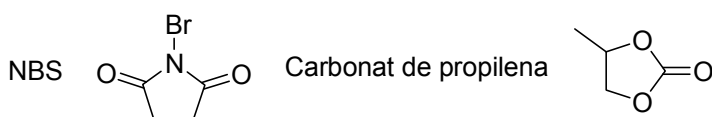
A doua cale de sinteză, **B** consistă în inversarea ordinii de reacții. Alchilarea în poziția 9 a fluorenei cu *n*-bromohexan în prezența potasiului în DMSO, conduce la compusul **2** apoi substituția electrofilă permite obținerea produsului dorit **3** cu un randament global de 44%. Acest rezultat este similar cu cel descris în literatură^{85,86} (42%).

Derivatul dibromurat **4** a fost preparat din fluorena dialchilată **2** obținută anterior, utilizând metoda descrisă de Belfield și col.^{Eroare! Marcaj în document nedefinit.} (**Schema 40**). Această bromurare electrofilă utilizând *N*-bromosuccinimida în prezenta carbonatului de propilena permite obținerea compusului dorit **4** cu un randament mediu de 56% în comparație cu cel descris în literatură⁸⁶ (99%).



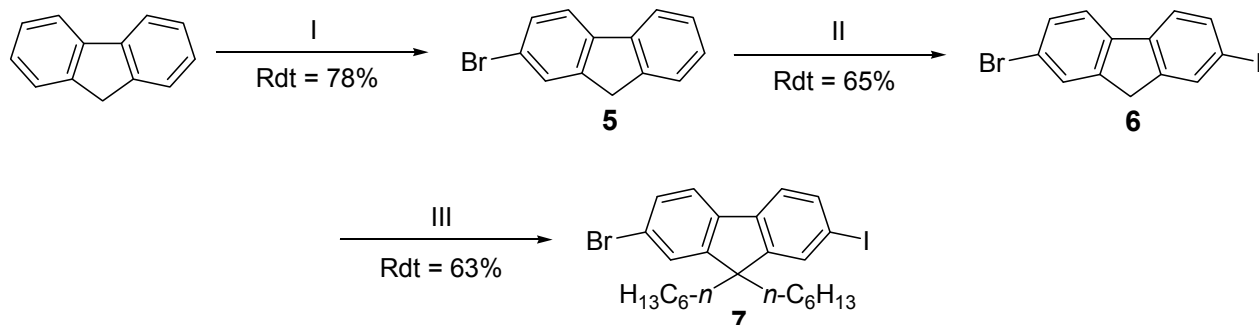
Conditii de reactie:

I: 2.4 eq.NBS / Carbonat de propilena / 65 °C / 12 h



Schema 40

Cel de-al treilea "building block" a constat în sinteza fluorenei bromurată-iodurată **7**, aceasta a fost obținută în trei etape conform metodei descrise de Carter și col.^{Eroare! Marcaj în document nedefinit.} (**Schema 41**).



Conditii de reactie :

I: 1 eq. NBS / Carbonat de propilena / t.a. / 2 h

II: 0.4 eq. I₂ / 0.2 eq. HIO₃ / H₂SO₄ conc. / CCl₄ / AcOH / 80°C / 4 h

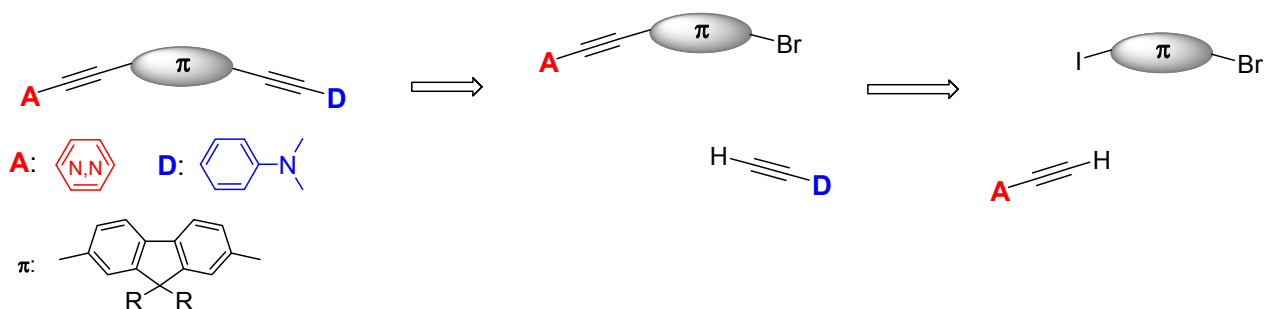
III: 2.5 eq. *n*-C₆H₁₃Br / NaOH aq. 50% / DMSO, t.a. / 24 h

Schema 41

Etapa I consistă în monobromurarea fluorenei utilizând un echivalent de NBS. Intermediarul monobromurat **5** este obținut cu un randament superior de 78% decât cel descris în literatură⁸⁷ (71%). A doua etapă II este substituția electrofilă aromatică a iodului în poziția 7 care permite prepararea compusului 2-bromo-7-iodofluorena **6** cu un randament mediu de 65%. Alchilarea acestui produs ca urmare a condițiilor din etapa III oferă derivatul dihalogenat **7** cu un randament de 63%.

Deși cele trei structuri dihalogenate pot fi utilizate în realizarea reacțiilor Sonogashira, am ales utilizarea ulterioară doar a compusului mixt iodurat-bromurat **7**. Într-adevăr este evident faptul că reacțiile de monocuplaj sunt mai ușor de realizat datorită diferenței de reactivitate a celor doi halogeni. Iodul este mult mai reactiv decât brom față de cuplajele încrucișate.

Prima posibilitate de obținere a structurilor de Tip I (**Schema 42**)

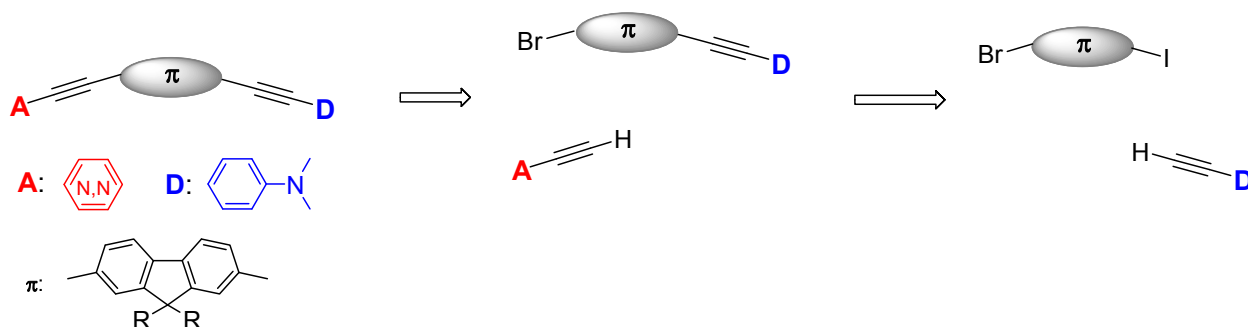


Schema 42

Prima cale de sinteză pe care ne-am propus să o folosim în obținerea structurilor **A- π -D** din familia de compuși 1 este descrisă în schema retrosintetică de mai sus. Ultimul cuplaj va permite introducerea legăturii triple substituită prin gruparea electrodoare asupra intermediarului bromurat. Acesta din urmă fiind obținut printr-o primă reacție chemoselectivă de cuplaj Sonogashira cu iodobromofluorena și diazina acetilenică

A doua cale de acces la structurile de Tip I (**Schema 43**)

A doua posibilitate de obținere a acestor structuri consistă în realizarea unei strategii inverse și anume introducerea grupării electrodoare și a diazinei acetilenice prin cuplaj Sonogashira.

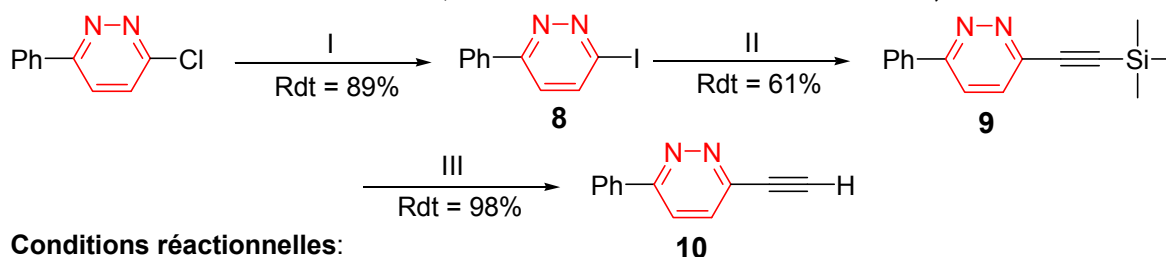


Schema 43

Ambele căi de sinteză vor fi desfășurate în paralel. Vom descrie în primul rând obținerea compușilor acetilenici apoi diferitele încercări de reacții de cuplaje încrucișate.

Sinteza diazinelor acetilenice

Aceste *building-blocks* diazinice nu sunt comerciale, le-am preparat din derivații lor halogenați. Primul heterociclu π -deficitar pe care ne-am propus să îl utilizăm este fenilpiridazina. Piridazina acetilenică **10** a fost sintetizată în 3 etape I-III (**Schema 44**) din 3-cloro-6-fenilpiridazina conform condițiilor descrise anterior de către Bailey și col.⁸⁸



Conditions réactionnelles:

I: HI 57% / 150 °C / 1 h

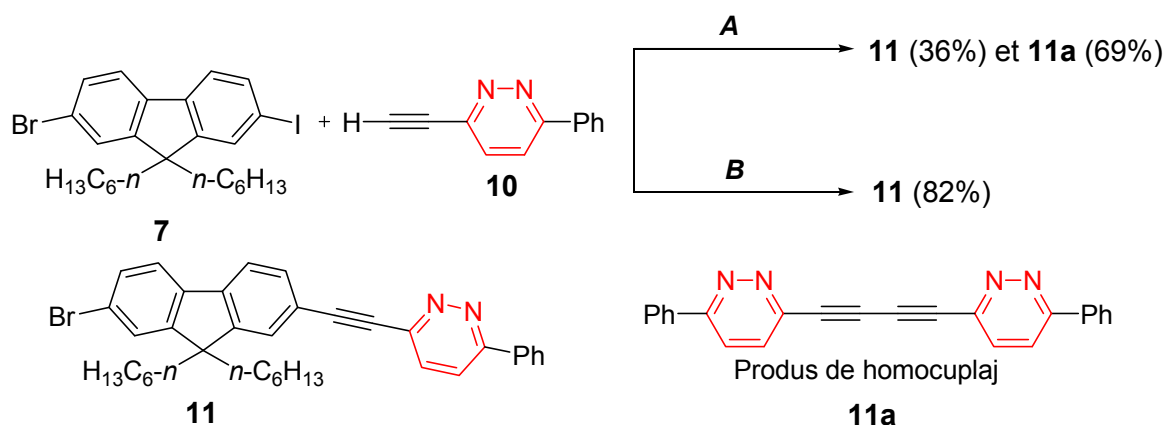
II: 2 eq. $H-C\equiv C-TMS$ / 0.03 éq. $PdCl_2(PPh_3)_2$ / 0.03 eq. CuI / NEt_3 / THF / t.a. / 8h

III: 1 M KOH / MeOH / t.a. / 15 min.

Schema 44

Substituția nucleofilă aromatică a clorului de către iod în prezență de HI la 150°C a condus la derivatul iodurat **8** mai reactiv în realizarea reacțiilor de cuplaj Sonogashira. Cuplajul încrucișat Sonogashira cu trimetilsililacetilena a fost efectuat în condițiile puse la punct de către Bailey și col.^{Eroare! Marcaj în document nedefinit.} care ne-au permis să obținem intermediarul **9** cu un randament satisfăcător de 61%. După deprotejarea funcțiunii alchinice de către o soluție metanolică de potasiu, alchina terminală **10** a fost obținută cu un randament foarte bun de 98%.

În scopul de a obține intermediarul **11** am efectuat teste de cuplaj Sonogashira pe fluorena dihalogenată **7**, alchinilpiridazina **10** fiind obținută în mod satisfăcător (**Schema 45**). Astfel două tipuri de condiții de reacție descrise în literatură au fost testate (**Calea A** și **Calea B**).^{89,90} Aceste două căi diferă prin natura catalizatorului de paladiu și prin natura bazei utilizate. Și anume paladiu în stare de oxidare II și trietilamină pentru calea **A** sau paladiu (0) și diisopropilamina pentru calea **B**.



Condiții de reacție:

Calea A (Yuan și col.⁷⁷): 0.03 eq. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ / 0.06 eq. PPh_3 / 0.02 eq. CuI / Et_3N / THF / t.a. / 20 h

Calea B (Schanze și col.⁷⁸): 0.02 eq. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ / 0.02 eq. CuI / $i\text{-Pr}_2\text{NH}:\text{THF} = 1:1$ / t.a. / 12 h

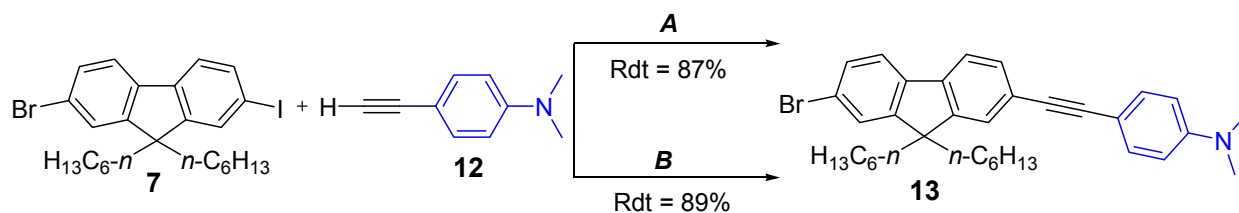
Schema 45

Cele două tipuri de condiții de cuplaj au arătat că reacția este chemoselectivă și are loc numai în poziția iodului.

Utilizarea clorurii de paladiu și trietilamină (**Calea A**) conduce la produsul de cuplaj așteptat **11** cu un randament mediu de 36%. Acest randament relativ scăzut se explică prin formarea produsului de homocuplaj **11a** al etinilpiridazinei **10**.

Conform celei de-a doua cale de sinteză **B**, reacția de cuplaj Sonogashira a fost favorizată prin utilizarea tetrachisfenilfosfina de paladiu în detrimentul produsului de homocuplaj, astfel alchina **11** s-a obținut cu un randament bun de 82%.

Paralel cu încercările de cuplaj cu etinilpiridazina **10**, am testat cuplajul Sonogashira între 4-etinil-*N,N*-dimetilaniolina comercială **12** și fluorena dihalogenată **7** (**Schema 46**). În acest scop am utilizat condițiile de reacție descrise anterior.



Condiții de reacție:

A: 0.03 eq. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ / 0.06 eq. PPh_3 / 0.02 eq. CuI / Et_3N / THF / t.a. / 12 h

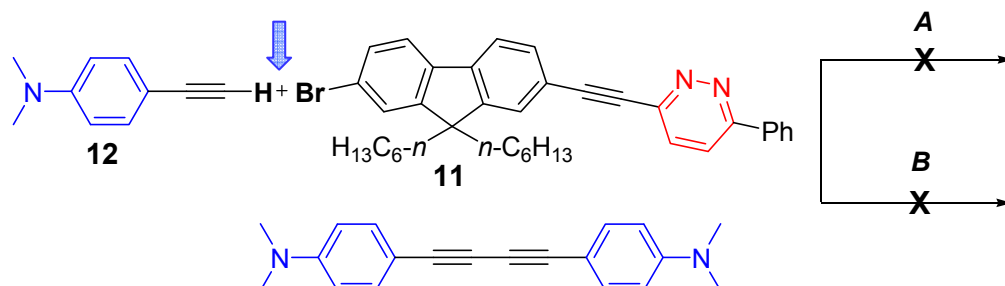
B: 0.02 eq. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ / 0.02 eq. CuI / $i\text{-Pr}_2\text{NH}:\text{THF} = 1:1$ / t.a. / 12 h

Schema 46

Cele două căi de sinteză au condus pentru prima dată la obținerea compusului de monocuplaj **13** cu randamente similare de 87 și 89%. Spre deosebire de cuplajul cu piridazină nici un produs de homocuplaj nu a fost observat.

Precursorii fluoroforilor **A- π -D** de Tip I fiind obținuți, am luat în considerare a doua reacție de cuplaj Sonogashira în poziția bromurată a fluorenelor **11** și **13**.

Primele tentative au fost efectuate asupra bromfluorena piridazinică **11** și 4-etinil-*N,N*-dimetilaniolina **12** (**Schema 47**).



Condiții de reacție:

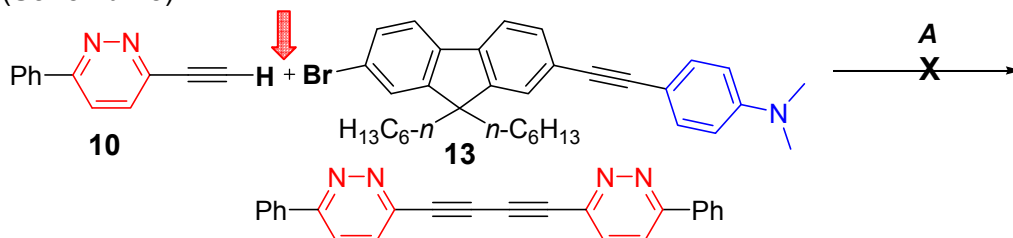
I: 0.03 eq. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ / 0.06 eq. PPh_3 / 0.02 eq. CuI / Et_3N / THF / t.a. / 24 h

II: 0.02 eq. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ / 0.02 eq. CuI / *i*- Pr_2NH :DMF = 1:1 / t.a. / 24 h

Schema 47

Condițiile utilizate nu au permis accesul la fluoroforii doriți **A- π -D** de Tip I. Poziția bromurată este mai puțin reactivă față de cuplaj. Ambele tentative au condus doar la produsul de homocuplaj al 4-etinil-*N,N*-dimetilaniolinei. Materia primă **11** a fost recuperată la sfârșitul reacției.

Având în vedere aceste rezultate, am încercat cuplajul dintre etinilpiridazina **10** și fluorena **13** (**Schema 48**).



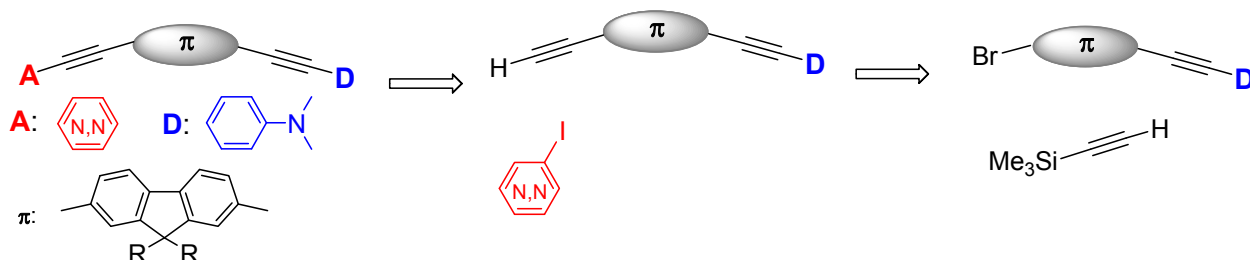
Condiții de reacție:

A: 0.02 eq. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ / 0.02 eq. CuI / *i*- Pr_2NH :DMF = 1:1 / t.a. / 24 h

Schema 48

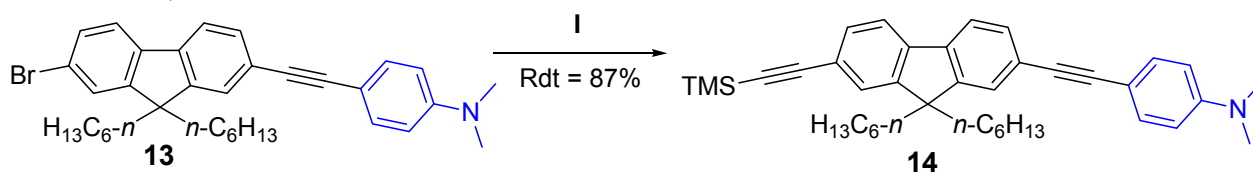
La fel ca în cazul precedent, compusul așteptat nu a fost obținut. Produsul de homocuplaj a fost izolat și materia primă **13** recuperată.

În urma acestor rezultate negative strategia de sinteză a fost modificată. Am introdus *linkerul* acetilenic la fluorena bromurată **13** utilizând trimetilsililacetilenă urmând o reacție de deprotezare a funcțiunii alchine. Astfel, pentru obținerea fluoroforilor de tipul I va fi realizat un cuplaj Sonogashira în prezența iododiazinei corespunzătoare (**Schema 49**).



Schema 49

Condițiile de reacție clasice Sonogashira au permis introducerea *linkerului* acetilenic suplimentar și obținerea intermediarului **14** cu un randament bun de 87% (**Schema 50**).

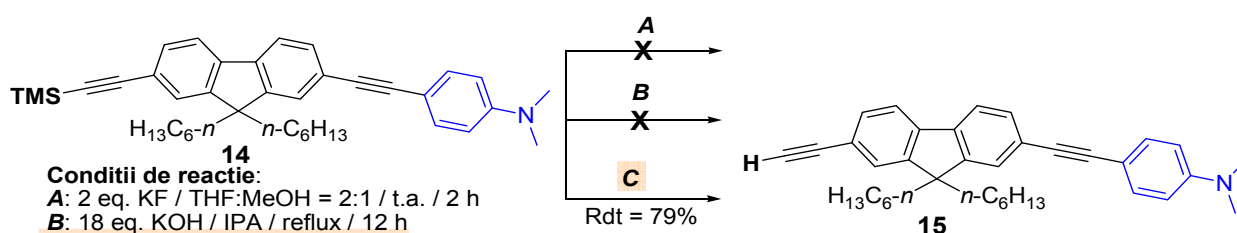


Condiții de reacție:

I: 1.5 eq. $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{TMS}$ / 0.02 eq. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ / 0.02 eq. CuI / $i\text{-Pr}_2\text{NH}:\text{DMF} = 1:1$ / 60°C / 18 h

Schema 50

Apoi, au fost testate diferite condiții de reacție pentru a realiza deprotejarea compusului **14** (**Schema 51**).



Condiții de reacție:

A: 2 eq. KF / $\text{THF}:\text{MeOH} = 2:1$ / t.a. / 2 h

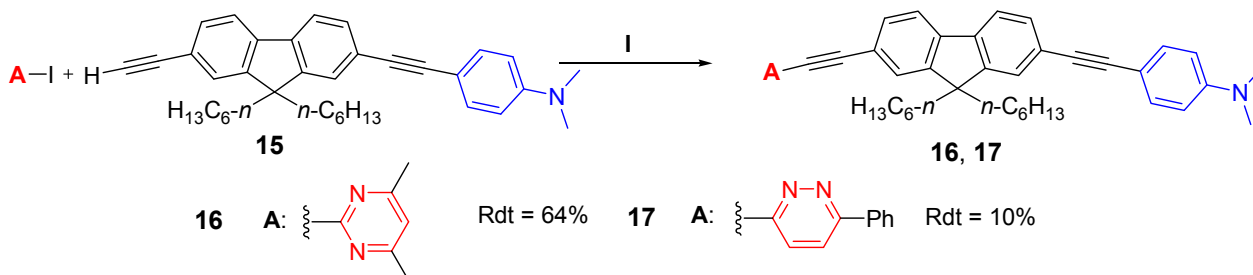
B: 18 eq. KOH / IPA / reflux / 12 h

C: 1 M KOH / MeOH / 80°C / 12 h

Schema 51

Deprotejarea funcțiunii silil de către fluorura de potasiu (**A**) nu a permis obținerea alchinei **15**. Am încercat apoi deprotejarea cu o soluție de hidroxid de potasiu în izopropanol (**B**) sau metanol (**C**) (**Schema 51**). Doar reacția realizată în metanol (condiții **C**) ne-a permis obținerea alchinei acetilenice așteptate **15** cu un randament de 79%.

Primele încercări de cuplaj între alchina **15** și iododiazinele (2-iodo-4,6-dimetilpirimidina și 3-iodo-6-fenilpiridazina) au fost efectuate utilizând condițiile clasice, și anume tetrachisfenilfosfina ca și catalizator și diizopropilamina ca și bază în THF la temperatura ambiantă (**Schema 52**).

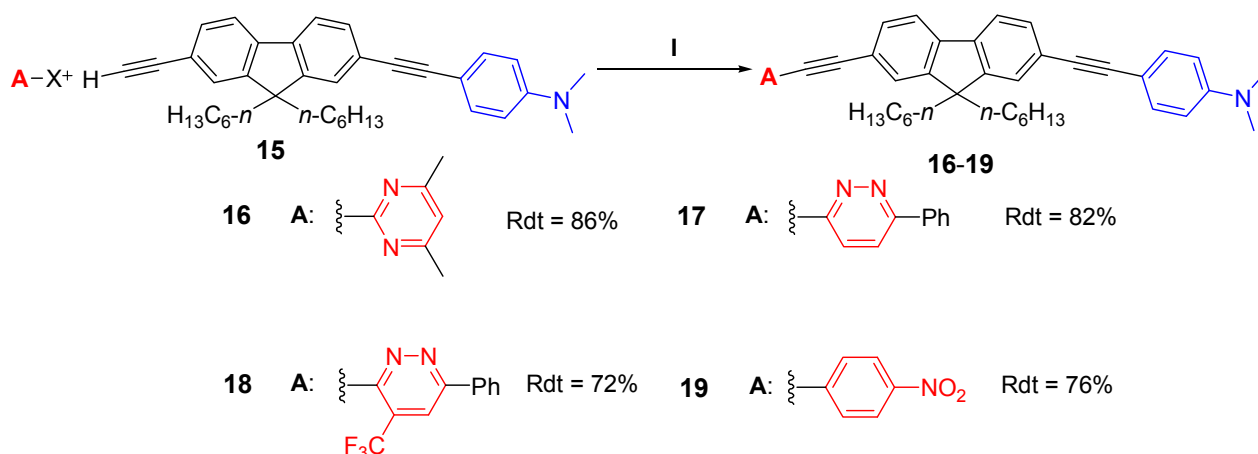


Condiții de reacție:

I: 1 éq. $\text{I}-\text{A}$ / 0.02 eq. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ / 0.02 eq. CuI / $i\text{-Pr}_2\text{NH}:\text{THF} = 1:1$ / t.a. / 12 h

Schema 52

Aceste încercări au arătat că reacția de cuplaj Sonogashira a fost realizabilă prin utilizarea unei iododiazine. Într-adevăr am obținut compusul derivat de la dimetilpirimidina **16** cu un randament corect de 64%. Dimpotrivă iodofenilpiridazina pare a fi mai puțin reactivă deoarece a condus la un amestec de materie primă nerăționată și produs de cuplaj **17**, produsul obținându-se cu un randament scăzut de 10%. Ținând seama de aceste rezultate încurajatoare ne-am propus să forțăm condițiile de reacție prin schimbarea THF-ului cu DMF și prin creșterea temperaturii amestecului de reacție la 60°C (**Schema 53**). În aceste condiții noi, reacția de cuplaj este completă obținând compușii **16** și **17** cu randamente foarte bune de 86 și 82%. Spectrele de masă și spectrele RMN au confirmat structurile propuse (**Anexele 1-4**).



Conditii de reactie:

I: 1 eq. X-A / 0.02 eq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02eq. CuI / *i*-Pr₂NH:DMF = 1:1 / 60 °C / 12 h

Schema 53

Această strategie de sinteză ne-a permis accesul la noi structuri conjugate de tipul **A-π-D**. Această metodologie a fost aplicată și la alte două grupări electroatrăgătoare **A**, în scopul de a stabili un studiu între natura și forța electroatrăgătorului și proprietățile fotofizice. Două grupări electroatrăgătoare au fost introduse și anume 2-trifluorometil-6-fenilpiridazina care posedă un caracter π -deficitar mai important ca și analogul său (6-fenilpiridazina) și 4-nitrobenzen (**Schema 53**). Gruparea 2-trifluorometil-6-fenilpiridazina a fost introdusă prin utilizarea derivatului clorurat al piridazinei corespunzătoare. Am ales produsul clorurat datorită prezenței grupării puternic electroatrăgătoare CF₃, care permite creșterea reactivității legăturii C-Cl și facilitează inserția paladiumului. Această moleculă nu este comercială, a necesitat mai multe etape de sinteză.⁹¹ Noile molecule **A-π-D 18** și **19** au fost obținute cu randamente bune de 72 și 76%.

Această primă parte a lucrării ne-a permis să obținem cu randamente bune, cuprinse între 72 și 86%, patru structuri **A-π-D** de tipul I prezentând doi *linkeri* etinil. Proprietățile lor de fluorescență vor fi studiate și descrise ulterior.

VI.5. Sinteze de fluorofori **A-π-D** diazinici: Familia II

A doua familie de molecule sintetizate prezintă o structură de tip **A-π-D**. Ea conține un *linker* triazolic și un *linker* acetilenic. În scopul realizării unui studiu de structură-proprietăți fotofizice, ne-am propus să inserăm un *linker* triazolic fie la nivelul electroatrăgătorului **A**, fie la nivelul electrodonorului **D**.

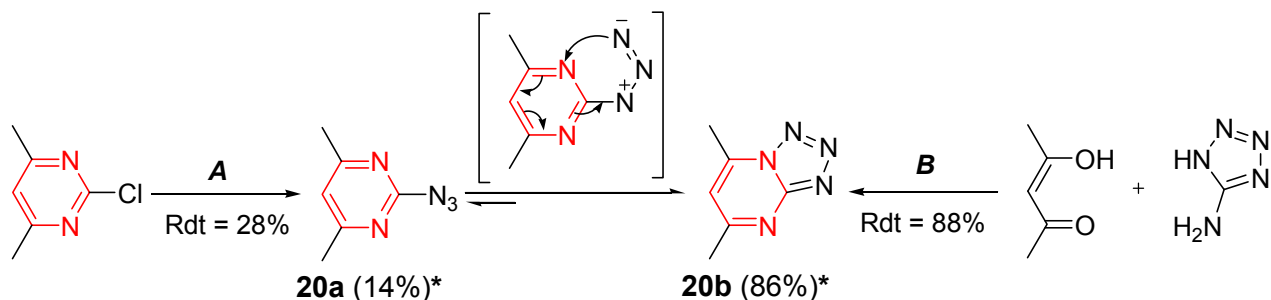
VI.5.1. Inserarea *linkerului* triazolic la partea electroatrăgătoare diazinică

Am ales să modulăm transmițătorul electronic prin introducerea unei grupări triazolice ca și *linker* π conjugat pe molecule **A-π-D**.

În primul rând ne-am propus să utilizăm ca și grupare electroatrăgătoare **A**, 4,6-dimetilpirimidina substituită cu un triazol. Acest triazol poate fi obținut prin realizarea unei reacții de "click chemistry" dintre o azidă și o alchină. Azida poate fi introdusă la diazină sau fluorenă conducând astfel la doi regioizomeri.

Sinteza azidei a 4,6-dimetilpirimidinei

Prepararea 2-azido-4,6-dimetilpirimidinei **20a** s-a efectuat prin *SNA*⁹² sinteză descrisă în 2009 de către echipa lui Gotor (**Calea A**). Un an mai târziu, Weigelt și col. au preparat aceeași azidă prin condensarea aminotetrazolului cu acetilacetona (**Calea B**)⁹³ (**Schema 54**).



Conditii de reactie:

Voie A (Gotor si col.⁹²): 4 eq. NaN_3 / DMF / 100 °C / 20 h

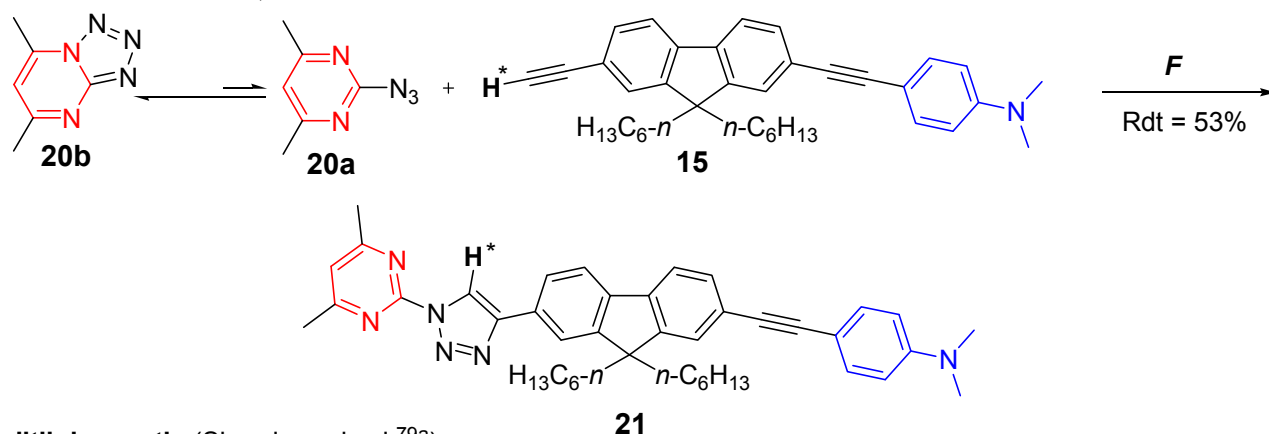
Voie B (Weigelt si col.⁹³): 0.01 eq. CuCl_2 / 0.01 eq. Asc de Na / EtOH / t.a. / 3h

*compozitii din spectrul ^1H RMN

Schema 54

Ambele căi de sinteză au condus la obținerea unui amestec constituit din azida **20a** și tetrazolul **20b**. În ambele cazuri azida este minoritara. Compoziția amestecului azidă/tetrazol a fost determinat prin analiza ^1H RMN. Acest echilibru azidă/tetrazol este cunoscut și descris în literatură pe structuri pirimidinice printre altele.^{93,94} Acești doi compuși nu se pot separa prin cromatografie pe coloană, prin urmare am utilizat amestecul pentru a testa reacția de click chemistry considerând că doar azida trebuie să reacționeze în reacția de cicloadiție 1,3-dipolară și astfel deplasând echilibrul azotură/tetrazol.⁹⁵

Condițiile clasice descrise de către Sharpless și col.^{79a} au fost utilizate pentru realizarea reacției de cicloadiție 1,3-dipolară între amestecul (**20a-20b**) și alchina terminală **15** (**Schema 55**). Spectrele de masă și RMN au confirmat structura propusă (**Anexa 5**).



Conditii de reactie (Sharpless si col.^{79a}):

A: 0.1 eq. Asc de Na / 0.1 eq. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ / $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O} = 1:1$ / 65 °C / 2 zile

B: 0.2 eq. Asc de Na / 0.1 eq. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ / $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O} = 1:1$ / 85 °C / 1 saptamana

C: 0.1 eq. Asc de Na / 0.1 eq. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ / $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O} = 1:1$ / 65 °C / 1 saptamana

D: 0.1 eq. Asc de Na / 0.02 eq. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ / THF: $\text{H}_2\text{O} = 2:1$ / 50 °C / 4 zile

E: 0.2 eq. Asc de Na / 0.05 eq. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ / $t\text{-BuOH}:\text{THF}:\text{H}_2\text{O} = 1:2:1$ / t.a. / 3 zile

F: 0.3 eq. Asc de Na / 0.15 eq. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ / $t\text{-BuOH}:\text{H}_2\text{O} = 1:1$ / 65 °C / 12 h

*semnalele cele mai bine separate in spectrele ^1H RMN (vezi Tabelul 4)

Schema 55

Pentru optimizarea și pentru obținerea unei rate de conversie bune a alchinei **15** am variat mai mulți parametri și anume cantitatea de ascorbat de sodiu și de sulfat de cupru, natura solventului *terț*-butanol sau THF, temperatura și durata de reacție (condițiile **A-F**).

Tabel 4: Conversiile alchinei **15** în produsul așteptat **21**

Căi	Rata de Conversie a alchinei (%) 15 → 21 ^a		Randamet
A	28%	72% ^b	- ^c
B	9%	91%	-
C	28%	72%	-
D	0%	100%	-
E	49%	51%	-
F	100%	0%	53%

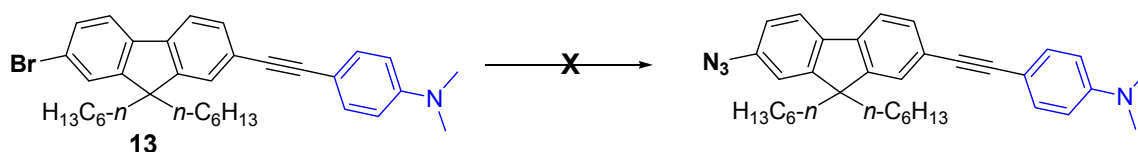
^arata de conversie estimată prin RMN; ^bprocente conform spectrelor ¹H RMN prin integrarea protonilor marcați (**Schema 46**);

^cnedeterminat

Utilizarea de 0.3 echivalenți de ascorbat de sodiu, 0.15 echivalenți de sulfat de cupru într-un amestec 1/1 *t*-BuOH/apa la 65°C timp de 12 ore a condus la o conversie totală de alchină **15** și a permis obținerea produsului de cicloadiție **21**, după purificare, cu un randament de 53% (condiții **F**).

Conversia totală a amestecului azidă/tetrazol (**20a** + **20b**), observată prin ¹H RMN, sugerează faptul că reacția de ciclizare permite deplasarea echilibrului azidă/tetrazol spre azida **20a**, mai reactivă. Această particularitate a fost raportată în literatură de Chattopadhyay și col. pe derivați de piridină chinolină sau pirazină.⁹⁵

A fost considerată a doua posibilitate de inserare a *linkerului* triazolic cea între diazină și fluorena. Pentru aceasta am încercat să preparăm azida fluorenei (**Schema 56**) prin diferite strategii conform metodelor descrise de Liang și col.⁹⁶ (Căile **A-C**), Brasse și col.⁹⁷ (Calea **D**) și Gotor și col.⁹² (Calea **E**).



Condiții de reacție :

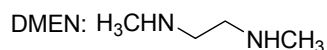
Calea A (Liang și col.⁹⁷): 2 eq. NaN₃ / 0.1 eq. CuI / 0.01 eq. Asc de Na / 0.15 eq. DMEN / EtOH:H₂O = 7:3 / reflux / 24 h

Calea B (Liang și col.⁹⁷): 3 eq. NaN₃ / 0.1 eq. CuSO₄ / 0.2 eq. Asc de Na / 0.15 eq. DMEN / EtOH:H₂O = 7:3 / reflux / 3 zile

Calea C (Liang și col.⁹⁷): 2 eq. NaN₃ / 0.1 eq. CuI / 0.05 eq. Asc de Na / 0.15 eq. DMEN / EtOH:H₂O = 7:3 / 80 °C / 24 h

Calea D (Brase și col.⁹⁸): 12 eq. NaN₃ / 0.6 eq. CuI / 0.3 eq. Asc de Na / 0.9 eq. DMEN / DMSO:H₂O = 5:1 / 100 °C / 48 h

Calea E (Gotor și col.⁹²): 4 eq. NaN₃ / DMF / 100 °C / 48 h



Schema 56

Indiferent de metoda utilizată nu am reușit realizarea substituției nucleofile aromatice a bromului de către azidă. Materia primă **13** rămâne neschimbată. Prezența grupării dmetilamino electrodonoare a îmbogățit fluorena și a defavorizat S_NAr.

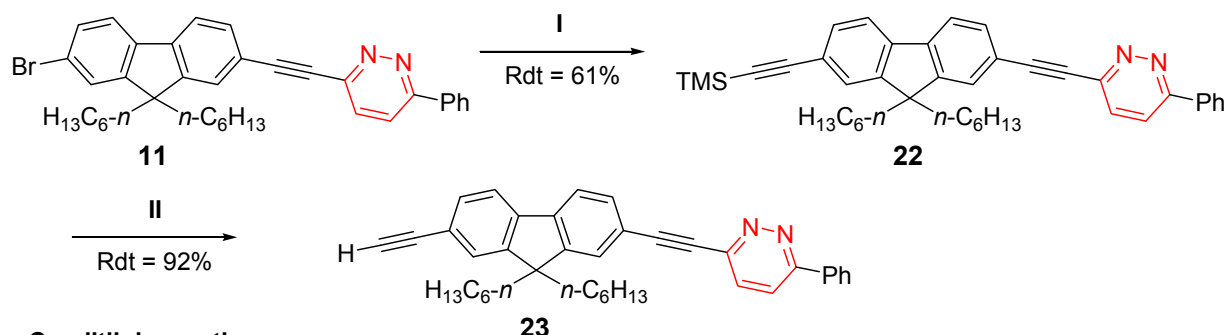
VI.5.2. Inserarea *linkerului* triazolic la partea electrodonoare

Apoi am ales să asociem ciclul triazolic ca și *linker* π conjugat la partea electrodonoare, *N,N*-dimetilanilina **D**. Pentru obținerea acestei molecule, ne-am propus să realizăm cicloadiția

între alchina terminală a fluorenei și azida dimetilanilinei. Cei doi parteneri de reacție nu sunt comerciali, a trebuit să-i sintetizăm.

Sinteza alchinei terminale:

Alchina terminală **23** a fost preparată în două etape de la bromofluorena **11** care conține partea electroacceptoare piridazinică sintetizată anterior (**Schema 57**).



Condiții de reacție:

I (Liu și col.⁹⁹): 1.5 eq. $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{TMS}$ / 0.05 eq. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ / 0.05 eq. CuI / 0.02 eq. Ph_3P / Et_3N / 60°C / 16 h

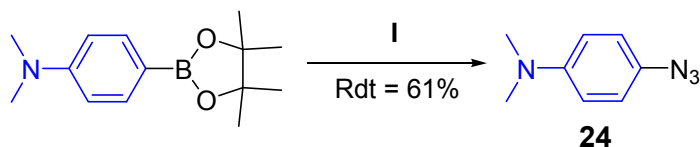
II (Rowan și col.¹⁰⁰): 1.66 eq. TBAF / THF / t.a. / 24 h

Schema 57

Reacția Sonogashira a compusului **11** cu trimetilsililacetilena a condus la compusul⁹⁸ de cuplaj **22** cu un randament satisfăcător de 61%. Deprotejarea⁹⁹ linkerului acetilenic a fost efectuată sub acțiune de TBAF la temperatura ambiantă în THF și a permis obținerea alchinei terminale **23** cu un randament foarte bun de 92%.

Sinteza azidei a N,N-dimetilanilinei:

Prepararea azidei a N,N-dimetilanilinei **24** a fost raportată în literatură în 2010 de Aldrich și col.¹⁰⁰ (**Schema 58**).



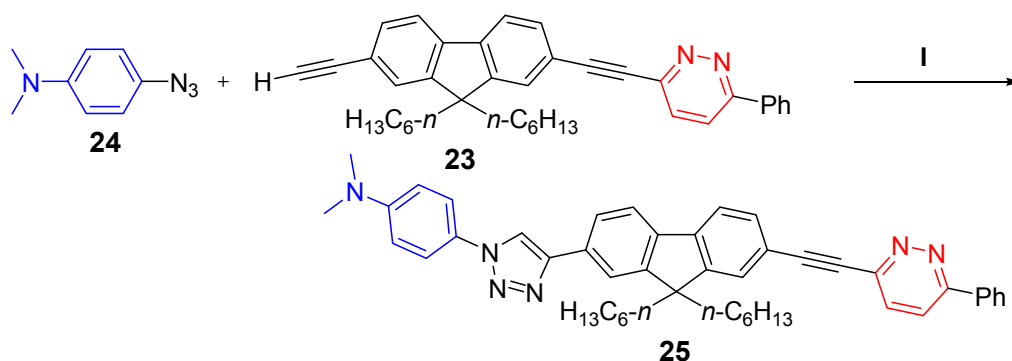
Condiții de reacție:

I (Aldrich și col.¹⁰⁰): 1.5 eq. NaN_3 / $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ / MeOH / 55°C / 24 h

Schéma 58

Azida **24** a fost obținută de la esterul boronic comercial sub acțiunea NaN_3 în prezență de acetat de cupru în metanol cu un randament de 61%.

Cei doi parteneri **23** și **24** a reacției de cicloadiție 1,3-dipolară au fost introduși conform condițiilor clasice de reacție descrise de Sharpless și col.^{79a}. Reacția este în curs iar rezultatele vor fi expuse ulterior (**Schema 59**).



Schema 59

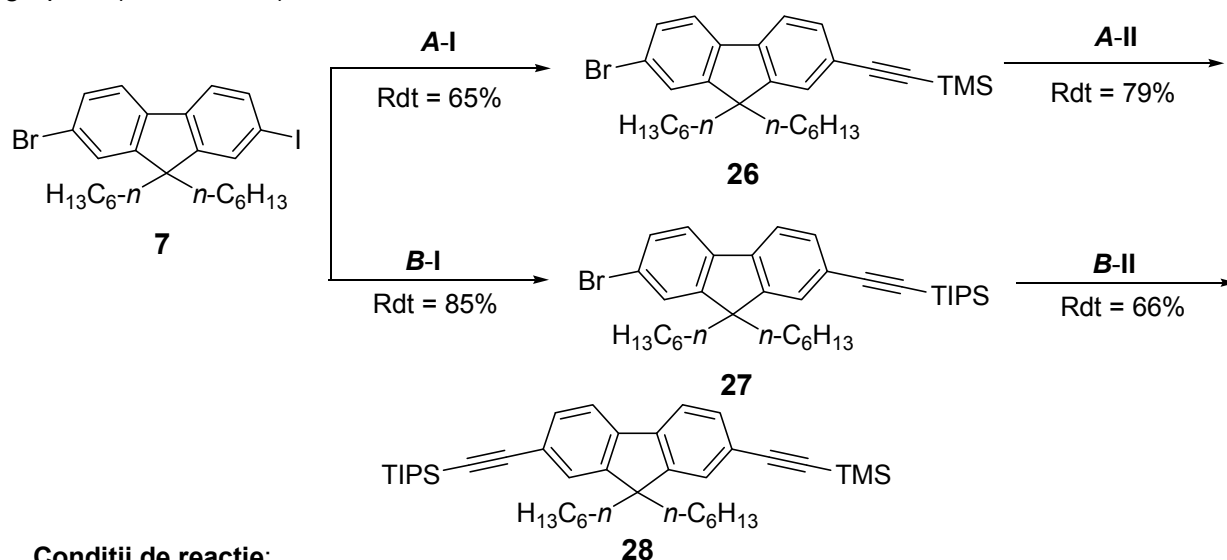
VI.6. Inserarea linkerului triazolic la partea electroacceptoare și la partea electrodonoare

Pentru a completa studiul nostru, relația structură-proprietăți fizice a fluoroforilor noștri, ne-am propus de asemenea sinteza unui nou fluorofor **A- π -D** care conține două grupări triazolice ca și *linkeri* π conjugați. Această structură nouă poate fi obținută prin realizarea a două reacții consecutive de click chemistry asupra fluorenei care conține două funcțiuni alchinel protejate diferit.

Vom descrie în primul rând accesul la această fluorenă, apoi reacțiile de deprotezare selective a celor două alchine, terminând cu reacțiile de cicloadiție între azidele ale dimetilanilinei și 4,6-dimetilanilinei.

Prepararea dietinilfluorenei

În scopul realizării reacțiilor de deprotezare selective a alchinelor terminale ne-am propus să introducem prin cuplaje Sonogashira grupările trimetilsililacetilena și triizopropilsililacetilena la bromiodofluorena **7**. Ordinea de introducere a celor două grupări poate fi făcută indiferent de grupare (**Schema 60**).



Condiții de reacție:

A-I: 1 eq. H—≡—TMS / 0.02 eq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 eq. CuI / *i*-Pr₂NH:THF = 1:1 / t.a. / 12 h

A-II: 1.5 eq. H—≡—TIPS / 0.02 eq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 eq. CuI / *i*-Pr₂NH:DMF = 1:1 / 65 °C / 12 h

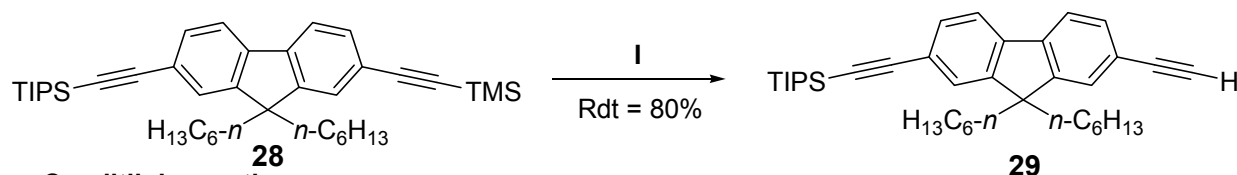
B-I: 1 eq. H—≡—TIPS / 0.02 eq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 eq. CuI / *i*-Pr₂NH:THF = 1:1 / t.a. / 12 h

B-II: 1.5 eq. H—≡—TMS / 0.02 eq. Pd(PPh₃)₄ / 0.02 eq. CuI / *i*-Pr₂NH:DMF = 1:1 / 65 °C / 12 h

Schema 60

Prima cale de sinteză conduce la produsul de dicuplaj **28** cu un randament global de 51%. A doua cale duce la un randament puțin mai mare de 56%.

Apoi am realizat deproteizarea selectivă a *linkerului* trimetilsililacetilenic a intermediarului **28** conform modului de lucru descris în literatură de Rowan și col.⁸⁵ (**Schema 61**).



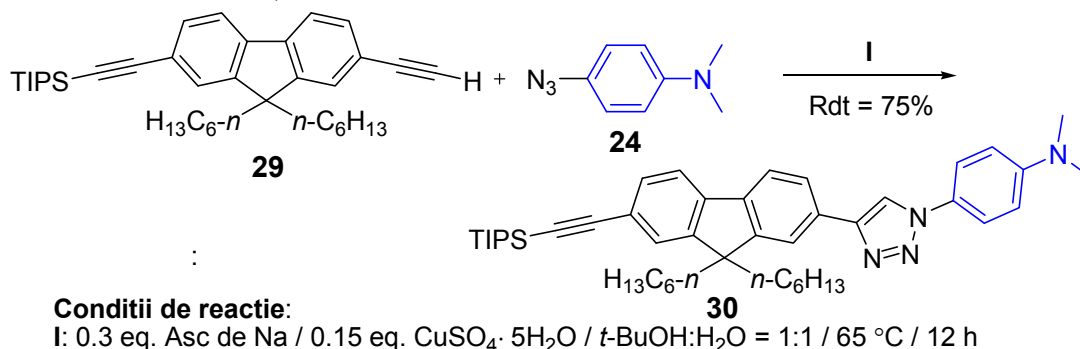
Condiții de reacție:

I (Rowan și col.¹⁰⁰): 5 eq. K₂CO₃ / THF:MeOH = 1:1 / t.a. / 16 h

Schema 61

Deprotejarea selectivă a grupării trimetilsilil mai sensibilă ca și triizopropil a fost realizată prin acțiunea K_2CO_3 într-o soluție MeOH:THF la temperatura ambiantă. Această deprotejare a condus la obținerea compusului **29** cu o chemoselectivitate totală și un randament bun de 80%.

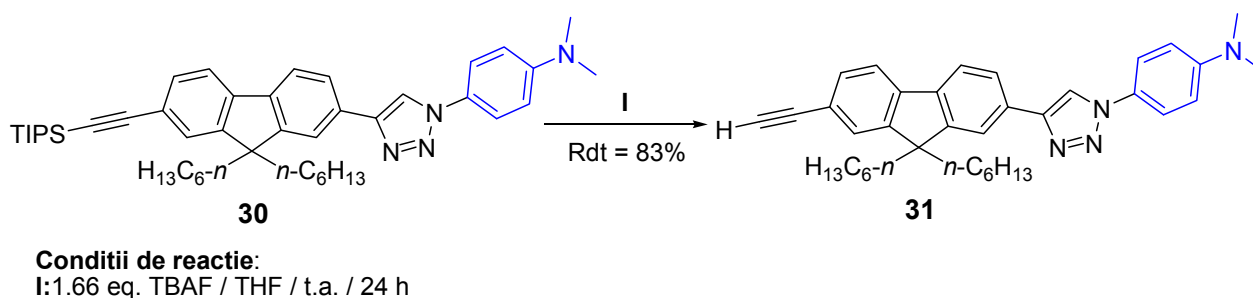
În urma acestei deprotejări selective am realizat cicloadiția 1,3-dipolară cu azida dimetilanilinei în scopul obținerii intermediarului **30** (**Schema 62**).



Schema 62

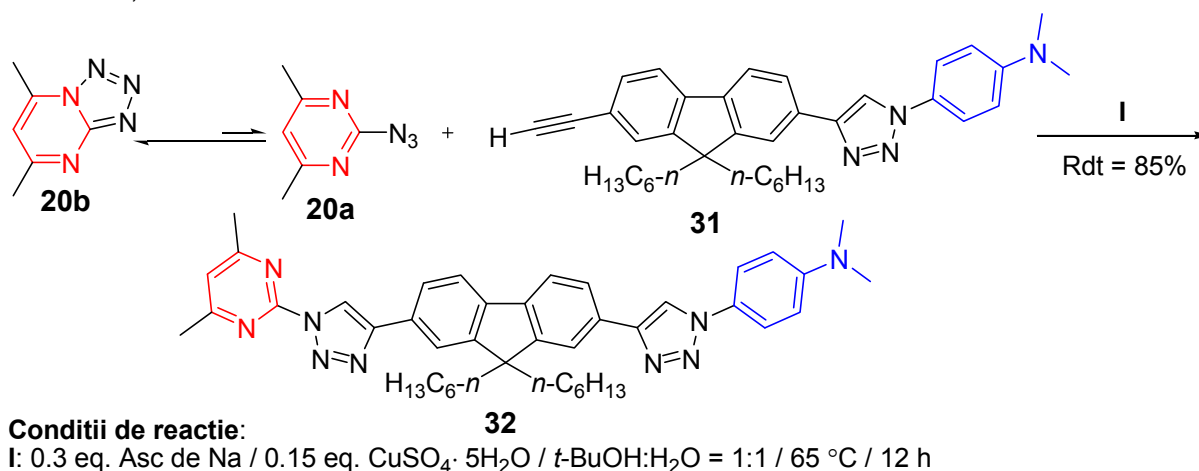
Cicloadiția a fost efectuată între alchina terminală **29** și azida *N,N*-dimetilanilinei **24** în condiții clasice de reacție. Produsul așteptat **30** a fost obținut cu un randament bun de 75%.

A doua deprotejare a grupării triizopropilsililacetilena de ioni fluoruri permite prepararea alchine intermediare **31** cu un randament de 83% (**Schema 63**).



Schema 63

Ultima etapă, cicloadiția 1,3-dipolară între amestecul tetrazol / azidă **20a-b** a 4,6-dimetilpirimidinei sintetizată anterior și alchina terminală **31** conduce pentru prima dată la fluoroforul țintă **32** (**Schema 64**).



Schema 64

Această structură nouă **32** de tip **A- π -D** incluzând două grupări triazolice ca și linker π conjugați a fost obținută după purificare cu un randament bun de 85%. Spectrele MS și RMN au confirmat structura propusă (**Anexa 6**).

VII. Proprietăți fotofizice

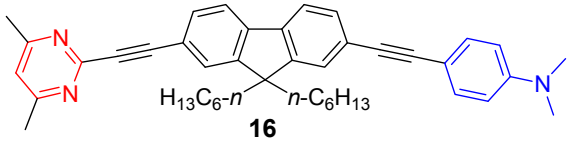
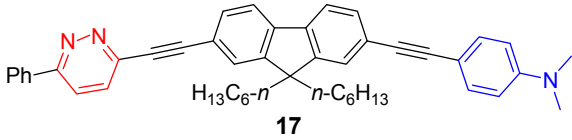
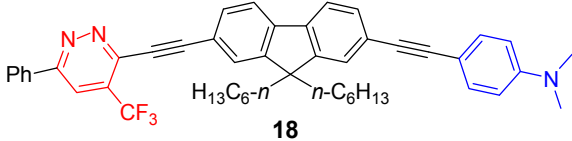
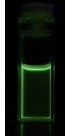
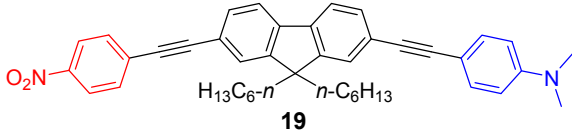
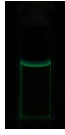
Am realizat două studii sistematice ale proprietăților fotofizice a fluoroforilor sintetizați. În prima parte vom analiza proprietățile de fluorescență de absorbție a unui foton și emisie ale structurilor de Tipul I care prezintă doi *linkeri* acetilenici apoi proprietățile compușilor de Tipul II care au o triplă legătură și un ciclu triazolic sau două cicluri triazolice ca și transmițători. În a doua parte vom prezenta și analiza rezultatele de Absorbție de Doi Fotoni a acestor noi cromofori.

VII.1. Analiza proprietăților de fluorescență de fluorofori A- π -D (Familia I)

Toate spectrele de emisie și absorbție au fost realizate în soluții de diclorometan la 25°C. Valorile maxime de emisie și absorbție, coeficienții de extincție molară ϵ (L·M⁻¹·cm⁻¹), randamentele cuantice Φ și deplasările Stokes $\Delta\lambda$ pentru fiecare produs final sunt prezentate în această secțiune.

Proprietățile de fluorescență ale fluoroforilor A- π -D 16-19 sunt date în **Tabelul 5** (a se vedea și **Anexele 7-10**). Analiza acestor rezultate (**Tabel 5**) permite punerea în evidență a influenței naturii grupării electroatrăgătoare A asupra proprietăților de fluorescență.

Tabel 5: Proprietățile de absorbție și emisie ale fluoroforilor A- π -D 16-19

Molecule	UV Visibil (Absorbție)		Fluorescență (Emisie)		Stokes (nm)
	$\lambda_{\max, ab}$ (nm)	ϵ (L·M ⁻¹ ·cm ⁻¹)	$\lambda_{\max, em}$ (nm)	Φ_F^a	
 16	361	53553	411	0.58	50 
 17	377	58114	539	0.21	162 
 18	392	74708	506	0.05	114 
 19	391	51883	474	0.01	83 

^aprobe excitate la 360 nm, randament cuantic determinat prin utilizarea de harmone (în H₂SO₄ 0,1M : $\Phi = 0.83$)¹⁰¹ ca și referință.

Compararea rezultatelor de fluorescență pentru fiecare moleculă din această serie ne-a permis să formulăm câteva concluzii cu privire la relațiile structură-proprietăți fizice.

Analizele ne permit să constatăm că toți compușii absorb în UV (361-392 nm) cu coeficienți de extincție ridicați (< 50000) și manifestă fluorescență în vizibil (411-539 nm) cu deplasări Stokes relativ mari (50 la 162 nm).

Se poate observa că natura grupării electroatrăgătoare **A** face să varieze proprietățile de fluorescență mai ales randamentul cuantic. Astfel, compusul **16** care conține gruparea 4,6-dimetilpirimidina are randamentul cuantic cel mai mare ($\Phi = 0.58$) față de analogii săi. În cazul compușilor **17** și **18** care prezintă 6-fenilpiridazina ca și grupare **A**, observăm două lungimi de undă de absorbție maxime la 377 și 392 nm și două lungimi de undă de emisie maxime la 539 și 506 nm.

Coeficienții de extincție (58114 și 74708) pentru aceste structuri sunt mai mari față de compusul **16**. Diferența cea mai semnificativă se situează la nivelul valorilor randamentelor cuantice care sunt foarte scăzute la compușii **17** și **18** ($\Phi = 0.21$ și 0.05) în timp ce în cazul compusului **16** s-a obținut o valoare de 0,58.

Creșterea caracterului electroatrăgător al diazinei (*i.e.* grefarea grupării CF_3 **18**), permite creșterea semnificativă a coeficientului de extincție (74708) dar nu îmbunătățește randamentul cuantic, în comparație cu compusul non-trifluorometilat **17**.

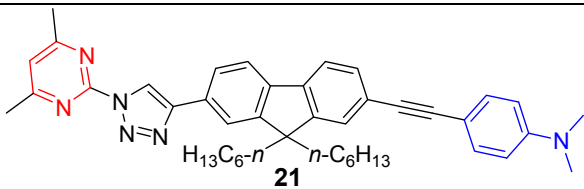
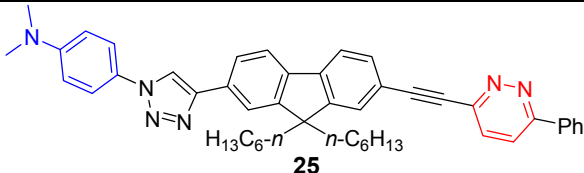
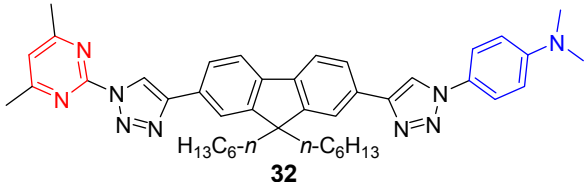
Proprietățile de fluorescență scăzute ale compusului **19** arată faptul că, caracterul puternic π -deficitar al diazinelor conduce la un transfer de sarcină mai important decât inelul benzenic substituit cu o grupare puternic electroatrăgătoare, NO_2 .

Toate aceste structuri prezintă un maxim de fluorescență în regiunea verde / portocaliu în intervalele 433-452 nm.

VII.2. Analiza proprietăților de fluorescență de fluorofori **A- π -D** (Familia II)

Proprietățile de fluorescență a fluoroforilor conținând *linkeri* triazolici și *linkeri* acetilenici sunt date în **Tabelul 6** (a se vedea și **Anexele 11** și **12**).

Tabel 6: Proprietățile de absorbție și emisie ale fluoroforilor **A- π -D** **21**, **25** și **32**

Molecule	UV Visible (Absorbție)		Fluorescență (Emisie)		Stokes (nm)
	$\lambda_{\text{max, ab}}$ (nm)	ϵ ($\text{L}\cdot\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{max, em}}$ (nm)	Φ_F^a	
 21	362	71469	450	0.71	88
 25	În curs				
 32	392	81953	506	0.47	88

^aprobe excitate la 360 nm, randament cuantic determinat prin utilizarea de harmane (în H_2SO_4 0,1M : $\Phi = 0.83$)¹⁰¹ ca și referință.

Analizele efectuate în această serie de molecule ne-au furnizat mai multe informații importante:

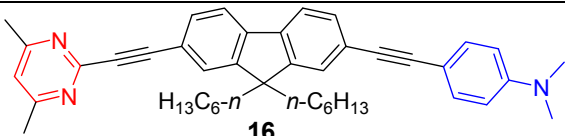
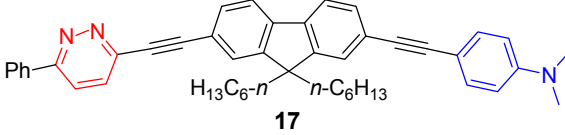
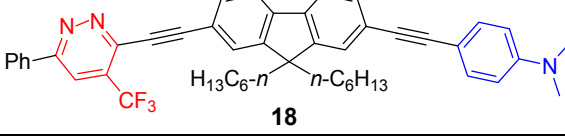
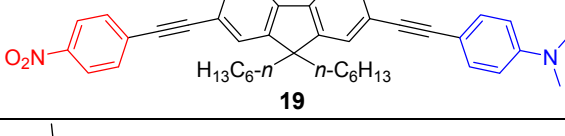
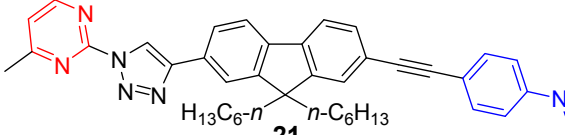
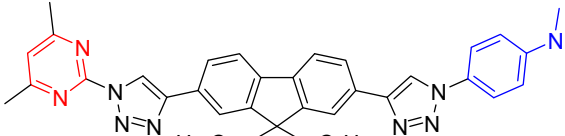
Compușii absorb în U.V. și emit în vizibil. Deplasările Stokes sunt relativ mari, în jur de 90 nm. Randamentele cuantice de fluorescență sunt de asemenea destul de mari. Dacă comparăm datele compușilor din **Tabelul 6** cu cele din **Tabelul 5**, constatăm că randamentele cuantice sunt îmbunătățite în mod semnificativ de către *linkerii* triazolici. Rezultatul cel mai semnificativ este obținut în cazul compusului **21** (**Tabelul 6**) care conține un *linker* triazolic și un *linker* acetilenic. Valoarea randamentului cuantic ($\Phi = 0.71$) arată clar că triazolul este un *linker* π -conjugat mai bun decât tripla legătură și antrenează proprietăți de fluorescență mai bune decât analogul său **16** ($\Phi = 0.58$) care conține două *linkeri* acetilenici (**Tabel 5**).

VII.3. Analiza proprietăților de Absorbție de Doi Fotoni ai cromoforilor A- π -D

Măsurătorile secțiunilor eficace de ADF ale cromoforilor sintetizați din familiile I și II au fost realizate utilizând metoda de fluorescență prin excitație de doi fotoni. Pentru zona de excitare cuprinsă între 690 și 940 nm, am utilizat un laser Ti: safir pentru un impuls de o femtosecundă. Intensitatea fascicolului incident a fost reglată în modul de a avea o dependență pătratică a intensității de fluorescență în zona măsurată.

Lungimile de undă maxime de ADF și secțiunile eficace ale compușilor **16-19**, **21** și **32** sunt date în **Tabelul 7**.

Tabel 7: Proprietăți de absorbție de Doi Fotoni ale fluoroforilor A- π -D **16-19**, **21** și **32**

Molecule	Maxim de ADF	Secțiune eficace
	λ_{ADF} (nm)	σ_{2ADF}^a (GP)
 16	760	82
 17	780	269
 18	740	367
 19	750	114
 21	760	148
 32	700	39

^a1GM = 10^{-50} cm⁴ s⁻¹ foton⁻¹

Toți cromoforii absorb doi fotoni în domeniul infraroșu și prezintă secțiuni eficace cuprinse între 39 și 367 GM, ele sunt măsurate în CH₂Cl₂. Compușii piridazinici **17** și **18** posedă secțiunile eficace cele mai mari de ordinul 269 și 367 GM la 780 respectiv 740 nm. Dacă comparăm cei doi compuși, se pare că gruparea trifluorometil care substituie piridazina provoacă o creștere a secțiunii eficace de aproape 100 GM. Pe de altă parte acești cromofori **17** și **18** au secțiunile eficace semnificativ mai mari decât derivatul nitro **19**.

Dacă comparăm compușii dimetilpirimidinici **16**, **21** și **32**, cum am observat și pentru randamentele cuantice de fluorescență, înlocuirea unei triple legături cu un *linker* triazolic pe ciclul pirimidinic provoacă o creștere a secțiunii eficace (82 GM pentru compusul **16** și 148 pentru **21**). Dimpotrivă dacă două cicluri triazolice substituie fluorena, secțiunea eficace scade dramatic (**32**: 39 GM).

Concluzii

În prima parte de teză efectuată la Rouen, am putut realiza sinteza, caracterizarea și studiul proprietăților fotofizice de noi cromofori care pot absorbi unul sau doi fotoni. Două familii de molecule de tipul **A**– π –**D** au fost obținute. Acești compuși sunt constituiți dintr-un heterociclu π -deficitar (pirimidina sau piridazina) jucând rol de electroatrăgător **A**, dintr-o grupare *N,N*-dimetilfenilamină ca și grupare electrodonoare **D**, și un sistem π -conjugat de tip fluorenă ca și *linker* transmițător. Cele două familii de compuși diferă prin natura *linkerului* transmițător.

Pentru prima familie fluorena este legată de două triple legături, la electroatrăgător și la electrodonor.

Au fost propuse două strategii de sinteză prima cale utilizată consistă în realizarea reacțiilor de cuplaj chemoselective de tipul Sonogashira între iodo-bromofluorena și diferite alchine substituite pe o parte de dimetilpirimidina ca și parte electrodonoare și pe cealaltă parte de 4,6-dimetilpiridazine ca și grupe electroatrăgătoare. Această cale nu a dat rezultate, a condus la produși de homocuplaj. A doua cale considerată, a dus în joc cuplaje Sonogashira între halogenodiazine și fluorena substituită de o legătură triplă. Această strategie nouă ne-a permis să obținem patru structuri originale prezentând electroatrăgători de natura diferită. O analiză sistematică a proprietăților fotofizice a fost efectuată și a arătat că acești compuși sunt fluorofori buni. Proprietățile de fluorescență variază în funcție de natura diazinei utilizată. Unitatea 4,6-dimetilpirimidinică conduce la randamentul cuantic cel mai ridicat (0.58).

În scopul de a ameliora transferul de sarcină și de a realiza un studiu structură-proprietăți fotofizice am preparat a doua familie de molecule prin varierea naturii *linkerului* transmițător prin inserarea unei sau două unități 1,2,3-triazolice în locul *linkerilor* etinil. Aceste noi structuri au fost obținute prin cuplaje încrucișate Sonogashira și prin cicloadiții 1,3-dipolare cu randamente bune.

Studiul proprietăților fotofizice a arătat că unitatea triazolică atunci când leagă pirimidina la fluorenă conduce la creșterea coeficientului de extincție, deplasării Stokes și randamentului cuantic până la 71%. Inserarea a două cicluri triazolice nu permite obținerea celor mai bune rezultate.

Toate aceste structuri noi de tip **A**– π –**D** au fost studiate în absorbția de doi fotoni (ADF) și au arătat că ele absorb în infraroșu apropiat. Secțiunile eficace cele mai bune (269 și 367 GM) sunt obținute pentru moleculele din Familia I care conțin unitatea fenilpiridazinică ca și parte electroatrăgătoare. Aceste rezultate încurajatoare iau în considerare utilizarea unora din aceste structuri ca și sonde fluorescente.

Referințe bibliografice (Selectiv)

1. H. Kobayashi, M. Ogawa, R. Alford, P. L. Chayke, Y. Urano, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2620-2640.
2. E. Kim, S. B. Park, *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 1646-1658.
3. E. Wiedeman, *Ann. Phys. Chem.* **1888**, *34*, 446-463.
53. S. Achelle, N. Plé, *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 163-187.
54. S. Achelle, N. Plé, A. Turck, *RSC Adv.* **2011**, *1*, 364-388.
55. V. Schmitt, S. Glang, J. Preis, H. Detert, *Sens Lett.* **2008**, *6*, 1-7.
56. J. Do, J. Huh, E. Kim, *Langmuir* **2009**, *25*, 9405-9412.
57. F. Linker, D. Kreher, A.-J. Attias, J. Do, E. Kim, P. Hapiot, N. Lemaitre, B. Geffroy, G. Ulrich, R. Ziessel, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3991-4001.
58. P. H. Huang, J.-Y. Schen, S.-C. Pu, Y.-S. Wen, J. T. Lin, P.T. Chou, M.-C. P. Yeh, *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 850-857.
59. S. Achelle, Y. Ramondenc, F. Marsais, N. Plé, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3129-3140.
60. S. Achelle, Y. Ramondenc, G. Dupas, N. Plé, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2783-2791.
61. S. Achelle, N. Plé, D. Kreher, A.-J. Attias, I. Arfaoui, F. Charre, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7055-7058.
62. S. Achelle, I. Nourira, B. Pfaffinger, Y. Ramondenc, N. Plé, J. Rodriguez-Lopez, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3711-3717.
63. C. Hadad, C. Fiol-Petit, A.-S. Cornec, G. Dupas, Y. Ramondenc, N. Plé, *Heterocycles* **2010**, *81*, 1445-1457.
64. N. Hebbbar, Y. Ramondenc, G. Plé, G. Dupas, N. Plé, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4190-4200.
65. N. Hebbbar, C. Fiol-Petit, Y. Ramondenc, G. Plé, N. Plé, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2287-2298.
66. a. O. Mongin, L. Porres, M. Charlot, C. Katan, M. Blanchard-Desce, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1481-1482; b. M. H. Wertz, S. Gmauh, O. Mongin, T. Pons, M. Blanchard-Desce, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16294-16295.
73. G. Hughes, C. Wang, A. S. Batsanov, M. Fern, S. Frank, M. R. Bryce, I. F. Perepichka A. P. Monkman B. P. Lyons, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3069-3077.
74. K. Itami, D. Yamazaki, J. I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15396-15397.
75. a. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470; b. K. Sonogashira, T. Yatake, Y. Tohda, S. Takahashi, N. Hagihara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 291-292; c. Y. Tohda, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627-630; d. F. Diederich, P. J. Stang *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Eds Wiley-VCH: New York **1998**, pp 203-229.
76. H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259-263.
77. L. Cassar, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *93*, 253-257.
78. a. A. Tougeriti, S. Negri, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 666-676; b. H. Plenis, *Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6954-6956.
79. a. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599; b. V. -Q. Fan, A. R. Katritzky in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4 (Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, pp. 101-126; c. R. N. Butles in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4 (Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford, **1996**, pp. 621-678; d. K. Banert, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 911-918.

80. **a.** K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863–909; **b.** J. Mulzer, *Org. Synth. Highlights* **1991**, 77–95.
81. **a.** R. Huisgen in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, pp. 1-176; **b.** A. Padwa in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 4* (Ed.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 1069-1109; **c.** J. Bastide, O. Henri-Rousseau, *Bull. Chim. Soc. Fr.* 1973, 2294-2296; **d.** N. P. Stepanova, N. A. Orlova, V. A. Galishev, E. S. Turbanova, A. A. Petrov, *Zh. Org. Khim.* 1985, 21, 979-983; **e.** N. P. Stepanova, V. A. Galishev, E. S. Turbanova, A. V. Maleev, K. A. Potekhin, E. N. Kurkutova, Yu. T. Struchkov, A. A. Petrov, *Zh. Org. Khim.* **1989**, 25, 1613-1618; **f.** D. Clarke, R. W. Mares, H. McNab, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1799-1804.
82. C. W. Tornoe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057–3064.
83. **a.** M. B. Davies, *Polyhedron* **1992**, 11, 285-321; **b.** C. Creutz, *Inorg. Chem.* **1981**, 20, 4449-4452.
84. P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. van der Eycken, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4223–4225.
85. S. H. Lee, T. Nakamura, T. Tsutsui, *Org. Lett.* **2001**, 3(13), 2005-2007.
86. K. D. Belfield, S. Yao, A. R. Morales, J. M. Hales, D. J. Hagan, E. W. Van Stryland, V. M. Chapela, J. Percino, *Polym. Adv. Technol.* **2005**, 16, 150-155.
87. **a.** J. J. Peterson, M. Were, Y. C. Simon, E. B. Coughlin, K. R. Carter, *Macromolecules* **2009**, 42, 8594-8598; **b.** J. J. Peterson, Y. C. Simon, E. B. Coughlin, K. R. Carter, *Chem. Commun.* **2009**, 4950-4952.
88. T. L. Draper, T. R. Bailey, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 748-750.
89. S.-C. Yuan, Q. Sun, T. Lei, B. Du, Y.-F. Li, J. Pei, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4165-4172.
90. E. Rogers, J. E. Slagle, D. M. Krein, A. R. Burke, B. C. Hall, A. Fratini, D. G. McLean, P. A. Fleitz, T. M. Cooper, M. Drobizhev, N. S. Makarov, A. Rebane, K.-Y. Kim, R. Farley, K. S. Schanze, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 6483-6494.
91. S. Achelle, N. Plé, A. Turck, J.-P. Bouillon, C. Portella, *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, 43, 1243-1249.
92. A. Diaz-Rodriguez, Y. S. Sanghvi, S. Fernandez, R. F. Schinazi, E. A. Theodorakis, M. Ferrero, V. Gotor, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1415-1423.
93. L. I. Nilsson, A. Ertan, D. Weigelt, J. M. J. Nolsøe, *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 887-892.
94. S. L. Deev, Z. O. Shenkarev, T. S. Shestakova, O. N. Chupakhin, V. L. Rusinov, A. S. ; Arseniev, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8487-8497.
95. B. Chattopadhyay, C. I. Rivera Vera, S. Chuprakov, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2010**, 9, 2166-2169.
96. J. Andersen, U. Madsen, F. Bjorkling, X. Liang, *Synlett.* **2005**, 14, 2209-2213.
97. O. Plietzsch, C. I. Schilleng, M. Tolev, M. Nieger, C. Richert, T. Muller, S. Brase, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4734-4743.
98. Z. Zhao, X. Xu, X. Chen, X. Wang, P. Lu, C. Yu, Y. Liu, *Tetrahedron* **2008**, 64, 2658-2668.
99. M. Juricek, M. Felici, P. Contreras-Carballada, J. Lauka, S. Rodriguez Bou, P. H. J. Kouwer, A. M. Brouwer, A. E. Rowan, *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 2104-2111.
100. K. D. Grimes, A. Gupte, C. C. Aldrich, *Synthesis* **2010**, 9, 1441-1448.
101. A. Pardo, D. Reyman, J. M. L. Poyato, F. Medina, *J. Lumin.* **1992**, 51, 269-274.

Capitolul II

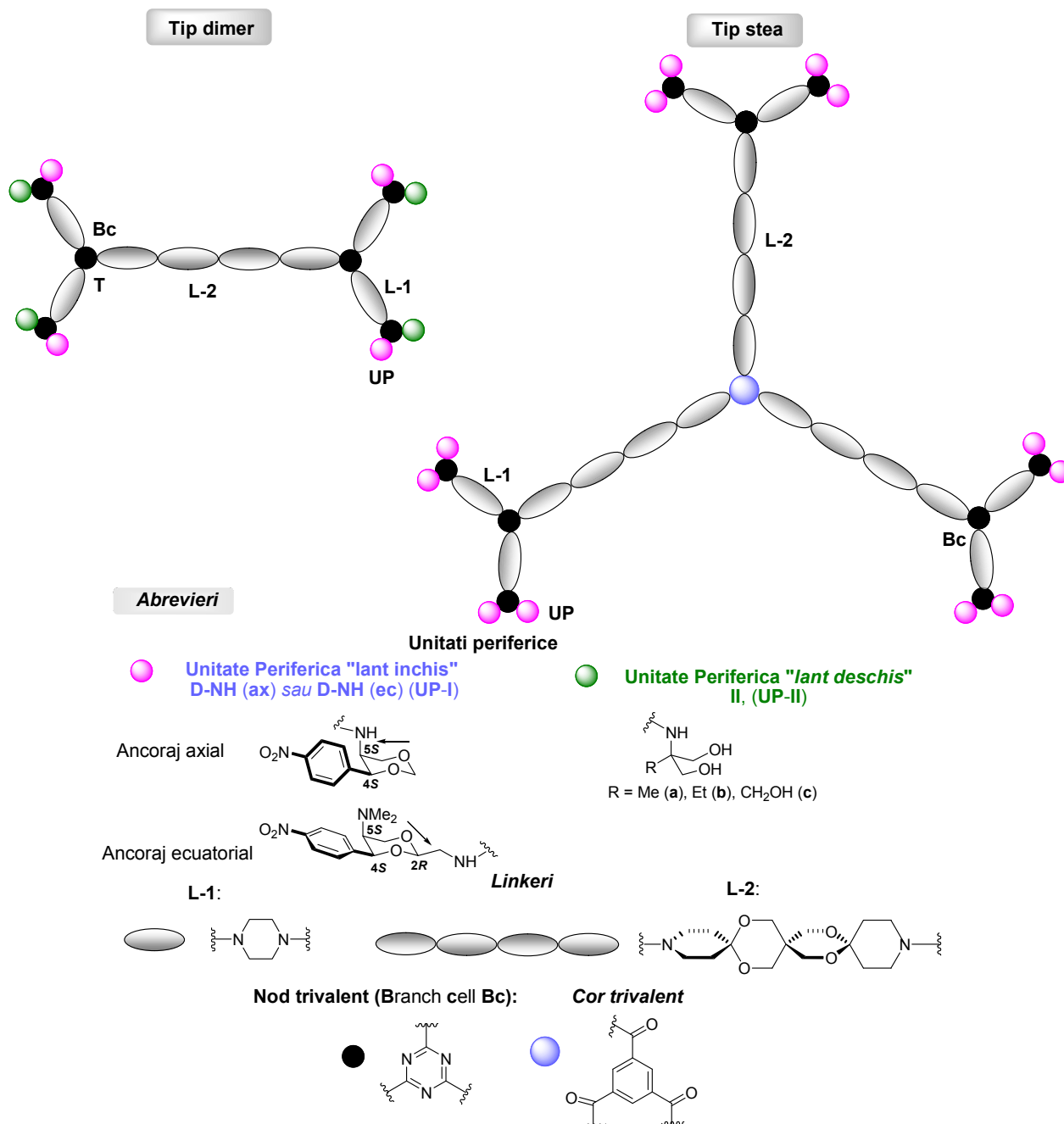
Melamine spirodendritice din amino-1,3-dioxani serinolici enantiopuri. Designul, sinteza și analiza structurală

III. Obiective

Obiectivele cercetării noastre prezentate mai jos sunt împărțite în două părți esențiale: i. Obiective sintetice (**O-1**) și ii. Obiective structurale (**O-2**).

III.1. Obiective sintetice (O-1)

III.1.1. Dedrimeri țintă (O-1-1)



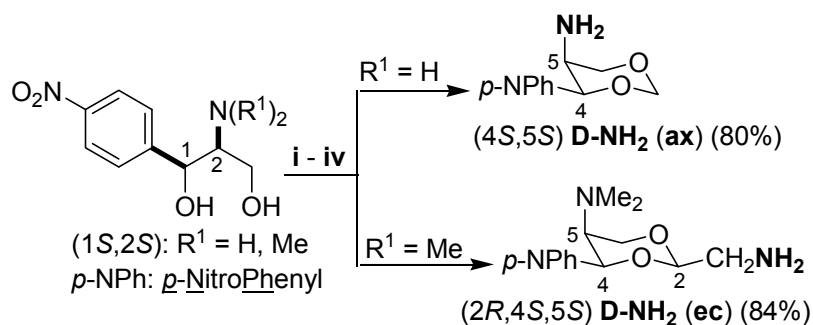
Schema 14

Scopul nostru este sinteza iterativă de noi melamine dendritice (dimerice G-1 sau stelate G-2) *N*-substituie (**Schema 14**). Structurile propuse prezintă:

- grupe periferice enantiopure de tipul amino-1,3-dioxanice; considerate ca și unități "*lanț închis*" (hidrofobe)
- grupe periferice de tipul 2-aminopropan-1,3-diolice substituie în C-2 (serinoli **A-C**) considerați ca și unități "*lanț deschis*" (hidrofile)

Structurile țintă sunt dendrimeri dimerici G-1 sau stelați G-2 accesibili prin cale convergentă (aminolize succesive asupra clorurii de ceanuril) de la Unități Periferice (**UP-I**, **-II**) serinolice.

Unitățile "*lanț închis*" **UP-I** sunt constituite din amino-1,3-dioxani enantiopuri [**D-NH (ax)**, **D-NH (ec)**] obținuți prin metodologia noastră originală "acetalizare sulfurică" a *p*-nitrofenilserinolului (**Schema 15**).^{29b}



Clé

- 10 eq. H₂SO₄ (c 96%) / 0°C;
- 1 eq. H₂CO / 0°C [→ **D-NH₂ (ax)**] sau 1 eq. H₂N-CH₂-CH(OR²) (R² = Me, Et) [→ **D-NH₂ (eq)**];
- 0°C → t.a. / 24 h.;
- aq. NH₃ (c 25%) / 0°C / pH=9

Schema 15

Compușii amino-1,3-dioxanici **D-NH (ax)** și **D-NH (ec)** sunt structuri anancomerice perfect stabile din punct de vedere configurațional. Echilibrul lor conformațional este deplasat total spre conformerii prezentând în poziția C-4 ciclul *p*-nitrofenil ecuatorial. Această conformație este datorată entalpiei libere conformațională (~11,93 kJ·mol⁻¹) mul mai mare față de gruparea amino primară liberă (5.15-7.10 kJ·mol⁻¹) sau gruparea *N,N*-dimetilamino (6.40-8.80 kJ·mol⁻¹), în poziția C-5.^{31,32} Apoi, pentru **D-NH₂ (ax)**, grupa amino în C-5 se găsește într-o poziție rigidă, axială flancată de ciclul aromatic din C-4. Acesta conduce la o reactivitate nucleofilă relativ scăzută, dar selectivă asupra atomilor de clor *s*-triazinici.^{29e} Gruparea *p*-nitrofenil în poziția C-4 are o dispoziție rotațională bisectională în prezența unei grupe amino axiale dar ortogonală în prezența unei grupări voluminoase NMe₂ axiale.

Rolul "*lanțului închis*" consistă în generarea unei ambianțe sterice modulabile în funcție de tipul amino-ancorajului asupra *s*-triazinei, *axial* (**D-ax**) sau *ecuatorial* (**D-ec**).

Unitățile "*lanț deschis*" (**II**, e.g. **UP-II**) sunt serinoli substituți în C-2 (**A→a**, **B→b**, **C→c**, **Schema 6**). Rolul unităților "*lanț deschis*" poate fi considerat ca și chelatant și solvatant, intra- sau intermolecular, dar deasemenea de a face dendrimerul hidrofil.

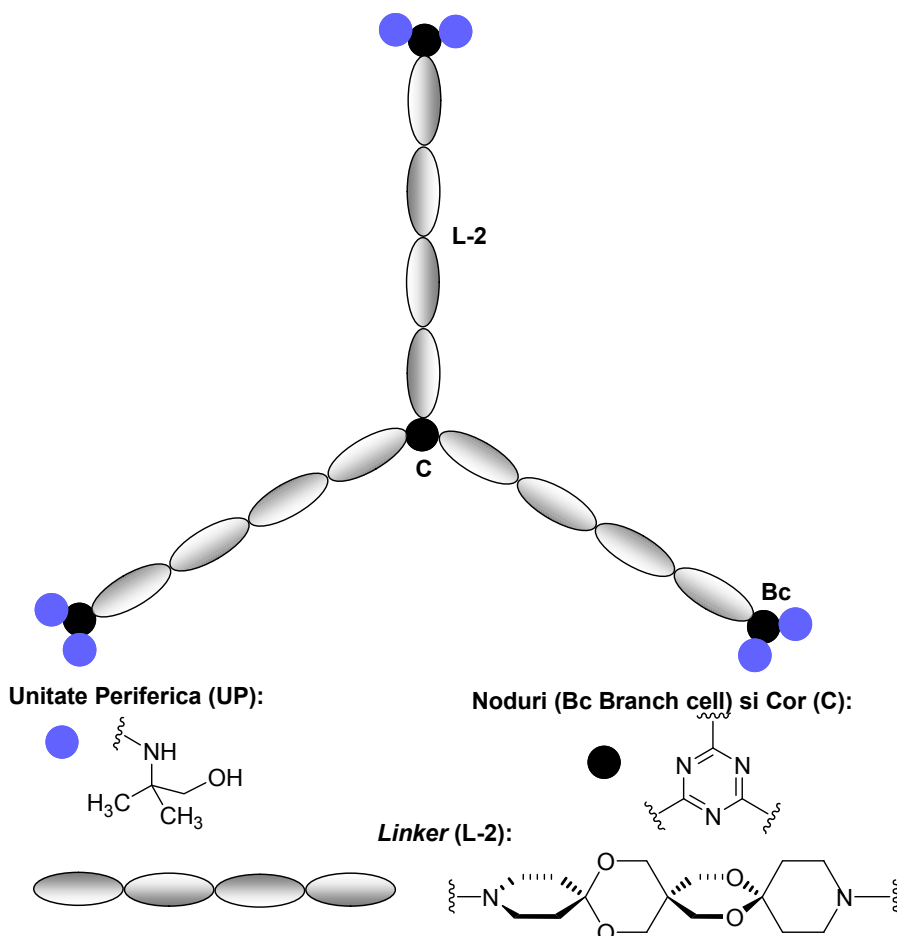
Primul *linker* propus, piperazina (**L-1**), este mult utilizat în sinteze de melamine dendritice.²⁵

Al doilea *linker* (**L-2**) 7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5.2.2]heneicosanul "trispiran",³³ are rolul de a exacerba chiralitatea pe întregul schelet dendritic, în mod configurațional și conformațional. Observăm faptul că nu este menționat în literatură rolul acestei diamine trispiranice ca și *linker* în chimia dendritică.

Nodurile (**Bc Branch cells**) propuse sunt s-triazinele iar în ceea ce privește corul (**C**) acesta poate fi s-triazina sau 1,3,5-tricarbonilbenzenul (rest de la acidul trimesinic).

III.1.2. Dendrimeri model (O-1-2)

În scopul de a dezvolta și optimiza sintezele noastre, ne-am propus să testăm strategia noastră pe un model mai simplu din punct de vedere structural (**Schema 16**).



Schema 16

Unitățile periferice (**UP**) vor fi constituite din aminoalcoli simplii, 2-amino-2-metilpropanol. Celelalte elemente de construcție sunt: noduri (**Bc "Branch cell"**), corul de tip s-triazină (**C**) și linkerul trispiranic (**L-2**).

III.2. Obiective structurale (O-2)

În cadrul acestor obiective vrem să dezvoltăm *analizele structurale* a acestor melamine și a dendronilor precursorii, ele sunt axate pe următoarele proprietăți.

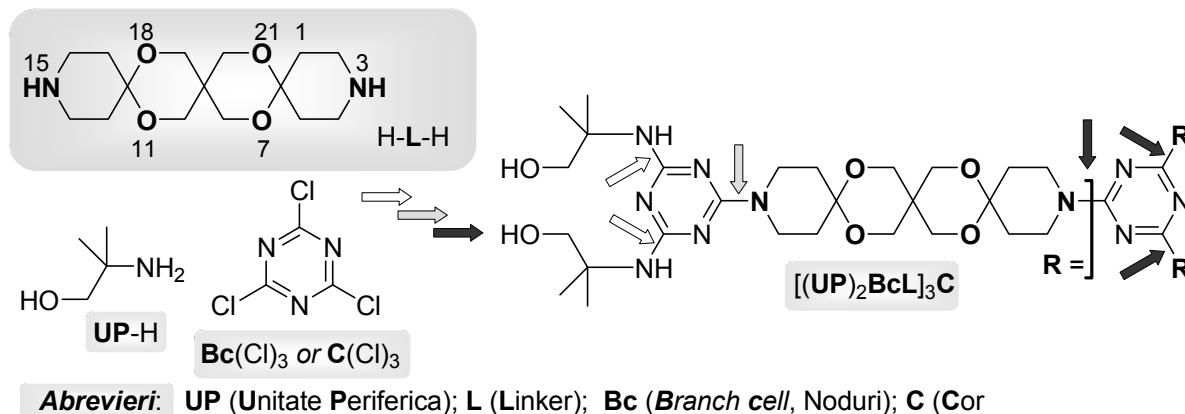
- Comportament rotațional dinamic*: în jurul legăturilor parțiale duble C(s-triazina)-N<(exociclic) pe care le-am publicat recent.^{29f}
- Activitate optică*: acordată elementelor de construcție enantiopure în tandem cu linkerul care posedă o *chiralitate conformațională*.
- Activitate supramoleculară*: auto-asamblare.

IV.1. Sinteza și analiza structurală a dendrimerilor model

IV.1.1. Prepararea dendrimerilor model

Grupul nostru a descris recent utilizarea (di)azaciclohexanului ca și *linkeri* sau unități periferice monospiranice în elaborarea melaminelor dendritice (Secțiune II.2.3.2., **Schema**

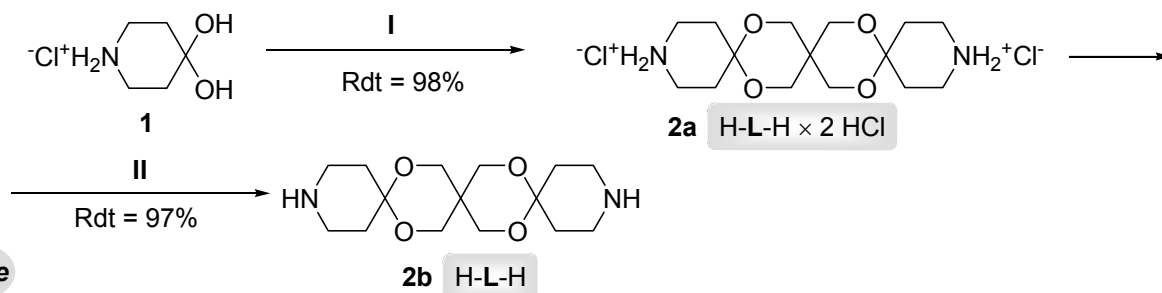
12).^{29a,29d,34} Prin analogie cu acestea ne-am propus să găsim *linkeri* adiționali, suntem interesați în special asupra 7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5.2.2]heneicosan (H-L-H) "trispiran" pentru a juca acest rol în sinteza exploratorie a unei melamine dendritice G-1 (**Schema 17**).



Schema 17

Molecula țintă, $[(UP)_2BcL]_3C$, a fost obținută în trei etape prin aminarea selectivă a clorurii de cianuril. Se observă faptul că un singur brevet descrie sinteza nucleofilului diaminat (H-L-H), utilizat ca și intermediar cheie pentru obținerea sărurilor cuaternare de enamine, cu proprietăți miorelaxante.³³

Linkerul trispiranic a fost preparat în două etape de la clorhidratul de piperidonă "hidratat" **1** (**Schema 18**).



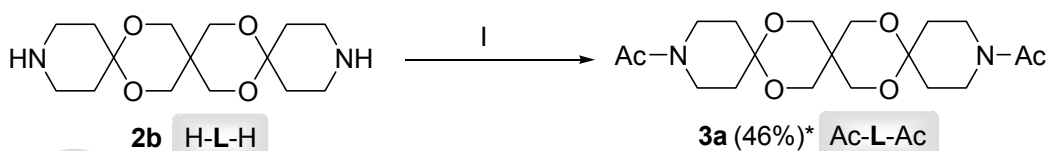
I: 0.49 eq. $C(CH_2OH)_4$ toluen / APTS / reflux Dean-Stark trap / 12 h

II: 5 eq. KOH / THF aq. (4% H_2O) 30 min. / t.a.

Schema 18

Dubla cicloacetalizare între pentaeritritol și cetona mascată **1** a furnizat trispiranul **2b**, prin intermediarul său **2a**, cu un randament global foarte bun (95%), față de literatură³³ (56%). Sinteza lui **2b** a fost ameliorată considerabil față de datele din literatură. Observăm faptul că condițiile experimentale raportate de Wessig și col.⁵ necesită solubilizarea partenerilor de reacție, ceea ce conduce la randamente de reacție bune. Această solubilizare este importantă dacă un solvent aromatic este utilizat în reacția pentaeritritolului cu compușii carbonil. În cazul nostru prepararea lui **2a** a fost efectuată într-un amestec de reacție sub formă de suspensie vâscoasă (*p.f.* toluen: 110.6 °C; *p.t.* **1**: 96-98 °C). Diamina **2b** este o bază destul de puternică puțin solubilă în apă (1,67%, pH ~ 10,3 soluție 0.056M), este necesară eliberarea sa printr-un tratament cu KOH, mai eficace decât NaOH.³³ În acest scop produsul **2b** a fost generat rapid de la **2a** în condiții ușoare. Ca și în cazul mai simplu cel al 4,4'-bipiperidinei,³⁵ linkerul **2b** se carbonatează în timp în urma depozitării

Așa cum prepararea lui **2b** este rapidă și eficace ne-am decis să explorăm *N*-(mono)funcționalizarea sa. Astfel, am preparat diamida **3a** prin *N*-acetilare (**Schema 19**).



Cheie

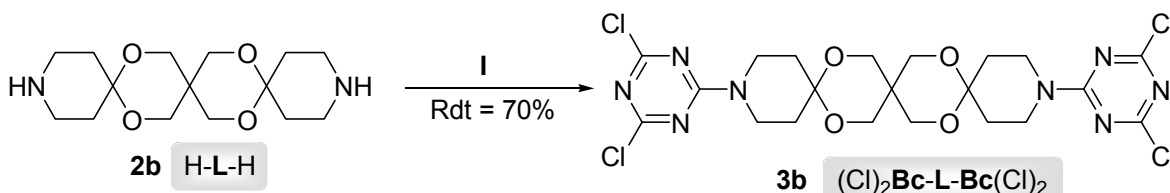
I: 1 eq. Ac₂O / 1 eq. Py / CHCl₃ / -15°C / 5 h

* conversie partiala **2b** → **3a**

Schema 19

Sinteza a fost efectuată cu cantități echimolare de anhidridă acetică și **2b** în condiții ușoare. Reacția este urmărită prin CSS care a arătat că amestecul de reacție este constituit aproape exclusiv din diamida **3a** și materia primă **2b**. Am ajuns la concluzia că forma mono-*N*-acetilată a lui **2b** (nu este reprezentată în **Schema 19**) a fost mai reactivă ca și însuși **2b**. După cinci ore observăm o degradare a amestecului de reacție și apariția a numeroși produși secundari formați probabil prin ruperea ciclurilor spiro-acetalice. În urma acestor rezultate, tratarea lui **2b** cu doi echivalenți de anhidrida acetică nu a fost încercată.

Am efectuat deasemenea sinteza unui dimer 2,4-dicloro-6-amino-s-triazina *N*-substită **3b** (**Schema 20**), structura corespunzătoare părții centrale a dendrimerilor țintă (Secțiune III.1.1., **Schema 14**).



Cheie

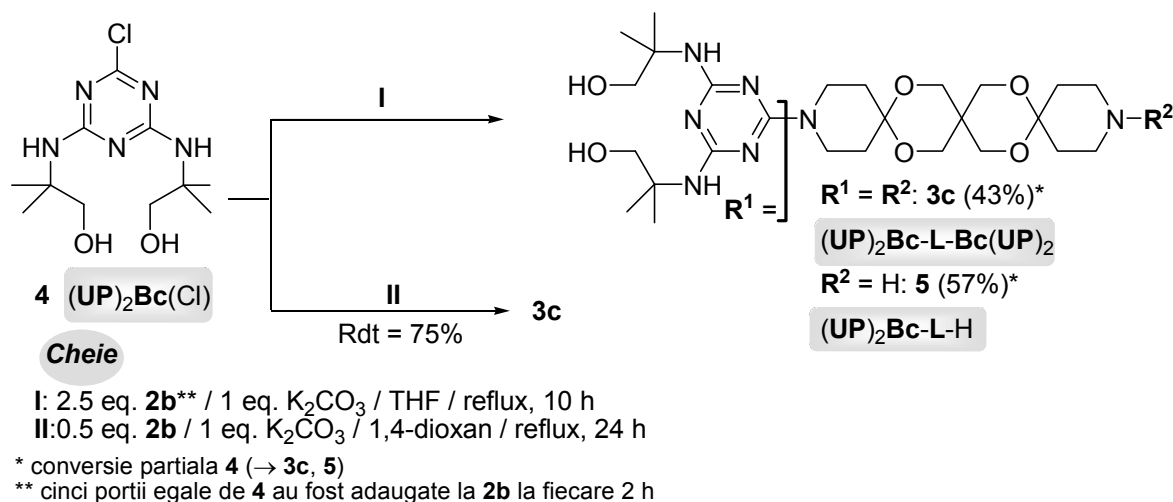
I: 2 eq. C₃N₃Cl₃ / 2 eq. K₂CO₃ / CHCl₃ / (-15°C), 2h. / t.a., 48 h.

Schema 20

Compusul **3b** a fost obținut cu un randament satisfăcător de 70%. Restul de 30% se poate explica prin retenția compusului **3b** pe silica gel, în cursul purificării sale pe coloană cromatografică. Pe de altă parte din 1999, Henkin și col.³⁶ au indicat că utilizarea unei unități piperidinice ca și prim amino nucleofil pe clorura de cianuril nu este recomandată într-un caz chemoselectiv. Mai târziu, Simanek și col. au confirmat această observație negativă prin elaborarea de "hărți de reactivitate relative"^{25f,26} enumerând o multitudine de diamino-nucleofil succesibili de a fi utilizați cu clorura de cianuril. Totuși în cazul nostru chemoselectivitatea reacției se poate explica prin utilizarea unui exces de electrophil.

Apoi am obținut dendronul spiranic G-0 **5** (**Schema 21**) prin metodologia noastră,^{29a,29d,34,37} în ceea ce privește chemoselectivitatea ridicată (95%) și un randament bun (85%) a mono-atașamentului piperazinei pe clorodiamino-s-triazina **4**.

Sinteza și stereochemia compusului **4** au fost raportate recent de grupul nostru.³⁴ Urmând același protocol, *i.e.* cinci porții de **4** adăugate la un exces molar de 400% de **2b**, am observat aminarea completă în 2 h. / porție, la reflux, în THF. Totuși pe tot parcursul manipulării un amestec de trei compuși, **2b** + **3c** + **5**, a fost detectat prin CSS. Am ajuns la concluzia că efectul transanular al piperazinei favorizează mono-*N*-substituția sa, remarcat de Lai și col.,³⁸ nu se aplică și în cazul compusului **2b**. În plus separarea amestecului de reacție prin cromatografie pe coloană incluzând silica gel parțial dezactivat nu a fost eficace din cauza excesului mare de **2b**. Având în vedere problemele de recuperare, raportul molar între produșii **5** : **3c** ~ 2,6: 1, nu a justificat excesul inițial de **2b**. Astfel am diminuat acest exces fără a afecta chemoselectivitatea

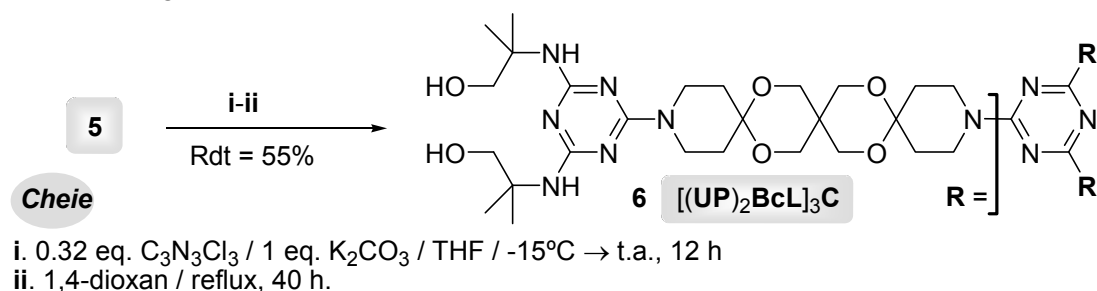


Schema 21

până la un raport molar **4** : **2b** mai practic, 1: 2,5. Pe de altă parte, până la 95% din cantitatea materiei prime nerecționată **2b** poate fi recuperată. Totuși, întrucât sinteza alternativă lui **3c** a avut loc în condiții mai dure, am considerat strategia noastră spre compusul **5** justificată.

Compusul **5** a fost pus în reacție cu clorura de cianuril conducând pentru prima dată la o structură dendritică stelată **6**, prezentând trei brațe trispiranice (**Schema 22**).

Ancorajul triplu a lui **5** asupra clorurei de cianuril a necesitat o creștere progresivă a condițiilor termice datorate cel mai probabil solvării a nucleofilului **5** în THF apoi în 1,4-dioxan. Dendrimerul original **6** a fost izolat cu un randament satisfăcător de 55% după purificare pe coloană de silica gel.



Schema 22

IV.1.2. Analiza stereochemică a compușilor model

IV.1.2.1. Abordările noastre

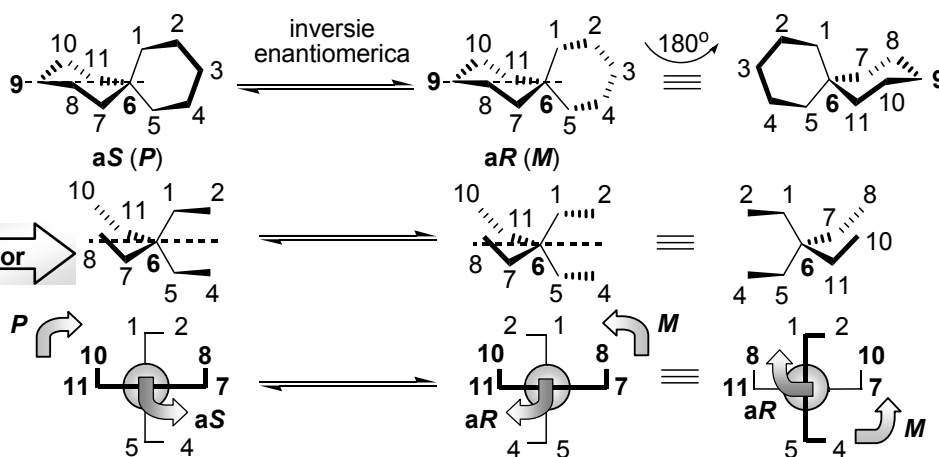
IV.1.2.1.1. Chiralitatea unui atom de carbon spiranic $C(a)_4$ care conține patru liganzi identici

Conform Dodziuk și col.³⁹ chiralitatea spiranică este particulară mai ales din cauza prezenței unui carbon cuaternar care cuprinde patru liganzi identici "a", *i.e.* $C(a)_4$. De la această observație ne propunem de acum înainte dezvoltarea unui nou model ilustrat în **Schema 24**, în cazul "clasic" spiro[5.5]undecanul.

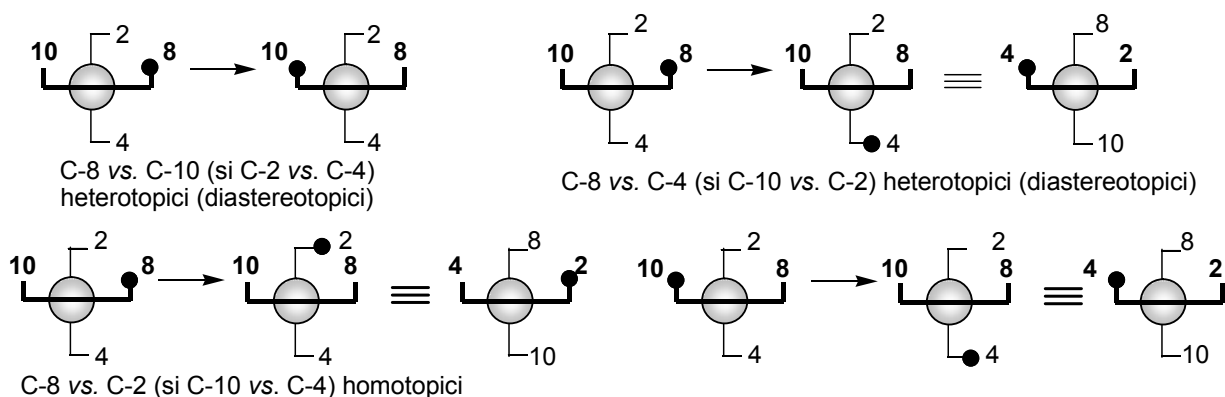
Abordări
anterioare^{42a-b}
C-6, C-9:
axa de chiralitate

Abordarea noastră
**C-6: axa de chiralitate
bisectoare-
angulara**

privitor



Relatii sterice intre metilenii C-2, -4, -8, -10



Schema 24

Carbonul spiranic C-6 este tetracoordinat de către patru liganzi homomorfici, C(-CH₂-CH₂)₄, dar, în urma conformației scaun ciclurile ciclohexanice nu sunt orientate într-o manieră aleatoare. Astfel avem:

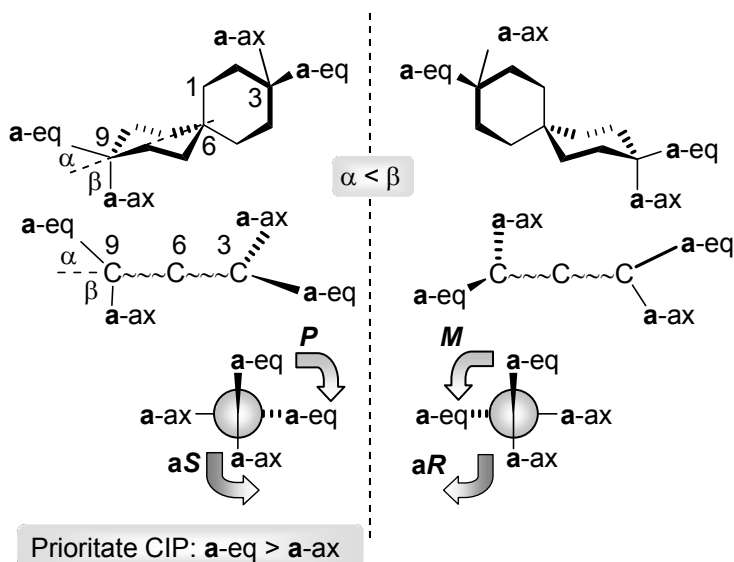
- În urma hibridizării sp^3 a C-6, cele două planuri determinate de atomii C-5, -6, -1 vs. C-7, -6, -11, sunt perpendiculare. O axă bine definită din punct de vedere matematic conținând atomul de carbon C-6, este bisectoarea comună pentru unghiurile de legătură C(5)-C(6)-C(1) și C(7)-C(6)-C(11), *i.e.* bisectoare-angulară.
- În urma conformației scaun a ciclurilor ciclohexanice, metilenii C-2, 4 au o orientare paralelă dar în direcție perpendiculară față de metilenii C-8, 10 și *vice versa*. Din această cauză axa bisectoare-angulară devine un element de chiralitate.

Chiar dacă cele două condiții sterice sunt responsabile în mod egal pentru asimetria întregii unități C(-CH₂-CH₂)₄, considerăm acest aranjament ca și un *carbon spiranic chiral*. Strict vorbind, modelul care ni-l propunem (**Schema 24**) nu este o proiecție Newman autentică dar este inspirat din regula sectorială cunoscută cea de octant.⁴⁴ Astfel metilenii C-1, -5, -7 și -11 nu aduc nici o contribuție la definirea sensului de chiralitate. Liganzii discriminați sunt cele două perechi de metileni, C-2, -4 contra C-8, -10.

Apoi, pentru atribuirea chiralității carbonului spiranic C-6, am utilizat descriptorii aR și aS (**Schema 24**). Dimpotrivă dacă utilizăm descriptorii elicoidali, *M* sau *P*, regula este încă mai intuitivă: este ușor să observăm că proiecțiile legăturilor care leagă două perechi de atomi metilenici, C-2, -4 vs. C-8, -10, sunt orientați sub forma [,] , [,] și [,] (față, prioritatea superioară) sau [,] , [,] și [,] (spate, prioritate inferioară). Dacă direcția proiecției spate este rotită la 90° față de cea din față în sens orar avem descriptorul *P* și în sens antiorar, avem descriptorul *M*.

IV.1.2.1.2. Chiralitatea spiranilor de șase membrii în jurul unei axe pseudo-alenice

După cum sa observat de către Grosu și col.,⁴⁰ dacă numărul de atomi de carboni spiranici este impar, 1, 3 ..., inspecția modelelor Dreiding arată faptul că chiralitatea axială există chiar dacă liganzii de referință în pozițiile 3 și 9 (**Schema 23**, $n = 2$) sunt homomorfici de exemplu $a \equiv b$ ($= H$) (**Schema 24**). Am realizat o abordare mai nuanțată într-un mod intuitiv asupra unui spiro[5.5]undecan conținând în pozițiile 3 și 9 liganzi homomorfici germinali $a \equiv b$, (**Schema 25**).



Schema 25

Liganzii **a-eq** și **a-ax** sunt diastereotopici prin urmare din punct de vedere steric sunt non-echivalenți. Axa mediană C(9)~C(6)~C(3) nu este o axă bisectoare pentru unghiurile legăturilor **a(eq)**-C(9)-**a(ax)** și **a(eq)**-C(3)-**a(ax)**, i.e. $\alpha > \beta$.

Cele două perechi de liganzi **a-eq** și **a-ax** în pozițiile C(3) și C(9) fiind situate în plane perpendiculare, axa mediană C(9)~C(6)~C(3) poate fi considerată ca și un element secund de chiralitate pe care am numit-o axă *pseudo-alenică*. Ea este simbolizată ca și $R^1R^2C\sim(C)_n\sim CR^1R^2$ (R^1 : **a-ax**, R^2 : **a-eq**, $n = 1$). În terminologia pe care ne-am propus-o termenul "*pseudo*" se referă la aranjamentul non linear de atomi C(3)~C(6)~C(9), simbolizat prin "~", iar termenul "*alenic*" se referă la aranjamentul perpendicular a două perechi de liganzi din centrele prochirale C-3 și C-9.

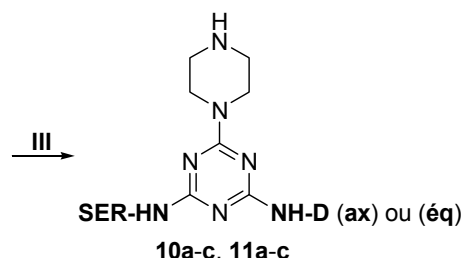
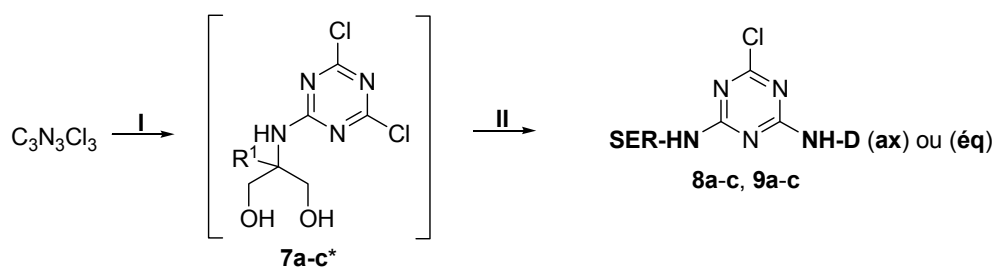
Adoptând prioritatea CIP $R^1 = a-eq > R^2 = a-ax$, o descriere suplimentară stereochemică este posibilă (**Schema 25**). În cazul spiro[5.5]undecanului, această descriere este (**P**, **aS**) R^1R^2 -(**P**, **aS**)- R^1R^2 vs (**M**, **aR**) R^1R^2 -(**M**, **aR**)- R^1R^2 (descriptorii exei *pseudo-alenice* sunt reprezentați îngroșat).

De fapt, trebuie observat că pentru un sens stabilit de chiralitate a carbonului C(-CH₂-CH₂)₄ (**Schema 24**), sensul axei *pseudo-alenice* rezultă implicit și *vice-versa*. Cum vom arăta mai departe această dublă desemnare este limitată doar la monospirani cu șase membri ($n = 1$).

IV.2. Sinteza și studiul structural de noi amino-s-triazine: dendroni G-0

IV.2.1. Sinteze

Sinteza amino-s-triazinelor *N*-substituite conținând serinoli C-substituiți și amino-1,3-dioxani **D-NH** (**ax**) sau **D-NH** (**eq**) est prezentată în **Schema 32**.



Cheie

I: 1 eq. **SER-NH₂ (a-c)** / 1 eq. K₂CO₃ / THF / 0°C → t.a. / 24 h

II: 1 eq. **D-NH₂ (ax sau eq)** / 1 eq. K₂CO₃ / THF / T (°C) / τ (h.)

III: 4 eq. piperazina / 1 eq. K₂CO₃ / THF / t.a. / τ (h.)

*fara izolare; pentru caracterizarea completa a intermediarilor, vezi Ref.^{29d}

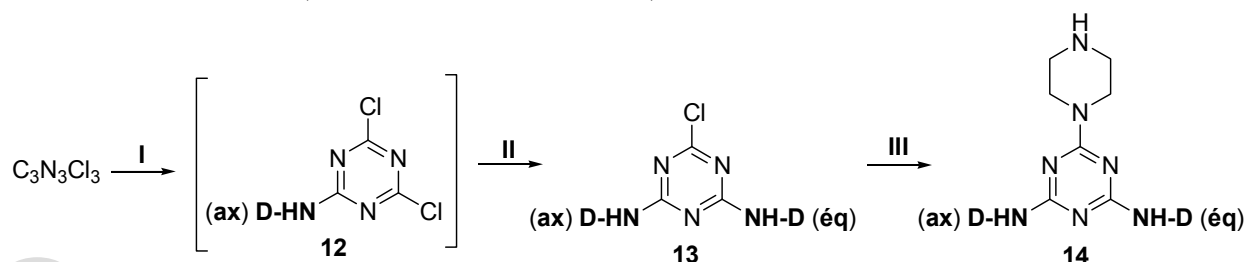
5×0.2 eq. **8a-c sau **9a-c** adaugate in portiuni la fiecare 2 h.; sfarsitul reactiei a necesitat 14 h suplimentare.

Ancoraj axial al lui D (ax)		
No.	T (°C), τ (h.)	Rdt (%)
8a	65, 16	80
8b	65, 22	66
8c	65, 12	84
10a	t.a., 24**	80
10b	t.a., 24	84
10c	t.a., 24	86

Ancoraj ecuatorial al lui D (eq)		
No.	T (°C), τ (h.)	Rdt (%)
9a	-10 → t.a., 24; 65, 14	83
9b	-10 → t.a., 24; 65, 16	42
9c	-10 → t.a., 24; 65, 12	95
11a	t.a., 24**	71
11b	t.a., 24	67
11c	t.a., 24	81

Schema 32

Am preparat de asemenea amino-s-triazina *N*-substituită conținând doi liganzi amino-1,3-dioxanici **D-NH (ax)** și **D-NH (eq)** (**Schema 31** și **Schema 33**).



Cheie

I: 1 eq. **D-NH (ax)** / 1 eq. K₂CO₃ / CHCl₃ / -5°C → t.a. / 24 h

II: 1 eq. **D-NH₂ (eq)** / 1 eq. K₂CO₃ / CHCl₃ / T (°C) / τ (h.)

III: 4 eq. piperazina / 1 eq. K₂CO₃ / THF / t.a. / τ (h.)

*fara izolare; pentru caracterizarea completa a intermediarului, vezi Ref.^{29d}

5×0.2eq. **13 adaugate in portiuni la fiecare 2 h.; sfarsitul reactiei a necesitat 14 h suplimentare.

No.	T (°C), τ (h.)	Rdt (%)
13	t.a., 48; 62, 8	78
14	t.a., 24**	85

Schema 33

În scopul de a obține clorodiamino-s-triazinele **8** și **9**, a trebuit să optimizăm protocolul de reacție. Pentru aceasta am utilizat ca și prim amino-nucleofil asupra clorurii de cianuril, serinoli C-2-substituiți, **SER-NH₂ (a-c)** (etapa I). Apoi, în a doua etapă a sintezei "one-pot" am raționat **D-NH₂ (ax sau eq)** (etapa II). Această procedură a fost utilizată deoarece în seria **8**, a fost realizată reacția prin utilizarea inversă a reactivilor serinolici care au dat randamente mai scăzute, de exemplu, în cazul compusului **8c** randamentele au fost de 84% (**Schema 32**) respectiv 55%.

Observăm faptul că in seria **9**, rezultatele anterioare obținute de către grupul nostru ^{29e} au arătat, interacțiunea (non)-selectivă între cantitățile echimolare ale clorurii de cianuril și amino-1,3-dioxanul **D-NH₂ (eq)**: oligomerizări conducând la *N*-demetilări în C-5 cu randamente slabe.^{29e} Pe de altă parte este cunoscut în literatură⁶⁷ că acest tip de interacție nucleofilă este non-selectivă și în plus greu de controlat. Astfel, singura noastră opțiune a fost și de data aceasta utilizarea **SER-NH₂ (a-c)** ca și prim nucleofili, urmați de **D-NH₂ (  q)**.

În acest ultim context am putut observa că, condițiile sunt mai moi în sinteza compușilor **9a-c** vs. **8a-c**. Ne-am inspirat din articolul Kolesinska și col.⁶⁷ⁱ care ne-a arătat reactivitatea mărită chiar și la temperatura ambiantă a compușilor mai puțin π -deficitari decât 2,4-dicloro-6-amino-s-triazinele noastre *N*-substituite **8a-c** față de aminele terțiare elaborate. Totuși, în cazul nostru evoluția proprie și selectivă a aminărilor **8a-c** $\rightarrow$ **9a-c**, se poate explica prin mediul steric încărcat a grupării dimetilamino în poziția axială C-5 din **D-NH₂** (**eq**).

Clorodiamino-s-triazina **13** (**Schema 33**) a fost obținută în același mod utilizând în tandem unitățile "*lanț închis*" amino-1,3-dioxanice enantiopure **D-NH₂** (**ax**) și **D-NH₂** (**eq**) printr-o strategie "*one pot*". Prima aminoliză consistă în "*ancorajul axial*" al amino-1,3-dioxanului **D-NH₂** (**ax**) urmată de aminoliza nucleofilului amino-1,3-dioxanului **D-NH₂** (**eq**) ("*ancoraj ecuatorial*"). Atașamentul chemoselectiv al celui de-al treilea nucleofil, piperazina a fost realizat conform procedurii noastre anterior descrise:^{9a,29d} Adăugarea în porțiuni la temperatura ambiantă a clorodiamino-s-triazinelor **8a-c**, **9a-c** și **13** la un exces molar de 400% piperazină. Melaminele **10a-c**, **11a-c** și **14** au fost purificate prin cromatografie pe coloană de silica gel parțial dezactivat. Nici un produs dimeric nu a fost detectat. Acest rezultat este cel mai probabil datorat efectului transanular al piperazinei favorizând mono-*N*-substituția, ca și în cazul melaminei trispiranice **5** (**Schema 21**, Secțiune IV.1.1.).

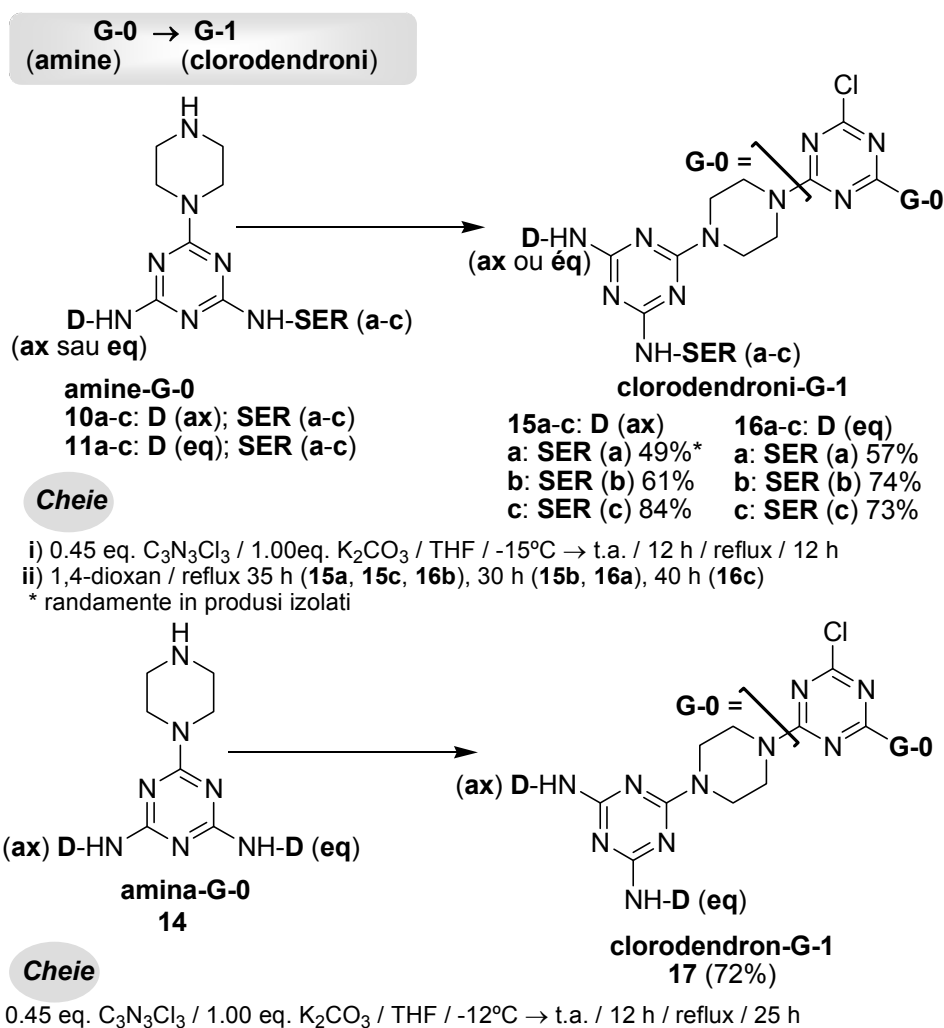
IV.3. Sinteza de noi melamine dendritice, dimerice G-1 sau stelate G-2, *N*-substituite non-simetrice

IV.3.1. Sinteza dendronilor G-1 clorurați

Sinteza a dendronilor clorurați G-1 **15a-c**, **16a-c** și **17** prin *cuplaj angular* pe *s*-triazină, care conțin serinoli *C*-substituiți și / sau amino-1,3-dioxanii **D-NH** (**ax**), **D-NH** (**eq**) este prezentată în **Schema 36**.

În scopul de a prepara dendronii G-1 **15a-c**, **16a-c**, am efectuat dubla aminare asupra clorurii de cianuril de către aminonucleofilii **10a-c**, **11a-c** preparați anterior (**Schema 32**, Secțiune IV.2.1.). După cunoștințele noastre tipul acesta de exemple nu este cunoscut în literatură. Din această cauză am exploatat rezultatele anterioare obținute de către grupul nostru în particular cele lui Fazekas^{29e} [ancoraj simetric **D** (**ax**) sau **D** (**eq**)] și Pinte^{29d} (ancoraj simetric al Serinoliilor (**a-c**)). Dimerizările au necesitat adaptarea condițiilor de reacție, timp de reacție și temperatură, pentru găsirea unei metodologii generală pentru toate substraturile. Astfel reacțiile au fost inițiate la temperatură scăzută în THF, apoi la temperatura ambiantă, terminându-se cu reflux în 1,4-dioxan. Această strategie de sinteză este motivată de posibilitatea intervenirii grupelor hidroxil ca și *O*-nucleofili competitivi⁶⁸ și în cazul seriei **11a-c**, posibilitatea *N*-dimetilării *N*-ligandului **D** (**eq**), discutat anterior (Secțiune IV.2.1.). Reacțiile au fost urmărite prin CSS în THF. Au fost observate chiar și la reflux urme de materii prime. Pentru terminarea reacțiilor am înlocuit THF-ul cu 1,4-dioxan.

Puternica solvatare a nucleofililor noștri **10a-c** și **11a-c**, diminuează reactivitatea lor, acest lucru ar putea fi o explicație plauzibilă pentru toate condițiile de reacție. Pe de altă parte, această explicație este bazată și pe datele structurale discutate în Secțiunea IV.2.2.2.

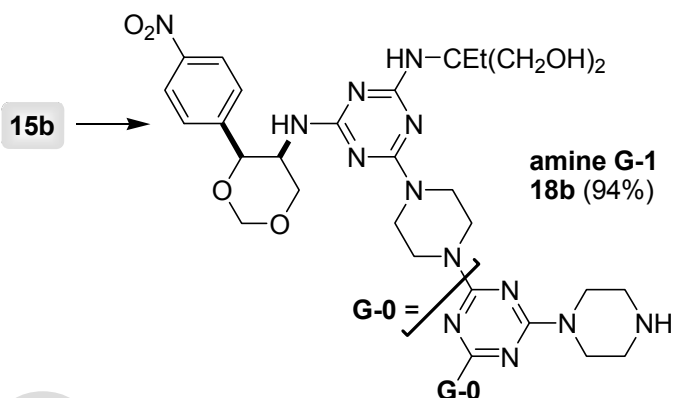


Schema 36

Dendronii G-1 clorurați sunt obținuți după purificare cu randamente variate de 49 la 84%. Notăm faptul că cele mai bune rezultate sunt obținute în seria "c", derivații cu TRIS, indiferent de partener **D**, (**ax**) sau (**eq**). Compușii **15a-c** și **16a-c** au fost separați și purificați pe cromatografie de silica gel urmată de triturare în amestecul THF – Et₂O la -18 C. În plus de problemele normale de manipulare, notăm faptul că pentru separarea compusului **16c** a fost necesar un eluent mai polar: toluen / metanol (2.0 : 1.0). Acest eluent a condus la descompunerea **16c** prin hidroliza ciclului amino-1,3-dioxanic. Astfel, am căutat alte sisteme de eluare reușind să izolăm și să purificăm acest compus pe coloană de silica gel prin utilizarea eluentului acetone / etanol (1.0 : 1.0). Dendronul G-1 **17** a fost obținut în același mod utilizând amino-nucleofilul **14**, cu un randament bun după purificare pe coloană de silica gel (amestec de eluție ternar toluen : etanol : eter etilic 3.0 : 1.0 : 1.5).

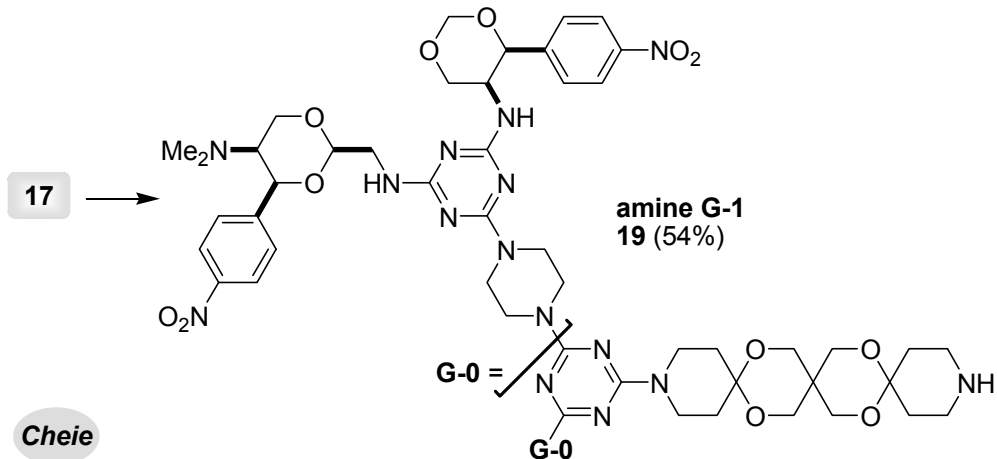
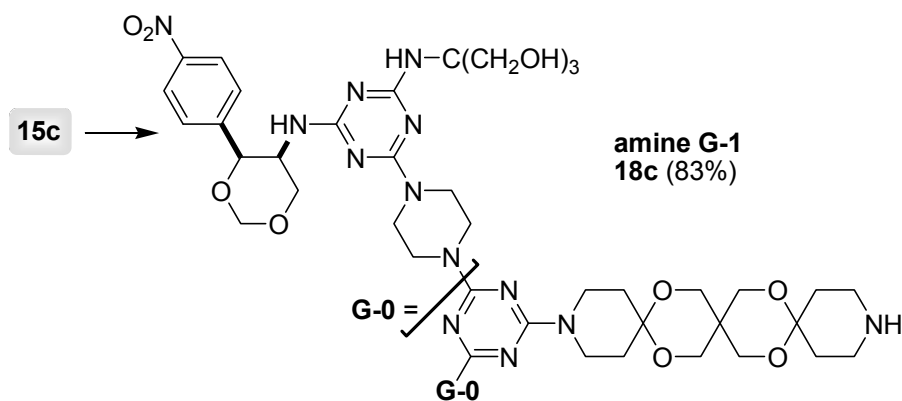
IV.3.2. Sinteza de dendroni G-1 aminați

G-1 → G-1
(clorodendroni) (amine)



Cheie

4.0 eq. piperazina / 1.0 eq K_2CO_3 / 5×0.2 eq. / 5×2 h / THF/ reflux



Cheie

4.0 eq. diamina **2b** / 1.0 eq K_2CO_3 / 5×0.2 eq. **15c** (sau **17**) / 5×2 h / 1,4-dioxan / reflux

Schema 37

În acest stadiu, ne-am propus să efectuăm mono-substituția nucleofilă a *linkerului* trispiranic **2b** (**Schema 18**, Secțiune IV.1.1.) după sinteza compusului model **5** (**Schema 21**, Secțiune IV.1.1.). Atunci, am ales clorodendronii G-1 **15c** și **17** (**Schema 36**). De asemenea, am realizat și mono-substituția nucleofilă pe piperazină cu clorodendronul G-1 **15b**. Astfel, metodele de preparare ale aminelor G-1 **18b-c** și **19** (**Schema 37**), obținute prin aminarea chemoselectivă pe clorodendroni G-1 **15b-c** și **17** pot fi considerate ca și experiențe "test".

Pentru prepararea compusului **18b** am lucrat în aceeași manieră ca și în cazul dendronilor clorurați G-0 (**Schema 32**, Secțiune IV.2.1.) utilizând un exces molar de piperazină

de 400%. Produsul a fost obținut cu un randament excellent de 94% după purificare pe coloană cu gel parțial dezactivat (NH₃ aq. 25%).

Al doilea *linker*, trispiranul a fost atașat într-un mod selectiv pe dendronii **15c** și **17**.

În acest scop am aplicat un "principiu clasic" al sintezei iterative pe cale convergentă,⁶⁹ cu cât procesul avansează mai mult cantitatea unității ce trebuie fixată pe dendron scade. În acest scop (**Schema 37**), spre deosebire de prepararea dendronului "model" G-0 **5** (**Schema 21**) am utilizat un exces molar de diamină trispiranică de 400% de **2b**.

La acest exces, clorodendronii **15c** și **17** sunt adăugați în porțiuni (**Schema 37**). Chemoselectivitatea reacției ne-a apărut completă chiar dacă anumite urme de impurități au fost observate pe CSS. Randamentul mediu în cazul compusului **19** se poate explica prin bazicitatea sa mai mare în comparație cu **18c**, prin urmare o retenție mai ridicată pe coloana cu silica gel parțial dezactivat (NH₃ aq. 25%).

IV.3.3. Sinteza de dimeri G-1. Fezabilitate și eșecuri

Sinteza compuşilor noștri țintă este prezentată în **Schema 38**.

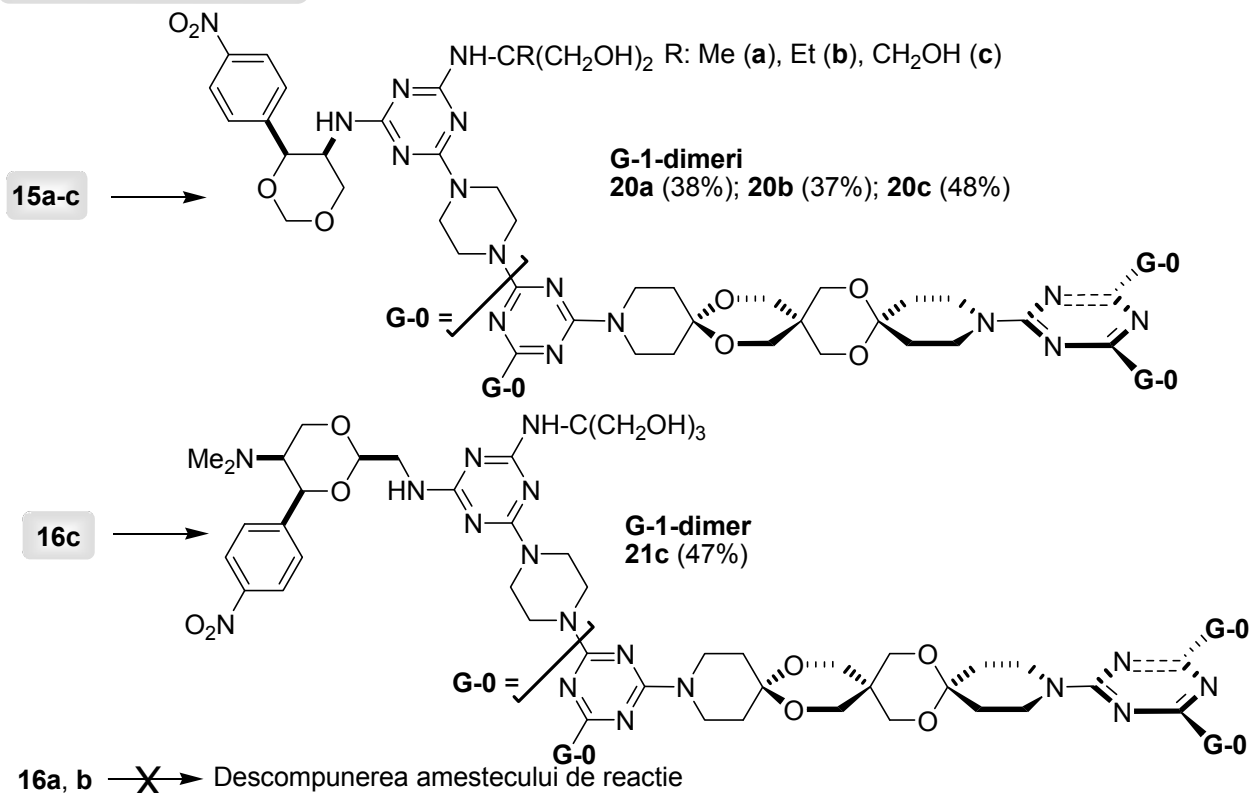
În această etapă, ne-am propus să introducem direct diamina noastră trispiranică **2b** ca și *linker* central pentru a lega două *building-blocks* identice **15a-c** și **16a-c** (*conexiune lineară*). Spre surprinderea noastră, o diferență clară între reactivitățile celor două serii a fost observată. Acest tip de "cuplaj de dimerizare" s-a dovedit realizabil mai ales în cazul aminodendronilor G-1 **15a-c**, conținând o unitate 1,3-aminodioxanică axială. Randamentele acestor sinteze sunt corecte dar nu sunt optimizate (**20a-c**, 38-48%).

Din seria **16a-c**, conținând *N*-liganzii bazici **D** (**eq**), doar în cazul clorodendronului G-1 **16c** dimerizarea a avut loc cu un randament corect. Analogii săi G-1 **16a** și **16b**, din păcate nu au dat produșii așteptați. Am testat diferite condiții de reacție, diferiți solvenți (1,4-dioxan, DMF), tampoane bazice (K₂CO₃, DIPEA) și am variat timpul de reacție. Deocamdată, am observat doar descompunerea amestecului de reacție.

Purificarea dendrimerilor **20a-c** și **21c** au fost realizate prin cromatografie pe coloană pe silica gel. Din punct de vedere analitic, această metodologie ne-a creat multe probleme:

- Aspectul difuz al spoturilor CCM în UV ($\lambda = 254$ nm și $\lambda = 365$ nm)
- Necesitatea unei duble vizualizări (UV urmat de I₂)
- Dezactivarea controlată a silica gelului cu NH₃ aq în fiecare caz.
- Separarea dificilă a spoturilor.

G-1 → G-1
(amine) (dimeri)



Cheie

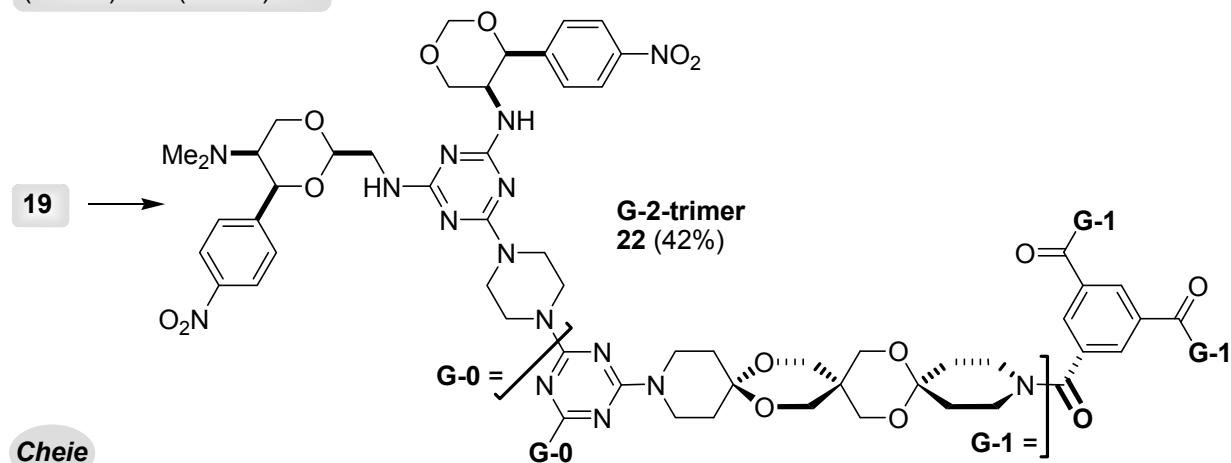
0.48 eq. diamina **2b** / 1.00 eq. K_2CO_3 / 1,4-dioxan / reflux / 40 h

Schema 38

În cazul compușilor **20a-b**, purificarea a putut fi realizată prin utilizarea unui amestec ternar diclorometan / etanol / toluen. Un amestec de eluție ternar diclorometan / etanol / ammoniac 25% aq. a fost eficace pentru compușii **20c** și **21c**.

IV.3.4. Sinteza de melamine stelate G-2

G-1 → G-2
(amine) (trimer)



0.33 eq benzen-1,3,5-tricarboniltriclorura / 1.00 eq. K_2CO_3 / THF / $-15^\circ C \rightarrow t.a.$ / 12 h / $40^\circ C$ / 72 h

Schema 39

Mai întâi de toate, ne-am inspirat din sinteza melaminei stelate G-1 "model" (**6**, **Schema 22**, Secțiunea IV.1.1.) pentru reproducerea tripului *ancoraj angular* al aminei G-1 **18c** pe clorura

de cianuril. Urmând aceleși condiții de reacție, rezultatul nostru a fost negativ. În această etapă a cercetării noastre, toate tentativele au fost soldate cu eșecuri, probabil din cauza reactivității scăzute a electrolitului nostru.

Astfel, am ales să schimbăm strategia alegând amina G-1 **19**, mai bazică dar mai puțin polară față de un electrolit mai reactiv, clorura acidului trimesinic.

Tripul ancoraj a fost efectuat în condiții termice moi. Noul trimer stelat **22** a fost izolat după purificare pe cromatografie pe coloană cu un randament de 42%. Ne-am întâlnit cu aceleași probleme menționate deja în cazul dendrimerilor **20a-c** și **21c**.

IV.4. Analiza structurală a dendronilor și dendrimerilor G-1, G-2

IV.4.2. Dendronii clorurați G-1

Parametrii structurali discutați ai acestor compuși sunt aceeași ca pentru precursorii G-0. Aceste date sunt descrise în **Tabelul 14**.

Tabel 14: Gradienți de temperatură (GT) $NH-^1H$ RMN, diametre hidrodinamice (d_H) conform coeficienților de difuzie (D) și rotații specifice ($[\alpha]_D^{20}$) ale dendronilor G-1 clorurați **15a-c**, **16a-c** și **17**

Compoși : N-liganzi	GT ($\times 10^3$, ppb/K)		d_H (nm) ^a	$[\alpha]_D^{20}$
	GT-D-NH (ax sau eq)	GT-SER-NH (a-c)	conform [D ($\mu m^2/s$)] ^b	(0.5%, DMSO) ^c
15a: D (ax), SER (a: Me)	- 4.8	- 3.2; - 1.0	1.23 [177.8]	+ 72.0
16a: D (eq), SER (a: Me)	- 9.3; - 6.1	- 2.9; - 0.8	2.40 [90.8]	+ 185.0
15b: D (ax), SER (b: Et)	- 5.4; - 2.6	- 3.7; - 0.7	1.08 [202.3]	+ 91.0
16b: D (eq), SER (b: Et)	- 9.4; - 5.2; 3.8	- 2.5	2.46 [88.7]	+ 262.0
15c: D (ax), SER (c: TRIS)	- 5.9; - 4.8; - 2.5	- 2.3; - 0.4	0.84 [260.0]	+ 18.0
16c: D (eq), SER (c: TRIS)	- 10.9; - 8.9; - 5.8; - 4.9	- 2.0	2.55 [85.7]	+ 142.0
17: D (eq), D (ax)	Eq : - 8.5; - 7.7; - 7.0; - 6.0 Ax : - 5.2; - 3.5; - 1.4	-	2.23 [98.0]	+ 128.5

^aCalculați după ecuația Stokes-Einstein (Secțiune IV.1.2.1.3.1., **Anexa 11**). ^bAspecte din experiențele 2D- 1H DOSY RMN utilizând aceeași concentrație, 5 mM, în $[D_6]DMSO$. ^cAceeași concentrație menținută în toate cazurile.

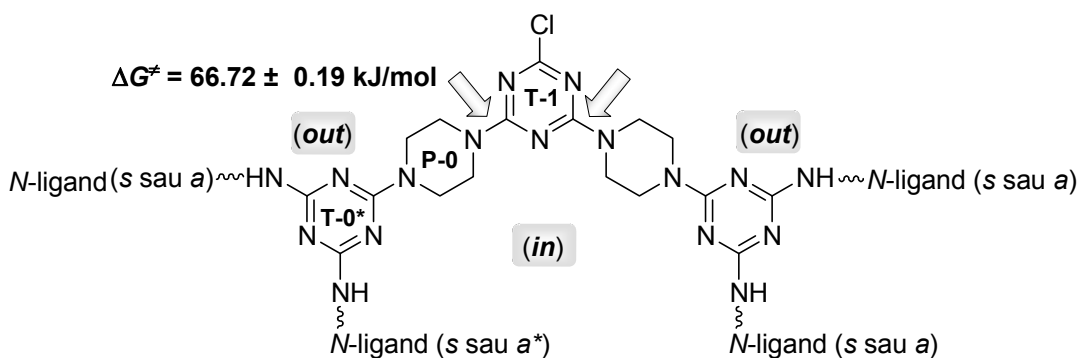
La temperatura ambiantă, dendronii G-1 clorurați se găsesc toți în starea de schimb lent a situsurilor inegale populate. Prin încălzire la 353-363 K, starea de liberă rotație este aproape în întregime dobândită în toate cazurile, *i.e.* comportament dinamic normal așteptat.

Cu toate acestea, conform unei tipologii "idealizate", chiar dacă dendronii G-1 clorurați **15-17** sunt văzuți ca "dimeri angulari simpli" ai dendronilor aminați G-0 **10**, **11** și **14**, problemele de stereochimie rotațională în jurul legăturilor parțiale duble C(s-triazina)-N(exociclic) la temperatura ambiantă sunt complexe (**Schema 40**). Astfel, 36 de stereoisomeri sunt posibili din cauza ca în plus de *rotameria locală* de patru termeni ($a-a \neq a-s \neq s-a \neq s-s$) (Secțiunea IV.2.2.1.1.), o *rotameria globală* de trei termeni în raport cu "cavitatea angulară", **in** (orientare spre interiorul cavității) sau **out** (orientare spre exteriorul cavității) este posibilă.

Pentru a avea o imagine mai explicită asupra complexității structurale am parcurs trei pași preliminari (i-iii)*:

- O inspecție a valorilor GT* ne arată nici o diferență semnificativă între serile de dendroni aminați G-0 și corespunzător G-1 clorurați (**Tabelul 13 vs. 14**).
- Valorile d_H ne spun mai multe.* Astfel, în urma dimerizării valorile d_H arată două modificări la fel de importante dar opuse, conform tipului de ancoraj **D (eq)** sau **D (ax)**.

* Pentru a fi mai preciși, singura dată de care dispunem *a priori* a fost bariera energetică de rotație $\Delta G^\ddagger$ în jurul legăturilor parțiale duble C(s-triazina **T-1**)-N(piperazina **P-0**) (**Schema 40**), în cazul unei molecule model pentru această parte din compușii noștri, conform Pinea^{29e} și Popa-Martin^{29f,34} al grupului nostru.



*s-Triazina si Piperazina, conform generatiei, 0 sau 1
 **descriptorii stereochemici s (*sin*) si a (*anti*) se refera la orientarile N-liganzilor fata de piperazina P-0 in jurul legaturilor partial duble C(s-triazina T-0)-NH<

Orientarea N-liganzilor D (eq sau ax) SER (a-c)			
(out) D-a	(in) SER-a	in D-a SER-a D-s D-s D-a SER-s SER-a	out SER-a D-a SER-s SER-a SER-s D-a D-s
(out) D-s	(in) SER-s	in SER-s D-s D-s D-a SER-s SER-a	out D-s SER-s SER-a SER-s D-a D-s
(out) D-a	(in) SER-a	in D-a SER-s D-s D-s D-a SER-s SER-a	out SER-a D-a SER-s SER-a D-s D-s
(out) D-s	(in) SER-s	in D-s SER-s D-a D-s D-a SER-s SER-a	out SER-s SER-a D-a D-s D-s
(out) D-a	(in) SER-s	in D-a SER-s D-s D-s D-a SER-s SER-a	out SER-s SER-a D-a D-s D-s
(out) D-s	(in) SER-a	in D-s SER-s D-a D-s D-a SER-s SER-a	out SER-s SER-a D-a D-s D-s
(out) D-a	(in) SER-a	in D-a SER-s D-s D-s D-a SER-s SER-a	out SER-s SER-a D-a D-s D-s
(out) D-s	(in) SER-s	in D-s SER-s D-a D-s D-a SER-s SER-a	out SER-s SER-a D-a D-s D-s

Schema 40

- în seria **D (eq)** **16a-c** și **17**, au fost observate creșteri considerabile de valori d_H , **11a** (1.56 nm) ↗ **16a** (2.40 nm) (+ 54%), **11b** (1.39 nm) ↗ **16b** (2.46 nm) (+ 77%), **11c** (1.46 nm) ↗ **16c** (2.55 nm) (+ 75%) și **14** (1.51 nm) ↗ **17** (2.23 nm) (+ 48%). Această creștere am vazut-o ca și o extindere a dimensiunii sferei hidrodinamice, *i.e.* dimensiunea moleculară a compuşilor noștri.

- spre surprinderea noastră, dacă dendronii G-1 clorurați conțin N-liganzii **D (ax)**, diametrele hidrodinamice ale dimerilor **15a-c** scad față de monomerii lor **10a-c**, **10a** (1.36 nm) ↘ **15a** (1.23 nm) (-9.6%), **10b** (1.34 nm) ↘ **15b** (1.08 nm) (-19.4%) și **10c** (1.28 nm) ↘ **15c** (0.84 nm) (-34.3%). În concluzie, în seria **15a-c** asistăm, probabil, la o "împachetare", o încărcare sterică.

Spectrele 2D DOSY ^1H RMN a derivaților cu TRIS (**C**) **10c**, **11c**, **15c** și **16c**, care ilustrează acest comportament neașteptat, sunt arătate în **Figurile 29-32**.

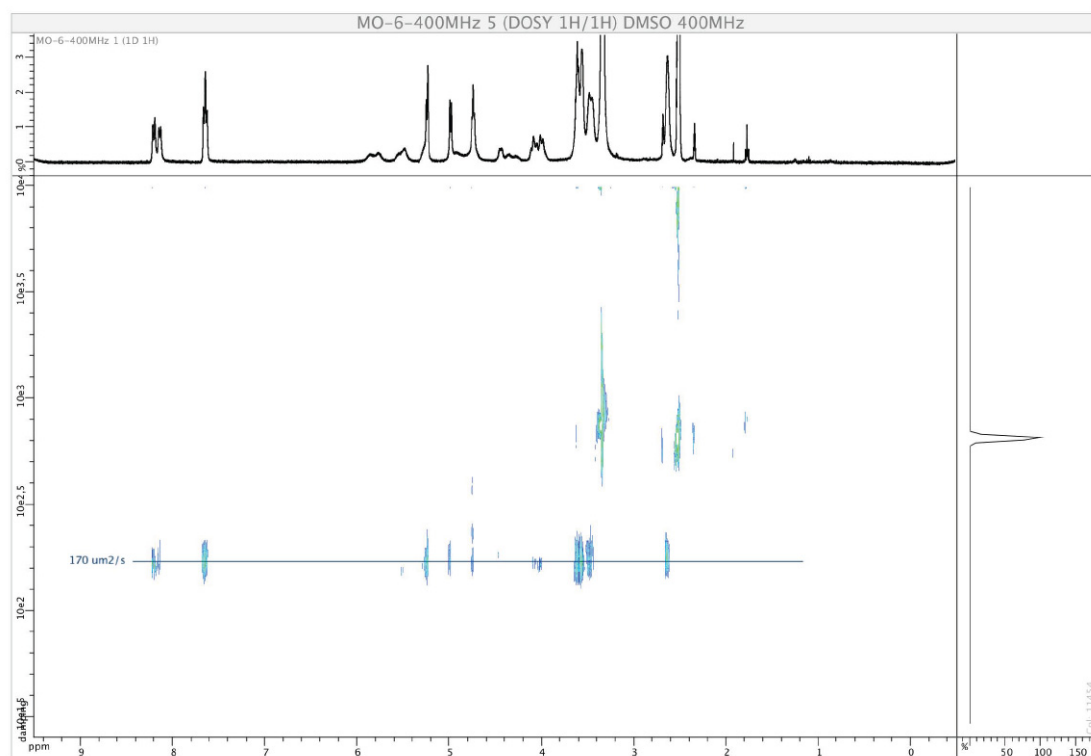


Figura 29: Spectru 2D-DOSY ^1H RMN la 298 K al compusului **10c** (5 mM în $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 400 MHz)

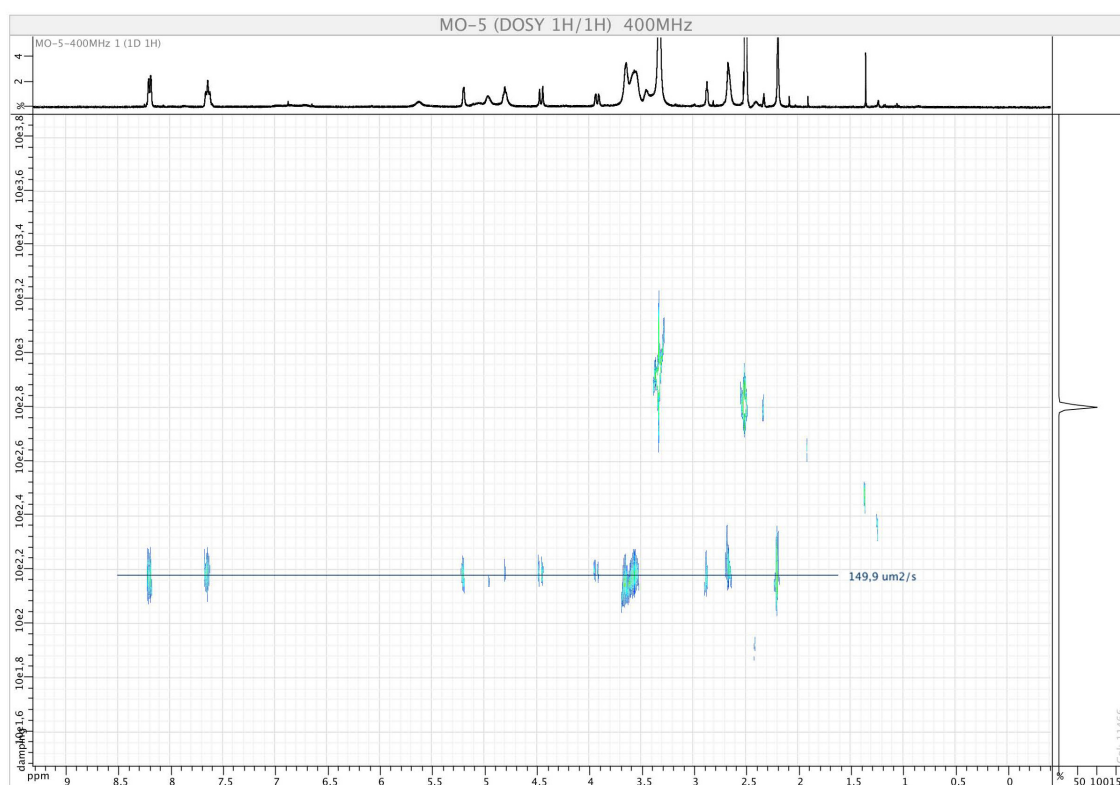


Figura 30: Spectru 2D-DOSY ^1H RMN la 298 K al compusului **11c** (5 mM în $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 400 MHz)

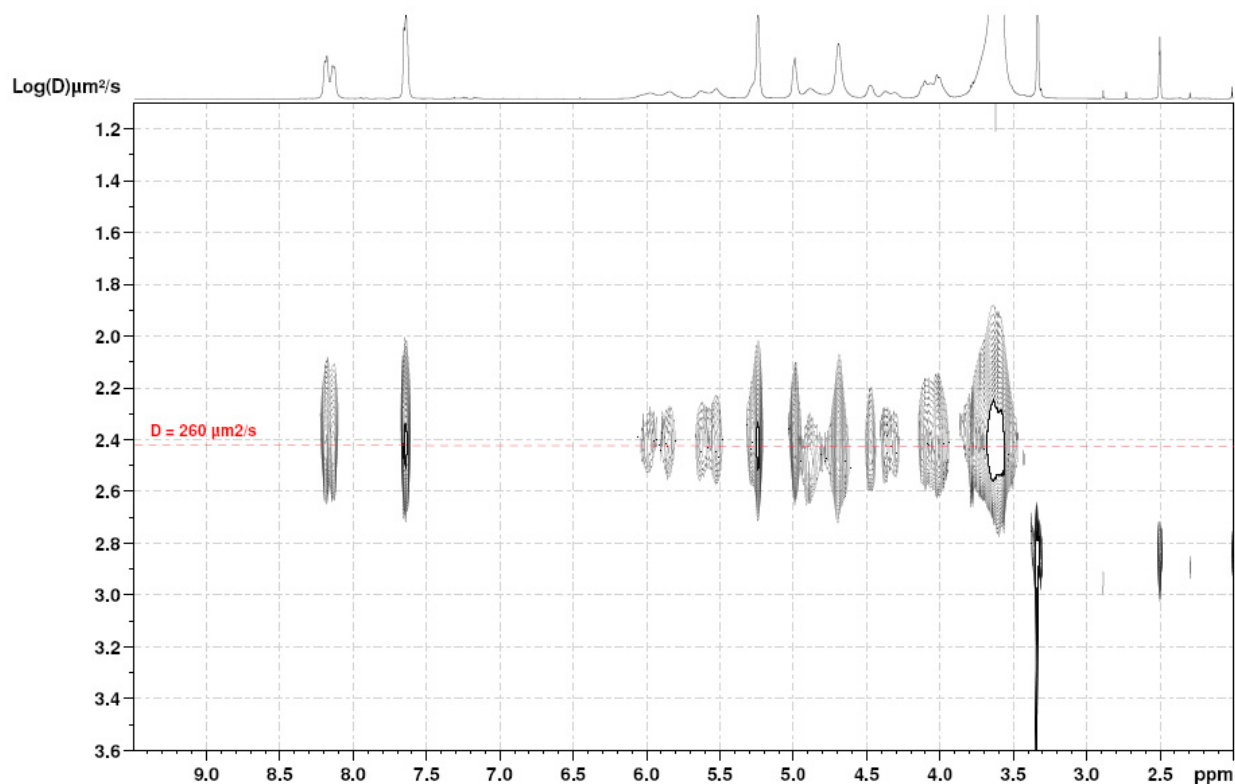


Figura 31: Spectru 2D-DOSY ^1H RMN la 298 K al compusului **15c** (5mM în $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 500 MHz)

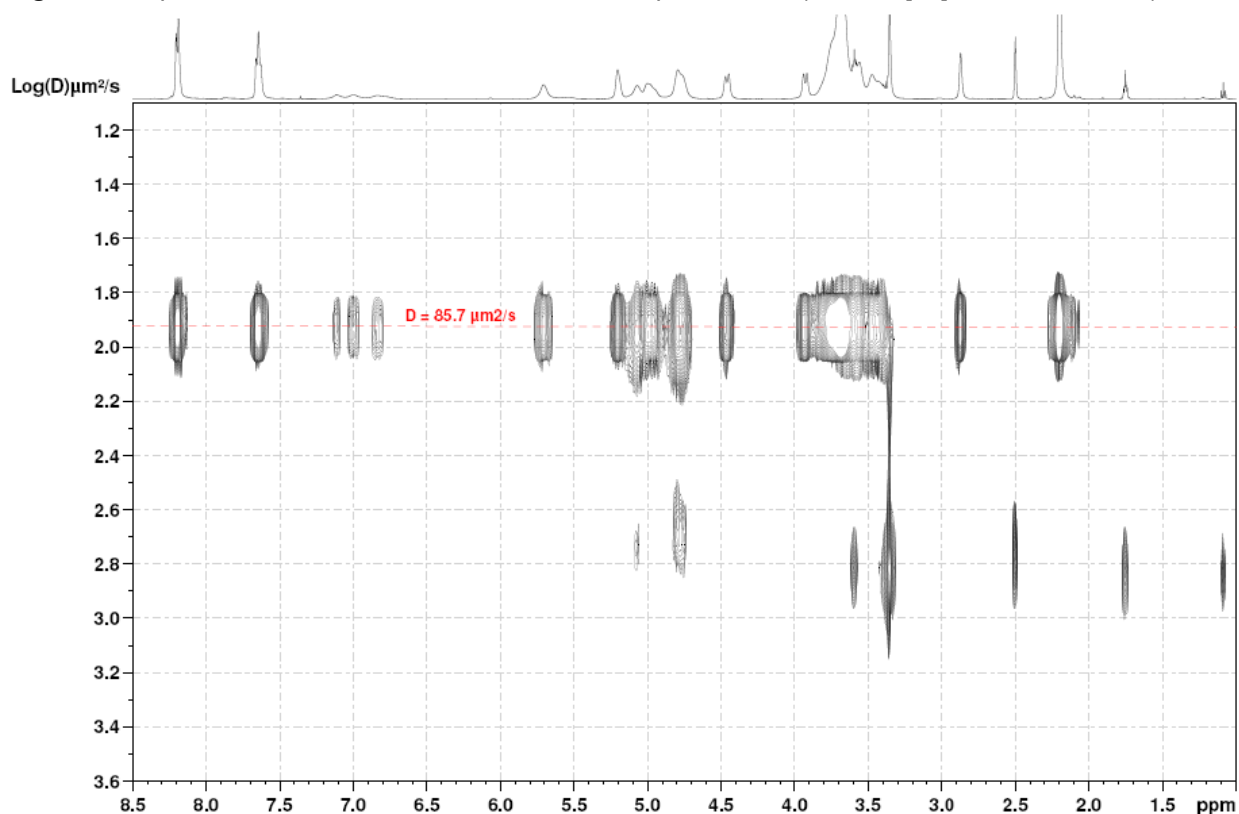


Figura 32: Spectru 2D-DOSY ^1H RMN la 298 K al compusului **16c** (5mM în $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 500 MHz)

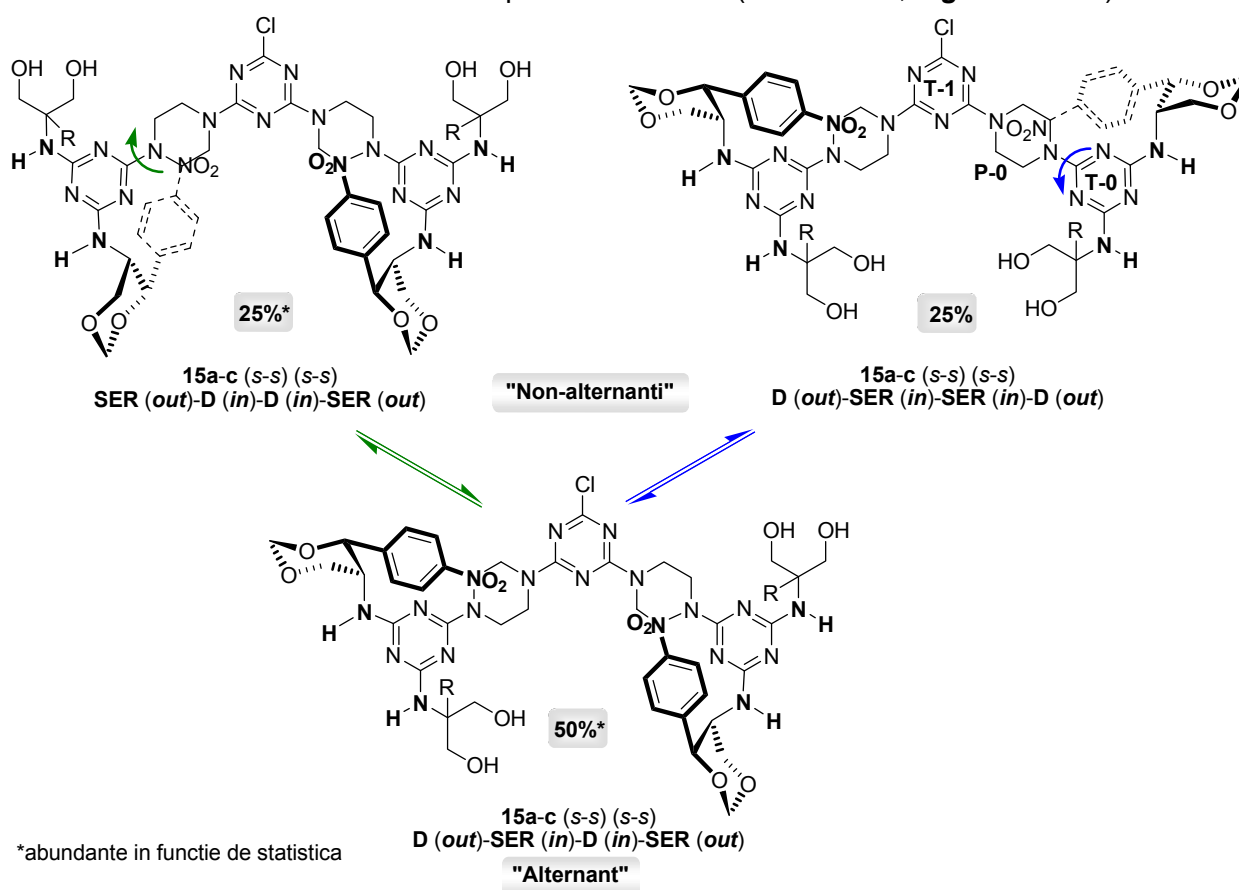
iii) *Din punct de vedere chiroptic*, în ciuda dimensiunii lor mici (doar G-1), compușii noștri pot face parte conform lui Vögtle și coll.¹ dintr-o familie dendritică distinctă, și anume din familia cu structuri care conțin unități periferice chirale. Deși sunt realizate puține studii în ceea ce privește proprietățile chiroptice ale acestei familii, putem remarca următoarele observații (**Tabelul 13** și **14**):

- în urma unui număr dublu de unități periferice enantiopure, rotațiile specifice mai mult sau mai puțin cresc, $[\alpha]_D^{20}$ G-0 $\nearrow$ $[\alpha]_D^{20}$ G-1 (cu excepția derivaților TRIS **C**). În trei situații, în conformitate cu o veche observație a lui Newcome și col.,⁷¹ rapoartele $[\alpha]_D^{20}$ G-1 / $[\alpha]_D^{20}$ G-0 se găsesc în jur de 2: **[15a]** / **[10a]** = 2.57, **[15b]** / **[10b]** = 2.17 și **[16b]** / **[11b]** = 1.93.

- o comparație între rotațiile specifice ale dimerilor clorurați G-1 (toți dextrogiri, **Tabel 14**) arată valori $[\alpha]_D^{20}$ mult mai mici pentru compușii care conțin *N*-ligandul **D** (**ax**) **15a-c** față de analogii **D** (**eq**), **16a-c** și chiar **17** (care conține ambii *N*-liganzi amino-1,3-dioxanici). Ținând cont că construcția compușilor noștri este la fel, mai puțin tipul de ancoraj amino-1,3-dioxanic, putem presupune, conform Meijer și col.,⁷² că un impediment steric la nivelul periferiei poate fi asociat cu scăderea activității optice observată $[\alpha]_D^{20}$ **16a-c**, **17** $\searrow$ $[\alpha]_D^{20}$ **15a-c**.

În acest caz am ajuns la ipoteza identică ca în cazul analizei hidrodinamice. Și anume în ce măsură impedimentele sterice la nivel de periferie ale dendronilor clorurați G-1 **15a-c** intervin?

Analiza spectrelor 2D-¹H,¹H-NOESY în tandem cu spectrele ¹D-¹H și ¹³C RMN ale acestor molecule ne-au furnizat un răspuns satisfăcător (**Schema 41**, **Figurile 33-36**).



Schema 41

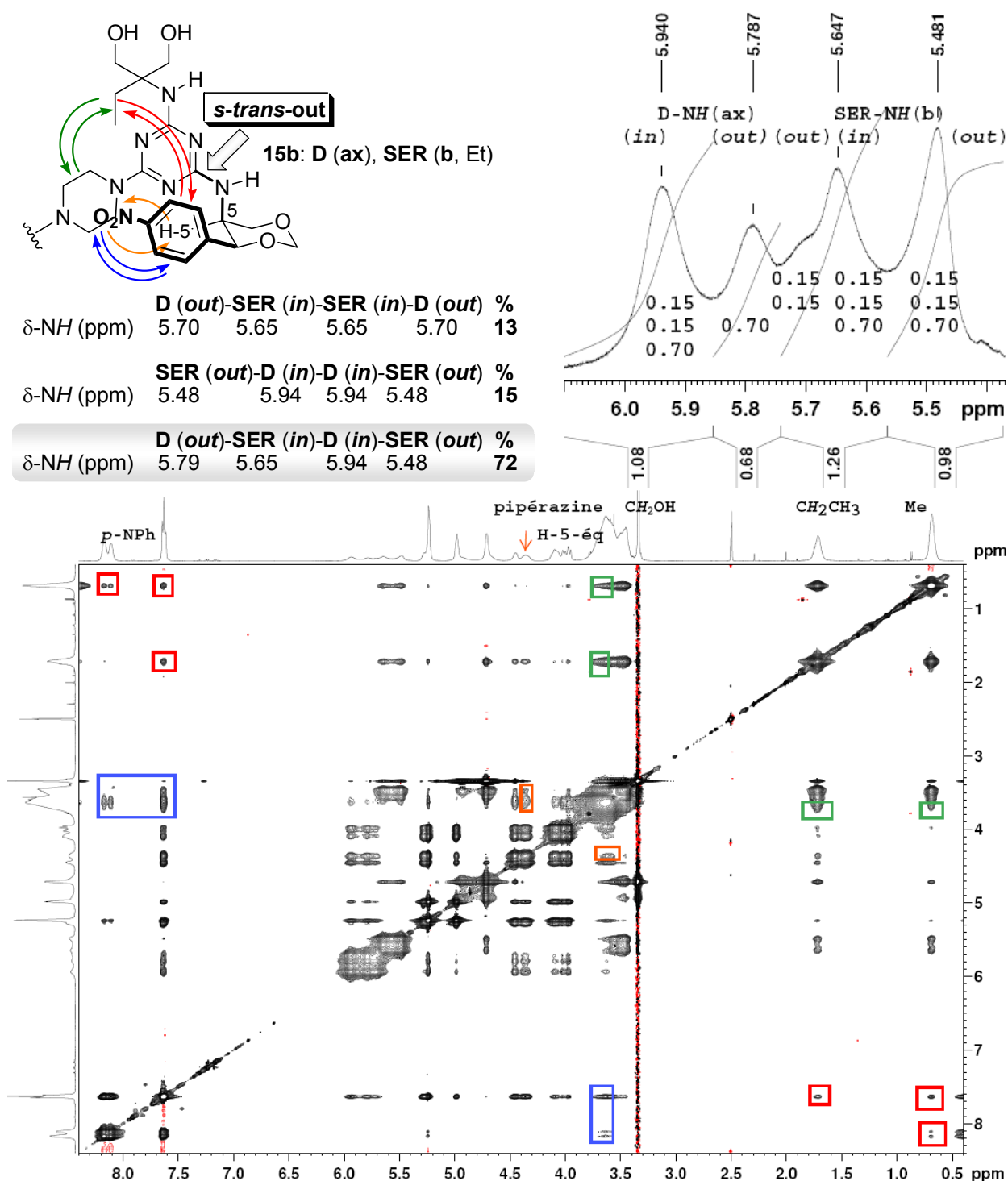
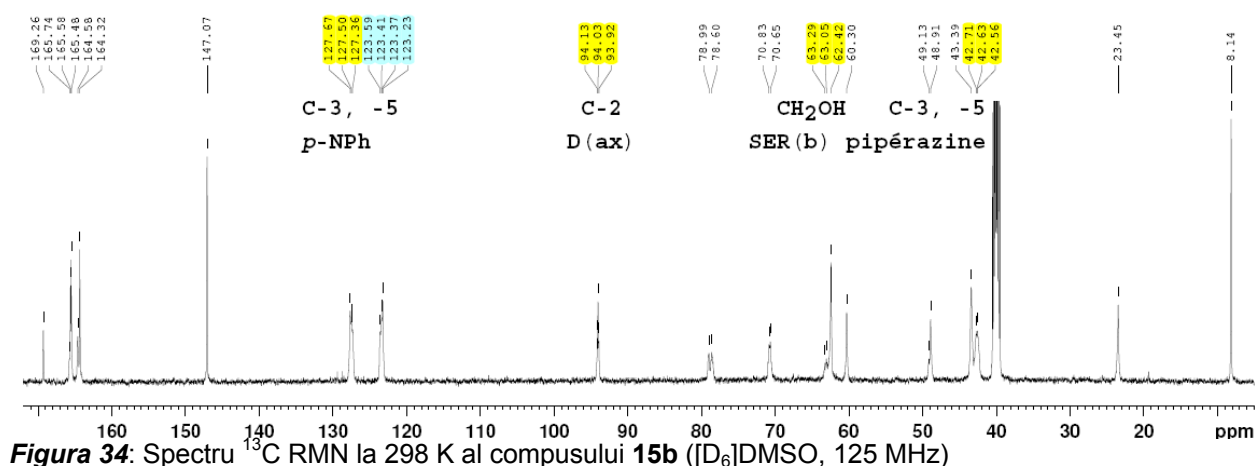


Figure 33: Spectru 2D- ^1H , ^1H -NOESY la 298 K al compusului **15b** ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 500 MHz) (interacțiunile dipolare în cadrul fiecărui *N*-ligand nu sunt marcate din motive de simplitate); *detaliu*: separarea semnalelor NH la 298 K.

Mai întâi de toate (vezi spectrul 2D- ^1H , ^1H -NOESY a dendronului clorurat G-0 **8a**, (**Figura 7**, Secțiunea IV.2.2.1.1.), ancorajul axial al *N*-ligandului **D** (ax) în compuşii **15a-c** prevede o restricție sterică suplimentară în ceea ce privește rotația în jurul legăturii C-5-NH (ax) din cauza prezenței inelului anancomerizant *p*-nitrofenil în poziția C-4. Din această cauză indiferent de funcționalizarea atomului de azot axial, *i.e.* caracterul legăturii sale parțial duble sau simple,^{29e} cu o altă grupare (Baze Schiff),^{70a} noul *N*-substituent este orientat spre exteriorul (*out*) ciclului 1,3-dioxanic într-un aranjament spațial *trans* față de noua legătură care implică atomul de azot. Această geometrie preferată am denumit-o *s-trans-out*.



Spectrele $2\text{D-}^1\text{H}, ^1\text{H-NOESY}$ ale compuşilor **15b** şi **15c** (pentru **15a** vezi **Anexa 17**) indică patru interacţii dipolare relevante: H (*p*-NPh) / H (piperazină), H (*p*-NPh) / lanţ serinolic), H (lanţ serinolic) / piperazină) şi H-5-eq / H (piperazină). Putem să deducem că *rotameria locală* (**Schema 40**) consistă cel mai mult din adoptarea de către cei doi *N*-liganţi la o orientare restrânse *sin-sin* (*s-s*) în jurul legăturilor parţiale duble C(*s*-triazina, T-0)-NH(exociclic). Altfel spus, *rotameria locală* este "diastereoselectivă" (*s-s*). În acest caz, numărul *rotamerilor globali* în seria **15a-c** se reduce la trei, unul "alternant" şi doi "non-alternanţi" (**Schema 41**).

Pe de altă parte, chiar spectrul ^{13}C RMN al compusului **15b** (**Figura 34**) indică semnale de tip triplet sau cuartet pentru anumite "poziţii cheie" al fiecărui *N*-ligand.

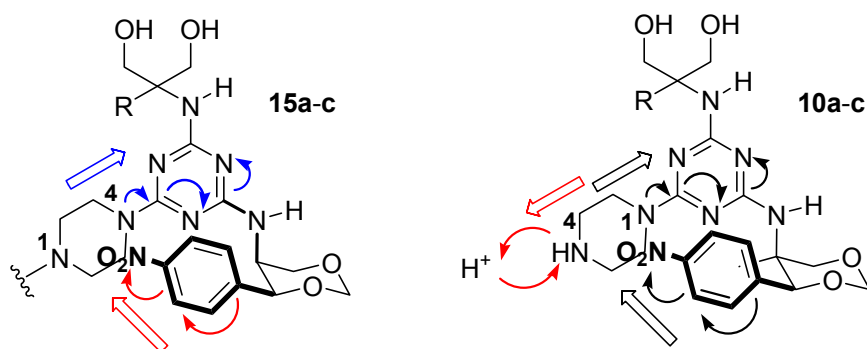
Ca şi în cazul echilibrelor rotaţionale identice (**Schema 29**, Secţiune IV.1.2.1.3.2., **Schema 34**, Secţiune IV.2.2.1.1.), fiecare termen din **Schema 41** poate fi generat printr-o singură rotaţie / echilibru în jurul legăturilor C(*s*-triazina, T-0)-N(piperazina, P-0), astfel spus acelea care implică inelele *s*-triazinice mai puţin π -deficitare, T-0.

Pentru estimarea abundenţei celor trei *rotameri globali*, trebuie mai întâi observat că din punct de vedere statistic *rotamerii* "alternanţi" din comuşii **15a-c** sunt de două ori favorizaţi faţă de ceilalţi doi "non-alternanţi". Acest lucru se datorează faptului că cei "alternanţi" sunt generaţi în urma a două echilibre diferite (**Schema 41**). Singleţii largi ai protonilor NH (*detalii* în **Figurile 33** şi **35**) **D-NH** (**ax**) şi **SER-NH** sunt "indicativi", dar nu pentru *rotameria locală* (*sin* / *anti*) ci pentru *rotameria globală*, *in* / *out*, aşa cum se indică mai jos:

- *N*-ligandul **D** (**ax**): $\delta\text{-NH}(\textit{in-in}) > \delta\text{-NH-in}(\textit{in-out}) > \delta\text{-NH-out}(\textit{in-out}) > \delta\text{-NH}(\textit{out-out})$
- *N*-ligandul **SER** (**a-c**): $\delta\text{-NH-in}(\textit{in-out}) > \delta\text{-NH}(\textit{in-in}) > \delta\text{-NH-out}(\textit{in-out}) > \delta\text{-NH-out}(\textit{out-out})$

Aceste ordine descrescătoare țin cont mai mult sau mai puțin de i) influențele de dezecranare în cavitatea angulară (*in*), promovate de cele trei inele *s*-triazinice, ii) vecinătățile variabile ale inelelor *p*-nitrofenil și iii) patru abundențe magnetice teoretice pentru fiecare "proton indicativ" **D-NH** (**ax**) și **SER-NH**.

În cele din urmă, în scopul de a găsi o explicație satisfăcătoare pentru *rotameria locală* "diastereoselectivă" (*s-s*) care simplifică mult abordarea *rotameriei globale*, am folosit cunoștințele noastre anterioare,^{29e} în particular cele referitoare la interacțiile dipol-dipol în cazul anumitor amino-*s*-triazine care conțin în afara *N*-ligandului **D** (**ax**), o unitate puternic donoare de electroni de exemplu, în seria **15a-c**, piperazina (**Schema 42**).



Schema 42

Orientarea *sin* este stabilizată datorită interacției dipol-dipol între două nuclee aromatice plasate într-un mod apropiat și supuse influențelor electronice opuse i) nucleul benzenic prin gruparea puternic atrăgătoare ai electronilor din *p*-nitro și ii) nucleul *s-trans*-out *s*-triazinic prin gruparea puternic donoare de electroni, atomul de azot N-4 "dialchilat" piperazinic N-4.

Pentru compușii **16a-c**, care posedă ancorajul ecuatorial al *N*-ligandului 1,3-dioxanic, mai puțin supus la restricțiile sterice față de *s*-triazina, atribuțiile analoge nu se aplică.

Pe de altă parte, spectrele 2D- ^1H , ^1H -NOESY în seria **16a-c** ne-au furnizat doar detalii așteptate, triviale pentru *N*-liganzi (**Figura 37**, compus **16a**).

Nici o interacție trivială nu a fost observată între *N*-liganzii **D** (eq) / **SER** (a-c) sau între fiecare ligand și piperazina.

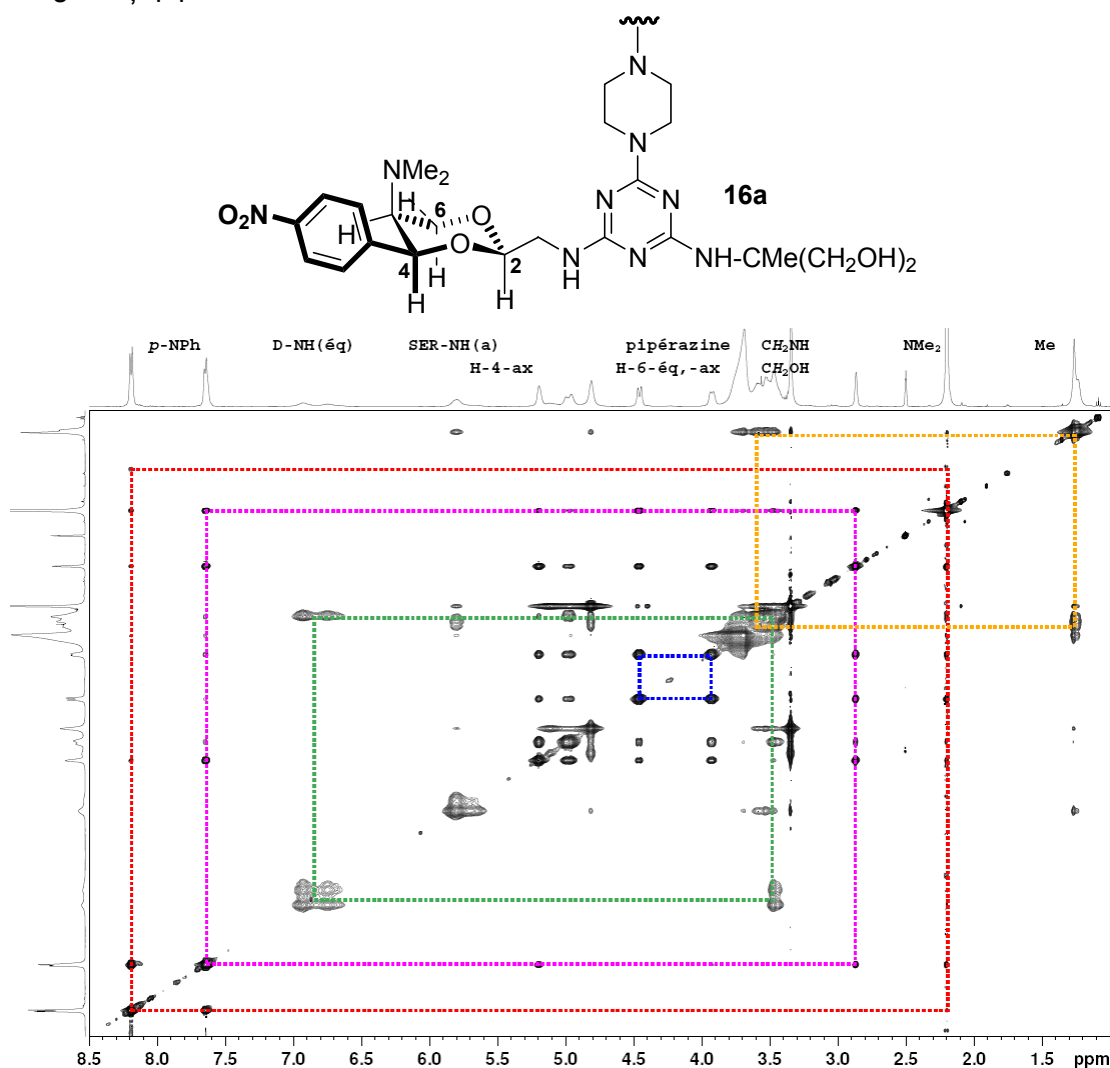


Figura 37: Spectru 2D- ^1H , ^1H -NOESY la 298 K al compusului **16a** ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 500 MHz)

Ne-am așteptat ca dendronul G-1 clorurat **17** să fie un caz "intermediar" între seriile **15a-c** / **16a-c** datorită faptului că, conține cei doi *N*-liganzi amino-1,3-dioxanici ancorați în mod diferit. Spre surprinderea noastră, compusul **17** s-a dovedit a fi un "termen adițional" la seria **15a-c** (**Figuri 38-41**, **Schéma 43**).

Spectrul ^1H RMN la temperatura ambiantă (**Figura 38**) a arătat 7 din 8 ambianțe rotaționale pentru "protonii indicativi" NH. Natura acestor ambianțe, *locală* (*sin* / *anti*) sau *globală* (*in* / *out*) a putut fi elucidată foarte ușor conform spectrului 2D- ^1H , ^1H -NOESY (**Figura 39**, **Schema 43**). Linkerul piperazinic dezvoltă interacții dipolare relevante cu cei doi *N*-liganzi, mai puternice cu **D** (*ax*), mai puțin puternice cu **D** (*eq*), probabil din cauza restricțiilor impuse de aranjamentul *s-trans-out* al lui **D** (*ax*) (**Figura 33**) față de mobilitatea în jurul conexiunii ecuatoriale $>\text{C}(2)\text{-CH}_2\text{NH}$ în cazul lui **D** (*eq*). Ca și în cazul compusului **15b** (**Figura 34**), în spectrul ^{13}C RMN al compusului **17** (**Figura 40**), s-au observat tripleți și cuarteți pentru anumite poziții 1,3-dioxanice **D** (*ax*) și **D** (*eq*).

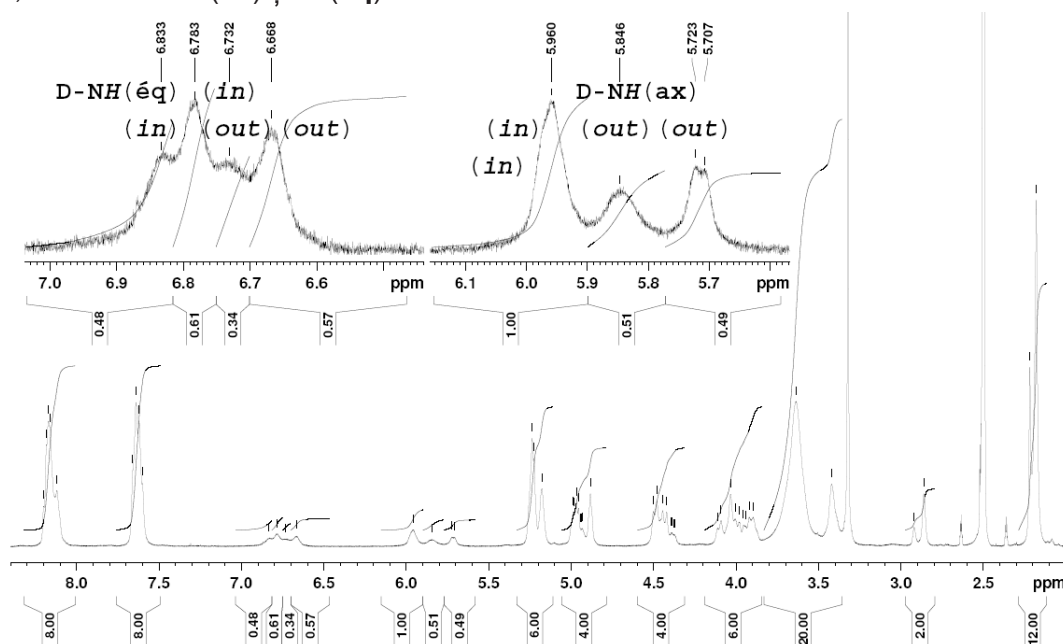


Figura 38: Spectrul ^1H RMN la 298 K al compusului **17** ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 500 MHz)

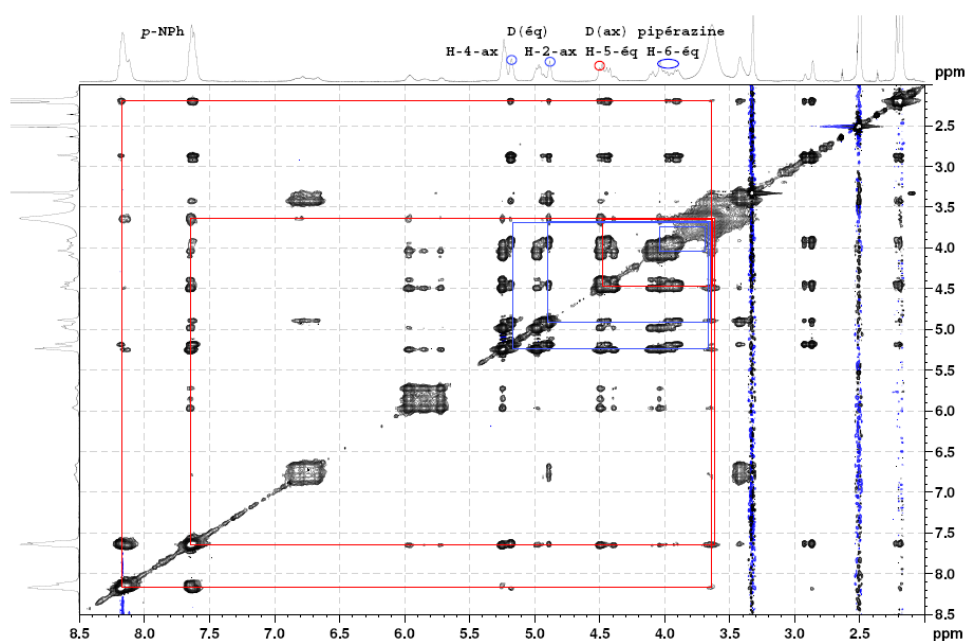


Figura 39: Spectrul 2D- ^1H , ^1H -NOESY la 298 K al compusului **17** ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 500 MHz). Abundențele "rotamerilor globali" (s-s) al compusului **17**.

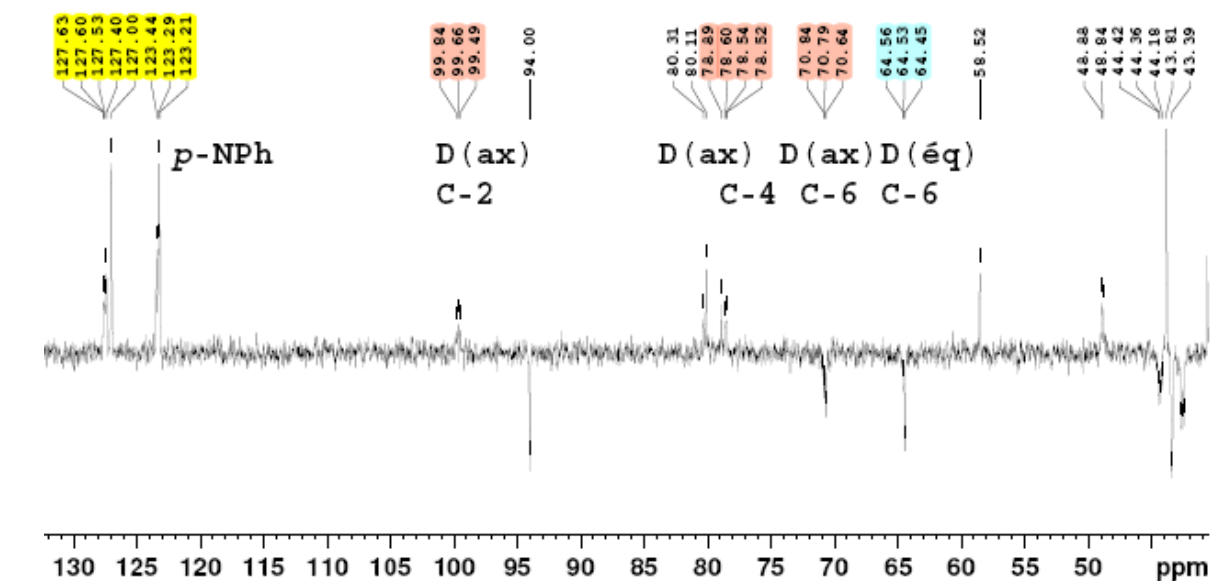
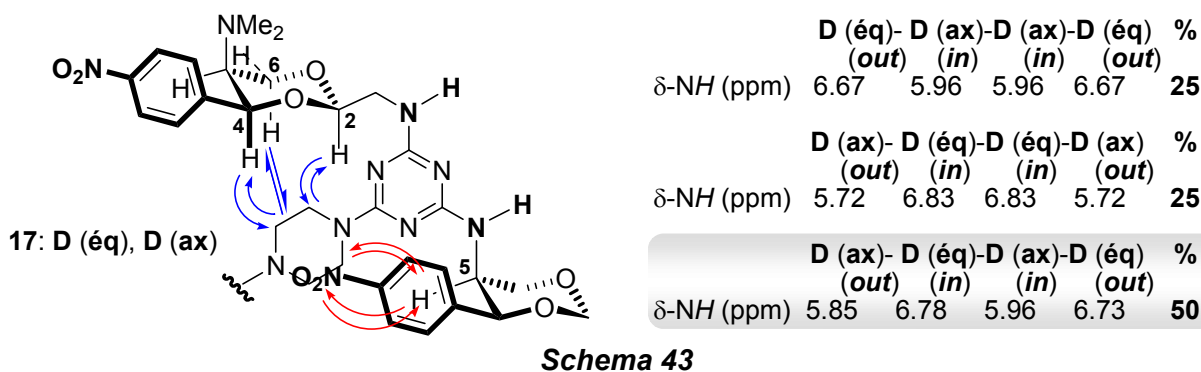


Figura 40: Experiența DEPT ^{13}C RMN la 298 K al compusului 17 ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 125 MHz).

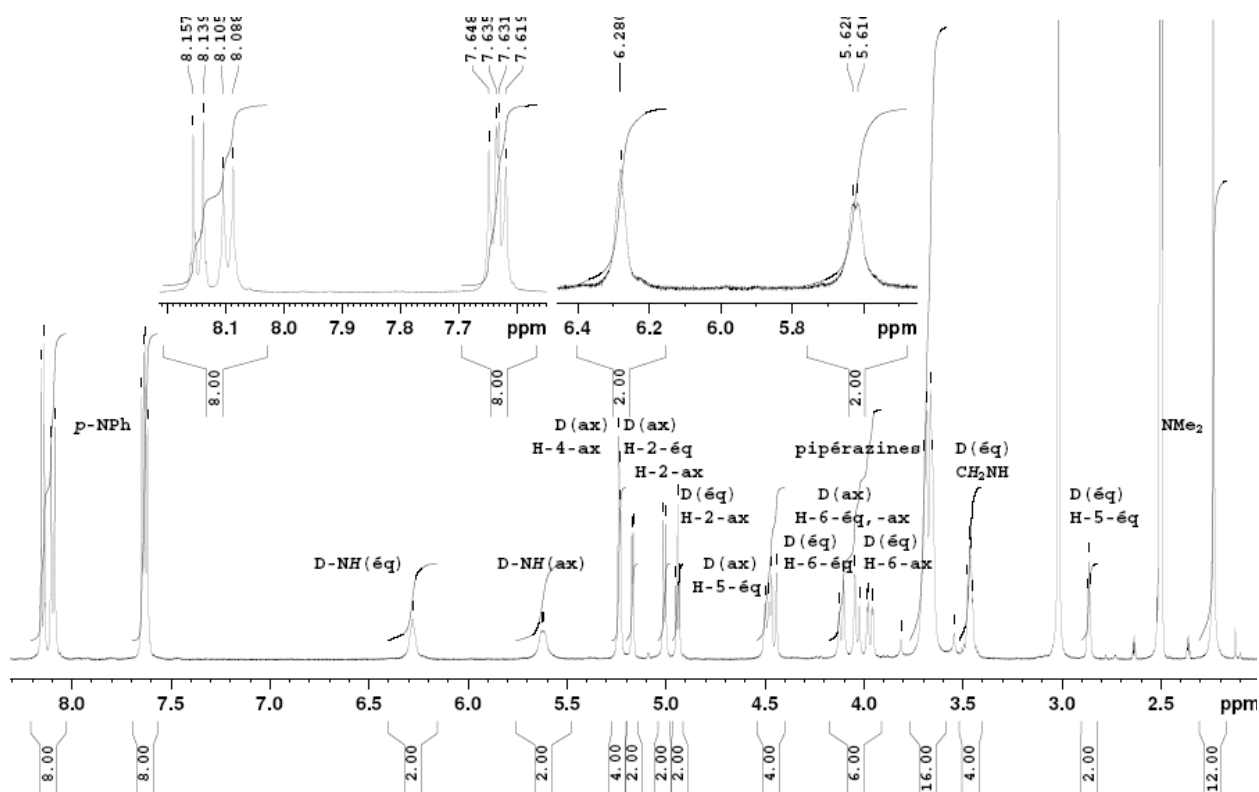


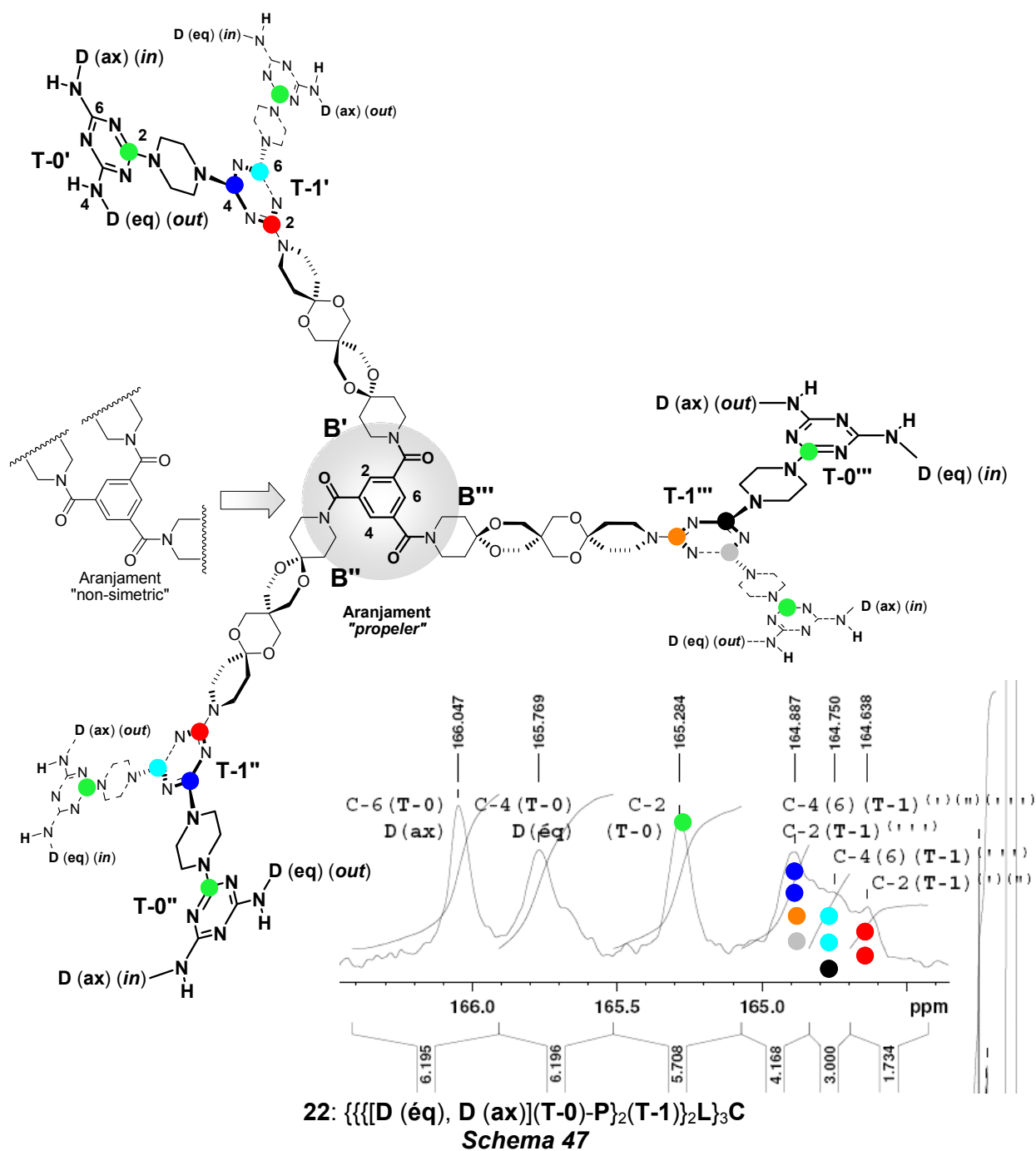
Figura 41: Spectrul ^1H RMN la 363 K al compusului 17 ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 500 MHz).

Din noua am ajuns la concluzia că *rotameria locală* a dendronului clorurat **17** este *sin-sin* diastereoselectivă. Calculele prezentate în **Schema 43**, au arătat o abundență aproape statistică între *rotamerii globale (in / out)* "non-alternanți" (fiecare 25%) față de cel "alternant" (50%).

La sfârșitul acestei Secțiuni menționăm faptul că rezultatele investigațiilor noastre structurale sunt de fapt un set de conjucții: i) de fenomene hidrodinamice, ii) optice și iii) rotaționale. Nici o abordare similară nu este raportată în literatură.

IV.4.4. Melamine dendritice dimerice G-1 și trimerice G-2

În cazul trimerului dendritic G-2 **22**, am găsit o situație surprinzătoare. Detaliul spectrului QC ^{13}C RMN în zona carbonilor s-triazinici este arătat în **Schema 47**.



La nivelul corului trivalent *meta*-benzenic (**Figura 45**), aranjamentul celor trei brațe spiro-dendritice este centro-simetric pentru că, cele două tipuri de carboni cuaternari aromatici C-1, -

3, -5 și terțieri, CH-2, -4, -6 conțin doar nuclee izocronice, un sigur semnal pentru fiecare tip. Cele trei grupări carbonil din funcțiunile amidice --C(=O)-N< , dau un singur semnal. Acest aranjament centro-simetric a fost numit, în 2002, de Ghiviriga și col.^{64c} "*propeler*" față de cel alternativ, "non-simetric". În mod normal, în cazul unităților meta-trivalente, implicate în legături parțiale duble (de asemenea și în melaminele simple), raportul între cele două specii rotaționale mai mult sau mai puțin înghețate este statistic, "non-simetric" : "*propeler*" = 3:1. Acest raport a fost obținut și de Fazekas din grupul nostru^{29e} printr-un studiu de date cinetice $\Delta G^\ddagger$, obținute prin TV ^1H RMN^{64c} pe melamine simple.

Orientarea unică preferată "*propeler*" a celor trei Brațe spiro-dendritice, **B'**, **B''** și **B'''** din dendrimerul **22** este datorată diminuării efectelor "star-burst".

Totuși, trebuie observată coplanaritatea necesară unității trivalente *meta*-benzenice triamidice centrale la temperatura ambiantă, prin cele două tipuri de legături parțiale duble $\text{>C(=O)-C=C<} \leftrightarrow \text{>C(-O}^-\text{)=C-C}^+\text{<}$ mai ales, $\text{>C(=O)-N<} \leftrightarrow \text{>C(-O}^-\text{)=N}^+\text{<}$. Pentru ultimul tip de joncțiune, o barieră energetică de rotație $\Delta G^\ddagger$ în jur de 74 kJ/mol a fost anticipată conform calculelor de TV ^1H RMN în cazul *linkerului* trispiranic N-3, -15 diacetilat **3a** (Secțiune IV. 1.2.1.3.2. **Schema 29 Anexa 3 și 4**).

Astfel, în acord cu aranjamentul *pseudo*-alenic al scheletului trispiranic, și în afara flexibilității conformaționale chirale acestui *linker*, planul care conține unitatea corului trivalent *meta*-benzenic triamidic este perpendicular pe fiecare plan care conține nodurile s-triazinice ($2 \times \text{T-0, T-1}'$), ($2 \times \text{T-0, T-1}''$) și ($2 \times \text{T-0, T-1}'''$). Aceste trei planuri au o orientare reciprocă paralelă.

Spectrele QC ^{13}C RMN (**Schema 47**) în zona s-triazinică arată că nucleele s-triazinice **T-0'**, **T-0''** și **T-0'''** sunt echivalente între ele. Diferențe evidente sunt identificate pentru s-triazinele **T-1'**, **T-1''** și **T-1'''**. În locul unui raport între carbonii din pozițiile C-4(6): C-2 de 6:3 (două ambianțe magnetice) am găsit trei ambianțe în raport de 4:3:2 între cele nouă nuclee. Un calcul rapid (**Schema 47**) indică faptul că brațele dendritice **B'** și **B''** sunt identice în timp ce al treilea, **B'''**, are o direcție inversă.

Concluzii

Potrivit cercetării și elucidării structurale inovatoare ne-am propus s-ă enumerăm câteva concluzii generale privind sinteza și comportamentul stereochimic de noi melamine dendritice complexe.

1. Sinteza iterativă de noi melamine dendritice cu unități serinolice

1.1. Structuri țintă

- am descris obținerea în cinci etape de aminolize chemo-selective pe clorura de cianuril, patru dendrimeri G-1 dimerici **20a-c**, **21c** (cu randamente globale cuprinse între 12% și 29%) și un trimer G-2 **22** cu un randament global de 11%. Aceste sinteze debutează cu utilizarea opțională a doi amino-1,3-dioxani anancomerici (**D-NH₂**), derivați de la (1*S*,2*S*)-2-aminopropan-1,3-diolul ("*p*-nitrofenilserinol"), ca și unități periferice "lanț închis" în tandem cu trei 2-aminopropan-1,3-dioli substituiți în C-2 (**SER-NH₂**, "Serinoli", unități periferice "*lanț deschis*"). În urma acestor sinteze s-au obținut 24 de intermediari G-0, G-1, aminați (melamine) sau clorurați, din care 20 sunt necunoscuți în literatură. Pentru patru intermediari G-0, **8c**, **9c** (clorurați), **10c** și **11c** (melamine), modurile de lucru optimizate au fost puse la punct față de cele anterioare.

- studiile noastre au demonstrat corelarea structură/ reactivitate între cei doi nucleofili amino-1,3-dioxanici, *i.e.* care conțin gruparea amino în poziția 5-ax, **D-NH₂** (**ax**), sau

dimetilamino în poziția 2-eq **D-NH₂** (**eq**). Această corelare se manifestă mai ales în etapele finale a construcției dendritice, dendroni s-triazinici G-1 conținând *N*-ligandul **D** (**ax**) ca și un nucleofil mai eficace.

- nici o strategie de sinteză nu implică etape de protejare sau de-protejare.

1.2. "Compuși model"

- am utilizat pentru prima dată unitatea 7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5.2.2]heneicosan ca și *linker* central (compuși **20a-c** și **21**) sau intern (compus **22**) în sinteza de dendrimeri melaminici. Pentru compusul de tip trispiro-di-cicloacetal-di-piperidina, am optimizat și simplificat pentru prima dată sinteza sa. Apoi, utilizând conceptul inovator în ceea ce privește importanța "compuși model" ca și "referințe structurale" în sinteza iterativă, am preparat o mică familie (cinci exemple, compuși **3a-c**, **5** și **6**) de dendroni G-0 dimerici și trimerul G-1 care conține acest linker trispiranic. Toate aceste structuri sunt noi. Sintezele "model" au permis manipularea amino-nucleofilicității noului *linker*, într-o manieră selectivă sau exhaustivă, aplicate ulterior în elaborarea dendrimerilor țintă.

2. Analiza structurală de noi melamine dendritice

2.1. Compuși model

În primul rând am studiat din punct de vedere stereochemic "compușii model".

- ne-am propus o abordare nouă alternativă în ceea ce privește chiralitatea conformațională spiranică a unui atom de carbon tetracoordinat de tipul C(a)₄ sau C(a)₂(b)₂ pentru care orientările spațiale bine definite a liganzilor săi determină asimetria sa în jurul unei axe virtuale pe care am numit-o "bisectionala-unghiulară".

- am examinat prin TV ¹H RMN, stereochemia sistemului flexibil 7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5.2.2]heneicosanului față de existența unei axe pe care am intitulat-o "pseudo-alenică", care mediază pozițiile N(3)-C(6)-C(9)-C(12)-N(15).

2.2. Compuși țintă

Studiile structurale sunt concentrate pe caracterul de legătură parțială dublă al joncțiunilor C(s-triazină)-N(exociclic), pe care le-am considerat ca și axe de diastereoizomerie. Am demonstrat că dinamismul molecular care însoțește acest fenomen intrinsec are implicații mai ales în arhitectura dendritică:

- în cazul dendronilor clorurați și aminați G-0, am studiat prin TV RMN și prin calcule DFT, echilibrele lor rotaționale de patru termeni (*sin-sin* ≠ *sin-anti* ≠ *anti-sin* ≠ *sin-sin*). Din cunoștințele noastre acest studiu pare a fi pionier pentru un număr mare de specii rotaționale implicate. Am stabilit că distribuția rotamerică și valorile energetice de activare rotațională în jurul legăturilor parțial duble C(s-triazina)-N(exociclic) sunt influențate i) de solvatarea *N*-liganzilor **SER** "*lanț deschis*" și ii) de tipul de ancoraj, axial sau ecuatorial al *N*-liganzilor **D** (**ax**) sau **D** (**eq**) ("*lanț închis*"). Astfel, o bună corelație a fost găsită între valorile Gradientilor de Temperatură (GT) ai "protonilor indicativi" **SER-NH** și **D-NH** (**ax** sau **eq**) și cele de Δ*G*[‡]. În funcție de numărul de grupări hidroximetil ai *N*-liganzilor **SER**, melaminele G-0 manifestă schimburi acido-bazice "preferențiale": fie cu solventul polar aprotic, fie într-o manieră intermoleculară. Această ultimă situație în ceea ce privește melaminele G-0 având *N*-liganzii **SER** care conțin două grupări geminale CH₂OH. Agregate moleculare ar trebui luate în considerare în aceste situații, recomandate și de valorile diametrelor a sferelor hidrodinamice *d*_H. Acestea din urmă s-au obținut prin experiențe 2D-¹H DOSY.

În ceea ce privește cele două tipuri de rotamerie, studiul nostru conferă două concluzii:

- diastereo-selectivitatea *locală sin / sin* în jurul legăturilor parțial duble C(s-triazină **T-0**) poate fi datorată interacțiilor dipol-dipol [între *N*-ligandul **D (ax)** și ciclul s-triazinic **T-0**] și efectelor de π -stacking de tipul $-O...H... \pi$ (s-triazina) (pentru *N*-ligandul **SER** hidroxil).
- echilibrele lente în jurul legăturilor parțial duble C(s-triazina)-N(exociclic) între *rotamerii globale* ai dendronilor clorurați G-1 "non-alternant" $\rightleftharpoons$ "alternant" $\rightleftharpoons$ "non-alternant" sunt deplasate cu 50-80% față de rotamerul favorizat din punct de vedere statistic, cel "alternant" (50%). Pentru melaminele G-1, abundența *rotamerică globală* s-a dovedit a fi statistică.

Aceste fenomene rotaționale au fost găsite în cazul dendrimerilor țintă și au fost puse în evidență mai ales prin analiza spectroscopică QC ^{13}C RMN.

În cazul dimerilor G-1 **20a-c**, realizați prin conexiune finală liniară lungimea axei *pseudo*-alenice al *linkerului* central trispiranic **2b**, aranjamentul dublu perpendicular a celor trei *rotamerii globale in / out* poate fi achirală, proprochirală (**20a, 20b**), prochirală (**20c**) și chirală. Acest fapt se reproduce dar la o altă scară decât în cazul compusului model dimeric **3c** G-0.

În cazul trimerului G-2 **22**, obținut prin trei conexiuni finale unghiulare, lungimea celor trei axe *pseudo*-alenice a *linkerilor* central trispiranici **2b**, triplu aranjament perpendicular a celor trei *rotamerii globale in / out* pare a fi pe de o parte diastereoselectivă [doar succesiuni "alternante" a unităților periferice **D (ax)** – **D (eq)**, *sin* – *sin*] pe cealaltă parte statistică. De fapt, doar două orientări reciproce "alternative", pot fi adoptate și sunt posibile pentru periferiile celor trei brațe dendritice.

Referințe bibliografice (Selectiv)

1. F. Vögtle, G. Richard, N. Werner, *Dendrimer Chemistry (Concepts, Syntheses, Properties, Applications)*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA **2009**, p. 7-22, 25-44, 289-290.
2. a. D. A. Tomalia, H. Baker, J. R. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J. (Tokyo)* **1985**, 17, 117-132; b. D. A. Tomalia, *Aldrichimica Acta* **2004**, 37, 39-57.
3. G. R. Newkome, Z-Q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2003-2004.
4. C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7638-7647.
5. P. Wessig, K. Möllnitz, C. Eiserbeck *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4859-4872.
6. a. N. G. Lemcoff, B. Fuchs *Org. Lett.* **2002**, 4, 731-734; b. G. R. Newkome, K. S. Yoo, C. N. Moorefield *Chem. Commun.*, **2002**, 2164-2165.
7. E. R. Gillies, J. M. J. Fréchet *Bioconjugate Chem.* **2005**, 16, 361-368.
8. a. E. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis* **1978**, 2, 155-158, b. H. C. Kolb, M. G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2056-2075, c. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004-2021; d. C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7638-7647; e. M. Darabantu, *Curr. Org. Synth.* **2010**, 7, 235-275; f. M. Darabantu, *Curr. Org. Synth.* **2010**, 7, 120-152.
9. B. A. Hernandez, V. Chang, I. Villanueva, M.D. Heagy, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6905-6906.
25. Par exemple: a. W. Zhang, E. E. Simanek, *Org. Lett.* **2000**, 2, 843-845; b. E. E. Simanek, G. J. Mc Garvery, J. A. Jabonowski, C.-H. Wang, *Chem Rev.* **1998**, 98, 833-862; c. M. A. Mintzer, E. E. Simanek, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 259-302; d. W. Zhang, D. T. Nowlan, L. M. Thomson, M. W. Lackowski, E. E. Simanek *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8914-8922; d. M. B. Steffensen, E. E. Simanek *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5178-5180; e. J. Lim, E. E. Simanek *Molecular Pharmaceutics* **2005**, 2, 273-277; f. A. P. Umali, E. E. Simanek *Org.*

- Lett.* **2003**, *5*, 1245-1247; **g.** H. T. Chen, M. F. Neerman, A. R. Parrish, E. E. Simanek *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10044-10048; **h.** L. -L. Lai, L. -Y. Wang, C. -H. Lee, C. Y. Lin, K. -L. Cheng, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1541-1544; **i.** E. J. Acosta, S. O. Gonzalez, E. E. Simanek, *J. Polym. Sci. Part A.* **2005**, *43*, 168-177; **j.** W. Zhang, S. O. Gonzalez, E. E. Simanek *Macromolecules* **2002**, *35*, 9015-9021; **k.** E. Hollink, E. E. Simanek *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2293-2295; **l.** M. F. Neerman, W. Zhang, A. R. Parrish, E. E. Simanek *Int. J. Pharm.* **2004**, *281*, 129-132; **m.** X. C. Moreno, E. E. Simanek *Macromolecules*, **2008**, *41*, 4108-4114.
26. X. K. Moreno, E.E. Simanek, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1152-1154.
27. **a.** E. J. Acosta, Y. Deng, G. N. White, J. B. Dixon, K. J. McInnes, S. A. Senseman, A. S. Frantzen, E. E. Simanek, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 2903-2909; **b.** S. Yoo, D. J. Lunn, S. Gonzalez, J. A. Ristich, E. E. Simanek, D. Shantz, *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 2935-2942; **c.** L.-L. Lai, C.-H. Lee, L.-Y. Wang, K.L. Cheng, H.-F. Hsu, H. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 485-490; **d.** S. Yoo, S. Yeua, R. L. Sherman, E. E. Simanek, D. F. Shantza, D. M. J. Ford, *Membrane Sci.* **2009**, *334*, 16-22; **e.** S. Lalwani, V. J. Venditto, A. Chouai, E. G. Rivera, S. Shaunak, E. E. Simanek, *Macromolecules* **2009**, *42*, 3152-3161.
28. **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.** V. J. Venditto, K. Allred, C. D. Allred, E. E. Simanek, *Chem. Commun.* **2009**, 5541-5542; **c.** M. O. Merkel, M. A. Mintzer, J. Sitterberg, U. Bakowsky, E. E. Simanek, T. Kissel, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1799-1806; **d.** J. Lim, V. J. Venditto, E. E. Simanek, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5749-5753; **e.** D. Astruc, E. Boisselier, C. Ornelas, *C. Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1857-1959.
29. **a.** M. Darabantu, M. Pintea, M. Fazekas, P. Lameiras, C. Berghian, I. Delhom, I. Silaghi-Dumitrescu, N. Plé, A. Turck *Letters in Organic Chemistry* **2006**, *3*, 905-910; **b.** C. Berghian, P. Lameiras, L. Toupet, E. Condamine, N. Plé, A. Turck, C. Maieranu, M. Darabantu *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7339-7354; **c.** V. Lates, D. Gligor, M. Darabantu, L. M. Muresan *J. Appl. Electrochem.* **2007**, *37*, 631-636; **d.** M. Pintea, M. Fazekas, P. Lameiras, I. Cadis, C. Berghian, I. Silaghi-Dumitrescu, F. Popa, C. Bele, N. Plé, M. Darabantu *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8851-8870; **e.** M. Fazekas, M. Pintea, P. Lameiras, A. Lesur, C. Berghian, I. Silaghi-Dumitrescu, N. Plé, M. Darabantu *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *14*, 2473-2494; **f.** F. Popa, P. Lameiras, **O. Moldovan**, M. Tomoaia-Cotisel, E. Henon, A. Martinez, C. Batiu, A. Mocanu, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8945-8967; **g.** **O. Moldovan**, P. Lameiras, E. Henon, F. Popa, A. Martinez, D. Harakat, C. Bâtiu, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Stud. U. Babes-Bol. Che.* **2010**, *LV*, 35-39 **h.** F. Popa, **O. Moldovan**, M. Iusco, P. Lameiras, C. Batiu, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Stud. U. Babes-Bol. Che.* **2009**, *LIV*, 237-248.
30. F. A. Popa "Systèmes π -déficitaires dendritiques à unités périphériques sérinoliques ou diaziniques : synthèse, stéréochimie et propriétés supramoléculaire", thesis defended in **2012**, 124-136.
31. E. L. Eliel, H. S. Wilen, *Stereochemistry of the Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1994**, pp. 1191, 696, 697, 21, 466.
32. M. J. O. Anteunis, D. Tavernier, F. Borremans, *Heterocycles* **1976**, *4*, 293-371.
33. K. J. Gala (Union, NJ), C. R. Terrell (Clark, NJ) US. Pat. 4,863,918 (05.09.1989) cf. *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, P235325.
34. F. Popa, P. Lameiras, E. Henon, **O. Moldovan**, A. Martinez, C. Bâtiu, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Can. J. Chem.* **2011**, *89*, 1207-1221.
35. C. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 1351-1357.

36. J. Henkin, D. J. Davidson, G. Sheppard, S. Woods, W. Keith, R. W. McCroskey, (Abbott Laboratories, USA). PCT Int. Appl. WO 9931088, (24.06.1999) cf. *Chem. Abstr.* **1999**, 131, P58855.
37. O. Moldovan, P. Lameiras, E. Henon, F. Popa, A. Martinez, D. Harakat, C. Sacalis, Y. Ramondenc, M. Darabantu, *Centr. Eur. J. Chem.* **2012**, 10, 1119-1136.
38. a. L.-L. Lai, L.-Y. Wang, C.-H. Lee, Y. C. Lin, K.-L. Cheng, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1541-1544; b. L.-L. Lai, C.-H. Lee, L.-Y. Wang, K.-L. Cheng, H.-F. Hsu, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 485-490.
39. a. H. Dodziuk, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1986**, 2, 249-251; b. H. Dodziuk, J. Sitkowski, I. Stefanian, I. G. Mursakulov, M. M. Guseinov, V. A. Kurbanova, *Struct. Chem.* **1992**, 3, 269-276; c. M. Dodziuk, M. A. Mirowicz, *Tetrahedron Assym.* **1990**, 1, 171-186.
40. a. I. Grosu, S. Mager, G. Plé, M. Horn, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2, 167-168; b. I. Grosu, S. Mager, G. Plé, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1995**, 7, 1351-1357; c. C. Cismas, A. Terec, S. Mager, I. Grosu, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1287-1314.
41. M. Hanack, *Conformation Theory* New-York, Academic Press, **1965**, 9.
42. L. K. O'Loane, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 41-61.
43. I. G. Mursakulov, E. A. Ramazanov, M. M. Guseinov, N. S. Zefirov, V. V. Samoshin, E. L. Eliel, *Tetrahedron* **1980**, 36, 1885-1890.
44. S. Mager, I. Grosu, L. David, *Stereochimia compusilor organici Cluj-Napoca*, Editura Dacia, **2006**, 139.
45. R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 385-415.
46. V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 567-583.
47. A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii, *Handbook of heterocyclic chemistry 2nd Edition*, Amsterdam, Lausanne, New-Yprk, Oxford, Shannon, Singapore, Tokyo. Pergamon, **2000**, pp. 15 247.
64. a. A. R. Katritzky, I. Ghiviriga, D. C. Oniciu, A. Barkock, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1995**, 4, 785-792; b. A. R. Katritzky, I. Ghiviriga, P. G. Steel, D. C. Oniciu, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1996**, 3, 443-447; c. I. Ghiviriga, D. C. Oniciu, *Chem. Commun.* **2002**, 22, 2718-2719.
65. H. Shanan-Atidi, K. H. Bar-Eli, *J. Phys. Chem.* **1970**, 74, 961-963.
66. H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 512-523.
67. a. J. Charalambous, H. J. Davies, M. J. Frazer, W. Gerrard, R. C. Golesworthy, R. A. Shaw, B. C. Smith, D. E. Ames, H. Z. Kucharska, A. Crabtree, A. W. Johnson, D. H. Brown, J. A. Mair, J. H. S. Green, D. J. Holden, J. Malcolm Bruce, C. L. Arcus, N. S. Salomons, C. W. T. Hussey, A. R. Pinder, Douglas G. Neilson, David A. V. Peters, Z. S. Ariyan and B. Mooney *J. Chem. Soc.* **1962**, 1505-1520; b. R. A. Shaw, P. J. Ward, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5446-5451; c. B. I. Stepanov, G. I. Migachev, E. F. Ilina, *Zh. Obshch. Khim.* **1967**, 37, 2140; d. R. A. Shaw, P. J. Ward, *J. Chem. Soc.* **1968**, 12, 1431-1435; e. G. I. Migachev, E. F. Ilina, B. I. Stepanov, *Zh. Obsch. Khim.* **1968**, 38, 1370; f. R. A. Shaw, P. J. Ward, *J. Chem. Soc.* **1968**, 6, 596-599; g. G. Boncic-Caricic, Z. D. Tadic, M. D. Muskatirovic, *J. Serb. Chem. Soc.* **1994**, 59, 929; h. N. D. Reddy, A. J. Elias, N. Ashwani-Vij, *J. Chem. Research (S)* **1998**, 9, 504-505; i. B. Kolesinska, Z. J. Kaminski, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3573-3576.
68. S. Samaritani, P. Peluso, C. Malanga, R. Menicagli, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 9, 1551-1555.
69. a. A. Chouai, V. J. Venditto, E. E. Simanek, *Org. Synth.* **2009**, 86, 151-160; b. A. Chouai, V. J. Venditto, E. E. Simanek, *Org. Synth.* **2009**, 86, 141-150.
70. a. M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, C. Puscas, E. Cotor, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1909-1922; b. M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, L. Gaina, E. Cotor, A. Mates, L. Costas,

- Tetrahedron*, **1997**, 53, 1891-1908; **c.** M. Darabantu, G. Plé, S. Mager, E. Cotoră, L. Gaina, L. Costas, A. Mates, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1873-1890; **d.** M. Darabantu, S. Mager, G. Plé, C. Puscas, *Heterocycles*, **1995**, 41, 2327-2356.
71. G. R. Newcome, X. Lin, C.D. Weiss, *Tetrahedron Asymmetry*, **1991**, 2, 957-960.
72. **a.** J. F. G. A. Jansen, H. W. I. Peerlings, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1321-1324; **b.** J. F. G. A. Jansen, H. W. I. Peerlings, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1206-1209; **c.** J. F. G. A. Jansen, H. W. I. Peerlings, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Science*, **1994**, 266, 1226-1229.

LISTA PUBLICATIILOR REZULTATE IN URMA TEZEI

PUBLICATII

1. "To What Extent the NMR "Mobile Protons" Are Relevant for Restricted Rotational Stereochemistry Phenomena? A Case in Amino-s-Triazine Series"
O. Moldovan, P. Lameiras, E. Henon, F. Popa, A. Martinez, D. Harakat, C. Bătiu, Y. Ramondenc, M. Darabantu
Stud. U. Babes-Bol. Che. **2010**, LV, 35-39
2. "New Serinolic Amino-s-triazines by Chemoselective Amination of Cyanuric Chloride and their (Pro)diastereomerism in Restricted Rotational Phenomena"
O. Moldovan, P. Lameiras, E. Henon, F. Popa, A. Martinez, D. Harakat, C. Sacalis, Y. Ramondenc, M. Darabantu
Centr. Eur. J. Chem. **2012**, 10(4), 1119-1136
3. "Design, Synthesis and Structure of New Dendritic Melamines. First Use of a Tandem C-2-Substituted Serinol-O,O-Masked 4-Piperidone as a Peripheral Unit in Iterative Synthesis"
F. Popa, P. Lameiras, **O. Moldovan**, M. Tomoaia-Cotisel, E. Henon, A. Martinez, C. Sacalis, A. Mocanu, Y. Ramondenc, M. Darabantu
Tetrahedron **2012**, 68(43), 8945-8967

COMUNICARI ORALE SAU PRIN POSTERE

1. "Serinolic Tandems in Iterative Synthesis of Novel Dendritic Melamines"
O. Moldovan, P. Lameiras, C. Bătiu, Y. Ramondenc, M. Darabantu
Journées de l'Ecole Doctorale Normande de Chimie (JEDNC 2011), Havre, 31 Mai **2011**
2. "Tandèmes Sérinoliques dans la Synthèse Itérative de Nouvelles Mélamines Dendritiques"
O. Moldovan, P. Lameiras, C. Bătiu, Y. Ramondenc, M. Darabantu
Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs (JNOEJC 2011), Caen, 14-15 Juin **2011**