

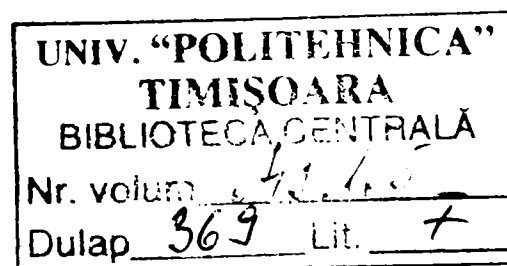
Ing. ANDREEA ROMANA TARȚA

CONTRIBUȚII LA STUDIUL OBȚINERII ȘI UTILIZĂRII
ÎN SINTEZE ORGANICE A UNOR DERIVAȚI
FUNCȚIONALI, CU REACTIVITATE MĂRITĂ, AI
ACIDULUI CARBONIC

TEZĂ DE DOCTORAT

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Dr. Chim. CAROL CSUNDERLIK



2006
Timișoara

*Părinților mei,
Rodica și Viorel*

CUPRINS

Cuprins	3
Introducere	7
I. Date de literatură	8
I.I. Sinteze ale derivaților funcționali ai acidului carbonic	8
I.1. Derivații funcționali ai acidului carbonic	8
I.1.1. Combinații cu atom de carbon tricoordinat	8
I.2. Nitrofenilcarbonați	10
I.2.1. Metode de obținere a nitrofenilcarbonaților	11
I.2.2. Structură	12
I.2.3. Reactivitate	15
I.2.3.1. Reacții cu nucleofili cu oxigen	16
I.2.3.2. Reacții cu nucleofili cu azot	21
I.2.3.3. Termoliza	27
I.2.4. Concluzii privind nitrofenilcarbonații	28
I.3. Imide acilate	29
I.3.1. Metode de obținere a imidelor acilate	30
I.3.1.1. Obținerea cu anhidrida acetică	30
I.3.1.2. Obținerea cu anhidride trisubstituite	30
I.3.1.3. Obținerea cu cloruri acide	30
I.3.1.4. Obținerea cu esteri	31
I.3.1.5. Obținerea cu cetene	31
I.3.1.6. Obținerea cu izocianați	31
I.3.1.7. Obținerea cu derivați imidici cu fosfor și acizi carboxilici	32
I.3.1.8. Obținerea din <i>N</i> -acetil-3-hidroxițialimidă	33
I.3.2. Proprietăți chimice ale imidelor acilate	33
I.3.2.1. Reacții cu nucleofili cu oxigen	33
I.3.2.2. Reacții cu nucleofili cu azot	33
I.3.3. Concluzii privind imidele acilate	37
I.4. Uree	38
I.4.1. Metode de obținere a ureelor simetrice din amine	38
I.4.1.1. Transamidarea ureei cu amine	38
I.4.1.2. Fosgenarea aminelor	40
I.4.1.3. Reacții ale aminelor cu carbonați organici	41
I.4.1.4. Reacții ale aminelor cu izocianați	47
I.4.1.5. Reacții ale aminelor cu monoxid de carbon	47
I.4.1.6. Reacții ale aminelor cu dioxid de carbon	49
I.4.1.7. Reacții ale aminelor cu etilacetoacetat	50
I.4.2. Metode de obținere a ureelor ciclice din diamine	51
I.4.2.1. Reacții ale diaminelor cu uree	51
I.4.2.2. Reacții ale diaminelor cu fosgen	54
I.4.2.3. Reacții ale diaminelor cu carbonați organici	54
I.4.2.4. Reacții ale diaminelor cu sistemul de tip 5-aril-2-oxo-1,2,4-oxatiazolone	58
I.4.2.5. Reacții ale diaminelor cu monoxid de carbon	59
I.4.2.6. Reacții ale diaminelor cu dioxid de carbon	60

I.4.3. Concluzii privind metodele de obținere a ureelor	61
I.5. Oxazolidin-2-one	62
I.5.1. Metode de obținere a oxazolidinin-2-onelor din aminoalcooli	62
I.5.1.1. Reacții cu uree	62
I.5.1.2. Reacții cu fosgen	64
I.5.1.3. Reacții cu carbonați organici	65
I.5.1.4. Reacții cu cloroformiați	70
I.5.1.5. Reacții cu esterii acidului tricloroacetic	72
I.5.1.6. Reacții cu izocianați	73
I.5.1.7. Reacții cu monoxid de carbon	73
I.5.1.8. Reacții cu dioxid de carbon	74
I.5.1.9. Reacții cu CS ₂ și cloroformiat de metil	75
I.5.1.10. Reacții cu tetraclorură de carbon	76
I.5.1.11. Reacții cu cianat de potasiu	76
I.5.1.12. Ciclizarea aminoalcoolor <i>N</i> -Boc protejați <i>O</i> -tosil-activați	76
I.5.2. Concluzii privind obținerea oxazolidin-2-onelor	77
2.I. Sinteze de 3-amino-2-azetidione (β-lactame) și alchilări în poziția α	78
I.6. 3-Amino-2-azetidione (β -lactame)	78
I.6.1. Sinteze de β -lactame	79
I.6.2. Sinteze asimetrice de β -lactame	80
I.6.2.1. Cetene chirale	80
I.6.2.2. Imine chirale	84
I.6.3. Alchilări asimetrice	90
I.6.3.1. Studiul alchilării asimetrice de tip 1	91
I.6.3.2. Studiul alchilării asimetrice de tip 2	92
3.I. Sinteze de noi baze Schiff chirale și aplicațiile lor în trimetilsilil cianurarea asimetrică a aldehydelor	95
I.7. Cianhidrine	95
I.7.1. Adiiții ale cianurii de trimetilsilil la aldehide utilizând complecși cu titaniu și aluminiu	96
II. Contribuții originale	103
II.1. Studii și reacții ale <i>bis(o-nitrofenil)carbonatului</i>	103
II.1.1. Introducere	103
II.1.2. Reacții ale <i>bis(o-nitrofenil)carbonatului</i> cu amine aromatice	104
II.1.3. Reacții ale <i>bis(o-nitrofenil)carbonatului</i> cu diamine	105
II.1.4. Reacții ale <i>bis(o-nitrofenil)carbonatului</i> cu binucleofili de tip <i>N,O</i>	108
II.1.4.1. Studiul obținerii oxazolidin-2-onei	108
II.1.4.2. Reacții ale <i>bis(o-nitrofenil)carbonatului</i> cu <i>o</i> -aminofenol	111
II.1.4.3. Sinteze de oxazolidinone chirale cu potențiale activități biologice	111
II.1.5. Reacții ale <i>bis(o-nitrofenil)carbonatului</i> cu binucleofili de tip <i>N,S</i>	115
II.1.6. Concluzii	115
II.2. Studii, obținere și reacții ale <i>N,N'</i> -carbonildiimidelor	116
II.2.1. Introducere	116
II.2.2. Obținerea <i>N,N'</i> -carbonildisuccinimidei din trifosgen	116
II.2.3. Obținerea <i>N,N'</i> -carbonildisuccinimidei din <i>bis(o-nitrofenil)carbonat</i>	118
II.2.4. Studiul obținerii <i>N,N'</i> -carbonildiftalimidei	119

II.2.4.1. Reacția cu trifosgen	119
II.2.4.2. Reacția cu <i>bis(o-nitrofenil)carbonat</i>	122
II.2.5. Reacții ale <i>N,N'</i> -carbonildisuccinimidei cu nucleofili cu azot	123
II.2.5.1. Studiul reacției <i>N,N'</i> -carbonildisuccinimidei cu ciclohexilamină	123
II.2.5.2. Studiul reacției <i>N,N'</i> -carbonildisuccinimidei cu benzilamină	126
II.2.6. Reacția <i>N,N'</i> -carbonildisuccinimidei cu <i>o</i> -aminofenol	129
II.2.7. Concluzii	129
II.3. Studii, obținere și utilizări de β -lactame	130
II.3.1. Introducere	130
II.3.2. Sinteza materiilor prime pentru obținerea β -lactamelor	131
II.3.3. Sinteza <i>N</i> -[<i>bis</i> (trimetilsilil)metil]- β -lactamelor	134
II.3.4. α -Alchilări ale <i>N</i> -[<i>bis</i> (trimetilsilil)metil]- β -lactamelor	136
II.3.4.1. α -Alchilări ale <i>N</i> -[<i>bis</i> (trimetilsilil)metil]- β -lactamelor nesubstituite în β	136
II.3.4.2. α -Alchilări ale <i>N</i> -[<i>bis</i> (trimetilsilil)metil]- β -lactamelor β substituite	137
II.3.5. Studiul influenței temperaturii asupra reacțiilor de alchilare	139
II.3.6. Sinteze de fragmente Boc-(β -lactamă)-Gly-OH	140
II.3.7. Concluzii	142
II.4. Sinteze, obținere și utilizare de baze Schiff	143
II.4.1. Introducere	143
II.4.2. Sinteza liganzilor de tip baze Schiff	143
II.4.2.1. Etapele preparării aminelor	143
II.4.2.2. Obținerea bazelor Schiff	144
II.4.3. Aplicații ale bazelor Schiff chirale în trimetilsilil cianurarea asimetrică a aldehydelor	145
II.4.3.1. Preparare de cianhidrine optic active utilizând metoda A	145
II.4.3.2. Preparare de cianhidrine optic active utilizând metoda B	149
II.4.4. Concluzii	151
III. Parte experimentală	152
III.1. Tehnici analitice	152
III.2. Prepararea <i>N,N'</i> -diarilureelor	154
III.3. Prepararea ureelor ciclice	159
III.4. Prepararea oxazolidin-2-onelor	161
III.4.1. Studiul reacției <i>bis(o-nitrofenil)carbonatului</i> cu etanolamina	161
III.4.2. Obținerea oxazolidin-2-onei	162
III.4.3. Obținerea benzoxazolidin-2-onei	162
III.4.4. Studiul reacției <i>bis(o-nitrofenil)carbonatului</i> cu (S)(-)-2-amino-3-fenilpropanol	163
III.4.5. Obținerea 4R,5S-difenil-oxazolidinin-2-onei	164
III.5. Obținerea (3H)-benztiazolonei	164
III.6. Prepararea <i>N,N'</i> -carbonildiimidelor	165
III.6.1. Obținerea <i>N,N'</i> -carbonildisuccinimidei	165
III.6.2. Studiul obținerii <i>N,N'</i> -carbonildifitalimidei	166
III.7. Reacții ale <i>N,N'</i> -carbonildisuccinimidei	167
III.7.1. Reacții cu amine	167
III.7.2. Reacții cu aminoalcooli	170
III.8. Etapele preparării materiilor prime pentru obținerea β -lactamelor	171

III.8.1. Prepararea β -lactamelor	176
III.8.2. Alchilări la 1-[<i>bis</i> (trimetilsilil)metil]-azetidin-2-one	178
III.8.3. Sinteze de fragmente Boc-(β -lactamă)-Gly-OH	183
III.9. Etapele preparării catalizatorilor de tip iminic	186
III.9.1. Obținerea bazelor Schiff	189
III.9.2. Utilizarea bazelor Schiff în sinteze de cianhidrine	191
IV. Concluzii finale	195
Abrevieri	197
Bibliografie	198
Anexă	208
Lista compușilor sintetizați	282

INTRODUCERE

Cuvântul **chimie** apare pentru prima oară, în mod cert, într-un decret al împăratului Diocletian, din anul 296 e.n., prin care se ordona arderea cărților egiptenilor despre *'chemeia'*. Termenul de chimie ne-a parvenit prin arabi, care l-au transformat în **alchimie**, adăugându-i articolul *'al'*. De la alchimiști, știința modernă a moștenit o metodă de lucru extrem de prețioasă, **experiența**.¹ Aceasta este strâns legată de **cercetare**. Partea frumoasă a cercetării implică și piedici în calea descoperirilor. În ultimele decenii chimiștii organicieni s-au confruntat cu diferite probleme legate de toxicitatea compușilor utilizați.

Protejarea mediului înconjurător este un factor determinant în industria chimică, motiv pentru care s-a încercat înlocuirea compușilor nocivi cu alții care prezintă toxicitate scăzută.

Se știe că fosgenul, cu toate că este un compus cu reactivitate ridicată, este foarte toxic și poate crea probleme, atât la utilizarea la scară mică în laborator, cât și la scară mare în industria agrochimică sau farmaceutică unde se utilizează. Din aceste considerente, de-a lungul timpului s-au căutat înlocuitori ai fosgenului care pot participa la reacțiile acestuia.

Importanța chimică a derivaților funcționali cu reactivitate mărită ai acidului carbonic reprezintă una din preocupările cercetărilor științifice fundamentale și aplicative. Acești derivați sunt des utilizați în sinteze de uree, diferiți heterocicli sau β -lactame și prezintă un real interes în agrochimie, biochimie, chimia vopselelor sau a medicamentelor.

Această teză încearcă să evidențieze reactivitatea și eficiența unor derivați ai acidului carbonic mai puțin cunoscuți sau chiar noi, obținuți în reacții cu diverși nucleofili.

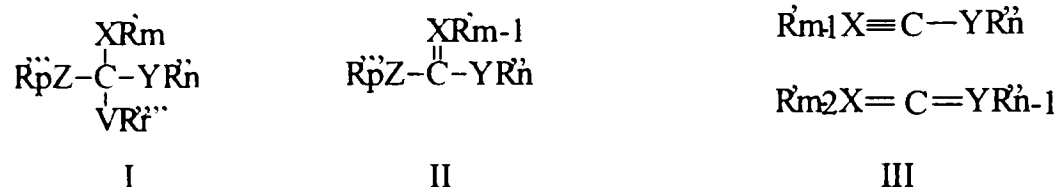
I. DATE DE LITERATURĂ

1.I. SINTEZE ALE DERIVAȚILOR FUNCȚIONALI AI ACIDULUI CARBONIC

1.1. Derivații funcționali ai acidului carbonic

Derivații funcționali ai acidului carbonic, ca și acidul carbonic însuși, se situează la limita dintre domeniile chimiei organice și anorganice.

Prin definiție, ei rezultă formal prin eliminarea uneia sau mai multor molecule de apă dintre acidul *ortocarbonic*, acidul carbonic respectiv bioxidul de carbon și una, două, trei sau patru alte molecule, având în consecință formulele generale:



unde, X, Y, Z și V sunt în imensa majoritate a cazurilor studiate până azi: O, S, N, Hal; R', R'', R''', R''''- atomi de H, radicali hidrocarbonați sau oricare rest de moleculă organică sau anorganică, iar m, n, p, r, - numere întregi a căror valoare 0,1,2,... este dictată de valența atomului X, Y, Z respectiv V.

Derivații funcționali ai acidului carbonic pot fi împărțiți în trei grupe distincte.^{2,3}

- Derivați de tipul I, cu un atom de carbon central **tetracoordinat**, cu hibridizare sp^3 , în general mai puțin cunoscuți și cercetați datorită, pe de o parte dificultăților întâmpinate pentru obținerea lor, iar pe de altă parte datorită importanței lor practice limitate.

- Derivați de tipul II, cu un atom de carbon central **tricoordinat**, cu hibridizare sp^2 , conținând în moleculă o dublă legătură.

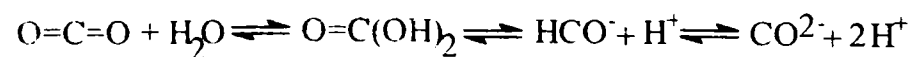
- Derivați de tipul III, cu un atom de carbon central **dicoordinat**, cu hibridizare sp , conținând în moleculă două duble legături cumulate sau o legătură triplă.

Derivații cu un atom de carbon central tricoordinat, în care atomul de carbon se leagă printr-o legătură dublă de un atom de oxigen și prin legături covalente simple de heteroatomi, reprezintă clasa cu un număr considerabil de compuși, având utilitate practică.

1.1.1. Combinații cu atom de carbon tricoordinat

Combinațiile cu atom de carbon tricoordinat sunt derivați funcționali ai acidului carbonic, în care cele două grupe hidroxilice sunt înlocuite cu atomi sau grupe de atomi, formând diferiți compuși care pot fi clasificați în funcție de natura elementelor constituente.

Acidul carbonic (H_2CO_3) nu poate fi izolat în stare pură. El există în soluția apoasă de dioxid de carbon în echilibru cu CO_2 și ionii de bicarbonat și de carbonat.



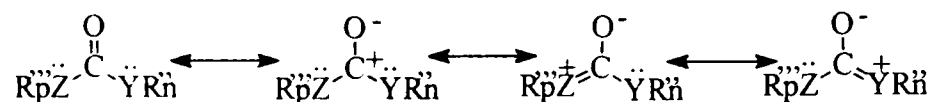
Schema 1

Acidul carbonic formează săruri (bicarbonați și carbonați) cu caracterul chimic al substanțelor anorganice și derivați funcționali covalenți, cu caracterul chimic al substanțelor organice.^{4,5}

Clasificarea derivaților funcționali ai acidului carbonic

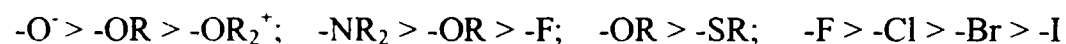
Monoesterii acidului carbonic			
Diesterii acidului carbonic		Simetrici: $R_1 = R_2$ Nesimetrici sau Alifatici Aromatici Funcționali	
Anhidride		Simetrice $R_1 = R_2$ Nesimetrice	
Anhidride mixte cu acizi carboxilici		Simetrice $R_1 = R_2$ Nesimetrice	
Halogenoformiați			
Halogenocarbonați			
Carbamați	neciclici	$R_1 = R_2$ $R_1 \neq R_2$ $R_1 = R_2$ $R_1 = R_3$ sau $R_1 = R_2 = R_3$	
	ciclici	Ex. 	
Halogenuri de carbamoil		$R_1 = R_2$ $R_1 \neq R_2$	
Uree	neciclice	Simetrice $R_1 = R_2$ Nesimetrice Simetrice a) $R_1 = R_2, R_3 = R_4$ b) $R_1 = R_3, R_2 = R_4$ Nesimetrice	
	ciclice	Ex. 	

Legătura dublă $>C=O$ este puternic polarizată în favoarea oxigenului, mult mai electronegativ, ceea ce face posibilă o conjugare importantă cu perechile de electroni neparticipanți de la ceilalți doi heteroatomi. (Schema 2)



Schema 2

Importanța efectivă a acestei conjugări este determinată de efectul mezomer donor de electroni (+M) al atomilor $-Z\text{R}^{\text{p}''''}$, $-\text{YR}^{\text{n}''}$, respectiv de cel atrăgător de electroni (-M) al atomului de oxigen. Efectul mezomer donor de electroni poate fi estimat în valoare având în vedere seriile prezentate în Schema 3.



Schema 3

Această conjugare conferă derivaților acidului carbonic, uneori o stabilitate și o reactivitate ridicată.

Dintre derivații funcționali ai acidului carbonic s-a efectuat un studiu de literatură despre diesterii acidului carbonic (nitrofenilcarbonați), uree și carbamați ciclici (oxazolidin-2-one). Deoarece imidele pot fi transformate în derivați ai acidului carbonic prin tratare cu izocianați, acest capitol a fost introdus înainte de studiul despre uree.

I.2. Nitrofenilcarbonați

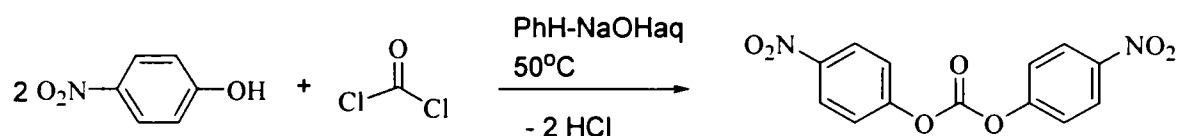
Dintre cei trei izomeri ai nitrofenilcarbonatului cel mai cunoscut este *bis(p-nitrofenil)carbonatul*, care este un reactiv comercial. Totuși, datorită efectului atrăgător de electroni, izomerul său *o*-substituit ar trebui să fie mai reactiv, deși literatura de specialitate menționează puține încercări în care *bis(o-nitrofenil)carbonatul* a fost utilizat. În continuare sunt prezentate datele din literatură referitoare la obținerea și utilizarea celor trei izomeri ai *bis(mononitrofenil)carbonatului*.

I.2.1. Metode de obținere a nitrofenilcarbonaților

Până în prezent, datele de literatură descriu obținerea carbonaților de nitrofenil prin reacția directă a fosgenului (gaz sau soluție în toluen sau benzen) cu sărurile alcaline ale nitrofenolilor, fie în mediu bifazic, soluție apoasă alcalină/ solvent organic⁶, fie în mediu omogen organic⁷ sau apos^{8,9}.

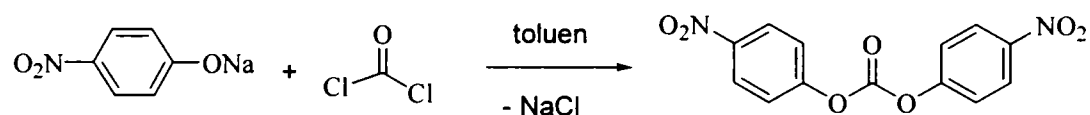
Fenolii, în general, sunt relativ inerti față de fosgen datorită acidității pe care o au și implicit a nucleofilicității scăzute. Grefarea fenolilor cu grupări atrăgătoare de electroni, cum sunt grupele nitro, măresc aciditatea fenolilor și respectiv scad nucleofilicitatea față de fosgen. Astfel, în reacția cu fosgenul, nitrofenolii sunt utilizați sub formă de fenoxid, formă care îi conferă nucleofilicitate ridicată, reacțiile având loc, atât în mediu bifazic, cât și în mediu monofazic.

Astfel, Fife descrie o metodă de obținere a *bis(p-nitrofenil)carbonatului* pornind de la *p*-nitrofenol și fosgen, reacția desfășurându-se în mediul bifazic: benzen – NaOH apos la 50°C.⁶



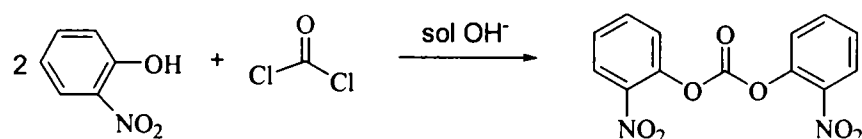
Schema 4

Izdebski⁷ resintetizează *bis(p-nitrofenil)carbonatul* în mediul omogen (toluen) pornind de la fosgen și *p*-nitrofenoxidul de Na, reacția desfășurându-se la temperatura camerei.



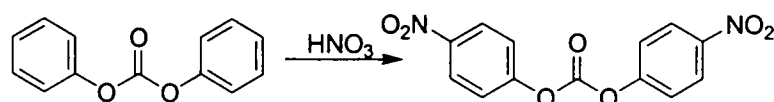
Schema 5

În schimb, *bis(o- și m-nitrofenil)carbonații* s-au obținut prin barbotarea fosgenului într-o soluție alcalină de *o*- și respectiv *m*-nitrofenoli.⁸



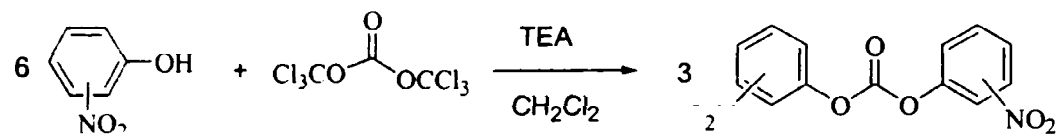
Schema 6

Pentru obținerea *bis(p-nitrofenil)carbonatului* (*DpNFC*) este descrisă și o metodă de nitrare a difenilcarbonatului.⁹



Schema 7

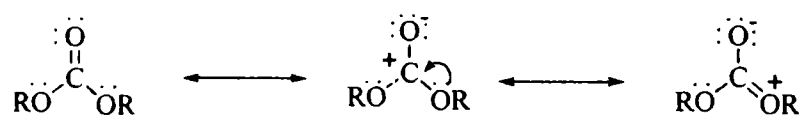
În anul 2001, în cadrul cercetărilor efectuate de colectivul nostru, s-a optimizat o nouă metodă de obținere a *bis*(mono-nitrofenil)carbonaților pornind de la trifosgen și nitrofenolii corespunzători.¹⁰ Metoda prezintă avantajul că se evită utilizarea fosgenului, un gaz foarte toxic, înlocuindu-l cu oligomerul său trifosgenul care este solid și deci ușor de manipulat. Reacția are loc în condiții blânde în clorură de metilen (CH_2Cl_2) în prezența trietilaminei, iar carbonații se obțin cu randamente de peste 90%.



Schema 8

I.2.2. Structură

Datorită faptului că atomul de carbon central este tricoordinat, acesta prezintă o hibridizare sp^2 , legându-se de un atom de oxigen printr-o legătură dublă rezultată prin întrepătrunderea electronilor hibridizați, precum și a electronilor p de la atomul de carbon și oxigen, iar prin legături covalente simple de alți doi oxigeni, care la rândul lor sunt legați de diferiți radicali organici. Configurația moleculei este plană trigonală. Legătura dublă este polarizată în favoarea oxigenului mult mai electronegativ, ceea ce face posibilă o conjugare importantă cu perechile de electroni neparticipanți de la ceilalți doi oxigeni.² Dacă radicalii organici legați de cei doi oxigeni sunt grupe fenil (atrăgătoare de electroni) care la rândul lor sunt grefate cu substituenți atrăgători de electroni, cum sunt grupele $-\text{NO}_2$, atunci caracterul electrophil al grupeii carbonil este mărit prin pozitivarea mai accentuată a carbonului central tricoordinat, favorizându-se, astfel, substituțiile nucleofile bimoleculare.



Schema 9

Despre structura carbonaților, în general, se știe destul de puțin la ora actuală. În principiu, toți carbonații pot prezenta trei conformații și anume: *s-cis-s-cis*, *s-trans-s-trans* și *s-cis-s-trans*, exemplificate mai jos. (Figura 1)

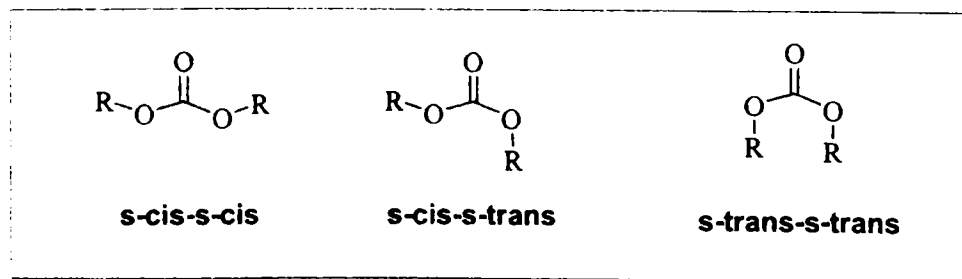


Figura 1

În cazul carbonaților aromatici geometria *s-trans-s-trans* are probabilitate mică să existe datorită respingerii dintre nucleele benzenice.

Unii autori susțin, pe baza rezultatelor obținute prin polarizarea unor diarilcarbonați, printre care se numără și *bis(4-nitrofenil)carbonatul*, că toți carbonații organici adoptă conformația *s-cis-s-cis* plană considerată singura valabilă.¹¹

Recent, în cadrul grupului, s-a determinat prin calcule teoretice că majoritatea carbonaților organici adoptă conformația cea mai stabilă de tip *s-cis-s-cis* neplană.¹² Totuși în cazul carbonaților aromatici *orto*-substituiți, printre care s-a numărat și *bis(o-nitrofenil)carbonatul*, s-a constatat în urma calculelor teoretice că mai stabilă este conformația *s-cis-s-trans*.

Tabelul 1. Conformațiile cu energia cea mai mică găsite cu programele de calcule semiempirice AM1 și PM3

Denumire	Metoda	Conformația	Metoda	Conformația
DpNFC	AM1	<i>s-cis-s-cis</i>	PM3	<i>s-cis-s-cis</i>
DoNFC		<i>s-cis-s-trans</i>		<i>s-cis-s-cis</i>
DmNFC		<i>s-cis-s-cis</i>		<i>s-cis-s-cis</i>

S-au determinat prin difracție de raze X două structuri polimorfe pentru *bis(o-nitrofenil)carbonat*. O structură s-a obținut în urma recristalizării din CH₂Cl₂/hexan¹³, iar cealaltă din benzen.¹⁴ Structurile rezultate sunt prezentate în Figura 2.

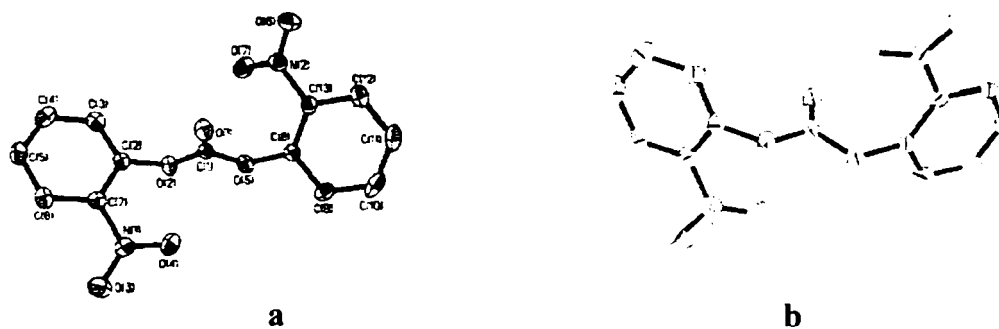


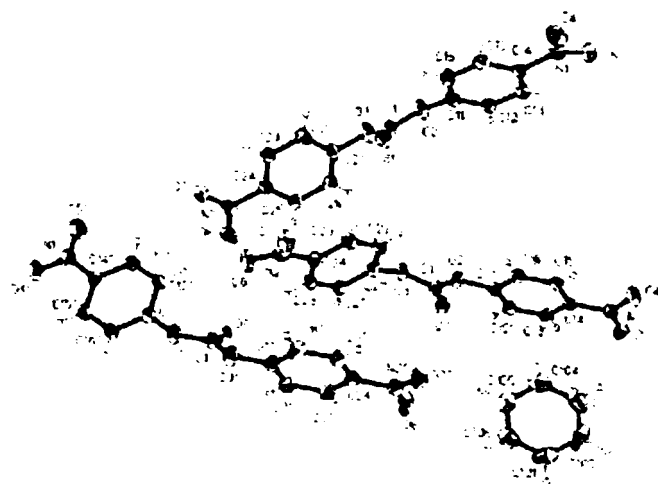
Figura 2. Structurile *bis(o-nitrofenil)carbonatului* determinate prin difracție de raze X pe monocristale obținute în urma recristalizării din CH₂Cl₂/hexan (a) și respectiv benzen (b)

După cum se poate observa și din Figura 2, în ambele situații carbonatul se găsește în conformație *s-cis-s-cis* deși au cristalizat în forme polimorfe diferite așa cum rezultă din datele cristaline prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Datele cristaline ale celor două forme polimorfe pentru carbonatul de *bis(o-nitrofenil)*

A ¹³	B ¹⁴
C ₁₃ H ₈ N ₂ O ₇	C ₁₃ H ₈ N ₂ O ₇
M = 304,2	M = 304,21
Monoclinic, Pc	Monoclinic, P21/c
a = 7,887(3) Å	a = 11,9789(12) Å
b = 10,969(7) Å	b = 11,9076(12) Å
c = 8,113(5) Å	c = 9,1495(11) Å
β = 115,11(4)°	β = 92,128(3)°
V = 635,5 Å ³	V = 1304,2(2) Å ³
Z = 2	Z = 4
D _x = 1,59 Mg/m ³	D _x = 1,549 Mg/m ³
μ = 0,12 mm ⁻¹	μ = 0,13 mm ⁻¹
T = 173K	T = 133(2)K
Plăcuțe, incolor	Prismă, incoloră
0,15 x 0,15 x 0,05	0,55 x 0,27 x 0,17 mm

*Bis(p-nitrofenil)*carbonatul a fost de asemenea analizat prin difracție de raze X.¹⁴ Recristalizat din benzen s-a observat că în celula elementară se găsesc 3 molecule de carbonat și o moleculă de benzen. Conformația este de tip *s-cis-s-cis* neplană la toate cele 3 molecule, cu diferența că, la fiecare moleculă unghiurile de torsiune care definesc conformația nu sunt identice, însă sunt apropiate.

**Figura 3.** Unitatea celulară a unui monocristal de *bis(p-nitrofenil)*carbonat recristalizat din benzen

Tabelul 3. Datele cristaline pentru *bis(p-nitrofenil)carbonat*

$C_{13}H_8N_2O_7 \cdot 1/3C_6H_6$	$D_x = 1,531 \text{ Mg/m}^3$
$M = 330,25$	Radiație Mo $K\alpha$
Monoclinic, $P2_1/c$	Parametrii celulei din 6133
$a = 21,074(2) \text{ \AA}$	reflexii
$b = 8,4949(8) \text{ \AA}$	$\theta = 2,5-26,4^\circ$
$c = 25,828(2) \text{ \AA}$	$\mu = 0,12 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 111,618(5)^\circ$	$T = 133(2) \text{ K}$
$V = 4298,6(7) \text{ \AA}^3$	Prismă, incoloră
$Z = 12$	0,40 x 0,25 x 0,15 mm

I.2.3. Reactivitate

Reacțiile caracteristice ale diesterilor acidului carbonic sunt substituții prin atac nucleofil la atomul de carbon tricoordinat.²

Difenilcarbonatul (DFC) are reactivitate mărită față de dialchilcarbonați datorită caracterului atrăgător de electroni a grupării fenilice care-i conferă titlul de grupă nucleofugă bună (leaving group). Grefarea de grupări atrăgătoare de electroni pe nucleul benzenic al difenilcarbonatului duce la creșterea reactivității acestuia. În seria dinitrofenilcarbonaților, izomerul *orto* ar trebui să fie cel mai reactiv¹⁵, totuși, izomerul său *para* este mai cunoscut în sintezele organice.

În urma unor calcule teoretice¹² efectuate de grupul nostru s-a demonstrat că reactivitatea în seria *bis(mononitrofenil)carbonaților* scade de la *orto* spre *meta*. (Tabelul 4)

Tabelul 4. Sarcinile nete de la atomul de carbon carbonilic calculate cu metodele semiempirice AM1 și PM3¹²

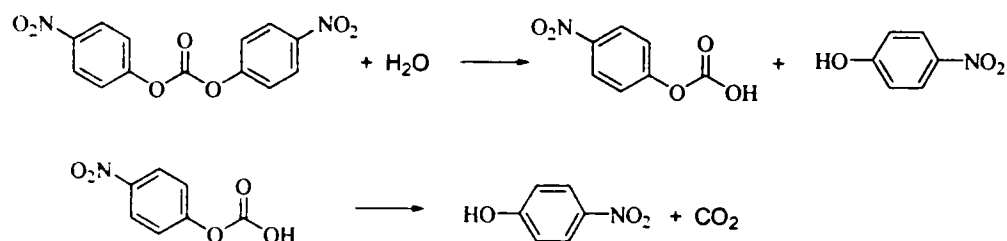
Denumire	Metoda	Sarcina netă (e ⁺)C _{C=O}	Metoda	Sarcina netă (e ⁺)C _{C=O}
<i>Dp</i> NFC	AM1	0,412	PM3	0,489
<i>Do</i> NFC		0,440		0,513
<i>Dm</i> NFC		0,405		0,481

I.2.3.1. Reacții cu nucleofili cu oxigen

Hidroliza

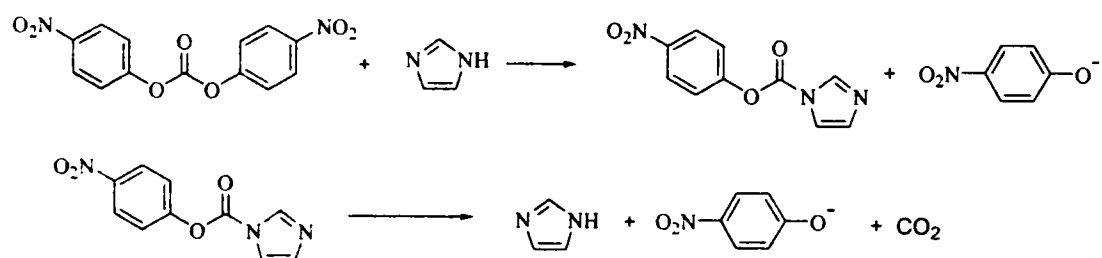
Dintre cei trei izomeri ai *bis*(nitrofenil)carbonatului, reacția de hidroliză a fost studiată doar în cazul *bis*(*p*-nitrofenil)carbonatului¹⁶⁻¹⁹, aceasta având loc după o cinetică de ordinul I cu viteze mari, atât în mediu acid, cât și în mediu bazic. În mediu acid valoarea constantei de viteză observată (k_{obs}) a hidrolizei spontane este independentă de pH în intervalul 1-7.⁶

Cea mai probabilă reacție în soluție acidă pentru hidroliza *bis*(*p*-nitrofenil)carbonatului este prezentată în următoarea schemă.



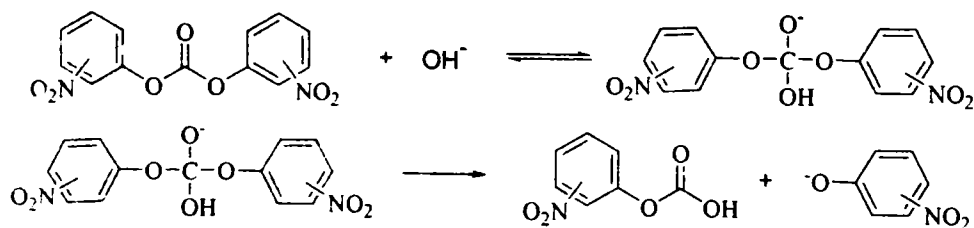
Schema 10

În mediu bazic, reacția a fost studiată în prezența mai multor baze, dar rezultatele cele mai bune s-au obținut în prezența imidazolului. În continuare se prezintă mecanismul de hidroliză în mediu bazic în prezența imidazolului al *bis*(*p*-nitrofenil)carbonatului.¹⁷



Schema 11

S-a studiat²⁰ reactivitatea *bis*(mononitrofenil)carbonaților în cazul hidrolizei bazice (Schema 12) în soluție tampon $\text{HCO}_3^-/\text{OH}^-$ la $\text{pH} = 10$ în condiții pseudomonomoleculare. Reacțiile au fost urmărite prin spectroscopie de UV-Viz.



Schema 12

Din valorile constantelor de viteză (Tabelul 5) se poate observa că *bis(p-nitrofenil)*carbonatul este cel mai reactiv în aceste condiții, deși din valorile energiilor de activare rezultă că atacul nucleofil al grupei hidroxilice are loc mai rapid asupra carbonatului de *o*-nitrofenil.

Tabelul 5. Constantele de viteză observate și energia de activare pentru hidroliza bazică a *bis(mononitrofenil)*carbonaților

Nr. Crt.	Carbonatul	Temp. [°C]	n*	k _{obs} [s ⁻¹]	E _A [Kcal/mol]
1	DoNFC	23.6	4	0.00756	17.0
		29	3	0.01277	
		36	3	0.02675	
		45.2	2	0.0523	
2	DpNFC	23.6	3	0.0121	19.0
		29	2	0.0259	
		36	3	0.0569	
		45.2	3	0.109	
3	DmNFC	23.6	2	0.000305	28.1
		29	3	0.00091	
		36	2	0.00273	
		45.2	2	0.0085	

* - numărul de determinări

Astfel, în mediu apos polar seria reactivității celor trei carbonații este următoarea:

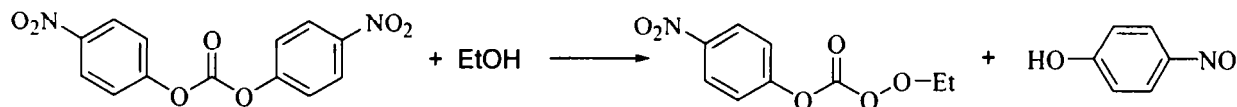


Reacții cu compuși hidroxilici (transesterificare)

Reacția de schimb între carbonații organici, în general, și compuși hidroxilici, respectă următoarea regulă:²¹ 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 în cazul alcoolilor cu masă moleculară mai mică, diarilcarbonații formează dialchilcarbonați și fenoli mai puțin nucleofili.

a) Reacția cu alcooli

S-a studiat reacția *bis(p-nitrofenil)*carbonatului cu etanol în prezență de KOH în urma căreia s-a obținut carbonatul mixt cu randament de 55%.²²

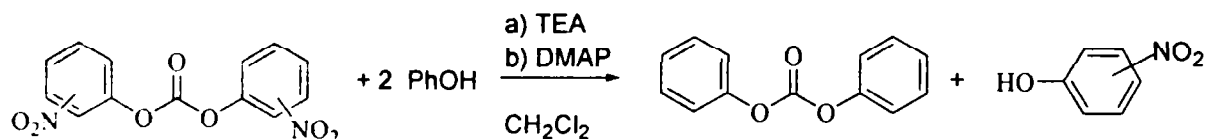


Schema 13

b) Reacția cu fenoli

În reacția cu diverși fenoli s-a utilizat atât *bis(p-nitrofenil)carbonatul*, cât și *bis(o-nitrofenil)carbonatul*. Reacțiile s-au desfășurat utilizând ca și catalizatori trietilamina (TEA) și dimetilaminopiridina (DMAP) și astfel a fost determinat rolul catalizatorilor în desfășurarea proceselor de reacție.²³

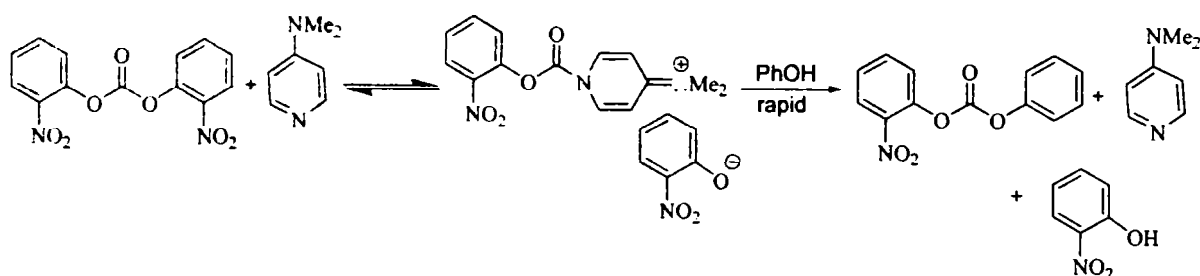
Astfel, reacția *bis(p-nitrofenil)carbonatului* cu fenolul în prezența unor cantități stoichiometrice de TEA la 0°C în clorură de metilen a avut loc cu randament de 50% în 4h, pe când reacția *bis(o-nitrofenil)carbonatului* cu fenolul a avut loc în aceleași condiții cu randament de numai 20%. Utilizând catalizator DMAP (0,01% eq) *bis(p-nitrofenil)carbonatul* a reacționat foarte puțin cu fenolul, în timp ce *bis(o-nitrofenil)carbonatul* s-a transformat în difenilcarbonat (DFC) cu randament de 100% după numai 3h la 0°C.



Schema 14

Dacă se utilizează 2 eq de TEA reacția *bis(p-nitrofenil)carbonatului* decurge cu o viteză de două ori mai mare decât reacția *bis(o-nitrofenil)carbonatului*, pe când 1 eq de DMAP a determinat ca reacția *bis(o-nitrofenil)carbonatului* să aibă loc cu o viteză de 42 ori mai mare decât *bis(p-nitrofenil)carbonatului*. Aceasta dovedește că reacția *D_oNFC* în DMAP are loc printr-un mecanism diferit față de reacția *D_pNFC* în prezență de TEA.

DMAP atacă grupa carbonilică formând un ion activat de acilamoniu care este eliminat la atacul fenolului, rezultând produsul.



Schema 15

TEA nu formează un carbonil activat, ci printr-un echilibru acido-bazic, transformă fenolul în fenoxid care atacă apoi carbonatul. Afinitatea mai mare a *D_oNFC* față de DMAP s-ar putea datora unei stabilități a intermediarului tetraedric cu sarcina pozitivă delocalizată, datorită prezenței grupei nitro în poziția *orto*. (Figura 4)

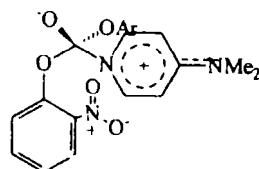
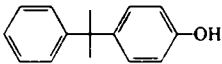


Figura 4

Rezultatele obținute în reacția cu fenoli substituiți sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6. Reacția *orto* și *para* nitrofenilcarbonaților cu fenoli substituiți^a

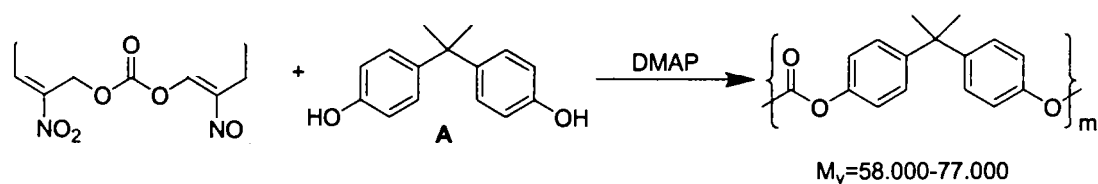
Fenol	Substrat ^b	Timp (h)	Randament (%)
C ₆ H ₅ OH	<i>o</i> NFC	2	100
C ₆ H ₅ OH	<i>p</i> NFC	48	52 ^c
<i>o</i> C ₆ H ₄ ClOH	<i>o</i> NFC	2	99.5
<i>o</i> C ₆ H ₄ ClOH	<i>p</i> NFC	48	23 ^d
2,4,6-C ₆ H ₂ Br ₃ OH	<i>o</i> NFC	8	95 ^e
	<i>o</i> NFC	2	97 ^e
2,4-C ₆ H ₃ Cl ₂ OH	<i>o</i> NFC	20	92
2,6-C ₆ H ₃ (CH ₃) ₂ OH	<i>o</i> NFC	24	17 ^f

a- Reacția are loc în CH₂Cl₂ la 25°C utilizând 1 mol % DMAP; **b-** *o*NFC = *bis(o*-nitrofenil)carbonat; *p*NFC = *bis(p*-nitrofenil)carbonat; **c-** 48% s-a obținut carbonat mixt; **d-** 77% s-a obținut carbonat mixt; **e-** Produs izolat; **f-** 83% s-a obținut carbonat mixt

Castro și colaboratorii săi au făcut studii cinetice de fenoliză a *bis(p*-nitrofenil)carbonatului cu diverși fenoxizi, în mediu apos bazic precum și a unor carbonați nesimetrice precum metil-*p*-nitrofenilcarbonatul, metil-2,4-nitrofenilcarbonatul și metil-2,4,6-trinitrofenilcarbonatul.^{24,25} Din constantele de viteză ale reacțiilor pseudomonomoleculare a rezultat că, cel mai rapid a reacționat *bis(p*-nitrofenil)carbonatul, urmat de metil-*p*-nitrofenilcarbonatul, datorită faptului că înlocuirea grupei *p*-nitrofenoxi cu grupa metoxi duce la scăderea nucleofilicității carbonatului. Grefarea pe nucleul aromatic a mai multor grupe atragătoare de electroni de tip nitro, nu duce la creșterea vitezei de hidroliză, datorită împiedicării sterice.

c) Reacția cu bisfenoli

Reacții de obținere a policarbonaților au fost realizate de Brunelle^{26,27} pornind de la *bis(o*-nitrofenil)carbonat și bisfenolul (A) (Schema 16) sau alți dioli. Policarbonații s-au obținut mai eficient pe această cale decât în cazul utilizării difenilcarbonatului sau a *bis(p*-nitrofenil)carbonatului.



Schema 16

Un grup de cercetători condus de Sivaram²⁸ au studiat reacții de obținere a poli-4,4'-izopropilidendifenilcarbonatului în cataliză interfațială utilizând o serie de carbonați arilici activați cu grupe cloro și nitro în diverse poziții precum *bis*(2,4,6-triclorofenil)carbonatul, *bis(p*-nitrofenil)carbonatul, *bis(o*-nitrofenil)carbonatul și *bis*(2,4-

dinitrofenil)carbonatul (Tabelul 7). Reacțiile s-au desfășurat în amestecul bifazic $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOH}$ aq în prezența catalizatorului interfazic clorură de benziltriethylamoniu precum și a 4-dimetilaminopiridinei (DMAP). Cel mai eficient a fost *bis(o-nitrofenil)carbonatul* care a dat cantitativ la 15°C cu 4,4'-isopropilidendifenolul un policarbonat cu vâscozitate de $\eta_{\text{inh}} \sim 1,0$ dL/g ($M_v = 60000$). În absența catalizatorului interfazic reacția a avut loc deasemenea, dar cu randament de 82% iar vâscozitatea polimerului a fost doar 0,45 dL/g.

Tabelul 7. Influența structurii carbonatului activat asupra reacției de transesterificare cu 4,4'-isopropilidendifenolul

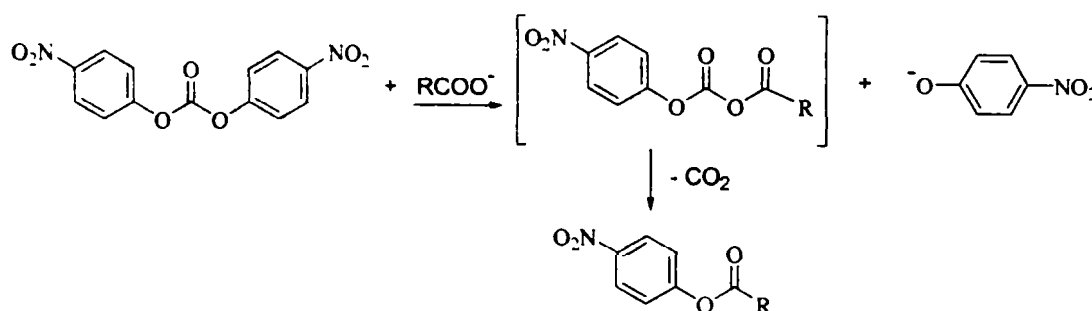
Carbonatul	$\eta_{\text{inh}}/\text{dL/g}^{\text{a}}$	Randament [%] ^b
<i>bis(2,4,6-triclorofenil)carbonatul</i>	0.18	95
<i>bis(p-nitrofenil)carbonatul</i>	0.33 ^c	83
<i>bis(o-nitrofenil)carbonatul</i>	1.24	95
	0.62 ^c	95
<i>bis(2,4-dinitrofenil)carbonatul</i>	0.31 ^c	85

- a) Vâscozitatea inerentă măsurată la o concentrație de 0.5g/dL în CHCl_3 la 30°C ;
b) Calculat după 2h după reprecipitare din metanol; c) S-a utilizat ca solvent nitrobenzen

Reacții cu acizii

În general, reacțiile cu acizii carboxilici a carbonaților organici au fost studiate cu scopul de a obține esteri activi, care să fie utilizați ulterior la sinteze de alți derivați ai acizilor carboxilici.

Dintre cei trei izomeri, doar *DpNFC* a fost utilizat la obținerea esterilor activi ai aminoacizilor pentru sinteze de peptide.^{29,30}



Schema 17

Tabelul 8. Obținerea esterilor activi cu *DpNFC*

R	Condiții - Solv./cat./temp./timp	Rand (%)
C_6H_5	DMF /TEA/ 25/ 2	99
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO-NH-CH}_2-$	Py/75/1.25	74
Cbz-NH- CH_2-	Py/80/2	97
DL-Cbz-NH- $\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)-$	Py/reflux/3	95

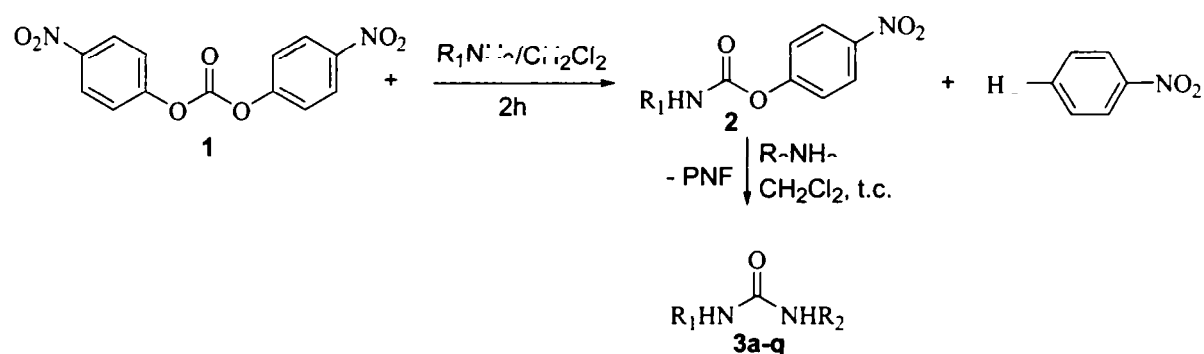
Esterii *p*-nitrofenilici prezintă avantajul de a avea tendință pronunțată de cristalizare, stabilitate aproape nedefinită când sunt păstrați la întuneric și reactivitate ridicată în condiții blânde. Un dezavantaj important constă în dificultatea de a elimina complet *p*-nitrofenolul rezultat din reacție. Îndepărtarea lui se impune mai ales atunci când se apelează, în reacțiile ulterioare din sinteza peptidelor, la hidrogenare catalitică, deoarece produșii săi de reducere otrăvesc catalizatorul, iar oxidabilitatea ridicată a 4-aminofenolului rezultat contribuie intens la colorarea produsului. Eliminarea nitrofenolului se face prin precipitarea produsului de reacție cu apă sau cu eter din soluții de DMF, prin spălare cu baze slabe, prin complexare cu piridină sau prin absorbție pe coloane cu oxid neutru de aluminiu.^{31,32}

I.2.3.2. Reacții cu nucleofili cu azot

Reacții cu amine

În general, toți carbonații pot să reacționeze cu amine, formând carbamați ca intermediari și în final uree.

Spre deosebire de izomerul său *orto*, DpNFC a fost cel mai mult studiat în reacții cu amine primare și secundare. În funcție de condițiile de reacție și de aminele utilizate, produșii de reacție au fost, fie *N*-alchil-*p*-nitrofenilcarbamați, fie uree simetrice și nesimetrice.⁷ Astfel, tratând DpNFC cu amine primare în clorură de metilen la temperatură camerei utilizând un raport echimolecular al reactanților, se formează *N*-alchil-*p*-nitrofenilcarbamații corespunzători după 2h. (Schema 18)



R₁: c-C₆H₁₁, c-C₅H₉, n-Pr, i-Pr, n-Pr

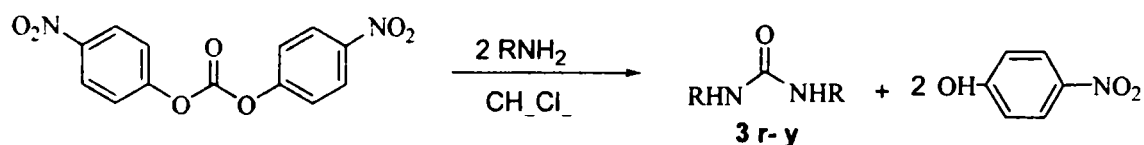
Schema 18

Dacă *N*-alchil-*p*-nitrofenilcarbamații se tratează în continuare cu amine, aceștia formează uree-*N,N'*-disubstituite. Această reacție este mai lentă decât cea de formare a carbamaților (necesită 4h). (Tabelul 9)

Tabelul 9. Obținerea ureelor N,N' -disubstituite cu $DpNFC$

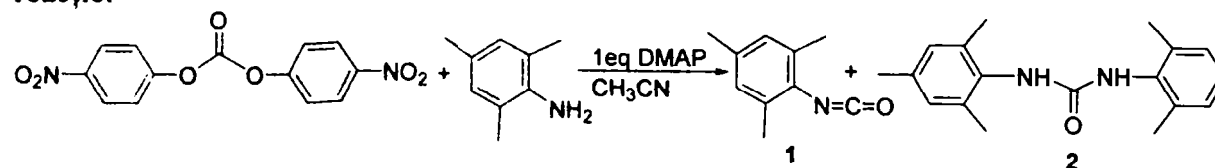
3	R_1	R_2	3	R_1	R_2
a	c-C ₆ H ₁₁	Et	j	i-Pr	Et
b	c-C ₆ H ₁₁	n-Pr	k	i-Pr	t-Bu
c	c-C ₆ H ₁₁	i-Pr	l	Ph	c-C ₆ H ₁₁
d	c-C ₆ H ₁₁	t-Bu	m	Ph	c-C ₅ H ₉
e	c-C ₆ H ₁₁	c-C ₅ H ₉	n	Ph	t-Bu
f	c-C ₆ H ₁₁	2-CH ₃ -(c-C ₆ H ₁₀)	o	Ph	i-Pr
g	c-C ₅ H ₉	n-Pr	p	Ph	n-Pr
h	c-C ₅ H ₉	t-Bu	q	Ph	Et
i	n-Pr	i-Pr			

Dacă se lucrează la un raport molar al reactanților de $DpNFC$: amină (1: 2), se formează direct ureele simetrice (Schema 19, Tabelul 10).⁷

**Schema 19****Tabelul 10.** Obținerea ureelor simetrice cu $DpNFC$

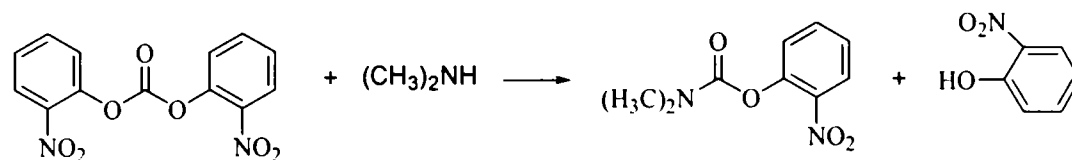
3	R	3	R
r	c-C ₆ H ₁₁	v	Ph
s	2-CH ₃ -(c-C ₆ H ₁₀)	w	t-Bu
t	Bornyl	x	i-Pr
u	c-C ₅ H ₉	y	n-Pr

S-a încercat obținerea de izocianati folosind diverși carbonați. În cazul utilizării *bis*(4-nitrofenil)carbonatului, reacția nu a fost selectivă deoarece s-a obținut alături de izocianat și uree simetrică (Tabelul 11) în diferite proporții, în funcție de condițiile de reacție.³³

**Schema 20****Tabelul 11.** *Bis*(4-nitrofenil)carbonatul în reacție cu mesitilamină

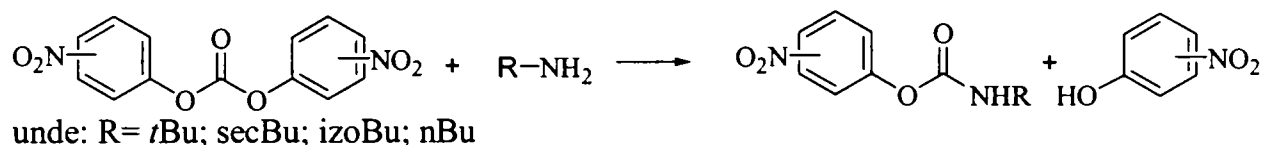
Nr. Crt	R_1	R_2	T (°C)	t (h)	1 (%)	2 (%)
1	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	25	18	19	64
2	4-O ₂ NC ₆ H ₄	4-O ₂ NC ₆ H ₄	82	18	9	86

Din datele de literatură se cunoaște reacția DoNFC cu dimetilamina, obținându-se *N*-dimetil(*o*-nitrofenil)carbamatul.⁸



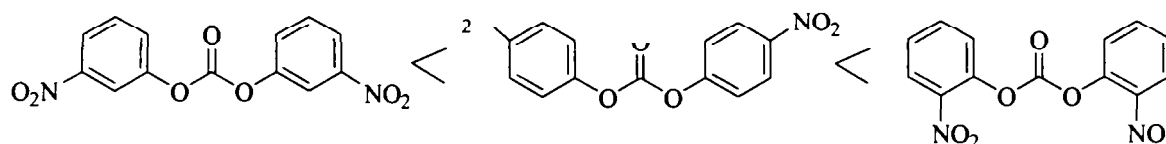
Schema 21

În cadrul cercetărilor efectuate de grupul nostru privind reactivitatea *bis*(mononitrofenil)carbonaților s-au studiat comparativ reacțiile acestora cu cei patru izomeri ai butilaminei.²⁰ (Schema 22) Reacțiile au fost efectuate în clorură de metilen și au fost urmărite prin spectroscopie de IR.



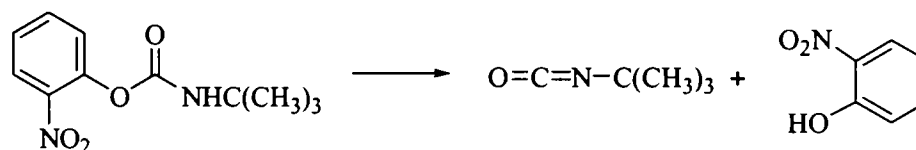
Schema 22

Rezultatele obținute au demonstrat că reactivitatea celor trei carbonați în mediu organic slab polar în reacții cu amine, scade în următoarea serie:



Schema 23

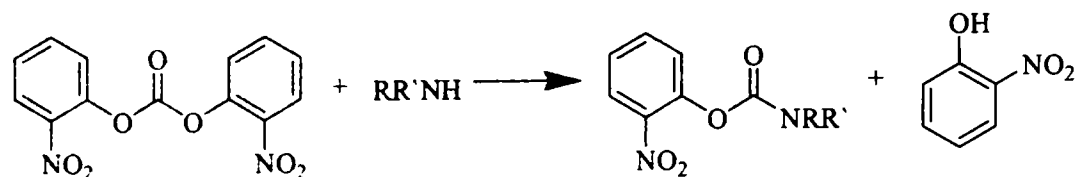
În plus, s-a observat că în cazul *bis*(*o*-nitrofenil)carbonatului reacția cu *tert*-butilamina a dus la formarea izocianatului de *tert*-butil, chiar la temperatura camerei ca urmare a descompunerii *N*-*tert*-butil-*o*-nitrofenilcarbamatului. (Schema 24) Aceasta s-ar putea datora, fie instabilității carbamatului, fie caracterului nucleofug mărit al grupei *o*-nitrofenoxi.



Schema 24

Ca urmare a acestor rezultate s-a declanșat un studiu privind eficiența *bis*(*o*-nitrofenil)carbonatului în sinteze de carbamați și uree.

S-au sintetizat astfel, o serie de 11 carbamați noi³⁴ care au fost izolați prin separare pe coloană cu randamente de peste 85% (Schema 25, Tabelul 12). O parte dintre aceștia au fost analizați prin difracție de raze X, confirmându-se astfel structura lor.³⁵



R (R') = *n*Pr(H); *i*Pr (H); *n*Bu(H); *i*Bu(H); *s*Bu(H); *i*Pn(H); *c*-C₆H₁₁(H); Bz(H);
*i*Bu(*i*Bu); *c*-C₆H₁₁(*c*-C₆H₁₁); Bz(Bz)

Schema 25

Tabelul 12. Obținerea *o*-nitrofenilcarbamaților

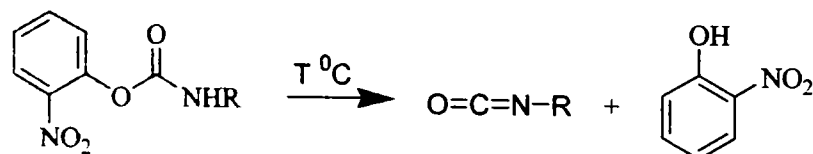
Nr. crt.	R(R')	η* (%)	Nr. crt.	R(R')	η* (%)
1	<i>izo</i> -Propil(H)	90	7	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ (H)	95
2	<i>n</i> -Propil(H)	89	8	CH ₂ C ₆ H ₅ (H)	93
3	<i>n</i> -Butil(H)	85	9	<i>izo</i> -Butil(<i>izo</i> -Butil)	70
4	<i>izo</i> -Butil(H)	91	10	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ (<i>c</i> -C ₆ H ₁₁)	89
5	<i>sec</i> -Butil(H)	88	11	CH ₂ C ₆ H ₅ (CH ₂ C ₆ H ₅)	85
6	<i>izo</i> -Pentil(H)	90			

* - Obținut după separare pe coloană și triturare cu eter de petrol

Reacțiile s-au finalizat în maxim 10 min la temperatura camerei în cazul aminelor primare.

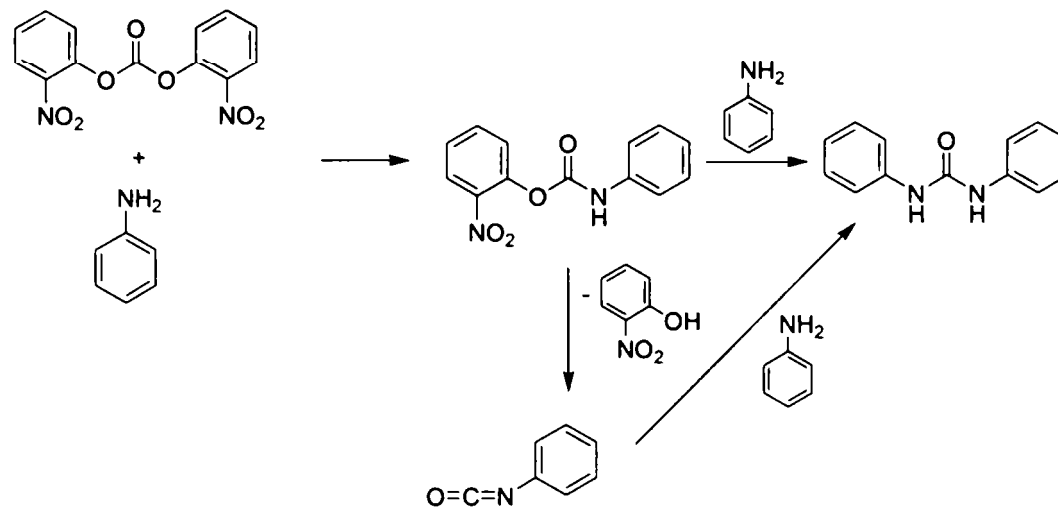
Dintr-un studiu efectuat cu propilamine și *bis*(*p*-nitrofenil)carbonat în aceleași condiții ca și cele descrise pentru izomerul *orto*, a rezultat că reacțiile s-au finalizat în minim 1h. Acest fapt demonstrează faptul că *bis*(*o*-nitrofenil)carbonatul este de cel puțin 5 ori mai reactiv decât izomerul comercial *para*-substituit.

A fost studiată stabilitatea termică prin DSC și TG a carbamaților sintetizați și s-a demonstrat că acești compuși nu se descompun în izocianați (Schema 26) decât după ce ajung la punctul de topire.³⁵



Schema 26

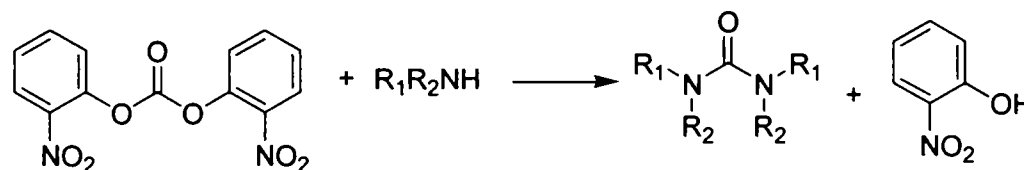
Când s-a încercat obținerea de *N*-fenil-*o*-nitrofenilcarbamat prin tratarea *bis*(*o*-nitrofenil)carbonatului cu anilina s-a observat că reacția decurge foarte lent la temperatura camerei, dar la reflux sau în prezența unor cantități catalitice de DMAP se obține, indiferent de raportul reacțiilor, pe lângă carbamatul dorit, izocianat și uree. (Schema 27)



Schema 27

Existența acestor reacții concurente a împiedecat obținerea *N*-fenil-*o*-nitrofenilcarbamatului însă, *N,N'*-difenilureea s-a obținut cu randament de 95% după 2 h, la temperatura camerei, când s-a lucrat la un raport molar al reactanților de 1: 2.1: 0.05 = DoNFC: A: DMAP.³⁶

După succesul cu obținerea *o*-nitrofenilcarbamaților alifatici și a *N,N'*-difenilureei au fost extinse cercetările și la obținerea de uree alifatică.³⁶ (Schema 6).



Schema 28

Sintezele efectuate în toluen, la reflux folosind 2,1 eq amină s-au finalizat într-o oră, produșii separându-se din mediul de reacție cu randamente de peste 90% prin precipitare. (Tabelul 13)

Tabelul 13. Obținerea de *N,N'*-dialchiluree

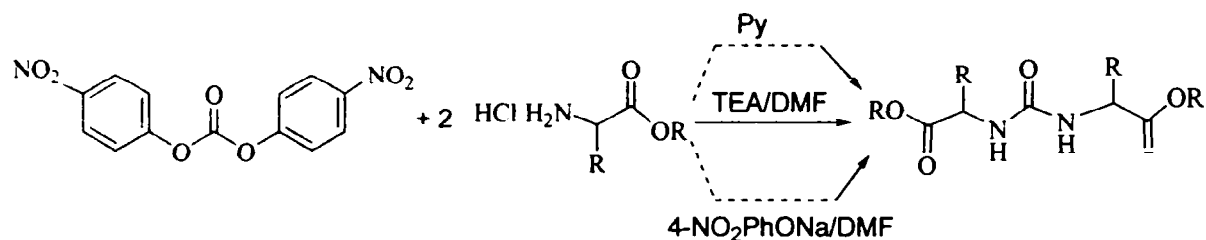
$R_1(R_2)$	η [%]
iPr(H)	92
C ₆ H ₁₁ (H)	95
C ₆ H ₅ CH ₂ (H)	95

Reacții cu aminoacizi esterificați și peptide

Bis(*p*-nitrofenil)carbonatul a fost utilizat ca sursă de grupă carbonilică pentru obținerea de *N,N'*-carbonil-*bis*(peptide).^{37,38}

Inversarea direcției lanțului peptidic principal prin introducerea unei grupe carbonil între două grupe aminice din aminoacizi este o metodă folosită pentru modificarea activității biologice și selectivității în chimia medicamentelor peptidomimetice.

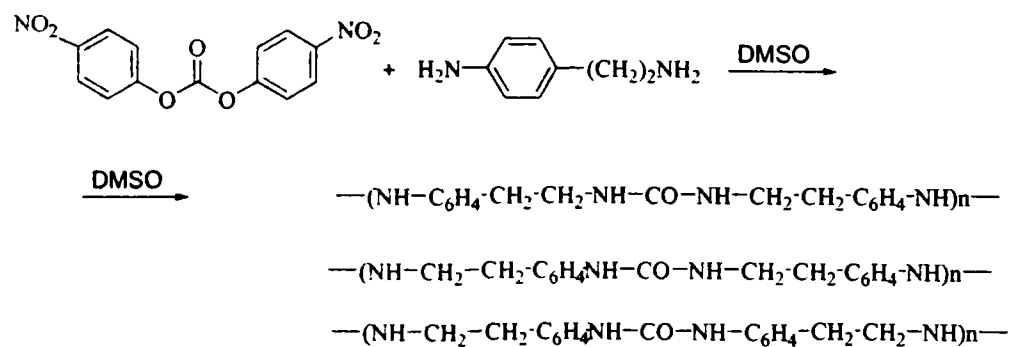
Reacția poate avea loc pe două căi, pornind fie de la aminoacidul esterificat, când se obține intermediar *N,N'*-carbonil-bis-(aminoacid), fie prin tratare directă cu peptide. Reacția bis(*p*-nitrofenil)carbonatului cu aminoacizii esterificați se poate efectua prin trei variante și anume în piridină, în *N,N'*-dimetilformamidă și în prezență de trietilamină sau în *N,N'*-dimetilformamidă și în prezență de fenoxid de sodiu.



Schema 29

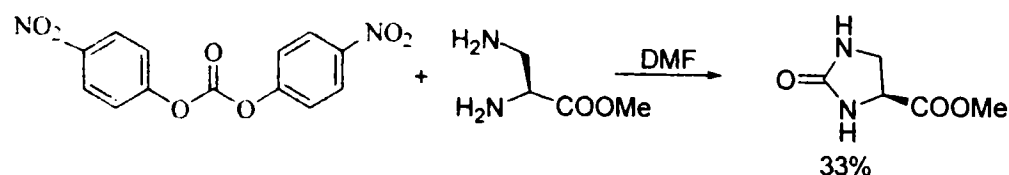
Reacții cu diamine

S-a studiat reacția DpNFC cu diamine în vederea obținerii poliureelor. În reacția cu 2-aminoetil-*p*-aminobenzen în dimetilsulfoxid s-a obținut un amestec din cele trei tipuri de polimer (cap-cap, cap-coadă, coadă-coadă), din care polimerul cap-coadă se găsește în cantitate mai mică decât cea calculată teoretic, probabil datorită vitezei mari de polimerizare.³⁹



Schema 30

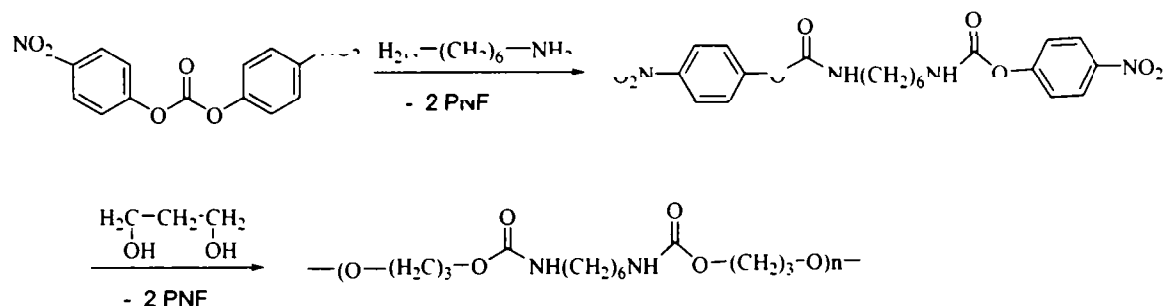
Bis(*p*-nitrofenil)carbonatul reacționează cu diaminele chirale, de tipul celor prezentate în Schema 31 și formează imidazolidin-2-one chirale substituite la carbon. Reacțiile prezintă, totuși, dezavantajul că au loc cu randamente mici (33%).^{37,38}



Schema 31

Reacții cu diamine și dioli

S-au obținut poliuretani prin reacția *Dp*NFC cu hexametildiamina și 1,3-propandiol sau 1,3-butandiol. Intermediar se formează *N,N'*-hexametilen-*bis*(4-nitrofenil) carbamatul care a fost tratat cu diolii menționați.⁴⁰

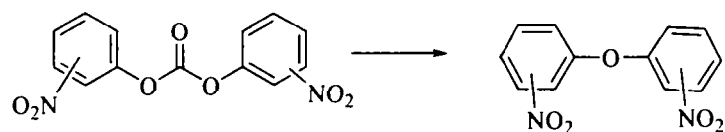


Schema 32

Poliuretanii își găsesc utilizarea ca spume flexibile sau poliuretani rigizi, elastomeri, lipiciuri, etc.⁴¹

I.2.3.3. Termoliza

Au fost studiate și reacții de termoliză a unor carbonați organici printre care se numără și cei trei izomeri ai nitrofenilcarbonatului. Reacțiile se desfășoară la temperaturi cuprinse între 204 - 264°C, în urma cărora se obțin difenileterii corespunzători.

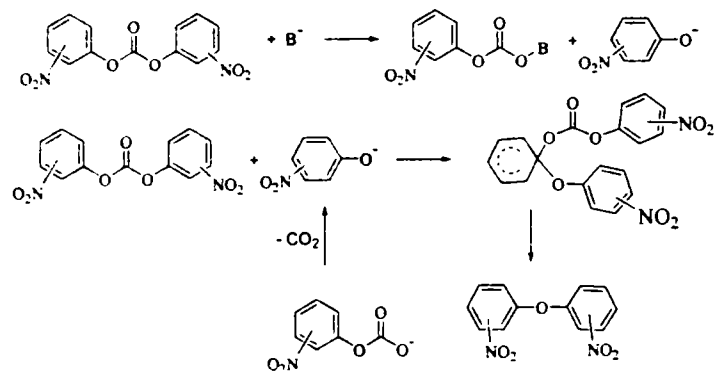


Schema 33

Tabelul 14. Obținerea difenileterilor

<i>D_o</i> NFC	<i>D_m</i> NFC	<i>D_p</i> NFC	Randament (%)
NO ₂	H	H	95
H	NO ₂	H	60
H	H	NO ₂	0

Studiile de cinetică au arătat că reacția decurge în mediu bazic în prezența *p*-nitrofenoxidului de potasiu printr-un mecanism de substituție nucleofilă aromatică (Schema 34) în care ionul fenoxid este specia reactivă.⁴²



Schema 34

1.2.4. Concluzii privind nitrofenilcarbonații

Carbonaților de nitrofenil s-au obținut până în prezent prin reacția directă a fosgenului cu sărurile alcaline ale nitrofenolilor, fie în mediu bifazic, soluție apoasă alcalină/solvent organic, fie în mediu omogen organic sau apos. *Bis(p-nitrofenil)carbonatul* s-a obținut și printr-o metodă de nitrare a difenilcarbonatului.

Recent, în cadrul grupului nostru de cercetare s-au obținut cei trei izomeri ai *bis(mononitrofenil)carbonatului* pornind de la trifosgen și nitrofenolii corespunzători în condiții blânde și cu randamente mari. Metoda prezintă avantajul că se evită utilizarea fosgenului, un gaz foarte toxic, înlocuindu-l cu oligomerul său trifosgenul care este solid cristalin, și deci ușor de manipulat.

Reacția de hidroliză a scos în evidență faptul că *bis(p-nitrofenil)carbonatul* este cel mai eficient dintre cei trei izomeri, în aceste condiții, fiind cunoscute studii cinetice cu acest carbonat, atât în mediu acid, cât și în mediu bazic.

Într-un studiu efectuat asupra reacției de transterificare a *o-* și *p-* nitrofenilcarbonaților cu fenolul a ieșit în evidență doar influența antagonică a catalizatorilor utilizați asupra reacțiilor celor doi izomeri. Astfel, 2 echivalenți de TEA a determinat că reacția *p*NFC cu fenolul să decurgă cu o viteză de două ori mai mare decât reacția *o*NFC, pe când 1% echivalenți de DMAP a făcut ca reacția *o*NFC cu fenolul să aibă loc cu o viteză de 42 ori mai mare decât reacția izomerului *para*.

Policarbonații din bisfenoli s-au obținut mai eficient utilizând *bis(o-nitrofenil)carbonat* decât în cazul utilizării difenilcarbonatului sau a *bis(p-nitrofenil)carbonatului*.

Din datele de literatură reiese că *bis(p-nitrofenil)carbonatul* și-a găsit aplicații mai ales ca înlocuitor al fosgenului și ca activator al grupei carboxilice din aminoacizi în sinteze de peptide.

Spre deosebire de izomerul său *orto*, *DpNFC* a fost cel mai mult studiat în reacții cu amine primare și secundare. În funcție de condițiile de reacție și de aminele utilizate, produșii de reacție au fost, *N*-alchil-*p*-nitrofenilcarbamați, uree simetrice și nesimetrice și poliuretani.

În cadrul cercetărilor efectuate de grupul nostru s-a demonstrat că *bis(o-nitrofenil)carbonatul* este mai reactiv și mai eficient decât izomerul său, comercial *para*-substituit în sinteze de carbamați, uree alifatică și *N,N'*-difeniluree.

Au fost studiate și reacții de termoliză a celor trei izomeri ai nitrofenilcarbonatului demonstrându-se că reacția decurge mai rapid și cu viteză mai mare în cazul izomerului *orto*-substituit.

I.3. Imide acilate

Scopul studiilor noastre constă și în utilizarea imidelor acilate la obținerea de derivați funcționali ai acidului carbonic. Până în prezent se cunosc doar reacțiile chimice ale acestora cu izocianați. De aceea, în acest capitol se face o trecere în revistă a metodelor de acilare ale imidelor ciclice, chiar dacă produșii obținuți nu fac parte din clasa derivaților funcționali ai acidului carbonic.

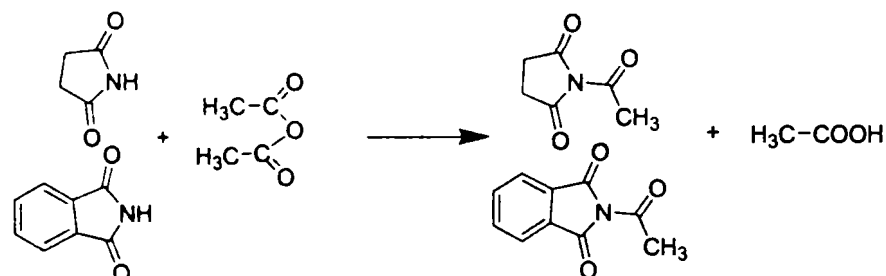
Istoric imide acilate

Chimia imidelor alifactice a fost condensată pe scurt de către Amagot începând cu anul 1936. Până în această perioadă imidele au fost considerate derivați ai acizilor și nu au fost privite ca o clasă separată de compuși cu largi aplicații industriale și farmaceutice. În general, imidele rezultă prin acilarea amoniacului.³ Proprietățile grupei imidice sunt afectate de substituirea pe atomii de azot și carbon adiacent. Astfel, în timp ce derivații *N*-substituiți și *C*-substituiți ai monomerului malonimidei sunt cunoscuți de mulți ani și sunt stabili, existența compușilor asemănători este îndoielnică. Tartrimidele și maleimidele *N*-substituite sunt deasemenea cunoscute, în timp ce compușii asemănători au fost descoperiți mult mai târziu. Măsurarea vitezei hidrolizei alcaline a tartrimidelor și maleimidelor arată că ciclurile lor sunt mai puțin stabile decât în succinimidă. Imidele ciclice simple nu se găsesc nici libere și nici în stare combinată în natură, cum se întâmplă la alte clase de compuși organici pecum ar fi: carbohidrați, esteri, acizi etc. Acest lucru este curios deoarece secvența CONH se găsește în proteine. Succinimida a fost preparată la începutul anului 1835, nu mult după prima sinteză a unui compus organic dintr-un material anorganic care a fost realizată de Wohler în anul 1829. Cu toate acestea, doar în preajma anului 1968 studiul chimiei imidelor s-a bucurat de un real interes datorită descoperirii utilizărilor industriale și farmaceutice ale acestor compuși. De exemplu derivații imidelor s-au dovedit a fi agenți medicali importanți și s-a indicat folosirea lor în tratamentul artritelor, tuberculozei, convulsiilor și epilepsiei. Succinimida, glutarimida, maleimida și o varietate a derivaților lor, au fost cercetați pentru utilizările lor în acest scop. Astfel, numeroase imide pot fi folosite pentru a stimula creșterea plantelor, a puieților și răsadurilor în primele stagii ale germinației. De exemplu, 2,4-diclorofenilsuccinimida stimulează creșterea grâului și a răsadurilor de ridichi. Anumiți derivați imidici au fost folosiți ca și fungicide și ca și ierbicide. Proprietățile suprafeței active ale unor imide măresc caracterul insecticid și fungicid iar derivații *N*-alchilsulfonați ai succinimidei pot fi folosiți ca detergenți. *N*-vinilimidele pot fi polimerizate sau copolimerizate cu formarea unor polimeri cu masă moleculară ridicată, care pot fi transformați mai departe în alți derivați.⁴³ Imidele acilate și-au găsit aplicații în protejări și activări a unor grupe funcționale.⁴⁴ În continuare se vor prezenta metode de sintetiză ale imidelor acilate, precum și reacțiile acestora. Se vor face referire în special la derivați de succinimidă și ftalimidă, deoarece aceștia au fost utilizați în partea experimentală.

I.3.1. Metode de obținere a imidelor acilate

I.3.1.1. Obținerea cu anhidrida acetică

Imidele precum ar fi succinimida și ftalimida pot fi acilate prin încălzire cu anhidridă acetică. Prin această metodă se obțin *N*-metilcarbonilimide cu randamente bune.⁴⁵

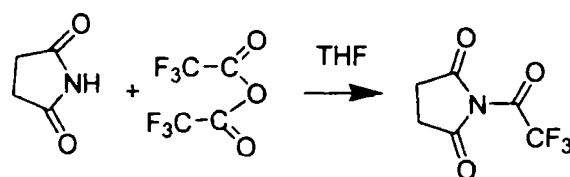


Schema 35

I.3.1.2. Obținerea cu anhidride trisubstituie

Katritzki prezintă reacția succinimidei cu anhidridă trifluoroacetică, în tetrahidrofuran anhidru care duce la formarea *N*-(trifluoroacetyl)succinimidei în 12h de agitare la temperatura camerei.

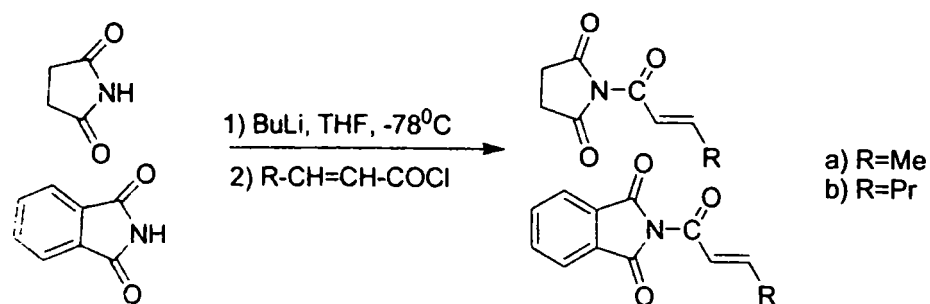
Cu toate că succinimida nu este solubilă în THF, aceasta se solubilizează pe măsură ce reacționează. S-a reușit izolarea produsului doar în amestec cu 10% succinimidă. Acesta poate fi păstrat câteva săptămâni la -5°C fără descompunere.⁴⁴ (Schema 36)



Schema 36

I.3.1.3. Obținerea cu cloruri acide

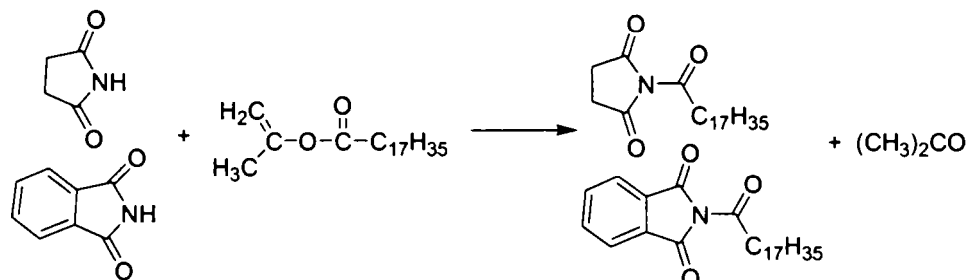
Se cunoaște reacția de alchilare a succinimidei și ftalimidei cu clorură de alc-2-enoil în prezență de *n*-BuLi. Aceasta are loc în tetrahidrofuran și la temperatură scăzută (-78°C). Producții obținute (a) *N*-crotonil- respectiv, b) *N*-hex-2'-enoilsuccinimidă sunt instabili și se descompun în timpul prelucrării.⁴⁶ (Schema 37)



Schema 37

I.3.1.4. Obținerea cu esteri

Au fost întâlnite în literatură reacții ale esterului izopropenilic al acidului octadecanoic cu imide ciclice, precum ar fi succinimidă, maleimidă, ftalimidă, reacții care au loc în prezență de catalizatori acizi. Acestea au loc la temperaturi ridicate (150-175°C) și duc la formare de imide stearilate cu randamente ridicate odată cu eliminarea acetonei.⁴⁷ (Schema 38)

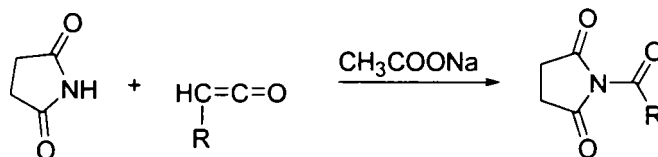


Schema 38

N-Stearoilsuccinimida suferă ușor deschidere de ciclu la reflux cu metanol, rezultând esterul metilic al *N*-succinoilstearamidei și aceasta poate complica recristalizarea imidelor *N*-acilate din metanol.

I.3.1.5. Obținerea cu cetene

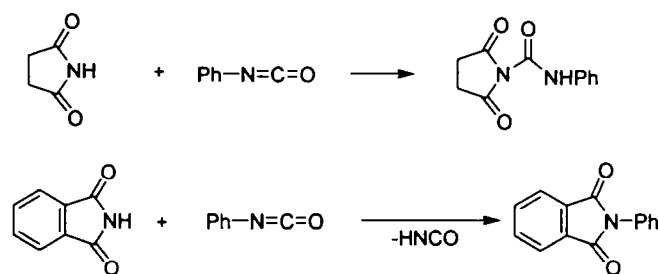
Imidele reacționează cu cetene în prezența catalizatorului acetat de sodiu. Compușii care pot fi acetilați prin această metodă includ: ftalimide, tetrahidroftalimide, 4-nitroftalimide, naftalimide și succinimide.^{43,48} Reacția este prezentată în Schema 39.



Schema 39

I.3.1.6. Obținerea cu izocianați

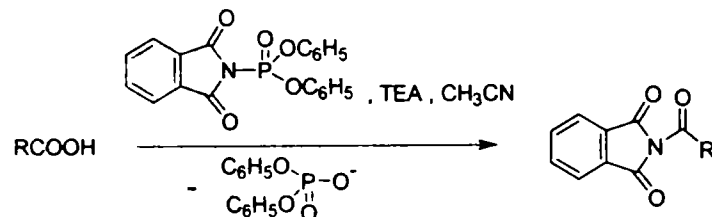
Succinimida reacționează cu fenilizocianat în toluen la reflux, formând produsul de adădire 1-succinil-3-fenilurea în 7h, în timp ce ftalimida, în reacție cu același izocianat reacționează în mod diferit, formând ca produs de reacție *N*-fenilftalimidă în aceleași condiții de reacție și cu aceiași agenți.^{43,47b,49} (Schema 40)



Schema 40

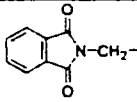
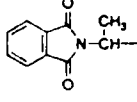

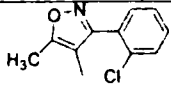
I.3.1.7. Obținerea cu derivați imidici cu fosfor și acizi carboxilici

N-Acilftalimidele se pot obține cu ușurință din acizi carboxilici și difenilfosforoftalimide. (Difenil-fosforoftalimida se obține din sarea de potasiu a ftalimidei cu clorură de difenilfosfor în THF, timp de 30 min.) Reacția are loc în prezență de trietilamină în toluen sau acetonitril, la reflux.⁵⁰ Autorul prezintă câteva variante în care radicalul pe care se găsește grupa carboxilică poate fi de tip alifatic sau aromatic, așa cum este prezentat în Tabelul 15.



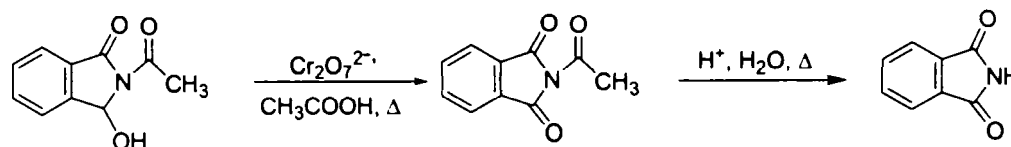
Schema 41

Tabelul 15. *N*-acilftalimidele: condiții de reacție, randamente

Nr. Crt.	R	Cond. (solvent- timp)	Rand. (%)
1	CH ₃	Toluen-2h	85
2	C ₂ H ₅	Acetonitril-4h	89
3	n-C ₃ H ₇	Toluen-2h	85
4	n-C ₄ H ₉	Toluen-2h	80
5	t-C ₄ H ₉	Toluen-3h	75
6	C ₆ H ₅ -	Acetonitril-3h	88
7	Cl-C ₆ H ₄ -	Acetonitril-3h	85
8	C ₆ H ₅ -CH=CH-	Toluen-2h	80
9		Toluen-0,5h	50
10		Toluen-2h	81
11		Toluen-2h	67
12		Toluen-1h	93

I.3.1.8. Obținerea din *N*-acetil-3-hidroxitftalimidă

Se obține *N*-acetilftalimidă din *N*-acetil-3-hidroxitftalimidă prin încălzire cu bicromat de sodiu într-un amestec de acid acetic și anhidridă acetică. Această *N*-acetilftalimidă suferă cu ușurință reacție de hidroliză și formează ftalimida.⁵¹

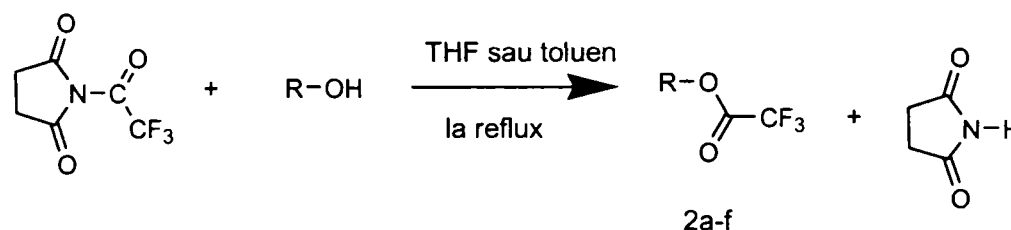


Schema 42

I.3.2. Proprietăți chimice ale imidelor acilate

I.3.2.1. Reacții cu nucleofili cu oxigen

N-(Trifluoroacetil)succinimida reacționează cu alcooli sau fenoli în THF sau toluen cu formarea esterilor corespunzători și a succinimidei care precipită în mediul de reacție. Au fost efectuate încercări cu diferiți alcooli și s-a constatat că reacțiile decurg cu randamente ridicate dacă acestea au loc la temperatura de reflux.⁴⁴ (Schema 43, Tabelul 16)



Schema 43

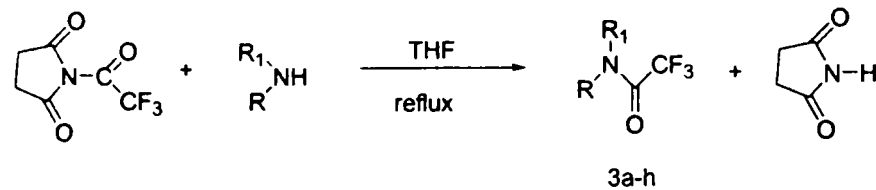
Tabelul 16. Sinteza trifluoroacetaților 2a-f

Nr.crt.	R	Solvent	Timp(h)	Rand.(%)
1	2a n-C ₁₈ H ₃₇	THF	5	95
2	2b mentil	THF	10	86
3	2c (1S)-endo-(-)-bornil	THF	10	95
4	2d 3-pentadecilfenil	THF	12	92
5	2e 1-naftil	Toluen	5	99
6	2f 4-nitrofenil	Toluen	10	96

I.3.2.2. Reacții cu nucleofili cu azot

Reacții cu amine

N-(Trifluoroacetil)succinimida reacționează cu amine primare sau secundare generând trifluoroacetamine și succinimidă. Reacțiile decurg cu randamente ridicate în THF la reflux iar produsul secundar, succinimida se înlătură prin filtrare.⁴⁴



Schema 44

Tabelul 17. Sinteza trifluoroacetamidelor

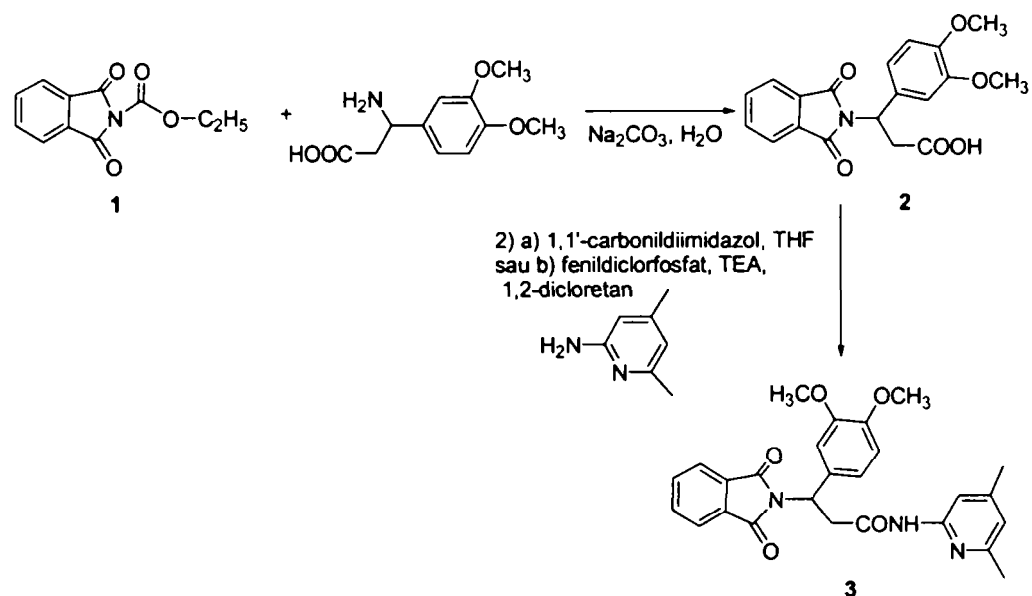
Nr. Crt.	R	R ₁	Timp (h)	Rand. (%)
1	2-feniletil	H	10	88
2	4-metilbenzil	H	12	83
3	Benzil	Benzil	12	83
4	1 piperidinil	1-piperidinil	12	87
5	t-Bu	H	12	91
6	Fenil	Etil	12	92
7	Fenil	H	12	91
8	4-nitrofenil	H	12	86

Este menționat în literatură reacția *N*-etoxicarbonilftalimidei cu amine primare în diferiți solvenți care duce la formarea de ftalimidele *N*-alchilate și etilcarbamt.⁵²



Schema 45

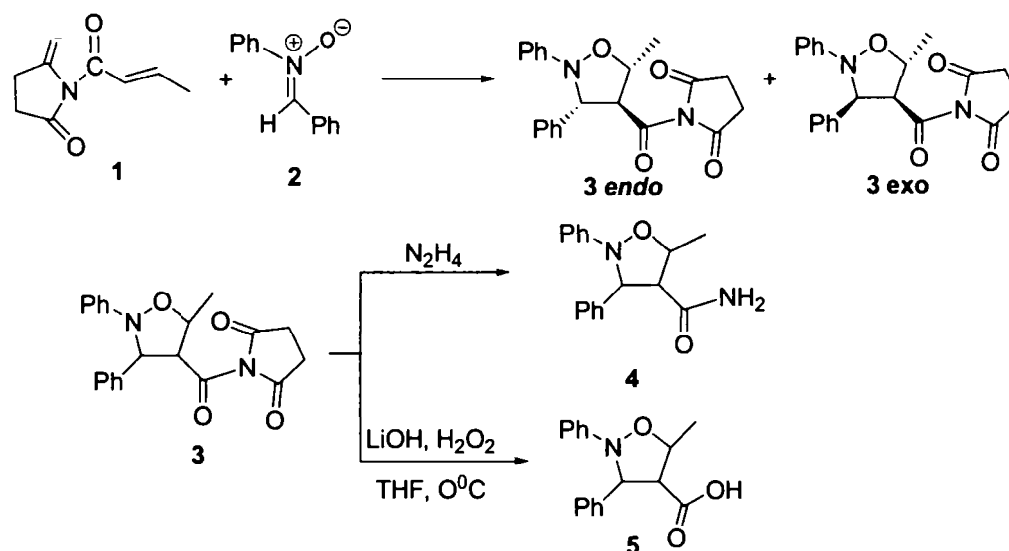
Un exemplu în acest sens este prezentat de Colin și colaboratorii săi. Aceștia prezintă o metodă de preparare a unui important antiinflamator (*N*-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-3-ftalimido-3-(3,4-dimetoxifenil)propanamidei **3**) Astfel, *N*-etoxicarbonilftalimida reacționează în prima etapă cu acidul-3-amino-3-(3,4-dimetoxi)fenil-propionic în prezență de carbonat de sodiu-apă și formează acidul-3-ftalimido-3--(3,4-dimetoxi)fenil-propionic (**2**), care în etapa a două duce la compusul (**3**), care se obține cu randamente diferite, în funcție de metoda de activare a grupării COOH. Astfel, dacă activarea are loc cu 1,1'-carbonildiimidazol, produsul se formează cu randament mai mic (61%), față de varianta când activarea se efectuează cu fenildiclorfosfat (73%).⁵³



Schema 46

Reacții cu nitrone C,N-disubstituit

Reacția de cicloadiție dintre C,N-difenilnitronă (2) și N-crotonilsuccinimida (1) a fost realizată în prezența sau în absența catalizatorului $\text{TiCl}_2(i\text{-PrO})_2$.⁴⁶



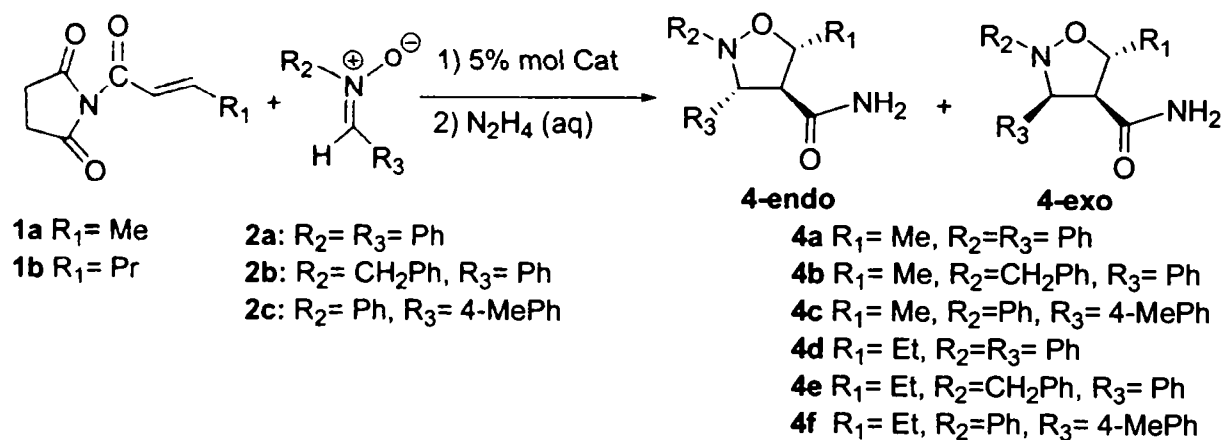
Schema 47

S-a observat că reacția necatalizată duce la formarea produsului majoritar *endo*, în timp ce reacția catalizată formează produs majoritar *exo*. (Tabelul 18) Deoarece derivatul (3) s-a dovedit a fi instabil în timpul procedurilor cromatografice, acesta s-a transformat în derivatul amidic stabil (4) prin adățiia hidrazinei (4eq) sau în acidul corespunzător (5) cu LiOH , H_2O_2 , reacții care au loc cu menținerea configurației.⁴⁶

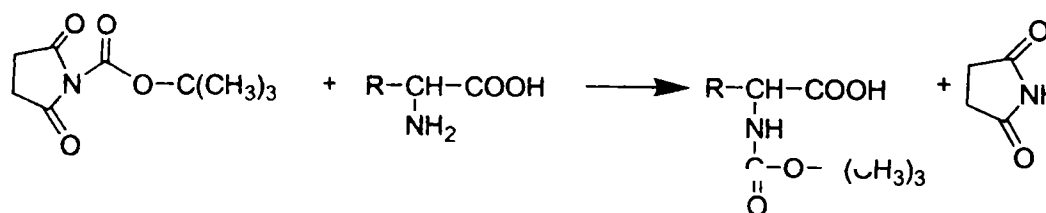
Tabelul 18. Cicloadiție dintre *C,N*-difenilnitrona (2) și *N*-crotonilsuccinimida

Nr. Crt.	Solvent	Catalizator	Timp (h)	T (°C)	Rand. (%)	endo: exo
1	CH ₂ Cl ₂	-	< 20	t.c.	68	86: 14
2	Toluen	-	< 17	t.c.	94	95: 5
3	Toluen	TiCl ₂ (<i>i</i> -PrO) ₂ (5%)	20	0- t.c.	100	6: 94

Efectul catalizatorului în aceste reacții a fost testat cu diferiți reactanți, exemplele realizate fiind prezentate în Schema 48.

**Schema 48**Reacții cu aminoacizi

Reacțiile aminoacizilor cu *N*-*terț*-butoxicarbonilsuccinimida au ca scop protejarea grupării aminice.^{54,55} Se formează aminoacidul corespunzător protejat la azot și produsul secundar succinimida. (Schema 49)

**Schema 49**

I.3.3. Concluzii privind imidele acilate

Imidele pot fi acilate prin tratare cu anhidridă acetică cu randamente bune. Succinimida reacționează cu anhidrida trifluoroacetică și formează *N*-(trifluoroacetil) succinimidă în condiții anhidre, care este stabil doar câteva săptămâni la temperatura de -5°C . Cu toate că produsul nu s-a izolat în stare pură, ci doar în amestec cu 10% succinimidă, acesta și-a găsit aplicații în reacții cu diferiți nucleofili.

Prođușii obținuți în urma alchilării imidelor cu cloruri de alc-2-enoil în prezență de *n*-BuLi sunt instabili și se descompun în timpul prelucrării.

Succinimida și ftalimida reacționează cu esteri (esterul izopropenilic al acidului octadecanoic) și formează produși stabili cu randamente ridicate, dar care suferă ușor deschidere de ciclu dacă se recristalizează din metanol.

Spre deosebire de succinimidă, care reacționează cu fenilizocianat în toluen la reflux și formează 1-succinil-3-fenilurea, ftalimida, în reacție cu același izocianat reacționează în mod diferit, formând ca produs de reacție *N*-fenilftalimida.

Datele de literatură prezintă și obținere de ftalimide acilate prin reacții ale unor difenilfosforoftalimide și diferiți acizi carboxilici. Reacțiile decurg cu randamente ridicate la reflux.

Deoarece majoritatea imidelor acilate prezintă probleme de stabilitate, acestea și-au găsit aplicații în sinteze, într-un număr restâns de cazuri.

Astfel, au fost publicate reacții ale unor imide acilate cu nucleofili cu oxigen. Cele mai bune rezultate s-au obținut la reflux în toluen sau THF. Metoda este avantajoasă deoarece produsul secundar precipită în acești solvenți.

Dintre reacțiile imidelor cu nucleofili cu azot sunt prezentate reacții ale succinimidei cu amine primare sau secundare. Ftalimidele acilate formează în reacții cu amine primare, ftalimide *N*-alchilate.

Probleme legate de instabilitatea produșilor au fost menționate și în cazul reacțiilor de ciloadiție dintre *N*-crotonilsuccinimidă și *C,N*-difenilnitronă, în prezența sau absența catalizatorilor $\text{TiCl}_2(i\text{-PrO})_2$.

Reacția *N-tert*-butoxicarbonilsuccinimidei cu diferiți aminoacizi are ca scop protejarea grupării aminice.

I.4. Uree

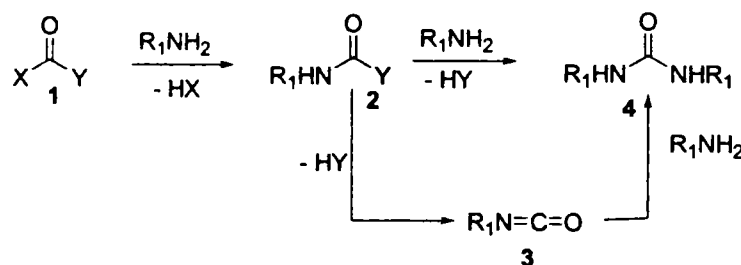
Ureele prezintă un real interes în chimia medicamentelor, biochimie și în industria vopselelor. Metodele cele mai utilizate pentru prepararea ureelor pornesc de la amine și fosgen sau izocianați. Totuși, datorită toxicității și reactivității ridicate, fosgenul și izocianații sunt dificil de utilizat în laborator. Din aceste motive, de-a lungul timpului s-au utilizat diverși înlocuitori ai fosgenului, dintre care amintim trifosgenul sau N,N' -carbonildiimidazolul, aceștia fiind ei înșiși preparați din fosgen. Aceste metode oferă posibilitatea sintetizării unor uree substituie cu grupări hidroxil sau amino care prin alte metode sunt greu de preparat.⁵⁶

Anumite uree ciclice, precum ar fi hexahidro-*o*-fenilenureea, *o*-fenilenureea, 5-tetradecilbenzimidazolone, 1,3-dimetil-5-*terț*-butilbenzimidazolona sunt utilizate în industria farmaceutică. Diferiți derivați ai ureelor sunt considerați intermediari cheie în prepararea unor agenți de activare a grupelor carboxilice.⁷

În continuare se vor prezenta metode de obținere a ureelor simetrice precum și metode de obținere a ureelor ciclice utilizând diferiți agenți de carbonilare.

I.4.1. Metode de obținere a ureelor simetrice din amine

Cea mai simplă și cea mai directă sinteză de uree N,N' -disubstituie este prezentată la modul general în schema ce urmează:



Schema 50

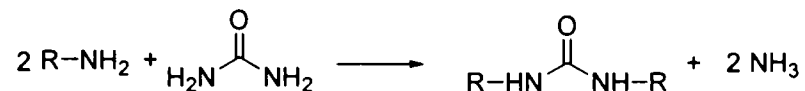
Astfel, compusul **1**, care de obicei este un derivat al acidului carbonic tricoordinat reacționează cu amina cu formarea intermediarului **2**, care, la rândul lui, poate reacționa mai departe cu amina direct sau prin intermediul izocianatului **3**, în care se poate descompune, în funcție de stabilitate, obținându-se uree N,N' -disubstituie.

I.4.1.1. Transamidarea ureei cu amine

Reacții ale aminelor cu ureea

Transamidarea ureei cu amine este una din cele mai importante reacții aplicate la scară industrială pentru obținerea ureelor monosubstituie. Acestea se obțin prin condensarea ureei cu amine la un raport molar al reactanților de 1: 1 și la temperaturi cuprinse între 130-150°C.⁵⁷ (Schema 51, Tabelul 19)

Ureele disubstituie simetric se obțin în mod similar, doar raportul molar amină: uree este 2: 1 iar temperatura la care are loc reacția este 140-170°C.⁵⁸



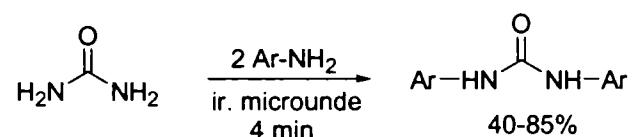
Schema 51

Tabelul 19. Transamidarea ureei cu amine

Nr. Crt.	Cond. reacție (r. mol. amină: fosgen /temp.°C)	Uree simetrică
1	2: 1, 105 °C	
2	2: 1, reflux, acid acetic gacial	

Reacțiile duc la formare de uree chiar și dacă aminele se înlocuiesc cu săruri de amoniu, prin dizolvare în soluție apoasă sau fierbere prelungită în soluție apoasă.⁵⁹

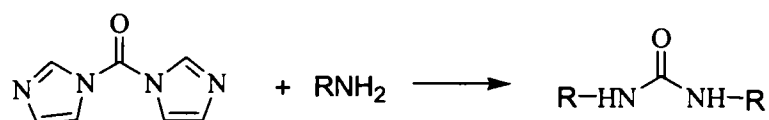
Mojtahedi⁶⁰ prezintă o metodă de obținere a *N,N'*-diarilureelor prin iradiere cu microunde a unui amestec de amină aromatică și uree aflate în raport molar 2: 1.



Schema 52

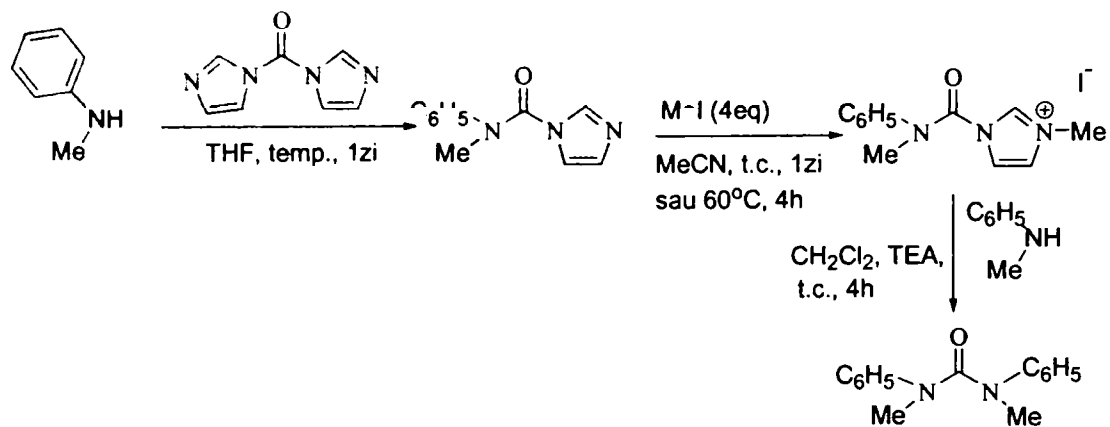
Reacții ale aminelor cu *N,N'*-carbonildiimidazolul

Dintre ureele substituie folosite în reacții de transamidare, *N,N'*-carbonildiimidazolul prezintă importanță deosebită datorită faptului că, fiind foarte reactiv, este folosit în diverse reacții ca înlocuitor al fosgenului. A fost întâlnit astfel și la obținerea de uree simetrice în reacții cu amine primare.⁵⁶



Schema 53

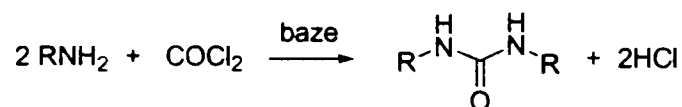
În cazul în care se utilizează amine secundare (*N*-metilanilina) se poate obține *bis(N,N'*-metil-fenil)ureea la temperatura ambiantă. Reacția are loc în clorură de metilen și în prezența trietilaminei în 4h, atunci când se utilizează sarea corespunzătoare preparată din *N,N'*-carbonildiimidazol.⁶¹ (Schema 54)



Schema 54

I.4.1.2. Fosgenarea aminelor

Dacă se tratează un exces de amină primară sau secundară cu fosgen, se formează uree simetrice cu randamente bune, la temperaturi de 40-60°C. Reacțiile decurg în prezența unui acceptor precum ar fi hidroxid de sodiu, carbonat de sodiu sau piridină.⁶² Solvenții uzuali pentru obținerea ureelor simetrice sunt hidrocarburile aromatice.



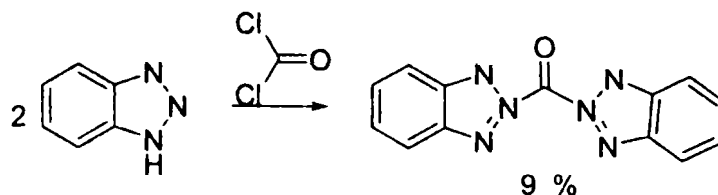
Schema 55

Aminele secundare formează uree tetrasubstituite dacă reacționează cu fosgenul, reacțiile având loc, ca și în cazul aminelor primare, în prezență de hidroxid de sodiu. Se obține ureea simetrică (dimetildifenil ureea) cu randament ridicat.⁶²



Schema 56

Katritzky prezintă în anul 1997 o metodă de preparare a 1,1'-carbonil-bis(benzotriazolului) din fosgen. Reacția decurge la un raport molar al reactanților de benzotriazol: fosgen (2: 1). După 3 zile de agitare energetică se obține produsul cu un randament ridicat (90%).⁶³ Dacă se utilizează 4eq benzotriazol pentru a neutraliza acidul clorhidric care se formează ca produs secundar, randamentul scade considerabil.

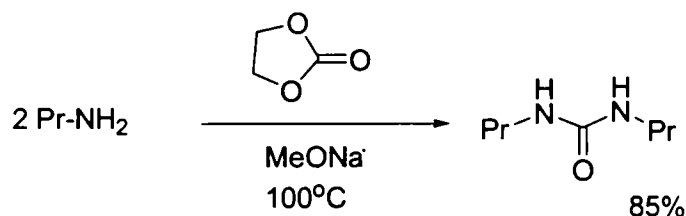


Schema 57

I.4.1.3. Reacții ale aminelor cu carbonați organici

Reacții ale aminelor cu etilencarbonat

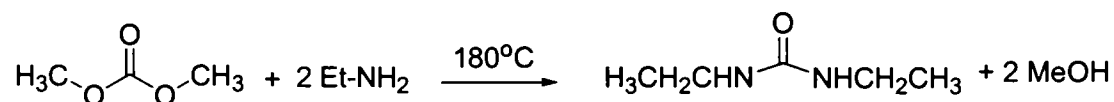
Reacția etilencarbonatului cu exces de n-propilamină în 28% MeONa are loc într-o autoclavă la 100°C. Se formează *bis*(n-propil)uree cu randament ridicat. Această metodă poate fi aplicată la scară industrială pentru diferite alte uree simetrice, precum și pentru prepararea ureelor asimetrice.⁶⁴



Schema 58

Reacții ale aminelor cu dimetilcarbonat

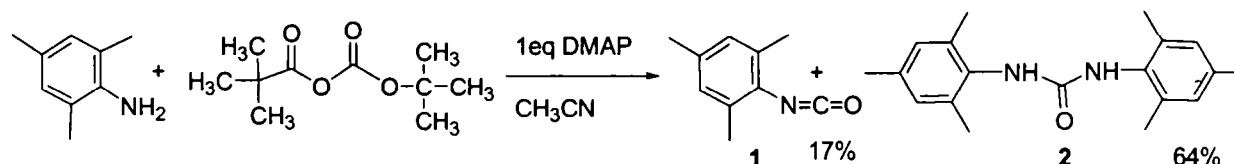
Este cunoscuta reacția dimetilcarbonatului cu etilamină în autoclavă, la 180°C care a dus la obținerea *N,N'*-dietilureei cu randament de doar 35% după 8h.⁶⁵



Schema 59

Reacții ale aminelor cu di-terț-butilcarbonat

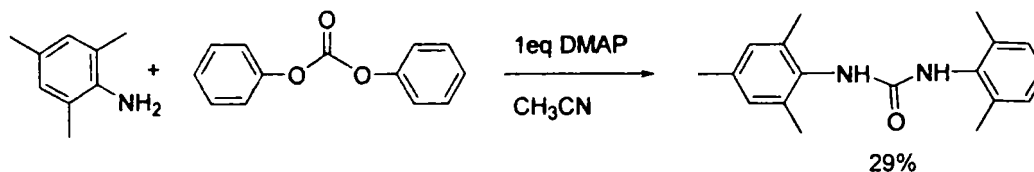
Di-terț-butilcarbonatul s-a dovedit a fi reactiv în reacție cu mesitilamina.^{62b,66,81} Se formează amestecuri de izocianați (17%) și uree simetrică (64%), dacă se lucrează în acetonitril și în prezență de DMAP.



Schema 60

Reacții ale aminelor cu difenilcarbonat

Obținerea unei uree din difenilcarbonat a fost întâlnită în cazul mesitilaminei, dar după 15h în acetonitril la reflux și în prezență de catalizator DMAP randamentul reacției a fost doar 29%. Cu această ocazie s-a demonstrat că dimetilcarbonatul și etilencarbonatul nu reacționează cu mesitilamina.^{66,81}



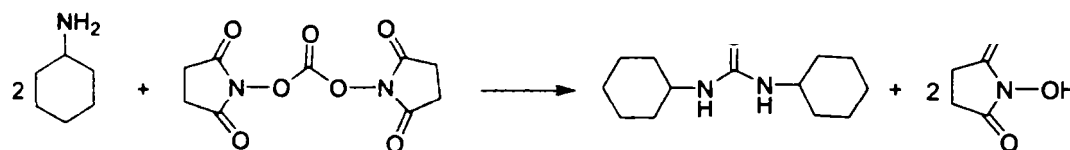
Schema 61

Reacții ale aminelor cu bis(4-nitrofenil)carbonat

Aceste reacții au fost tratate la reacții ale bis(4-nitrofenil)carbonatului cu nucleofili cu azot (Capitolul I.2.3.2.).

Reacții ale aminelor cu *N,N'*-disuccinimidilcarbonat

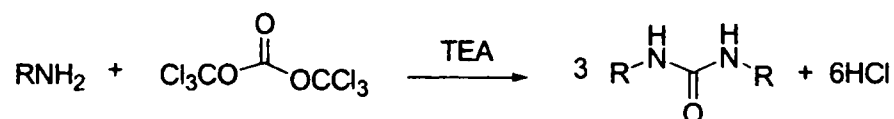
În anul 1980, Takeda și Ogura prezintă o metodă de preparare a *N,N'*-dicyclohexilureei pornind de la ciclohexilamină și *N,N'*-disuccinimidilcarbonat (DSC).^{67a,b} Reacția are loc în acetonitril la temperatura camerei folosind un rapor molar al reactanților de ciclohexilamină: DSC (2: 1). Produsul se izolează cu un randament de 98% după precipitare.



Schema 62

Reacții ale aminelor cu bis(triclorometil)carbonat

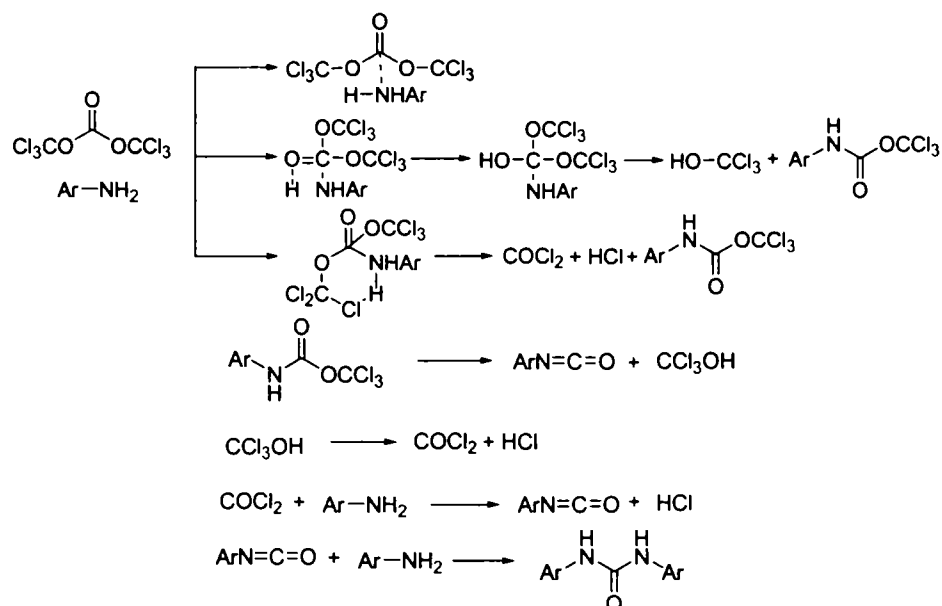
Dacă se utilizează exces de trifosgen (bis(triclorometil)carbonat) în reacție cu amine primare, se obțin în mod direct triclorometil-carbamați ca precursori pentru izocianați, în timp ce cu exces de alchil- și arilamine sau săruri ale lor, se formează uree simetrice cu randamente ridicate. (Schema 63)



Schema 63

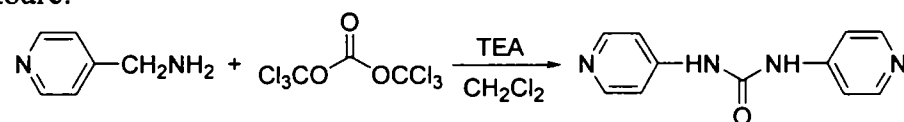
Existența intermediarului de tip triclorometil-carbamat ca precursor pentru izocianat, analog clorurii de carbamoil, în cazul fosgenării clasice, este sugerată pe baza unor studii de cinetică și mecanism. Astfel, Cotarcă și colaboratorii săi, în urma studiilor făcute pe amine aromatice au propus un mecanism de obținere a izocianaților, în care substituția grupei triclorometoxi decurge printr-o stare de tranziție de 4 sau 6 centre, însoțită de un transfer de protoni.⁶⁸

După cum se observă din mecanism, paralel are loc și o fosgenare "clasică" a aminelor cu fosgenul obținut din descompunerea triclorometanolului. În sistem se degajă HCl, care reacționează cu amina obținându-se sarea de amoniu. Pentru a împiedica consumarea aminei în reacție cu HCl, se introduce acceptor de acid cum ar fi o amină terțiară.



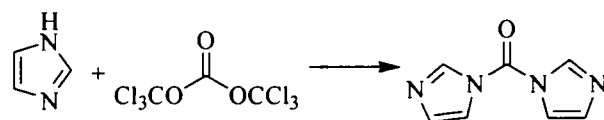
Schema 64

4-(Aminometil)piridina reacționează cu trifosgenul (Schema 65) în clorură de metilen în prezența trietilaminei (TEA) formând cu randament de 76% ureea corespunzătoare.⁶⁹



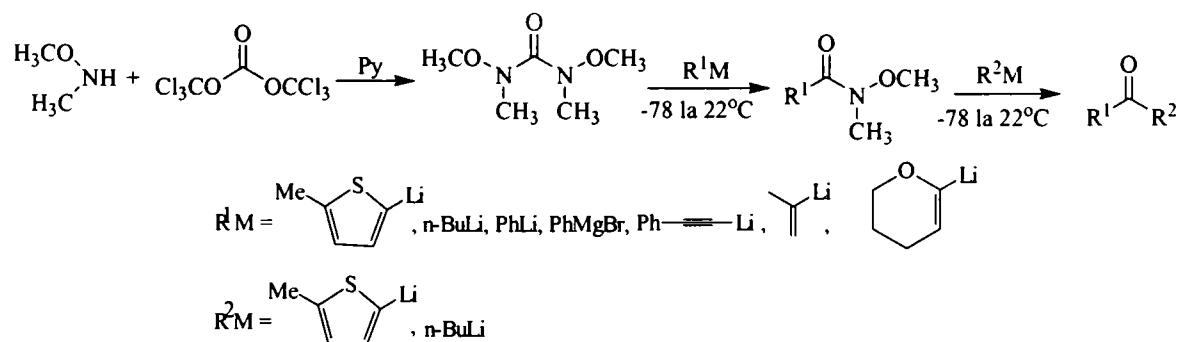
Schema 65

Tratarea trifosgenului cu amine secundare în exces a condus la obținerea de uree tetrasubstituite. Astfel, 1,1'-carbonildiimidazolul, un reactiv comercial utilizat ca înlocuitor al fosgenului, a fost resintetizat din 1H-imidazol și trifosgen.⁷⁰ (Schema 66)



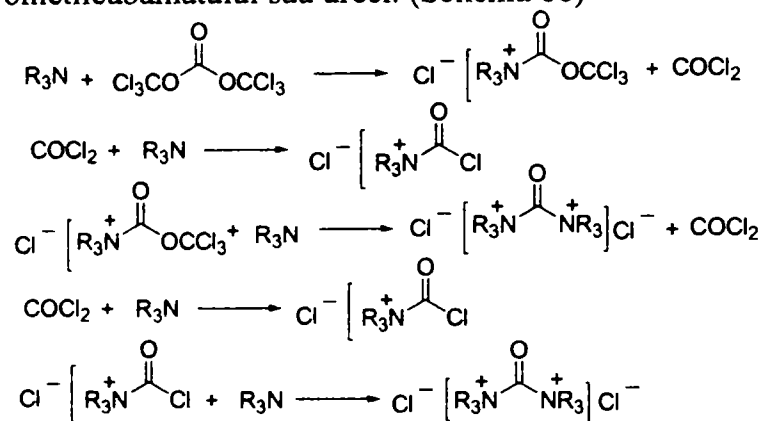
Schema 66

S-a menționat, în literatură, că trifosgenul este eficient în sinteza unor tipuri speciale de uree cu grupe *N*-metoxi și *N*-metil care pot reacționa cu reactivi de tip Grignard sau de tip organolitiu pentru a produce selectiv cetone asimetrice.⁷¹ (Schema 67)



Schema 67

Cu aminele terțiare trifosgenul formează săruri instabile ale clorurilor de carbamoil, triclorometilcabamatului sau ureei. (Schema 68)



Schema 68

Studiile făcute în special cu fosgen⁷² au arătat că $Me_3NCOCl]Cl$ și $Et_3NCOCl]Cl$ se descompun între $-10^\circ C$ și temperatura camerei în clorura de carbamoil corespunzătoare și clorură de alchil. Sarea ureei se descompune tot în clorură de carbamoil.⁷³ (Schema 69)



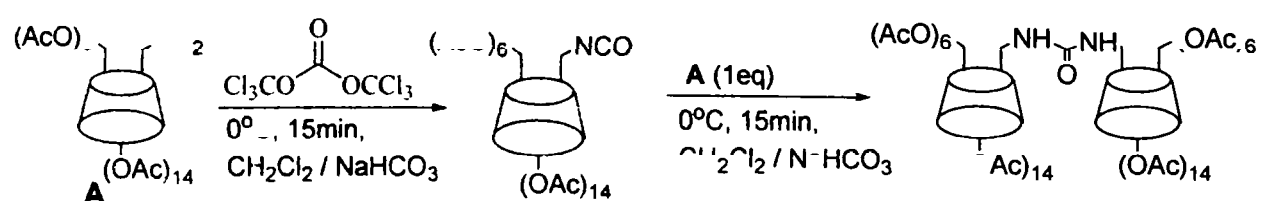
Schema 69

În reacția cu exces de amină terțiară și la temperatura de fierbere a aminei, rezultă uree tetrasubstituită.⁷⁴ (Schema 70)



Schema 70

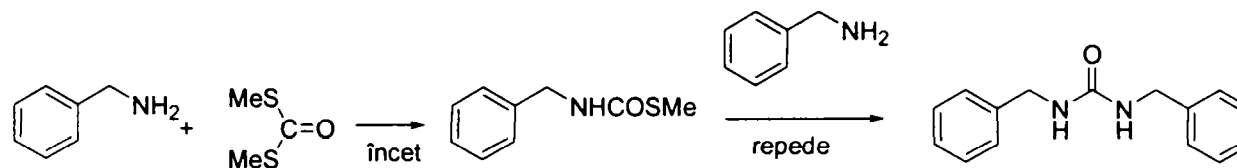
A fost prezentat în literatură prepararea unui dimer de β -ciclodextrină de tip uree simetrică în două etape pornind de la 6-amino-6-deoxy- β -D-ciclodextrină și trifosgen într-un amestec de clorură de metilen- $NaHCO_3$ soluție saturată.⁷⁵



Schema 71

Reacții ale aminelor cu *S,S'*-dimetilditiocarbonat

S,S'-Dimetilditiocarbonatul (DMDTC) preparat cu ușurință din metanol, carbon disulfid și dimetilsulfat în două etape, poate fi considerat un important înlocuitor al fosgenului în reacții cu amine primare.^{62b,76}



Schema 72

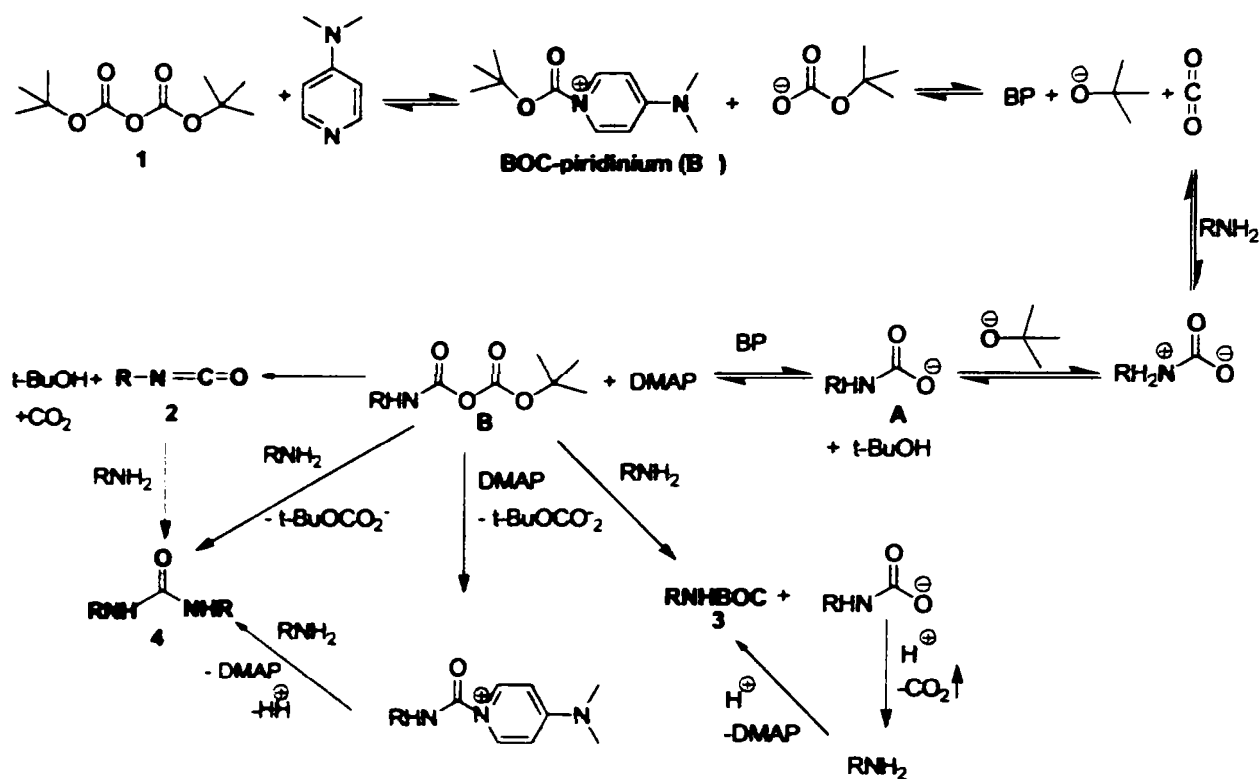
S-a prezentat o metodă de preparare a unor uree simetrice pornind de la DMDTC și câteva amine primare (2eq). (Tabelul 20) Reacțiile au loc în metanol sau etanol la reflux iar produșii s-au izolat cu randamente ridicate. Totuși, aminele α -substituite reacționează cu DMDTC mai lent. Mai mult, reacția *tert*-butilaminei nu a avut loc dacă s-au efectuat sintezele în condiții similare cu cele prezentate anterior. Pentru a extinde aceste metode s-au efectuat reacții cu amine aromatice care sunt mai puțin nucleofile, iar reacția cu anilina a eșuat. Toate aceste observații au dus la concluzia că DMDTC este un agent foarte selectiv față de amine. Ținând cont de toate acestea, s-a reușit obținerea unei bisaminouree (*N,N'*-bis(4-aminobenzil)ureea) din DMDTC și 4-aminobenzilamina, fără a fi necesar să se efectueze procedee de protejări și deprotejări ale acestui compus.⁷⁶

Tabelul 20. Reacții ale aminelor cu *S,S'*-dimetilditiocarbonat

Nr. Crt.	Amina primară	Solv. (conc.)	Produs (η)
1	Izobutilamina	MeOH (1M)	<i>N,N'</i> -diizobutilureea (92)
2	Alilamina	MeOH (1M)	<i>N,N'</i> -dialilureea (80)
3	Benzilamina	MeOH (1M)	<i>N,N'</i> -dibenzilureea (85)
4	1-Metilpropilamina	Fără solvent	<i>N,N'</i> -bis(1-metilpropil)ureea (70)
5	Ciclohexilamina	Fără solvent	<i>N,N'</i> -ciclohexilureea (65)
6	4 Amino-benzilamina	MeOH (1M)	<i>N,N'</i> -bis(4-aminobenzil)ureea(55)

Reacții ale aminelor cu di-*t*-butildicarbonat

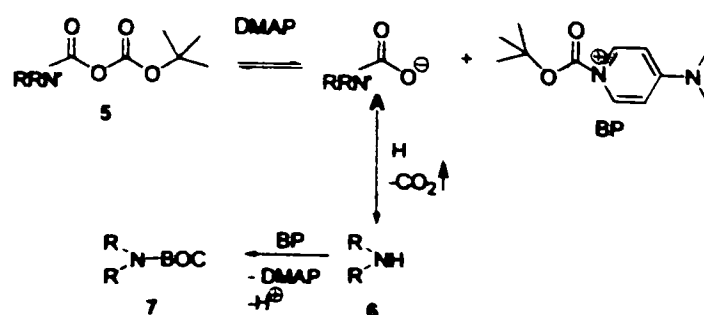
Au fost preparate o serie de uree simetrice prin reacții ale aminelor cu sistemul di-*t*-butildicarbonat-*N,N*-dimetilaminopiridină (BOC₂O-DMAP). Basel⁷⁷ propune în anul 2000 unele aspecte ale mecanismului în care aminele primare reacționează cu sistemul catalitic BOC₂O-DMAP, formând compuși de tipul amine protejate *N*-BOC⁷⁸, uree și izocianati. Reacțiile decurg conform Schemei 73.



Schema 73

În reacția aminelor cu BOC₂O/DMAP, BOC₂O sau derivatul său BOC-piridinium (BP) funcționează ca un agent de deshidratare prin reacția cu carbamatul notat cu A din Schema 73 pentru a forma o anhidridă carbamic-carbonică. Această anhidridă a unei amine primare (B) se poate descompune cu eliminare de dioxid de carbon și alcool *tert*-butilic cu formare de izocianati 2. Formarea ureei ca și produs poate să aibă loc, fie prin reacția aminei cu izocianatul, fie direct prin atacul aminei asupra compusului (B).

Anhidridele carbamic-carbonice a unor amine secundare (5) nu pot forma izocianati și reacția cu o altă moleculă de amină formează ureea cu dificultate, datorită împiedecării sterice.



Schema 74

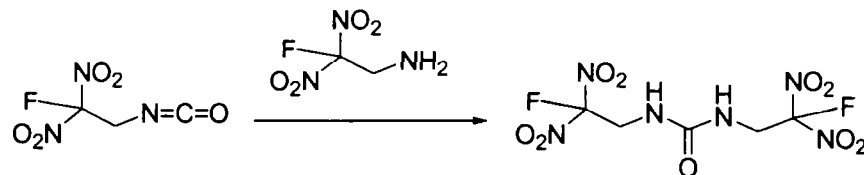
Descompunerea compusului (5) în amina protejată la azot cu BOC (7) poate să decurgă prin eliminarea dioxidului de carbon. Această descompunere este accelerată de DMAP, care atacă carbonilul anhidridei printr-o reacție reversibilă și formează compusul BOC-piridinium (BP) și anionul de carbamat (A). (Schema 74) Acesta din urmă se

descompune în amina secundară, care reacționează cu (BP) și formează produsul protejat la zot cu BOC (7). Cu toate că în multe cazuri ale reacțiilor aminelor secundare cu BOC₂O/DMAP, formarea anhidridelor carbamic-carbonice, nu este observată, s-a reușit izolarea aminelor protejate la azot. În cazul în care anhidrida este suficient de stabilă, aceasta se poate izola. Din cercetările efectuate s-a reușit să se demonstreze că înlăturarea DMAP la scurt timp după ce reacția a început (1-5 min), păstrează anhidrida stabilă pentru o perioadă suficientă ca să se poată efectua izolarea acesteia. Astfel, DMAP joacă nu numai rolul de agent de transfer de grupă acil, ci și de a produce dioxid de carbon.

Cu toate că prima observație asupra formării anhidridelor carbamic-carbonice derivată din reacția unor amine secundare cu BOC₂O/DMAP a fost prezentată de Kemp în anul 1988, acești autori⁷⁹ nu au reușit să demonstreze generalitatea acestor presupuneri. Mai târziu, în anul 2000, Basel a arătat că acele rezultate au eșuat probabil datorită faptului că DMAP nu a fost înlăturată foarte repede din sistem, după ce reacția a început. Autorii⁷⁷ au arătat că dacă se utilizează un exces de BOC₂O, anhidrida (5) supraviețuiește pentru o perioadă mai mare, probabil datorită faptului că primează reacția DMAP cu BOC₂O în locul reacției compusului (5) cu DMAP. (Schema 74) În cazul unor amine mai puțin nucleofile precum ar fi indolii sau pirolii, reacția cu BOC₂O/DMAP duce la formarea produșilor protejați la azot. În aceste reacții intermediarii de tip anhidride carbamic-carbonice nu au fost detectate.

I.4.1.4. Reacții ale aminelor cu izocianați

Prin încălzirea izocianaților în soluție apoasă se formează uree disubstituite simetric. Atât aminele primare, secundare, cât și amoniacul în reacție cu izocianații duc la formare de uree substituie.⁸⁰ Se prezintă un exemplu mai special de preparare a unei uree simetrice utilizând izocianat și amină.⁸¹ (Schema 75)



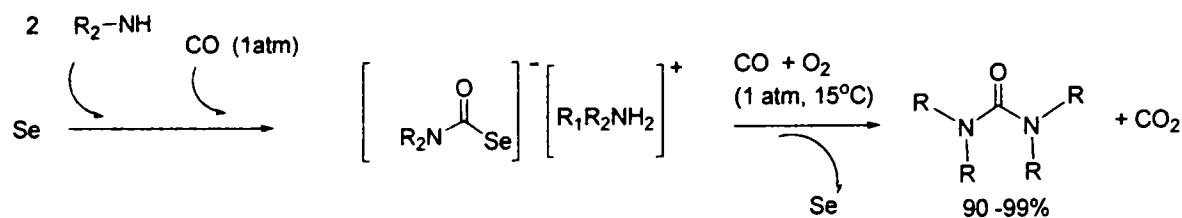
Schema 75

I.4.1.5. Reacții ale aminelor cu monoxid de carbon

Cu toate că monoxidul de carbon este un gaz toxic, el este utilizat într-o varietate de cazuri în industrie în procese de carbonilare utilizând complecși cu metale^{62b,82b}, datorită faptului că este o materie primă ieftină.⁸¹⁻⁸⁴

monoxid de carbon și seleniu

SeCO este eficient în reacții cu nucleofili cu azot și duce la formare de uree simetrice cu randamente bune. Reacțiile se efectuează în THF la temperatura de -78°C utilizând un raport molar al reactanților de SeCO: amină (5 mmoli: 12 mmoli).^{81, 82a}



Schema 76

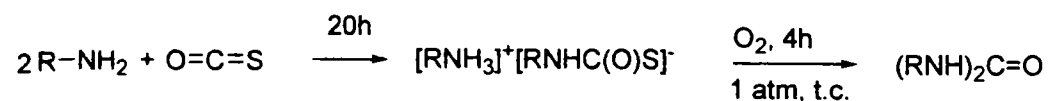
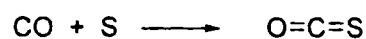
Au fost efectuate reacții cu amine alifatic primare și secundare precum și cu amine aromatice. Așa cum se poate observa și din tabelul alăturat, varianta cu amine aromatice nu prezintă rezultate favorabile, în timp ce cu amine alifatic, randamentele sunt foarte bune. Seleniul se utilizează în cantitate catalitică.

Tabelul 21. Reacții ale aminelor cu SeCO

Nr.Crt.	Reactant	Produs	Randament (%)
1	n-BuNH ₂	(n-BuNH) ₂ CO	100
2	c-C ₆ H ₁₁ NH ₂	(c-C ₆ H ₁₁ NH) ₂ CO	98
3	Me ₂ NH	(Me ₂ N) ₂ CO	100
4	PhCH ₂ NH ₂	(PhCH ₂ NH) ₂ CO	80
5	PhNH ₂	(PhNH) ₂ CO	4

monoxid de carbon și sulf

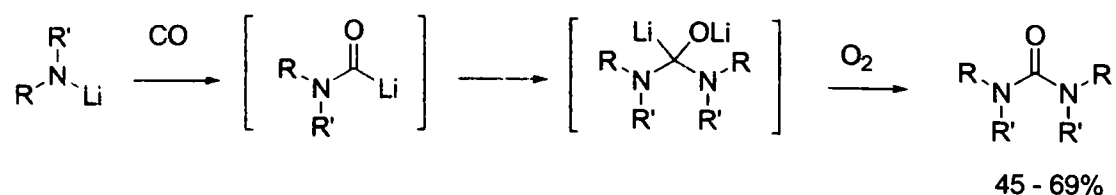
Mizuno și colaboratorii săi prezintă⁸³ o metodă de preparare a unor uree simetrice pornind de la amine prin tiocarboxilare cu monoxid de carbon și sulf elemental, care este un element netoxic (comparat cu varianta cu seleniu), urmată de oxidare cu oxigen molecular în condiții blânde (1 atm, t.c.).



Schema 77

monoxid de carbon și litiu

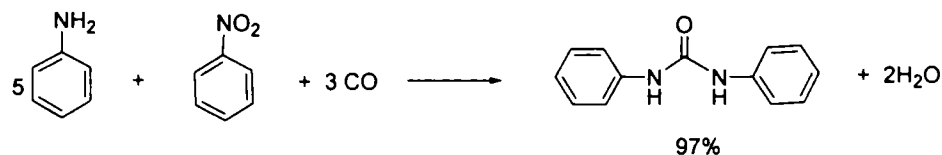
Se pot obține uree *N,N,N',N'*-tetrasubstituite cu randamente moderate (45-69%) utilizând litiu amine alifatic (provenite de la amine alifatic și litiu), în condiții blânde (presiune atmosferică și 0°C), urmată de oxidare *in situ* cu oxigen. Avantajele acestei metode sunt: timpii de reacție mici și utilizarea oxigenului molecular ca și agent de oxidare.⁸⁴



Schema 78

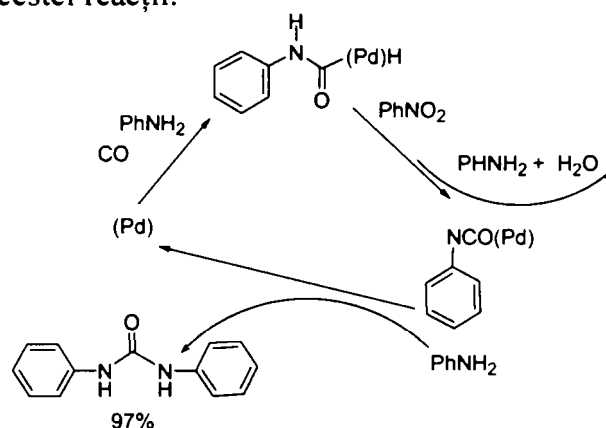
monoxid de carbon și paladiu

Difenilureea a fost sintetizată cu un randament aproape cantitativ din nitrobenzen, anilină, monoxid de carbon și un complex cu paladiu al trifenilfosfinei (0.2 mol% față de anilină), într-un solvent nepolar precum ar fi toluen sau xilen la 120°C.⁸¹



Schema 79

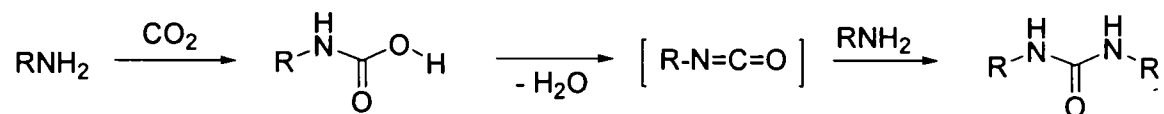
Autorii sugerează faptul că reacția trece prin faza de intermediar (Schema 80) PhNCO(Pd) (complex carbamoil cu paladiu), dar nu au reușit să elucideze încă mecanismul exact al acestei reacții.



Schema 80

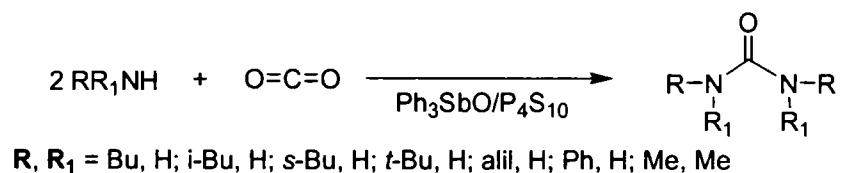
I.4.1.6. Reacții ale aminelor cu dioxid de carbon

Au fost preparate uree simetrice pornind de la amine primare și dioxid de carbon. Acizii carbamici care rezultă din reacția aminelor cu dioxid de carbon se transformă cu ușurință prin eliminare de apă în intermediarii activi izocianați, care, trec în uree simetrice la temperaturi ridicate (200°C).^{62b,85}



Schema 81

1,3-Dialchilureele se pot prepara printr-o metodă care utilizează dioxid de carbon și un catalizator mai special trifenilstibinoxid și tetrafosfor decasulfid (Ph₃SbO/P₄S₁₀).



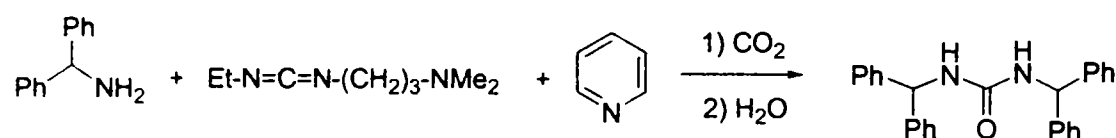
Schema 82

Tabelul 22. Sinteze de 1,3-dialchiluree din amine și dioxid de carbon^a

Nr.Crt.	R	R ₁	Temp. (°C)	Randament ^b
1	Bu	H	80	88 (100)
2	i-Bu	H	80	89
3	s-Bu	H	80	73
4	t-Bu	H	80	30 ^c
5	Alil	H	80	62 ^d
6	Ph	H	120	48 ^d
7	Me	Me	120	33 ^{d-f}

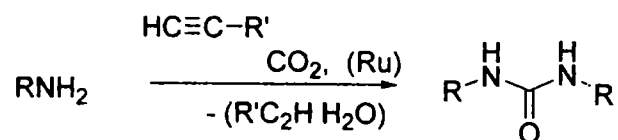
a) Condiții: amina/ Ph₃SbO/P₄S₁₀ = 40/1.0/2.0 mmoli, benzen 20ml, CO₂ 4.9 MPa, 12h; b) randamentul izolat (HPLC); c) se observă produși secundari; d) Ph₃SbO (2.0 mmoli)/P₄S₁₀ (4.0 mmoli); e) 3h; f) 24h, 160°C

Atunci când s-a efectuat reacția de condensare a difenilmetilaminei cu 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimiei la presiune de CO₂ și la temperatura camerei în prezența piridinei, se obține ureea corespunzătoare în doar 1h cu randament ridicat (95-100%).⁸¹

**Schema 83**

Înlocuirea piridinei cu trietilamină sau *N*-metilmorfolină formează produși de reacție cu randamente similare celor prezentate mai sus.

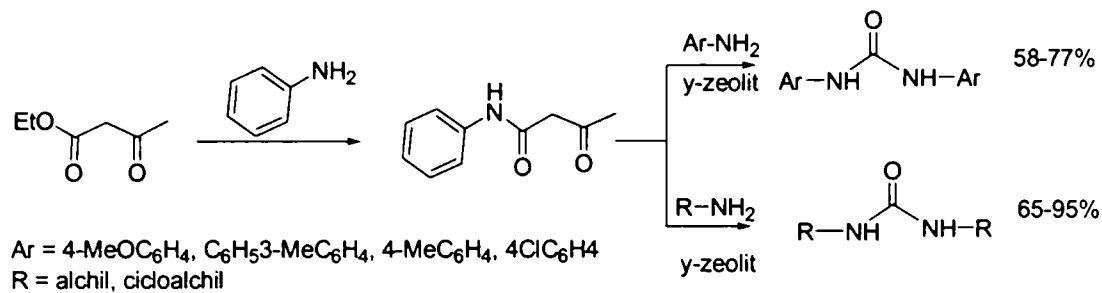
O altă variantă de preparare a ureelor simetrice a fost prezentată pentru prima dată într-un patent de către Dixneuf.⁸⁶ Reacțiile au loc între amine primare alifatică sau benzilamină cu dioxid de carbon în prezență de complecși cu ruteriu și cantități stoichiometrice de alchine terminale, în special derivați ai alcoolului propargilic.

**Schema 84**

Reacțiile au loc la o temperatură cuprinsă între 120-140°C, în prezența unui amestec de RuCl₃, H₂O și Bu₃P (amină/ Ru 100: 1) și un exces de derivați ai alcoolului propargilic (în general 2-metilbut-3-in-2-ol).

I.4.1.7. Reacții ale aminelor cu etilacetoacetat

Reacțiile aminelor aromatice sau alifatică primare cu etilacetoacetat în prezență de HZ-zeolit HSZ-360 (1g zeolit/ 20 mmoli amină) formează uree simetrice cu randamente ridicate. În ambele variante catalizatorul zeolit poate fi recuperat și reutilizat de cel puțin cinci ori, fără a afecta cursul reacției.^{87,81}



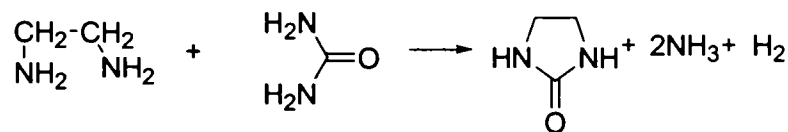
Schema 85

I.4.2. Metode de obținere a ureelor ciclice din diamine

I.4.2.1. Reacții ale diaminelor cu uree

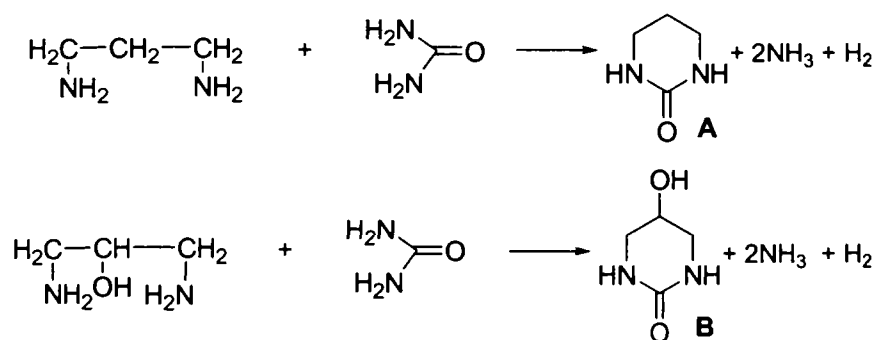
Reacții ale diaminelor cu ureea

Cicloalchilureele se obțin industrial, la temperaturi mai mari de 180°C, preferabil 200-230°C, prin condensarea 1,2-etilendiaminei sau 1,3-propilendiaminei cu ureea, reacția având loc cu eliminare de amoniac.⁸⁸ 2-Imidazolidinona (etilenureea) se obține conform schemei de mai jos.



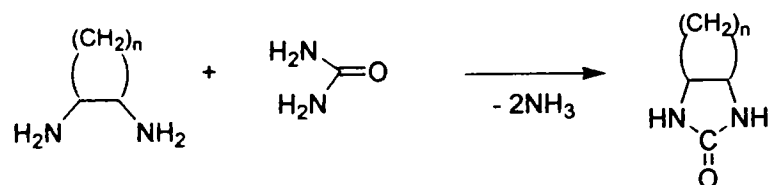
Schema 86

2-Oxohexahidropirimidina denumită și propilenureea (**A**) precum și 2-oxo-5-hidroxihexahidropirimidina denumită și 5-hidroxi-propilenureea (**B**) se pot prepara industrial⁸⁹ la o temperatură cuprinsă între 200-230°C, prin condensarea 1,3-propilendiaminei respectiv a 2-hidroxi-1,3-propilendiaminei cu uree și eliminare de amoniac. Aceste cicloalchiluree sunt utilizate ca materii prime pentru prepararea compușilor *N,N'*-dihidroximetilici ce se utilizează în industria textilă.



Schema 87

Câteva imidazolidin-2-one utilizate și în medicină, se pot obține din diaminele corespunzătoare și uree, conform schemei de mai jos. (Schema 88)



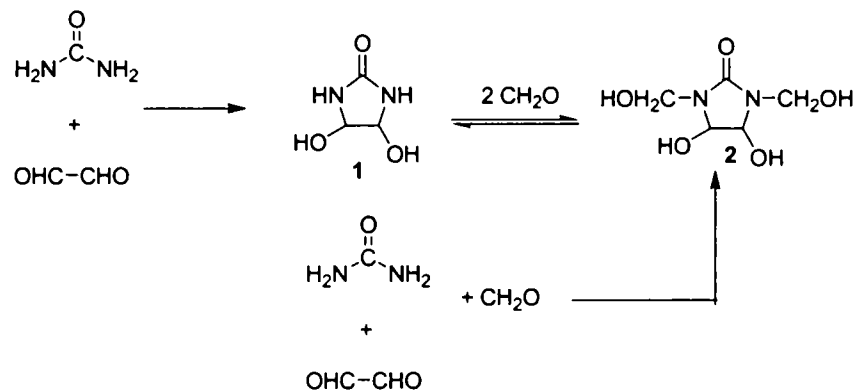
Schema 88

Semnălele observate la administrarea a hexahidro-*o*-fenilenureea (200mg/kg) la animale sunt: nu este depresiv, este sensibil pentru stimulii auditivi, provoacă respirație rapidă și convulsii periodice. Aceeași metodă a fost utilizată și la prepararea benzimidazolidin-2-onei iar după administrarea dozei de 300mg/kg se observă că este un sedativ ușor, iar animalele își pierd reflexele la scurt timp după injectare. 1,8-Naftilenureea(2,3-dihidro-pirimidin-2-ona) administrată în cantitate de 1000mg/Kg duce la ataxie, sedare ușoară și o respirație foarte rapidă.^{90,175} (Tabelul 23)

Tabelul 23. Obținere de imidazolidin-2-one substituie diferite

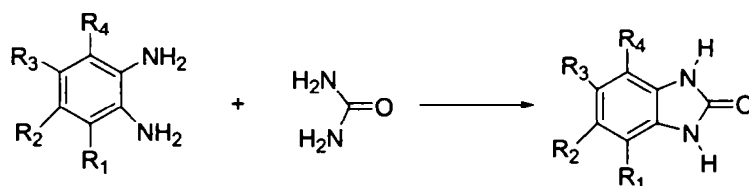
Nr.Crt.	Formulă produs	Denumire produs	Rand. (%)	P.t. (°C)
1		Hexahidro- <i>o</i> -fenilenureea	18	222-223
2		<i>o</i> -Fenilenureea	80	312-314
3		1,8-Naftilenureea(2,3-dihidro-pirimidin-2-ona)	85	>300
4		5-Nitro-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-onă	95	298-299
5		5-Metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-onă	97	293-295
6		5-Metoxi-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-onă	95	257-259
7		5-Cloro-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-onă	95	323-324
8		2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5- acid carboxilic	90	>320
9		1-Benzil-5-nitro-1,3-dihidro-benzoimidazol-2ona	86	239-240
10		5-Nitro-1-fenil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2ona	95	286-288
11		1-Metil-7-nitro-1,3-dihidro-benzoimidazol-2ona	74	270-272

N,N'-Dihidroximetil-2-oxo-4,5-dihidroxiimidazolidin-2-ona (2) se formează prin reacția ureei cu glioxal și formaldehidă, în condiții slab acide sau neutre la o temperatură cuprinsă între 40-80°C, conform schemei de mai jos.⁹¹



Schema 89

Autorii Clark și Pessolano prezintă reacția *o*-fenilendiaminelor sau a clorhidraților acestora cu (1.1 moli) uree, reacție care are loc prin încălzire la temperaturi cuprinse între 140-200°C.⁹²

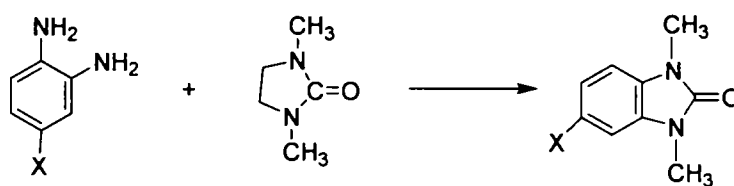


Schema 90

Tabelul 24. Obținerea unor imidazolidin-2-one în reacții cu ureea

Nr.Crt.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Formula	Solv. Crist.	P.t. (°C)
1	H	CH ₃	CH ₃	H	C ₉ H ₁₀ N ₂ O	HOAc	345
2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	HOAc-H ₂ O	313-314
3	H	C ₆ H ₅	H	H	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	HOAc	350
4	H	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₃	Dioxan	268
5	Cl	H	Cl	H	C ₇ H ₄ N ₂ OCl ₂	Dioxan-H ₂ O	340
6	H	Cl	Cl	H	C ₇ H ₄ N ₂ OCl ₂	Bază-acid	345

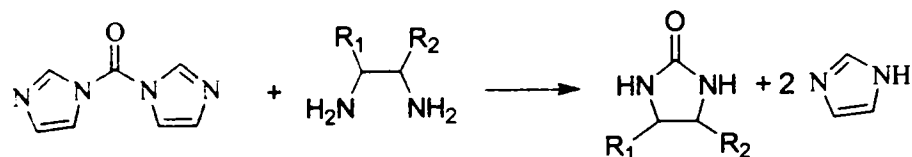
o-Fenilendiamina reacționează cu *N,N'*-dimetil-imidazolidin-2-ona în *o*-diclorbenzen numai la temperaturi ridicate și formează benzimidazolidin-2-one diferit substituie în funcție de diamina de la care se pornește reacția.⁹³



Schema 91

Reacții ale diaminelor cu *N,N'*-carbonildiimidazol

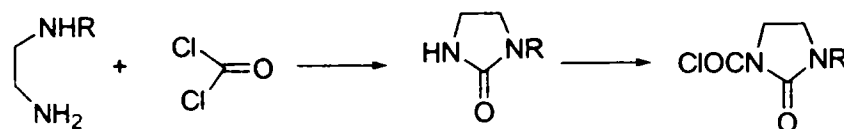
N,N'-Carbonildiimidazolul a fost utilizat la obținerea de uree ciclice substituie diferit, în reacții cu diferite 1,2-diamine.⁹⁴



Schema 92

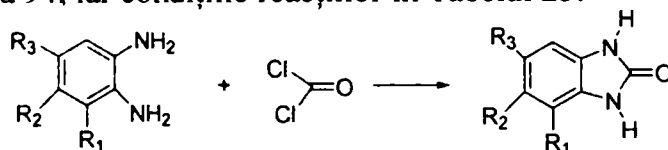
I.4.2.2. Reacții ale diaminelor cu fosgen

Ureele ciclice se pot prepara prin reacția etilendiaminei sau a derivaților săi cu fosgen. În cazul în care R (Schema 93) este o grupare pentaclorofenil, fosgenul reacționează cu ureea ciclică atât de repede, încât se izolează doar produsul disubstituit corespunzător.⁶²



Schema 93

Benzimidazol-2-one diferit substituie se pot forma și prin reacția clorhidraților diaminelor și fosgen.^{92,95} Aceste metode au fost prezentate de Clark, care, a arătat că produșii se obțin cu randamente cuprinse între 75-95%. Reacția care are loc este prezentată în Schema 94, iar condițiile reacțiilor în Tabelul 25.⁹²



Schema 94

Tabelul 25. Reacția fosgenului cu diferite diamine

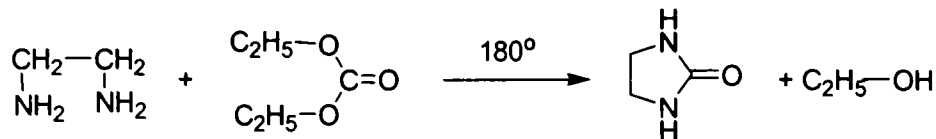
Nr.Crt.	R ₁	R ₂	R ₃	Formula	Solv.crist.	P.t. (°C)
1	CH ₃	H	H	C ₈ H ₈ N ₂ O	MeOH	302-303
2	CH ₃	H	CH ₃	C ₉ H ₁₀ N ₂ O	HOAc	337
3	H	C ₂ H ₅	H	C ₉ H ₁₀ N ₂ O	EtOH	264-265
4	C ₂ H ₅	H	H	C ₉ H ₁₀ N ₂ O	EtOH	261-262
5	H	n-C ₃ H ₇	H	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O	EtOH-H ₂ O	239-241
6	H	i-C ₃ H ₇	H	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O	EtOH	270-272
7	Cl	H	Cl	C ₇ H ₅ N ₂ OCl ₂	EtOH-H ₂ O	335-336

I.4.2.3. Reacții ale diaminelor cu carbonați organici

Reacții ale diaminelor cu dietilcarbonat

Un agent de carbonilare utilizat în reacții de preparare a ureelor ciclice ca înlocuitor al fosgenului este dietilcarbonatul. Metoda de preparare a imidazolidin-2-onei denumită și etilenuree din dietilcarbonat și 1,2-etilendiamină are loc la temperatura de

180°C. După înlăturarea etanolului din mediul de reacție prin evaporare, se obține produs cu randament ridicat.⁹⁷



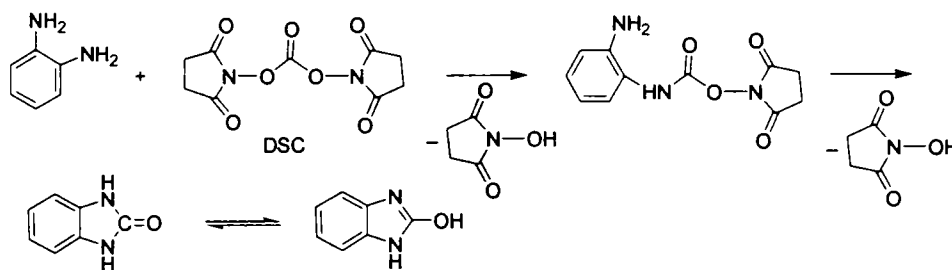
Schema 95

Reacții ale diaminelor cu bis(4-nitrofenil)carbonatului

Aceste reacții au fost tratate la reacții cu diamine ale nitrofenilcarbonaților. (Capitolul I.2.3.2.)

Reacții ale diaminelor cu *N,N'*-disuccinimidilcarbonat

Takeda și Ogura prezintă⁶⁷ o metodă de preparare a unor uree simetrice și uree ciclice pornind de la *N,N'*-disuccinimidilcarbonat și propun mecanismul acestor reacții. Astfel, mecanismul de formare al benzimidazolonei presupune atacul nucleofilului (*o*-fenilendiaminei) asupra carbonului carbonilic al *N,N'*-disuccinimidilcarbonatului (DSC) și formarea carbamatului activ și eliminarea unui mol de *N*-hidroxisuccinimidă, apoi atacul celei de-a doua grupări aminice asupra carbamatului activ și eliminarea celui de-al doilea mol de *N*-hidroxisuccinimidă din acest carbamat, urmată de formarea ureei ciclice care se prezintă sub formă tautomeră.



Schema 96

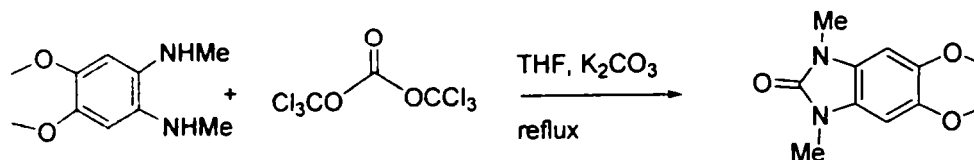
Au fost preparați prin această metodă 2-hidroxi-benzimidazol, 2-hidroxiimidazol[4,5]-piridină, 2-hidroxiimidazol. Reacțiile au loc în acetonitril la temperatura camerei. (Tabelul 26)

Tabelul 26. Imidazolidin-2-one preparate din diamine utilizând DSC

Nr.Crt.	Diamina	Produs	Rand. (%)	p.t. (°C)
1			88	300
2			80	275-276
3			90	120-123 (desc)

Reacții ale diaminelor cu bis(triclorometil)carbonat (trifosgen)

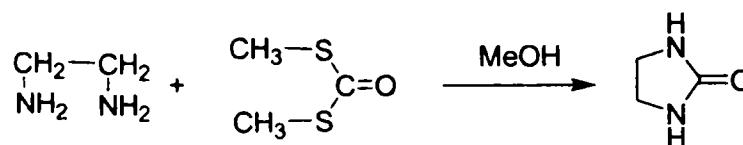
Trifosgenul (bis(triclorometil)carbonatul) s-a dovedit a fi un bun înlocuitor al fosgenului și în reacțiile cu diaminele, la prepararea ureelor ciclice.⁹⁸ Un exemplu de preparare a unei uree ciclice⁸¹ (8-cloropirazol[5,1-c]chinazolin-5(6H)-ona) prin reacția trifosgenului cu diamine în prezența TEA în THF la 25°C este prezentat în Schema 97.



Schema 97

Reacții ale diaminelor cu S,S'-dimetilditiocarbonat

S,S'-Dimetilditiocarbonatul (DMDTC), care are o structură similară fosgenului, reacționează în soluții diluate cu diaminele și formează uree ciclice cu randamente moderate și bune. Astfel, 1,2-etilendiamina reacționează cu S,S'-dimetilditiocarbonat în metanol (0.5M) la temperatură de 60°C, conform schemei de mai jos, iar produsul de reacție se obține cu un randament de 80%.⁷⁶



Schema 98

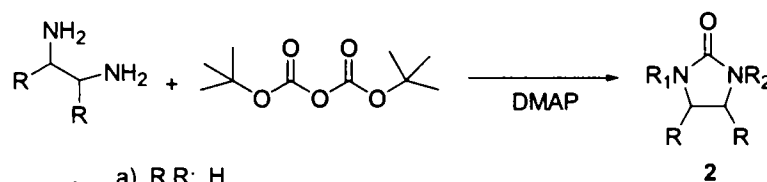
Alte uree ciclice au fost preparate în același mod, iar rezultatele sunt prezentate în Tabelul 27, alături de concentrația la care are loc reacția și care s-a dovedit a fi un factor important. Toate aceste reacții au fost efectuate la reflux în maxim 24h, iar produșii au fost purificați prin separare pe coloană.

Tabelul 27. Diferite imidazolidin-2-one preparate din diamine, în metanol

Nr.Crt.	Amina	Solvent (conc.)	Produs (%)
1		MeOH (1M)	 (81)
2		MeOH (1M)	 (74)
3		MeOH (1M)	 (40)
4		MeOH (0.7M)	 70% (5%)

Reacții ale diaminelor cu di-terț-butildicarbonat

Au fost studiate^{77,99} și reacțiile diaminelor cu di-terț-butildicarbonat (Boc_2O) și dimetilaminopiridina (DMAP) cu formarea imidazolinelor corespunzătoare conform schemei ce urmează.

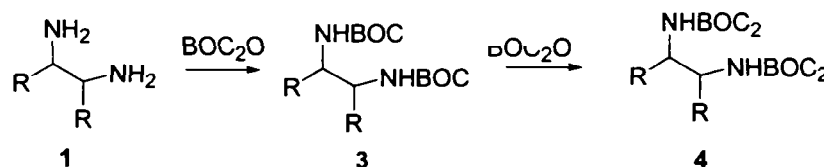


- 1 a). R,R: H
b). R,R: =CH-CH=CH-CH=
(2-aminoanilina)

- a). R,R: H ; R_1, R_2 : BOC
b). R,R: H ; R_1, R_2 : H
c). R,R: H ; R_1 : H, R_2 : BOC
d). R,R: =CH-CH=CH-CH=,
 R_1, R_2 : BOC
e). R,R: =CH-CH=CH-CH=,
 R_1, R_2 : H
f). R,R: =CH-CH=CH-CH=,
 R_1 : H, R_2 : BOC

Schema 99

Astfel, s-a observat că dacă 1,2-diaminoetanul se adaugă la o soluție de Boc_2O (3.5eq) și DMAP (0.5eq) la temperatura camerei, se formează 1,3-diBOC-2-imidazolidin-2-ona (**2a**) cu randament ridicat (93%) în doar 30min. Dacă se utilizează doar 1.2eq Boc_2O se formează 25% de (**2a**) în amestec cu 50% de imidazolidin-2-ona (**2b**) și mono N-BOC imidazolidin-2-ona (**2c**) (25%). Aceste constatări au dus la concluzia că imidazolidin-2-ona se formează prima și reacționează rapid cu Boc_2O pentru a forma compusul (**2a**). În cazul în care reacționează diamina cu 2eq Boc_2O în absența catalizatorului se observă că în mediul de reacție la temperatura camerei precipită imediat N, N'-di BOC (**4**). (Schema 100)



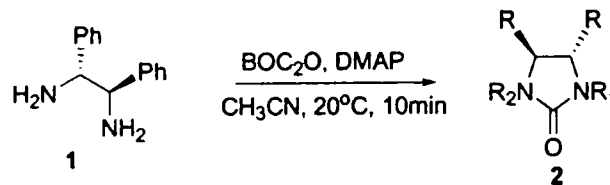
- a). R,R: H
b). R,R: =CH-CH=CH-CH=
(2-aminoanilina)

Schema 100

În cazul reacției 2-aminoanilinei (**1b**) cu 3.5eq Boc_2O și 0.2eq DMAP în acetonitril la temperatura camerei se formează în mod similar 1,3-diBOC benzimidazolonă (**2d**) în 5 min cu randament ridicat (98-100%). Se observă că timpul de reacție în cazul utilizării diaminelor aromatice este mai mic și acest lucru poate fi explicat prin faptul că imidazolidinona care este mai acidă, reacționează mai rapid cu Boc_2O /DMAP și formează compusul (**2d**). Utilizarea unei cantități mai mici de Boc_2O (1.5eq) în prezența a 0.5eq DMAP formează 50% compus (**2d**), nu formează NH benzimidazolidinonă (**2e**, **2f**) și rămân nereacționate 50% de (**1b**). Tratatamentul diaminei (**1b**) cu 2eq Boc_2O în absența catalizatorului DMAP în CDCl_3 arată că se formează compusul (**3b**) în 24h cu un randament de 95%. Adiția unui exces de Boc_2O la acest compus (**3b**) în prezența DMAP duce la formarea de produsul N,N,N,N-tetra BOC (**4b**).¹⁰⁰ Totuși, compusul (**3**) nu s-a dovedit că ar fi un precursor al compusului (**2**).

Se știe că o importanță deosebită în chimia de ultimă generație este prepararea unor compuși chirali. Astfel, pot fi preparate diferite uree ciclice chirale, dacă se pornește de la diamine chirale.⁹⁹

Condițiile reacției (1*R*,2*R*)-1,2-diamino-1,2-difeniletanului cu Boc₂O/DMAP în acetonitril sunt prezentate în Tabelul 28 și Schema 101.



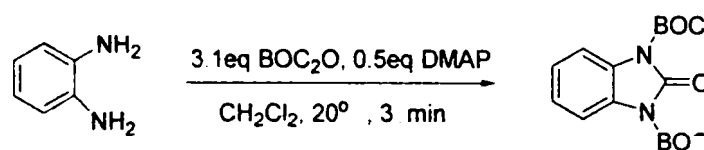
Schema 101

Așa cum se poate observa, (1*R*,2*R*)-1,2-diamino-1,2-difeniletanul este transformat cantitativ în urea ciclică *N,N'*-bis-Boc-substituită (2*a*) cu 3.1eq de Boc₂O utilizând o cantitate stoichiometrică de DMAP. Atunci când se urmărește obținerea compusului (2*b*) se observă că în mediul de reacție se formează ca intermediar β-aminoizocianat. Banda care apare la 2274 cm⁻¹(FT-IR) și care dispare, odată cu ciclizarea produsului, este specifică izocianatilor.

Tabelul 28. Sinteze de (1*R*,5*R*)-4,5-difenilimidazolidin-2-one

2	R	(Boc) ₂ O (eq)	DMAP (eq)	Rand. (%)	[α] ²⁰ _D , solvent
a	Boc	3.1	1.0	94	+ 30.1°, CHCl ₃
a	Boc	3.1	0.1	96	+ 30.1°, CHCl ₃
b	H	1.1	1.0	81	+53.3°, CHCl ₃

Un alt aspect interesant întâlnit în literatură se referă la protejările imidazolidin-2-onelor. Aceste protejări se pot realiza în aceeași etapă cu formarea produsului. Astfel, un exemplu în acest sens îl constituie reacția *o*-fenilendiaminei cu Boc₂O (3.1eq) și 0.5eq DMAP în clorură de metilen.

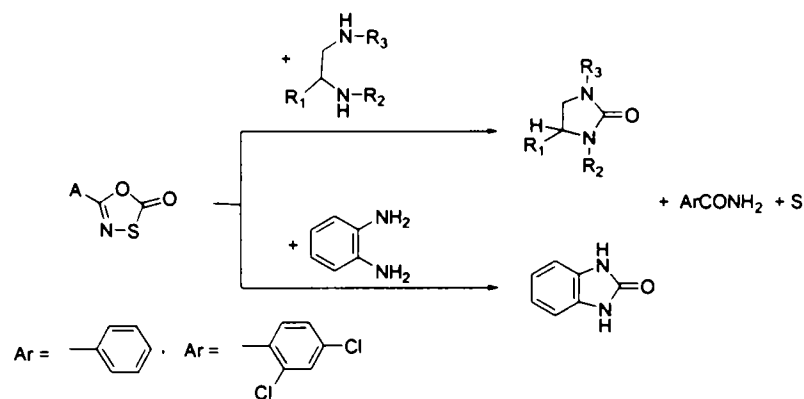


Schema 102

Se formează *N,N'*-bis-BOC-benzimidazolidin-2-ona cu randament de 98% în 30 min la temperatura camerei. Cantitatea de Boc₂O este foarte importantă, în funcție de scopul urmărit. Astfel, se pot obține benzimidazol-2-one nesubstituie la azot sau substituie (protejate) cu Boc.

I.4.2.4. Reacții ale diaminelor cu sistemul de tip 5-aryl-2-oxo-1,2,4-oxatiazolone

Rajca și colaboratorii au prezentat¹⁰¹ în anul 1983 o metodă de utilizare a unor agenți de ciclocarbonilare mai speciali de tipul 5-aryl-2-oxo-1,2,4-oxatiazolone care reacționează cu 1,2-diaminele și formează imidazolidin-2-one diferit substituie.

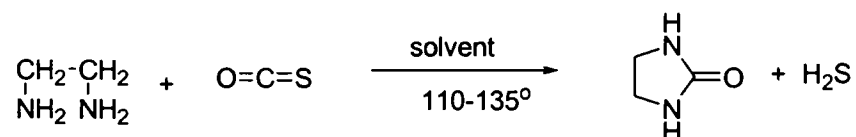


Metoda prezintă avantaje deoarece agenții carbonilării sunt compuși solizi, netoxici, reacțiile au loc în condiții blânde iar timpii de formare a produșilor de reacție sunt mici, randamentele produșilor izolați sunt bune iar benzamidele care se formează ca produși secundari pot fi transformate cu ușurință în 5-aryl-2-oxo-1,2,4-oxatiazolonele inițiale.

I.4.2.5. Reacții ale diaminelor cu monoxid de carbon

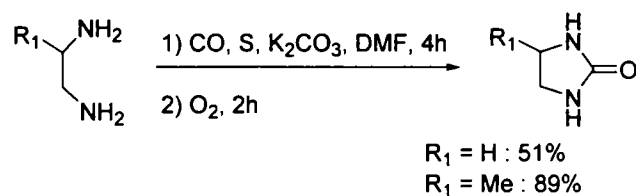
monoxid de carbon și sulf

O altă metodă de preparare a imidazolidin-2-onei a fost prezentată de Lutz și colaboratorii săi.¹⁰² Produsul de reacție se poate obține la scară industrială folosind cantități stoechiometrice ale reactanților. Au fost efectuate câteva varinate utilizând solvenți diferiți precum ar fi: etanol, metanol, eter, acetonă, benzen, toluen sau eter de petrol. Reacția are loc și dacă etilendianima este dizolvată în metanol iar gazul este purjat în sistem sau dacă se face o soluție de carbonil sulfid în metanol iar etilendiamina se adaugă ulterior. Produsul se obține aproape cantitativ după o încălzire la temperaturi cuprinse între 110-135°C pentru înlăturarea hidrogenului sulfurat.



Schema 104

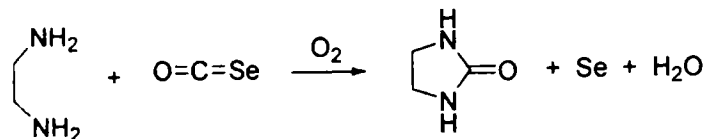
Recent¹⁰³ a fost prezentată o metodă de preparare a unor uree ciclice diferit substituite pornind de la diamine, monoxide de carbon și sulf.



Schema 105

monoxid de carbon și seleniu

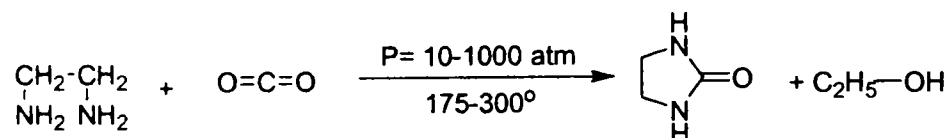
SeCO este eficient în reacții cu etilendiamina și duce la formarea de uree ciclică cu randament bune (86%). Reacțiile se efectuează în THF la temperatura de -78°C utilizând un raport molar al reactanților de SeCO: diamină (5: 12).⁸²



Schema 106

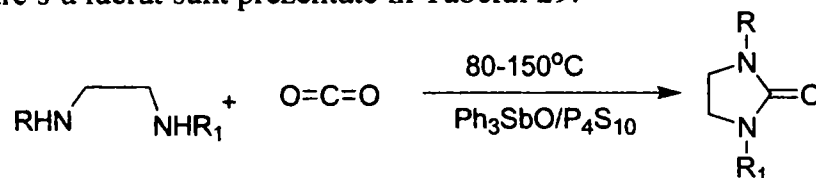
1.4.2.6. Reacții ale diaminelor cu dioxid de carbon

Imidazolidin-2-ona (etilenureea) se poate obține pornind de la dioxid de carbon. În această reacție gruparea carbonilică poate să provină de la alte surse precum ar fi uree, carbonat de amoniu, etil carbonat sau de la fosgen.¹⁰⁴



Schema 107

O altă variantă de obținere a ureelor ciclice substituie la azot prin reacție de carbonilare cu CO_2 , a fost prezentată de Nomura și colaboratorii săi.¹⁰⁵ Această reacție are loc în prezența catalizatorului trifenilstibinioxid și în prezență de $\text{Ph}_3\text{SbO}/\text{P}_4\text{S}_{10}$, iar condițiile în care s-a lucrat sunt prezentate în Tabelul 29.



Schema 108

Tabelul 29. Sinteze de uree ciclice din diamine și dioxid de carbon

Nr. Crt.	R	R ₁	Temp. (°C)	Timp (h)	Rand. ^a
1	H	H	150	12	85
2	H	H	150	24	0 ^b
3	H	H	80	24	17
4	Me	H	80	12	60
5	Ph	H	80	24	40
6	HOCH ₂ CH ₂ -	H	150	24	95
7	HOCH(CH ₃)CH ₂ -	H	150	24	54
8	Me	Me	150	24	75

a) Condiții: diamină/ $\text{Ph}_3\text{SbO}/\text{P}_4\text{S}_{10}$ = 20/1.0/2.0 mmoli, benzen 20ml, CO_2 4.9 MPa,

b) absența catalizatorului în sistem

I.4.3. Concluzii privind metodele de obținere a ureelor

Se poate spune că aminele reacționează cu o varietate de compuși utilizați ca surse carbonilice și formează uree simetrice cu randamente ridicate.

Similar metodelor de prepararea a ureelor simetrice cu diferiți agenți de carbonilare, au fost preparate și uree ciclice pornind de la diamine.

Metodele care utilizează ureea pentru prepararea anumitor uree ciclice sunt variate și se utilizează des în industria textilă sau în medicină. Fosgenul s-a dovedit și în acest caz, foarte reactiv, dar se încearcă mereu înlocuirea acestuia cu alți agenți care, deși sunt mai puțin reactivi, prezintă marele avantaj că nu sunt toxici.

Dintre carbonații organici, dietilcarbonatul formează uree ciclice cu randamente ridicate la temperaturi de 180°C.

Bis(p-nitrofenil)carbonatul reacționează cu diaminele chirale și formează imidazolidin-2-one chirale substituie cu randamente scăzute.

N,N'-Disuccinimidilcarbonatul formează produși cu randamente ridicate. Autorii propun mecanismul de formare al benzimidazol-2-onei care presupune atacul nucleofilului asupra carbonului carbonilic al *N,N'*-disuccinimidilcarbonatului și formarea carbamatului activ și eliminarea unui mol de *N*-hidroxisuccinimidă, apoi atacul celei de-a doua grupări aminice asupra carbamatului activ și eliminarea celui de-al doilea mol de *N*-hidroxisuccinimidă din acest carbamat, urmată de formarea ureei ciclice.

Trifosgenul s-a dovedit a fi un bun înlocuitor al fosgenului și în reacțiile cu diaminele, la prepararea ureelor ciclice, reacțiile având loc în prezența TEA la temperatura camerei și cu randamente ridicate.

Studiile efectuate cu *S,S'*-dimetilditiocarbont arată că acesta reacționează în soluții diluate cu diaminele și formează uree ciclice cu randamente moderate.

Un alt aspect interesant întâlnit în literatură se referă la protejările imidazolidin-2-onelor care se pot realiza în aceeași etapă cu formarea produsului. Un exemplu în acest sens îl constituie reacția *o*-fenilendiaminei cu di-*tert*-butildicarbonatul și DMAP în clorură de metilen.

S-a arătat că *N,N'*-carbonildiimidazolul este o importantă sursă de grupare carbonilică și poate forma uree ciclice substituie diferit. În mod similar metoda cu sistemul de tip 5-aryl-2-oxo-1,2,4-oxatiazolonelor prezintă avantaje deoarece agenții carbonilării sunt compuși solizi, netoxici, reacțiile au loc în condiții blânde iar timpii de formare a produșilor de reacție sunt mici, randamentele produșilor izolați sunt bune.

Metodele care utilizează monoxid de carbon și dioxid de carbon ca surse carbonilice formează uree ciclice cu randamente bune, la temperaturi ridicate (135°C) sau scăzute (-78°C), în prezența sau absența catalizatorilor.

I.5. Oxazolidin-2-one

Oxazolidin-2-onele reprezintă o importantă clasă de compuși heterociclici care sunt considerați intermediari importanți în sinteze de polimeri, chimicale utilizate în agricultură sau compuși biologic activi. Acestea au fost identificate în mâncare, plasmă, lapte, țesuturi de pui, amestecuri farmaceutice și în componența unor impurități.¹⁰⁶

În ultimii 20 de ani, oxazolidin-2-onele chirale, denumite și „auxiliarii chirali ai lui Evans”¹⁰⁷ au fost des utilizate în reacții directe de sinteze stereoselective de produși naturali, produși farmaceutici și antibiotice.¹⁰⁸

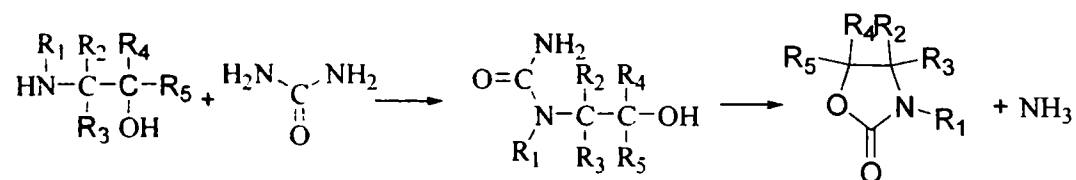
Sintezele clasice^{106,109} ale oxazolidin-2-onele chirale, utilizând 1,2-aminoalcooli chirali sau diferiți derivați ai acestora, ca materii prime, utilizează agenți toxici sau greu de manipulat în laborator (fosgenul și derivații săi) și/sau condiții energice (baze puternice, sau temperatură și presiune înaltă).^{107a,110-113} Ținând cont de aceste afirmații, de-a lungul timpului s-au efectuat diferite sinteze ale oxazolidin-2-onele chirale în condiții blânde, dar utilizând chimicale care prezintă anumite riscuri.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Acest subiect este încă de actualitate, ca dovadă sutele de articole în care se arată că se încercă mereu înlocuirea condițiilor energice, precum și descoperirea unor noi reactivi, mai puțin toxici, care pot participa în reacții cu aminoalcooli la formare de oxazolidin-2-one.

I.5.1. Metode de obținere a oxazolidin-2-onelor din aminoalcooli

I.5.1.1. Reacții cu uree

Reacții cu ureea

O metodă de obținere a oxazolidin-2-onelor porneste de la uree și aminoalcooli. (Schema 109) Reacția are loc la o temperatură mai mare decât punctul de topire al reactanților. S-a demonstrat că ureea, care se descompune prima, formează acid cianic care, reacționează în continuare cu gruparea aminică a aminoalcoolului, formând un derivat al β-hidroxietilureei. Aceasta ciclizează cu eliminare de amoniac și formează oxazolidin-2-ona.^{117,118} Câteva exemple sunt prezentate în Tabelul 30.



Schema 109

Metoda de preparare a oxazolidin-2-onelor cu uree a fost utilizată și la determinarea configurației efedrinei.¹¹⁷

Tabelul 30. Obținere de oxazolidin-2-one din uree

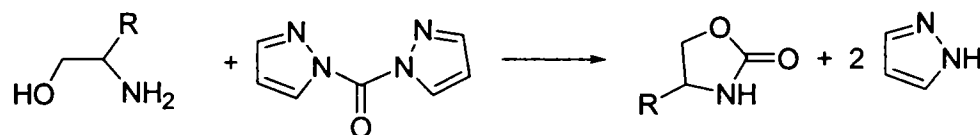
Nr. Crt.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rand. (%)
1	H	H	H	H	H	83
2	Me	H	H	H	H	nd
3	H	H	H	Me	H	nd
4	H	Me	Me	H	H	13
5	H	H	H	Me	Me	53
6	H	HOCH ₃	Me	H	H	73
7	H	HOCH ₃	HOCH ₃	H	H	69
8	H	H	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₄	H	10
9	H	Me	H	Ph	H	nd
10	H	H	H	Ph	Et	83
11	H	H	H	i-Bu	Me	60
12	H	Me	Me	i-Pr	H	83
13	H	Ph	H	Ph	H	73 (trans)
14	H	H	H	Ph	Ph	82

Metoda este valabilă și pentru 1,2-aminoalcooli grețați pe nuclee aromatice și poate duce la benzoxazolidin-2-onele corespunzătoare. Un exemplu în acest sens a fost prezentat de Nachman pentru 6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolului, însă metoda are dezavantajul ca produsul se obține cu randament foarte mic.¹¹⁹

Reacții cu *N,N'*-carbonildiimidazol

Utilizarea α -aminoalcoolor în prepararea diferitelor oxazolidin-2-one cu *N,N'*-carbonildiimidazol a fost studiată de câțiva autori.¹²⁰ (Tabelul 31) În general reacțiile au loc în tetrahidrofuran, la reflux în câteva ore cu randamente bune.

Singura variantă cu rezultate slabe ($\eta = 8\%$) a fost pentru 4-carboxioxazolidin-2-ona (2). Motivele nu au fost încă elucidate, cu toate că prepararea aceluiași compus utilizând fosgenul ($\eta = 60\%$) sau trifosgenul ($\eta = 67\%$) a dus la randamente mai bune.

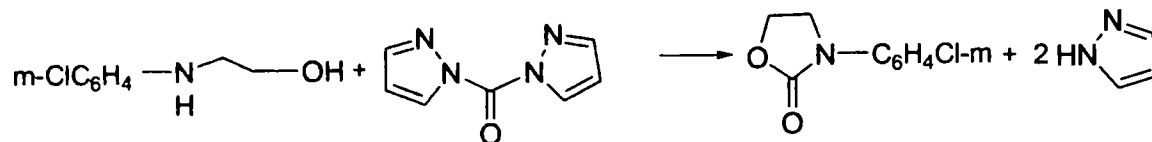


Schema 110

Tabelul 31. Reacția α -aminoalcoolor cu *N,N'*-carbonildiimidazol

Nr. Crt.	Aminoalcool	Cond. Reacție (solv/temp/timp)	Produs	Randament (%)
1		THF, 65°C, 4h		41
2		H ₂ O, 5°C, 96h		8
3		THF, refl, 4h		73

Se pot obține oxazolidinone substituie la azot prin reacții ale α -aminoalcoolor diferit substituiți la azot cu *N, N'*-carbonildiimidazol în condiții similare.^{106,109}



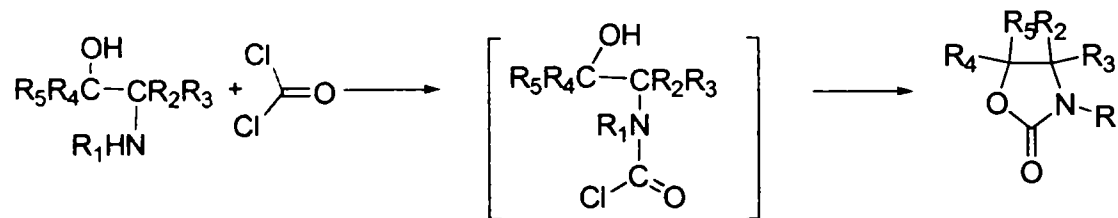
Schema 111

I.5.1.2. Reacții cu fosgen

Fosgenul se folosește, fie sub formă de gaz,¹²¹ fie sub formă de soluție¹²² sau sub formă de complex cu piridina,¹²³ în prezența sau în absența unei baze.¹²⁴

Se utilizează 1,2-aminoalcoli, iar grupa amino trebuie să conțină cel puțin un atom de hidrogen ce poate fi substituit, deci gruparea amino nu trebuie să fie terțiară.

Deoarece gruparea amino manifestă un caracter nucleofil mai pronunțat decât gruparea hidroxi, intermediarul prin care are loc reacția se presupune că este cel de tip clorura de carbamoil și nu de tip cloroformiat. (Schema 112) Astfel, reacția are loc în două etape, formarea intermediarului în prima etapă, care, ciclizează la oxazolidin-2-onă în etapa a doua.^{108,122} În Tabelul 32 sunt prezentate câteva exemple de preparare a unor oxazolidin-2-one.



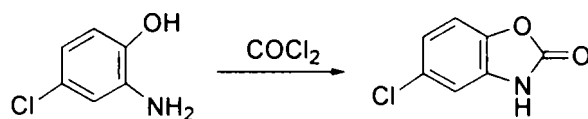
Schema 112

Un autor (Ben-Ishai) a prezentat, totuși, un intermediar la grupa OH când gruparea NH₂ este adiacentă unei grupării carbonilice.¹²²

Tabelul 32. Obținere de oxazolidin-2-one din trifosgen

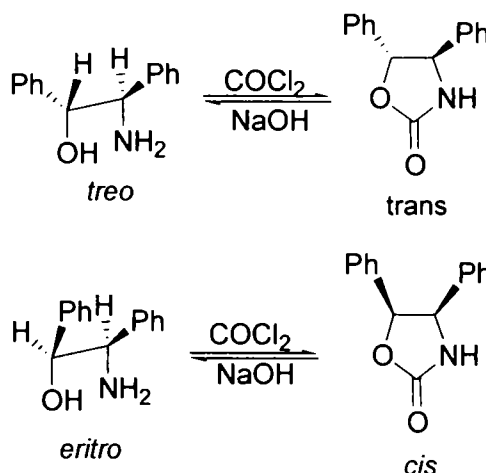
Nr. Crt.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rand. (%)
1	H	H	H	H	H	60
2	H	HOOC	H	Me	H	26
3	HO(CH ₂) ₂	H	H	H	H	50
4	EtOCO	H	H	H	H	95
5	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ CH ₂	H	H	H	H	82
6	PhCH ₂ OCO	H	H	H	H	89
7	H	Ph	H	Ph	H	nd

Cloroxazona care s-a dovedit a fi un important relaxant muscular, a fost sintetizată utilizând această metodă.⁸¹ (Schema 113)



Schema 113

Au fost efectuate studii care arată că adiția fosgenului nu modifică stereochemia materiei prime. Așadar, *treo* și *eritro* aminoalcoolii, formează oxazolidin-2-one *trans* respectiv *cis* 4,5-disubstituite. Fiecare dintre acestea, prin hidroliză, formează materia primă inițială.^{107b,125} (Schema 114)

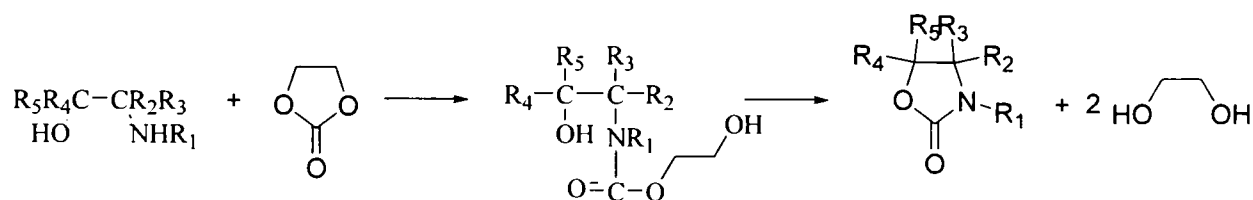


Schema 114

I.5.1.3. Reacții cu carbonați organici

Reacția cu etilencarbonat

Se formează oxazolidin-2-one și ca produs secundar etilenglicol prin tratarea etilencarbonatului cu α -aminoalcooli.¹⁰⁶



Schema 115

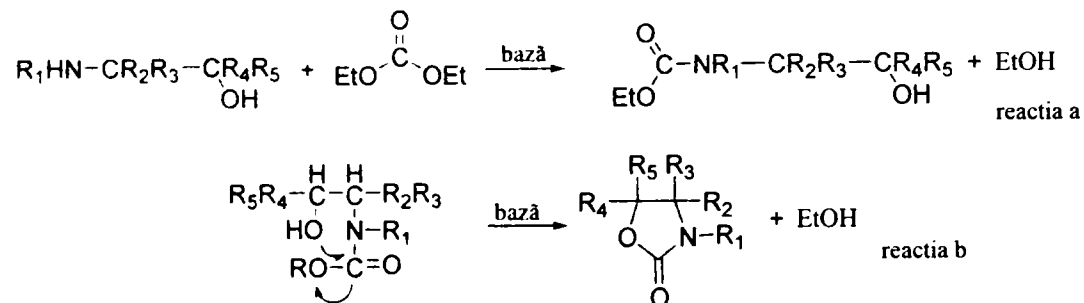
În mod normal, $N-R_1$ este legătură N-C. Există însă și cazuri în care legătura $N-R_1$ să fie $N-N$, caz în care produșii de reacție care se formează sunt 3-amino-2-oxazolidinone.

Reacția cu dietilcarbonat

Una din primele metode de preparare a oxazolidin-2-onelor pornește de la dietilcarbonat și α -aminoalcooli. Reacția are loc în prezența unor catalizatori bazici de tipul: metoxid de sodiu sau magneziu, hidroxid de potasiu sau carbonat de sodiu.

Deși reacția poate fi privită ca o generare de dioxid de carbon *in situ* și adăugarea acestuia la sistemul amină-alcool, reacția fiind însoțită de eliminare de apă, aceasta are loc în două etape: mai întâi azotul mai nucleofil dezlocuiește un ion etoxid, obținându-se etil carbamatul și etanol (reacția a), urmată de etapa a doua în care are loc ciclizarea, cu eliminarea unui alt mol de alcool etilic (reacția b).¹²⁶

Studiile cinetice au arătat că reacția este de ordinul trei, constanta de viteză fiind egală cu produsul dintre concentrația dietilcarbonatului și cea a aminoalcoolului la puterea a doua.^{106.120a}

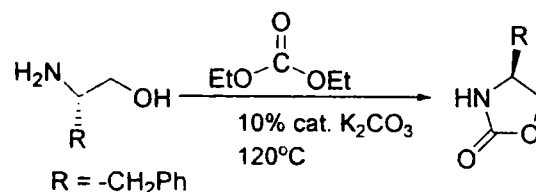


Schema 116

Tabelul 33. Obținere de oxazolidin-2-one din dialchilcarbonați

Nr. Crt.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rand. (%)
1	H	H	H	H	H	67
2	NH ₂	H	H	H	H	93
3	H	H	H	Me	H	nd
4	H	Me	Ph	H	H	82
5	Et	H	H	PhOCH ₂	H	77
6	Et	H	H	<i>p</i> ClC ₆ H ₄ OCH ₂	H	99
7	<i>i</i> -Pr	H	H	<i>o</i> MeOC ₆ H ₄ OCH ₂	H	28
8	H	H	Me	Me	H	98

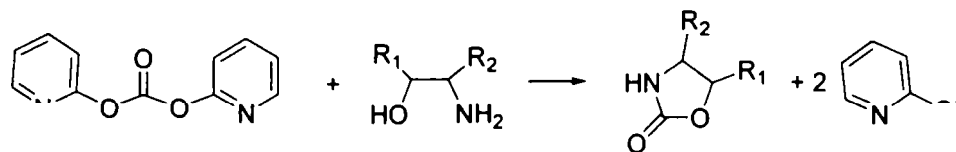
În anul 1990, Gage și Evans prezintă sinteze ale unor oxazolidin-2-one chirale pornind de la aminoalcooli chirali corespunzători și dietilcarbonat, reacție care are loc în prezența catalizatorului carbonat de potasiu, utilizat catalitic, la 120°C.¹¹⁰ (Schema 117)



Schema 117

Reacția cu di-2-piridilcarbonat

S-a observat că di-2-piridilcarbonatul (DPC) poate fi utilizat cu succes pentru prepararea oxazolidin-2-onelor prin reacția cu α -aminoalcooli. Reacția (Schema 118) se desfășoară în clorură de metilen la temperatura camerei și se finalizează în mai puțin de 10 min. (Tabelul 34) Doar în cazul 2-amino-4-nitrofenolului reacția necesită 1h.¹²⁷



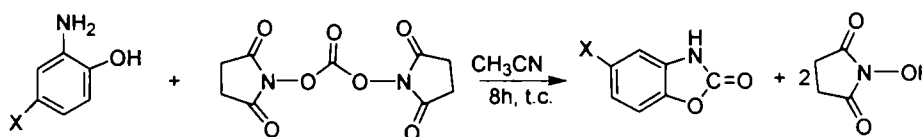
Schema 118

Tabelul 34. Obținerea oxazolidin-2-onelor din di-2-piridilcarbonat

Nr. crt.	α -Aminoalcool	Timp (min)	Randament (%)
1	2-hidroxi-propilamină	10	87
2	1-hidroxi-2-aminobutan	5	87
3	1-hidroxi-2-metil-2-aminopropan	5	96
4	2-hidroxi-2-fenil-etilamină	10	93
5	o-aminofenol	10	96
6	2-amino-4-clorofenol	15	94
7	2-amino-4-nitrofenol	60	96

Reacții cu N,N' -disuccinimidilcarbonat

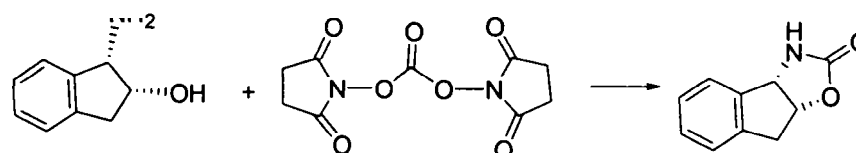
Takeda prezintă o metodă de preparare a unor benzoxazolidin-2-one din N,N' -disuccinimidilcarbonat și aminoalcooli corespunzători. Reacțiile au loc în acetonitril și la temperatura camerei cu randamente bune.⁶⁷



X = H, 85%
X = Cl, 70%

Schema 119

Ghosh propune o variantă de inserție de grupare carbonilică utilizând N,N' -disuccinimidilcarbonat și 1(*S*)-amino-indan-2(*R*)-ol.¹²⁸

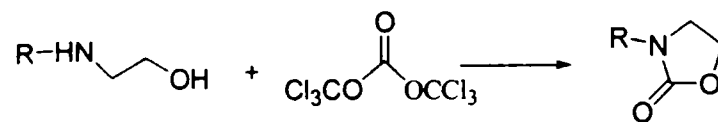


Schema 120

Takeda și Ogura prezintă într-un patent, alături de N,N' -disuccinimidilcarbonat pentru care are și exemple, alți doi carbonați, N,N' -difalimidilcarbonat și N,N' -bis(5-norbomen-2,3-dicarboxiimidil)carbonat și doar enumeră posibilitatea utilizării acestora în reacții de obținere a oxazolidin-2-onelor sau a ureelor ciclice, nefiind dat nici un exemplu în acest sens.⁶⁷ Datele cristaline ale N,N' -disuccinimidilcarbonatului sunt prezentate pentru prima dată în anul 2003.^{67c}

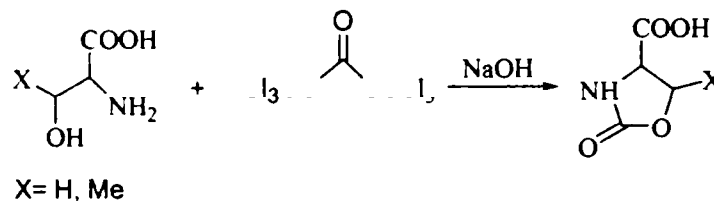
Reacția cu bis(triclorometil)carbonat (trifosgen)

Metodele de preparare a oxazolidin-2-onelor care utilizează trifosgen ca sursă carbonilică din aminoalcooli sunt variate, reacțiile au loc în diferiți solvenți, precum ar fi THF, CH₂Cl₂, toluen, în absența sau prezența unor baze (NaOH, TEA, i-Pr₂NEt) și la diferite temperaturi. La modul general, oxazolidin-2-onele nesubstituite sau substituite la azot se pot sintetiza din α-aminoalcooli cu trifosgen.^{98b, 129} (Schema 121)



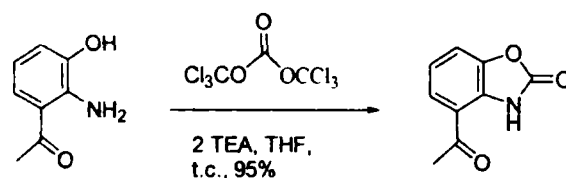
Schema 121

Trifosgenul, un important înlocuitor al fosgenului, poate reacționa în mediu apos cu aminoalcooli de tipul celor prezentați în Schema 122, cu formarea produșilor ciclici corespunzători.^{109, 120b, 130}



Schema 122

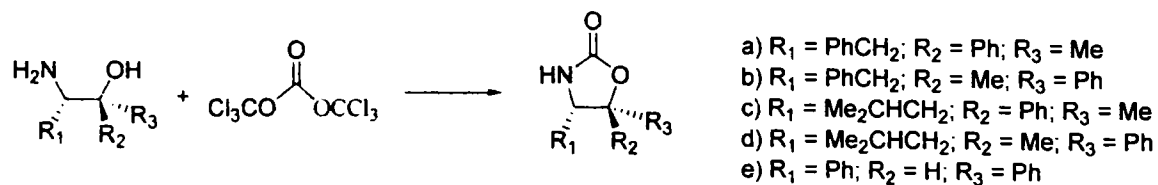
Benzoxazolidin-2-onele substituie diferit, pot fi considerate importanți intermediari ai unor produși naturali.¹³¹ De exemplu, 2-amino-3-hidroxiacetofenona a fost carbonilată la benzoxazolidin-2-ona corespunzătoare în prezența unei amine terțiare și cu randament ridicat (95%). (Schema 123)



Schema 123

Același procedeu s-a utilizat și la prepararea 6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolului, cunoscut sub denumirea de MBOA care, este important factor de rezistență pentru grâu împotriva ciupercilor și insectelor.^{129a}

Dintre oxazolidinonele chirale sintetizate cu această metodă cu randamente ridicate (~90%) amintim câteva exemple.^{132, 133} (Schema 124)

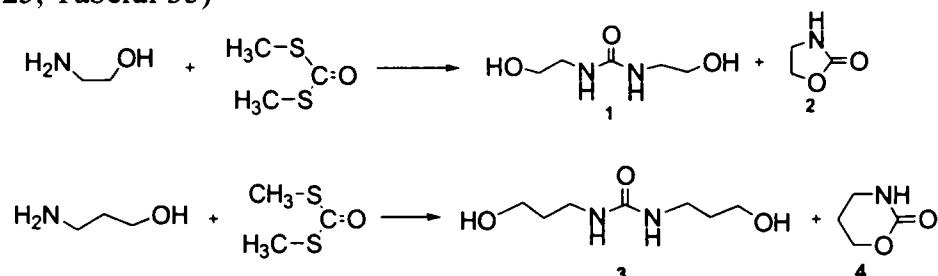


Schema 124

Compusul (*4R,5S*)-4,5-difenil-2-oxazolidinonă astfel sintetizat, prezintă o importanță deosebită deoarece a fost utilizat pentru sinteze de amine optic active datorită stereoselectivității ridicate și a ușoarei posibilități de deprotezare prin hidrogenoliză.¹³⁴

Reacția cu *S,S*-dimetilditiocarbonat

Unii autori au observat că utilizarea *S,S*-dimetilditiocarbonatului ca sursă carbolică în reacții cu aminoalcooli formează amestecuri de oxazolidin-2-one și uree corespunzătoare în proporții diferite, în funcție de concentrația la care se lucrează.⁷⁶ (Schema 125, Tabelul 35)



Schema 125

Tabelul 35. Reacții ale aminoalcoolor cu *S,S*-dimetilditiocarbonat

Nr. Crt.	Condiții reacție	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
1	MeOH (2M)	70	30		
2	MeOH (4.5M)	90	10		
3	fără solvent	70	-		
4	MeOH (0.4M)			5	95
5	fără solvent			75	25

Aceiași autori^{76a} prezintă sinteza unor oxazolidin-2-one cu structuri mai interesante, rezultatele încercărilor fiind prezentate în Tabelul 36.

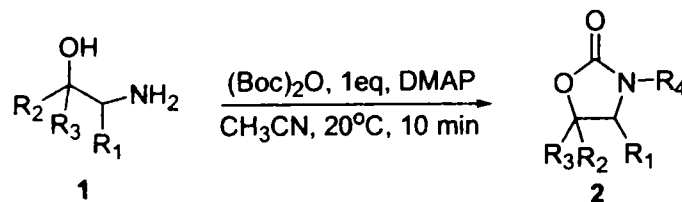
Tabelul 36. Prepararea unor oxazolidin-2-one utilizând *S,S*-dimetilditiocarbonat

Nr.Crt	Amina	Solvent(conc.)	Produs	Randament
1		MeOH (1M)		68
2		MeOH (0.7M)		70 (<5)
3		Fără solvent		55

Reacții cu di-terț-butildicarbonat

Oxazolidin-2-onele optic active derivate din aminoalcooli chirali care sunt considerate importante în sinteza asimetrică au fost preparate utilizând di-terț-butildicarbonat și DMAP în doar 10 min de agitare la temperatura camerei. Metoda

prezintă avantaje deoarece se utilizează condiții blânde și timpi de reacție mici.⁹⁹ (Schema 126, Tabelul 37)



Schema 126

Tabelul 37. Reacții ale aminoalcoolorilor cu di-*tert*-butildicarbonat

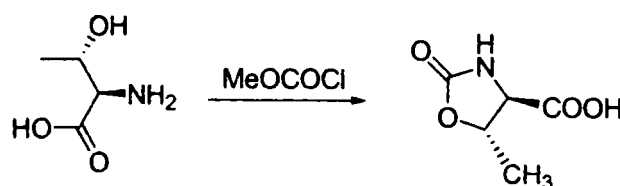
Nr.Crt.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	(Boc) ₂ O(eq)	Rand (%)
1	(R)-Et	H	H	H	1.1	85
2	(S)-iPr	H	H	H	1.1	71 ^a
3	(S)-tBu	H	H	H	1.1	90
4	(R)-Ph	H	H	H	1.1	66
5	(R)-CH ₂ Ph	H	H	H	1.1	63
6	(R)-Ph	(S)-Ph	H	H	1.1	80
7	(S)-Me	Ph	Ph	H	1.1	65
8	(R)-Et	H	H	H	1.1	81 ^b
9	(S)-iPr	H	H	Boc	2.1	85 ^b
10	(S)-tBu	H	H	Boc	2.1	95(72) ^c
11	(R)-Ph	H	H	Boc	2.1	85
12	(R)-CH ₂ Ph	H	H	Boc	2.1	84
13	(R)-Me	(R)-Ph	H	Boc	2.1	82
14	(R)-Ph	(S)-Ph	H	Boc	2.1	92(78) ^c
15	(S)-Me	Ph	Ph	Boc	2.1	81

a) solvent CH₂Cl₂, b) solvent CH₂Cl₂, timp reacție 60min, c) 0.1eq DMAP

I.5.1.4. Reacții cu cloroformiați

Cloroformiat de metil

Cloroformiatul de metil a fost utilizat ca agent de carbonilare pentru transformarea L-treoninei în oxazolidin-2-ona chirală corespunzătoare. Reacția se desfășoară în prezență de NaOH.¹³⁵

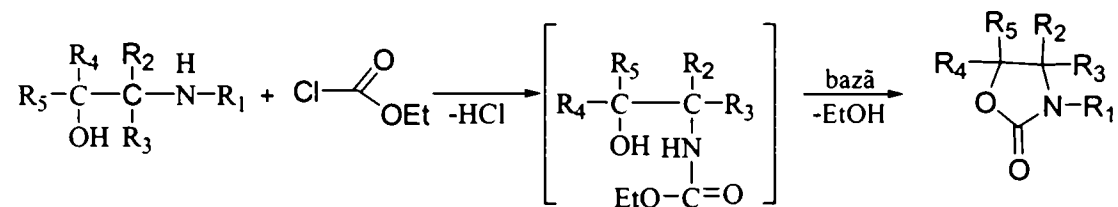


Schema 127

Cloroformiat de etil

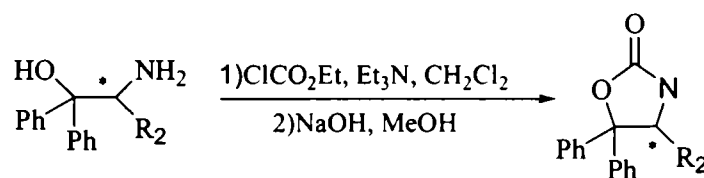
O metodă des întâlnită în literatură pentru transformarea α-aminoalcoolorilor în oxazolidin-2-one diferit substituie utilizează cloroformiatul de etil, reacție care se desfășoară în prezența unor baze precum ar fi hidroxidul de sodiu, etoxidul de sodiu,

acetatul de sodiu sau carbonat de potasiu.¹³⁶ În primă etapă se formează ca și intermediar un derivat de *N*-carbetoxi(β -hidroxiuretan), atunci când se elimină acid clorhidric, urmată de eliminare de etanol în etapa a doua și ciclizarea la oxazolidin-2-ona corespunzătoare.



Schema 128

Studii asupra stereochemiei reacției au fost raportate abia după anul 1981. 5,5-Difeniloxazolidin-2-onele se prepară ușor, în două etape. Aminoalcooli chirali corespunzători se tratează mai întâi cu cloroformiatul de etil, apoi ciclizarea se realizează dacă în sistem se introduc baze. Purificarea produsului se face prin simpla filtrare a difeniloxazolidin-2-unei insolubile în solventul utilizat și spălare cu apă, eter și pentan.¹³⁷

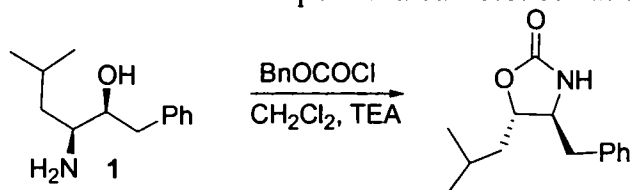


Schema 129

Aminoalcooli chirali se obțin pornind de la esterii unor aminoacizi ca (L)-valina, (L)-fenilalanina. Tratarea esterilor de aminoacizi cu bromură de fenilmagneziu în eter etilic, conduc la 1,1-difenilaminoalcooli. Nu se folosesc clorhidrații esterilor metilici de aminoacizi pentru că obținerea compusului dorit necesită 8 eq de agenți Grignard în comparație cu 3 eq folosiți cu aminoesteri.¹³⁷ Datorită dificultăților ce apar la purificarea aminoalcoolului chiral, randamentele au fost moderate (doar 50%). Pentru o sinteză pe scară largă se recomandă continuarea procesului cu produsul brut.

Cloroformiat de benzil

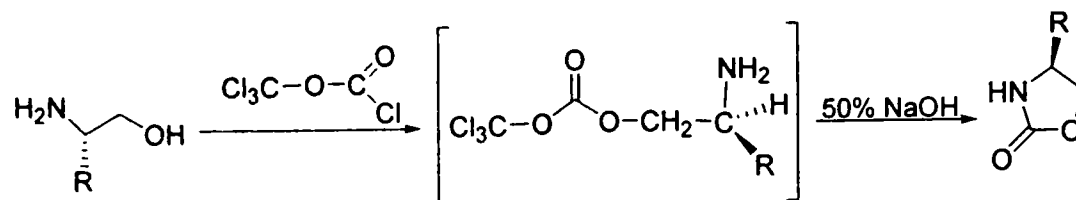
Carbonilarea aminoalcoolului (1) cu cloroformiat de benzil are loc în clorură de metilen și în prezență de trietilamină la temperatura camerei cu randament ridicat.¹³⁸



Schema 130

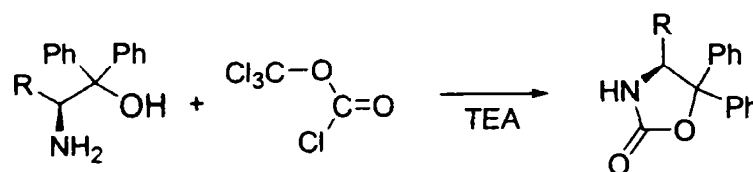
Cloroformiat de trichlorometil (difosgen)

Reacția α -aminoalcoolorilor cu cloroformiatul de trichlorometil denumit și difosgen duce la formare de oxazolidin-2-one cu randamente ridicate.^{106,109,139,140} Diferiți autori¹⁴¹ au arătat că se formează anhidrida corespunzătoare ca intermediar în această reacție, așa cum este prezentat și în schema de mai jos.



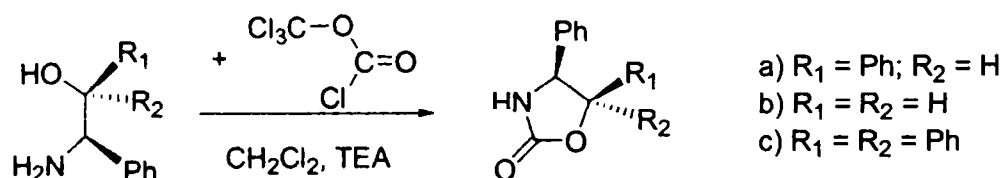
Schema 131

Prepararea oxazolidin-2-onelor substituie cu două grupări fenilice în poziția 5 și cu diferite grupări în poziția 4, de tipul celor prezentate în schema alăturată prezintă importanță deosebită, deoarece acestea, printr-un simplu proces de hidrogenare, pot forma amine chirale primare cu structură deosebită.^{140b}



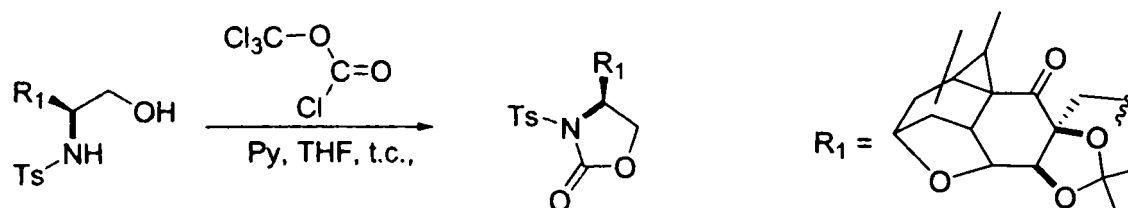
Schema 132

Tot prin metoda cu difosgen, au fost sintetizate oxazolidin-2-onele de tipul celor prezentate în Schema 133 care sunt importanți auxiliari chirali.¹⁴²



Schema 133

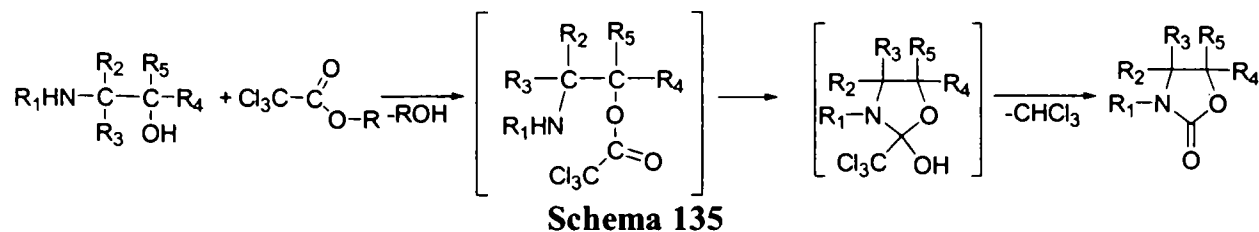
Unii autori prezintă metode de preparare a oxazolidin-2-onelor substituie pornind de la aminoalcooli protejați la azot cu grupare tosil. Un exemplu în acest sens este prezentat în Schema 134.¹⁴³



Schema 134

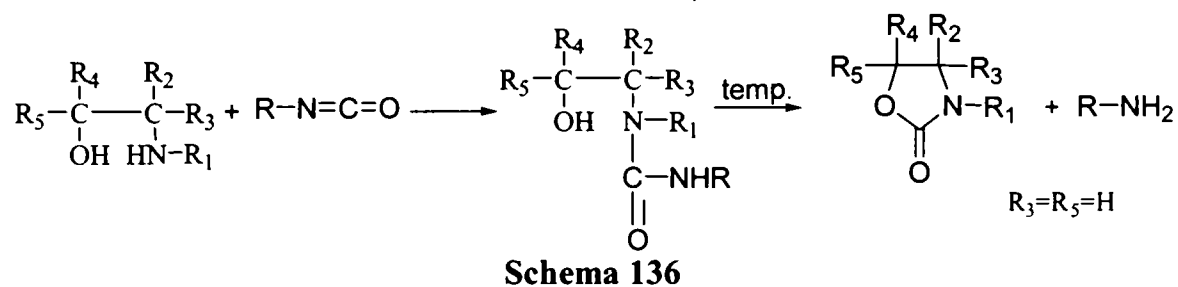
I.5.1.5. Reacții cu esterii acidului tricloroacetic

Această metodă de sinteză a oxazolidin-2-onelor folosește tricloracetatul de metil sau etil ca și agent de ciclizare pentru α -aminoalcooli, fără adăugare de catalizatori sau la temperaturi ridicate. Conform mecanismului propus de autori, are loc atacul esterului asupra grupării OH din aminoalcool cu eliminarea metanolului sau etanolului, urmat de ciclizare prin atacul nucleofil al azotului la gruparea carbonilică și eliminarea cloroformului.^{141a}



I.5.1.6. Reacții cu izocianați

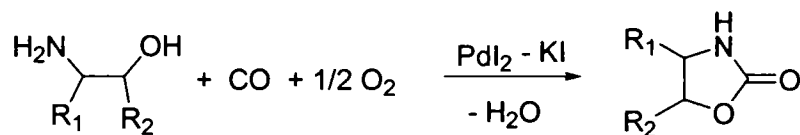
Derivații ureei se obțin prin reacția α -aminoalcoolilor cu izocianați organici sau cianați anorganici. Ureea substituită care se formează ca intermediar (β -hidroxietilureea), ciclizează prin simplă încălzire sau în prezență de acid clorhidric, odată cu eliminarea amoniacului sau a aminei. Oxazolidin-2-onele se obțin astfel cu randamente ridicate.¹⁰⁶



I.5.1.7. Reacții cu monoxid de carbon

Monoxid de carbon și PdI₂-KI

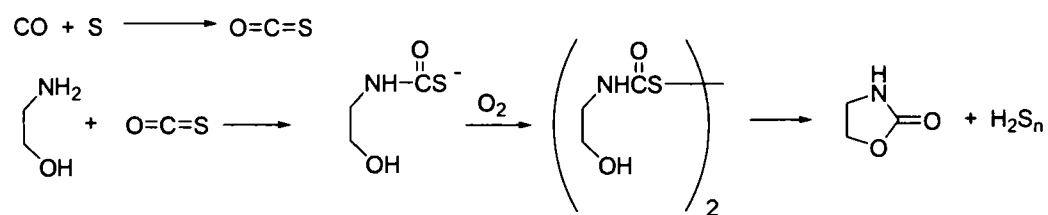
S-au întâlnit în literatură și reacții de carbonilare electrochimică catalizată de paladiu a 1,2-aminoalcoolilor, reacții care duc la formare de oxazolidin-2-one în condiții blânde.¹⁴⁴



Schema 137

Monoxid de carbon și sulf

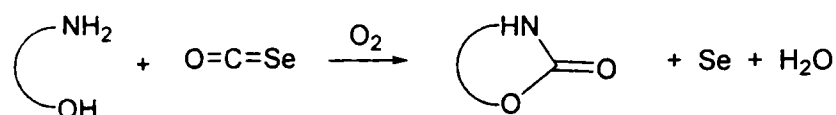
În anul 2002¹⁴⁵ Mizuno prezintă o metodă de preparare a oxazolidin-2-onei prin tiocarboxilarea cu monoxid de carbon și sulf a 1,2-etanolaminei, urmată de ciclizare oxidativă cu oxigen molecular în condiții blânde (1 atm, t.c.). Reacția are loc în dimetilformamidă. Sunt necesare 4h pentru prima etapă și 2h pentru cea de-a doua, reacția desfășurându-se la temperatura camerei. Produsul s-a izolat cu un randament de 87%. (Schema 138)



Schema 138

Monoxid de carbon și seleniu

SeCO s-a dovedit reactiv în reacții cu binucleofili de tip aminoalcooli¹⁴⁶ chiar și la temperatură joasă, produșii de reacție obținându-se cu randamente moderate în tetrahidrofuran la temperatura de -78°C utilizând un raport molar al reactanților de SeCO: amină (5: 12 mmoli). (Schema 139, Tabelul 38)



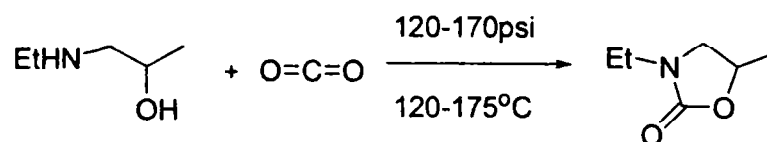
Schema 139

Tabelul 38. Reacții ale aminoalcoolorilor cu SeCO

Nr.Crt.	Reactant	Produs	Randament (%)
1			70
2			72
3			57

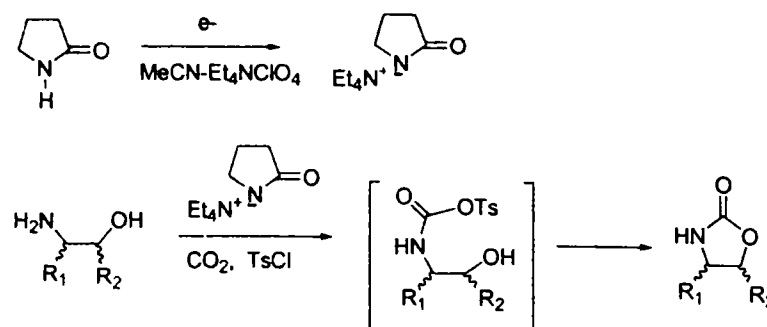
1.5.1.8. Reacții cu dioxid de carbon

Obținerea oxazolidin-2-onelor pornind de la aminoalcooli și dioxid de carbon este de asemenea întâlnită în literatură. Reacția are loc în absența sau în prezența unui solvent, la temperaturi ridicate și sub presiune, având avantajul simplității.^{106,109}



Schema 140

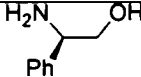
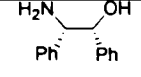
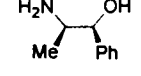
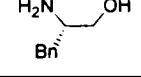
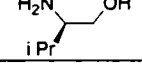
În ultimii cinci ani s-a pus accent tot mai mare pe reacțiile de obținere a oxazolidin-2-onelor chirale în reacții cu dioxid de carbon în prezența de baze. Astfel, Casadei prezintă o metodă de obținere a oxazolidin-2-onelor chirale utilizând dioxid de carbon în prezența de 2-pirolidonă generată electric și TsCl.^{147,148} (Schema 141)



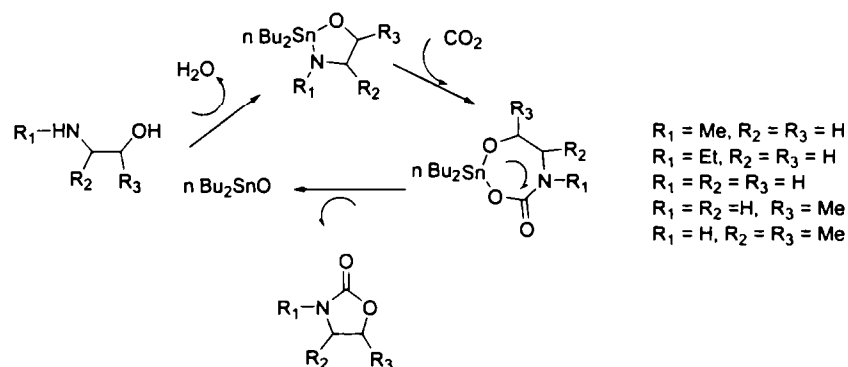
Schema 141

Practic se supune electrolizei 2-pirolidona în MeCN-TEAP (tetraetilamoniu peroxid), sub control galvanometric într-o celulă divizată (anod și catod de platină) și apoi soluția electrolizată se adaugă la diferiți 1,2-aminoalcooli. După purjarea CO₂ în această soluție pentru o perioadă de 1h, se adaugă TsCl, care ajută la ciclizarea oxazolidin-2-onelor corespunzătoare.

Tabelul 39. Reacția 1,2-aminoalcoolilor cu 2-pirolidonă, CO₂ și TsCl în MeCN-TEAP

Nr.Crt.	Substrat	Produs (R ₁ , R ₂)	Randament (%)
1		Ph	95
2		Ph, Ph	89
3		Me, Ph	79
4		Bn	71
5		i-Pr	81

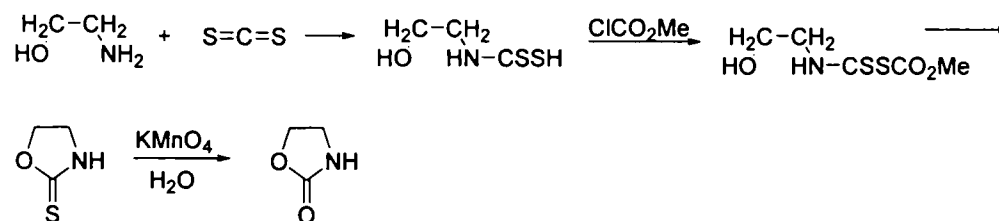
S-au efectuat reacții ale 1,2-aminoalcoolilor cu dioxid de carbon în prezența catalizatorului n-Bu₂SnO, exemplele fiind prezentate în Schema 142.¹⁴⁹



Schema 142

I.5.1.9. Reacții cu CS₂ și cloroformiat de metil

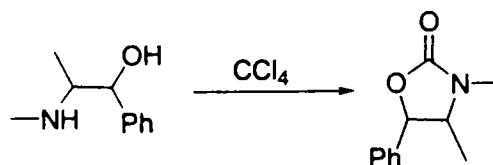
Oxazolidin-2-onele se obțin și prin reacția α -aminoalcoolilor, cu CS₂ în prima etapă, urmată de adăugarea cloroformiatului de metil. Se formează în primă fază 2-tione care, prin tratare cu permanganat de potasiu, trec în oxazolidin-2-one. Permanganatul de potasiu nu este neapărat necesar pentru transformarea tionei în oxazolidin-2-onă.¹⁵⁰



Schema 143

I.5.1.10. Reacții cu tetraclorură de carbon

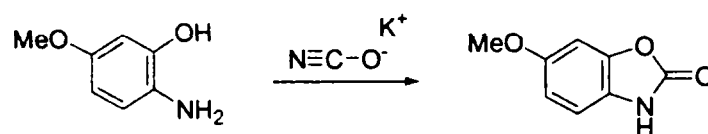
Două grupuri de cercetători au prezentat o metodă de sintetizare a oxazolidin-2-onelor utilizând tetraclorura de carbon ca și agent de ciclizare și α -aminoalcoolilor. Aceștia au obținut 3,4-dimetil-5-fenil-oxazolidin-2-ona utilizând tetraclorura de carbon, cu un randament mic și au îmbunătățit metoda, dacă în sistemul de reacție au introdus apa. 3,4-Dimetil-5-fenil-oxazolidin-2-ona s-a obținut și din efedrină.¹⁰⁶



Schema 144

I.5.1.11. Reacții cu cianat de potasiu (KOCN)

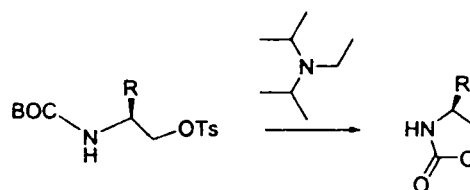
S-a publicat și o metodă de preparare a unei oxazolidin-2-one (6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolona) utilizând ca agent de carbonilare KOCN. Această metodă este însă dezavantajoasă datorită randamentului mic (5%).⁸¹



Schema 145

I.5.1.12. Ciclizarea aminoalcoolilor *N*-Boc protejați *O*-tosil-activați

Aminoalcoolii *N*-Boc-protejați pot cicliza la oxazolidin-2-one în prezența diizopropiletilaminei (DIEA) dacă grupa OH este tosilată. Reacțiile au loc în cloroform la reflux.¹³⁰



Schema 146

Tabelul 40. Obținerea oxazolidin-2-onelor din *N*-Boc-aminoalcooli

Nr.Crt.	Materie primă	Produs
1		
2		
3		
4		

I.5.2. Concluzii privind obținerea oxazolidin-2-onelor

În ansamblu, se poate concluziona că sintezele oxazolidin-2-onelor obținute din aminoalcooli și diferite surse carbonilice decurg atât în condiții blânde, cât și în condiții energice, în funcție de agentul de carbonilare utilizat.

Reacțiile cu ureea prezintă dezavantajul că se lucrează la temperaturi ridicate.

Fosgenul se folosește, fie sub formă de gaz, fie sub formă de soluție, sau sub formă de complex cu piridina, în prezența sau în absența unei baze. Cu toate că este foarte reactiv, fosgenul prezintă dezavantaje datorită toxicității ridicate. Din acest motiv, de-a lungul timpului s-au căutat alte metode de obținere a oxazolidin-2-onelor.

Dintre carbonații organici utilizați, cei mai reactivi s-au dovedit a fi trifosgenul și di-*terț*-butildicarbonatul. Reacțiile cu acești carbonați simetrici au loc în prezență de baze precum ar fi DMAP sau TEA, în condiții blânde și cu randamente ridicate.

Reacțiile cu di-2-piridilcarbonat decurg rapid și în condiții blânde, de obicei în solvent clorură de metilen, în timp ce cu *N,N'*-disuccinimidilcarbonat, timpii de formare a produșilor de reacție sunt mai mari.

Utilizarea *S,S*-dimetilditiocarbonatului ca sursă carbolică în reacții cu aminoalcooli, formează amestecuri de oxazolidin-2-one și uree corespunzătoare în proporții diferite, în funcție de concentrația la care se lucrează.

Din seria cloroformiaților menționați, cloroformiatul de etil și cloroformiatul de triclorometil se desprind cu largi aplicații în sinteza organică, reactivitatea lor fiind apropiată de a fosgenului. Reacțiile decurg de obicei la temperatura camerei și neapărat în prezența unor baze. În cazul utilizării unor aminoalcooli chirali, oxazolidin-2-onele astfel obținute sunt considerate importanți auxiliari chirali în sinteze de β -lactame.

Despre utilizarea *N,N'*-carbonildiimidazolului în reacții de formare a oxazolidin-2-onelor se știe că reacțiile necesită temperatură de reflux atunci când acestea au loc în THF.

Spre deosebire de esterii acidului tricloroacetic care formează produși doriți la temperatura camerei și fără catalizatori, izocianații necesită utilizarea temperaturilor ridicate sau prezența acidului clorhidric în mediul de reacție.

Oxazolidin-2-onele au fost sintetizate utilizând aminoalcooli și prin carbonilare electrochimică catalizate de paladiu, prin reacții de tiocarbonilare care au loc în condiții blânde sau prin reacții ale CO și seleniu în THF la -78°C .

Într-un număr restrâns de cazuri a fost utilizat și dioxidul de carbon. Reacția are loc în absența sau în prezența unui solvent, la temperaturi ridicate și sub presiune, având avantajul simplității.

2.1. SINTEZE DE 3-AMINO-2-AZETIDINONE (β -LACTAME) ȘI ALCHILĂRI ÎN POZIȚIA α

I.6. 3-Amino-2-azetidinone (β -lactame)

2-Azetidinonele (β -lactamele) sunt cicluri amidice cu patru atomi în ciclu, derivați de la acidul 3-amino-propanoic. Primul derivat al acestei clase de compuși a fost sintetizat de Staudinger în 1907.¹⁸³ Cu toate acestea, când s-a descoperit penicilina de Fleming în 1929, importanța β -lactamelor ca antibiotice, nu a fost recunoscută. Acum, penicilina și derivații săi sunt încă cele mai utilizate antibiotice. După descoperirea activității antibacteriale a penicilinei, sute de compuși conținând inele de β -lactame au fost izolați din surse naturale sau sintetizați prin metode chimice.

Cele mai multe dintre peniciline și cefalosporine sunt obținute prin biosinteză sau prin modificări chimice a unor intermediari care sunt produși prin biosinteză. Datorită rezistenței ridicate a bacteriilor împotriva penicinelor și cefalosporinelor și a necesității în medicină ca activitate antibacteriană specifică, câteva antibiotice de tip β -lactamic sintetice sau semisintetice au fost preparate în industria farmaceutică. În Figura 5 sunt prezentate câteva antibiotice de tip β -lactamic care au fost aplicate clinic.¹⁸⁴

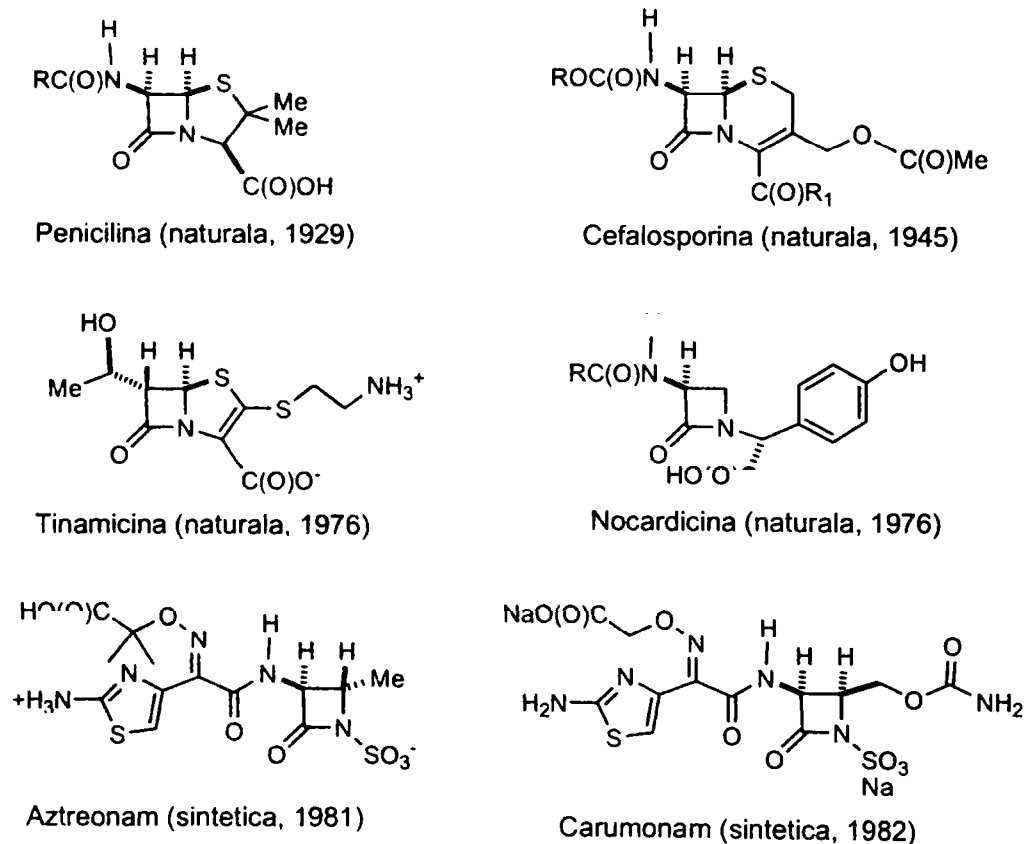
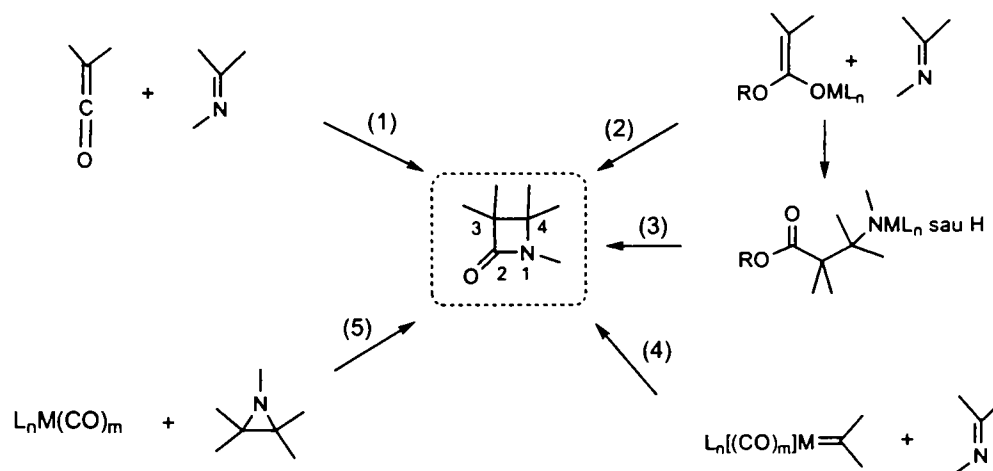


Figura 5. Importante antibiotice de tip β -lactamic

I.6.1. Sinteze de β -lactame

După ce s-a stabilit că penicilina conține o unitate β -lactamică cu structură unică, s-a luat în considerare și prima β -lactamă sintetizată de Staudinger din 1907. Începând cu anul 1988, β -lactamele au fost recunoscute ca importante materii prime chirale pentru obținerea de produși naturali sau sintetici. Cu toate că au fost efectuate sute de sinteze în acest domeniu, interesul pentru β -lactame continuă și azi.^{156, 185}

Cele mai importante metode de preparare directă a 2-azetidionelor sunt prezentate în Schema 147.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ Cicloadiția Staudinger (1) este reacția care a fost cea mai des utilizată pentru sinteze de β -lactame monociclice, biciclice, triciclice și spirociclice.



Schema 147

Progresul în chimia modernă organometalică a demonstrat că prin utilizarea agenților organometalici în reacții organice, acestea pot fi selective, permițând un control al reactivității și regio-, diastereo- și enantio-selectivității. Astfel, au fost propuse condensări de esteri enolați și imine (2), închiderea de ciclu a unor β -aminoesteri (3), cicloadiția dintre cetene și imine utilizând metalo – carbene ca intermediari (4), reacții ale aziridinelor catalizate metalic (5).

Cetenele care au fost utilizate pentru formarea β -lactamelor includ diaril cetene, dialchil cetene, alchil-aril cetene, halocetene, dihalocetene, trimetilsililbromocetene, cianocetene, izocianocetene, halocianocetene și alchilcianocetene.^{184b} Un interes deosebit în chimia β -lactamelor îl prezintă aminocetenele și azidocetenele protejate la azot care se utilizează ca precursori pentru sinteze de 3-amino-2-azetidionone. Hidroxicetenele protejate la oxigen sunt precursori pentru 3-hidroxi-2-azetidionone. 3-Hidroxi-2-azetidiononele sunt considerate precursori în sinteze de peniciline¹⁸⁹ sau de 7-metoxicefalosporine¹⁹⁰. Acestea servesc și ca și precursori în sinteze de α -hidroxi- β -amino acizi^{191, 192}. Clorurile acide de la care se generează cetenele nu sunt întotdeauna simple și ușor de preparat și/sau nu sunt comerciale.¹⁸⁵

Iminele derivate din aldehide sau cetone sunt utilizate în reacția Staudinger.^{184b} Deseori iminele au un substituent aromatic atașat atomului de azot și o grupare aromatică la carbon. Alte imine includ *N*-aril imidați, *N*-ariltioimidați, *N*-alchiltioimidați, amidine și carbodiimide. Iminele derivate de la aldehida cinamică, metil glioxilat, fenilglioxal, dietilcetomalonat, aldehida lactică sau altele sunt deseori alese în reacția Staudinger, deoarece în acest fel se pot prepara β -lactame diferit substituie la C-4.¹⁸⁵

β -Lactamele au fost sintetizate și din imine ciclice (care nu se pot tautomeriza) precum ar fi: tiazoline, oxazoline, imidazoline, tetra- și dihidropirimidine, dihidropiperidine, tioimidați și 1,2-diazepine. Utilizând izomerii *cis* ai iminelor ciclice în reacția Staudinger se formează *trans*- β -lactame, în timp ce dacă se utilizează izomerii *trans* ai unor imine aciclice se formează *cis*- β -lactame.

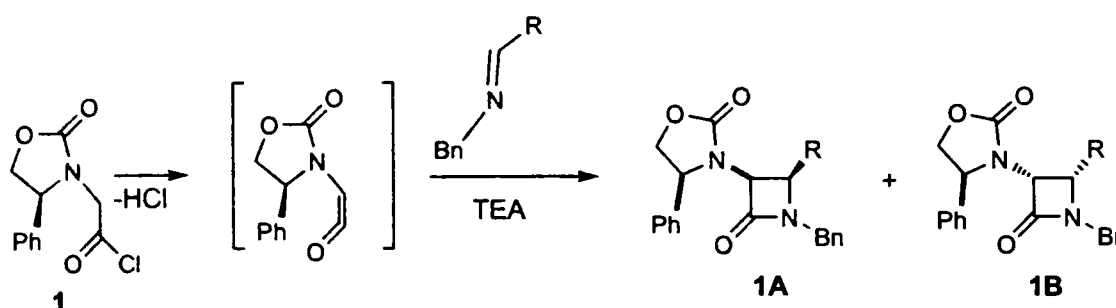
1.6.2. Sinteze asimetrice de β -lactame

Iminele chirale derivate de la aldehide chirale sau amine chirale au fost studiate la fel de mult ca și clorurile acide chirale, cetene-imine chirale și halogenuri de α -cloroiminium.

1.6.2.1. Cetene chirale

Cetene chirale derivate de la amide și imide

Una din metodele prin care se induce asimetrie în reacțiile dintre cetene și imine este utilizarea unui auxiliar chiral atașat componentei ceteneice. Evans și Sjogren prezintă un auxiliar chiral care induce diastereoselectivitate ridicată.¹¹¹ Reacția clorurii acide a oxazolidinonei chirale **1** cu diferite N-benzilimine duce la formare de azetidionone în care izomerul *cis* este majoritar (92–97%). (Schema 148, Tabel 41) Oxazolidin-2-onele enantiomere au fost utilizate și de Boger și Myers pentru prepararea de β -lactame.¹⁹³

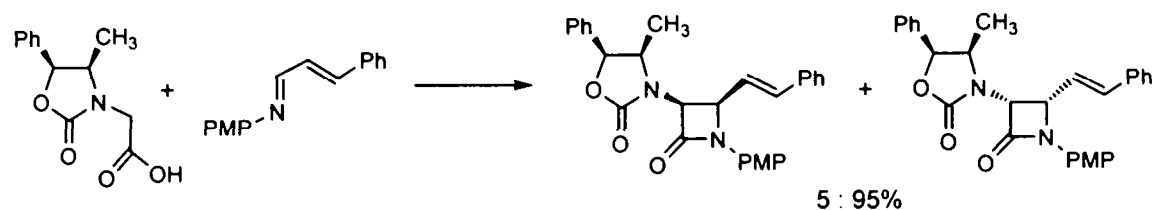


Schema 148

Tabelul 41. Reacția clorurii acide a oxazolidonei chirale **1** cu diferite N-benzilimine

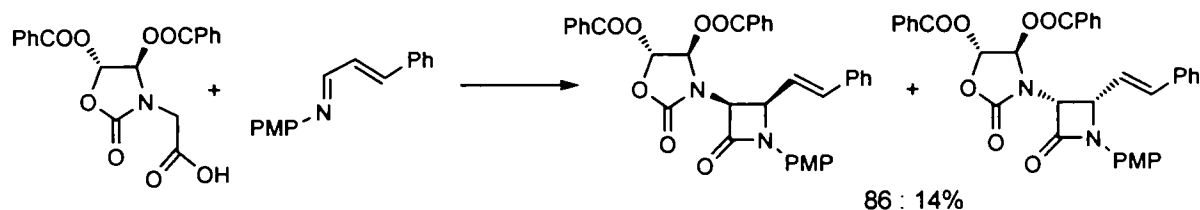
Nr.Crt.	R	Rand.(%)	1A: 1B
1		90	97 : 3
2		82	95 : 5
3		80	92 : 8
4		80	97 : 3

Cooper și colaboratorii¹⁹⁴ au utilizat auxiliari chirali complementari (Schema 149) preparați din norefedrină și au reușit sintetizarea de amestecuri de β -lactame care conțin unul din diastereoizomeri în proporție de 95%.



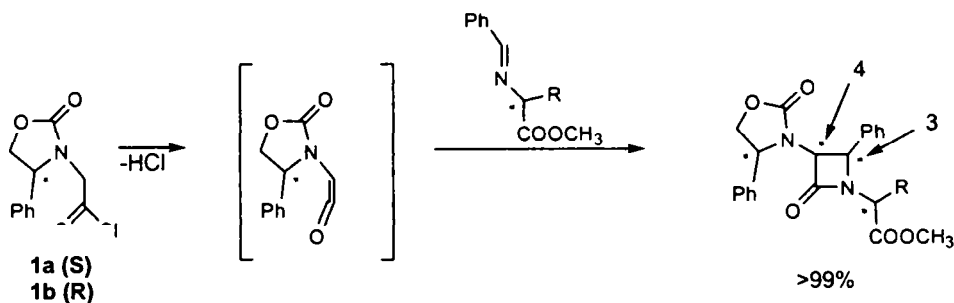
Schema 149

Pentru înlăturarea auxiliarului și utilizarea lui repetată, Cooper a utilizat tartramide, preparate din S,S-acid tartric. (Schema 150) Astfel, efectul steric controlat este diminuat iar diastereoselectivitățile sunt mai scăzute.



Schema 150

Ojima și Chen^{195,196} au observat faptul că în cadrul cicloadiției asimetrice [2+2] a cetenelor chirale la imine chirale, acestea din urmă nu prezintă nici o influență semnificativă în inducerea asimetriei. (Schema 151)



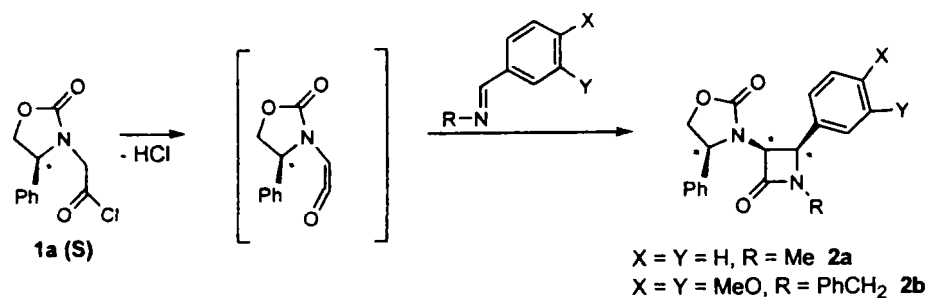
Schema 151

Rezultatele încercărilor efectuate sunt prezentate în Tabelul 42. În fiecare caz se obține doar unul dintre cei doi diastereoizomeri posibili.

Tabelul 42. Cicloadiției asimetrice [2+2] a cetenelor chirale la imine chirale

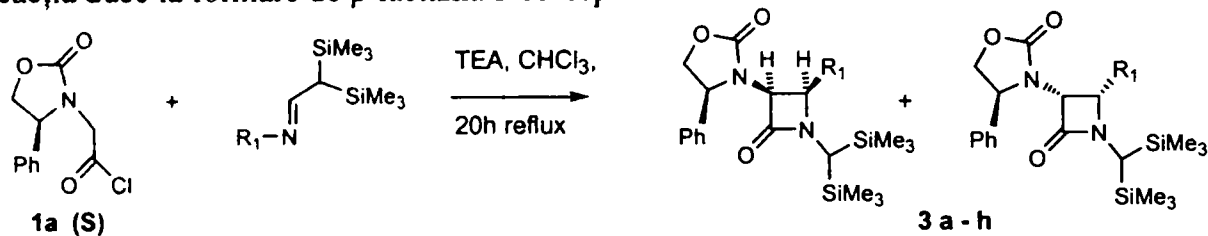
Nr.Crt.	Cetenă	Imină R-	Rand. (%)	Conf. β -lactame
1	1a	Me (R)	82	(3S,4R)
2	1a	Me (S)	76	(3S,4R)
3	1b	iPr (S)	92	(3R,4S)
4	1b	iPr (R)	86	(3R,4S)
5	1b	PhCH ₂ (S)	91	(3R,4S)
6	1b	MeS(CH ₂) ₂ (S)	79	(3R,4S)

β -Lactamele (2a, 2b) de tipul celor prezentate în Schema 152 preparate prin cicloadiție [2+2] cu cetenă chirale sunt importante, deoarece formează prin scindare reductivă doar un enantiomer ai unor α -aminoacizi.¹⁹⁶



Schema 152

Palomo și Aizpurua prezintă¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ și reacții ale clorurii acide chirale de tip **1a** cu imine *bis*-trimetilsilate (Tabelul 43) care duc la formarea de β -lactame **3** în amestec de izomeri, în care izomerul majoritar este *cis*. (Schema 153) În cazul în care R_1 este H, reacția duce la formarea de β -lactama **3** corespunzătoare nesubstituită.



Schema 153

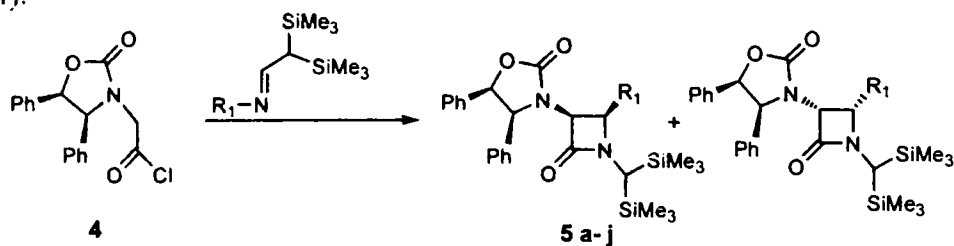
Tabelul 43. Reacții ale clorurii acide chirale de tip **1a** cu imine *bis*-trimetilsilate

Nr. Crt.	Compus	R_1	Rand.[%] ^a	<i>cis</i> : <i>trans</i> ^b
1	3a	CH ₃	65	81 : 19
2	3b	CH ₃ CH ₂	60	>92 : 8
3	3c	CH ₃ CH ₂ CH ₂	70	90 : 10
4	3d	PhCH ₂ CH ₂	82	92 : 8
5	3e	PhCH ₂	55	>92 : 8
6	3f	(CH ₃) ₂ CH	78	>92 : 8
7	3g	PhCH ₂ OCH ₂	70	>92 : 8
8	3h	iBuO ₂ CCH ₂ CH ₂	65	88 : 12

a) Randamentul se referă la suma izomerilor *cis* și *trans* β -lactame

b) Determinat prin integrarea dubletelor de la $\delta = 4.51$ ppm și $\delta = 4.40$ ppm care corespund izomerilor *cis* și *trans* pentru protonii din poziția C3

Aceeași autori prepară clorura acidă chirală de tip **4** care duce la formarea de β -lactamele **5a-j** corespunzătoare printr-o reacție de cicloadiție [2+2]. (Schema 154, Tabelul 44).



Schema 154

Tabelul 44. Reacția de cicloadiție [2+ 2] dintre clorura acidă chirală **4** și diferite imine

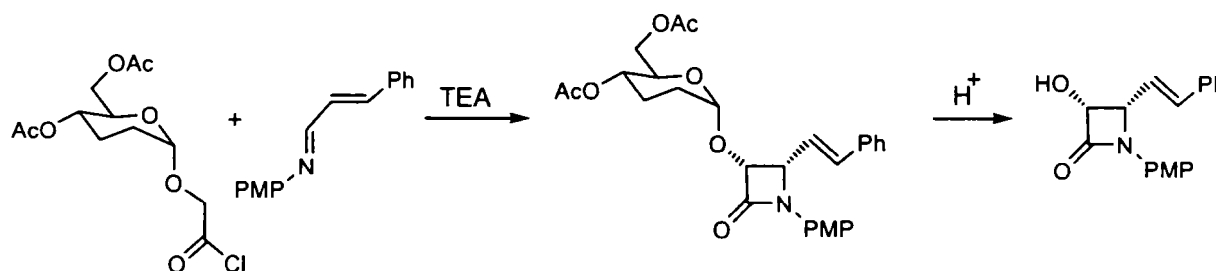
Nr.Crt.	Comp.	R ₁	Rand. [%] ^a	cis : trans ^b
1	5a	CH ₃	65	91 : 9
2	5b	CH ₃ CH ₂ CH ₂	71	94 : 6
3	5c	(CH ₃) ₂ CH	79	91 : 9
4	5d	PhCH ₂ CH ₂	80	>92 : 8
5	5e	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	70	>92 : 8
6	5f	CH(CH ₂ CH ₃) ₂	70	>92 : 8
7	5g	C ₆ H ₁₁	70	84 : 16
8	5h	C ₆ H ₅	70	84 : 16
9	5i	CH=CHPh	72	>92 : 8
10	5j	CH ₂ OBn	74	>92 : 8

a) Randamentul se referă la suma izomerilor *cis* și *trans* β-lactame

b) Determinat prin integrarea dubleților de la δ = 4.51 ppm și δ = 4.40 ppm care corespund izomerilor *cis* și *trans* pentru protonii din poziția C-3

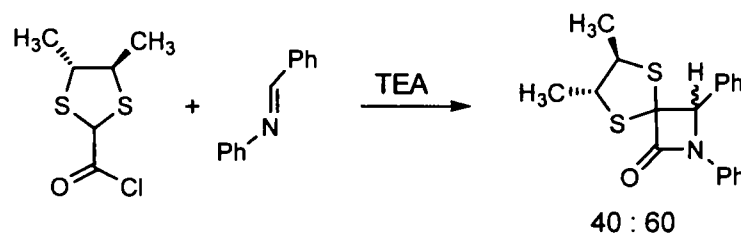
Cetene chirale derivate de la carbohidrați

Borer și Balogh²⁰⁰ au utilizat cetene chirale derivate de la carbohidrați în sinteza asimetrică *cis*-β-lactamelor. (Schema 155) Randamentul produsului după hidroliză în 4: 1 (THF/ H₂O/ HOAc) este de 52%. Excesul enantiomeric este 70%.

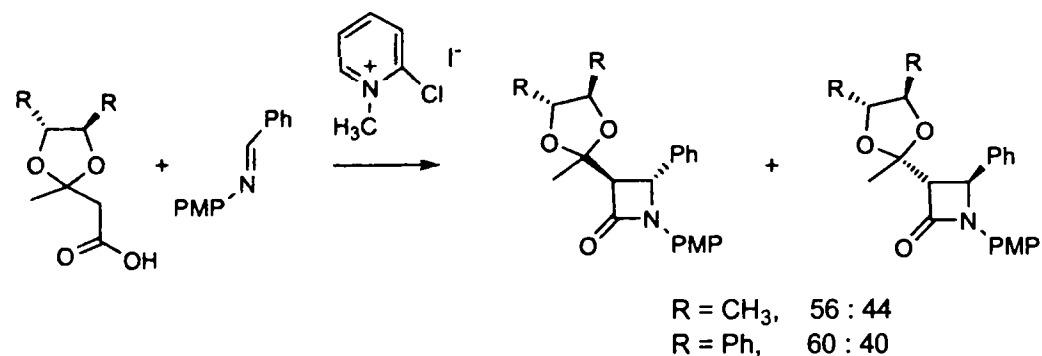
**Schema 155**

Cetene chirale derivate de la tiocetali și cetali

Cetenele chirale derivate de la acidul-2-carboxilic-1,3-ditiolan au fost utilizate în reacții cu bazele Schiff pentru prepararea de spiro-β-lactame substituie.²⁰¹ (Schema 156)

**Schema 156**

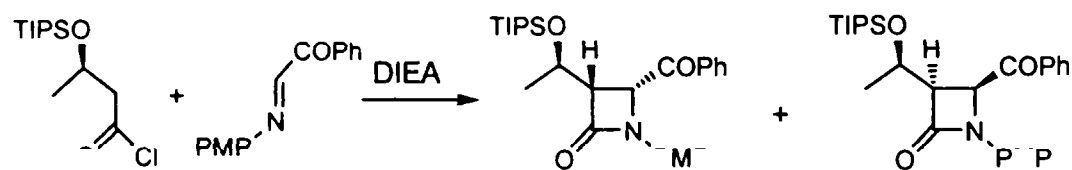
Cetenele derivate de la cetali formează amestecuri de diastereoizomeri *trans* majoritari, însă cu randamente scăzute (10-34%). (Schema 157)



Schema 157

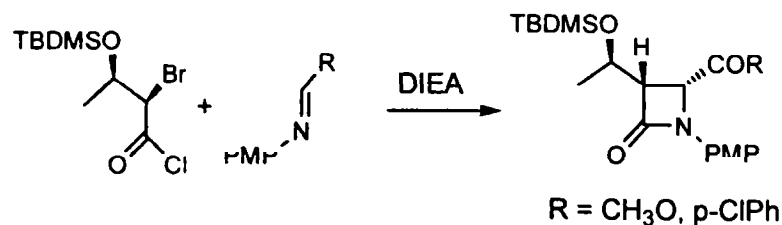
Cetene chirale derivate de la acidul 3-hidroxi-butiric

Reacțiile dintre clorurile acide derivate de la acidul 3-hidroxi-butiric și imine formează *cis*- β -lactame majoritare în raport de 1: 4 dacă reacția are loc în clorură de metilen și în raport de 1: 7 dacă reacția are loc în DMF. (Schema 158) Au fost prezentate și studii în care s-a observat că dacă se mărește gruparea voluminoasă cu care se efectuează protejerea grupării hidroxi, se obține diastereoselectivitate mărită.²⁰²⁻²⁰³



Schema 158

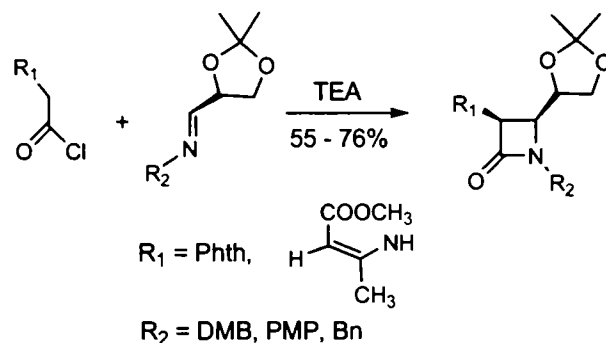
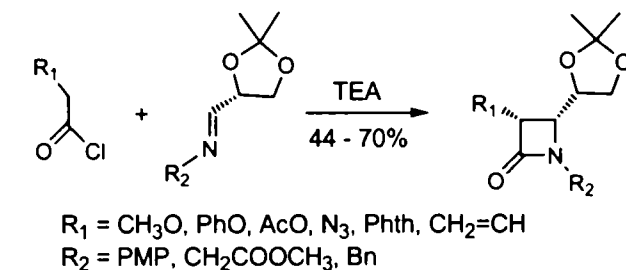
În cazul în care clorura acidă derivată de la acidul 2-brom-3-hidroxi-butiric reacționează cu imina prezentată în Schema 159, se formează produs *cis* și doar urme de diastereoizomer *trans*.²⁰⁴



Schema 159

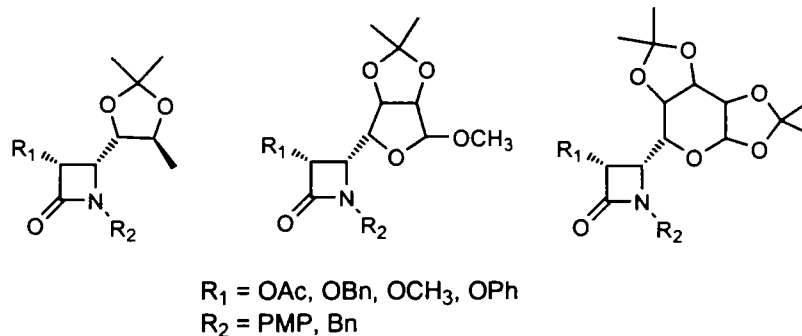
I.6.2.2. Imine chiraleImine chirale derivate de la aldehide chirale

Se pot obține β -lactame substituie diferit utilizând imine derivate de la aldehide optic active prin reacția lui Staudinger. Se observă că în urma ciclocondensării unor acizi activați cu diferite aldimine se obțin doar diastereoizomeri *cis* cu randamente bune.²⁰⁵ (Schema 160)



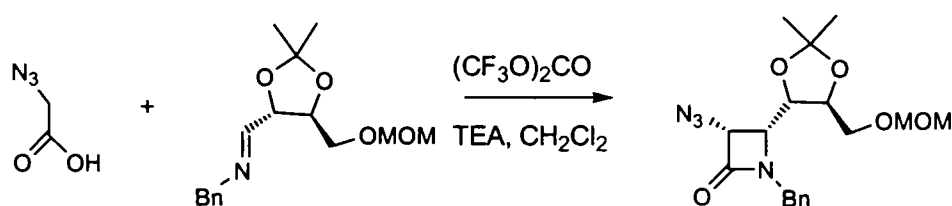
Schema 160

Rezultate similare au fost publicate de Bose.²⁰⁶ În toate aceste cazuri se formează *cis*- β -lactamele de tipul celor prezentate în Schema 161. Aceste experimente demonstrează că un al doilea centru chiral în aldehydă nu exercită nici o influență asupra stereochemiei reacției.



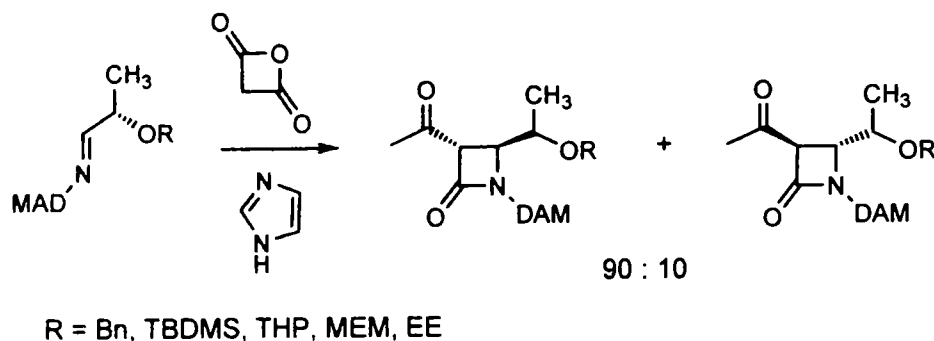
Schema 161

Alte imine chirale derivate de la 2,3-*O*-izopropiliden-*L*-treonină duc la formarea unui singur diastereoizomer în reacția lui Staudinger.²⁰⁷ (Schema 162)



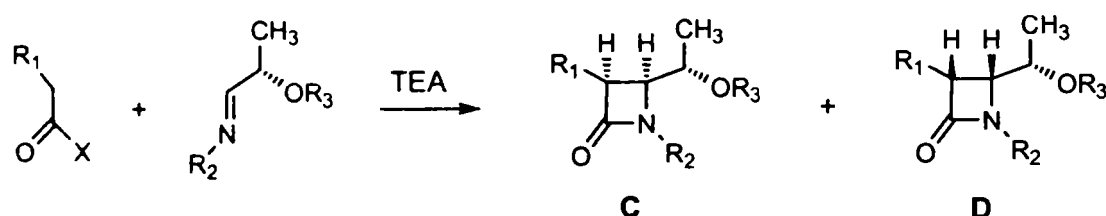
Schema 162

Terashima prezintă^{208,209} aditii cu stereoselectivitate ridicată ale dicetenelor la imine derivate din aldehide alifatiche optic active. (Schema 163) Se formează ambii izomeri iar raportul acestora depinde de solventul în care are loc reacția. Cele mai bune variante s-au obținut în acetonitril.



Schema 163

Palomo²¹⁰ și Colvin²¹¹ utilizează același auxiliar chiral foarte eficient în reacțiile clorurilor acide cu imine. Cele mai bune rezultate ale grupului lui Palomo sunt prezentate în primele cinci exemple din Tabelul 45 iar cele ale lui Colvin sunt detaliate în același tabel în următoarele patru exemple. Activarea acizilor carboxilici de la ultimele patru exemple prezentate se realizează cu fenil diclorofosfat.

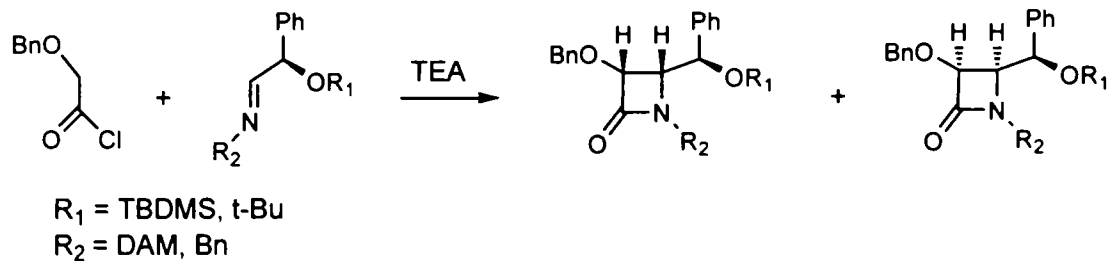


Schema 164

Tabelul 45. Adiții cu stereoselectivitate ridicată ale dicetenelor la imine

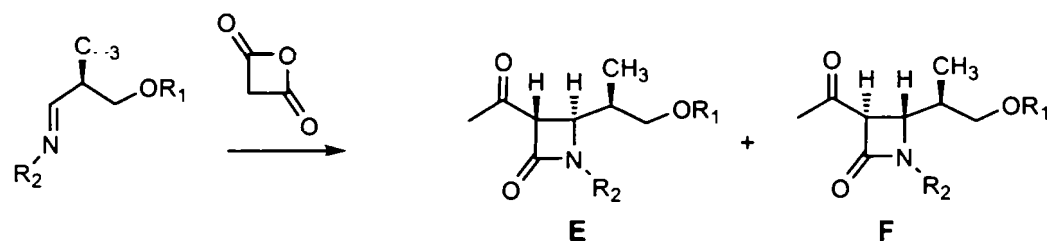
Nr. Crt.	R ₁	X	R ₂	R ₃	Randament [%]	C : D
1	AcO	Cl	PMP	TBDMS	61	95 : 5
2	BnO	Cl	PMP	TBDPS	70	95 : 5
3	BnO	Cl	PMP	TBDMS	75	95 : 5
4	BnO	Cl	Bn	TBDPS	60	95 : 5
5	CH ₃ O	Cl	PMP	TBDPS	60	95 : 5
6	PhO	OH		TBDMS	86	92 : 8
7		OK		TBDMS	86	96 : 4
8	PhO	OH		TBDPS	84	>92 : 8
9		OK		TBDPS	85	100 : 0

O altă reacție de cicloadiție [2+2] cu imine chirale derivate de la mandelat care este optic activ a fost prezentată de Terashima. (Schema 165)



Schema 165

S-a dovedit că diastereoselectivitatea depinde de substituții R_1 și R_2 . Derivații iminelor *N*-DAM dau mai bune rezultate decât *N*-PMP. În aceste cazuri 4-metilimidazolul s-a dovedit a fi un catalizator mai bun decât imidazolul pentru inducerea diastereoselectivității. (Schema 166) Atunci când reacția are loc în THF se observă că se obține produs majoritar **F** în comparație cu varianta în care reacția are loc în toluen și când se formează produs majoritar **E**.²¹²



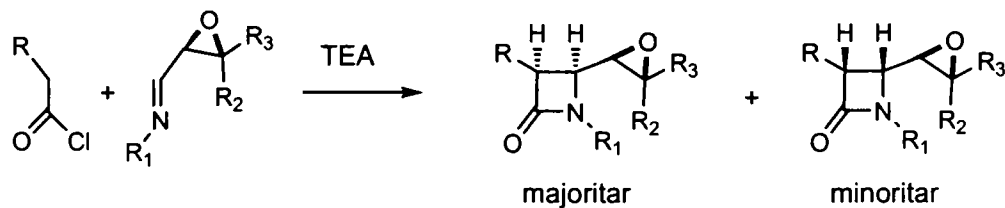
$R_1 = \text{TBDMS, } R_2 = \text{PMP, THF, Cat. imidazol, E : F 0 : 1}$

$R_1 = \text{Bn, } R_2 = \text{DAM, toluen, Cat. 4-Me-imidazol, E : F 15 : 1}$

$R_1 = \text{Bn, } R_2 = \text{DAM, toluen, Cat. imidazol, E : F 2.5 : 1}$

Schema 166

În urma reacției de cicloadiție dintre cetene și imine derivate de la α, β -epoxialdehide chirale se formează produși majoritari *cis* ai β -latamelor corespunzătoare.²¹³ (Schema 167)



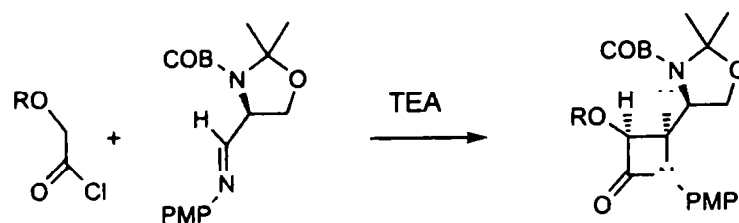
$R_2 = \text{H, } R_3 = \text{Ph, } R = \text{Phth, } R_1 = \text{Bn, 97 : 3\%}$

$R_2 = \text{H, } R_3 = \text{Ph, } R = \text{Phth, } R_1 = \text{2,4-DMBn, 93 : 7\%}$

$R_2 = \text{H, } R_3 = \text{Ph, } R = \text{4,5-difeniloxazolin-2-ona-3-il, } R_1 = \text{2,4-DMBn, 91 : 9\%}$

Schema 167

Se obține doar unul dintre diastereoizomeri și în cazul în care reacția se realizează între imina chirală prezentată în Schema 168 și diferite cloruri acide.²¹⁴

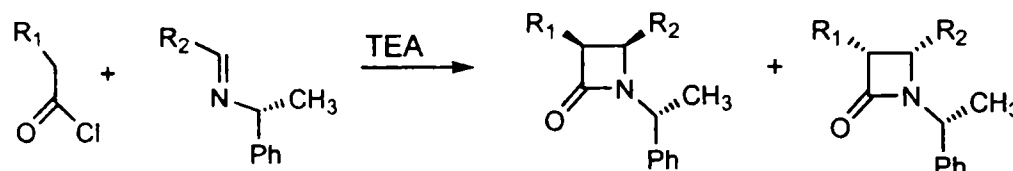


R = CH₃, PhCH₂, CH₃CO

Schema 168

Imine chirale derivate de la amine chirale

Cea mai utilizată și ieftină amină optic activă este α -metilbenzilamina. Câteva grupuri de cercetători²¹⁵ au prezentat utilizarea iminelor derivate de la această amină, în reacția lui Staudinger. Cele mai bune rapoarte între izomerii *cis*: *trans* (90: 10) au fost obținute în reacția dintre clorura de ftalimidoacetil și imine derivate de la 3-cloroacetaldehidă. (Schema 169, Tabelul 46)

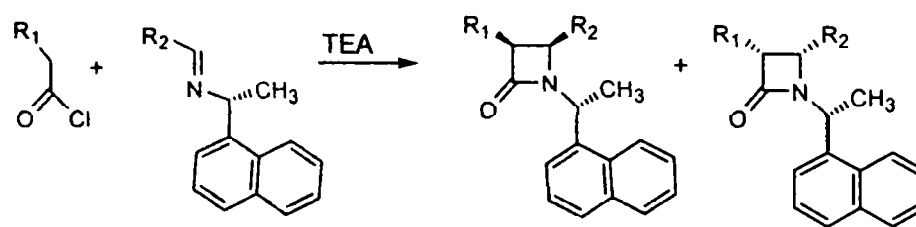


Schema 169

Tabelul 46. Reacția dintre clorura de ftalimidoacetil și diferite imine

Nr. Crt.	R ₁	R ₂	Rand. [%]	<i>cis</i> : <i>trans</i>	Solvent
1	Phth	CH ₂ F	59	80 : 20	CHCl ₃
2	Phth	CH ₂ Cl	74	90 : 10	CHCl ₃
3	Phth	CH ₂ Cl	64	65 : 35	CH ₂ Cl ₂
4	Phth	CH ₂ Cl	53	70 : 30	Toluen
5	N ₃	DMP	-	70 : 30	CH ₂ Cl ₂

Rezultate similare cu cele prezentate anterior se obțin dacă se utilizează imine derivate de la 1-naftil-etilamină.²¹⁶ (Schema 170)

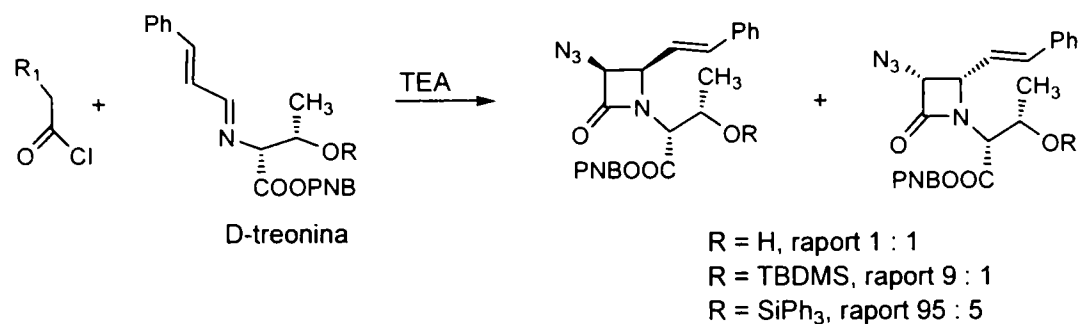


R₁ = C₂H₅, R₂ = COOCH₃, 50 : 50

R₁ = PhO, R₂ = stiril, 83 : 17

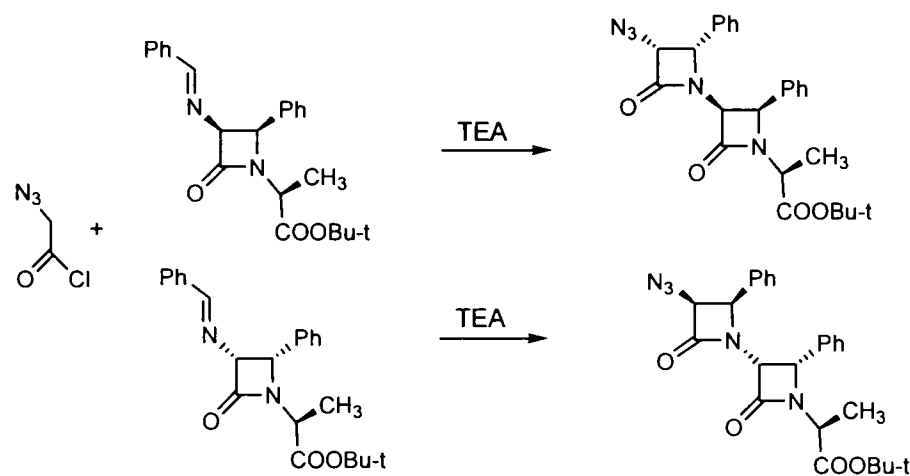
Schema 170

D-Treonina a fost utilizată ca și auxiliar chiral în reacția Staudinger pentru formarea *cis*- β -lactamelor corespunzătoare.²¹⁷ (Schema 171)



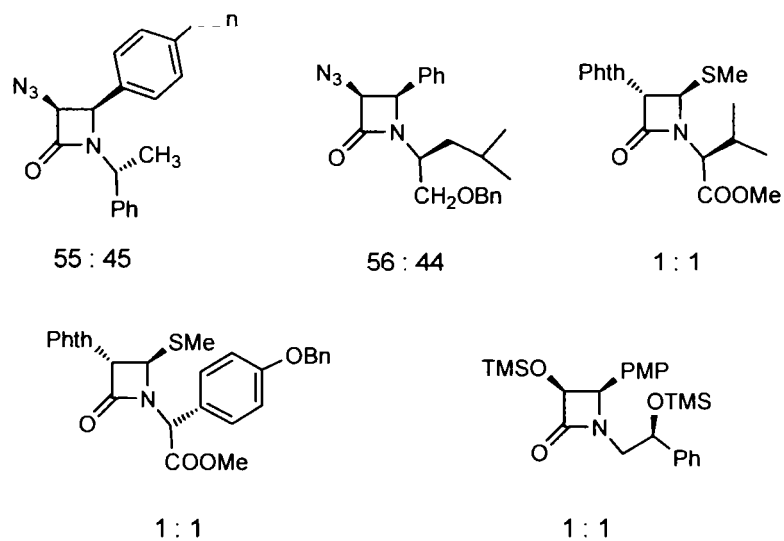
Schema 171

Hatanaka și Ojima au prezentat cicloadiția stereospecifică a azidocetenelor la imine derivate de la amine chirale.²¹⁸ (Schema 172)



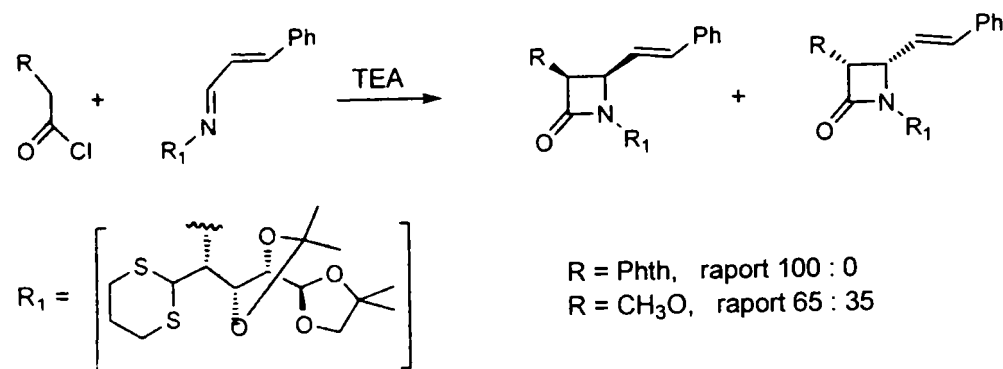
Schema 172

Aminoacizii derivați de la alanină și leucină au fost utilizați de Ojima în cicloadiția ceteno-iminică cu formare de diastereoizomeri cis în raport de 55: 45 și 56: 44. Izomerii majoritari obținuți sunt prezentați în schema de mai jos.



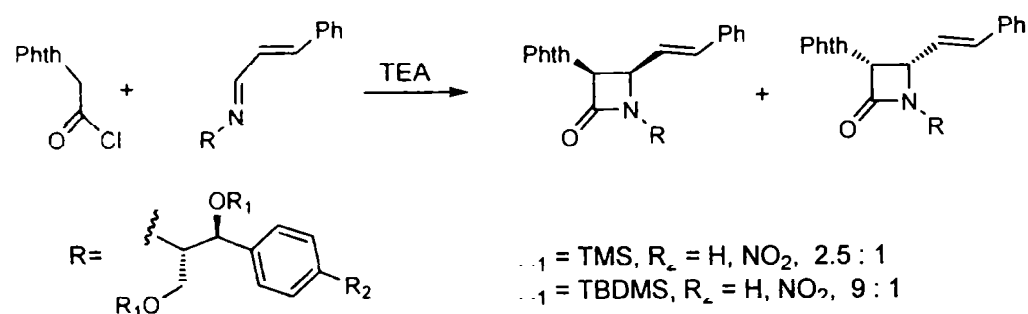
Schema 173

O nouă metodă asimetrică pentru sinteze de azetidină-2-one trisubstituite a fost prezentată de Barton și colaboratorii săi.²¹⁹ Reacția care are loc este o cicloadiție ceteno-iminică, în care cetenele sunt generate *in situ* iar componenta chirală este baza Schiff.



Schema 174

Alte exemple de prepararea a β -lactamelor prin reacția Staudinger utilizează aldimine derivate de la (1S, 2S)-2-amino-1-fenil-1, 3- propandiol ca și materie primă chirală. Mărimea grupărilor protectoare hidroxilice prezintă o influență mărită asupra diastereoselectivității reacției.²²⁰ (Schema 175)



Schema 175

I.6.3. Alchilări asimetrice

Au fost studiate două tipuri de alchilări asimetrice: alchilări la C-3 al β -lactamelor (tip 1) și alchilări la carbonul (C-4) adiacent azotului implicat în β -lactame (tip 2).^{221,222} (Figura 6)

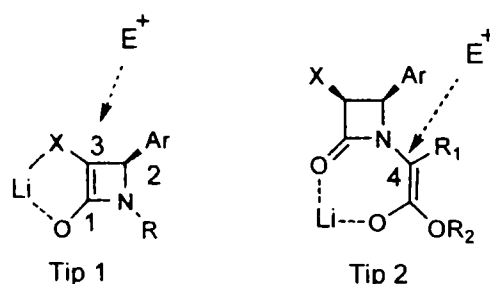
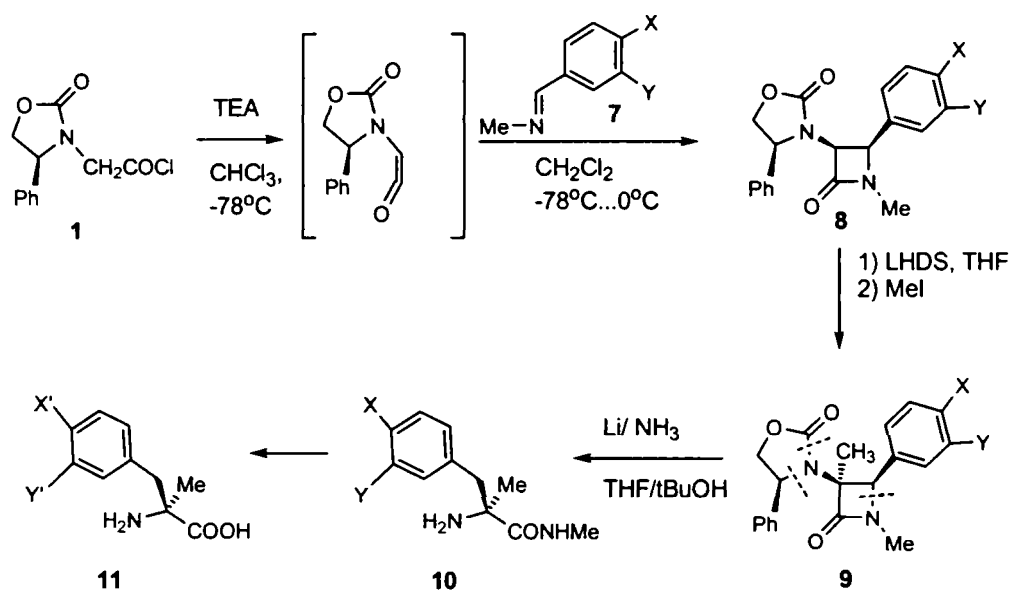


Figura 6

În cadrul alchilărilor de tip 1 electrofilul ar trebui să atace poziția C-3 din partea opusă grupării 4-aryl al enolatului β -lactamic pentru a nu crea o împiedecare sterică. În cadrul alchilărilor de tip 2 se presupune că enolatul formează un chelat cu oxigenul β -lactamic și abia apoi electrofilul atacă din partea din spate a grupării 4-arilice. În cazul în care reacțiile decurg conform acestor ipoteze, carbonii cuaternari chirali ar trebui să se formeze în proporție ridicată, lucru favorabil pentru sinteze de α -aminoacizi- α -substituiți și derivații lor.

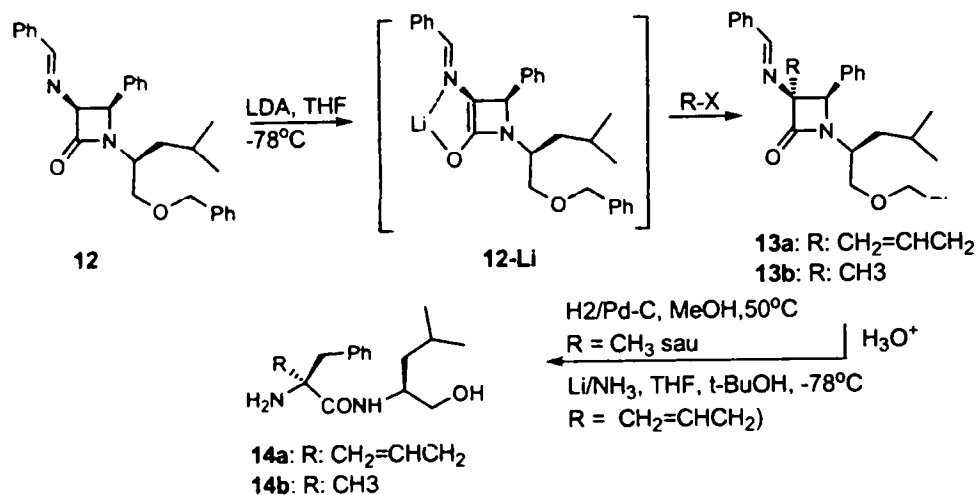
I.6.3.1. Studiul alchilării asimetrice de tip 1

S-a efectuat studii^{223,224} asupra alchilării de tip 1 în sinteza asimetrică aplicat în cazul obținerii de amide ale (S)- α -metilfenilalaninei (10a: X = Y = H) și (S)- α -metil-dopa (10b: X = Y = MeO). β -Lactamele chirale (8a, b: > 99.5% e.d.) au fost sintetizate prin cicloadiția [2+2] asimetrică a cetanelor chirale generate in situ din 1 și trietilamină la arilmetiliden-*N*-metilamine (7). La β -lactamele (8) se adaugă LHMDs (litiu hehametilidilazidă) în THF la -78°C pentru a genera enolații chirali de β -lactame de tip 1. Iodura de metil se adaugă la acest enolat și amestecul de reacție se agită peste noapte de la -78°C la temperatura camerei. După purificare se formează (3S)3-metil-3-oxazolidinil- β -lactama (9 > 99.5% e.d.) cu randament foarte bun. 3-Metil- β -lactamele (9) astfel obținute sunt transformate în *N*-metilamidele corespunzătoare ale α -metil- α -amino acizilor (10), care sunt considerați precursori ai (S)- α -metilfenilalaninei (11a) și (S)- α -metil-dopa (11b X' = Y' = OH). (S)- α -Metil-dopa (11b) este considerat un important medicament cu proprietăți antihipertensive. (Schema 176)



Schema 176

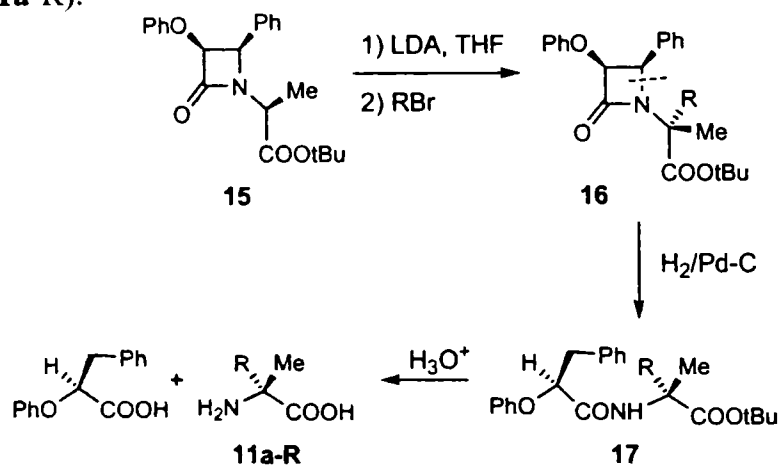
Alchilarea de tip 1 s-a aplicat și la enolatul 3-benziliden-amino- β -lactamei (12-Li) care a fost generată prin adiția de LHMDs în THF la -78°C . Bromura de alil (iodură de metil) se adaugă la aceeași temperatură. Apoi amestecul de reacție este lăsat să se încălzească treptat la temperatura camerei peste noapte. După purificare se obține 3-alil-3-benziliden-amino- β -lactama (13a) cu un randament de 95% și 3-metil-3-benziliden-amino- β -lactama (13b) cu randament 94%. Analizele HPLC arată că alchilările de tip 1 decurg cu înaltă stereoselectivitate (> 99.5% e.d.) în ambele cazuri studiate. După efectuarea experimentelor NOE s-a demonstrat că gruparea alil de la C-3 și hidrogenul de la C-4 sunt în *cis*. Astfel, s-a demonstrat că electrophilul a atacat din partea opusă grupării 4-fenilice, așa cum a fost presupus inițial. Deprotejarea grupării 3-benzilidenamino (13 prin hidroliză, urmată de hidrogenoliză în prezență de catalizatori metalici (Pd/C 10%) (pt. 13b: R = Me) sau reducere cu Li/NH₃/THF/t-BuOH (pt. 13a: R = alil) duce la formare de dipeptide (14) optic active. (Schema 177)



Schema 177

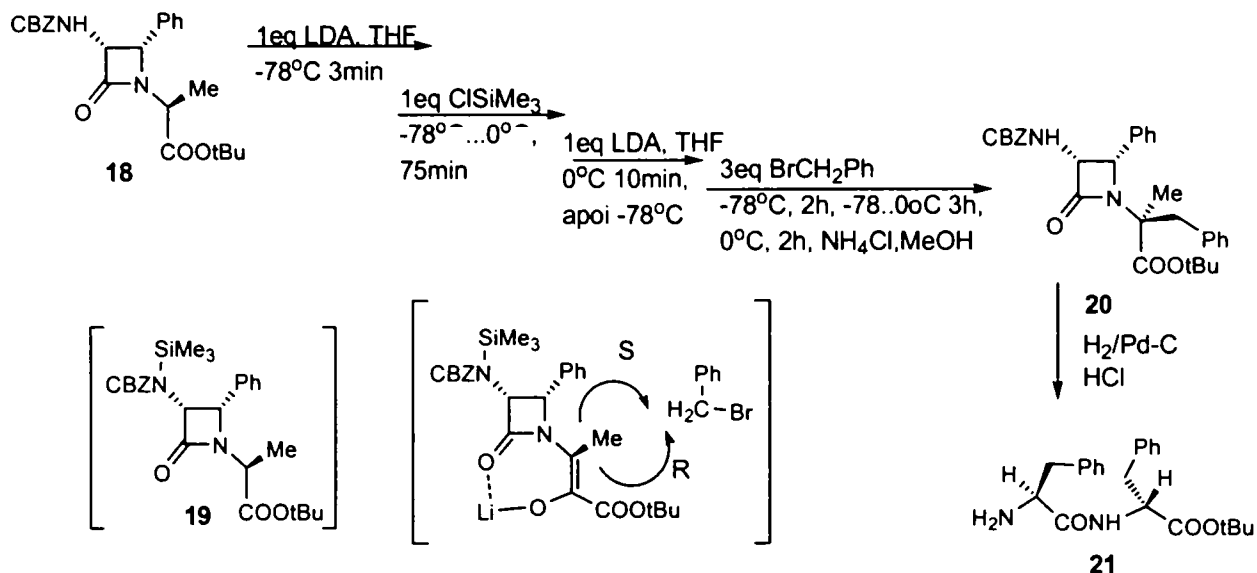
I.6.3.2. Studiul alchilării asimetrice de tip 2

Alchilările de tip 2 au fost aplicate^{221,225} în sinteze asimetrice de (S)- α -alchilalanină și (R)-fenilalanină-(S)- α -metilfenilalanină. Enolatul β -lactamic a fost generat prin tratarea β -lactamei (15) cu LDA în THF de la 0 la 5°C și apoi soluția a fost răcită de la -78°C la -90°C. (Schema 178) Alchilarea asimetrică a avut loc prin adăugarea bromurii de alil la enolat cu formarea esterului β -lactamic alchilat (16) cu randament ridicat și e.d.98%. Hidrogenoliza compusului (16) cu Pd-C formează dipeptida analogă (17). Hidroliza dipeptidei (17) cu 6N HCl în THF la 110°C formează enantiomerul (R)- α -alchilalanina (11a-R).

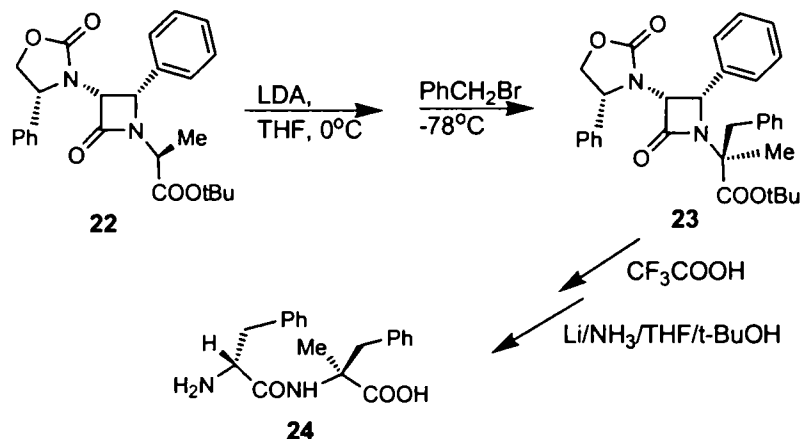


Schema 178

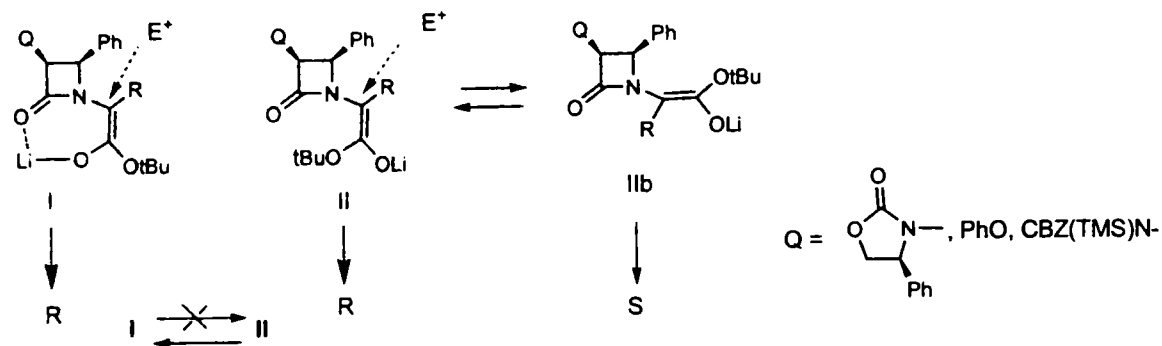
În cazul în care esterul 3-CBZ-NH- β -lactamei (18) este utilizat ca substrat pentru alchilarea asimetrică, utilizând 2eq LDA și 1eq bromură de benzil, produsul prezintă doar 20% e.d.. Acest lucru poate să însemne că oxigenul β -lactamic nu se poate coordina cu litiu. Dacă la 3-CBZ-NH- β -lactamei (18) se adăugă 1eq LDA la -78°C și apoi clorotrimetilsili, se formează esterul 3-CBZ-N(TMS)- β -lactamei (19) la care se mai adaugă 1eq LDA la 0°C urmat de adăugarea bromurii de benzil la -78°C. Stereoselectivitatea reacției este de 14: 1. (Schema 179) Hidrogenoliza esterilor β -lactamici alchilați (20) cu Pd-C duce la formarea clorurii acide a esterului *t*-butilic al (R)-fenilalaninei-(S)- α -metilfenilalaninei cu randament cantitativ.



Alchilarea asimetrică ale esterului β -lactamic (**22**) preparat prin adiția asimetrică a cetanelor în care gruparea 3-amino a β -lactamei a fost protejată cu oxazolidin-2-onă, decurge cu stereoselectivitate ridicată. Deprotejarea compusului (**23**) cu acid trifluoroacetic și reducere cu metale, duce la formarea (R)-fenilalanil-(S)- α -metilfenilalaninei (**24**) cu e.d. >99% și randament 76%. (Schema 180)

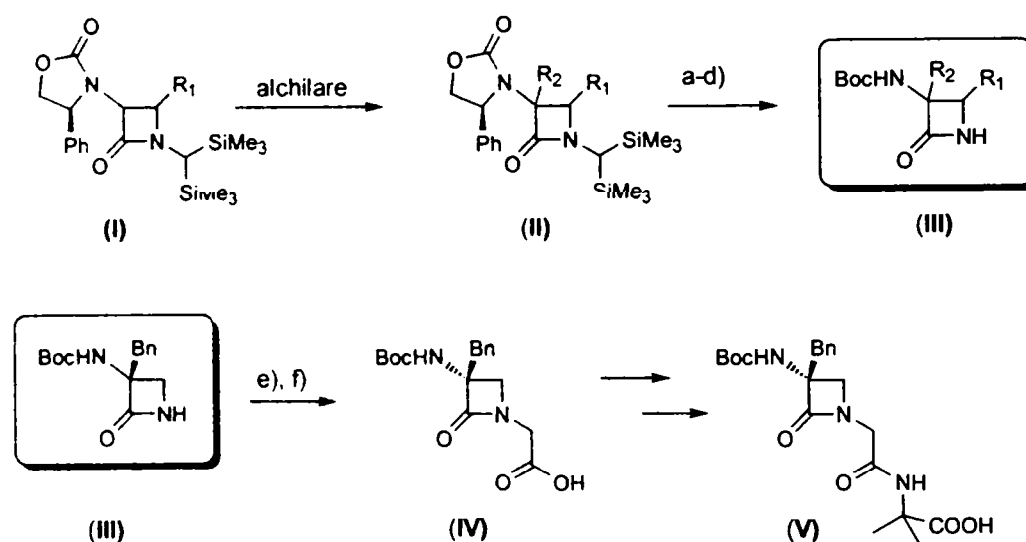


Tratamentul cu LDA sau cu LHMDS al esterilor β -lactamelor (**15** sau **22**) ar trebui să genereze enolatul (**I**) chelat sau/și enolatul nonchelat (**II**). Enolatul (**II**) nonchelat este favorizat dacă sistemul se răcește de la -78 la -90°C . Dacă enolatul nu poate să formeze un ciclu chelat cu oxigenul β -lactamic, alchilarea decurge cu stereoselectivitate scăzută. Experimentele efectuate de la 0 la 5°C arată că enolatul (**I**) care are o structură chelată rigidă, se generează la această temperatură. Totuși, există un proces de izomerizare din enolatul (**II**) (colorație violet intensă) la enolatul chelat (**I**) (colorație albă) când reacția are loc de la 0 la 5°C . Enolatul chelat (**I**) format nu își mai modifică culoarea când este răcit la -78°C , ceea ce înseamnă că această izomerizare este ireversibilă. Cea mai bună variantă pentru formarea enolatului este păstrarea de la 0 la 5°C , iar pentru alchilare temperatura optimă este -78°C .



Schema 181

Astfel, s-a demonstrat că alchilările asimetrice de tip 1 și 2 a unor β -lactame chirale sunt importante deoarece permit obținerea unor α -aminoacizi- α -aromatic substituiți și derivați ai lor, care au un centru cuaternar chiral. Dipeptidele- β -lactamice de tipul $-(\beta\text{-Lactama})\text{-Gly-}^{226}$ (IV) pot fi cuplate cu alți aminoacizi similar sintezelor peptidice, așa cum este prezentat și în schema de mai jos. Aceste dipeptide se pot prepara pornind de la α -amino- β -lactame de tip (I) în șapte etape.



Schema 182 Propuneri de preparare a dipeptidelor β -lactamice pornind de la N -[bis(trimetilsilil)metil]- β -lactame. Reactivi și condiții: a) Li, NH_3 , -78°C , b) $(\text{Boc})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , c) $\text{Cs}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$, d) NaHCO_3 , Na_2CO_3 , $\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$, e) Cs_2CO_3 , $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$, f) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$

Această cale de sinteză în care NH- β -lactamele (IV) sunt intermediari cheie, a fost aleasă pentru că este singura care permite accesul la α -amino- β -lactamelor purtătoare de grupări alchilice în poziția β .²²⁷⁻²³⁰ Aceași cale de sinteză, deși unica cu β -lactame nesubstituie în poziția β ($\text{R}_1 = \text{H}$), a fost deja efectuată de Galarza²³¹ pentru prepararea peptidomimeticelor (V) pornind de la NH- β -lactama (III).

Așa cum se poate observa din Schema 182, β -lactamele (II) pot fi transformate în α -alchil- α -amino-NH- β -lactama (III) corespunzătoare prin îndepărtarea auxiliarului oxazolidinil în urma scindării legăturii C-N în condiții reductive folosind Li/ NH_3 , urmată de oxidarea grupării bis(trimetilsilil)metil cu nitrat de ceriu (IV) și amoniac.

3.I. SINTEZE DE NOI BAZE SCHIFF CHIRALE ȘI APLICAȚIILE LOR ÎN TRIMETILSILIL CIANURAREA ASIMETRICĂ A ALDEHIDELOR

I.7. Cianhidrine

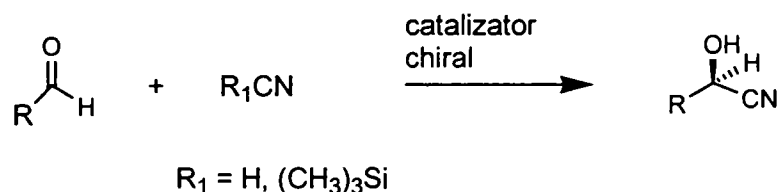
Cianhidrinele optic active sunt considerate importanți intermediari în sinteza organică datorită celor două grupări funcționale CN și OH care pot fi transformate cu ușurință în diferiți compuși cum ar fi: α -hidroxiacizi, α -hidroxi aldehide, α -hidroxi cetone, β -hidroxiamine primare sau β -hidroxiamine secundare și derivați de α -aminoacizi.^{245,246}

Sintezele stereoselective ale cianhidrinelor pot decurge atât prin procedee chimice, cât și prin procedee enzimatic. Cele mai importante metode chimice sunt: adiția stereoselectivă a cianurii de trimetilsilil la aldehide chirale și **adiția enantioselectivă a cianurii de trimetilsilil la aldehide în prezență de catalizatori chirali, care reprezintă și scopul acestui studiu.** Procedeele enzimatic care permit obținerea de cianhidrine optic active includ: adiția enantioselectivă a HCN la aldehide, reacție catalizată de *oxinitrilază*, hidroliza enantioselectivă a amestecurilor racemice a esterilor cianhidrinelor în prezența enzimei *esterază* și esterificarea enantioselectivă a amestecurilor racemice de cianhidrine, reacție catalizată de *lipaze*.²⁴⁵

În cazuri speciale dipeptidele ciclice catalizează adiția enantioselectivă a HCN la aldehide. Acest procedeu nu a fost inclus în clasificarea chimică / enzimatică deoarece dipeptidele ciclice pot fi considerate catalizatori chirali.²⁴⁶

Cianhidrinele pot să fie utilizate ca materie primă în sinteze de produși farmaceutici, ca agenți vasodilatatori, ele sunt componente ale produșilor naturali din clasa de piretroin insecticide.

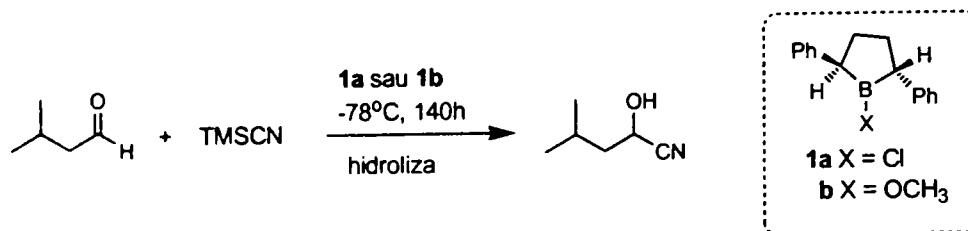
Metoda uzuală de obținere a cianhidrinelor este adiția unei surse CN la aldehide sau cetone. Aceste reacții sunt cunoscute de mai bine de o sută de ani. Totuși, cianhidrinele obținute prin aceste procedee sunt racemice. Pentru a rezolva această problemă au fost studiate un număr însemnat de sinteze asimetrice de cianhidrine, cu scopul de a obține doar un enantiomer al acestora, așa cum este prezentat în Schema 183.



Schema 183

De-a lungul timpului s-au sintetizat o serie de diferiți catalizatori, care includ: enzime, agenți de polimerizare, specii organometalice și peptide.²⁴⁵

Prima adiție enantioselectivă a cianurii de trimetilsilil (TMSCN) la aldehide catalizată de un acid Lewis optic activ a fost prezentată de Reetz în anul 1986. TMSCN adiționată la izobutanal în prezență de **1a** (20 % mol) sau **1b** (10 % mol) (Schema 184) formează, după hidroliză, cianhidrinele corespunzătoare cu randamente cuprinse între 45-50% și excese enantiomerice de 12-16%.^{245, 248, 249}



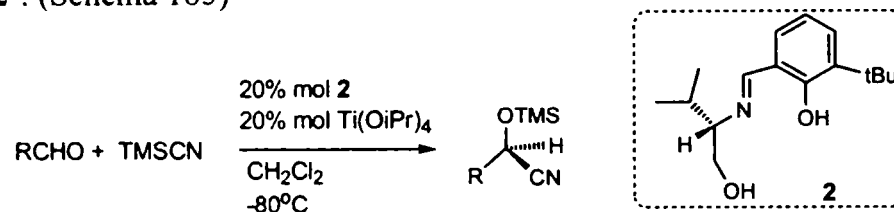
Schema 184

Astfel, s-a demonstrat pentru prima dată posibilitatea utilizării a unui sistem catalitic acid Lewis în sinteza asimetrică a cianhidrinelor.²⁴⁶

Pornind de la rezultatele obținute de Reetz, au fost descrise un număr mare de sisteme de tip acizi Lewis care și-au găsit aplicație în sinteze de cianhidrine asimetrice.

I.7.1. Adiții ale cianurii de trimetilsilil la aldehyde utilizând complecși cu titaniu și aluminiu

Oguni și colaboratorii săi au obținut rezultate bune în adiția asimetrică a cianurii de trimetilsilil la aldehyde, utilizând complecși cu titaniu proveniți de la baze Schiff din β-amino alcoolii chirali și derivați de salicilaldehidă.²⁴⁵ Ligandul optim s-a dovedit a fi compusul **2**. (Schema 185)²⁴⁸⁻²⁵⁰



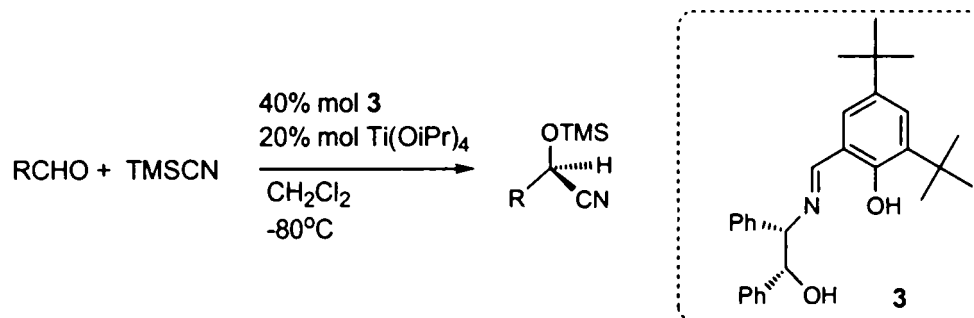
Schema 185

Au fost efectuate încercări cu diferite aldehyde iar produșii astfel obținuți au toți configurația R. (Tabelul 47)

Tabelul 47. Trimetilsilil cianurarea aldehydelor catalizată de **2**

Nr.Crt.	Aldehydă	Timp (h)	Rand. (%)	ee (%)
1	Benzaldehidă	36	67	85
2	4-Metilbenzaldehyda	36	68	71
3	2-Naftaldehida	36	76	73
4	Cinamaldehydă	36	81	72
5	Ciclohexancarbaldehyda	12	72	65

Bazele Schiff derivate de la β-aminoalcooli au fost investigate și de Yaozhong.²⁵¹ Acesta utilizează liganzi enantiomeri de tip **3** care conțin 2-amino-1,2-difeniletanol pentru a genera catalizatori cu titaniu activi ce duc la formare de produși cu valori mari ale exceselor enantiomerice. (Schema 186)



Schema 186

Rezultate favorabile s-au obținut cu aldehide aromatice. Producții se obțin cu randamente și excese enantiomerice bune și prezintă configurația (S). (Tabelul 48)

Tabelul 48. Trimetilsilil cianurarea aldehidelor catalizată de 3

Nr.Crt.	Aldehydă	Timp (h)	Rand. (%)	ee (%)
1	benzaldehydă	60	72	92
2	3-fenoxibenzaldehydă	60	58	49
3	<i>o</i> -clorobenzaldehydă	60	76	91
4	(E)-cinamaldehydă	60	60	54
5	<i>p</i> -anisaldehydă	60	31	48

S-au efectuat studii despre relația care există între raportul molar dintre ligandul 3 utilizat și metalul folosit ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (Tabelul 49), precum și relația dintre timpul de reacție și enantioselectivitatea cianurii de trimetilsilil asupra benzaldehydei.²⁵³ Numeroase exemple în care se utilizează liganzi similari, puțin modificați, duc la formare de cianhidrine cu enantioselectivitate bună.^{252,254}

Tabel 49. Efectul dintre raportul molar care există între ligand și metal^a asupra ee.

Nr. Crt.	Bază Schiff : metal	Rand.prod. izolat (%)	Timp (h)	ee(%) (Config.) ^b
1	1.1 : 1	85.3	60	53.2 (S)
2	1.3 : 1	86.5	56	80.4 (S)
3	1.5 : 1	88,7	56	89.2 (S)
4	2.0 : 1	72.0	60	92.0 (S)

a) toate reacțiile s-au realizat în clorură de metilen, utilizând 20% mol $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ / benzaldehydă; b) determinat prin GC după derivatizare cu anhidridă trifluoroacetică (TFAA)

Se poate observa că valorile excesului enantiomeric cresc considerabil cu raportul molar al bazei Schiff utilizate.²⁵³ Aceste rezultate obținute de Yaozhong nu sunt în concordanță cu cele obținute de Oguni²⁵⁴, în care produsul de reacție rezultat (atunci când s-a folosit bază Schiff și $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ în raport molar de 2: 1), nu prezintă nici o activitate catalitică.

De exemplu, esterul metilic al N-naftilideniminodipeptida (**4a** Nap-S-Val-S-Phe-OMe)²⁵⁵ și (**4b** Nap-S-Val-S-Trp-OMe)²⁵⁴ (Figura 7) împreună cu tetraetoxitaniu formează un catalizator activ pentru obținerea (**R**)-cianhidrinelor.

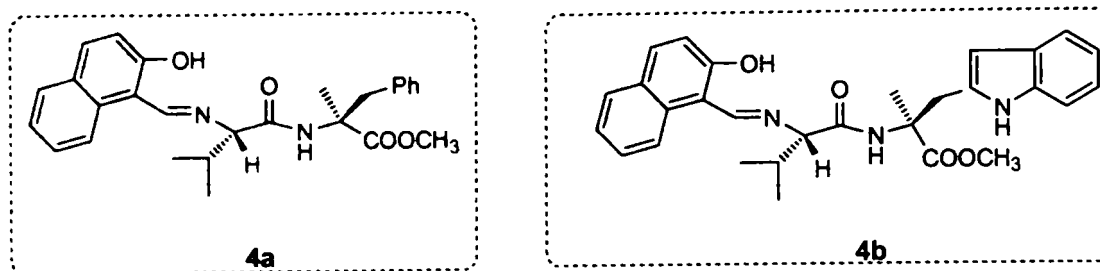
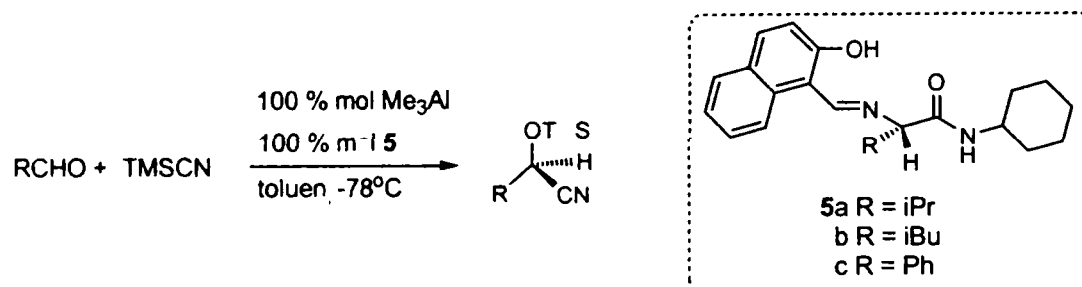


Figura 7

Inoue²⁵⁶ și colaboratorii săi au arătat că, în timp ce complexii cu titaniu ai dipeptidei de tipul 4 nu catalizează adiția cianurii de trimetilsilil la aldehide, cei cu aluminiu o catalizează. Și derivații de aminoacizi (5) (Schema 187) catalizează această reacție în prezența aluminiului provenit de la Me₃Al. În ambele cazuri se obțin enantiomerii (**R**) cu moderat exces enantiomeric. (Tabelul 50)



Schema 187

Tabelul 50. Trimetilsilil cianurarea aldehidelor catalizată de 5

Nr.Crt.	Aldehydă	Timp (h)	Rand. (%)	ee (%)
1	Benzaldehidă	5	66	71
2	<i>o</i> -Metilbenzaldehydă	3	75	58
3	<i>m</i> -Anisaldehydă	4	92	56
4	Ciclohexancarbaldehydă	0.5	86	56
5	n-Heptanal	24	84	37

Compatibilitatea cu unul din metale poate fi explicată prin faptul că: complexul cu aluminiu are o aciditate Lewis mai mare în comparație cu speciile cu titaniu.²⁴⁵

Derivații de valină 6 (Figura 8) coordinați cu titaniu (IV) catalizează doar adiția asimetrică a HCN (și nu și TMSCN) la aldehidele aromatice și formează (**S**)-cianhidrinele corespunzătoare.²⁵⁷

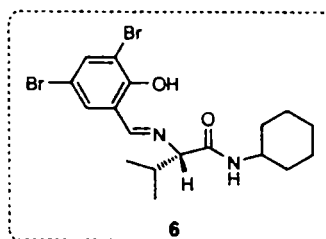


Figura 8

Un catalizator eficient în trimetilsilicianurarea alchidelor aromatice, alifatice saturate și α,β -nesaturate care a fost preparat *in situ* din tetraizopropoxid de titaniu și (*1R,2R*)[*N,N'*-bis(2'-hidroxi-3-*t*-butil-benziliden)]-1,2-diaminociclohexan (Figura 9a) sau (*1R,2R*)[*N,N'*-bis(2'-hidroxibenziliden)]-1,2-diaminociclohexan (Figura 9b) a dus la formare de cianhidrine cu excese enantiomerice cuprinse între 40 – 80%.²⁵⁸ (Tabelul 51)

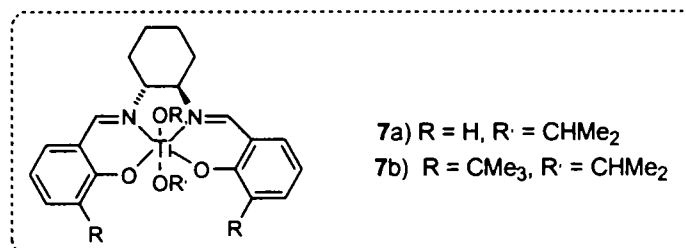


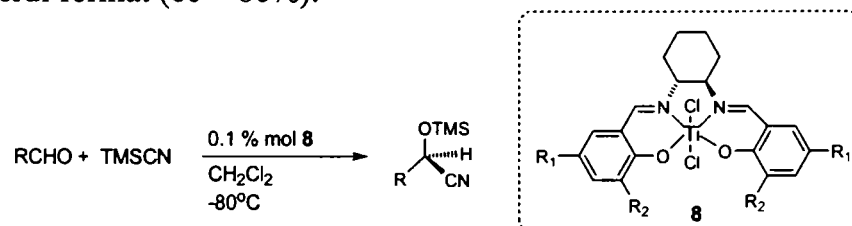
Figura 9

Tabelul 51. Trimetilsilicianurarea enantioselectivă a alchidelor catalizată de baze Schiff chirale-complecși cu titaniu de tip 7a și 7b

Nr. Crt.	Catalizator	Substrat	Randament (%) Me ₃ Si-eter	Randament (%) cianhidrină	ee(%) Me ₃ Si-eter	ee (%) cianhidrină
1	9a	benzaldehydă	>90	>98	51 (S)	51 (S)
2	9a	p-metoxi-benzaldehydă	>40	>95	60 (S)	
3	9a	(E)-cinamaldehydă	>70	>95	70 (S)	54-60 (S)
4	9a	trimetil-acetaldehydă	>86	>98	16 (S)	16 (S)
5	9b	benzaldehydă	>68	>98	75 (S)	75 (S)
6	9b	p-metoxi-benzaldehydă	>70	>98	62 (S)	
7	9b	(E)-cinamaldehydă	>60	>98	71-77 (S)	
8	9b	trimetil-acetaldehydă	>55	>98	77 (S)	81 (S)

Literatura²⁵⁹ prezintă date despre complexului 8. (Schema 188) Acesta se sintetizează pornind de la ligandul corespunzător și TiCl₄ care s-a dovedit a fi activ în adiția cianurii de trimetilsilil la benzaldehydă.

Excesul enantiomeric determinat prin analiză gaz cromatografică s-a măsurat pentru trimetilsilileterul format (ee = 86%).

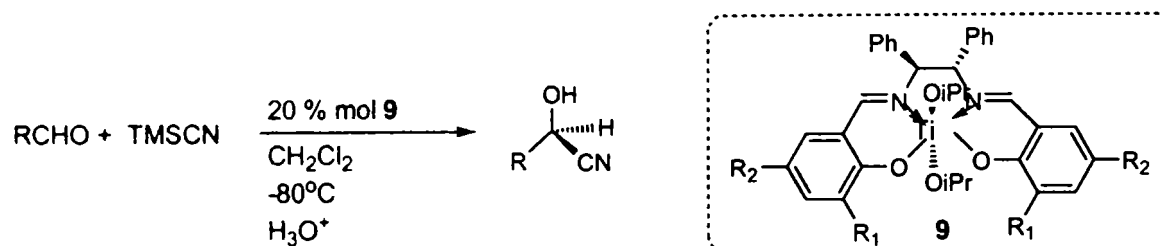


- a) R₁ = H, R₂ = H, b) R₁ = H, R₂ = ^tBu, c) R₁ = Me, R₂ = ^tBu, d) R₁ = OMe, R₂ = ^tBu, e) R₁ = ^tBu, R₂ = ^tBu, f) R₁ = CPh₃, R₂ = ^tBu, g) R₁ = NO₂, R₂ = ^tBu

Schema 188

Același grup de cercetători prezintă rolul apei care duce la formarea unui dimer-complex care este realul catalizator al acestei aditii a cianurii de trimetilsilil la aldehide. Acesta are atomii de Ti legați de doi atomi de oxigen. Cele mai bune rezultate sunt obținute cu catalizatorul **8e** care posedă *terf*-butil în poziția 3 și 5 a inelelor aromatice. În timp ce aldehidele aromatice dau cele mai bune rezultate (ee = 76-99%), cele alifatice duc la formare de produși care prezintă valori cuprinse între 52-66 %ee. Cianhidrinele astfel obținute prezintă configurația (**S**).^{259, 260}

Complexul din Schema 189 utilizat în reacțiile de aditie a cianurii de trimetilsilil la aldehide (Tabelul 52) duce la formare de cianhidrine care prezintă configurația (**R**).²⁶¹



Schema 189

Tabelul 52. Efectul steric al substituenților în trimetilsililcianurarea enantioselectivă a benzaldehidei^a

Nr. Crt.	R ₁ (1S)	R ₂ (2S)	Aldehida	Randament ^b (%)	ee % ^c configurația ^d
1	-C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃	benzaldehydă	70	38.8 (R)
2	-CHPh ₂	-CH ₃	benzaldehydă	30	5.0 (R)
3	-OCH ₃	-H	benzaldehydă	50	24.3 (R)
4	-H	-H	benzaldehydă	82	83.9 (R)

- Reacția a fost catalizată de 20% molare de complex la -78°C,
- Randamentul izolat,
- Determinat prin GC după derivatizare cu anhidrida trifluoroacetică,
- Determinat prin comparare cu semnul rotației optice specifice găsite în literatură.

Complexul cu titaniu al ligandului din Figura 10 s-a dovedit a fi inactiv ca și catalizator, probabil datorită faptului că nu prezintă solubilitate în solventul de reacție utilizat (clorură de metilen).²⁶²

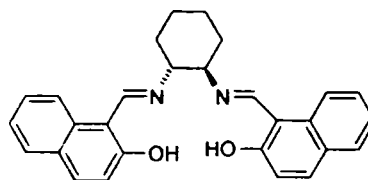


Figura 10

S-au întâlnit în literatură liganzi-baze Schiff derivați de la paraciclofan. Astfel, 4-hidroxi-5-formil-[2.2]-paraciclofan (**10**) poate fi utilizat pentru a genera C₂-baze Schiff simetrice împreună cu diamine. O parte din acești liganzi au fost utilizați pentru a genera complecși cu titaniu cu selectivitate ridicată. Aditia TMSCN la benzaldehidă duce la formarea mandelonitrilului cu η = 90% și 84% ee dacă se utilizează 10 % mol de (**11**),

reacția având loc la -78°C . Această reacție prezintă inconvenientul că este lentă (120 h). În cazul utilizării catalizatorului (**12**), la -78°C se obține randament de 90% dar doar 35% ee după 24h. În cazul în care reacția se păstrează 120h la -78°C , excesul enantiomeric crește la 48 %.²⁴⁶(Figura 11)

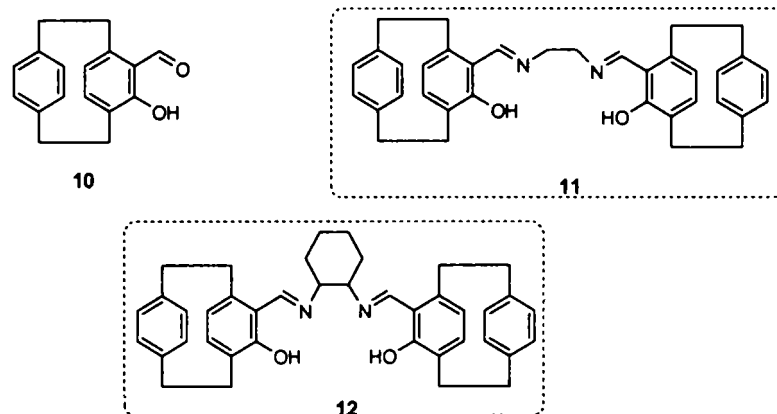


Figura 11

Complexul prezentat în Figura 12 poate genera cianhidrine dacă se utilizează în proporție de 0,1 mol% la temperatura camerei. Reacțiile sunt rapide, de obicei sunt finalizate în mai puțin de o oră (mai puțin de 5 min. pentru benzaldehidă). (Tabelul 53)

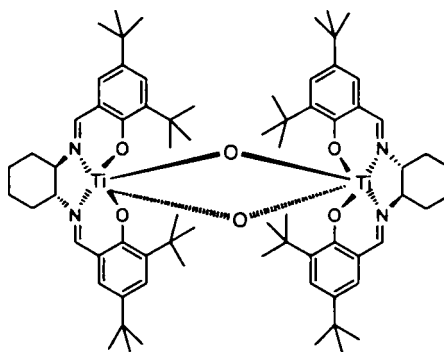
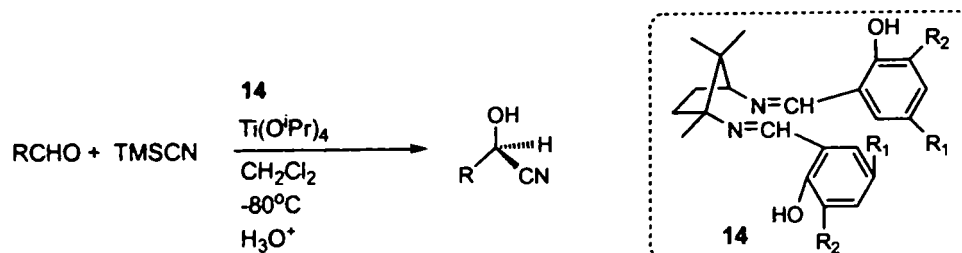


Figura 12

Tabelul 53. Trimetilsililcianurarea aldehydelor catalizate de compusul 13

Nr.Crt.	Aldehyde	Ee (%)
1	benzaldehyda	86 (S)
2	<i>p</i> -metilbenzaldehydă	87 (S)
3	<i>p</i> -anisaldehydă	84 (S)
4	<i>p</i> -nitrobenzaldehydă	50 (S)
5	<i>o</i> -anisaldehydă	88 (S)
6	pivaldehydă	66 (S)
7	propanal	52 (S)

Un ligand (Schema 190) preparat din (1R)-(+)-camfor în mai multe etape s-a dovedit a fi util în prepararea cianhidrinelor-(R) derivate din aldehyde aromatice. Metalul compatibil este Ti. Condițiile de reacție precum și rezultatele cercetărilor efectuate sunt prezentate în Tabelul 54.²⁶³



14a) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, 14b) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Cl}$, 14c) $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{}^t\text{Bu}$

Schema 190

Tabelul 54. Trimetilsililcianurarea asimetrică a alchidelor aromatice catalizate de 14a-c

Nr. Crt.	R-	Bază Schiff %mol	Ti(O ⁱ Pr) ₄	Temp. (°C)	Rand. (%) ^a	[α] _D ²⁵ (c=1, CHCl ₃)	ee ^b (%)	ee ^c (%)	Config.
1	H	1a(10)	10	-20	94.0	+19.5	43	47.8	R
2	H	1b(22)	20	-20	94.0	+6.2	9		R
3	H	1c(22)	20	-20	75.2	+12.4	28		R
4	H	1a(20)	20	0	97.7	+20.5	46		R
5 ^d	H	1a(22)	20	0	97.7	+8.6	19		R
6	H	1a(5.5)	5	-30	94.0	+13.7	30		R
7	H	1a(11)	10	-30	100	+24.9	61		R
8	H	1a(22)	20	-30	97.7	+29.7	66		R
9	H	1a(22)	20	-40	97.7	+31.4	70	66.1	R
10	H	1a(55)	50	-30	94.0	+19.5	48		R
11	H	1a(20)	10	-30	94.0	+25.9	58		R
12	<i>p</i> -Cl	1a(22)	20	-40 la 50	92.5	+13.5	33	30.0	R
13	<i>p</i> -CH ₃	1a(22)	20	-40 la 50	92.0	+33.3	65		R
14	<i>o</i> -CH ₃ O	1a(22)	20	-40 la 50	92.0	+19.4	72		R
15	<i>p</i> -CH ₃ O	1a(22)	20	-40 la 50	89.0	+36.0	73		R

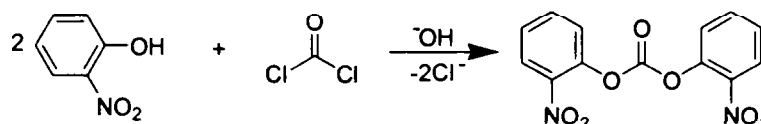
a) randamentul izolat, b) determinat prin comparare cu rotația specifică găsită în literatură, c) determinat prin GC după acetilare, d) se utilizează 20% mol *izo*-propanol

II. CONTRIBUȚII ORIGINALE

II.1. STUDII ȘI REACȚII ALE *BIS(O-NITROFENIL)CARBONATULUI*

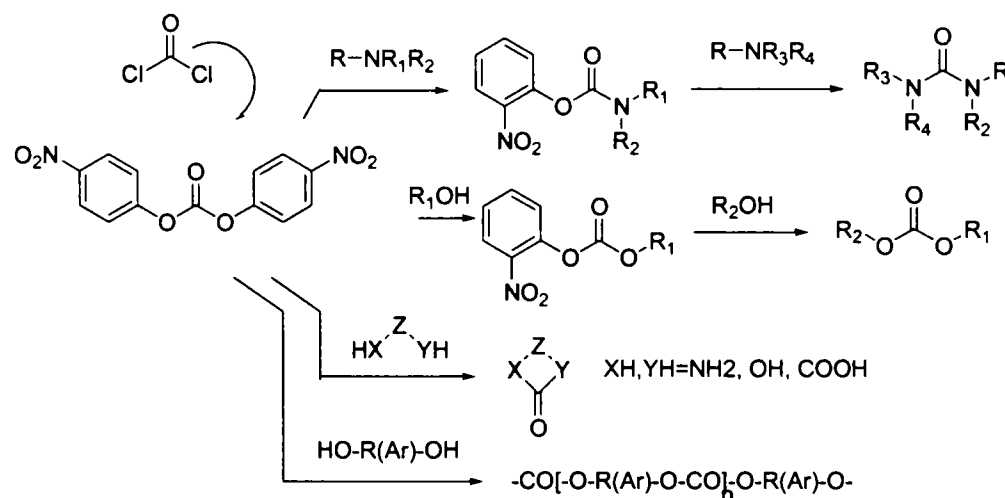
II.1.1. Introducere

Bis(o-nitrofenil)carbonatul (DoNFC) a fost sintetizat pentru prima dată în 1950 prin barbotarea fosgenului într-o soluție alcalină de *o*-nitrofenol.⁸ (Schema 191)



Schema 191

Totuși, acest carbonat nu a prezentat un interes deosebit în sinteza organică comparativ cu *bis(p-nitrofenil)carbonatul* (DpNFC) care a fost utilizat în sinteze de peptide ca activator al grupării carboxilice din aminoacizi²⁹, în studii cinetice de hidroliză^{6,18,96,151} și ca înlocuitor al fosgenului.^{7,22}



Schema 192

În anul 1982, Brunelle²³ a prezentat un studiu comparativ între reacția de transesterificare a *bis(o-nitrofenil)carbonatului* (DoNFC) și *bis(p-nitrofenil)carbonatului* (DpNFC) cu fenol în prezență de TEA sau DMAP. Din acest studiu se poate spune că, atunci când s-au utilizat 2 eq de TEA, reacția dintre DpNFC și fenol decurge de două ori mai rapid decât în cazul reacției cu izomerul *orto*, iar dacă se utilizează 0.01 eq DMAP, reacția DoNFC cu fenolul decurge de 42 ori mai rapid comparată cu reacția izomerului *para*. Ulterior DoNFC a fost utilizat cu succes în reacții de transesterificare, în special pentru obținerea de policarbonați.²⁶⁻²⁸

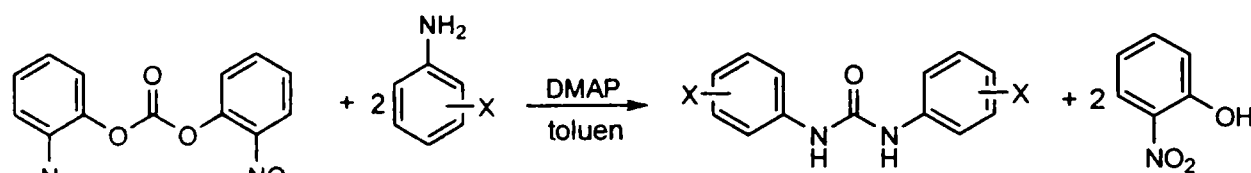
Recent,²⁰ în grupul nostru de cercetare s-a demonstrat că DoNFC este mai reactiv decât DpNFC în reacții cu amine alifatică în solvenți organici. Apoi s-au sintetizat în condiții blânde și cu randamente ridicate o serie de noi *o*-nitrofenilcarbamați³⁴ și s-au reobținut în mod eficient uree alifatică simetrică,^{36,153} precum și *N,N'*-difenilureea³⁶ pornind de la *bis(o-nitrofenil)carbonat* și diverse amine.

În această parte a cercetărilor efectuate s-au studiat reacțiile *bis(o-nitrofenil)carbonatului* (DoNFC) cu aniline substituite cu substituenți atrăgători și respingători de electroni, observându-se, astfel, influența substituenților asupra vitezei de reacție, precum și reacții cu aminoalcooli, cu diamine și cu tiofenoli.

II.1.2. Reacții ale *bis(o-nitrofenil)carbonatului* cu amine aromatice

S-a arătat inițial³⁶ că introducerea unui catalizator de tip amină terțiară și anume *N,N*-dimetilaminopiridină (DMAP) în reacția DoNFC cu anilina a avut o influență mare, atât asupra vitezei de reacție, cât și asupra desfășurării ei.

Ținând cont de aceste rezultate s-au studiat reacțiile cu aniline substituite cu substituenți atrăgători și respingători de electroni (Schema 193) cu scopul de a obține uree aromatice simetrice.¹⁵² S-a lucrat în toluen la temperatura camerei (doar în cazurile în care reacțiile nu au avansat s-a ridicat temperatura de reacție la reflux) în prezență de DMAP. Aminele folosite sunt prezentate în Tabelul 55, împreună cu rezultatele obținute.



Schema 193

Tabelul 55. Obținere de *N,N*'-diariluree simetrice

Nr. crt.	X	Condiții eq A/eq Cat/t.	η Uree [%]	P.t. [°C]	$\nu_{C=O}$ [cm ⁻¹]	Notație uree
1	-	2.1/0.05/2h, t.c	95	244-246	1649	1
2	<i>o</i> -Cl	2.1/0.1/5zile, t.c.	36	243-245	1645	2
3	<i>o</i> -Cl	2.5/0.1/21h, refl.	54,5	243-245	1645	2
4	<i>m</i> -Cl	2.1/0.1/60h, t.c.	80	254-255	1634	3
5	<i>p</i> -Cl	2.5/0.1/21h, t.c.	96	308-309	1632	4
6	<i>o</i> -CH ₃	2.5/0.1/1h30', t.c.	92	249-250	1640	5
7	<i>p</i> -Br	2.5/0.1/5h, t.c.	89	262-263	1633	6
8	<i>o</i> -NO ₂	2.5/0.1/5h30', refl.	92	224-225	1657	7
9	<i>m</i> -NO ₂	2.5/0.1/50h, t.c.	88	253-254,5	1660	8
10	<i>p</i> -NO ₂	2.5/0.1/21h, refl.	80	314-316	1736	9
11	<i>m</i> -OCH ₃	2.5/0.1/26h30', t.c.	86	177-178	1627	10

Astfel, în aproape toate cazurile prezentate în Tabelul 55 reacțiile au decurs la temperatura camerei cu randamente de peste 80%, doar în cazul *o*-cloroanilinei ureea corespunzătoare s-a obținut cu randament mai scăzut, chiar dacă s-a ridicat temperatura de reacție la reflux.

În seria cloroanilinelor clorul, cu efectul atrăgător inductiv, a defavorizat atacul nucleofil al grupei amino asupra carbonului carbonilic al carbonatului. Cel mai rapid din această serie a reacționat *p*-cloroanilina, ceea ce demonstrează că efectul clorului asupra grupei amino este cu atât mai scăzut cu cât distanța dintre cele două grupe este mai mare.

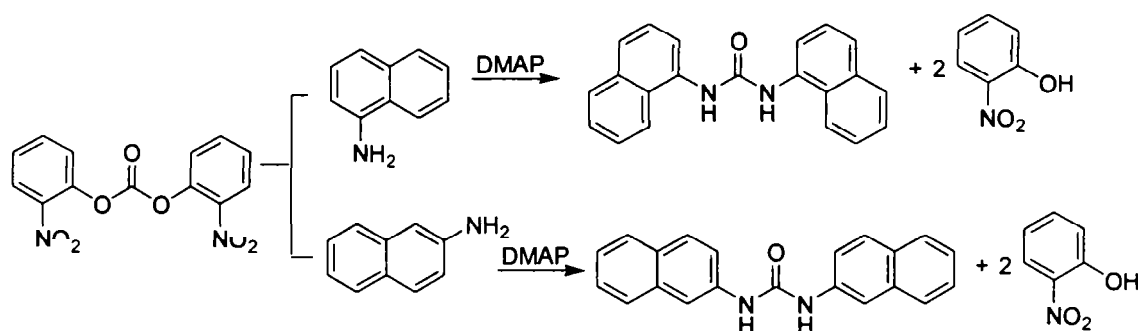
În seria nitroanilinelor, reacția cu *bis(o-nitrofenil)carbonatul* este de asemenea defavorizată datorită efectului atrăgător mezomer și inductiv al grupei nitro. Cum efectul mezomer se manifestă doar în cazul în care grupa nitro se află în pozițiile *para* sau *orto* față de grupa amino, *m-nitroanilina* reacționează cel mai rapid din serie și chiar mai rapid decât *m-cloranilina*.

p-Nitroanilina prezintă în plus probleme de solubilitate, reacția având loc doar în condiții de reflux. După 21h de reflux, precipitatul care s-a separat din mediul de reacție a fost *NN'-bis(p-nitrofenil)ureea*. Dacă se efectuează sinteza în alți solvenți în care *p-nitroanilina* se solubilizează (dicloroetan, acetonitril), se observă că reacția înaintea lent chiar și la reflux datorită formei chinonice pe care o adoptă *p-nitroanilina*.

Tot în seria substituenților atrăgători de electroni se încadrează și *p-bromoanilina*, dar efectul inductiv al bromului este mai slab decât în cazul clorului, reacția finalizându-se, în acest caz, în 5h la temperatura camerei față de cazul reacției cu *p-cloroanilină* care s-a finalizat în 21h în aceleași condiții. Cea mai reactivă din seria substituenților aflați în poziția *meta* față de grupa amino s-a dovedit a fi *m-anisidina*.

Singura anilină greafată cu grupe respingătoare de electroni care s-a utilizat a fost *o-toluidina*, care a reacționat, după cum era de așteptat, mai rapid decât anilina, reacția finalizându-se în mai puțin de 2h.

Alte două amine aromatice care au fost studiate în reacție cu *bis(o-nitrofenil)carbonatul* și care nu se încadrează în seria anilinelor sunt α - și β -naftilaminele (Schema 194). Deși la ambele reacții s-a observat apariția precipitatului după 10 min., reacția cu β -naftilamina s-a finalizat în 20h la temperatura camerei, produsul fiind izolat cu randament de 93%. Reacția cu α -naftilamina încă mai avea DoNFC după 5 zile la temperatura camerei, motiv pentru care s-a adus la reflux, iar după 3h30 min, la analiza prin CSS, s-a demonstrat că în mediul de reacție au rămas doar amina în exces, produsul secundar, *o-nitrofenolul* și ureea dorită care precipită din mediul de reacție. Randamentul reacției a fost în acest caz de 90%.

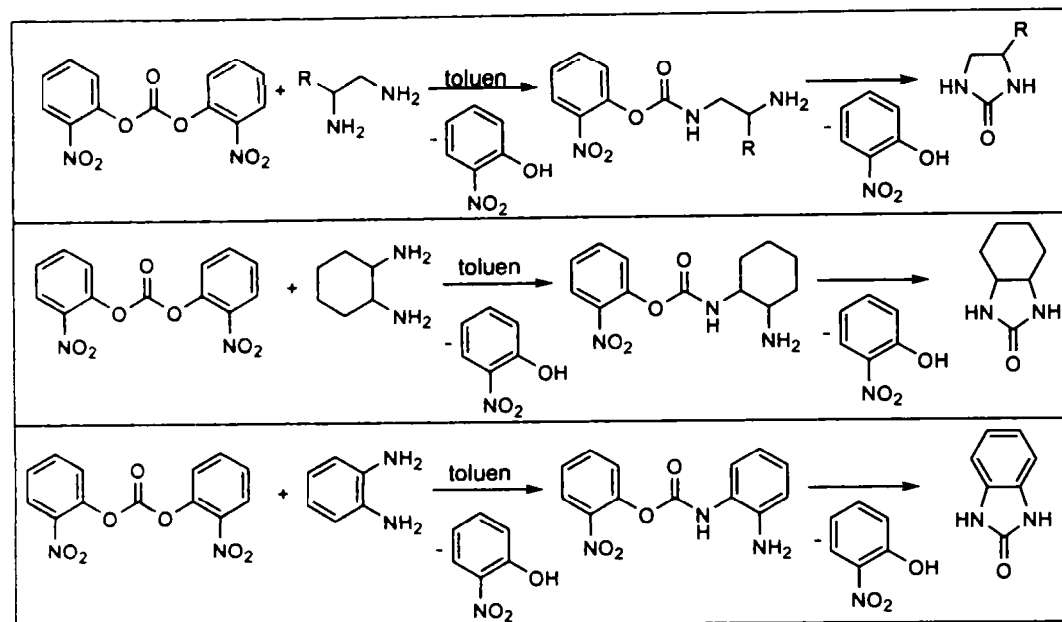


Schema 194

II.1.3. Reacții ale *bis(o-nitrofenil)carbonatului* cu diamine

În continuare sunt prezentate reacții ale *bis(o-nitrofenil)carbonatului* cu diamine alifatică și aromatice. Deoarece reacțiile cu amine aromatice s-au efectuat în general în condiții blânde și cu randamente bune în toluen, s-a încercat utilizarea acestui solvent slab polar în reacțiile *bis(o-nitrofenil)carbonatului* cu binucleofili de tip *N,N*. Din cercetările efectuate s-a observat că *bis(o-nitrofenil)carbonatul* reacționează cu diaminele

formând intermediari *N*-2-aminoalchil(*o*-nitrofenil)carbamați, care apoi ciclizează la imidazolidone, fără a fi necesară introducerea unui catalizator.¹⁵⁴



Schema 195

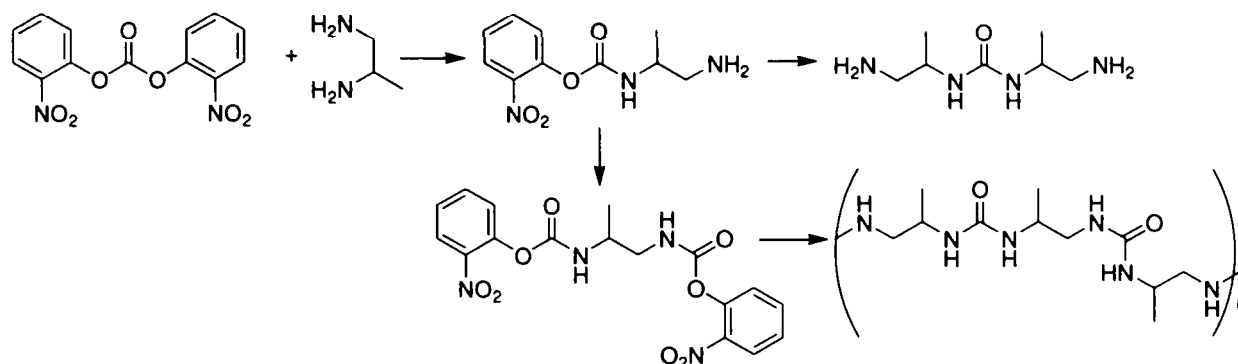
Reacțiile au fost efectuate la un raport molar al reactanților de *bis*(*o*-nitrofenil)carbonat: diamine 1.1: 1. *Bis*(*o*-nitrofenil)carbonatul a fost studiat în reacții cu diaminele, atât la temperatura camerei, cât și la reflux, iar produșii de reacție obținuți au fost purificați prin separare pe coloană sau direct prin precipitare în mediul de reacție (Tabelul 56).

Tabelul 56. Reacții ale DoNFC cu 1,2-diamine

Nr. Crt.	Diamine		Condiții	Timp	η (%)	$\nu_{C=O}$ (cm^{-1})
1	R = CH ₃		Toluen, t.c.	24h	30	1698
2	R = CH ₃		Toluen, reflux	3h	36	1698
3		C ₆ H ₁₀	Toluen, t.c.	24h	82	1690
4		C ₆ H ₄	Toluen, t.c.	8 zile	76	1741
5		C ₆ H ₄	Toluen, reflux	6h	80	1741

Din rezultatele obținute se observă că cel mai rapid reacționează diaminele alifatiche, iar cel mai lent diaminele aromatice, așa cum era de așteptat, datorită efectului atrăgător de electroni al nucleului aromatic. Când reacțiile au loc la temperatura camerei, se observă că timpul de formare al produșilor este foarte mare. Dacă se ridică temperatura la reflux, s-a reușit reducerea semnificativă a timpului de formare al produsului de reacție și randamentele sunt bune. 1,2-Ciclohexilendiamina s-a transformat în imidazolidin-2-ona corespunzătoare după 24h la temperatura camerei cu randament de 82%, dar 1,2-propilendiamina s-a transformat în produsul dorit doar cu randament de maxim 36%. În cazul acestei diamine pot apărea reacții concurente în care *N*-2-amino-propilen(*o*-nitrofenil)carbamatul, care se obține intermediar, în loc să ciclizeze, să reacționeze cu o

altă moleculă de amină sau de carbonat, ducând fie la *N,N'*-bis(2-aminopropil)uree, fie la o oligoureă. (Schema 196)



Schema 196

Pentru prepararea benzimidazol-2-onei, metoda în toluen prezintă avantajul că produsul precipită în mediul de reacție, eliminându-se astfel procedeul de purificare al produsului prin separare pe coloană, care necesită consum de eluenți și timp.

Prođuții au fost izolați și caracterizați prin puncte de topire, spectroscopie de IR, spectrometrie de masă, spectroscopie de ^1H - și ^{13}C -RMN. (vezi Capitolul III.3. și Anexa)

În figura de mai jos (Figura 13) este redat exemplificativ spectrul ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3) pentru ureea ciclică 4-metil-imidazolidin-2-ona (**13**). Astfel, se observă deplasările protonilor grupelor NH de la 5.2 ppm. Protonul H-2 apare ca multiplet la 3.9 ppm, iar protonii metilici H-3 sub formă de dublet la 1.27 ppm. Deplasările celor doi protoni de la atomul de carbon 4 apar separate sub forma de tripleți la 3.6 ppm și respectiv 3.0 ppm.

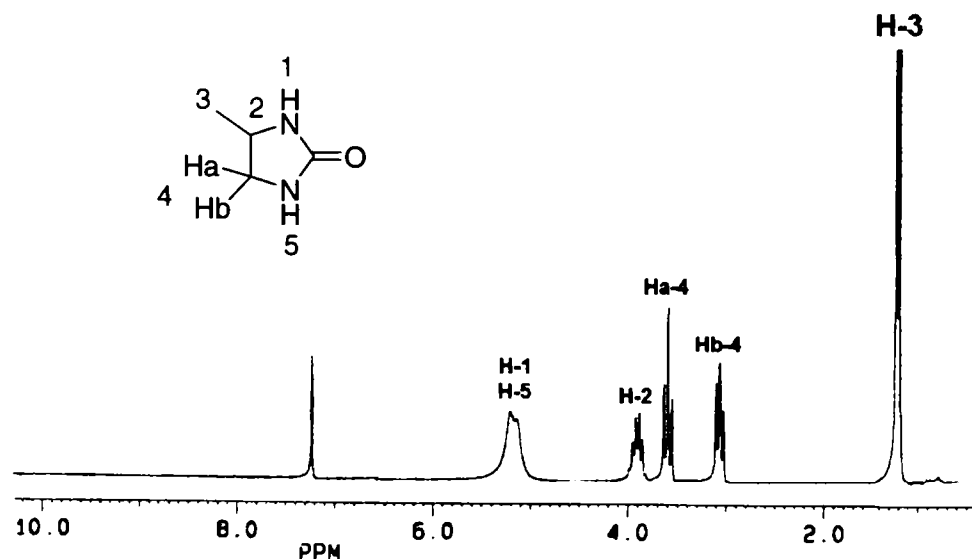


Figura 13. Spectrul de ^1H -RMN al compusului **13**

Analizând spectrul de ^{13}C -RMN al compusului **13** (Figura 14) și folosind tehnica DEPT, s-a identificat semnalul corespunzător carbonului secundar. Astfel, deplasările chimice ale carbonilor prezenți în moleculă apar după cum urmează: la 164 ppm ($\text{C}=\text{O}$), la 48,5 ppm (C-2) la 48,2 ppm (C-4) și la 21 ppm (C-3).

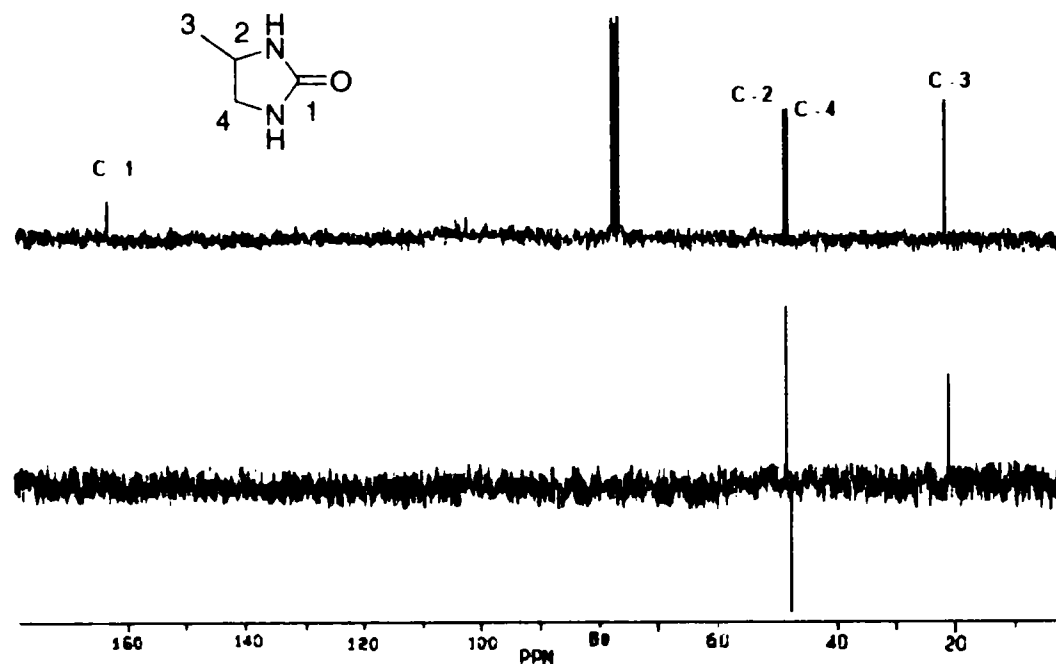


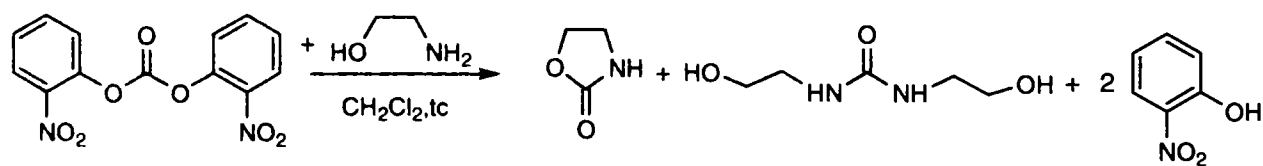
Figura 14. Spectrul de ^{13}C -RMN al compusului 13

II.1.4. Reacții ale *bis(o-nitrofenil)carbonatului* cu binucleofili de tip *N,O*

Până în prezent se cunosc metode de preparare a oxazolidin-2-onelor din 1,2-aminoalcooli și uree¹¹⁸, 1,1'-carbonildiimidazol¹²⁰, fosgen¹²¹⁻¹²⁴, etilen carbonat¹⁰⁶, dietilcarbonat¹¹⁰, di-2-piridilcarbonat¹²⁷, *N,N'*-disuccinimidilcarbonat⁶⁷, trifosgen¹²⁹⁻¹³¹, difosgen¹⁴¹, izocianati¹⁰⁶ sau dioxid de carbon¹⁴⁷. În cele ce urmează este prezentată o nouă metodă de obținere a oxazolidin-2-onelor care folosește *bis(o-nitrofenil)carbonatul* ca agent de carbonilare.

II.1.4.1. Studiul obținerii oxazolidin-2-onei

Inițial s-a încercat obținerea oxazolidin-2-onei din *bis(o-nitrofenil)carbonat* (1,1 eq) și etanolamină în clorură de metilen și s-a observat că după 5h 30min de agitare la temperatura camerei se formează oxazolidin-2-onă și 1,3-*bis*(2-hidroxietyl)uree. Acest lucru a fost confirmat de spectrul de masă efectuat (Figura 15).



Schema 197

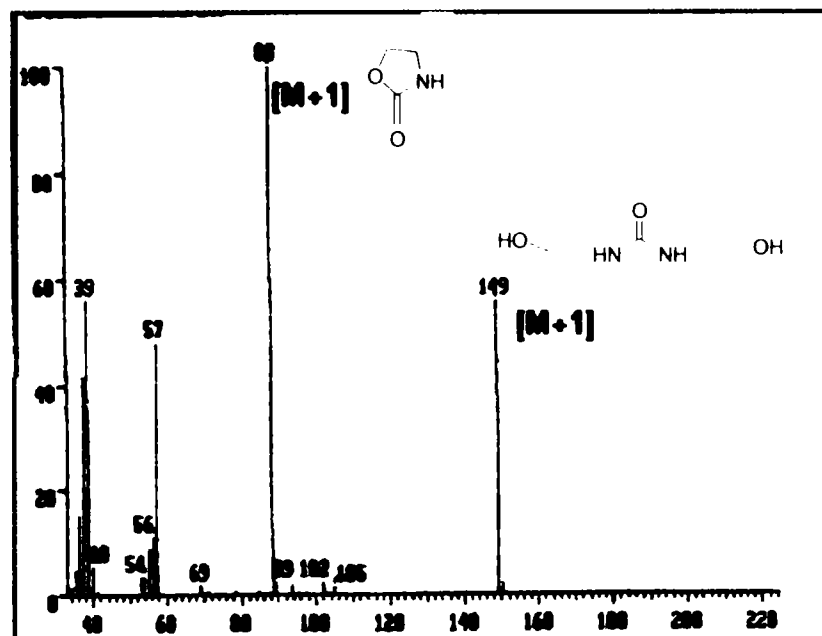
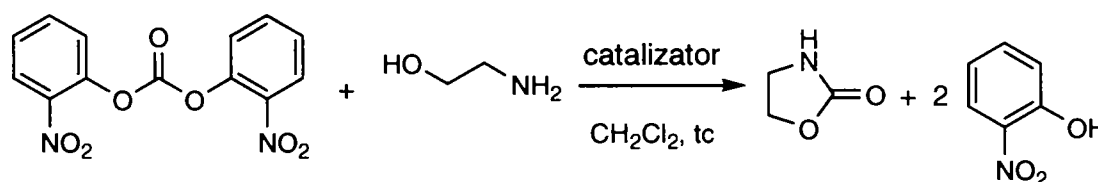


Figura 15. Spectrul de masă pentru amestecul oxazolidin-2-onă,1,3-bis(2-hidroxietyl)uree

S-a făcut un studiu al reacției dintre DoNFC (1,1 eq) și etanolamină (1 eq) în CH_2Cl_2 și în prezența unui catalizator, analizând prin spectroscopie FT-IR (Figura 16) și prin CSS (Figura 17) evoluția reacției.



Schema 198

Inițial, s-a înregistrat în FT-IR spectrul soluției obținute din DoNFC în CH_2Cl_2 (Figura 16.1) urmat de spectrul DoNFC, EA în CH_2Cl_2 (Figura 16.2). După amestecarea reactanților în spectrul de IR se observă dispariția benzii inițiale de la 1796 cm^{-1} specifică vibrației de valență a grupării carbonilice din DoNFC și apariția benzii de la $1755,8\text{ cm}^{-1}$, bandă care aparține *N*-2-hidroxietyl-*o*-nitrofenilcarbamatului. Pentru a împiedica obținerea de uree s-a adăugat TEA (2 eq) care are rolul de a transforma grupa alcoolică în alcoxid, mărindu-i astfel nucleofilitatea. La adăugarea TEA, banda carbonilică se lărgeste ușor spre număr de undă mai mare $1764,5\text{ cm}^{-1}$, de unde putem concluziona că intermediarul a ciclizat.

Cu toate că din IR se poate observa că spectrul înregistrat imediat după adăugarea aminei terțiare (Figura 16.3) nu este diferit de cel înregistrat la 45 de minute de la amestecarea reactanților (Figura 16.4), din analiza prin CSS (Figura 17), se observă că spotul intermediarului dispare doar după 45 de minute.

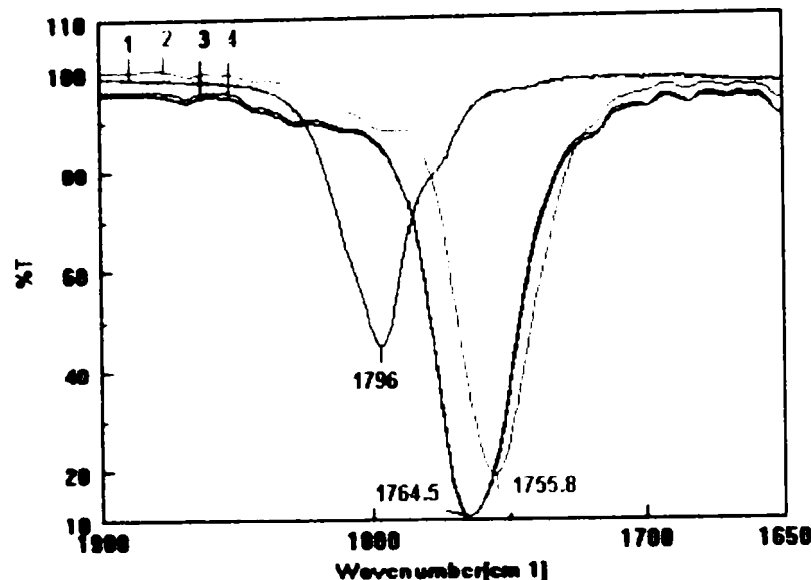


Figura 16. Vibrațiile de valență ale grupărilor C=O din spectrele: 1) DoNFC, CH₂Cl₂ (roșu); 2) DoNFC, EA, CH₂Cl₂ (verde); 3) DoNFC, EA, TEA, CH₂Cl₂ la 2 min de la amestecare (albastru); 4) DoNFC, EA, TEA, CH₂Cl₂ la 45 min de la amestecare (roz)

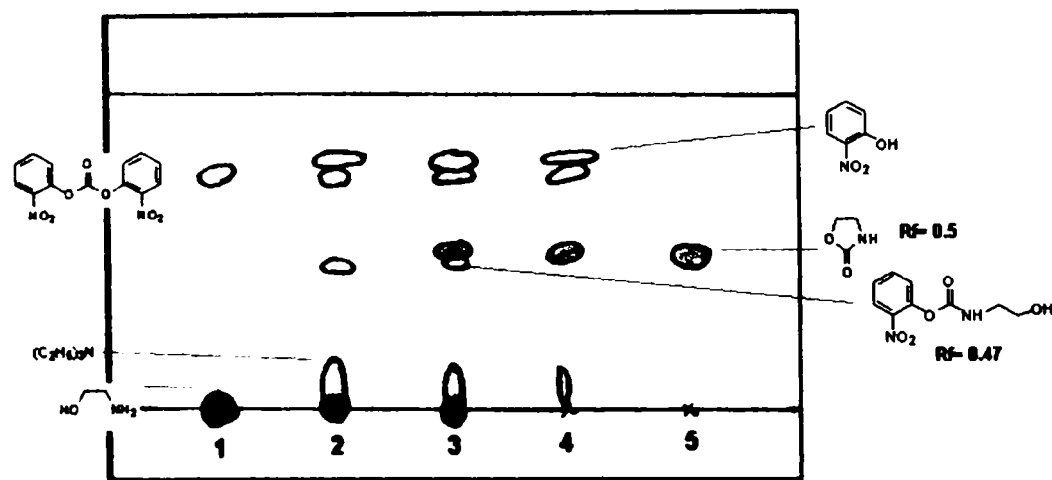


Figura 17. Plăcuțele de TLC pentru: 1) EA, DoNFC, CH₂Cl₂; 2) EA, DoNFC, TEA, CH₂Cl₂ la 2 min de la amestecare; 3) EA, DoNFC, TEA, CH₂Cl₂ la 25 min de la amestecare; 4) EA, DoNFC, TEA, CH₂Cl₂ la 45 min de la amestecare; 5) oxazolidin-2-ona pură după separare pe coloană folosind CHCl₃: EtOH (85:15)

Din analiza prin CSS se observă că intermediarul prezintă fluorescență la UV pentru că are grupare aromatică, ceea ce face ca spotul intermediarului să se vadă pe placuța cromatografică. Când pe placuța cromatografică nu se mai vede acest spot, înseamnă că tot intermediarul s-a transformat în produs. Acesta din urmă poate fi vizualizat doar prin stropire cu *p*-DABA (0,1g *p*-dimetilaminobenzaldehida (*p*-DABA), 0,5 mL HCl (35%) soluție în 10 mL etanol). Spoturile intermediarului și produsului de reacție în acest eluent sunt foarte apropiate. ($R_{fint} = 0,47$; $R_{fprod} = 0,5$ (CHCl₃:EtOH(85:15))

Din cele prezentate reiese că pentru această reacție este necesar să se utilizeze catalizator pentru a favoriza ciclizarea intermediarului, iar pentru trecerea totală a acestuia din urmă în produsul final ciclizat sunt necesare 45 min la temperatura camerei.

S-a reluat sinteza, înlocuind TEA cu DMAP. Rezultatele celor două sinteze sunt prezentate comparativ în Tabelul 57. Se observă că timpul de reacție este mai mic și randamentul mai ridicat în cazul în care se utilizează 2 eq TEA.

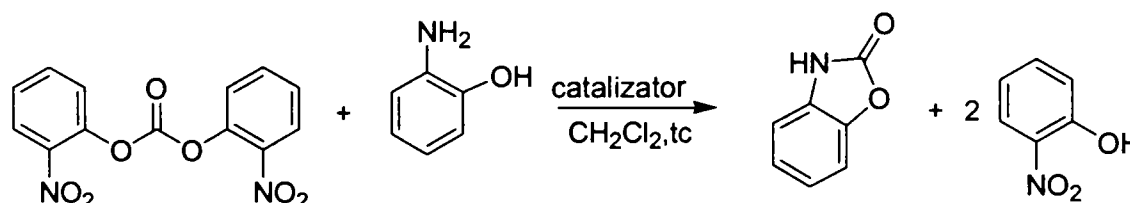
Tabelul 57. Reacția DoNFC(1.1 eq) cu etanolamină în CH₂Cl₂

Nr.Crt.	Catalizator	Timp	Randament (%)
1	0,1 eq DMAP	3h	84
2	2 eq TEA	45min	90

Astfel s-a obținut oxazolidin-2-ona cu randamente ridicate (84-90%) după etapa de purificare prin separare pe coloană folosind ca eluent CHCl₃: EtOH (85: 15).¹⁵⁵

II.1.4.2. Reacții ale bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu *o*-aminofenol

S-a studiat reacția dintre bis(*o*-nitrofenil)carbonat și *o*-aminofenol (Schema 199) în aceleași condiții cu cele descrise în cazul sintezei oxazolidin-2-unei. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 58.



Schema 199

Tabelul 58. Reacția DoNFC (1,1eq) cu *o*-aminofenol în CH₂Cl₂

Nr.Crt.	Catalizator	Timp	Randament (%)
1	0.1 eq DMAP	111h	90
2	2 eq TEA	3h30min	87

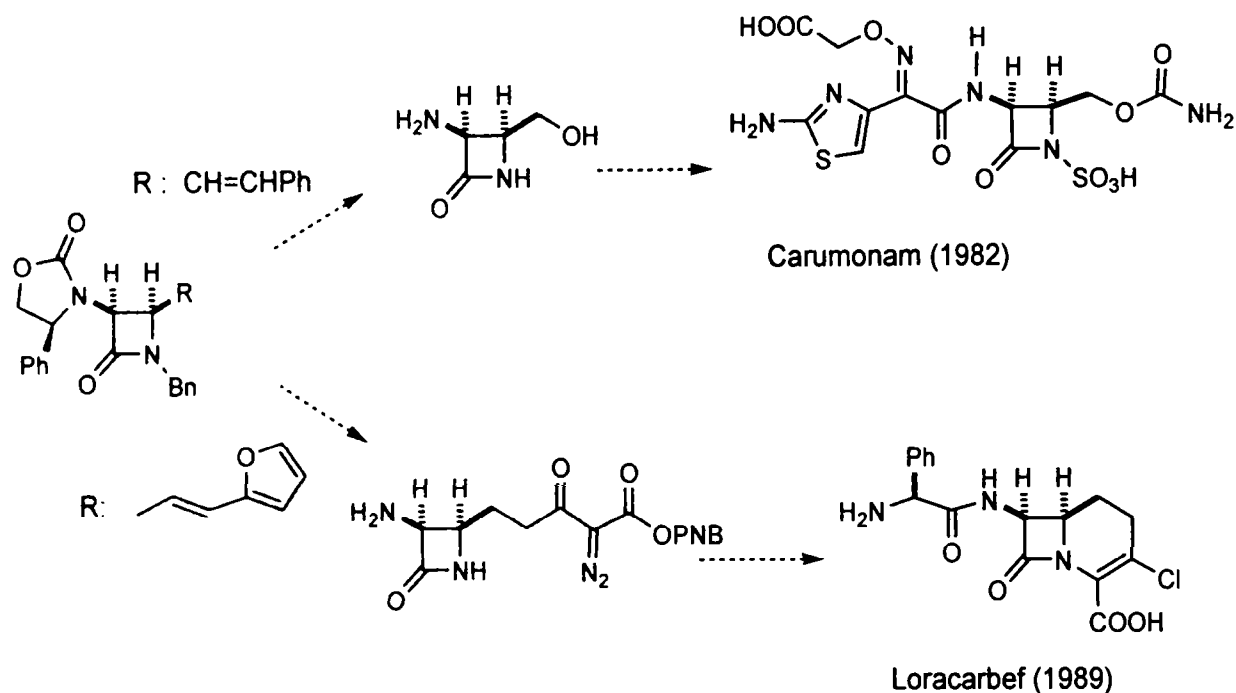
Astfel, s-a observat (prin CSS) că și în această situație trietilamina este mai eficientă decât DMAP. În urma acestor sinteze se obține benzoxazolidin-2-onă cu randamente ridicate (87-90%) după etapa de purificare prin separare pe coloană folosind ca eluent EtOAc: CH₂Cl₂ (1: 5).

Față de cazul anterior se poate constata din timpii de reacție obținuți că reacția cu *o*-aminofenol este mult mai lentă decât cea cu etanolamină.

II.1.4.3. Sinteze de oxazolidin-2-one chirale cu potențiale activități biologice

Una din metodele prin care se induce asimetrie în reacțiile dintre cetene și imine este utilizarea unui auxiliar chiral atașat componentei cetenice, care poate fi o oxazolidin-2-onă chirală. Astfel, oxazolidin-2-onele chirale prezintă importanță în sinteza asimetrică deoarece ele se pot folosi ca auxiliari chirali în sinteze stereoselective de compuși biologic activi.

În Schema 200 sunt prezentate două β -lactame substituie cu nuclee oxazolidin-2-onice chirale care sunt importanți precursori în sinteza unor medicamente, cum ar fi Carumonam¹¹¹ și Loracarbef.¹⁵⁷ Aceste antibiotice de tip β -lactamic au fost aplicate clinic.

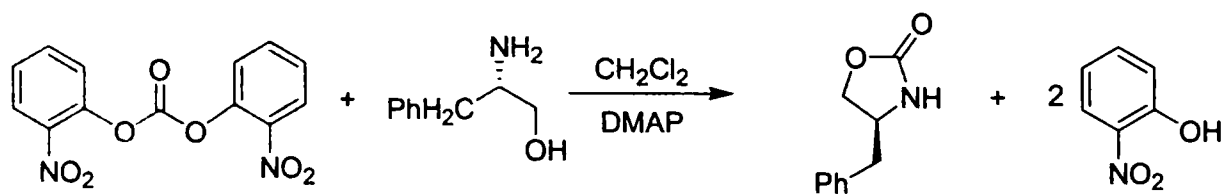


Schema 200. Precursori β -lactamici substituiți cu nuclee de oxazolidin-2-one

În Capitolul 1.6.2. este prezentat pe larg utilizarea oxazolidin-2-onelor chirale la sinteze de β -lactame. În cele ce urmează ne vom referi la posibilitatea utilizării *bis(o-nitrofenil)carbonatului* la obținerea acestor tipuri de oxazolidin-2-one.

Luând în considerare metodele prezentate anterior și ușurința cu care se formează produșii de reacție, s-a încercat și reușit prepararea unor oxazolidin-2-one chirale prin metoda nouă introdusă, pornind de la *bis(o-nitrofenil)carbonat* și aminoalcoolii chirali corespunzători.

Inițial s-a efectuat un studiu în IR al reacției *bis(o-nitrofenil)carbonatului* (1,1 eq) cu un aminoalcool chiral și anume (S)(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol. Reacția s-a desfășurat în clorură de metilen și în prezența catalizatorului DMAP în cantitate catalitică.



Schema 201

S-a înregistrat în FT-IR spectrul soluției obținute din DoNFC în CH_2Cl_2 (Figura 18.1), urmat de spectrul soluției obținute din DoNFC și (S)(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol

(AFP) în CH_2Cl_2 (Figura 18.2) și se observă că se formează intermediarul cu bandă caracteristică la 1754 cm^{-1} .

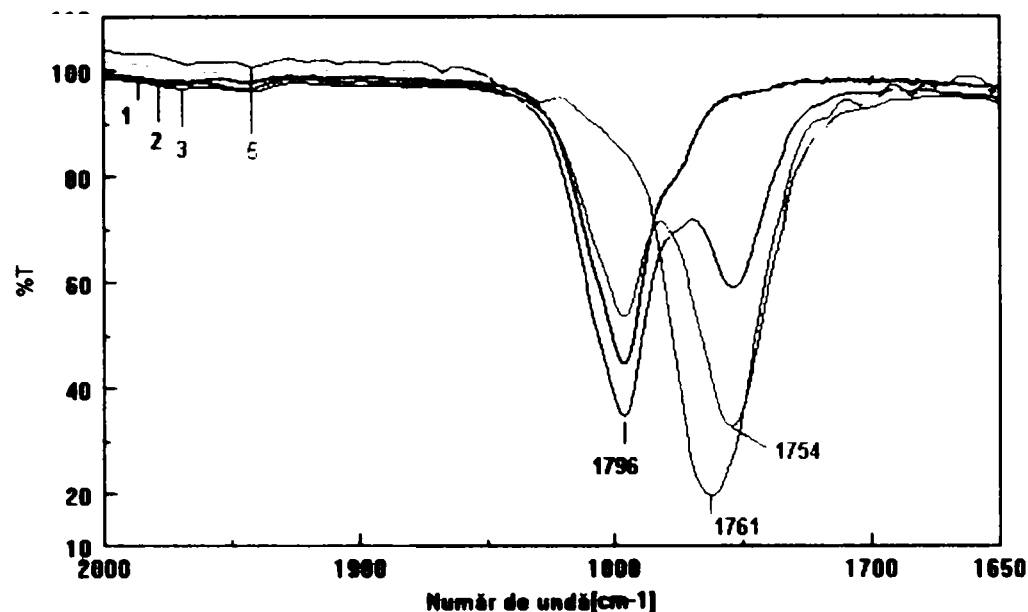


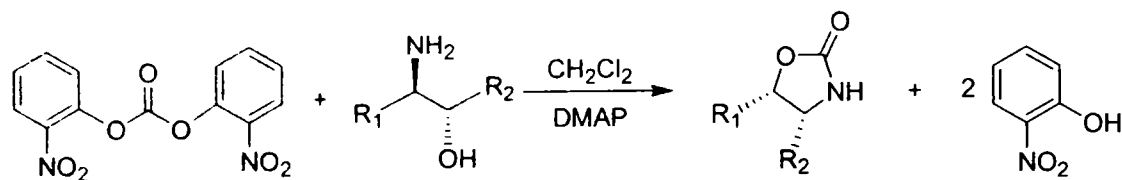
Figura 18. Vibrațiile de valență ale grupărilor C=O din spectrele: 1) DoNFC în CH_2Cl_2 (albastru), 2) DoNFC, (S)(-)-2-amino-3-fenil,1-propanol (AFP) în CH_2Cl_2 , la 1 min de la amestecarea reactanților (maro); 3) DoNFC, AFP în CH_2Cl_2 la 10 min de la amestecarea reactanților (roz); 4) DoNFC, AFP în CH_2Cl_2 la 2h de la amestecarea reactanților (verde); 5) DoNFC, AFP în CH_2Cl_2 la 1h de la adăugarea catalizatorului DMAP (roșu)

Din Figura 18 prezentată se observă că pe măsură ce scade banda carbonilică de la 1796 cm^{-1} corespunzătoare vibrației de valență a grupării carbonilice din *bis(o-nitrofenil)carbonat*, crește banda de la 1754 cm^{-1} corespunzătoare vibrației de valență a grupării carbonilice din carbamat. Deoarece spectrul 4 care este înregistrat la 2h de la amestecarea reactanților nu se mai modifică în timp (ceea ce ne indică faptul că se rămâne la stadiul de carbamat și produsul nu ciclizează), s-a hotărât adăugarea *N,N*-dimetilaminopiridinei în cantitate catalitică.

După adăugarea acestui catalizator se observă că banda carbonilică se deplasează treptat la o valoare mai mare a numărului de undă (1761 cm^{-1}), iar acest lucru demonstrează faptul că intermediarul ciclizează. După 1h de la adăugarea catalizatorului spectrul nu se mai modifică. Valoarea benzii specifice grupării carbonilice din această oxazolidin-2-onă în CH_2Cl_2 corespunde cu o valoare găsită în literatură.¹¹⁰

Putem concluziona că intermediarul se obține în 2h la temperatura camerei, iar pentru cea de-a doua etapă, ciclizarea, este necesar și suficient utilizarea catalizatorului DMAP în cantitate catalitică. Această etapă se finalizează în 1h la temperatura camerei.

Cel de-al doilea caz studiat a fost reacția dintre (1*S*,2*R*)(+)-2-amino-1,2-difeniletanol și *bis(o-nitrofenil)carbonat* (1.1 eq) în urma căreia s-a obținut 4*R*,5*S*-difenil-2-oxazolidinona. (Schema 202, Tabelul 59)



Schema 202

Tabelul 59. Reacții ale DoNFC cu aminoalcooli chirali (AA)

Nr.Crt.	Condiții	R ₁ , R ₂	Timp (h)	Produs
1	1,1eq DoNFC 1eq AA	Ph, Ph	2	
2	1,1eq DoNFC 1eq AA 0,1eq DMAP	Ph, Ph	3	
3	1,1eq DoNFC 1eq AA	H, Ph CH ₂	2	
4	1,1eq DoNFC 1eq AA 0,1eq DMAP	H, Ph CH ₂	3	

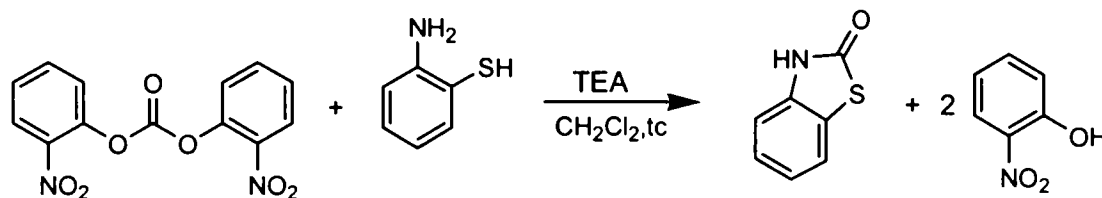
Reacțiile au fost efectuate atât în absența cât și în prezența catalizatorilor. Din analiza prin CSS și IR se poate observa că reacțiile în absența catalizatorului DMAP se opresc la stadiul de intermediar, fără posibilitatea de închidere a ciclului oxazolidin-2-onic. Etapa următoare, ciclizarea, necesită un catalizator bazic.

Reacția de obținere a (4*R*,5*S*)-difenil-2-oxazolidinonei a fost realizată în clorură de metilen cu randament de 95%. S-a utilizat 1eq de (1*S*, 2*R*) (+)2-amino-1,2-difeniletanol, 1,1eq *bis*(*o*-nitrofenil)carbonat și 0,1eq DMAP. Produsul a fost izolat cu randament ridicat, după separare pe coloană (eluent CH₂Cl₂: EtOAc (1: 1)).

Se știe că prin tratarea trifosgenului cu (1*R*, 2*S*) (+)2-amino-1,2-difeniletanol se formează (4*S*,5*R*)-difenil-2-oxazolidinona cu randament de 95% în 7h la temperatura camerei.¹⁷⁹ (vezi Capitolul II.3.2. și III.8.) Reacția *bis*(*o*-nitrofenil)carbonatului cu (1*S*, 2*S*)-(+)-2-amino-1,2-difeniletanol, la aceeași temperatură și la același raport molar al reactanților s-a finalizat în 3h cu randament de 95%. Astfel se confirmă faptul că *bis*(*o*-nitrofenil)carbonatul e la fel de eficient ca și trifosgenul în această sinteză.

II.1.5. Reacții ale bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu binucleofili de tip *N,S*

Dintre binucleofili de tip *N,S* s-a utilizat *o*-aminotiofenolul. S-a lucrat în clorură de metilen și în prezența catalizatorului TEA (2 eq) la temperatura camerei.



Schema 203

Se observă (CSS) că reacția înaintază lent (72h) chiar și cu amina terțiară. După purificarea produsului prin separare pe coloană se obține 2(3H)-benzotiazolona cu randament 72%, care a fost caracterizată prin punct de topire, spectroscopie de IR, spectrometrie de masă, spectroscopie de ¹H- și ¹³C-RMN. (Capitolul II.1.5.)

II.1.6. Concluzii

Bis(o-nitrofenil)carbonatul reacționează cu **aminele aromatice** substituie cu substituenți atragători și respingători de electroni la temperatura camerei în prezență de DMAP cu obținerea de uree aromatice simetrice cu randamente ridicate. Producții se izolează cu randamente mari din mediu de reacție (solvent toluen) prin precipitare.

Bis(o-nitrofenil)carbonatul reacționează cu **diaminele** la temperatura camerei fără a fi necesară introducerea unui catalizator. Se observă că cel mai rapid reacționează diaminele alifatiche iar cel mai lent diaminele aromatice. Metoda în toluen pentru prepararea benzimidazol-2-onei este avantajoasă pentru că produsul precipită în mediul de reacție.

Bis(o-nitrofenil)carbonatul reacționează cu **aminoalcooli** alifatici și aromatici la temperatura camerei în prezență de TEA sau DMAP și duce la formare de carbamați ciclici (oxazolidin-2-one) cu randamente ridicate. Reacțiile au fost urmărite prin cromatografie în strat subțire și spectroscopie de IR, fiind găsite astfel condițiile optime obținerii produșilor doriți.

S-a reușit prepararea unor oxazolidin-2-one chirale printr-o metodă nouă pornind de la *bis(o*-nitrofenil)carbonat și aminoalcooli chirali. Oxazolidin-2-onele chirale prezintă importanță în sinteza asimetrică deoarece ele se pot folosi ca auxiliari chirali în sinteze stereoselective de compuși biologic activi.

(4*R*,5*S*)-4,5-Difenil-2-oxazolidinona (**19**) este utilizat ca auxiliar chiral¹⁸¹ și agent nucleofil¹⁸² în sinteze asimetrice.

Bis(o-nitrofenil)carbonatul reacționează cu ***o*-aminotiofenol** la temperatura camerei în prezență de TEA cu formarea 2(3H)-benzotiazolonei cu randament bun.

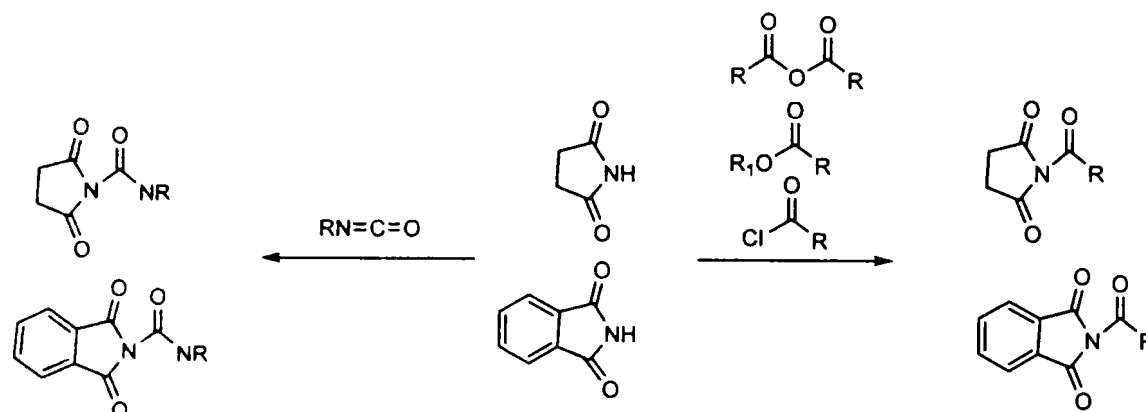
Astfel, s-a găsit o **nouă metodă** de obținere a ureelor aromatice *N,N'*-disubstituite simetric, ureelor ciclice, carbamaților ciclici și 2(3H)-benzotiazolonei folosind *bis(o*-nitrofenil)carbonatul ca înlocuitor al fosgenului.

II.2. STUDII, OBTINERE ȘI REACȚII ALE *N,N'*-CARBONILDIIMIDELOR

O altă clasă de potențiali înlocuitori ai fosgenului care au fost tratați în această teză derivă de la imide ciclice.

II.2.1. Introducere

Succinimida și ftalimida pot fi acilate prin tratare cu anhidridă acetică⁴⁵, anhidridă trifluoroacetică⁴⁴, cloruri acide⁴⁶, esteri și cetene⁴⁷ sau pot fi transformate în derivați funcționali ai acidului carbonic prin tratare cu izocianati^{47b}.

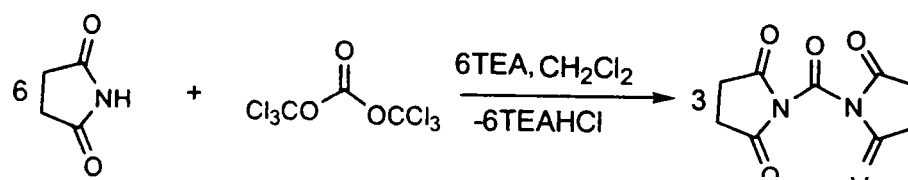


Schema 204

Katritzky⁴⁴ menționează că *N*-trifluoroacetilsuccinimida prezintă o reactivitate mărită față de nucleofili cu azot și oxigen, grupa succinimidil având rol de activare a acidului trifluoroacetic pentru obținerea de esteri și amide. Acest fapt ne-a determinat să studiem obținerea unor *N,N'*-carbonildiimide cu scopul de a verifica reactivitatea lor ca înlocuitori ai fosgenului. Din studiul de literatură efectuat nu s-au găsit informații privind obținerea nici unei *N,N'*-carbonildiimide.

II.2.2. Obținerea *N,N'*-carbonildisuccinimidei din trifosgen

S-a încercat prepararea *N,N'*-carbonildisuccinimidei pornind de la trifosgen și succinimidă, reacția desfășurându-se în CH_2Cl_2 în prezența TEA, care are rolul de a capta acidul clorhidric care se degajă.



Schema 205

În prima variantă s-a lucrat cu exces 10% de SuH și 10% de TFG. Se observă că la scurt timp după amestecarea reactanților în masa de reacție se formează un precipitat care se acumulează în timp. După 3h de agitare la temperatura camerei precipitatul format se filtrează. Analizat în IR (pastilă KBr) se observă că acesta prezintă benzi specifice *N,N'*-carbonildisuccinimidei la 1824 cm^{-1} și la $1754,9\text{ cm}^{-1}$ ($\eta = 47\%$).

Când s-a lucrat la un raport molar al reactanților de TFG: Su: TEA de 1: 6: 6, se observă că randamentul de formare al *N,N'*-carbonildisuccinimidei crește la 66%. Punctul de topire al precipitatului obținut după recristalizare din acetonitril este 290-293°C.

La analiza prin FT-IR s-a observat că pentru soluțiile inițiale de trifosgen și succinimidă apar benzi în domeniul vibrațiilor de valență ale grupelor carbonilice la 1830 cm^{-1} în cazul trifosgenului și respectiv 1780.9, 1753.9 și 1721 cm^{-1} pentru succinimidă. Introducerea trifosgenului determină apariția precipitatului care face imposibilă analiza în IR. După filtrarea precipitatului (*N,N'*-carbonildisuccinimida), se observă că acesta prezintă benzi noi la valorile 1823.3 și 1753.9 cm^{-1} (pastilă KBr) și care diferă de benzile materiilor prime. Randamentul este de doar 66% deoarece s-a constatat că *N,N'*-carbonildisuccinimida prezintă, totuși, o anumită solubilitate în CH_2Cl_2 .

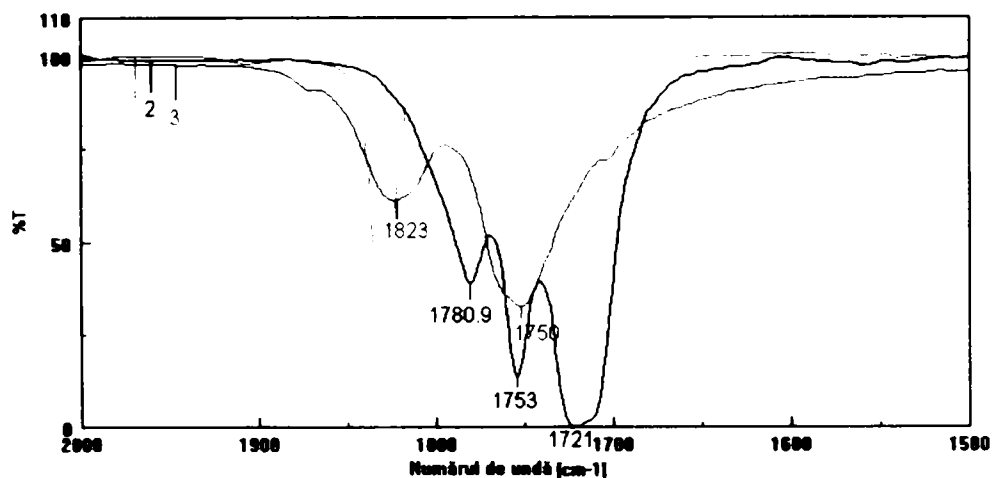


Figura 19. Spectrele IR pentru 1) trifosgen în CH_2Cl_2 (verde), 2) succinimidă în CH_2Cl_2 (albastru), 3) *NN'*-carbonildisuccinimida în CH_2Cl_2 (roșu)

N,N'-Carbonildisuccinimida a fost caracterizată prin pt., IR, SM, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN și analizată inclusiv prin difracție de raze X obținându-se datele caracteristice structurii cristaline care sunt prezentate în Tabelul 60.

Tabelul 60. Datele cristaline pentru *N,N'*-carbonildisuccinimidă

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$	$D_x = 1,608 \text{ Mg/m}^3$
$M = 224,17$	Radiație Mo $K\alpha$
Monoclinic, $P2_1/c$	Parametrii celulei din
$a = 7,2372(11) \text{ \AA}$	5487 reflexii
$b = 132,396(2) \text{ \AA}$	$\theta = 2,6-30,4^\circ$
$c = 9,5519(12) \text{ \AA}$	$\mu = 0,13 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 90,01(2)^\circ$	$T = 133(2)\text{K}$
$V = 926,1(2) \text{ \AA}^3$	plăcute, incolore
$Z = 4$	0,30 x 0,15 x 0,10 mm

Molecula prezintă o axă de simetrie care trece de-a lungul legăturii C9=O5. Inelele de succinimidă formează cu planul grupei carbonilice un unghi de 39,17°. Fiecare atom de hidrogen este implicat în legături slabe de hidrogen C-H...O care leagă moleculele într-o rețea tridimensională complexă.^{158, 159}

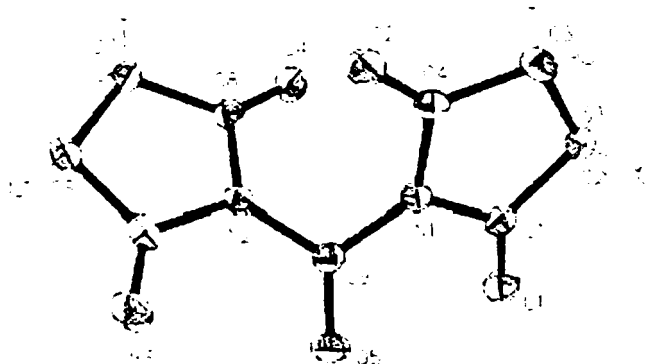
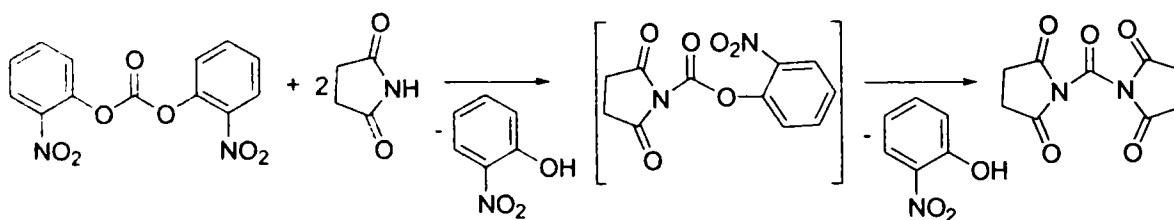


Figura 20. Molecula de *N,N'*-carbonildisuccinimida în structura cristalină

II.2.3. Obținerea *N,N'*-carbonildisuccinimidei din *bis(o-nitrofenil)carbonat*

S-a încercat prepararea *N,N'*-carbonildisuccinimidei pornind de la *bis(o-nitrofenil)carbonat* (DoNFC) și succinimidă.



Schema 206

S-a studiat reacția atât la temperatura camerei, cât și la reflux, în prezența sau în absența catalizatorilor bazici, rezultatele fiind prezentate în Tabelul 61.

Tabelul 61. Reacția *bis(o-nitrofenil)carbonatului* (DoNFC) cu succinimida (Su)

Nr. Crt.	DoNFC: Su: Cat. (eq)	Catalizator	Solvent	Produs ($\eta_{\text{CDS}}\%$)	Timp(h), temp.
1	1: 2,1: 2	TEA	CH ₂ Cl ₂	3	5 zile, t.c.
2	1: 2,1: 0,1	DMAP	CH ₂ Cl ₂	30	20 min, t.c.
3	1: 2,1: 0,1	DMAP	CH ₂ Cl ₂	5,4	1h 15min (-5°C), 20 min (20°C)
4	1: 1: 0,1	DMAP	CH ₂ Cl ₂	6	20 min, t.c.
5	1: 2,1	-	Toluen	68	6h 30min, reflux

* t.c. = temperatura camerei

Atunci când reacția are loc în clorură de metilen și în prezența catalizatorilor, *N,N'*- carbonildisuccinimida formată precipită în mediul de reacție, dar izolarea s-a realizat cu randament scăzut. Cele mai bune rezultate s-au obținut dacă reacția s-a efectuat în toluen la reflux (6h 30min) și în absența catalizatorului.

S-a încercat izolarea intermediarului *N*-*o*-nitrofenoxicarbonilsuccinimida, dar, deși s-a lucrat la un raport molar al reactanților de DoNFC: Su (1: 1), după 20 min. de agitare la temperatura camerei, a început să precipite *N,N'*-carbonildisuccinimida. S-a încercat izolarea intermediarului prin separare pe coloană, dar probabil că intermediarul este instabil, deoarece s-a descompus, la final reușindu-se izolarea doar a *o*-nitrofenolului și a succinimidei.

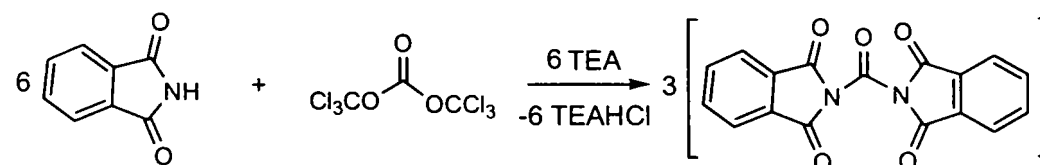
Astfel, *N,N'*- carbonildisuccinimida a fost reobținută printr-o metodă nouă care constă în înlocuirea trifosgenului cu *bis(o*-nitrofenil)carbonat. Produsul obținut prezintă aceleași caracteristici ca și în cazul anterior, când s-a obținut din trifosgen.

În comparație cu metoda cu trifosgen, această metodă este avantajoasă deoarece, trifosgenul, denumit și 'fosgen solid' se comportă ca trei molecule de fosgen și se poate descompune în fosgen la încălzire sau în prezența oricărui nucleofil, chiar și umiditatea din aer determină descompunerea în fosgen care este toxic.¹⁶⁰ În plus metoda care folosește *bis(o*-nitrofenil)carbonat prezintă marele avantaj că în felul acesta nu se mai obține ca produs secundar HCl.

II.2.4. Studiul obținerii *N,N'*-carbonildiftalimidei

II.2.4.1. Reacția cu trifosgen

Luând în considerare metoda de obținere a *N,N'*-carbonildisuccinimidei din TFG, se încearcă efectuarea unui studiu de obținere a *N,N'*-carbonildiftalimidei (CDF) în aceleași condiții. Astfel, într-o primă variantă, se tratează trifosgenul (TFG) cu ftalimida (Ft) în prezența trietilaminei (TEA) (Schema 207), la un raport molar al reactanților de TFG: Ft: TEA = 1: 6: 6, în clorură de metilen. Reacția se analizează prin spectroscopie de FT-IR cu scopul de a urmări evoluția reacției și de a stabili timpul finalizării ei. (Figura 21)



Schema 207

Pentru a observa mai bine modificările care au avut loc, spectrele prezentate se analizează în domeniul lărgit al vibrațiilor de valență a grupelor carbonilice. Suprapunând spectrele făcute în soluție, se constată că, după introducerea trifosgenului (Figura 21.3), în spectrul de IR se observă dispariția benzilor inițiale ale trifosgenului și apariția unor benzi noi la 1820 cm^{-1} , 1802 cm^{-1} și 1767 cm^{-1} , care nu se mai modifică în timp.

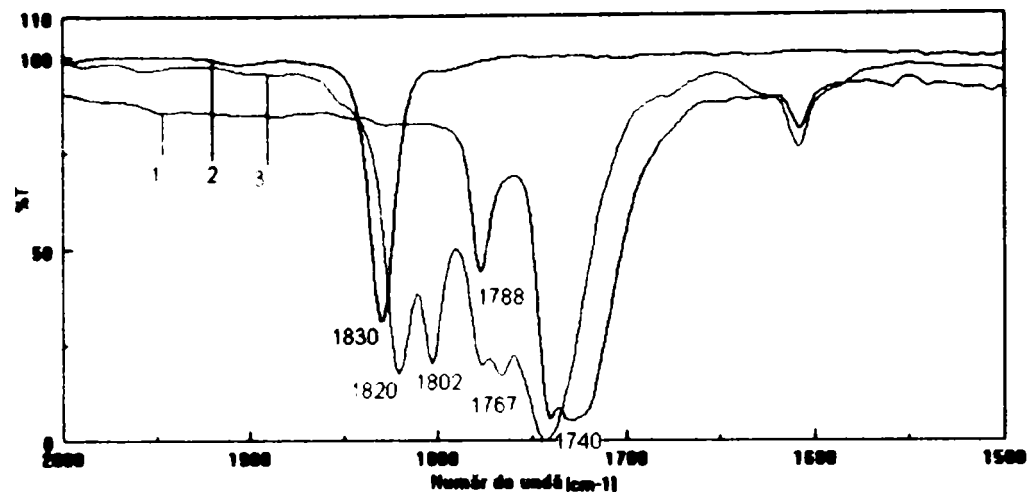


Figura 21. Spectrele IR (CH_2Cl_2 , domeniul $2000\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$) pentru: 1) Ft, TEA, CH_2Cl_2 (maro), 2) Trifosgen (albastru); 3) Ft, TEA, CH_2Cl_2 , TFG (roșu)

În urma prelucrării masei de reacție și evaporării solventului se obține un reziduu care analizat în IR (pastilă KBr) prezintă benzi la 1817 cm^{-1} și 1799 cm^{-1} ce aparțin ureei, dar care se descompune la spălarea cu apă. (Figura 22)

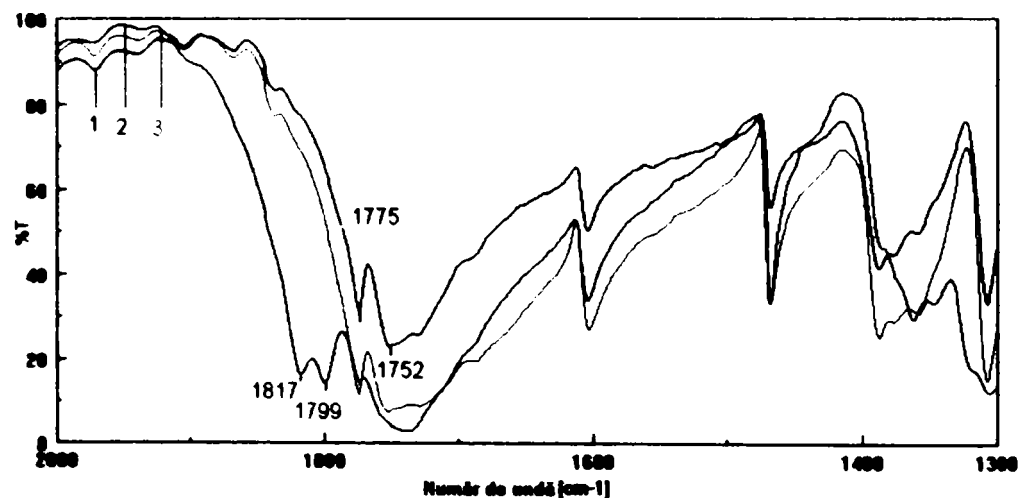


Figura 22. Spectrele IR (past KBr, domeniul $1900\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$) pentru: 1) Ftalimida, (negru), 2) Reziduu obținut după îndepărtarea solventului (albastru), 3) Produs obținut după spălarea cu apă (roșu)

Se reia sinteza în THF, pe de o parte pentru că ftalimida se dizolvă în acest solvent, iar pe de altă parte pentru a îndepărta clorhidratul TEA-ei prin filtrare. Se tratează trifosgenul (TFG) cu ftalimida (Ft) în prezența trietilaminei (TEA) (Schema 207), la un raport molar al reactanților de TFG: Ft: TEA = 1: 6: 6, în solvent tetrahidrofuran. Și în acest caz reacția se analizează prin spectroscopie de FT-IR și se constată că imediat după introducerea trifosgenului (Figura 23.3) în spectrul de IR se observă dispariția benzilor inițiale ale trifosgenului și apariția unor benzi noi la 1821 cm^{-1} și 1802 cm^{-1} . Înregistrările sunt îngreunate datorită faptului că precipită clorhidratul trietilaminei.

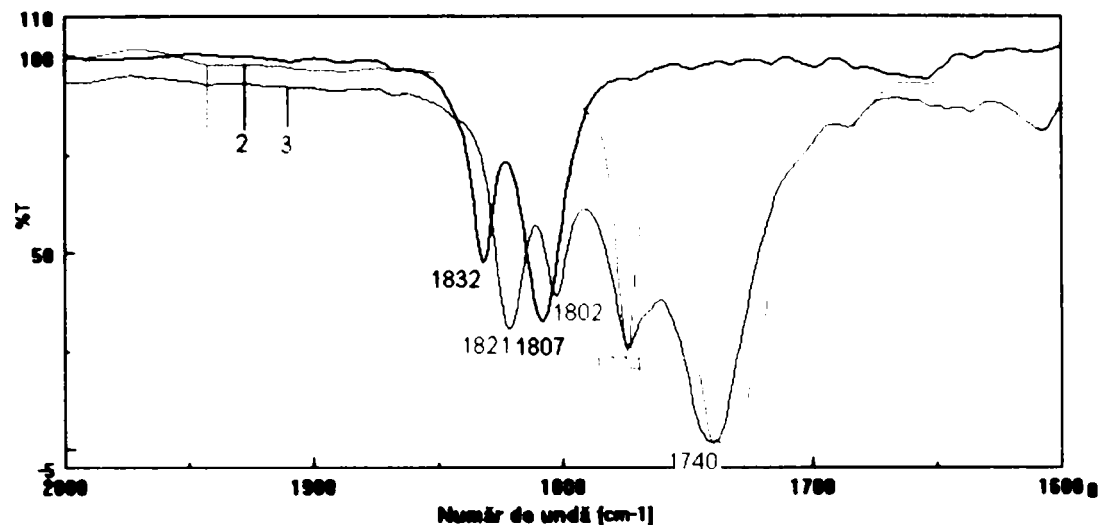


Figura 23. Spectrele IR (THF, domeniul $2000-1600\text{ cm}^{-1}$) pentru: 1) Ft: TEA în THF(verde); 2) TFG în THF (albastru); 3) Ft: TEA: TFG în THF (roșu)

S-a studiat în IR evoluția reacției în THF în funcție de raportul reactanților și s-au folosit rapoarte ale reactanților de Ft: TFG: TEA = 1: 6: 6 și respectiv de 1: 6.6: 6.6.

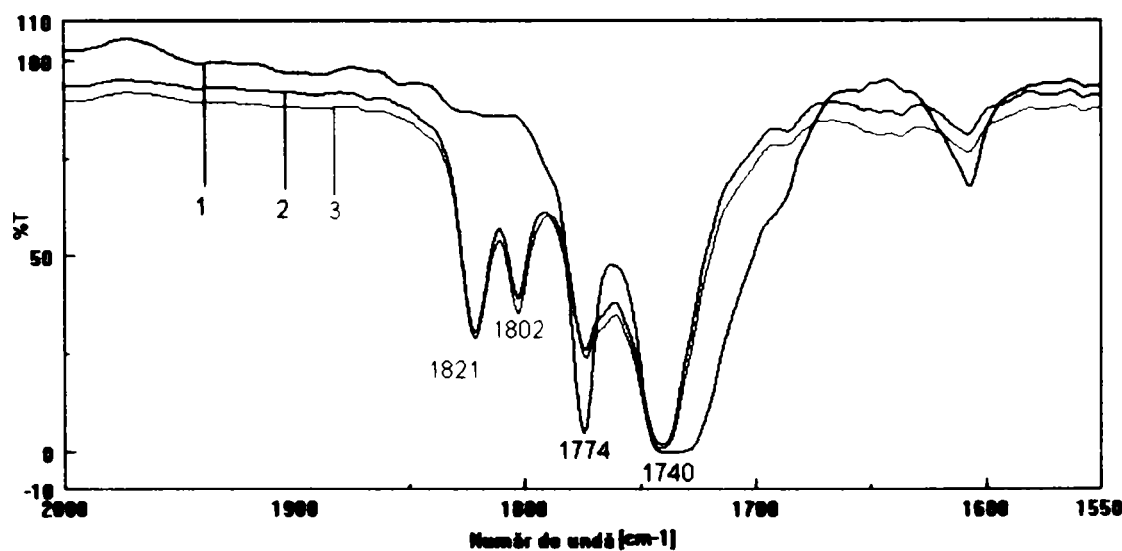


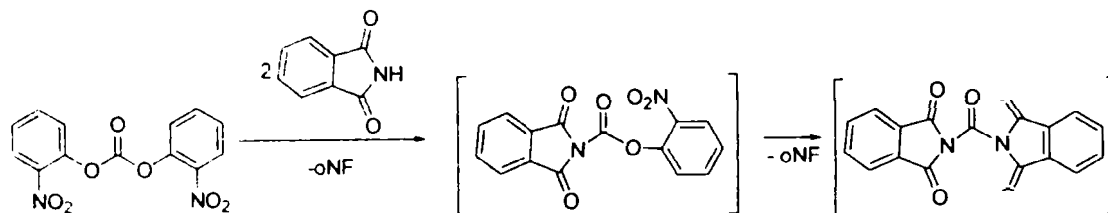
Figura 24. Spectrele IR (THF, domeniul $2000-1600\text{ cm}^{-1}$) pentru: 1) Ftalimidă în THF (negru); 2) TFG: Ft: TEA = 1: 6: 6 (albastru); 3) TFG: Ft.: TEA = 1: 6.6: 6.6 (roșu)

Din suprapunerea spectrelor se observă că indiferent de raportul reactanților în IR apar aceleași benzi (1821 cm^{-1} și 1802 cm^{-1}).

După prelucrarea masei de reacție se obține un reziduu care analizat în IR (pastilă KBr) prezintă benzi la 1816 cm^{-1} și 1799 cm^{-1} , care, se pare că aparțin ureei, dar care este în amestec cu ftalimida, nereușindu-se încă o purificare satisfăcătoare datorită posibilei instabilități a produsului.

II.2.4.2. Reacția cu bis(*o*-nitrofenil)carbonat

Deoarece cele mai bune rezultate în cazul reacției de obținere a *N,N'*-carbonildisuccinimidei din DoNFC sunt cele în toluen la reflux și fără catalizator, s-a încercat sintetizarea *N,N'*-carbonildiftalimidei (CDS) în aceleași condiții.



Schema 208

Dacă se efectuează sinteza la un raport molar al reactanților de DoNFC: Ft (1: 1), se observă că după 22h de reflux se formează *N*-*o*-nitrofenoxicarbonilftalimida, care, după separare prin CSS, s-a izolat cu un randament de doar 5%. Acest intermediar se descompune la temperatura camerei în câteva ore.

Atunci când se efectuează sinteza la un raport molar al reactanților de DoNFC: Ft (1: 2,1), se observă că după 4h de reflux în mediul de reacție există intermediarul *N*-*o*-nitrofenoxicarbonilftalimidă, care precipită la rece alături de ftalimidă, dar care nu trece în ureea finală, nici după 25h de reflux. De aceea s-a hotărât adăugarea unui catalizator (0,1 eq DMAP) pentru cea de-a doua etapă. Se observă că reacția evoluează lent chiar și la reflux și trece în ureea finală după 33h. S-a încercat izolarea *N,N'*-carbonildiftalimidei prin separare pe coloană folosind ca eluent amestecul eter de petrol: clorură de metilen (1: 2), dar probabil că aceasta este instabilă deoarece s-a descompus, în final izolându-se doar ftalimida. Dacă s-a lucrat cu un exces de ftalimidă, după 50h de reflux în sistem încă mai era prezentă *N*-*o*-nitrofenoxicarbonilftalimida.

Tabelul 62. Reacția bis(*o*-nitrofenil)carbonatului (DoNFC) cu ftalimida (Ft)

Nr. Crt.	DoNFC: Ft: DMAP	Solv.	Timp, condiții	Produs (η%)	IR (cm ⁻¹)
1	1 : 1	Toluen	22h, reflux	Interm. ^a	1816,1771.3
2	1: 2.1	Toluen	25h, reflux	Interm.- ftal.	1816,1771.3 1774, 1750
3	1: 2.1: 0.1	Toluen	33h, reflux	Uree- ftalimidă ^c	1816,1799, 1774, 1750
4	1: 9	Toluen	50h, reflux	Interm.-uree-ftalimidă ^b	1816,1799, 1774, 1750

^a S-a izolat interm. = *N*-*o*-nitrofenoxicarbonilftalimidă care s-a descompus la temperatura camerei în câteva ore; ^bS-a izolat un amestec de *N*-*o*-nitrofenoxicarbonilftalimidă, *N,N'*-carbonildiftalimidă și ftalimidă; ^cCatalizatorul s-a adăugat în etapa a doua, după 20h de reflux. S-a izolat amestec de *N,N'*-carbonildiftalimidă și ftalimidă

În Figura 25 sunt prezentate comparativ spectrul *N,N'*-carbonildiftalimidei obținută din trifosgen și cea din *bis(o-nitrofenil)carbonat*, alături de spectrul ftalimidei și al *N-o-nitrofenoxicarbonilftalimidei* înainte de descompunere.

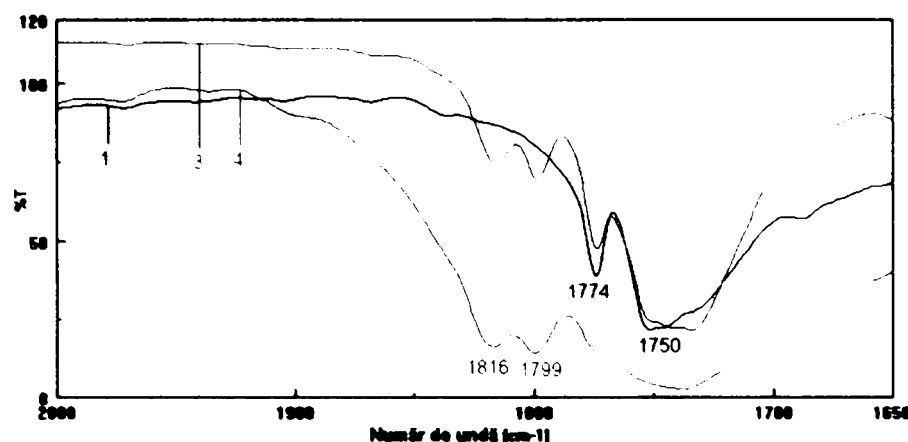


Figura 25. Spectrele IR (pastilă KBr) pentru 1) ftalimida (albastru închis); 2) *N-o-nitrofenoxicarbonilftalimidă* (albastru deschis); 3) *N,N'*-carbonildiftalimidei și ftalimida din DoNFC (roz); 4) *N,N'*-carbonildiftalimidei și ftalimida din TFG (roșu)

Cu toate că nu s-a reușit izolarea *N,N'*-carbonildiftalimidei datorită faptului că se descompune pe coloană, s-a arătat că aceasta se formează și din *bis(o-nitrofenil)carbonat*, la fel ca și în cazul reacției cu trifosgenul.

II.2.5. Reacții ale *N,N'*-carbonildisuccinimidei cu nucleofili cu azot

Pentru a demonstra că *N,N'*-carbonildisuccinimida poate fi utilizată ca înlocuitor al fosgenului, se efectuează reacții ale acesteia (CDS) cu amine alifatică, cu scopul de a obține uree simetrice.

II.2.5.1. Studiul reacției *N,N'*-carbonildisuccinimidei cu ciclohexilamină

S-a încercat inițial obținerea *N,N'*-diciclohexilureei, aplicând aceeași metodă ca în cazul reacțiilor *bis(o-nitrofenil)carbonatului* cu aminele.

S-a observat că, atunci când s-a lucrat la un raport molar al reactanților de *N,N'*-carbonildisuccinimidă: amină: trietilamină (1: 3: 3) în CH_2Cl_2 la temperatura camerei, în mediu de reacție se formează un precipitat la 30 min de la amestecarea reactanților. Analizat în IR, acesta prezintă benzi la $1688,4\text{ cm}^{-1}$, $1639,2\text{ cm}^{-1}$ și la $1557,2\text{ cm}^{-1}$, benzi care nu sunt specifice ureei simetrice (*N,N'*-diciclohexilureei), iar punctul de topire este diferit ($205\text{-}207^\circ\text{C}$) de cel găsit în literatură ($229\text{-}230^\circ\text{C}$)¹⁶¹ pentru *N,N'*-diciclohexiluree.

La analiza $^1\text{H-RMN}$ a acestui solid, se observă că acesta prezintă un singlet pentru un proton la 9 ppm, care aparține grupării NH aflată între două grupări C=O (H-5), un dublet la 8,2 ppm și altul la 5,5 ppm, care aparțin celorlalte grupări NH (H-2 respectiv H-6), un multiplu la 3,7 ppm pentru doi protoni specifici celor două grupări CH din ciclurile ciclohexilice (H-1), două triplete la 2,4 ppm și respectiv 2,6 ppm, care sunt specifice celor două grupări CH_2 (H-3, H-4)(care indică deschiderea ciclului

succinimidic) și multipletele de la 1,64 ppm și 1,2 ppm specifice grupărilor ciclohexil (H-7).

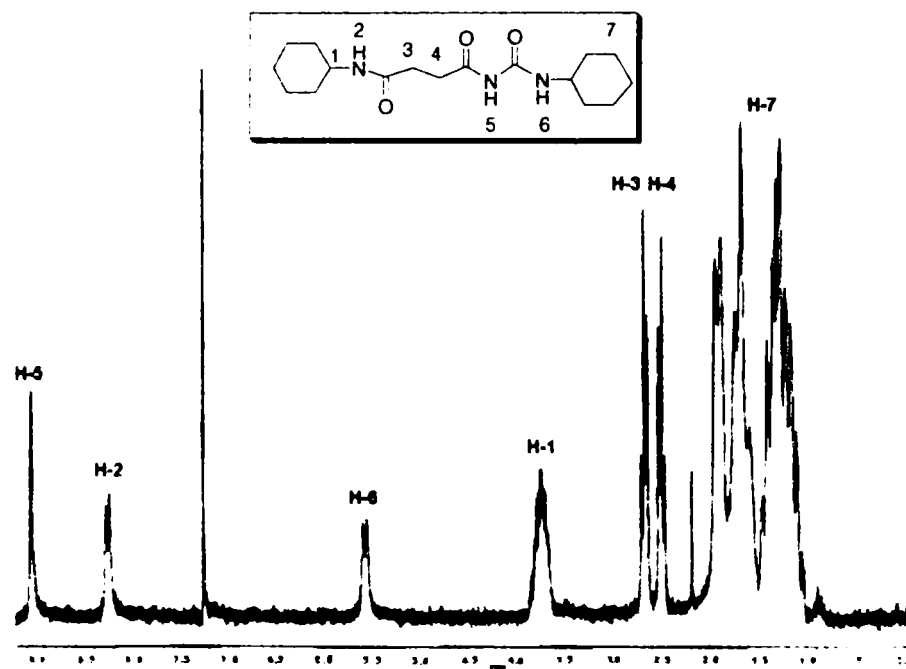


Figura 26. Spectrul ^1H -RMN al compusului 23

Și din analiza SM se observă că apare picul molecular la 323, pic care corespunde cu masa moleculară a *N*-ciclohexil-4(3-ciclohexil-ureido)-4-oxo-butiramidei (23).

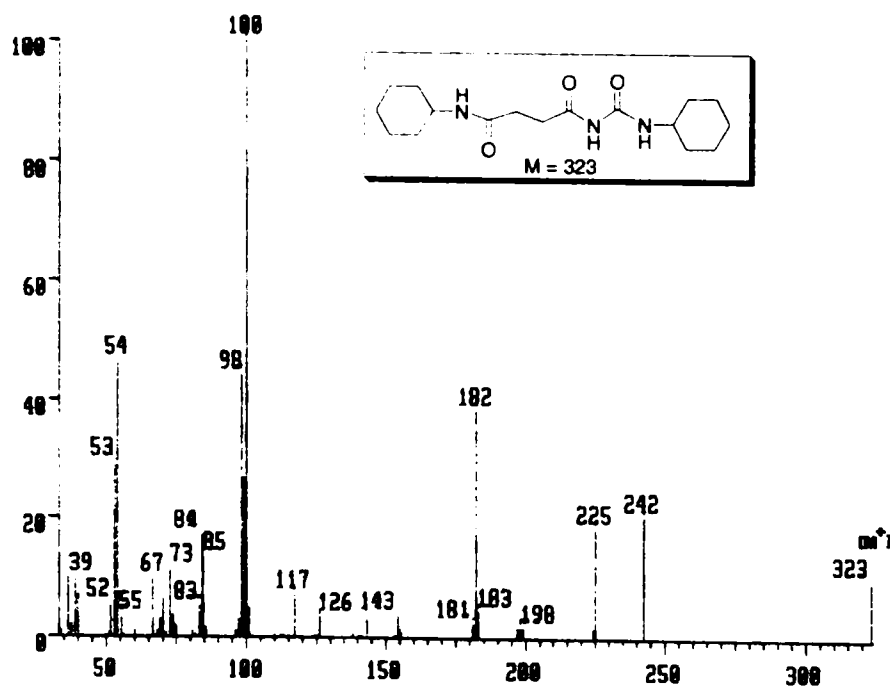
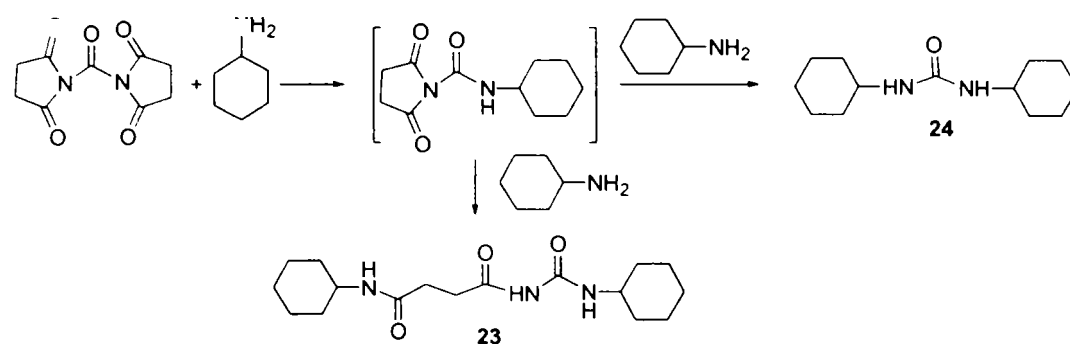


Figura 27. Spectrul de masă al compusului 23

Putem spune că ciclul intermediarului *N*-succinimidil-*N'*-ciclohexiluree nu este stabil și poate fi cu ușurință desfăcut în prezența unui nucleofil. În cazul de față, ciclohexilamina aflată în exces.



Schema 209

Atunci când s-a lucrat la un raport molar al reactanților de *N,N'*-carbonildisuccinimidă: ciclohexilamină: trietilamină (1: 2,1: 2,1) în acetonitril, se observă că după 49h de reflux se obține uree simetrică, dar numai cu 25,4% randament. S-a presupus că amina terțiară împiedecă formarea ureei simetrice și de aceea s-a încercat efectuarea sintezei în absența trietilaminei. Se observă că dacă reacția are loc la temperatura camerei se formează ureea simetrică, dar, datorită faptului că, atât compusul (23) cât și *N,N'*-dicyclohexilureea (24) precipită în sistem, în final se obține *N,N'*-dicyclohexiluree și urme de compus (23). De aceea s-a încercat sinteza la reflux în acetonitril, caz în care s-a îmbunătățit randamentul, iar produsul final, care a cristalizat în mediul de reacție, s-a dovedit a fi *N,N'*-dicyclohexilureea. (Tabelul 63)

Tabelul 63. Condițiile reacției *N,N'*-carbonildisuccinimidei (CDS) cu ciclohexilamina (A)

Nr. Crt	Rap. mol. CDS:A:TEA	Solvent	Timp, condiții	Produs	Rand (%)	IR ($\nu_{C=O}$)
1	1: 3: 3	CH ₂ Cl ₂ (5ml)	1h15', t.c.	23	28,6	1688.4, 1639.2, 1557.2
2	1: 3: 3	CH ₂ Cl ₂ (5ml)	4 zile, t.c.	23, 24	-	1626.6, 1574.5, 1688.4, 1639.2, 1557.2
3	1: 2.1: 2.1	CH ₃ CN (16ml)	49h, refl	24	25,4	1626.6, 1574.5
4	1: 2.1	CH ₃ CN (20ml)	4h, t.c.	24, urme 23	62,6 uree	1626.6, 1574.5, 1688.4, 1639.2, 1557.2
5	1: 2.1	CH ₃ CN (10ml)	8h, refl., 37h, t.c.	24	78,5	1626.6, 1574.5,

Prin suprapunerea spectrelor de IR corespunzătoare *N*-ciclohexil-4-(3-ciclohexil-ureido)-4-oxo-butiramidei (23) și a *N,N'*-dicyclohexilureei (24) se observă că se obțin benzi diferite în domeniul vibrației de valență a grupărilor carbonilice. (Figura 28)

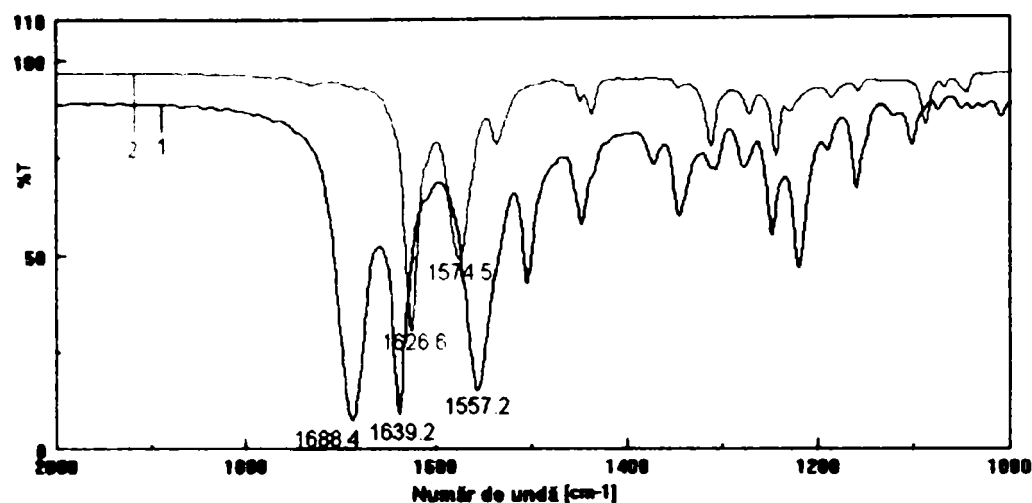
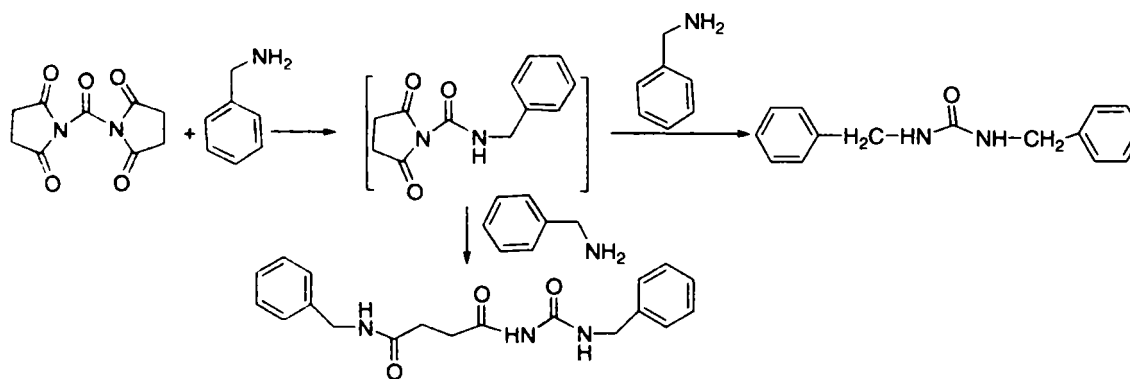


Figura 28. Spectrele IR (past. KBr, domeniul $2000-1000\text{ cm}^{-1}$) pentru: 1) *N*-ciclohexil-4(3-ciclohexil-ureido)-4-oxo-butiramidă (albastru), 2) *NN'*-diciclohexilureea (roșu)

II.2.5.2. Studiul reacției *N,N'*-carbonildisuccinimidei cu benzilamină

Deoarece la reacția *N,N'*-carbonildisuccinimidei cu ciclohexilamina s-a arătat că prezența aminei terțiare nu facilitează reacția, s-au efectuat reacții ale *N,N'*-carbonildisuccinimidei cu benzilamina în diferiți solvenți, la diferite concentrații, la reflux sau la temperatura camerei și în absența catalizatorului.



Schema 210

S-a izolat *N*-benzil-4(3-benzil-ureido)-4-oxo-butiramidei (**25**) cu randament ridicat (93%) dacă s-a lucrat la un raport molar al reactanților de *N,N'*-carbonildisuccinimidă: benzilamină (1: 3) în clorură de metilen și s-a observat că indiferent de concentrația la care se lucrează, se formează un precipitat la temperatura camerei, atât în clorură de metilen, cât și în acetonitril. Analizat în IR (Figura 29), acesta prezintă benzi la 1704.7 cm^{-1} , 1682.6 cm^{-1} , 1638.2 cm^{-1} (*N,N'*-dibenzilureea are benzi la 1626 cm^{-1} și 1572 cm^{-1}), iar punctul de topire este $210-212^{\circ}\text{C}$ (*N,N'*-dibenzilureea are p.t. = $167-170^{\circ}\text{C}$)¹⁶².

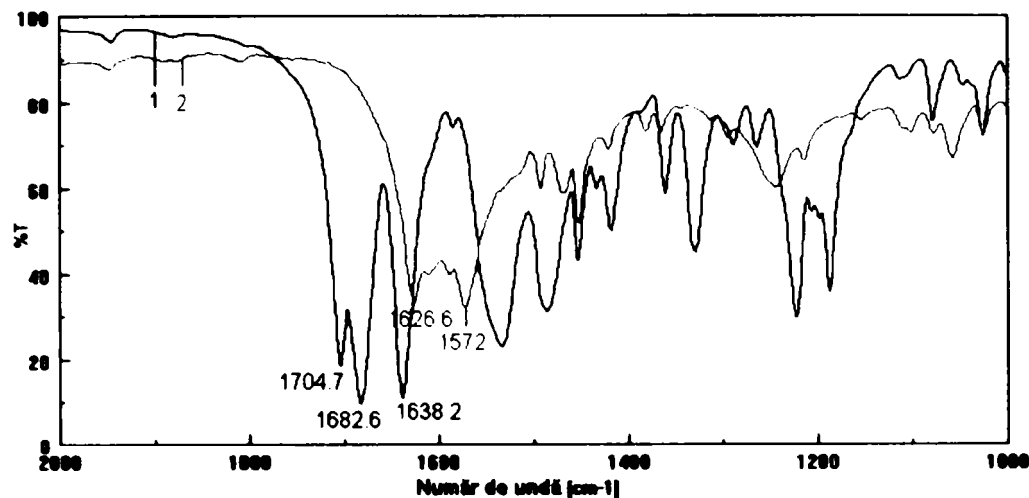


Figura 29. Spectrele IR (past KBr, domeniul $2000-1000\text{ cm}^{-1}$) pentru: 1) *N*-benzil-4(3-benzil-ureido)-4-oxo-butiramidă (25)(albastru), 2) *NN'*-dibenzilureea (roșu)

Din analiza SM se observă că apare picul molecular la 339, pic care corespunde cu masa moleculară a *N*-benzil-4(3-benzil-ureido)-4-oxo-butiramidei (Figura 30) iar spectrul $^1\text{H-RMN}$ confirmă structura acestui compus prin deplasările chimice corespunzătoare protonilor din moleculă (Figura 31): un singlet pentru un proton la 10.4 ppm, care aparține grupării NH aflată între cele două grupări C=O (H-6), două triplete la 8.7 ppm și 8.3 ppm, care aparțin celorlalte două grupări NH (H-3, respectiv H-7), un multiplu la 7.29 ppm pentru cei 10 protoni aromatici (H-1), două dublete la 4.3 ppm respectiv 4.2 ppm pentru cele două grupări CH_2 legate de nucleele aromatice (H-2, H-8) și două triplete la 2.5 ppm și 2.4 ppm pentru cele două grupări CH_2 adiacente (H-4, H-5).

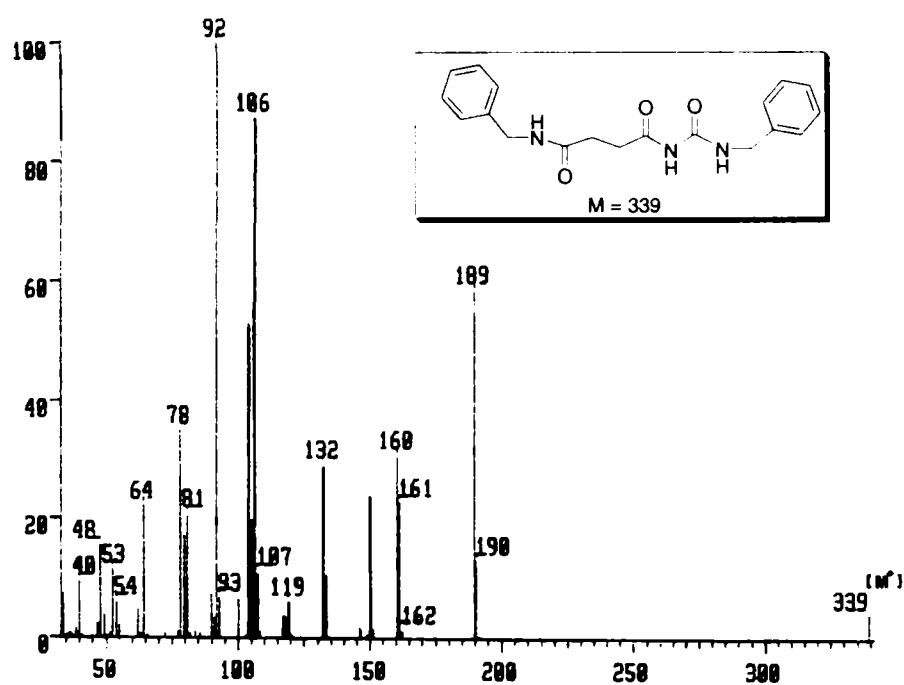


Figura 30. Spectrul de masă al compusului 25

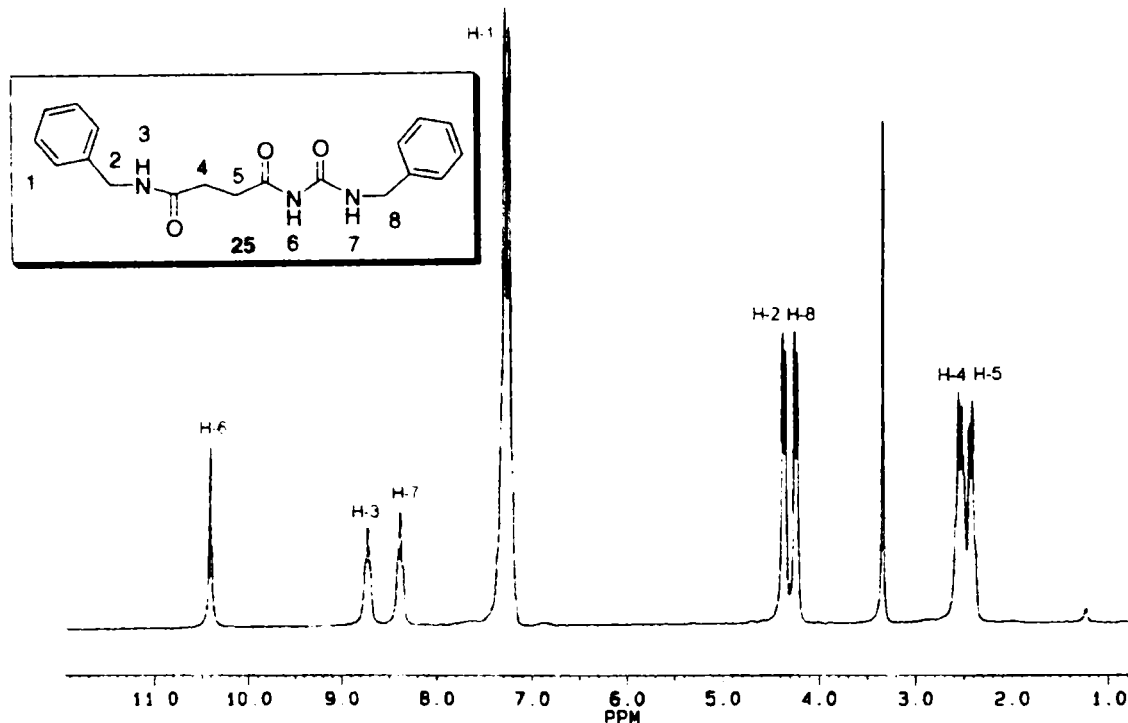


Figura 31. Spectrul ^1H -RMN al compusului 25

Dacă se efectuează sinteza la reflux, se observă că după 48h de reflux se obține *N*-benzil-4(3-benzil-ureido)-4-oxo-butiramida care cristalizează la răcire în cantitate mică, iar ureea simetrică, fiind solubilă în acetonitril, rămâne în filtrat, alături de produsul secundar, succinimida.

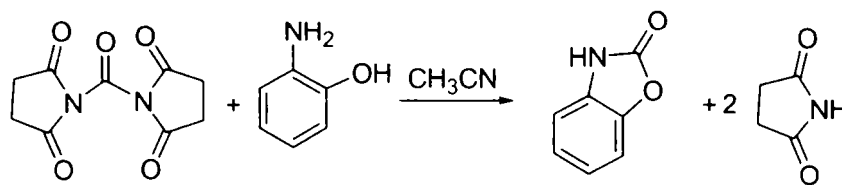
Tabelul 64. Condițiile reacției *N,N'*-carbonildisuccinimidei (CDS) cu benzilamina (A)

Nr. Crt.	R. mol. CDS: A	Solvent	Timp, condiții	Produs	Rand (%)	IR ($\nu_{\text{C=O}}$)
1	1: 1.3	CH_2Cl_2 (6ml)	1h, t.c.	25	47.7	1704.7, 1682.6, 1638.2
2	1: 3	CH_2Cl_2 (9ml)	16 zile, t.c.	25, (uree urme)	93.16	1704.7, 1682.6, 1638.2
3	1: 2.1	CH_3CN (20ml)	4h, t.c.	25 (uree)*	42	1704.7, 1682.6, 1638.2, 1626.6, 1572
4	1: 2.1	CH_3CN (16ml)	48h, refl.	25 (uree)*	14.7	1704.7, 1682.6, 1638.2, 1626.6, 1572

* Compusul 25 precipită în acetonitril la rece iar *N,N'*-dibenzilureea rămâne în soluție.

II.2.6. Reacția *N,N'*-carbonildisuccinimidei cu *o*-aminofenol

A fost efectuată reacția *N,N'*-carbonildisuccinimidei (CDS) cu *o*-aminofenol în acetonitril și s-a constatat că dacă se lucrează cu exces 10% de CDS, reacția se finalizează în 14h la temperatura de reflux¹⁶³ (Schema 211).



Schema 211

Produsul brut a fost purificat pe coloană utilizând ca eluent amestecul EtOAc: CH₂Cl₂ (1: 5). Benzoxazolidin-2-ona a fost izolată cu un randament de 83%, caracterizată prin p.t., IR, SM, ¹H-RMN, ¹³C-RMN și comparată cu datele din literatură.

II.2.7. Concluzii

S-a obținut *N,N'*-carbonildisuccinimida, un compus nedescris în literatură, prin două metode: pornind de la trifosgen și succinimidă, reacția desfășurându-se în CH₂Cl₂ în prezența TEA și pornind de la *bis(o*-nitrofenil)carbonat și succinimidă, reacția desfășurându-se în CH₂Cl₂ în prezența DMAP sau în toluen la reflux. Metoda cu *bis(o*-nitrofenil)carbonat este avantajoasă deoarece se evită formarea de HCl.

Astfel, s-a obținut prin două metode și caracterizat, inclusiv prin difracție de raze X un nou compus cu posibile aplicații în sinteza organică ca înlocuitor al fosgenului.

S-au realizat două studii de obținere a *N,N'*-carbonildifalimidei, din trifosgen în CH₂Cl₂ sau în THF și din *bis(o*-nitrofenil)carbonat în toluen. S-a demonstrat că în ambele variante reacția are loc, dar nu s-a reușit izolarea produsului pur deoarece acesta este instabil.

Reactivitatea *N,N'*-carbonildisuccinimidei a fost studiată în reacții cu amine alifatiche. S-au obținut astfel uree simetrice precum și doi compuși noi, *N*-ciclohexil-4(3-ciclohexil-ureido)-4-oxo-butiramida și *N*-benzil-4(3-benzil-ureido)-4-oxo-butiramida datorită faptului că atacul nucleofil al aminei s-a realizat atât asupra carbonilului de tip ureic, cât și asupra carbonilului de tip imidic.

S-a arătat că *N,N'*-carbonildisuccinimida reacționează cu *o*-aminofenol și formează benzoxazolidin-2-onă cu randament ridicat la reflux chiar și fără catalizator.

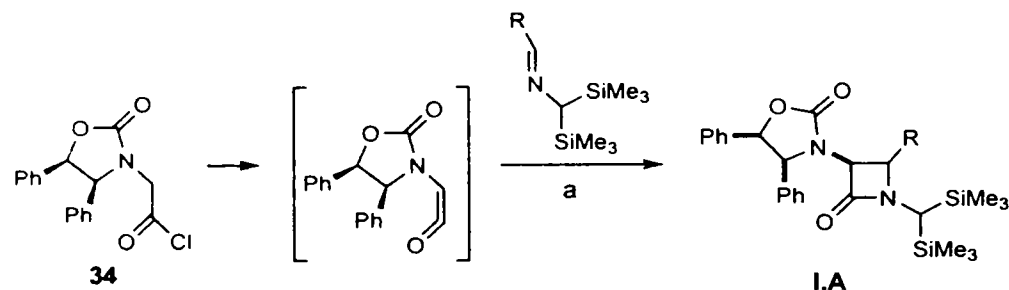
Astfel, au fost sintetizați trei compuși noi și au fost reobținuți doi compuși cunoscuți printr-o nouă metodă.

II.3. STUDII, OBTINERE ȘI UTILIZĂRI DE β -LACTAME

Derivații funcționali ai acidului carbonic, în special cei de tip oxazolidin-2-onic, pot fi utilizați ca auxiliari în sinteza asimetrică. În cele ce urmează se vor prezenta aplicațiile acestor derivați funcționali ai acidului carbonic în sinteze de β -lactame.

II.3.1. Introducere

β -Lactamele de tip (I.A) cu două grupări fenilice atașate ciclului oxazolidin-2-onic (Schema 212) pot fi preparate cu ușurință prin cicloadiția [2+2] dintre cetenele derivate de la clorura acidă **34** și diferite *N*-[bis(trimetilsilil)metil]imine^{197,198} (reacția lui Staudinger).

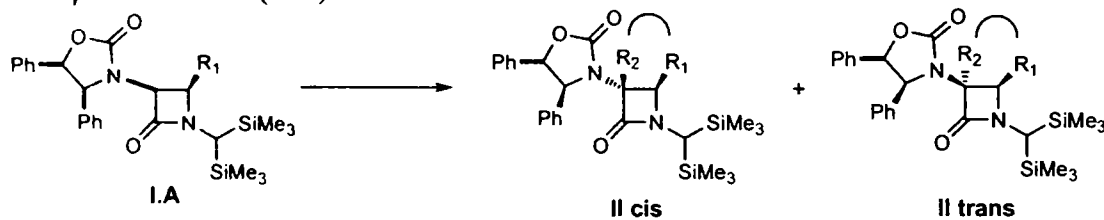


Schema 212. Reactivi și condiții: a) TEA, *N*-[bis(trimetilsilil)metil]imina, CHCl_3 , reflux

Reacția decurge cu randament bun și cu stereoselectivitate ridicată. Gruparea bis(trimetilsilil)metil joacă un rol critic.

Au fost luate în considerare două obiective:

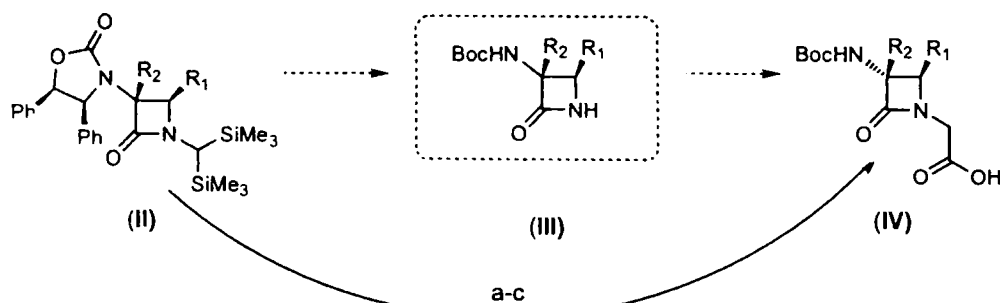
a) pe de-o parte accesul steric controlat la izomerii *cis* și *trans* (Schema 213) ai α -amino- β -lactamelor- α,β -disubstituie de tipul (II) prin alchilarea *N*-[bis(trimetilsilil)metil]- β -lactamelor- β -substituie (I.A).



Schema 213

(În continuare se vor numi α -amino- β -lactame- α,β -disubstituie ca *cis* sau *trans* făcând referire la substituentul din poziția β față de grupa ce se introduce în reacția de alchilare.)

b) pe de altă parte transformarea grupei bis(trimetilsilil)metil din β -lactamele de tip (II) în grupa carboxilică (IV), fără necesitatea de a prepara NH- β -lactame (III) ca intermediari. În acest mod s-ar evita scindarea și apoi reformarea legăturii C-N la azotul β -lactamic odată cu reducerea etapelor sintetice (Schema 214).



Schema 214. Reactivi și condiții: a) $\text{Cs}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$, MeCN, H_2O ; NaHCO_3 , Na_2CO_3 , MeOH; b) $\text{BrCH}_2\text{COOMe}$, NaH, 15-C-5, THF; c) Pd-C, MeOH, Boc_2O

Accesul, atât la izomerul *cis* cât și la izomerul *trans* al α -amino- β -lactamelor cu diferiți substituenți în pozițiile α sau β ale ciclului, deschide posibilitatea de sinteze de noi β -lactame enantiomerice pure. Acești compuși pot prezenta interes nu doar ca antibiotice, ci și ca agenți terapeutici în domenii complet diferite. De exemplu unele β -lactame pot acționa ca inhibitori ai elastazei²³², inhibitori de proteaze de citomegalovirus²³³, inhibitori de trombină²³⁴, inhibitori de antigeni specifici pentru prostată²³⁵, inhibitori de metastază celulară²³⁶.

În următoarele capitole se vor descrie rezultatele obținute la abordarea fiecăruia dintre obiectivele menționate.

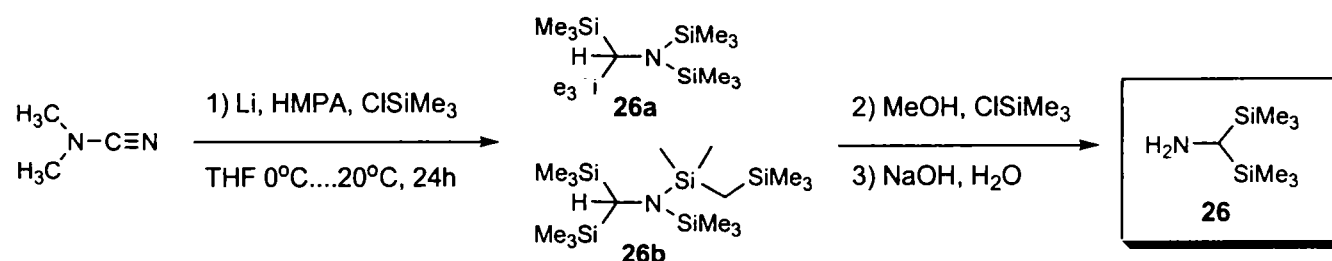
II.3.2. Sinteza materiilor prime pentru obținerea β -lactamelor

Pentru obținerea β -lactamelor de tip I.A (Schema 213) printr-o reacție Staudinger, este necesară prepararea inițială a iminelor și respectiv cetanelor corespunzătoare.

Când se urmărește prepararea *bis*(trimetilsilil)metiliminelor se sintetizează în prima etapă *C,C-bis*(trimetilsilil)metilamina (26) iar pentru obținerea cetenei dorite este necesară prepararea clorurii acide a acidului [(4*S*, 5*R*)-4, 5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il] acetic (34), care se realizează printr-o serie de reacții consecutive, având ca materie primă *trans*-stilbenul. *trans*-Stilbenul este transformat în mai multe etape în aminoalcoolul corespunzător și apoi ciclizat cu un agent de carbonilare la oxazolidin-2-onă. Produsul astfel obținut este *N*-alchilat cu bromoacetat de metil și transformat în corura acidă corespunzătoare.

Prepararea *C,C-bis*(trimetilsilil)metilaminei²²⁷ (26)

Aceasta se prepară în prima etapă prin sililarea reductivă a *N,N*-dimetilcianamidei în tetrahidrofuran la 0°C cu Li și clorotrimetilsilan în prezență de hexametilfosforamidă. Din amestecul rezultat care conține și complexul HMPA-LiCl (solid alb) se extrage cu hexan amestecul de amine rezultate: *C,C,N,N*-tetra(trimetilsilil)metilamină (26a), *C,C,N*-trimetilsilil-*N*-[dimetil-(trimetilsililmetil)silil]-metilamină (26b). Peste soluția metanolică a acestui amestec de amine se adaugă în a doua etapă clorotrimetilsilan. *C,C-Bis*(trimetilsilil)metilamina este eliberată din clorhidratul format după tratare cu NaOH.

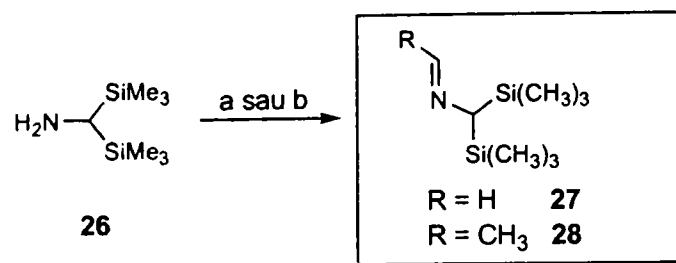


Schema 215

Prepararea *bis*(trimetilsilil)metiliminelor²³⁷ (27, 28)

C,C-Bis(trimetilsilil)metilamina printr-o reacție de condensare cu aldehide duce la formare de imine.

În cazul în care se urmărește formarea *N*-metiliden-*bis*(trimetilsilil)metilaminei (27) se lucrează cu exces 10% de formaldehidă iar reacția decurge fără solvet la temperatura de 0°C. *N*-Etiliden-*bis*(trimetilsilil)metilamina (28) se obține din *C,C-bis*(trimetilsilil)metilamina și acetaldehidă (exces 20%) în prezență de CH₂Cl₂ și site moleculare (4Å) proaspăt activate, în doar 30 minute de agitare la temperatura camerei. Reacția decurge cu randament aproape cantitativ indiferent de modul de substituere al radicalului R (Schema 216).

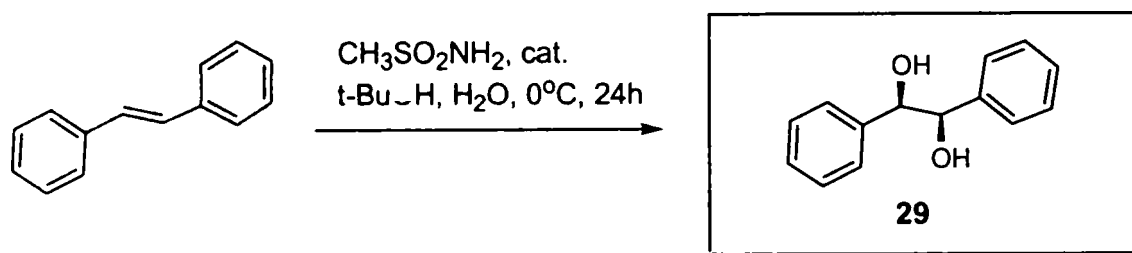


- a) $\text{CH}_2=\text{O}$ 30%, H_2O , 2h, 0°C **27**
 b) CH_3CHO , CH_2Cl_2 , 30min, t.c. **28**

Schema 216

Prepararea (R,R)-1,2-difenil-1,2-etandiolului²³⁸ (29)

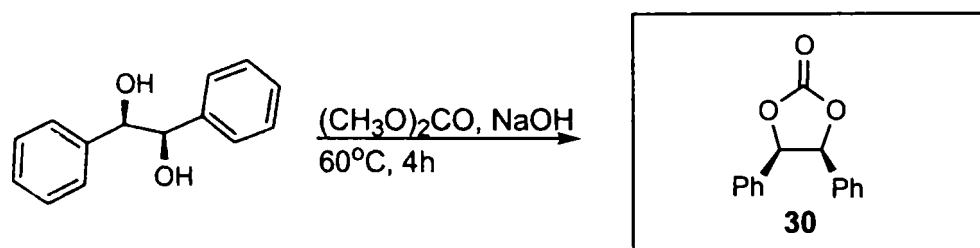
trans-Stilbenul (produs comercial) suferă o dihidroxilare asimetrică (AD), reacția se desfășoară în prezența catalizatorului $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, a ligandului $(\text{DHQD})_2\text{-PHAL}(+)$ care este eficient în reacțiile stilbenului și a amestecului de solvenți *t*-BuOH- H_2O .



Schema 217

Prepararea (4R, 5S)-4,5-difenil pentaciclocarbonatului²³⁹ (30)

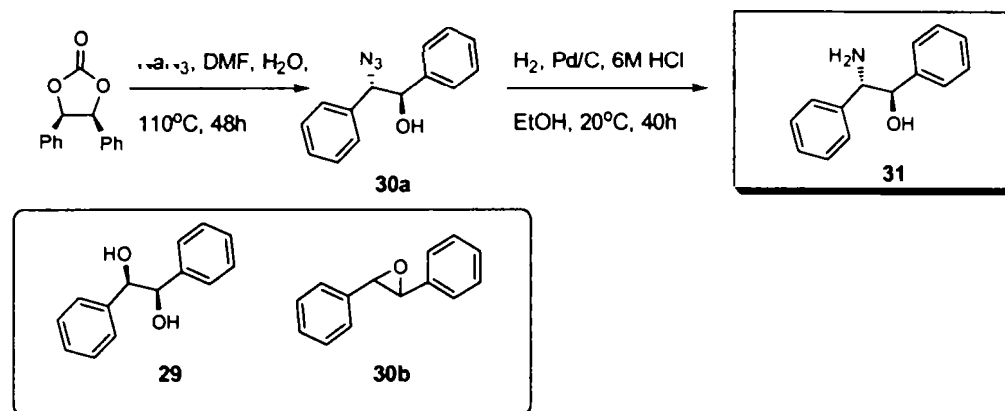
Carbonatul ciclic (30) este preparat din diolul corespunzător prin transesterificare cu dimetilcarbonat la 60°C în prezența catalizatorului NaOH.



Schema 218

Prepararea (1R, 2S)-2-amino-1,2-difeniletanolului²³⁹ (31)

(1*R*, 2*S*)-2-Amino-1,2-difeniletanolul (31) se prepară în două etape pornind de la (4*R*, 5*S*)-4,5-difenil pentaciclocarbonat (30). Deschiderea stereospecifică a ciclului carbonatului ciclic se realizează cu azidă sodică (2 eq) în prezența apei (1 eq) în DMF la 110°C . Azidoalcoolul (30a) se produce stereospecific cu inversia configurației. (R,R)-1,2-Difenil-1,2-etandiolului (29) și epoxidul (30b) se pot forma ca și produși secundari (Schema 219).



Schema 219

Cantitatea de apă în această sinteză este critică. (Tabelul 65) S-a optat pentru utilizarea a 1eq de H₂O deoarece, așa cum se poate observa și din tabel, reprezintă cea mai bună variantă de obținere a azidoalcoolului (30a).

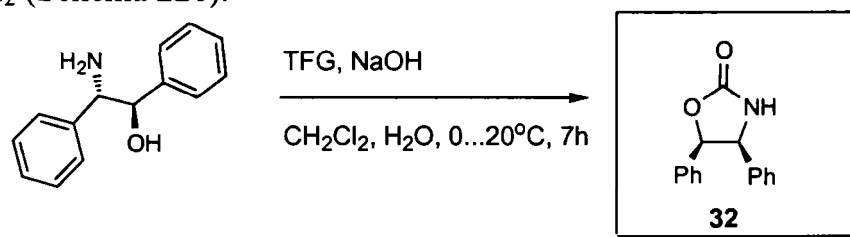
Tabelul 65. Influența apei asupra formării produșilor de reacție

Nr. Crt.	H ₂ O	(%)	(%)	(%)
1	-	63	0	15
2	1 eq	87	2	0
3	2 eq	87	6	0
4	5 eq	77	21	0
5	10 eq	48	52	0

Cea de-a doua etapă este hidrogenarea azidoalcoolului utilizând catalizatorul metalic Pd / C în etanol cu 1.1eq HCl 6M (Schema 211). (1R, 2S)-2-Amino-1,2-difeniletanolul astfel format se utilizează în continuare la prepararea oxazolidinonei corespunzătoare.

Prepararea (4S, 5R)-4,5-difenil-2-oxazolidinonei¹⁷⁹ (32)

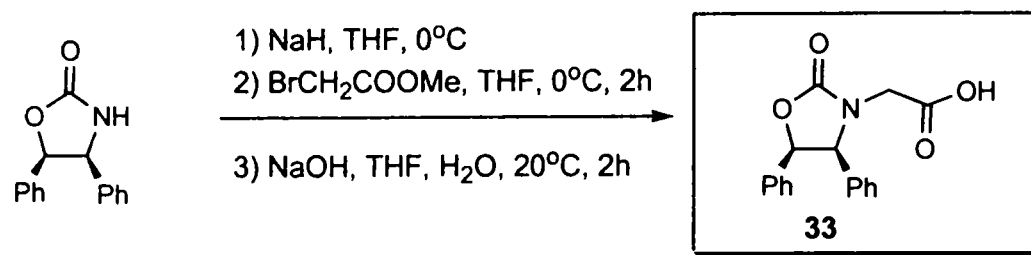
S-a preparat (4S, 5R)-4,5-difenil-2-oxazolidinona pornind de la aminoalcoolul corespunzător și ca agent de carbonilare s-a utilizat trifosgen, reacția având loc în prezență de NaOH în CH₂Cl₂ (Schema 220).



Schema 220

Prepararea acidului [(4S, 5R)-4,5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il] acetic (33)

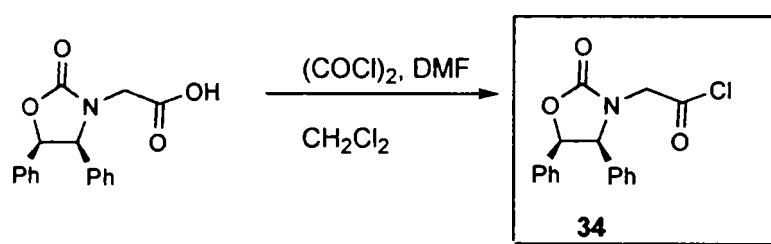
Acidul [(4S, 5R)-4,5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il] acetic (33) se poate prepara printr-o succesiune de trei etape pornind de la oxazolidinona (32) corespunzătoare. În prima etapă se formează anionul de sodiu al oxazolidinonei la 0°C, în cea de-a doua etapă se formează esterul corespunzător cu bromoacetatul de metil, ester care este hidrolizat în cea de-a treia etapă la acidul (33) cu NaOH (Schema 221).



Schema 221

Prepararea clorurii acide a acidului [(4*S*, 5*R*)-4, 5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il] acetic (34)

Această clorură acidă se prepară în aceeași zi cu prepararea β-lactamei dorite din acidul [(4*S*, 5*R*)-4,5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-acetic (33) și clorură de oxalil, reacția desfășurându-se în prezența catalizatorului DMF, în CH₂Cl₂, în mediu anhidru și atmosferă inertă de azot.

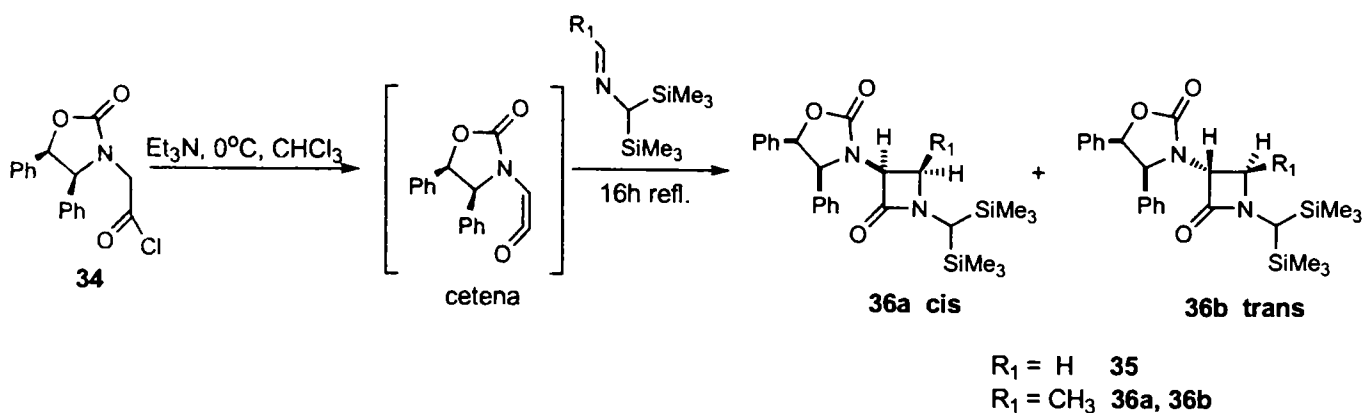


Schema 222

II.3.3. Sinteza *N*-[bis(trimetilsilil)metil]-β-lactamelor

Există diverse metode de sinteză a α-amino-β-lactamelor, atât substituie, cât și nesubstituie în poziția β, printre care cităm: condensarea enolică a ester-iminelor²⁴⁰, reacția iminelor cu complecși carbeno-cromici²⁴¹ sau reacția de cicloadiție ceteno-iminică¹⁸⁵ (Staudinger). Aceasta din urmă este probabil cea mai simplă și mai utilizată metodă de obținere a α-amino-β-lactamelor.

Astfel, se prepară *N*-[bis(trimetilsilil)metil]-β-lactame nesubstituie sau β-substituie (35, 36a, 36b) prin cicloadiție [2+2] pornind de la cetena Evans-Sjögren și diferite imine (27, 28) (Schema 223). Reacțiile se desfășoară prin generare *in situ* a cetenei pornind de la clorura acidă corespunzătoare (34) în CHCl₃, în prezența TEA la 0°C, la care se adaugă imina și păstrarea amestecului de reacție la temperatura de reflux.



Schema 223. Prepararea *N*-[bis(trimetilsilil)metil]-β-lactamelor (35, 36) prin cicloadiție [2+2] ceteno-iminică

Au fost sintetizate două β -lactame, una nesubstituită în poziția β (**35**) și cea de-a doua substituită în poziția β cu substituentul metil (**36**). (Schema 223) În urma sintezei se obține amestec de diastereoizomeri, lucru confirmat de spectrele $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) în care apar semnale pentru ambii izomeri *cis* și *trans*.

Din spectrele de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) se observă că raportul dintre diastereoizomeri este de 91: 9 (Figura 33). La analiza prin CSS se observă că cei doi izomeri apar la R_f -uri diferite. Deoarece prin cromatografie pe coloană nu a fost posibilă separarea lor, s-a încercat recristalizarea care a dus la rezultate favorabile. Diastereoizomerul majoritar pur (**36a**) a fost izolat cu un randament de 60% (Figura 33).

Raportul diastereoizomeric poate fi observat în spectrul de $^1\text{H-RMN}$ deoarece deplasările chimice ale anumitor atomi de hidrogen diferă de la un diastereoizomer la altul, astfel încât pot fi integrate separat (Figura 32).

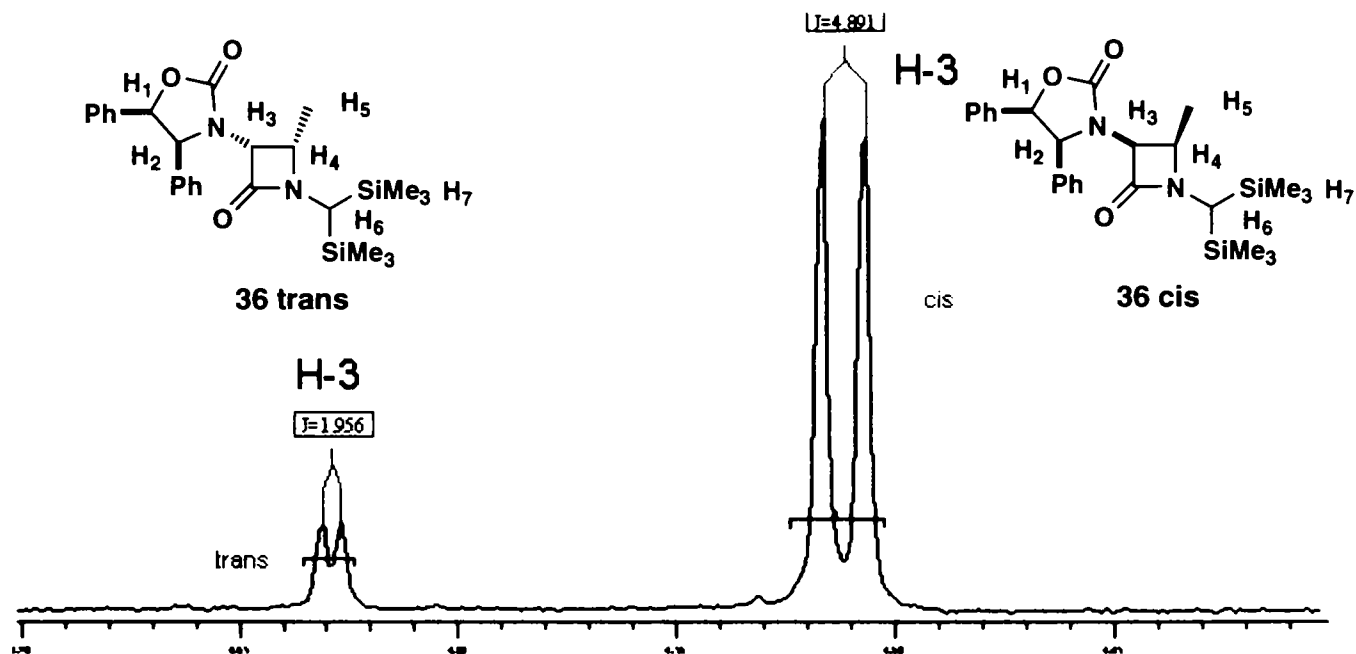


Figura 32. Spectrul de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) pentru diastereoizomerii **36a cis** și **36b trans** (zona lărgită în care apar deplasările protonilor H-3)

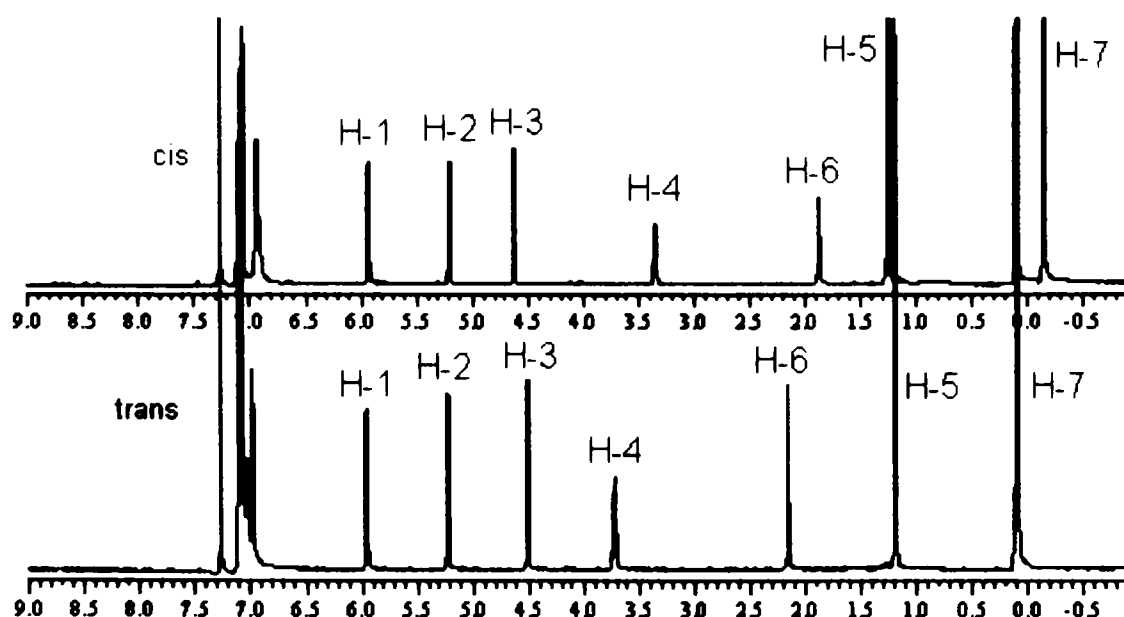


Figura 33. Spectrele de $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz) pentru diastereoizomerii **36a cis** și **36b trans**

După cum se poate observa (Figurile 32, 33), protonul notat cu **3** din izomerul minoritar care apare sub formă de dublet la 4,61 ppm este mai dezecranat decât protonul similar din izomerul majoritar, valoarea deplasării chimice fiind în acest caz de 4,5 ppm. Și constantele de cuplaj sunt diferite pentru cei doi izomeri. Astfel, pentru izomerul minoritar, constanta de cuplaj este mai mică ($J = 1,9$ Hz) decât în cazul izomerului majoritar ($J = 4,8$ Hz). Semnale net diferențiate se mai observă și pentru protonul notat cu **4** unde izomerul majoritar apare la 3,73 ppm sub formă de multiplu și este mai dezecranat față de izomerul minoritar care prezintă valoare la 3,36 ppm. Pentru protonul notat cu **6**, aflat la carbonul care are grefat cele două grupări trimetilsililice se observă că izomerul majoritar apare la 2,14 ppm sub formă de singlet și este mai dezecranat decât izomerul minoritar care prezintă semnal la 1,86 ppm. Distanța dintre cei doi singletei de la 0,09 ppm și 0,08 ppm specifici celor șase grupări metilice din izomerul *cis* este mai mare decât distanța dintre semnalele similare aflate la 0,1 ppm și -0,15 ppm din izomerul *trans*.

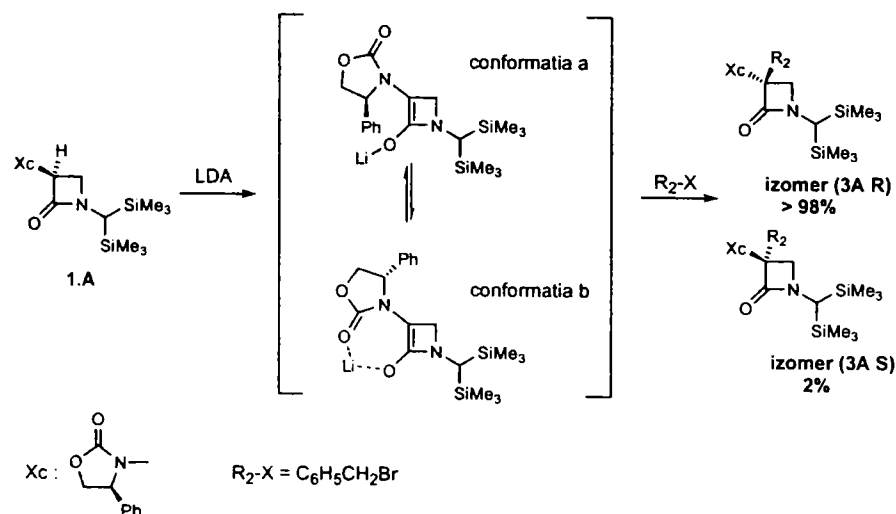
Integrarea semnalelor specifice protonului **3** de la 4,61 ppm în cazul izomerului minoritar și de la 4,5 ppm în celălalt caz, demonstrează faptul că raportul dintre diastereoizomeri este de 9: 91. Celelalte semnale ale protonilor din moleculă precum și semnalele atomilor de carbon sunt descrise și atribuite în Capitolul III. 8.1. și prezentate în figurile din Anexă. Separarea diastereoizomerilor s-a realizat prin recristalizare. În Figura 33 se pot observa spectrele de protoni ale celor doi izomeri.

II.3.4. α -Alchilări ale *N*-[bis(trimetilsilil)metil]- β -lactamelor

Așa cum deja s-a menționat, pentru a sintetiza peptide β -lactamice este necesară obținerea de α -alchil- α -amino-*N*-[bis(trimetilsilil)metil]- β -lactame, atât substituie cât și nesubstituie în poziția β a ciclului. În continuare, compușii deja sintetizați sunt supuși reacțiilor de alchilare în prezență de LDA care favorizează obținerea de enolați de β -lactame corespunzătoare.

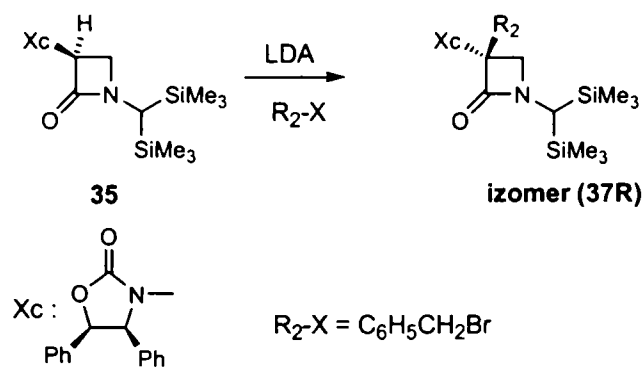
II.3.4.1. α -Alchilări ale *N*-[bis(trimetilsilil)metil]- β -lactamelor nesubstituie în β

Până în prezent s-au realizat alchilări în poziția α la *N*-[bis(trimetilsilil)metil]- α -amino- β -lactamei **1.A** nesubstituie²³¹ (Schema 224). S-a demonstrat existența unui posibil efect steric exercitat de gruparea feniloxazolidin care trece prin faza de intermediar de tip chelat litiu enolic, conformația *b* și care conduce la formarea izomerului (**3A R**) majoritar după atacul bromurii de benzil.



Schema 224. α -Alchilări ale *N*-[bis(trimetilsilil)metil]- β -lactamei **1.A** cu LDA și bromură de benzil

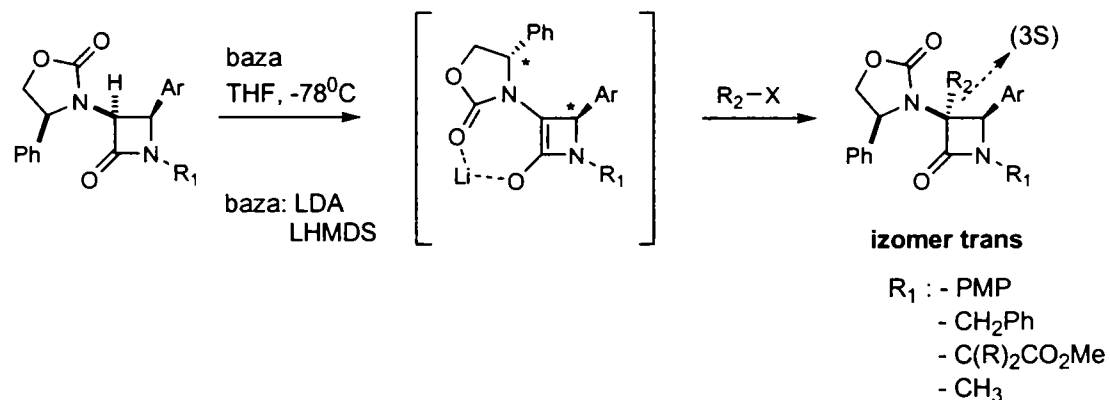
În cazul nostru, când gruparea oxazolidin este substituită cu două grupări fenilice, în urma alchilării cu bromură de benzil se obține doar izomer *cis* iar după purificare pe coloană randamentul reacției este ridicat ($\eta = 87,8\%$) (Schema 225).



Schema 225

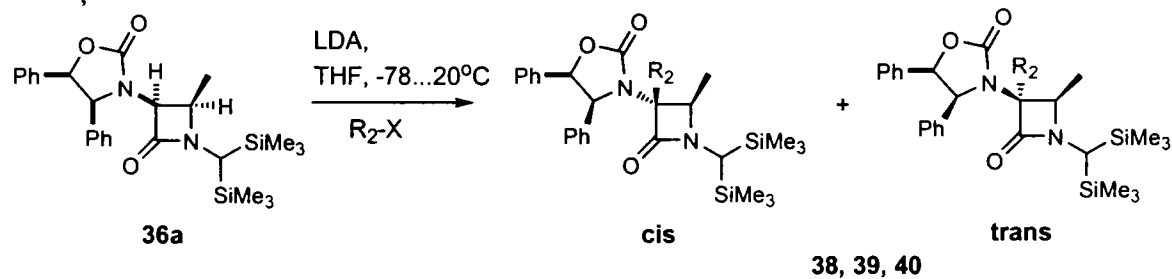
II.3.4.2. α -Alchilări ale *N*-[bis(trimetilsilil)metil]- β -lactamelor β -substituie

Din rezultatele obținute anterior de Ojima²⁴² în alchilări similare, rezultă că pentru β -lactame β -aril-substituie predomină aproape în exclusivitate atacul la nivelul enolatului β -lactamei din partea opusă grupei aril. În nici una din publicațiile lui Ojima nu se demonstrează formarea enolaților chelatici, totuși autorul îi presupune ca fiind intermediari ai alchilării.

Schema 226. Exemple de α -alchilări ale β -lactamelor β -aril-substituie descrise de Ojima

Ținând cont de aceste rezultate obținute de Ojima, era de așteptat ca și alchilările la *N*-[bis(trimetilsilil)metil]- β -lactamele substituie în β să decurgă conform acestor exemple și să se formeze β -lactame *trans* majoritare.

Astfel, în Tabelul 66 sunt prezentate rezultatele obținute la alchilările β -lactamei **36a** asupra cărora s-a efectuat studiul (Schema 227). Contrar așteptărilor, se obține izomerul *cis* majoritar și doar când halogenura de alchil este mai puțin voluminoasă, proporțiile *cis/trans* se modifică (scade proporția de izomer *cis*).^{243a} Când proporția diastereoizomerică permite, izomerul majoritar și minoritar se pot separa prin separare pe coloană sau prin cromatografie în strat subțire.



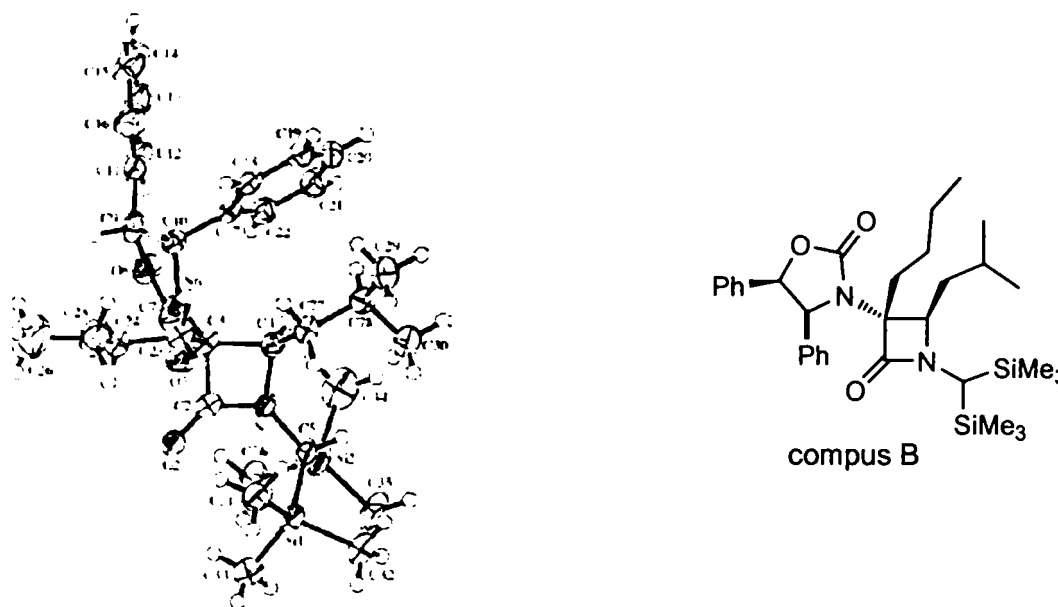
Schema 227

Tabelul 66. Alchilare asimetrică la *N*-[*bis*(trimetilsilil)metil]- β -lactamelor substituie în β (36a)

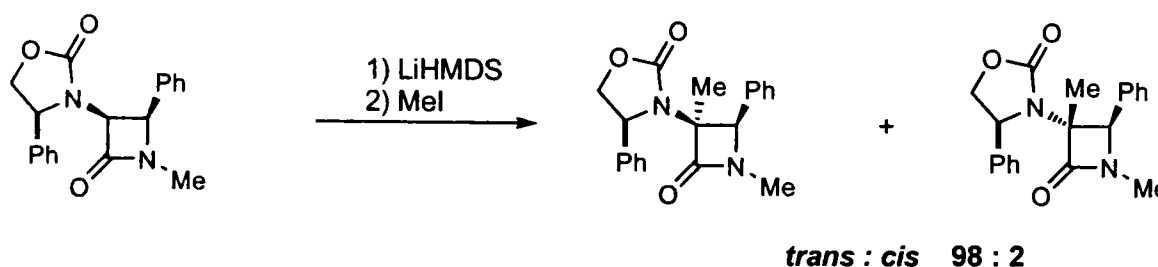
Nr.Crt.	R ₂ -X	Produs	<i>cis</i> / <i>trans</i> ^a	Rand. ^b (%)
1	PhCH ₂ Br	38	>98 / 2	92
2	CH ₂ =CHCH ₂ Br	39	79 / 21	47
3	CH ₃ I	40	70 / 30	70

^a Proporția determinată din ¹H-RMN (500 MHz) prin integrarea singleților corespunzători protonilor din grupările [CH(SiMe₃)₂]. ^b Randamentul se referă la suma izomerilor *cis/trans*.

Determinarea stereochemiei compușilor obținuți s-a făcut prin analogie cu compusul **B** care a fost analizat prin difracție de raze X și care s-a determinat a fi *cis*^{243a} (Figura 34).

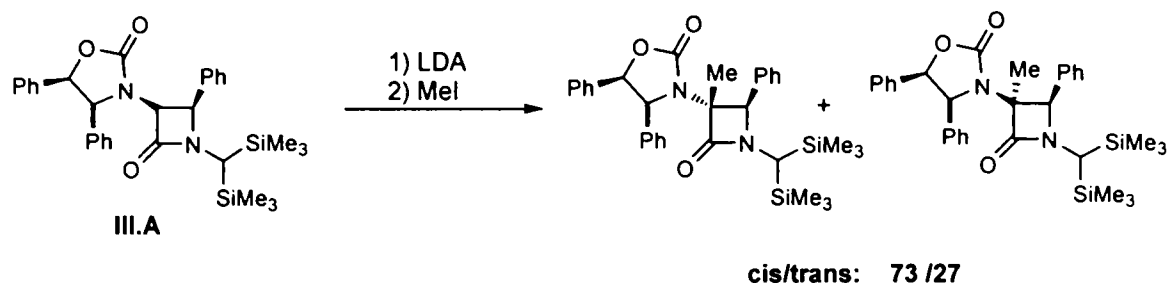
**Figura 34**

O explicație rezonabilă a fost aceea că, dacă aceste rezultate au apărut ca o consecință directă a substituentului *bis*(trimetilsilil)metil la azotul β -lactamic, atunci substituirea acestei grupe cu altele ar trebui să afecteze diastereoselectivitatea, atât în alchilări la β -lactame β -nesubstituie, cât și în cele substituie în poziția β (Schema 228). Au fost efectuate substituiri ale grupării *bis*(trimetilsilil)metil cu gruparea metil și s-a constatat că în urma alchilării se formează izomer *trans* majoritar.^{243a}

**Schema 228**

Din rezultatele obținute, se observă că gruparea *bis*(trimetilsilil)metil are o influență clară *cis* stereoselectivă asupra alchilării în α la aceste tipuri de β -lactame, contrar alchilărilor descrise de Ojima care conduc în exclusivitate la izomeri *trans*.

S-a arătat^{243a} că și în cazul alchilărilor la β -lactame β -substituie cu grupări aromatice de tipul III.A (Schema 229) (analog celor β -substituie cu grupări alifatică care sunt obiectivul studiului nostru) rezultă produs majoritar *cis*.



Schema 229

Astfel, β -lactamele **38**, **39**, **40** au fost complet deprotonate în câteva minute cu LDA în THF la -78°C și enolații rezultați au fost cu ușurință alchilați, reacțiile desfășurându-se cu randamente bune, atât cu bromura de benzil și alil, cât și cu iodura de metil.

II.3.5. Studiul influenței temperaturii asupra reacțiilor de alchilare

Deoarece, atât în cazul utilizării bromurii de alil, cât și în cazul utilizării iodurii de metil, s-a observat o parțială izomerizare și descompunere a litiu enolatului α -difeniloxazolidinil- β -lactamei (**36a**), s-a realizat un studiu despre influența temperaturii în cadrul acestor reacții. Astfel, s-a încercat încălzirea amestecului de enolați și halogenură de alchil de la -78°C la diferite temperaturi, așa cum este prezentat în tabelul următor.

Tabelul 67. Influența temperaturii în cadrul alchilărilor în poziția α a *N*-[bis(trimetilsilil)metil]- β -lactamei **36a**

Nr. Crt.	R ₂ -X	Temp. ($^\circ\text{C}$)	cis/trans ^a	Rand. ^b (%)
1	PhCH ₂ Br	$-78 \rightarrow \text{t.c.}$	100(>98 / 2)	67
2	PhCH ₂ Br	$-78 \rightarrow 0$	100(>98 / 2)	91
3	CH ₂ =CHCH ₂ Br	$-78 \rightarrow 0$	79 / 21	47
4	CH ₂ =CHCH ₂ Br	$-78 \rightarrow -30$	95 / 5	72
5	CH ₂ =CHCH ₂ Br	$-78 \rightarrow -50$	90 / 10	58
6	CH ₃ I	$-78 \rightarrow 0$	70 / 30	70
7	CH ₃ I	$-78 \rightarrow -30$	87 / 13	82
8	CH ₃ I	$-78 \rightarrow -50$	82 / 18	58

^a Proporția determinată din ¹H-RMN (500 MHz) prin integrarea singleților corespunzători protonilor din grupările [CH(SiMe₃)₂]. ^b Randamentul se referă la suma izomerilor *cis* / *trans*.

Se observă că, în cazul în care gruparea R₂ a agentului de alchilare este mai voluminoasă, cantitatea de izomer *cis* care se formează crește. Acest efect a fost observat cu o bună stereoselectivitate în special pentru cazul în care s-a utilizat bromura de benzil (Tabelul 67. 1) și comparat cu bromura de alil (Tabelul 67. 3) sau agentul de alchilare cel mai puțin voluminos iodura de metil (Tabelul 67. 6).

S-au efectuat încălziri ale amestecului de enolați și halogenură de alchil de la -78°C la temperatura camerei, de la -78°C la 0°C , de la -78 la -50°C sau de la -78 la -30°C . Rezultatele obținute arată că pentru aceste sinteze condițiile optime, în ceea ce privește temperatura, sunt încălzirea de la -78 la -30°C , când izomerizarea parțială și descompunere intermediarilor litiu enolați ai α -difeniloxazolidinil- β -lactamelor (**36a**) au fost evitate. În aceste condiții se obțin și cele mai bune randamente. În cazul alchilării cu bromură de benzil la α -difeniloxazolidinil- β -lactamelor (**36a**) (Tabelul 67,1, 2) nu se observă izomerizarea parțială și descompunerea intermediarilor litiu enolat ai α -difeniloxazolidinil- β -lactamelor (**36a**), însă varianta de încălzire de la -78°C la 0°C duce la îmbunătățirea randamentului (Tabelul 67, 2).

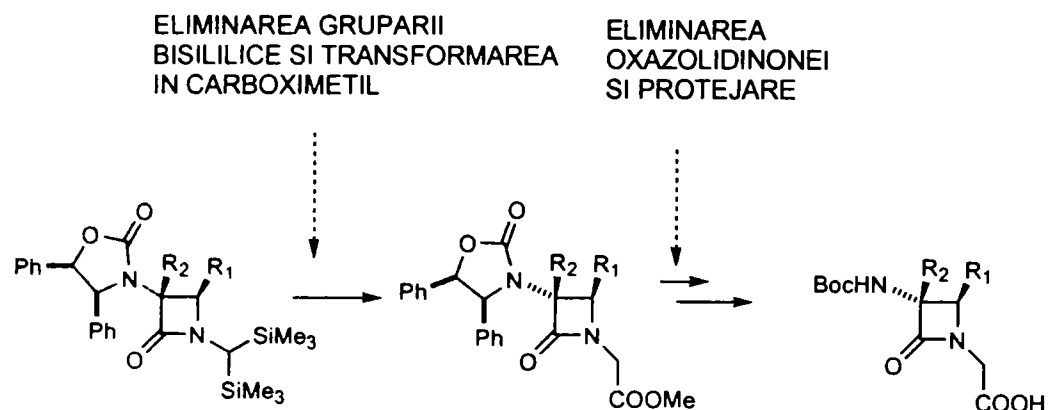
Față de exemplele de alchilari în α ale β -lactamelor β -substituie descrise de Ojima, s-a descoperit că prezența grupării bis(trimetilsilil)metil la azotul β -lactamic duce la creșterea semnificativă a stereoselectivității *cis* în toate reacțiile de alchilare studiate.

II.3.6. Sinteze de fragmente Boc-(β -lactamă)-Gly-OH

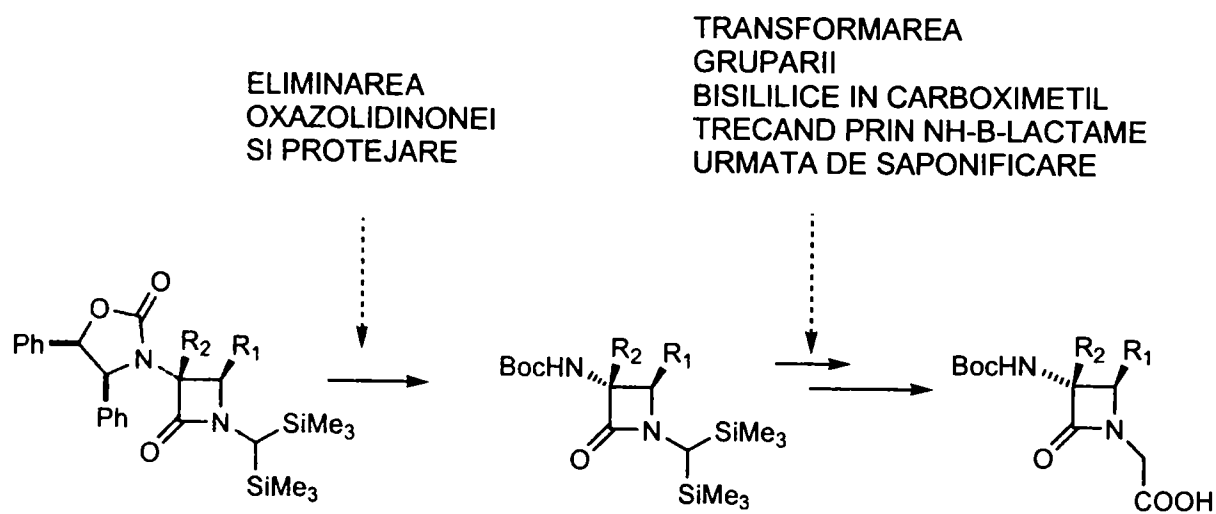
S-a urmărit prepararea de fragmente Boc-(β -lactamă)-Gly-OH, deoarece acestea pot fi cuplate cu alți aminoacizi și transformate cu ușurință în dipeptide β -lactamice.

Încercările de preparare a fragmentelor Boc-(β -lactamă)-Gly-OH au fost gândite să se efectueze pe două căi de sinteză diferite.^{243b}

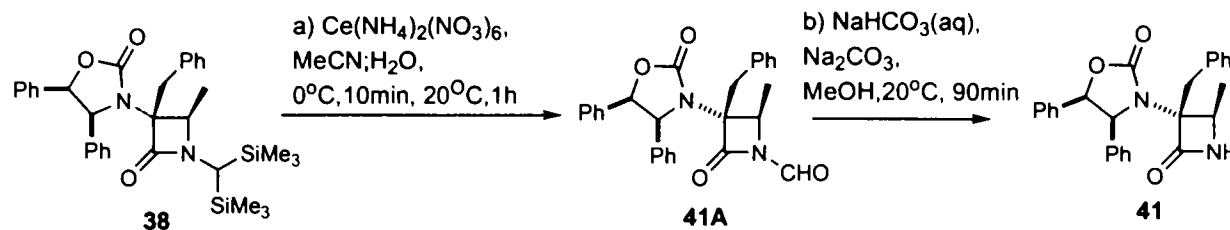
I. PRIMA CALE DE SINTEZĂ



II. A DOUA CALE DE SINTEZĂ

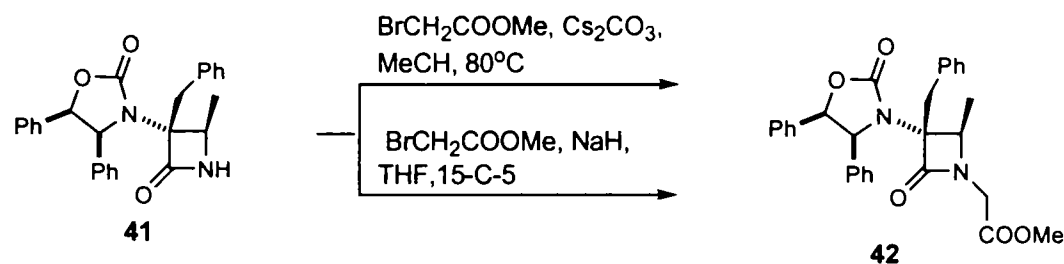


Studiul s-a efectuat cu β -lactama- α,β -disubstituită (38). Astfel, prima etapă este desililarea β -lactamei α,β -disubstituită (38) cu formarea intermediarului *N*-formil- β -lactama α,β -disubstituită (41A) (Schema 230), reacție care are loc cu exces de $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ în acetonitril-apă. Reacția are loc 10 minute la 0°C urmată de păstrarea amestecului de reacție 1h la temperatura camerei. În cea de-a doua etapă intermediarul se transformă în NH- β -lactama corespunzătoare (41) cu NaHCO_3 și Na_2CO_3 în MeOH în 90 de minute de agitare la temperatura camerei.



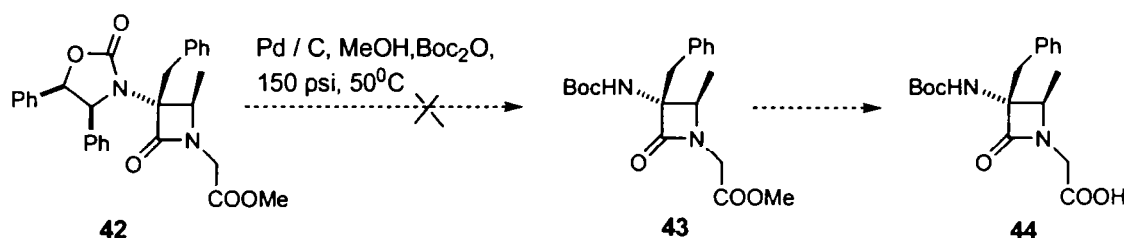
Schema 230

Produsul (41) poate fi transformat cu bromoacetatul de metil în *N*-carboximetil- β -lactama α,β -disubstituită (42) prin două variante: una în prezență de Cs_2CO_3 în MeCN la 80°C utilizând o metodă cunoscută și printr-o metodă nouă în prezență de NaH și 15-C-5 în THF anhidru la temperatura camerei (fără eter coroaă 15-C-5 reacția nu are loc) (Schema 231).



Schema 231

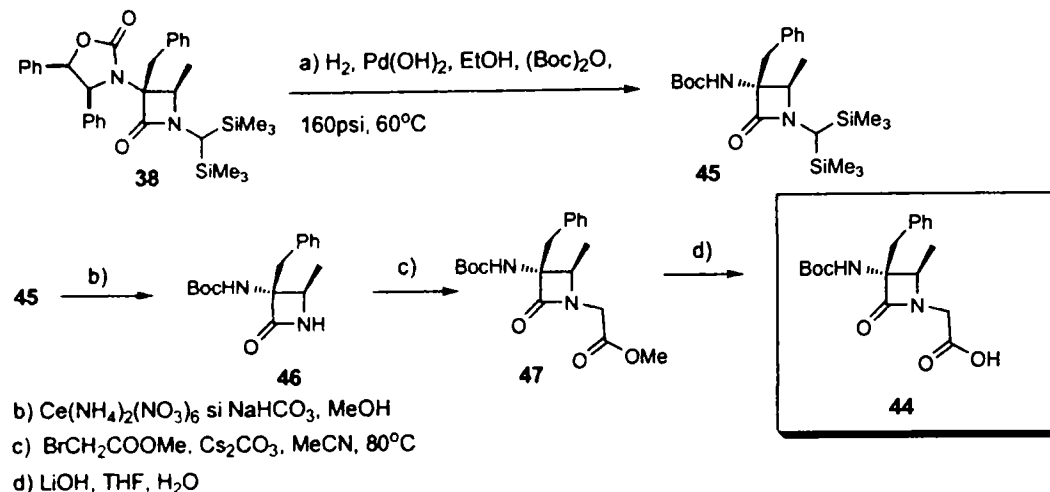
Pentru a obține fragmentul Boc-(β -lactamă)-Gly-OH (44) mai sunt necesare următoarele etape: eliminare de oxazolidin-2-onă bisubstituită și protejare cu di-*tert*-butildicarbonat în aceeași etapă, urmată de saponificarea compusului astfel format. (Schema 232)



Schema 232

S-a încercat hidrogenarea în prezență unui catalizator metalic (în cazul nostru Pd/C) la 50°C și $P = 150 \text{ psi}$, urmată de protejare cu Boc_2O în aceeași etapă. Nu s-au obținut rezultate favorabile, deoarece s-au format amestecuri de compuși dintre care nu s-a reușit separarea produsului dorit. Nici în cazul în care s-a efectuat doar hidrogenare, fără protejare cu Boc_2O , nu s-a format produsul așteptat. Din acest motiv s-a trecut la a doua cale de sinteză.

A doua cale de sinteză constă în: eliminarea oxazolidin-2-onei și protejare cu di-*tert*-butil dicarbonat, cu formarea compusului (45), desililarea β -lactamei α,β -disubstituită corespunzătoare cu formarea NH- β -lactamei (46), urmată de transformarea în grupă *N*-carboximetil și saponificare cu formarea fragmentului Boc-(β -lactamă)-Gly-OH (44). (Schema 233)



Schema 233

În acest caz etapa cheie este hidrogenarea. Reacția în prezența catalizatorului $\text{Pd}(\text{OH})_2$ la 60°C și $P = 160$ psi, urmată de protejare cu Boc_2O în aceeași etapă decurge fără probleme și duce la formarea produsului protejat **45**. Acest lucru este confirmat de formarea singletului de la 3 ppm corespunzător protonilor din 1,2-difeniletan care se elimină în urma ruperii legăturilor C-N și C-O din inelul oxazolidin-2-onic.

Recent²⁴⁴, în cadrul cercetărilor efectuate de grupul condus de Palomo și Aizpurua s-a realizat, printr-o nouă metodă, obținerea fragmentului Boc-(β -lactamă)-Gly-OH. Următoarele trei etape (b, c, d) duc la formarea fragmentului Boc-(β -lactamă)-Gly-OH (**44**) în condițiile prezentate în Schema 233, cu randament bun (73%).

II.3.7. Concluzii

Din studiile efectuate putem trage următoarele concluzii:

- reacțiile de alchilare în α a enolaților de Li ai α -(4,5-difeniloxzolidin)- β -alchil- *N*-[bis(trimetilsilil)metil]- β -lactamei cu halogenuri de alchil decurg cu grad înalt de stereoselecție *cis* între pozițiile α, β -dialchilice și gruparea -[bis(trimetilsilil)metil] este necesară pentru ca reacțiile să decurgă cu diastereoselecție *cis*
- gruparea -[bis(trimetilsilil)metil] prezentă în α -(4,5-difeniloxzolidin)- α, β -dialchil- *N*-[bis(trimetilsilil)metil]- β -lactamă poate fi ușor oxidată pentru a obține α -amino- α, β -dialchil-NH-azetidin-2-ona corespunzătoare (**41**) și transformată în *N*-carboximetil β -lactama- α, β -disubstituită (**42**)
- problema izomerizării parțiale și descompunerea enolaților de Li ai α -(4,5-difeniloxzolidin)- β -alchil- *N*-[bis(trimetilsilil)metil]- β -lactamelor observată în unele cazuri s-a rezolvat prin încălzirea imediată a amestecului de enolați și halogenuri de alchil, cea mai bună variantă a fost încălzirea de la -78°C la -30°C , în aceste condiții se obțin și cele mai bune randamente
- au fost izolați izomerii *cis* și (sau) *trans* prin cromatografie în strat subțire
- încercările de preparare a fragmentelor Boc-(β -lactamă)-Gly-OH au fost gândite să se efectueze pe două căi de sinteză diferite: eliminarea grupării metilice și transformarea în carboximetil urmată de eliminarea oxazolidin-2-onei și protejare cu di-*tert*-butildicarbonat sau eliminarea oxazolidin-2-onei și protejare, urmată de transformarea grupării bisililice în carboximetil trecând prin NH- β -lactame
- deși încercările de eliminare de oxazolidin-2-onă bisubstituită și protejare cu di-*tert*-butildicarbonat în aceeași etapă nu au decurs cu succes, s-a reușit prepararea *N*-carboximetil β -lactamei- α, β -disubstituită (**42**) printr-o nouă metodă în prezență de NaH și 15-C-5 în THF la temperatura camerei
- au fost sintetizați, izolați și caracterizați șapte compuși noi

II.4. SINTEZE, OBȚINERE ȘI UTILIZARE DE BAZE SCHIFF

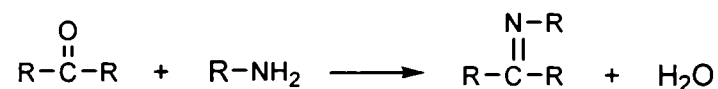
II.4.1. Introducere

Deoarece în rezultatele prezentate anterior s-a observat că gruparea *bis*(trimetilsilil)metil joacă un rol esențial (gruparea *-[bis*(trimetilsilil)metil] este necesară pentru ca reacțiile să decurgă cu diastereoselecție *cis*) și pentru că în literatură²⁴⁶ este specificat faptul că prezența unei grupări amidice este necesară pentru a obține catalizatori activi în cazul adărierii cianurii de trimetilsilil la aldehide, ne propunem să preparăm liganzi de tip iminic (baze Schiff) care să prezinte grupările *bis*(trimetilsilil)metil și *-CONH-* în structura lor.

Din studiul de literatură efectuat se observă că nu au fost utilizate până în prezent astfel de molecule la adărierii enantioselective a cianurii de trimetilsilil la aldehide în prezență de catalizatori chirali.

II.4.2. Sinteza liganzilor de tip baze Schiff

Iminele, denumite și azometine sau baze Schiff, pot fi preparate prin condensarea aminelor primare cu cetone sau aldehide.²⁶⁴



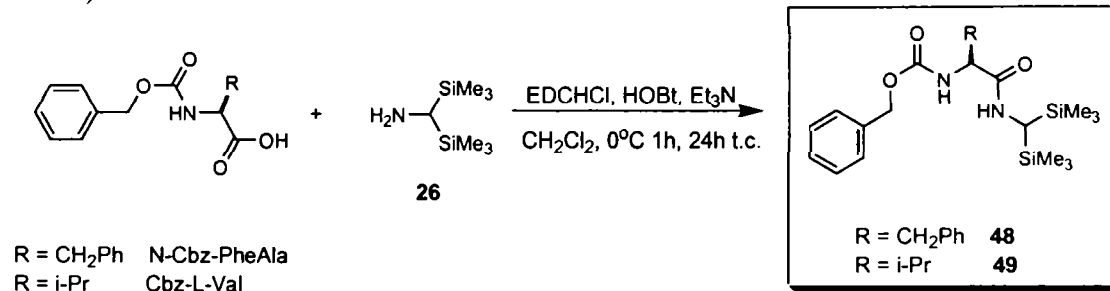
Schema 234

Pentru sintetizarea bazelor Schiff dorite, se pornește de la produșii comerciali carbobenziolxi-L-valina (Cbz-L-Val) sau *N*-carbobenziolxi-L-fenilalanina (Cbz-PheOH) și *C,C*-*bis*(trimetilsilil)metilamina (26) preparată conform modului de lucru descris în Capitolul III.9.

II.4.2.1. Etapele preparării aminelor

Preparare de (S)-N-benziloxycarbonil-fenilalanină-bis(trimetilsilil)metil amidă (48) și (S)-N-benziloxycarbonil-valină-bis(trimetilsilil)metil amidă (49)

S-a reușit sintetizarea de (S)-N-benziloxycarbonil-fenilalanină, *bis*(trimetilsilil)metil amida (48) și (S)-N-benziloxycarbonil-valină-bis(trimetilsilil)metil amida (49) pornind de la produșii comerciali carbobenziolxi-L-valina (Cbz-L-Val) respectiv *N*-carbobenziolxi-L-fenilalanina (Cbz-PheOH) și *C,C*-*bis*(trimetilsilil)metilamina (26) preparată în laborator. (Schema 235)



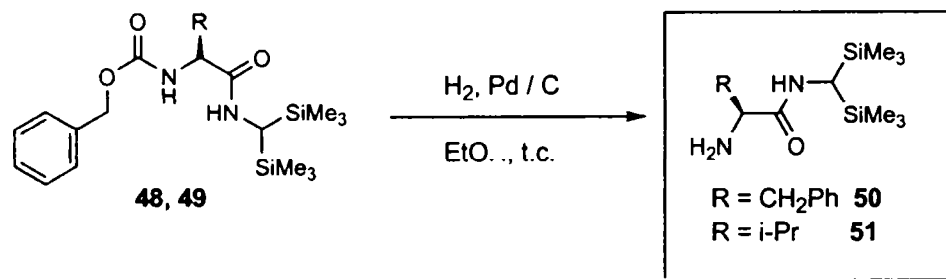
Schema 235

Se lucrează în prezență de trietilamină, hidroxibenzotriazol și clorhidratul *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimidei.

Pentru determinarea condițiilor optime s-au efectuat încercări, modificând excesul de componente cu care se lucrează. Atunci când toate componentele se află în exces 40% față de *C,C*-bis(trimetilsilil)metilamina, reacția se finalizează tot în 24h la temperatura camerei, dar randamentul reacției este mai mic ($\eta = 66\%$). Cel mai bun randament ($\eta = 84.5\%$) se obține atunci când se lucrează cu 10% exces Cbz-PheOH (1,1eq), 50% exces TEA (1,5eq), 10% exces HOBt (1,1eq) și 20% exces EDCHCl (1.2eq).

Preparare de 2-amino-*N*-(bis-trimetilsilil-metil)-3(*S*)-fenil-propionamidă și 2-amino-*N*-(bis-trimetilsilanil-metil)-3(*S*)-metil-butiramidă (50, 51)

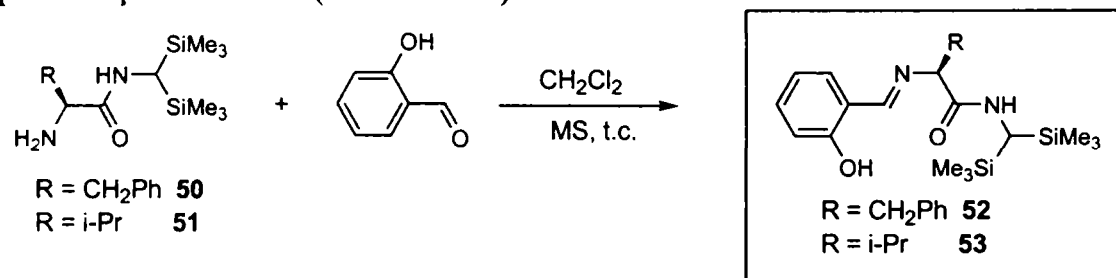
Încercările de hidrogenare s-au realizat prin generarea hidrogenului în mediul de reacție utilizând un catalizator metalic (în cazul nostru Pd/C), la temperatura camerei.



Reacțiile decurg cu randamente aproape cantitative în ambele variante iar produșii bruți se utilizează în continuare fără o prealabilă purificare.

II.4.2.2. Obținerea bazelor Schiff

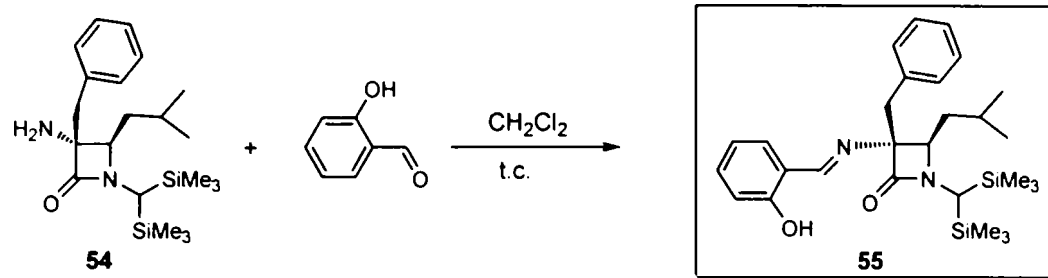
Următoarele baze Schiff au fost preparate după metoda clasică de condensare dintre o amină primară și o aldehydă. (Schema 237)



S-au utilizat aminele primare (50) și (51) preparate anterior și salicilaldehida. Reacția decurge mol la mol în clorură de metilen la temperatura camerei și în prezență de MgSO₄ sau site moleculare (MS) 4Å care au rolul de a absorbi moleculele de apă.

Produșii (50), (51) s-au purificat prin separare pe coloană, folosind silicagel tratat în prealabil cu NaHCO₃ (soluție saturată) pentru a împiedeca hidrolizarea produsului în coloană.

O altă imină sintetizată care conține în structura moleculei și un ciclu de β-lactamă se prepară în mod similar pornind de la (3*S*)-amino-(3*R*)-benzil-1-[bis(trimetilsilil)metil]-4*R*-izobutil-azetid-2-ona (54) și salicilaldehidă. (Schema 238)



Schema 238

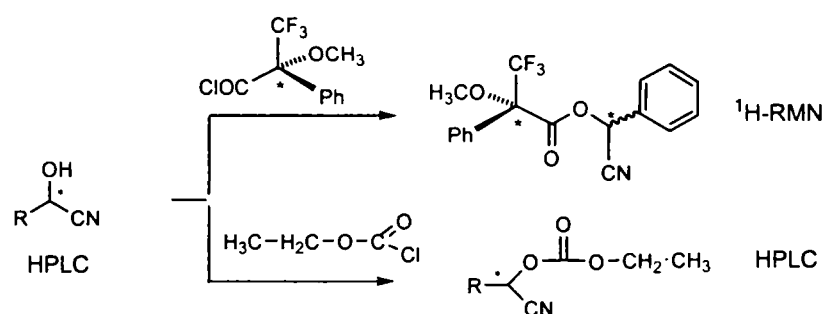
II.4.3. Aplicații ale bazelor Schiff chirale în trimetilsilil cianurarea asimetrică a aldehydelor

Deoarece în literatură au fost găsite informații despre influența pe care o are ordinea adărierii aldehydei asupra excesului enantiomeric al produsului de reacție^{245,265}, au fost încercate două metode de lucru (metoda A, metoda B). În cazul în care se lucrează după metoda A, ordinea adărierii este următoarea: baza Schiff, specia metalică și aldehida iar cianura de trimetilsilil se adaugă la sfârșit. Dacă se lucrează după metoda B, aldehida este cea care se adaugă ultima. (vezi mod de lucru general A, B, Capitolul III.9.2.)

Pentru a determina excesul enantiomeric al cianhidrinelor formate se efectuează două tipuri de derivatizări:

- 1- cianhidrine și clorura acidă a lui Moscher²⁶⁶
- 2- cianhidrine și cloroformiat de etil²⁶⁷ (Schema 239).

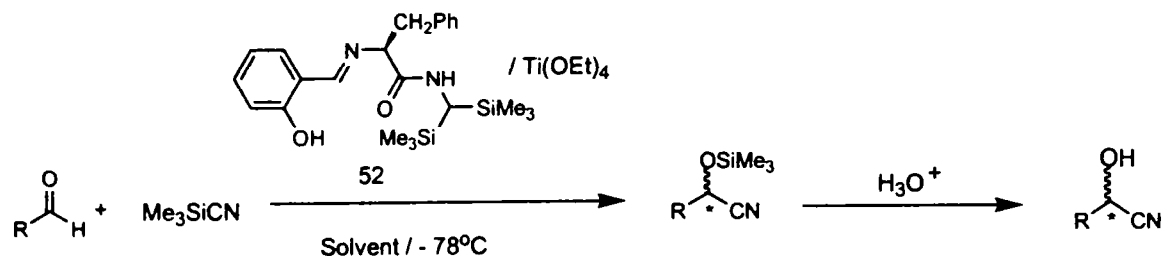
Utilizând prima variantă, excesul enantiomeric se determină din spectrele ¹H-RMN. Dacă se utilizează cea de-a doua variantă, excesul enantiomeric se determină cu ajutorul HPLC-ului în condiții cunoscute. Excesul enantiomeric se poate determina și prin injectarea directă a cianhidrinelor în HPLC, însă această metodă prezintă dezavantajul că nu se cunosc condițiile propice separării.



Schema 239

II.4.3.1. Preparare de cianhidrine optic active utilizând metoda A

Au fost efectuate încercări cu aldehyde aromatice și alifatice (Schema 240, Tabelul 68) în clorură de metilen sau toluen, utilizând ca sursă metalică $Ti(OEt)_4$. S-au efectuat reacții cu 1%, 5% și 20% mol de catalizator (52) la 1 mol de aldehydă. Doar în cazul în care catalizatorul s-a utilizat în raport de 20% mol, reacțiile au avut succes. În celelalte cazuri s-au format mulți produși secundari și reacțiile nu au avansat în timp.



Schema 240

Pentru fiecare cianhidrină în parte s-a preparat amestecul racemic în aceleași condiții utilizând ZnI_2 conform procedurii general 1 descris în partea experimentală, urmat de transformarea în esterul lui Moscher corespunzător.

Tabelul 68. Trimetilsililcianurarea enantioselectivă a alchidelor catalizată de baza Schiff chirală **52** și complecși cu titaniu

Nr. Crt.	R-	bază Schiff 52 (% mol)	Solvent	Timp (h)	ee* (%)	Rand.** (%)	Nr. Compus
1	Ph-	20	CH_2Cl_2	5	a.r.	92	56
2	$PhCH_2CH_2-$	20	CH_2Cl_2	4	4,8	97,8	58
3	$PhCH_2CH_2-$	20	$C_6H_5-CH_3$	4	8	99	58
4	$O_2NC_6H_4-$	20	CH_2Cl_2	4	-	85	60

* După derivatizare în esterul lui Moscher corespunzător (1H -RMN) sau injectarea directă a cianhidrinei corespunzătoare în HPLC; ** Randamentul estimat din 1H -RMN; a.r = amestec racemic

Deoarece nu au fost găsite condiții favorabile pentru separarea 2-hidroxi-2-fenilacetnitrilului (amestec racemic) cu ajutorul HPLC-ului folosind ca eluent izopropanol: hexan în diferite rapoarte, coloană chirală OD și un flux de 0,5 mL/min, s-a încercat determinarea excesului enantiomeric după derivatizarea lui, la esterul lui Moscher corespunzător (**57**).

Raportul dintre diastereoizomeri poate fi observat în primul caz ($R = Ph$) în spectrul de 1H -RMN al esterului lui Moscher corespunzător, deoarece deplasările chimice ale unor atomi de hidrogen diferă de la un diastereoizomer la altul, astfel încât pot fi integrate separat. (Figura 35)

Se observă că cei doi diastereoizomeri prezintă câte un singlet la 6,6 ppm și 6,59 ppm corespunzător protonului H_a având valoarea integralei egală cu unu pentru fiecare semnal și câte un singlet la 3,3 ppm și 3,1 ppm pentru cei trei protoni ai grupării CH_3 notați H_b cu valoarea integralei egală cu trei pentru fiecare semnal.

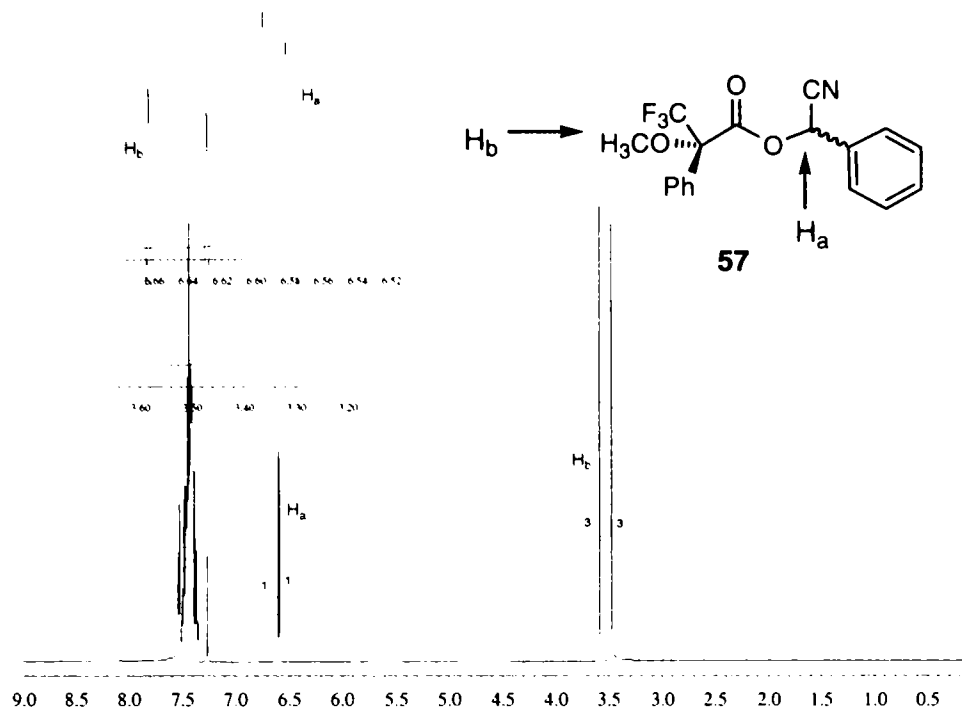


Figura 35. Spectrul ¹H-RMN al compusului (57) preparat conform modului de lucru descries în partea experimentală

Din Figura 35 putem deduce că în urma trimetilsilil cianurării enantioselective a benzalhidei catalizată de baza Schiff chirală (52) și complexul cu titaniu Ti(OEt)₄, se obțin diastereoizomeri în raport egal (valorile integralelor pentru singletele de la 6,6 ppm și 6,59 ppm corespunzător protonilor H_a din fiecare diastereoizomer sunt egale). Astfel, cei doi diastereoizomeri se află în proporție egală în sistem, ceea ce înseamnă că avem amestec racemic.

Pentru cel de-al doilea caz studiat, când R = PhCH₂CH₂- și solvent de reacție CH₂Cl₂, excesului enantiomeric s-a determinat din analiza HPLC.

S-a reușit separarea amestecului racemic al compusului (58) folosind ca eluent izopropanol: hexan 8: 92, coloană chirală OD și un flux de 0,5 mL/min. Citirile s-au efectuat la λ = 220 nm. (t_{r1} = 28,8 min, t_{r2} = 31,9 min) Odată găsite condițiile separării, se determină experimental valorile excesului enantiomeric pentru produsul preparat (58). Din procentul ariilor pentru cele două picuri se calculează excesul enantiomeric pentru cazul în care reacția are loc în CH₂Cl₂. (ee = 48 %) (Figura 36)

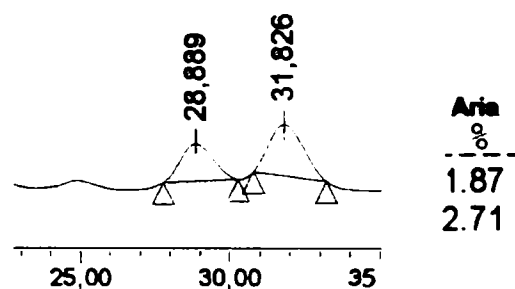


Figura 36

În cazul în care reacția are loc în toluen, se observă că ee = 8 % pentru compusul (58). S-a utilizat ca eluent izopropanol: hexan (1: 99) cu scopul de a reduce timpul de retenție, coloană chirală OD și un flux de 0,5 mL/min. Citirile s-au efectuat la λ = 220 nm (t_{r1} = 20,2 min, t_{r2} = 22,8 min). (Figura 37)

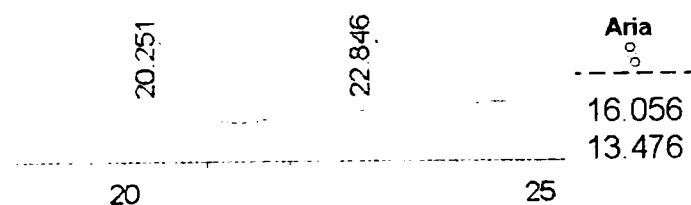


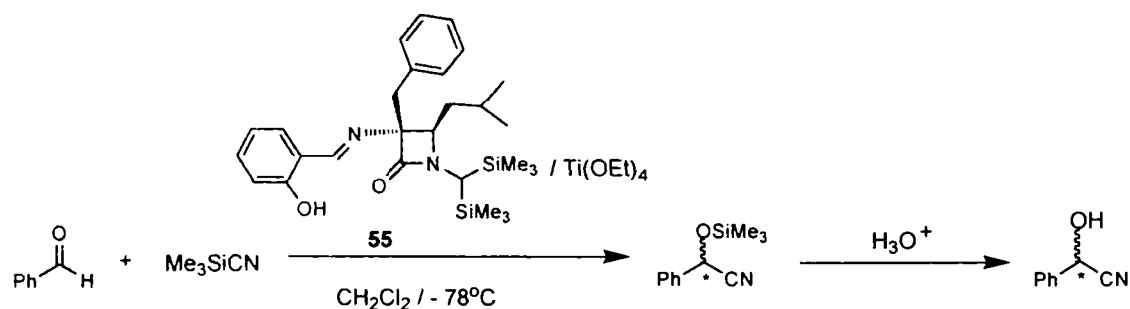
Figura 37

Pentru cea de-a treia variantă studiată, când $R = O_2NC_6H_4-$, cu toate că reacțiile au avut loc cu randamente bune, nu s-a reușit determinarea excesului enantiomeric.

Au fost efectuate încercări prin injectarea directă a produsului în HPLC, variantă în care nu s-a găsit amestec de eluenți care să separe produsul. De aceea se încearcă derivatizarea acestuia în esterul lui Moscher corespunzător. La derivatizarea în esterul lui Moscher, atât racemicul, cât și compusul în cauză purificat a dus la formarea multor produși secundari în amestec cu produsul dorit, amestec din care nu s-a reușit izolarea esterului lui Moscher corespunzător. Nici din spectrele de 1H -RMN nu s-a reușit determinarea excesului enantiomeric.

Tetraoxidul de titaniu ($Ti(OEt)_4$) a fost înlocuit cu alți agenți metalici: $TiCl_4$ sau s-a schimbat metalul Et_2AlCl în speranța creșterii excesului enantiomeric. Rezultatele nu au fost încurajatoare nici în aceste cazuri, mai mult se formează mulți produși secundari.

Au fost efectuate încercări utilizând aceeași metodă A de lucru, dar s-a schimbat catalizatorul iminic. S-a utilizat baza Schiff (**55**) care conține un ciclu de β -lactamă substituit în pozițiile α și β . (Schema 241)



Schema 241

Reacția se efectuează în clorură de metilen folosind 4% și 20% mol de bază Schiff (**55**). La utilizarea catalizatorului în cantitate de 20% mol, reacția a avut loc în 50h la temperatura de $-78^\circ C$, urmată de hidroliza în prezența HF, reacție care a durat 7h la temperatura camerei. (Tabelul 69)

S-a încercat transformarea directă a amestecului imină-2-hidroxi-2-fenilacetonitril în carbonatul corespunzător derivat de la 2-hidroxi-2-fenilacetonitril, în ideea de a evita etapa purificării. Totuși, 2-hidroxi-2-fenilacetonitrilul astfel format, trebuie purificat înainte de derivatizare în carbonatul corespunzător, deoarece imina se acilează.

Atunci când s-a utilizat catalizator în raport molar de 4%, se observă formarea multor produși secundari încă din primele ore ale reacției. Chiar și după patru zile de agitare, produsul așteptat s-a format în cantitate foarte mică și nu a putut fi izolat din amestecul de reacție. Catalizatorul a fost recuperat prin CSS (eluent EtOAc: hexan 1: 50) cu un randament de 30 %.

S-a preparat amestecul racemic al 2-hidroxi-2-fenilacetonitrilul în aceleași condiții, utilizând $NaCN$ ²⁶⁷ conform procedurii general descris în partea experimentală. (metoda 2) Deoarece în literatură^{268, 269} s-au găsit condiții în care excesul enantiomeric a fost determinat prin HPLC, s-a stabilit transformarea 2-hidroxi-2-fenilacetonitrilul în carbonatul corespunzător (**60**). (Atât

amestecul racemic al 2-hidroxi-2-fenilacetonitrilului preparat, cât și 2-hidroxi-2-fenilacetonitrilul purificat din sinteza în cauză, se vor transforma în carbonații corespunzători, conform modului de lucru descris în partea experimentală.)

Tabelul 69. Trimetilsilil cianurarea enantioselectivă a benzaldehidei catalizată de baza Schiff chirală (**55**) și complecși cu titaniu

Nr. Crt.	1	2
bază Schiff 55 (% mol)	20	4
Timp (h)	57	254
e.e. (%)	4.6	-
Rand. (%)	30	10*

* Randamentul a fost estimat din spectrul ¹H-RMN

Determina excesul enantiomeric se realizează prin HPLC utilizând coloană de tip CHIRALCEL OD, eluent hexane: 2-propanol (99/1). Timpii de retenție sunt: 13.3 min și 16.6 min, la un flux de 1.0 mL/ min. Excesul enantiomeric determinat din procentul ariilor pentru cele două picuri este 4.6 %.

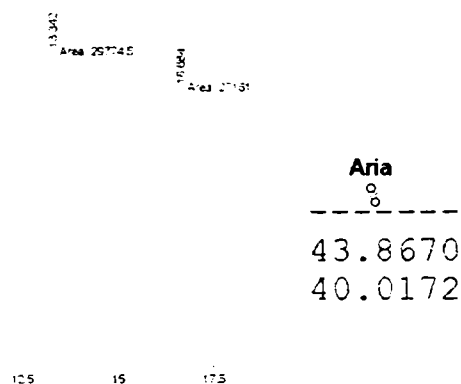
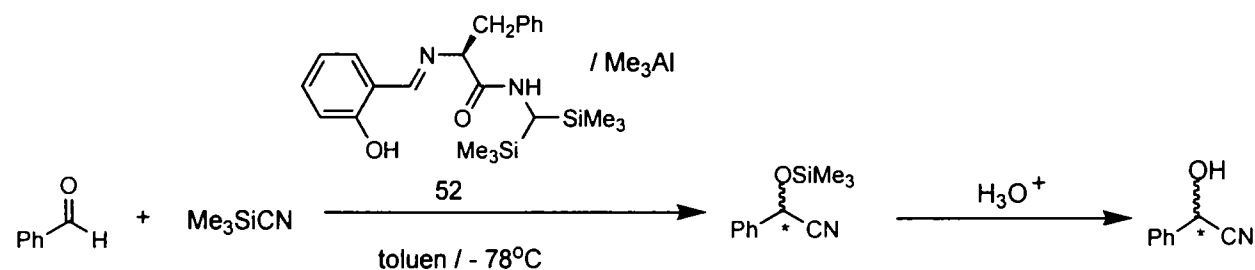


Figura 38

Cu aceeași bază Schiff (**55**) s-au efectuat încercări de preparare a 2-hidroxi-2-fenilacetonitrilului schimbând sursa de la care provine metalul și anume Ti[OCH(CH₃)₂]₄. Reacția nu a putut fi urmărită prin ¹H-RMN deoarece s-au format mulți produși secundari. Se presupune că gruparea voluminoasă benzilică din poziția α prezentă în catalizatorul chiral **55** blochează atacul aldehidei și probabil că gruparea bis(trimetilsilil)metil este astfel amplasată, încât nu permite atacul aldehidei doar dintr-o singură parte a moleculei. De aceea se obțin compuși care au excese enantiomerice scăzute, sau amestecuri racemice.

II.4.3.2. Preparare de cianhidrine optic active utilizând metoda B

Spre deosebire de metoda A în care aldehida se adaugă înaintea sursei CN, această metodă constă în adăugarea aldehidei la sfârșit. Reacțiile se desfășoară în prezența sistemului catalitic Me₃Al-imină (**52**).



Schema 242

Reacția se efectuează în toluen la -78°C și în prezență de 20% mol bază Schiff **52**. Prin analiza $^1\text{H-RMN}$ s-a stabilit că au fost necesare 16h pentru prima etapă și 7h pentru etapa a doua, hidroliza. Produsul brut este un amestec de catalizator imină și 2-hidroxi-2-fenilacetnitril, amestec din care 2-hidroxi-2-fenilacetnitrilul s-a izolat cu un randament de $\eta = 54.6\%$. Purificarea 2-hidroxi-2-fenilacetnitrilului s-a efectuat prin CSS, utilizând eluent EtOAc : hexane (1: 7).

Pentru a determina excesul enantiomeric, 2-hidroxi-2-fenilacetnitrilul se derivatizează în carbonatul corespunzător și se injectează în HPLC. S-a utilizat coloană de tip CHIRALCEL OD, folosind ca eluent amestecul hexane: 2-propanol (99/1). Timpii de retenție sunt: 10.9 min și 13.7 min, la un flux de 1.0 mL/ min.

TMSCN adăugată la aldehide aromatice (benzaldehydă) în prezență de (**52**) (20 % mol) (Schema 242) formează, după hidroliză, 2-hidroxi-2-fenilacetnitrilul cu randament moderat 54.6 % și exces enantiomeric mic (1,8 %). (Figura 39)

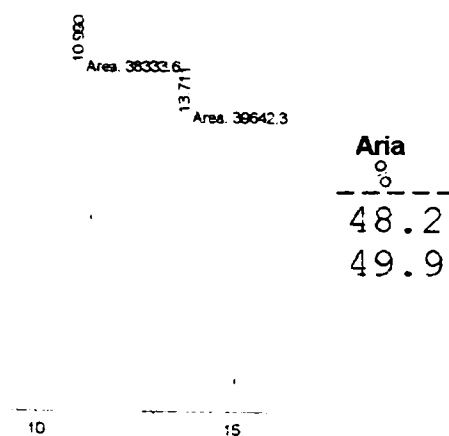
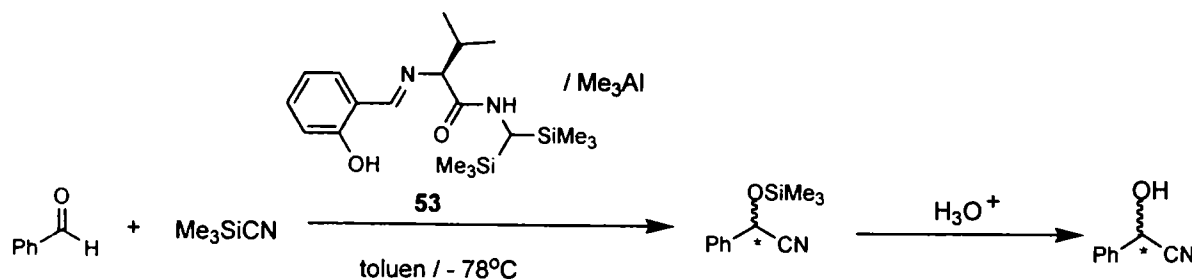


Figura 39

Așa cum se poate observa, catalizatorul (**52**) nu duce la formare de compuși cu exces enantiomeric ridicat. Probabil că gruparea voluminoasă benzilică prezentă în catalizatorul chiral (**27**) blochează atacul aldehidei dintr-o singură parte a moleculei.

În continuare s-a încercat utilizarea unui complex cu aluminiu-imină (**53**) care conține o grupare mai puțin voluminoasă (izopropil). (Schema 243)



Schema 243

Trimetilsilil cianurarea enantioselectivă a benzaldehydei catalizată de complexul de tip bază Schiff chirală (**53**)-aluminiu s-a efectuat conform procedurii general descris, în toluen la -78°C . S-au utilizat 20%mol de bază Schiff. Reacția a fost urmărită prin $^1\text{H-RMN}$. Sunt necesare 40h pentru prima etapă și 6h pentru hidroliză. Se formează 2-hidroxi-2-fenilacetnitril cu un randament de 45,5% după purificare prin CSS, utilizând eluent EtOAc: hexane (1: 10).

Pentru a determina excesul enantiomeric, 2-hidroxi-2-fenilacetnitrilul se derivatizează în carbonatul corespunzător și se injectează în HPLC. S-a utilizat coloană de tip

CHIRALCEL OD, folosind ca eluent amestecul hexane: 2-propanol (99/1). Timpii de retenție sunt: 10.6 min și 13.5 min. la un flux de 1.0 mL/ min.

TMSCN adăugată la aldehyde aromatice (benzaldehydă) în prezență de (53) (20 % mol) (Schema 243) formează, după hidroliză, cianhidrina (2-hidroxi-2-fenilacetonitril) corespunzătoare cu randament moderat 45.5 % și exces enantiomeric 20,4%. (Figura 40)

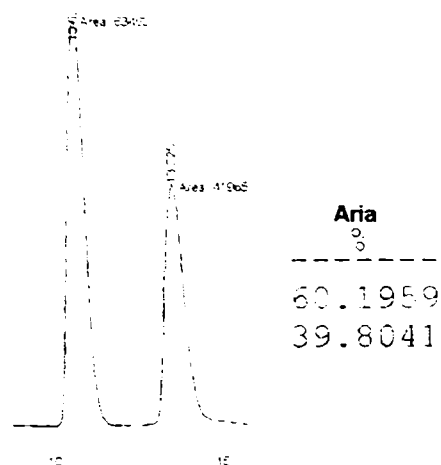


Figura 40

Cu toate că rezultatele obținute nu sunt foarte bune (randament scăzut, timp îndelungat de reacție, temperatură foarte scăzută, exces enantiomeric mic), s-a demonstrat posibilitatea utilizării unui sistem catalitic acid Lewis în sinteza asimetrică a cianhidrinelor. (Aluminiu acționează ca un acid Lewis chiral.)

S-a demonstrat că 2-hidroxi-2-fenilacetonitrilul obținut prin această metodă nu este racemic și că ordinea adăugării aldehydei aromatice este foarte importantă.

II.4.4. Concluzii

S-a reușit prepararea de noi baze Schiff chirale (52), (53), (55) care au fost analizate și caracterizate prin metode cunoscute.

Complecșii cu titaniu induc adăugare asimetrică în cazul reacției cianurii de trimetilsilil și benzaldehydă, utilizând catalizatorii (52) și (55). În cazul utilizării aldehydelor aromatice și a metodei A de lucru (cianura de trimetilsilil adăugată la sfârșit), se obțin amestecuri racemice sau excese enantiomerice foarte mici, însă aldehydele alifactice duc la cianhidrine cu excese enantiomerice moderate.

Dintre cei doi agenți metalici utilizați cu succes, $Ti(OEt)_4$ și Me_3Al , cel din urmă s-a dovedit a fi eficient în trimetilsililcianurarea asimetrică a aldehydelor aromatice utilizând modul de lucru B, (aldehyda adăugată la sfârșit), cu moderat exces enantiomeric (20,4%). Compatibilitatea cu unul din metale poate fi explicată prin faptul că: complexul cu aluminiu are o aciditate Lewis mai mare în comparație cu speciile cu titaniu.

Au fost sintetizați, izolați și caracterizați șapte compuși noi.

Astfel, s-a deschis o nouă linie pentru studii ulterioare în sinteza asimetrică a cianhidrinelor.

III. PARTE EXPERIMENTALĂ

III.1. Tehnici analitice

Solvenții:

Solvenții utilizați ca eluenți în cromatografie se purifică prin distilare. Tetrahidrofuranul și eterul etilic se anhidrifică prin menținerea la reflux pe Na în atmosferă de N₂ și benzofenonă ca indicator, înainte de utilizare. Clorura de metilen anhidră se prepară prin distilare pe pentaoxid de fosfor (de două ori) și se păstrează în vase ermetice pe site moleculare 4Å. Acetonitrilul se purifică prin distilare pe hidrură de calciu înainte de utilizare. Etanolul și metanolul se anhidrifică prin păstrare pe magneziu la temperatura de reflux câteva ore și distilare în mediu anhidru pe site moleculare 4Å. Cloroformul se purifică prin distilare pe pentaoxid de fosfor și se păstrează în sticle închise la culoare și la întuneric pe magneziu. Benzenul și toluenul s-au utilizat distilați pe Na.

Diizopropilamina se purifică prin distilare pe hidrură de calciu și păstrare în vase ermetice pe site moleculare 4Å.

RMN:

Spectrele de rezonanță magnetică (¹H-RMN și ¹³C-RMN) s-au înregistrat la un spectrometru Varian Gemini 200 (200 MHz), Bruker 300 (300 MHz și 500 MHz) și Bruker Ultrashield™ 500 (500 MHz). S-a folosit cloroform deuterat (CDCl₃). Valorile deplasărilor chimice (δ) în spectrele de ¹H-RMN se exprimă în ppm (pentru CDCl₃ 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), c (cuartet) și m (multiplet).

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 1 cm⁻¹.

SM:

Spectrele de masă s-au realizat la spectrometrele Fingian MAT GCQ™ care operează cu 70eV și varian Mat 212. Mostrele s-au introdus printr-o sondă încălzită între 30 – 280°C. Fragmentele detectate se exprimă în m/e (intensitate relativă).

UV-VIS:

Spectrele de UV-VIS au fost înregistrate cu un spectrofotometru Specord M40 Carl Zeiss Jena.

Cromatografia:

Purificarea compușilor obținuți s-a realizat prin următoarele tehnici:

- 1) Separare pe coloană utilizând silicagel Merk 230 - 240 (granulație 0.040 – 0.063 mm) ca fază staționară și diferiți eluenți în funcție de tipul de compuși care trebuie separați, în unele cazuri silicagelul a fost tratat cu carbonat de sodiu.
- 2) cromatografie în strat subțire (TLC) se realizează pe plăci de silicagel Merk, Kieseigel 60 F-254.
- 2) Recristalizare din solvenți adecvați.

Cromatografia lichidă preparativă de înaltă rezoluție (HPLC) se realizează la un cromatograf Shimadzu LC-8A cu autoinjector, detector de ultraviolete cu lampă de deuteriu SPD-6AV și coloană chirală OD.

Polarimetria:

Activitatea optică ($[\alpha]_D$) s-a determinat la temperatura indicată în fiecare caz, la un polarimetru Perkin-Elmer 243B cu baie termostată Frigiterm 6000382.

Analiza elementară:

Analiza elementară s-a realizat la Universidad del Pais Vasco, San Sebastian, Spania și pe un aparat Vario EL la institut Fur Organische Chemie, Braunschweig, Germania.

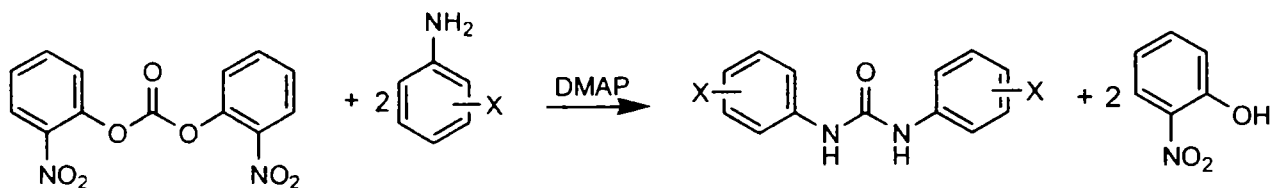
Punctele de topire:

Punctele de topire s-au realizat pe un aparat Büchi SMP-20 și pe Boetius Carl Zeiss Jena.

Diferite:

- Evaporarea solvenților la presiune redusă s-a efectuat la un evaporator Büchi R 110.
- Microdistilările s-au efectuat la Kügelrohr Büchi GKR-50.
- Pentru reacțiile desfășurate în atmosferă inertă s-a utilizat N₂ comercial de calitate "U".
- Urmărirea reacțiilor s-a realizat calitativ prin cromatografie în strat subțire utilizând plăci de aluminiu acoperite cu silicagel Merk 60F₂₅₄ de 0.25 mm grosime, sau prin¹ H-RMN. Detectarea compușilor s-a realizat prin expunerea plăcii la o lampă de UV ($\lambda = 254$ nm) și au fost revelați cu vapori de I₂, cu revelator de Mostain (20 g/molibat amonic tetrahidrat, 0,4 g Ce(SO₄)₂ și 400mL H₂SO₄ de 10%), revelator de acid fosfomolibdic (acid fosfomolibdic 10% în EtOH), revelator de acid sulfuric (H₂SO₄ etanolic 10%) și DABA(0,1g *p*-dimetilamino-benzaldehida, 0,5 mL HCl (35%) soluție în 10 mL etanol).
- Reacțiile de hidrogenare s-au realizat într-un reactor de hidrogenare cu H₂ comercial de calitate „N-50”.
- Producții comerciale (Aldrich, Acros, Merk, Sigma, Fluka, Reactivul, etc) s-au utilizat fără purificare.
- Sitele moleculare se utilizează recent activate.

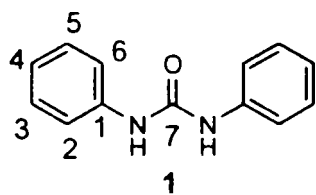
III.2. Prepararea *N,N'*-diarilureelor



Mod de lucru general :

La o soluție de *bis(o-nitrofenil)carbonat* (0,2 g, 0,658 mmol) în toluen (10 mL) se adaugă (2,5 eq sau 2,1 eq) amină și DMAP (0,05 eq sau 0,1 eq). Reacțiile au fost păstrate cu agitare la temperatura camerei sau în unele cazuri au fost aduse la temperatura de reflux. Precipitatul format s-a filtrat și s-a spălat cu solvent rece.

N,N'-Difenilureea (1)



Reacția se realizează între *bis(o-nitrofenil)carbonat* (0,2 g, 0,658 mmol) și anilină (2,1 eq) în prezență de 0,05eq DMAP în toluen. După 2h de agitare la temperatura camerei se formează *N,N'*-difenilureea (1) care se filtrează din mediul de reacție. *N,N'*-Difenilureea a fost izolată cu un randament de 95%.(123,3 mg)

Caracterizarea produsului 1 (C₁₃H₁₂N₂O, M = 212):

P.t. 244- 246°C (Lit. pt = 244- 246°C)⁷

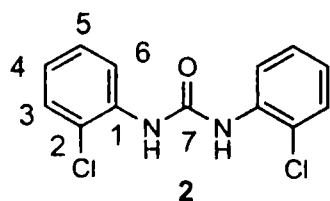
IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3327i (ν_{NH}), 3032m ($\nu_{\text{CHaromatic}}$), 1649i ($\nu_{\text{C=O}}$), 1593i ($\nu_{\text{bandă ureică II}}$), 1555i, 1496m, (Sk_{C-C}), 1439m ($\nu_{\text{C-N}}$), 753m, 697m (monosubstituit)

MS m/z (intensitate relativă): 212 (17, M⁺), 93(100), 78(20), 65(23)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 6.98 (t, 2H, H-4), 7.3 (t, 4H, H-3, H-5), 7.5 (d, 4H, H-2, H-6), 8.67 (s, 2H, NH)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 152.6(C-7), 139.8(C-1), 128.9, 121.9, 118.3

N,N'-Bis(2-clorofenil)ureea (2)



Reacția se realizează între *bis(o-nitrofenil)carbonat* (0,2 g, 0,658 mmol) și *o*-cloranilină (2,5 eq) în prezență de 0,1 eq DMAP în toluen la temperatura camerei. După 5 zile de agitare la temperatura camerei (sau 21h reflux) se formează *N,N'*-bis(2-clorofenil)ureea (2) care se filtrează din mediul de reacție. Ureea a fost izolată cu un randament de 36% (54,5%).(65,56 mg, respectiv 100,6 mg)

Caracterizarea produsului 2 (C₁₃H₁₀N₂OCl₂, M = 281):

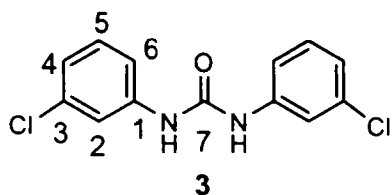
P.t. 243- 245°C (Lit. pt = 244°C)¹⁶⁴

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3288i (ν_{NH}), 3032s ($\nu_{\text{CHaromatic}}$), 1645.9i ($\nu_{\text{C=O}}$), 1588m ($\nu_{\text{bandă ureică II}}$), 1551i, 1441m (Sk_{C-C}), 1293m ($\nu_{\text{C-N}}$), 747m (1,2-bisubstituit)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 9(s, 2H, NH), 8.1(d, 2H, H-6) J = 8 Hz, 7.48 (d, 2H, H-3) J = 7.8Hz, 7.3(t, 2H, H-5) J = 7.2Hz, 7.0(t, 2H, H-4), J = 7.6 Hz

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 152.2(C-7), 153.7(C-1), 129.2(C-3), 127.4(C-5), 123.7(C-2), 122.7(C-4), 122.4(C-6)

N,N'-Bis(3-clorofenil)ureea (3)



Reacția se realizează între bis(*o*-nitrofenil)carbonat (0,2 g, 0,658 mmol) și *p*-cloranilină (2,1 eq) în prezență de 0,1 eq DMAP în toluen la temperatura camerei. După 2.5 zile de agitare la temperatura camerei se formează *N,N'*-bis(3-clorofenil)ureea (3), care, se filtrează din mediul de reacție.

Ureea a fost izolată cu un randament de 80%. (147,7 mg)

Caracterizarea produsului 3 (C₁₃H₁₀N₂OCl₂, M = 281):

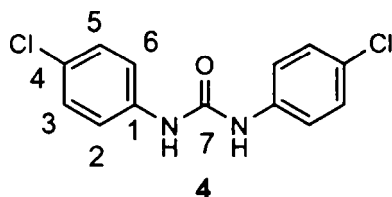
P.t. 254- 255°C (Lit. Pt = 245- 246°C)¹⁶⁵

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3290i (ν_{NH}), 3059s ($\nu_{\text{CHaromatic}}$), 1635i ($\nu_{\text{C=O}}$), 1585i ($\nu_{\text{bandă ureică II}}$), 1551m, 1478m, (Sk_{C-C}), 1286m ($\nu_{\text{C-N}}$), 873m, 789m (1,3-bisubstituit)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.90(s, 2H, NH), 7.70(s, 2H, H-2), 7,30-7.28(m, 4H, H-5, H-6), 7.0(d, 2H, H-4)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 152.2(C-7), 141(C-1), 133.2(C-3), 130, 121.6, 117.7, 116.7

N,N'-Bis(4-clorofenil)ureea (4)



Reacția se realizează între bis(*o*-nitrofenil)carbonat (0,2 g, 0,658 mmol) și *p*-cloranilină (2,5 eq) în prezență de 0,1 eq DMAP în toluen la temperatura camerei. După 21h de agitare la temperatura camerei se formează *N,N'*-bis(4-clorofenil)ureea (4), care, se filtrează din mediul de reacție.

Ureea a fost izolată cu un randament de 96%. (177,3 mg)

Caracterizarea produsului 4 (C₁₃H₁₀N₂OCl₂, M = 281):

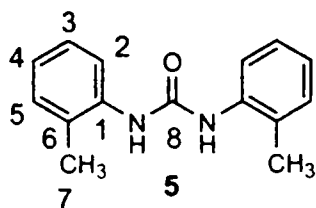
P.t. 308- 309°C (Lit. p.t. = 306- 307, 310°C)¹⁶⁶

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3297i (ν_{NH}), 1632i ($\nu_{\text{C=O}}$), 1590m ($\nu_{\text{bandă ureică II}}$), 1561m, 1491m (Sk_{C-C}), 1085m ($\nu_{\text{C-N}}$), 823m (1,4-bisubstituit)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.8(s, 2H, NH), 7,5(d, 4H, H-2, H-6) J = 8.6 Hz, 7.3(d, 4H, H-3, H-5) J = 8.7 Hz

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 152.3(C-7), 138.5(C-1), 128.5, 125.4(C-4), 119.7

N,N'-Bis(o-toluidin)ureea (5)



Reacția se realizează între *bis(o-nitrofenil)carbonat* (0,2 g, 0,658 mmol) și *o-toluidină* (2,5 eq) în prezență de 0,1 eq DMAP în toluen la temperatura camerei. După 1h30min de agitare la temperatura camerei se formează *N,N'-bis(o-toluidin)ureea (5)* care se filtrează din mediul de reacție. Ureea a fost izolată cu un randament de 92%. (145,2 mg)

Caracterizarea produsului 5 (C₁₅H₁₆N₂O, M = 240):

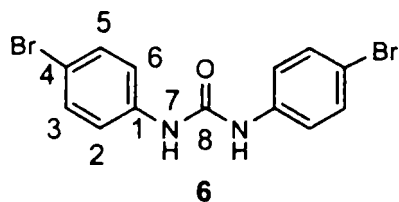
P.t. 249- 250°C (Lit. pt = 249- 250°C)¹⁶⁷

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3304i (ν_{NH}), 3067s($\nu_{\text{CHaromatic}}$), 1640i ($\nu_{\text{C=O}}$), 1587m ($\nu_{\text{bandă ureică II}}$), 1556i, 1457m (Sk_{C-C}), 751m (1,2-bisubstituit)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.2(s, 2H, NH), 7.8(m, 4H, H-5, H-2), 7.19-6.9 (m, 4H, H-3, H-4), 2.26(s, 6H, H-7)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 152.9(C-8), 137.4(C-1), 130.1, 127.7(C-6), 126, 122.6, 121.4, 18

N,N'-Bis(4-bromofenil)ureea (6)



Reacția se realizează între *bis(o-nitrofenil)carbonat* (0,2 g, 0,658 mmol) și *p-bromanilină* (2,5 eq) în prezență de 0,1 eq DMAP în toluen la temperatura camerei. După 5h de agitare la temperatura camerei se formează *N,N'-bis(4-bromofenil)ureea (6)* care se filtrează din mediul de reacție. Ureea a fost izolată cu un randament de 89%. (216,3 mg)

Caracterizarea produsului 6 (C₁₃H₁₀N₂OBr₂, M = 370):

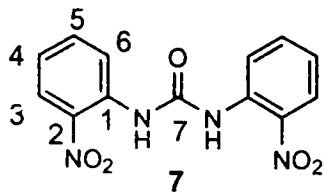
P.t. 262- 263°C (Lit. pt = 275- 277°C)¹⁶⁸

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3296i (ν_{NH}), 1633i ($\nu_{\text{C=O}}$), 1588i ($\nu_{\text{bandă ureică II}}$), 1556i, 1486m (Sk_{C-C}), 1070m ($\nu_{\text{C-N}}$), 819m (1,4-bisubstituit)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.8 (s, 2H, NH), 7.43 (s, 8H, H-2, H-3, H-5, H-6)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 152.2(C-8), 138.9(C-1), 131.4, 120.1, 113.3(C-4)

N,N'-Bis(2-nitrofenil)ureea (7)



Reacția se realizează între *bis(o-nitrofenil)carbonat* (0,2 g, 0,658 mmol) și *o-nitroanilină* (2,5 eq) în prezență de 0,1 eq DMAP în toluen. După 5h30min. de reflux se formează *N,N'-bis(2-nitrofenil)ureea (7)* care se filtrează din mediul de reacție. Ureea a fost izolată cu un randament de 92%. (182,6 mg)

Caracterizarea produsului 7 (C₁₃H₁₀N₄O₅, M = 302):

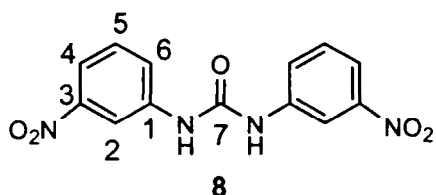
P.t. 224-225°C (Lit. pt = 225°C)¹⁶⁹

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3295i (ν_{NH}), 3087s ($\nu_{\text{CHaromatic}}$), 1657i ($\nu_{\text{C=O}}$), 1609m ($\nu_{\text{bandă ureică II}}$), 1501i, 1468m (Sk_{C-C}), 743m (1,2-bisubstituit)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 10 (s, 2H, NH), 8.0 (d, 2H, H-3) J = 16.1Hz, 7.9 (d, 2H, H-6) J = 16.1Hz, 7.71 (t, 2H, H-5), 7.29(t, 2H, H-4)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 151.9(C-7), 139.9(C-2), 134.5, 133(C-1), 124.6, 116.6, 112.5

N,N'-Bis(3-nitrofenil)ureea (8)



Reacția se realizează între *bis(o-nitrofenil)carbonat* (0,2 g, 0,658 mmol) și *m-nitroanilină* (2,5 eq) în prezență de 0,1 eq *-MAP* în toluen la temperatura camerei. După 50h de agitare la temperatura camerei se formează *N,N'-bis(3-nitrofenil)ureea (8)* care se filtrează din mediul de reacție. Ureea a fost izolată cu un randament de 88%. (174,6 mg)

Caracterizarea produsului 8 (C₁₃H₁₀N₄O₅, M = 302):

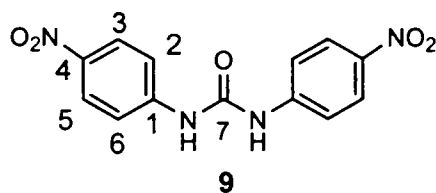
P.t. 253- 254.5°C (Lit. pt = 242°C^{170a}, pt = 251- 253°C^{170b})

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3327i (ν_{NH}), 3092s ($\nu_{\text{CHaromatic}}$), 1660i ($\nu_{\text{C=O}}$), 1599m ($\nu_{\text{bandă ureică II}}$), 1559i, 1522i (Sk_{C-C}), 736m, 698m (1,3-bisubstituit)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 9.3(s, 2H, NH), 8.5(s, 2H, H-2), 7.83-7.75 (m, 4H, H-4, H-6), 7.57(t, 2H, H-5) J = 8.0 Hz

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 152.3(C-7), 148(C-3), 140(C-1), 130, 124.6, 116.6, 112.5

N,N'-bis(4-nitrofenil)ureea (9)



Reacția se realizează între *bis(o-nitrofenil)carbonat* (0,2 g, 0,658 mmol) și *p-nitroanilină* (2,5 eq) în prezență de 0,1 eq DMAP în toluen. După 21h de reflux se formează *N,N'-bis(p-nitrofenil)ureea (9)* care se filtrează din mediul de reacție. Acesta a fost izolată cu un randament

de 80%. (158,9 mg)

Caracterizarea produsului 9 (C₁₃H₁₀N₄O₅, M = 302):

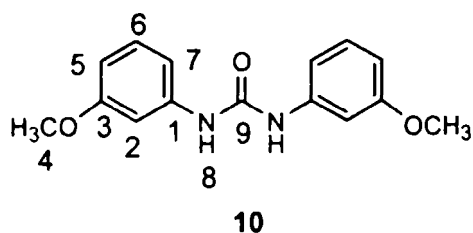
P.t. 314- 316°C (Lit. pt = 312°C)¹⁷¹

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3368i (ν_{NH}), 3092s ($\nu_{\text{CHaromatic}}$), 1736i ($\nu_{\text{C=O}}$), 1599m ($\nu_{\text{bandă ureică II}}$), 1559i, 1522i (Sk_{C-C}), 736m, 698m (1,3-bisubstituit)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 9.6(s, 2H, NH), 8.2(d, 4H, H-3, H-5), 7.7(d, 4H, H-2, H-6)

^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): 153(C-7), 146(C-4), 145(C-1), 124.9, 117.8

***N,N'*-Bis(3-metoxifenil)ureea (10)**



Reacția se realizează între *bis(o-nitrofenil)carbonat* (0,2 g, 0,658 mmol) și *m-anisidină* (2,5 eq, 202 mg) în prezență de 0,1 eq DMAP în toluen la temperatura camerei. După 26h30min de agitare la temperatura camerei se formează *N,N'*-bis(3-metoxifenil)ureea (10) care se filtrează din mediul de reacție. Ureea a fost izolată cu un randament de 86%. (154 mg)

Caracterizarea produsului 10 ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 272$):

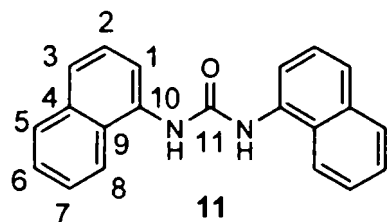
P.t. 177- 178°C (Lit. pt = 171°C)¹⁷²

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3286i (ν_{NH}), 3011s ($\nu_{\text{CHaromatic}}$), 2957s ($\nu^{\text{as}}_{\text{CHalifatic}}$), 2835s ($\nu^{\text{s}}_{\text{CHalifatic}}$), 1627i ($\nu_{\text{C=O}}$), 1601i ($\nu_{\text{bandă ureică II}}$), 1492m, 1571m ($\text{Sk}_{\text{C-C}}$), 1273m ($\nu_{\text{C-Naromatic}}$ și $\nu_{\text{N-O aromatic}}$), 1036m ($\nu_{\text{O-Califatic}}$), 781m, 691m (1,3-bisubstituit)

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): 8.6(s, 2H, NH-8), 7.17(s, 2H, H-2), 7.17(t, 2H, H-6) $J = 7.92$ Hz, 6.94(d, 2H, H-7) $J = 0.8$ Hz, 6.57(d, 2H, H-5) $J = 8.2$ Hz, 3.73(s, 6H, H-4)

^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): 159.6(C-9), 152.3(C-3), 140.8(C-1), 129.5, 110.5, 107.2, 103.9, 54.9

***N,N'*-bis(α -naftil)ureea (11)**



Reacția se realizează între *bis o-nitrofenil carbonat* 0,2 g, 0,658 mmol) și α -naftil-amină (2,5 eq) în prezență de 0,1 eq DMAP în toluen. După 5 zile la temperatura camerei și 3h30min. de reflux se formează *N,N'*-bis(α -naftil)ureea (11) care se filtrează din mediul de reacție. Ureea a fost izolată cu un randament de 87%. (187,8 mg)

Caracterizarea produsului 11 ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, $M = 312$):

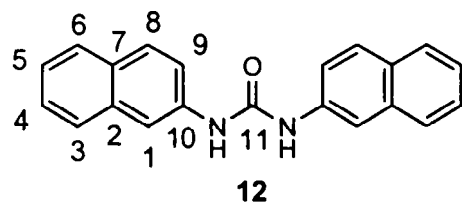
P.t. 310- 312°C (Lit. pt = 314- 315°C)¹⁷³

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3281i (ν_{NH}), 3050s ($\nu_{\text{CHaromatic}}$), 1632i ($\nu_{\text{C=O}}$), 1621i, 1556i ($\text{Sk}_{\text{C-C}}$), 1506m ($\nu_{\text{bandă ureică II}}$), 1247m ($\nu_{\text{C-Naromatic}}$), 770m, 680m (monosubstituit)

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): 9.2(s, 2H, NH), 8.27(d, 2H, H-8) $J = 8.0$ Hz, 8.1(d, 2H, H-5) $J = 7.5$ Hz, 7.9(d, 2H, H-3) $J = 7.7$ Hz, 7.6 (m, 8H, arom)

^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 200 MHz): 154.0(C-11), 134.2, 133.6, 128.3, 125.8, 125.6, 122.7, 121.3, 117.3

N,N'-bis(β-naftil)ureea (12)



Reacția se realizează între *bis(o-nitrofenil)carbonat* (0,2 g 0,658 mmol. și β-naftil-amină (2,5 eq) în prezență de 0,1 eq DMAP în toluen la temperatura camerei. După 20h de agitare la temperatura camerei

se formează *N,N'-bis(β-naftil)urea* (12) care se filtrează din mediul de reacție. Ureea a fost izolată cu un randament de 93%. (192 mg)

Caracterizarea produsului **12** (C₂₁H₁₆N₂O, M = 312):

P.t. 301- 304°C (lit. pt = 300°C)¹⁷⁴

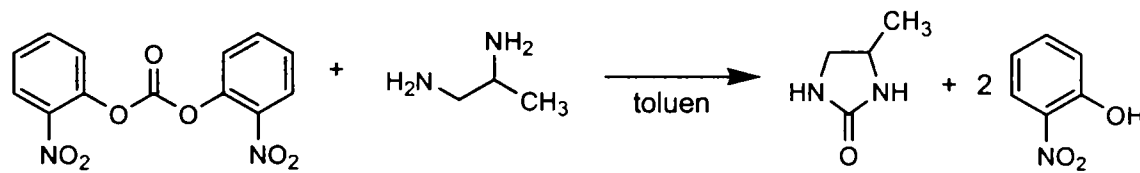
IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3301i (ν_{NH}), 3050s (ν_{CHaromatic}), 1626i (ν_{C=O}), 1603m, 1584m (Sk_{C-C}), 1559m (ν_{bandă ureică II}), 1260m (ν_{C-N}), 796m, 742m (monosubstituit)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 8.9 (s, 2H, NH), 8.1(s, 2H, H-1), 7.83(t, 4H, H-4, H-5), 7.5-7.3(m, 8H, arom)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 152.6(C-11), 137, 133.7, 129.1, 128.4, 127.4, 126.9, 126.3, 123.9, 119.6, 113.4

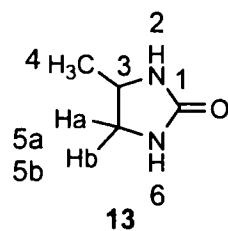
III.3. Prepararea ureelor ciclice

4-Metil-imidazolidin-2-ona (13)



Mod de lucru:

Într-un balon cu fund rotund de 25 mL se introduc *bis(o-nitrofenil)carbonatul* 0,2 g (0,66 mmoli) în 10 mL toluen. Peste această soluție se adaugă 1,2-propilendiamina 51,2 μL (0,6 mmoli). Reacția se păstrează la reflux 3h (sau 24h la temperatura camerei). Se evaporă solventul și produsul se purifică pe coloană, utilizând ca eluent EtOAc, până la eliminarea *o*-nitrofenolului, urmat de extragerea produsului din silicagel cu etanol la cald. Acesta se recrystalizează din benzen. Randament 36,6% (30 %).



Caracterizarea produsului **13** (C₄H₈N₂O, M = 100):

P.t. 120- 122 °C (lit. p.t.= 122- 123°C¹⁰¹)

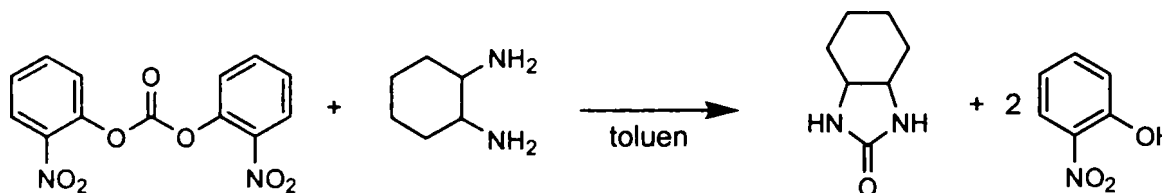
IR (pastilă KBr cm⁻¹): 3211i(v_{NH}), 1698i(v_{C=O}), 1258m

MS m/z (intensitate relativă): 36(40), 39(34), 55(12), 86(100), 100(M⁺, 21)

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): 5.2(d, 2H, NH), 3.9 (m, 1H, H-3), 3.6(t, 1H, Hb), 3.0(t, 1H, Ha), 1.27(d, 3H, H-4) J = 6.2 Hz

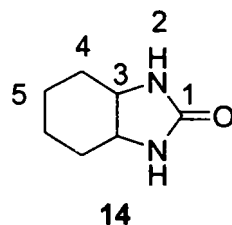
¹³C-RMN (CDCl₃, 200MHz): 164(C-1), 48.5(C-3), 48.2(C-5), 21(C-4)

Octahidro-benzimidazol-2-ona (14)



Mod de lucru:

Într-un balon cu fund rotund se introduce *bis(o-nitrofenil)carbonatul* 0,2 g (0,66 mmoli) în 10 mL toluen. Peste acest amestec se adaugă 1,2-ciclohexilendiamină 72,12 μL (0.6 mmoli). Reacția se păstrează 24h la temperatura camerei cu agitare. Se formează un precipitat alb la 10 min. de la amestecare, precipitat care se acumulează în timp, dar, care înglobează și produsul secundar, *o-nitrofenol*. Produsul se purifică pe coloană utilizând eluent EtOAc. Se obțin 68,7 mg produs cu randament 82%.



Caracterizarea produsului **14** (C₇H₁₂N₂O, M = 140):

P.t. 220- 222°C (lit. p.t. = 222- 223 °C¹⁷⁵)

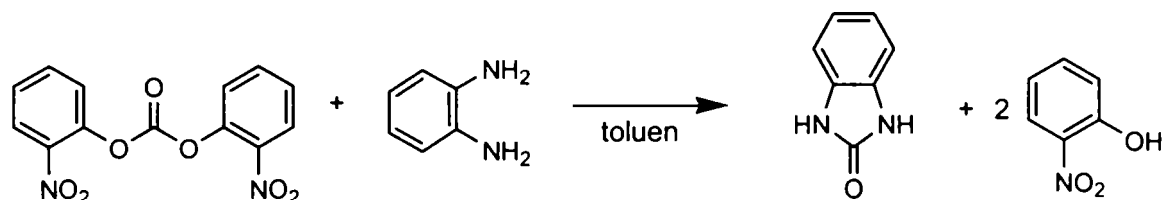
IR (pastilă KBr cm⁻¹): 3214i(v_{NH}), 2935(v_{CH2}), 1690i(v_{C=O}), 1375m

MS m/z (intensitate relativă): 37(42), 39(33), 52(25), 54(63), 69(24), 97(100), 98(48), 140(M⁺, 50)

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): 4.73(s, 2H, NH), 3.17(d, 2H, H-3), 1.8 (m, 4H, H-4), 1.4(m, 4H, H-5)

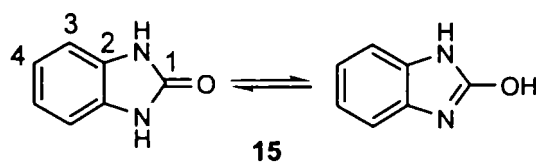
¹³C-RMN (CDCl₃, 200MHz): 153(C-1), 61.07(C-3), 29.5(C-4), 23.9(C-5)

Benzimidazol-2-ona (15)



Mod de lucru:

La o soluție de *o*-fenilendiamina 64,8 mg (0,6 mmoli) în 8 mL toluen încălzită până la dizolvarea diaminei se adaugă o soluție de *bis(o*-nitrofenil)carbonat 0,2 g (0,66 mmoli) în 5 mL toluen. Evoluția reacției a fost urmărită prin cromatografie în strat subțire. Reacția se păstrează la reflux 6h (sau 8 zile la temperatura camerei). Precipitatul format se filtrează și se spală pe filtru cu solvent rece. Se obțin 64,3 mg solid cu randament 80% (76% dacă reacția are loc la t.c.). (Recristalizare din CHCl₃) *obs.* Produsul se prezintă sub formă tautomeră (2-hidroxibenzimidazol).



Caracterizarea produsului 15 (C₇H₆N₂O, M = 134):

P.t. 308- 310°C (lit p.t. = 307- 308 °C)¹⁷⁶

IR (pastilă KBr cm⁻¹): 3132, 3024, 1737i

MS m/z (intensitate relativă): 48(19), 50(31), 79(21), 105(32), 106(57), 134(100, M⁺)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 10.5(s, 2H, NH), 6.9(s, 4H, arom)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 200 MHz): 155.3(C-1), 129.6(C-2), 120.3(C-4), 108.4(C-3)

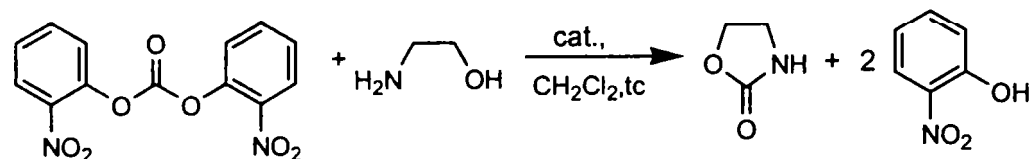
III.4. Prepararea oxazolidin-2-onelor

III.4.1. Studiul reacției *bis(o*-nitrofenil)carbonatului cu etanolamina

Mod de lucru pentru studiul reacției:

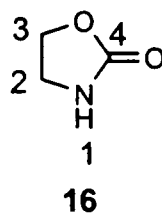
Se fac înregistrări ale soluției obținute din DoNFC (1,1 eq, 0,2 g, 0,66mmoli) în CH₂Cl₂ (10 mL), urmate de alte înregistrări consecutive în care se adaugă treptat TEA (2 eq) și apoi etanolamină (0,6 mmoli, 36,16μL). După amestecarea reactanților, reacția este urmărită în paralel atât prin IR (prin efectuarea înregistrărilor la diferite intervale de timp), cât și prin CSS. (vezi Capitolul II.1.4.1, Figurile 16 și 17) Se constată că după 45 min. se obține oxazolidin-2-ona.

III.4.2. Obținerea oxazolidin-2-onei (16)



Mod de lucru:

La o soluție de *bis(o-nitrofenil)carbonat* (1,1 eq, 0,66 mmoli) în 5 mL CH_2Cl_2 se adaugă TEA (2 eq) (sau DMAP (0,1 eq)) și etanolamină (0,6 mmoli, 36,16 μL) în 5 mL CH_2Cl_2 . Reacția se păstrează cu agitare la temperatura camerei 45min - 3h. Amestecul de reacție se spală cu HCl 1N (1x 10mL) și se usucă pe MgSO_4 . Produsul brut se purifică pe coloană, folosind ca eluent CHCl_3 : EtOH (85: 15). Randament 90% (84%). (triturare CH_2Cl_2 , eter de petrol)



Caracterizarea produsului 16 ($\text{C}_3\text{H}_5\text{NO}_2$, $M = 87$):

P.t. 84,5- 86,5°C (lit p.t. = 88- 89 °C)¹⁷⁷

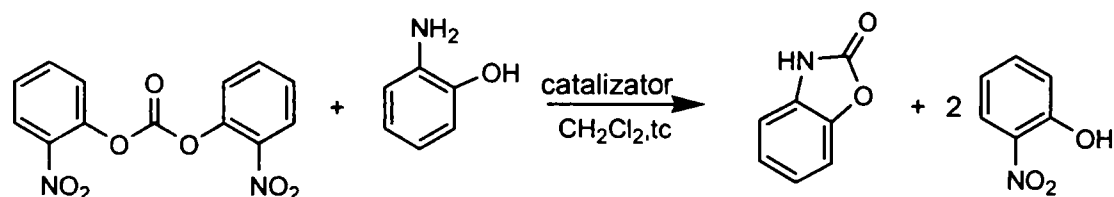
IR ν_{max} (cm^{-1}) 3279m (ν_{NH}), 1735.8i ($\nu_{\text{C=O}}$), 1255m

MS m/z (intensitate relativă): 35(12.7), 36(42.5), 37.5(14.5), 57(50), 88(100, M+1)

¹H-RMN (CDCl_3 , 200MHz): 6.0(s, 1H, NH), 4.46(t, 2H, H-3) $J = 15.9$ Hz, 3.64(t, 2H, H-2) $J = 15.8$ Hz

¹³C-RMN (CDCl_3 , 200MHz): 137 (C-4), 64.9 (C-3), 40.6(C-2)

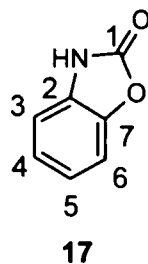
III.4.3. Obținerea benzoxazolidin-2-onei (17)



Mod de lucru:

Într-un balon cu fundul rotund de 25 ml se face o soluție de *o-aminofenol* (65,4 mg) în 5 mL clorură de metilen la care se adaugă trietilamină (2 eq)(0,1 eq DMAP). Peste acest amestec se adaugă soluția obținută prin dizolvarea *bis(o-nitrofenil)carbonatului* (0,66 mmoli) în 5 mL CH_2Cl_2 . Reacția se păstrează cu agitare la temperatura camerei timp de 3h30min. (11h). Amestecul de reacție se spală cu HCl 1N (1x 10 mL) și se usucă pe MgSO_4 . După filtrarea și evaporarea solventului produsul se purifică pe coloană

folosind ca eluent CH_2Cl_2 , până la eliminarea completă a *o*-nitrofenolului, urmată de CH_2Cl_2 : EtOH (5: 1). Produsul se izolează cu randament 87% (90%).



Caracterizarea produsului 17 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2$, $M = 135$):

P.t. 137,5- 139°C (lit p.t. = 135- 137 °C^{178a}, 137- 139 °C^{178b})

IR ν_{max} (cm^{-1}) 3221m, 1764.5i, 1735.6i, 1263m

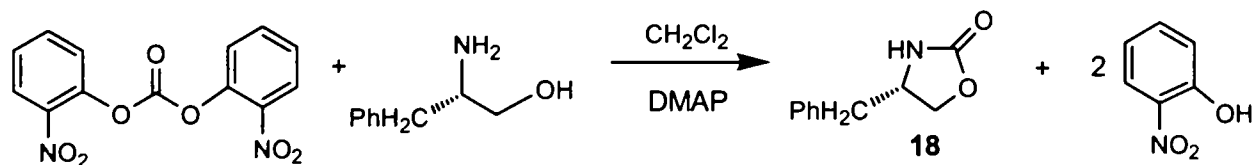
MS (m/z intensitate relativă): 47(32), 48(49), 49(78), 50(16), 62(33), 79(21), 81(100), 135(35.4, M^+)

¹H-RMN (CDCl_3 , 200MHz): 9.8 (s, 1H, NH), 7.03-7.18 (m, 4H, arom.)

¹³C-RMN (CDCl_3 , 200MHz):157(C-1), 143.8(C-7), 129.4(C-2), 124(C-4), 122(C-5), 110 (C-3, C-6)

III.4.4. Studiul reacției *bis(o-nitrofenil)carbonatului* cu (*S*)(-)-2-amino-3-fenilpropanol

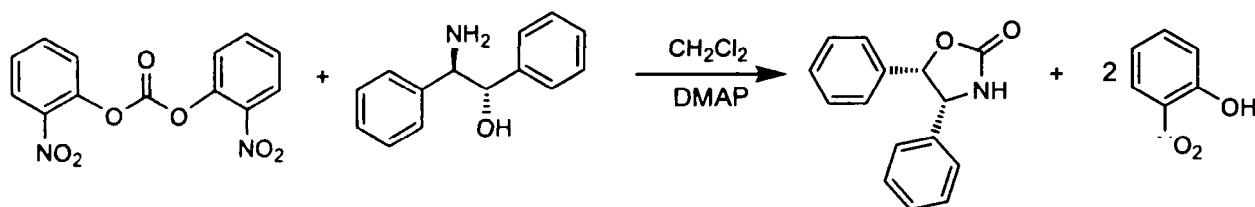
Urmărirea reacțiilor prin FT-IR s-a realizat în cuve termostatate cu geamuri de siliciu, având grosimea de 0,137 mm. Spectrele au fost obținute cu un spectrofotometru model JASCOO-430 FT-IR, cu o rezoluție de 1 cm^{-1} .



Mod de lucru pentru studiul reacției:

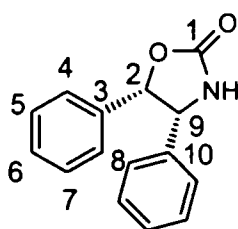
După efectuarea spectrului etalon al clorurii de metilen (10 mL), se fac înregistrări ale fiecărui reactant, studiul efectuându-se în cuve termostatate (la 25°C), cu geamuri de siliciu. Ordinea adărierii reactanților precum și raportul la care se efectuează studiul sunt *bis(o-nitrofenil)carbonat* (1,1 eq): (*S*)(-)-2-amino-3-fenilpropanol (1 eq, 90,72 mg). Se fac înregistrări la diferite intervale de timp și se observă că reacția rămâne la stadiul de intermediar după 2h. (vezi Capitolul 2.4.3) Se adaugă *N,N*-dimetilaminopiridina (0,1 eq) și se observă că după 1h se obține (*4S*)-benzil-oxazolidin-2-ona (**18**) cu bandă caracteristică la 1761 cm^{-1} . (lit 1760 cm^{-1})¹¹⁰

III.4.5. Obținerea (4*R*,5*S*)-4,5-difenil-oxazolidinonei (19)



Mod de lucru:

Într-un balon cu fundul rotund de 10 mL se face o soluție de (1*S*,2*R*) (+)-2-amino-1,2-difeniletanol (0,32mmoli, 69,4 mg) în 3 ml CH₂Cl₂ la care se adaugă *N,N*-dimetilaminopiridina (0,1 eq). Peste acest amestec se adaugă soluția obținută prin dizolvarea *bis*(*o*-nitrofenil)carbonatului (1,1 eq, 0,358 mmoli, 101,9 mg) în 2 mL CH₂Cl₂. Reacția se păstrează cu agitare la temperatura camerei 3h. Produsul brut se purifică pe coloană cromatografică folosind ca eluent CH₂Cl₂, până la eliminarea completă a *o*-nitrofenolului, urmată de amestecul CH₂Cl₂: EtOAc (1: 1). Se obține un solid alb (308 mg) cu un randament de 95%.



19

Caracterizarea produsului 19 (C₁₅H₁₃NO₂, M = 239.09):

P.t. 231- 232,5 °C (lit. 234- 235.5)¹⁷⁹

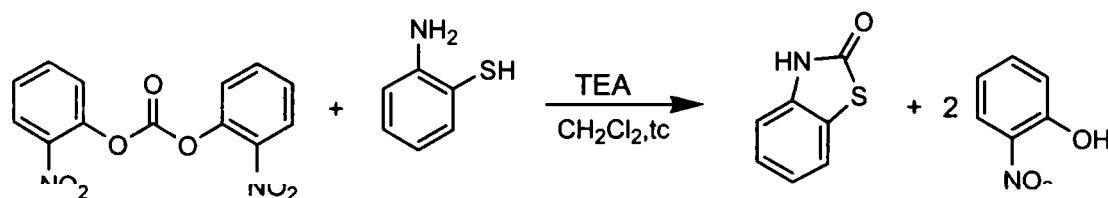
IR (pastilă KBr cm⁻¹) 3435m, 1748i, 1711i, 1236m

MS m/z (intensitate relativă): 46.6(12), 78(56.5), 79(24), 80(45.5), 89.8(13),104(74), 105(42), 107(100), 239(4.13, M⁺)

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): 7.1-6.92 (m, 10H, arom.), 5.96 (d, 1H, OCHPh), J = 8.1 Hz, 5.78 (s, 1H, NH), 5.2 (d, 1H, NCHPh) J = 8.1 Hz

¹³C-RMN (CDCl₃, 200MHz): 159.5(C-1), 136.0(C-10), 134.3(C-3), 128.1, 127.9, 126.9, 126.1, 82.4(C-2), 61.5(C-9)

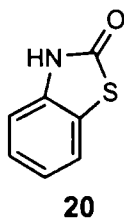
III.5. Obținerea 2(3H)-benztiazolonei (20)



Mod de lucru:

Într-un balon cu fund rotund de 25 ml se prepară o soluție de *o*-aminotiofenol (0,6 mmoli, 64,2 μL) în 5 mL CH₂Cl₂ peste care se adaugă *bis*(*o*-nitrofenil)carbonat (1,3 eq, 237,2 mg) în CH₂Cl₂ (5 mL). Peste acest amestec se adaugă TEA (2 eq, 1,2 mmoli, 168,3

μL). Reacția se păstrează cu agitare 72h la temperatură camerei. Amestecul de reacție se spală cu HCl ($2 \times 10 \text{ mL}$), H_2O (10 mL) și se usucă pe MgSO_4 . Produsul se purifică pe coloană folosind ca eluent CH_2Cl_2 : EtOAc (5: 1). Se obțin 0,43 mmoli produs cu randament 72%.



Caracterizarea produsului **20** ($\text{C}_7\text{H}_5\text{NOS}$, $M = 151$):

P.t. 137- 139.5 °C (p.t._{lit} = 140- 141°C) ^{67a}

IR (pastilă KBr cm^{-1}) 3444, 3154, 3107, 1661.3i, 1590, 1464, 1213, 744

MS m/z (intensitate relativă): 40(20), 62(21), 69(44), 79(25), 95(23), 96(100), 123(68), 151(66, M^+)

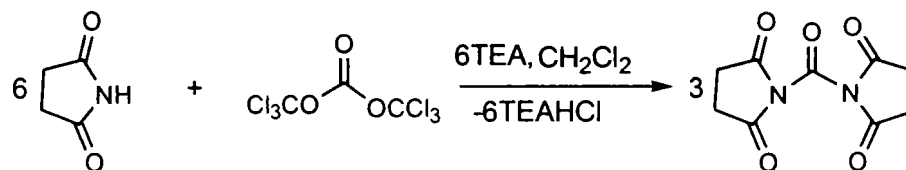
¹H-RMN (CDCl_3 , 200MHz): 10.2 (s, 1H, NH), 7.4-7.1(m, 4H, arom)

¹³C-RMN (CDCl_3 , 200MHz): 173.3(C-1), 135.4(C-2), 126.5(C-6), 124.2(C-4), 123.2 (C-7), 122.5(C-5), 111.8(C-3)

III.6. Prepararea *N,N'*-carbonildiimidelor

III.6.1. Obținerea *N,N'*-carbonildisuccinimidei (**21**)

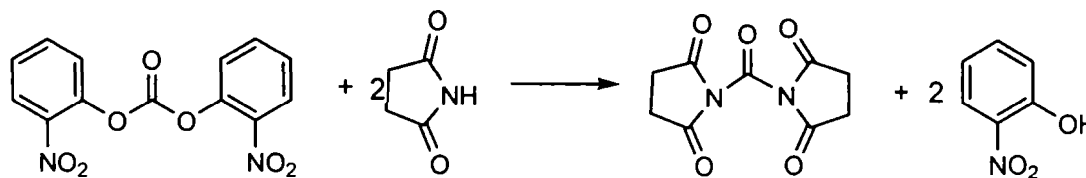
Metoda a



Mod de lucru 1

Se amestecă pe o baie cu gheață 0.107 g (0,36 mmoli) trifosgen în 10 mL CH_2Cl_2 cu o soluție 0,2138 g (2,16 mmoli) succinimidă și 0,3 mL (2,16 mmoli) trietilamină (TEA) în 10 mL CH_2Cl_2 . După 3h de agitare la temperatura camerei, se filtrează precipitatul format. Se obțin 0,159 g ($\eta = 65,9 \%$) precipitat.

Metoda b



Mod de lucru 2

a) La o soluție de succinimidă (2,1 eq, 0,688 mmoli) în 5 mL CH_2Cl_2 se adaugă DMAP (0,1eq, 0,0328 mmoli) (sau TEA (2 eq)). Peste această soluție se adaugă DoNFC (0,328 mmoli, 0,1 g) în 2 mL CH_2Cl_2 . Reacția se păstrează cu agitare la temperatura camerei 20 min (5 zile). Precipitatul format se filtrează și se spală pe filtru cu solvent. Se obțin 21,8 mg (2,4 mg) produs cu randament 30% (3,3%).

b) La o soluție de DoNFC (0,328 mmoli, 0,1 g) în 7 mL toluen se adaugă succinimida (2,1 eq, 0,688 mmoli). Reacția se păstrează la reflux 6h30 min, după care se filtrează precipitatul format. Se obțin 50,1 mg produs cu randament 68%.



Caracterizarea produsului **21** ($\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$, $M = 224$):

P.t. p.t = 290- 293°C

IR (pastilă KBr cm^{-1}) 2996s, 2955s, 1824.3m, 1753.9i, 1130m

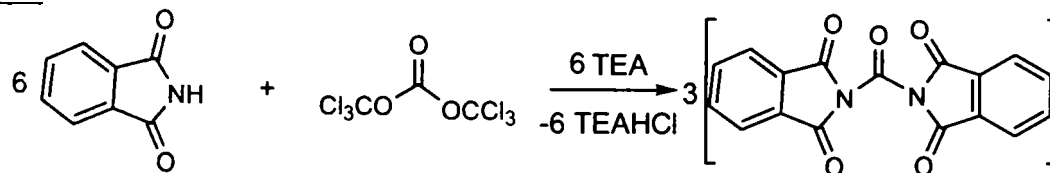
MS m/z (intensitate relativă): 52.8(100), 53.9(38), 70(85), 126(55.7), 169(12), 224(24, M^+)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz): 3.35 (s, 4H, CH_2CH_2), 2.81(s, 4H, CH_2CH_2)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz): 174.1(C-2), 154.2(C-1), 28.6(C-3)

III.6.2. Studiul obținerii *N,N'*-carbonildifthalimidei (**22**)

Metoda a



Mod de lucru 1

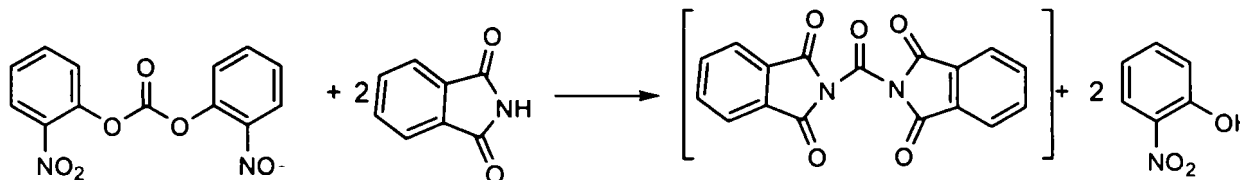
Se amestecă pe o baie cu gheață 0,107 g (0,36 mmoli) trifosgen în 10 mL CH_2Cl_2 cu o soluție 0,351g (2,16 mmoli) *N*-hidroxifthalimidă și 0,3 mL (2,16 mmoli) trietilamină în 10 mL CH_2Cl_2 . După 6h masa de reacție se spală cu soluție HCl 10% (10 mL), NaCl soluție saturată (10 mL), după care se usucă pe CaSO_4 și se îndepărtează solventul. Se obțin 0.1 g solid alb cu p.t.= 152-168°C, care este un amestec de produs și ftalimidă.

Mod de lucru 2

Se amestecă pe o baie cu gheață 0,107 g (0,36 mmoli) trifosgen în 10 ml THF cu o soluție 0,351 g (2,16 mmoli) *N*-hidroxifthalimidă și 0,3 ml (2,16 mmoli) trietilamină în 10 mL THF. După 3h se filtrează precipitatul obținut(TEAHCl), iar din filtrat se evaporă

THF. Se obțin 0,363 g reziduu, care se recrystalizează din acetat de etil rezultând 0,15 g produs cu p.t = 142-166°C.

Metoda b



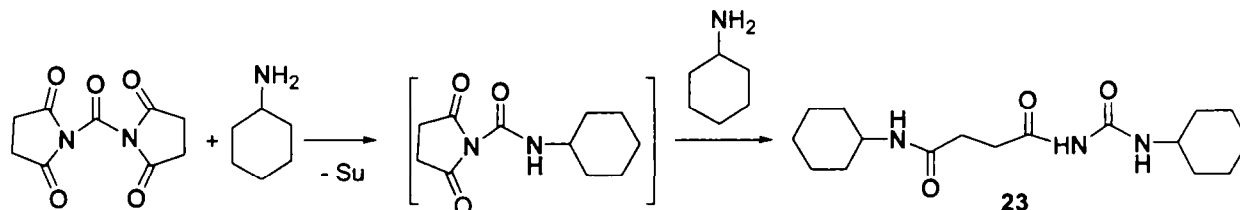
Mod de lucru

La o soluție de DoNFC (0,1 g, 0,328 mmoli) în 7 mL toluen, se adaugă (2,1 eq, 101,1 mg, 0,688 mmoli) ftalimidă. După 25h de reflux se adaugă DMAP (0,1 eq). Amestecul de reacție se păstrează la reflux încă 8h, după care se filtrează precipitatul format. Deoarece acesta s-a dovedit a fi amestec de *N,N'*-carbonildiftalimidă și ftalimidă se face separare pe coloană folosind ca eluent CH₂Cl₂: eter de petrol (2: 1). Datorită instabilității produsului, acesta se descompune.

III.7. Reacții ale *N,N'*-carbonildisuccinimidei

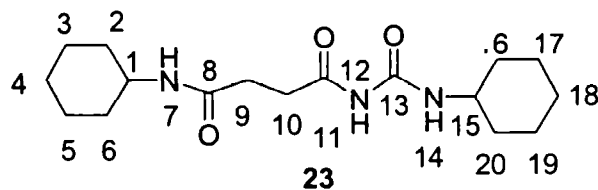
III.7.1 Reacții cu amine

a) *N*-ciclohexil-4(3-ciclohexil-ureido)-4-oxo-butiramidă (23)



Mod de lucru

La o soluție de *N,N'*-carbonildisuccinimidă (0,2 g, 0,89 mmoli) în 5 mL clorură de metilen se adaugă soluția de ciclohexilamina (3 eq, 2,67 mmoli) în 2 mL clorură de metilen. Peste acest amestec se adaugă trietilamina (3 eq, 2,67 mmoli). După 1h15min. de agitare la temperatura camerei, precipitatul format se filtrează, se spală pe filtru cu solvent și se obțin 0,082 g produs cu un randament de 28,6%.



Caracterizarea produsului **23** (C₁₇H₂₉N₃O₃, M = 323):

P.t. 205- 207°C

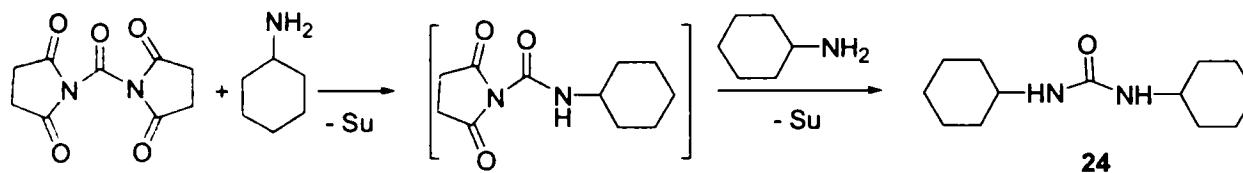
IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3289.9m, 2934m, 2854m, 1688.4i, 1639.2i, 1556.2i, 1219m

MS m/z (intensitate relativă): 54(50), 98(44), 182(38), 100(100), 323 (1.03, M⁺)

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): 9(s, 1H, NH, H-12), 8.2(d, 1H, NH, H-7), 5.5(d, 1H, NH, H-14), 3.7(m, 2H, H-1), 2.6 (t, 2H, H-9) J= 12.2 Hz, 2.4(t, 2H, H-10) J=12.1 Hz, 1.64(m, 8H, H-2, H-6), 1.2(m, 12H, H-2, H-3)

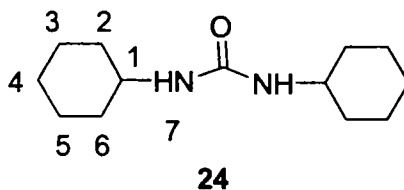
¹³C-RMN (CDCl₃, 200MHz): 173.7(C-11), 169.8(C-8), 152.6(C-13), 48.4(C-1, C-15), 33(C-2, C-6), 32.8(C-16, C-20), 32.2(C-4, C-18), 30.7(C-9), 30(C-10), 25.4(C-3, C-5), 24.7(C-17), 24.5(C-19)

b) *N,N'*-diciclohexilureea (**24**)



Mod de lucru

La o soluție de *N,N'*-carbonildisuccinimidă (0,17 g, 0,75 mmoli) în 7 mL acetonitril se adaugă o soluție de ciclohexilamina (2,1 eq, 1,59 mmoli) în 3 mL acetonitril. Amestecul de reacție se păstrează la temperatura de reflux 8h, după care precipitatul format la răcire se filtrează. Se obțin 133,3 mg solid alb cu un randament de 78,5%.



Caracterizarea produsului **23** (C₁₃H₂₄N₂O, M = 224):

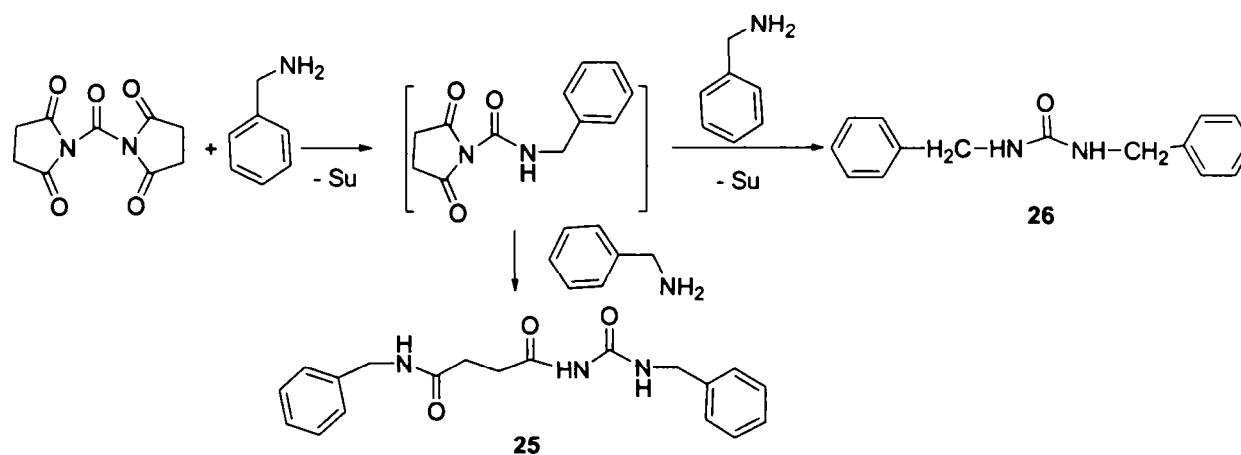
P.t. 232- 234°C (lit pt = 228⁷, 229- 230¹⁸⁰ °C)

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3324.6i, 2928m, 2849, 1624i, 1574i, 1311, 1242, 1087, 641

MS m/z (intensitate relativă): 56(100), 61(22), 99(29), 142(3), 143(16), 224(16, M⁺)

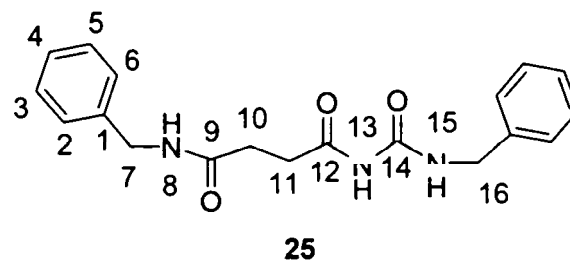
¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): 5.5(d, 2H, NH), 3.3(m, 2H, H-1), 1.6(m, 8H, H-2, H-6), 1.1(m, 12H, H-3, H-4, H-5)

c) *N*-benzil-4(3-benzil-ureido)-4-oxo-butiramida (25)



Mod de lucru

La o soluție de *N,N'*-carbonildisuccinimidă (0,1 g, 0,45 mmoli) în 6 mL clorură de metilen se adaugă soluția de benzilamină (3 eq, 1,34 mmoli) în 3 mL clorură de metilen. După 16 zile de agitare la temperatura camerei, precipitatul format se filtrează și se obțin 0,142 g produs cu un randament de 93%.



Caracterizarea produsului **25** (C₁₉H₂₁N₃O₃, M = 339):

P.t. 210-212°C

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3307i, 1703.8i, 1682.5i, 1638.2i, 1223m

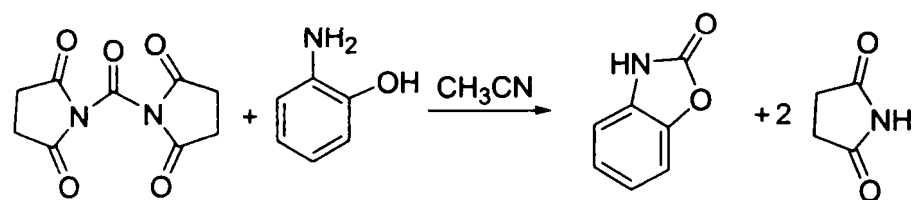
MS m/z (intensitate relativă): 78(35), 92(100), 106(87), 189(58), 339(4, M⁺)

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): 10.4(s, 1H, NH, H-13), 8.7(t, 1H, NH, H-8), 8.3(t, 1H, NH, H-15), 7.29-7.24(m, 10H, arom.), 4.38(d, 2H, H-7) J = 5.8Hz, 4.26(d, 2H, H-16) J = 5.7Hz, 2.56(t, 2H, H-10) J = 6.2Hz, 2.45(t, 2H, H-11) J = 5.96Hz

¹³C-RMN (CDCl₃, 200MHz): 175(C-9), 171(C-12), 164(C-14), 134.5(C-1), 128.2(C-3, C-5), 127.1(C-2, C-6), 126.6(C-4), 42.5(C-16), 42.0(C-7), 30.9(C-10), 29.1(C-11)

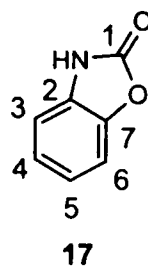
III.7.2. Reacții cu aminoalcooli

Benzoxazolidin-2-ona (17)



Mod de lucru

La o soluție de *o*-aminofenol (0,1 g, 0,917mmoli) în 9 mL acetonitril se adaugă *N,N'*-carbonildisuccinimida (1,1 eq, 1,008 mmoli). Reacția se păstrează 14h la reflux după care, produsul brut se purifică pe coloană (EtOAc:CH₂Cl₂ 1: 5). Se obțin 102,7mg benzoxazolidin-2-onă cu randament 83%.



Caracterizarea produsului 17 (C₇H₅NO₂, M = 135):

P.t. 137,5- 139°C (lit p.t. = 135 - 137 °C^{178a}, 137 - 139 °C^{178b})

IR ν_{\max} (cm⁻¹) 3221m, 1764.5i, 1735.6i, 1263m

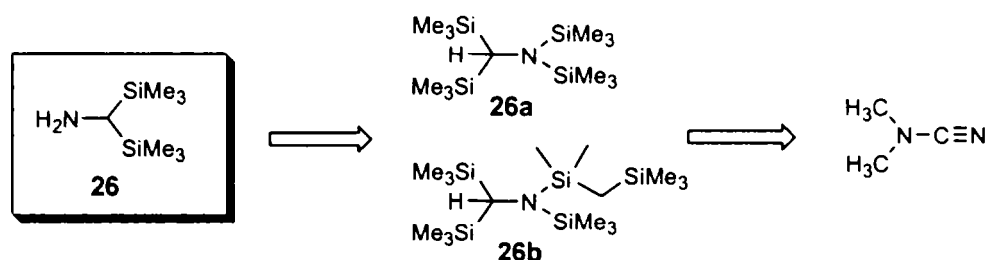
MS (m/z intensitate relativă): 47(32), 48(49), 49(78), 50(16), 62(33), 79(21), 81(100), 135(35.4, M⁺)

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): 9.8 (s, 1H, NH), 7.03-7.18 (m, 4H, arom.)

¹³C-RMN (CDCl₃, 200MHz):157(C-1), 143.8(C-7), 129.4(C-2), 124(C-4), 122(C-5), 110 (C-3, C-6)

III.8. Etapele preparării materiilor prime pentru obținerea β-lactamelor

C,C-Bis(trimetilsilil)metilamina (26)



26a C,C,N,N-tetra(trimetilsilil)metilamină

26b C,C,N-trimetilsilil-N-[dimetil-(trimetilsililmetil)silil]-metilamină

Mod de lucru:

Într-un balon cu trei gâturi cu fund rotund de 1000 mL prevăzut cu termometru, pâlnie de picurare și în atmosferă de azot se introduc 7 g (100 mmoli) Li și 200 mL THF anhidru. Amestecul de reacție se răcește la 0°C, după care se adaugă 300 mL ClSiMe₃ și 8,1 mL (100 mmoli) N,N'-dimetilcianamidă. Apoi se adaugă incet (aproximativ 2h) prin pâlnie de picurare amestecul HMPA 140 mL și 50 mL THF anhidru. În timpul adăugării acestui amestec temperature nu trebuie să depășească 5°C. Amestecul de reacție se păstrează la agitare 24h la temperatura camerei. După 24h se evaporă solventul și produsul de reacție se extrage din solidul alb care rezultă (complexul LiClHMPA) cu hexan (4X 100 mL). Soluția astfel rezultată se spală cu 100 mL H₂O și se usucă pe MgSO₄, după care se evaporă solventul la presiune redusă și rezultă produsul brut sub forma unui ulei. Peste acesta se adaugă 15 mL MeOH și se răcește la 0°C. Se adaugă în picături 18 mL ClSiMe₃, se îndepărtează baia de gheață și amestecul de reacție se păstrează la agitare 1h la temperatura camerei. După această perioadă se îndepărtează solventul iar solidul portocaliu care rezultă se tratează cu 30 mL H₂O și 30 mL eter etilic. Peste faza apoasă se adaugă NaOH 40% până la pH puternic bazic. Produsul se extrage cu Et₂O (3X 25 mL) și se usucă pe MgSO₄. Solventul se evaporă și se obține un lichid incolor, uneori ușor gălbui care se purifică prin distilare (Kügelrhor). Randament 54%.

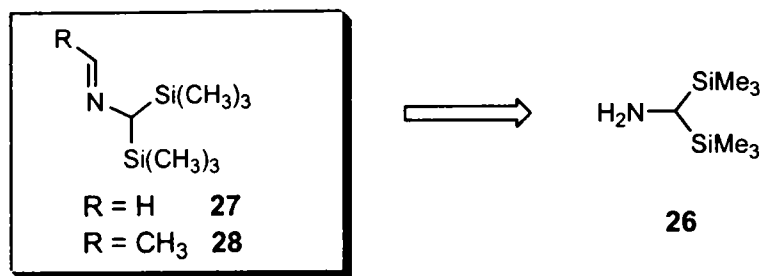
Caracterizarea produsului **26** (C₇H₂₁NSi₂, M = 175.12)

Pf. 70° / 25 mmHg

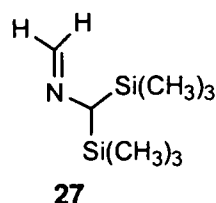
¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 1.62(s, 1H, CH), 1.10(s, 2H, NH₂), 0.05(s, 18H, (SiMe₃)₂)

¹³C-RMN (CDCl₃, 500 MHz): 31.4, 1.7

Bis(trimetilsilil)metilimine



***N*-Metiliden-*bis*(trimetilsilil)metilamina (27)**



Mod de lucru :

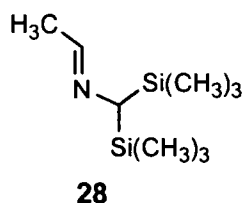
Într-un balon cu fund rotund se introduc *C,C*-*bis*(trimetilsilil)metilamina 10,42 g (59,5 mmol) și formaldehidă 30% 5,95 mL (65,45 mmol). Amestecul de reacție se păstrează la 0°C 2h. După această perioadă produsul se extrage cu CH₂Cl₂ (3X 25mL), se usucă pe MgSO₄ și se evaporă solventul. Randament 90%.

Caracterizarea produsului **27** (C₈H₂₁NSi₂, M = 187.12):

P.f. 110°C/15 mmHg

¹H-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 7.2 (d, 1H, HCH) J=17.07 Hz, 7.03 (d, 1H, HCH) J= 16.9 Hz, 2.63 (s, 1H, HCSi), - 0.03 (s, 18H, (SiMe₃)₂)

***N*-Etiliden-*bis*(trimetilsilil)metilamina (28)**



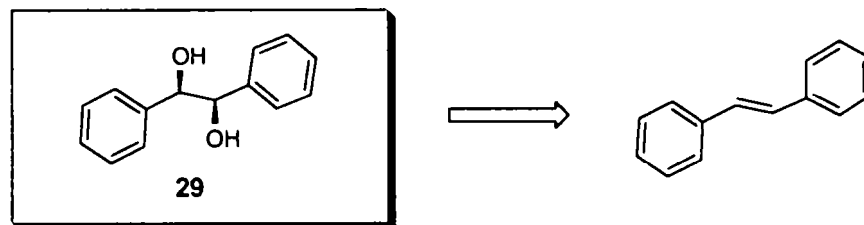
Mod de lucru :

Într-un balon cu fund rotund și în atmosferă de azot se introduce o soluție de acetaldehidă 1,8 mL (1,2 eq, 31,87 mmol) proaspăt distilată în CH₂Cl₂ anhidră peste care se adaugă *C,C*-*bis*(trimetilsilil)metilamina 4,66 g (26,56 mmoli). Reacția se desfășoară în prezență de site moleculare (4Å). După 30min de agitare la temperatura camerei (RMN) amestecul de reacție se filtrează la presiune redusă, se evaporă solventul iar produsul astfel obținut se utilizează fără o prealabilă purificare. Randament 85%.

Caracterizarea produsului **28** (C₉H₂₃NSi₂, M = 201.14):

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): 7.42 (q, 1H, HCCH₃), 2.54 (s, 1H, HCSiMe₃), 1.92 (d, 3H, CH₃CH) J = 5.0 Hz, 0.02 (s, 18H, (SiMe₃)₂)
¹³C-RMN (CDCl₃, 200 MHz): 155.8, 58.8, 21.7, -1.2

(R, R)-1, 2-Difenil-1, 2-dihidroxietan (29)



Mod de lucru:

Într-un balon cu fund rotund de 2000 mL, prevăzut cu agitare magnetică se amestecă 358 mL H₂O distilată și 358 ml *t*-BuOH. Se cântăresc 52 mg (0,14 mmoli) K₂OsO₂(OH)₄ care se adaugă imediat în amestecul de reacție (foarte higroscopic). Se adaugă amestecul K₂CO₃ 29,4 g (213 mmoli) și K₃Fe(CN)₆ 70 g (213 mmoli) care a fost în prealabil mojarat. După adăugarea ligandului (DHQD)₂-PHAL(+) 0,55 g (0,71 mmoli) se observă formarea a două straturi. La acest amestec de reacție se adaugă 7 g (74 mmoli) CH₃SO₂NH₂. Amestecul de reacție se răcește la 0°C, se adugă *trans*-stilben 13,41 g (74,5 mmoli) toată cantitatea odată și se agită energic timp de 20– 24h. După această perioadă în care amestecul de reacție a fost agitat la 0°C, se adaugă 107,1 g Na₂SO₃ și masa de reacție este lăsată să se încălzească la temperatura camerei. După 1h de agitare la această temperatură se adaugă 710 mL CH₂Cl₂, faza apoasă se extrage cu CH₂Cl₂ (3X 300 mL). Fazele organice reunite se spală cu 2M KOH se usucă pe MgSO₄ și se concentrează. Diolul astfel obținut de culoare alb- gălbuie se obține cu un randament de 96%.

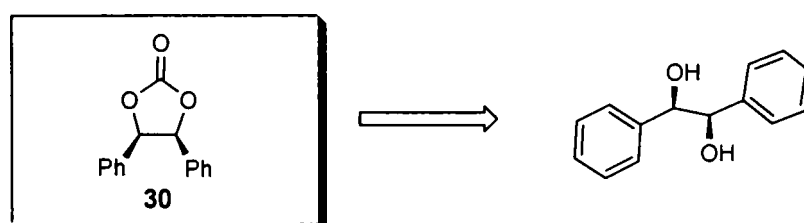
Caracterizarea produsului **29** (C₁₄H₁₄O₂, M = 214.1):

P.t. 148- 150°C

[α]_D²⁵ + 95.2 (c = 1.28, EtOH)

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): 7.22 (m, 6H, arom.), 7.11 (m, 4H, arom.), 4.67 (s, 2H, CH), 3.00 (s, 2H, OH)

(4R, 5S)-4, 5-Difenil-pentaciclocarbonat (30)



Mod de lucru :

Într-un balon cu fund rotund de 100 mL prevăzut cu agitare magnetică și cu o instalație de distilare se introduc: (*R,R*)-1,2-difenil-1,2-dihidroxietan 21,4 g (100 mmoli), NaOH 0,3 g (7,5 mmoli) și dimetilcarbonat 30 mL (356 mmoli) Amestecul de reacție se păstrează cu agitare pe o baie de apă la 60°C timp de 4h. După această perioadă se îndepărtează prin distilare (75°C-90°C) amestecul metanol-dimetilcarbonat.

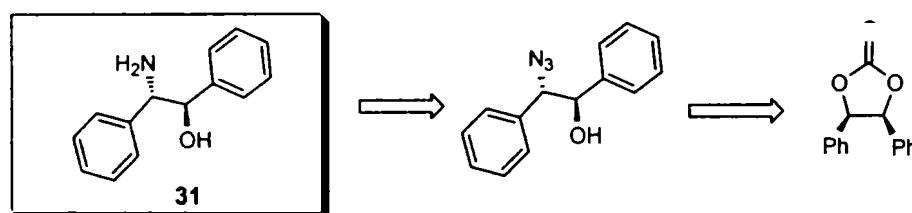
Suspensia rămasă se diluează cu 20 mL THF, se filtrează pe celită și se concentrează pentru a obține (*R,S*)-4,5-difenil pentaciclocarbonat brut, care se utilizează fără o prealabilă purificare în. Randament 98%.

Caracterizarea produsului **30** (C₁₅H₁₂O₃, M = 240):

P.t. 95- 96°C

¹H-RMN (CDCl₃,200MHz): 7.30(m, 6H, arom), 7.20(m, 4H, arom), 5.45(s, 2H, PhCHCHPh)

(*1R, 2S*)-2-Amino-1, 2-difeniletanol (**31**)



Mod de lucru:

Într-un balon cu fund rotund de 150 mL prevăzut cu agitare magnetică și recipient de reflux s-au introdus: (*R,S*)-4,5-difenil pentaciclocarbonat 23,3 g (97,1 mmoli), DMF 100 mL, H₂O 1,8 mL și 2 eq NaN₃ 12,62 g (192,2 mmoli). Amestecul de reacție se încălzește în prezență de azot într-o baie de ulei menținută la 110°C. După 48h se atașează un refrigerent pentru distilare care a fost utilizat pentru a îndepărta DMF la presiune scăzută. Reziduul semisolid obținut a fost triturat cu 50 mL Et₂O. Suspensia astfel rezultată se filtrează pe celită deoarece aceasta reține NaHCO₃ și excesul de NaN₃. Filtratul se concentrează pentru a forma azidoalcoolul brut.

Peste acest compus se adaugă 160 mL EtOH și 1g Pd/C(10%) apoi foarte încet se adaugă o soluție de HCl (6M) (35,6 mL). Soluția care rezultă se agită în curent de hidrogen la temperatura camerei și la presiune normală timp de 40h, apoi se adaugă 150 mL H₂O și se filtrează pe celită. Filtratul se concentrează pentru a îndepărta cea mai mare parte de etanol, apoi se adaugă încet o soluție de NaOH (6M) 20 mL pentru a genera baza liberă care precipită spontan. Produsul poate fi recristalizat din 40 mL EtOH anhidru. Rand. 79%.

Caracterizarea produsului **31**: (C₁₄H₁₅NO, M = 213):

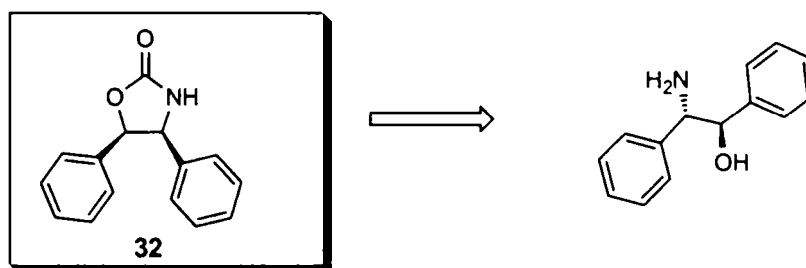
P.t. 143- 144°C

[α]₂₅^D - 6.93 (c = 0.6, EtOH)

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): 7.27-7.37 (m, 10 H, arom), 4.76 (d, 1H, HOCHPh) J = 6.3Hz, 4.17 (d, 1H, H₂NCHPh) J = 6.4 Hz, 1.82 (s, 2H, NH₂)

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 200MHz): 141.5, 140.8, 128.4, 128.2, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.2, 126.9, 61.8

(4S,5R)-4, 5-difenil-2-oxazolidinona (32)



Mod de lucru:

La o soluție de (1R,2S)-2-amino-1,2-difeniletanol 21,3 g (100 mmoli) în 500 mL CH_2Cl_2 se adaugă 75 mL (450 mmoli) NaOH 6M. După ce amestecul de reacție a fost răcit la 0°C se adaugă o soluție de trifosgen 11,27 g (38 mmoli, 1,15 eq) în 85 mL CH_2Cl_2 în picături timp de o oră prin pâlnie de picurare. După ce adăția a fost completă, reacția se păstrează cu agitare 7h la temperatura camerei. Se separă cele două faze. Faza organică se spală cu o soluție saturată de NH_4Cl (80 mL) și se usucă pe MgSO_4 . După ce se evaporă solventul se obține produsul brut care poate fi recristalizat din EtOAc: hexan (3: 2). Randament 96%.

obs. Utilizarea unui exces mare de trifosgen nu este necesară deoarece duce la formare de produși secundari.

Caracterizarea produsului **32** ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, $M = 239$):

$[\alpha]_{25}^D -59,7$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2)

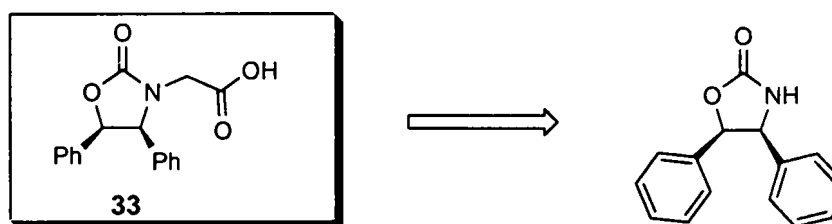
P.t. $226-227^\circ\text{C}$

Anal. Elem. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, C 75.29, H 5.49, N 5.85, exp. C 75.43, H 5.35, N 6.00

^1H -RMN (CDCl_3 , 200MHz): 7.1-6.92 (m, 10H, arom.), 5.95 (d, 1H, OCHPh), $J = 8.0$ Hz, 5.48 (s, 1H, NH), 5.19 (d, 1H, NCHPh) $J = 8.1$ Hz

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 200MHz): 159.5, 136.0, 134.3, 128.2, 128.1, 127.9, 126.9, 126.1, 82.3, 61.4

Acidul [(4S, 5R)- 4, 5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il] acetic (33)



Mod de lucru :

Într-un balon uscat și în atmosferă de azot se introduc NaH 2,4 g (100 mmoli) și THF anhidru (75 mL). Amestecul se răcește la 0°C . O soluție de (4S,5R)-4,5-difenil-2-

oxazolidinonă 23,9 g (100 mmoli) în THF anhidru (225 mL) se adaugă cu grijă, timp în care se observă evoluția hidrogenului. Metil bromoacetatul 15,3 g (100 mmoli) se adaugă în picături iar suspensia lăptoasă rezultată se agită la aceeași temperatură 2h până la dizolvare. După ce se verifică dacă reacția a fost completă (TLC sau RMN) se adaugă NaOH (20 g) în 200 mL H₂O și apoi THF 250 mL. Amestecul de reacție se agită în continuare la temperatura camerei 2h. După această perioadă amestecul de reacție se acidificază cu HCl (6M) până la pH<3 și se extrage cu CH₂Cl₂ (3X 70 mL). Se usucă pe MgSO₄, se evaporă solvenții iar produsul brut obținut se utilizează fără o prealabilă purificare. Randament 98%.

Caracterizarea produsului **33** (C₁₇H₁₅NO₄, M = 297):

P.t. 152- 153 °C (EtOAc)

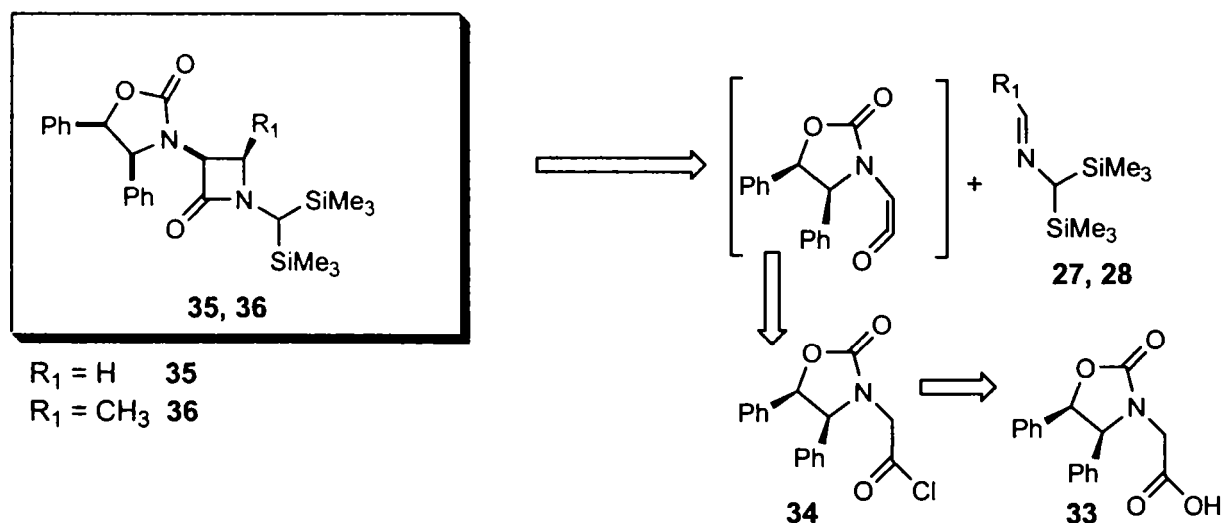
$[\alpha]_{25}^D + 124.5$ (c = 1.0, CH₂Cl₂)

IR (pastilă KBr cm⁻¹) 3262, 1749 i

Anal. Elem. C₁₇H₁₅NO₄: C 68.67, C 68.67, N 4.71, exp. C 68.88, H 5.15, N 4.56

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): 7.11-6.80 (m, 10H, arom), 5.99 (d, 1H, OHCPH) J = 8.6 Hz, 5.35 (d, 1H, NHCPH) J = 9.0 Hz, 4.6 (d, 1H, HCHCO₂H) J = 18.3 Hz, 3.5 (d, 1H, HCHCO₂H) J = 18.3 Hz

III.8.1. Prepararea de β-lactamelor



Mod de lucru general :

La o soluție de acid [(4*S*,5*R*)-4,5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il] acetic (**33**) 4 g (13,5 mmoli) (tratată în prealabil cu toluen) în CH₂Cl₂ anhidru (40 mL) se adaugă trei picături de DMF și 1,5 eq clorură de oxalil 1,74 mL (20,25 mmoli). Amestecul de reacție se agită la temperatura camerei 90 min. Eliminarea gazelor (CO₂, CO) se realizează printr-un tubușor cu silicagel atașat balonului în care are loc reacția. După eliminarea solventului se obține clorura acidă corespunzătoare care se dizolvă în 15 mL CHCl₃.

Într-un balon uscat cu trei găuri prevăzută cu termometru și refrigerent se adaugă 4 g site moleculare 4Å proaspăt activate, imina corespunzătoare (**27, 28**) 1,6 g (7,97 mmoli) și CHCl₃ anhidru 30 mL. Amestecul de reacție se răcește la 0°C și apoi 4 eq TEA 4,4 mL (31,8 mmoli) se adaugă în picături. La acest amestec de reacție se adaugă clorura acidă

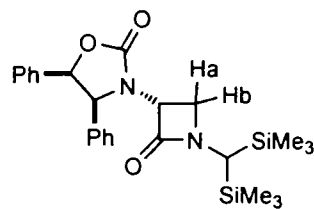
(preparată în prima fază) cu ajutorul unui ac de seringă care face legătura între cele două baloane. Se înlătură baia de gheață iar amestecul de reacție se păstrează la reflux 16h cu agitare. (La refrigerentul de reflux se atașează un tubușor cu silicagel.)

Se filtrează sitele moleculare pe celită și filtratul organic se spală succesiv cu H₂O (20 mL); HCl (1M) (3X 10 mL) și soluție saturată de NaHCO₃ (30 mL). După uscare pe MgSO₄ și evaporarea solventului, se obține produsul brut (**35**, **36**) care se purifică prin separare pe coloană (silicagel, eluent: EtOAc : hexan).

(3S)-1-[Bis(trimetilsilil)metil]-3-[(4S,5R)-4,5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-azetidina-2-onă (35)

Reacția se realizează între clorura acidă derivată de la acidul [(4S,5R)-4,5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-acetic (**33**) și imina (**27**) (2,05 mmoli) în CHCl₃ anhidricat pe P₂O₅ până la pH neutru, conform modului de lucru general.

Produsul brut se purifică prin separare pe coloană cromatografică folosind ca eluent amestecul EtOAc: hexan (1: 3). Se obțin 845,1 mg ($\eta = 87,8 \%$) β -lactamă (**35**).



35

Caracterizarea produsului **35** (C₂₅H₃₄N₂O₃Si₂, M = 466):

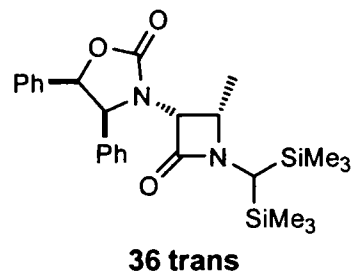
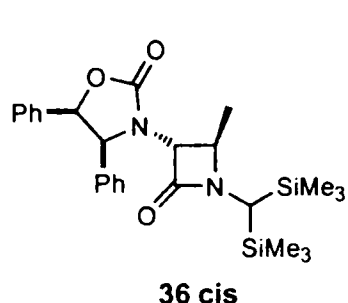
$[\alpha]_{25}^D + 6.9$ (c = 1.0, CH₂Cl₂)

P.t. 132- 133°C

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 7.12-6.93 (m, 10H, arom), 5.96 (d, 1H, OCHPhCHPh) J = 8.1 Hz, 5.27, 5.24 (dd, 1H, NCH_aHC) J = 2.5 Hz, J = 5.3 Hz, 5.16 (d, 1H, NCHPhCHPhO) J = 8.1 Hz, 3.35 (t, 1H, NCH(CO)N), 3.07, 3.04 (dd, 1H, NCH_aH_bC) J = 2.5 Hz, J = 5.5 Hz, 2.63 (s, 1H, CH(SiMe₃)₂) 0.02 (s, 9H, Si(CH₃)₂), -0.11 (s, 9H, Si(CH₃)₂)

(3S,4R)-1-[Bis(trimetilsilil)metil]-3-[(4S,5R)-4,5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-4-(metil)-azetidina-2-one (36)

Reacția se realizează între clorura acidă derivată de la acidul [(4S,5R)-4,5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-acetic (**33**) și imina (**28**) (7,97 mmoli) în CHCl₃ anhidricat pe P₂O₅ până la pH neutru, conform modului de lucru general. Din spectrul de ¹H-RMN al produsului brut se poate observa că β -lactama (**36**) astfel obținută se formează în raport diastereoizomeric de 91 : 9 (*cis* : *trans*). Purificarea prin separare pe coloană folosind ca eluent EtOAc: hexan (1: 5) duce la 2,62 g ($\eta = 68,4\%$) β -lactamă sub formă de diastereoizomeri *cis-trans*. Diastereoizomerul *cis* (**36**) se separă prin recristalizare din hexan.



Caracterizarea produsului **36 cis** (C₂₆H₃₆N₂O₃Si₂, M = 480):

[α]_D²⁵ -9.15 (c = 1.0, CH₂Cl₂)

P.t. 142- 144°C

IR (pastilă KBr cm⁻¹) 1765 i, 1749 i, 845 i

Anal. Elem. C₂₆H₃₆N₂O₃Si₂ C 64.96, H 7.55, N 5.83; exp. C 66.11, H 6.66, N6.1

MS m/z (intensitate relativă): 480(0.1, M⁺), 429(100), 369(12), 355(96), 299(23), 281(34), 239(7), 221(32), 149(6), 73(10)

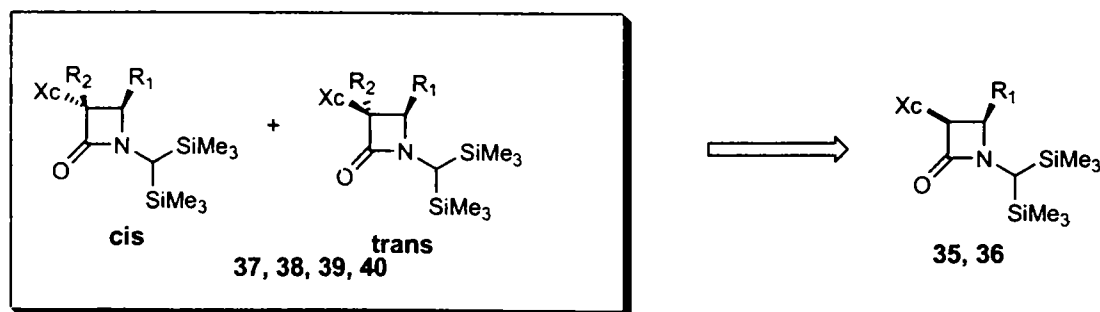
¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) **36 cis**: 7.10 - 6.96 (m, 10H, arom.), 5.95 (d, 1H, OCHPh) J = 8.4 Hz, 5.22 (d, 1H, NCHPh) J = 8.3 Hz, 4.5 (d, 1H, NCHCO) J = 4.58 Hz, 3.73 - 3.69 (m, 1H, CHCHCH₃), 2.14 (s, 1H, CHSi), 1.18 (d, 3H, CHCH₃) J = 6.4 Hz, 0.09 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.08 (s, 9H, Si(CH₃)₃)

¹³C-RMN (CDCl₃, 500MHz) : 162.8, 158.0, 134.5, 128.5, 128.3, 127.9, 126.0, 80.8, 64.9, 61.2, 57.2, 38.1, 14.0, 0.15, 0.11

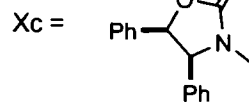
Caracterizarea produsului **36 trans** :

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz) **36 trans**: 7.10 - 6.96 (m, 10H, ar), 5.93 (d, 1H, OCHPh) J = 8.2 Hz, 5.20 (d, 1H, NCHPh) J = 8.1 Hz, 4.6 (d, 1H, NCHCO) J = 1.9 Hz, 3.36 - 3.32 (m, 1H, CHCHCH₃), 1.86 (s, 1H, CHSi), 1.25 (d, 3H, CHCH₃) J = 6.0 Hz, 0.1 (s, 9H, Si(CH₃)₃), -0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃)

III.8.2. Alchilări de 1-[bis(trimetilsilil)metil]-azetidină-2-one



R₁ = H, R₂ = -CH₂-C₆H₅ **37**
 R₁ = CH₃, R₂ = -CH₂-C₆H₅ **38**
 R₁ = CH₃, R₂ = -CH₂-CH=CH₂ **39**
 R₁ = CH₃, R₂ = -CH₃ **40**



Mod de lucru general:

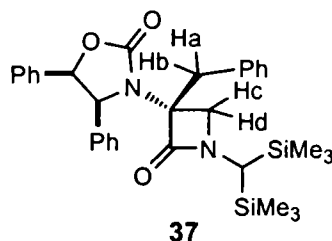
Într-un balon rotund cu trei gâturi, prevăzut cu termometru de joasă temperatură și în atmosferă de azot s-au introdus THF (23 mL) și un cristal de fenantrolină. Balonul se răcește la -78°C și apoi se adaugă (2,5M) n-BuLi soluție în hexan câteva picături până ce se observă o schimbare intensă a culorii. Apoi se adaugă în picături DIPA (0,8 mL, 1,1 eq) și nBuLi 2,5M soluție în hexan (2,5 mL, 1,1 eq) după care amestecul se agită la -78°C o perioadă de 30 minute.

β -Lactama (**35**, **36**) (5,11mmoli, 2,38g) dizolvat în 31mL THF anhidru se adaugă în picături aproximativ 15 min. (În timpul adăugării temperatura se păstrează la -78°C .) Amestecul se agită la această temperatură (-78°C) 30 min. după care se adaugă 5 eq (26,5 mmoli, 3 mL) de derivat halogenat corespunzător proaspăt distilat. Agitarea continuă 16 - 24h la diferite temperaturi.

Soluția a fost apoi tratată cu soluție saturată NH_4Cl (10 mL) și cu CH_2Cl_2 (20 mL). Faza organică a fost separată și spălată succesiv cu HCl 1M (10 mL), soluție saturată NaHCO_3 (10 mL), uscată cu MgSO_4 și evaporată. Produsul brut (**37**, **38**, **39**, **40**) se purifică prin separare pe coloană cromatografică (silicagel, EtOAc: hexan) sau TLC-preparativ.

Obținere de (3R)-3-benzil-1-[bis(trimetilsilil)metil]-3-[(4S,5R)-4,5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-azetidin-2-ona (**37**)

Reacția se realizează între β -lactama (**35**) (5,11 mmoli, 2,38 g) și bromură de benzil în exces (5 eq, 26,5 mmoli, 3 mL) în THF la -78°C conform procedurii general descris anterior. Formarea LDA-ului din DIPA 1.1 eq și n-BuLi 1,1 eq. trebuie să aibă loc la -78°C . După adăugarea bromurii de benzil, reacția se păstrează de la -78°C până la consumare băii, timp de 24h. Purificarea prin separare pe coloană cromatografică (EtOAc: hexan 1: 5) duce la obținerea a 2,39 g ($\eta = 84\%$) solid alb care este β -lactama alchilată (**37**).



Caracterizarea produsului **37** ($\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$, $M = 556$):

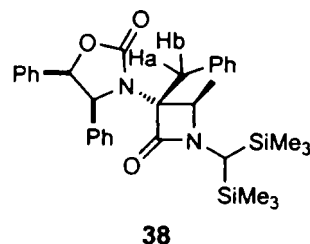
P.t. 204- 206 $^{\circ}\text{C}$ (Hexan)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz): 7.26-7.17 (m, 15H, arom.), 5.91 (d, 1H, OCHPh) $J = 7.1$ Hz, 5.44 (d, 1H, NCHPh) $J = 7.3$ Hz, 3.59 (d, 1H, CHcHd) $J = 6.4$ Hz, 3.5 (d, 1H, CHcHd) $J = 6.8$ Hz, 2.99 (d, 1H, HaCHPh) $J = 4.2$ Hz, 2.55(s, 1H, CHSi), 2.4 (d, 1H, HCHbPh) $J = 12.9$ Hz, 0.02 (s, 9H, SiMe_3), -0.16 (s, 9H, SiMe_3)

Obtinere de (3R,4R)-3-benzil-1-[bis(trimetilsilil)metil]-4-metil-3-[(4S,5R)-4,5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-azetidina-2-ona (38)

Reacția se realizează între β -lactama (36a) (4,64 mmoli, 2,23 g) și bromură de benzil în exces (5 eq, 23,23 mmoli, 2,76 mL) în THF la -78°C conform procedurii general descris anterior. Formarea LDA-ului din DIPA 1,1 eq și n-BuLi 1,1 eq. trebuie să aibă loc la -78°C . După adăugarea bromurii de benzil, reacția se păstrează de la -78°C la temperatura camerei până la consumare băii, timp de 17h. Purificarea prin separare pe coloană cromatografică (EtOAc: hexan 1: 7) duce la obținerea a 1,77 g ($\eta = 67\%$) solid alb care este β -lactama alchilată (38).

Rezultatele sunt similare în ceea ce privește raportul diastereoizomerilor și dacă după adăugarea bromurii de benzil amestecul de reacție se păstrează 15min. la -78°C , apoi se încălzește brusc la 0°C prin schimbarea băii de acetonă- CO_2 solid, cu o alta care conține gheață și se păstrează 16h cu agitare. În acest caz s-a reușit îmbunătățirea randamentului de la 67% la 91% (2,4 g solid alb care este β -lactama alchilată (38)).



Caracterizarea produsului 38 ($\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$, $M = 570$):

$[\alpha]_{25}^D -10.56$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2)

P.t. $66-69^\circ\text{C}$

IR (pastilă KBr cm^{-1}) 1749 i, 849 i

Anal. Elem. $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$ C 69.43, H 7.42, N 4.91; exp. C 69.25, H 6.3, N 4.8

MS m/z (intensitate relativă): 570(5, M^+), 503(40), 429(96), 369(12), 355(100), 299(25), 281(31), 221(29), 180(7)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz): 6.94- 7.5 (m, 15 H, arom.), 5.6 (d, 1H, OCHPh),

$J = 7.3$ Hz, 4.95 (d, 1H, NCHPh), $J = 7.4$ Hz, 3.9 (q, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_3)$), 3.11 (d, 1H, CCHaHbPh) $J = 6.1$ Hz, 2.83(d, 1H, CCHaHbPh) $J = 5.7$ Hz, 2,8 (s, 1H, CHSi), 0.89 (d, 3H, CHCH_3), $J = 5.9$ Hz, 0.21 (s, 9H, SiMe_3), 0.06 (s, 9H, SiMe_3)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz): 165.3, 156.8, 135.8, 135.6, 133.9, 129.9, 128.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.6, 126.6, 125.6, 80.3, 64.5, 62.5, 36.6, 36.0, 12.6, 12.1

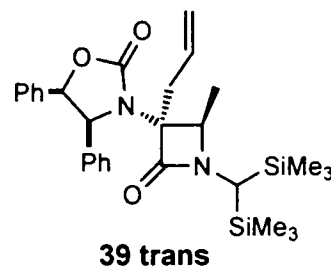
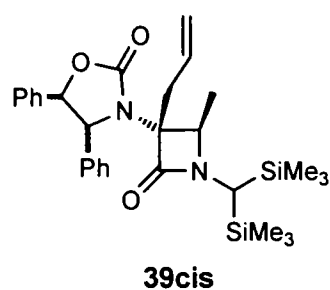
Obtinere de (3R,4R)-3-alil-1-[bis(trimetilsilil)metil]-4-metil-3-[(4S,5R)-4,5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-azetidina-2-ona (39)

Reacția se realizează între β -lactama (36a) (0,3 mmoli, 144,2 mg) și bromură de alil în exces (5 eq, 1,5 mmoli, 129,8 μL) în THF la -78°C conform procedurii general descris anterior. Deoarece atunci când s-a utilizat LDA 1,1 eq s-a observat că rămâne și materie primă nereacționată, s-a lucrat cu 1,3 eq LDA (DIPA 1,3 eq și n-BuLi 1,3 eq.) S-au efectuat trei variante de încălzire a mediului de reacție după adăugarea bromurii de alil.

Varianta 1) Încălzire de la -78°C la 0°C și apoi la temperatura camerei până la consumare băii, 17h. Se formează 72 mg ($\eta = 46\%$) amestec. După separarea acestui amestec se obțin izomerii *cis* și *trans* în raport de 79%: 21%, raport care a fost determinat după separarea diastereoizomerilor prin CSS, utilizând ca eluent EtOAc: hexan (1: 5).

Varianta 2) Încălzire de la -78°C la -30°C , 15h. Se formează 112,48 mg ($\eta = 72\%$) amestec. După separarea acestui amestec se obțin izomerii *cis* și *trans* în raport de 95%: 5%, raport care a fost determinat după ce s-a efectuat separarea diastereoizomerilor prin CSS, utilizând ca eluent EtOAc: hexan (1: 5).

Varianta 3) Încălzire de la -78°C la -50°C , 16h. Se formează 89,6 mg ($\eta = 58\%$) amestec. După separarea acestui amestec se obțin izomerii *cis* și *trans* în raport de 90%: 10%, raport care a fost determinat după separarea diastereoizomerilor prin CSS, utilizând ca eluent EtOAc: hexan (1: 5).



Caracterizarea produsului **39 cis** ($\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$, $M = 520$):

$[\alpha]_{25}^D -43.1$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2)

P.t. ulei

IR (film cm^{-1}) 1749i, 846i

Anal. Elem. $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$ C 66.88, H 7.74, N 5.38; exp. C 66.48, H 7.04, N 5.28

MS m/z (intensitate relativă): 520(2, M^+), 503(45), 429(100), 369(14), 355(98), 299(26), 281(32), 239(7), 221(30), 149(6), 73(8)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz) **39 cis**: 7.1- 7.03 (m, 10H, arom.), 6.09 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.85 (d, 1H, OCHPh) $J = 7.8$ Hz, 5.29 (d, 1H, NCHPh) $J = 7.4$ Hz, 5.14 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$) $J = 9.6$ Hz, 5.05 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$) $J = 16.7$ Hz, 3.94 (q, 1H, CH_3CHN), 2.29 (d, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) $J = 5.7$ Hz, 2.03 (s, 1H, CHSi), 0.93 (d, 3H, CH_3CHN) $J = 6.4$ Hz, 0.22 (s, 9H, SiMe_3), 0.17 (s, 9H, SiMe_3)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz) **39 cis**: 165.4, 156.7, 135.9, 134.0, 133.0, 128.4, 128.2, 127.8, 127.5, 125.6, 118.2, 80.3, 69.3, 64.1, 61.6, 60.3, 36.2, 34, 21.1, 14.1, 12.2, 0.02

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz) **39 trans**: 7.05- 6.98 (m, 10H, arom.), 6.39 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.9 (d, 1H, OCHPh) $J = 8.5$ Hz, 5.38 (d, 1H, NCHPh) $J = 8.3$ Hz, 5.36 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$) $J = 4.4$ Hz, 5.35 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$) $J = 9.9$ Hz, 3.55 (m, 1H, CH_3CHN), 2.6 (d, 1H, $\text{CCHHCH}=\text{CH}_2$) $J = 4.3$ Hz, 2.57 (d, 1H, $\text{CCHHCH}=\text{CH}_2$) $J = 3.8$ Hz, 1.9 (s, 1H, CHSi), 1.3 (d, 3H, CH_3CHN) $J = 6.5$ Hz, 0.04 (s, 9H, SiMe_3), -0.26 (s, 9H, SiMe_3)

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz) **39 trans**: 163.8, 157.6, 135.9, 134.3, 132.3, 128, 128, 127.6, 127.3, 125.6, 120, 81.6, 70, 63.6, 62.5, 39.1, 37.4, 14.6, 0.13, 0.4

Obținere de (3*R*,4*R*)-3-metil-1-[bis(trimetilsilil)metil]-4-metil-3-[(4*S*,5*R*)-4,5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-azetidină-2-ona (40)

Reacția se realizează între β-lactama (36a) (0,3 mmoli, 144,2 mg) și iodură de metil în exces (5 eq, 1,5 mmoli, 93,38 μL) în THF la -78°C conform procedurii general descris anterior. S-a lucrat cu 1,3 eq LDA sau 1,5 eq LDA.

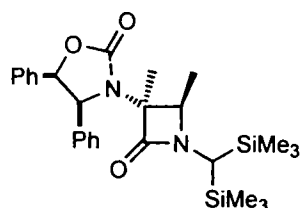
S-au efectuat trei variante de încălzire a mediului de reacție după adăugarea iodurii de metil ca și în cazul precedent.

Varianta 1) Încălzire de la -78°C la 0°C și apoi la temperatura camerei până la consumare băii, 19h. Se lucrează cu 1,3 eq LDA (DIPA 1,3 eq și n-BuLi 1,3 eq.).

După separarea acestui amestec se obțin izomerii *cis* și *trans* în raport de 79%: 21%, raport care a fost determinat după separarea diastereoizomerilor prin CSS, utilizând ca eluent EtOAc: hexan (1: 5). Se formează 103,9 mg (η = 70%) amestec de izomeri. (Randamentul a fost calculat cu ajutorul spectrului ¹H-RMN)

Varianta 2) Încălzire de la -78°C la -30 °C, 15h. Se lucrează cu 1,3 eq LDA (DIPA 1,3 eq și n-BuLi 1,3 eq.) După separare prin CSS, utilizând ca eluent EtOAc: hexan (1: 6), se obțin: izomerul *cis* în amestec cu materie primă nereacționată și izomerul *trans*. Raportul între diastereoizomeri este 87: 13. Acesta a fost calculat în funcție de cantitatea de izomer *trans* izolat. Se formează 112,48 mg (η = 82%) amestec de izomeri. (Randamentul a fost calculat cu ajutorul spectrului ¹H-RMN)

Varianta 3) Încălzire de la -78°C la -50 °C, 16h. Se lucrează cu 1,5 eq LDA (DIPA 1,5 eq și n-BuLi 1,5 eq). După separarea prin TLC-preparativ utilizând ca eluent EtOAc: hexan (1: 5), se obțin: izomerul *cis* în amestec cu materie primă nereacționată și izomerul *trans*. Raportul între diastereoizomeri este 82:18. Acesta a fost calculat în funcție de cantitatea de izomer *trans* izolat. Reacția decurge cu un randament de 58% (86,08 mg amestec de izomeri). (Randamentul a fost calculat cu ajutorul spectrului ¹H-RMN)



40 trans

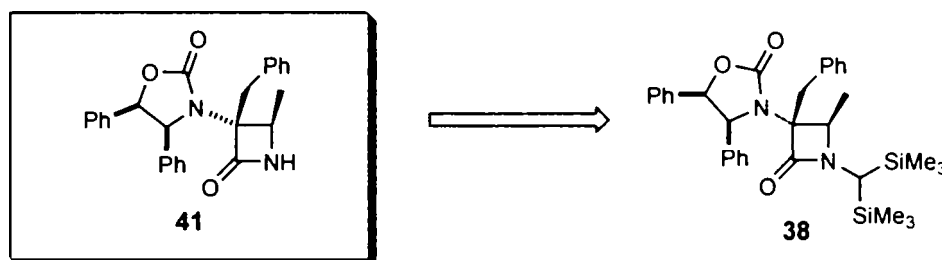
Caracterizarea produsului **40 trans** (C₂₇H₃₈N₂O₃Si₂, M = 494):

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): 6.9- 7.23 (m, 10H, arom.), 5.92 (d, 1H, OCHPh) J = 7.3 Hz, 5.46 (d, 1H, NCHPh) J = 8.0 Hz, 3.5 (q, 1H, CH₃CHNCHSi), 1.91 (s, 1H, CHSi), 1.78 (s, 3H, CH₃CN), 1.34 (d, 3H, CH₃CHN) J = 6.7 Hz, 0.01 (s, 9H, SiMe₃), -0.23 (s, 9H, SiMe₃)

¹³C-RMN (CDCl₃, 500MHz): 164.6, 157.5, 135.8, 134.3, 128.7, 128.1, 128.0, 127.7, 127.5, 125.7, 82.3, 67.4, 63.8, 62.6, 37.4, 29.6, 20.1, 14.7, 0.99, 0.09, -0.33

III.8.3. Sinteze de fragmente Boc-(β-lactamă)-Gly-OH

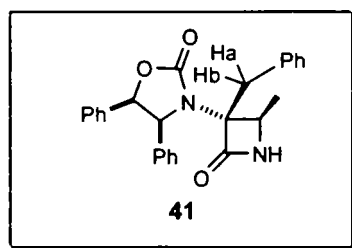
Obținere de (4R)-4-metil-(3R)-3-benzil-3-[(4R,5S)-difenil-1,3-oxazolidin-2-oxo-3-il]-azetidină-2-onă (41)



Mod de lucru:

La o soluție de β-lactamă alchilată (**38**) (2,38 g, 4,17 mmoli) în 26 mL acetonitril răcită la 0°C se adaugă o soluție de $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_4$ (7 eq, 16 g, 29,19 mmoli) în 11 mL H_2O . Amestecul de reacție se agită la 0°C 10 minute și apoi 1h la temperatura camerei. După verificarea reacției (RMN), se adaugă 52 mL EtOAc și 26 mL H_2O . Se decantează faza organică iar faza apoasă se extrage cu EtOAc (3X 20 mL). Fazele organice reunite se spală cu soluție saturată NaHCO_3 (40 mL) și se usucă pe MgSO_4 . După evaporarea solventului se obține intermediarul N-formil-β-lactama. Acest intermediar se dizolvă într-o soluție de MeOH (14 mL), soluție saturată NaHCO_3 (14 mL, 4,17 mmoli) și Na_2CO_3 (0,19 eq, 86 mg, 0,8 mmoli) și amestecul de reacție se agită la temperatura camerei 90 minute.

Suspensia solidă se filtrează, se spală cu MeOH pe filtru și filtratul rezultat se varsă în amestecul H_2O (130 mL)- CH_2Cl_2 (65 mL) și se extrage cu CH_2Cl_2 (3X 25 mL) și se usucă pe MgSO_4 . După evaporarea solventului produsul brut se purifică pe coloană folosind ca eluent EtOAc: hexan 1: 1. Se obțin 1,56 g produs (**41**). Randament 90%.



Caracterizarea produsului **41** ($\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 412$):

P.t. 83- 85°C

IR (pastilă KBr cm^{-1}) 3300, 1781.2; 1752.9; 700

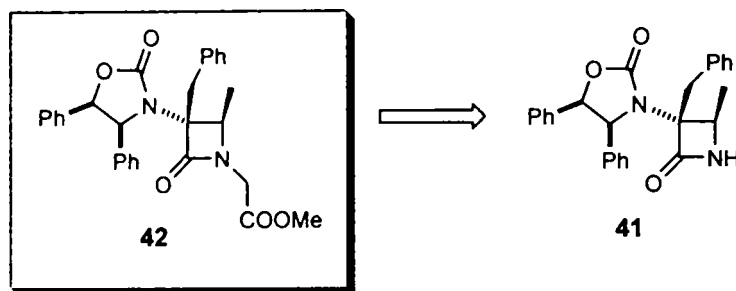
Anal. Elem. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ C 75.71, H 5.86, N 6.79; exp. C 63, H 5.05, N 5.42

^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): 6.93-7.71 (m, 15H, arom.), 6.22 (s, 1H, NH), 5.56 (d, 1H, OCHPh) $J = 7.2$ Hz, 4.7 (d, 1H, NCHPh) $J = 7.4$ Hz, 4.1 (q, NHCHCH₃), 3.25 (d, 1H, CCH_aH_bPh) $J = 16.6$ Hz, 2.96 (d, 1H, CCH_aH_bPh) $J = 16.6$ Hz, 0.7 (d, 3H, CH₃CHNH) $J = 6.4$ Hz

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 500MHz): 168, 157, 135.8, 135.6, 133.7, 129.3, 128.8, 128.5, 128, 127.9, 127.8, 127, 125.7, 79.9, 71.6, 64.2, 55.4, 35.6, 14.8

MS m/z (intensitate relativă): 412(0.5, M⁺), 369(26), 234(12), 180(100), 165(11), 149(83), 111(19), 95(27), 71(23), 57(39)

Obținere esterului metilic al acidului (4R)-metil-(3R)-benzil-2-oxo-3-(2-oxo-[(4R,5S)-difenil-oxazolidin-3-il]-azetidina-1-il) acetic (42)

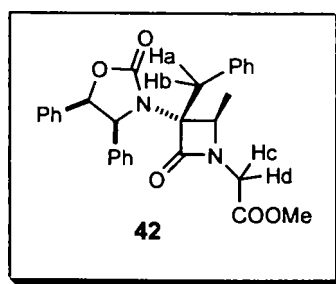


Mod de lucru 1:

NH-β-lactama (**41**) (1.7 mmol, 0.677 g) și (25 mL) MeCN anhidru se introduc într-un balon uscat și în atmosferă de azot. După adăugarea Cs₂CO₃ (1,2 eq, 680 mg) amestecul de reacție se păstrează cu agitare 5 minute la temperatura camerei după care se adaugă BrCH₂COOMe (1,5 eq, 0,25 mL). Amestecul de reacție se păstrează 2h la 85 °C. Suspensia se filtrează și soluția se evaporă. Reziduu astfel obținut se dizolvă în 50 mL EtOAc și se spală cu H₂O (3X 30 mL). După uscare pe MgSO₄ se evaporă solventul și se obține 599,9 mg produsul brut (**42**). Randament 75%.

Mod de lucru 2:

Într-un balon uscat cu două gâturi se introduc NaH (1,5 eq, 114 mg, 4,75 mmoli), 60ml THF anhidru și eter coroaă 15-C-5 (0,32 eq). Amestecul de reacție se răcește la 0°C. NH-β-lactama (**16**)(3,168 mmoli, 1,3 g) tratată cu toluen în prealabil se dizolvă în 20 mL THF anhidru și se adaugă la amestecul răcit la 0°C. BrCH₂COOMe (2 eq, 598,6 μL, 6,3 mmoli) se adaugă în picături astfel încât temperatura să fie menținută la 0°C în timpul adiiiei. Reacția se păstrează cu agitare 7h la temperatura camerei. După această perioadă amestecul de reacție se tratează cu HCl 1M (6 mL), se extrage cu CH₂Cl₂ (30 mL) se usucă cu MgSO₄ și se evaporă solventul la presiune redusă. Produsul brut se purifică pe coloană folosind ca eluent EtOAc. (*obs. Sub stratul produsului în coloană se pune un strat de NaCl care reține eterul coroaă.*) Se obțin 1,27 g produs (**42**)cu randament 83%.



Caracterizarea produsului **42** (C₂₉H₂₈N₂O₅, M = 484):

P.t. 181- 183 °C

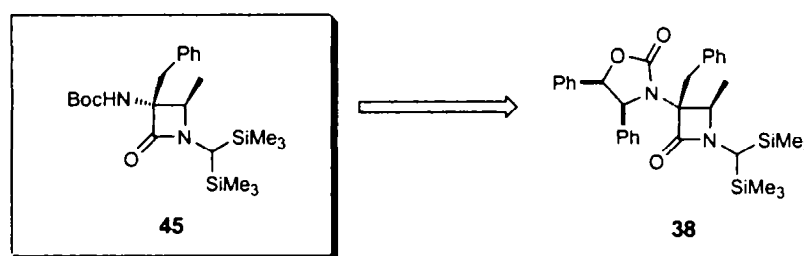
IR (pastilă KBr cm⁻¹) 1765 i, 1741 i

Anal. Elem. C₂₉H₂₈N₂O₅ C 71.88 , H 5.82 , N 5.78 ; exp. C 71.8, H 6.05, N 5.83

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): 7.61-6.87 (m,15H, arom), 5.63 (d, 1H, PhCHO), J = 7.7 Hz, 4.84 (d, 1H, PhCHN), J = 7.93 Hz, 4.17 (q, 1H, CH₃CHN), 4.12(q, 1H, CH₃CHN), 4.07 (d, 1H, CHcHdCOOMe) J = 17.9 Hz, 3.98 (d, 1H, CHcHdCOOMe) J = 17.6 Hz, 3.74 (s, 3H, COOMe), 3.29 (d, 1H, CHCHaHbPh) J = 16.1 Hz, 3.03(d, 1H, CHCHaHbPh) J = 16.12 Hz, 0.85 (d, NCHCH₃) J = 6.2 Hz

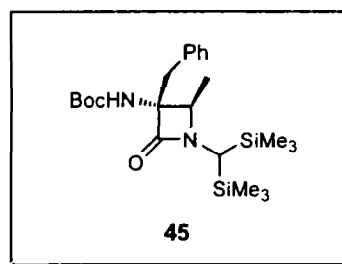
¹³C-RMN (CDCl₃, 500MHz): 168.7, 167.3, 157, 135.6, 135.4, 133.8, 129.4, 128.6, 128.5, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 126.9, 125.7, 80, 71.8, 64.2, 60.7, 52.4, 41.5, 35.5, 30.9, 12.8

Obținerea 3-benzil-1-[bis(trimetilsilil)metil]-4-metil-3-[acid carbamic-*tert*-butil ester]-azetidin-2-ona (45)



Mod de lucru:

(3*R*,4*R*)-3-Benzil-1-[bis(trimetilsilil)metil]-4-metil-3-[(4*S*,5*R*)-4,5-difenil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-azetidin-2-ona (1,71 g, 3 mmol) se amestecă cu 40 mL etanol, di-*tert* butil dicarbonate 6 eq (3,94 g, 18 mmol) și Pd(OH)₂ (0,4 eq, 1,2 mmoli, 168,4 mg). Soluția astfel rezultată se păstrează în atmosferă de hidrogen la 60⁰C și P = 160 psi, 24h. Soluția se filtrează pe celită iar filtratul se concentrează pentru a forma produsul brut care se purifică pe coloană folosind ca eluent EtOAc: hexan (1: 30). Se formează 1,21 g produs cu un randament de 90%.



Caracterizarea produsului **45** (C₂₃H₄₀N₂O₃Si₂, M = 448):

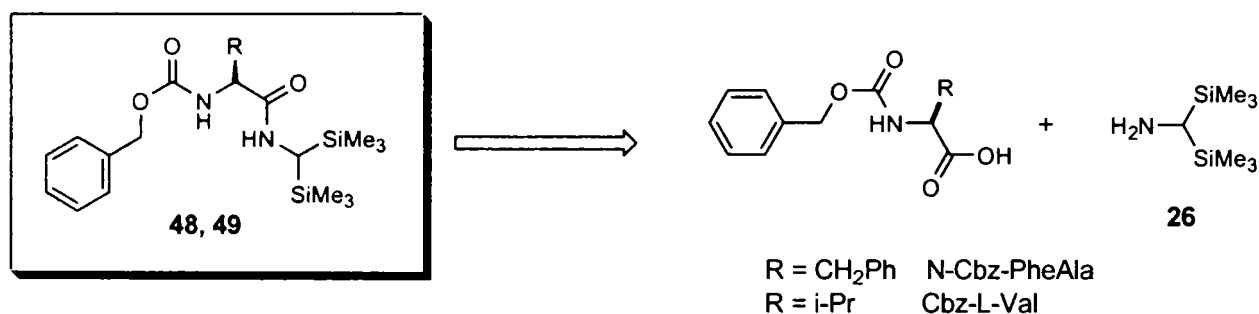
P.t. 71- 73 °C

[α]_D²⁵ -80 (c = 0,78, CH₂Cl₂)

IR (pastilă KBr cm^{-1}) 3446i, 2958m, 1743i, 1726i, 1698i, 1507, 1250m, 845i,
Anal. Elem. $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$ C 61.56, H 8.98, N 6.24 ; exp. C 61.52, H 8.59, N 6.35
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz): 7.29-7.18 (m, 5H, arom.), 5.0 (s, 1H, NH), 3.82 (q, 1H, CH_3CHN), 3.34 (d, 1H, PhCHHC) $J = 13.8$ Hz, 2.93 (d, 1H, PhCHHC) $J = 13.7$ Hz, 2.13 (s, 1H, CHSi), 1.41 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.40 (d, 3H, $(\text{CH}_3)\text{CHN}$), 0.21 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.15 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)
 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz): 166.7, 155, 135.7, 130.4, 128, 126.5, 79.5, 67, 62, 36.1, 35.1, 30.2, 29.3, 28.2, 22.6, 14.0, 13.5, -0.02, -0.07
MS m/z (intensitate relativă): 449(0.1, $\text{M}+1$), 377(4), 247(28), 204(1.5), 191(100), 147(12), 73(13.5)

III.9. Etapele preparării catalizatorilor de tip iminic

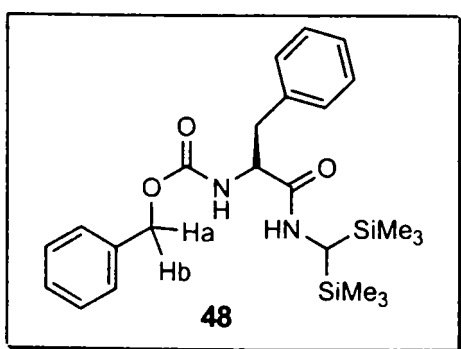
Obținerea (S)-N-benziloxycarbonil-aminoacid, bis(trimetilsilil)metil amidelor (48, 49)



Mod de lucru general:

Într-un balon uscat cu fund rotund de 200 mL cu trei gâturi se introduc 120 mL CH_2Cl_2 anhidru și *C,C*-bis(trimetilsilil)metilamina (20 mmoli, 3,5 g) în prezență de azot sub agitare. După ce amestecul de reacție se răcește la 0°C se adaugă *N*-carbобенziloxi fenilalanina (sau carbобенziloxi-L-valina), TEA (1,5 eq, 30 mmoli, 4,18 mL), 1-hidrobenzotriazol (1,1 eq, 22 mmoli, 2,97 g) și EDCHCl (1.2eq, 24 mmoli, 4,6 g) în această ordine. Agitarea a continuat 1h la 0°C și 14h la temperatura camerei. După această perioadă se adaugă 60 ml CH_2Cl_2 și soluția se spală consecutiv cu soluție saturată NaHCO_3 (60 mL), KHSO_4 (0,1M)(60 mL), H_2O (60 mL) și se usucă pe MgSO_4 . După evaporarea solventului produsul brut se purifică prin separare pe coloană folosind ca eluent EtOAc: hexan.

(S)-N-Benziloxycarbonil-fenilalanină-bis(trimetilsilil)metil amidă (48)



Reacția se realizează între *C,C*-bis(trimetilsilil)metilamina (26) și *N*-carbобенziloxi fenilalanina (1,1 eq, 22 mmoli, 6,58 g) conform modului de lucru general.

Produsul brut se purifică prin separare pe coloană folosind ca eluent EtOAc: hexan (1: 1). Se obțin 7,72 g produs solid. Randament $\eta = 84.5\%$.

Caracterizarea produsului **48** (C₂₄H₃₆N₂O₃Si₂, M = 456):

[α]_D²⁵ -17.9 (c = 0.6, EtOH)

P.t. 143-146 °C

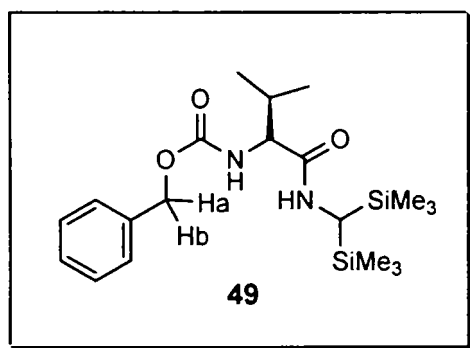
IR (pastilă KBr cm⁻¹) 3318 i, 1692 i, 1638 i, 864 i, 849 i

Anal. Elem. C₂₄H₃₆N₂O₃Si₂, C 63.05, H 7.88, N 6.13, exp. C 63.31, H 7.57, N 6.13

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): 7.20-7.36 (m, 10H, arom.), 5.65 (d, 1H, CONHCH(SiMe₃)₂), J = 10.7 Hz, 5.24 (d, 1H, PhCH₂OCONH) J = 3.8 Hz, 5.12 (d, 1H, OCHaHbPh) J = 29.8 Hz, 5.06 (d, 1H, OCHaHbPh) J = 29.4 Hz, 4.39 (q, 1H, NHCH(CH₂Ph)CO) J = 22.5 Hz, 3.14 (d, 1H, NHCH(SiMe₃)₂) J = 10.3 Hz, 3.08 (m, 2H, CHCH₂Ph), -0.02 (s, 9H, SiMe₃), -0.07 (9H, s, SiMe₃)

¹³C-RMN (CDCl₃, 500MHz): 169.5, 136.6, 128.7, 128.5, 128.2, 128.0, 126.9, 67.1, 56.5, 37.8, 31.5, -1.5

(S)-N-Benziloxicarbonil-valină-bis(trimetilsilil)metil amidă (**49**)

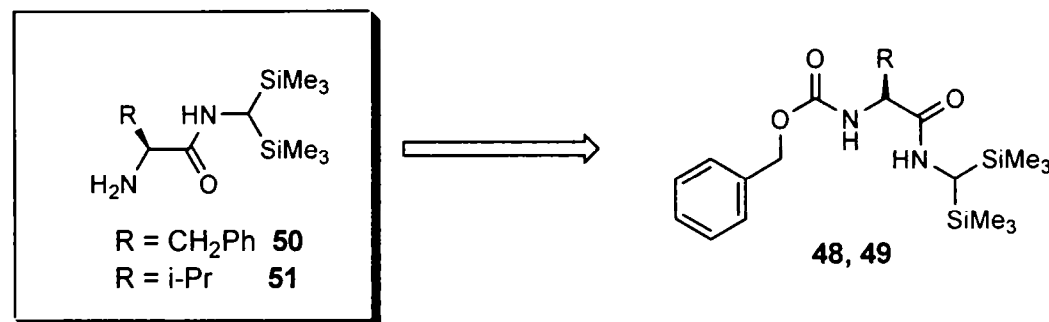


Reacția se realizează între C,C-bis(trimetilsilil)metilamina (4,78 mmoli, 0,8 g) (**26**) și carbobeziloxi-L-valină (1,4 eq, 6,692 mmoli, 1,68 g). Se folosesc 1,4 eq EDCHCl, 1,4eq HOBt și 1,5 eq TEA. Se lucrează conform modului de lucru general descris. Produsul brut se purifică prin separare pe coloană folosind ca eluent EtOAc: hexan (1: 10). Se obțin 1,57 g produs sub formă de ulei. Randament: η = 80%.

Caracterizarea produsului **49** (C₂₀H₃₆N₂O₃Si₂, M = 408):

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): 7.38-7.3 (m, 5H, arom.), 6.02 (d, 1H, CONHCH(SiMe₃)₂), J = 9.8 Hz, 5.6 (d, 1H, PhCH₂OCONH) J = 8.0 Hz, 5.14 (d, 1H, OCHaHbPh) J = 16.7 Hz, 5.05 (d, 1H, OCHaHbPh) J = 17.0 Hz, 3.8 (t, 1H, NHCHCH(CH₃)₂), 3.2 (d, 1H, NHCH(SiMe₃)₂), J = 10.2 Hz, 2.14 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 0.95 (d, 6H, CH(CH₃)₂), J = 6.6 Hz, 0.03 (s, 9H, SiMe₃), 0.01 (s, 9H, SiMe₃)

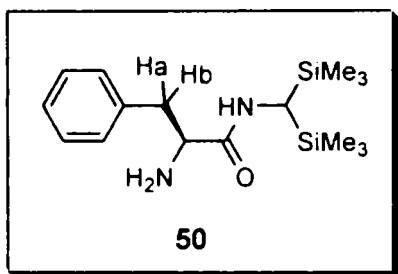
Obținerea 2-amino-N-(bis-trimetilsil-metil)-3- fenil- propionamidei și 2-amino-N-(bis-trimetilsilanil-metil)-3-metil- butiramidei (**50**, **51**)



Mod de lucru general:

Într-un balon cu fund rotund, mai mare decât cantitățile pe care le introduc în reacție, se amestecă: (*S*)-*N*-benziloxicarbonil-aminoacid, *bis*(trimetilsilil)metilamida (**48** sau **49**) (3 mmoli, 1.37 g), 40 mL EtOH și Pd/ C (10%) 318 mg. Se purjează hidrogen de câteva ori până la saturarea mediului de reacție și reacția se păstrează cu agitare la temperatura camerei 4h. (TLC) Amestecul de reacție se filtrează pe celită și se spală pe filtru cu EtOH. Se evaporă solventul și se obține produsul brut.

2-Amino-*N*-(*bis*-trimetilsililmetil)-3- fenil- propionamidă (50**)**



Reacția se realizează între (*S*)-*N*-benziloxicarbonil-fenilalanină-*bis*(trimetilsilil)metil amida (**48**) și hidrogenul generat în mediul de reacție, în condițiile prezentate anterior și conform modului de lucru general. După 4h de agitare la temperatura camerei, se obțin 967,1 mg produs cu un randament de 99.6%.

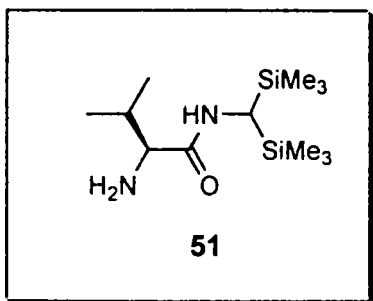
Caracterizarea produsului **50** (C₁₆H₃₀N₂OSi₂, M = 322):

[α]_D²⁵ -8.91 (c = 0.6, MeOH)

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): 7.33 (s, 1H, CONH), 7.3-7.28 (m, 5H, arom), 3.65, 3.63 (dd, 1H, CHCH_aH_bPh) J = 16.0 Hz, J = 16.0 Hz, 3.38, 3.34 (dd, 1H, CHCH_aH_bPh) J = 16.0 Hz, J = 16.0 Hz, 3.2 (d, 1H, CH(SiMe₃)₂) J = 11.0 Hz, 3.5 (m, 1H, CHNH₂), 1.65 (s, 2H, NH₂), 0.07(s, 18H, (SiMe₃)₂)

¹³C-RMN (CDCl₃, 300MHz): 172.4, 137.9, 129.1, 128.5, 126.6, 56.4, 41.0, 30.5, -1.4

2-Amino-*N*-(*bis*-trimetilsilanil-metil)-3-metil- butiramidă (51**)**



Reacția se realizează între (*S*)-*N*-benziloxicarbonil-valină-*bis*(trimetilsilil)metil amida (**49**) și hidrogenul generat în mediul de reacție, în condițiile prezentate anterior și conform modului de lucru general. După 4h de agitare la temperatura camerei, se obțin 958 mg produs cu un randament de 96%.

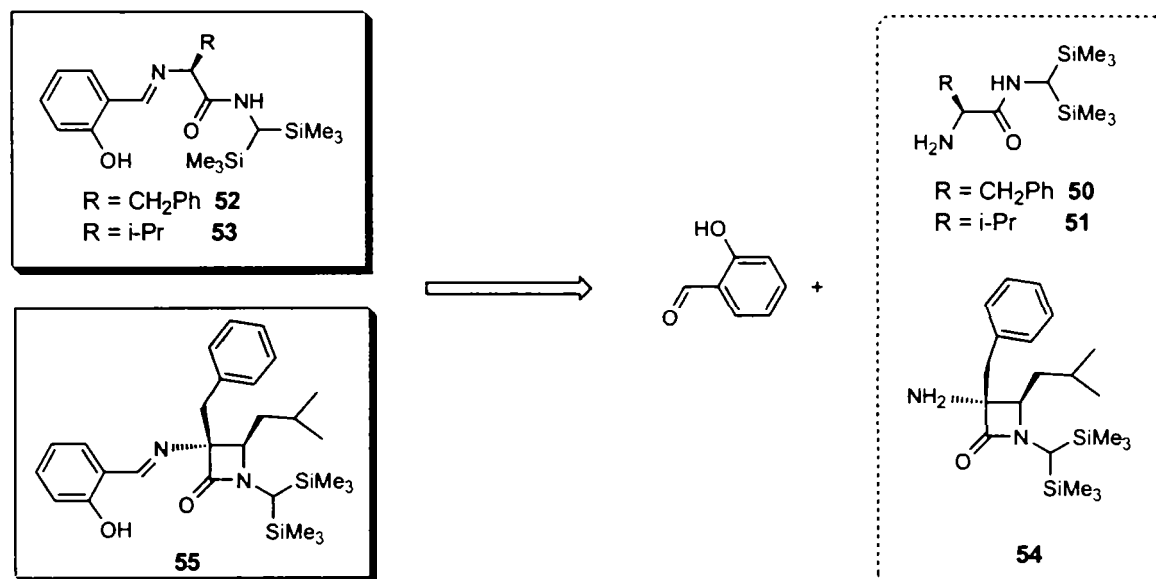
Caracterizarea produsului **51** (C₁₂H₃₀N₂OSi₂, M = 274):

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): 7.25 (s, 1H, CONH), 3.28 (s, 1H, NH₂CH), 3.22 (d, 1H, NHCH(SiMe₃)₂) J=10.3 Hz, 2.38 (m, 1H, CHCH(CH₃)₂), 1.0 (d, 3H, NH₂CH(CH(CH₃)₂)) J= 6.7 Hz, 0.83(d, 3H, NH₂CH(CH(CH₃)₂)) J = 6.8 Hz, 0.06 (s, 18H, (SiMe₃)₂)

¹³C-RMN (CDCl₃, 300MHz):171.9, 60.2, 30.4, 19.7, 16.0, 0.99, -1.22

III.9.1. Obținerea bazelor Schiff

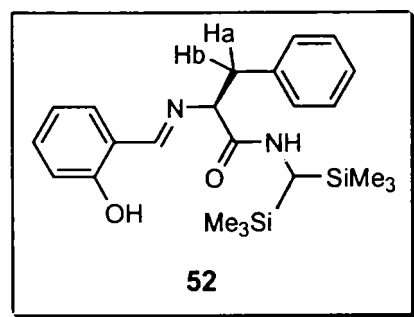
(S)-N-Saliciliden -aminoacid - bis(trimetilsilil)metil amide (52, 53) și 3-benzil 1-(bis-trimetilsilanil-metil)-3-[(2-hidroxi-benziliden)-amino]-4-isobutil-azetidina (55)



Mod de lucru general:

Într-un balon cu fund rotund se introduc amina (1 mmol) dizolvată în 5 mL CH_2Cl_2 , salicilaldehida (1 mmol) și MgSO_4 (75 mg) sau site moleculare 4Å. Amestecul de reacție se păstrează la temperatura camerei cu agitare 4 - 48h. După această perioadă se filtrează, se spală pe filtru cu CH_2Cl_2 și filtratul astfel obținut se concentrează. Produsul se purifică pe coloană care conține silicagel tratat cu NaHCO_3 . (EtOAc: hexan) În cazul în care purificarea se realizează prin TLC preparativ, plăcile se tratează anticipat cu soluție de hexametildisilazan în clorură de metilen pentru a evita hidrolizarea (descompunerea) iminelor.

(S)-N-Saliciliden-fenilalanina- bis(trimetilsilil)metil amida (52)



Reacția se realizează între 2-amino-*N*-(bis-trimetilsilil-metil)-3- fenil- propionamidă (**50**) (5 mmoli, 1,6 g) și salicilaldehida (5 mmoli, 0,52 mL) în 25 mL CH_2Cl_2 și în prezență de 8 mg MgSO_4 . Se obțin 2,11 g produs brut după 4h de agitare la temperatura camerei. După purificare pe coloană (EtOAc: hexan 1: 3) se obțin 1,65 g produs galben cu aspect vâscos-uleios. ($\eta = 77\%$).

Caracterizarea produsului **52** ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}_2$, $M = 426$):

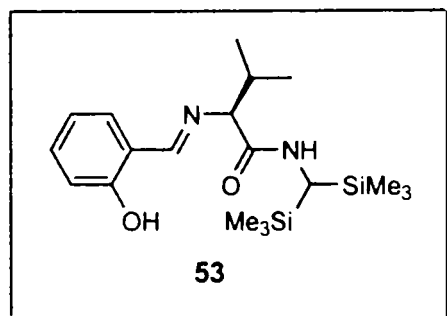
$[\alpha]_{25}^D$ -56.33 ($c = 1$, EtOH)

IR (pastilă KBr cm^{-1}) 3418 s, 3313 s, 1627.6 i, 847.5 i

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz): 7.88 (s, 1H, $\text{HOC}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{N}$), 7.36-6.88 (m, 9H, arom), 6.0 (d, 1H, CONH) $J = 11.0$ Hz, 4.08, 4.06 (dd, 2H, $\text{CHCH}_a\text{H}_b\text{Ph}$) $J = 14.0$ Hz, $J =$

14.0 Hz, 3.5, 3.49 (dd, 2H, CHCHaHbPh) J = 14.0 Hz, J = 14.0 Hz, 3.29 (d, 1H, CH(SiMe₃)₂) J = 10.3 Hz, 3.05, 3.02 (dd, 1H, NCHCO) J = 13.6 Hz, J = 13.8 Hz, 0.125(s, 9H, (SiMe₃)₃), 0.03 (s, 9H, (SiMe₃)₃)
¹³C-RMN (CDCl₃, 300MHz): 169.6, 167.2, 160, 137.0.5, 133.0, 131.9, 129.6, 128.4, 126.6, 119.1, 118.1, 117.0, 75.5, 60.2, 41.2, 31.4, 20.9, 14.1, 1.4, 1.5
 MS m/z (intensitate relativă): 426(31, M⁺), 411(55), 335(82), 306(48), 245(21), 224(100), 192(39), 149(54), 91(22), 73(97)

(S)-N-Saliciliden-valina - bis(trimetilsilil)metil amida (53)



Reacția se realizează între 2-amino-N-(bis-trimetilsilanil-metil)-3-metil-butiramidă (26) (0,29 mmoli, 81,4 mg) și salicilaldehida (0,29 mmoli, 31 μL) în 5 mL CH₂Cl₂ și în prezență de 25 mg site moleculare (4Å). După 15h de agitare la temperatura camerei produsul brut se purifică prin TLC preparativ (EtOAc: hexan 1: 10) și se obțin 87,2 mg produs alben uleios. (η = 77,3 %).

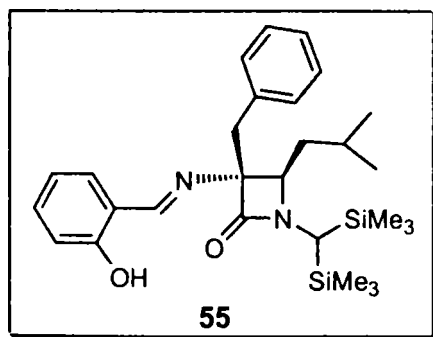
Caracterizarea produsului 53 (C₁₉H₃₄N₂O₂Si₂, M = 378):

[α]₂₅^D +22.6 (c = 3.5, EtOH)

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): 8.31 (s, 1H, OHC₆H₄CH), 6.93-7.4 (m, 4H, arom.), 5.7 (d, 1H, CONHCH(SiMe₃)₂) J = 9.5 Hz, 3.7 (d, 1H, NCH(CH(CH₃)₂)CO) J = 3.8 Hz, 3.2 (d, 1H, NHCH(SiMe₃)₂) J = 10.2 Hz, 2.5 -2.48 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.98 (d, 3H, CH(CH₃)₂) J = 8.7 Hz, 0.94 (d, 3H, CH(CH₃)₂) J = 9.0 Hz, 0.08 (s, 9H, SiMe₃), -0.05 (s, 9H, SiMe₃)

¹³C-RMN (CDCl₃, 300MHz): 169.8, 167.3, 160.7, 133.2, 132, 119.2, 117.1, 118.3, 79.8, 31.9, 31.2, 19.7, 17.3, -1.4, -1.2

3-Benzil-1-(bis-trimetilsilanil-metil)-3-[(2-hidroxi-benziliden)-amino]-4-isobutil-azetidin-2-ona (55)



Reacția se realizează între 3S-amino-3R-benzil-1-[bis(trimetilsilil)metil]-4R-izobutil-azetidin-2-ona (54) (2 mmoli, 781,4 mg) și salicilaldehidă (2 mmoli, 0,2 ml) în 10 mL CH₂Cl₂ și în prezență de site moleculare (4Å). După 48h de agitare la temperatura camerei produsul brut se purifică pe coloană (EtOAc: hexan 1: 35) și se obțin 691 mg produs alb-gălbui. (η = 70%)

Caracterizarea produsului 55 (C₂₈H₄₂N₂O₂Si₂, M = 494):

P.t. 95 - 97 °C

[α]₂₅^D +61.07 (c = 1, CH₂Cl₂)

IR (pastilă KBr cm⁻¹) 1728.8 i, 849.5 i

Anal. Elem. C₂₈H₄₂N₂O₂Si₂ C 67.9, H 8.49, N 5.6, exp. C 68.2, H 8.19, N 5.9

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): 8.18 (s, 1H, HOC₆H₅CH=N) 7.32-7.02 (m, 9H, arom), 3.63, 3.66 (dd, 1H, NCHCH₂CH(CH₃)₂) J = 3.8 Hz, J= 3.9 Hz, 3.2, 3.14 (dd, 2H, NCHCH₂Ph) J= 13.3 Hz, J= 13.9 Hz, 2.04 (s, 1H, OH), 1.94 – 1.8 (1H, m, CHCH(CH₃)₂), 1.69 – 1.6 (m, 1H, (CH₃)₂CH)CH₂, 1.99 (m, 2H, ((CH₃)₂CH)CH₂), 1.5 (s, 1H, CH(SiMe)₃)₂, 1.06 (t, 6H, CH(CH₃)₂), 0.23 (s, 9H, CH(SiMe)₃), 0.1(s, 9H, CH(SiMe)₃)

¹³C-RMN (CDCl₃, 300MHz): 165.5, 160.8, 134.6, 132.4, 132.2, 130.9, 127.9, 126.7, 118.7, 116.7, 66.4, 38.9, 36.2, 26.0, 23.3, 22.5, 0.1

III.9.2. Utilizarea bazelor Schiff în sinteze de cianhidrine

Mod de lucru general A^{267a}

La o soluție de bază Schiff (**52**, **55**) (0,2 eq, 0,1 mmol) în 0,4 mL CH₂Cl₂ anhidru se adaugă Ti(OEt)₄ în CH₂Cl₂ și amestecul de reacție se agită la temperatura camerei 1h. După această perioadă, soluția se răcește la -78°C și se adaugă aldehida (0,5 mmoli) proaspăt distilată și cianura de trimetilsilil (2,28 eq, 1,14 mmoli). Reacția se agită la această temperatură câteva ore (4 – 150h) pentru a forma cianhidrina sililată care se hidrolizează în următoarea etapă astfel: amestecul de reacție se introduce în (1N) HCl (8 mL) și EtOAc (15 mL) și se agită energic la temperatura camerei. Produsul se extrage cu EtOAc (3X 20 mL) iar straturile organice reunite se spală cu soluție saturată NaHCO₃ (3X 20 mL), soluție saturată NaCl (2X 20 mL), se usucă pe MgSO₄, se concentrează iar produsul brut se purifică prin CSS.

Mod de lucru general B²⁷⁰

La o soluție de bază Schiff (**52**, **53**) (0,2 eq, 0,1 mmol) în 0,5 mL toluen anhidru se adaugă (0,1 mmoli) soluție (2M) Me₃Al în hexan și amestecul de reacție se agită la temperatura camerei 2h. Cianura de trimetilsilil (3 eq, 1,5 mmoli) se adaugă la acest amestec care a fost agitat pentru încă o oră la temperatura camerei. După ce amestecul de reacție se răcește la -78°C se adaugă aldehida (0,5 mmoli) proaspăt distilată și se agită la această temperatură pentru câteva ore (7- 40h). Amestecul de reacție se introduce în HF (0,2 mL), H₂O (8 mL) și EtOAc (15 mL) și se agită la temperatura camerei 5 – 7h. Produsul se extrage cu EtOAc (3X 20 mL) iar straturile organice reunite se spală cu soluție saturată NaHCO₃ (3X 20 mL), soluție saturată NaCl (2X 15 mL), se usucă pe MgSO₄, se concentrează iar produsul brut se purifică prin CSS.

Mod de lucru general pentru prepararea amestecurilor racemice^{267c} de cianhidrine:

Metoda 1

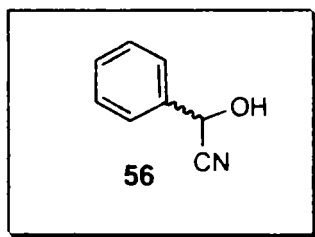
Într-un balon cu fund rotund se introduc clorură de metilen (1 mL) și ZnI₂ (0,1 eq, 0,2 mmoli). Se adaugă aldehida (2 mmoli) și apoi cianura de trimetilsilil (1,5 eq, 3 mmoli). Reacția se agită la temperatura camerei 1- 2h. Se verifică dacă reacția este completă (RMN). După această perioadă amestecul de reacție se introduce în (1N) HCl (26 mL) și EtOAc (122 mL) și se agită viguros pentru încă 1h la temperatura camerei. Produsul se extrage cu EtOAc (3X 20 mL) iar straturile organice reunite se spală cu

soluție saturată NaHCO_3 (3X 20 mL), soluție saturată NaCl (2X 20 mL), se usucă pe MgSO_4 , se concentrează iar produsul brut se purifică prin CSS.

Metoda 2

La o soluție de benzaldehidă (15 mmoli) în EtOH (3 mL) se adaugă o soluție de NaCN (1,5 eq, 22 mmoli) în H_2O (5 mL). La această soluție se adaugă în picături acid acetic glacial până la $\text{pH} = 8$ și se agită la temperatura camerei 4h. Produsul de reacție se extrage cu dietil eter (2X 25 mL) iar fazele organice reunite se spală cu (2M) HCl (2X 20 mL), se usucă pe MgSO_4 , se filtrează și solventul se înlătură, cu formarea cianhidrinelor racemice care se prezintă sub formă de ulei. ($\eta = 72,5\%$)

2-Hidroxi-2-fenilacetonitril (56)

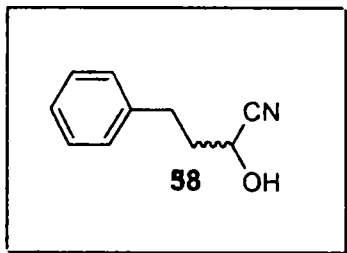


Se lucrează după modul de lucru general A și B în prezență de catalizatorii **52**, **53** sau **55**. Reacția se realizează între benzaldehidă (1 mmol, 101.6 μL) și cianura de trimetilsilil (2,28 eq) în prima etapă, urmată de hidroliza trimetilsililcianhidrinei cu HCl sau HF în clorură de metilen sau toluen. Produsul brut se purifică prin CSS EtOAc : hexan 1: 4.

Caracterizarea produsului **56** ($\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}$, $M = 133$):

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz): 7.53-7.41 (m, 5H, arom), 5.5 (s, 1H, CHOH), 3.39 (s, 1H, OH)

2-Hidroxi-4-fenil-butironitril (58)

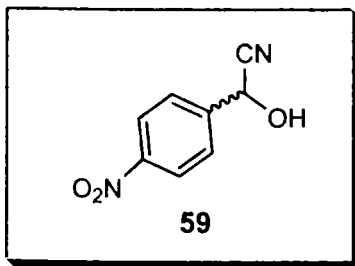


Se lucrează după modul de lucru general A în prezență de catalizatorul **52**. Reacția se realizează între 3-fenilpropionaldehidă (1 mmol, 131 μL) și cianura de trimetilsilil (2,28eq, 304 μL) în prima etapă, urmată de hidroliza trimetilsililcianhidrinei cu HCl sau HF în clorură de metilen sau toluen. Produsul brut se purifică prin CSS (EtOAc : hexan 1: 4).

Caracterizarea produsului **58** ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}$, $M = 161$):

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 200MHz): 7.35-7.19 (m, 5H, arom), 4.43 (t, 1H, CHOH), 2.85 (t, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 2.45 (s, 1H, OH), 2.19 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$)

2-Hidroxi-(4-nitrofenil)-acetonitril (59)



Se lucrează după modul de lucru general A în prezență de catalizatorul **52**. Reacția se realizează între 3-fenilpropionaldehidă (1 mmol, 131 μL) și cianura de trimetilsilil (2,28 eq, 304 μL) în prima etapă, urmată de hidroliza trimetilsililcianhidrinei cu HCl sau HF în clorură de

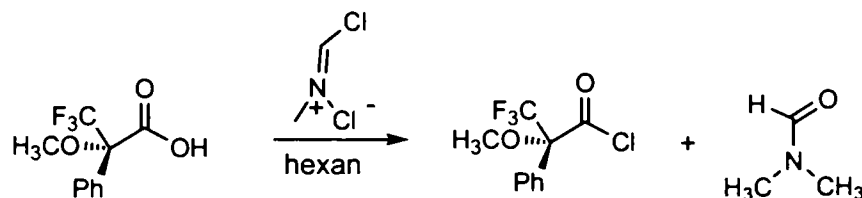
metilen. Produsul brut se purifică prin CSS (EtOAc: hexan 1: 3).

Caracterizarea produsului **59** (C₈H₆N₂O, M = 178):

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz): 8.35 (d, 2H, arom) J = 8.8Hz, 7.7 (d, 2H, arom), J = 8.9Hz, 5.7 (s, 1H, CNCH), 2.9 (s, 1H, OH)

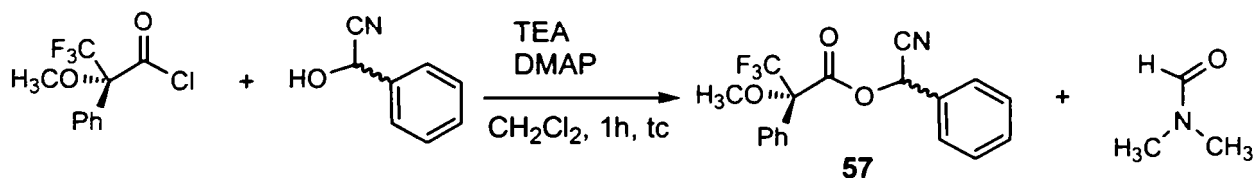
Mod de lucru pentru ester Moscher derivat de la cianhidrine²⁶⁶

Etapa 1



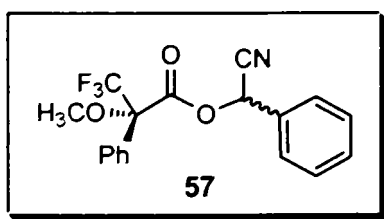
Clorura de oxalil (4,74 eq, 10,11 mmoli, 868 μL) a fost adăugată la o soluție de R(+) MTPA (2,13 mmoli, 500 mg) și DMF (2,13 mmoli, 156,6 mg) în 90 mL hexan la temperatura camerei. Se formează un ulei transparent. După o oră de agitare la temperatura camerei, amestecul de reacție se filtrează și se concentrează. La cantități mici se decantează. (η = 90%)

Etapa 2



O soluție de cianhidrină (0,085 mmoli, 13,7 mg), TEA (3 eq, 0,255 mmoli, 34,37 μL), DMAP un cristal, în clorură de metilen (0,85 mL) a fost adăugată la *clorura acidă preparată în etapa 1* (1,2 eq, 0,102 mmoli, 25,79 mg). După 1h de agitare la temperatura camerei, se adaugă 2 ml H₂O și se agită la aceeași temperatură 2h. După această perioadă produsul se spală cu H₂O (5 mL), (1N) HCl (1X 5 mL) și soluție saturată NaHCO₃ (2X 5 mL). Fazele organice se usucă pe MgSO₄ și apoi se înlătură solvenul.

3,3,3-Trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propionatul de 1-ciano-benzil (57)



Reacția se realizează între 2-hidroxi-2-fenilacetonitril (0,26 mmoli, 35,3 mg) și clorura acidă a lui Moscher (1,2 eq, 80,4 mg) în clorură de metilen. După o oră de agitare la temperatura camerei se obține produsul brut care se purifică prin CSS folosind ca eluent EtOAc: hexan (1: 5).

Caracterizarea produsului **57** (C₁₈H₁₄F₃NO₃, M = 349):

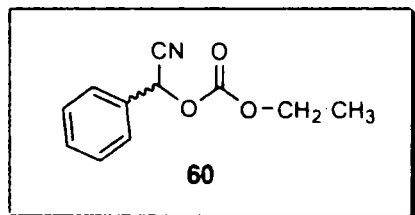
Amestec de diastereoizomeri

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): 7.53-7.34 (m, 10H, arom), 6.59 (s, 1H, OCHCN), 6.58 (s, 1H, OCHCN) 3.58 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (s, 3H, OCH₃)

Mod de lucru pentru carbonatul derivat de la cianhidrină²⁶⁷

O soluție de cianhidrină (0,19 mmoli) în 0,5 mL CH₂Cl₂ se răcește la 0°C. Se adaugă în picături cloroformiatul de etil (1,5 eq, 27,53 μL) proaspăt distilat și apoi TEA (2 eq, 0,384 mmoli, 53,52 μL). După aditie, soluția se păstrează la agitare 3h la temperatura cameri. Reacția se tratează cu soluție saturată NH₄Cl (2X 5 mL), soluție saturată NaCl (1X 5 mL), se usucă pe MgSO₄ și apoi se înlătură solventul.

1-Ciano-benzil-etilcarbonat (60)



Reacția se realizează între 2-hidroxi-2-fenilacetoneitril (0.138 mmoli, 18.4 mg) și cloroformiatul de etil (1,5 eq, 19.7 μL) proaspăt distilat în prezența TEA și în clorură de metilen conform modului de lucru descris. După 3h de agitare la temperatura camerei, se obține produsul brut care se purifică prin CSS folosind ca eluent E OAc:

hexan (1: 15).

Caracterizarea produsului **60** (C₁₁H₁₁NO₃, M = 205):

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): 7.5-7.43 (m, 5H, arom), 6.26 (s, 1H, CNCHPh), 4.29 (q, 2H, CH₂CH₃), 1.34 (t, 3H, CH₃CH₂)

IV. CONCLUZII FINALE

În prima parte a tezei s-a efectuat un studiu de literatură cu privire la diferiți derivați funcționali ai acidului carbonic (nitrofenilcarbonați, imide acilate, uree, oxazolidin-2-one). Deoarece cercetările abordate în prezenta teză se referă și la utilizarea în sinteze organice a unor derivați funcționali, cu reactivitate mărită, ai acidului carbonic, s-a realizat o documentare succintă și asupra sintezelor de 3-amino-2-azetidione (β -lactame) și alchilări în poziția α , precum și asupra sintezelor de noi baze Schiff chirale și aplicațiile lor în trimetilsililcianurarea asimetrică a aldehydelor.

Contribuțiile originale aduse în această teză debutează cu prezentarea unei noi metode de obținere a unor uree aromatice N,N' -disubstituite, uree ciclice, carbamați ciclici și 2(3H)-benziazolonei folosind *bis(o-nitrofenil)carbonatul* ca înlocuitor al fosgenului.

Pentru că din studiul de literatură efectuat nu s-au găsit informații privind obținerea nici unei N,N' -carbonildiimide și deoarece se știe că N -trifluoroacetilsuccinimida prezintă o reactivitate mărită față de nucleofili cu azot și oxigen, s-a urmărit obținerea unor N,N' -carbonildiimide cu scopul de a verifica reactivitatea lor ca înlocuitori ai fosgenului.

S-a obținut N,N' -carbonildisuccinimida, un compus nedescris în literatură, prin două metode: pornind de la trifosgen și succinimidă și pornind de la *bis(o-nitrofenil)carbonat* și succinimidă. Metoda cu *bis(o-nitrofenil)carbonat* este avantajoasă, deoarece se evită formarea de HCl. Astfel, s-a obținut prin două metode și caracterizat, inclusiv prin difracție de raze X un nou compus cu posibile aplicații în sinteza organică ca înlocuitor al fosgenului.

Spectroscopia de IR s-a dovedit eficientă, atât în caracterizarea produșilor finali, cât și în studiul reacțiilor.

S-au realizat două studii de obținere a N,N' -carbonildifalimidei, din trifosgen în CH_2Cl_2 sau în THF și din *bis(o-nitrofenil)carbonat* în toluen. S-a demonstrat că în ambele variante reacția are loc, dar nu s-a reușit izolarea produsului deoarece acesta este instabil.

Reactivitatea N,N' -carbonildisuccinimidei a fost studiată în reacții cu amine alifatiche. S-au obținut astfel uree simetrice precum și doi compuși noi, N -ciclohexil-4(3-ciclohexil-ureido)-4-oxo-butiramida (**23**) și N -benzil-4(3-benzil-ureido)-4-oxo-butiramida (**25**) datorită faptului că atacul nucleofil al aminei s-a realizat atât asupra carbonilului de tip ureic, cât și asupra carbonilului de tip imidic.

S-a arătat că N,N' -carbonildisuccinimida reacționează cu aminofenoli. Metoda de preparare a benzoxazolidin-2-onei din N,N' -carbonildisuccinimidă este avantajoasă în comparație cu metoda care utilizează *bis(o-nitrofenil)carbonat*, deoarece ciclizarea are loc în absența catalizatorului.

Alchilările în poziția α a α -fenil-oxazolidinil- N -[*bis(trimetilsilil)metil*]- β -lactamelor substituite în poziția β , reprezintă prima metodă de preparare a *syn*- α -amino- α , β -dialchil(aril)- β -lactamelor, care sunt considerate importanți intermediari în sinteze de dipeptide.

Reacțiile de α -alchilare a enolaților de Li ai α -(4,5-difeniloxzolidin)- β -alchil- N -[*bis(trimetilsilil)metil*]- β -lactamei cu halogenuri de alchil decurg cu grad înalt de stereoselectivitate *cis* și gruparea *bis(trimetilsilil)metil* este necesară pentru ca reacțiile să decurgă cu diastereoselectivitate *cis*.

Gruparea *bis*(trimetilsilil)metil prezentă în α -(4,5-difeniloxzolidin)- α,β -dialchil-*N*-[*bis*(trimetilsilil)metil]- β -lactamă poate fi ușor oxidată pentru a obține α -amino- α,β -dialchil-NH-azetid-2-ona corespunzătoare (41) și transformată în *N*-carboximetil- β -lactama α,β -disubstituită (42).

Problema izomerizării parțiale și descompunerea enolaților de Li ai α -(4,5-difeniloxzolidin)- β -alchil-*N*-[*bis*(trimetilsilil)metil]- β -lactamelor observată în unele cazuri s-a rezolvat prin încălzirea imediată a amestecului de enolați și halogenuri de alchil.

Fragmentele Boc-(β -lactamă)-Gly-OH au fost gândite să se efectueze pe două căi de sinteză diferite: eliminarea grupării metilice și transformarea în carboximetil urmată de eliminarea oxazolidin-2-onei și protejare cu di-*tert*-butildicarbonat sau eliminarea oxazolidin-2-onei și protejare urmată de transformarea grupării bisililice în carboximetil trecând prin NH- β -lactame.

S-a reușit prepararea *N*-carboximetil- β -lactamei- α,β -disubstituită (42) printr-o nouă metodă în prezență de NaH și eter coroană 15-C-5 în THF anhidru la temperatura camerei.

Trimetilsilil cianurarea enantioselectivă a aldehydelor catalizată de complecși de tip baze Schiff duce la formare de cianhidrinele optic active care, sunt considerate importanți intermediari în sinteza organică datorită ușurinței cu care se pot transforma în: α -hidroxiacizi, α -hidroxialdehide, α -hidroxicetone, β -hidroxiamine primare sau β -hidroxiamine secundare și derivați de α -aminoacizi.

S-a reușit prepararea de noi baze Schiff chirale (52), (53), (55) care au fost analizate și caracterizate prin metodele cunoscute.

S-a arătat că: complecșii cu titaniu induc adiție asimetrică în cazul reacției cianurii de trimetilsilil cu benzaldehidă, utilizând catalizatorii (52) și (55). În cazul utilizării aldehydelor aromatice și a metodei A de lucru (cianura de trimetilsilil la sfârșit), se obțin amestecuri racemice sau excese enantiomerice foarte mici, însă aldehydele alifatice duc la cianhidrine cu excese enantiomerice moderate.

Dintre cei doi agenți metalici utilizați cu succes, Ti(OEt)₄ și Me₃Al, cel din urmă s-a dovedit a fi eficient în trimetilsililcianurarea asimetrică a aldehydelor aromatice utilizând modul de lucru B, (aldehida la sfârșit), cu exces enantiomeric moderat. Astfel, s-a deschis o nouă linie pentru studii ulterioare în sinteza asimetrică a cianhidrinelor.

Au fost sintetizați 56 de compuși dintre care 21 sunt compuși cunoscuți obținuți prin metode noi, 4 sunt compuși noi obținuți prin metode noi, 14 sunt compuși noi obținuți prin metode cunoscute, iar restul sunt intermediari sau compuși cunoscuți.

Abrevieri:

Ac	Acetil
Ar	Aril
Ala	Alanină
<i>t</i> -Bu	<i>terț</i> -Butil
Bn	Benzil
BOC	<i>terț</i> -Butoxicarbonil
(Boc) ₂ O	Di- <i>terț</i> -butildicarbonat
CBZ	Carbobenzoxi
Cbz-PhOH	<i>N</i> -Carbobenziloxi-L-fenilalanina
CSS	Cromatografie în strat subțire
DAM	Di-(4-metoxifenil)metil
DABA	<i>p</i> -Dimetilamino-benzaldehida
DIPA	Diizopropilamina
DMB	3,4-Dimetoxibenzil
DMF	Dimetilformamidă
E	Electrofil
EE	1-Etoxietil
ee	Exces enantiomeric
EDCHCl	Clorhidratul <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimidei
GC	Cromatografie de gaze
Gly	Glicină
HMPA	Hexametilfosforamidă
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografie lichidă de înaltă performanță
LDA	Diizopropilamidura de litiu
LHMDS	Hexametildisilil amidura de litiu
Ln	Lantanide
Me	Metil
MEM	2-Metoxietoximetil
MOM	Metoximetil
MS	Site moleculare
MTPACl	Clorura acidă a acidului-[α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilacetic]
Ph	Fenil
Phth	Ftalimidă
PMP	<i>p</i> -Metoxifenil
<i>i</i> -Pr	<i>izo</i> -Propil
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
TBDMS	<i>terț</i> -Butildimetilsilil
t.c.	Temperatura camerei
TEA sau Et ₃ N	Trietilamină
THP	2-Tetrahidropirani
THF	Tetrahidrofuran
TIPS	Triizopropilsilil
TMS	Trimetilsilil
TMSCN	Cianură de trimetilsilil
Val	Valină

Bibliografie

- 1 Nenitescu, C.D. *Chimie Generală*, Ed. Tehn. București, 1963
- 2 Bacaloglu, R.; Csunderlik, C. *Curs de chimie organică* vol. 4, Lito I.P.T.V.T., 1980
- 3 Nenitescu, C.D. *Chimie Organică* vol.1, Ed. Didactică și Pedagogică București, 1980
- 4 *** *Enciclopedia de chimie* vol. 2 Ed. Științifică și Enciclopedică București, 1986
- 5 Buysch, H.I. *In Ullman's Encyclo. Ind. Chem.*, vol.5, 5th ed. VCH Publications: Weinheim, Germany, 1986
- 6 Fife, H.T.; Mahon, Mc. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*(26), 7481-7485
- 7 Izdebski, I.; Pawlok, D. *Synthesis*, **1989**, 423
- 8 Deutsch, A.; Ferno, O. *Swed.* 128, 292, 1950; *Chem. Abstr.* **1950**, *44*, 9477c
- 9 Hoeflake, R. *Recl. Trav. Chim.*, Pays-Bas, **1921**, *40*, 516
- 10 Simon, M.; Csunderlik, C.; Târnăveanu, A. *Rev. Chim.* **2001**, *52*, (7-8), 371
- 11 Exner, O.; Jehlincka, V. *Coll Czech. Chem. Commun.* **1981**, *46*, 856
- 12 Simon, M.; Csunderlik, C.; Medeleanu, M. *Rev. Chim.* **2003**, *54*(4), 325
- 13 King, J.A.; Bryant, G.J. *Acta Chem. Scand.* **1971**, *25*, 169
- 14 Simon, M.; Csunderlik, C.; Jones, P.G.; Neda, I.; Fischer, A.K. *Acta Cryst.* **2003**, *E59*, o691
- 15 Abbas-Alli, G. S. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 951-976
- 16 Gopalakrishanan, G.; Hogg, J. L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3161-3166
- 17 Akkaya, E.U., *J. Phys. Org. Chem.* 1992, *5*(8), 540; *Chem. Abstr.* **1993**, 118
- 18 Fife, H.T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3699
- 19 Menger, F.M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*(10), 1868
- 20 Simon, M.; Csunderlik, C.; Medeleanu, M.; Dinache, A. *Rev. Chim.* **2002**, *53*(7), 535-539
- 21 Buysch, H.I. *In Ullman's Encyclo. Ind. Chem.*, 6th ed. VCH Publications: Weinheim, Germany, 1998
- 22 Nesynov, E.P. *Zh. Obshch. Khim.* 1962, *32*, 4004; *Chem. Abstr.* **1963**, *58*, 13835f
- 23 Brunelle, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*(17), 1739-1742
- 24 Castro, E. A.; Pavey, P.; Santos, J. G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3129
- 25 Castro, E. A.; Angel, M.; Arellano, D.; Santos, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6571
- 26 Brunelle, D. J. *Macromolecular Rep.* **1991**, *A28* (Suppl. 2), 95
- 27 Brunelle, D. J.; Shannon, T.G. *Macromolecules*, **1991**, *24*(11), 3035
- 28 Iyer, V.S.; Sehra, J.C.; Sivaram, S. *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1993**, *14*, 173
- 29 Glatthard, R.; Matter, M. *Helv. Chim. Acta.* **1963**, *46*, 795
- 30 Widland, T.; Heinke, K. *Ann.*, **1962**, 655, 189
- 31 Lupea, A. X.; *Studiul și sinteza substanțelor de natură proteică*, Inst. Politehnic „Traian Vuia” Timișoara, Fac. Tehn. Chim., 1978
- 32 Cuiban, F.; Lupea, A. X. *Studiul structurii și sinteza peptidelor*, 1989
- 33 Knolker, H.J.; Braxmeyer, T.; Schlechtingen, G. *Angew. Chem.* **1995**, *107*(22), 2746
- 34 Simon, M.; Csunderlik, C.; Cotarcă, L.; Căproiu, M.T.; Neda, I.; Turoczi, M.C.; Volpicelli R. *Synth. Commun.* **2005**, *35*(11), 1471-1479
- 35 Simon, M. Teză de doctorat, Politehnica Timișoara, 2005
- 36 Simon, M.; Csunderlik, C.; Turoczi, M.C.; Badea, V.; Silaghi, A. *Chem. Bull. "Politehnica" Univ. (Timișoara)*, **2004**, *49*(6), 21

- 37 Izdebski, J.; Pawalk, D. *Polish. J. Chem.* **1997**, *71*, 1066-1074
- 38 Pawalk, D.; Izdebski, J. *Polish. J. Chem.* **1994**, *68*, 1067-1069
- 39 Schumuchi, M. A.; Pino, P., *Macromolecules*, 1985, *18*(4), 823; *Chem. Abstr.* **1985**, 102
- 40 Katsarava, R.D.; Kartvelishvili, T. M.; Kharadze, D.P.; Zaalishvili, M.M.; Patsuriya, M.M., Ser. A., 1987, *29*(10), 2069; *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 151068c
- 41 Ryan, T. A.; Ryan, C.; Seddon, E.A.; Seddon, K.R., *Phosgen*, Elsevier, 1996
- 42 Jost, P.; Forestiere, A.; Sillion, B. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*(42), 4311
- 43 Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 4, 439-470
- 44 Katritzky, A.R.; Zang, B.; Qiu, G.; Zhang, Z. *Synthesis*, **1999**, *1*, 55-57
- 45 Aschann, O. *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 1400
- 46 Jensen, K.B.; Gothelf, K.V.; Hazel, R.G.; Joergensen, K.A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2471-2477
- 47 a) Rothman, E. S.; Serota, S.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 646; b) Reck, G.; Adam, G. *Z. Chem.* **1977**, *9*, 338
- 48 Dunbar, R.E.; Sweson, W.M. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1793
- 49 Wiley, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3746
- 50 Palomo, C. *Synthesis*, **1981**, *12*, 993-996
- 51 Rosalie, D. R.; Conboy, R. J. *J. Org. Chem.* **1964**, *30*(7), 2251-2253
- 52 Bey, P.; Gerhart, F.; Van Dorselaer, V.; Danzin, C. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*(11), 1511-1556
- 53 Collin, X.; Robert, J.M.; Wielgosz, G.; Le Baut, G.; Dubigeon, C. B.; Grimaud, N.; Petit, J.Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 639-647
- 54 Gross, H.; Bilk, L. *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 532
- 55 Zeszotarska, B.; Wiejak, S. *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 364
- 56 Staab, H.A. *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *609*, 75
- 57 Fleischer, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1876**, *9*, 995
- 58 Bayer, A.V. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *131*, 252
- 59 David, T.L.; Blanchard, K.C. *Org. Synth.* **1923**, *453*, 1816
- 60 Mojtahedi, M.M., Saidi, M.R.; Bolourthchian, M. *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 710
- 61 Batey, R. A.; Santhakumar, V.; Yoshina-Ishii, C.; Taylor, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6267-6270
- 62 a) Babad, H.; Zeiler, A. G. *Chem Rev.* **1973**, *73*, 75-91; b) Bigi, F.; Maggi, R.; Sartori, G. *Green Chem.* **2000**, *2*, 140-148
- 63 Katritzky, A. R.; Pleyne, D.P.M.; Yang, B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4155-4158
- 64 Hayashi, T.; Yasuoka, J. *Eur. Pat.*, EP 846679, 1998; *Chem. Abstr.* **1998**, 129, 40921q
- 65 Fujii, T. J. K. T. K. JP 08, 119, 927; *Chem. Abstr.* **1996**, *125*(7), 86208h
- 66 Knoelker, H. J.; Braxmeier, G.; Schlechtingen, G. *Angew. Chem. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2497-2500
- 67 a) Takeda, K.; Ogura, H. *Synth. Commun.* **1982**, *12*(3), 213-217; b) Ogura, H.; Takeda, K. Ger. Patent 3016831, 1980
- 68 Cotarcă, L.; Bacaloglu, R.; Csunderlik, C.; Marcu, N.; Târnăveanu, A. *J. Prakt. Chem.* **1987**, *329*, 1052
- 69 Kane, J. J.; Liaro, R. F.; Lauhen, J. W.; Fowlewr, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*(48), 12003

- 70 Kim, C. K.; Moobery, J. B.; Jared, B.; Hoke, D. B.; Seifer, J. J. (Eastman Kodak Co) Eur. Pat. Appl. EP 1016653, 2000; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 75332
- 71 Whipple, W.; Reich, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2911
- 72 Strepikheev, Yu. A.; Perlova, T. G. Tr. Mosk. Khim. Tekhnol. Inst. 1969, 61, 128; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 131727
- 73 Ryan, T. A.; Ryan, C.; Seddon, E. A.; Seddon, K. R. *Phosgen and Related Carbonyl Halides*. Vol 1, Elsevier, 1996
- 74 Jorand-Lebrun, C.; Valognes, D.; Halazy, S. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1189
- 75 a) Su, W.; Yhong, W.; Bian, G.; Shi, X.; Zhang, J. *Org. Prep. Proc. Int.* **2004**, *36(6)*, 499-547; b) Maya, I.; Lopez, O.; Maza, S.; Bolanos, J.G.F.; Fuentes, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8539
- 76 a) Leung, M.-K.; Lai, J.-L.; Lau, K.-H.; Yu, H.-H.; Hsiao, H.-J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4175-4179; b) Degani, I.; Fochi, R.; Regondi, V. *Synthesis*, **1981**, 149
- 77 Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6368-6380
- 78 Pentru protejări la N cu Boc vezi: Green, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Group in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, **1999**, 518-525
- 79 Kemp, D. S.; Curran, T. P. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5729
- 80 Hoffman, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *74*, 14
- 81 Cotarcă, L.; Eckert, H. *Phosgenations-a Handbook*, Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH&Co, Weinheim, 2003
- 82 a) Kondo, K.; Yokoyama, S.; Miyoshi, N.; Murai, S.; Sonoda, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 692; b) McCusker, J. E.; Abboud, K. A.; McEtwee-White, L. *Organometallics*, **1997**, *16*, 3863
- 83 a) Mizuno, T.; Matsumoto, M.; Nishiguchi, I.; Hirashima, T. *Heteroat. Chem.* **1993**, *4*, 455-8; b) Mizuno, T.; Toba, H.; Miyata, T.; Nishiguchi, I. *Heteroat. Chem.* **1994**, *5*, 437
- 84 Nudelman, N. S.; Lewkowicz, E. S.; Perez, D.G. *Synthesis*, **1990**, 917
- 85 Nomura, R.; Hasegawa, Y.; Ishimoto, M.; Toyosaki, T.; Matsuda, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7339-7342
- 86 a) Dixneuf, P. F.; Bruneau, C.; Fournier, J.; Lecolier, S. *Fr. Patent* 8901939, **1989**; b) Fournier, J.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. F.; Lecolier, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4456
- 87 a) Bigi, F.; Maggi, R.; Sartori, G.; Zambonin, E. *Chem. Commun.* **1998**, 513; b) Bigi, F.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Sartori, G.; Zambonin, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1004
- 88 Schweitzer, J. *J. Org. Chem.*, **1950**, *15*, 471
- 89 a) McKay, C., *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3205; b) Petresen, H., „*Chemical Processing of Fibers and Fabrics, Functional Finishes*”, Part A, in Lewis, M., Sello, S. B., (eds): *Handbook of Fiber science and Tehnology*, 2, Dekker, M. New York, 1983, 44-327
- 90 Zumstein, F. sen; Assaman, D. E.; Koenigsberger, R.; Holzbauer, R.; Klingselsen, F.; Zumstein, F. jun., Ger. 27 25 957, 1976
- 91 Pauli, H.; Sauter, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, *63*, 2063
- 92 Clark, R. L.; Pessolano, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *80*, 1657-1662
- 93 Hari, S.; Allschwil R.; Rishan J., *Patent* Ger. 2725957, 1976
- 94 a) Stabb, H.A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 351; b) Eckert, H.; Forster, B.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *25*, 894; c) Ishida, K.; Matsuda, H.; Murakami,

- M.; Yamaguchi, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10281
- 95 Dyson, M. *Chem. Rev.* **1927**, *4*, 109
- 96 Cooper, D.G.; Johnson, H.T.; Williams, B. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 11, 3989
- 97 Fisher, E., Koch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **232**, 227, **1886**
- 98 a) Bracher, F.; Litz, T.; *J. Prakt. Chem.* **1995**, *337*, 516; b) Cotarcă, L.; Delogu, P.; Nardelli, A.; Sunjic, V. *Synthesis*. **1996**, 553; c) Akiba, T.; Tamura, O.; Terashima, S. *Org. Synth.* **1997**, *75*, 45
- 99 Knolker, H. J.; Braxmeier, T. *Tetrah. Lett.* **1998**, *39*, 9407-9410
- 100 a) Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Synthesis*, **1987**, 275; b) Flynn, D. L., Yelle, R. E., Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2424 c) Buró, M. J., Allen, J. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7054
- 101 Rajca, A.; Grobelny, D.; Witek, S. *Synthesis*, **1983**, 1032-1033
- 102 Lutz, L. J.; Island, G. *Patent US*, 2,615,025, 1951
- 103 Mizuno, T.; Takahashi, J.; Ogawa, A. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7805-7808
- 104 Levine, L., *Patent U. S.* 2892843, 1959
- 105 Nomura, R.; Hasegawa, Y.; Ishimoto, M.; Toyosaki, T.; Matsuda, H. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 7339-7342
- 106 Swern, D.; Dyen, M. E. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 197
- 107 a) Evans, D. A. *Aldrichim. Acta* **1982**, *15*, 23; b) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129
- 108 Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Aldrichim. Acta*, **1997**, *30*, 3-12
- 109 Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-875
- 110 Gage, J. R.; Evans, D. A. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 77-80
- 111 Evans, D. A.; Sjogren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3783-3786
- 112 Lynn, J. W. US Patent 2,975,187, 1961; *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 16568
- 113 Steele, A. B. US Patent 2,868,801, 1959; *Chem. Abstr.* **1959**, *53*, 10261
- 114 Casadei, M. A.; Feroci, M.; Inesi, A.; Rossi, L.; Stotgiu, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4759-4761
- 115 Barta, N. S.; Sidler, D. R.; Somerville, K. B.; Weissman, S. A.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2821-2824
- 116 Yu, C.; Jiang, Y.; Liu, B.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1449-1452
- 117 Close, W. J., *J. Org. Chem.*, **1950**, *15*, 1131
- 118 Close, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 95-98
- 119 Nachman, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 1423-1425
- 120 a) Ito, Y.; Sasaki, A.; Tamoto, K.; Sunagawa, M. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2801-2820; b) Ehler, K.W.; Girard, E.; Orgel, L.E. *Biochim. Biophys. Acta*, **1977**, *491*, 253-264; c) Nachman, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1545-1547
- 121 a) Trieschman, H.G. German Patent, 917, 972, 1954; *Chem. Abstr.* **52**, 11125, **1958**; b) Trieschman, H.G.; Reuter, L. German Patent, 883,902 1953; *Chem. Abstr.* **52**, 11950, **1958**
- 122 Ben-Ishai, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4962
- 123 Scholtissek, C., *Ber.*, **1956**, *89*, 2562
- 124 Swintosky, J. V. US Patent 3,131,197; 1964; *Chem. Abstr.* **1964**, *61*, 3114
- 125 Ishimaru, T. *Nippon Kagaku Yasshi*, 1960, 81, 1589; *Chem. Abstr.* **1962**, *56*, 3470
- 126 Hodgins, T. S.; Hovey, A. G. British Patent 642,453, 1950; *Chem. Abstr.* **1952**, *46*, 133

- 127 Kim, S.; Kwan Ko, Y. *Heterocycles*, **1986**, *24*(6), 1625
- 128 Gosh, A.K.; Dicong, T.T.; McKee, S.P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1673
- 129 a) Sicker, D. *Synthesis*, **1989**, 875-876 b) Gibson, C. L.; Gillon, K.; Cook, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6733-6736 c) Reetz, M. T.; Schmitz, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2737-2740
- 130 a) Nudelman, A.; Falb, E.; Hassner, A. *Synthesis*, **1993**, 2839; b) Curran, T.P.; Pollastri, M.P.; Abelleira, S.M.; Messier, R.J.; McCollum, T.A.; Rowe, C.G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*(39), 5409-5412
- 131 a) Noya, B.; Paredes, M.D.; Ozores, L.; Aloneo, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5960, b) Lindsay, K.K.; Pyne, S.G. *Synlett.* **2004**, *5*, 779
- 132 Reetz, M.T.; Schmitz, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2737-2740
- 133 Akiba, T.; Tamura, O.; Terashima, S. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 45
- 134 Es-Sayed, M.; Gratkowski, C.; Krass, N.; Meyers, I.; Meyjere, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 289-292
- 135 Zietlow, A.; Steckhan, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5658-5661
- 136 a) Misiti, D.; Amato, A.; Rosnati, V. *Gazz. Chim. Ital.* **1963**, *93*, 1118; b) Ettel, V.; Weichet, J., *Collection Czech. Chem. Commun.* 1948, *13*, 316; *Chem. Abstr.* **1965**, *62*, 10423
- 137 Hintermann, T.; Seebach, D., *Helvetica Chimica Acta*, **1998**, *81*, 2093-2095
- 138 Kano, S.; Yuasa, Y.; Yokomatsu, T.; Shibuya, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3865-3868
- 139 Pridgen, L. N.; Prol, J. Jr; Alexander, B.; Gilliard, L. . *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3231
- 140 a) Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3487-3490 b) O'Hagan, D.; Tavasli, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 1189-1192
- 141 a) Lesher, G. J.; Surrey, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 636; b) Correa, A.; Denis, J. N.; Greene, A. E. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1
- 142 a) Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3487-3490; b) Akiba, T.; Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Terashima, S. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3905-3914
- 143 Subramanian, T.; Lin, C.C.; Lin, C.C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4079
- 144 a) Gabriele, B.; Salerno, G.; Brindisi, D.; Costa, Mirco.; Chiusoli, G.P. *Organic Lett.* **2000**, *2*, 5, 625-627; b) Gabriele, B.; Salerno, G.; Costa, M.; Chiusoli, G.P. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 219-228
- 145 Mizuno, T.; Takahashi, J.; Ogawa, A., *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7805-7808
- 146 Kondo, K.; Yokoyama, S.; Miyoshi, N.; Murai, S.; Sonoda, N., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 692
- 147 Casadei, M. A.; Feroci, M.; Inesi, A.; Rossi, L.; Sotgiu, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4759-4761
- 148 Feroci, M.; Gennaro, A.; Inesi, A.; Osini, M.; Palombi, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5863-5865
- 149 Tominga, K.; Sasaki, Y. *Synlett.* **2002**, *2*, 307-309
- 150 Sergeev, P. G.; Ivanov, S. N. *J. Gen. Chem. USSR*, 1937, *7*, 1495; *Chem. Abstr.* **1964**, *61*, 9919
- 151 a) Fife, H.T.; Hutchins, J.E.C.; McMahon, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1316;

- b) Pocker, Y.; Guilbert, L. *Biochemistry*, **1974**, *13*, 1, 70; c) Marlier, J.F.; O'Leary, M.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5996; d) Garcia-Rio, L.; Leis, J.R.; Reigosa, C. *J. Phys. Chem. B.* **1997**, *101*, 5514
- 152 Nagy, E.; Simon, M.; Csunderlik, C.; Turoczi, C.M.; **Micle, A.**; Biro, E. *Proceedings of the 7th Scientific Student Conference on Technical Sciences*, Timișoara, **2005**, 1-8, ISBN 973-578-195-1
- 153 Turoczi, M.; Simon, M.; Csunderlik, C.; **Micle, A.**; Biro, E. *Proceedings of the 7th Scientific Student Conference on Technical Sciences*, Timișoara, **2005**, 1-8, ISBN 973-578-195-1
- 154 **Micle, A.**; Simon, M.; Csunderlik, C. *Zilele Academice Timișene*, ed.IX, Timișoara, **2005**, 111
- 155 **Micle, A.**; Simon, M.; Badea, V. Csunderlik, C. *Rev. Chim.* **2006**, trimis spre publicare
- 156 Steen, F.H.; Koten, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*(36), 7503-7524
- 157 a) Bodurov, C. C.; Boyer, B.D.; Brennan, J.; Burnell, C. A.; Burks, J. E.; Carr, M. A.; Doecke, C. U.; Ecknch, T. M.; și alții *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2321; b) Cooper, R. D.G. *The chemistry of β -lactamas*, Ed. M.I. **1992**, 272
- 158 Simon, M.; Csunderlik, C.; Tămăveanu, A.; **Tarta, A.**; Ștețco, I. *Al XXVII-lea Congres Național de Știință cu Participare Internațională*, Rm.Vâlcea, **2002**, 48
- 159 Simon, M.; Csunderlik, C.; Jones, P.G.; Neda, I.; **Tarta-Micle, A.** *Acta Crystallographica*, **2003**, E59, o686
- 160 Damle, S. B. *Chem. Eng. News*, **1993**, *71*(6), 4
- 161 Skita, A.; Rolfes, H., *Chem. Ber.* **1920**, *53*, 1248
- 162 Pihuleac, J.; Bauer, L. *Synthesis*, **1989**, 61
- 163 **Tarta-Micle, A.**; Csunderlik, C.; Simon, M.; Revesz, A. *A XXVIII-a Conferință Națională de Chimie*, Rm-Vâlcea, **2004**, PS1-43, 101
- 164 Sah, J. *Chin. Chem. Soc.* *13*, 1946, 22-33; *Beil.*, Ed. III, *12*, **1972**, 1294
- 165 Beaver, Roman, Stoffel, *J. Org. Chem.* *24*, 1959, 1676; *Beil.* Ed. III, *12*, **1972**, 1314
- 166 Chattaway, F. D.; Orton, K. J. P., *Ber.* *34*, **1901**, 1075
- 167 Dixon, *J. Chem. Soc.* *79*, 104; *Beil.* *12*, **1929**, 802
- 168 Zetzsche, Luscher, Meyer. *Ber.*, *71*, 1938, 1088-1093 ; *Beil.* Ed. III, *12*, **1972**, 1454
- 169 Vittenet, *Bull. Soc. Chim. France*, *21*, 156; *Beil.* *12*, **1929**, 695
- 170 a) Offret, Vittenet. *Bull. Soc. Chim. France*, *21*, 156; *Beil.* *12*, **1929**, 707; b) Rafilovich, M.; Bernstein, J.; Harris, R. K.; Apperley, D. C.; Karamertzanis, P. G.; Price, S. L. *Crystal Growth & Design*, *5*, 6, **2005**, 2197
- 171 Manuelli, Ricca-Rosellini, *Gazeta Chim. Italiana*, *29*, 132; *Beil.* *12*, **1929**, 723
- 172 Naegeli, Tyabji, Conrad, *Helv.Chim. Acta*, *21*, 1938, 1127-1128; *Beil.* Ed. III, *13*, **1973**, 960
- 173 Vittenet, *Bull. Soc. Chim. France*, *21*, 950; *Beil.*, *12*, **1929**, 1238
- 174 Walther, Wlodkowski, *J. Prakt. Chem.*, *59*, 278; *Beil.* *12*, **1929**, 1292
- 175 Hussain, M. H.; Lien, E. J. *J. of Med. Chem.* **1971**, *14*, 2, 138-140
- 176 a) Takeda, K.; Akagi, Y.; Saiki, A.; Ogura, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (42), 4569-4572; b) Gabriele, B.; Salerno, G.; Mancuso, R.; Costa, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4741-4745
- 177 Kubota, Y.; Kodaka, M.; Tomohiro, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1993**, 5-6
- 178 a) Kazuyoski, T.; Haruo, O. *Studies on Heterocyclic Compounds XLIII*, **1982**, *12*(3),

- 213-217; b) King, S. W.; Natarajan, R.; Bembi, R.; Fife, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10715-10721
- 179 a) Ishimaru, T., *Nippon Kagaku Zasshi* 1960, 81, 1428; *Chem. Abstr.* **1952**, 56, 3469 b) Bruneko, M.; Schlingloff, G.; Sharples, K.B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1483; c) Correa, A.; Denis, J.N.; Genne, A. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 1
- 180 Skita, A.; Rolfes, H., *Chem. Ber.* **1920**, 53, 1248
- 181 a) Jeanjean, F.; Fournet, G.; Le Bars, D.; Gore, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1297; b) Wenglowsky, S.; Hegedus, L.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12468
- 182 a) Meijere, A.; Ernst, K.; Zuck, B.; Brandl, M.; Kozhushkov, S. I.; Tamm, M.; Yufit, D.S.; Howard, J.A.K.; Labahn, T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3105; b) Es-Sayed, M.; Gratkowski, C.; Krass, N.; Meyers, A.I.; De Meijere, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 289
- 183 Staudinger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 365, 51
- 184 a) Mukerjee, A. K.; Singh, A. K. *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1731 b) Koppel, G.A. *In Small Ring Heterocycles - Azetidines, β -Lactams, Diazetidines and Diaziridines*, Hassner, A., Ed.; Wiley: New York, 1982; vol. 42
- 185 Georg, G. I.; Ravikumar, V.T. *The Organic Chemistry of β -Lactams*; Georg, G.I., Ed.; VCH: New York, 1993, 295
- 186 Brown, M. J. *Heterocycles*, **1989**, 29, 2225
- 187 Hart, D. J.; Ha, D.C., *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1447
- 188 Barrett, A.G. M.; Sturgess, M.A. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5615
- 189 Barrett, A.G. M.; Sakadarat, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5110
- 190 Hagman, W.K.; O'Grady, L.A.; Ashe, B. M.; Dahlgren, M. E.; Weston, H.; Maycock, A. L.; Knight, W. B.; Doherty, J. B. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, 24, 599
- 191 Kobayashi, Y.; Takemoto, Y.; Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3031
- 192 Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Lopez, M. C.; Aurrekoetxea, N.; Oiarbide, M.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6425
- 193 Boger, D. L.; Myers, J.B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5385
- 194 Cooper, R. D.G.; Daugherty, B.W.; Boyd, D.B. *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 485
- 195 Ojima, I.; Chen, H.C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 625
- 196 Ojima, I.; Chen, H.C.; Qiu, X. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5307
- 197 Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Legido, M.; Galarza, R.; Deya, P.M.; Dunogues, J.; Picard, J.P.; Ricci, A.; Secconi, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35(11), 1239-1241
- 198 Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Legido, M.; Galarza, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 233
- 199 Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223
- 200 Borer, B.C.; Balogh, D.W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1039
- 201 Abramski, W.; Belzecki, C.; Chemielewski, M. *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.* **1985**, 33, 451
- 202 Lynch, J. E.; Riseman, S. M.; Laswell, W. L.; Tschaen, D. M.; Volante, R. P.; Smith, G. B.; Shinkai, I. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3792
- 203 Tschaen, D.M.; Fuentes, L.M.; Lynch, J.E.; Laswell, W.L.; Volante, R.P.; Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2779

- 204 Lombardi, P.; Colombo, M.; Crugnola, A.; Franceschi, G. *Chem. Abstr.* **1985**, *103*, 53864m
- 205 Wagle, D.R.; Garai, C.; Chiang, J.; Monteleone, M.G.; Kurys, B.E.; Strohmeyer, T.W.; Hedge, V.R.; Manhas, M.S.; Bose, A.K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4227
- 206 Wagle, D.R.; Garai, C.; Monteleone, M.G.; Bose, A.K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *29*, 1649
- 207 Ikota, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1601
- 208 Ito, Y.; Kawabata, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5751
- 209 Ito, Y.; Kobayashi, Y.; Kawabata, T.; Takase, M.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *45*, 5767
- 210 Palomo, C.; Cossio, F.P.; Ontoria, J.M.; Odriozola, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3105
- 211 Brown, A.D.; Colvin, E.W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5187
- 212 Greenlee, M.L.; DiNinno, F.P.; Salzmann, T.N. *Heterocycles*, **1989**, *28*, 195
- 213 Dunigan, J.; Weigel, L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6225
- 214 Palomo, C.; Cossio, F.P.; Cuevas, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3109
- 215 a) Thomas, R.C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5239; b) Ojima, I.; Suga, S.; Abe, R. *Chem. Lett.* **1980**, 853
- 216 Palomo, C.; Ontoria, J.M.; Odriozola, J.M.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 248
- 217 Tenneson, S.M.; Belleau, B. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1605
- 218 Hatanaka, N.; Ojima, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 344
- 219 Barton, D.H.R.; Olesker, A.G.; Mateos, J.A.; Cleophax, J.; Gero, S.D.; Chiaroni, A.; Riche, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 3211
- 220 Gunda, T.E.; Vieth, S.; Kover, K.E.; Sztarickskai, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6707
- 221 Ojima, I.; Chen, H.J.C.; Qui, X. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5307
- 222 Ojima, I.; Komata, T., Qui, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 770
- 223 Saari, W.S.; Halczenko, W.; Cochran, D.W.; Dobrinska, M.R.; Vincek, W. C.; Titus, D.G.; Gaul, S.L.; Sweet, C.S. *J. Med Chem.* **1984**, *27*, 713
- 224 Saari, W.S.; Freedmen, M.B.; Hartman, R.D.; King, S.W.; Raab, A.W.; Randall, W.C.; Engelhardt, E.L.; Hirschmann, R., Rosegay, A.; Ludden, C.T., Scriabine, A. *J. Med Chem.* **1978**, *21*, 746
- 225 Ojima, I.; Qiu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6537
- 226 Thomas, R.C. „Synthetic Aspects of Monocyclic β -Lactam Antibiotics” in „Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics”, Ed: Lukacs, G.; Ohno, M., 1990, Springer-Verlag, 533-564
- 227 Picard, J.P.; Grelier, S.; Constantieux, T.; Dunogues, J.; Aizpurua, J.M.; Palomo, C.; Petraud, M.; Barbe, B.; Lunnazi, L.; Leger, J.M. *Organometallics*, **1993**, *12*, 1378
- 228 Grelier, S.; Constantieux, T.; Deffieux, D.; Bordeau, M.; Dunogues, J.; Picard, J.P.; Palomo, C.; Aizpurua, J.M. *Organometallics*, **1994**, *13*, 3711-3714
- 229 Palomo, C.; Aizpurua, J.M.; Garcia, J.M.; Legido, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 524-526
- 230 Fernandez, R., Ferrete, A.; Lassaleta, J.M.; Llera, J.M.; Monge, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2893-2897
- 231 Palomo, C.; Aizpurua, J.M.; Legido, M.; Mielgo, A.; Galarza, R. *Chem. Eur. J.*

- 1997, 3, 1432-1441
- 232 Haley, T.M.; Angier, S.J.; Borthwick, A.D.; Singh, R.; Micetich, R.C. I. *Drugs*, **2000**, 3, 512-517
- 233 Ogilvie, W.W.; Yoakim, C.; Do, F.; Hache, B.; Lagace, L.; Naud, J.; O'Meara, J.A.; Deziel, R.; *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 1521-1531
- 234 Han, W.T.; Trehan, A.K.; Wright, J.J.K.; Federici, M.E.; Seiler, S.M.; Meanwell, N.A. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, 3, 1123-1143
- 235 Adlington, R.M.; Baldwin, J.E.; Chem, B.; Cooper, S.L.; Mccoull, W.; Pritchard, G.J.; Howe, T.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1689-1694
- 236 Tsuruoka, T.; Nakabayashi, S.; Fukuyasu, H.; Ishii, Y.; Yamamoto, H.; Inouye, S.; Kondo, S. *European Patent Application*, 1989, EP 328111; *Chem. Abstr.* **1990**, 558679
- 237 Capperucci, A.; Ricci, A.; Seconi, G.; Dunogues, J.; Grelier, S.; Picard, J.P.; Palomo, C.; Aizpurua, J.M. *J. of Organometallic Chem.* **1993**, 458, C1-C2
- 238 Wang, Z.M.; Sharpless K.B. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8302-8303
- 239 Chang, H.T.; Sharpless K.B. *Tetrahedron. Lett.* **1996**, 37(19), 3219-3222
- 240 Hart, D.J., Ha, D.C. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1447-1465
- 241 Alcaide, B.; Casarrubios, L.; Dominguez, G., Sierra, M.A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7934-7936
- 242 Ojima, I. *Acc. Chem. Reg.* **1995**, 28, 383-389
- 243 a) Palomo, C.; Aizpurua, J.M.; Gamboa, I.; Benito, A.; Cuerdo, L.; Frățilă R.; Jimenez, A.; Loinaz, I.; Miranda, J.I.; Pytlewska, K.R.; **Micle, A.**; Linden, A. *Org. Lett.* **2004**, 6(24), 4443-4446; b) Aizpurua, J.M.; Palomo, C.; Gamboa, I.; Benito, A.; Frățilă R.; Miranda, J.I.; Loinaz, I.; Oyarbide, J.; Guitierrez, A.; Cuerdo, L.; Balentova, E.; Pytlewska, K.R.; **Micle, A.** The XX Reunions Biannual of Organic Chemistry, Zaragoza, 9-12 iunie **2004**, 0-31
- 244 Palomo, C.; Aizpurua, J.M.; Benito, A.; Miranda, J.I.; Frățilă R.; Matute, C.; Domercq, M.; Gago, F.; Martin-Santamaria, S.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16243-16260
- 245 North, M. *Synlett*, **1993**, 807-819
- 246 Brunel, J. M.; Holmes, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2004**, 43, 2752-2778
- 247 Effenberger, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1555-1564
- 248 Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181
- 249 Reetz, M. T.; Kunisch, F.; Heitmann, P. *Tetrah. Lett.* **1986**, 27, 4721-4724
- 250 North, M.; *Tetraheron Asym.*, **2003**, 14, 147-176
- 251 Yaozhong, J.; Xiangge, Z.; Wenhao, H.; Zhi, L.; Aiqiao, M. *Tetrahedron: Asym.* **1995**, 6, 2915-2916
- 252 Hayashi, M.; Inoue, T.; Miyamoto, Y.; Oguni, N. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 4385-4398
- 253 Yaozhong, J.; Xiangge, Z.; Wenhao, H.; Zhi, L.; Aiqiao, M. *Tetraheron: Asym.* **1993**, 6, 2915-2916
- 254 Hayashi, M.; Miyamoto, Y.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1515-1522
- 255 Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1059-1070
- 256 Mori, A.; Ohno, H.; Nitta, H.; Tanaka, K.; Inoue, S. *Synlett*, **1991**, 563-564
- 257 Nitta, H.; Yu, D.; Kudo, M., Mori, A.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7969

- 258 Belokon, Y.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.; North, M.; Orlova, S.; Tararov, V.; Yashkina, L. *Tetraheron: Asym.* **1996**, *7*, 851-855
- 259 Belokon, Y. N.; Caveda-Cepas, S.; Green, B.; Ikonnikov, N.S.; Khrustalev, V. N.; Larichev, V. S.; Moscalenko, M. A.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V. I.; Tasinazzo, M.; Timofeeva, G. I.; Yashkina, L. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3968-3973
- 260 Tararov, V. I.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Ikonnikov, N. S.; Abdul Malik, K. M.; North, M.; Orizu, C.; Belokon, Y. N. *Chem. Commun.*, **1998**, 387-388
- 261 Jiang, Y.; Gong, L.; Feng, X.; Hu, W.; Pan, W.; Li, Z.; Mi, A. *Tetrahedron*, **1994**, *53*, 14327-14338
- 262 Belokon, Y.; Flego, M.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V.; Tasinazzo, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*; **1997**, 1293-1295
- 263 Yang, Z. H.; Wang, L. X.; Zhou, Z. H.; Zhou, Q. L.; Tang, C. C.: *Tetrahedron: Asym.* **2001**, *12*, 1579-1582
- 264 a) Sollenderger, P.Y.; Martin, R.B. *The Chemistry of the Amino Group*, Patai, S., ed. John Wiley & Sons, **1968**, Cap 7; b) Pitacco, G.; Valentin, E. *The Chemistry of the Amino, nitroso and Nitro Groups and Their Derivatives*, Part 1, Patai, S. ed. John Wiley & Sons, New York, **1982**, cap 15
- 265 Minamikawa, H.; Hayakawa, S.; Yamada, T.; Iwasawa, N.; Narasaka, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 4379
- 266 Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 9, 2543-2549
- 267 a) Yang, Z.H.; Wang, L.X.; Zhou, Z.H.; Zhou, Q.L.; Tang, C.C.; *Tetrahedron: Asym.* **2001**, *12*, 1579-1582; b) Hayashi, M.; Miyamoto, Y.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1515-1522; c) Belokon, Y.; Flego, M.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, C.; Tasinazzo, M. *J. Chem. Soc.: Perkin Trans I*, **1997**, 1293
- 268 Belokon, Y.; Ikonnikov, N.; Moscalenko, M.; North, M.; Orlova, S.; Tararov, V.; Yashkina, L. *Tetrahedron: Asym.* **1996**, *7*, 851
- 269 Yoshitaka, H.; Daisuke, S.; Hiroyuki, N.; Motomu, K. Masakatsu, S.; *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 805-814
- 270 Ohno, H.; Nitta, H.; Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6778-6783

Anexă

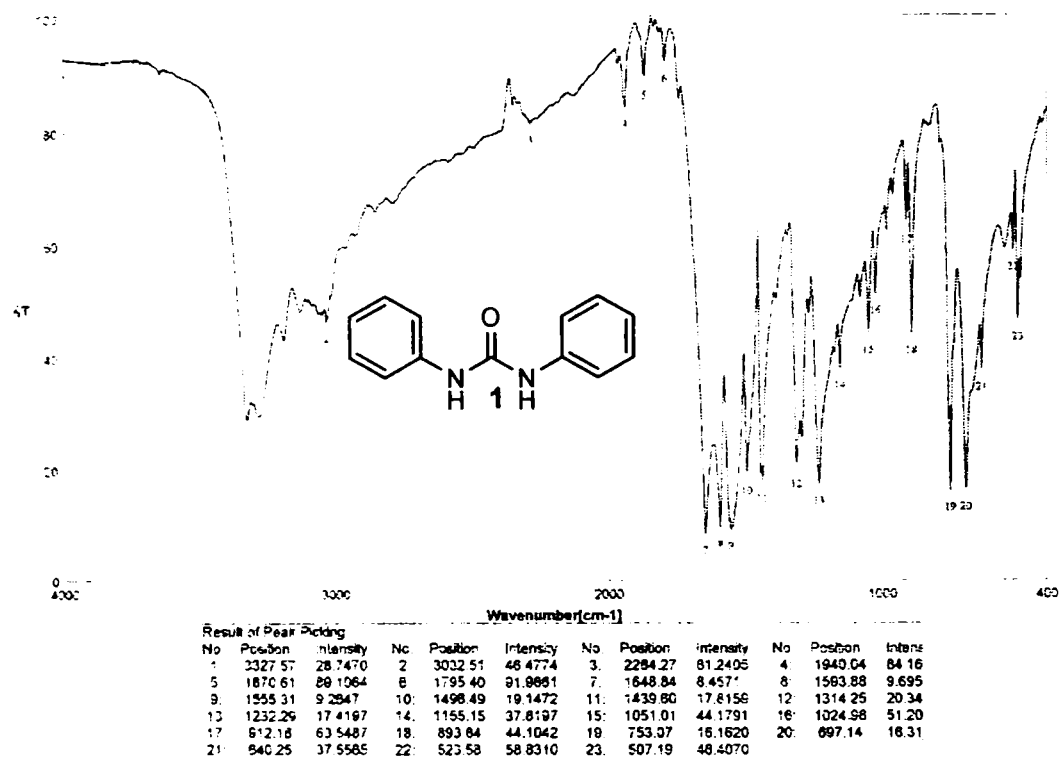


Figura 1. Spectrul IR al compusului 1

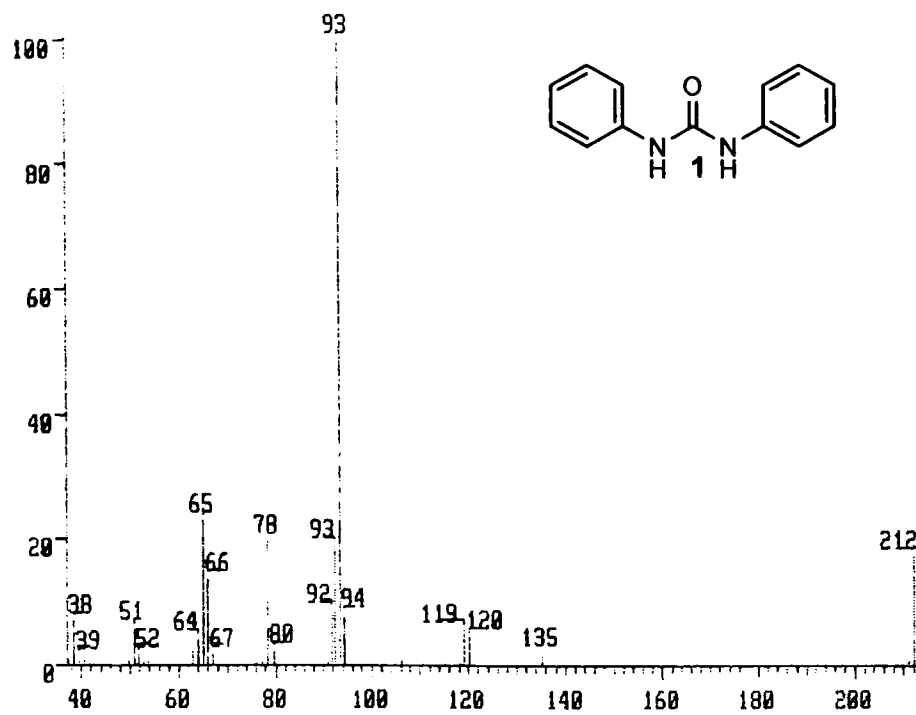
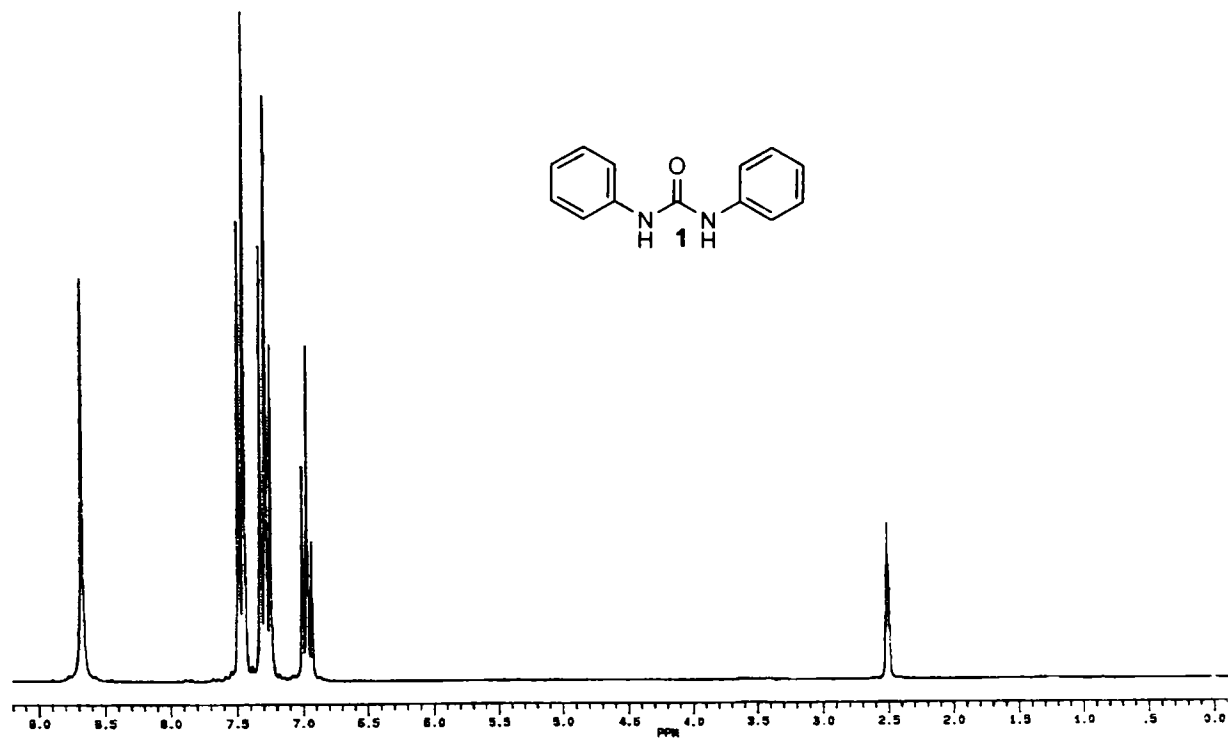
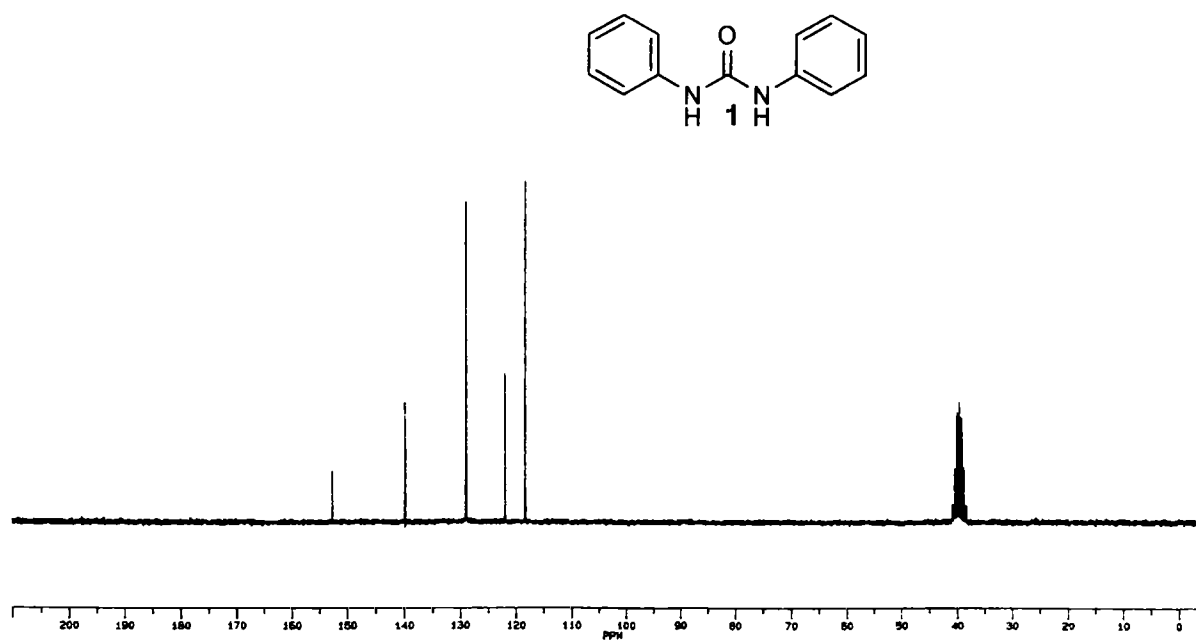


Figura 2. Spectrul de masă al compusului 1

Figura 3. Spectrul ¹H-RMN al compusului 1Figura 4. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 1

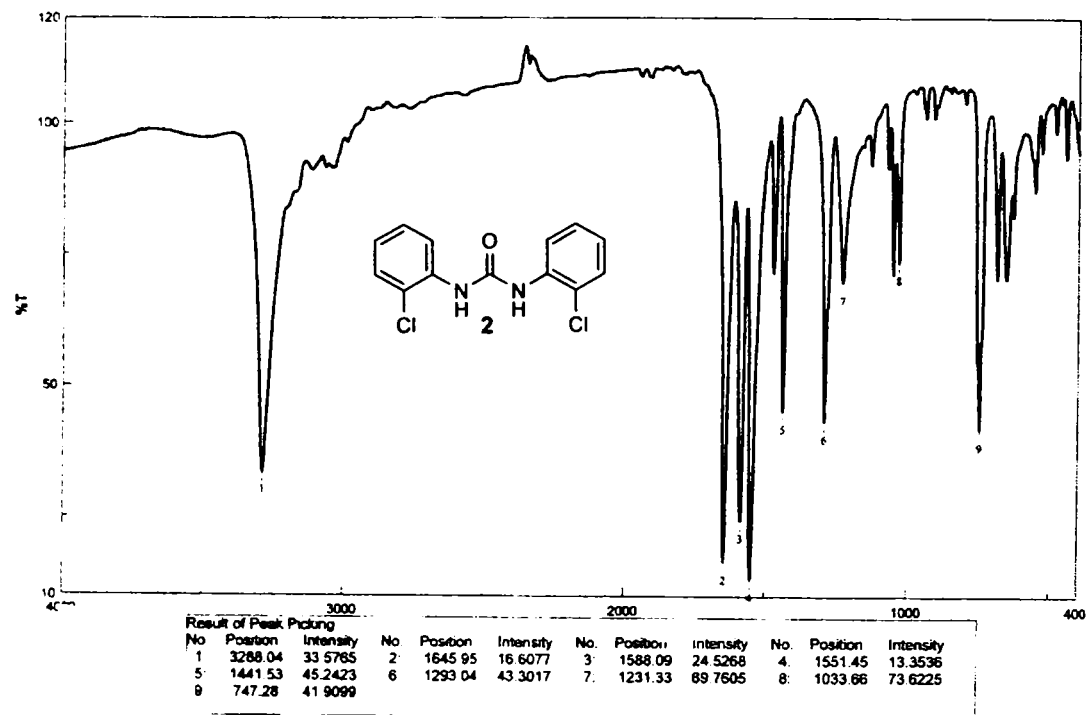


Figura 5. Spectrul IR al compusului 2

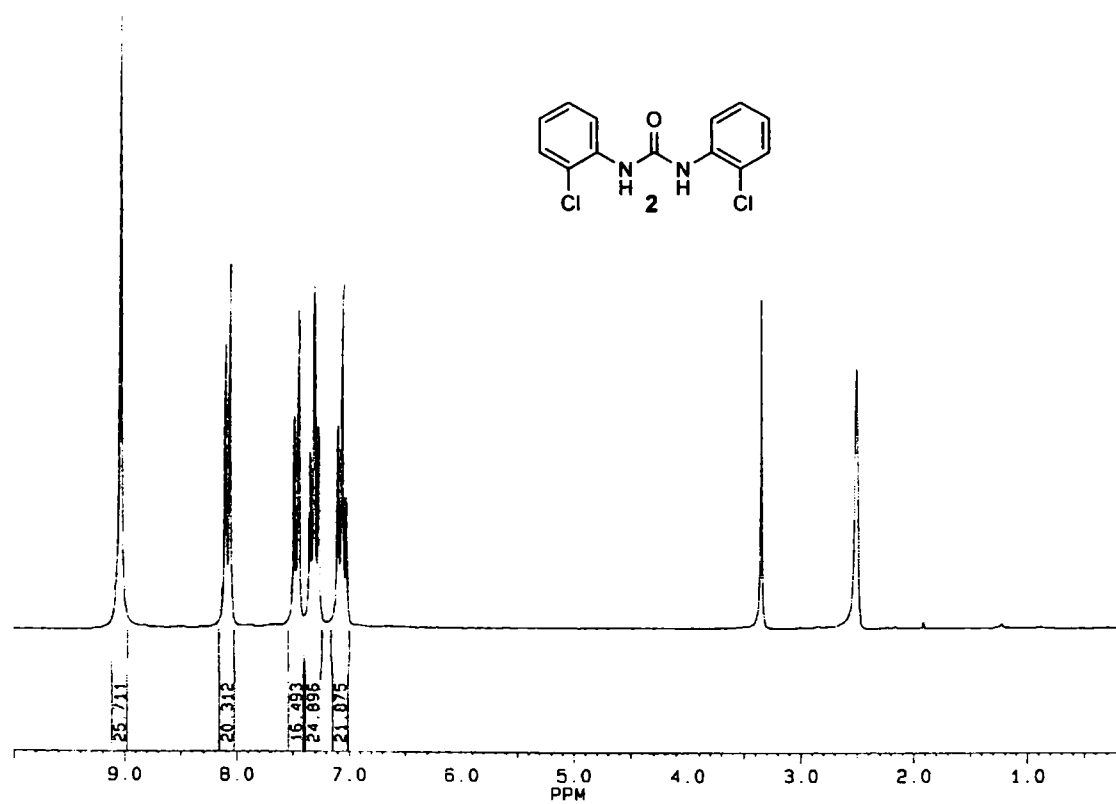


Figura 6. Spectrul ^1H -RMN al compusului 2

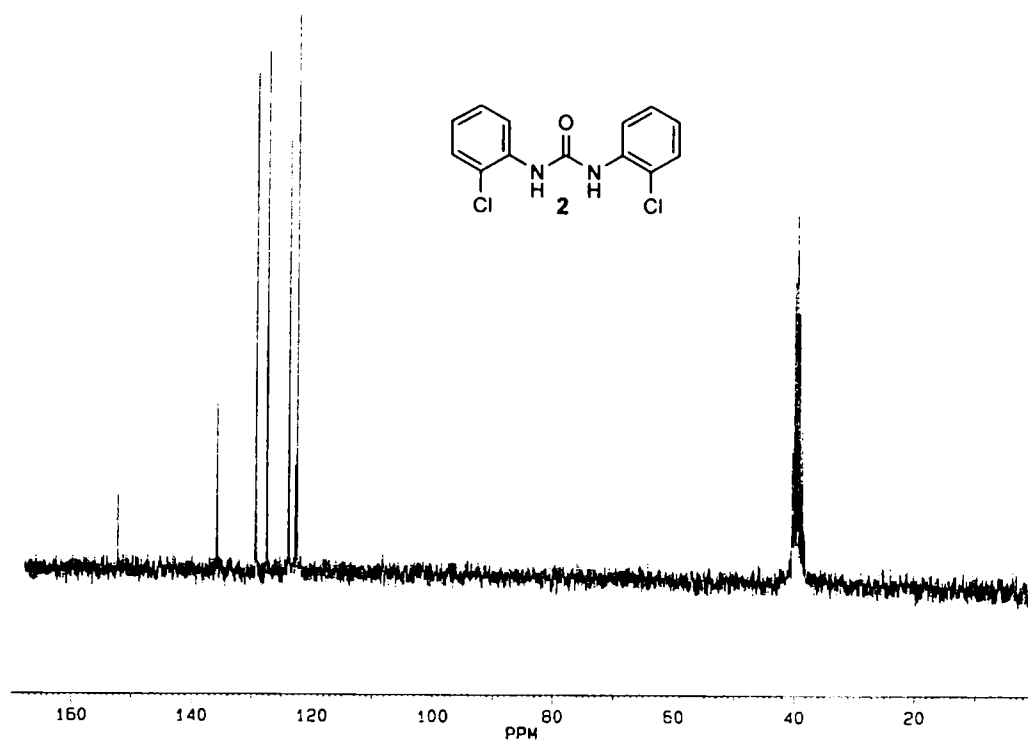


Figura 7. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului 2

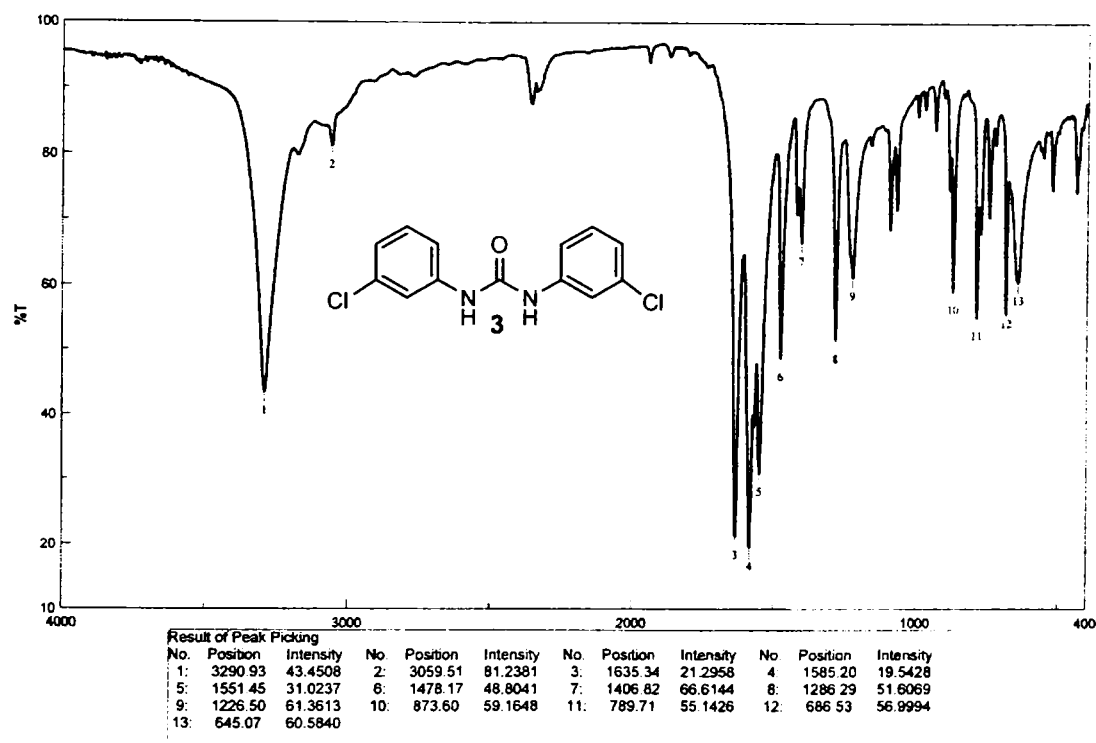


Figura 8. Spectrul IR al compusului 3

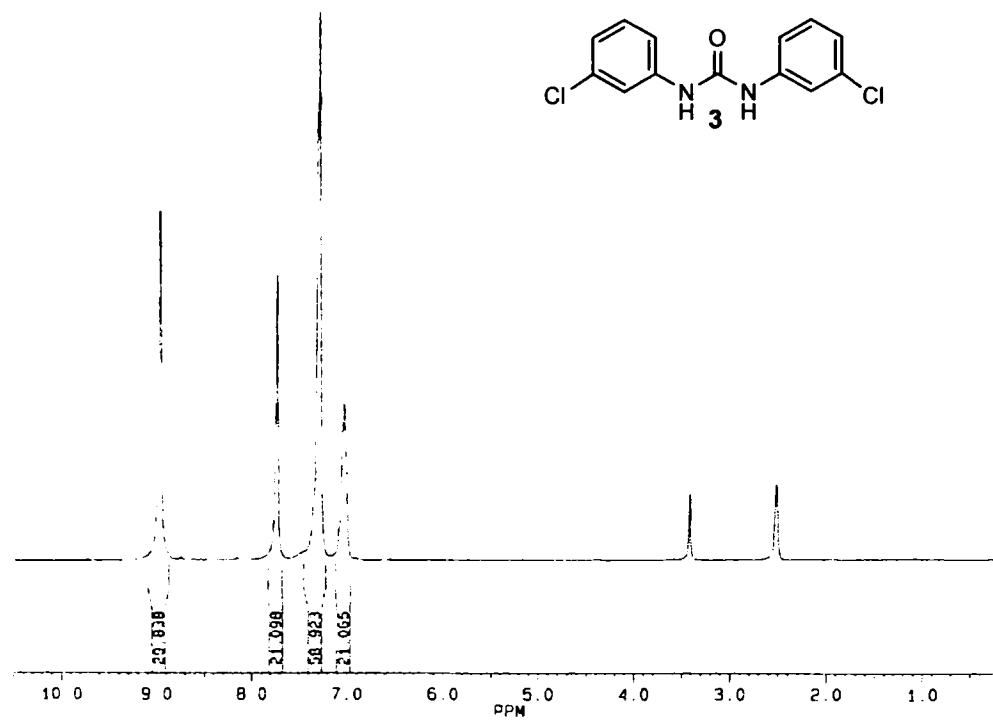


Figura 9. Spectrul ^1H -RMN al compusului 3

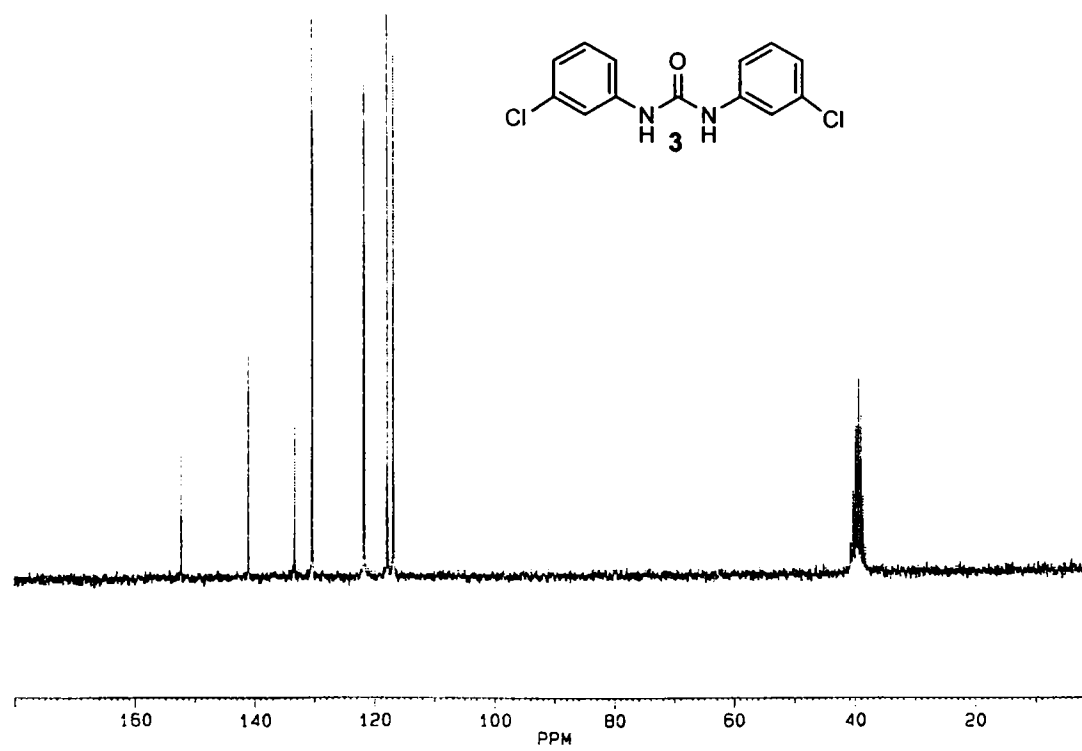


Figura 10. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului 3

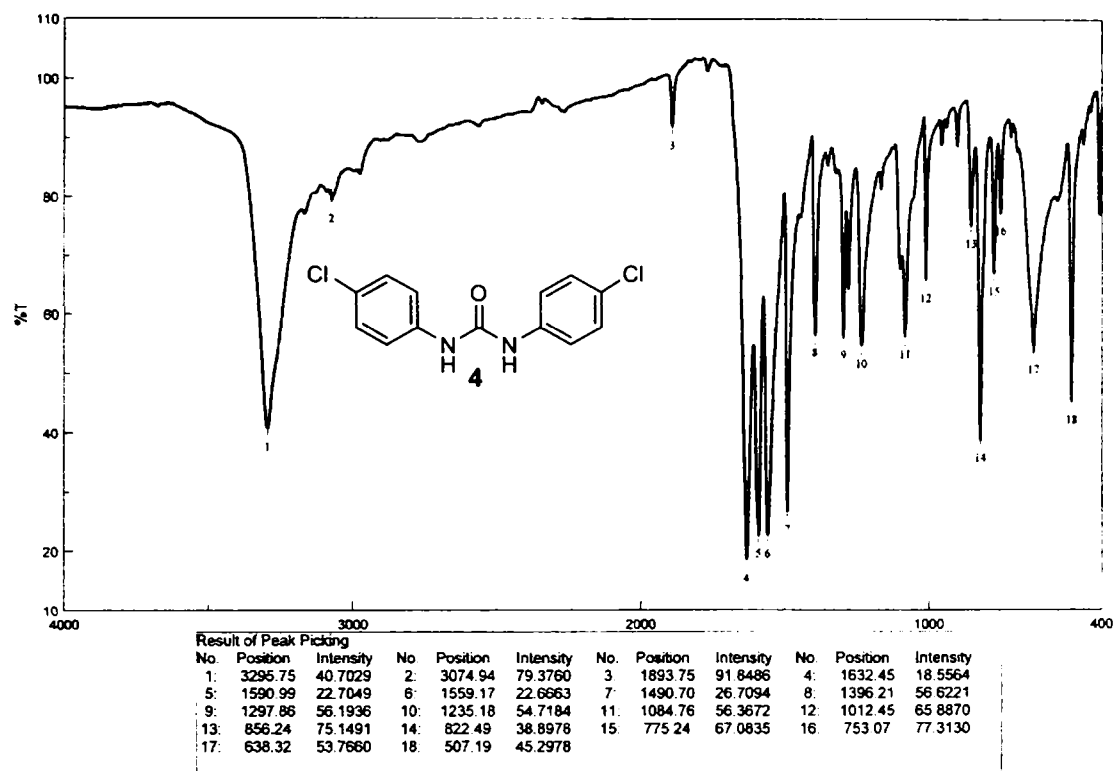


Figura 11. Spectrul IR al compusului 4

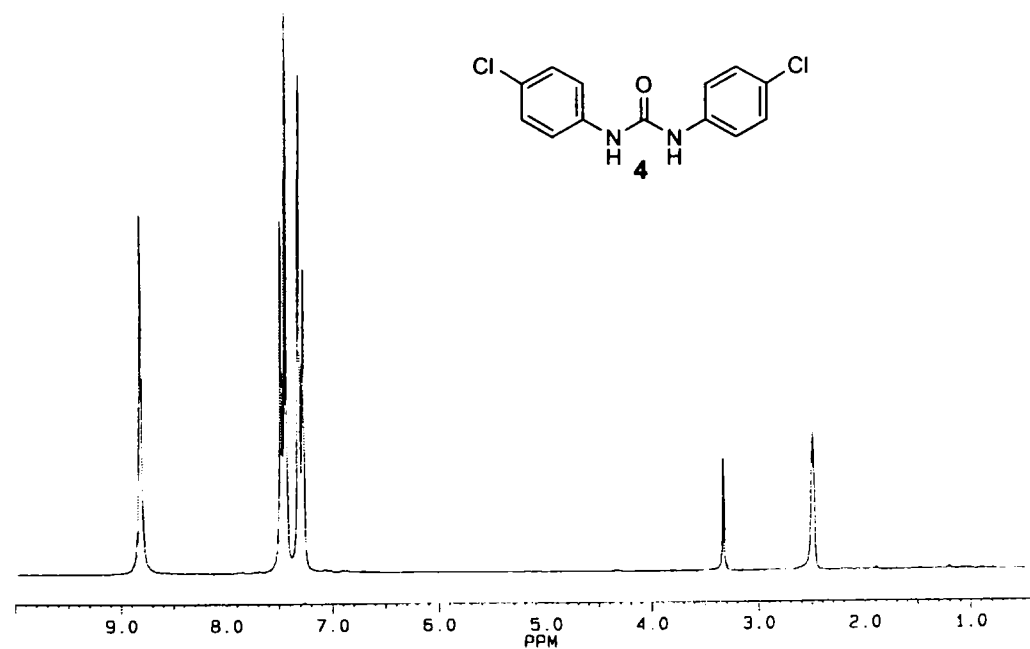


Figura 12. Spectrul ¹H-RMN al compusului 4

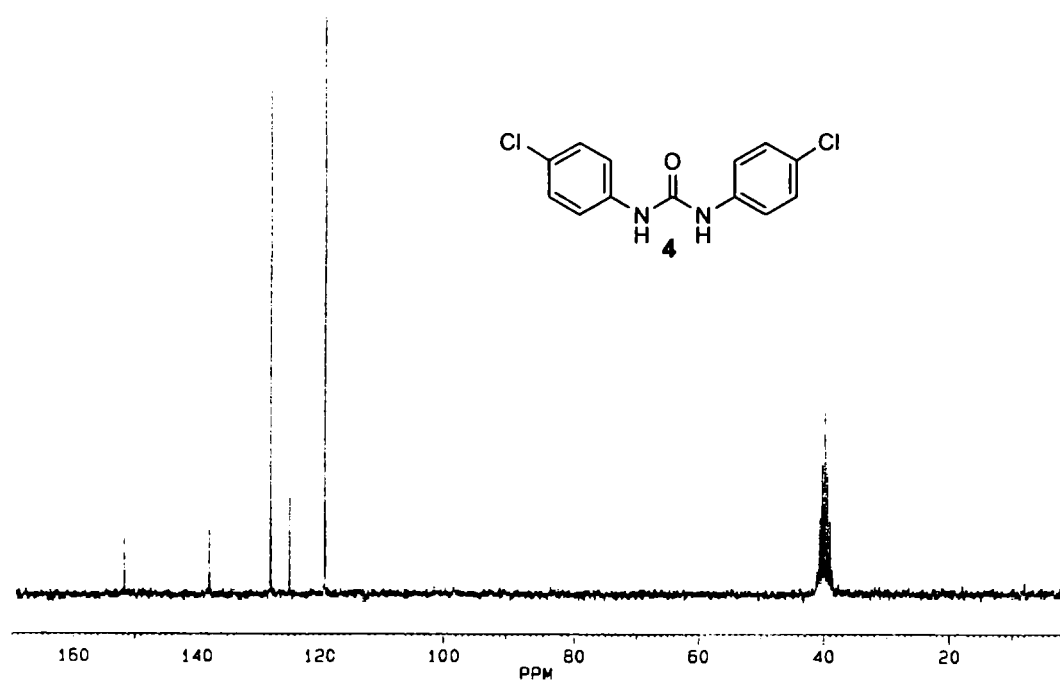
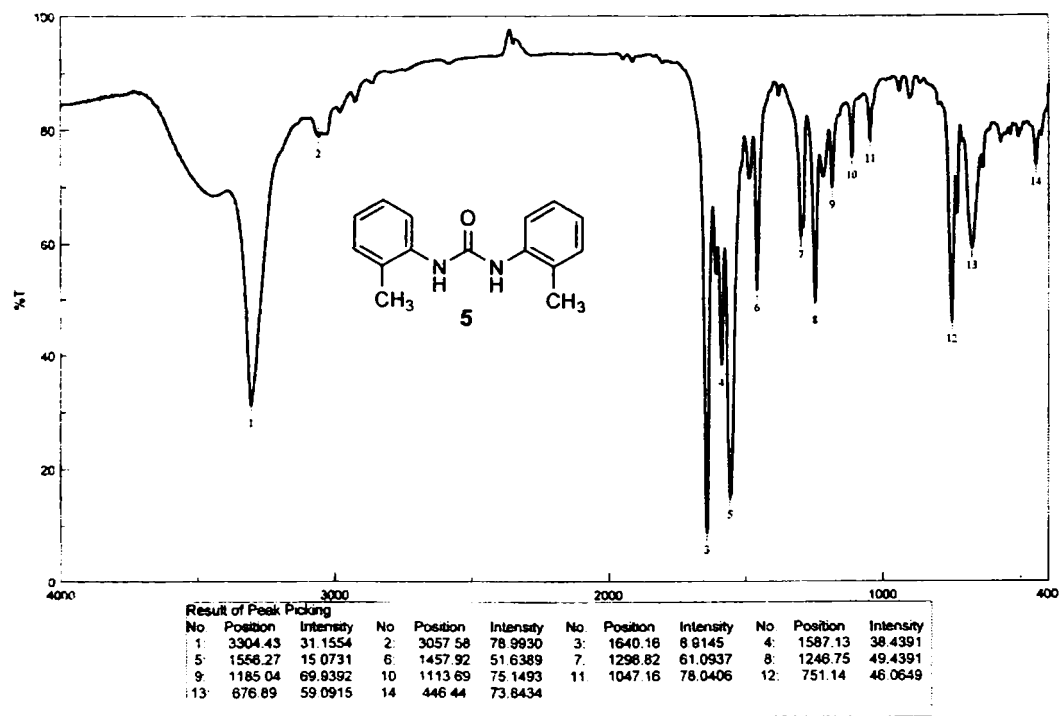
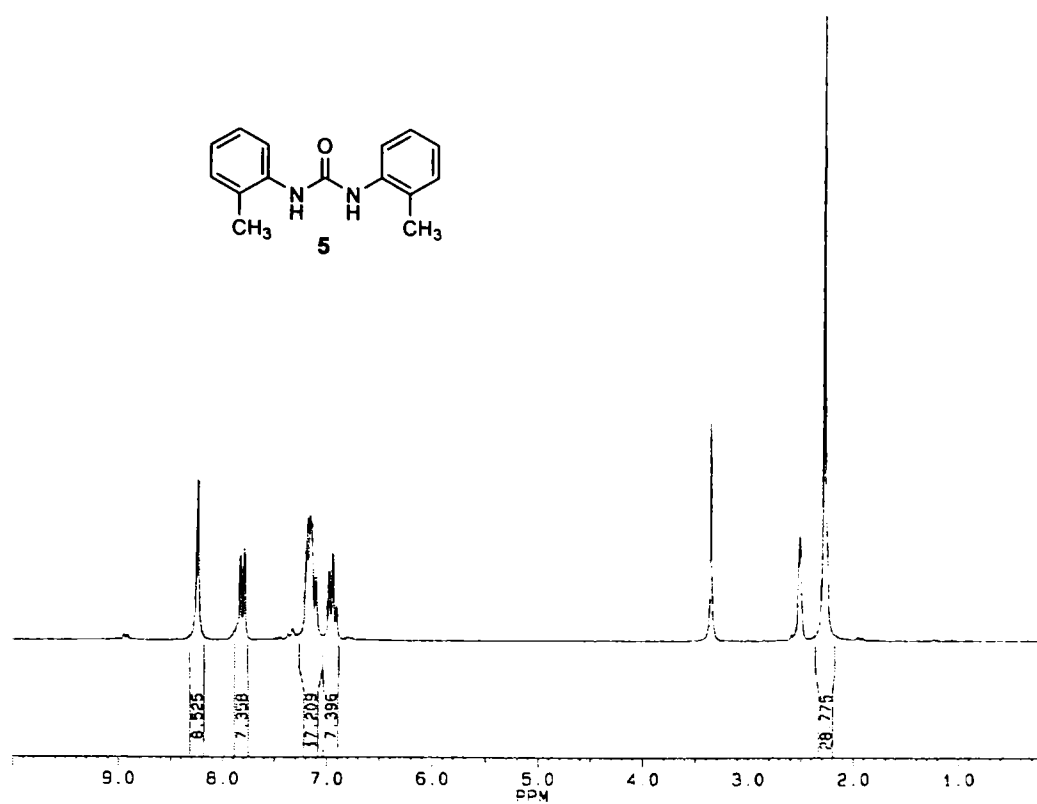
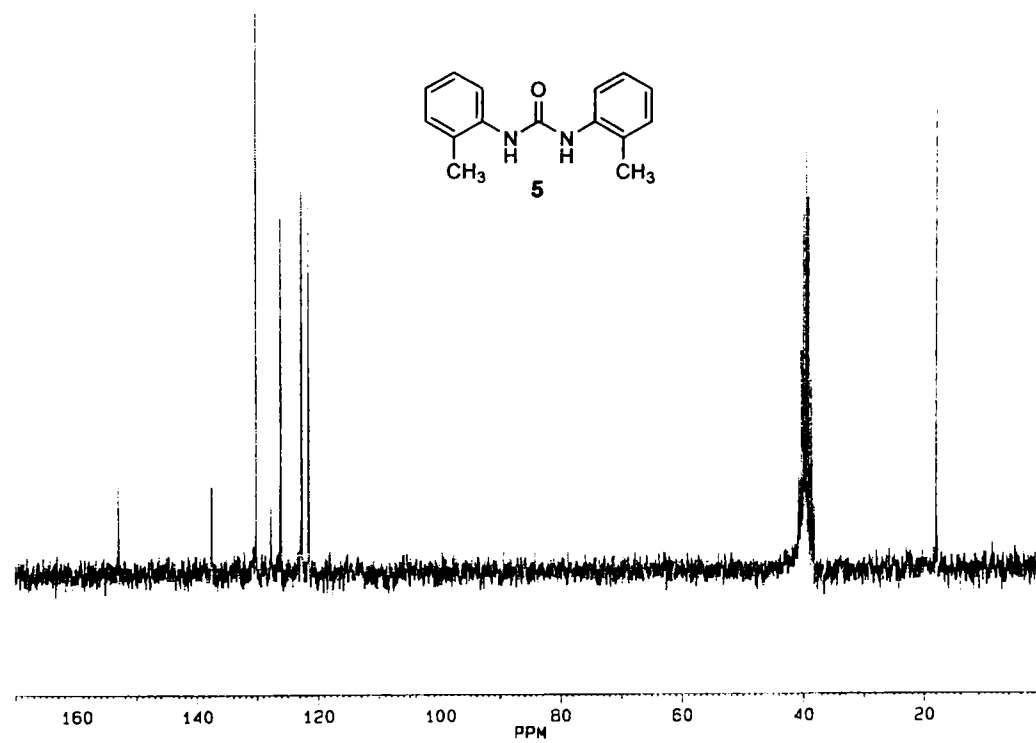
Figura 13. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului 4

Figura 14. Spectrul IR al compusului 5

Figura 15. Spectrul ¹H-RMN al compusului 5Figura 16. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 5

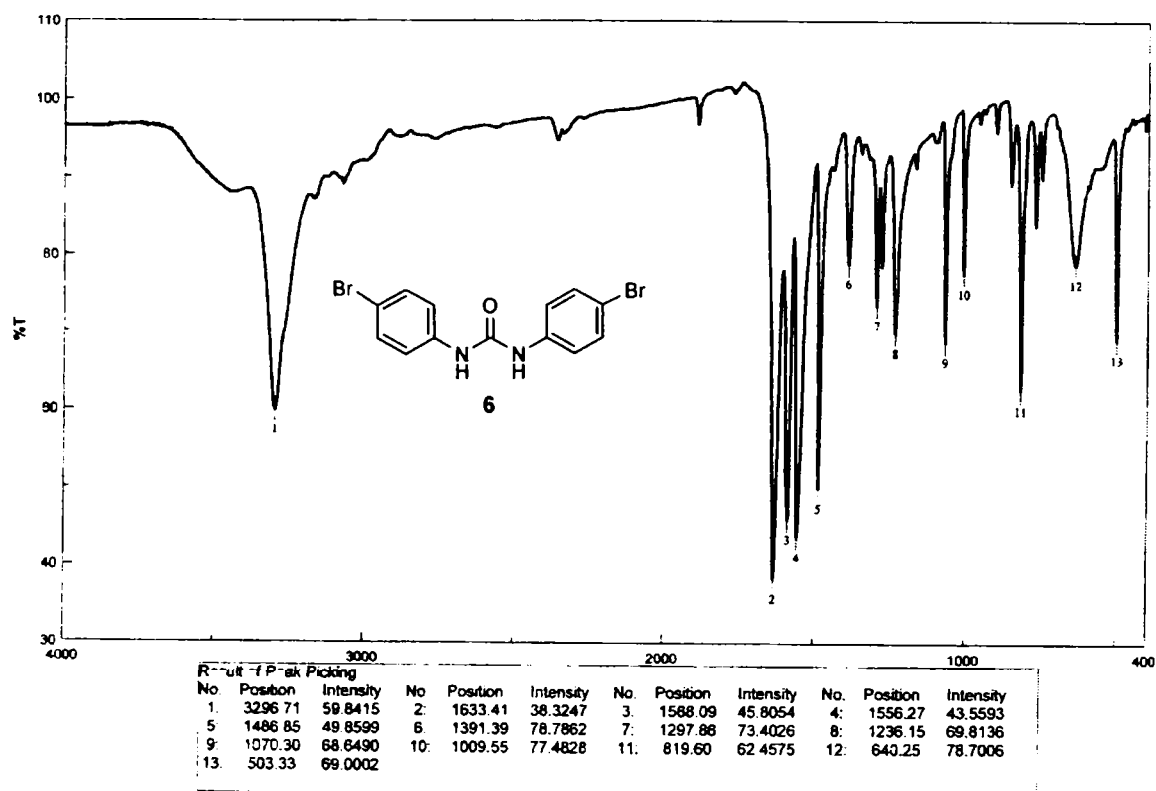
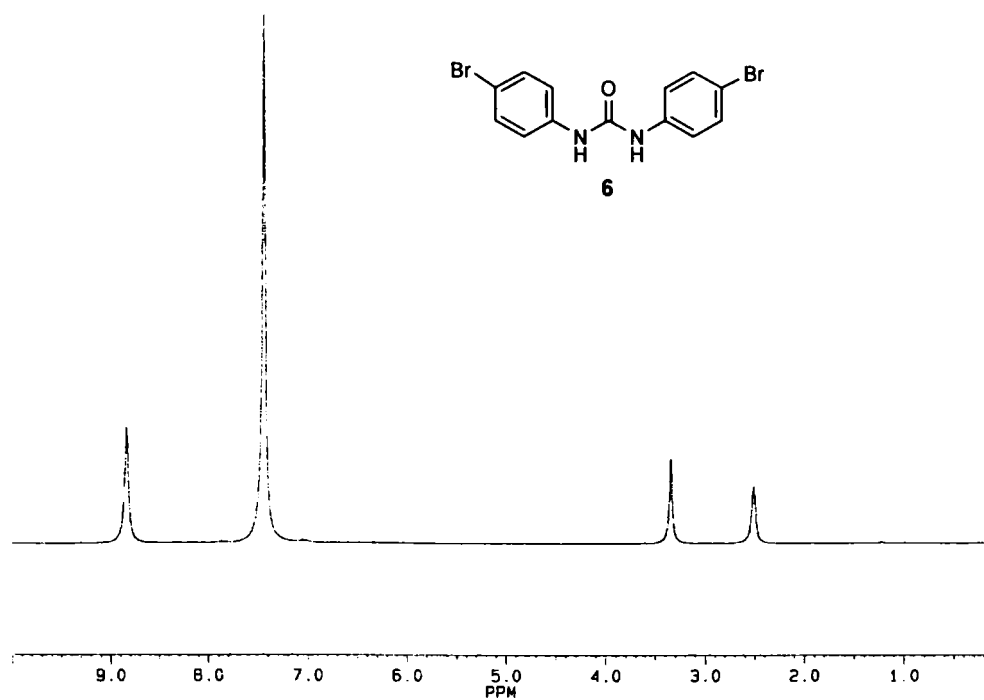


Figura 17. Spectrul IR al compusului 6

Figura 18. Spectrul ¹H-RMN al compusului 6

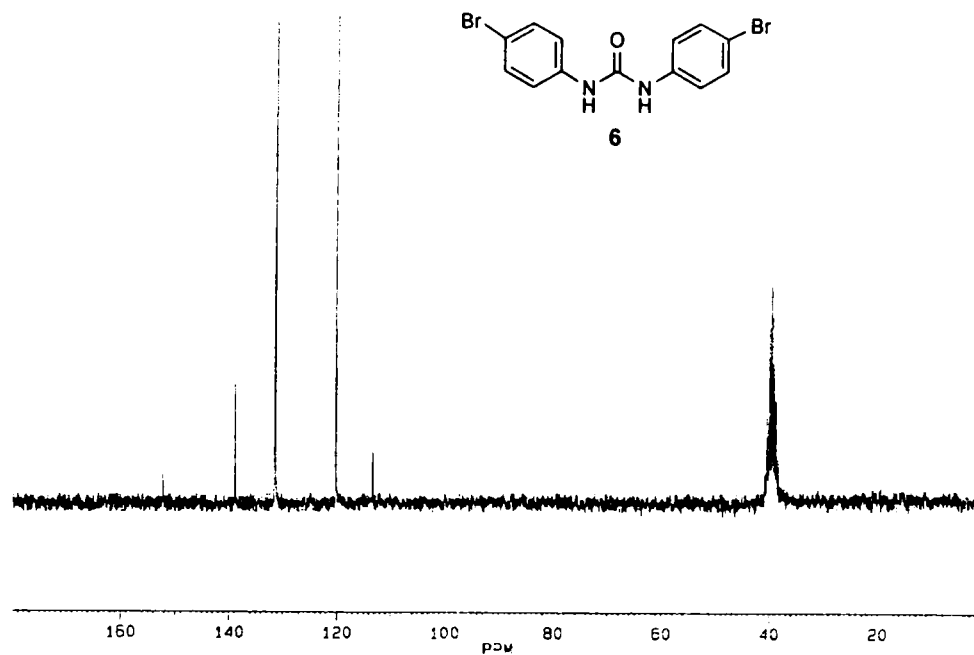


Figura 19. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului 6

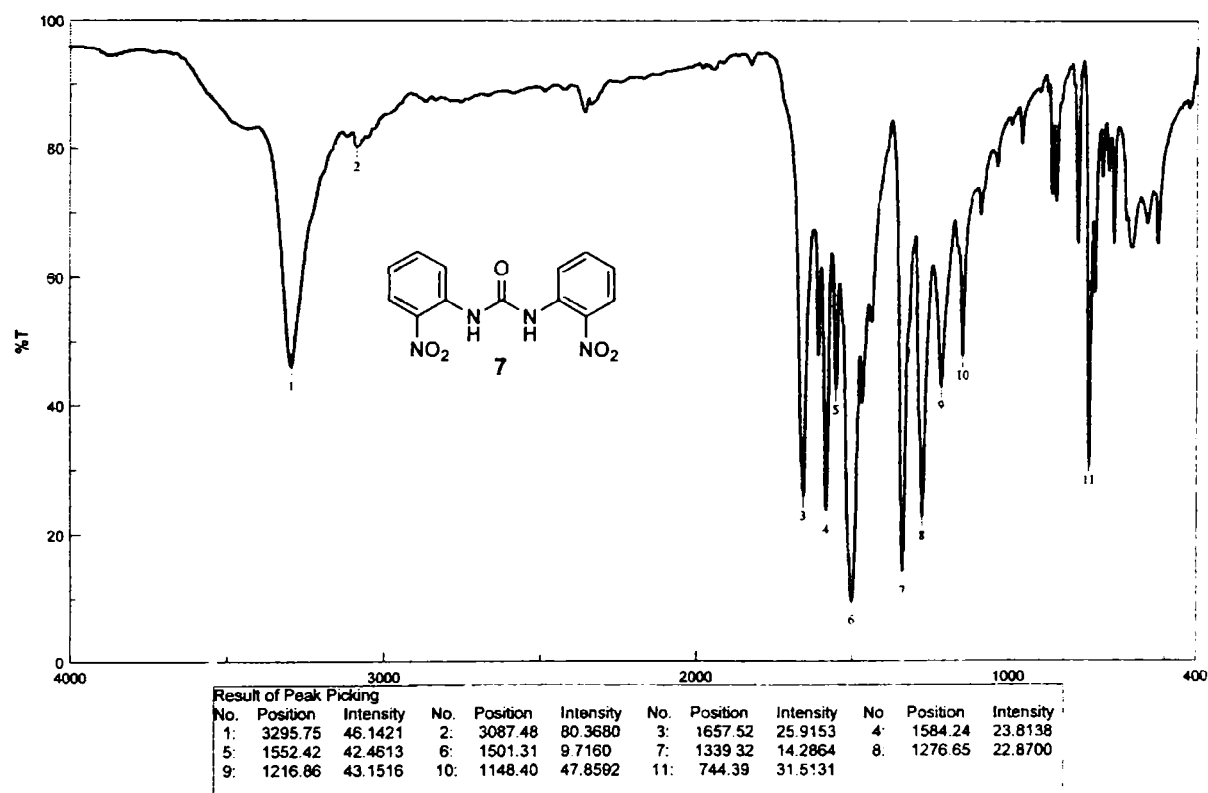
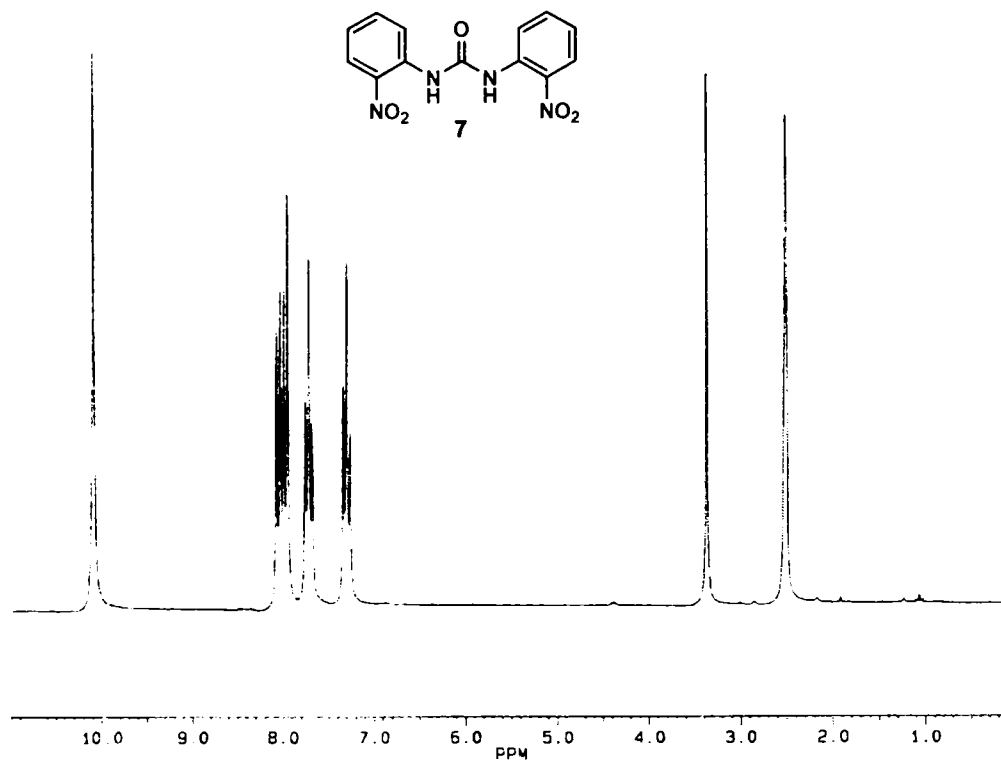
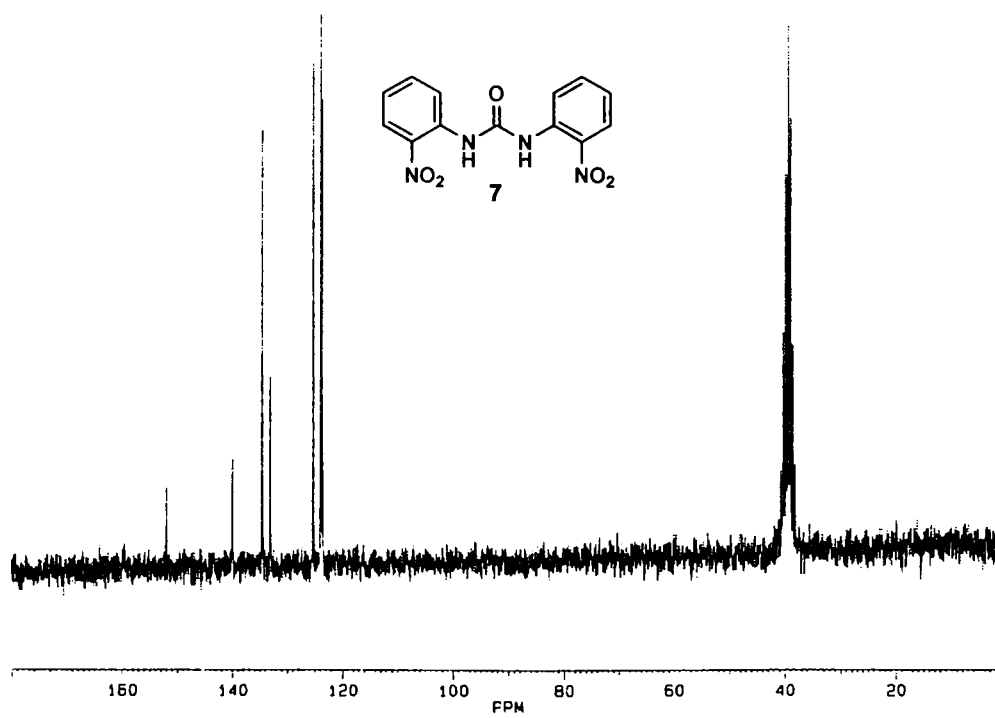


Figura 20. Spectrul IR al compusului 7

Figura 21. Spectrul ¹H-RMN al compusului 7Figura 22. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 7

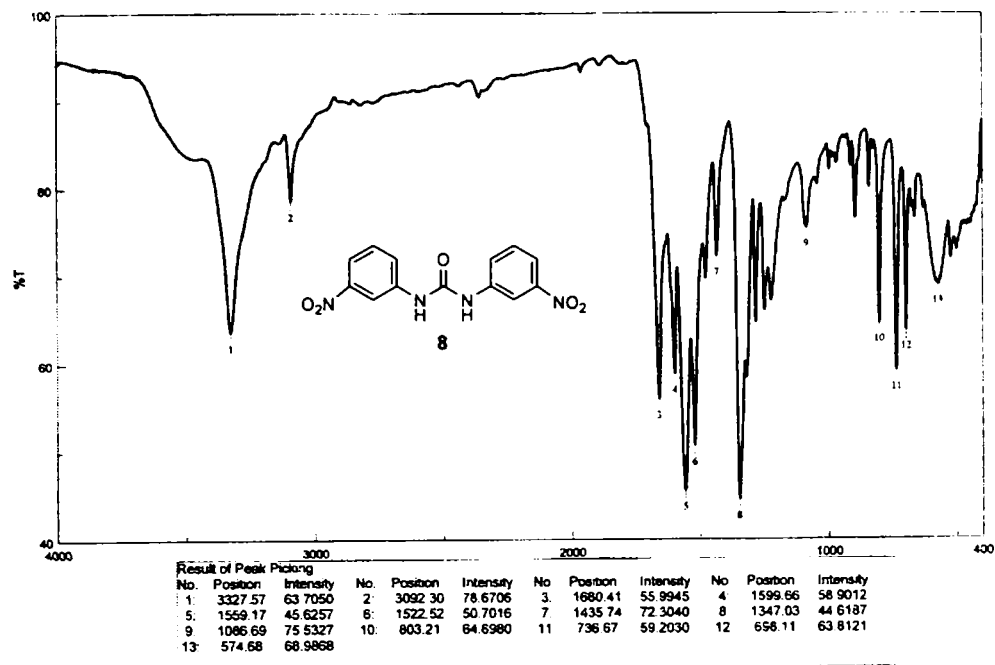
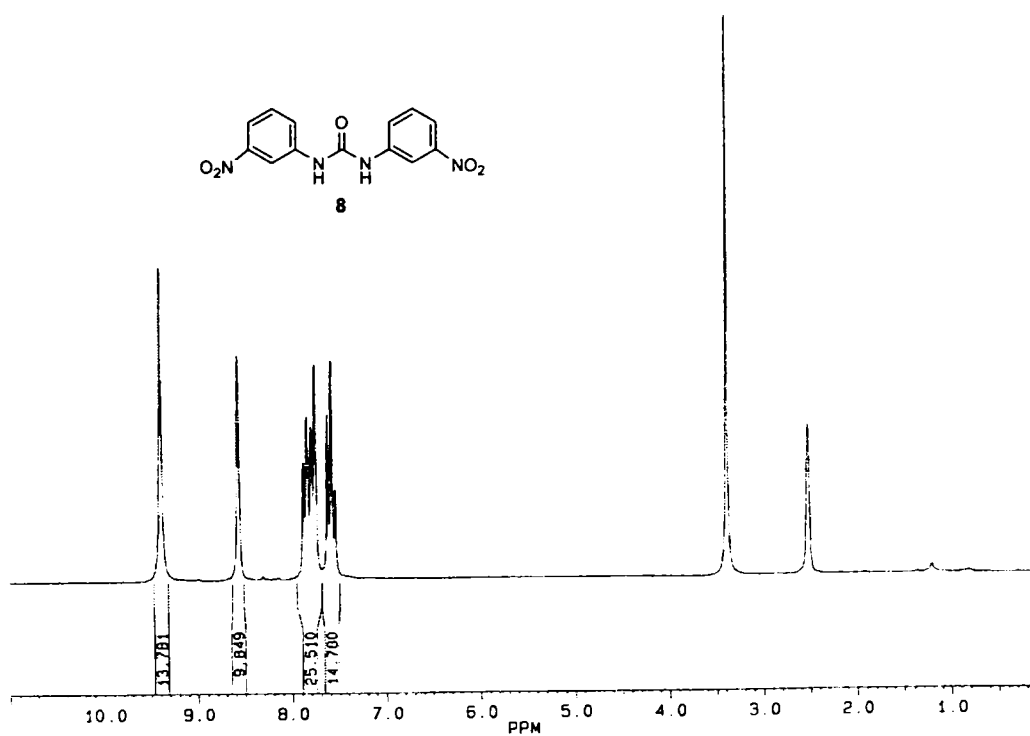


Figura 23. Spectrul IR al compusului 8

Figura 24. Spectrul ^1H -RMN al compusului 8

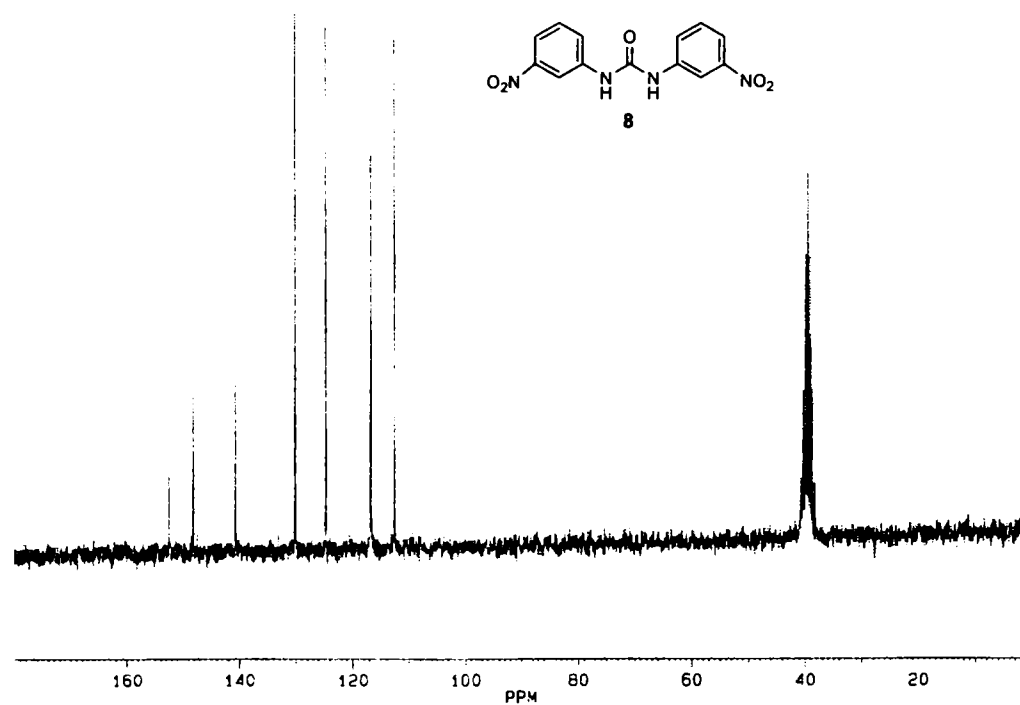


Figura 25. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului 8

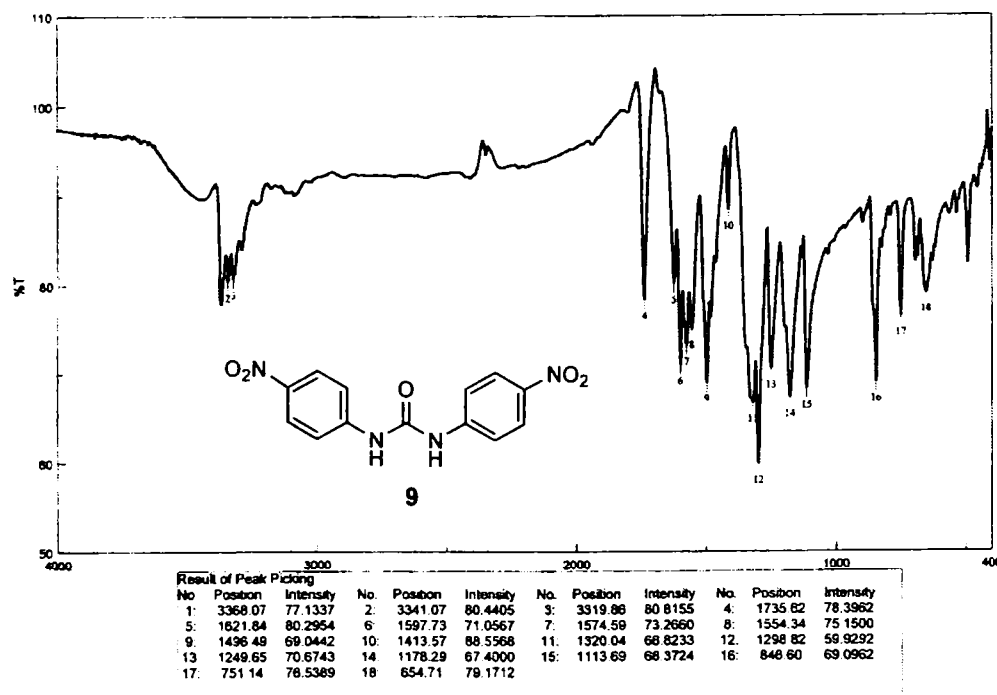
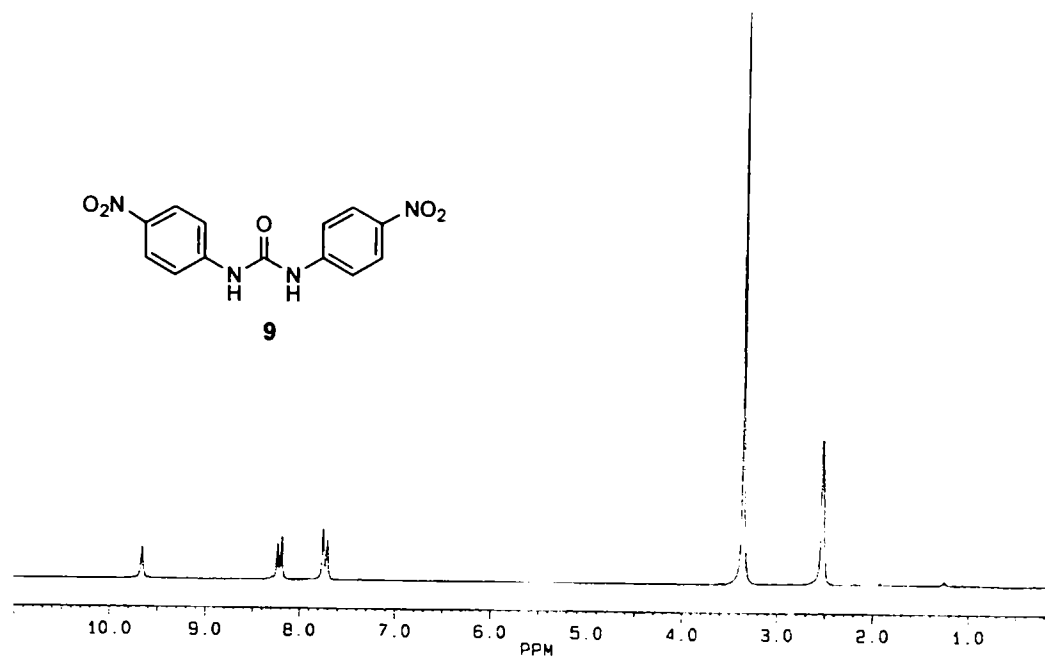
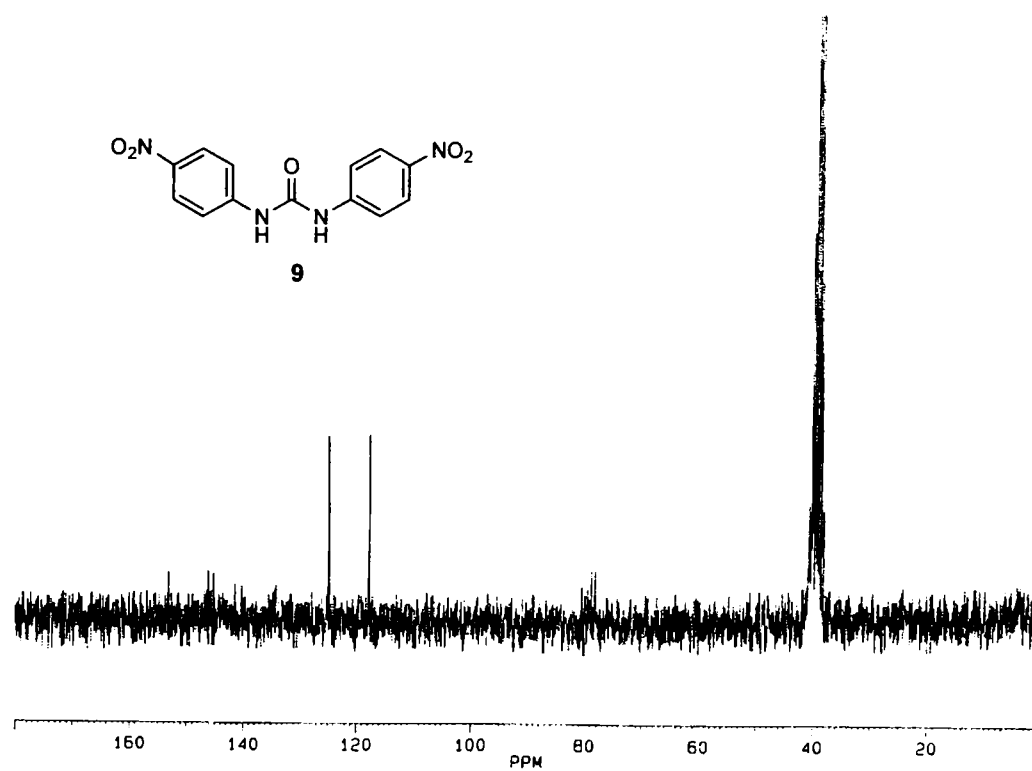


Figura 26. Spectrul IR al compusului 9

Figura 27. Spectrul ¹H-RMN al compusului 9Figura 28. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 9

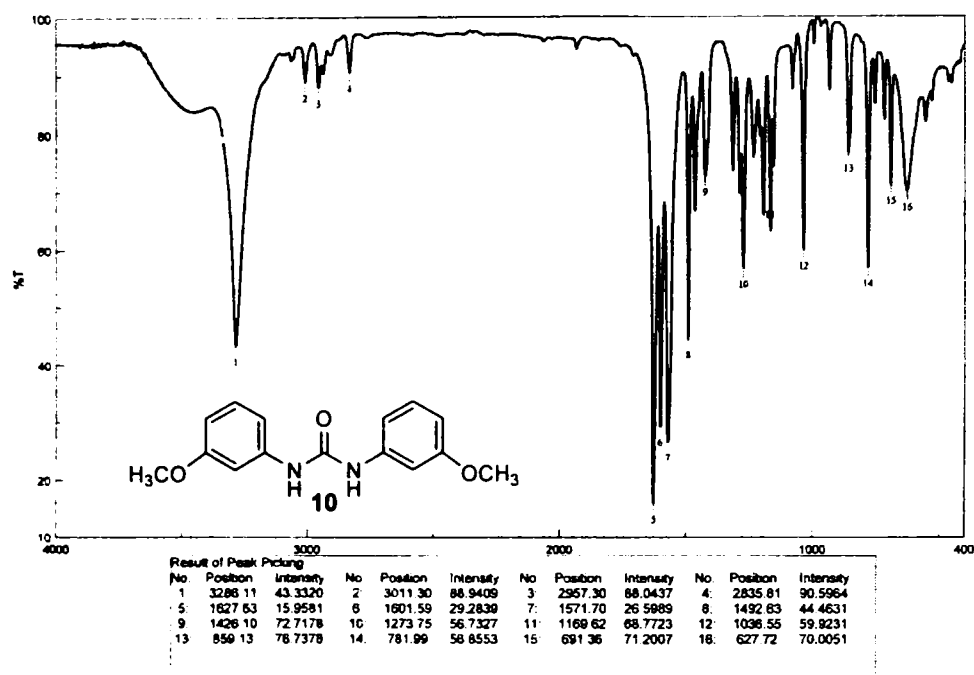


Figura 29. Spectrul IR al compusului 10

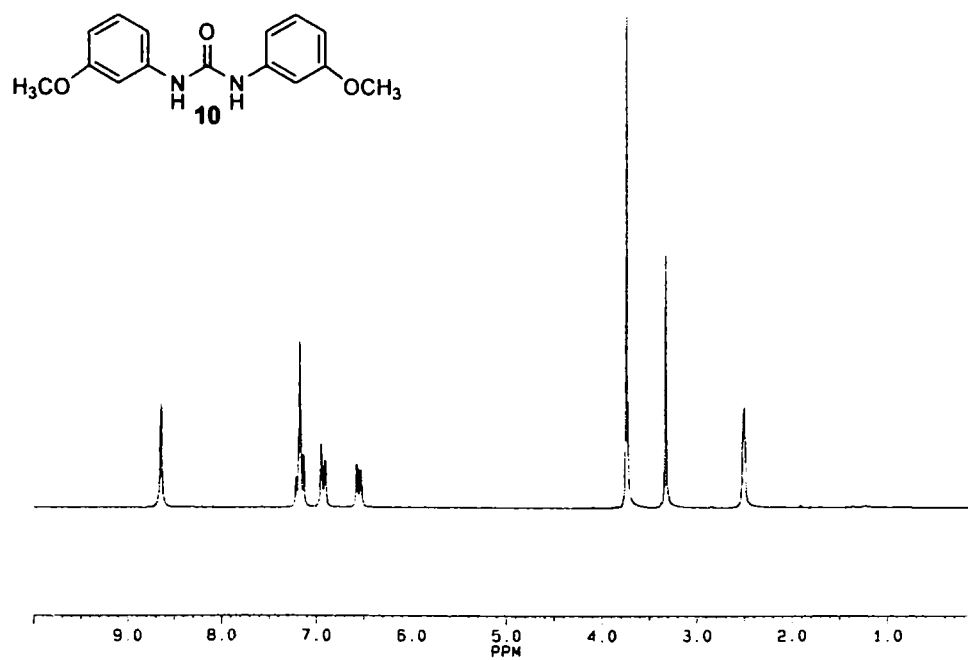


Figura 30. Spectrul ¹H-RMN al compusului 10

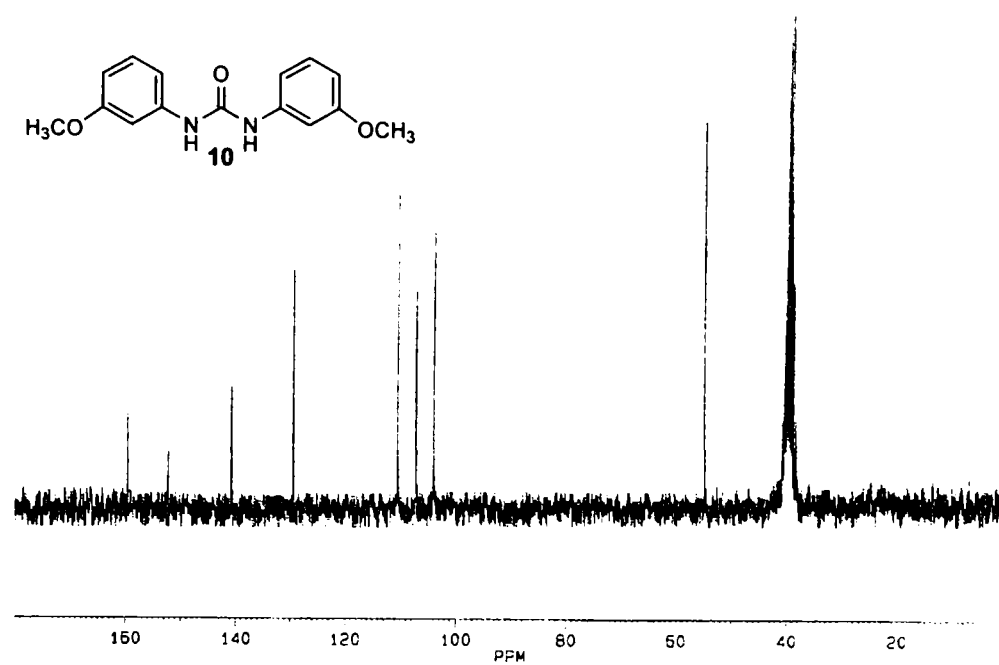


Figura 31. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului 10

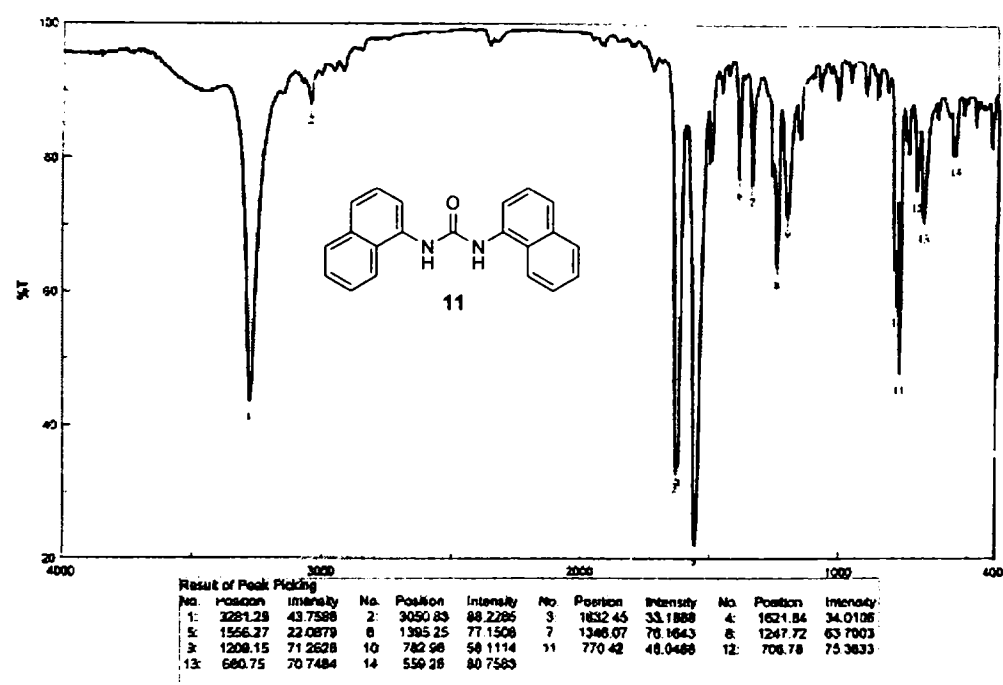
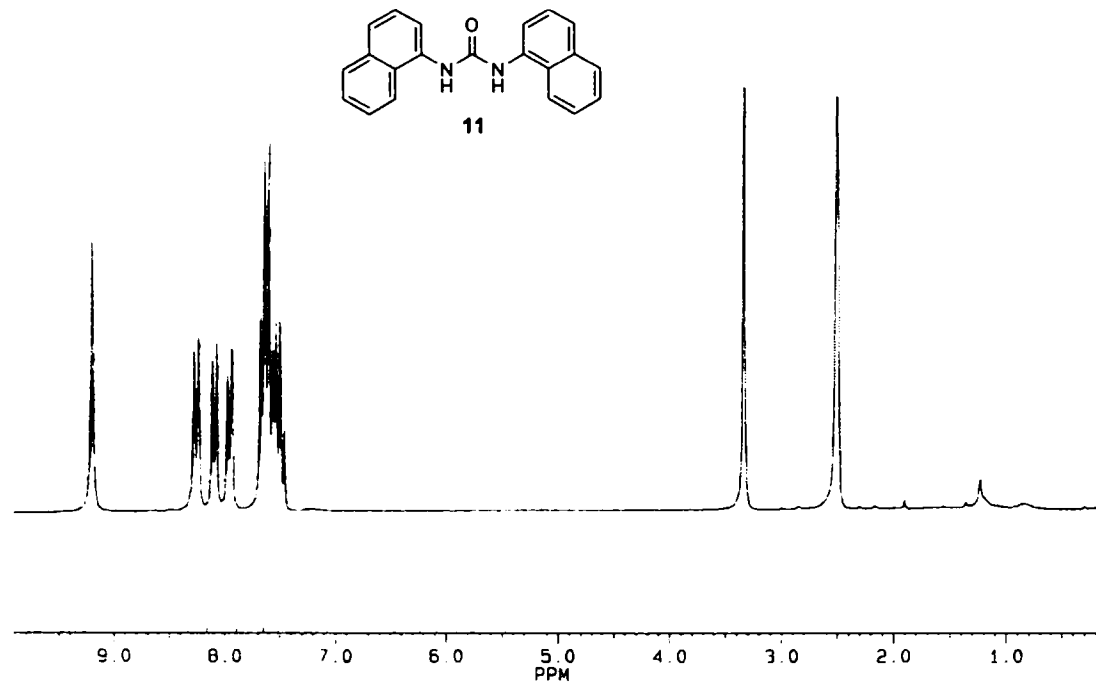
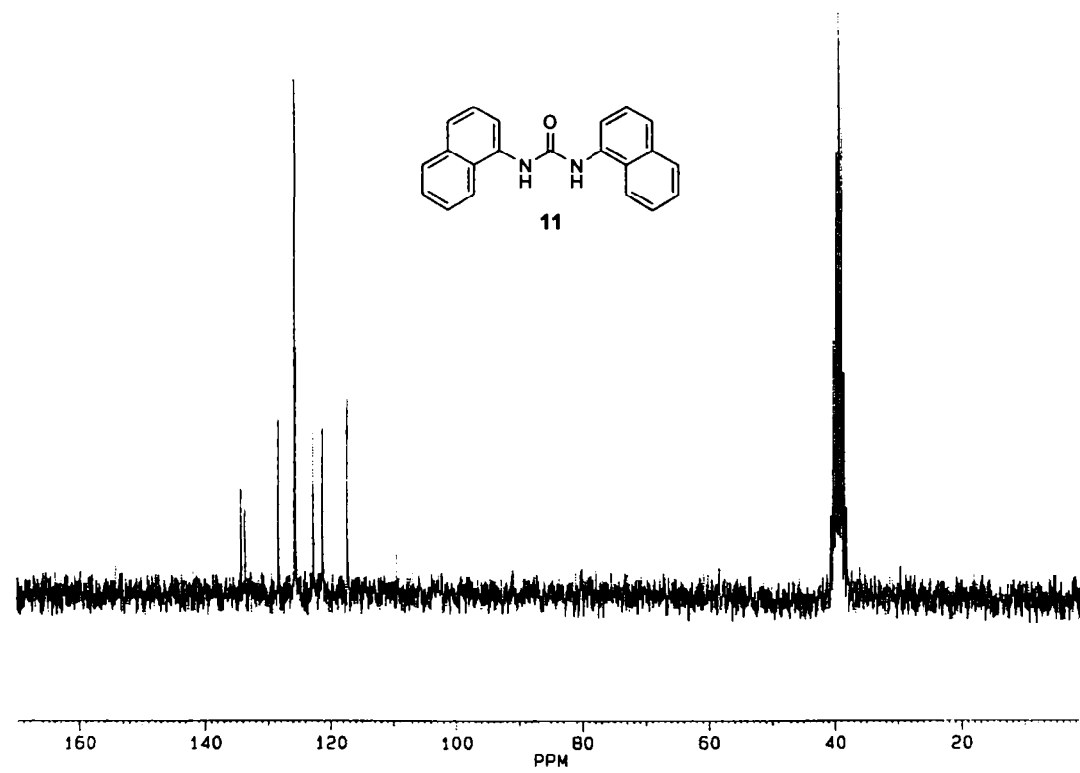


Figura 32. Spectrul IR al compusului 11

Figura 33. Spectrul ¹H-RMN al compusului 11Figura 34. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 11

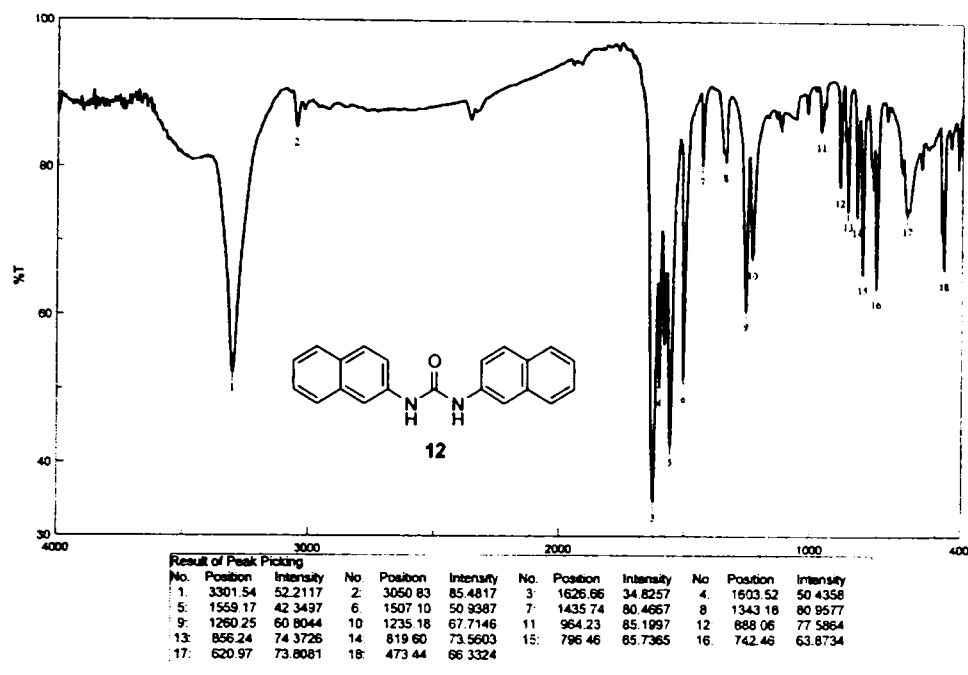
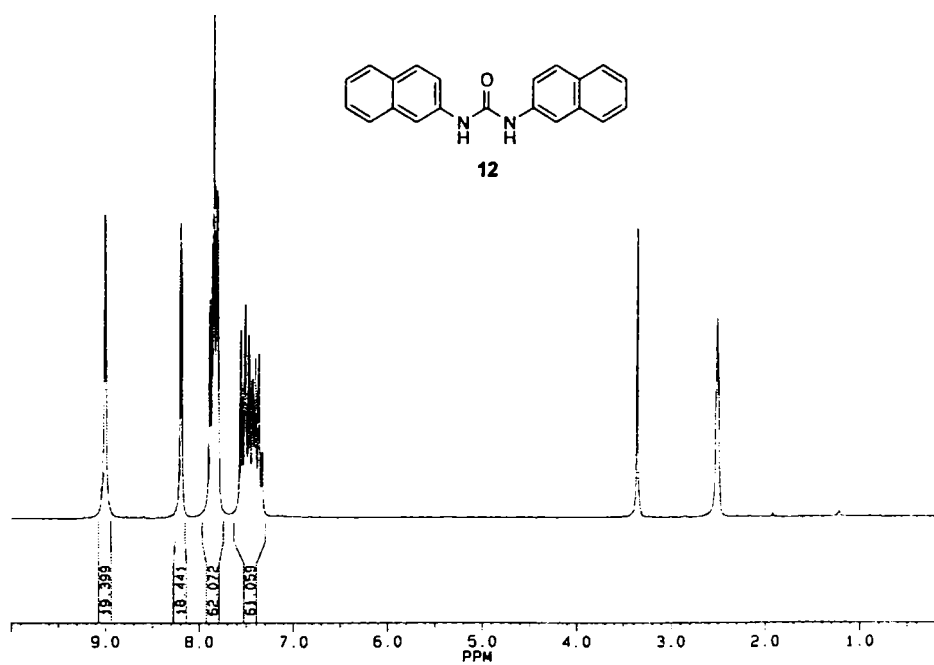


Figura 35. Spectrul IR al compusului 12

Figura 36. Spectrul ^1H -RMN al compusului 12

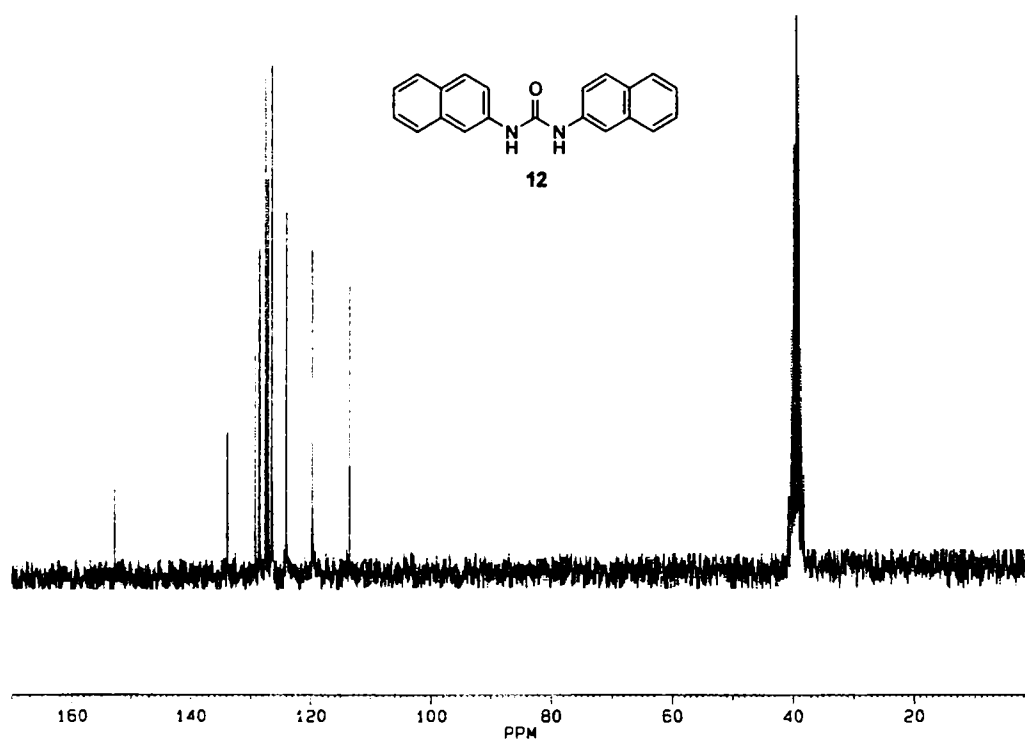
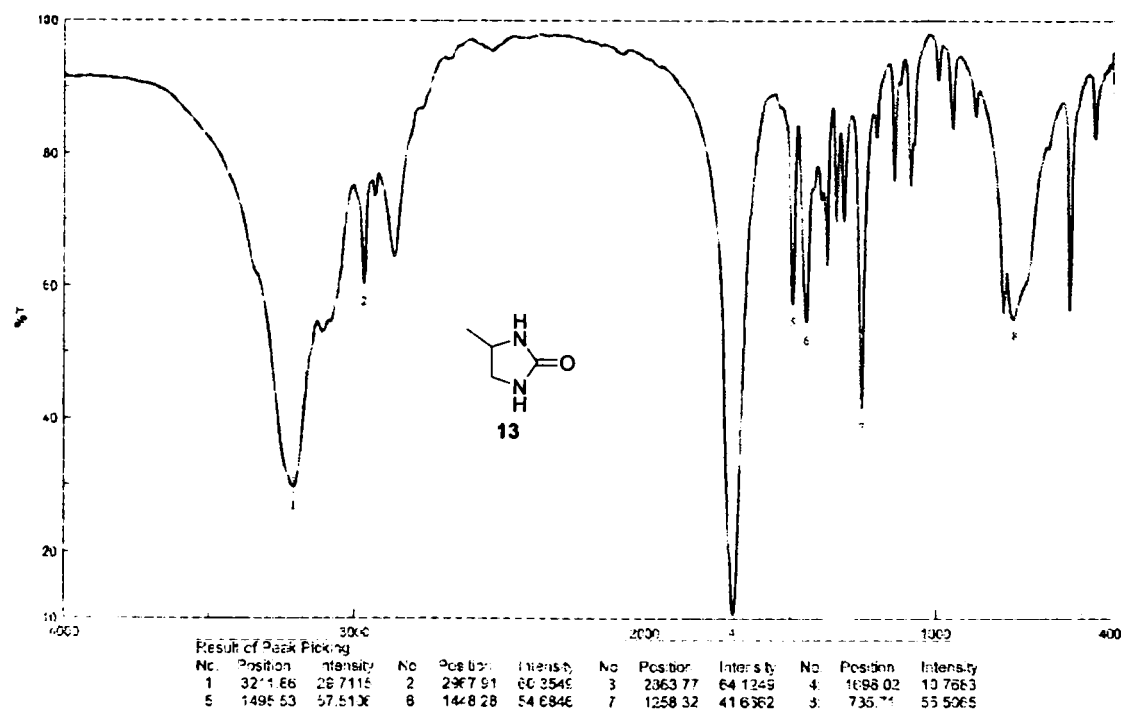
Figura 37. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului 12

Figura 38. Spectrul IR al compusului 13

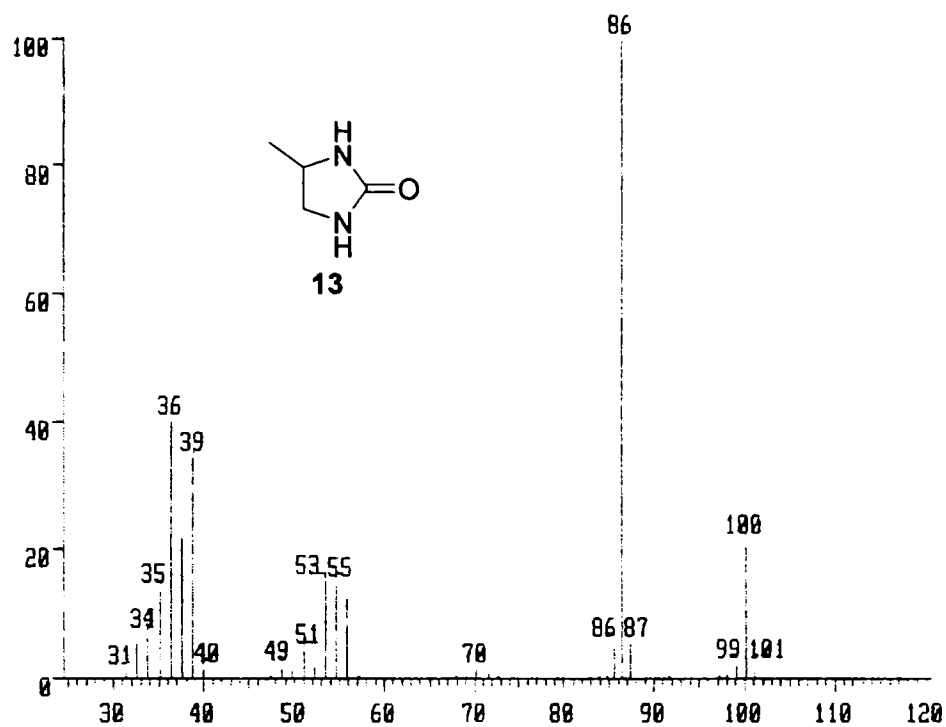
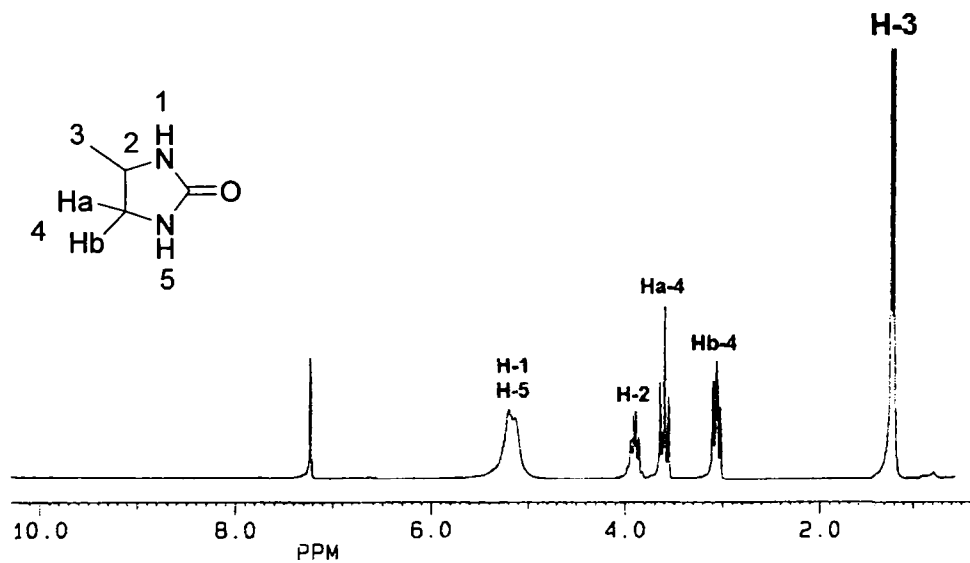


Figura 39. Spectrul de masă al compusului 13

Figura 40. Spectrul ¹H-RMN al compusului 13

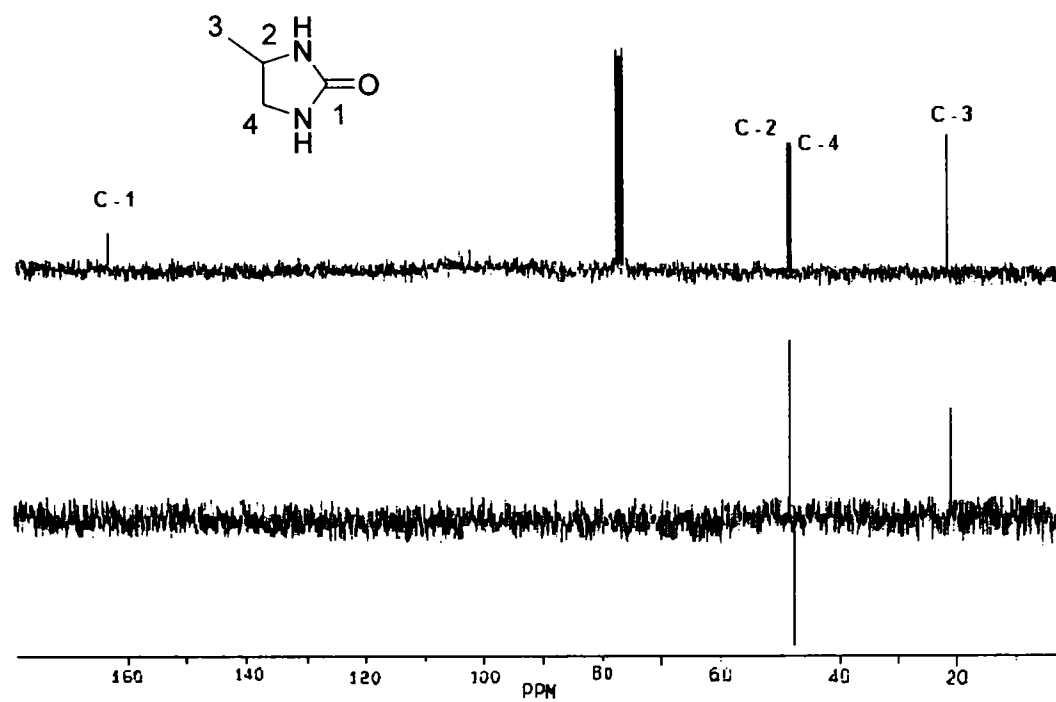
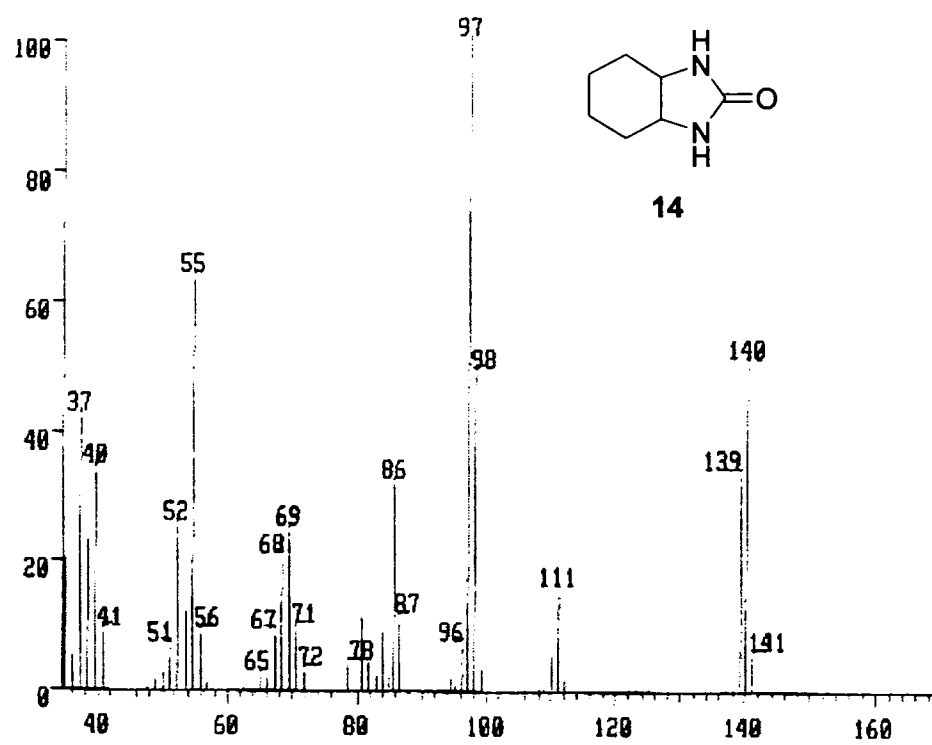
Figura 41. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului 13

Figura 42. Spectrul de masă al compusului 14

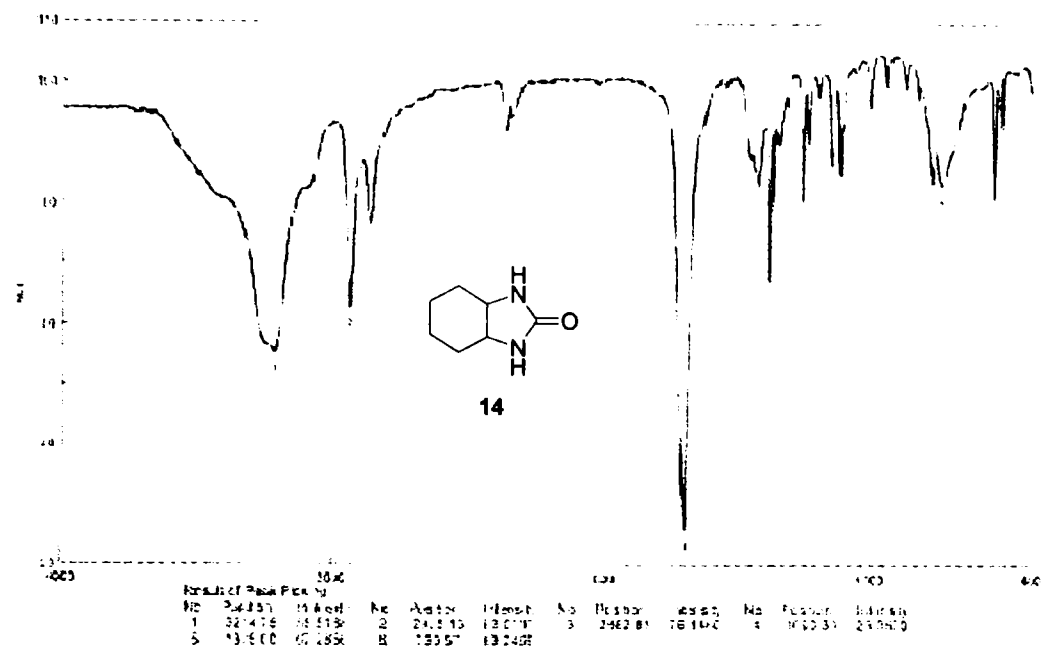


Figura 43. Spectrul IR al compusului 14

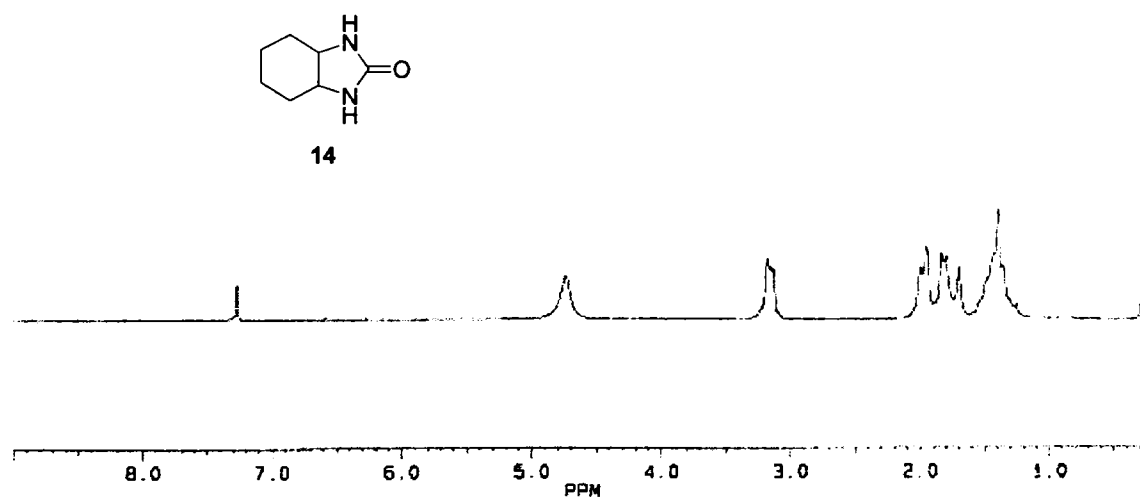


Figura 44. Spectrul de ^1H -RMN al compusului 14

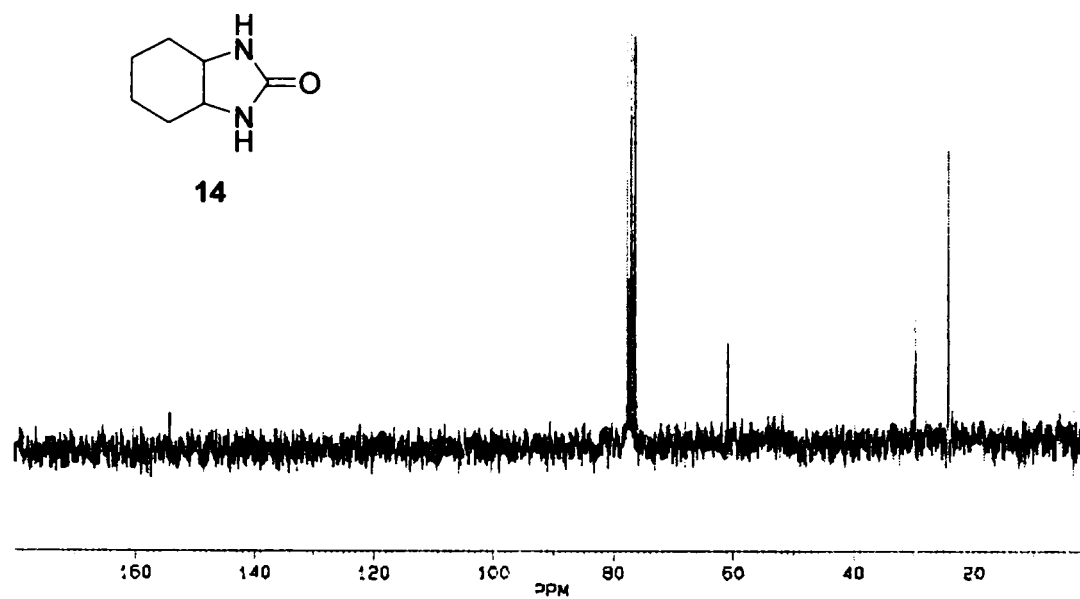


Figura 45. Spectrul de ^{13}C -RMN al compusului 14

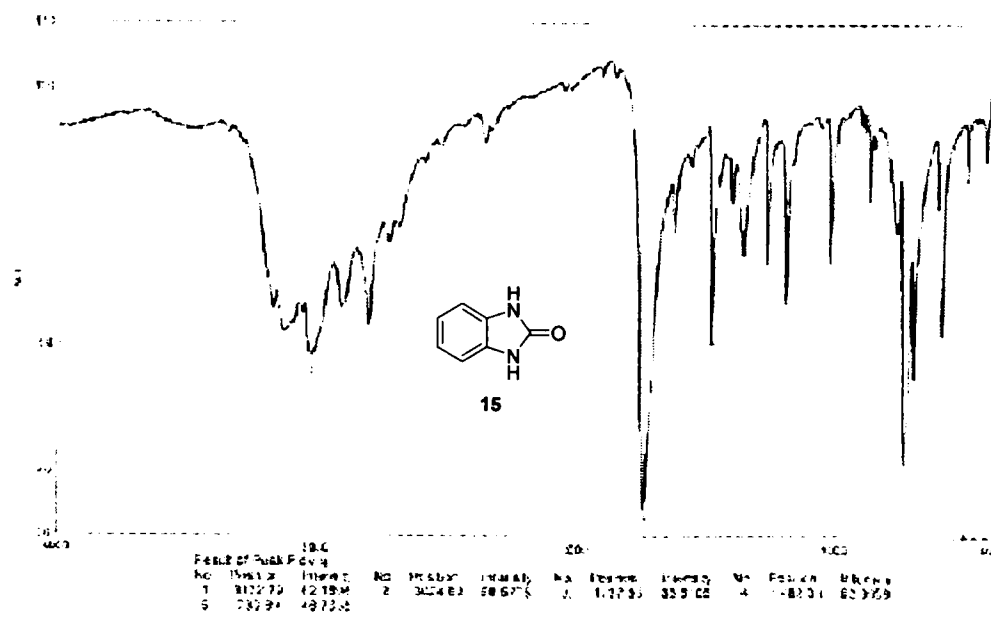


Figura 46. Spectrul IR al compusului 15

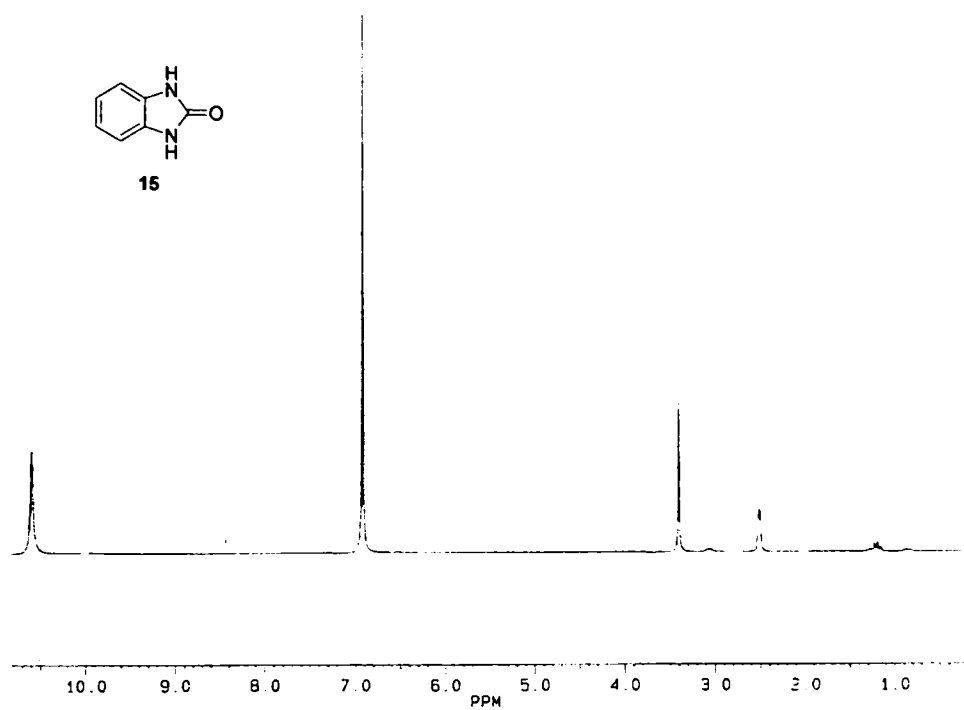


Figura 47. Spectrul de ¹H-RMN al compusului 15

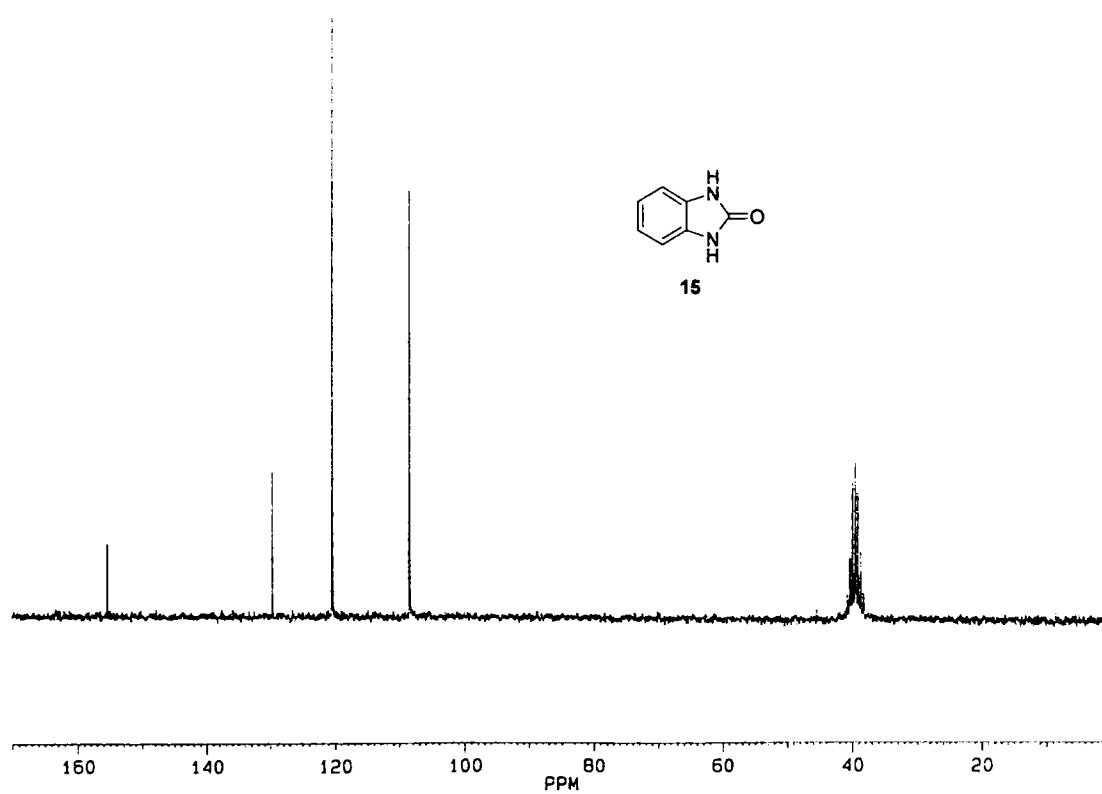


Figura 48. Spectrul de ¹³C-RMN al compusului 15

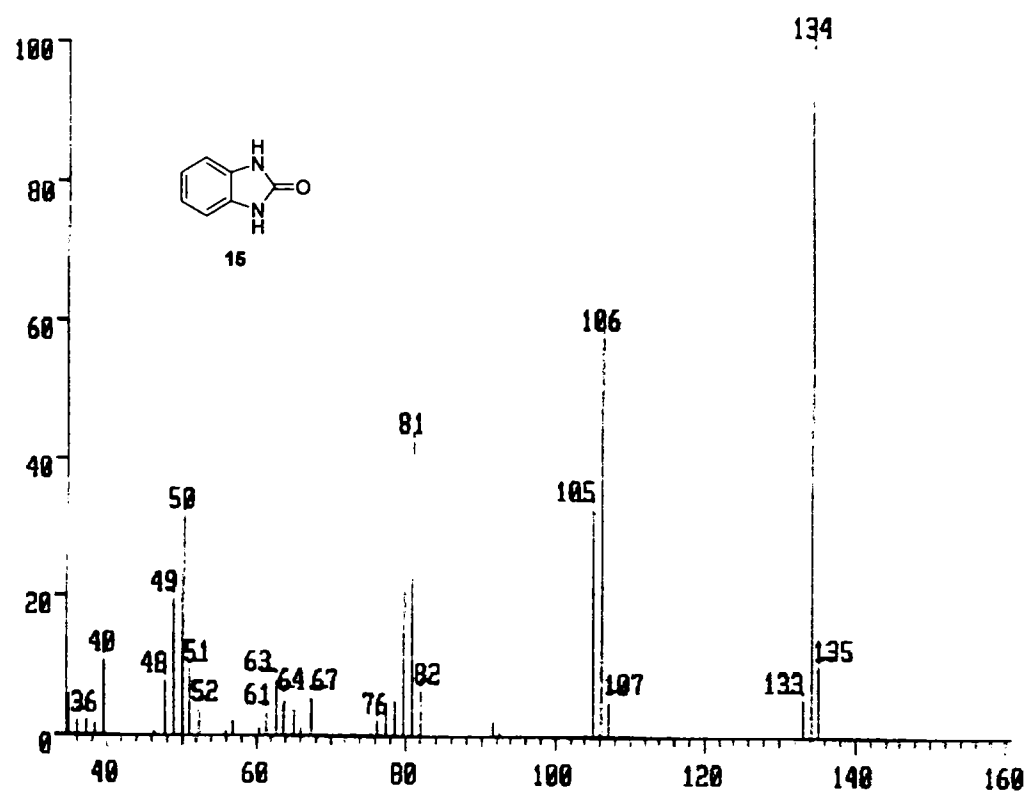


Figura 49. Spectrul de masă al compusului 15

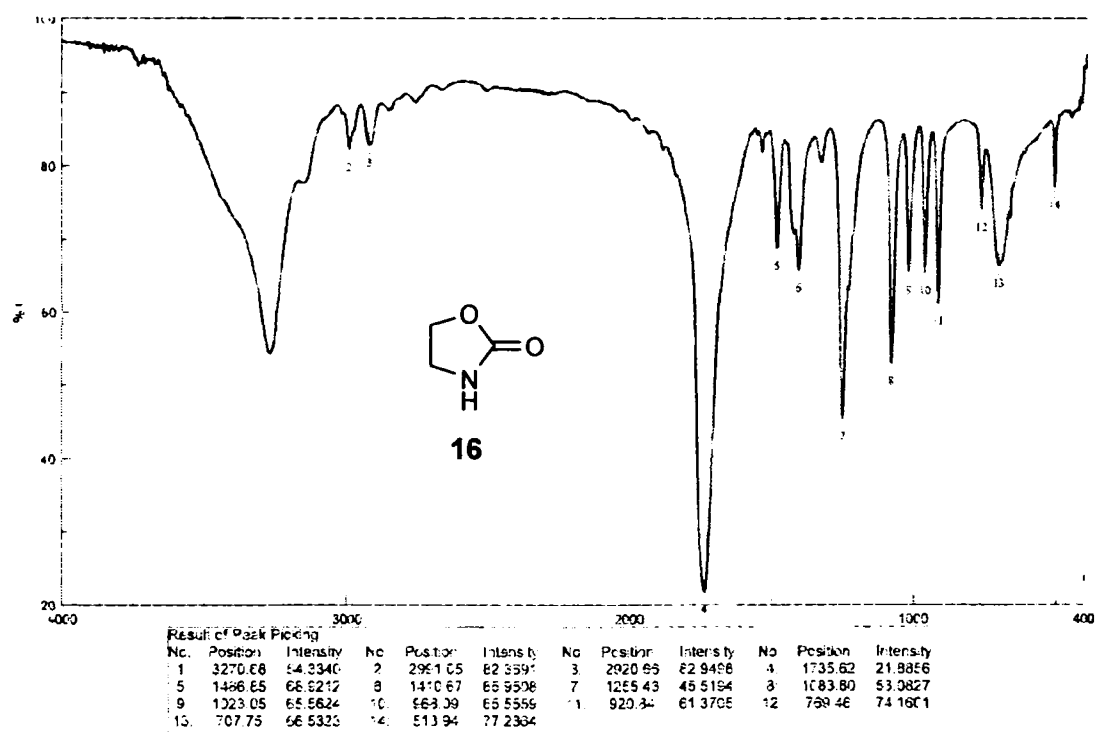


Figura 50. Spectrul IR al compusului 16

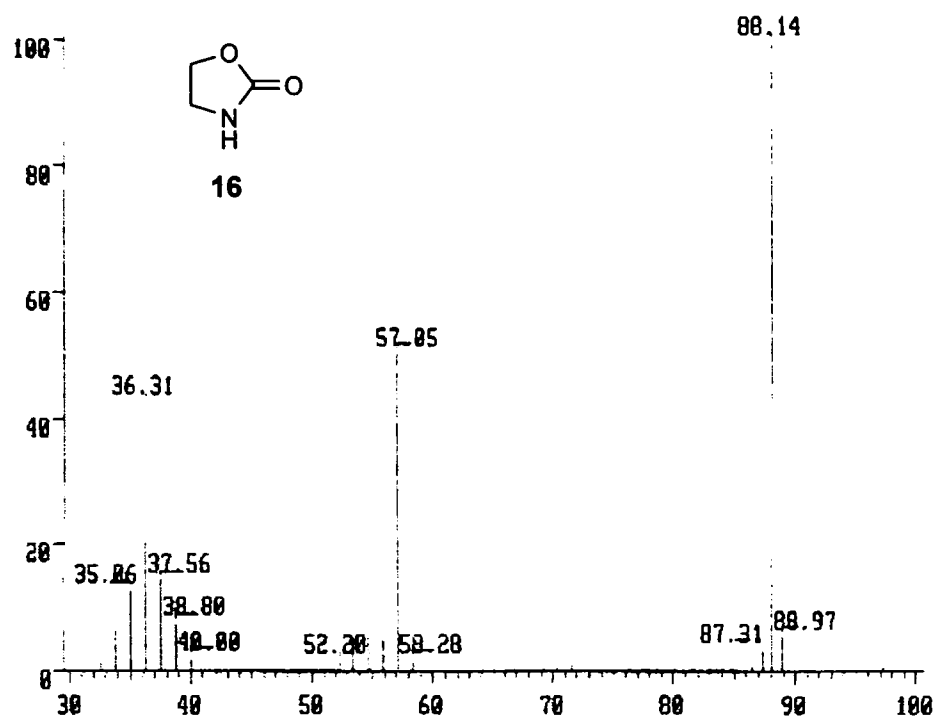
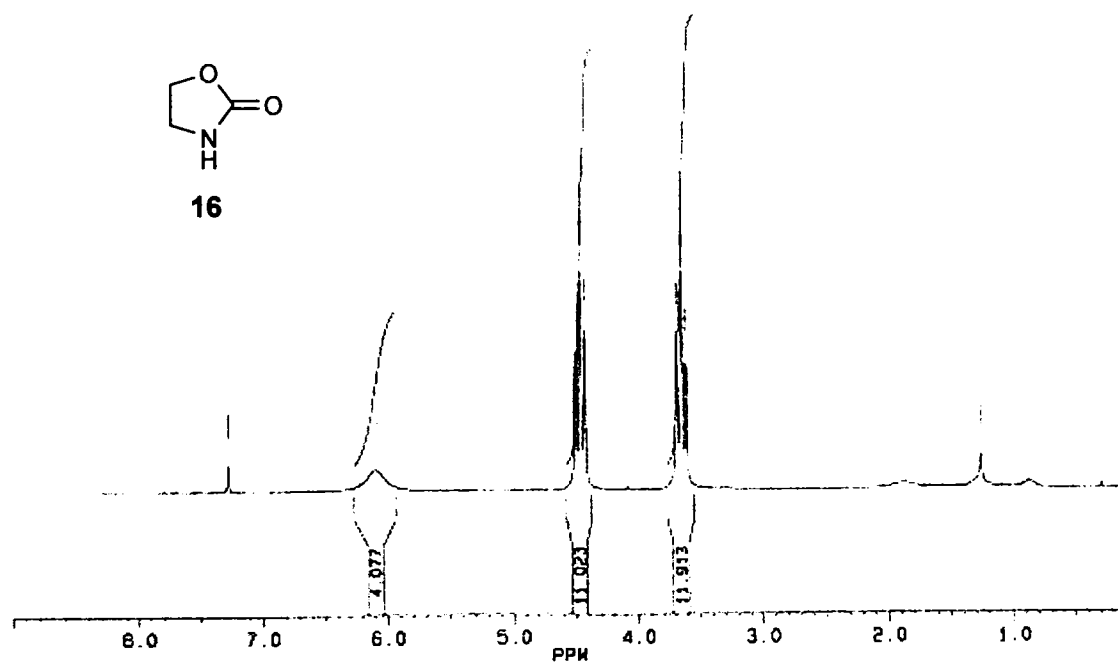


Figura 51. Spectrul de masă al compusului 16

Figura 52. Spectrul ¹H-RMN al compusului 16

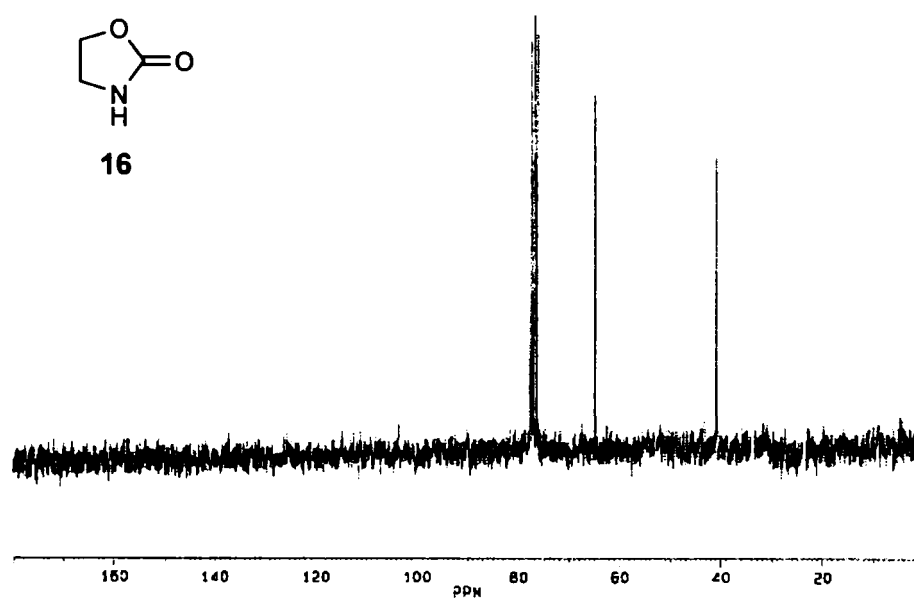


Figura 53. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului 16

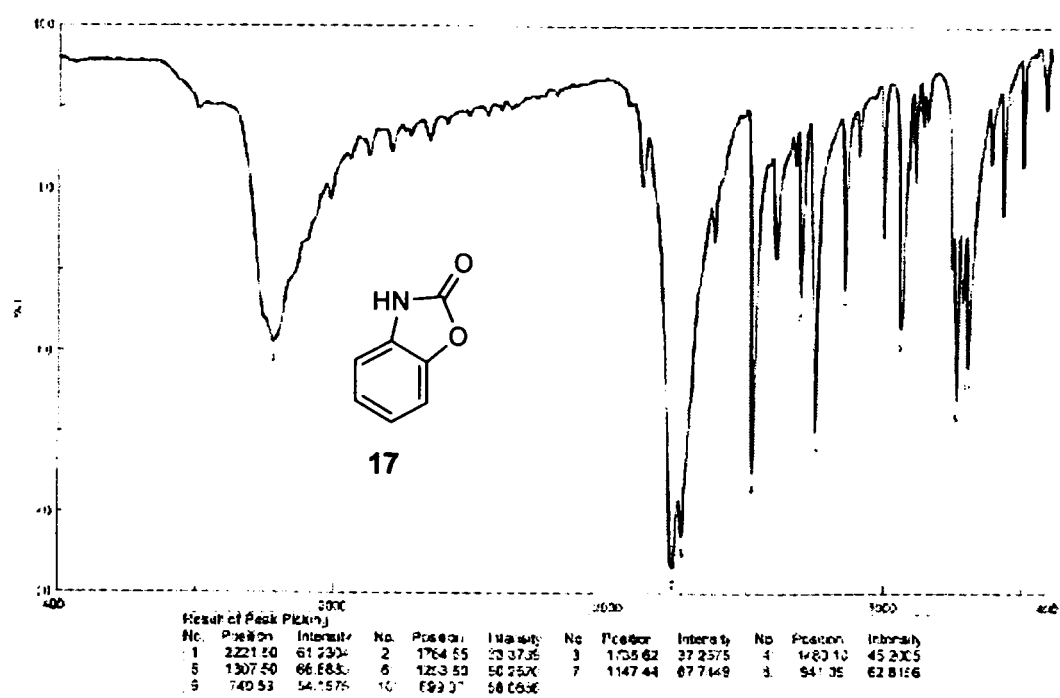
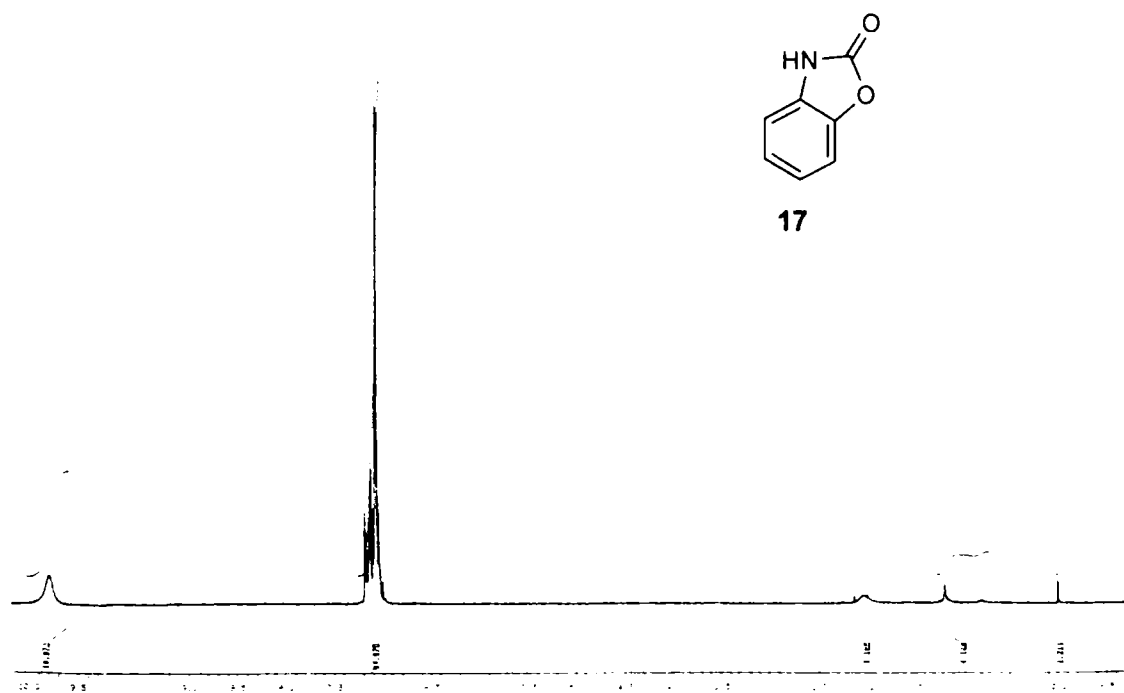
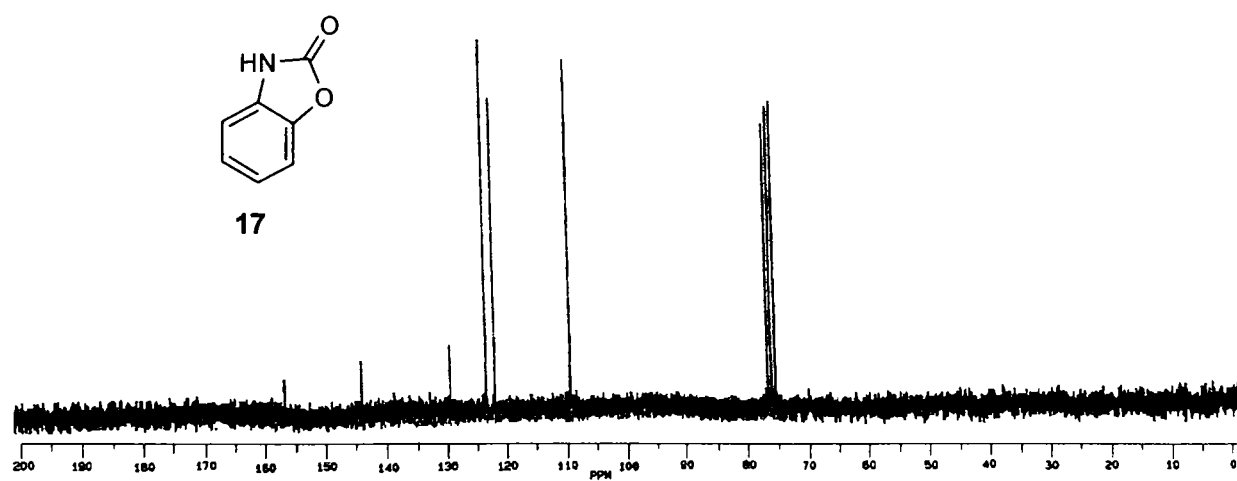


Figura 54. Spectrul IR al compusului 17

Figura 55. Spectrul $^1\text{H-RMN}$ al compusului 17Figura 56. Spectrul $^{13}\text{C-RMN}$ al compusului 17

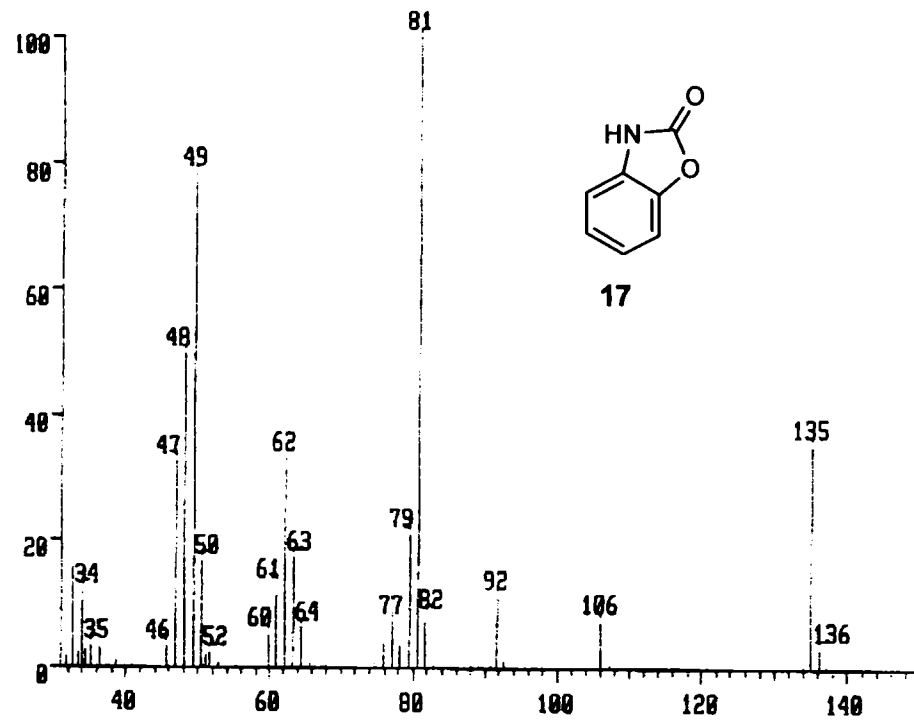


Figura 57. Spectrul de masă al compusului 17

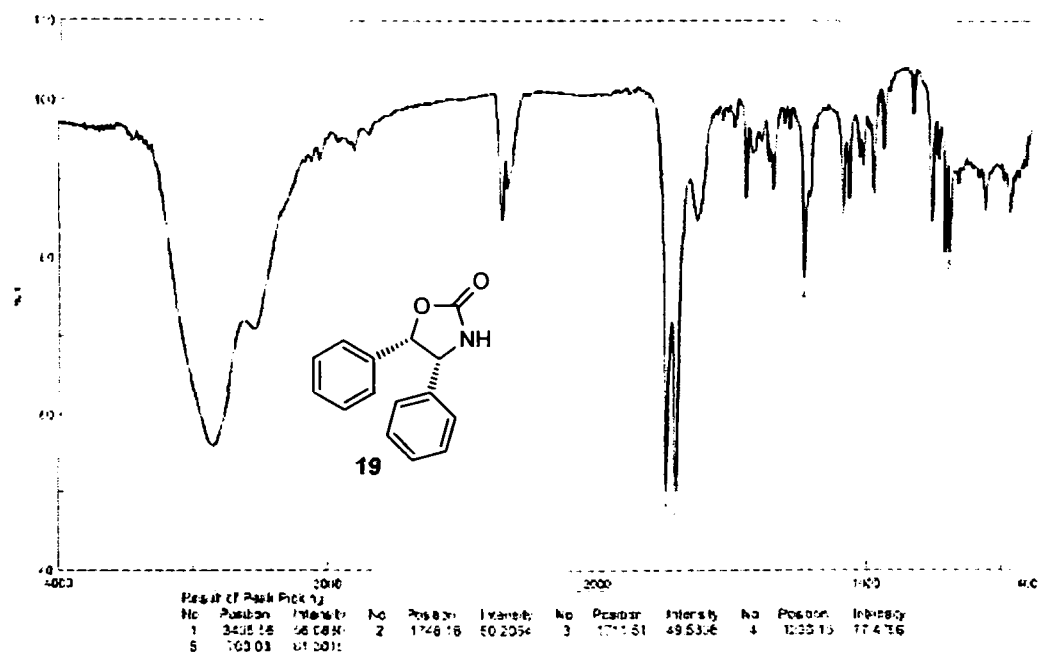


Figura 58. Spectrul IR al compusului 19

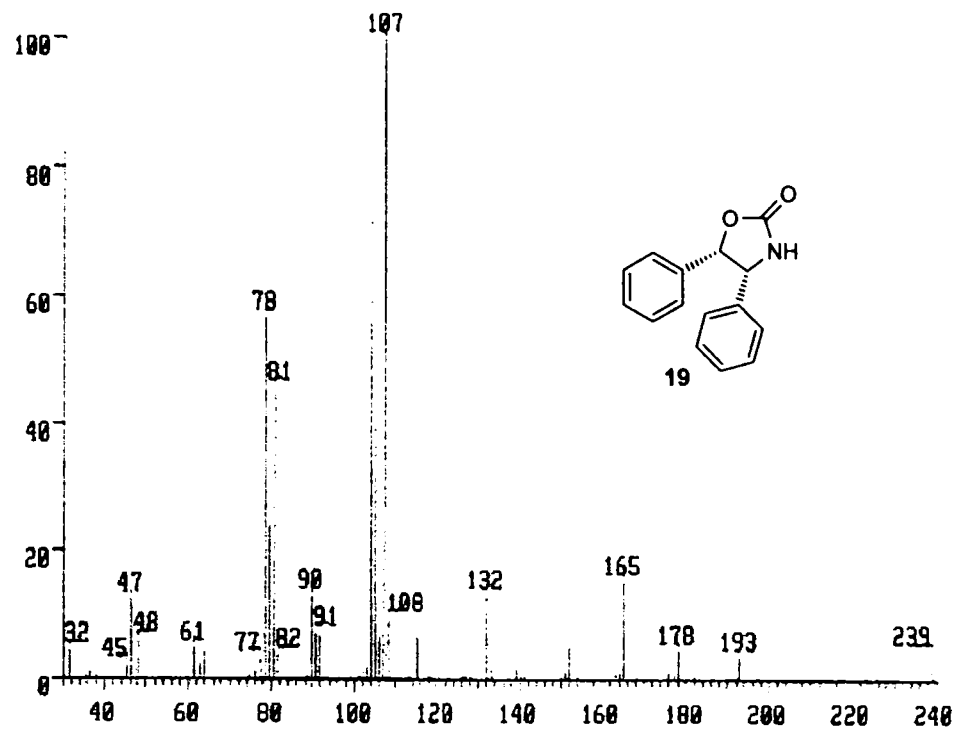
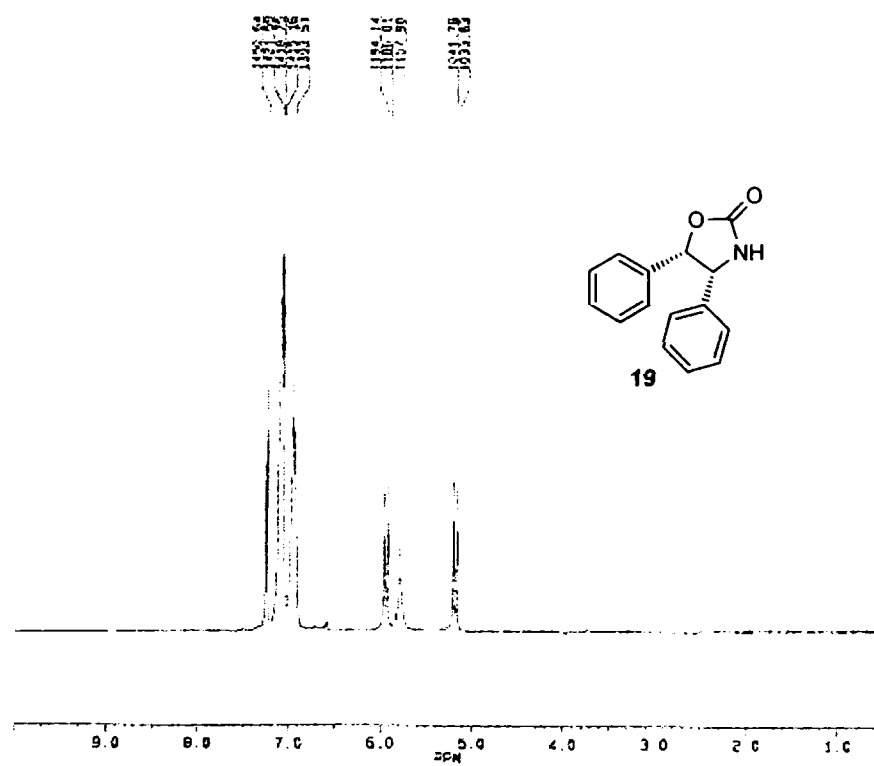


Figura 59. Spectrul de masă al compusului 19

Figura 60. Spectrul ¹H-RMN al compusului 19

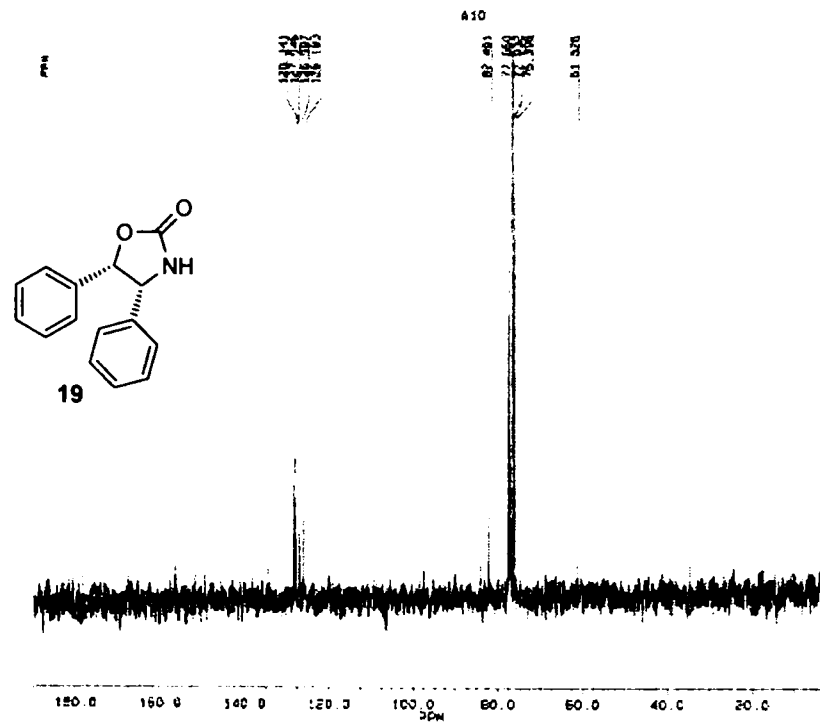


Figura 61. Spectrul de ¹³C-RMN al compusului 19

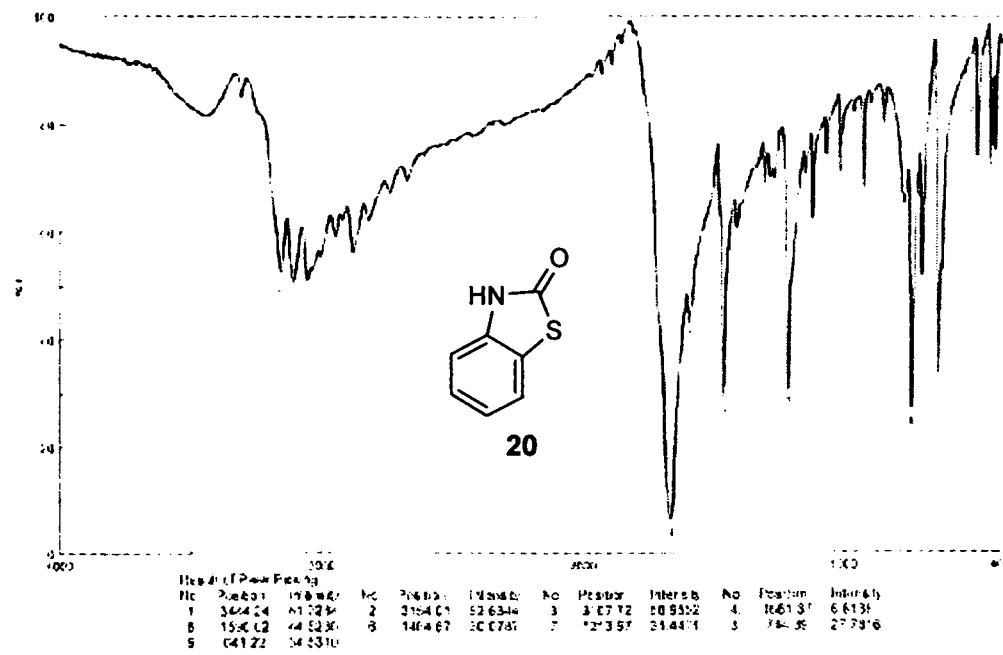


Figura 62. Spectrul IR al compusului 20

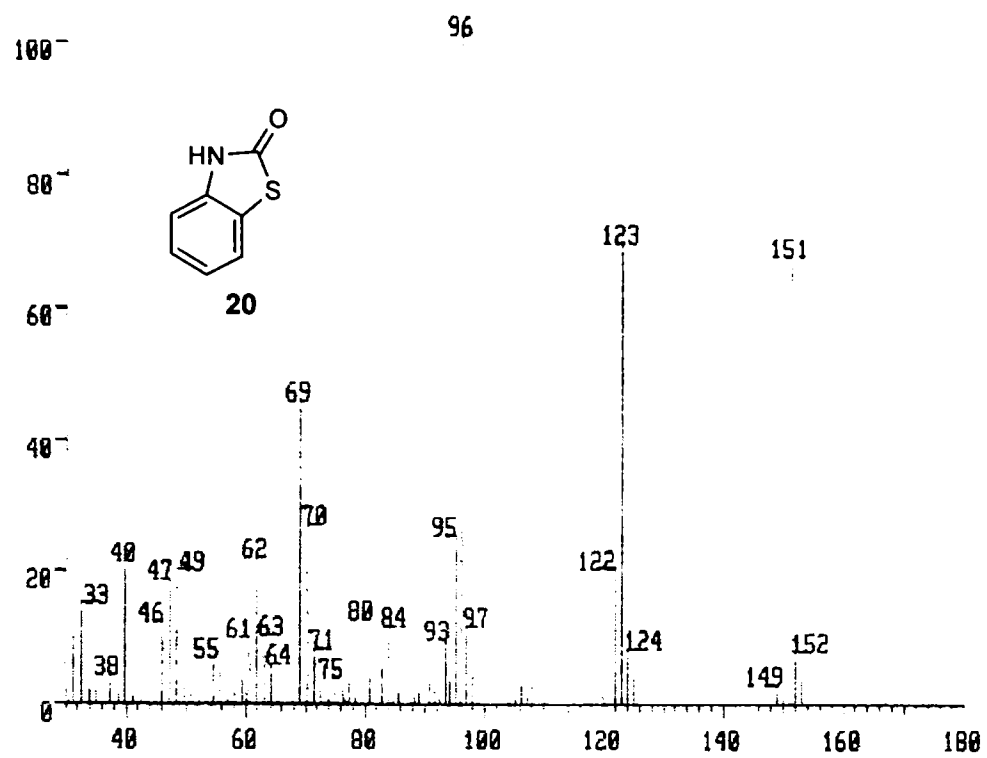
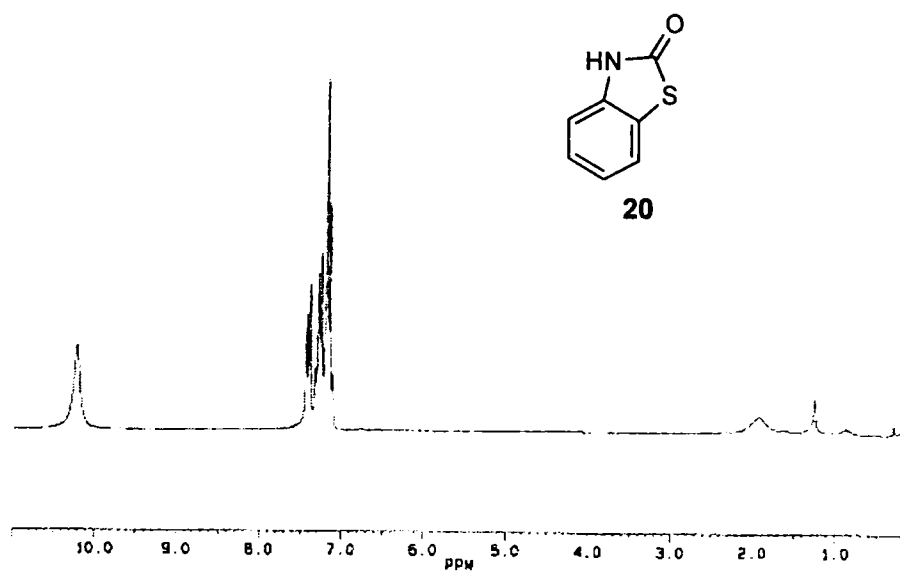


Figura 63. Spectrul de masă al compusului 20

Figura 64. Spectrul ¹H-RMN al compusului 20

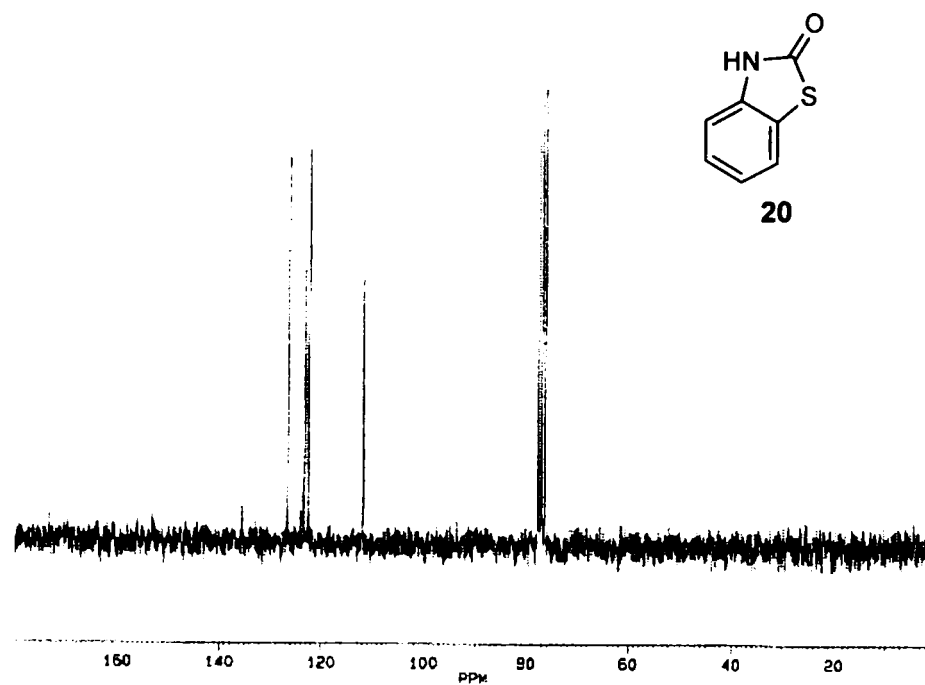
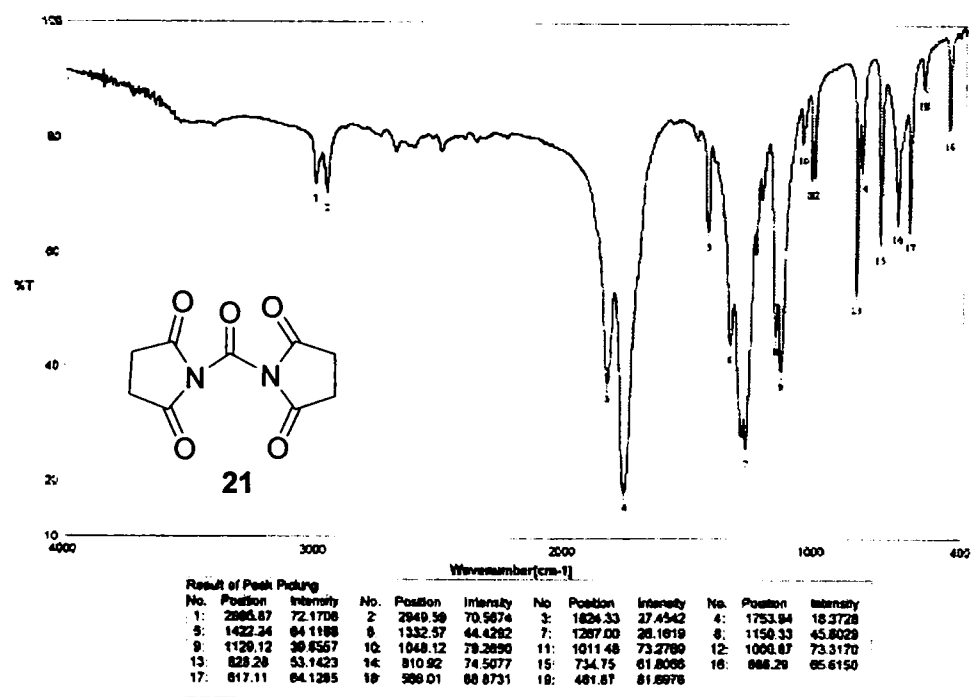
Figura 65. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului 20

Figura 66. Spectrul IR al compusului 21

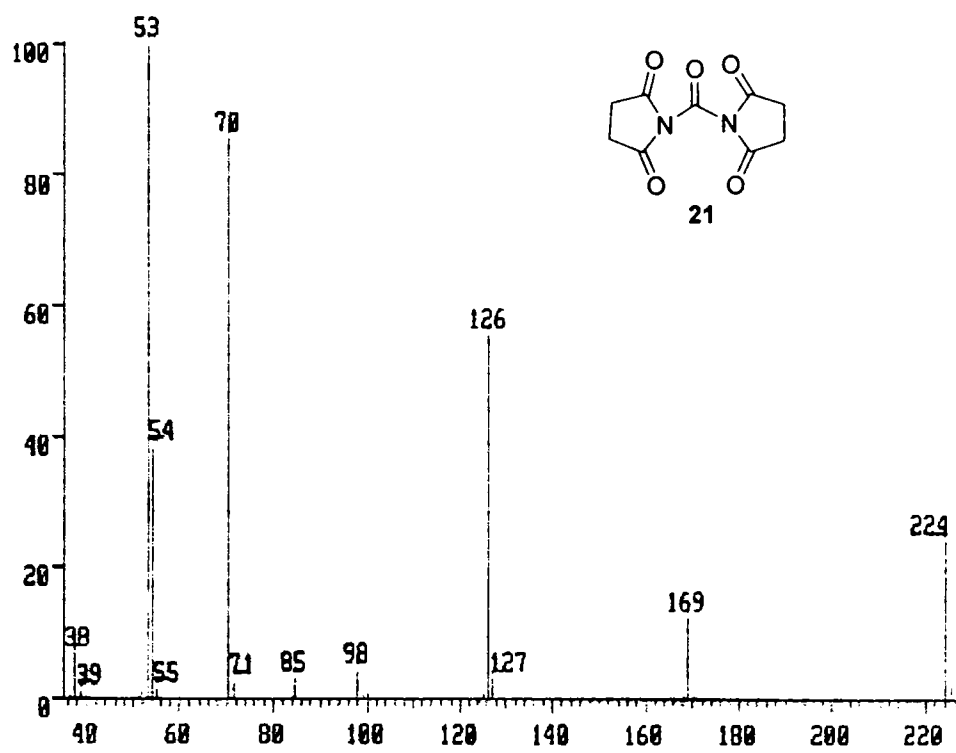
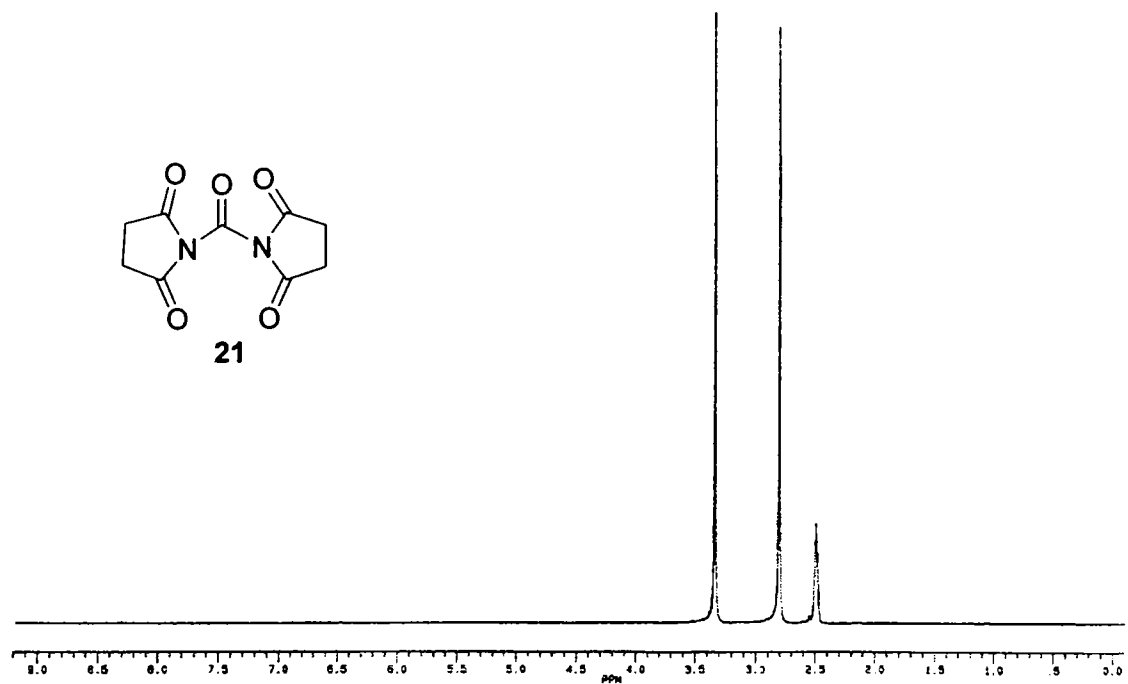


Figura 67. Spectrul de masă al compusului 21

Figura 68. Spectrul ¹H-RMN al compusului 21

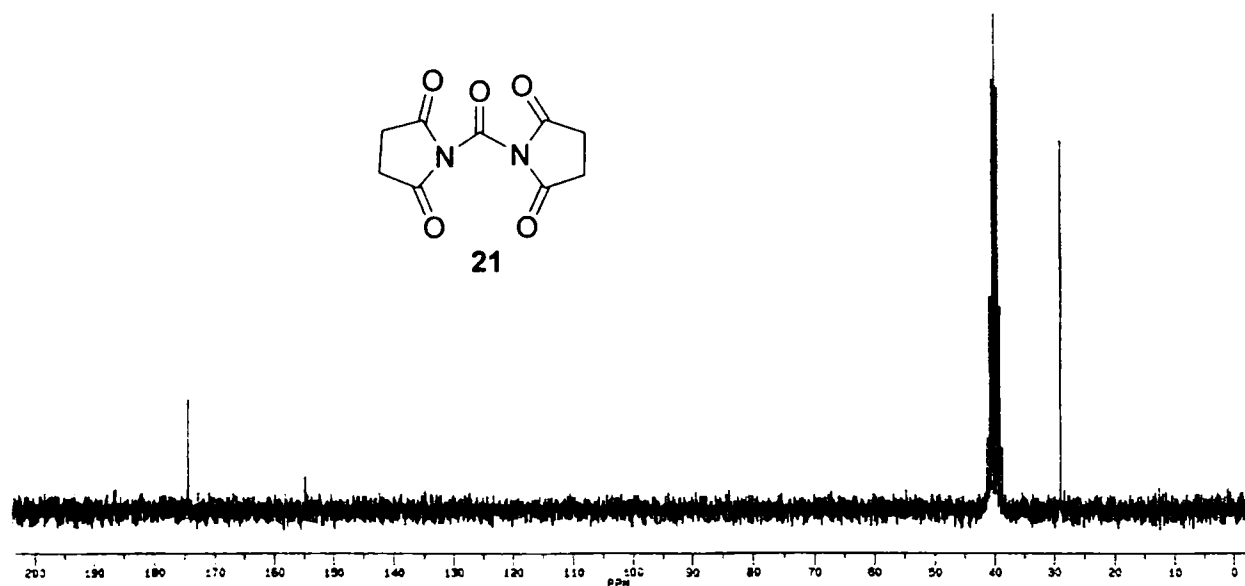


Figura 69. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului 21

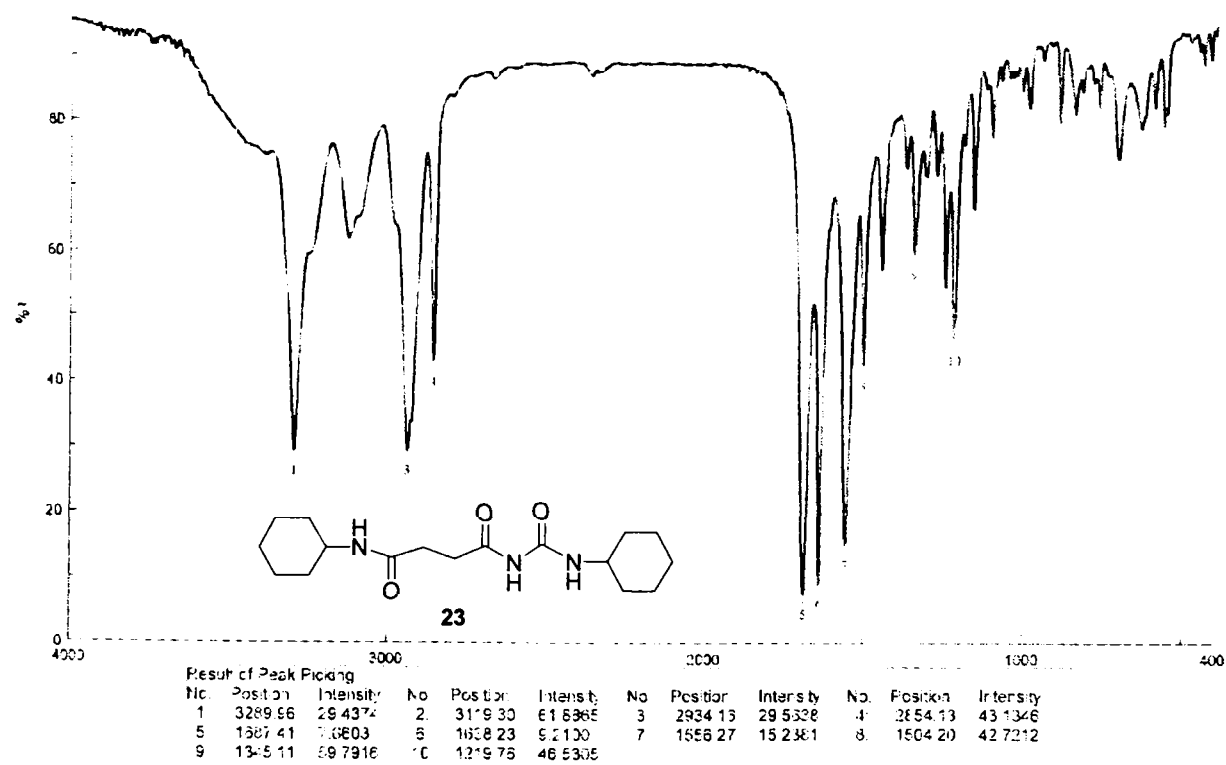
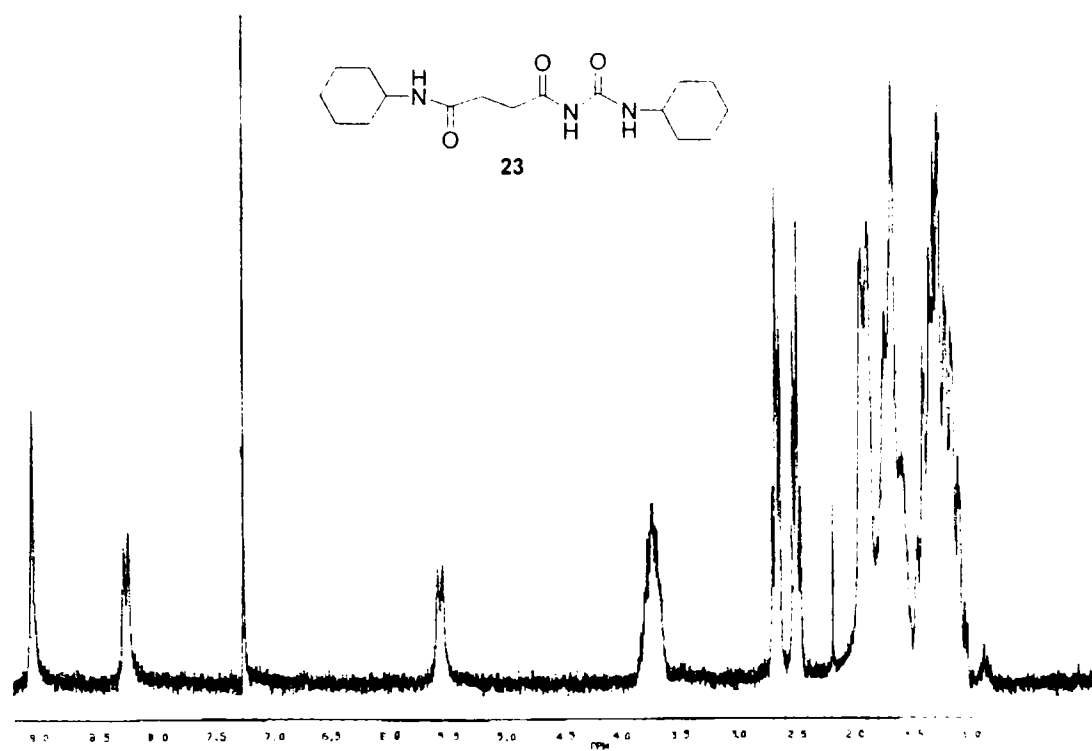
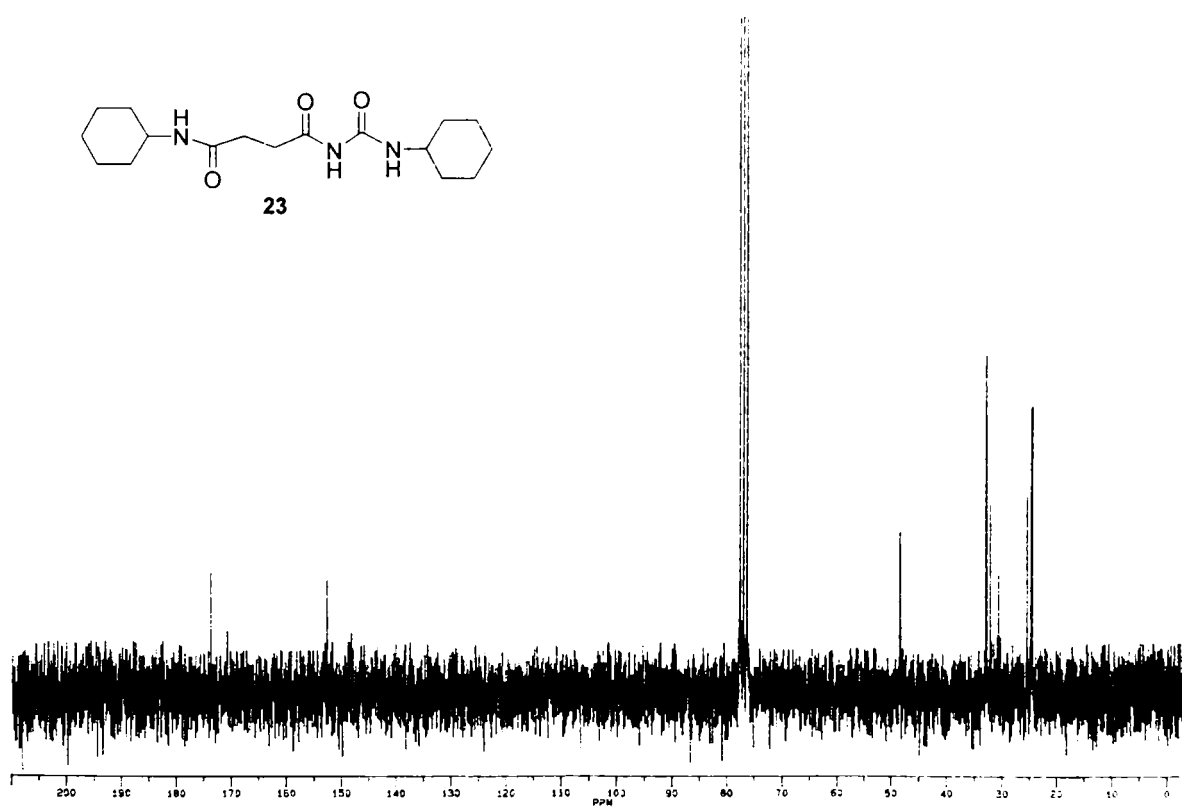


Figura 70. Spectrul IR al compusului 23

Figura 71. Spectrul ¹H-RMN al compusului 23Figura 72. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 23

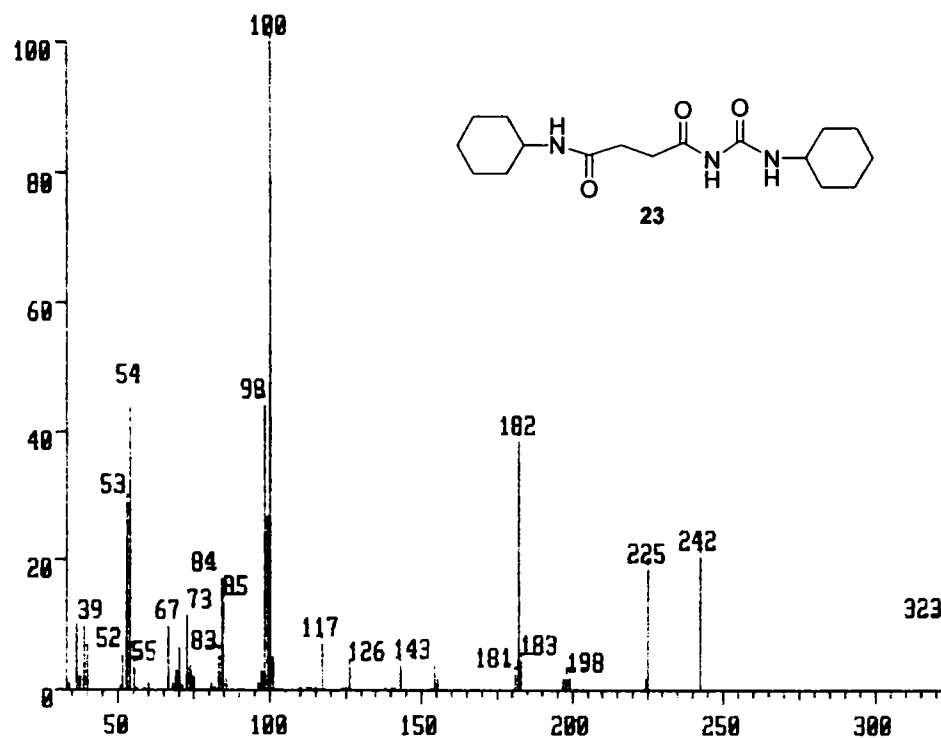


Figura 73. Spectrul de masă al compusului 23

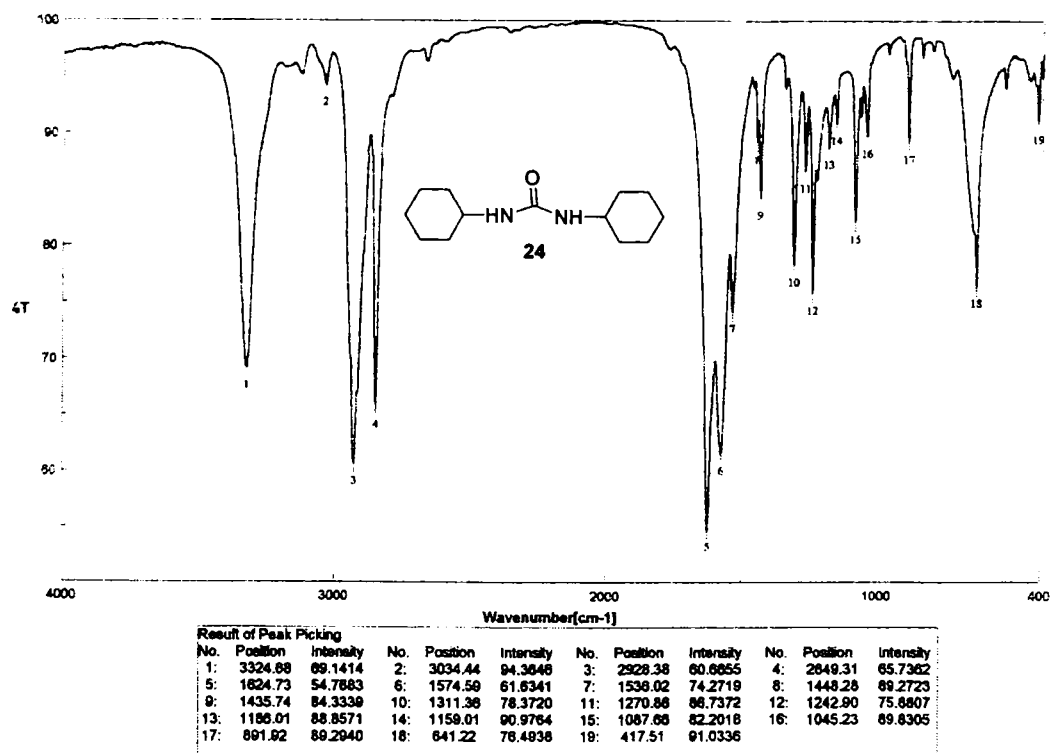


Figura 74. Spectrul IR al compusului 24

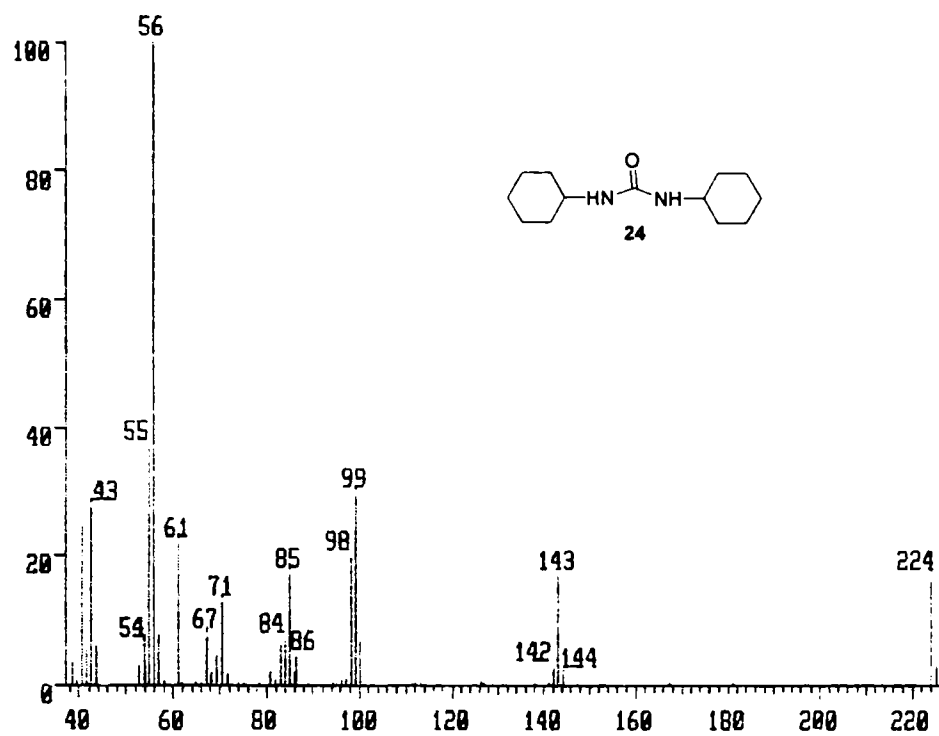
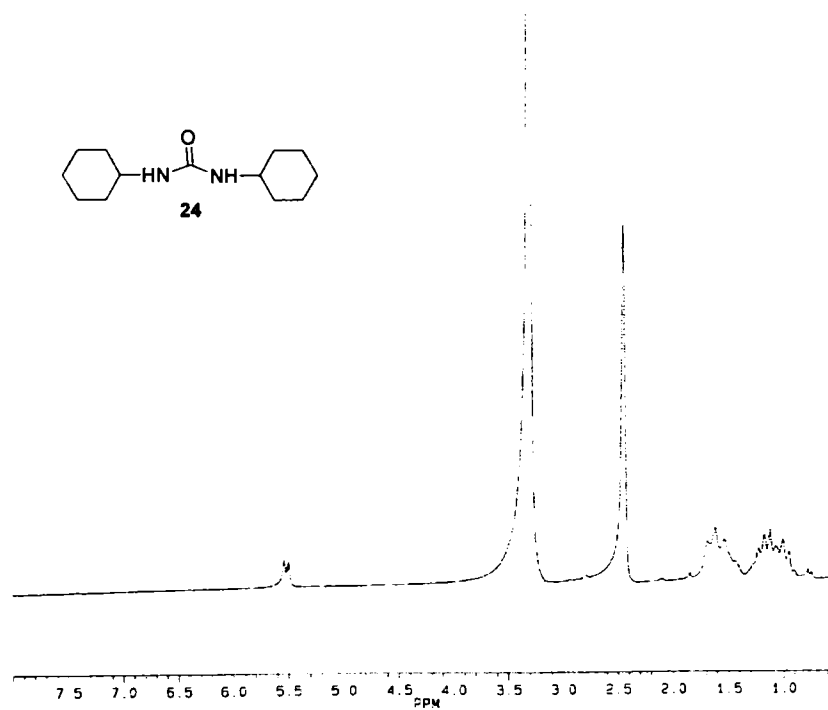


Figura 75. Spectrul de masă al compusului 24

Figura 76. Spectrul ¹H-RMN al compusului 24

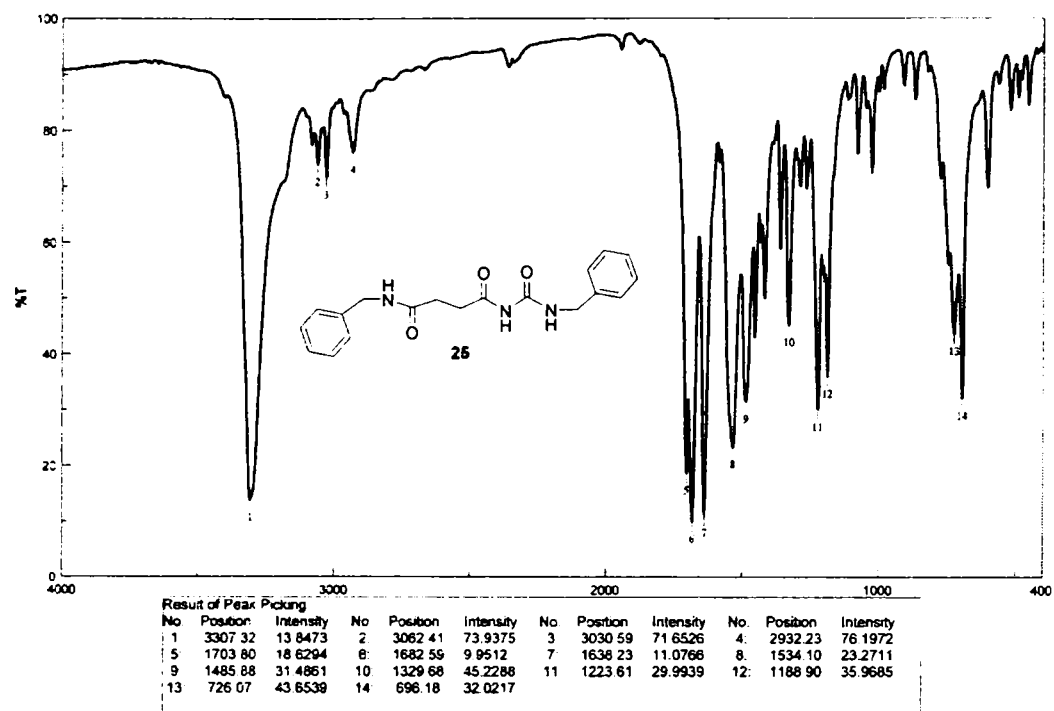


Figura 77. Spectrul IR al compusului 25

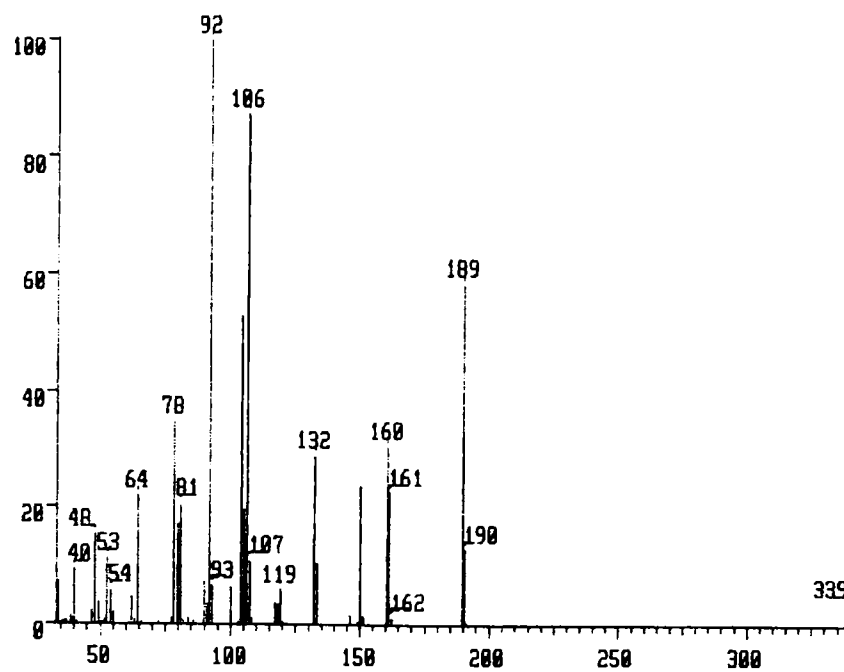
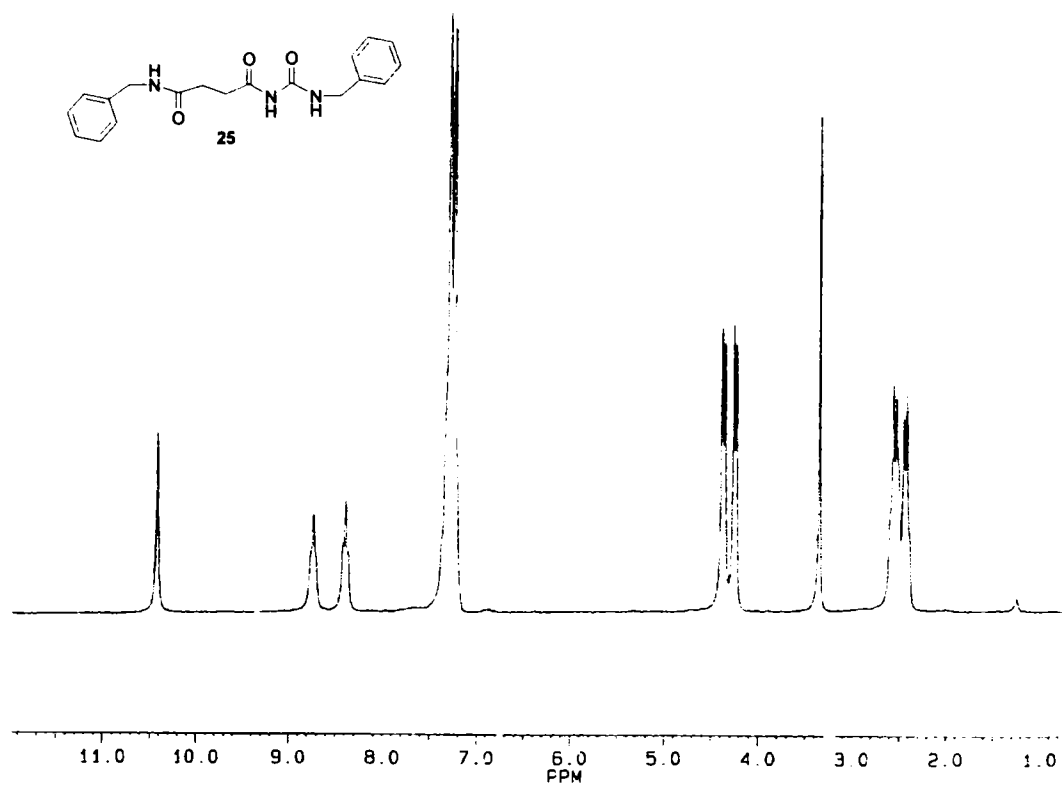
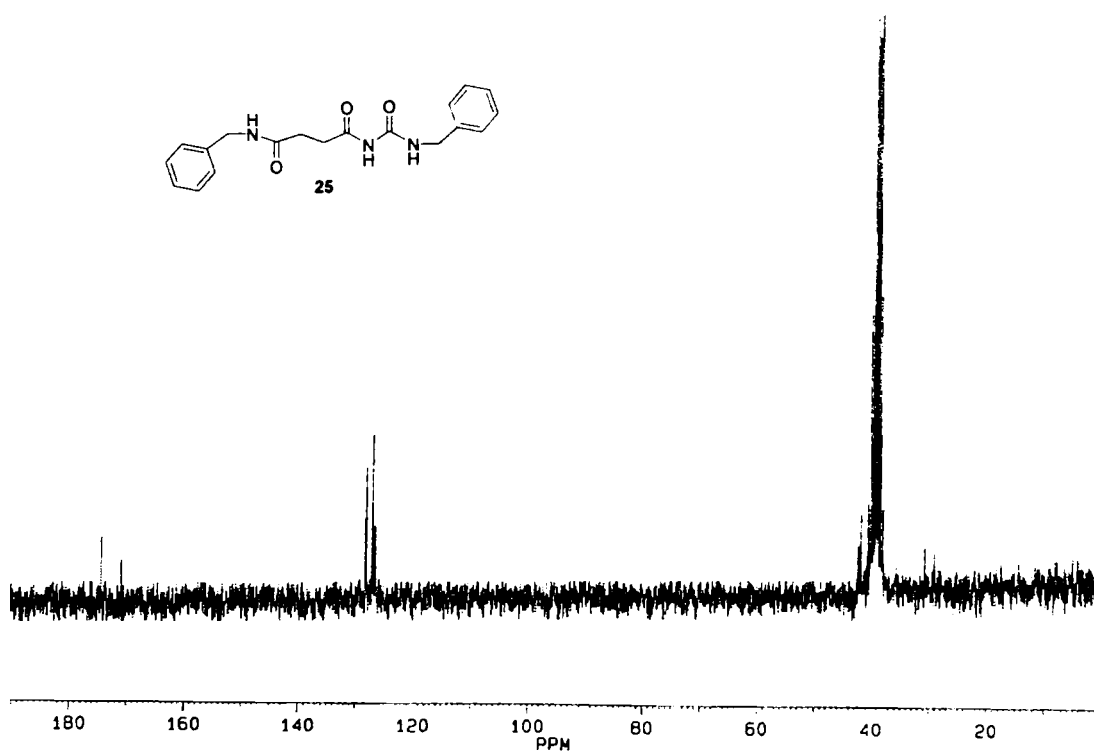


Figura 78. Spectrul de masă al compusului 25

Figura 79. Spectrul ¹H-RMN al compusului 25Figura 80. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 25

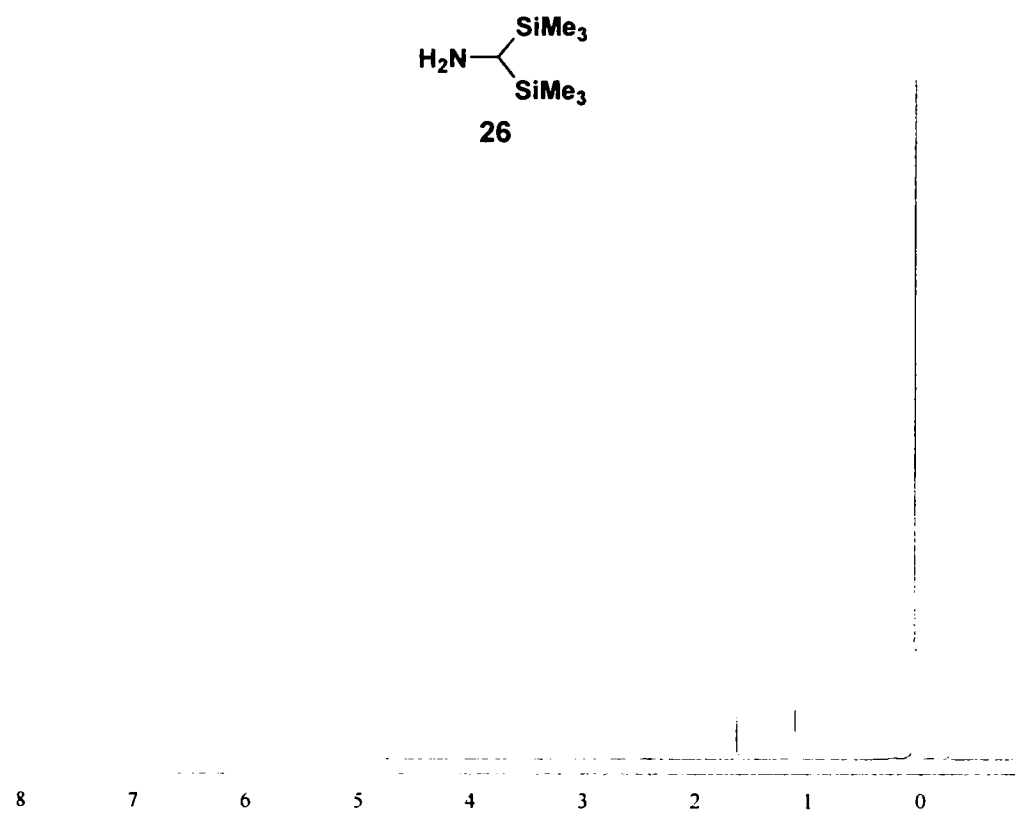


Figura 81. Spectrul ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 26

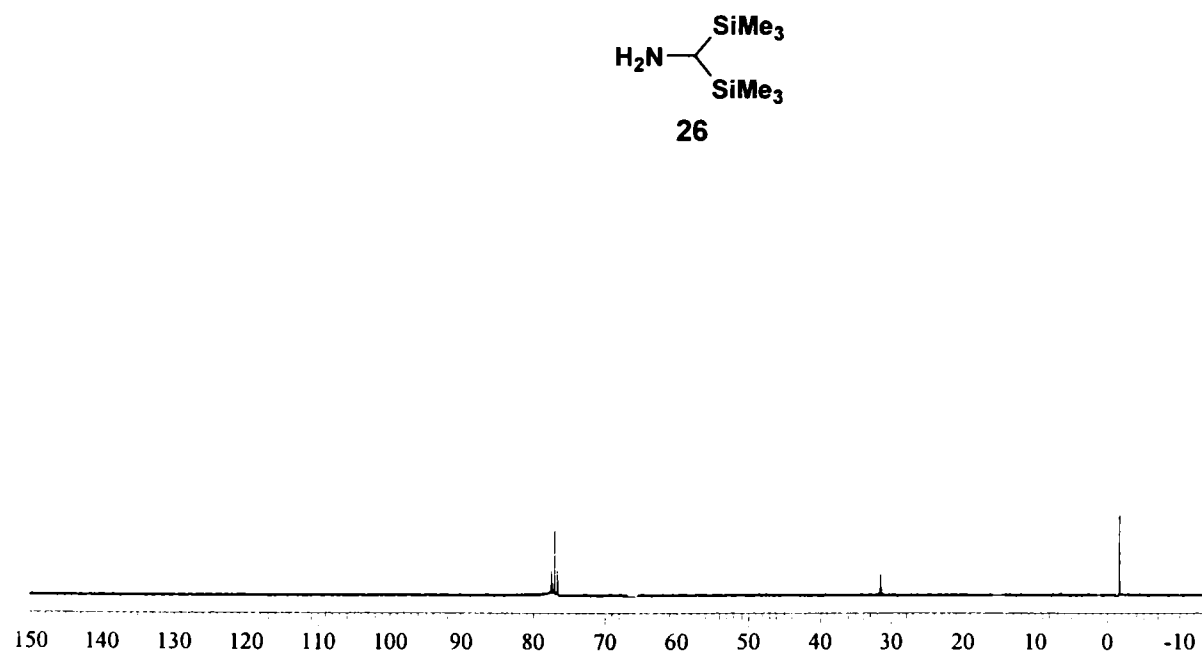


Figura 82. Spectrul ¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 26

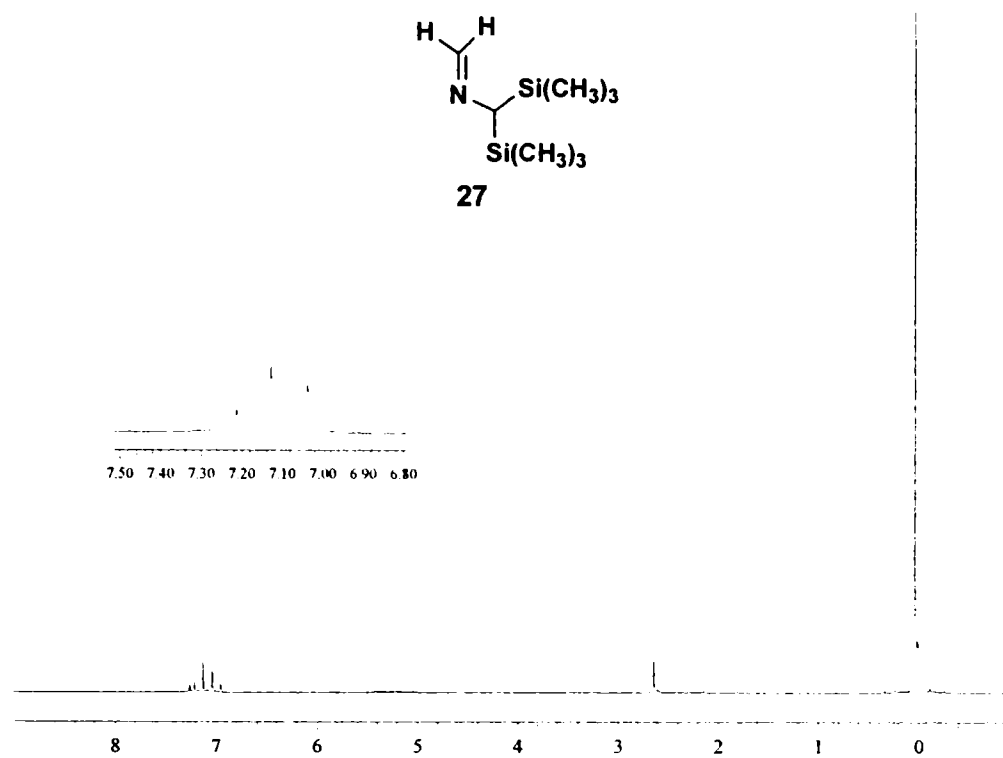


Figura 83. Spectrul ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 27

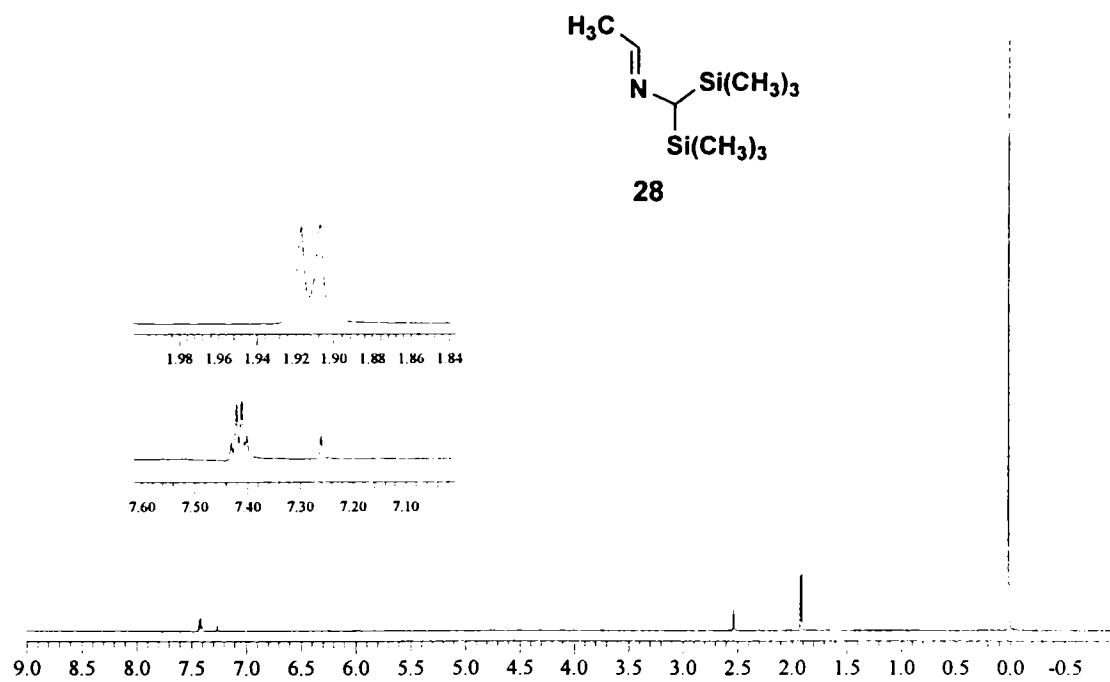


Figura 84. Spectrul ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 28

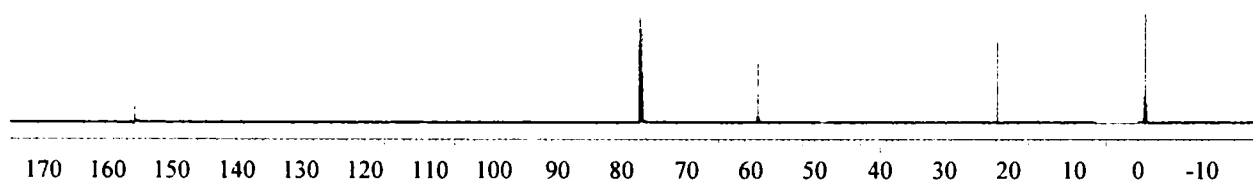
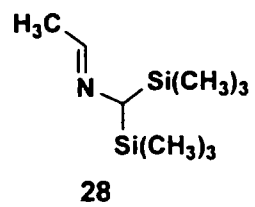


Figura 85. Spectrul ^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 28

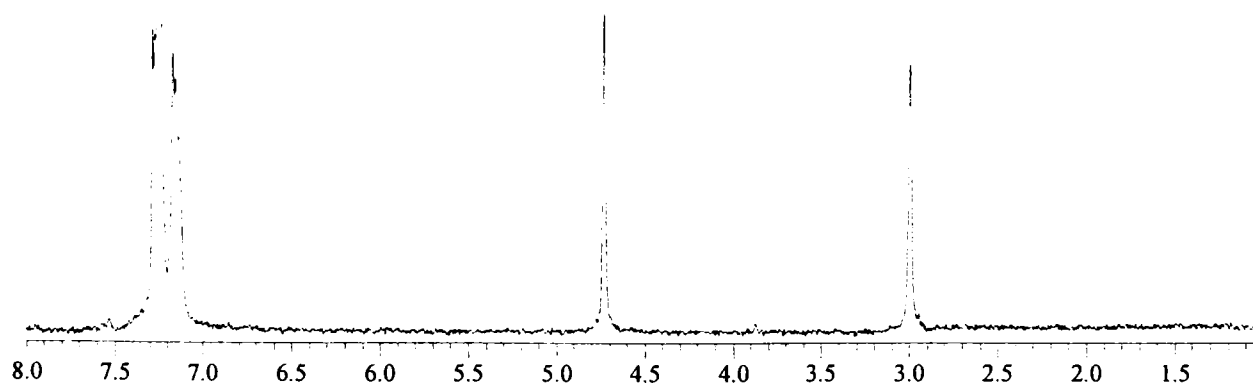
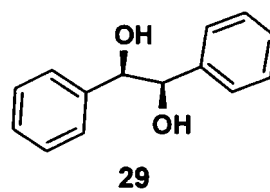


Figura 86. Spectrul ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) al compusului 29

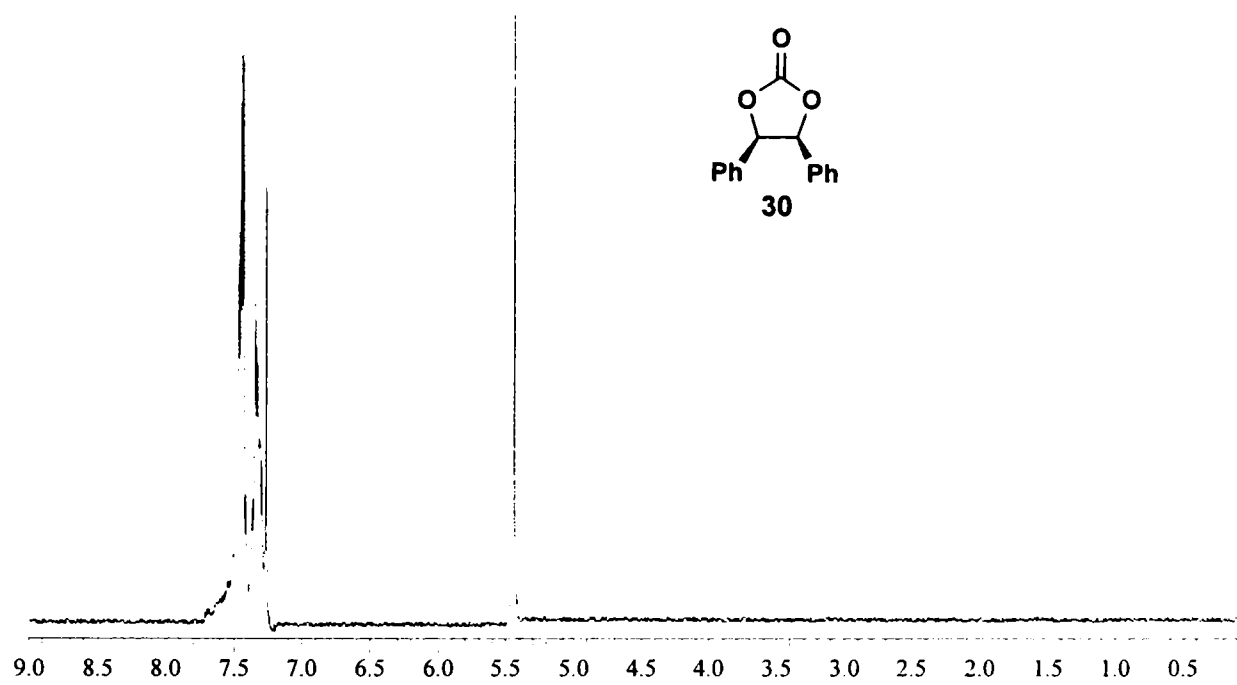


Figura 87. Spectrul ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 30

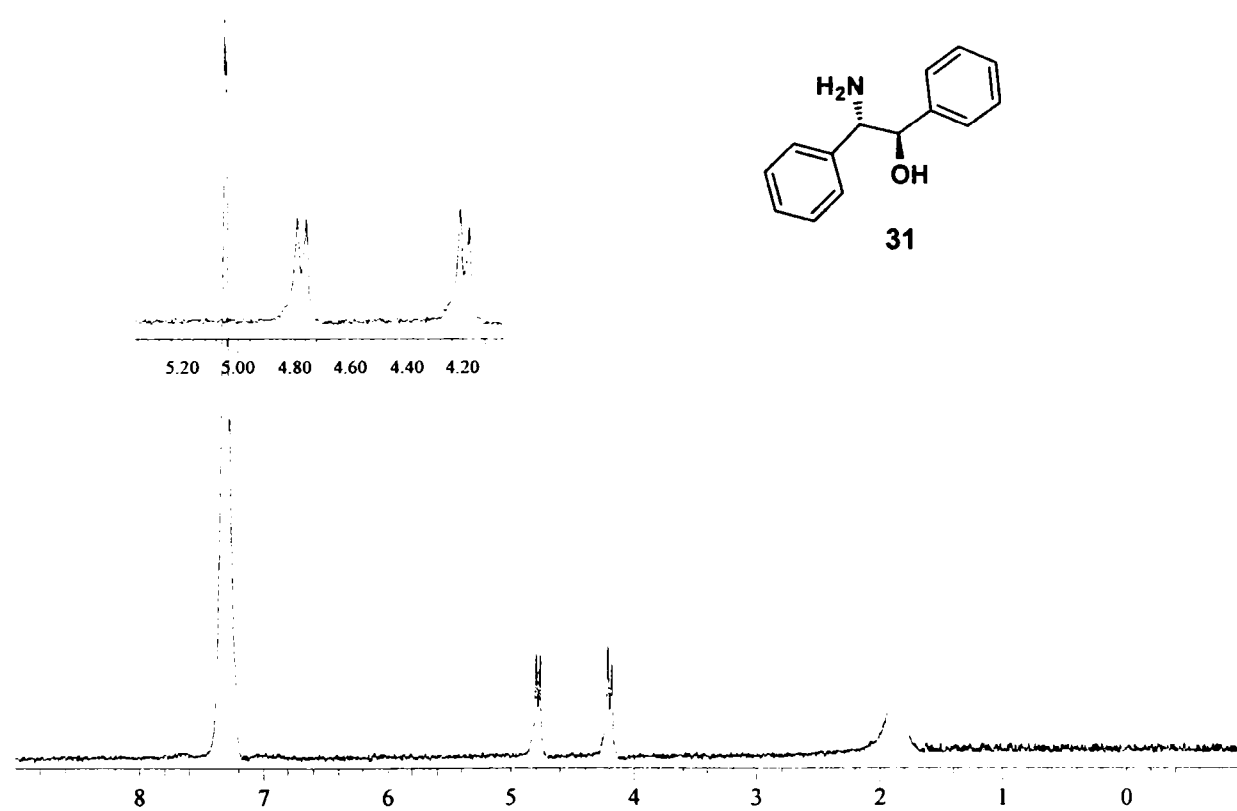


Figura 88. Spectrul ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 31

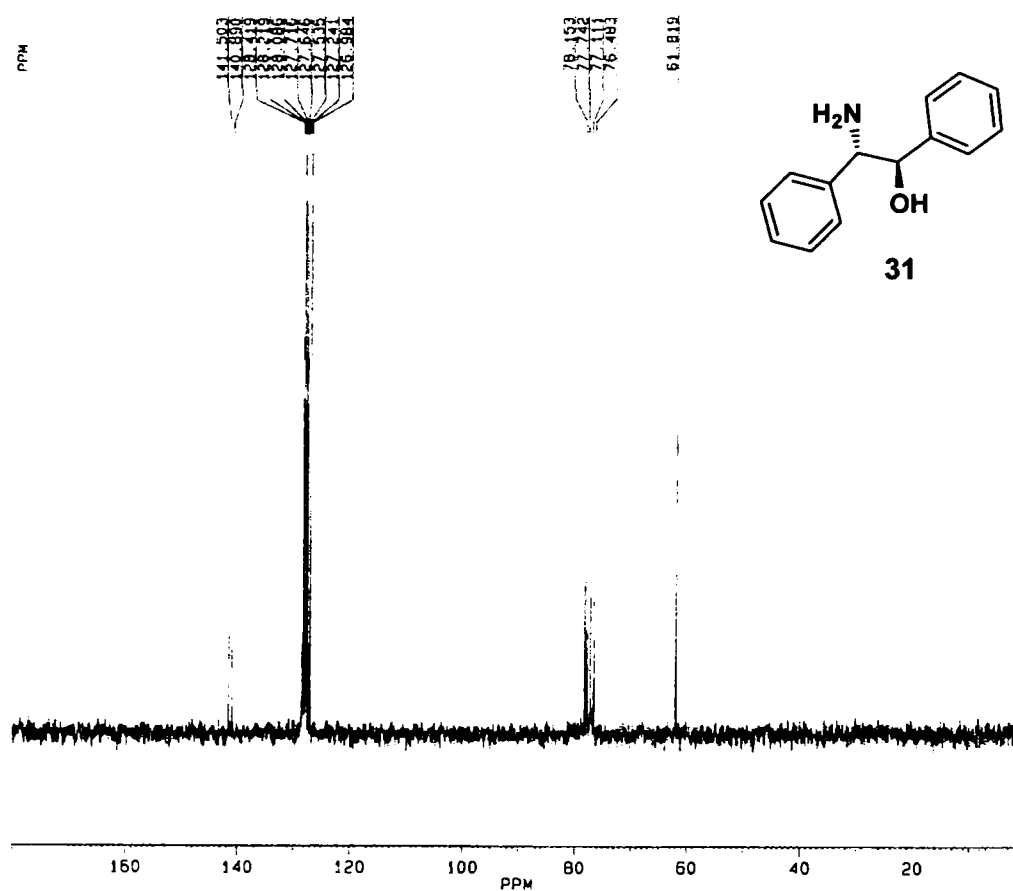


Figura 89. Spectrul ^{13}C -RMN (200 MHz, CDCl_3) al compusului 31

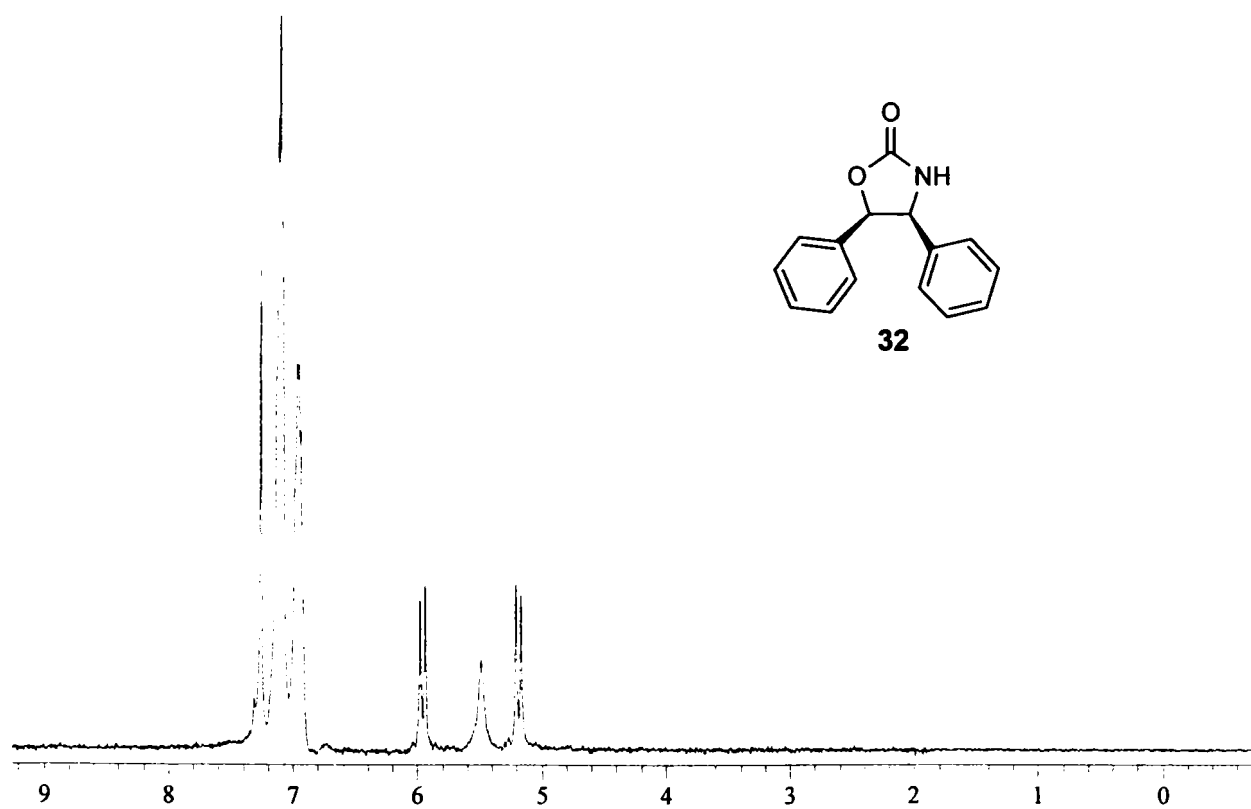


Figura 90. Spectrul ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) al compusului 32

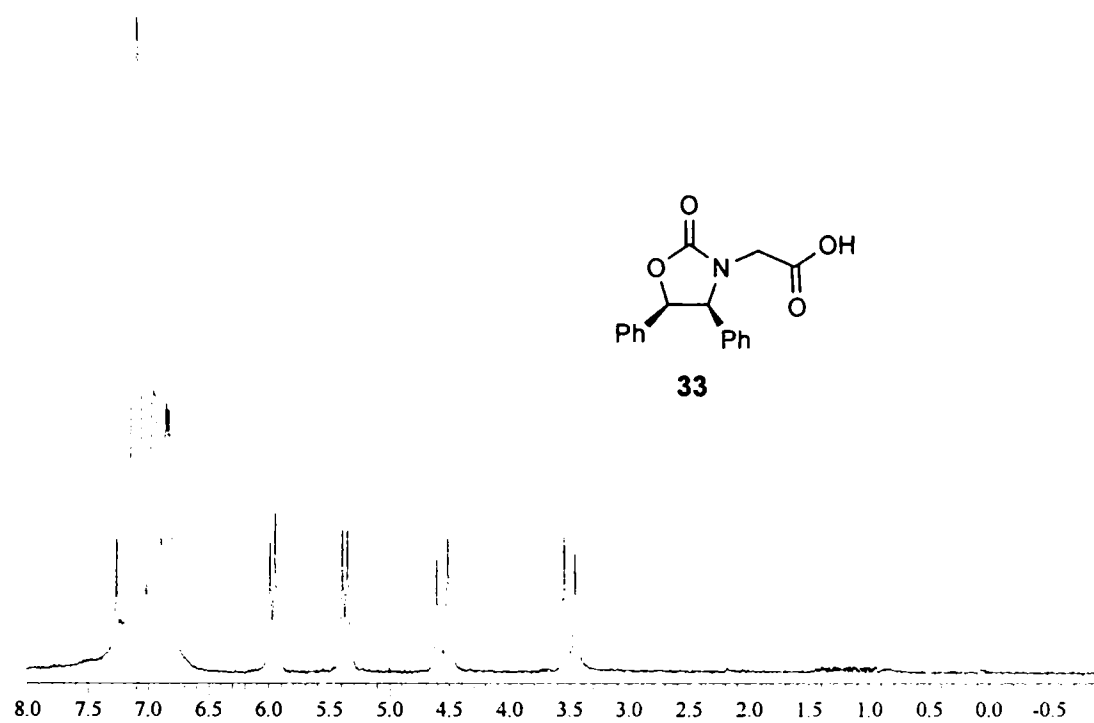


Figura 91. Spectrul ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) al compusului **33**

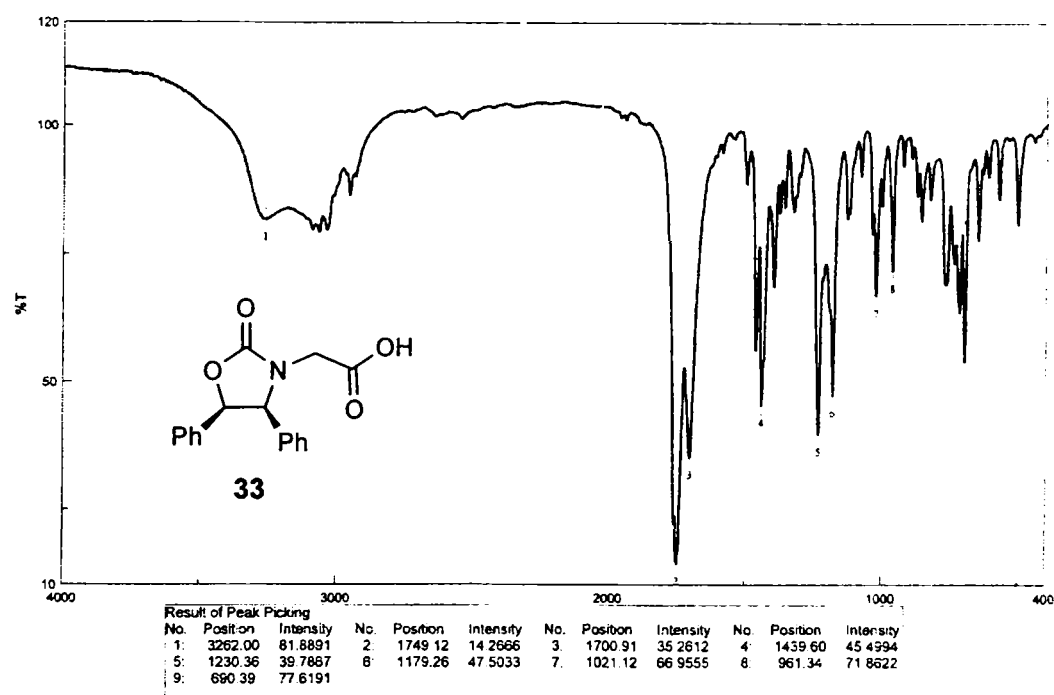


Figura 92. Spectrul IR al compusului **33**

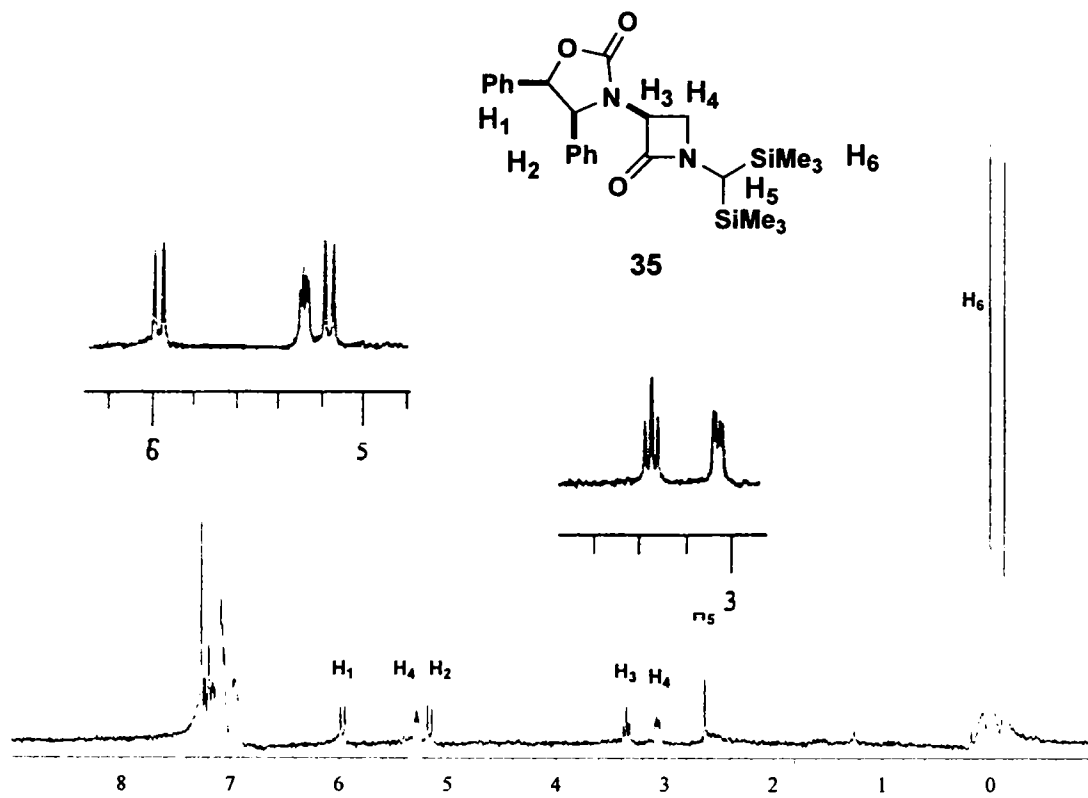


Figura 93. Spectrul $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) al compusului 35

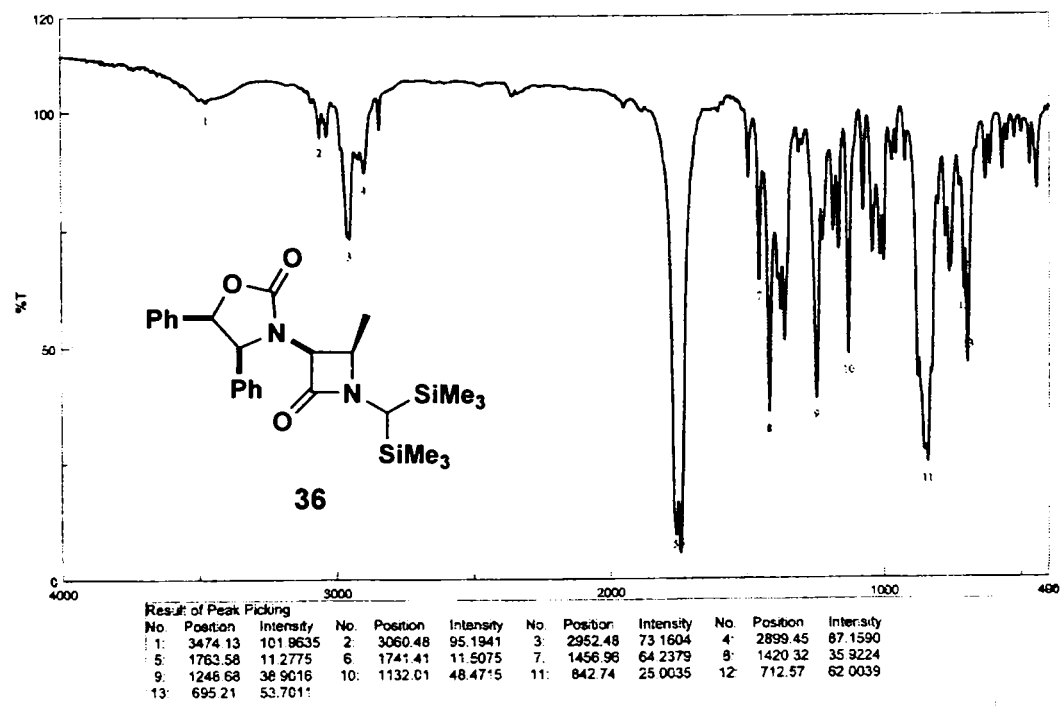


Figura 94. Spectrul IR al compusului 36 cis

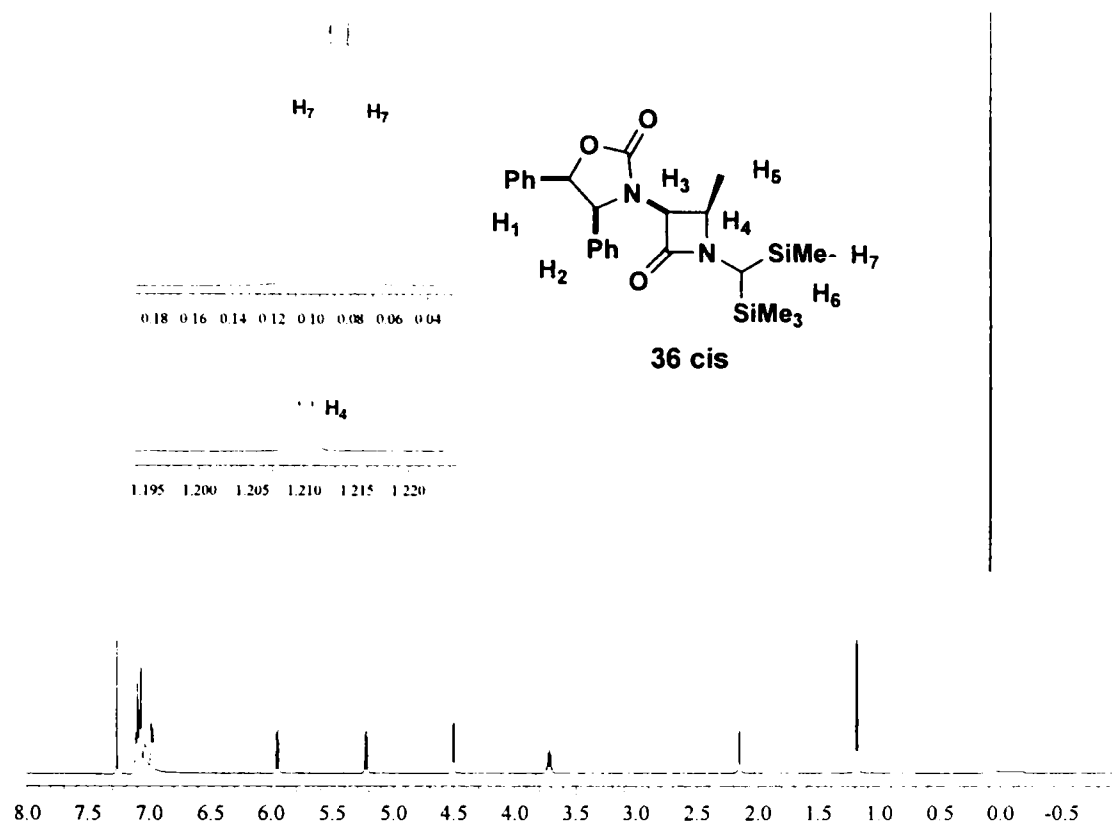


Figura 95. Spectrul ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 36 cis

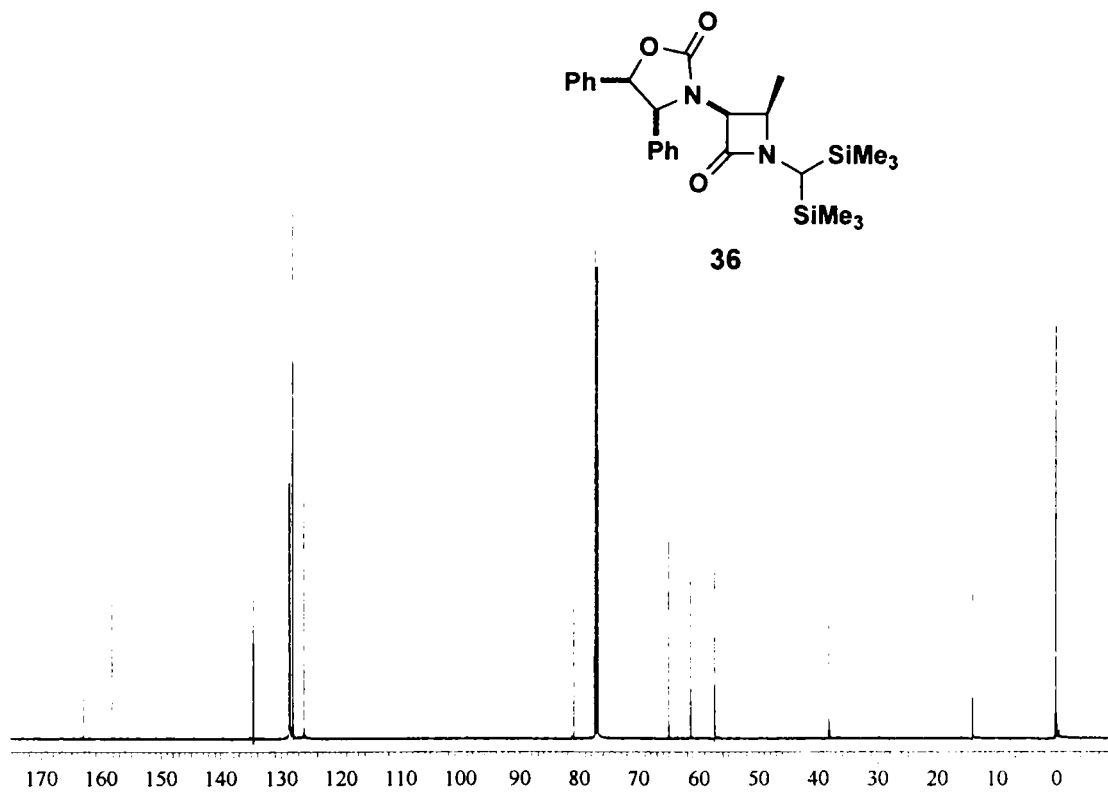


Figura 96. Spectrul ¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 36 cis

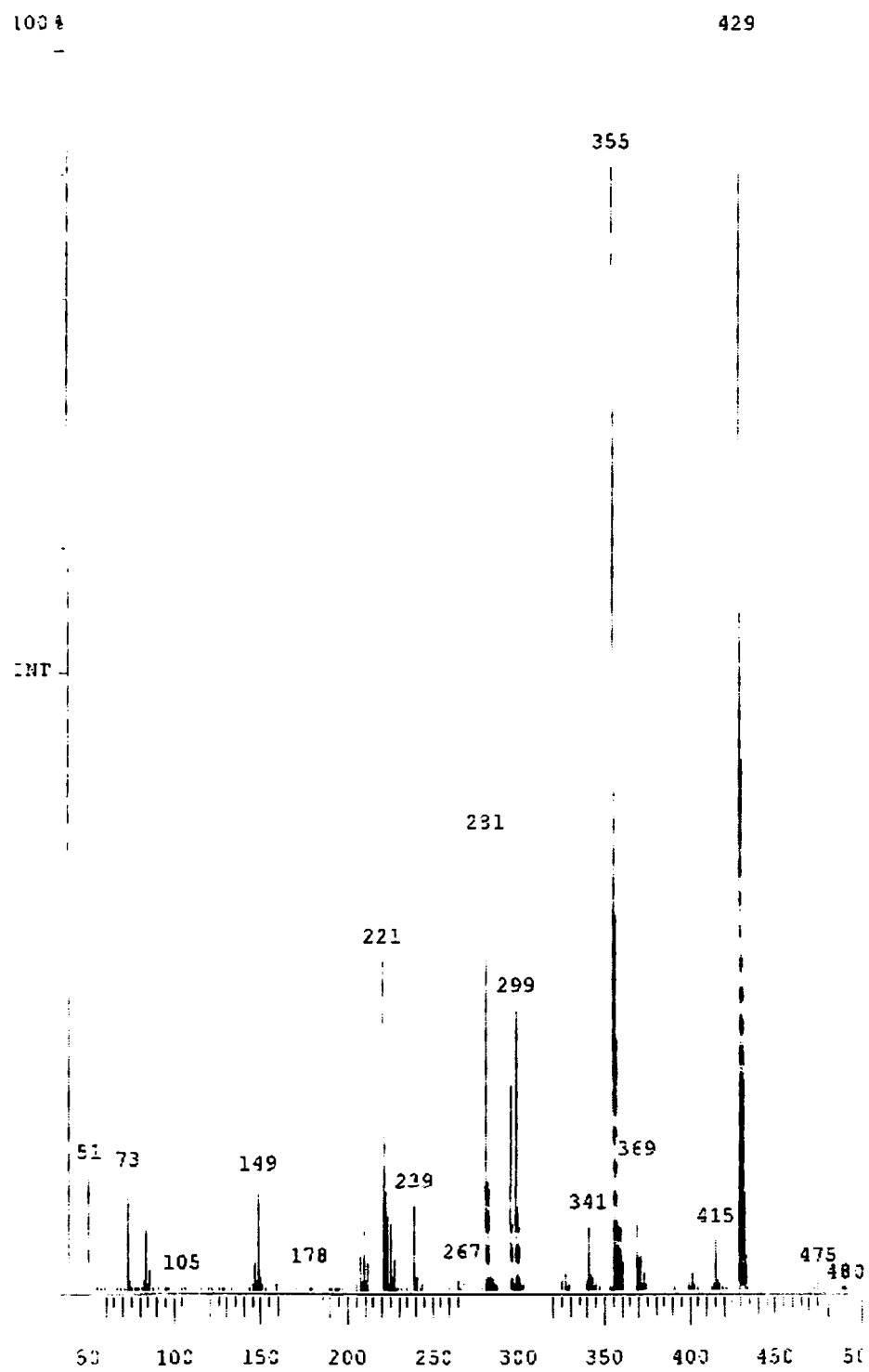


Figura 97. Spectrul de masă al compusului 36 *cis*

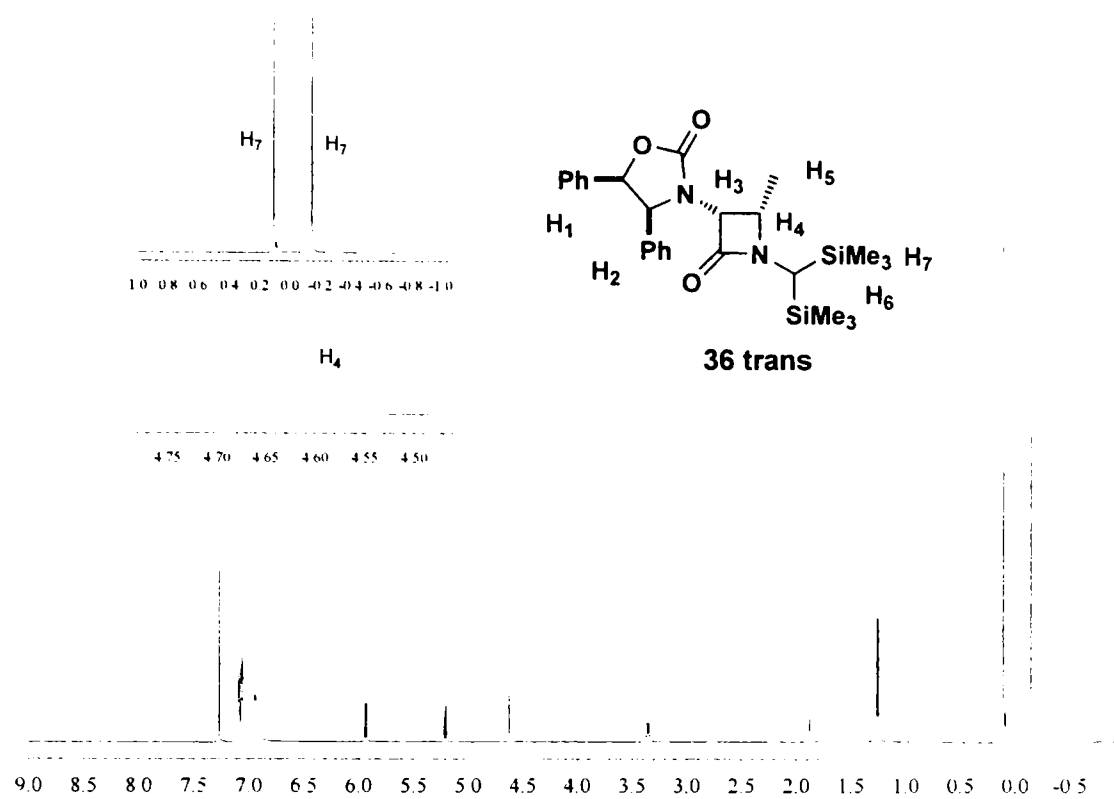


Figura 98. Spectrul ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 36 trans

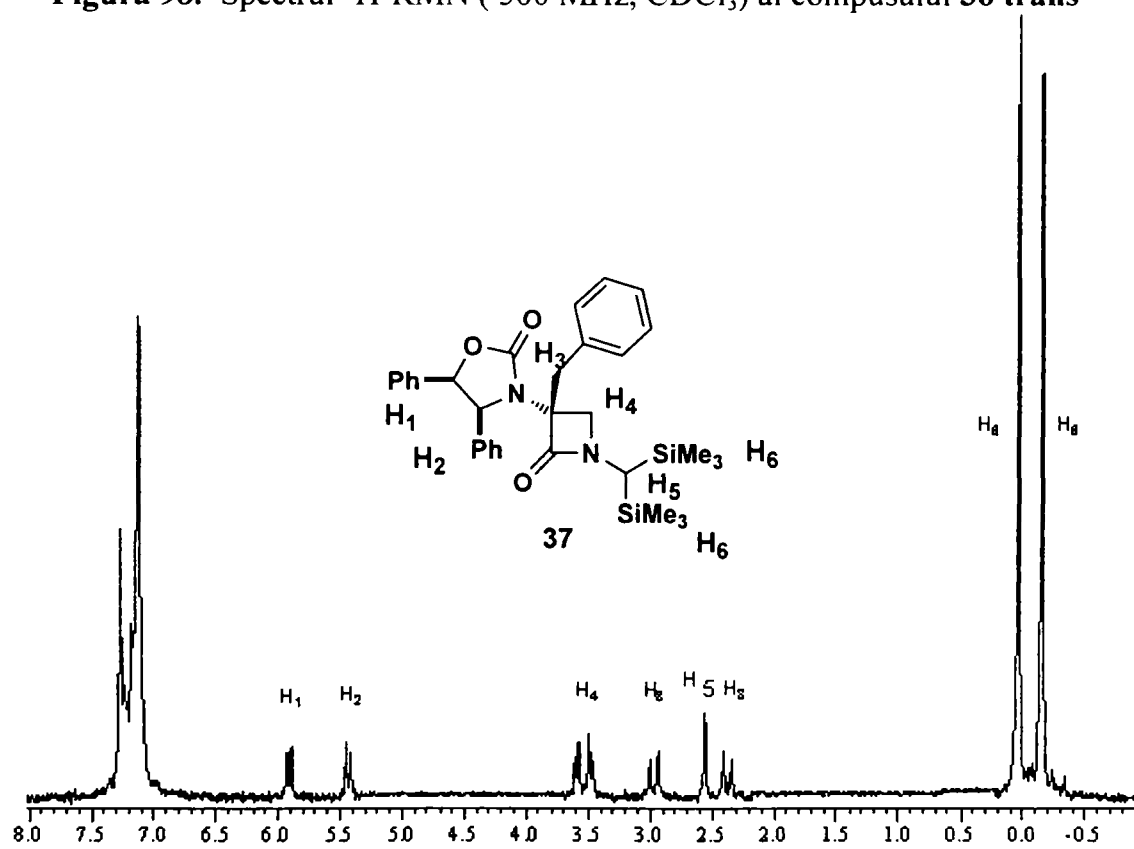


Figura 99. Spectrul ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 37

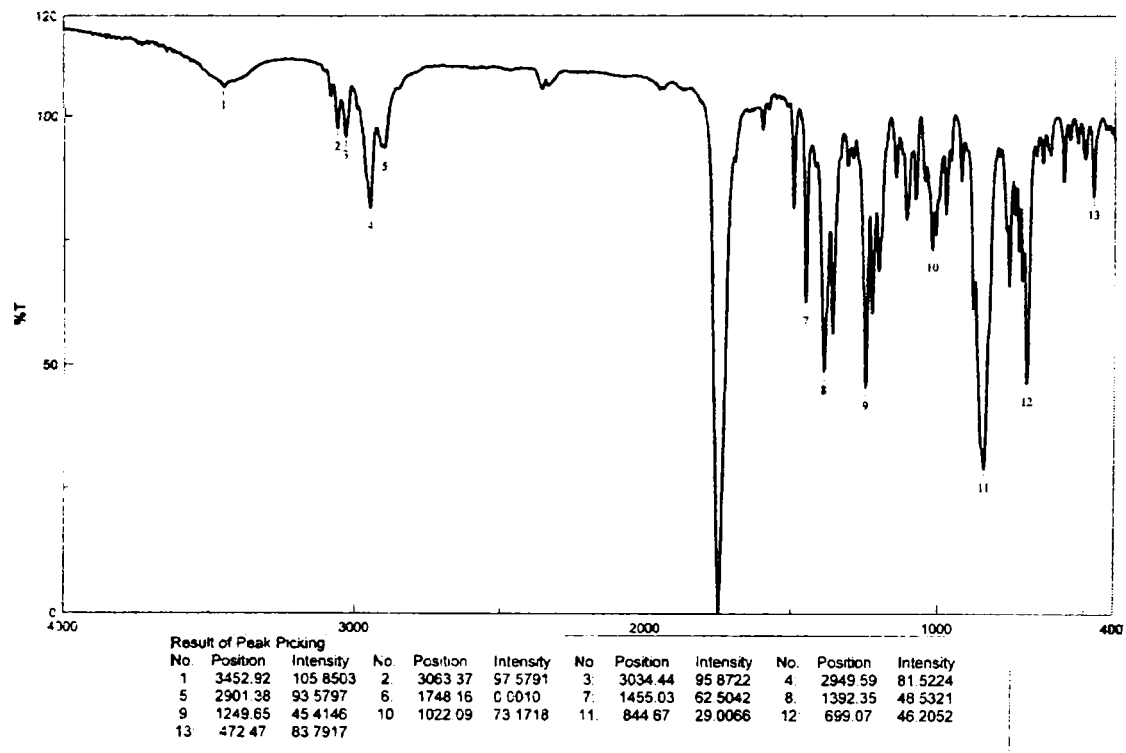


Figura 100. Spectrul IR al compusului 38

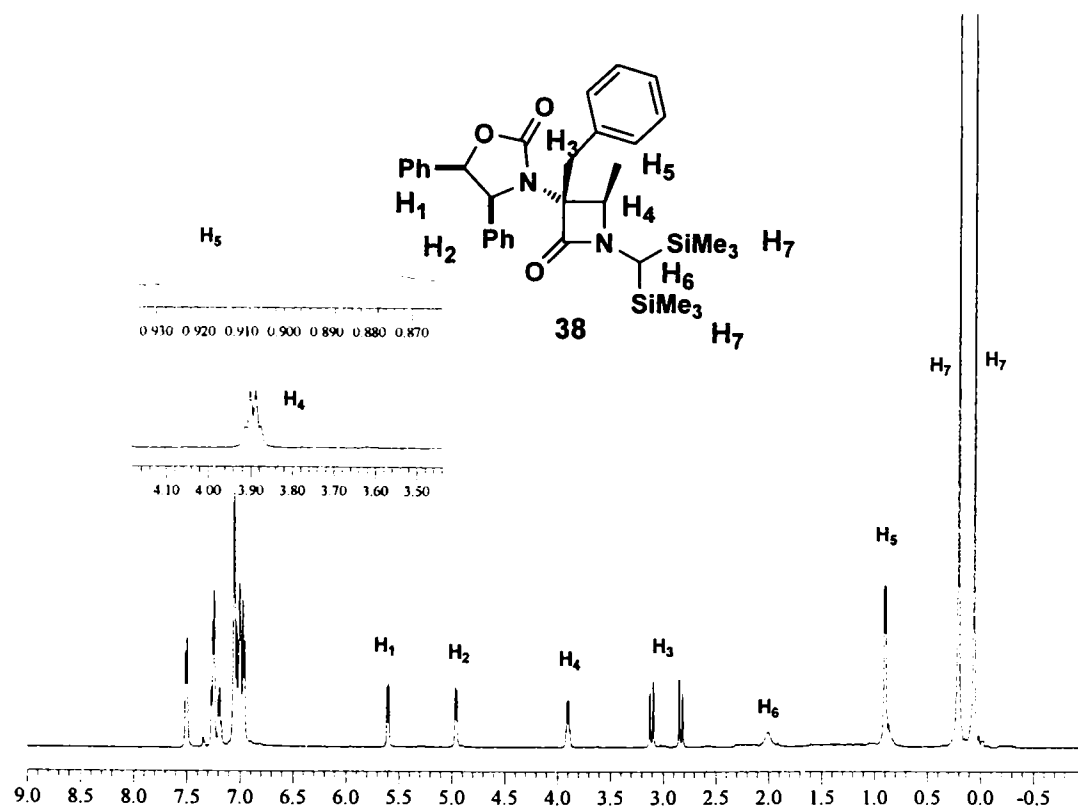


Figura 101. Spectrul ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 38

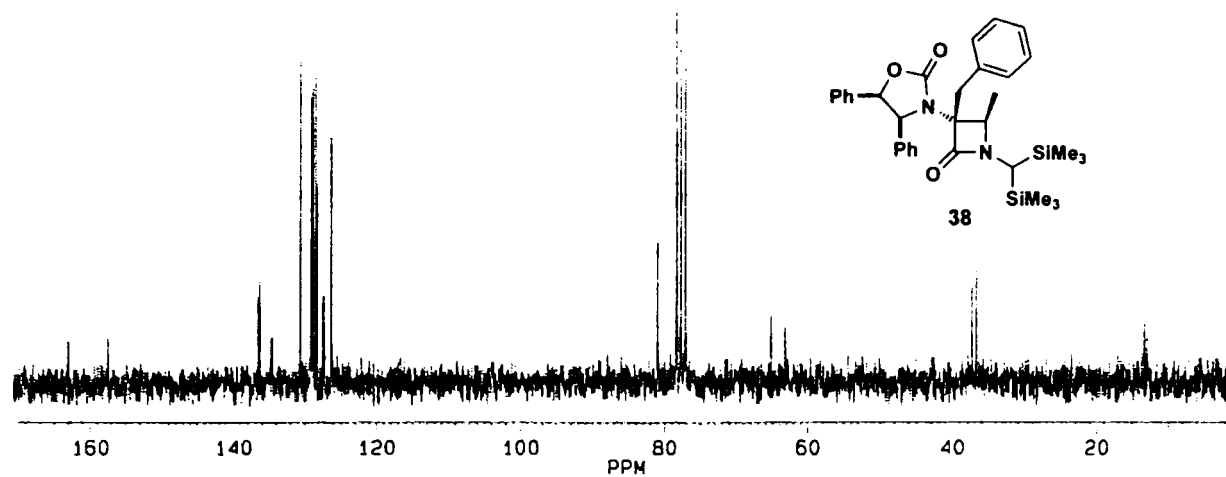


Figura 102. Spectrul ^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 38

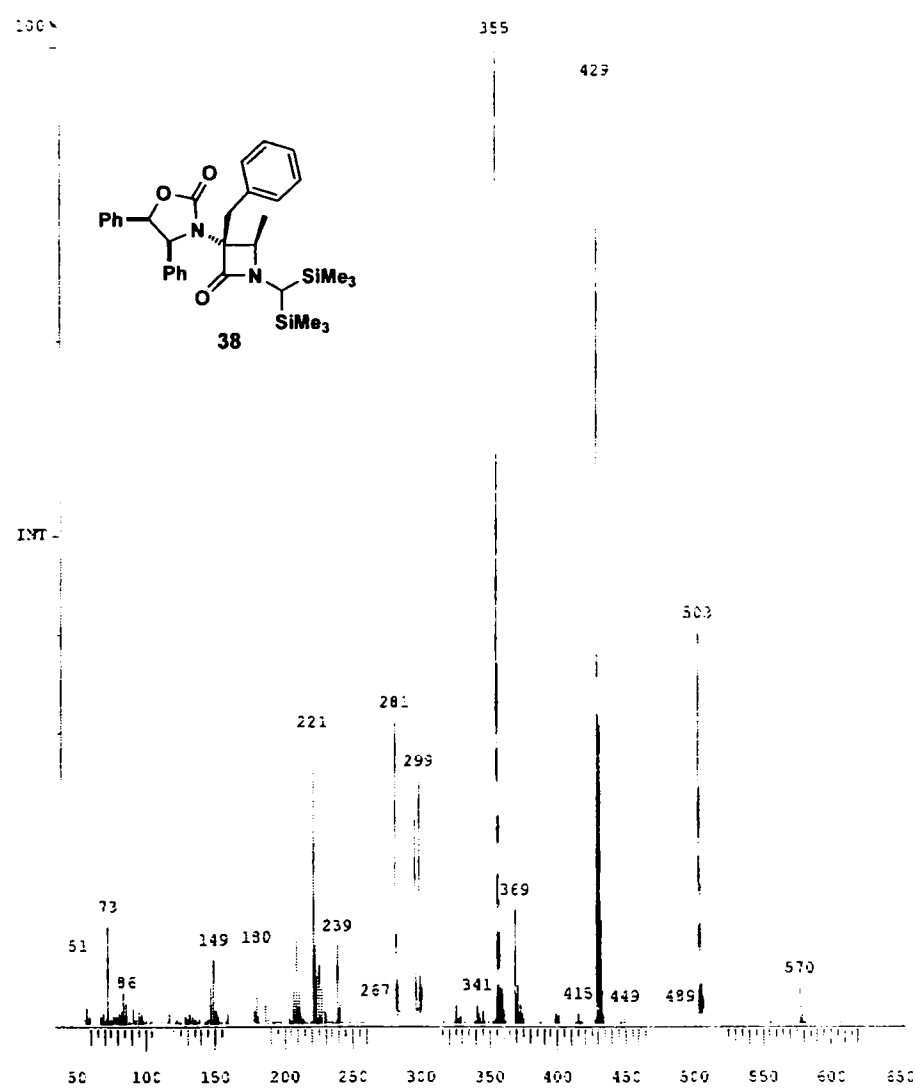


Figura 103. Spectrul de masă al compusului 38

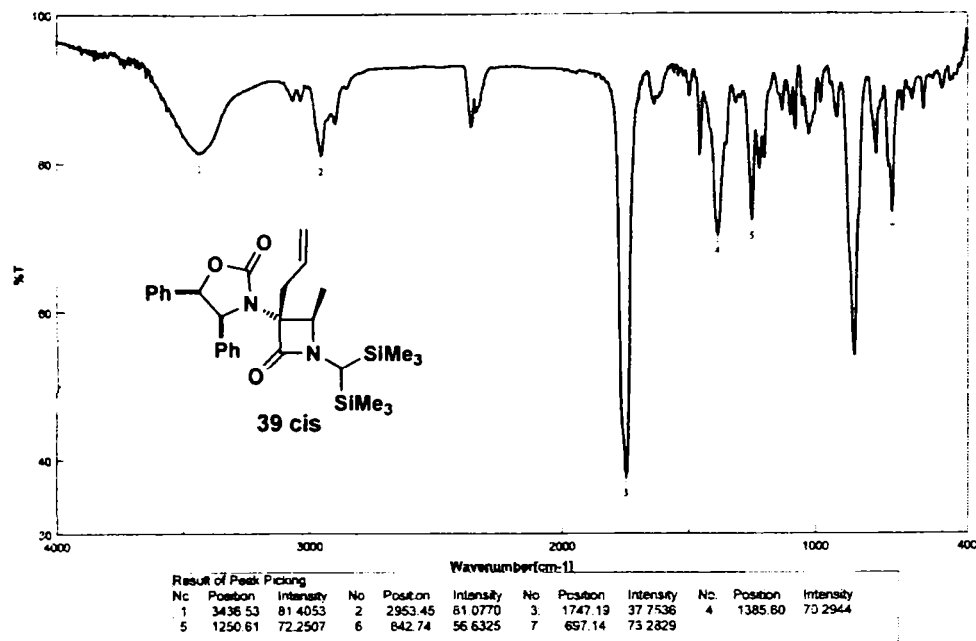


Figura 104. Spectrul IR al compusului 39 cis

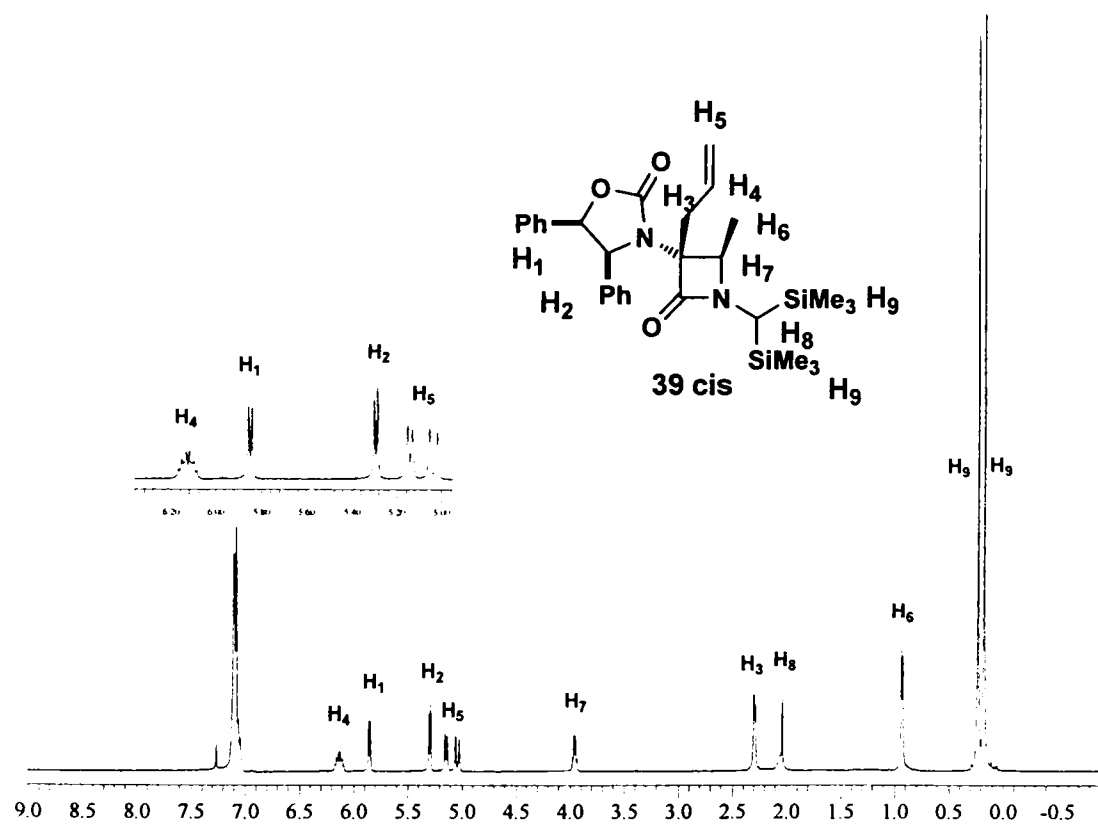


Figura 105. Spectrul ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 39 cis

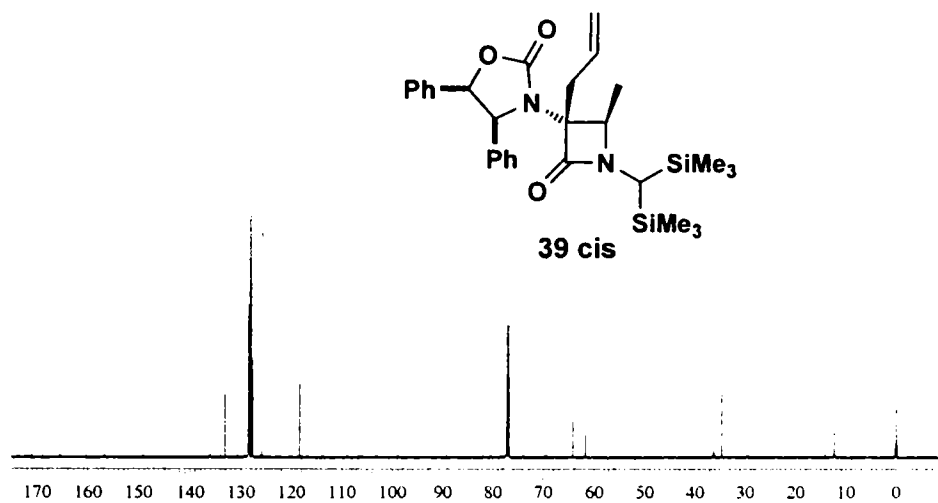


Figura 106. Spectrul ¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 39 cis

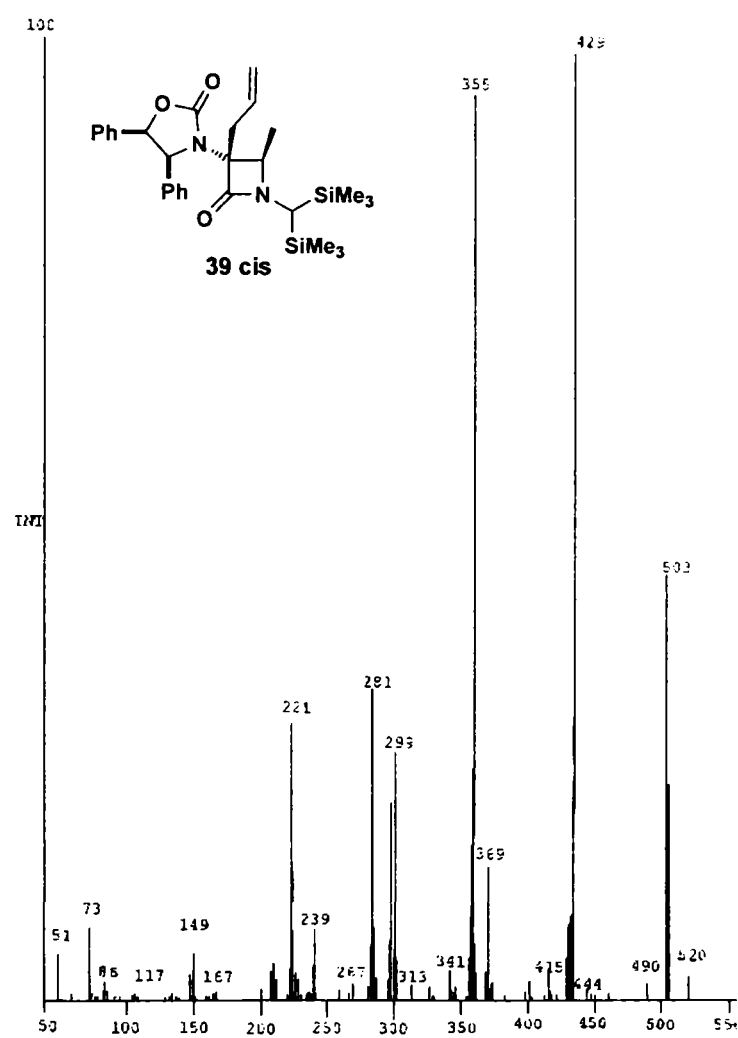


Figura 107. Spectrul de masă al compusului 39 cis

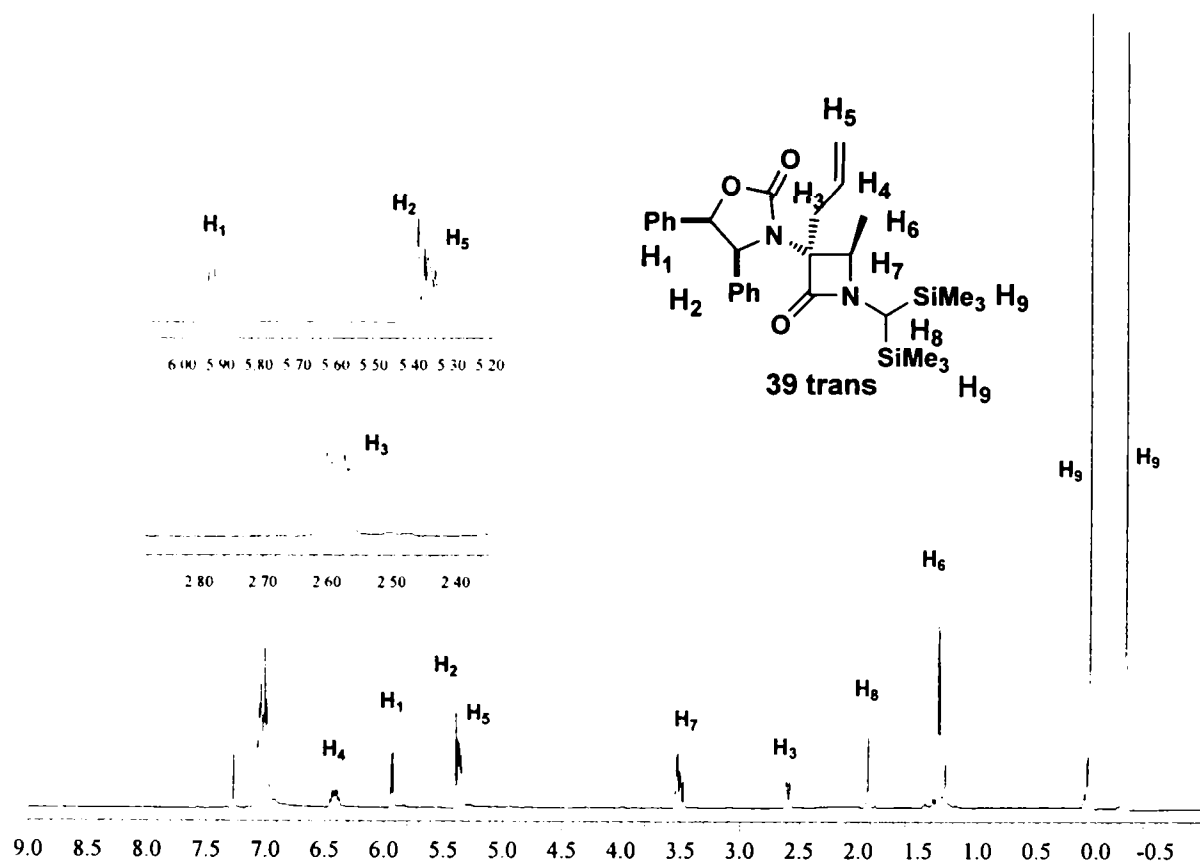


Figura 108. Spectrul $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) al compusului **39 trans**

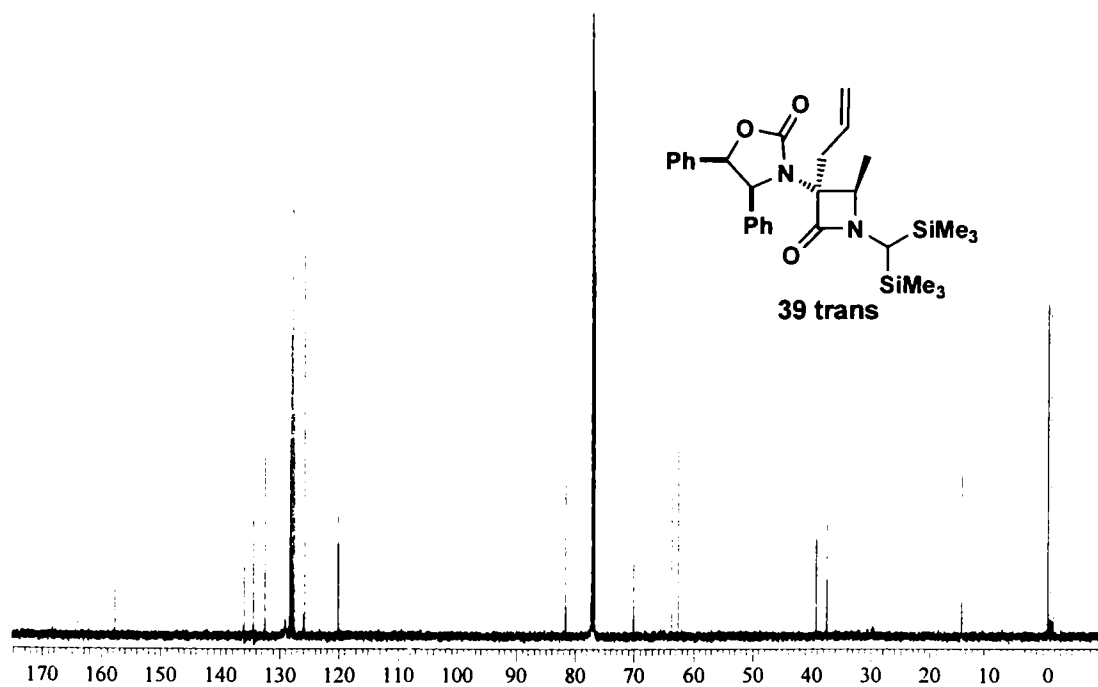


Figura 109. Spectrul $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) al compusului **39 trans**

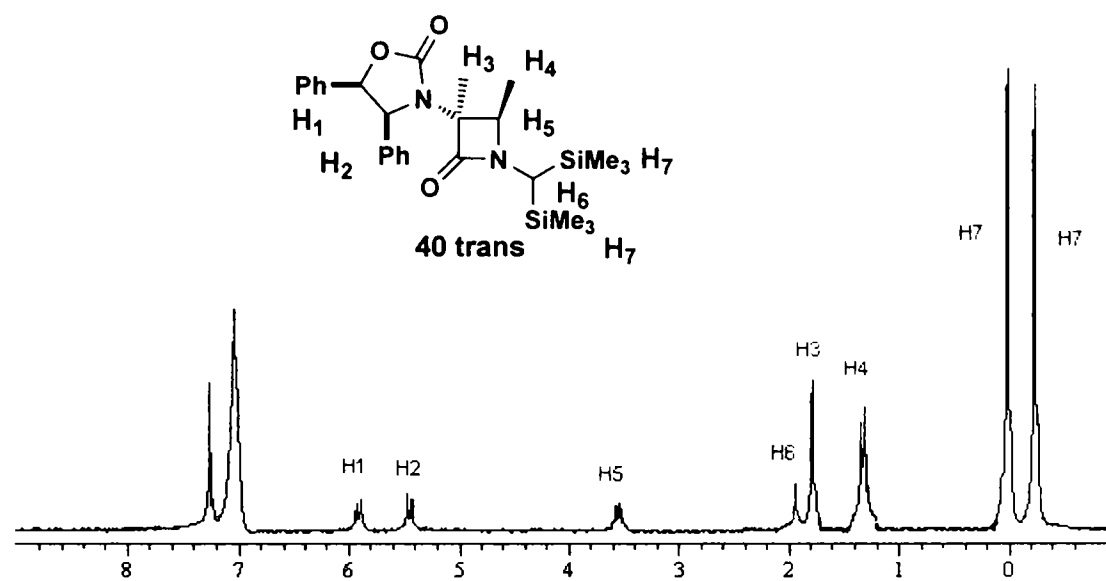


Figura 110. Spectrul ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului **40 trans**

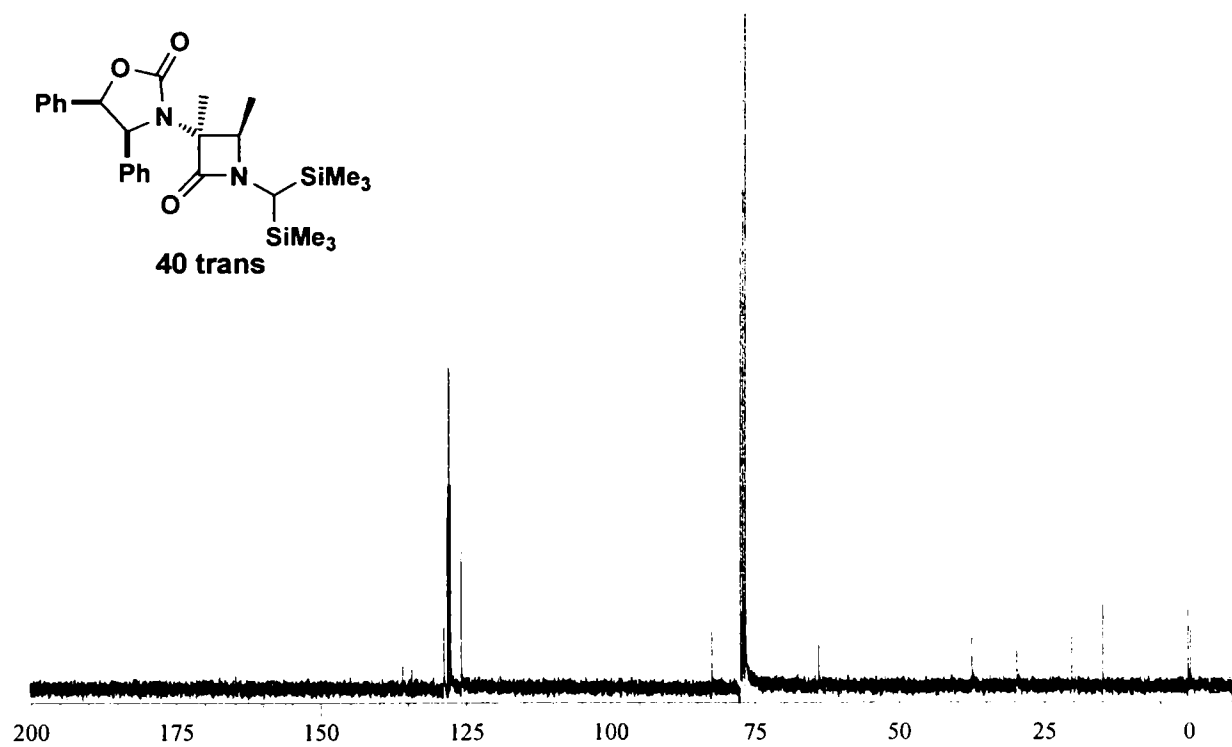


Figura 111. Spectrul ¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului **40 trans**

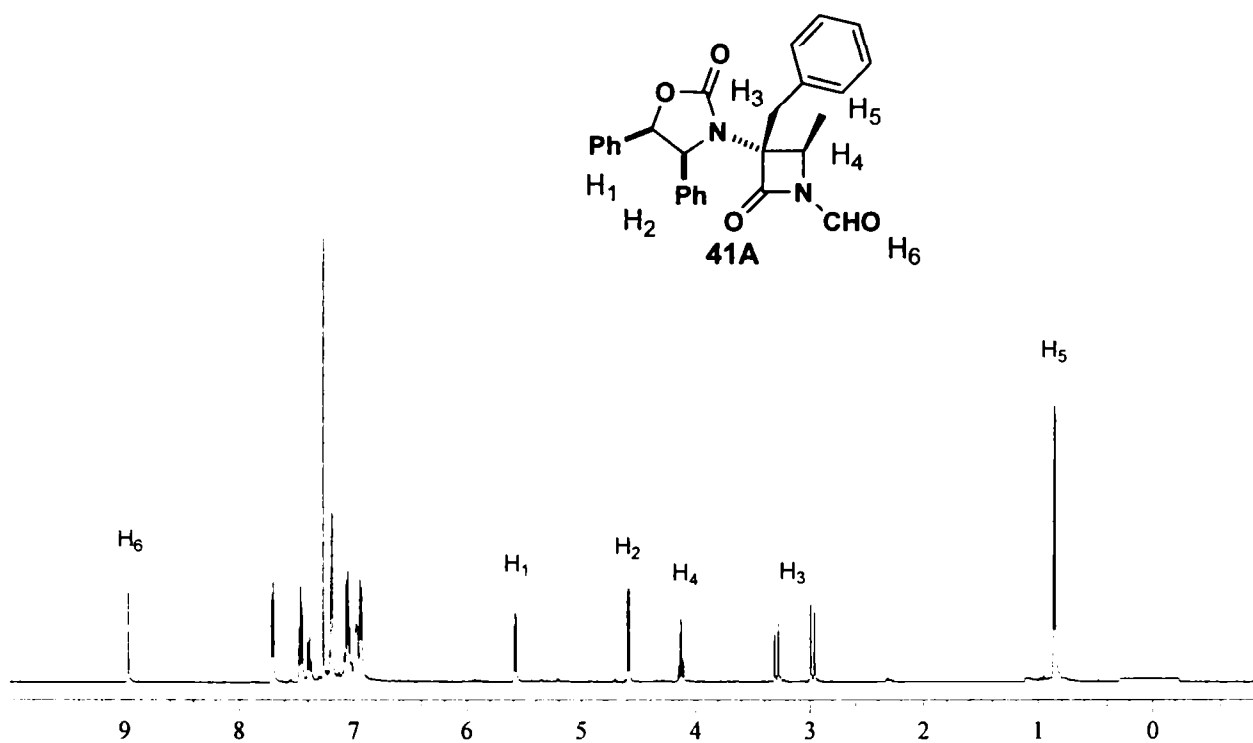


Figura 112. Spectrul ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 41A

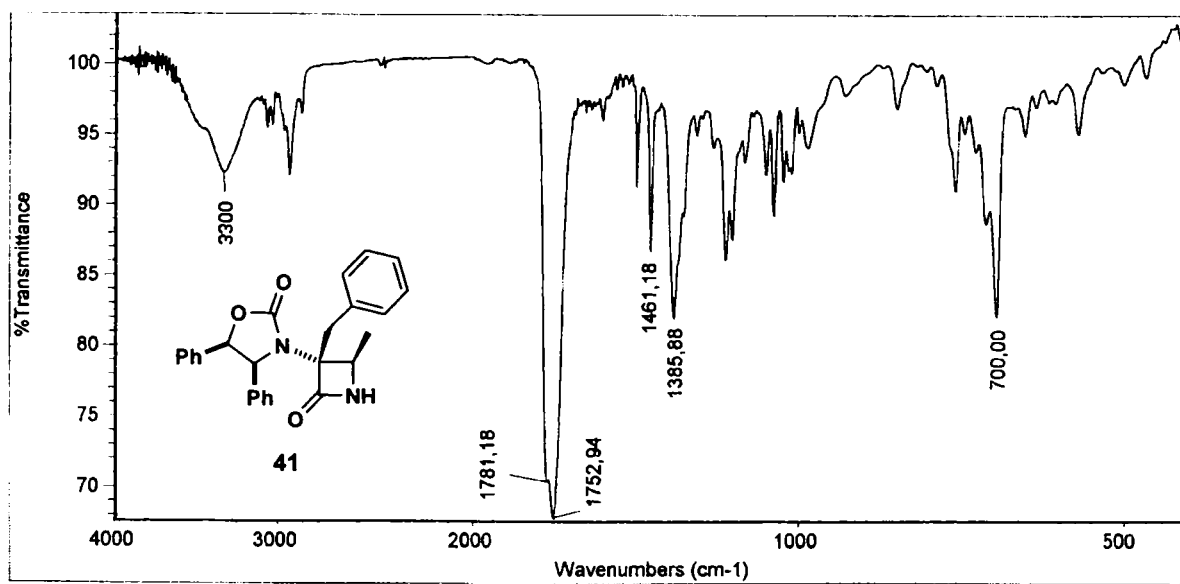


Figura 113. Spectrul IR al compusului 41

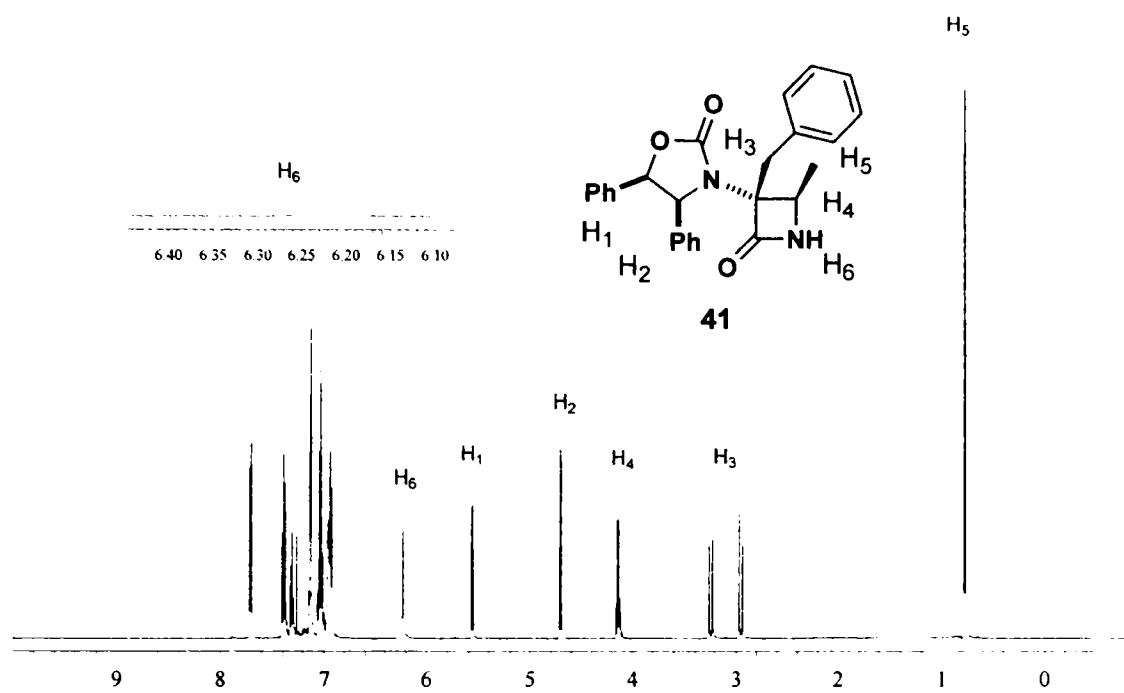


Figura 114. Spectrul $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) al compusului **41**

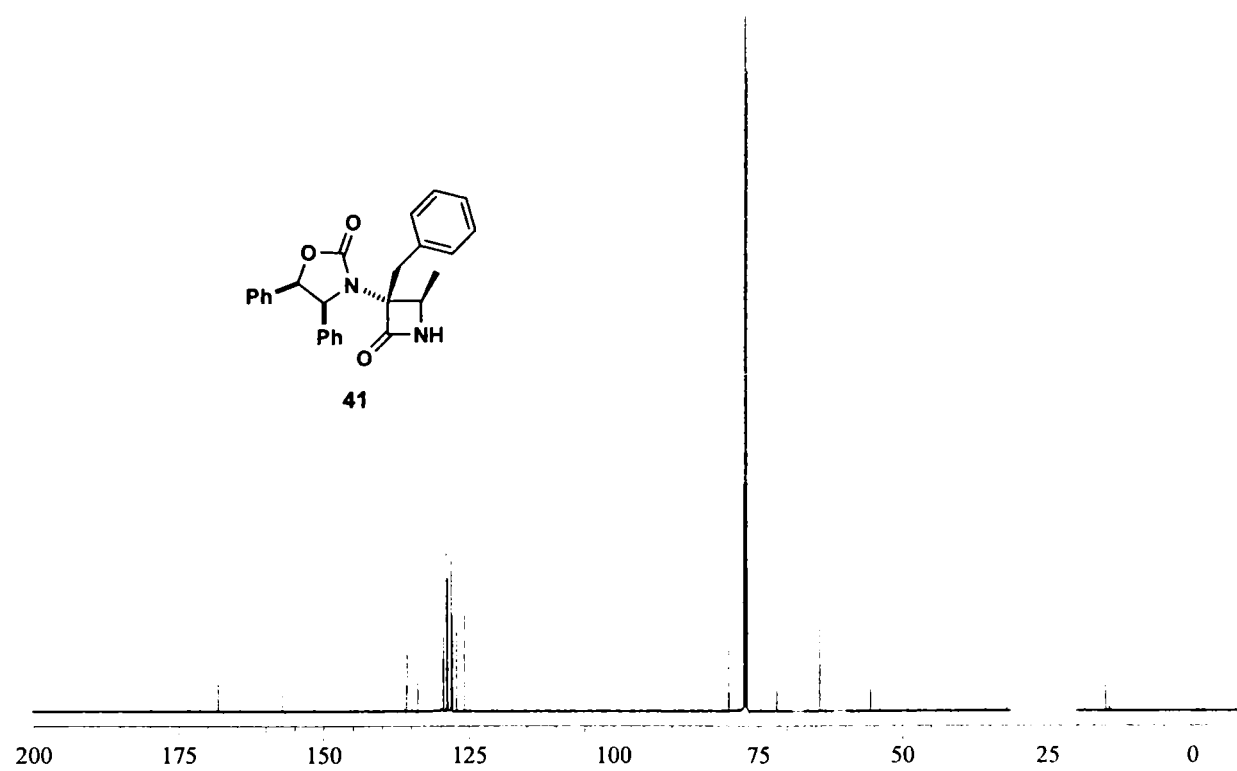


Figura 115. Spectrul $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) al compusului **41**

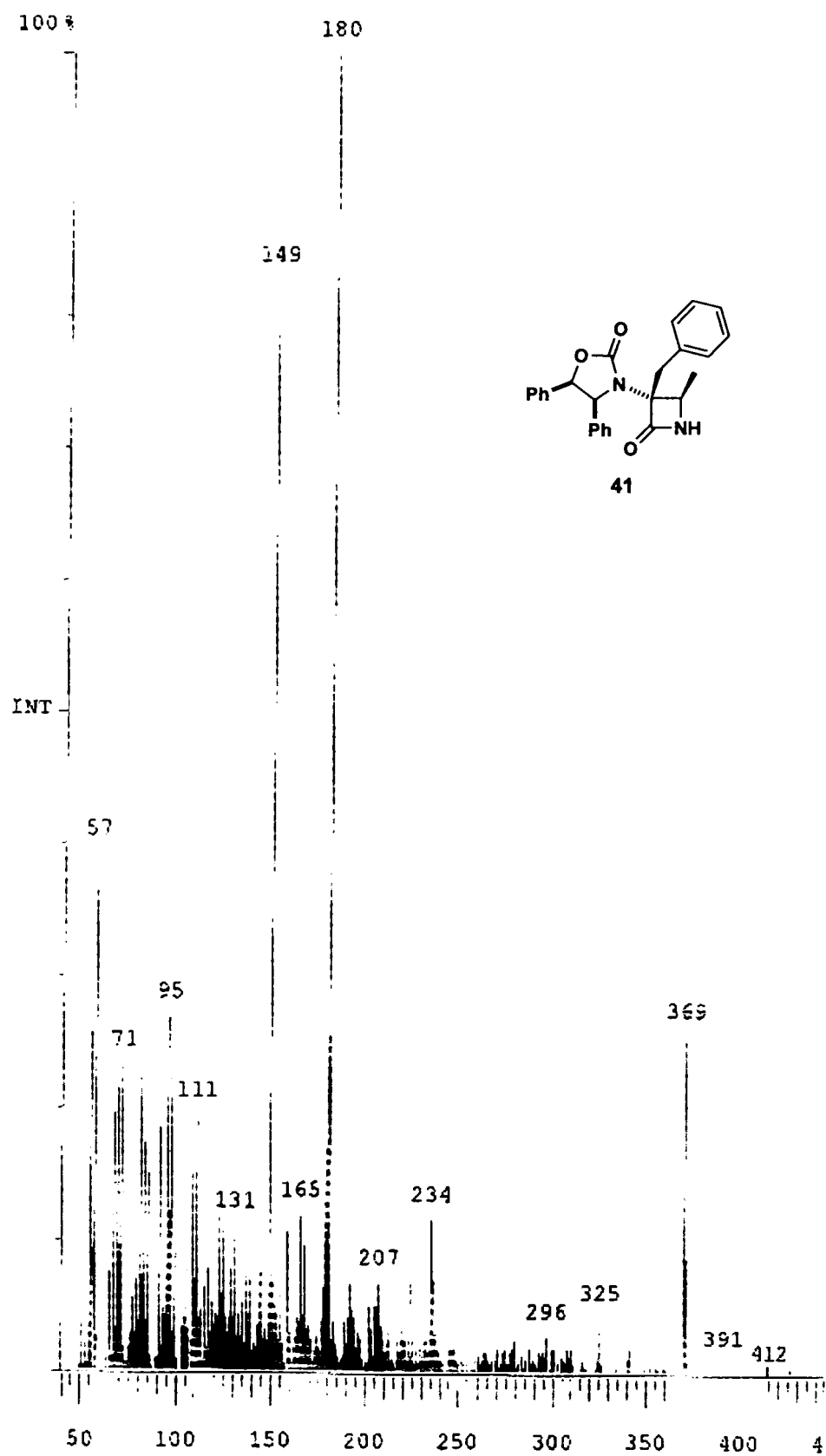


Figura 116. Spectrul de masă al compusului 41

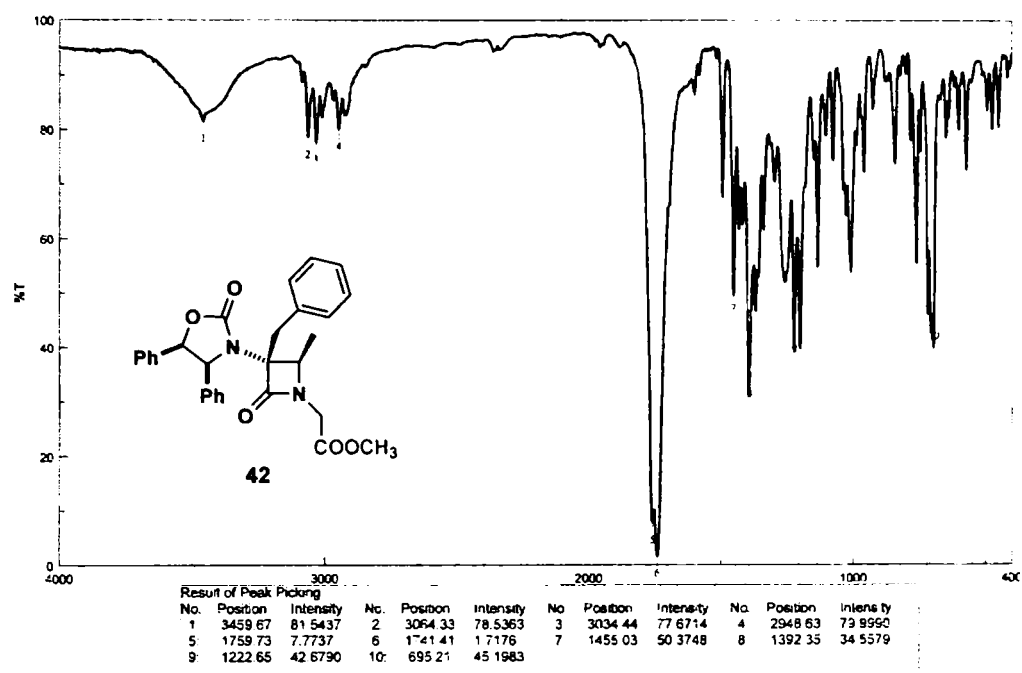


Figura 117. Spectrul IR al compusului 42

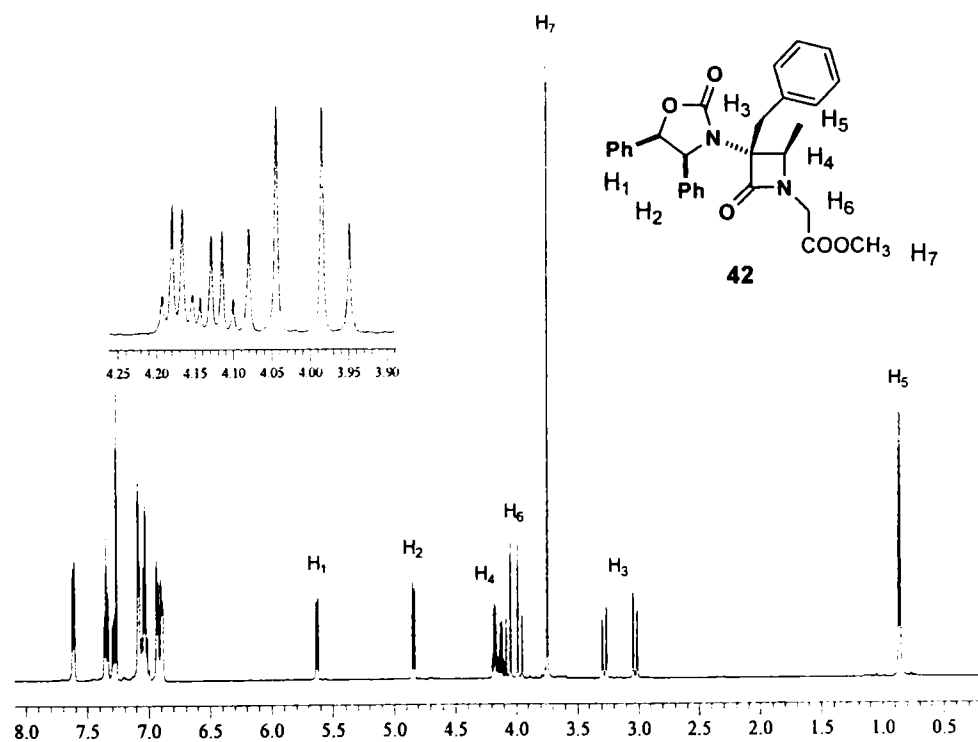


Figura 118. Spectrul ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 42

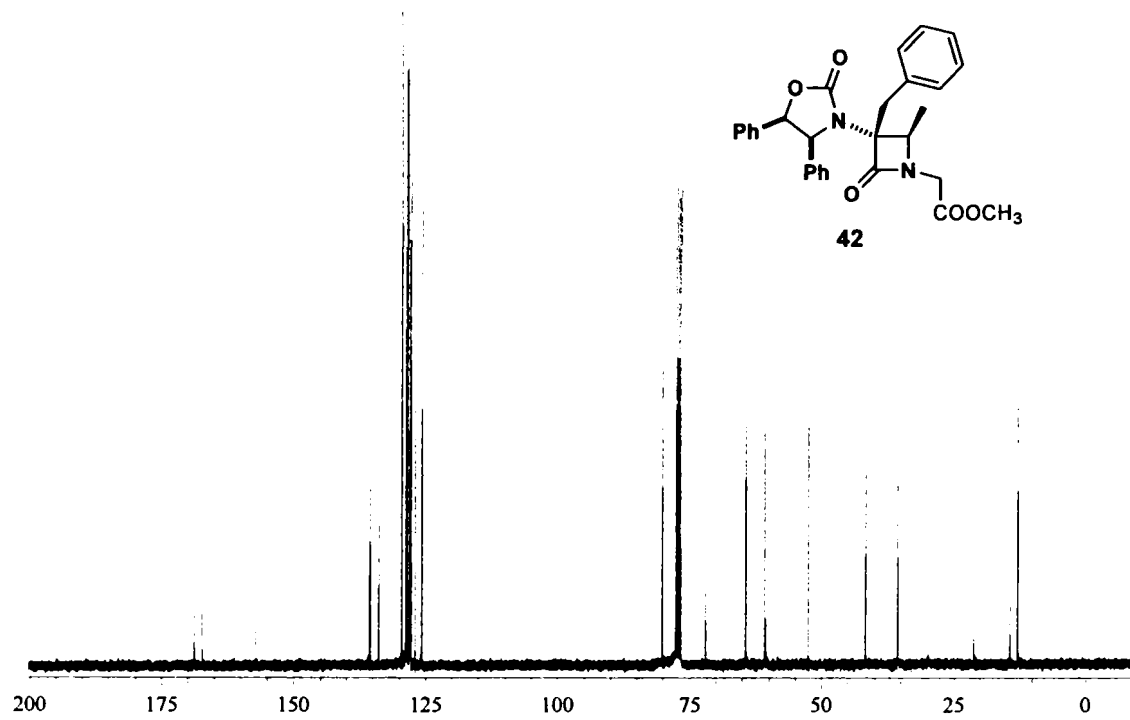


Figura 119. Spectrul ^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 42

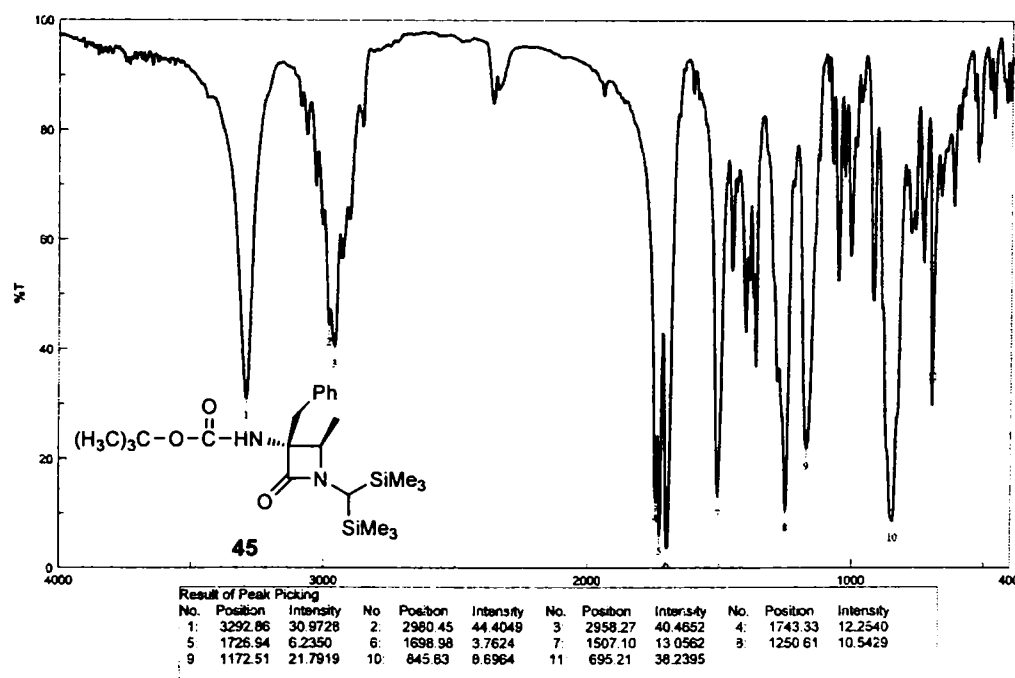


Figura 120. Spectrul IR al compusului 45

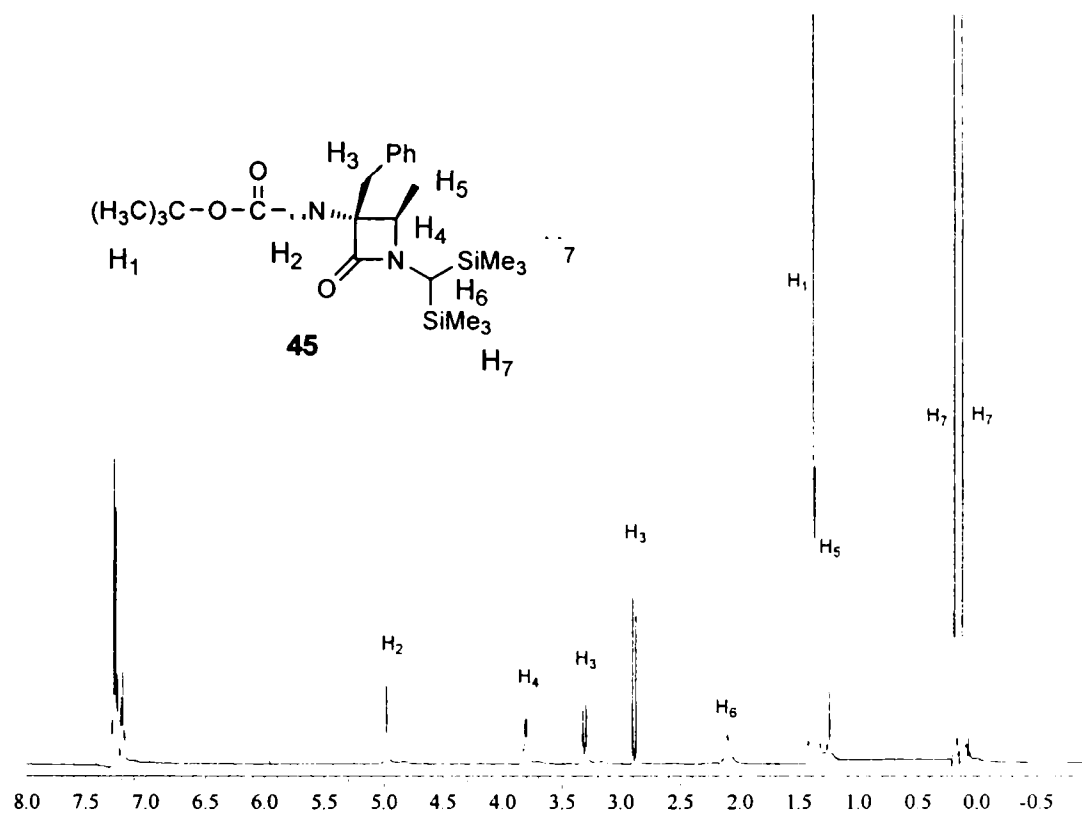


Figura 121. Spectrul ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 45

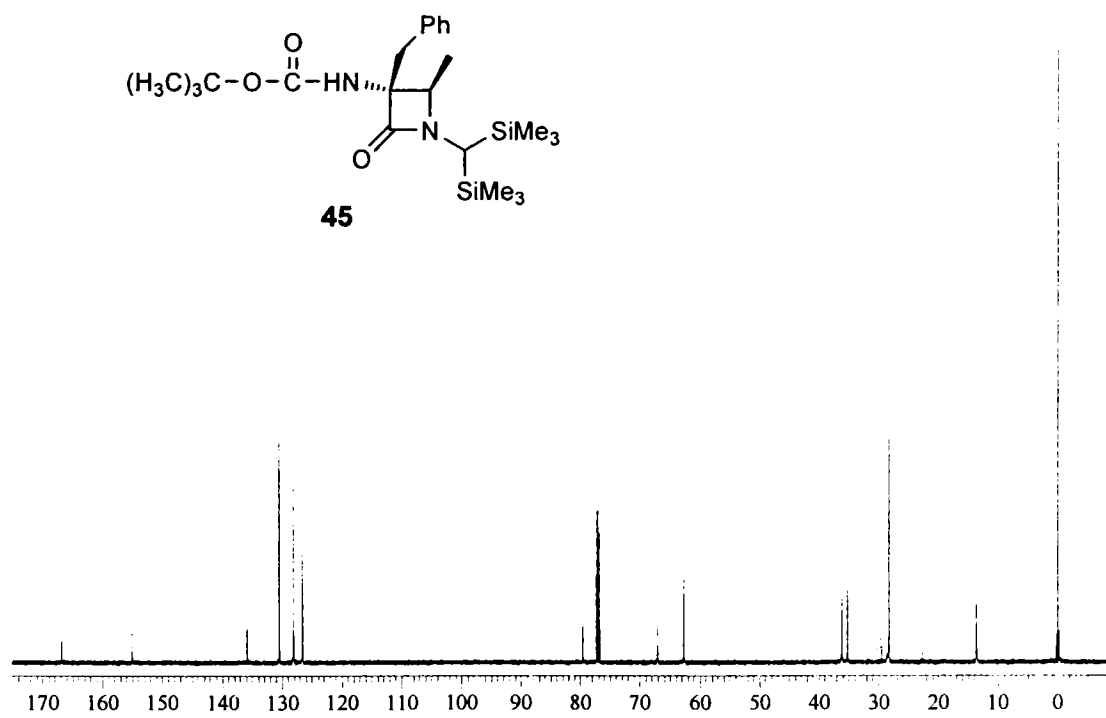


Figura 122. Spectrul ¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 45

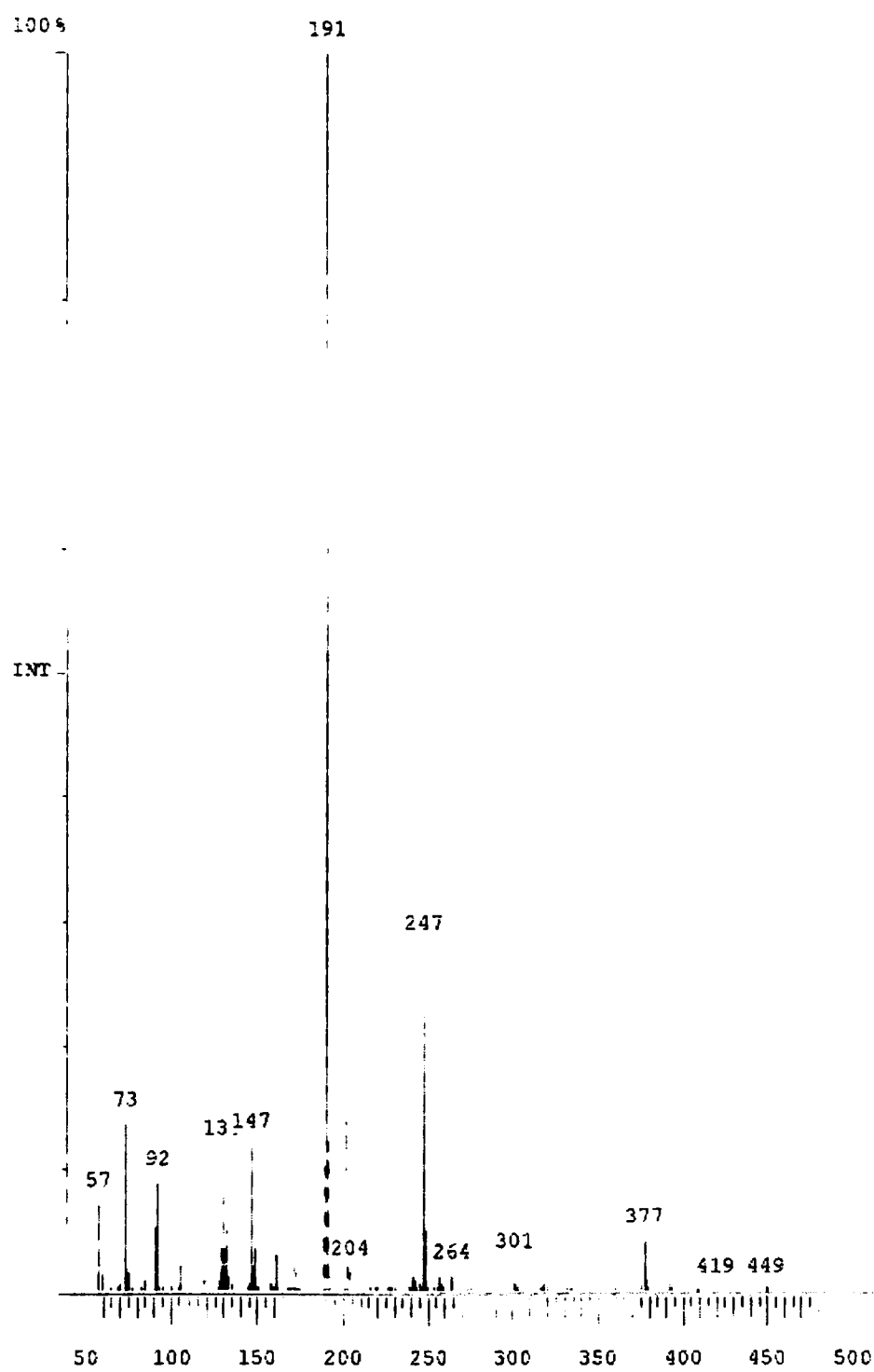


Figura 123. Spectrul de masă al compusului 45

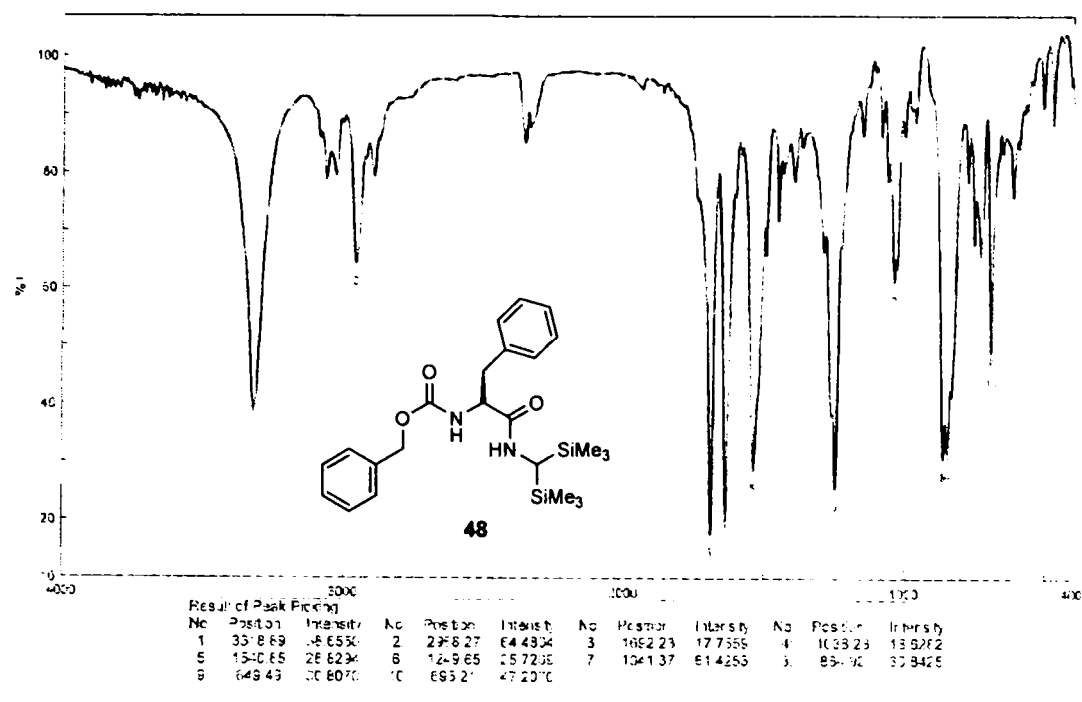


Figura 124. Spectrul IR al compusului 48

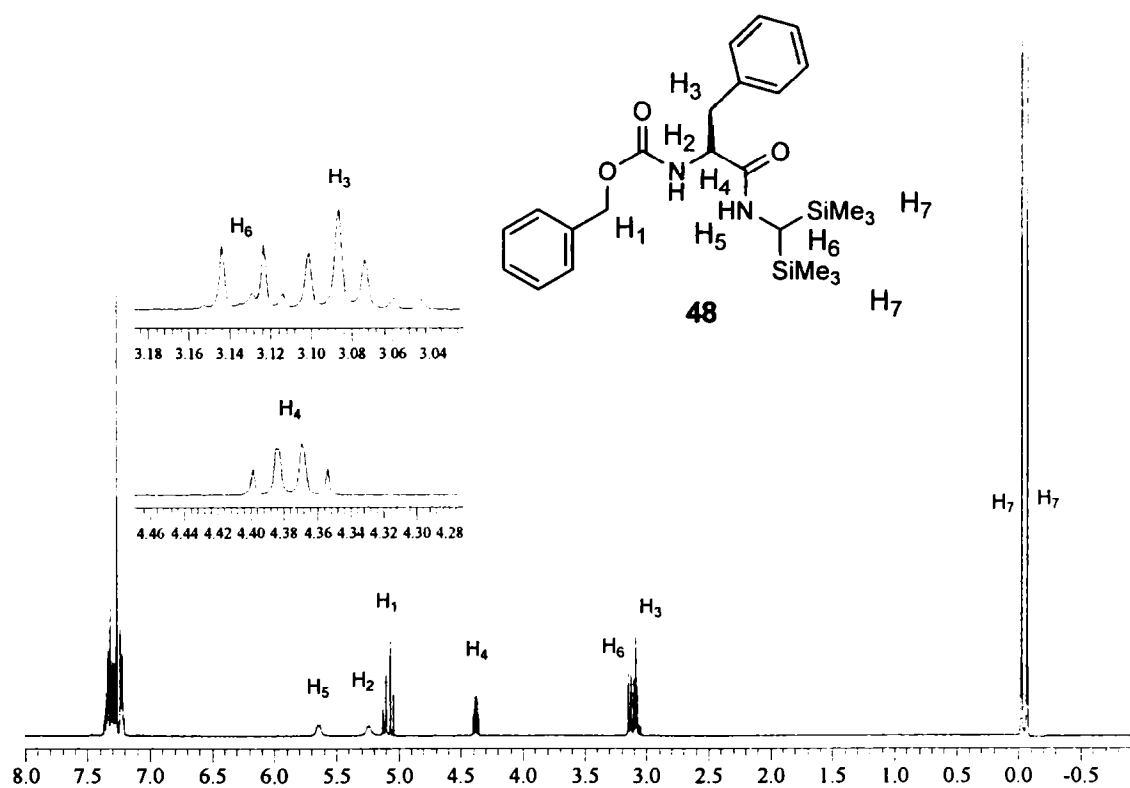


Figura 125. Spectrul ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 48

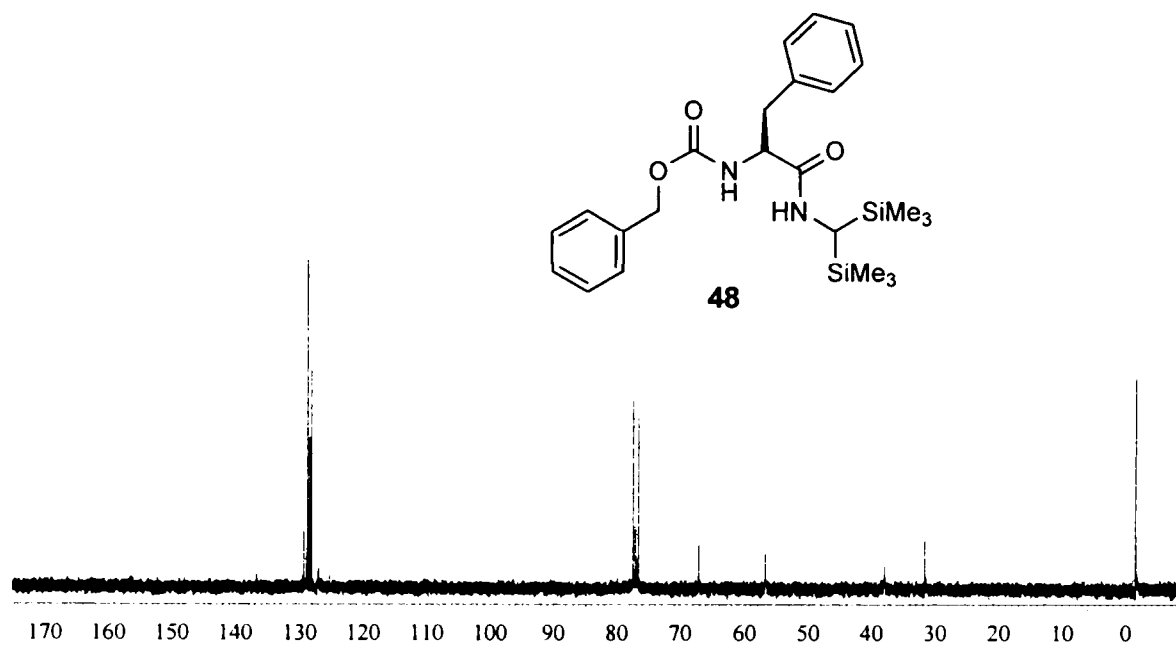


Figura 126. Spectrul ^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 48

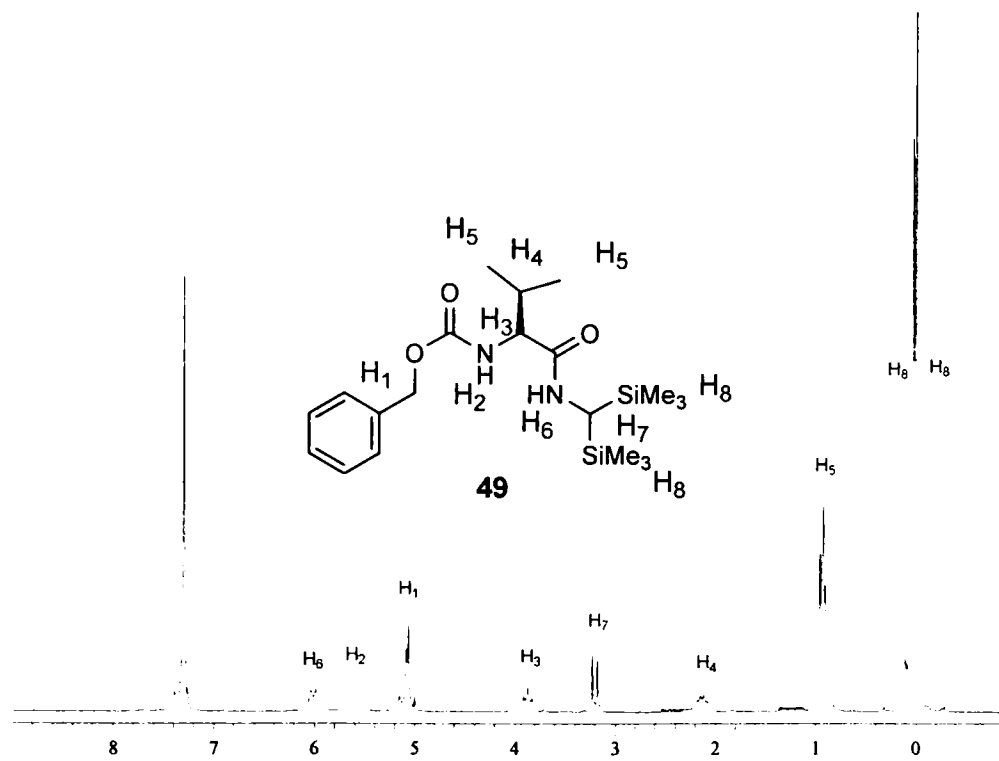


Figura 127. Spectrul ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) al compusului 49

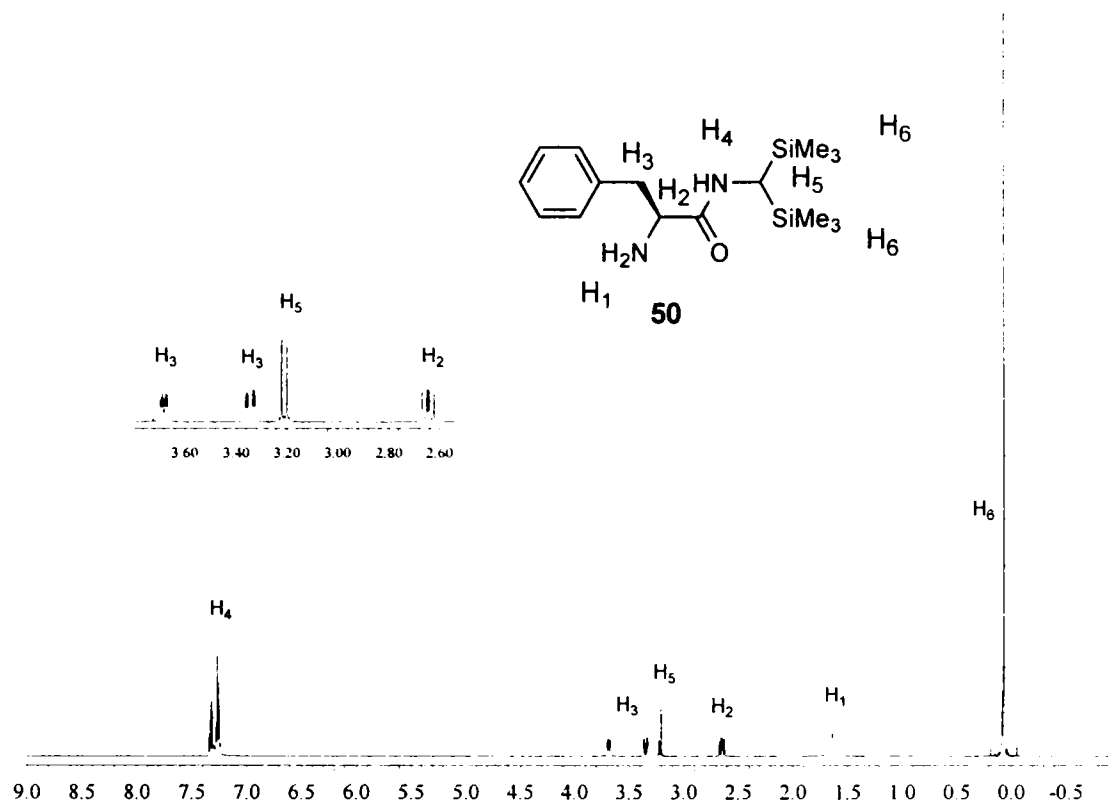


Figura 128. Spectrul $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) al compusului **50**

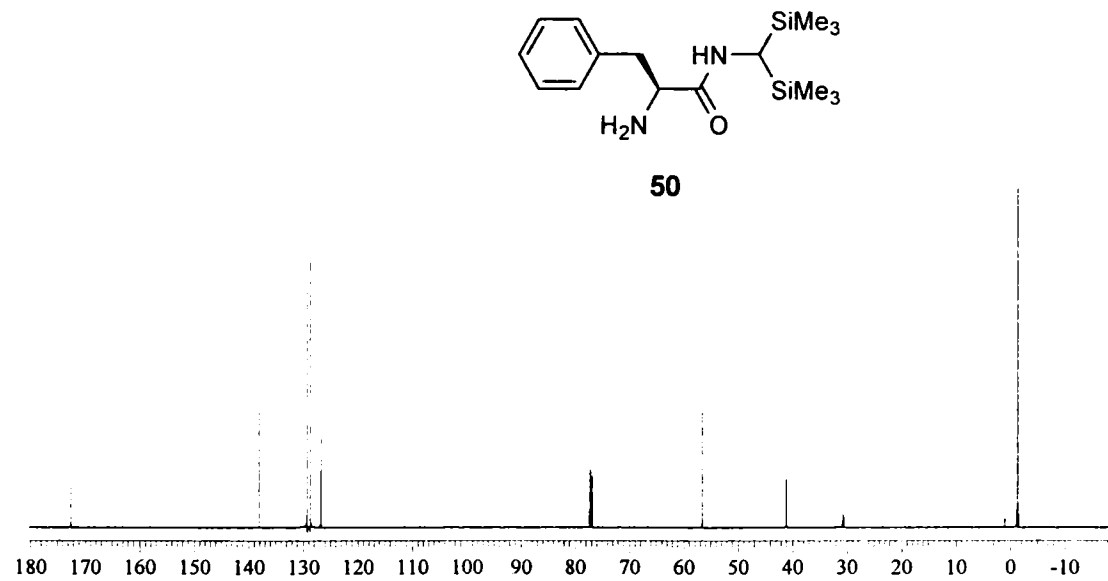


Figura 129. Spectrul $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) al compusului **50**

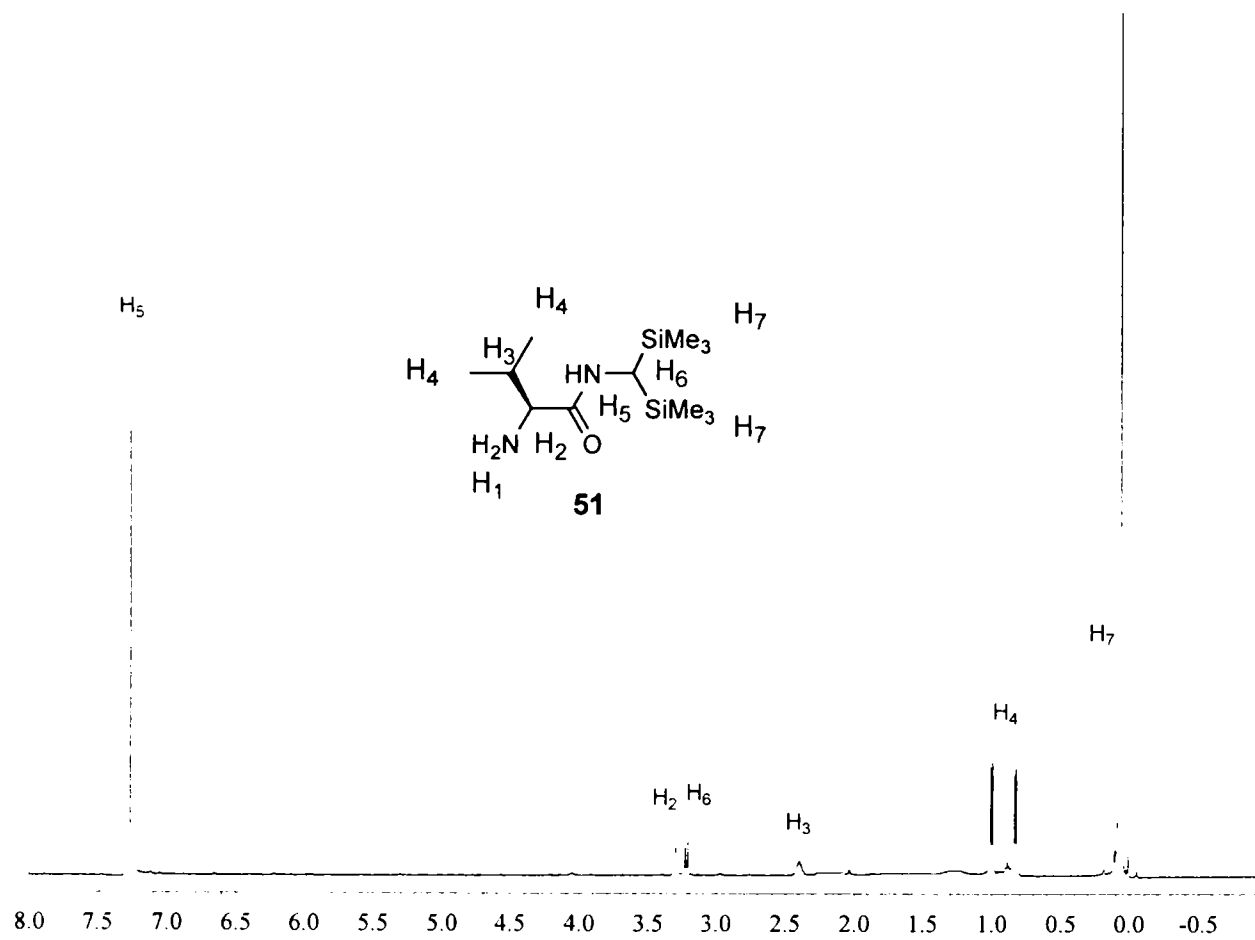


Figura 130. Spectrul ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului **51**

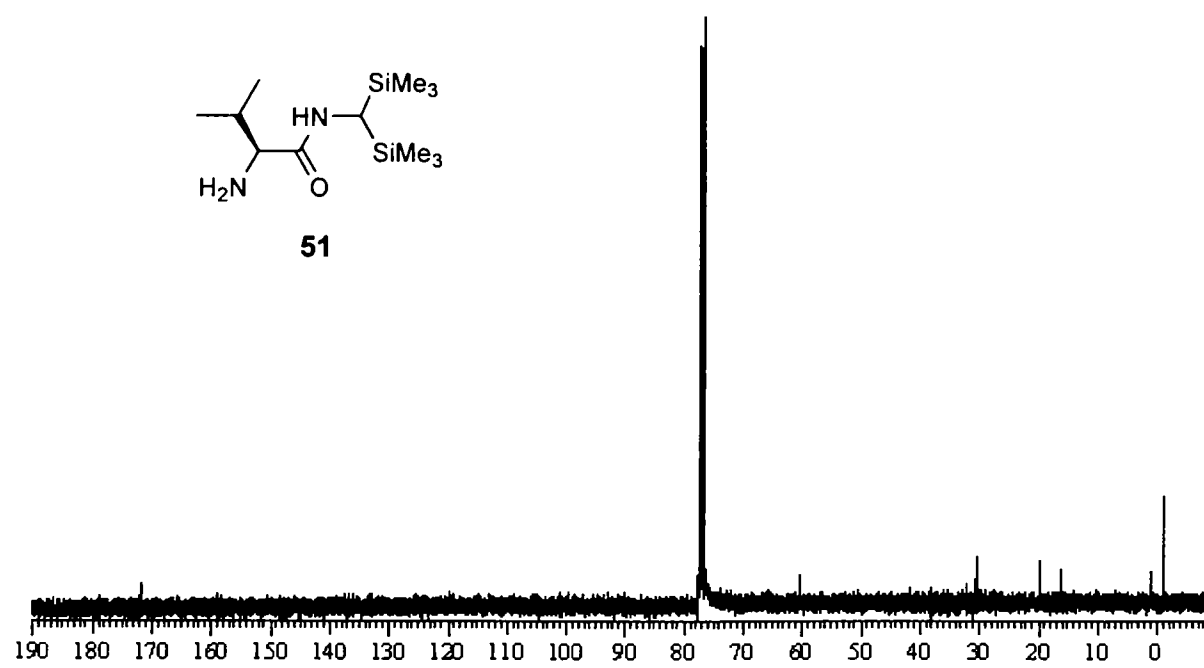


Figura 131. Spectrul ^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului **51**

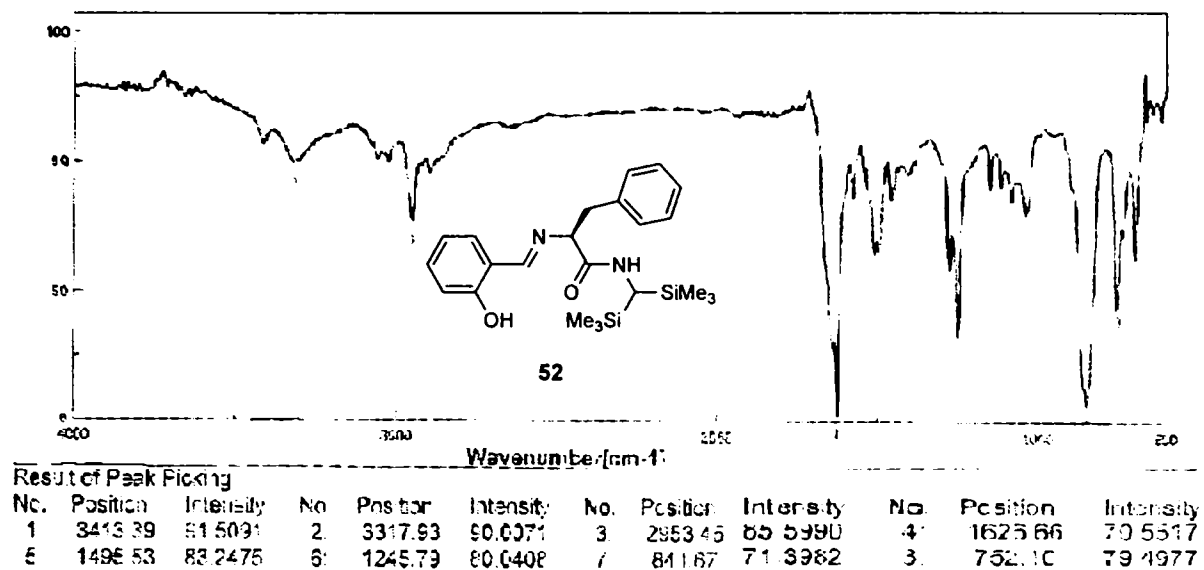


Figura 132. Spectrul IR al compusului 52

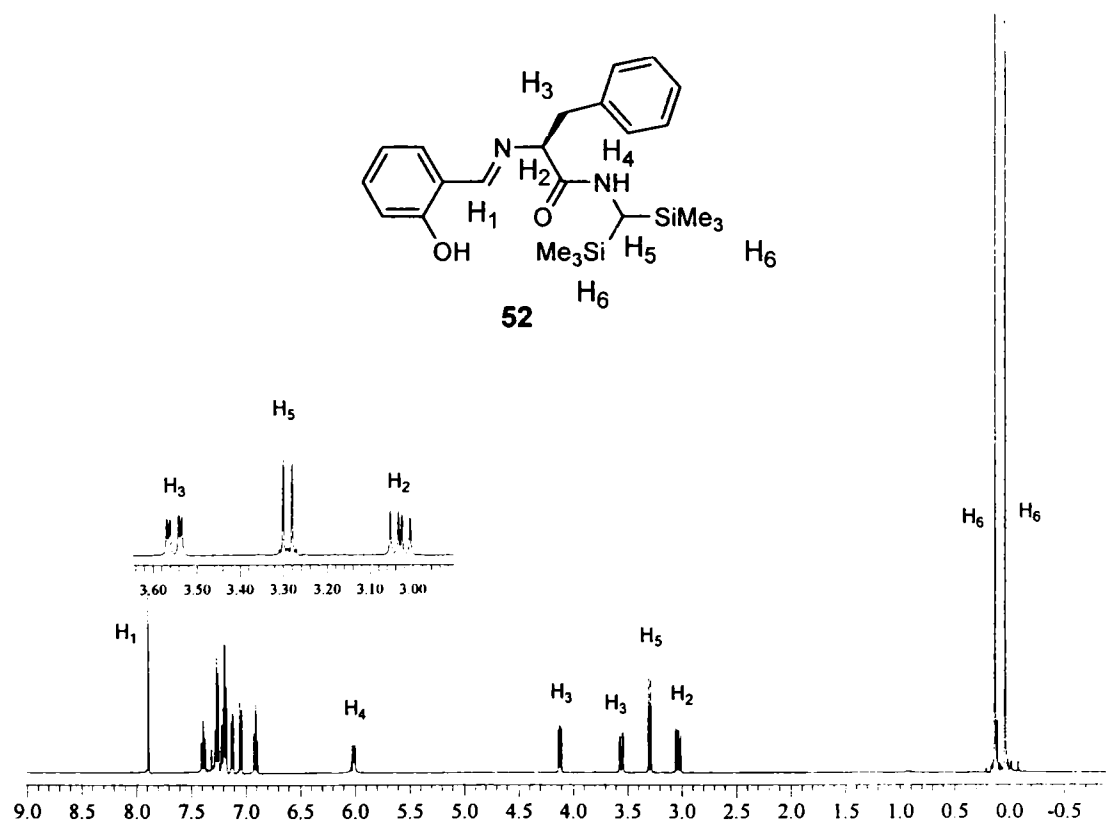


Figura 133. Spectrul ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 52

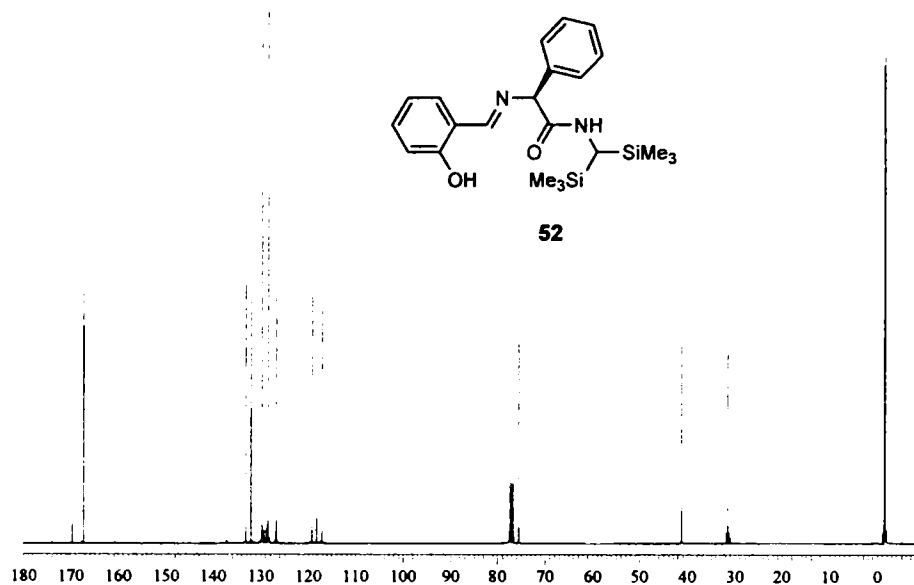


Figura 134. Spectrul ^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 52

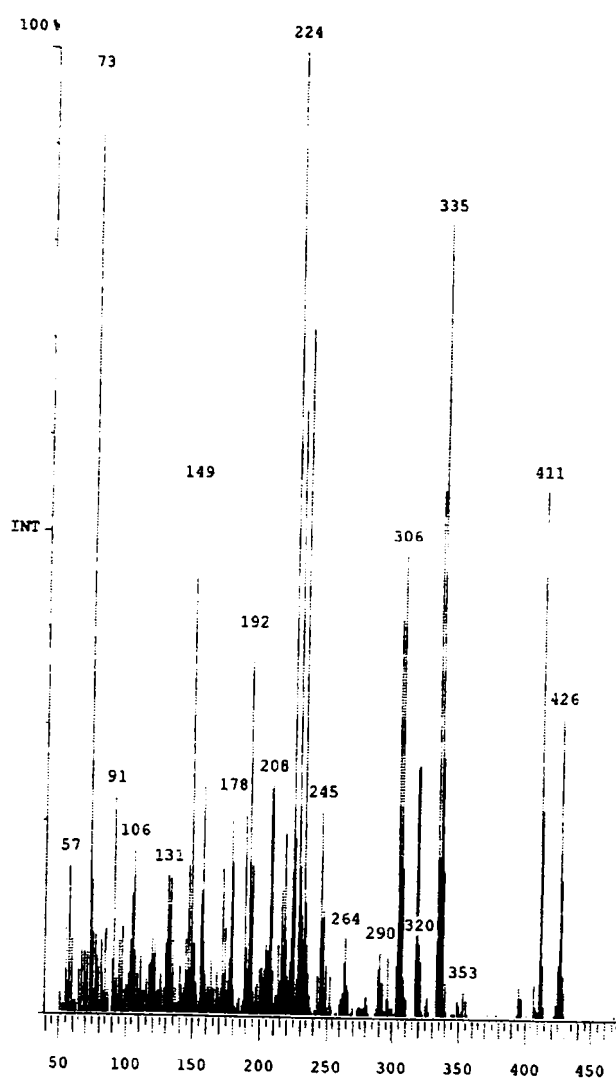


Figura 135. Spectrul de masă al compusului 52

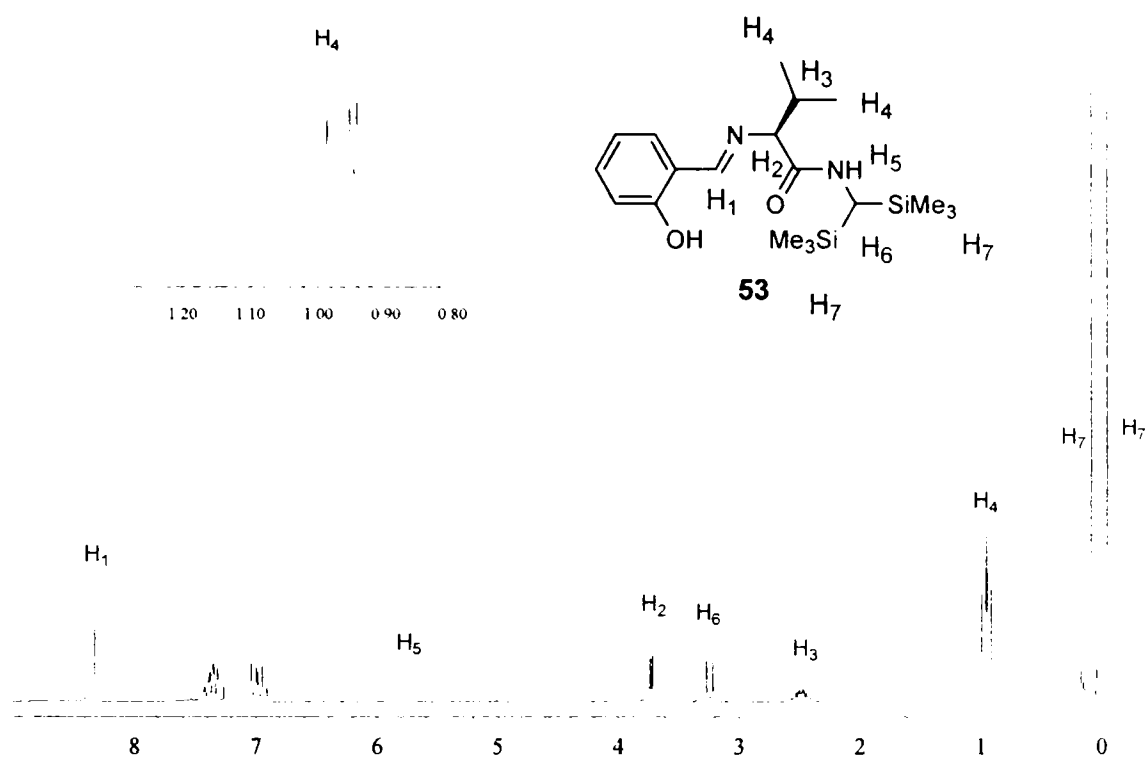


Figura 136. Spectrul $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) al compusului **53**

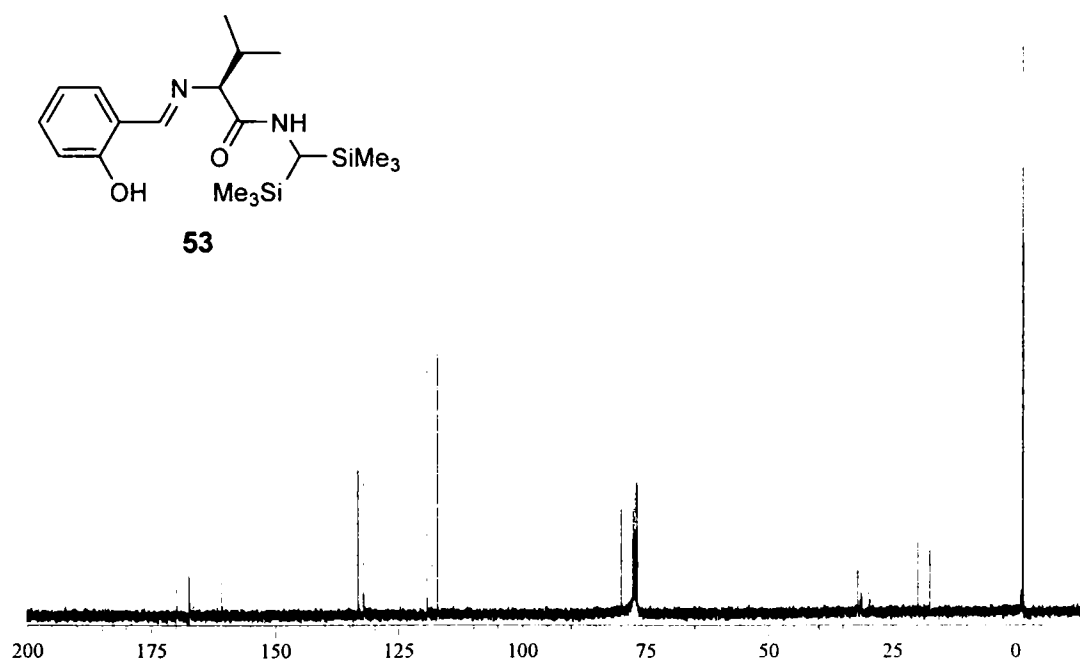


Figura 137. Spectrul $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) al compusului **53**

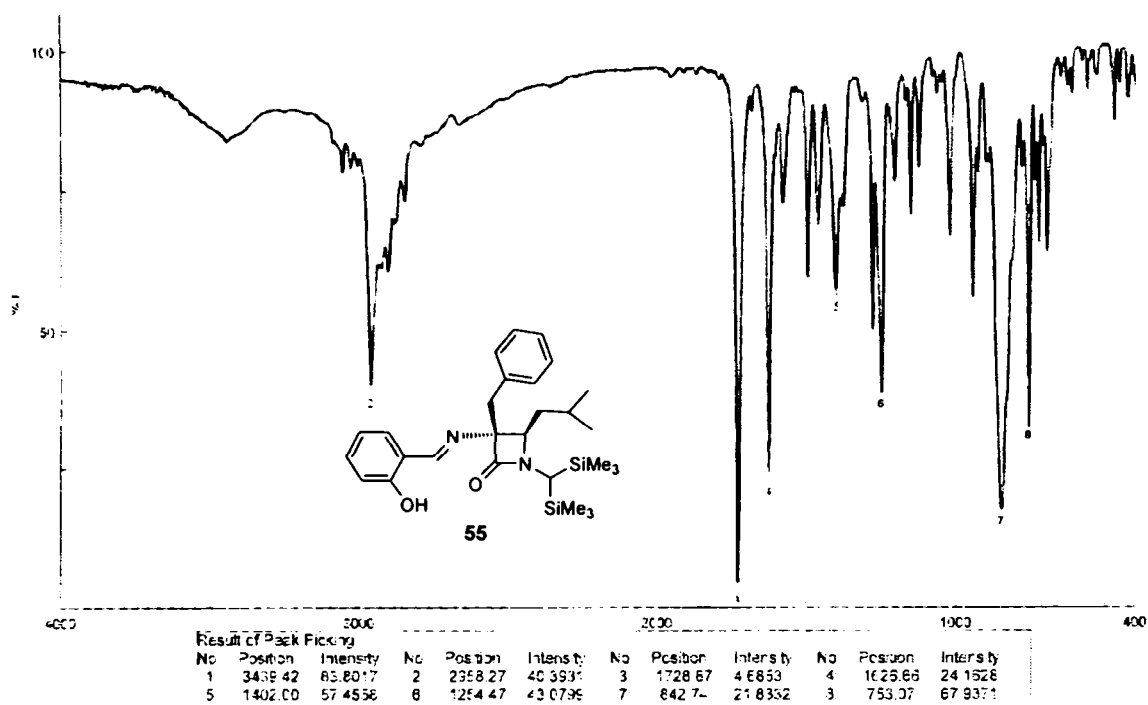


Figura 138. Spectrul IR al compusului 55

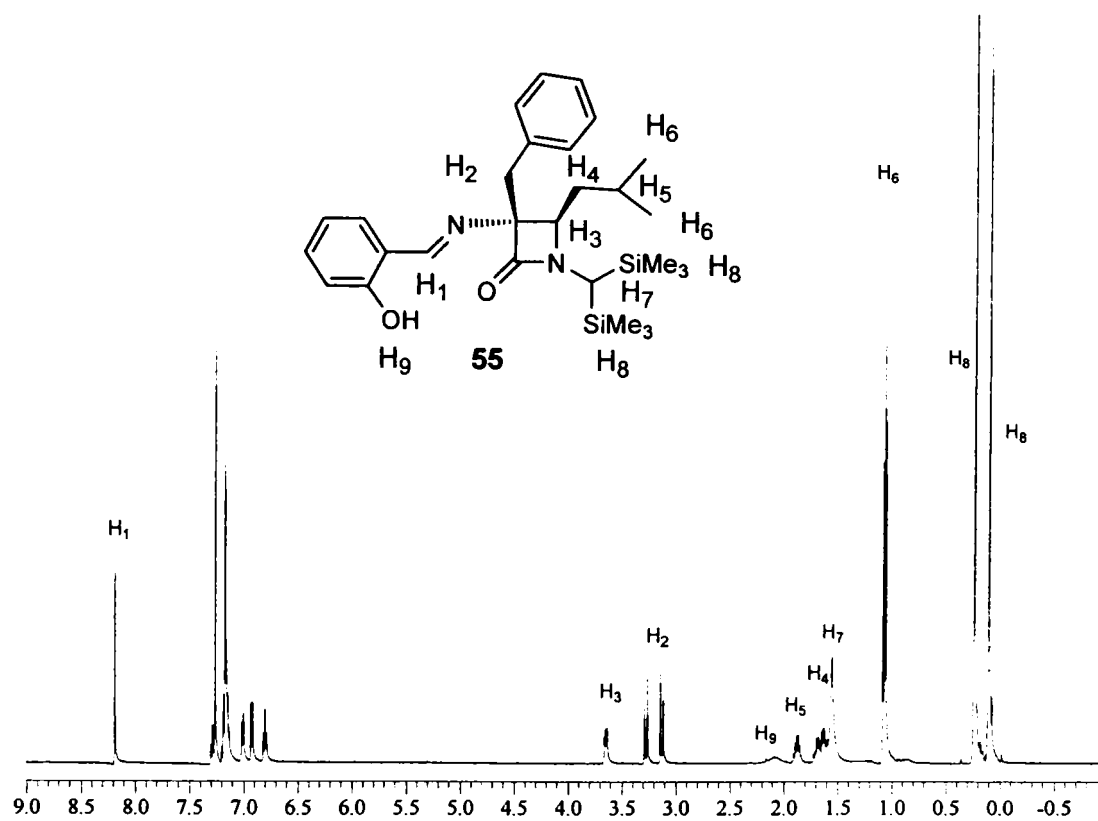


Figura 139. Spectrul ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 55

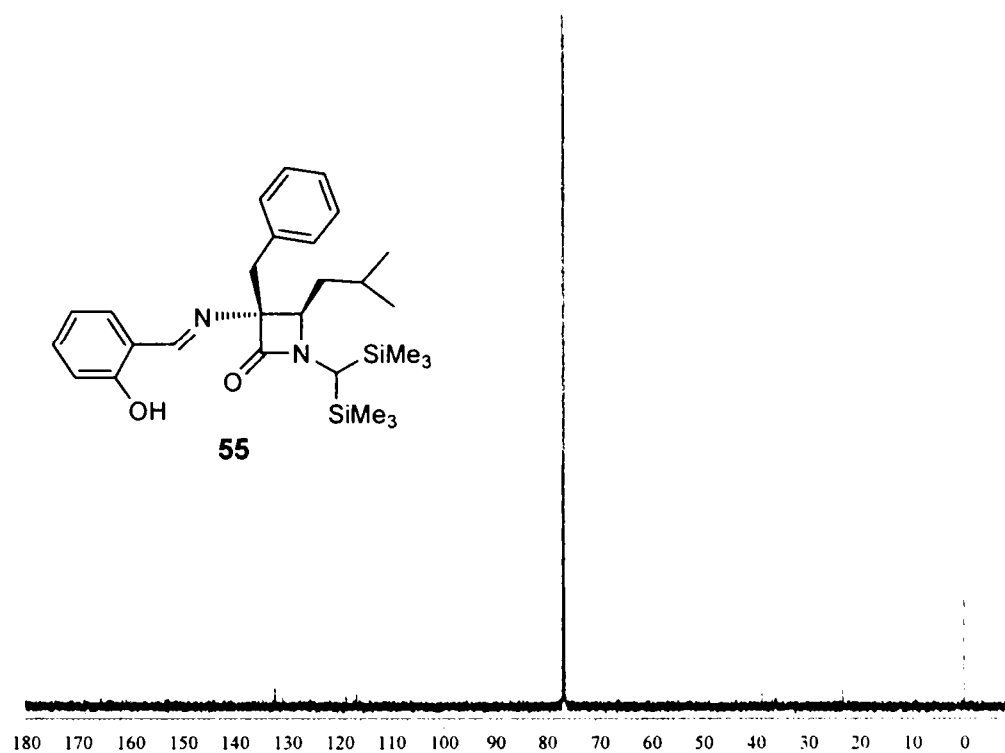


Figura 140. Spectrul ^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 55

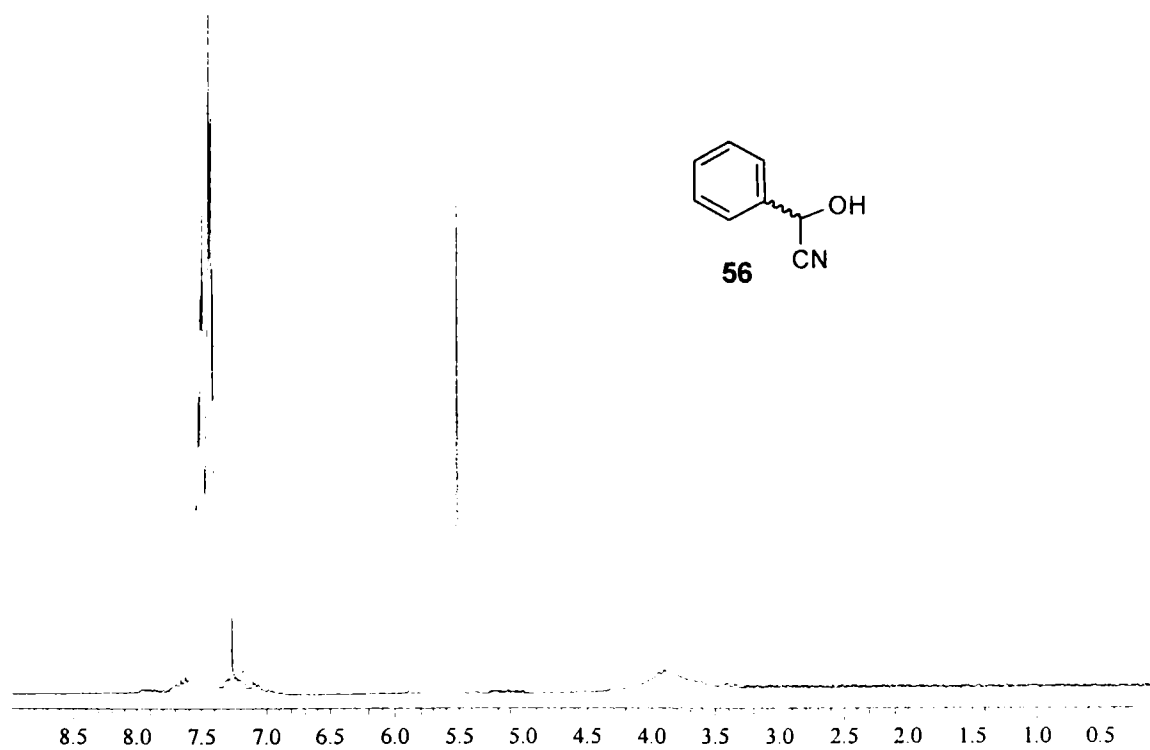


Figura 141. Spectrul ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) al compusului 56

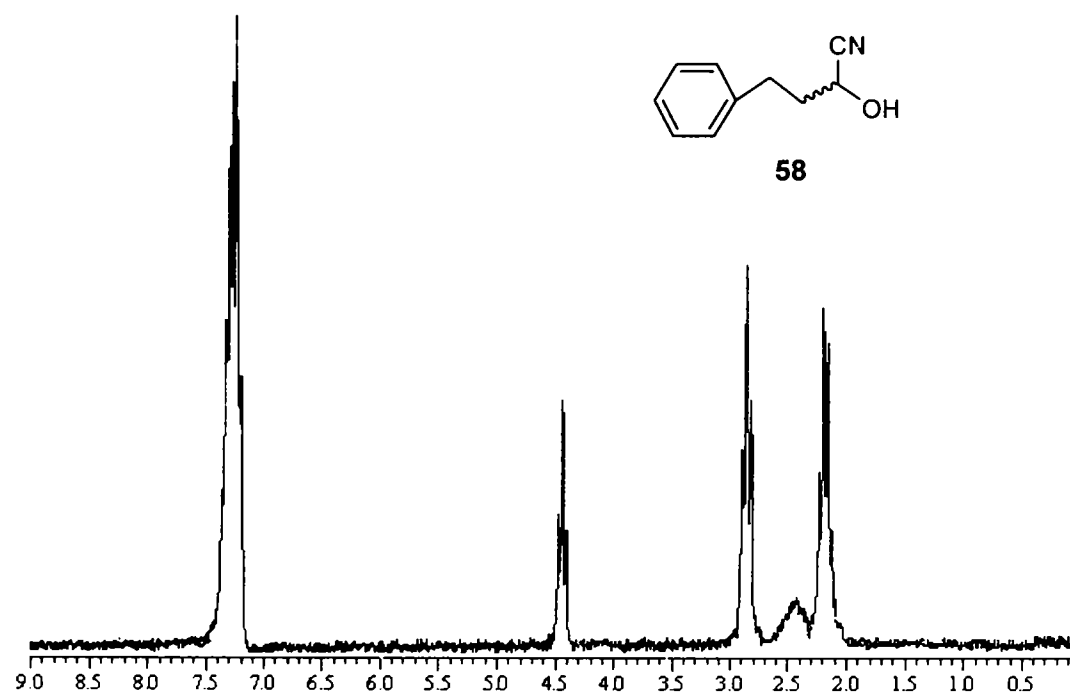


Figura 142. Spectrul ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 58

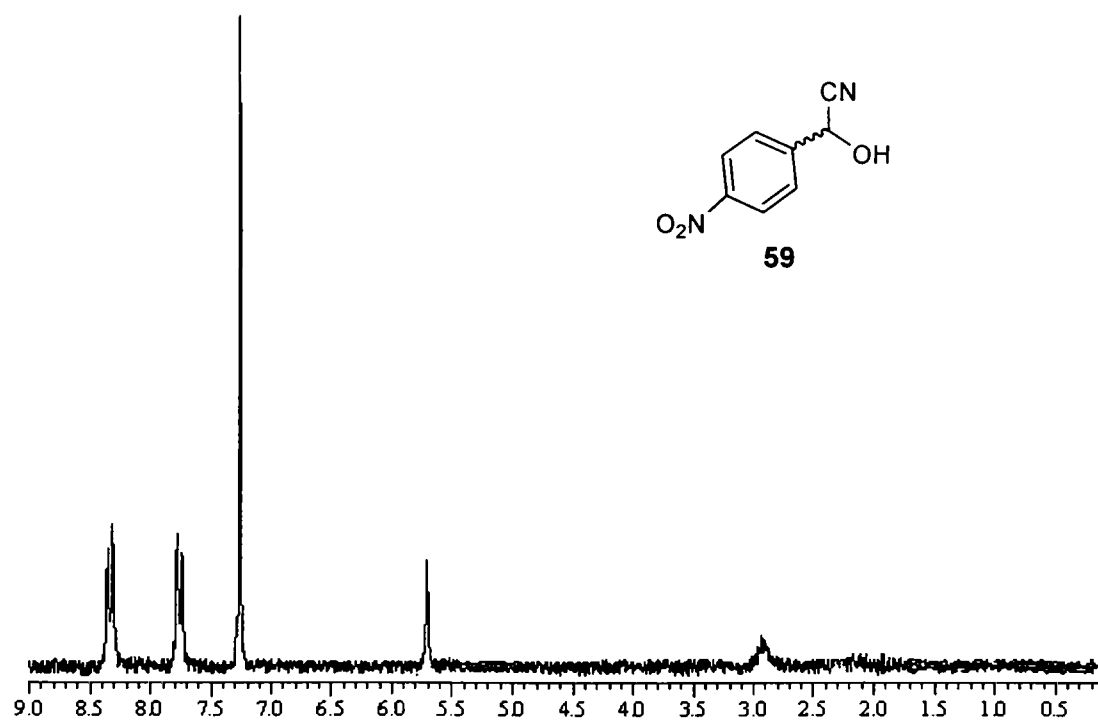


Figura 143. Spectrul ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 59

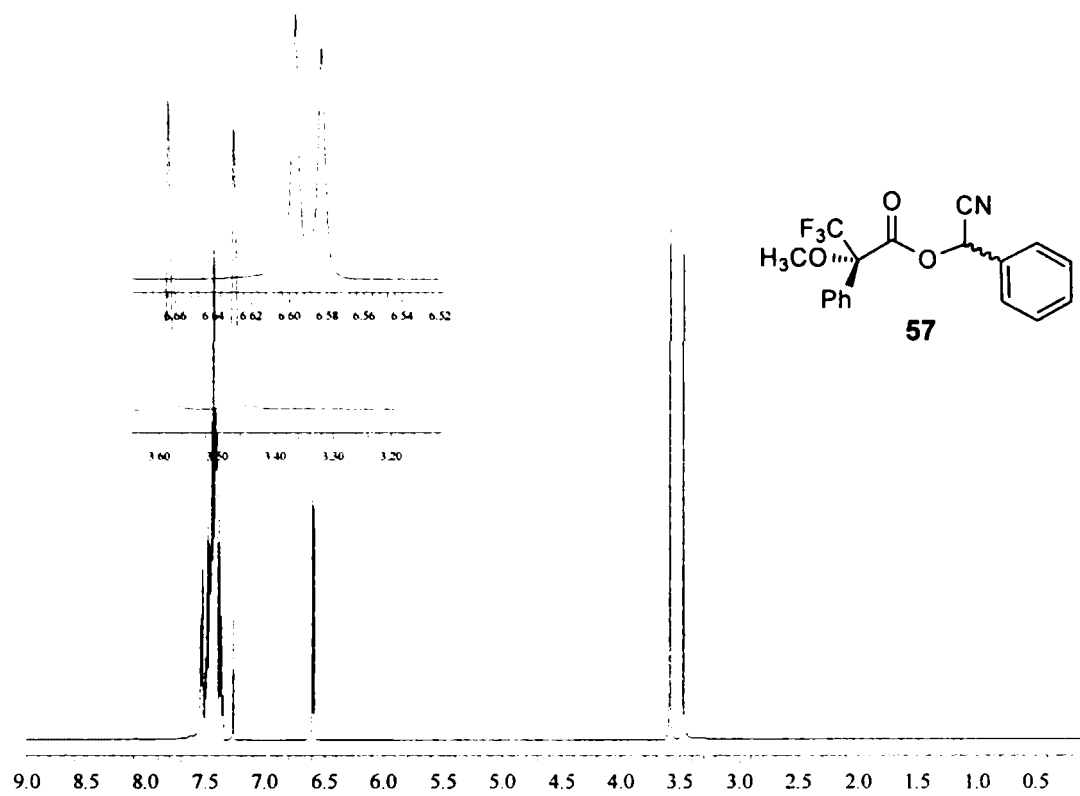


Figura 144. Spectrul ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 57

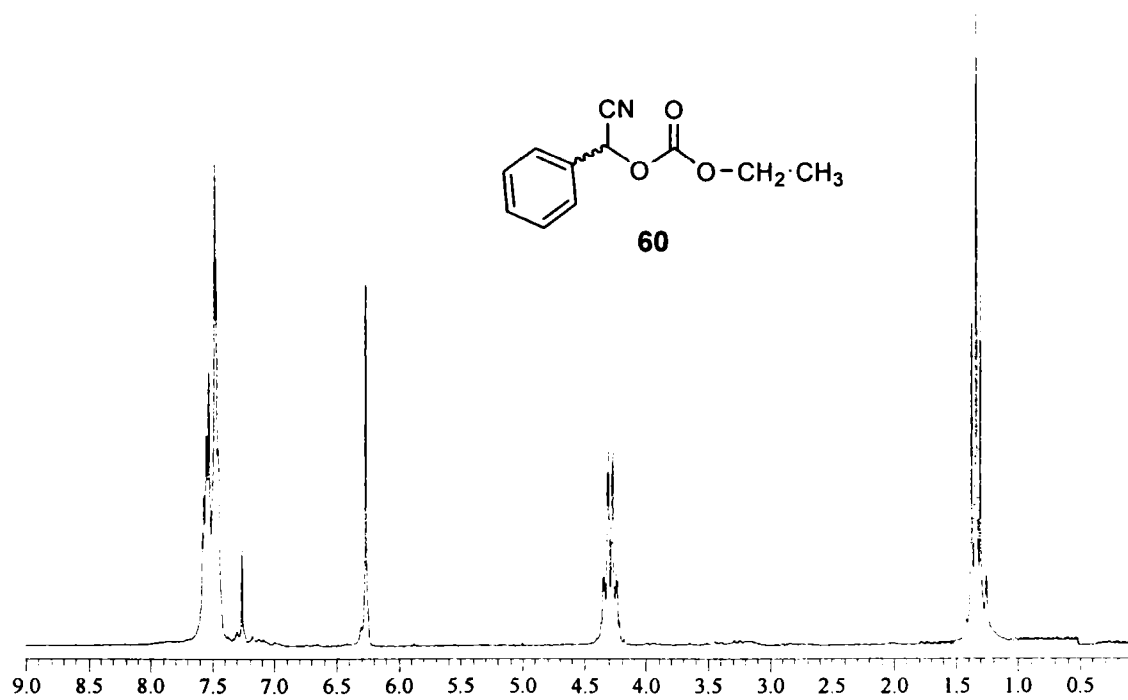
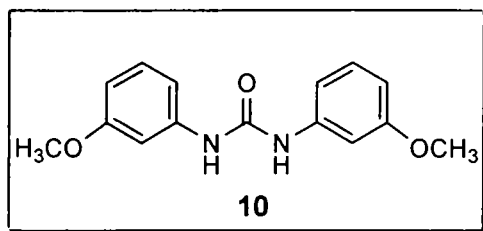
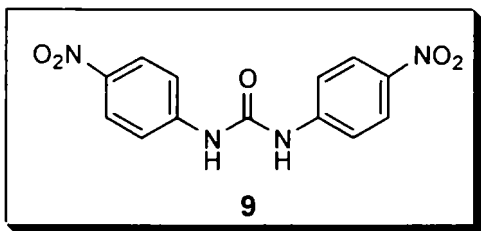
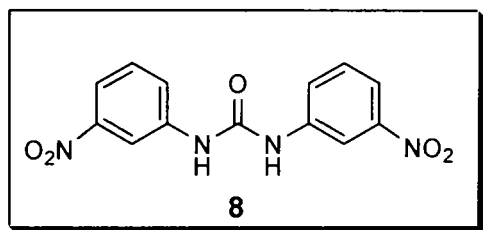
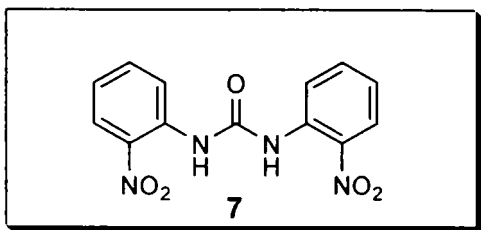
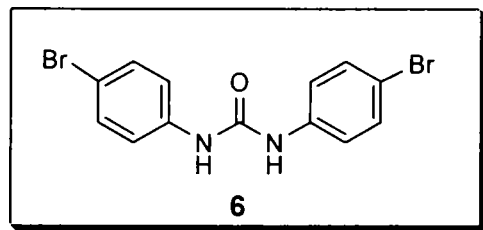
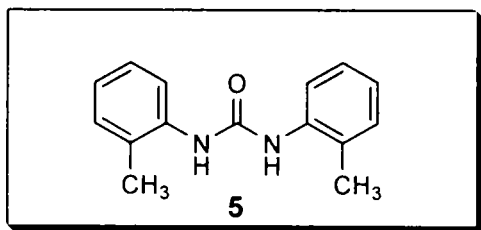
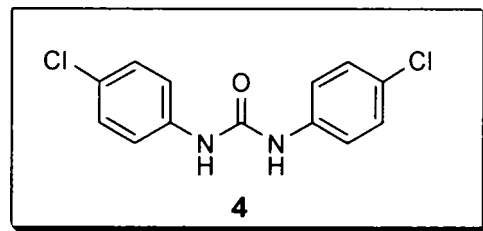
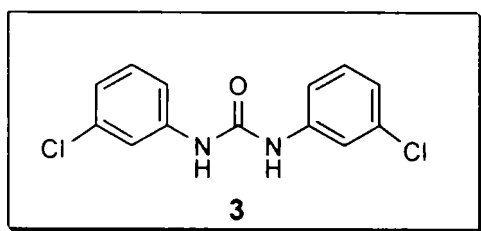
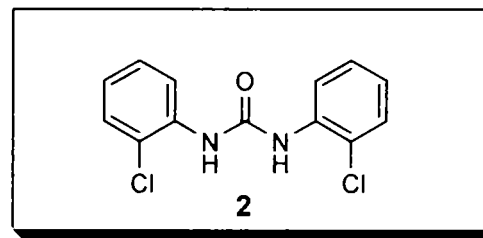
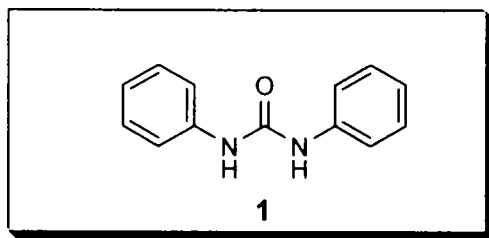
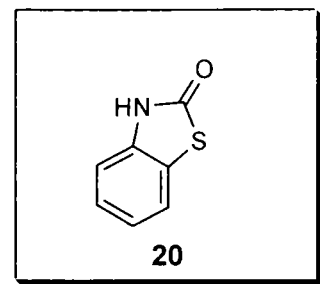
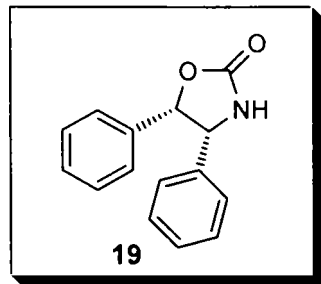
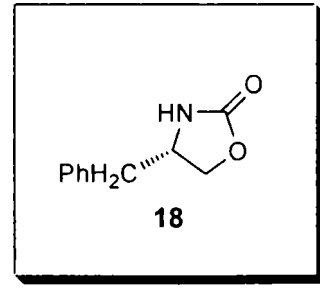
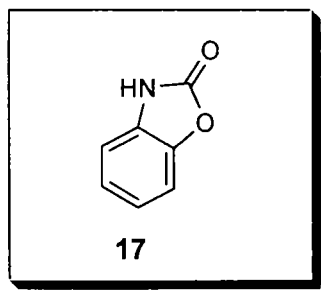
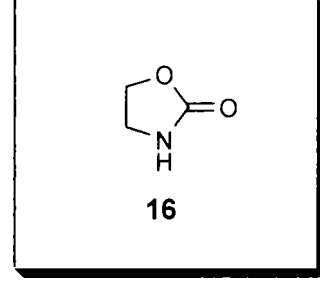
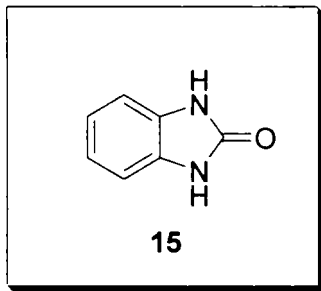
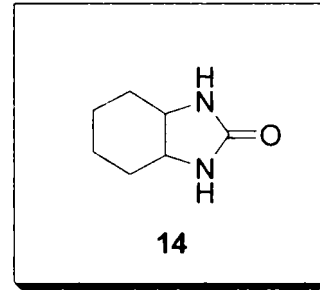
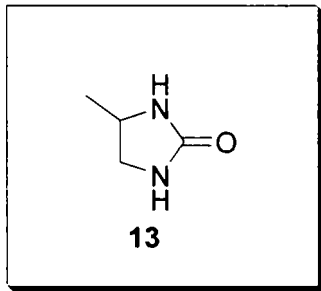
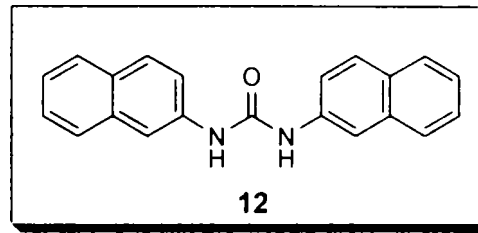
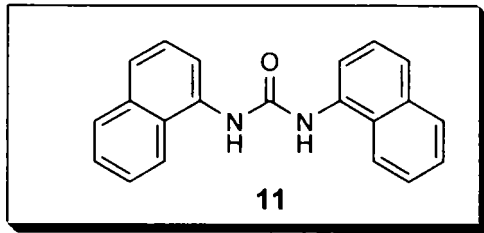


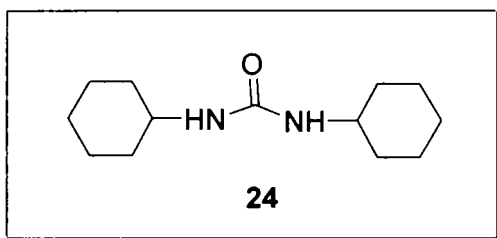
Figura 145. Spectrul ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 60

LISTA COMPUȘILOR SINTETIZAȚI

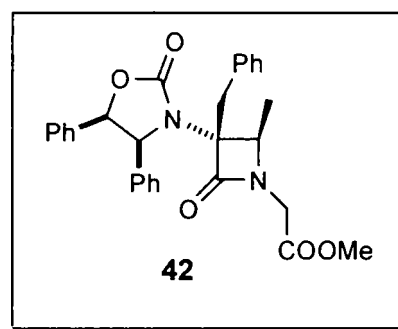
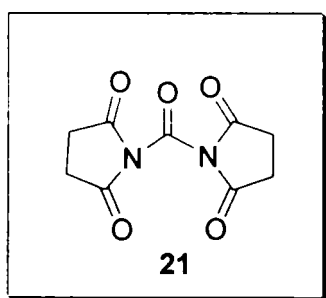
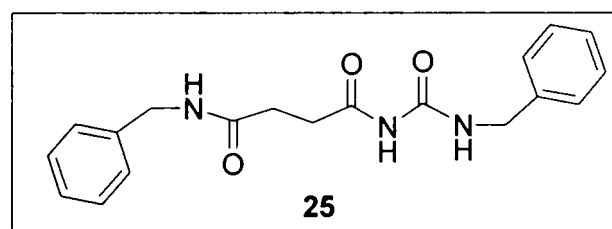
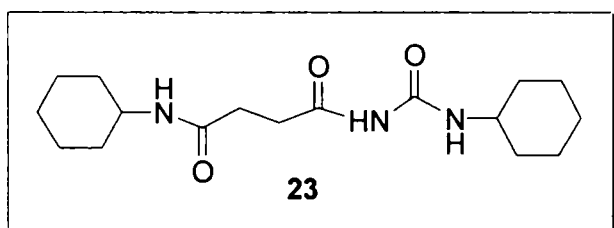
COMPUȘI CUNOSCUȚI OBȚINUȚI PRINTR-O METODĂ NOUĂ:



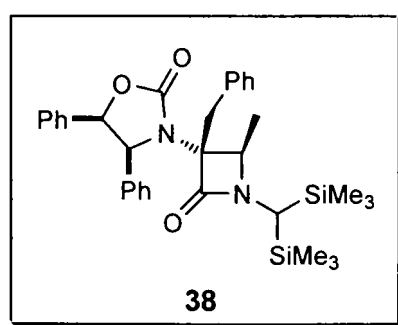


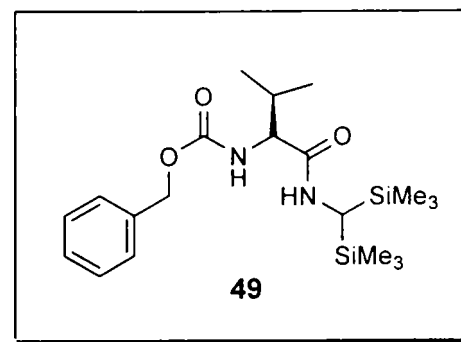
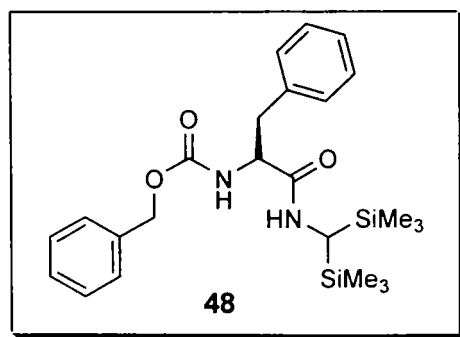
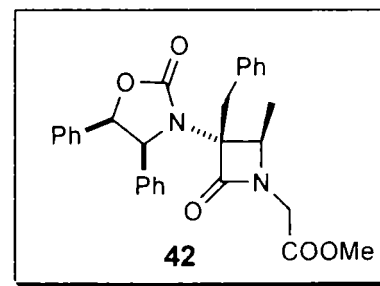
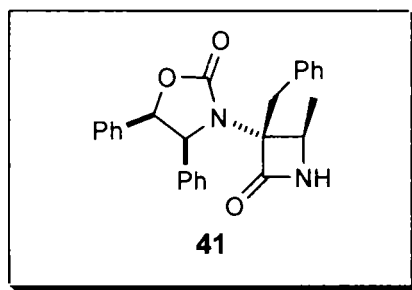
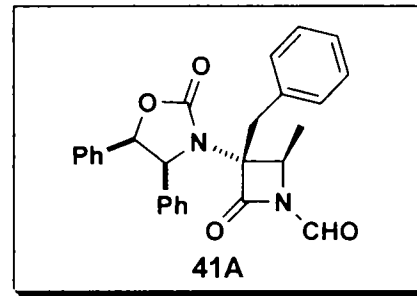
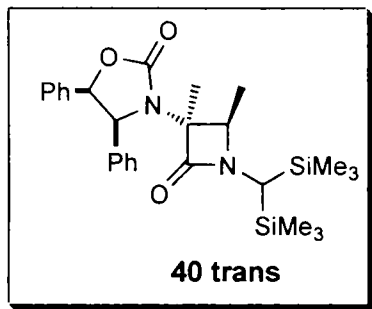
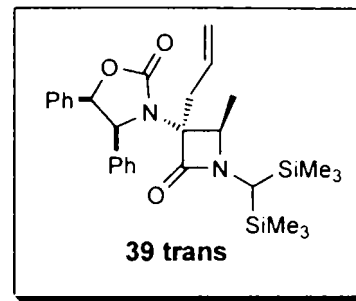
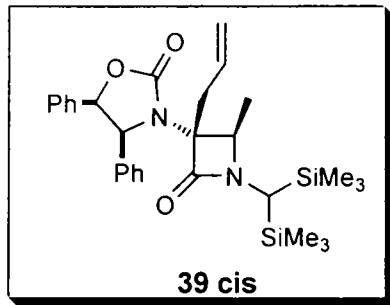


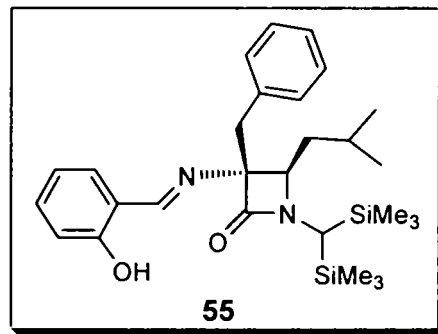
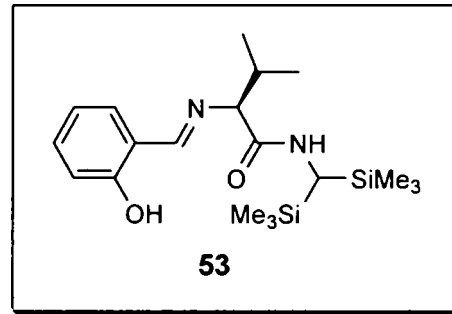
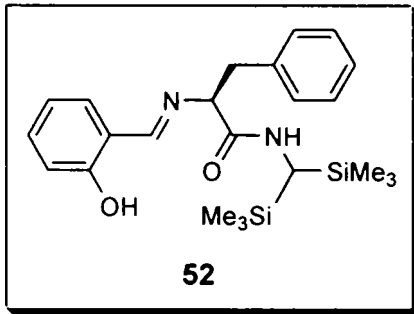
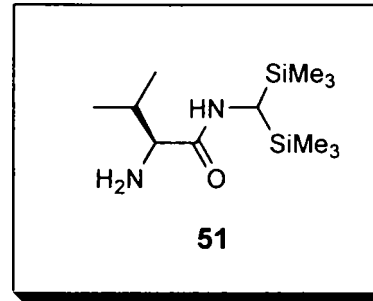
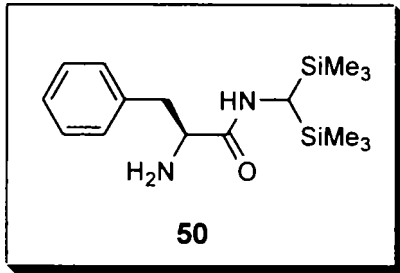
COMPUȘI NOI OBȚINUȚI PRINTR-O METODĂ NOUĂ:



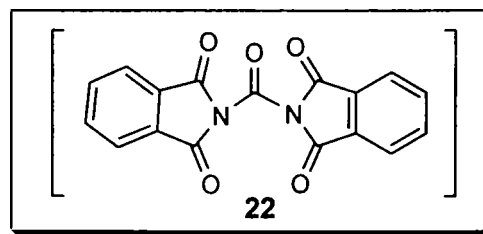
COMPUȘI NOI OBȚINUȚI PRIN METODE CUNOSCUTE:







COMPUȘI NOI INSTABILI OBȚINUȚI



LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE

A. LUCRĂRI PUBLICATE

1. Simon, Monika; Csunderlik, C.; Jones, P. G.; Neda, I.; **Tarta-Micle, Andreea N.N'**-*Disuccinimidyl carbonate*. *Acta Cryst.* **2003**, E 59, 0683-0685
2. Simon, Monika; Csunderlik, C.; Jones, P. G.; Neda, I.: **Tarta-Micle, Andreea N.N'**-*Carbonyldisuccinimide*. *Acta Cryst.* **2003**, E 59, 0686-0687
3. Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Gamboa, J. I.; Benito, A.; Cuerdo, L.; Fratila, R. M.; Jimenez, A.; Loinaz, I.; Miranda, J. I.; Pytlewska, K. R.; **Micle, A.**; Linden, A. *Synthesis of Type II β -Turn Surrogate Dipeptides Based on syn- α,β -dialkyl- β -lactams*. *Organic Letters*, **2004**, 6, 24, 4443-4446
4. Turoczi, M. Cristina; Simon, Monika; **Micle, Andreea**; Biro, Emese; Csunderlik, C. *A new method for aliphatic symmetrical and asymmetrical ureas synthesis*. *Proceedings of the 7th Scientific Conference on Technical Sciences*, Timișoara, **2005**, 1-8, ISBN 973-578-195
5. Nagy, Erika; Simon, Monika; Turoczi, M. Cristina; **Micle, Andreea**; Csunderlik, C. *Synthesis of some aromatic ureas from bis(o-nitrophenyl) carbonate and substituted anilines*. *Proceedings of the 7th Scientific Conference on Technical Sciences*, Timișoara, **2005**, 1-8, ISBN 973-578-195
6. **Micle, Andreea**; Simon, Monika; Csunderlik, C. *Studiul obținerii oxazolidin-2-onei din bis(o-nitrofenil)carbonat și etanolamină*. *Rev. Chim.*, **2006** - trimis spre publicare
7. Simon, M.; **Micle, Andreea**; Turoczi, M. Cristina; Badea, V.; Csunderlik, C. *Bis(o-nitrophenyl) carbonate, a valid alternative reagent to phosgene in asymmetrical N,N'-diaryl ureas synthesis*. *Rev. Chim.*, **2006** - trimis spre publicare

B. LUCRĂRI COMUNICATE

1. Monika Simon; C. Csunderlik; Adina Tirnaveanu; **Andreea Tarta**; Ileana Stetco "Synthesis and Reactivity of Some Carbonates Derived from Cyclic N-Hydroxyimides" 3rd International Conference at the Chemical Societies of the South-Eastern European Countries on Chemistry in the New Millennium- an Endless Frontier, Bucuresti, septembrie **2002**, PO 012, 165.
2. Monika Simon; C. Csunderlik; Adina Tirnaveanu; **Andreea Tarta**; Ileana Stetco "Sinteza unor N,N'-carbonildiimide" al XXVII-lea Simpozion Național de Chimie, Rm-Vâlcea, octombrie, **2002**, PS1-48.
3. Monika Simon; C. Csunderlik; **Andreea Tarta-Micle**, Adina Segneanu "Determinarea reactivității unor carbonați organici" al XXVIII-a Conferința Națională de Chimie, Rm-Vâlcea, octombrie, **2004**, PS1-43, 139.
4. **Andreea Tarta-Micle**; C. Csunderlik; Monika Simon; Andrea Revesz "Utilizarea N,N'-carbonildisuccinimidei în reacții cu diverși nucleofili" al XXVIII-a Conferința Națională de Chimie, Rm-Vâlcea, octombrie **2004**, PS1-5, 101.

5. **Andreea Tarta-Micle**; C. Csunderlik; Monika Simon; Oana Tigareanu „*Studiul preparării unor uree simetrice pornind de la N,N'-disuccinimidilcarbonat și diferite amine*”. A XXVIII-a Conferință Națională de Chimie, Rm-Valcea, octombrie, **2004**, PS1-43. 102.
6. Aizpurua, J.M.; Palomo, C.; Gamboa, J. I.; Benito, A.; Fratila, R. M.; Miranda, J. I.; Loinaz, I.; Oyarbide, J.; Guitierrez, A.; Cuerdo, L.; Balentova, E.; Pytlewska, K. R.; **Micle, A.** „*Peptidomimetice β -lactame: sinteză, structură și bioactivitate*”, A XX-a Reuniune Bianuală de Chimie Organică, Zaragoza, 9-12 iunie, **2004**, 0-31.
7. Cristina M. Turoczi; Monika Simon; **Andreea Micle**; C. Csunderlik “*A new method for synthesis of aliphatic symmetrical and unsymmetrical ureas*”, Zilele Academice Timișene Ed. a IX-a, Timișoara, **2005**, 107.
8. Erika Nagy; Monika Simon; Cristina M. Turoczi; **Andreea Micle**; C. Csunderlik “*Synthesis of some aromatic ureas from bis(o-nitrophenyl) carbonate and substituted anilines*”. Zilele Academice Timișene Ed. a IX-a, Timișoara, **2005**, 113.
9. **Andreea Micle**; Monika Simon; C. Csunderlik “*Synthesis of cyclic ureas and cyclic carbamates starting from bis(o-nitrophenyl) carbonate and different binucleophile*”, Zilele Academice Timișene Ed. a IX-a, Timișoara, mai, **2005**, 111.