Titlu teza de doctorat
Drd. Ing. Vlad Marian TARPA
Conducător de Doctorat Prof. Ileana RAU si Dr. Olivier SIRI

Rezumat

Teza prezinta folosirea zwitterionilor, atât ca molecule mici, cât şi ca polimeri, pentru a compara proprietăţile acestora la nivel individual de compuşi mic moleculari cat şi polimeri. Abordarea noastră este originală, deoarece permite controlul proprietăţilor electronice prin introducerea unor zwitterioni cu o structura specific adaptata prin reactia de transaminare. Fundamentul acestei abordări îl reprezintă controlul precis al proprietăţilor zwitterionului, ca factor determinant. Prin reunirea acestor două domenii, trebuie atinse anumite obiective specifice fiecăreia, teza urmărind două obiective majore:

1) Extinderea posibilitatilor de modificare structurala si introducerea de noi substituenti prin:
- Inserarea de noi N-substituenti (**Chapter 3**);
- Sinteza unor noi zwitterioni C-substituiti in vederea ajustarii proprietatilor prin modificarea subunitatii oxonol. (**Chapter 4**)

2) Explorarea potentialului zwitterionilor in chimia polimerilor fie ca monomeri sau agenti de dopaj. (**Chapter 5**).

Capitolul 1. Chimia sistemelor chinoidale cu 12 electroni π

Chinonele reprezintă o clasă de compuşi care suscită interesul comunităţii ştiinţifice de mai multe decenii, datorită diversităţii proprietăţilor şi a domeniilor în care pot fi utilizate. Dintre acestea, 1,4-benzochinona, cunoscută şi sub denumirea de p-benzochinonă, constituie o structură de bază pentru numeroşi derivaţi cu roluri importante în:

- Procese biologice, unde participă la mecanisme esenţiale precum fotosinteza, prin intermediul plastochinonei[1] şi al filochinonei[2];
- Sinteza organică, fiind utilizate ca agenţi oxidanţi, un exemplu reprezentativ fiind 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzochinona (DDQ);

- Industrie, unde derivaţii chinonici sunt utilizaţi ca pigmenţi, precum carminul (E120) şi albastrul de indantronă (E130);
- **Industria farmaceutică**, unde unii derivaţi sunt investigaţi sau utilizaţi pentru proprietăţile lor anticancerigene[3] si alte domenii incluzand si chimia coordinativa [4] (Figura **1**).

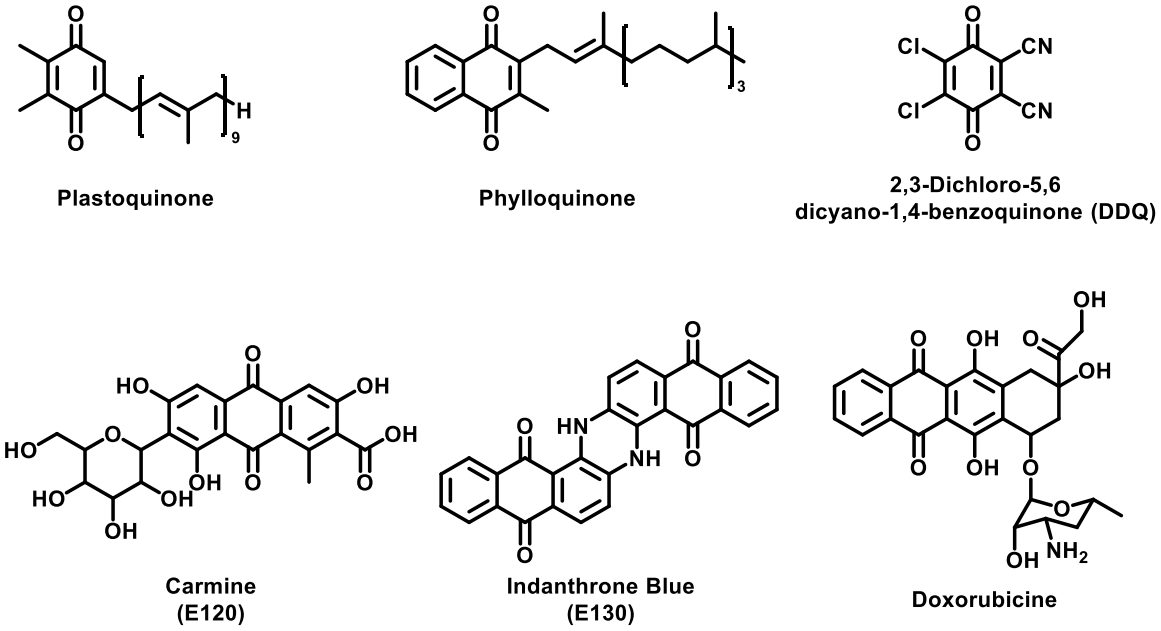


Figura **1**: Structuri chinoidale generale

Pornind de la structura de bază a chinonei (Figura **2**), pot fi obţinute diverse arhitecturi moleculare prin introducerea unor substituenţi în poziţiile libere ale ciclului. În cazul *p*-benzochinonelor clasice, delocalizarea electronilor are loc preponderent la nivelul celor două legături duble, ca urmare a efectului de **conjugare încrucișată** (*cross-conjugation*)[5], care stă la baza caracterului nearomatic al acestor molecule. Introducerea unor heteroatomi care posedă perechi de electroni neparticipante în poziţiile 2 şi 5 conduce la îmbogăţirea sistemului electronic, rezultând un total de 12 electroni π — caracteristică definitorie pentru chinonele cu 12 electroni π, aşa cum sunt cunoscute în prezent. Încorporarea grupărilor hidroxil şi/sau amino în poziţiile 2 şi 5 modifică semnificativ atât calea de conjugare, cât şi proprietăţile compuşilor rezultaţi. Aceste caracteristici au fost iniţial anticipate teoretic, fiind confirmate experimental abia mult mai târziu.

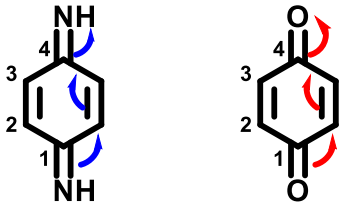
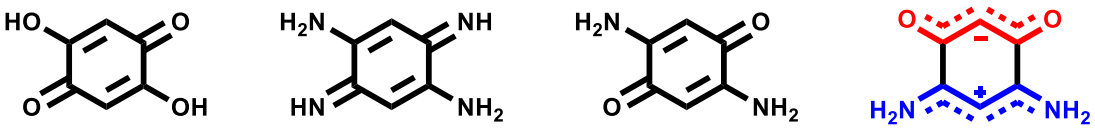


Figura **2**: Delocalizarea para benzochinonelor

Printre numeroasele chinone descrise în literatura de specialitate, se disting patru clase principale de chinone cu 12 electroni π (Figura **3**). Acestea se diferenţiază prin natura heteroatomilor prezenţi în structură şi prin poziţia relativă a acestora în cadrul moleculei. **2,5-dihidroxi-1,4-benzochinona (A1)** conţine patru atomi de oxigen, în timp ce **diaminobenzochinonediimina (A2)** conţine patru atomi de azot. Sunt posibile şi structuri care combină cele două tipuri de heteroatomi.

Deşi atât **diaminobenzochinona (A3)**, cât şi **benzochinonmonoimina (A4)** conţin câte doi atomi de azot şi doi atomi de oxigen, acestea se deosebesc prin dispunerea heteroatomilor în structura moleculară. În cazul diaminobenzochinonei (A3), atomii de oxigen ocupă poziţiile 1 şi 4, iar atomii de azot poziţiile 2 şi 5, fiind astfel dispuşi în poziţii *para* unul faţă de celălalt. În schimb, în cazul benzochinonmonoiminei (A4), heteroatomii sunt dispuşi în poziţii *meta* (Figura **3**).



A1 **A2** **A3** **A4**

Figura **3**: Diverse structuri chinoidale

În 1966, Dähne şi Leupold au anticipat teoretic principiul cuplării[6,7] în sistemele π-conjugate. Acest fenomen se manifestă între doi heteroatomi din grupele 14, 15 sau 16 ale tabelului periodic, legaţi printr-un număr impar de atomi de carbon cu hibridizare sp^2. Principiul a fost formulat pentru a explica proprietăţile optice neobişnuite ale coloranţilor care conţin unităţi polimetinice sau oxonol cuplate. Compuşii care respectă criteriile acestui principiu prezintă două caracteristici esenţiale: **1)** absorbţia intensă a luminii la lungimi de undă mari şi **2)** o egalizare pronunţată a lungimilor legăturilor de-a lungul lanţurilor polimetinice.

În cazul chinonelor **A1** şi **A2**, au fost izolate atât formele dublu încărcate — dianionice, respectiv dicationice — în care sarcina este delocalizată, cât şi forme intermediare în care delocalizarea se extinde doar pe una dintre cele două părţi ale moleculei.

Un exemplu relevant este un derivat tetrasubstituit al diaminobenzochinonediiminei (**DABQDI**), asociat sistemului **A1**, care ilustrează schimbările pronunţate de culoare în funcţie de pH. Astfel, forma neutră este galbenă, forma monoprotonată devine roşie, iar forma diprotonată capătă o culoare albastră (Figura **4**).

Analiza structurilor determinate prin difracţie de raze X evidenţiază, în structura **A1**[3a], alternanţa dintre legăturile simple şi cele duble. În urma protonării, analiza lungimilor legăturilor din **DABQDIH⁺** arată că această alternanţă dispare pe una dintre părţile moleculei, rezultând un sistem cu o regiune în care legăturile sunt localizate şi o alta în care electronii sunt delocalizaţi. În final, forma diprotonată **$DABQDIH_2^{2+}$** prezintă două subunităţi 6π complet delocalizate, unite prin două legături exclusiv σ[8].

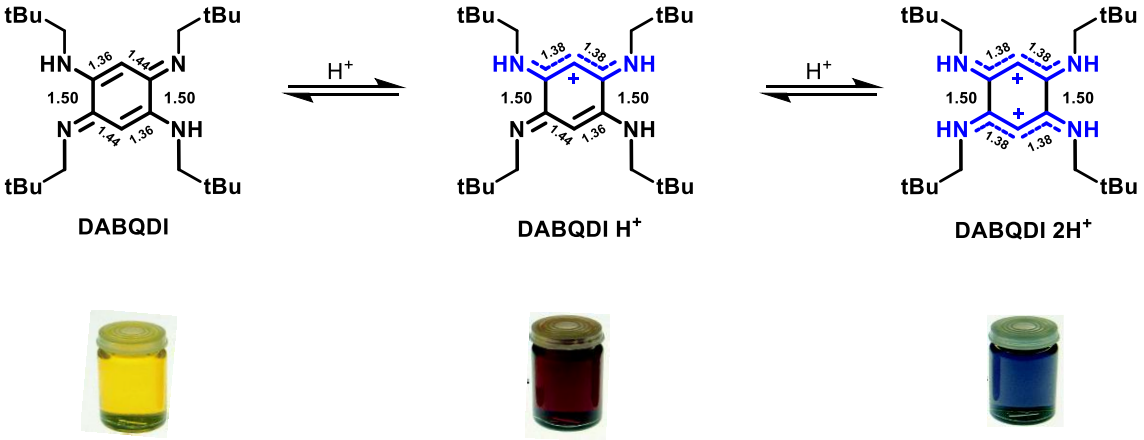


Figura **4:** Stagii de protonare ale chinonei **A1**

Spre deosebire de chinonele prezentate anterior (A1 şi A2), zwitterionul benzochinonmonoiminic (BQMI) se găseşte deja în stare fundamentală sub formă de zwitterion, fără a necesita procese de protonare sau de deprotonare. Această structură deosebit de interesantă este alcătuită din două subunităţi delocalizate de tip (6+6)π — oxonolul trimetinic şi cianina trimetinică — unite chimic prin legături simple carbon–carbon, dar independente una de cealaltă din punct de vedere electronic.

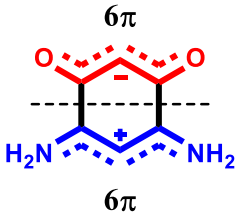


Figura **5**: Ilustrarea principuiului de cuplare a 6+6 π electroni in **zwitterioni**

Capitolul 2. Compusi Macrociclici

Compuşii macrociclici reprezintă o clasă fascinantă şi diversă de structuri din chimia organică, caracterizate printr-o serie de particularităţi, precum dimensiunea cavităţii, compoziţia chimică şi arhitectura moleculară, care le conferă proprietăţi unice.

Deşi domeniul compuşilor macrociclici este vast, doar câteva clase de astfel de structuri au constituit surse de inspiraţie pentru dezvoltarea unor noi macrocicluri care încorporează un zwitterion **BQMI**. Dintre acestea, două sunt deosebit de relevante: **1)** calixarenelor şi **2)** ciclamului.

2.1. Calixarene

Chimia acestei clase de compuşi macrociclici a fost studiată pe larg încă de la descoperirea sa, în 1963, când a fost publicată pentru prima dată analiza structurală prin cristalografie cu raze X[9]. De atunci, structura calixarenelor a fost diversificată fie prin modificarea naturii atomilor care leagă inelele fenilice, fie prin mărirea dimensiunii cavităţii macrociclice. În funcţie de natura acestor atomi de legătură, se disting mai multe clase: calixarenelor clasice, în care inelele sunt unite prin atomi de carbon, azacalixarenelor, în care legătura este realizată prin atomi de azot, tiacalixarenelor[10], care conţin atomi de sulf, şi oxacalixarenelor, în care punţile de legătură sunt formate din atomi de oxigen[11] (Figura 6).

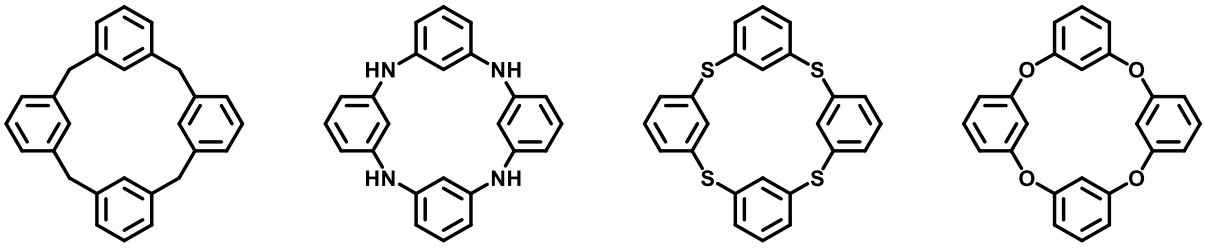


Figura **6**: Structuri generale de calixarene incorporând diverşi heteroatomi

Deosebit de relevante pentru tema cercetării noastre sunt azacalixarenele, în care cele patru inele aromatice sunt unite prin atomi de azot. Aceste structuri prezintă un potenţial deosebit în chimia de tip host–guest.

Capacitatea lor de a acţiona ca gazde moleculare se datorează unor caracteristici structurale specifice, precum dimensiunea şi forma cavităţii, dar şi posibilităţii de a introduce diferite grupări chimice pe scheletul macrociclic.

Importanţa acestor parametri este evidenţiată de un studiu realizat de Casnati şi colaboratorii[12], în care calixarene cu dimensiuni diferite, formate din cicluri cu şase până la opt unităţi, au fost funcţionalizate cu ionofori de tip amidă la nivelul ambelor margini ale macrociclului, în vederea îndepărtării deşeurilor nucleare. Rezultatele au arătat că unele dintre calixarenele sintetizate prezentau capacităţi promiţătoare de reţinere a anumitor ioni metalici, în timp ce altele nu manifestau deloc capacitate de complexare.

2.2. Ciclam

Macrociclurile de tip ciclam au fost descoperite pentru prima dată în 1936 de Jan van Alphen, în cursul unor încercări de sinteză a poliaminelor alifatice. Acestea au fost obţinute în urma reacţiei dintre 1,3-dibromopropan şi un exces de etilendiamină, desfăşurată în mediu alcalin, utilizând etanol absolut ca solvent.

La adăugarea unei sări de cupru(II) în soluţia apoasă, s-a format un complex de culoare roşu-violet, diferită de culoarea albastră observată în mod obişnuit. O parte din compusul izolat a fost pusă în reacţie cu benzaldehidă, însă nu s-a observat nicio reacţie, sugerând că substanţa conţinea exclusiv amine secundare[13] (Figura 7).

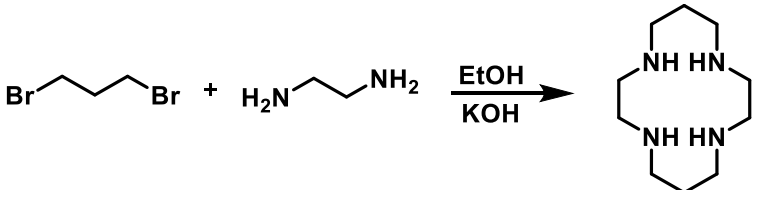


Figura **7**: Cale de sinteza descoperita de Jan van Alphen

La fel ca în cazul calix[n]arenelor, derivatii ciclamului nu se găsesc în mod natural. Cu toate acestea, datorită unor caracteristici precum stabilitatea complecşilor pe care îi formează şi biocompatibilitatea lor, acestea reprezintă candidaţi promiţători pentru aplicaţii biologice, inclusiv pentru dezvoltarea agenţilor antifungici[14].

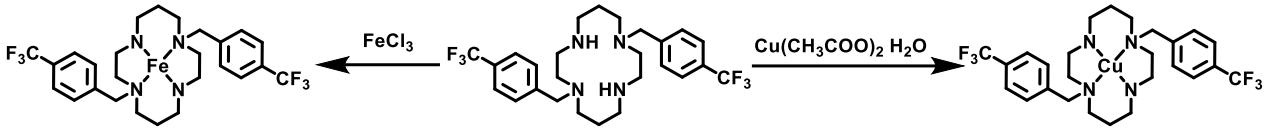


Figure **8**: Cai de sinteza pentru complexi pe baza de ciclam

Dezvoltarea agenţilor patogeni cu rezistenţă crescută este un fenomen frecvent, ceea ce impune identificarea şi dezvoltarea unor noi compuşi capabili să inhibe diferite tipuri de agenţi patogeni. Studiile privind activitatea antifungică a complecşilor de fier şi cupru (Figura 8) au evidenţiat o eficienţă mai ridicată în cazul complexului de fier.

Alţi complecşi ai ciclamului, care conţin centre metalice de zinc, nichel, cupru şi alte metale, au fost descrişi pentru diverse aplicaţii medicale, inclusiv ca inhibitori ai HIV şi în dezvoltarea radiofarmaceuticelor[15]. Aceste exemple demonstrează versatilitatea oferită de această clasă de compuşi macrociclici.

Chapter 3. Synthesis of novel BQMI macrocycles

În literatura de specialitate sunt descrise mai multe metode de sinteză a zwitterionilor BQMI[16-18]. În cadrul acestui studiu, ne-am concentrat în principal asupra a două abordări sintetice (Figura 9).

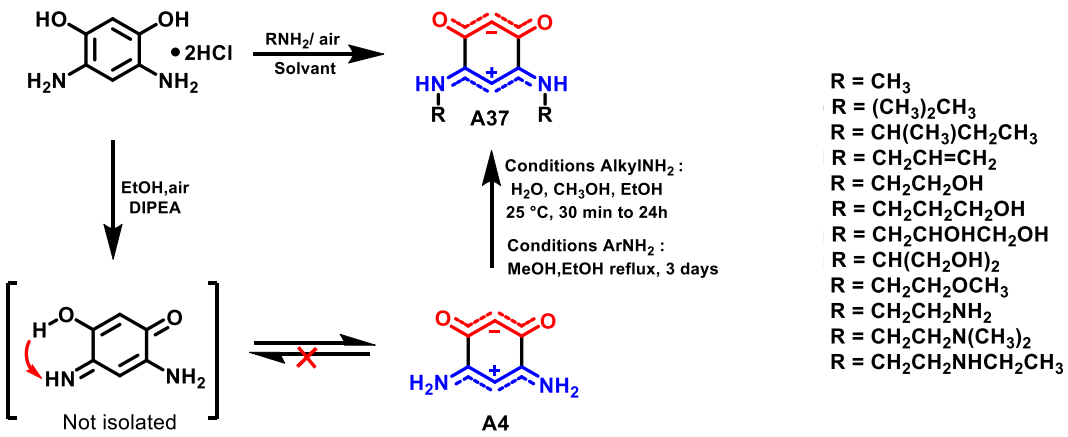


Figura **9**: Sinteza zwitterionilor transaminati

Pornind de la diclorhidratul de 4,6-diaminoresorcinol, prin tratarea acestuia cu N,N-diizopropiletilamină, se obţine compusul A4, în urma unui transfer intramolecular de proton, în prezenţa aerului. Ulterior, zwitterionul A4 poate reacţiona cu amina dorită pentru a obţine zwitterionul transaminat. Alternativ, acelaşi produs poate fi obţinut direct, pornind de la diclorhidratul de 4,6-diaminoresorcinol şi amina de interes.

Izolarea prealabilă a compusului A4 prezintă anumite dezavantaje, legate în special de dificultăţile de purificare şi de variaţiile randamentului reacţiei.

Un aspect esenţial este faptul că, în literatura de specialitate, majoritatea reacţiilor de transaminare raportate au fost realizate utilizând amine primare. Prin urmare, contribuţia originală a acestui capitol constă în investigarea reacţiei zwitterionilor A4 cu poliaminele[19].

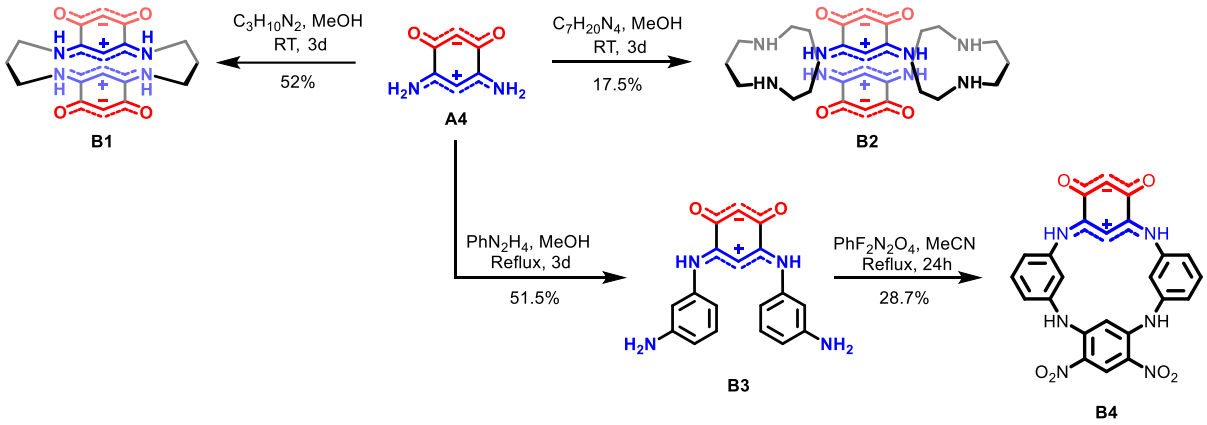


Figura **10**: Transaminarea **A4** cu diamine

În cazul compusului **B2**, abordarea iniţială a urmărit obţinerea unei structuri similare ciclamului, prin reacţia unei poliamine cu lanţ lung cu ambele extremităţi ale zwitterionului. În mod neaşteptat, în locul zwitterionului clasic aşteptat, a fost izolat un compus macrociclic care încorporează două unităţi zwitterionice. Ulterior, am demonstrat că această strategie poate fi aplicată şi unor diamine cu lanţ mai scurt, precum propan-1,3-diamina, prin izolarea compusului **B1**.

Anterior, în literatura de specialitate fusese descris un zwitterion substituit cu *p*-fenilendiamină[20], însă încercările de obţinere a unor macrocicluri nu au avut succes, din cauza nucleofilităţii reduse a grupării amino libere. În schimb, pentru a beneficia de o nucleofilitate mai ridicată, a fost sintetizat compusul **B3**, utilizând *m*-fenilendiamina. Cu toate acestea, nu a putut fi izolat un azacalixaren simetric care să încorporeze două unităţi zwitterionice, din cauza cantităţilor mari de reactivi necesare. În consecinţă, închiderea

ciclului a fost realizată cu ajutorul unui alt reactiv, mai electrofil, 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzenul, obţinându-se astfel compusul **B4**.

În concluzie, au fost sintetizate trei noi structuri macrociclice. Două dintre acestea au fost obţinute prin reacţii într-un singur vas (*one-pot*), utilizând diamine alifatice, în timp ce azacalixarenul care încorporează unitatea zwitterionică a fost obţinut printr-o succesiune de două etape de reacţie.

Capitolul 4. Zwitterioni C-substituiti

Reacţia de transaminare a reprezentat principalul instrument pentru ajustarea proprietăţilor zwitterionilor BQMI. Aceasta a permis obţinerea unei game variate de structuri şi continuă să fie, până în prezent, metoda principală de acces la diferite arhitecturi moleculare care încorporează unitatea BQMI. Aşa cum s-a evidenţiat în Capitolul 1, potenţialul acestor compuşi este departe de a fi pe deplin explorat.

Proprietatea fundamentală care a suscitat interesul pentru această clasă de molecule în ultimele două decenii este prezenţa celor două subunităţi 6π delocalizate, integrate în ciclul cu şase atomi.

Acest capitol urmăreşte extinderea clasei zwitterionilor BQMI prin introducerea unor noi substituenţi la atomul de carbon central al unităţii oxonol polimetinice (substituţie la carbon, C-substituţie), cu păstrarea delocalizării electronice.

Astfel de compuşi au fost obţinuţi anterior prin reacţii de tip Michael, utilizând acceptori de electroni precum tetracianoetilena (TCNE) şi 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzochinona (DDQ)[21,22].

Urmând o abordare similară celei descrise în literatura de specialitate, au fost utilizaţi derivaţi bromuraţi şi ioduraţi ai succinimidei pentru obţinerea zwitterionilor substituiţi la atomul de carbon (Figura 11)

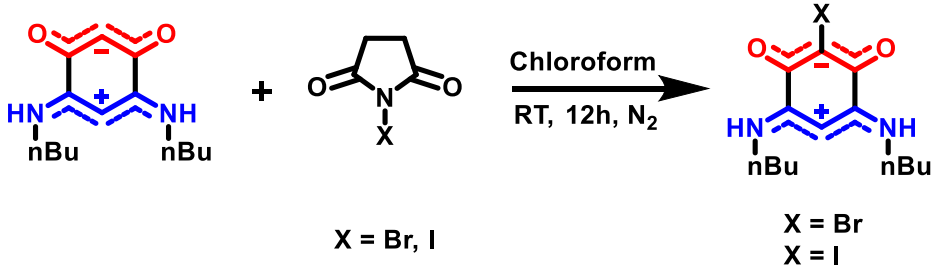


Figura **11**: Sinteza de zwitterioni halogenati

Deşi această abordare este fiabilă, ea nu oferă flexibilitatea caracteristică reacţiilor de transaminare. În urma consultării literaturii de specialitate, am identificat posibilitatea utilizării 2,5-dihidroxi-1,4-benzochinonei (**A2**) pentru obţinerea zwitterionilor transaminaţi şi substituiţi la atomul de carbon[23,24].

Sinteza unor derivaţi asimetrici ai 2,5-dihidroxi-1,4-benzochinonei, substituiţi la atomul de carbon, presupune reacţii desfăşurate în mai multe etape şi caracterizate prin randamente scăzute. Pentru a depăşi această limitare, embelina a fost extrasă prin extracţie Soxhlet, utilizând cloroformul ca solvent[25].

După extracţie, embelina a fost pusă în reacţie cu n-butilamină, în condiţii de reflux, obţinându-se un zwitterion transaminat şi substituit la atomul de carbon. Acesta a fost utilizat ulterior ca produs de plecare pentru sinteza altor zwitterioni transaminaţi (Figura **12**).

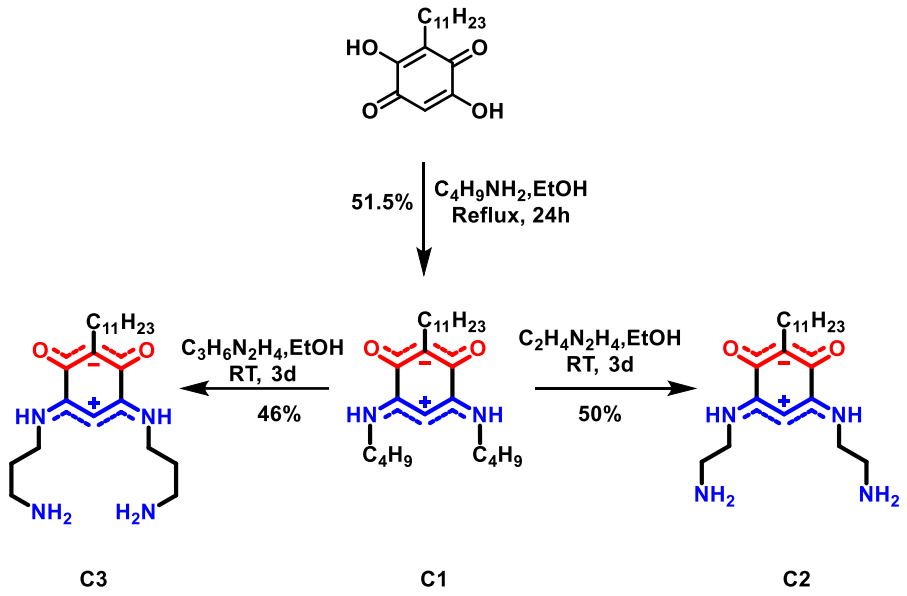


Figura **12**: Reactia de tansaminare a zwitterionilor C-substituiti

Din perspectiva aplicaţiilor, zwitterionii **BQMI** sunt cunoscuţi în literatura de specialitate pentru potenţialul lor de a acţiona ca liganzi, precum şi pentru aplicaţiile complecşilor rezultaţi[26–30]. Dintre toate combinaţiile posibile, am ales să investigăm potenţialul complecşilor de nichel(II), datorită capacităţii acestora de a adopta geometrii diferite în soluţie şi/sau în stare solidă.

Trecerea de la geometria planară la cea octaedrică contribuie la reducerea diferenţei energetice dintre nivelurile orbitalilor. Atunci când diferenţa energetică devine suficient de mică, electronii se rearanjează prin ocuparea orbitalilor anterior neocupaţi, ceea ce

determină modificarea stării de spin, manifestată ulterior printr-o schimbare de culoare.

Noii complecşi sintetizaţi pot prezenta vapocromism atât în stare solidă, cât şi în soluţie. O diferenţă majoră între cele două situaţii constă în natura substanţelor cu care compuşii formează complecşi. Primele teste au fost efectuate cu metanol şi tetrahidrofuran, însă analiza UV-Vis a evidenţiat doar un efect de diluare, fără a se observa vreo schimbare de culoare. Din acest motiv, au fost utilizaţi liganzi donori mai puternici, precum amoniacul şi piridina. La adăugarea câtorva picături de amoniac 28% sau de piridină, soluţia portocalie devenea instantaneu incoloră după agitare (Figura **13**).

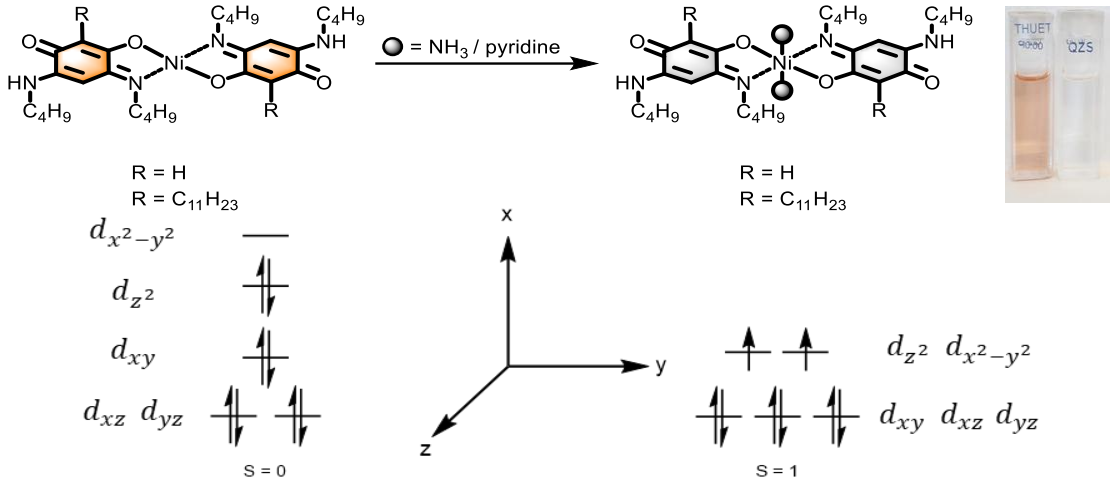


Figura **13**: Reprezentare calitativă a stărilor de spin ale Ni(II) în medii cu geometrie plan pătrată și octaedrică

Pentru a demonstra că schimbarea culorii este determinată de complexarea cu piridină, a fost realizat un studiu de titrare, în cadrul căruia fiecare curbă a fost înregistrată după adăugarea a 50 µL de soluţie de piridină, cu concentraţia de 10^{-3} sau 10^{-2} M, peste soluţia de THF cu o concentraţie de 10^{-5} M.

În timpul titrării, banda de absorbţie responsabilă de culoarea soluţiei se diminuează treptat, în timp ce banda principală de absorbţie, situată la 352 nm, îşi măreşte intensitatea, ceea ce explică decolorarea soluţiei (Figura **14**).

Atât C7b, cât şi C8b prezintă acelaşi comportament în timpul titrării cu soluţii de piridină de concentraţii diferite. La utilizarea soluţiilor de piridină cu concentraţii de 10^{-5} M sau 10^{-4} M, singurul efect observat a fost diluarea soluţiei. Creşterea concentraţiei soluţiei de piridină la 10^{-3} M pentru C7b şi la 10^{-2} M pentru C8b a permis obţinerea unei soluţii incolore prin adăugarea unui volum de doar 1 mL.

Este important de menţionat că acest proces este complet reversibil. După evaporarea completă a soluţiilor din cuvete, precipitatul rezultat a fost redizolvat, obţinându-se din nou soluţia de culoare portocalie.

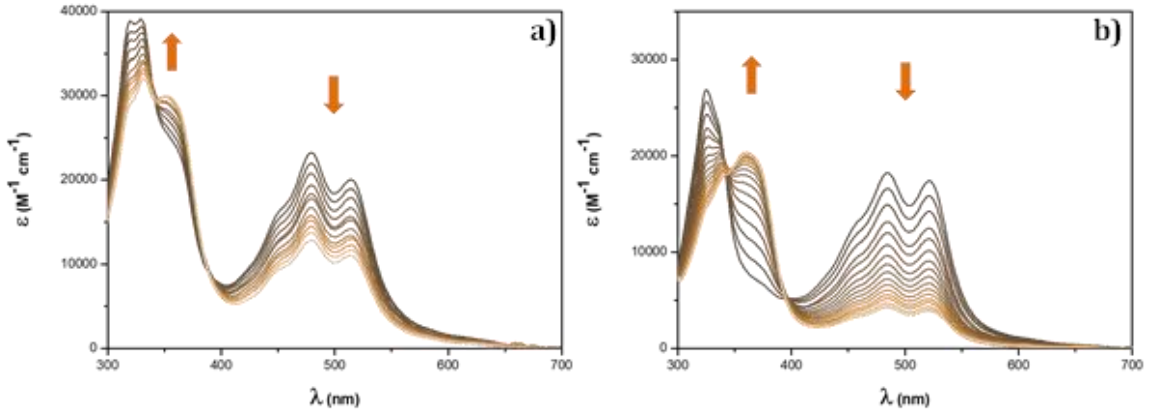


Figura **14**: Adăugarea a 50 µL de soluție de piridină: a) **C7b**, 10^{-3} M; b) **C8b**, 10^{-2} M, în tetrahidrofuran, la o concentrație de 10^{-5} M.

Capitolul 5. Polimeri funcţionalizati cu zwitterioni

Chimia zwitterionului **BQMI A4** a fost studiată intens în ultimele două decenii, însă cercetările s-au concentrat în principal asupra sintezei organice. Unul dintre cele trei obiective principale ale acestei teze a fost extinderea domeniului de aplicare a acestor molecule către chimia polimerilor, cu păstrarea nucleului zwitterionic, pentru a menţine proprietăţile deosebite ale acestei clase de compuşi.

În acest scop, au fost luate în considerare două abordări. Prima a constat în utilizarea reacţiei de transaminare pentru introducerea unor grupări polimerizabile, urmată de utilizarea moleculei rezultate ca unitate monomerică într-o reacţie de polimerizare radicalică[31]. Acest tip de polimerizare a fost ales deoarece nu necesită modificări ale pH-ului, permiţând astfel păstrarea caracterului zwitterionic al moleculei. Cea de-a doua abordare a presupus utilizarea unor polimeri comerciali care conţin grupări amino libere, urmată de modificarea chimică a acestora cu zwitterionul clasic **A4**, în vederea obţinerii unor polimeri care încorporează nucleul zwitterionic.

Primele încercări de obţinere a polimerilor au pornit de la un zwitterion BQMI care conţine legături duble alilice. Literatura de specialitate arată că polimerizarea

monomerilor alilici este mai dificilă decât cea a monomerilor vinilici, din cauza dificultăţilor şi limitărilor asociate comportamentului legăturii duble. De regulă, polimerizarea monomerilor alilici conduce la produse cu un grad redus de polimerizare (oligomeri), fenomen atribuit transferului degradativ de lanţ către monomer[32,33].

În încercările de obţinere a unui polimer pornind de la zwitterionul **D1**, au fost utilizaţi patru iniţiatori diferiţi: azobisisobutironitril (AIBN)[34], acid 4,4′-azobis(4-cianovaleric) (ACVA)[35,36], azotat de amoniu şi ceriu(IV) (CAN)[37] şi diclorhidrat de 2,2′-azobis(2-metilpropionamidină) (V50)[38] (Figura **15**).

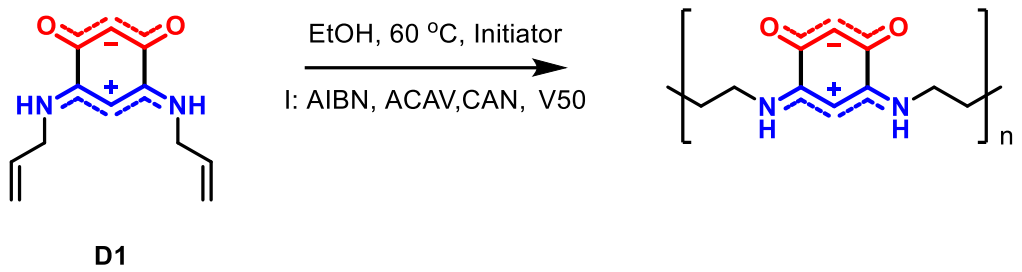


Figura **15**: Incercari de polimerizare ale compusului **D1**

Întrucât toate încercările de polimerizare au eşuat, s-a impus identificarea unei abordări alternative, în locul continuării acestei direcţii de cercetare. Având în vedere că principala problemă era stabilitatea legăturii duble alilice, am încercat să introduc o legătură dublă mai reactivă.

Această modificare chimică a fost abordată prin două strategii diferite. Prima a constat în utilizarea reacţiei clasice de transaminare, folosind 4-aminostiren şi bromură de 3-aminoetilimidazoliu. S-a optat pentru aceste două amine deoarece stirenul poate polimeriza prin diferite mecanisme[39], în timp ce monomerii de tip vinilimidazol pot fi polimerizaţi radicalic în prezenţa AIBN, fapt care a motivat alegerea acestora[40] (Figura **16**).

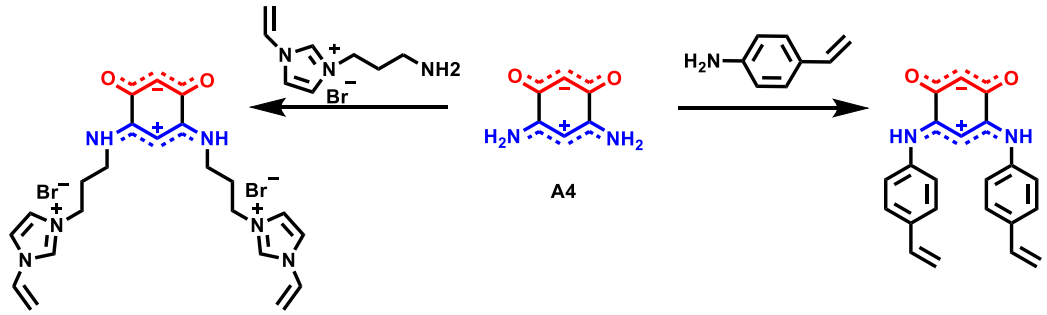


Figura **16**: Incercari de sinteza a noi monomeri zwitterionici

Din păcate, ambele încercări de modificare au eşuat, cel mai probabil din cauza caracterului nucleofil slab al 4-aminostirenului, esenţial pentru desfăşurarea reacţiei de transaminare, sau a împiedicării sterice în cazul bromurii de 3-aminoetilimidazoliu. După mai multe încercări nereuşite de introducere a unor legături duble mai reactive, capabile să polimerizeze, singura abordare viabilă din punct de vedere sintetic a rămas utilizarea unor polimeri care conţin grupări amino libere, capabile să reacţioneze cu zwitterionul **A4**, în vederea obţinerii unor polimeri care încorporează nucleul zwitterionic.

În locul utilizării zwitterionilor ca monomeri, au fost aleşi polimeri comerciali, precum clorhidratul de polialilamină, cu o masă moleculară medie în greutate (Mw) de 17.500 Da (Figura **17**).

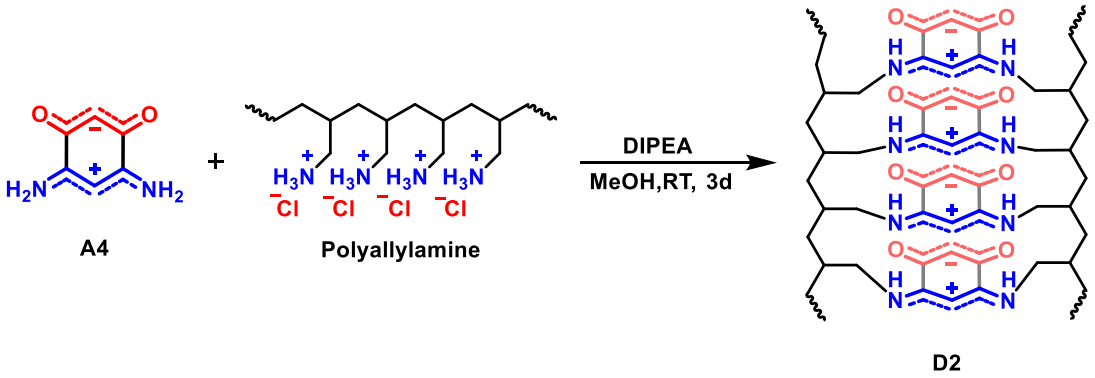


Figura 17: Doparea polialilaminei cu **A4**

Deşi am reuşit să izolăm un polimer reticulat care încorporează nuclee zwitterionice, compusul **D2** s-a dovedit complet insolubil în orice solvent. Din acest motiv, următorul polimer ales a fost unul mai solubil şi cu o masă moleculară mai mică, respectiv polietilenimina ramificată (Figura **18**).

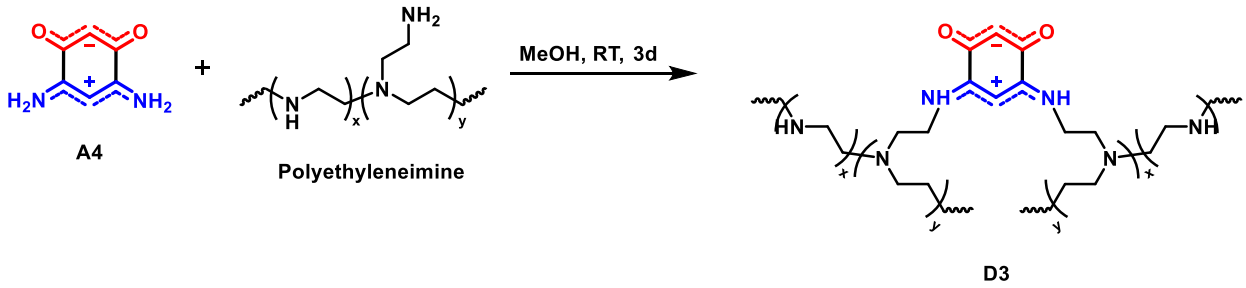


Figure **18**: Doparea polietileniminei cu **A4**

Concluzii

Prezenta teză, intitulată „Ground State Quinoidal Zwitterions as Molecular Tools for Science", a avut trei obiective majore, fiecare fiind, în unele cazuri, împărţit în mai multe obiective specifice.

Primul obiectiv, în domeniul chimiei organice, a fost extinderea posibilităţilor de modificare a zwitterionilor benzochinonmonoiminici prin intermediul reacţiei de transaminare, deja cunoscută, aşa cum este prezentat în **Capitolul 3**. Deşi reacţia de transaminare a reprezentat principala cale de modificare a acestor zwitterioni, reacţiile cu poliaminele nu au fost investigate în profunzime. În încercarea de a reproduce structura ciclamului, a fost descoperit compusul macrociclic **B2**. Au fost realizate şi alte reacţii cu poliamine, însă doar cele care conţineau un număr impar de atomi de carbon în lanţ au condus la formarea macrociclurilor printr-o reacţie într-un singur vas (one-pot). Acelaşi tip de reacţie era aşteptat şi în cazul m-fenilendiaminei, însă nu a fost posibilă obţinerea produsului dorit printr-o reacţie one-pot. Prin urmare, a fost utilizat 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzenul pentru obţinerea azacalixarenului care încorporează un nucleu zwitterionic.

Cel de-al doilea obiectiv din domeniul chimiei organice a fost identificarea unei căi de sinteză reproductibile, similare reacţiei de transaminare, care să permită introducerea unui substituent dorit la atomul de carbon central al subunităţii oxonol. Deşi literatura de specialitate descrie mai mulţi compuşi substituiţi la carbon, metodele disponibile nu oferă o abordare generală şi reproductibilă. Metoda propusă şi prezentată în **Capitolul 4** reprezintă o alternativă promiţătoare pentru obţinerea unei game variate de zwitterioni substituiţi la carbon. Cel de-al treilea şi ultimul obiectiv din această direcţie de cercetare a fost conectarea a două nuclee zwitterionice printr-o legătură C–C; cu toate acestea, nu au fost obţinute rezultate pentru această abordare.

Al doilea obiectiv major al tezei a constat în realizarea unei punţi între două domenii ale chimiei: chimia organică şi chimia polimerilor. Rezultatele obţinute sunt prezentate în **Capitolul 5**. Pentru obţinerea unor polimeri care încorporează zwitterionul **A4**, au fost investigate două căi de sinteză: utilizarea zwitterionului ca unitate monomerică, urmată de încercarea de polimerizare cu păstrarea caracterului zwitterionic, respectiv modificarea chimică a unui polimer preformat cu zwitterionul **A4**. Cea de-a doua abordare

s-a dovedit mai eficientă, însă prima rămâne fezabilă, cu condiția introducerii unei grupări polimerizabile mai reactive.

Al treilea și ultimul obiectiv major a fost extinderea domeniilor de aplicare a zwitterionilor BQMI obținuți. Așa cum este prezentat în **Capitolul 4**, au fost investigate complecșii de coordinare ai zwitterionilor clasici și ai celor substituiți la carbon, în vederea evaluării potențialului acestora ca senzori pentru piridină. Pe parcursul cercetării au fost explorate și posibile aplicații ale compușilor macrociclici, însă fără rezultate concludente.

Bibliografie

1. Amesz J. The function of plastoquinone in photosynthetic electron transport. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Bioenerg*. 1973;301(1):35-51. doi:10.1016/0304-4173(73)90011-6

2. Scherer S, Almon H, Interaction of photosynthesis, respiration and nitrogen fixation in cyanobacteria. *Photosynth Res*. 1988;15(2):95-114. doi:10.1007/BF00035255

3. Asche C. Antitumour Quinones. *Mini-Rev Med Chem*. 2005;5(5):449-467. doi:10.2174/1389557053765556

4. Moussa J, Amouri H. Supramolecular Assemblies Based on Organometallic Quinonoid Linkers: A New Class of Coordination Networks. *Angew Chem Int Ed*. 2008;47(8):1372-1380. doi:10.1002/anie.200701980

5. Phelan NF, Orchin M. Cross conjugation. *J Chem Educ*. 1968;45(10):633. doi:10.1021/ed045p633

6. Dähne S, Leupold D. Coupling Principles in Organic Dyes. *Angew Chem Int Ed Engl*. 1966;5(12):984-993. doi:10.1002/anie.196609841

7. Staab HA, Saupe T. "Proton Sponges" and the Geometry of Hydrogen Bonds: Aromatic Nitrogen Bases with Exceptional Basicities. *Angew Chem Int Ed Engl*. 1988;27(7):865-879. doi:10.1002/anie.198808653

8. Siri O, Braunstein P, Rohmer MM, Bénard M, Welter R. Novel "Potentially Antiaromatic", Acidichromic Quinonediimines with Tunable Delocalization of Their 6π-Electron Subunits. *J Am Chem Soc*. 2003;125(45):13793-13803. doi:10.1021/ja035463u

9. Smith GW. Crystal Structure of a Nitrogen Isostere of Pentacyclo-Octacosadodecaene. *Nature*. 1963;198(4883):879-879. doi:10.1038/198879a0

10. Hamada F, Bott SG, Orr GW, Coleman AW, Zhang H, Atwood JL. Thiocalix[4] arenes. I. Synthesis and structure of ethylthiocalix[4]arene methyl ether and the related structure of bromocalix[4]arene methyl ether. *J Incl Phenom Mol Recognit Chem*. 1990;9(3):195-206. doi:10.1007/BF01053117

11. Li YX, Xue M, Yang Y. Shape-Persistent Oxa- and Aza-calix[4]arene Hybrid Molecular Cage and Naked Eye Sensing of Fluoride. *Org Lett*. 2021;23(16):6435-6438. doi:10.1021/acs.orglett.1c02255

12. Casnati A, Barboso S, Rouquette H, et al. New Efficient Calixarene Amide Ionophores for the Selective Removal of Strontium Ion from Nuclear Waste: Synthesis, Complexation, and Extraction Properties. *J Am Chem Soc*. 2001;123(49):12182-12190. doi:10.1021/ja016597f

13. Van Alphen J. On aliphatic polyamines IV. *Recl Trav Chim Pays-Bas*. 1937;56(4):343-350. doi:10.1002/recl.19370560405

14. Almada S, Maia LB, Waerenborgh JC, et al. Cyclam-based iron(III) and copper(II) complexes: synthesis, characterization and application as antifungal agents. *New J Chem*. 2022;46(35):16764-16770. doi:10.1039/D2NJ03161B

15. Liang X, Sadler PJ. Cyclam complexes and their applications in medicine. *Chem Soc Rev*. 2004;33(4):246. doi:10.1039/b313659k

16. Yang QZ, Siri O, Braunstein P. First transamination reactions for the one-pot synthesis of substituted zwitterionic quinones. *Chem Commun*. 2005;(21):2660. doi:10.1039/b501926e

17. Siri O, Braunstein P. Unprecedented zwitterion in quinonoid chemistryElectronic supplementary information (ESI) available: spectroscopic data for 4 and 6 and an ORTEP view of the structure of 4. See http://www.rsc.org/suppdata/cc/b1/b107828n/. *Chem Commun*. 2002;(3):208-209. doi:10.1039/b107828n

18. Manthey M, Pyne S, Truscott R. Addition of Aliphatic and Aromatic Amines to Catechol in Aqueous Solution Under Oxidizing Conditions. *Aust J Chem*. 1989;42(3):365. doi:10.1071/CH9890365

19. Vlad Tarpa, Jean-François Longevial, Michel Giorgi, Gabriel Canard, Simon Pascal, Denis Jacquemin, and Olivier Siri, Transamination of Zwitterionic Quinones with Polyamines: The Carbon Bridge Matters *The Journal of Organic Chemistry* **2025** *90* (2), 1001-1005 DOI: 10.1021/acs.joc.4c02100

20. Ruiz AT, Bousquet MHE, Pascal S, et al. Small Panchromatic and NIR Absorbers from Quinoid Zwitterions. *Org Lett*. 2020;22(20):7997-8001. doi:10.1021/acs.orglett.0c02926

21. Canard G, Chen Z, Suryaningtias A, et al. Regioselective addition of DDQ on a quinoid ring: an entry into chiral zwitterionic bridging ligands. *New J Chem*. 2018;42(10):8247-8252. doi:10.1039/C7NJ03765A

22. Braunstein P, Siri O, Taquet J, Yang Q. Regioselective Carbon–Carbon Bond Formation Reactions between TCNE or TCNQ and a Quinonoid Ring. *Angew Chem Int Ed*. 2006;45(9):1393-1397. doi:10.1002/anie.200502574

23. Bonneau N, Chen G, Lachkar D, et al. An Unprecedented Blue Chromophore Found in Nature using a “Chemistry First” and Molecular Networking Approach: Discovery of Dactylocyanines A–H. *Chem – Eur J*. 2017;23(58):14454-14461. doi:10.1002/chem.201702336

24. Tamboura FB, Lo M, Kaihil AO, Samb I, Camara PS, Gaye M. ACCESSIBILITY OF ZWITTERIONIC COMPOUNDS FROM PRIMARY AMINES AND 2,5-DIHYDROXY-1,4-BENZOQUINONE. *Eur Chem Bull*. 2019;8(6):193. doi:10.17628/ecb.2019.8.193-202

25. Pundarikakshudu K, Joshi H, Shah P, Panchal S, Department of Pharmacognosy, L. J. Institute of Pharmacy, Between Sarkhej Circle and Kataria Motors, S.G. Road, Ahmedabad - 382 210, Gujarat, India. A Simple, Facile Method For Isolation Of Embelin From Fruits Of Embelia Ribes Burm.F (VIDANG). *INDIAN DRUGS*. 2016;53(02):23-27. doi:10.53879/id.53.02.10337

26. Kar P, Yoshida M, Shigeta Y, et al. Methanol-Triggered Vapochromism Coupled with Solid-State Spin Switching in a Nickel(II)-Quinonoid Complex. *Angew Chem Int Ed*. 2017;56(9):2345-2349. doi:10.1002/anie.201611085

27. Das HS, Das AK, Pattacini R, Hübner R, Sarkar B, Braunstein P. First structurally characterized mono- and dinuclear ruthenium complexes derived from zwitterionic quinonoid ligands. *Chem Commun*. 2009;(29):4387. doi:10.1039/b907710c

28. Paretzki A, Pattacini R, Huebner R, Braunstein P, Sarkar B. Stabilising a quinonoid-bridged dicopper(i) complex by use of a dppf (dppf = (diphenylphosphino)ferrocene) backbone. *Chem Commun*. 2010;46(9):1497-1499. doi:10.1039/B921731B

29. Kar P, Yoshida M, Kobayashi A, Routaboul L, Braunstein P, Kato M. Colour tuning by the stepwise synthesis of mononuclear and homo- and hetero-dinuclear platinum(II) complexes using a zwitterionic quinonoid ligand. *Dalton Trans*. 2016;45(36):14080-14088. doi:10.1039/C6DT02328B

30. Taquet J philippe, Siri O, Braunstein P, Welter R. Stepwise Synthesis, Structures, and Reactivity of Mono-, Di-, and Trimetallic Metal Complexes with a 6π + 6π Quinonoid Zwitterion. *Inorg Chem*. 2004;43(22):6944-6953. doi:10.1021/ic049263a

31. Wang Z, Cui F, Sui Y, Yan J. Radical chemistry in polymer science: an overview and recent advances. *Beilstein J Org Chem*. 2023;19:1580-1603. doi:10.3762/bjoc.19.116

32. Bartlett PD, Altschul R. The Polymerization of Allyl Compounds. II. Preliminary Kinetic Study of the Peroxide-Induced Polymerization of Allyl Acetate. ACS Publications. May 1, 2002. doi:10.1021/ja01221a037

33. Inoue S, Tamezawa H, Aota H, et al. Addition−Fragmentation Chain Transfer in Allyl Polymerization at Elevated Temperatures. *Macromolecules*. 2011;44(8):3169-3173. doi:10.1021/ma1029423

34. Matsumoto A, Kumagai T, Aota H, Kawasaki H, Arakawa R. Reassessment of Free-Radical Polymerization Mechanism of Allyl Acetate Based on End-Group Determination of Resulting Oligomers by MALDI-TOF-MS Spectrometry. *Polym J*. 2009;41(1):26-33. doi:10.1295/polymj.PJ2008174

35. Illy N, Robitzer M, Auvergne R, Caillol S, David G, Boutevin B. Synthesis of water-soluble allyl-functionalized oligochitosan and its modification by thiol–ene addition in water. *J Polym Sci Part Polym Chem*. 2014;52(1):39-48. doi:10.1002/pola.26967

36. Abarkan A, Achalhi N, El Yousfi R, et al. State-of-the-art phosphorylation of water-soluble allyl cellulose via a green radical-mediated "click" reaction pathway with enhanced antifungal activity. *Carbohydr Polym*. 2025;349:123014. doi:10.1016/j.carbpol.2024.123014

37. Yagci C, Yildiz U. Redox polymerization of methyl methacrylate with allyl alcohol 1,2-butoxylate-block-ethoxylate initiated by Ce(IV)/HNO3 redox system. *Eur Polym J*. 2005;41(1):177-184. doi:10.1016/j.eurpolymj.2004.08.008

38. Sepehrianazar A, Güven O. Free radical polymerization of allylamine in different acidic media. *Polym Polym Compos*. 2022;30:09673911221103599. doi:10.1177/09673911221103599

39. Singh A, Chauhan A, Gaur R. A comprehensive review on the synthesis, properties, environmental impacts, and chemiluminescence applications of polystyrene (PS). *Discov Chem*. 2025;2(1):47. doi:10.1007/s44371-025-00125-y

40. Dai F, Xu K, Ke Z, et al. Poly(ionic liquid) blended polyphenylene sulfone ultrafiltration membranes with enhanced surface hydrophilicity and antifouling performance. *Sep Purif Technol*. 2023;325:124708. doi:10.1016/j.seppur.2023.124708