

Raport stiintific sintetic 2011 - 2016

privind implementarea Obiectivelor Proiectului

PN-II-ID-PCE-2011-3-0128. CONTRACT Nr. 260 / 05.11.2011

“Sinteza iterativa. Noi melamine dendritice care incorporeaza unitati serinolice.

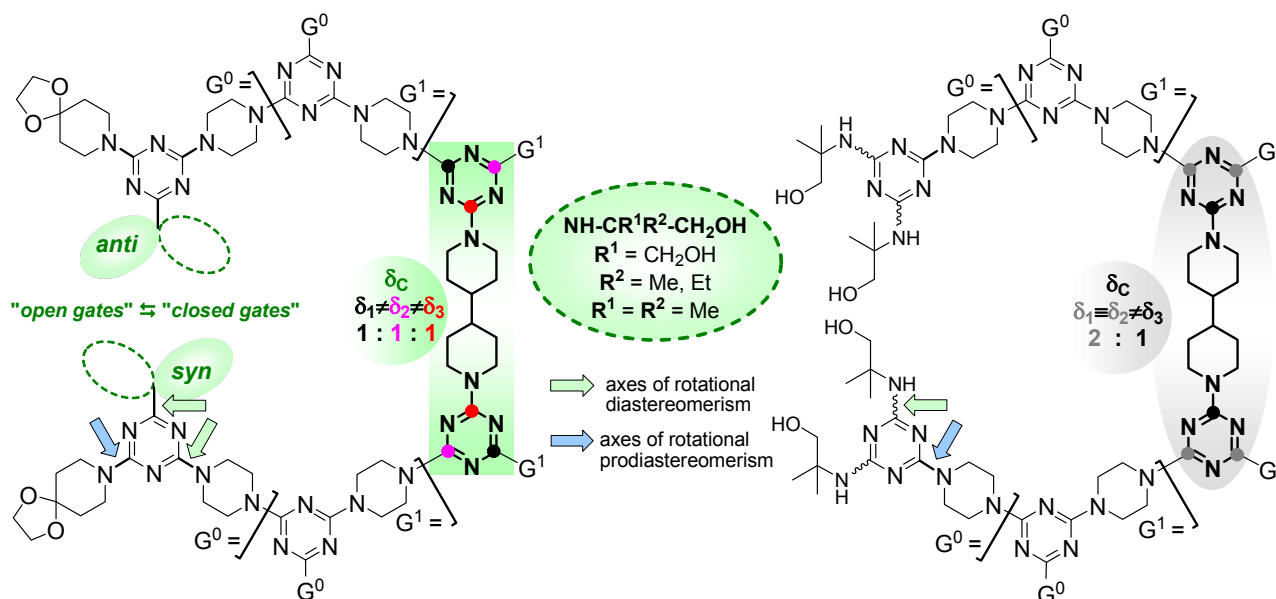
Design, preparare, analiza structurala si potentiale aplicatii”

in perioada 05.11.2011 – 30.09.2016

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

Pentru intreaga perioada de derulare a Proiectului din titlu, implementarea acestuia a constat din investigarea unor directii de cercetare, conform Obiectivelor formulate in Propunerea de Proiect No. 566 / 04.05.2011, Tabelul 5 (*Milestones*, pag. 14, 15), Tabelul 6 (*Work Plane – Objectives*, pag. 15, 16) precum si a unor ineditate. Se prezinta mai jos, in mod rezumativ-sintetic, totalitatea rezultatelor obtinute, asa cum au fost ele diseminate comunitatii stiintifice interne si internationale.

I. 2011-2012 Design-ul, sinteza si structura unor noi melamine dendritice. Prima utilizare a unui tandem Serinol C-2 substituit / 4-piperidona O,O-protejata ca si unitati periferice in sinteza iterativa



Schema 1

A fost raportata (Schema 1) prima sinteza iterativ-chemoselectiva (constand din aminarea S_N2-Ar a clorurii de cianuril) a unor dendrimeri G-2 dimerici avand, ca si grupe periferice, unitati 2-aminopropan-1,3-diolice (*serinolice*) C-2 substituite in tandem cu etilencetalul 4-piperidonei. In functie de cresterea progresiva a gabaritului molecular, analiza acestor structuri s-a realizat prin metode computationale (DFT), RMN dinamic si imagerie AFM. In aceste descrieri a fost adoptata o nomenclatura concisa a fenomenelor rotationale restrictionate in jurul legaturilor partial duble nou create, C(s-triazina)-N(exociclic), vazute, in premiera, ca si axe de (pro)diastereomerism. In acest context, la nivel dendritic, a fost observat un fenomen inedit (si s-a propus o noua definitie), cel de "rotamerism de frontiera: porti deschise $\rightleftharpoons$ porti inchise", cu implicarea tandemului de unitati periferice de mai sus, dar operand la distanta.

Rezultate livrate

1. "Amino-s-triazines. Synthesis and Stereochemistry of Restricted Rotational Phenomena (I). First Use of a C-2-Substituted Serinol in Tandem with Masked 4-Piperidone for Selective Amination of Cyanuric Chloride"

F. Popa, P. Lameiras, E. Henon, O. Moldovan, A. Martinez, C. Bătiu, Y. Ramondenc and M. Darabantu*

Can. J. Chem. **2011**, 89(10), 1207-1221. <http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/v11-075#> (ISI 2011: 1.25)

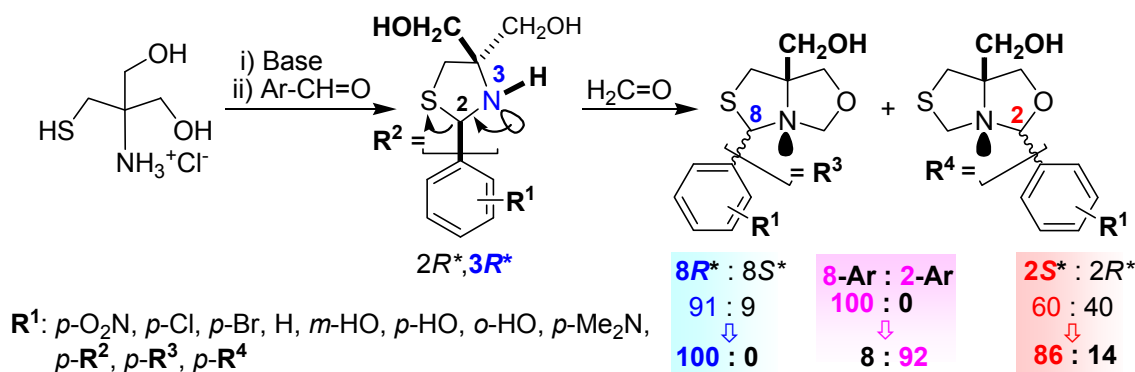
2. "Design, Synthesis and Structure of New Dendritic Melamines. First Use of a Tandem C-2-Substituted Serinol – O,O-Masked 4-Piperidone as a Peripheral Unit in Iterative Synthesis"

F. Popa, P. Lameiras, O. Moldovan, M. Tomoaia-Cotisel, E. Henon, A. Martinez, C. Sacalis, A. Mocanu, Y. Ramondenc and M. Darabantu*

Tetrahedron, **2012**, 68(43), 8945–8967. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2012.07.096> (ISI 2012: 2.803)

Lucrarile la care s-a facut referire au constituit Capitol distinct din Teza de Doctorat in Cotutela a unui Membru al Echipei, ing. Flavia Adina POPA (cas. MARTIN) (sustinere publica, Juriu International, 29.03.2012, UBB Cluj-Napoca, Calificativul Doctoral acordat *Magna cum Laude*, OMECTS 5743 din 12.09.2012; originalul in Lb. Franceza).

II. 2012-2013 Sinteza si stereochemia unor noi sisteme 1,3-tiazolidinice bazate pe 2-amino-2-(mercaptometil)propan-1,3-diol (2-hidroximetil-"cisteinol"): 4,4-bis(hidroximetil)-1,3-tiazolidine si c-5-hidroximetil-3-oxa-7-tia-r-1-azabicciclo[3.3.0]octani



Schema 2

S-a considerat oportuna urmarea unei *directii de cercetare inedite* datorata instabilitatii redox ridicate a 2-amino-2-(mercaptometil)propan-1,3-diolului (ca si amina libera) de pornire (Schema 2) in sinteza iterativa. Astfel, s-a realizat tioaminalizarea acestui tioamino-1,3-diol cu o varietate de aril(di)aldehide. Noua clasa de 2-aril-4,4-bis(hidroxiometil)-1,3-tiazolidine, monomere sau dimere, obtinuta s-a analizat prin mijloace computationale (DFT), IR si RMN. Rezultatele investigatiilor structurale (teorie vs. experiment) au fost discutate in termenii analizei conformationale, efectelor anomerice si cei ai tautomeriei inel-catena. Aceste atribuiuri s-au utilizat mai departe in sinteza organica. Astfel, tratarea mai departe a seriei de 1,3-tiazolidine de mai sus cu formaldehida (oxaminalizare), in raport echimolar, a dus la obtinerea primei serii de structuri cu inele condensate tiazolidin-oxazolidinice, mono-funcionalizate in pozitia C-5 cu o grupare hidroxiometil. In cursul procesului de oxaminalizare, a fost observata si o transpozitie neasteptata, constand din migrarea ligandului aril de pe inelul 1,3-tiazolidinic pe cel 1,3-oxazolidinic. Gradul de relocare a depins, in mare masura, de pozitia si tipul substituentului de pe inelul aromatic. In fine, a fost obtinuta prima structura de raze X pe monocristal a unui compus biciclic de tip oxazolidin-tiazolidinic, fapt care a permis punerea in evidenta a unor interactiuni de nelegatura homo- si/sau heterochirale inedite (Figura 1).

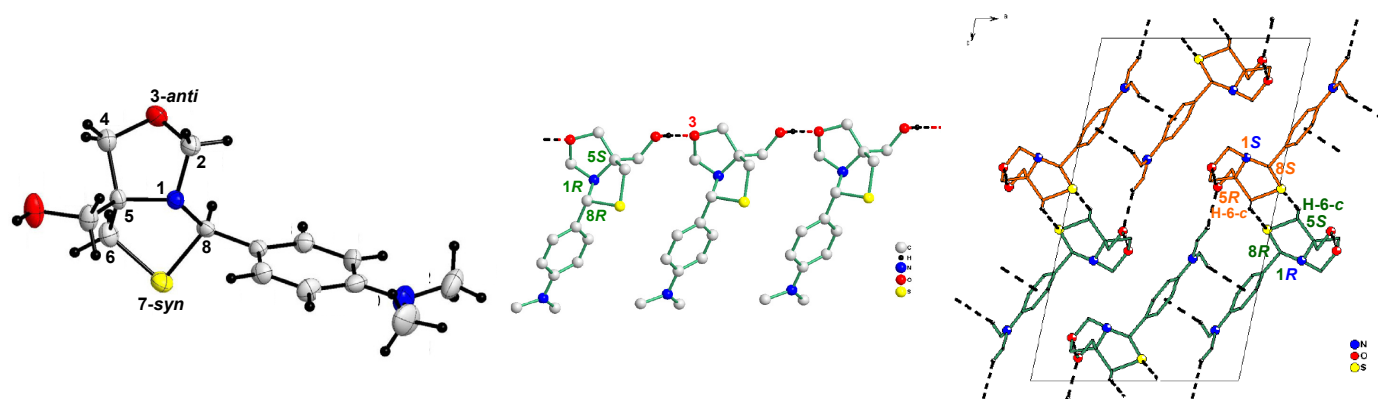


Figura 1

Rezultate livrate

3. "Novel 1,3-Thiazolidines. Synthesis of 2-Aryl-4,4-Bis(Hydroxymethyl)-1,3-Thiazolidines by Direct Thioaminalisation"

C. Morar, C. Sacalis, P. Lameiras, I. Bratu, O. Moldovan, Y. Ramondenc and M. Darabantu*

Stud. U. Babes-Bol. Che. **2012**, LVII, 4, 145-156 (ISI 2012: 0.089)

4. "Synthesis and Stereochemistry of New 1,3-Thiazolidine Systems Based on 2-Amino-2-(mercaptomethyl)propane-1,3-diol: 4,4-Bis(hydroxymethyl)-1,3-thiazolidines and c-5-Hydroxymethyl-3-oxa-7-thia-r-1-azabicyclo[3.3.0]octanes"

C. Morar, C. Sacalis, P. Lameiras, A. Soran, H. Khartabil, C. Antheaume, I. Bratu, O. Moldovan and M. Darabantu*

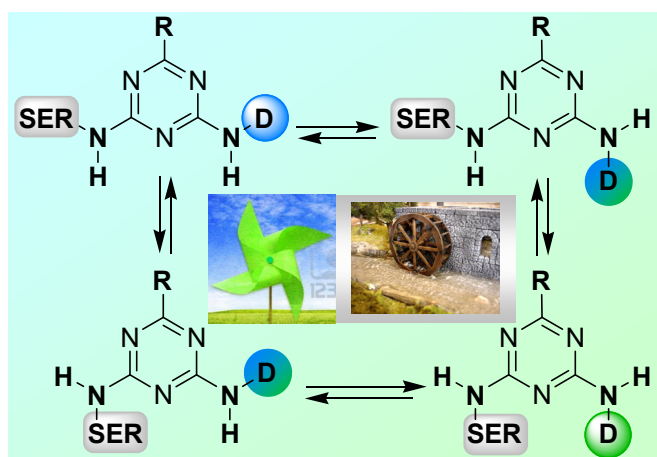
Tetrahedron **2013**, 69(47), 9966-9985 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2013.09.070> (ISI 2013: 2.817)

Lucrarile poz. 3 si 4, la care s-a facut referire, constituie Capitol distinct din Teza de Doctorat unui Membru al Echipei, ing. **Cristina Maria MORAR** (cas. HADAREAN) (sustinere publica in 2017 la UBB Cluj-Napoca).

III. 2012-2015 Design-ul, sinteza si analiza structurala a unor melamine spirodendritice avand ca si unitati periferice tandemurile / serinoli C-2 substituiti / amino-1,3-dioxani ai (1S,2S)-2-amino-1-(4-nitrofenil)propan-1,3-diolului ("p-nitrofenilserinolul")

a) Studii sintetice si stereodinamice asupra dendronilor G-0 (Schema 3)

Preliminar, s-a studiat prepararea inalt chemoselectiva a unor noi clorodiamino-s-triazine *N,N'*-bis-substituite si melamine *N,N',N''*-nesimetric tris-substituite ca si *building-block*-uri in sinteza iterativa. Ea a constat din aminarea succesiva a clorurii de cianuril cu 2-aminopropan-1,3-diol C-2 substituiti comerciali (*serinoli*), jucand rolul de unitati periferice "lant deschis" in tandem cu amino-1,3-dioxani enantiopuri ai (1S,2S)-2-amino-1-(4-nitrofenil)propan-1,3-diolilor (*p-nitrofenilserinoli*), ca si unitati periferice "lant inchis". Ca o consecinta majora a rotatiei restrictionate in jurul legaturilor partial duble C(s-triazina)-N(exociclic), vazute, din nou, ca si axe de (pro)diastereomerism, in cazul compusilor obtinuti a fost pus in evidenta un echilibru rotational de patru termeni, elucidabil prin calcule DFT si spectroscopie RMN dinamica. Astfel, in functie de π -deficienta modulabila a inelului s-triazinic, s-a observat o deblocare atat graduala cat si (a)sincrona a stereozomerilor rotationali decelati mai sus. Fenomenele complexe de activare

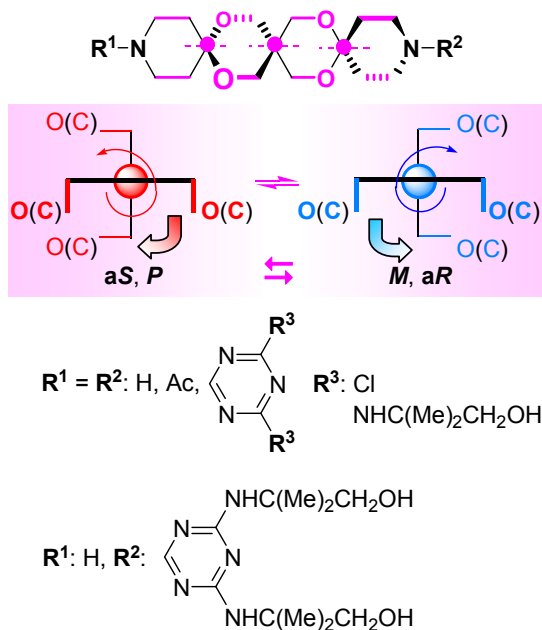


R: Cl, piperazin-1-yl

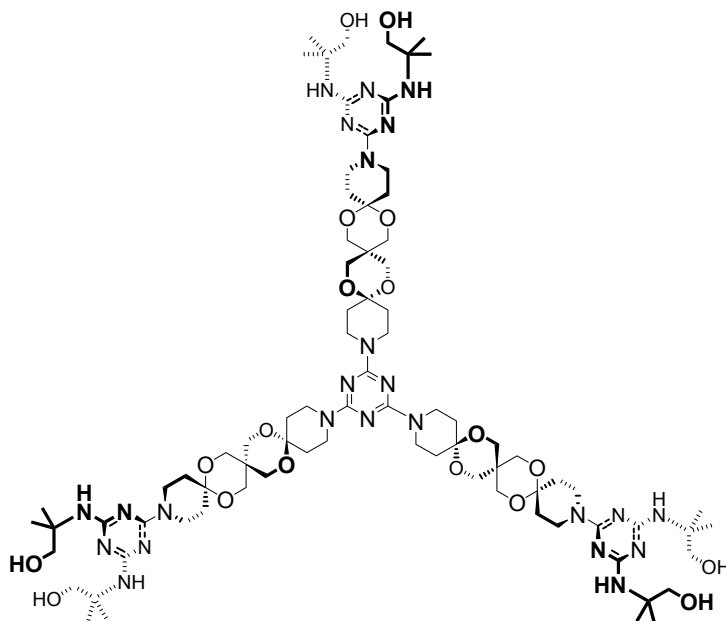
Schema 3

rotatională au putut fi discutate ca și consecințe ale interacțiunilor intra- și intermoleculare (dinamice) NH...OH (legături de hidrogen) din unitățile "lant deschis" împreună cu cele datorate amino-ancorajului ecuatorial / axial al unităților anacomerică "lant închis".

b) Studii sintetice și stereodinamice asupra linker-ului intern și a unor structuri dendritice G-0 "model" (Schema 4)



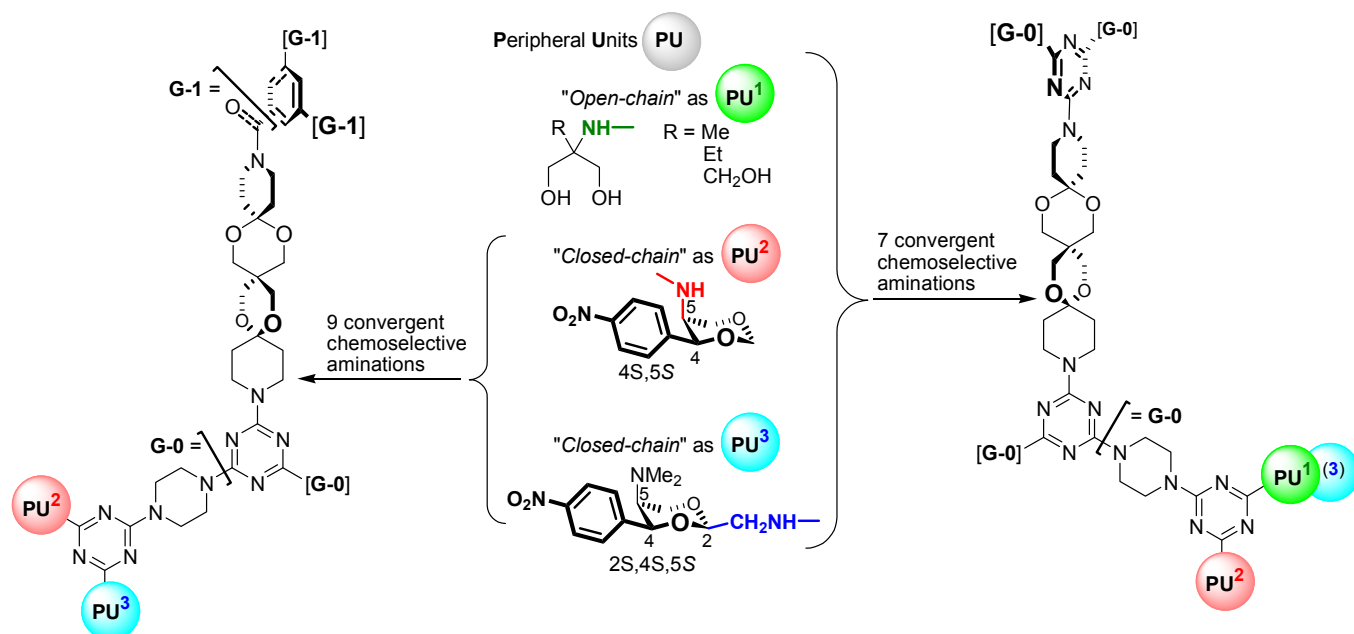
Schema 4



A fost raportată prima utilizare a unui diamino-nucleofil spiranic, și anume 7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5.2.2] henicosanul, ca și linker în sinteza melaminelor dendritice. În acest context, a fost discutată și, pentru prima dată atribuită, chiralitatea unui atom de carbon spiranic de tip C(a)₄ sau C(a)₂(b)₂. A fost comentată natura liganzilor exociclici din pozițiile N-3, -15 azaspiranice, inducând aranjamente *pseudo*-alenice în jurul scheletului trispiranic. Dacă pozițiile N-3, -15 au fost implicate în legături duble parțiale de tip >N-C(=X)- ↔ -N⁺=(C-X)- (X = O, N), s-a putut pune în evidență prin mijloace RMN, în premieră, distincția clară între (pro)diastereomerismul rotațional și chiralitatea axială în spirani. Au fost observate interacțiuni supramoleculare neașteptate ca urmare a acestei stereochemii versatile.

c) Asamblarea rezultatelor de la pct. a) și b) (Schema 5)

Pornind din 2-aminopropan-1,3-diolii C-2 substituiți (*serinoli*, unități periferice "lant deschis") și amino-1,3-dioxani optic activi (unități periferice "lant închis") ca și cicloacetali ai (1*S*,2*S*)-2-amino-1-(4-nitrofenil)propan-1,3-diolului (*p*-nitrofenilserinol) sau ai analogului dimetilamino al acestuia, a fost raportată o nouă serie de melamine G-1 trispirodendritice dimere sau trimere. Ele au fost obținute prin S_N2-Ar aminarea iterativă și înalt chemoselectivă a clorurii de cianuril cu acești (di)amino-nucleofili, printr-o strategie convergentă. În funcție de numărul grupelor hidroximetil din unitățile periferice "lant deschis" ca și de tipul de amino-ancoraj rigid (axial sau ecuatorial) al unităților "lant închis", fenomenul clasic al rotației restricționate în jurul legăturilor parțial duble C(s-triazina)-N(exociclic) a determinat, progresiv, apariția unor aranjamente spațiale specifice în dendronii conectați angular G-0 și G-1, incluzând chiralitatea axială în melaminele spirodendritice G-1 dimere sau G-1.



Schema 5

Rezultate livrate:

5. "New Serinolic Amino-s-triazines by Chemoselective Amination of Cyanuric Chloride and their (Pro)diastereomerism in Restricted Rotational Phenomena"

O. Moldovan, P. Lameiras, E. Henon, F. Popa, A. Martinez, D. Harakat, C. Sacalis, Y. Ramondenc and M. Darabantu*
Centr. Eur. J. Chem., **2012**, 10(4), 1119-1136; <http://link.springer.com/article/10.2478/s11532-012-0015-4> (ISI 2012: 1.167)

6. "Stereochemistry of Six-membered Spiranes Arising from the First Use of a Diaza-trispiro-heneicosane Motif in the Synthesis of a G-1 Dendritic Melamine"

O. Moldovan, P. Lameiras, I. Nagy, T. Opruta, F. Popa, C. Antheaume, Y. Ramondenc and M. Darabantu*
Tetrahedron, **2013**, 69 (4), 2199-2213; <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2012.12.059> (ISI 2013: 2.817)

7. "Synthesis and Photophysical Properties of Push-pull Structures Incorporating Diazines as Attracting Part and Fluorene Core"

C. Denneval, O. Moldovan, C. Baudequin, S. Achelle, P. Baldeck, N. Plé, M. Darabantu and Y. Ramondenc
Eur. J. Org. Chem. **2013**, 25, 5591-5602; <http://DOI: 10.1002/ejoc.201300458> (ISI 2013: 3.154)

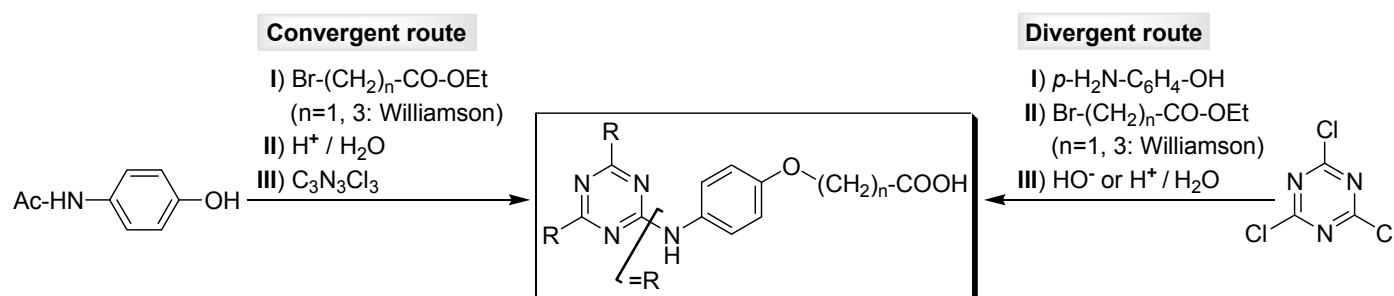
8. "Design, Iterative Synthesis and Structure of Novel Optically Active Trispiro-dendritic Melamines Incorporating "Open-chain" vs. "Closed-chain" Serinolic Peripheral Units"

O. Moldovan, I. Nagy, P. Lameiras, C. Antheaume, C. Sacalis and M. Darabantu*
Tetrahedron: Asymmetry **2015**, 26(14), 683-701; <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetasy.2015.05.003> (ISI 2015: 2.155)

Lucrarile la care s-a facut referire au constituit Capitole distincte din Teza de Doctorat in Cotutela a unui Membru al Echipei, ing. **Salomie Oana MOLDOVAN** (cas. GRAD) (sustinere publica, Juriu International, 22.11.2012, UBB Cluj-Napoca, Calificativul Doctoral acordat *Magna cum Laude*, OMECTS 3250MD din 20.02.2013; originalul in Lb. Franceza).

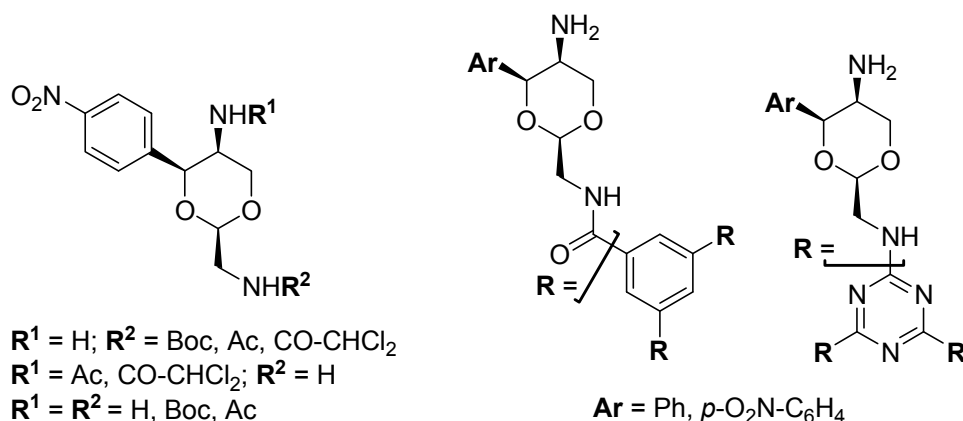
IV. 2015-2016 Design-ul, sinteza si analiza structurala a unor noi melamine dendritice avand unitati periferice de tip p-aminofenolic si unitati centrale meta-trivalente aminoacide (aminofenoxiacizi si glicine N-modificate pe schelet serinolic). Aplicatii in domeniul electrozilor modificati.

a) Elaborarea unitatilor centrale m-trivalente aminoacide



Schema 6

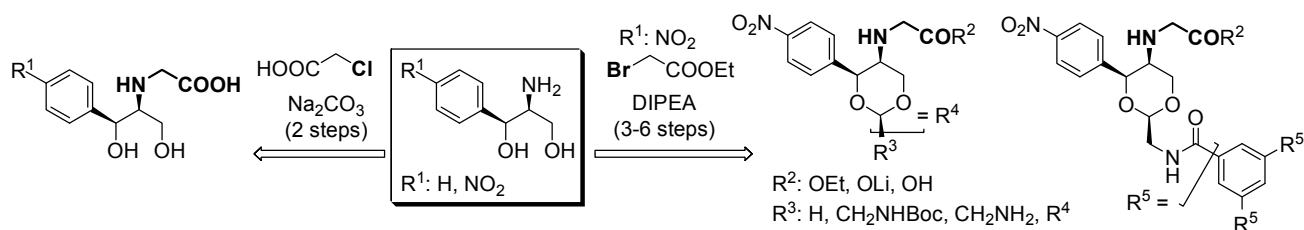
Pornind din *N*-(4-hidroxfenil)acetamida (*Paracetamol*, strategie convergenta, Schema 6) sau din clorura de cianuril in reactie cu *p*-aminofenol (strategie divergenta), au fost stabilite, comparativ, doua cai de sinteza in directia unor noi melamine tripodande *N,N,N'*-identific tris-substituite ca si derivati s-triazinici ai acizilor (4-aminofenoxi)acetic sau 4-(4-aminofenoxi)butiric. Etapele cheie au constat din eterificarea Williamson a unor forme *N*-protejate ale *p*-aminofenolului si hidroliza acida a segemntelor *N*- si *O*-protejate



Schema 7

(4-aminofenoxi)alcanoice.

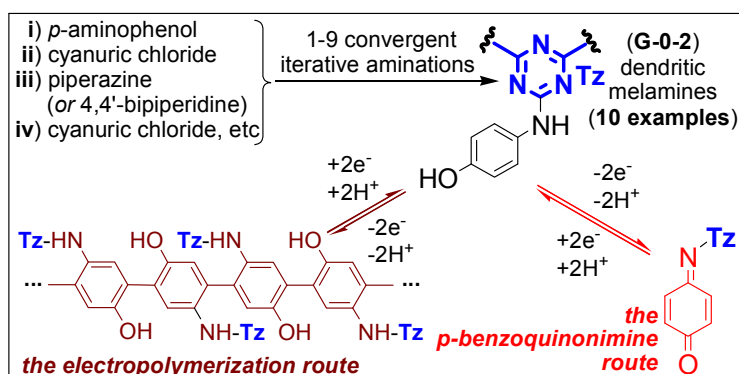
Metodologia noastra neconventionala de cicloacetalizare ne-epimerizanta a (1*S*,2*S*)-2-amino-1-(4-nitrofenil)propan-1,3-diolului (*p*-nitrofenilserinol) (H_2SO_4 96% ca si catalizator si solvent, i.e. *transacetalizare sulfurica*) conducand la obtinerea de (2*R*,4*S*,5*S*) diamino-1,3-dioxani a fost extinsa prin utilizarea unor forme *N*- si/sau *O*-protejateprotejate ale aminoacetalsidei (DMEA, dimetilacetalul aminoacetaldehidei, Schema 7). In sens invers, derivati *N*-protejati ai *p*-nitrofenilserinolului au putut fi ciclocondensati cu succes in reactie cu DMEA in aceleasi conditii sulfurice. *N*-derivatizarea DMEA prin tratare cu clorura acidului trimesic sau clorura de cianuril a furnizat tripla amida respectiv melamina. Transacetalizarea sulfurica a acestora din urma, in triplicat, cu cu *arilserinoli* (*aril*: fenil, *p*-nitrofenil) a condus la o noua serie de tripodanzi optic activi.



Schema 8

Pornind din (1*S*,2*S*)-2-amino-1-(4-nitrofenil)propan-1,3-diol (*p*-nitrofenilserinol, un deseu de fabricatie al *Cloramfenicolului*) sau 5-amino-1,3-dioxani ai sai, sunt in curs de diseminare datele preliminare privind transformarea versatila a acestor substraturi in noi glicine *N*-modificate prin *N*-monoalchilare chemoselectiva cu reactivi haloacetici $\text{X-CH}_2\text{-COOR}$ ($\text{X} = \text{Cl, Br; R} = \text{H, Et}$). Rezultatele noastre au fost discutate in termenii naturii substratului de pornire (ciclic vs. aciclic), impiedicarilor sterice din 5-amino-1,3-dioxani *C*-substituiti determinand reactivitatea grupei amino si stabilitatea intermediarilor. S-a raportat de-asemenea sinteza multi-etapa a primilor tripodanzi care incorporeaza unitati de glicina *N*-modificata ca si unitati periferice.

b) *Elaborarea unitatilor melaminice G-1 dendronice si G-2 dendritice ca si componente baze. Date preliminare privind comportamentul lor electrochimic.*

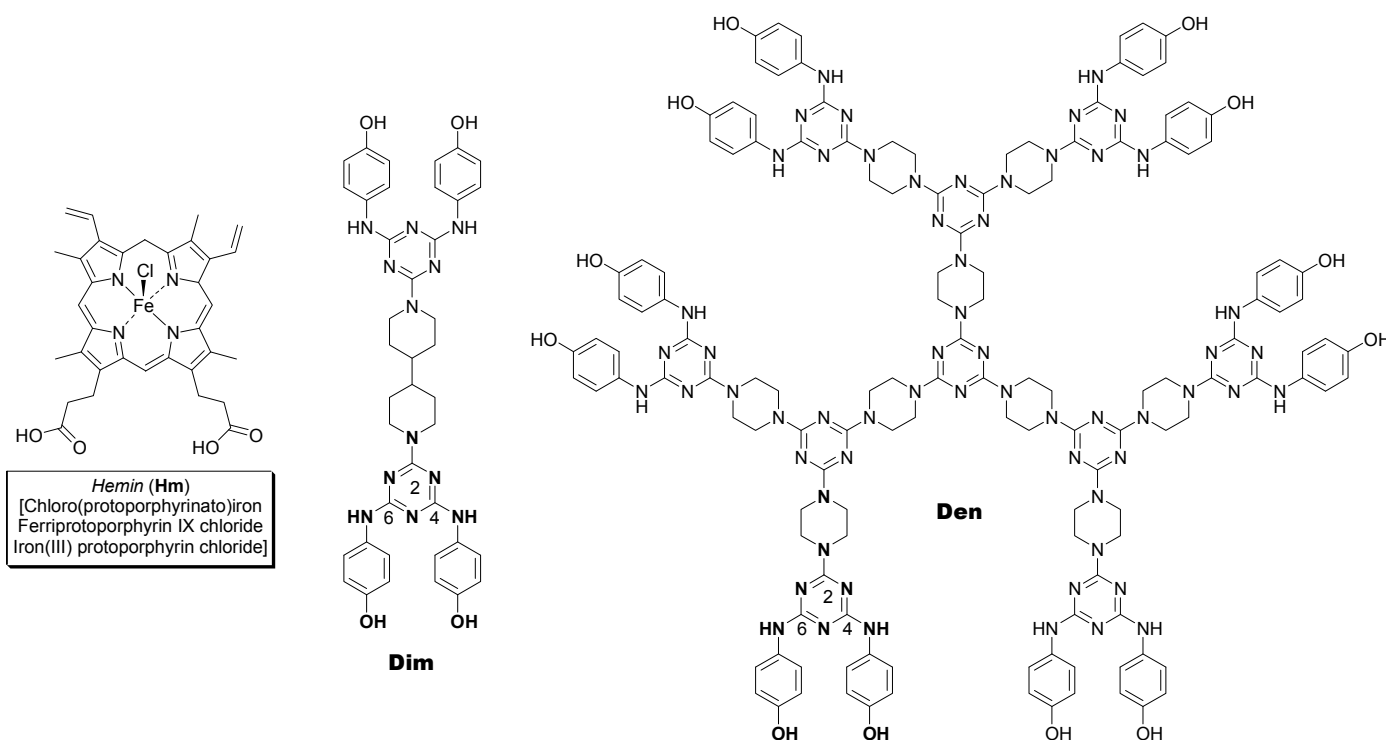


Schema 9

Evitand orice etapa de protejare-deprotejare, s-a raportat sinteza iterativ-convergenta a unor noi melamine G-0, -1, -2 dendritice. Constructia acestora s-a realizat prin $\text{S}_\text{N}2\text{-Ar}$ aminarea chemoselectiva a clorurii de cianuril cu *p*-aminofenol (unitate periferica) si piperazina sau 4,4'-bipiperidina (*linker-i*). Aceasta noua clasa de amino-s-triazina a fost analizata, preliminar, prin metode computationale (DFT, optimizare geometrica si structura electronica) in tandem cu spectroscopia ^1H RMN la temperatura variabila. Datele astfel obtinute au furnizat informatii relevante vizavi de diastereomeria rotatională in jurul legaturilor partial duble C(s-triazina)-N(exociclic), efectele de solvatare si rolul conformatiei *linker*-ilor. Mai departe, rezultatele analizelor de mai sus au fost exploatate in investigatii electrochimice prin voltametrie ciclica pe electrod de Pt/DMSO, 0.1M KCl. Doua fenomene distincte de

dublu transfer electronic au fost observate pe aceasta cale. Astfel, depinzand de natura variabila a π -deficientei inelului s-triazinic, vazuta ca si grupa electronoatragatoare asupra grupelor NH adiacente ca si aptitudine a acestora din urma de se implica in procese redox in tandem cu grupele *p*-HO fenolice, au fost propuse doua mecanisme, numite de catre noi ruta *p*-benzochinoniminica si ruta electropolimerizarii.

In acest punct, s-a considerat oportuna urmarearea unei *directii de cercetare inedite*. Astfel, din seria de compusi investigati mai sus, doi s-au dovedit deosebit de promitatori in directia prepararii de noi MOF-uri organice (Schema 10). Astfel, in incercarea de a mari stabilitatea si eficienta electrozilor modificati cu hemina, s-a raportat prepararea unui nou electrod de carbon sticlos (GC) obtinut prin imobilizarea heminei (Hm) pe suprafata electrodului impreuna cu doua melamine *N*-substituite continand unitati periferice de tip *p*-aminofenol si anume un dendrimer G-2 (Den) sau unul dintre analogii sai mai simpli, un dimer G-0 (Dim). Aspecte structurale de baza, in masura sa determine intimitatea relatiilor intre Hm si Dim (sau Den), la temperatura ambienta si in faza solida, au putut fi puse in evidenta prin analiza vibrationala realizata cu mijloace FT-IR. Aceasta metoda a evidentiat contacte intre HM si Dim (sau Den) de tipul interactiunilor prin legaturi de hidrogen, transferului de proton si π - π *stacking*. Noii electrozi modificati au fost caracterizati prin voltametrie ciclica, spectroscopie de impedanta electrochimica si testati pentru detectia amperometrica a H_2O_2 . In acest scop, electrodul modificat GC/Hm-Dim a aratat proprietati catalitice mai bune decat electrodul modificat GC/Hm-Den, dar o stabilitate mai scazuta.



Schema 10

Rezultate livrate:

9. "Concise Synthesis of Some (4-Aminophenoxy)alkanoic Acids Based on Paracetamol"

C. Morar, L. Cost and **M. Darabantu***

Stud. U. Babes-Bol. Che. **2015**, LX, 2, Tom I, 7-14 (ISI 2013/2014: 0.136)

10. "Convergent versus Divergent Three Steps Synthesis of the First (4-Aminophenoxy)alkanoic Acids Based Tripodal Melamines"

C. Morar, L. Cost, P. Lameiras, C. Anthaume and **M. Darabantu***

Synthetic Commun. **2015**, 45(14), 1688-1695; <http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2015.1041048> (ISI 2014/2015: 0.929)

11. "Synthesis of Some Selectively *N*-protected (1*S*,2*S*)-*p*-Nitrophenylserinol Based Diamino-1,3-dioxanes and Tripodands"

I. Nagy, **O. Moldovan***, **F. Popa**, P. Lameiras, **C. Morar**, **C. Sacalis** and **M. Darabantu***

Synthetic Commun. **2015**, 45(20), 2319-2330; <http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2015.1078360> (ISI 2014/2015: 0.929)

12. "Novel *N*-modified Glycines Based on a (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-(4-nitrophenyl)propane-1,3-diol Skeleton: 1,3-Dioxanes and Tripodands"

O Moldovan, K. Albert, **I. Nagy**, **C. Morar**, **C. Sacalis** and **M. Darabantu***

Tetrahedron Lett. **2016**, Manuscris revizuit la propunerea Editorului si retrimis la publicare (ISI 2014/2015 : 2.379)

13. "New *p*-Aminophenol Based Dendritic Melamines. Iterative Synthesis, Structure and Electrochemical Characterisation"

C. Morar, G. Turdean, A. Bende, P. Lameiras, C. Anthaume, L. M. Muresan* and **M Darabantu***

C. R. Chim. **2016**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crci.2016.07.002> (ISI 2014/2015: 1.713)

14. "Glassy Carbon Electrode Modified with Hemin and New Melamine Compounds for H_2O_2 Amperometric Detection"

A. R. Deac, **C. Morar**, G. L. Turdean, **M. Darabantu**, E. Gál, A. Bende and L. M. Muresan

J. Solid State Electr. **2016**, <http://link.springer.com/article/10.1007/s10008-016-3298-0?view=classic> (ISI 2014/2015: 2.446)

15. "4-Aminopiperidine Based New Amino-s-Triazines as Potential Dendritic Building-Blocks"

A. –M. Ticala, D. Porumb, **C. Sacalis*** and **Mircea Darabantu***

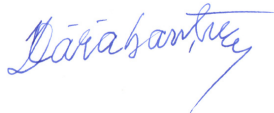
Stud. U. Babes-Bol. Che. **2016**, trimisa la publicare (ISI 2015/2016: 0.141)

Lucrarile poz. 9, 10, 13 si, partial, 14, la care s-a facut referire, constituie Capitol distinct din Teza de Doctorat unui Membru al Echipei, ing. **Cristina Maria MORAR** (cas. HADAREAN) (sustinere publica in 2017 la UBB Cluj-Napoca).

Intocmit

Prof. Dr. Ing. Mircea DARABANTU, H.D.R.

Director de Proiect



Septembrie 2016