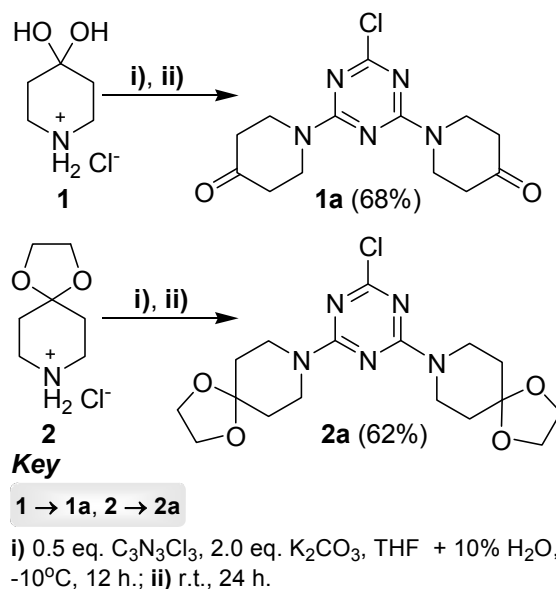


Raport stiintific sintetic 2011 - 2013
privind implementarea Obiectivelor Proiectului
PN-II-ID-PCE-2011-3-0128. CONTRACT Nr. 260 / 05.10.2011
Sinteza iterativa. Noi melamine dendritice care incorporeaza unitati serinolice.
Design, preparare, analiza structurala si potentiale aplicatii
in perioada 05.10.2011 – 20.10.2013
<http://chem.ubbcluj.ro/~darab/Projects.htm>

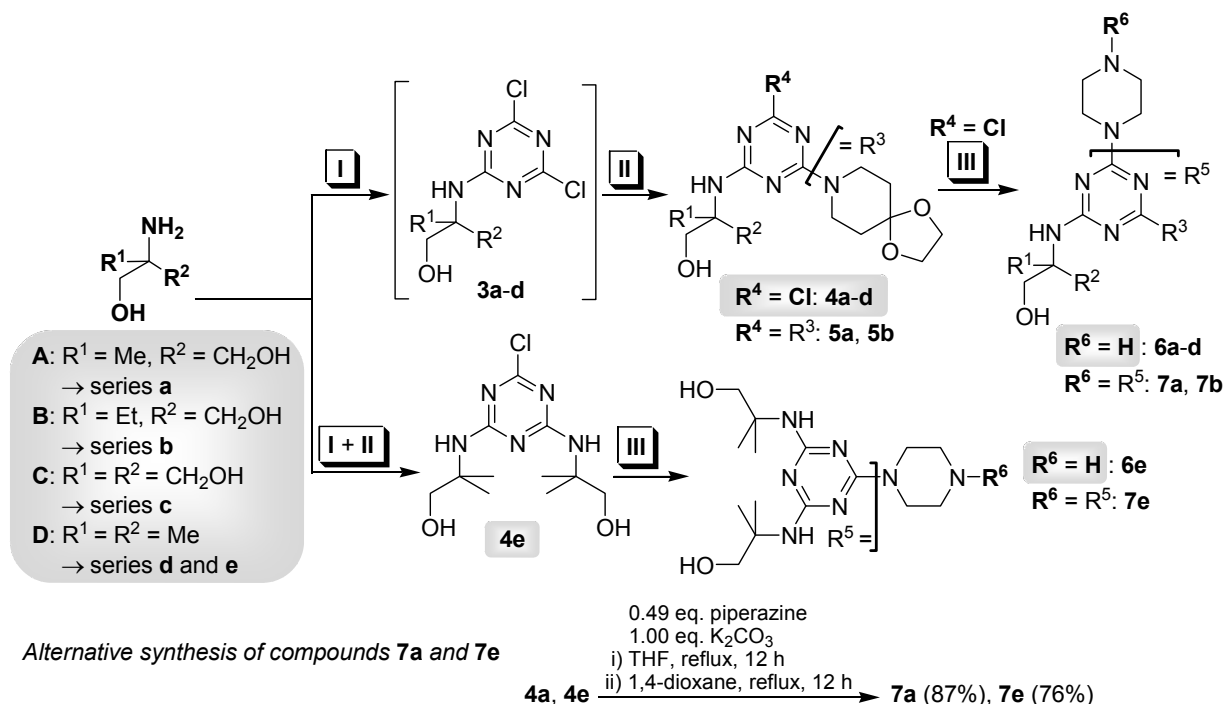
Pentru perioada din titlu, implementarea Proiectului a constat din investigarea a trei directii principale, notate mai departe ca si **D-1**, **-2**, **-3** precum si a unora inedite. Ele insumeaza Obiectivele formulate in Propunerea de Proiect No. 566 / 04.05.2011, Tabelul 5 (*Milestones*, pag. 14, 15), Tabelul 6 (*Work Plane – Objectives*, pag. 15, 16).

D-1
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

Studiile sintetice si structurale preliminare au indicat fezabilitatea procesului iterativ propus de catre noi prin obtinerea de "molecule model" (Schema 1) si apoi *building-block*-uri de generatie G-0 (2-cloro-4,6-diamino-s-triazine *N*-substituite cu tandemul de aminonucleofili mentionati, si analogi melaminici) (Schema 2).

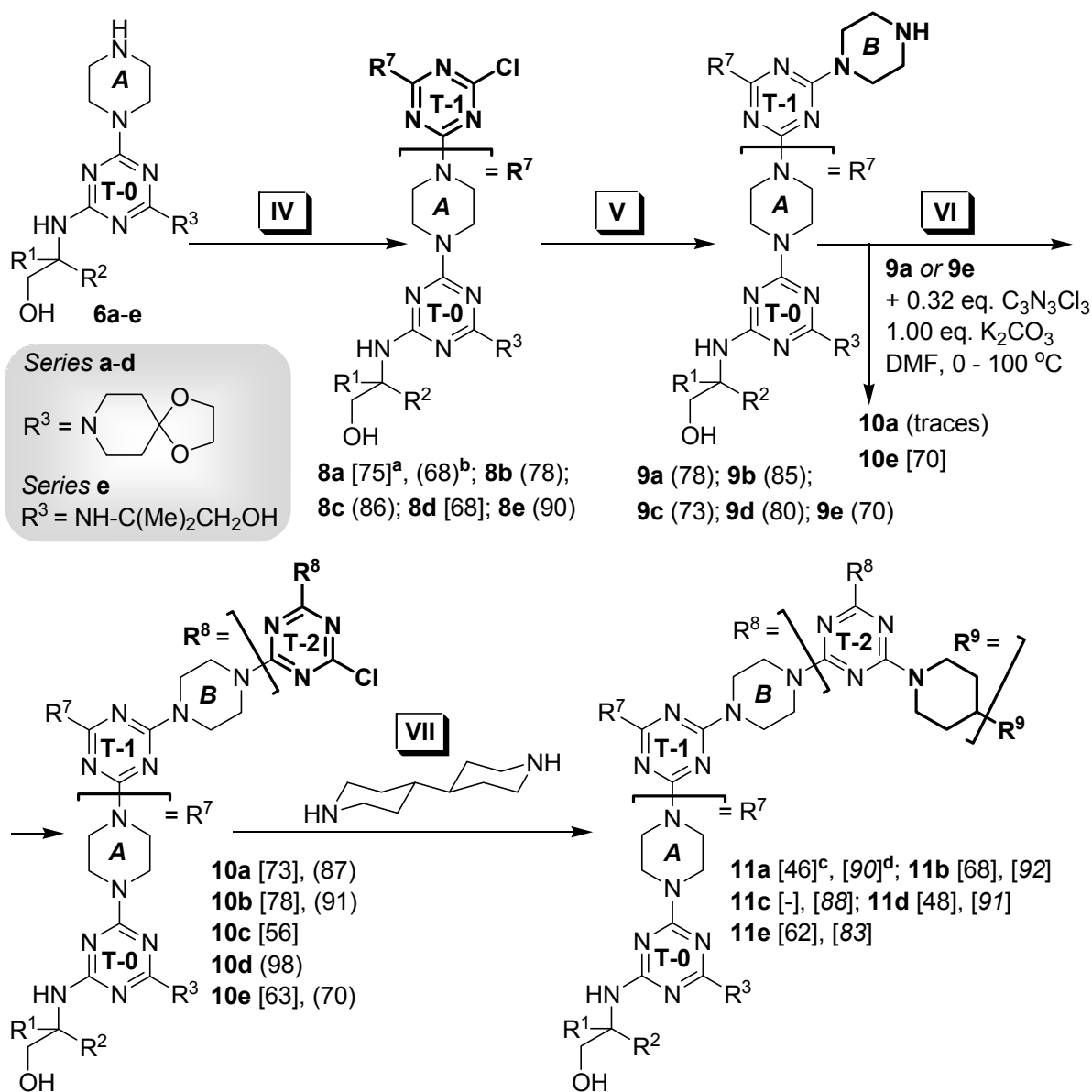


Schema 1



Schema 2

Mentionam necesitatea, neanticipata, a includerii in seria de dendrimeri imaginati **a-c** a doua noi serii, “neserinolice” **d** si **e**, la randul lor complet necunoscute in literatura, in scopul verificarii unor ipoteze structurale in etapa finala a cercetarii (vezi mai departe). Astfel, sinteza iterativa propriuzisa s-a realizat pornind de la dendronii melaminici G-0 (**6a-e**) (Schema 3).



^aIn square brackets: yield after isolation by column chromatography; ^bIn round brackets: yield after isolation by direct crystallisation; ^cIn series **11**: yields by neglecting the recovered as unreacted **10**; ^dConversions of **10**.

Key IV: i) 0.45 eq. $\text{C}_3\text{N}_3\text{Cl}_3$, 1.00 eq. K_2CO_3 , THF, (-10°C) \rightarrow r.t., 12 h.; ii) 1,4-dioxane, reflux: 11 h. (**8a**), 12 h. (**8b**), 16 h. (**8c**), 8 h. (**8d**), 11 h. (**8e**).

V: 4.00 eq. piperazine, 1.00 eq. K_2CO_3 , 6 \times 0.16 eq. **8a-e**, THF, reflux, 6 \times 1.5 h.

VI: i) 0.48 eq. $\text{C}_3\text{N}_3\text{Cl}_3$, 1.00 eq. K_2CO_3 , THF, (-10°C) \rightarrow r.t., 12 h., reflux, 16 h.; ii) 1,4-dioxane, reflux, 6 h.

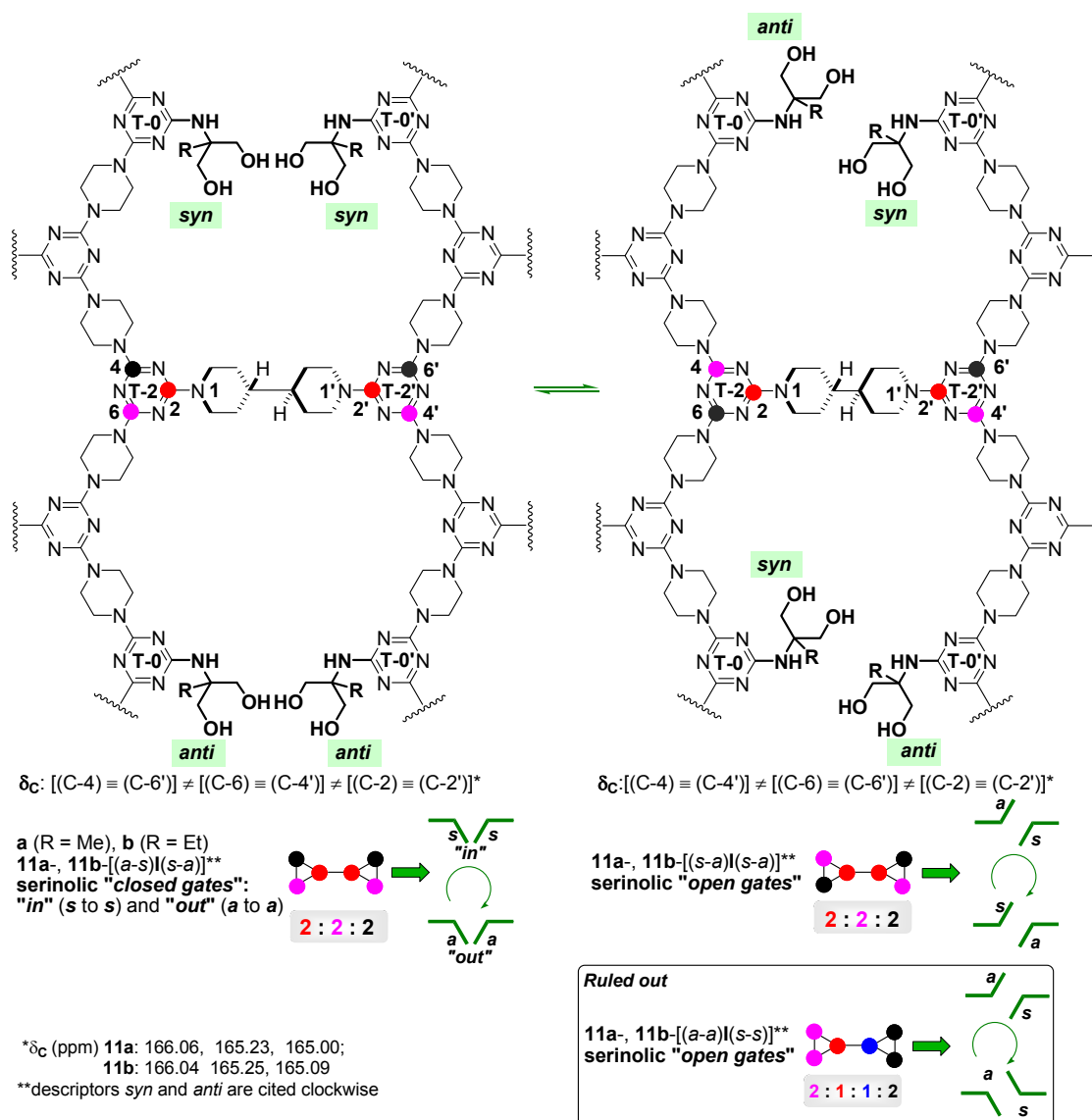
VII: 0.48 eq. 4,4'-bipiperidine, 1.00 eq. K_2CO_3 , DMF, 100°C, 36-72 h.

Schema 3

A fost astfel obtinuta, prin sapte iteratii (I \rightarrow VII), o noua clasa de patru termeni de dimeri dendritici G-2 cu randamente globale bune (17 – 18%, **11a**, **11d** si **11e**) sau chiar neasteptat de bune (31%, **11b**). Cu toate acestea, esecul, chiar in etapa finala a dimerizarii (VII), in cazul tandemului de grupe periferice TRIS “c” / etilencetalul 4-piperidonei ramane neexplicat in etapa actuala a cunoasterii noastre.

Design-ul dendritic din Schema 3 este inedit. In fapt, el este rezultatul unor analize rotationale, in progresie structurala, asupra comportarii stereodinamice in jurul legaturilor partial duble C(s-triazina)-N(exociclic) a tuturor precursorilor dendritici G-0 \rightarrow G-2. Faptul a facut posibila si definirea, potrivit unei nomenclaturi propuse de catre noi, a unor elementele topologice ale acestui tip de mobilitate (macro)moleculara. S-a reusit astfel demonstrarea unui nou tip de mecanism supramolecular, intitulat de catre noi *frontier rotamerism* “open gates” \rightleftharpoons “closed gates”, descris in Schema 4.

Fenomenul, observabil pe scala de timp ^{13}C RMN 150 MHz, implica orientarea preferentiala a unitatilor serinolice la “frontiera” dintre cele doua “jumatați monomerică” ale dendrimerului, dictata de catre “cotrafortii” spiropiperidinici, voluminosi. Intr-adevar, dendrimerul **11e** (Schema 3), lipsit de motivul spiropiperidinic nu a prezentat “rotamerismului de frontiera”. In schimb, s-a dovedit foarte promitator in directia investigatiilor AFM care releva o organizare supramoleculara sub forma de dendrite (rezultate in curs de explorare).



Schema 4

Rezultate livrate:

i) Articole:

"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#>

"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>

ii) Academice

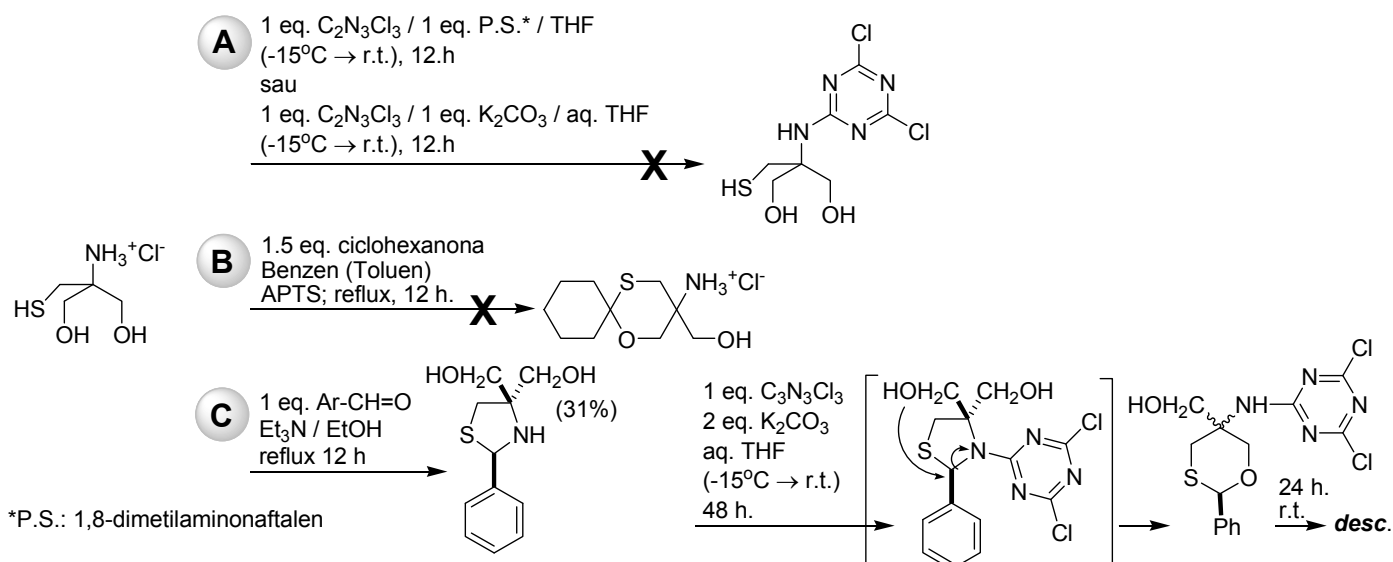
Lucrările la care s-a făcut referire constituie Capitol distinct din Teza de Doctorat în Cotutela a unui Membru al Echipei, ing. Flavia Adina POPA (cas. MARTIN) (sustinere publică, Juriu Internațional, 29.03.2012, UBB Cluj-Napoca, Calificativul Doctoral acordat *Magna cum Laude*, OMECTS 5743 din 12.09.2012; originalul în Lb. Franceza).

Articolele și Teza de Doctorat ilustrează și colaborările internaționale angajate în Propunerea de Proiect (Tabel 17, pag. 16).

D-2

Sinteza și stereochimia 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 și c-5-hidroximetil-3-oxa-7-tia-r-1-azabicyclo[3.3.0]octani

Utilizarea în sinteza iterativă a tioaminodiolului ("cisteinol") din titlul Obiectivului din Propunerea de Proiect nu s-a dovedit promițătoare (neinspirată?) datorită, cel mai probabil, instabilității sale redox mult prea accentuate în condițiile testate (Schema 5). Astfel, tentativa "clasică" de acrosare N-(S-?) nucleofilă a aminei libere, generate *in situ*, pe clorura de cianuril (calea A) furnizat

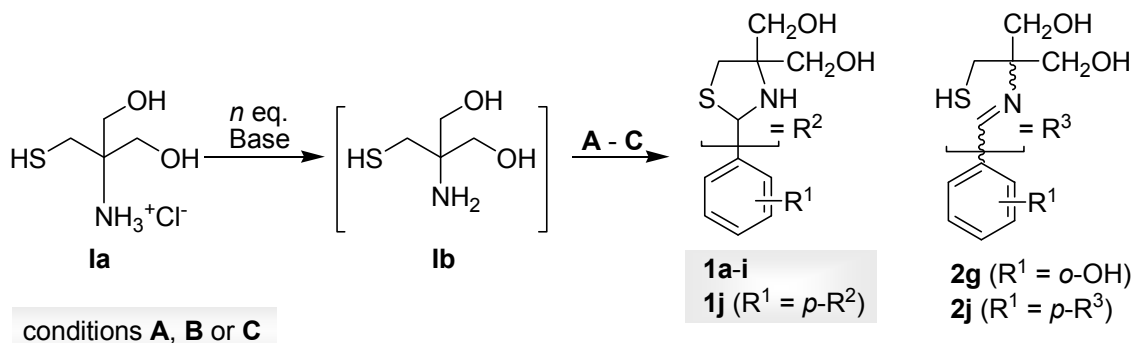


Schema 5

un amestec complex de reactie in care structura urmarita nu a fost nici macar RMN detectata. Incercarea de “ciclocondensare spiranica” (calea **B**) s-a soldat doar cu izolarea materiilor prime nereactionate. Pe calea **C**, derivatul 2-fenil-1,3-tiazolidinic al “*cisteinolului*” (vazut ca si forma *N*-, *S*- protejata a acestuia) a reactionat cu clorura de cianuril dar intr-un mod neasteptat, produsul rezultat, probabil printr-o transpozitie intramoleculara, fiind izomerul 1,3-oxatianic (clar identificat prin RMN). Din pacate, acesta din urma s-a dovedit a fi instabil intr-o perioada scurta de timp.

Drept care, avand in vedere i) consumurile si investitiile de materiale deja efectuate ii) manopera si iii) un screening rapid dar exhaustiv de literatura, s-a decis re-directionarea alternativa a Obiectivului (Schema 6 - 8).

Astfel, a fost investigata, in premiera, ciclocondensarea dintre 2-amino-2-(mercaptometil)propan-1,3-diol (“*cisteinol*” **1b**, eliberat *in situ* din clorhidratul corespunzator **1a**) si o larga varietate de aril(di)aldehide **a-i**, ca si fezabilitate si eficienta (Schema 6).



1 eq. (*o*-, *m*-, *p*-) $R^1-C_6H_4-CH=O$ **a-h** (→ **1a-h**, **2g**); 0.5 eq. $p-C_6H_4(CH=O)_2$ **i** (→ **1i**, **1j**, **2j**)

A: 0.5 eq. K_2CO_3 aq. / Benzene / Dean-Stark trap / reflux / 6-8 h / N_2

B: 1.0 eq. Et_3N / EtOH / reflux / 8 - 10 h / N_2

C: 1.0 eq. Et_3N / EtOH / r.t. / 48 h / N_2

No.	R^1	Method	Yield (%)	Isolation method
1a	<i>p</i> - O_2N	A	15	c.c. ^a
1b	<i>p</i> -Cl	C	36	d.c. ^b
1c	<i>p</i> -Br	C	55	d.c.
1d	H	A	51	c.c.
		C	52	d.c.
1e	<i>m</i> -HO	B	40	c.c.
1f	<i>p</i> -HO	B	40	c.c.
1g + 2g	<i>o</i> -HO	B	50	c.c. (1g : 2g / 72 : 28)
1h	<i>p</i> - Me_2N	B	44	c.c.
1i^c	<i>p</i> -O=CH	C	-	-
1j + 2j	<i>p</i> - $R^{2(3)}$	C	74 ^d	d.c. (1i : 1j : 2j / 5 : 94 : 1)

^acolumn chromatography. ^bdirect crystallisation. ^cSide product in the synthesis of **1j + 2j**

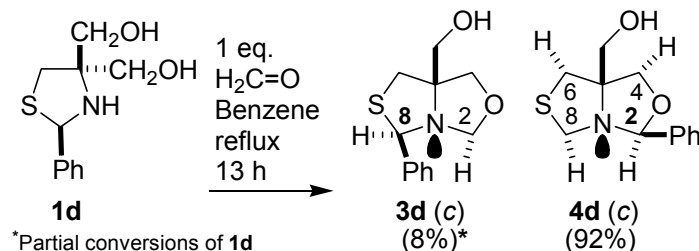
^dAs total conversion of **1a** into **1i**, **1j** and **2j**

Schema 6

Seria de 2-aril-1,3-tiazolidine “simple” si “duble” **1a-j** obtinuta, necunoscuta in literatura, a fost examinata din punct de vedere

structural i) analiza conformationala si configurationala, ii) tautomerie inel-catena si iii) efecte anomerice bazate pe date $^1\text{H-RMN}$ / calcule DFT, stabilindu-se care anume ar trebui sa fie partenerul carbonilic optim, altul decat o aril(di)aldehida, pentru inchiderea unui al doilea ciclu, de data aceasta 1,3-oxazolidinic.

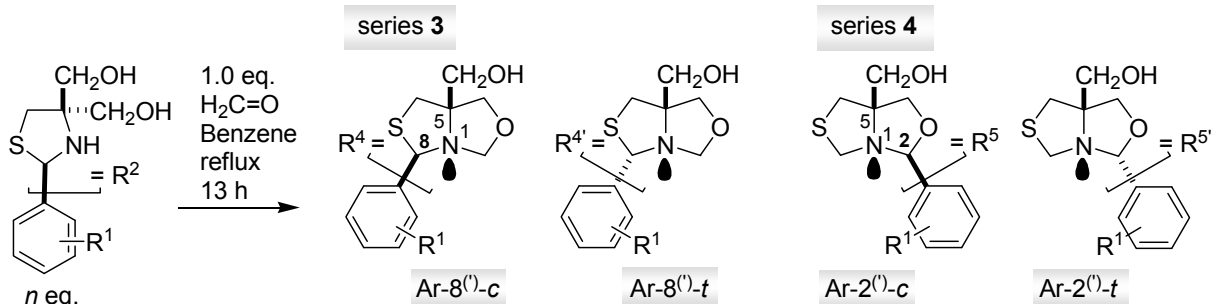
Prin tratarea seriei de 2-aryl-1,3-tiazolidine **1a-j** cu cantitati echimolare de formaldehida, a fost obtinuta, prin sinteza diastereoselectiva, prima serie de tiazolidin-oxazolidine singular substituie in pozitia C-5 cu o grupare functionala exploatabila mai departe, hidroximetil. Exemple similare in literatura nu sunt cunoscute. Cu toate acestea, asa cum se arata in Schema 7, chiar experimentul considerat de catre noi ca si "test" a dat un rezultat surprinzator, si anume ciclocondensare inalt diastereoselectiva dar cu migrarea restului benzilic de pe inelul tiazolidinic (initial) pe cel oxazolidinic (nou creat).



Schema 7

In mod inca mai surprinzator, "rearanjarea benzilica" de mai sus nu a fost decat partial regasita in cazul reactiei, in conditii identice, a restului seriei de 2-aryl-1,3-tiazolidine **1** avand inelului aromatic substituit, indiferent de natura electronica a substituentului donor sau acceptor (Schema 8).

Asteptat



$n = 1.0$ eq. **1a-c**, **1e-h** \rightarrow **3a-c**, **3e-h**; **4a-c**, **4e-h**; $R^1 = \text{a}$ ($p\text{-O}_2\text{N}$); b ($p\text{-Cl}$); c ($p\text{-Br}$); e ($m\text{-HO}$); f ($p\text{-HO}$); g ($o\text{-HO}$); h ($p\text{-Me}_2\text{N}$)
 $n = 0.5$ eq. **1j** ($R^1 = p\text{-R}^2$) \rightarrow **3j** ($R^1 = p\text{-R}^4$, $R^1 = p\text{-R}^4$); **4j** ($R^1 = p\text{-R}^5$, $R^1 = p\text{-R}^5$)

Gasit

Conversii partiale sau totale (%)	Compusi izomerici rezultati (%)
1a \rightarrow 3a : 75	3a (c) 82 3a (t) 8
1a \rightarrow 4a : 8	4a (c) 6 4a (t) 4
Total 83	
1b \rightarrow descompunere amestec de reactie	
1c \rightarrow 3c : 92	3c (c) 96 3c (t) 4
1e \rightarrow descompunere amestec de reactie	
1f \rightarrow 3f : 79	3f (c) 93 3f (t) 7
1f \rightarrow 4f : 15	4f (c) 85 4f (t) 15
Total 94	
1g \rightarrow 3g : 50	3g (c) 76 3g (t) 3
1g \rightarrow 4g : 14	4g (c) 18 4g (t) 3
Total 64	
1h \rightarrow 3h : 73	3h (c) 100
1j \rightarrow 3j : 47	3j (c, c') 100
1j \rightarrow 4j : 13	4j (c, c') 100
Total 60	

Schema 8

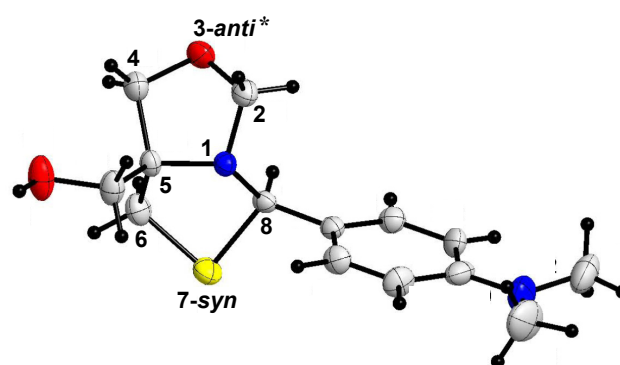


Figura 1
Structura moleculara a compusului **3h**

Drept urmare, totalitatea acestor observatii a facut obiectul propunerii de catre noi a cel puțin patru modele de mecanism de reactie prin sinteza asimetrica, plauzibile, permitand inclusiv posibilitatea de a dovedi, prin analize RX, diastereoselectivitatile observate, de exemplu in cazul structurii moleculare a compusului **3h** (Figura 1, prima de acest fel cunoscuta in clasa de compusi biciclici analizata).

Rezultate livrate, articole:

"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. Babeş-Bolyai. Chem. 2012, LVII, 4, 145-156

"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*

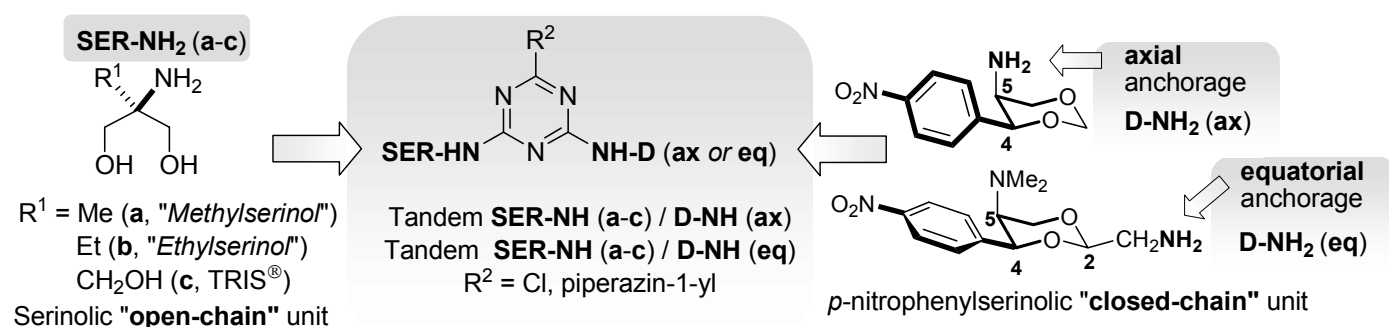
Tetrahedron 2013, DOI: 10.1016/j.tet.2013.09.070

Articolele ilustreaza si colaborarile internationale angajate in Propunerea de Proiect (Tabel 17, pag. 16).

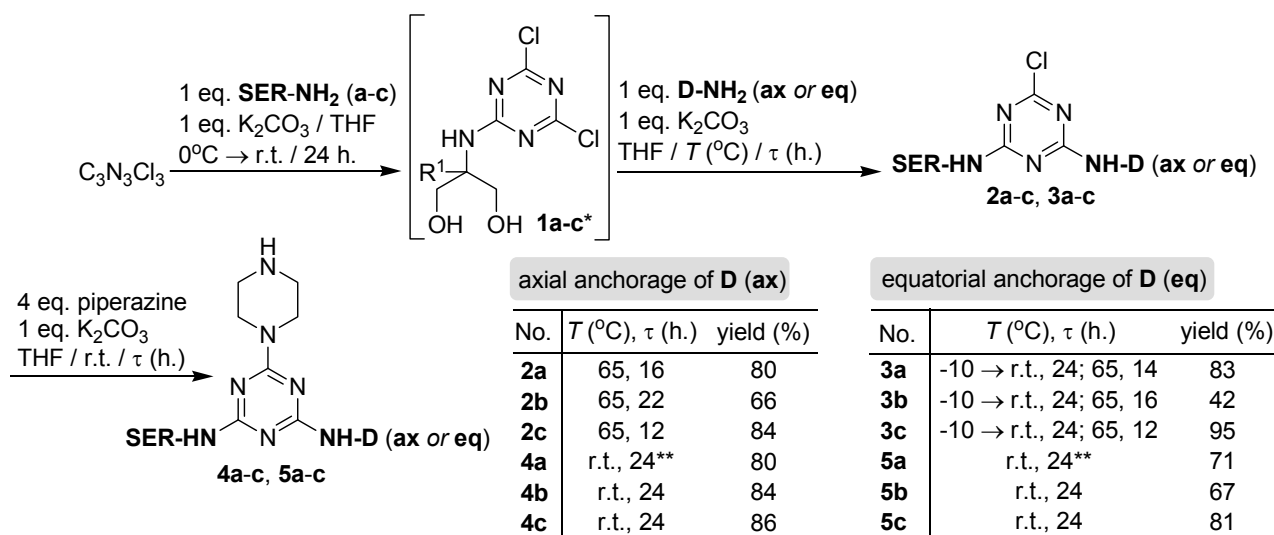
D-3

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")

In cadrul acestei directii, a fost preliminar analizata atasarea, prin aminoliza chemoselectiva, a unitatilor periferice din titlu la clorura de cianuril cu obtinerea dendronilor G-0 clorurati (2-cloro-4,6-diamino-s-triazine N-substituite cu fragmentele serinolice aferente) respectiv melaminelor G-0 (atasarea non-simetrica a primului linker, piperazina) (Schema 9, 10).



Schema 9



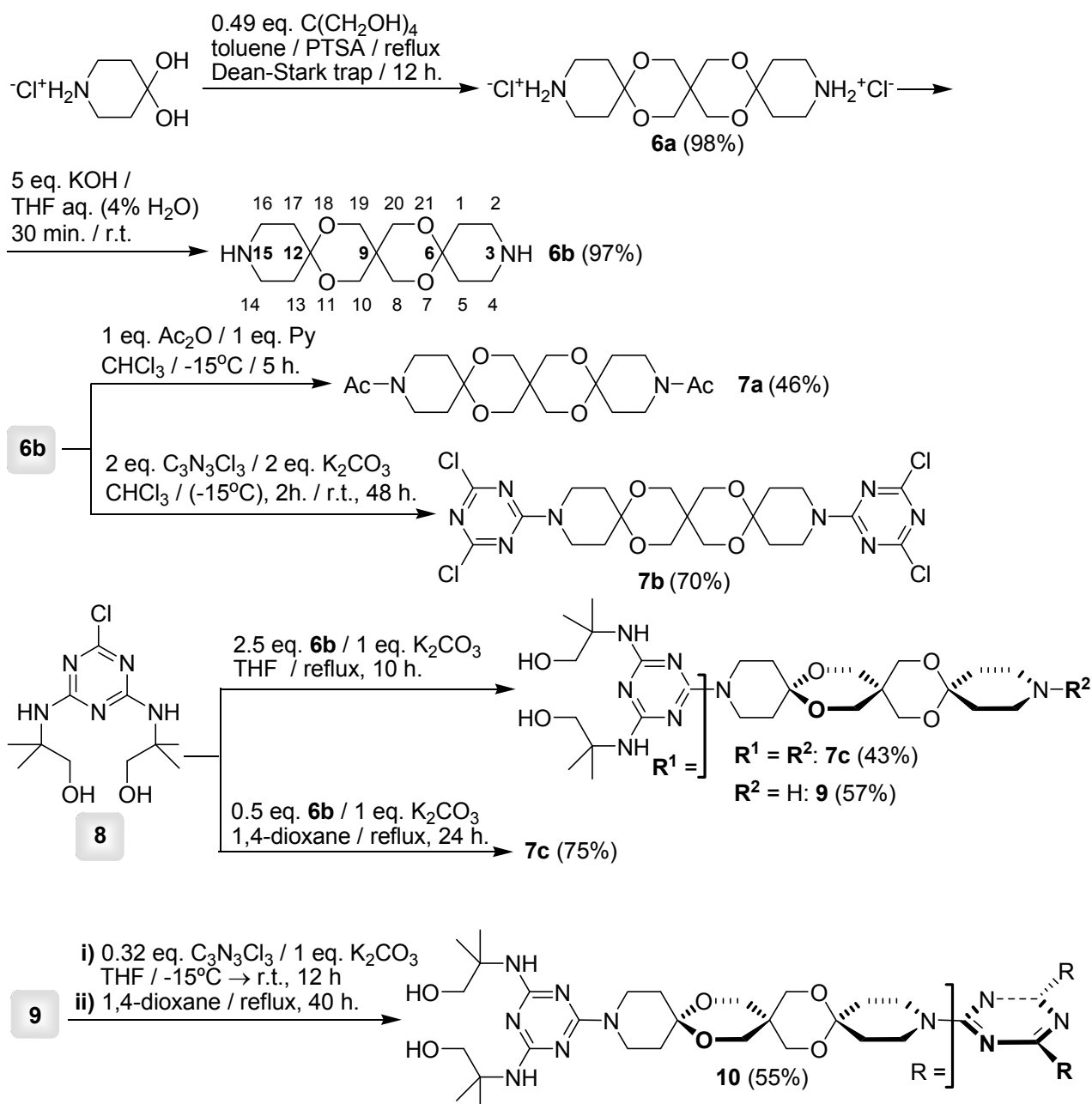
*not isolated

5×0.2 eq. **2a-c or **3a-c** added portionwise each 2 h.; the completion of reaction required additional 14 h.

Schema 10

S-a optimizat calea de sinteza a celor doua serii de melamine **4** si **5** vazute ca si *building-block*-uri dendritice G-0 pentru iteratiile ulterioare. De mentionat ca chimismul nostru a stabilit ordinea grefarii aminonucleofililor pe scheletul s-triazinic, **SER-NH₂ (a-c)** → **D-NH₂ (ax sau eq)** → piperazina. Ea tine cont de scaderea, in acelasi sens, a solvatorii nucleofililor ca si de necesitatea chemoselectivitatii ultimei aminari. Investigatiile structurale bazate calcule DFT si (TV) RMN au relevat fenomene inedite, toate derivand din caracterul de legatura partial dubla a conexiunilor C(s-triazina)-N(exociclic). Dintre acestea, mentionam aici doar comportarea stereodinamica de tip Ar-N< "rotor molecular" a clorodiamino-s-triazinelor **2a-c** si **3a-c** ("molecular mills") manifestata prin existenta, la temperatura ambianta, a unor echilibre rotationale inghetate de patru termeni. "Activarea" lor secventiala, pe intervalul r.t. → 80 (90) °C, s-a aratat viabila, in totalitate, doar in ceea ce priveste N-ligandul 1,3-dioxanic.

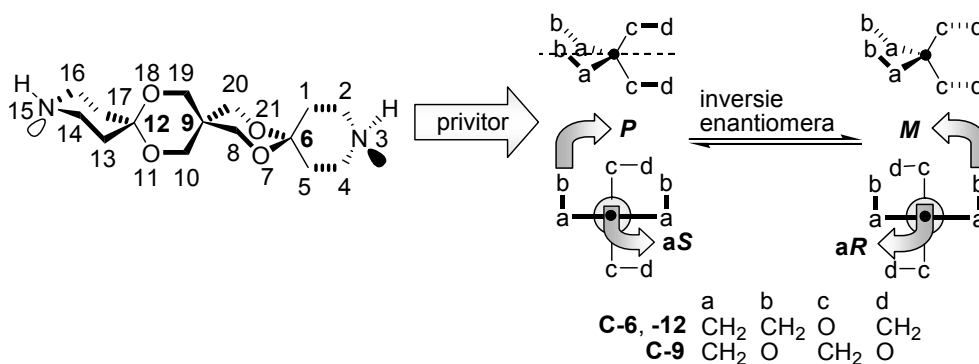
In aceasta etapa a cercetarii, s-a trecut la elaborarea de "molecule model", continuand motivul 7,11,18,21-tetraoxa-3,15-diazatrispiro[5.2.2.5.2.2]heneicosanic, in fond o trispirobispiiperidina tetraacetalaica, cu rol de linker, nedescris astfel in literatura melaminelor dendritice. Asa dupa cum se arata in Schema 11, sintezele "moleculelor model" si analizele lor structurale s-au dovedit foarte relevante deoarece:



Schema 11

- i) noul *linker* imaginat de catre noi, **6b**, este foarte usor accesibil si cu randament excelent.
- ii) noul *linker* poate fi convertit, "in context s-triazinic", intr-o varietate de derivati, in mod chemoselectiv (**6b** \rightarrow **7b**, **8** \rightarrow **9**), fapt care permite utilizarea sa in sinteza iterativa, e.g. prepararea primei melamine dendritice de generatie G-1 (tris)trispiranica, **10**.
- iii) analiza conformationala a compusilor **7a** si **7c** a relevat existenta, la temperatura ambianta, a chiralitatii axiale in trispirani datorata implicarii atomilor N-3, -15 in legaturi partial duble de tip amidic $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ \leftrightarrow $-\text{NH}^+=\text{C}(-\text{O})-$ (**7a**) sau amidinic $>\text{N}-\text{C}(=\text{N})-$ \leftrightarrow $>\text{N}^+=\text{C}(-\text{N}^-)-$ (**7b**, **7c**).

Nu in ultimul rand, mentionam lansarea de catre noi a unei noi abordari asupra chiralitatii spiranilor cu cicluri hexaatomice saturate, exemplificata, in cazul *linker*-ului **6b**, in Schema 12.



Schema 12

Astfel, datorita conformatiei stabile scaun a inelelor hexaatomice saturate (flexibile sau rigide din punct de vedere conformational) se definesc, de catre noi :

- i) ca si *chirali* atomii de carbon spiranici tetracoordinati fie cu patru liganzi identici, e.g. C(9) ca si C(CH₂-O)₄, fie cu doua perechi diferite de liganzi identici, e.g. C(6) si C(12), ca si C(CH₂-CH₂)₂(O-CH₂)₂.
- ii) ca si *axa pseudo-alenica de chiralitate configurationala* cea care mediaza pozitiile N(3)~C(6)~C(9)~C(12)~N(15) ai carei liganzi heteromorfici terminali sunt cei din pozitiile N(3) si N(15), atomul de hidrogen si perechea de electroni neparticipanti aferenta. De exemplu, stereozomerul ales in Schema 12 este complet definit ca si *M* (in raport cu *axa pseudo-alenica de chiralitate configurationala*), apoi 6-*M*, 9-*M*, 12-*P* (in raport cu *chiralitatea conformationala* a celor trei atomi de carbon spiranici).

Rezultate livrate:

i) Articole:

“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>

“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>

“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>

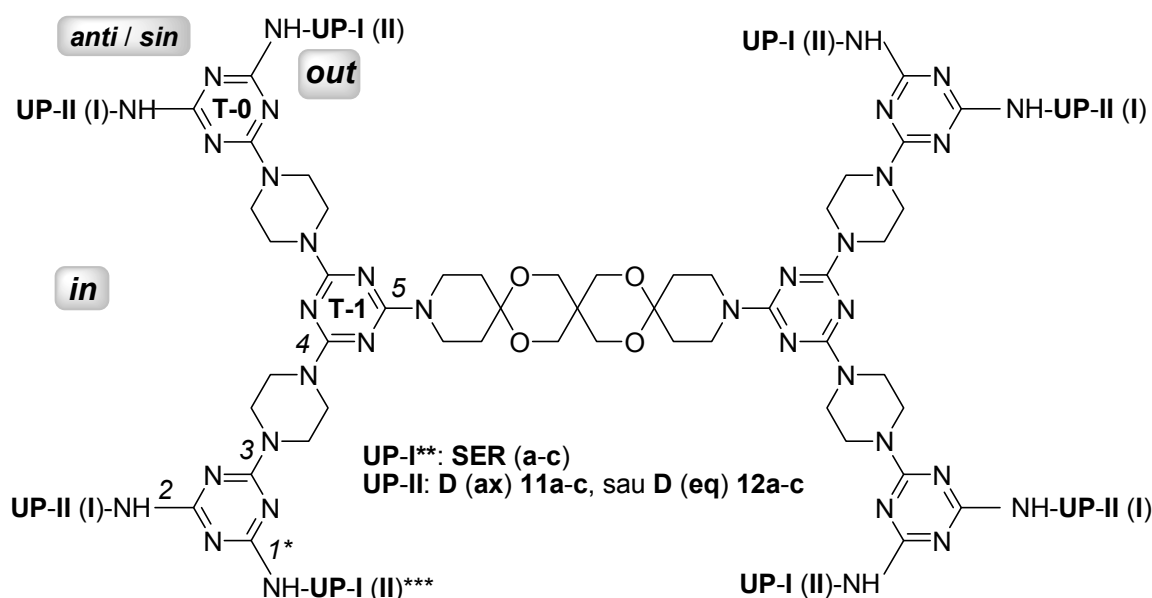
ii) Academice

Lucrarile la care s-a facut referire constituie Capicole 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).

Articolele si Teza de Doctorat ilustreaza si colaborarile internationale angajate in Propunerea de Proiect (Tabel 17, pag. 16).

Cercetare nepublicata (experimental in curs, Manuscrise in curs de redactare etc):

Sinteza si analiza structurala a unor dendrimeri melaminici dimeri G-1 trispiranici avand ca si unitati periferice tandemurile SER (a-c) / D (ax sau eq) (asa cum sunt acestea din urma definite in Schema 10) (Schema 13-16)



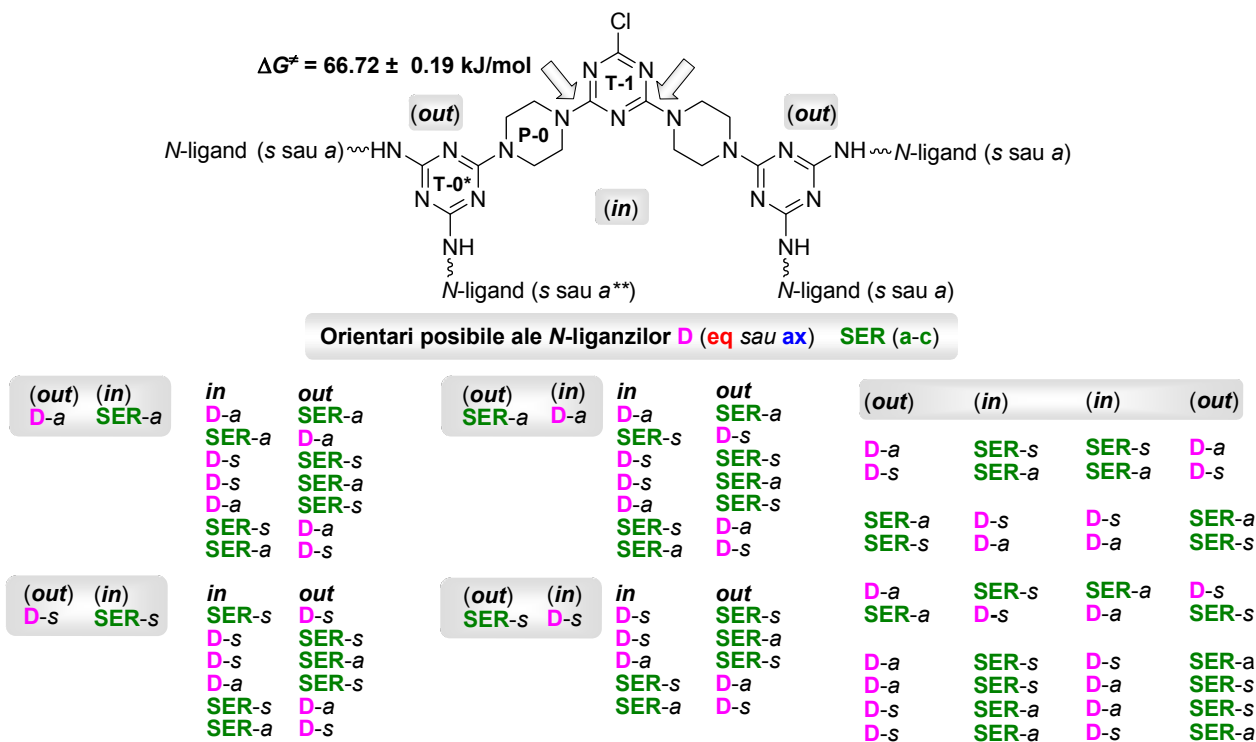
*numarul iteratiei (multiplicitatea ei nu este luata in considerare, e.g. 4 reprezinta un duplicat); **UP: Unitati Periferice;

***I sau II ≠ II sau I

Schema 13

Etapa de *fezabilitate* a sintezelor a fost depasita, prin aceea ca doar utilizarea tandemurilor de Unitati Periferice UP-I: SER (a-c) / UP-II: D (ax) (seria 11a-c) a fost viabila si *reproductibila* cu randamente globale (5 iteratii) de 12% (11a), 12.5% (11b) si 29% (11c). Din seria de tandemuri 12, UP-I: SER (a-c) / UP-II: D (eq), doar termenul SER (provenit din TRIS, “c”) / D (eq) 12c a dat rezultate notabile, randament global 26%, dar *neinteresante structural* (vezi mai departe). *Fezabilitatea* a constat si din faptul ca, fata de Propunerea de Proiect, numarul de iteratii a trebuit redus la 7 la 5, i.e. dimerii dendronici obtinuti sunt de tip (G-1)₂L si nu (G-2)₂L (vezi Propunerea de Proiect, Tabel 17, pag. 16). Esecul dimerizarii (iteratia 5) in cazul implicarii seriei de tandemuri UP-I: SER (a, b) / UP-II: D (eq) pare sa aiba motivatii structurale, inca neelucidate, asa cum se va arata mai departe, desi randamentele globale pe 4 iteratii (→ dendron G-1-clorurat) s-au inregistrat in linia generala a fezabilitatii, 33.5% (SER a), 21% (SER b).

Pe de alta parte, analiza topologica a rotameriei in jurul legaturilor partial duble C^{sp2}(s-triazina)-N(exociclic) in cazul precursorilor G-1 clorodendronici ai seriilor **11** si **12** (Schema 14) indica *complicatii structurale usor de anticipat chiar in absenta oricarei sinteze*.



*s-Triazina si Piperazina, conform generatiilor 0 sau 1

**descriptorii stereochemici s (*syn*) si a (*anti*) se refera la orientarile N-liganzilor vizavi de piperazina P-0 in jurul legaturilor partial duble C(s-triazina T-0)-NH<

Schema 14

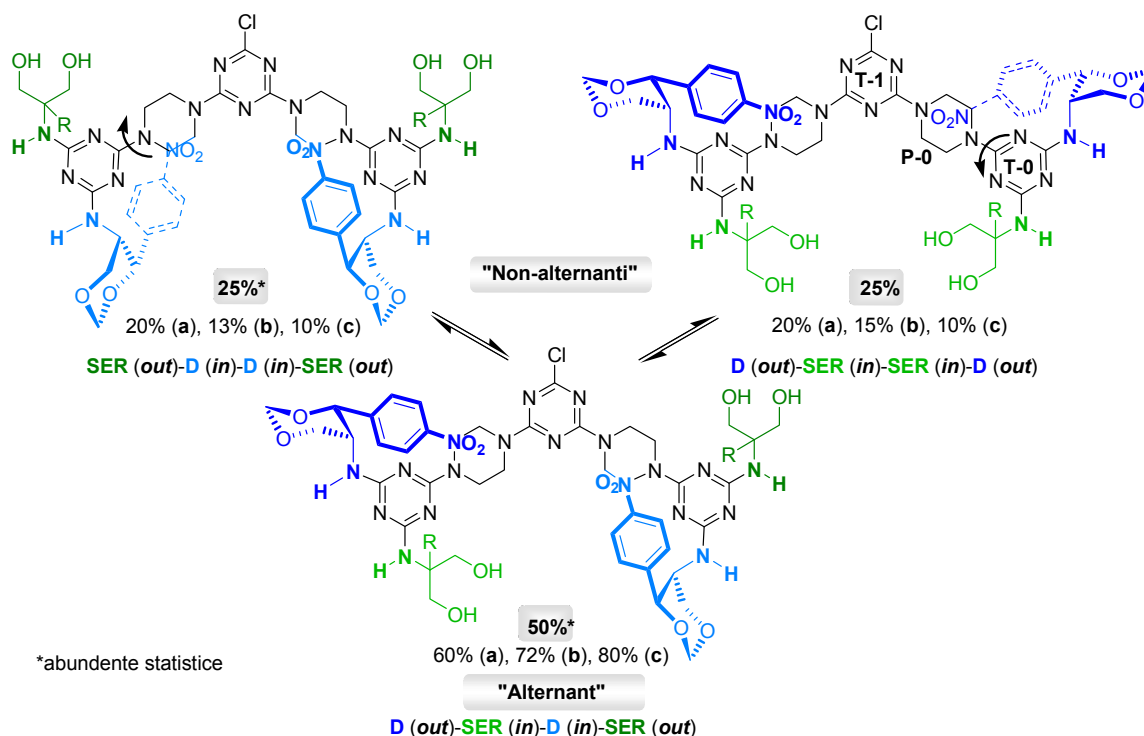
Sunt posibile nu mai putin de 36 de specii rotamerice, partial "inghetate" la temperatura ambianta:

i) in jurul conexiunilor C(s-triazina T-0)-NH (exociclic) (rotamerism oarecum "traditional" dar *local sin / anti*)

ii) in jurul conexiunilor C(s-triazina T-0, -1)-N(exociclic) (rotamerism *global*, intitulat de catre noi *in / out*).

Abordari similare in literatura nu se cunosc. Experimentele (TV) RMN, 2D-¹H, ¹H-NOESY si 2D-¹H DOSY au aratat, in cazul N-liganzilor UP-I: SER (a-c) / UP-II: D (eq) orientarea nepreferentiala a acestora si, ca atare, lipsita de interes ulterior.

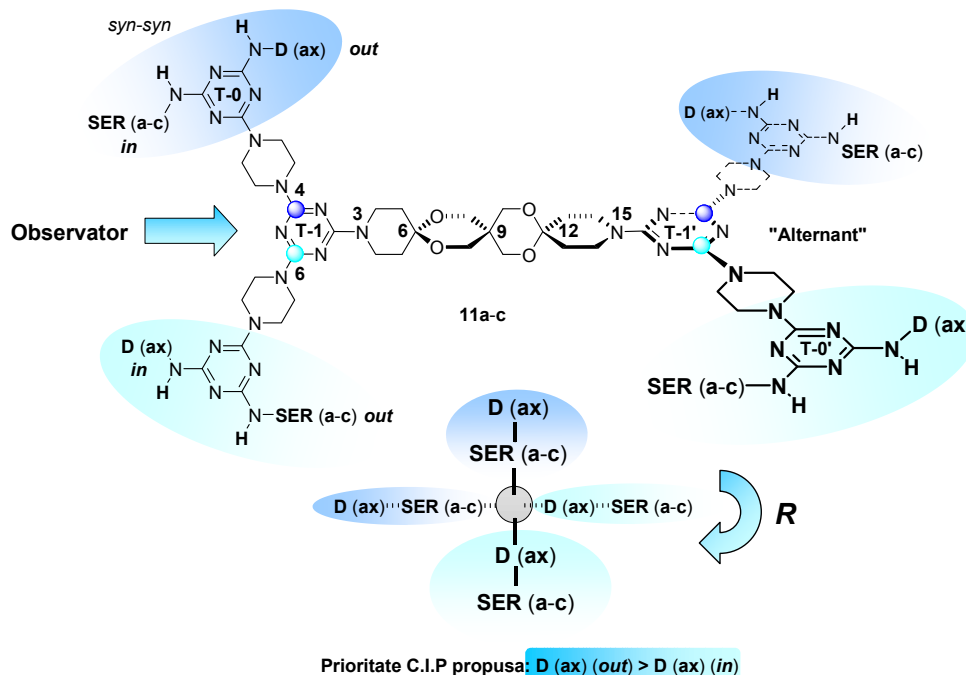
Dimpotriva, in cazul tandemului de N-liganzi periferici UP-I: SER (a-c) / UP-II: D (ax) a fost observata, *in toate cele trei cazuri a-c o diastereoselectivitate rotatională locala sin / sin totala*, numarul de stereozomeri din Schema 14 reducandu-se, astfel, la doar 3 (trei), datorita aranjamentului rotational *global in / out*. Inca mai suprinzator, si acesta din urma a *releat o stereoselectivitate notabila, diferita de statistic*, asa cum se arata in Schema 15.



Schema 15

O explicatie plauzibila dar *nespeculativa* a acestei situatii este in curs de elaborare.

Daca este asa, in cazul seriei de dimeri spirodendritici **11a-c**, analiza prin ^{13}C RMN a pus in evidenta anizocronia pozitiiilor C-4⁽ⁱ⁾, -6⁽ⁱ⁾ din s-triazinele de generatie T-1, -1' (Schema 16) adica combinarea preponderenta a unitatilor "monomeric" aranjate sub forma rotamerilor "alternanti" (Schema 15). *Faptul induce chiralitatea axiala a intregii arhitecturii dendritice.*



Schema 16

Concepte similare in literatura nu sunt cunoscute.

Notam, in final, utilitatea "*moleculelor model*" care ne-au permis formularea concluziilor de mai sus:

- 2-cloro-4,6-diamina-s-triazina piperidonica **1a** (Schema 1) simuleaza zona centrala, 2-cloro-4,6-diamino-s-triazinica (T-1) din dendronii G-1 clorurati **11** sub aspectul stereodinamismului rotational in jurul conexiunilor: C^{sp2}(s-triazina)-N(piperidona, **1a**) simuleaza C^{sp2}(s-triazina)-N(piperazina) (Schema 15).
- diaminotrispiranii tetraacetali N-3, -15 derivatizati simetric **7a** si **7c** (Schema 11) simuleaza zona centrala din dimerii spirodendritici simetrici **11a-c** (Schema 16).

Sinteza si analiza structurala a unor dendrimeri melaminici dimeri G-1 trispiranici, trimeri G-2 (tris)trispiranici si trimeri G-2 (hexa)trispiranici avand ca si unitati periferice tandemul D (ax) / D (eq) (asa cum sunt acestea din urma definite in Schema 10)

Explorarea tandemul din titlu ne-a fost inspirata de rezultatele obtinute in cazul perechilor "open-chain unit" / "closed-chain unit" (Schema 10). Inca in faza de tatonare, s-a observat faptul ca tandemul **D (ax) / D (eq)**, i.e. "axially anchored closed-chain unit" / "equatorially anchored closed-chain unit" are o comportare stereodinamica diferita de cele deja examinate si necesita o tratare si discutie separate (Schema 17).

Dendrimerul trispirodendritic dimer G-1 **13** se afla in faza de *fezabilitate* a sintezei, randamentul global a primelor 4 *iteratii* fiind de 48% (cca. 83% / *iteratie*). Precursorul G-1 clorurat (format in *iteratia* 4) a prezentat fenomene rotationale specifice, deja intalnite (Schema 15).

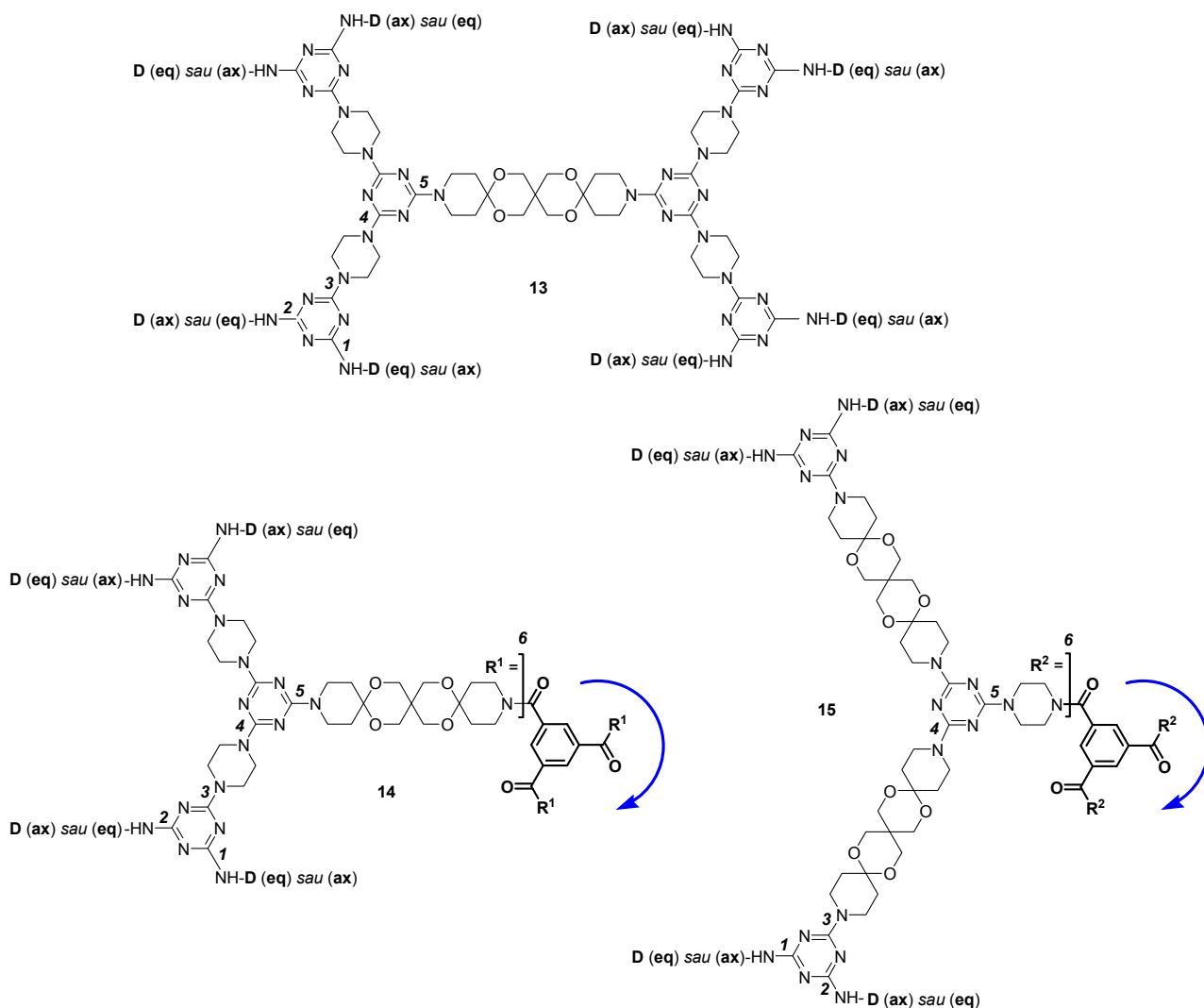
Dendrimerul (tris)trispirodendritic trimer G-2 **14** se afla in faza de *reproductibilitate* a sintezei, randamentul global pe cele 6 *iteratii* fiind in jur de 11% (cca. 70% / *iteratie*). In Figurile 1-5 sunt redatate analizele doveditoare ale identitatii si puritatii sale structurale.

In legatura cu aceasta sinteza, trebuie observate:

- i) *Ancorarea non-simetrica a linker-ului trispiranic (6b, Schema 11, iteratia 5, Schema 17), anticipata deja pe "compusul model" 9 (Schema 11) fara ca vreo etapa de protejare-deprotejare a diaminei sa fie necesara. Know-how-ul acestei reusite, necunoscut in literatura, este inca mai surprinzator daca se compara randamentele acelorasi etape: 57% (8 → 9 "compusul model", Schema 11), 54% (iteratia 5, Schema 17).*
- ii) *In mod diferit fata de tripla ancorare "model", reusita, a melaminei trispiranice 9 pe core-ul s-triazinic (9 → 10, randament 55%, Schema 11), aceeasi tentativa in cazul dendronului trispiranic G-1 (Schema 17, iteratia 6) a esuat in mod repetat. Drept care, am fost nevoiti sa schimbam strategia, in etapa finala, prin utilizarea clorurii acidului trimesinic (randament 42% in iteratia 6, prin neglijarea multiplicitatii). Mutatis-mutandis, incercarea de a ancora melamina trispiranica 9 pe clorura acidului trimesinic a esuat, de-asemenea, fapt care indica, volens-nolens, limitarile utilizarii conceptului de "molecule model".*

Legat de structura dendrimerului **14**, fara a intra in detalii, rezultatele ilustrate in Figurile 4, 5 indica aceeasi ambienta a pozitiiilor 2, 4 si 6 de pe nucleul benzenic central, i.e. un aranjament elicoidal, de tip "propeller" (sageata albastra in Schema 17) a ramurilor dendritice, impus de la core-ul 1,3,5-benzotrisamidic.

Incurajati de acest rezultat, ne-am propus obtinerea unei melamine (hexa)trispirodendritice trimere G-2, prin *inversarea ordinii de introducere a linker-ilor*. In cazul dendrimerului **14**, succesiunea introducerii acestora este piperazina (*iteratia* 3), apoi trispiro-bis-piperidina tetraacetala **6b** (*iteratia* 5). In cazul dendrimerului **15**, se intentioneaza utilizarea motivului trispiranic **6b** in *iteratia* 3 si a piperazinei in *iteratia* 5. Sinteza se afla, in momentul de fata, in faza de tatonare-fezabilitate, dificultatile majore fiind intalnite, inexplicabil deocamdata, in *iteratia* 4 (Schema 17). Ca si in cazul dendrimerului **14**, nu este luata in considerare vreo etapa de protejare-deprotejare a linker-ului diaminotrispiranic **6b** (Schema 11).



Schema 17

composé.

MO-40 ESI+ ACN

1102004 31 (0.555) Sm (Mn, 3x4.00); Sb (25.5.00); Cm (4:41)

TOF MS ES+
1.21e3

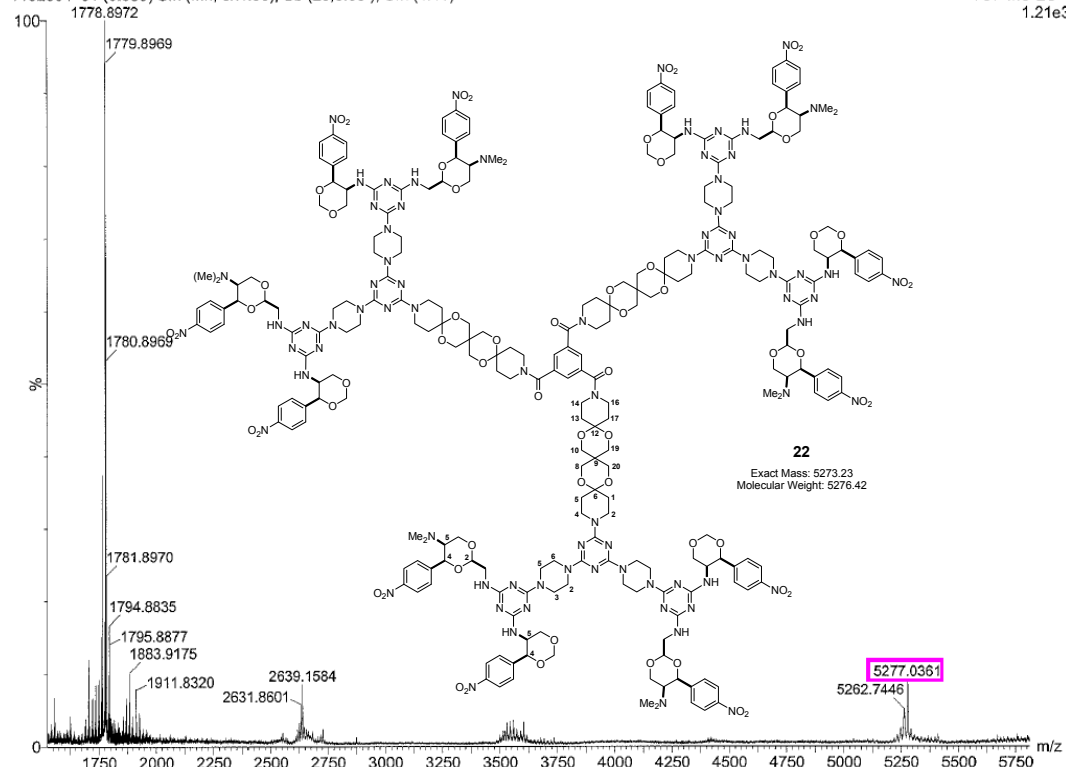


Figura 1. Spectrul de Masa al compusului 14 (ESI+, Acrlonitril)

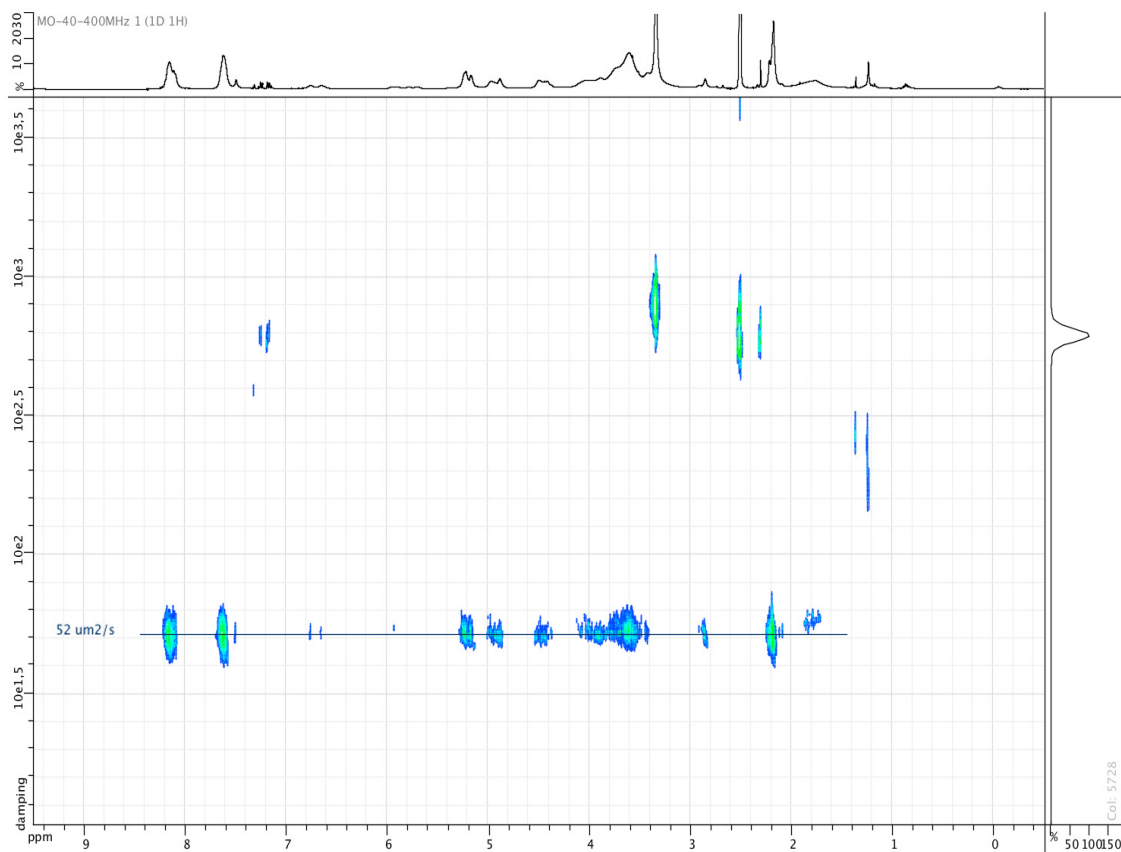


Figura 2. Spectrul 2D DOSY ¹H NMR al compusului 14 (DMSO-d₆, 400 MHz, 298 K)

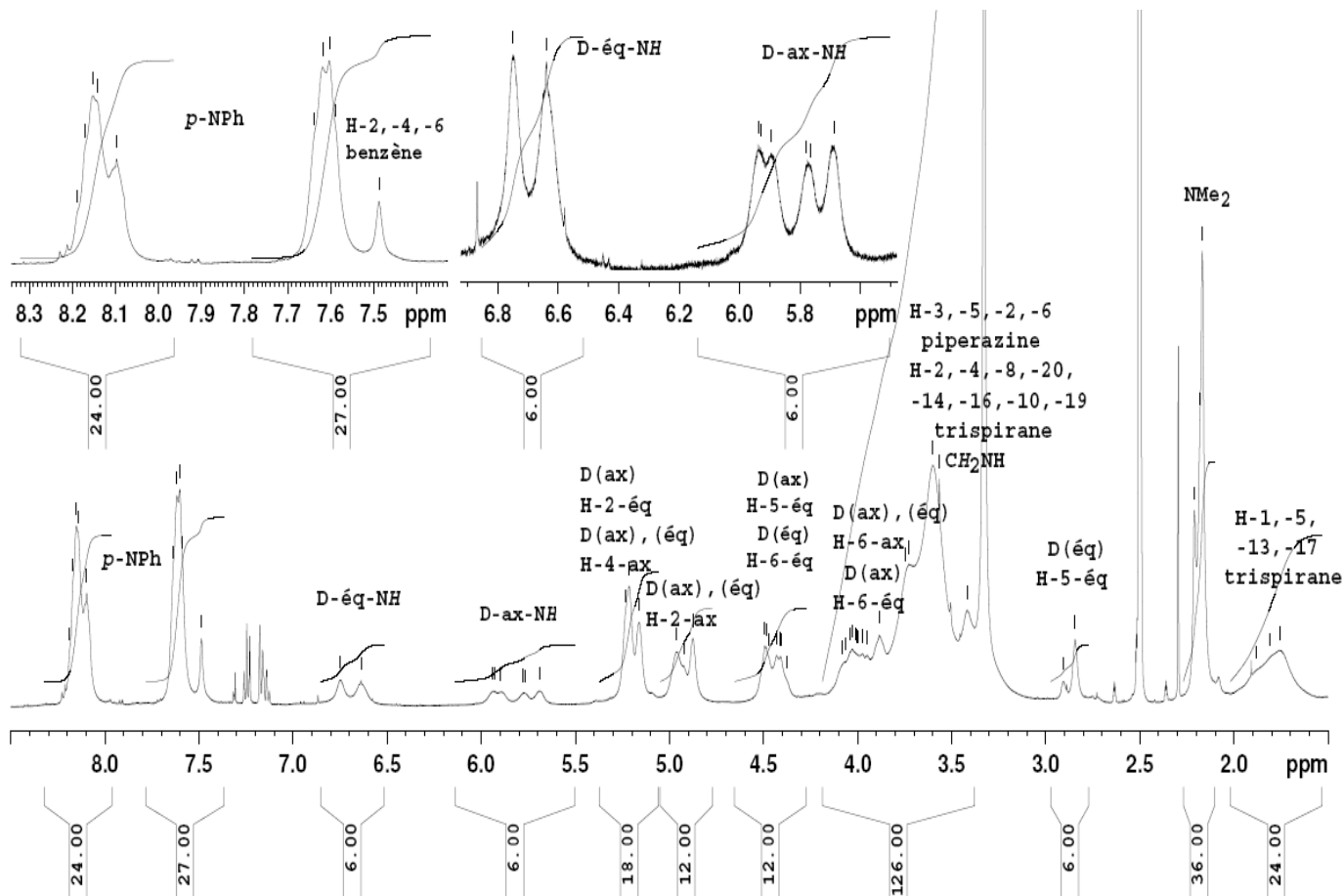


Figura 3. Spectrul ¹H RMN al compusului 14 (DMSO-d₆, 500 MHz, 298 K)

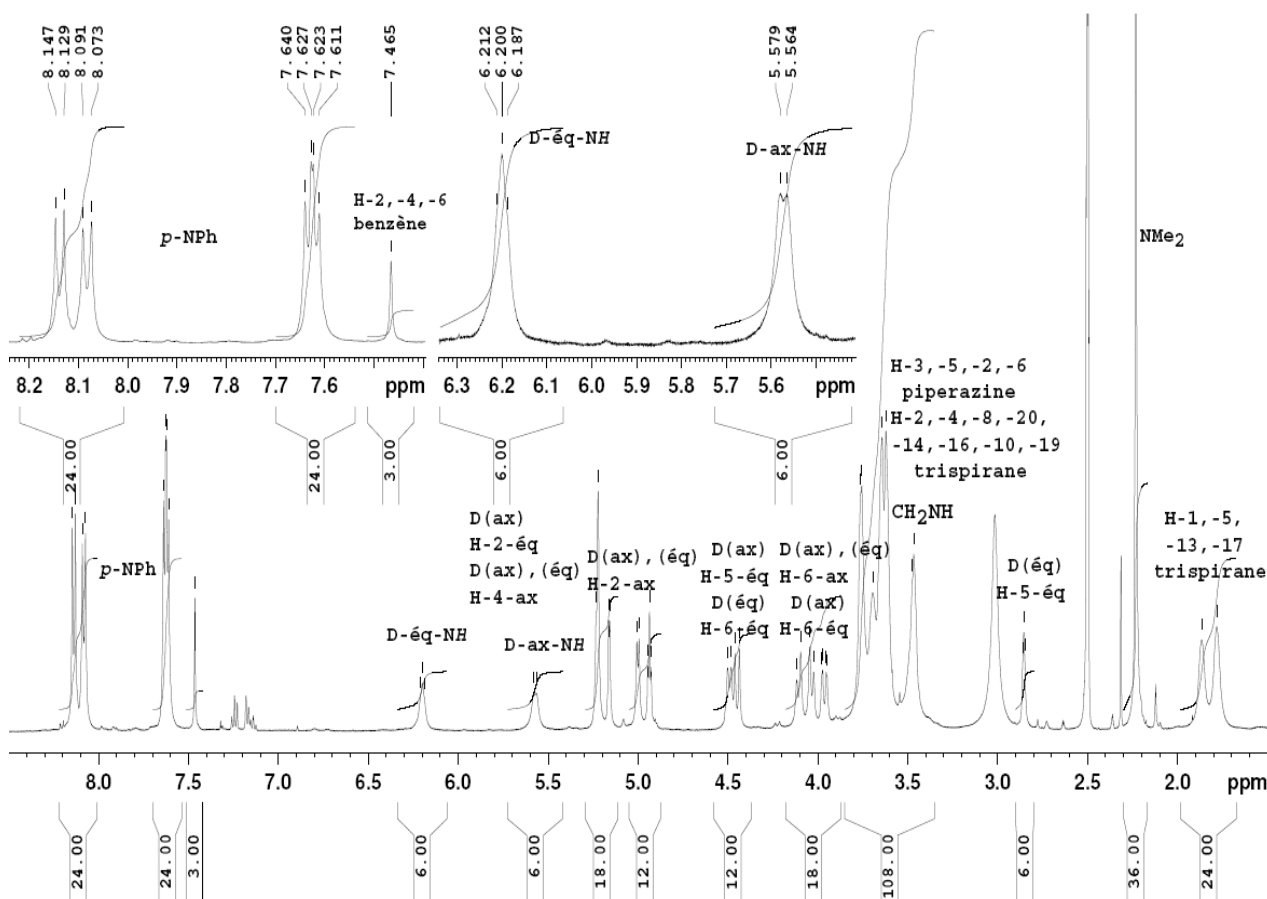


Figura 4. Spectrul ¹H RMN al compusului 14 (DMSO-d₆, 500 MHz, 363 K)

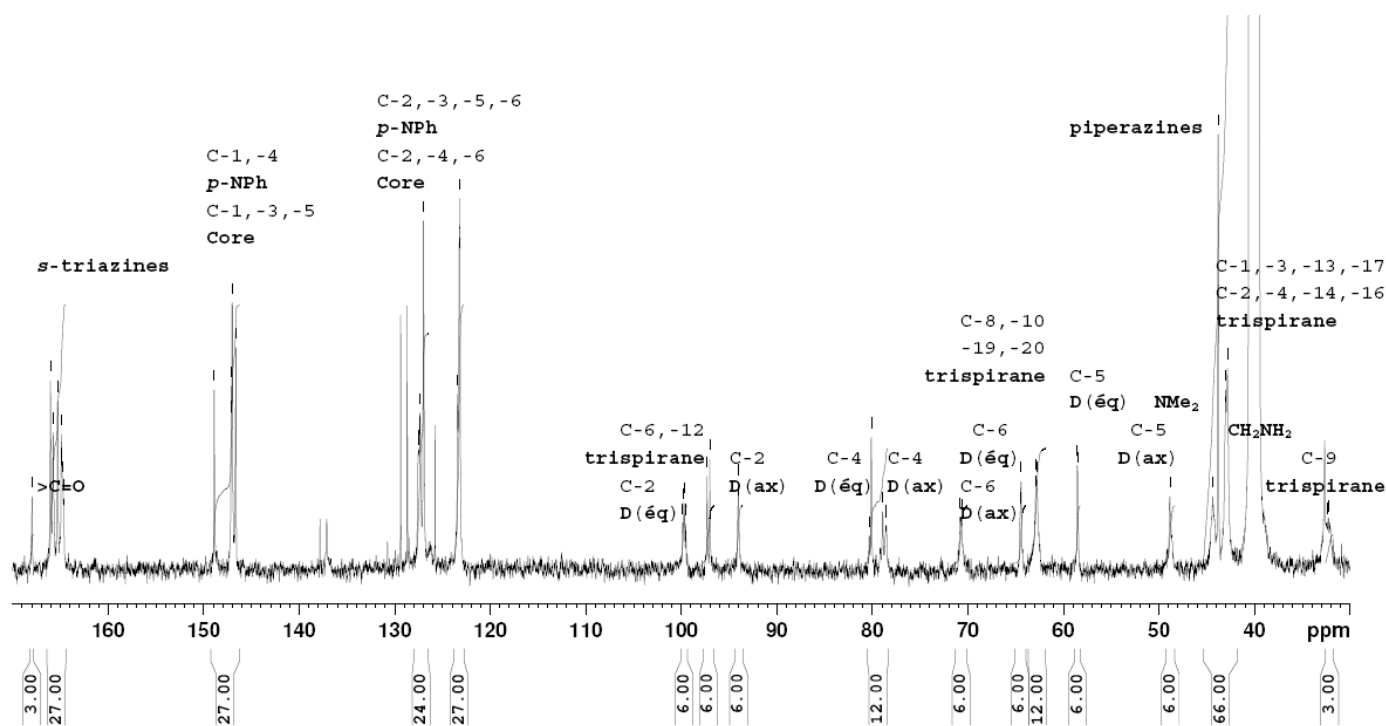


Figura 5. Spectrul ¹³C RMN al compusului 14 (DMSO-d₆, 125 MHz, 298 K)

Redactat
Prof. Dr. Ing. Mircea DARABANTU, H.D.R.
Director de Proiect