

UTILIZAREA CARBONAȚILOR ORGANICI PENTRU PROTEJAREA GRUPEI AMINO- ȘI ACTIVAREA GRUPEI CARBOXIL ALE AMINOACIZILOR ÎN SINTEZE DE PEPTIDE

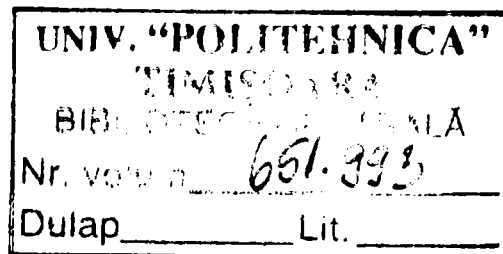
Teză destinată obținerii
titlului științific de doctor inginer
la
Universitatea "Politehnica" din Timișoara
în domeniul CHIMIE
de către

Ing. Adina-Elena Segneanu

Conducător științific:
Referenți științifici:

prof.univ.dr. Carol Csunderlik
prof.univ.dr. Ioan Oprean
prof.univ.dr.ing. Dan Ciubotariu
prof.univ.dr.ing. Constantin Dăescu

Ziua susținerii tezei: 23.02.2007



Seriile Teze de doctorat ale UPT sunt:

- | | |
|------------------------|---|
| 1. Automatică | 7. Inginerie Electronică și Telecomunicații |
| 2. Chimie | 8. Inginerie Industrială |
| 3. Energetică | 9. Inginerie Mecanică |
| 4. Ingineria Chimică | 10. Știința Calculatoarelor |
| 5. Inginerie Civilă | 11. Știința și Ingineria Materialelor |
| 6. Inginerie Electrică | |

Universitatea „Politehnica” din Timișoara a inițiat seriile de mai sus în scopul diseminării expertizei, cunoștințelor și rezultatelor cercetărilor întreprinse în cadrul școlii doctorale a universității. Seriile conțin, potrivit H.B.Ex.S Nr. 14 / 14.07.2006, tezele de doctorat susținute în universitate începând cu 1 octombrie 2006.

Copyright © Editura Politehnica – Timișoara, 2006

Această publicație este supusă prevederilor legii dreptului de autor. Multiplicarea acestei publicații, în mod integral sau în parte, traducerea, tipărirea, reutilizarea ilustrațiilor, expunerea, radiodifuzarea, reproducerea pe microfilme sau în orice altă formă este permisă numai cu respectarea prevederilor Legii române a dreptului de autor în vigoare și permisiunea pentru utilizare obținută în scris din partea Universității „Politehnica” din Timișoara. Toate încălcările acestor drepturi vor fi penalizate potrivit Legii române a drepturilor de autor.

România, 300159 Timișoara, Bd. Republicii 9,
tel. 0256 403823, fax. 0256 403221
e-mail: editura@edipol.upt.ro

Cuvânt înainte

Prezenta lucrare este rezultatul activității prestate în perioada stagiului ca doctorand cu frecvență la Facultatea de Chimie Industrială și Ingineria Mediului Timișoara.

La actuală a sinteza organică modernă s-a orientat asupra tehnologiilor nepoluante și de protejare a mediului, prin utilizarea unor reactivi biodegradabili cu o toxicitate cât mai redusă pentru mediul înconjurător, dar care să prezinte o reactivitate ridicată. În acest sens, există deja tendința de renunțare la compușii halogenați, de tipul fosgenului și a derivaților clorurați reactivi ai acestuia (cloroformați, trifosgen sau difosgen), care pot fi înlocuiți cu succes de compuși netoxici de tipul carbonaților organici.

Proprietățile carbonaților organici: reactivitate relativ ridicată față de reactanții nucleofili, stabilitatea moleculei, fac obiectul a numeroase cercetări științifice fundamentale și aplicative.

În această teză s-a abordat studiul sintezei unor carbonați micști reactivi de *N*-succinimidil și *N*-ftalimidil, utilizarea acestora pentru protejarea grupelor aminice primare din amine și aminoacizi și studiul realizării unor legături peptidice pornind de la aminoacizii *N*-protejați cu carbonații micști reactivi sintetizați în vederea obținerii de noi compuși cu activitate biologică.

Pentru realizarea actualei lucrări doresc să aduc alege mulțumiri conducătorului științific, domnului prof. univ. dr. Carol CSUNDERLIK pentru sprijinul și competența îndrumare acordată pe întreaga perioadă a elaborării tezei.

Îmi exprim întreaga considerație față membrii comisiei de doctorat, domnul președinte al comisiei prof. univ. dr. ing. Lucian RUSNAC decanul Facultății de Chimie Industrială și Ingineria Mediului din Timișoara și domnii prof.univ.dr. Ioan OPREAN de la Universitatea „Babeș-Bolyai” din Cluj-Napoca, prof. univ. dr. ing. Dan CIUBOTARIU de la Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara și prof. univ. dr. ing. Constantin DĂESCU de la Facultatea de Chimie Industrială și Ingineria Mediului din Timișoara, care au răspuns solicitării de a face parte din comisia de analiză a tezei, pentru observațiile făcute și pentru timpul acordat lucrării.

Nu în ultimul rând, doresc mulțumesc domnului șef de lucrări dr. ing. Marius MILEA de la Facultatea de de Chimie Industrială și Ingineria Mediului din Timișoara pentru tot sprijinul acordat pe parcursul elaborării acestei teze.

Timișoara, februarie 2007

Adina-Elena Segneanu

Segneanu, Adina-Elena

Utilizarea carbonaților organici pentru protejarea grupei amino- și activarea grupei carboxil ale aminoacizilor în sinteze de peptide

Teze de doctorat ale UPT, Seria 2, Nr. 1, Editura Politehnica, 2007, 233 pagini, 160 figuri, 12 tabele.

ISSN: 1842-8444

ISBN: 978-973-625-431-4

Cuvinte cheie:

carbonați micști reactivi, legături peptidice, trifosgen

grupe amino-protectoare

Rezumat,

Unul din aspectele esențiale ale chimiei organice moderne este utilizarea unor reactivi biodegradabili cu o toxicitate mai redusă pentru mediu înconjurător, dar care să prezinte o reactivitate ridicată. În acest sens există deja tendința de renunțare la compușii halogenați, aceștia fiind înlocuiți cu compuși ai oxigenului și azotului. Dintre aceștia, derivații funcționali ai acidului carbonic prezintă un interes crescut datorită reactivității lor relativ ridicate față de reactanții nucleofili în sinteze organice fine. Carbonații simetrici de tipul *N,N'*-disuccinimidilcarbonatului, *N,N'*-diftalimidilcarbonatului pe lângă alte multe utilizări (reactivi de carbonilare ce urmăresc inserarea grupei carbonil între grupe amino, hidroxi și tiolice cu formare de uree, carbamați, ditiocarbamați și izotiocianați sau ca agenți de deshidratare) sunt folosiți, în special, în sinteza de peptide, la prepararea de esteri reactivi ai aminoacizilor

Cercetările efectuate în cadrul tezei au urmărit obținerea sintezei unei serii de carbonați organici reactivi pornind de la reacția disuccinimidilcarbonatului, respectiv diftalimidilcarbonatului cu diferiți alcooli, în vederea obținerii unor carbonați micști reactivi care pot servi ca intermediari în cadrul etapei de *N*-protejare a aminelor și aminoacizilor.

CUPRINS

CAP. I. DATE DE LITERATURĂ

I.1.1. Peptide	7
I.1.2. Legătura peptidică	8
I.1.3. Etapele sintezei de peptide	8
I.1.4. Metode de sinteză a peptidelor	13
I.1.5. Protejarea grupelor funcționale (grupe amino-protectoare)	18
I.1.6. Carbamații	20
I.1.7. Compatibilitatea grupelor protectoare	26
I.1.8. Protejarea în catenă laterală	26
I.1.9. Activarea grupei carboxil	28
I.1.10. Carbodiimide	31
I.2. Carbonați organici	34
I.2.1. Metode de sinteză a carbonaților organici	34
I.2.2. Sinteze de carbonați organici din bis(triclorometil)carbonat	43
I.2.3. Carbonați organici reactivi	44

CAP. II. CONTRIBUȚII ORIGINALE

II.1. Carbonații organici simetrici de succinimidil și ftalimidil	46
II.1.1. Introducere	46
II.1.2. Sinteza <i>N,N'</i> -disuccinimidilcarbonatului și a <i>N,N'</i> -diftalimidil-carbonatului	47
II.2. Sinteza carbonaților organici reactivi din <i>N,N'</i> -disuccinimidilcarbonat	51
II.2.1. Sinteza benzil- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului	51
II.2.2. Studiul sintezei α,α -dimetil-3,5-dimetoxi- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului	53
II.2.3. Sinteza 2-etoxietil- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului, 2,2,2-trifluoroetil- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului, β -feniletil- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului și difenilmetil- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului	63
II.3. Sinteza carbonaților micști de ftalimidil	69
II.3.1. Studiul sintezei α,α -dimetil-3,5-dimetoxi- <i>N</i> -ftalimidilcarbonatului	70
II.3.2. Studiul obținerii 2,2,2-trifluoroetil- <i>N</i> -ftalimidilcarbonatului	72
II.4. Protejarea grupelor amino prin alcoxycarbonilare	73
II.5. Reacțiile carbonați micști de succinimidil cu amine alifatiche	73
II.5.1. Studiul IR al reacției benzil- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului cu izopentil-amină	73
II.5.2. Reacții de protejare a aminelor alifatiche cu micști de succinimidil	75
II.6. Reacțiile de protejare a grupei amino din aminoacizi cu carbonați micști de succinimidil	77
II.6.1. Studiul reacției dintre benzil- <i>N</i> -succinimidilcarbonat și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei	77
II.7. Reacții de protejare a aminelor alifatiche cu micști de ftalimidil	81
II.8. Reacțiile de protejare a grupei amino din aminoacizi cu carbonați micști de ftalimidil	83
II.8.1. Studiul IR al reacției dintre benzil- <i>N</i> -ftalimidilcarbonat și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei	83
II.9. Sinteze de dipeptide	89
II.9.1. Studiul sintezei unei dipeptide utilizând carbonați micști de succinimidil	89
II.9.2. Studiul sintezei unei dipeptide utilizând carbonați micști de de ftalimidil	90

CAP. III. PARTEA EXPERIMENTALĂ

III.1 Generalități	93
III.2. Sinteza carbonaților simetrici de succinimidil și ftalimidil	94
III.2.1. <i>N,N'</i> -disuccinimidilcarbonat	94
III.2.2. <i>N,N'</i> -diftalimidilcarbonat	94
III.3. Sinteza carbonaților micști de succinimidil.....	95
III.3.1. Studiul obținerii benzil- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului.....	96
III.3.2. Sinteza α,α -dimetil-3,5-dimetoxi- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului.....	97
III.3.3. Sinteza 2-etoxietil- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului, 2,2,2-trifluoroetil- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului, β -feniletil- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului și difenilmetil- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului.....	98
III.4. Sinteza carbonaților micști de ftalimidil.....	100
III.4.1. Studiul sintezei α,α -dimetil-3,5-dimetoxi- <i>N</i> -ftalimidilcarbonatului.....	101
III.4.2. Studiul obținerii 2,2,2-trifluoroetil- <i>N</i> -ftalimidilcarbonatului.....	103
III.5. Protejarea grupelor amino prin alcoxicarbonilare.....	104
III.5.1. Reacții de protejare a aminelor alifatice cu carbonați micști de succinimidil.....	104
III.5.1.1. Studiul IR al reacției benzil- <i>N</i> -succinimidilcarbonatului cu izopentilamină.....	104
III.5.2. Reacții de protejare a grupei amino din α -aminoacizi cu carbonați micști de succinimidil.....	106
III.5.2.1. Studiul reacției dintre benzil- <i>N</i> -succinimidilcarbonat și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei.....	106
III.5.3 Reacții de protejare a aminelor alifatice cu carbonați micști de ftalimidil.....	110
III.5.4. Reacții de protejare a grupei amino din α -aminoacizi cu carbonați micști de ftalimidil.....	112
III.6. Sinteze de dipeptide.....	118
III.6.1. Studiul sintezei unei dipeptide utilizând carbonați micști de succinimidil.....	118
III.6.2. Studiul sintezei unei dipeptide utilizând carbonați micști de de ftalimidil.....	119
CAP. IV. CONCLUZII FINALE.....	121
BIBLIOGRAFIE.....	124
ANEXE.....	128
ABREVIERI.....	226
LISTA COMPUȘILOR SINTETIZAȚI.....	227
LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE.....	231

I. DATE DE LITERATURĂ

I.1.1. Introducere

Numele de peptidă provine de la peptone, fragmente formate la hidroliza parțială a proteinelor naturale. Această denumire a fost introdusă în anul 1906 de către Emil Fischer, care a realizat primele sinteze de peptide în scopul confirmării structurii poliamidice pe care a propus-o pentru această clasă de compuși [1],[2].

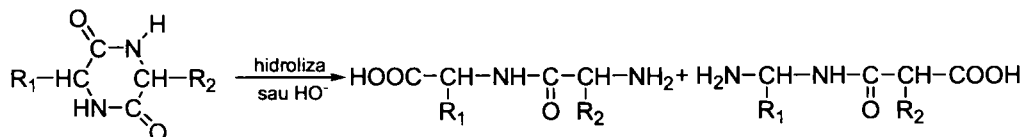
Peptidele intervin în numeroase procese fiziologice și biochimice ale vieții, unde joacă un rol important. Unele proteine protejează organismul de mediul înconjurător (veninul șerpilor sau toxinele din plante) sau intră în componența unor structuri biologice: proteinele structurale: keratina și colagenul [3]. Deasemenea, peptidele sunt implicate în procesele de neuromodulare și neurotransmitere, iar hormonii în transformarea semnalului de la nivelul receptorilor. Se cunosc peste 100 de peptide cu roluri diverse, care acționează la nivelul sistemului nervos central și periferic, la nivelul sistemului cardiovascular și a celui digestiv. Peptidele asigură comunicarea dintre celule prin intermediul interacțiunii cu receptorii și sunt implicate în diverse procese biochimice și metabolice, intervin în durere, reproducere și răspunsul imun [4],[5]. Cu toate că majoritatea proteinelor conțin doar *L*- α -aminoacizi există microorganisme care pot sintetiza peptide care conțin atât *D*- α -aminoacizi cât și *L*- α -aminoacizi. Câteva dintre aceste peptide au valoare terapeutică, de exemplu, antibioticele bacitracina și gramicidina A și agentul antitumoral bleomicina. Anumite peptide microbiene sunt toxice: peptidele cianobacteriene microcistina și nodularina sunt letale în doze mari, în vreme ce în cantități mici conduc la formarea tumorilor hepatice [6].

Deosebirea dintre peptide și proteine este dată de lungimea lanțului de aminoacizi. În mod tradițional, peptidele sunt acei componenți care au dimensiunea lanțului peptidic suficient de scurtă, încât să permită sintetizarea lui din aminoacizii componenți. O clasificare arbitrară a peptidelor de proteine ar fi aceea că lungimea lanțului de aminoacizi este de până la aproximativ 50, sau chiar mai scurt, în timp ce, în cele mai mici proteine naturale, lungimea lanțului de aminoacizi este de ordinul sutelor. Polipeptidele cu importanță biologică se clasifică în funcție de mărime, în oligopeptide, alcătuite din două sau trei resturi de aminoacizi și polipeptidele alcătuite din resturi de ordinul miilor de aminoacizi [7].

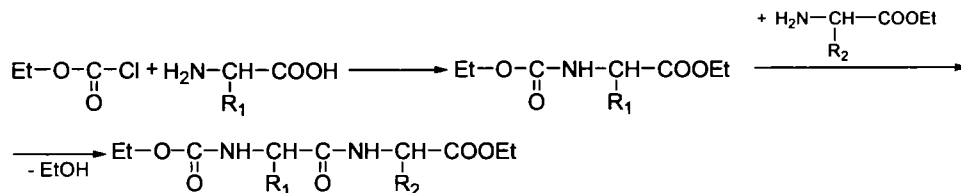
Dimensiunile peptidele și polipeptidele biologic active diferă foarte mult, astfel că nu se pot face generalizări privind greutatea lor moleculară. Chiar și cele mai mici peptide pot avea efecte de importanță biologică. Un astfel de exemplu este dipeptida sintetizată comercial, esterul metilic al *L*-aspartil-*L* fenilalaninei, un îndulcitor artificial, cunoscut sau denumirea de aspartam sau NutraSweet [7].

O clasificare a peptidelor biologic active, în funcție de dimensiunea, intensitatea și specificitatea lor este foarte dificilă, multe dintre peptidele de dimensiuni mici (hormonii vertebratelor) acționează chiar și la concentrații foarte scăzute. De exemplu, ocitocina (nouă resturi de aminoacid), stimulează contracțiile uterine; bradichinina (nouă resturi de aminoacid) inhibă inflamațiile țesuturilor; factorul eliberator de tirotropină (trei resturi de aminoacid). Tot în categoria peptidelor mici intră și amanitina, o toxină izolată dintr-o ciupercă otrăvitoare. Insulina, hormonul pancreatic, poate fi considerată o polipeptidă de dimensiuni mici, cu două lanțuri polipeptidice, unul conține 30 resturi de aminoacizi, iar celălalt 21. Glucagonul, un

dicetopiperazidelor substituie pot avea loc scindări nedorite obținându-se amestecul celor două peptide posibile.

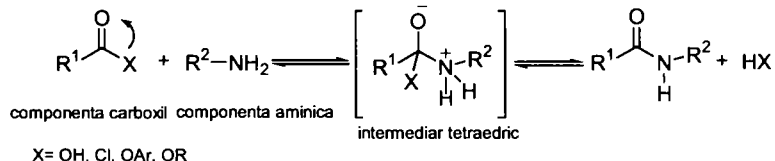


Mai târziu s-a încercat condensarea directă a esterilor aminoacizilor protejându-se grupa amino a primului aminoacid.



Îndepărtându-se prin hidroliză grupa N-carbetoxi, are loc scindarea și a legăturii peptidice [2].

Formarea legăturii peptidice este o reacție de substituție nucleofilă a unei grupe amino (nucleofilul) la grupa carboxil printr-un intermediar de tip tetraedric. Pentru formarea carboxamidei este necesară activarea grupei carboxil, iar etapa de cuplare trebuie să se desfășoare în condiții blânde, la temperatura camerei. Activarea componentei carboxil (creșterea caracterului electrofil) se realizează prin introducerea unui grupe atrăgătoare de electroni, care exercită un efect inductiv (-I), mezomeric (-M) sau ambele, scăzând densitatea de electroni la carbonul carbonilic, favorizând astfel atacul nucleofil al componentei amino.



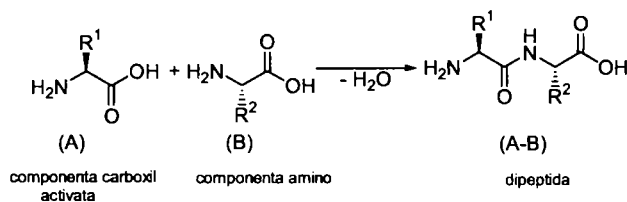
Viteza de formare a legăturii peptidice este influențată de grupa nucleofugă (leaving group) [4].

Hidroliza unei peptide este o reacție care decurge lent, datorită energiei de activare mari. Legătura peptidică este stabilă fiind caracterizată de o medie a timpului de înjumătățire ($t_{1/2}$) de aproximativ 7 ani, *in vivo* [7].

Formarea lanțului peptidic în cazul unei dipeptide pare un proces chimic extrem de simplu. Doi aminoacizi sunt legați printr-o legătură peptidică (amidică) cu eliminarea unei molecule de apă [4].

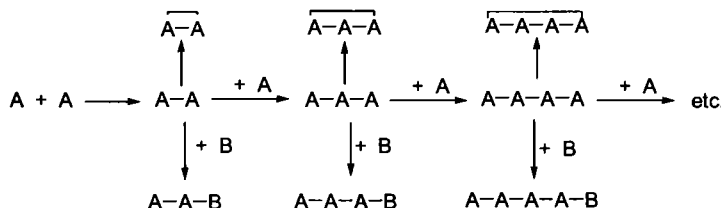
În realitate, pentru a se obține o nouă legătură amidică, este necesară parcurgerea mai multe etape:

- obținerea componentei carboxil prin blocarea grupei funcționale amino din aminoacid sau peptidă (grupa Y). După protejare nu mai există structura amfionică a aminoacidului;
- formarea componentei amino prin protejarea grupei carboxil a unui alt aminoacid sau a unei peptide (grupa Z);
- protejarea tuturor celorlalte grupe funcționale care pot interveni în etapa de condensare;



Schema simplificata a formarii legaturii peptidice

Dacă funcțiunea amino a componentei carboxil (A) este neprotejată atunci formarea legăturii peptidice nu poate fi controlată. Se pot forma alături de peptida dorită A-B și peptide liniare sau ciclice, ca produși secundari. Sinteza de peptide este mai complicată în cazul în care intervin aminoacizii: serină, treonină, tirozină, acid aspartic, acid glutamic, lizină, arginină, histidină, cisteină, cu grupe funcționale în catena laterală care necesită protejare selectivă, deoarece pot interveni atât în reacțiile de protejare cât și în cele de formare a legăturii peptidice, astfel că pot determina labilizarea legăturilor peptidice sau pot da reacții secundare. Pentru menținerea selectivității acestor grupe funcționale este necesar să se facă o distincție între tipul de protejare intermediar (temporar sau tranzitiv) și protejare de tip semipermanent. Prin protejarea acestor funcțiuni din catenele laterale, are loc creșterea spațială a restului de aminoacid, ceea ce determină efecte sterice și electronice noi asupra funcțiunilor implicate în sinteza de legături peptidice. Grupele intermediare sunt folosite pentru protejarea temporară a funcțiunii amino sau carboxil implicate în formarea legăturii peptidice. Aceste grupe protectoare trebuie îndepărtate selectiv în condiții de reacție care să nu interfereze cu stabilitatea legăturii peptidice existente sau cu grupa protectoare semipermanentă din catena laterală a aminoacidului. Grupele protectoare semipermanente sunt îndepărtate doar după sinteza peptidei și, doar ocazional, ca și etapă intermediară [4].



X= grupa activatoare

R¹, R² = catene laterale ale aminoacidului

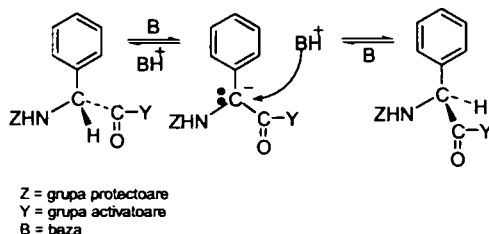
A-B= dipeptida dorita

A= componenta carboxil activata si N^o neprotejat

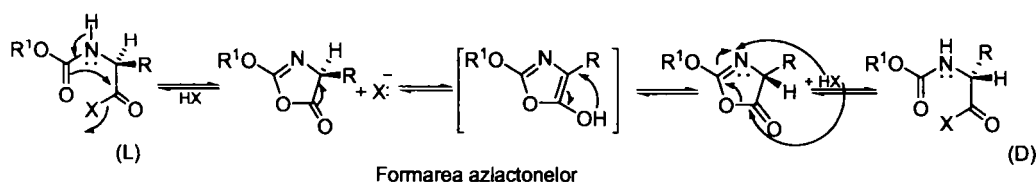
Reprezentarea schematica a reactiilor posibile in sinteza de peptide

Reacțiile utilizate la protejarea aminoacizilor, la sinteza de legături peptidice și la separarea peptidelor nu sunt cantitative, ele decurg cu formare de produși secundari. Un randament aproape cantitativ pentru fiecare etapă și menținerea activității optice a fiecărui reactant condiționează succesul sintezei. La realizarea unui lanț de 100 aminoacizi, de exemplu, legați într-o anumită ordine sunt necesare cel puțin 100 de etape de separare, iar problema principală care apare este cea a randamentului total. Dacă randamentele etapelor ar fi toate egale cu $\eta = 90\%$ ($n \times 100\%$), atunci randamentul total este de doar 0,003% ($\eta_{\text{total}} = n^{100} \times 100\%$) [1].

În sinteza unei peptide, este deosebit de importantă menținerea chiralității aminoacizilor constituenți. Apariția racemizării este determinată de doi factori: prezența unei baze tari și formarea de azlactone. În primul caz, racemizarea poate fi prevenită prin alegerea unor condiții de reacție potrivite, și în special, prin controlul utilizării aminelor terțiare [11].



O reacție tipică care determină racemizarea este formarea azlactonelor. S-a observat că proprietățile grupelor amino-protectoare și carboxil activatoare și condițiile de reacție influențează tendința de racemizare. Activarea funcțiunii carboxil din aminoacizi cu grupe de tip *N*-acil (acetil, benzoil, peptidil) favorizează racemizarea atomului de carbon chiral printr-o reacție de tautomerie la intermediarul oxazolonic al azlactonei [11].



Racemizarea nu apare în cazul în care activarea carboxilului se face cu azide [9]. Se folosesc grupele amino-protectoare de tipul alcovicarbonil, cu caracter nucleofug slab. La derivații benziloxicarbonil și *t*-butoxicarbonil nu are loc formarea azlactonelor și deci nu apare racemizarea. Condițiile de reacție care inhibă formarea azlactonelor și minimalizează racemizarea sunt: solvenții nepolari, cantități minime de baze și temperaturi scăzute [10].

Sinteza de peptide este mai complicată în cazul în care intervin aminoacizii: serină, treonină, tirozină, acid aspartic, acid glutamic, lizină, arginină, histidină, cisteină, cu grupe funcționale în catena laterală care necesită protejare selectivă, deoarece pot interveni atât în reacțiile de protejare cât și în cele de formare a legăturii peptidice, astfel că pot determina labilizarea legăturilor peptidice sau pot da reacții secundare. Pentru menținerea selectivității acestor grupe funcționale este necesar să se facă o distincție între tipul de protejare intermediar (temporar sau tranzitiv) și protejare de tip semipermanent. Prin protejarea acestor funcțiuni din catenele laterale, are loc creșterea spațială a restului de aminoacid, ceea ce determină efecte sterice și electronice noi asupra funcțiunilor implicate în sinteza de legături peptidice. Grupele intermediare sunt folosite pentru protejarea temporară a funcțiunii amino sau carboxil implicate în formarea legăturii peptidice. Aceste grupe protectoare trebuie îndepărtate selectiv în condiții de reacție care să nu interfereze cu stabilitatea legăturii peptidice existente sau cu grupa protectoare semipermanentă din catena laterală a aminoacidului. Grupele protectoare semipermanente sunt îndepărtate doar după sinteza peptidei și, doar ocazional, ca și etapă intermediară [4].

I.1.4. Metode de sinteză a peptidelor

Multe peptide sunt utilizate ca agenți farmacologici, iar producția lor prezintă importanță comercială. Există trei căi pentru a obține o peptidă:

- 1- separare din țesuturi și purificarea;
- 2- inginerie genetică;
- 3- sinteza chimică directă.

1. Izolare din surse naturale

Este dificilă având în vedere faptul că unele peptide se găsesc în concentrații extrem de mici, între 10^{-12} și 10^{-15} mol/mg țesut proaspăt, iar localizarea celulelor este posibilă doar cu ajutorul unor metode extrem de sensibile cum este cazul tehnicilor imunohistochimice.

Un al dezavantaj major al acestei metode este reprezentat de pericolul ridicat de contaminare cu diferiți viruși patogeni a țesuturilor utilizate pentru izolarea peptidelor și proteinelor terapeutice. De exemplu, factorul VIII utilizat la tratamentul hemofiliei a fost contaminat cu virusul imunodeficienței umane (HIV), în timp ce impurificarea preparatelor hormonului de creștere izolate la autopsie, din hipofiza umana au permis transmiterea unor boli ale sistemului nervos central (boala Creutzfeld-Jacob). Un alt inconvenient care apare este incompatibilitatea imunologică a medicamentelor preparate din peptide provenite din surse animale. Astfel că multe peptide și proteine cu roluri terapeutice se obțin prin tehnici de recombinare [4].

2. Inginerie genetică

Este indicată pentru obținerea proteine endofarmaceutice utilizate în terapia bolilor cardiovasculare, tumorilor, bolilor autoimune și infecțiilor [4].

3. Metoda chimică

Sinteza chimică directă este, în majoritatea cazurilor o variantă foarte atractivă. În afara cerințelor comerciale, sinteza unei anumite peptide din cadrul unei proteine mari permite studierea structurii și funcției acelei proteine.

Din considerente economice, au fost sintetizate prin metoda chimică importante peptide cu activitate farmacologică: oxitocina, corticotropina și secretina (secretina sintetică costă cu aproximativ 10% mai puțin decât produsul natural izolat din intestinul porcine). În plus, metoda sintetică prezintă importanță și pentru că unele peptide se găsesc în natură doar în cantități extrem de mici, de ordinul nanogramelor. Un alt avantaj al sintezei chimice este acela că permite obținerea unor peptide cu puritate mai ridicată decât în cazul izolării sale din surse naturale (corticotropina, secretina, glucagonul).

Dezavantajul este dat, în primul rând de timpul de reacție. Prima sinteză chimică a insulinei a fost realizată la începutul anilor 1960 și a fost nevoie de 2 ani pentru a se obține structura completă.

Prin sinteza chimică se obțin peptide de dimensiuni mici (aspartamul, a cărei producție anuală este de 5000 tone), peptide de dimensiuni medii, derivații cu aminoacizi non-proteinogenici și resturi de aminoacizi cu ^{13}C , ^{15}N folosiți pentru determinări structurale prin metoda RMN [4].

Datorită mării varietăți de grupe protectoare și de metode de sinteză, calea de obținere a unei anumite peptide trebuie aleasă cu atenție. Metoda folosită (sinteza în fază solidă, sinteza în soluție, condensare în trepte sau de fragmente, alte metode) depinde de un număr de factori, incluzând lungimea și secvența peptidei și scara sintezei (micro, semimicro, industrială).

3.1. Sinteza în soluție

Prima sinteza a oxitocinei a fost realizată în 1953 de către V. Du Vigneaud, iar în 1981, Yajima și Fuji au reușit să sintetizeze, în forma cristalină, prin metoda sintezei în soluție, ribonucleaza (124 aminoacizi) cu o activitate specifică ridicată [4]. Majoritatea peptidelor cu acțiune farmacologică sunt preparate în scopuri comerciale prin metoda clasică a sintezei în soluție, utilizându-se atât strategii liniare cât și convergente. Odată ce a fost elaborată cale de obținere, producția trebuie controlată atent, deoarece, în fiecare etapă, intermediarii sunt izolați și caracterizați. În general, mărirea la scară a acestui tip de sinteză este relativ simplă. În principiu, metoda se poate aplica în două feluri:

a) repetare, adiția în trepte a unui singur rest de aminoacid pentru creșterea lanțului peptidic;

b) sinteza de segmente de peptidă, care sunt apoi asamblate pentru a forma secvența dorită (condensare de fragmente).

Dezavantajul este dat de faptul că este necesară o muncă extrem de laborioasă și foarte numeroase cunoștințe pentru alegerea strategiilor de protecție, a metodelor de cuplare și pentru rezolvarea eventualelor probleme de solubilitate.

Avantajul major al acestei metode este puritatea ridicată a produsului final, cu toate că aceasta depinde de purificarea compușilor intermediari [4].

a) Sinteza în trepte

Grupările protectoare de tip uretanic inhibă racemizarea aminoacizilor în timpul activării și cuplării, stând la baza unei metode eficiente de sinteză a peptidelor. Aplicabilitatea metodei a fost demonstrată cu succes pentru prima dată la sinteza oxitocinei (9 aminoacizi), în care s-au folosit esterii 4-nitrofenil ai aminoacizilor N- α -Z protejați. Intermediarii protejați au fost purificați prin spălare și cristalizare. Procesul este relativ eficient, un nou rest de aminoacid se poate introduce la fiecare două zile. Același proces a fost aplicat cu succes la sinteza unor peptide mai mari, ca de exemplu secretina (27 aminoacizi) și gastrina (17 aminoacizi). Oricum această metodă prezintă unele dezavantaje, în special, atunci când lanțul peptidic devine prea lung.

1) Concentrația molară a componentei amino scade cu creșterea masei moleculare a lanțului peptidic mărit, necesitând un timp de cuplare mai lung;

2) Prin creșterea lanțului peptidic protejat, adesea solubilitatea scade dramatic în solvenții folosiți uzual în sintezele de peptide (diclorometan, dioxan, tetrahidrofuran, dimetilformamidă) [12].

b) Condensare de fragmente

Datorită dezavantajelor enumerate anterior, a apărut o strategie alternativă, în care sunt sintetizate, în paralel, fragmente ale secvenței dorite (mai mult de 10 și câteodată chiar 15 resturi de aminoacid). Peptidele omogene ce conțin 100 sau chiar mai mult de 100 de resturi de aminoacizi se pot obține doar prin purificarea riguroasă a unor peptide protejate de dimensiuni mai mici. Produsul final, cu masă moleculară mare se poate separa cu ușurință de peptidele mai mici, nereacționate [12].

Chiar dacă în acest fel sunt minimalizate unele probleme legate, în special, de insolubilitatea unei peptide protejate mari, asamblarea finală a fragmentelor necesită o îndemânare practică deosebită. Metoda este adesea limitată de randamentele mici în etapele de cuplare a fragmentelor mari (de regulă, datorită insolubilității peptidelor de dimensiuni mari), deși este utilă folosirea derivaților de aminoacizi care solubilizează grupările protectoare. Datorită lipsei de cunoștințe privind relația dintre secvență și proprietățile fizico-chimice ale peptidei este practic imposibil să se prezică eficiența sintezei. Chiar și așa, condensarea pe fragmente

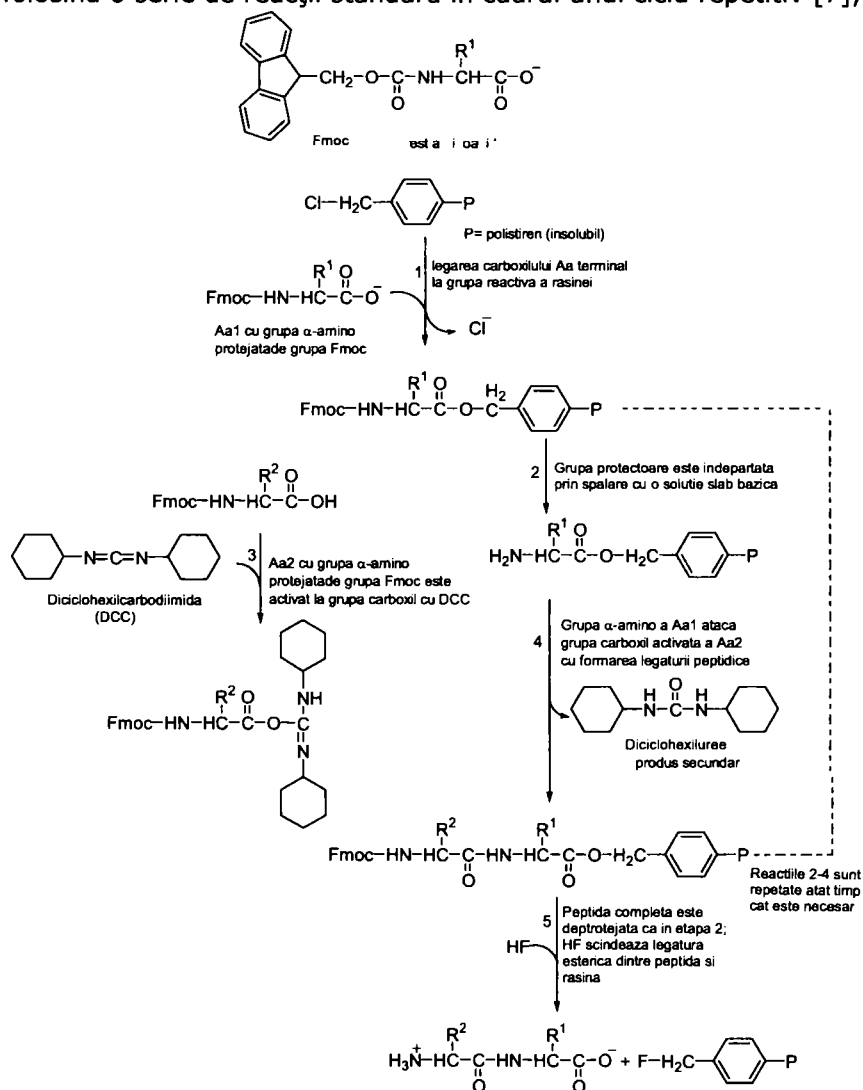
este utilă pentru sinteza peptidelor de toate mărimile. Optimizarea poate conduce la metode de producție economice în care se poate realiza controlul calității intermediarilor [12].

3.2. Sinteza în fază solidă

La începutul anilor 1960, B. Merrifield deschidea calea sintezei peptidelor prin metoda în stare solidă, iar astăzi numărul compușilor preparați astfel este uriaș [7],[13].

Prin această metodă de sinteză se puteau evita dezavantajele legate de separarea și purificarea peptidelor intermediare pe parcursul sintezei prin metoda chimică clasică și se minimaliza formarea produșilor secundari [7],[13],[14]. Noutatea constă în faptul că sinteza se realiza prin legarea peptidei la un capăt de un suport solid. Acest suport era un polimer insolubil (rășină), introdus într-o coloană similară cu cea cromatografică [7].

Schema clasică presupune, introducerea pe rând câte un aminoacid în lanțul peptidic folosind o serie de reacții standard în cadrul unui ciclu repetitiv [7],[13].



Într-o primă etapă, grupa carboxil a primului aminoacid este legată de suportul polimeric printr-o legătură de tip covalent. Atât grupa amino cât și grupele funcționale din catenele laterale sunt protejate, pentru a preveni eventualele reacții nedorite. Procedura implică deprotejarea repetată a grupei amino terminale, urmată de cuplarea cu un aminoacid *N*-protejat, până când se obține peptida dorită. La finalul fiecărei etape, reactivii și coprodușii se îndepărtează prin spălări repetate ale polimer – peptidei cu solvenți adecvați [13],[15].

După asamblarea peptidei protejate, toate catenele laterale sunt deprotejate, iar peptida este eliberată în soluție. Etapele de deprotejare-cuplare au un caracter repetitiv, grupa amino-protectoare este îndepărtată și are loc formarea legăturii peptidice. Randamentele sunt aproape cantitative în etapa de legare a aminoacizilor. Stabilitatea legăturii amidice din peptidă reduce în mod semnificativ numărul și importanța reacțiilor secundare. O strategie inversă, în care, grupa amino să fie legată de rășină, iar grupa carboxil să fie protejată este foarte rar utilizată, datorita nivelului ridicat al racemizării [16].

Tipul și proprietățile suportului polimer determină în mare măsură reușita procesului de sinteză.

Succesul realizării sintezei pe suport depinde de îndeplinirea următoarelor condiții:

1. lanțul peptidic în creștere trebuie să fie bine legat de un purtător insolubil și ușor filtrabil, astfel că toate operațiile de purificare să se limiteze la spălarea reactivilor în exces și a produșilor secundari solubili, fără să existe pierderi ale produsului sintetizat;

2. randamentul fiecărei etape a sintezei trebuie să fie aproape 100% pentru a putea a se obține un produs finit unitar, deoarece pe parcurs nu se pot realiza purificări suplimentare ale lanțului peptidic legat de polimer.

Sinteza în fază solidă, presupune activarea grupei carboxil a aminoacidului printr-una din următoarele patru metode: activarea *in situ* (carbodiimide), cu anhidride simetrice, formarea esterilor activi, a clorurilor sau a fluorurilor aminoacizilor [17],[18].

În prezent, cel mai utilizate suporturi polimerice sunt rășinile de polistiren, care au fost introduse de către Merrifield, și suporturi de poliamidă recent dezvoltate [12].

Metoda a fost automatizată cu ușurință, deoarece operațiile secundare de spălare și filtrare se repetau și a condus în felul acesta la îmbunătățirea timpului de reacție și a reproductibilității. Prin optimizarea fiecărui ciclu s-au putut sintetiza proteine cu 100 de resturi de aminoacizi în doar câteva zile și cu randamente bune. În cadrul unui proces biologic însă, într-o celulă bacteriană, aceeași proteină alcătuită din 100 resturi de aminoacizi este sintetizată cu extremă fidelitate într-un interval de numai 5 secunde [7].

Metoda a făcut posibilă sintetiza chimică, rapidă, cu randamente excelente a numeroase polipeptide și proteine [15].

La ora actuală, prin această metodă se pot sintetiza unele oligopeptide naturale, de origine nonbacteriană, cu lungimi diferite ale lanțului peptidic [16].

Dezavantajele metodei de sinteză în faza solidă:

- produsul final legat pe suport polimeric este omogen, doar dacă toate etapele de protejare și cuplare au loc cantitativ;
- în etapa de cuplare, pentru conversia completă este necesar un exces mare de aminoacid;
- în timpul activării, cuplării și deprotejării există riscul permanent de apariție a reacțiilor secundare nedorite;
- monitorizarea reacțiilor și analiza conversiei complete este dificilă și poate fi împiedicată de eventualele erori experimentale;

- proprietățile de difuzie a reactivilor și expandarea rășinii polimerice influențează succesul sintezei:

- fenomenul de agregare la lanțul peptidic poate complica sinteza;
- eventualele condiții drastice necesare pentru scindarea peptidei de pe suportul polimeric pot afecta produsul final [4];
- randamentul sintezei depinde de eficiența fiecărui ciclu chimic, astfel că o reacție incompletă din cadrul unei etape a sintezei conduce la apariția unor impurități (formarea unor peptide scurte) în etapa următoare, afectând randamentul global al procesului[7].

3.3. Sinteze în fază lichidă

Metoda sintezei în fază lichidă combină avantajele sintezei în fază solidă și cele ale sintezei în soluție [12]. Ca și la faza solidă, carbonul C-terminal, al aminoacidului din secvență este atașat de polimer, în acest caz solubil (polietilenglicol). Sinteza are loc prin aditii în trepte a derivațiilor de aminoacizi în soluții omogene, datorită solubilității suportului polimeric. Deoarece proprietățile fizice ale peptidelor sunt determinate de polimer, au apărut câteva probleme de solubilitate față de soluția de sinteză. Mai mult, purificarea intermediarului poate fi afectată de precipitarea peptidelor legate de polimer și de spălarea reactivilor în exces.

Pot apare, uneori, aglomerări atunci când lanțul mărit de peptidă formează structuri secundare. Cu toate că prezintă avantaje atractive, metoda nu cunoaște o largă răspândire.

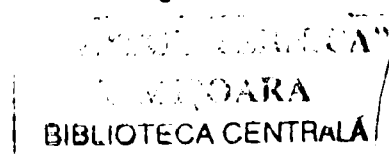
4. Semisinteze

Modificarea selectivă a secvențelor naturale poate furniza o cale de obținere a unor noi molecule. Metoda semisintezei găsește aplicații numeroase în combinație cu metoda recombinării pentru producerea de analogi de peptide sau proteine care nu se pot obține prin tehnica recombinării [12].

5. Sinteze enzimatic

Această metodă oferă unele avantaje față de metodele chimice de sinteză, incluzând: utilizarea de aminoacizi neprotejați sau parțial protejați, nu este necesară protejarea în catenă laterală, cuplarea are loc fără racemizare datorită stereoselectivității enzimelor folosite. Dar în practică întâmpină unele probleme care fac ca sinteza enzimatică să fie mai puțin reușită decât părea inițial. Fiecare reacție de cuplare este unică în acest caz și ca urmare trebuie optimizată. Metoda nu este universală și anumite cuplări, cum sunt cele dintre cisteină și prolină, nu se pot realiza. D-aminoacizii sunt de asemenea imposibil de cuplat. Oricum, faptul că sinteza enzimatică are loc în condiții apoase sau într-un amestec de solvenți organici și apoși, poate permite aplicații importante în care se pot folosi metode chimice și enzimatic combinate. Ca metode care sunt disponibile pentru sinteza de peptide, metoda recombinării pare să joace cel mai important rol. Sinteza enzimatică nu este semnificativă ca și metodă de producție, iar semisinteza este întrebuintată pentru producerea de insulină. Sintezele chimice au cel mai mare rol. La scară mică (de ordinul miligramelor până la grame) cea mai utilizată este metoda sintezei în fază solidă. La scară mai mare (sute de grame până la kilograme) se folosește îndeosebi sinteza în soluție. La ora actuală, cea mai utilizată este sinteza în soluție, dar cucerește teren sinteza în fază solidă [12].

651.993



I.1.5. Protejarea grupelor funcționale (grupe amino-protectoare)

Grupele protectoare pentru funcțiunea amino prezintă importanță în diverse etape ale sintezei organice, în special în sinteze de compuși cu funcțiune mixtă care prezintă grupe funcționale aminice ce trebuiesc protejate. În general, protejarea unei anumite grupe funcționale se realizează prin transformarea acesteia într-un derivat stabil în condițiile de reacție a etapelor de sinteză ulterioare și, în final, poate regenera grupa amino supusă protejării, fără a afecta structural molecula sintetizată [19].

Pentru studierea și obținerea unor moleculelor polifuncționale (peptidele, nucleozidele, compușii antibiotici macro-moleculari), este necesară introducerea unui element de control în vederea intensificării regioselectivității în anumite etape de sinteză. În acest scop, protejarea grupelor funcționale deține un rol important în strategia acestor sinteze.

Se pot stabili o serie de criterii în vederea obținerii unei bune protejări a grupelor funcționale:

- grupa protectoare trebuie să fie introdusă ușor și cantitativ, în condiții blânde;
- grupa protectoare trebuie să fie specifică pentru o anumită grupă funcțională, iar produsul protejat să fie ușor de purificat;
- compusul protejat trebuie să fie stabil în condițiile de reacție respective și în cadrul etapei de purificare a acestuia;
- produsul protejat trebuie să fie ușor de separat de resturile agentului protector.

O grupă protectoare trebuie să îndeplinească o serie de cerințe:

- să reacționeze selectiv, cu randamente bune, pentru a conduce la substratul protejat care trebuie să fie stabil la reacțiile ulterioare;
- îndepărtare selectivă cu randamente bune;
- formarea unui derivat care se poate fi separat cu ușurință de produșii secundari care apar la blocare sau la deblocarea grupei funcționale [20].

Cu toate că aceste condiții par destul de clare, există numeroase dovezi contradictorii, îndreptățite. Faptul că fiecare structură este unică, cu proprietăți stereochemice distincte, oportunități diferite și specifice pentru grupele participante. La selectarea unei grupe protectoare este important să se țină cont și de rolul acestei grupe în secvența de reacție respectivă. Uneori, la protejarea unei grupe funcționale este necesară diferența între două centre cu reactivitate apropiată, caz în care alegerea grupei protectoare este determinată de caracteristicile sterice. O strategie cunoscută deja este manevrarea grupelor funcționale prin folosirea unor grupe protectoare cu stabilități diferite. Selecția grupelor protectoare se face în funcție de stabilitate lor și de metoda de deprotejare și numai în cazuri rare, este influențată de modalitatea de introducere a grupei protectoare [21].

Protejarea N^o -amino

Acest tip de protejare este utilizat pentru grupele N^o-amino a tuturor aminoacizilor implicați în sinteza de peptide, inclusiv grupa imino din prolină, pentru grupele N^o-amino din lizină, ornitina și, dacă este necesar, pentru blocarea temporară a N-acil hidrazid-aminoacizilor sau a altor grupe funcționale.

Un aminoacid poate fi blocat reversibil prin acilare, alchilare și alchil-acilare. Formarea sării la un aminoacid nu reprezintă o protejare veritabilă în cadrul sintezei de peptide. În ultimele decenii au apărut sute de tipuri de grupe protectoare, fapt ce

confirmă inexistența unei grupe amino-protectoare universale. Aceste grupe protectoare se pot clasifica pe baza următoarelor criterii:

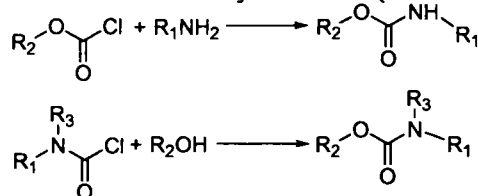
1. structură;

2. condiții de deprotejare: acidoliză, deprotejare bazică, reducere/oxidare, substituție nucleofilă, hidrogenoliză, fotoliză.

Întrucât majoritatea peptidelor sunt stabile în medii de reacție de aciditate moderată sunt de preferat grupe amino-protectoare cu sensibilitate diferită față de agenții de deblocare acizi. Pe de altă parte și grupa protectoare 9-fluorenilmetoxicarbonil (Fmoc), sensibilă în mediu bazic, a găsit o largă utilizare. Practic aproximativ peste 80% din totalul sintezelor de peptide folosesc una din cele două metode de deprotejare. În cazul amino-protejări prin acilare sau alchilare are loc formarea un rest acil (ex. acetil-, benzoil, monocloroacetil) care prezintă dezavantajul că grupa carboxiamido a funcțiunii protejate este foarte asemănătoare din punct de vedere chimic cu legătura peptidică, caz în care este dificil, sau chiar imposibil să se realizeze o deblocare selectivă reală. Aceste este motivul pentru care au apărut și s-au dezvoltat grupele amino-protectoare de tip alcoxicarbonil [4].

1.1.6. Carbamații


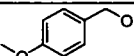

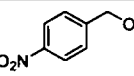

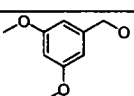
În cadrul cercetării asupra modului de protejare a funcțiunii aminice din aminoacizi, cea mai mare evoluție a cunoscut-o clasa grupelor protectoare de tip alcoxycarbonil (carbamat), grupe pot fi văzute ca o extensie a *N*-carboxianhidridelor, care furnizează simultan atât etapa de activare și de protejare [21]. Carbamații sunt esterii *N*-substituiți ai acidului carbamic cu o grupă -NHCOOR. Se formează din cloroformiați (R^2OCOCI) sau cloruri de carbamoil *N,N*-disubstituite și amine respectiv alcooli primari. Drept catalizator se folosește o bază (amină terțiară) [22].



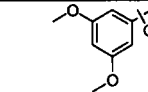
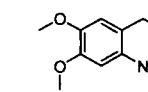
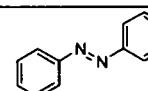
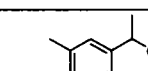
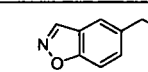
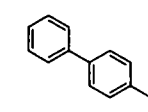
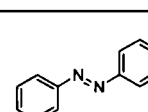
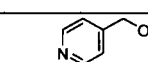

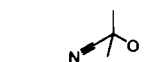
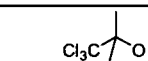



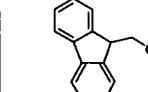
Utilizarea carbamaților drept grupe amino-protectoare în sinteza de peptide prezintă avantajul că minimalizează racemizarea.

Pentru minimalizarea racemizării se folosesc solvenți nepolari, cantități minime de baze și grupe amino-protectoare de tip carbamat ($R' = O\text{-alchil sau } O\text{-aryl}$) [20]. În cazul derivaților acil uretanici, grupele amino protectoare determină reducerea nucleofilității atomului de azot printr-un efect electromer. Cel mai adesea, formarea carbamaților are loc în urma reacției dintr-o amină și unul din numeroșii reactivi, de exemplu un cloroformiat. Protejarea grupei amine prin transformarea acesteia într-un carbamat s-a dovedit a fi o metodă accesibilă și eficientă, întrucât la hidroliza acestora se formează acizii carbamici corespunzători, care decarboxilează spontan în mediu neutru sau acid. Există o mare varietate de grupe amino-protectoare de acest tip (tabelul 1) [4].

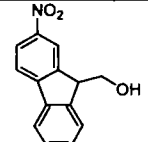
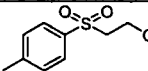
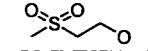
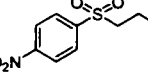
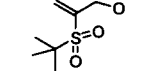
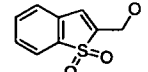
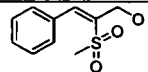

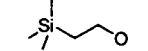
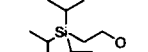
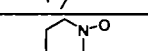
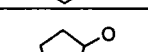
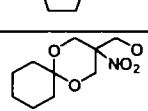

Tabel. 1. Grupe amino-protectoare de tip alcoxycarbonil $Y(C=O)$

Grupa	Simbol	Y	Condiții de deblocare
Benziloxycarbonil	Z		H_2/Pd ; $HBr/AcOH$; Na/NH_3 liq.
4-Metoxibenziloxycarbonil	Z(OMe)		TFA; H_2/Pd ; Na/NH_3 liq.
2-Nitrobenziloxycarbonil	Z(2-NO ₂)		H_2/Pd (mai sensibilă decât Z); $HBr/AcOH$ (mai stabilă decât Z);
4-Nitrobenziloxycarbonil	Z(NO ₂)		Fotoliza; Na/NH_3 liq.; H_2/Pd ; $HBr/AcOH$ (mai stabilă)
Clorobenziloxycarbonil	Z(Cl) Z(3-Cl) Z(2-Cl) Z(2,4-Cl)		Na/NH_3 liq.; H_2/Pd ; $HBr/AcOH$ (mai stabilă la aceste condiții); TFA/ CH_2Cl_2
3,5-Dimetoxibenziloxycarbonil	Z(3,5-OMe)		fotoliză

Tabel. 1. Grupe amino-protectoare de tip alcoxycarbonil Y(C=O)NH-R¹ (continuare)

α,α -Dimetil-3,5-dimetoxibenziloxycarbonil	Ddz		Fotoliză; 5% TFA/ CH ₂ Cl ₂
6-Nitroveratriloxycarbonil (4,5-Dimetoxi-2-nitrobenziloxi-carbonil)	Nvoc		H ₂ /Pd; HBr/AcOH; Na/NH ₃ liq.; fotoliză
4-(Fenildiazenil)-benziloxycarbonil	Pz		H ₂ /Pd; HBr/AcOH; Na/NH ₃ liq
α -Metil-2,4,5-trimetil-benziloxycarbonil	Tmz		3% TFA/ CH ₂ Cl ₂
Benzisoxazol-5-il-oxycarbonil	Bic		Izomerizare cu TEA/DMF și solvoliză în soluție tamponică apoasă (pH 7)
2-(Bifenil-4-il)-2-propoxi-carbonil	Bpoc		80% AcOH; MgClO ₄
(4-Fenilazofenil)-izopropoxycarbonil	Azoc		80% AcOH; MgClO ₄
Izonicotiniloxycarbonil	iNoc		Zn/AcOH; H ₂ /Pd; stabilă față de acizi
<i>tert</i> -Butoxycarbonil	Boc		TFA; TFA/ CH ₂ Cl ₂ ; HCl/solvent organic
2-Ciano- <i>tert</i> -butoxycarbonil	Cyoc		Baza slabe (K ₂ CO ₃ aq, TEA)
2,2,2-Tricloro- <i>tert</i> -butoxycarbonil	Tcboc		Co(I)-ftalocianina: Zn/AcOH
Adamantil-1-oxycarbonil	Adoc		TFA
1-(1-Adamantil)-1-metiletoxi-carbonil	Adpoc		3% TFA/ CH ₂ Cl ₂ ; H ₂ /Pd;
Izoborniloxycarbonil	Iboc		TFA, stabilă față de H ₂ /Pd și baze
Fluorenil-9-metiloxycarbonil	Fmoc		Piperidina; DBU; 2-aminoetanol; morfolina, NH ₃ liq.

Tabelul. 1. (continuare)

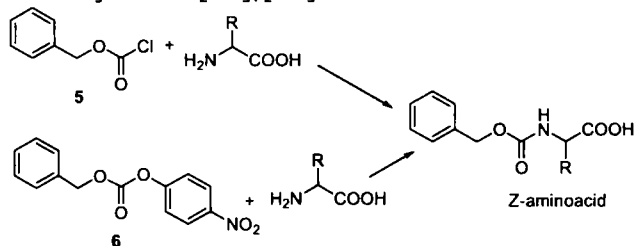
(2-Nitrofluoren-9-il)metiloxycarbonil	Fmoc(NO ₂)		Fotoliză
2-(4-Toluen-sulfonil)etoxicarbonil	Tsoc		NaOC ₂ H ₅ /etanol
Metilsulfoniletoxicarbonil	Msc		Baza catalizează β eliminări
2-(4-Nitrofenilsulfonil)etoxi-carbonil	Nsc		Piperidina; DBU; 2-aminoetanol; morfolina, NH ₃ liq.
2-(terț-Butilsulfonil)-2-propeniloxycarbonil	Bspoc		Nucleofilic
1,1-dioxobenzo[b]-tien-2-il-metiloxycarbonil	Bsmoc		Nucleofil, 2% tris(2-amino-etil)amina
2-(Metilsulfonil)-3-fenil-2-propeniloxycarbonil	Mspoc		Nucleofilic
Aliloxycarbonil	Aloc		Pd ⁰ /nucleofilic
2-(Trimetilsilil)-etoxi-carbonil	Teoc		F; TBAF; TFA
Triisopropilsililetoxi-carbonil	Tipseoc		F; TBAF
Piperidiniloxycarbonil	Pipoc		Electroliza; H ₂ /Pd
Ciclopentiloxycarbonil	Poc		HBr/AcOH; Na/NH ₃ liq.; stabilă fața de H ₂ /Pd
3-Nitro-1,5-dioxaspiro[5.5]undec-3-il-metoxicarbonil	PTnm		Deprotejare de rezerva: H ₃ ⁺ , apoi pH 8,5
2-Etil-2-propiloxycarbonil	Epoc		H ₂ , cataliza Lindlar

I.1.6.1. Grupa benziloxycarbonil

Utilizarea grupei benziloxycarbonil în sinteza de peptide s-a dovedit a fi o realizare importantă în dezvoltarea chimiei moderne a peptidelor. Este una din cele mai utilizate grupe amino-protectoare datorită faptului că prezintă mai multe avantaje: se obține un reactiv comercial ieftin, este stabilă în condiții bazice, blocarea și deblocarea grupei se face în condiții ușoare, este activă UV și nu conduce la racemizare [8]. Prescurtarea grupei este Cbz sau Z. O denumire mai veche a acestei grupe este cea de Cbo (carbobenzoxi) [4]. Benzilcloroformiatul, unul dintre reactivii folosiți pentru introducerea grupei benziloxycarbonil este toxic (agent cancerigen), lacrimogen [23].

I.1.6.1.1. Metode de introducerea a grupei protectoare benziloxicarbonil

Pentru *N*-benziloxicarbonilări, cel mai des folosit reactiv este benzilcloroformiatul (**5**), care reacționează cu grupa amino a unui aminoacid în prezența de trietilamină (TEA), în condițiile reacției Schotten-Baumann, sub agitare puternică, conducând, cu randamente bune la derivatul Z al aminoacidului. Reactivi alternativi sunt benzil-4-nitrofenil-carbonatul (**6**) sau cei de tipul BnOCOX, unde X=O-succinimidil, benzotriazolil, imidazolil și ciano [22],[24].



Introducerea grupei benziloxicarbonil

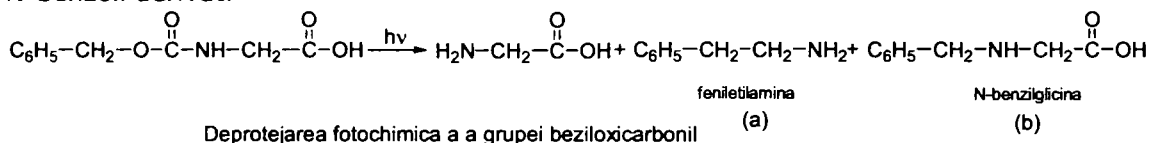
Esterii aminoacizilor pot fi transformați în derivați Z-protejați în mediu de cloroform. În general, Z-aminoacizii se obțin cu randamente foarte bune, sub formă de solide cristaline. Stabilitatea acidă a grupei *N*-Z poate fi modificată prin introducerea de substituenți donori sau acceptori de electroni în inelul fenilic [24]. În tabelul 2 sunt prezentate metode de obținere a derivaților Z ai aminoacizilor [20]:

Tabel 2. Metode de introducere a grupei benziloxicarbonil (Cbz sau Z-NR₂)

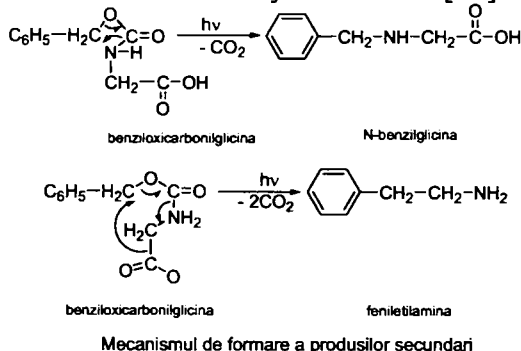
Reactiv	Mediu de reacție	t (h)	T (° C)	Randament (η %)
PhCH ₂ OCOCI	Na ₂ CO ₃ , H ₂ O	0,5	-	72
PhCH ₂ OCOCI	DMSO (DMAP, TEA)	-	încălzire	47-82
PhCH ₂ OCOCI	MgO, EtOAc	3	70	60
(PhCH ₂ OCO) ₂ O	dioxan, H ₂ O, NaOH sau TEA	-	-	-
PhCH ₂ OCO ₂ C(Me)=CH ₂	-	-	-	90-98
PhCH ₂ OCO ₂ - succinimidil	-	-	-	70
PhCH ₂ OCO - benzotriazol	<NaOH, dioxan	-	rt	-
PhCH ₂ OCOCN	CH ₂ Cl ₂ , CH ₃ CN sau 1,2-dimetoxietan	-	-	-
PhCH ₂ OCO-imidazolil	4-dimetilaminopiridina	16	-	76
	ROH, TEA, dioxan	-	-	64-91
	TEA	-	-	88
4-NO ₂ C ₆ H ₄ OCO ₂ Bn	Py, DMF	24	26	74
CO ₂	BnCl, DMF, Cs ₂ CO ₃	-	-	58-96
1,3-bis(benziloxicarbonil)-3,4,5,6-tetrahidropirimidina-2-tiona	dioxan la reflux	7 h	-	-
sulfatul metilic al [4-(Benziloxicarboniloxi)fenil]-dimetilsulfonium	NaOH, H ₂ O	-	-	51-95

I.1.6.1.2. Îndepărtarea fotochimică a grupei benziloxycarbonil

Posibilitatea de deprotejare fotochimică a grupei benziloxycarbonil a fost observată, pentru prima dată la benziloxycarbonilglicină, când prin iradiere unei soluții bazice cu lumină la lungime de undă de 254 nm, se obține glicina ($\eta = 75\%$) și produșii secundari feniletilamina (a) și *N*-benzilglicina (b). Glicina a fost izolată sub formă de *N*-benzoil derivat.



Apariția produșilor secundari: feniletilamina și *N*-benzilglicina este explicată prin mecanisme intramoleculare de *N*-alchilare și *C*-alchilare [19].



I.1.6.1.3. Grupe protectoare de tip benziloxycarbonil

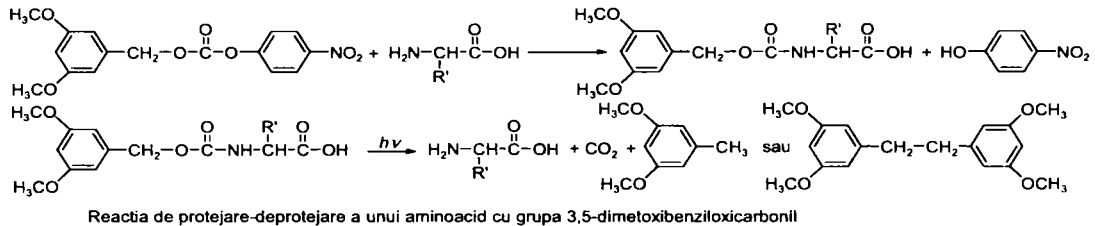
Se cunosc peste 20 de tipuri diferite de grupe protectoare benziloxycarbonil cu diverși substituenți, care au apărut din necesitatea de a diminua sensibilitatea grupei Z față de agenții de deprotejare acizi. Aminoacizii protejați cu restul 4-metoxibenziloxycarbonil prezintă avantajul că sunt cristalini. Grupa se poate îndepărta în mediu de TFA anhidru la temperatura de 0°C. Prezintă interes, de asemenea, grupele Z cu substituenți de halogen în pozițiile 3 și 4 ale inelului aromatic deoarece cresc stabilitatea în mediu acid. Grupele (3,5-dimetoxibenzil)oxycarbonil, (2-nitrobenzil)oxycarbonil și (6-nitro-veratril)oxycarbonil sunt îndepărtate fotochimic [4].

I.1.6.2. Grupe protectoare fotolabile de tip benziloxycarbonil

Atunci când compusul supus deprotejerii este sensibil în condițiile de reacție utilizate, grupele protectoare fotolabile reprezintă o alternativă atractivă. Grupele protectoare fotolabile de tip: benziloxycarbonil, 3,5-dimetoxibenziloxycarbonil și α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxycarbonil și-au găsit aplicații la sintezele de peptide, polizaharide și nucleotide [19].

I.1.6.2.1. Grupa 3,5-dimetoxibenziloxycarbonil

Prezintă avantajul că este stabilă în condițiile de reacție uzuale ale sintezei de peptide. Reactivul utilizat, în cele mai multe cazuri, este 3,5-dimetoxibenzil *p*-nitrofenilcarbonatul.

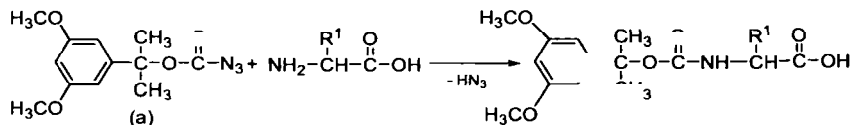


În funcție de natura solventului, îndepărtarea grupei 3,5-dimetoxibenziloxicarbonil se poate face selectiv chiar și în cazul aminoacizilor a căror funcțiune din catena laterală a fost protejată cu grupa benziloxicarbonil (*L*-lizina). Deprotejarea se face exclusiv fotochimic [19].

I.1.6.2.2. Grupa (α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenzil)oxicarbonil (Ddz)

Această grupă protectoare are aplicații în sinteza peptidelor în faza solidă, fiind utilizată la prepararea unor fragmente de peptide biologic active.

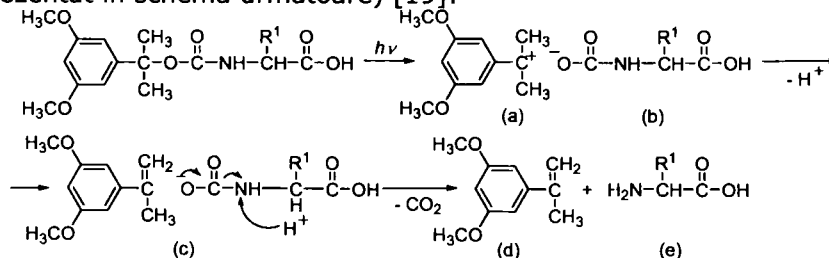
Este o grupă amino-protectoare care are atât caracterul fotolabil al grupei 3,5-dimetoxibenziloxicarbonil, cât și sensibilitatea în mediu acid a grupei α,α -dimetilbenziloxicarbonil [19],[25]. Metoda utilizată de protejarea aminoacizilor cu grupa α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonil (Ddz) presupune reacția dintre α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonilazida (a) cu funcțiunea amino liberă a aminoacidului (b) [19],[25]. Randamentele de obținere a derivaților *N*-protejați ai aminoacizilor și peptidelor sunt ridicate [4].



Deprotejarea se face acidolitic cu TFA 5% în CH_2Cl_2 și fotochimic[4].

Deprotejarea fotochimică a grupei α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonil (Ddz)

Prin iradiere, în mediu de tetrafuran anhidru, acești derivați *N*-protejați suferă o deacilare cantitativă. În reacția de deprotejare, în starea excitată fotochimic, scindarea heterolitică a legăturii este pusă pe seama efectului electron-donor-acceptor al componentei aromatice meta-substituie. Grupa protectoare absoarbe lumina cu lungime de undă de 282 și 276 nm. Mecanismul deprotejării fotochimice este reprezentat în schema următoare) [19]:

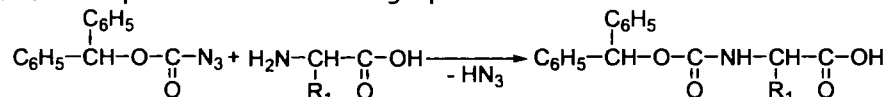


În stare excitată, prin eliminarea unui proton, are loc eliminarea 3,5-dimetoxi- α -metilstirenului (d), care dimerizează aproape cantitativ. Scindarea legăturii C-O conduce la formarea fragmentelor (a) și (b), iar în urma unor rearanjări se obține stirenul (d) și aminoacidul (e).

Deprotejarea: o soluție 6 milimolară de aminoacid sau peptidă protejată, în mediu de terafuran anhidru este pompată, continuu, cu viteză de 1ml/min, printr-un tub de cuarț, cu lungimea de 1m, subțire, elicoidal, care înconjoară o lampa de UV de 1W. În majoritatea cazurilor, deprotejarea este cantitativă.

I.1.6.2.3. Grupa difenilmetiloxicarbonil:

Reactivul utilizat pentru introducerea grupei este difenilmetiloxicarbonilazida:



Deprotejarea are loc prin hidroliză în mediu blând acid (1,7 N HCl, THF, 65°C, timp de 10 minute, $\eta = 100\%$) [20].

I.1.7. Compatibilitatea grupelor protectoare

Criteriul de ortogonalitate apare în cazul unei sinteze de peptide în care sunt utilizate diferite tipuri de grupe protectoare. Ortogonalitatea presupune că fiecare tip de grupe protectoare (temporare sau permanente) se pot îndepărta independent una de cealaltă. Pentru un grad optim de ortogonalitate, mecanismul chimic de deprotejare trebuie să fie diferit. În cele mai multe cazuri, nu se poate obține cu ușurință o ortogonalitate strictă, astfel că schemele de protejare se bazează pe cinetica diferită a deprotejărilor [4].

La ora actuală există o mare varietate de grupe protectoare ortogonale pentru funcțiunea amino, dar și pentru grupele existente în catena laterală, care pot fi îndepărtate selectiv fără să influențeze celelalte grupe protectoare prezente. În cele mai multe sinteze în fază solidă a peptidelor se lucrează cu două grupe α -amino-protectoare: Boc și Fmoc. Grupele funcționale din catenele laterale sunt protejate cu grupe protectoare de tip benzilic (2-clorobenziloxicarbonil în cazul tirozinei, 4-metilbenziloxicarbonil sau dimetilbenziloxicarbonil pentru cisteină), care pot fi îndepărtate prin hidrogenare catalitică. Procedul care folosește grupa amino-protectoare Fmoc prezintă avantajul că deprotejarea grupei Fmoc are loc în condiții blânde, iar ortogonalitatea grupei permite creșterea calității peptidelor obținute [16].

I.1.8. Protejarea în catenă laterală

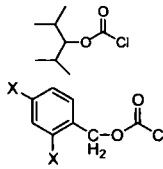
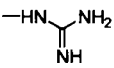
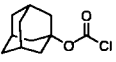
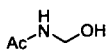

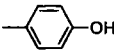
Catena laterală a aminoacizilor au o influență majoră asupra grupelor α -amino sau α -carboxil. Din acest motiv, este importantă protejarea grupelor funcționale din catena laterală care pot crește riscul aparițiilor reacțiilor secundare (grupele ω -amino și ω -carboxil din acizii diaminocarboxilici, respectiv aminoacizi dicarboxilici). Blocarea selectivă reprezintă o problemă crucială în chimia peptidelor, iar alegerea combinațiilor de grupe protectoare este hotărâtoare. Grupele ω -protectoare din aminoacizii cu grupe funcționale în catena laterală se numesc grupe semiprotectoare pentru că ele se îndepărtează doar în momentul în care sinteza peptidei este completă. Astfel grupa tiolică a cisteinei necesită blocare semipermanentă. În celelalte cazuri reacțiile secundare determinate de grupele funcționale din catenele

laterale pot fi diminuate sau chiar suprimate prin utilizarea unor condiții de reacții speciale, dar în general, se preferă protejarea acestora [4].

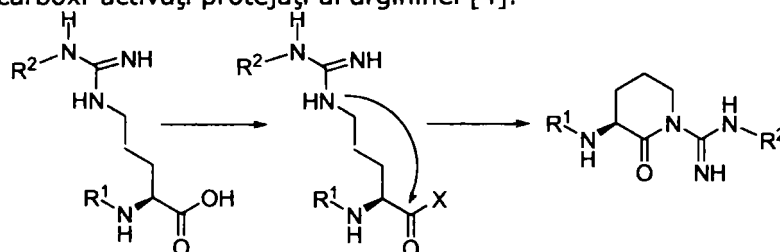
I.1.8.1. Grupe protectoare pentru catena laterală

Aminoacizii comuni și aminoacizii proteici se pot clasifica în funcție de natura grupelor funcționale din catena laterală. În tabelul 3 sunt prezentați cei mai importanți reactivi folosiți pentru protejări în catena laterală [10]:

Tabel 3. Protejarea catenei laterale din aminoacizi

Aminoacid	Grupa funcțională	Grupe protectoare	Reactivul	Condiții de deprotezare
Lizină	$-\text{NH}_2$	N ^o -(diizopropilmetoxi-carbonil) N ^o -benziloxycarbonil-(Cbz,Z) X= H, Cl, NO ₂		HF/anisol Hbr/AcOH sau H ₂ /Pd
Arginina		N,N'-bis(adamantiloxycarbonil) =Adoc		H ₂ /Pd
Cisteină	$-\text{SH}$	Trifenilmetil (tritol, Trit) Acetamidometil (Acm) Etilcarbamoil (Ec)	Ph ₂ CCl  EtNCO	H ⁺ /Hg ²⁺ /I ₂ Hg ²⁺ /I Hg ²⁺
Metionina	$-\text{S}-\text{CH}_3$	S-oxid	H ₂ O ₂	HSCH ₂ COOH
Acid aspartic	$-\text{COOH}$	Ester benzilic, <i>t</i> -butil ester sau alți esteri	PhCH ₂ Br 	HBr/TFA
Acid glutamic				
Tirozina				
Serina	$-\text{OH}$			
Treonina				

În sintezele de peptide, grupa hidroxil fenolică din tirozină, inelul imidazolinic al histidinei și grupele amidice din asparagină și glutamină nu necesită protejare. Cu excepția metodei azidelor, în etapa de activare a funcțiunii carboxil, este importantă protejarea grupei hidroxil din serină și treonină (O-acetilare sau O-benzilare). Pentru grupa guanidino, foarte puternic bazică, din catena laterală a argininei, nu este necesară protejarea. Faptul că această grupă este protonată în timpul tuturor etapelor sintezei de peptide, constituie un avantaj, prin creșterea solubilității în mediu polar și minimalizarea eventualelor reacții secundare. Cu toate acestea, s-a observat că are loc formarea lactamelor, urmată de aminoliză, în etapa de activare la derivații carboxi-activați protejați ai argininei [4].



Formarea δ -lactamei în derivații carboxil-activați ai argininei

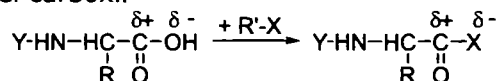
Grupele amidice primare din asparagină și glutamină, fiind practic nereactive, nu necesită nici ele protejare. Utilizarea, însă a unor grupe protectoare (4,4'-dimetoxibenzhidril) conferă avantajul creșterii solubilității și permite evitarea unor reacții de deshidratare a funcțiunii amidice, în timpul etapei de cuplare [12].

Funcțiunea aminică secundară din gruparea indolică a triptofanului se oxidează relativ ușor și poate fi alchilată la pH acid. Unica metodă pentru protejarea acesteia este grupa formil (For), care este stabilă în condițiile acide din timpul sintezei peptidelor [26].

1.1.9. Activarea grupei carboxil

Reacția principală în sinteza peptidelor este acilarea grupei amino a unui aminoacid de către componenta carboxil a celui de-al doilea aminoacid, formând în acest fel o legătură peptidică. Însă, datorită structurii foarte variate a aminoacizilor, formarea legăturii peptidice este mult mai complicată decât formarea carboxamidelor și din acest motiv există mai multe metode de formare a legăturii peptidice. Se poate considera că reacția are loc în două etape. O primă etapă implică transformarea grupei carboxil într-un derivat funcțional mai reactiv în care substituenți atrăgători de electroni vor determina creșterea electrofilicității atomului de carbon.

Etapa 1: activare grupei carboxil



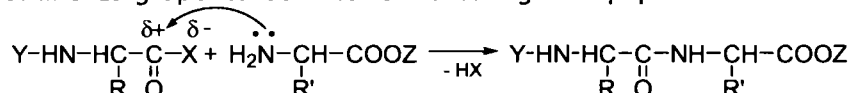
Practic, există trei metode prin care activarea componentei carboxil poate fi realizată:

1. prin transformarea acesteia într-un ester activ;
2. izolarea și purificarea componentei carboxil prin transformarea acesteia într-un derivat funcțional de tipul anhidridelor sau azidelor;
3. activarea componentei carboxil prin utilizarea unui reactiv de cuplare de tipul carbodiimidelor în prezența unei componente aminice [12].

Reactivitatea derivatului funcțional trebuie să asigure ulterior o reacție de cuplare cantitativă și rapidă fără apariția unor reacții secundare inter- sau intramoleculare. O reactivitate prea ridicată poate conduce la racemizare, în timp ce o reactivitate prea scăzută determină o viteză mică de cuplare însoțită de reacții secundare.

Ulterior etapei de activare are loc aminoliza derivatului aminoacidului activat ce conduce la formarea legăturii peptidice [12].

Etapa 2: aminoliza grupei carboxil cu formarea legăturii peptidice



Metodele de cuplare pot fi împărțite în două categorii: cele care permit izolarea intermediarilor reactivi (esterii activi și *N*-carboxianhidridele) și care nu permit acest lucru (metoda de activare cu carbodiimide) [1],[2],[7]. Alegerea reactivului și a metodei de cuplare pentru fiecare caz, este determinată de următorii factori experimentali: strategia de sinteză globală, viteza și eficiența reacției de cuplare; precum și posibilitatea izolării peptidei de produșii secundari, rezultați inevitabil din grupa activatoare. Astfel, activarea cu diciclohexilcarbodiimide conduce la formarea diciclohexilureei insolubile, în timp ce la folosirea esterilor de *N*-hidroxisuccinimidă se formează hidroxisuccinimida solubilă în apă.

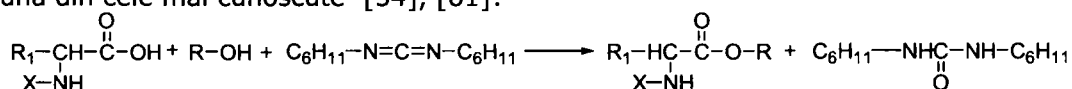
I.1.9.1. Utilizarea derivaților de *N*-hidroxisuccinimidă și *N*-hidroxiftalimidă la formarea esterilor activi ai aminoacizilor

În sinteza modernă de peptide reprezintă unul din cele mai utilizate procedee de activare. Din multitudinea de grupe de esteri activi, care au fost studiați pentru activarea grupei carboxil, doar câteva prezintă importanță practică. Dintre acestea, derivații de *N*-hidroxisuccinimidă (HOSu) și *N*-hidroxiftalimidă ocupă un rol important, deoarece sunt ușori accesibili, inhibă racemizarea în timpul etapei de activare și cuplare.

Derivații de *N*-hidroxisuccinimidă prezintă însă avantajul că sunt solubili în mediu apos, fiind astfel facilitată purificarea produșilor de reacție [9], [20].

Esterii activi ai aminoacizilor *N*-protejați pot fi preparați prin în principal prin trei metode utilizând diciclohexilcarbodiimidă (DCC), anhidride mixte și carbonați organici reactivi [4].

Metoda cu diciclohexilcarbodiimidă (DCC), drept agent de deshidratare reprezintă una din cele mai cunoscute [54], [61]:



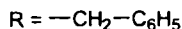
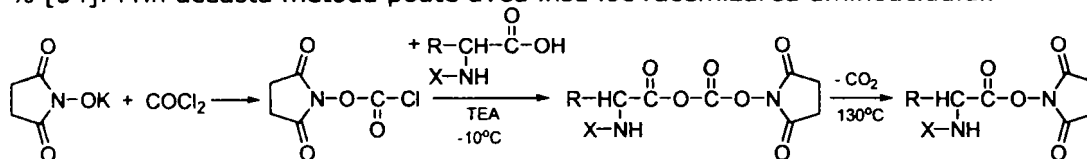
R = grupa succinimido sau ftalimido

X = grupa protectoare

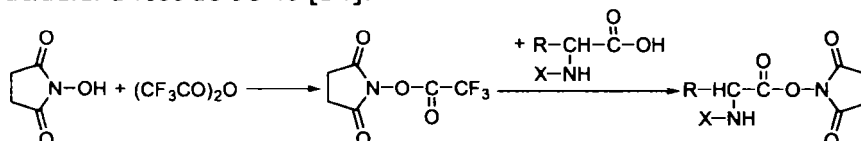
Această metodă are numeroase avantaje: produșii obținuți sunt solizi, stabili, iar în etapa de cuplare este eliberată *N*-hidroxisuccinimida sau *N*-hidroxiftalimida, care poate fi îndepărtată cu ușurință, prin spălare cu apă de produsul final [54], [61]. Însă, prezența diciclohexilcarbodiimidei în cazul asparaginei, glutaminei sau argininei, poate conduce la apariția unor reacții secundare nedorite: deshidratarea grupei amidice sau formarea de imide ciclice [54], [57].

Esterii de *N*-hidroxisuccinimidă ai aminoacizilor *N*-protejați pot fi sintetizați și din anhidride mixte ale aminoacizilor cu derivați de acid carbonic [54]. O astfel de anhidridă mixtă se formează din reacția cloroformiatului de *N*-hidroxisuccinimidă cu

un aminoacid *N*-protejat, în prezență de trietilamină. Prin încălzirea anhidridei mixte se obține esterul activat corespunzător. Atunci când metoda a fost aplicată pentru *N*-benziloxicarbonilfenilalanină (*Z*-Phe), randamentul etapei de activare a fost de 70 % [54]. Prin această metodă poate avea însă loc racemizarea aminoacidului.

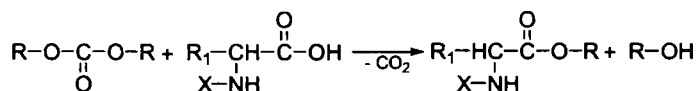


S-a studiat și metoda în care anhidrida acidului trifluoroacetic reacționează cu *N*-hidroxisuccinimida cu formarea esterilor de *N*-hidroxisuccinimidă ai acidului trifluoroacetic, care într-o etapă ulterioară reacționează cu un aminoacid *N*-protejat având loc astfel activarea grupei carboxil prin intermediul unei reacții de transesterificare. În cazul, în care s-a lucrat cu Boc-glicină, randamentul de obținere a esterului activ al aminoacidului a fost de 98 % [54].



Esterul de *N*-hidroxisuccinimidă al acidului trifluoroacetic trebuie preparat chiar înaintea etapei de activare a aminoacidului și este utilizat fără o izolare sau purificare prealabilă, motiv pentru care esterul activ al aminoacidului *N*-protejat necesită purificări repetate. Un alt dezavantaj al acestei metode este dat de condițiile perfect anhidre în care se desfășoară etapa de obținere a intermediarului [54].

Pentru sinteza de esteri activi ai aminoacizilor cei mai cunoscuți și utilizați reactivi sunt carbonații de *p*-nitrofenil, *N*-succinimidil și *N*-ftalimidil [55]. Metoda de activare cu ajutorul carbonaților simetrici de *N*-succinimidil și *N*-ftalimidil s-a dovedit foarte avantajoasă, deoarece este o metodă simplă, relativ foarte eficientă, necesită condiții de reacție moderate, și nu conduce la racemizarea aminoacidului folosit [54].

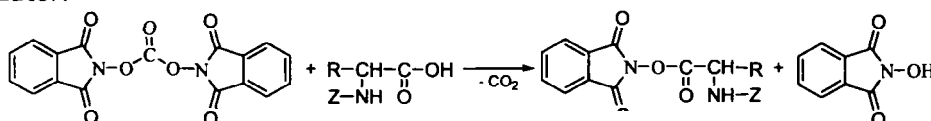


R = grupa succinimido, ftalimido

X = grupa protectoare

Alături de esterul activat al aminoacidului se obține dioxid de carbon și *N*-hidroxisuccinimidă sau *N*-hidroxi-ftalimidă, care pot fi îndepărtate cu ușurință din mediu de reacție [54].

Importanța utilizării diftalimidilcarbonatului la sinteza esterilor activi ai aminoacizilor a fost evidențiată și prin studii efectuate asupra reacțiilor acestuia cu *Z*-aminoacizi. Sintezele se desfășoară în mediu de tetrahidrofuran și în prezența trietilaminei drept catalizator.



Randamentele au fost ridicate (85-89 %) [61].

I.1.10. Carbodiimidele

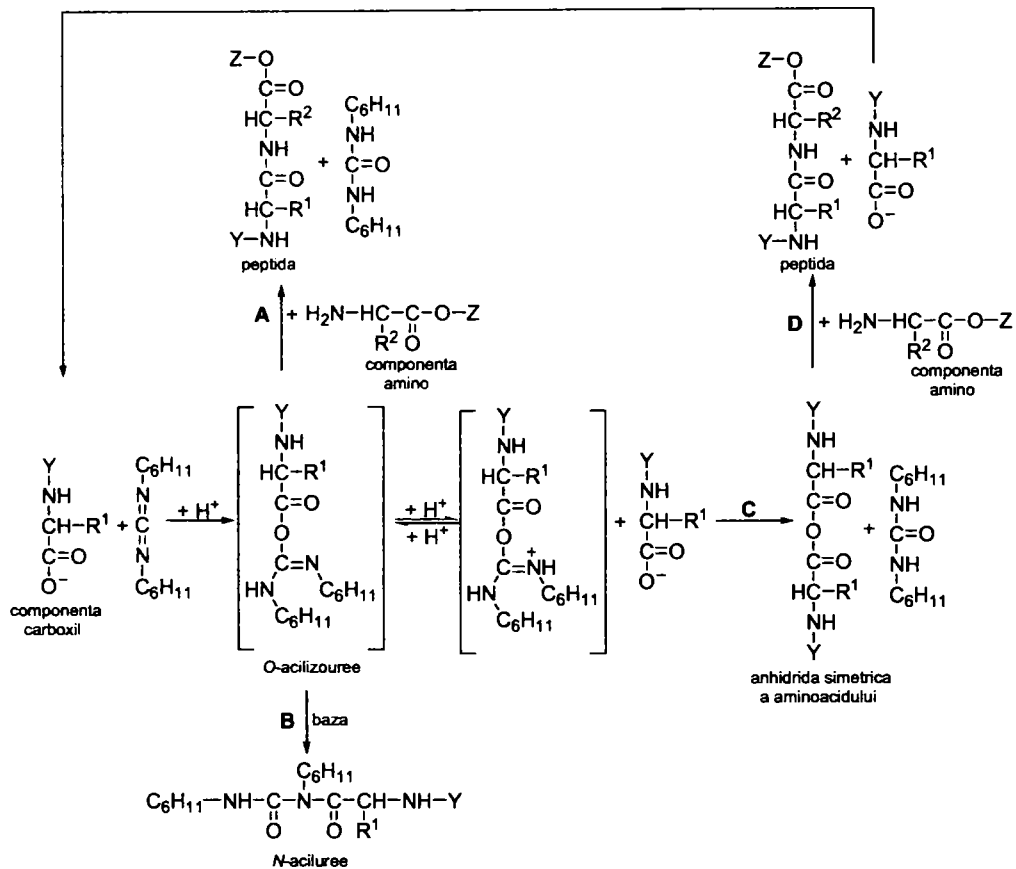
În chimia peptidelor, carbodiimidele sunt folosite în etapa de cuplare începând cu anul 1966, în sinteza glucagonului și a calcitoninei [4]. Cea mai utilizată este *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida pentru că este un reactiv ieftin și solubil în solvenții uzuali din sinteza peptidelor.

Metoda DCC se poate aplica cu succes în cazul aminoacizilor protejați cu grupe de tip alcoxycarbonil (carbamat) (Z, Boc, Fmoc) în faza solidă, în soluție sau chiar la condensarea segmentelor [4].

În timpul formării legăturii peptidice, carbodiimida este transformată în derivatul ureic corespunzător, *N,N'*-diciclohexil uree, care precipită în mediu de reacție. Formarea *N*-acilureei poate fi suprimată prin scăderea temperaturii de reacție sau folosirea unor solvenți nepolari [4].

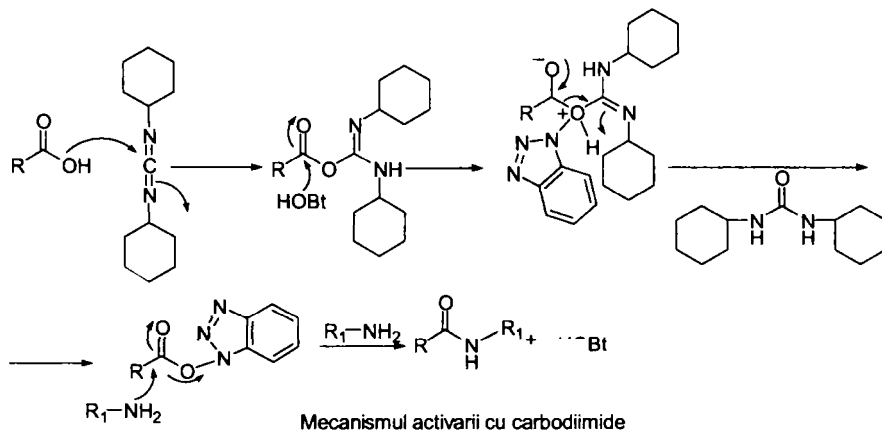
Într-o primă etapă componenta carboxil reacționează cu carbodiimida în cataliză acidă conducând la formarea O-acilizoureei. Acest aduct reprezintă prima formă activată a componentei carboxil și se poate reacționa direct cu componenta aminică, urmând calea (A) din schema următoare. Studiile efectuate asupra mecanismului de cuplare a aminoacizilor cu carbodiimide au demonstrat faptul că această cale (A) reprezintă metoda principală de formare a legăturii peptidice în cadrul sintezei în soluție. Atunci când componenta carboxil inițială este în exces, O-acilizoureea poate reacționa preferențial cu acidul carboxilic sau carboxilatul cu formarea unei anhidride simetrice (calea C). Aceasta reprezintă a doua specie activată și poate reacționa cu componenta amino formând peptida și are loc o regenerare parțială a componentei carboxil care se reciclează. Pe această cale se formează cea mai mare parte din legăturile peptidice în sinteza în fază solidă, când componenta carboxil este, de obicei, în mare exces. În absența aminei, carbodiimidele pot fi reactivi extrem de importanți pentru obținerea anhidridelor simetrice [4],[12],[18].

În absența aminei sau atunci când reacția dintre O-acilizoureea cu amina este extrem de lentă, se formează *N*-acilureea stabilă (calea B).

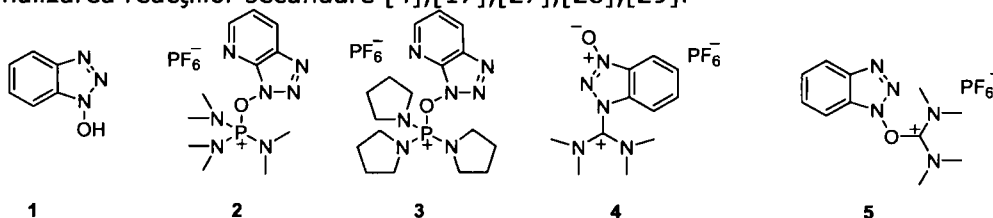


Mecanismul de cuplare a aminoacizilor mediat de carbodiimide

Pentru a evita dezavantajele *N,N'*-diclohexilcarbodiimidei au apărut carbodiimidele substituie cu diferite grupe amino-terțiare sau cuaternare care cresc solubilitatea în mediu apos sau slab acid, iar urele formate pot fi separate cu ușurință ca la iodura de 1-ciclohexil-3-(3-trimetilamoniupropil)-carbodiimida. Pentru a suprima formarea *N*-acil ureelor nedorite se folosesc carbodiimidele nesimetrice substituie [4]. S-a încercat introducerea unor aditivi potriviți, alături de DCC în vederea îmbunătățirii randamentului reacției de cuplare. În anul 1966, în sinteza glucagonului și calcitoninei, Weygand și Wünsch, au utilizat, în etapa de cuplare un amestec de un echivalent de DCC și doi echivalenți de *N*-hidroxisuccinimidă (HOSu) [4],[18]. Metoda nu se poate generaliza, întrucât, în cazul peptidelor împiedicate steric, în etapa de cuplare au loc reacții competitive între DCC și HOSu. Metoda de cuplare cea mai des aplicată, folosește combinația DCC și 1-hidroxibenzotriazol (HOBT).



Însă, cel mai eficient s-a dovedit a fi 1-hidroxi-7-azabenzotriazolul, care prin combinarea caracteristicile reactivului HOBt (**1**) cu cele ale unei baze terțiare, determină accelerarea semnificativă a vitezei de reacție, permite obținerea unor randamente bune ale reacției de cuplare și minimizează racemizarea. Sărurile de fosfoniu (benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfoniu hexafluorofosfat (BOP) (**2**), benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirolidino-fosfoniu hexafluorofosfat (PyBOP)) (**3**) și cele de uroniu (1-[(dimetilamino)(dimetiliminu)-metil]-1-H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-oxid-hexafluorofosfat (HATU) (**4**) și 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu hexafluorofosfat HBTU)) (**5**) ale compusului HOBt (**1**) s-au dovedit a fi reactanți de cuplare extrem de eficienți, care conduc la reducerea racemizării și la minimalizarea reacțiilor secundare [4],[17],[27],[28],[29].



Pentru creșterea eficienței, sărurile de uroniu și fosfoniu se utilizează împreună cu o bază. De regulă, se folosește ca bază diizopropiletilamina (DIEA), dar s-a observat că trimetilpiridina (TMP) scade gradul de racemizare în cazul cuplării în soluție a dipeptidelor.

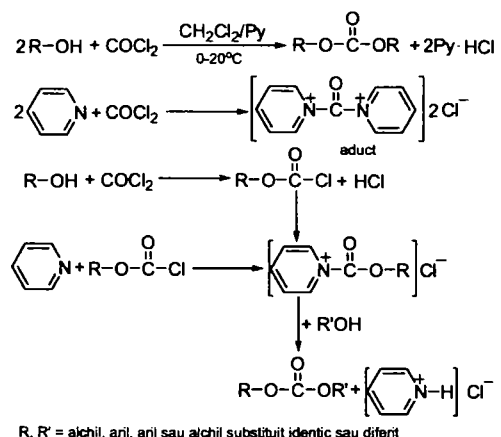
I.2. Carbonații organici

Datorită faptului că în reacțiile de protejare a grupelor amino din aminoacizi prin alcoxycarbonilare, sunt utilizați derivați funcționali reactivi ai acidului carbonic de tipul cloroformiaților, alcoxycarbonilazide, anhidride și o mare varietate de aril și arilalchilcarbonați, se impune o prezentare mai extinsă a acestora din urmă. Ca mono- și respectiv diesteri ai acidului carbonic, carbonații organici prezintă o reactivitate moderată față de nucleofili cu azot și oxigen. Această reactivitate este influențată de structura mono- sau diesterică (monocarbonați respectiv dicarbonați) dar mai ales de natura grupei nucleofuge ariloxi sau arilalchiloxi. Carbonații organici reactivi constituie astfel o alternativă ecologică a derivaților acidului carbonic clorurați și fosgenului utilizați în reacțiile de alcoxycarbonilare și carbonilare [22],[30].

I. 2.1.1. Metode de sinteză a carbonaților organici

I. 2.1.1.1. Metoda fosgenării

Una din cele mai importante metode de sinteză a carbonaților organici este metoda fosgenării. Aceasta constă în dizolvarea compușilor hidroxilici alifatici sau aromatici într-un solvent sau amestec de solvenți inerti anhidrii (diclormetan, cloroform, benzen, toluen) urmată de fosgenare la temperaturi ordinare sau scăzute în prezența unui exces de piridină [31],[32],[33]. În reacțiile clorurilor acide, fosgenului și cloroformiaților piridina sau aminele terțiare sunt catalizatori bazici, care formează un aduct cu structură ionică, care este mai reactiv decât clorurile acide.



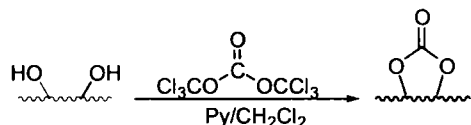
Sinteza carbonaților organici prin metoda fosgenării

Conform acestei metode generale carbonații simetrici se obțin într-o singură etapă pe când cei asimetrici necesită două etape de reacție, implicând izolarea cloroformiatului [34],[35]. Reactivitatea față de fosgen a compusului carboxilic scade cu creșterea acidității [36],[37]. După "fosgenare" amestecul de reacție se spală cu acid clorhidric diluat (pentru neutralizarea excesului de Py) și apoi cu apă (pentru eliminarea sărurilor). Carbonatul organic pur se obține fie prin distilare, fie prin recristalizare dintr-un solvent sau amestec de solvenți adecvați. Prin această metodă se obțin cu randamente bune și carbonații ciclici proveniți de la compuși

1,2- sau 1,3-dihidroxicilici [38]. Dialchilcarbonații cu împiedicare sterică semnificativă, cum ar fi di-*t*-butilcarbonatul, se obțin cu randamente de 50% [39].

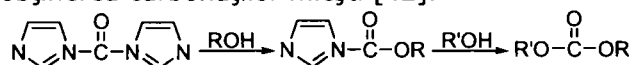
Toxicitatea ridicată a fosgenului a determinat încercarea substituirii acestuia cu derivați reactivi mai puțin toxici cum ar fi: cloroformiatul de trichlorometil (difosgen), bis(trichlorometil)carbonatul (trifosgen) și *N,N'*-carbonildiimidazolul [40],[41].

Trifosgenul reacționează cu 1,2-dioli sau 1,3-dioli formând carbonații ciclici corespunzători. Reacția are loc în diclorometan, la o temperatură de 70°C, în prezența piridinei.



~~~~~ = 2,4-dihidroxi-pentan; 2,4-dihidroxi-2,4-dimetoxipentan;  
cis-8-trans-1,2-dihidroxiciclohexan

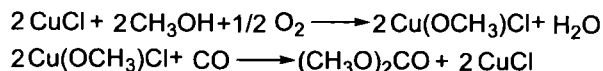
Reacția *N,N'*-carbonil-diimidazolul cu alcoolii poate fi condusă în două etape, metoda fiind utilă pentru obținerea carbonaților micști [42].



Metoda are avantajul că permite prepararea carbonaților organici cu randamente mari și face posibilă obținerea unor carbonați funcționaliizați (carbonații ciclici și carbonații activați), intermediari importanți în sinteze de polimeri cu mase moleculare mari. Dar, principalele sale dezavantaje sunt: utilizarea unor compuși chimici deosebiți de toxici și periculoși cum ar fi fosgenul și piridina, precum și necesitatea neutralizării excesului de Py și eliminării complete a sărurilor acesteia, ceea ce implică faze suplimentare de purificare. În absența bazelor organice reacția directă a unui compus hidroxicilic cu fosgenul necesită temperaturi ridicate (50-150°C), conducând la cantități mari de clorocarbonați și la randamente reduse în carbonați. Aceasta conduce la formarea de produse de reacție secundare nedorite [43].

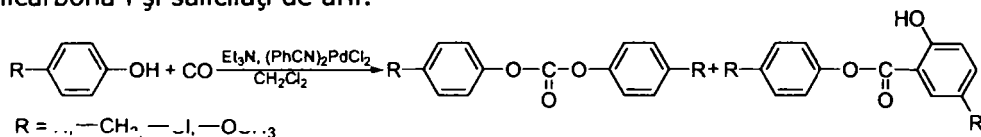
### I.2.1.1.2. Carbonilarea oxidativă a alcoolilor sau fenolilor

Formarea dialchilcarbonaților prin reacția dintre alcoolii și monoxidul de carbon este favorizată de compuși ai metalelor tranzitionale (paladiu, mercur, cupru) și post-tranzitionale [44],[45],[46]. Însă, în cazul paladiului și mercurului reacția nu pare a fi selectivă și implică reduceri la metal care nu se poate reoxida direct. A fost studiată sinteza dimetilcarbonatului prin carbonilarea oxidativă a metanolului utilizând drept catalizator clorura de cupru. Reacția decurge în două etape, în care clorura cuproasă este oxidată la clorură metoxi-cuprică, iar aceasta este redusă de monoxidul de carbon cu formarea dimetilcarbonatului și regenerarea clorurii cuproase :

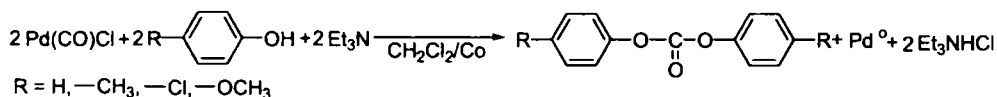


Dimetilcarbonatul se poate sintetiza din metanol, monoxidul de carbon și oxigen, utilizând diverși catalizatori și condiții de reacție, cu randamente bune și cu o selectivitate ridicată, sau se mai poate obține, continuu în fază gazoasă, prin reacția nitriților de alchil cu monoxidul de carbon în prezența unui catalizator format dintr-o halogenură de paladiu sau a unui complex cu halogenuri de metale alcaline sau alcalino-pământoase. Industrial, dimetilcarbonatul este produs prin carbonilarea oxidativă a metanolului [43]. Difenilcarbonatul se obține cu randamente moderate

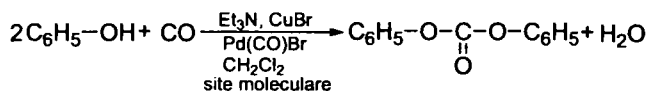
din fenol și monoxid de carbon în prezența unei baze și a unei cantități stoichiometrice dintr-o sare a unui metal din grupa VIIIb [43]. Prin reacția fenolilor cu monoxid de carbon la presiune atmosferică și temperatura camerei în prezența clorurii de paladiu și a unei amine terțiare, când se obține un amestec de diarilcarbonați și salicilați de aril:



Atunci când clorura de paladiu a fost înlocuită cu clorură de carbonil-paladiu s-au obținut numai diarilcarbonați:

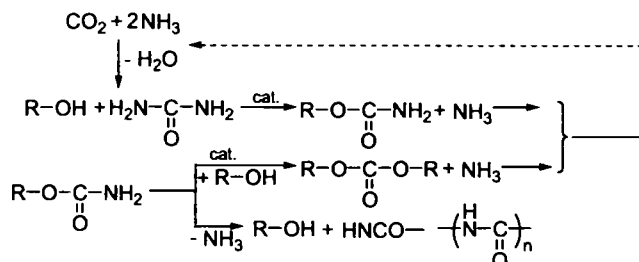


S-a încercat sintetiza diarilcarbonaților prin condensarea oxidativă directă a fenolilor cu monoxid de carbon sau prin condensarea directă cu dioxid de carbon. Difenilcarbonatul este obținut prin oxidarea fenolului cu monoxid de carbon și oxigen molecular, în prezență de catalizatori conținând compuși de paladiu, halogenuri de alchilamoniu și o bază organică sau anorganică [43].



### 1.2.1.1.3. Reacția ureii cu alcooli și fenolii

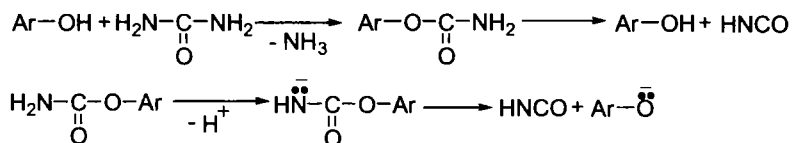
Din reacția ureii cu alcooli, în prezența unor săruri metalice (acetatul de zinc sau de plumb) se formează carbamați. Însă, prin prelungirea timpului de reacție sau prin adăugarea trifenilfosfinei drept cocatalizator se obțin carbonați. Ca produs secundar se formează acidul izocianuric [43].



Se obțin carbonați cu randamente ridicate, în cazul în care se folosesc drept catalizatori: oxidul de dibutilstaniu, dimetoxidul de dibutilstaniu și clorura de trifenilstaniu. Se pot folosi chiar și catalizatori heterogeni ca trioxidul de stibiu sau aluminiu [43]. Amoniacul care se formează în reacție poate fi refolosit, în principiu, pentru sinteza ureei. Alcoolii primari și secundari și în general alcoolii cu puncte de fierbere scăzute se pot transforma în felul acesta în carbonați [43].

S-a studiat, de asemenea, reacția ureei cu compuși hidroxilici aromatici utilizând diferite combinații de catalizatori. Ca intermediari se formează carbamați de aril care

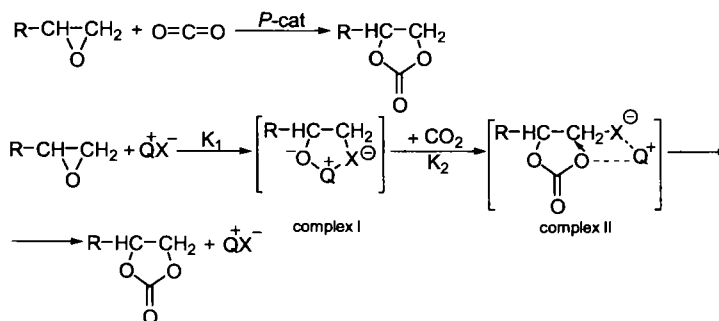
sunt instabili din punct de vedere termic. Ei se descompun în acid izocianuric și fenol în condițiile de reacție.



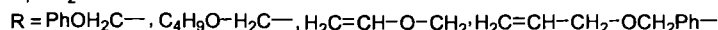
Formarea și stabilitatea carbamaților de aril este influențată de natura substituenților, catalizatorilor și a mediului de reacție. Formarea carbamaților de aril este accelerată de substituenții donori de electroni și încetinită de cei atrăgători de electroni. În solvenți nepolari ca tetralina sau dibutyleterul, descompunerea se desfășoară mult mai încet decât în solvenți polari ca DMF, NMP sau HMPA. Reacția carbamatului de fenil cu fenolul în aceste condiții (similare cu cele pentru compuși hidroxilici alifatici) a dus la formarea a numai 1% difenilcarbonat [43].

#### I.2.1.1.4. Reacția oxiranilor cu dioxid de carbon

Reacția dioxidului de carbon cu oxiranii cu formare de carbonați ciclici prezintă interes ca metodă utilă de fixare a sa printr-un proces chimic. Randamentul carbonaților ciclici este influențat de condițiile de reacție: temperatură, presiune și sistemul catalitic utilizat. Drept catalizatori se utilizează acizi Lewis, compuși organometalici sau halogenuri metalice pe suport de polisiloxani, la presiune ridicată. Reacția poate fi catalizată și de agenți de transfer de fază (eterii coroană, sărurile cuaternare de amoniu) [43]. Halogenuri organice de staniu și săruri cuaternare de amoniu sau fosfoniu reprezintă un excelent sistem catalitic, cu ajutorul căruia se obțin direct la carbonații ciclici corespunzători din reacția oxiranilor cu dioxidul de carbon. S-au sintetizat carbonați ciclici, cu randamente bune, prin reacția de adiție a oxiranilor cu dioxidul de carbon, la presiune atmosferică, utilizând drept catalizator granule insolubile de polistiren grefate cu grupări de amoniu sau fosfoniu, la presiune atmosferică [46]. Catalizatorii pe suport polimer se pot separa ușor la sfârșitul reacției prin filtrare și se pot reutiliza [43].



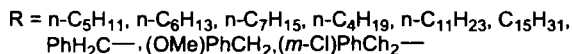
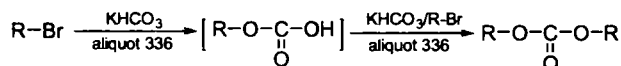
$$K_1 \gg K_2$$



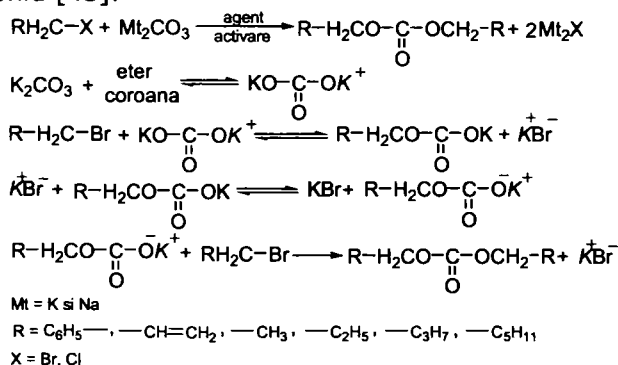
Mecanismul reacției oxiranilor cu dioxid de carbon în cataliza pe suport polimeric

### 1.2.1.2.5. Utilizarea carbonaților metalici pentru sinteza de carbonați organici

În literatură sunt descrise metode de alchilare a carbonaților metalici cu halogenuri de alchil în solvenți aprotici dipolari la temperaturi ridicate folosind diverși catalizatori [43]. S-a realizat sinteza dialchilcarbonaților într-o reacție cu cataliză de transfer interfazic din bromuri de alchil primare și un amestec de bicarbonat anhidru de potasiu și carbonat anhidru de potasiu în solvenți nepolari, cu randamente bune (67-86%). Însă, reacția nu are loc în absența bicarbonatului de potasiu și a catalizatorului de transfer interfazic [43].



Dialchilcarbonați se obțin prin reacția carbonatului de potasiu solid cu bromuri de alchil în dimetilformamidă (DMF) sau dimetilsulfoxid (DMSO), în prezența unui compus organic de staniu (hexabutildistanoxanul sau clorotributilstananul). Reacția de alchilare este accelerată atunci când se adăugă un catalizator de transfer interfazic în prezența unui eter-coroană. Dialchilcarbonații au fost preparați prin cataliză cu transfer interfazic din carbonat de metal alcalin și bicarbonat în solvenți polari și nepolari. Reacția carbonaților de metale alcaline cu halogenurile de alchil în solvenți dipolari a dus la carbonați micști de alchil cu randamente bune. Dezavantajul major al acestei metode este incapacitatea halogenurilor de aril activate sau halogenurilor de alchil cu substituenți electronegativi (de exemplu bromura de 2,2,2-trifluoroetil) de a produce carbonați datorită naturii labile a sărurilor de alcocarbonat intermediare [43],[47]. Au fost astfel obținuți diverși de carbonați de tipul:  $(RCH_2O)_2CO$  ( $R = CH_3, C_2H_5, CH_2=CH, C_3H_7, C_5H_{11}, C_6H_5$ ) prin reacția carbonaților de metale alcaline cu derivații halogenați corespunzători în prezența unor agenți de activare ca eterii coroană, poliglimele, poliaminele și clorura de trietilbenzilamoniu [43].



Reacția cu cataliza de transfer de faza între halogenurile de alchil și carbonați metalici

Metoda prezintă mai multe dezavantaje: reacțiile carbonaților anorganici cu halogenurile de alchil sunt lente chiar la temperaturi ridicate. Această reacție necesită un timp lung, iar randamentele obținute sunt mici, dar pot fi îmbunătățite în anumite condiții de reacție. Reacția decurge satisfăcător numai cu bromură de

alchil și  $K_2CO_3$ . Sunt dificil de preparat carbonați organici din cloruri sau ioduri de alchil și  $Na_2CO_3$ , sau carbonați din grupa II. Solubilitatea celor mai mulți carbonați metalici în solvenți nepolari este neglijabilă, nefiind de altfel semnificativ mai mare în solvenți dipolari aprotici. Metoda nu este aplicabilă pentru prepararea diarilcarbonaților și dialchilcarbonaților activați. La prepararea dialchilcarbonaților prin acest procedeu rezultă ca produse secundare dialchileteri [43].

#### I.2.1.1.6. Reacții de transesterificare între carbonați

Reacția de schimb între carbonați poate fi definită ca procesul în care un carbonat este transformat în alt carbonat, prin care unul sau ambii atomi de oxigen din grupele acil ale carbonatului inițial este înlocuit printr-un alcoxid sau oxid de aril, rezultând un carbonat diferit, cu ajutorul unui catalizator adecvat [43].



Reacția globală:



$R''$  = alchil, aril, alchil sau aril substituit

$R^1, R^2$  = alchil, aril identic sau diferit

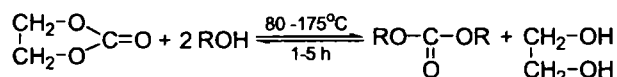
Reacția de transesterificare între carbonați

Reacția de schimb între carbonați și compuși hidroxilici respectă următoarea regulă: compusul hidroxilic mai nucleofil îl înlocuiește pe cel mai puțin nucleofil, iar dacă ambii compuși hidroxilici au aceeași nucleofilicitate atunci cel mai puțin volatil îl înlocuiește pe cel mai volatil. Deci, chiar și în cazul alcoolilor cu masă moleculară mai mică, diarilcarbonații formează dialchilcarbonați și fenolii mai puțin nucleofili, dar dialchilcarbonații cu masă moleculară mai mică reacționează cu alcoolii cu masă moleculară mai mare pentru a da dialchilcarbonatul cu masă moleculară mai mare; alcoolul cu punct de fierbere mai mic este eliminat prin distilare. În acest caz, reacția de schimb între carbonați decurge în etape cu formarea intermediară a unui carbonat mixt. Reacția dialchil-carbonaților cu fenoli pentru sinteza diarilcarbonaților se desfășoară contrar acestei reguli și poate fi realizată cu ajutorul unor catalizatori potriviți, însă are loc cu viteză relativ mică. Această reacție este analogă reacției de transesterificare dintre un compus hidroxilic și un ester [43].

##### I.2.1.1.6.1. Sinteza dialchilcarbonaților din dialchilcarbonați

A fost studiată reacția compușilor dihidroxilici alifatici cu formula generală  $HO-(CH_2)_n-OH$ , ( $n=1-9, 11-14$  și  $18$ , dietilenglicol, trimetilenglicol și *p*-xilenglicol) cu dietilcarbonat sau dibutil-carbonat, în prezența catalitică a alcoolaților de sodiu. Astfel, s-a obținut carbonat de etilenă din etilenglicol și trimetilencarbonat din 1,3-trimetilenglicol. Totuși, compușii alifatici dihidroxilici în care grupele OH sunt separate prin mai mult de 3 grupe metilen au dus la formarea de policarbonați cu mase moleculare sub 3000. Reacția se desfășoară ușor în prezență de catalizatori bazici și este o metodă convenabilă pentru sinteza dialchilcarbonaților și poli(alchil)carbonaților [43]. Carbonatul de etilenă a fost obținut prin reacția etilenglicolului cu dietilcarbonat folosind drept catalizator carbonat de potasiu

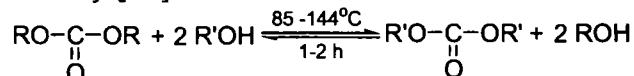
anhidru. Pentru sinteza carbonatului de etilenă există mai multe metode. El se poate sintetiza convenabil din dioxid de carbon și oxirani [43]. O atenție deosebită s-a acordat sintezei carbonaților de alchil superiori prin reacția dintre carbonatul de etilenă și compuși hidroxilici alifatici :



R = —CH<sub>3</sub>, —C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, compuși polihidroxilici (D-manitol)

Reacțiile de schimb dintre carbonatul de etilenă și compuși hidroxilici alifatici au fost catalizate și cu compuși organometalici (n-butoxidul de titan, oxidul de plumb, oxidul de talu (Tl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) și tetraacetatul de zinc). Toate reacțiile sunt conduse în condiții omogene, cu sau fără solvent, și se obțin carbonații corespunzători cu randamente bune. Dimetilcarbonatul și etilenglicolul se pot obține și printr-un proces bazat pe reacția de schimb dintre carbonat de etilenă și metanol.

Dialchilcarbonații se pot prepara și utilizând drept catalizator rășini schimbătoare de ioni bazice conținând grupe cuaternare de amoniu [43]. Dimetilcarbonatul și dietilcarbonatul se pot, de asemenea utiliza, în reacții de schimb cu compuși hidroxilici alifatici, deoarece produsul secundar format este un alcool cu punct de fierbere scăzut care se poate elimina ușor din sistemul de reacție ca azeotrop cu solventul hidrocarbonat. Dialchilcarbonații cu grupe alilice, se obțin tot prin reacția de schimb dintre dimetilcarbonat și alcool alilic. Acesta este supus reacției de schimb cu diferiți dioli și se obțin carbonați cu duble legături care au un indice de refracție foarte mare. Prin reacția de transesterificare dintre dimetilcarbonat sau dietilcarbonat și alcooli substituiți se pot obține o mare varietate de carbonați de alchil simpli sau substituiți [43]:



R = —CH<sub>3</sub>, —C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

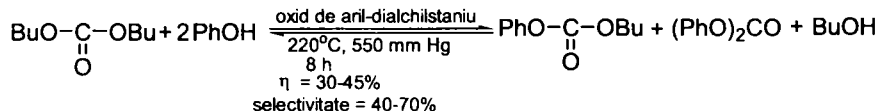
R' = alcooli n-C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, alcooli substituiți, alcooli continand legaturi duble

Dialchilcarbonații asimetrici: *terț*-butilmetilcarbonatul sau *terț*-amilmetilcarbonatul, au fost preparați prin reacția de schimb cu dimetilcarbonatul, folosind o bază anorganică (carbonat de ceriu) și un catalizator de transfer de fază (PEG-2000) [43]

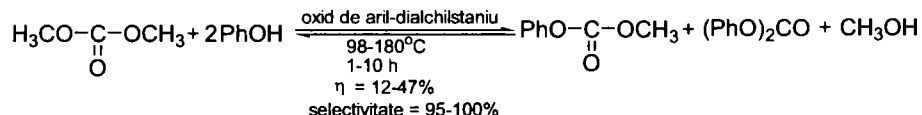
#### 1.2.1.1.6.2. Sinteza alchil-aril carbonaților din dialchilcarbonați

Reacția compușilor hidroxilici (alifatici sau aromatici) cu fosgenul conduce la formarea cloroformiatului corespunzător, în prezența unui agent de captare a acidului (o bază organică). Reacția cu încă un mol de compus hidroxilic (aromatic sau alifatic) conduce la un alchil-arilcarbonat. Alchil-arilcarbonații se mai pot prepara prin reacția de schimb a fenolului cu dimetilcarbonat. Însă, această reacție este lentă și nefavorabilă din punct de vedere termodinamic și al echilibrului. Motiv pentru care, ea trebuie realizată în anumite condiții de reacție și în prezența unor catalizatori adecvați. Un astfel de exemplu, este sinteza butil-fenilcarbonatului prin reacția dintre dibutil carbonat și un exces de fenol [43]:



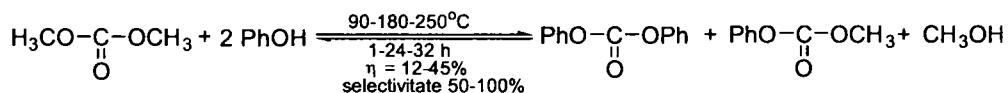


Fenolii orto- și meta- substituiți pot conduce selectiv la fenil-metilcarbonații respectivi prin reacția de schimb cu dimetilcarbonatul, folosind drept catalizator oxidul de di-*n*-butilstanii, la presiune atmosferică [43].



### I.2.1.1.6.3. Obținerea diarilcarbonaților din dialchilcarbonați

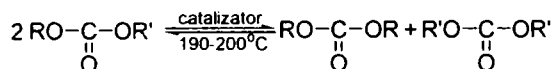
Sinteza difenilcarbonatului se poate realiza fie prin carbonilarea oxidativă a fenolului cu monoxid de carbon și dioxid de carbon, fie printr-o reacție de transesterificare dintre dimetilcarbonat și compusul hidroxilic aromatic. Cea de-a doua poate fi considerată o mai bună metodă de sinteză, deși este lentă și dezavantajată din punct de vedere al echilibrului și termodinamicii. Aceasta se desfășoară în două etape. În prima etapă dialchilcarbonatul reacționează cu un mol de compus hidroxilic aromatic pentru a forma alchil-arilcarbonatul. Reacția cu încă un mol de compus hidroxilic duce la diarilcarbonat [43]:



Sinteza se desfășoară în fază lichidă, în condiții omogene, cu catalizatori solubili, compuși organometalici de titan, staniu, siliciu, plumb, fier, litiu și aluminiu utilizați sub formă de alcoxi, oxizi și acetați. Compușii de staniu se folosesc sub formă de stanați sau compuși polimeri ca poli(oxidiocilstanilen). Reacția de transesterificare dintre dimetilcarbonat și compușii hidroxilici aromatici are loc într-un domeniu de temperatură destul de larg (150-250°C). Produsul secundar format în reacție este eliminat ca azeotrop cu solventul hidrocarbonat sau cu dimetilcarbonatul. De aceea, în această reacție se utilizează exces de dimetilcarbonat [43]. În cazul fenolilor para-substituiți s-au obținut predominant diarilcarbonați, cu un procent foarte mic de fenil-metilcarbonat para-substituit. Efectele electronice ale substituenților au avut un rol important în obținerea unor conversii și selectivități bune pentru carbonații sintetizați. Fenolii cu grupe respingătoare de electroni nu au reacționat, iar fenolii foarte nucleofili s-a stabilit că sunt mult mai reactivi în acest proces [43].

### I.2.1.1.6.4. Obținerea diarilcarbonaților din alchil-arilcarbonați

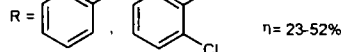
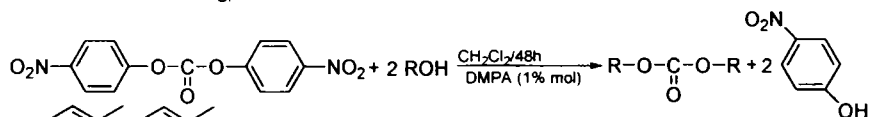
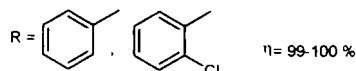
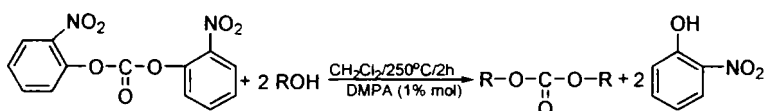
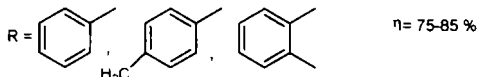
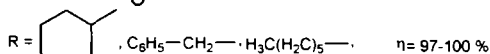
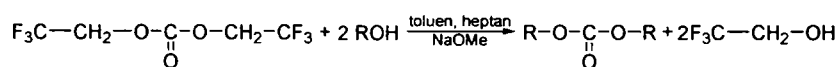
Alchil-arilcarbonații pot fi transformați la diarilcarbonați prin reacția cu o moleculă de compus hidroxilic aromatic utilizând un catalizator adecvat. Reacția este lentă și defavorizată termodinamic. Alchil-arilcarbonații pot fi transformați convenabil în diarilcarbonați prin autocondensare sau reacție de disproporționare în prezență de catalizatori de tip acid Lewis. S-a studiat reacția de disproporționare a diferiților carbonați nesimetrice prin încălzire în prezență de catalizatori:



Carbonații micști de etil și aril sau aril-alkilcarbonații disproporționează în prezența unor catalizatori cum sunt: metoxidul de sodiu, tetraclorura de titan, butoxidul de titan, bicarbonat de sodiu butoxid de titan, metoxid de stronțiu, metoxid de magneziu, izopropoxid de aluminiu, tetraetilstanu, borat de plumb și fenoxid de sodiu. De obicei, se formează dietilcarbonat, dar s-au izolat și alți carbonați simetrici. S-a observat că are loc o eliminare de CO<sub>2</sub> și alte reacții secundare. Mersul reacției depinde de structura carbonatului și de catalizator. Catalizatorii mai alcalini: metoxidul de sodiu și etoxidul de litiu-aluminiu, au promovat cele mai multe reacții secundare. Butoxidul de titan este raportat ca cel mai bun catalizator pentru această reacție [43].

#### I.2.1.1.6.5. Sinteze de dialchil și diarilcarbonaților prin reacții de transesterificare ale carbonaților activi

Carbonații activi sunt dialchilcarbonații ce conțin fluor sau diarilcarbonații cu grupe nitro, ciano sau clor. În această categorie sunt incluși și diarilcarbonații: bis(2-nitrofenil)carbonatul, bis(4-nitrofenil)carbonatul și bis(2,4-dinitrofenil)carbonat și bis(2,4,6-triclorofenil)carbonatul. Acești carbonații activi reacționează cu diferiți compuși hidroxilici conducând cu randamente bune la carbonații corespunzători. Reacția de transesterificare a carbonaților activi de dialchil are loc cu alcooli și fenoli în solvenți hidrocarbonați, la temperatura de reflux și în prezența unor baze. Bis(2-nitrofenil)carbonatul și bis(4-nitrofenil)carbonatul reacționează cu fenolii la temperatura camerei, în prezența trietilaminei, însă viteza reacției crește prin folosirea drept catalizator a 4-(dimetilamino)piridinei (DMPA) [43].



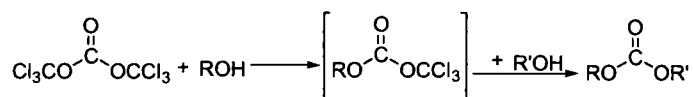
Sinteza dialchil și diarilcarbonatilor din reacția de transesterificare a carbonatilor activi de dialchil și diaril

Carbonații activi sunt utili și pentru sinteza unor policarbonați cu masă moleculară mare, în prezența catalizatorului de 4-(dimetilamino)piridinei (DMPA) [43].

### I.2.2. Sinteze de carbonați organici din bis(triclorometil)carbonat

Trifosgenul, bis(triclorometil)carbonatul, cunoscut și sub denumirea de hexacloro-dimetilcarbonat sau triclorometilcarbonatul a fost redescoperit în ultimul deceniu al secolului 20. Trifosgenul reprezintă un înlocuitor al fosgenului, care s-a dovedit a fi un auxiliar deosebit de util pentru prepararea unor intermediari utilizați la sinteza unui număr mare de compuși organici: urei asimetrice, cloruri de carbamoil și izocianați, carbonați asimetrici și carbamați. Reacțiile în care este implicat trifosgenul au loc în condiții blânde și conduc la obținerea compusului dorit cu randamente ridicate. În plus, prezintă mai multe avantaje decât fosgenul este mai puțin toxic, mai ușor de manipulat, transportat și depozitat [22],[48]. Interesul relativ târziu pentru un compus cu asemenea valențe sintetice este într-o anumită măsură surprinzător, dacă se are în vedere că el a fost preparat pentru prima oară de Counciler în 1880 [47]. În prezent a devenit un reactant de uz curent în sinteza organică.

Prin reacția trifosgenului cu alcoolii se formează cloroformiați, compuși instabili și, din acest motiv, dificil de izolat. Tratarea acestora, fără o purificare prealabilă, cu alcoolii, sau amine s-a dovedit a fi o metodă avantajoasă pentru sinteza carbonaților sau carbamaților [49].



### I.2.3. Carbonați organici reactivi

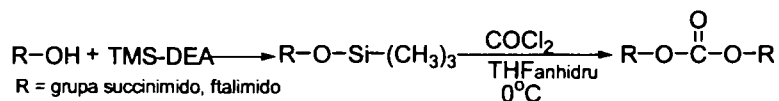
Unul din aspectele esențiale ale chimiei organice moderne este utilizarea unor reactivi biodegradabili cu o toxicitate mai redusă pentru mediu înconjurător, dar care să prezinte o reactivitate ridicată. În acest sens există deja tendința de renunțare la compușii halogenați, aceștia fiind înlocuiți cu compuși ai oxigenului și azotului. Dintre aceștia, derivații funcționali ai acidului carbonic prezintă un interes crescut datorită reactivității lor relativ ridicate față de reacții nucleofili în sinteze organice fine.

Carbonații organici sunt utilizați ca intermediari în sinteze de alți derivați ai acidului carbonic (carbonați asimetrici, policarbonați, carbamați, urei) precum și în sinteze de peptide. Un exemplu este reprezentat de clasa carbonaților asimetrici cu o grupă nucleofugă (de regulă o grupă aril sau derivați de hidroxilamină) și o alta voluminoasă, mai puțin nucleofugă, utilizată în protejarea grupelor amino din aminoacizi și peptide. Carbonații reactivi, anhidridele simetrice și anhidridele mixte ale acidului carbonic, din clasa benzoxazindionelor (anhidride isatoice) și oxazolidindionelor (*N*-carboxianhidridele  $\alpha$ -aminoacizilor sau anhidridele Leuchs) sunt utilizați în activări ale grupelor carboxil din aminoacizi și peptide.



*N,N'*-disuccinimidilcarbonatul (DSC) a fost utilizat inițial ca reactiv pentru sinteza esterilor activi, ca agent de cuplare, ulterior s-a descoperit că poate fi un agent eficient de alcoxycarbonilare pentru o mare diversitate de alcooli primari și a chiar pentru alcooli secundari împiedicați steric. *N,N'*-disuccinimidilcarbonatul conduce astfel la obținerea unor carbonați funcționalizați, compuși organici cu importanță farmacologică [43],[50],[51],[52],[53].

Carbonații simetrici de tipul *N,N'*-disuccinimidilcarbonatului, *N,N'*-diftalimidilcarbonatului sau *N,N'*-bis(5-norbornen-2,3-dicarboxiimidil) carbonatului au fost obținuți prin reacția componentei *N*-hidroxi ( $R-OH$ , în care  $R$  este restul succinimido, ftalimido sau 5-norbornen-2,3-dicarboxiimidil) cu un agent de sililare, urmată de reacția produsului sililat cu fosgen. O metodă de obținere alternativă presupune reacția compusului *N*-hidroxi cu difosgen în prezența unui solvent nepolar (xilen) [54].



Pe lângă alte multe utilizări (reactivi de carbonilare ce urmăresc inserarea grupei carbonil între grupe amino, hidroxi și tiolice cu formare de uree, carbamați, ditiocarbamați și izotiocanați sau ca agenți de deshidratare) acești carbonați simetrici sunt folosiți, în special, în sinteza de peptide, la prepararea de esteri reactivi ai aminoacizilor [54]. Pentru sinteza de esteri activi cei mai cunoscuți și utilizați reactivi sunt carbonații de *p*-nitrofenil, *N*-succinimidil și *N*-ftalimidil [55]. În sintezele de esteri activi ai aminoacizilor, diftalimidilcarbonatul a prezentat o

reactivitate similară disuccinimidilcarbonatului, însă diftalimidilcarbonatul prezintă avantajul că *N*-hidroxiftalimida insolubilă în apă se poate recupera cantitativ după reacție [56],[57].

Studiile efectuate asupra reacțiilor de carbonilare la amine, diamine, aminofenoli și aminotiofenoli în care *N,N'*-disuccinimidilcarbonatul (DSC) înlocuia reactivi consacrați ca fosgenul sau carbonil-diimidazolul, au condus la obținerea derivaților carbonilați și a ureelor cu randamente mari. În plus, metoda prezintă avantajul că utilizează un reactiv mai ieftin și mult mai puțin toxic [54]. *N,N'*-disuccinimidilcarbonatului este utilizat și ca reactiv de condensare în sinteza de peptide sau la prepararea de izocianați din acizi ditiocarbamici [54].

Diftalimidilcarbonatul a fost multă vreme considerat un reactiv utilizat, în special, în etapa de activare a grupei carboxil din aminoacizi, similar carbonildiimidazolului [54],[56].

Reactivitatea apreciabilă a carbonaților simetrici de tipul *N,N'*-disuccinimidilcarbonatului și *N,N'*-diftalimidilcarbonatului față de grupa carboxil se datorează atât caracterului nucleofug al grupelor succinimidil și respectiv ftalimidil, cât și caracterului slab acid al hidroxiftalimidei și respectiv hidroxisuccinimidei ce inhibă reacțiile de racemizare [55].

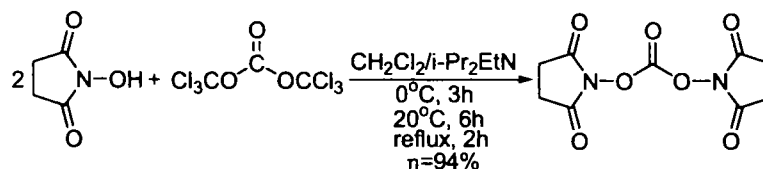
## II. CONTRIBUȚII ORIGINALE

### II.1. CARBONAȚII ORGANICI SIMETRICI DE SUCCINIMIDIL ȘI FTALIMIDIL

#### II.1.1. Introducere

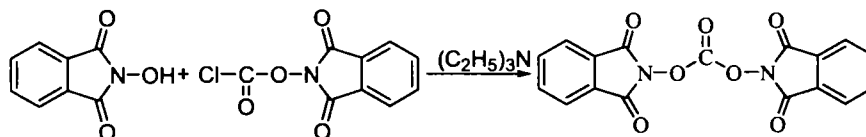
Pentru sinteza ***N,N'*-disuccinimidilcarbonatului**, în literatură sunt descrise mai multe metode de obținere, cu randamente bune (50÷94%), din fosgen sau derivați ai fosgenului (cloroformiați de alchil sau aril, trifosgen). Toate aceste sinteze se desfășoară în mai multe etape, fiind necesară purificarea prin recristalizare a carbonatului simetric obținut [58], [59], [60].

Una din cele mai cunoscute, este sinteza carbonatului simetric din *N*-hidroxisuccinimidă și trifosgen, în mediu de diclorometan anhidru și în prezența de diizopropiletilamină (DIPEA), cu un randament de 94% [22].



Studiile făcute asupra sintezei *N,N'*-disuccinimidilcarbonatului din *N*-hidroxisuccinimidă, trifosgen și trietilamină, în diferiți solvenți, au pus în evidență faptul că în mediu de tetrahidrofuran, se formează un precipitat. Analiza precipitatului prin <sup>1</sup>H-RMN a arătat că este un amestec de DSC, *N*-hidroxisuccinimidă și clorhidrat de trietilamină. În vederea creșterii randamentului de obținere a carbonatului simetric s-a preferat înlocuirea trietilaminei cu tri-*n*-butilamină (*TnBA*), deoarece clorhidratul acesteia este solubil în tetrahidrofuran. Sinteza decurge cu randament ridicat (89%) [58].

***N,N'*-diftalimidilcarbonatul (DPC)** este un compus stabil, iar la temperatura camerei poate fi păstrat pentru o perioadă îndelungată de timp. Sinteza diftalimidilcarbonatului din *N*-hidroxiftalimidă și *N*-[(clorocarbonil)oxi]ftalimidă, în mediu de tetrahidrofuran anhidru are loc cu randament bun [56], [60], [61].



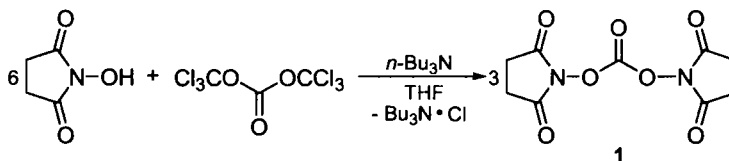
În literatură este menționată și obținerea din *N*-hidroxiftalimidă și trifosgen, în prezență unei amine terțiare (trietilamină) și într-un solvent organic (tetrahidrofuran sau diclorometan), folosindu-se un exces de nucleofil [62]. Din studiile efectuate asupra sintezei diftalimidilcarbonatului au demonstrat că, în prezența aminei

terțiare, are loc o creștere a nucleofilicității *N*-hidroxiftalimidei care trece în *N*-oxiftalimida de trietilamoniu. Pentru determinarea condițiilor optime de obținere a carbonatului simetric din *N*-hidroxiftalimidă, trifosgen și trietilamină, a fost realizată un studiu comparativ al sintezei în fiecare din cei doi solvenți. În etapa de prelucrare, sarea de trietilamoniu a *N*-hidroxiftalimidei nereacționate, în mediu acid (soluție de HCl 0,1N) se transformă în *N*-hidroxiftalimidă. *N*-hidroxiftalimida este parțial solubilă în tetrahidrofuran, în etapa de purificare, produsul secundar, clorhidratul de trietilamină, insolubil este îndepărtat cu ușurință. Analiza produsului de reacție a arătat că se obține un amestec de carbonat simetric și *N*-hidroxiftalimidă, care nu poate fi îndepărtată din mediu de reacție. În cazul în care s-a folosit diclorometan, solvent în care *N*-hidroxiftalimida nu este solubilă, s-a reușit sinteza diftalimidilcarbonatului cu randament ridicat [62].

### II.1.2. SINTEZA *N,N'*-DISUCCINIMIDILCARBONATULUI și a *N,N'*-DIFTALIMIDILCARBONATULUI

#### *N,N'*-disuccinimidilcarbonatul (DSC)

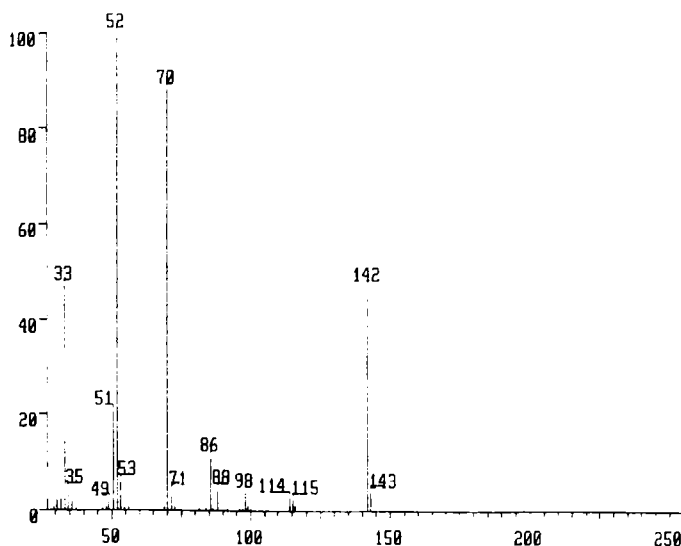
Carbonatul simetric de succinimidil (compusul **1**) a fost preparat, cu randament 80,87%, din *N*-hidroxisuccinimidă și trifosgen în prezență de tri-*n*-butilamină (*Tn*BA) (Schema 1) la un raport molar al reactanților de 5 : 1 : 6 [58].



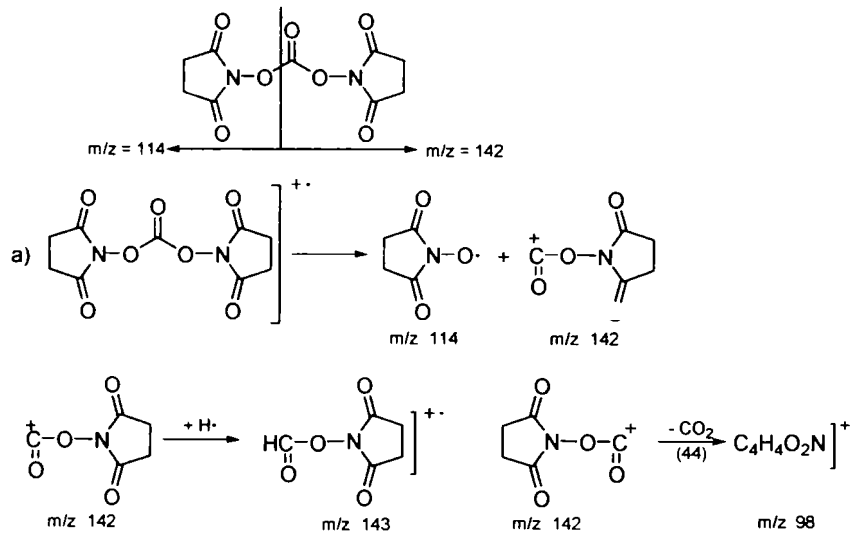
Schema 1

Produsul a fost caracterizat prin punct de topire, spectroscopie IR, spectroscopie de masă și spectroscopie de RMN. (Capitolul III.2.1. și Anexe).

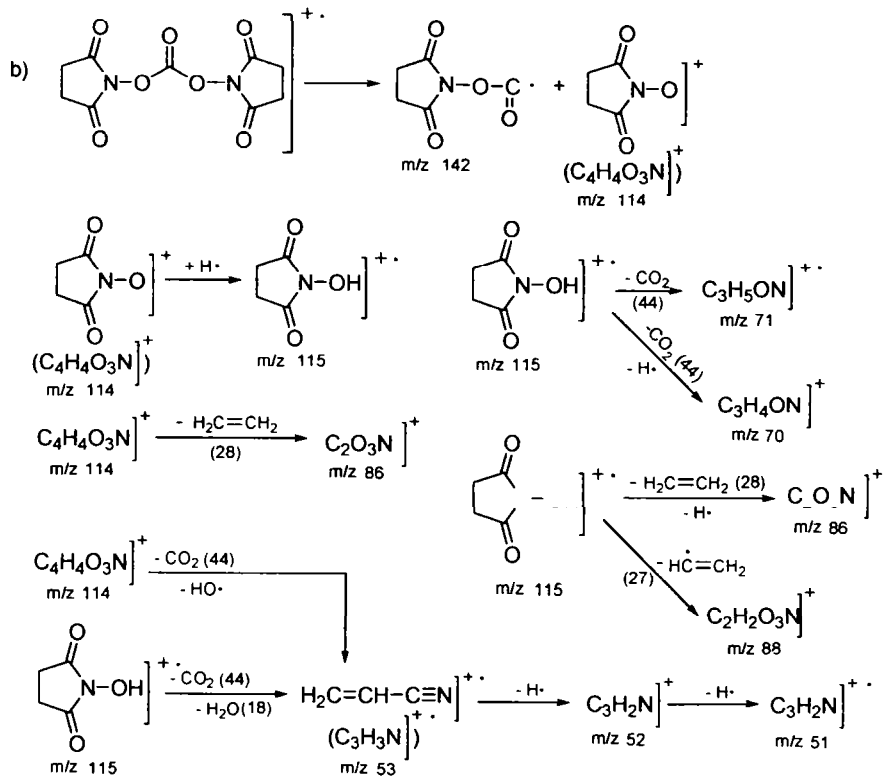
**Figura 1.** Spectrul de masă al compusului **1**



În spectrul de masă al disuccinimidilcarbonatului nu se regăsește picul de masă ( $m/z$  256) deoarece în condițiile de lucru, ionul molecular este instabil și se descompune în camera de ionizare. Sunt propuse două direcții de fragmentare a disuccinimidilcarbonatului (DSC):  
calea a)



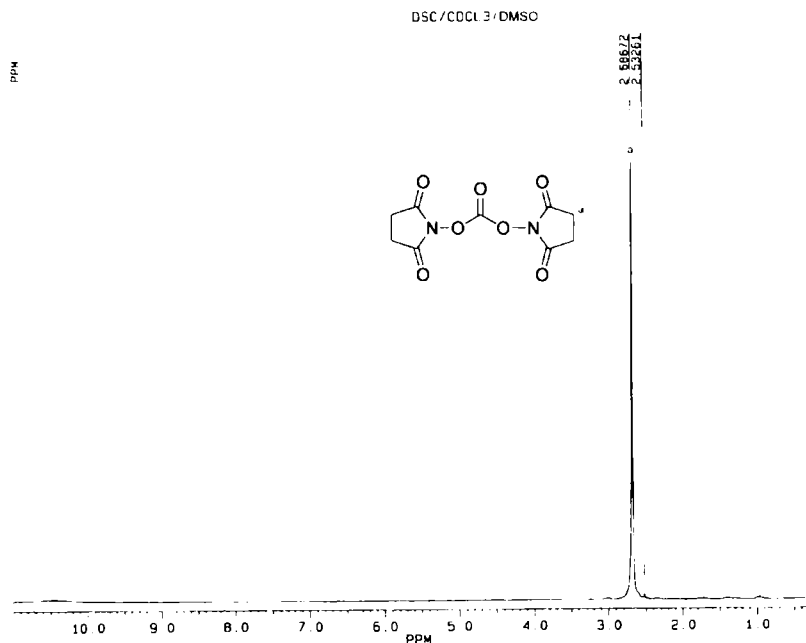
calea b)





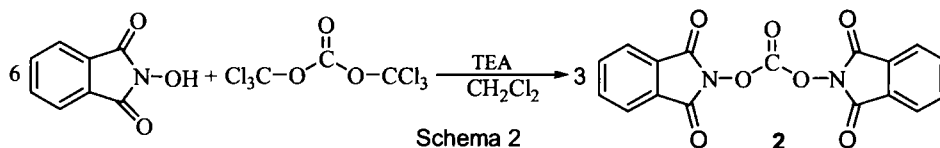
În spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN al carbonatului simetric de succinimidil (**Figura 2**) se observă prezența unui singur semnal ( $\delta$  2,69) atribuit protonilor a (s, 4 H).

**Figura 2.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al compusului 1.



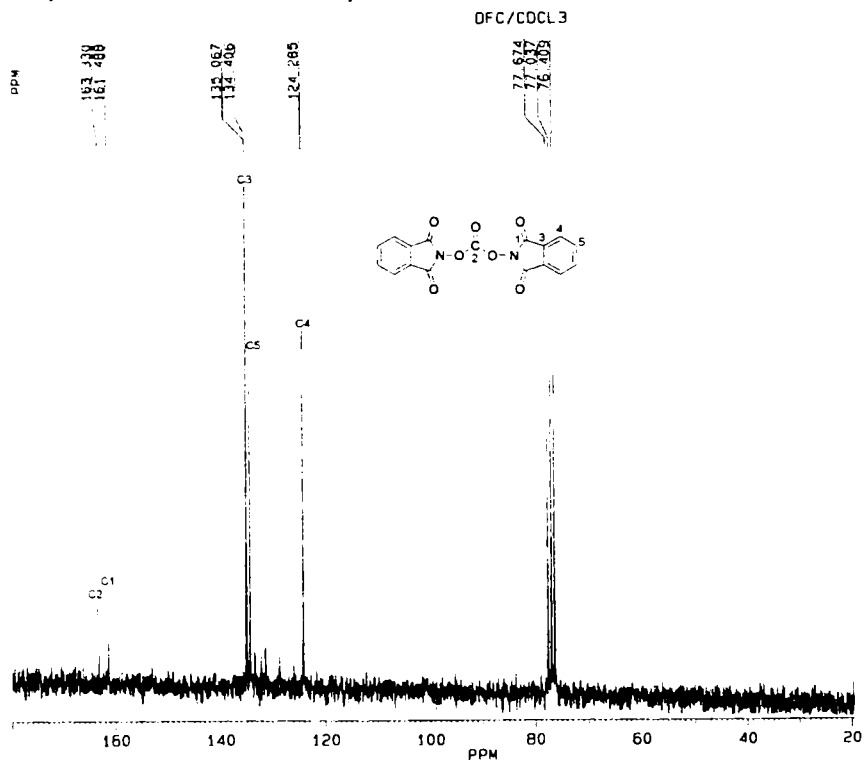
### *N,N'*-diftalimidilcarbonat (DPC)

Pentru obținerea carbonatului simetric de ftalimidil, compusul **2**, s-a realizat sinteza din *N*-hidroxiftalimidă, trifosgen și trietilamină (Schema 2), în mediu de diclorometan, la un raport al reactanților de 6,6:1:6,6, cu un randament 65,8% [62].



Compusul a fost caracterizat prin punct de topire, cromatografie în strat subțire, spectroscopie de IR, și spectroscopie de RMN. (Capitolul III.2.2. și Anexe).

Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al diftalimidilcarbonatului dovedește existența carbonatului prin semnalul de la 163 ppm care corespunde carbonului de tip carbonilic (C2) (**Figura 3**)

**Figura 3.** Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului 2.

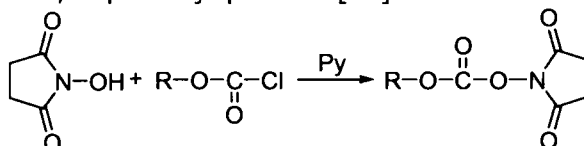
## II.2. SINTEZE DE CARBONAȚI ORGANICI REACTIVI

În sinteza de peptide sunt foarte utilizate grupele amino-protectoare de tip alcoxycarbonil (carbamat) provenite dintr-un carbonat simetric și alcooli primari, secundari sau terțiari [63]. Utilizarea unor carbonații micști de succinimidil (fluoren-9-ilmetil-*N*-succinimidilcarbonatul (Fmoc-OSu), benzil-*N*-succinimidilcarbonat (Z-OSu), 2-clorobenzil-*N*-succinimidilcarbonat (Z(2-Cl)-OSu) reprezintă o variantă alternativă pentru *N*-protejarea aminoacizilor [56], [63].

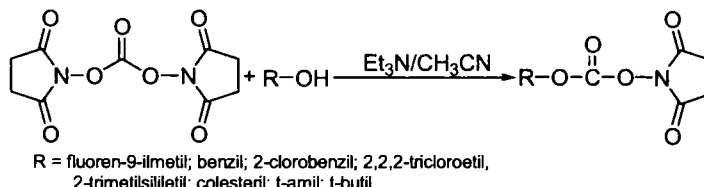
Carbonații simetrici, disuccinimidilcarbonat și diftalimidilcarbonat, s-au utilizat drept materii prime pentru sinteza unor carbonați micști, care apoi servesc ca intermediari în cadrul etapei de protejare aminoacizilor [64], [65], [66], [67], [68], [69].

### II. 2.1. SINTEZE DE CARBONAȚI ORGANICI REACTIVI DIN *N,N'*-DISUCCINIMIDILCARBONAT

Primii carbonați micști de succinimidil s-au obținut prin reacția *N*-hidroxisuccinimidei cu un alchilcloroformat, în prezența piridinei [63]



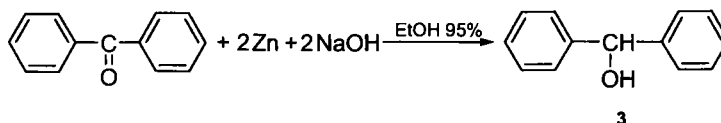
Studiile efectuate la alcooli cu structuri diverse, au evidențiat că se poate prepara o gamă largă de carbonați micști de succinimidil, cu randamente bune, într-o singură etapă, prin reacția *N,N'*-disuccinimidilcarbonatului comercial și alcooli primari, secundari sau terțiari [62], [66], [67], [69].



Doar în cazul *t*-butanolului, datorită reactivității scăzute a acestuia, carbonatul mixt s-a obținut cu un randament de doar 25% [63].

S-a studiat reacția *N,N'*-disuccinimidilcarbonatului (DSC) cu diferiți alcooli, în vederea obținerii de carbonați micști reactivi care pot fi utilizați în reacții de protejare a funcției amino din amine și aminoacizi cu formarea grupelor protectoare de tip carbamat. În acest scop s-au folosit alcoolii de tip benzilic: alcool benzilic, alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic, alcool  $\beta$ -feniletlic, difenil-metanol și alcoolii alifatici: 2-etoxietanol, respectiv 2,2,2-trifluoroetanol [64], [66], [67], [69].

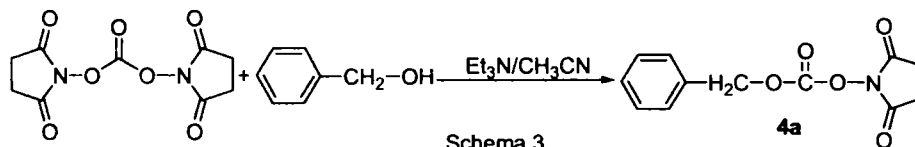
Difenilmetanolul, compusul **3**, a fost sintetizat prin reducerea cu zinc în mediu alcalin a benzofenonei și apoi recristalizat din etanol, conform unei rețete găsite în literatură [82].



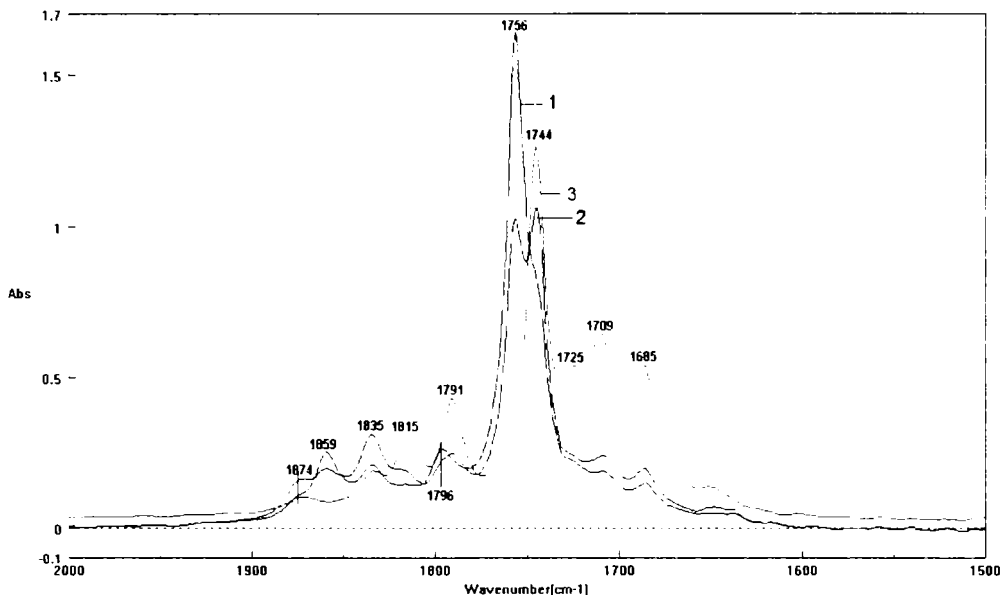
Produsul a fost caracterizat prin punct de topire și spectroscopie de IR (Capitolul III.2.3. și Anexe).

### II.2.1.1. SINTEZA BENZIL-*N*-SUCCINIMIDILCARBONATULUI (ZOSu) [63], [64], [66], [67], [69]

Pentru sinteza benzil-*N*-succinimidilcarbonatului (Z-OSu) (compusul **4a**) din alcool benzilic, *N,N'*-disuccinimidilcarbonat și trietilamină (TEA) s-a folosit o metodă găsită în literatură [63]. S-a lucrat într-un raport molar al reactanților de 1:1,5:3, în mediu de acetonitril anhidru (Schema 3).



În cazul în care, timpul de reacție a fost cel prezentat în rețeta descrisă în literatură (8-10 ore) nu a putut fi pus în evidență prezența carbonatului mixt. Urmărirea reacției prin cromatografie în strat subțire în cazul în care eluentul utilizat a fost un amestec acetonitril: acetat de etil (7:3) nu a permis stabilirea timpului finalizării sintezei. S-au obținut două spoturi ( $R_f$ , %) 0,74 pentru alcool benzilic și 0,44 pentru carbonat. Prolungind timpul de reacție până la 38 de ore, după prelucrarea și analiza produsului solid obținut conform rețetei, nu s-a confirmat structura de carbonat mixt, fiind presupusă descompunerea acestuia pe parcursul reacției. Din aceste motive, s-a considerat necesară urmărirea prin spectroscopie de FT-IR a sintezei carbonatului mixt. (Capitolul III.3.1. și Anexe). Peste un amestec de *N,N'*-disuccinimidilcarbonat (DSC) și alcool benzilic în acetonitril se adaugă tri-*n*-butilamină (*Tn*BA) într-un raport molar al reactanților de 1,1:1:1,1 în acetonitril, la temperatura camerei (**Figura 4**). După adăugarea aminei, în spectru de IR se poate observa apariția și creșterea în intensitate a benzilor corespunzătoare  $\nu_{C=O}$  de la 1874, 1815, 1791, 1744  $\text{cm}^{-1}$  atribuite carbonatului mixt (benzile apar și în cazul spectrelor IR în pastilă efectuate pentru produs: 1817, 1790, 1740  $\text{cm}^{-1}$ ), precum și scăderea în intensitate, până la dispariția benzilor de la 1859, 1796 și 1756  $\text{cm}^{-1}$  atribuite  $\nu_{C=O}$  din *N,N'*-disuccinimidilcarbonat (DSC). Benzile înregistrate în spectrul 3 nu se mai modifică în timp. Se constată că sinteza este finalizată după doar două ore la temperatura camerei.

**Figura 4.** Studiul IR al reacției dintre *N,N'*-disuccinimidilcarbonat și alcool benzilic

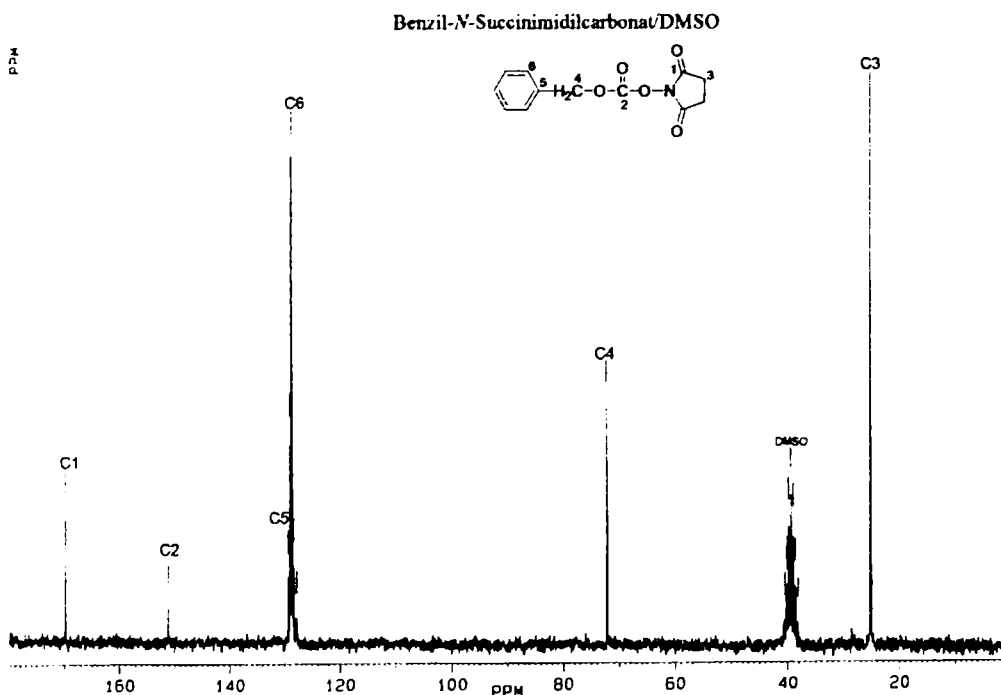
1 — DSC : BnOH : TnBA = 1,1 : 1 : 1,1 în acetonitril la momentul zero (adăugarea aminei)

2 — DSC : BnOH : TnBA = 1,1 : 1 : 1,1 în acetonitril la 3 minute

3 — DSC : BnOH : TnBA = 1,1 : 1 : 1,1 în acetonitril la 150 minute.

Conform studiului IR realizat s-a considerat că sinteza benzil-*N*-succinimidilcarbonatului (Z-OSu) se poate realiza în condițiile în care se folosește un exces mai mic de carbonat simetric (DSC) și amină. Motiv pentru care, s-a reluat sinteza carbonatului mixt din *N,N'*-disuccinimidilcarbonat, alcool benzilic și TEA raport molar de 1,1:1:1,1 în diclorometan pentru un timp de reacție de 5 ore. S-a reușit sinteza compusului pur cu un randament de 53,5 %, care a fost caracterizat prin punct de topire, cromatografie în strat subțire, spectroscopie de IR, spectroscopie de  $^1\text{H}$ -RMN și  $^{13}\text{C}$ -RMN. (Capitolul III.3.1. și Anexe).

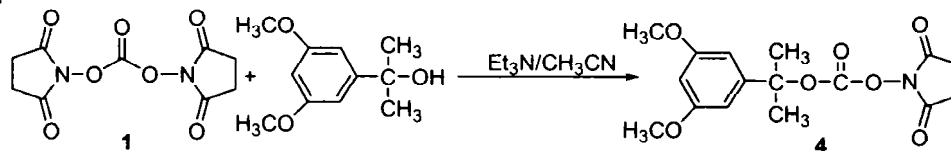
Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN al carbonatului mixt demonstrează obținerea carbonatului mixt prin semnalul de la 151 ppm, care corespunde carbonului carbonilic de tip carbonat ( $\text{C}_2$ ) (**Figura 5**).

**Figura 5.** Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului **4a**.

### II.2.1.2. STUDIUL OBȚINERII $\alpha,\alpha$ -DIMETIL-3,5-DIMETOXIBENZIL-*N*-SUCCINIMIDIL-CARBONATULUI (DdZOSU) [63], [64], [66], [67], [69], [72]

S-a studiat sinteza  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilsuccinimidilcarbonatului (compusul **4b**), un carbonat mixt reactiv, care poate fi utilizat ulterior ca reactiv alternativ pentru *N*-protejarea aminoacizilor cu grupa  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxi-carbonil (Ddz) în sintezele de peptide.

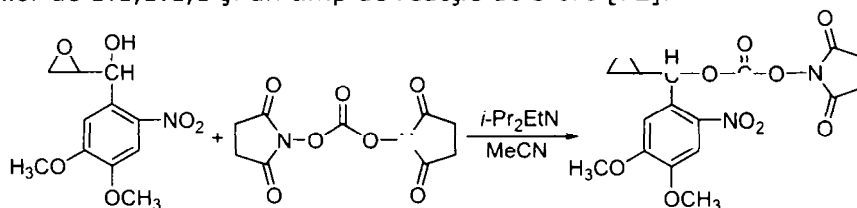
Pentru obținerea lui s-a folosit metoda aplicată la prepararea benzil-*N*-succinimidilcarbonatului (compusul **4a**). Într-o primă variantă, s-a lucrat cu alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic (carbinol), *N,N'*-disuccinimidilcarbonat și trietilamină (TEA) într-un raport molar de 1:1,5:3, în mediu de acetonitril anhidru (Schema 4) [63].



Analiza prin spectroscopie de IR a produsului obținut a arătat că, se observă că acesta nu corespunde structurii carbonatului mixt. Se consideră că are loc descompunerea acestuia, fie datorită timpului de reacție prelungit (24 ore), fie în etapa de prelucrare, deoarece în spectru IR se regăsesc doar benzile caracteristice carbinolului.

Alcoolul  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic fiind totodată și un alcool terțiar, a fost căutată în literatură o altă metodă pentru compuși cu structură asemănătoare. S-a

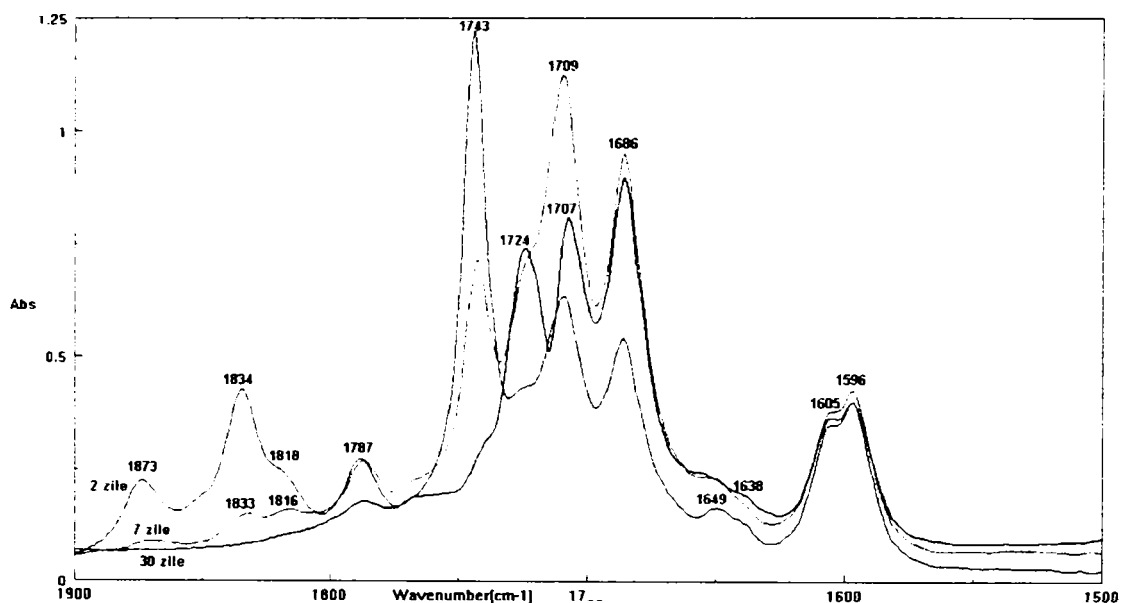
găsit descrisă sinteza unui carbonat mixt, din DSC și un alcool aromatic (4,5-metoxi-2-nitrofenil)-oxiranil-metanol, utilizat ulterior ca grupă amino-protectoare fotolabilă similar cu DdZ. Carbonatul mixt, 1-(3,4-dimetoxi-6nitrofenil)-2,3-epoxipropilsuccinimidilcarbonat, a fost obținut cu randament ridicat (89%) din (4,5-metoxi-2-nitrofenil)-oxiranil-metanol și *N,N'*-disuccinimidilcarbonat în prezența diizopropiletilamină (DIPEA), în mediu de acetonitril, la un raport molar al reactanților de 1:1,1:1,1 și un timp de reacție de 5 ore [72].



Conform acestei rețete (varianta a doua), s-a efectuat sinteza a  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilsuccinimidilcarbonatului, din alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic, *N,N'*-disuccinimidilcarbonat și tri-*n*-butilamină (*TnBA*) la un raport molar al reactanților de 1:1,1:1,1, în acetonitril. Perfectarea reacției a fost urmărită prin cromatografie în strat subțire, dar nu a putut fi pusă în evidență obținerea  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonatului (DdzOSu) și implicit determinarea timpului de reacție, întrucât compusul se descompune pe plăcuța cromatografică, în cazul eluenților utilizați (acetonitril: acetat de etil 7: 3).

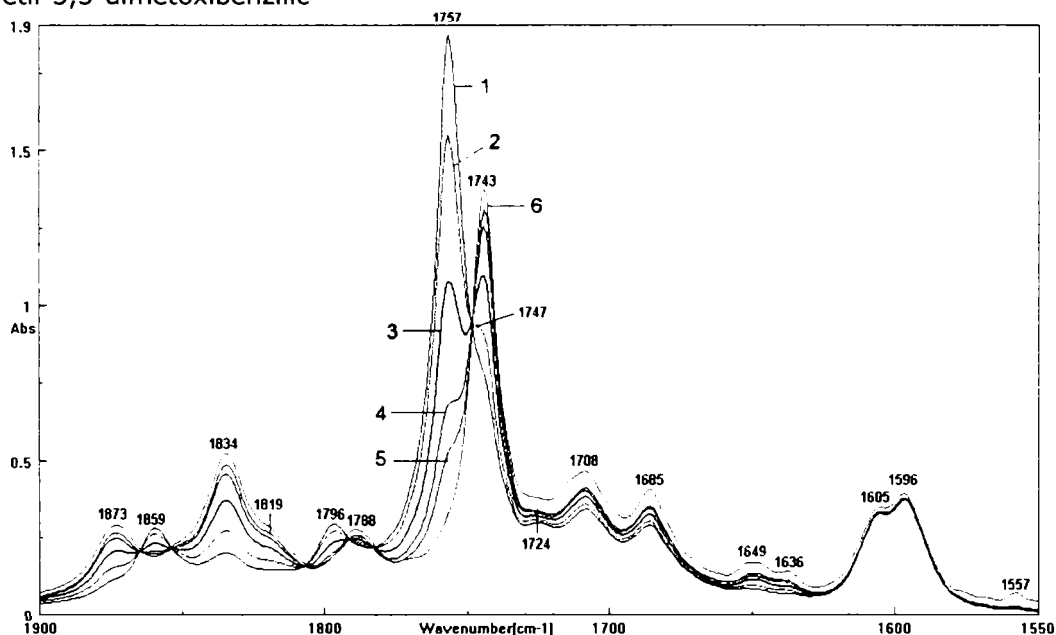
Încercările efectuate prin prelungirea timpului de reacție și, mai ales, de încălzire a amestecului de reacție (20° și 50°C) au condus, inevitabil, la descompunerea  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxi-benzil-*N*-succinimidilcarbonatului, fapt confirmat și de analiza prin spectroscopie de FT-IR a amestecului de reacție. Spectrele au fost înregistrate la intervale relativ mari de timp pentru a evidenția descompunerea completă a carbonatului mixt de succinimidil. S-a realizat spectrul masei de reacție după 48 ore la temperatura camerei, apoi după încă 5 zile, când masa de reacție a fost încălzită la temperatura de 50°C timp de 2 ore. Iar ultimul spectru a fost înregistrat după 30 zile de la adăugarea aminei (**Figura 6**). Prin compararea celor trei spectre se observă că, dacă timpul de reacție este prelungit peste 48 h și amestecul de reacție este încălzit, are loc scăderea în intensitate a benzilor de la 1873, 1834, 1787 și 1743  $\text{cm}^{-1}$  ale carbonatului mixt, iar după un interval mai mare de 7 zile, în spectru IR s-au putut observa dispariția benzilor atribuite carbonatului mixt și creșterea în intensitate a benzilor corespunzătoare  $\nu_{\text{C=O}}$  la 1724, 1709, 1686  $\text{cm}^{-1}$  atribuite sării de tri-*n*-butil-amină a *N*-hidroxisuccinimidei.

**Figura 6.** Reacția dintre *N,N'*-disuccinimidilcarbonat și alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic în prezența tri-*n*-butilaminei (TnBA), în mediu de acetonitril, la un raport molar al reactanților de 1:1,1:1,1



Din acest motiv, s-a considerat necesară studierea prin spectroscopie de FT-IR a reacției, la temperatura camerei, dintre *N,N'*-disuccinimidilcarbonat și alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic catalizată de tri-*n*-butilamină în raport molar de 1,1:1:1,1 în mediu de acetonitril anhidru, cu scopul de a urmări evoluția sintezei (momentul formării și începutul descompunerii carbonatului mixt) și de a stabili timpul optim pentru finalizarea reacției (**Figura 7**).

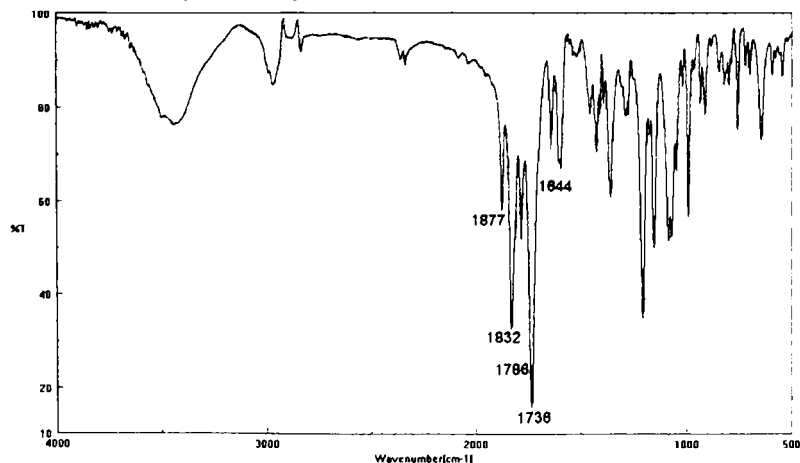


**Figura 7.** Studiul IR al reacției dintre *N,N'*-disuccinimidilcarbonat și alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic

Primul spectru IR înregistrat (1) a fost al amestecului de reacție disuccinimidilcarbonat și alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic în acetonitril, imediat după introducerea aminei. Următoarele spectre a fost efectuate, la intervale mici de timp: după 1; 3; 4; 7; 16 respectiv 68 minute.

Prin compararea spectrelor realizate (**Figura 6**) s-a putut evidenția apariția și creșterea în intensitate a benzilor corespunzătoare  $\nu_{C=O}$  de la 1873, 1834 și respectiv 1743  $\text{cm}^{-1}$  atribuite carbonatului mixt (observate și în spectrele IR efectuate în pastilă pentru compusul solid obținut la 1877, 1832 și respectiv 1736  $\text{cm}^{-1}$ , (**Figura 8**)), concomitent cu scăderea în intensitate și în final dispariția benzilor de la 1859, 1796 și 1757  $\text{cm}^{-1}$  atribuite din  $\nu_{C=O}$  din *N,N'*-disuccinimidilcarbonat (DSC).

**Figura 8.** Spectrul de IR (în pastilă KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) al  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonatului (DdzOSu)



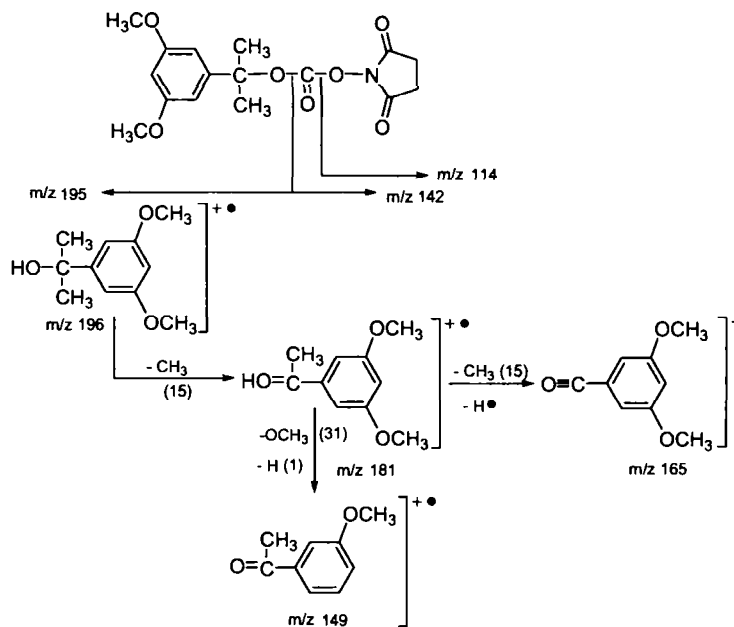
A fost reluată reacția dintre *N,N'*-disuccinimidilcarbonat, alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic și tri-*n*-butilamină în raport molar de 1,1:1:1,1 în mediu de acetonitril anhidru, la temperatura camerei, cu un timp de reacție de 5 ore. Carbonatul mixt (compusul **4b**) a fost obținut cu un randament de 42,4% (Capitolul III.3.2. și Anexe). Compusul a fost caracterizat prin punct de topire, cromatografie în strat subțire, spectroscopie de IR, spectrometrie de masă, analiză termogravimetrică și spectroscopie de  $^1\text{H}$ -RMN și  $^{13}\text{C}$ -RMN.

În spectrul de masă al  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonatului, nu se regăsește picul de masă ( $m/z$  337) deoarece, în condițiile de lucru ionul molecular este instabil și se descompune în camera de ionizare. Se observă existența picurilor caracteristice radicalilor *N*-hidroxisuccinimidil și a celui arilalchilic de  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil (**Figura 9**).

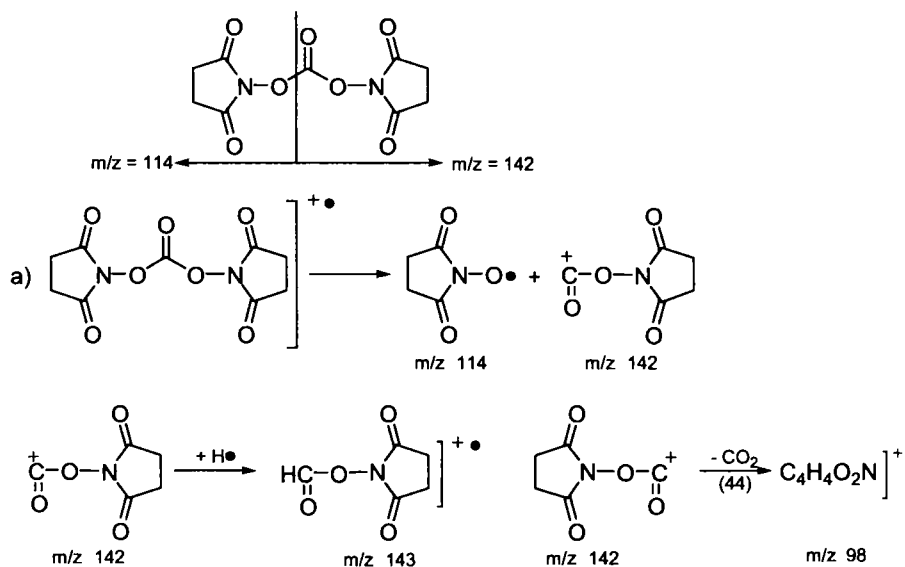
**Figura 9.** Spectrul de masă al compusului **4b**



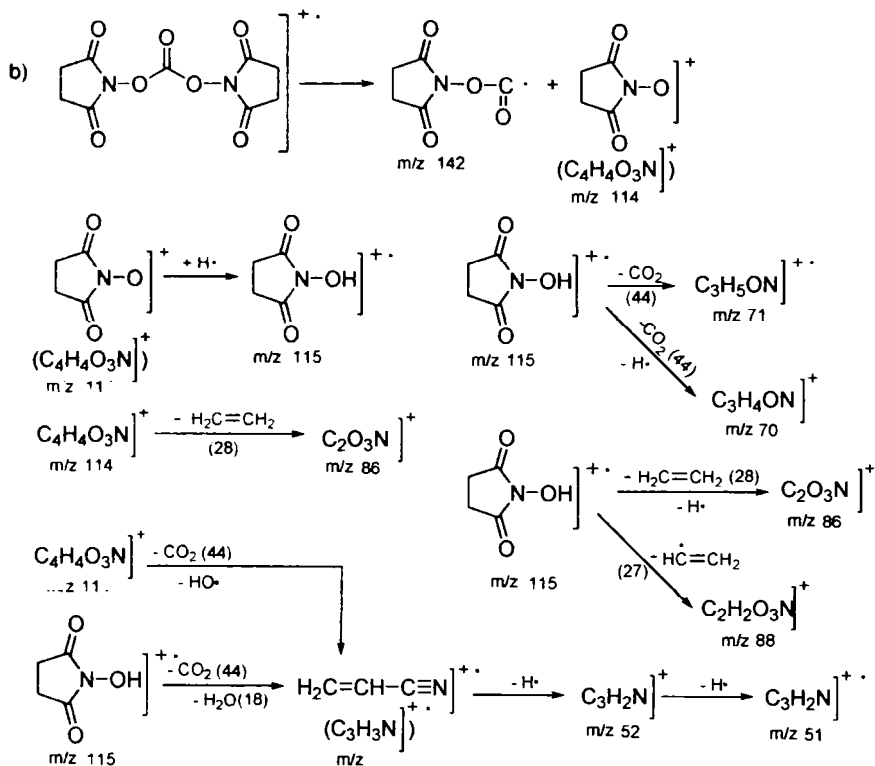
La descompunerea  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonatului, se pierde pentru început fragmentul corespunzător alcoolului  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic  $m/z$  196.



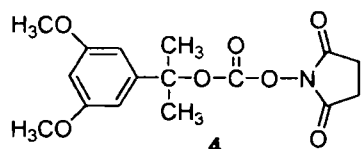
Pentru descompunerea fragmentului *N*-hidroxisuccinimidei din carbonatul simetric, disuccinimidil-carbonat, (DSC) sunt propuse două direcții de fragmentare: calea a)



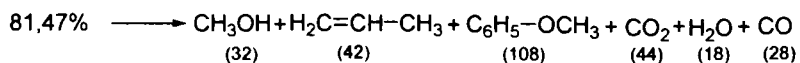
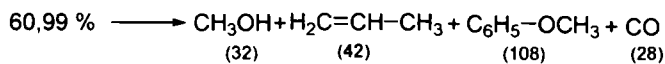
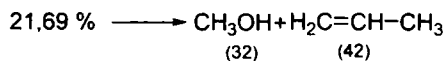
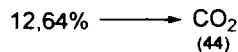
calea b)

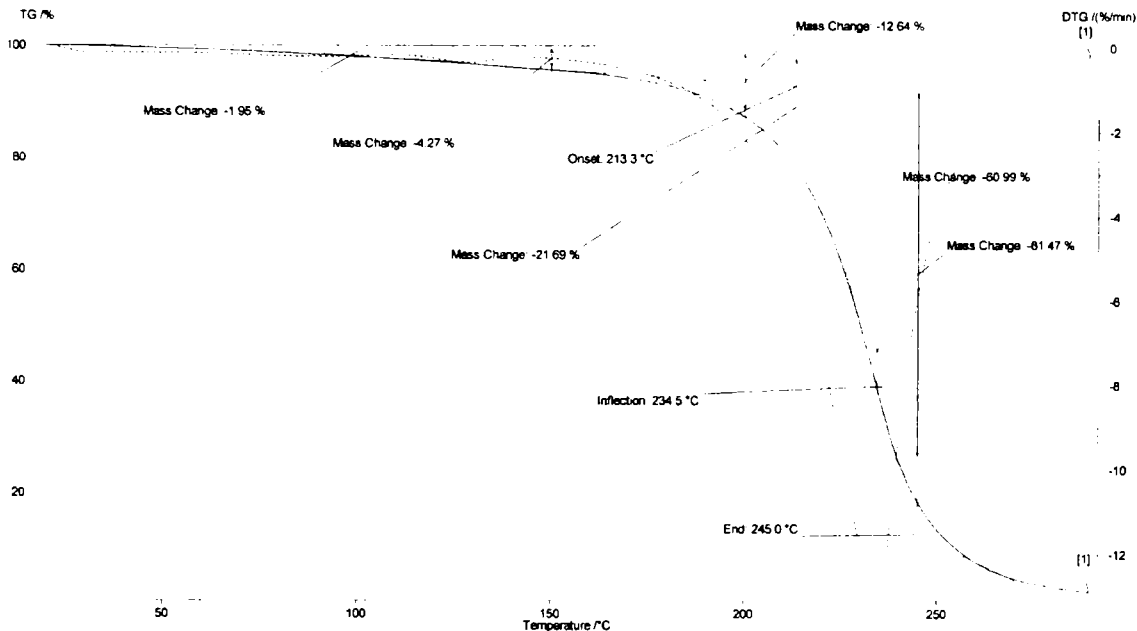


Din analiza termogravimetrică a compusului **4b** se poate observa că pierderile de masă înregistrate la diferite temperaturi corespund unor fragmente rezultate la descompunerea carbonatului mixt (**Figura 10**):



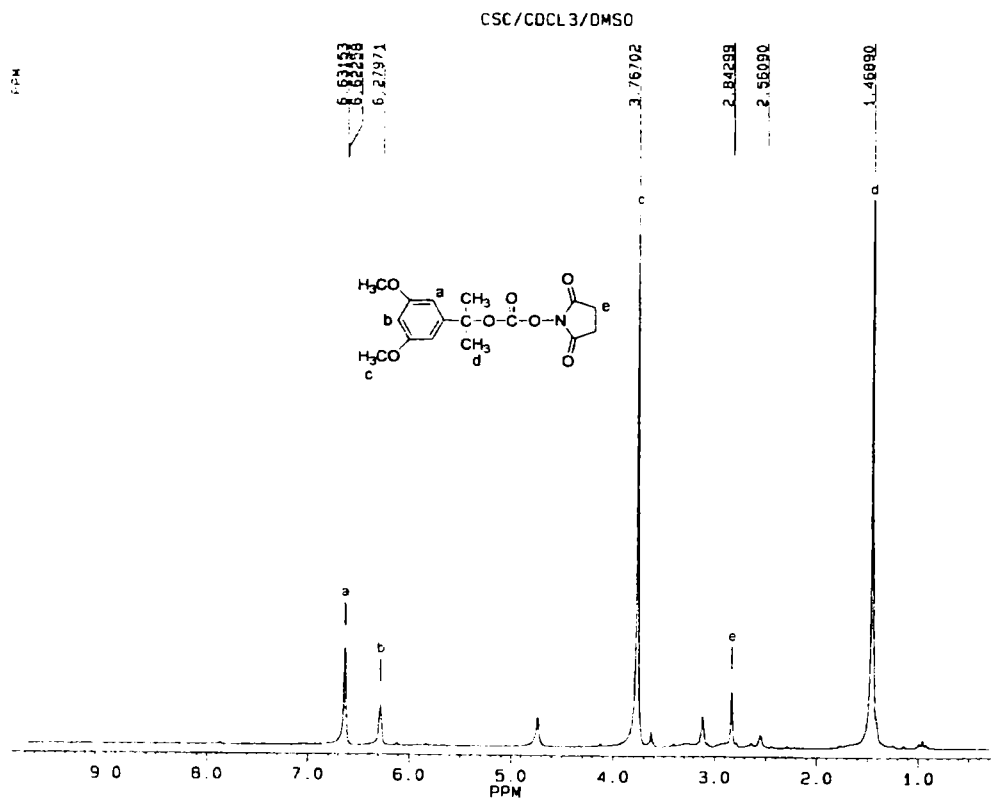
**4**  
M = 337



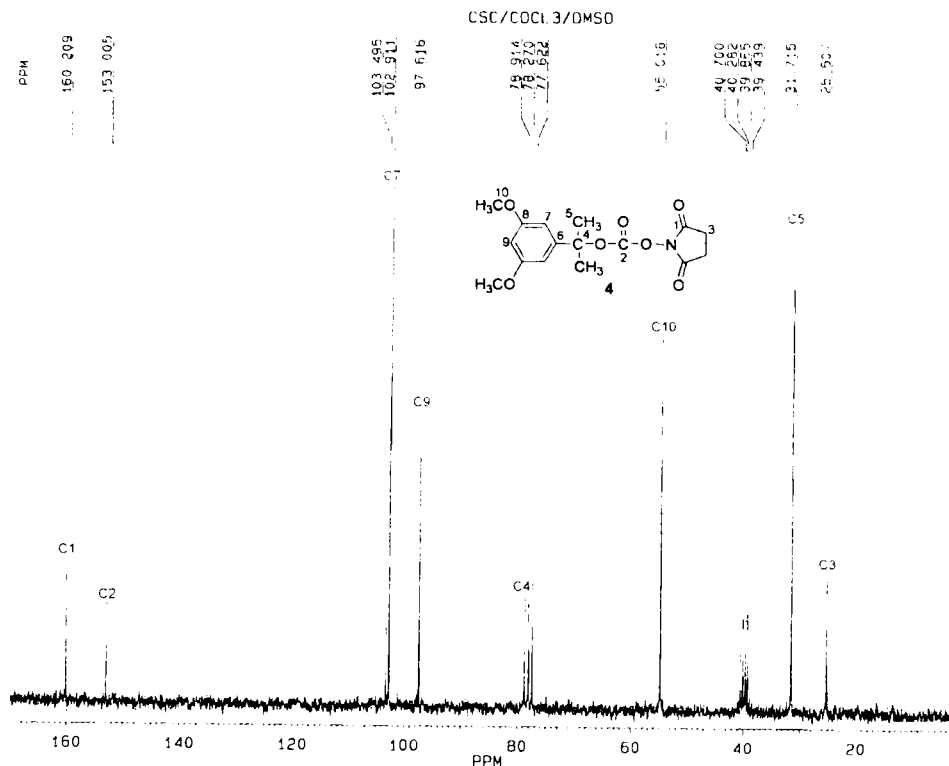
**Figura 10.** Analiza termogravimetrică a  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonatului

Analiza prin spectroscopie de RMN a  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonatului a arătat că este impurificat cu alcool, ceea ce demonstrează că, acidul citric utilizat în etapa de purificare favorizează scindarea arilalchil-oxigen, cu descompunerea carbonatului mixt.

În spectrul  $^1\text{H}$ -RMN, integrarea semnalului specific protonilor e (s, 4H) de la  $\delta=2,84$  ppm indică prezența a doar doi protoni, ceea ce indică un exces de 50% a radicalului  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil corespunzător alcoolului benzilic în carbonatul mixt. (**Figura 11**).

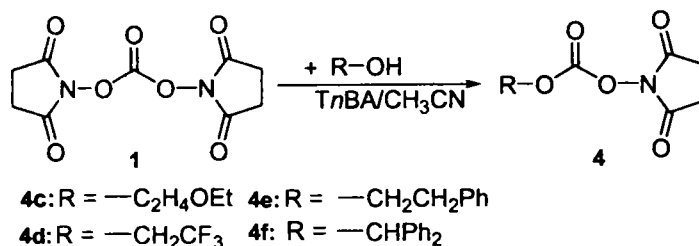
**Figura 11.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al compusului **4b**.

În spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN realizat se regăsește semnalul de la 153 ppm, care corespunde carbonului carbonilic de tip carbonat, ceea ce demonstrează obținerea  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonatului (DdzOSu) (**Figura 12**).

**Figura 12.** Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului **4b**.

### II.2.3. SINTEZA 2-ETOXIETIL-*N*-SUCCINIMIDILCARBONATULUI, 2,2,2-TRIFLUOROETIL-*N*-SUCCINIMIDILCARBONATULUI, $\beta$ -FENILETIL-*N*-SUCCINIMIDILCARBONATULUI ȘI DIFENILMETIL-*N*-SUCCINIMIDILCARBONATULUI [64], [66], [67], [69].

Pe baza studiilor calitative efectuate prin spectroscopie de FT-IR asupra sintezelor de carbonați micști și a observațiilor experimentale de la sinteza  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilsuccinimidilcarbonatului, s-a studiat sinteza următorilor carbonați micști de *N*-succinimidil: 2-etoxietil-*N*-succinimidilcarbonatul (**4c**), 2,2,2-trifluoroetil-*N*-succinimidilcarbonatul (**4d**),  $\beta$ -feniletil-*N*-succinimidilcarbonat (**4e**) și difenilmetil-*N*-succinimidilcarbonatul (**4f**) (Schema 5), în vederea obținerii unei serii de compuși cu reactivitate diferită, care pot fi, apoi utilizați ca agenți de *N*-protejare a aminoacizilor sau la activarea grupei carboxil.



Schema 5 - Reactia generala de sinteza a carbonatilor micsti

S-a reușit sinteza carbonaților micști de succinimidil puri (**4c**, **4e** și **4f**) cu randamente bune (tabel 5) prin metoda aplicată în cazul preparării  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonatului și care constă în reacția dintre carbonatul simetric de succinimidil cu un alcool benzilic sau alifatic funcționalizat cu grupe atrăgătoare, în acetone și în prezența unei amine terțiare (tri-*n*-butilamină) la un raport molar al reactanților de 1,1:1:1,1.

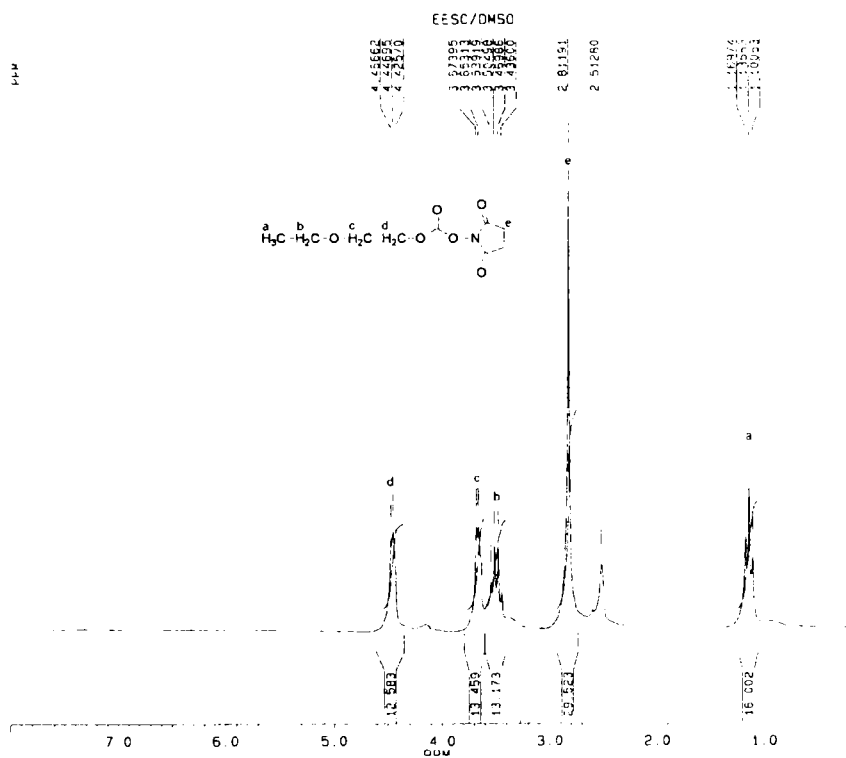
**Tabelul 5.** Sinteze de carbonați micști din *N,N'*-disuccinimidilcarbonat (1) și alcooli:

| Compus    | $\eta$ (%) | IR (cm <sup>-1</sup> )        | <sup>1</sup> H-RMN                                | <sup>13</sup> C-RMN                           |
|-----------|------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>4c</b> | 63,9       | 1814, 1789, 1738.             | 4,44 (t); 3,65 (t); 3,48 (q); 2,81(s); 1,13 (t).  | 169,9; 151,3; 70,2; 67,0; 65,6; 25,3; 14,9.   |
| <b>4d</b> | 46,3       | 1876, 1831, 1790, 1743, 1713. | 4,72 (m); 3,33 (s); 2,96 (q); 2,76 (m); 2,67 (s). | 169,8; 167,6; 78,2; 25,4.                     |
| <b>4e</b> | 75,0       | 1818, 1787, 1742.             | 7,3 (m); 4,5 (t); 3,05 (t); 2,79 (s), 2,64 (s)    | 168,7; 151,4; 136,1; 128,7; 77,7; 34,7, 25,4. |
| <b>4f</b> | 52,9       | 1824, 1794, 1734.             | 7,42 (m); 6,87 (s); 2,79 (s).                     | 169,4; 150,5; 138,2; 128,6; 83,5; 25,3.       |

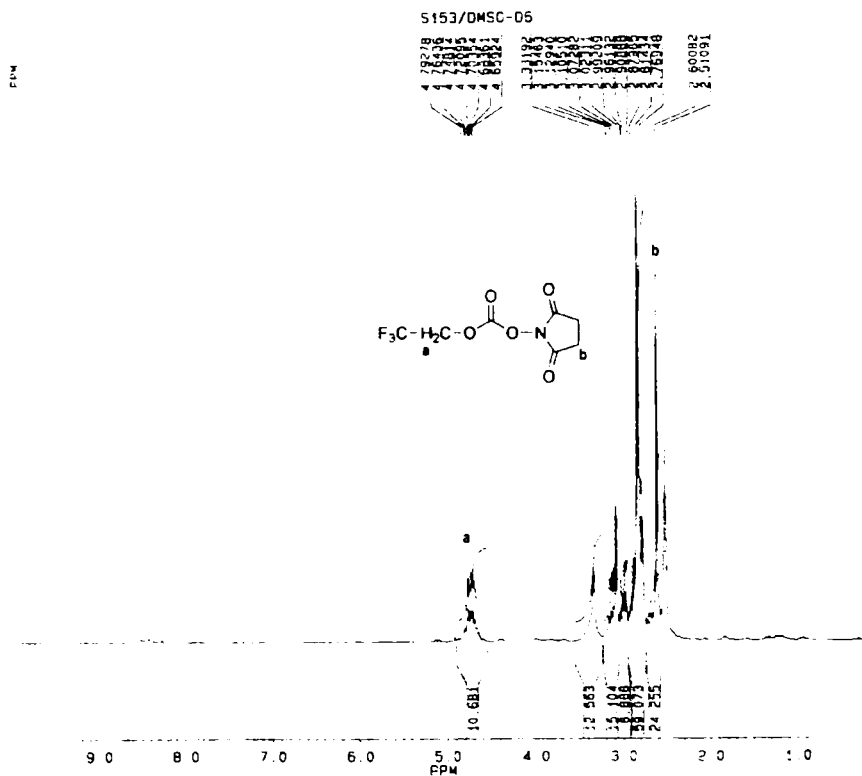
Prođușii au fost caracterizați prin punct de topire, spectroscopie de IR, spectroscopie de <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN. (Capitolul III.3.3. și Anexe).

Spectrul <sup>1</sup>H-RMN realizat pentru 2-etoxietil-*N*-succinimidilcarbonatul (**4c**) evidențiază prezența semnalelor de la ( $\delta$  4,46) corespunzător protonilor d (t, 2H), ( $\delta$  3,65) pentru protonii c (t, 2H), ( $\delta$  3,48) pentru protonii b (q, 2H), ( $\delta$  2,81) pentru protonii e (s, 2H) și ( $\delta$  1,13) pentru protonii a (t, 3H) (**Figura 13**).

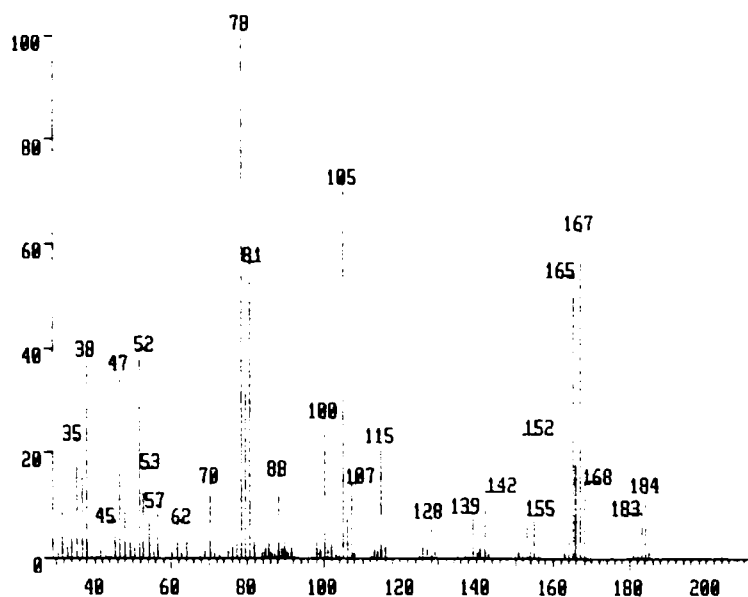


Figura 13. Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al compusului **4c**

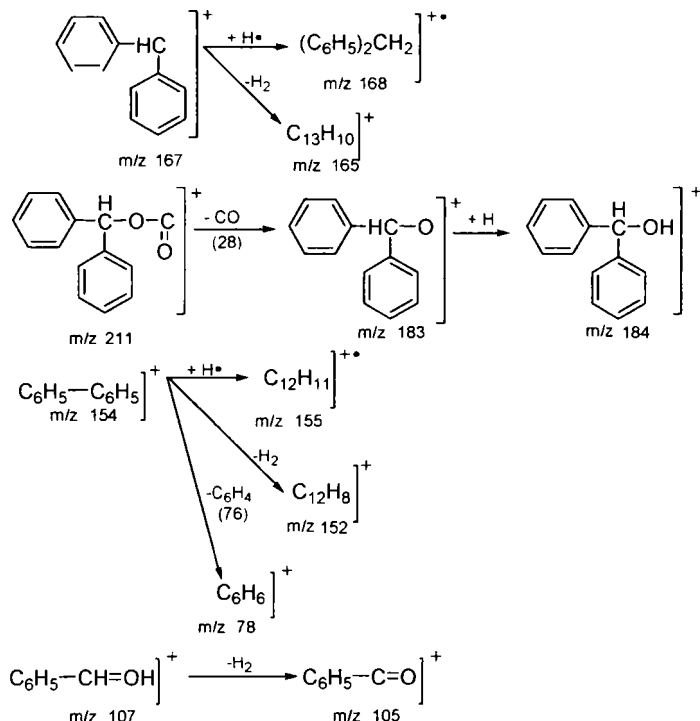
În spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN realizat pentru 2,2,2-trifluoroetil-*N*-succinimidilcarbonatului (**4d**) raportul semnalelor protonilor de la  $\delta = 2,81$  ppm, care aparțin carbonatului simetric (DSC) și a protonilor **b** (q, 4H) de la  $\delta = 2,67$  ppm din carbonatul mixt, indică faptul că produsul este impurificat cu carbonat simetric în proporție de aproximativ 1:1 (**Figura 14**).

**Figura 14.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al compusului **4d**

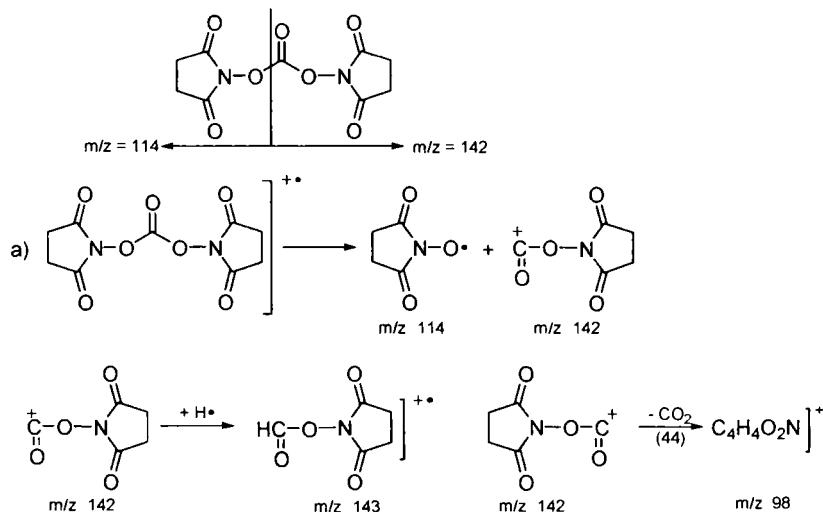
Spectrul de masă al difenilmetil-*N*-succinimidilcarbonatului evidențiază prezența picurilor caracteristice fragmentelor arilalchilic și a celui hidroxisuccinimidilic (**Figura 15**).

**Figura 15.** Spectrul de masă al compusului **4f**.

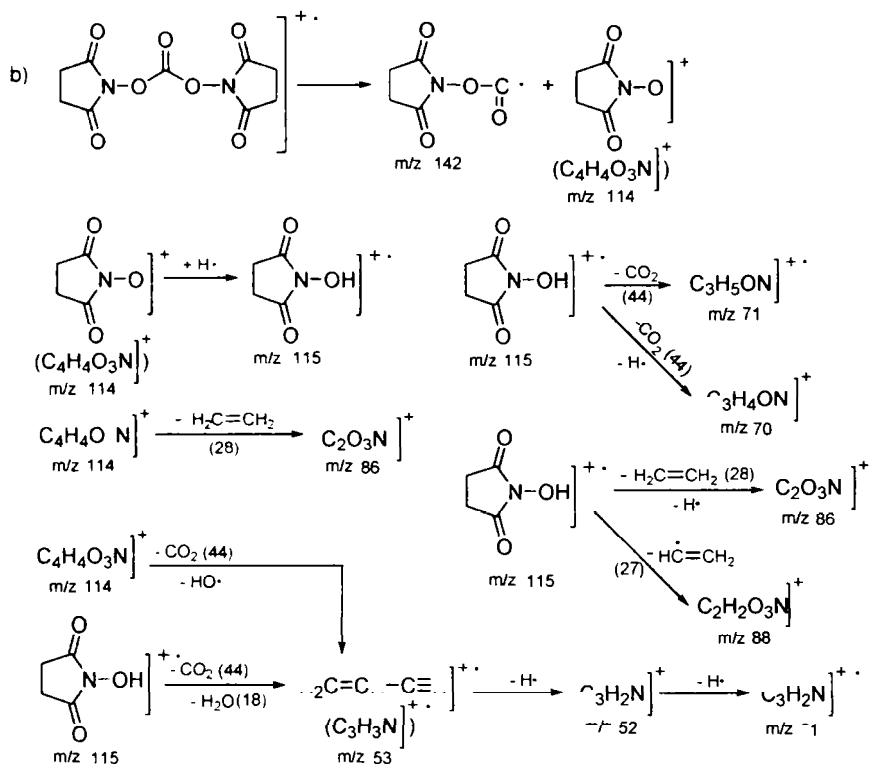
În spectrul de masă al difenilmetil-*N*-succinimidilcarbonatului, nu se regăsește picul de masă ( $m/z$  325) deoarece, în condițiile de lucru ionul molecular este instabil și se descompune în camera de ionizare. Se consideră că are loc descompunerea radicalilor *N*-hidroxisuccinimidil și a celui arilalchilic de difenilmetil:



Pentru descompunerea fragmentului *N*-hidroxisuccinimidei din carbonatul simetric, disuccinimidilcarbonat, (DSC) sunt propuse două direcții de fragmentare: calea a)



calea b)



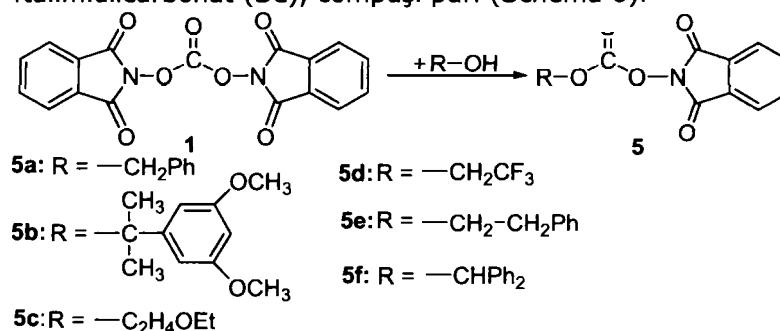
Randamentul de obținere a carbonaților micști a fost influențat de: reactivitatea alcoolului folosit, factorul steric și stabilitatea compusului finit. Așa cum era de așteptat, cele mai mari randamente s-au obținut pentru carbonații reactivi proveniți din alcooli primari:  $\beta$ -feniletil-*N*-succinimidilcarbonat (75%), 2-etoiletal-*N*-succinimidilcarbonatului (63,9%), respectiv benzil-*N*-succinimidilcarbonat (Z-OSu) (53,2%). Difenilmetanolul, un alcool secundar a permis sinteza carbonatului mixt corespunzător cu un randament bun (52,9%).

Grupa trifluorometil, puternic atrăgătoare de electroni, din structura 2,2,2-trifluoroetanolului a determinat o reactivitate scăzută a acestuia similară cu cea a unui alcool secundar împiedicat steric sau terțiar. Analiza prin spectroscopie de RMN a relevat faptul că s-a obținut un amestec de 2,2,2-trifluoroetil-*N*-succinimidilcarbonat și carbonat simetric.

Randamentul cu care a fost sintetizat  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonat (Ddz-OSu), de 42,4%, este acceptabil, având în vedere faptul că este un compus cu o stabilitate redusă, iar alcoolul  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic este un alcool terțiar împiedicat steric cu o reactivitate relativ mică. Și în acest caz, carbonatul mixt a fost impurificat cu alcool, ceea ce demonstrează descompunerea  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonatului în cursul etapei de purificare.

### II.3. SINTEZE DE CARBONAȚI ORGANICI REACTIVI DIN *N,N'*-DIFTHALIMIDILCARBONAT [65], [68]

S-a studiat sinteza carbonaților micști de ftalimidil aplicând aceeași metodă ca și în cazul carbonaților reactivi de succinimidil, și care constă în reacția dintre alcool și difthalimidilcarbonat, în prezența unui amine terțiare. În lipsa datelor de literatură, a fost necesară optimizarea condițiilor de reacție. Astfel, dacă în cazul carbonaților reactivi de succinimidil, reacțiile s-au desfășurat în mediu de acetonitril anhidru, în acest caz, au fost făcute mai multe încercări pentru găsirea solventului adecvat. Pentru a favoriza izolarea și îndepărtarea *N*-hidroxifthalimidei formate din reacție, ca solvent s-a ales diclorometanul în care aceasta este insolubilă. De asemenea, au fost necesare mai multe încercări pentru găsirea unei metode optime de prelucrare și purificare a compușilor obținuți. S-au realizat un număr de șase sinteze de carbonați micști reactivi din *N,N'*-difthalimidilcarbonat, alcoolii și TEA la un raport molar de 1:1:1, la temperatura camerei, obținându-se benzil-*N*-ftalimidilcarbonat (**5a**), β-feniletil-*N*-ftalimidilcarbonat (**5e**), difenilmetil-*N*-ftalimidilcarbonat (**5f**), 2-eto-xietil-*N*-ftalimidilcarbonat (**5c**), compuși puri (Schema 6).



Schema 6 - Reacția generală de sinteză a carbonaților micști

Rezultatele sunt prezentate în tabelul 6.

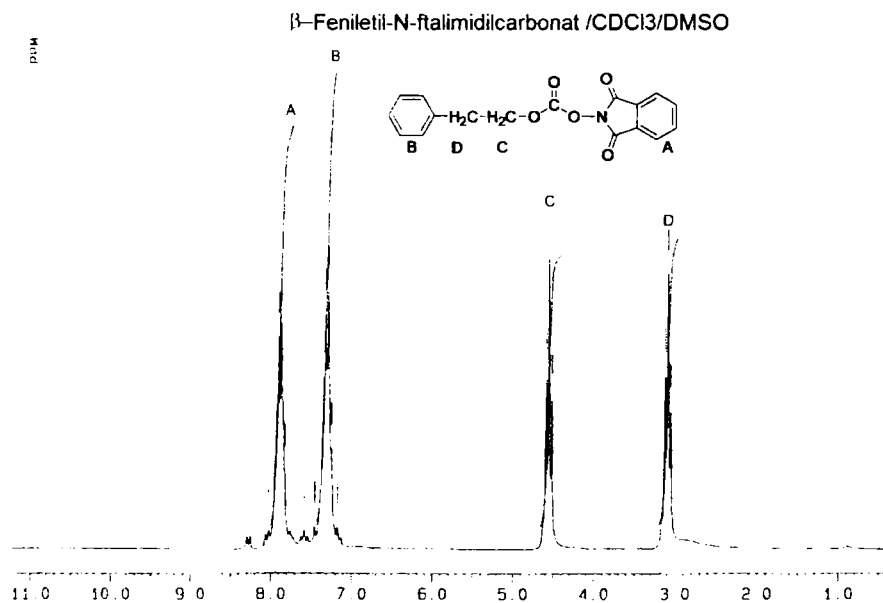
**Tabel 6** : Sinteze de carbonați micști reactivi din *N,N'*-difthalimidilcarbonat și alcoolii

| Compus    | $\eta$ (%) | IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) | $^1\text{H-RMN}$                                                                        | $^{13}\text{C-RMN}$                                                           |
|-----------|------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>5a</b> | 63,7       | 1812, 1785, 1744.       | 7,89 (m); 7,82 (m); 7,41 (s); 5,35 (s)                                                  | 161,4; 151; 141; 134,9; 133,4; 129,2; 128,8; 124,1, 72,8.                     |
| <b>5b</b> | 58,3       | 1865, 1774, 1745        | 8,31 (m); 7,95 (m); 7,89 (m); 7,82(d); 7,78 (s); 6,62 (s); 6,27 (s); 3,76 (s); 1,46 (s) | 165,6; 161,4; 160; 157,4; 135,3; 131,6; 124,6; 102,8; 97,4; 78,7; 54,8; 31,7. |
| <b>5c</b> | 55,7       | 1808, 1788, 1744, 1719  | 1,23 (t); 3,57 (q); 3,74 (t); 4,50 (t); 7,89 (d)                                        | 161,2; 135,1; 134,0; 128,4;124; 70,3; 66,8; 14,9.                             |
| <b>5d</b> | 28,7       | 1789, 1728, 1710        | 1,21 (t); 3,10 (q); 8,27 (d); 8,02 (m); 7,84 (m); 7,64 (m); 7,30 (d)                    | 161,5; 157,5; 135,5; 132,3; 131,6; 124,4; 45,3; 39,9.                         |
| <b>5e</b> | 56,7       | 1821, 1790, 1744        | 3,08 (t); 4,54 (t); 7,26 (m); 7,85 (m).                                                 | 161,3; 136,1; 135; 134; 128,6; 126,9; 124,7; 123,2; 118,7; 71,5; 34,69.       |
| <b>5f</b> | 53,4       | 1813, 1791, 1750, 1726  | 7,88 (d); 7,74 (d); 7,39 (s); 6,80 (s);7,05 (s); 3,11 (s); 2,57 (s)                     | 161,135,2; 128,6; 128,0; 126,8; 126,4; 124; 122,9; 86.                        |

Prođușii au fost caracterizați prin punct de topire, cromatografie în strat subțire, spectroscopie de IR, spectroscopie de  $^1\text{H-RMN}$  și  $^{13}\text{C-RMN}$ . (Capitolul III.3.4. și Anexe).

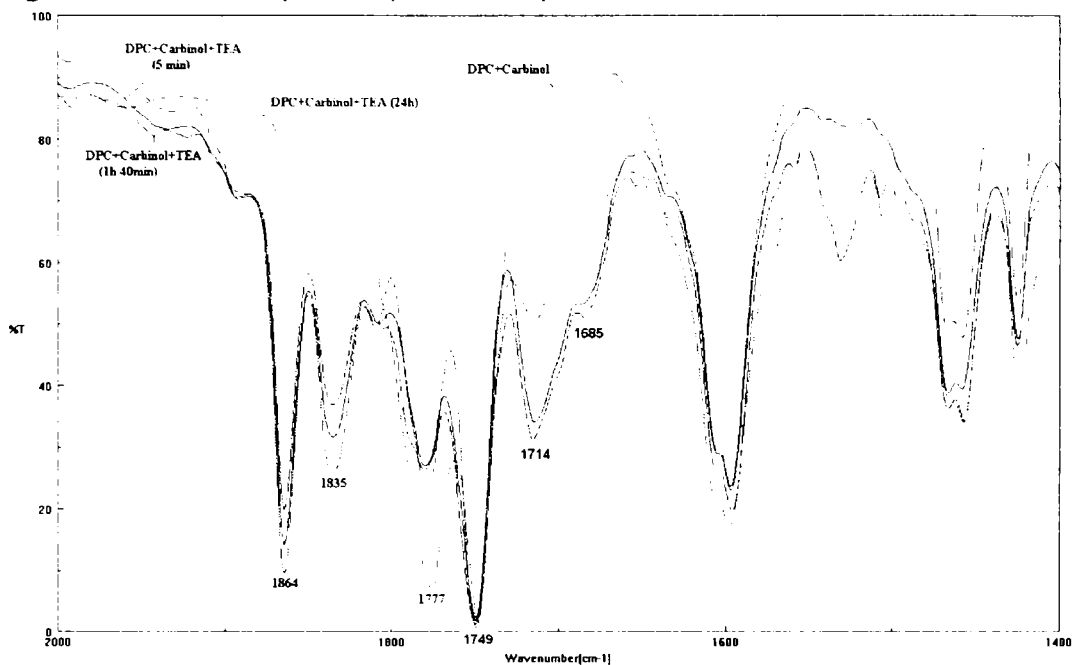
Spectrul de  $^1\text{H-RMN}$  al  $\beta$ -feniletil-*N*-ftalimidilcarbonat (**5e**) evidențiază prezența semnalelor de la ( $\delta$  3,08) corespunzător protonilor D (t, 2H), ( $\delta$  4,54) pentru protonii C (t, 2H), ( $\delta$  7,26) pentru protonii B (m, 5H) și ( $\delta$  7,85) pentru protonii A (m, 4H) (**Figura 16**).

**Figura 16.** Spectrul de  $^1\text{H-RMN}$  al compusului **5e**



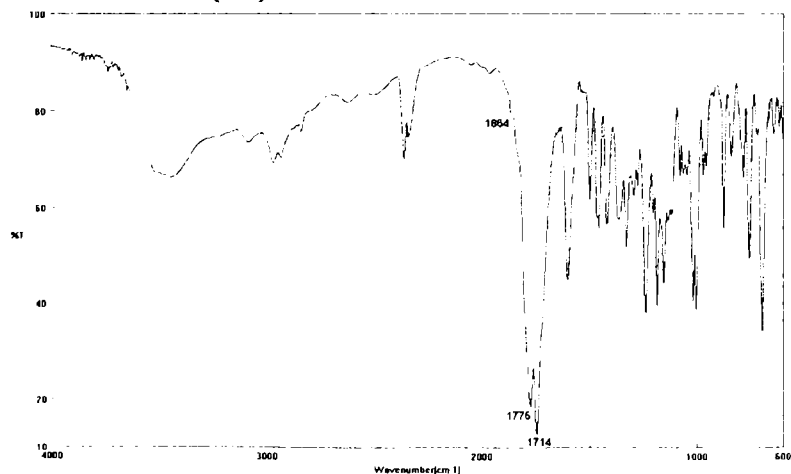
### II.3.1. STUDIUL SINTEZEI $\alpha,\alpha$ -DIMETIL-3,5-DIMETOXIBENZIL-*N*-FTALIMIDILCARBONATULUI (**5b**) [65], [68].

Datorită faptului că urmărirea reacției prin cromatografie în strat subțire nu a putut pune în evidență formarea  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-ftalimidilcarbonatului, pentru determinarea timpului optim de reacție, respectiv momentul formării și eventual descompunerii carbonatului mixt, reacția dintre *N,N'*-difthalimidilcarbonat și alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic catalizată de trietilamină (TEA) în raport molar de 1:1:1, la temperatura camerei, a fost urmărită prin spectroscopie de FT-IR (**Figura 17**).

**Figura 17:** Studiu IR pentru  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-ftalimidilcarbonat

Primul spectru IR înregistrat este al amestecului de diftalimidilcarbonat și alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-di-metoxibenzilic în diclorometan. După adăugarea trietilaminei (TEA) se înregistrează spectre IR la diferite intervale de timp. Astfel, s-a putut evidenția creșterea în intensitate a benzilor de la 1777 cm<sup>-1</sup>, atribuite carbonatului mixt, precum și scăderea în intensitate a benzilor corespunzătoare  $\nu_{C=O}$  la aproximativ la 1864, 1835 respectiv (observate și în spectrele IR efectuate în pastilă (**Figura 18**) pentru compusul solid la 1864, și respectiv 1775, 1745 cm<sup>-1</sup>), concomitent cu scăderea în intensitate și în final dispariția benzilor de la 1834, 1801 și 1714 cm<sup>-1</sup> atribuite  $\nu_{C=O}$  din *N,N'*-difthalimidilcarbonat.

**Figura 18.** Spectrul de IR (în pastilă KBr, cm<sup>-1</sup>) al  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilftalimidilcarbonatului (**5b**).



S-a constatată din spectrul FT-IR efectuat că reacția de formare a  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-ftalimidilcarbonatului este finalizată după 24 ore la temperatura camerei.

Analiza  $^1\text{H}$ -RMN a arătat că produsul finit este un amestec de *N,N'*-diftalimidilcarbonat nereacționat, în proporție de aproximativ 35% și carbonat mixt. Ceea ce demonstrează că alcoolul nu reacționează în totalitate. Din acest motiv, s-a considerat necesară modificarea raportului molar al reactanților astfel încât, să se consume întreaga cantitate de DPC, utilizând un exces de alcool. S-a reluat sinteza  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-ftalimidilcarbonatului, din *N,N'*-diftalimidilcarbonat (DPC), alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic și TEA, în mediu de diclorometan, în raport molar de 1:3:2, la temperatura camerei și un timp de reacție de 24 ore.

Produsul a fost caracterizat prin punct de topire, cromatografie în strat subțire, spectroscopie de IR, spectroscopie de  $^1\text{H}$ -RMN și  $^{13}\text{C}$ -RMN. (Capitolul III.3.4.1. și Anexe).

Analiza prin spectroscopie de RMN a relevat faptul că s-a obținut un amestec de  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-ftalimidilcarbonat și carbonat simetric (DPC) în proporție de 5:1.

### II.3.2. STUDIU OBȚINERII 2,2,2-TRIFLUOROETIL-*N*-FTALIMIDIL-CARBONATULUI (5d) [65], [68].

Sinteza 2,2,2-trifluoroetil-*N*-ftalimidilcarbonatului (**5d**) a fost efectuată pornind de la *N,N'*-diftalimidilcarbonat, 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) și TEA, în mediu de diclorometan, în raport molar de 1 : 1 : 1 (schema 6). Ținând cont de faptul că grupa trifluorometil din structura 2,2,2-trifluoroetanolului determină o reactivitate scăzută, similară cu cea a unui alcool secundar împiedicat steric sau terțiar, timpul de reacție a fost de 48 ore la temperatura camerei.

Analiza  $^1\text{H}$ -RMN a compusului solid obținut a reieșit că s-a obținut un amestec de carbonat mixt și *N,N'*-diftalimidilcarbonat în proporție de 1: 3.

Produsul a fost caracterizat prin punct de topire, cromatografie în strat subțire, spectroscopie de IR, spectroscopie de  $^1\text{H}$ -RMN și  $^{13}\text{C}$ -RMN. (Capitolul III.4.1. și Anexe).

Sintezele carbonaților micști de ftalimidil au decurs cu randamente mai scăzute decât în cazul celor de succinimidil similari, fapt ce demonstrează o reactivitate mai scăzută a *N,N'*-diftalimidil-carbonatului decât cea a *N,N'*-disuccinimidilcarbonatului. În plus în etapa de separare și purificare a acestora, eliminarea cantitativă a *N*-hidroxiftalimidei și a *N,N'*-diftalimidilcarbonatului nereacționat a constituit un impediment.



## II.4. PROTEJAREA GRUPELOR AMINO PRIN ALCOXI-CARBONILARE

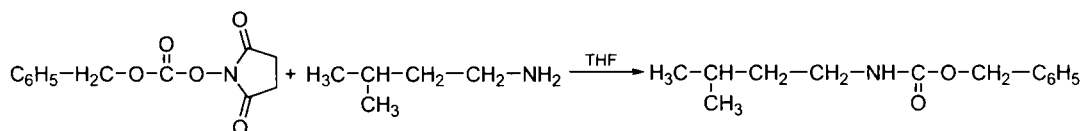
Pentru *N*-benziloxycarbonilări, cel mai des utilizat reactiv este cloroformiatul de benzil, fiind ieftin și disponibil comercial. Benzilcloroformiatul reacționează cu grupa amino în prezența TEA, în mediu apos de NaHCO<sub>3</sub> sau NaOH conducând, cu randamente bune la derivatul Z. Reactivi alternativi sunt cei de tipul BnOCOX, unde X = O-succinimidil, benzotriazolil, imidazolil și ciano [22]. La protejarea funcțiunii amino din α-aminoacizi cu ajutorul carbonaților micști de tipul alchil- sau arilalchil-*N*-hidroxisuccinimidil sau tipul alchil- sau arilalchil-*N*-hidroxifalimidil are loc eliminarea *N*-hidroxisuccinimidei sau *N*-hidroxifalimidei, cu caracter slab acid în reacțiile de substituții nucleofile, care nu influențează grupele funcționale sensibile la aciditate și nici nu conduce la racemizarea centrilor activi [43]. Carbonații micști de succinimidil și ftalimidil obținuți au fost utilizați în reacții de alcoxycarbonilare a grupelor aminice primare.

## II.5. REACȚIILE CARBONAȚI MICȘTI DE SUCCINIMIDIL CU AMINE ALIFATICE

### II.5.1. Studiul IR al reacției benzil-*N*-succinimidilcarbonat cu izopentilamină

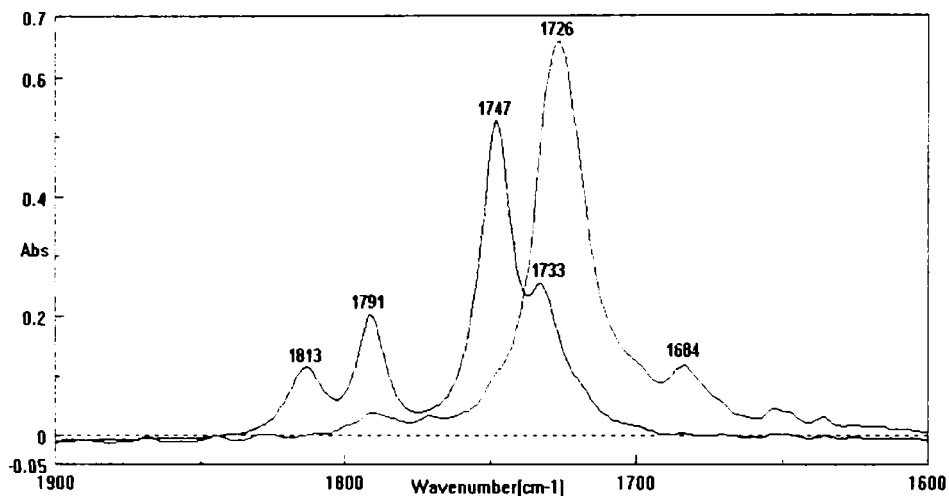
În literatură sunt descrise mai multe rețete pentru reacții de alcoxycarbonilare ale benzil-*N*-succinimidilcarbonatului cu diverse amine [73].

S-a analizat prin spectroscopie de FT-IR reacția de alcoxycarbonilare a izopentilaminei cu benzil-*N*-succinimidilcarbonat, la un raport molar de 1:1, în mediu de tetrahidrofuran anhidru. (**Figura 19**) cu scopul de a urmări evoluția sintezei și stabilirea timpului finalizării ei.



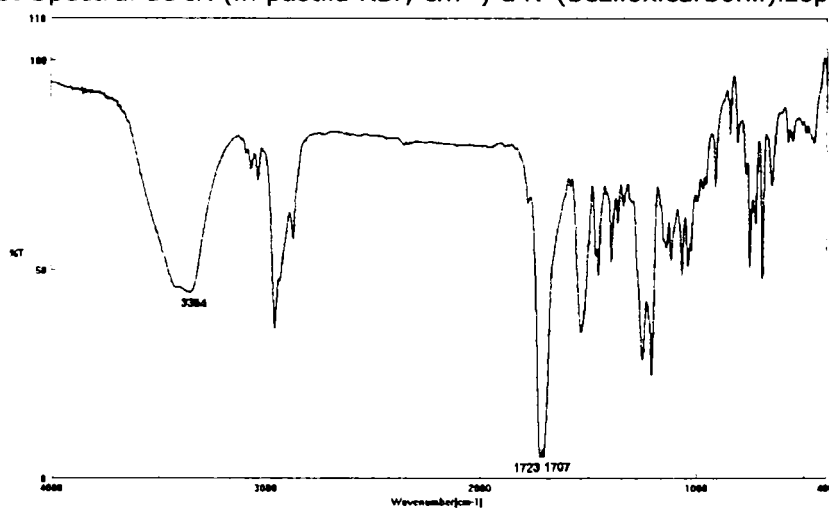
Primul spectru înregistrat în FT-IR este pentru soluția benzil-*N*-succinimidilcarbonat în tetrahidrofuran. După adăugarea aminei, în spectrul IR se poate observa apariția unor benzi corespunzătoare  $\nu_{\text{C=O}}$  la aproximativ 1726, respectiv 1684 cm<sup>-1</sup> atribuite carbamatului (observate și în spectrele IR efectuate în pastilă pentru produsul final obținut la 1723, 1707 cm<sup>-1</sup> (**Figura 19**)) și dispariția benzilor corespunzătoare  $\nu_{\text{C=O}}$  la aproximativ la 1813, 1891 și respectiv 1747 cm<sup>-1</sup> atribuite carbonatului mixt.

**Figura 19.** Studiul reacției dintre benzil-*N*-succinimidilcarbonat (ZOSu) și izopentilamină



— benzil-*N*-succinimidilcarbonat (ZOSu) în tetrahidrofuran înaintea adăugării aminei  
 - - - benzil-*N*-succinimidilcarbonat (ZOSu): izopentilamină = 1 : 1, în acetoneitril, la 2' și 30'

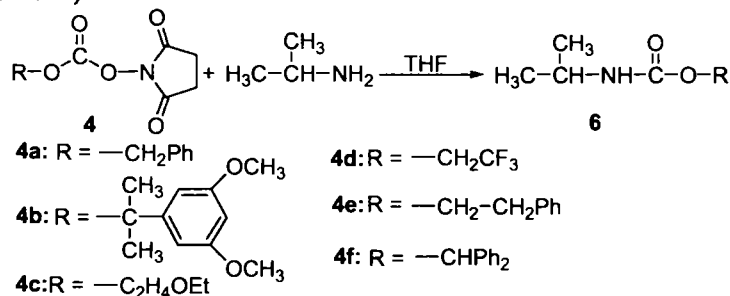
**Figura 20.** Spectrul de IR (în pastilă KBr, cm<sup>-1</sup>) a *N*-(beziloxicarbonil)izopentilaminei



Din studiul FT-IR efectuat se constată că reacția este perfectată imediat, la temperatura camerei, după adăugarea aminei în masa de reacție.

### II.5.2. REACȚII DE *N*-PROTEJARE A AMINELOR ALIFATICE CU CARBONAȚI MICȘTI DE SUCCINIMIDIL [76]

S-au efectuat reacțiile de alcoxycarbonilare a izopropilaminei cu carbonați micști de succinimidil, în mediu de tetrahidrofuran anhidru, la un raport molar de 1:1. (Schema 7)



Schema 7- Reacția generală de alcoxycarbonilare a *i*-propilaminei cu carbonații micști de succinimidil

Reacția de *N*-protejare prin alcoxycarbonilarea grupei amino din aminelor alifatic primare cu carbonații organici reactivi de succinimidil a fost urmărită și prin cromatografie în strat subțire. Compușii: *N*-(benziloxycarbonil)izopropilamina (**6a**), *N*-( $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxycarbonil)izopropilamina (**6b**), *N*-(2-etoxietiloxycarbonil)izopropilamina (**6c**), *N*-(2,2,2-trifluoroetiloxycarbonil)izopropilamina (**6d**), *N*-( $\beta$ -feniletiloxycarbonil)izopropilamina (**6e**) și *N*-(difenilmetiloxycarbonil)izopropilamina (**6f**) au fost obținuți cu randamente mari (Tabel 7).

**Tabel 7.** Reacția de alcoxycarbonilare a *i*-propilaminei cu carbonați micști de succinimidil

| Compus    | $\eta$ (%) | CSS  | IR ( $\text{cm}^{-1}$ )      |
|-----------|------------|------|------------------------------|
| <b>6a</b> | 90,1       | 0,69 | 3328, 1721, 1706, 1686, 1652 |
| <b>6b</b> | 87,9       | 0,65 | 3313, 1771, 1712, 1647, 1607 |
| <b>6c</b> | 89,1       | 0,78 | 3327, 1723, 1699, 1656       |
| <b>6d</b> | 80,7       | 0,75 | 3312, 1756, 1725, 1656, 1610 |
| <b>6e</b> | 95,8       | 0,73 | 3327, 1683, 1652, 1603       |
| <b>6f</b> | 84,6       | 0,70 | 3337, 1723, 1692, 1656, 1603 |

Prođușii au fost caracterizați prin spectroscopie de IR, spectroscopie de  $^1\text{H}$ -RMN și  $^{13}\text{C}$ -RMN. (Capitolul III.5.1. și Anexe).

În spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN realizat pentru compusul **6e** se regăsește semnalul de la 155 ppm, care corespunde carbonului carbonilic de tip carbamat, ceea ce demonstrează obținerea *N*-( $\beta$ -feniletiloxycarbonil)izopropilamina (**Figura 21**).



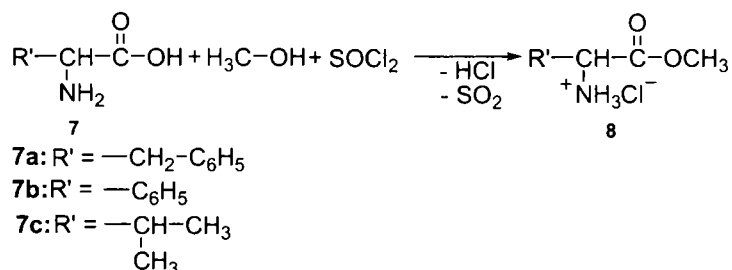
## II.6. REACȚII DE PROTEJARE A GRUPEI AMINO DIN $\alpha$ -AMINOACIZI CU CARBONAȚI MICȘTI DE SUCCINIMIDIL

Posibila utilizare a carbonaților micști reactivi preparați drept agenți de protejare a grupei amino din aminoacizi a fost evidențiată prin efectuarea unei serii de reacții de clorhidrații esterilor metilici ai aminoacizilor.

S-a considerat că alcoxycarbonilarea clorhidrațiilor esterilor metilici ai aminoacizilor cu carbonații reactivi de succinimidil ar trebui să se desfășoare în condiții similare cu obținerea carbamaților din amine alifaticе.

### II.6.1. ESTERIFICAREA AMINOACIZILOR

Pentru obținerea clorhidrațiilor esterilor metilici ai  $\alpha$ -aminoacizilor, a fost necesară o etapă intermediară, de esterificare a  $\alpha$ -aminoacizi. Reacția de esterificare a  $\alpha$ -aminoacizilor s-a realizat cu metanol și clorură de tionil, după o rețetă din literatură [81].

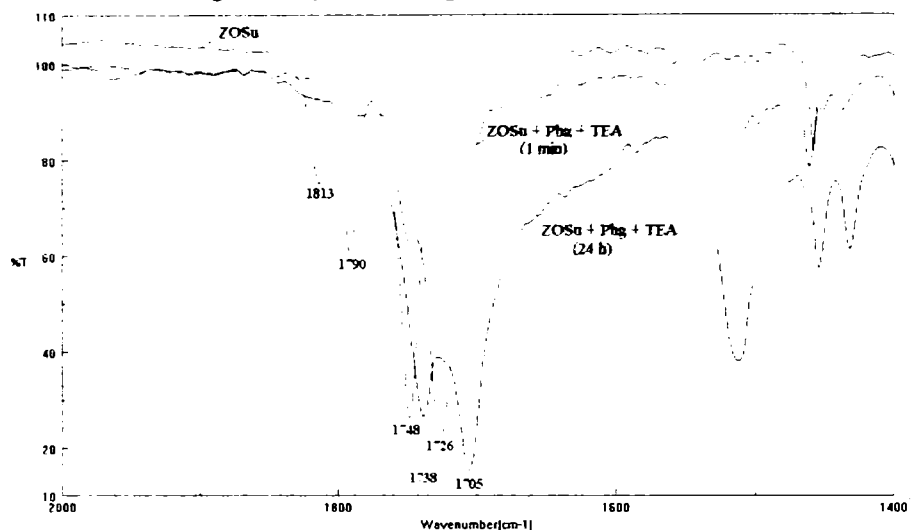


S-au obținut cu randamente bune clorhidrații esterilor metilici a trei  $\alpha$ -aminoacizi: fenilalanină, fenilglicină și valină. Producții au fost caracterizați prin punct de topire și spectroscopie de IR (Capitolul III.5.2.1. și Anexe).

### II.6.1. Studiul reacției dintre benzil-*N*-succinimidilcarbonat (ZOSu) și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei

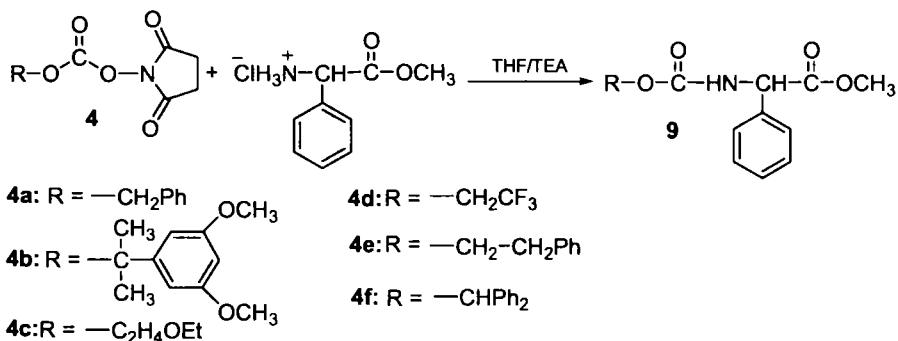
Pentru determinarea timpului optim de perfectare, a fost urmărită prin spectroscopie de FT-IR evoluția reacției dintre benzil-*N*-succinimidilcarbonat (ZOSu) și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei în prezența tri-*n*-butilamnei (TnBA), la un raport molar al reactanților de 1:1:1, în mediu de tetrahidrofuran (**Figura 22**).

**Figura 22.** Studiul reacției dintre benzil-*N*-succinimidilcarbonat și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei (ZOSu+Phg+TEA)



Primul spectru înregistrat este pentru soluția de benzil-*N*-succinimidilcarbonat (ZOSu) în tetrahidrofuran. Deoarece, clorhidratul esterului metilic se dizolvă în soluția de benzil-*N*-succinimidilcarbonat (ZOSu) în tetrahidrofuran doar în prezența aminei, următorul spectru de IR înregistrat a fost după 1 minut de la adăugarea aminei. Se poate observa că are loc dispariția benzii de la 1813 cm<sup>-1</sup> și scăderea benzilor de la 1790 și 1748 cm<sup>-1</sup>, atribuite benzil-*N*-succinimidilcarbonatului precum și apariția benzii de la 1726 corespunzătoare carbamatului. După 24 de ore, de la amestecarea reactanților, în spectrul de FT-IR se constată că banda de la 1790 a dispărut complet și au apărut benzile la 1738, 1705 cm<sup>-1</sup> corespunzătoare carbamatului, benzi care nu se mai modifică în timp. Din acest motiv, se consideră că reacția de alcoxycarbonilare a clorhidratului esterului metilic al fenilglicinei cu carbonații micști de succinimidil are loc în 24 ore, la temperatura camerei.

Pornind de la carbonații micști de succinimidil și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei, în prezență de trietilamină, la un raport molar de 1:1:1, în mediu de tetrahidrofuran, s-au obținut următorii compuși: esterul metilic al *N*-(benziloxycarbonil)fenilglicinei (**9a**), esterul metilic al *N*-( $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxycarbonil)fenilglicinei (**9b**), esterul metilic al *N*-(2-etoxietiloxycarbonil)fenilglicinei (**9c**), esterul metilic al *N*-(2,2,2-trifluoroetiloxycarbonil)fenilglicinei (**9d**), esterul metilic al *N*-( $\beta$ -feniletiloxycarbonil)fenilglicinei (**9e**) și esterul metilic al *N*-(difenilmetiloxycarbonil)fenilglicinei (**9f**) (Schema 8).



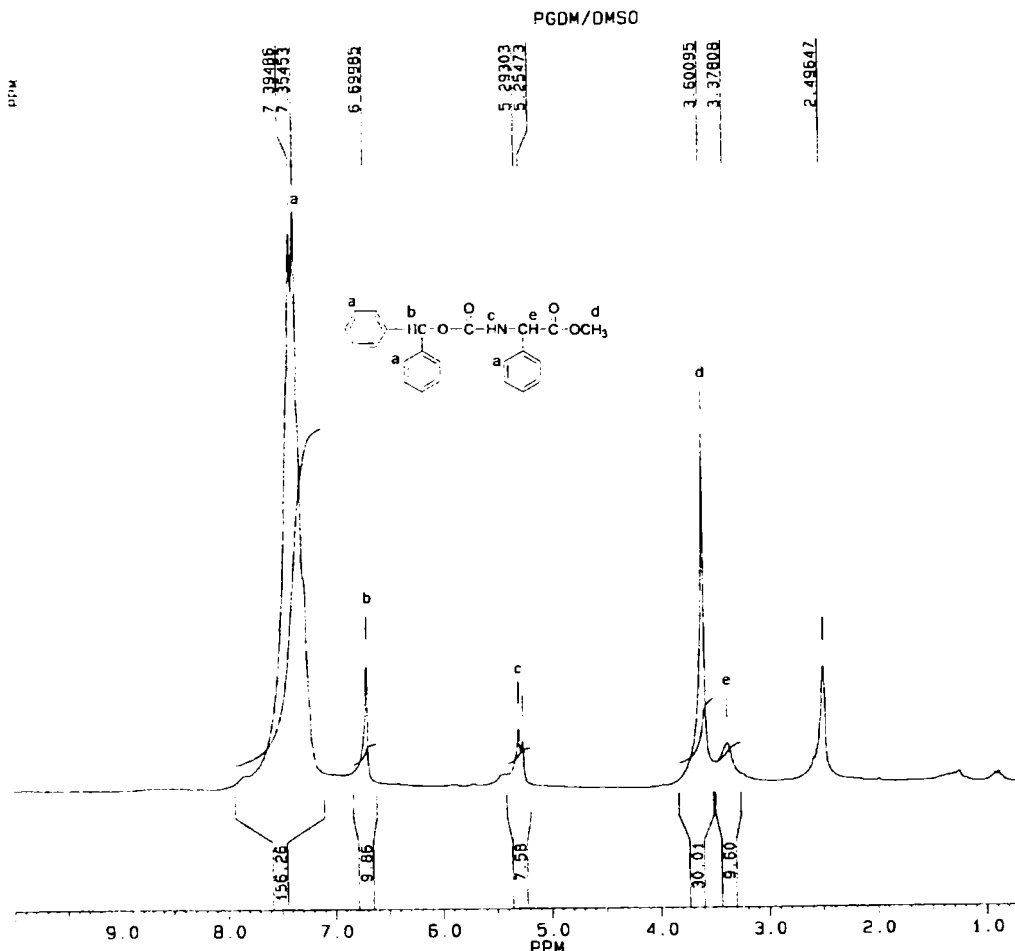
Schema 8 - Reacția de alcoxicarbonilare cu clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei  
 Rezultatele sunt prezentate în tabelul 8.

**Tabel 8.** Reacția de alcoxicarbonilare cu clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei

| Compus    | $\eta$ (%) | CSS  | IR ( $\text{cm}^{-1}$ )                  |
|-----------|------------|------|------------------------------------------|
| <b>9a</b> | 87,7       | 0,36 | 3338, 1727, 1706, 1686, 1602             |
| <b>9b</b> | 67,7       | 0,47 | 3297, 1768, 1744, 1681, 1659, 1651, 1605 |
| <b>9c</b> | 90,7       | 0,53 | 3335, 1745, 1721, 1603                   |
| <b>9d</b> | 69,8       | 0,59 | 3329, 1745, 1713, 1681, 1651, 1603       |
| <b>9e</b> | 79,1       | 0,77 | 3342, 1750, 1723, 1702, 1603,            |
| <b>9f</b> | 81,2       | 0,70 | 3342, 1750, 1724, 1702, 1603             |

Prođușii au fost caracterizați prin spectroscopie de IR, spectroscopie de  $^1\text{H-RMN}$  și  $^{13}\text{C-RMN}$ . (Capitolul III.5.2. și Anexe).

Spectrul de  $^1\text{H-RMN}$  al esterului metilic al *N*-(difenilmetiloxycarbonil)fenilglicinei **9f** (**Figura 23**) evidențiază prezența semnalelor de la ( $\delta$  7,39) corespunzător protonilor a (d, 15H), ( $\delta$  6,7) pentru protonii b (s, 1 H), ( $\delta$  5,29) pentru protonii c (d, 1H), ( $\delta$  3,6) pentru protonii d (s, 3H) și ( $\delta$  3,38) pentru protonii e (s, 1H).

**Figura 23.** Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN al compusului **9f**:

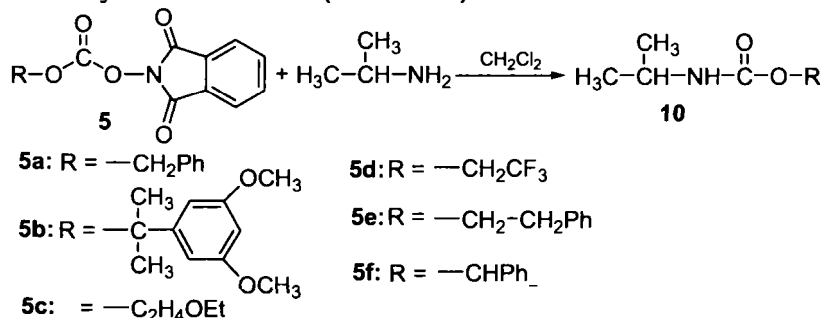
Pentru compusul **9b**, analiza prin spectroscopie de RMN a relevat faptul că esterul metilic al *N*-( $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonil)fenilglicinei este impurificat cu alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic în proporție de aproximativ 1:1 (Capitolul III.5.2. și Anexe).

Utilizarea carbonații organici reactivi de succinimidil drept agenți de protejare a grupei amino din  $\alpha$ -aminoacizilor a fost demonstrată prin efectuarea a șase reacții cu clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei. Reacțiile de alcoxicarbonilare la  $\alpha$ -aminoacizi au decurs în condiții blânde, cu randamente ridicate.



## II.7. REACȚIILE CARBONAȚI MICȘTI DE FTALIMIDIL CU AMINE ALIFATICE [77]

În absența datelor de literatură, s-a considerat că reacția de amino-protejarea a *i*-propilaminei cu carbonații organici reactivi de ftalimidil are loc într-un mod similar cu reacția de alcoxicarbonilare cu carbonați micști de succinimidil, fiind, însă necesară optimizarea condițiilor de reacție (timp de reacție, solvent, metode de separare și purificare). Spre deosebire de reacțiile de alcoxicarbonilare ale aminelor cu carbonații de succinimidil, care, practic, au loc imediat, în acest caz, timpul de reacție a fost de aproximativ 24 ore. Metoda a avut la bază reacția dintre carbonatul mixt de ftalimidil și amina alifatică (Schema 9).



Schema 9- Reacția generală de alcoxicarbonilare a *i*-propilaminei cu carbonații micști de ftalimidil

Considerând că în reacția dintre amina alifatică și carbonatul mixt de *N*-ftalimidil sunt necesari doi echivalenți de amină, unul ca reactant și cel de-al doilea pentru „legarea” *N*-hidroxiftalimidei sub formă de sare cu amina, o primă sinteză a *N*-(benziloxycarbonil)izopropilaminei (**10a**<sub>1</sub>) a fost realizată din benzil-*N*-ftalimidil-carbonat și izopropilamină, într-un raport molar de 1 : 2, în mediu diclorometan. Analiza <sup>1</sup>H-RMN a produsului obținut, după prelucrarea masei de reacție, a arătat că este vorba de un amestec de carbamat și carbonat mixt în raport de 1 : 1. (Capitolul III.5.3. și Anexe).

Prezența carbonatului mixt nereacționat în produsul final, a impus utilizarea unui exces de amină pentru a favoriza descompunerea și reacția cantitativă a carbonatului mixt. În sintezele următoare s-a lucrat cu un raport molar carbonat mixt de ftalimidil: izopropilamină de 1 : 3,5, în mediu de diclorometan.

Alcoxicarbonilarea aminelor alifactice primare cu carbonații organici reactivi de ftalimidil a condus la prepararea următorilor compuși: *N*-(benziloxycarbonil)izopropilamină (**10a**), *N*-( $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxycarbonil)izopropilamină (**10b**), *N*-(2-etoxiethyloxycarbonil)izopropilamină (**10c**), *N*-(2,2,2-trifluoroethyloxycarbonil)izopropilamină (**10d**), *N*-( $\beta$ -feniletiloxycarbonil)izopropilamină (**10e**) și *N*-(difenilmetiloxycarbonil)izopropilamină (**10f**) cu randamente bune (Schema 9, tabel 9).

**Tabel 9.** Reacția de alcoxicarbonilare a *i*-propilaminei cu carbonați micști de ftalimidil

| Compus     | $\eta$ (%) | CSS  | IR (cm <sup>-1</sup> )             |
|------------|------------|------|------------------------------------|
| <b>10a</b> | 90,1       | 0,71 | 3325, 1787, 1746, 1735, 1689, 1605 |
| <b>10b</b> | 79,7       | 0,58 | 3391, 1771, 1713, 1605             |
| <b>10c</b> | 94,2       | 0,73 | 3305, 1700, 1651, 1606             |
| <b>10d</b> | 78,9       | 0,27 | 3313, 1764, 1712, 1652             |
| <b>10e</b> | 93,5       | 0,77 | 3313, 1771, 1718, 1686, 1618, 1605 |
| <b>10f</b> | 89,6       | 0,68 | 3321, 1784, 1719, 1695, 1605       |

Prođușii au fost caracterizați prin spectroscopie de IR, spectroscopie de <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN. (Capitolul III.5.3. și Anexe).

Analiza produșilor de reacție prin spectrometrie de <sup>1</sup>H-RMN a relevat prezența carbonaților micști de *N*-ftalimidil nereacționați (semnalul de la  $\delta=7,8$  ppm corespunzător protonilor aromatici din *N*-ftalimidil) în proporție de 10% până la maxim 20% și randamente de reacție sensibil mai ridicate comparativ cu sinteza efectuată la un raport molar carbonat mixt de *N*-ftalimidil : *i*-propilamină de 1:2. Aceste observații confirmă faptul că derivații de *N*-ftalimidil prezintă o reactivitate mai mică decât cei de succinimidil similari, când s-au obținut randamente ridicate și produși puri la un raport molar carbonat mixt de *N*-succinimidil : *i*-propilamină de 1:1.

## II.8. REACȚIILE CARBONAȚILOR MICȘTI DE FTALIMIDIL CU $\alpha$ -AMINOACIZI

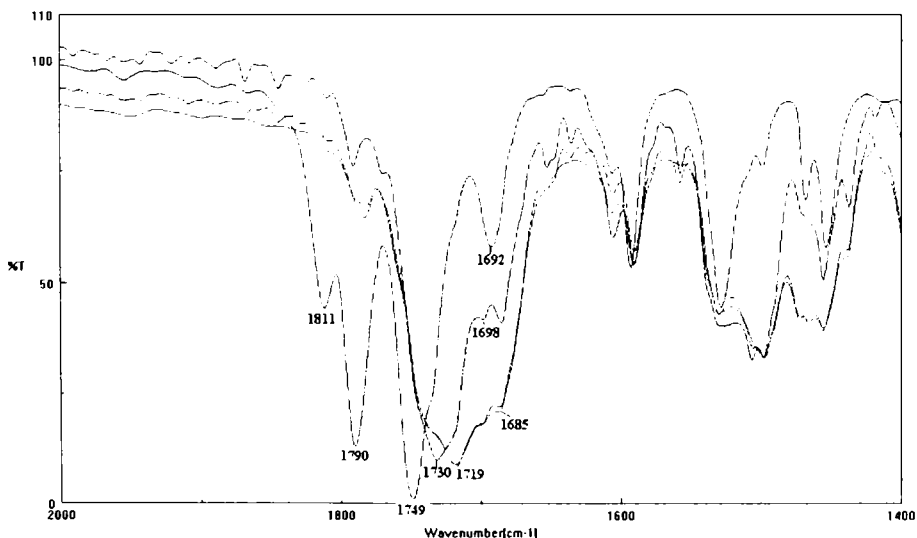
S-a efectuat reacția de *N*-protejarea grupelor amino din 2 aminoacizi (fenilalanină și fenilglicină) prin alcoxycarbonilare cu carbonații micști de diftalimidil.

### II.8.1. Studiu IR a reacției dintre benzil-*N*-ftalimidilcarbonat și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei

S-a studiat reacția clorhidraților esterilor metilici cu carbonații reactivi de ftalimidil după metoda aplicată în cazul alcoxycarbonilării cu carbonații micști de succinimidil.

A fost efectuat un studiu în IR a reacției dintre benzil-*N*-ftalimidilcarbonat și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei, în prezență de trietilamină, în mediu de diclorometan, la un raport molar de 1:1:2, pentru determinarea timpului optim de reacție, respectiv momentul formării și descompunerii carbamatului (**Figura 24**). Spectrul IR al amestecului de reacție carbonat mixt: aminoacid funcționalizat în diclorometan evidențiază prezența benzilor de la 1811, 1790  $\text{cm}^{-1}$  atribuite benzil-*N*-ftalimidilcarbonatului. La 20 de ore de la adăugarea aminei (TEA), se observă scăderea în intensitate a benzilor de la 1785, 1749 și dispariția benzii de absorbție de la 1811  $\text{cm}^{-1}$  ale carbonatului mixt și apariția unor benzi la 1719 și 1685  $\text{cm}^{-1}$ . După un interval mai mare de 48 h, în spectru IR s-au putut observa că nu apare nici o altă modificare, motiv pentru care masa de reacție a fost încălzită la temperatura de reflux pentru a evidenția influența temperaturii. Nici în acest caz nu apar modificări în spectru IR (**Figura 24**).

**Figura 24.** Studiu IR a reacției dintre benzil-*N*-ftalimidilcarbonat și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei în prezență de TEA (1:1:2)

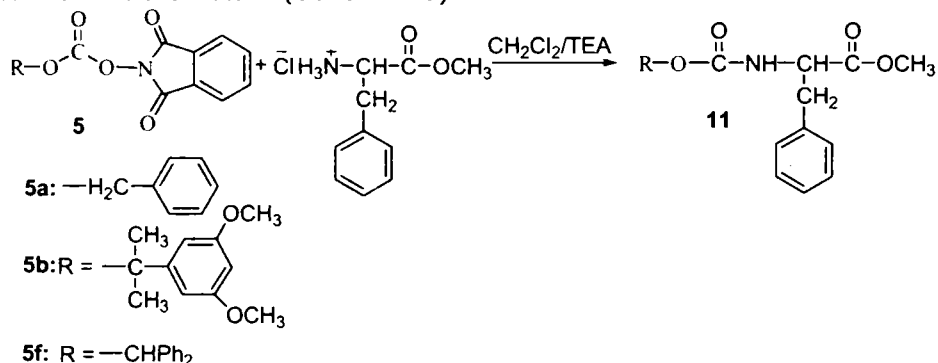


- Benzil-*N*-ftalimidilcarbonat (BPC)+fenilglicină
- Benzil-*N*-ftalimidilcarbonat (BPC)+fenilglicină+TEA (20 h)
- Benzil-*N*-ftalimidilcarbonat (BPC)+fenilglicină+TEA (20 h + 1h reflux)
- Benzil-*N*-ftalimidilcarbonat (BPC)+fenilglicină+TEA (20 h + 24h reflux)

Din studiul IR efectuat pentru reacția de alcoxicarbonilare a clorhidratului esterului metilic al fenilglicinei cu benzil-*N*-ftalimidilcarbonat, a pus în evidență faptul că prelungirea timpului de reacție și de încălzire a amestecului de reacție (temperatură de reflux) nu influențează formarea compusului.

Utilizarea aminoacizilor funcționaliizați sub forma clorhidratului esterului metilic al fenilglicinei a impus prezența în sistemul de reacție a trietilaminei într-un raport molar de minim 1 : 1 : 2, un echivalent de amină terțiară fiind necesar pentru deblocarea grupei amino din aminoacid, iar cel de-al doilea pentru „legarea” *N*-hidroxiftalimidei sub formă de sare cu amina.

Într-o primă variantă, s-a lucrat cu carbonat mixt de ftalimidil: aminoacid funcționalizat (fenilalanină), în prezență de trietilamină, în raport molar de 1:1:2, în mediu de diclorometan. (Schema 10).



Schema 10 - Reacția de alcoxicarbonilare a clorhidratului esterului metilic al fenilalaninei cu carbonatii micști de ftalimidil

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 10.

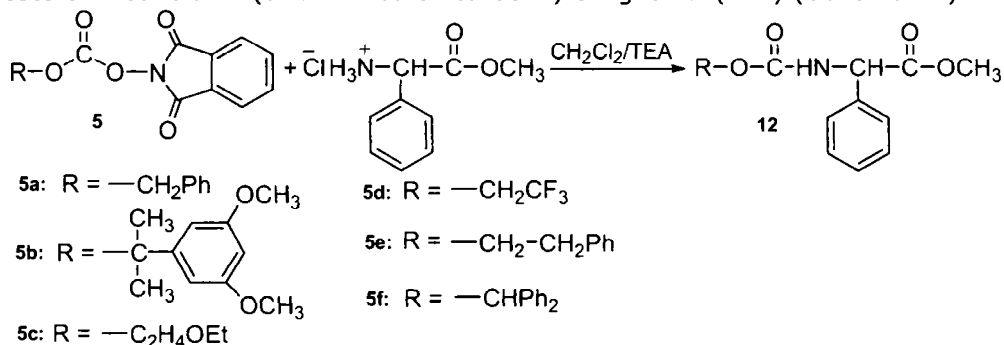
**Tabel 10.** Reacțiile carbonați micști de ftalimidil cu fenilalanină

| Compus     | $\eta$ (%) | IR ( $\text{cm}^{-1}$ )            | $^1\text{H-RMN}$                                                                        | $^{13}\text{C-RMN}$                                                               |
|------------|------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11a</b> | 87,7       | 3356, 1810, 1789, 1745, 1718, 1605 | 7,80 (m); 7,38 (m); 7,11 (s); 5,36 (s); 5,15 (s); 5,07 (s); 4,66 (m), 3,68s, 3,07 (m)   | 172; 135,7; 134, 128,9; 128,5; 128; 127; 124; 123; 66,9; 54,8; 52; 38,1.          |
| <b>11b</b> | 60,1       | 3344, 1775, 1744, 1718, 1649       | 7,95(m); 7,74 (m); 7,95 (m); 7,46 (d); 7,25 (m); 4,65 (q); 3,66 (s); 3,15 (m); 1,50 (s) | 173; 168,8; 160; 154; 140; 128; 126; 120; 103; 55; 54; 37,8; 37; 33; 31.          |
| <b>11f</b> | 80,1       | 3368, 1773, 1735, 1717, 1653, 1603 | 7,7 (m); 7,27 (m); 7,14 (s); 7,1 (s); 6,67 (s); 6,20 (d); 3,75 (s); 3,68 (m)            | 155; 140,6; 137,6; 134,2; 129; 128,7; 128; 127; 126; 123; 53,1; 52,8; 37,9; 34,5. |

Prođușii au fost caracterizați prin spectroscopie de IR, spectroscopie de  $^1\text{H-RMN}$  și  $^{13}\text{C-RMN}$ . (Capitolul III.5.4. și Anexe). Analiza  $^1\text{H-RMN}$  a analiza produșilor de reacție a relevat obținerea unui amestec de carbamat și carbonat mixt în proporție de aproximativ 1 : 1. Acest aspect experimental legat de puritatea produșilor de reacție nu a putut fi prevăzut și observat în urma studiului calitativ prin spectroscopie de FT-IR al reacției.

Clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei a reprezentat cel de-al doilea aminoacid pentru care s-a studiat reacția de protejare prin alcoxicarbonilare a grupei amino cu carbonații micști reactivi de ftalimidil. Și în acest caz s-a lucrat cu carbonații micști de ftalimidil și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei, în prezență de trietilamină, la un raport molar de 1 : 1 : 2, în mediu de dicloro-metan.

S-au obținut cu randamente bune următorii compuși: esterul metilic al *N*-(benzil-oxycarbonil)fenilglicinei (**11a**), esterul metilic al *N*-( $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxi-benziloxi-carbonil)fenil-glicinei (**11b**), esterul metilic al *N*-(2-etoxietiloxi-carbonil)fenilglicinei (**11c**), esterul metilic al *N*-(2,2,2-trifluoroetiloxycarbonil)fenilglicinei (**11d**), esterul metilic al *N*-( $\beta$ -feniletiloxycarbonil)fenilglicinei (**11e**) și esterul metilic al *N*-(difetil-metiloxycarbonil)fenilglicinei (**11f**) (Schema 11).



Schema 11 - Reacția de alcoxicarbonilare a clorhidratului esterului metilic al fenilglicinei cu carbonații micști de ftalimidil

Rezultatele sunt prezentate în tabelul 11.

**Tabel 11.** Reacția de alcoxicarbonilare cu clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei

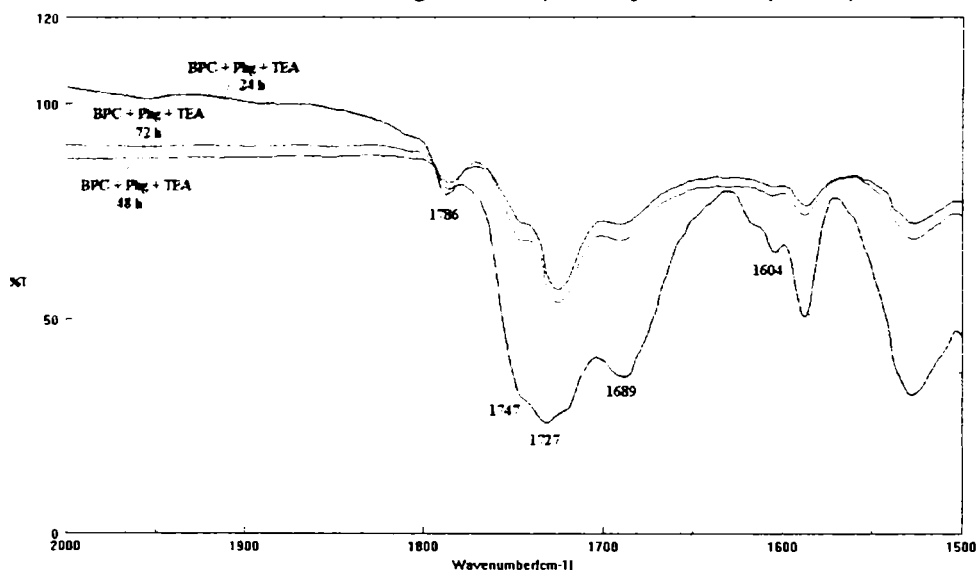
| Compus     | $\eta$ (%) | CSS  | IR (cm <sup>-1</sup> )                    |
|------------|------------|------|-------------------------------------------|
| <b>12a</b> | 80,5       | 0,42 | 3311, 1790, 1754, 1733, 1692, 1658, 1604. |
| <b>12b</b> | 54,5       | 0,35 | 3369, 1776, 1746, 1721, 1646, 1601        |
| <b>12c</b> | 77,8       | 0,49 | 3337, 1746, 1721, 1746, 1722, 1648, 1603  |
| <b>12d</b> | 48,6       | 0,56 | 3352, 1776, 1745, 1647, 1603              |
| <b>12e</b> | 83,9       | 0,79 | 3301, 1810, 1789, 1747, 1731, 1687, 1604  |
| <b>12f</b> | 79,7       | 0,74 | 3360, 1773, 1738, 1698, 1603              |

Prođușii au fost caracterizați prin spectroscopie de IR, spectroscopie de <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN. (Capitolul III.5.4. și Anexe).

Analiza <sup>1</sup>H-RMN a analiza produșilor de reacție indică obținerea unui amestec de carbamat și carbonat mixt în proporție de aproximativ 1 : 1. Prezența carbonaților micști de ftalimidil nereacționați, aspect care nu a putut fi observat prin studiul calitativ al reacției prin spectroscopie de FT-IR, asociată cu randamente de reacție mai scăzute, a condus la reluarea sintezelor cu un exces mai mare de amină, pentru a favoriza descompunerea și reacția cantitativă a carbonaților micști. S-a realizat reacția de amino-protejare la aminoacizi cu carbonați micști de ftalimidil la un raport molar carbonat mixt: aminoacid funcționalizat: trietilamină de 1 : 1 : 3. Sinteza dintre carbonat mixt: clorhidrat al esterului metilic al fenilglicinei: TEA în raport molar de 1 : 1 : 3 a fost studiată prin spectroscopie de FT-IR cu scopul de a urmări evoluția reacției în funcție de timpul de reacție. (**Figura 25**).

În spectrele IR realizate pentru masa de reacție după 24 de ore se observă apariția unor benzi la  $1789\text{ cm}^{-1}$ ,  $1747\text{ cm}^{-1}$  și  $1689\text{ cm}^{-1}$ , care nu se mai modifică în timp. În spectrele IR înregistrate, după 48, respectiv 72 ore de la amestecarea reactanților nu apar modificări față de spectrul inițial.

**Figura 25.** Studiu IR a reacției dintre benzil-*N*-ftalimidilcarbonat (BPC) și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei în prezență de TEA (1:1:3)



Din studiul FT-IR realizat reiese că sinteza este finalizată după 24 ore.

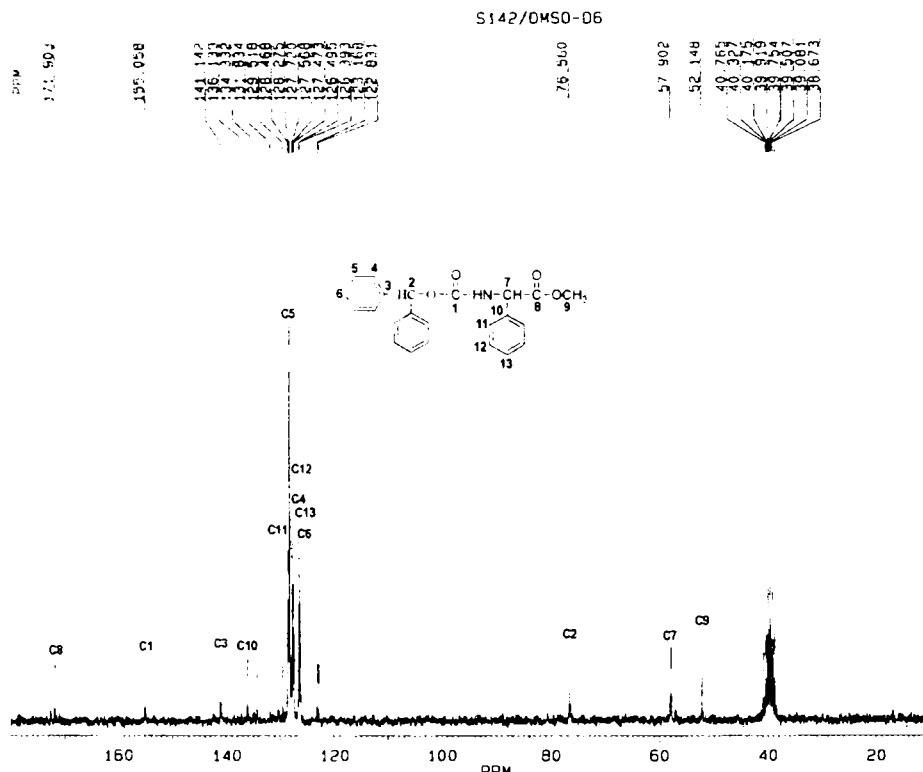
Rezultatele obținute la caracterizarea produselor finite prin spectroscopie de IR, spectroscopie de  $^1\text{H}$ -RMN și  $^{13}\text{C}$ -RMN sunt prezentate în tabelul 12 (Capitolul III.5.4. și Anexe).

**Tabel 12.** Reacția de alcoxycarbonilare cu clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei (1:1:3)

| Compus                 | $\eta$ (%) | IR (cm <sup>-1</sup> )                         | <sup>1</sup> H-RMN                                                                                                                          | <sup>13</sup> C-RMN                                                                                |
|------------------------|------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>12a<sub>1</sub></b> | 87,5       | 3364, 1788,<br>1745, 1733,<br>1720, 1689, 1605 | 8,53 (d); 8,31 (m); 7,89 (m); 7,58 (m), 7,01 (m); 5,31 (m); 5,22 (d); 5,07 (d); 3,68 (d); 3,61 (d).                                         | 171,1; 154,2; 142,1; 134,9; 129,5; 128,5; 128,2; 128,0; 127,8; 123,5; 65,7; 57,9; 52,0.            |
| <b>12b<sub>1</sub></b> | 76,5       | 3297, 1768,<br>1771, 1712,<br>1673, 1657, 1605 | 7,89 (m); 7,41 (m); 6,61 (s); 6,33 (s); 5,36 (d); 3,73 (s); 3,66 (d); 3,60 (s); 1,41 (s).                                                   | 170,7; 159,9; 154,4; 139,8; 131,4; 128,5; 127,7; 124,1; 102,8; 97,4; 70,6; 57,0; 54,9; 52,1; 31,7. |
| <b>12c<sub>1</sub></b> | 86,5       | 3436, 1768,<br>1746, 1695,<br>1635, 1621       | 8,48 (d); 8,32 (m); 7,89 (m); 7,40 (m); 6,93 (m); 6,64 (q); 5,37 (q); 4,40 (d); 3,68 (q); 3,40 (q); 1,20 (m).                               | 171,6; 154,2; 135,4; 130,3; 128,5; 128,1; 67,5; 65,6; 64,0; 57,0; 52,0; 14,9.                      |
| <b>12d<sub>1</sub></b> | 74,1       | 3328, 1787,<br>1754, 1726,<br>1710, 1691, 1612 | 7,89 (m); 7,39 (d); 5,36 (m); 4,67 (q); 3,64 (d).                                                                                           | 170,7; 154,2; 134,3; 128,5; 127,8; 124,2; 120,3; 60,4; 58,1; 52,2.                                 |
| <b>12e<sub>1</sub></b> | 85,4       | 3341, 1789,<br>1742, 1723,<br>1684, 1604       | 8,50 (d); 8,32 (q); 8,14 (d); 7,89 (m); 7,35 (m); 6,90 (t); 5,38 (d); 5,28 (d); 5,15 (d); 4,48 (q); 4,19 (d); 3,63 (q); 3,05 (q); 2,76 (m). | 171,1; 154,2; 134,3; 128,8; 128,5; 128,4; 128,2; 128,0; 127,7; 126,4; 64,8; 57,9; 52,1; 34,3.      |
| <b>12f<sub>1</sub></b> | 82,7       | 3425, 1783,<br>1745, 1726,<br>1702, 1646, 1605 | 8,46 (d); 8,22 (m); 7,78 (q); 7,07 (m); 6,69 (s); 5,28 (d); 5,14 (d); 3,60 (q).                                                             | 171,9; 155,0; 141,1; 136,1; 129,5; 128,4; 128,2; 127,7; 127,5; 126,5; 76,5; 57,9; 52,1.            |

Produșii au fost caracterizați prin spectroscopie de IR, spectroscopie de <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN. (Capitolul III.5.4. și Anexe).

În spectrul de <sup>13</sup>C-RMN realizat pentru compusul **12f<sub>1</sub>** se regăsește semnalul de la 171,9 ppm, care corespunde atomului de carbon cuaternar din ester și a semnalului de la 155 ppm corespunzător atomului de carbon cuaternar din carbamat, ceea ce demonstrează obținerea esterului metilic al *N*-(difenilmetiloxycarbonil)fenilglicinei (**Figura 26**).

**Figura 26.** Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN al *N*-(difenilmetiloxycarbonil)fenilglicinei (**12f<sub>1</sub>**).

Analiza produșilor de reacție prin spectrometrie de  $^1\text{H}$ -RMN a relevat totuși prezența carbonaților micști de *N*-ftalimidil nereacționați (semnalul de la  $\delta=7,7\div 7,8$  ppm corespunzător protonilor aromatici din *N*-ftalimidil) în proporție de 25-30% și randamente de reacție mai mari comparativ cu sintezele efectuate la un raport molar carbonat mixt de *N*-ftalimidil : aminoacid funcționalizat : trietilamină de 1 : 1 : 2 când cantitatea de carbonaților micști de *N*-ftalimidil nereacționați a fost de aproximativ 50%.



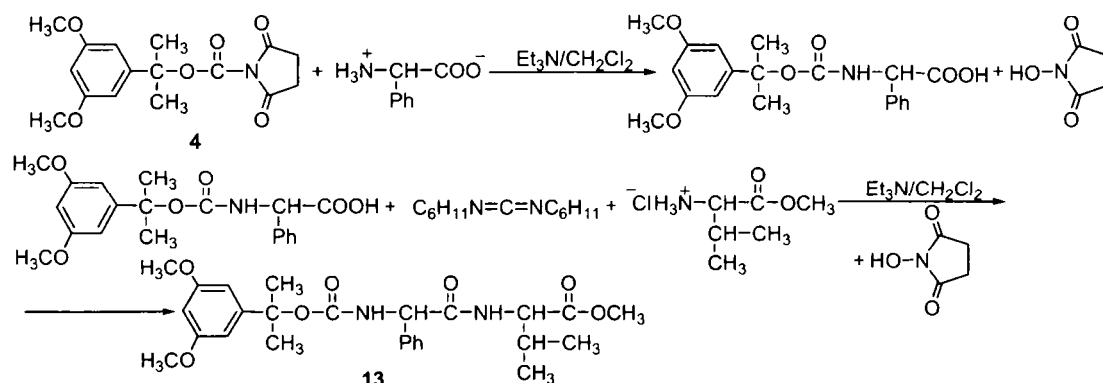
## II.9. SINTEZE DE DIPEPTIDE

S-au găsit descrise în literatură metode de sinteză a peptidelor, în care grupa amino a unui aminoacid este protejată cu un carbonat mixt de succinimidil (benzil-*N*-succinimidilcarbonat), iar în etapa de cuplare se folosește diclohexilcarbodiimida [74], [75].

Reacția de cuplare are loc între aminoacidul *N*-protejat (*Z*-Gly) un alt aminoacid funcționalizat, prezența de diclohexilcarbodiimidă (DCC) și a unei amine terțiare (TEA). Se folosește un mic exces de DCC și amină (raport molar aminoacidul *N*-protejat: aminoacid funcționalizat: DCC: TEA de 1:1:1,1:1,1). Sinteza se desfășoară într-un solvent organic (diclorometan) la temperatură scăzută (-18°C) [75].

### II.9.1. Studiu sintezei unei dipeptide utilizând carbonați micști de succinimidil

S-a realizat sinteza unei dipeptide, în două etape. În etapa de protejare, a avut loc alcoxycarbonilarea aminoacidului liber (fenilglicină) cu  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonatului (Ddz-OSu), în prezența trietilaminei, în mediu de diclorometan, la un raport molar al reactanților de 1:1:1. Perfectarea reacției a fost urmărită prin cromatografie în strat subțire, utilizând ca eluent un amestec butanol: acid acetic: apă de 2:1:1. Pentru a minimaliza racemizarea s-a preferat să se lucreze în etapa de cuplare cu un amestec DCC - hidroxisuccinimidă. Din acest motiv, în masa de reacție obținută după *N*-protejare aminoacidului liber în care se găsește Ddz-fenilglicină și *N*-hidroxisuccinimidă, fără să fie prelucrată s-a utilizat în etapa următoare a sintezei. Cuplarea aminoacidului protejat, Ddz-fenilglicina, cu clorhidratul esterului metilic al valinei, în prezență de diclohexilcarbodiimidă și trietilamină, într-un raport molar de 1:1:1,1:1,1. Reacția s-a desfășurat în mediu de diclorometan. (Schema 12).



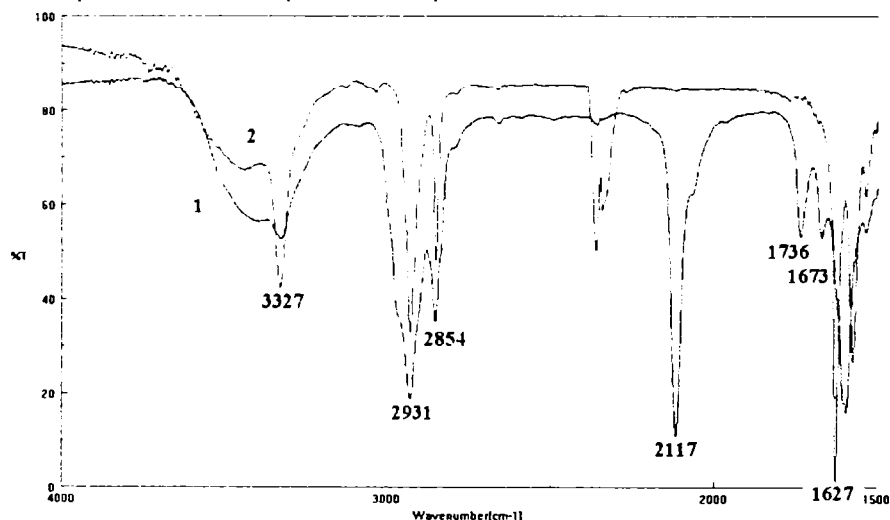
Schema 12 - Sinteza de dipeptida

Se obține un produs solid alb cu randament de 64,6 %, care a fost caracterizat prin punct de topire, spectroscopie de IR, cromatografie în strat subțire,  $^1\text{H-RMN}$  și  $^{13}\text{C-RMN}$  (Capitolul III.6.1. și Anexe).

În spectrul de FT-IR efectuat în pastilă pentru produsul izolat după purificare (spectrul 1) se observă banda de la  $2117\text{ cm}^{-1}$  atribută diclohexilcarbodiimidei

(DCC) (**Figura 27**), ceea ce dovedește că utilizarea unui exces de diciclohexilamină în etapa de cuplare conform rețetei din literatură (raportul molar Ddz-fenilglicina : clorhidratul esterului metilic al valinei : diciclohexilcarbodiimidă : trietilamină este de 1 : 1 : 1,1 : 1,1) nu este necesară. Îndepărtarea DCC din produsul finit s-a realizat prin spălări repetate cu un mare exces de eter etilic anhidru. Spectrul înregistrat după purificarea de DCC (spectrul 2) pentru produsul solid obținut a evidențiat faptul că s-a reușit îndepărtarea diciclohexilcarbodiimidei (absența benzii  $\nu_{\text{CO}}$  de la  $2117 \text{ cm}^{-1}$ ), însă produsul s-a descompus fapt observat prin deplasarea benzilor de la  $1736$  care corespunde  $\nu_{\text{CO}}$  din Ddz-fenilglicină,  $1673$  coresp  $\nu_{\text{CO}}$  amidic din dipeptidă și  $1596 \text{ cm}^{-1}$  la  $1627$  și  $1575 \text{ cm}^{-1}$  (**Figura 27**).

**Figura 27.** Spectre de FT-IR pentru compusul 13.



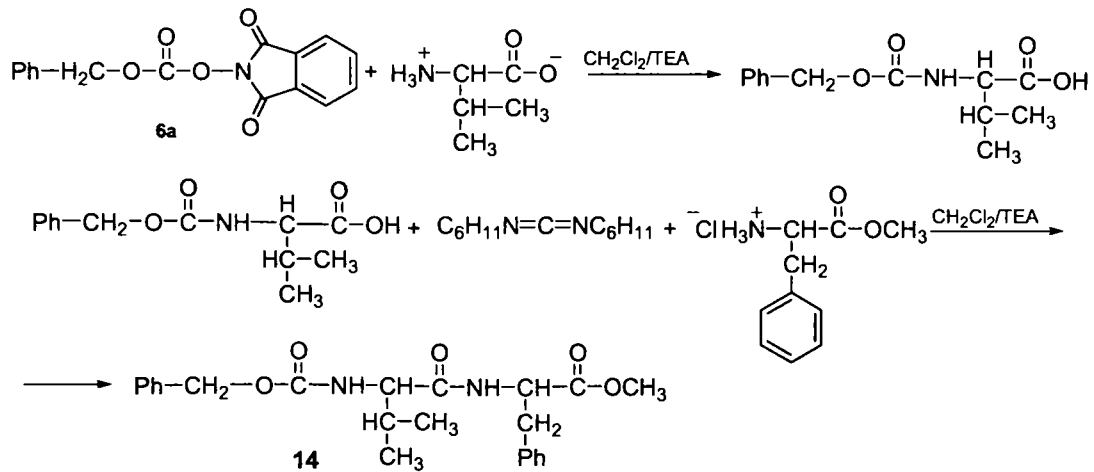
— produsul **13** după izolare și purificare.

- - - produsul **13** după îndepărtarea diciclohexilcarbodiimidei.

În plus, în spectrul de  $^1\text{H-RMN}$  pentru produsul recristalizat nu sunt prezente semnalele corespunzătoare protonilor aromatici din grupa protectoare Ddz ( $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil) și nici cele corespunzătoare grupei fenil din structura fenilglicinei.

### II.9.2. Studiu sintezei unei dipeptide utilizând carbonați micști de ftalimidil

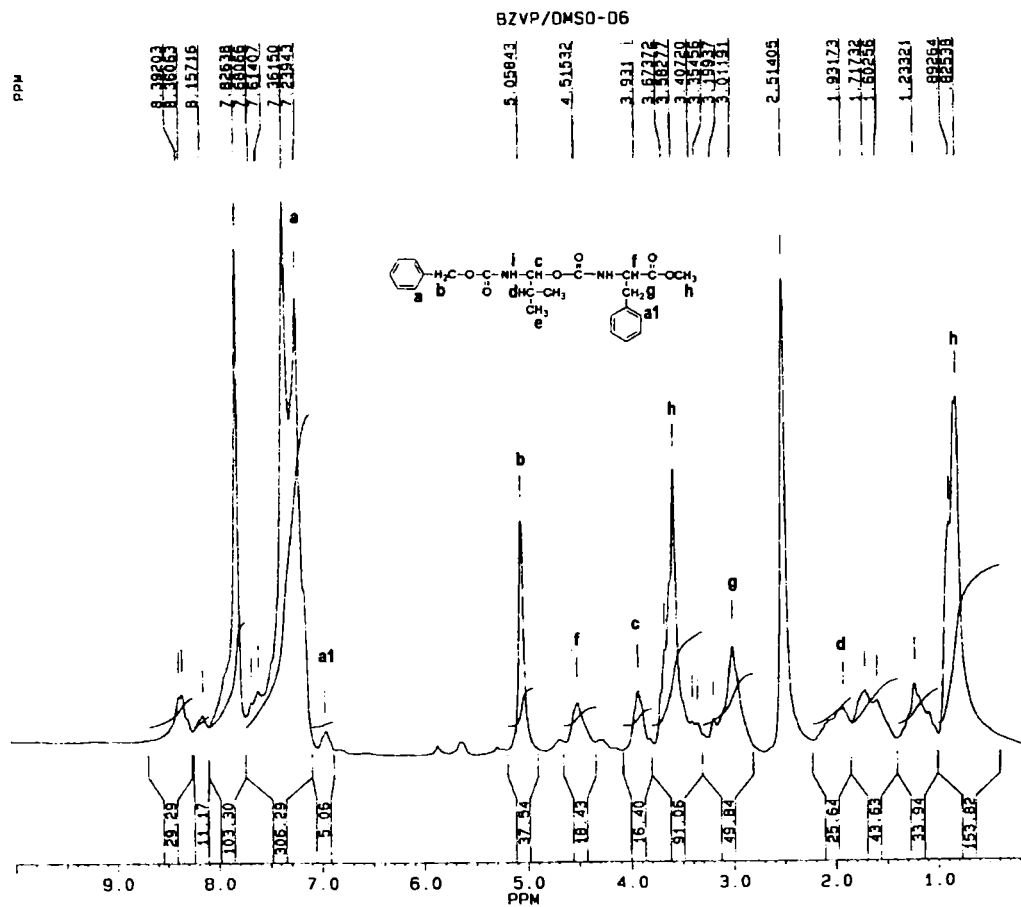
A fost studiată sinteza dipeptidei, utilizând un aminoacid protejat cu carbonat mixt de ftalimidil s-a realizat aplicând aceeași metodă. În prima etapă, a fost necesare efectuarea mai multor încercări pentru alcoxicarbonilarea aminoacidului liber cu un carbonat reactiv de ftalimidil în vederea găsirii unor condiții de reacție optime (timp de reacție, solvent). Într-o primă etapă, valină care a fost amino-protejată cu benzil-*N*-ftalimidilcarbonat, în prezența trietilaminei, în mediu de diclorometan, într-un raport molar de 1:1:2. Produsul, *N*-(Benziloxycarbonil)valina, a fost cuplat cu clorhidratul esterului metilic al fenilalaninei, în prezență de diciclohexilcarbodiimidă și trietilamină, într-un raport molar de 1:1:1:1, în mediu de diclorometan (Schema 13).



Schema 13 - Sinteza dipeptidei

Se obține un produs cu randament de 73,1%, care a fost caracterizat prin punct de topire, spectroscopie de IR, cromatografie în strat subțire,  $^1\text{H-RMN}$  și  $^{13}\text{C-RMN}$  (Capitolul III.6.2.1. și Anexe).

Spectrul de  $^1\text{H-RMN}$  realizat pentru compusul **14** a relevat obținerea dipeptidei Val-Phe protejată la grupa amino cu grupa benziloxycarbonil și cu grupa carboxil O-protejată sub forma esterului metilic. Aceasta este însă impurificată prin prezența benzil-*N*-ftalimidilcarbonatului nereacționat (semnalul de la  $\delta=7,7\div 7,8$  ppm corespunzător protonilor aromatici din *N*-ftalimidil) în proporție de aproximativ 25% (Figura 28).

Figura 28. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN al compusului 14.

# III. PARTE EXPERIMENTALĂ

## III.1. GENERALITĂȚI

### *Reactanții:*

Alcoolul benzilic a fost tratat cu carbonat de sodiu anhidru, uscat cu hidrură de calciu și distilat în vid la 15 mmHg. Alcoolul 2-etoxietic a fost uscat pe CaSO<sub>4</sub>, filtrat și distilat fracționat. Alcoolul β-feniletic a fost distilat fracționat. Trietilamina a fost păstrată pe hidroxid de potasiu și proaspăt distilată, tri-*n*-butilamina a fost uscată pe hidrură de calciu și distilată în vid la 15 mmHg, iar izopropilamina a fost păstrată și distilată de pe hidroxid de potasiu [80].

### *Solvenții:*

Tetrahidrofuranul se anhidrifică prin menținerea la reflux pe Na. Acetonitrilul se purifică prin distilare pentaoxid de fosfor. Metanolul se anhidrifică prin păstrare pe magneziu la temperatura de reflux câteva ore și distilare în mediu anhidru de pe site moleculare 4Å [80].

### *RMN:*

Spectrele de rezonanță magnetică (<sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN) s-au înregistrat la un spectrometru Bruker de 200 MHz. S-a folosit cloroform deuterat CDCl<sub>3</sub> (99,8% atom. %D) + 0,05% TMS (v/v) sau DMSO-d<sub>6</sub> (99,9% atom. %D) + 0,05% TMS (v/v) [78], [79].

Valorile deplasărilor chimice (δ) în spectrele de <sup>1</sup>H-RMN se exprimă în ppm (pentru CDCl<sub>3</sub> δ = 7,27 ppm), iar constantele de cuplare (J) se exprimă în Hz. Abrevierile utilizate pentru multiplicitatea semnalelor sunt: s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (cuartet) și m (multiplet) [78].

### *IR:*

Spectrele de IR s-au realizat la un spectrofotometru FT-IR Jasco 430. Probele s-au preparat în pastilă de KBr sau în peliculă între două geamuri de KBr. Urmărirea reacțiilor prin FT-IR s-a realizat în cuve termostatate, cu geamuri de siliciu, având grosimea 0,137 mm la spectrofotometrul FT-IR Jasco 430 cu o rezoluție de 1cm<sup>-1</sup>. (Notațiile: i=intens, m=mediu, s=slab, u=umăr) [73], [74].

### *SM:*

Spectrele de masă s-au realizat la spectrometrul Varian Mat 212. Spectrul de masă a fost realizat prin ionizare cu impact de electroni (vid de 10<sup>-7</sup> mm Hg). Mostrele s-au introdus printr-o sondă încălzită între 30 – 280°C [78], [79].

*Cromatografie în strat subțire (CSS):* se realizează pe plăci de silicagel Merck, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>.

Purificarea compușilor obținuți s-a realizat prin:

*Recristalizare* din solvenți adecvați.

*Punctele de topire:*

Punctele de topire s-au realizat pe un aparat Boetius Carl Zeiss Jena.

*Analiza termogravimetrică* a fost realizată pe un aparat Netzsch TG 209

*Diferite:*

Evaporarea solvenților la presiune redusă s-a efectuat la un evaporator Büchi R 110.

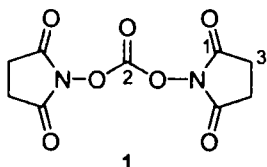
Pentru reacțiile desfășurate în atmosferă inertă s-a utilizat N<sub>2</sub> comercial de calitate "U".

Urmărirea reacțiilor s-a realizat calitativ prin cromatografie în strat subțire utilizând plăci de aluminiu acoperite cu silicagel Merck 60F<sub>254</sub> de 0.25 mm grosime. Detectarea compuşilor s-a realizat prin expunerea plăcii la o lampă de UV ( $\lambda = 254$  nm) și au fost revelați cu vapori de I<sub>2</sub>.

Prođuși comerciali (Aldrich, Merck, Sigma, Fluka, Reactivul, etc.) s-au utilizat fără purificare. Sitele moleculare se utilizează recent activate.

## III.2. SINTEZA CARBONAȚILOR SIMETRICI DE SUCCINIMIDIL ȘI FTALIMIDIL

### III.2.1. *N,N'*-disuccinimidilcarbonat (DSC)



A fost sintetizat după rețeta prezentată în literatură [58]. Produsul solid, alb s-a obținut cu un randament de 80,87%.

#### **Mod de lucru:**

Într-o soluție de trifosgen (3,094 g, 10,426 mmoli) în 60 ml tetrahidrofuran, răcită în baie de apă cu gheață, se introduce *N*-hidroxisuccinimidă (6 g, 52,133 mmoli). Reacția are loc în atmosferă de azot. Se adaugă, în picături, o soluție de tri-*n*-butilamină (15 ml, 62,559 mmoli) în 10 ml tetrahidrofuran, astfel încât temperatura de reacție a amestecului să se mențină în intervalul 0-5°C. După adăugarea aminei, masa de reacție se lasă, sub agitare, la temperatura camerei timp de 12-16 ore. Amestecul este, apoi răcit timp de 30 minute în baie de apă cu gheață, după care se filtrează. Precipitatul se spală de două ori cu câte 10 ml tetrahidrofuran rece. Solidul se usucă la vid.

Caracterizarea compusului 1:

punct de topire : 195-197°C

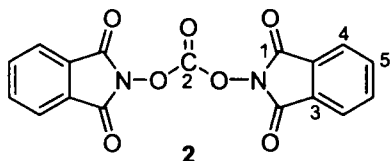
IR (cm<sup>-1</sup>, pastilă KBr): 1847m, 1782u, 1732i, 1548u, 744m, 686m.

MS (m/z): 33, 51, 52, 53, 70, 71, 86, 88, 98, 115, 142, 156, 170.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO): 2,86s, 2,59s, 1,637m, 1,34m, 0,95 m.

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO): 172 (C<sub>1</sub>); 168,92 (C<sub>2</sub>); 25 (C<sub>3</sub>).

### III.2.2. *N,N'*-diftalimidilcarbonat (DPC)



*N,N'*-diftalimidilcarbonatul (DPC) a fost preparat din *N*-hidroxiptalimidă și trifosgen, în mediu de clorură de metilen (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), reacția fiind catalizată de trietilamină (TEA) [61], [62].

**Mod de lucru:**

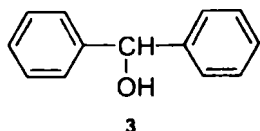
Se amestecă la o temperatură de 5°C o soluție de trifosgen (1,08 mmoli; 0,32 g) dizolvată în 30 ml diclorometan cu o soluție de *N*-hidroxiftalimida (7,13 mmoli; 1,2 g) în 30 ml diclorometan. Soluția de TEA (7,13 mmoli; 1 ml) se adaugă în picături astfel încât temperatura de reacție a amestecului să se mențină în intervalul 0-5°C. Amestecul de reacție se menține, sub agitare, la temperatura camerei timp de 30 minute. După care se spală cu o soluție de acid clorhidric 0,1N (30 ml) și se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, iar solventul este evaporat la vid. Reziduu este recristalizat din acetat de etil. S-a obținut un produs alb ( $\eta = 65,8\%$ ), care a fost caracterizat prin: pt: 152-154°C (153°C- literatură)

CSS (eter etilic): R<sub>f</sub> = 0,66 pentru *N,N'*-diftalimidilcarbonatul și R<sub>f</sub> = 0,75 pentru *N*-hidroxiftalimidă

IR (pastilă KBr, cm<sup>-1</sup>) : 1888, 1861, 1769, 1745, 1685, 1635, 1620, 1524

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,94 și 7,86 dublet de multipleți

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 163(C<sub>2</sub>), 161(C<sub>1</sub>), 135(C<sub>3</sub>), 134(C<sub>5</sub>), 124 (C<sub>4</sub>).

**III.2.3. Sinteza difenilmetanolului (3)**

Difenilmetanolul a fost sintetizat prin reducerea cu zinc în mediu alcalin a benzofenonei și apoi recristalizat din etanol, conform unei rețete găsite în literatură [82].

**Mod de lucru:**

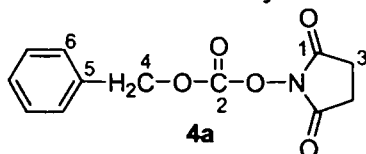
Într-un balon, se introduc 11 g (0,275 moli) NaOH și 10,1g (0,055 moli) benzofenonă. Se adaugă, sub agitare, 110 ml alcool etilic (95%) (1,877 moli) și (0,15 moli, 9,80 g) pulbere de zinc tehnic. Masa de reacție este încălzită încet la temperatura de 70°C timp. După 3 ore, amestecul care a început să se răcească este filtrat la vid. Reziduu este spălat de 2 ori cu câte 10 ml alcool etilic fierbinte. Filtratul este adăugat în 5 volume de apă cu gheață acidificată cu HCl concentrat (21 ml). Difenilmetanolul se formează un precipitat alb, care se filtrează la vid. Produsul brut uscat este recristalizat din alcool etilic fierbinte, apoi răcit cu un amestec de gheață-sare, filtrat și uscat.

S-a obținut un 4,473 g produs alb cristalin (89,47%).

Compusul a fost caracterizat prin:

Punct de topire 65°C (65-67°C în literatură).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3324m, 3084s, 3058s, 3026s, 1948s, 1881s, 1821s, 1596m, 1493i, 1454i.

**III.3. SINTEZA CARBONAȚILOR MICȘTI DE SUCCINIMIDIL [64],[66],[67]****III.3.1. Studiul obținerii benzil-*N*-succinimidilcarbonatului (4a)**

Pentru stabilirea condițiilor optime de obținere a benzil-*N*-succinimidilcarbonatului, s-a efectuat un studiu prin FT-IR al reacției dintre *N,N'*-disuccinimidilcarbonat și alcool benzilic în prezență de TEA, la un raport molar de 1,1 : 1 : 1,1 în mediu de acetonitril. Pentru produsul izolat și purificat, spectrul IR a fost înregistrat în pastilă de KBr.

**Mod de lucru pentru studiul reacției:**

Într-o soluție etalon de alcool benzilic (0,054g, 0,5 mmoli) în acetonitril (10 ml) se introduce *N,N'*-disuccinimidilcarbonat (0,14 g, 0,55 mmoli) și tri-*n*-butilamină (0,13 ml, 0,55 mmoli). După amestecarea masei de reacție la 25°C, aceasta se introduce într-o cuvă termostată (25°C), cu geamuri de siliciu și se înregistrează spectrele IR la diferite intervale de timp. Prima înregistrare a fost imediat după introducerea aminei, iar celelalte s-au făcut la diferite intervale de timp, funcție de condițiile de lucru.



**Mod de lucru:**

Într-un balon de 50 ml, se amestecă la temperatura camerei o soluție de alcool benzilic (3,55 mmoli) în 10 ml acetonitril distilat cu DSC (3,90 mmoli) și trietilamină (TEA) (3,9 mmoli). Soluția limpede obținută este menținută sub agitare la temperatura camerei timp de 4 h. După terminarea reacției, solventul este evaporat la vid. Reziduu se dizolvă în diclorometan (20 ml), se spală cu soluție apoasă de NaHCO<sub>3</sub> 5% (2 x 4 ml), apă (2 x 4 ml), se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru și se evaporă la sec. Reziduu se recrystalizează din acetat de etil - eter de petrol (p.f. 40 ÷ 60 °C). Se obține un 0,473 g produs alb ( $\eta$  = 53,5%).

Compusul **4a** a fost caracterizat prin:

Punct de topire: 69-72 °C

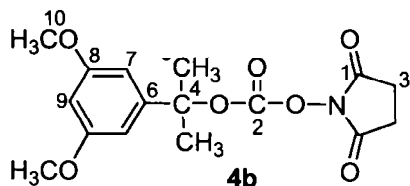
CSS (Rf %, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:eter etilic = 3:7): 0,34 pentru carbonat și 0,84 pentru alcoolul benzilic

IR (cm<sup>-1</sup>): 3445m, 1816m, 1787m, 1736i, 1648u, 1587, 1558, 1541, 1522

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO): 7,44s, 7,39s, 5,39s, 5s, 2,80s.

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO): 169,7(C<sub>1</sub>), 151,2(C<sub>2</sub>), 133,7(C<sub>5</sub>) 129,0(C<sub>6</sub>), 72,2(C<sub>4</sub>), 25,3(C<sub>3</sub>).

### III.3.2. Studiul obținerii $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidil-carbonatului (DdzOSu) [64],[66],[67]



S-a realizat un studiu prin FT-IR pentru a urmări evoluția sintezei (momentul formării și începutul descompunerii carbonatului mixt) și de a stabili timpul optim pentru finalizarea sintezei.

**Mod de lucru pentru studiul reacției:**

La o soluție etalon de  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic (0,098 g, 0,5 mmoli) în 10 ml acetonitril se adaugă *N,N'*-disuccinimidilcarbonat (0,140 g, 0,55 mmoli) și tri-*n*-butilamina (0,13 ml, 0,55 mmoli). Masa de reacție obținută se introduce într-o cuvă termostată (25°C), cu geamuri de siliciu și se înregistrează spectrele IR la diferite intervale de timp. Prima înregistrare a fost după introducerea carbonatului simetric, iar următoarea imediat după adăugarea aminei. Celelalte înregistrări s-au făcut la diferite intervale de timp, funcție de condițiile de lucru.

**Mod de lucru:**

Peste alcoolul  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic (carbinol) (2 mmoli; 0,392 g) dizolvat în 10 ml acetonitril anhidru, se introduce *N,N'*-disuccinimidilcarbonat (2,2 mmoli; 0,563 g), apoi se adaugă tri-*n*-butilamina (2,2 mmoli; 0,524 ml), iar amestecul rezultat este agitat timp de 5 h la temperatura camerei. După evaporarea solventului, reziduu se dizolvă în acetat de etil și apoi se spală de 3 ori cu acid citric 20%, soluție de NaHCO<sub>3</sub> și soluție saturată de NaCl. Faza organică se usucă cu MgSO<sub>4</sub> anhidru, solventul se evaporă, iar reziduu se recrystalizează din cloroform - hexan

Se obține 0,285g produs alb ( $\eta$  = 42,4%).

Compusul **4b** a fost caracterizat prin:

Punct de topire: 188-190°C (desc)

CSS (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:eter etilic = 3:7) (Rf %): 0,59 pentru carbonat și 0,81 pentru carbinol

MS (m/z): 196, 181, 165, 149, 142, 115, 100, 98, 88, 86, 70, 55, 54, 53.

IR (cm<sup>-1</sup>): 2969m, 1877s, 1832m, 1786s, 1736m, 1644u, 1609i, 1596i

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, DMSO): 6,63s, 6,28s, 4,73s, 3,76s, 2,84s, 1,47d.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, DMSO): 160,2(C<sub>1</sub>), 153,0(C<sub>2</sub>), 103,5(C<sub>7</sub>), 97,6(C<sub>9</sub>), 78,9(C<sub>4</sub>), 550(C<sub>10</sub>), 31,71(C<sub>5</sub>), 25,5(C<sub>3</sub>).

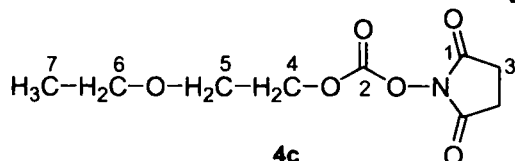
Analiza termogravimetrică: o pierdere masivă de masă (81,47%) la temperatura care corespunde punctului de topire determinat experimental (188 -190°C (desc.))

### III.3.3. Sinteza 2-etoxietil-*N*-succinimidilcarbonatului 2,2,2-trifluoroetil-*N*-succinimidilcarbonatului, β-feniletil-*N*-succinimidilcarbonatului, și difenil-metil-*N*-succinimidilcarbonatului [64],[66],[67]

#### **Mod de lucru general pentru reacțiile de sinteză a carbonaților micști de succinimidil**

Peste alcool (3,54 mmoli) dizolvat în 10 ml acetonitril anhidru, se introduce *N,N'*-di-succinimidilcarbonat (3,90 mmoli; 1 g), apoi se adaugă tri-*n*-butilamina (3,90 mmoli; 0,93 ml), iar amestecul rezultat este agitat timp de 5 h la temperatura camerei. După evaporarea solventului, reziduul se dizolvă în acetat de etil și apoi se spală de 3 ori cu acid citric 20% (5ml), soluție de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) și soluție saturată de NaCl (5 ml). Faza organică se usucă cu MgSO<sub>4</sub> anhidru, solventul se evaporă, iar reziduul se recrystalizează din cloroform – hexan.

#### **2-Etoxietyl-*N*-succinimidilcarbonat (4c)**



S-a obținut 0,523 g produs uleios (galben) (η = 63,9%).

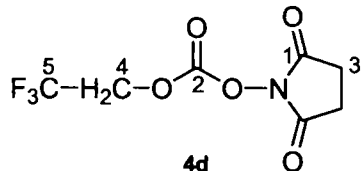
Compusul **4c** a fost caracterizat prin:

IR (cm<sup>-1</sup>): 2976m, 2874m, 1814i, 1789i, 1738i, 1669s.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO): 4,44t, 3,65t, 3,48q, 2,8s, 1,13t

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO): 169,7(C<sub>1</sub>), 151,3(C<sub>2</sub>), 70,2(C<sub>4</sub>), 67,0(C<sub>5</sub>), 65,6(C<sub>6</sub>), 25,3(C<sub>3</sub>), 14,9(C<sub>7</sub>).

#### **2,2,2-Trifluoroetil-*N*-succinimidilcarbonat (4d)**



S-a obținut 0,343 g ulei de culoare albă (η = 46,3%).

Compusul **4d** a fost caracterizat prin:

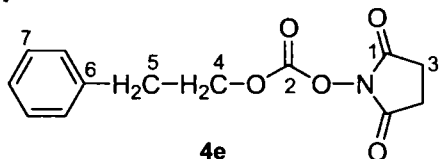
IR (cm<sup>-1</sup>): 2992s, 2959s, 1876m, 1831i, 1790m, 1743i, 1713u, 1644m.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO): 4,72m, 3,33s, 2,96q, 2,76m, 2,67s

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO): 169,8(C<sub>1</sub>), 167,6(C<sub>5</sub>), 78,2(C<sub>4</sub>), 25,4(C<sub>3</sub>).

Din analiza de  $^1\text{H-RMN}$  și  $^{13}\text{C-RMN}$  a rezultat că produsul este impurificat cu carbonat simetric (DSC).

#### $\beta$ -Feniletil-*N*-succinimidilcarbonatul (**4e**)



S-a obținut 0,700 g ulei de culoare galben ( $\eta = 75,0\%$ ).

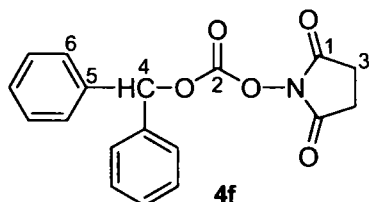
Compusul **4e** a fost caracterizat prin:

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3085s, 3066s, 3027s, 2998s, 2959s, 2876s, 1818i, 1787i, 1742i, 1604s.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,3 m, 4,5 t, 3,05 t, 2,79 s, 2,64 s

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 168,7( $\text{C}_1$ ), 151,4( $\text{C}_2$ ), 136,1( $\text{C}_6$ ), 128,7( $\text{C}_7$ ), 71,5( $\text{C}_4$ ), 34,7( $\text{C}_5$ ), 25,4( $\text{C}_3$ ).

#### Difenilmetil-*N*-succinimidilcarbonatul (**4f**)



Se obține 0,610 g produs alb ( $\eta = 52,9\%$ ).

Compusul **4f** a fost caracterizat prin:

Punct de topire: 84,5-86,5°C

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3031s, 2988s, 2880s, 1824m, 1794m, 1734i, 1647s, 1636s.

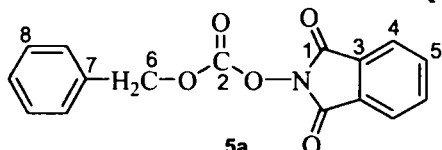
MS ( $m/z$ ): 211, 204, 184, 183, 168, 167, 165, 155, 154, 152, 142, 115, 107, 105, 100, 98, 88, 78, 70, 53, 52.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , DMSO): 7,42m, 6,87s, 2,79 s.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , DMSO): 169,4( $\text{C}_1$ ), 150,5( $\text{C}_2$ ), 138,2( $\text{C}_5$ ), 128,6( $\text{C}_6$ ), 83,5( $\text{C}_4$ ), 25,3( $\text{C}_3$ ).

**III.4. SINTEZA CARBONAȚILOR MICȘTI DE FTALIMIDIL [65], [68]****Mod de lucru general pentru reacțiile de sinteză a carbonaților micști de ftalimidil:**

La o soluție de alcool (1,52 mmoli) în 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se adaugă diftalimidilcarbonat (1,52 mmoli) și, în picături, trietilamină (TEA) (1,52 mmoli). Amestecul de reacție se menține, sub agitare, la temperatura camerei, 24 ore. După care se spală cu acid citric stoichiometric față de amină + 5% exces și se filtrează *N*-hidroxiftalimida nereacționată. Filtratul se spală cu soluție saturată de NaCl. Stratul organic se usucă pe  $\text{MgSO}_4$ , se filtrează și apoi se evaporă solventul. Reziduu obținut este recristalizat din  $\text{CHCl}_3$ /heptan.

**Benzil-*N*-ftalimidilcarbonatul (5a)**

Se obține 0,287 g produs alb ( $\eta = 63,67\%$ ).

Compusul **5a** a fost caracterizat prin:

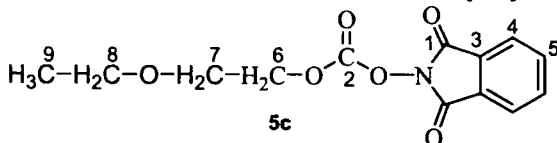
Punct de topire: 92-94 (desc) $^{\circ}\text{C}$

CSS (eluent eter etilic) ( $R_f$  %): 0,83 pentru carbonat, 0,58 pentru alcool benzilic și 0,63 pentru diftalimidilcarbonat

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3095s, 3064s, 2958s, 1812m, 1785i, 1744i, 1685s, 1636s, 1609s.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,89 m; 7,82 m; 7,414 s; 5,35 s.

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 161,4( $\text{C}_1$ ), 151( $\text{C}_2$ ), 141( $\text{C}_7$ ), 134,9( $\text{C}_3$ ), 133,3( $\text{C}_5$ ), 129,2( $\text{C}_8$ ), 124( $\text{C}_4$ ), 72,8( $\text{C}_6$ ).

**2-Etoxietyl-*N*-ftalimidilcarbonatul (5c)**

Se obține 0,2362 g produs alb ( $\eta = 55,67\%$ ).

Compusul **5c** a fost caracterizat prin:

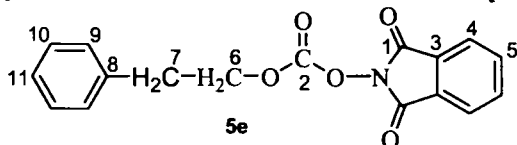
Punct de topire: 97-99(desc) $^{\circ}\text{C}$

CSS (eluent eter etilic) ( $R_f$  %): 0,77 pentru carbonat, 0,62 pentru diftalimidilcarbonat

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3033s, 2977m, 1808m, 1788i, 1744i, 1719u, 1688m, 1604u.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , DMSO): 1,23 t; 3,57 q; 3,74 t; 4,50 t; 7,89 d.

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , DMSO): 161,2( $\text{C}_1$ ), 135,1( $\text{C}_2$ ), 134( $\text{C}_3$ ), 128,4( $\text{C}_5$ ), 124( $\text{C}_4$ ), 70,3( $\text{C}_6$ ), 67,8( $\text{C}_7$ ), 66,5( $\text{C}_8$ ), 14,9( $\text{C}_9$ )

 **$\beta$ -Feniletilyl-*N*-ftalimidilcarbonatul (5e)**

Se obține 0,268 g produs alb ( $\eta = 56,75\%$ ).

Compusul **5e** a fost caracterizat prin:

Punct de topire: 79-81(desc)°C

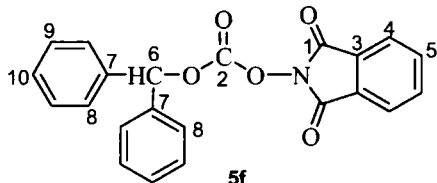
CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,87 pentru carbonat și 0,64 pentru alcool.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3085s, 3064s, 3030s, 1821m, 1790i, 1744i, 1692m, 1604s.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, DMSO): 3,08 t; 4,54 t; 7,26 m; 7,85 m.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, DMSO): 161,3(C<sub>1</sub>), 136,1(C<sub>2</sub>), 135(C<sub>8</sub>), 134(C<sub>3</sub>), 128,6(C<sub>5</sub>),  
126,9(C<sub>10</sub>), 124,7(C<sub>9</sub>), 123,2(C<sub>4</sub>), 118,7(C<sub>11</sub>),  
71,5(C<sub>6</sub>), 34,7 (C<sub>7</sub>)

#### Difenilmetil-*N*-ftalimidilcarbonatul (**5f**)



Se obține 0,2826 g produs alb ( $\eta = 53,37\%$ ).

Compusul **5f** a fost caracterizat prin:

Punct de topire: 126-128 (desc)°C

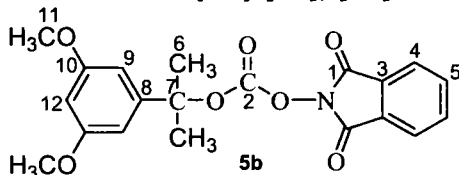
CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,79 pentru carbonat, 0,87 pentru difenilmetanol.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3086s, 3062s, 3030s, 1813m, 1791i, 1750i, 1726i, 1682s, 1652s, 1636s, 1621s, 1606s.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, DMSO): 7,88 d; 7,74 d; 7,39 s; 6,80 s; 7,05 s; 3,11 s; 2,57 s

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, DMSO): 161(C<sub>1</sub>), 135,2(C<sub>2</sub>), 128,6 (C<sub>7</sub>), 128,2(C<sub>3</sub>), 128(C<sub>5</sub>),  
126,8(C<sub>9</sub>), 126,4(C<sub>8</sub>), 124(C<sub>4</sub>), 122,9 (C<sub>10</sub>), 86(C<sub>6</sub>).

#### III.4.1. Studiul sintezei $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-ftalimidilcarbonatului (**5b**) [65], [68]



##### **Mod de lucru pentru studiul reacției:**

La o soluție etalon de *N,N'*-difitalimidilcarbonat (0,279 g, 1,42 mmoli) în 20 ml acetonitril se adaugă alcoolul  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic (0,501 g, 1,42 mmoli) și trietilamina (0,2 ml, 1,42 mmoli). Masa de reacție obținută se introduce într-o cuvă termostatăă (25°C), cu geamuri de siliciu și se înregistrează spectrele IR la diferite intervale de timp. Prima înregistrare a fost după introducerea alcoolului  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic, iar următoarea imediat după adăugarea aminei. Celelalte înregistrări s-au făcut la diferite intervale de timp, funcție de condițiile de lucru.

##### **Mod de lucru 1:** raport molar difitalimidilcarbonat:alcool:TEA = 1:1:1

Într-un balon cu fund rotund se introduce (0,851 mmoli, 0,3 g) *N,N'*-difitalimidilcarbonat în 10 ml diclorometan și (0,851 mmoli, 0,167g) alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic. Peste amestec se adaugă, sub agitare, (0,851 mmoli,

0,12 ml) trietilamină. Masa de reacție se păstrează la temperatura camerei timp de 24 ore. După care, amestecul de reacție este spălat cu acid citric (0,893 mmoli, 5 ml) și se filtrează *N*-hidroxiftalimida nereacționată. Filtratul se spală cu soluție saturată de NaCl. Stratul organic se usucă pe MgSO<sub>4</sub>, se filtrează și apoi se evaporă solventul. Reziduul obținut este recristalizat din CHCl<sub>3</sub>/heptan.

S-a obținut 0,191 g produs bej ( $\eta = 60,73\%$ ).

Compusul **6b** a fost caracterizat prin:

Punct de topire: 81-84(desc)<sup>o</sup>C

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,69 pentru carbonat, 0,66 pentru diftalimidilcarbonat

IR (cm<sup>-1</sup>): 2969s, 2877s, 2835s, 1865s, 1774m, 1745i, 1604m.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, DMSO): 7,95t, 7,88s, 7,84m, 7,64m, 7,3d, 6,6s, 6,27s, 3,74s, 1,42s.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, DMSO): 165,8(C<sub>10</sub>), 136,7(C<sub>1</sub>), 135(C<sub>2</sub>), 134(C<sub>8</sub>), 130(C<sub>3</sub>), 128(C<sub>5</sub>), 124(C<sub>4</sub>), 103(C<sub>9</sub>), 102,9(C<sub>12</sub>), 97,5(C<sub>7</sub>), 54,9(C<sub>11</sub>), 31,71(C<sub>6</sub>).

Reacția dintre *N,N'*-diftalimidilcarbonat și alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic catalizată de trietilamină (TEA) în raport molar de 1 : 1 : 1, la temperatura camerei, a fost urmărită prin spectroscopie de FT-IR în vederea determinării determinarea timpului optim de reacție, respectiv momentul formării și eventual descompunerii carbonatului mixt

#### **Mod de lucru pentru studiul reacției:**

S-a înregistrat spectrul IR al diftalimidilcarbonatului (0,501 g, 1,422 mmoli) în 10 ml diclorometan, urmat de înregistrarea spectrului soluției la care s-a adăugat alcoolul  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxi-benzilic (0,279 g, 1,422 mmoli) și apoi trietilamina (0,2 ml, 1,422 mmoli). După amestecarea reactanților, reacția este urmărită prin înregistrarea spectrelor la diferite intervale de timp (capitolul II.3.1., figura 17). Se constată că sinteza este finalizată după 24 ore.

După prelucrarea amestecului de reacție, izolarea produsului finit se obține 0,306 g produs solid, bej

( $\eta = 58,30\%$ ).

Compusul **5b** a fost caracterizat prin:

Punct de topire: 81-83(desc)<sup>o</sup>C

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,46 pentru carbonat, 0,80 pentru alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxi-benzilic.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3085s, 1862u, 1773i, 1746i, 1602i.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, DMSO): 7,88s, 7,84m, 7,64q, 7,3d, 6,6s, 6,28s, 3,74s, 1,42s.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, DMSO): 165,6(C<sub>10</sub>), 161(C<sub>1</sub>), 160(C<sub>2</sub>), 157,4(C<sub>8</sub>), 135(C<sub>3</sub>), 132(C<sub>5</sub>), 128(C<sub>4</sub>), 102,8(C<sub>9</sub>), 97,4(C<sub>7</sub>), 54,8(C<sub>11</sub>), 31,7(C<sub>6</sub>).

#### **Mod de lucru 2: raport molar diftalimidilcarbonat:alcool:TEA = 1:3:2**

La o soluție de 0,5 g (1,419 mmoli) diftalimidilcarbonat în 10 ml diclorometan se adaugă 0,834 g (4,257 mmoli) alcoolul  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic și (2,838 mmoli, 0,395 ml) trietilamină. Masa de reacție se păstrează la temperatura camerei timp de 24 ore. După care, amestecul de reacție este spălat cu acid citric (2,979 mmoli) și se filtrează *N*-hidroxiftalimida nereacționată. Filtratul se spală cu soluție saturată de NaCl. Stratul organic se usucă pe MgSO<sub>4</sub>, se filtrează și apoi se evaporă solventul. Reziduul obținut este recristalizat din CHCl<sub>3</sub>/heptan.

Se obține 0,305 g produs bej ( $\eta = 55,8 \%$ ).

Compusul **5b** a fost caracterizat prin:

Punct de topire: 81-83°C

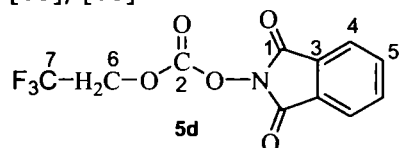
CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,57 pentru carbonat și 0,80 pentru alcool  $\alpha, \alpha$ -dimetil-3,5-di-metoxibenzilic.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3018s, 1837u, 1775s, 1745m, 1608i.

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $\text{D}_6$ ): 7,93t, 7,82t, 7,66m, 6,60d, 6,31

$^{13}\text{C}$ -RMN: (DMSO- $\text{D}_6$ ): 163,9( $\text{C}_{10}$ ), 159,9( $\text{C}_1$ ), 153,1( $\text{C}_2$ ), 134,3( $\text{C}_8$ ), 130,4( $\text{C}_4$ ), 102,8( $\text{C}_9$ ), 97,4( $\text{C}_{12}$ ), 78,2( $\text{C}_7$ ), 54,9( $\text{C}_{11}$ ), 31,7( $\text{C}_6$ ).

### III.4.2. Studiu obținerii 2,2,2-trifluoroetil-*N*-ftalimidilcarbonatului (**5d**) [65], [68]



#### **Mod de lucru:**

Într-un balon cu fund rotund se introduce 0,5 g (1,419 mmoli) *N,N'*-difthalimidilcarbonat în 10 ml diclorometan și 0,142 g (1,419 mmoli) trifluoroetanol. Peste amestec se adaugă, sub agitare, 0,2 ml (1,419 mmoli) trietilamină. Masa de reacție se păstrează la temperatura camerei timp de 48 ore. După care, amestecul de reacție este spălat cu acid citric (1,489 mmoli) și se filtrează *N*-hidroxifthalimida nereacționată. Filtratul se spală cu soluție saturată de NaCl. Stratul organic se usucă pe  $\text{MgSO}_4$ , se filtrează și apoi se evaporă solventul. Reziduu obținut este recristalizat din  $\text{CHCl}_3$ /heptan.

Se obține 0,118 g produs alb cristalin ( $\eta = 28,7\%$ ).

Compusul **5d** a fost caracterizat prin:

Punct de topire: 76-79(desc)°C

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,44 pentru carbonat, 0,66 pentru difthalimidilcarbonat.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3099u, 1775i, 1746i, 1604s, 1456s, 1416s, 1005m.

$^1\text{H}$ -RMN( $\text{CDCl}_3$ , DMSO): 8,02m, 7,84m, 7,64m, 3,10q, 1,21t.

$^{13}\text{C}$ -RMN( $\text{CDCl}_3$ , DMSO): 161,5( $\text{C}_1$ ), 157,5( $\text{C}_2$ ), 135( $\text{C}_3$ ), 132( $\text{C}_5$ ), 130( $\text{C}_4$ ), 128( $\text{C}_7$ ), 122,8( $\text{C}_6$ ).

### III.5. PROTEJAREA GRUPELOR AMINO PRIN ALCOXICARBONILARE

#### III.5.1. REACȚII DE PROTEJARE A AMINELOR ALIFATICE CU CARBONAȚI MICȘTI DE SUCCINIMIDIL [76]

##### III.5.1.1. Studiul IR al reacției benzil-*N*-succinimidilcarbonat cu izopentilamină

###### **Mod de lucru pentru studiul reacției:**

S-a înregistrat spectrul IR al benzil-*N*-succinimidilcarbonatului (0,062 g, 0,25 mmoli) în 10 ml tetrahidrofuran, apoi s-a înregistrat spectrul soluției la care s-a adăugat izopentilamină (0,03 ml, 0,25 mmoli). După amestecarea reactanților, reacția este urmărită prin înregistrarea spectrelor la diferite intervale de timp (capitolul II.5.1., figura 19). Se constată că are loc formarea carbamatului, *N*-(benziloxycarbonil)-izopentilamina, imediat după adăugarea aminei. Spectrul IR efectuat în pastilă pentru produsul finit a confirmat prezența carbamatului.

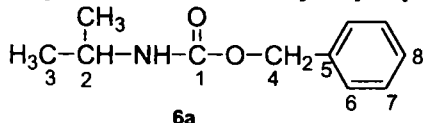
IR (cm<sup>-1</sup>): 3354m, 3090s, 3066s, 3034s, 1782u, 1723i, 1707i, 1650u, 1608u.

CSS (eluent diclorometan) (R<sub>f</sub> %): 0,73 pentru carbamat și 0,82 pentru carbonat mixt.

###### **Mod de lucru general pentru reacțiile carbonaților micști de succinimidil și amine alifactice primare:**

O soluție de carbonat mixt (0,421 g, 1,689 mmoli) în 10 ml THF se tratează cu amină (0,14 ml, 1,689 mmoli) și este amestecată la temperatura camerei pentru 24 h. Solventul este apoi evaporat la vid, iar reziduu este preluat cu acetat de etil (5 ml), apoi spălat cu apă (3 ml). Stratul organic se spală cu soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub> (3ml), apă (3 ml) și soluție saturată de NaCl (3 ml), apoi se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru. După filtrare solventul se evaporă la vid.

##### ***N*-(Benziloxycarbonil)izopropilamina (6a)**



Se obține 0,294 g ulei ( $\eta = 90,14\%$ ).

Compusul **6a** a fost caracterizat prin:

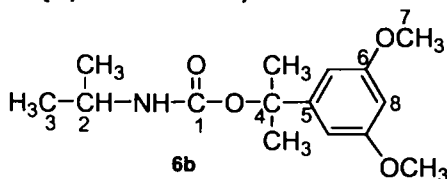
CSS (eluent eter etilic) (R<sub>f</sub> %): 0,69 pentru carbamat și 0,51 pentru carbonat mixt.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3328m, 3090s, 3061s, 3031s, 1721i, 1706i, 1686i, 1652i, 1637s, 1610u.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 7,34s, 7,14s, 5,16s, 3,62m, 3,36s, 1,06 d.

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 155,1(C<sub>1</sub>), 137,2(C<sub>5</sub>), 128,9(C<sub>7</sub>), 128,2(C<sub>8</sub>), 127,6(C<sub>6</sub>), 64,9(C<sub>4</sub>), 42,3(C<sub>2</sub>), 22,5(C<sub>1</sub>).

##### ***N*-( $\alpha,\alpha$ -Dimetil-3,5-dimetoxibenziloxycarbonil)izopropilamina (6b)**



Se obține 0,422 g ulei ( $\eta = 89,1\%$ ).

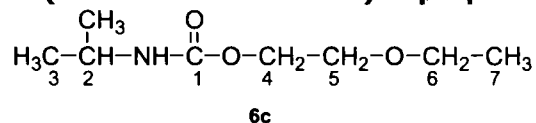
Compusul **6b** a fost caracterizat prin:



CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,65 pentru carbamat și 0,59 pentru  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonat

IR (cm<sup>-1</sup>): 3313i, 3093s, 1771i, 1712i, 1647s, 1607s.

### ***N*-(2-Etoxiutiloxycarbonil)izopropilamina (6c)**



Se obține 0,263 g ulei ( $\eta = 89,15\%$ ).

Compusul **6c** a fost caracterizat prin:

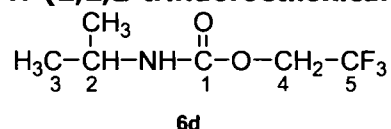
CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,78 pentru carbamat.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3327m, 3057s, 1723i, 1699i, 1656u.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 7,08d, 4,03t, 3,51m, 1,10m.

<sup>13</sup>C-RMN(DMSO-D<sub>6</sub>): 155,3(C<sub>1</sub>), 68,3(C<sub>5</sub>), 65,5 (C<sub>4</sub>), 62,8(C<sub>6</sub>), 42,2(C<sub>2</sub>), 22,5(C<sub>3</sub>) 15,0(C<sub>7</sub>).

### ***N*-(2,2,2-trifluoroetiloxycarbonil)izopropilamina (6d)**



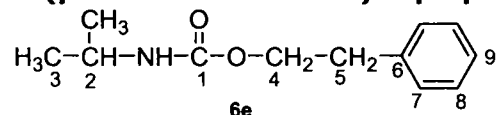
Se obține 0,253 g ulei galben ( $\eta = 80,71\%$ ).

Compusul **6d** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic:diclorometan) (Rf %): 0,25 pentru carbamat și 0,58 pentru diftalimidil-carbonat.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3312i, 3090s, 1756i, 1725i, 1656i, 1610s.

### ***N*-( $\beta$ -Feniletiloxycarbonil)izopropilamina (6e)**



Se obține 0,257 g ulei ( $\eta = 95,84\%$ ).

Compusul **6e** a fost caracterizat prin:

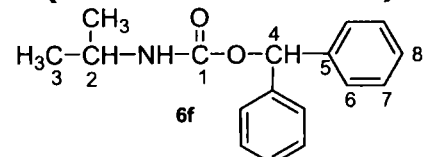
CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,73 pentru carbamat și 0,62 pentru alcool  $\beta$ -feniletilic.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3327i, 3061s, 3027s, 1683i, 1652s, 1603s.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 7,26m, 7,00d, 4,17m, 3,61q, 2,86t, 1,05d.

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 155,2(C<sub>1</sub>), 138,2(C<sub>6</sub>), 128,7(C<sub>8</sub>), 128,2(C<sub>7</sub>), 126,1(C<sub>9</sub>), 66,2(C<sub>4</sub>), 42,1(C<sub>2</sub>), 34,9(C<sub>5</sub>), 22,5(C<sub>3</sub>).

### ***N*-(Difenilmetiloxycarbonil)izopropilamina (6f)**



Se obține 0,384 g ulei ( $\eta = 84,61\%$ ).

Compusul **6f** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,70 pentru carbamat și 0,75 pentru difenilmetanol.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3337i, 3087s, 3061s, 3032s, 1692i, 1656u, 1603s.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D6): 7,36m, 6,68s, 3,61m, 3,37s, 1,06d.

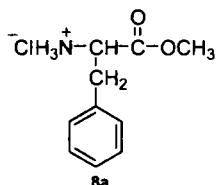
<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-D6): 154,4(C<sub>1</sub>), 141,3(C<sub>5</sub>), 128,2(C<sub>7</sub>), 127,6(C<sub>6</sub>), 126,4(C<sub>8</sub>), 75,6(C<sub>4</sub>), 42,3(C<sub>2</sub>), 22,4(C<sub>3</sub>).

### III.5.2. REACȚII DE PROTEJARE A GRUPEI AMINO DIN α-AMINOACIZI CU CARBONAȚI MICȘTI DE SUCCINIMIDIL [76]

#### III.5.2.1. ESTERIFICAREA AMINOACIZILOR

Reacția de esterificare a α-aminoacizilor s-a realizat cu metanol și clorură de tionil, după o rețetă din literatură [81].

#### SINTEZA CLORHIDRATULUI ESTERULUI METILIC AL FENILALANINEI (8a)



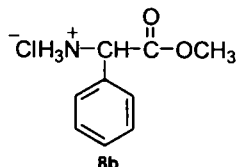
#### **Mod de lucru:**

Într-un balon cu două gâturi prevăzut cu un agitator magnetic se introduc 0,9 ml (22,7 mmoli) alcool metilic se răcesc la -5°C într-o baie de gheață și sare, după care se începe picurarea a 0,24 ml (3,328 mmoli) clorură de tionil, menținând răcirea și agitând puternic. După adăugarea clorurii de tionil, în aceleași condiții, se adaugă în porțiuni mici 0,5 g (3,026 mmoli) fenilalanină. După adăugarea întregii cantități de aminoacid se menține agitarea cu încălzirea masei de reacție până la 40°C timp de 1 h. La răcire se obține un precipitat, care este filtrat și apoi uscat.

Timpul de reacție aproximativ este de 3 h. Se obține 0,520 g produs alb (η = 79,71 %). Produsul a fost caracterizat prin punct de topire (154 -156°C) și spectroscopie de IR

IR (cm<sup>-1</sup>, pastilă KBr): 3477s, 3382s, 2975i, 2855i, 2698s, 2618s, 2360s, 1747i, 1627s, 1603s, 1583m, 1496i, 1486i, 1447m, 1437u, 1427s, 785s, 760s, 742i, 702i.

#### SINTEZA CLORHIDRATULUI ESTERULUI METILIC AL FENILGLICINEI (8b)



#### **Mod de lucru:**

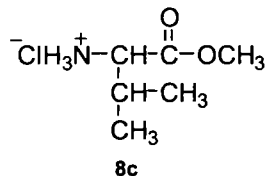
Într-un balon cu două gâturi prevăzut cu un agitator magnetic se introduc 20 ml (495 mmoli) alcool metilic se răcesc la -5°C într-o baie de gheață și sare, după care se începe picurarea a 8,5 ml (72,696 mmoli) clorură de tionil, menținând răcirea și agitând puternic. După adăugarea clorurii de tionil, în aceleași condiții, se adaugă în porțiuni mici 10 g (66,150 mmoli) fenilglicină. După adăugarea întregii cantități de

aminoacid se menține agitarea cu încălzirea masei de reacție până la 40°C timp de 1 h. La răcire se obține un precipitat, care este filtrat și apoi uscat.

Timpul de reacție aproximativ este de 3 h. Se obține 12,222 g produs alb ( $\eta = 95,73\%$ ). Compusul a fost caracterizat prin punct de topire (187,5- 189,5°C) și spectroscopie de IR

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3460s, 3407u, 2981u, 2958u, 2855i, 2700s, 2621m, 2361s, 2034s, 1742i, 1579m, 1509m, 1494u, 1459s, 1430, 778m, 738i, 696i, 668s.

#### SINTEZA CLORHIDRATULUI ESTERULUI METILIC AL VALINEI (8c)



#### **Mod de lucru:**

Într-un balon cu două găuri prevăzut cu un agitator magnetic se introduc 2,6 ml (63,990 mmoli) alcool metilic se răcesc la -5°C într-o baie de gheață și sare, după care se începe picurarea a 1,1 ml (9,345 mmoli) clorură de tionil, menținând răcirea și agitând puternic. După adăugarea clorurii de tionil, în aceleași condiții, se adaugă în porțiuni mici 1 g (8,536 mmoli) valină. După adăugarea întregii cantități de aminoacid se menține agitarea cu încălzirea masei de reacție până la 40°C timp de 1 h. La răcire se obține un precipitat, care este filtrat și apoi uscat.

Se lucrează cu aminoacid (valină): metanol: clorură de tionil: în raport molar de 1: 7,5: 1,1. Timpul de reacție aproximativ este de 2,5 h. Se obține un produs alb ( $\eta = 42,5\%$ ). Produsul a fost caracterizat prin punct de topire (171,5-173,5°C) și spectroscopie de IR

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3438m, 3389u, 3012i, 2904u, 2672s, 2556s, 2430s, 1737i, 1585i, 1495i, 1435m, 770u, 733m, 625u.

#### **III.5.2.2. Studiul reacției dintre benzil-*N*-succinimidilcarbonat și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei (9a<sub>1</sub>) [76]**

##### **Mod de lucru pentru studiul reacției:**

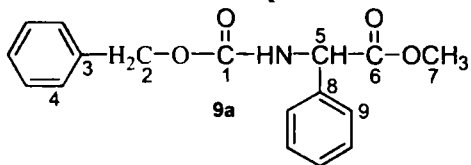
S-a înregistrat spectrul IR al benzil-*N*-succinimidilcarbonatului (0,062 g, 0,25mmoli) în 10 ml tetrahidrofuran, la aceasta se adăugă clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei (0,050 g, 0,25 mmoli) și trietilamina (0,03 ml, 0,25 mmoli). După amestecarea reactanților, reacția este urmărită prin înregistrarea spectrelor la diferite intervale de timp (capitolul II.6.1., figura 22). Se constată că sinteza este finalizată după 24 ore, la temperatura camerei.

##### **Mod de lucru general pentru reacțiile carbonaților micști de succinimidil și clorhidrații esterilor metilici ai $\alpha$ -aminoacizilor [76]**

Într-un balon se introduce carbonat mixt (1,709 mmoli), 10 ml THF și clorhidratul esterului metilic al aminoacidului (1,709 mmoli), apoi se adaugă, în picături, trietilamină (0,4 ml, 1,709 mmoli). Masa de reacție se lasă sub agitare, la temperatura camerei timp de 24 h. Solventul se evaporă la vid, iar reziduu obținut se dizolvă în acetat de etil (5 ml) și se spală cu apă (3 ml). Stratul organic se spală cu apă (2 ml), soluție saturată de  $\text{NaHCO}_3$  (2 ml), apă (2 ml), soluție saturată de

NaCl (2 ml), apoi se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru. După filtrare, solventul se evaporă la vid.

### Esterul metilic al *N*-(benziloxicarbonil)fenilglicinei (**9a**)



Se obține 0,448 g ulei galben ( $\eta = 87,72\%$ ).

Compusul **9a** a fost caracterizat prin:

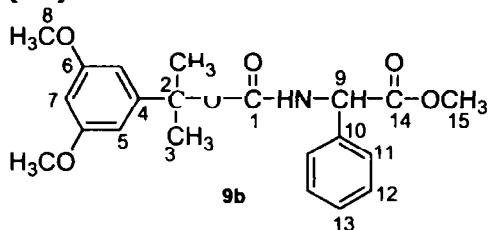
CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,36 pentru carbamat și 0,67 pentru alcool benzilic.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3338m, 3087s, 3064s, 3050s, 3052s, 1721i, 1706i, 1686u, 1602s.

<sup>1</sup>H-RMN(DMSO-D<sub>6</sub>): 8,29d, 7,36t, 5,28d, 5,07t, 3,62s.

<sup>13</sup>C-RMN(DMSO-D<sub>6</sub>): 171,2(C<sub>6</sub>), 155,8(C<sub>1</sub>), 136,7(C<sub>3</sub>), 129,3(C<sub>8</sub>), 128,2(C<sub>9</sub>), 127,7(C<sub>4</sub>), 65,7(C<sub>2</sub>), 57,9(C<sub>5</sub>), 52,1(C<sub>7</sub>).

### Esterul metilic al *N*-( $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonil)fenilglicinei (**9b**)



Se obține 0,448 g ulei ( $\eta = 67,74\%$ ).

Compusul **9b** a fost caracterizat prin:

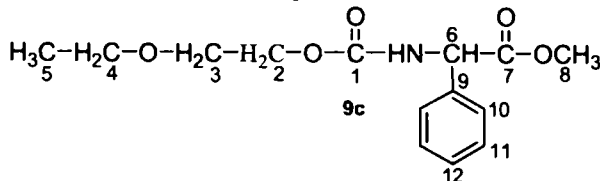
CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,47 pentru carbonat și 0,82 pentru alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-di-metoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonat.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3297m, 3062s, 3031s, 1768u, 1744i, 1681u, 1659m, 1651m, 1605s.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 7,80d, 6,60d, 6,30s, 6,21d, 3,73d, 3,59d, 1,41t.

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 160,0(C<sub>14</sub>), 159,1(C<sub>6</sub>), 153,1(C<sub>1</sub>), 150,1(C<sub>4</sub>), 134,3(C<sub>10</sub>), 128,5(C<sub>11</sub>), 128,2(C<sub>12</sub>), 127,8(C<sub>13</sub>), 122,8(C<sub>5</sub>), 97,0(C<sub>7</sub>), 70,8(C<sub>2</sub>), 54,9(C<sub>9</sub>), 54,5(C<sub>6</sub>), 53,2(C<sub>15</sub>), 33,3(C<sub>3</sub>).

### Esterul metilic al *N*-(2-etoxietiloxicarbonil)fenilglicinei (**9c**)



Se obține 0,436 g ulei galben ( $\eta = 90,73\%$ ).

Compusul **9c** a fost caracterizat prin:

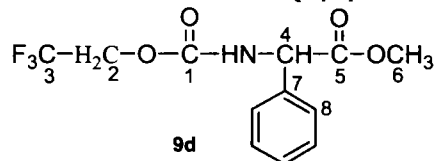
CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,53 pentru carbamat.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3335m, 3034m, 3064s, 3032s, 1745i, 1721i, 1603s.

<sup>1</sup>H-RMN(DMSO-D<sub>6</sub>): 8,24d, 7,36t, 5,28d, 4,10t, 3,62d, 3,48, 1,12m.

$^{13}\text{C}$ -RMN(DMSO- $\text{D}_6$ ): 171,1( $\text{C}_7$ ), 155,8( $\text{C}_1$ ), 136,2( $\text{C}_9$ ), 128,3( $\text{C}_{10}$ ), 127,9( $\text{C}_{11}$ ), 127,6( $\text{C}_{12}$ ), 68,0( $\text{C}_3$ ), 65,4( $\text{C}_2$ ), 63,6( $\text{C}_4$ ), 57,8( $\text{C}_6$ ), 52,0( $\text{C}_8$ ), 14,9( $\text{C}_5$ ).

#### Esterul metilic al *N*-(2,2,2-trifluoroetiloxicarbonil) fenilglicinei (**9d**)



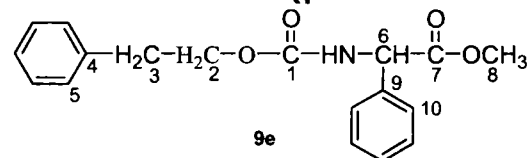
Se obține 0,309 g ulei ( $\eta = 68,92\%$ ).

Compusul **9d** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) ( $R_f$  %): 0,59 pentru carbamat.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3329i, 3062s, 3035s, 1745i, 1713s, 1681m, 1651s, 1603s.

#### Esterul metilic al *N*-( $\beta$ -feniletiloxicarbonil)fenilglicinei (**9e**)



Se obține 0,432 g ulei galben ( $\eta = 79,14\%$ ).

Compusul **9e** a fost caracterizat prin:

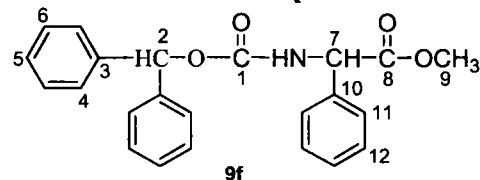
CSS (eluent eter etilic) ( $R_f$  %): 0,77 pentru carbamat și 0,57 pentru alcool  $\beta$ -feniletilic.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3342m, 3086s, 3063s, 3030m, 1750i, 1724i, 1702i, 1603s.

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $\text{D}_6$ ): 8,23d, 7,35t, 5,28d, 4,10d, 3,62d, 3,42m, 1,13m.

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $\text{D}_6$ ): 171,18( $\text{C}_7$ ), 155,8( $\text{C}_1$ ), 136,2( $\text{C}_4$ ), 128,3( $\text{C}_9$ ), 127,9( $\text{C}_{10}$ ), 68,0( $\text{C}_2$ ), 65,4( $\text{C}_6$ ), 52,0( $\text{C}_8$ ).

#### Esterul metilic al *N*-(difenilmetiloxicarbonil)fenilglicinei (**9f**)



Se obține 0,520 g ulei ( $\eta = 81,24\%$ ).

Compusul **9f** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) ( $R_f$  %): 0,70 pentru carbamat și 0,78 pentru difenilmetanol.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3359i, 3087s, 3061m, 3032m, 3009s, 1738i, 1697i, 1603s.

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO): 7,39d, 6,7s, 5,29d, 3,6s, 3,38s.

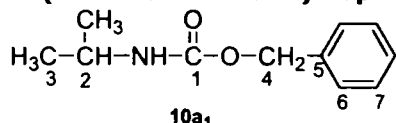
$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO): 171( $\text{C}_8$ ), 155( $\text{C}_1$ ), 141( $\text{C}_3$ ), 136( $\text{C}_{10}$ ), 128,4( $\text{C}_{11}$ ), 128, 2( $\text{C}_6$ ), 127,7( $\text{C}_{12}$ ), 127,4( $\text{C}_4$ ), 126,5( $\text{C}_5$ ), 76,6( $\text{C}_2$ ), 57,9( $\text{C}_7$ ), 52( $\text{C}_9$ ).

### III.5.3. REACȚII DE PROTEJARE A AMINELOR ALIFATICE CU CARBONAȚI MICȘTI DE FTALIMIDIL [77]

#### 1. Mod de lucru general pentru reacțiile carbonaților micști de ftalimidil și amine alifactice primare pentru un raport molar carbonat mixt de ftalimidil:amină = 1:2

Într-un balon se introduce benzil-*N*-ftalimidilcarbonat (0,0618 g, 0,207 mmoli), 10 ml diclorometan apoi se adaugă, în picături, izopropilamină (0,04 ml, 0,414 mmoli). Amestecul de reacție este lăsat, sub agitare, la temperatura camerei timp de 24 h. Apoi se spală cu o soluție de acid citric (0,434 mmoli, 5 ml). Stratul organic se spală cu apă (5 ml), soluție saturată de NaCl (8 ml), apoi se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru. După filtrare, solventul se evaporă la vid.

#### *N*-(Benziloxycarbonil)izopropilamina (10a<sub>1</sub>)



Se obține 0,0273 g ulei ( $\eta = 68,45\%$ ).

Compusul **10a<sub>1</sub>** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,74 pentru carbamat și 0,79 pentru carbonat mixt.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3326i, 3093s, 3061s, 3029s, 1810m, 1784m, 1744i, 1716u, 1684i, 1652s, 1607s.

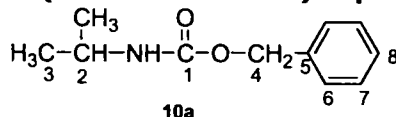
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,85m, 7,38d, 5,35s, 5,08s, 4,59s, 3,82m, 1,15d.

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 135(C<sub>1</sub>), 129,2(C<sub>5</sub>), 128,7(C<sub>7</sub>), 124(C<sub>6</sub>), 72,8(C<sub>4</sub>), 66,5(C<sub>2</sub>), 23(C<sub>3</sub>).

#### 2. Mod de lucru general pentru reacțiile carbonaților micști de ftalimidil și amine alifactice primare pentru un raport molar carbonat mixt de ftalimidil:amină = 1:3,5

Într-un balon se introduce carbonat mixt (0,75 mmoli) și 10 ml diclorometan apoi se adaugă, în picături, izopropilamină (2,62 mmoli). Amestecul de reacție se lasă sub agitare, la temperatura camerei timp de 24 h. Masa de reacție se spală, cu o soluție de acid citric (2,751 mmoli, 5 ml). Stratul organic se spală cu apă (5 ml), soluție saturată de NaCl (8 ml), apoi se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru. După filtrare, solventul se evaporă la vid.

#### *N*-(Benziloxycarbonil)izopropilamina (10a)



Se obține 0,130 g ulei ( $\eta = 90,08\%$ ).

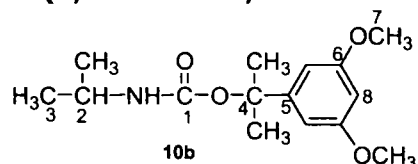
Compusul **10a** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,71 pentru carbamat și 0,65 pentru alcool benzilic.

IR (cm<sup>-1</sup>): 3325i, 3089s, 3065s, 3033s, 1807u, 1787m, 1746i, 1735i, 1689i, 1605s.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 8,44d, 7,82m, 7,34m, 6,95d, 5,32d, 5,17d, 5,01d, 3,76d, 1,09d.

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>): 153,86(C<sub>1</sub>), 134,6(C<sub>5</sub>), 128,9(C<sub>7</sub>), 127,8(C<sub>6</sub>), 123,1(C<sub>8</sub>), 68,9(C<sub>4</sub>), 42,3(C<sub>2</sub>), 22,7(C<sub>3</sub>).

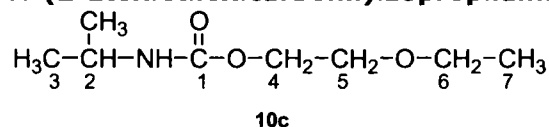
**N-( $\alpha,\alpha$ -Dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonil)izopropilamina (10b)**

Se obține 0,168 g ulei alb ( $\eta = 79,74\%$ ).

Compusul **10b** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,58 pentru carbamat și 0,64 pentru alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonat

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3391i, 3086s, 3061s, 1771m, 1713i, 1708u, 1678u, 1605i.

**N-(2-Etoxi-etiloxicarbonil)izopropilamina (10c)**

Se obține 0,121 g ulei ( $\eta = 92,41\%$ ).

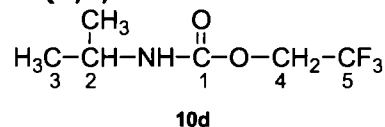
Compusul **10c** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,73 pentru carbamat și 0,39 pentru carbonat mixt.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3423m, 3305i, 3067s, 1772u, 1700i, 1651i, 1606s.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 7,89d, 7,82s, 4,41t, 3,79m, 3,53q, 3,36s, 1,37q, 1,13d.

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 153,8( $\text{C}_1$ ), 67,5( $\text{C}_5$ ), 64,0( $\text{C}_4$ ), 60,7( $\text{C}_6$ ), 41,1( $\text{C}_2$ ), 22,7( $\text{C}_3$ ), 15,0 ( $\text{C}_7$ ).

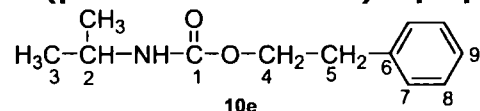
**N-(2,2,2-trifluoroetiloxicarbonil)izopropilamina (10d)**

Se obține 0,108 g ulei ( $\eta = 78,92\%$ ).

Compusul **10d** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,27 pentru carbamat și 0,52 pentru diftalimidil-carbonat.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3313m, 3061s, 3044s, 1764m, 1712i, 1652u, 1605s.

**N-( $\beta$ -Feniletiloxicarbonil)izopropilamina (10e)**

Se obține 0,145 g ulei galben ( $\eta = 93,52\%$ ).

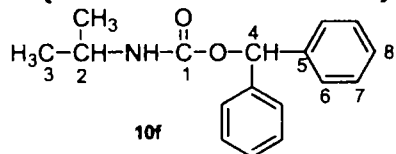
Compusul **10e** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,77 pentru carbamat și 0,54 pentru carbonat mixt.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3368m, 3313m, 3064s, 3029s, 1771u, 1718u, 1686i, 1618s, 1605s.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 7,87q, 7,38m, 6,95t, 4,38m, 3,78m, 3,06t, 1,38m, 1,17t.

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 153,9( $\text{C}_1$ ), 143,1( $\text{C}_6$ ), 128,8( $\text{C}_8$ ), 128,4( $\text{C}_7$ ), 126,4( $\text{C}_9$ ), 65,3( $\text{C}_4$ ), 52,1( $\text{C}_2$ ), 34,5( $\text{C}_5$ ), 22,7( $\text{C}_3$ ).

**N-(Difenilmetiloxicarbonil)izopropilamina (10f)**

Se obține 0,1809 g ulei ( $\eta = 89,63\%$ ).

Compusul **10f** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) ( $R_f$  %): 0,68 pentru carbamat și 0,79 pentru carbonat mixt.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3321m, 3086s, 3063s, 3030s, 1784u, 1719i, 1695i, 1605s.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 7,70d, 7,45m, 7,02m, 3,78m, 3,40s, 1,08m.

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 153,7( $\text{C}_1$ ), 141,4( $\text{C}_5$ ), 128,6( $\text{C}_7$ ), 128,3( $\text{C}_6$ ), 126,1( $\text{C}_8$ ), 77,3( $\text{C}_4$ ), 42,1( $\text{C}_2$ ), 22,6( $\text{C}_3$ ).

### III.5.4. REACȚII DE PROTEJARE A GRUPEI AMINO DIN $\alpha$ -AMINOACIZI CU CARBONAȚI MICȘTI DE FTALIMIDIL [77]

#### III.5.4.1. Studiu IR a reacției dintre benzil-*N*-ftalimidilcarbonat și clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei

##### 1. Mod de lucru pentru studiul reacției:

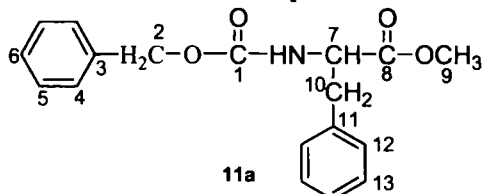
S-a înregistrat spectrul IR al benzil-*N*-ftalimidilcarbonatului (0,5 g, 1,68 mmoli) în 25 ml diclorometan, urmată de înregistrările consecutive la care se adăugă clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei (0,33 g, 1,68 mmoli) și trietilamina (0,5 ml, 3,36 mmoli). După amestecarea reactanților, reacția este urmărită prin înregistrarea spectrelor la diferite intervale de timp atât la temperatura camerei cât și la reflux. Se constată că temperatura de reacție nu influențează desfășurarea sintezei (capitolul II.8.1., figura 24).

##### 2. Mod de lucru general pentru reacțiile carbonaților micști de ftalimidil și clorhidrații esterilor metilici ai $\alpha$ -aminoacizilor (raport molar carbonat mixt de ftalimidil:clorhidrat ester metilic al aminoacidului:TEA = 1:1:2)

Peste carbonatul mixt de ftalimidil (0,51 mmoli) dizolvat în 10 ml diclorometan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), se adaugă clorhidratul esterului metilic al  $\alpha$ -aminoacidului (0,51 mmoli) și în picături, trietilamina (TEA) (1,02 mmoli). Masa de reacție se menține, sub agitare la temperatura camerei 24 h. Solventul se evaporă la vid, iar reziduu obținut este preluat cu acetat de etil (10 ml) și se spală cu apă, acid citric (1,07 mmoli, 5ml), apă (5 ml) și soluție saturată de NaCl (5 ml), apoi se usucă pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru. După filtrare, solventul se evaporă la vid.

#### 2a) Reacțiile de alcoxycarbonilare cu clorhidratul esterului metilic al fenilalaninei

##### Esterul metilic al *N*-(benziloxicarbonil) fenilalaninei (**11a**)





Se obține 0,140 g ulei galben ( $\eta = 87,74\%$ ).

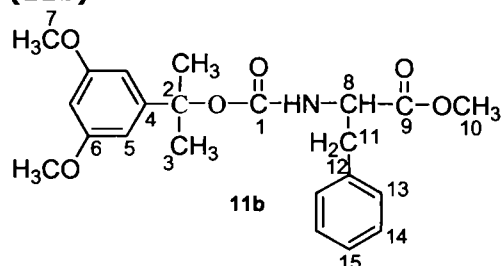
Compusul **11a** a fost caracterizat prin:

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3356i, 3089s, 3064m, 3031m, 3006s, 1810m, 1789i, 1745i, 1718m, 1605s.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,8m, 7,38m, 7,1s, 5,36s, 5,15s, 5,07s, 4,66m, 3,68s, 3,07m.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 172( $\text{C}_8$ ), 135,7( $\text{C}_1$ ), 134( $\text{C}_3$ ), 128,9( $\text{C}_{11}$ ), 128,5( $\text{C}_5$ ), 128( $\text{C}_{13}$ ), 127( $\text{C}_{12}$ ), 124( $\text{C}_6$ ), 123( $\text{C}_5$ ), 66,9( $\text{C}_2$ ), 54,8( $\text{C}_7$ ), 52( $\text{C}_9$ ), 38,1( $\text{C}_{10}$ ).

**Esterul metilic al *N*-( $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonil)fenilalaninei (**11b**)**



Se obține 0,118 g ulei galben ( $\eta = 60,10\%$ ).

Compusul **11c** a fost caracterizat prin:

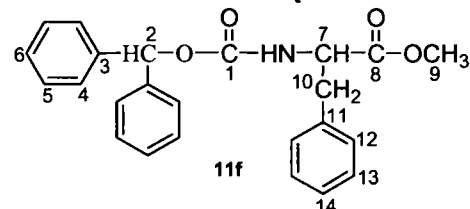
CSS (eluent eter etilic) ( $R_f$  %): 0,69 pentru carbamat.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3344m, 3063s, 3029s, 1775m, 1744i, 1718u, 1649m, 1598m.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , DMSO): 7,95m, 7,73q, 7,46d, 7,25d, 5,2m, 4,65q, 3,77s, 3,71s, 3,66s, 3,15s.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , DMSO): 173( $\text{C}_9$ ), 168,8( $\text{C}_6$ ), 160( $\text{C}_1$ ), 154( $\text{C}_4$ ), 140( $\text{C}_{12}$ ), 128( $\text{C}_{14}$ ), 126( $\text{C}_{13}$ ), 120( $\text{C}_{15}$ ), 103( $\text{C}_5$ ), 55( $\text{C}_2$ ), 54( $\text{C}_8$ ), 37,8( $\text{C}_7$ ), 37( $\text{C}_{10}$ ), 33( $\text{C}_{11}$ ), 31( $\text{C}_3$ ).

**Esterul metilic al *N*-(difenilmetiloxicarbonil) fenilalaninei (**11f**)**



Se obține 0,159 g ulei galben ( $\eta = 80,12\%$ ).

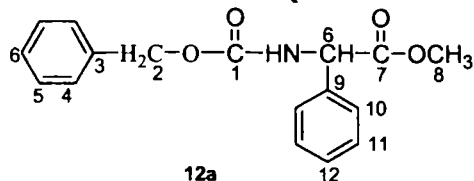
Compusul **11b** a fost caracterizat prin:

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3368i, 3086s, 3061m, 3029m, 3003s, 1773u, 1735i, 1717i, 1653s, 1603s.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , DMSO): 7,7m, 7,27m, 7,14s, 7,1s, 6,67s, 6,2d, 3,75s, 3,68m.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , DMSO): 155( $\text{C}_8$ ), 140,6( $\text{C}_1$ ), 137,6( $\text{C}_3$ ), 134,2( $\text{C}_{11}$ ), 129( $\text{C}_5$ ), 128,7( $\text{C}_4$ ), 128( $\text{C}_{13}$ ), 127( $\text{C}_{12}$ ), 126( $\text{C}_6$ ), 123( $\text{C}_{14}$ ), 53,1( $\text{C}_2$ ), 52,8( $\text{C}_7$ ), 37,9( $\text{C}_9$ ), 34,5( $\text{C}_{10}$ ).

## 2b) Reacțiile de alcoxicarbonilare cu clorhidratul esterului metilic al fenilglicinei

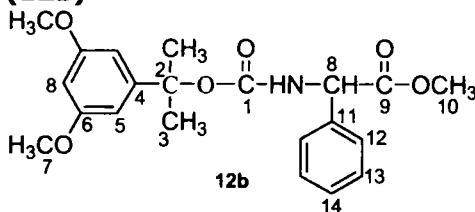
**Esterul metilic al *N*-(benziloxicarbonil)fenilglicinei (12a)**

Se obține 0,405 g ulei galben ( $\eta = 80,55\%$ ).

Compusul **12a** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,42 pentru carbamat și 0,29 pentru carbonat mixt.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3311m, 3064s, 3031s, 3007u, 1790s, 1754i, 1733i, 1692i, 1658i, 1604s.

**Esterul metilic al *N*-( $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonil)fenilglicinei (12b)**

Se obține 0,355g ulei ( $\eta = 54,56\%$ ).

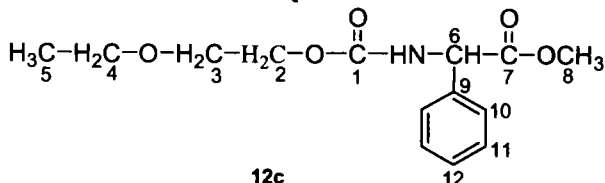
Compusul **12b** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,35 pentru carbamat și 0,50 pentru  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-ftalimidilcarbonat

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3369m, 3064s, 3032s, 1776i, 1746i, 1721u, 1646s, 1601m.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 7,89m, 7,41m, 6,61s, 6,33d, 5,36d, 3,73s, 3,66d, 3,60s, 1,41s.

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 170,7( $\text{C}_{10}$ ), 165,5( $\text{C}_6$ ), 159,9( $\text{C}_1$ ), 154,4( $\text{C}_4$ ), 135,8( $\text{C}_{12}$ ), 130,4( $\text{C}_{13}$ ), 128,5( $\text{C}_{14}$ ), 127,7( $\text{C}_{15}$ ), 102,8( $\text{C}_5$ ), 97,4( $\text{C}_8$ ), 70,6( $\text{C}_2$ ), 57,0( $\text{C}_{12}$ ), 54,9( $\text{C}_7$ ), 52,1( $\text{C}_{11}$ ), 31,7( $\text{C}_3$ ).

**Esterul metilic al *N*-(2-etoxietiloxicarbonil)fenilglicinei (12c)**

Se obține 0,367 g ulei galben ( $\eta = 77,83\%$ ).

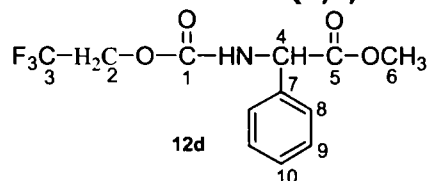
Compusul **12c** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,49 pentru carbamat și 0,30 carbonat mixt.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3337m, 3063s, 3032s, 1746i, 1721i, 1603s.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 7,97s, 7,82s, 7,68t, 7,34t, 6,21s, 4,41m, 3,73s, 3,59q, 3,65t, 1,23t.

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 166,9( $\text{C}_7$ ), 159,9( $\text{C}_1$ ), 135,5( $\text{C}_9$ ), 128,1( $\text{C}_{10}$ ), 124,1( $\text{C}_{11}$ ), 122,8( $\text{C}_{12}$ ), 70,7( $\text{C}_3$ ), 67,8( $\text{C}_2$ ), 61,4( $\text{C}_4$ ), 54,9( $\text{C}_6$ ), 54,4( $\text{C}_8$ ), 13,8( $\text{C}_5$ ).

**Esterul metilic al *N*-(2,2,2-trifluoroetiloxycarbonil) fenilglicinei (12d)**

Se obține 0,237 g ulei oranj ( $\eta = 48,61\%$ ).

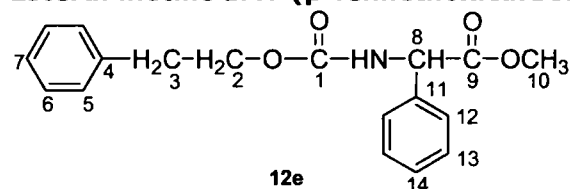
Compusul **12d** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,56 pentru carbamat și 0,40 pentru diftalimidil-carbonat.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3352m, 3065s, 3033s, 1776u, 1745i, 1693i, 1647u, 1603m.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 7,89m, 7,39d, 5,36m, 4,67q, 3,64d.

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 170,7( $\text{C}_5$ ), 154,2( $\text{C}_1$ ), 134,3( $\text{C}_7$ ), 128,5( $\text{C}_8$ ), 127,8( $\text{C}_9$ ), 124,2( $\text{C}_{10}$ ), 120,3( $\text{C}_3$ ), 60,4( $\text{C}_2$ ), 58,1( $\text{C}_4$ ), 52,2 ( $\text{C}_6$ ).

**Esterul metilic al *N*-( $\beta$ -feniletiloxycarbonil)fenilglicinei (12e)**

Se obține 0,374 g ulei galben ( $\eta = 83,92\%$ ).

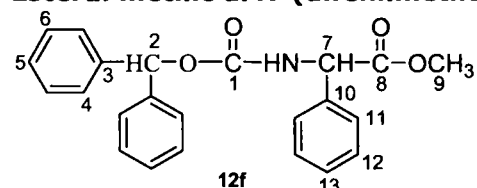
Compusul **12e** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,79 pentru carbamat și 0,46 pentru carbonat mixt.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3301m, 3086s, 3063s, 3029s, 1810s, 1789i, 1747i, 1731i, 1687i, 1604m.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 7,95m, 7,81m, 7,56m, 7,34m, 4,55t, 4,21t, 3,65t, 3,05t.

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 170,2( $\text{C}_9$ ), 155,3( $\text{C}_1$ ), 135,5( $\text{C}_4$ ), 133,7( $\text{C}_{11}$ ), 128,7( $\text{C}_{12}$ ), 127,9( $\text{C}_{13}$ ), 126,5( $\text{C}_6$ ), 126,1( $\text{C}_5$ ), 125,7( $\text{C}_{14}$ ), 123,9( $\text{C}_7$ ), 71,6( $\text{C}_2$ ), 60,7( $\text{C}_{10}$ ), 34,1( $\text{C}_3$ ).

**Esterul metilic al *N*-(difenilmetiloxycarbonil)fenilglicinei (12f)**

Se obține 0,502 g ulei ( $\eta = 79,73\%$ ).

Compusul **12f** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,74 pentru carbamat și 0,73 pentru difenilmetanol.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3360i, 3087s, 3061s, 3031s, 1773u, 1738i, 1698i, 1603s.

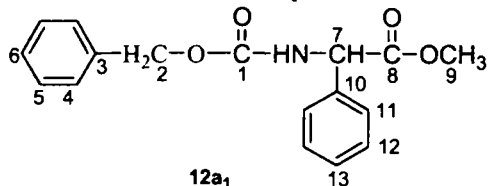
$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 7,80m, 7,36m, 6,7s, 5,27d, 3,6s.

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 171,1( $\text{C}_8$ ), 155,0( $\text{C}_1$ ), 140,9( $\text{C}_3$ ), 134,3( $\text{C}_{10}$ ), 128,5( $\text{C}_{11}$ ), 128,1( $\text{C}_6$ ), 127,9( $\text{C}_{12}$ ), 127,4( $\text{C}_4$ ), 126,4( $\text{C}_{13}$ ), 122,8( $\text{C}_5$ ), 76,5 ( $\text{C}_2$ ), 57,9( $\text{C}_7$ ), 52,1( $\text{C}_9$ ).

**3. Mod de lucru general pentru reacțiile carbonaților micști de ftalimidil și clorhidrații esterilor metilici ai  $\alpha$ -aminoacizilor (raport molar carbonat mixt de ftalimidil:clorhidrat ester metilic al aminoacidului:TEA = 1 : 1 : 3)**

Peste carbonatul mixt de ftalimidil (0,507 mmoli) dizolvat în 10 ml diclorometan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), se adaugă clorhidratul esterului metilic al  $\alpha$ -aminoacidului (0,507 mmoli) și în picături, trietilamina (TEA) (0,2 ml, 1,521 mmoli). Masa de reacție se menține, sub agitare la temperatura camerei 24 h. Solventul se evaporă la vid, iar reziduu obținut se dizolvă în acetat de etil (10 ml) și se spală cu acid citric (0,547 mmoli, 5 ml), apă (5 ml) și soluție saturată de NaCl (2 ml), apoi se usucă pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru. După filtrare, solventul se evaporă la vid.

**Esterul metilic al *N*-(benziloxicarbonil)fenilglicinei (**12a<sub>1</sub>**)**



Se obține 0,132 g ulei galben ( $\eta = 87,52\%$ ).

Compusul **12a<sub>1</sub>** a fost caracterizat prin:

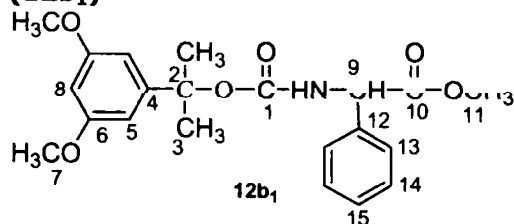
CSS (eluent eter etilic) ( $R_f$  %): 0,40 pentru carbamat și 0,27 pentru alcool benzilic.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3364m, 3088s, 3064s, 3030s, 1788u, 1745u, 1733i, 1720u, 1689i, 1605m.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 8,53d, 8,31m, 7,89m, 7,58m, 7,01m, 5,31m, 5,22d, 5,07d, 3,68d, 3,61d.

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 171,1( $\text{C}_8$ ), 154,2( $\text{C}_1$ ), 142,1( $\text{C}_3$ ), 134,9( $\text{C}_{10}$ ), 129,5( $\text{C}_{11}$ ), 128,5( $\text{C}_{12}$ ), 128,2( $\text{C}_5$ ), 128,0( $\text{C}_{13}$ ), 127,8( $\text{C}_4$ ), 123,5( $\text{C}_6$ ), 65,7( $\text{C}_2$ ), 57,9( $\text{C}_7$ ), 52,0( $\text{C}_9$ ).

**Esterul metilic al *N*-( $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonil)fenilglicinei (**12b<sub>1</sub>**)**



Se obține 0,150 ulei ( $\eta = 76,53\%$ ).

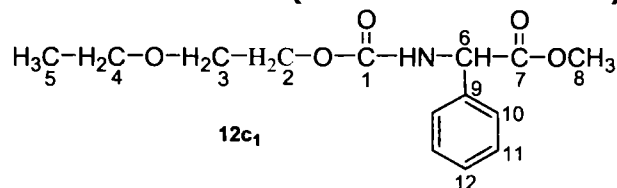
Compusul **12b<sub>1</sub>** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic:diclorometan) ( $R_f$  %): 0,45 pentru carbamat și 0,66 pentru alcool  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonat.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3458i, 3297m, 3085s, 3066s, 1771i, 1712i, 1673i, 1657u, 1647i, 1605m.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO): 7,89m, 7,41m, 6,61s, 6,33s, 5,36d, 3,73s, 3,66d, 3,60s, 1,41s.

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO): 170,7( $\text{C}_{10}$ ), 159,9( $\text{C}_6$ ), 154,4( $\text{C}_1$ ), 139,8( $\text{C}_4$ ), 131,4( $\text{C}_{12}$ ), 128,5( $\text{C}_{13}$ ), 127,7( $\text{C}_{14}$ ), 124,1( $\text{C}_{15}$ ), 102,8( $\text{C}_5$ ), 97,4( $\text{C}_8$ ), 70,6( $\text{C}_2$ ), 57,0( $\text{C}_9$ ), 54,9( $\text{C}_7$ ), 52,1( $\text{C}_{11}$ ), 31,7( $\text{C}_3$ ).

**Esterul metilic al *N*-(2-etoxietiloxicarbonil)fenilglicinei (**12c<sub>1</sub>**)**

Se obține 0,123 g ulei galben ( $\eta = 86,53\%$ ).

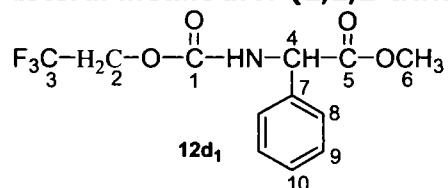
Compusul **12c<sub>1</sub>** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic: diclorometan) ( $R_f$  %): 0,50 pentru carbamat și 0,64 pentru alcool.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3436i, 2963m, 1860s, 1768u, 1746i, 1695m, 1635m, 1626m.

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $D_6$ ): 8,48d, 8,32m, 7,89m, 7,40m, 6,93m, 6,64q, 5,37q, 4,40d, 3,68q, 3,40q, 1,20m.

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $D_6$ ): 171,6( $C_7$ ), 154,2( $C_1$ ), 135,4( $C_9$ ), 130,3( $C_{10}$ ), 128,5( $C_{11}$ ), 128,1( $C_{12}$ ), 67,5( $C_3$ ), 65,6( $C_2$ ), 64,0( $C_4$ ), 57,0( $C_6$ ), 52,0( $C_8$ ), 14,9( $C_5$ ).

**Esterul metilic al *N*-(2,2,2-trifluoroetiloxicarbonil) fenilglicinei (**12d<sub>1</sub>**)**

Se obține 0,109 g ulei ( $\eta = 74,16\%$ ).

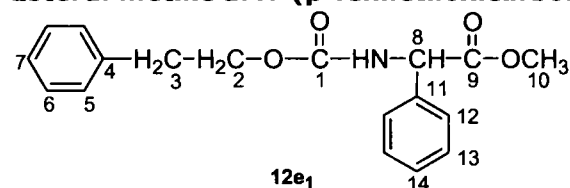
Compusul **12d<sub>1</sub>** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) ( $R_f$  %): 0,57 pentru carbamat și 0,63 pentru diftalimidilcarbonat.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3328m, 3067s, 3030s, 1787m, 1776u, 1754m, 1726i, 1710i, 1691s, 1641m, 1631s, 1612s.

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $D_6$ ): 7,89m, 7,39d, 5,36m, 4,67q, 3,64d.

$^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $D_6$ ): 170,7( $C_5$ ), 154,2( $C_1$ ), 134,3( $C_7$ ), 128,5( $C_8$ ), 127,8( $C_9$ ), 124,2( $C_{10}$ ), 120,3( $C_3$ ), 60,4( $C_2$ ), 58,1( $C_4$ ), 52,2( $C_6$ ).

**Esterul metilic al *N*-( $\beta$ -feniletiloxicarbonil)fenilglicinei (**12e<sub>1</sub>**)**

Se obține 0,135 g ulei galben ( $\eta = 85,45\%$ ).

Compusul **12e<sub>1</sub>** a fost caracterizat prin:

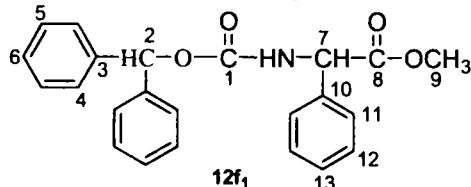
CSS (eluent eter etilic) ( $R_f$  %): 0,79 pentru carbamat și pentru 0,60 pentru alcoolul  $\beta$ -feniletilic.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3341m, 3086s, 3062s, 3030m, 3005s, 1789u, 1742i, 1723i, 1684i, 1604m.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 8,50d, 8,32q, 8,14d, 7,89m, 7,35m, 6,90t, 5,38d, 5,28d, 5,15d, 4,48q, 4,19d, 3,63q, 3,05q, 2,76m.

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 171,1( $\text{C}_9$ ), 154,2( $\text{C}_1$ ), 134,3( $\text{C}_4$ ), 128,8( $\text{C}_{11}$ ), 128,5( $\text{C}_{12}$ ), 128,4( $\text{C}_{13}$ ), 128,2( $\text{C}_6$ ), 128,0( $\text{C}_5$ ), 127,7( $\text{C}_{14}$ ), 126,4( $\text{C}_7$ ), 64,8( $\text{C}_2$ ), 57,9( $\text{C}_8$ ), 52,1( $\text{C}_{10}$ ), 34,3( $\text{C}_3$ ).

### Esterul metilic al *N*-(difenilmetiloxicarbonil)fenilglicinei (**12f<sub>1</sub>**)



Se obține 0,157 g ulei ( $\eta = 82,73\%$ ).

Compusul **12f<sub>1</sub>** a fost caracterizat prin:

CSS (eluent eter etilic) (Rf %): 0,69 pentru carbamat și 0,56 pentru difenilmetanol.

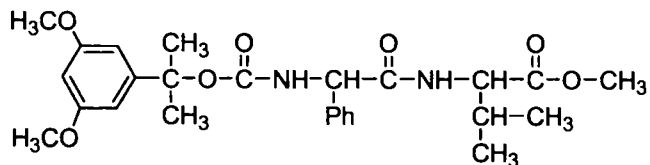
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3425i, 3063s, 3031s, 1783u, 1745i, 1726i, 1702u, 1646u, 1605s.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 8,46d, 8,22m, 7,78q, 7,07m, 6,69s, 5,28d, 5,14d, 3,60q.

$^{13}\text{C-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 171,9( $\text{C}_8$ ), 155,0( $\text{C}_1$ ), 141,1( $\text{C}_3$ ), 136,1( $\text{C}_{10}$ ), 129,5( $\text{C}_{11}$ ), 128,4( $\text{C}_5$ ), 128,2( $\text{C}_{12}$ ), 127,7( $\text{C}_4$ ), 127,5( $\text{C}_{13}$ ), 126,5( $\text{C}_6$ ), 76,5( $\text{C}_2$ ), 57,9( $\text{C}_7$ ), 52,1( $\text{C}_9$ ).

## III.6. SINTEZE DE DIPEPTIDE

### III.6.1. Studiu sintezei unei dipeptide utilizând carbonați micști de succinimidil



13

**Mod de lucru:**

#### **Etapa I. Alcoxicarbonilarea fenilglicinei cu $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidil-carbonat**

La o soluție de  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonat (0,45 g, 1,335 mmoli) în 8 ml diclorometan se adaugă fenilglicină (0,201 g, 1,335 mmoli) și trietilamină (TEA) (0,19 ml, 1,335 mmoli). Amestecul de reacție este lăsat la temperatura camerei, sub agitare, timp de 24 ore.

Finalizarea reacției a fost verificată prin cromatografie în strat subțire.

CSS (eluent BuOH:CH<sub>3</sub>COOH:H<sub>2</sub>O = 4:1:5) (Rf %): 0,58 pentru carbamat și 0,70 pentru fenilglicină.

#### **Etapa II. Sinteza dipeptidei (13)**

Peste soluția obținută anterior se introduce clorhidratul esterului metilic al valinei (0,223 g, 1,335 mmoli) și trietilamină (TEA) (0,2 ml, 1,468 mmoli). Se adaugă la rece (0°C) dicitlohexilcarbodiimidă (DCC) (0,303 g, 1,468 mmoli), apoi, masa de

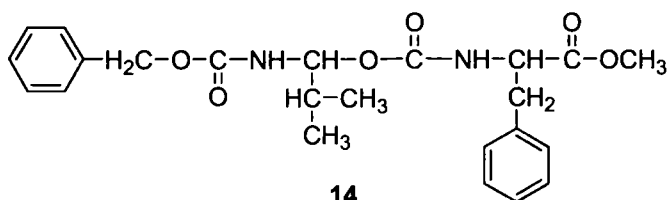
reacție este menținută la o temperatură de  $-18^{\circ}\text{C}$  timp de 24 ore. După filtrarea ureei de dicitlohexil, filtratul este reluat cu diclorometan (4 ml) apoi, se spală cu apă (4 ml). Stratul organic se spală cu o soluție de 5% de bicarbonat de sodiu (2 x 4 ml), apă (4 ml) și soluție saturată de clorură de sodiu (2 x 4 ml), apoi se usucă pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru. După filtrare, solventul se evaporă la vid. Îndepărtarea excesului de dicitlohexilcarbodiimidă s-a realizat prin recristalizări repetate din eter etilic anhidrificat. Se obține un produs alb, cristalin (0,435 g,  $\eta = 64,84\%$ ). Compusul a fost caracterizat prin:

pt:  $220-222^{\circ}\text{C}$

CSS: (eluent  $\text{BuOH}:\text{CH}_3\text{COOH}:\text{H}_2\text{O} = 4:1:5$ ) (Rf %): 0,21 pentru dipeptidă, 0,32 pentru valină și 0,74 pentru fenilglicină.

IR (pastilă KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3438m, 3327m, 3034s, 1697s, 1683s, 1652u, 1627i, 1575i, 1537m.

### III.6.2. Studiu sintezei unei dipeptide utilizând carbonați micști de ftalimidil

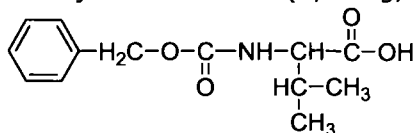


**Mod de lucru:**

#### Etapa I. Alcoxycarbonilarea valinei cu benzil-N-ftalimidilcarbonat

La o soluție de benzil-N-ftalimidilcarbonat (0,43 g, 1,461 mmoli) în 15 ml diclorometan se adaugă valină (0,171 g, 1,461 mmoli) și trietilamină (TEA) (0,4 ml, 2,923 mmoli). Amestecul de reacție este lăsat la temperatura camerei, sub agitare, timp de 48 ore.

Solventul se evaporă la vid, iar reziduu este reluat cu diclorometan (5 ml) și se spală cu apă (10 ml). Stratul apos este spălat cu diclorometan (10 ml). Stratul apos este acidificat la pH 2-2,5 cu acid clorhidric 0,1N, apoi se face extracție multiplă cu acetat de etil până la decolorarea stratului organic. Solventul este evaporat la vid. Se obține un solid alb (0,288 g,  $\eta = 78,41\%$ ).



Compusul a fost caracterizat prin:

pt:  $198-201^{\circ}\text{C}$

IR (pastilă KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3149i, 3096s, 3035s, 1854s, 1789m, 1737i, 1710i, 1608m.

#### Etapa II. Sinteza dipeptidei (14)

Peste soluția de N-(benziloxycarbonyl)valină (0,152 g, 0,606 mmoli) în 10 ml diclorometan se adaugă se introduce clorhidratul esterului metilic al fenilalaninei (0,131 g, 0,606 mmoli) și trietilamină (TEA) (0,08 ml, 0,606 mmoli). Se adaugă la rece ( $0^{\circ}\text{C}$ ) dicitlohexilcarbodiimidă (DCC) (0,125 g, 0,606 mmoli), apoi, masa de reacție este menținută la o temperatură de  $-18^{\circ}\text{C}$  timp de 48 ore. După filtrarea

ureei de dicitlohexil, filtratul este reluat cu diclorometan (4 ml) apoi, se spală cu apă (4 ml). Stratul organic se spală cu o soluție de 5% de bicarbonat de sodiu (2 x 4 ml), apă (4 ml) și soluție saturată de clorură de sodiu (2 x 4 ml), apoi se usucă pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru. După filtrare, solventul se evaporă la vid. Reziduu obținut este recristalizat din eter etilic anhidrificat. S-a obținut un ulei oranj (0,183 g,  $\eta = 70,34\%$ ). Compusul a fost caracterizat prin:

CSS: (eluent  $\text{BuOH}:\text{CH}_3\text{COOH}:\text{H}_2\text{O} = 4:1:5$ ) ( $R_f$  %): 0,35 pentru dipeptidă, 0,32 pentru valină și 0,57 pentru fenilalanină.

IR (pastilă KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3324i, 3062s, 3031s, 1789u, 1746i, 1729i, 1697m, 1643m, 1627m, 1606s.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ): 8,37t, 8,15d, 7,82q, 7,59m, 5,05d, 4,51d, 3,93t, 3,66s, 3,1d, 1,93q, 1,70d, 1,01q, 0,9q.

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ ): 171,7( $\text{C}_{12}$ ), 155,9( $\text{C}_1$ ), 137,5( $\text{C}_3$ ), 134,8( $\text{C}_{15}$ ), 128,9( $\text{C}_{16}$ ), 128,7( $\text{C}_{17}$ ), 128,2( $\text{C}_5$ ), 128,1( $\text{C}_4$ ), 127,6( $\text{C}_{18}$ ), 126,4( $\text{C}_6$ ), 65,4( $\text{C}_7$ ), 59,5( $\text{C}_{11}$ ), 51,6( $\text{C}_{13}$ ), 33,3( $\text{C}_2$ ).



## IV CONCLUZII

- S-a studiat sinteza unei serii de carbonați organici reactivi pornind de la reacția disuccinimidilcarbonatului, respectiv diftalimidilcarbonatului cu diferiți alcooli, în vederea obținerii unor carbonați micști reactivi utilizați ca intermediari în cadrul etapei de *N*-protejare a aminelor și aminoacizilor.

- Datorită faptului că în literatura de specialitate sunt prezentate un număr limitat de metode de sinteză pentru carbonații micști de succinimidil și ftalimidil, a fost necesar un studiu calitativ al reacțiilor de sinteză a acestora. Studiile prin spectroscopie de FT-IR efectuate pentru sintezele de carbonați organici micști reactivi de succinimidil și ftalimidil și observațiile experimentale au permis optimizarea condițiilor de reacție optime (solvenți, timp de reacție, raport molar reactanți, catalizatori, metode de separare și de purificare).

- Au fost efectuate doisprezece reacții pornind de la *N,N'*-disuccinimidilcarbonat (DSC), *N,N'*-diftalimidilcarbonat (DPC) și trei alcooli benzilici, respectiv trei alcooli alifatici funcționalizați cu grupe atrăgătoare de electroni, în vederea obținerii de carbonați organici micști reactivi.

- S-a realizat sinteza a opt carbonați micști puri benzil-*N*-succinimidilcarbonat, β-feniletil-*N*-succinimidilcarbonat, difenilmetil-*N*-succinimidilcarbonat, 2-etoxietil-*N*-succinimidilcarbonat, benzil-*N*-ftalimidilcarbonat, β-feniletil-*N*-ftalimidilcarbonat, difenilmetil-*N*-ftalimidilcarbonat, 2-etoxietil-*N*-ftalimidilcarbonat.

- Randamentul de obținere a carbonaților micști a fost influențat de: reactivitatea alcoolului folosit, factorul steric și stabilitatea compusului finit.

- Grupa trifluorometil, puternic atrăgătoare de electroni, din structura 2,2,2-trifluoroetanolului a determinat o reactivitate scăzută a acestuia similară cu cea a unui alcool secundar împiedicat steric sau a unuia terțiar. Analiza prin spectroscopie de RMN a relevat faptul că s-a obținut un amestec de 2,2,2-trifluoroetil-*N*-succinimidilcarbonat și carbonat simetric, *N,N'*-disuccinimidilcarbonat (DSC).

- Randamentul cu care a fost sintetizat α,α-dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonatul (Ddz-OSu) este acceptabil, având în vedere faptul că este un compus cu o stabilitate redusă, iar alcoolul α,α-dimetil-3,5-dimetoxibenzilic este un alcool terțiar împiedicat steric cu o reactivitate relativ scăzută. Analiza prin spectroscopie de RMN a α,α-dimetil-3,5-dimetoxibenzil-*N*-succinimidilcarbonatului a arătat că este impurificat cu alcool, ceea ce demonstrează descompunerea parțială a carbonatului mixt în etapa de purificare.

- Sintezele carbonaților micști de ftalimidil au decurs cu randamente mai scăzute decât în cazul celor de succinimidil similari, fapt ce demonstrează o reactivitate mai scăzută a *N,N'*-diftalimidilcarbonatului decât cea a *N,N'*-disuccinimidilcarbonatului. În plus în etapa de separare și purificare a acestora, eliminarea cantitativă a *N*-hidroxiftalimidei și a *N,N'*-diftalimidilcarbonatului nereacționat a constituit un impediment.

- Analiza prin spectrometrie de RMN a carbonaților micști: α,α-dimetil-3,5-dimetoxibenzilftalimidil-carbonat și 2,2,2-trifluoroetil-*N*-ftalimidilcarbonat a relevat faptul sunt impurificați cu carbonat simetric, ceea ce demonstrează faptul că are loc descompunerea carbonatului mixt în cursul etapei de purificare, respectiv alcoolul nu reacționează în totalitate, aspect ce nu poate fi evidențiat prin studiul calitativ al reacției prin spectroscopie de IR. Pentru sinteza α,α-dimetil-3,5-dimetoxibenzil-

ftalimidilcarbonatul cele mai bune rezultate au fost obținute atunci când s-a utilizat un exces de alcool (raport molar alcool : *N,N'*-diftalimidilcarbonat : trietilamină de 3 : 1 : 2).

- Cu carbonații micști reactivi de succinimidil și ftalimidil obținuți anterior au fost utilizați la protejarea grupelor amino din amine alifaticе. Reacțiile de alcoxicarbonilare la amine cu carbonați micști de succinimidil au decurs cu randamente bune.

- Analiza carbamatului de *N*-izopropil obținuți din reacția carbonaților micști de ftalimidil cu izopropilamină la un raport molar carbonat mixt : amină de 1 : 2, a indicat prezența carbonatului mixt de *N*-ftalimidil nereacționat în produsul final, fapt care a impus utilizarea unui exces de amină pentru a favoriza descompunerea și reacția cantitativă a carbonatului mixt.

- Rezultatele au fost mai bune, însă analiza produșilor de reacție prin spectrometrie de RMN a relevat totuși prezența carbonaților micști de ftalimidil nereacționați în proporție de 10% până la maxim 20% și randamente de reacție sensibil mai ridicate, comparativ cu sinteza efectuată la un raport molar carbonat mixt de *N*-ftalimidil : *i*-propilamină de 1:2. Aceste observații confirmă faptul că derivații de *N*-ftalimidil prezintă o reactivitate mai mică decât cei de succinimidil similari, când s-au obținut randamente ridicate și produși puri la un raport molar carbonat mixt de *N*-succinimidil : *i*-propilamină de 1 : 1, când cantitatea de carbonaților micști de *N*-ftalimidil nereacționați a fost de aproximativ 50%.

- Utilizarea carbonații micști reactivi de *N*-succinimidil și *N*-ftalimidil drept agenți de protejare a grupei amino din  $\alpha$ -aminoacizi a fost demonstrată prin efectuarea a cincisprezece reacții cu clorhidrații esterilor metilici ai fenilglicinei și fenilalaninei. Au fost efectuate studii de monitorizare prin spectroscopie de FT-IR pentru stabilirea condițiilor optime (raportul reactanților, timp de reacție).

Analiza  $^1\text{H}$ -RMN a produșilor de reacție pentru un raport molar carbonat : clorhidratul esterului metilic al aminoacidului : trietilamină de 1 : 1 : 2, a relevat obținerea unui amestec de carbamat și carbonat mixt în proporție de aproximativ 1 : 1. Acest aspect experimental legat de puritatea produșilor de reacție nu a putut fi prevăzut și observat în urma studiului calitativ prin spectroscopie de FT-IR al reacției și a condus la reluarea sintezelor la un raport molar carbonat mixt : aminoacid funcționalizat : trietilamină de 1 : 1 : 3 pentru a favoriza descompunerea și reacția cantitativă a carbonaților micști. În acest caz, analiza produșilor de reacție prin spectrometrie de  $^1\text{H}$ -RMN a relevat totuși prezența carbonaților micști de *N*-ftalimidil nereacționați în proporție de 25-30% și randamente de reacție mai mari.

- S-au efectuat studii pentru sinteza unor legături peptidice folosind aminoacizi *N*-protejați cu carbonați micști de *N*-succinimidil ( $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilsuccinimidilcarbonat) și *N*-ftalimidil (benzil-*N*-ftalimidilcarbonat). Pentru activarea grupei carboxil s-a folosit dicitlohexilcarbodiimidă (DCC).

- S-a studiat unei peptide prin reacția Ddz-fenilglicinei cu clorhidratul esterului metilic al valinei, în prezența de dicitlohexilcarbodiimidă și trietilamină la un raport molar de 1 : 1 : 1,1 : 1,1,. Spectrul de FT-IR al produsului finit a relevat prezența benzilor caracteristice dicitlohexilcarbodiimidei, fapt ce demonstrează că nu este necesară utilizarea unui exces de dicitlohexilcarbodiimidă în etapa de activare. Etapa de îndepărtare a DCC din produsul finit a condus însă la descompunerea Ddz-fenilglicinei, aspect confirmat prin spectroscopie de FT-IR și spectrometrie RMN

- Analiza celui de-al doilea produs a evidențiat obținerea dipeptidei Val-Phe protejată la grupa amino cu grupa benziloxicarbonil și cu grupa carboxil O-protejată sub forma esterului metilic. Aceasta este însă impurificată prin prezența benzil-*N*-ftalimidilcarbonatului nereacționat în proporție de aproximativ 25%
- Rezultatele obținute demonstrează aplicabilitatea celor doi carbonați simetrici, disuccinimidilcarbonatul și diftalimidilcarbonatul, în sinteze de carbonați micști reactivi utilizați la protejarea funcțiunii amino din amine și aminoacizi și apoi în sinteze de peptide, compuși cu activitate biologică, utilizabili ca intermediari în industria farmaceutică.

# BIBLIOGRAFIE

1. Morrison, R.T, Boyd, R.N, *Morrison and Boyd: Organic Chemistry*, Allyn and Bacon, Inc, International Student edition, **1983**;
2. Nenişescu, C., *Chimie organică*, vol. II, Ed. Didactică și Pedagogică, (ediția VIII), București, **1980**;
3. Bruice, P.Y. *Organic Chemistry*, Prentice Hall, **2003**;
4. Norbert Seward, Hans-Dieter Jakubke, *Peptide: Chemistry and Biology*, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co., Weinheim, **2002**;
5. Min, D.H., Mrksich, M., *Peptide array: towards routine implementation*, Current Opinion in Chemical Biology, **8**:554-558, **2004**;
6. Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., *Harper's Illustrated Biochemistry*-twenty-six edition, McGraw-Hill Companies, USA, **2003**;
7. Nelson D.L. et Cox M.M., *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4-th edition, WH Freeman, New York, NY, USA, **2005**;
8. Henkelin, P.; Hezue, H.U.; Halatsch, W.R; Niedrich, H., *Synthesis*, **166**, **1987**;
9. Cuiban, F., Lupea, A.X., *Studiul structurii și sinteza peptidelor*, Ed. Academiei RSR, București, **1989**;
10. Fuhrhop, J., Penzlin, G., *Organic Synthesis-Concepts, Methods, Starting Materials*, second edition, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Germany, **1994**;
11. Okada, Y., *Synthesis of peptides by Solution Methods*, Current Organic Chemistry, **2001**;
12. Wiley -VCH, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Sixth Edition, electronic release, *Peptide Synthesis*, **1998**;
13. Merrifield, R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2149-2154, **1963**;
14. Sakakibara, S., *Chemical Synthesis of Proteins in Solution, Biopolymers (Peptide Science)* John Wiley&Sons Inc, vol. **51**, 279-296, **1999**;
15. Rawls, R., *Peptides on demand*, Science & Technology, Volume **81**(16), April 21, **2003**;
16. Seneci, P., *Solid-Phase Synthesis And Combinatorial Tehnologies*, John Wiley & Sons, Inc., **2000**;
17. Karlsson, K. F., *Synthesis, conformational analysis and biological evolution of peptides from E. Coli P pilus proteins - Doctoral Thesis -*, Lund University of Technology, oct. **1997**;
18. Stammer, C.H., *Procedures for Peptide Synthesis*, Organic Chemistry, Series One, MTP International Review of Science, vol. **6**, Amino Acids, Peptides and Related Compounds, Hey, D.H., F.R.S., John, D.I., Butterworths, London, **1973**;
19. Pillai, R.V.N., *Photoremovable Protecting Groups in Organic Synthesis, Synthesis, International Journal of Methods in Synthetic Organic Chemistry*, **1980** (1), p. 1-26;
20. Greene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*- Third Edition, John Wiley & Sons, Inc, **1999**;
21. Kocienski, P.J., *Protecting Groups*, Ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, **1994**;
22. Cotarcă, L., Eckert, H., *Phosgenations-A Handbook*, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co, Weinheim, Germany, **2003**;

23. Pearson, A.J.; Roush, W.R.; *Activating Agents and Protecting Groups*, Handbook of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, **1999**;
24. Sokolovsky, M.; Wilchek, M.; Patchornik, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5702, **1982**;
25. Cameron, J.F., Fréchet, J.M.J., *J.Org.Chem.*, **55**, 5919-5922, **1990**;
26. Tam, J.P., Health, W.F., Merrifield, R.B., *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 64442-6455, **1983**;
27. Castro, B, Dormoy, J.R., Ervin, G., Selve, C., *Tetrahedron Lett*, 1219, **1975**;
28. Frerot, E., Coste, J., Pantaloni, A., Defour, M. N., Jouin, P., *Tetrahedron Lett*, **47**, 259, **1991**;
29. Miranda, L.P., Alewood, P.F., *Accelerated chemical synthesis of peptides and small proteins*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. **96**, 1181-1186, **1999**;
30. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5th edition, vol. **5**, 197-201, **1987**;
31. Ryan, T. A., Ryan, C., Seddon, E. A., Seddon, K. R. *Phosgene*, Elsevier, **267**, 411-531, **1996**;
32. Ger. Pat. 109,933 (Chemische Fabrik von Heyden) 1900 Friedel, 5, **1901**;
33. Ger. Pat. 116,386 (Chemische Fabrik von Heyden) 1900 Friedel, 6, 1160, **1904**;
34. Chattaway, F.D.; Saerens, E. *J. Chem. Soc.* **117**, 709, **1920**;
35. Röse, B. *Ann.* **205**, 227, **1880**;
36. Schnell, H. (Farbenfabriken Bayer AG) *Chemistry and Physics of Polycarbonates*; Interscience Publishers: New York, vol. **9**, 91, **1964**;
37. Brunelle, D.J.; Shannon, T.G., *Macromolecules*, **24**, 3035, **1991**;
38. *Methoden de Organischen Chemie* (Houben Weyl); Georg Thieme Verlag: Stuttgart, vol. 8/3, 101, **1952**;
39. Chopin, A.R.; Rogers, J.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2967, **1948**;
40. Kurita, K., Matsumura, T., Iwakura, Y., *J. Org. Chem.*, **41**(11), 2070-1, **1976**;
41. Burk, R.M.; Roof, M.B., *Tetrahedron Lett.*, **34**(3), 395, **1993**;
42. Staab, H.A., *Chem. Ber.*, **95**, 1284, **1962**;
43. Shaikh, A. G., Sivaram, S., *Organic Carbonates*, American Chemical Society, Chemical Reviews, vol. **96**, No. 3, 951-976, **1996**;
44. Fenton, D.M., Steinwand, P.J., *J.Org. Chem.*, **39**, 701, **1974**;
45. Kondo, K., Sonoda, N., Tsutsumi, S., *Tetrahedron Lett.*, 4885, **1971**;
46. Ninagawa, A., Matsuda, H., *J.Org.Chem.*, **45**, 3735, **1980**;
47. Councler, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **13**, 1697, **1880**;
48. Cotarcă, L., Delogu, P., Nardelli, A., Šunjić, V. *Bis(trichloromethyl)Carbonate in Organic Synthesis*, *Journal of Synthetic Organic Chemistry*, No. **5**, May, **1996**;
49. Su, W., Zhong, W., Bian, G., Shi, X., Zhang, J., *Recent Advanced in the Chemistry of Trichloromethyl Chloroformate and bis-(Trichlorometyl)carbonate*, *Organic Preparation and Procedures Int.*, **36** (6), 499-547, **2004**;
50. Ghost, A.K., Duong, T.T., McKee, S.P., *Tetrahedron Lett.* **32**, 4251, **1991**;
51. Ogura, H., Kobayashi, T., Kawabe, K., Takeda, K., *Tetrahedron Lett.*, 4745, **1979**;
52. Ghost, A.K., Duong, T.T., McKee, S.P., Thompson, W.J., *Tetrahedron Lett.*, **32**(20), 2781, **1992**;
53. Matasa, V.G., Madukuie, T.P., Shapiro, H.S., Hesp, R.A., *J. Med. Chem.* **33**, 1781, **1990**;
54. Ogura et. al., United States Patent 4.341.707, Jul. 27, **1982**;
55. Hidetomo I., Keisuke K., Yoshio I., *Journal of Polymer Science*, Polymer Chemistry Edition, **19**, 1855-61, **1981**;

56. Nájera, C., *From  $\alpha$ -Amino Acids to Peptides: All You Need for the Journey*, Account, *Synlett*, J. Thieme Stuttgart-New-York, nr. **9**, 1388-1403, **2002**;
57. Anderson, G.W., Zimmerman, J.E., Callahan, F.M., *J. Am. Chem. Soc.*, vol. **86**, 1839-1842, **1964**;
58. Pereira, D.; Hai, T.T.; Nelson, D., *Synthetic Communication* **28**(21), 4019-4029, **1998**;
59. Konakahara, T., Ozaki, T., Sato, K., Gold, B., *A Convenient Method for The Synthesis of Activated N-Methylcarbamates*, *Synthesis*, 103-106, **1993**;
60. Deutsche Demokratische Republik Patentschrift (19) DD (11) 246539 A1, 4(51) C 07 C 69/96, C 07 68/02;
61. Keisuke, Kurita, Hidetomo Imajo, *Journal of Organic Chemistry*, **47**, 4584-4586, **1982**;
62. Simon, M., *Utilizarea în sinteza organică fină a derivaților funcționali ai acidului carbonic- teză de doctorat-*, Universitatea „Politehnica” din Timișoara, iulie, **2005**;
63. Kundu, B.; Shukla, M.; Shukla, S., *J.Chem. Research (S)*, **1994**;
64. **Segneanu, A.**, Milea M., Pinteaa, B., Csunderlik C., *Sinteze de carbonați micști activi din N,N'-disuccinimidilcarbonat și alcooli benzilici, utilizați drept grupe protectoare pentru amine și aminoacizi*, Timișoara, Zilele Academice, 26-27 Mai, **2005**.
65. **Segneanu, A.**, Milea M., Simon M., Csunderlik C., *Sinteze de carbonați organici nesimetrice din N,N'-diftalimidilcarbonat cu aplicații în sinteza peptidelor*, A XXIX-a Conferință Națională de Chimie, Rm. Vâlcea, 3-6 Octombrie **2006**;
66. Milea, M., **Segneanu A.**, Simon M., Csunderlik C., *Sinteze de carbonați organici nesimetrice din N,N'-succinimidilcarbonat cu aplicații în sinteza peptidelor*, A XXIX-a Conferință Națională de Chimie, Rm. Vâlcea, 3-6 Octombrie **2006**;
67. **Segneanu, A.**, Milea, M., Pinteaa, B., Simon, M., Csunderlik, C., *N,N'-disuccinimidilcarbonatul, un potențial reactiv în sinteză organică fină de carbonați nesimetrice reactivi, utilizați la protejarea grupelor amino din aminoacizi în vederea sintezei de peptide*. *Rev. Chim.*, vol. **57**, nr. 7, 739, **2006**;
68. **Segneanu, A.**, Milea, M., Simon, M., Csunderlik, C., *Utilizarea N,N'-diftalimidilcarbonatului în sinteze de carbonați organici nesimetrice cu aplicații în sinteza peptidelor*. *Rev. Chim.*, vol. 58, nr.4, **2007**;
69. **Segneanu, A.**, Milea, M., Simon, M., Csunderlik, C., *Sinteze de carbonați organici nesimetrice din N,N'-succinimidilcarbonat și alcooli*. *Rev. Chim.*, vol 58, nr.3, **2007**;
70. Borger, D. L., Goldberg, J., Silletti, S., Kessler, T., Cheresh, D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 1280-1288, **2001**;
71. Govindar, C.K., *The Synthesis of N-Hydroxysuccinimide and Derivates*, PPG. Industries Inc. **1997**;
72. Ottl, J.; Gabriel, D.; Marriott, G.; *Bioconjugate Chemistry*, vol. **9**, nr.2, **1998**;
73. Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K., *Tetrahedron*, **56**, 8433 - 8441, **2000**;
74. Shiina, I., Kawakita, Y., *Tetrahedron*, Vol. **44**, 24 February, p. 1951-1955, **2002**;
75. Zimmerman, J. E., Anderson, G.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **89** (26), 7151-7152, **1967**;
76. **Segneanu, A.**, Milea M., Badea V., Csunderlik C., *Utilizarea carbonaților micști de N-succinimidil la protejarea grupelor amino din amine și aminoacizi*, *Rev. Chim.*, **2007** - trimis spre publicare;
77. **Segneanu, A.**, Milea M., Badea V., Csunderlik C., *Reacții de alcoxycarbonilare la amine și aminoacizi cu carbonați micști de N-ftalimidil*, *Rev. Chim.*, **2007** - trimis spre publicare;

78. Colthup, N.B., Daly, L.D., Wiberley, S.E., *Introduction in Infrared and Raman Spectroscopy*, Academic Press, New York and London, 254, **1964**;
79. Silverstein, R.M., Bassler, C.G., Morrell, T.C., *Spectrometric Identification of organic Compounds*, fifth edition, J. Wiley&Sons Inc., **1995**;
80. Amarego, W.F.; Perrin, D.D., *Purification of Laboratory Chemicals*, fourth edition, Butterworth-Heinemann, Oxford, **1996**;
81. Brenner, M.; Huber W., *Helv. Chim. Acta*, **36**(5), 1109, **1953**;
82. *Organic Synthesis*, Coll. Vol. **1**, p.90; Vol. **8**, p.241;

## VI. ANEXE

### 6. MATERII PRIME

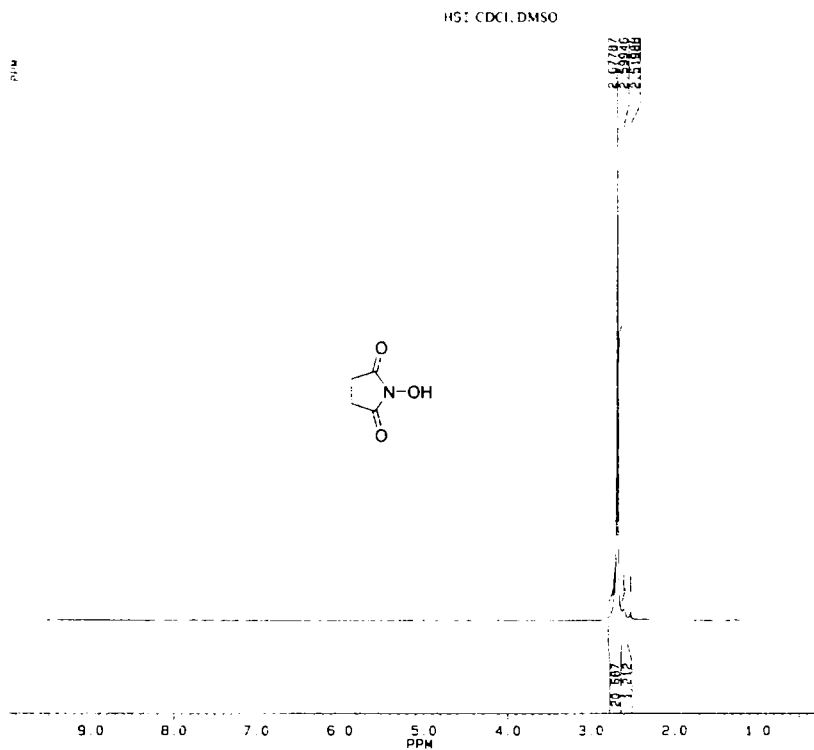


Figura 1. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) al *N*-hidroxisuccinimidei



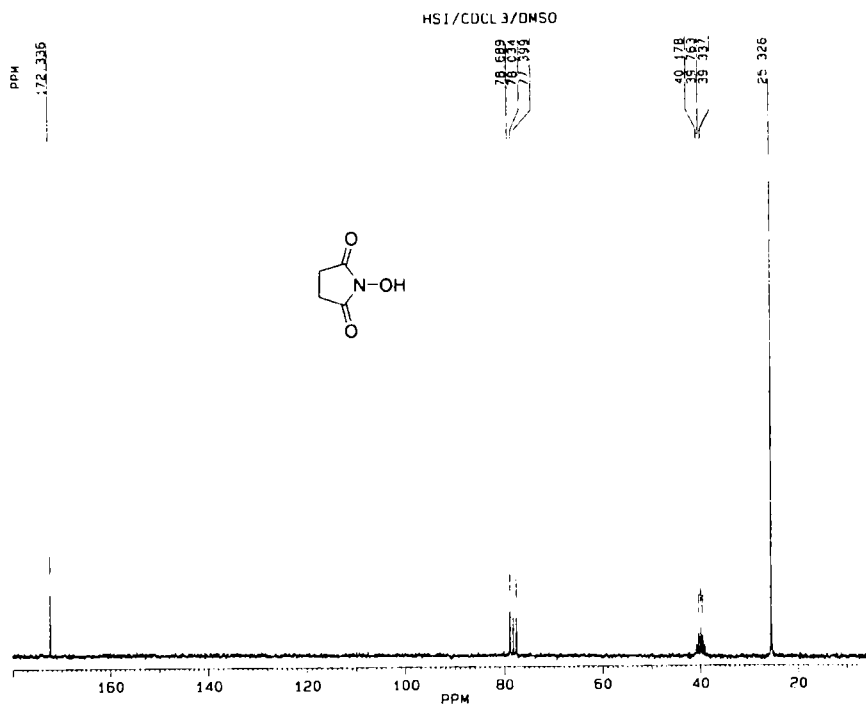


Figura 2. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO) al *N*-hidroxisuccinimidei

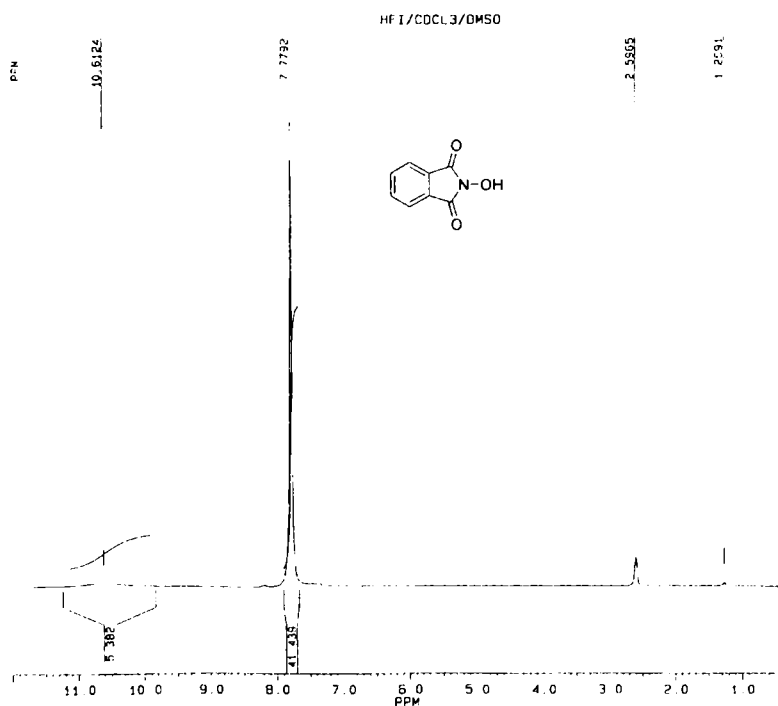


Figura 3. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO) al *N*-hidroxiftalimidei

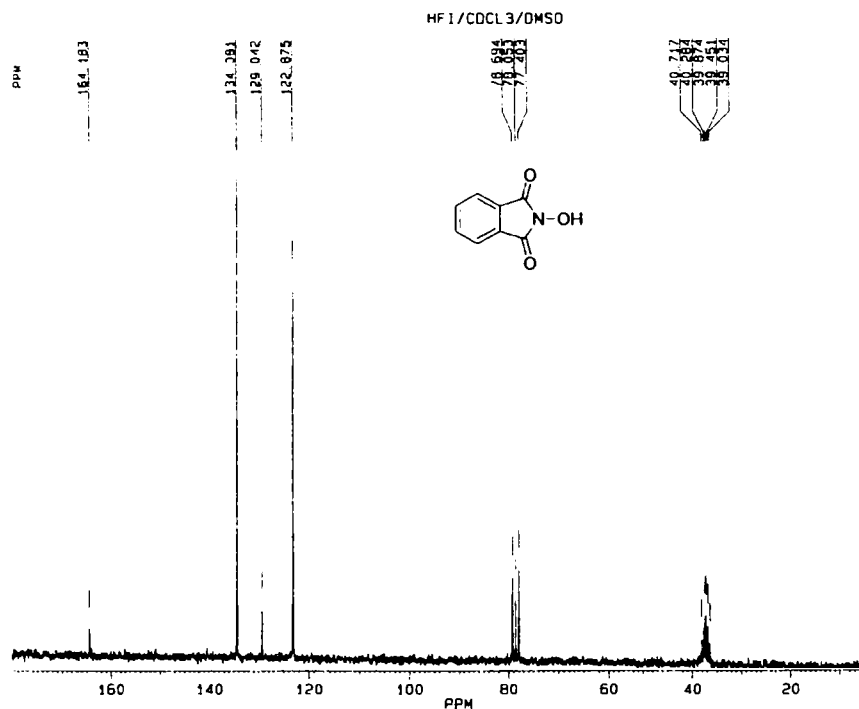


Figura 4. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO) al *N*-hidroxiftalimidei

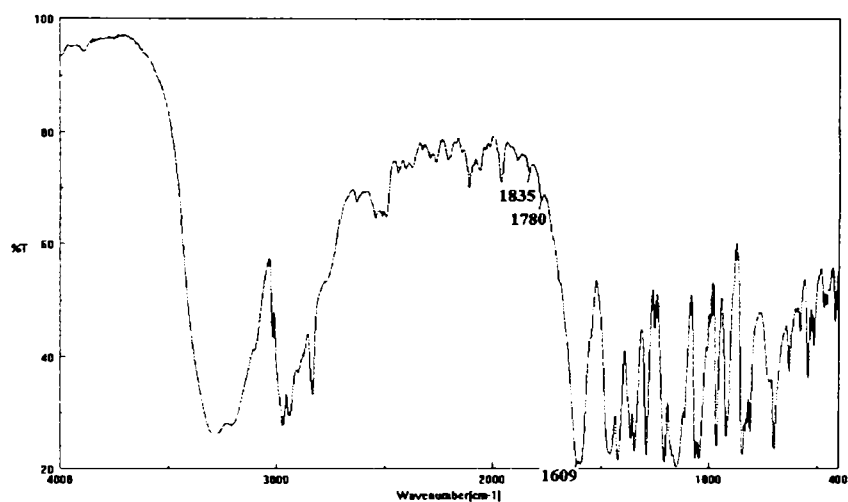


Figura 5. Spectrul IR al alcoolului  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic (carbinol)

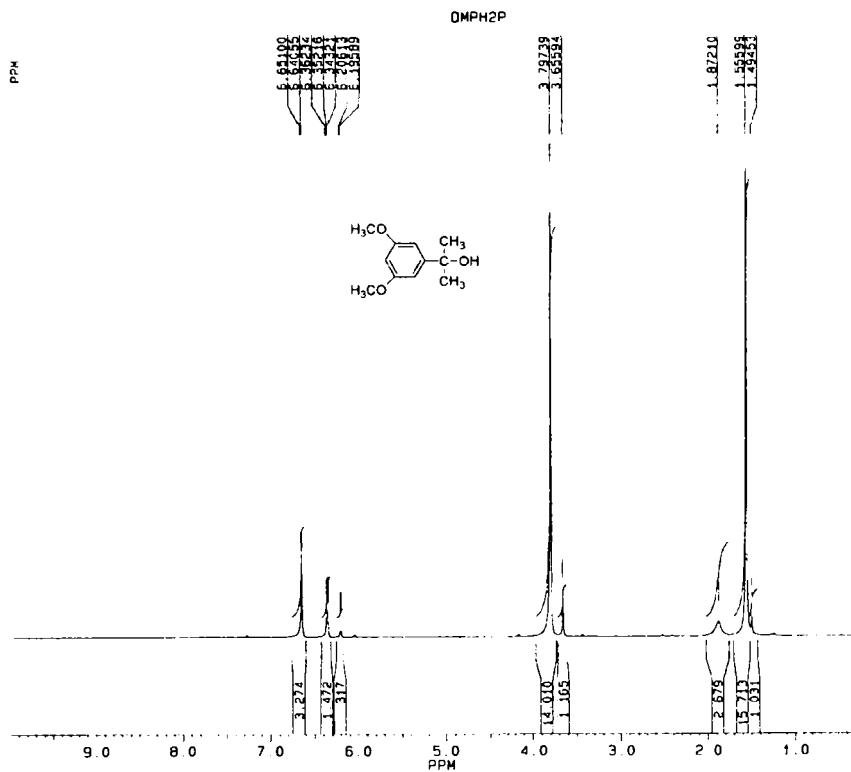


Figura 6. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO) al alcoolului  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic (carbinol)

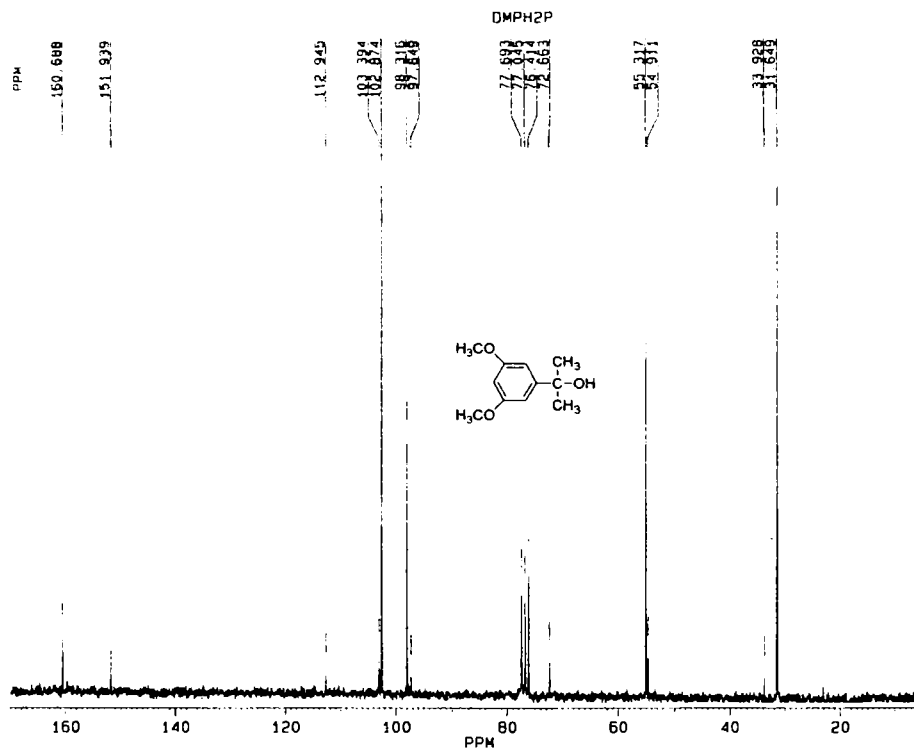


Figura 7. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO) al alcoolului  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenzilic (carbinol)

## 6.1. CARBONAȚII SIMETRICI

### 6.1.1. DISUCCINIMIDILCARBONAT (1)

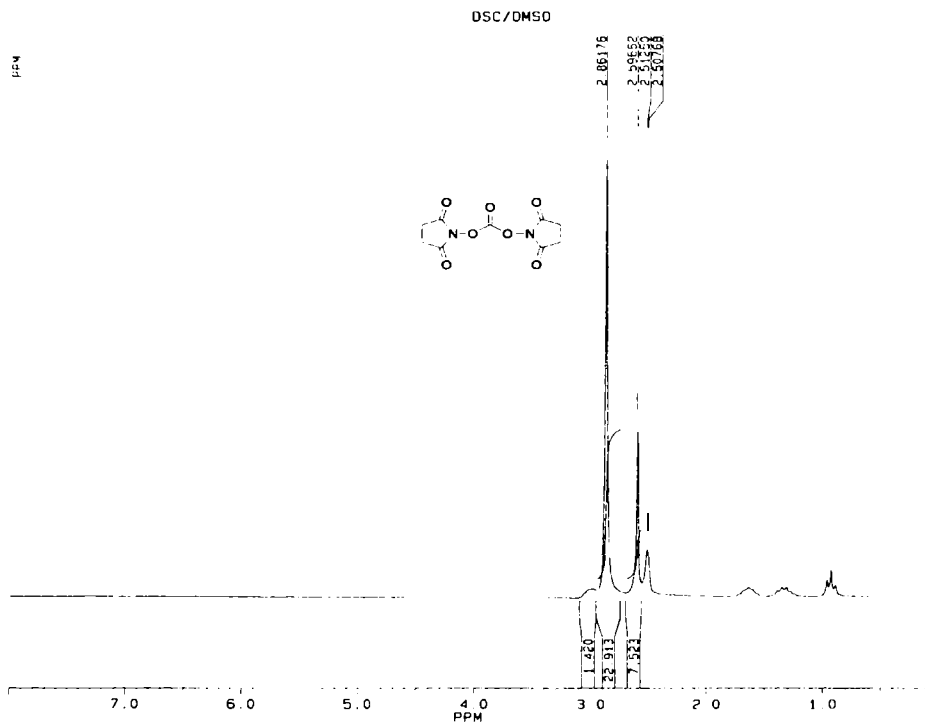
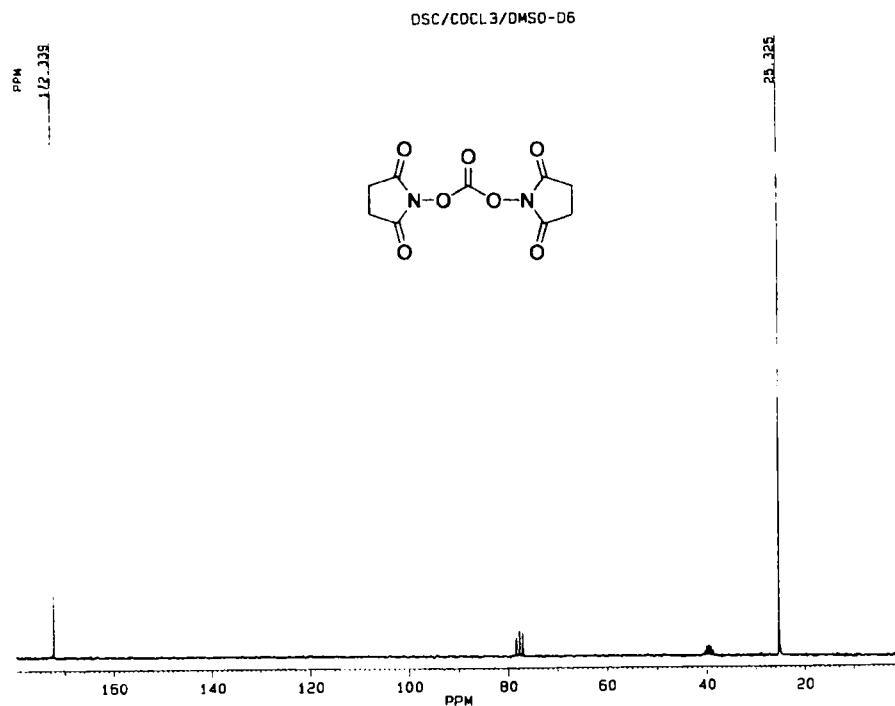
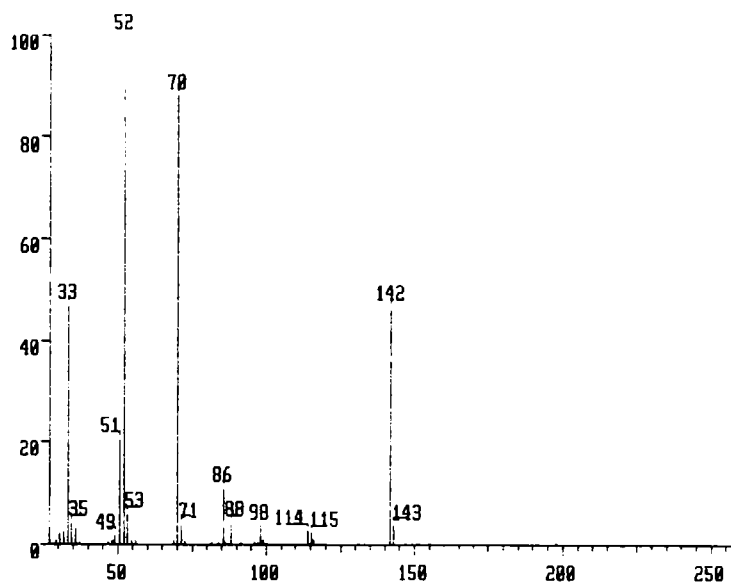


Figura 8. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO) al compusului **1**.

Figura 9. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO) al compusului **1**.Figura 16. Spectrul de masă al compusului **1**.

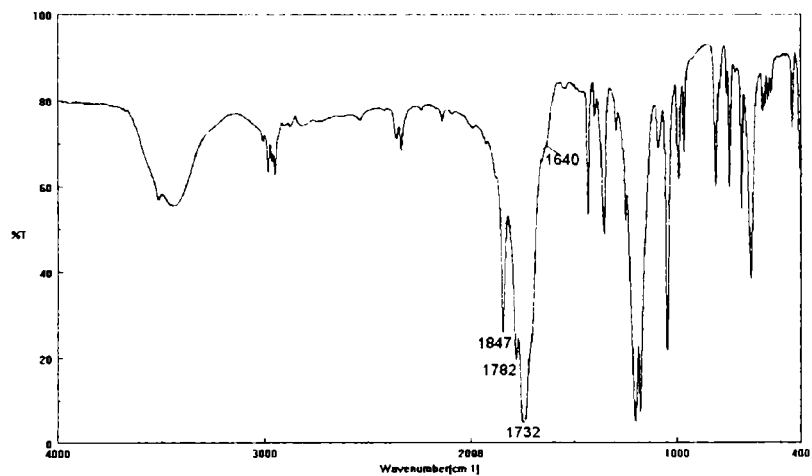


Figura 10. Spectrul de IR al compusului **1**.

### 6.1.2. DIFTALIMIDILCARBONAT (**2**)

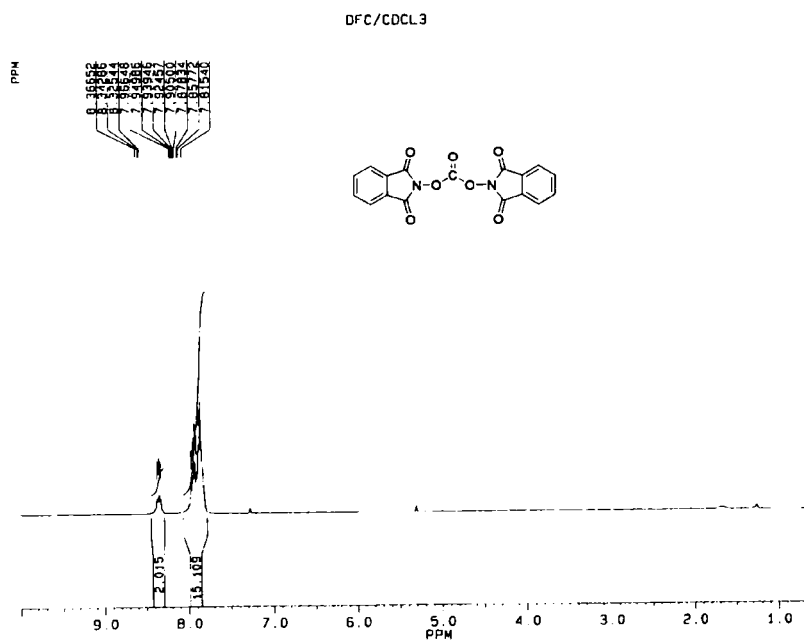


Figura 11. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) al compusului **2**.

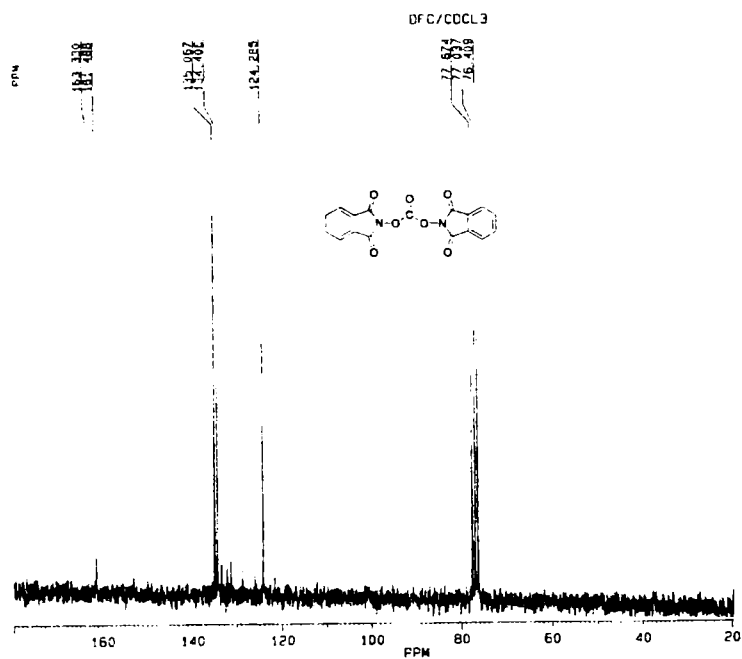
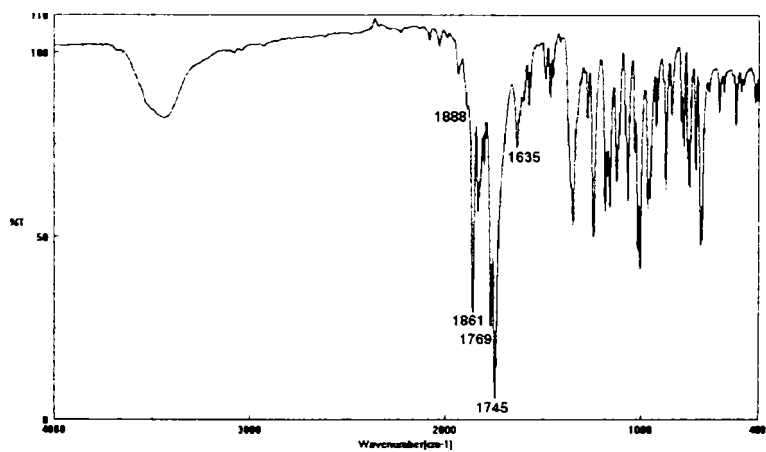
Figura 19. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) al compusului 2.

Figura 12. Spectrul de IR al compusului 2.



## 6.1.3. DIFENILMETANOL (3)

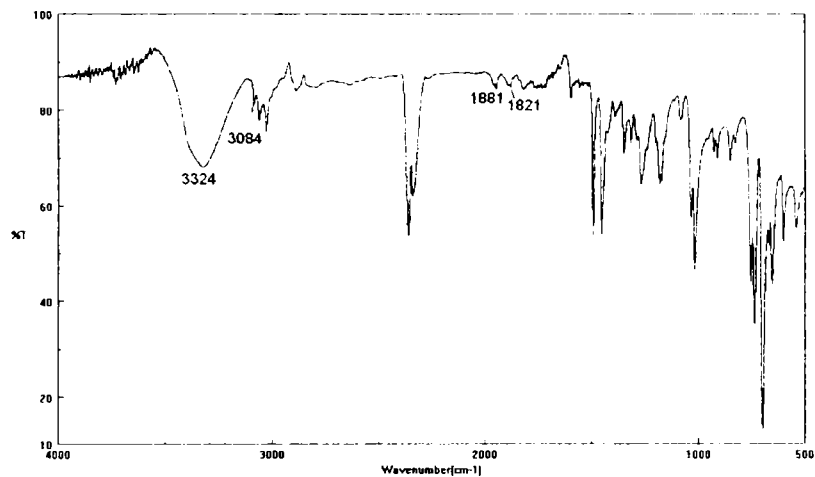
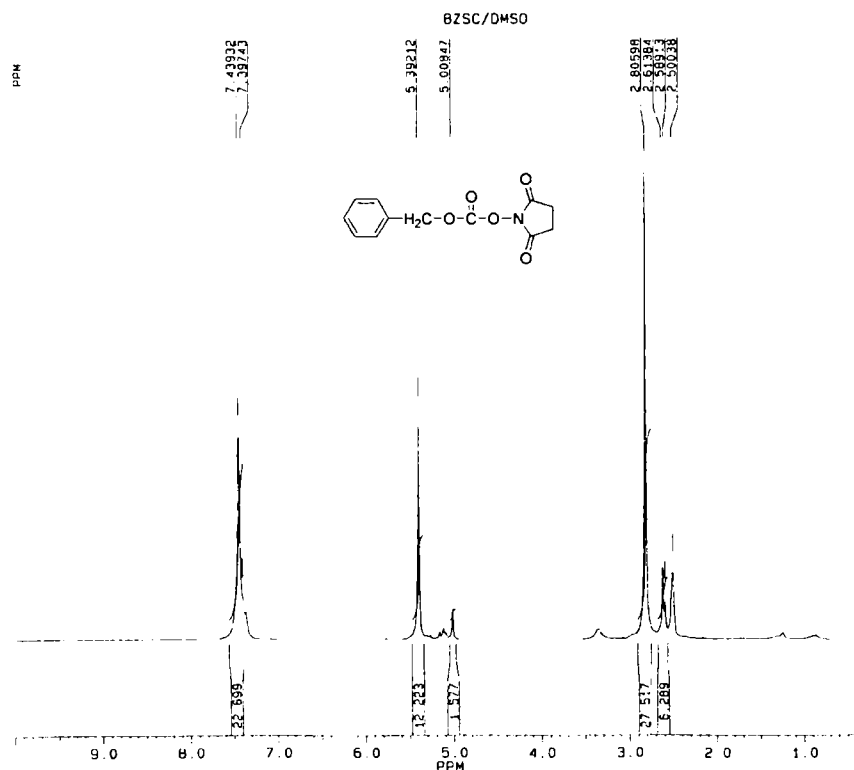


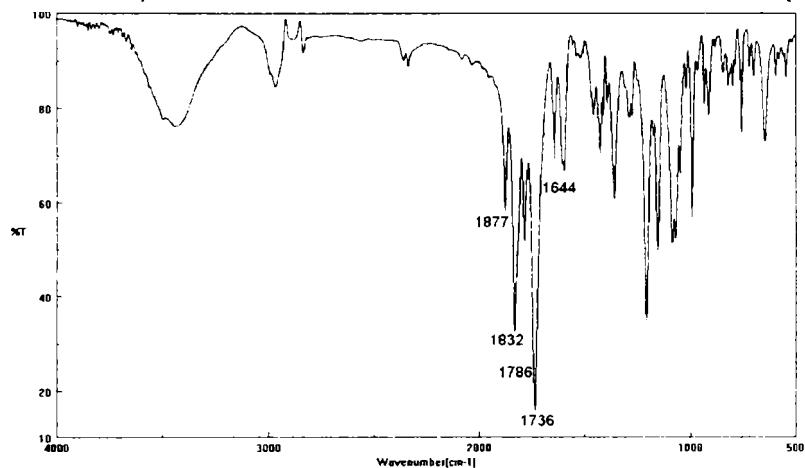
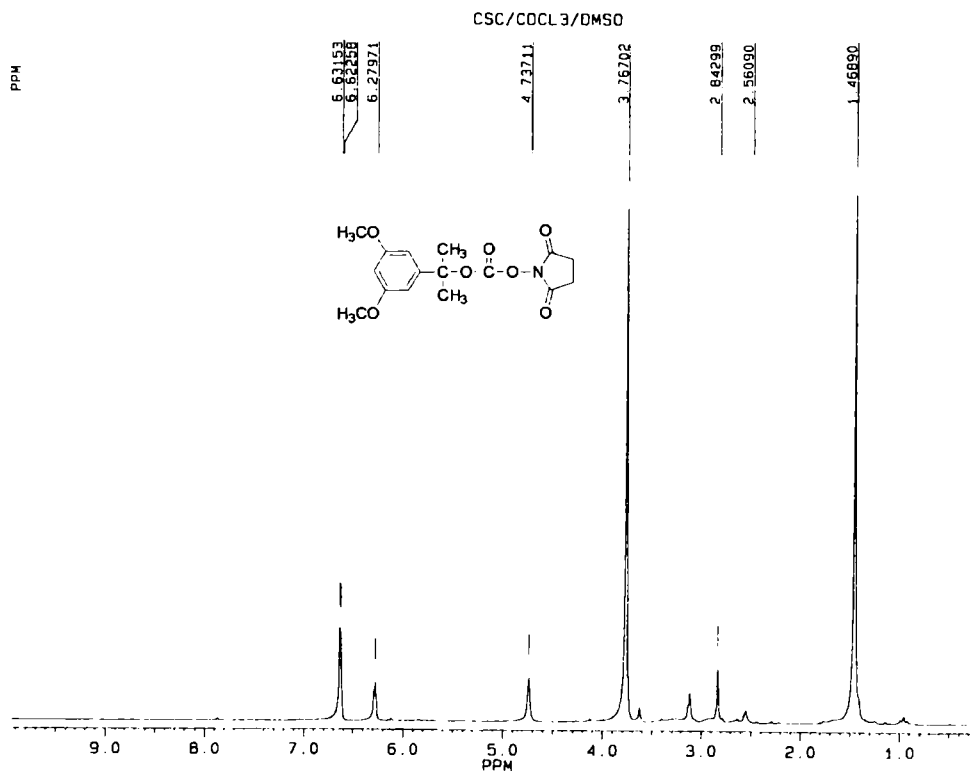
Figura 13. Spectrul de IR al compusului 3.

## 6.2. CARBONAȚI MICȘTI DE SUCCINIMIDIL

## 6.2.1. BENZIL-N-SUCCINIMIDILCARBONAT (4a)

Figura 14. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO) al compusului 4a.



6.2.2.  $\alpha,\alpha$ -DIMETIL-3,5-DIMETOXIBENZIL-*N*-SUCCINIMIDILCARBONAT (**4b**)Figura 17. Spectrul de IR al compusului **4b**.Figura 18. Spectrul de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ) al compusului **4b**.

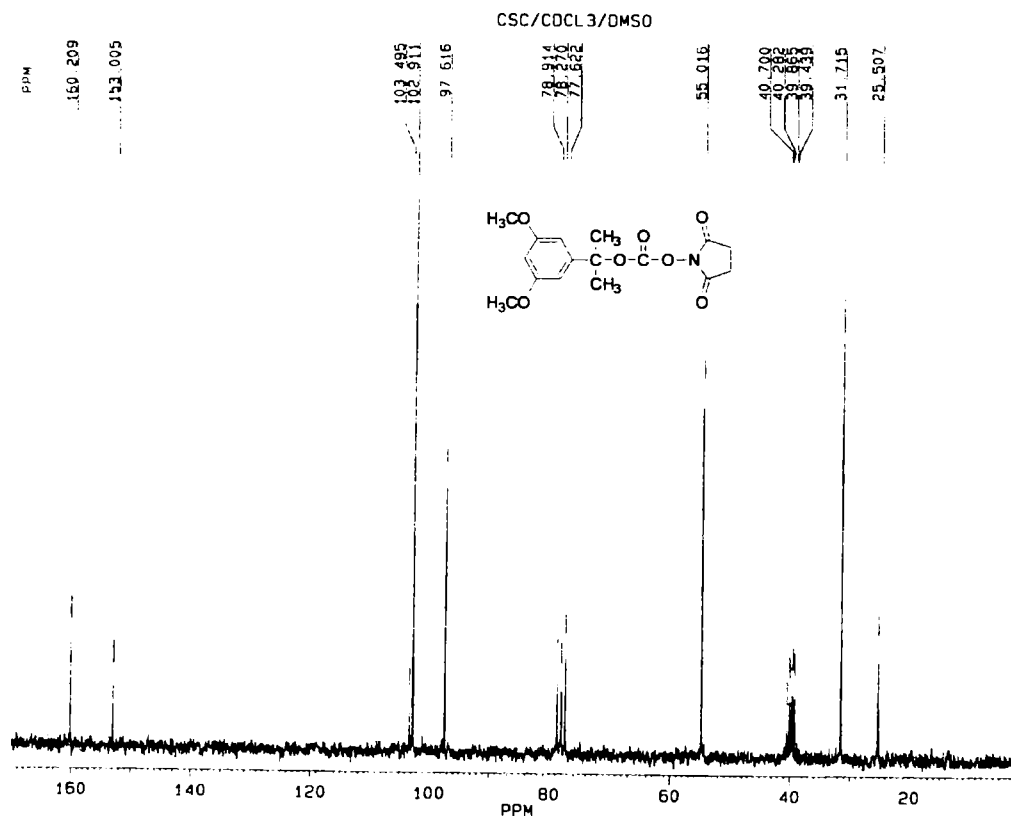
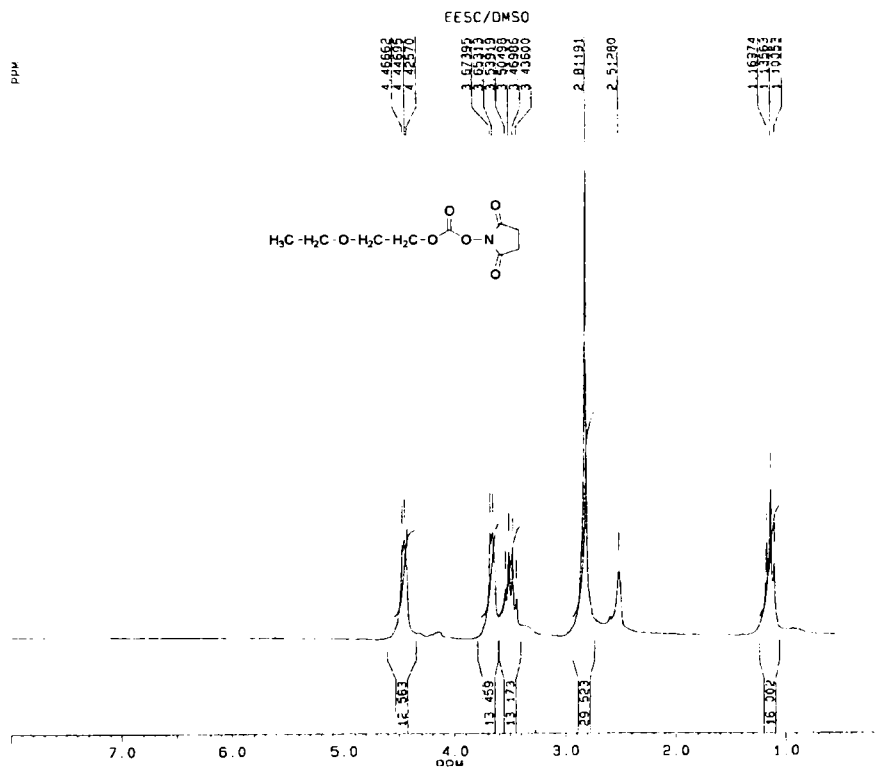


Figura 19. Spectrul de <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO) al compusului **4b**.

## 6.2.3. 2-ETOXIETIL-N-SUCCINIMIDILCARONAT (4c)

Figura 20. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) al compusului 4c.

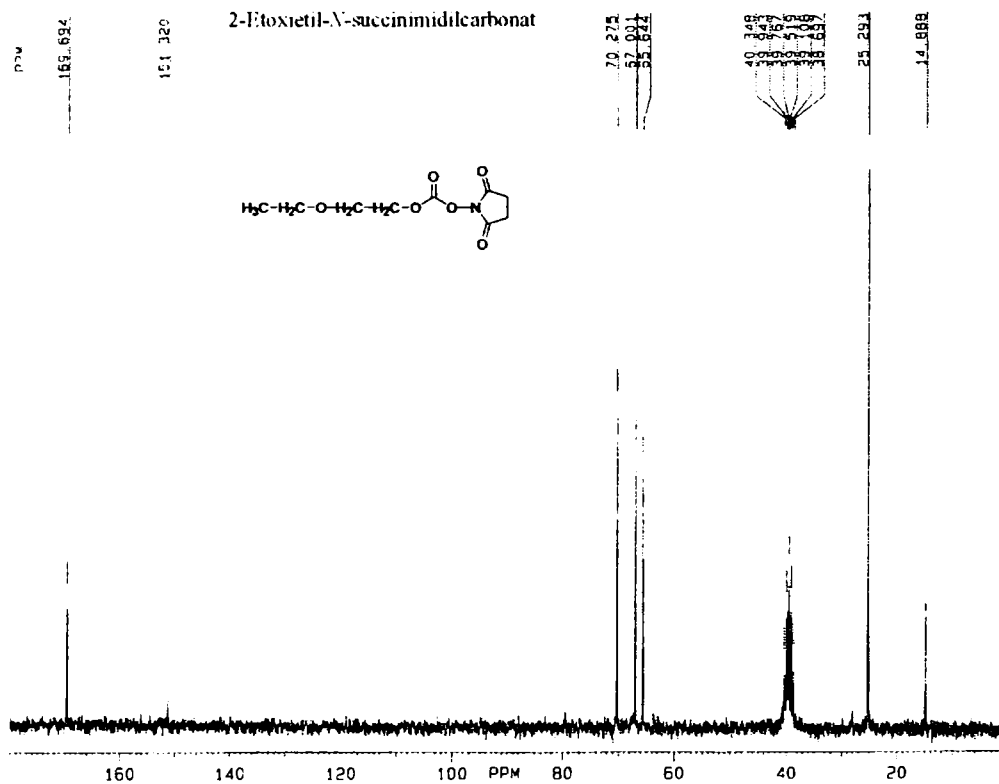


Figura 21. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO) al compusului **4c**.

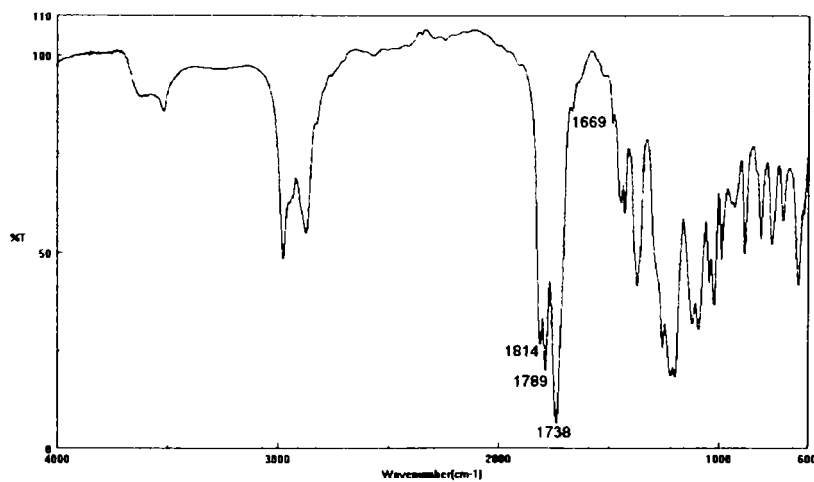
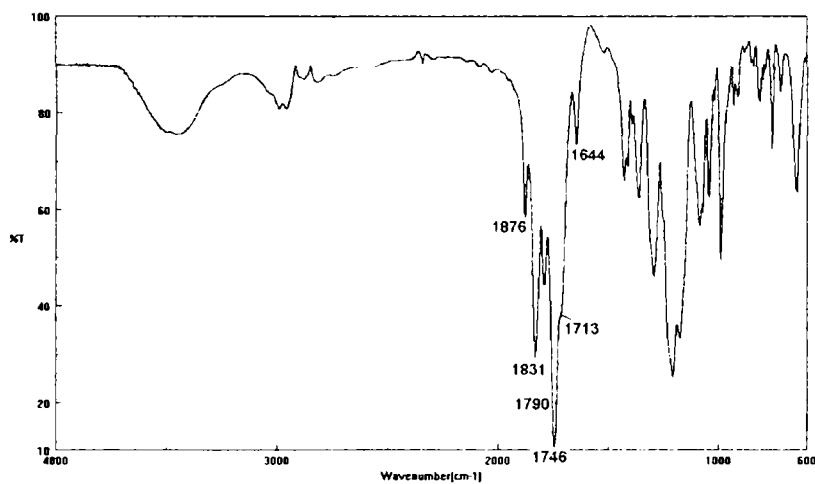
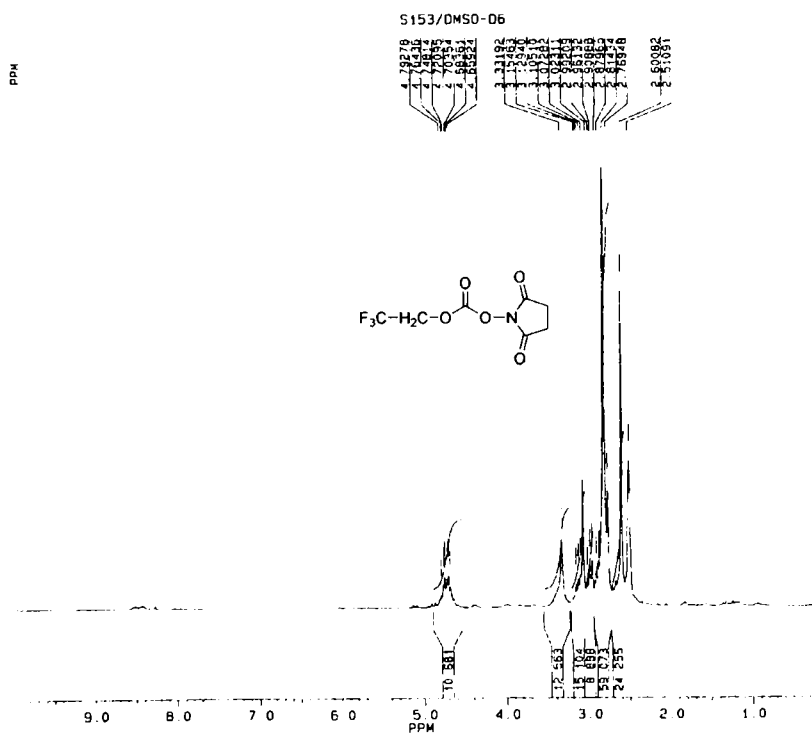
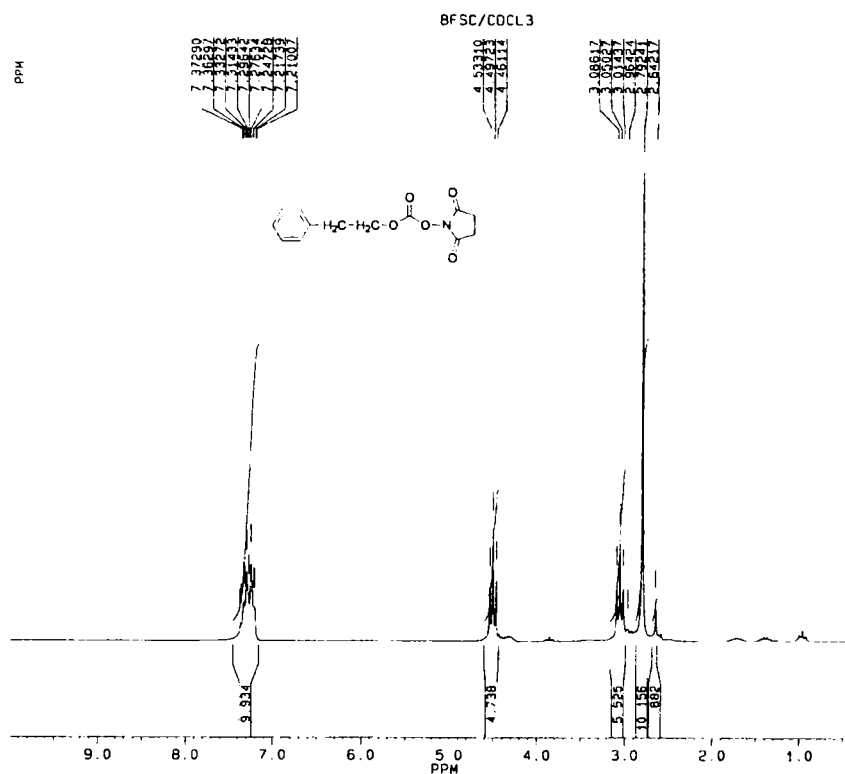


Figura 22. Spectrul de IR al compusului **4c**.

6.2.4. 2,2,2-TRIFLUOROETIL-N-SUCCINIMIDILCARBONAT (**4d**)Figura 23. Spectrul de IR al compusului **4d**.Figura 24. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) al compusului **4d**.





6.2.5.  $\beta$ -FENILETIL-N-SUCCINIMIDILCARBONATUL (4e)Figura 26. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) al compusului **4e**

BIBLIOTECA CENTRALĂ

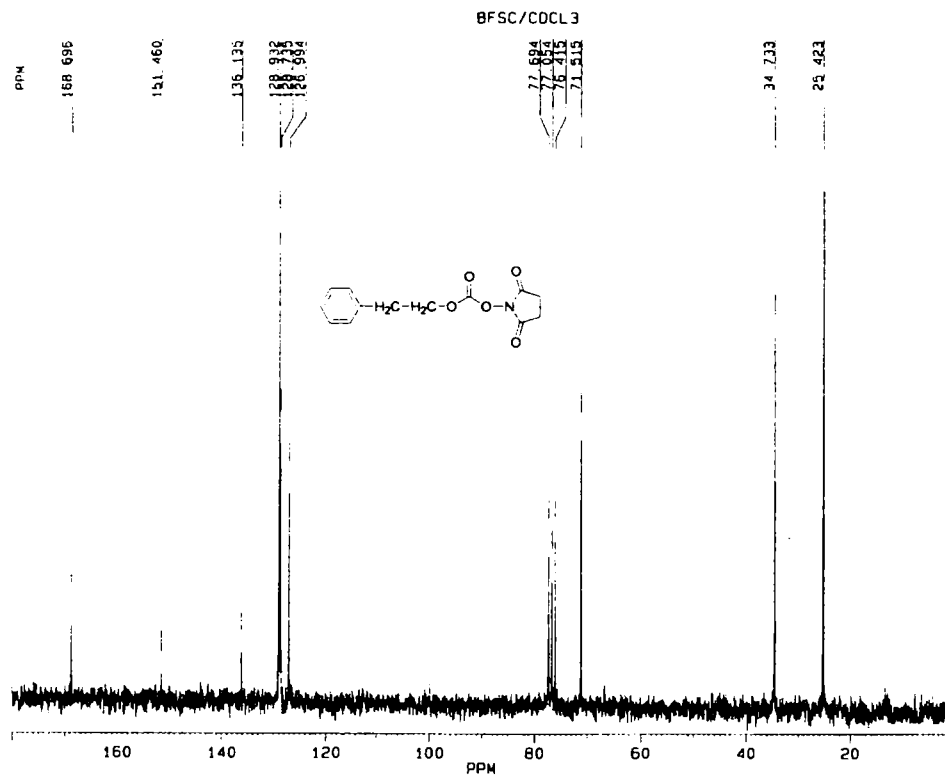


Figura 27. Spectrul de <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) al compusului **4e**.

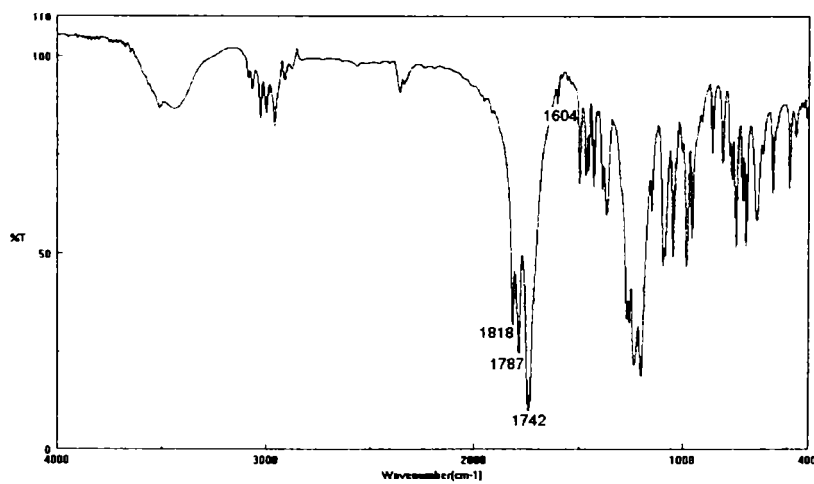


Figura 28. Spectrul de IR al compusului **4e**.

## 6.2.6. DIFENILMETIL-N-SUCCINIMIDILCARBONATUL (4f)

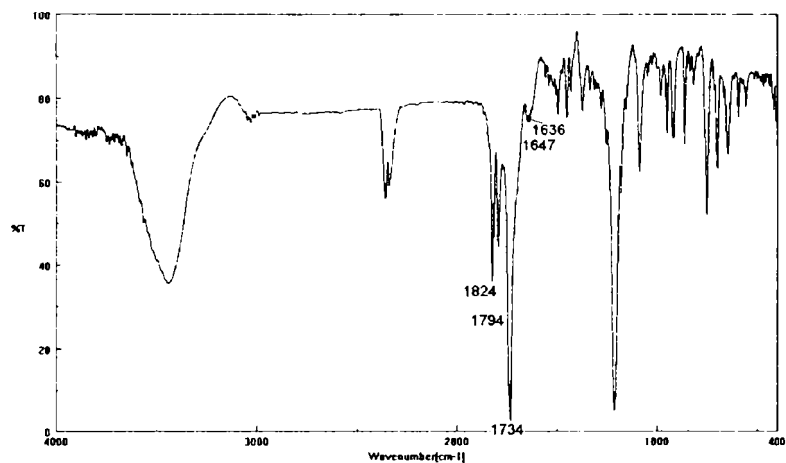
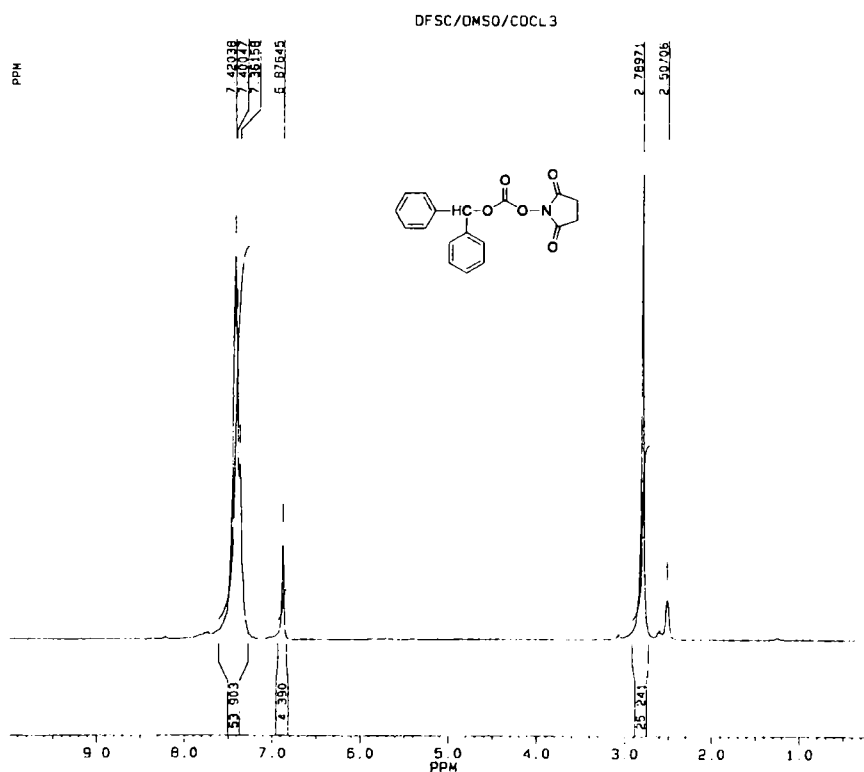


Figura 29. Spectrul de IR al compusului 4f.

Figura 30. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO) al compusului 4f.

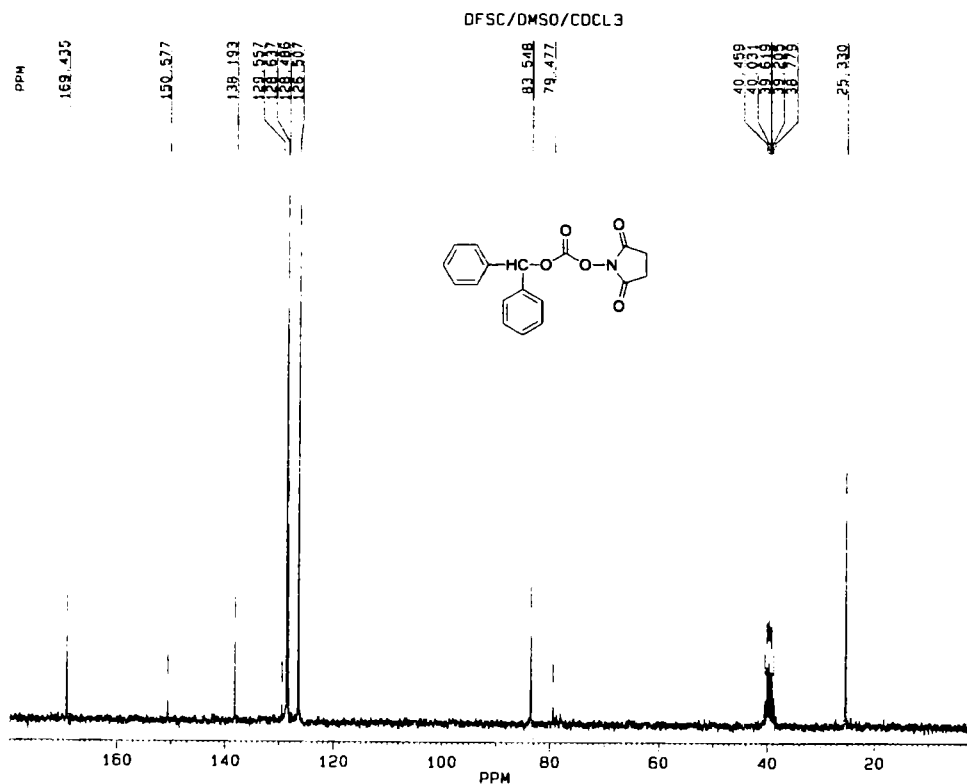


Figura 31. Spectrul de <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO) al compusului **4f**.

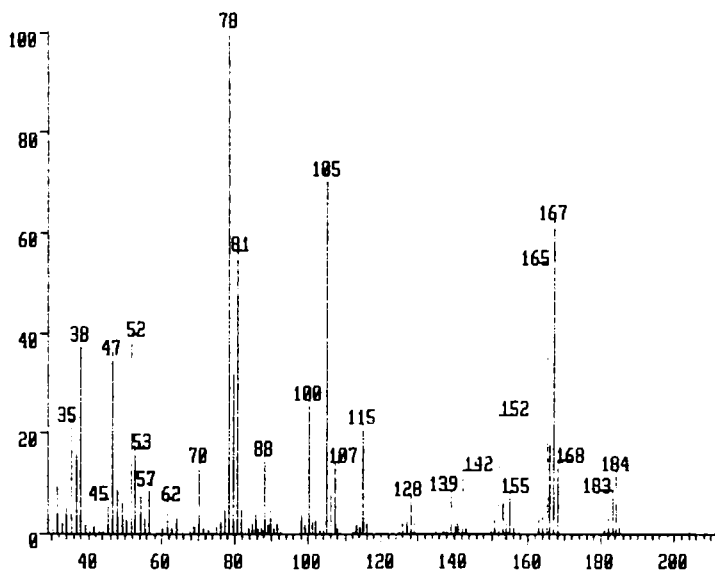
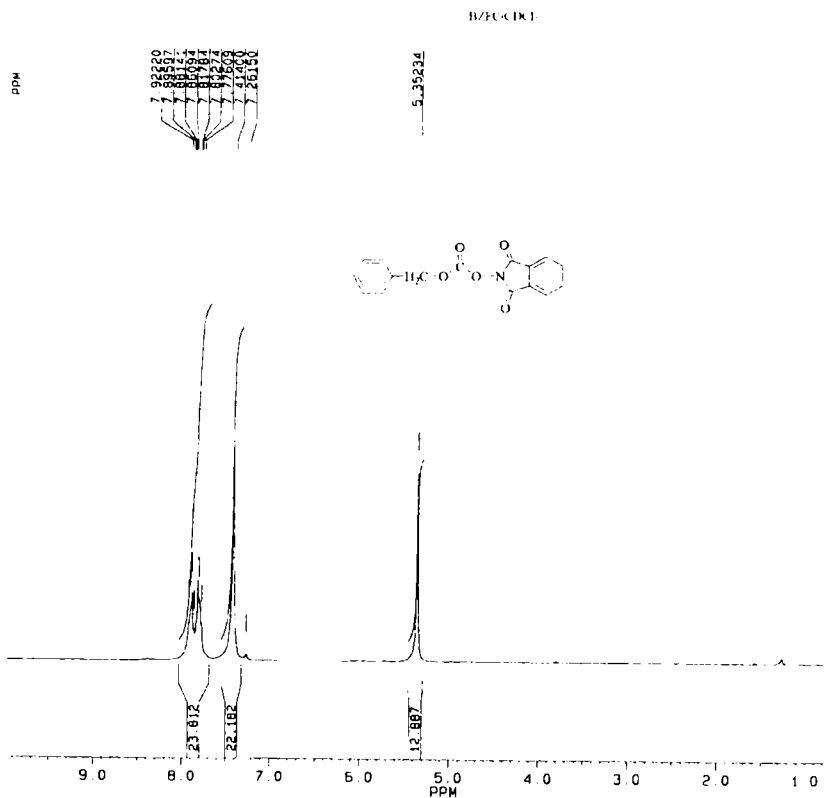


Figura 32. Spectrul de masă al compusului **4f**.

## 6.3. CARBONAȚI MICȘTI DE FTALIMIDIL

6.3.1. BENZIL-*N*-FTALIMIDILCARBONAT (5a)Figura 33. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) al compusului 5a.

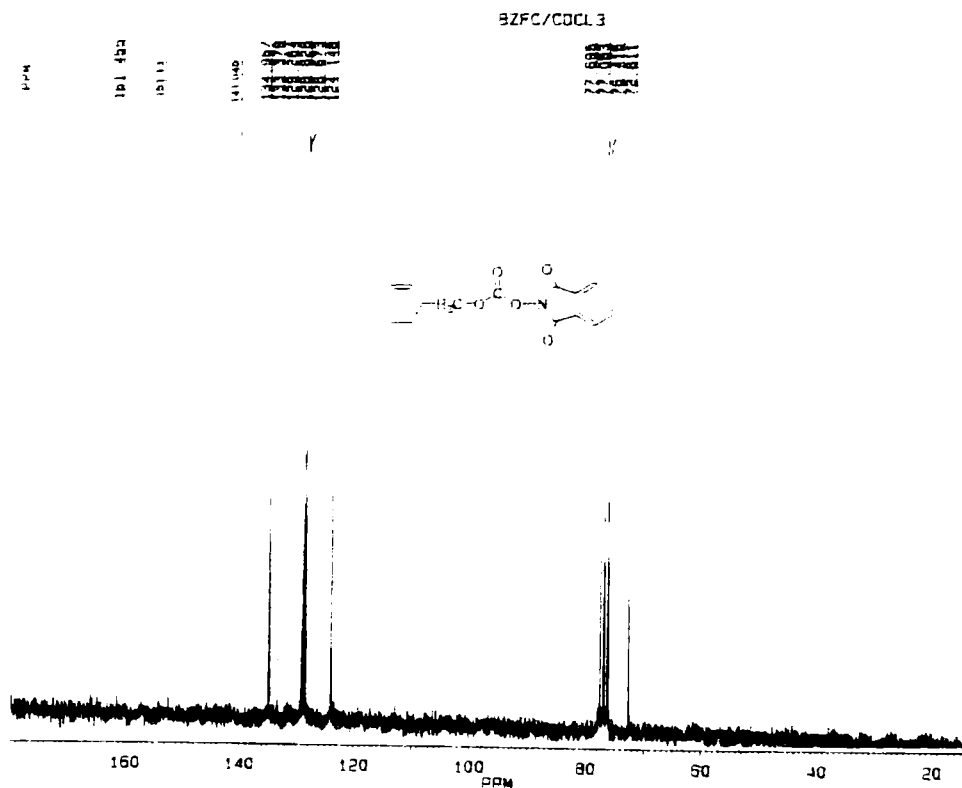


Figura 34. Spectrul de <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) al compusului **5a**.

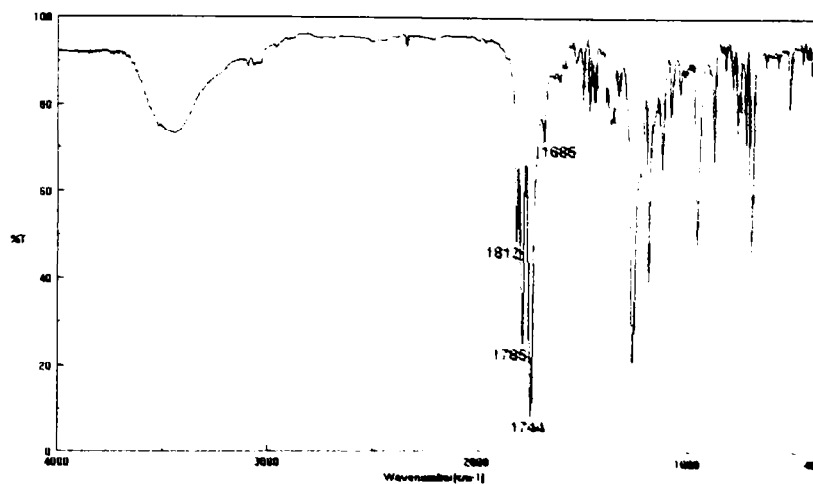
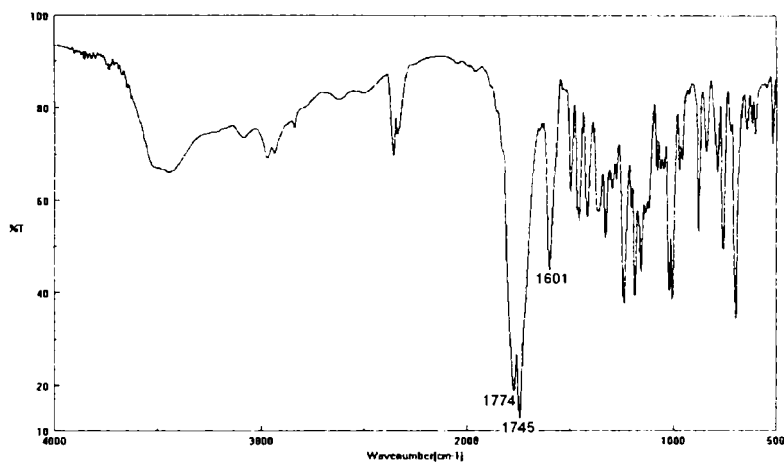
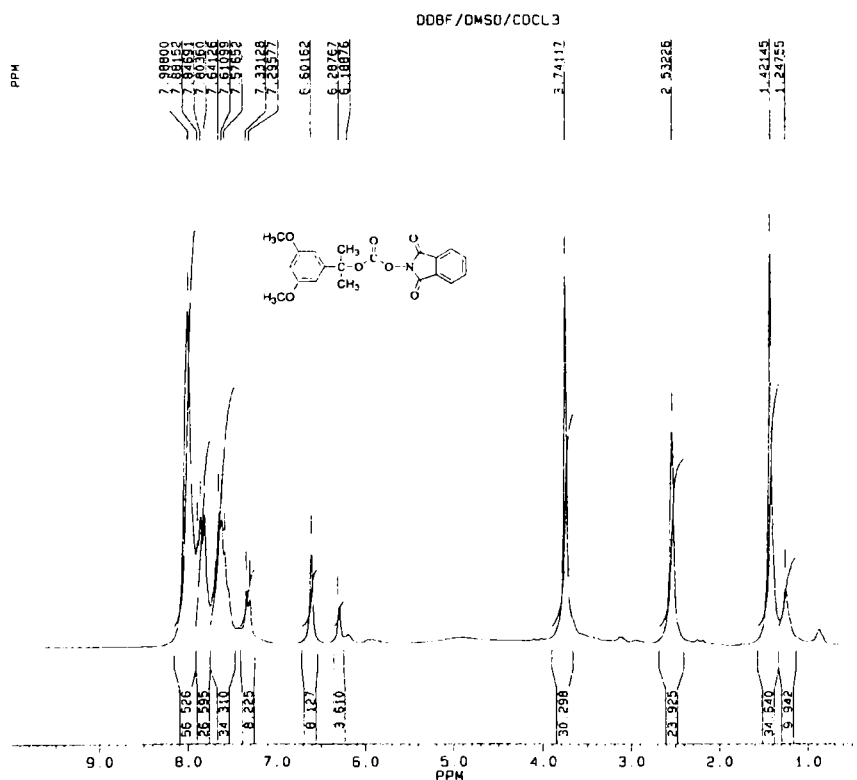


Figura 35. Spectrul de IR al compusului **5a**

6.3.2.  $\alpha,\alpha$ -DIMETIL-3,5-DIMETOXIBENZIL-*N*-FTALIMIDILCARBONAT (**5b**)

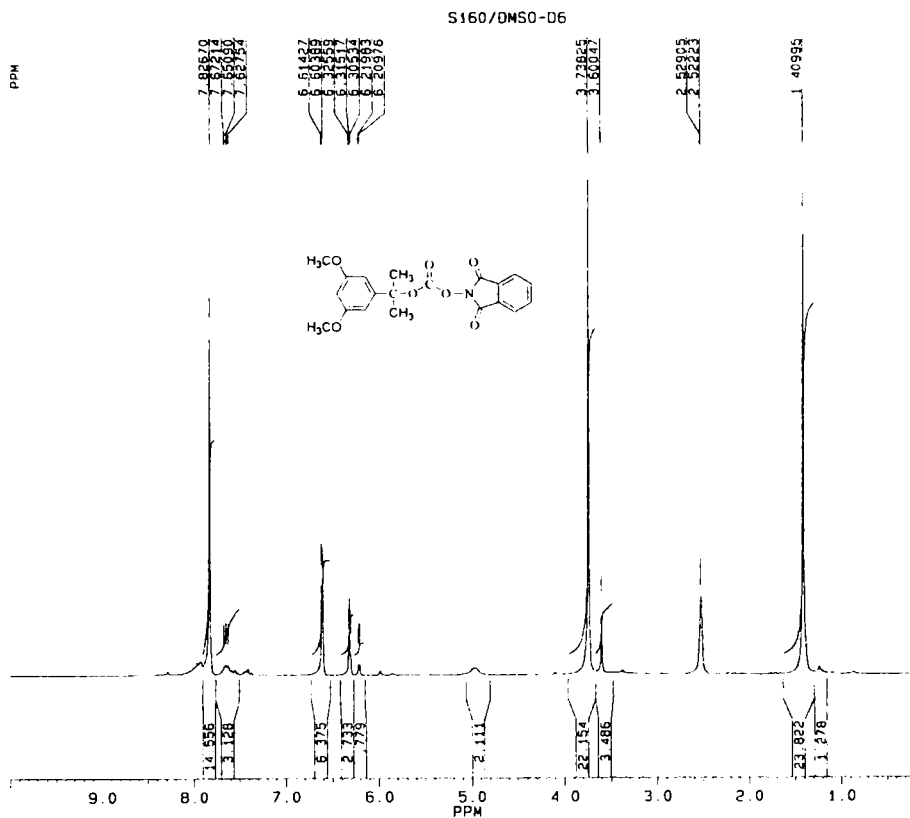
a. Raport molar diftalimidilcarbonat:alcool:TEA = 1:1:1

Figura 36. Spectrul de IR al compusului **5b**.Figura 37. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO) al compusului **5b**.





## b. Raport molar diftalimidilcarbonat : alcool : TEA = 1 : 3 : 2

Figura 39. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $\text{D}_6$ ) al compusului **5b**.

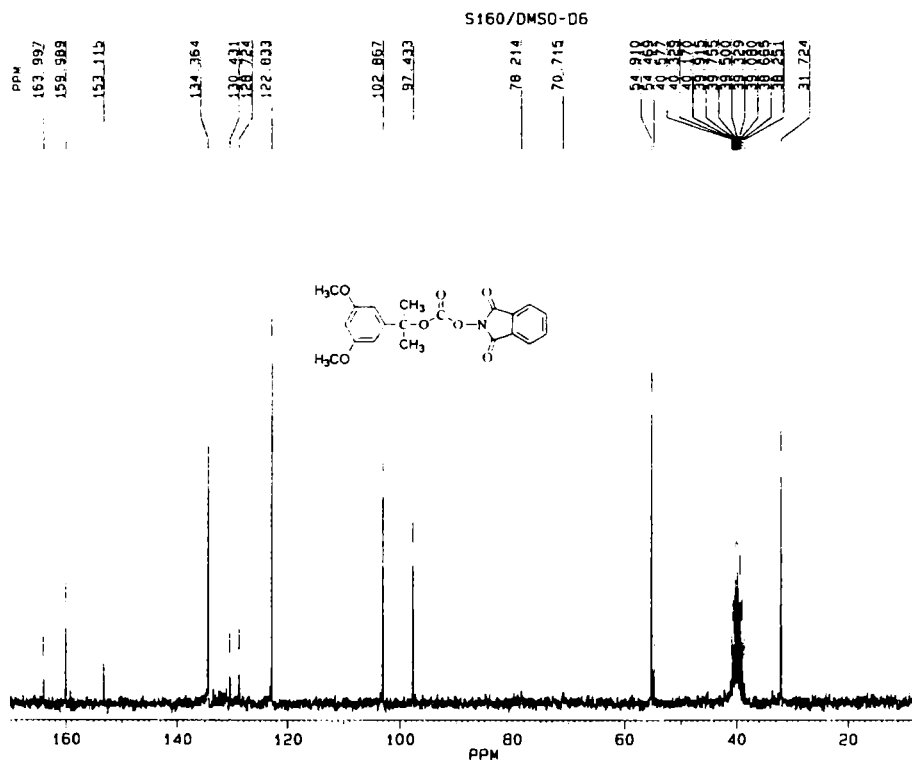


Figura 40. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $\text{D}_6$ ) al compusului **5b**

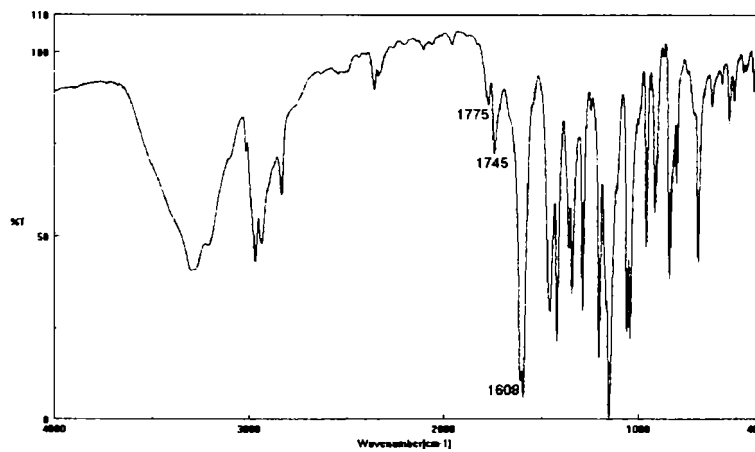


Figura 41. Spectrul de IR al compusului **5b**.

## 6.3.3. 2-ETOXIETIL-N-FTALIMIDILCARBONAT (5c)

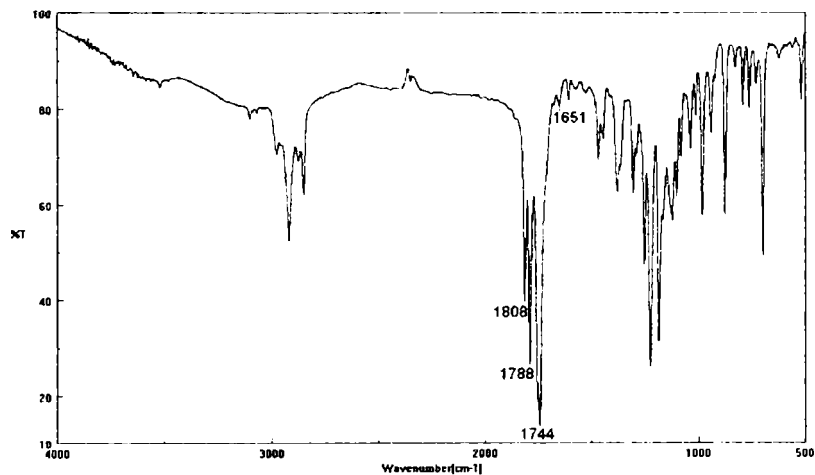
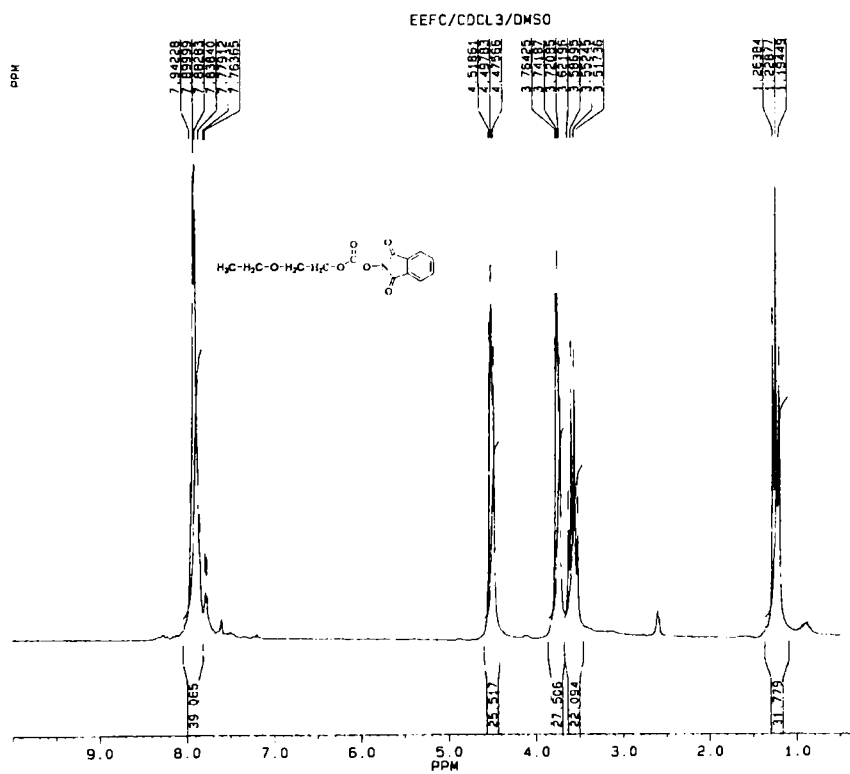
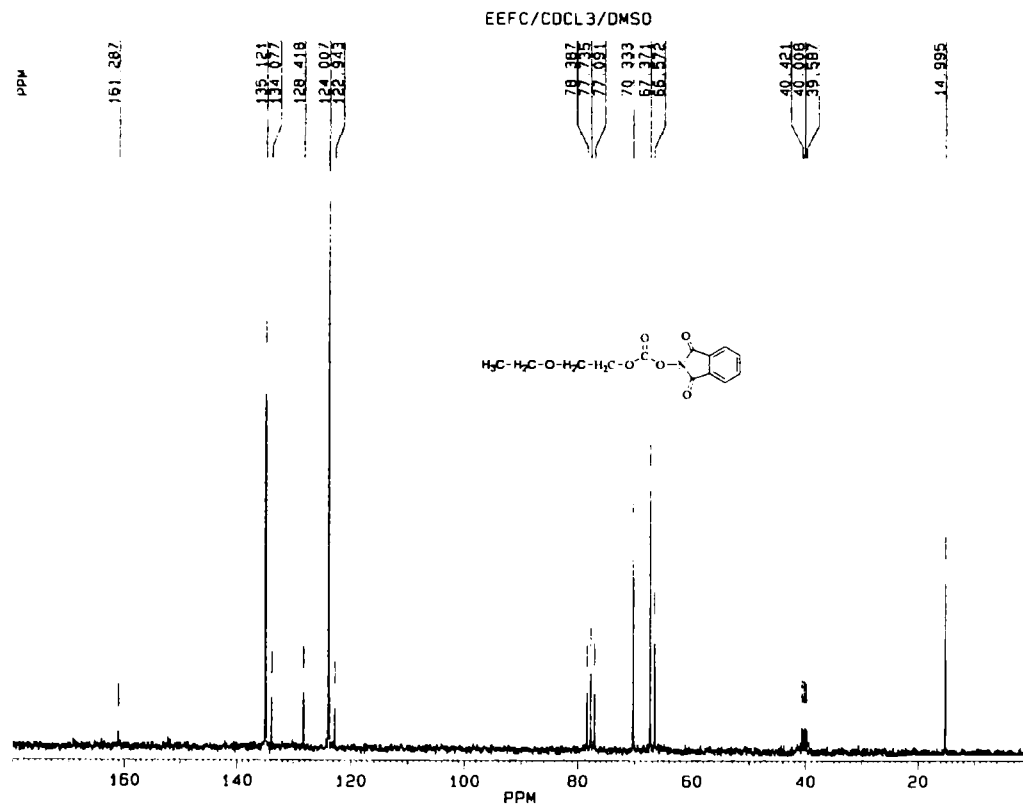
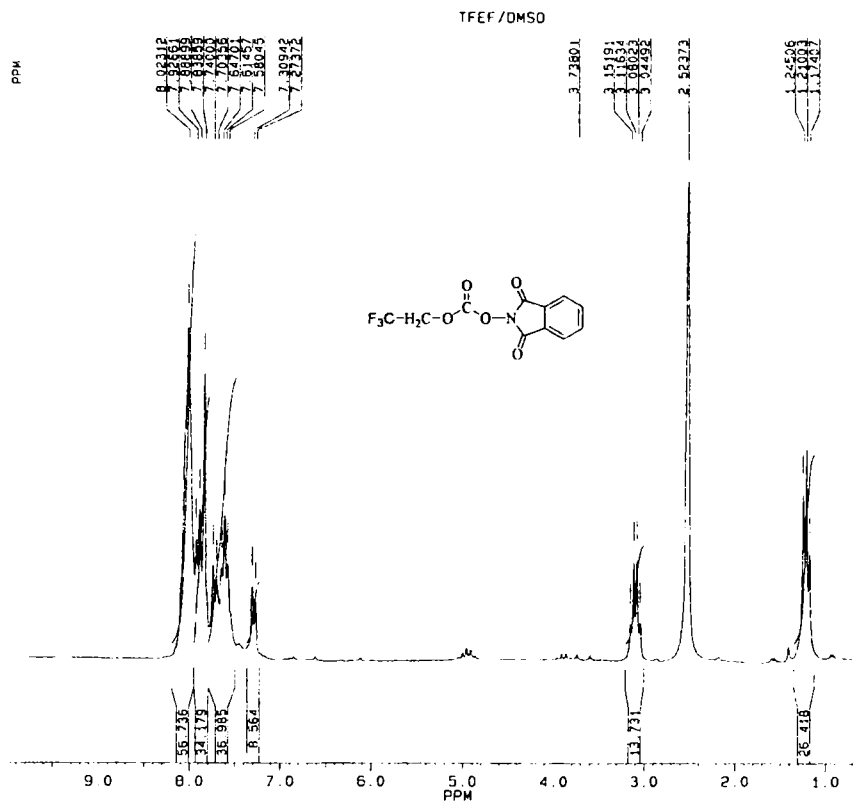


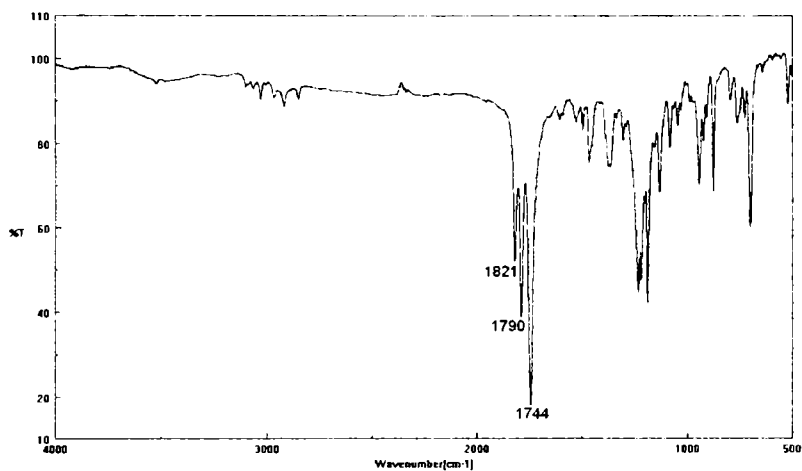
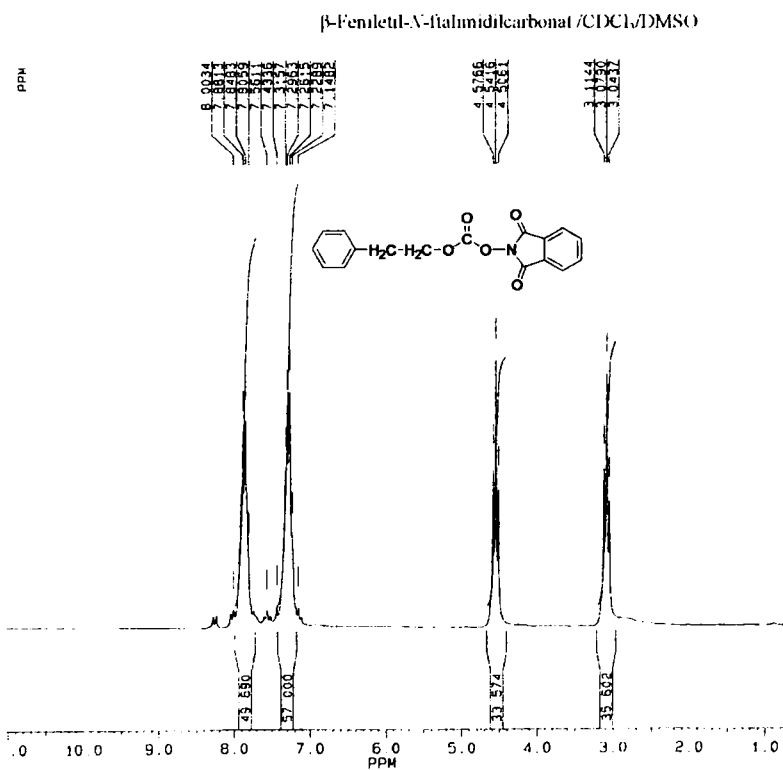
Figura 42. Spectrul de IR al compusului 5c.

Figura 43. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO) al compusului 5c.

Figura 44. Spectrul de <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO) al compusului 5c.

6.3.4. 2,2,2-TRIFLUOROETIL-N-FTALIMIDILCARBONAT (**5d**)Figura 45. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO) al compusului **5d**.



6.3.5.  $\beta$ -FENILETIL-*N*-FTALIMIDILCARBONAT (**5e**)Figura 48. Spectrul de IR al compusului **5e**Figura 49. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO) al compusului **5e**.

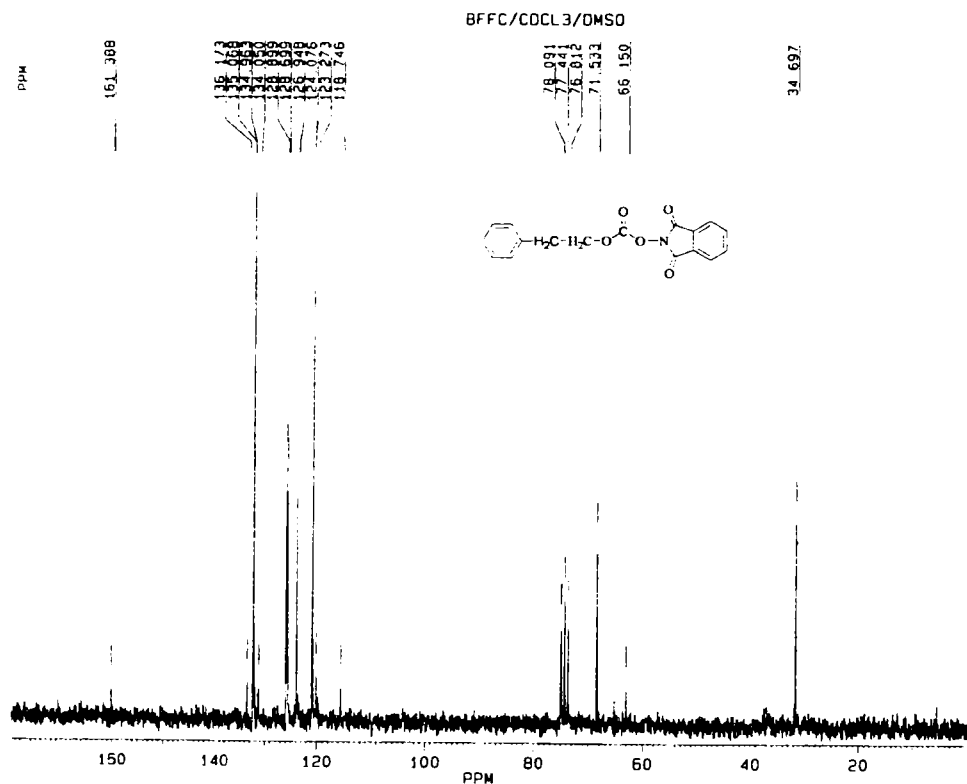


Figura 50. Spectrul de <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO) al compusului **5e**.

### 6.3.6. DIFENILMETIL-*N*-FTALIMIDILCARBONATUL (**5f**)

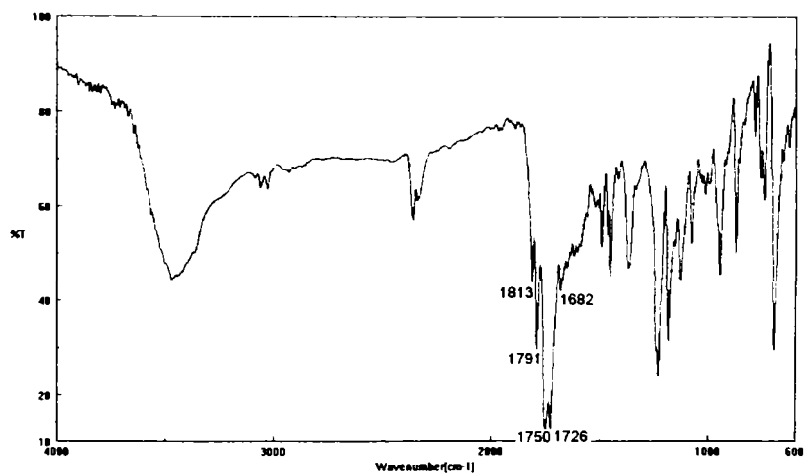


Figura 51. Spectrul de IR al compusului **5f**.



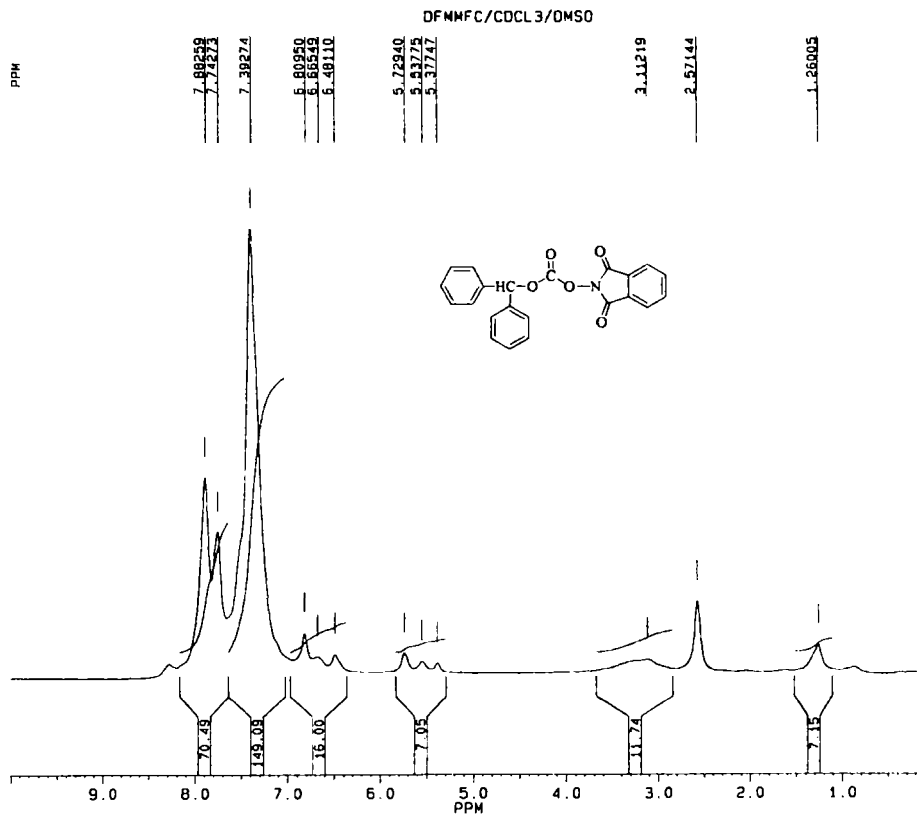


Figura 52. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO) al compusului **5f**.

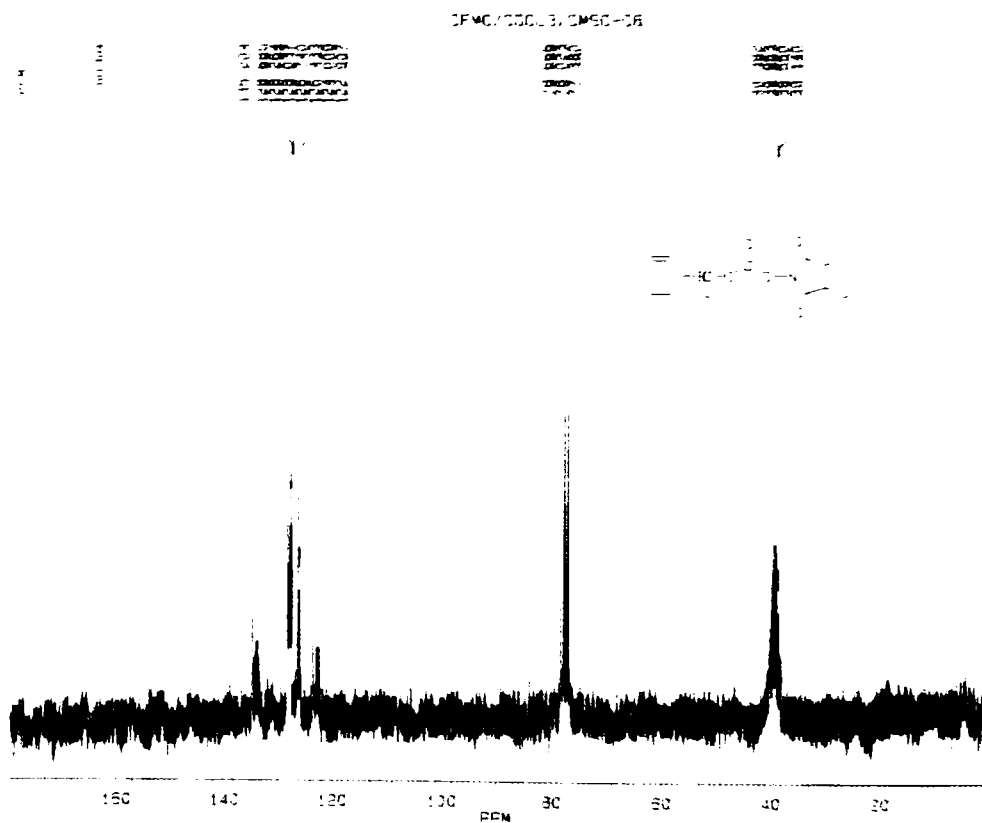


Figura 53. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ) al compusului **5f**.

## 6.4. PROTEJAREA GRUPELOR AMINO PRIN ALCOXICARBONILARE

### 6.4.1. REACȚII DE PROTEJARE A AMINELOR ALIFATICE CU CARBONAȚI MICȘTI DE SUCCINIMIDIL

#### 6.4.1.1. *N*-(BENZOLOXICARBONIL)IZOPROPILAMINA (**6a**)

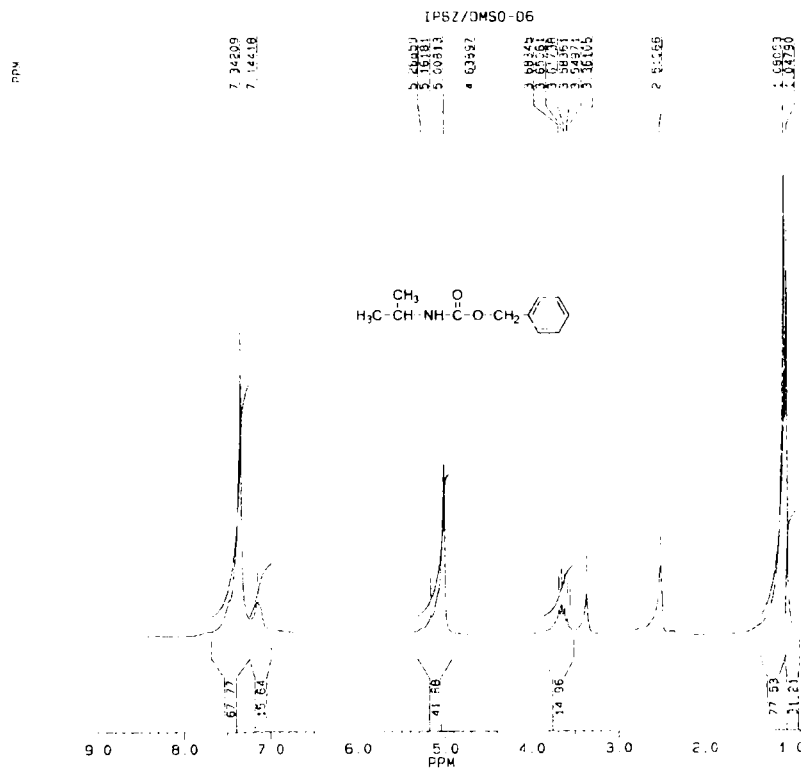


Figura 54. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $\text{D}_6$ ) al compusului **6a**.

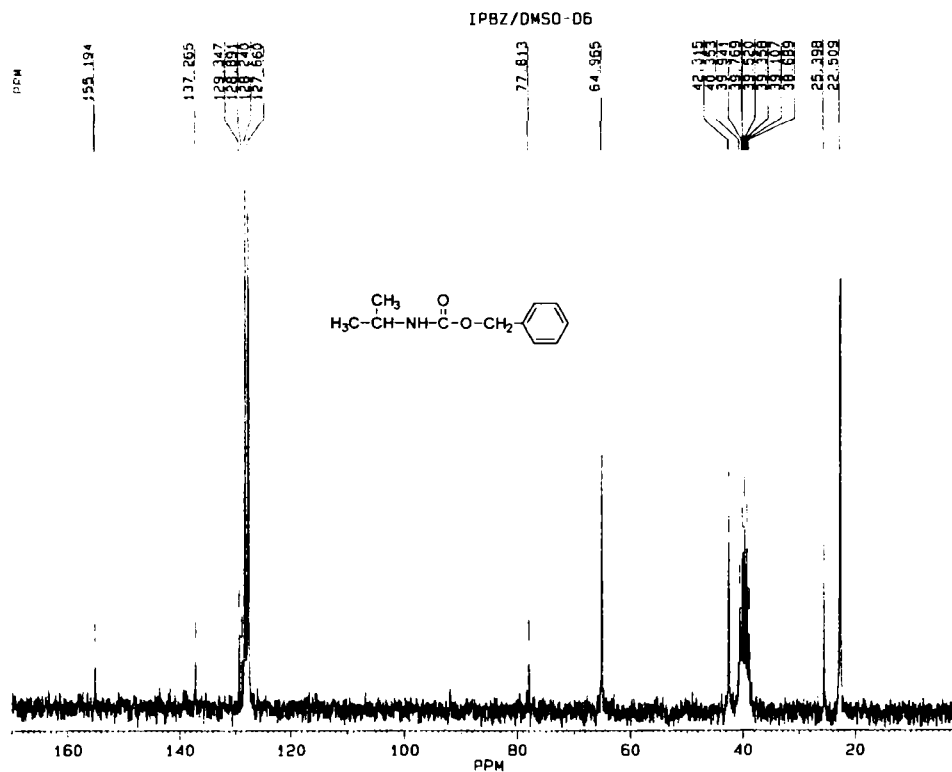


Figura 55. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO- $\text{D}_6$ ) al compusului **6a**.

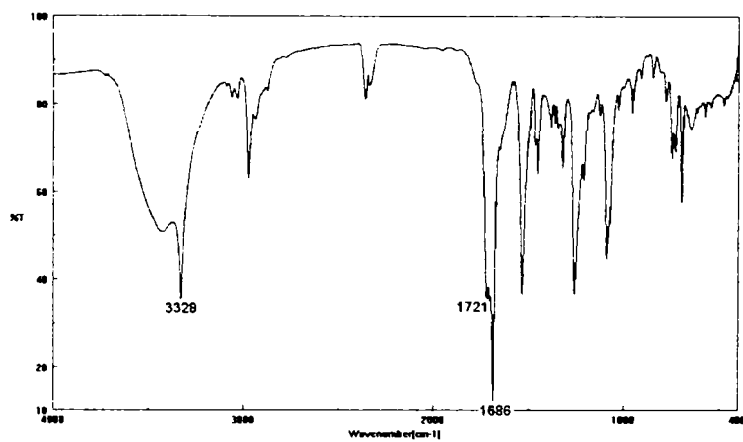
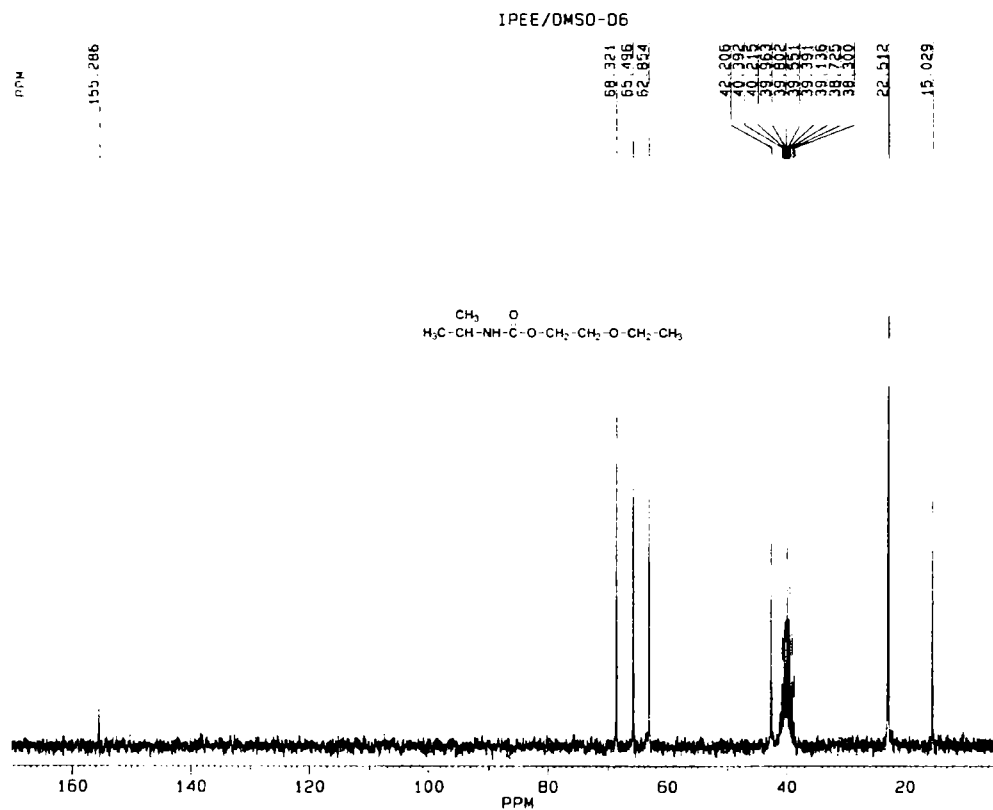


Figura 56. Spectrul de IR al compusului **6a**.



Figura 59. Spectrul de <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) al compusului **6c**.

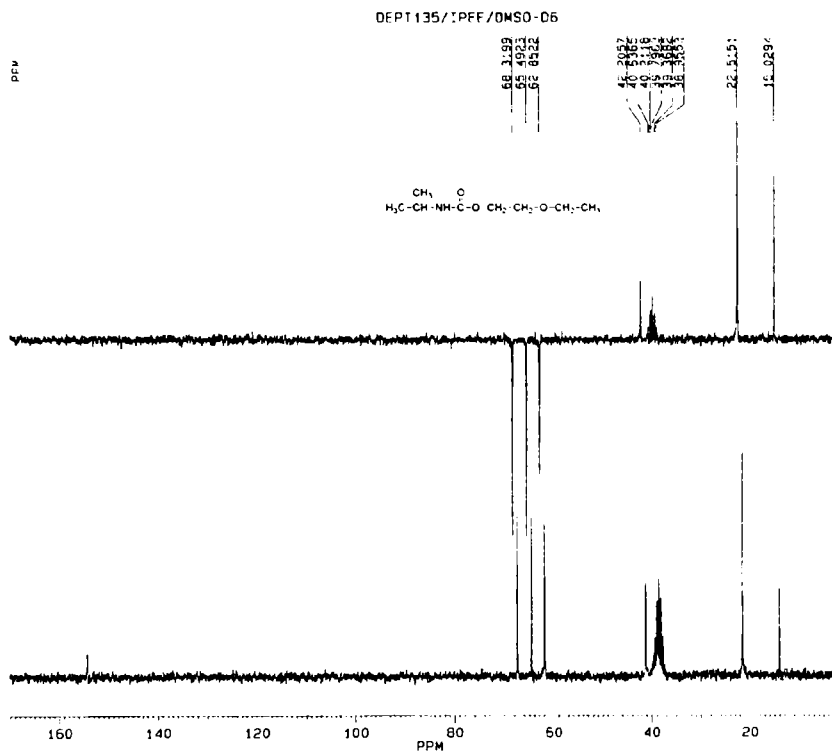


Figura 60. Spectrul DEPT 135 (DMSO-D<sub>6</sub>) al compusului **6c**

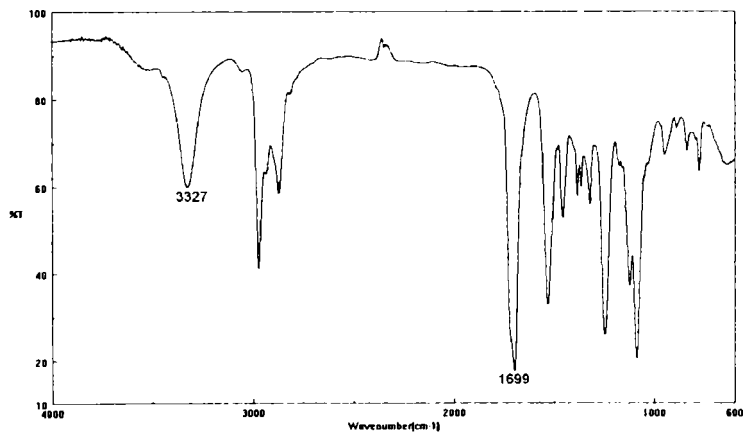
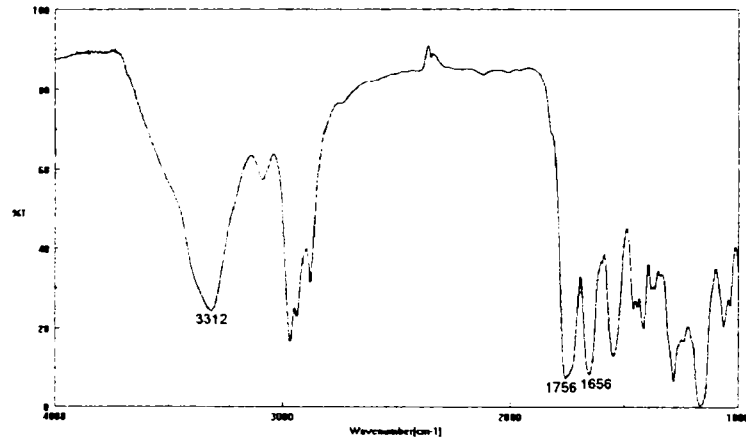
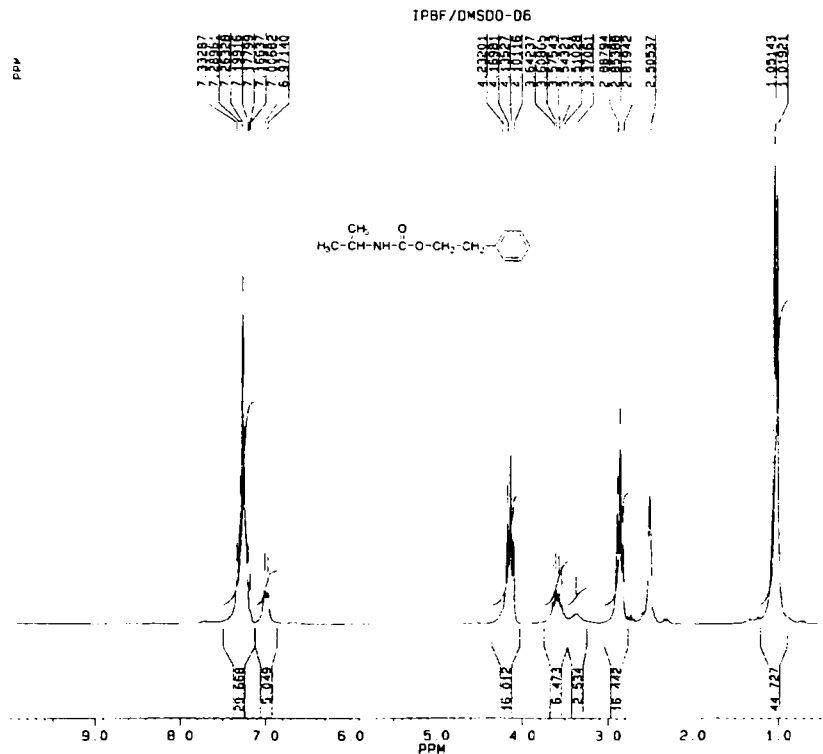
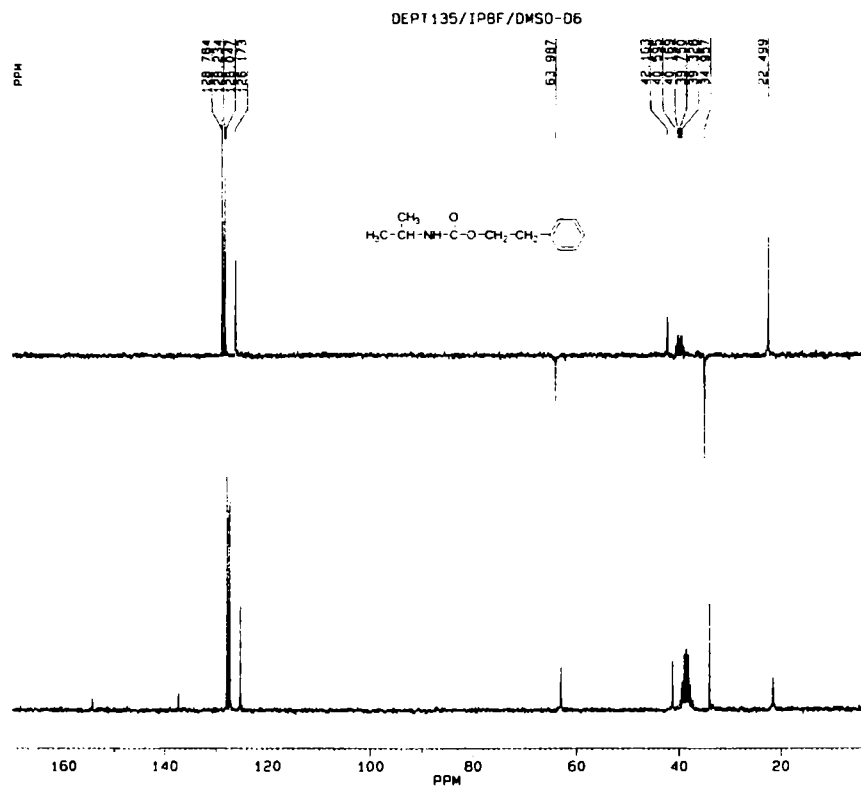
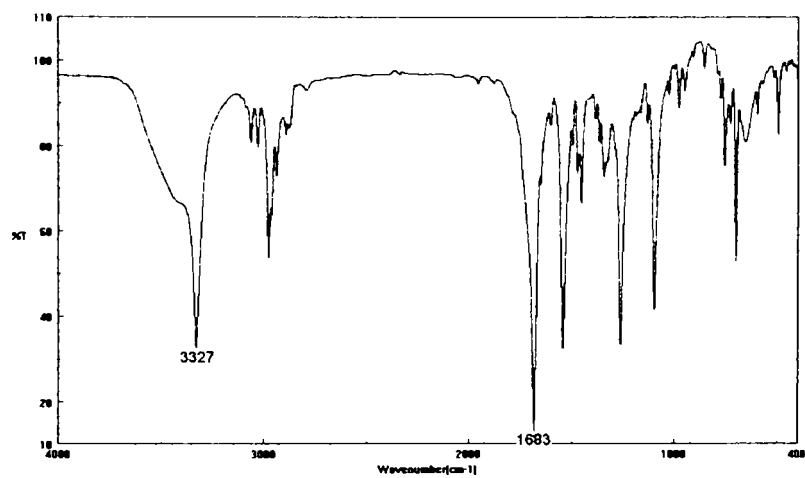


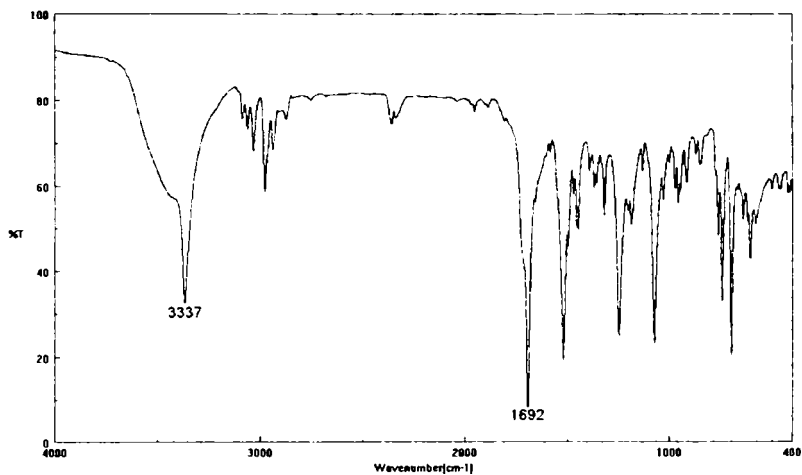
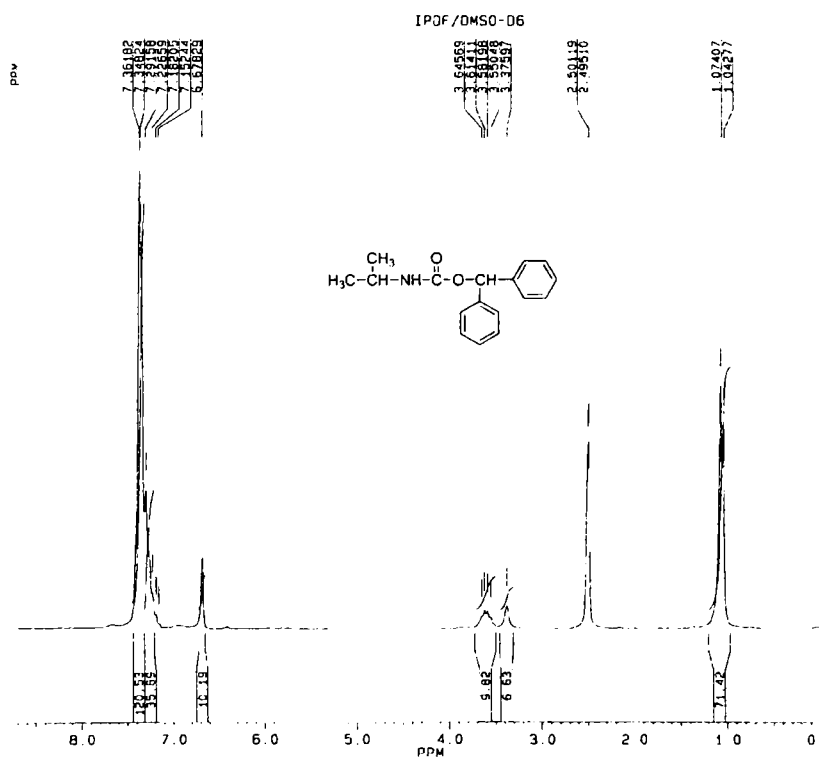
Figura 61. Spectrul de IR al compusului **6c**.

6.4.1.4. *N*-(2,2,2-TRIFLUOROETILOXICARBONIL)IZOPROPILAMINA (**6d**)Figura 62. Spectrul de IR al compusului **6d**.6.4.1.5. *N*-(B-FENILETIL)OXICARBONIL)IZOPROPILAMINA (**6e**)Figura 63. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO- $\text{D}_6$ ) al compusului **6e**.





Figura 65. Spectrul DEPT 135 (DMSO-D<sub>6</sub>) al compusului **6e**Figura 66. Spectrul de IR al compusului **6e**.

6.4.1.6. *N*-(DIFENILMETILOXICARBONIL)IZOPROPILAMINA (**6f**)Figura 67. Spectrul de IR al compusului **6f**.Figura 68. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D6) al compusului **6f**.

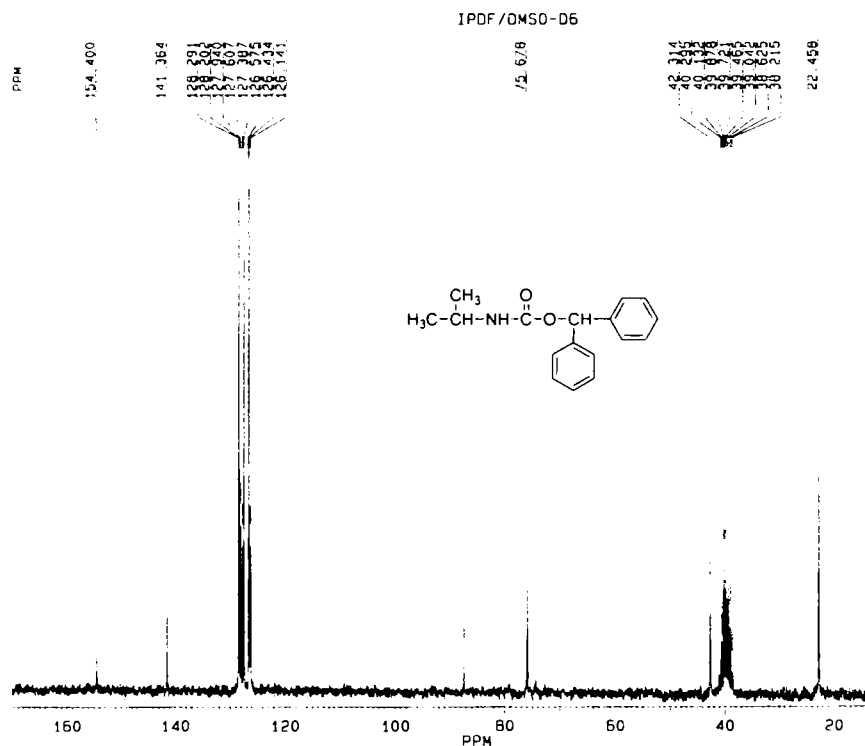


Figura 69. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **6f**.

## 6.4.2. REACȚII DE PROTEJARE A GRUPEI AMINO DIN $\alpha$ -AMINOACIZI CU CARBONAȚI MICȘTI DE SUCCINIMIDIL

### 6.4.2.1. ESTERIFICAREA AMINOACIZILOR

### 6.7.2. CLORHIDRATUL ESTERULUI METILIC AL FENILALANINEI (**8a**)

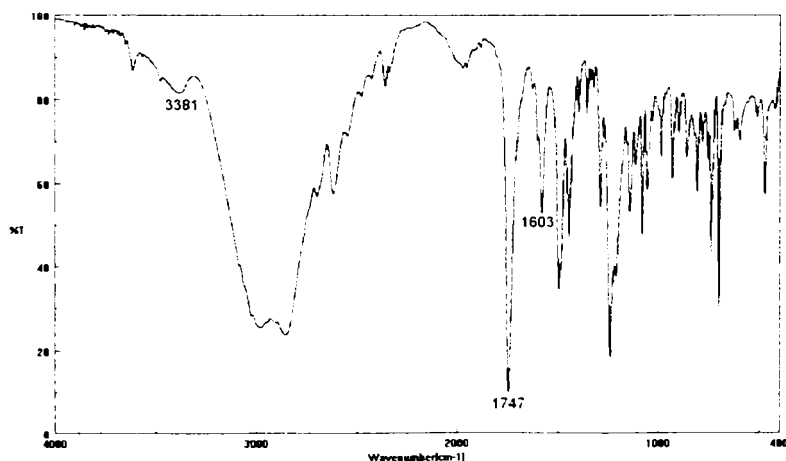
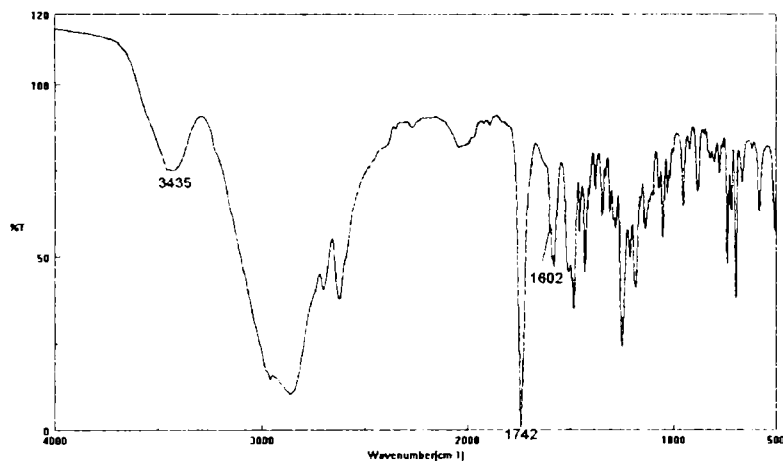
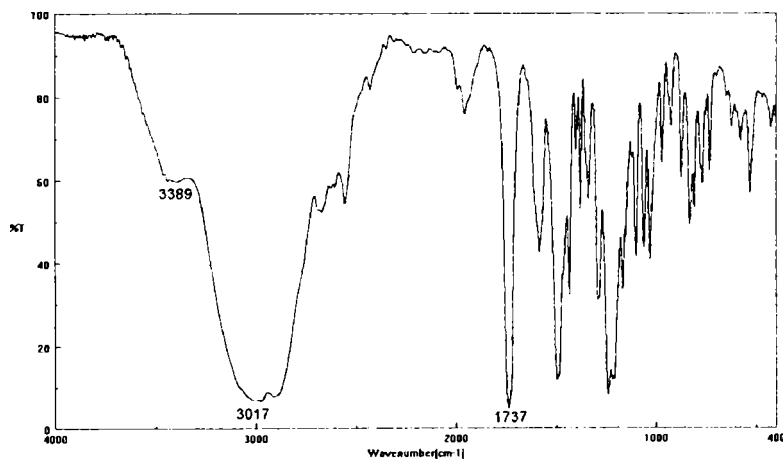
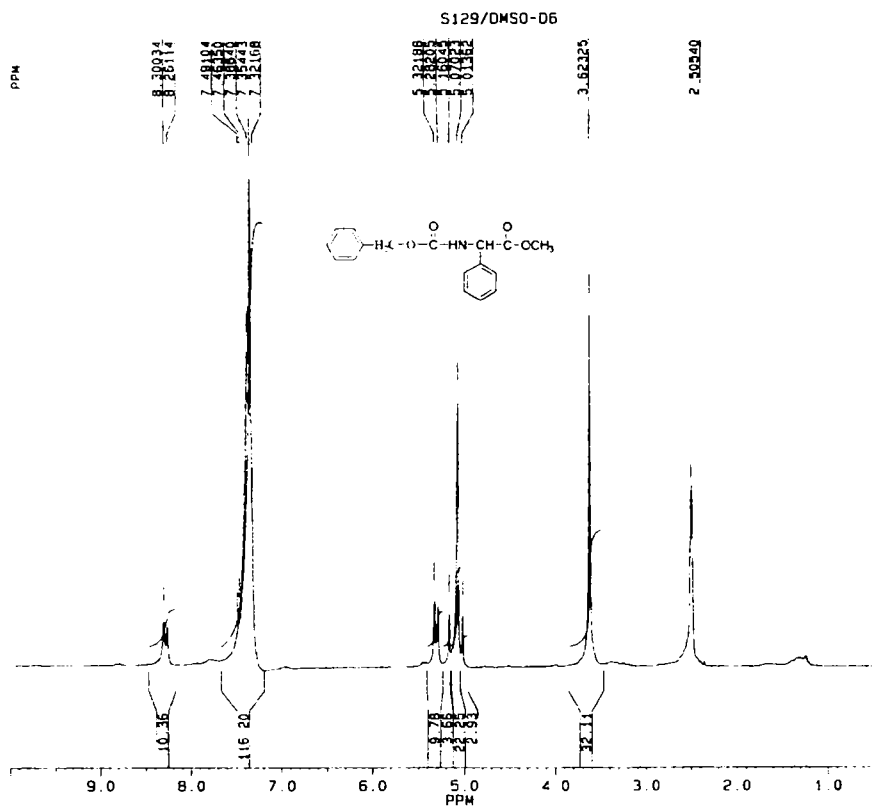


Figura 70. Spectrul de IR al compusului **8a**.

6.7.1. CLORHIDRATUL ESTERULUI METILIC AL FENILGLICINEI (**8b**)Figura 71. Spectrul de IR al compusului **8b**.6.7.3. CLORHIDRATUL ESTERULUI METILIC AL VALINEI (**8c**)Figura 72. Spectrul de IR al compusului **8c**.

6.4.2.1. ESTERUL METILIC AL *N*-(BENZOILCARBONIL)FENILGLICINEI (**9a**)Figura 73. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **9a**.

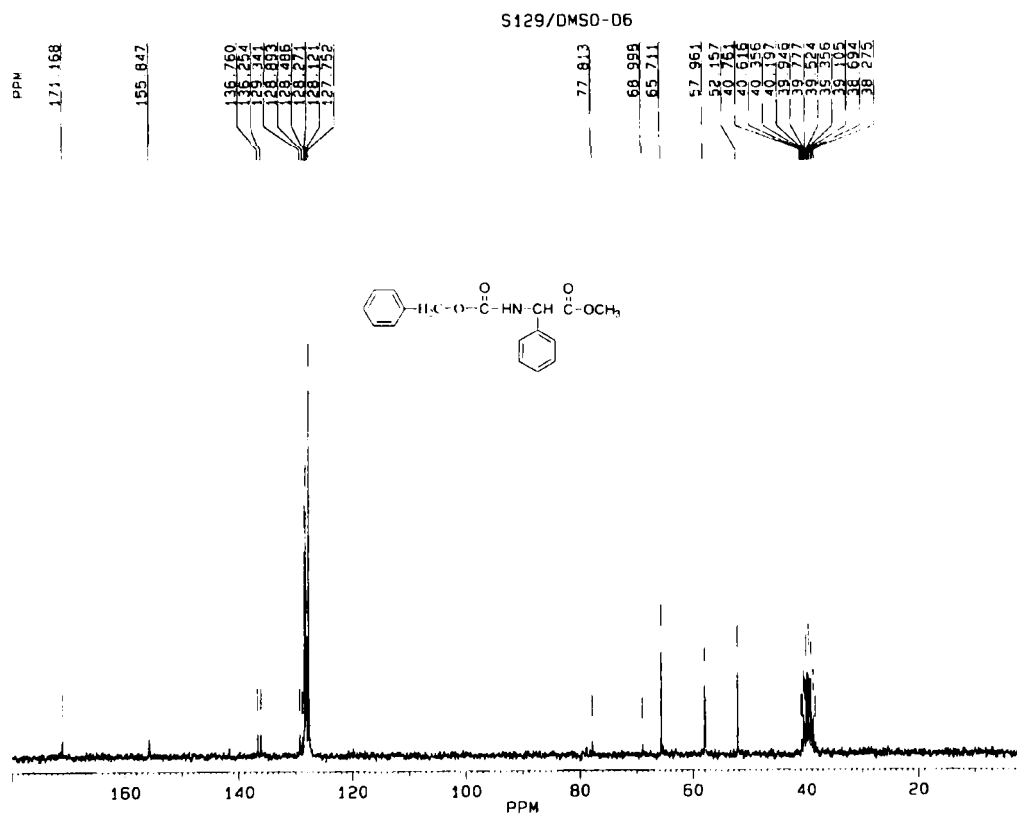


Figura 74. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **9a**.

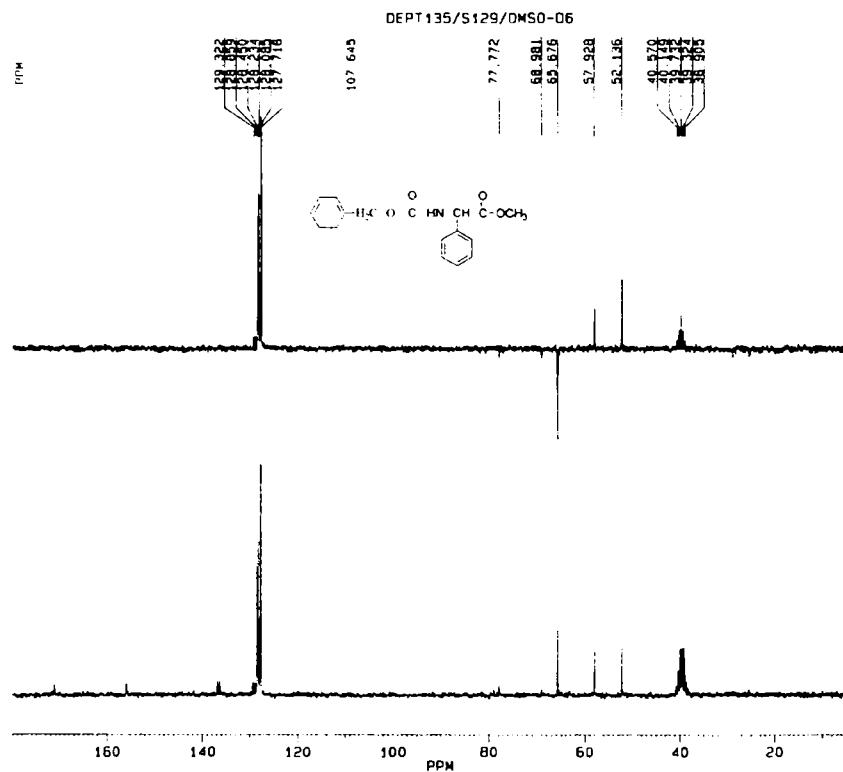


Figura 75. Spectrul DEPT 135 (DMSO-D<sub>6</sub>) al compusului **9a**

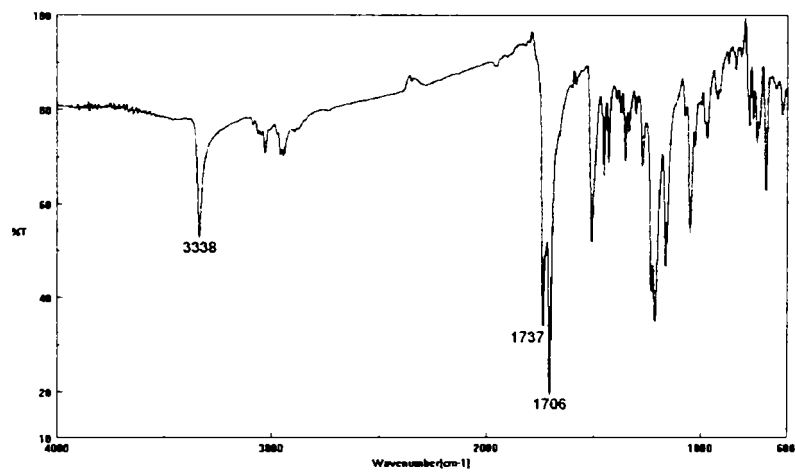


Figura 76. Spectrul de IR al compusului **9a**.



### 6.4.2.2. ESTERUL METILIC AL *N*-( $\alpha,\alpha$ -DIMETIL-3,5-DIMETOXIBENZOIL)-FENILGLICINEI (**9b**)

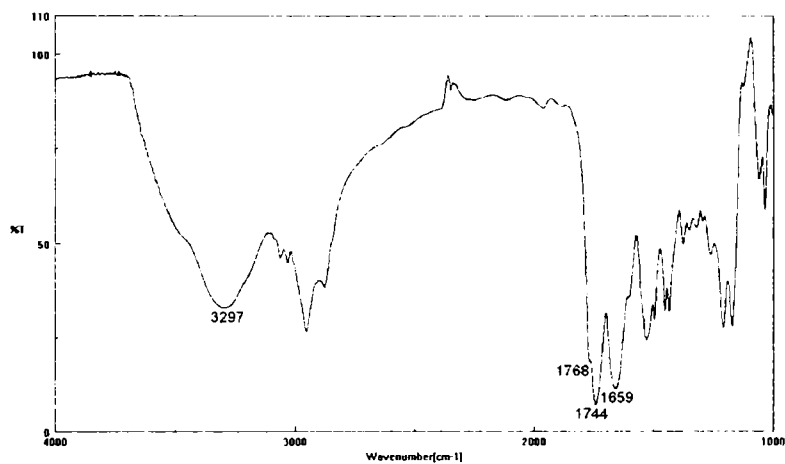


Figura 77. Spectrul de IR al compusului **9b**.

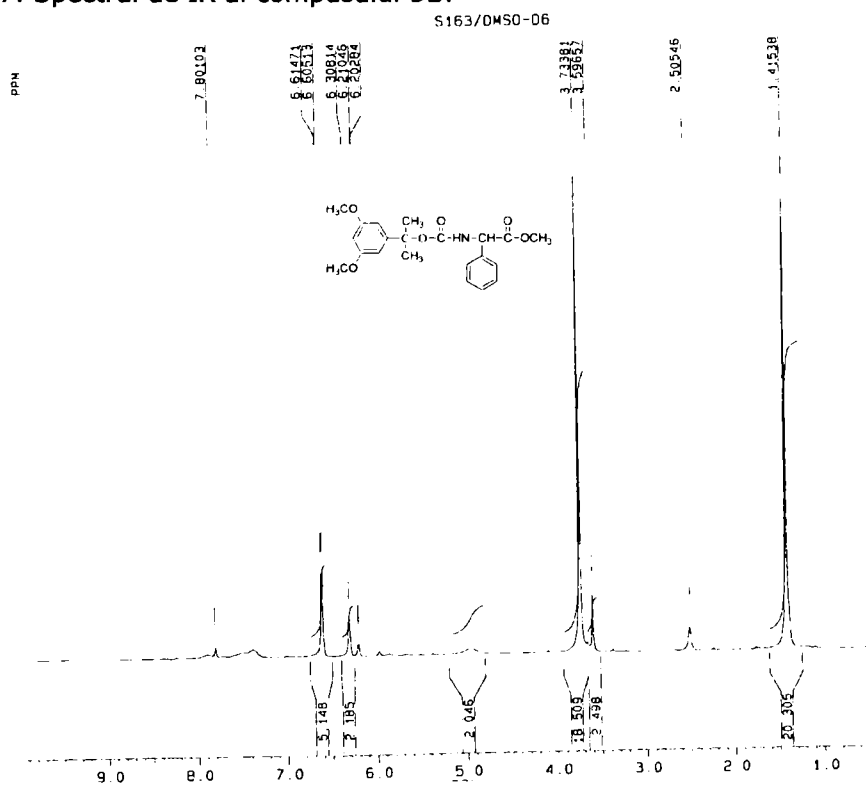


Figura 78. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D6) al compusului **9b**.

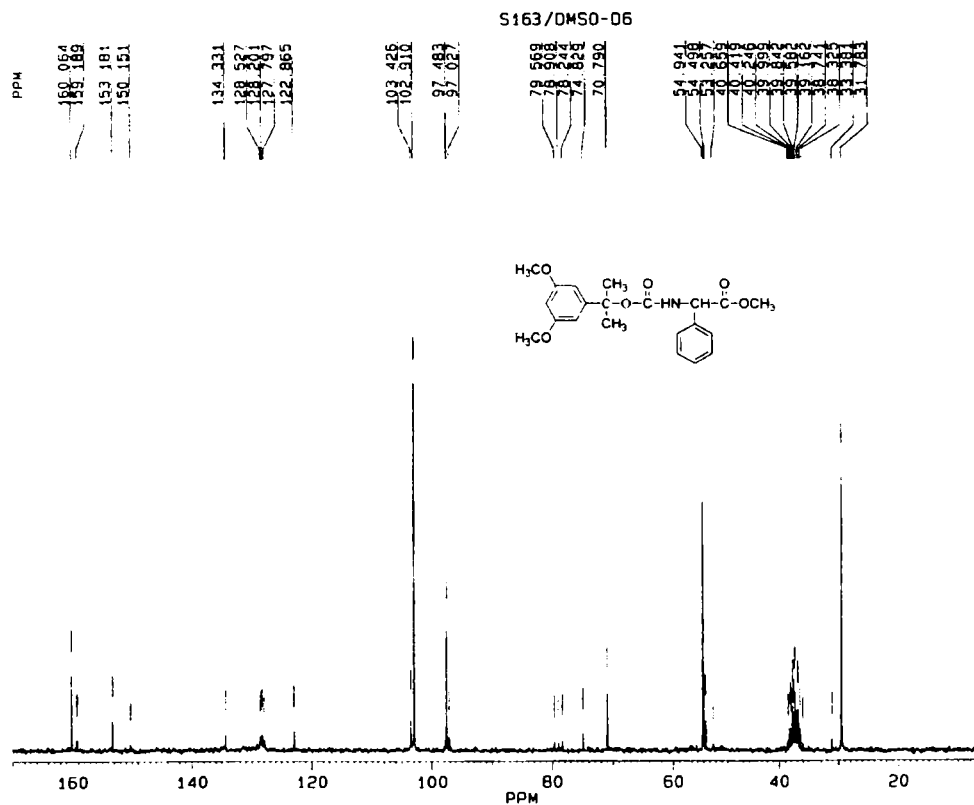
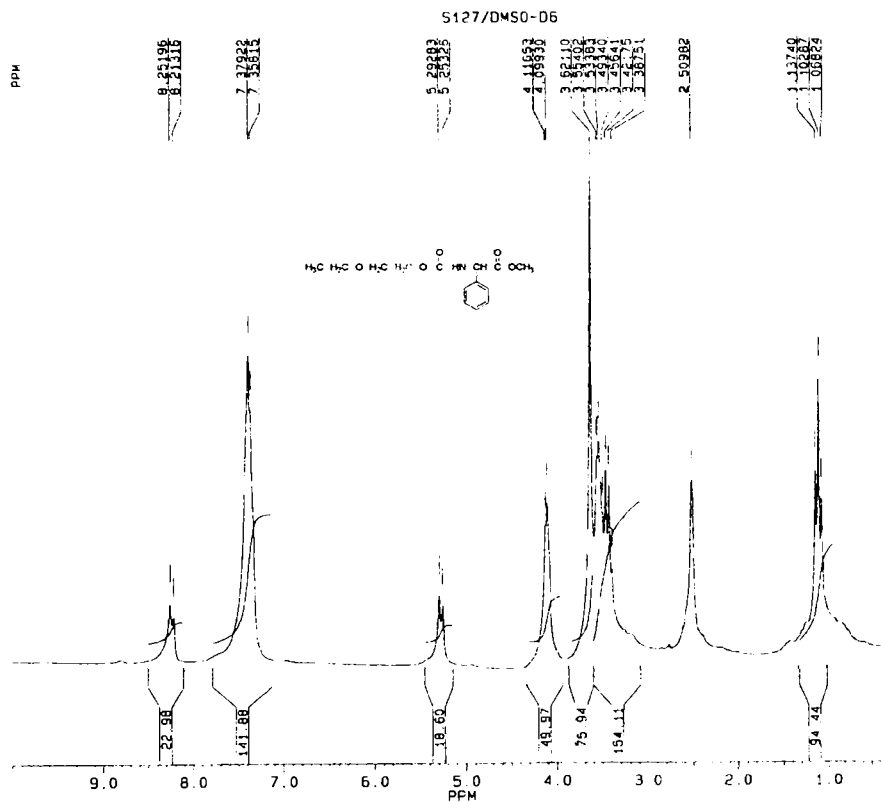


Figura 79. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **9b**.

6.4.2.3. ESTERUL METILIC AL *N*-(2-ETOXIETILOXICARBONIL)FENILGLICINEI (**9c**)Figura 80. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **9c**.

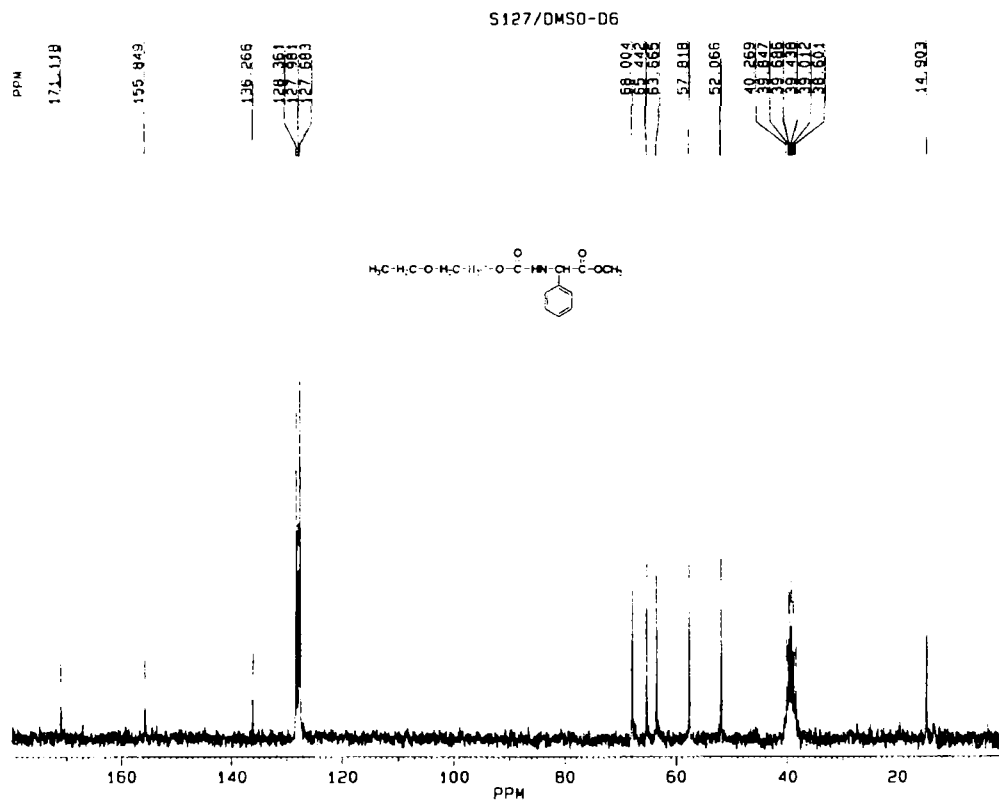


Figura 81. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **9c**.

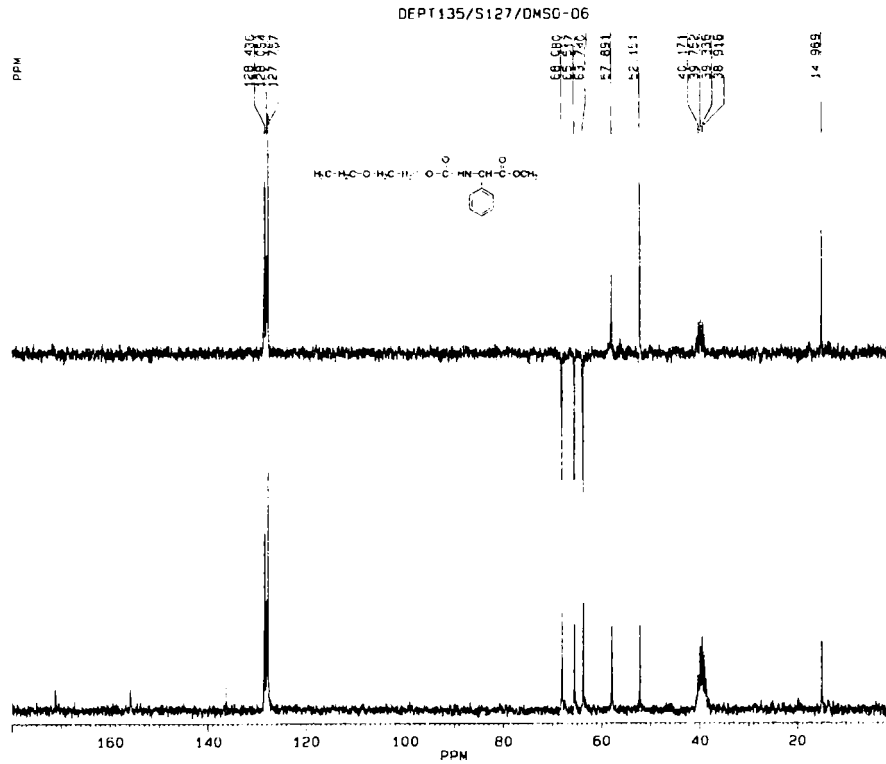


Figura 82. Spectrul DEPT 135 (DMSO-D<sub>6</sub>) al compusului **9c**

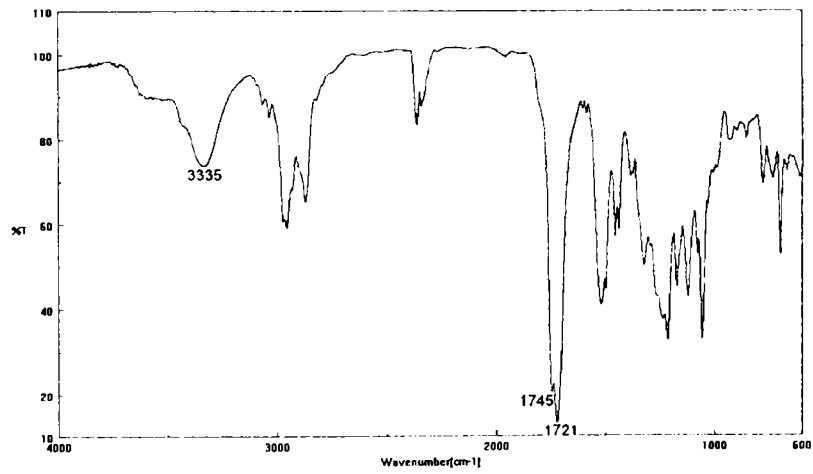
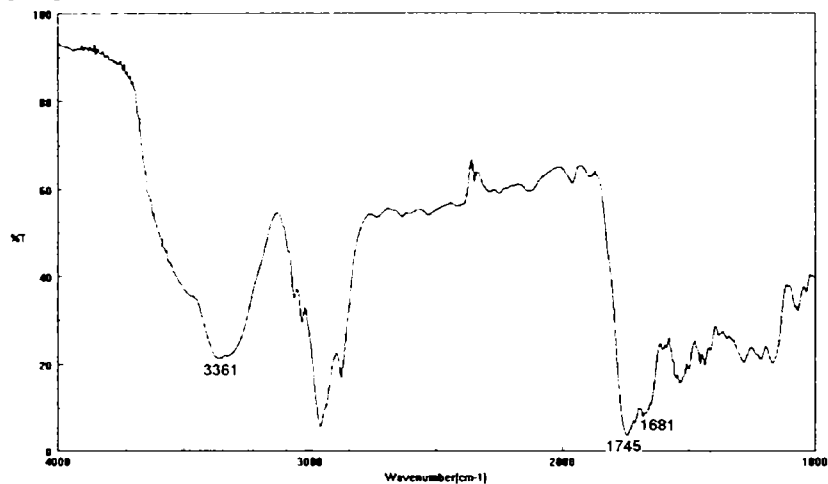
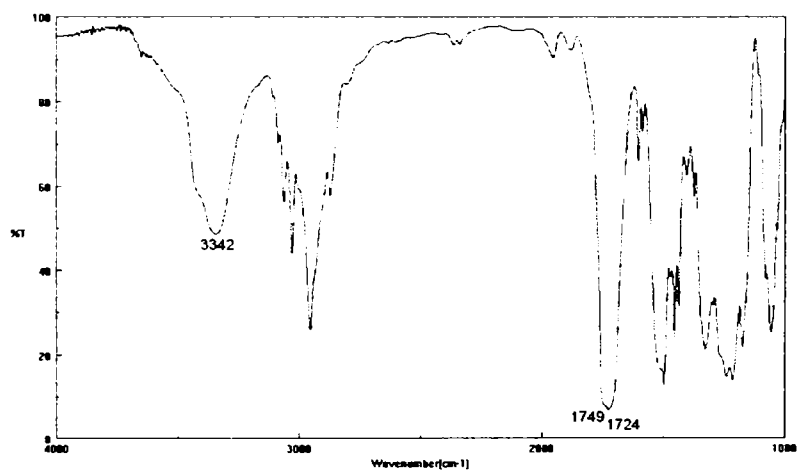
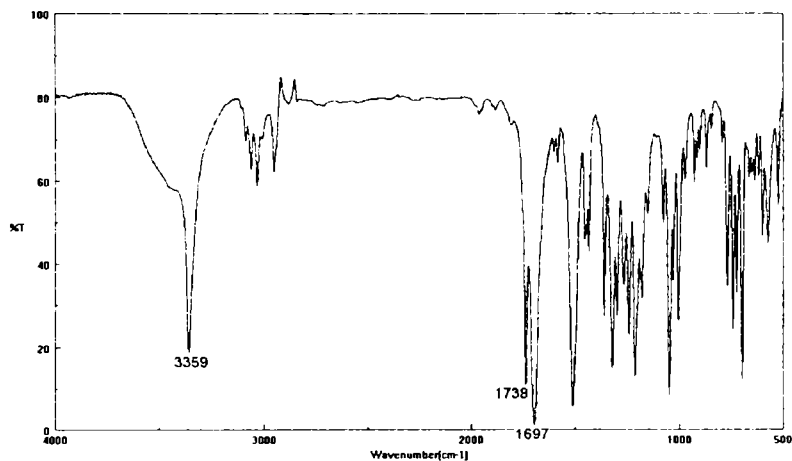
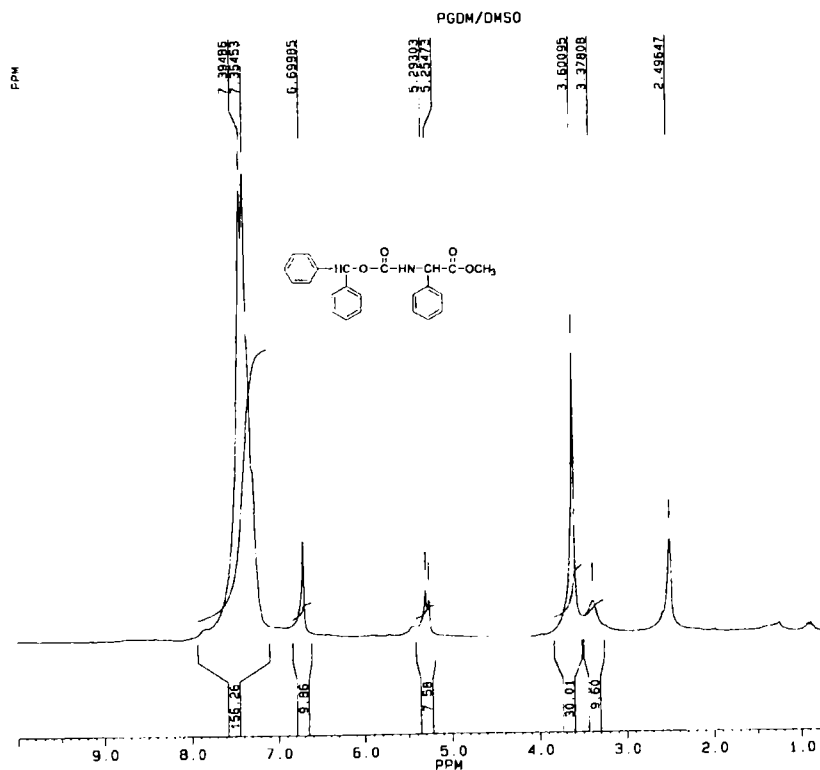


Figura 83. Spectrul de IR al compusului **9c**.

6.4.2.4. ESTERUL METILIC AL *N*-(2,2,2-TRIFLUOROETILOXICARBONIL)FENILGLICINEI (**9d**)Figura 84. Spectrul de IR al compusului **9d**.6.4.2.5. ESTERUL METILIC AL *N*-( $\beta$ -FENILETILOXICARBONIL)FENILGLICINEI (**9e**)Figura 85. Spectrul de IR al compusului **9e**.

6.4.2.6. ESTERUL METILIC AL *N*-(DIFENILMETILOXICARBONIL)FENILGLICINEI (**9f**)Figura 86. Spectrul de IR al compusului **9f**.Figura 87. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) al compusului **9f**.

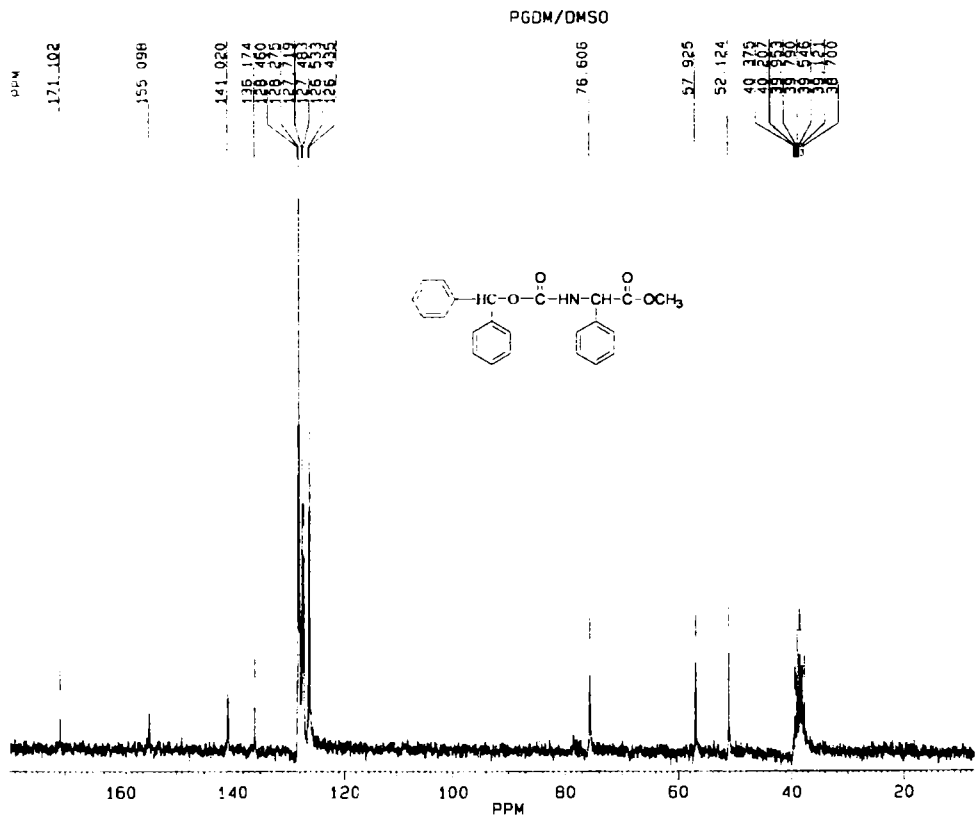


Figura 88. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO) al compusului **9f**.



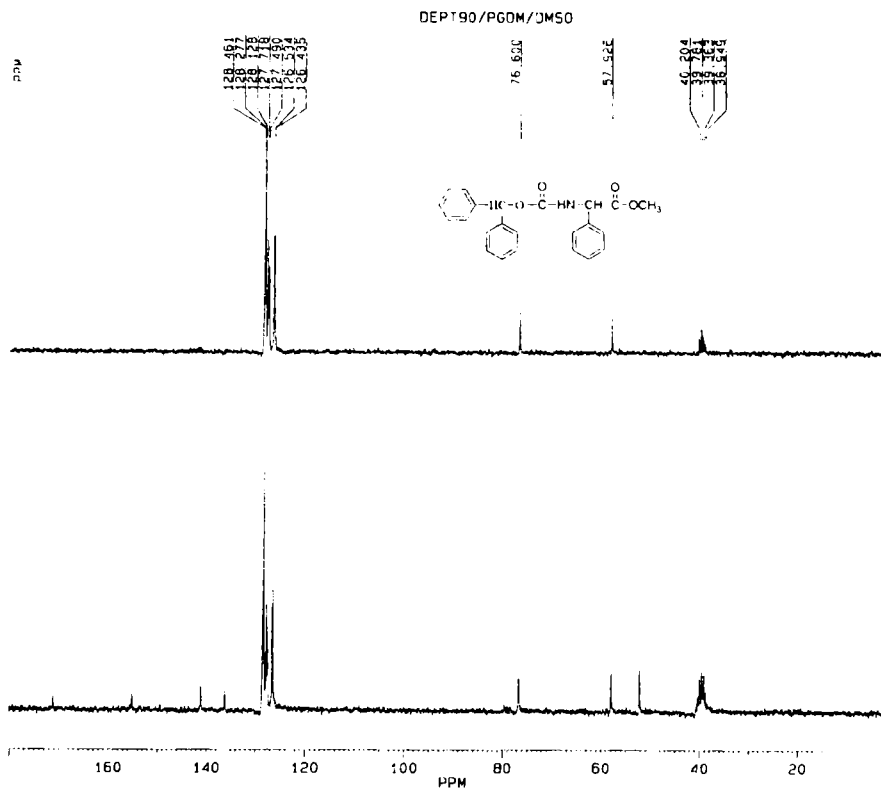


Figura 89. Spectrul DEPT 135 (DMSO) al compusului **9f**

### 6.4.3. REACȚII DE PROTEJARE A AMINELOR ALIFATICE CU CARBONAȚI MICȘTI DE FTALIMIDIL

a) Raport molar carbonat mixt : amină = 1 : 2

#### 6.4.3.1. N-(BENZILOXICARBONIL)IZOPROPILAMINA (**10a<sub>1</sub>**)

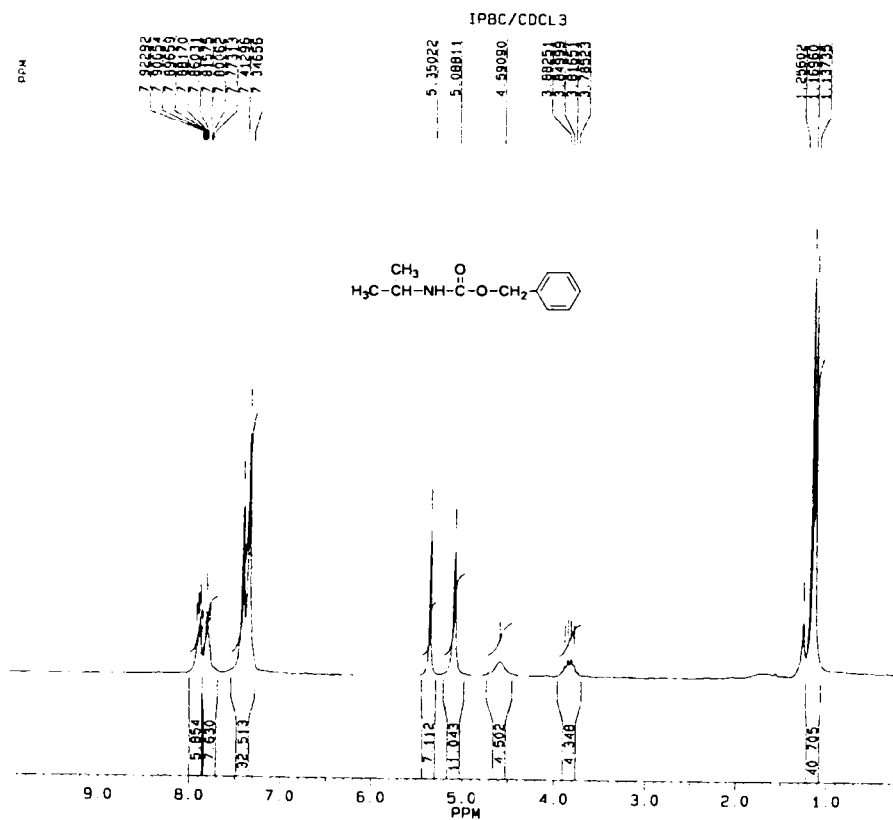


Figura 90. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) al compusului **10a<sub>1</sub>**.

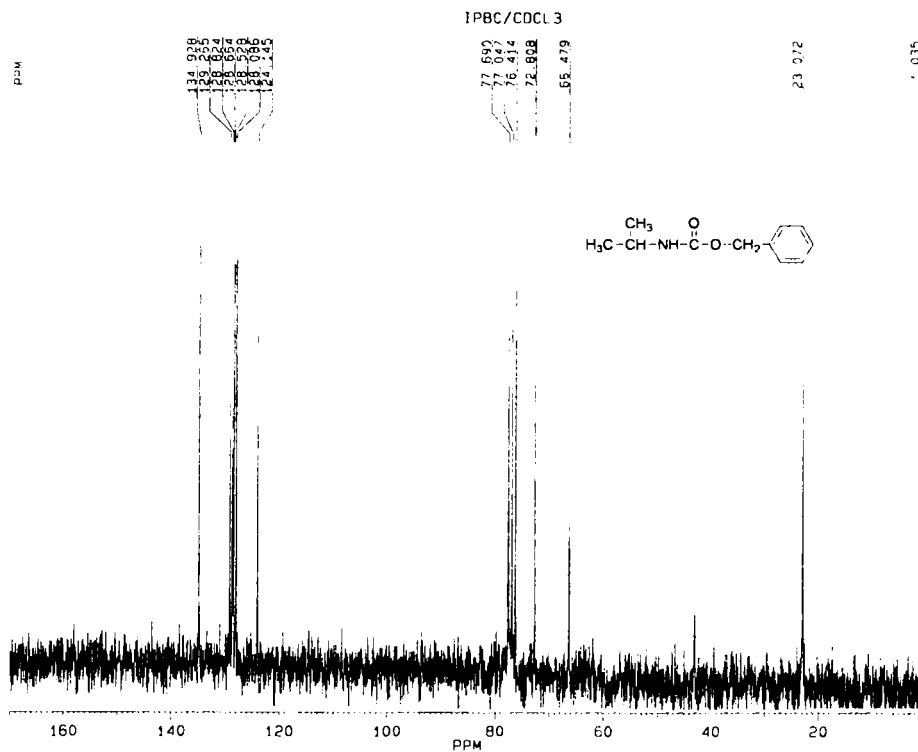


Figura 91. Spectrul de <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) al compusului **10a<sub>1</sub>**.

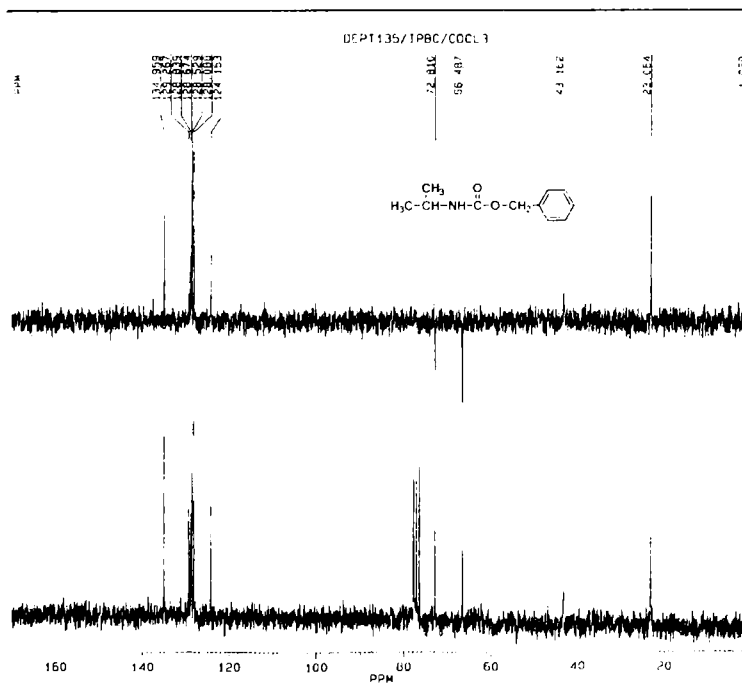


Figura 92. Spectrul DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>) al compusului **10a<sub>1</sub>**.

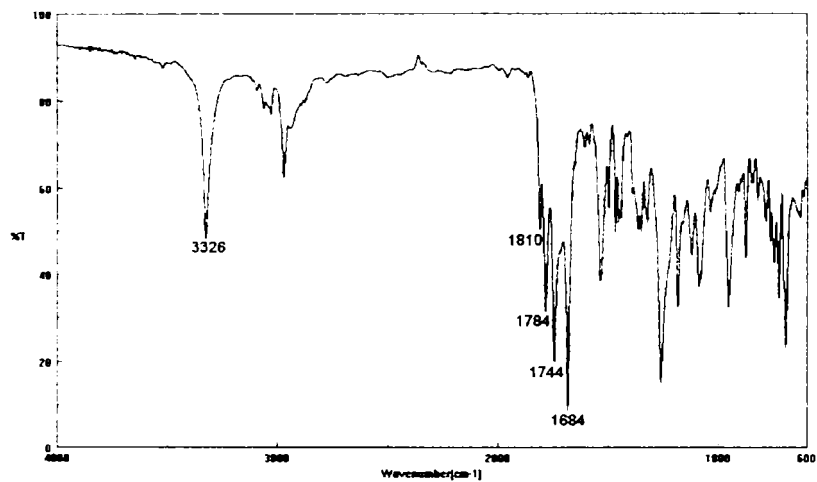


Figura 93. Spectrul de IR al compusului **10a<sub>1</sub>**.

*b) Raport molar carbonat mixt : amină = 1 : 3,5*

#### 6.4.3.2.1. *N*-(BENZILOXICARBONIL)IZOPROPILAMINA (**10a**)

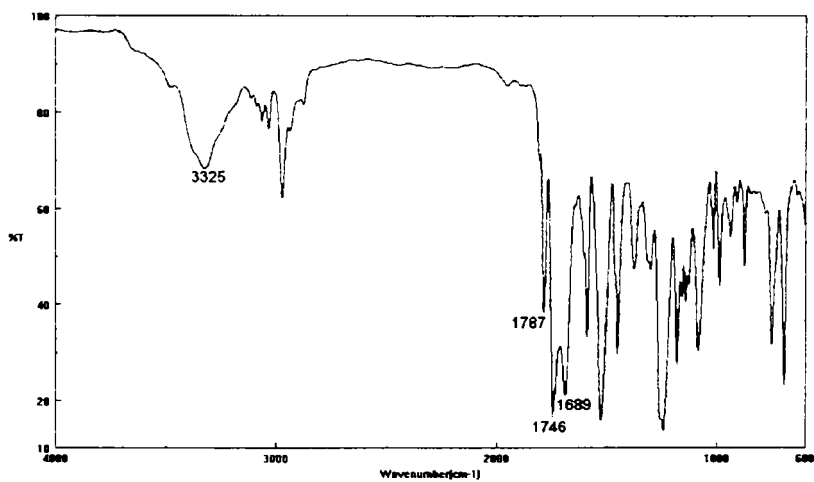


Figura 94. Spectrul de IR al compusului **10a**.

6.4.3.2.2. *N*-( $\alpha,\alpha$ -DIMETIL-3,5-DIMETOXIBENZOIL)IZOPROPILAMINA (**10b**)

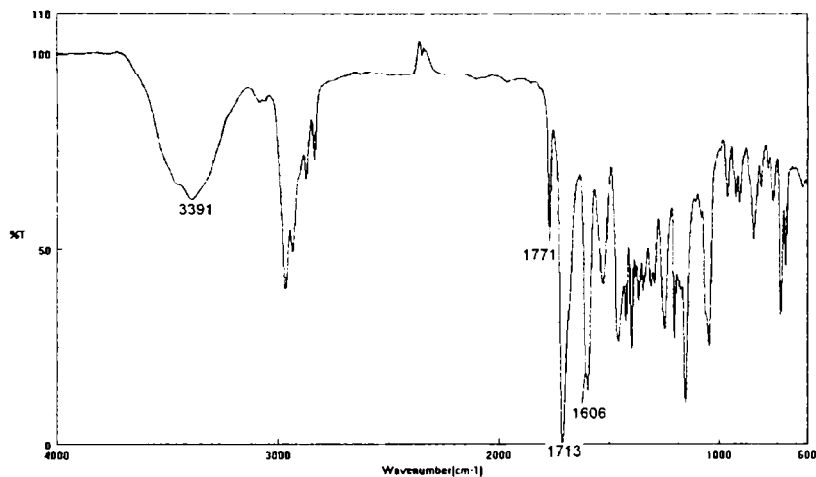


Figura 95. Spectrul de IR al compusului **10b**.

6.4.3.2.3. *N*-(2-ETOXIETILOXICARBONIL)IZOPROPILAMINA (**10c**)

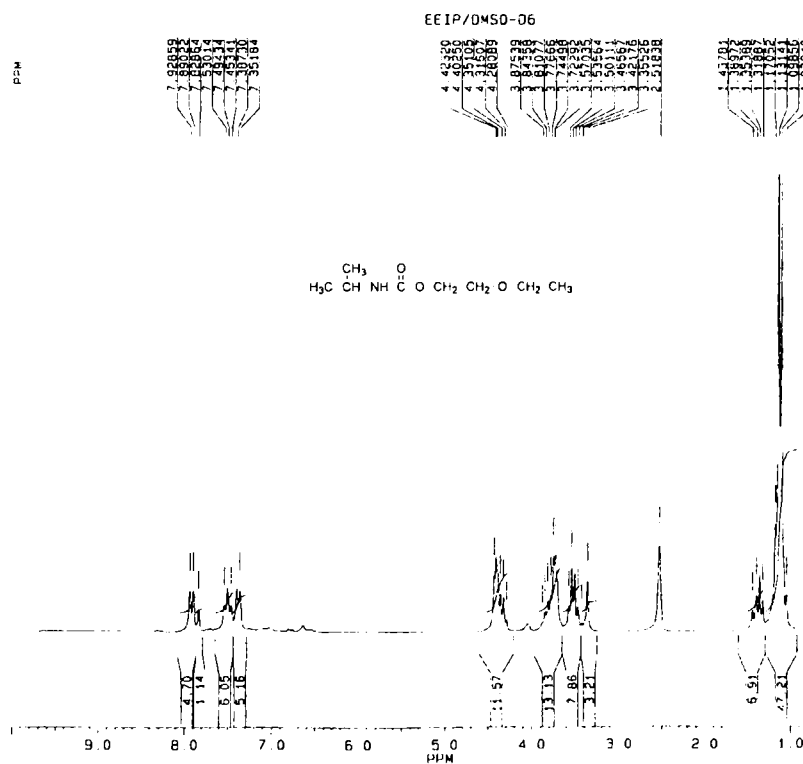


Figura 96. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D6) al compusului **10c**.

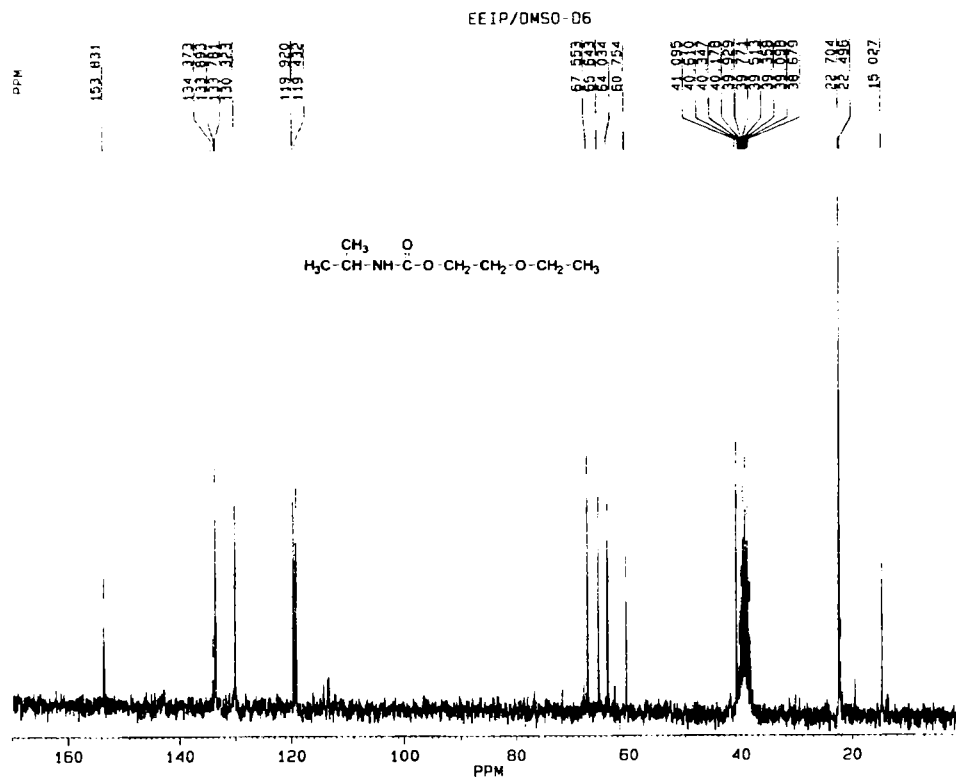


Figura 97. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **10c**.

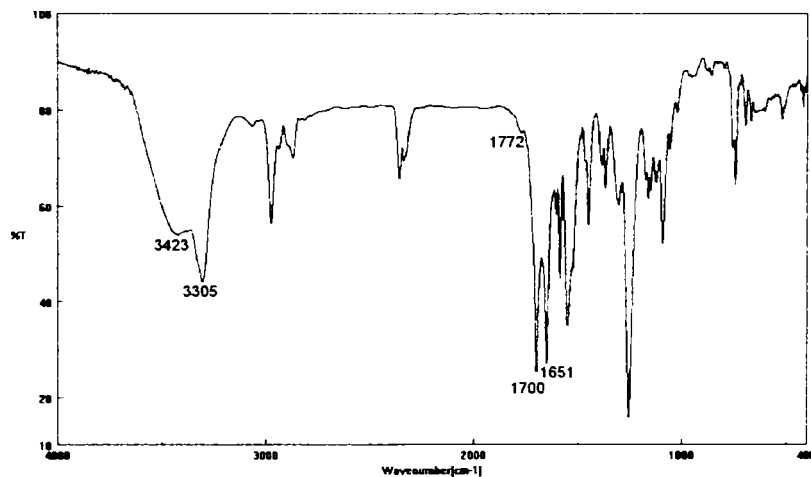
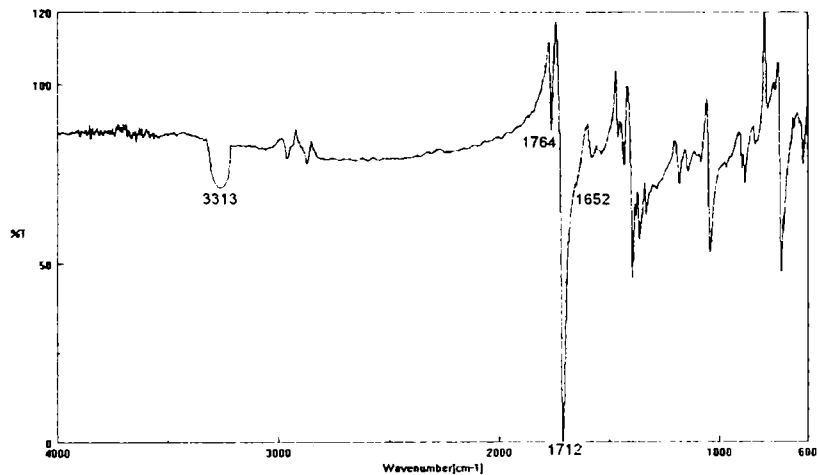
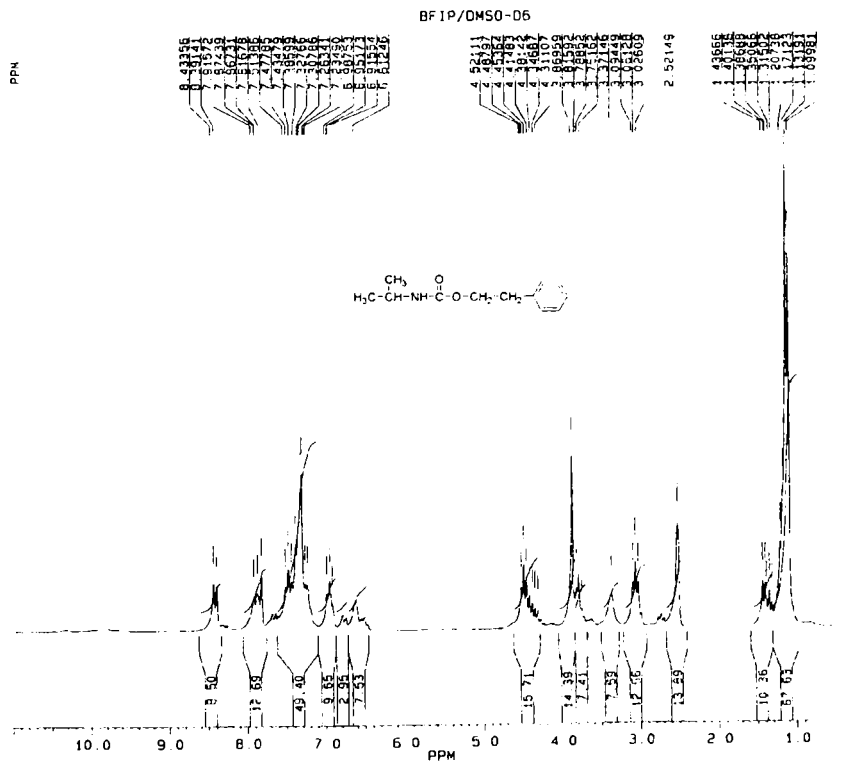


Figura 98. Spectrul de IR al compusului **10c**.

6.4.3.2.4. *N*-(2,2,2-TRIFLUOROETILOXICARBONIL)IZOPROPILAMINA (**10d**)Figura 99. Spectrul de IR al compusului **10d**.6.4.3.2.5. *N*-(β-FENILETILOXICARBONIL)IZOPROPILAMINA (**10e**)Figura 100. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) al compusului **10e**.

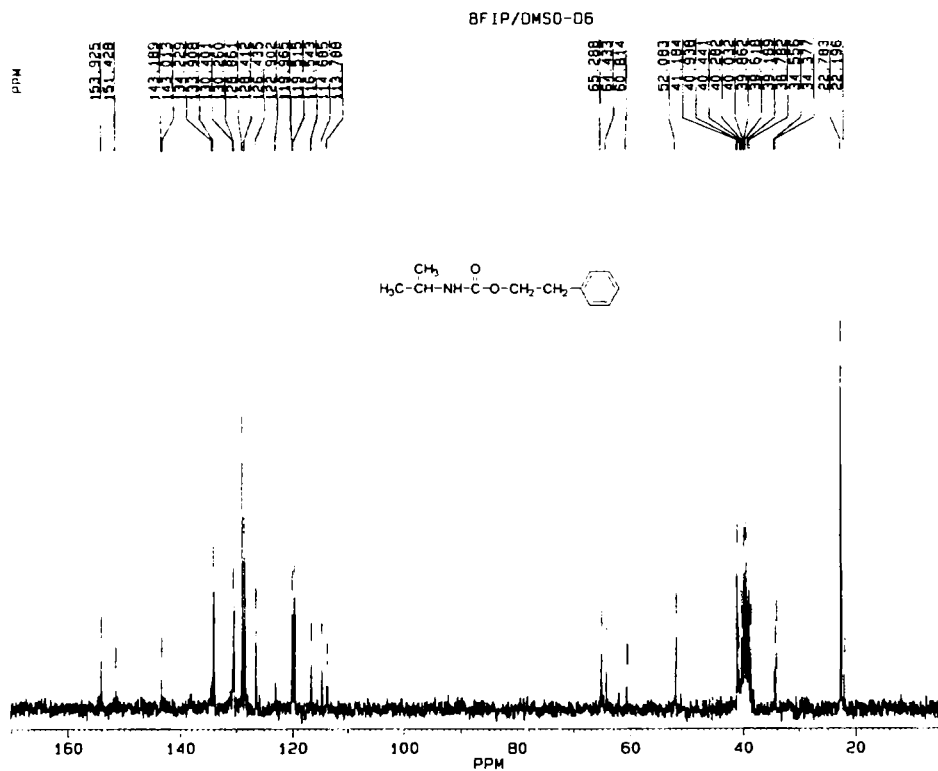


Figura 101. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **10e**

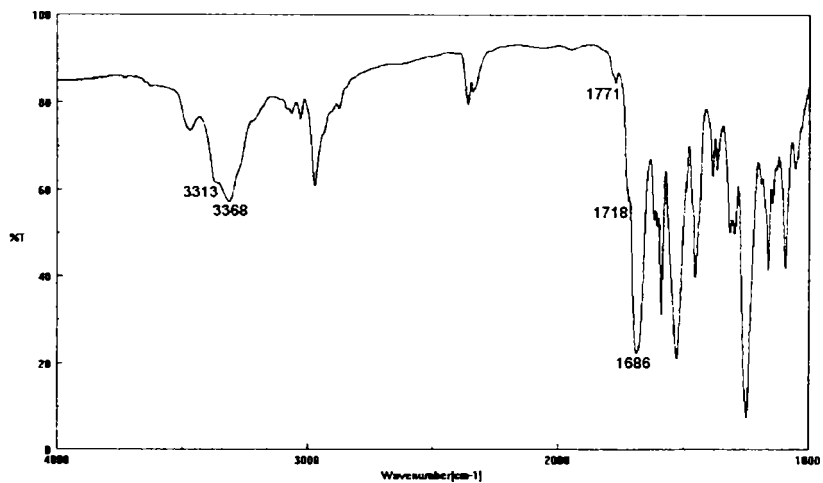
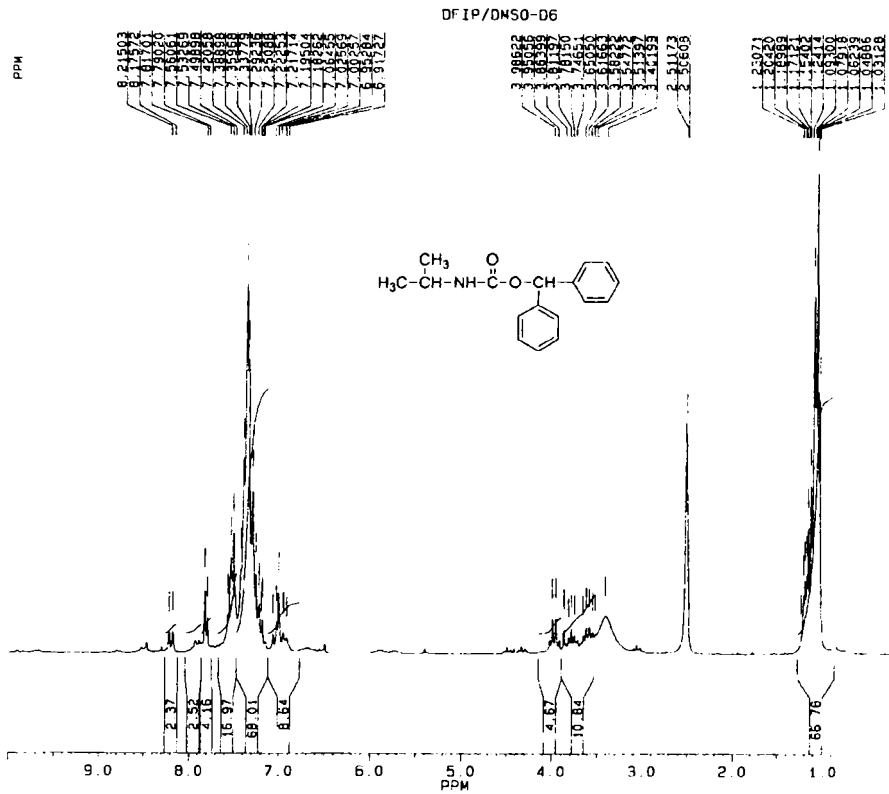


Figura 102. Spectrul de IR al compusului **10e**.



6.4.3.2.6. *N*-(DIFENILMETILOXICARBONIL)IZOPROPILAMINA (**10f**)Figura 103. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D6) al compusului **10f**.

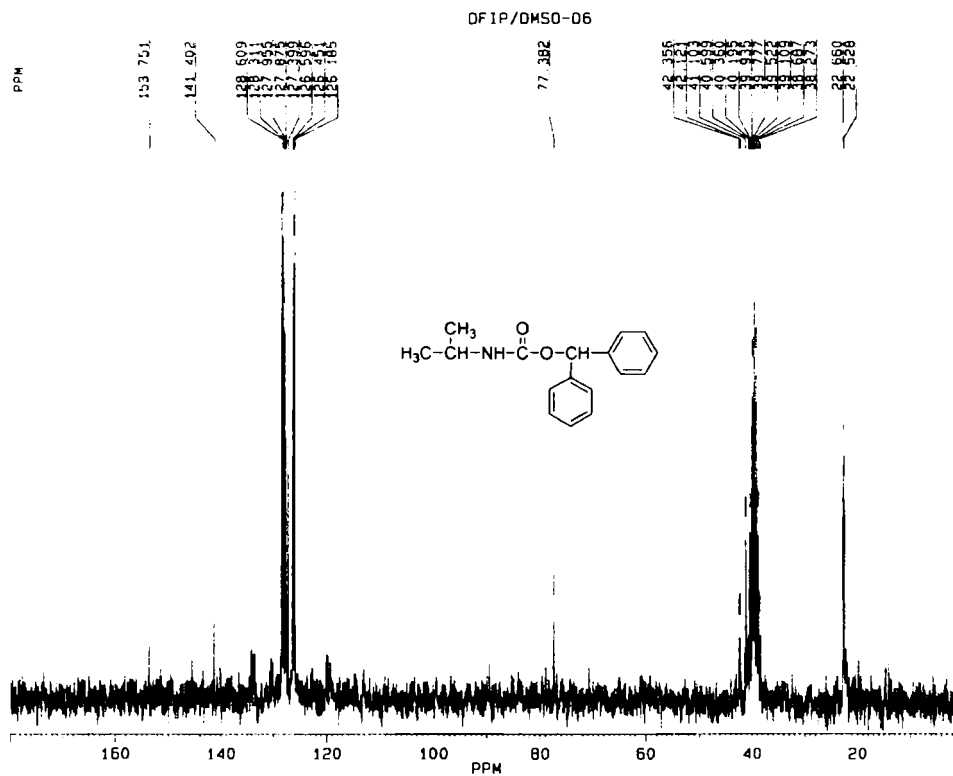


Figura 104. Spectrul de <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-D6) al compusului **10f**.

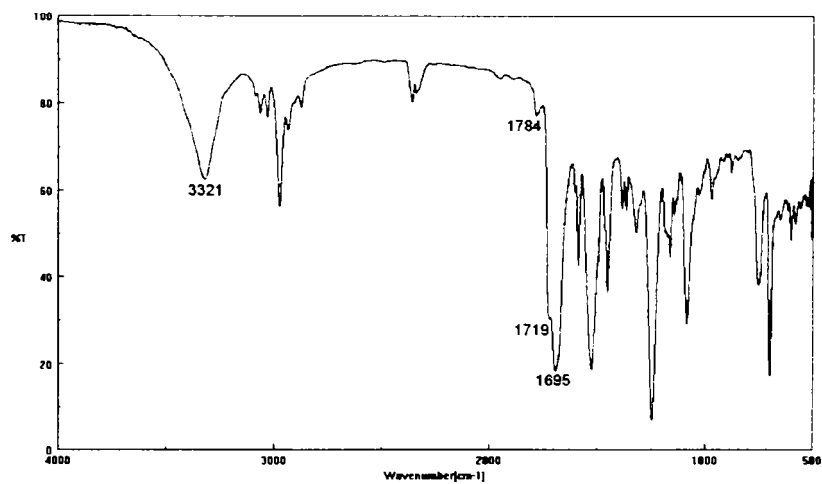


Figura 105. Spectrul de IR al compusului **10f**.

## 6.5. REACȚII DE PROTEJARE A GRUPEI AMINO DIN $\alpha$ -AMINOACIZI CU CARBONAȚI MICȘTI DE FTALIMIDIL

6.5.1. Reacțiile carbonaților micști de ftalimidil și clorhidrații esterilor metilici ai  $\alpha$ -aminoacizilor la un raport molar carbonat mixt de ftalimidil:clorhidrat ester metilic al aminoacidului:TEA de 1:1:2

6.5.1. Reacțiile de alcoxicarbonilare cu clorhidratul esterului metilic al fenilalaninei

### 6.5.1.1. ESTERUL METILIC AL *N*-(BENZILOXICARBONIL) FENILALANINEI (**11a**)

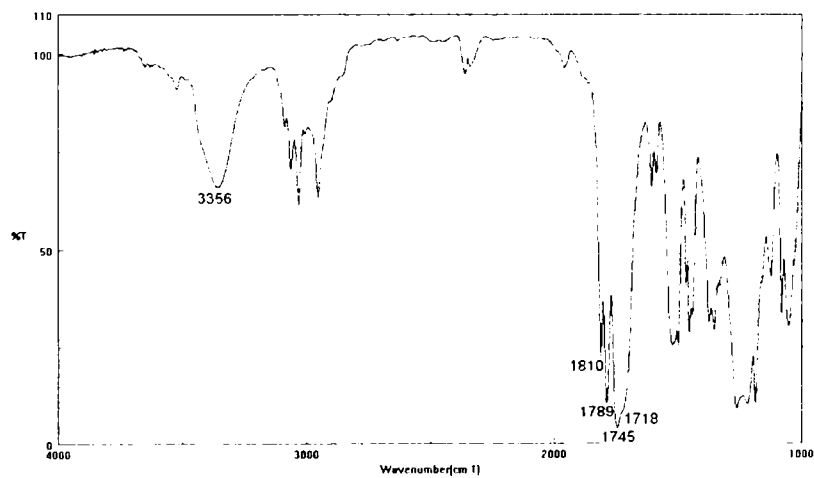
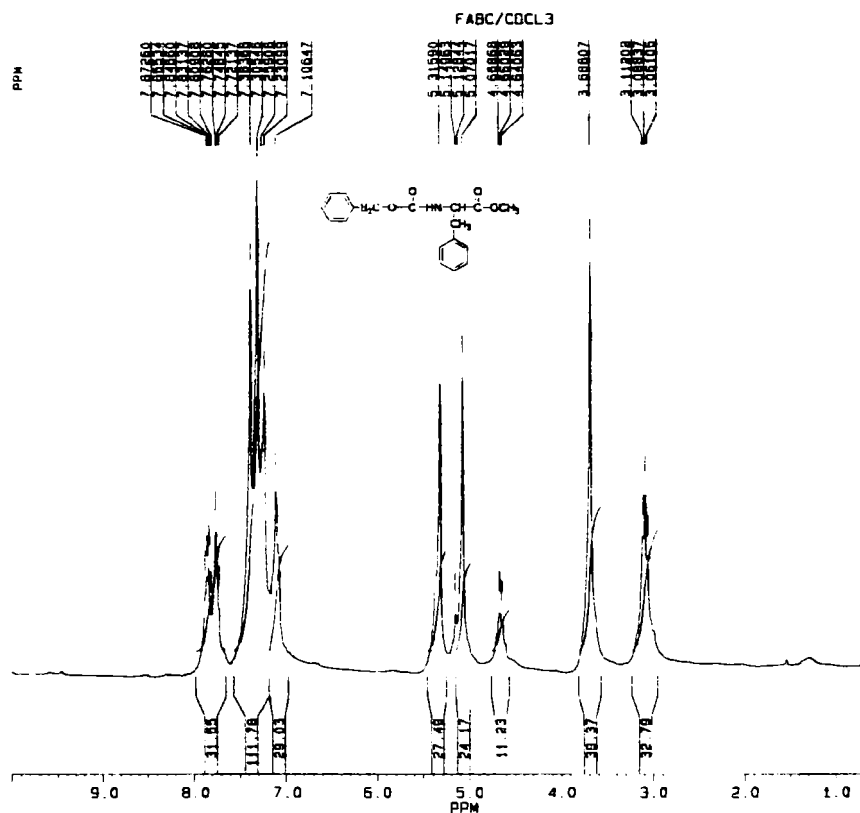


Figura 106. Spectrul de IR al compusului **11a**.

Figura 107. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO) al compusului 11a.

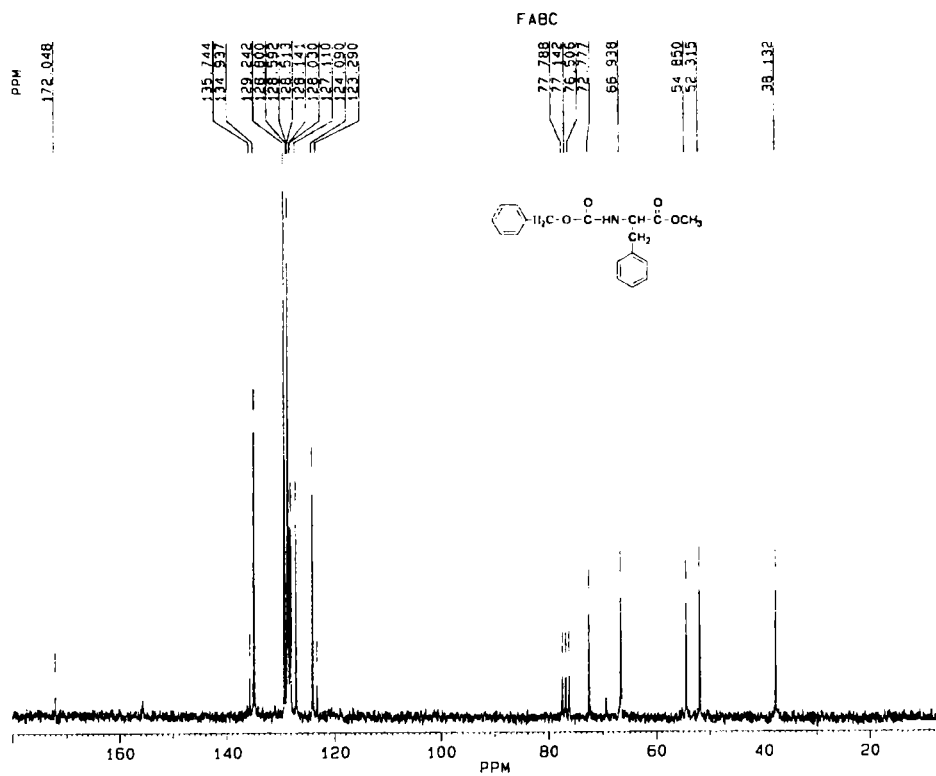
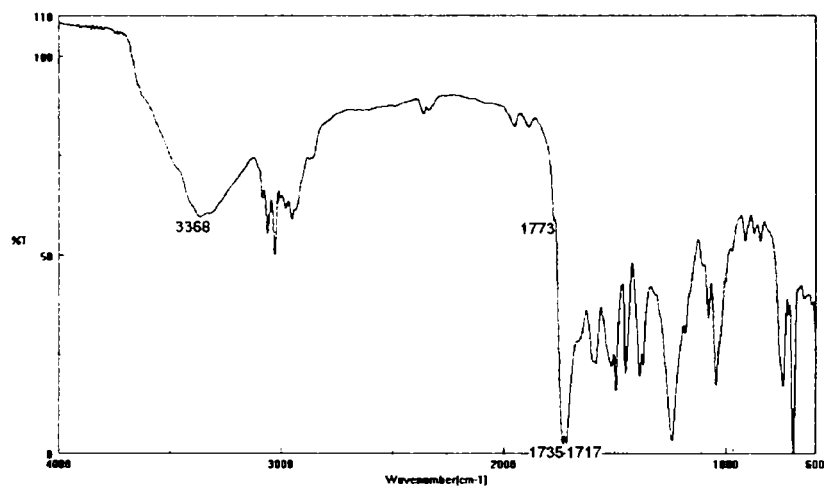
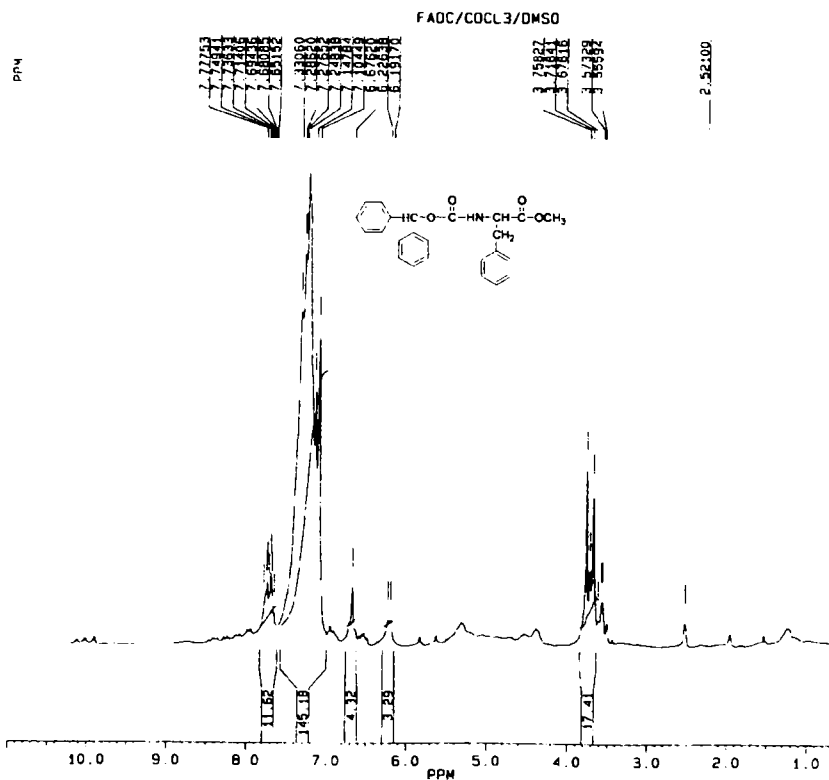


Figura 108. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) al compusului **11a**.

6.5.1.2. ESTERUL METILIC AL *N*-(DIFENILMETILOXICARBONIL)FENILALANINEI (**11b**)Figura 109. Spectrul de IR al compusului **11b**.Figura 110. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO) al compusului **11b**.

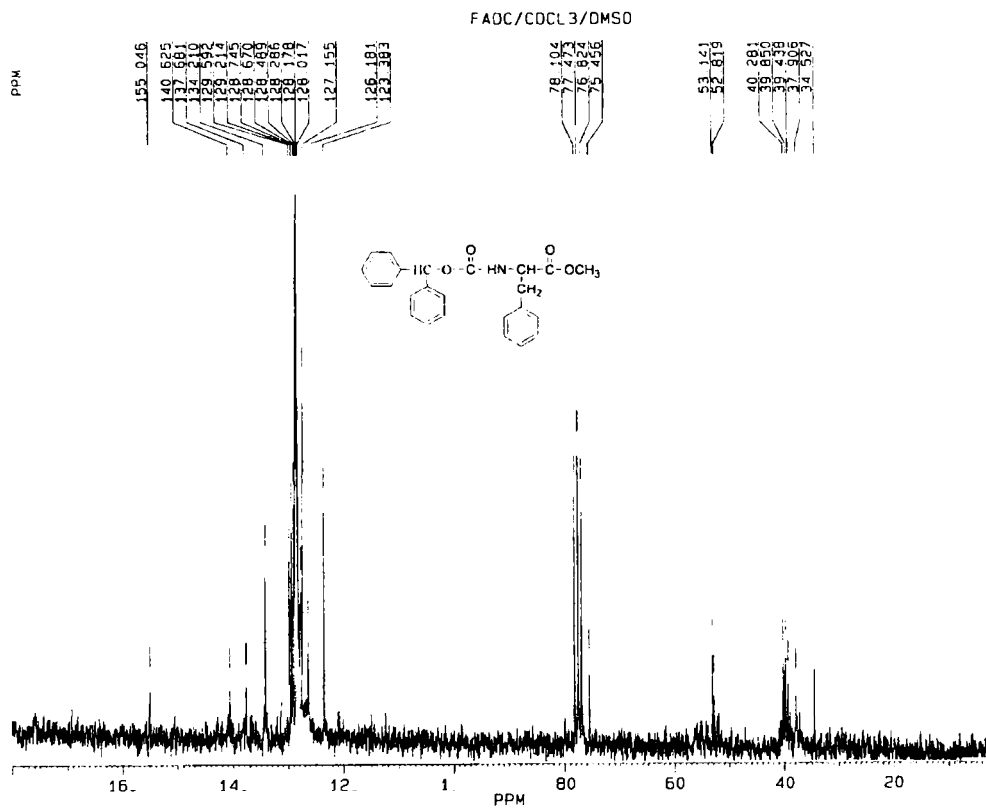
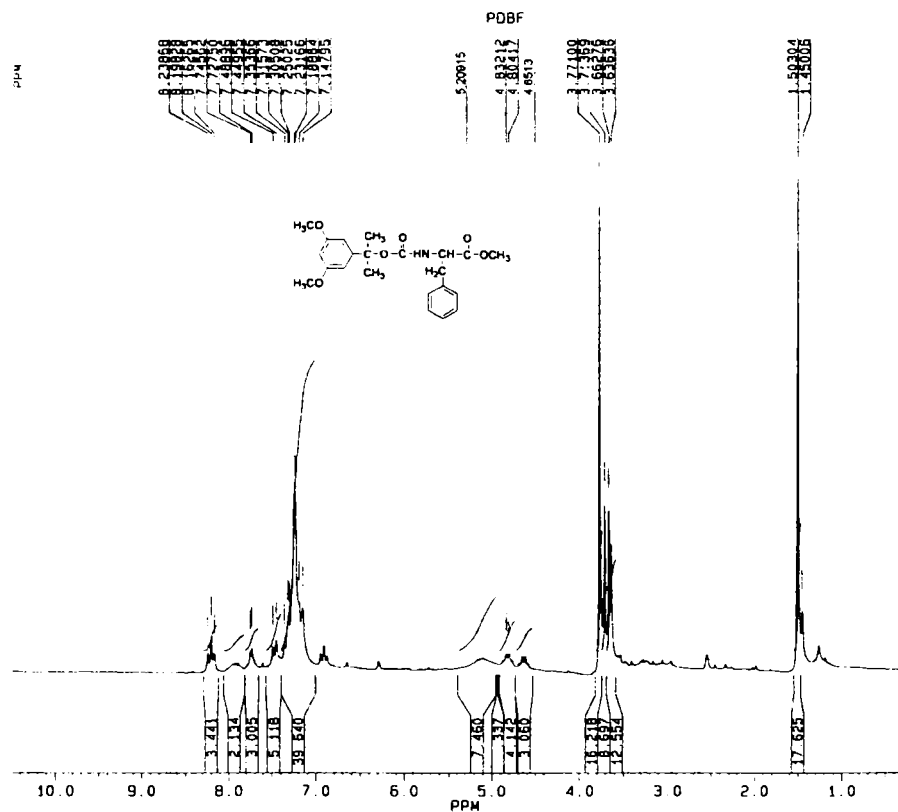


Figura 111. Spectrul de <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO) al compusului **11b**.

6.5.1.3. ESTERUL METILIC AL *N*-( $\alpha,\alpha$ -DIMETIL-3,5-DIMETOXIBENZOILOXI-CARBONIL)-FENILALANINEI (**11c**)Figura 112. Spectrul de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ) al compusului **11c**.



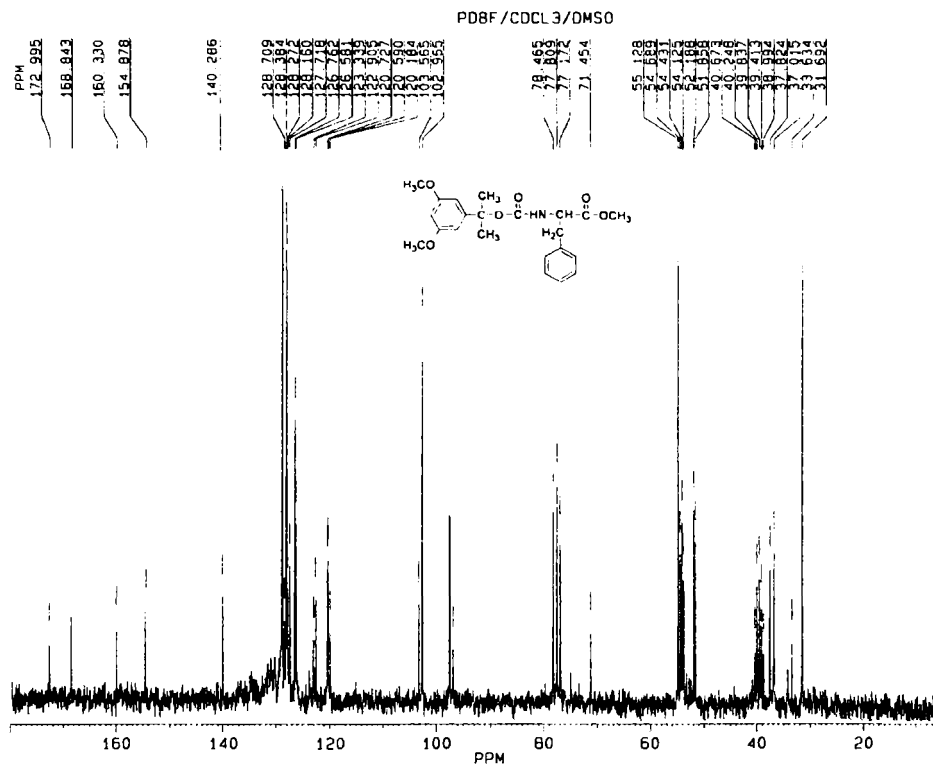


Figura 113. Spectrul de <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>/DMSO) al compusului **11c**.

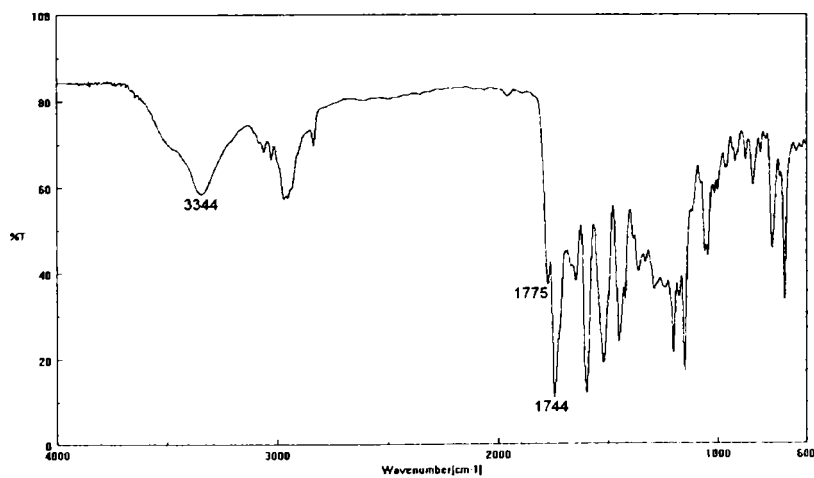


Figura 114. Spectrul de IR al compusului **11c**.

## 6.5.2. REACȚIILE DE ALCOXICARBONILARE CU CLORHIDRATUL ESTERULUI METILIC AL FENILGLICINEI

### 6.5.2.1. ESTERUL METILIC AL *N*-(BENZOIXICARBONIL)FENILGLICINEI (**12a**)

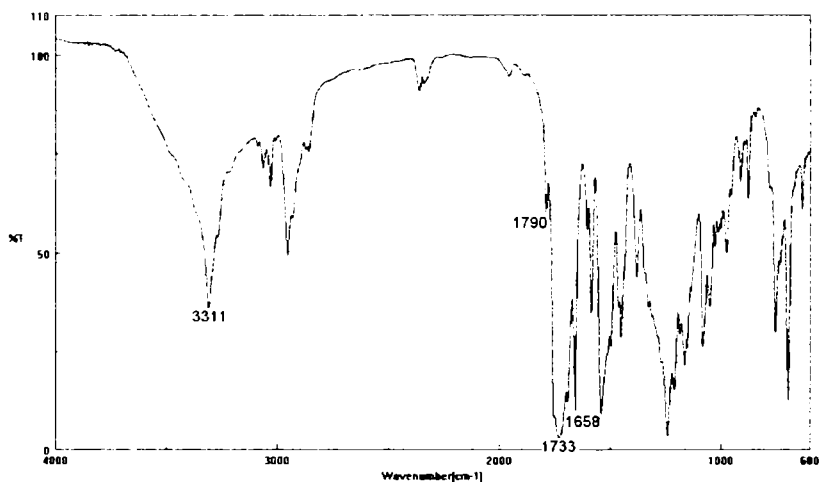


Figura 115. Spectrul de IR al compusului **12a**.

### 6.5.2.2. ESTERUL METILIC AL *N*-( $\alpha,\alpha$ -DIMETIL-3,5-DIMETOXIBENZOIXICARBONIL)-FENILGLICINEI (**12b**)

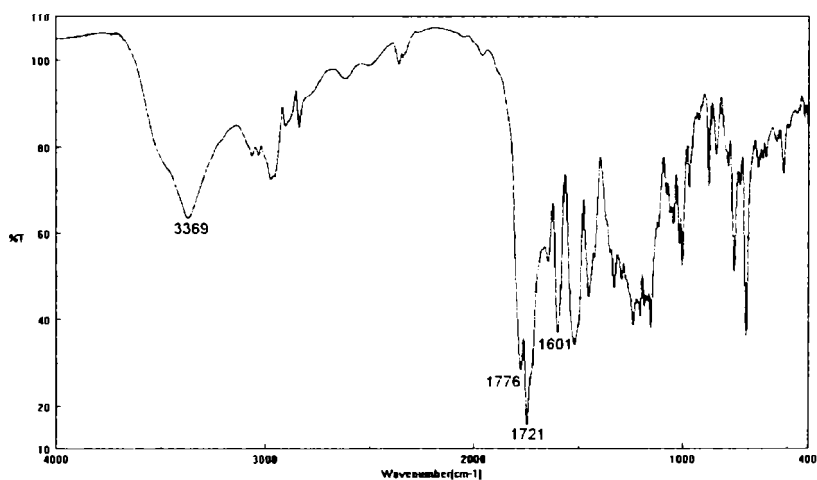


Figura 116. Spectrul de IR al compusului **12b**.

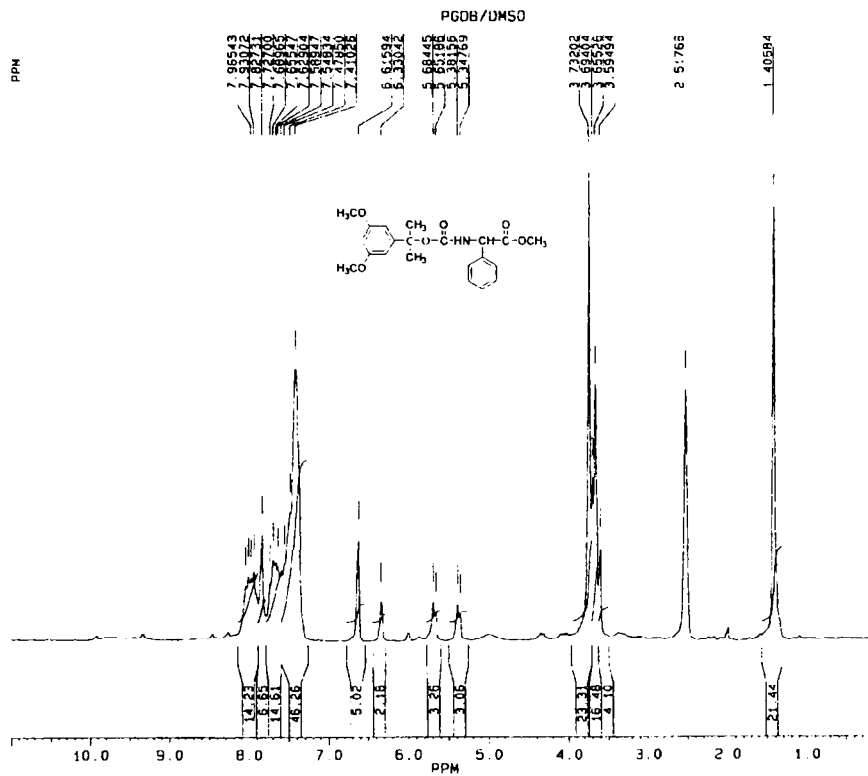
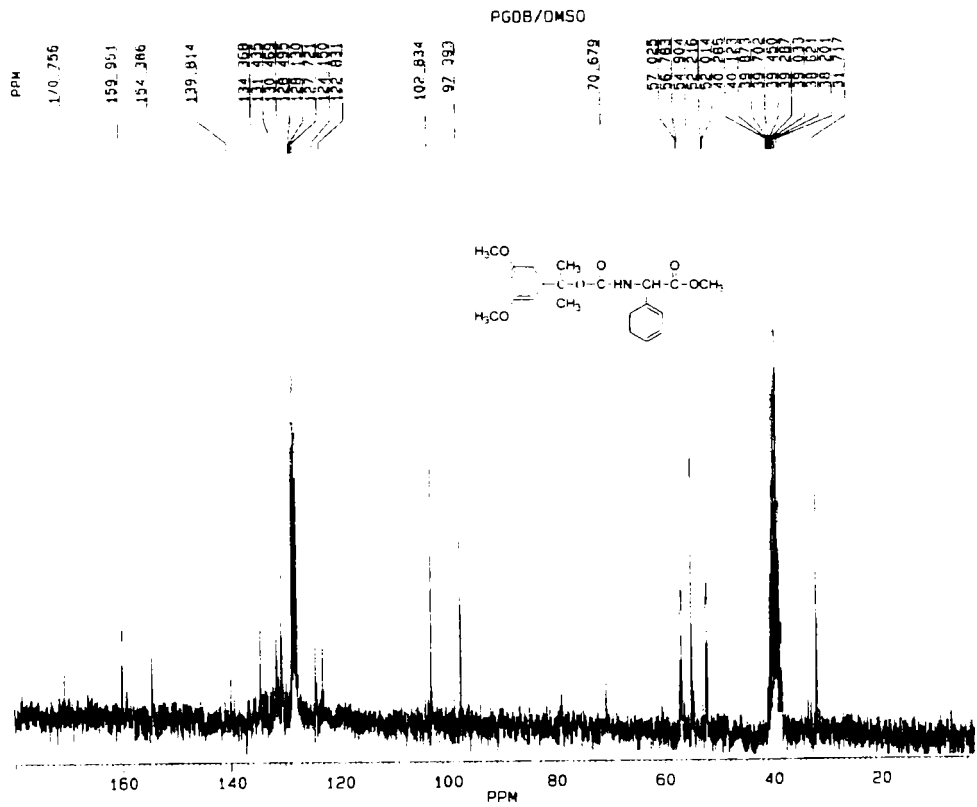
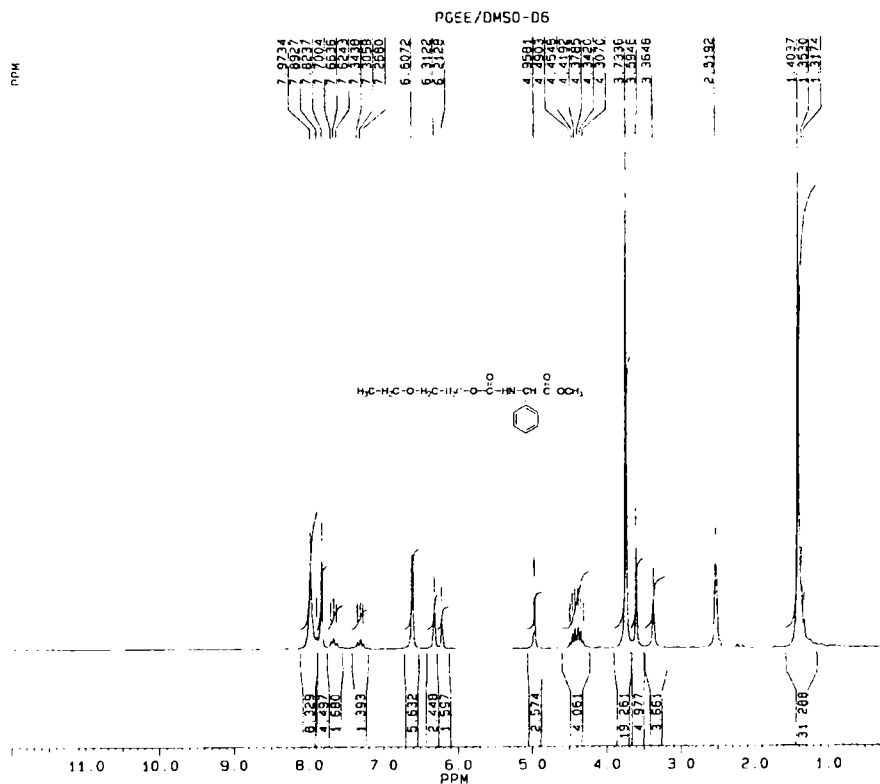


Figura 117. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO) al compusului **12b**.

Figura 118. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO) al compusului **12b**.

6.5.2.3. ESTERUL METILIC AL *N*-(2-ETOXIETILOXICARBONIL)FENILGLICINEI (**12c**)Figura 119. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO) al compusului **12c**.

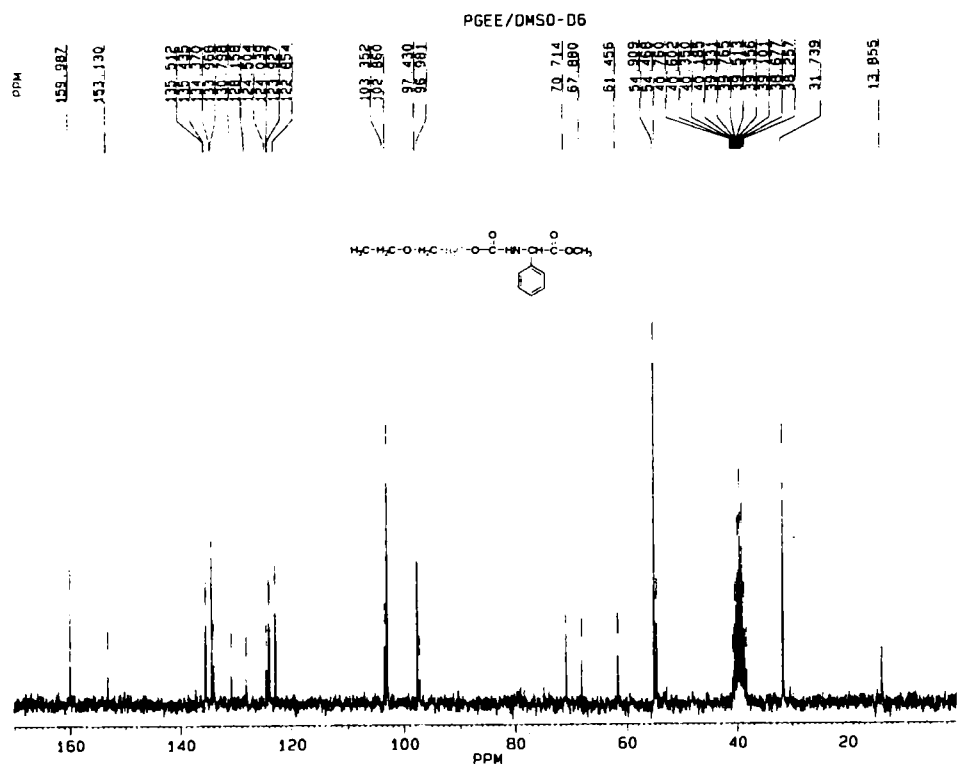


Figura 120. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO) al compusului **12c**.

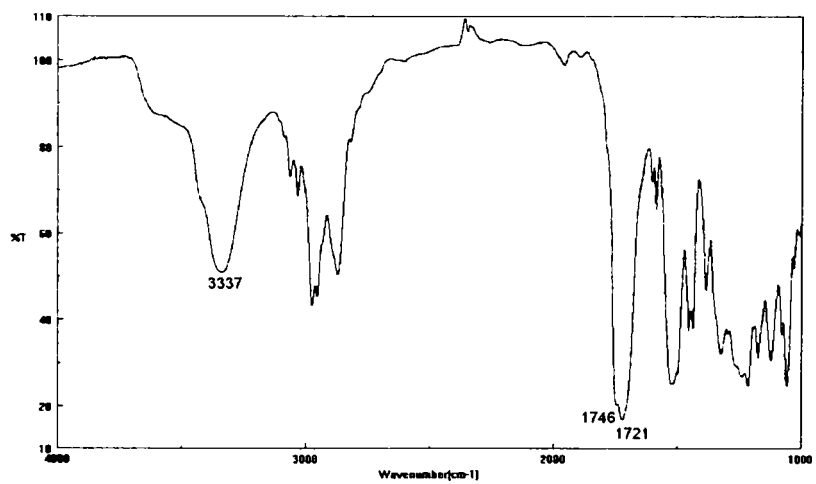


Figura 121. Spectrul de IR al compusului **12c**.

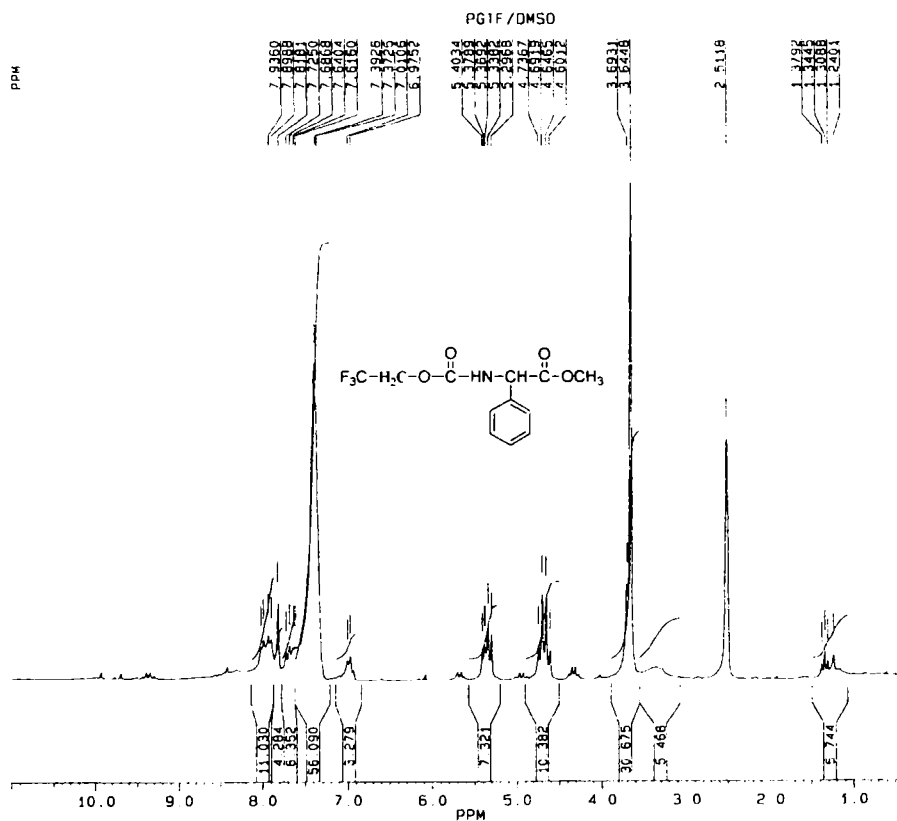
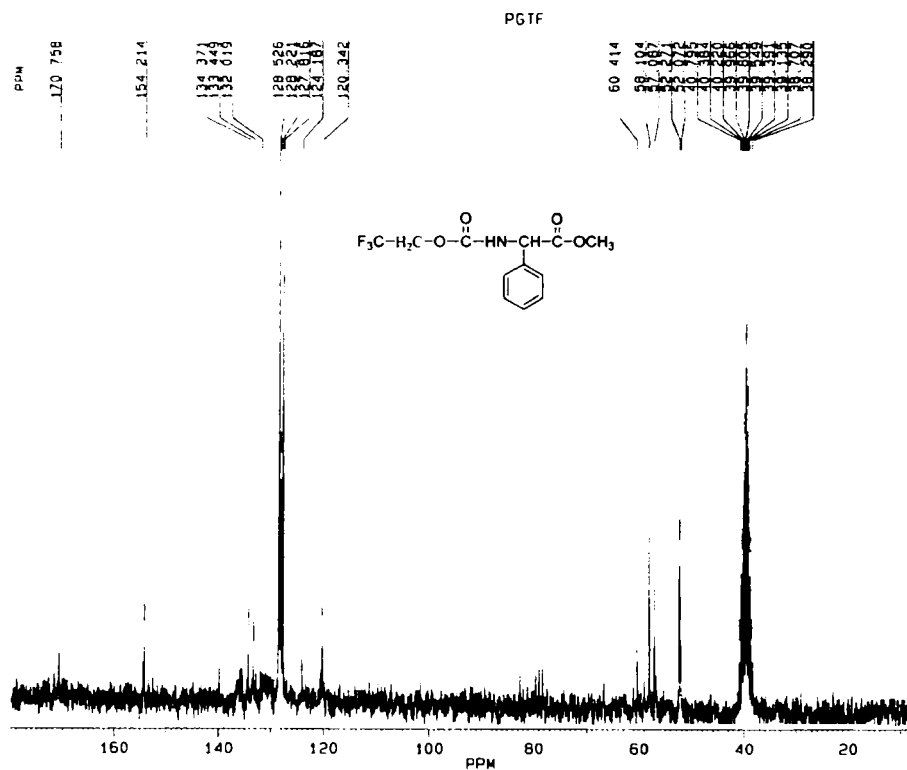
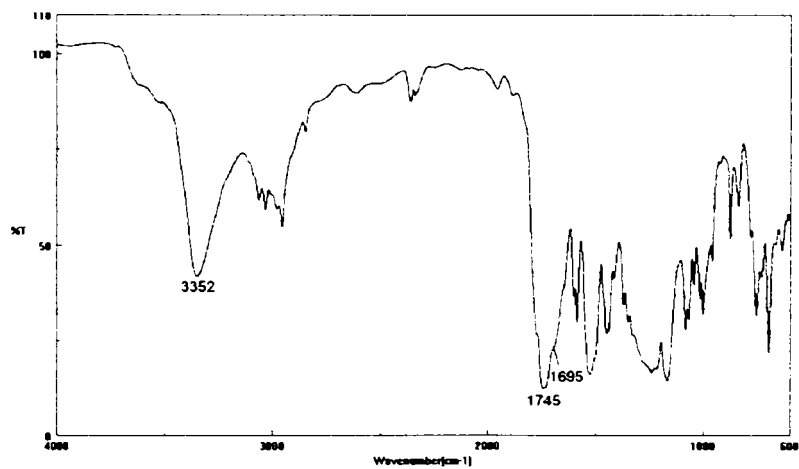
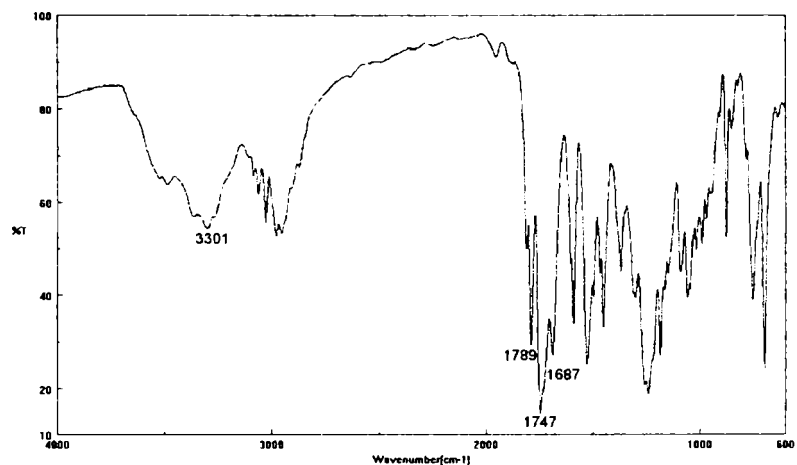
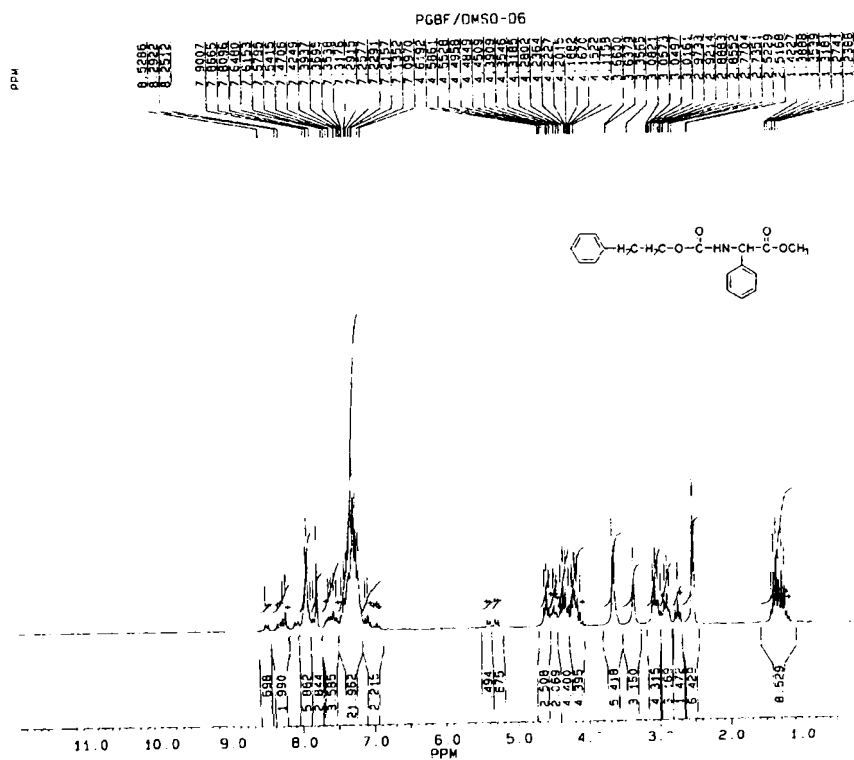
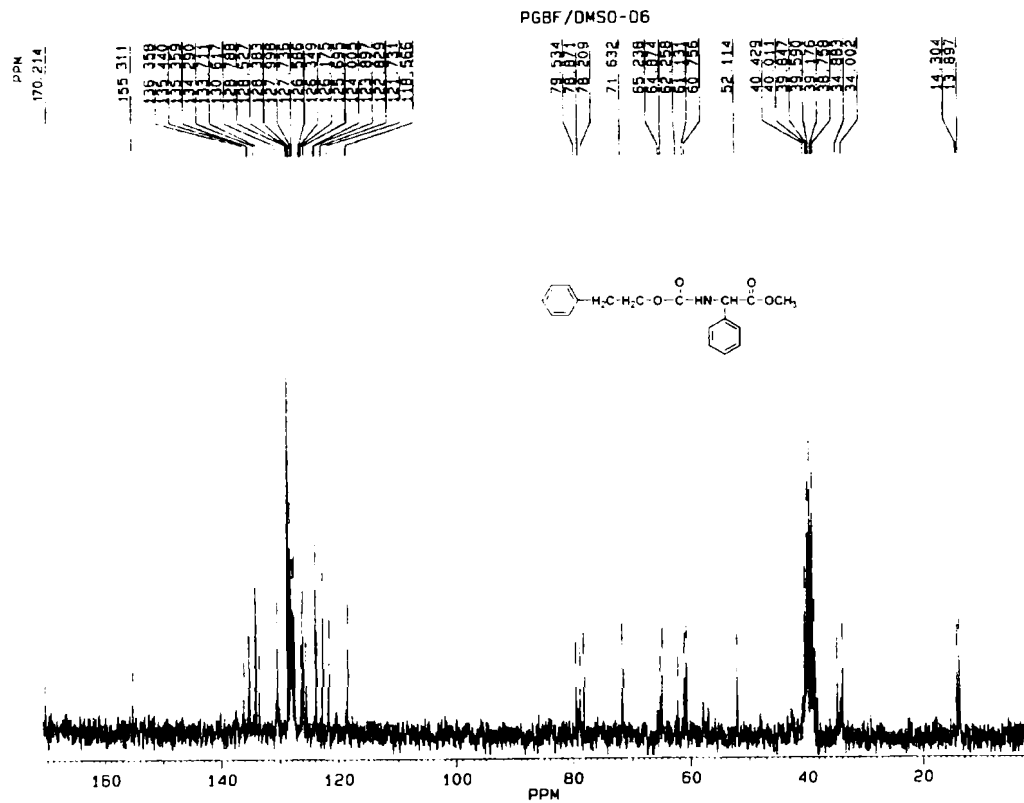
6.5.2.4. ESTERUL METILIC AL *N*-(2,2,2-TRIFLUOROETILOXICARBONIL)FENILGLICINEI (**12d**)

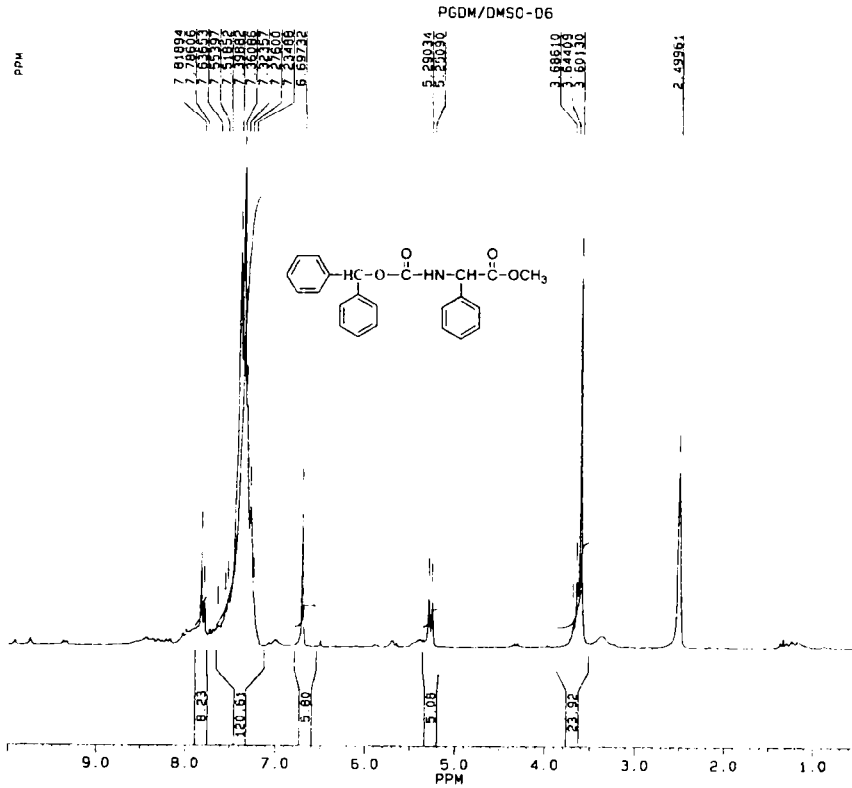
Figura 122. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO) al compusului **12d**.

Figura 123. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO) al compusului **12d**.Figura 124. Spectrul de IR al compusului **12d**.



6.5.2.5. ESTERUL METILIC AL *N*-(*B*-FENILETILOXICARBONIL)FENILGLICINEI (**12e**)Figura 125. Spectrul de IR al compusului **12e**.Figura 126. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO) al compusului **12e**.

Figura 127. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO) al compusului **12e**

6.5.2.6. ESTERUL METILIC AL *N*-(DIFENILMETILOXICARBONIL)FENILGLICINEI (**12f**)Figura 128. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **12f**.

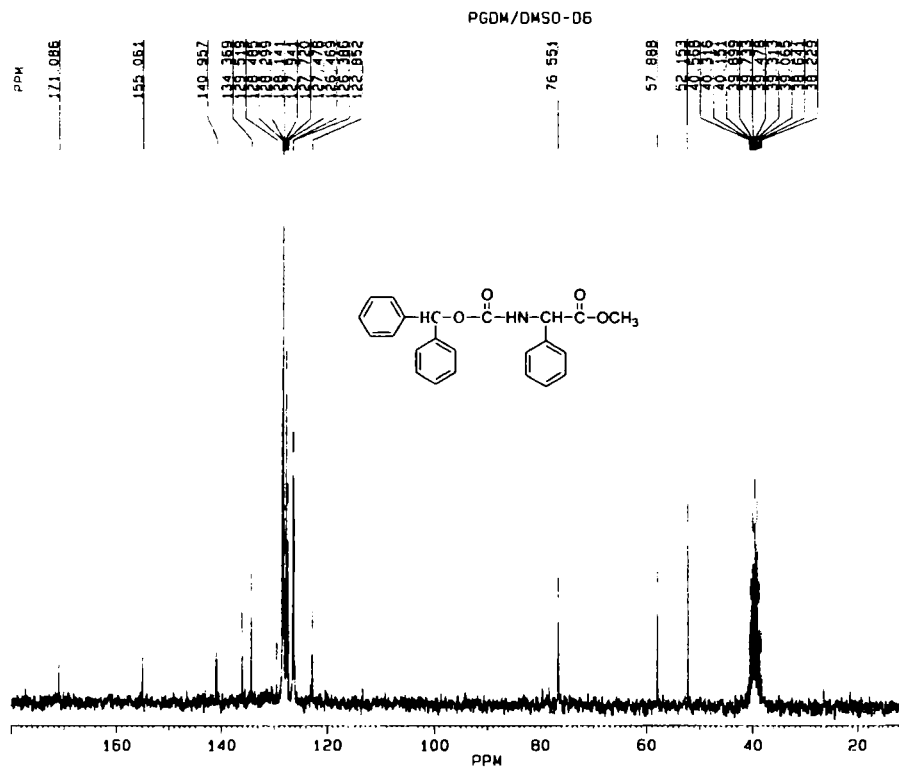


Figura 129. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **12f**.

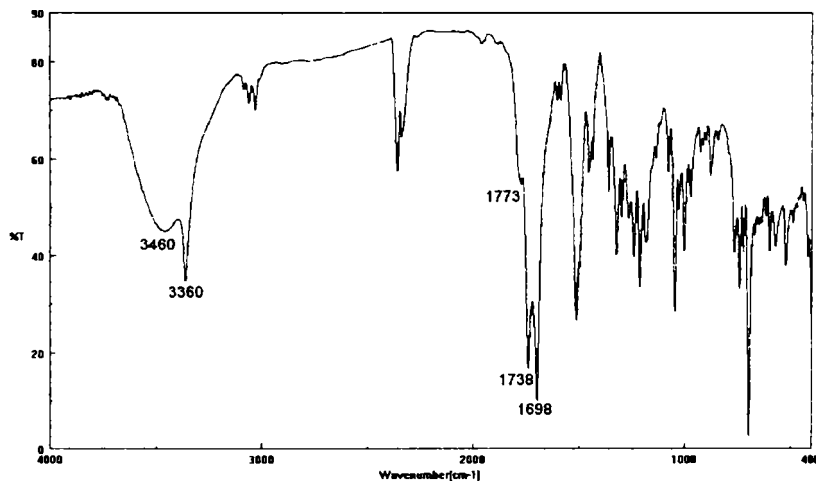


Figura 130. Spectrul de IR al compusului **12f**.

### 6.5.3. Reacțiile carbonaților micști de ftalimidil și clorhidrații esterilor metilici ai $\alpha$ -aminoacizilor la un raport molar carbonat mixt de ftalimidil:clorhidrat ester metilic al aminoacidului:TEA de 1:1:3

#### 6.5.3.1. ESTERUL METILIC AL *N*-(BENZOILCARBONIL)FENILGLICINEI (**12a<sub>1</sub>**)

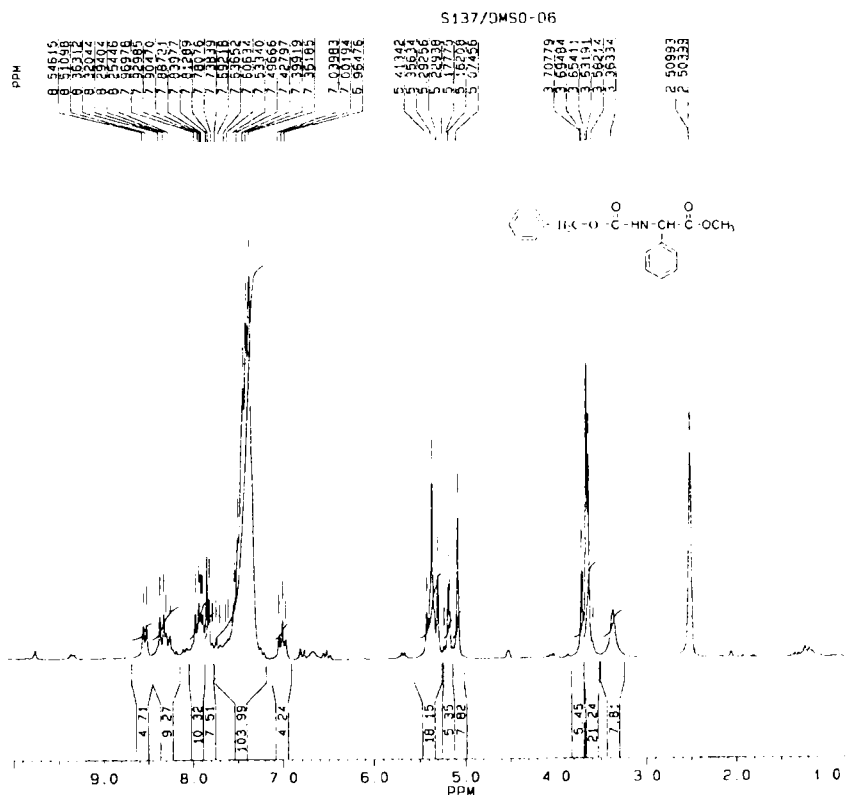


Figura 131. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **12a<sub>1</sub>**.

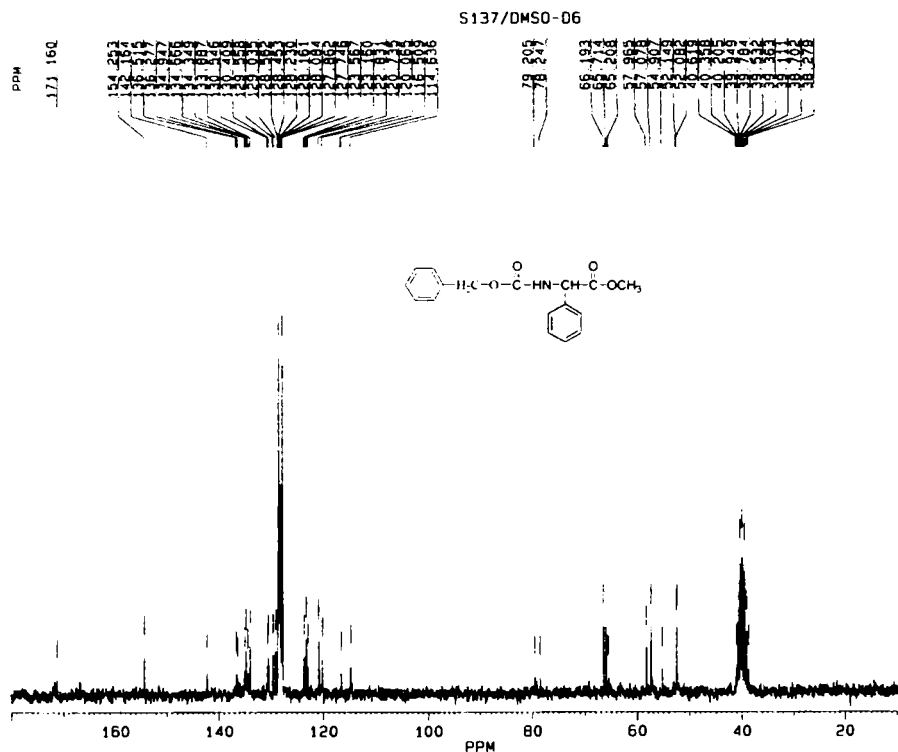


Figura 132. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **12a<sub>1</sub>**.

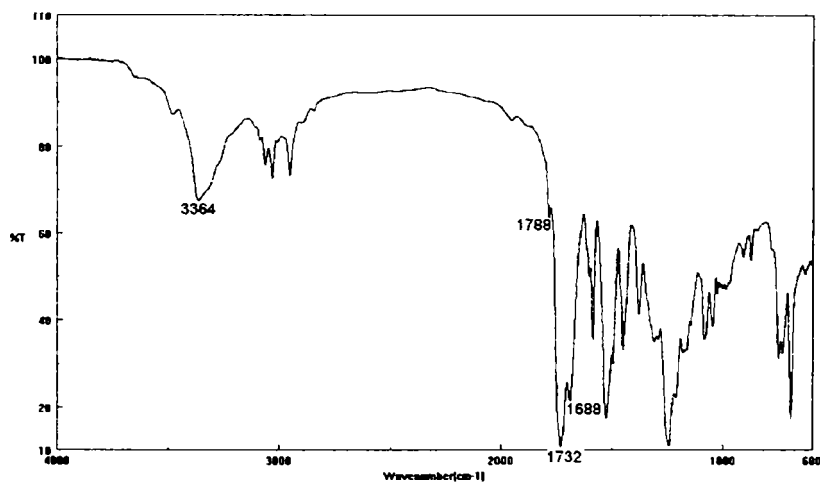


Figura 133. Spectrul de IR al compusului **12a<sub>1</sub>**.

### 6.5.3.2. ESTERUL METILIC AL *N*-( $\alpha,\alpha$ -DIMETIL-3,5-DIMETOXIBENZOIL)FENILGLICINEI (**12b**)

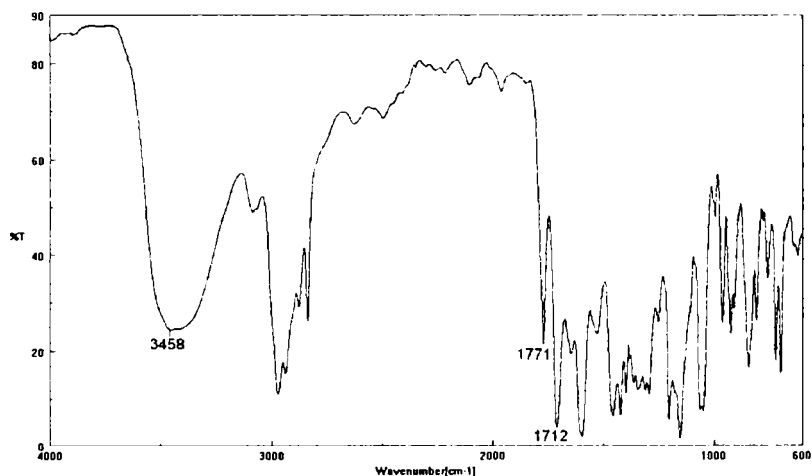


Figura 134. Spectrul de IR al compusului **12b<sub>1</sub>**.

### 6.5.3.3. ESTERUL METILIC AL *N*-(2-ETOXIETILOXICARBONIL)FENILGLICINEI (**12c<sub>1</sub>**)

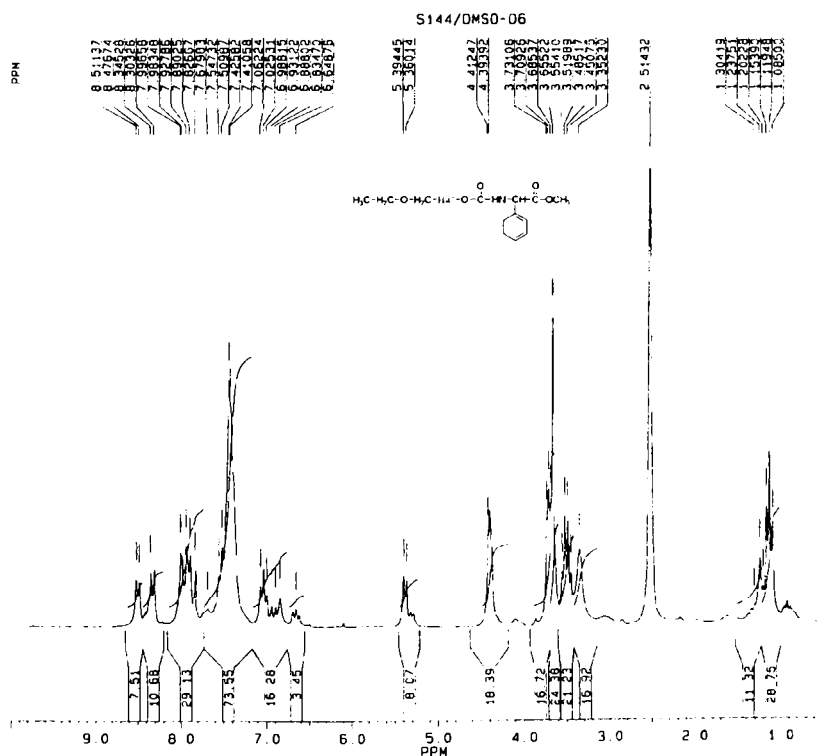


Figura 135. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) al compusului **12c<sub>1</sub>**.

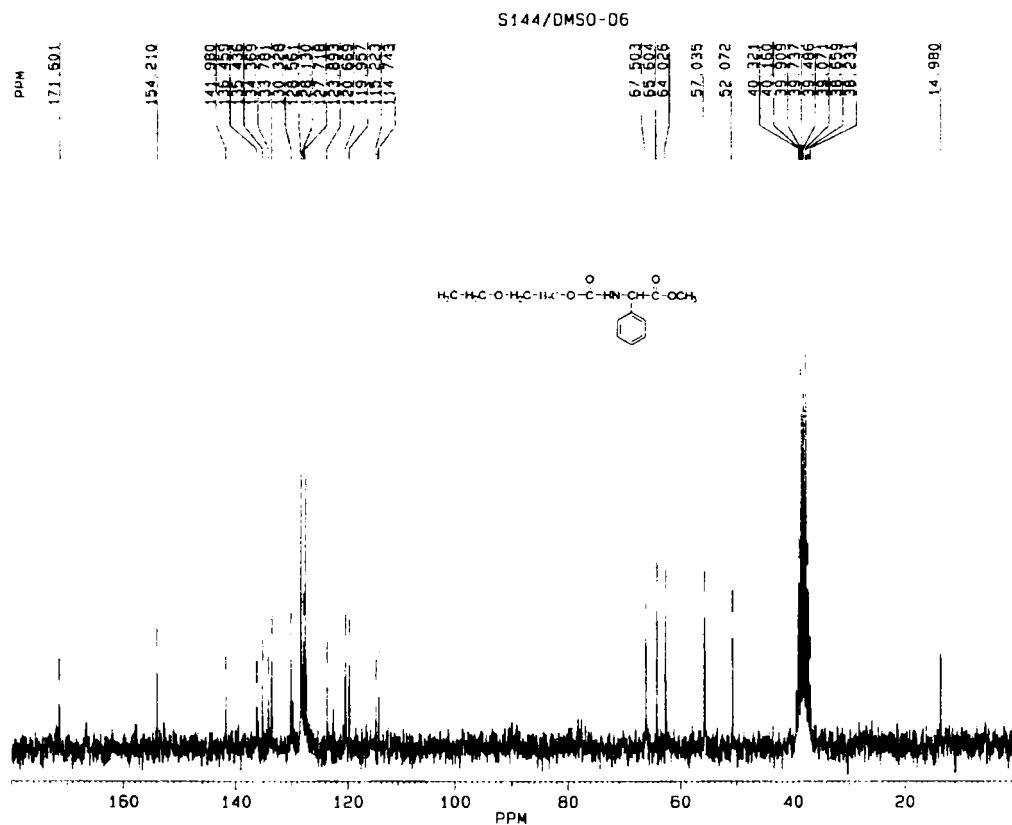
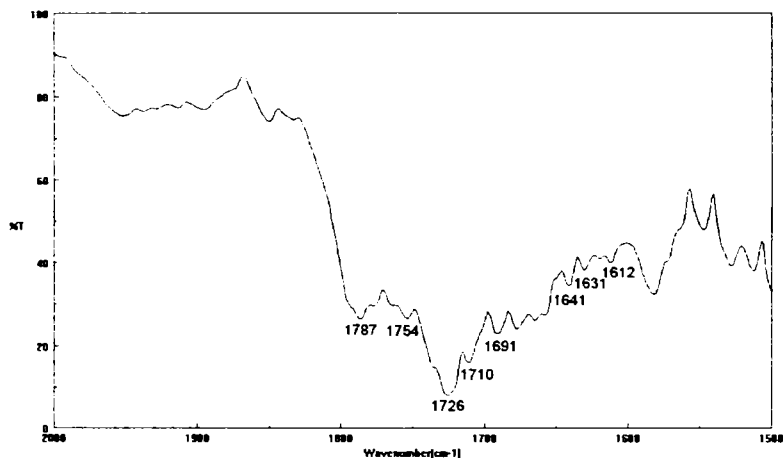
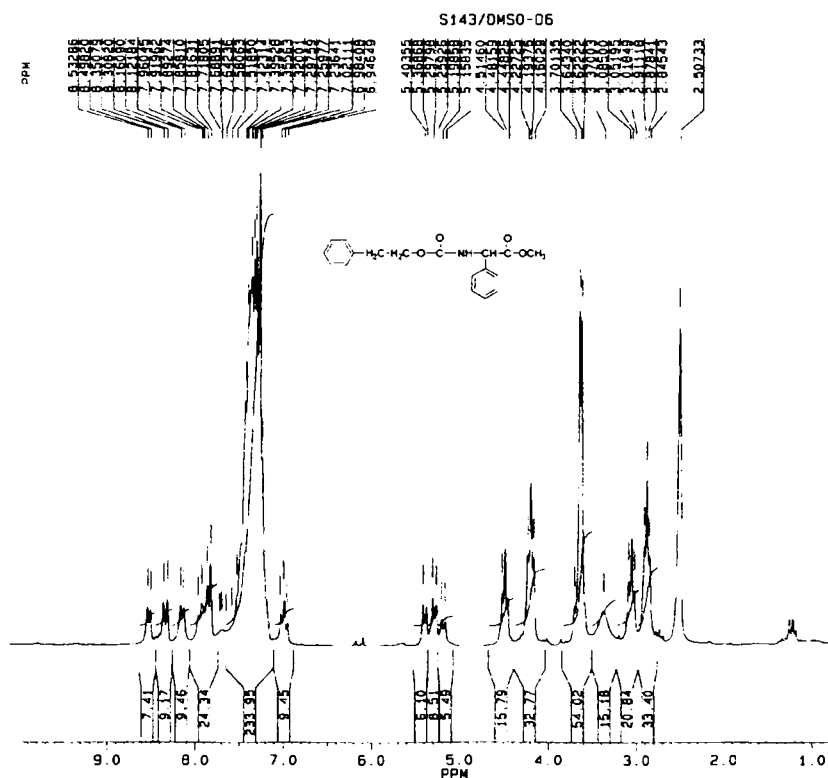


Figura 136. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) al compusului **12c<sub>1</sub>**.





6.5.3.4. ESTERUL METILIC AL *N*-(2,2,2-TRIFLUOROETILOXICARBONIL)FENILGLICINEI (**12d<sub>1</sub>**)Figura 139. Spectrul de IR al compusului **12d<sub>1</sub>**.6.5.3.5. ESTERUL METILIC AL *N*-(β-FENILETILOXICARBONIL)FENILGLICINEI (**12e<sub>1</sub>**)Figura 140. Spectrul de <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D6) al compusului **12e<sub>1</sub>**.

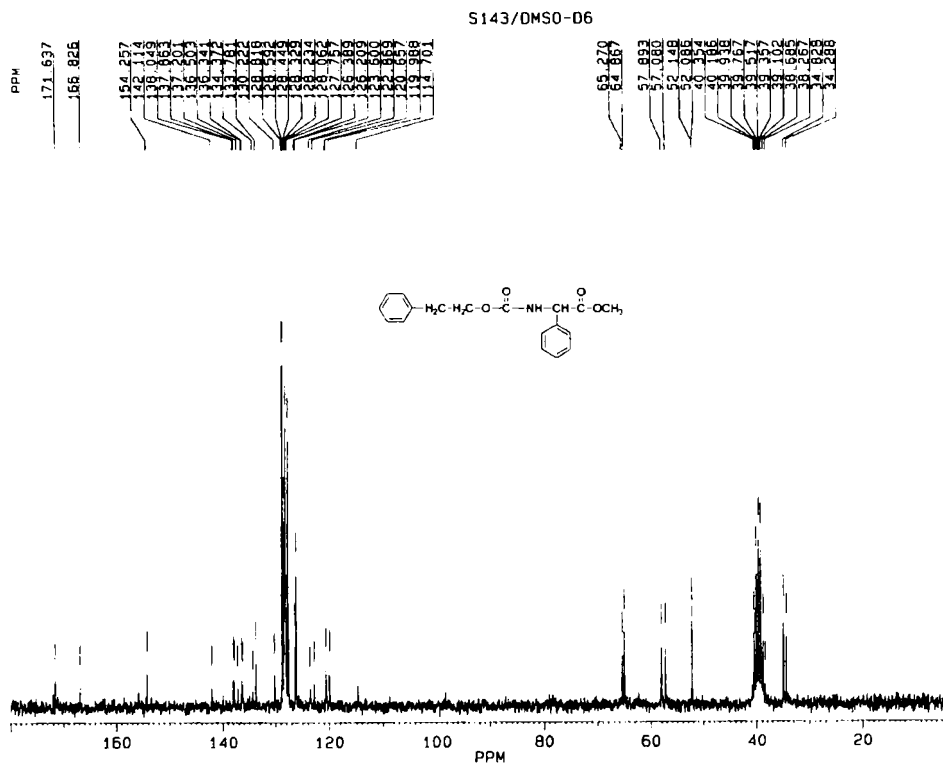


Figura 141. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului  $12e_1$ .

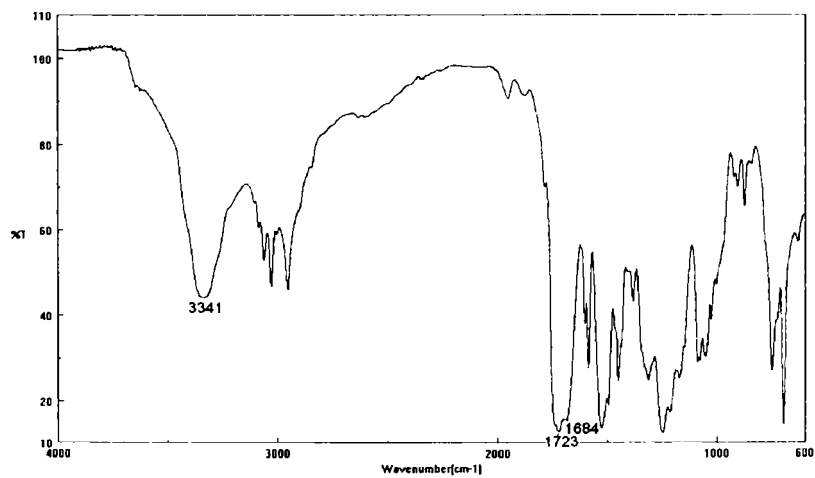
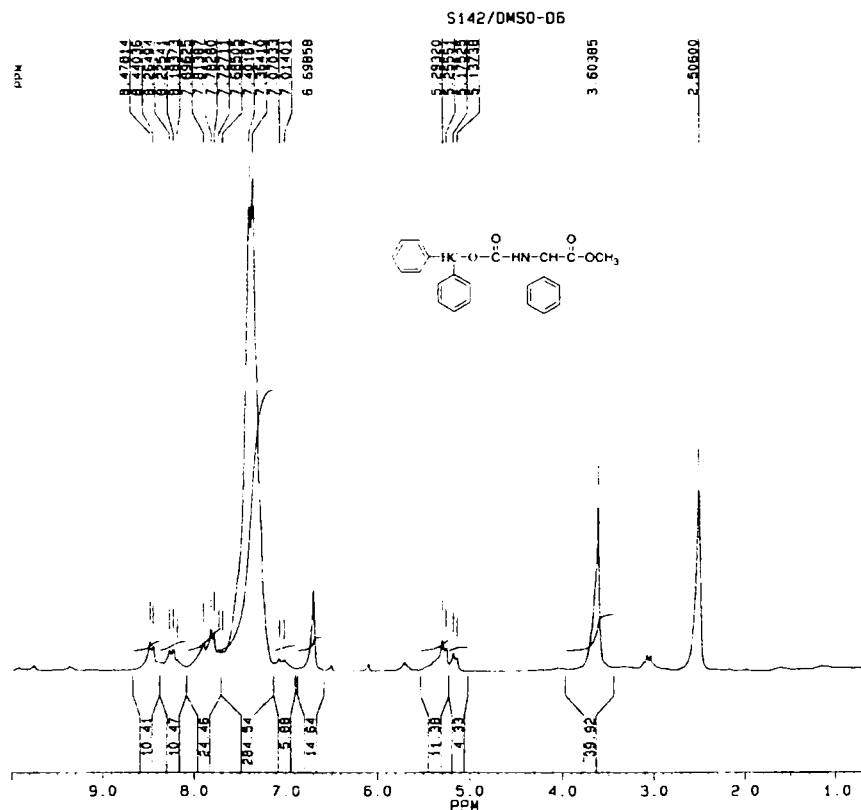


Figura 142. Spectrul de IR al compusului  $12e_1$ .

6.5.3.6. ESTERUL METILIC AL *N*-(DIFENILMETILOXICARBONIL)FENILGLICINEI (**12f<sub>1</sub>**)Figura 143. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **12f<sub>1</sub>**.

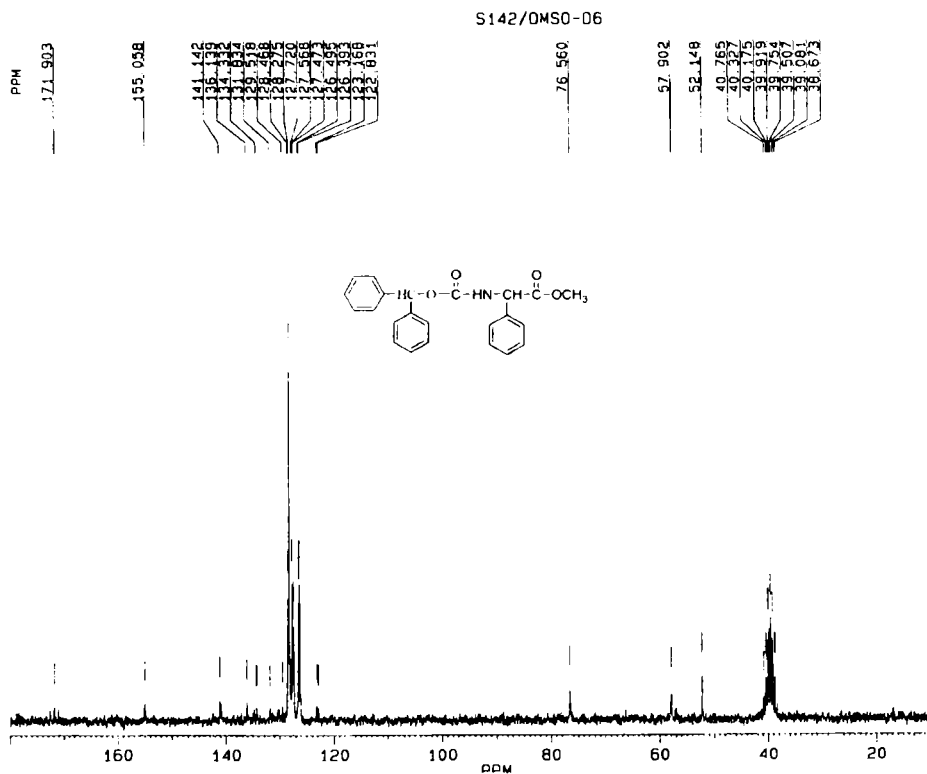


Figura 144. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului **12f<sub>1</sub>**.

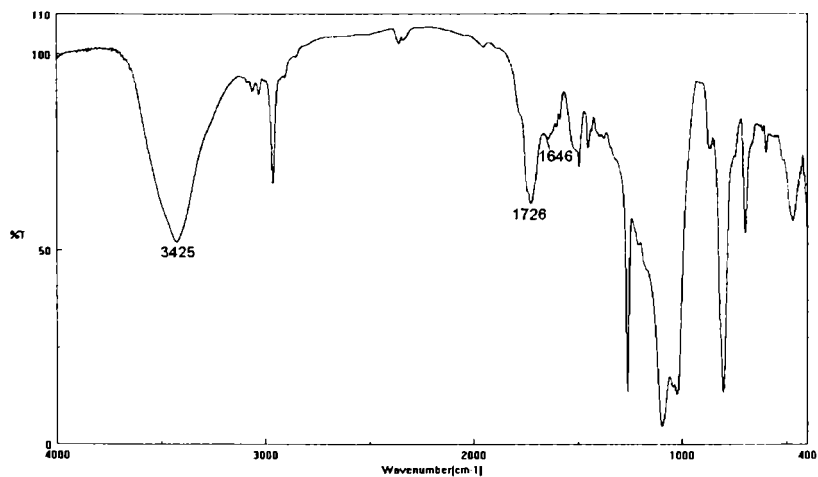


Figura 145. Spectrul de IR al compusului **12f<sub>1</sub>**.

## 6.6. SINTEZE DE DIPEPTIDE

### 6.6.1. STUDIU UNEI SINTEZE DE DIPEPTIDE UTILIZÂND CARBONAȚI MICȘTI DE SUCCINIMIDIL (**13**)

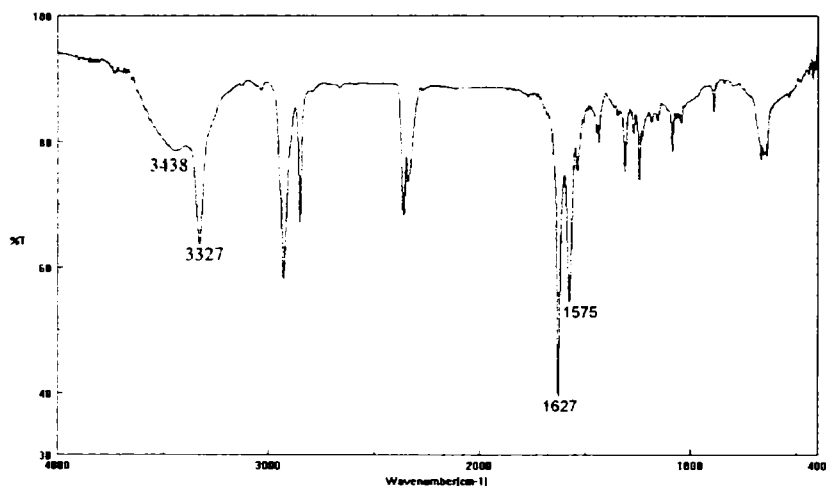


Figura 146. Spectrul de IR al compusului **13**.

### 6.6.2. STUDIU UNEI SINTEZE DE DIPEPTIDE UTILIZÂND CARBONAȚI MICȘTI DE FTALIMIDIL

#### *Etapă I. Alcoxycarbonilarea valinei cu benzil-N-ftalimidilcarbonat (14a)*

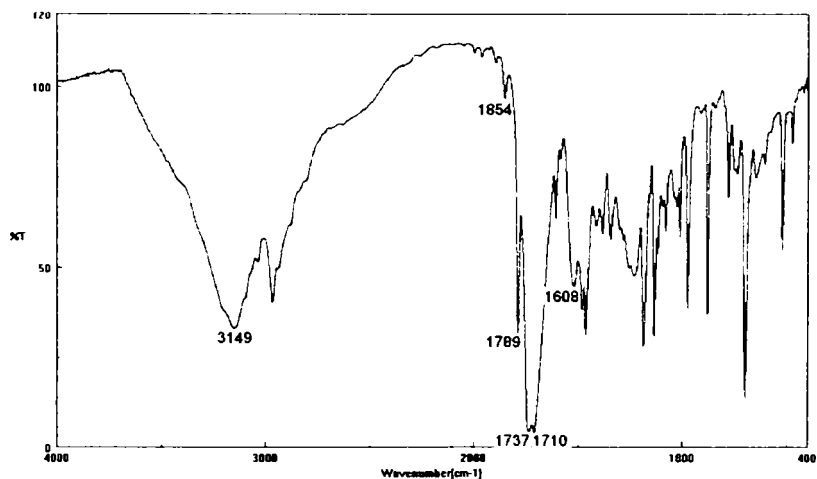
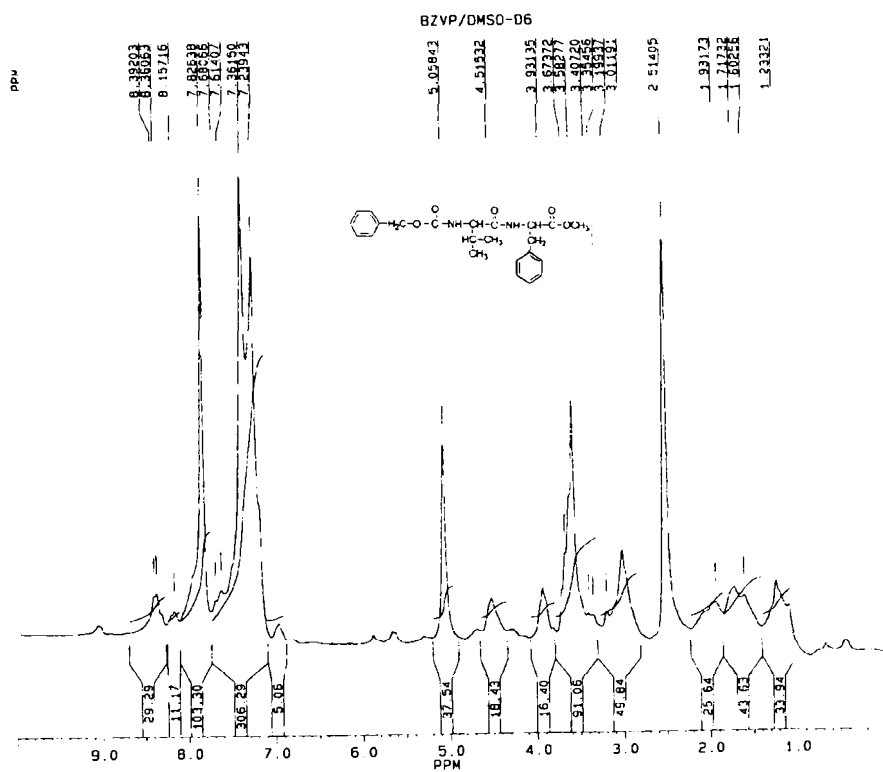


Figura 147. Spectrul de IR al compusului **14a**.

## Etapa II. Sinteza dipeptidei (14)

Figura 148. Spectrul de  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului 14.

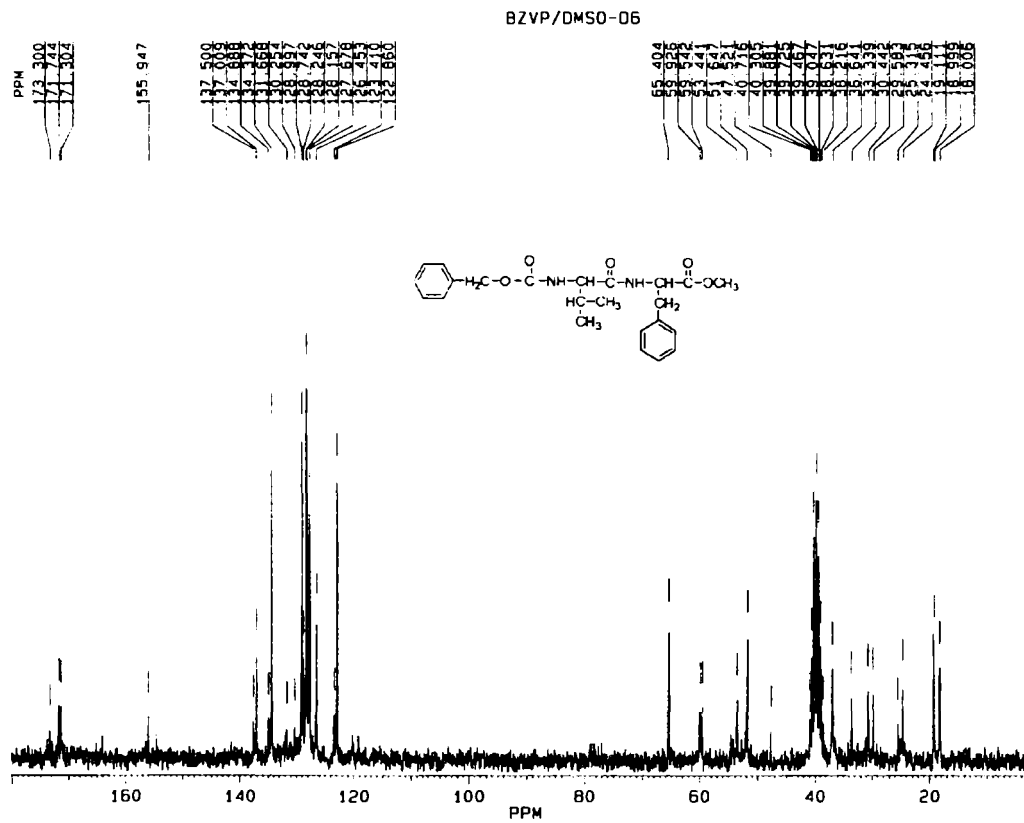


Figura 149. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN (DMSO-D6) al compusului 14.



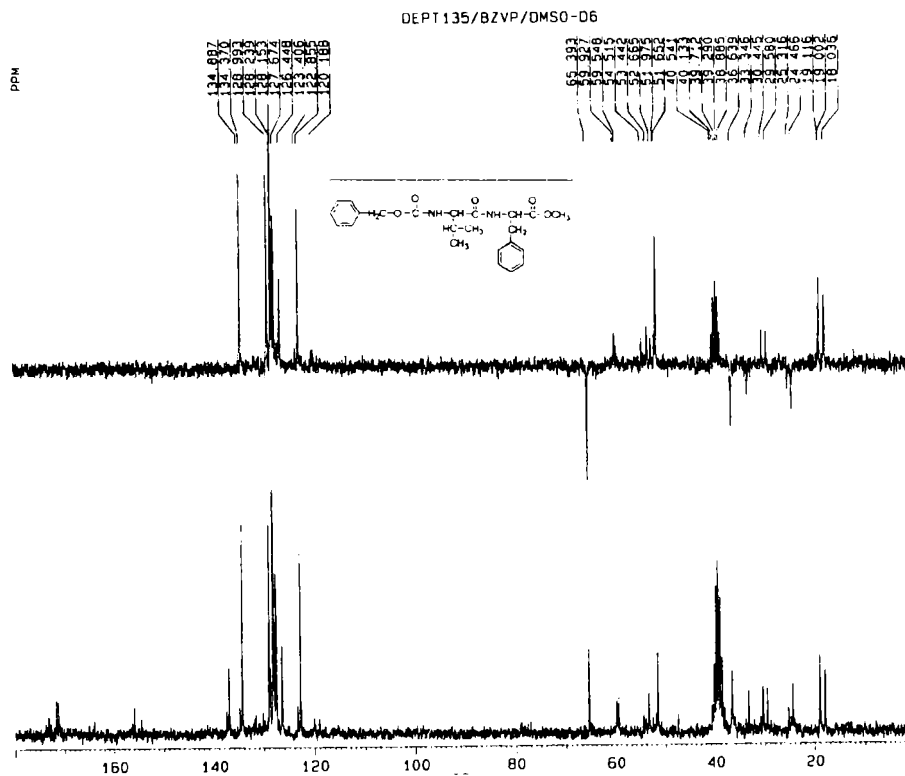


Figura 150. Spectrul DEPT (DMSO-D6) al compusului **14**.

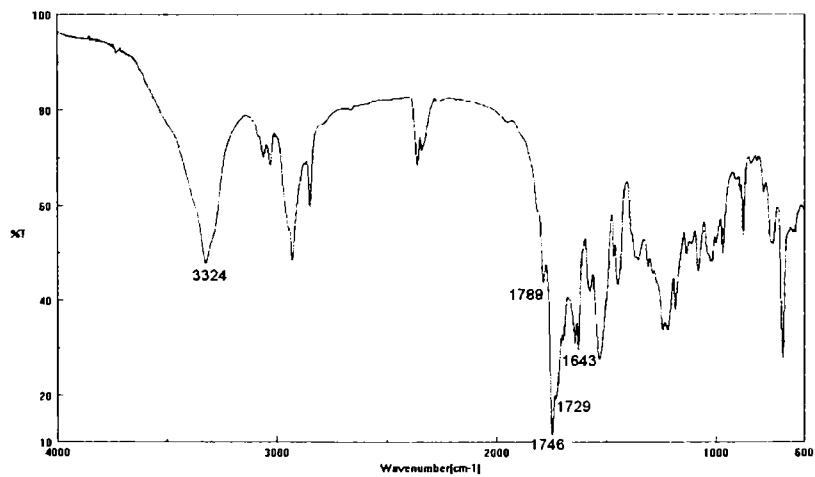


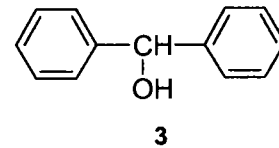
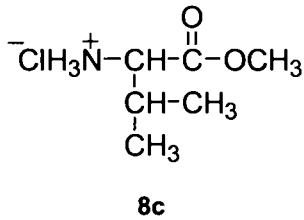
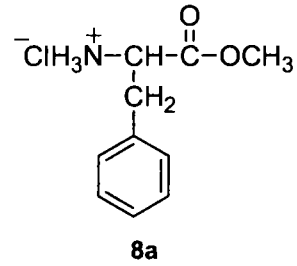
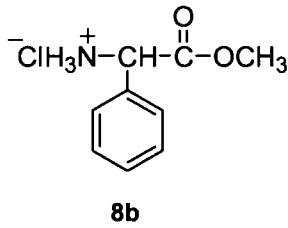
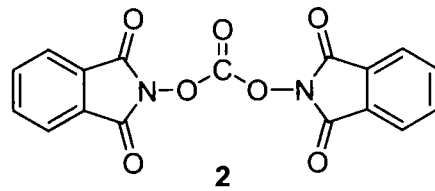
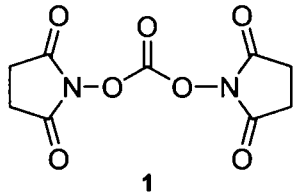
Figura 151. Spectrul de IR al compusului **14**.

## VII. ABREVIERI

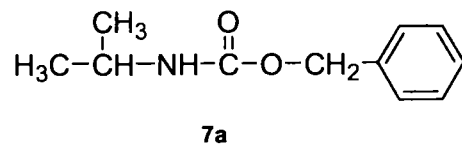
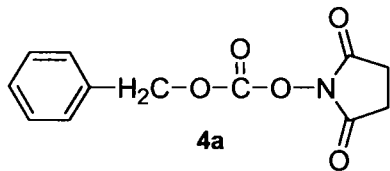
**AA** = Aminoacid  
**AcOH** = Acid acetic  
**BZFC** = Benzil-*N*-ftalimidilcarbonat  
**BZSC** = Benzil-*N*-succinimidilcarbonat  
**BFSC** =  $\beta$ -Feniletil-*N*-succinimidilcarbonat  
**BFFC** =  $\beta$ -Feniletil-*N*-ftalimidilcarbonat  
**BOC** = tert-butoxicarbonil  
**BOP** = Benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfoniu hexafluorofosfat  
**Carbinol** = Alcool  $\alpha,\alpha$ -Dimetil-3,5-dimetoxibenzilic  
**Cbz, Z** = Benziloxicarbonil  
**CSC,** =  $\alpha,\alpha$ -Dimetil-3,5-dimetoxi-*N*-succinimidilcarbonat  
**DBU** = 1,3-Diazobiciclo[5.4.0]undec-7enă  
**DFSC** = Difenilmetil-*N*-succinimidilcarbonat  
**DDBF** =  $\alpha,\alpha$ -Dimetil-3,5-dimetoxi-*N*-ftalimidilcarbonat  
**DCC** = Dicilohexilcarbodiimida  
**DFMMFC** = Difenilmetil-*N*-ftalimidilcarbonat  
**DIPEA** = diizopropiletilamină  
**DMF** = Dimetilformamidă  
**DMSO** = Dimetil sulfoxid  
**DSC** = *N,N'*-Disuccinimidilcarbonat  
**DPC, DFC** = *N,N'*-Diftalimidilcarbonat  
**EEFC** = 2-Etoxietyl-*N*-ftalimidilcarbonat  
**EESC** = 2-Etoxietyl-*N*-succinimidilcarbonat  
**FABC** = Esterul metilic al *N*-(benziloxicarbonil) fenilalaninei  
**FADC** = Esterul metilic al *N*-(difenilmetiloxicarbonil) fenilalaninei  
**Fmoc** = 9 Fluorenilmetoxicarbonil  
**HATU** = 1-[(dimetilamino)(dimetiliminu)-metil]-1-*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridin-3-oxid-hexafluorofosfat  
**HBTU** = 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniu hexafluorofosfat  
**HFI** = *N*-Hidroxi-ftalimidă  
**HOSu, HSI** = *N*-Hidroxisuccinimidă  
**HOBt** = 1-Hidroxibenzotriazol  
**IPBC** = *N*-(Benziloxicarbonil)izopropilamina  
**PGDM** = Esterul metilic al *N*-(difenilmetiloxicarbonil)fenilglicinei  
**PDBF** = Esterul metilic al *N*-( $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonil)fenilalaninei  
**PyBOP** = benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirolidino-fosfoniu hexafluorofosfat  
**Py** = Piridină  
**TBAF** = Fluorură de tetrabutilamoniu  
**TFA** = Acid trifluoroacetic  
**TEA** = Trietilamină  
**TnBA** = Tri-*n*-butilamină  
**THF** = Tetrahidrofuran  
**TFEF** = 2,2,2-Trifluoroetyl-*N*-ftalimidilcarbonat  
**TFSC** = 2,2,2-Trifluoroetyl-*N*-succinimidilcarbonat  
**TPG** = bis(triclorometil)carbonatul

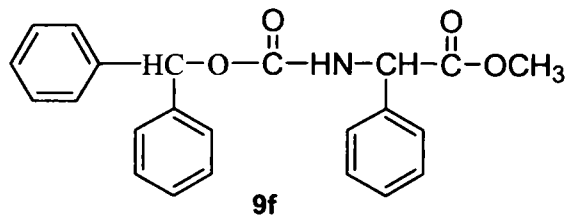
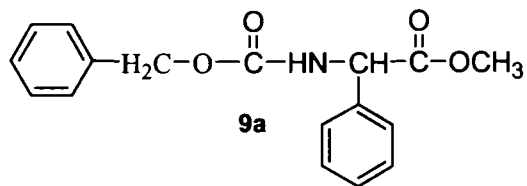
## VII. LISTA COMPUȘILOR SINTETIZAȚI

### COMPUȘI CUNOSCUȚI OBȚINUȚI PRINTR-O METODĂ CUNOSCUTĂ:

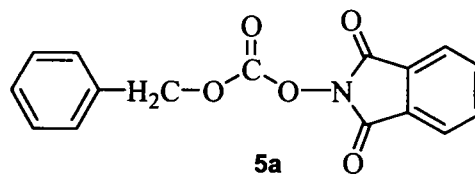
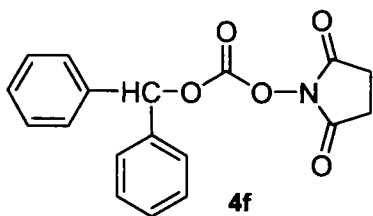
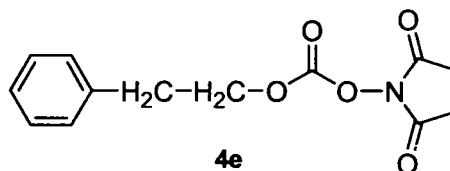
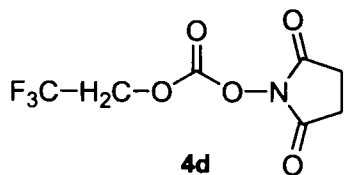
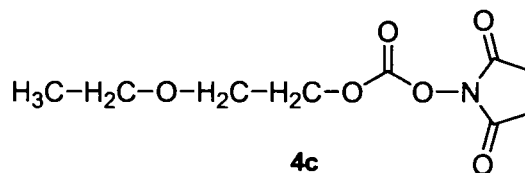
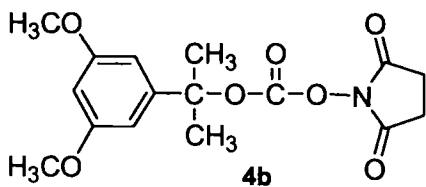


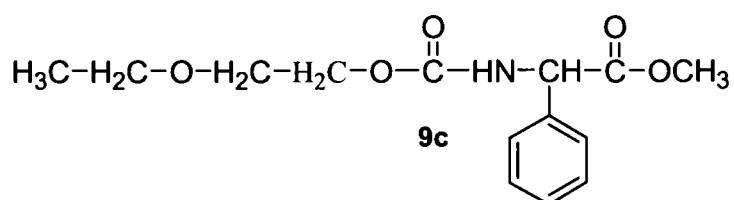
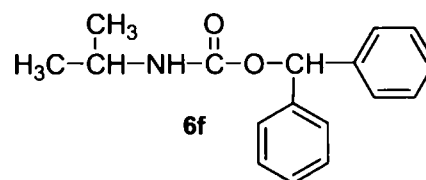
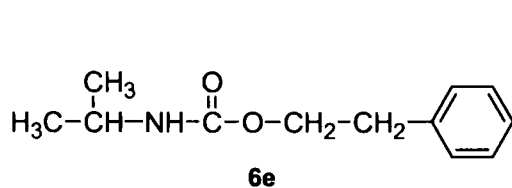
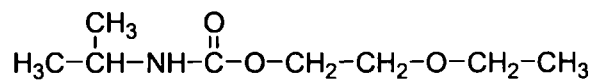
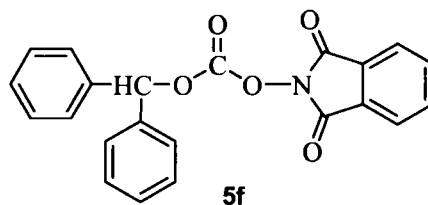
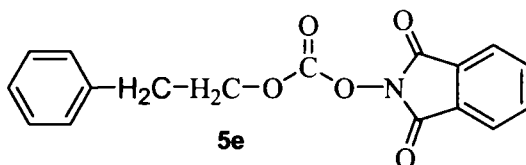
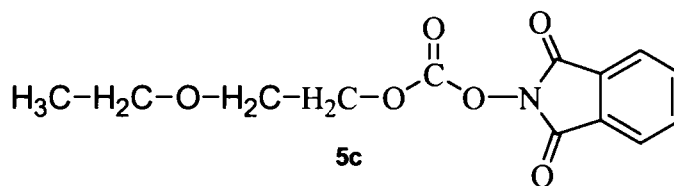
### COMPUȘI CUNOSCUȚI OBȚINUȚI PRINTR-O METODĂ NOUĂ:

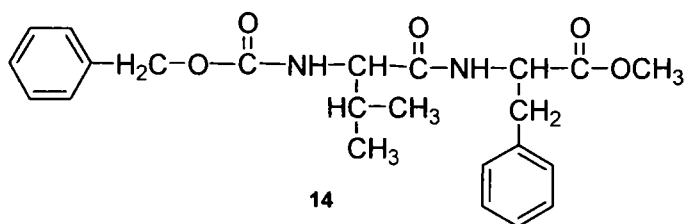
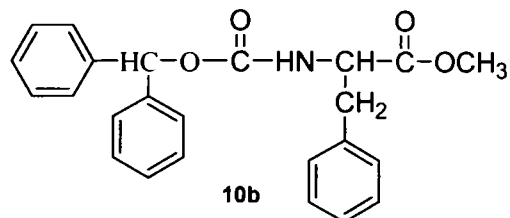
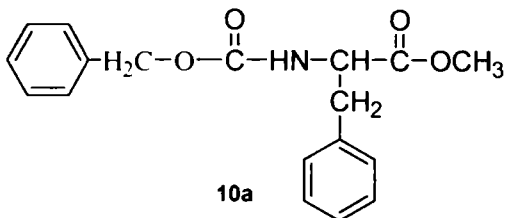
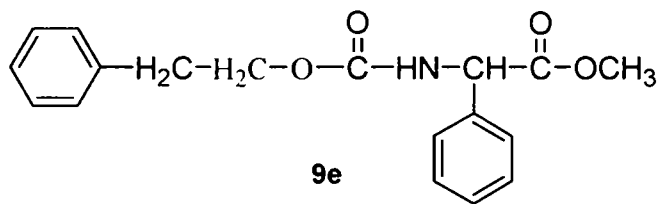




**COMPUŞI NOI OBȚINUȚI PRINTR-O METODĂ NOUĂ:**







## VII. LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE

### A. LUCRĂRI PUBLICATE

1. **Segneanu, A.**, Milea, M., Pinteaa, B., Simon, M., Csunderlik, C., *N,N'*-disuccinimidil-carbonatul, un potențial reactiv în sinteză organică fină de carbonați nesimetrice reactivi, utilizați la protejarea grupelor amino din aminoacizi în vederea sintezei de peptide. *Rev. Chim.*, vol. 57, nr. 7, **2006**;
2. **Segneanu, A.**, Milea, M., Simon, M., Csunderlik, C., *Utilizarea N,N'*-difthalimidil-carbonatului în sinteze de carbonați organici nesimetrice cu aplicații în sinteza peptidelor. *Rev. Chim.*, *Rev. Chim.*, vol. **58**, nr.4, **2007**;
3. **Segneanu, A.**, Milea, M., Simon, M., Csunderlik, C., *Sinteze de carbonați organici nesimetrice din N,N'*-succinimidilcarbonat și alcooli. *Rev. Chim.*, vol **58**, nr.3, **2007**;
4. **Segneanu, A.**, Milea M., Badea V., Csunderlik C., *Utilizarea carbonaților micști de N-succinimidil la protejarea grupelor amino din amine și aminoacizi*, *Rev. Chim.*, **2007** – trimis spre publicare;
5. **Segneanu, A.**, Milea M., Badea V., Csunderlik C., *Reacții de alcoxycarbonilare la amine și aminoacizi cu carbonați micști de N-ftalimidil*, *Rev. Chim.*, **2007** – trimis spre publicare;

### B. LUCRĂRI COMMUNICATE

1. Simon, M., Csunderlick, C., Tarta-Micle, A., **Segneanu, A.**, *Determinarea reactivității unor carbonați organici*. A XXVIII-a Conferință Națională de Chimie, Rm. Vâlcea, 6-8 Octombrie **2004**, P.S.I.- 43, 139.
2. **Segneanu, A.**, Milea M., Pinteaa, B., Csunderlik C., *Sinteze de carbonați micști activi din N,N'*-disuccinimidilcarbonat și alcooli benzilici, utilizați drept grupe protectoare pentru amine și aminoacizi, Timișoara, Zilele Academice, 26-27 Mai, **2005**.
3. Milea, M., **Segneanu, A.**, Simon, M., Csunderlik, C., *Sinteze de carbonați organici nesimetrice din N,N'*-succinimidilcarbonat cu aplicații în sinteza peptidelor. A XXIX-a Conferință Națională de Chimie, Rm. Vâlcea, 3-6 Octombrie **2006**; P.S.I.- 8, 34.
4. **Segneanu, A.**, Milea, M., Simon, M., Csunderlik, C., *Sinteze de carbonați organici nesimetrice din N,N'*-difthalimidilcarbonat cu aplicații în sinteza peptidelor. A XXIX-a Conferință Națională de Chimie, Rm. Vâlcea, 3-6 Octombrie **2006**; P.S.I.- 23, 49.