



UNIVERSITATEA "BABEȘ-BOLYAI" CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA DE CHIMIE ȘI INGINERIE CHIMICĂ
DEPARTAMENTUL DE CHIMIE ORGANICĂ

Abstract

*SINTEZA, ANALIZA STRUCTURALĂ ȘI PROPRIETĂȚILE
SUPRAMOLECULARE ALE UNOR NOI MACROCIKLURI CU UNITĂȚI
HETEROAROMATICE*

ILIȘCA MIHALCA (m. MEDRUȚ)

Coordonator științific:

Prof. Dr. ION GROSU

Cluj-Napoca

Ianuarie 2013



Departamentul de Chimie Organică

**Universitatea Babeş-Bolyai Cluj-
Napoca, 400028**

ROMÂNIA

Juriu:

Preşedinte Prof. Dr. Mircea DĂRĂBANŢU Universitatea Babeş-Bolyai
Cluj-Napoca, România

Coordonator Prof. Dr. Ion GROSU Universitatea Babeş-Bolyai
ştiinţific Cluj-Napoca, România

Referenţi:

Prof. Dr. Cristian SILVESTRU Universitatea Babeş-Bolyai
Cluj-Napoca, România

Prof. Dr. Yvan RAMONDENC Universitatea Rouen, Franţa

Conf. Dr. Christine BAUDEQUIN Universitatea Rouen, Franţa

Conf. Dr. Ileana C. FĂRCĂŞANU Universitatea Bucureşti,
Facultatea de Chimie, România

Cluj-Napoca

Ianuarie 2013

Cuprins

I. SINTEZA, ANALIZA STRUCTURALĂ ȘI PROPRIETĂȚILE ELECTRONICE ALE UNOR NOI MACROCIKLURI CU NUCLEU FENOTIAZINIC	1
1. INTRODUCERE	2
2. REZULTATE ȘI DISCUȚII	6
2.1. Sinteza de Macrocicluri	12
2.2. Complexări cu Cationi Metalici	15
2.3. Proprietățile Electronice ale Macrociclurilor	19
3. CONCLUZII	22
4. PARTEA EXPERIMENTALĂ	23
4.1. Date Generale Experimentale	23
4.2. Sinteza și Caracterizarea Compușilor	24
4.2.1. Metoda generală de obținere a macrociclurilor 7a-c	28
5. BIBLIOGRAFIE	32
II. DESIGN-UL, SINTEZA ȘI ANALIZA STRUCTURALĂ ALE UNOR NOI LIGANZI DECORAȚI CU ACID NITRILOTRIACETIC	37
1. INTRODUCERE	38
1.1. Generalități despre Terpyridine	38
1.1.1. Metode generale de cuplare a derivaților terpiridinici	39
1.1.2. Arhitecturi supramoleculare bazate pe terpiridine	40
1.2. Generalități despre Acidul Nitriлотriacetic (NTA)	44
2. REZULTATE ȘI DISCUȚII	48
2.1. Sinteza Intermediarilor Terpiridinici 25 și 37	51
2.2. Sinteza Azidei Decorată cu Unități de mono-NTA	53
2.3. Sinteza Ligandului Țintă 35	60
2.4. Studiul de Complexare a Ligandului 34 cu ionii metalelor tranziționale având Geometrii Octaedrice	68
3. CONCLUZII	72
4. PARTEA EXPERIMENTALĂ	73

4.1. Date Generale Experimentale	73
4.2. Sinteza și Caracterizarea Compușilor	74
4.2.1. Sinteza intermediarilor terpiridinici	74
4.2.2. Sinteza azidei decorată cu unități de mono-NTA	81
4.2.3. Sinteza ligandului țintă	87
4.2.4. Procedura generală pentru complexarea ligandului terpiridinic (34) cu săruri metalice.	89
5. BIBLIOGRAFIE	92
III. APLICAȚIILE CHIMIEI CONSTITUȚIONAL DINAMICE ÎN SINTEZA DE NOI CRIPTANZI	
	96
1. INTRODUCERE	97
1.1. Generalități despre Chimia Constituțional Dinamică	97
2. REZULTATE ȘI DISCUȚII	100
2.1 Obținerea de noi Criptanzi sub Control Termodinamic-Biblioteci Combinatorial Dinamice (BCD-uri)	100
2.2. Studii de Complexare	111
3. CONCLUZII	113
4. PARTEA EXPERIMENTALĂ	114
4.1. Date Generale Experimentale	114
4.2. Sinteza și Caracterizarea Compușilor	115
4.2.1. Sinteza compușilor având ca unitate centrală 1,3,5-tris(fenil)-2,4,6-triazina	115
4.2.2. Procedura generală pentru generarea de imine CDLs: Sinteza criptanzilor 5 și 6	117
5. BIBLIOGRAFIE	121

*I. Sinteza, Analiza Structurală și Proprietățile Electronice ale unor
Noi Macro cicluri care au la Bază Unitatea Fenotiazinică*

Cuvinte cheie:

Chimie Supramoleculară, Fenotiazina, Macro cicluri, investigații ESI-HRMS

1. INTRODUCERE

Conceptul de “chimie supramoleculară” a fost enunțat pentru prima dată de Jean-Marie Lehn^[1] și anume ”chimia dincolo de moleculă alcătuită din entități organizate complexe formate prin asocierea a două sau a mai multor specii chimice, asociere realizată prin intermediul interacțiunilor intermoleculare”. Chimia supramoleculară se referă la interacțiunile non-covalente (interacțiuni slabe și reversibile) între molecule, de exemplu: legături de hidrogen, coordinarea metalelor, forțe hidrofobe, forțe Van der Waals, interacțiuni π - π sau efecte electrostatice.^[6,7] Conceptele chimiei supramoleculare^[8] includ autoasamblarea moleculară,^[9] recunoașterea moleculară,^[10,11] chimia *host-guest*,^[12] arhitecturi/ansambluri moleculare^[13] chimia legăturilor covalente dinamice.^[14]

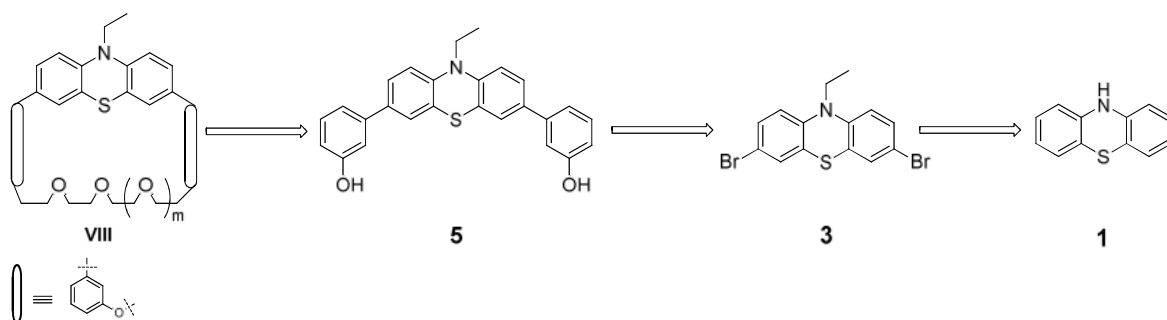
Macrociclurile au o importanță majoră în chimia supramoleculară, ele asigurând cavități de diferite mărimi, (molecule *host*) cavități capabile să încorporeze molecule *oaspete*. Eterii coroană sunt compuși ciclici fiind alcătuiți dintr-un inel care conține grupări eterice. Cei mai uzuali eteri coroană sunt oligomerii etilenoxizi care au ca și unitate repetitivă gruparea etilenoxi.

Compușii **fenotiazinici** aparțin unei clase importante de heterocicluri,^[24] iar datorită eficienței farmacologice pot prezenta întrebuințări ca și sedativi, tranchilizanți, antiepileptici, antituberculoși, antipiretici, agenți antitumorali, bactericide și pesticide.^[25] Un alt aspect important pentru derivații fenotiazinici îl reprezintă capacitatea lor de a genera potențiale de oxidare reversibilă.^[26,27]

O consecință a proprietăților electronice ale derivaților fenotiazinici o reprezintă aplicabilitatea acestor compuși ca și electrofori în ansamblurile supramoleculare^[32] pentru PET (**p**hoto-**i**nduced **e**lectron **t**ransfer) ca și senzori, dar de asemenea putând fi componente donoare în compozitele cu transfer de sarcină,^[33] polimeri,^[34] în structurile tip donor-acceptor.^[35] Mai mult, proprietățile electrochimice ale derivaților fenotiazinici sunt răspunzătoare pentru activitatea fiziologică^[39] iar fenotiazinele sunt de asemenea compuși capabili să rupă ADN-ul prin fenomenul de inducție fotochimică.^[40] Posibilitatea de a integra fragmente cu caracter redox, precum fenotiazinele în catene care prezintă conjugare, a determinat obținerea unui tip de fire moleculare de tip redox, în special pentru folosirea a unor molecule cu ajutorul tehnicilor de scanare nanoscopică.^[41,42]

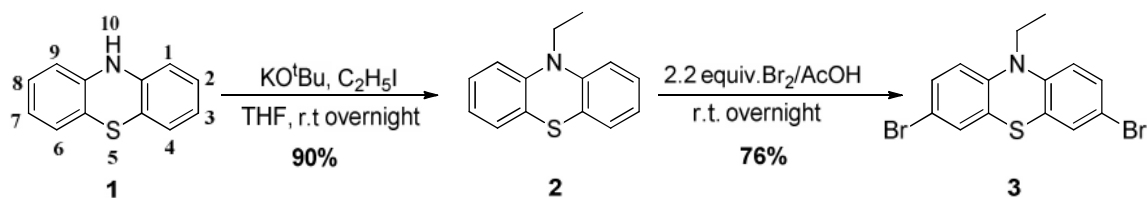
2. REZULTATE SI DISCUTII

Prima parte a tezei se referă la sinteza, analiza structurală și studiile de complexare ale unor noi eteri-coroană care au la bază unități fenotiazinice și catene polietilenoxi. Strategia propusă în vederea obținerii macrociclurilor țintă este redată în schema următoare (**Schema 3, tip VIII**).



Schema 3. Schema retrosintetică pentru obținerea macrociclurilor care au la bază unitatea fenotiazinică.

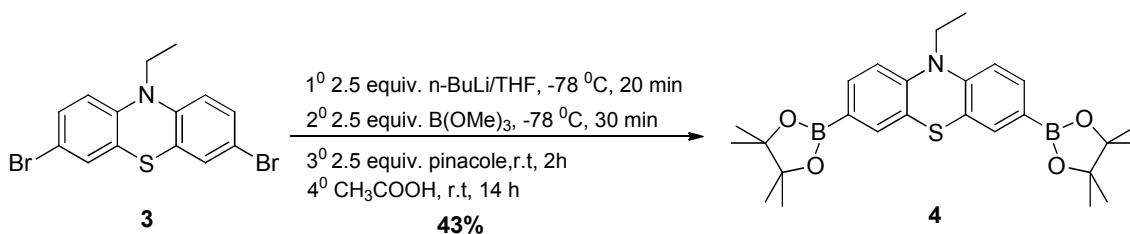
Astfel mai întâi are loc protejarea grupării NH al fenotiazinei. Compusul **2** a fost obținut cu un randament foarte bun prin deprotonarea compusului 10H-fenotiazina **1** în prezența *tert*-butoxidului de potasiu ca și bază, următoarea etapă având loc în prezența iodurii de etil (**Schema 4**).^[55]



Schema 4

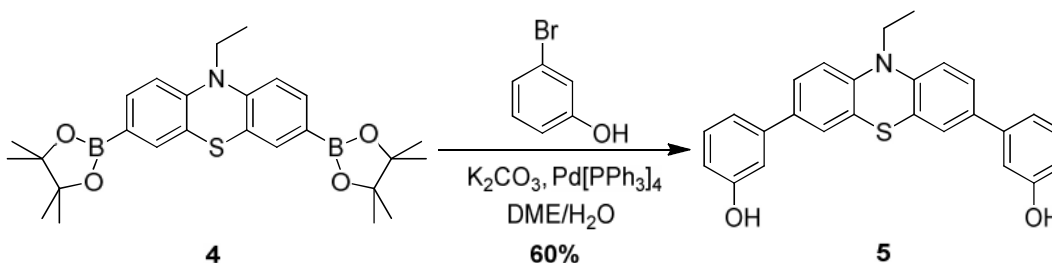
Structura compusului **2** a fost confirmată de studiile RMN efectuate (¹H și ¹³C) iar după purificarea pe coloana cromatografică, intermediarul **2** a fost supus reacției de bromurare folosind 2.2 echivalenți de brom în acid acetic, reacția decurgând la temperatura camerei.^[56] Urmând un protocol din literatură^[37b] compusul **3** a fost transformat printr-o reacție *one-pot* în derivatul boronic **4**. Dublul schimb brom-litiu, urmat de adiția electrofilului trimetilborat și după transesterificarea cu pinacol a determinat obținerea derivatului bis-boronic simetric **4** (**Schema**

5).^[57] Esterul boronic pe unitatea fenotiazinică **4** a fost obținut, după purificare, cu un randament bun (43%) sub forma unui solid alb.



Schema 5

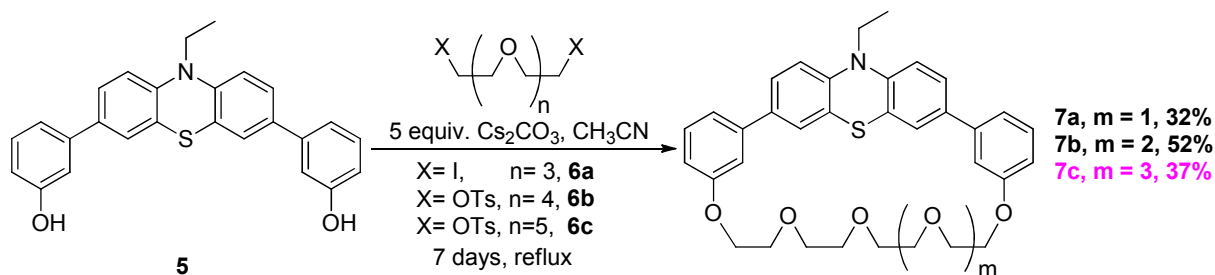
Elementul cheie în vederea obținerii macrociclurilor este reprezentat de către difenolul **5**. Având esterul boronic **4**, folosirea cuplării de tip Suzuki a părut metoda cea mai viabilă de a sintetiza derivatul **5**.^[58] Astfel, esterul boronic **4** a reacționat în continuare cu 3-bromofenol în prezența unui exces de carbonat de potasiu, folosind DME/apă (2:1) ca și solvenți precum și în prezența unor cantități catalitice (8 mol %) de paladiu (0) tetrakis(trifenilfosfina) (Schema 6).



Schema 6

2.1. Sinteza de Macrocicluri

Compusul **5** a fost folosit în continuare în reacții de macrociclizare cu polietilenglicoli diiodurați (**6a**) sau ditosilați (**6b-6c**) în acetonitril, în condiții de ultradiluție, în prezența de Cs₂CO₃ pentru a obține macrociclurile **7a**, **7b** și **7c** cu diferite mărimi ale cavității (Schema 7).^[59] Pentaetilenglicolul ditosilat **6b** și hexaetilenglicolul ditosilat **6c** au fost sintetizați în urma reacției de tosilară a polietilenglicolilor corespunzători.^[60]



Schema 7

Structura macrociclurilor de tip **7** a fost confirmată de spectrometria de masă și spectroscopia RMN dar și de structura de raze-X pentru macrociclul **7b**, care conține cinci unități etilenoxi.^[61] Spectrul 1H RMN al compusului **7c** a fost înregistrat în CD_2Cl_2 și prezintă semnalele corespunzătoare structurii (**Figura 11**).

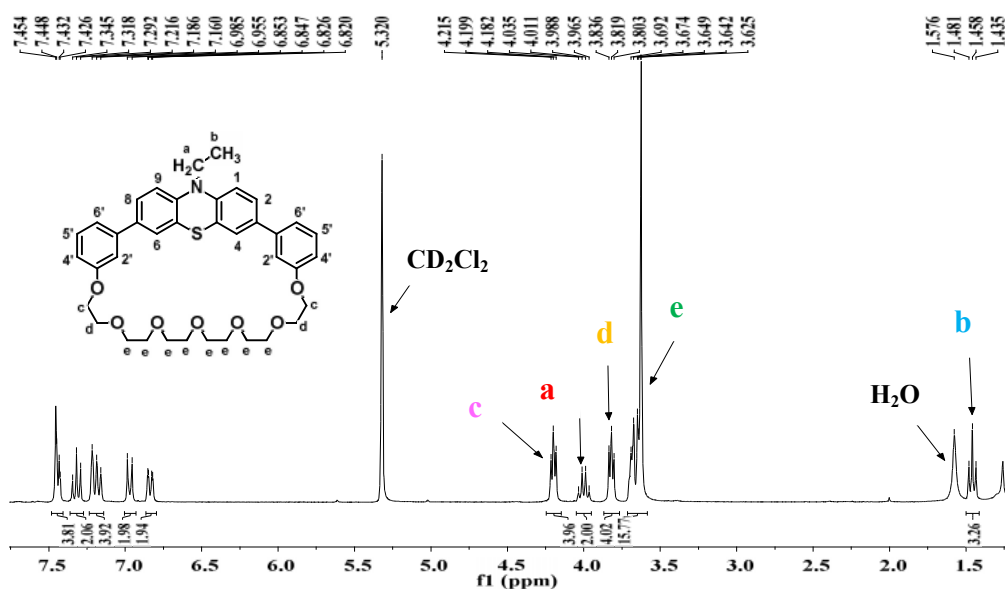


Figura 11. Fragment din spectrul 1H -RMN al compusului **7c** (CD_2Cl_2 , 300 MHz, r.t.)

2.2. Complexarea cu Ioni Metalici

Investigațiile ESI(+)-HRMS au avut loc în scopul determinării afinității derivaților **7a-c** pentru diferiți cationi alcalini. A fost observată o mare afinitate a derivatului **7a** pentru ionul Li^+ , a derivatului **7b** pentru ionul Na^+ și de asemenea a derivatului **7c** pentru K^+ , în acord cu

dimensiunea cavității macrociclurilor (**Figura 15**). Toate investigațiile au avut loc atât în soluții de acetonitril care au conținut cantități echimoleculare ale macrociclurilor **7a-c** (1.5×10^{-4} M) și un amestec de LiCl, NaSCN, KSCN, Rb₂CO₃, Cs₂CO₃ (1.5×10^{-4} M) cât și probe care au conținut macrociclurile **7a**, **7b** sau **7c** cu câte un singur cation oaspete: LiCl, NaSCN, KSCN, Rb₂CO₃, Cs₂CO₃ (1.5×10^{-4} M).

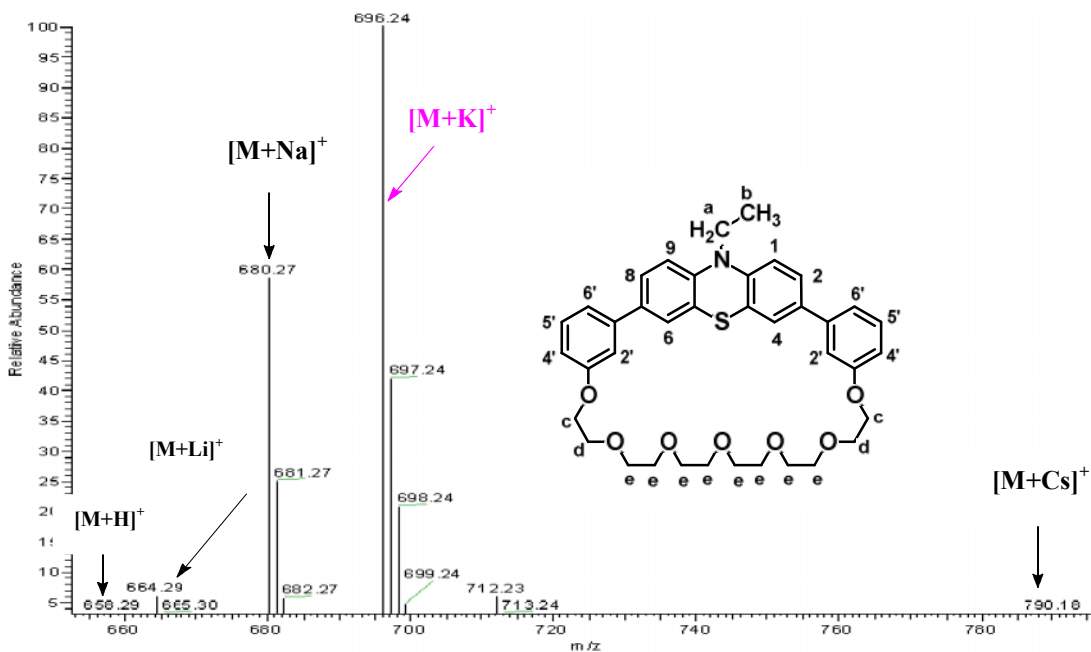


Figura 15. Spectrul HRMS-ESI(+) al compusului **7c** + amestec de cationi

2.3. Proprietățile Electronice ale Macrociclurilor **7a-c**

Proprietățile electronice ale macrociclurilor **7a-c** au fost investigate cu ajutorul spectrometriei UV-Vis dar și al voltametriei ciclice. Datele electrochimice pentru compușii **7a-c** obținute în urma voltametriei ciclice la temperatura camerei în regiunea anodică și potențialele redox calculate în funcție de ferocen sunt prezentate în **Tabelul 2**.

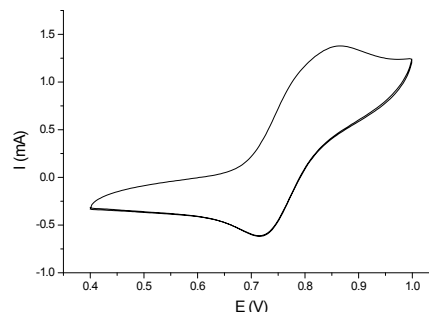
Tabel 2. Proprietățile electronice selectate pentru macrociclurile **7a–c**

Compd.	Absorption $\lambda_{\max, \text{abs}}$ (nm)*	$E_0^{0/+1}$ (mV)**
7a	276, 327	824
7b	280, 335	777
7c	280, 333	786

*Spectrele de adsorbție au fost înregistrate la temperatura camerei în CH_2Cl_2

**Masurătorile de voltametrie ciclică au avut loc în CH_2Cl_2 la *r.t.*, $\nu = 100$ mV/s, electrolit: ${}^n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$, Pt electrode de lucru, Pt contraelectrod și Ag/AgCl ca și pseudo-electrod de referință.

Figura 16. Voltamograma ciclică a derivatului **7c** în CH_2Cl_2 : *r.t.*, electrolit= ${}^n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{PF}_6^-$, $\nu = 100$ mV/s, Pt ca și electrod de lucru, Ag/AgCl ca și electrod de referință, iar Pt ca și contraelectrod.



Potențialul de oxidare reversibil al compușilor macrociclici **7a–c** se află, după cum era de așteptat în regiunea specifică pentru oxidarea derivaților fenotiazinici și corespunde formării cationilor radical stabili.

În comparație cu N-metil fenotiazina ($E_0^{0/+1} = 767$ mV),^[25c] au loc deplasări pentru macrociclurile **7a–c**, probabil datorită substituirii unității fenotiazinice cu lanțul fenil-etilenoxi. Pe de altă parte creșterea $E_0^{0/+1}$ a fost observată doar atunci când mărimea lanțului variază de la patru la cinci sau de la cinci la șase unități etilenoxi. Catena cu cinci unități etilenoxi asigură o structură a macrociclului mai puțin împiedicată steric în timp ce creșterea sau diminuarea numărului de unități etilenoxi determină o deformare a părții aromatice a macrociclurilor și deci o creștere a valorilor $E_0^{0/+1}$. Un trend similar a fost observat pentru varierea lui λ_{\max} (în aceste cazuri o diminuare a valorilor lui λ_{\max}) când au fost comparate pe de o parte spectrul derivatului **7b**, iar pe altă parte spectrele derivaților **7a**, și **7c**. Voltametria ciclică a compusului **7c** este reprezentată în (**Figura 16**).

5. BIBLIOGRAFIE

- [1] J.-M. Lehn, *Pure App. Chem.*, **1978**, 50, 871.
- [6] J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int Ed.* **1998**, 27, 89.
- [7] J. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2nd edn. Wiley, Chichester **2009**.
- [8] V. G. Oshovsky, D. N. Reinhoudt, W. Verboom *Supramolecular Chemistry in Water* **2007**, 46, 2366.
- [9] K. Ariga, J. P. Hill, M. V. Lee, A. Vinu, R. Charvet, S. Acharya *Sci. Technol. Adv. Mater* **2008**, 9, 96.
- [10] D. G. Kurth *Sci. Technol. Adv. Mater* **2008**, 9, 25.
- [11] S. Bureekaew, S. Shimomura, S. Kitagawa *Sci. Technol. Adv. Mater* **2008**, 9, 12.
- [12] J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 1304.
- [13] T. Ikeda, J. F. Stoddard *Sci. Technol. Adv. Mater* **2008**, 9,7.
- [14] S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sangers, J. F. Stoddard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 898.
- [24] M. Sainsbury, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds., Pergamon: Oxford, UK, **1984**, 3, 995.
- [25] (a) F. Mietzsch, *Angew. Chem.* **1954**, 66, 363-371; (b) M. Ionescu and H. Mantsch *Adv. Heterocycl. Chem.* **1967**, 8, 83; (c) C. Bodea and I. Silberg, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1968**, 9, 321; (d) L. Valzelli, S. Garattini, *In Principles of Psychopharmacology*, W. G. Clark, Ed., Academic Press: New York, **1970**, 255-258; (e) C. O. Okafor, *Heterocycles, Chem.* **1977**, 7, 391-427; (f) Z. Eckstein and T. Urbanski, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1978**, 23, 1; (g) W. J. Albery, A. W. Foulds, K. J. Hall, A. R. Hillman, R. G. Edgell, A. F. Orchard, *Nature* **1979**, 282, 793-797.
- [26] (a) M. Sainsbury, in *Rodd's Chem. Carbon Compd.* (Ed.: M. Sainsbury), Elsevier, Amsterdam, 2nd ed., **1998**, 4, 575-608; (b) M. Sainsbury, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Eds.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt, **1984**, 3, 995.
- [27] R. McIntyre, H. Gerischer, *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1984**, 88, 963-969.
- [32] (a) J. Strauss, J. Daub, *Adv. Mater.* **2002**, 14, 1652-1655; (b) R. Duesing, G. Tapolsky, T. J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5378-5379; (c) W. E. Jones Jr., P. Chen, T. J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 387-388; (d) A. M. Brun, A. Harriman, V. Heitz, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8657-8663; (e) H. D. Burrows, T. J. Kemp, M. J. Welburn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973**, 969-974; (f) J.-P. Collin, S. Guillerez, J. -P. Sauvage, *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1989**, 776-778.

- [33] (a) R. C. Wheland, J. L. Gillson, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3916-3925; (b) P. Berges, J. Kudnig, G. Klar, E. Sanchez-Martinez, R. Diaz-Calleja, *Synth. Met.* **1992**, 46, 207-219; (c) A. Knorr, J. Daub, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2925-2927; (d) H. Spreitzer, M. Scholz, G. Gescheidt, J. Daub, *Liebigs Ann.* 1996, 2069-2077; (e) H. Spreitzer, J. Daub, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1150-1158.
- [34] (a) A. Higuchi, H. Inada, T. Kobata, Y. Shirota, *Adv. Mater.* **1991**, 3, 549-550; (b) S. A. Jenekhe, L. Lu, M. M. Alam, *Macromolecules* **2001**, 34, 7315-7324; (c) R. Y. Lai, X. Kong, S. A. Jenekhe, A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12631-12639; (d) F. Fungo, S. A. Jenekhe, A. J. Bard, *Chem. Mater.* **2003**, 15, 1264-1272; (e) X. Kong, A. P. Kulkarni, S. A. Jenekhe, *Macromolecules* **2003**, 36, 8992-8999; (f) D. H. Hwang, S. K. Kim, M. J. Park, J. H. Lee, B. W. Koo, I. N. Kang, S. H. Kim, T. Zyung, *Chem. Mater.* **2004**, 16, 1298-1303.
- [35] (a) M. J. Cho, J. Y. Kim, K. JaYoun, J. H. Kim, S. H. Lee, L. R. Dalton, D. H. Choi, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, 26, 77-84; (b) C. Petry, M. Lang, H. A. Staab, H. Bauer, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1791-1795; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1711-1714.
- [39] (a) I. Forrest, F. Forrest, *Biochim. Biophys. Acta* **1958**, 29, 441-442; (b) Y. Iida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 663-667; (c) J.-C. Moutet, G. Reverdy, *Nouv. J. Chim.* **1983**, 7, 105-113.
- [40] (a) E. Nishiwaki, H. Nakagawa, M. Takasaki, T. Matsumoto, H. Sakurai, M. Shibuya, *Heterocycles* **1990**, 31, 1763-1777; (b) J. Decuyper, J. Piette, M. Lopez, M. P. Merville, A. Vorst, *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 4025-4031; (c) A. G. Motten, G. R. Buettner, C. F. Chignell, *Photochem. Photobiol.* **1985**, 42, 9-15; (d) H. Fujita, I. Matsuo, *Chem. Biol. Interact.* **1988**, 66, 27-36.
- [41] (a) For applications of AFM and STM in chemistry, see e.g. a special issue of Chemical Reviews: *Chem. Rev.* **1997**, 97, Issue 4; (b) For applications in molecular electronics, see e.g.: J. P. Rabe, *In An Introduction to Molecular Electronics*, M. C. Petty, M. R. Bryce, D. Bloor, Eds.; Oxford University Press: New York, **1995**, 261-278; (c) For nanoscale materials, see e.g. a special issue of Accounts of Chemical Research: *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, Issue 5.
- [42] For conductance of single molecules under STM conditions, see e.g.: (a) L. A. Bumm, J. J. Arnold, M. T. Cygan, T. D. Dunbar, T. P. Burgin, L. I. I. Jones, D. L. Allara, J. M. Tour, P. S. Weiss, *Science* **1996**, 271, 1705-1707; (b) W. B. Davis, W. A. Svec, M. A. Ratner, M. R. Wasielewski, *Nature* **1998**, 396, 60-63; (c) M. T. Cygan, T. D. Dunbar, J. J. Arnold, L. A. Bumm, N. F. Shedlock, T. P. Burgin, L. I. I. Jones, D. L. Allara, J. M. Tour, P. S. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2721-2732; (d) G. Leatherman, E. N. Durantini, D. Gust, T. A. Moore, S. Stone, Z. Zhou, P. Rez, Y. Z. Liu, S. M. Lindsay, *J. Phys. Chem.* **1999**, 103, 4006-4010.
- [55] J. Cymerman-Craig, W. P. Rogers, G. P. Warwick *Aust. J. Chem.* **1955**, 8, 152.
- [56] (a) M. Sailer, R. A. Gropeanu, T. J. J. Müller, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7509-7512; (b) M. Sailer, M. Nonnenmacher, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 423-435.
- [57] C. S. Krämer, T. J. Zimmerman, M. Sailer, T. J. J. Müller, *Synthesis*, **2002**, 1163.

- [58] C. S. Krämer, K. Zeitler, T. J. J. Müller *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8619.
- [59] [Ilişca Medrut](#), Raluca Turdean, Radu Gropeanu, Flavia Pop, Loïc Toupet, Niculina D. Hădade, Elena Bogdan and Ion Grosu, *Tetrahedron Letters*, **2012**, Accepted Manuscript, (Available online 25 December, 2012), doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.12.068.
- [60] Foad Kazemi, Ahmad R. Massah, Mohammad Javaherian, *Tetrahedron* **2007**, 63, 5083-5087.

*II. Designul, Sinteza și Analiza Structurală a unor Noi Liganzi
Terpiridinici Funcționalizați cu Acid Nitrilotriacetic*

Cuvinte cheie:

Acid nitrilotriacetic (NTA), terpiridine, chimie tip “click”, legături amidice, proteine his-tagged

1. INTRODUCERE

Terpiridina (2,2':6',2''-terpiridina sau tpy) (**Figura 1**), este un compus cu trei unități de piridină legate printr-o simplă legătură covalentă. Primul compus terpiridinic, numit inițial “tripiridil”, a fost sintetizat în 1930 de G. Morgan și F. H. Burstall.^[1] Acest tip de compuși prezintă o chimie coordinativă bogată datorită afinității ridicate pentru formarea de legături cu metale tranziționale sau cationi ai metalelor alcalino-pământoase, obținându-se diverse ansambluri metalo-supramoleculare cu proprietăți fotofizice, fotochimice, electrochimice, catalitice sau magnetice.^[2] Datorită capacității de complexare cu diferiți ioni metalici, terpiridinele au devenit unități de bază în chimia coordinativă.

Datorită capacității de coordonare a acestor compuși au fost sintetizate structuri supramoleculare de o nuclearitate și geometrie precise.^[19-21] Aceste specii sunt arhitecturi anorganice ordonate care conțin una sau două geometrii de nuclearitate $[m \times n]$ și prezintă o succesiune în creșterea complexității geometriei de bază, care se pot numi *rafturi* $[n]R$, *scări* $[2n]L$ sau *rețele* $[m \times n]$,^[22] unde nucleația speciilor R, L și G este dată de $[n]$, $[2n]$ and $[m \times n]$. Acești heterociclii ce conțin azot și-au găsit aplicabilitatea în: biologie moleculară,^[27,28] fotochimie,^[29] știința polimerilor^[30] sau cercetări farmaceutice^[31].

Acidul nitrilotriacetic (NTA) și derivații acestuia au o gamă largă de aplicații în manipularea proteinei marcată hexahistidina (His6), cum ar fi afinitate cromatografică,^[32,33] cristalizare pe șablonul peptidelor,^[34] markeri fluorescenți^[35,36,37,38] sau imobilizarea suprafețelor.^[39] Acidul nitrilotriacetic (NTA)-coordonează metale precum Ni(II) complex Ni-NTA formând macromolecule hexa-histidin-marcate, incluzând proteine și peptide. Avantajul interacțiunilor Ni-NTA-His6 este reversibilitatea și selectivitatea.

Obiectivele părții a doua din teza de doctorat constau în designul și sinteza **unor liganzi bi-funcționali** înzestrați cu proprietăți de coordonare pentru ionii metalici ca rezultat al combinării celor două entități: de terpiridina și cele două brațe ale acidului nitrilotriacetic [mono-NTA] și [tris-NTA]. Acest tip de liganzi prezintă proprietăți complexante sinergetice.

2. REZULTATE ȘI DISCUȚII

În ultimii ani s-a acordat un mare interes construcției directe de ansambluri moleculare discrete.^[51-54] Ionii metalici duc la autoasamblarea liganzilor organici polidentați cum ar fi polipiridinele, care generează ansambluri supramoleculare cu diferite geometrii (helixuri, rafturi, scări sau rețele)^[22,16b] și care pot prezenta stabilitate termodinamică.^[3f]

Cu alte cuvinte, obiectivul principal al celei de-a doua părți parte a tezei constă în designul și sinteza unor noi liganzi bi-funcționali inzestrați cu proprietăți de complexare ale ionilor metalici, bazându-se pe unitatea de terpiridină și cele două brațe de acid nitrilotriacetic [**mono-NTA**] și [**tris-NTA**] (**Figura 9**). Acidul nitrilotriacetic (NTA) este cunoscut pentru afinitatea față de interacțiile cu proteinele His-tagged.

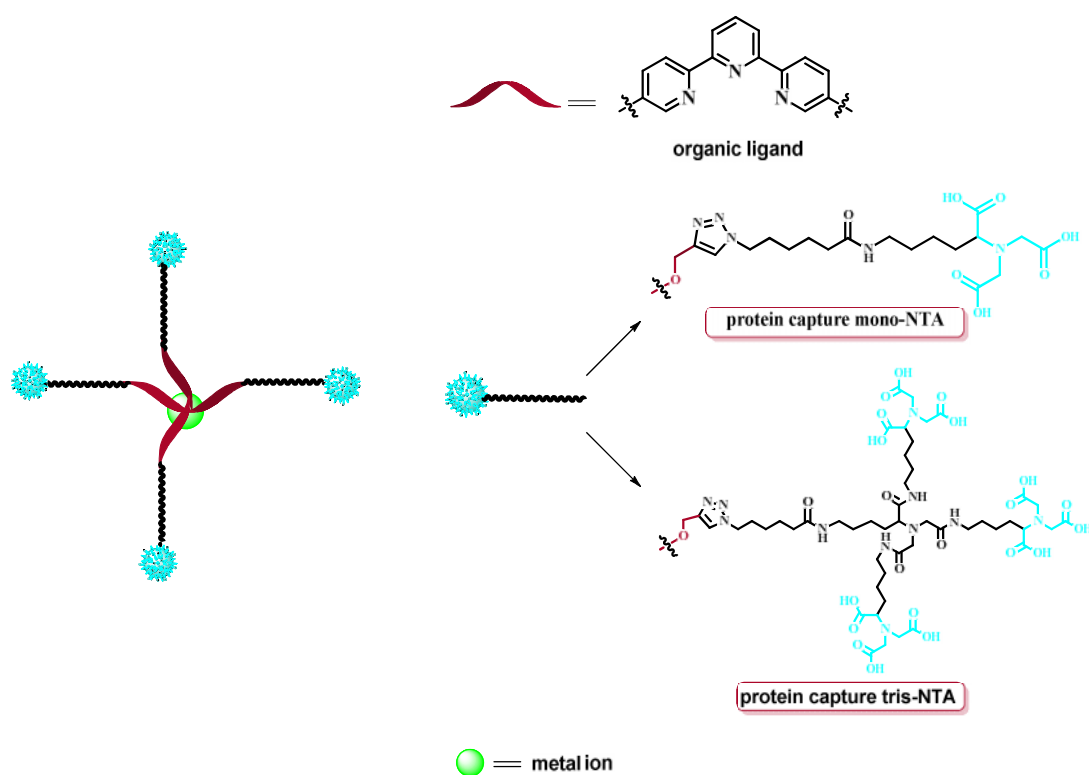


Figura 9. Reprezentarea schematică a compusului țintă .

Strategia noastră constă în obținerea unității de bază (ligandul terpiridinic) care conține două brațe prelungite funcționalizate cu acid nitrilotriacetic la extremități **Figura 10**. La unitatea de terpiridină se observă ușurința cu care aceasta dă reacții de tip click, obținându-se derivați ai acesteia ce conțin brațe funcționalizate cu unități de NTA. Literatura de specialitate oferă date privind sinteza intermediarilor cu legături triple, ușor de inserat pe unitatea de terpiridină calea (a), șapte etape), intermediarul azidic cu unități de NTA (calea (b), patru etape) iar calea (a) împreună cu calea (b) duce la obținerea compusului țintă (**35**), două etape (**Figura 10**)

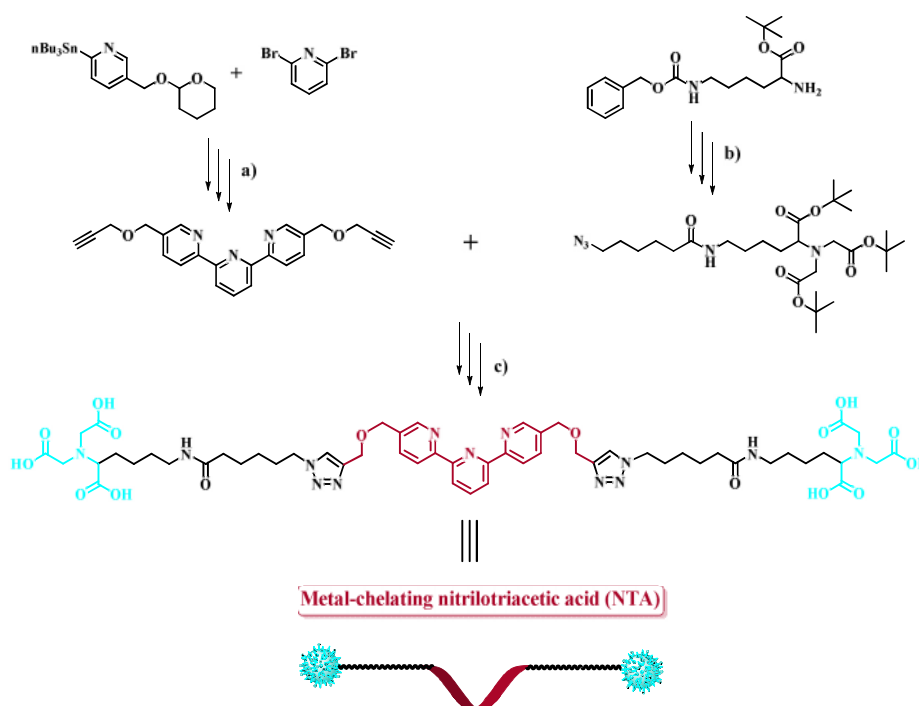


Figura 10. Strategia de sinteza pentru compusul țintă conținând acidul nitrilotriacetic.
chelate-metalic

După cum este descris mai sus, strategia de a sintetiza ligandul țintă se bazează pe obținerea a două intermediarii cheie:

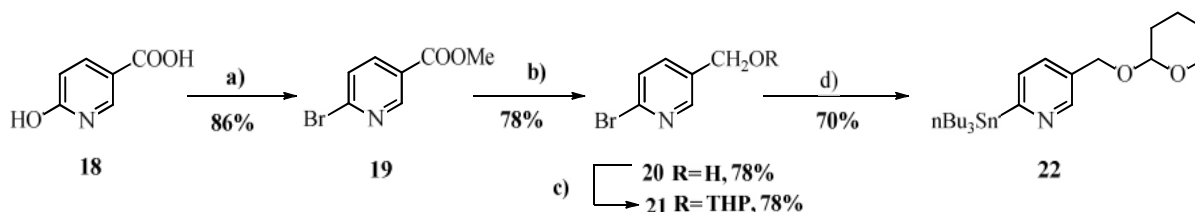
- ❖ Sinteza unităților terpiridinice – calea a)
- ❖ Sinteza de *sintoni* ce conțin unități de NTA – calea b)
- ❖ Cuplarea celor doi intermediari pentru obținerea ligandului final – calea c).

2.1. Sinteza intermediarilor terpiridinici (25) și (37)

Calea a

Strategia de sinteză a ligandului funcționalizat cu legături triple presupune mai multe reacții. Pasul cheie în sinteza unității terpiridinice **24** constă într-o reacție de cuplare *Stille* (**Schema 6**).^[55] O primă etapă constă în obținerea derivatului **19** având ca și punct de plecare acidul hidroxinicotinic **18**, în condiții de temperatură (aproximativ 170 °C) în topitură cu POBr₃ în absența oricărui solvent. La terminarea reacției se adaugă metanol, iar compusul **19** după izolare se obține cu un randament bun. Esterul astfel obținut, se reduce la derivatul **20** utilizând NaBH₄ în etanol absolut, reacția mergând la temperatura camerei

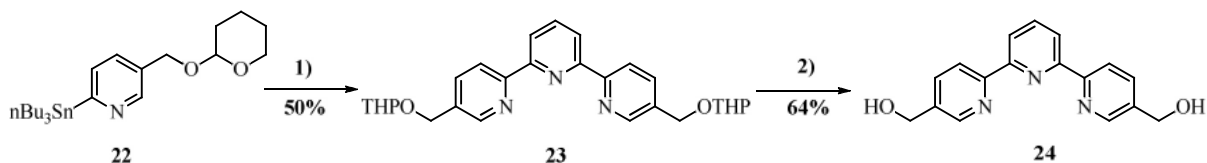
Etapa următoare constă în protejarea grupării-OH cu 3,4-dihidro-1*H*-piran (DHP) în prezența unei cantități catalitice de acid *p*-toluensulfonic (catalizator), folosind cloroform ca și solvent, cu un randament bun. Compusul **21** a fost supus unei reacții de litiere (*n*-BuLi în THF anhidru), urmată de adăugarea clorurii de tributilstanat (folosit ca electrofil) (**Schema 5**).^[55]



Schema 5. Reactanți și condiții: a) 1) POBr₃, 170 °C, 2) MeOH; b) NaBH₄, EtOH, r.t., peste noapte; c) DHP, PTSA, CHCl₃, r.t.; d) THF, *n*-BuLi, -78 °C, (*n*Bu)₃SnCl.

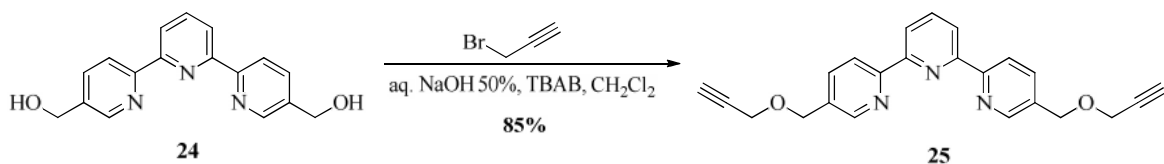
Sinteza compusului **24** implică într-o primă etapă obținerea intermediarului **23**, prin reacția de cuplare *Stille* între derivatul **22** și 2,6-dibromopiridina în prezența unor cantități catalitice de paladiutetrakis(trifenilfosfina(0)) în toluen anhidru în atmosferă inertă, în scopul de a obține scheletul terpiridinic descris anterior (**Schema 6**).^[56,55]

Următoarea etapă a constituit-o deprotejarea grupării tetrahidropiranil din 5,5''-bis{[(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi]metil}-2,2'-6',2''-terpiridine (**23**) acest lucru având loc în condiții acide în vederea obținerii intermediarului **24** (**Schema 6**).^[55]



Schema 6. Reactanți și condiții: 1) 2,6-dibromopiridina, Pd(PPh₃)₄, toluen, reflux; 2) HCl, MeOH, reflux.

Pornind de la intermediarul cheie **24**, sinteza alchinei terminale **25** cu randamente foarte bune a fost posibilă prin tratarea compusului **24** cu bromură de propargil, în diclorometan și 50% aq. sol. de NaOH utilizați ca și solvenți în prezența bromurii tetra-*n*-butil amoniu (TBAB) (**Schema 7**)^[55].



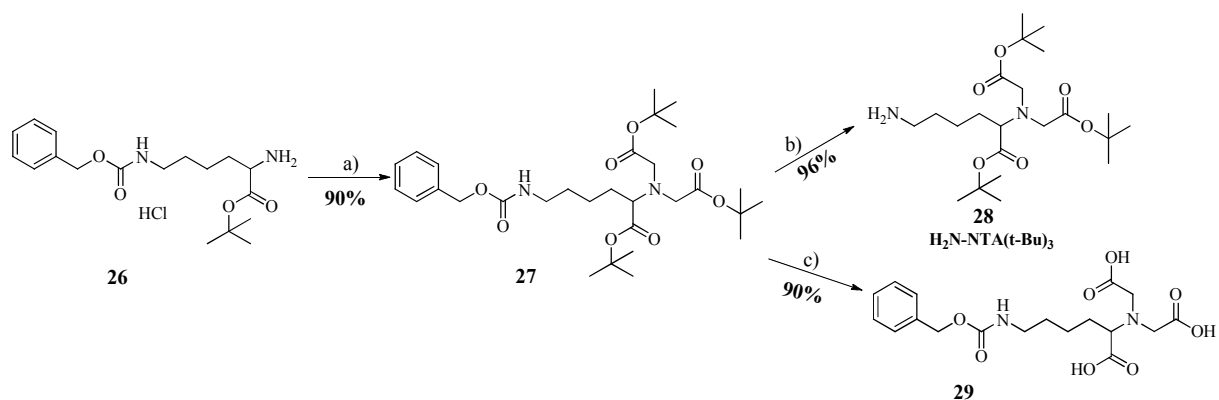
Schema 7

2.2. Sinteza Azidei Decorată cu Unități de mono-NTA (33)

Calea b

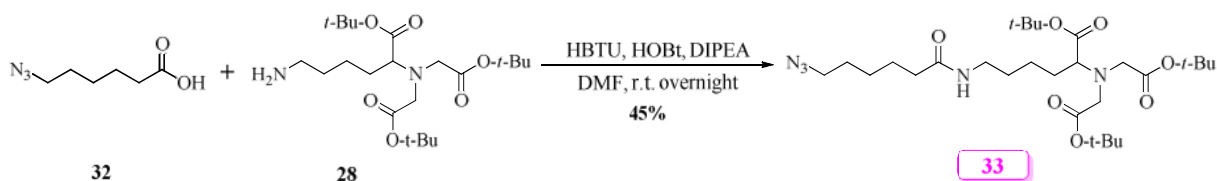
Pornind de la lisina protejată (**26**), am sintetizat sintonul mono-NTA funcționalizat cu gruparea amino (**28**). Calea de sinteză pentru construcția NH₂-NTA(*t*-Bu)₃ este prezentată în **Schema 8**.^[45] Astfel, lisina carboxi protejată **26** a fost funcționalizată printr-o reacție de dublu alchilare cu ester *tert*-butil bromoacetic în prezență de DIPEA și temperatura de 55 °C peste noapte în DMF, când a fost obținut derivatul **27** cu un randament bun (**Schema 8**).^[45]

Apoi compusul (**27**) a fost deprotejat folosind acid trifluoroacetic în CH₂Cl₂, obținându-se astfel compusul (**29**) cu un randament cantitativ.^[57] În cele din urmă intermediarul cheie **28** a fost obținut după îndepărtarea grupării carbamate (CBz) prin hidrogenare utilizând Pd/C (10%), această amină urmând a fi atașată de unitatea noastră centrală (derivatul terpiridinic) (**Schema 8**).^[58]



Schema 8

Compusul **33** a fost sintetizat cu randamente bune în urma reacției dintre acidul 6-azidohexanoic **32** și amina **28**, în prezența reactivilor de cuplare HBTU, HOBT și folosind DIPEA ca și bază (Schema 11), reacția având loc la temperatura camerei și utilizând DMF ca și solvent. Structura compusului **33** a fost confirmată prin spectroscopie RMN și spectrometrie de masă.



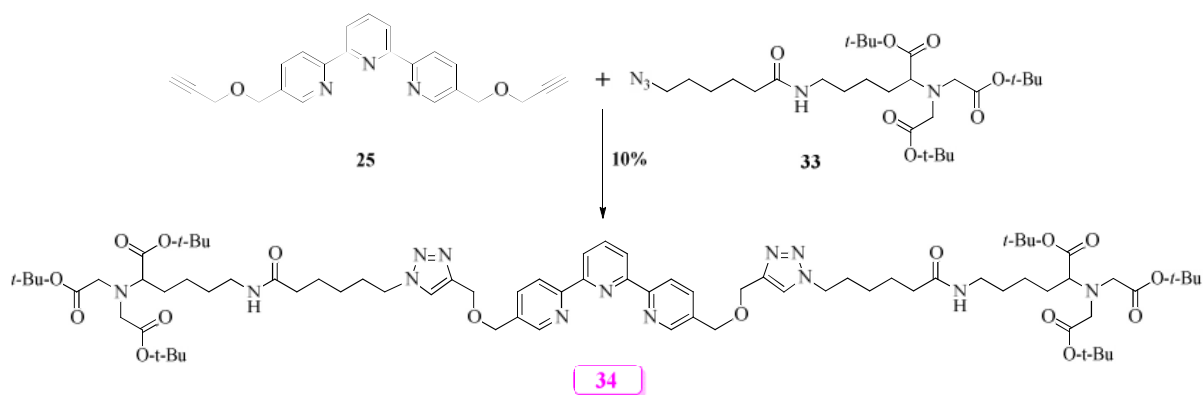
Schema 11

2.3. Sinteza Ligandului Țintă (35)

Calea c

Sinteza derivatului **34** a fost posibilă printr-o reacție de tip click, în condiții specifice, dintre derivatul **33** și alchina **25**.^[61,62] Reacția a avut loc în mediu inert, în acetonitril anhidru folosind ca și catalizator un derivat de cupru (I) ($(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$, [tetrakis(acetonitril)-cupru(I) hexafluorofosfat]). Compusul **25** a fost menținut sub agitare timp de 30 min împreună cu un echivalent de sare de Cu (I) pentru a forma intermediarul de reacție, complexul de Cu(I). Peste acest complex se adaugă azida mono-NTA **33**, și din nou o cantitate de ion de cupru (I); după

care reacția se menține sub agitare peste noapte. Compusul dorit **34** a fost obținut cu un randament scăzut (10%) (**Schema 12**).



Schema 12. Reacția de tip click între unitatea marcată **33** și alchina **25**. Reactanți și condiții: $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$, acetonitril, $60\text{ }^\circ\text{C}$, peste noapte.

Structura ligandului **34** a fost confirmată prin spectroscopie RMN și spectrometrie de masă. Spectrul HRMS (ESI⁺) al ligandului **34** prezintă picul molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ la $m/z = 1508.9176$ și picul de bază la $m/z = 1530.8988$ corespunzător speciei $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (**Figura 20 a**). De asemenea în spectrul de masă al derivatului **34** am putut identifica picurile corespunzătoare fragmentelor cu masă mică la $m/z = 1396.7849$ pentru $[\text{M}-2t\text{Bu}]^+$, la $m/z = 1340.7228$ pentru $[\text{M}-3t\text{Bu}]^+$ și de asemenea la $m/z = 1284.6605$ $[\text{M}-4t\text{Bu}]^+$ datorită pierderii succesive a grupărilor de *terț*-butil (**Figura 20 b**).

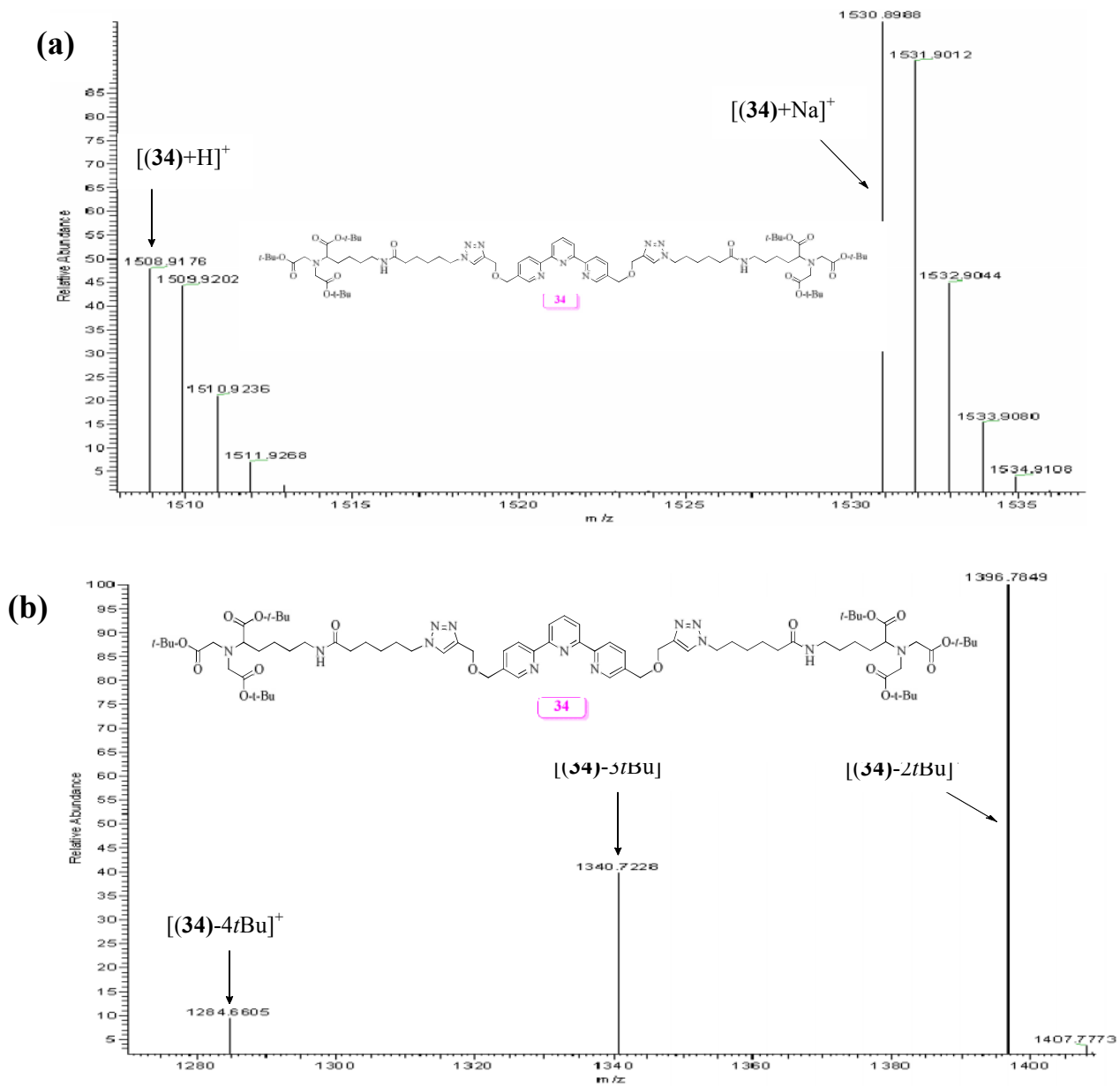
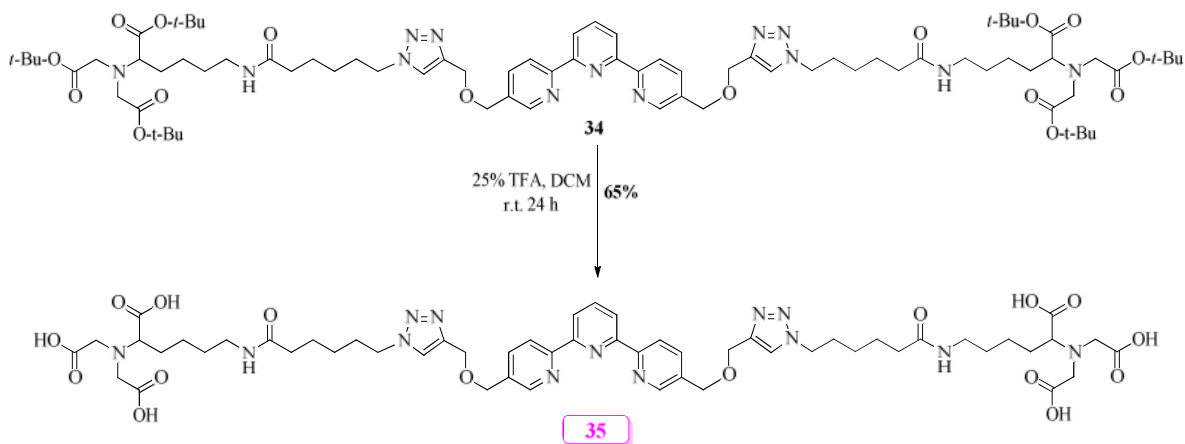


Figura 20. Spectrul HRMS ESI (+) al ligandului **34**: (a) valorile m/z pentru $[M+H]^+$; $[M+Na]^+$; (b) Picurile corespunzătoare fragmentelor de masă inferioare ca urmare a pierderii successive a grupărilor de *terț*-butil.

Etapa finală, constă în deprotejarea grupărilor esterice de *t*-Bu ale compusului **34**, utilizând acid trifluoroacetic (25% TFA) în DCM obținându-se derivatul NTA **35** cu randamente bune (**Schema 13**).



Schema 13

5. BIBLIOGRAFIE

- [1] G. T. Morgan, F. H. Burstall, *J. Chem. Soc.* **1932**, 20.
- [2] (a) M. W. Cooke, G. S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1466; (b) E. C. Constable, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 246; (c) D. G. Kurth, M. Higuchi, *Soft Matter* **2006**, 2, 915; (d) E. A. Hanan, G. S. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 133; (e) P. R. Andres, U. S. Schubert, *Adv. Mater.* **2004**, 16, 1043.
- [3] (f) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*, VCH: NY, **1995**.
- [16] (b) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**, chap. 9.
- [19] (a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry-Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**;
(b) *ibid*, Ch. 8
- [20] G. S. Hanan, C. R. Arana, J.M. Lehn, D. Frense, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1122.
- [21] P. Baxter, J.-M. Lehn, J. Fischer, M.-T. Youinou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2284.
- [22] G. S. Hanan, C. R. Arana, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1996**, 1292.
- [27] B. N. Trawick, A. T. Daniher, J. K. Baskin, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 939.
- [28] A. McCoubrey, H. C. Latham, P. R. Cook, A. Rodger, G. Lowe, *FEBS Lett.* **1996**, 380, 73.
- [29] A. Harriman, R. Ziessel, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 171, 331.
- [30] S. Burazerovic, J. Gradinaru, J. Pierron, T. R. Ward, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5510.
- [31] H. M. Brothers, N. M. Kostic, *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 1761.
- [32] R. Janknecht, G. de Martynoff, J. Lou, R. A. Hipskind, A. Nordheim, and H. G. Stunnenberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1991**, 88, 8972-6.
- [33] J. Porath, J. Carlsson, I. Olsson and G. Belfrage, *Nature*, **1975**, 258, 598-599.
- [34] D. H. Thompson, M. K. Zhou, J. Grey and H. K. Kim *Chem. Lett.* **2007**, 36, 956-975
- [35] S. H. Kim, M. Jeyakumar, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13254-13264.
- [36] S. Lata, M. Gavutis, R. Tampe and J. Piehler, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2365-2372.
- [37] C. R. Goldsmith, J. Jaworski, M. Sheng and S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 418-419.
- [38] A. N. Kapanidis, Y. W. Ebright and R. H. Ebright, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12123-12125.
- [39] F. Cheng, L. J. Gamble and D. G. Castner, *Anal. Chem.* **2008**, 80, 2564-2573.

- [45] Z. H. Huang, J. I. Park, D. S. Watson, P. Hwang, and F. C. Szoka, Jr. *Bioconjugate Chem.* **2006**, 17, 1592-1600.
- [51] Jim A. Thomas *Dalton Trans.* **2011**, 40, 12005-12016.
- [52] Konstantin V. Shuvaev, Tareque S. M. Abedin, Corey A. McClary, Louise N. Dawe, Julie L. Collins and Laurence K. Thompson *Dalton Trans.* **2009**, 2926-2939.
- [53] Alexandre G. L. Olive, Kamil Parkan, Cecile Givelet, and Josef Michl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (50), 20108–20111.
- [54] N. D. Bogdan, M. Matache, G. D. Roiban, C. Dobrotă, V. M. Meier, D. P. Funeriu, *Biomacromolecules*, **2011**, 12(10): 3400-5.
- [55] N. D. Bogdan, M. Matache, V. M. Meyer, C. Dobrotă, I. Dumitru, G. D. Roiban, D. P. Funeriu, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2170-2180.
- [56] Claudia Lar, Gheorghe-Doru Roiban, Romina Mariana Crăsneanu, [Ilișca Mihailca](#), Elena Bogdan, Anamaria Terec, Ion Grosu, *Central European Journal of Chemistry*, **2011**, 9, 2, 118-223.
- [57] A. S. Achalkumar, R. J. Bushby, S. D. Evans, *Tetrahedron* **2011**, 67, 6246-6251.
- [58] Ronald K. June, Khirud Gogoi, Akiko Eguchi, Xian-Shu Cui, and Steven F. Dowdy, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10680-10682.
- [61] P. Mobian, J.-P. Collin, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4907-4909.
- [62] H. Hofmeier, U. S. Schubert, *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, 204, 1391-1397.

III. Aplicațiile Chimiei Constituțional Dinamice în Sinteza de Noi Criptanzi

Cuvinte cheie:

Chimia Combinatorial Dinamică (CCD), Bibliotecă Combinatorie Dinamică (BCD), Spectrometrie de Masă de Înaltă Rezoluție (HRMS).

1. INTRODUCERE

1.1. **Observații Generale cu Privire la Chimia Constituțional Dinamică**

Chimia Combinatorială (CC) poate fi considerată ca fiind procesul de generare a diversității și este acum utilizat pe scară largă pentru a proiecta compuși biologic activi, noi receptori și catalizatori.^[1] Combinația dintre CC și Chimia Supramoleculară conduce la un nou domeniu de cercetare numit Chimia Combinatorial Dinamică (CCD),^[2] în care elementele constitutive sunt conectate între ele prin intermediul unor legături reversibile.^[3] Acest concept a fost introdus la mijlocul anilor 1990 de către grupurile de cercetare Sanders^[4] Lehn^[5,2b] și altele.^[6,7,2e] CCD fost implementată în trei domenii principale.

- ❖ identificarea de compuși bioactivi pentru receptori biologici
- ❖ identificarea de receptori sintetici
- ❖ dezvoltarea de polimeri dinamici.

Chimia Combinatorial Dinamică (CCD)^[38] utilizează reacții reversibile, și sisteme multicomponente alcătuite din amine și compuși carbonilici ce generează diversitatea structurală pentru a forma Bibliotecii Combinatorial Dinamice (BCD-uri).

Bibliotecile Combinatoriale joacă un rol important în crearea de biblioteci mari de compuși, și de asemenea în dezvoltarea produselor farmaceutice moderne.^[39] Bibliotecile Combinatorial Dinamice (BCD-uri) au fost folosite pentru a produce receptori sintetici,^[40] structuri interblocate,^[41] liganzi pentru biomolecule,^[42] senzori^[43] și catalizatori^[44]. O bibliotecă combinatorie dinamică (BCD) este un amestec controlat termodinamic între speciile comunicante, care pot răspunde la diferiți stimuli: pH-ul, temperatură sau câmp electric.

În chimia combinatorial dinamică, unități moleculare simple (construcții de blocuri) sunt organizate între ele prin legături non-covalente sau reversibil covalente, generând un amestec complex de produse care în mod continuu interconverg: compoziția amestecului la control termodinamic fost denumită Bibliotecă Combinatorie Dinamică.^[45]

2. REZULTATE ȘI DISCUȚII

2.1. Sintetizarea de noi Criptanzi sub Control Termodinamic - Biblioteci Combinatorial Dinamice (BCD-uri)

Partea a treia a tezei descrie sinteza și caracterizarea structurală a unor noi criptanzi obținuți prin condensarea trialdehidei (**4**), cu diferite diamine (de exemplu: *orto*, *meta* respectiv *para*-xilendiaminele **A**, **B**, **C**), sub control termodinamic. Setul de substraturi ales pentru a studia formarea și comportarea dinamică a bibliotecilor este prezentată în **Figura 4**.

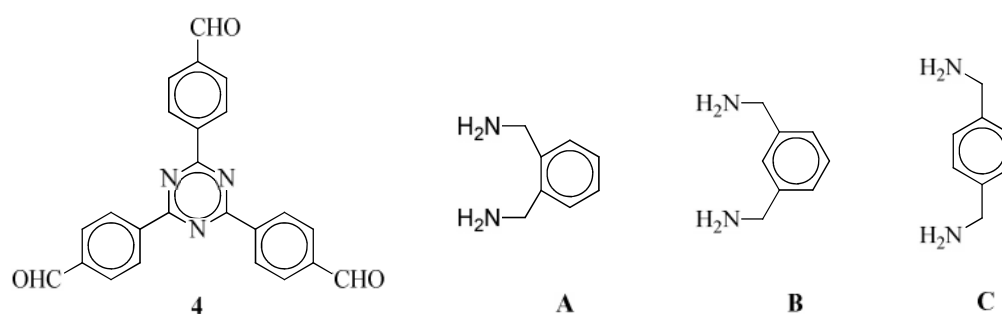
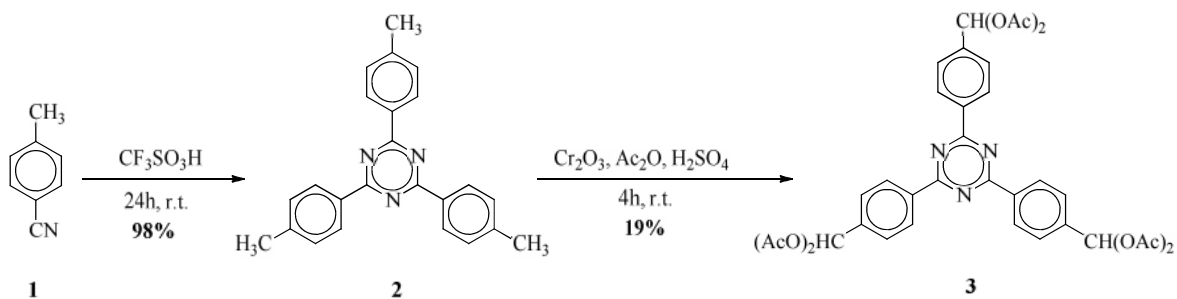


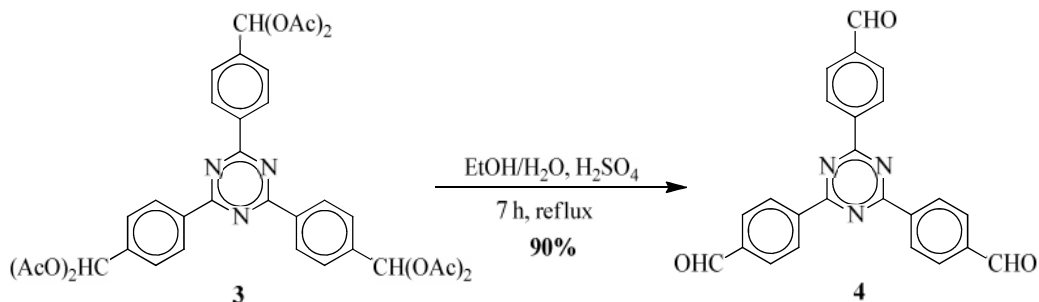
Figura 4. Substraturi folosite pentru generarea de biblioteci iminice

Primul pas în obținerea trialdehidei (**4**), implică sinteza derivatului **2** care prezintă simetrie C₃. Prin urmare, 2,4,6-tri-tolil-1,3,5-triazina (**2**) a fost sintetizată cu randamente foarte bune (98%), prin trimerizare plecând de la compusul *p*-tolunitril (**1**) disponibil comercial, în condiții acide (acid triflic) compusul fiind obținut sub forma unui solid alb. Compusul **2** a fost supus unei reacții de oxidare, folosind trioxidul de crom în anhidridă acetică, la temperatura camerei obținându-se astfel compusul **3** cu un randament foarte scăzut (**Schema 1**).^[60]



Schema 1

4,4'4''-(1,3,5-Triazina-2,4,6-triil)tribenzaldehida **4** a fost sintetizată cu un randament foarte bun (90%) prin hidroliza compusului **3** în prezența amestecului de etanol/apă și acid sulfuric (**Schema 2**).^[60]



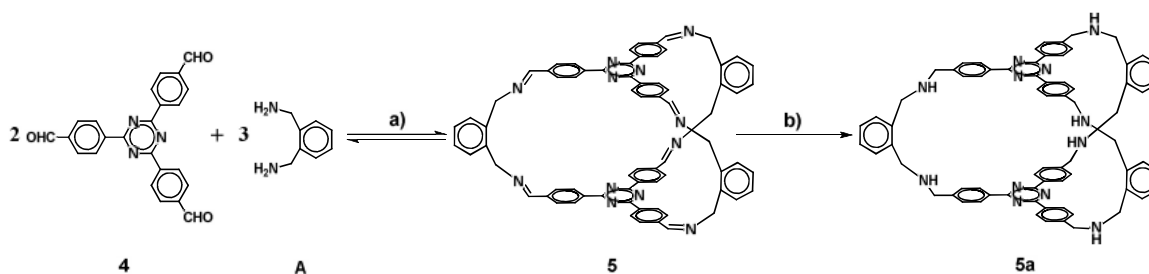
Schema 2

Având în mâini compusul **4** precum și diaminele (de exemplu *orto*-, *meta*- și *para*-xilenediaminele- **A**, **B**, **C** –disponibile comercial) am generat o bibliotecă combinatorie dinamică (BCD), folosind reacția de iminare. Au fost testate diferite condiții de reacție, prin schimbarea parametrilor de reacție: solvent, temperatură, concentrația de reactivi și de timp echilibru. Condițiile optime de reacție s-au dovedit a fi în diclorometan/metanol la reflux deoarece în acest fel reacțiile își mențin omogenitatea. Toate reacțiile au fost monitorizate la intervale de timp diferit, prin HPLC-MS, observând răspunsurile diferite din bibliotecă.

Amestecul de reacție a putut fi analizat doar după reducerea cu borohidruza de sodiu din cauza instabilității iminelor. Controlul termodinamic pentru compoziția de bibliotecă combinatoriale poate da rezultate remarcabile și oferă cele mai convingătoare demonstrații a potențialului de chimie covalent reversibilă. Componenta unei bibliotecă este determinată de stabilitatea termodinamică al membrilor acesteia.

Reacția dintre derivatul **4** cu *orto*-xilenediamina (**A**) a dat aproape exclusiv, după stabilirea echilibrului, derivatul iminic **5**, care a fost apoi convertit în amina corespunzătoare **5a** după aplicarea unui protocol de reducere rapidă (**Schema 3**).^[61] Reacția a fost efectuată în diclorometan/metanol la reflux, în prezența sitelor moleculare. Criptandul **5a** a fost purificat prin spălări succesive cu eter dietilic. HPLC-MS a fost folosită ca o metodă pentru determinarea calitativă a compoziției de imine din bibliotecă și de asemenea pentru estimarea timpului de echilibrare.

Criptandul **5a** fost obținut cu un randament cantitativ. Astfel, în HPLC-MS am observat formarea compusului majoritar (**5a**) după 18 ore (în proporție de 83%) și echilibru termodinamic a fost atins după 2 zile.



Schema 3. Reactanți și condiții: a) DCM/MeOH anhidru, site moleculare, 2 zile; b) NaBH₄, DCM/MeOH, r.t. 2 h

Structura compusului **5a** a fost confirmată prin spectroscopie RMN și spectrometrie de masă. Spectrul ¹H RMN pentru compusul **5a** este descris în **Figura 8**, și prezintă semnalele specifice, în conformitate cu structura propusă.

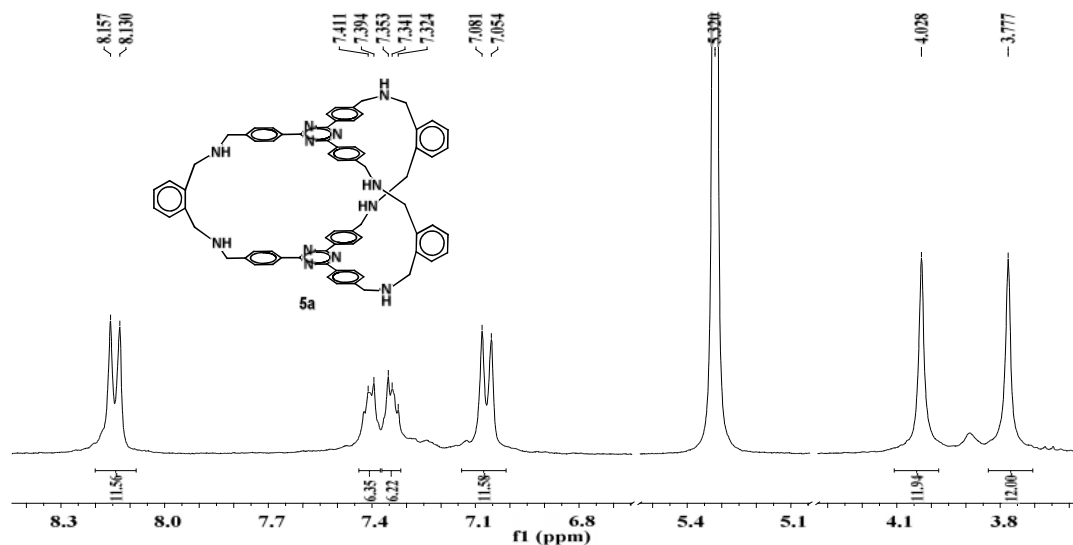


Figura 8. Fragment din spectrul ¹H NMR al compusului **5a** (CD₂Cl₂, 300 MHz, r.t.)

Spectrometria de masă de înaltă rezoluție APCI (+) fost utilizată pentru a confirma obținerea compusului **5a** (Figura 9). Picul de bază al spectrului la m/z 1100,5590 corespunde speciei protonate $[M+H]^+$.

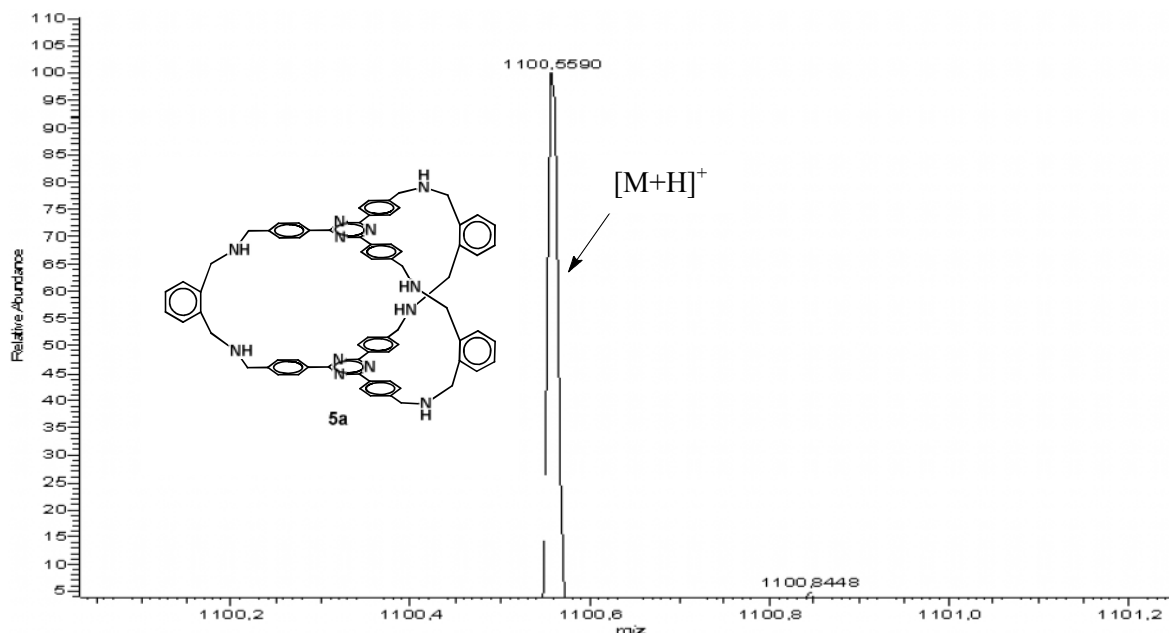
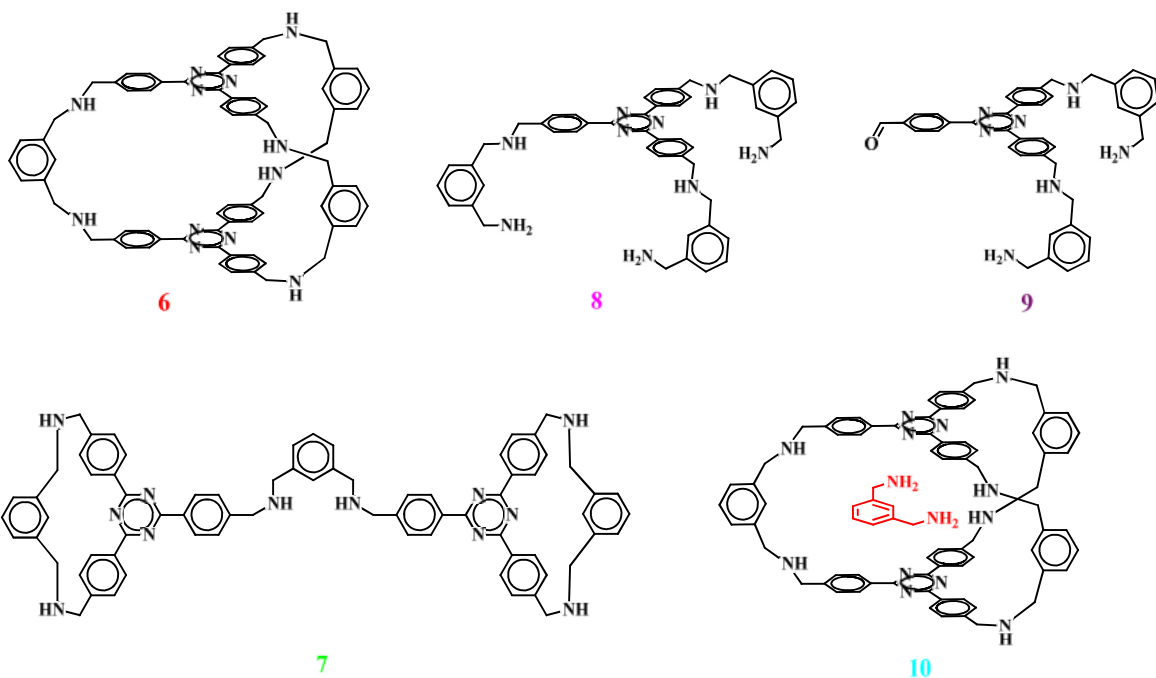


Figura 9. Spectrul HRMS-ESI(+) al compusului **5a**

Bibliotecile constituțional dinamice provenite din trialdehida (**4**) și meta-xilenediamina (**B**) (în aceleași condiții: DCM anhidru, site moleculare) au dat la echilibru (după 20 zile) un amestec de compuși **6**, **7** și **8**, ca și compuși majoritari (Figura 10c, Schema 4).



Schema 4. Componentele bibliotecii generate din trialdehida **4** și meta-xilenediamina **B** (în raport de: 1:1.5 în DCM anhidru, la reflux).

Spectrul ^1H RMN al compusului **6** este prezentat în **Figura 11**. Structura criptandului **6** va fi în continuare investigată prin spectrometrie RMN la temperatură variabilă.

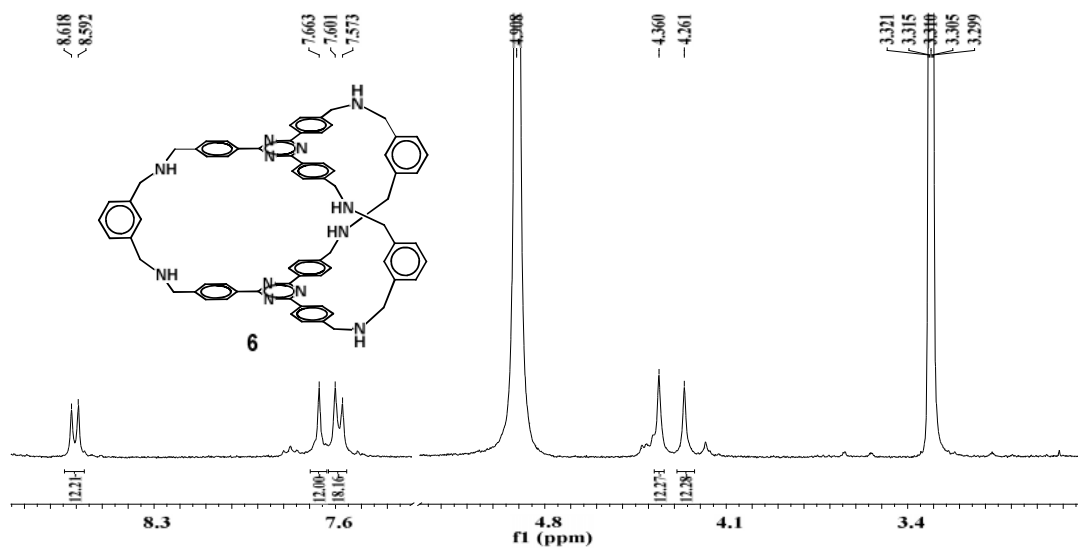


Figura 11. Spectrul ^1H RMN al compusului **6** (CD_3OD , 300 MHz, r.t.)

După etapa de reducere, compusul **6** a fost izolat și purificat prin HPLC preparativă. Cromatograma HPLC a criptandului purificat **6** este prezentată în **Figura 12**.

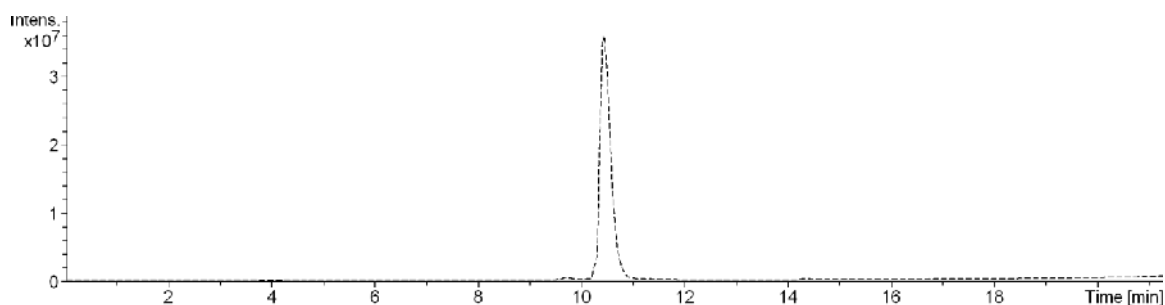


Figura 12. Cromatograma HPLC a criptandului **6**

Spectrometria de masă APCI modul pozitiv fost utilizată pentru a confirma obținerea compusului **6** (**Figura 13**). Picul de bază al spectrului la m/z 1100.1 corespunde speciei protonate $[M+H]^+$.

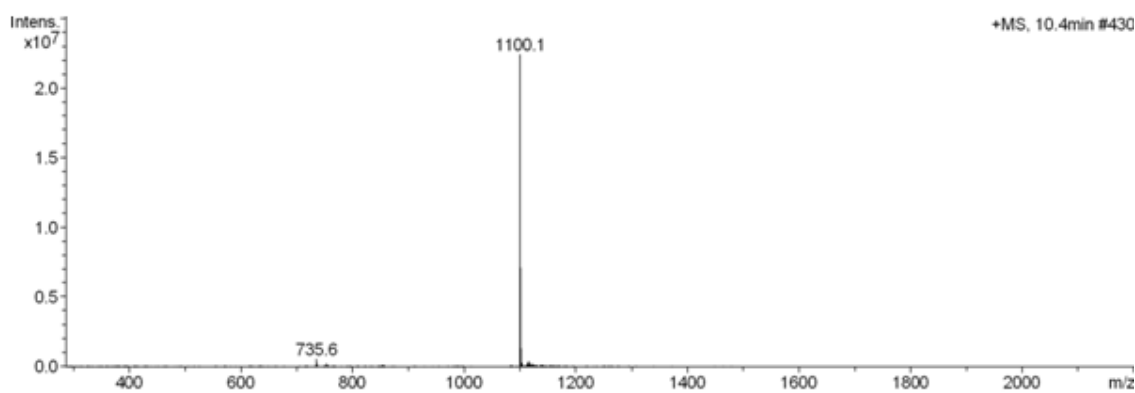


Figura 13. Spectrul de masă al compusului **6** APCI (+)

Reacția dintre **4** și *para*-xilenediamina (**C**) a fost efectuată în DCM și a fost monitorizată în HPLC-MS pe parcursul a patru zile, iar BCD-ul conține compusii **11**, **12** și **13** (**Figura 14**).

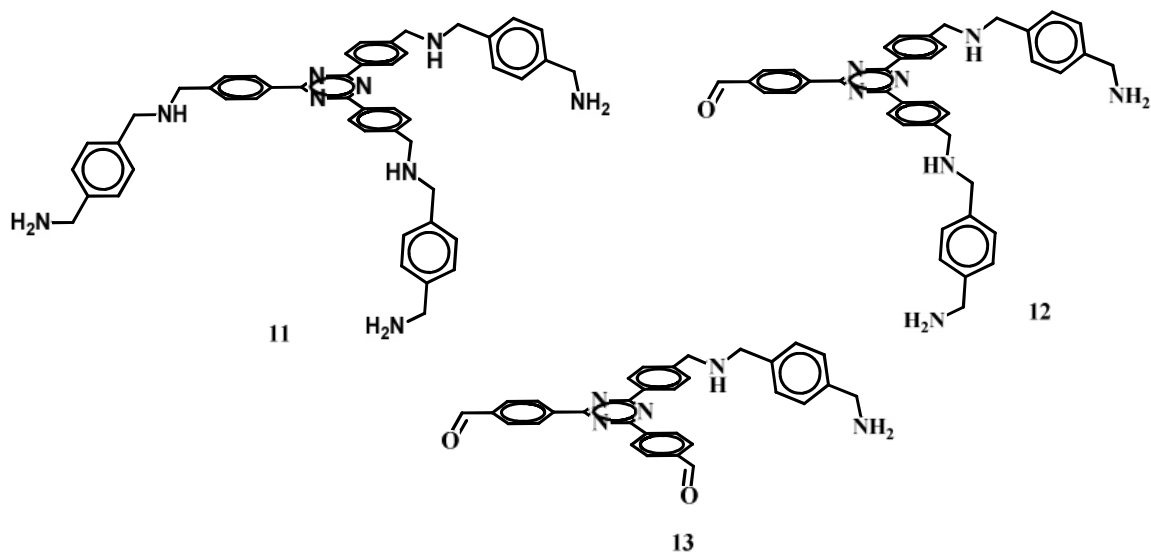
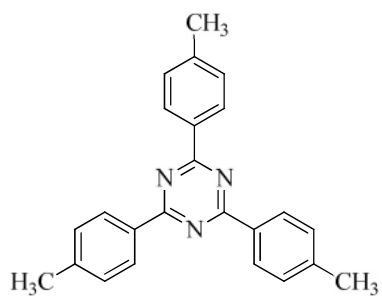


Figura 14. Componentele bibliotecii generate de trialdehida **4** și *para*-xilenediamina (în raport de: 1:1,5 în DCM, la reflux), după 4 zile.

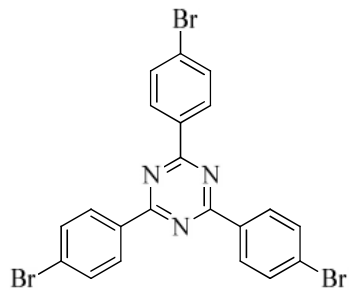
Din păcate, după patru zile, compușii așteptați nu au fost observați în biblioteci, deoarece unii din componenți bibliotecii au precipitat din amestecul de reacție și echilibrul termodinamic nu a putut fi atins.

2.2. Studii de Complexare

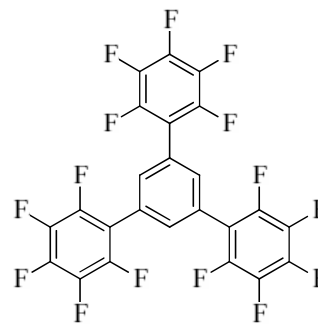
În continuare am ales să studiem capacitatea de complexare a criptanzilor sintetizați. Spectrometria de masă (ES-MS) a fost utilizată pentru a caracteriza complexarea compusului **6** cu diferite molecule neutre. Oaspeții examinați au fost: 2,4,6-tri-*p*-tolil-1,3,5-triazina (**2**), 2,4,6-tris(4-bromofenil)-1,3,5-triazina (**14**) și 2,2", 3,3, 4,4", 5,5, 6,6"-decafluoro-5'-(perfluorofenil)-1,1':3',1"-terfenil (**15**) **Figura 15**.



2



14



15

Figura 15. Molecule oaspete

5. REFERENCES

- [1] (a) K. B. Jensen, T. M. Braxmeier, M. Demarcus, J. G. Frey, J. D. Kilburn, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1300-1309; (b) R. Xu, G. Greiveldinger, L. E. Marenus, A. Cooper, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4898-4899; (c) H. S. Park, Q. Lin, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8-13.
- [2] (a) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 321-327; (b) J.-M. Lehn, A. V. Eliseev, *Science* **2001**, 291, 2331-2332; (c) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Drug Discovery Today* **2002**, 7, 117-125; (d) O. Ramstrom, J.-M. Lehn, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, 1, 26-36; (e) S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 938-993; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 898-952; for examples of functional DCC, see: (f) A. Buryak, K. Severin, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 8148-8152; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7935-7938; (g) B. Brisig, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Angew. Chem.* **2003**, 15, 1308-1311; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1270-1273; (h) T. Nishinaga, A. Tanatani, K. Oh, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5934-5935; (i) T. S. R. Lam, A. Belenguer, S. L. Roberts, C. Naumann, T. Jarrosson, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Science* **2005**, 308, 667-669; (j) S. Kubik, R. Goddard, S. Otto, S. Pohl, C. Reyheller, S. StPwe, *Biosens. Bioelectron.* **2005**, 20, 2364-2375.
- [3] (a) N. Sreenivasachary, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 5938-5943; (b) E. Kolomiets, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2005**, 1519-1521; (c) N. Giuseppone, J.-L. Schmitt, J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5010-5014; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4902-4906; (d) J. R. Nitschke, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3135-3137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3073-3075; (e) V. Goral, M. I. Nelen, A. V. Eliseev, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 1347-1352; (f) D. M. Epstein, S. Choudhary, M. R. Churchill, K. M. Keil, A. V. Eliseev, J. R. Morrow, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 1591-1596.
- [4] (a) P. A. Brady, R. P. Bonar-Law, S. J. Rowan, C. J. Suckling, A. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **1996**, 319-320; (b) S. J. Rowan, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2283-2285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2143-2145; (c) S. J. Rowan, D. G. Hamilton, P. A. Brady, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2578-2579; (d) S. J. Rowan, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **1997**, 107-1408.
- [5] (a) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1987-1990; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1838-1840; (b) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, A. Dupont-Gervais, A. Van Dorsselaer, B. Kneisel, D. Fenske, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10956-10962; (c) I. Huc, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 2106-2110.
- [6] (a) T. Hayashi, T. Asai, H. Hokazono, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12210-12211; (b) B. A. Katz, J. Finer-Moore, R. Mortezaei, D. H. Rich, R. M. Stroud, *Biochemistry* **1995**, 34, 8264-8280; (c) P. G. Swann, R. A. Casanova, A. Desai, M. M. Fraunhoff, M. Urban-cic, U.

- Slomeznka, A. F. Hopfinger, G. C. LeBreton, D. L. Venton, *Biopolymers* **1996**, 40, 617-625; (d) S. Sakai, Y. Shigemase, T. Sasaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8145-8148; (e) A. V. Eliseev, M. I. Nelen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1147-1148; (f) B. Klekota, M. H. Hammond, B. L. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8639-8642; (g) H. Hioki, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 904-905.
- [7] (a) S. Otto, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2003**, 6, 509-520; (b) O. Ramström, T. Bunyapaiboonsri, S. Lohmann, J.-M. Lehn, *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, 1572, 178-186; (c) A. Ganesan, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2989-2992; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2828-2831; (d) J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2455-2463; (e) J.-L. Reymond, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5695-5697; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5577-5579.
- [38] (a) C. D. Meyer, C. S. Joiner and J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1705-1723; (b) P. A. Brady and J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 21, 3237-3253.
- [39] A. Golebowski, S. R. Klopfenstein, D. E. Portlock, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 273-284.
- [40] (a) P. T. Corbett, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2153-2166; (b) F. A. Aldaye, H. F. Sleiman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10070-10071; (c) J. M. C. A. Kerckhoffs, M. A. Mateos-Timoneda, D. N. Reinhoudt, M. Crego-Calama, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 2377-2385; (d) F. Bulos, S. L. Roberts, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Chem. Commun.* **2007**, 3092-3093; (e) S. M. Voshell, S. J. Lee, M. R. Gagne, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12422-12423.
- [41] (a) P. C. Haussmann, S. I. Khan, J. F. Stoddart, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6708-6713; (b) K. C. F. Leung, F. Arico, S. J. Cantrill, J. F. Stoddart, *Macromolecules* **2007**, 40, 3951-3959.
- [42] (a) B. R. McNaughton, P. C. Gareiss, B. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11306-11307; (b) B. M. R. Lienard, N. Selevsek, N. J. Oldham, C. J. Schofield, *Chem. Med. Chem.* **2007**, 2, 175-179; (c) S. Tsujita, M. Tanada, T. Kataoka, S. Tasaki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 68-72. (d) A. Valade, D. Urban, J. M. J. Beau, *Comb. Chem.* **2007**, 9, 1-4.
- [43] (a) S. Otto, K. Severin, *Top. Curr. Chem.* **2007**, 277, 267-288. (b) A. Buryak, A. Pozdnoukhov, K. Severin, *Chem. Commun.* **2007**, 2366-2368. (c) A. Buryak, K. Severin, *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 540-543. (d) A. Buryak, K. Severin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7935-7938.
- [44] (a) L. Vial, J. K. M. Sanders, S. Otto, *New J. Chem.* **2005**, 29, 1001-1003.
- [45] B. L. F. Cougnon, J. K. M. Sanders, *Accounts of chemical research.*
- [60] Sheng-Hui, LI, Hai-Ping, Huang, She-Yan, YU, Xian-Ping, Li, *Chinese Journal of Chemistry* **2006**, 24, 1225-1229.
- [61] K. Ziach, J. Jurczak, *J. Org. Lett.* **2008**, 10, 5159.