



Design, Synthesis and Properties of New Cyclophanes and Cryptands with Thiophene and Triazine Units

JURY

Président: **M. Mircea DARABANȚU**, Professor, Babeș-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania

Rapporteurs: **M. Jurgen LIEBSCHER**, Professor, Universität Humboldt, Berlin, Allemagne

M. Ionel MANGALAGIU, Professor, Universit  Alexandru Ioan Cuza, Iași, Roumanie

Examineurs: **M. Philippe BLANCHARD**, Directeur de recherche CNRS, Université d'Angers, Angers,
France

M. Cristian SILVESTRU, Professor, Université Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca, Roumanie

Directeur de Thèse: **M. Ion GROSU**, Professor, Babeș-Bolyai Université, Cluj-Napoca, Roumanie

Co-directeur de Thèse: **M. Jean RONCALI**, Directeur de recherche CNRS, Université d'Angers, Angers,
France

**PART I: *THIENO[3,2-*b*]THIOPHENE BASED
CYCLOPHANES***

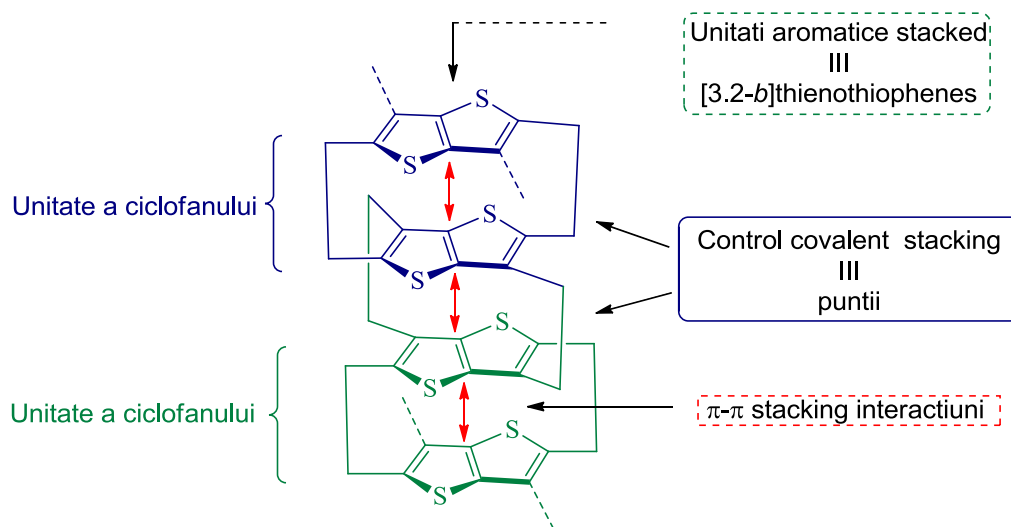
Cuvinte cheie: thieno[3,2-*b*]thiophene, ciclofan, π - π stacking

2. CONTRIBUȚII ORIGINALE

Așa numitul *ciclofan* este o hidrocarbură constituită dintr-o unitate aromatică (de obicei benzen) și un lanț alifatic care formează o punte între două poziții neadiacente ale inelului aromatic. Derivați mai complecși cu unități aromatice și punți care formează structuri asemănătoare cu moleculele cage au fost dezvoltate de-a lungul timpului.

Paraciclofanii au fost sintetizați pentru prima dată de Cram și Steinberg¹ în 1951 când [2.2]paraciclofanul, care este cea mai simplă structură din această clasă a fost sintetizat.

Scopul acestei lucrări este sinteza și analiza unor noi ciclofani având ca și unități centrale thieno[3.2-*b*]thienothiophene. După obținerea moleculei dorite, țelul nostru este să obținem stacked thienothiophene-ciclofan prin control covalent pentru să putem realiza interacțiuni π - π stacking între straturile aromatice. Țelul nostru este de a aduce unitățile thienothiophen-ice astfel încât să fie așezate în straturi și controlate prin control covalent stacking. Designul acestor poli-stacked thienothiophene-ciclofani este inspirat din structura [2.2]paraciclofan-ului și are ca și scop inducerea delocalizării electronice inter-ciclice între straturi diferite ale structurii (**Schema 46**).



Schema 46: Model ideal de poli-stacked ciclofan având unități de thienothiophene unite prin control covalent

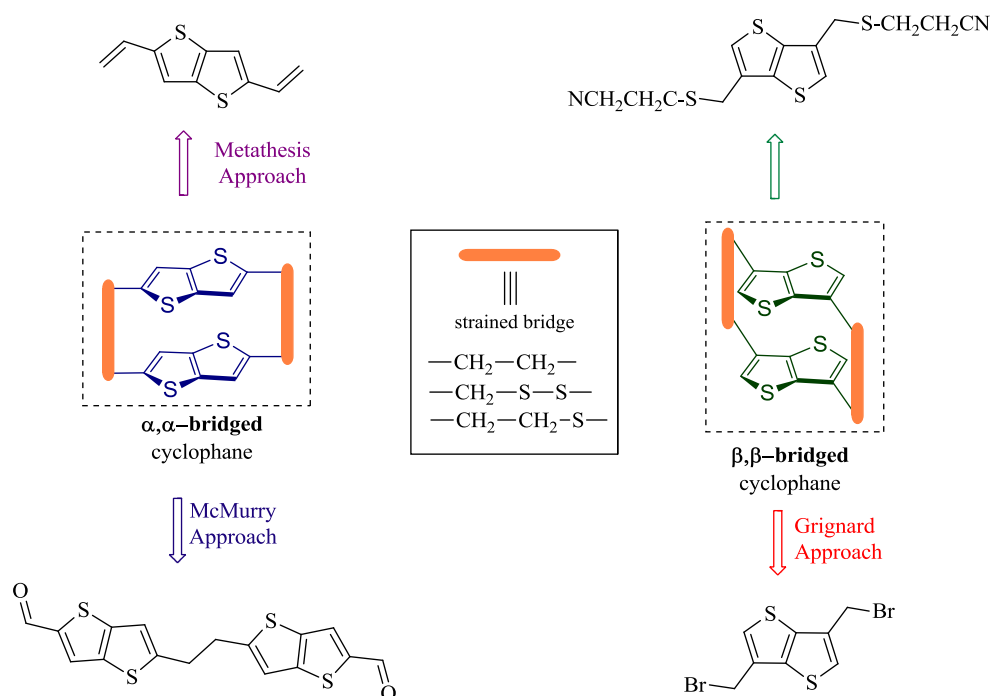
În literatură se găsesc lucrări care prezintă strategii de succes care implica utilizarea metatezei ca și punct cheie în sinteza de derivați de ciclofan.² De asemenea se găsesc lucrări

¹ Cram, D. J., Steinberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5691

² a) Locke, A. J., Jones, C., Richards, C. J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637*; b) Smith, A. B., Adams, C. M., Kozmin, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 990; c) Smith, A. B., Kozmin, S. A., Adams, C. M., Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 990; d) Fürstner, A., Stelzer, F., Rumbo, A., Krause, H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856; e) Layton, M. E., Morales, C. A., Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 773; f) Tae, J., Yang, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 741; g) Song, D., Blond, G., Fürstner, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6899; h) Martinez, V., Blais, J., Astruc, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4366; i) Martinez, V., Blais, J.-C., Bravic, G., Astruc, D. *Organometallics* **2004**, *23*, 861; j) Watson, M. D., Jäckel, F., Severin, N., Rabe, J. P., Müllen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1402; k) Erker, G., Kehr, G., Fröhlich, R. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1402; l) Branowska, D., Rykowski, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10713; m) Ueda, T., Kanomata, N., Machida, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*,

în care sunt prezentate ca și punct cheie metateza și Suzuki–Miyaura cross-coupling. Guan și colaboratorii sunt primii care au folosit combinația Suzuki–Miyaura cross-coupling catalizată de paladiu și închiderea inelului prin metateză în cazul sintezei ciclofanului bazat pe *m*-terphenyl cu ajutorul catalizatorului Grubbs de generație doi.³ Sinteza de derivativului din clasa ciclofani având o etapă care presupune Suzuki–Miyaura cross-coupling între α,α -dibromo-*m*-xylene și derivat a acidului arylboronic, și metateză cu închiderea inelului a fost descrisă de Mandal.⁴ Unul dintre ciclofani a fost obținut folosindu-se în tandem izomerizare și metateza.

Încurajați de date găsite în literatură McMurry coupling și metateza sunt două strategii pe care le-am aplicat în laboratoarele din Angers pentru a obține molecula țarget, de asemenea am luat în considerare și metoda Grignard folosită pentru sinteza eterilor coroană și bi/terț-tiofeni ca unități centrale. În scheme următoare sunt prezentate strategiile luate în considerare pentru sinteza ciclofanului cu punți α - α sau β - β (Schema 47).



Schema 47

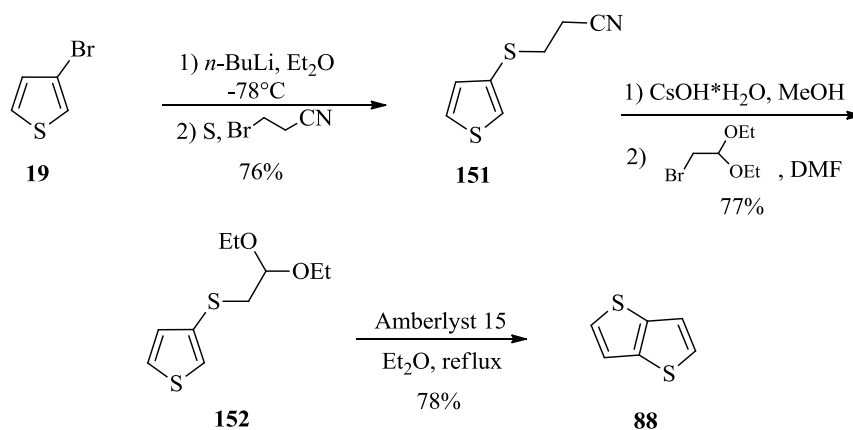
2.1.1. Sinteza [3.2-*b*]thienothiophene

Pentru a obține thieno[3.2-*b*]thiophene am folosit ca și materie primă 3-bromotiofen care a fost implicat într-o reacție de litieră cu *n*-BuLi la -78°C în dietil eter anhidru în atmosferă inertă. Ulterior se adaugă sulf și 3-bromopropionitril intermediarului litiat obținut in situ, ceea ce duce la formarea compusului **151**. Uleiul rezultat va fi purificat pe coloană cromatografică (eluent: CH_2Cl_2 :eter de petrol (1:2)) pentru a obține compusul **151** pur sub formă de ulei galben în 76%.

2365; n) Branowska, D., Buczek, I., Kalin'ska, K., Nowaczyk, J., Rykowski, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8539; o) Collins, S. K., Azizi, Y. *El Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 783; p) Azizi, Y. El, Schmitzer, A., Collins, S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 968

³ Camacho, D. H., Salo, E. V., Guan, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 865–868.

⁴ Kotha, S., Mandal, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5387–5393



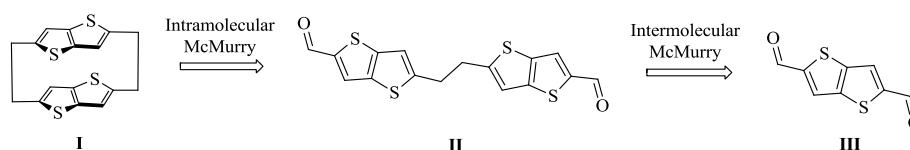
Schema 48

În pasul următor compusul **151** este implicat într-o reacție de deprotejare în prezența hidroxidului de cesiu în DMF anhidru la temperatura camerei sub atmosferă inertă. Pe urmă se adaugă bromoacetaldehide diethyl acetal și se agită peste noapte.⁵ În al treilea pas este indusă o reacție de ciclizare în prezență de acid heterogen pe post de catalizator. Reacția are loc în dietil eter anhidru în prezența de amberlyst 15, iar thieno[3.2-*b*]thiophene este obținut cu randament mare.

2.1.2. Sinteza thienothiophene-ciclofan-ului

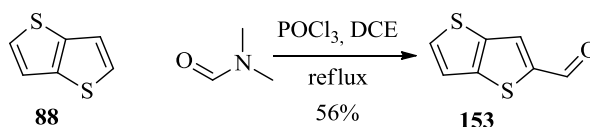
2.1.2.a. Strategia McMurry

Pentru a sintetiza ciclofanul cu mai multe straturi, trebuie, într-o primă etapă să obținem ciclofanul cu un singur strat. La început ne-am gândit la o strategie care consistă în două cuplări succesive McMurry precum sunt descrise în **Schema 49**. Această abordare implică o reacție McMurry intermoleculară a thienothiophene-ului alfa-alfa dialdehida (III), urmată de o simplă reducere la di-thienothiophene dialdehida (II). Ulterior va fi supusă la a doua reacție McMurry, dar într-o manieră intramoleculară și urmată de o reducere care va duce la formarea thienothiophene-ciclofanului (I).



Schema 49: Strategia McMurry pentru obținerea thienothiophene-cyclophane

Primul pas consistă într-o formilare Vilsmeier a thieno[3.2-*b*]thiophene-ului **88** în prezența de clorură de fosforil în 1,2-dicloroetan și DMF anhidru la 0°C sub atmosferă inertă (**Schema 51**).⁶

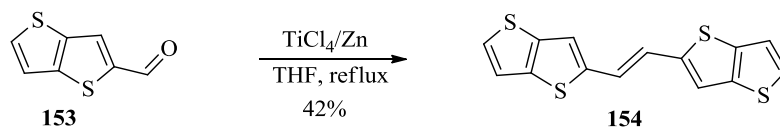


Schema 51

⁵ Blanchard, P., Frere, P., Jousselle, B., Roncali J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3961

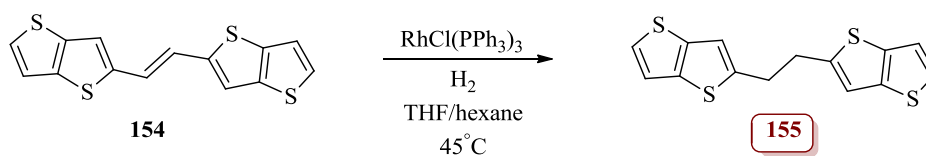
⁶ Blanchard, P., Verlhac, P., Michaux, L., Frere, P., Roncali, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1244

Cuplarea McMurry a aldehidei **153** a fost făcută în prezență tetraclorurii de titaniu (IV) în THF anhidru la 0°C sub argon pentru a sintetiza compusul **154** (Schema 52).



Schema 52

Următorul pas constă într-o reacție de dehidrogenare în prezența catalizatorului Wilkinson [chlorotris(triphenylphosphine)rhodium(I)] și a unui amestec de solvenți anhidri conform unei proceduri descrise în literatură⁷ (Schema 53).

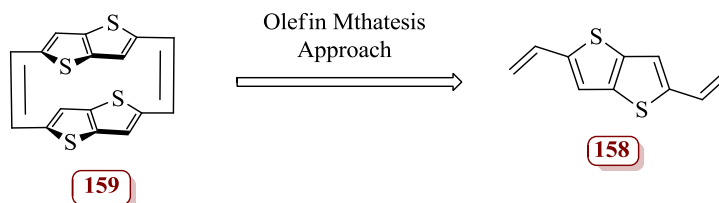


Schema 53

Datorită dificultăților apărute în cursul reacției de dehidrogenare precum și a randamentelor foarte mici, reconsiderăm această strategie.

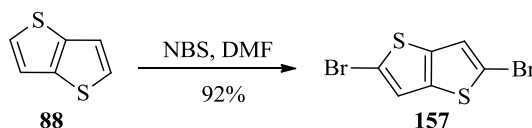
2.1.2.b. Strategia care implică Metateza

Presupunem că având un compus cu unități divinilice pe thienothiophene putem să-l supunem reacției de metateză urmată de o reducere pentru a obține ciclofanul țintă.



Schema 55: Strategia olefin metathesis pentru a obține thienothiophene-ciclofanul

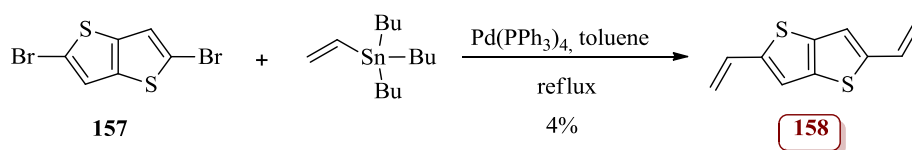
Pentru a aplica strategia care presupune o reacție de metateză, în primul rând avem nevoie să sintetizăm divinil-thienothiophene. Am reușit să obținem acest derivat în două etape. Am utilizat compusul **88** făcând o bromurare în prezența de DMF ca și solvent și NBS sub argon la 0°C (Schema 60).



Schema 60

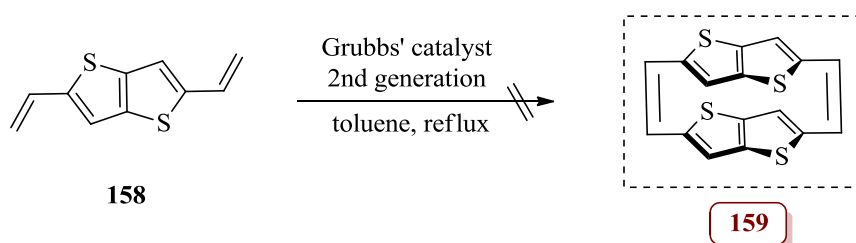
⁷ Hornfeldt, A. B., Gronowitz, J. S., Gronowitz, S. *Acta Chem. Scand.* **1968**, 22, 2725

În următoarea etapă am folosit compusul dibromurat **157** într-o reacție Stille cu tributyl(vinyl) stannane și tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) ca și catalizator în toluene anhidru (**Schema 61**).⁸



Schema 61

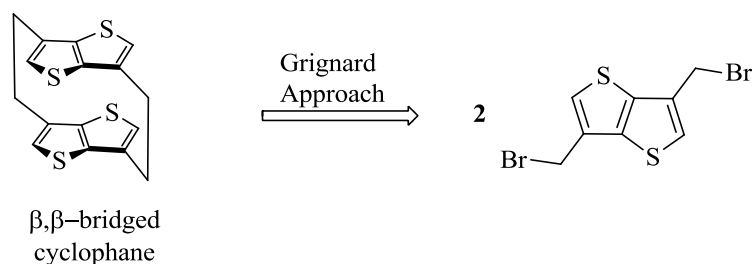
Datorită faptului că avem *building block-ul* dorit, abordăm a doua strategie, respectiv derivatul divinil a fost supus unei reacții de metateză. Utilizând catalizatorul Grubbs de generația a doua ne așteptăm la formarea unei duble ciclizări intramoleculare a compusului **158** conform unei metode descrise în literatură (**Schema 62**).⁹



Schema 62

2.2. CICLOFANUL CU PUNȚI β-β

2.2.1.a. Strategia Grignard



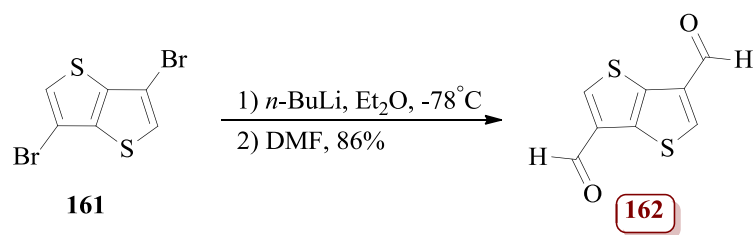
Schema 63

Prin urmare 3,6-di(bromometil)-[3.2-*b*]thienothiophene a fost preparat în trei etape precum: 1) formilare, 2) reducere la alcool, 3) bromurare.

Folosind 3,6-dibromothieno[3.2-*b*]thiophene și *n*-BuLi la -78°C în dietil eter anhidru în atmosferă inertă s-a obținut diladehida **162** în 86% randament (**Schema 65**).

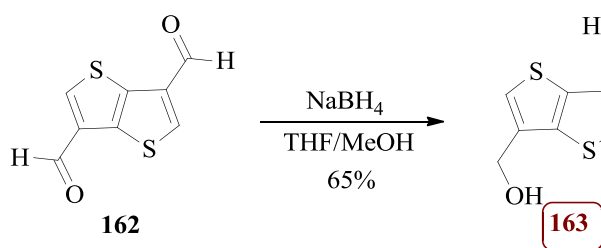
⁸ Gajare, A. S., Jensen, R. S., Toyota, K., Yoshifuji, M., Ozawa, F. *Synlett* **2005**, *1*, 144

⁹ Leriche, P., Blanchard, P., Frere, P., Levillain, E., Mabon, G., Roncali, J. *Chem Comm.* **2006**, 275



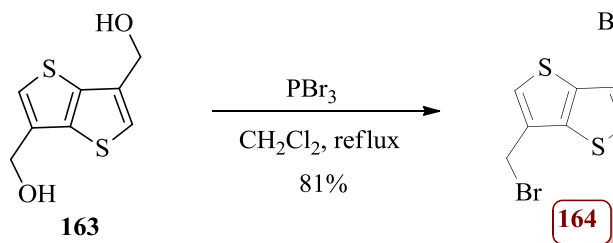
Schema 65

Următorul pas constă într-o reacție de reducere a dialdehidei **162** utilizând sodiu borohidruță și un amestec de THF și MeOH ca solvent.



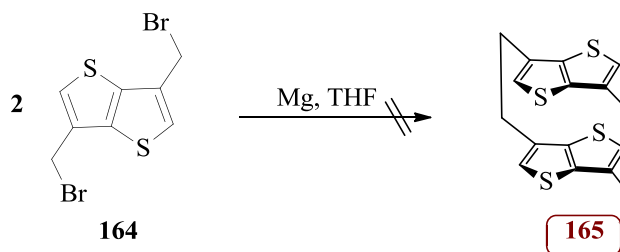
Schema 66

În a treia etapă compusul **163** a fost implicat într-o reacție de bromurare cu tribromură de fosfor în diclorometan anhidru sub atmosferă inertă (Schema 67).



Schema 67

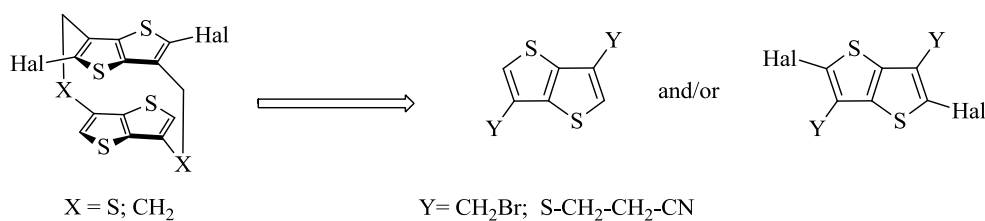
Având derivatul **164** am adaptat o metodă descrisă în literatură¹⁰ pentru a realiza o reacție de ciclizare în prezență de magneziu metallic în THF anhidru sub atmosferă inertă (Schema 68). Investigațiile RMN făcute după prelucrarea reacției au demonstrat că solidul obținut este de fapt materia primă.



Schema 68

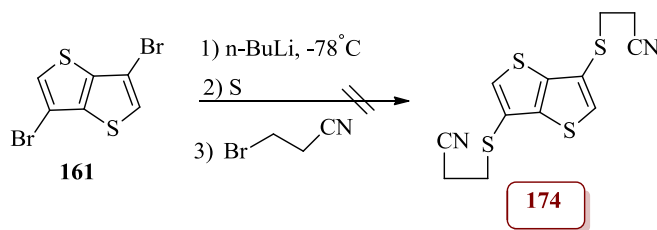
2.2.1.b. Sinteză de β-β cyclophanes prin sulphide linkage

¹⁰ Sato, M-A, Sakamoto, M-A, Miwa, M., Hiroi, M *Polymer* **2000**, *41*, 5681



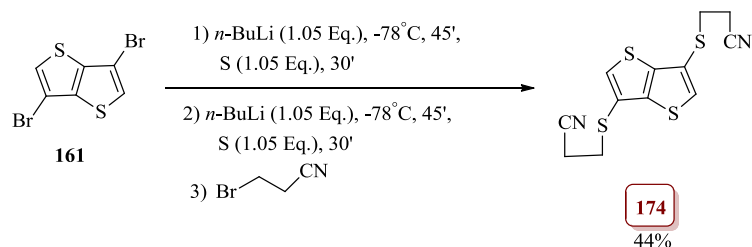
Scheme 70

Utilizând dibromo-TT derivatul **161** într-o reacție de litiere cu *n*-BuLi la $-78^\circ C$ în dietil eter anhidru sub atmosferă inertă am încercat să sintetizăm compusul **174**, dar această tentativă a eșuat.



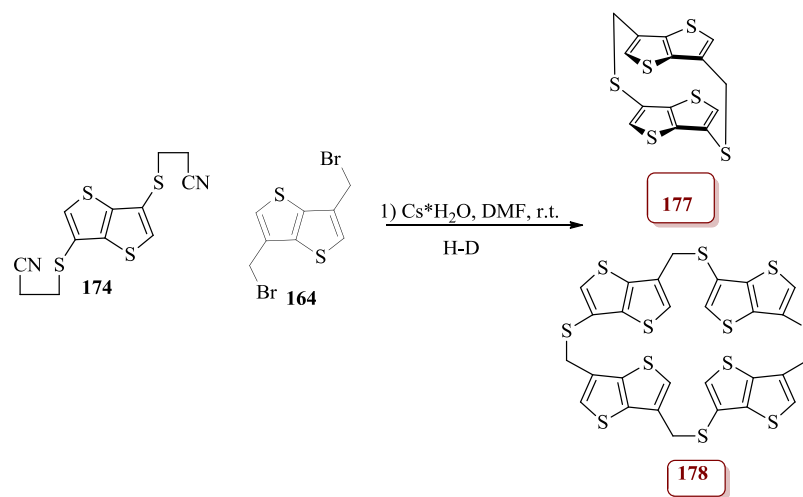
Schema 78

Din cauză ca tentativa anterioară nu a fost încununată de succes, încercăm o alta litiere, diferența dintre cele două litieri constă în schimbare graduală a Br/Li. Prin urmare prima dată adăugăm doar 1.05 Eq. de *n*-BuLi apoi sulf menținând temperatura la $-78^\circ C$ pentru 45 minute, după trecerea acestei perioade restul de *n*-BuLi și sulf este adăugat (**Schema 79**). Această abordare are rezultatele așteptate, iar structura derivatului **174** este confirmat de investigațiile RMN.



Schema 79

Considerând că am obținut derivatul **174** și bromometil-TT derivatul **164**, încercăm o macrociclizare: 1) deprotejm **174** în prezență de hidroxid de cesiu în DMF anhidru la temperatură ambientală sub atmosferă inertă (procedură similară utilizată și în deprotejarea derivatului **152**, vezi **Schema 48**); 2) reacția dintre compusul deprotejat și dibromometil-TT **164** în condiții de diluție (**Schema 83**).



Schema 83

Structura celor doi derivați obținuți a fost demonstrată de analiza de masă MALDI.

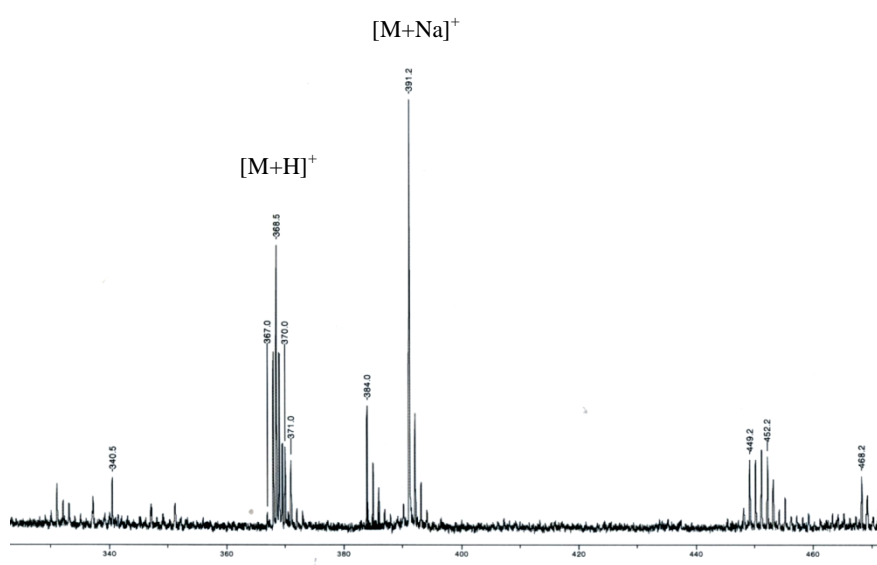


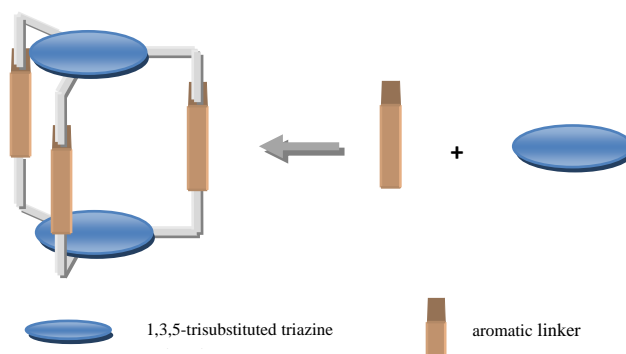
Figure 32: MALDI-TOF al derivatului 177

**PART II: *PRECURSORS FOR CAGE MOLECULES WITH
TRIAZINE UNITS***

Cuvinte Cheie: criptand, 1,3,5-tris(fenil)triazină

2. CONTRIBUȚII ORIGINALE

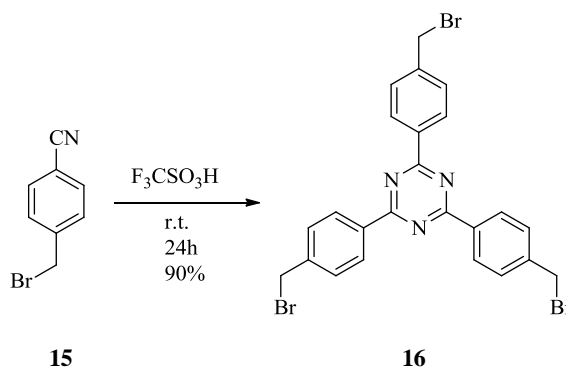
Scopul principal al părții a doua a acestei teze este sinteza de noi macrocicluri având simetrie C_3 și unități 1,3,5-tris(fenil)-2,4,6-triazinice precum în schema retrosintetică prezentată mai jos (Schema 3).



Schema 3

Pasul inițial constă în obținerea de noi precursori pentru moleculele cușcă având unități 1,3,5-tris(fenil)-2,4,6-triazinice.

4-(bromometil)benzonitril **15** a fost convertit în compusul **16** (Schema 7).¹¹ Trebuie menționat faptul că am îmbunătățit randamentul acestei reacții prin utilizarea acidului triflic în exces.¹²

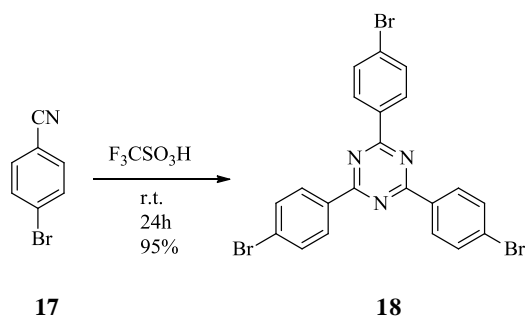


Schema 7

Utilizând condiții similar de reacție am sintetizat compusul **18** cu randament foarte bun folosind 4-bromobenzonitril ca și material de plecare (Schema 8).

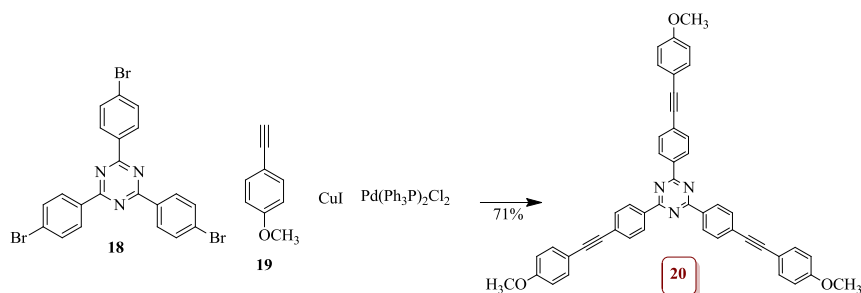
¹¹ Punidha, S., Sinha, I., Kumar, A., Ravikanth, M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 323

¹² Woiczehowski-Pop, A.; Dobra, I. L.; Roiban, G. D.; Terec, A.; Grosu, I. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 3579



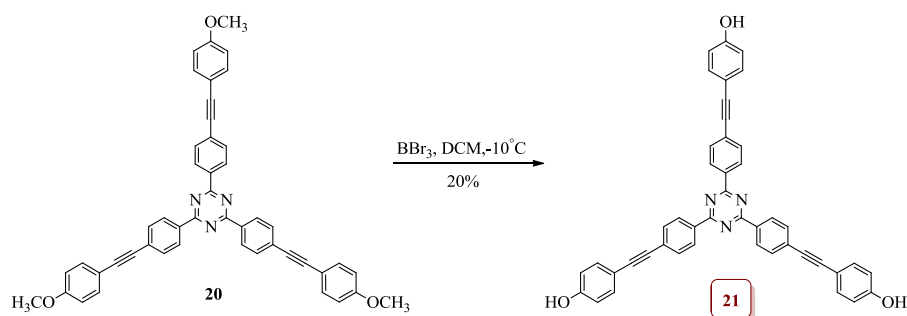
Schema 8

Datorită faptului ca scopul nostru inițial nu este numai sinteza de noi molecule cușca ci și sinteza de molecule care posedă dimensiuni mai mari ale cavității pentru a le putea utiliza la complexări cu diferite molecule, am încercat obținerea de noi spacer-ii având unități triazinice. Prin urmare, am sintetizat spacer-ul **20** utilizând ca și materie prima derivatul **18** și compusul **19** (Schema 9). Cuplarea Sonogashira a fost aplicată conform unei proceduri descrise în literatură.¹³



Schema 9

Următorul pas constă într-o reacție de demetilare a derivatului **20**, în mod normal am fi utilizat metoda prezentată în literatură, ce utilizează hidrociorură de piridină la 200°C,¹⁴ dar am schimbat această abordare în detrimentul procedurii care folosește tribromura de bor ca și agent de demetilare (Schema 10).¹⁵



Schema 10

¹³ Hennrich, G., Ortiz, P. D., Cavero, E., Hanes, R. E., Serrano, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4575

¹⁴ Constable, E. C., Housecroft, C. E., Neuburger, M., Poleschak, I., Zehnder, M. *Polyhedron* **2003**, 22, 93

¹⁵ a) Gevorgyan, V., Quan, L. G., Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 12445; b) Felix, A. M. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1427

CONCLUZII GENERALE

Această teză este împărțită în două părți. Prima parte se ocupă cu dezvoltarea metodologiei fundamentale necesare pentru a construi [n.n]paraciclofani cu unități de thienothiophene.

Pentru a obține scopul propus am abordat scopul nostru pe două căi:

- am încercat să sintetizăm ciclofani cu punți α - α ;
- și ciclofani cu punți β - β având unități centrale de thieno[3.2-*b*]thiophene.

Pentru a obține ciclofani cu punți α - α am implementat mai multe strategii și deși nu am reușit să sintetizăm compusul dorit, am reușit totuși să obținem trei derivați noi.

Urmând strategiile alese am sintetizat zece derivați noi ai thieno[3.2-*b*]thiophen-ului și i-am utilizat ca și precursori pentru a obține ciclofanul țintă.

Diferite metode au fost adaptate pentru a obține diladehida **163**, iar aceste încercări s-au soldat cu obținerea de trei noi derivați de thienothiophene.

A doua strategie folosită pentru sinteza de ciclofani cu punți β - β s-a finalizat cu obținerea a două tipuri de macrocicluri: un nou ciclofan cu punte β - β și un nou macrociclu având ca și unitate centrală thieno[3.2-*b*]thiophene.

Menționăm că doi derivați noi au fost analizați prin difracție de raze X (**163** și **176**).

Partea a doua a tezei are ca și scop obținerea de noi macrocicluri având simetrie C_3 și unități de 1,3,5-tris(fenil)triazina. În această parte prezentăm sinteza și analiza a doi noi derivați având simetrie C_3 care vor fi mai departe utilizați pentru obținerea de noi molecule cușcă cu unități de 1,3,5-tris(fenil)triazina.

Am adaptat o procedură deja descrisă în literatură pentru sinteza derivatului **16** și **18** și am îmbunătățit randamentele utilizând acidul triflic ca și solvent și reactant.

O parte din aceste rezultate prezentate în a doua parte au fost deja publicate.