



UNIVERSITATEA BABEŞ-BOLYAI  
Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică



**SINTEZA, ANALIZA STRUCTURALĂ ȘI  
PROPRIETĂȚILE SUPRAMOLECULARE ALE UNOR  
NOI CRIPTANZI ȘI ACCESUL LA NOI MOLECULE  
INTERCONECTATE MECANIC**

Doctorand

Cosmin V. CRIȘAN

Conducător științific

Prof. Dr. Ion GROSU

Cluj-Napoca

Septembrie 2020



UNIVERSITATEA BABEŞ-BOLYAI  
Facultatea de Chimie și Inginerie Chimică



**Membrii comisiei de doctorat:**

Președinte:

Acad. Prof. Dr. Cristian Silvestru

Babeş-Bolyai University

Juriu:

Prof. Dr. Csaba Paizs

Babeş-Bolyai University

Conf. Dr. Habil. Ileana C. Fărcășanu

University of Bucharest

Conf. Dr. Anamaria E. Terec

Babeş-Bolyai University

CS I Dr. Claudiu Filip

INCDTIM Cluj-Napoca

Cluj-Napoca

Septembrie 2020

# Cuprins

Capitolul 1. INTRODUCERE .....	1
1.1. Molecule macrociclice .....	1
1.2. Macrocicluri și recunoașterea moleculară .....	1
1.3. Forțe de legare implicate în recunoașterea moleculară .....	2
1.4. Molecule interconectate mecanic .....	3
1.4.1. Rotaxani .....	4
1.4.2. Catenani .....	4
1.4.3. Strategii sintetice pentru obținerea moleculelor interconectate mecanic .....	
Capitolul 2. OBJECTIVE .....	13
Capitolul 3. REZULTATE ȘI DISCUȚII .....	15
3.1. Sinteza de cuști moleculare având cavitate simetrică .....	15
3.1.1. Criptanzi nesimetrice cu unități aromatice de 2,4,6-trifenil-1,3,5-triazină și / sau 1,3,5-trifenilbenzen și m-xilen / piridil ca și punți de legătură .....	15
3.1.2. Criptanzi nesimetrice cu unități aromatice de 2,4,6-trifenil-1,3,5-triazină și oligoetilenoxid / piridil ca punți de legătură .....	22
3.2. Sinteza de cuști moleculare având cavitate nesimetrică .....	35
3.2.1. Criptanzi cu unități aromatice de 2,4,6-trifenil-1,3,5-triazină și / sau 1,3,5-trifenilbenzen și lanțuri de oligoetilenoxid .....	36
3.2.2. Criptanzi cu o structură mai rigidă având unități aromatice de 1,3,5-triazină .....	46
3.2.3. Criptanzi cu unități aromatice de 2,4,6-trifenil-1,3,5-triazină sau 1,3,5-trifenilbenzen și punți piridil .....	49
<b>Chapter 4. APPLICAȚII .....</b>	<b>67</b>
4.1. Investigații privind proprietățile criptandului 33 ca potențială unitate de bază în obținerea de noi ansambluri interconectate mecanic de tipul criptand-macrociclu .....	67
4.2. Investigații privind proprietățile criptandului 33 în vederea obținerii unor noi tipuri de cripto-catenani .....	73
4.3. Proprietățile de complexare ale criptanzilor 21, 22 și 23 .....	88
<b>Chapter 5. CONCLUZII .....</b>	<b>98</b>
<b>Chapter 6. PARTEA EXPERIMENTALĂ .....</b>	<b>100</b>
6.1. Indicații generale .....	100
6.2. Proceduri experimentale .....	101

## Capitolul 1. INTRODUCERE

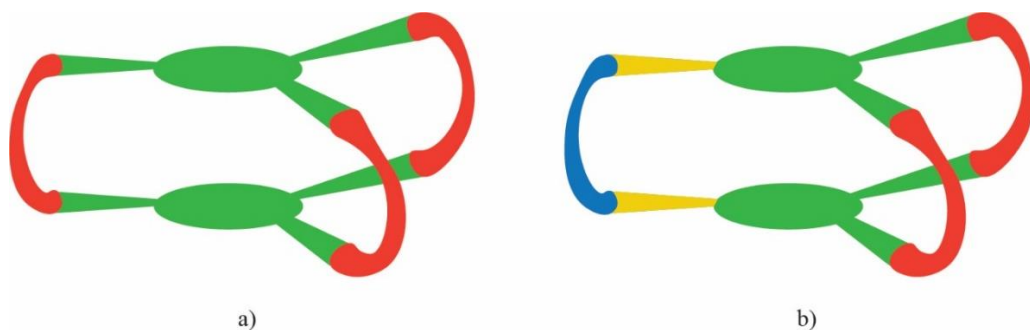
În fascinanta lume a chimiei supramoleculare, structurile macrociclice au fost întotdeauna în centrul celor mai importante descoperiri, demonstrându-și versatilitatea într-o gamă largă de domenii de cercetare. Progresul tehnologic accelerat la care asistăm în zilele noastre este înrădăcinat, printre altele, în dezvoltarea de noi materiale care au făcut posibilă crearea de mașini și dispozitive cu dimensiuni tot mai mici. Din diversitatea de molecule care sunt exploatate în domeniul nanoștiinței, criptanzii în special, s-au dovedit a fi un atu important, datorită design-ului lor particular care permite o gamă largă de aplicații, începând de la optoelectronică și terminând cu mașini moleculare, al căror studiu ne apropie de înțelegerea mecanismelor complexe care guvernează lumea naturală.

Rezultatele prezentate în această teză se axează pe două domenii semnificative în care criptanzii joacă un rol important: recunoașterea moleculară și arhitecturile interconectate mecanic, care, în multe cazuri, pun bazele mașinilor moleculare.

## Capitolul 2. OBIECTIVE

Lucrarea de față este structurată pe sinteza unor noi structuri macrociclice și studiul privind proprietățile și aplicabilitatea compușilor nou obținuți. Prin urmare, sunt urmărite două obiective principale:

*Primul obiectiv* îl constituie sinteza de noi ciclofani și cuști moleculare care prezintă fie cavitare simetrică, fie nesimetrică și având deschideri de diferite dimensiuni ale siturilor de legare. Moleculele țintă simetrice se bazează pe unități extinse cu simetrie  $C_3$ , în timp ce cele nesimetrice sunt construite prin utilizarea unei abordări modulare. Unitățile extinse sunt proiectate pentru a oferi o cavitare mai mare, potrivită pentru încapsularea de molecule complexe. Mai mult, o cavitare mai mare conferă posibilitatea închiderii de noi structuri macrociclice în jurul brațelor criptandului sau chiar în interiorul cavității. **Figura 1** prezintă reprezentarea schematică simplificată a compușilor țintă.



**Figura 1.** *Reprezentarea schematică a moleculelor țință.*

S-au avut în vedere mai multe strategii diferite în vederea obținerii moleculelor cușcă atât cu punți simetrice cât și nesimetrice. Prin urmare, în cazul criptanzilor simetrici (**Figura 1a**), s-au investigat două strategii de sinteză: i) macrociclizare directă și ii) o strategie în două etape ce implică obținerea unui tripodand urmată de o reacție de macrociclizare ulterioară. În ceea ce privește cuștile moleculare cu cavități nesimetrice (**Figura 1b**), a fost avută în vedere o strategie în mai multe etape, pornind de la o unitate nesimetrică, care este folosită în sinteza unui macrociclu cu două unități de legătură identice. După funcționalizarea macrociclului cu unități adecvate se realizează o a doua reacție de macrociclizare care are ca rezultat formarea cuștilor moleculare nesimetrice.

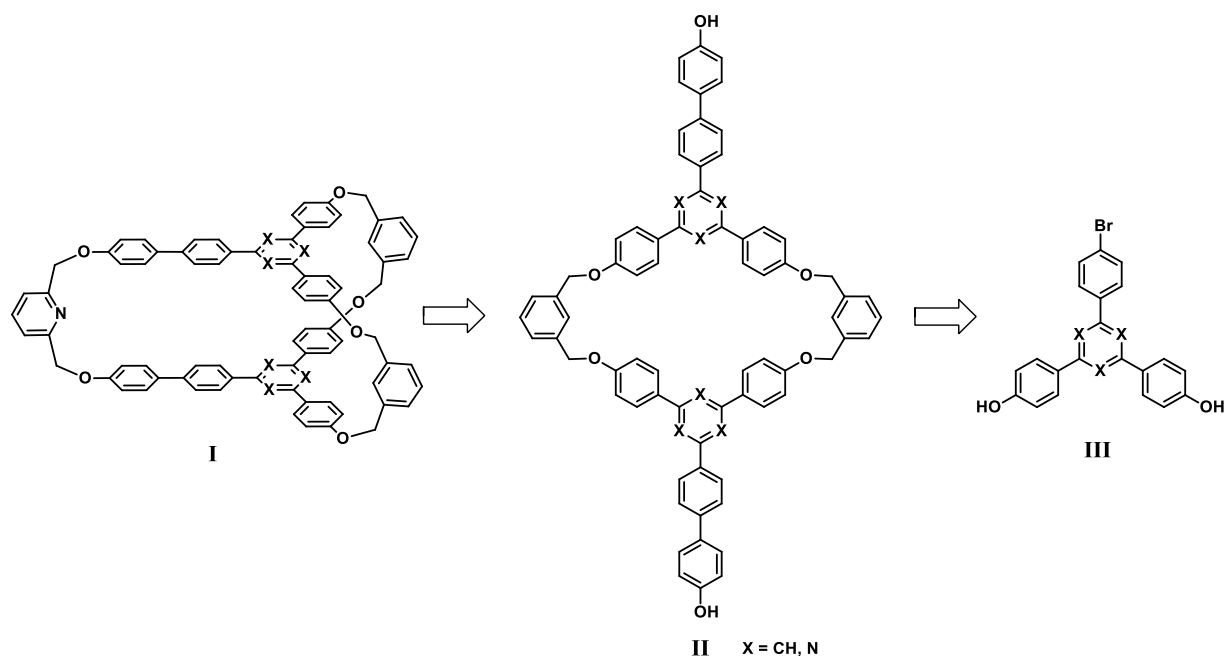
*Al doilea obiectiv* implică studiul proprietăților și aplicabilității în recunoașterea moleculară a structurilor nou obținute, precum și investigarea potențialului anumitor criptanzi în accesarea de arhitecturi supramoleculare, cum ar fi ansamblurile interconectate criptand-macrociclu, prin utilizarea metodei "active metal template" (în traducere liberă: șablon metalic activ, n.a).

## Capitolul 3. REZULTATE ȘI DISCUȚII

### 3.1.1. Criptanzi nesimetrice cu unități aromatice de 2,4,6-trifenil-1,3,5-triazină și / sau 1,3,5-trifenilbenzen și *m*-xilen / piridil ca și punți de legătură.

Având în vedere potențialul și interesul global de cercetare pentru molecule cușcă nesimetrice, s-a avut în vedere o abordare modulară pentru realizarea acestui tip de arhitecturi, care oferă un control mai precis asupra funcționalizării cuștii, permițând introducerea grupărilor

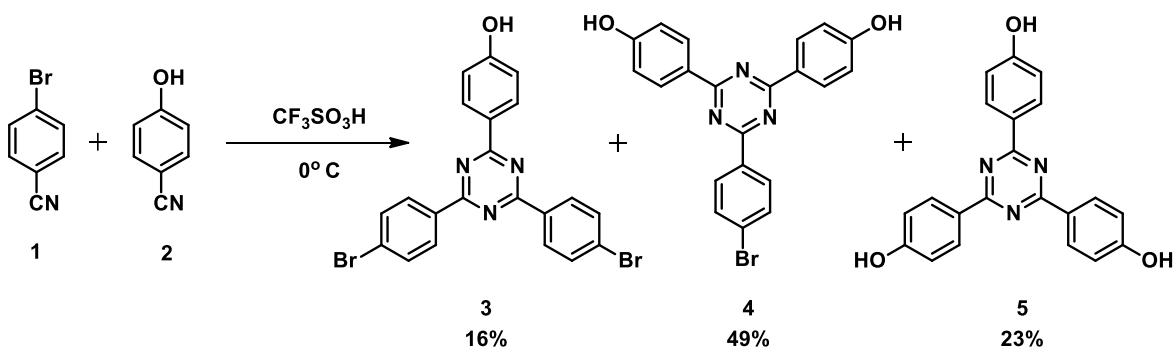
funcționale specifice în etapele ulterioare ale strategiei de sinteză (**Schema 1**). O componentă cheie în dezvoltarea moleculelor țintă **I** o reprezintă „unitățile centrale” nesimetrice, care permit o funcționalizare suplimentară în vederea introducerii unor punți de legare diferite. Abordarea noastră sintetică s-a bazat pe unități de 1,3,5-triazină nesimetric substituie **III** care, printr-o reacție de macrociclizare cu două punți identice, duce la formarea unui [2+2]-ciclofan **II**. Macrociclul **II** este apoi funcționalizat astfel încât să permită o a doua reacție de macrociclizare cu un tip diferit de moleculă de legătură și astfel să permită obținerea criptandului [2+2+1] nesimetric **I**.



**Schema 1.** Schema retrosintetică pentru obținerea criptanzilor de tip **I**.

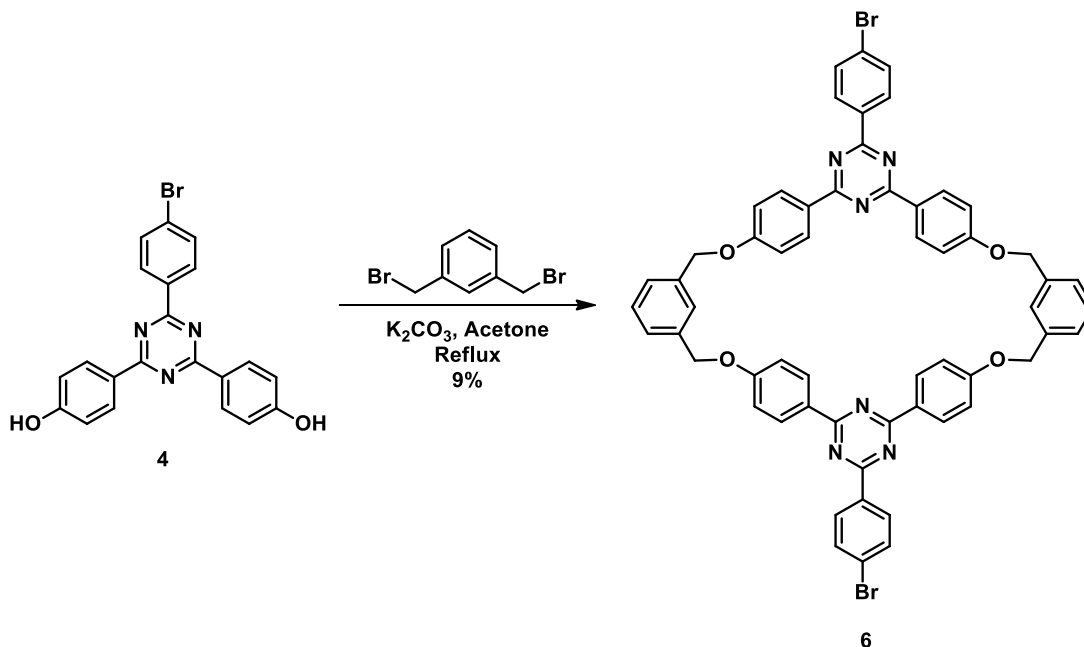
Etașa inițială a abordării sintetice a constat în sinteza unității nesimetrice de 1,3,5-triazină care a fost realizată prin adaptarea unei proceduri de ciclotrimerizare care a fost utilizată anterior în grupul nostru de cercetare<sup>1</sup> pentru obținerea derivatului de trifenol **5** (**Schema 2**). În loc să reacționăm doar 4-hidroxibenzonitril și astfel obținem trifenolul, am decis să introducem 4-bromobenzonitril alături de 4-hidroxibenzonitril în procesul de ciclotrimerizare. Reacția a condus la obținerea unui amestec de trei derivați de 1,3,5-triazină, diferit substituiți, așa cum se observă în **Schema 2**.

<sup>1</sup> A. Woiczehowski-Pop, I. L. Dobra, G. D. Roiban, A. Terec, I. Grosu, *Synth. Commun.* **2012**, 42, 3579.



**Schema 2.** Sinteza derivaților de 1,3,5-triazină 3-5.

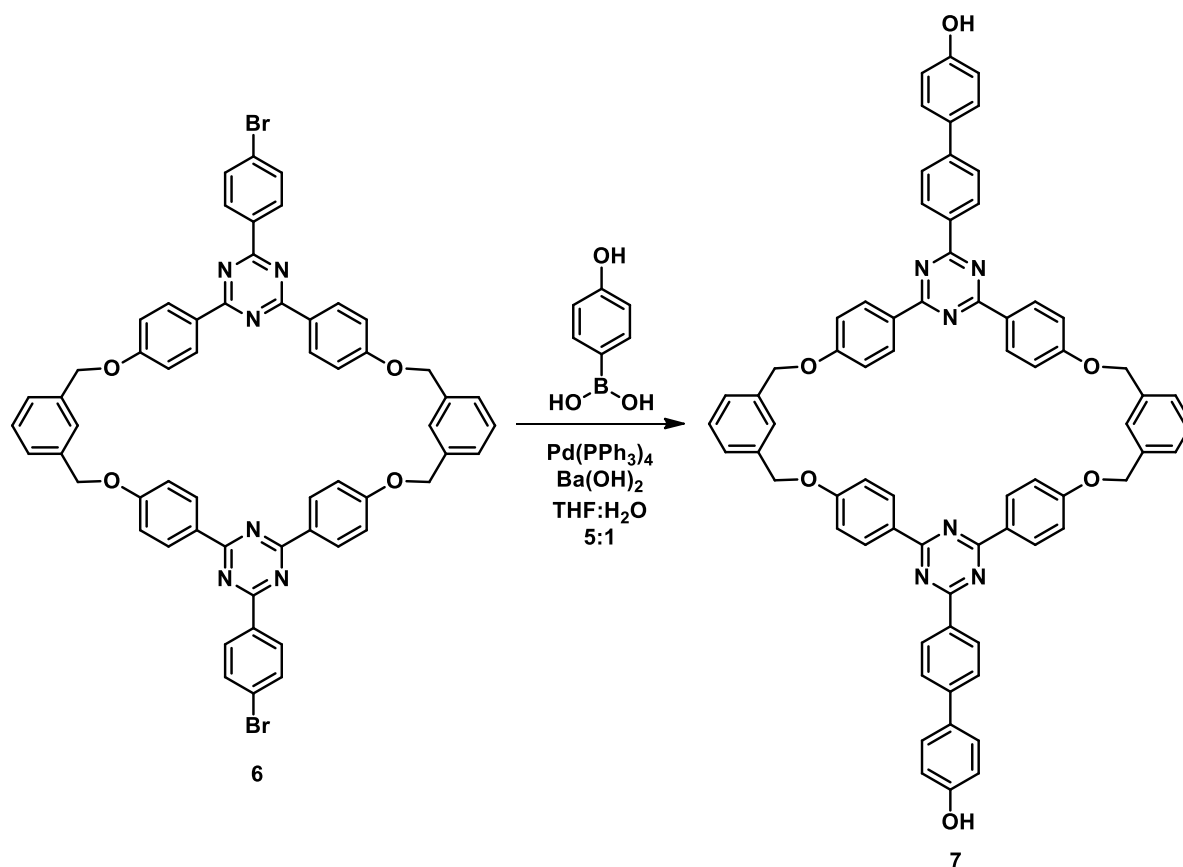
După izolarea fiecărui compus, triazina **4** a fost folosită în următoarea etapă a strategiei sintetice, în timp ce trifenolul **5** a fost exploatat pentru sinteza criptanzilor cu cavități simetrice, subiect care va fi prezentat în detaliu în capitolul următor. Prin urmare, obținerea ciclofanului **6** s-a realizat prin tratarea compusului **4** cu dibromura de *m*-xililen, disponibilă comercial (**Schema 3**).



**Schema 3.** Sinteza macrociclului **6**.

Reacția de macrociclizare a fost realizată în acetonă la reflux timp de 72 de ore conducând la obținerea compusului **6** cu un randament de 9%. În ciuda numeroaselor eforturi îndreptate spre îmbunătățirea randamentului, prin modificarea diferiților parametri ai reacției, nu s-au observat creșteri semnificative. După purificare, derivatul **6** a fost caracterizat folosind spectrometria de

masă și spectroscopia RMN înainte de a trece la următoarea etapă cheie a strategiei sintetice, care a constat în funcționalizarea ciclofanului astfel încât să permită legarea celei de-a treia punte în vederea obținerii criptandului țintă nesimetric. Prin urmare, compusul **6** a fost decorat la fiecare capăt cu o unitate suplimentară de *p*-hidroxibenzen, având dublul scop: al funcționării macrociclului pentru următoarea etapă și a creșterii dimensiunii cavității criptandului rezultat (**Schema 4**).

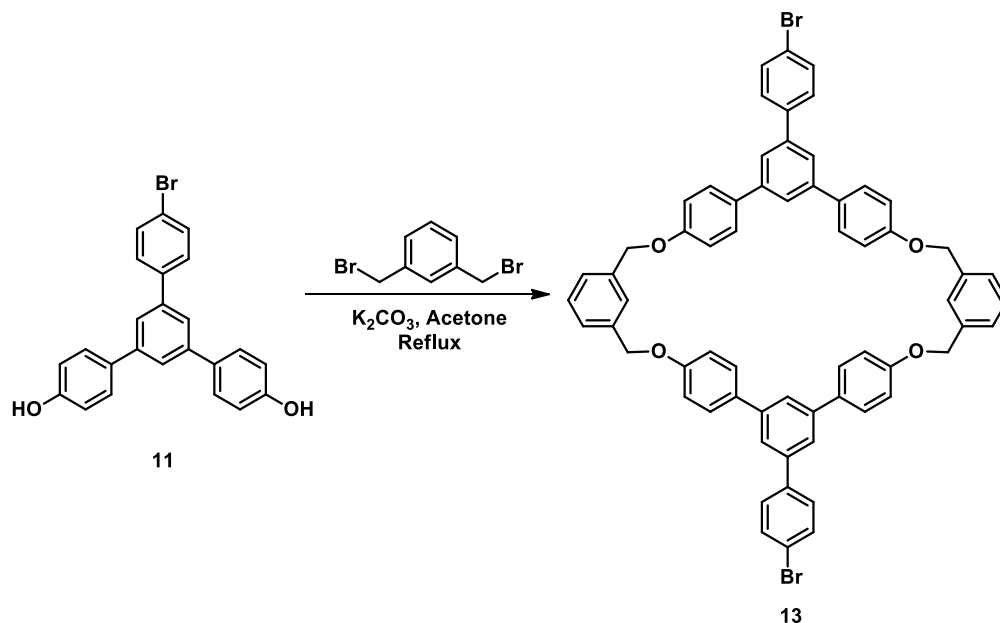


**Schema 4.** Decorarea macrociclului **6** cu unități de *p*-hidroxibenzen utilizând condițiile reacției de cuplare Suzuki.

Funcționalizarea macrociclului **6** s-a realizat printr-o reacție de cuplare Suzuki utilizând acidul 4-hidroxifenilboronic, disponibil comercial. Reacția s-a realizat la reflux într-un amestec de THF și apă (5:1), folosind  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  ca bază și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) ca și catalizator. Deși experimentul ESI(+)-MS efectuat pe brutul de reacție a indicat că poate fi posibilă formarea compusului țintă **7**, structura macrociclului nu a putut fi confirmată prin alte metode de caracterizare, chiar și după mai multe încercări de purificare.



Simultan, s-a investigat o a doua abordare, de data aceasta folosind unitatea de trifenilbenzen nesimetric substituită **11** (Schema 5) în locul 1,3,5-triazinei **4**, folosind aceeași strategie sintetică. Compusul **11** a fost sintetizat printr-o reacție de condensare aldolică raportată anterior în literatură<sup>2</sup>, reacționând 4'-hidroxiacetofenona cu 4'-bromoacetofenona în prezența SiCl<sub>4</sub>. După ce derivatul **11** a fost izolat și caracterizat, a fost implicat în a doua etapă a strategiei sintetice, într-o reacție de macrociclizare cu dibromura de *m*-xililen folosind aceleași condiții descrise pentru compusul **6** (Schema 5).



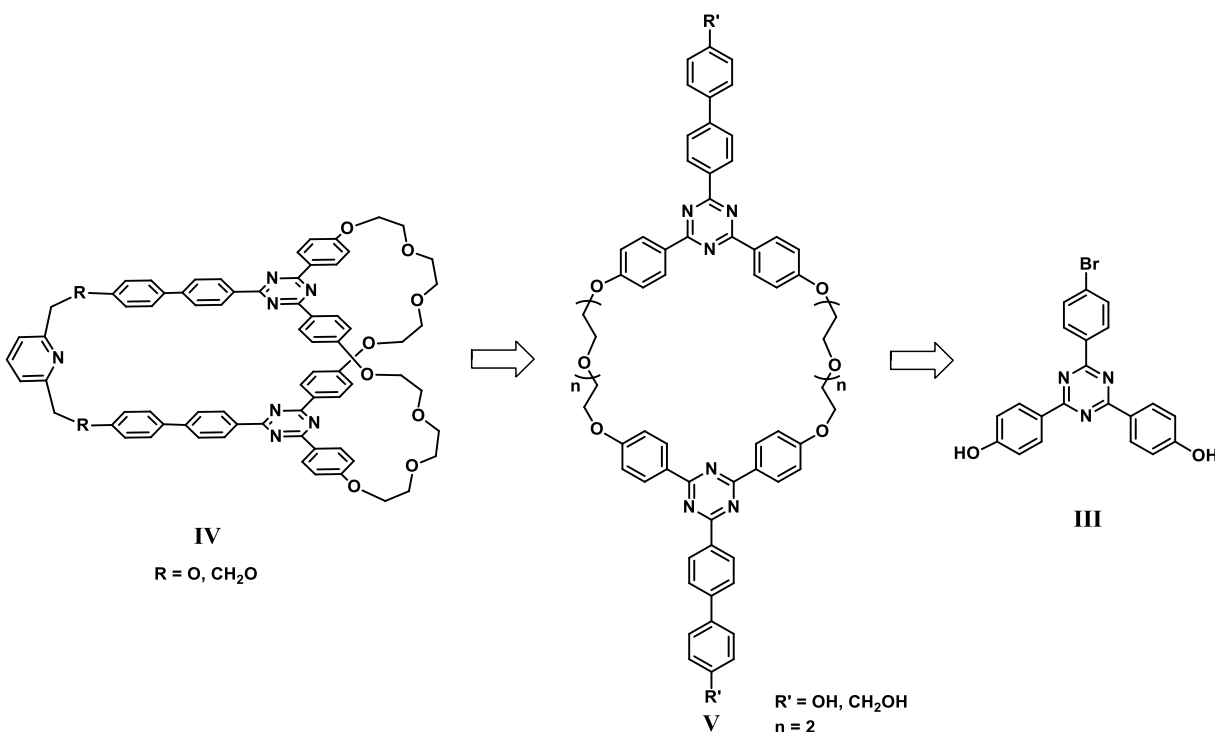
**Schema 5.** Sinteza compusului **13**.

Atât spectroscopia RMN, cât și spectrometria MS au confirmat formarea compusului țintă **13**. Cu toate acestea, deși s-au făcut mai multe încercări de purificare, puritatea obținută nu a permis utilizarea compusului **13** într-o reacție ulterioară.

### 3.1.2. Criptanzi nesimetriți cu unități aromatice de 2,4,6-trifenil-1,3,5-triazină și oligoetilenoxid / piridil ca punți de legătură.

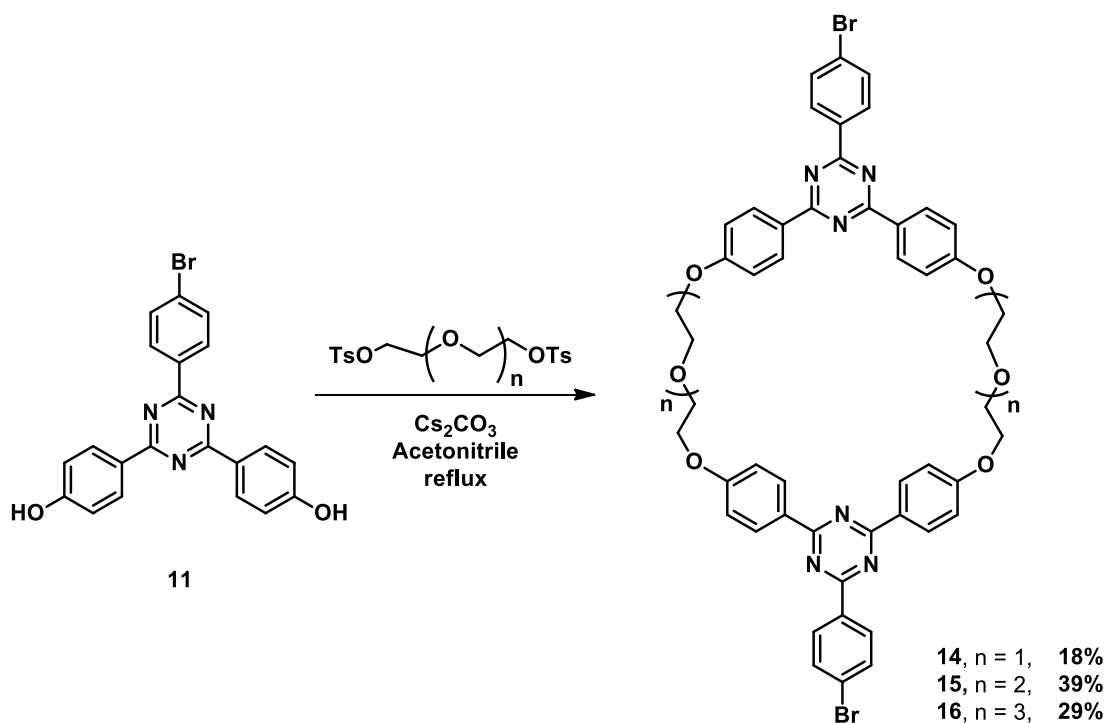
<sup>2</sup> M. Yang, S. Shi, M. Wang, Z. Luo, W. Qiu, Y. Wang, Z. Feng, T. Zhao, *Polym. Adv. Technol.* **2011**, 22, 1471.

Numeroasele dificultăți privind purificarea și solubilitatea macrociclurilor țintă **6** și **13**, ne-au determinat să înlocuim punțile de *m*-xililen cu lanțuri de oligoetilenglicol, așa cum se poate observa în **Schema 6**. Mai mult, lanțurile de etilenglicol ar conferi o flexibilitate suplimentară cuștii moleculare, rezultând astfel o cavitate ce ar putea încapsula molecule gazdă mai complexe. Pe de altă parte, am investigat versatilitatea acestei abordări modulare în obținerea de diferiți criptanzi, prin simpla modificare a grupărilor funcționale care decorează macrociclul de tip **V**.



**Schema 6.** Schema retrosintetică pentru obținerea cuștilor moleculare de tip **IV**.

Elementul cheie a celei de-a doua strategii a constat în utilizarea aceleiași unități de 1,3,5-triazină nesimetric substituită **4** folosită în prima strategie sintetică, renunțând la unitatea de trifenilbenzen datorită performanței scăzute în încercările de a sintetiza atât molecule cușcă simetrice cât și nesimetrice. Prin urmare, pornind de la derivatul de triazină **4**, am decis să investigăm o serie de patru macrocicluri (**Schema 7**) pentru a decide calea cea mai simplă și mai ușoară către criptandul țintă final. În consecință, macrociclurile **14**, **15** și **16** au fost obținute ca urmare a unei macrociclizări directe între derivatul **4** și oligoetilenglicolii ditosilați corespunzători.

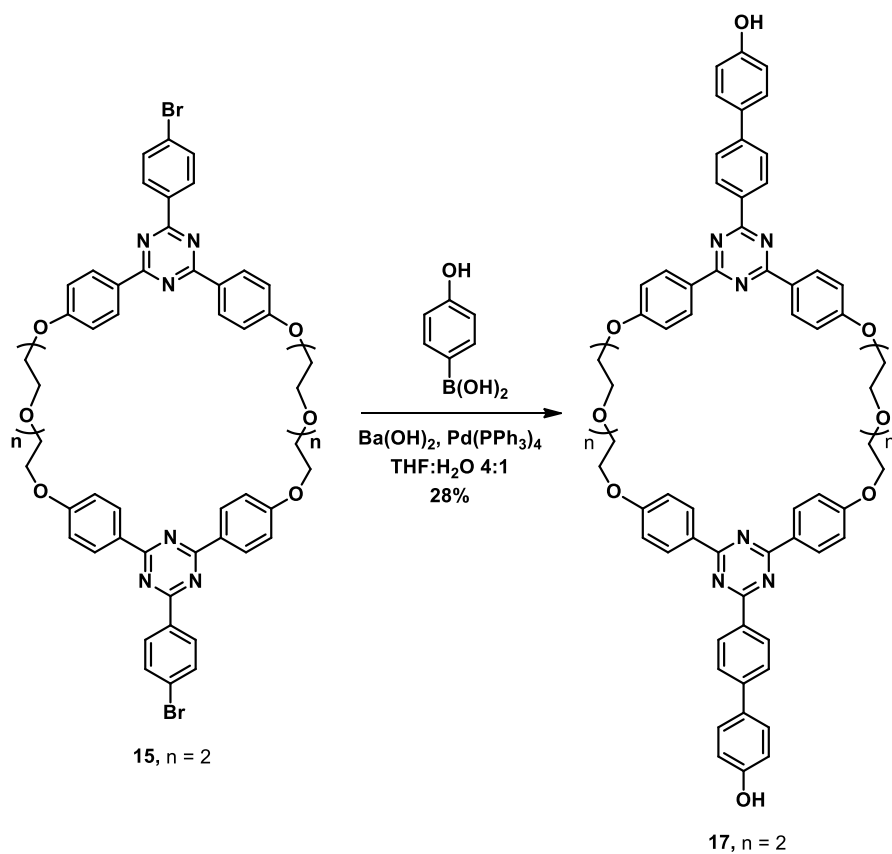


**Schema 7.** Obținerea macrociclurilor **14–16** utilizând lanțuri de oligoetilenglicol.

În urma reacției s-au obținut macrociclurile dorite cu randamente cuprinse între 18% și 39% în funcție de oligoetilenglicolul utilizat, așa cum se poate vedea în **Schema 7**. Prin urmare, rezultatul cel mai bun a fost obținut atunci când s-a utilizat trietilenglicolul ditosilat ca unitate de legătură. De menționat este și faptul că macrociclul obținut prin utilizarea etilenglicolului ca lanț de legătură a fost caracterizat prin spectrometrie de masă și spectroscopie RMN, dar datorită purității scăzute și cantității mici obținute, randamentul reacției nu a fost calculat.

În urma mai multor încercări, cel mai mare randament din seria celor patru macrocicluri s-a obținut în cazul compusului **15**, acesta fiind selectat pentru următoarea etapă din strategia sintetică, care a constat în decorarea macrociclului cu o unitate funcțională adecvată care să faciliteze construcția criptanzilor țintă printr-o reacție de macrociclizare ulterioară (**Schema 8**).

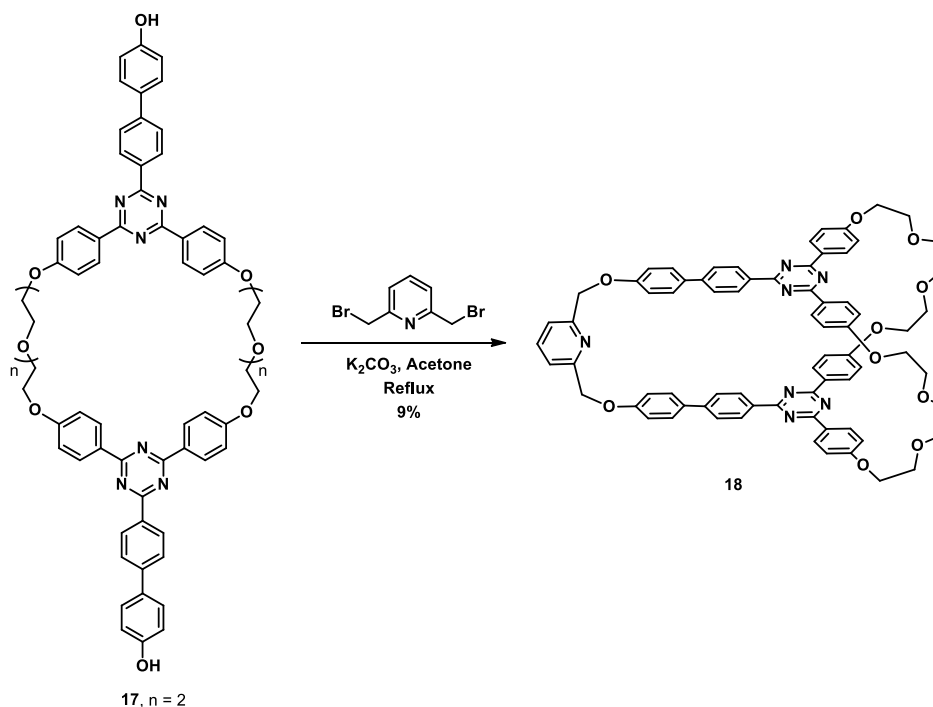
Similar compusului **6** discutat anterior, s-a realizat funcționalizarea macrociclului **15** cu două unități de fenol care au fost inserate cu ajutorul unei reacții de cuplare Suzuki (**Schema 8**). Condițiile alese au fost din nou tetrakis(trifenilfosfin)paladiu (0) ca și catalizator și  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  ca bază, reacția fiind realizată într-un amestec de THF și apă (4: 1).



**Schema 8.** Sinteza macrociclului **17** utilizând reacția de cuplare Suzuki.

După purificare, compusul **17** a fost izolat cu un randament de 28% și caracterizat prin spectroscopie RMN și spectrometrie de masă înainte de a trece la următoarea etapă de sinteză.

Etapa finală a abordării sintetice a constat în adăugarea unei a treia punți compusului **17** și, astfel, „blocarea” macrociclului într-o structură permanentă asemănătoare unei cuști, așa cum se poate observa în **Schema 9**.



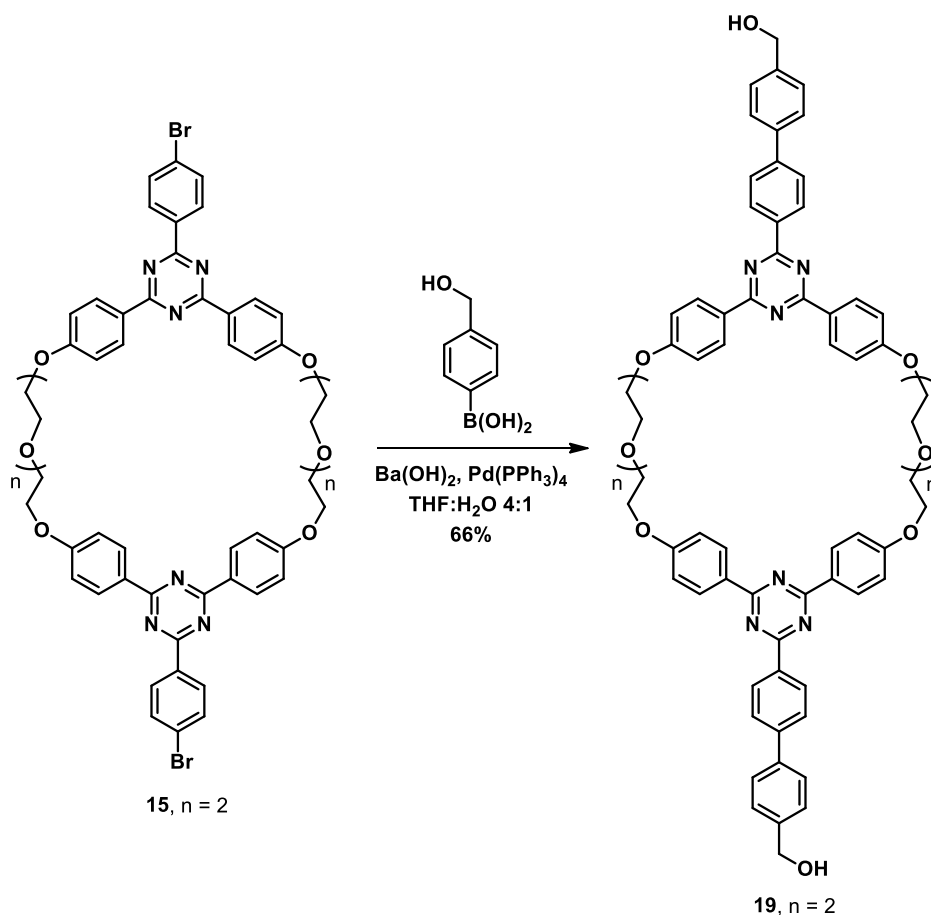
**Schema 9.** Sinteza cuștii moleculare nesimetrice **18**.

Puntea aleasă pentru atingerea acestui obiectiv a fost 2,6-bis-(bromometil)piridina care s-a comportat bine ca unitate de construcție în obținerea atât a moleculelor cușcă simetrice cât și a celor nesimetrice. Mai mult, piridina a fost aleasă pentru capacitatea sa de a participa la coordonarea diferiților ioni metalici care se dovedește a fi un avantaj convenabil pentru dezvoltarea de arhitecturi supramoleculare de ordin superior<sup>3</sup>. Prin urmare, reacția de macrociclizare dintre compusul **17** și 2,6-bis(bromometil)piridina a fost realizată în condiții de ultradiluție, pe parcursul a 48 de ore, conducând la obținerea derivatului **18** dorit cu un randament de 9%. După purificare, structura produsului izolat a fost confirmată prin spectroscopie RMN și spectrometrie de masă.

Concomitent, s-a avut în vedere obținerea unui criptand similar compusului **17**, dar cu o grupare metilen suplimentară, care, după introducerea unei a treia punți în etapa ulterioară a strategiei, ar duce la formarea moleculei cușcă țintă (vezi **Schema 6**). Gruparea metilen suplimentară crește flexibilitatea punții, conducând la o cavitate ce ar permite încapsularea unui spectru mai larg de molecule oaspete. Mai mult decât atât, introducerea grupării metilen ar permite plasarea atomilor de oxigen într-o poziție mai favorabilă, astfel încât să participe la coordonarea

<sup>3</sup> J. D. Crowley, S. M. Goldup, A.-L. Lee, D. A. Leigh, R. T. McBurney, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1530.

ionilor metalici către puntea piridil, stabilizând astfel întregul complex. Această stabilizare facilitează împletirea altor molecule macrociclice în jurul punții piridinice, permițând astfel dezvoltarea de arhitecturi mai complexe, interconectate mecanic. În această privință, strategia modulară adoptată și-a dovedit încă o dată flexibilitatea, fiind capabilă să transforme produsul final prin simpla schimbare a grupării funcționale folosite la decorarea macrociclului **15**. Prin urmare, introducerea grupării metilen a fost posibilă prin schimbarea acidului 4- hidroxifenilboronic cu acid 4-hidroximetilbenzenboronic, așa cum se arată în **Schema 10**.

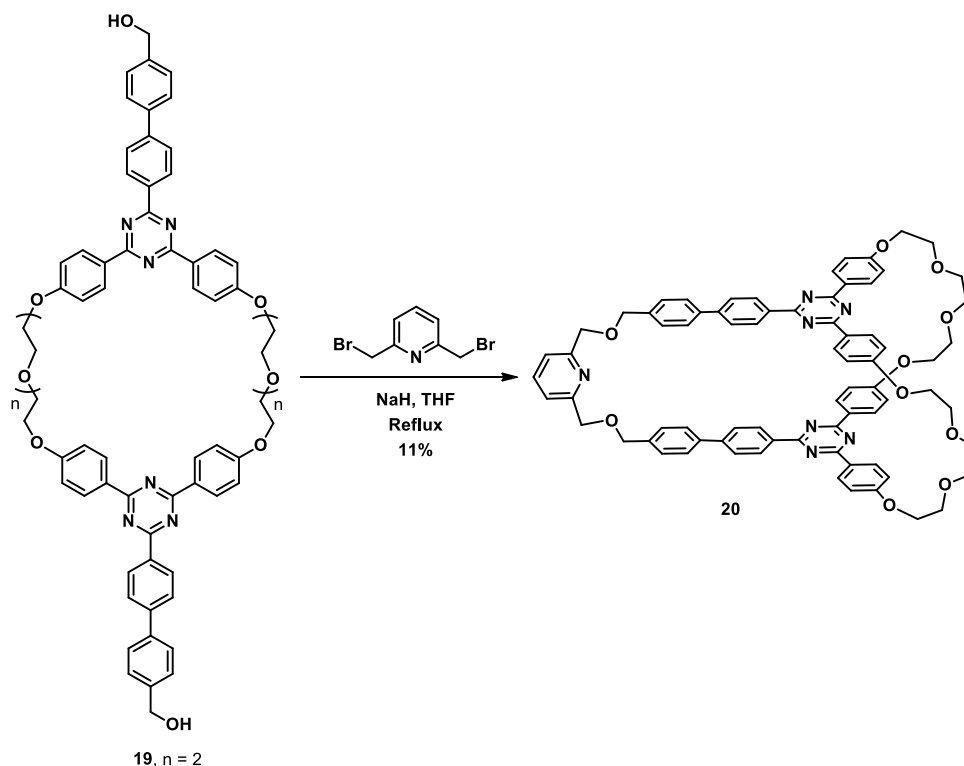


**Schema 10.** Obținerea derivatului **19** utilizând acid 4-hidroximetilbenzenboronic și condițiile reacției de cuplare Suzuki.

Reacția s-a realizat în aceleași condiții ca și în cazul compusului **17**, dar randamentul a fost semnificativ îmbunătățit de la 66% în loc de 28% în cazul macrociclului **17**. Metodele analitice utilizate în caracterizarea structurală a compusului izolat **19** au fost spectroscopia RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ )

împreună cu spectrometria de masă. Spectrul ES(+)-MS a evidențiat picul molecular și, de asemenea, afinitatea compusului **19** pentru ionii metalelor alcaline, Na<sup>+</sup> și respectiv K<sup>+</sup>.

După finalizarea cu succes a ultimei etape înainte de reacția de macrociclizare finală, s-a trecut la sinteza criptandului țintă **20** reacționând macrociclul **19** cu 2,6-bis(bromometil)piridină și, astfel, introducând puntea finală în cazul criptandului [2+2+1] (**Schema 11**).



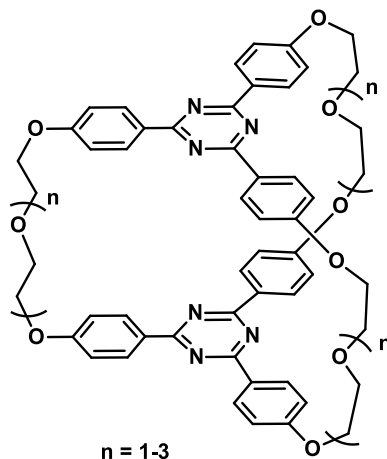
**Schema 11.** Sinteza criptandului **20**.

Reacția de macrociclizare a fost realizată în THF anhidru folosind NaH ca bază. După purificare pe coloană cromatografică, compusul țintă **20** a fost izolat cu un randament de 11% și structura sa caracterizată prin studii RMN și MS.

### 3.2.1. Criptanzi cu unități aromatice de 2,4,6-trifenil-1,3,5-triazină și / sau 1,3,5-trifenilbenzen și lanțuri de oligoetenoxid.

Având în vedere importanța derivaților de triazină, s-a considerat de mare interes obținerea de criptanzi cu unități de 2,4,6-trifenil-1,3,5-triazină (**Figura 2**), care prezintă lanțuri de legătură de diferite lungimi (prin modificarea numărului de unități de etilenoxid utilizate). Lungimile variabile

ale unităților de legătură generează o cavitate mai flexibilă, ceea ce ar putea permite încapsularea unuia sau mai multor oaspeți, așa cum s-a observat în cazuri similare.<sup>4</sup> Mai mult, am decis să investigăm structura acestor noi molecule gazdă și capacitatea lor de a încapsula molecule organice (de exemplu, 1,5-diaminonaftalină) sau cationi ai metalelor alcaline.

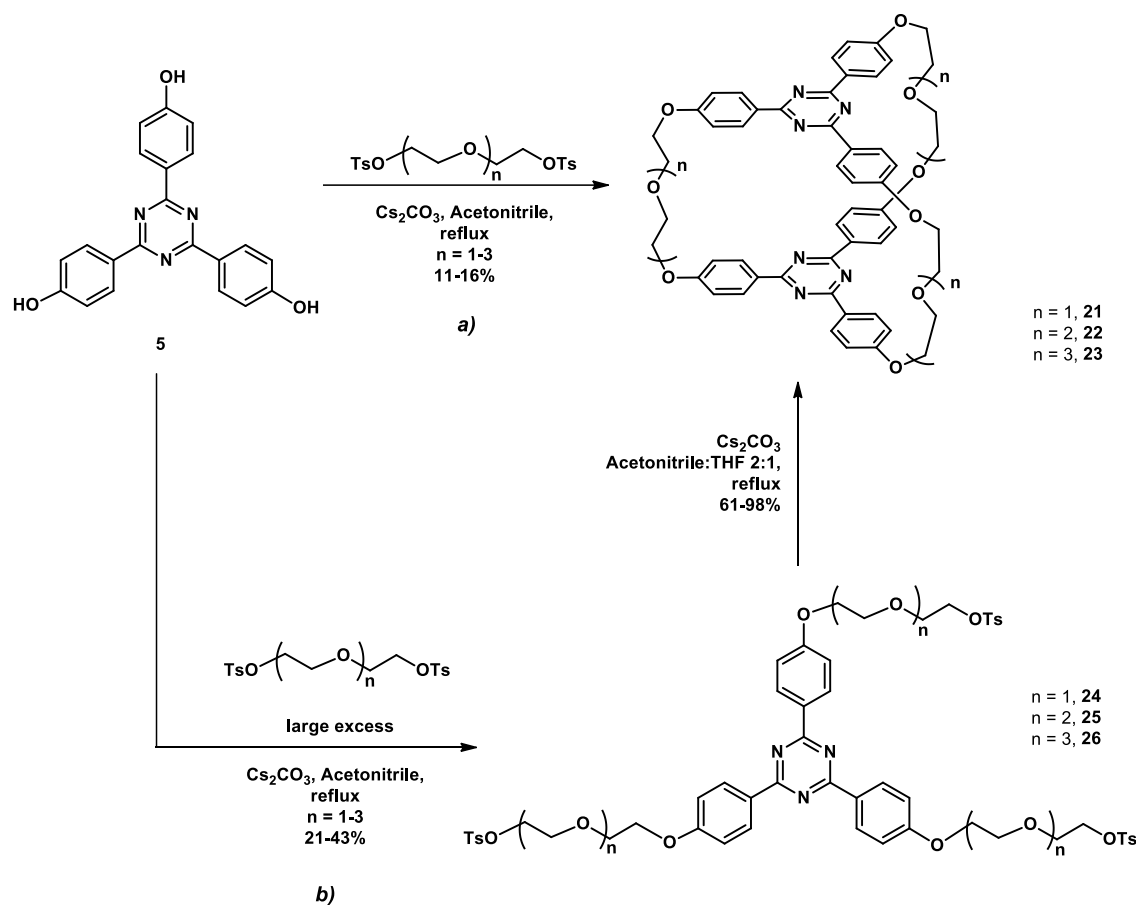


**Figura 2.** Reprezentarea generală a criptanzilor țintă cu unități de triazină și punți de oligoetilenoxid.

În vederea obținerii criptanzilor de interes, au fost dezvoltate două strategii sintetice, așa cum se observă în **Schema 12**.

<sup>4</sup> (a) A. Das, S. Ghosh, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2038; (b) Y. Kikuchi, K. Ono, K. Johmoto, H. Uekusa, N. Iwasawa, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15737; (c) T. Han, C.-F. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4207; (d) G. H. Clever, W. Kawamura, S. Tashiro, M. Shiro, M. Shionoya, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2606; (e) T. Murase, K. Otsuka, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7864.





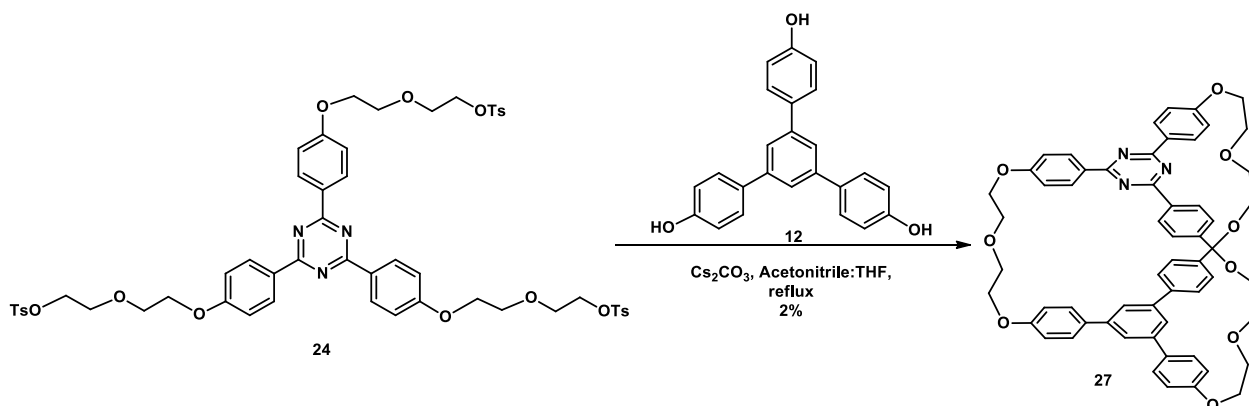
**Schema 12.** Sinteza criptanzilor 21-23.

Prima cale (**Schema 12a**) a constat într-o abordare sintetică într-o singură etapă, implicând o reacție de macrociclizare directă a triazinei trifenol **5** cu oligoetilenglicolii ditosilați selectați. Reacțiile au avut loc în acetonitril, în condiții de ultradiluție, în prezența  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ca bază și șablon. După purificare pe coloană cromatografică criptanzii de interes au fost izolați cu randamente moderate cuprinse între 11% și 16%, iar structura lor a fost caracterizată prin spectroscopie RMN și spectrometrie de masă.

A doua strategie sintetică (**Schema 12b**) a fost dezvoltată pentru a optimiza calea de acces la criptanzii țintă, prin îmbunătățirea randamentului global de obținere. Abordarea a constat într-o strategie în două etape, bazată pe sinteza tripodanzilor **24-26** ca intermediari, urmată de o reacție de macrociclizare ulterioară cu derivatul de triazină **5**. Tripodanzii au fost sintetizați prin reacția trifenolului **5** cu un exces stoichiometric al oligoetilenglicolului ditosilat corespunzător. După purificare pe coloană cromatografică, structura tuturor compușilor sintetizați **24-26** a fost confirmată folosind spectroscopia RMN și spectrometria MS.

După purificare, tripodanzii izolați au fost reacționați cu derivatul de triazină **5**, în condiții de ultradiluție, în vederea obținerii criptanzilor de interes. Randamentele globale au fost mult mai bune în cazul celei de-a doua abordări sintetice, compușii **21** și **22** fiind izolați cu un randament mediu de aproximativ 40%, izolarea și purificarea produșilor finali fiind considerabil mai ușoară în acest caz.

Pe lângă randamentul global superior, procedura în două etape are, de asemenea, avantajul de a permite prepararea de criptanzi nesimetrice care prezintă diferite grupări aromatice. Drept urmare, urmând această procedură, este posibilă sintetizarea criptanzilor cu cavități nesimetrice prin simpla înlocuire a reactivului aromatic din reacția de macrociclizare. Pentru a demonstra acest concept, am decis să schimbăm derivatul de triazină **5** cu derivatul de trifenol **12** care prezintă o unitate de 1,3,5-trifenilbenzen și să-l reacționăm cu tripodandul **24**, așa cum se arată în **Schema 13**.



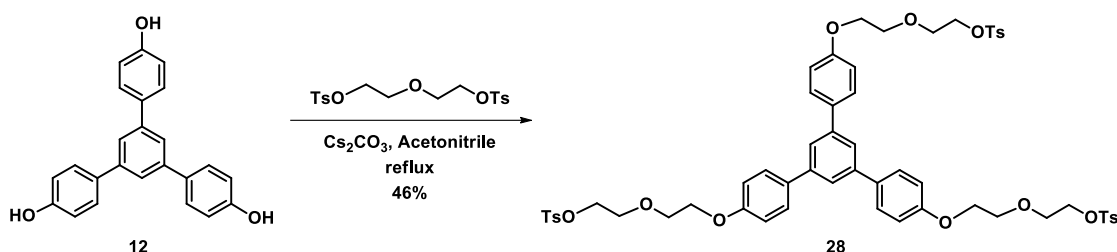
**Schema 13.** *Sinteza criptandului 27.*

Reacția realizată în condițiile necesare pentru o macrociclizare a condus la criptandul nesimetric **27** care prezintă atât unități de 2,4,6-trifenil-1,3,5-triazină, cât și 1,3,5-trifenilbenzen. Sinteza criptandului nesimetric **27** s-a realizat cu randamente mici (2% pentru reacția de macrociclizare cu purificare ulterioară), iar separarea compusului pur prin cromatografie a fost considerabil mai dificilă decât în cazul criptanzilor **21-23**.

După obținerea cu succes a seriei de criptanzi, fie prin macrociclizare directă, fie urmând o strategie în două etape, am decis să investigăm consecințele folosirii unei unități centrale similare, dar radical diferite în construcția criptanzilor. Compusul **24** a fost ales pentru comparație

datorită celui mai bun randament global și ușurinței de purificare. Prin urmare, am decis să comparăm rezultatele, în urma înlocuirii unității de 1,3,5-triazină din compusul **24** cu 1,3,5-trifenilbenzen, aplicând strategia sintetică care s-a dovedit a fi cea mai eficientă, și anume cea în două etape.

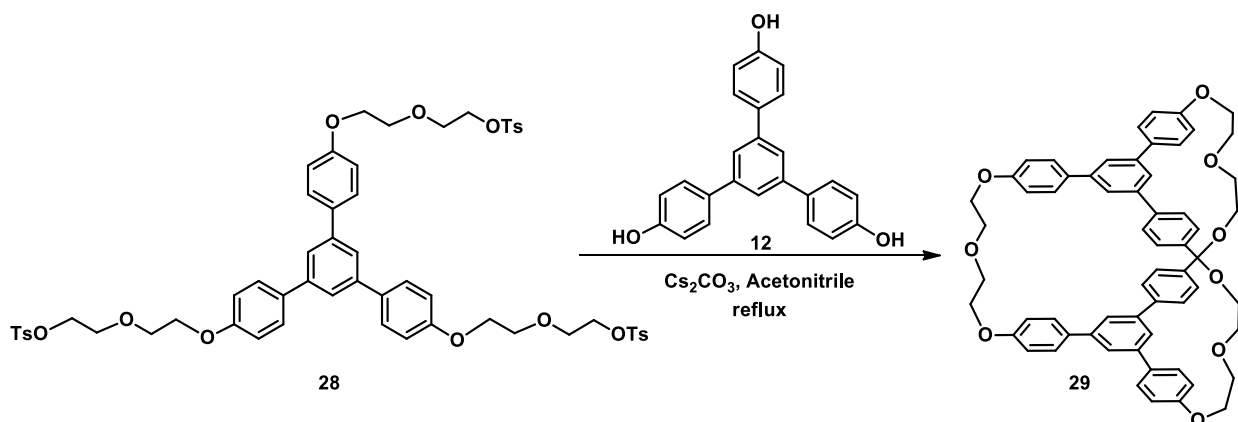
Prima etapă a constat în sinteza podandului, pornind de la trifenolul **12** sintetizat anterior și atașând lanțuri oxidietilenice, în același mod ca și pentru podandul **24** (Schema 14).



**Schema 14.** Sinteza tripodandului **28**.

Reacția a condus la obținerea compusului dorit cu un randament comparabil (46% pentru **28** vs. 43% pentru podandul **24** sintetizat anterior).

După obținerea și caracterizarea cu succes a podandului **28**, acesta a fost supus următoarei etape, în reacția cu trifenolul **12**, așa cum se arată în **Schema 15**. Reacția de macrociclizare a fost realizată în condiții identice cu cele folosite pentru sinteza criptandului **27**, folosind MeCN ca solvent și  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ca bază.

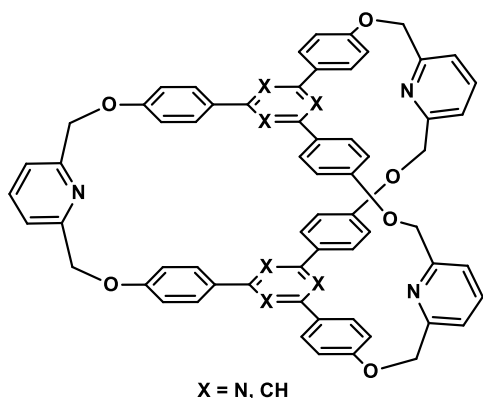


**Schema 15.** Sinteza criptandului **29**.

Un experiment APCI(+)-MS efectuat pe brutul de reacție a pus în evidență formarea probabilă a derivatului țintă prin prezența picului molecular la valoarea  $m/z = 919.38$ . Cu toate acestea, o multitudine de alți produși secundari nedorți au fost prezenți atât în spectrul MS, cât și pe plăcuța TLC utilizată pentru monitorizarea reacției.

### 3.2.3. Criptanzi cu unități aromatice de 2,4,6-trifenil-1,3,5-triazină sau 1,3,5-trifenilbenzen și punți piridil.

S-a avut în vedere obținerea unui alt tip de molecule cușcă care prezintă cavitate simetrică prin introducerea fragmentului de piridină ca bază pentru unitățile de legătură ale criptandului, așa cum se poate observa în **Figura 3**. Unitatea de piridină reprezintă o componentă cheie în construirea moleculelor gazdă datorită capacității sale de a forma complecși cu diferiți compuși aromatici, cum ar fi antracenu și pirenul<sup>5</sup>, precum și cu diferiți ioni metalici, cum ar fi cupru (I) și paladiu (II). Chelatarea ionilor metalici este un atu important, care face ca piridina să fie un bloc constructiv valoros în proiectarea arhitecturilor supramoleculare mai complexe, cum ar fi catenanii, rotaxanii și nodurile.<sup>6</sup>



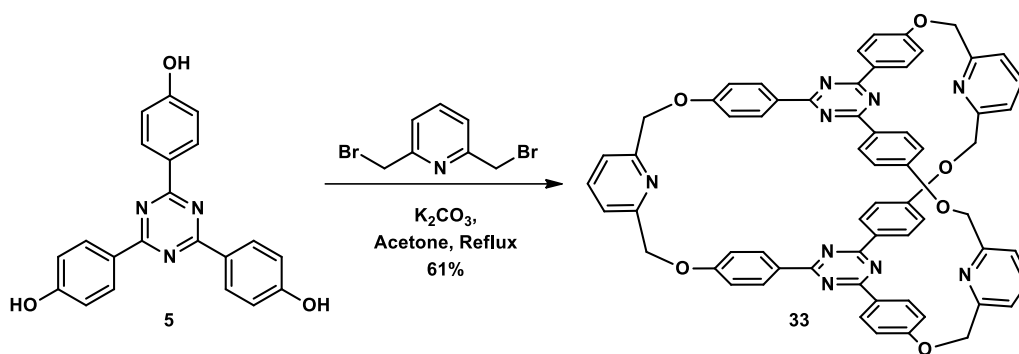
**Figura 3.** Reprezentarea generală a criptandului țintă cu unități aromatice de 2,4,6-trifenil-1,3,5-triazină și/sau 1,3,5-trifenilbenzen și punți piridil.

<sup>5</sup> C. Lar, A. Woiczehowski-Pop, A. Bende, I. G. Grosu, N. Miklasova, E. Bogdan, N. D. Hadade, A. Terec, I. Grosu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1370.

<sup>6</sup> J. E. Beves, B. A. Blight, C. J. Campbell, D. A. Leigh, R. T. McBurney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9260.

Un factor suplimentar care a influențat design-ul criptanzilor țintă este dimensiunea cavității de care depinde selectivitatea unui compus macrociclic.<sup>7</sup> Pe baza acestei premise, moleculele țintă au fost concepute pentru a găzdui componente aromatice mari în structura lor, cu scopul de a îmbunătăți deschiderea și, astfel, a crește dimensiunea potențialelor molecule oaspete care ar putea fi încapsulate. Mai mult, design-ul a avut în vedere utilizarea atomilor de oxigen ca puncte de legătură între componente. Oxigenul din puntea de legătură poate adopta diferite lungimi și unghiuri de legătură care determină macrociclul să adopte structuri conformaționale diverse, cu dimensiuni ale cavității auto-reglabile ca răspuns la molecula oaspete.

Ținând cont de cele menționate anterior, s-a avut în vedere sinteza criptandului **33** (Schema 16) pornind de la 2,6-bis(bromometil)piridina, disponibilă comercial și triazina trifenol **5**, ambele fiind utilizate într-o reacție de macrociclizare având acetonă ca solvent și K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ca bază.



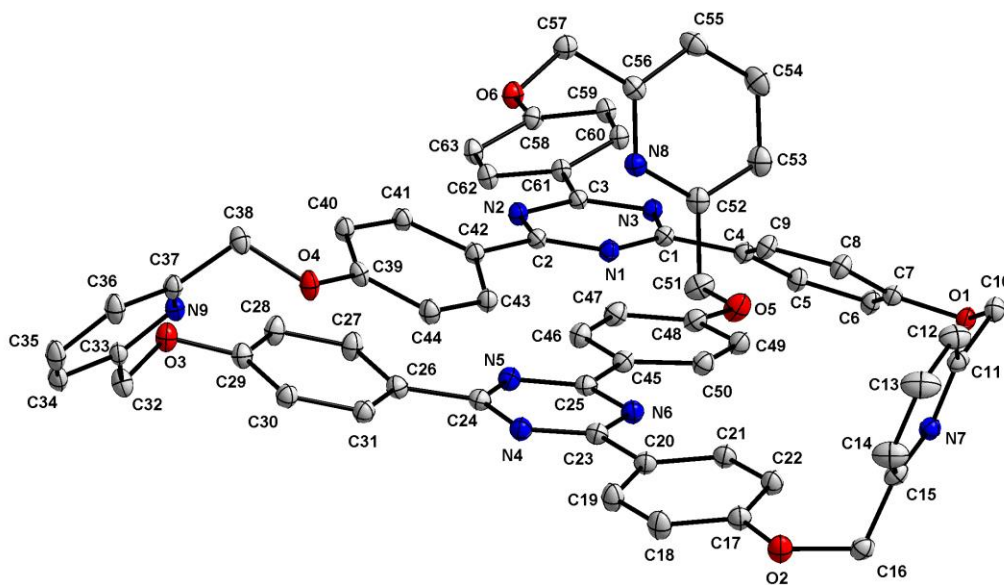
**Schema 16.** Sinteza criptandului **33** cu punți piridil.

În urma sintezei și purificării, compusul **33** a fost izolat cu un randament surprinzător de bun (61%), structura sa fiind confirmată prin spectrometrie de masă și spectroscopie RMN, precum și studii de difracție de raze X.

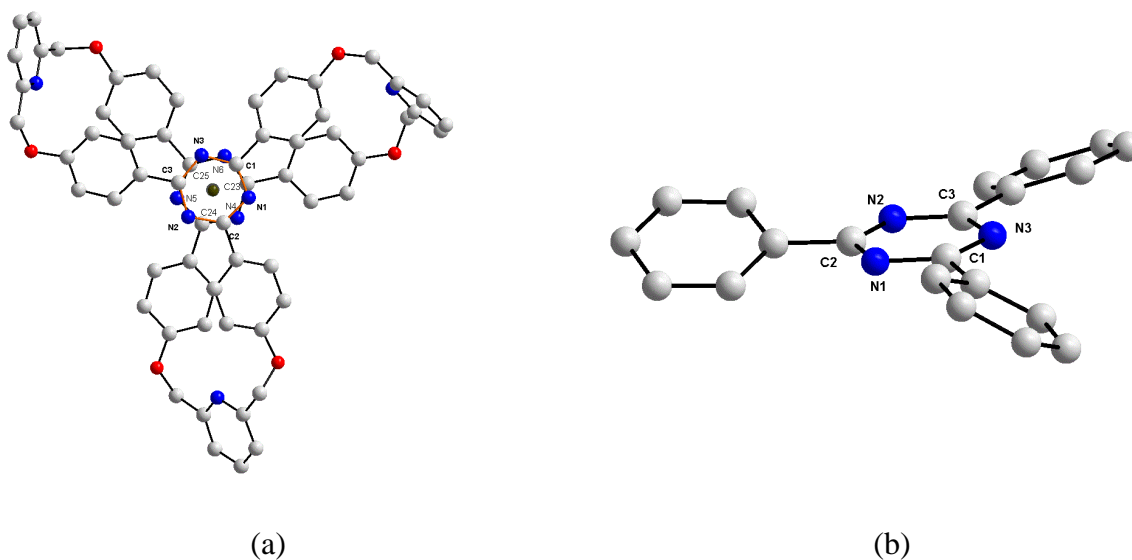
Spectrul ES(+)-MS efectuat la temperatura camerei pe produsul izolat, evidențiază picul corespunzător speciei protonate alături de un pic molecular suplimentar care indică afinitatea criptandului **33** față de ionii de cupru, datorită unităților de piridină care constituie punțile de legătură în structura derivatului de interes.

<sup>7</sup> C-S.Zuo, J-M.Quan, Y-D.Wu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4219.

Monocristalele derivatului **33** au fost obținute la temperatura camerei prin metoda difuziei vaporilor între o soluție a derivatului **33** în 1,2-diclorețan și etanol. Difrakția de raze X a indicat faptul că unitatea asimetrică este formată dintr-o singură moleculă (**Figura 4**). Cele două unități de 1,3,5-triazină sunt aproape una deasupra celeilalte, ușor rotite și paralele între ele, cu un unghi între planurile definite de aceste inele de  $4.5(1)^\circ$ , un unghi mediu diedru C-Cg-Cg'-C sau N-Cg-Cg'-N de  $36.3(1)^\circ$  și o distanță Cg-Cg' de  $3,35 \text{ \AA}$  ceea ce sugerează o interacțiune  $\pi \cdots \pi$  (unde Cg și Cg' sunt centroidele celor două inele de triazină) (**Figura 5a**). Datorită rotației și orientării unităților *p*-fenilenice în raport cu inelele de 1,3,5-triazină, un aranjament asemănător elicei poate fi identificat în moleculă, unitatea celulei conținând două molecule, una cu o orientare a elicei spre stânga și cealaltă spre dreapta (**Figura 5b**). Aranjamentul stânga/dreapta al elicei este totuși valabil numai pentru unitatea de triazină C1-N1-C2-N2-C3-N3, nu și pentru unitatea C23-N4-C24-N5-C25-N6.

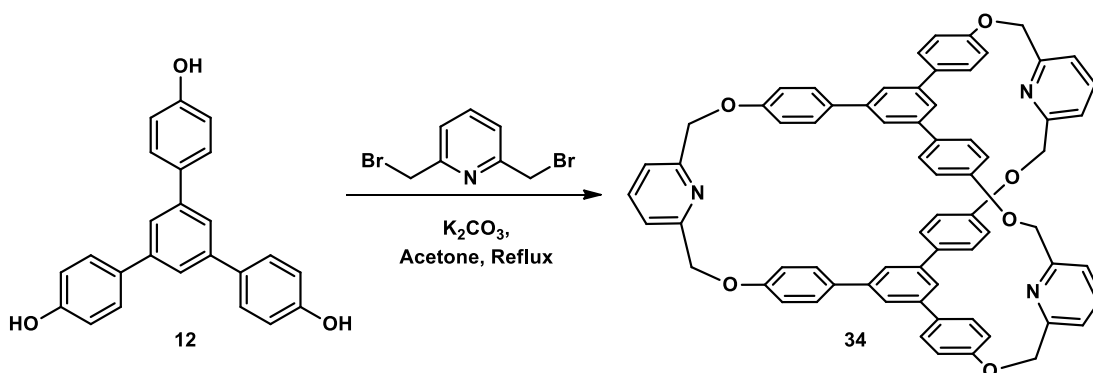


**Figura 4.** Vedere a unității asimetrică în cristalul derivatului **33**, prezentată cu elipsoizi de probabilitate 40% (atomii de hidrogen sunt omiși pentru claritate).



**Figura 5.** a) Vedere a unității asimetrice în cristalul derivatului **33** care prezintă dispunerea unităților de 1,3,5-triazină; b) Fragment care prezintă aranjamentul de tip elice a inelelor *p*-fenilenice atașate la una dintre unitățile de 1,3,5-triazină.

După ce am sintetizat și caracterizat cu succes criptandul **33**, am avut în vedere obținerea unui criptand similar care prezintă aceleași punți piridil (**Schema 17**), dar cu unități 1,3,5-trifenilbenzen în loc de 2,4,6-triaril-1,3,5-triazină care au fost utilizate pentru construcția compusului **33**.



**Schema 17.** Sinteza criptandului **34**.

Reacția a fost realizată în aceleași condiții ca și în cazul compusului **33**, prin utilizarea aceleiași concentrații și reactivi. S-a încercat izolarea compusului **34** prin cromatografie pe coloană, însă puritatea compusului final nu a fost satisfăcătoare, purificarea dovedindu-se a fi mai

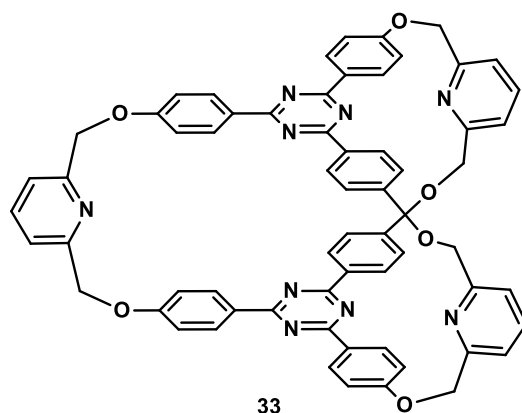
dificilă decât cea a omologului pe bază de 1,3,5-triazină. Cu toate acestea, un experiment ES(+)-MS a fost efectuat la temperatura camerei în cazul fracției cu cea mai mare puritate, confirmând prezența compusului țintă cu un pic molecular la  $m/z = 1018.38 [M+H]^+$ . Mai mult, spectrul evidențiază un pic molecular suplimentar la  $m/z = 1056.33 [M+K]^+$  care sugerează faptul că criptandul ar putea avea potențiale aplicații în încapsularea potasiului și a altor ioni metalici. Suplimentar, spectroscopia  $^1H$  RMN a confirmat deasemenea structura compusului țintă, dar puritatea produsului izolat nu a fost adecvată pentru studii de complexare. Totuși, vor fi făcute purificări suplimentare și dacă rezultatele sunt promițătoare, o comparație cu molecula cușcă **33** ar putea constitui o perspectivă interesantă privind abilitățile de legare ale acestui tip de criptand.

## Capitolul 4. APLICAȚII

### 4.1. Investigații privind proprietățile criptandului **33** ca potențială unitate de bază în obținerea de noi ansambluri interconectate mecanic de tipul criptand-macrociclu.

Interesul crescut al comunității științifice pentru sinteza moleculelor interconectate, împreună cu eficiența sporită a utilizării șabloanelor chimice, ne-au determinat să investigăm aplicabilitatea criptandului **33** (**Figura 6**) în vederea obținerii de ansambluri supramoleculare de ordin superior având topologii moleculare din ce în ce mai sofisticate. Prin urmare, s-a avut în vedere realizarea de noi arhitecturi supramoleculare bazate pe molecula cușcă **33**, care, prin împletirea unuia sau mai multor macrocicluri în interiorul cavității sau în jurul punților de legătură ale criptandului, ar putea duce la noi tipuri de catenani cum ar fi ansamblurile de tipul criptand-macrociclu. Dezvoltarea rapidă a metodei „active metal template” (AMT) folosită pentru obținerea de molecule interconectate mecanic, procesul sintetic relativ simplu, precum și randamentele mari obținute, ne-au încurajat să aplicăm această metodă în dezvoltarea de noi arhitecturi moleculare interconectate mecanic.





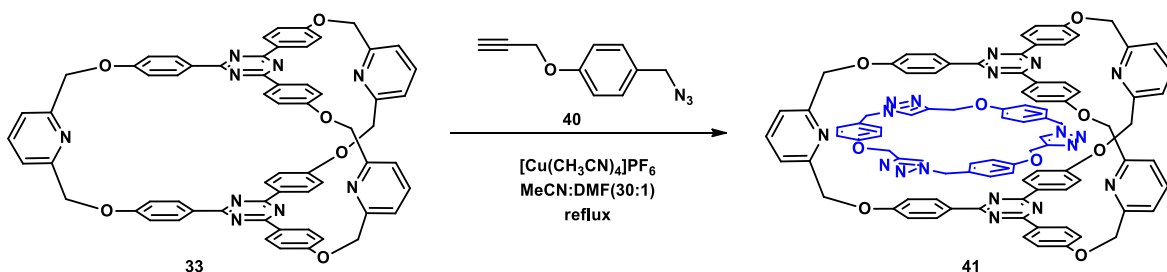
**Figura 6.** Structura criptandului **33** folosit ca punct de plecare pentru obținerea de noi arhitecturi moleculare interconectate mecanic.

În vederea obținerii de noi ansambluri supramoleculare două tipuri de arhitecturi criptand-macrociclu au fost proiectate. Primul tip (**Figura 7**) este conceput prin construirea și încapsularea unui macrociclu în interiorul cavității criptandului. Macrociul este format din trei unități identice, mai precis trei „lanțuri” decorate cu câte o grupare azidă și o legătură triplă marginală la fiecare dintre capete. Toate componentele sunt adunate în interiorul cavității cu ajutorul a trei ioni  $\text{Cu}^{\text{I}}$  coordinați la fiecare dintre unitățile de piridină aflate pe brațele criptandului **33** împreună cu câte o azidă complementară aparținând unuia dintre lanțuri și o alchină aparținând lanțului următor. În acest caz, cationul  $\text{Cu}^{\text{I}}$  nu acționează doar pe post de șablon, ci și mediază reacția de cicloadiție dintre alchina terminală și azidă, rezultând astfel legarea covalentă a celor trei lanțuri pentru a forma macrociul prins în interiorul cavității criptandului.



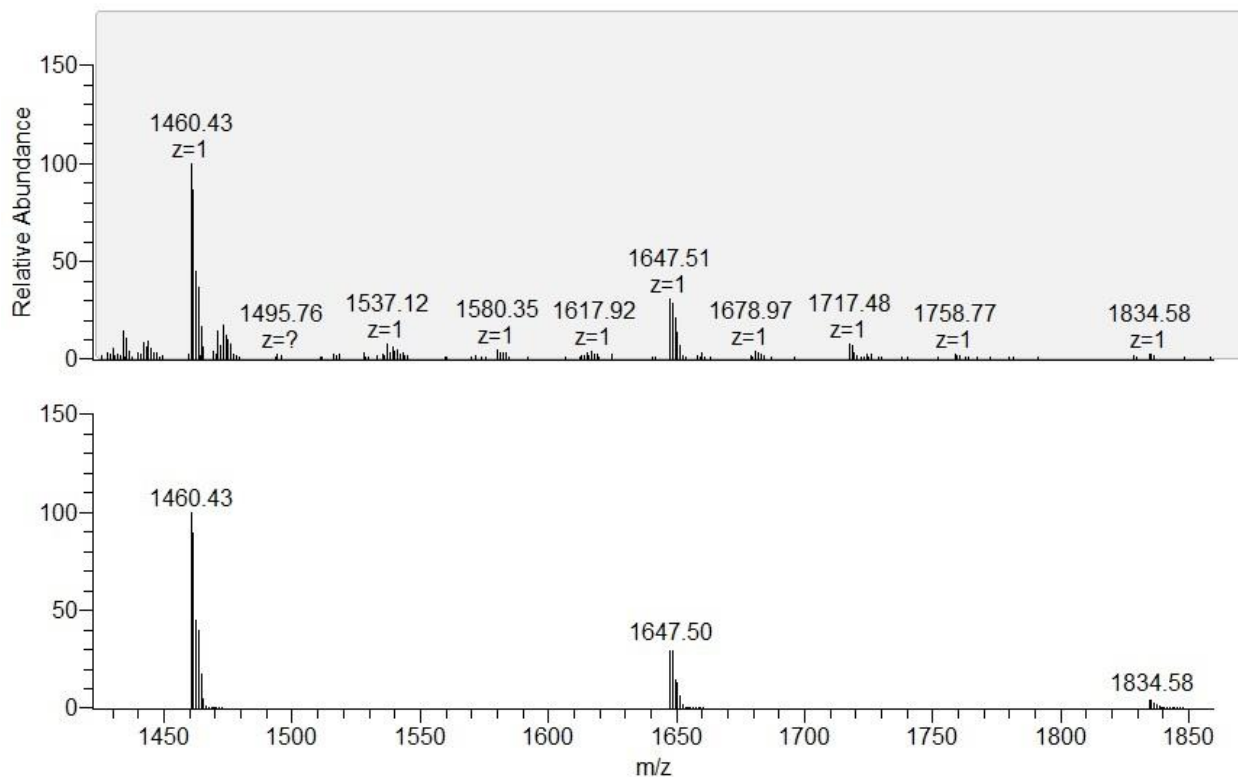
pot” care a presupus bromurarea grupării hidroxil, urmată de substituția nucleofilă a derivatului bromurat cu o grupare azidă.

După izolarea azido-alchinei **40**, următoarea etapă a constat în investigarea criptandului **33** ca potențială unitate de bază în accesarea arhitecturilor supramoleculare de ordin superior. Prin urmare, derivatul nou obținut **40** a fost utilizat într-o reacție „click” împreună cu molecula cușcă **33** pentru a obține macrociclul trimeric încapsulat în cavitatea criptandului (**Schema 19**).



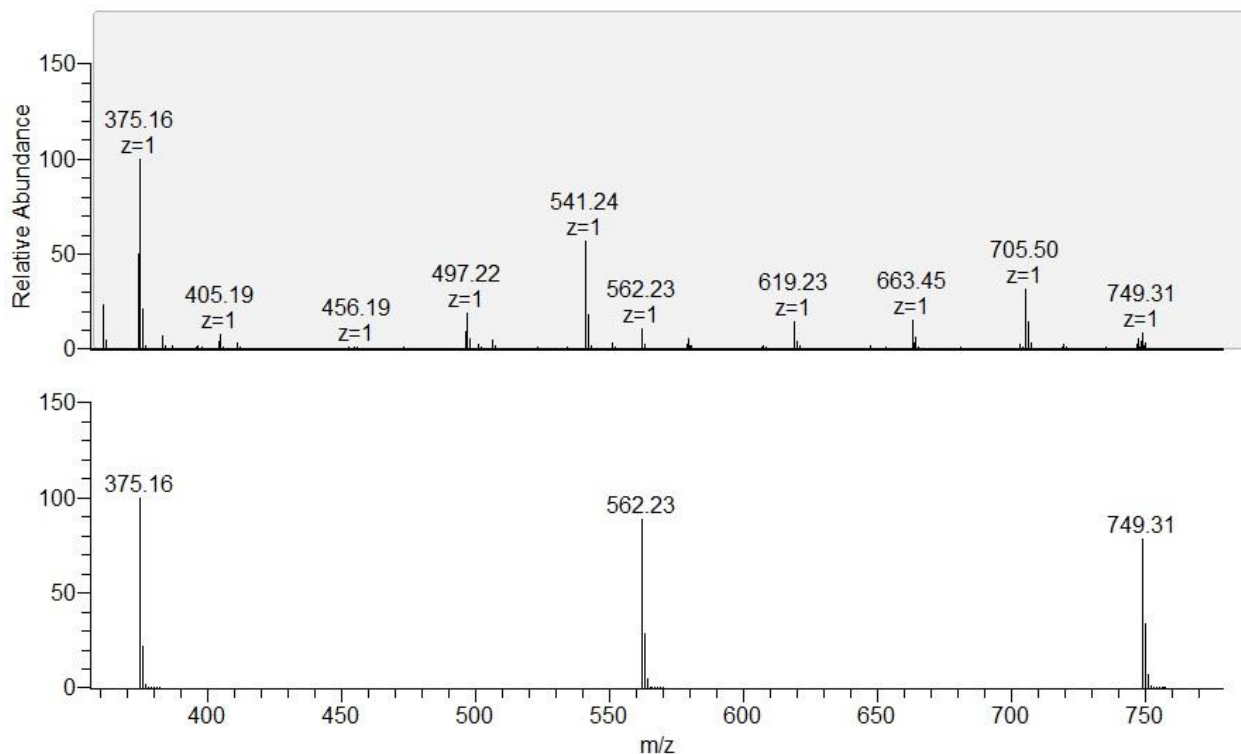
**Schema 19.** Reacția de tip „active metal template” dintre criptandul **33** și azido-alchina **40**.

Spectrul rezultat din experimentul APCI(+)-MS (**Figura 8**) efectuat pe produsul brut al reacției, înainte de demetalare, indică prezența a trei picuri la valorile  $m/z = 1460.43$ ,  $m/z = 1647.51$  și  $m/z = 1834.58$  corespunzând complexilor  $[(\mathbf{33})(\mathbf{40})_2\text{Cu}]^+$ ,  $[(\mathbf{33})(\mathbf{40})_3\text{Cu}]^+$  și  $[(\mathbf{33})(\mathbf{40})_4\text{Cu}]^+$ , ceea ce sugerează că molecula cușcă **33** este capabilă să formeze complecși cu azido-alchina **40** participând astfel în reacția de cicloadiție. Nu s-au găsit complecși între **33** și o singură moleculă **40**.



**Figura 8.** Spectrele APCI(+)-MS prezentând picurile complexilor  $[(33)(40)_2Cu]^+$ ,  $[(33)(40)_3Cu]^+$  și  $[(33)(40)_4Cu]^+$ . Comparație între spectrul determinat experimental (sus) și spectrul simulat (jos).

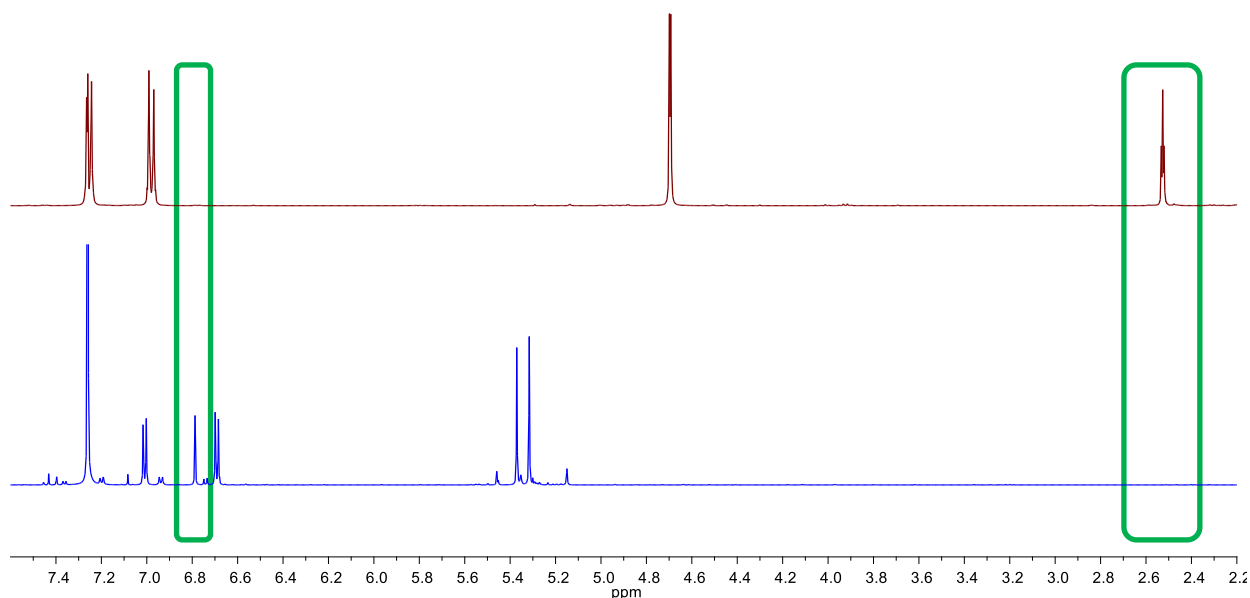
După spălarea brutului de reacție cu o soluție saturată de EDTA, pentru a îndepărta orice urmă de cupru care ar fi putut să rămână complexat, s-a efectuat un al doilea experiment APCI(+)-MS. În spectrul rezultat (**Figura 9**) s-a observat prezența picurilor moleculare corespunzătoare structurilor dimerice, trimerice și tetramerice rezultate din azido-alchina **40**. Astfel, spectrul prezintă un pic molecular la  $m/z = 375.16$  corespunzând structurii  $[(40)_2+H]^+$ , precum și alte două picuri la  $m/z = 562.23$  și  $m/z = 749.31$  asociate structurilor  $[(40)_3+H]^+$  și respectiv  $[(40)_4+H]^+$ . Cu toate acestea, nu au fost găsite interacțiuni între acești trei compuși nou formați și criptandul **33**.



**Figura 9.** Spectrele APCI(+)-MS prezentând ionii moleculari  $[M+H]^+$  ai structurilor dimerice, trimerice și tetramerice rezultate din azido-alchina **40**. Comparație între spectrul experimental (sus) și spectrul simulat (jos).

În spectrele  $^1\text{H}$  RMN efectuate pe produsul brut nu s-a evidențiat nicio urmă a semnalului corespunzător protonului din gruparea acetilenică, ceea ce sugerează faptul că derivații nou formați prezintă o structură macrocyclică, în caz contrar, orice altă structură polimerică alternativă ar prezenta cel puțin o grupare acetilenică nereacționată.

**Figura 10** prezintă o comparație între spectrele  $^1\text{H}$  RMN ale azido-alchinei **40** (sus) și produsul brut rezultat din reacție (jos). Spectrele arată absența semnalului corespunzător protonului din gruparea acetilenică după reacția cu criptandul **33** și apariția unui singlet la 6.8 ppm asociat protonului din unitatea triazol nou formată.

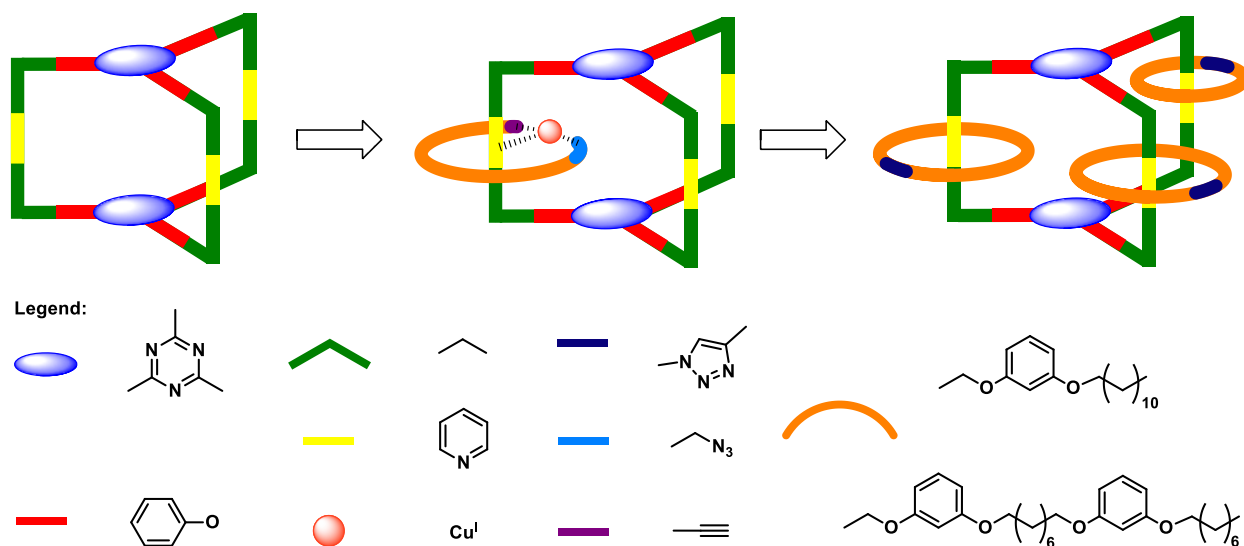


**Figura 10.** *Comparație între spectrele  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz) ale derivatului **40** (sus) și cel al produsului brut rezultat din reacția dintre **40** și criptandul **33** (jos).*

Cu toate că reacția nu a condus la molecula interconectată mecanic preconizată, rezultatul este deosebit de interesant datorită aplicării strategiei recent dezvoltate a așa-numitului șablon metallic activ (active metal template) în obținerea de compuși bine definiți precum dimerul, trimerul și tetramerul descriși anterior. Acest aspect oferă câteva perspective interesante pentru cercetările viitoare, necesitând astfel investigații suplimentare.

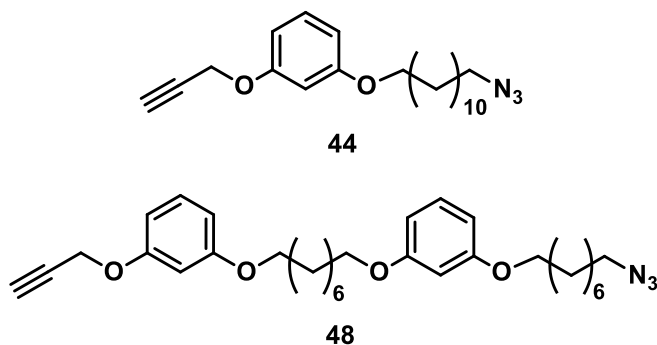
#### **4.2. Investigații privind proprietățile criptandului **33** în vederea obținerii unor noi tipuri de cripto-catenani.**

Cel de-al doilea tip de ansamblu criptand-macrociclu (**Figura 11**) necesită împletirea unuia sau a mai multor macrocicluri în jurul punților formate din unitatea de piridil ale criptandului. Pentru a obține acest lucru, un „lanț” decorat cu o azidă la un capăt și o alchină terminală la celălalt, în urma unei reacții de macrociclizare care închide inelul din jurul brațelor criptandului duce la un cripto-catenan având unul sau mai multe inele întreșesute. Un ion  $\text{Cu}^I$  va fi folosit pentru a acționa atât ca șablon, cât și pe post de catalizator pentru reacția de cicloadiție care duce la închiderea macrociclului în jurul unităților de legătură ale criptandului, formând astfel cripto-catenanul dorit.



**Figura 11.** *Reprezentarea schematică a abordării sintetice în vederea obținerii de noi cripto-catenani.*

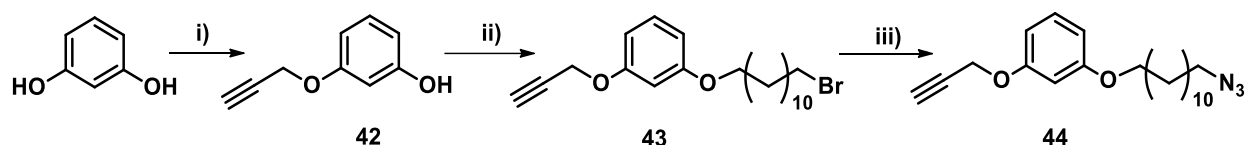
În acest scop au fost proiectate două tipuri de lanțuri azido-alchină (**Figura 12**): unul mai scurt, care prezintă o unitate de rezorcină decorată cu două lanțuri alchil și un lanț mai lung, construit din două unități de rezorcină legate printr-o punte flexibilă și decorate cu două lanțuri alchil, având o azidă și o alchină terminală la capete.



**Figura 12.** *Azido-alchinele țintă.*

### Sinteza lanțului azido-alchină 44

Sinteza primei azido-alchine s-a realizat printr-o strategie în trei etape, pornind de la unitatea de rezorcină și introducând, cu fiecare pas, unități adecvate, care poartă grupări alchino și azido terminale, așa cum se arată în **Schema 20**.



**Schema 20.** Sinteza noilor liganzi pe bază de rezorcină: i) bromură de propargil,  $K_2CO_3$ , acetonă, reflux, 30%; ii) 1,12-dibromododecan,  $K_2CO_3$ , acetonă, reflux, 29%; iii) azidă de sodiu, acetonitril, reflux, 98%.

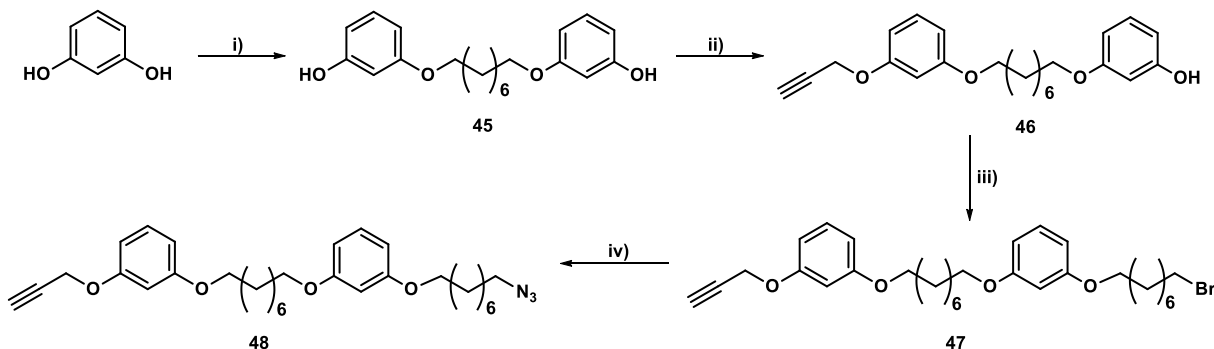
Primul pas al strategiei sintetice a constat în decorarea benzen-1,3-diolului cu o legătură triplă, printr-o reacție de substituție, folosind bromura de propargil ca agent electrofil și  $K_2CO_3$  ca bază. Pentru a evita formarea derivatului disubstituit, s-a utilizat un exces stoechiometric de rezorcină și s-a adăugat prin picurare electrofilul. Ulterior, derivatul desimetrizat **42** a fost supus unei alte reacții de substituție utilizând aceleași condiții ca în prima etapă, dar folosind 1,12-dibromododecan în loc de bromură de propargil. În această etapă, un exces de reactiv electrofil a fost utilizat pentru a preveni atacul nucleofilului la ambele centre electrofile care au atomi de brom pe post de grupări fugace și obținând astfel un dimer în locul monomerului dorit **43**. Excesul de 1,12-dibromododecan a fost înlăturat prin purificare pe coloană cromatografică, obținând astfel compusul **43** ca produs pur. Trecând mai departe la următoarea etapă, tratarea derivatului bromurat **43** cu azidă de sodiu a dus la obținerea azido-alchinei **44** cu un randament aproape cantitativ. Toți derivații sintetizați **42**, **43** și **44** au fost caracterizați cu ajutorul studiilor de spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară (RMN) și spectrometrie de masă.

### Sinteza lanțului azido-alchină 48

O metodă alternativă explorată în timpul investigațiilor privind sinteza cripto-catenanilor a necesitat utilizarea unui lanț mai lung care să faciliteze împletirea în jurul punților de piridil ale criptandului. În acest sens, am pregătit un ligand care poartă două unități de rezorcină legate printr-



un lanț alchil flexibil, care apoi a fost decorat cu o grupare acetilenică terminală pe o parte și cu o grupare azido la celălalt capăt (**Schema 21**).



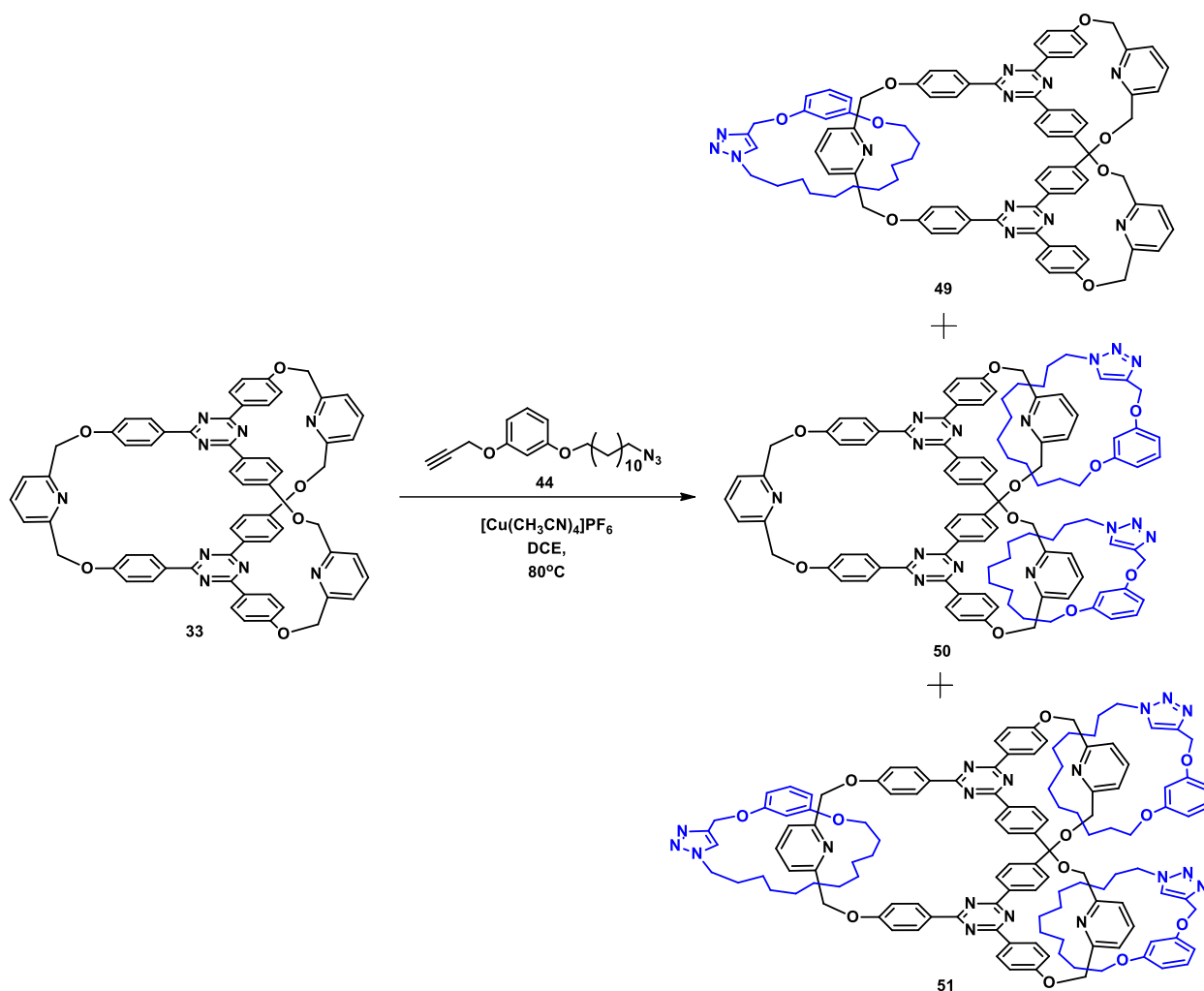
**Schema 21.** Sinteza noilor liganzi pe bază de rezorcină **45-48**: i) 1,8-dibromooctan,  $K_2CO_3$ , acetonă, reflux, 58%; ii) bromură de propargil,  $K_2CO_3$ , acetonă, reflux, 54%; iii) 1,8-dibromooctan,  $K_2CO_3$ , acetonă, reflux, 27%; iv) azidă de sodiu, acetonitril, reflux, 65%.

După reacția de substituție dintre 1,8-dibromooctan și cele două unități de rezorcină, compusul **45** a fost izolat cu un randament de 58%. Apoi, derivatul **45** a fost supus unei noi reacții de substituție cu bromura de propargil care a furnizat compusul nesimetric **46** cu un randament de 54%. Derivatul obținut **46** a fost tratat în următoarea etapă cu 1,8-dibromooctan cu scopul de a introduce o unitate bromurată în moleculă și de a extinde și mai mult lungimea lanțului. În etapa următoare, conversia bromului în azidă a fost obținută prin reacția compusului nou obținut **47** cu azidă de sodiu, obținându-se astfel compusul țintă **48** cu un randament de 65%. Structura tuturor derivaților sintetizați **45-48** a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară (RMN) și spectrometrie de masă.

### **Înspre noi cuști moleculare interconectate mecanic. Abordarea metodei „active metal template”.**

După izolarea și caracterizarea lanțurilor **44** și **48**, azido-alchinele nou obținute, împreună cu criptandul **33**, au fost exploatate în efortul de a investiga eficiența abordării șablonului metalic activ (active metal template) în sintetizarea de noi molecule interconectate mecanic cu un grad de complexitate mai ridicat .

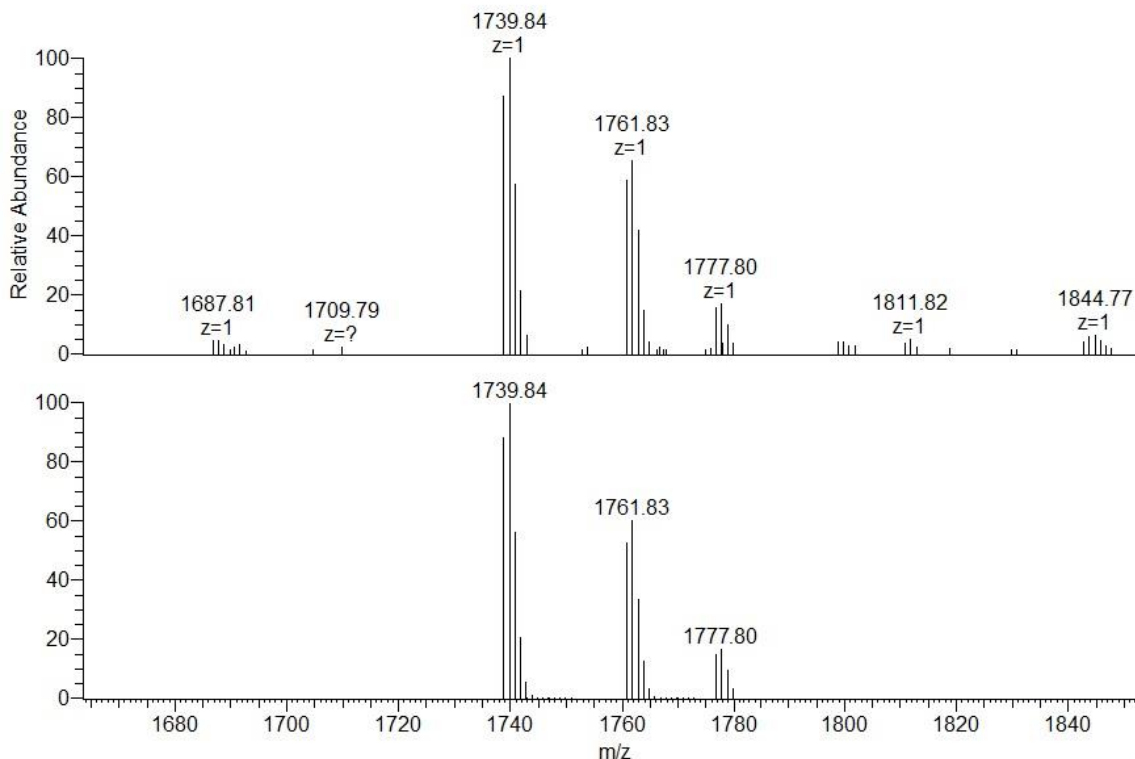
În prima încercare, compușii **33** și **44** au fost folosiți într-o reacție „click” cu scopul de a obține oricare dintre cripto-catenanii **49**, **50** și **51** (**Schema 22**).



**Schema 22.** Procedura sintetică pentru obținerea cripto-catenanilor **49**, **50** și **51**.

Reacția a avut loc în 1,2-dicloroetan degazat, metalul necesar medierii reacției de cicloadiție fiind furnizat de tetrakis acetonitril cupru hexafluorofosfat. Odată ce monitorizarea prin plăcuțe cromatografice a arătat consumarea materiilor prime, reacția a fost oprită și produsul rezultat a fost supus unei proceduri de demetalare, folosind o soluție de EDTA și  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

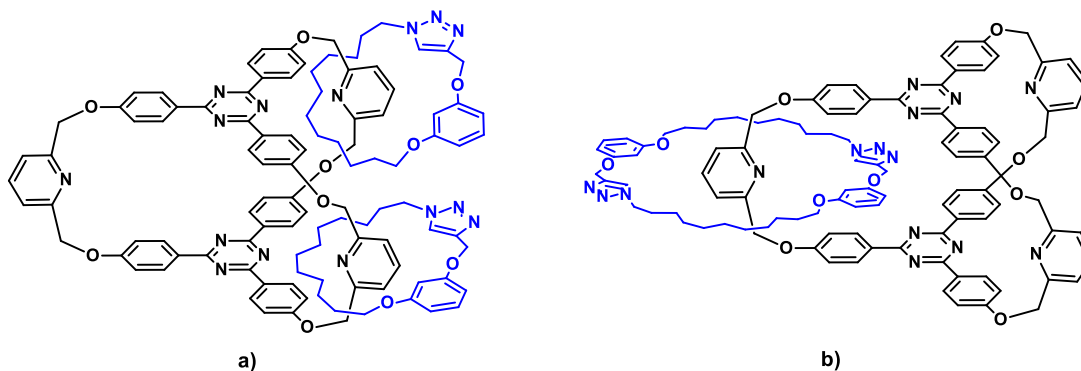
Spectrul ES(+)-MS efectuat pe brutul de reacție a arătat o posibilă formare a unui complex între criptandul **33** și o structură dimerică rezultată din reacția „click” a azido-alchinei **44** prin prezența picului molecular de la  $m/z = 1739.84$  corespunzător complexului  $[\mathbf{33}\cdot(\mathbf{44})_2\cdot\text{H}]^+$ . Mai mult, picurile găsite la  $m/z = 1761.83$   $[\mathbf{33}\cdot(\mathbf{44})_2\cdot\text{Na}]^+$  și  $m/z = 1777.80$   $[\mathbf{33}\cdot(\mathbf{44})_2\cdot\text{K}]^+$  sugerează formarea complecșilor cu cationi de sodiu și potasiu (**Figura 13**).



**Figura 13.** Spectrul ES(+)-MS al complexului format din criptandul **33** și structura dimerică rezultată din azido-alchina **44**. Compararea spectrului experimental (de sus) și a distribuțiilor izotopice simulate ale  $[33 \cdot (44)_2 \cdot H]^+$ ,  $[33 \cdot (44)_2 \cdot Na]^+$  și  $[33 \cdot (44)_2 \cdot K]^+$ .

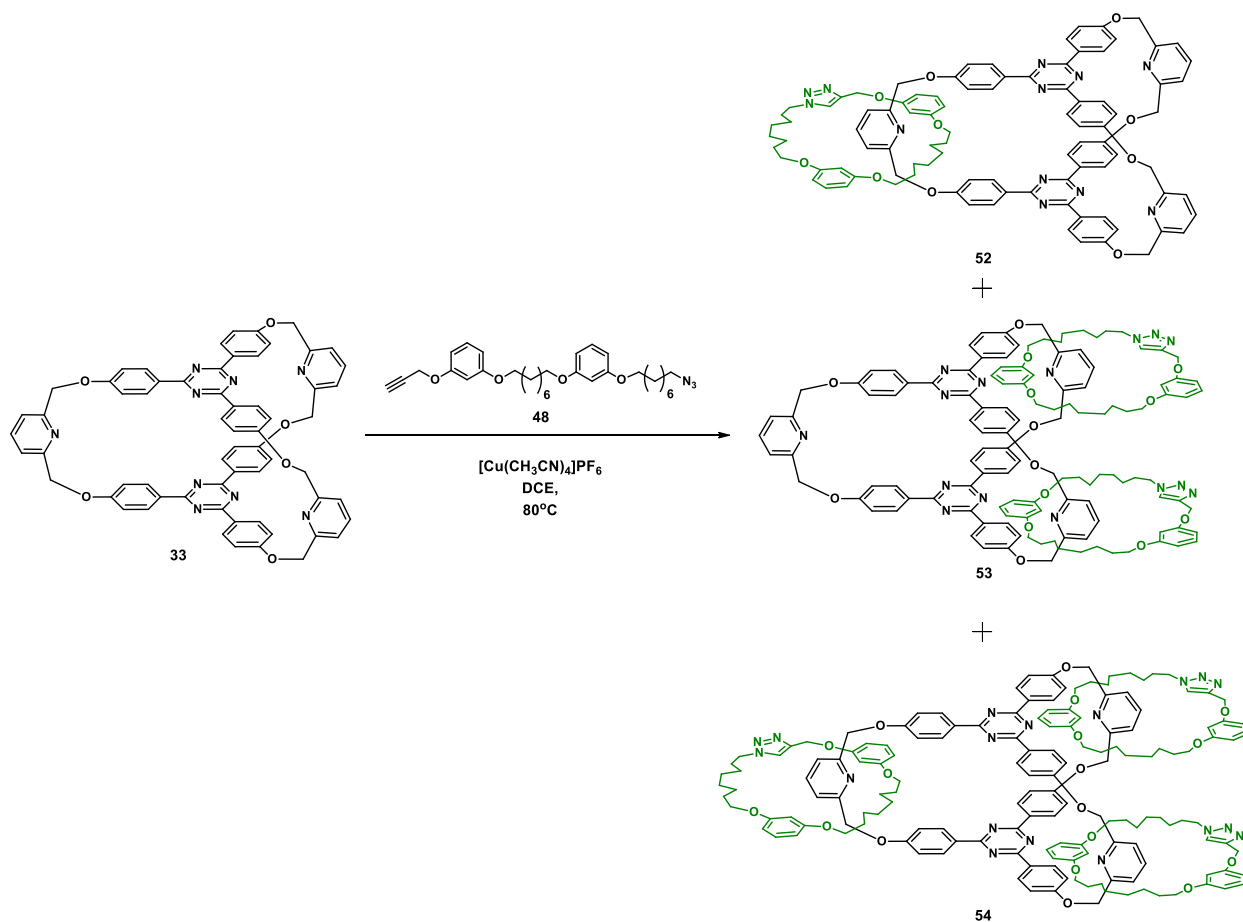
Experimentele  $^1H$  RMN efectuate nu au evidențiat urme ale tripletului aparținând protonului din gruparea acetilenică, ceea ce sugerează că azido-alchina a fost consumată complet în reacție, în timp ce un nou singlet (cel mai probabil din triazolul nou format) a apărut în regiunea aromatică. Această constatare ne-a ajutat să eliminăm ipoteza referitoare la o formare alternativă a unui complex între criptandul **33** și cele două azido-alchine nereacționate, care ar prezenta picuri la aceleași valori m/z în spectrul de masă. Din păcate, după mai multe încercări de purificare, produsul nu a putut fi izolat. Prin urmare, cu datele obținute până acum, ar putea fi avute în vedere două structuri posibile: criptandul plus două macrocicluri separate (**Figura 14a**) sau criptandul plus un macrociclu dimeric (**Figura 14b**) fie în configurație interconectată mecanic, așa cum este ilustrat, sau sub o altă formă alternativă cum ar fi complexul între criptand și macrociclu. Verdictul

final privind structura reală nu poate fi dat decât cu ajutorul cristalografiei de raze X, cu toate acestea însă, în ciuda eforturilor, nu s-au putut obține până acum cristale adecvate pentru analiză.



**Figura 14.** Posibile structuri ale compușilor rezultați din reacția „active metal template” dintre criptandul **33** și azido-alchina **44**.

O a doua strategie, de data aceasta implicând un lanț mai lung, a fost de asemenea investigată. Abordarea a constat în utilizarea derivatului **48** împreună cu criptandul **33** într-o procedură „active metal template”, cu scopul de a sintetiza cripto-catenanii **52**, **53** și **54**, așa cum se arată în **Schema 23**.



**Schema 23.** Procedura sintetică pentru obținerea cripto-catenanilor 52, 53 și 54.

Reacția a fost realizată în condiții similare cu cele descrise anterior în încercarea de a obține cripto-catenanii 49-51, folosind 1,2-dicloroetanul (DCE) degazat ca solvent și tetrakis acetonitril cupru hexafluorofosfat pe post de catalizator. După finalizarea reacției, produsul obținut a fost spălat cu o soluție de EDTA și  $\text{K}_2\text{CO}_3$  pentru a îndepărta urmele de metal.

De menționat faptul că spectrul ES(+)-MS (**Figura 15**), realizat pe produsul obținut, a furnizat rezultate similare celor obținute în cazul sintezei cripto-catenanilor 49-51. Așadar, spectrul afișează un pic molecular aflat la  $m/z = 2068.01$  care este asociat complexului dintre criptandul 33 și o structură dimerică rezultată din azido-alchina 48.



**Figura 16.** *Posibile structuri ale compușilor rezultați din reacția „active metal template” dintre criptandul 33 și azido-alchina 48.*

Din păcate, compusul s-a dovedit imposibil de izolat, în ciuda eforturilor ulterioare de purificare. Ca și în cazul compușilor **49-51**, structura finală a compusului va fi confirmată complet numai după experimentele difractometrice. Cu toate acestea, până în prezent nu au fost găsite cristale adecvate în probele preparate în acest scop.

### ***Perspective***

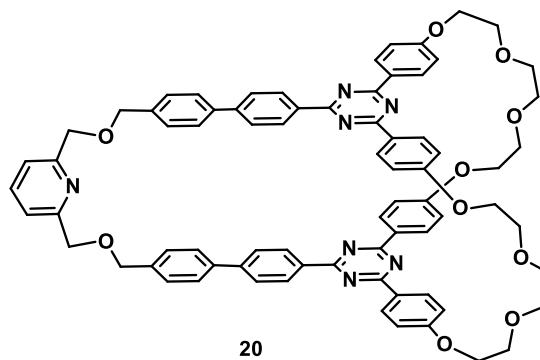
Încercările de purificare efectuate în cazul ambelor reacții au dus la izolarea mai multor molecule macrociclice simple (dimerice, trimerice, tetramerice), ceea ce sugerează că o parte semnificativă a procesului sintetic care implică formarea triazolului și, împreună cu acesta, conversia lanțului azido-alchină în structura macrociclică, nu are loc în jurul brațelor criptandului, cu excepția unei foarte mici fracții. Acest lucru se poate datora faptului că reacția se desfășoară în condiții similare reacțiilor folosite în metoda statistică<sup>9</sup> de obținere a catenanelor, reacții în care formarea compusului interconectat se bazează mai mult pe probabilitate decât pe organizarea efectivă a componentelor.

O soluție la această problemă ar putea fi dată de utilizarea unui braț piridinic mai flexibil decât cel folosit pentru obținerea criptandului **33**. Criptandul **20** descris anterior (**Figura 17**) a fost proiectat special în acest scop, având o grupare metilenică suplimentară care face joncțiunea dintre unitatea aromatică și atomul de oxigen. Acest lucru crește flexibilitatea brațului piridinic și plasează atomii de oxigen într-o poziție mai favorabilă, permițându-le să participe la coordinarea ionului de cupru la unitatea de piridil<sup>10</sup> stabilizând astfel întregul complex și adunând toate componentele libere ale lanțului azido-alchinic împreună. Mai mult decât atât, având o singură punte piridinică, se reduce astfel numărul de posibile structuri interconectate rezultate din reacția de cicloadiție, simplificând în același timp procedurile de purificare și izolare a compușilor. Prin urmare, investigații suplimentare privind aplicabilitatea criptandului **20** în accesarea unor noi cripto-catenani ar trebui să ofere câteva perspective interesante pentru cercetările viitoare.

---

<sup>9</sup> A. Godt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 8, 1639.

<sup>10</sup> S. M. Goldup, D. A. Leigh, T. Long, P. R. McGonigal, M. D. Symes, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15924.



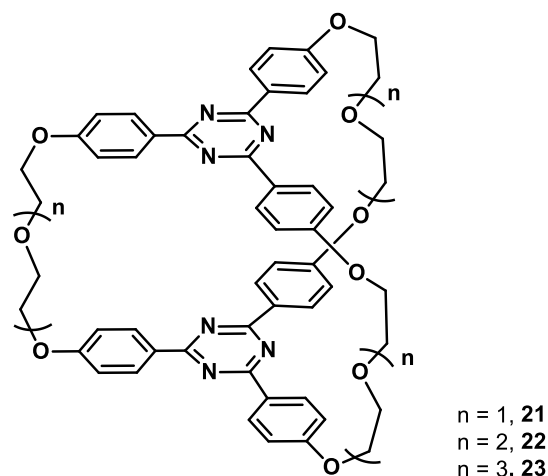
**Figura 17.** Structura criptandului **20** având o singură punte piridil și atomii de oxigen mai bine poziționați.

Chiar dacă structurile finale ale ambilor compuși **50** și **53** nu sunt încă elucidate în totalitate, reacțiile au oferit câteva idei de ansamblu deosebit de interesante despre posibila formare a arhitecturilor interconectate mecanic de tip criptand-macrociclu, punând de asemenea bazele unor cercetări viitoare în acest fascinant domeniu emergent al cripto-catenanilor.

#### 4.3. Proprietățile de complexare ale criptanzilor **21**, **22** și **23**.

Criptanzii **21-23** sintetizați anterior (**Figura 18**; pentru mai multe informații a se vedea Capitolul 3.2.1) au fost investigați pentru a determina capacitatea de complexare a acestora față de cationii metalelor alcaline, precum și ionii organici de amoniu, cum ar fi dicationul 1,5-naftalendiaminei. Afinitatea criptanzilor **21-23** pentru moleculele oaspete desemnate a fost determinată prin studii de complexare efectuate utilizând tehnicile ES(+)-MS și  $^1\text{H}$  RMN.





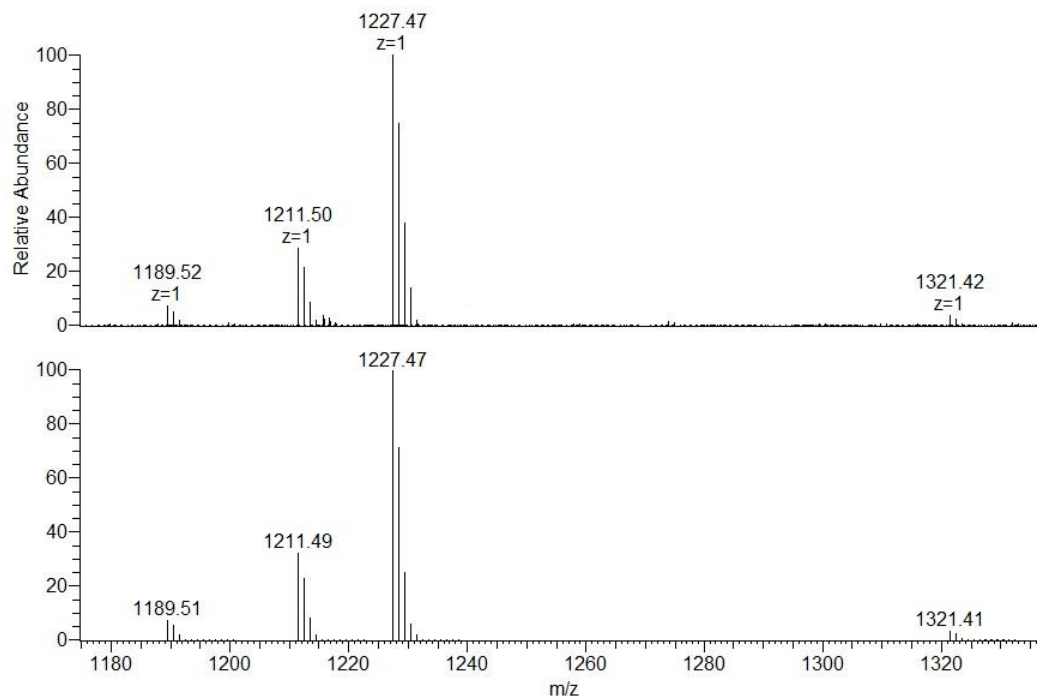
**Figura 18.** Structura generală a criptanzilor **21-23**.

Experimentele ES(+)-MS au fost realizate cu scopul de a investiga interacțiunea dintre criptanzii **21-23** atât cu ionii metalelor alcaline, cât și cu 1,5-naftalendiamina diprotonată, iar experimentele  $^1\text{H}$  RMN au fost efectuate pentru a studia formarea complexului dintre criptandul **23** și dicationul 1,5-naftalendiaminei.

Afinitatea față de principalii cationi din grupa metalelor alcaline a fost evaluată prin spectrometrie de masă, folosind cantități echimolare din gazdele **21**, **22** sau **23**, combinate cu un amestec de cationi din prima grupă a sistemului periodoc:  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  ( $\text{LiCl}$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{KSCN}$  and  $1/2\text{xCs}_2\text{CO}_3$ ) în experimente de complexare competitivă.

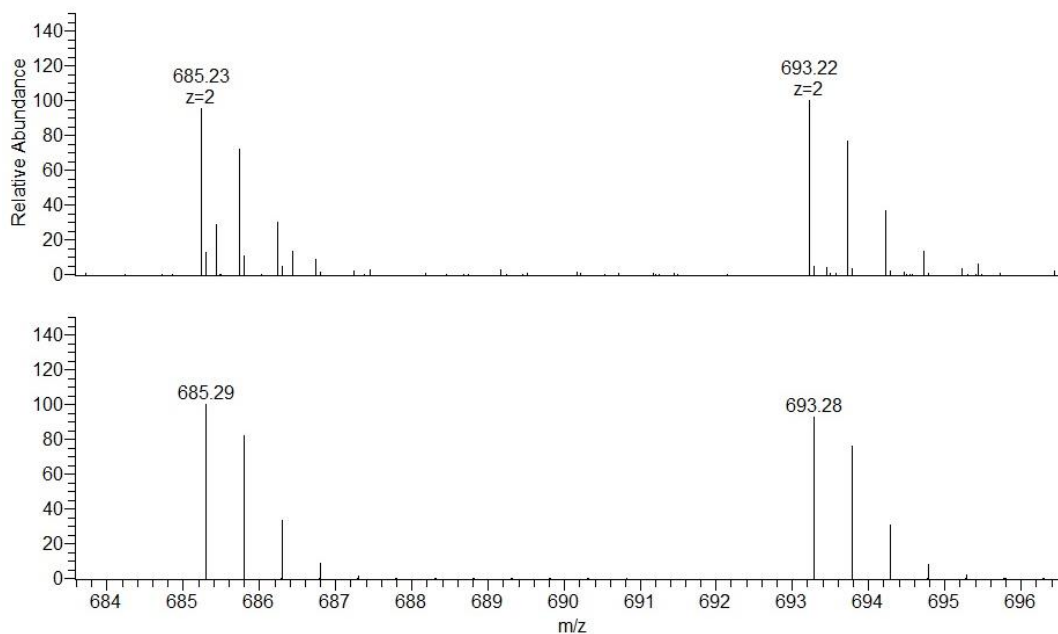
Spectrele rezultate au arătat faptul că molecula gazdă având punțile de legătură cele mai scurte (**21**) prezintă cea mai mare abundență a speciilor protonate  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , în timp ce criptanzii mai mari **22** și **23** prezintă complecșii cu  $\text{K}^+$  ca pic de bază. Picul corespunzător  $[\text{M}+\text{Li}]^+$  este prezent în spectrele compușilor **21** și **22**, prezentând intensități mici (8% pentru **21** și 4% pentru **22**), în timp ce în cazul compusului **23** acest semnal lipsește complet, fapt care sugerează o scădere a afinității pentru cationii  $\text{Li}^+$  pe măsură ce punțile de legătură ale cuștilor moleculare cresc în lungime. Picul  $[\text{M}+\text{Cs}]^+$  pe de altă parte, lipsește din spectrul gazdei **21** și este prezent în spectrele derivaților **22** (11%) și **23** (4%), în timp ce picul corespunzător  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  este prezent în toate cele trei cazuri, cu o intensitate puțin mai mare în cazul compusului **21** (39% pentru **21** și 30% pentru **22** și **23**). Pentru exemplificare, o comparație a spectrului ES(+)-HRMS efectuat pe compusul **23** într-un amestec de cantități echivalente de  $\text{LiCl}$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{KSCN}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( $4,2 \times 10^{-6}$  mM în metanol) și distribuțiile izotopice simulate ale complecșilor  $[\mathbf{23}\cdot\text{H}^+]$ ,  $[\mathbf{23}\cdot\text{Na}^+]$ ,  $[\mathbf{23}\cdot\text{K}^+]$  și  $[\mathbf{23}\cdot\text{Cs}^+]$  sunt

afișate în **Figura 19**. Spectrul afișează ionul protonat  $[M+H]^+$  la  $m/z = 1189.52$  și complexul  $[M+Na]^+$  la  $m/z = 1211.50$ , în timp ce picurile corespunzătoare  $[M+K]^+$  și  $[M+Cs]^+$  sunt prezente la  $m/z = 1227.47$  și respectiv  $m/z = 1321.42$ .

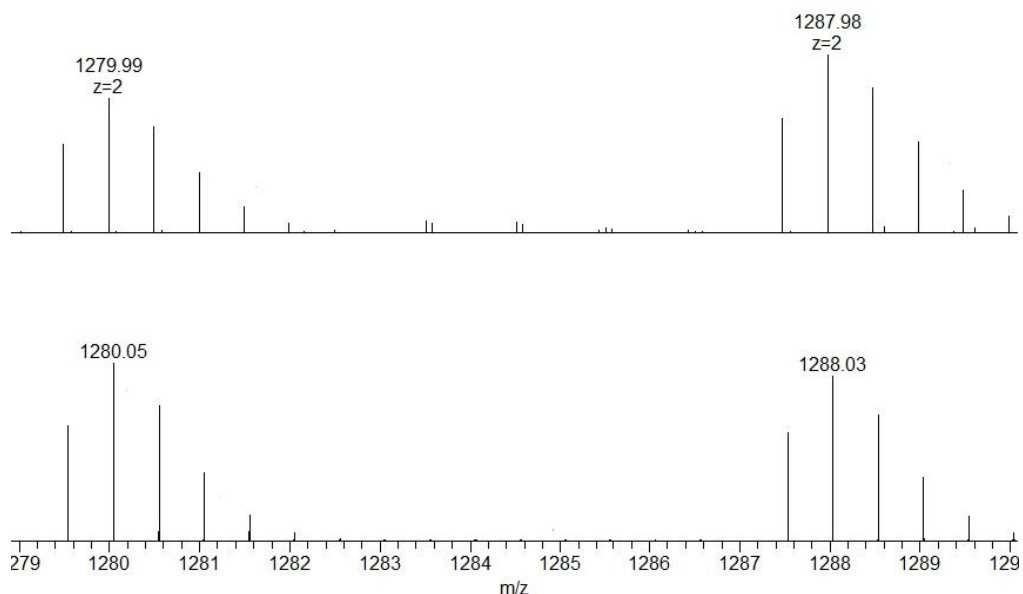


**Figura 19.** Spectrul  $ES(+)$ -HRMS ale compusului **23** în prezența unor cantități echivalente de  $LiCl$ ,  $NaIO_4$ ,  $KSCN$ ,  $Cs_2CO_3$ ,  $4,2 \times 10^{-6}$  mM în metanol (sus). Comparația spectrului experimental (sus) și distribuțiile izotopice simulate ale complexilor  $[23 \cdot H^+]$ ,  $[23 \cdot Na^+]$ ,  $[23 \cdot K^+]$  și  $[23 \cdot Cs^+]$  (jos).

Investigarea proprietăților de complexare ale criptandului **23** pe post de moleculă gazdă și 1,5-naftalendiamina (NA) ca oaspete a fost realizată folosind soluții de concentrație  $4,2 \times 10^{-3}$  mM conținând derivatul **23** și NA într-un amestec de  $CHCl_3/MeCN$  1:4 v/v cu 0,1% TFA. În spectrul  $ES(+)$ -MS al reacției efectuate la temperatura camerei timp de 1 h se observă picurile corespunzând speciei cu sarcină dublă  $[(23) \cdot (NA) \cdot Na^+ \cdot H^+]$  și  $[(23) \cdot (NA) \cdot K^+ \cdot H^+]$  la valorile  $m/z = 685.23$  și  $m/z = 693.22$ , precum și picurile corespunzătoare speciilor dimere cu sarcină dublă  $[(23)_2 \cdot (NA) \cdot Na^+ \cdot H^+]$  la  $m/z = 1279.99$  și  $[(23)_2 \cdot (NA) \cdot K^+ \cdot H^+]$  la  $m/z = 1287.98$  (**Figura 20** și **Figura 21**).



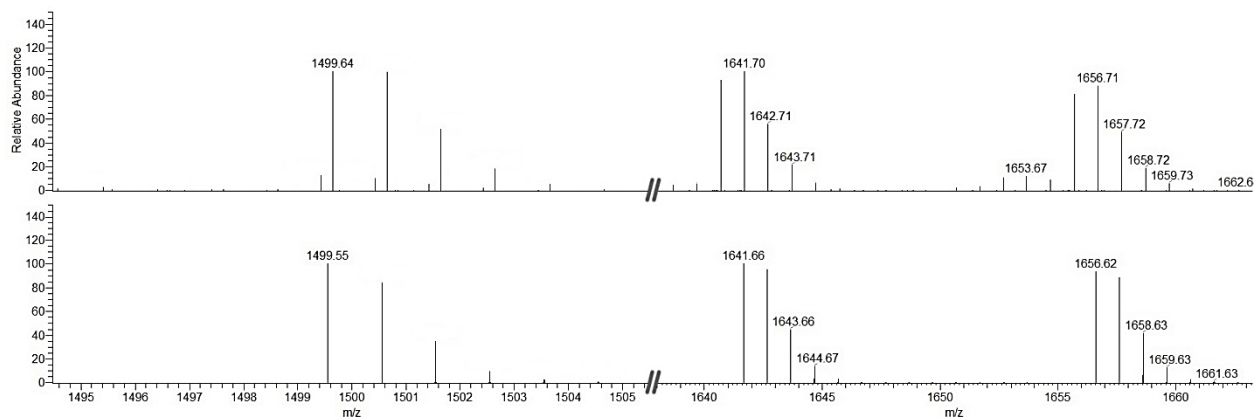
**Figura 20.** Fragmente din spectrul ES(+)-MS al reacției de complexare între **23** și 1,5-naftalendiamină (NA) la temperatura camerei. Comparație între spectrul experimental (sus) și distribuția izotopică simulată a speciilor cu sarcină dublă  $[(\mathbf{23}) \cdot (\text{NA}) \cdot \text{Na}^+ \cdot \text{H}^+]$  și  $[(\mathbf{23}) \cdot (\text{NA}) \cdot \text{K}^+ \cdot \text{H}^+]$  (jos).



**Figura 21.** Fragmente din spectrul ES(+)-MS al reacției de complexare între **23** și 1,5-naftalendiamină (NA) la temperatura camerei. Comparație între spectrul experimental (sus) și

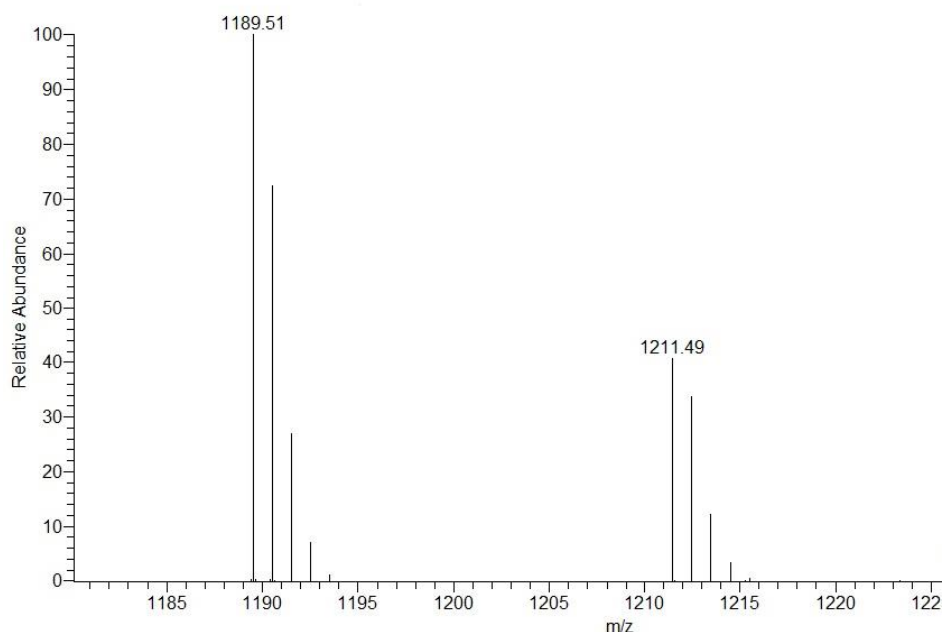
distribuția izotopică simulată a speciilor dimere cu sarcină dublă  $[(\mathbf{23})_2 \cdot (\text{NA}) \cdot \text{Na}^+ \cdot \text{H}^+]$  și  $[(\mathbf{23})_2 \cdot (\text{NA}) \cdot \text{K}^+ \cdot \text{H}^+]$  (jos).

Mai mult, în spectrul reacției de complexare, realizată la reflux, timp de 2 h, se pot identifica trei picuri suplimentare corespunzătoare complexelor  $[(\mathbf{23}) \cdot (\text{NA}) \cdot (\text{TFA}) \cdot \text{K}^+]$  la  $m/z = 1499.64$ ,  $[(\mathbf{23}) \cdot (\text{NA})_2 \cdot (\text{TFA}) \cdot \text{Na}^+]$  la  $m/z = 1641.70$  și respectiv  $[(\mathbf{23}) \cdot (\text{NA})_2 \cdot (\text{TFA}) \cdot \text{K}^+]$  la  $m/z = 1656.71$  (**Figura 22**).



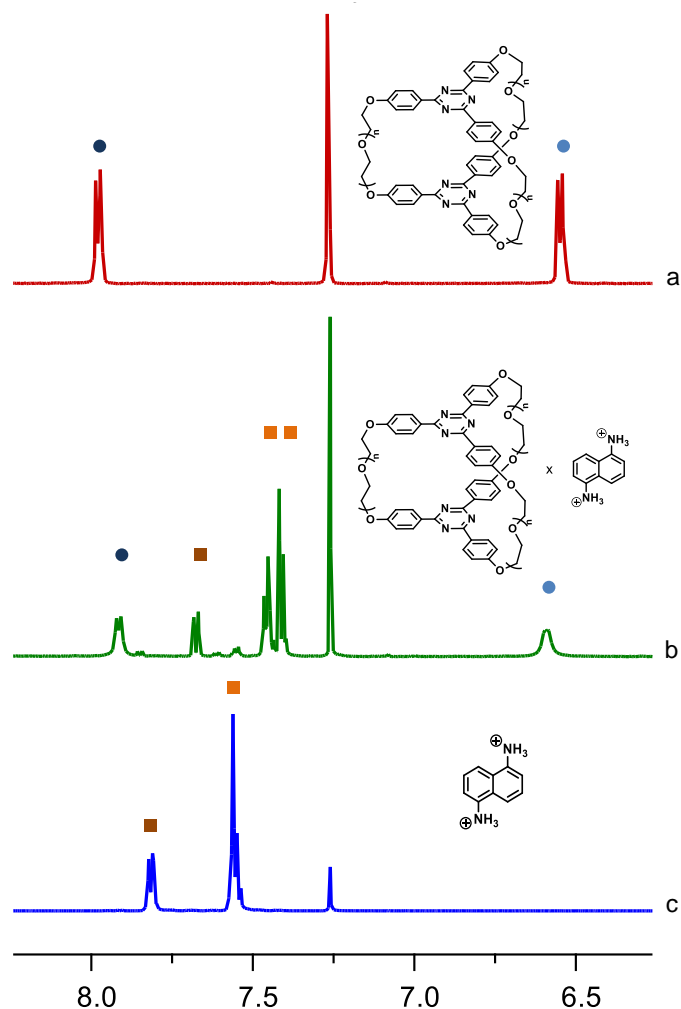
**Figura 22.** Spectrele (fragmente)  $ES(+)$ -MS ale reacției de complexare între **23** și 1,5-naftalendiamină (NA) la reflux. Comparație între spectrul determinat experimental (sus) și spectrul simulat (jos).

Formarea complexului dintre criptandul **23** și dicationul 1,5-naftalendiaminei a fost confirmată de asemenea prin experimente MS/MS folosind tehnica de disociere indusă de coliziune (CID). Prin urmare, utilizarea energiilor de coliziune de 25-30 eV pe picurile izolate ale complexului a dus la picurile corespunzătoare speciilor  $[(\mathbf{23}) \cdot \text{H}^+]$  și/sau  $[(\mathbf{23}) \cdot \text{Na}^+]$  sau  $[(\mathbf{23}) \cdot \text{K}^+]$  (**Figura 23**).



**Figura 23.** Fragment din spectrul rezultat în urma experimentelor MS/MS (CID, energie de coliziune de 25eV) asupra picului corespunzător complexului [(**23**)·(NA)<sub>2</sub>·(TFA)·Na<sup>+</sup>].

Formarea complexului dintre criptandul **23** și 1,5-naftilendiamina diprotonată a fost confirmată de asemenea prin studii <sup>1</sup>H RMN. Experimentele au avut la bază spectrele criptandului **23** (**Figura 24a**), a moleculei oaspete diprotonate (1,5-naftalendiamina) (**Figura 24c**) și a unei probe constând într-un amestec de moleculele gazdă, oaspete și TFA, într-un raport de 1:2.5:5.7 (**Figura 24b**). O comparație între cele trei spectre arată formarea complexului gazdă-oaspete, semnalele acestuia având o deplasare evidentă comparativ cu pozițiile semnalelor din spectrele moleculelor izolate, gazdă și respectiv oaspete. Prin urmare, cele două dublete corespunzătoare protonilor aromatici din molecula gazdă ( $\delta_{h1}=6.54$  ppm;  $\delta_{h2}=7.97$  ppm) sunt mai apropiate unul de celălalt, un dublet fiind dezecranat cu 0.05 ppm ( $\delta_{h1'}=6.59$  ppm), în timp ce al doilea dublet apare mai ecranat cu 0.05 ppm în complexul gazdă-oaspete ( $\delta_{h2'}=7.91$  ppm). Semnalele moleculei oaspete ( $\delta_{g1}=7.81$  (dd) ppm;  $\delta_{g2}=7.56$  (m) ppm) apar mai ecranate în complexul gazdă-oaspete, fiind deplasate cu 0.14-0.15 ppm ( $\delta_{g1'}=7.67$  ppm;  $\delta_{g2'}=7.41$  ppm and 7.46 ppm) (**Figura 24b**). Mai mult, cele două semnale care apar suprapuse în spectrul moleculei oaspete izolate sunt vizibil separate în spectrul complexului gazdă-oaspete.



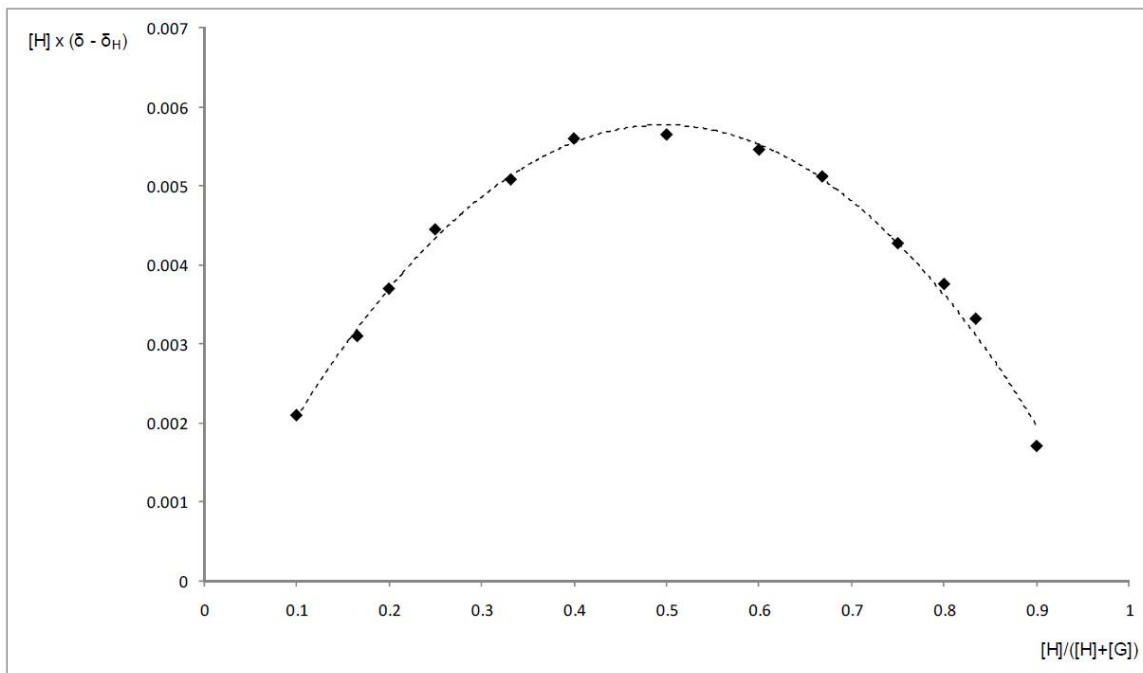
**Figura 24.** Spectrele  $^1\text{H}$  RMN (fragmente) ale criptandului **23** (a), dicationului 1,5-naftalendiaminei (c) și complexului gazdă-oaspete (b).

Stoechiometria complexului gazdă-oaspete format din criptandul **23** și 1,5-naftalendiamina diprotonată (NA) a fost determinată prin titrare  $^1\text{H}$  RMN la temperatura camerei. Treisprezece probe RMN conținând moleculele gazdă și oaspete în diverse raporturi au fost preparate folosind soluții stoc de **23** (2mM) și NA (2mM) în  $\text{CD}_3\text{CN}:\text{CDCl}_3$  4:1 la o concentrație finală de 2 mM (gazdă [H] + oaspete [G]). La fiecare probă au fost adăugați 17  $\mu\text{L}$  de TFA-*d*.

Deoarece echilibrul de legare are o rată de schimb foarte rapidă în comparație cu scala de timp a spectroscopiei de rezonanță magnetică, stoechiometria complexului gazdă-oaspete a fost determinată prin utilizarea unui grafic de tip *Job's Plot* modificat<sup>11</sup>. Prin urmare, coordonata  $y$  a

<sup>11</sup> K. J. Hirose, *Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **2001**, 39, 193.

fost reprezentată de  $\Delta\delta \times [H]$ , iar coordonata  $x$  de  $[H]/([H]+[G])$  (**Figura 25**). Datele obținute au demonstrat formarea complexului gazdă-oaspete într-un raport de legare de 1:1.



**Figura 25.** Graficul Job a compusului **23** (2mM) cu NA (2mM) în  $CD_3CN:CDCl_3$  4:1.

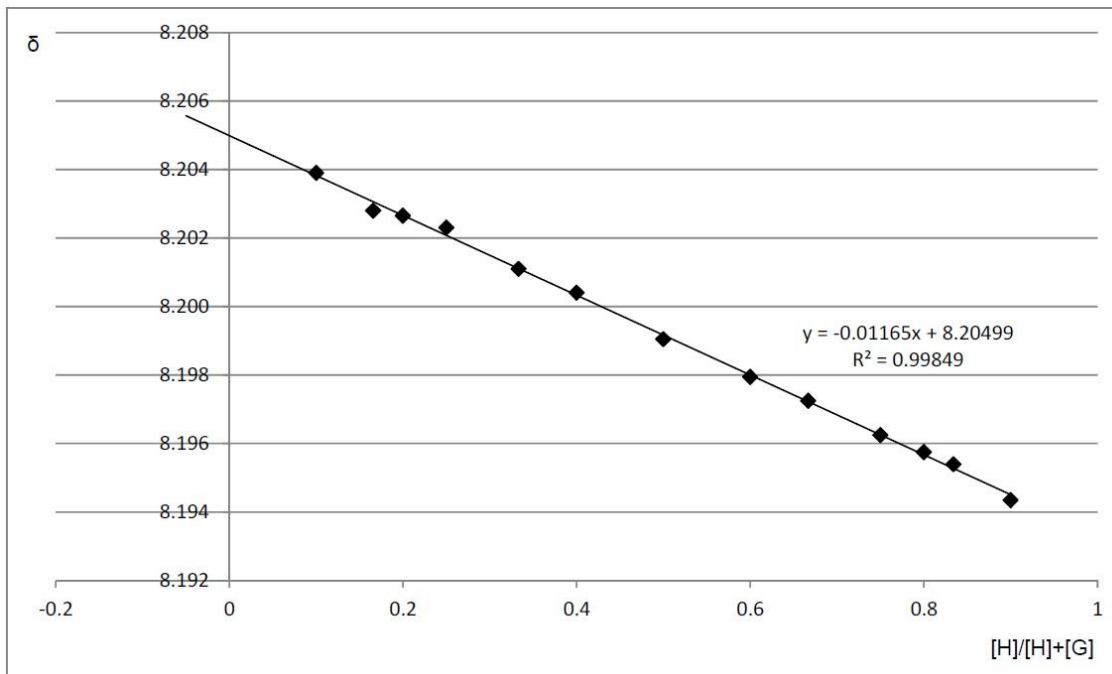
Constanta de asociere a fost calculată folosind formulele:

$$\delta = \frac{[H] - x}{[H]} * \delta_H + \frac{x}{[H]} * \delta_c$$

$$K = \frac{x}{([G] - x)([H] - x)}$$

unde  $[H]$  și  $[G]$  sunt concentrațiile corespunzătoare cantităților totale de gazdă (H) și oaspete (G) și  $x$  este concentrația complexului format, în timp ce  $\delta$ ,  $\delta_H$  și  $\delta_c$  sunt valorile  $\delta$  determinate experimental ale semnalului de referință ale diferitelor raporturi gazdă/oaspete ( $\delta$ ), valoarea  $\delta$  a semnalului de referință a moleculei gazdă ( $\delta_H$ ) și respectiv valoarea  $\delta$  a semnalului de referință a complexului ( $\delta_c$ ). Valoarea  $\delta_c$  (8.20499 ppm) a fost obținută din reprezentarea liniară  $\delta = f\{[H]/([H]+[G])\}$  (**Figura 26**). Valorile  $K$  au fost calculate pentru raporturile H/G 1/1.5 (2.127 x

$10^3 \text{ L/mol}$ ); 1/1 ( $1.856 \times 10^3 \text{ L/mol}$ ) și 1.5/1 ( $1.965 \times 10^3 \text{ L/mol}$ ), dând valoarea medie raportată  $K = 1.982 \pm 0.13 \times 10^3 \text{ L/mol}$ .



**Figura 26.** Determinarea valorii  $\delta_c$ .

## Capitolul 5. CONCLUZII

Rezultatele cercetărilor prezentate în această lucrare au condus la descoperirea a două noi tipuri de criptanzi, precum și a multor tipuri de macrocicluri și tripodanzi care au fost valorificate în sinteza de noi molecule cușcă. Mai mult, au fost studiate proprietățile supramoleculare ale unor criptanzi, precum și aplicabilitatea lor în recunoașterea moleculară și în accesarea unor arhitecturi interconectate mecanic de ordin superior. Prin urmare:

Decorarea unităților 2,4,6-triaril-1,3,5-triazină și 1,3,5-trifenilbenzen a dus la obținerea a cinci noi tripodanzi, dintre care patru (**24**, **25**, **26**, **28**) au fost complet caracterizați și ulterior folosiți în sinteza unor noi criptanzi, iar tripodandul **32** a fost caracterizat prin spectrometrie de masă.



Cele două strategii sintetice diferite care au fost investigate și care au implicat abordări fie într-una sau în două etape, au dus la sinteza a șase noi molecule de tip cușcă (**21**, **22**, **23**, **29**, **33**, **34**) având o cavitate simetrică. În cazul criptanzilor **21**, **22** și **23**, strategia în două etape de sinteză s-a dovedit a fi mai potrivită, compușii finali fiind obținuți cu randamente globale mai mari. Dintre cei șase criptanzi obținuți, doi au fost caracterizați prin spectrometrie de masă și patru prin studii de spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară (RMN) și spectrometrie de masă. În plus, structura criptandului **33** a fost confirmată de asemenea și cu ajutorul cristalografiei de raze X, care a dezvăluit un aranjament în formă de elice al celulei formate din două molecule, una având orientare spre stânga, iar cealaltă spre dreapta. Acest lucru se datorează rotației și orientării unităților *p*-fenilen în raport cu unitățile de 1,3,5-triazină.

Opt noi macrocicluri (**6**, **7**, **13**, **14**, **15**, **16**, **17**, **19**) având unități de legătură formate din *m*-xililen și oligoetilenglicol au fost investigați cu scopul de a fi folosiți în obținerea de noi molecule cușcă cu cavități nesimetrice. Punțile de oligoetilenglicol s-au dovedit a fi o alegere mai inspirată comparativ cu punțile de *m*-xililen, astfel, macrociclurile formate din unități de oligoetilenglicol obținându-se cu randamente mai mari și având o purificare mult mai ușoară.

Desimetrizarea criptanzilor, fie prin utilizarea unor punți de legătură diferite între ele, fie prin atașarea de unități centrale distincte, a permis obținerea a trei noi molecule cușcă cu cavități nesimetrice. Doi criptanzi (**18** și **20**) au fost obținuți în urma unei strategii modulare, care a constat în mai multe etape sintetice consecutive pornind de la triazina **4**, în timp ce criptandul **27** a fost sintetizat folosind o procedură în două etape, similară cu strategia aplicată compușilor **21-23**.

O comparație între 2,4,6-triaril-1,3,5-triazină și 1,3,5-trifenilbenzen privind posibilitatea folosirii acestora pentru obținerea de cuști moleculare, a condus la un rezultat mai bun în cazul unității de triazăină. Astfel, utilizarea blocurilor de 2,4,6-triaril-1,3,5-triazină în locul 1,3,5-trifenilbenzenului este mai avantajoasă deoarece unitățile heterociclice componente asigură planaritatea părților centrale aromatice. Împiedimentarea sterică datorată atomilor de hidrogen din pozițiile *orto-orto'* din benzenul central și a grupărilor fenil din 1,3,5-trifenilbenzen determină torsiunea substituenților aromatici, rezultând o structură neplanară a unității de 1,3,5-trifenilbenzen, în timp ce aceste contacte lipsesc în cazul unității de 2,4,6-triaril-1,3,5-triazină, care poate adopta o structură plană într-o manieră mai ușoară.

Criptandul **33** a fost investigat în vederea accesării arhitecturilor supramoleculare de ordin superior, cum ar fi structurile interconectate mecanic de tip criptand-macroiclu, prin exploatarea așa-numitei metode, recent descoperită, a șablonului metalic activ (active metal template). Pentru realizarea acestui studiu au fost proiectate, sintetizate și caracterizate trei tipuri de molecule de tip „lanț” (**40**, **44**, **48**), substituie la fiecare dintre capete câte o grupare azidă și respectiv o legătură triplă marginală. Rezultatele au oferit informații interesante asupra utilizării metodei „active metal template” în sinteza arhitecturilor supramoleculare de tip criptand-macroiclu, oferind, de asemenea, noi perspective privind investigarea criptandului **20**, ca element cheie în componența arhitecturilor interconectate mecanic de tipul cripto-catenanilor.

Capacitatea de complexare a criptanzilor **21-23** a fost investigată cu ajutorul studiilor de spectrometrie de masă și de rezonanță magnetică nucleară (RMN), utilizând cationi ai metalelor alcaline și 1,5-naftalendiamina diprotonată pe post de molecule gazdă. Studiile ES(+)-HRMS au arătat faptul că toți criptanzii investigați (**21-23**) au prezentat cea mai mare afinitate pentru ionul  $K^+$ , totodată criptandul de cele mai mici dimensiuni (**21**) demonstrând o capacitate de complexare mai redusă față de ceilalți ioni ai metalelor alcaline, în comparație cu ceilalți doi criptanzi de dimensiuni mai mari (**22** și **23**). Studiile de complexare ES(+)-MS ale cuștii moleculare **23** cu 1,5-naftalendiamina au demonstrat formarea de specii cu sarcină dublă corespunzătoare complexului format între criptand, diamina mono sau diprotonată și/sau un cation alcalin ( $Na^+$  sau  $K^+$ ). Cercetările RMN au relevat formarea unui complex de tip gazdă-oaspete între compusul **23** și dicationul 1,5-naftilendiaminei, care a condus la o schimbare semnificativă a deplasării semnalelor din zona aromatică a spectrului, comparativ cu spectrele izolate a moleculelor gazdă și oaspete.

#### **Cuvinte cheie:**

1,3,5-tris(fenil)-1,3,5-triazină, 1,3,5-trifenilbenzen, moleculă cușcă, criptand, șablon metalic activ, molecule interconectate mecanic, recunoaștere moleculară, complexare, gazdă-oaspete, macroiclu, criptand nesimetric