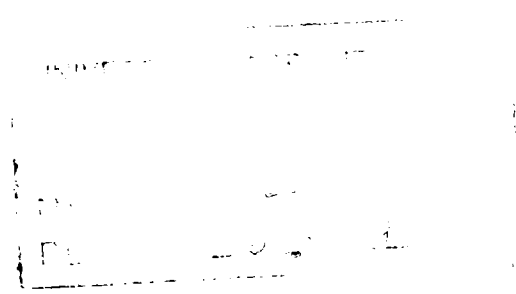


Ing. MILEA MARIUS

**REAȚII ALE UNOR ESTERI ȘI ANHIDRIDE  
MIXTE ALE ACIDULUI CARBONIC**

Teză de doctorat

BIBLIOTECA CENTRALĂ  
UNIVERSITATEA "POLITEHNICA"  
TIMIȘOARA



**Conducător științific:**

**Prof. Dr. Chim. CSUNDERLIK CAROL**

# CUPRINS

## CAPITOLUL I. STUDII DE LITERATURĂ

1. Derivați funcționali ai acidului carbonic.
  - 1.1. Introducere.
  - 1.2. Combinații cu atom de carbon tricoordinat. Anhidride mixte și esteri ai acidului carbonic.
2. Fosgenul și oligomerii săi.
  - 2.1. Privire comparativă asupra obținerii și proprietăților fosgenului și oligomerilor săi: difosgenul și trifosgenul.
    - 2.1.1. Fosgenul.
    - 2.1.2. Difosgenul.
    - 2.1.3. Trifosgenul.
  - 2.2. Sinteza trifosgenului.
  - 2.3. Stabilitatea termică a trifosgenului.
  - 2.4. Reacții de substituții nucleofile la trifosgen.
    - 2.4.1. Reactivitatea trifosgenului.
    - 2.4.2. Reacții cu nucleofili cu oxigen.
      - 2.4.2.1. Reacții cu alcooli și fenoli.
        - 2.4.2.1.1. Sinteze de cloroformiați.
        - 2.4.2.1.2. Sinteze de carbonați și policarbonați aciclici.
        - 2.4.2.1.3. Sinteze de carbonați ciclici.
      - 2.4.2.2. Reacții cu acizi carboxilici.
        - 2.4.2.2.1. Sinteze de cloruri acide.
        - 2.4.2.2.2. Sinteze de anhidride ale acizilor carboxilici.
    - 2.4.3. Reacții cu aminoacizi - binucleofili cu azot și oxigen.
      - 2.4.3.1. Reacții cu  $\alpha$ -aminoacizi.
      - 2.4.3.2. Reacții cu  $\beta$ -aminoacizi.
3. Anhidrida isatoică.
  - 3.1. Structură, proprietăți fizice și fizico-chimice.
    - 3.1.1. Formulă moleculară, structurală, nomenclatură.
    - 3.1.2. Proprietăți fizice.
    - 3.1.3. Proprietăți fizico-chimice.
  - 3.2. Sinteze de anhidride isatoice.
    - 3.2.1. Sinteze de anhidride isatoice nesubstituite.
    - 3.2.2. Sinteze de anhidride isatoice N-substituite.
  - 3.3. Reacțiile anhidridelor isatoice.
    - 3.3.1. Aspecte teoretice generale.
    - 3.3.2. Reacții cu nucleofili cu oxigen.
    - 3.3.3. Reacții cu nucleofili cu azot.
      - 3.3.3.1. Reacțiile anhidridei isatoice cu amoniac, amine alifatice primare și secundare.
      - 3.3.3.2. Reacțiile anhidridei isatoice cu amine aromatice.
      - 3.3.3.3. Reacții cu  $\alpha$ -aminoacizi și  $\alpha$ -aminocetone.

## CAPITOLUL II. CONTRIBUȚII ORIGINALE

1. Anhidrida isatoică.
  - 1.1. Sinteze de anhidride isatoice din trifosgen și acizi antranilici.
  - 1.2. Considerații asupra mecanismului de reacție.
  - 1.3. Reacții ale anhidridei isatoice cu nucleofili cu oxigen și azot.
    - 1.3.1. Reacții cu nucleofili cu oxigen - alcooli și fenoli.
    - 1.3.2. Considerații asupra mecanismului reacției anhidridei isatoice cu n-butanol în prezența și absența catalizei bazice.

1.3.3. Reacții cu nucleofili cu azot - amine alifaticе și aromaticе.	85
1.3.4. Considerații asupra mecanismului reacției anhidridei isatoice cu n-butilamina.	86
1.3.5. Reacții cu $\alpha$ -aminoacizi.	87
2. Sinteze de N-carboxianhidride.	91
2.1. Sinteze de N-carboxianhidride din trifosgen și $\alpha$ -aminoacizi.	92
2.2. Considerații asupra mecanismului reacției $\alpha$ -aminoacizilor cu trifosgenul	92
3. Sinteze de carbonați simetrici și micști.	97
3.1. Considerații asupra mecanismului și intermediarilor reacției trifosgenului cu metanolul.	97
3.1.1. Reacția metanolului cu trifosgenul la rapoarte molare diferite.	98
3.1.1. Reacția metanolului cu trifosgenul la un raport molar de 6 : 1.	99
3.2. Sinteze de metil-butilcarbonați și dibutilcarbonați.	101
3.2.1. Sinteze de metil-butilcarbonați din trifosgen și metanol (etapa I), butanoli (etapa II).	101
3.2.2. Sinteze de metil-butilcarbonați din cloroformiat de metil și butanoli.	104
3.2.3. Sinteze de dibutilcarbonați din trifosgen și butanoli.	106
3.2.4. Sinteze de metil-butilcarbonați din trifosgen și butanoli (etapa I), metanol (etapa II).	107
3.3. Sinteze de carbonați micști și simetrici prin reacția de transesterificare a dimetilcarbonatului cu butanoli.	113
3.3.1. Considerații asupra influenței radicalului hidrocarbonat în reacțiile de transesterificare a dimetilcarbonatului cu izomeri ai butanolului.	113
3.3.2. Considerații asupra influenței catalizatorului în reacțiile de transesterificare a dimetilcarbonatului cu izomeri ai butanolului.	118
3.3.3. Sinteza dibutilcarbonatului prin reacția de transesterificare a dimetilcarbonatului cu butanol.	119
<b>CAPITOLUL III. PARTE EXPERIMENTALĂ</b>	123
1. Metode de analiză utilizate.	123
2. Anhidrida isatoică.	125
2.1. Sinteze de anhidride isatoice din trifosgen și acizi antranilici.	125
2.2. Reacții ale anhidridelor isatoice cu nucleofili cu oxigen și azot.	127
2.2.1. Reacții cu nucleofili cu oxigen: alcooli și fenoli.	127
2.2.2. Reacții cu nucleofili cu azot: amine primare, secundare, terțiare alifaticе și aromaticе.	128
2.2.3. Reacții cu nucleofili cu azot: esteri metilici ai $\alpha$ -aminoacizilor.	130
3. Sinteze de N-carboxianhidride.	131
4. Sinteze de carbonați simetrici și micști.	132
4.1. Sinteze de carbonați simetrici și micști din trifosgen și cloroformiați.	132
4.2. Sinteze de carbonați simetrici și micști prin reacția de transesterificare a dimetilcarbonatului cu butanoli.	135
<b>CAPITOLUL IV. CONCLUZII</b>	145
1. Sinteze de anhidride isatoice din trifosgen și acizi antranilici.	145
2. Reacții ale anhidridelor isatoice cu nucleofili cu oxigen și azot.	146
3. Sinteze de N-carboxianhidride.	148
4. Sinteze de carbonați simetrici și micști.	148
5. Sinteze de carbonați simetrici și micști prin reacția de transesterificare a dimetilcarbonatului cu butanoli.	149
<b>CAPITOLUL V. BIBLIOGRAFIE</b>	150

# CAPITOLUL I - STUDII DE LITERATURĂ

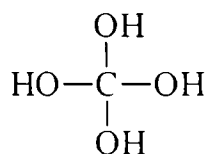
## 1. DERIVAȚI FUNCȚIONALI AI ACIDULUI CARBONIC

### 1.1. INTRODUCERE\*

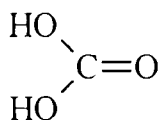
Deși acidul carbonic, carbonații acestuia sub formă de săruri ale metalelor și dioxidul de carbon se consideră a fi compuși anorganici, fiind descriși ca atare de chimia anorganică, derivații funcționali ai acestora aparțin chimiei organice fiind considerați de aceasta drept combinații cu grupe funcționale tetravalente.

Derivații acidului carbonic au constituit o preocupare a colectivului Catedrei de Chimie Organică – Facultatea de Chimie Industrială din Institutul Politehnic „Traian Vuia” Timișoara, inițiată de prof. dr. Adrian Ostrogovich (Universitatea nouă românească din Cluj, 1919) și apoi dezvoltată sub conducerea prof. dr. doc. Giorgio Ostrogovich (1904-1984).

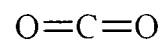
Prin definiție, derivații funcționali ai acidului carbonic rezultă formal prin eliminarea uneia sau mai multor molecule de apă dintre acidul ortocarbonic (I ca și compus ipotetic), acidul carbonic (II) respectiv bioxidul de carbon (III) și una, două, trei sau patru alte molecule.



I

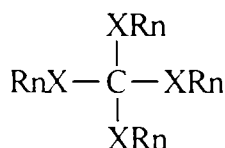


II

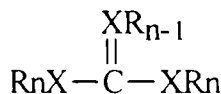


III

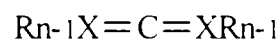
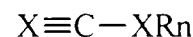
În conformitate cu aceste structuri și în baza coordinației atomului de carbon central, derivații funcționali ai acidului carbonic se pot clasifica [Bacaloglu, R., 1968, 1980] în trei grupe distincte:



IV



V



VI

- unde:
- X reprezintă heteroatomi de oxigen, sulf, azot sau halogen;
  - R reprezintă atomi de hidrogen, radicali hidrocarbonați alchil, haloalchil, aril, carbocil, heterociclu;
  - n = 0, 1, 2 și reprezintă numere întregi a căror valoare este determinată de valența heteroatomului X legat de atomul de carbon central.

- Derivați funcționali ai acidului carbonic cu un atom de carbon central tetracoordinat (IV) prezintă la atomul de carbon central o hibridizare  $sp^3$ . Acești compuși au fost mai puțin studiați datorită, pe de o parte, dificultăților întâmpinate în obținerea lor și a stabilității lor chimice relativ scăzute, iar pe de alta, importanței lor practice limitate.

- Derivați funcționali ai acidului carbonic cu un atom de carbon central tricoordinat (V). Atomul de carbon central prezintă o hibridizare  $sp^2$ , astfel realizând o dublă legătură cu un heteroatom de oxigen, sulf sau azot.

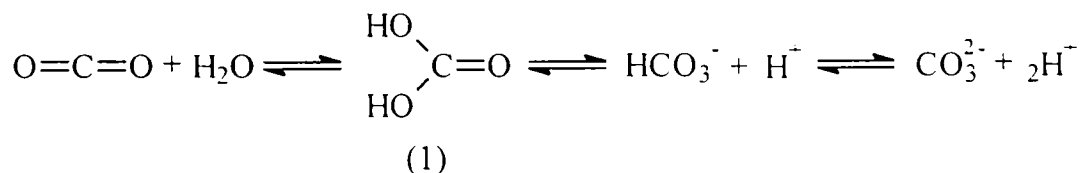
- Derivați funcționali ai acidului carbonic cu un atom de carbon central dicoordinat (VI). Atomul de carbon central prezintă o hibridizare  $sp$ , astfel realizând două duble legături cumulate cu heteroatomi de oxigen, sulf, azot sau o legătură triplă cu heteroatom de azot.

\* Bacaloglu, R. Ph.D. Thesis, Polytechnic Institute „Traian Vuia” Timișoara-România (1968).  
Bacaloglu, R.; Csunderlik, C. *Curs de chimie organică*, vol.4, Lito I.P.T.V.T., 680-683 (1980).

## 1.2. COMBINAȚII CU ATOM DE CARBON TRICOORDINAT – ANHIDRIDE MIXTE ȘI ESTERI AI ACIDULUI CARBONIC\*\*

Conform clasificării în baza coordinației atomului de carbon [Bacaloglu, R., 1980], derivații funcționali ai acidului carbonic cu atomul de carbon tricoordinat, în care atomul de carbon se leagă printr-o legătură dublă de un atom de oxigen și prin legături covalente simple de heteroatomi de oxigen, sulf sau/și azot, constituie categoria cea mai importantă, fiind reprezentați de un număr considerabil de compuși [Barton, D., 1979].

Acidul carbonic în sine,  $H_2CO_3$ , nu poate fi izolat în stare pură. În soluție apoasă el coexistă în echilibru cu dioxidul de carbon, anionii de bicarbonat și de carbonat.



Acidul carbonic (1) formează săruri (carbonați acizi și carbonați), ce prezintă caracterul chimic specific compușilor anorganici, și derivați funcționali covalenți, cu caracterul chimic specific compușilor organici [Nenițescu, C. D., 1974; Avram, M., 1983].

Derivații săi funcționali sunt: monoesteri (2) și diesteri (3), anhidride (4) sau anhidride mixte cu acizi carboxilici (5), halogenoformiați sau halogenocarbonați (6), dihalogenuri (7), carbamați (ne)substituiți (8), halogenuri de carbamoil (9), derivați de uree (10) [D. Barton, 1979].

(1) X, Y = O;  $R^1, R^2 = H$ ; m, n = 1

(2) X, Y = O;  $R^1 = H$ ;  $R^2 =$  radical hidrocarbonat; m, n = 1

(3) X, Y = O;  $R^1, R^2 =$  radical hidrocarbonat; m, n = 1

(4) X, Y = O;  $R^1 = COR$ ;  $R^2 =$  radical hidrocarbonat; m, n = 1

(5) X, Y = O;  $R^1 = COOR$ ;  $R^2 =$  radical hidrocarbonat; m, n = 1

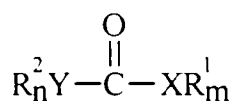
(6) X = O; Y = halogen;  $R^1 =$  radical hidrocarbonat; m = 1; n = 0

(7) X, Y = halogen; m, n = 0

(8) X = O; Y = N;  $R^1 = H$  sau radical hidrocarbonat;  $R^2 =$  radical hidrocarbonat; m = 1; n = 1 sau 2

(9) X = halogen; Y = N;  $R^2 = H$  sau radical hidrocarbonat; m = 0; n = 1 sau 2

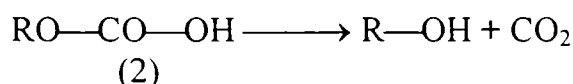
(10) X, Y = N;  $R^1, R^2 = H$  sau radical hidrocarbonat; m, n = 1 sau 2



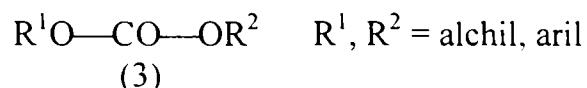
Fosgenul (7; X, Y = Cl) sau diclorura acidului carbonic este unul dintre cei mai reactivi derivați funcționali ai acidului carbonic. Fosgenul reacționează cu reactanți nucleofili formând, cu cea mai mare ușurință, alți derivați funcționali.

### Esteri ai acidului carbonic

Dintre esterii acidului carbonic, monoesterii (2) prezintă o stabilitate mică [Petersen, S., 1959; Nenițescu, C. D., 1974; R. Bacaloglu, 1980; Avram, M., 1983] și se descompun în alcooli și dioxid de carbon. Sărurile acestora sunt stabile.



Spre deosebire de monoesteri, diesterii acidului carbonic (3) prezintă o stabilitate relativ ridicată.

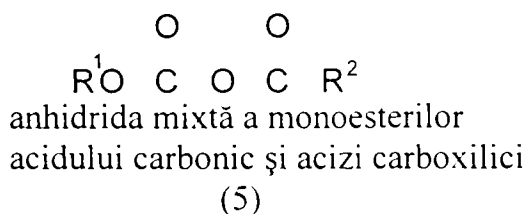
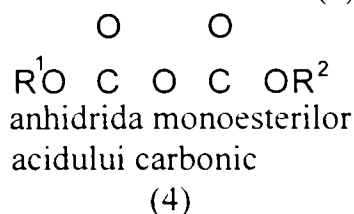


\*\* Bacaloglu, R.; Csunderlik, C. *Curs de chimie organică*, vol. 4, Lito I.P.T.V.T., 680-683 (1980).  
 Barton, D.; Ollis, W.D. *Comprehensive Organic Chemistry*, vol 2, Pergamon Press, 1067-73 (1979).  
 Nenițescu, C.D. *Chimie organică*, vol. 1, ed. a VII-a, Ed. Didactică și Pedagogică București, 846-848 (1974).  
 Avram, M. *Chimie organică*, vol 2, Ed. Academiei R.S.R., București, 276-86 (1983).  
 Petersen, S., Houben-Weil *Methoden der Organischen Chemie*, vol. VIII, 101-109, 112, 113 (1959).

**Anhidride ale acidului carbonic**

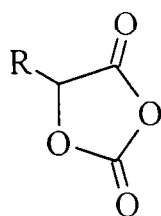
Anhidridele derivaților funcționali ai acidului carbonic pot proveni atât din derivați ai acizilor ortocarbonic și carbonic (compuși cu grupe funcționale tetravalente) cât și din acizi carboxilici (compuși cu grupe funcționale trivalente) și compuși cu grupe funcționale mixte provenite din aceștia: hidroxiacizi și aminoacizi.

În literatura de specialitate [Petersen, S., 1959] sunt prezentate atât anhidridele monoesterilor acidului carbonic (4), respectiv anhidridele mixte ale monoesterilor acidului carbonic cu acizi carboxilici (5).

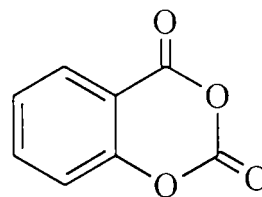


$\text{R}^1, \text{R}^2 =$  alchil, haloalchil, aril, carbociclu, heterociclu.

De asemenea sunt cunoscute anhidridele ciclice mixte ale  $\alpha$ -hidroxiacizilor alifatici (acidul lactic) (6) și  $\beta$ -hidroxiacizilor aromatici (acidul salicilic) (7) [Davies, W.H., 1951].



(6)  $\text{R} = \text{CH}_3$

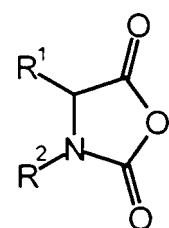


(7)

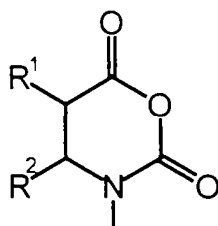
Anhidridele acidului carbonic cu  $\alpha$ -aminoacizi și  $\beta$ -aminoacizi [Petersen, S., 1959] pot fi considerate anhidride ciclice mixte ale acidului carbonic și carbamic. În funcție de numărul atomilor din structura ciclică a acestora pot fi clasificate în:

- Anhidride cu cinci atomi în ciclu: sunt compuși din clasa diceto-oxazolidinelor (8) obținuți din  $\alpha$ -aminoacizi sau derivați ai acestora și derivați reactivi ai acidului carbonic.

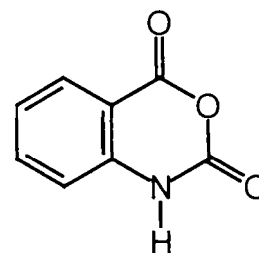
- Anhidride cu șase atomi în ciclu: sunt compuși din clasa oxazindionelor (9) și benzoxazindionelor (10), acestea din urmă fiind de fapt anhidride ale acizilor o(carboxi)fenilcarbamiici.



oxazolidindione  
(8)



oxazindione  
(9)

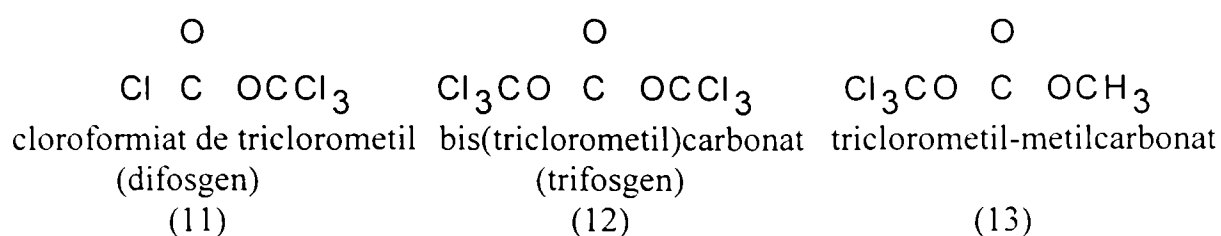


benzoxazindione  
(10)

$\text{R}^1, \text{R}^2 =$  H, alchil, aril, carbociclu, heterociclu

Dintre aceste două clase o reactivitate mai mare prezintă anhidridele ciclice cu cinci atomi în heterociclu și cele cu șase atomi în heterociclu nestabilizate prin conjugare.

Ca anhidride, respectiv dianhidride mixte ale derivaților funcționali ai acizilor carbonic și ortocarbonic sunt prezentați cei doi oligomeri ai fosgenului: difosgenul (11) și trifosgenul (12), respectiv triclorometil-metilcarbonatul (13).



Deși aceștia prezintă structuri chimice de cloroformiat (11), respectiv de carbonat simetric perclorurat (12) și de carbonat mixt (13), din punct de vedere funcțional cloroformiatul de triclorometil și triclorometil-metilcarbonatul provin formal dintr-un derivat al acidului ortocarbonic: triclorometanolul și un derivat al acidului carbonic: acidul cloroformic, în cazul difosgenului (11), respectiv monometilcarbonatul, în cazul triclorometil-metilcarbonatului (13), prin eliminarea unei molecule de apă (Figura 1 și 2). Bis(triclorometil)carbonatul (12) poate proveni formal prin eliminarea a două molecule de apă între acidul carbonic și două molecule de triclorometanol (Figura 3).

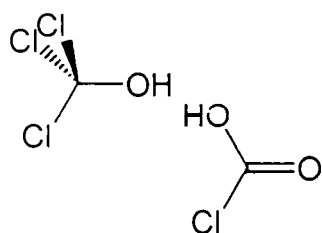


Figura 1.

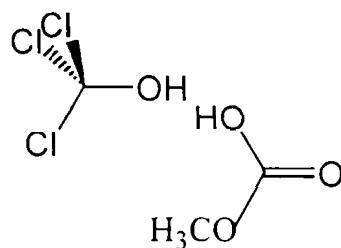


Figura 2.

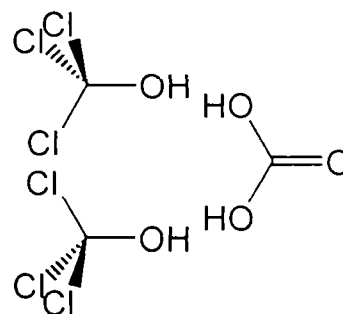


Figura 3.

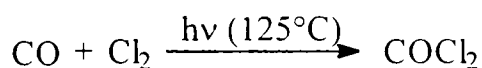
Clasificarea acestor compuși cu caracter de anhidride mixte, din punct de vedere a funcțiilor, este confirmată de o reactivitate mărită față de cea a carbonaților și a cloroformiaților, reactivitate comparabilă cu cea a fosgenului. Din acest motiv oligomerii fosgenului: difosgenul și trifosgenul pot fi utilizați ca substitui ai fosgenului în reacțiile chimice organice.

## 2. FOSGENUL ȘI OLIGOMERII SĂI

### 2.1. PRIVIRE COMPARATIVĂ ASUPRA OBTINERII ȘI PROPRIETĂȚILOR FOSGENULUI ȘI OLIGOMERILOR SĂI: DIFOSGENUL ȘI TRIFOSGENUL

#### 2.1.1. Fosgenul\*

Fosgenul a fost descoperit de John Davy în 1811. Se obține din monoxid de carbon și clor printr-o reacție fotochimică sau termică, la 125°C în prezența cărbunelui activ conform Schemei 1. de reacție:

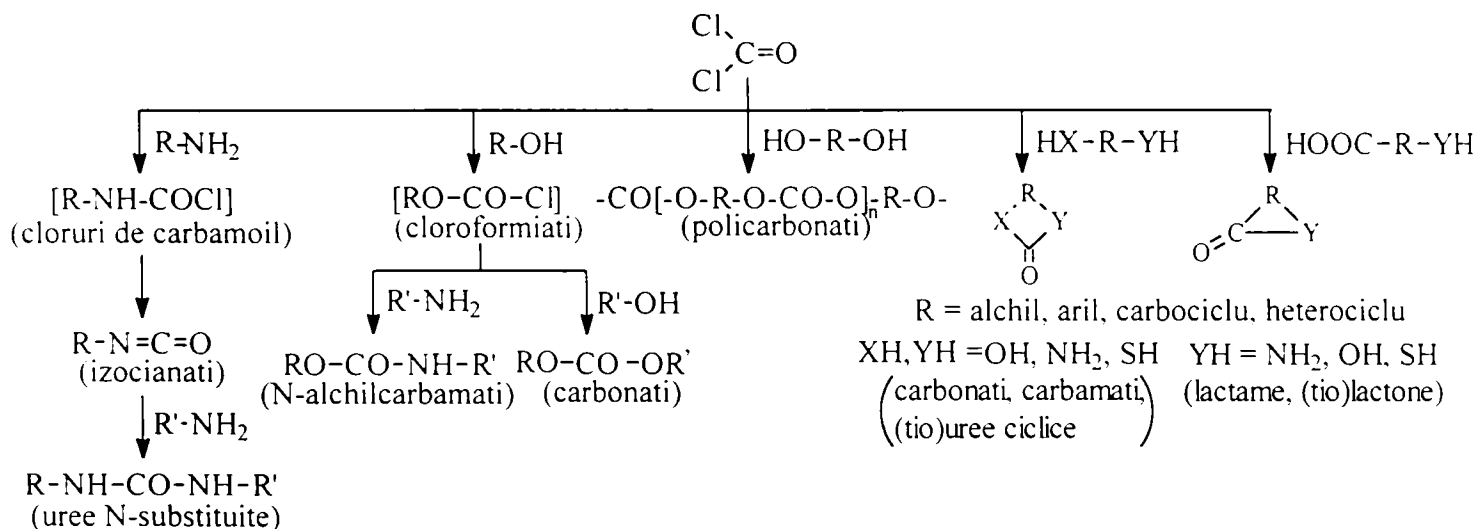


Schema 1.

Fosgenul este un compus gazos cu miros slab de fân umed, ușor lichefiabil cu punct de fierbere 7.6°C și punct de topire de -128°C.

Fosgenul prezintă o toxicitate deosebit de ridicată, fiind utilizat ca gaz de luptă în primul război mondial. Concentrația letală LCT<sub>50</sub> „lethal concentration time product responsible for 50% mortality in test animals” este de 570 p.p.m. min pentru om [Ryan, T.A., 1996]. Toxicitatea fosgenului se manifestă printr-o puternică acțiune corosivă asupra mucoasei plămânului, provocând edem pulmonar.

Fosgenul reprezintă o materie primă importantă pentru sinteza industrială a izocianatilor (intermediari în sinteze de poliuretani), a carbonaților, policarbonaților și cloroformiaților. Aceste utilizări la scară industrială se bazează în principal pe reacțiile fosgenului sau intermediarilor proveniți direct din fosgen cu alcooli și amine (Schema 2.).



Schema 2.

Din producția mondială de fosgen (2,7 milioane tone / an [Schneider, W., 1991]; 6-8 milioane tone / an [Senet, J.-P., 1997]), o cantitate de peste 85% a fost utilizată la obținerea poliuretanilor, 10% în sinteza policarbonaților [Senet, J.-P., 1997], diferența fiind utilizată în sinteza de produse farmaceutice, pesticide, ierbicide utilizate în agricultură [Hardy, E.E., 1982]. Din cele aproximativ 300.000 tone / an de trifosgen utilizate în sinteza organică fină, 50% sunt pentru sinteza percarbonaților – inițiatori pentru reacțiile de polimerizare, 25% pentru sinteza de pesticide, ierbicide (antidăunători) utilizate în agricultură și 5% pentru sinteza de produse farmaceutice și coloranți [Senet, J.-P., 1997].

\* Nenițescu, C.D. *Chimie organică* vol.1, ed.a VII-a Ed. Didactică și Pedagogică București, 846-848 (1974).

Avram, M. *Chimie organică*, vol 2, Ed. Academiei R.S.R., București, 276-86 (1983).

Ryan, T.A., Ryan, C., Seddon, E.A., Seddon, K.R. *Phosgene*, Elsevier, 267, 411-531 (1996).

Petersen, S., Houben-Weil, *Methoden der Organischen Chemie*, Band VIII, 101 (1959).



Toxicitatea deosebit de ridicată a fosgenului a condus la căutarea unor derivați reactivi ai acidului carbonic cu toxicitate mai redusă și cu reactivitate comparabilă. Cei doi oligomeri ai săi, difosgenul și trifosgenul, pot fi utilizați ca înlocuitori ai fosgenului în sinteza fină organică datorită reactivității lor comparabile cu cea a fosgenului.

### 2.1.2. Difosgenul\*\*

Difosgenul sau trichlorometil cloroformiatul,  $\text{Cl}_3\text{CO-CO-Cl}$ , poate fi considerat ca fiind „dimerul”  $(\text{COCl}_2)_2$  fosgenului. A fost sintetizat prin clorurarea exhaustivă a cloroformiatului de metil [Kurita, K., 1976] sau a formiatului de metil [Haggin, J., 1986].

Spre deosebire de fosgen, difosgenul este un compus lichid ( $d_4^{15} = 1,65$ ), cu punctul de fierbere de  $128^\circ\text{C}$ , și o presiune de vapori de 10 mm Hg la  $20^\circ\text{C}$ . Se descompune termic (la  $300^\circ\text{C}$ ) sau catalitic (în prezența catalizatorilor metalici  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  sau a cărbunelui activ la temperatura camerei) în fosgen [Hales, J.L., 1957].

Deși prezintă o acțiune puternic lacrimogenă, datorită tensiunii de vapori relativ mică comparativ cu cea a fosgenului, difosgenul este mai ușor de manipulat în laborator.

Difosgenul reacționează cu alcooli, fenoli și amine cu obținerea de carbonați, cloroformiați, carbamați [Melnikov, N.N., 1934], izocianați [Kurita, K., 1980] și uree. Acești produși de reacție sunt însoțiți de produși secundari de tipul clorurilor de carbamoil, iminocarbamoil, cloruri ale acizilor carboxilici, izonitrili și anhidride ale N-carboxi- $\alpha$ -amino-acizilor [Matzner, M., 1964].

### 2.1.3. Trifosgenul

Bis(trichlorometil)carbonatul (Figura 1.) sau hexaclorodimetilcarbonatul, cunoscut sub denumirea empirică de trifosgen sau „fosgen solid”, a fost sintetizat pentru prima dată în 1880 prin clorurare fotochimică exhaustivă a dimetilcarbonatului [Councler, C., 1880].

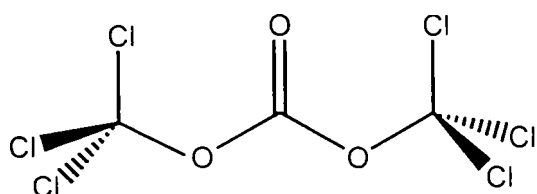


Figura 1

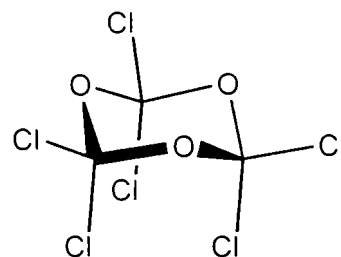


Figura 2

Primele publicații referitoare la proprietățile fizice și chimice ale trifosgenului datează din 1887 [Hentschel, W., 1887], iar prima structură chimică a fost propusă în 1929. Ținând seama de descompunerea termică (la temperaturi de peste  $250\text{-}300^\circ\text{C}$ ) [Grignard, V., 1920; Kling, A., 1920; Marotta, D., 1929] sau catalitică (prin încălzire la temperatura de topire,  $78^\circ\text{C}$ , cu cărbune activ\*\*\* sau în prezența acizilor Lewis [Hales, J.L., 1957]) la fosgen, și de comportamentul chimic al trifosgenului ca un echivalent a trei molecule de fosgen [Coghlan, M.J., 1989; Muller, P.R.M., 1994], inițial a fost propusă o structură de trioxan sau trioximetilenă perclorurată [Marotta, D., 1929] (Figura 2).

Trifosgenul este un compus solid alb cristalin cu punct de topire  $81\text{-}83^\circ\text{C}$ , punct de fierbere  $203\text{-}206^\circ\text{C}$  la 760 mmHg, cu densitatea  $1,78\text{ g/cm}^3$  și  $1,629\text{ g/cm}^3$  în stare topită, solubil în eter, tetrahidrofuran, benzen, hexan și cloroform [Hentschel, W., 1887].

Structura reală a trifosgenului (Figura 1) a fost anticipată pe baza datelor oferite de spectroscopia de IR [Hales, J.L., 1957]. Acestea au relevat prezența în molecula trifosgenului a grupei carbonil (asemenea fosgenului  $\nu_{\text{C=O}}$  la  $1827\text{ cm}^{-1}$ ), evidențiată prin vibrația de valență  $\nu_{\text{C=O}}$  la  $1832\text{ cm}^{-1}$  pentru spectrul înregistrat în soluție de tetraclorură de carbon, astfel infirmând

\*\* Ryan, T.A., Ryan, C., Seddon, E.A., Seddon, K.R. *Phosgene*, Elsevier, 540-541 (1996).

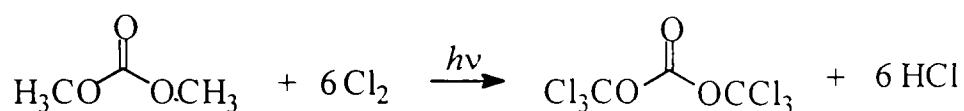
\*\*\* Gmelin Handbuch der Anorganischen Chemie, 8<sup>th</sup> Edit., *Kohlenstoff, Teil D3: Kohlenstoff-Halogen-Verbindungen (Fortsetzung)*, Springer-Verlag, Berlin, 47 (1976).

structurile ciclice propuse anterior, ce nu prezintă benzi de absorbție intense în această regiune. Structura cristalină a trifosgenului în stare solidă a fost confirmată de datele cristalografice determinate prin difracție de raze X. Acestea au relevat un sistem de cristalizare monoclinic aparținând grupului spațial  $P2/c$ , cu dimensiunile celulei unitare  $a = 9,824 \pm 0,008 \text{ \AA}$ ,  $b = 8,879 \pm 0,004 \text{ \AA}$ ,  $c = 11,245 \pm 0,004 \text{ \AA}$  și  $\beta = 91,7 \pm 0,1^\circ$  [Sorensen, A.M., 1971]. Ulterior, datele oferite de spectrometria de rezonanță magnetică nucleară au confirmat de asemenea structura de carbonat perclorurat a trifosgenului. Astfel spectrul de  $^{13}\text{C}$ -RMN al trifosgenului în cloroform deuterat ( $\text{CDCl}_3$ ) prezintă următoarele deplasări chimice  $\delta$  (ppm): 109,1 ( $\text{Cl}_3\text{C}\text{O}$ ) și 140,8 ( $\text{C}=\text{O}$ ) [Jochims, J., 1990], respectiv 108,2 și 140,9 [Falb, E., 1993], comparativ cu 142,1 (măsurat în tetraclorometan) ( $\text{Cl}_2\text{C}=\text{O}$ ) [Walker, N., 1979]; 141,8 [Gombler, W., 1981], respectiv 142,8 (măsurat în diclorometan) [Parkington, M.J., 1989] pentru fosgen.

Printre primele aplicații industriale ale trifosgenului sunt menționate reacțiile cu amine, alcooli, fenoli și aldehide [Bayer & Co., DRP 114025, 1900; DRP 121223, 1901; von Heyden, DRP 109923, 1900]. Trifosgenul constituie o alternativă a fosgenului ca reactant în sinteze de izocianați, cloroformiați și policarbonați [Eckert, H., 1986]. De la prima sinteză a trifosgenului și până în deceniul opt, studiile referitoare la utilizarea acestui compus reactiv în sinteza chimică organică au fost foarte puține. Începând cu deceniul opt, numărul lucrărilor publicate în literatura de specialitate au crescut spectaculos dovedind utilitatea trifosgenului ca substitut al fosgenului în sinteza chimică organică. Acestea au fost recenzate în monografiile lui Eckert [Eckert, H., 1987] și Cotarcă [Cotarcă, L., 1996].

## 2.2. SINTEZA TRIFOSGENULUI

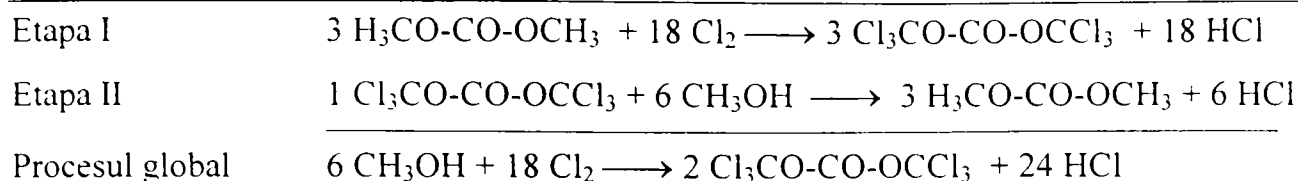
Sinteza trifosgenului s-a realizat prin clorurarea fotochimică exhaustivă a dimetilcarbonatului [Counciler, C., 1880; Hentschel, W., 1887; Bacaloglu, R., 1985; Eckert, H., 1987; Xu, Z., 1994; Liu, T., 1994] conform Schema 3. de reacție:



Schema 3.

Corespunzător metodei utilizate de Eckert [Eckert, H., 1987] se barbotează clor gazos într-o soluție răcită de dimetilcarbonat în tetraclorură de carbon și se realizează fotoclorurarea cu ajutorul a două lămpi de UV exterioare. După perfectarea reacției și îndepărtarea solventului se obține trifosgen cu un randament de 97%. O variantă îmbunătățită a metodei lui Eckert utilizează iradierea externă asociată cu un sistem de răcire interior care menține temperatura de reacție la 5-10°C, ceea ce crește solubilitatea clorului și permite reducerea timpului de reacție cu aproximativ 30% [Falb, E., 1993].

O metodă bună pentru sinteza trifosgenului la scară medie și mare constă în clorurarea directă a dimetilcarbonatului în absența solventului [Bacaloglu, R., 1985]. Metoda permite izolarea directă a trifosgenului, ca unic produs solid de reacție, după 16 ore cu randament de 95%. S-a propus de asemenea o metodă circulară pentru prepararea trifosgenului [Bacaloglu, R., 1985] în flux continuu prin clorurarea în masă a dimetilcarbonatului obținut prin metanoliza trifosgenului. Prima etapă a procedurii constă în clorurarea fotochimică exhaustivă a trei moli de dimetilcarbonat, din care se obțin trei moli de bis(triclorometil)carbonat. În următoarea etapă, un mol din bis(triclorometil)carbonatul format se supune metanolizei, în urma căreia se obțin trei moli de dimetilcarbonat. Acesta constituie materia primă pentru prima etapă a reacției. Cele două reacții sunt înlănțuite și constituie etapele de propagare a procesului global, conform Schemei 4.

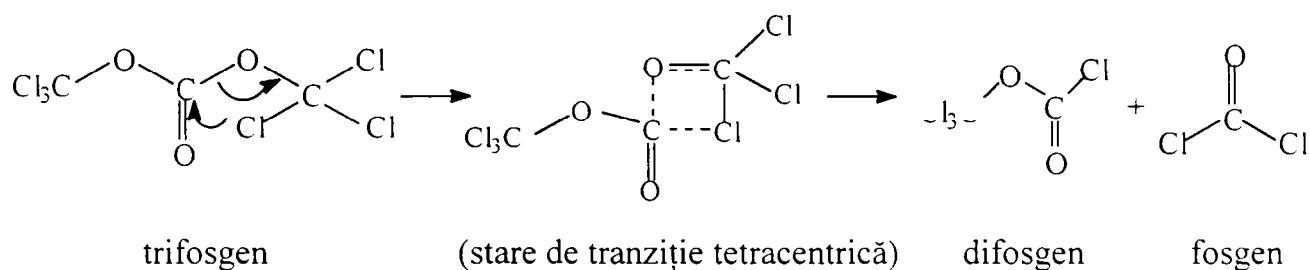


Schema 4.

Conform reacțiilor de mai sus, dacă se admite un randament cantitativ se poate considera că, în procesul global de sinteză a trifosgenului, materia primă este metanolul.

### 2.3. STABILITATEA TERMICĂ A TRIFOSGENULUI

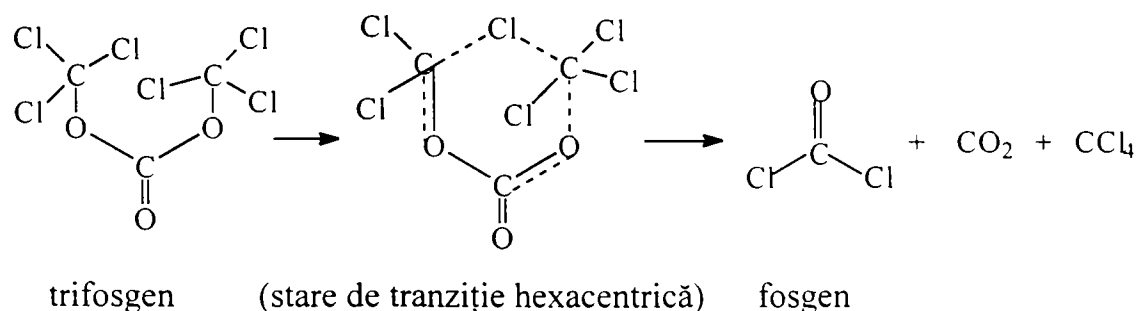
Stabilitatea termică a trifosgenului a fost studiată în urma analizei compuşilor obținuți prin descompunerea acestuia la distilare [Hood, H.P., 1919]. Au fost evidențiați doi produși de descompunere: difosgenul și fosgenul pentru care a fost propusă următoarea cale de reacție prezentată în Schema 5. Aceasta presupune un mecanism concertat ce implică descompunerea trifosgenului printr-o stare de tranziție ciclică [Hales, J.L., 1957].



Schema 5.

Rezultatele studiilor de descompunere termică efectuate în anii 1920 de Grignard [Grignard, V., 1920], Kling [Kling, A., 1920] și Marotta [Marotta, D., 1929], deși într-o anumită măsură diferite, au demonstrat o stabilitate termică a trifosgenului până la 300°C.

Studiul reacției de descompunere termică a trifosgenului, efectuate pe un analizor termogravimetric cuplat cu un spectrofotometru FTIR (TGA-FTIR) au infirmat stabilitatea termică ridicată menționată în studiile anterioare [Cotarcă, L., 1996]. Astfel trifosgenul prezintă un punct de topire la 82,4°C și se descompune la o temperatură mai mare de 130°C. Analiza produșilor de reacție indică ca produși de descompunere a trifosgenului: difosgen, fosgen, dioxid de carbon și tetraclorură de carbon. În conformitate cu produșii de reacție menționați anterior a fost propusă o reacție de descompunere a trifosgenului în fosgen, dioxid de carbon și tetraclorometan [Cotarcă, L., 1996], conform Schemei 6.



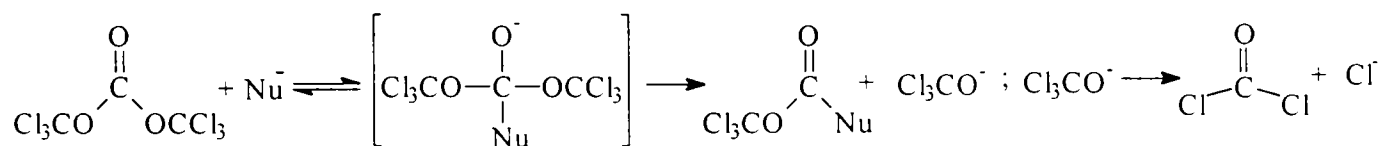
Schema 6.

### 2.4. REACȚII DE SUBSTITUȚII NUCLEOFILE LA TRIFOSGEN

#### 2.4.1. REACTIVITATEA TRIFOSGENULUI

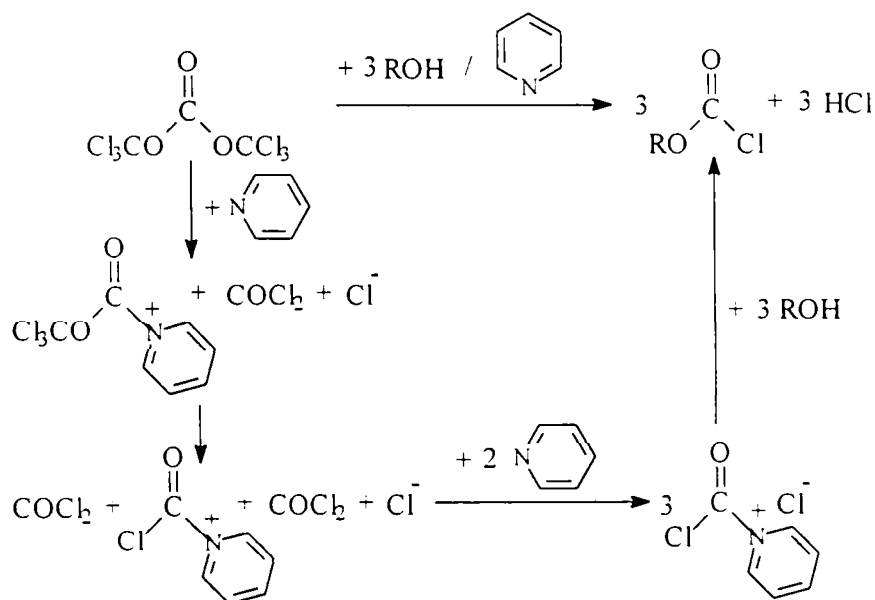
Cercetările sistematice privind utilizarea trifosgenului, ca substitut al fosgenului în sinteza chimică organică au fost inițiate de către două grupuri de cercetare: din Institutul Politehnic „Traian Vuia” Timișoara (România) [Bacaloglu, R., 1985; Cotarcă, L., 1984, 1987, 1988] și din Universitatea Tehnică din München (Germania) [Eckert, H., 1987].

Utilizarea trifosgenului, ca înlocuitor al fosgenului, implică în mare majoritate reacții de substituții nucleofile. Cum atacul reactantului nucleofil la atomul de carbon central electrofil este favorizat de prezența în moleculă a grupelor triclorometil puternic atrăgătoare de electroni, reactivitatea trifosgenului este de așteptat să fie asemănătoare cu cea a fosgenului. Pentru reacțiile de substituție nucleofilă a fost propus un mecanism de adăție-eliminare cu obținerea unui intermediar de reacție tetraedric, care se stabilizează prin eliminarea unei grupări triclorometoxi. Gruparea triclorometoxi se poate descompune în fosgen și anionul de clorură conform Schemei 7. de reacție.



Schema 7.

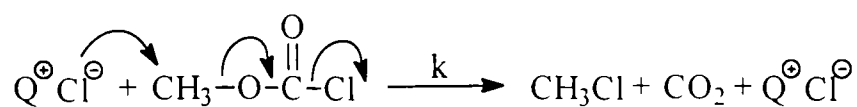
Pentru reacțiile trifosgenului cu nucleofili în prezența piridinei a fost propusă [Eckert, H., 1987] următoarea cale de reacție. Un mol de trifosgen reacționează cu un mol din piridină, pentru a forma un mol de fosgen. În etapa următoare se formează un alt mol de fosgen. Cei doi moli de fosgen sunt „captați” de doi moli de piridină și reacționează cu un alcool, ca reactant nucleofil cu oxigen, formând trei moli de alchilcloroformiat, conform Schemei 8.



Schema 8.

Se consideră din acest motiv că în reacțiile trifosgenului se generează fosgen „*in situ*”, acesta reacționând la rândul său cu reactantul nucleofil formând produsul de reacție.

S-a constatat că la generarea fosgenului „*in situ*”, prin „depimerizarea” trifosgenului, anionul de clorură prezintă o activitate catalitică. Cataliza nucleofilă a anionului de clorură se manifestă în cazul unor catalizatori de tip  $\text{Q}^+\text{Cl}^-$  (cloruri cuaternare de amoniu sau săruri complexe  $\text{KCl}$ /eteri coroaă 18-6). Activitatea catalitică este determinată de nucleofilitatea anionului de clorură față de atomul de carbon central al moleculei trifosgenului. S-a observat o creștere a activității catalitice a anionului de clorură la creșterea volumului radicalului hidrocarbonat din cationul pereche  $\text{Q}^+$  și la dispersarea sarcinii electrice pozitive pe cât mai multe centre în cadrul acestuia. Pentru estimarea activității catalitice s-a stabilit o scară a nucleofilității anionului de clorură din perechea de ioni  $\text{Q}^+\text{Cl}^-$  utilizând ca metodă descompunerea catalitică a cloroformiatului de metil la clorură de metil și dioxid de carbon [Hegarty, A.F., 1972]. Mecanismul propus al reacției a fost de substituție nucleofilă bimoleculară,  $\text{S}_{\text{N}}2$ , prezentat în Schema 9.



Schema 9.

Dintre catalizatorii studiați [Gauthier, P., 1989,1993], clorhidratul de hexabutil guanidiniu a prezentat cea mai ridicată activitate catalitică. Datele sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Valoarea constantei de viteză relative pentru  $SN_2$  la descompunerea cloroforminatului de metil, la  $70^\circ C$ , în prezența catalizatorilor de clorură de amoniu (1%).

Catalizator	Constantă de viteză relativă
Clorhidrat de hexabutil guanidiniu (HBGCl)*	100
Clorhidrat de hexametil guanidiniu (HMGCl)	47
Clorhidrat de tetrahexil amoniu	42
Clorhidrat de benzil-tributil amoniu	27
Clorhidrat de metil-trioctil amoniu	14

\* Pentru HBGCl valoarea k este  $12,52 \text{ min}^{-1}$

Clorhidrații de hexaalchil guanidiniu (Figura 3.), cu eficiență deosebită în reacțiile de fosgenare catalitice, pot fi ei înșiși considerați derivați ai fosgenului, fiind sintetizați din fosgen și amine secundare [Gauthier, P., 1985,1989]

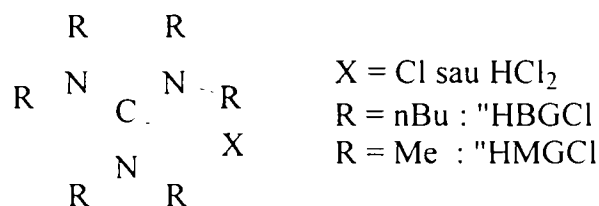
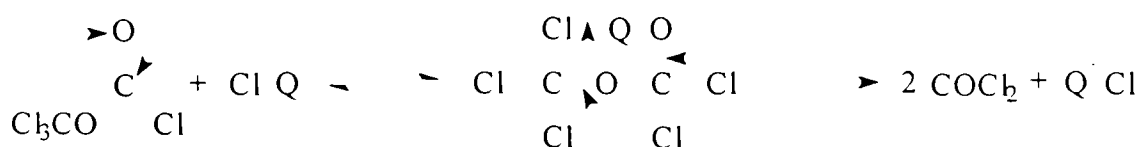
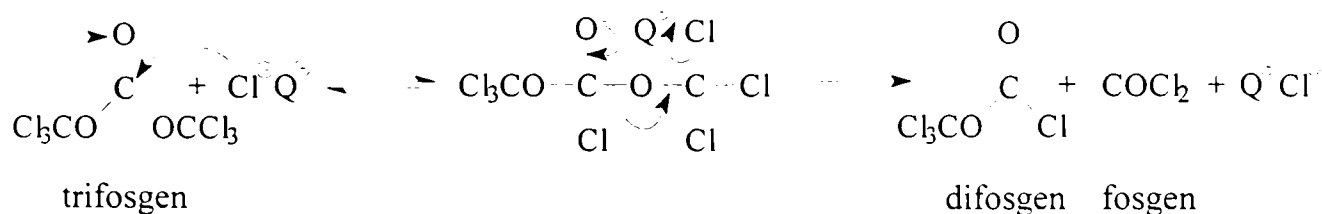


Figura 3.

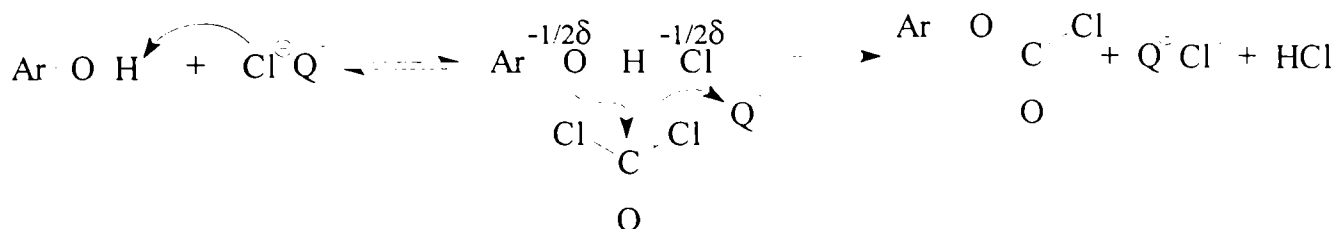
Clorhidratul de hexametil guanidiniu (HMGCl) prezintă câteva avantaje. Poate fi îndepărtat prin spălare datorită solubilității în apă și precipită în câțiva dintre solvenții utilizați la reacția de fosgenare, putând fi recuperat după îndepărtarea excesului de fosgen. Clorhidrații de hexaalchil guanidiniu au fost utilizați la reacții de fosgenare și în cataliza heterogenă: clorhidrat de pentabutyl-propil guanidiniu sau cu grupe polialchilguanidinice grefat pe microsfele de silice [Gauthier, P., 1993,1994]. De asemenea au fost raportați catalizatori heterogeni cu grupe iminice și aminice de tip fenantridinici, ftalocianinici și metalftalocianinici, imobilizați pe structuri polimerice, poli-(2-vinilpiridinici) și N,N-dimetil-aminometilpolistirolu, deosebit de eficienți în conversia cantitativă a trifosgenului în fosgen la temperaturi de  $90-145^\circ C$  și timpi de reacție de 5-90 minute [Eckert, H., 1998].

În prezența catalizei nucleofile a anionului de clorură s-a observat o descompunere totală a trifosgenului și difosgenului în fosgen. În reacțiile de descompunere catalitică a trifosgenului și difosgenului, precum și în reacțiile acestora cu metanolul, s-au utilizat cantități catalitice (5-10%) de clorhidrat de tetrabutilamoniu [Pasquato, L., 2000]. Rezultatele au indicat conversia totală a trifosgenului în fosgen, ceea ce confirmă generarea a trei moli de fosgen dintr-un echivalent de trifosgen. Mecanismul propus pentru descompunerea catalitică a trifosgenului și difosgenului în fosgen este prezentată în Schema 10. de reacție.



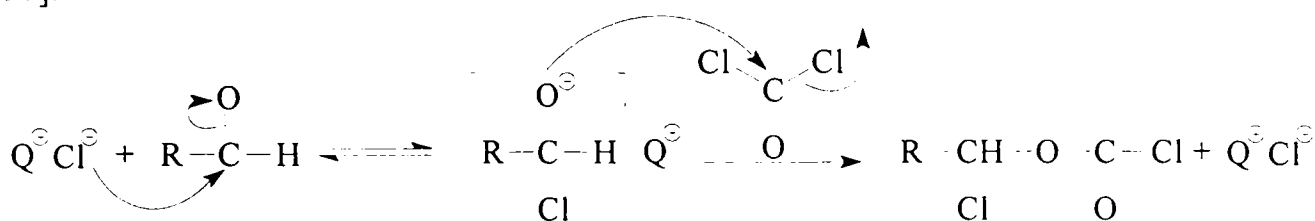
Schema 10.

Activitatea catalitică a anionului de clorură pentru catalizatorii de tip  $Q^+Cl^-$  a fost remarcată și în cazul reacțiilor fosgenului cu reactanți nucleofili mai puțin reactivi. În absența bazelor minerale sau organice (amine terțiare), fenolii nu reacționează cu fosgenul nici la temperaturi ridicate de până la  $150^\circ C$ . Prezența catalizatorilor  $Q^+Cl^-$  permit obținerea de arilcloroformiați la temperaturi mai mari de  $90^\circ C$ . Mecanismul propus [Senet, J.-P., 1997] pentru cataliza nucleofilă a anionului de clorură (Schema 11.) poate fi înțeles printr-o creștere a nucleofilicității substratului, în urma atacului nucleofil al anionului de clorură asupra protonului acid din fenol, urmată de acilarea fenolului astfel activat cu fosgenul.



Schema 11.

Reacțiile fosgenului cu compuși carbonilici (aldehide) conduc la formarea 1-cloroalchilcloroformiaților în prezența catalizatorilor  $Q^+Cl^-$  [Cagnon, G., 1981,1986]. Mecanismul propus (Schema 12.) presupune atacul nucleofil al anionului de clorură la atomul de carbon al grupei carbonil, urmat de O-acilarea intermediarului tetraedric cloroalcoxic cu fosgen [Senet, J.-P., 1997].



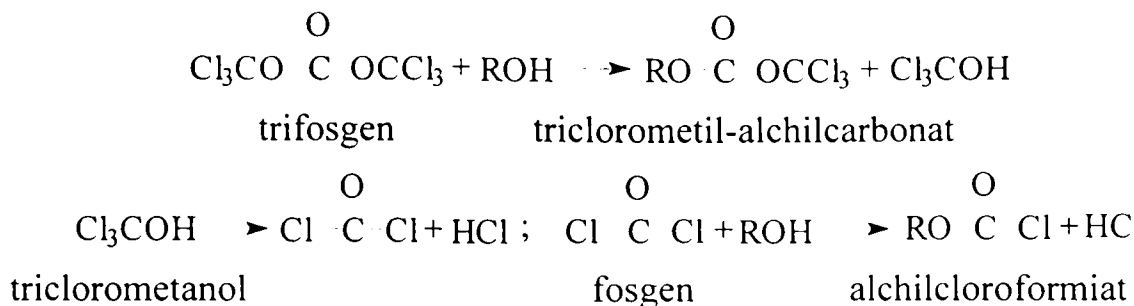
Schema 12.

## 2.4.2. REACȚII CU NUCLEOFILI CU OXIGEN

Reacțiile trifosgenului cu reactanți nucleofili ce își manifestă caracterul nucleofil prin atomul de oxigen prezintă importanță datorită aplicațiilor lor în sinteza organică. Dintre cei mai uzuali reactanți nucleofili cu oxigen pot fi amintiți: alcoolii, fenolii și alți compuși cu funcțiune compusă care își pot manifesta caracterul nucleofil prin atomul de oxigen: acizii carboxilici, oximele, oxirani, aldehidele și amidele (sub forma tautomerului enolic). Intermediarii de tipul trichlorometil-alchil(aci)lcarbonat formați,  $RO-CO-OCCL_3$  ( $R =$  alchil sau acil), sunt instabili și se transformă în cloruri de alchil sau acil, sau reacționează cu încă un mol de reactant nucleofil formându-se produși stabili: carbonați, carbamați, anhidride.

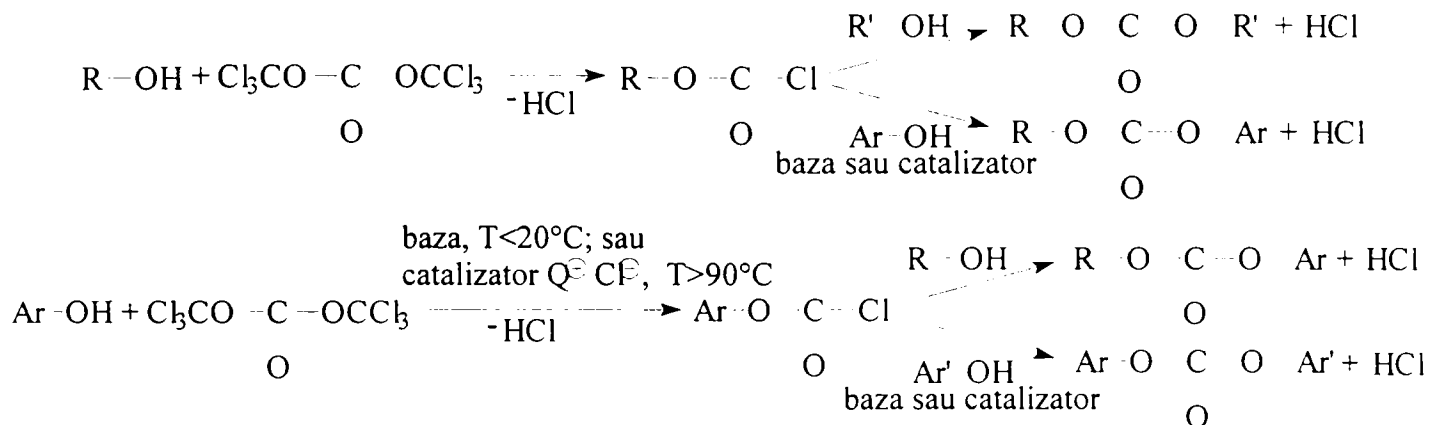
### 2.4.2.1. Reacții cu alcoolii și fenoli

Reacția trifosgenului cu compușii hidroxilici conduce la formarea a doi intermediari de reacție: trichlorometil-alchilcarbonatul și alchilcloroformiatul conform Schemei 13. de reacție. Cei doi intermediari au fost evidențiați prin metode spectrometrice de  $^1H$ -RMN,  $^{13}C$ -RMN și spectroscopie de IR. [Pasquato, L., 2000] Reactivitatea celor doi intermediari este comparabilă, deși datele de literatură anterioare nu menționează izolarea trichlorometil-alchilcarbonatului ci doar a cloroformiatului. În seria alcoolilor, metanolul prezintă o reactivitate mărită, pentru omologii săi superiori viteza de reacție scade semnificativ cu ramificarea radicalului hidrocarbonat.



Schema 13.

Reacțiile alcoolilor și fenolilor cu trifosgenul, urmate de reacțiile cloroformiaților de alchil sau aril cu alcooli sau fenoli, constituie o metodă de sinteză a alchil(aril)carbonaților simetrici sau micști conform Schemei 14. de reacție.



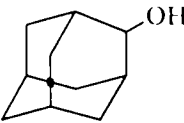
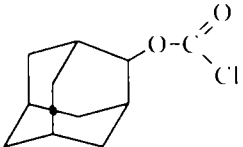
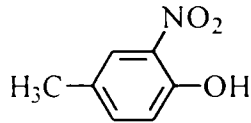
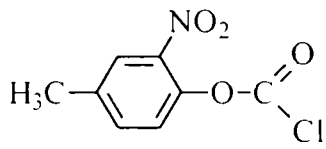
Schema 14.

#### 2.4.2.1.1. Sinteze de cloroformiați

O metodă de obținere a cloroformiaților o poate constitui reacția trifosgenului cu alcoolii. Datorită reactivității acestora față de alcooli sau alți reactanți nucleofili prezenți în sistemul de reacție precum și a instabilității termice a cloroformiaților, s-au întâmpinat dificultăți în izolarea și purificarea lor. (Tabelul 2.)

Tabelul 2. Sinteze de cloroformiați din trifosgen și alcooli.\*\*

Nr.	Compus hidroxilic	Reactant / catalizator / solvent	$\eta$ %	Produs de reacție
1.	$\text{Ph} - \text{SO}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH}$	trifosgen / piridină	* a)	$\text{Ph} - \text{SO}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{Cl} \end{matrix}$
2.	$\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{COO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH}$	trifosgen / hidrochinonă / tetrahidrofuran	* b)	$\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{COO} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{Cl} \end{matrix}$
3.	$\text{C}_6\text{F}_5 - \text{OH}$	trifosgen / izopropil-dietilamină / dioxan	81 c)	$\text{C}_6\text{F}_5 - \text{O} - \text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{Cl} \end{matrix}$
4.	$\begin{matrix} \text{CH}_2 - \text{OH} \\   \\ \text{CH} - \text{O} - \text{CO} - \text{R} \\   \\ \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO} - \text{R} \end{matrix}$	trifosgen / $\text{Et}_3\text{N}$ / toluen	* d)	$\begin{matrix} \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO} - \text{Cl} \\   \\ \text{CH} - \text{O} - \text{CO} - \text{R} \\   \\ \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CO} - \text{R} \end{matrix}$
5.	$\text{H}_3\text{C}_6 - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{OH}$	trifosgen / $\text{R}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ / solvent inert	* e)	$\text{H}_3\text{C}_6 - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{Cl} \end{matrix}$

6.		trifosgen / piridină	100 <sup>b)</sup>	
7.		trifosgen / dimetilamino-piridină / toluen	73	

\* randamentele nu au fost prezentate:

\*\* datele de literatură au fost recenzate de Cotarcă, L.; Delogu, P.; Nardelli, A.; Sunjic, V. *Synthesis* 5, 553 (1996).

a) Maligres, P.E.; Nicolau, K.C.; Wrasidio, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 3, 1051 (1993).

b) Van der Mooter, G.; Samyn, C.; Kinget, R. *Int. J. Pharm.* 97, 133 (1993).

c) Eckert, H.; Forster, B. *Angew. Chem.* 99, 922 (1987); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26, 894 (1987).

d) Mingotaud, A.F.; Florentin, D.; Marquet, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 129, 557 (1992); Mingotaud, A.F.; Patterson, L.K.J. *Colloid. Interface Sci.* 157, 135 (1993).

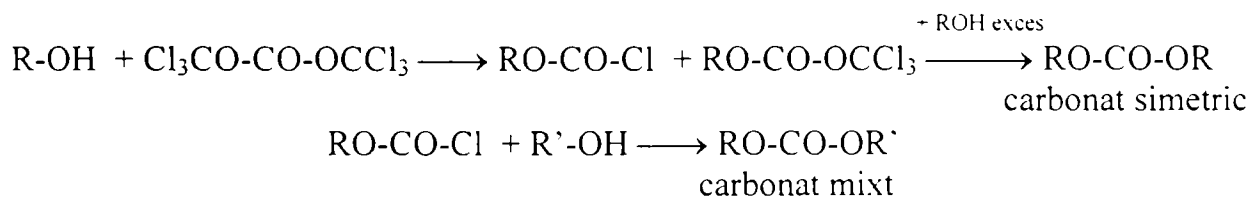
e) Boettcher, A.; Henkelmann, J. Ger. Offen DE 3844443, (1900); [*Chem. Abstr.* 114, 6031 (1991)].

f) Horwell, D.C.; Hughes, J.; Hunter, J.; Pritchard, M.C.; Richardson, R.S.; Roberts, E.; Woodruff, G.N. *J. Med. Chem.* 34, 404 (1991).

Un exemplu de izolare a cloroformiaților este prezentat în cazul cloroformiatului de 2-adamantil, care a fost obținut cu randament cantitativ [Horwell, D.C., 1991]. 4-Metil-2-nitrofenil-cloroformiatul sintetizat din 2-nitro-4-metilfenol și trifosgen, într-un amestec de solvenți toluen : tetrahydrofuran de 4:1 (% vol.) și în prezența catalitică a 4-dimetilaminopiridinei, a fost utilizat ca intermediar în obținerea de enzime imobilizate [Scouten, W.H., 1995].

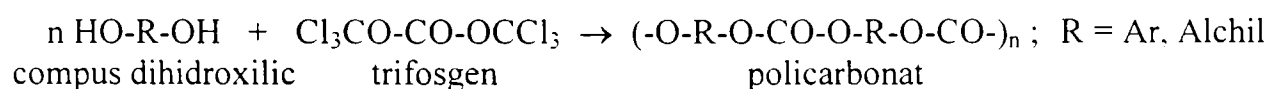
#### 2.4.2.1.2. Sinteze de carbonați și policarbonați aciclici

Reacția trifosgenului cu un exces de alcooli conduce la carbonați simetrici. Dacă reacția este condusă în scopul obținerii de cloroformiați, în urma izolării acestora, urmată de reacția cu un alt alcool, se pot obține carbonați micști. [Röse, B., 1880] Reacțiile sunt prezentate în Schema 15.



Schema 15.

Reacția trifosgenului cu compuși dihidroxilici aromatici și alifatici constituie o metodă de sinteză a policarbonaților. Reacția principală este prezentată în Schema 16., în care radicalul aril, Ar, este reprezentat de fenoli dihidroxilici sau, în cazuri mai deosebite, de dioli alifatici.



Schema 16.

În Tabelul 3. sunt prezentați câțiva monomeri, condițiile de reacție și tipul polimerilor sintetizați.



Tabelul 3. Sinteze de policarbonați din trifosgen și compuși dihidroxilici.\*

Nr.	Compus dihidroxilic	Condiții de reacție	Produs de reacție
1.		trifosgen / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; NaOH 1N	policarbonați termotropici <sup>a)</sup>
2.		trifosgen / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; NaOH 1N	policarbonați termotropici <sup>a, b)</sup>
3.		trifosgen / NaOH 1N / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	copolimer policarbonat stiren-acrilonitril <sup>c, d)</sup>
4.		trifosgen / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / piridină	polistiren funcționalizat <sup>e)</sup>
5.	difenol-polistiren bromurat	trifosgen / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / piridină	copolimer bloc <sup>f)</sup>
6.		trifosgen / apă / KOH, reflux	polimer termolabil <sup>g)</sup>
7.		trifosgen / piridină / toluen	polimer tip ceară <sup>h)</sup>

\* datele de literatură au fost recenzate de Cotarcă, L.; Delogu, P.; Nardelli, A.; Sunjic, V. *Synthesis* 5, 553 (1996).

a) Bucholtz, B. Ger. Offen. DE 4005415. (1990); [*Chem. Abstr.*, 115, 208907 (1991)].

b) Kircheldorf, H.L.; Lubbers, D. *Macromolecules* 23, 2656 (1990).

c) Eckert, H.; Forster, B. *Angew. Chem.* 99, 922 (1987); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26, 894 (1987).

d) Callaghan, T.A.; Takakuwa, K.; Paul, D.R.; Padwa, A.R. *Polymer* 34, 3792 (1993).

e) Quirk, R.P.; Wang, Y. *Polym. Int.* 31, 51 (1993).

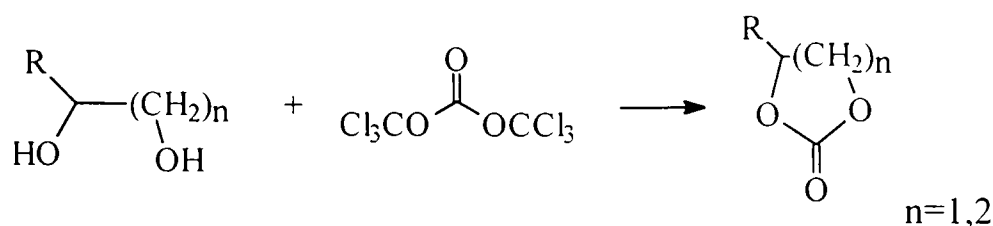
f) Quirk, R.P.; Wang, Y.; Lynch, T. *Polym. Prep.* 33, 604 (1992).

g) Matsuo, S.; Horikawa, Y. JP 06025400, (1933); [*Chem. Abstr.* 121, 84306 (1994)].

h) Willersin, F. Ger. Offen. DE 100952. (1961); [*Chem. Abstr.* 55, 27970 (1961)].

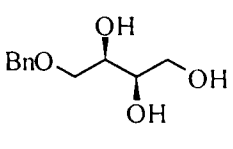
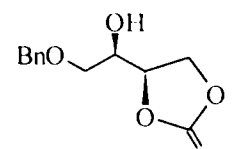
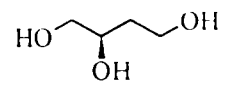
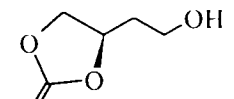
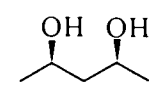
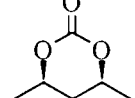
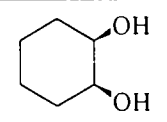
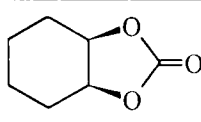
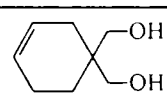
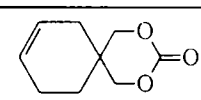
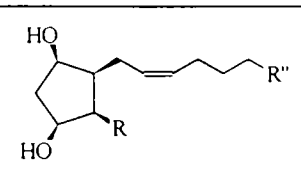
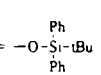
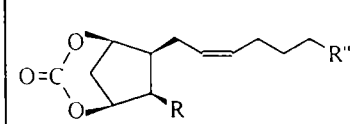
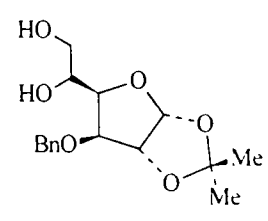
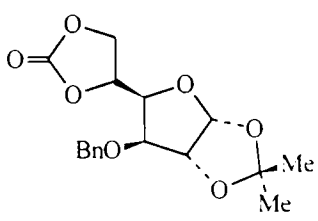
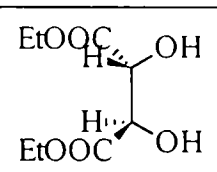
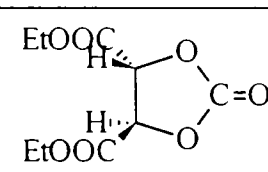
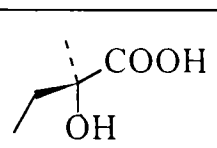
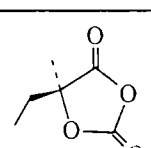
### 2.4.2.1.3. Sinteze de carbonați ciclici

Numeroasele procedee utilizate la obținerea carbonaților ciclici din compuși 1,2-, respectiv 1,3-dihidroxilici și diverși agenți de carbonilare: fosgen, triclorometil cloroformiat, 4-nitrofenil cloroformiat, 1,1-carbonildiimidazol sau oxid de carbon, au decurs cu randamente de reacție modeste, conducând la rezultate nesatisfăcătoare [Burk, R., 1993]. Utilizarea trifosgenului constituie o metodă eficientă de sinteză a carbonaților ciclici [Kang, S. K., 1994] (Schema 17.). Reacția constituie o metodă de protejare a grupelor hidroxilice vicinale cu conformație cisoidă din compuși polihidroxilici [Burk, R.M., 1993]: derivați ai glicerinei [Kang, S. K., 1994]; zaharide [Almond, R.M., 1993] și acizi  $\alpha$ -hidroxicarboxilici [Grieco, P. A., 1993]. (Tabelul 4.)



Schema 17.

Tabelul 4. Sinteze de carbonați ciclici din trifosgen și compuși dihidroxilici.\*\*

Nr.	Compus dihidroxilic	Produs de reacție	Condiții de reacție	$\eta$ %
1.			trifosgen / piridină / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; -70°C	77 <sup>a)</sup>
2.			trifosgen / piridină / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; -70°C	66 <sup>a)</sup>
3.			trifosgen / piridină / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -70°C → reflux	87 <sup>b)</sup>
4.			trifosgen / piridină / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -70°C → reflux	99 <sup>b)</sup>
5.			trifosgen / piridină / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	83 <sup>b)</sup>
6.	 R =  R' = OH, acilic R'' = COOH, COOCH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> OH, CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> (inc) substituție		trifosgen / piridină / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	85 <sup>b, c)</sup>
7.			trifosgen / piridină; +5°C	89 <sup>d)</sup>
8.			trifosgen / Et <sub>4</sub> N <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	* <sup>e)</sup>
9.			trifosgen / NEt <sub>3</sub> / THF; reflux	69 <sup>f)</sup>

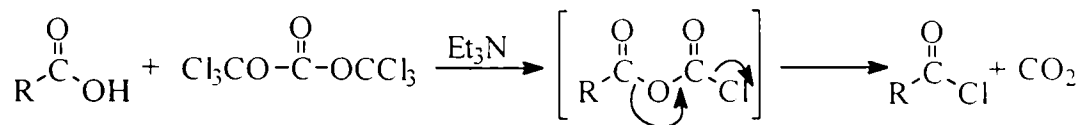
\* randamentul nu a fost prezentat.

\*\* datele de literatură au fost recenzate de Cotarcă, L.; Delogu, P.; Nardelli, A.; Sunjic, V. *Synthesis* 5, 553 (1996).a) Koiwa, J.; Tatsukawa, K.; Miike, M.; Teranasaki, M.; Fujimoto, Y. *Synth. Org. Chem. Japn.* 33, 628 (1975).b) Burk, R.M.; Roof, M.B. *Tetrahedron Lett.* 34, 395 (1993).c) Burk, R.M.; Krauss, A.H.; Woodward, D.F. US 5416106 A, (1995); [*Chem. Abstr.* 123, 169428 (1995)].d) Almond, M.R.; Lowen, G.T.; Martin, G.E.; Rideout, J.L. *Nucleosides Nucleotides* 12, 905 (1993).e) Takuma, J.; Kawakami, Isao.; JP 07285960 A2, (1995); [*Chem. Abstr.* 124, 202229 (1996)].f) Grieco, P.A.; Collins, J.L.; Moher, E.D.; Fleck, T. J.; Gross, R.S. *J. Am. Chem. Soc.* 115, 6078 (1993).

## 2.4.2.2. Reacții cu acizi carboxilici

### 2.4.2.2.1. Sinteze de cloruri acide

Trifosgenul reacționează cu acizii carboxilici la încălzire lentă, de la temperatura camerei până la temperatura de reflux, în solvenți inerti și în prezența catalizatorilor bazici (amine terțiare sau dimetilformamidă), conducând la clorurile acide corespunzătoare. (Schema 18.)



Schema 18.

Câteva exemple de sinteză ale clorurilor acide din trifosgen sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Sinteze de cloruri acide din acizi carboxilici și trifosgen.\*\*

Nr.	Acid carboxilic	$\eta\%$	Produs de reacție
1.		71 <sup>a)</sup>	
2.		* b)	
3.		92 <sup>c)</sup>	
4.		86 <sup>d)</sup>	
5.		88 <sup>e)</sup>	

\* randamentul nu a fost prezentat.

\*\* datele de literatură au fost recenzate de Cotarcă, L.; Delogu, P.; Nardelli, A.; Sunjic, V. *Synthesis* **5**, 553 (1996).

a) Eckert, H.; Forster, B. *Angew. Chem.* **99**, 922 (1987); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26**, 894 (1987).

b) LeFevre, J.W. *J. Chem. Educ.* **67**, A 278 (1990).

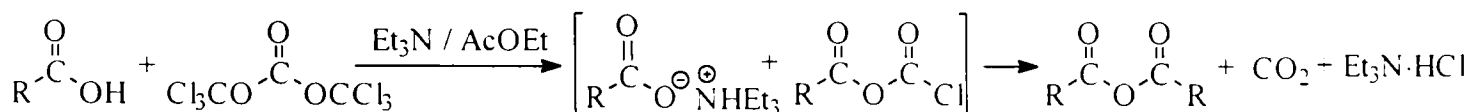
c) Gottos, M.W. WO 9317019 A1, (1993); [*Chem. Abstr.* **120**, 54460 (1994)].

d) Sunjic, V.; Gelo, M. Eur. Pat. Appl. Ep 645458 A1, (1995); [*Chem. Abstr.* **122**, 289049 (1995)].

e) Kuwazuka, T.; Watanabe, S.; Tanaka, Y. JP 05125065 A2, (1992); [*Chem. Abstr.* **119**, 180769 (1993)].

### 2.4.2.2.2. Sinteze de anhidride ale acizilor carboxilici

Anhidridele acizilor carboxilici pot fi sintetizate din acizii carboxilici corespunzători și trifosgen în prezența catalizei bazice. Se poate presupune că acidul carboxilic reacționează cu amina terțiară formând anionul carboxilat, care ulterior reacționează ca agent nucleofil cu 1/6 echivalenți de trifosgen formându-se un amestec echimolar de carboxilat de trietilamoniu și cloroformiat de acil [Kotz, R., 1994]. Anionul carboxilat va reacționa, printr-o substituție nucleofilă, cu cloroformiatul conducând la anhidrida acidului carboxilic, clorhidratul trietilaminei sub formă de precipitat și dioxid de carbon. (Schema 19.)

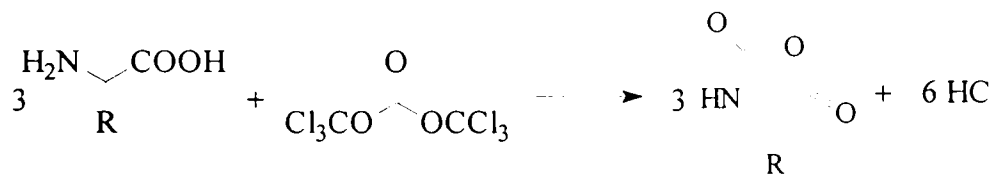


Schema 19.

## 2.4.3. Reacția cu aminoacizi (binucleofili cu azot și oxigen)

2.4.3.1. Reacția cu  $\alpha$ -aminoacizi

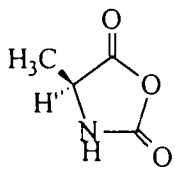
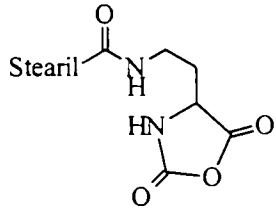
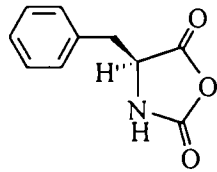
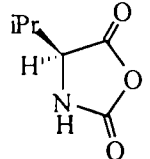
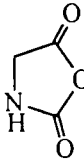
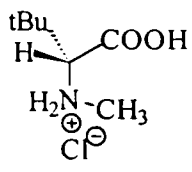
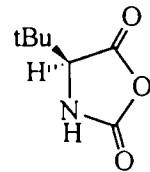
Trifosgenul reacționează cu  $\alpha$ -aminoacizii formând compuși heterociclici din clasa oxazolidin-2,5-dionelor sau N-carboxianhidride (NCA), cunoscute în literatură și sub denumirea de anhidridele lui Leuchs [Leuchs, H., 1907; Greenstein, J.P., 1961; Kricheldorf, H.R., 1987; Blacklock, T.J., 1987]. Ciclizarea se poate realiza (Schema 20.) utilizând aminoacidul liber [Daly, W. H., 1988] sau aminoacidul N-protejat [Kricheldorf, H.R., 1971; Wilder, R., 1992]. Câteva exemple din literatură sunt prezentate în Tabelul 6.

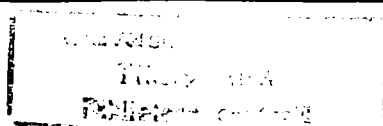


Schema 20.

N-Carboxianhidridele obținute din  $\alpha$ -aminoacizi neprotejați au fost utilizate în sinteze de polipeptide [Rivero, I. A., 1995; Poche, D. S., 1995; Desspri, E., 1995] și de  $\alpha$ -aminoacizi  $\alpha$ -alchilați și  $\alpha$ -halogenați [Zydowsky, T. M., 1992].

Tabelul 6. Sinteze de N-carboxianhidride din  $\alpha$ -aminoacizi și trifosgen.\*

Nr.	Substrat	Produs	Condiții	$\eta\%$
1.	L-Ala		trifosgen / THF, 40-50°C	59 <sup>a, b)</sup>
2.	Acid $\gamma$ -stearil-L glutamic		trifosgen / THF, 40-50°	90 <sup>a, c)</sup>
3.	N-Boc-L-Phe		trifosgen / NEt <sub>3</sub> / AcOEt	75 <sup>c)</sup>
4.	N-Boc-L-Val L-Val		trifosgen / NEt <sub>3</sub> / AcOEt	75 <sup>c)</sup> 75 <sup>d)</sup>
5.	N-Boc-Gly		trifosgen / NEt <sub>3</sub> / AcOEt	83 <sup>c)</sup>
6.			NEt <sub>3</sub> / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> sau DCC / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	64 <sup>e)</sup>



603.073  
30.11

7.			trifosgen / dioxan	84 <sup>d)</sup>
----	--	--	--------------------	------------------

\* datele de literatură au fost recenzate de Cotarcă, L.; Delogu, P.; Nardelli, A.; Sunjic, V. *Synthesis* **5**, 553 (1996).

a) Daly, W.H.; Poche, D. *Tetrahedron Lett.* **29**, 5859 (1988).

b) Rivero, I.A.; Somanathan, R.; Hellberg, L.H. *Synth. Commun.* **25**, 2185 (1995); CC/LS. RA445-0016 (1995).

c) Wilder, R.; Mobashari, S. *J. Org. Chem.* **57**, 2759 (1992).

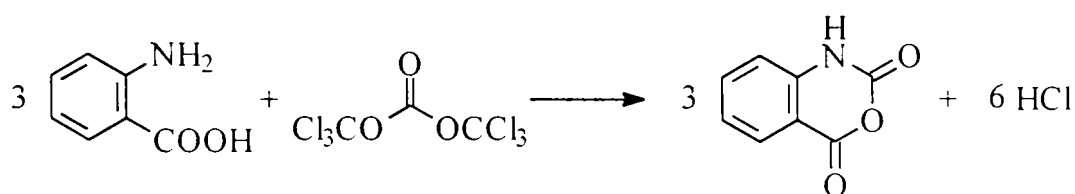
d) Bloom, S.M.; Fasmann, G.D.; Delozc, C.; Blout, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 458 (1962); Hirschmann, R.; Schwam, H.; Strachan, R.G.; Schoenwaldt, E.F.; Barkemeyer, H.; Miller, S.M.; Conn, J.B.; Garky, V.; Veber, D.F.; Benkewalter, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2746 (1971).

e) Quast, H. *Chem. Ber.* **124**, 849 (1991).

f) Choi, D.H.; Zand, R. *Mol. Cryst., Liq. Cryst. Sci. Technol., Sect. A*, **237**, 9 (1993).

### 2.4.3.2. Reacția cu β-aminoacizi

β-Aminoacizii aromatici din clasa acizilor 2-aminobenzoici (acizi antranilici) reacționează cu trifosgenul cu formarea structurilor heterociclice din clasa benzoxazin-2,4-dionelor (anhidride isatoice) (Schema 21.). Câteva exemple din literatură sunt prezentate în Tabelul 7.



Schema 21.

Tabelul 7. Sinteze de anhidride isatoice din acizi antranilici și trifosgen.\*\*

Nr.	Substrat	Produs	Condiții de reacție	η%
1.			trifosgen / dioxan	100 <sup>a)</sup>
2.			trifosgen / DMF, 50°C	* b)
3.			trifosgen / dioxan	91 <sup>c)</sup>

\* randamentul nu a fost prezentat.

\*\* datele de literatură au fost recenzate de Cotarcă, L.; Delogu, P.; Nardelli, A.; Sunjic, V. *Synthesis* **5**, 553 (1996).

a) Webber, S.E.; Bleckman, T.D.; Attard, J.; Deal, J.G.; Khaterdekar, V.; Welsh, K.M.; Webber, S.; Janson, C.A.; Matthews, D.A. *J. Med. Chem.* **36**, 733 (1993).

b) O'Neil, B.T. Eur. Pat. Appl. EP 370686, (1990); [*Chem. Abstr.* **113**, 191182 (1990)].

c) Milea, M.; Csunderlik, C.; Topârceanu, M.; Peter, F.; Novac, A. *Chem. Bull. Techn. Univ. (Timișoara)* **38**(52), 93 (1993).

### 3. ANHIDRIDA ISATOICĂ

#### 3.1. STRUCTURĂ, PROPRIETĂȚI FIZICE ȘI FIZICO-CHIMICE

##### 3.1.1. Formulă moleculară, structurală, nomenclatură

Sintetizată pentru prima dată în 1883, Friedländer, Wlügen [Friedländer, P., 1883] și mai târziu Kolbe [Kolbe, H., 1884] au determinat formula moleculară a compusului ca fiind  $C_8H_5NO_3$ . Structura acestui compus a fost determinată ulterior de Niementowski, Rozmanski [Niementowski, S., 1889] și Erdmann [Erdmann, E., 1899], ultimul atribuindu-i și denumirea de anhidridă isatoică. Nomenclatura asociată compusului este adesea ambiguă și implică diferite metode de numerotare a ciclurilor benzenic (1a) și oxazinic (1) condensate (Figura 1.).



Figura 1.

Pentru a nu apare confuzii legate de această denumire empirică, nomenclatura rațională a fost stabilită având ca referință heterociclul oxazinic: 2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dionă (1). În literatură se preferă denumirea empirică de anhidridă isatoică, fiind considerată anhidrida acidului o-carboxifenilcarbamic sau anhidrida acidului N-carboxiantranilic. Făcându-se referire la derivații substituiți la nucleul aromatic al ciclului benzoxazinic, literatura de specialitate specifică poziția, numărul și denumirea substituenților acestora conform cu numerotarea nucleului benzenic (1a).

##### 3.1.2. Proprietăți fizice

Anhidrida isatoică este o substanță solidă, cristalină, aspectul cristalelor diferind de solventul utilizat la recristalizare. Astfel, din alcool etilic 95% se obțin cristale prismatice [Wagner, E.C., 1947], iar din acetonă cristale monoclinice [Bredt, J., 1900].

Masa moleculară a anhidridei isatoice are valoarea de 163,13 g/mol, iar analiza elementară cantitativă a condus la următoarele valori procentuale corespunzătoare elementelor componente: C(58,9%), H(3,09%), N (8,59%) [Erdmann, E., 1899; Geckeler, K., 1979].

În literatura de specialitate sunt prezentate valori diferite pentru punctul de topire al anhidridei isatoice: 230°C (desc.) [Friedländer, P., 1883]; 243°C (cu desc. după recrist din etanol 95%) [Wagner, E.C., 1947]; 244-248°C (după purificare prin sublimare în capilară închisă) [Kashino, S., 1978].

Anhidrida isatoică prezintă o solubilitate mică în solvenții organici uzuali pentru compuși organici [Niementowski, S., 1889]. De exemplu, solubilitatea în acetonă este de 1,3g /100ml soluție la cald; 3g /100ml soluție la 78°C în etanol; 0,7g /100ml soluție la 100°C în apă. De asemenea este greu solubilă în alcool amilic, insolubilă în benzen, cloroform, eter și prezintă o solubilitate mai bună în dioxan, tetrahidrofuran (THF) și dimetilformamidă (DMF) [Kolbe, H., 1884; Niementowski, S., 1889;].

### 3.1.3. Proprietăți fizico-chimice

Anhidrida isatoică cristalizează în sistemul grupului P21/a cu valorile a 7,18(2); b 14,35(2); c 6,73(1) Å și  $\beta$  91,9° (3) cu valori de 124,1(3°) pentru unghiurile de valență a legăturii C-N-C și de 1,213(4) Å pentru lungimea legăturilor C-O exociclice [Kashino, S., 1978]. Moleculele anhidridei isatoice prezintă un centru de simetrie și sunt asociate sub formă de dimeri prin legături de hidrogen C=O...H—N, lungimea legăturii de hidrogen fiind de 2,58 Å și 2,61 Å. Asociațiile moleculare sub formă de dimeri formează un plan și prezintă o dublă axă de rotație. Cristalele de anhidridă isatoică sunt izomorfe cu cele ale isatinei.

Soluțiile de anhidridă isatoică (0,01M) în amestec de solvenți (50% solvent organic - 50% apă) la 25°C prezintă următoarele constante de aciditate exprimate prin valorile pK<sub>a</sub> în funcție de solvenții organici utilizați: 8,87 (acetonitril); 8,61 (acetonă); 8,40 (izo-propanol); 8,37 (terț-butanol); 7,86 (2-metil-2,4-pentandiol); 8,56 (tetrahidrofuran); 8,63 (dimetil-formamidă); 8,37 (dimetilacetamidă) [Crabtree, E.V., 1978] comparativ cu valori de 8,6±0,1 (în soluție de 60% metanol - 40% apă) raportate de Bunnet și Naff [Bunnett, J.F., 1966].

Spectrul de UV în etanol al anhidridei isatoice prezintă absorbție în domeniul 230-320 nm [Ukai, T., 1937]. O soluție de anhidridă isatoică (1,25x10<sup>-4</sup>M în acetonitril) în mediu bazic (la un pH=9,7 asigurat de un tampon cu borat) prezintă o bandă de absorbție la  $\lambda_{\text{abs}}=350$  nm cu un coeficient molar de absorbție  $\epsilon=3,93 \times 10^3$ . Acest maxim de absorbție este atribuit anionului anhidridei isatoice [Crabtree, E.V., 1978; Geckeler, K., 1979]. Anhidrida isatoică prezintă fluorescență. O probă de anhidridă isatoică de concentrație 2x10<sup>-6</sup>M în 1:1 acetonitril - apă și la un pH=9,8 prezintă un maxim de absorbție la  $\lambda_{\text{abs}}=350$  nm și un maxim de emisie la  $\lambda_{\text{em}}=430$  nm. Au fost de asemenea determinate valorile  $\lambda_{\text{abs}}$ ,  $\lambda_{\text{em}}$  și intensitatea relativă a fluorescenței (raportată la o probă de anhidridă isatoică) pentru derivații de anhidridă isatoică: 5-cloro (360, 440, 1,68); 5-sulfo-N-metil (330, 395, 0,92); 5-aza (350, 435, 3,55); 5-nitro (335, 435, 0,016); N-metil (328,398, 1,61); 5-cloro-N-metil (338, 405, 1,21) [Crabtree, E.V., 1978].

Spectrul de IR al anhidridei isatoice în pastilă de KBr prezintă următoarele frecvențe caracteristice:  $\nu_{\text{N-H}}$  3250 cm<sup>-1</sup>,  $\nu_{\text{CH}_{\text{ar}}}$  3100 cm<sup>-1</sup> și  $\nu_{\text{C=O}}$  1750 cm<sup>-1</sup> [Geckeler, K., 1979], respectiv 1755 și 1740 cm<sup>-1</sup> corespunzătoare  $\nu_{\text{C=O}}$  esteric și amidic [O'Sullivan, D.G., 1957]; iar în suspensie de Nujol: 1760 și 1723 cm<sup>-1</sup> corespunzătoare  $\nu_{\text{C=O}}$  esteric și amidic [Washburne, S.S., 1972].

Spectrele de <sup>1</sup>H-RMN la 60 MHz, în prezența acidului trifluoroacetic, prezintă următoarele semnale: 9,96 (s, 1H(H-N)); 8,22 (d x d (J=8 x 2), 1H(H-C<sub>6</sub>)); 7,91 (d x d x d (J=8 x 2 x 2), 1H(H-C<sub>4</sub>)); 7,42 (d x d x d (J=8 x 2 x 1), 1H(H-C<sub>5</sub>)); 7,32 (d x d (J=8 x 1), 1H(H-C<sub>3</sub>)); iar spectrul de <sup>1</sup>H-RMN la 60 MHz într-o soluție de DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>, prezintă următoarele semnale: 11,66 (s larg, 1H(H-N)); 7,92 (d x d (J=8 x 2), 1H(H-C<sub>6</sub>)); 7,74 (d x d x d (J=8 x 2 x 2), 1H(H-C<sub>4</sub>)); 7,25 (d x d x d (J=8 x 2 x 1), 1H(H-C<sub>5</sub>)); 7,16 (d x d (J=8 x 1), 1H(H-C<sub>3</sub>)) [Hoesch, L., 1975]. Notății: s – singlet; d – dublet; d x d – dublet de dublete; d x d x d – dublet de dublet de dublete; J – constanta de cuplaj [Hz]; H-C<sub>n</sub>, n=3÷6, reprezintă protonii aromatici numerotați conform Figurii 1a.

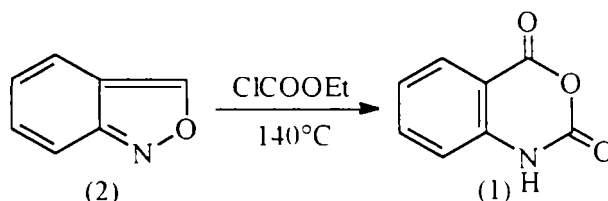
Spectrul de <sup>17</sup>O-RMN la concentrații mai mici de 0,5M în acetonitril anhidru la 75°C prezintă valori de  $\delta = 374$  ppm (C=O) și  $\delta = 263$  ppm [Vasquez, P.C., 1986].

Spectrul de masă prezintă următoarele picuri de masă caracteristice, MS (m/e, (abundența relativă %), (atribuire)): 163 (50) (M), 119 (100) (M-CO<sub>2</sub>) 92 (90) (M-CO<sub>2</sub>-CO+H) [Hoesch, L., 1975].

### 3.2. SINTEZE DE ANHIDRIDE ISATOICE

#### 3.2.1. Sinteze de anhidride isatoice nesubstituite

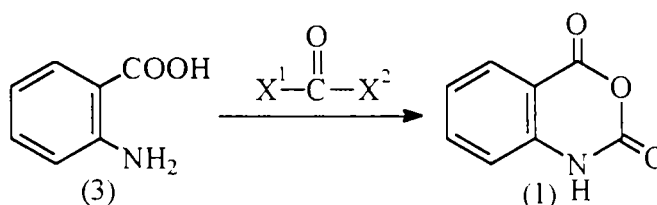
Prima sinteză a anhidridei isatoice (Schema 1.) a fost realizată de Friedländer și Wlügel [Friedländer, P., 1883] prin reacția 2,1-benzisoxazolului (2) cu cloroformiatul de etil.



Schema 1.

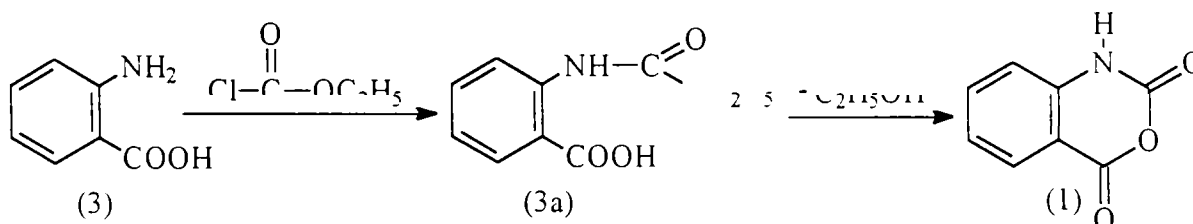
În literatura de specialitate [Coppola, G.M., 1980; Kappe, T., 1981] sunt prezentate trei metode consacrate pentru sinteza anhidridei isatoice (1).

1. Reacția acidului antranilic (3) cu derivați reactivi ai acidului carbonic ( $X^1\text{-CO-X}^2$ , Schema 2.): cloroformiat de metil, etil ( $X^1=\text{Cl}$ ,  $X^2=\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ), fosgen ( $X^1, X^2=\text{Cl}$ ), difosgen ( $X^1=\text{Cl}$ ,  $X^2=\text{OCCl}_3$ ), conduce la anhidridă isatoică. Reacțiile cu fosgen, intermediarii și mecanismele au fost studiate de Peet și Sunder [Peet, N.P., 1974].



Schema 2.

Una din primele sinteze [Bredt, J., 1900] de anhidridă isatoică a folosit drept reactiv cloroformiatul de etil în reacția cu acidul antranilic (3), conform Schemei 3. de reacție.



Schema 3.

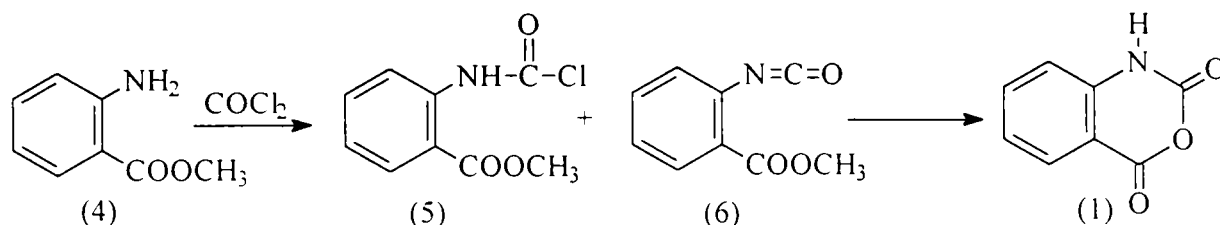
În absența catalizatorilor reacția decurge lent; viteza de reacție poate fi mărită prin utilizarea catalizatorilor de clorură de acetyl [Heilbron, I.M., 1925] sau a aminelor terțiare (trietilamina) [Sherrer, R.A., 1965, 1966], în ambele cazuri obținându-se randamente de 55-65%. De asemenea a fost realizată sinteza anhidridei isatoice prin reacția acidului antranilic cu cloroformiatul de metil în prezența clorurii de acetyl sau a triclorurii și pentaclorurii de fosfor [Shakhidoyatov, Kh.M., 1989]. Prima etapă a reacției conduce la formarea intermediarului carbamic (N-o-carboxifenil carbamat de etil) (3a) care poate fi izolat, având o stabilitate suficient de ridicată. Acesta a fost izolat și caracterizat în urma reacției dintre acidul antranilic și cloroformiatul de etil la 0-10°C în prezența trietilaminei [Sherrer, R.A., 1965]. În prezența clorurii de acetyl [Bredt, J., 1900], N-o-carboxifenil carbamatul de etil (3a) se transformă cantitativ în anhidridă isatoică cu eliminarea unei molecule de etanol.

Fosgenul ( $X^1, X^2=\text{Cl}$ ) este unul dintre cei mai reactivi și eficienți agenți utilizați în sinteza anhidridei isatoice din acid antranilic. Ca reactiv, fosgenul a fost utilizat sub formă gazoasă [Wagner, E.C., 1947], lichidă la temperatura de 0-5°C [Sellstedt, J.H., 1975, 1977; Peet, N.P., 1967] sau în soluție de toluen sau benzen [Hardtmann, G.E., 1975]. Solvenții utilizați în reacțiile acidului antranilic cu fosgen au fost: apa sau solvenți organici ca acetatul de etil, acid acetic,



toluen. benzen. Reacțiile decurg la temperaturi ordinare obținându-se randamente superioare (75-85%) reacțiilor cu clorocromiat de etil. Randamente maxime de 90-100% au fost realizate la utilizarea fosgenului lichid. S-au obținut randamente bune la tratarea unei soluții apoase de 2-aminobenzoat de sodiu cu fosgen gazos sau cu soluții standardizate de fosgen în toluen sau benzen [Hirose, N., 1973; Hardtmann, G.E., 1975]. Controlul acidității mediului apos de reacție, prin adăugarea de carbonat de sodiu (pentru neutralizarea acidului clorhidric obținut în reacție) în timpul introducerii fosgenului, a fost considerat un factor pozitiv în creșterea randamentului de reacție [Erdmann, E., 1899]. Ulterior această ipoteză a fost infirmată, obținându-se randamente cantitative și în medii acide [Ossenbeck, A., 1928].

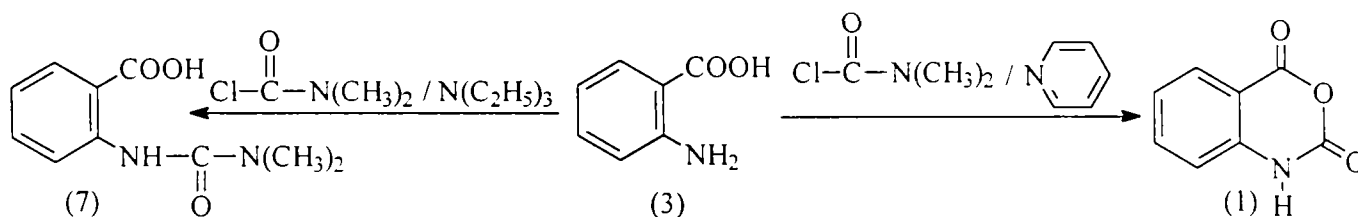
Reacția antranilatului de metil (4) cu fosgen [Peet, N.P., 1974] a condus la anhidridă isatoică (91%) după 28 de zile la o temperatură de 45-55°C. Timpuri mai scurte de reacție permit izolarea intermediarilor de reacție (Schema 4.) de tip clorură de carbamoil (5) și fenilizocianat (6).



Schema 4.

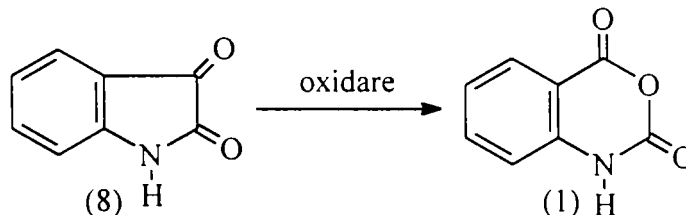
Un potențial înlocuitor al fosgenului este clorocromiatul de triclorometil (difosgenul  $X^1=Cl$ ,  $X^2=OCCl_3$ ) [Kurita, D., 1976], care reacționează cu acidul antranilic în dioxan cu randamente satisfăcătoare în anhidridă isatoică.

Reacția acidului antranilic cu clorura de N,N-dimetilcarbamoil ( $X^1=Cl$ ,  $X^2=N(CH_3)_2$ ) în piridină sau în prezența N-metilpiperidinei în dioxan permite obținerea anhidridei isatoice (Schema 5.) cu randamente de 69,8%, respectiv 70,5% [Goldhamer, D.L., 1968]. Utilizarea trietilaminei sau a N,N-dimetilanilinei ca solvenți în reacția acidului antranilic cu clorura de N,N-dimetilcarbamoil, conduce la N,N-dimetil-N'-o-carboxifeniluree (7).



Schema 5.

2. Oxidarea isatinei (8) cu reactivi oxidanți: trioxid de crom, apă oxigenată, peracizi organici ca acidul peracetic, m-cloroperbenzoic, monoperftalic, conduce la anhidridă isatoică (Schema 6.). Agentul oxidant trebuie să grezeze atomul de oxigen între cele două grupări carbonilice adiacente fără deschiderea ciclului benzoxazinic.



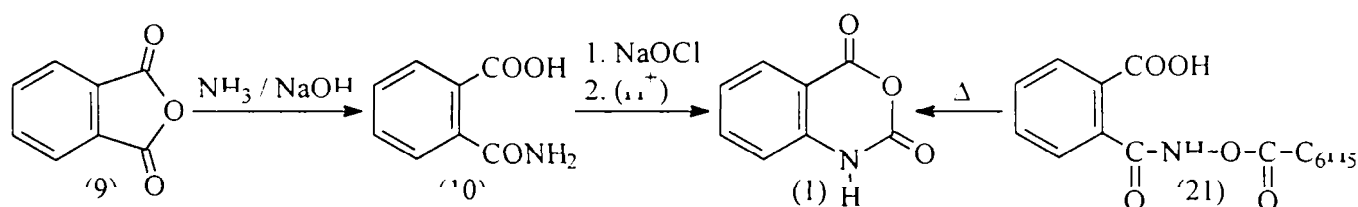
Schema 6.

Prin oxidarea isatinei cu anhidridă cromică,  $CrO_3$ , la 50°C în acid acetic glacial [Kolbe, H., 1884; Geckeler, K., 1979] s-a obținut anhidridă isatoică cu randamente de 65%, iar prin oxidarea 5-fluoroisatinei cu anhidridă cromică în acid acetic glacial / anhidridă acetică, la 80-90°C [Castel, R.N., 1965] s-a izolat anhidrida 5-fluoroisatoică cu un randament de 73%. Oxidarea isatinei cu peracizi [Rupe, H., 1926; Wegmann, J., 1946; Cusic, J.W., 1970; Reissenweber, G., 1980] conduce la randamente mai bune în anhidridă isatoică și la purități superioare, comparativ cu metoda clasică de utilizare a anhidridei cromice. Reacția de oxidare a isatinei cu acid

monoperftalic [Nabih. I., 1971] a permis obținerea anhidridei isatoice cu un randament de 85%. De asemenea s-a realizat oxidarea cu apă oxigenată ( $\eta=79\%$ ) [Reissenweber, G., 1979] și conversia fotochimică a isatinei [Haucke, G., 1987] în anhidridă isatoică.

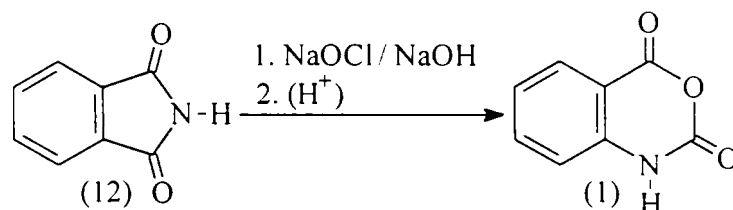
### 3. Ciclizarea și transpoziția derivaților funcționali ai acidului ftalic.

La tratarea anhidridei ftalice (9) cu amoniac și hidroxid de sodiu se obține acid ftalic (10), care printr-o transpoziție Hofmann în prezența hipocloritului de sodiu la pH controlat conduce la anhidridă isatoică (Schema 7.) cu un randament de 85,8% [Rao, Y.R., 1977; Quadbeck-Seeger, H.J., 1975]. Prin ciclizarea termică a derivaților acizilor ftalici (21) s-a obținut de asemenea anhidridă isatoică [Hurd, C.D., 1955].



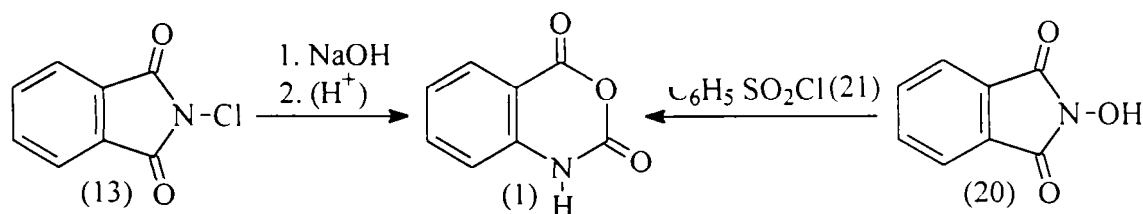
Schema 7.

Anhidridă isatoică se poate obține cu randamente ridicate ( $\eta=94\%$ ) și prin degradarea Hofmann a ftalimidei (12) [Mohr, J., 1909; Hill, D.R., 1967; Sturm, H.J., 1971, 1975; Kommander, A.A., 1976; Karrer, P., 1924; Jones, S.A., 1989] (Schema 8.). Temperatura, controlul pH-ului și timpul de reacție prezintă o influență sensibilă asupra randamentului optim al reacției. Această metodă de sinteză nu prezintă importanță din punct de vedere preparativ în cazul ftalimidelor substituie la nucleul aromatic în pozițiile 3 și 4, caz în care se obțin amestecuri de anhidride isatoice substituie în pozițiile 3 și 6, respectiv în pozițiile 4 și 5 [Hill, D.R., 1967].



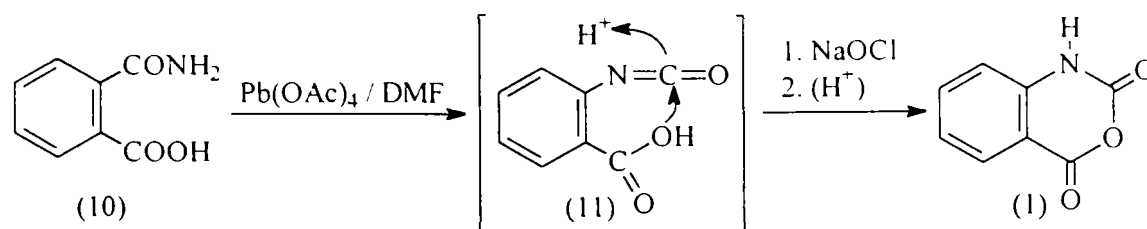
Schema 8.

Anhidrida isatoică a fost obținută din N-cloroftalimidă (13) [Vacek, L.C., 1973, 1974] în prezența hidroxidului de sodiu și prin reacția N-hidroxitftalimidei (20) cu benzensulfoclorură (21) [Bauer, L., 1957] (Schema 9.).



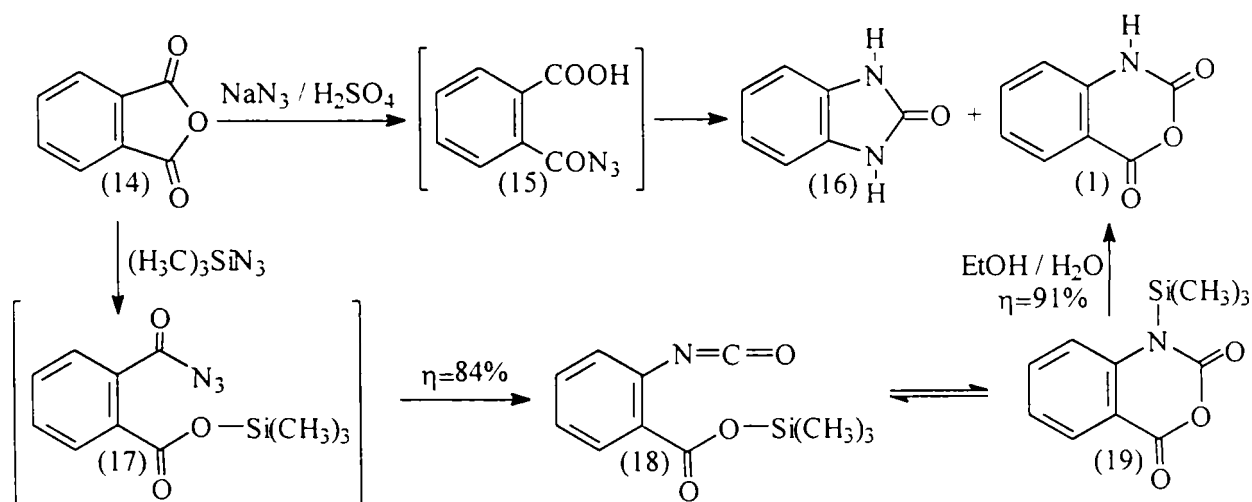
Schema 9.

Randamente de peste 90% au fost obținute prin oxidarea acidului ftalic (10) și ftalimidei (12) cu hipoclorit de sodiu în prezența unor cantități catalitice de iodură de sodiu, sulfamidă sau acid sulfamic [Tonne, P., 1974]. Acidul ftalic (10) poate fi oxidat la anhidridă isatoică (Schema 10.) în prezența tetraacetatului de plumb [Beckwith, A.L.J., 1968, 1969, 1976], la reflux în benzen ( $\eta=44\%$ ) sau la temperatura camerei în dimetilformamidă ( $\eta=54\%$ ). Reacția decurge printr-un intermediar o-carboxifenilizocianat (11).



Schema 10.

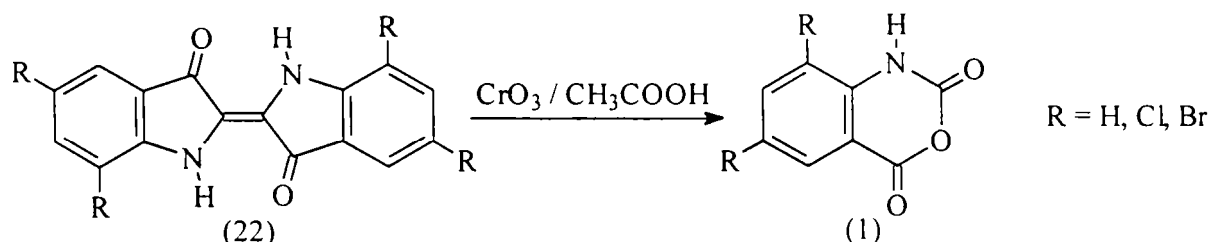
Anhidrida ftalică (14) și acidul ftalic reacționează cu azida de sodiu în prezența acidului sulfuric concentrat cu formare de anhidridă isatoică (1) și benzimidazonă (16), ca produs secundar de reacție. Reacția este puternic exotermă cu degajare de azot și dioxid de carbon. Reacția decurge prin intermediul ftalazidei (15) [Curtius, T., 1913]. Metoda este considerabil îmbunătățită utilizând, în locul azidei de sodiu, trimetilsililazida mult mai stabilă. Anhidrida ftalică (14) reacționează cu trimetilsililazida dizolvată într-un solvent organic inert cu formarea unui intermediar instabil acilazidic (17). La reflux în benzen, în absența urmelor de acizi, acesta suferă o transpoziție Curtius rezultând 2-izocianatobenzoatul (18) [Washburne, S.S., 1972; Greber, G., 1968] aflat în echilibru cu anhidrida N-trimetilsililisatoică (19) (84%) într-un raport de 4:1. Din acest amestec prin tratare cu etanol apos se izolează anhidridă isatoică (1) cu un randament de 91% [Washburne, S.S., 1972; Kozyukov, V.R., 1979]. (Schema 11.)



Schema 11.

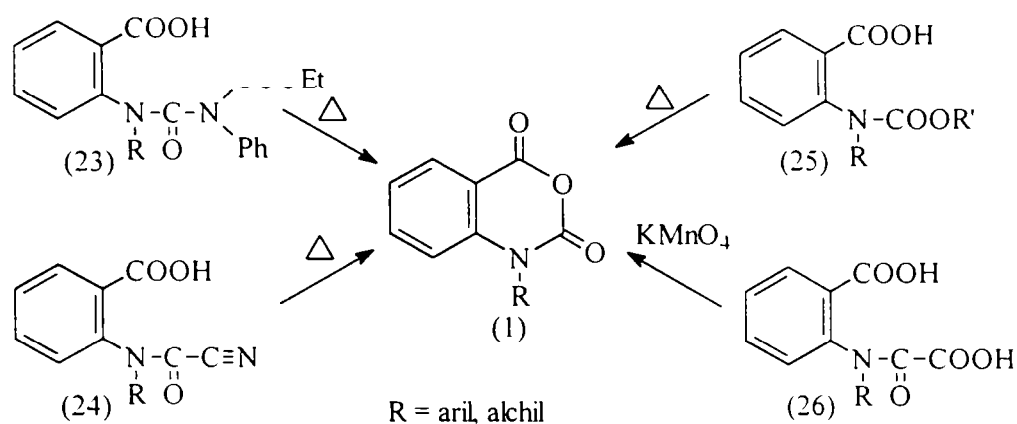
În afara acestor metode de sinteză a anhidridelor isatoice mai pot fi amintite:

- Una dintre primele metode de obținere a fost oxidarea indigoului (22) (Schema 12.) cu trioxid de crom în acid acetic [Kolbe, H., 1884; Sheibley, F.R., 1938, 1947, 1952], procedeu similar cu cel al oxidării isatinei, obținându-se randamente modeste de 24-42% în anhidridă isatoică.



Schema 12.

- Ca intermediari în obținerea anhidridelor isatoice sunt menționați și derivații N-substituiți ai acidului antranilic. Astfel prin încălzirea lui (23), (24) [Crabtree, E.V., 1978; Karrer, P., 1924] sau (25), respectiv prin oxidarea lui (26) [Sherrer, R.A., 1966], se obțin anhidride isatoice cu diverse randamente. (Schema 13.)

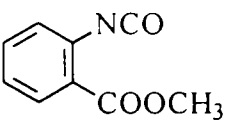
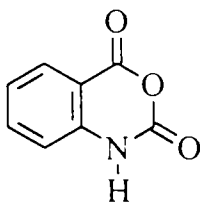
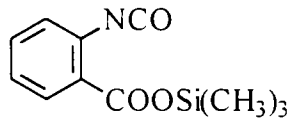
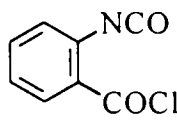
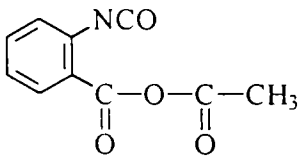


Schema 13.

În literatura de specialitate [Coppola, G.M., 1980] sunt prezentate o mare varietate de sinteze de anhidride isatoice, multe dintre ele cu randamente modeste în anhidridă isatoică și necesitând metode laborioase de izolare și purificare.

- Sinteze de anhidride isatoice din derivați ai o-carboxifenilizocianatilor sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Sinteze de anhidride isatoice din derivați ai o-carboxifenilizocianatilor.

Substrat	Reactant, condiții de reacție	Produs	$\eta$ (%)
	$\text{COCl}_2$	 anhidridă isatoică	26 <sup>a)</sup>
	$\text{H}_2\text{O}$	anhidridă isatoică	* b)
	$\text{H}_2\text{O}$	anhidridă isatoică	86 <sup>c)</sup>
	$\text{CH}_3\text{COOH}$	anhidridă isatoică	78 <sup>d)</sup>

\* randamentul nu a fost prezentat.

a) Peet, N.P.; Sunder, S.J. *Org. Chem.* **39**, 1931 (1974).

b) Kricheldorf, H.R.; Greber, G. *Makromol. Chem.* **173**, 13 (1973).

c) Iwakura, Y.; Uno, K.; Kang, S. *J. Org. Chem.* **31**, 142 (1966).

d) Hoesch, L.; Dreiding, A.S. *Helv. Chim. Acta* **58**, 980, 998 (1975).

- Sinteze de anhidride isatoice din derivați ai acidului ftalic sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Sinteze de anhidride isatoice din derivați ai acidului ftalic.

Substrat	Reactant, condiții de reacție	Produs	$\eta$ (%)
	$C_6H_5SO_2Cl$	anhidridă isatoică	* a)
	toluen, reflux	anhidridă isatoică	60 b)
	NaOH 0,75M	anhidridă isatoică + 	32 b)
	$CH_3COOH$	anhidridă isatoică	30 c)

\* randamentul nu a fost prezentat.

a) Bauer, L.; Miarka, S.V. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1983 (1957).

b) Hurd, C.D.; Buess, C.M.; Bauer, L. *J. Org. Chem.* **17**, 865 (1952).

c) Hoesch, L.; Dreiding, A.S. *Helv. Chim. Acta* **58**, 980, 998 (1975).

- Sinteze de anhidride isatoice din derivați ai acidului antranilic sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Sinteze de anhidride isatoice din derivați ai acidului antranilic.

Substrat	Reactant, condiții de reacție	Produs	$\eta$ (%)
	$C_6H_5-NCO$	anhidridă isatoică + 	41 a)
	$Na_2CO_3$	anhidridă isatoică	50 b)
	$\Delta$ (100°C)	anhidridă isatoică	73 c)
	$SOCl_2$	anhidridă isatoică	* d, e)

	$C_6H_5SO_2Cl$	anhidridă isatoică	13 <sup>c)</sup>
	 (100°C)	anhidridă isatoică + 	50 <sup>f)</sup>
	 (100°C)	anhidridă isatoică + 	30 <sup>f)</sup>
	 (100°C)	anhidridă isatoică + 	28 <sup>f)</sup>

\* randamentul nu a fost prezentat.

a) Kurihara, M.; Yoda, N. *Tetrahedron Lett.*, 2597 (1965); *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **39**, 1942 (1966).

b) Kappe, T.; Ziegler, E. *Monatsh. Chem.* **95**, 415 (1964).

c) Peet, N.P.; Sunder, S. *J. Org. Chem.* **39**, 1931 (1974).

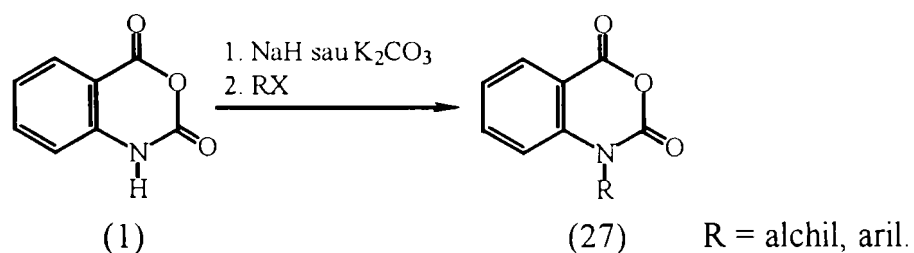
d) Karrer, P.; Diechmann, G.H.; Haebler, W.T. *Helv. Chim. Acta* **7**, 1031 (1924).

e) Crabtree, E.V.; Cramer, D.M.; Murr, B.L. *J. Org. Chem.* **43**(2), 268-72 (1978).

f) Tohyama, S.; Kurihara, M.; Yoda, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **43**, 1246 (1970).

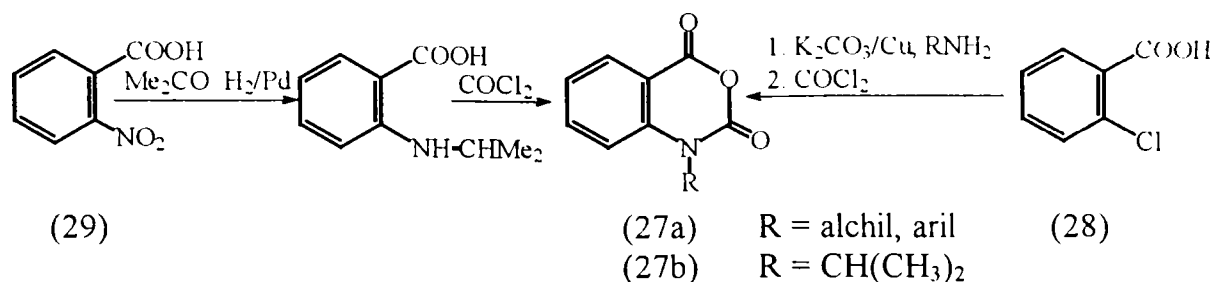
### 3.2.2. Sinteze de anhidride isatoice N-substituite

Anhidridele isatoice N-substituite (27) pot fi obținute prin tratarea anhidridei isatoice (1) cu hidrură de sodiu, NaH, sau carbonat de potasiu,  $K_2CO_3$ , și halogenuri de alchil, aril sau tosilați [Hardtmann, G.E., 1975; Hall, R.W., 1978]. (Schema 14.)



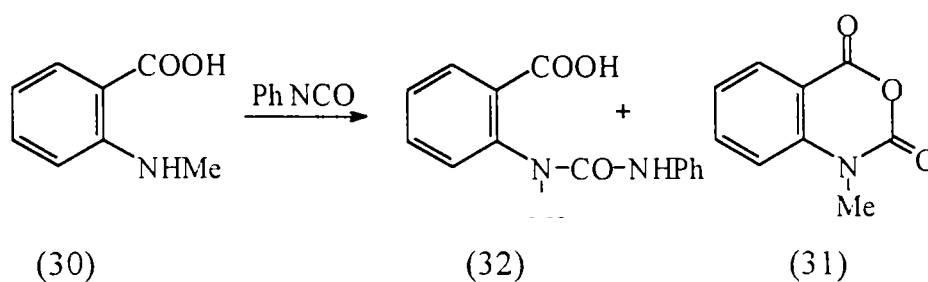
Schema 14.

Reacțiile acidului o-clorobenzoic (28) cu pulbere de cupru și amine primare, respectiv reducerea catalitică a acidului o-nitrobenzoic (29) în acetonă, urmată în ambele cazuri de ciclizarea cu fosgen [Hardtmann, G.E., 1975] conduc la anhidride isatoice N-substituite (27a, respectiv 27b). (Schema 15.) Astfel s-au obținut anhidridele N-ciclohexilisatoică, N-izopropilisatoică și N- $\alpha$ -metilbenzilisatoică cu randamente de 28%, 63%, respectiv 48%.



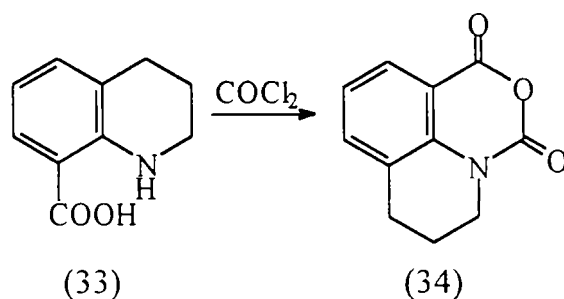
Schema 15.

Anhidrida N-metilisatoică (31) se obține din anhidridă isatoică și diazometan sau dimetilsulfat, respectiv prin reacția dintre acidul N-metilantranilic (30) și fenilizocianat când anhidrida isatoică se obține ca produs secundar de reacție [Kurihara, M., 1965] pe lângă N-metil-N-*o*-carboxifenil-N'-feniluree (32). (Schema 16.)



Schema 16.

Anhidridele isatoice N-substituite pot fi obținute prin reacția directă dintre fosgen sau cloroformiat de etil cu acizi antranilici N-substituiți. Derivatul triciclic (34) a fost preparat cu randamente bune din acidul tetrahydrochinolin-8-carboxilic (33) și fosgen [Coppola, G.M., 1978]. (Schema 17.)



Schema 17.

Reacția acidului N-benzilisatoic cu cloroformiatul de etil în prezența clorurii de acetyl conduce, după 45 minute de reflux, la anhidridă N-benzilisatoică cu un randament de 78% [Armarego, W.L.F., 1961].

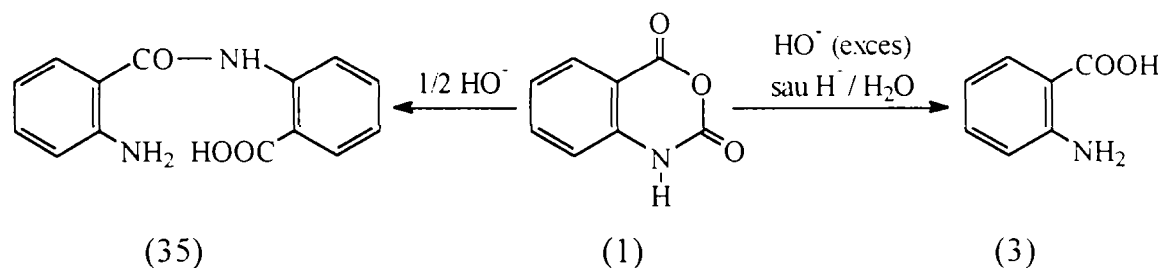
### 3.3. REACȚIILE ANHIDRIDEI ISATOICE

#### 3.3.1. Aspecte teoretice generale

Heterociclul benzoxazinic al anhidridei isatoice poate da următoarele trei tipuri de reacții:

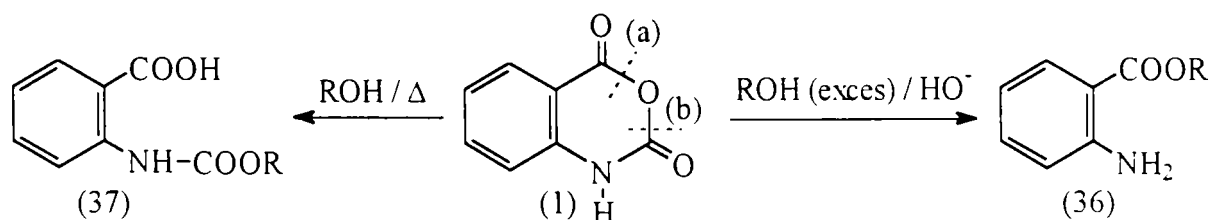
- Reacții de substituții electrofile la nucleul aromatic;
- Reacții de substituție la atomul de azot;
- Reacții cu nucleofili, care conduc la deschiderea ciclului oxazinic pe calea (a) sau (b) (Schema 19.), urmate de transpoziții intramoleculare cu reciclizări, obținându-se alte clase de compuși heterociclici.

Reacția anhidridei isatoice cu alcalii sau cu soluții apoase acide, la reflux, conduce la acid antranilic (3) [Friedländer, P., 1883; Kolbe, H., 1884; Mohr, E., 1909] și dioxid de carbon. Reacția anhidridei isatoice cu 0,5 moli de alcalii sau hidroxid de bariu, Ba(OH)<sub>2</sub>, conduce la formarea acidului antranoil-antranilic (35) [Mohr, E., 1909] (Schema 18.)



Schema 18.

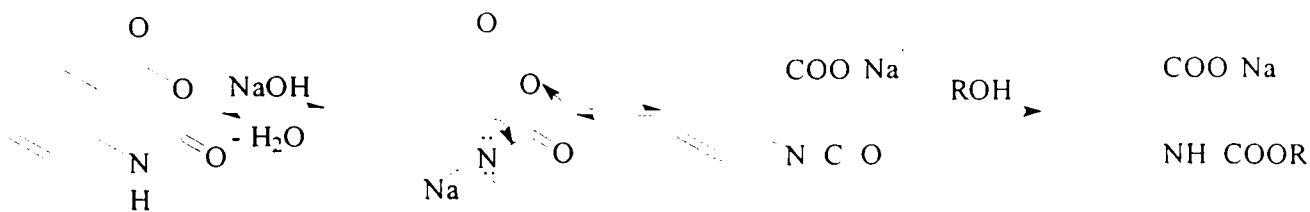
Prin reacția anhidridei isatoice cu alcoolii (Schema 19.) în cataliză bazică se obțin esterii ai acidului antranilic (36) [Bredt, J., 1900; Staiger, R.P., 1959; Heiman, D.H., 1978]. În absența catalizei, la temperaturi mai mari de 100°C, se obțin isatoați de alchil (N-*o*-carboxi-fenil-alchilcarbamați sau esterii ai acidului isatoic) (37) [Meyer, E., 1884; Schmidt, E., 1886; Curtius, T., 1913; Staiger, R.P., 1959; Heiman, D.H., 1978] și antranilați (36) în cantități variabile, ca produși secundari de reacție. Reacția anhidridei isatoice cu alcoolii primari și secundari conduce la formarea unor cantități mici de antranilați, ca produși secundari de reacție. Reacția alcoolilor terțiari (terț-butanolul) cu anhidrida isatoică va conduce la isatoați (37), ca produși unici de reacție. Prezența unor cantități catalitice de acid sulfuric va determina obținerea antranilaților de alchil ca produși majoritari de reacție.



Schema 19.

Esterii acidului isatoic, prin descompunere termică, se transformă în antranilații corespunzători (36) și dioxid de carbon. Mecanismul reacției (1)→(37)→(36) implică formarea *o*-carboxifenilizocianatului ca intermediar de reacție [Heiman, D.H., 1978]. Conform acestui mecanism de reacție (Schema 20.), se poate presupune ionizarea anhidridei isatoice, urmată de scindarea ciclului benzoxazinic cu obținerea unui intermediar de reacție *o*-carboxifenilizocianat. Prin adăția nucleofilă a unui alcool secundar la intermediarul *o*-carboxifenilizocianat se va obține isatoatul de alchil (37) corespunzător.

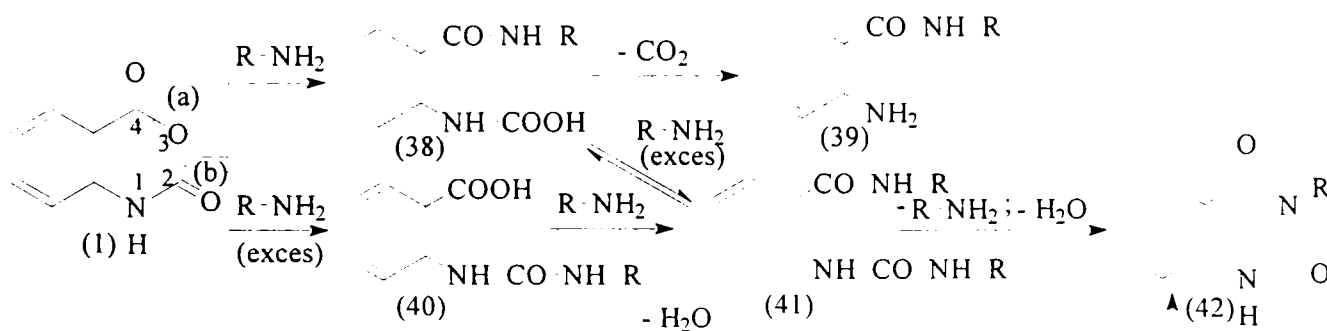




Schema 20.

Reacțiile anhidridelor isatoice substituie la atomul de azot cu alcooli conduc în exclusivitate la esterii ai acizilor antranilici N-substituiți [Staiger, R.P., 1959; Heiman, D.H., 1978]. În acest caz este exclusă o cale de reacție prezentată în Schema 20, fiind imposibilă formarea intermediarului o-carboxifenilizocianat.

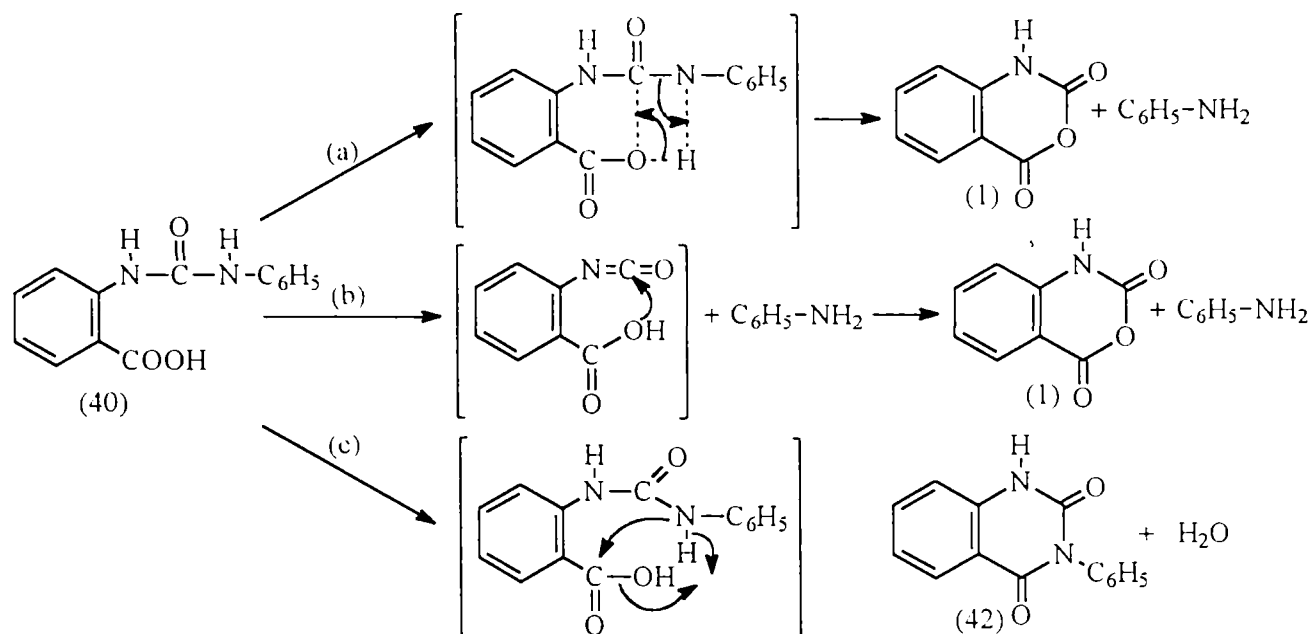
Reacția cu amoniacul sau cu aminele primare în mediu apos conduce în general la două tipuri de compuși. Prin atacul nucleofil al aminei la grupa carbonil esterice (C-4) are loc scindarea ciclului oxazinic pe calea (a) cu formarea amidei acidului isatoic (38), care prin eliminare de dioxid de carbon, conduce la amida acidului antranilic (39) [Kolbe, H., 1884; Finger, H., 1893; Curtius, T., 1913; Staiger, R.P., 1948; Krebs, K.W., 1978]. Această cale de reacție este favorizată de rapoarte stoichiometrice amină : anhidridă isatoică sau de un mic exces de amină. Reacția anhidridei isatoice cu un exces de amină va favoriza atacul nucleofil al aminei la grupa carbonil amidică (C-2) cu scindarea ciclului oxazinic pe calea (b) de reacție și formarea acidului o-ureidobenzoic (40 N-o-carboxifenil-N'-alchiluree) și a diamidei acidului isatoic (41). Acestea, prin încălzire se ciclizează la chinazolindiona (42) [Staiger, R.P., 1948, 1953; Clark, R.H., 1944; McKee, R.L., 1947; Tohyama, S., 1970]. (Schema 21.)



Schema 21.

Disocierea termică a acizilor o-ureidobenzoici a fost studiată de Tohyama. Reacția de ciclizare a acidului N-(fenilcarbamoil)antranilic (40, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) în solvenți organici polari (N-metilpirolidonă), la 100°C, a condus la doi produși de reacție: anhidrida isatoică (1) și 3-fenil-2,4-(1*H*,3*H*)-chinazolindionă (42, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Pentru reacția de obținere a anhidridei isatoice au fost propuse [Tohyama, S., 1970] două mecanisme de reacție (Schema 22.). Ciclizarea intramoleculară poate decurge: (a) printr-un atac nucleofil al grupei carboxilice la grupa carbonil ureică, concomitent cu eliminarea unei molecule de anilină, sau (b) prin disocierea grupei ureice la un intermediar o-carboxifenilizocianat, care apoi se va cicliza intramolecular la anhidridă isatoică. Pentru reacția de obținere a 3-fenil-2,4-(1*H*,3*H*)-chinazolindionei a fost propus un mecanism (c), ce implică atacul nucleofil al grupei fenilamino la grupa carboxil, urmată de eliminarea unei molecule de apă (Schema 22.).

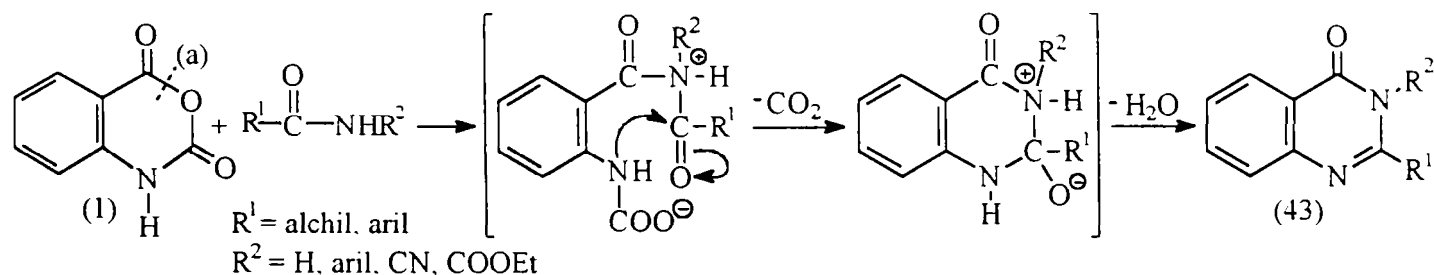
La disocierea termică a acidului N'-metil-N-(fenilcarbamoil)antranilic (N-metil-N-o-carboxifenil-N'-fenilureei) în N-metilpirolidonă, la 100°C, a fost izolată doar anhidrida N-metilisatoică. În acest caz a fost presupusă evoluția reacției doar pe calea (a), fiind exclusă formarea unui intermediar o-carboxifenilizocianat. Disocierea termică a N-(fenilcarbamoil)antranilatului de metil în N-metilpirolidonă, la 100°C sub atmosferă de azot, a condus la obținerea 3-fenil-2,4-(1*H*,3*H*)-chinazolindionei, ca produs unic de reacție. În acest caz reacția decurge probabil printr-un mecanism (c) de reacție. Aceste rezultate experimentale conduc la presupunerea că doar grupele ușor disociabile (-COOH, -COO<sup>-</sup> +NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> sau -COO<sup>-</sup> +NH<sub>3</sub>C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) la anionul carboxilat favorizează desfășurarea reacției după un mecanism de tip (a).



Schema 22.

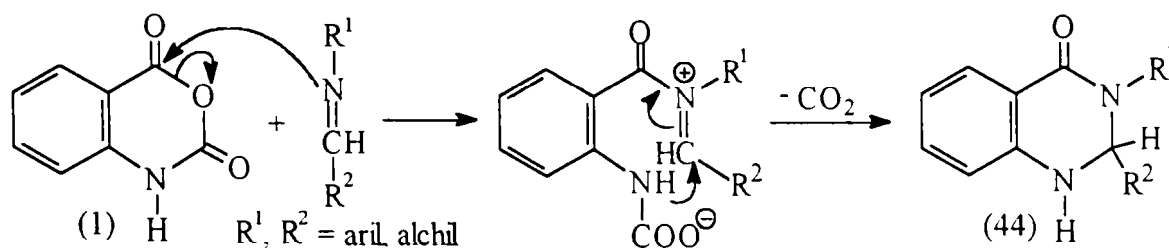
Reacția anhidridei isatoice cu terț-butilamina conduce doar la N-butilamida acidului isatoic (40) [Staiger, R.P., 1948; Bunnett, J.F., 1966]. Au fost studiate și reacțiile anhidridei N-metil-isatoice cu aminele [Staiger, R.P., 1959; Bunnett, J.F., 1966], când au fost obținute în exclusivitate amide ale acidului N-metil-antranilic. În acest caz o cale de reacție (b) este improbabilă, fiind imposibilă formarea intermediarului o-carboxifenilizocianat. Aceiași cale (a) de reacție (Schema 21.) a fost observată [Staiger, R.P., 1959; Heiman, D.H., 1978] și în cazul reacțiilor anhidridelor isatoice N-substituite cu alcooli, obținându-se antranilați de alchil N-substituiți.

Reacția anhidridelor isatoice cu amide alifaticе și aromatice [Meyer, J.F., 1943; Ziegler, E., 1969; Pater, R., 1971] conduce la formarea derivaților de chinazolină (43). Mecanismul de reacție (I) propus [Clark, R.H., 1944; Archer, J.D., 1973] implică, într-o primă etapă, atacul reactantului nucleofil la grupa carbonil esterică (C-4) a anhidridei isatoice cu scindarea ciclului oxazinic pe calea (a) de reacție, urmată de decarboxilare și ciclizare (Schema 23.).



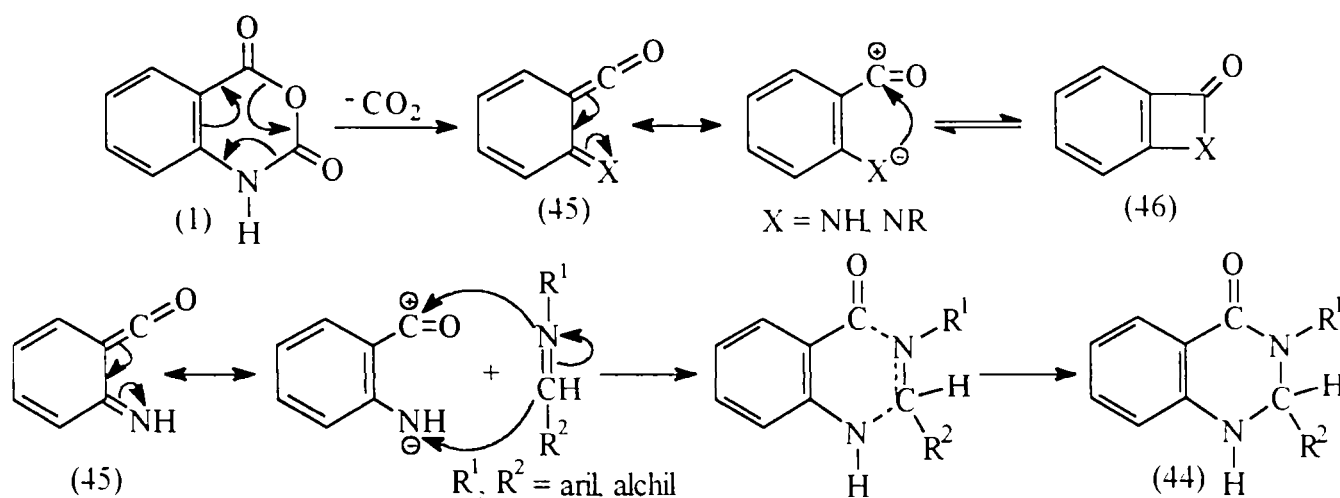
Schema 23.

Un mecanism similar de reacție a fost propus și pentru reacțiile anhidridelor isatoice cu sisteme cu duble legături carbon-azot. Anhidrida isatoică reacționează cu azometinele cu formare de 1,2-dihidrochinazolinone (44) [Ziegler, E., 1965, 1969] (Schema 24.).



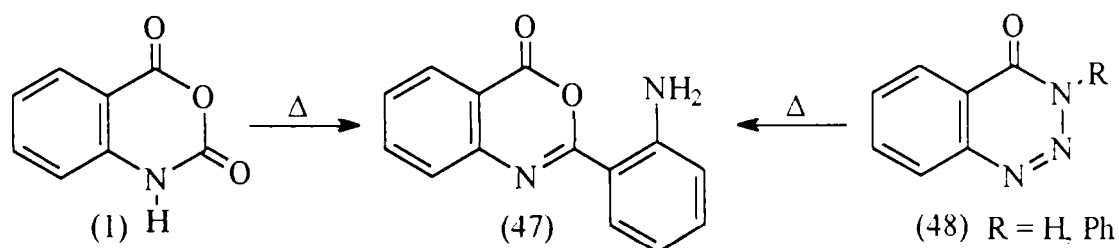
Schema 24.

Pentru aceste reacții a mai fost propus [Ziegler, E., 1965] și un alt mecanism de reacție (II). Acesta presupune decarboxilarea anhidridei isatoice (1) cu formarea derivaților iminocetenici (45) în echilibru cu cei  $\beta$ -lactamici (46), urmată de o reacție de cicloadiție [4+2] cu compuși cu duble legături carbon-azot (Schema 25.).



Schema 25.

La încălzirea într-un solvent inert cu punct de fierbere ridicat, anhidrida isatoică suferă o reacție de descompunere termică (Schema 26.) cu formarea benzoxazinonei (47,  $\eta=20\%$ ) [Archer, J.D., 1973; Smalley, R.K., 1966; Crabtree, H.E., 1968]. Același compus (47) a fost obținut la termoliza benzotriazinonei (48;  $\text{R} = \text{H}$ ). În ambele reacții de termoliză a fost presupusă și demonstrată formarea intermediarilor iminocetenic (45) și  $\beta$ -lactamic (46).



Schema 26.

Spectrele de IR ale anhidridei isatoice și anhidridei N-metilisatoice în timpul descompunerii termice indică benzi la numere de undă de  $1810\text{-}1830\text{ cm}^{-1}$  [Ege, G., 1965, 1968; Murray, A.W., 1970] care sunt în concordanță cu intermediarul  $\beta$ -lactamic (46) propus [Ziegler, E., 1968]. Descompunerea benzotriazinonei (48;  $\text{R} = \text{Ph}$ ) prezintă benzi la  $1830\text{ cm}^{-1}$ . Concentrația intermediarului iminocetenic (45) ar fi prea mică în reacțiile de termoliză pentru a putea fi detectată prin spectroscopie de IR, dar banda de absorbție în UV la  $575\text{ nm}$  indică prezența acestuia [Ege, G., 1968].

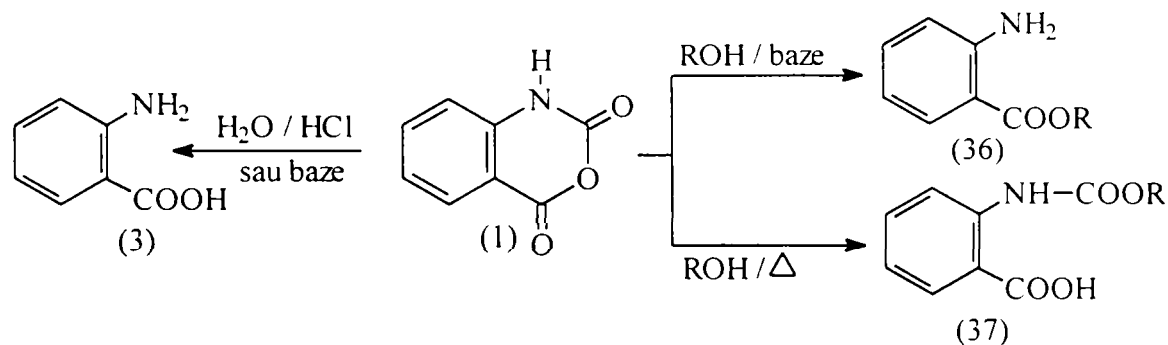
În cazuri particulare mecanismul reacției este dependent atât de substratul utilizat, cât și de condițiile de reacție. Se presupune că reacțiile anhidridei isatoice cu amidele, tioamidele au loc conform unui mecanism în lăntuit (I) [Kappe, T., 1967], pe când în cazul azometinelor și heterocumulenelor reacțiile decurg probabil după un mecanism de adiție (II) [Ziegler, E., 1965].

### 3.3.2. Reacții cu nucleofili cu oxigen

Dintre reacțanții nucleofili cu oxigen cei mai uzuali care reacționează cu anhidrida isatoică, pot fi amintiți: apa, alcoolii, fenolii, dar și alți compuși cu funcțiune compusă care își pot manifesta caracterul nucleofil prin atomul de oxigen.

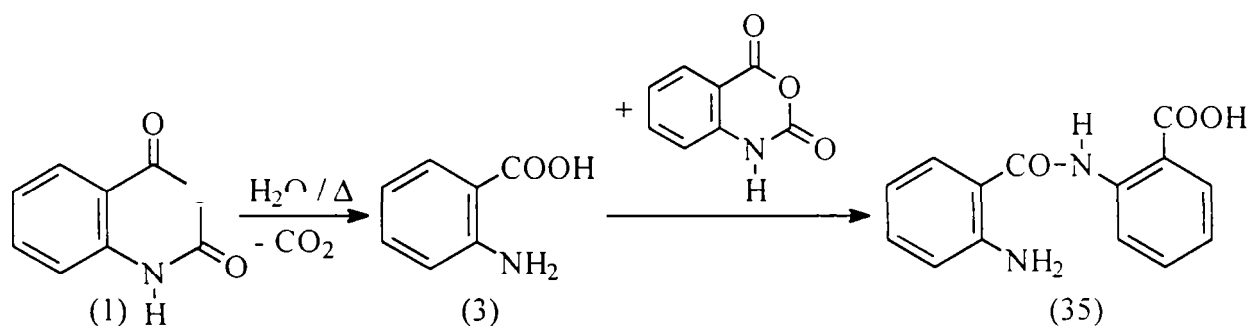
Anhidrida isatoică (1) reacționează la cald cu apa, în cataliză acidă sau bazică, cu obținere de acid antranilic (3), cu randamente ridicate [Kolbe, H., 1884; Adams, R., 1938; Castel, R.N., 1965] și degajare de dioxid de carbon.

Reacția anhidridei isatoice cu alcoolii alifatici primari anhidri, în prezența catalizei bazice (mici cantități de hidroxid de sodiu, etoxid de sodiu, hidroxid de potasiu, trimetilamină sau carbonat de sodiu), decurge cu randamente bune la temperaturi moderate (~65°C) cu obținere de esteri ai acidului antranilic (36) [Staiger, R.P., 1959] și dioxid de carbon. Reacțiile se pot de asemenea desfășura și în cataliză acidă [Kolbe, H., 1884]. (Schema 27.)



Schema 27.

Urmele de apă prezente mai ales în alcoolii inferiori cauzează reacții secundare. Astfel, apa prezentă în alcoolul etilic 95% conduce la hidroliza parțială a anhidridei isatoice, care va reacționa cu acidul antranilic (Schema 28.), cu formare de acid antraniloantranilic (35) ca produs secundar de reacție [Staiger, R.P., 1959].



Schema 28.

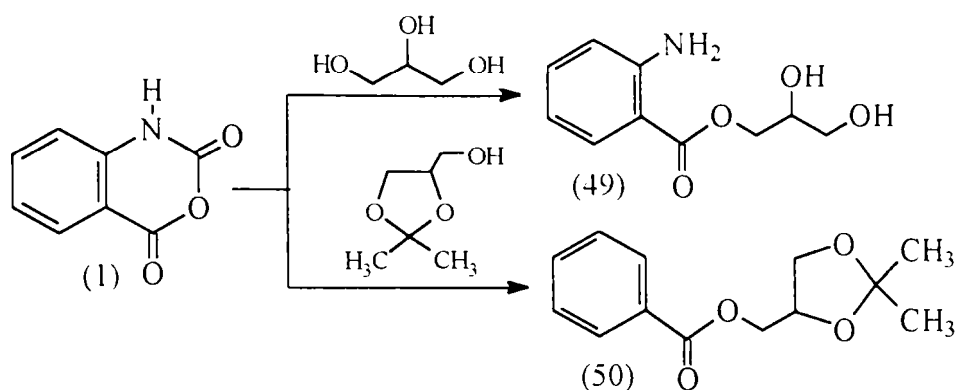
Alcoolii secundari prezintă o reactivitate mai scăzută [Santilli, A.A., 1964], iar alcoolii terțiari, cum ar fi terț-butanolul, nu reacționează cu anhidrida isatoică în cataliză bazică sau acidă. Sinteza terț-butilantranilatului ( $\eta=33\%$ ) a fost realizată prin reacția anhidridei isatoice cu terț-butoxidul de potasiu în dimetilformamidă și în prezența compușilor coroață de tipul 18-crown-6 [DiBiase, S.A., 1978].

Mai puțin reactivi decât alcoolii, reacția fenolilor cu anhidrida isatoică în dioxan și în prezența unor mici cantități de hidroxid de sodiu, conduce la fenilantranilații corespunzători [Meyer, E., 1884; Schmidt, G., 1886; Staiger, R.P., 1959]. Prezența diverselor grupări grefate pe nucleul benzenic al fenolilor afectează reactivitatea acestora. Astfel grupările cu efecte electronice puternic atrăgătoare vor scădea considerabil reactivitatea fenolilor. De exemplu p-nitrofenolul și acidul p-hidroxibenzoic prezintă o reactivitate mult mai mică decât fenolul, iar 2,4-dinitrofenolul și acidul salicilic nu reacționează cu anhidrida isatoică în aceste condiții.

În absența catalizei bazice alcoolii reacționează cu anhidrida isatoică la temperaturi ridicate (mai mari de 100°C) cu obținere de alchilisatoați (37) cu randamente diverse (17-98%) [Meyer, E., 1884,1886; Schmidt, G., 1886; Heiman, D.H., 1978]. În funcție de condițiile de reacție se obțin ca produși secundari de reacție și antranilații corespunzători. Reacția anhidridei isatoice cu etanolul și izopropanolul conduce la isatoați cu randamente bune și mici cantități de antranilați, ca produși secundari, iar terț-butanolul conduce la terț-butilisatoat ( $\eta=41\%$ ), ca produs unic de reacție. De asemenea anhidridele isatoice N-substituite conduc doar la antranilații (36) corespunzători.

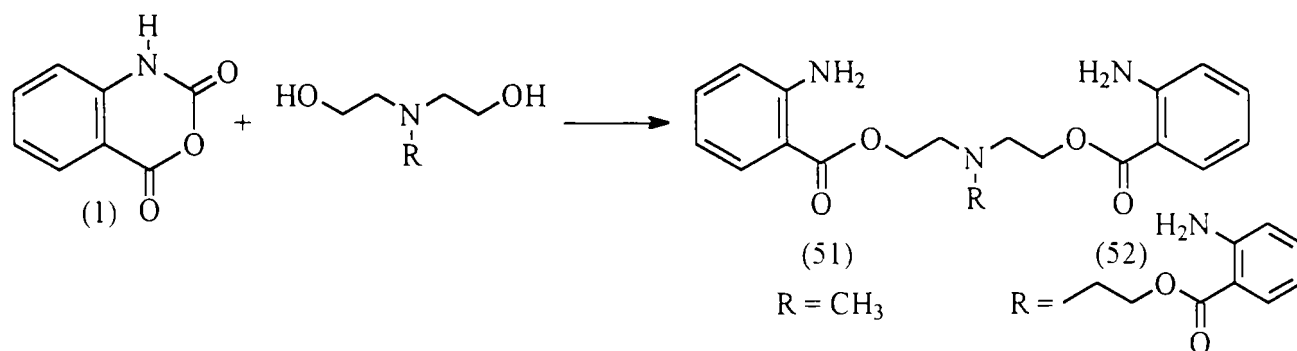
Compușii polihidroxicici și cei cu funcțiune mixtă vor reacționa cu anhidrida isatoică prin atomul de oxigen în mod similar cu alcoolii și fenolii. Glicerina și cetalul acesteia cu acetona, 2,2-dimetil-4-hidroximetil-1,3-dioxolanul, reacționează cu anhidrida isatoică (Schema 29.) în

prezența bazelor conducând la esterii corespunzători (49) și (50) ai acidului antranilic [Cousse, H., 1979; Casadio, S., 1979].



Schema 29.

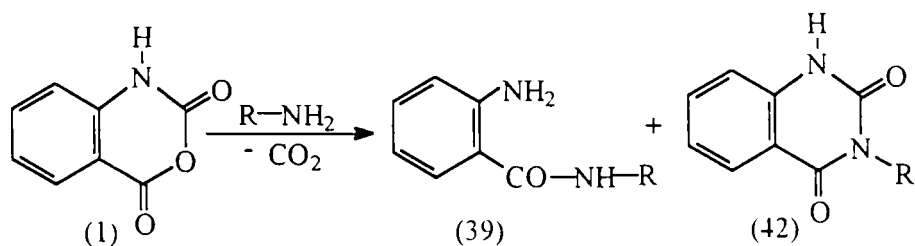
De asemenea diantranilații și triantranilații (51) și (52) [Blahak, J., 1977], utilizați ca intermediari (prelungitori de lanț) în sinteze de poliuretani [Slask, W.E., 1989; Stewel, J.A., 1990] și policarbonați [Longley, K.L., 1991], au fost obținuți cu randamente bune prin reacția anhidridei isatoice cu N-metildietanolamină, respectiv cu trietanolamină (Schema 30.).



Schema 30.

### 3.3.3. Reacții cu nucleofili cu azot

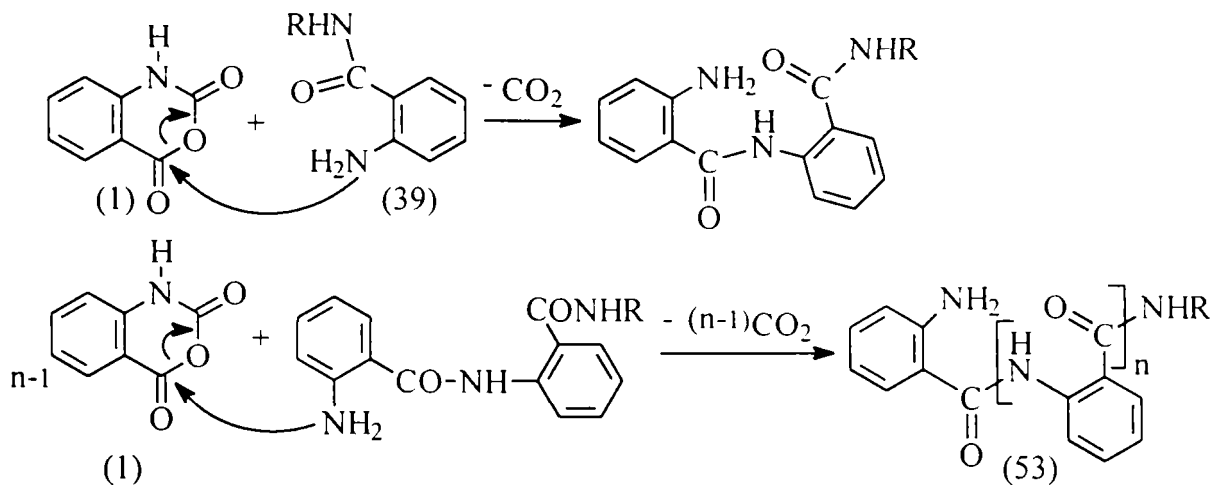
Anhidrida isatoică reacționează cu amoniacul în mediu apos [Kolbe, H., 1884], cu obținere de antranilamidă (39; R=H), ca produs majoritar de reacție (Schema 31.) și 2,4-(1*H*,3*H*)-chinazolindionă (2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrochinazolină) (42; R=H).



Schema 31.

În studiile ulterioare [Clark, R.H., 1944; Staiger, R.P., 1948] s-a observat că reacția aminelor aromatice cu anhidrida isatoică, respectiv reacția amoniacului, a aminelor primare și secundare alifatică cu un mare exces de anhidridă isatoică, conduce la randamente mici în antranilamide. Produsul de reacție majoritar este un amestec de polimeri (53) cu aspect solid amorf, denumit la acea dată produs „anormal”. Studiul acestui proces indică faptul că în prima etapă de reacție se formează antranilamida (39). În cazul în care reactivitatea grupei amino din antranilamida (39) este mai mare decât reactivitatea aminei implicate în reacție (de exemplu anilina), atunci reacția concurentă dintre anhidrida isatoică și antranilamida (39) va determina cursul reacției. În urma unor reacții de policondensare ce decurg după un mecanism înlănțuit, se va obține un compusul cu structură poliamidică (53) cu un grad de policondensare de ordinul  $n=10\div 10^2$  (Schema 32.) Utilizarea unui exces de amină (2÷5 moli) va conduce la diminuarea

formării compusului de policondensare (53), totodată crescând randamentul în antranilamida izolată [Clark, R.H., 1944].



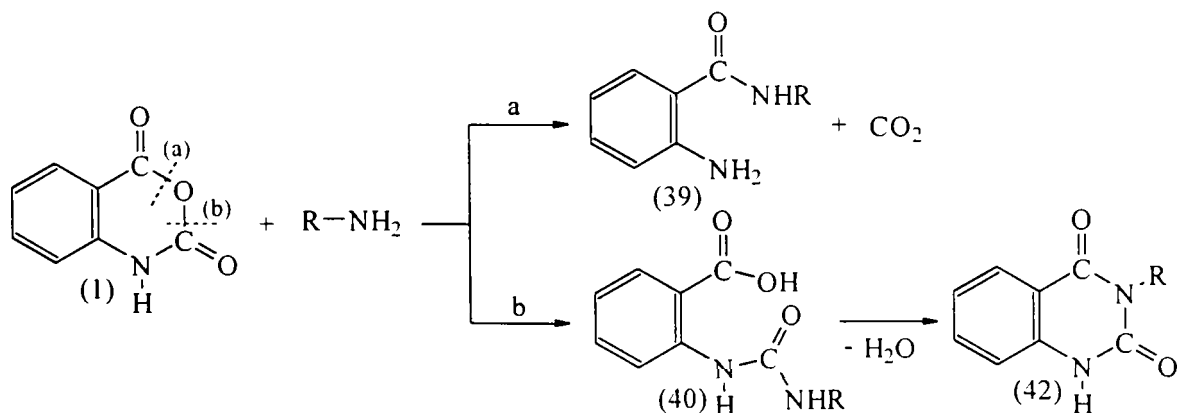
Schema 32.

În reacția anhidridei isatoice cu amine mai reactive a fost observată [Sheibley, F.E., 1938,1947] formarea a doi produși de reacție: amida acidului antranilic (39) și chinazolindiona (42). (Schema 31.)

### 3.3.3.1. Reacția anhidridei isatoice cu amoniac, amine alifatic primare și secundare

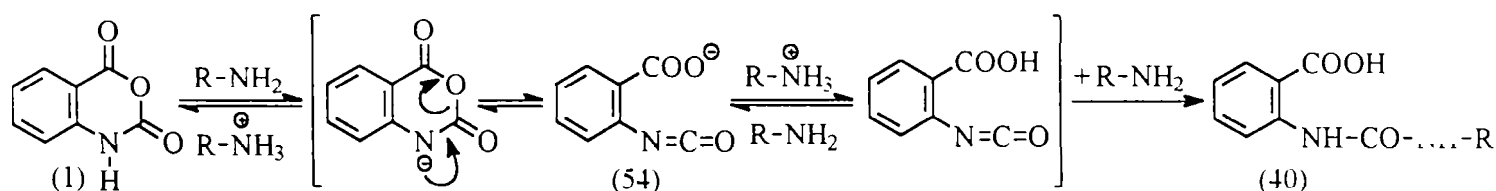
Reacția amoniacului cu anhidrida isatoică [Staiger, R.P., 1948] conduce la antranilamidă (39; R=H) și 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolină ((1*H*,3*H*)-chinazolin-2,4-dionă) (42; R=H). Raportul în care se obțin cei doi compuși depinde de condițiile de reacție: raportul molar substrat (anhidrida isatoică) – reactant și concentrația reactantului (NH<sub>3</sub>). La reacția echimolară a anhidridei isatoice cu amoniacul s-a obținut doar antranilamidă ( $\eta=90\%$ ). Reacția anhidridei isatoice cu cinci echivalenți de amoniac și la o concentrație 2M în amoniac, se obține antranilamidă ( $\eta=90\%$ ) și 2,4-(1*H*,3*H*)-chinazolindionă ( $\eta=10\%$ ). O conversie maximă a anhidridei isatoice în 2,4-(1*H*,3*H*)-chinazolindionă ( $\eta=42\%$ ) a fost realizată la utilizarea a patruzeci echivalenți de amoniac pentru o concentrație de 16M în amoniac, când randamentul în antranilamidă a fost mai mic de 55%. La tratarea anhidridei isatoice cu 0,5 echivalenți de amoniac a fost observată formarea produsului de policondensare (53).

În concluzie, obținerea celor două tipuri de produși, antranilamida și 2,4-(1*H*,3*H*)-chinazolindiona, a fost explicată [Staiger, R.P., 1953] prin cele două posibilități de scindare a ciclului oxazinic (Schema 33.). Antranilamidele (39) sunt rezultatul atacului nucleofil al aminei pe calea (a) la grupa carbonil esterică (C-4), urmat de eliminare de dioxid de carbon. Atacul nucleofil al aminei pe calea (b) la gruparea carbonil amidică (C-2) a anhidridei isatoice cu formarea acidului o-ureidobenzoic (40), conduce la chinazolindiona (42) prin eliminarea unei molecule de apă.



Schema 33.

În urma studiului unui număr mare de reacții ale anhidridei isatoice cu amine primare [Staiger, R.P., 1953] s-a observat că formarea acidului *o*-ureidobenzoic (40) este dependentă de volumul radicalului hidrocarbonat al aminei, nu atât de excesul de amină utilizat în reacție. Aminele cu grupe alchil voluminoase (terț-butilamina, tBu-NH<sub>2</sub>) favorizează formarea acidului *o*-ureidobenzoic (40), pe când cele cu radical hidrocarbonat mai puțin voluminos (n-butilamina, nBu-NH<sub>2</sub>) conduc la antranilamidele (39). Din punct de vedere al mecanismului de reacție, aminele cu grupe alchil puțin voluminoase pot avea acces la grupa carbonil esterică (C-4), în urma atacului nucleofil obținându-se o amidă instabilă a acidului isatoic (Schema 21.), care se decarboxilează la antranilamidă (39). Aminele cu radical hidrocarbonat voluminos nu au acces la grupele carbonil din heterociclul benzoxazindionei. Prin ionizarea anhidridei isatoice la atomul de azot, urmată de deschiderea ciclului oxazinic, s-a presupus [Hegarty, A.F., 1990] obținerea intermediarului *o*-carboxifenilizocianat (54). Atacul nucleofil al aminei cu grupă alchil voluminoasă la gruparea izocianat va conduce la obținerea acidului *o*-ureidobenzoic (40) [Staiger, R.P., 1959; Bunnett, J.F., 1966; Heiman, D.H., 1978; Hegarty, A.F., 1990] (Schema 34.). Formarea intermediarului *o*-carboxifenilizocianat este importantă nu doar în cazul reacției anhidridei isatoice cu aminele cu grupe alchil voluminoase la pH < 10. Studiul reacției anhidridei 5-nitroisatoice (pK<sub>a</sub> = 6,7) cu aminele cu grupe alchil puțin voluminoase a demonstrat [Hegarty, A.F., 1990] prezența intermediarului *o*-carboxifenil-izocianat (54).



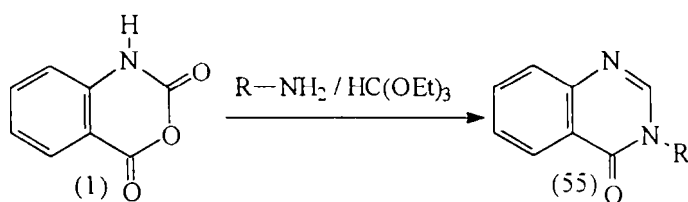
Schema 34.

Reacțiile anhidridelor isatoice N-substituite cu aminele conduc, ca și în cazul reacțiilor cu alcooli, doar la antranilamide. Absența acidului *o*-ureidobenzoic (40) poate fi atribuită imposibilității formării intermediarului *o*-carboxifenilizocianat (54) [Bunnett, J.F., 1966].

În aceste reacții efectul de solvent este important. Utilizarea solventilor aprotici dipolari de tipul dimetilformamidei (DMF), dimetilacetamidei sau dimetilsulfoxidului (DMSO) permite obținerea de antranilamide cu randamente ridicate ( $\eta=80\div 85\%$ ) [Jacobs, R.L., 1970; Heindel, N.D., 1971] chiar și din amine cu grupe alchil voluminoase, totodată fiind defavorizată formarea acizilor *o*-ureidobenzoici (40). Astfel reacția în mediu apos a terț-butilaminei cu anhidrida isatoică conduce la *o*-amino-N-terț-butilbenzamidă cu un randament de doar 9%, pe când în dimetilformamidă același compus se obține cu un randament de 74%.

O metodă mai recentă de obținere a antranilamidelor cu randamente ridicate constă în barbotarea de amină gazoasă anhidră, respectiv în introducerea a 1,5 echivalenți de amină lichidă, direct într-o soluție de anhidridă isatoică în dioxan [Coppola, G.M., 1978].

Chinazolonele 3-substituite (55) au fost obținute prin reacția directă a anhidridei isatoice cu diverse amine primare și ortoformiat de etil cu randamente ce depășesc 70% [Clark, R.H., 1944; Baker, B.R., 1952]. (Schema 35.)



unde R este:

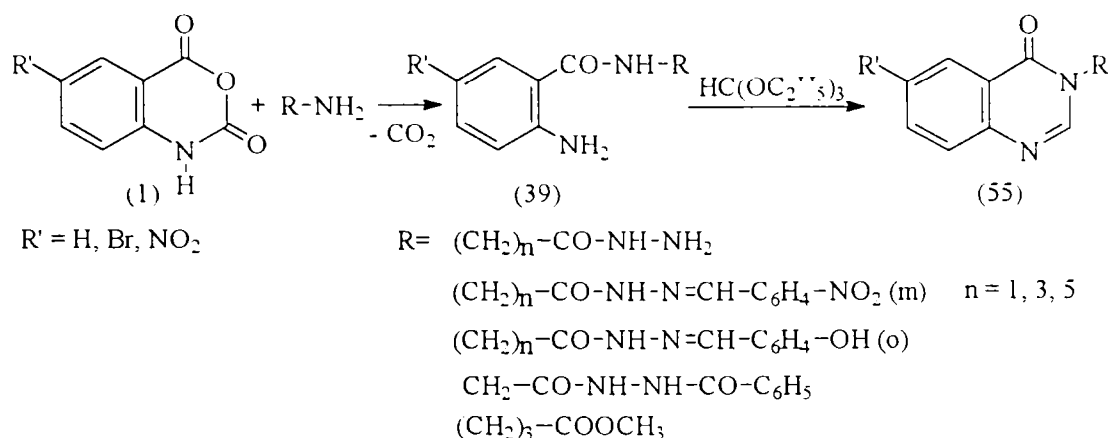
CH<sub>2</sub>-PhCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOEtCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-N<img alt="piperidine ring" data-bbox="715 780 779 812"/>

(n = 1, 2, 3)

CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<img alt="pyridine ring" data-bbox="715 813 779 830"/>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<img alt="morpholine ring" data-bbox="765 830 810 854"/>

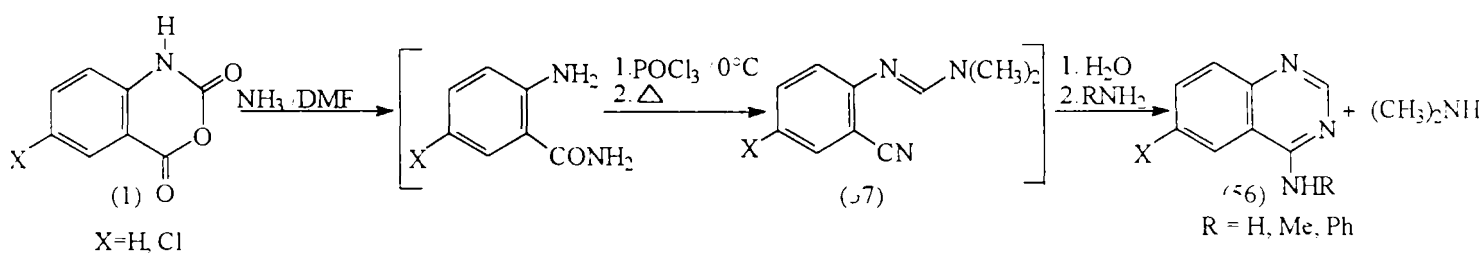
Schema 35.

Prin reacția anhidridelor isatoice cu derivați funcționali ai aminoacizilor (esteri, hidrazide, hidrazone) și ortoformiat de etil au fost sintetizați (Schema 36.) derivații acizilor 4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-3-carboxilici (55) [Johne, S., 1978]. Sinteza a fost realizată într-o singură etapă, fără izolarea amidei acidului antranilic (39), formată ca intermediar de reacție. Din esterii acizilor carboxilici prin reacția cu hidrazina s-au obținut hidrazidele acide corespunzătoare. Acestea reacționează cu compușii carbonilici, formând hidrazone, iar prin tratare cu clorură de benzil s-au obținut hidrazine N,N'-diacilate.



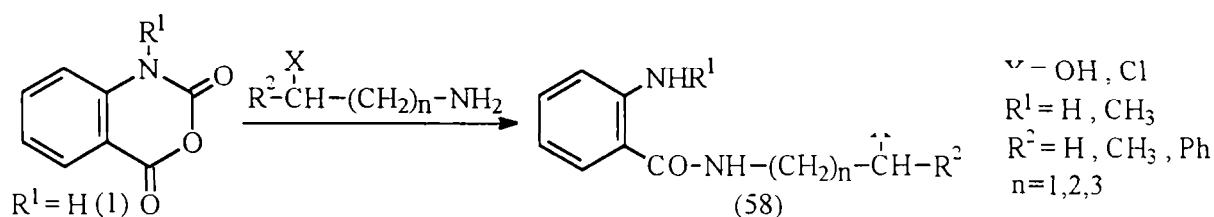
Schema 36.

Sinteza 4-aminochinazolinelor (56) se poate realiza prin tratarea anhidridei isatoice cu amoniac în dimetilformamidă (Schema 37.), urmată de reacția cu oxiclорură de fosfor și apoi cu o amină primară [Foster, C.H., 1976]. Intermediarul (57) este stabil putând fi izolat și caracterizat.



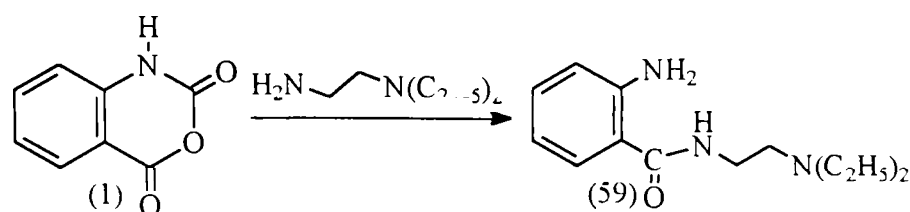
Schema 37.

Reacțiile anhidridei isatoice și anhidridei N-metilisatoice cu  $\beta$ -,  $\gamma$ - sau  $\delta$ -aminoalcooli, respectiv  $\beta$ -,  $\gamma$ - sau  $\delta$ -cloroalchilamine (Schema 38.) decurg prin atacul nucleofil al grupei aminice asupra ciclului oxazinic cu scindarea acestuia și obținere de antranilamide (58) cu randamente bune [Coppola, G.M., 1979; Barker, A.J., 1979].



Schema 38.

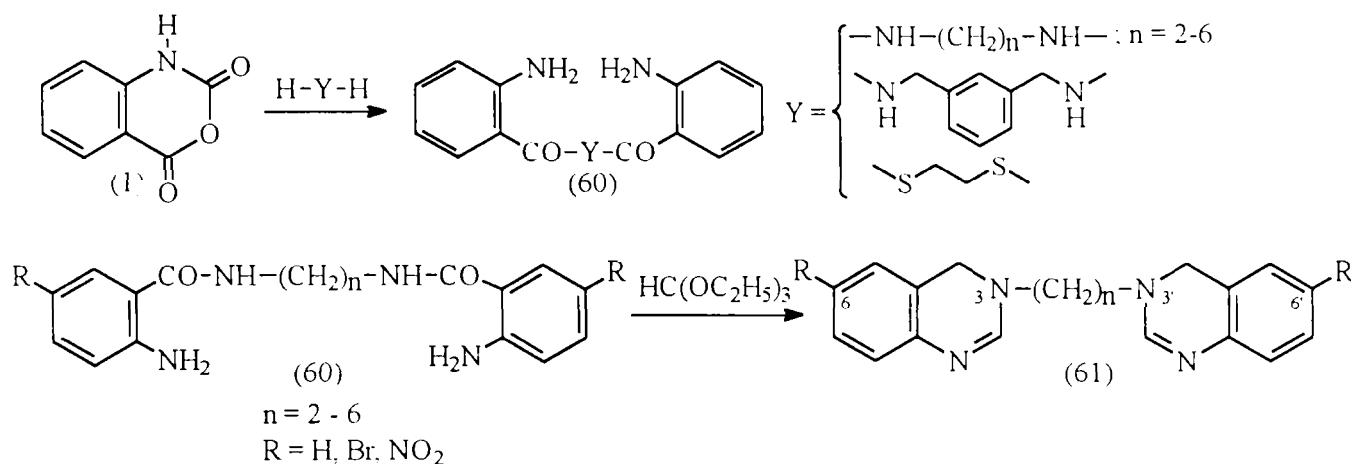
N-(N',N'-dietilaminoetil)-antranilamida (59) a fost obținută (Schema 39.) prin reacția anhidridei isatoice cu N,N'-dietilaminoetilamina [Metz, G., 1979].



Schema 39.



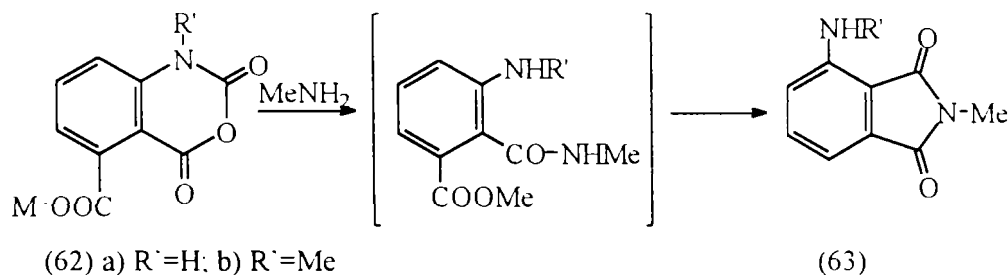
Reacțiile anhidridei isatoice cu alchildiamine, aril-alchildiamine și dimercaptani au condus la obținerea monomerilor difuncționali aminici (60) cu structură diantranilamidică, respectiv tioamidică (Schema 40.). Aceștia au fost utilizați ca intermediari în reacțiile de policondensare cu clorura de adipoil, tereftaloil și tereftalaldehidă, conducând la polimeri cu structuri poliamidice [Johne, S., 1978]. N,N'-bis-(2-aminobenzoil)-polimetilendiaminele (60; Y = -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-) pot fi ciclizate cu ortoformiat de etil, etoximetilendimalononitril sau etoximetilencianacetat de etil, obținându-se compușii cu structuri bis-(dihidrochinazolin)-3-polimetilenice (61) [Johne, S., 1978].



Schema 40.

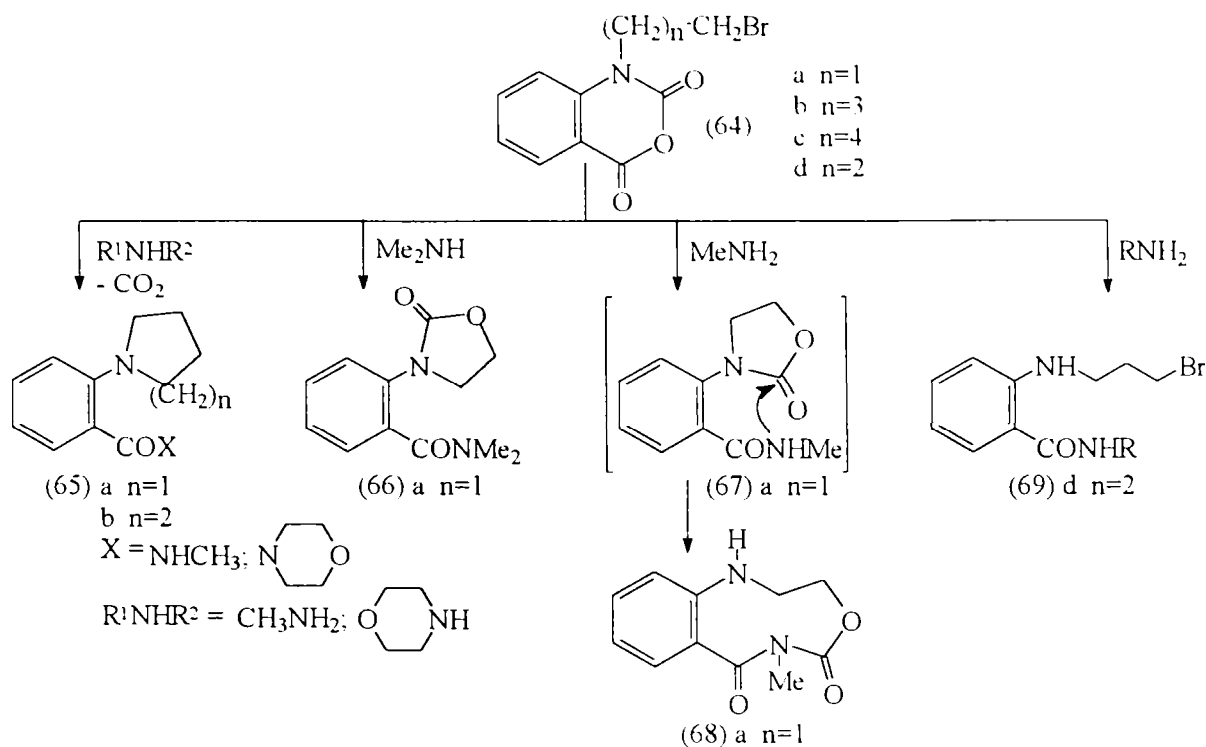
Anhidridele isatoice substituie la nucleul aromatic sau la atomul de azot cu diverse grupe funcționale reacționează cu amine, cu deschiderea heterociclului oxazinic, conducând la intermediari utilizați în sinteza compușilor heterociclici.

Prin tratarea anhidridei 6-metoxicarbonil isatoice (62a) sau a anhidridei 6-metoxicarbonil N-metilisatoice (62b) cu metilamină la rece, s-au obținut (Schema 41.) 3-amino-N-metilftalimida (63a), respectiv 3-metilamino-N-metilftalimida (63b) [Wang, C.H., 1950].



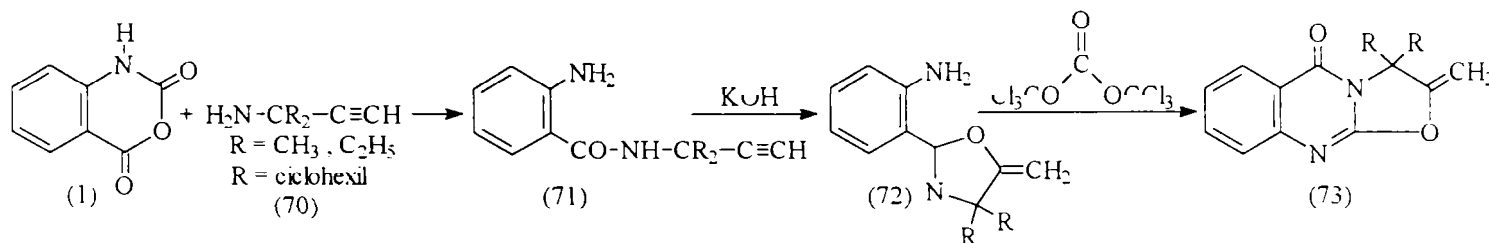
Schema 41.

Anhidridele isatoice substituie la atomul de azot cu grupări bromoalchil reacționează cu aminele cu formare de noi compuși benzoilamidici [Barca, S., 1979]. Derivatul de anhidridă isatoică (64b,c) care prezintă o catenă liniară de patru sau cinci atomi de carbon, substituită în poziție terminală cu un atom de brom, reacționează cu metilamina sau cu morfolina obținându-se pirolidino-benzamida (65a), respectiv piperidino-benzamida (65b). Reacțiile decurg cu eliminare de dioxid de carbon și ciclizarea intramoleculară a grupei amino secundară la atomul de carbon terminal bromosubstituit. Anhidrida (64a) reacționează cu dimetilamina, fără decarboxilare, cu obținere de oxazolidinilbenzamidă (66a) (52%). Acest sistem heterociclic este format prin transpoziția internă a anionului N-carboxilat, generat în etapa inițială a reacției cu amina, înaintea decarboxilării acestui intermediar. În mod analog reacția (64a) cu metilamina conduce la oxazolidinilbenzamida (67a), în care ciclul oxazolidinic suferă un atac nucleofil al atomului de azot amidic cu scindarea acestuia și reciclizarea la benzoxadiazonina (68a). La tratarea anhidridei N-3-bromopropilisatoice (64d) cu amine se obține doar bromopropilantranilamida (69) fără izolarea altor compuși de ciclizare. (Schema 42.)



Schema 42.

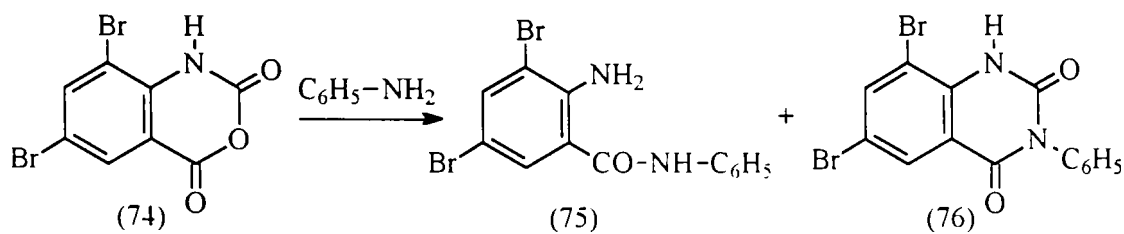
Reacția anhidridei isatoice cu 3-amino-3,3-dialchil-propina (70) formează antranilamida (71), care prin tratare cu hidroxid de potasiu conduce la aminofeniloxazolul (72). În urma reacției acestuia cu trifosgen s-a obținut oxazolochinazolina (73) [Reisch, J., 1989]. (Schema 43.)



Schema 43.

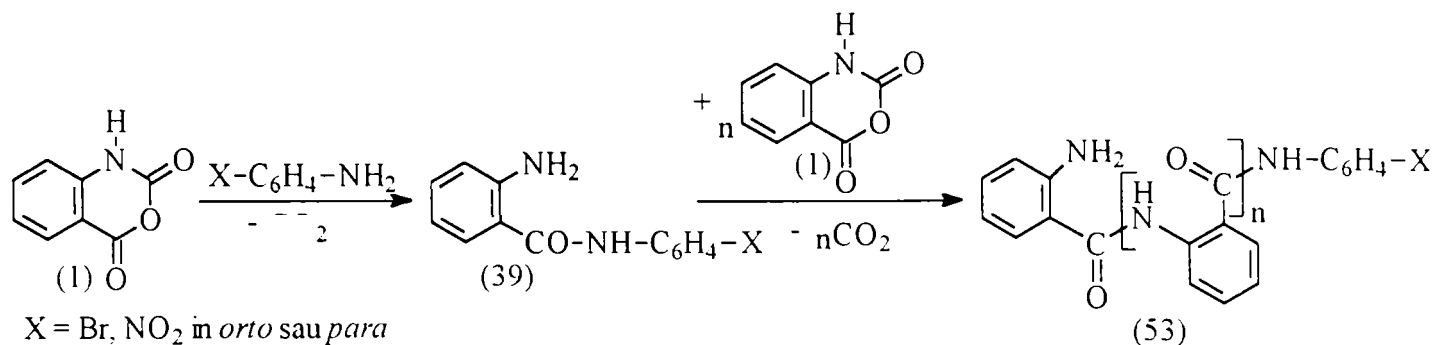
### 3.3.3.2. Reacția anhidridei isatoice cu amine aromatice

Anilina reacționează cu anhidrida isatoică cu obținere de 2-amino-N-fenilbenzamidă (N-fenilantranilamidă) și 3-fenilchinazolindionă. Randamentele în cei doi produși de reacție depind de natura solventului utilizat. La tratarea anhidridei 3,5-dibromoisatoice (74) cu o soluție de 0,1M anilină în apă se obține un amestec (Schema 44.) de 2-amino-3,5-dibromo-N-fenilbenzamidă (75) și 6,8-dibromo-3-fenilchinazolindionă (76). Cei doi compuși au fost izolați cu randamente de 31%, respectiv 18%. La mărirea concentrației de anilină la 0,35M în apă s-au obținut N-fenilbenzamidă (75) ( $\eta=47\%$ ) și chinazolindionă (76) ( $\eta=36\%$ ); iar la reacția anhidridei dibromoisatoice (74) cu un exces de anilină, în absența solventului, s-au obținut, ca produs majoritar ( $\eta=95\%$ ) N-fenilbenzamidă (75) și chinazolindionă (76) într-o cantitate neglijabilă. 2-Amino-3,5-dibromo-N-fenilbenzamidă (75) a fost obținută cu un randament optim de 99% la reacția anhidridei 3,5-dibromoisatoice (74) cu o soluție de 0,07M anilină în acid acetic [Sheibley, F.R., 1952].



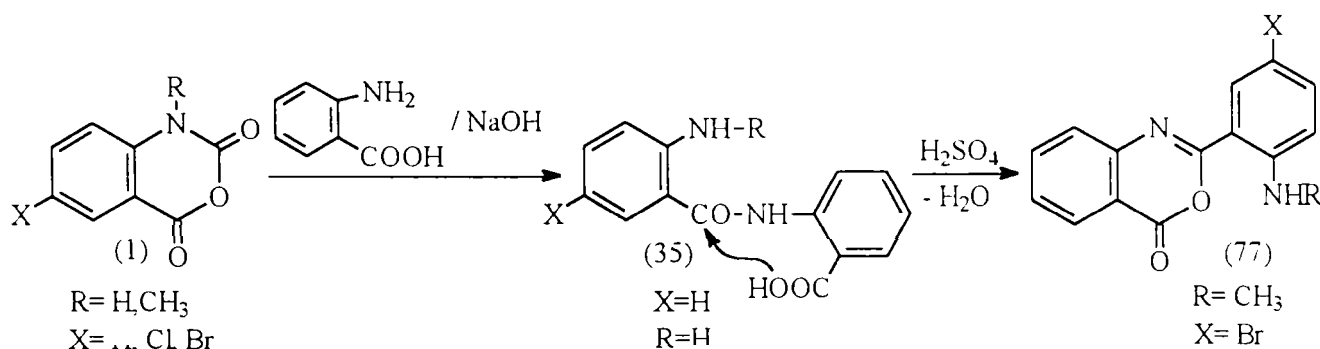
Schema 44.

Aminele primare aromatice *orto* sau *para* substituie cu grupe atrăgătoare de electroni (*o*-bromoanilină, *o*-nitroanilină sau *p*-nitroanilină) prezintă o reactivitate scăzută. Reacțiile acestor amine cu anhidrida isatoică (Schema 45.) formează în mare măsură sau în totalitate produși de policondensare cu structură poliamidică (53) [Clark, R.H., 1944]. Aminele aromatice *orto* substituie cu unul sau doi substituenți voluminoși nu reacționează cu anhidrida isatoică nici la temperaturi ridicate [Coyne, W.E., 1968].



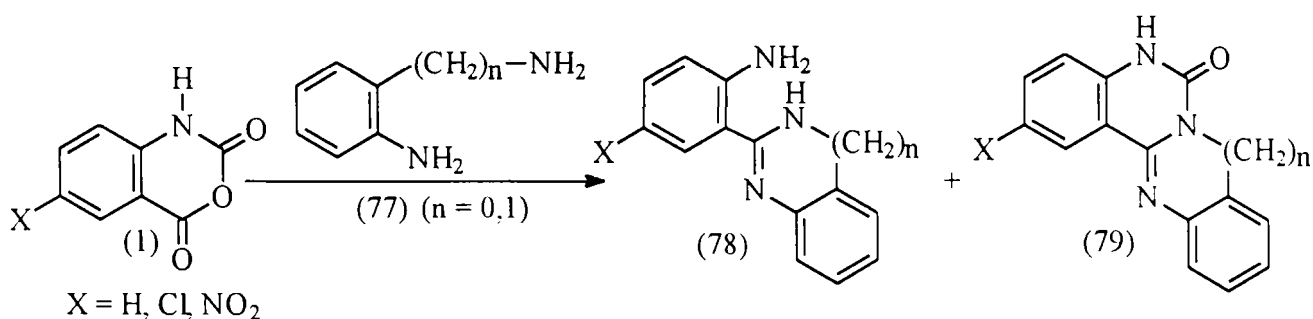
Schema 45.

Anhidridele isatoice (1) reacționează cu un echivalent de acid antranilic (3) în cataliză bazică (NaOH), obținându-se acidul antraniloilantranilic (35) cu randamente ridicate [Staiger, R.P., 1959; Peet, N.P., 1976]. Prin deshidratarea acestuia cu acid sulfuric s-a obținut benzoxazinona (77) cu un randament de 22% [Doleschall, G., 1969]. (Schema 46.) În urma reacției anhidridei isatoice cu antranilamida s-a obținut antraniloilantranilamida cu un randament de doar 6% [Eddy, F.D., 1978].



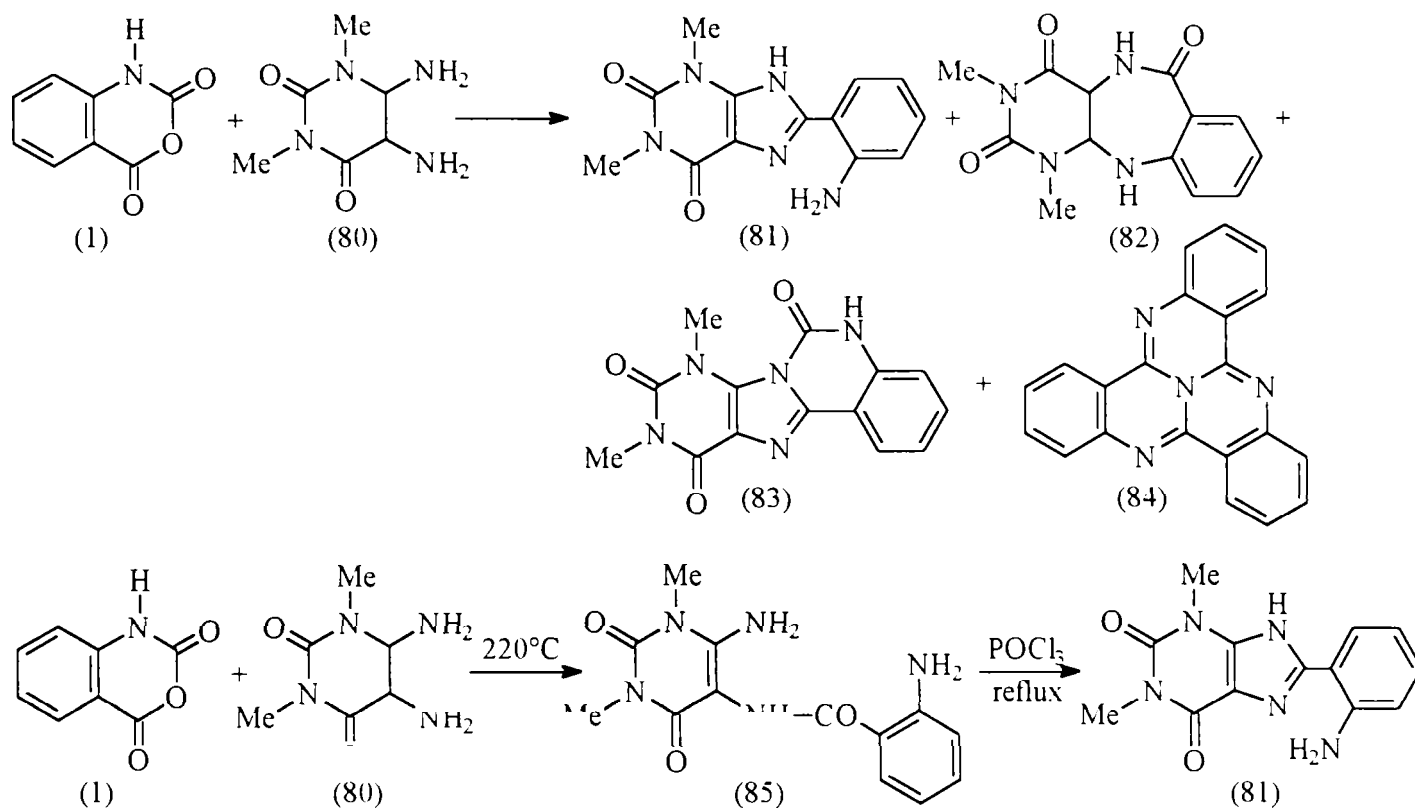
Schema 46.

Reacțiile anhidridelor isatoice (1) cu diamine aromatice (*o*-fenilendiamina 77;  $n=0$ ) sau arilalchildiamine (*o*-aminometilanilina 77;  $n=1$ ), fără izolarea intermediarului antranilamidic, conduc la chinazolone condensate (79) (Schema 47.) cu randamente scăzute [Taylor, E.C., 1967; Arya, V.P., 1976]. Astfel reacția *o*-fenilendiaminei (77;  $n=0$ ) cu anhidrida isatoică în sulfolan (tetrametilensulfonă) conduce la un amestec de doi produși majoritari: derivatul 2-fenilbenzimidazolic (78;  $n=0$ ) și benzimidazolochinazolona (79;  $n=0$ ), iar cu anhidride isatoice N-substituie doar la 2-fenilbenzimidazolul (78;  $n=0$ ) [Taylor, E.C., 1967].



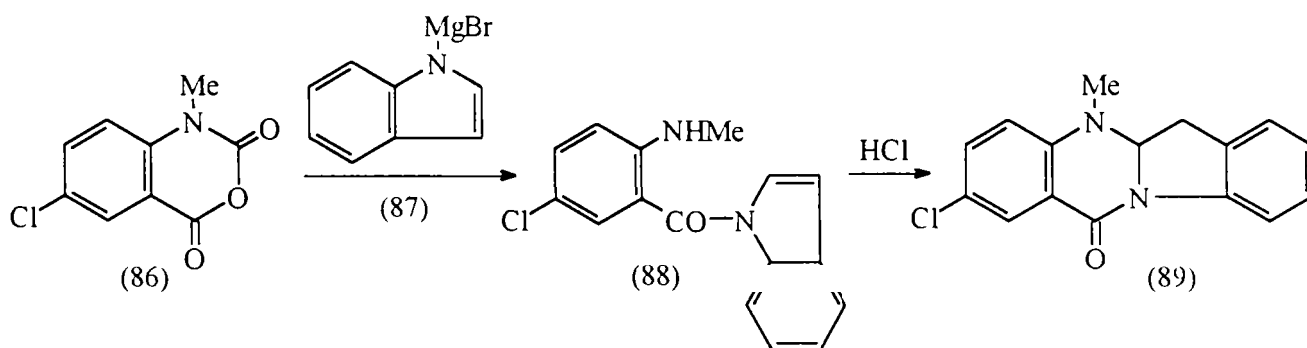
Schema 47.

Intr-o reacție similară între anhidrida isatoică și 4,5-diamino-1,3-dimetiluracilul (80) au fost izolați patru produși de reacție [Yoneda, F., 1972]: teofilina (81;  $\eta=22\%$ ), benzodiazepina (82;  $\eta=17\%$ ), chinazolona (83;  $\eta=12\%$ ) și triciclochinazolona (84; în cantități neglijabile), iar dacă în locul bazei libere a fost utilizat sarea 4,5-diamino-1,3-dimetiluracilului cu hidrogenul sulfurat cei patru compuși au fost izolați cu următoarele randamente: (81;  $\eta=16\%$ ), (82;  $\eta=21\%$ ), (83;  $\eta=10\%$ ) și (94;  $\eta=22\%$ ). La topirea uracilului (Schema 48.) cu anhidridă isatoică la  $220^\circ\text{C}$  se obține antranilamida (85), care la reflux cu oxiclorigură de fosfor s-a ciclizat la teofilina (81).



Schema 48.

Anhidrida 5-cloro-N-metilisatoică (86) reacționează cu bromura de indolilmagneziu (87) cu izolarea compusului N-benzoilindolic (88;  $\eta=60\%$ ) [Garcia, E.E., 1970], care apoi în mediu apos-acid se ciclizează la indolochinazolona (89;  $\eta=79\%$ ) (Schema 49.).

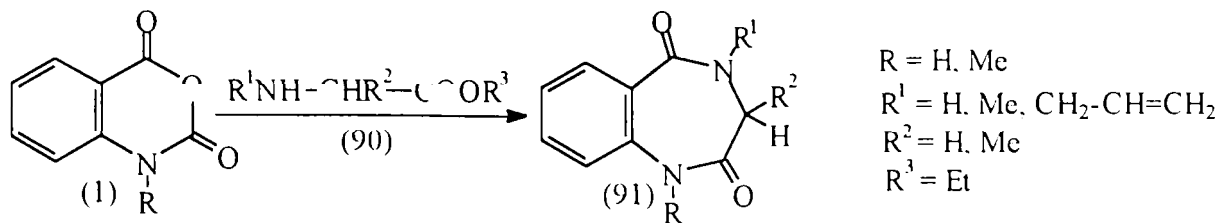


Schema 49.

### 3.3.3.3. Reacții cu $\alpha$ -aminoacizi și $\alpha$ -aminocetone

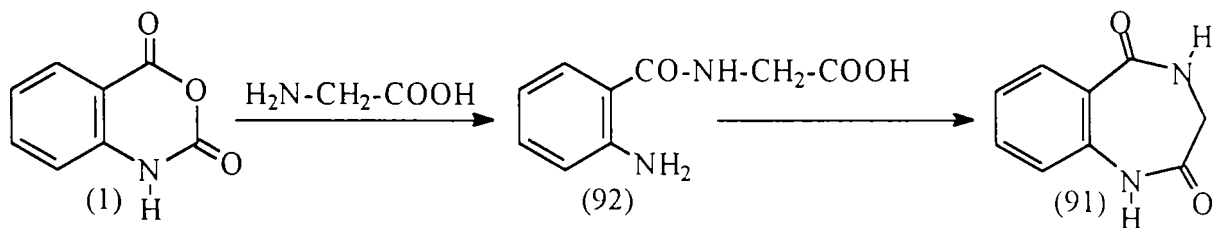
Reacția anhidridelor isatoice cu compuși cu funcțiune compusă, care reacționează prin grupa aminică formând o *o*-aminobenzamidă, iar prin cealaltă grupă funcțională o reacție de condensare cu aceasta, conduce la noi sinteze de compuși heterociclici într-o singură etapă.

$\alpha$ -Aminoacizi (90) ca glicina [Kim, D.H., 1975], esterul etilic al glicinei [Takahashi, M., 1972; Kim, D.H., 1975; Gogerty, J.H., 1977], și esteri ai glicinei N-substituite [Kim, D.H., 1975], tratați cu anhidride isatoice dau reacții de ciclizare (Schema 50.) cu obținere de benzodiazepine (91) [Suesse, M., 1980,1982,1983,1985,1986,1989; Kukla, M.J., 1991].



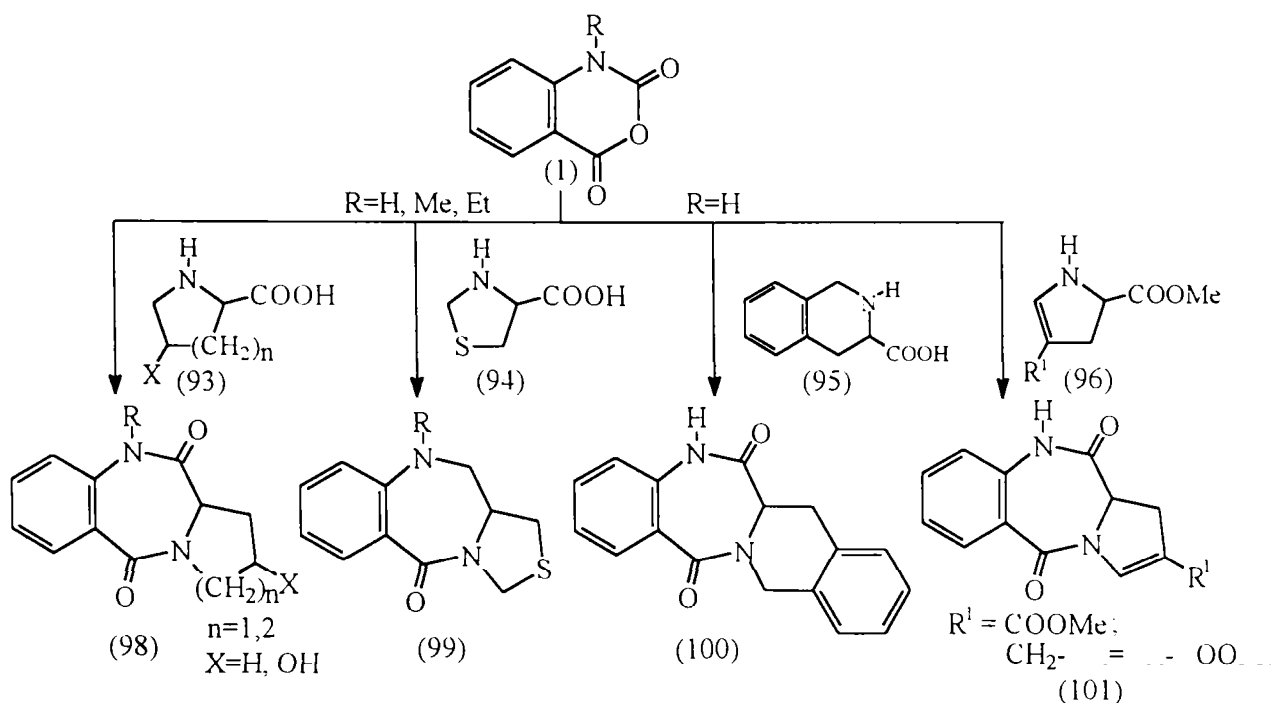
Schema 50.

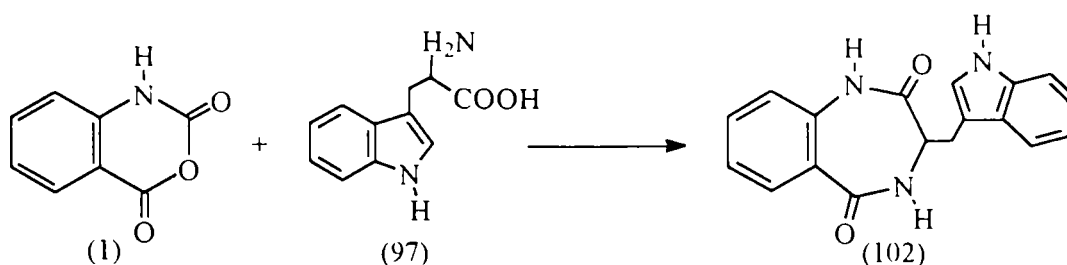
Glicina (90;  $R^1, R^2, R^3 = \text{H}$ ) reacționează cu anhidrida isatoică (Schema 51.) la temperaturi joase cu izolarea acidului hipuric (92). Acesta prin încălzire la temperaturi ridicate, printr-o reacție de condensare intramoleculară, se ciclizează la benzodiazepinona (91;  $R, R^1, R^2 = \text{H}$ ) [Gates, M., 1980; Suesse, M., 1984,1985]. Reacția anhidridei isatoice cu esteri ai glicinei sau alaninei în piridină sau dimetilformamidă conduce la benzodiazepinone (91) cu randamente satisfăcătoare [Kim, D.H., 1975; Gogerty, J.H., 1977; Carambateas, P.M., 1966; Suesse, M., 1980,1982,1983,1985,1986,1989].



Schema 51.

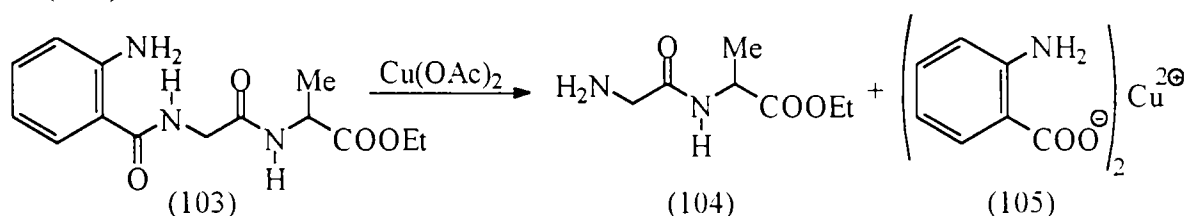
$\alpha$ -Aminoacizii ciclici și cei cu sisteme heterociclice cu azot sau sulf reacționează cu anhidrida isatoică conducând la formarea de benzodiazepine triciclice condensate sau benzodiazepindione 3-substituite cu sisteme heterociclice. Reacțiile anhidridei isatoice cu prolina (93;  $n=1, X=\text{H}$ ) [Carambateas, P.M., 1973,1975; Wright, W.B., 1975,1976,1977; Schultz, A.G., 1985]; hidroxiprolina (93;  $n=1, X=\text{OH}$ ); acid pipercolinic (93; acid 2-piperidincarboxilic;  $n=2, X=\text{H}$ ) [Carambateas, P.M., 1973; Karigome, K., 1974; Pena, M.R., 1987]; tiaprolina (94; acid tiazolidin-4-carboxilic); acid 1,2,3,4-tetrahidro-3-izochinolin-carboxilic (95) [Carambateas, P.M., 1973; Wright, W.B., 1978; Stevens, R.V., 1975]; derivații (4-carboximetil și 3-carboximetil-propen-2-il) esterului metilic al 4,5-dehidroprolinei (96) [Stevens, R.V., 1975] și triptofanul (97) [Pitzenberger, S.M., 1985; Bock, M.G., 1987], conduc la benzodiazepinele triciclice (98;  $R^2$  și  $R^3 = (\text{CH}_2)_3, \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2$  și 99;  $R^2$  și  $R^3 = \text{CH}_2\text{SCH}_2$ ), benzodiazepina tetraciclică (100), benzodiazepina triciclică a nucleului antramiceinei (101) respectiv a 3-(3'-indolil)metil-benzodiazepin-2,5-diona (102) (Schema 52.)





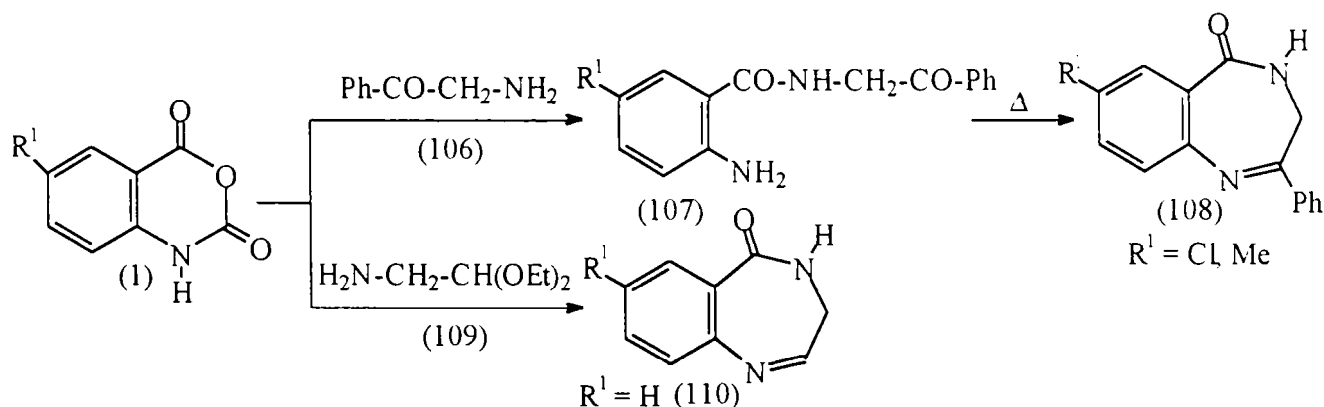
Schema 52.

Prin reacția anhidridei isatoice cu peptide [Suesse, M., 1985,1986] s-au obținut antranilamide N-substituite cu randamente bune, realizându-se protejarea grupei terminale amino din peptide cu radicalul 2-aminobenzoil (103). Prin hidroliza N-2-aminobenzoil-glicilalaninei în prezența catalitică a ionilor metalici [Koul, A.K., 1973] a fost eliminată grupa protectoare 2-aminobenzoil (Schema 53.) cu obținerea glicilalaninei (104) și antranilatul insolubil al metalului (105).



Schema 53.

$\omega$ -Aminoacetofenona (106) reacționează cu anhidridă isatoică substituită (1;  $R^1 = \text{Cl, Me}$ ) cu formarea intermediarului antranilamidic N-substituit (2-amino-N-benzoilmetil-benzamidei 107), care la încălzire se deshidratează și ciclizează la 2-fenil-3,4-dihidro-5H-1,4-benzodiazepin-5-ona-7-substituită (108;  $R^1 = \text{Cl, Me}$ ) [Santilli, A.A., 1964; Woerner, F.P., 1971]. Reacția anhidridei isatoice cu dietilacetalul aminoacetaldehidei (109) conduce la benzodiazepina (110) [Takahashi, M., 1973] (Schema 54.).



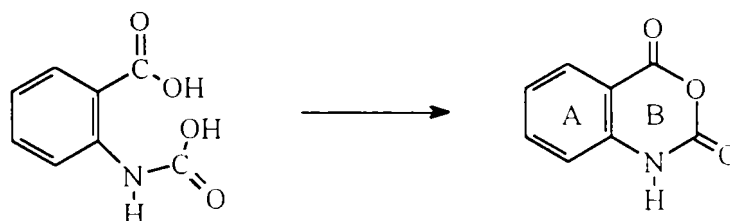
Schema 54.

## CAPITOLUL II – CONTRIBUȚII ORIGINALE

### 1. ANHIDRIDA ISATOICĂ

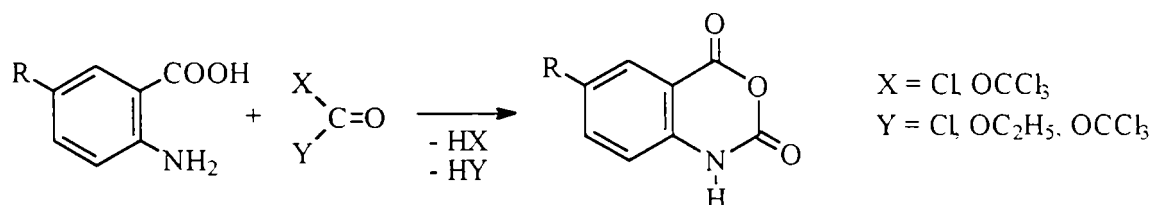
#### 1.1. SINTEZE DE ANHIDRIDE ISATOICE DIN TRIFOSGEN ȘI ACIZI ANTRANILICI

2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diona, cunoscută și sub denumirea de anhidridă isatoică, este o anhidridă mixtă a acidului carbamic și carboxilic (Schema 1.), putând fi considerată anhidrida acidului N-(2-carboxifenil)carbamic sau anhidrida acidului N-carboxiantranilic.



Schema 1.

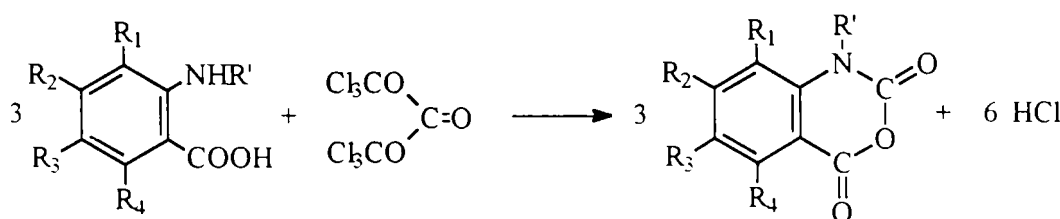
Metodele de sinteză care conferă rezultate optime sunt metodele de ciclizare ale acizilor 2-amino-benzoici cu halogenuri reactive ale acidului carbonic: fosgen [Clark, R.H., 1944; Wagner, E.C., 1965; Peet, N.P., 1967; Hirose, N., 1973; Hardtmann, G.E., 1975; Sellstedt, J.H., 1975, 1977], cloroformiat de etil [Erdmann, E., 1899; Bredt, J., 1900; Heilbron, I.M., 1925; Sherrer, R.A., 1965, 1966; Alhede, B., 1969; Peet, N.P., 1974; Shakhidoyatov, Kh.M., 1989], cloroformiat de triclorometil (difosgen X=Cl, Y=OCCl<sub>3</sub>) [Goldhamer, D.L., 1968; Kurita, D., 1976] și bis(triclorometil)carbonat (trifosgen X,Y=OCCl<sub>3</sub>) [Milea, M., 1993]. (Schema 2.)



Schema 2.

Aceste metode sunt de departe cele mai avantajoase având un caracter general pentru obținerea anhidridelor isatoice substituie, timpii de reacție și randamentele depinzând în principal de parametrii de solubilitate și difuzie a reactanților și intermediarilor formați în cursul reacției. Astfel, anhidrida isatoică se obține cu randamentele cele mai ridicate prin barbotarea unui mare exces de fosgen gazos într-o soluție apoasă alcalină de acid antranilic într-un timp scurt de reacție [Sellstedt, J.H., 1975]. Anhidridele isatoice N-alchil substituie au fost obținute cu randamente bune prin reacția acizilor antranilici N-alchil substituie cu difosgen în dioxan [Hardtmann, G.E., 1975].

În prima etapă a studiilor de sinteză au fost efectuate o serie de douăsprezece sinteze de anhidride isatoice și o sinteză de anhidridă 3-azaisatoică pornind de la derivații substituie corespunzători ai acidului antranilic și trifosgen. (Schema 3.)



Schema 3.

Sintezele au fost realizate în solvenți aprotici dipolari anhidrificali, de tipul 1,4-dioxanului (D) sau tetrahidrofuranului (THF), reacțiile fiind conduse la temperatura de reflux a solventului. Reacția decurge în prezența unui exces de trifosgen, raportul molar acid antranilic substituit : trifosgen fiind de 1 : 0,66. Criteriul de perfectare a reacțiilor, din care s-au dedus și timpii de reacție, a fost încetarea degajării acidului clorhidric gazos obținut în urma reacției de ciclizare. Astfel, conform acestui criteriu, timpii de reacție s-au situat între 14 și 92 de ore. După răcirea masei de reacție la temperatura camerei, produsul de reacție a fost separat prin filtrare și, după caz, când solubilitatea acestuia în solventul utilizat a fost însemnată, o parte din solvent a fost îndepărtată prin evaporare la vid sau distilare. Produsul de reacție brut a fost purificat prin recristalizare din etanol absolut, dioxan sau tetrahidrofuran. Randamentele obținute au fost cuprinse între 70 și 95%. Randamentele mai ridicate și timpii de reacție mai scurți (Tabelul 1.) au relevat că 1,4-dioxanul este un solvent mai potrivit în aceste sinteze, fapt atribuit punctului de fierbere mai ridicat al acestuia comparativ cu cel al tetrahidrofuranului.

Tabelul 1. Sinteze de anhidride isatoice

Nr. sinteză	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R'	Solvent	Timp de reacție, h	Randament, %	p.t. °C
1.	H	H	H	H	H	D	14	83,5	244-246 *
	H	H	H	H	H	THF	39	70,7	241.5-243 *
2.	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	D	17	91,3	225-230 *
	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	THF	72	70,0	249-253 *
3.	H	H	H	F	H	THF	50	93,5	243-245
4.	H	H	H	Cl	H	THF	73	99,2	267-270
5.	H	H	Br	H	H	THF	92	93,8	257-265 *
6.	Br	H	Br	H	H	D	16	88,2	255-260 *
	Br	H	Br	H	H	THF	68	65,6	255-262 *
7.	Br	H	Br	F	H	THF	36	75,4	259-262 *
8.	Br	H	CH <sub>3</sub>	H	H	THF	71	77,0	247-249 *
9.	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	D	19	87,2	241-243 *
	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	THF	56	97,0	242-245 *
10.	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	H	THF	54	98,5	253-256 *
11.	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	THF	53	43,5	214-217
12.	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	D	18	78,5	175-177
13.	anhidridă 3-azaisatoică					THF	16	98,3	125-127

\*p.t. cu descompunere

Prođușii de reacție au fost caracterizați prin punct de topire, analiză elementară cantitativă, spectroscopie de IR, spectrometrie de <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN și spectrometrie de masă (MS). Rezultatele analizei elementare cantitative sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Rezultatele analizei cantitative pentru sintezele de anhidride isatoice cu trifosgen.

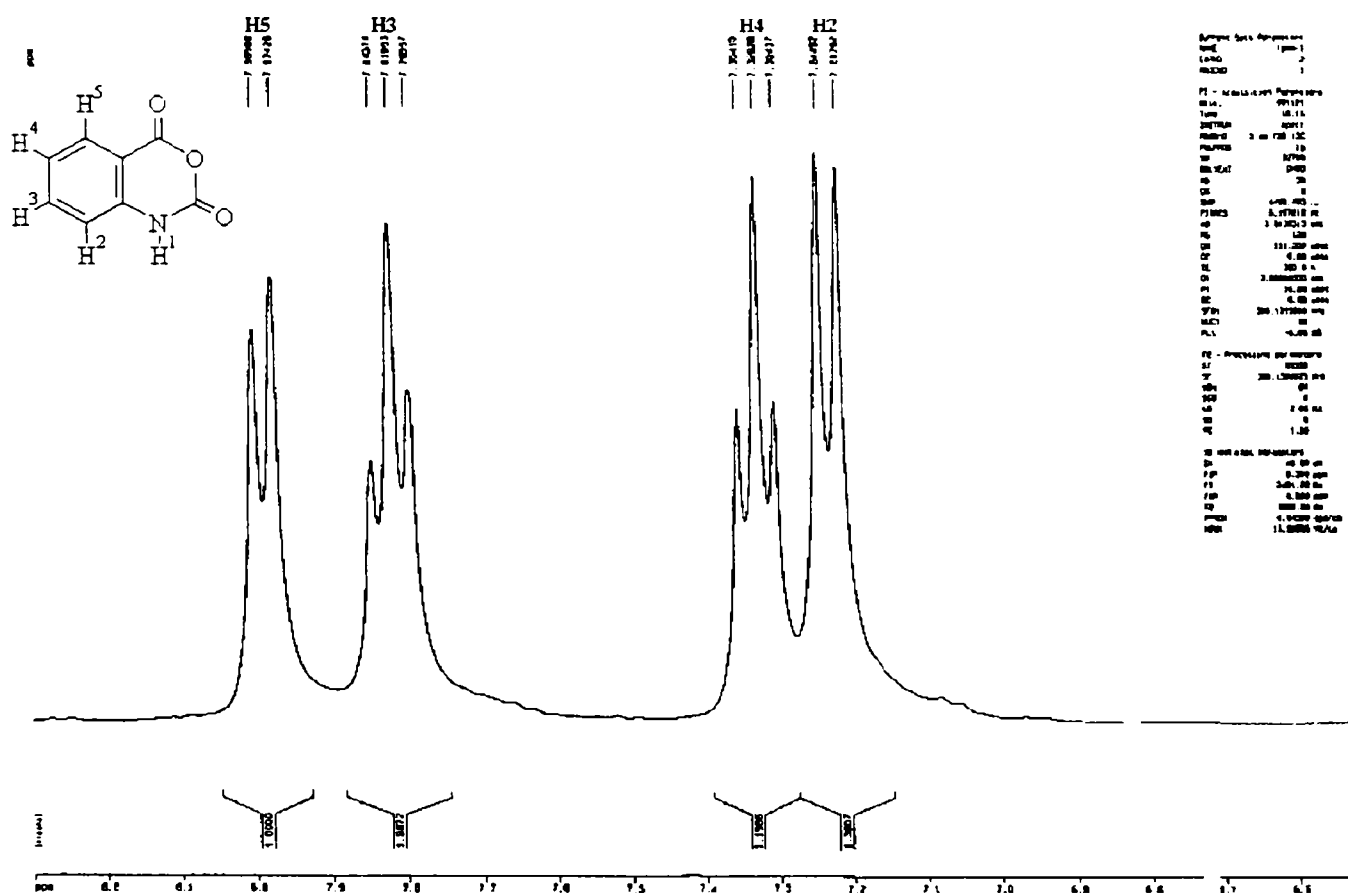
Nr.	Compus	Experimental			Teoretic		
		%N	%C	%H	%N	%C	%H
1.	anhidridă isatoică	8,78	59,27	3,02	8,59	58,90	3,07
2.	anhidridă 3,5-dibromo-isatoică	4,55	29,61	0,91	4,36	29,90	0,93
3.	anhidridă 3,5-dibromo-6-fluoroisatoică	4,42	28,42	0,60	4,13	28,32	0,59
4.	anhidridă 3,4,5-trimetoxiisatoică	5,30	51,77	4,26	5,53	52,17	4,35
5.	anhidridă 6-metil-isatoică	7,53	60,01	4,06	7,91	61,01	3,96



- Spectrele de IR ale anhidridelor isatoice, înregistrate în pastilă de bromură de potasiu, prezintă frecvențele caracteristice pentru grupările carbonilice ale ciclului benzoxazinic, și anume:  $\nu_{CO}$  esteric între  $1750-1800\text{ cm}^{-1}$  și  $\nu_{CO}$  amidic între  $1680-1750\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{NH}^{as}$  la  $3400\text{ cm}^{-1}$  și  $\nu_{NH}^s$  la  $3200\text{ cm}^{-1}$ , vibrația de valență caracteristică grupului  $\nu_{C-O-C}$  la  $1020-1050\text{ cm}^{-1}$  și respectiv la  $1180-1260\text{ cm}^{-1}$  și toate celelalte benzi caracteristice substituenților, nucleului aromatic și modului de substituție corespunzător sistemului heterociclic benzoxazinic (de exemplu pentru anhidrida 6-metilisatoică  $\nu_{CH_3}$   $2930\text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta_{CH_3}^{as}$   $1450\text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta_{CH_3}^s$   $1370\text{ cm}^{-1}$  și  $\gamma_{CH}$   $730\text{ cm}^{-1}$  pentru nucleul benzenic 1,2,3-trisubstituit).

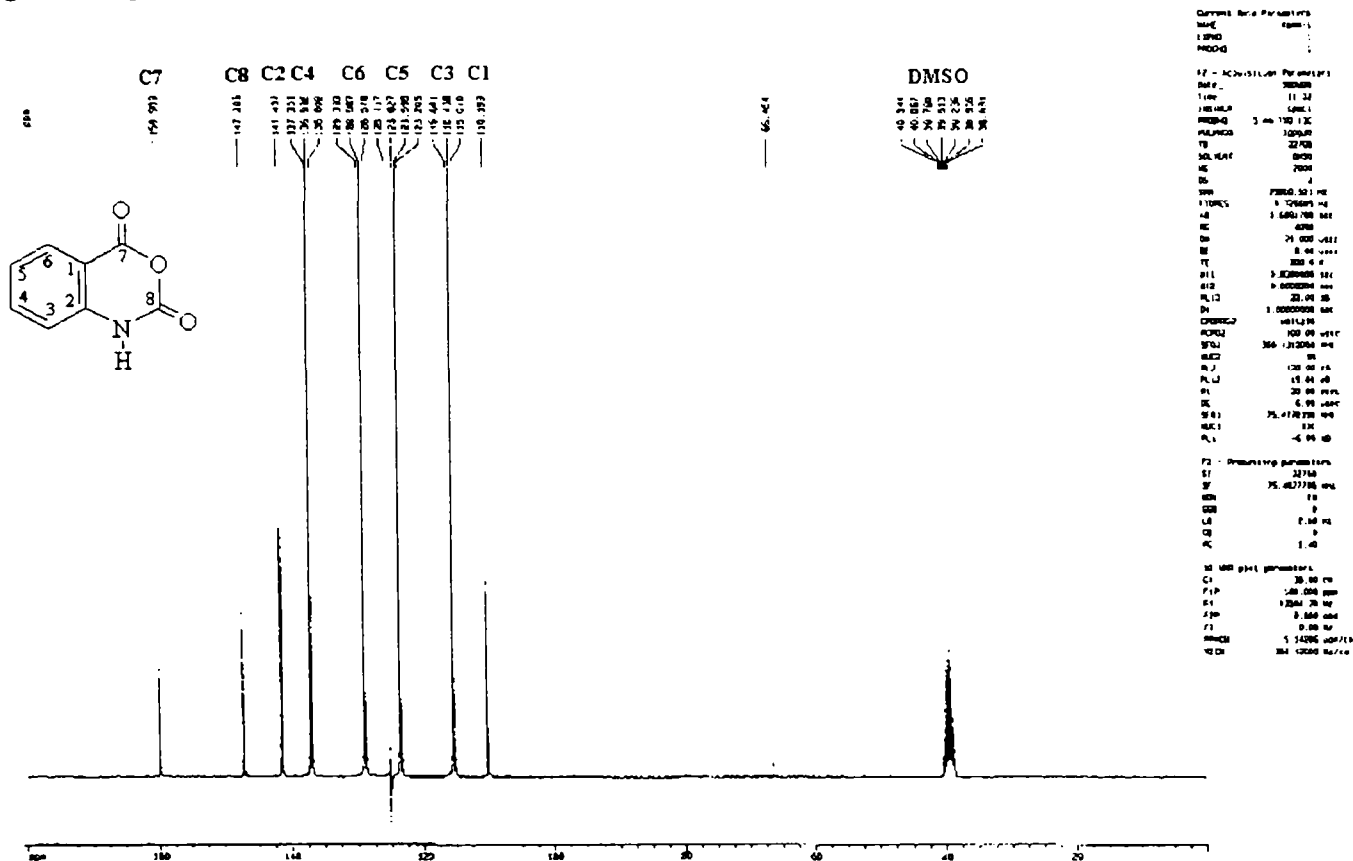
- Spectrele de  $^1H$ -NMR au fost înregistrate la 80 MHz în soluție de  $CDCl_3$ - $DMSO-d_6$ , utilizând drept standard intern tetrametilsilan (TMS) sau, după caz, hexametildisiloxan (deplasările chimice sunt în părți per milion, ppm, pe scara  $\delta$ ). Acestea prezintă la o valoare joasă a câmpului un semnal larg pentru rezonanța protonului N-H ( $\delta=10,2-12,2\text{ ppm}$ ), un grup de semnale specifice pentru rezonanța protonilor aromatici între 6,7-8,7 ppm, iar la o valoare înaltă a câmpului, semnalele de rezonanță ale protonilor din grupările metilice de tipul  $CH_3-C_{ar}$  la  $\delta=2,1-2,6\text{ ppm}$  și  $CH_3O-C_{ar}$  la  $\delta=3,8-4,0\text{ ppm}$ . Au fost de asemenea efectuate spectrele de  $^1H$ -NMR și  $^{13}C$ -NMR pentru: anhidrida isatoică (Figurile 1, 2.), anhidrida 4,5-dimetoxi isatoică (Figurile 3, 4.) și anhidrida 3-bromo-5-metilisatoică (Figurile 5, 6.) la  $25^\circ C$  în soluție de cloroform deuterat,  $CDCl_3$  (99,8% atom. %D) +0,05% TMS (v/v) sau în soluție de dimetilsulfoxid deuterat,  $DMSO-d_6$  (99,9% atom. %D) +0,05% TMS (v/v). Standardul intern utilizat a fost tetrametilsilanul sau, după caz, hexametildisiloxanul.

Figura 1. Spectrul de  $^1H$ -NMR, la 300MHz, lărgit al anhidridei isatoice.



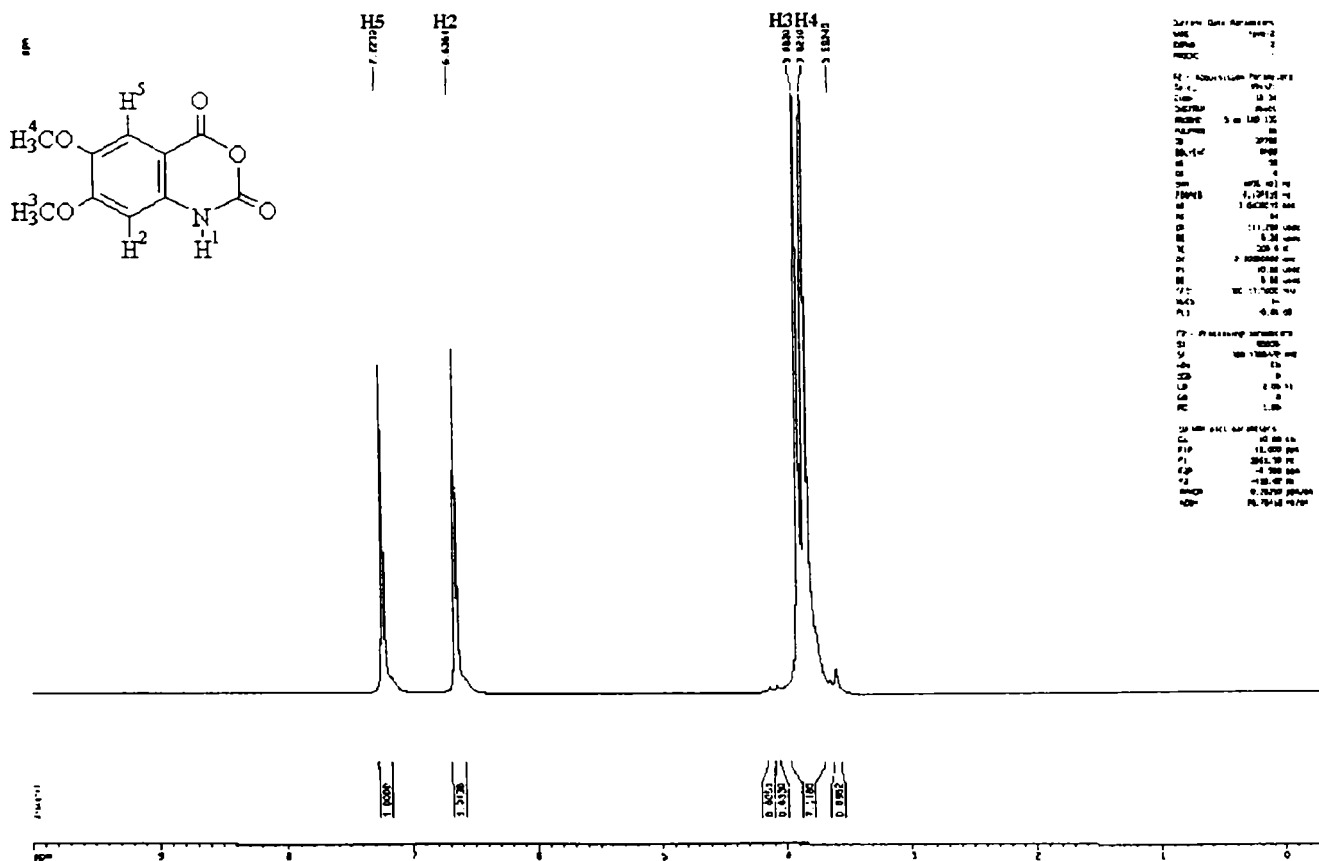
$^1H$ -NMR la 300MHz (p.p.m., sol.  $DMSO-d_6$ , TMS): 7,23 (doublet,  $J=8,1\text{ Hz}$ , 1H), 7,33 (triplet,  $J=7,47\text{ Hz}$ , 1H), 7,82 (triplet,  $J=7,23\text{ Hz}$ , 1H), 7,99 (doublet,  $J=7,68\text{ Hz}$ , 1H).

Figura 2. Spectrul de <sup>13</sup>C-NMR, la 300MHz al anhidridei isatoice.

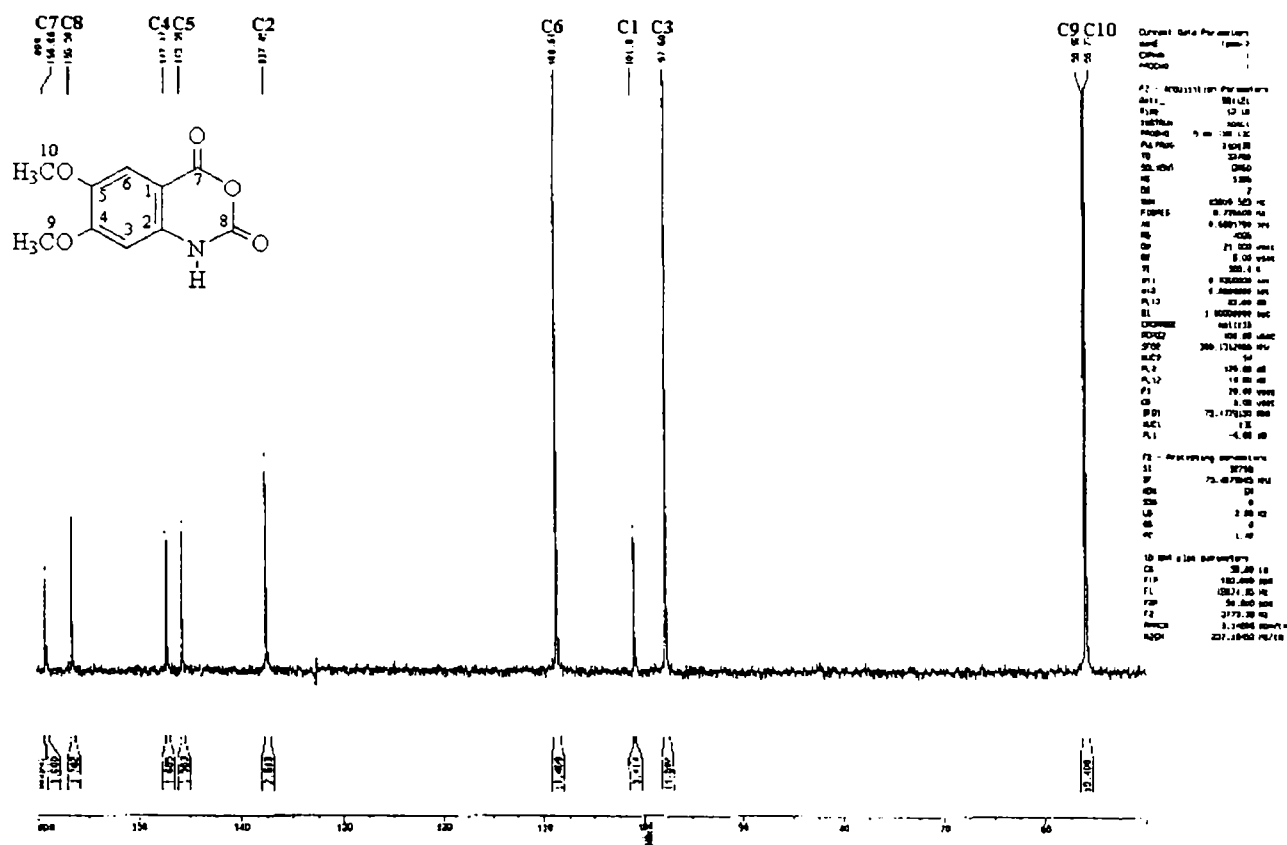


<sup>13</sup>C-NMR la 300MHz (p.p.m., sol. DMSOd<sub>6</sub>, TMS): 110,2; 115,4; 123,6; 129,0; 137,0; 141,4; 147,2; 159,9.

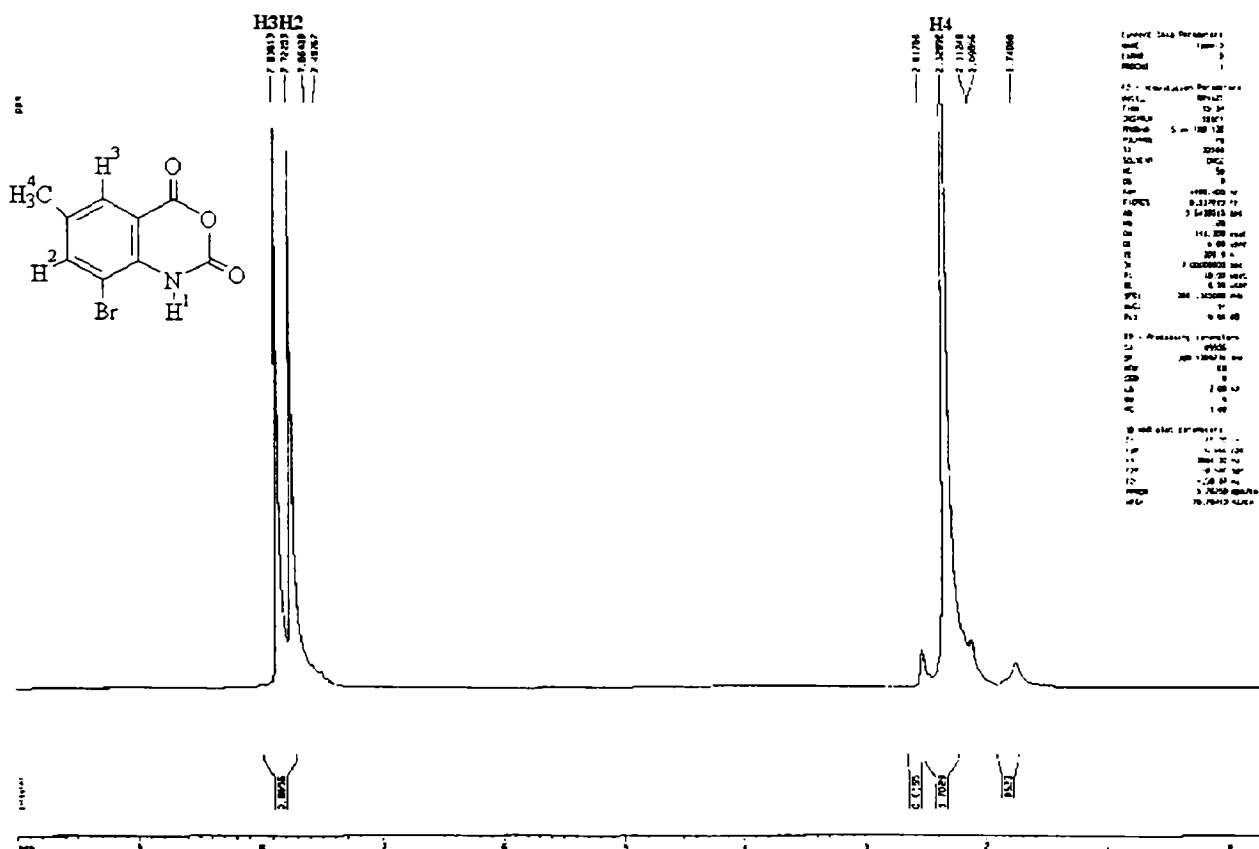
Figura 3. Spectrul de <sup>1</sup>H-NMR, la 300MHz al anhidridei 4,5-dimetoxiisatoice.



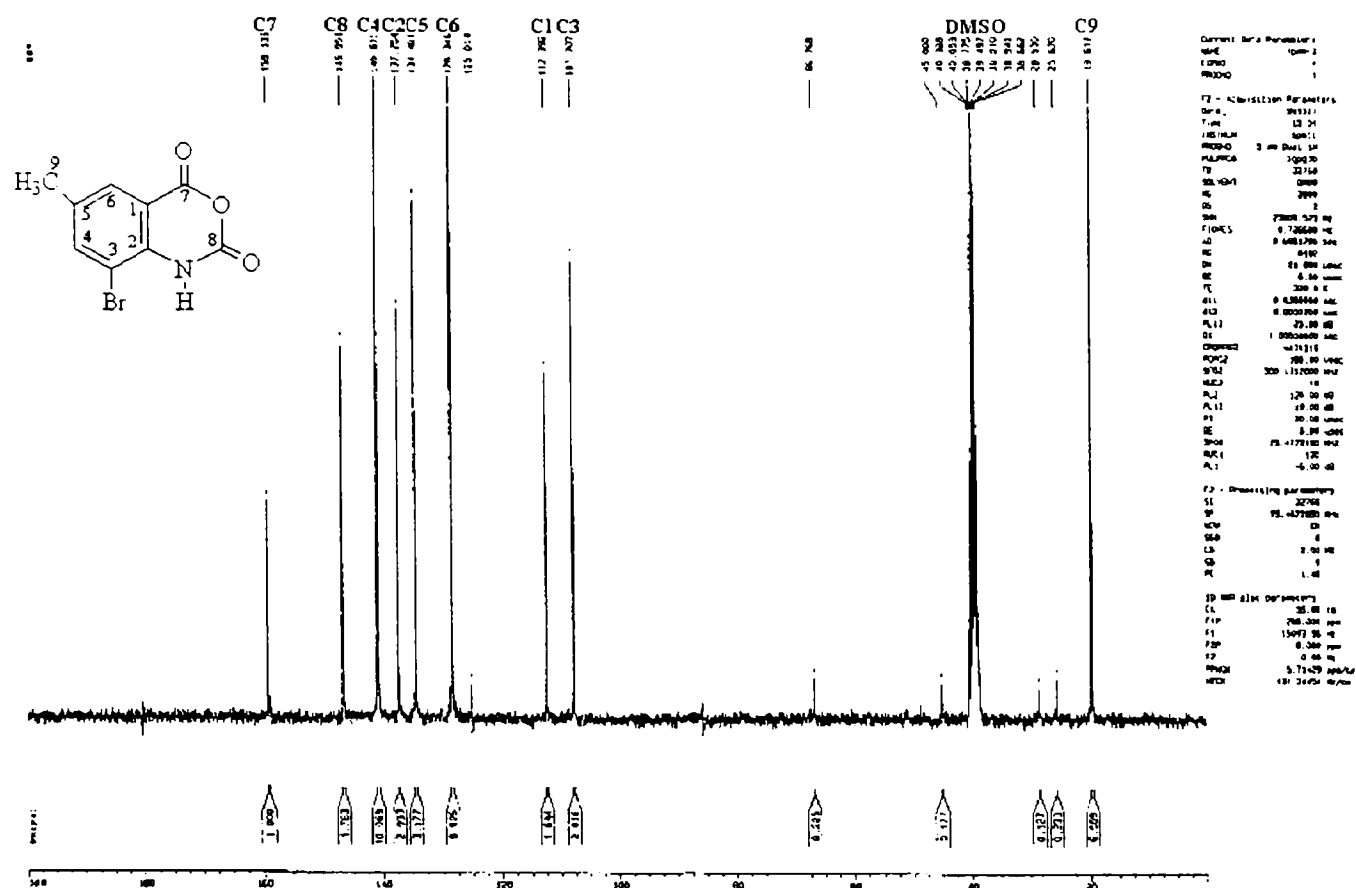
<sup>1</sup>H-NMR la 300MHz (p.p.m., sol. DMSOd<sub>6</sub>, TMS): 3,88 (singlet, 3H), 3,82 (singlet, 3H), 6,64 (singlet, 1H), 7,22 (singlet, 1H).

Figura 4. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -NMR, la 300MHz, lărgit al anhidridei 4,5-dimetoxiisatoice.

$^{13}\text{C}$ -NMR la 300MHz (p.p.m., sol.  $\text{DMSO}_d_6$ , TMS): 55,78; 55,93; 97,6; 101,0; 108,6; 137,5; 145,6; 147,2; 156,5; 159,1.

Figura 5. Spectrul de  $^1\text{H}$ -NMR, la 300MHz al anhidridei 3-bromo-5-metilisatoice.

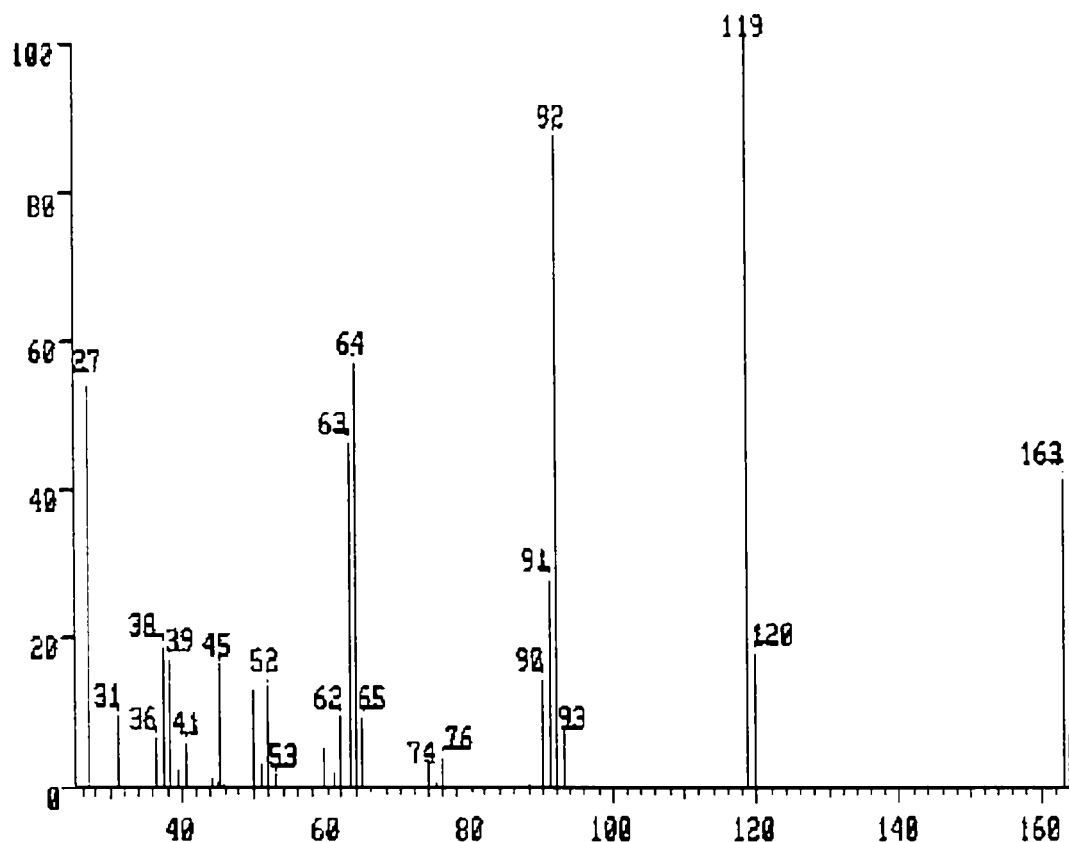
$^1\text{H}$ -NMR la 300MHz (p.p.m., sol.  $\text{DMSO}_d_6$ , TMS): 2,33 (singlet, 3H), 7,72 (singlet, 1H), 7,84 (singlet, 1H).

Figura 6. Spectrul de  $^{13}\text{C}$ -NMR, la 300MHz, al anhidridei 3-bromo-5-metilisatoice.

$^{13}\text{C}$ -NMR la 300MHz (p.p.m., sol.  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS): 19,6; 107,7; 112,4; 128,3; 134,4; 137,3; 140,7; 146,6; 159,1.

- Spectrele de masă pentru: anhidrida isatoică (Figura 7.), 3,5-dibromoisatoică (Figura 8.), 3-bromo-5-metilisatoică (Figura 9.), 4,5-dimetoxiisatoică (Figura 10.), 3,4,5-trimetoxiisatoică (Figura 11.), 6-metilisatoică (Figura 12.), 6-cloroisatoică (Figura 13.) au fost înregistrate pe un sistem GS / MS MAT 212 cu un spectrometru de masă „Varian Finnigan MAT 312” cuplat cu un cromatograf de gaze cu coloană capilară „Carlo Erba HRGC 5160”. Energia de ionizare a sursei de ioni a fost de 54 eV. Ca tehnică de lucru utilizată, spectrele de masă au fost înregistrate pentru compuși puri cristalini sub formă de probe solide.

Figura 7. Spectrul de masă al anhidridei isatoice și atribuirea picurilor de masă.

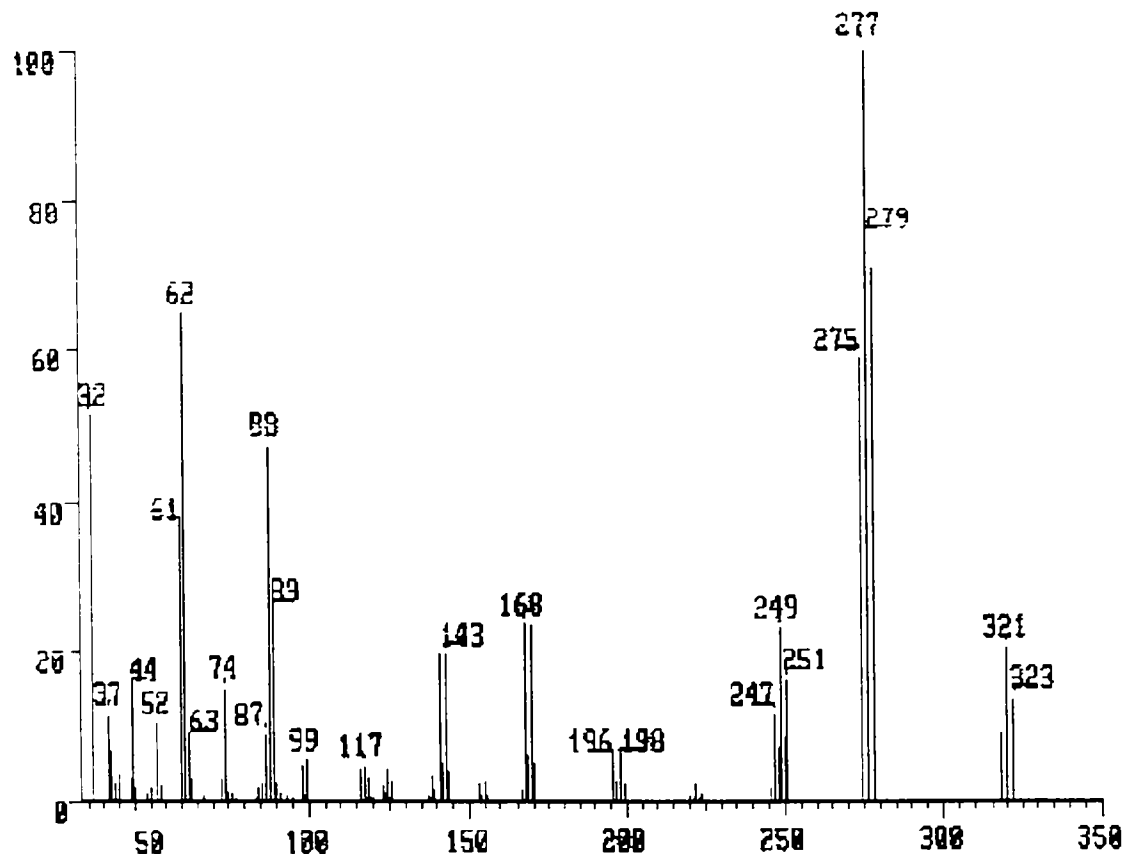


MS (m/e, (abundență relativă %)): 164 (6), 163 (43), 120 (18), 119 (100), 93 (8), 92 (90), 91 (31), 90 (16), 76 (5), 74 (3), 65 (10), 64 (59), 63 (48), 62 (11), 59 (5), 52 (17), 50 (13), 45 (18), 41 (7), 39 (18), 38 (20), 36 (9), 31 (11), 27 (57).

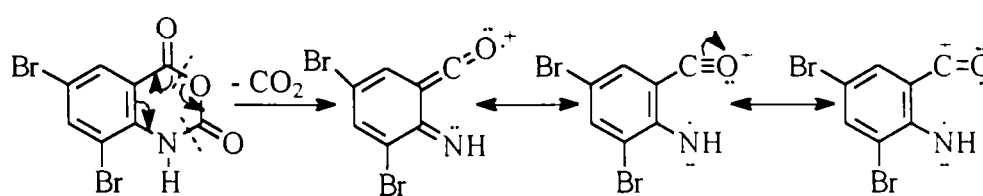
m/e	Abundență (%)	Atribuire
164	6	$M+1^{+\bullet}$
163	43	$M^{\bullet} - C_8H_5NO_3]^{-\bullet}$ (pic molecular)
120	18	$m+1$ (PB+1)
119	100	PB (pic de bază) $C_7H_5NO]^{-\bullet}$ $C_8H_5NO_3]^{-\bullet} (163) - CO_2 (44) = C_7H_5NO]^{-\bullet} (119)$ 
92	90	PB $C_7H_5NO]^{-\bullet} (119) - HCN (27) = C_6H_4O]^{-\bullet}$ sau PB $C_7H_5NO]^{-\bullet} (119) + H^{\bullet} (1) - CO (28) = C_6H_6N]^{-\bullet}$
91	31	PB $C_7H_5NO]^{-\bullet} (119) - CO (28) = C_6H_5N]^{-\bullet} (91)$
65	10	$C_6H_4O]^{+\bullet} (92) - CO (28) + H^{\bullet} (1) = C_5H_5]^{+\bullet} (65)$ din compuși aromatici 
64	59	$C_6H_4O]^{+\bullet} (92) - CO (28) = C_5H_4]^{+\bullet} (64)$ 

63	48	$C_6H_4O]^- \cdot (92) - \cdot CHO (29) = C_5H_3]^- (63)$
45	18	$O=C^+-OH \longleftrightarrow O=C=O^+$
39	18	$C_3H_3^- (39) \triangle^+$
38	20	$C_3H_3^- (39) - H^+ (1) = C_3H_2^- (38)$
27	57	$C_2H_3^- (27)$

Figura 8. Spectrul de masă al anhidridei 3,5-dibromoisoatoice și atribuirea picurilor de masă.



MS (m/e, (abundență relativă %)): 323 (14), 321 (22), 319 (9), 279 (66), 277 (100), 275 (59), 251 (12), 249 (24), 247 (17), 198 (6), 196 (6), 170 (23), 168 (23), 143 (19), 141 (19), 89 (27), 88 (50), 87 (10), 74 (18), 63 (10), 62 (67), 61 (38), 52 (10), 44 (18), 37 (14), 32 (54).

m/e	Abundență (%)	Atribuire
323	14	$M^+ (C_8H_3NBr_2O_3]^- \cdot$ pic molecular) triplet în raport de 1:2:1 indică prezența a doi atomi de brom în moleculă.
321	22	
319	9	
277	100	PB (pic de bază) $C_7H_3NBr_2O]^- \cdot$ în raport de 1:2:1 $C_8H_3NBr_2O_3]^- \cdot (321) - CO_2 (44) = C_7H_3NBr_2O]^- \cdot (277)$ 
275	59	

251	12	PB $C_7H_3NBr_2O]^- \cdot (277) - CO (28) = C_6H_3NBr_2]^- \cdot (249)$ sau PB $C_7H_3NBr_2O]^- \cdot (277) - HCN (27) - H^+ (1) = C_6HOBr_2]^- (249)$ în raport de 1:2:1
249	24	
247	17	
198	6	PB $C_7H_3NBr_2O]^- \cdot (279:275) - Br^+ (81:79) = C_7H_3NBrO]^- (198:196)$ în raport de 1:1
196	6	
170	23	$C_6H_3NBr_2]^- \cdot$ sau $C_6HOBr_2]^- (251:247) - Br^+ (81:79) = C_6H_3NBr]^-$ sau $C_6HOBr]^- \cdot (170:168)$ în raport de 1:1
168	23	
143	19	PB $C_7H_3NBr_2O]^- \cdot (279:275) - CO (28) - HCN (27) - Br^+ (81:79) =$ $C_5H_2Br]^- (143:141)$ în raport de 1:1
141	19	
89	27	$C_6H_3NBr]^- (170:168) - Br^+ (81:79) = C_6H_3N]^- \cdot (89:88)$ în raport de $\cong 1:1$
88	50	
62	67	$C_5H_2Br]^- (143:141) - Br^+ (81:79) = C_5H_2]^- \cdot (62:61)$ în raport de $\cong 1:1$
61	38	
44	18	$CO_2^- \cdot$ din descompunerea probei
32	54	$O_2^- \cdot$

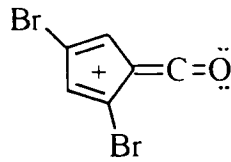
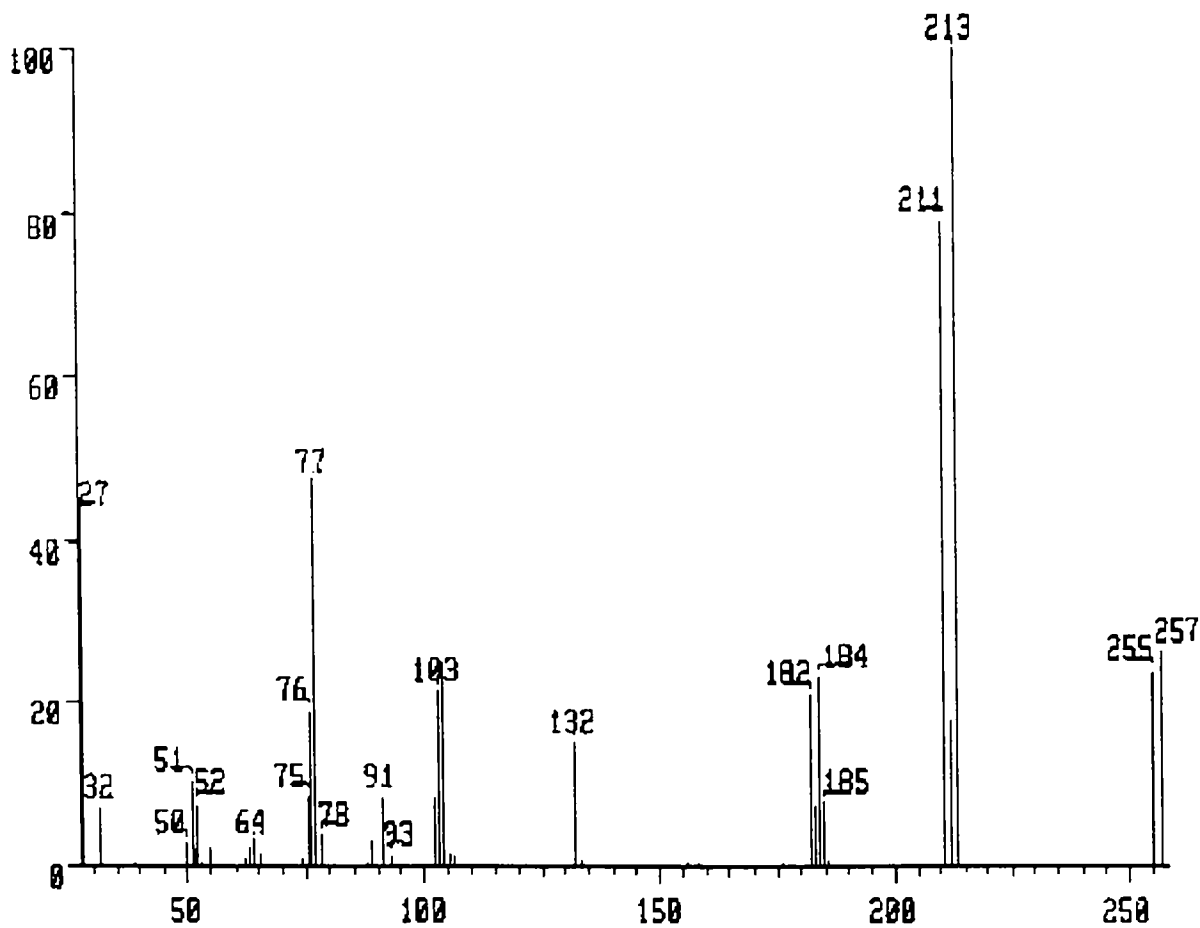


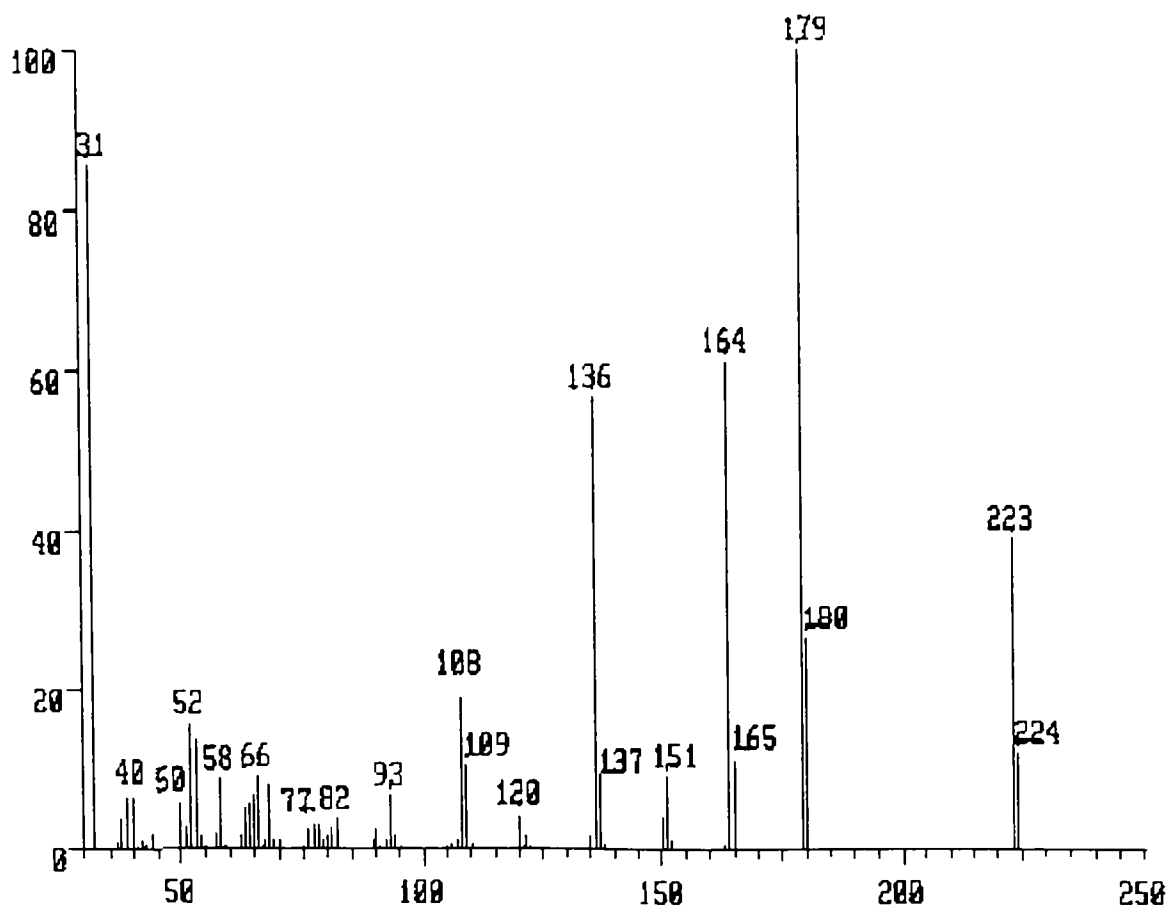
Figura 9. Spectrul de masă al anhidridei 3-bromo-5-metilisatoice și atribuirea picurilor de masă.



MS (m/e, (abundență relativă %)): 257 (26), 255 (23), 213 (100), 211 (79), 185 (6), 184 (22), 183 (5), 182 (20), 132 (15), 104 (25), 103 (21), 91 (8), 78 (4), 77 (48), 76 (18), 75 (9), 64 (3), 52 (7), 51 (10), 50 (4), 32 (7), 27 (42).

m/e	Abundență (%)	Atribuire
257	26	$M^+$ ( $C_9H_6NBrO_3$ ) $^+$ pic molecular) dublet în raport de 1:1 indică prezența unui atom de brom în moleculă.
255	23	
213	100	PB (pic de bază) $C_8H_6NBrO$ $^+$ în raport de 1:1 $C_9H_6NBrO_3$ $^+$ (257:255) - $CO_2$ (44) = $C_8H_6NBrO$ $^+$ (213:211)
211	79	
184	22	$C_8H_6NBrO$ $^+$ (213:211) - $CHO$ (29) = $C_7H_5NBr$ $^+$ (184:182) în raport de 1:1
182	20	
185	6	$C_8H_6NBrO$ $^+$ (213:211) - $CO$ (28) = $C_7H_6NBr$ $^+$ (185:183) în raport de 1:1
183	5	
132	15	$C_8H_6NBrO$ $^+$ (213:211) - $Br$ (81:79) = $C_8H_6NO$ $^+$ (132)
104	25	$C_7H_6NBr$ $^+$ (185:183) - $Br$ (81:79) = $C_7H_6N$ $^+$ (104)
103	21	$C_7H_5NBr$ $^+$ (184:182) - $Br$ (81:79) = $C_7H_5N$ $^+$ (103)
91	8	$C_7H_7$ $^+$
78	4	$C_7H_6N$ $^+$ (104) - $C_2H_2$ (26) = $C_5H_4N$ $^+$ (78)
77	48	$C_7H_6N$ $^+$ (104) - $HCN$ (27) = $C_6H_5$ $^+$ (77)
76	18	$C_7H_5N$ $^+$ (103) - $HCN$ (27) = $C_6H_4$ $^+$ (76)
52	7	$C_5H_4N$ $^+$ (78) - $C_2H_2$ (26) = $C_3H_2N$ $^+$ (52)
51	10	$C_6H_5$ $^+$ (77) - $C_2H_2$ (26) = $C_4H_3$ $^+$ (51)
50	4	$C_6H_4$ $^+$ (76) - $C_2H_2$ (26) = $C_4H_2$ $^+$ (50)

Figura 10. Spectrul de masă al anhidridei 4,5-dimetoxiisatoice și atribuirea picurilor de masă.





MS (m/e, (abundență relativă %)): 224 (12), 223 (38), 180 (26), 179 (100), 165 (12), 164 (61), 151 (9), 137 (9), 136 (58), 120 (4), 109 (12), 108 (20), 93 (7), 82 (4), 80 (3), 78 (3), 77 (3), 68 (8), 66 (10), 65 (8), 58 (9), 53 (14), 52 (17), 50 (6), 40 (7), 31 (86).

m/e	Abundență (%)	Atribuire
224	12	$M+1^{+\bullet}$
223	38	$M^{\bullet-}$ ( $C_{10}H_9NO_5$ ) $^{\bullet-}$ pic molecular)
180	26	m+1 (PB+1) $C_{10}H_9NO_5$ $^{\bullet+}$ (223) - $CO_2$ (44) = $C_9H_9NO_3$ $^{\bullet+}$ (179) pic de bază (PB)
179	100	
165	12	m+1 $C_9H_9NO_3$ $^{\bullet+}$ (179) - $\bullet CH_3$ (15) = $C_8H_6NO_3$ $^{\bullet+}$ (164)
164	61	
151	9	$C_9H_9NO_3$ $^{\bullet+}$ (179) - CO (28) = $C_8H_9NO_2$ $^{\bullet+}$ (151)
137	9	m+1 $C_8H_6NO_3$ $^{\bullet+}$ (164) - CO (28) = $C_7H_6NO_2$ $^{\bullet+}$ (136)
136	58	
120	4	$C_9H_9NO_3$ $^{\bullet+}$ (179) - CO (28) - $CH_3O^{\bullet}$ (31) = $C_7H_6NO$ $^{\bullet+}$ (151) $C_8H_9NO_2$ $^{\bullet+}$ (151) - $CH_3O^{\bullet}$ (31) = $C_7H_6NO$ $^{\bullet+}$ (151)
109	12	m+1
108	20	$C_7H_8O$ $^{\bullet+}$ (108)
93	7	$C_7H_8O$ $^{\bullet+}$ (108) - $\bullet CH_3$ (15) = $C_6H_5O$ $^{\bullet+}$ (93)
80	3	$C_7H_7O_2$ $^{\bullet+}$ (123) - $\bullet CH_3$ (15) - CO (28) = $C_5H_4O$ $^{\bullet+}$ (80)
78	3	$C_7H_8O$ $^{\bullet+}$ (108) - $H_2C=O$ (30) = $C_6H_6$ $^{\bullet+}$ (78)

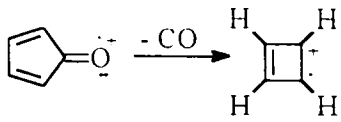
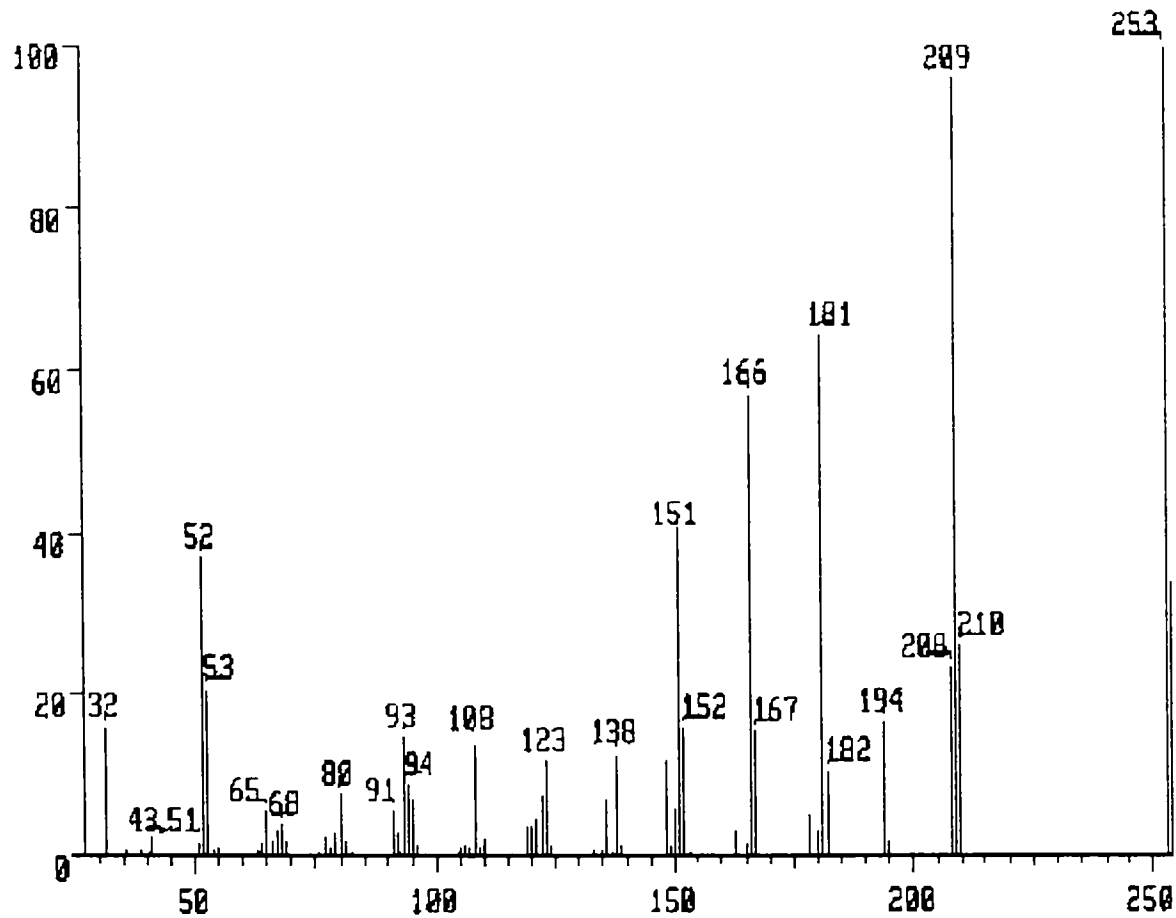
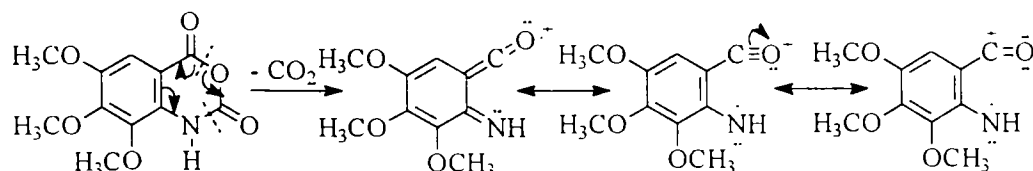
77	3	$C_6H_6]^+ \cdot (78) - \cdot H (1) = C_6H_5]^+ (77)$
65	8	$C_6H_5O]^+ (93) - CO (28) = C_5H_5]^+ (65)$
53	14	m+1 $C_5H_4O]^+ (80) - CO (28) = C_4H_4]^+ (52)$
52	17	

Figura 11. Spectrul de masă al anhidridei 3,4,5-trimetoxiisatoice și atribuirea picurilor de masă.

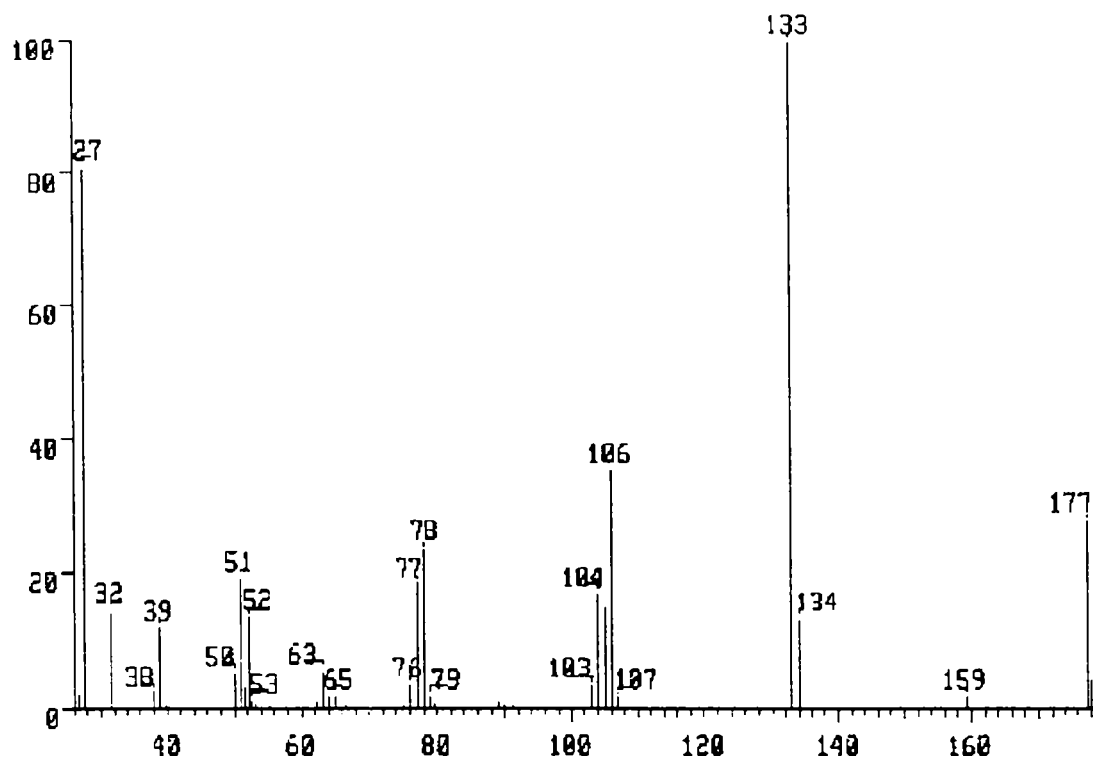


MS (m/e, (abundență relativă %)): 254 (34), 253 (100), 210 (26), 209 (97), 208 (22), 194 (17), 182 (11), 181 (65), 167 (16), 166 (58), 152 (17), 151 (40), 148 (12), 138 (13), 136 (7), 123 (12), 108 (15), 94 (8), 93 (16), 91 (5), 80 (8), 78 (3), 77 (3), 68 (4), 65 (6), 53 (21), 52 (38), 51 (2), 43 (2), 32 (17).

m/e	Abundență (%)	Atribuire
254	34	$M+1^{+\bullet}$
253	100	$M^{+\bullet} (C_{11}H_{11}NO_6)^{+\bullet}$ pic molecular și pic de bază, PB)
210	26	m+1 $C_{11}H_{11}NO_5]^+ (253) - CO_2 (44) = C_{10}H_{11}NO_4]^+ (209)$
209	97	

208	22	$C_{11}H_{11}NO_5]^- \cdot (253) - CO_2 (44) - \cdot H (1) = C_{10}H_{10}NO_4]^- \cdot (208)$	
194	17	$C_{10}H_{11}NO_4]^- \cdot (209) - \cdot CH_3 (15) = C_9H_8NO_4]^- (194)$	
182	11	m+1	
181	65	$C_{10}H_{11}NO_4]^- \cdot (209) - CO (28) = C_9H_{11}NO_3]^- \cdot (181)$	
167	16	m+1	
166	58	$C_9H_{11}NO_3]^- \cdot (181) - \cdot CH_3 (15) = C_8H_8NO_3]^- (166)$	
152	17	m+1	
151	40	$C_8H_8NO_3]^- (166) - \cdot CH_3 (15) = C_7H_5NO_3]^- \cdot (151)$	
138	13	$C_8H_{10}O_2]^- \cdot (138)$	
123	12	$C_8H_{10}O_2]^- \cdot (138) - \cdot CH_3 (15) = C_7H_7O_2]^- (123)$	
108	15	$C_7H_8O]^- \cdot (108)$	
93	16	$C_7H_8O]^- \cdot (108) - \cdot CH_3 (15) = C_6H_5O]^- (93)$	
80	8	$C_7H_7O_2]^- (123) - \cdot CH_3 (15) - CO (28) = C_5H_4O]^- (80)$	
78	3	$C_7H_8O]^- \cdot (108) - H_2C=O (30) = C_6H_6]^- \cdot (78)$	
77	3	$C_6H_6]^- \cdot (78) - \cdot H (1) = C_6H_5]^- (77)$	
65	6	$C_6H_5O]^- (93) - CO (28) = C_5H_5]^- (65)$	
53	21	m+1	
52	38	$C_5H_4O]^- (80) - CO (28) = C_4H_4]^- (52)$	

Figura 12. Spectrul de masă al anhidridei 6-metilisatoice și atribuirea picurilor de masă.



MS (m/e, (abundență relativă %)): 178 (4), 177 (30), 159 (2), 134 (13), 133 (100), 107 (2), 106 (37), 105 (15), 104 (18), 103 (3), 79 (2), 78 (22), 77 (19), 76 (3), 65 (2), 64 (2), 63 (5), 53 (1), 52 (13), 51 (19), 50 (5), 39 (12), 38 (2), 32 (14), 27 (81).

m/e	Abundență (%)	Atribuire
178	4	$M+1^{\bullet}$
177	30	$M^{\bullet} \text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3]^{-\bullet}$ (pic molecular)
159	2	$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3]^{+\bullet} (177) - \text{H}_2\text{O} (18) = \text{C}_9\text{H}_5\text{NO}_2]^{-\bullet} (159)$
134	13	m+1 (PB+1) $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3]^{-\bullet} (177) - \text{CO}_2 (44) = \text{C}_8\text{H}_7\text{NO}]^{-\bullet} (133)$ (pic de bază) PB
133	100	
107	2	m+1 $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}]^{+\bullet} (133) - \text{HCN} (27) = \text{C}_7\text{H}_6\text{O}]^{-\bullet} (106)$
106	37	
105	15	$\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}]^{+\bullet} (133) - \text{CO} (28) = \text{C}_7\text{H}_7\text{N}]^{-\bullet} (105)$ sau $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}]^{+\bullet} (133) - \text{HCN} (27) - \text{H}^{\bullet} (1) = \text{C}_7\text{H}_5\text{O}]^{+\bullet} (105)$

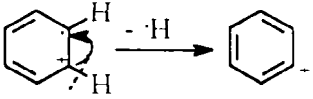
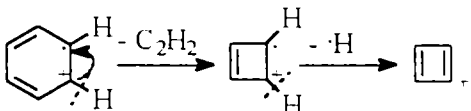
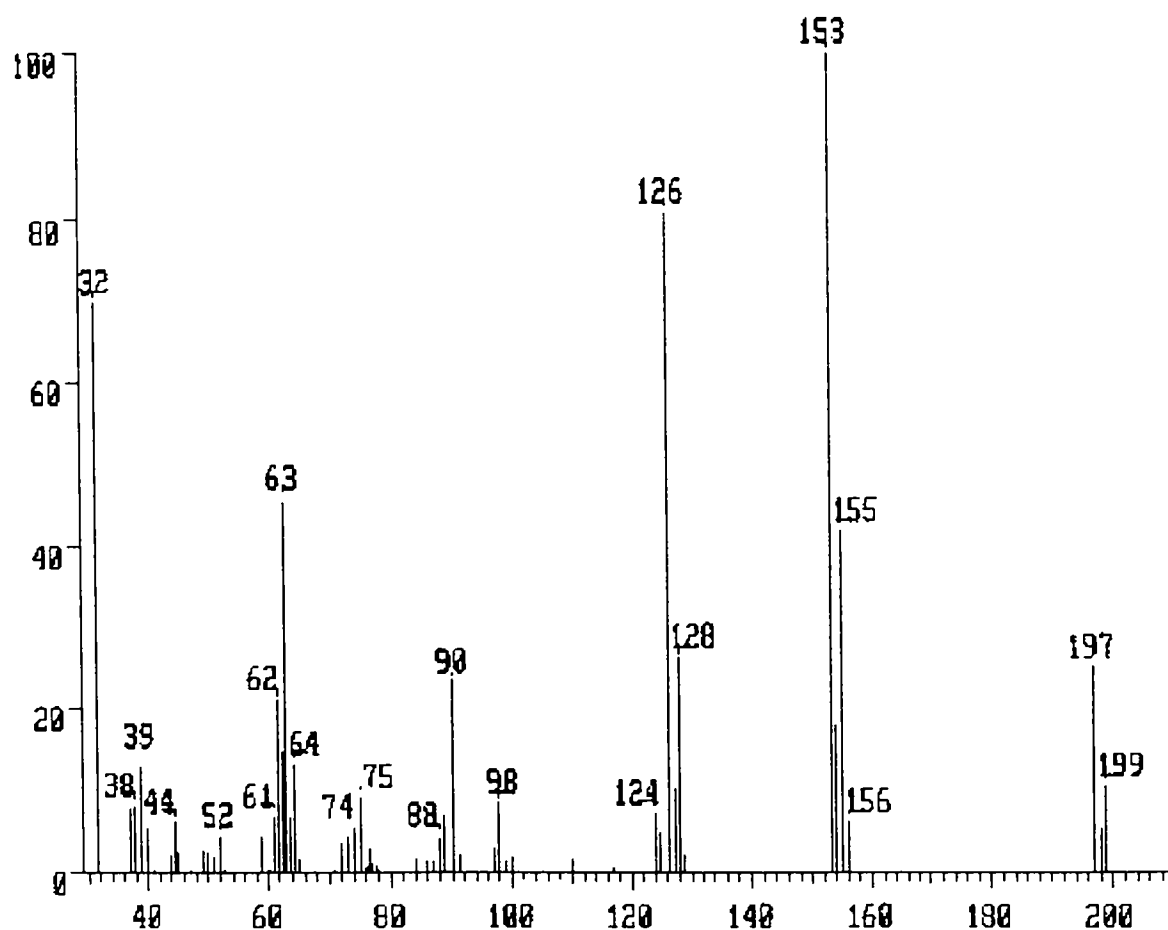
104	18	$C_8H_7NO]^- \cdot (133) - CO (28) - H \cdot (1) = C_7H_6N]^- \cdot (104)$
79	2	$m+1$
78	22	$C_7H_6O]^- \cdot (106) - CO (28) = C_6H_6]^- \cdot (78)$
		$C_7H_6O]^- \cdot (106) - CO (28) - H \cdot (1) = C_6H_5]^- \cdot (77)$
77	19	 $C_6H_5CO]^- \cdot (105) - CO (28) = C_6H_5]^- \cdot (77)$
52	13	$C_6H_6]^- \cdot (78) - C_2H_2 (26) = C_4H_4]^- \cdot (52)$ 
51	19	$C_4H_4]^- \cdot (52) - H \cdot (1) = C_4H_3]^- \cdot (51)$
39	12	$C_3H_3^+$
38	2	$C_3H_3^+ (39) - H \cdot (1) = C_3H_2^+$

Figura 13. Spectrul de masă al anhidridei 6-cloroisatoice și atribuirea picurilor de masă.



MS (m/e, (abundență relativă %)): 199 (12), 198 (25), 197 (24), 156 (8), 155 (42), 154 (18), 153 (100), 129 (2), 128 (27), 127 (10), 126 (82), 125 (4), 124 (7), 98 (9), 90 (25), 89 (8), 88 (5), 75 (10), 74 (6), 64 (14), 63 (45), 62 (21), 61 (7), 52 (5), 44 (6), 39 (15), 38 (9), 37 (8), 32 (71).

m/e	Abundență (%)	Atribuire
199	11	$M+2 \cdot C_8H_4N^{37}ClO_3]^- \cdot$ (pic molecular) dublet $M^- \cdot$ : $M+2 \cdot \cong 3 \cdot 1$
198	5	$M+1 \cdot \cdot$
197	25	$M^- \cdot C_8H_4N^{35}ClO_3]^{+ \cdot}$ (pic molecular)
156	8	PB+3
155	42	$M+2 \cdot C_8H_4N^{37}ClO_3]^- \cdot$ (199) - $CO_2$ (44) = $C_7H_4N^{37}ClO]^- \cdot$ (153) PB+2
154	18	PB+1
153	100	$M^- \cdot C_8H_4N^{35}ClO_3]^{+ \cdot}$ (197) - $CO_2$ (44) = $C_7H_4N^{35}ClO]^- \cdot$ (153) PB
128	27	$C_7H_4N^{37}ClO]^- \cdot$ - HCN (27) = $C_6H_3^{37}ClO]^- \cdot$ (128) m+2
127	10	m+1
126	82	$C_7H_4N^{35}ClO]^- \cdot$ - HCN (27) = $C_6H_3^{35}ClO]^- \cdot$ (126) sau $C_7H_4N^{35}ClO]^- \cdot$ - CO (28) + $H \cdot$ (1) = $C_6H_3N^{35}Cl]^-$ (126)
124	7	$C_7H_4N^{35}ClO]^- \cdot$ (153) - CO (28) - $H \cdot$ (1) = $C_6H_3N^{35}Cl]^-$ (124)
90	25	$C_6H_3^{35}ClO]^- \cdot$ (126) - HCl (36) = $C_6H_2O]^- \cdot$ (90) $C_6H_3^{35}Cl]^{+}$ (110) - HCl (36) = $C_6H_4N]^-$ (90)
75	10	$C_6H_3^{35}ClO]^- \cdot$ (126) - $^{35}Cl \cdot$ (35) = $C_6H_3]^-$ (75) în benzeni disubstituiți cu cel puțin un substituent atrăgător de electroni
63	45	$C_6H_3^{35}ClO]^- \cdot$ (126) - $^{35}Cl \cdot$ (35) - CO (28) = $C_5H_3]^-$ (63)
44	6	$CO_2^+$ din descompunerea probei
39	15	$C_3H_3^+$
32	71	$O_2^-$

În urma unor calcule mecanic-cuantice preliminare asociate cu datele obținute din calcule de mecanică moleculară (prin metoda AM1) s-au stabilit serii de indici de reactivitate locală pentru cloroformiat de metil, fosgen și omologii acestuia. Densitățile de sarcină calculate la atomul de carbon al grupei carbonil scad în seria: trifosgen (0,4204) > difosgen (0,3067) > metilcloroformiat (0,3031) > fosgen (0,2257). Această serie de reactivitate locală indică faptul că interacțiunea cu reactantul nucleofil nu este controlată doar de sarcină, conform teoriei perturbative a lui Klopman [Klopman, G., 1974], ci și de parametrii energetici ai orbitalilor LUMO ai substratului. Urmărind variația energiei pentru orbitalii LUMO s-au obținut următoarele serii de reactivitate locale pentru conformațiile „anti”: trifosgen (-1,61) < difosgen (-1,32) < fosgen (-0,92) < metilcloroformiat (-0,12), respectiv pentru conformațiile „sin”: trifosgen (-1,45) < difosgen (-1,32) < fosgen (-0,92) < metilcloroformiat (-0,12). Aceste rezultate se corelează într-un mod satisfăcător cu proprietățile chimice, în special reactivitatea față de sistemele nucleofile ale fosgenului, difosgenului, trifosgenului și metil-cloroformiatului. Calculele de mecanică moleculară indică o reactivitate comparabilă a trifosgenului cu cea a fosgenului și difosgenului, ceea ce a condus la o reconsiderare a condițiilor de reacție, în special a timpului de reacție, precum și a utilizării unui mare exces de trifosgen, de până la 100% față de necesarul conform stoichiometriei reacției. Presupunerea că timpul necesar perfectării reacției este mai scurt și utilizarea unui exces de trifosgen nu este justificată a fost demonstrat și de urmărirea reacției prin spectroscopie de IR. S-a observat că la un raport molar de 3 : 1 acid antranilic - trifosgen ( $15 \cdot 10^{-4}$  moli acid antranilic și  $5 \cdot 10^{-4}$  moli trifosgen în 20 ml dioxan) reacția este perfectată după 3h 45' la 50°C, respectiv după 20' la temperatura de 70°C. Criteriul de urmărire al reacției este apariția benzilor caracteristice celor două grupări

carbonilice ale ciclului benzoxazinic, iar cel de perfectare al reacției este dispariția totală a benzii carbonilice corespunzătoare  $\nu_{\text{CO}}$  din grupa carboxil corespunzătoare acidului antranilic. Viteza de reacție este puternic afectată de heterogenitatea mediului de reacție datorită formării precipitatului clorhidratului acidului antranilic imediat după introducerea trifosgenului în sistem, clorhidrat doar parțial solubil în dioxan. Solubilitatea acestuia și implicit disocierea sa este favorizată de creșterea temperaturii.

Aceste condiții nu pot fi însă extrapolate la o sinteză cantitativă de anhidridă isatoică, datorită diluției mari a reactanților în solvent. Pentru optimizarea sintezei anhidridei isatoice s-au modificat următorii parametri: excesul de trifosgen și timpul de reacție; iar solventul și temperatura de reacție au fost menținute constante. Astfel raportul molar acid antranilic (AA) : trifosgen (TFG) : dioxan (D) a fost de 3 : 1-1,5 : 48-69, iar temperatura de reacție a fost temperatura de reflux. Rezultatele experimentale sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Sinteze de anhidridă isatoică.

Nr. sinteză	Raport molar AA : TFG : D	Timp de reacție, h	Randament, %	p.t.* °C	Aspect cristalografic, culoare
1.	3 : 2 : 69,05	14	83,5	244-246	crystale plăcuțe galben-cenușiu
2.	3 : 1 : 47,75	5	93,8	236-240	crystale plăcuțe alb-briliant
3.	3 : 1,5 : 47,75	4	94,0	233-237	crystale plăcuțe alb-galben
4.	3 : 1,1 : 47,75	2,5	90,0	232-235	crystale plăcuțe alb-briliant
5.	3 : 1,1 : 47,75	3,5	92,9	245-248	crystale plăcuțe alb-briliant

\*p.t. cu descompunere

În concluzie, s-a dovedit că nu este necesară utilizarea unui mare exces de trifosgen, randamentele corelate cu puritatea produșilor de reacție indică un optim la un mic exces de trifosgen (de doar 10% sau absența acestuia) într-un timp de reacție de 3,5-5 ore.

## 1.2. CONSIDERAȚII ASUPRA MECANISMULUI DE REACȚIE

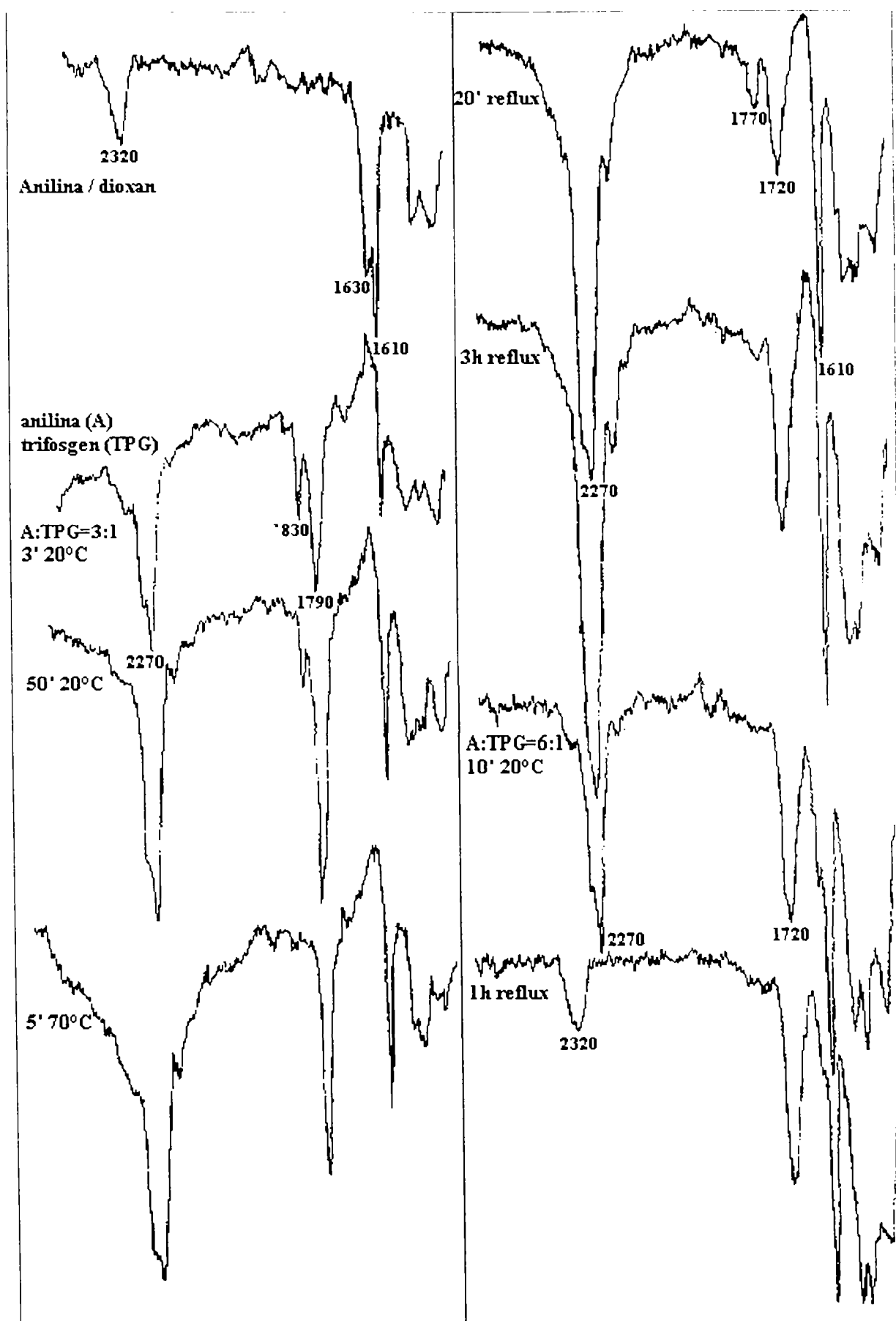
În studiile actuale asupra sintezelor de anhidride isatoice și derivați ai acestora s-a urmărit înlocuirea fosgenului sau difosgenului, compuși reactivi, dar care prezintă o toxicitate avansată, cu bis(triclorometil)carbonat cunoscut în literatura de specialitate și sub denumirea de trifosgen, acesta fiind o substanță solidă cristalină, mult mai puțin toxică și incomparabil mai ușor de manevrat în condiții de laborator ca reactiv în sintezele organice fine.

Trifosgenul este o dianhidridă mixtă a acidului carbonic și derivatul perclorurat al dimetilcarbonatului. Remarcabil este faptul că acest nou agent de ciclizare prezintă o reactivitate nu mult inferioară fosgenului totodată având și avantajul de-a prezenta o stoichiometrie care sugerează generarea "in situ" a trei moli de fosgen dintr-un mol de trifosgen. Formarea fosgenului în mediul de reacție nu poate fi exclusă în totalitate, deși acumularea acestuia în sistem nu a putut fi evidențiată prin spectrometrie de  $^{13}\text{C}$ -RMN și nici prin spectroscopie de IR.

Acidul antranilic este un  $\beta$ -aminoacid aromatic care prezintă un caracter nucleofil atât la atomul de azot al grupării aminice cât și la atomul de oxigen al grupării carboxilice.

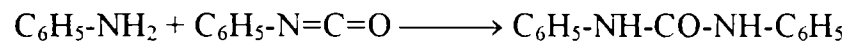
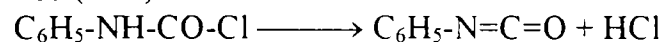
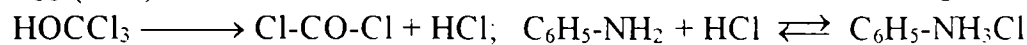
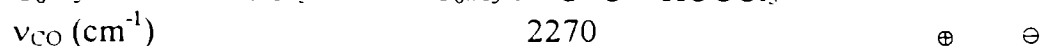
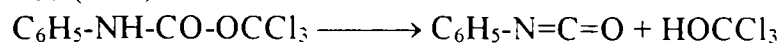
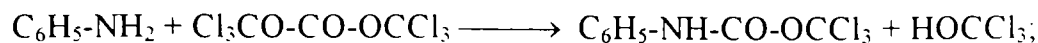
Mecanismul reacției acidului 2-aminobenzoic cu bis(triclorometil)carbonatul (trifosgen) a fost presupus a fi similar cu cel al anilinei în reacția cu trifosgenul. Studiul reacției anilinei cu trifosgenul ( $15 \cdot 10^{-4}$  moli anilină și  $5 \cdot 10^{-4}$  moli trifosgen în 20 ml dioxan) prin spectroscopie de IR, în cuve de siliciu termostătate cu grosimea de 0,135 mm și un volum de 10 ml soluție, a pus în evidență (Figura 14.) prezența intermediarilor: fenil izocianat  $\nu_{\text{NCO}}$  2270  $\text{cm}^{-1}$ , N-fenil-triclorometil-carbammat  $\nu_{\text{CO}}$  1780  $\text{cm}^{-1}$  și clorura de N-fenilcarbamoil 1770  $\text{cm}^{-1}$ ; iar în final, la un raport molar anilină : trifosgen de 6 : 1 s-a obținut N,N'-difeniluree  $\nu_{\text{CO}}$  1720  $\text{cm}^{-1}$ .

Figura 14. Reacția anilinei cu trifosgenul.

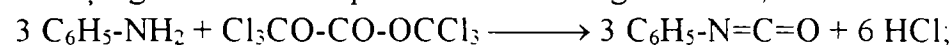




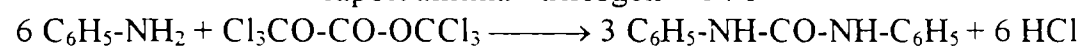
Mecanismul de reacție propus este prezentat în Schema 4.



Reacție generală: raport anilină - trifosgen = 3 : 1;

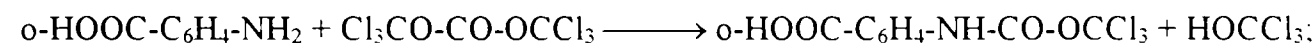


raport anilină - trifosgen = 6 : 1



Schema 4.

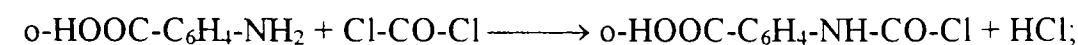
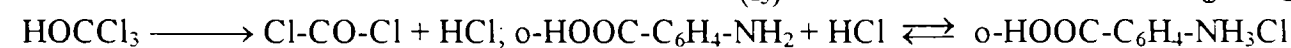
Presupunând că reacția acidului antranilic cu trifosgenul decurge după un mecanism similar reacției anilinei cu trifosgenul, s-a considerat că în prima etapă are loc un atac nucleofil al acidului antranilic prin grupa aminică la gruparea carbonilică a trifosgenului (Schema 5.) cu obținerea N-*o*-carboxifeniltriclorometil carbamatului (I<sub>1</sub>) sau a clorurii de N-*o*-carboxifenilcarbamoil (I<sub>2</sub>), drept intermediari de reacție. De asemenea se poate presupune descompunerea clorurii de carbamoil și a N-*o*-carboxifeniltriclorometil carbamatului în *o*-carboxifenil izocianat (I<sub>3</sub>). În a doua etapă de reacție, cei trei intermediari se ciclizează la heterociclul benzoxazindionic al anhidridei isatoice printr-un mecanism de substituție nucleofilă intramoleculară.



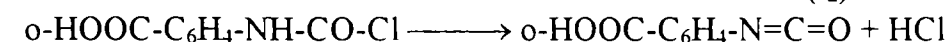
(I<sub>1</sub>)



(I<sub>3</sub>)

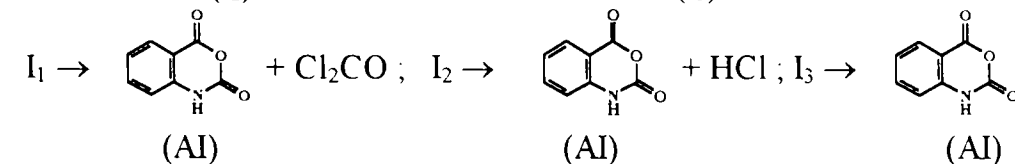


(I<sub>2</sub>)



(I<sub>2</sub>)

(I<sub>3</sub>)



(AI)

(AI)

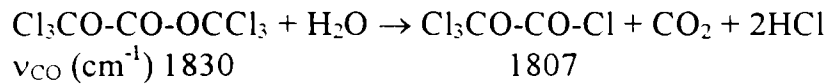
(AI)

Reacție generală: raport acid antranilic - trifosgen = 3 : 1

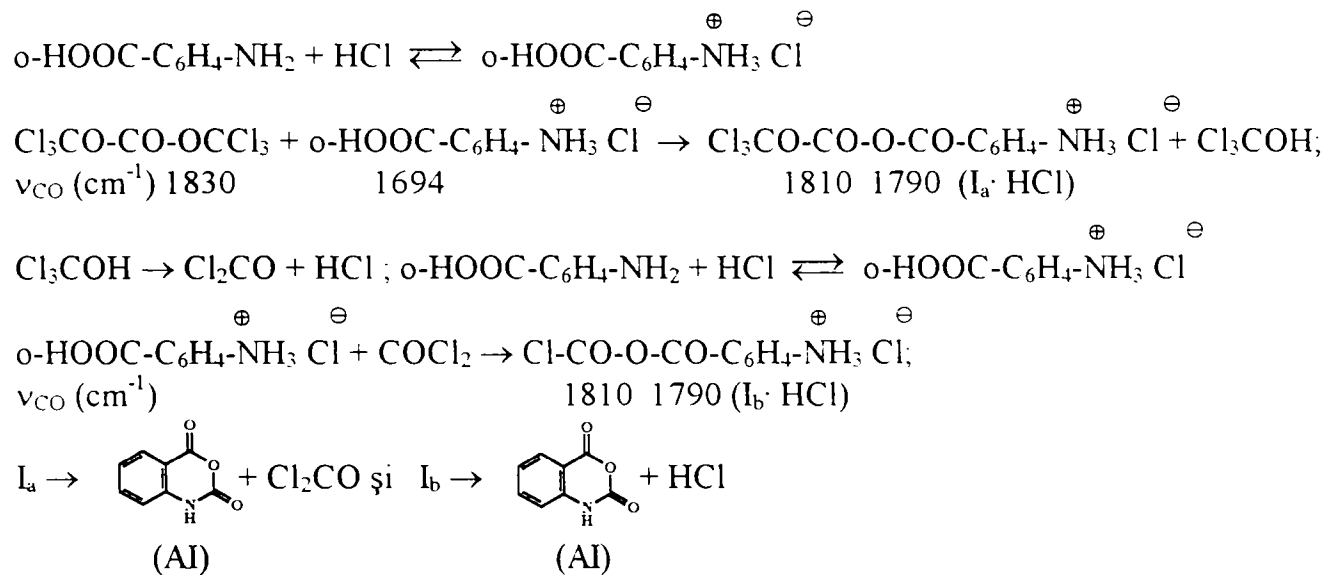


Schema 5.

Studiul reacției de sinteză a anhidridei isatoice, din acid antranilic și trifosgen, prin spectroscopie de IR [Milea, M., 2000] a relevat o cale de reacție „neobișnuită” marcată de absența formării intermediarului izocianat pe parcursul reacției. Această cale de reacție se explică prin blocarea reactivității grupei aminice sub formă de clorhidrat al acidului antranilic, favorizând atacul hidroxilului grupei carboxilice la atomul de carbon central din molecula trifosgenului. Acidul clorhidric necesar protonării grupei aminice din acidul antranilic, într-o primă etapă, este obținut prin descompunerea trifosgenului în prezența urmelor de apă din dioxan, reacție din care rezultă și difosgen, compus identificat prin spectroscopie de IR.



Mecanismul de reacție propus este prezentat în Schema 6.

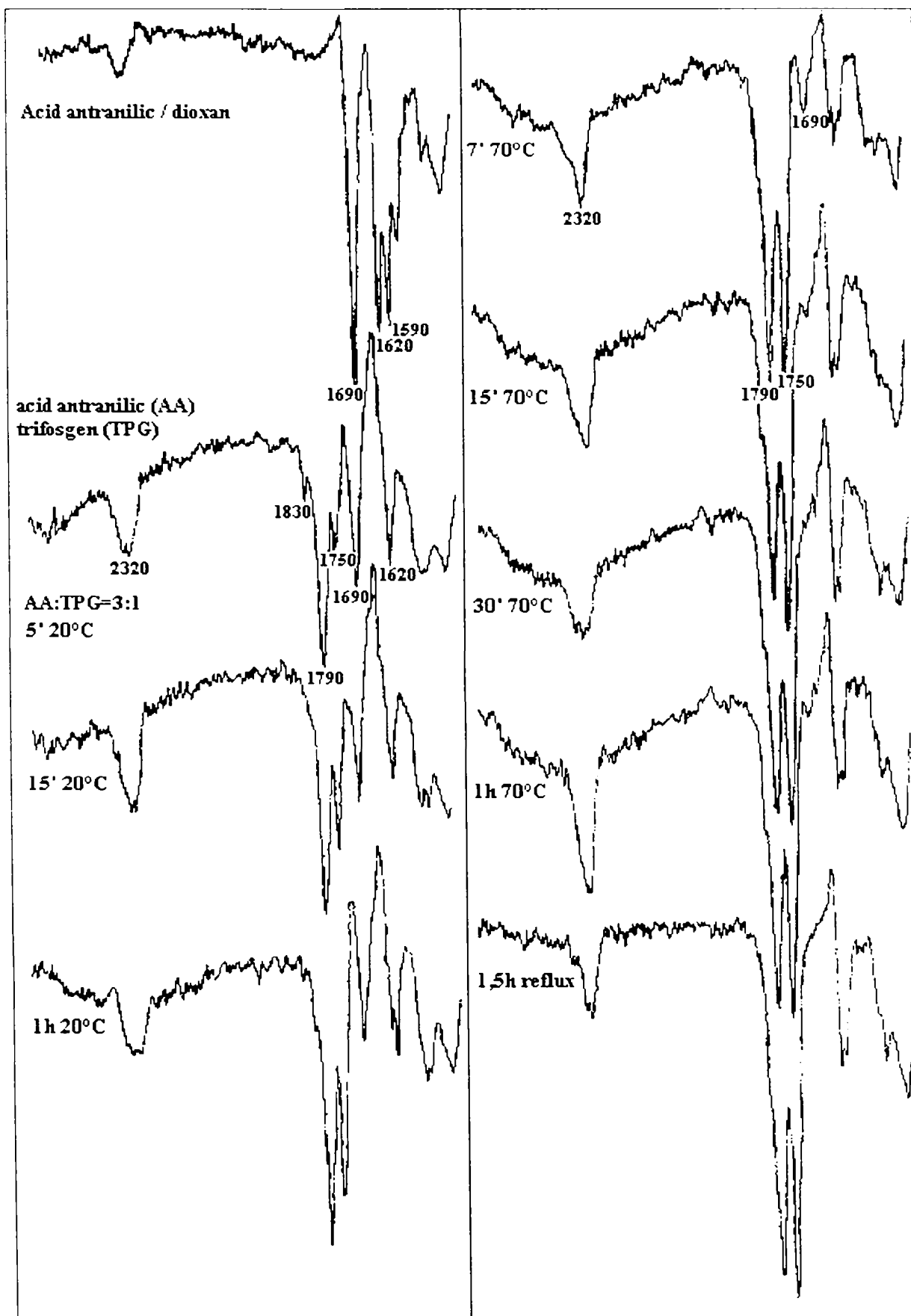


Schema 6.

Pentru observarea transformărilor reactanților în intermediari și apoi în produși de reacție, reacția acidului antranilic cu trifosgenul (Figura 15.) a fost urmărită după un grafic de timp și de temperatură: 1 oră la 20°C, 1-2 ore la 70°C și în final, pentru perfectarea reacției, 3-5 ore la temperatura de reflux. Reacția s-a desfășurat la un raport molar de 3 : 1, conform stoichiometriei cu 0,025 echivalenți trifosgen ( $15 \cdot 10^{-4}$  moli acid antranilic și  $5 \cdot 10^{-4}$  moli trifosgen în 20 ml dioxan) în cuve de siliciu termostatate cu grosimea de 0,135 mm și un volum de 10 ml soluție. Au fost înregistrate spectrele reactanților și produșilor de reacție în dioxan la aceleași concentrații cu cele din reacție. Reactanții au fost dizolvați separat în câte 10 ml dioxan și apoi s-au amestecat, marcându-se totodată și timpul zero al reacției. Ca și în cazul anilinei se observă formarea la scurt timp (~5') a unui precipitat alb, care în urma izolării și determinării punctului de topire s-a dovedit a fi clorhidratul acidului antranilic. Formarea acestuia explică blocarea reacției la grupa aminică și atacul nucleofil al hidroxilului grupei carboxilice la atomul de carbon central din trifosgen cu formarea anhidridei mixte I<sub>a</sub>. Din primele momente ale reacției este prezentă la 1790 cm<sup>-1</sup> o bandă atribuită  $\nu_{\text{CO}}$  esteric din intermediarii I<sub>a</sub>, I<sub>b</sub> cu structuri de anhidride mixte și din heterociclul benzoxazinic, a cărei intensitate rămâne constantă până la finalul reacției (Figura 15.), și o a doua la 1750 cm<sup>-1</sup> atribuită  $\nu_{\text{CO}}$  amidic a heterociclului benzoxazinic, a cărei intensitate crește progresiv atingând valoarea maximă după 10-15' de încălzire la 70°C, reacția fiind considerată finalizată. Banda de absorbție corespunzătoare vibrației de valență  $\nu_{\text{CO}}$  din trifosgen prezentă la 1830 cm<sup>-1</sup>

scade în intensitate dispărând după 10-15' la 20°C. Se remarcă existența unui mic umăr la 1810 cm<sup>-1</sup> care poate fi atribuit difosgenului obținut din descompunerea parțială a trifosgenului în prezența urmelor de apă din dioxan. Vibrația de valență  $\nu_{CO}$  a grupării carboxilice din acidul antranilic scade în intensitate, dispărând după aproximativ 20' de încălzire a sistemului de reacție la 70°C.

Figura 15. Reacția acidului antranilic cu trifosgenul.



Acesta este de fapt și criteriul de perfectare a reacției, când se consideră transformarea completă a acidului antranilic în anhidridă isatoică. Spre finalul reacției clorhidratul acidului antranilic se dizolvă complet. Datorită solubilizării parțiale a clorhidratului acidului antranilic în mediul de reacție și implicit a existenței unui sistem de reacție parțial heterogen, se poate considera că viteza de reacție este limitată de disocierea acestuia (prin creșterea solubilității la ridicarea temperaturii mediului de reacție).

Datorită sistemului de reacție complex și a rezoluției scăzute a spectrofotometrului de IR cu monocromator utilizat (Specord IR 75 „Carl-Zeiss Jena”), a fost efectuat un studiu aprofundat al reacției utilizând un spectrofotometru Jascow FT/IR-430. Reacția a fost urmărită în diferiți solvenți, la diferite concentrații ale reactanților și în prezența sau absența catalizatorilor. Prin protonarea acidului antranilic cu acidul clorhidric degajat din reacție se formează clorhidratul acestuia sub formă de precipitat, parțial solubil în dioxan. Un mediu de reacție heterogen conduce la dificultatea aprecierii calitative a vitezei de reacție. S-a efectuat studiul reacției acidului antranilic cu trifosgenul într-un sistem de reacție omogen. Acesta a fost obținut lucrând cu un raport molar acid antranilic : trifosgen de 3 : 1 conform stoichiometriei și o concentrație de 0,0125 echivalenți trifosgen.

### Sinteza anhidridei isatoice din acid antranilic și trifosgen în dioxan

Reacția a avut loc la temperatura de 30°C, iar pentru perfectarea ei masa de reacție s-a încălzit la reflux timp de 5 minute. Raportul molar acid antranilic : trifosgen a fost de 3 : 1 conform stoichiometriei la o concentrație de 0,0125 echivalenți trifosgen ( $AA:TPG = (7,5:2,5) \cdot 10^{-4}$  moli în 20 ml dioxan) fără a fi observată formarea precipitatului de clorhidrat al acidului antranilic.

Din datele spectroscopice înregistrate în domeniul  $1900-1600 \text{ cm}^{-1}$  (Figura 16.) corespunzător vibrațiilor de valență a grupelor carbonil  $\nu_{C=O}$  se pot trage următoarele concluzii. Banda de absorbție corespunzătoare trifosgenului  $\nu_{C=O}$  de la  $1830,6 \text{ cm}^{-1}$  dispare după 13 minute de reacție, ceea ce indică transformarea acestuia în intermediarii cu structură de anhidridă mixtă ( $I_a \text{ Cl}_3\text{CO-CO-O-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$ ) și ( $I_b \text{ Cl-CO-O-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$ ). Formarea acestora este confirmată de prezența unui umăr la  $1776 \text{ cm}^{-1}$  al benzii de absorbție corespunzătoare  $\nu_{C=O}$  esteric din heterociclul benzoxazinic la  $1790 \text{ cm}^{-1}$ . Cu evoluția reacției în timp, banda de la  $1790 \text{ cm}^{-1}$  crește în intensitate, iar umărul de la  $1776 \text{ cm}^{-1}$  nu mai poate fi sesizat după 30 minute de reacție. Banda de absorbție de la  $1752 \text{ cm}^{-1}$ , atribuită  $\nu_{C=O}$  amidic a ciclului benzoxazinic, este slabă la începutul reacției, creșterea ei în intensitate fiind în concordanță cu dispariția benzii de la  $1776 \text{ cm}^{-1}$ , aceasta confirmând ciclizarea intermediarilor la sistemul heterociclic al anhidridei isatoice. Fiecare dintre cele două benzi atribuite ciclului benzoxazinic prezintă câte un umăr la  $1821 \text{ cm}^{-1}$  și respectiv la  $1717,8 \text{ cm}^{-1}$ , ce se regăsesc și în spectrele anhidridei isatoice solide purificate efectuate în pastilă de bromură de potasiu. Banda de absorbție  $\nu_{C=O}$  corespunzătoare acidului antranilic de la  $1694 \text{ cm}^{-1}$  scade progresiv în intensitate până la dispariția totală a acesteia la finalul reacției. Banda de absorbție corespunzătoare vibrației de valență  $\nu_{C=O}$  din trifosgen la  $1830,6 \text{ cm}^{-1}$  prezintă unui mic umăr la  $1808,7 \text{ cm}^{-1}$  care este atribuit difosgenului obținut din reacția trifosgenului cu urmele de apă din solvent.

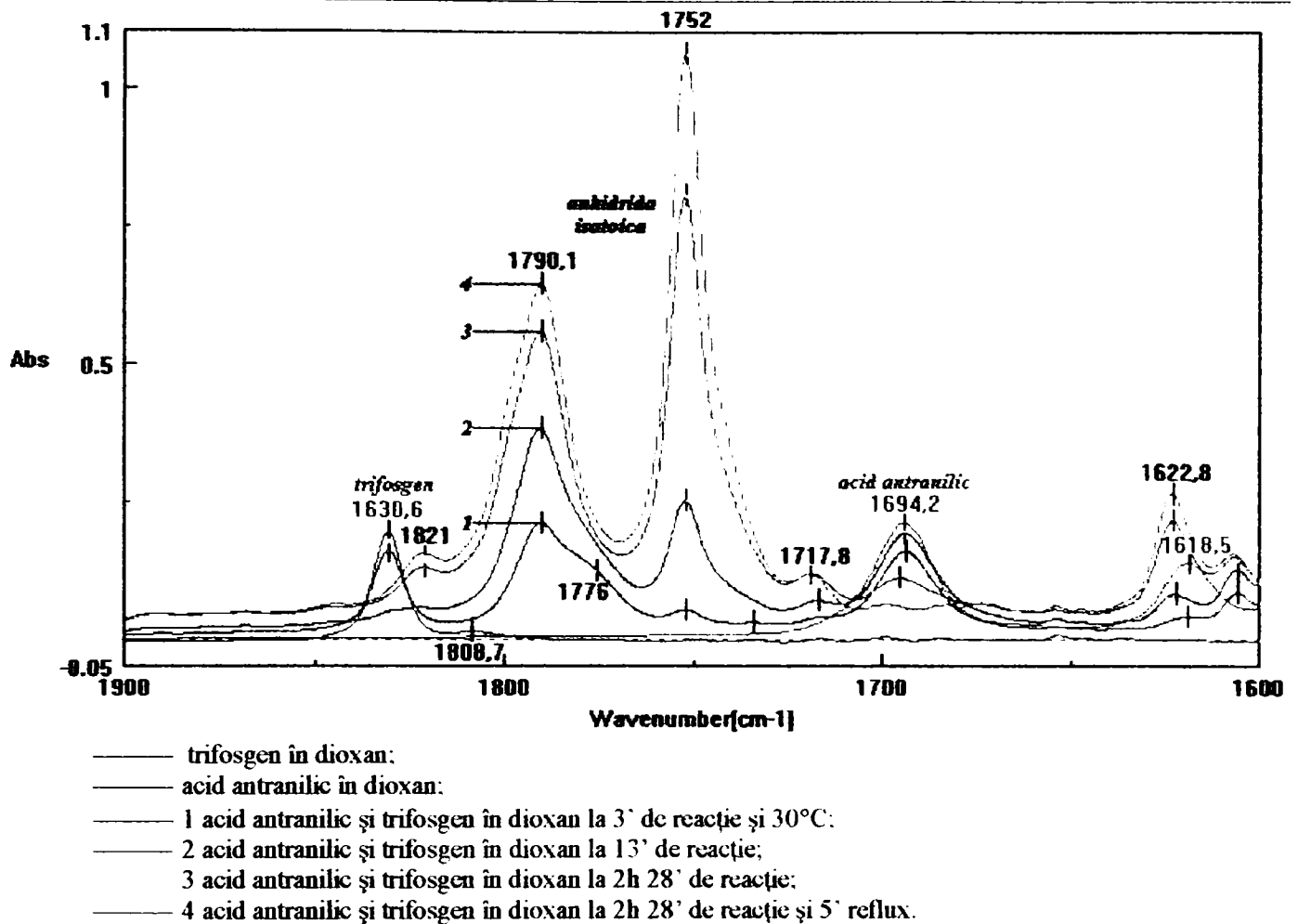


Figura 16.

Absența benzii de absorbție corespunzătoare aril-izocianatului  $\nu_{\text{NCO}}$  la  $2270 \text{ cm}^{-1}$  (Figura 17.) infirmă un mecanism de reacție prezentat în cazul reacției anilinei cu trifosgenul.

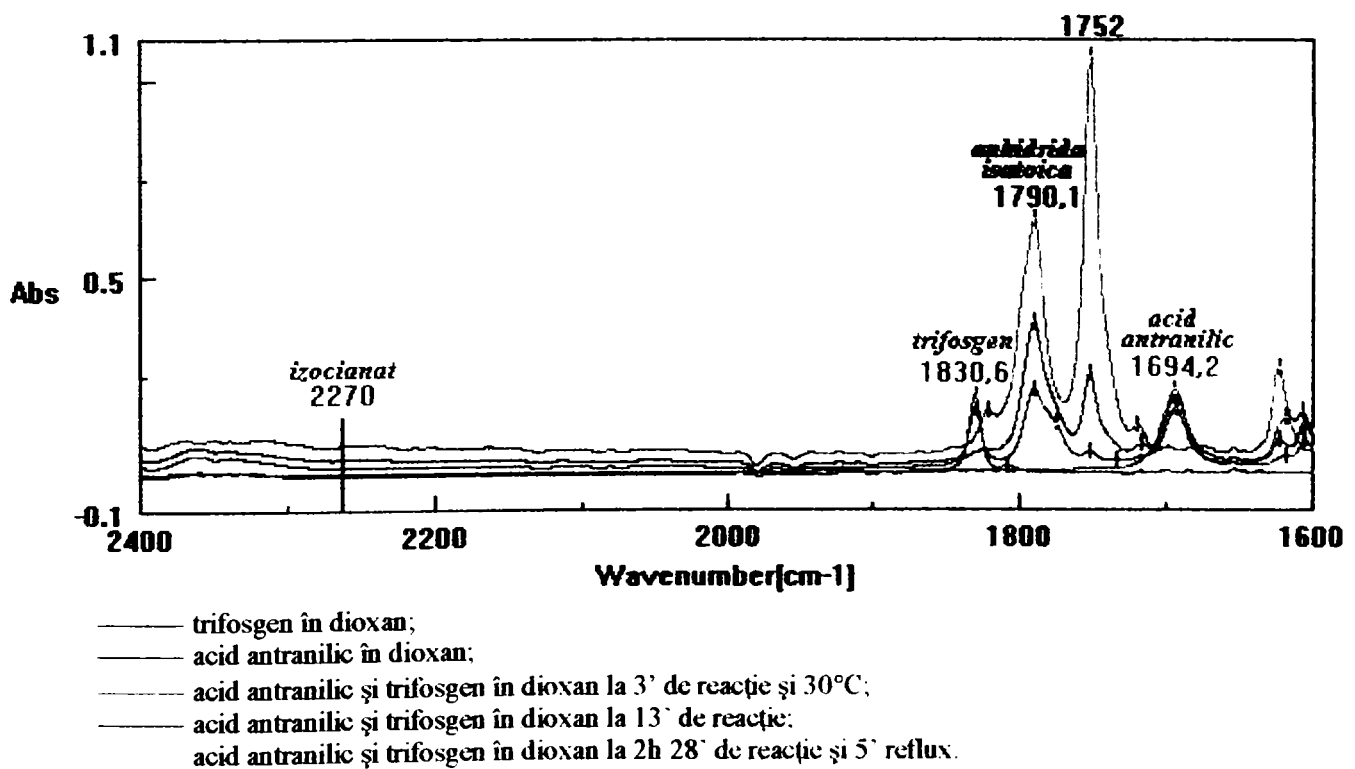


Figura 17.

De asemenea au fost studiate evoluția benzilor de absorbție a reactanților, intermediarilor și produșilor de reacție în domeniul  $1400-900\text{ cm}^{-1}$  (Figura 18.) corespunzător vibrațiilor de valență  $\nu_{C-O}$ . Se observă dispariția benzilor de absorbție  $\nu_{C-O}$  corespunzătoare trifosgenului  $1182,6\text{ cm}^{-1}$   $\text{Cl}_3\text{C-O-CO-O-CCl}_3$  și  $943,6\text{ cm}^{-1}$   $\text{Cl}_3\text{C-O-CO-O-CCl}_3$  cu umăr la  $967\text{ cm}^{-1}$ , acidului antranilic  $1226\text{ cm}^{-1}$   $\text{HO-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$  și apariția benzilor de absorbție  $\nu_{C-O}$  corespunzătoare anhidridei isatoice  $1351,4$  și  $1011,5\text{ cm}^{-1}$ , a căror intensitate crește cu evoluția reacției. Se observă apariția, încă din primele minute ale reacției a unor benzi de absorbție la  $1231,3$  și  $1155,6\text{ cm}^{-1}$  (apropiate de  $1226$  și  $1161,4\text{ cm}^{-1}$  din acid antranilic), respectiv la  $1192,3$  și  $953,6\text{ cm}^{-1}$  (apropiate de  $1181,7$ ;  $967$  și  $943,6\text{ cm}^{-1}$  din trifosgen), atribuite intermediarilor (I<sub>a</sub>) și (I<sub>b</sub>), a căror intensitate scade spre finalul reacției concomitent cu creșterea în intensitate a benzilor corespunzătoare anhidridei isatoice.

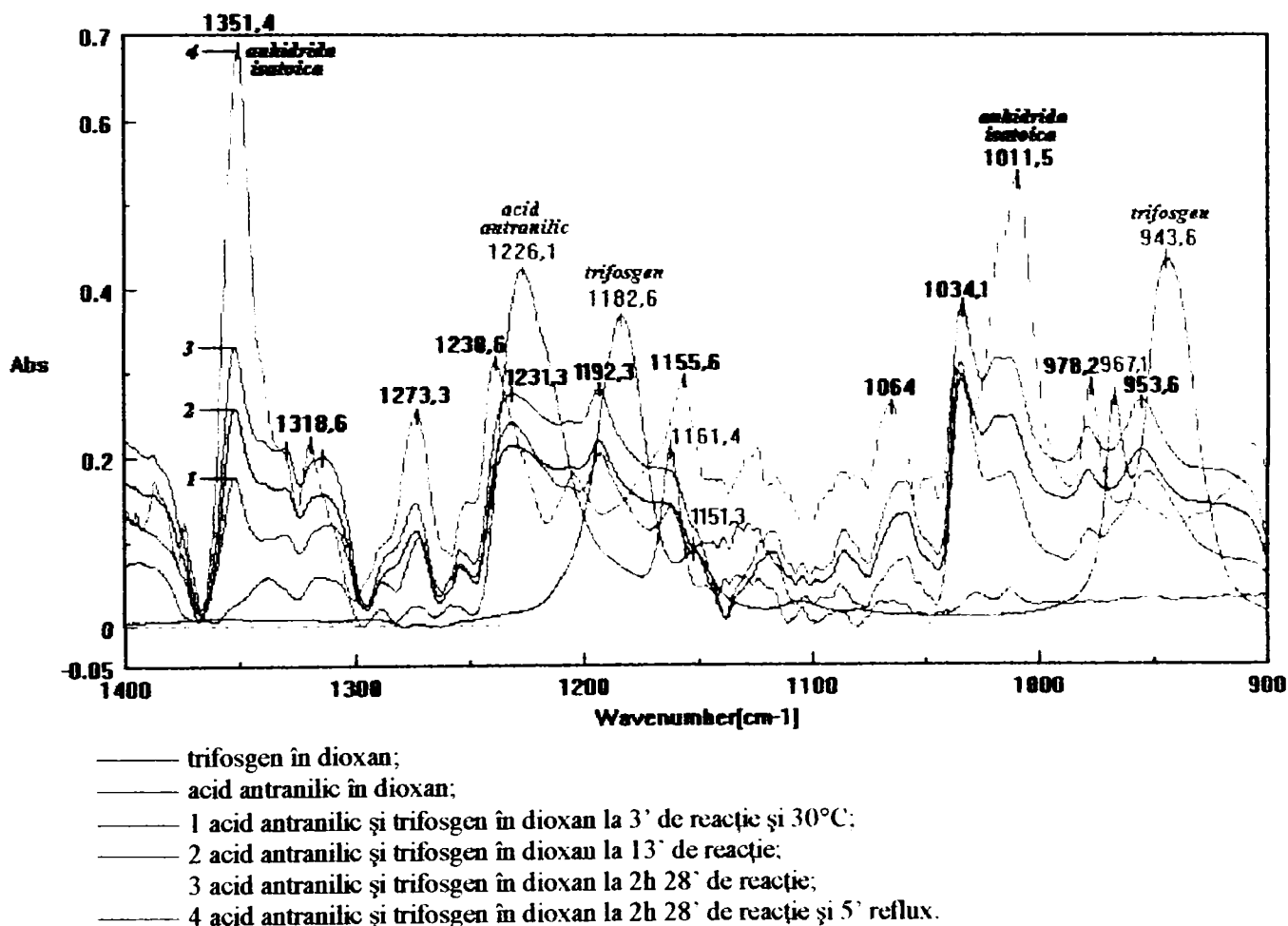


Figura 18.

Utilizarea 1,4-dioxanului ca solvent în reacțiile acizilor antranilici cu trifosgenul constituie un avantaj în cazul reacțiilor preparative de anhidride isatoice, datorat punctul de fierbere relativ ridicat al acestuia ( $101^\circ\text{C}$ ), sintezele fiind perfectate la temperatura de reflux. Din punctul de vedere al studiului mecanismului de reacție, dioxanul ar putea fi protonat de acidul clorhidric generat în reacție. Din acest motiv au fost efectuate studii ale reacției în diclorometan. Clorhidratul acidului antranilic, format în primele momente ale reacției prin protonarea acidului antranilic este puțin solubil în diclorometan. S-au efectuat sinteze la diferite concentrații ale reactanților în diclorometan până la limita de detecție a benzilor de absorbție în IR, fără a se obține însă un sistem de reacție omogen ca în cazul utilizării dioxanului. Din acest motiv studiile de sinteză a anhidridei isatoice din acid antranilic și trifosgen în diclorometan au fost efectuate pe un sistem de reacție heterogen. De asemenea s-a urmărit influența catalizatorilor bazici (triethylamina) asupra vitezei și intermediarilor de reacție.

## Sinteza anhidridei isatoice din acid antranilic și trifosgen în diclorometan

Reacția s-a desfășurat la temperatura camerei și la un raport molar de 3 : 1 conform stoichiometriei, cu 0,025 echivalenți trifosgen ( $15 \cdot 10^{-4}$  moli acid antranilic și  $5 \cdot 10^{-4}$  moli trifosgen în 20 ml diclorometan) fiind observată formarea precipitatului de clorhidrat al acidului antranilic în momentul amestecării reactanților. După 70 minute de reacție s-au introdus 0,15 echivalenți de trietilamină ( $30 \cdot 10^{-4}$  moli, conform unui raport molar trietilamină : trifosgen de 6:1) pentru finalizarea reacției. Se observă dizolvarea instantanee a precipitatului de clorhidrat al acidului antranilic. Trietilamina leagă chimic acidul clorhidric format în reacție eliberând acidul antranilic din forma sa protonată de clorhidrat și favorizează ciclizarea intermediarilor de reacție la structura heterociclică a benzoxazindionei.

Din datele spectroscopice înregistrate în domeniul  $1900-1600 \text{ cm}^{-1}$  (Figura 19.), corespunzător vibrațiilor de valență a grupelor carbonil  $\nu_{\text{C=O}}$ , se pot trage următoarele concluzii. Banda de absorbție corespunzătoare trifosgenului  $\nu_{\text{C=O}}$  de la  $1829,9 \text{ cm}^{-1}$  nu dispăre nici după 70 minute de reacție la temperatura camerei, reacția fiind practic blocată prin protonarea grupei aminice a acidului antranilic și transformării acestuia în clorhidrat. Se observă prezența a două benzi largi de absorbție, slabe, la  $1796,4 \text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare  $\nu_{\text{C=O}}$  din intermediarii cu structură de anhidridă mixtă ( $\text{I}_a \text{ Cl}_3\text{CO-CO-O-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$ ) și ( $\text{I}_b \text{ Cl-CO-O-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$ ), și la  $1752,7 \text{ cm}^{-1}$  atribuită  $\nu_{\text{C=O}}$  amidic din heterociclul benzoxazinic. După introducerea trietilaminei (Spectrul 2.) cele două benzi se centrează la  $1783,4 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$  esteric din heterociclul benzoxazinic), respectiv la  $1743,8 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$  amidic din heterociclul benzoxazinic). Fiecare dintre cele două benzi prezintă câte un umăr la  $1822,4 \text{ cm}^{-1}$  și respectiv la  $1721,9 \text{ cm}^{-1}$ , ce se regăsesc și în spectrele anhidridei isatoice solide purificate efectuate în pastilă de bromură de potasiu. Banda de absorbție  $\nu_{\text{C=O}}$  corespunzătoare acidului antranilic de la  $1694,2 \text{ cm}^{-1}$  este deplasată la  $1673 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$  în clorhidratul acidului antranilic) și scade în intensitate până la dispariția totală a acesteia odată cu perfectarea reacției. Și în acest caz banda de absorbție corespunzătoare vibrației de valență  $\nu_{\text{C=O}}$  din trifosgen la  $1830 \text{ cm}^{-1}$  prezintă unui mic umăr la  $1807,2 \text{ cm}^{-1}$  care este atribuit difosgenului.

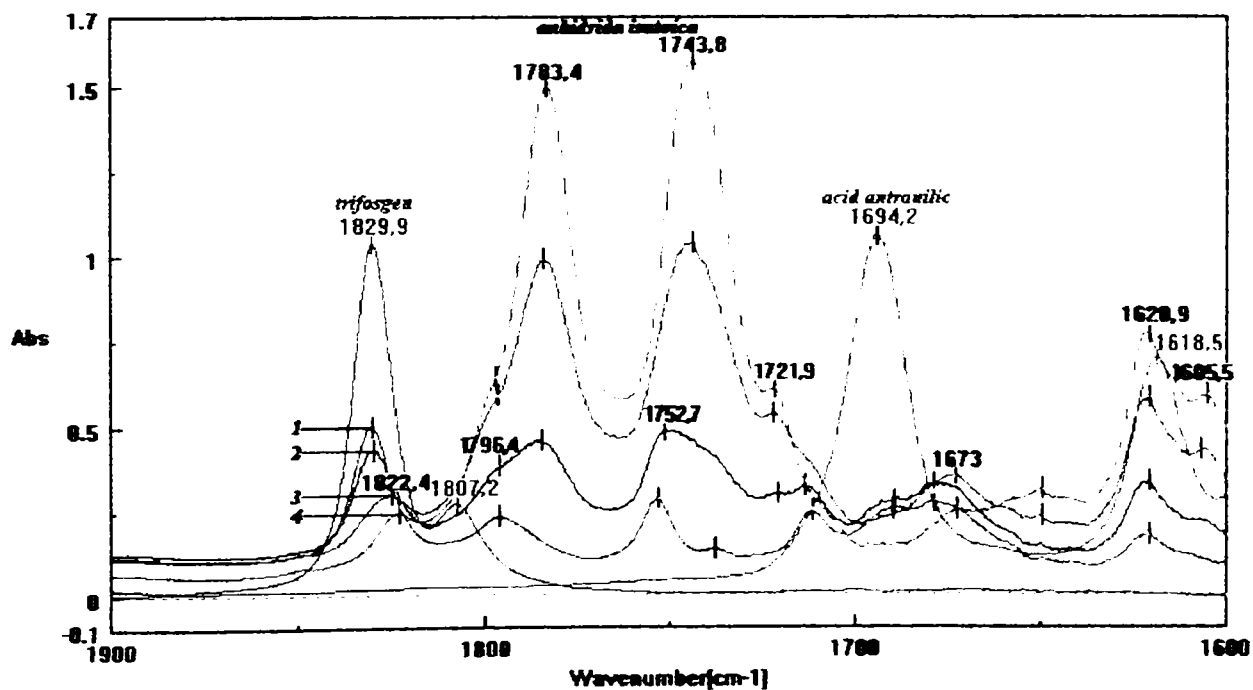


Figura 19.

- trifosgen în diclorometan;
- acid antranilic în diclorometan;
- 1 acid antranilic și trifosgen în diclorometan la 1h de reacție;
- 2 acid antranilic, trifosgen și trietilamină în diclorometan la 1h 15' de reacție;
- 3 acid antranilic, trifosgen și trietilamină în diclorometan la 1h 30' de reacție;
- 4 acid antranilic, trifosgen și trietilamină în diclorometan la 2h 30' de reacție.

De asemenea au fost studiate evoluția benzilor de absorbție ale reactanților, intermediarilor și produșilor de reacție în domeniul  $1400-900\text{ cm}^{-1}$  (Figura 20.) corespunzător vibrațiilor de valență  $\nu_{C-O}$ . Se observă dispariția benzilor de absorbție  $\nu_{C-O}$  corespunzătoare trifosgenului  $1182,6\text{ cm}^{-1}$  și  $943,5\text{ cm}^{-1}$   $\text{Cl}_3\text{C-O-CO-O-CCl}_3$  și  $1226,3\text{ cm}^{-1}$  acidului antranilic  $\text{HO-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$  și apariția benzilor de absorbție  $\nu_{C-O}$  corespunzătoare anhidridei isotoice  $1353,5\text{ cm}^{-1}$  și  $1010,3\text{ cm}^{-1}$ , a căror intensitate crește cu progresul reacției. Se observă apariția, încă din primele minute ale reacției a unor benzi de absorbție la  $1241,7$ ;  $1162,5$  (aproape de  $1226,3$  și  $1162\text{ cm}^{-1}$  din acid antranilic și trifosgen) și  $1099\text{ cm}^{-1}$ , atribuite  $\nu_{C-O}$  din intermediarii I<sub>a</sub> și I<sub>b</sub>, a căror intensitate scade spre finalul reacției concomitent cu creșterea intensității benzilor  $\nu_{C-O}$  din anhidrida isotoică.

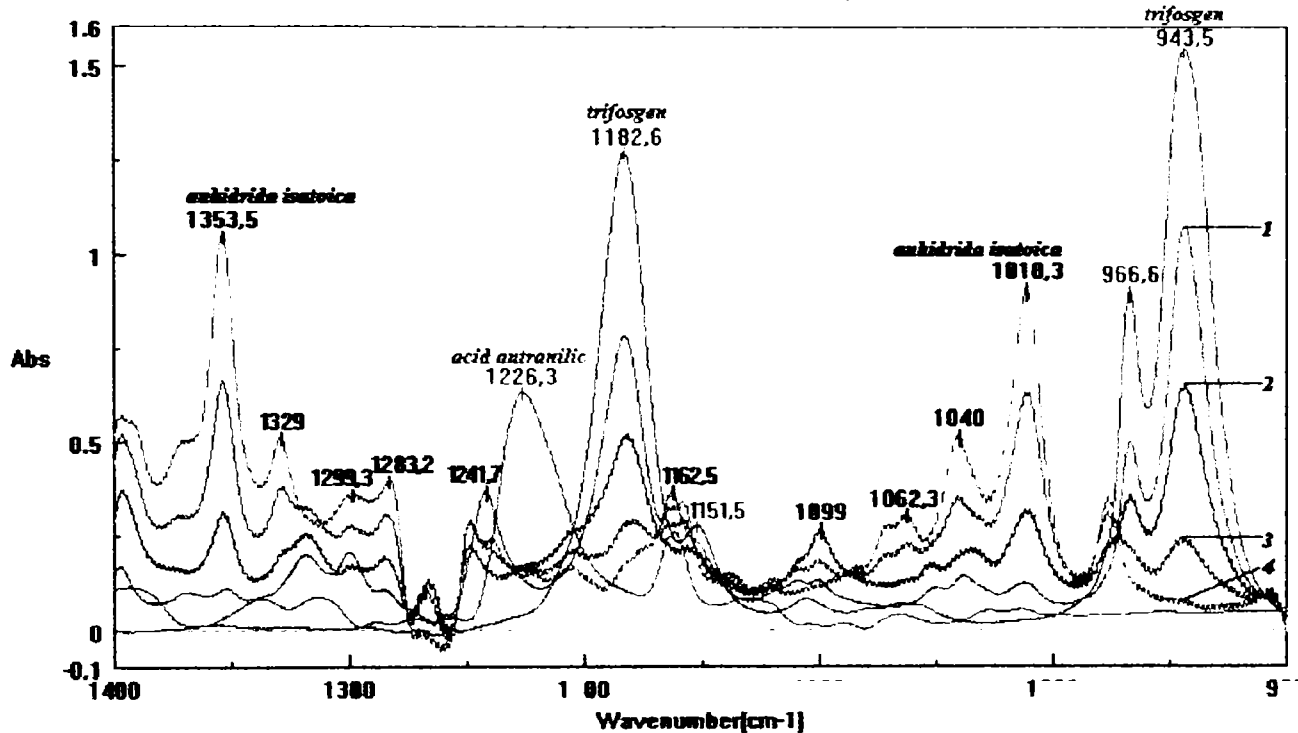


Figura 20.

- trifosgen în diclorometan;
- acid antranilic în diclorometan;
- 1 acid antranilic și trifosgen în diclorometan la 1h de reacție;
- 2 acid antranilic, trifosgen și trietilamină în diclorometan la 1h 15' de reacție;
- 3 acid antranilic, trifosgen și trietilamină în diclorometan la 1h 30' de reacție;
- 4 acid antranilic, trifosgen și trietilamină în diclorometan la 2h 30' de reacție.

Absența benzii de absorbție corespunzătoare aril-izocianatului  $\nu_{NCO}$  la  $2270\text{ cm}^{-1}$  (Figura 21.) infirmă un mecanism de reacție prezentat în cazul reacției anilinei cu trifosgenul.

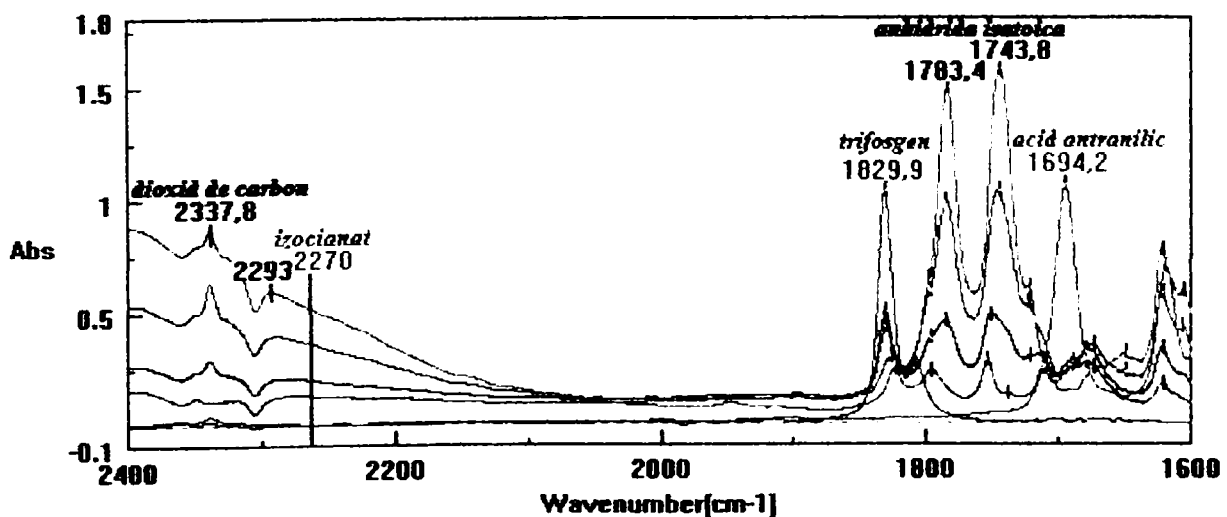


Figura 21.



### Sinteza anhidridei isatoice din acid antranilic și trifosgen în prezența trietilaminei

Reacția s-a desfășurat la temperatura camerei și la un raport molar acid antranilic : trifosgen : trietilamină de 3:1:6 conform stoichiometriei, cu 0,025 echivalenți trifosgen ( $15 \cdot 10^{-4}$  moli acid antranilic,  $30 \cdot 10^{-4}$  moli trietilamină și  $5 \cdot 10^{-4}$  moli trifosgen în 20 ml dioxan). Trietilamina a fost adăugată soluției de acid antranilic în diclorometan. În cazul introducerii trietilaminei peste soluția de trifosgen are loc o reacție violentă cu formare de tetraetiluree prin dezalchilarea aminei terțiare. Sărurile de amoniu formate prezintă efect catalitic (prin anionul de clorură) asupra reacției de descompunere a trifosgenului la difosgen și în final la fosgen. Nu a fost observată formarea de clorhidrat al acidului antranilic pe parcursul reacției.

Din datele spectroscopice înregistrate în domeniul  $1900-1600 \text{ cm}^{-1}$  (Figura 22.) corespunzător vibrațiilor de valență a grupelor carbonil  $\nu_{\text{C=O}}$  se pot trage următoarele concluzii. Benzile de absorbție  $\nu_{\text{C=O}}$  corespunzătoare trifosgenului la  $1829,9 \text{ cm}^{-1}$  și sării acidului antranilic cu trietilamina la  $1616,3 \text{ cm}^{-1}$  dispar în momentul amestecării reactanților, observându-se prezența celor două benzi de absorbție specifice anhidridei isatoice la  $1782,6 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$  esteric din heterociclu benzoxazinic) cu un mic umăr la  $1796,4$ ; respectiv la  $1743,8 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$  amidic din heterociclu benzoxazinic). Intensitatea celor două benzi rămâne practic constantă, indicând o conversie totală a acidului antranilic în anhidridă isatoică de la începutul reacției. Este prezentă o bandă de absorbție slabă la  $1673,1 \text{ cm}^{-1}$  atribuită  $\nu_{\text{C=O}}$  din tetraetiluree a cărei intensitate crește progresiv spre finalul reacției. Și în acest caz banda de absorbție corespunzătoare vibrației de valență  $\nu_{\text{C=O}}$  din trifosgen la  $1829,9 \text{ cm}^{-1}$  prezintă un mic umăr la  $1807,2 \text{ cm}^{-1}$  atribuit difosgenului.

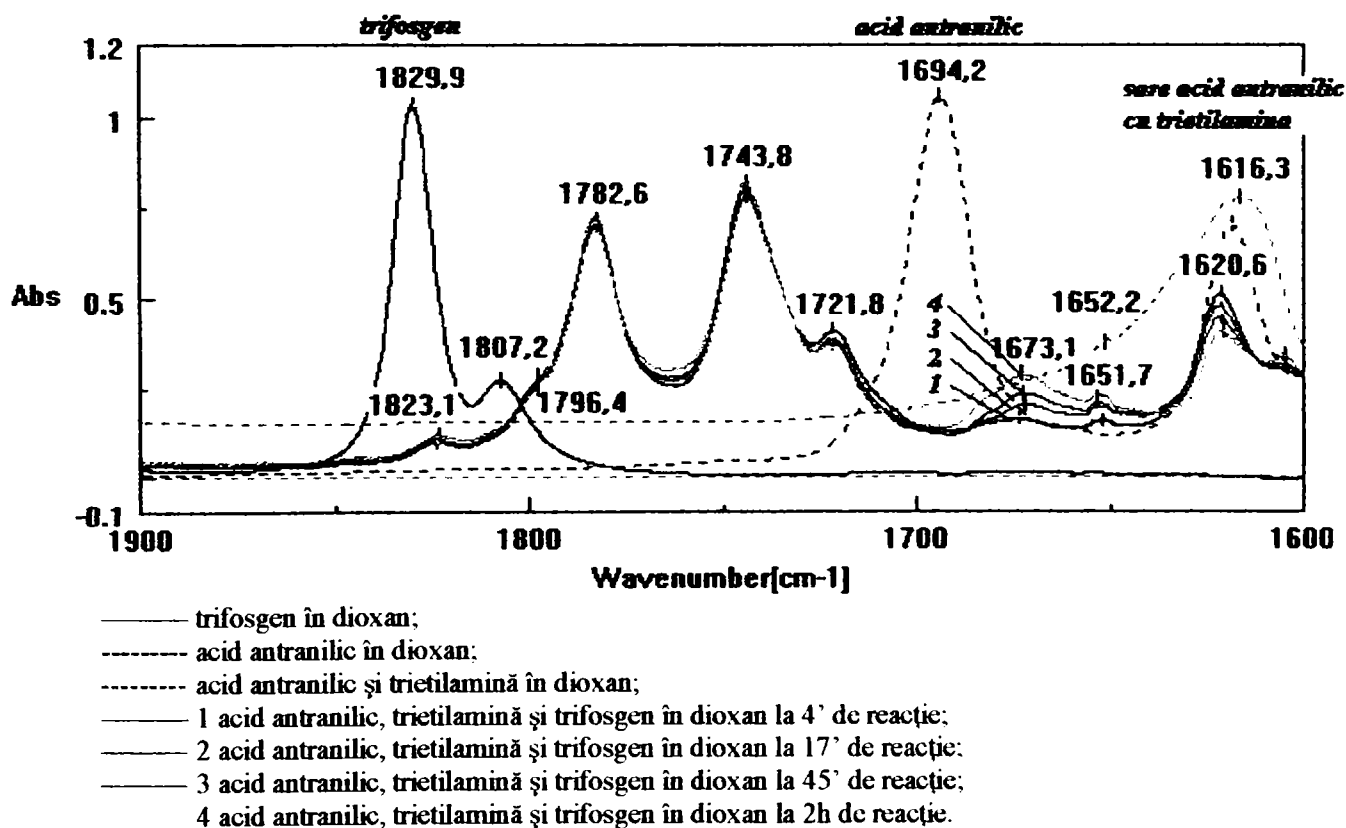


Figura 22.

În condițiile introducerii unei cantități stoichiometrice de trietilamină, pentru legarea chimică a acidului clorhidric format în reacție, este probabil un mecanism de reacție ce decurge cu formarea unui intermediar de tip fenilizocianat. Clorhidratul trietilaminei are rol catalitic atât în reacția de descompunere a trifosgenului la fosgen cât și în reacțiile de adiție nucleofilă. Datorită vitezei mari de reacție, datele spectroscopice nu sunt concludente în ceea ce privește formarea fenilizocianatului, nefiind observată (Figura 23.) acumularea acestuia în sistemul de reacție.

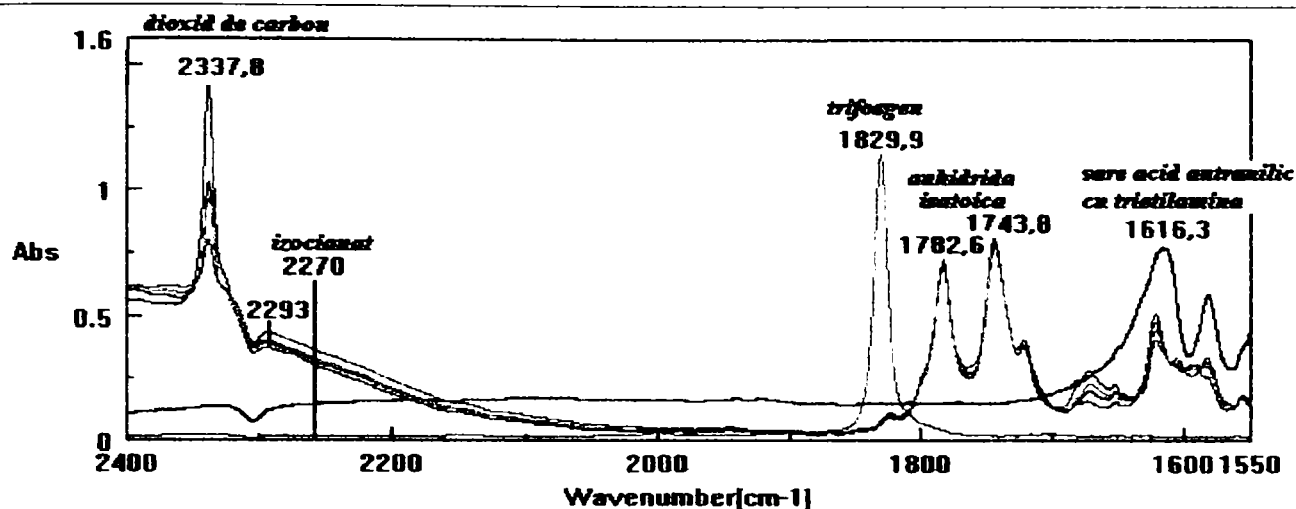


Figura 23.

- trifosgen în dioxan;
- acid antranilic și trietilamină în dioxan;
- acid antranilic, trietilamină și trifosgen în dioxan la 4' de reacție;
- acid antranilic, trietilamină și trifosgen în dioxan la 17' de reacție;
- acid antranilic, trietilamină și trifosgen în dioxan la 45' de reacție;
- acid antranilic, trietilamină și trifosgen în dioxan la 2h de reacție.

De asemenea au fost studiate evoluțiile benzilor de absorbție ale reactanților, intermediarilor și produșilor de reacție în domeniul  $1400-900\text{ cm}^{-1}$  (Figura 24.) corespunzător vibrațiilor de valență  $\nu_{C-O}$ . Se observă dispariția benzilor de absorbție  $\nu_{C-O}$  corespunzătoare trifosgenului la  $1182,6\text{ cm}^{-1}$   $\text{Cl}_3\text{C-O-CO-O-CCl}_3$  și  $966,6\text{ cm}^{-1}$   $\text{Cl}_3\text{C-O-CO-O-CCl}_3$  cu umăr la  $966,6\text{ cm}^{-1}$ ; sării acidului antranilic cu trietilamina  $\nu_{C-O}$   $1371,8\text{ cm}^{-1}$   $\text{Et}_3\text{NH}^{\oplus}\ominus\text{O-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$  și apariția benzilor de absorbție  $\nu_{C-O}$  corespunzătoare anhidridei isatoice  $1353,5$ ;  $1280,7$  și  $1010,3\text{ cm}^{-1}$ , a căror intensitate rămâne practic constantă, indicând o conversie totală a acidului antranilic în anhidridă isatoică de la începutul reacției. De asemenea se observă o scădere semnificativă în intensitate a benzii de absorbție  $\nu_{C-O}$  la  $1206,3\text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare sării acidului antranilic (în spectrele 1-4) până la dispariția acesteia odată cu perfectarea reacției.

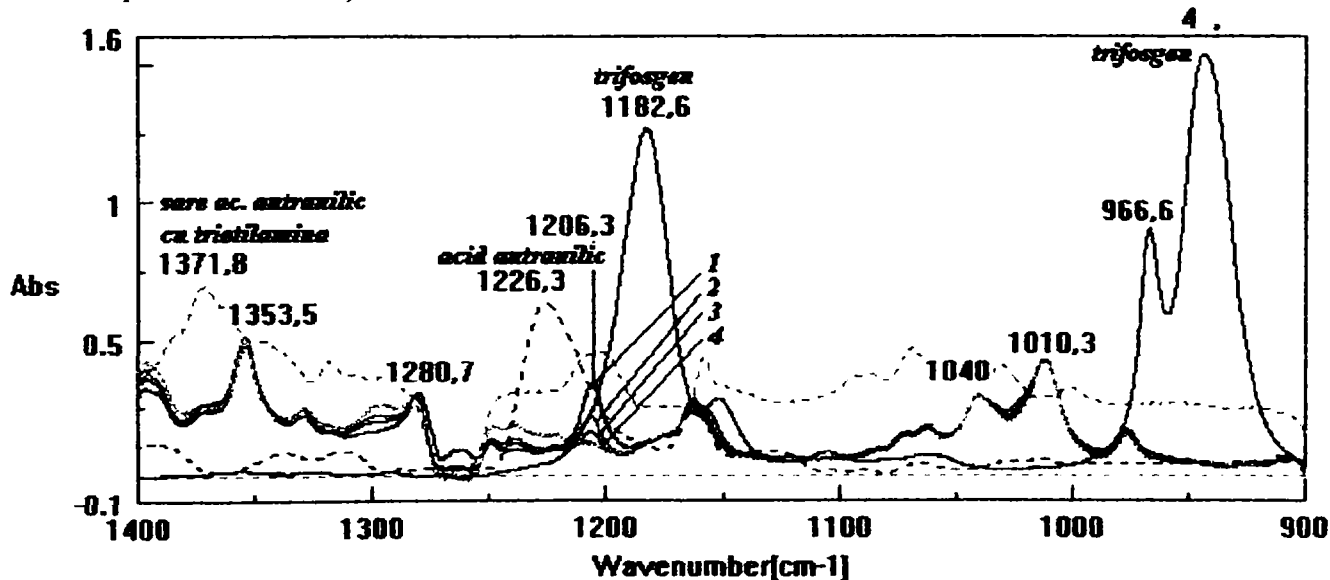


Figura 24.

- trifosgen în dioxan;
- acid antranilic în dioxan;
- acid antranilic și trietilamină în dioxan;
- 1 acid antranilic, trietilamină și trifosgen în dioxan la 4' de reacție;
- 2 acid antranilic, trietilamină și trifosgen în dioxan la 17' de reacție;
- 3 acid antranilic, trietilamină și trifosgen în dioxan la 45' de reacție;
- 4 acid antranilic, trietilamină și trifosgen în dioxan la 2h de reacție.

De asemenea s-au efectuat studii de reactivitate pe zece acizi antranilici substituiți: 6-metil, 6-fluoroantranilic (Figura 25.), 4,5-dimetoxi, 3,5-dibromoantranilic (Figura 26.), 3,4,5-trimetoxi, 3,5-dibromo-6-fluoroantranilic (Figura 27.), N-metil, 5-nitroantranilic (Figura 28.), N-benzil, 5-bromoantranilic (Figura 29.)

Prin urmărirea reacțiilor prin spectroscopie de IR s-a observat că substituenții donori de electroni măresc ne semnificativ viteza de reacție a etapei de ciclizare în cazul acizilor 6-metil, 4,5-dimetoxi, 3,4,5-trimetoxi-antranilici. Reacția de ciclizare este definitivată după aproximativ 30 minute până la 1 oră la 70°C (Figurile 25-27.), comparativ cu cea a acidului antranilic (Figura 15.) care se perfectează după 1,5 ore de reflux.

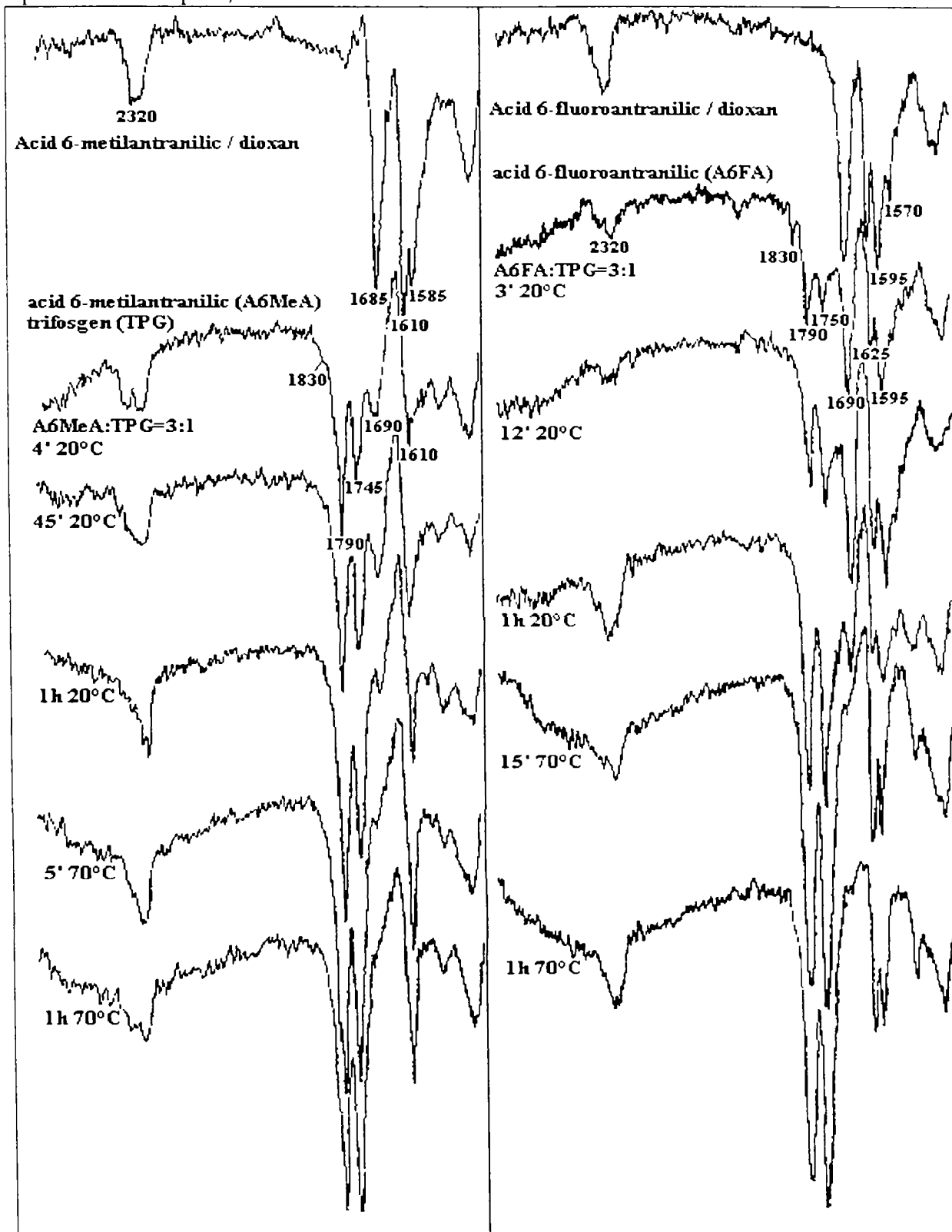


Figura 25.

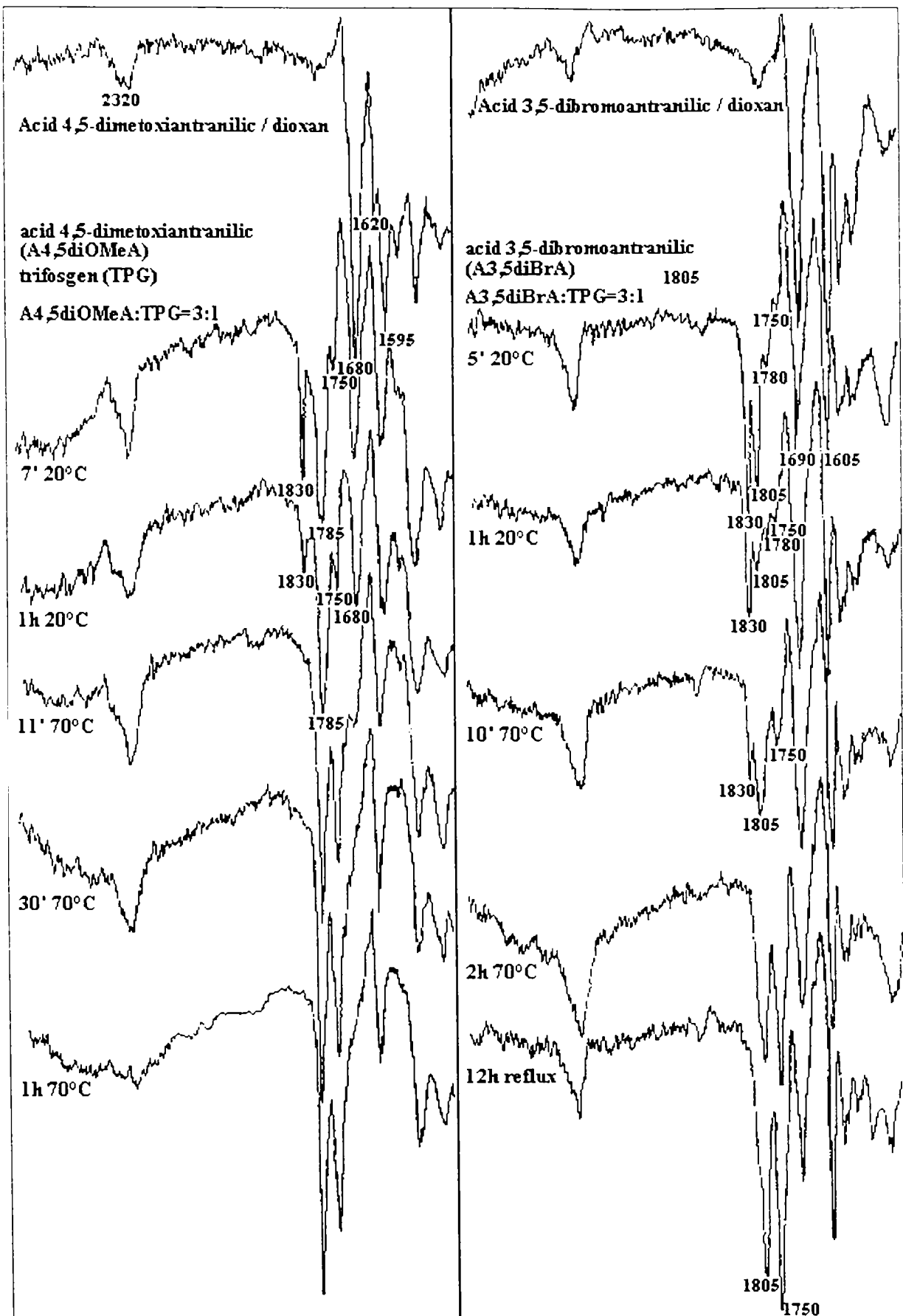


Figura 26.

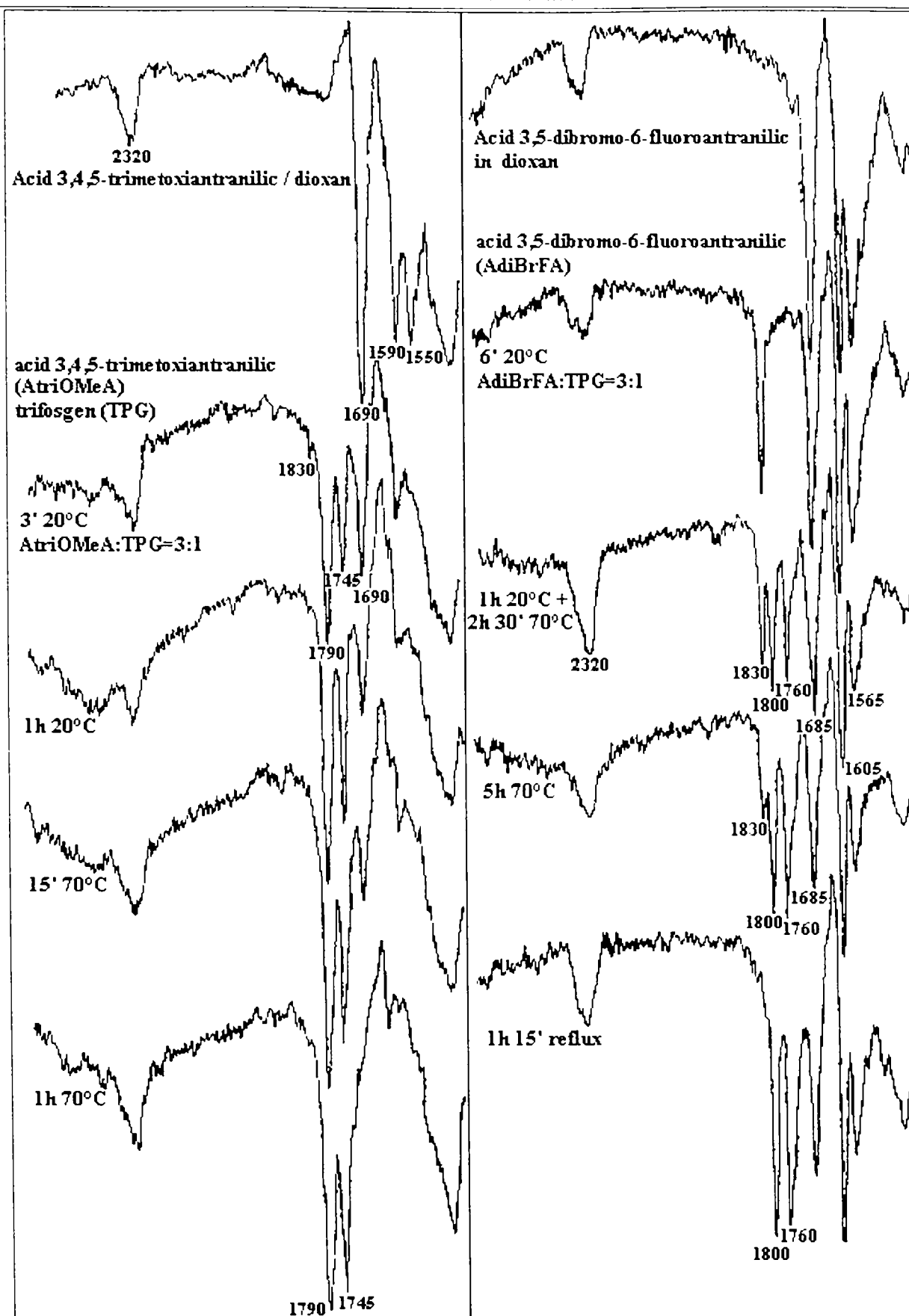


Figura 27.

Substituenții puternic atrăgători de electroni greșiți pe nucleul aromatic al acidului antronic scad viteza de reacție a etapei de ciclizare, fapt exemplificat de reacțiile acizilor 6-fluoro, 5-bromo, 3,5-dibromo, 3,5-dibromo-6-fluoro și 5-nitroantronic. (Figurile 25-29.) Această scădere este semnificativă în cazul acidului 3,5-dibromo-6-fluoro, 3,5-dibromoantronic, și în mod deosebit în

cazul acidului 5-nitroantranilic (Figura 28.), când reacția nu este finalizată nici după 12 ore de reflux și introducerea unui exces de trifogen pe parcursul sintezei.

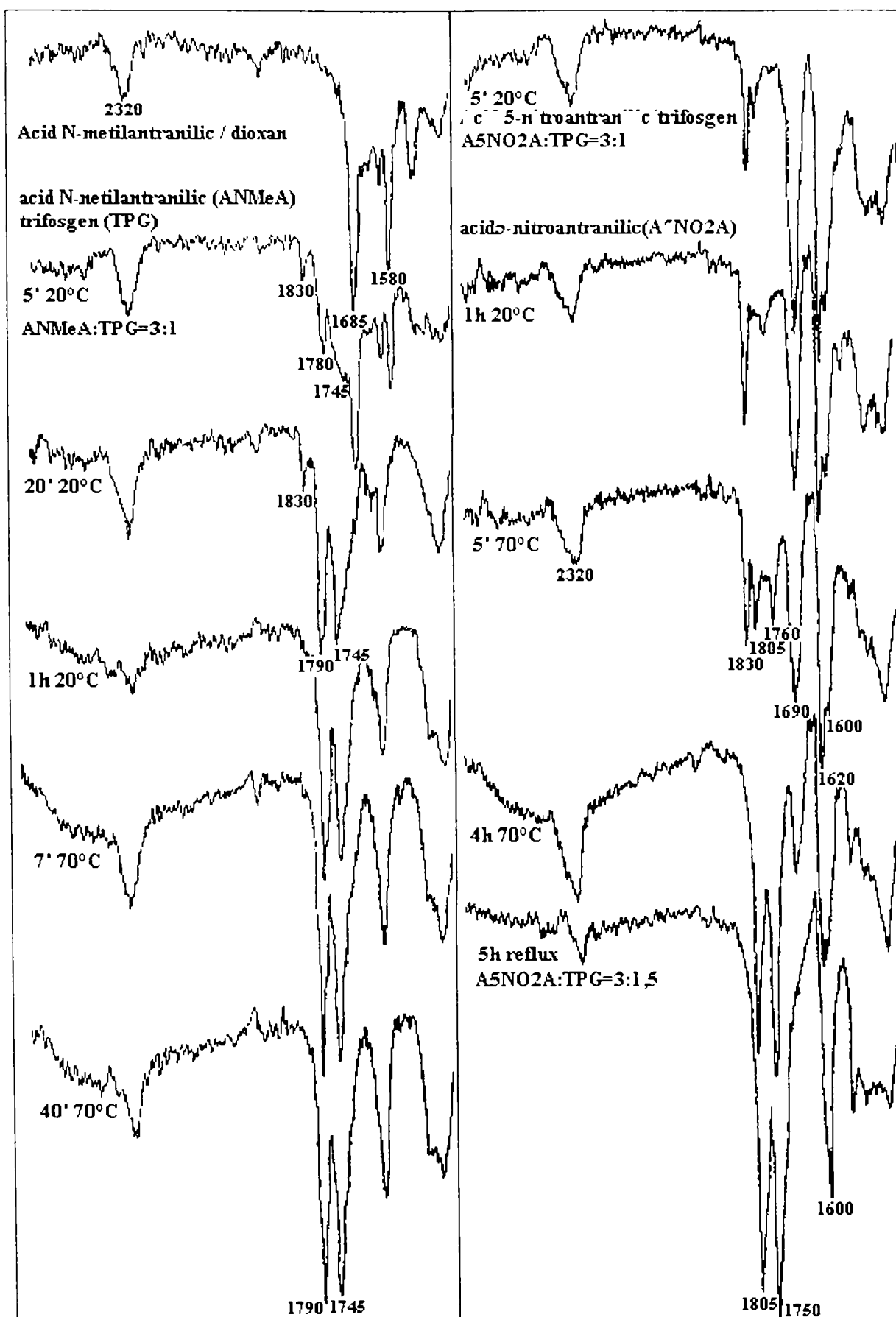


Figura 28.

Aceste observații se pot explica prin efectul de conjugare internă a grupării aminice cu gruparea nitro grefată în poziția *para* față de aceasta. De asemenea această reactivitate scăzută se reflectă și asupra randamentelor în anhidridele isatoice corespunzătoare. Acestea sunt de 75% (anhidridă 3,5-dibromo-6-fluoroisatoică), 88% (anhidridă 3,5-dibromoisatoică) și respectiv 91% (anhidridă 5-nitroisatoică), comparativ cu valori de peste 90% în cazul derivaților cu substituenți respingători de electroni. În mod surprinzător derivatul 6-fluorurat al acidului antranilic prezintă o reactivitate mărită similară cu cea a derivatului 6-metil-antranilic (Figura 25.), reacția fiind perfectată în aproximativ 30 minute la 70°C.

Studiile asupra mecanismelor de reacție au fost extinse și în cazul derivaților N-alchilați și N-arilalchilați, precum și pe esterii ai acidului antranilic.

Reacțiile acizilor N-benzil și N-metil-antranilici (Figura 29 și 28.) cu trifosgen decurg cu o viteză de reacție sensibil mai mare decât cele cu acizi antranilici nesubstituiți la gruparea aminică. Astfel reacția acidului N-benzilantranilic cu trifosgenul la un raport molar conform stoichiometriei reacției de 3 : 1 a fost finalizată după 10 minute la 70°C (Figura 29.), respectiv după 30 minute la 20°C în cazul acidului N-metil-antranilic. (Figura 28.) Viteza mărită a reacției de ciclizare corelată cu apariția unei benzi de absorbție mai intense la 1740-50 cm<sup>-1</sup>, care ar putea fi atribuită unui intermediar de tip clorură de carbamoil secundară sau triclorometil-N-alkil-N-(*o*-carboxi)fenil-carbamat 1790 cm<sup>-1</sup>, sugerează atacul moleculei trifosgenului la gruparea aminică. Cu toate acestea nu a fost pus în evidență intermediarul de reacție izocianat, acesta neputându-se forma din intermediarii carbamici disubstituiți la atomul de azot.

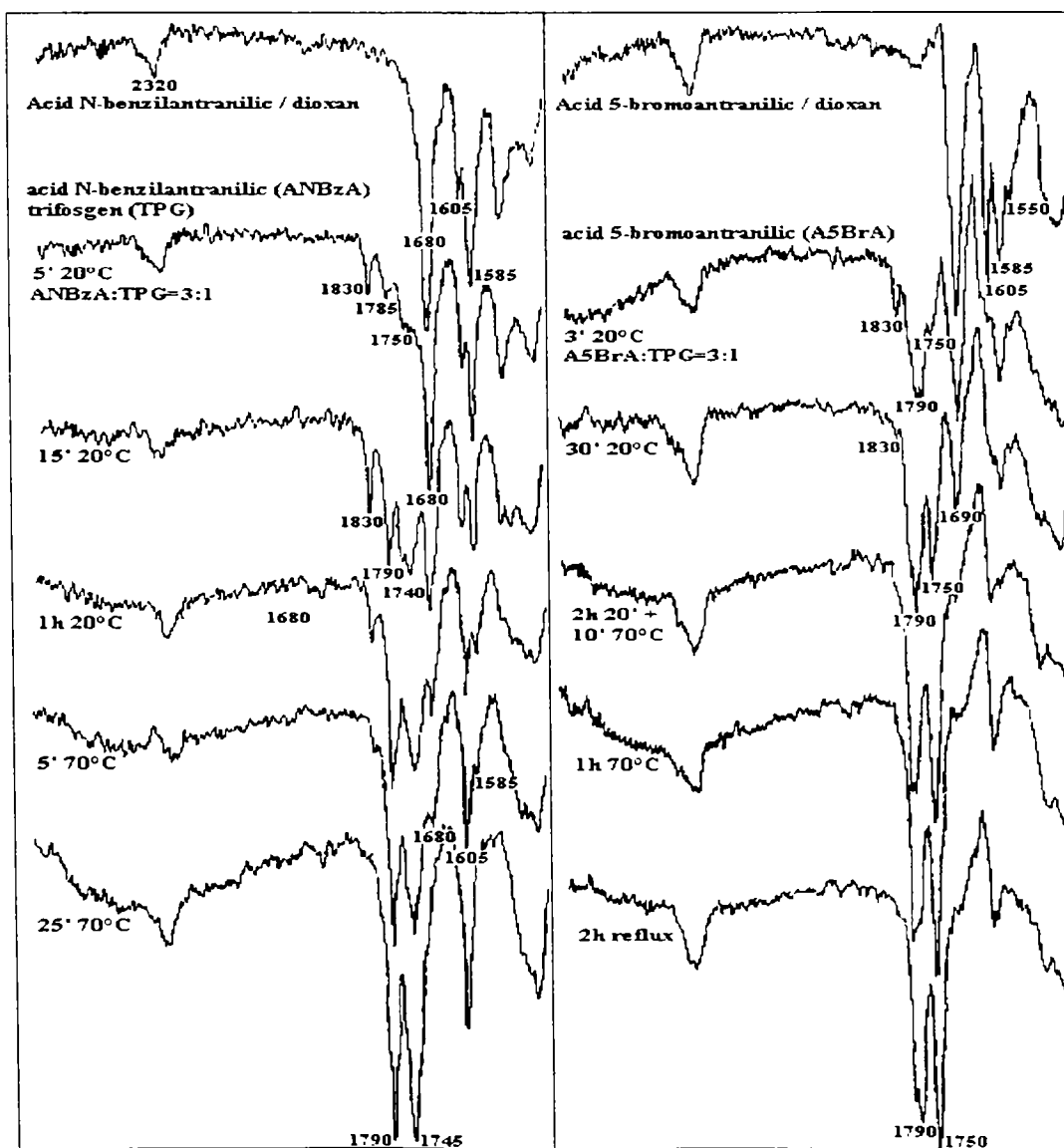
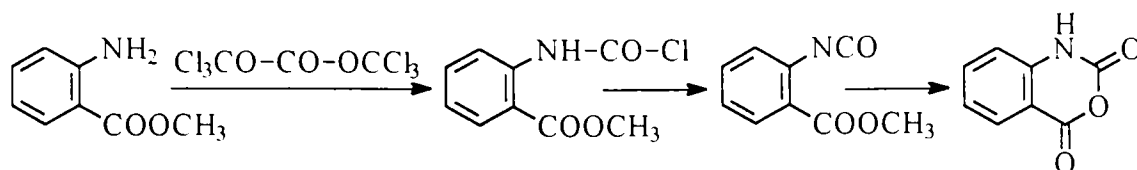


Figura 29.

Reacția antranilatului de metil cu trifosgenul comportă o cale de reacție diferită evidențiată de apariția unor intermediari similari cu cei raportați în literatura de specialitate pentru reacția cu fosgenul [Peet, N.P., 1974]. (Schema 7.)



Schema 7.

În condițiile esterificării grupeii carboxil, singura cale de reacție în cazul antranilatului de metil este atacul trifosgenului la gruparea aminică, în urma căruia se obține cu certitudine intermediarul de tip fenilizocianat  $2260\text{ cm}^{-1}$  dar și cei de tip clorură de carbamoil  $1735\text{ cm}^{-1}$  și triclorometil-N-fenilcarbamate  $1770-80\text{ cm}^{-1}$ . (Figura 30.)

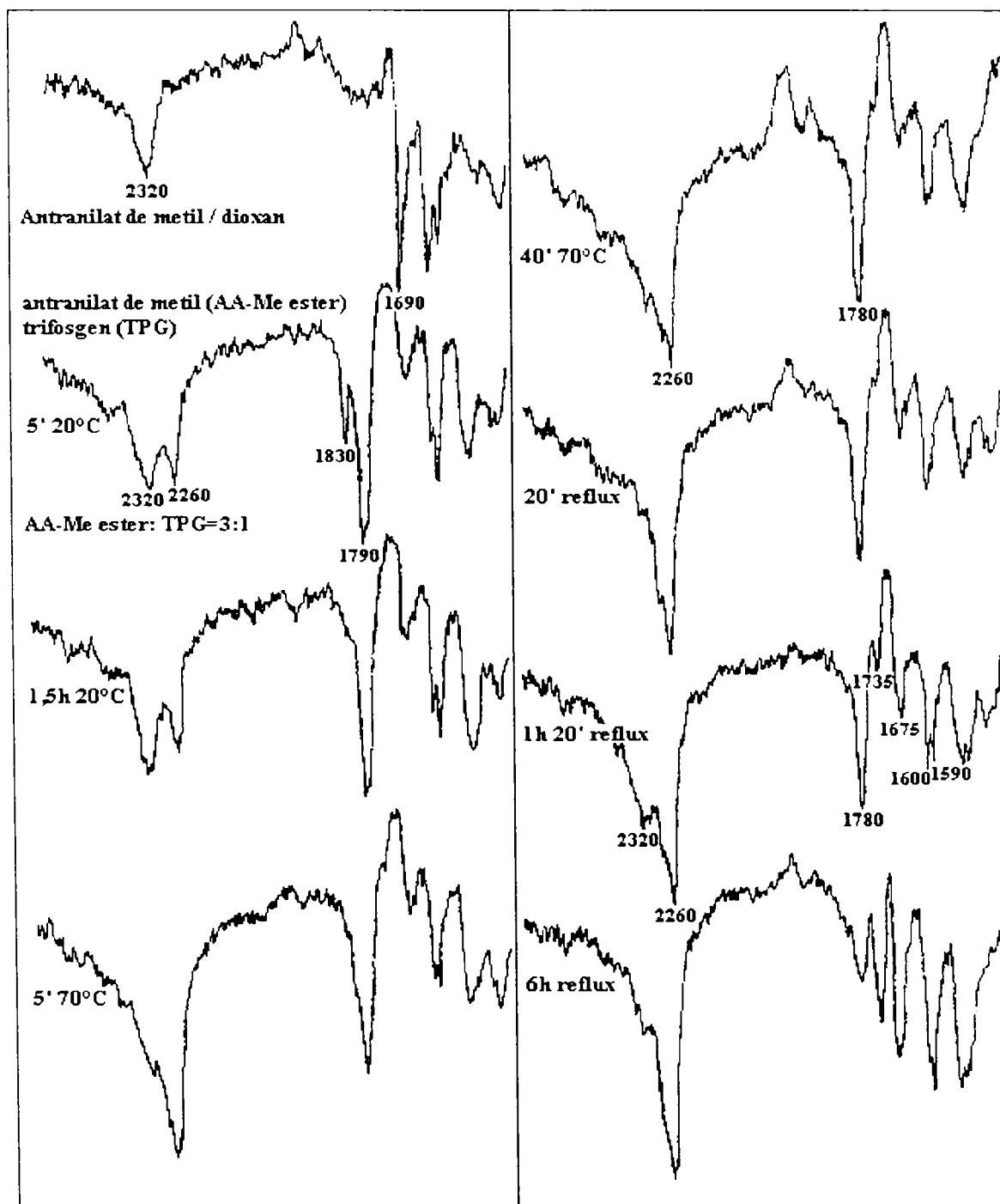


Figura 30.



Reacția antranilatului de benzil cu trifosgenul (Figura 31.) decurge similar ca în cazul acidului antranilic, putând avea loc hidroliza esterului printr-un mecanism de scindare acidă oxigen-benzil în prezența acidului clorhidric.

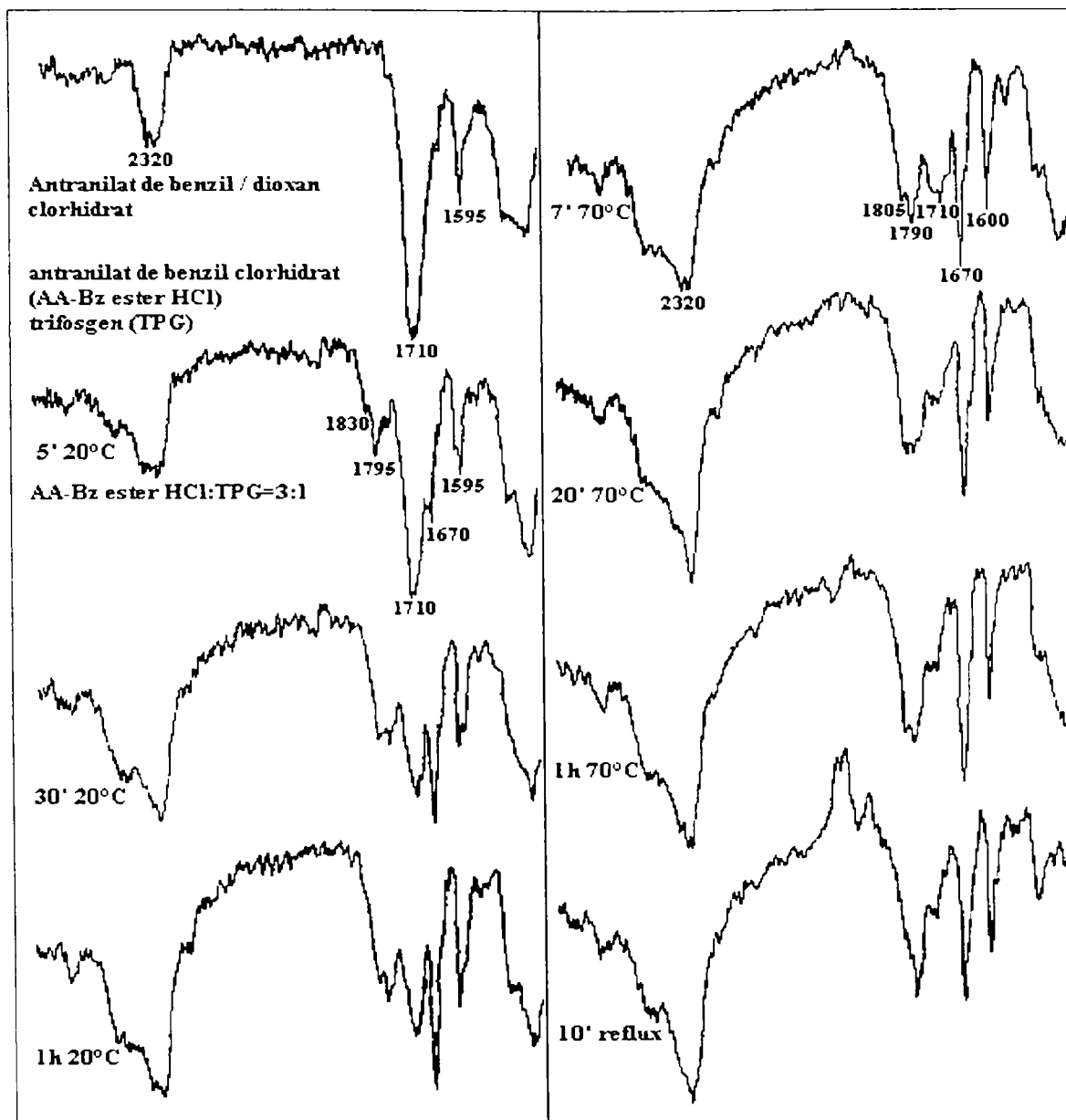


Figura 31.

### Concluzii:

În prima etapă a studiilor de sinteză au fost efectuate o serie de douăsprezece sinteze de anhidride isatoice și o sinteză de anhidridă 3-azaisatoică pornind de la derivații substituți corespunzători ai acidului antranilic și trifosgen în solvenți aprotici dipolari anhidrii, de tipul 1,4-dioxanului sau tetrahidrofuranului. Produsul de reacție brut a fost purificat prin recristalizare din etanol absolut, dioxan sau tetrahidrofuran. Randamentele obținute au fost cuprinse între 70% și 95%, rezultatele cele mai bune fiind obținute în cazul utilizării 1,4-dioxanului ca solvent de reacție. Producții de reacție au fost caracterizați prin punct de topire, analiză elementară cantitativă, spectroscopie de IR, spectrometrie de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN și spectrometrie de masă (MS). Din punct de vedere cantitativ, randamentele de reacție sunt comparabile cu cele prezentate în literatură pentru sintezele cu fosgen gazos sau în soluții standardizate, și superioare metodelor ce utilizează alți reactanți mai puțin reactivi, cum ar fi cloroformiații de alchil. În a doua etapă s-a realizat optimizarea reacției de sinteză a anhidridei isatoice urmărindu-se influența solventului, a excesului de trifosgen și a timpului de reacție asupra randamentului în anhidridă isatoică. Sintezele au decurs cu randamente de reacție cuprinse între 83,5 și 94,0%. În urma acestui studiu s-a dovedit că nu este

necesară utilizarea unui mare exces de trifosgen, randamentele corelate cu puritatea produșilor de reacție indică un optim la un mic exces de trifosgen (de doar 10%, sau chiar absența acestuia) pentru un timp de reacție de 3,5-5 ore.

Studiile reacțiilor trifosgenului cu acizii antranilici substituiți la nucleul aromatic și la atomul de azot al grupei aminice, prin spectroscopie de IR, au condus la elucidarea mecanismului de reacție în sintezele de anhidride isatoice, realizându-se totodată și corelații între structură și reactivitatea sistemelor de reacție studiate. Acestea au relevat o cale de reacție „neobișnuită” marcată de absența formării intermediarului izocianat pe parcursul reacției, intermediar pus în evidență în cazul reacției trifosgenului cu anilina. Această cale de reacție se explică prin blocarea reactivității grupei aminice sub formă de clorhidrat al acidului antranilic, favorizând atacul hidroxilului grupei carboxilice la atomul de carbon central din molecula trifosgenului. Acidul clorhidric necesar protonării grupei aminice din acidul antranilic, într-o primă etapă, este obținut prin descompunerea parțială a trifosgenului în prezența urmelor de apă din dioxan, reacție din care rezultă și difosgen, compus identificat prin spectroscopie de IR. Mecanismul de reacție propus indică o cale de reacție ce implică, în prima etapă, atacul nucleofil al hidroxilului grupării carboxilice al aminoacidului asupra grupei carbonilice din molecula trifosgenului cu obținerea unor intermediari cu structuri de anhidride mixte ale acidului *o*-aminobenzoic și trichlorometilcarbonatului, respectiv acidului cloroformic, urmată în a doua etapă, la temperaturi mai ridicate, de ciclizarea acestora la sistemul heterociclic al benzoxazindionelor corespunzătoare.

Reactivitatea acizilor antranilici substituiți la nucleul aromatic față de trifosgen a fost studiată calitativ prin spectroscopie de IR. Pentru acizii antranilici substituiți la nucleul aromatic cu substituenți donori de electroni, reacțiile trifosgenului efectuate cu acizii 6-metil, 4,5-dimetoxi și 3,4,5-trimetoxiantranilici au relevat un timp de reacție mai scurt pentru reacția de ciclizare la anhidridele isatoice corespunzătoare. Substituenții puternic atrăgători de electroni grefați pe nucleul aromatic al acidului antranilic scad viteza de reacție a etapei de ciclizare, fapt exemplificat în cazul reacțiilor acizilor 6-fluoro, 5-bromo, 3,5-dibromo, 3,5-dibromo-6-fluoro și 5-nitroantranilici cu trifosgenul. Scăderea reactivității a fost semnificativă în cazul acidului 3,5-dibromo-6-fluoro, 3,5-dibromoantranilic și, în mod deosebit, în cazul acidului 5-nitroantranilic, când reacția nu este finalizată nici după 12 ore de reflux și introducerea unui exces de trifogen pe parcursul sintezei. Reactivitatea scăzută a acestor compuși se reflectă asupra timpului de reacție și randamentelor în anhidridele isatoice corespunzătoare, observându-se valori mai scăzute a randamentelor, de 75-90%, comparativ cu valori de peste 90% în cazul derivaților cu substituenți respingători de electroni.

Reacțiile acizilor *N*-benzil și *N*-metilantranilici cu trifosgenul decurg cu o viteză de reacție sensibil mai mare decât cele cu acizi antranilici nesubstituiți la gruparea aminică. Viteza mărită a reacției de ciclizare la sistemul heterociclic benzoxazinic al anhidridei isatoice, corelată cu apariția unei benzi de absorbție ce ar putea fi atribuite unor intermediari cu structuri de clorură de carbamoil secundară sau trichlorometil-*N*-alchil-*N*-*o*-carboxifenilcarbamat, sugerează atacul moleculei trifosgenului la gruparea aminică a acidului antranilic. Cu toate acestea nu a fost pus în evidență intermediarul de tip izocianat, formarea acestuia fiind imposibilă în cazul intermediarilor carbamici disubstituiți la atomul de azot. Reacția antranilatului de metil cu trifosgenul comportă o cale de reacție diferită și formarea unor intermediari similari cu cei raportați în literatura de specialitate pentru reacția cu fosgenul. În condițiile blocării grupei carboxil prin funcționalizarea acesteia la grupare esterică, singura cale de reacție posibilă, în cazul antranilatului de metil, este atacul moleculei trifosgenului la gruparea aminică, în urma căruia se obține intermediarul *o*-carboximetil-fenilizocianat în echilibru cu cei doi intermediari cu structuri de clorură de carbamoil și trichlorometil-*N*-fenilcarbamat.

În concluzie bis(trichlorometil)carbonatul, cunoscut sub denumirea de trifosgen, este un excelent substitut al fosgenului în sintezele de anhidride isatoice, oferind siguranță în manipulare, o reactivitate comparabilă cu cea a fosgenului și superioară altor reactivi similari de ciclizare, cum ar fi cloroformiații.

### 1.3. REACȚII ALE ANHIDRIDEI ISATOICE CU NUCLEOFILI CU OXIGEN ȘI AZOT

Numărul mare de reacții chimice pe care le poate da anhidrida isatoică este determinat de varietatea reacțiilor ce pot avea loc la sistemul heterociclic. Acestea pot fi clasificate după trei tipuri:

- Reacții de substituții electrophile la nucleul aromatic;
- Reacții de substituție la atomul de azot;
- Reacții cu nucleofili.

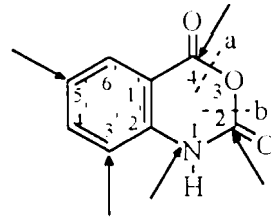
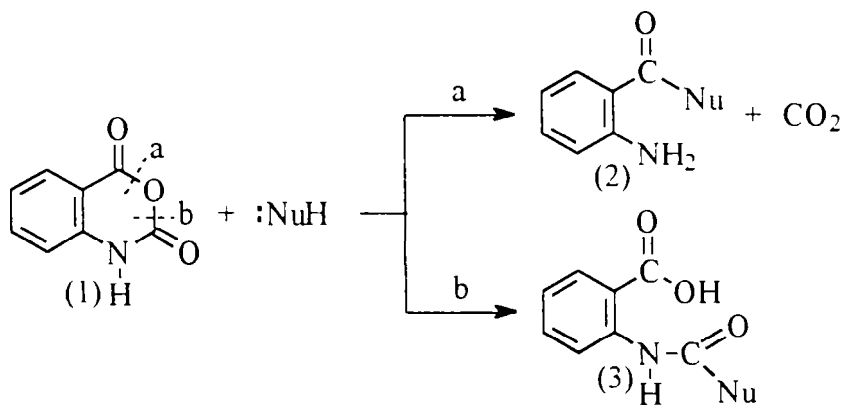


Figura 32.

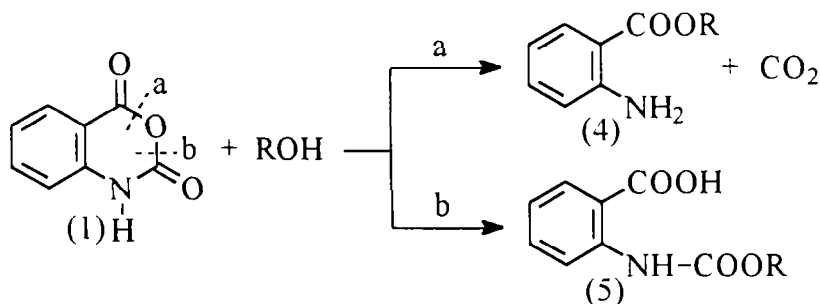
Reacțiile anhidridei isatoice cu nucleofili cu oxigen, azot, sulf sau carbon (Schema 8.) cu deschiderea ciclului oxazinic pe calea (a) sau (b) conduc la obținerea de diverși intermediari pentru sintezele organice. Reacțiile sunt adeseori însoțite de transpoziții intramoleculare cu reciclări, obținându-se alte clase de compuși heterociclici.



Schema 8.

#### 1.3.1. Reacții cu nucleofili cu oxigen - alcooli și fenoli

Dintre cei mai uzuali nucleofili cu oxigen pot fi amintiți: apa, alcoolii, fenolii, dar și alți compuși cu funcțiune compusă care își pot manifesta caracterul nucleofil prin atomul de oxigen. Anhidrida isatoică (1) reacționează cu alcoolii și fenolii obținându-se antranilați (4) pe calea (a), respectiv isatoați (5) pe calea (b). (Schema 9.)



Schema 9.

Reacția anhidridei isatoice cu alcoolii alifatici primari anhidrii, în prezența unor cantități catalitice de baze (hidroxid de sodiu, etoxid de sodiu, hidroxid de potasiu, trietilamină, carbonat de sodiu) sau acizi [Kolbe, H., 1884] decurge cu randamente bune la temperaturi moderate (~65°C) cu obținere de esteri ai acidului antranilic [Staiger, R.P., 1959] și dioxid de carbon. Alcoolii secundari au o reactivitate mai scăzută [Santilli, A.A., 1964], iar alcoolii terțiari, cum ar fi terț-butanolul, nu reacționează în condițiile amintite. Fenolii, mai puțin reactivi decât alcoolii, tratați cu anhidridă isatoică în dioxan și mici cantități de hidroxid de sodiu conduc la

fenilantraniții corespunzători [Meyer, E., 1884; Schmidt, G., 1889; Staiger, R.P., 1959]. După cum este de așteptat, substituții cu efect atrăgător de electroni greșiți pe nucleul aromatic vor scădea reactivitatea derivaților fenolici, anhidrida isatoică nereacționând cu polinitrofenolii și acidul salicilic.

În absența catalizei bazice alcoolii reacționează cu anhidrida isatoică la temperaturi ridicate (mai mari de 100°C) cu obținere de alchil isatoși cu diverse randamente (17-98%) [Kolbe, H., 1884; Heiman, D.H., 1978]. În funcție de condițiile de reacție se obțin ca produși secundari de reacție și antraniții corespunzători. Etanolul și izopropanolul conduc la randamente mari în isatoși și mici cantități de antraniți, iar terț-butanolul conduce la terț-butilisatoat (41%) fără izolarea antranițului ca produs secundar de reacție. În cazul alcoolilor primari și secundari se obțin și mici cantități de esteri, ca produși secundari de reacție, fapt nesemnălat în cazul alcoolilor terțiari. De asemenea anhidridele isatoice N-substituite conduc doar la antraniți.

### Rezultate și discuții:

Au fost studiate reacțiile anhidridei isatoice cu alcoolii și fenoli în prezența și absența catalizei bazice a hidroxidului de sodiu. Condițiile de reacție și rezultatele sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Reacțiile anhidridei isatoice cu nucleofili cu oxigen.

Nr.	ROH	Solvent	Cat.	Raport molar				t (°C)	timp (h)	η (%)	p.t. (°C)
				AI	ROH	Solv.	Cat.				
1.	n BuOH	n BuOH	-	1	22,76	-	-	118	6	75,6	83-84*
2.	n BuOH	n BuOH	NaOH	1	3	-	0,05	118	3	45	lichid
3.	i PrOH	i PrOH	-	1	21,3	-	-	82	15	65,8	149-151*
4.	i PrOH	i PrOH	NaOH	1	5,3	-	0,05	82	10	31,9	123-125*
5.	PhOH	dioxan	NaOH	1	1	4,8	0,05	101	9	38,3	67-70
6.	4-nitrofenol	dioxan	NaOH	1	1	4,8	0,05	101	9	31,6	107-110

\* topire cu descompunere

În absența catalizei se folosește un exces mare de alcool, acesta fiind și mediul de reacție, iar ca produs de reacție se obține isatoatul de alchil (5) cu randamente bune. În prezența unor cantități catalitice de hidroxid de sodiu se obțin esterii corespunzători ai acidului antranilic (4), randamentele fiind puțin mai mici [Milea, M., 1997] față de cele menționate în literatură.

Produșii de reacție au fost caracterizați prin punct de topire, spectroscopie de IR și spectrometrie de <sup>1</sup>H-RMN.

Spectrele de IR prezintă frecvențele caracteristice (în cm<sup>-1</sup>) corespunzătoare celor doi produși:

Pentru antranilat:  $\nu_{\text{NH}_2}$  3340, 3370 m;  $\delta_{\text{NH}_2}$  1650 m;  $\nu_{\text{NC}_{\text{arom}}}$  1250 m;

$\nu_{\text{C=O}_{\text{ester}}}$  1690, 1710 i;  $\nu_{\text{COC}_{\text{ester}}}$  1150, 1160 i

Pentru isatoat:  $\nu_{\text{NH}}$  3330 m;  $\nu_{\text{CN}}$  1530 m;  $\nu_{\text{OH}}$  3000 m;  $\nu_{\text{C=O}_{\text{acid}}}$  1720 m;

$\nu_{\text{C=O}_{\text{amida}}}$  1680 i;  $\nu_{\text{C=O}_{\text{ester}}}$  1730 s;  $\nu_{\text{CO}_{\text{carbamat}}}$  1210 i

De asemenea sunt prezente benzile caracteristice pentru substituții hidrocarbonați alchil și aril.

Spectrele de <sup>1</sup>H-RMN la 80MHz în sol. CDCl<sub>3</sub>-DMSO<sub>d6</sub> prezintă următoarele semnale pe scara δ (ppm).

Pentru antranilat:  $\text{NH}_2$  (δ=4,2-6,5) singlet larg;

$\text{H}_{\text{ar}}$  (δ=6,6-8) un grup de semnale specifice protonilor aromatici; semnalele specifice protonilor din grupele alchil.

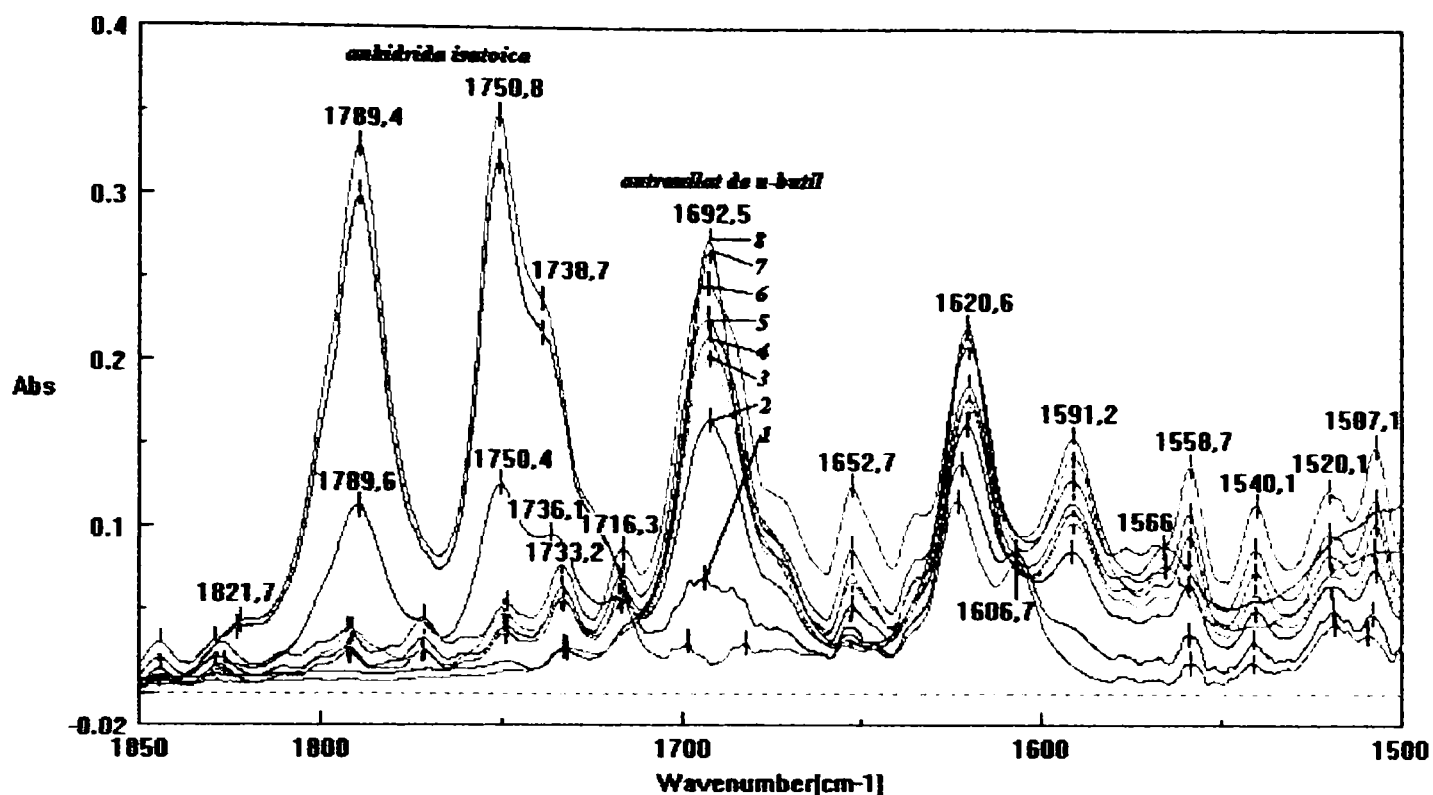
Pentru isatoați:  $\text{COOH}$  ( $\delta=10,2-11,6$ ) singlet larg la valori mici ale câmpului;  
 $\text{Ar-NH-CO-Alch}$  ( $\delta=8-10$ ) singlet; un semnal corespunzător protonului de la atomul de azot amidic  
 $\text{H}_{\text{ar}}$  ( $\delta=7-8$ ) un grup de semnale specifice protonilor aromatici;  
 semnalele specifice protonilor din grupele alchil la valori mai mari ale câmpului.

### 1.3.2. Considerații asupra mecanismului reacției anhidridei isatoice cu n-butanol în prezența și absența catalizei bazice.

Studiul reacției anhidridei isatoice cu n-butanolul în prezența și absența catalizei bazice a fost realizat prin spectroscopie de IR, rezultatele obținute fiind în concordanță cu datele experimentale din sinteze. S-a efectuat un studiu preliminar al reacției anhidridei isatoice (AI) cu n-butanolul (n-BuOH) în prezența catalizei bazice a trietilaminei (TEA) la un raport molar anhidridă isatoică : n-butanol : trietilamină de 1 : 1 : 1 conform stoichiometriei de reacție. S-au dizolvat 122,34 mg ( $7,5 \cdot 10^{-4}$  moli) anhidridă isatoică în 20 ml dioxan, peste care s-au introdus 68,6  $\mu\text{l}$  (55,6 mg;  $7,5 \cdot 10^{-4}$  moli) n-butanol și 105  $\mu\text{l}$  (75,9 mg;  $7,5 \cdot 10^{-4}$  moli) trietilamină. Pentru surprinderea transformării reactanților în intermediari și apoi în produși, reacția a fost urmărită după un grafic de timp și de temperatură în domeniul spectroscopic 1850-1500  $\text{cm}^{-1}$  corespunzător vibrațiilor de valență  $\nu_{\text{C=O}}$  din reactanți și produși de reacție. După 1 oră și 30 minute la 20°C nu a fost observată nici o evoluție a reacției, în spectrele înregistrate fiind prezente doar benzile de absorbție ale anhidridei isatoice corespunzătoare  $\nu_{\text{C=O}}$  esteric la 1789,4  $\text{cm}^{-1}$  și  $\nu_{\text{C=O}}$  amidic la 1750,8  $\text{cm}^{-1}$ . Reactanții au fost încălziți la temperatura de reflux (114-116°C) timp de 1 oră, spectrele înregistrate la intervale de 15 minute nu au indicat o modificare a intensității benzilor de absorbție corespunzătoare anhidridei isatoice sau apariția altor benzi de absorbție care să indice o evoluție a reacției. Reacția a fost în continuare studiată prin modificarea concentrației n-butanolului, mărindu-se raportul molar anhidridă isatoică n-butanol : trietilamină la 1 : 10 : 1 (timp de reacție: 1 oră la reflux), apoi la 1 : 30 : 2 (timp de reacție: 30 minute la reflux), la 1 : 100 : 2 (timp de reacție: 40 minute la reflux), și în final până la 1 : 200 : 2 (timp de reacție: 30 minute la reflux). S-a observat o evoluție semnificativă a reacției, marcată prin scăderea importantă a benzilor de absorbție corespunzătoare anhidridei isatoice, doar la un raport molar de 1 : 100, după 30 minute de reflux, reacția nefiind finalizată nici după 1 oră de reflux la un raport molar de 1 : 200. Aceste observații experimentale au condus la utilizarea unui mare exces de n-butanol în reacția cu anhidrida isatoică.

#### Reacția anhidridei isatoice cu n-butanolul în cataliză bazică

S-au dizolvat 91,8 mg ( $5,625 \cdot 10^{-4}$  moli) anhidridă isatoică într-o soluție de 15 ml (12,15 g; 0,1639 moli) n-butanol și 5 ml dioxan, peste care s-au adăugat apoi 79  $\mu\text{l}$  (56,9 mg;  $5,625 \cdot 10^{-4}$  moli) trietilamină. Raportul molar anhidridă isatoică : n-butanol : trietilamină a fost de 1 : 291,4 : 1 corespunzător unei concentrații de  $28,125 \cdot 10^{-3}$  echivalenți anhidridă isatoică. Reacția a fost condusă la temperatura de reflux a masei de reacție de 114-116°C. Din datele spectroscopice înregistrate în domeniul 1850-1500  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 33.) corespunzător vibrațiilor de valență a grupelor carbonil  $\nu_{\text{C=O}}$  se pot trage următoarele concluzii.



Reacția anhidridei isatoice cu n-butanolul în prezența trietilaminei, la temperatura de reflux

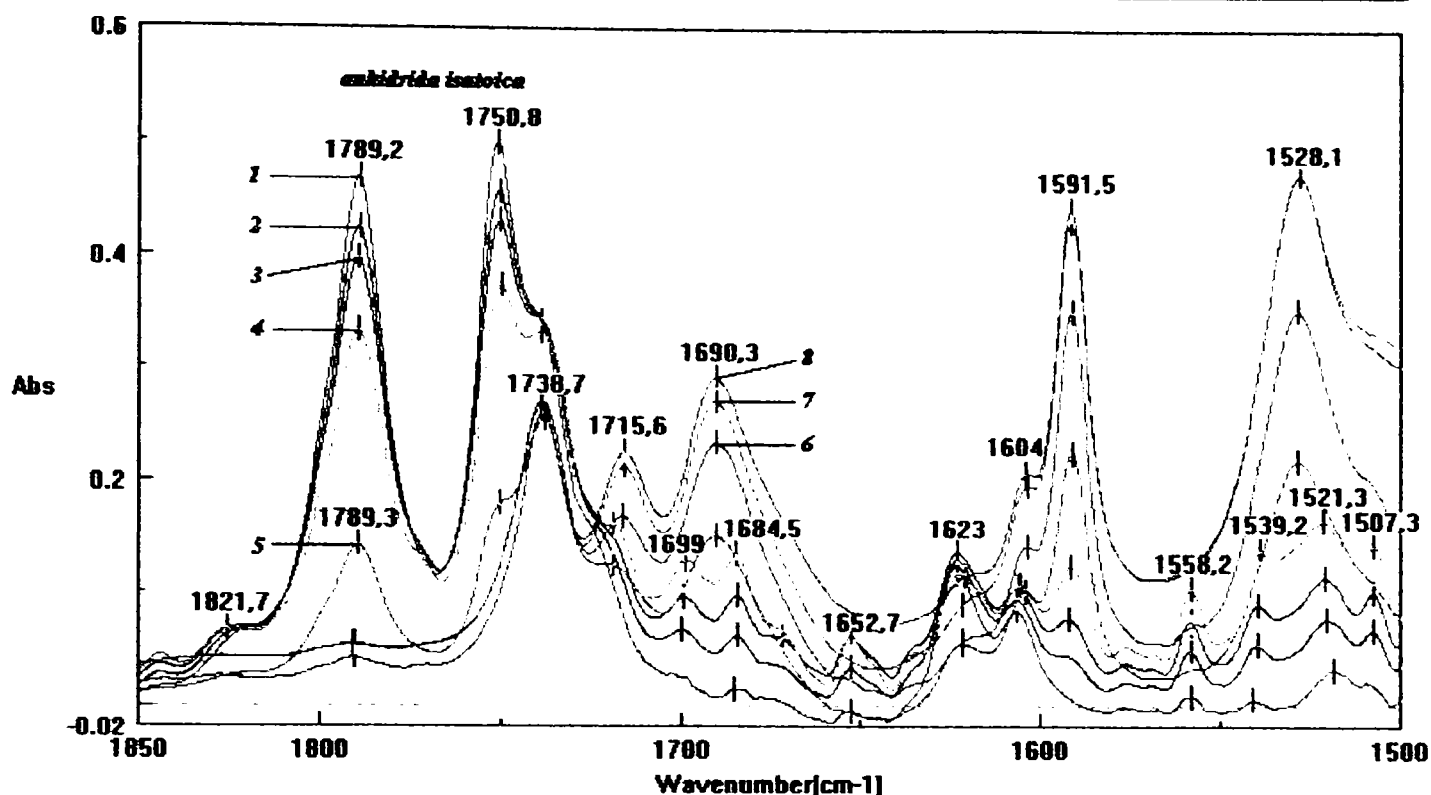
- |  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| — 1 – spectrul la 15' de reacție;  | — 5 – spectrul la 1h 30' de reacție;  |
| — 2 – spectrul la 30' de reacție;  | — 6 – spectrul la 2h 30' de reacție;  |
| — 3 – spectrul la 45' de reacție;  | — 7 – spectrul la 8h 30' de reacție;  |
| — 4 – spectrul la 1h de reacție;   | — 8 – spectrul la 20h 30' de reacție; |
| — anhidridă isatoică, n-butanol și trietilamină la timpul zero de reacție. |                                       |

Figura 33.

Reacția anhidridei isatoice cu n-butanolul în prezența catalizei bazice a trietilaminei conduce la un singur produs de reacție: antranilatul de n-butil. Banda corespunzătoare vibrației de valență  $\nu_{C=O}$  din ester (antranilatul de butil) la  $1692,5 \text{ cm}^{-1}$  este prezentă după 15 minute de reacție (spectrul nr. 1.), intensitatea acesteia crescând odată cu perfectarea reacției. O evoluție mai pronunțată a reacției este evidențiată după 30 minute de reacție (spectrul nr. 2.), evidențiată de scăderea în intensitate a benzilor de absorbție din anhidrida isatoică corespunzătoare  $\nu_{C=O}$  esterice la  $1789,4 \text{ cm}^{-1}$  și  $\nu_{C=O}$  amidic la  $1750,8 \text{ cm}^{-1}$ . Banda corespunzătoare  $\nu_{C=O}$  amidic la  $1750,8 \text{ cm}^{-1}$  din anhidrida isatoică prezintă un umăr la  $1736,1$ , care apoi se concentrează sub forma unei benzi slabe de absorbție la  $1733,2$  și  $1716,3 \text{ cm}^{-1}$  atribuite  $\nu_{C=O}$  din intermediarul cu structură de acid carbamic,  $\text{BuO-CO-C}_6\text{H}_4\text{-NH-CO-OH}$ , obținut în urma atacului butanolului la carbonilul esterice (C4, conform Schemei 32.) al sistemului heterociclic benzoxazinic din anhidrida isatoică (spectrele nr. 3-6.). Intensitatea acesteia scade până la dispariție după 9 ore de reflux al masei de reacție când reacția poate fi considerată perfectată. Benzile de absorbție de la  $1620,6$  și  $1591,2 \text{ cm}^{-1}$  sunt atribuite vibrațiilor de schelet ( $S_k: \nu_{C=C} + \delta_{CH}$ ) ale sistemului aromatic din produsul de reacție.

### Reacția anhidridei isatoice cu n-butanolul în absența catalizei bazice

S-au dizolvat  $91,8 \text{ mg}$  ( $5,625 \cdot 10^{-4}$  moli) anhidridă isatoică într-o soluție de  $15 \text{ ml}$  ( $12,15 \text{ g}$ ;  $0,1639$  moli) n-butanol și  $5 \text{ ml}$  dioxan. Raportul molar anhidridă isatoică : n-butanol a fost de  $1 : 291,4$  corespunzător unei concentrații de  $28,125 \cdot 10^{-3}$  echivalenți anhidridă isatoică. Reacția a fost condusă la temperatura de reflux a masei de reacție de  $114\text{-}116^\circ\text{C}$ . Din datele spectroscopice înregistrate în domeniul  $1850\text{-}1500 \text{ cm}^{-1}$  (Figura 34.) corespunzător vibrațiilor de valență a grupelor carbonil  $\nu_{C=O}$  se pot trage următoarele concluzii.



Reacția anhidridei isatoice cu n-butanolul, la temperatura de reflux

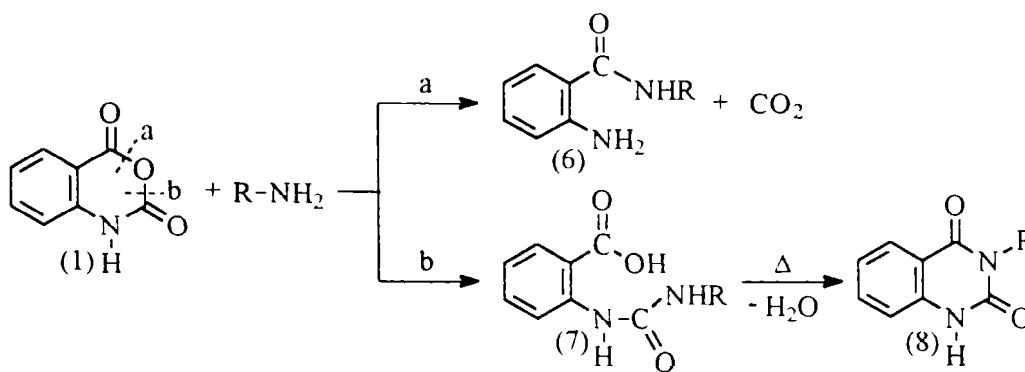
- |  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| — 1 — spectrul la 1h 30' de reacție la 50°C; | — 5 — spectrul la 8h 50' de reacție;  |
| — 2 — spectrul la 2h de reacție;             | — 6 — spectrul la 19h 50' de reacție; |
| — 3 — spectrul la 2h 45' de reacție;         | — 7 — spectrul la 30h 50' de reacție; |
| — 4 — spectrul la 3h 50' de reacție;         | — 8 — spectrul la 44h 20' de reacție; |

Figura 34.

Reacția anhidridei isatoice cu n-butanolul în absența catalizei bazice conduce la doi produși de reacție: isatoatul de n-butil și antranilatul de n-butil. Scăderea în intensitate a benzilor de absorbție din anhidrida isatoică corespunzătoare  $\nu_{C=O}$  esteric la  $1789,2 \text{ cm}^{-1}$  și  $\nu_{C=O}$  amidic la  $1750,8 \text{ cm}^{-1}$  (spectrele nr. 1- 4.) este însoțită de apariția unui umăr la  $1738,7 \text{ cm}^{-1}$  care se centrează sub forma unei benzi de absorbție atribuită vibrației de valență  $\nu_{C=O}$  din isatoatul de n-butil,  $\text{BuO-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$ , a cărei intensitate rămâne aproximativ constantă (spectrele nr. 5-8.) pe întreg parcursul reacției. Aceasta confirmă tendința de formare a isotoaților, drept compuși majoritari, în reacția anhidridei isatoice cu alcoolii în absența catalizei bazice, ce constă în atacul butanolului la carbonilul amidic (C2, conform Schemei 32.) al sistemului benzoxazinic din anhidrida isatoică. Reacția concurentă ce constă în atacul butanolului la carbonilul esteric (C4) al sistemului benzoxazinic din anhidrida isatoică cu obținerea antranilatului de n-butil este evidențiată prin prezența benzii de absorbție corespunzătoare vibrației de valență  $\nu_{C=O}$  din ester (antranilatul de butil) la  $1690,3 \text{ cm}^{-1}$  a cărei intensitate crește odată cu perfectarea reacției. Se observă că această bandă este asimetrică fiind ușor lărgită înspre valori mai mici ale numărului de undă, ceea ce indică suprapunerea cu banda de absorbție corespunzătoare vibrației de valență  $\nu_{C=O}$  din grupa carboxil a isotoatului de n-butil,  $\text{BuO-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$ . Această suprapunere a fost confirmată prin înregistrarea separată și comună a spectrelor acidului antranilic și antranilatului de metil. Benzile de absorbție centrate la  $1715,6 \text{ cm}^{-1}$  și  $1528 \text{ cm}^{-1}$   $\nu_{CN}$  (în carbamați monosubstituiți) au fost atribuite isotoatului de n-butil. Benzile de absorbție de la  $1623$ ;  $1620,6$ ;  $1604$  și  $1591,5 \text{ cm}^{-1}$  sunt atribuite vibrațiilor de schelet (Sk:  $\nu_{C=C} + \delta_{CH}$ ) ale sistemului aromatic din reactanți și produșii de reacție.

## 1.3.3. Reacții cu nucleofili cu azot - amine alifatică și aromatică

Anhidrida isatoică reacționează cu compuși care prezintă caracter nucleofil prin atomul de azot, reacții adeseori urmate de transpoziții și reciclizări cu obținere de noi sisteme heterociclice.



Schema 10.

Reacția anhidridei isatoice (1) cu aminele (Schema 10.) decurge în mod diferit. Aminele primare și secundare cu radicalul hidrocarbonat puțin voluminos reacționează cu anhidrida isatoică pe calea (a) cu formarea de antranilamide substituie (6). Aminele terțiare și cele cu grupe alchil voluminoase reacționează cu anhidrida isatoică pe calea (b) [Staiger, R.P., 1959; Bunnet, J.F., 1966] cu formare de acizi o-ureidobenzoici (7) care, la încălzire prin eliminarea apei [Staiger, R.P., 1948], se ciclizează la 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazoline (8).

## Rezultate și discuții

Au fost studiate reacțiile anhidridei isatoice cu aminele alifatică primare, secundare și terțiare, respectiv cu aminele aromatică, în prezența sau absența catalizei bazice a hidroxidului de sodiu. Condițiile de reacție și rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Reacțiile anhidridei isatoice cu amine.

Nr.	Amină	Solvent	Cataliz.	Raport molar				t (°C)	Timp de reacție (h)	Prođuși de reacție	$\eta$ (%)	p.t. (°C)
				AI	Amină	DMF	NaOH					
1.	metil-amină	H <sub>2</sub> O 0°C DMF	NaOH 0,2 M	1	5	8,4	1	0-3	6,5	(6) (7)	79,8 20,1	164-170 179-181
2.	etil-amină	H <sub>2</sub> O 0°C DMF	NaOH 0,2 M	1	5	8,4	1	0-3	6,5	(6) (7)	56,1 43,8	151-155 183-185
3.	n-propil-amină	H <sub>2</sub> O 0°C DMF	NaOH 0,2 M	1	5	8,4	1	0-3	4,5	(6) (7)	9,2 41,1	101-103 152-154
4.	izobutil-amină	H <sub>2</sub> O 0°C DMF	NaOH 0,2 M	1	5	8,4	1	0-3	5,5	(6) (7)	40,7 58,1	127-130 108-111,5
5.	2-amino-butan	H <sub>2</sub> O 0°C DMF	NaOH 0,2 M	1	5	8,4	1	0-3	6	(6) (7)	37,3 62,1	** 159-163
6.	t-butil-amină	H <sub>2</sub> O 0°C DMF	NaOH 0,2 M	1	5	8,4	1	0-3	5,5	(6) (7)	2,55 37,3	120,5-123 162-164
7.	ciclohexil-amină	H <sub>2</sub> O 0°C DMF	NaOH 0,2 M	1	5	8,4	1	0-3	6	(6) (7)	31,5 68,4	175-179 155-158
8.	benzil-amină	H <sub>2</sub> O 0°C DMF	NaOH 0,2 M	1	5	8,4	1	0-3	6	(6) (7)	45,6 54,3	145-150 158-161
9.	dietil-amină	dietil-amină	-	1	5	-	-	20-24	6,5	(6) (7)	42,4 56,6	** 135-138
10.	anilină	H <sub>2</sub> O dioxan 40%	NaOH 0,2 M	1	5	-	1,25	0-3	2	(6)	19,2	115-117
11.	anilină	H <sub>2</sub> O	-	1	5	-	-	0-3	2	(7)	47,8	107-108,5

\*\* punct de topire cu descompunere  
ulei cu tendință de cristalizare

(6) N-alchil-antranilamida, respectiv N-aril-antranilamida

(7) acid N'-alchil(aril)-N-o-ureidobenzoic

DMF - dimetilformamidă



Prođușii de reacție au fost caracterizați prin punct de topire, spectroscopie de IR și spectrometrie de <sup>1</sup>H-RMN.

Spectrele de IR prezintă frecvențele caracteristice (în cm<sup>-1</sup>) corespunzătoare celor doi produși: antranilamidelor și acizilor o-ureidobenzoici.

Pentru antranilamide:  $\nu_{\text{NH}_2}$  3300-3500 m;  $\nu_{\text{C=O}_{\text{amide}}}$  1630-1695

Pentru acizii o-ureidobenzoici:  $\nu_{\text{OH}}$  ~3000; benzile ureice II 1590-1640 și III 1370-1430

De asemenea sunt prezente benzile caracteristice pentru substituenții hidrocarbonați alchil și aril.

Spectrele de <sup>1</sup>H-RMN la 80MHz în sol.CDCl<sub>3</sub>-DMSOd<sub>6</sub> prezintă următoarele semnale pe scara  $\delta$  (ppm).

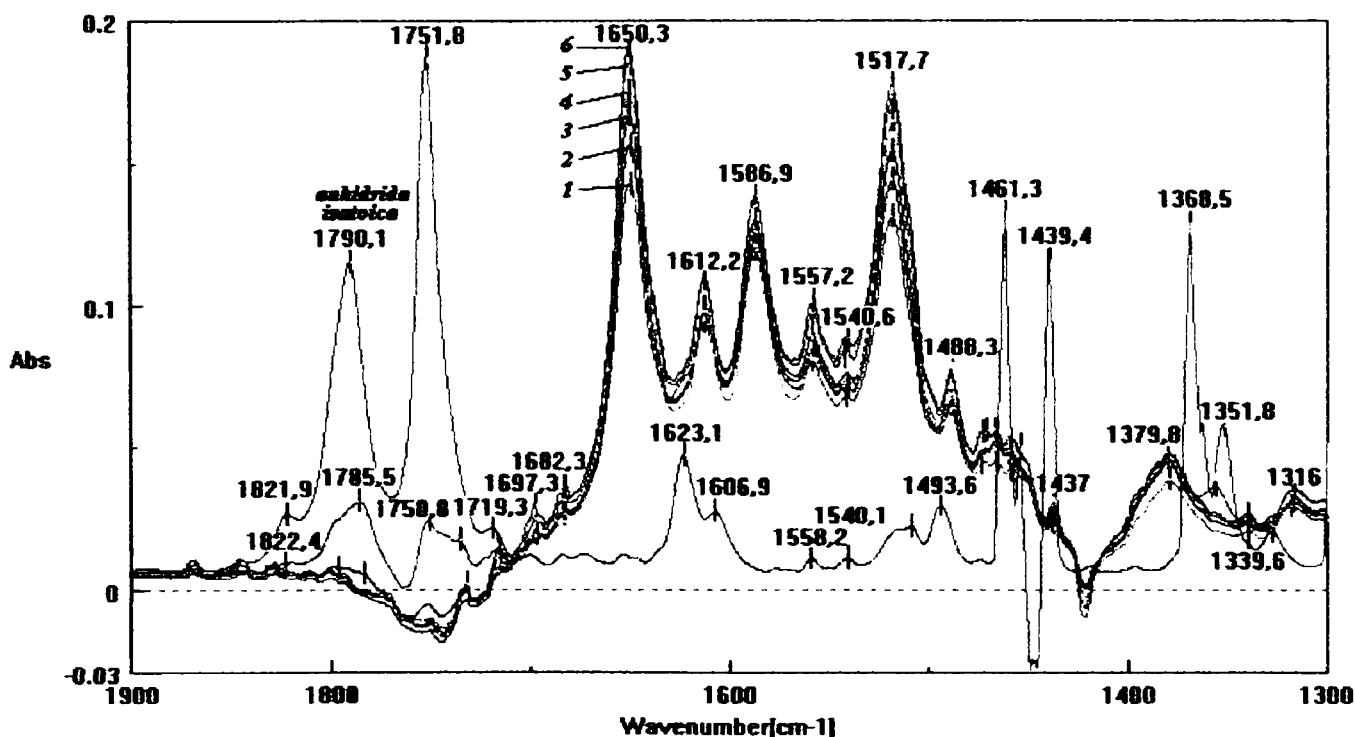
Pentru antranilamide: Ar-NH<sub>2</sub>  $\delta$ =3,4-4, singlet larg; NH amidic  $\delta$ =6,1-7,2, singlet larg;  
 H<sub>ar</sub> protonii aromatici  $\delta$ =6,5-7,9;  
 semnalele de rezonanță specifice protonilor din grupele alchil.

Pentru acizii

o-ureidobenzoici: COOH  $\delta$ =9,8-11, singlet larg;  
 Ar-NH-CO-NH-Alch amidic  $\delta$ =7,1-8,1, singlet larg;  
 Ar-NH-CO-NH-Alch amidic  $\delta$ =6,5-7,4, singlet larg;  
 H<sub>ar</sub> protonii aromatici  $\delta$ =6,6-8,4;  
 semnalele de rezonanță specifice protonilor din grupele alchil.

### 1.3.4. Considerații asupra mecanismului reacției anhidridei isatoice cu n-butilamina

Reacția anhidridei isatoice cu n-butilamina în soluție de diclorometan a fost urmărită prin spectroscopie de IR, rezultatele obținute fiind în concordanță cu datele experimentale din sinteze. S-au dizolvat 112,3 mg ( $7,5 \cdot 10^{-4}$  moli) anhidridă isatoică în 20 ml diclorometan, peste care s-au adăugat 74,4  $\mu$ l (54,9 mg,  $7,5 \cdot 10^{-4}$  moli). Raportul molar anhidridă isatoică : n-butil-amină a fost de 1:1 corespunzător unei concentrații de  $37,5 \cdot 10^{-3}$  echivalenți anhidridă isatoică. Reacția a fost condusă la temperatura camerei de 22°C. Din datele spectroscopice înregistrate în domeniul 1850-1500 cm<sup>-1</sup> (Figura 35.) corespunzător vibrațiilor de valență a grupelor carbonil  $\nu_{\text{C=O}}$  se pot trage următoarele concluzii.



Reacția anhidridei isatoice cu n-butilamina la temperatura camerei

- 1 – spectrul la 4' de reacție;
- 2 – spectrul la 6' de reacție;
- 3 – spectrul la 10' de reacție;
- anhidridă isatoică.
- 4 – spectrul la 20' de reacție;
- 5 – spectrul la 24' de reacție;
- 6 – spectrul la 42' de reacție;

Figura 35.

Reacția anhidridei isatoice cu n-butilamina în soluție de diclorometan conduce la doi produși de reacție: n-butilantranilamida și N-butil-N'-o-carboxifeniluree sau acid o-ureido-benzoic. Din primele momente ale reacției se observă o scădere semnificativă a intensității benzilor de absorbție din anhidrida isatoică corespunzătoare  $\nu_{C=O}$  esteric la  $1790,1 \text{ cm}^{-1}$  și  $\nu_{C=O}$  amidic la  $1751,8 \text{ cm}^{-1}$  (spectrul nr. 1.) și apariția benzilor corespunzătoare vibrațiilor de valență  $\nu_{C=O}$  ale produșilor de reacție. Formarea n-butilantranilamidei, ca produs de reacție, în urma atacului n-butilaminei la carbonilul esteric (C4, conform Figurii 32.) al sistemului benzoxazinic din anhidrida isatoică este evidențiată prin prezența benzii intense de la  $1650,3 \text{ cm}^{-1}$  atribuită  $\nu_{C=O}$  amidic și de banda de intensitate medie de la  $1557,2 \text{ cm}^{-1}$  atribuită  $\nu_{C-N} + \delta_{N-H}$ . Formarea N-butil-N'-o-carboxifenilureei, ca produs de reacție, în urma atacului n-butilaminei la carbonilul amidic (C2) al sistemului benzoxazinic din anhidrida isatoică este evidențiată prin prezența benzilor medii la  $1612,2 \text{ cm}^{-1}$  și  $1586,9 \text{ cm}^{-1}$  atribuite  $\nu_{C=O} + \delta_{N-H} + \nu_{C-N}$  („bandă ureică II”), respectiv a benzii de la  $1379,8 \text{ cm}^{-1}$  ușor lărgite atribuite  $\nu_{C=O} + \delta_{N-H} + \nu_{C-N}$  („bandă ureică III”). Acestea se pot suprapune însă cu benzile de absorbție corespunzătoare vibrațiilor de schelet (Sk:  $\nu_{C=C} + \delta_{CH}$ ) ale sistemului aromatic din produșii de reacție.

### 1.3.5. Reacții cu $\alpha$ -aminoacizi

Reacțiile anhidridei isatoice cu diverși  $\alpha$ -aminoacizi urmăresc protejarea grupării aminice din  $\alpha$ -aminoacid. Această reacție poate constitui o primă etapă în sinteze chimice de peptide. Aminoacizii au fost esterificați (Schema 11.) cu clorură de tionil și metanol anhidru [Brenner, M., 1953] utilizând o variantă de reacție într-o singură etapă.



Schema 11.

Reacția esterilor metilici ai  $\alpha$ -aminoacizilor cu anhidrida isatoică decurge în dimetilformamidă (DMF) obținându-se antranilamidele substituie corespunzătoare (aminoacizilor sau peptidelor) [Koul, A.K., 1973]. Condițiile de reacție și rezultatele obținute la esterificarea  $\alpha$ -aminoacizilor sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6. Reacțiile de esterificare ale aminoacizilor.

Nr	Aminoacid	Raport molar			t (°C)	timp (h)	$\eta$ (%)	p.t.* (°C)
		$\alpha$ -AA	$\text{SOCl}_2$	$\text{CH}_3\text{OH}$				
1.	glicină	1	1,1	7,5	40	0,75	96	174,5-177
2.	acid aspartic	1	2,3	16,2	60	13	46	**
3.	metionină	1	1,1	10,1	0	48	68,9	149-151
4.	tirosină	1	1,1	10,1	40	5	96,5	187,5-190
5.	leucină	1	1,1	7,5	40	4	97,7	147,5-149

\* topire cu descompunere

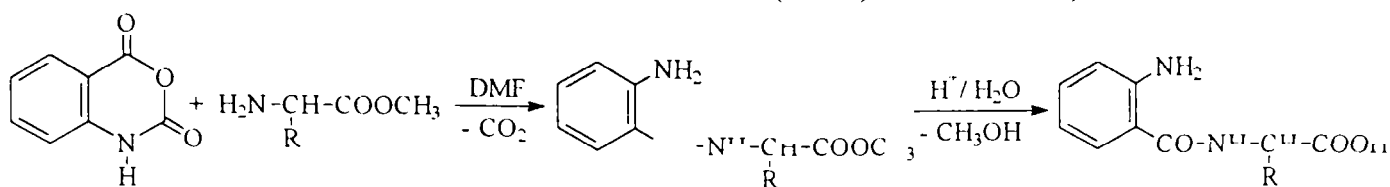
\*\*ulei cu tendință de cristalizare

În cazul esterificării acidului aspartic, prin operația de purificare s-a obținut esterul liber \*\*, în celelalte cazuri s-au obținut clorhidrații esterilor metilici ai  $\alpha$ -aminoacizilor.

Produșii de reacție au fost caracterizați prin punct de topire și spectroscopie de IR.

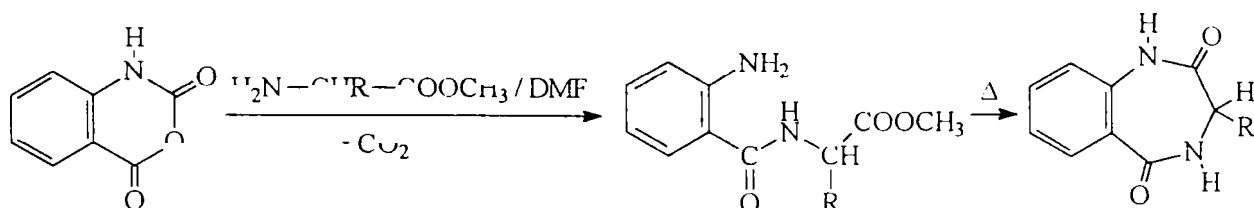
Spectrele de IR prezintă frecvențele caracteristice (în  $\text{cm}^{-1}$ ) clorhidraților  $\alpha$ -aminoacizilor esterificați:  $\nu_{C=O_{\text{ester}}}$  1740 i;  $\nu_{COC_{\text{ester}}}$  1050, 1250 i;  $\nu_{\text{NH}_3^+}$  2960 m; benzi de combinație și armonici superioare specifice aminoacizilor 2620, 2680 m-i;  $\delta_{\text{NH}_3^+}$  1520, 1575 m.

Reacțiile anhidridei isatoice cu esterii metilici ai aminoacizilor decurg la refluxul unor cantități echimolare de reactanți în dimetilformamidă (DMF) conform reacției. (Schema 12.)



Schema 12.

În timpul reacției este posibilă ciclizarea esterului metilic al N-o-aminobenzoil- $\alpha$ -amino-acidului (Schema 13.) la compusul cu structură benzodiazepinică [Kim, D.H., 1975; Gates, M., 1980; Suesse, M., 1984], reacție secundară favorizată de temperaturile ridicate și un timp lung de reacție.



Schema 13.

Esterul aminoacidului protejat este supus hidrolizei într-o soluție de acid clorhidric (1N) la o temperatură de 60-70°C. Condițiile de reacție și rezultatele sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Reacțiile anhidridei isatoice cu esterii ai aminoacizilor.

Nr	Aminoacid esterificat	Raport molar $\alpha$ -AA : AI : DMF	t (°C)	timp (h)	$\eta_1$ (%)	$\eta_2$ (%)	p.t.* (°C)
1.	aminoacetat de metil	1 1 25,9	reflux	7,5	48,7	42,9	167-170
2.	2-aminodimetil succinat	1 1 25,4	reflux	5	-	36,7	195-199

\* topire cu descompunere

$\eta_1$  randament în aminoacid N-protejat esterificat

$\eta_2$  randament în aminoacid N-protejat liber

Prođușii de reacție au fost caracterizați prin punct de topire, spectroscopie de IR și spectrometrie de  $^1\text{H}$ -RMN.

Spectrele de IR prezintă frecvențele caracteristice (în  $\text{cm}^{-1}$ ) aminoacizilor protejați cu radicalul 2-aminobenzoil la grupa aminică:  $\nu_{\text{NH}_2}$  2900-3100 m;  $\nu_{\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}}$  1690 i;  $\nu_{\text{NH}_{\text{amida}}}$  3400, 3200 m;  $\nu_{\text{C}=\text{O}_{\text{acid}}}$  1650 i;  $\nu_{\text{CO}_{\text{acid}}}$  1280 i. De asemenea sunt prezente frecvențele caracteristice pentru substituenții alchil și aril.

Spectrele de  $^1\text{H}$ -RMN la 80MHz în sol.  $\text{CDCl}_3$ - $\text{DMSO}_d_6$  prezintă următoarele semnale pe scara  $\delta$  (ppm):  $\text{COOH}$   $\delta=10,4-11,4$ , singlet larg;  $\text{Ar-NH-CO-Alch}$   $\delta=8,4-8,6$ , singlet larg;  $\text{Ar-NH}_2$   $\delta=3,2-3,9$ , singlet larg;  $\text{H}_{\text{ar}}$   $\delta=6,9-8,1$  și semnale specifice protonilor din grupele alchil.

## Concluzii

Reacțiile anhidridei isatoice cu reactanți nucleofili cu oxigen și azot decurg cu scindarea heterociclului benzoxazinic al anhidridei isatoice în două moduri. Primul constă în atacul reactantului nucleofil la carbonilul (C4) esteric, mai reactiv, cu formarea derivatului acidului antranilic (esteri și antranilamide) și eliminare de dioxid de carbon, iar al doilea mod constă în atacul reactantului nucleofil la carbonilul (C2) amidic, cu formarea derivatului acidului isatoic (isatoați și acizi *o*-ureidobenzoici). Modul în care are loc scindarea nucleului benzoxazinic, precum și raportul în care se obțin derivații corespunzători, sunt dependente de caracterul nucleofil al reactantului, volumul radicalului hidrocarbonat al acestuia și condițiile de reacție (solvent, catalizator, temperatură).

Astfel, reacțiile anhidridei isatoice cu alcooli în absența catalizatorului au condus la formarea isatoaților de alchil cu randamente bune, prezența catalizei bazice favorizând formarea antranilaților de alchil cu randamente mai mici decât cele menționate în literatură. Se poate observa că alcoolii primari prezintă o reactivitate mai mare decât alcoolii secundari în reacția cu anhidrida isatoică, atât în prezența, cât și în absența catalizei bazice. De asemenea, după cum era de așteptat, fenolii prezintă o reactivitate mai scăzută decât cea a alcoolilor, reacția cu anhidrida isatoică decurgând cu randamente modeste doar în cataliză bazică.

Dintre reacțiile anhidridei isatoice cu reactanți nucleofili cu azot s-au efectuat reacțiile cu amine alifatic primare, secundare, aromatice și  $\alpha$ -aminoacizi esterificați.

Au fost realizate o serie de sinteze cu amine alifatic primare, urmărindu-se influența volumului radicalului hidrocarbonat și a solventului asupra modului de scindare a ciclului benzoxazinic al anhidridei isatoice. În dioxan, la reflux se obține alchilamida, care reacționează în continuare cu anhidrida isatoică conducând la un produs de reacție amorf cu punct de topire ridicat. Într-un amestec de solvenți, conținând apă și dimetilformamidă, în prezența catalizei bazice, la temperaturi scăzute, s-au obținut atât amidele cât și acizii *o*-ureidobenzoici corespunzători. În acest caz se observă faptul că un volum mic al radicalului hidrocarbonat favorizează obținerea amidelor, pe când aminele cu rest alchil voluminos conduc la acizi *o*-ureidobenzoici. În cazul reacțiilor anhidridei isatoice cu aminele secundare s-au obținut rezultate asemănătoare. Reacțiile cu aminele aromatice au fost urmărite atât în prezența cât și în absența catalizei bazice. În prezența catalizatorului s-au obținut cu randamente modeste amide și cantități foarte mici de acid *o*-ureidobenzoic, iar în absența catalizatorului se obține acidul *o*-ureidobenzoic cu randamente mai ridicate. Reactivitatea scăzută a aminelor aromatice, similară cu cea a fenolilor, este în concordanță cu previziunile teoretice.

Ca nucleofili cu azot, s-au studiat și reacțiile anhidridei isatoice cu  $\alpha$ -aminoacizi esterificați în vederea protejării grupei aminice a acestora cu restul *o*-aminobenzoic. Reacțiile decurg în dimetilformamidă conducând cu randamente modeste la derivatul de  $\alpha$ -aminoacid protejat, nefiind exclusă ciclizarea acestuia la derivatul benzodiazepinic, reacție favorizată de temperaturi ridicate. În aceste reacții anhidrida isatoică s-a dovedit a avea o reactivitate mai scăzută față de cea prezentată în literatură.

Studiul calitativ prin spectroscopie de IR a reacțiilor *n*-butanolului cu anhidrida isatoică, în prezența și absența catalizei bazice a trietilaminei, a confirmat datele experimentale obținute în sinteze. Alcoolii prezintă o reactivitate scăzută în reacțiile cu anhidrida isatoică. Efectuarea unui studiu preliminar al reacției anhidridei isatoice cu *n*-butanol în dioxan și în prezența catalizei bazice a trietilaminei, la diferite rapoarte molare anhidridă isatoică : *n*-butanol trietilamină, reacție condusă la temperatura de reflux, a demonstrat că la un raport molar anhidridă isatoică : *n*-butanol : trietilamină de 1 : 1 : 1 conform stoichiometriei, reacția nu are loc. O evoluție semnificativă a reacției, marcată prin scăderea importantă a intensității benzilor de absorbție corespunzătoare anhidridei isatoice, a fost semnalată doar la un raport molar anhidridă isatoică : *n*-butanol de 1 : 100, după 30 minute de reflux, reacția nefiind finalizată nici după 1 oră de reflux la un raport molar de 1 : 200. Aceste observații experimentale au condus la urmărirea reacției utilizând un mare exces de *n*-butanol. Astfel, reacția anhidridei isatoice cu *n*-butanolul într-o soluție de dioxan - *n*-butanol, și în prezența catalizei bazice a trietilaminei, la un raport molar anhidridă isatoică : *n*-butanol : trietilamină de aproximativ 1 : 300 : 1, a condus la

formarea unui singur produs de reacție, evidențiat prin prezența benzii corespunzătoare vibrației de valență a grupei carbonil esterice din antranilatul de n-butil.

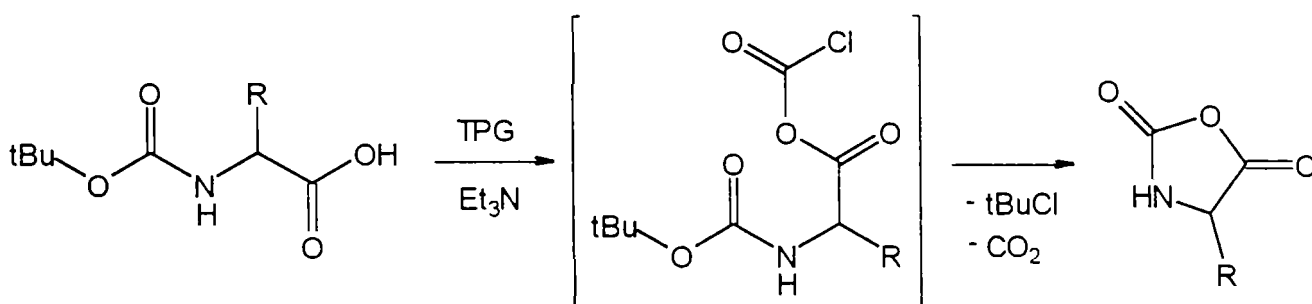
Reacția anhidridei isatoice cu n-butanolul într-o soluție de dioxan - n-butanol, și în absența catalizei bazice, la un raport molar anhidridă isatoică : n-butanol de aproximativ 1 : 300, a condus la formarea a doi produși de reacție, puși în evidență prin prezența benzilor corespunzătoare vibrației de valență a grupei carbonil amidice și carboxilice din isatoatul de n-butil și a grupei carbonil esterice din antranilatul de n-butil. Intensitatea benzilor confirmă obținerea de isatoați, drept compuși majoritari, în reacția anhidridei isatoice cu alcoolii în absența catalizei bazice.

Aminele prezintă o reactivitate mult mărită față de alcoolii și fenoli în reacțiile cu anhidrida isatoică, confirmând previziunile teoretice. Reacția anhidridei isatoice cu n-butilamina în soluție de diclorometan a fost urmărită prin spectroscopie de IR. Astfel, conform stoichiometriei reacției, la un raport echimolar anhidridă isatoică : n-butilamină s-a observat formarea a doi produși de reacție, puși în evidență prin prezența benzilor corespunzătoare vibrației de valență a grupei carbonil amidice, respectiv a vibrației de valență carbon-azot asociate cu vibrația de deformare în plan pentru legăturile azot-hidrogen ( $\nu_{C-N} + \delta_{N-H}$ ) din n-butil-antranilamidă, formată în urma atacului n-butilaminei la carbonilul (C4) esteric al sistemului benzoxazinic din anhidrida isatoică, și a „benzilor ureice II și III” din N-butil-N'-o-carboxifeniluree (acidul o-ureidobenzoic) produs de reacție obținut în urma atacului n-butilaminei la carbonilul (C2) amidic al sistemului benzoxazinic din anhidrida isatoică. Încă din primele momente ale reacției se observă o scădere însemnată a intensității benzilor de absorbție din anhidrida isatoică corespunzătoare  $\nu_{C=O}$  esteric și  $\nu_{C=O}$  amidic conducând la dispariția acestora după aproximativ cinci minute de reacție la temperatura camerei. Urmărindu-se evoluția în timp a benzilor produșilor de reacție, sinteza poate fi considerată finalizată după aproximativ 30-40 de minute, timp de reacție mai mic de aproximativ 60 de ori comparativ cu reacțiile anhidridei isatoice cu n-butanolul în absența catalizei bazice. Condițiile impuse de studiul sistemelor de reacție prin spectroscopie de IR (diluții foarte mari ale reactanților 0,02-0,05 moli/l în solvenți specifici), nu pot fi extrapolate la scara unor sinteze preparative de laborator, fapt care a impus utilizarea unor condiții diferite în reacțiile efectuate cu scop preparativ. Rezultatele obținute în urma studiilor calitative prin spectroscopie de IR au fost în concordanță cu datele experimentale obținute din sinteze.

## 2. SINTEZE DE N-CARBOXIANHIDRIDE

N-Carboxianhidridele  $\alpha$ -aminoacizilor [Leuchs, H., 1906; Manasse, W., 1907] fac parte din clasa oxazolidindionelor, compuși heteropentaciclici cu structură de anhidridă mixtă a acidului carbonic și carbamic, fapt relevat de comportarea chimică și reactivitatea acestora. Obținându-se din  $\alpha$ -aminoacizi prin carbonilare și ciclizare cu fosgen sau derivați reactivi ai acidului carbonic, N-carboxianhidridele realizează atât protejarea grupei amino cât și activarea grupării carboxilice din  $\alpha$ -aminoacizi în reacțiile ce urmăresc sinteze de peptide. Acest avantaj este doar aparent datorită reactivității deosebit de ridicate a sistemului heterociclic care, în prezența apei, se autopolimerează [Hasimoto, Y., 1981; Oya, M., 1982; Atreyi, M., 1983] cu formarea de polipeptide. Din acest motiv purificarea și manipularea acestor reactivi precum și controlul formării legăturilor amidice în sinteze de peptide ridică probleme deosebite [Ywakura, Y., 1968, 1970, 1971].

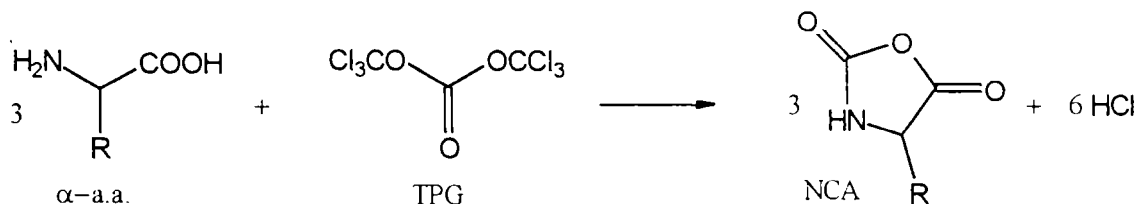
N-Carboxianhidridele au fost sintetizate prin reacția  $\alpha$ -aminoacizilor neprotejați cu un mare exces de fosgen gazos [Fuchs, R., 1922; Farthing, A.C., 1950; Patchomik, A., 1954; Fuller, W.D., 1990] sau cu soluții standardizate de fosgen în toluen sau benzen [Fuller, W.D., 1976]. De asemenea au fost relatate și sinteze cu derivați reactivi ai acidului carbonic: triclorometilcloroformiat (difosgen) [Oya, M., 1973] și bis(triclorometil)carbonat (trifosgen) [Daly, W.H., 1988]. Alte variante de sinteză au utilizat reacția  $\alpha$ -aminoacizilor protejați cu uretani, tribromură de fosfor, pentaclorură de fosfor sau clorură de tionil [Greenstein, J.P., 1961] și reacția sililesterilor N-terț-butoxicarbonil- $\alpha$ -aminoacizilor (N-Boc-aminoacizi) cu clorura de oxalil ca o variantă a metodei precedente cu obținerea N-carboxianhidridelor [Mobashery, S., 1985]. Au fost relatate și alte metode de sinteză utilizând trifosgen și N-terț-butoxicarbonil- $\alpha$ -aminoacizi (Schema 1.) în soluție de acetat de etil anhidru, reacție catalizată de trietilamină [Wilder, R., 1992].



Schema 1.

## 2.1. SINTEZE DE N-CARBOXIANHIDRIDE DIN TRIFOSGEN ȘI $\alpha$ -AMINOACIZI

În prima etapă a studiilor de sinteză s-a efectuat sinteza unor N-carboxianhidride (NCA's), cunoscute și sub denumirea de anhidridele lui Leuchs, pornind de la  $\alpha$ -aminoacizi ( $\alpha$ -a.a.) și trifosgen (TPG). Bis(triclorometil)carbonatul, cunoscut în literatura de specialitate sub denumirea de fosgen solid sau trifosgen, a fost utilizat cu succes înlocuind sintezele cu fosgen care necesită un mare exces de fosgen gazos. Reacția principală este prezentată în Schema 2.



Schema 2.

Sintezele de N-carboxianhidride prin reacțiile  $\alpha$ -aminoacizilor cu trifosgenul [Csunderlik, C., 1997] decurg la temperatura de reflux în dioxan utilizându-se un raport molar  $\alpha$ -aminoacid : trifosgen de 3 : 1,1 cu un exces de 10% trifosgen față de reacția stoichiometrică. Timpii de reacție au fost de 30 de minute până la 2 ore funcție de natura  $\alpha$ -aminoacidului. Producții de reacție obținute în stare brută sub formă de uleiuri au fost izolați, purificați sub formă de compuși cristalini și caracterizați prin punct de topire, spectre de IR și cromatografie în strat subțire (TLC). Condițiile de reacție și rezultatele sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Sinteze de N-carboxianhidride din  $\alpha$ -aminoacizi racemici.

Nr.	$\alpha$ -aminoacid	V <sub>solvent</sub> (ml)	Raport molar $\alpha$ -a.a. : TPG : solv.	Timp de reacție	$\eta$ (%)	p.t. (°C)
1	D,L- $\alpha$ -Ala	50	3 : 1,1 : 31,2	2h	65,2*	ulei**
2	D,L-Val	40	3 : 1,1 : 54,8	45'	76,4	68-70
3	D,L-Leu	40	3 : 1,1 : 61,3	30'	77,4*	ulei**

\* randamentul este dat pentru produsul brut de reacție sub formă de ulei, deoarece în procesul de purificare a acestuia au avut loc procese de autopolicondensare cu formare de polipeptide.

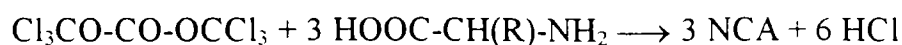
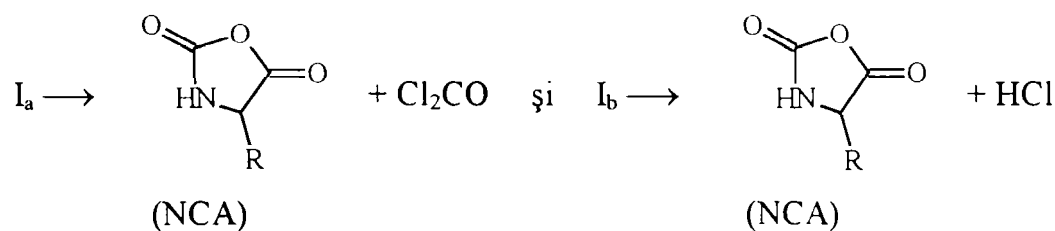
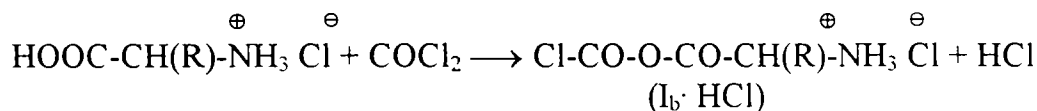
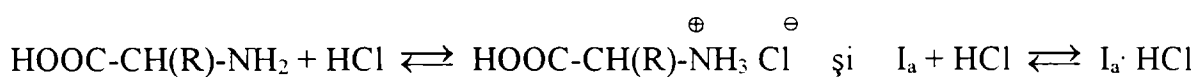
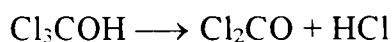
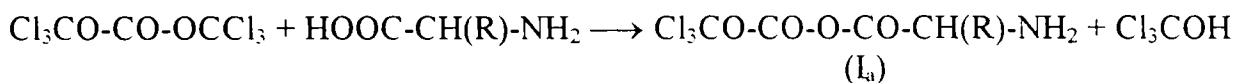
\*\* ulei cu tendință de cristalizare.

Spectrele de IR prezintă frecvențele caracteristice (în  $\text{cm}^{-1}$ ) corespunzătoare sistemului hetrociclic al oxazolidindionelor:  $\nu_{\text{C=O ester}}$  1850-1860i,  $\nu_{\text{C=O amidi}}$  1780-1790fi,  $\nu_{\text{C-O}}$  1260m, 1250m-i, 1180s, 1125m-i, 1105m-i,  $\nu_{\text{NH}}$  3240m,l și 3160u,  $\delta_{\text{NH}}$  1465m,  $\nu_{\text{CN}}$  1370, 1315m-i și frecvențele caracteristice restului hidrocarbonat alchil:  $\nu_{\text{C-H}}^{\text{as}}$  2970, 2940m, 2920u,  $\nu_{\text{C-H}}^{\text{s}}$  2885m, 2835s,  $\delta_{\text{C-H}}^{\text{as}}$  1465m,  $\delta_{\text{C-H}}^{\text{s}}$  1370m, 1380u,  $\gamma_{\text{C-H}}$  870m.

## 2.2. CONSIDERAȚII ASUPRA MECANISMULUI REACȚIEI $\alpha$ -AMINOACIZILOR CU TRIFOSGENUL

Pornind de la observațiile experimentale obținute la urmărirea prin spectroscopie de IR a evoluției în timp a reactanților și intermediarilor de reacție în sintezele de 2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dione (anhidride isatoice) din acid 2-aminobenzoic și trifosgen, s-au studiat reacțiile  $\alpha$ -aminoacizilor racemici:  $\alpha$ -alanină ( $\alpha$ -Ala),  $\alpha$ -alaninat de metil clorhidrat ( $\alpha$ -Ala-Me·HCl), valină (Val), leucină (Leu) și fenilalanină (Ph-Ala) cu trifosgen în dioxan anhidru cu obținerea de N-carboxianhidride corespunzătoare. De asemenea au fost studiate și reacțiile  $\beta$ -alaninei ( $\beta$ -Ala), respectiv  $\beta$ -alaninat de metil clorhidrat ( $\beta$ -Ala-Me·HCl) cu trifosgen în aceleași condiții de reacție, caz în care nu s-au obținut N-carboxianhidride din clasa oxazindionelor.

Studiul reacțiilor  $\alpha$ -aminoacizilor cu trifosgenul în soluție de dioxan anhidru decurge în două etape distincte. Acestea au fost surprinse prin modificarea temperaturii în cursul reacției și urmărirea prin spectroscopie de IR a benzilor de absorbție corespunzătoare grupelor carbonil,  $\nu_{C=O}$  din intermediarii și produșii de reacție formați. Reacția s-a desfășurat la un raport molar de 3 : 1, conform stoichiometriei cu 0,025 echivalenți trifosgen ( $15 \cdot 10^{-4}$  moli  $\alpha$ -aminoacid și  $5 \cdot 10^{-4}$  moli trifosgen în 20 ml dioxan) în cuve termostatate de siliciu cu grosimea de 0,135 mm și un volum de 10 ml soluție.  $\alpha$ -Aminoacizii și trifosgenul au fost dizolvați separat în câte 10 ml dioxan și apoi s-au amestecat, marcându-se totodată și timpul zero al reacției. În prima etapă a reacției, efectuată la temperatura camerei de 22°C, se observă (Figura 1.) apariția unei benzi de absorbție la 1785  $\text{cm}^{-1}$  atribuită unor intermediari cu structură de anhidridă mixtă a  $\alpha$ -aminoacidului cu trifosgenul ( $I_a$ ), respectiv cu fosgenul ( $I_b$ ). S-a observat o reactivitate mai mare în cazul  $\alpha$ -aminoacizilor cu rest hidrocarbonat mai voluminos, fapt explicat prin o mai bună solubilizare în dioxan. Datorită formării de acid clorhidric în sistem,  $\alpha$ -aminoacidul și intermediarii de reacție formați se vor transforma în clorhidrați ceea ce scade foarte mult solubilitatea, astfel încât reacția decurge în mediu heterogen. Formarea acestora explică blocarea reacției la grupa aminică, ca grupare nucleofilă, și atacul nucleofil al hidroxilului grupei carboxilice la atomul de carbon central din trifosgen cu formarea intermediarilor de reacție cu structuri de anhidride mixte  $I_a$  și  $I_b$ . Practic la 20°C reacția se oprește la intermediarii  $I_a$  și  $I_b$ . Finalizarea reacției este determinată de creșterea temperaturii sistemului de reacție la 70°C și apoi la temperatura de reflux. După primele minute se observă apariția unei benzi la 1855  $\text{cm}^{-1}$  corespunzătoare  $\nu_{C=O}$  esteric din N-carboxianhidridă, ceea ce indică descompunerea clorhidraților intermediarilor ( $I_a$  și  $I_b$ ) și ciclizarea acestora la heterociclul oxazolidindionic al N-carboxianhidridei. Se observă scăderea rapidă a intensității benzii de absorbție trifosgenului  $\nu_{C=O}$  1830  $\text{cm}^{-1}$  până la dispariția ei (după ~1 oră de reacție la 70°C) și o ușoară creștere a intensității benzii de la 1785  $\text{cm}^{-1}$  care se regăsește și în N-carboxianhidridă, fiind atribuită  $\nu_{C=O}$  amidice din structura acesteia. Trebuie observat faptul că, cel puțin la rezoluția aparatului utilizat, apare o suprapunere a acestei benzi cu cea a intermediarilor cu structuri de anhidride mixte ( $I_a$  și  $I_b$ ). Ridicarea temperaturii sistemului de reacție până la temperatura de reflux conduce doar la perfectarea reacției în cazul  $\alpha$ -Ala (după 1h reflux dispare complet  $\nu_{C=O}$  corespunzătoare trifosgenului), dar un timp de reacție de peste 4-5 ore la această temperatură conduce la produși secundari de reacție de tipul polipeptidelor puși în evidență de apariția  $\nu_{C=O}$  amidice între 1670-1690  $\text{cm}^{-1}$ . Mecanismul de reacție propus este prezentat în Schema 3.



Schema 3.



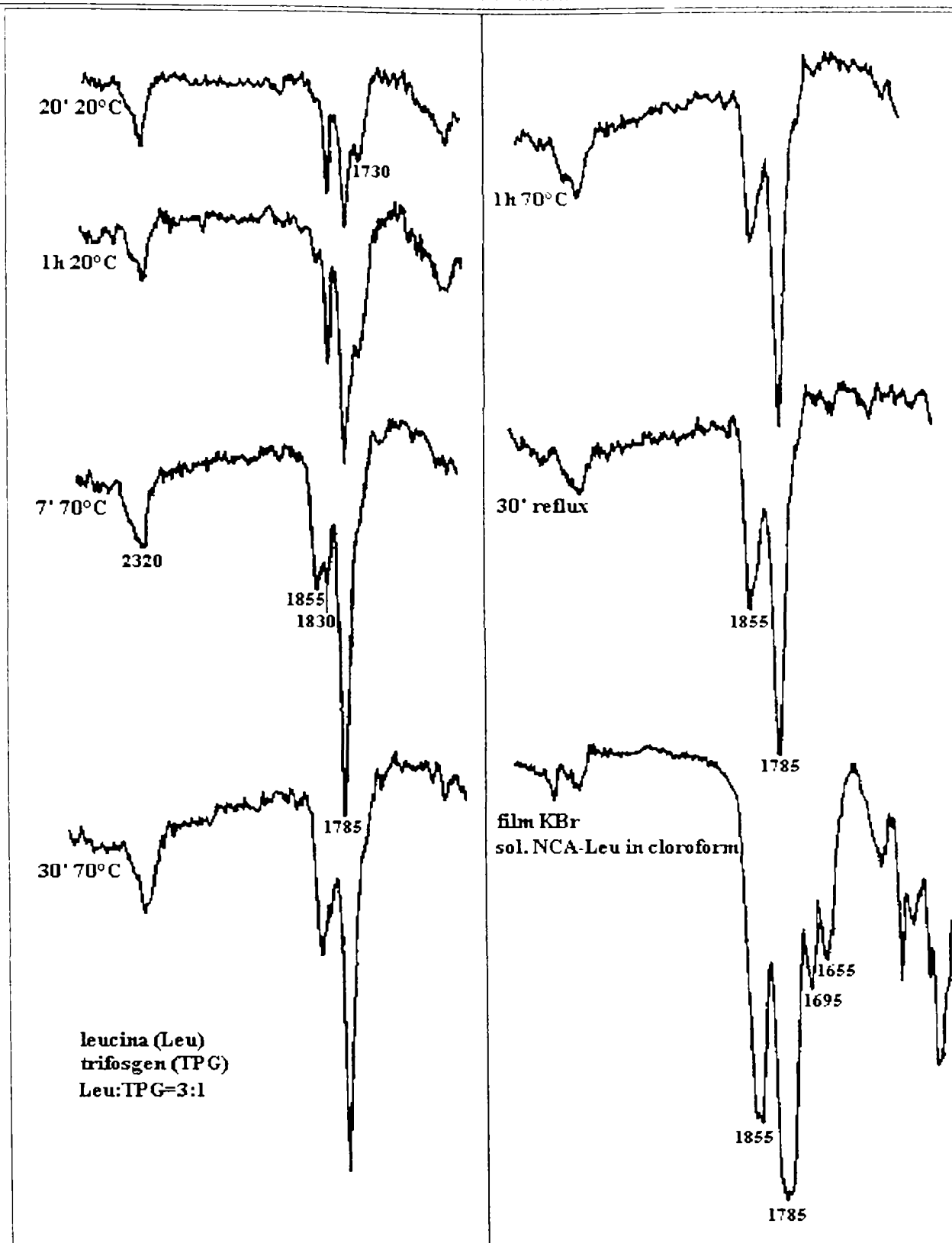


Figura 1.

Cealaltă cale de reacție care ar presupune atacul nucleofil al grupei aminice la atomul de carbon central carbonilic din molecula trifosgenului este infirmată de următoarele date experimentale:

1. Absența prezenței benzii intense specifice izocianatului  $\nu_{\text{NCO}}$   $2260 \text{ cm}^{-1}$  format dintr-un ipotetic intermediar de tip clorură de carbamoil. Caracterul nucleofil al grupei aminice este anulat prin formarea clorhidraților  $\alpha$ -aminoacidului a căror prezență este demonstrată de scăderea solubilității  $\alpha$ -aminoacidului și de prezența a 1-3 benzi de combinație specifice acestora între  $2400$  și  $2800 \text{ cm}^{-1}$ .

2. În cazul reacției trifosgenului cu esterii metilici ai  $\alpha$ -aminoacizilor (Figura 2.), care au grupa carboxilică protejată, după o oră de reacție la  $20^\circ\text{C}$  nu se observă nici un consum de trifosgen în reacție. La temperatura de  $70^\circ\text{C}$  se observă apariția unei benzi de absorbție la  $1775\text{-}1780\text{ cm}^{-1}$  specifice intermediarilor cu structuri de trichlorometilcarbamate  $\text{MeOOC-CH(R)-NH-CO-OCCl}_3$  (I) sau clorură de carbamoil  $\text{MeOOC-CH(R)-NH-CO-Cl}$  (II), în echilibru cu un intermediar cu structură de izocianat  $\text{MeOOC-CH(R)-NCO}$  (III) la  $2240$  și  $2260\text{ cm}^{-1}$  a cărui intensitate crește la reflux în paralel cu descompunerea (II) (după o oră de reflux în cazul  $\alpha$ -Ala-Me·HCl). Nu se observă ciclizarea intermediarului (III) la N-carboxianhidridă nici după 5 ore de reflux, ci descompunerea sa la  $\alpha$ -aminoacidul corespunzător.

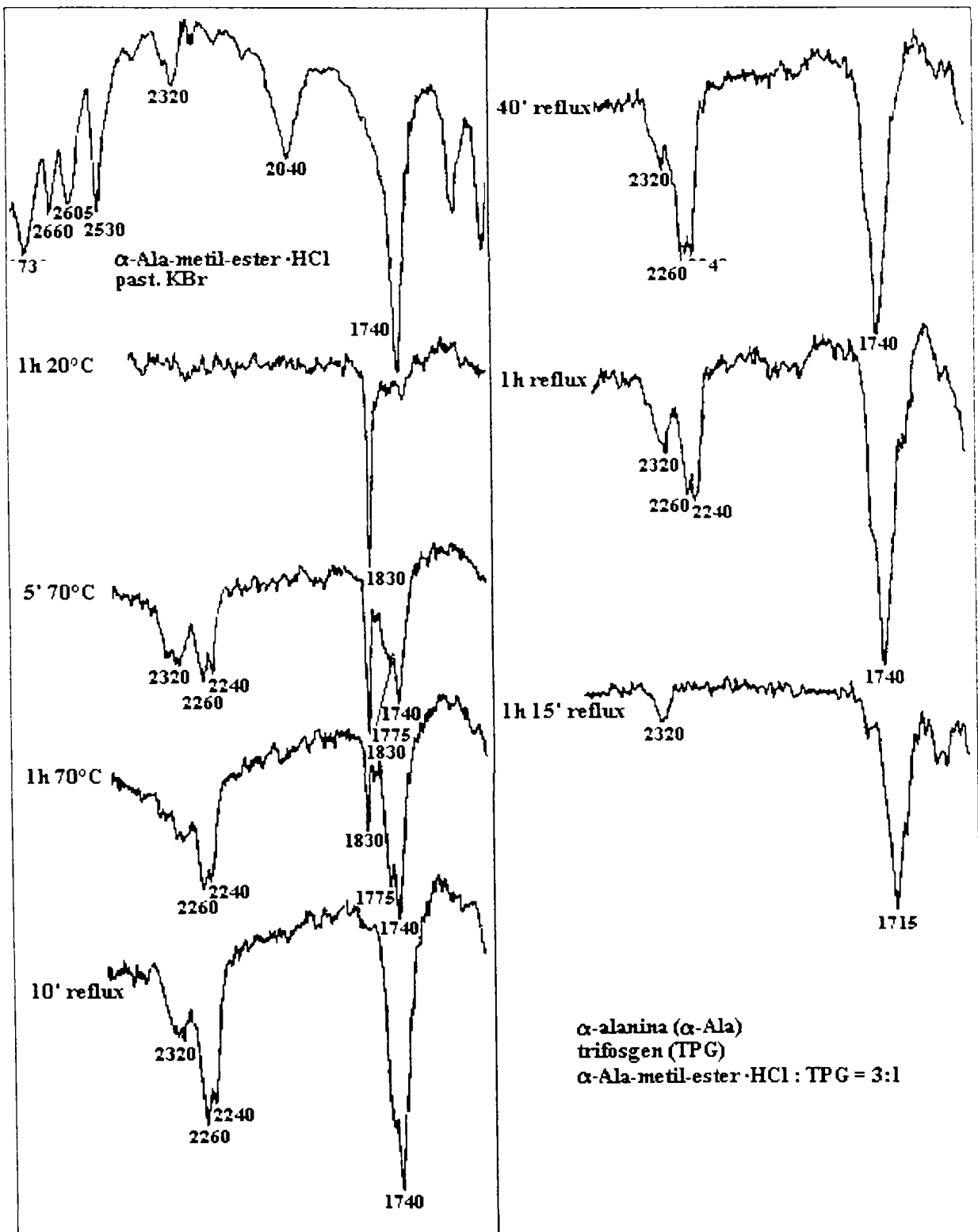


Figura 2.

Conform datelor de literatură [Washburne, S.S., 1972], la reacția  $\beta$ -alaninei cu fosgenul sau derivați ai acestuia nu se obține compusul ciclic al oxazin-2,4-dionei (N-carboxianhidrida) ci clorura de carbamoil ( $\text{Cl-CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ ) în echilibru cu izocianatul ( $\text{O=C=N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ ) corespunzător.

Reacțiile  $\beta$ -alaninei și a clorhidratului esterului metilic al acesteia au fost urmărite prin spectroscopie de IR. Producții de reacție obținute au fost puși în evidență prin prezența benzilor de absorbție de la  $2260\text{ cm}^{-1}$  atribuită  $\nu_{\text{NCO}}$  din izocianat și cea de la  $1730\text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare  $\nu_{\text{C=O}}$  din clorura de carbamoil. Clorhidratul esterului metilic al  $\beta$ -alaninei reacționează cu trifosgenul în mod similar cu obținerea clorurii de carbamoil și izocianatului corespunzător.

### Concluzii:

Studiile calitative efectuate prin spectroscopie de IR asupra sintezelor de N-carboxianhidride din  $\alpha$ -aminoacizi și trifosgen în 1,4-dioxan, indică o cale de reacție „neobișnuită” marcată de absența formării intermediarului izocianat pe parcursul reacției, intermediar pus în evidență în cazul reacției trifosgenului cu esterii metilici ai  $\alpha$ -aminoacizilor. Această cale de reacție se explică prin blocarea reactivității grupei aminice sub formă de clorhidrat al  $\alpha$ -aminoacidului și favorizarea atacului hidroxilului grupei carboxilice la atomul de carbon central din molecula trifosgenului. Mecanismul de reacție propus indică o cale de reacție ce implică, într-o primă etapă, atacul nucleofil al hidroxilului grupării carboxilice al aminoacidului asupra grupei carbonilice din molecula trifosgenului cu obținerea unor intermediari cu structură de anhidride mixte ale  $\alpha$ -aminoacidului și triclorometilcarbonatului, respectiv acidului cloroformic, urmată, în a doua etapă la temperaturi mai ridicate, de ciclizarea acestora la sistemul heteropentaciclic al N-carboxianhidridelor corespunzătoare.

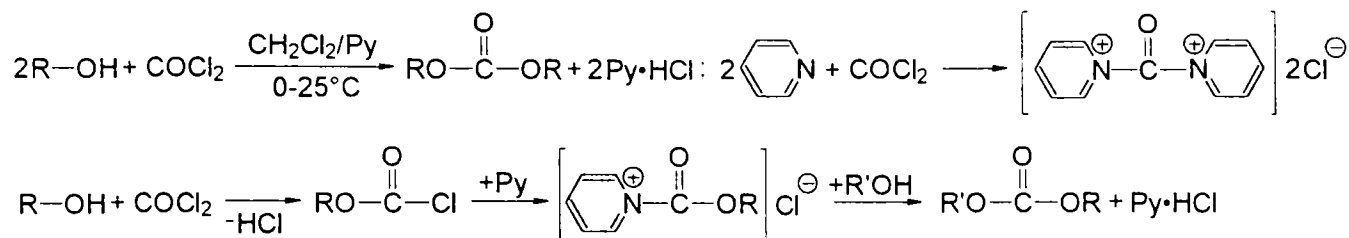
În cazul derivatizării grupei carboxil prin esterificare, reacția esterilor metilici ai  $\alpha$ -aminoacizilor, care au grupa carboxilică protejată, poate decurge printr-un atac nucleofil al grupei aminice la grupa carbonil din molecula trifosgenului. Practic, la temperatura de  $20^\circ\text{C}$ , reacția este blocată prin protonarea grupei aminice din esterul metilic al  $\alpha$ -aminoacidului, fapt observat experimental prin absența unor modificări a intensității benzii de absorbție corespunzătoare trifosgenului. Prin ridicarea temperaturii sistemului de reacție la temperatura de reflux are loc disocierea clorhidratului esterului metilic al  $\alpha$ -aminoacidului prin solubilizare în mediul de reacție și reacția acestuia cu trifosgenul, evidențiată de prezența unor benzi de absorbție specifice intermediarilor cu structuri de triclorometilcarbamate sau clorură de carbamoil în echilibru cu un intermediar cu structură de izocianat, nefiind însă observată ciclizarea acestuia din urmă la N-carboxianhidridă.

Din punct de vedere cantitativ, randamentele de reacție sunt comparabile cu cele prezentate în literatură întâmpinându-se însă dificultăți la purificarea compușilor obținuți în stare brută datorită reactivității deosebite a acestora. N-Carboxianhidridele se autopolimerizează în prezența urmelor de apă și de acizi la oligopeptide, compuși evidențiați în urma analizelor produșilor de reacție prin TLC și prin spectroscopie de IR.

Aceste studii au condus la elucidarea mecanismului de reacție și stabilirea condițiilor de reacție în sintezele de N-carboxianhidride din trifosgen și  $\alpha$ -aminoacizi, realizându-se totodată și corelații între structură și reactivitatea sistemelor de reacție studiate.

### 3. SINTEZE DE CARBONAȚI SIMETRICI ȘI MICȘTI

Sinteza carbonaților organici din alcooli și fosgen [Ryan, T.A., 1996] constă în dizolvarea compușilor hidroxilici alifatici sau aromatici într-un solvent sau amestec de solvenți inerti (diclorometan, cloroform, benzen, toluen), și barbotare de fosgen gazos în soluția astfel obținută la temperaturi ordinare sau scăzute în prezența unui exces de piridină (Schema 1.) sau alte amine terțiare, cu rol catalitic și de captare a acidului clorhidric degajat în reacție.



Schema 1.

Conform acestei metode generale carbonații simetrici se obțin într-o singură etapă pe când cei asimetrici necesită două etape de reacție, implicând izolarea cloroformiatului [Röse, B., 1880; Chattaway, F.D., 1920]. După cum este de așteptat reactivitatea fenolilor în reacția cu fosgenul este mai scăzută decât cea a alcoolilor\*. Cu cât compusul hidroxilic este mai acid, cu atât este mai puțin reactiv față de fosgen. Fenolii *orto*-substituiți (de exemplu *o*-clorfenolul) prezintă o reactivitate mult inferioară fenolului [Brunelle, D.J., 1991]. După „fosgenare” amestecul de reacție se spală cu acid clorhidric diluat, pentru neutralizarea excesului de piridină, și apoi cu apă, pentru eliminarea sărurilor. Carbonatul organic pur se obține, în funcție de starea sa de agregare, fie prin distilare, fie prin recristalizare dintr-un solvent sau amestec de solvenți adecvați. Prin această metodă se obțin cu randamente bune și carbonații ciclici proveniți de la compuși 1,2-dihidroxilici sau 1,3-dihidroxilici\*\*. Dialchilcarbonații cu grupe alchil voluminoase, cum ar fi diterțbutilcarbonatul, se obțin cu randamente mici de 50% [Chopin, A.R., 1948].

Toxicitatea ridicată a fosgenului a determinat încercarea substituirii acestuia cu derivați reactivi mai puțin toxici cum ar fi: cloroformiatul de trichlorometil (difosgen) [Kurita, K., 1976], bis(trichlorometil)carbonatul (trifosgen) [Burk, R.M., 1993] și N,N'-carbonil-diimidazolul [Staab, H.A., 1962].

#### 3.1. CONSIDERAȚII ASUPRA MECANISMULUI ȘI INTERMEDIARILOR REACȚIEI TRIFOSGENULUI CU METANOLUL

Datorită faptului că sintezele de carbonați micști și simetrici s-au realizat prin reacția alcoolilor cu trifosgenul, într-o primă etapă a fost efectuat un studiu al reacției metanolului cu trifosgenul (TPG) prin spectroscopie de IR și spectrometrie de  $^1H$ -RMN și  $^{13}C$ -RMN în scopul urmăririi și caracterizării reactivității intermediarilor de reacție formați.

Reacția trifosgenului cu metanolul a fost studiată prin spectrometrie de RMN pentru un raport molar trifosgen : metanol de 1 : 0,8 la temperatura de  $0^\circ C$ . După 30 de minute de reacție au fost identificate semnalele de  $^{13}C$ -RMN corespunzătoare pentru doi intermediari formați în sistemul de reacție: metilcloroformiatul (MCLF) și trichlorometil-metilcarbonatul (TCMMC). De asemenea la o valoare a câmpului magnetic de 300MHz semnalele de  $^1H$ -RMN pentru cei doi intermediari și

\* Schnell, H. (Farbenfabriken Bayer AG) *Chemistry and Physics of Polycarbonates*, Interscience Publishers: New York, vol. 9, 91 (1964).

\*\* Petersen, S., Houben Weyl *Methoden de Organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Vol. VIII (3), 106 (1959).

valorile integrale indică un raport aproape echimolar MCLF:TCMMC de 1:1,258. Deplasările chimice ale protonilor și atomilor de carbon din trifosgen și cei doi intermediari sunt prezentate în Figura 1.

	<chem>ClC(=O)OC</chem>	<chem>ClC(=O)OC(=O)OC</chem>	<chem>ClC(=O)OC(=O)OC(=O)Cl</chem>
$^{13}\text{C-RMN } \delta(\text{ppm})$	151,28 58,07	107,51 148,32 56,26	107,93 140,76 107,93
$^1\text{H-RMN } \delta(\text{ppm})$	3,968	3,959	
	metilcloroformiat	triclorometil-metilcarbonat	trifosgen

Figura 1.

Studiul reacției trifosgenului cu metanolul în diclorometan la diferite rapoarte molare și la diferite temperaturi a fost realizat și prin spectroscopie de IR. S-a observat scăderea intensității benzii caracteristice vibrației de valență a grupeii carbonil  $\nu_{\text{C=O}}$  din trifosgen de la  $1830 \text{ cm}^{-1}$  și apariția a două benzi, incomplet scindate, centrate la  $1798,5$  și  $1784,6 \text{ cm}^{-1}$  care corespund celor doi intermediari: triclorometil-metilcarbonatul (TCMMC), respectiv metilcloroformiatul (MCLF). Spectrele de IR ale trifosgenului, celor doi intermediari de reacție și a dimetilcarbonatului sunt prezentate în Figura 2.

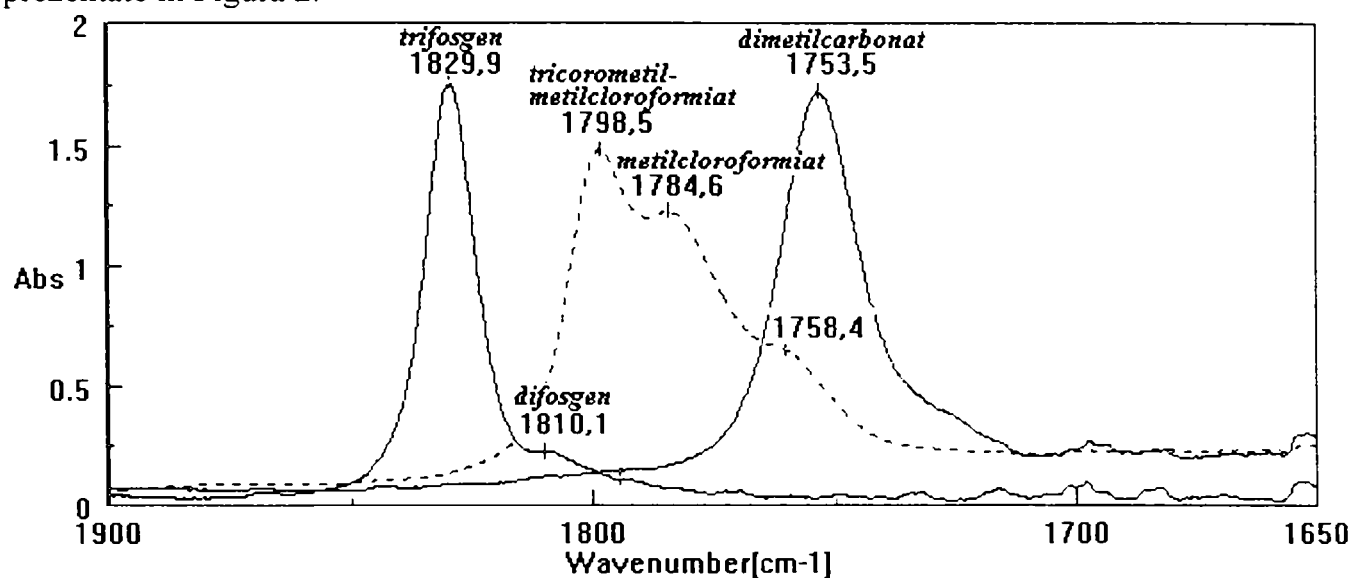


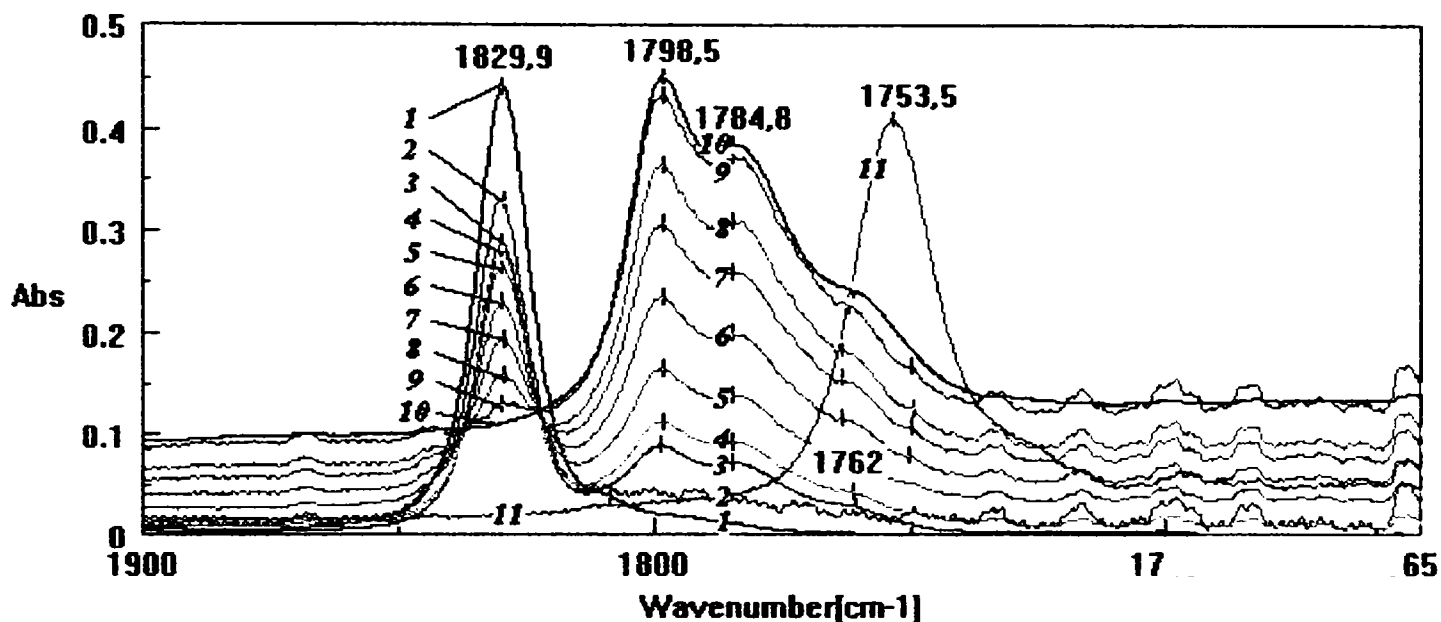
Figura 2.

Dimetilcarbonatul (DMC) se formează cu o viteză foarte mică în absența catalizatorilor bazici, ceea ce dovedește o reactivitate scăzută a intermediarilor de reacție față de cea a trifosgenului.

### 3.1.1. Reacția metanolului cu trifosgenul la rapoarte molare diferite

Reacția s-a desfășurat la temperatura camerei și la un raport molar inițial metanol : trifosgen de 3 : 1 conform stoichiometriei cu 0,025 echivalenți trifosgen ( $15 \cdot 10^{-4}$  moli metanol și  $5 \cdot 10^{-4}$  moli trifosgen în 20 ml diclorometan) pentru obținerea cloroformiatului de metil. În următoarele etape s-au introdus în reacție succesiv 15, 30 și apoi  $15 \cdot 10^{-4}$  moli metanol, corespunzător unor rapoarte molare de 6 : 1; 12 : 1 și 18 : 1, în scopul transformării intermediarilor în produsul final de reacție: dimetilcarbonatul. Din datele spectroscopice înregistrate în domeniul  $1900-1600 \text{ cm}^{-1}$  (Figura 3.) corespunzător vibrațiilor de valență a grupelor carbonil  $\nu_{\text{C=O}}$  se pot trage următoarele concluzii. Banda de absorbție corespunzătoare vibrației de valență a grupeii carbonil  $\nu_{\text{C=O}}$  din trifosgen de la  $1829,9 \text{ cm}^{-1}$  scade în intensitate, concomitent cu formarea a două benzi, incomplet scindate, centrate la  $1798,5$  și  $1784,6 \text{ cm}^{-1}$ , care corespund celor doi intermediari: triclorometil-metilcarbonatului

(TCMMC), respectiv metilcloroformiatului (MCLF). Intensitatea acestor benzi crește sensibil la mărirea raportului molar dintre reactanți la 12 : 1 (Spectrele nr. 5-8.) și apoi la 18 : 1 (Spectrul nr. 9.). Este sesizată prezența unei benzi slabe la  $1762\text{ cm}^{-1}$  atribuită dimetilcarbonatului, a cărei intensitate nu crește semnificativ, nici la un raport molar metanol : trifosgen de 18 : 1. De asemenea nici banda trifosgenului nu dispăre complet la acest raport molar (Spectrul nr. 9.). După 21 ore de reacție, la un raport molar al reactanților de 18 : 1, s-au introdus 0,15 echivalenți de trietilamină ( $30 \cdot 10^{-4}$  moli, conform unui raport molar trietilamină : trifosgen de 6 : 1) pentru finalizarea reacției. S-a observat dispariția celor două benzi de la  $1798,5$  și  $1784,8\text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare celor doi intermediari de reacție și obținerea cantitativă a dimetil-carbonatului (Spectrul nr.11.), fapt concretizat prin centrarea umărului de la  $1762$  (Spectrul nr.10.)  $\text{cm}^{-1}$  la  $1753,5\text{ cm}^{-1}$ .



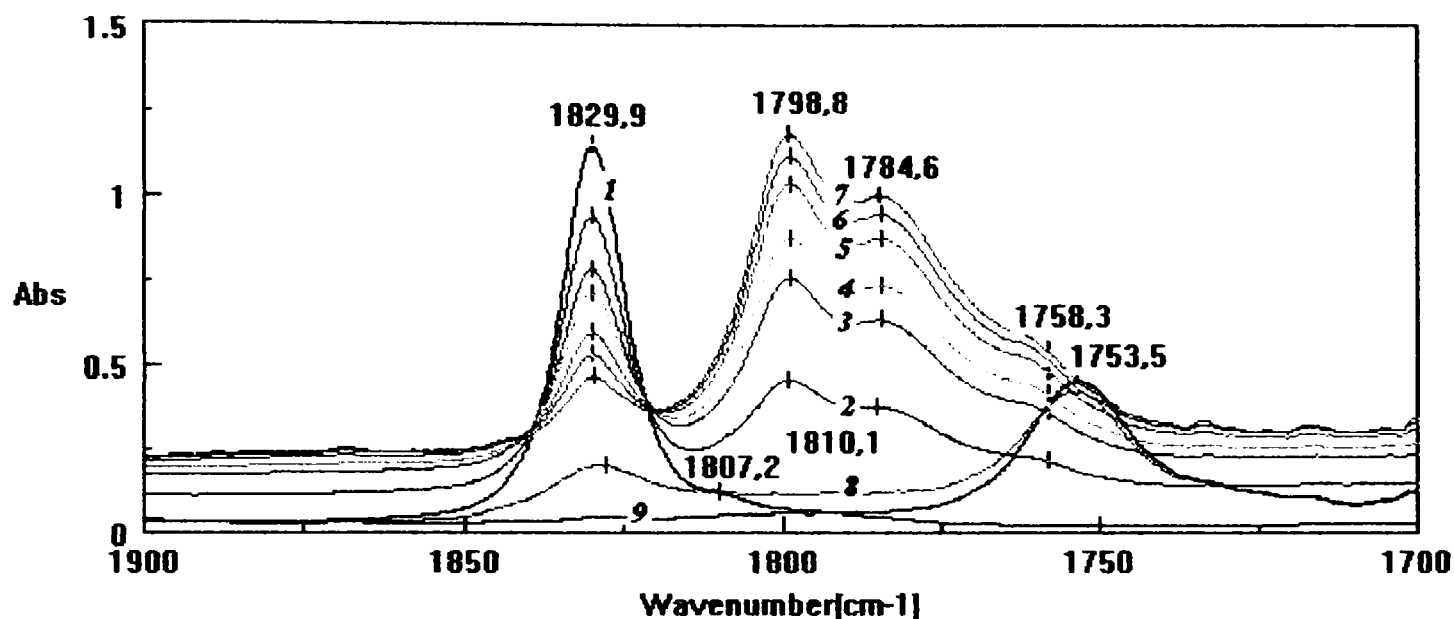
Reacția metanolului cu trifosgenul în diclorometan la timpul  $t$  de reacție: raport molar (MeOH : TPG);  $35^{\circ}\text{C}$

- |   |  |
|---|--|
| — 1 — spectrul trifosgenului în diclorometan; | — 7 — spectrul la 24h 35' (12 : 1);          |
| — 2 — spectrul la 2h 30' (3 : 1);             | — 8 — spectrul la 25h 35' (12 : 1);          |
| — 3 — spectrul la 23h 30' (3 : 1);            | — 9 — spectrul la 25h 50' (18 : 1);          |
| — 4 — spectrul la 23h 45' (6 : 1);            | — 10 — spectrul la 46h 50' (18 : 1);         |
| — 5 — spectrul la 23h 50' (12 : 1);           | — 11 — spectrul la 47h (18 : 1) și           |
| — 6 — spectrul la 24h 5' (12 : 1);            | introducere de trietilamină TEA:TPG (6 : 1). |

Figura 3.

### 3.1.2. Reacția metanolului cu trifosgenul la un raport molar de 6 : 1

La reacția dintre metanol și trifosgen la un raport molar metanol : trifosgen de 6 : 1 conform stoichiometriei, cu 0,025 echivalenți trifosgen ( $30 \cdot 10^{-4}$  moli metanol și  $5 \cdot 10^{-4}$  moli trifosgen în 20 ml diclorometan) pentru obținerea dimetilcarbonatului, s-a observat (Figura 4.) o evoluție similară a benzilor trifosgenului și celor doi intermediari de reacție. Introducerea unei cantități catalitice de 10% trietilamină ( $5 \cdot 10^{-5}$  moli trietilamină), raportată la cantitatea inițială de trifosgen, nu aduce modificări semnificative în evoluția benzilor intermediarilor și produsului de reacție (spectrul 7). Mărirea cantității de trietilamină (Spectrul nr. 8.) la 0,15 echivalenți ( $30 \cdot 10^{-4}$  moli, conform unui raport molar trietilamină : trifosgen de 6 : 1) are ca efect dispariția benzilor de la  $1798,5$  și  $1784,8\text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare celor doi intermediari de reacție și formarea cantitativă a dimetilcarbonatului,  $\nu_{\text{C=O}}$  la  $1753,5\text{ cm}^{-1}$ . În aceste condiții trifosgenul este încă prezent în sistemul de reacție, banda acestuia dispărând complet doar după 15 minute. În spectrul trifosgenului înregistrat în soluție de diclorometan, banda de absorbție corespunzătoare vibrației de valență  $\nu_{\text{C=O}}$  centrată la  $1829,9\text{ cm}^{-1}$ , prezintă un mic umăr la  $1807,2\text{ cm}^{-1}$ , atribuit difosgenului obținut prin descompunerea parțială a trifosgenului în prezența urmelor de apă din solvent.

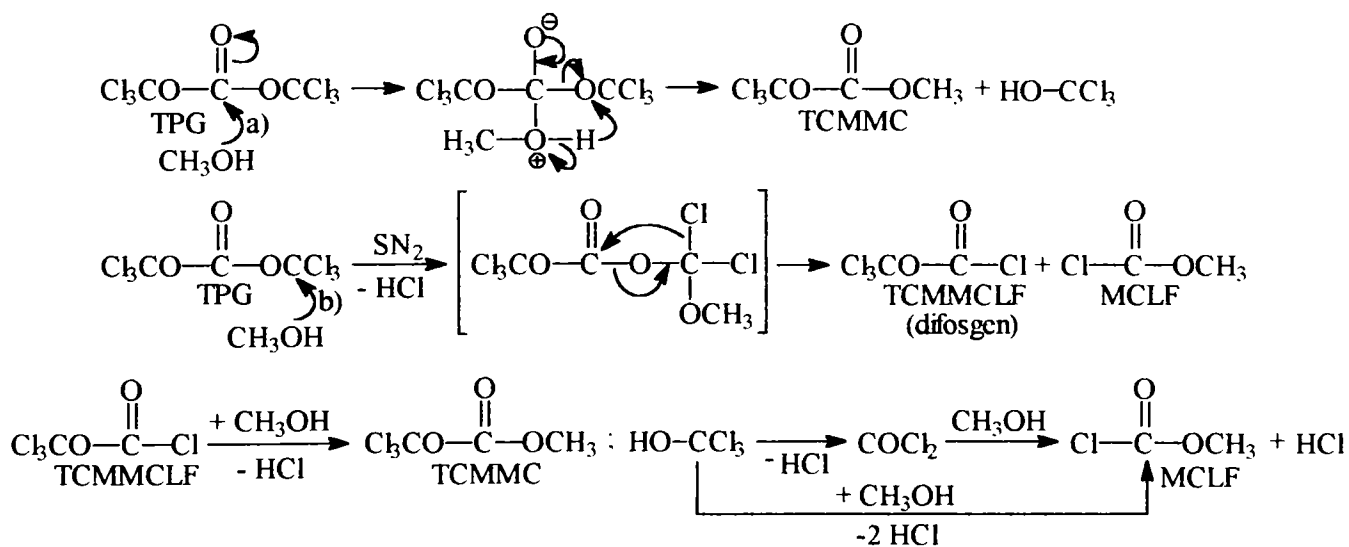


Reacția metanolului cu trifosgenul în diclorometan la timpul  $t$  de reacție: raport molar (MeOH : TPG : TEA): 35°C

- |   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| — 1 — spectrul trifosgenului în diclorometan; | 6 — spectrul la 45' (6 : 1);         |
| — 2 — spectrul la 4' (6 : 1);                 | 7 — spectrul la 1h 7' (6 : 1 : 0.1); |
| — 3 — spectrul la 10' (6 : 1);                | 8 — spectrul la 1h 15' (6 : 1 : 6);  |
| — 4 — spectrul la 15' (6 : 1);                | 9 — spectrul la 1h 25' (6 : 1 : 6);  |
| — 5 — spectrul la 30' (6 : 1);                |                                      |

Figura 4.

Conform acestor date experimentale se pot propune două tipuri de mecanisme de reacție. (Schema 2.) Indiferent dacă atacul nucleofil al moleculei de metanol are loc la atomul de carbon central al grupei carbonil din molecula trifosgenului (a) sau la unul dintre cei doi atomi de carbon ai grupelor triclorometilice (b), intermediarii și produșii de reacție sunt aceiași.



Schema 2.

Aceasta poate explica foarte bine stoichiometria reacției de 3 : 1 față de reacțiile similare cu fosgen și „identitatea” celor trei atomi de carbon din molecula trifosgenului.

În a doua etapă intermediarii formați vor reacționa cu alcoolul mai puțin reactiv în prezența unui catalizator bazic de tipul trietilaminei sau piridinei.

Reacțiile trifosgenului, respectiv a intermediarilor mai sus menționați cu izomerii butanolului au arătat că viteza de reacție și implicit raportul dintre cei doi carbonați depinde de natura alcoolului crescând în seria alcool terțiar < secundar < primar < metanol.

### 3.2. SINTEZE DE METIL-BUTILCARBONAȚI ȘI DIBUTILCARBONAȚI

Au fost studiate reacțiile comparative ale alcoolilor cu bis(triclorometil)carbonat (trifosgen, TPG) și metilcloroformiat (MCLF), urmărindu-se obținerea de carbonați micști și simetrici.

Studiul de sinteză a unor carbonați micști din trifosgen și alcooli alifatici [Csunderlik, C., 1998] constă în reacția, într-o primă etapă, a metanolului cu trifosgenul. În cea de-a doua etapă s-au studiat reacțiile intermediarilor de reacție obținuți cu izomeri ai alcoolului butilic (alcooli cu reactivitate inferioară metanolului). Reacțiile au decurs în prezența unor catalizatori bazici de tipul aminelor terțiare, urmărindu-se influența naturii alcoolului (primar, secundar, terțiar) și a catalizatorului. Analiza produșilor de reacție a fost efectuată prin cromatografie de gaze. Rezultatele au fost comparate cu cele obținute în studiul reacțiilor de obținere a unor carbonați micști similari din cloroformiați și butanoli, respectiv din trifosgen și butanoli (etapa I), metanol (etapa II), fără izolarea intermediarilor de reacție. De asemenea au fost studiate reacțiile de sinteză a unor carbonați simetrici din trifosgen și butanoli într-o singură etapă.

#### 3.2.1. Sinteze de metil-butilcarbonați din trifosgen și metanol (etapa I), butanoli (etapa II)

În studiul sintezelor de carbonați micști din trifosgen (TPG) și metanol (MeOH), într-o primă etapă, urmată de reacția intermediarilor acumulați în sistem cu izomeri ai butanolului în prezența trietilaminei (TEA), în a doua etapă, s-au obținut în urma analizei amestecului de reacție prin gaz-cromatografie următoarele date experimentale prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Sinteze de carbonați micști din trifosgen și alcooli în două etape de reacție.

Nr. crt.	Sinteza		Raport molar TPG:MeOH:ROH:TEA	Timp reacție [ore]		Produși de reacție *
	Etapa I	Etapa II		Etapa I	Etapa II	
1	TPG + MeOH	nBuOH / TEA	1 : 3 : 6 : 6	2	2	nBuMC:DnBuC:Carbamați 1 : 0,92 : 0,10 nBuMC:DnBuC: DMC ** 1 : 1,13 : 0,14
2	TPG + MeOH	iBuOH / TEA	1 : 3 : 6 : 6	2	3	iBuMC:DiBuC:Carbamați 1 : 0,21 : 0,20
3	TPG + MeOH	secBuOH / TEA	1 : 3 : 6 : 6	2	4	secBuMC:DsecBuC:Carbamați 1 : 1,68 : 0,72
4	TPG + MeOH	tBuOH / TEA	1 : 3 : 6 : 6	2	4	tBuMC:DtBuC:Carbamați 1 : 0,67 : 0,16

\* Analiza produșilor de reacție s-a făcut prin GC.

\*\* Analiza produșilor de reacție s-a făcut prin GC pe coloană capilară și spectrometrie de masă.

DnBuC, DiBuC, DsecBuC, DtBuC = di-n-butilcarbonat, di-i-butilcarbonat, di-sec-butilcarbonat, di-terț-butilcarbonat.  
nBuMC, iBuMC, secBuMC, tBuMC = n-, izo-, sec- și terț-butil-metilcarbonat.

Din datele obținute s-au dedus următoarele aspecte experimentale:

1. Deși în prima etapă reacția a fost condusă la un raport molar trifosgen : metanol de 1 : 3, în vederea consumării trifosgenului cu obținerea intermediarilor metilcloroformiat (MCLF) și triclorometil-metilcarbonat (TCMMC), aspect urmărit calitativ prin spectroscopie de IR, analiza finală a produșilor de reacție prin GC pe coloană capilară a demonstrat prezența unei cantități mici ( $\approx 6\%$ ) de dimetilcarbonat (DMC). Dimetilcarbonatul se formează cu o viteză foarte mică în absența catalizatorilor bazici, ceea ce dovedește o reactivitate relativ scăzută a intermediarilor față de cea a trifosgenului. În Figura 5. este prezentată cromatograma produșilor de reacție obținuți din sinteza trifosgenului cu metanol și n-butanol în două etape.



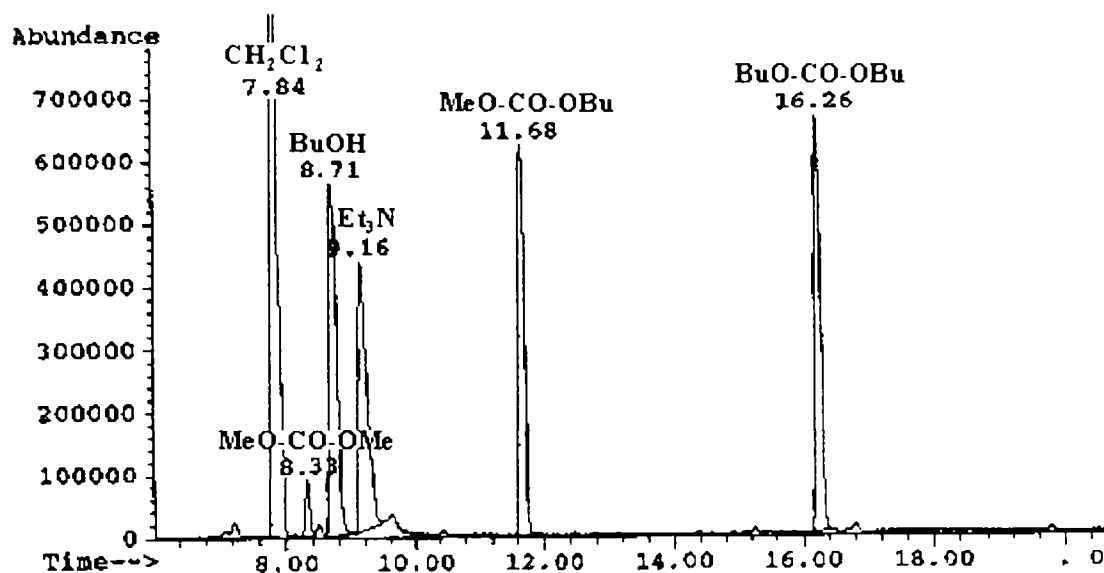
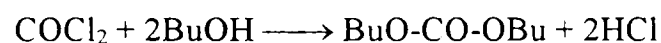
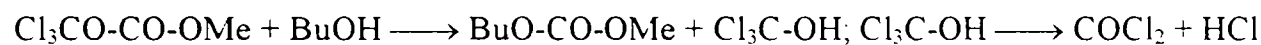
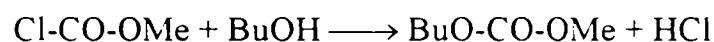


Figura 5.

2. În a doua etapă reacția intermediarilor cu izomerii ai butanolului a condus la obținerea unui amestec de carbonați mici și simetrici cu rapoarte butil-metilcarbonat (BuMC) : dibutilcarbonat (DBuC) cuprinse între 1 : 0,21 și 1 : 1,68. Reacțiile care au loc sunt prezentate în Schema 3.



Schema 3.

În Figura 6. este prezentat spectrul de masă și atribuirea picurilor de masă pentru metil-izobutilcarbonatul obținut prin reacția trifosgenului cu metanol și izobutanol în două etape.

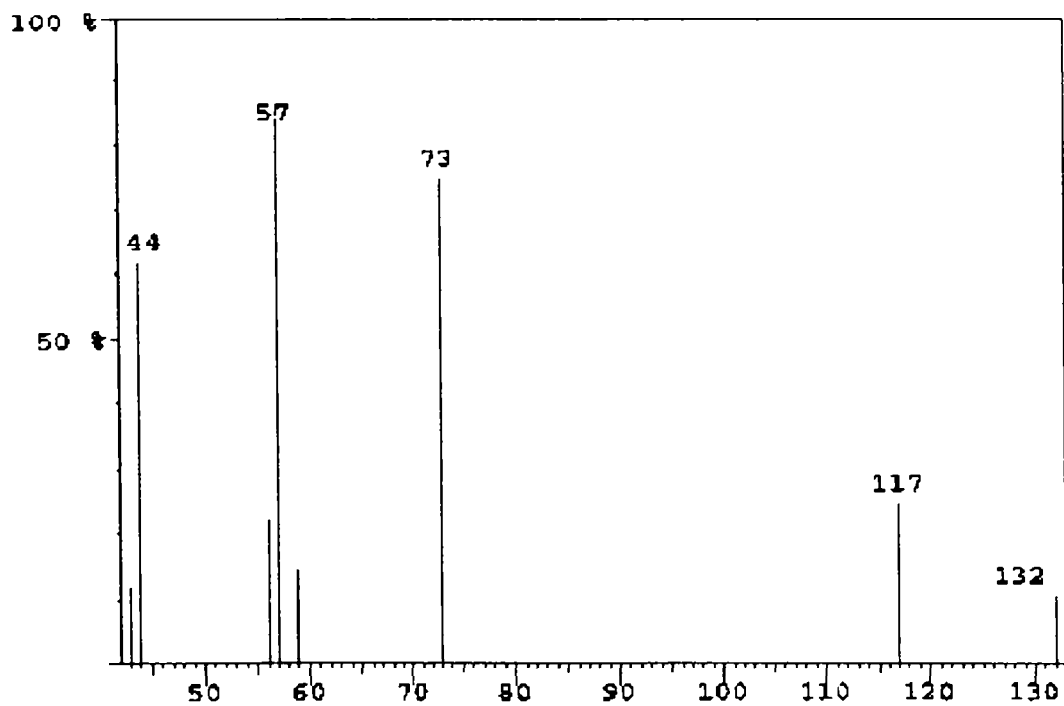
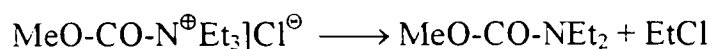
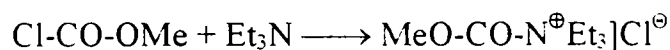


Figura 6.

MS (m/e, (abundență relativă %)): 132 (10), 117 (24), 73 (74), 59 (15), 57 (100), 56 (34), 44 (62), 43 (12).

m/e	Abundență (%)	Atribuire
132	10	$M^+ \cdot C_6H_{12}O_3]^- \cdot$ pic molecular
117	24	$C_6H_{12}O_3]^- \cdot (132) - \cdot CH_3 (15) = C_8H_6NO_3]^- (117)$
73	74	omolog al picului de la 59 $CH_3-CH_2-(CH_3)C=OH^-$ $C_6H_{12}O_3]^- \cdot (132) - CH_3COO \cdot (59) = C_4H_9O]^- (73)$
59	15	$C_6H_{12}O_3]^- \cdot (132) - C_4H_9O \cdot (73) = C_2H_5O_2]^- (59)$ $CH_3COO^-$ sau $C_6H_{12}O_3]^- \cdot (132) - C_3H_5O_2 \cdot (73) = C_3H_7O]^- (59)$ $(CH_3)_2C=OH^-$
57	100	$C_6H_{12}O_3]^- \cdot (132) - CH_3O \cdot (31) - CO_2 (44) = C_4H_9^+ (57)$ pic de bază
56	34	$C_6H_{12}O_3]^- \cdot (132) - CH_3OH (32) - CO_2 (44) = C_4H_8^+ \cdot (56)$
44	62	$CO_2^+ \cdot (44)$
43	12	$C_3H_7^+ (43)$

3. Mai mult, în toate reacțiile se observă formarea de dietilamino-alchilcarbamați în cantități variabile de la 5% la 15%. Acest fapt experimental poate fi explicat printr-o reacție a trietilaminei cu intermediarii obținuți în prima etapă, în urma căreia se obține sarea  $MeO-CO-N^{\oplus}Et_3]Cl^{\ominus}$ , care se poate descompune prin dezalchilare în carbamatul corespunzător și în clorură de etil conform Schemei 4.



Schema 4.

În Figura 7. este prezentat spectrul de masă și atribuirea picurilor de masă pentru dietilamino-izobutilcarbamatul obținut prin reacția trifosgenului cu metanol și izobutanol în două etape.

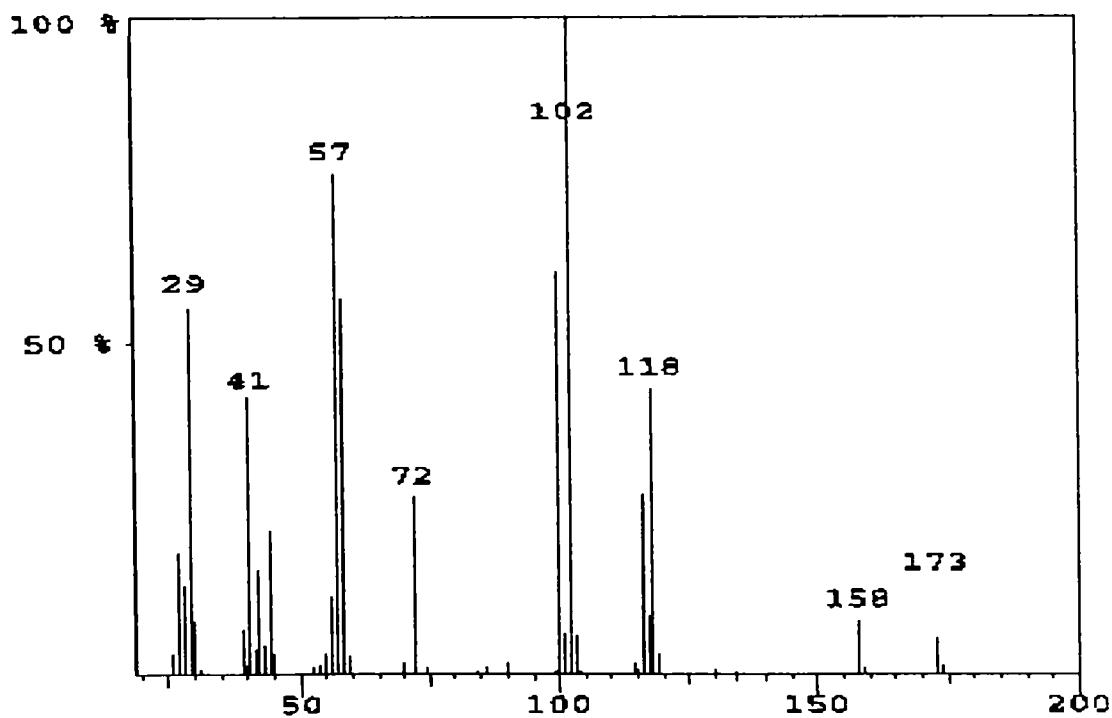


Figura 7.

MS (m/e, (abundență relativă %)): 173 (6), 158 (8), 118 (53), 116 (28), 102 (100), 100 (60), 72 (27), 58 (57), 57 (76), 56 (12), 44 (22), 43 (17), 41 (42), 30 (8), 29 (56), 28 (12), 27 (18).

m/e	Abundență (%)	Atribuire
173	6	$M^+ \cdot C_9H_{19}NO_2]^-$ pic molecular
158	8	$C_9H_{19}NO_2]^- \cdot (173) - \cdot CH_3 (15) = C_8H_{16}NO_2]^- \cdot (158)$
118	53	$C_9H_{19}NO_2]^- \cdot (173) - \cdot C_4H_7 (CH_3-CH^+-CH=CH_2 55) = C_5H_{12}NO_2]^- (118)$
116	28	$C_9H_{19}NO_2]^- \cdot (173) - \cdot C_4H_9 (CH_3-CH^+-CH_2-CH_3 57) = C_5H_{10}NO_2]^- (116)$
102	100	$C_9H_{19}NO_2]^- \cdot (173) - C_4H_{10}N^+ (72) + H^+ (1) = C_5H_{10}O_2]^- \cdot (102)$ P.B.
100	60	$C_9H_{19}NO_2]^- \cdot (173) - C_4H_9O^+ (73) = C_5H_{10}NO]^- (100)$ sau $C_9H_{19}NO_2]^- \cdot (173) - C_4H_{10}NH (73) = C_5H_8O_2]^- \cdot (100)$
72	27	$C_4H_{10}N]^- (72) CH_3-CH_2-N^+(CH_3)=CH_2$
58	57	$C_3H_8N]^- (58) CH_3-CH=NH^+-CH_3$
57	76	$C_9H_{19}NO_2]^- \cdot (173) - (C_2H_5)_2N^+ (72) - CO_2 (44) = C_4H_9^+ (57)$
56	12	$C_9H_{19}NO_2]^- \cdot (173) - (C_2H_5)_2NH (73) - CO_2 (44) = C_4H_8^+ \cdot (56)$
44	22	$CH_2CH_2NH_2^+$ sau $O=C=NH_2^+$ sau $CO_2^+ \cdot (44)$
43	17	$C_3H_7^+ (43)$
41	42	$C_3H_5^+ (41)$
30	8	$H_2C=NH_2^+$
29	56	$C_2H_5^+$ sau $CHO^+ (41)$
28	12	$CO^+ \cdot$ sau $C_2H_4^+ \cdot (28)$
27	18	$C_2H_3^+ \cdot (27)$

### 3.2.2. Sinteze de metil-butylcarbonați din cloroformiat de metil și butanoli

În studiul sintezelor de obținere a carbonaților micști din metilcloroformiat (MCLF) și alcooli butilici în prezența trietilaminei (TEA) s-a observat în mod surprinzător obținerea unor cantități importante de carbonați simetrici. Datele experimentale obținute în urma analizei gaz-cromatografice a produșilor de reacție sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Sinteze de carbonați micști din metilcloroformiat și alcooli.

Nr. crt.	Sinteza	Raport molar MCLF:ROH:TEA	Timp reacție [ore]	Produși de reacție *
1	MCLF + nBuOH/TEA	1 : 1 : 1	4	nBuMC:DnBuC:carbamați 1 : 0,75 : 0,01 DMC:nBuMC:DnBuC ** 0,30 : 1 : 2,30
2	MCLF + nBuOH/TEA	1 : 2 : 2	4	nBuMC:DnBuC:carbamați 1 : 2,40 : 0,21
3	MCLF + nBuOH/TEA	1 : 1 : 1	4	iBuMC:DiBuC:carbamați 1 : 5,65 : 0,33
4	MCLF + nBuOH/TEA	1 : 1 : 1	4	secBuMC:DsecBuC:carbamați 1 : 1,41 : 0,66
5	MCLF + nBuOH/TEA	1 : 1 : 1	4	tBuMC:DtBuC:carbamați 1 : 0,58 : 0,24

\* Analiza produșilor de reacție s-a făcut prin GC.

\*\* Analiza produșilor de reacție s-a făcut prin GC pe coloană capilară și spectrometrie de masă.

DnBuC, DiBuC, DsecBuC, DtBuC = di-n-butylcarbonat, di-i-butylcarbonat, di-sec-butylcarbonat și di-terț-butylcarbonat.  
nBuMeC, iBuMC, secBuMC, tBuMC = n-, izo-, sec- și terț-butyl-metilcarbonat.

Rapoartele între carbonatul mixt și cel simetric sunt cuprinse între 1 : 0,58 și 1 : 5,65, ceea ce demonstrează o pondere importantă a reacției de transesterificare. De asemenea, ca și în cazul sintezelor cu trifosgen, se obțin și dietilamino-alchilcarbamați. În absența trietilaminei reacția decurge foarte lent, dovedind reactivitatea mult scăzută a cloroformiaților comparativ cu cea a trifosgenului.

În Figura 8. este prezentată cromatograma produșilor de reacție obținuți din sinteza cloroformiatului de metil și n-butanol.

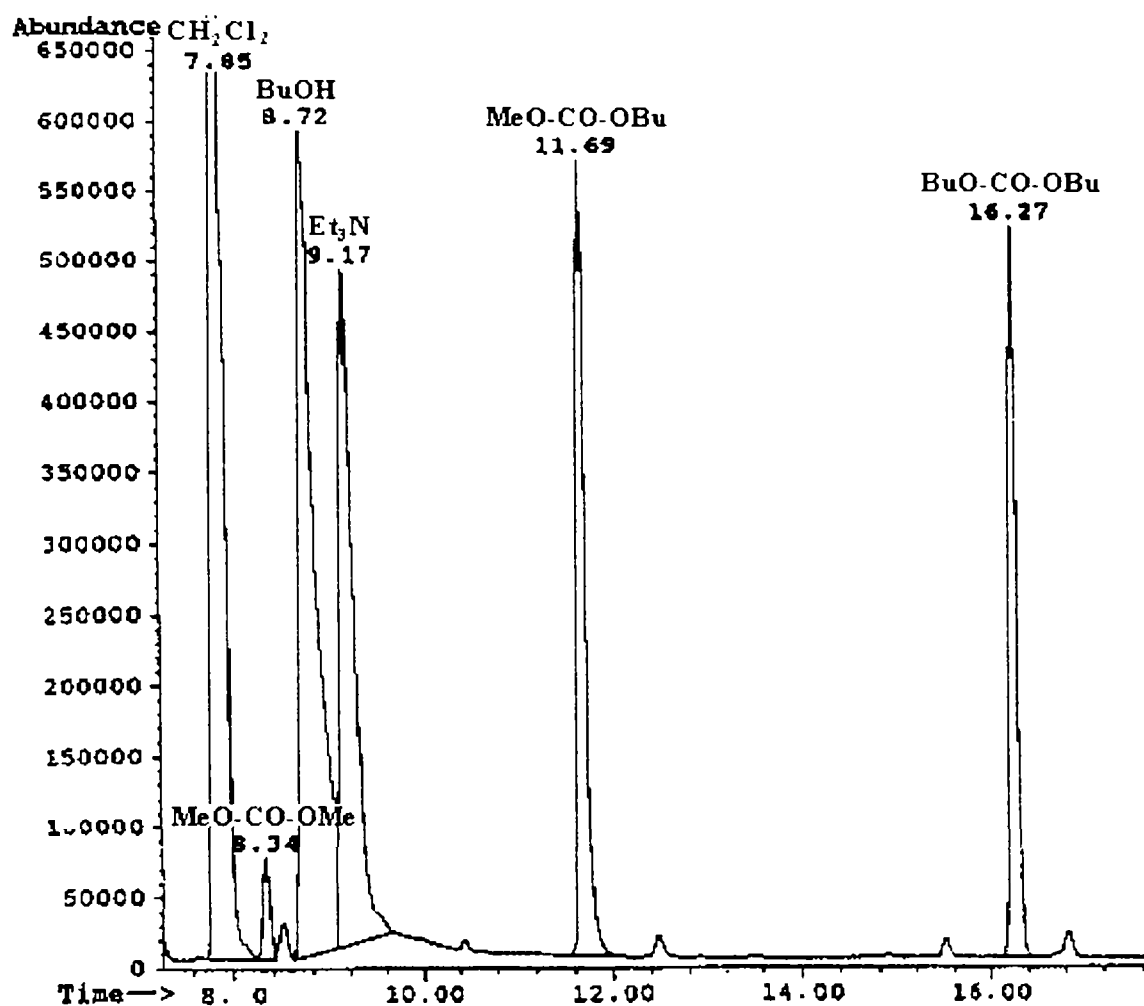


Figura 8.

În acest sens s-au studiat reacțiile de transesterificare ale dimetilcarbonatului (DMC) cu n-butanol (nBuOH) și izobutanol (iBuOH) în prezența trietilaminei, utilizând ca solvent alcoolul reactant. Datele experimentale sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Transesterificarea dimetilcarbonatului cu normal și izo-butanol.

Nr. crt.	Sinteza	Raport molar DMC:ROH:TEA	Timp reacție [ore]	Produși de reacție *
1	DMC + nBuOH	1 : 1 : 1	6	nBuMC:DMC 1 : 2,50
2	DMC + iBuOH	1 : 1 : 1	6	iBuMC:DMC 1 : 6,00

\* Analiza produșilor de reacție s-a făcut prin GC.

La reacția de transesterificare a dimetilcarbonatului cu n-butanol și izobutanol în prezența trietilaminei, după 6 ore de reflux, s-au obținut rapoarte DMC : nBuMC = 2,50 : 1 și respectiv DMC : iBuMC = 6 : 1. În absența trietilaminei reacția de formare a carbonaților micști nu are loc.

### 3.2.3. Sinteze de dibutilcarbonați din trifosgen și butanoli

Sintezele de carbonați simetrici din trifosgen și alcooli butilici în prezența trietilaminei într-o singură etapă de reacție nu au fost perfectate nici după patru ore de reflux în clorură de metilen. Datele experimentale sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Sinteze de carbonați simetrici din trifosgen și alcooli

Nr. crt.	Sinteza	Raport molar TPG:ROH:TEA	Timp reacție [ore]	Prođuși de reacție *
1	TPG :nBuOH/TEA	1 : 6 : 6	4	DnBuC: nBuCLF 1 : 0,44 DnBuC:nBuCLF=1 : 0,66 **
2	TPG :nBuOH/TEA	1 : 12 : 12	4	DnBuC: nBuCLF 1 : 0,12
3	TPG :iBuOH/TEA	1 : 6 : 6	4	DiBuC: iBuCLF 1 : 0,67
4	TPG :secBuOH/TEA	1 : 6 : 6	4	DsecBuC: secBuCLF 1 : 0,18
5	TPG :tBuOH/TEA	1 : 6 : 6	4	DtBuC: tBuCLF 1 : 0,11

\* Analiza produșilor de reacție s-a făcut prin GC.

\*\* Analiza produșilor de reacție s-a făcut prin GC pe coloană capilară și spectrometrie de masă.

DnBuC, DiBuC, DsecBuC, DtBuC = di-n-butilcarbonat, di-i-butilcarbonat, di-sec-butilcarbonat și di-terț-butilcarbonat. nBuCLF, iBuCLF, secBuCLF, tBuCLF = n-, izo-, sec- și terț-butilcloroformiat.

Analiza gaz-cromatografică a produșilor de reacție a relevat prezența butil-cloroformiaților într-un raport carbonat simetric : cloroformiat cuprins între 1 : 0,11 și 1 : 0,67.

În Figura 9. este prezentată cromatograma produșilor de reacție obținuți din sinteza trifosgenului cu n-butanol.

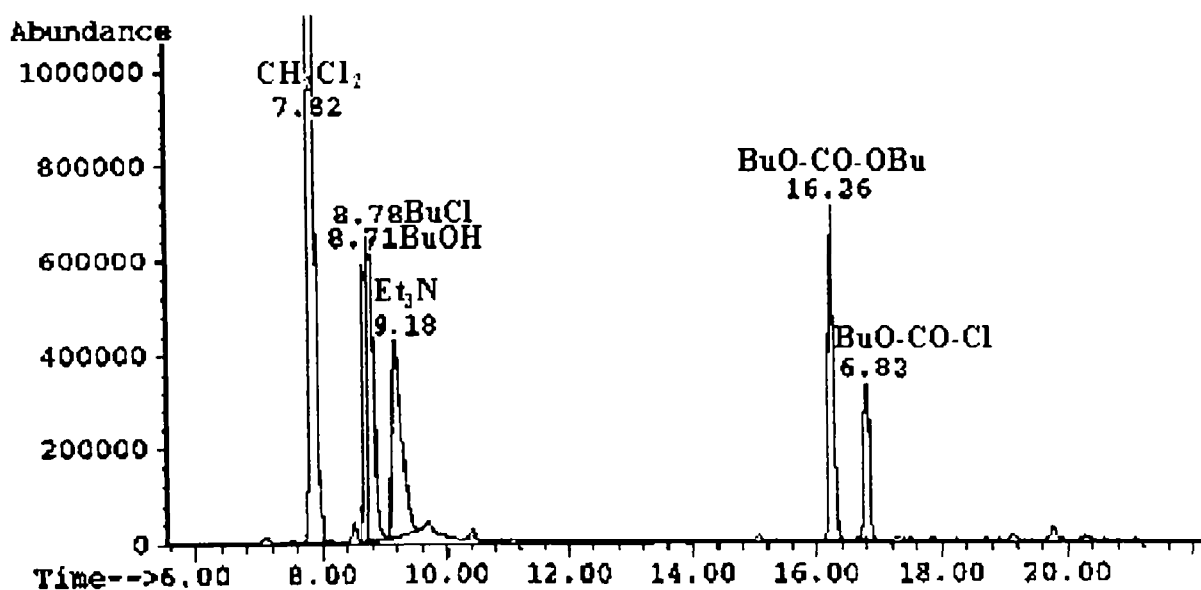


Figura 9.

La rapoarte mai mari decât cele stoichiometrice între trifosgen și n-butanol de 1 : 12 s-a observat diminuarea cantității de n-butilcloroformiat nereacționat de la 1 : 0,44 la 1 : 0,12.

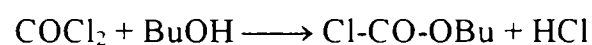
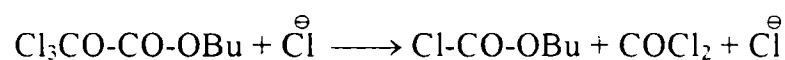
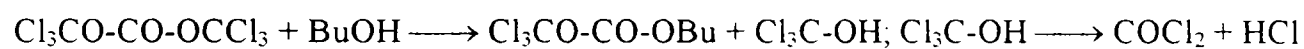
### 3.2.4. Sinteze de metil-butilcarbonați din trifosgen și butanoli ( etapa I), metanol ( etapa II)

În urma studiilor reacției trifosgenului cu metanolul, într-o primă etapă de reacție, urmată de reacția intermediarilor metilcloroformiat (MCLF) și triclorometil-metilcarbonat (TCMMC) cu izomeri ai butanolului, în prezența catalizei, în a doua etapă de reacție, s-a observat obținerea de carbonați micști și simetrici, reacția având însă o selectivitate redusă în carbonatul mixt. Studiile de literatură [Röse, B., 1880] indică conversii mai bune în carbonați micști dacă reacția decurge între un cloroformiat cu grupe alchil mai voluminoase și un alcool inferior. Reacția de transesterificare cu obținerea carbonatului simetric este menționată și în această variantă de sinteză, însă contribuția ei este mai redusă decât în cazul reacției dintre metilcloroformiat și alcooli omologi ai metanolului.

Pentru obținerea metil-n-butilcarbonatului s-au utilizat două metode de sinteză. Prima a urmărit sinteza n-butilcloroformiatului (n-BuCLF) prin reacția trifosgenului cu n-butanolul în prezența piridinei (cataliză bazică), într-o primă etapă, izolarea acestuia, urmată de reacția cu metanol în a doua etapă. A doua metodă a urmărit influența temperaturii și catalizatorului (prezența catalizatorului la diferite rapoarte molare, respectiv absența acestuia în sistemul de reacție) în reacția trifosgenului cu n-butanolul fără izolarea n-butilcloroformiatului, într-o primă etapă, urmată de reacția cu metanol în a doua etapă.

#### Sinteze de cloroformiați

Pentru obținerea carbonaților micști s-au sintetizat cloroformiații de butil din trifosgen și izomeri ai butanolului în prezența piridinei la un raport molar trifosgen butanol : piridină de 1,1 : 3 : 3. Reacția generală este prezentată în Schema 5.



Schema 5.

Criteriul de oprire al reacției a fost stabilit calitativ pe baza determinărilor spectroscopice de IR, urmărindu-se scăderea intensității benzilor de valență corespunzătoare reactanților: vibrația de valență a grupei hidroxil din butanol  $\nu_{\text{OH}}$  la  $3320 \text{ cm}^{-1}$  și vibrația de valență a grupei carbonil din trifosgen  $\nu_{\text{C=O}}$  la  $1828 \text{ cm}^{-1}$ , și apariția benzii corespunzătoare vibrației de valență  $\nu_{\text{C=O}}$  la  $1776 \text{ cm}^{-1}$  din cloroformiații de butil. Cloroformiații de butil au fost extrași din masa de reacție cu acetat de etil și au fost purificați prin distilarea solventului urmată de distilare fracționată în vid. Producții de reacție au fost analizați gaz-cromatografic, prin spectroscopie de IR și indice de refracție. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Sinteze de cloroformiați din trifosgen și alcooli.

Nr. crt.	Sinteze de cloroformiați	Raport molar TPG:BuOH:Py	$n_D^{20}$ **	$\eta$ (%)***	Fracția (20 mmHg) Interval de dist. (°C)	Prođuși de reacție Raport arii****
1	nBuCLF	1,1 : 3 : 3	1,4102 (1.4114)	50,41	1. 45-55 2. 60-80 3. 85-118	nBuCLF:DnBuC = 1 : 2,17 nBuCLF:DnBuC = 1 : 2,36 doar DnBuC
2	nBuCLF	1,1 : 3 : 3 *	1,4102 (1.4114)	50,41	1. 45-55 2. 57-82 (15 mmHg) 3. 85-107 (15 mmHg)	- nBuCLF:DnBuC = 1 : 1,96 -
3	iBuCLF	1,1 : 3 : 3	1,4075 (-)	43,21	1. 47-58 2. 68-72 3. 84-85 (10 mmHg)	iBuCLF:DiBuC = 1 : 1,19 iBuCLF:DiBuC = 1 : 1,33 doar DiBuC
4	secBuCLF	1,1 : 3 : 3	1,4052 (-)	21,60	1. 46-56 2. 60-84 3. 90-118	secBuCLF:DsecBuC = 1 : 1,73 doar DsecBuC doar DsecBuC

\* In sinteza 2 s-a inversat ordinea introducerii reactanților (vezi modul de lucru – partea exp. cap. 4.1. la pag. 133);

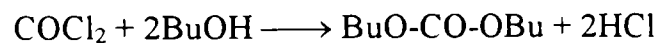
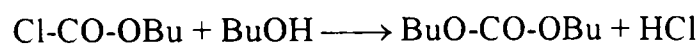
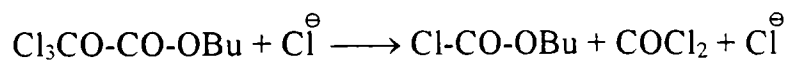
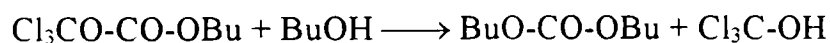
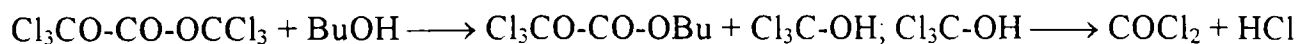
\*\* Indice de refracție găsit în literatură;

\*\*\* Randament global, considerând produsul de reacție a fi cloroformiat de butil pur;

\*\*\*\* Analiza produșilor de reacție s-a făcut prin GC.

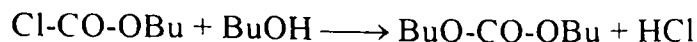
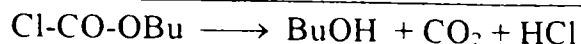
DnBuC, DiBuC, DsecBuC = di-n-butilcarbonat, di-i-butilcarbonat, di-sec-butilcarbonat.

Sintezele cloroformiaților de butil din trifosgen și izomeri ai butanolului au condus la următoarele concluzii. În urma analizei prin IR a masei de reacție s-au observat, încă înainte de dispariției benzilor trifosgenului  $\nu_{CO}$  la  $1828\text{ cm}^{-1}$  și intermediarilor de tip butil-triclorometilcarbonat  $\nu_{CO}$  la  $1795\text{ cm}^{-1}$ , prezența unei benzi de absorbție corespunzătoare vibrației de valență a grupei carbonil centrată la  $1750\text{ cm}^{-1}$ , corespunzătoare dibutilcarbonatului ( $\nu_{CO}$   $1742\text{ cm}^{-1}$  film,  $1746\text{ cm}^{-1}$  sol.  $\text{CCl}_4$  [Avram, M., 1966; Hales, G.L., 1957]), și un umăr la  $1780\text{ cm}^{-1}$ , corespunzătoare cloroformiatului ( $\nu_{CO}$   $1776\text{ cm}^{-1}$  film [Avram, M., 1966]). Acestea indică atât formarea cloroformiatului de butil cât și a carbonatului simetric, dibutilcarbonatul. Observațiile oferite de spectroscopia în IR sunt confirmate de neconcordanța indicelui de refracție și întărite de analizele gaz-cromatografice, ce indică formarea de carbonați simetrici în cantități importante. Formarea carbonaților simetrici poate fi explicată atât prin reacțiile secundare date de intermediarul butil-triclorometilcarbonat și a fosgenului format „*in situ*” prin descompunerea intermediarului triclorometanol, cât și prin prezența catalizatorului, pentru prima etapă de reacție desfășurată la  $0^\circ\text{C}$ . Reacțiile secundare posibile sunt prezentate în Schema 6.



Schema 6.

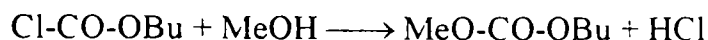
De asemenea temperaturile relativ ridicate ( $74-78^\circ\text{C}$ ) realizate la distilarea acetatului de etil utilizat în etapa de extracție și presiunea scăzută ( $10-20\text{ mmHg}$ ) pe parcursul distilării în vid a butilcloroformiatului brut ( $45-118^\circ\text{C}$ ), au condus la descompunerea parțială a butilcloroformiaților la butanoli, dioxid de carbon și acid clorhidric. Butanolii au reacționat în continuare cu butilcloroformiații din sistem rezultând carbonații simetrici (dibutilcarbonații) conform reacțiilor prezentate în Schema 7.



Schema 7.

Aceștia se regăsesc în fracțiunile de butilcloroformiați rezultate prin distilarea în vid și, implicit în amestec cu carbonații micști (butil-metilcarbonații) obținuți în urma celei de-a doua etape de reacție.

Butilcloroformiații obținuți au fost tratați cu metanol anhidru utilizând un raport molar de 1:3. Reacția principală este prezentată în Schema 8.



Schema 8.

După zece zile de reacție la temperatură camerei, masa de reacție a fost supusă analizei gaz-cromatografice determinându-se rapoartele între carbonații micști (butil-metilcarbonați) și cei simetrici (dibutilcarbonați). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6. Sinteze de carbonați micști din butilcloroformiați și metanol.

Nr. crt.	Sinteze de carbonați micști din butilcloroformiați	Raport molar BuCLF : MeOH	Prođuși de reacție Raport arii *
1	nBuCLF	nBuCLF : MeOH = 1 : 1,1	nBuMeC : DnBuC = 1 : 2,17
2	nBuCLF	nBuCLF : MeOH = 1 : 1,1	nBuMeC : DnBuC = 1 : 1,78
3	iBuCLF	iBuCLF : MeOH = 1 : 1,1	iBuMeC : DiBuC = 1 : 1,19
4	secBuCLF	secBuCLF : MeOH = 1 : 1,1	secBuMeC : DsecBuC = 1 : 1,73

\* Analiza produșilor de reacție s-a făcut prin GC.

nBuMeC, iBuMeC, secBuMeC = n-, izo- și sec-butil-metilcarbonat.

Pomind de la presupunerea că temperaturile ridicate favorizează descompunerea cloroformiaților, iar cantitățile mari de piridină utilizate (pentru legarea chimică a acidului clorhidric rezultat în reacție) cresc viteza reacțiilor de transesterificare, s-au efectuat sinteze de butil-metilcarbonat din trifosgen și n-butanol fără separarea cloroformiatului de butil, într-o primă etapă de reacție, urmată de reacția butilcloroformiatului format cu metanol, în a doua etapă de reacție. Reacțiile s-au desfășurat în absența sau în prezența unei cantități catalitice de piridină. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Sinteze de carbonați micști din trifosgen și butanoli (etapa I) / metanol (etapa II).

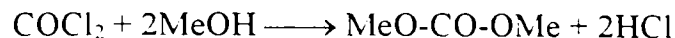
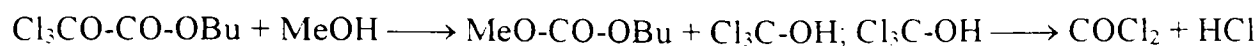
Nr. crt.	Sinteze de carbonați micști din trifosgen și alcooli		Raport molar TPG:nBuOH:MeOH:Py	Timp de reacție [ore]		Prođuși de reacție *
	Etapa I	Etapa II		Etapa I	Etapa II	
1	TPG + nBuOH	MeOH	1,1 : 3 : 3 : -	24	240	nBuMeC : DnBuC = 1 : 0,07
1'	TPG + nBuOH	MeOH	1,1 : 3 : 9 : -	24	240	nBuMeC : DnBuC = 1 : 0,09
2	TPG + nBuOH/Py	MeOH	1,1 : 3 : 3 : 0,6	24	240	nBuMeC : DnBuC = 1 : 0,23
3	TPG + nBuOH	MeOH	1,1 : 2 : 4 : -	24	240	nBuMeC : DnBuC = 1 : 0,21
4	TPG + nBuOH/Py	MeOH	1,1 : 1,5 : 4 : 0,3	24	240	nBuMeC : DnBuC = 1 : 1,30

\* Analiza produșilor de reacție s-a făcut prin GC.

Reacțiile de sinteză a butil-metilcarbonatului din trifosgen și n-butanol fără separarea cloroformiatului de butil, într-o primă etapă de reacție, urmată de reacția butilcloroformiatului format cu metanol, în a doua etapă de reacție, prezintă o selectivitate mai bună în butil-metilcarbonat. Cele mai bune rezultate s-au obținut în absența catalizatorului la un raport molar trifosgen : n-butanol : metanol de 1,1 : 3 : 3, în absența catalizei bazice a piridinei. Sunt însă



prezente atât reacțiile intermediarilor formați cu cei doi alcooli (n-butanolul și metanolul) aflați în sistemul de reacție, cât și reacțiile de transesterificare. Astfel sistemul de reacție va conține, pe lângă solvent (diclorometan), n-butanol, metanol, butil-metilcarbonat, dibutilcarbonat și mici cantități de dimetilcarbonat conform reacției prezentate în Schema 9.



Schema 9.

În scop preparativ sinteza 1 a fost reluată (Sinteza nr. 1') lucrându-se cu cantități duble de reactanți și cu un exces de metanol, în a doua etapă de reacție. Raportul molar al reactanților trifosgen n-butanol : metanol a fost de 1,1 : 3 : 9. Masa de reacție a fost supusă distilării la presiune atmosferică pentru îndepărtarea solventului (diclorometan) și a reactanților ușor volatili (metanol și dimetilcarbonat), iar reziduul obținut a fost distilat în vid. S-au colectat cinci fracțiuni care au fost supuse analizei gaz-cromatografice. Cromatogramele celor mai importante fracțiuni de distilare sunt prezentate în Figurile 10-13.

Fracțiunea 2: interval de distilare 78-120°C

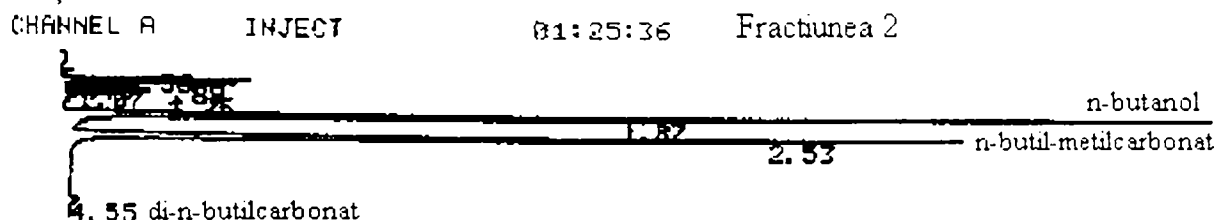
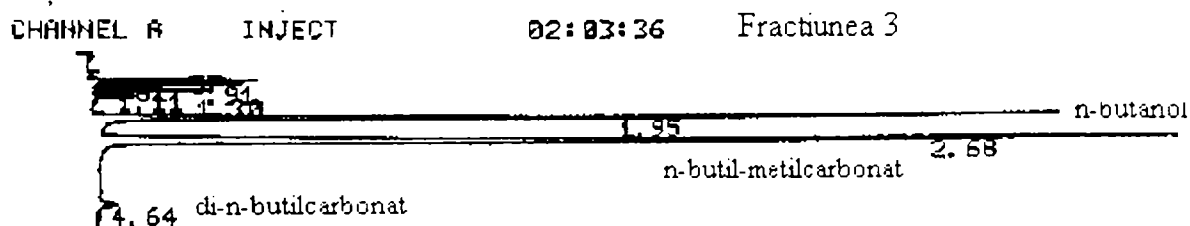


Figura 10.

Fracțiunea 3: interval de distilare 120-160°C



02:03:36 CH= "A" PS= 1.

FILE	1.	METHOD	9.	RUN	4	INDEX	4
PEAK#	AREA%	RT	AREA	BC			
6	38.929	1.95	7957	01			
7	60.342	2.68	12334	01			
8	0.729	4.64	149	01			
TOTAL	100.		20440				

Figura 11.

Fracțiunea 4: interval de distilare 68-74°C (20 mmHg)

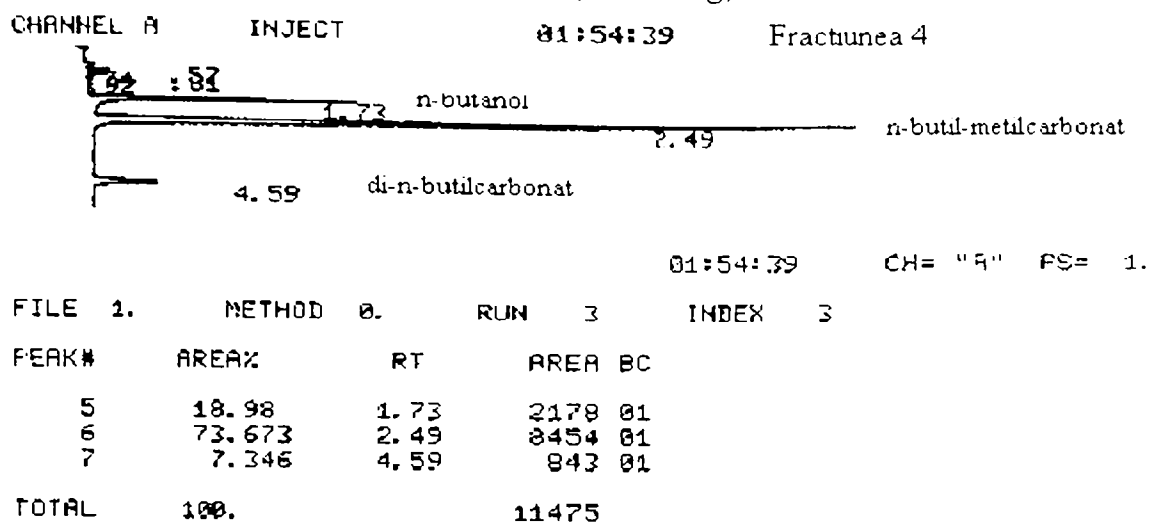


Figura 12.

Fracțiunea 5: interval de distilare 75-92°C (20 mmHg)

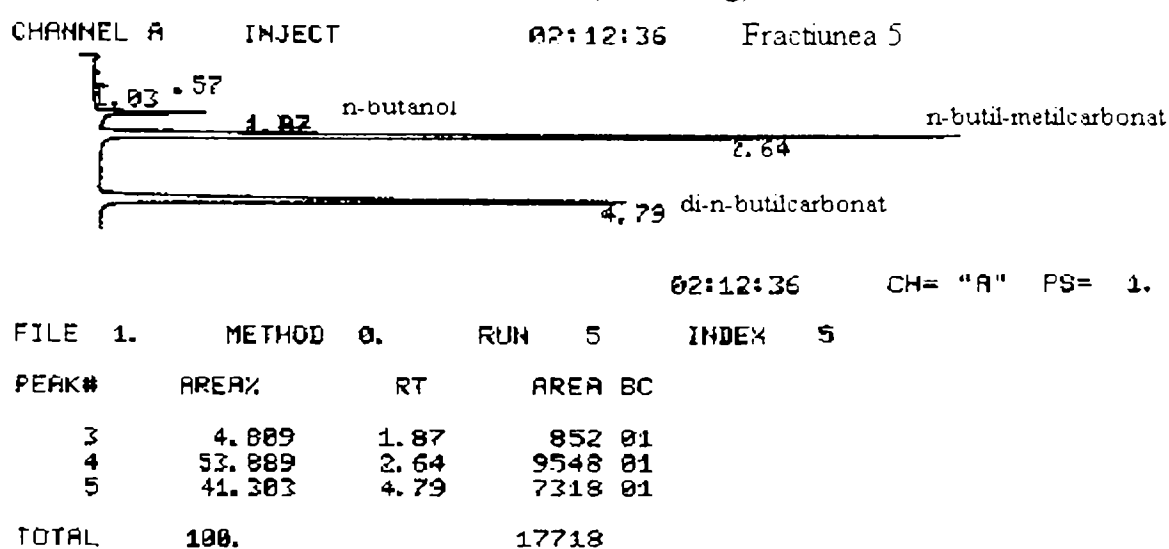


Figura 13.

Rezultatele analizelor gaz-cromatografice pentru fracțiunile colectate la distilare din sinteza 1' sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabelul 8. Analiza gaz-cromatografică a fracțiunilor obținute în urma distilării produșilor de reacție la sinteza metil-butylcarbonatului din trifosgen și butanol (etapa I) / metanol (etapa II).

Fracție distilare	Interval de dist. (°C) Presiune (mmHg)	Raport arii produși de reacție* nBuOH : nBuMeC : DnBuC	η (%) DnBuC	Raport arii produși* nBuMeC : DnBuC
1.	69 – 78 (p <sub>atm.</sub> )	-	-	-
2.	78 – 120 (p <sub>atm.</sub> )	-	-	-
3.	120 – 160 (p <sub>atm.</sub> )	0,645 : 1 : 0,012	60,34	1 : 0,012
4.	68 – 74 (20 mmHg)	0,257 : 1 : 0,099	73,67	1 : 0,099
5.	75 – 92 (20 mmHg)	0,089 : 1 : 0,766	53,89	1 : 0,766

\* Analiza produșilor de reacție s-a făcut prin GC.

Rezultatele cele mai bune s-au obținut pentru fracțiunile de distilare 3 (60,3%) și 4 (73,7%) cu o compoziție îmbogățită în n-butyl-methylcarbonat. Conversia realizată în carbonat mixt pentru cele două fracții reunite a fost de aproximativ 80%.

## Concluzii

Studiile reacțiilor de sinteză ale carbonaților micști indică conversii mai bune în carbonați micști pentru reacția trifosgenului cu metanol, într-o primă etapă, și izomeri ai butanolului, în a doua etapă de reacție, comparativ cu sintezele carbonaților micști similari din metilcloroformiat și butanoli. Sistemul de reacție este mult complicat datorită prezenței celor doi intermediari de reacție: triclorometil-metilcarbonatul și metilcloroformiatul, a căror reactivitate este comparabilă. Studiile prin spectroscopie de IR indică o reactivitate scăzută a triclorometil-metilcarbonatului față de metanol, la temperaturi ordinare în absența catalizei bazice, chiar și în cazul unui exces de metanol. A doua etapă de reacție, ce implică reacția celor doi intermediari cu izomeri ai butanolului în exces și în prezența catalizei bazice, este însoțită de reacții de transesterificare care scad semnificativ randamentele în carbonați micști, obținându-se cantități importante de carbonați simetrici. O contribuție importantă a reacțiilor de transesterificare la obținerea carbonaților simetrici a fost semnalată îndeosebi în cazul reacțiilor metilcloroformiatului cu izomeri ai butanolului.

Conversii mai bune în carbonați micști au fost raportate în literatura de specialitate în varianta de sinteză ce implică reacția dintre un cloroformiat cu radical alchil mai voluminos și un alcool inferior, caz în care reacția de transesterificare cu obținerea carbonatului simetric are o contribuție mai redusă.

Pentru obținerea metil-butilcarbonaților s-au utilizat două variante de sinteză. Prima a urmărit sinteza n-butilcloroformiaților prin reacția trifosgenului cu izomeri ai butanolului în prezența catalizei bazice a piridinei și izolarea acestora, într-o primă etapă, urmată de reacția cu metanol în a doua etapă. A doua metodă a urmărit influența prezenței sau absenței catalizei bazice și a temperaturii în reacția trifosgenului cu n-butanolul fără izolarea n-butil-cloroformiatului, într-o primă etapă, urmată de reacția cu metanol în a doua etapă. Prima variantă de sinteză a condus, în urma încercărilor de izolare a butilcloroformiaților prin distilare în vid, la un amestec de cloroformiați și dibutilcarbonați. Carbonații simetrici se regăsesc în cantități mari în produșii de reacție obținuți în urma reacției cloroformiaților impuri cu metanolul.

În sintezele de metil-butilcarbonat din trifosgen și butanol, într-o primă etapă, și metanol, în a doua etapă de reacție, conversiile cele mai bune în metil-butilcarbonat s-au obținut în varianta de sinteză fără izolarea cloroformiatului de butil și în absența catalizei bazice a trietilaminei. Reacția de transesterificare are o contribuție mai scăzută la obținerea carbonatului simetric, dibutilcarbonatul, comparativ cu prima metodă de sinteză efectuată. Astfel la un raport molar între reactanți de trifosgen : n-butanol : metanol de 1,1 : 3 : 9, în absența catalizei bazice a trietilaminei, la un timp de reacție de 24 ore la temperatura de 0-5°C pentru prima etapă de reacție, respectiv de 240 ore la temperatura camerei pentru a doua etapă a reacției, în urma distilării fracționate a masei de reacție, s-a obținut o conversie de aproximativ 80% în metil-butilcarbonat pentru două dintre principalele fracțiuni colectate la distilare. În aceste fracțiuni dibutilcarbonatul s-a regăsit într-o cantitate de aproximativ 1%, ceea ce indică o selectivitate bună a metodei de sinteză utilizate în carbonatul mixt.

Dacă bis(triclorometil)carbonatul este un excelent substitut al fosgenului în sintezele de anhidride isatoice, utilizarea sa în sinteze de cloroformiați și carbonați micști a ridicat probleme legate de prezența în sistemul de reacție a doi intermediari: triclorometil-alchilcarbonatul și alchilcloroformiatul, cu o reactivitate comparabilă. Evoluția intermediarului triclorometil-alchilcarbonat spre produșii de reacție conduce la un amestec de carbonat mixt și simetric, a căror separare prin distilare s-a dovedit a nu fi pe deplin satisfăcătoare. În plus, reacțiile de transesterificare favorizate în cataliză bazică vor conduce la cantități importante de carbonați simetrici, scăzând sensibil selectivitatea sintezelor în carbonați micști. Reacția de transesterificare poate constitui ea însăși o metodă de sinteză a carbonaților simetrici și micști, pornind de la dimetilcarbonat și alcoolii în prezența catalizatorilor bazici.

### 3.3. SINTEZE DE CARBONAȚI MICȘTI ȘI SIMETRICI PRIN REACȚIA DE TRANSESTERIFICARE A DIMETILCARBONATULUI CU BUTANOLI

Datorită importanței deosebite a reacției de transesterificare, ce apare ca reacție secundară în sintezele de carbonați nesimetrice din cloroformiați și alcooli [Röse, B., 1880; Chattaway, F.D., 1920], respectiv din trifosgen și alcooli în două etape, s-a impus efectuarea unui studiu asupra reacției de transesterificare a carbonaților cu alcooli.

S-au determinat condițiile de sinteză optime pentru obținerea carbonaților nesimetrice și simetrici prin reacții de transesterificare a dimetilcarbonatului cu izomeri ai butanolului [Csunderlik, C. 1999]. În cadrul acestor sinteze s-a studiat influența radicalului hidrocarbonat (normal-, izo- și sec-butanol) și a concentrației catalizatorului (trietilamina) asupra vitezei de reacție și a conversiei dimetilcarbonatului în cei doi carbonați: asimetric și simetric. A fost elaborată o metodă de sinteză a dibutilcarbonatului din dimetilcarbonat, cu un randament bun și cu o puritate ridicată.

Influența radicalului hidrocarbonat în reacțiile de transesterificare a dimetilcarbonatului (DMC) cu butanoli (normal-, izo- și sec-butanol) în prezența trietilaminei (TEA) la un raport molar dimetilcarbonat : butanoli : trietilamină de 1 : 3 : 1 a fost reprezentată grafic (Figurile 14,16,18) prin prezentarea calitativă a rapoartelor reactanților și produșilor de reacție față de un standard intern.

Notății: n-BuOH, i-BuOH, sec-BuOH: normal-, izo- și sec-butanol; DMC: dimetilcarbonat; TEA: trietilamină; MBC, MiBC, MsBC: normal-, izo- și sec-butyl-metilcarbonat; DBC, DiBC, DsBC: normal-, izo- și sec-dibutilcarbonat; ST: standard intern – dodecan.

#### 3.3.1. Considerații asupra influenței radicalului hidrocarbonat în reacțiile de transesterificare a dimetilcarbonatului cu izomeri ai butanolului

a) Transesterificarea dimetilcarbonatului cu n-butanol în prezența trietilaminei.

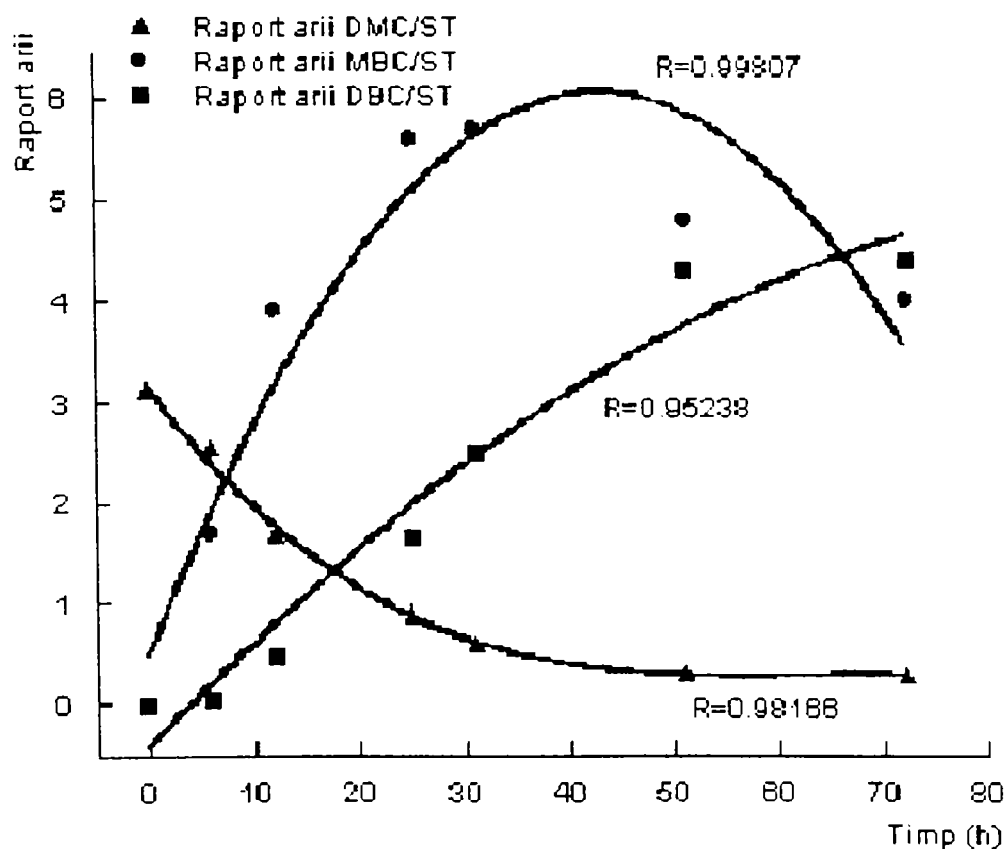


Figura 14. Evoluția amestecului de componente în reacția de transesterificare a dimetilcarbonatului cu n-butanol în prezența trietilaminei la un raport molar DMC : n-BuOH : TEA = 1 : 3 : 1.

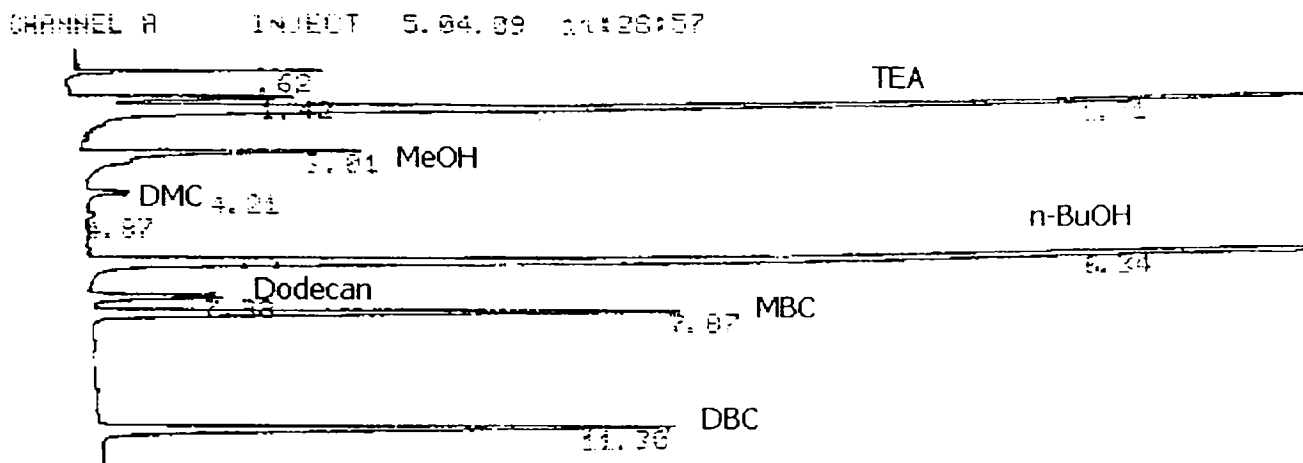


Figura 15. Cromatograma reacției de transesterificare a dimetilcarbonatului cu n-butanol.

După cum se poate observa din Figura 15, după 72 de ore de la începutul reacției, în amestecul de reacție se găsesc cei doi carbonați rezultați în urma transesterificării (carbonatul mixt, metil-butilcarbonatul, și cel simetric, dibutilcarbonatul), în timp ce dimetilcarbonatul a reacționat aproape în întregime.

b) Transesterificarea dimetilcarbonatului cu izo-butanol în prezența trietilaminei.

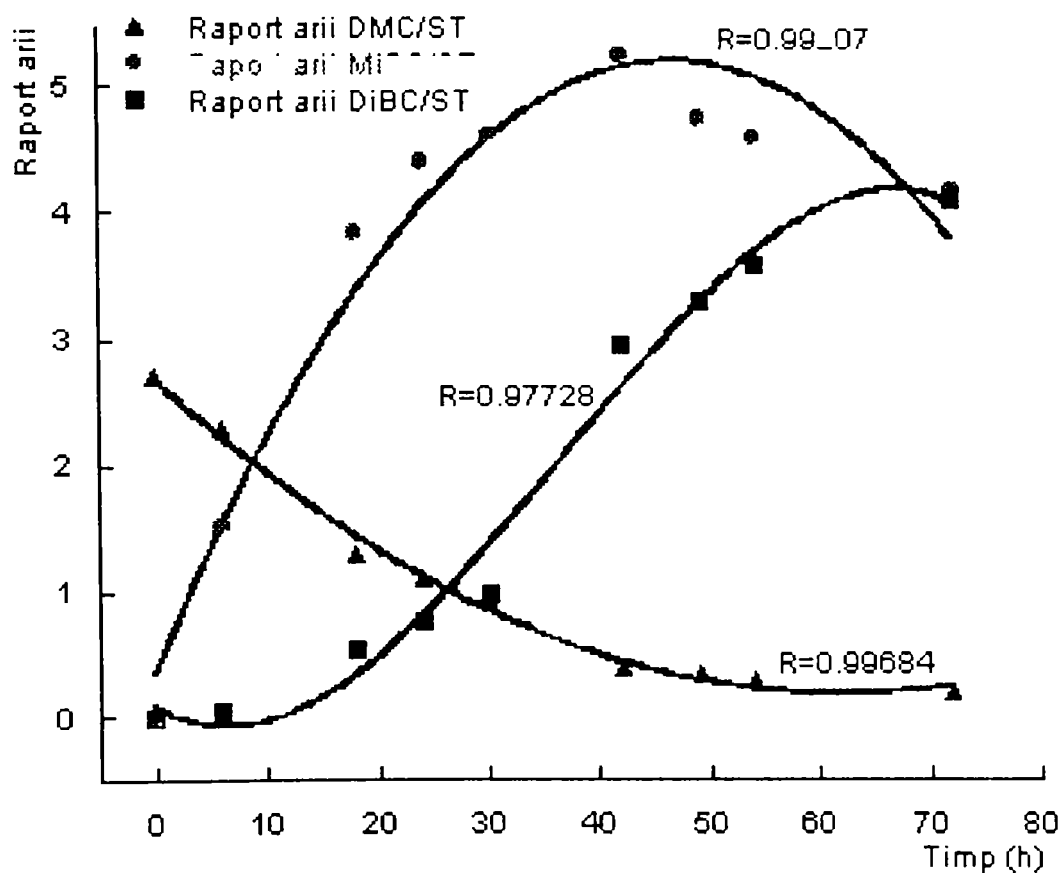


Figura 16. Evoluția amestecului de componente în reacția de transesterificare a dimetilcarbonatului cu izo-butanol în prezența trietilaminei la un raport molar DMC : i-BuOH : TEA = 1 : 3 : 1.

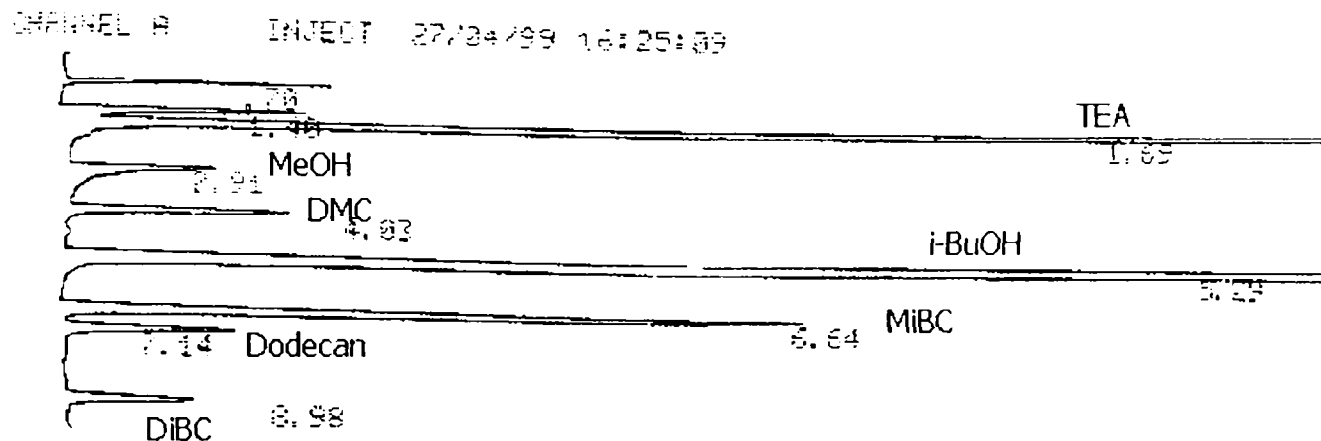


Figura 17. Cromatograma reacției de transesterificare a dimetilcarbonatului cu izo-butanol.

Din cromatograma prezentată în Figura 17. se observă un timp de retenție mai mic pentru apariția carbonatului mixt decât în cazul transesterificării dimetilcarbonatului cu n-butanol.

c) Transesterificarea dimetilcarbonatului cu sec-butanol în prezența trietilaminei.

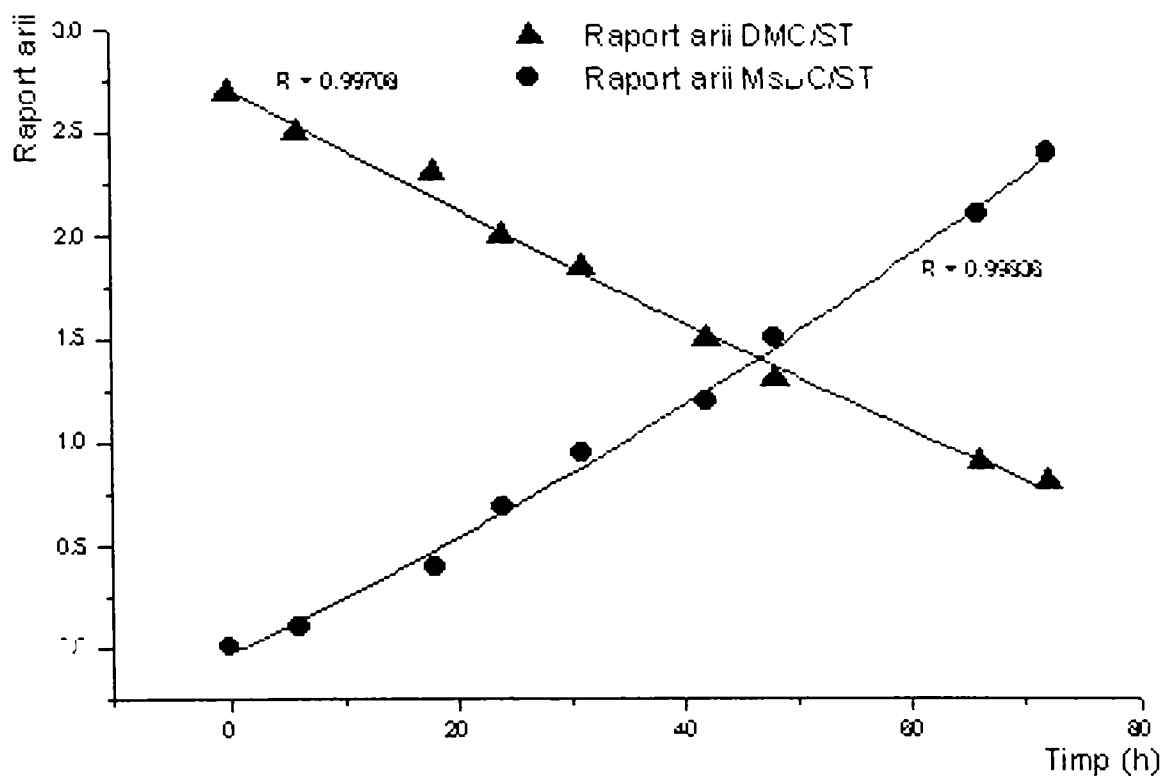


Figura 18. Evoluția amestecului de componente în reacția de transesterificare a dimetilcarbonatului cu sec-butanol în prezența trietilaminei la un raport molar DMC : sec-BuOH : TEA = 1 : 3 : 1.

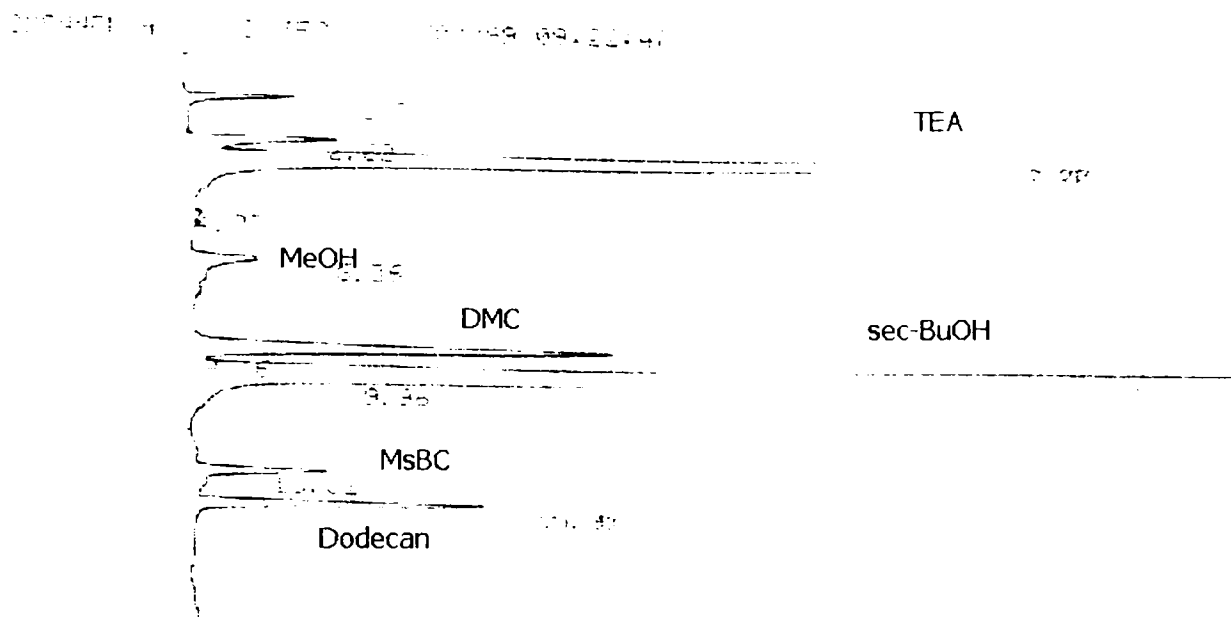


Figura 19. Cromatograma reacției de transesterificare a dimetilcarbonatului cu sec-butanol.

Alcoolul terț-butilic nu a fost utilizat în studiul nostru, datorită reactivității sale reduse, fapt observat experimental în reacția cu trifosgenul și cloroformiatul de metil.

În vederea calculelor cantitative s-a realizat curba de etalonare a dimetilcarbonatului, utilizând ca solvent hexanul și ca standard intern dodecanul, reprezentată în Figura 20.

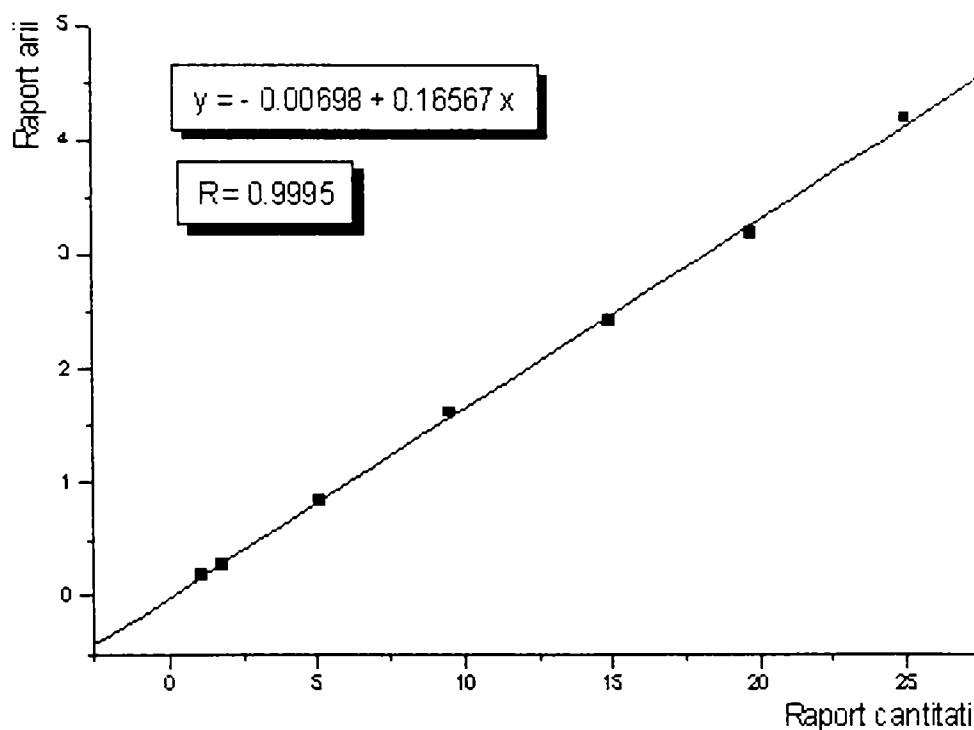


Figura 20. Dreapta de etalonare a dimetilcarbonatului.

În Figura 21. este prezentată o cromatogramă obținută în cursul etalonării dimetilcarbonatului cu dodecan în hexan.

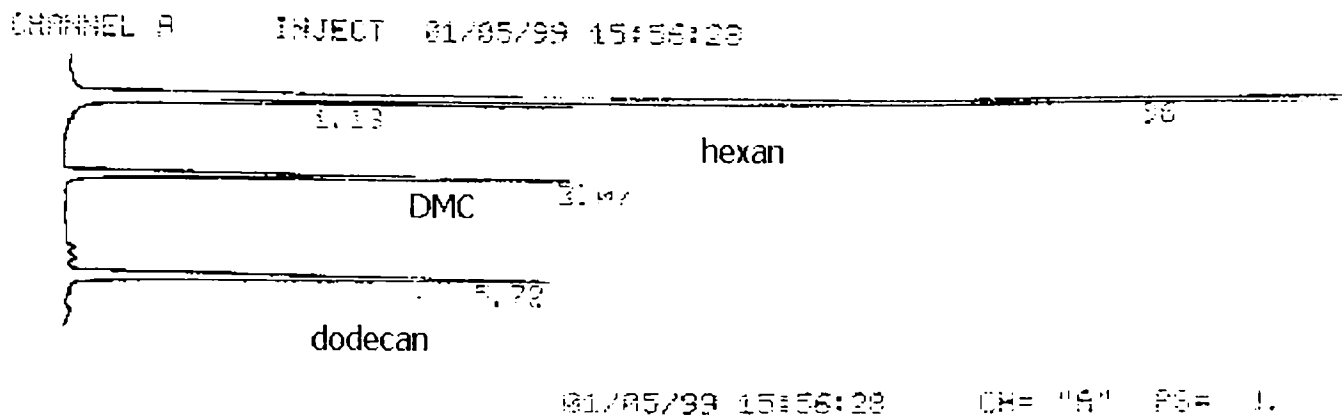


Figura 21. Cromatogramă în cursul etalonării dimetilcarbonatului cu dodecan în hexan

Pe baza curbei de etalonare, s-a putut calcula conversia dimetilcarbonatului pentru sintezele efectuate cu relația  $[c_t \%] = (g_{DMC_i} - g_{DMC_t}) / g_{DMC_i} \times 100$ . Rezultatele acestor calcule sunt prezentate în Figura 22.

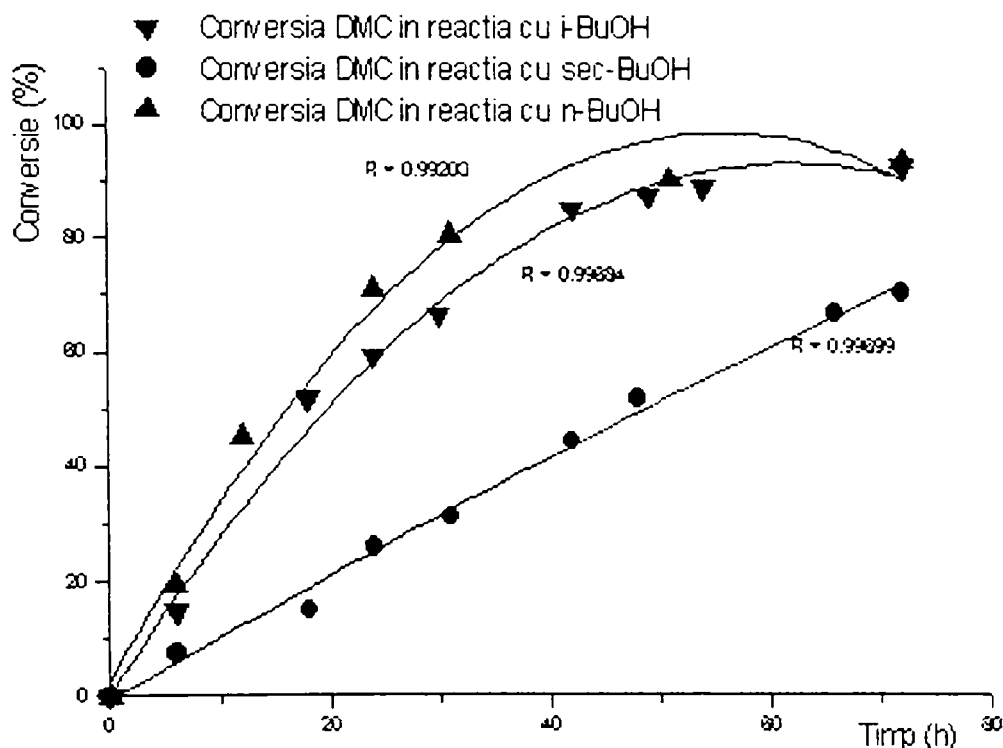


Figura 22. Variația conversiei dimetilcarbonatului în reacția de transesterificare cu butanoli.

În lipsa curbei de etalonare a metil-butilcarbonatului, în Figura 23. s-au reprezentat grafic variația raportului ariilor dintre carbonatul nesimetric și standardul intern.



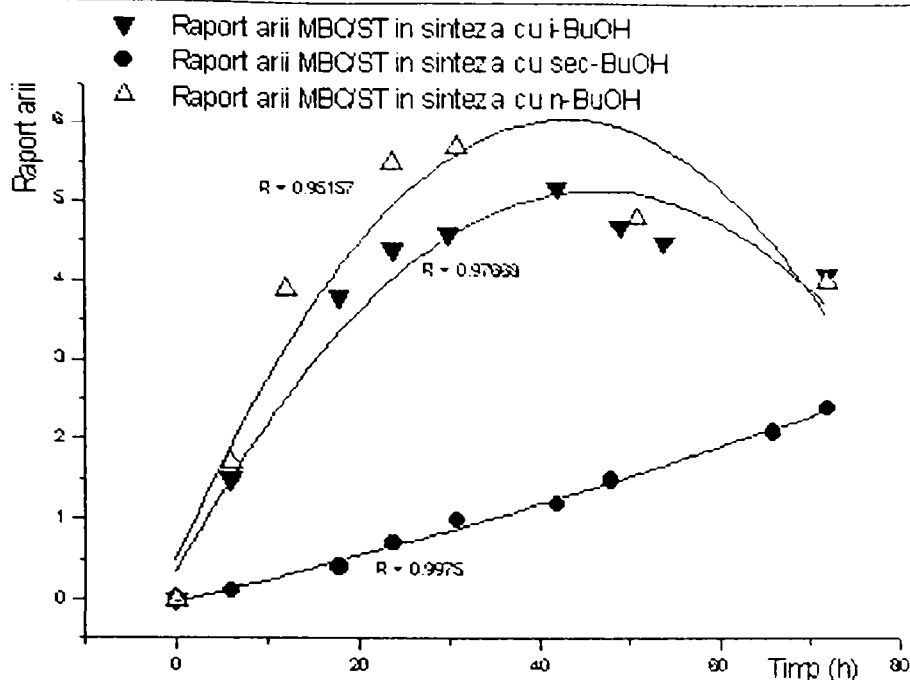


Figura 23. Reprezentarea grafică a variației raportului ariilor dintre carbonatul nesimetric și standardul intern.

### 3.3.2. Considerații asupra influenței catalizatorului în reacțiile de transesterificare a dimetilcarbonatului cu izomeri ai butanolului

Rezultatele obținute în studiile anterioare conduc la concluzia că o conversie maximă a dimetilcarbonatului în carbonat mixt și respectiv simetric a fost realizată pentru reacția de transesterificare cu n-butanolul. Ca urmare a acestei observații, în continuare s-a urmărit influența raportului molar catalizator (trietilamină) - reactanți doar pentru reacțiile de transesterificare ale dimetilcarbonatului cu n-butanol.

Studiul influenței concentrației catalizatorului asupra transesterificării dimetilcarbonatului cu n-butanol la rapoarte molare dimetilcarbonat : n-butanol : trietilamină de 1 : 3 : 1 și respectiv de 1 : 3 : 0,1 au permis reprezentarea grafică a conversiei dimetilcarbonatului și a metilbutilcarbonatului, respectiv a dibutilcarbonatului în Figurile 24-26.

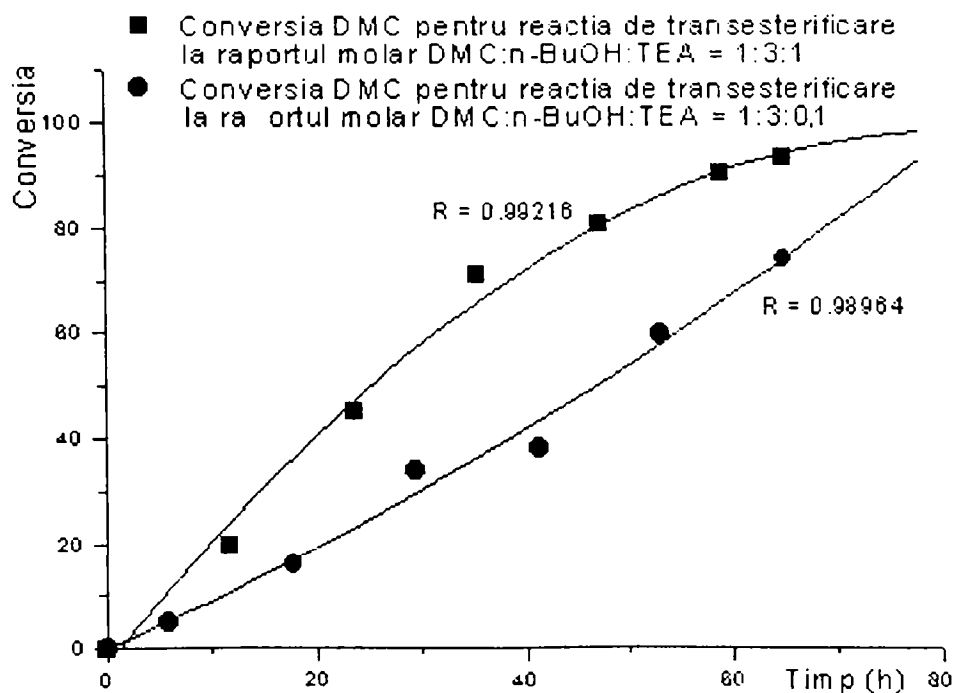


Figura 24. Conversia dimetilcarbonatului la diferite rapoarte de catalizator

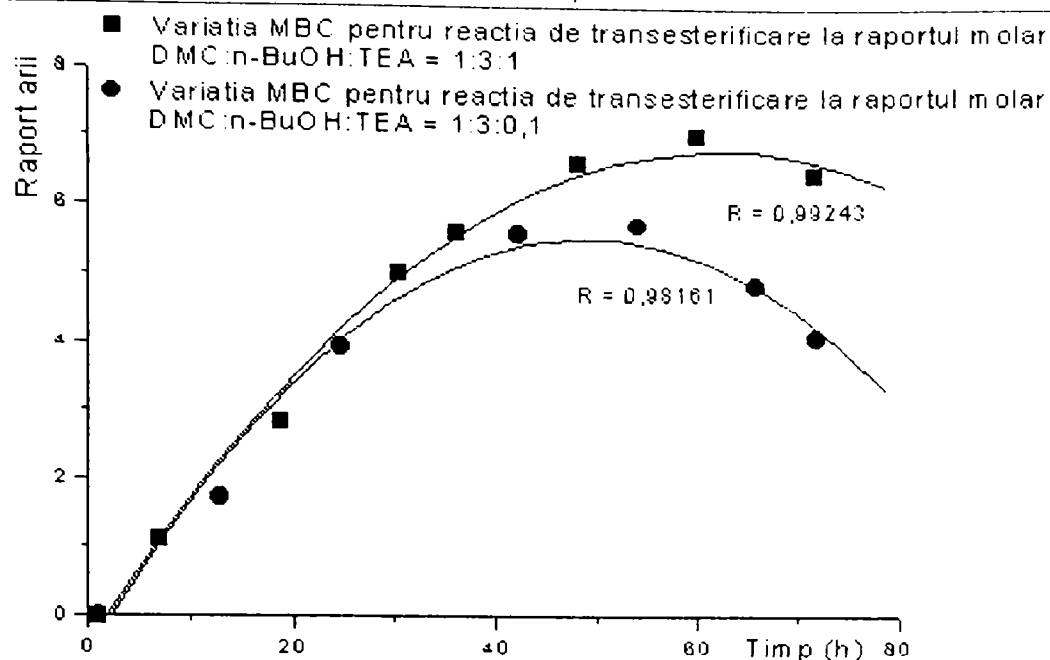


Figura 25. Variația în timp a metil-butilcarbonatului pentru reacția de transesterificare la diferite rapoarte molare de catalizator.

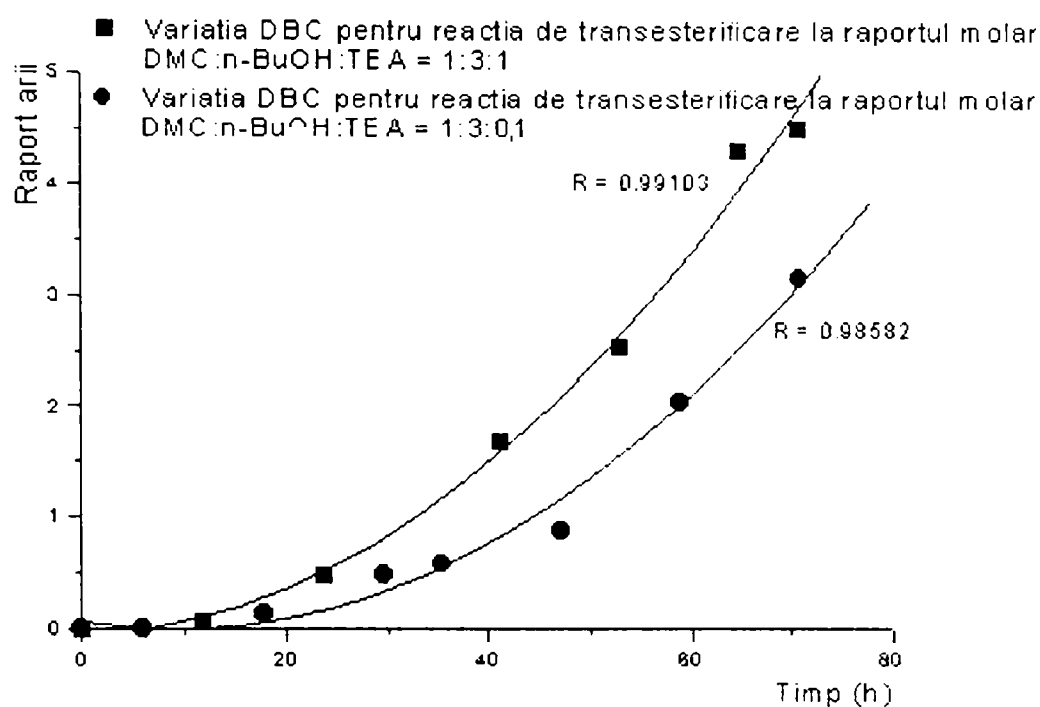


Figura 26. Variația dibutilcarbonatului în timp pentru reacția de transesterificare la diferite rapoarte molare de catalizator.

### 3.3.3. Sinteza dibutilcarbonatului prin reacția de transesterificare a dimetilcarbonatului cu butanol

Sinteza dibutilcarbonatului a fost realizată la un raport molar dimetilcarbonat : n-butanol : trietilamină de 1 : 3 : 1. Conversia totală a dimetilcarbonatului și metil-butilcarbonatului, ca intermediar de reacție, în dibutilcarbonat a fost realizată după opt ore de reflux. Analizele au fost efectuate prin cromatografie de gaze. Dibutilcarbonatul a fost izolat și purificat prin distilare în vid. Analiza dibutilcarbonatului purificat s-a realizat pe un sistem GC-MS, rezultatele obținute fiind prezentate în Figurile 27 și 28.

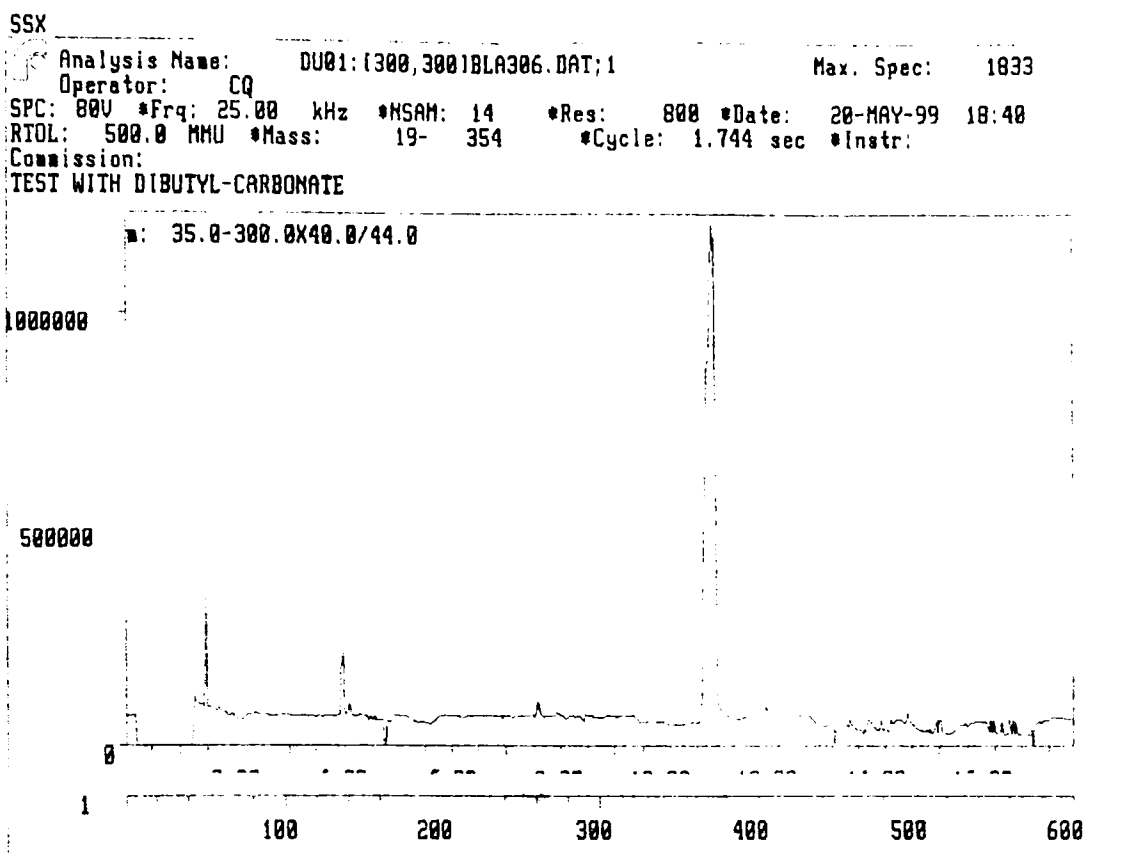


Figura 27. Cromatograma de masă obținută la analiza prin GC-MS a dibutilcarbonatului.

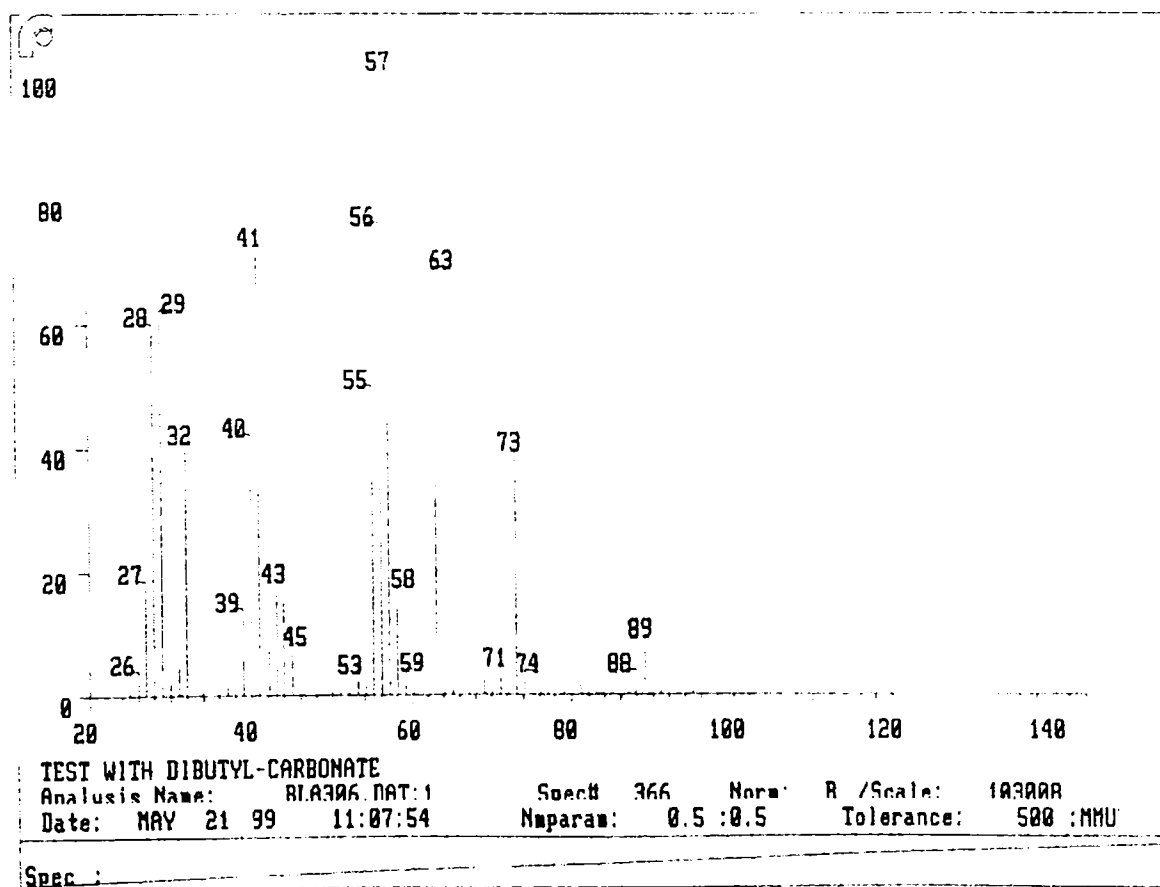


Figura 28. Spectrul de masă al dibutilcarbonatului.

Dibutilcarbonatul a fost redistilat în vid pentru îndepărtarea urmelor de n-butanol rămase de la prima etapă de separare. S-a obținut dibutilcarbonat cu o puritate cromatografică mai mare de 99% și un randament de 72% raportat la dimetilcarbonat. Cromatograma dibutilcarbonatului pur este prezentată în Figura 29.

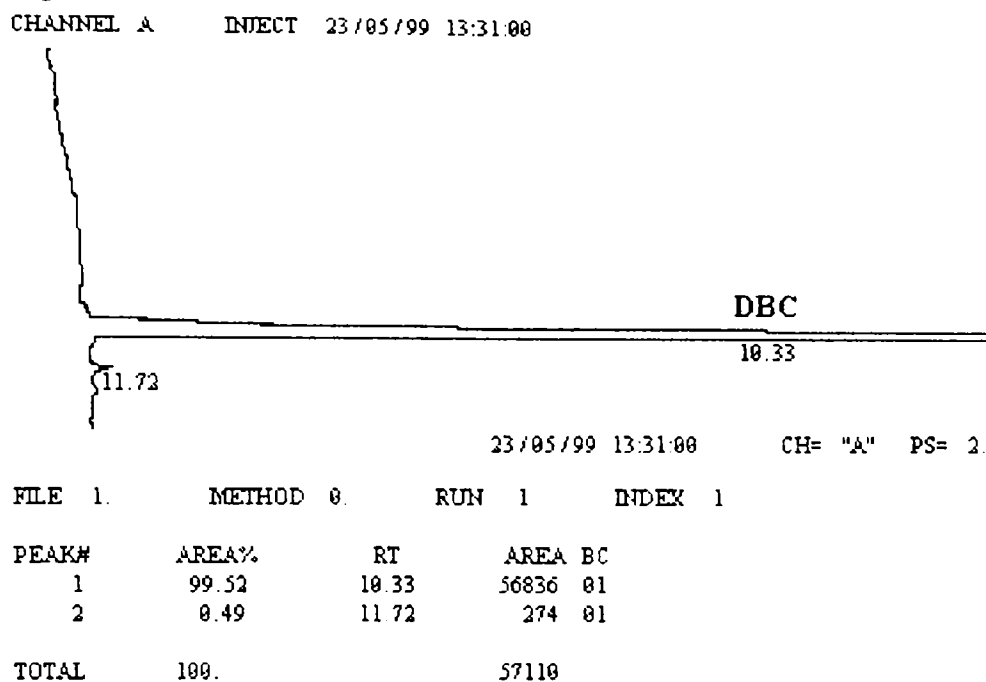


Figura 29. Cromatograma dibutilcarbonatului pur.

Dreapta de etalonare a dibutilcarbonatului pur și o cromatogramă obținută în cursul etalonării dibutilcarbonatului cu dodecan în metanol sunt prezentate în Figurile 30 și 31.

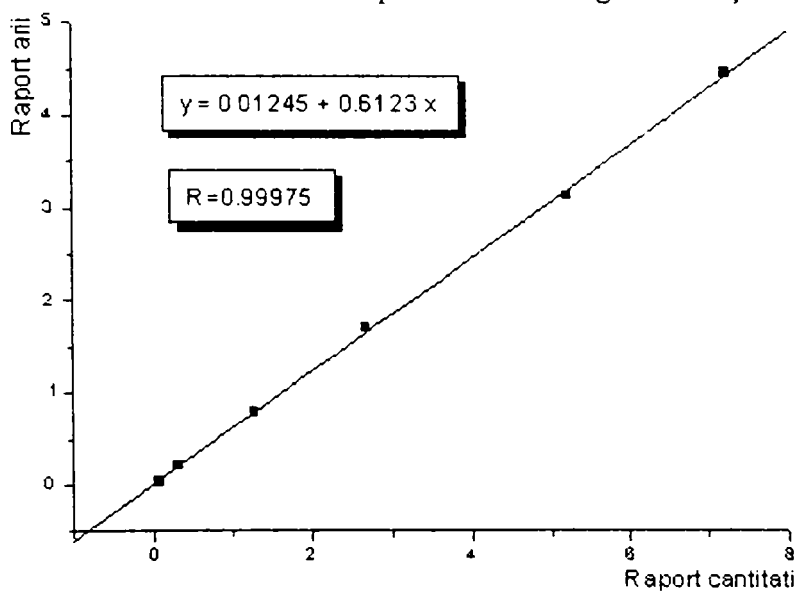


Figura 30. Curba de etalonare a dibutilcarbonatului cu dodecan în metanol.

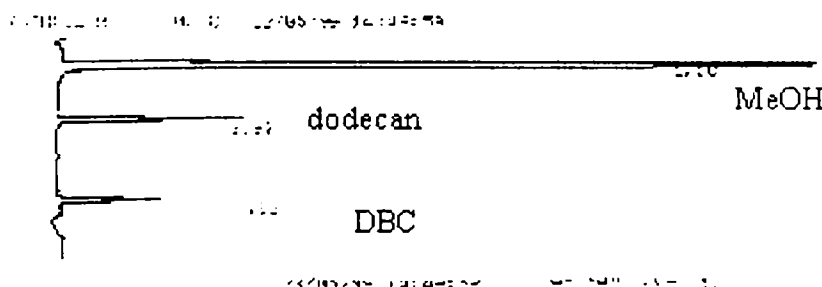


Figura 31. Cromatogramă din cursul etalonării dibutilcarbonatului cu dodecan în metanol.

## Concluzii

Reacția de transesterificare poate constitui o metodă de sinteză a carbonaților simetrici și micști pornind de la dimetilcarbonat și alcooli în prezența catalizatorilor bazici. În absența catalizatorilor, în funcție de reactivitatea alcoolului, reacția decurge cu viteze mici sau nu are loc. Astfel, pentru catalizatorul utilizat în aceste sinteze (trietilamina), reacția de transesterificare a dimetilcarbonatului cu terț-butanolul nu a avut loc.

S-au studiat influența radicalului hidrocarbonat și raportul molar reactanți - catalizator pentru reacțiile de sinteză a carbonaților micști și simetrici prin transesterificarea dimetilcarbonatului cu butanoli. În toate sintezele, indiferent de raportul molar dimetilcarbonat : butanoli : trietilamină se obține carbonatul mixt, metil-butilcarbonatul. Acesta este un intermediar, și conversia sa în dibutilcarbonat este favorizată de excesul de butanol, utilizarea unei cantități mari de trietilamină și un timp îndelungat de reacție la temperatură de reflux. În condițiile menționate anterior, prin conversia totală a dimetilcarbonatului s-a obținut dibutilcarbonatul pur cu un randament de 72%.

Pentru reacțiile studiate, o conversie maximă a dimetilcarbonatului în metil-butilcarbonat a fost realizată la un raport molar dimetilcarbonat : n-butanol : trietilamină de 1 : 3 : 0,1 după trei ore de reflux. Prin distilarea în vid a produșilor reacției de transesterificare s-au obținut doar fracții îmbogățite de n-butanol și metil-butilcarbonat, datorită formării unui amestec azeotrop între produșii de reacție. Distilarea la presiune atmosferică conduce la carbonat simetric prin favorizarea reacției de transesterificare a carbonatului asimetric la cel simetric, reacție catalizată de prezența trietilaminei.

## CAPITOLUL III – PARTE EXPERIMENTALĂ

### 1. METODE DE ANALIZĂ UTILIZATE

*Punctele de topire (corectate)* au fost determinate pe un aparat Bötius „Carl-Zeiss Jena”.

*Analizele elementare cantitative* au fost realizate pe un aparat Perkin Elmer 240.

*Spectrele în infraroșu* au fost înregistrate prin tehnica de lucru în pastilă, în film lichid, iar urmărirea reacțiilor s-a realizat în cuve termostate din sticlă, cu geamuri de siliciu cu grosimea 0,137 mm, cu un spectrofotometru „Specord IR 75 Carl-Zeiss Jena” și un spectrofotometru „Jascow FT/IR-430” la o rezoluție de  $2\text{ cm}^{-1}$ .

(Notații: i – intens; m – mediu; s – slab; u – umăr; l – bandă largă.)

*Spectrele de  $^1\text{H-NMR}$*  au fost înregistrate pe un spectrometru „Tesla BS 487C” la 80 MHz utilizând tetrametilsilan sau, după caz, hexametildisiloxan, ca standard intern.

*Spectrele de  $^1\text{H-NMR}$  și  $^{13}\text{C-NMR}$*  pentru: anhidridă isatoică, anhidridele 3-bromo-5-metil isatoică și 4,5-dimetoxi isatoică au fost înregistrate pe un spectrometru „Bruker Avance DPX 300” la 300 MHz, echipat cu un program de lucru Indy™ Workstation „SiliconGraphics”, la 25°C în soluție de  $\text{CDCl}_3$  (99,8% atom. %D) + 0,05% TMS (v/v) sau  $\text{DMSO-d}_6$  (99,9% atom. %D) + 0,05% TMS (v/v). Deplasările chimice sunt în părți per milion (ppm) pe scara  $\delta$  (Notații: s - singlet, d - dublet, t - triplet, q - cuartet, m - multiplet).

*Spectrele de masă* au fost înregistrate pe un sistem GS / MS MAT 212 cu un spectrometru de masă „Varian Finnigan MAT 312” cuplat cu un cromatograf de gaze cu coloană capilară „Carlo Erba HRGC 5160” cu programator de temperatură „Carlo Erba MFC 500”. Spectrofotometrul de masă a fost conectat printr-o interfață „Spectro System 300” la un sistem de procesare „Micro PDP.11” echipat cu un program de lucru „Finnigan MAT SSX V7.00 A”. Energia de ionizare a sursei de ioni a fost de 54 eV. Spectrele de masă au fost înregistrate pentru compuși solizi.

Reacțiile de sinteză ale carbonaților micști și simetrici din trifosgen și alcooli, în două etape de reacție, respectiv din cloroformiat de metil și butanoli au fost urmărite prin cromatografie de gaz. Pentru analizele probelor prin metoda gaz-cromatografică, s-a utilizat un cromatograf „VEB Chromatron GCHF 18.3”, echipat cu detector de ionizare în flacără (FID) și coloane cromatografice din oțel inoxidabil cu dimensiunile de  $1 \times 4\text{ mm}$ .

Parametrii analizelor cromatografice au fost următorii:

- tipul suportului: Chromosorb W-AW silanizat, 80-100 mesh,
- tipul fazei staționare FFAP 10%;
- temperatura inițială a coloanei: 90°C
- temperatura finală a coloanei: 200°C
- viteza de încălzire a coloanei: 12°C/min;
- temperatura din injector: 260°C;
- temperatura din detector: 260°C;
- debitul gazului purtător ( $\text{N}_2$ ): 30 ml/min.

Pentru analiza gaz-cromatografică pe coloană capilară s-a utilizat un cromatograf „Hewlett-Packard” HP 5890 series II cu TCD și MSD (5971). Coloana capilară a fost de tip HP-50+ (Crosslinked 50% Ph-Me-Silicon) cu dimensiuni  $30\text{m} \times 0,53\text{mm} \times 1,0\mu\text{m}$ .

Parametrii analizelor cromatografice au fost următorii:

- $T_{\text{inj A}} = 120\text{ }^\circ\text{C}$  ;  $T_{\text{det A}} = 200\text{ }^\circ\text{C}$ ;
- Cuptor:
- $T_{\text{inițial}} = 50\text{ }^\circ\text{C}$  ; timp inițial = 10 min. ; Rata: 10°C/min. ;  $T_{\text{f}} = 160\text{ }^\circ\text{C}$  ; timp final = 9 min.
- Polaritate TCD+; sensibilitate TCD scăzută

- Injecție manuală
- Program de temperatură la cuptor:  $p_{\text{cap col}} = 6$  psi; fără splitare;
- Determinare MSD; coloană HP-1 60m x 0,25mm x 1 $\mu$ m;
- Întârzierea solventului 1,5 min.; MS parametrul de scanare 10-350;  $T_{\text{inj B}} = 150$  °C;  
 $T_{\text{det B}} = 280$  °C;
- Program de temperatură la cuptor:  $T_{\text{inițial}} = 100$  °C;  $\text{timp}_{\text{inițial}} = 0$  min.; Rata: 10 °C/min.;  
 $T_f = 250$  °C;  $\text{timp}_{\text{final}} = 30$  min.;
- Durata analizei 45 min.;
- $p_{\text{cap col}} = 7$  psi

Reacțiile de transesterificare ale dimetilcarbonatului cu butanoli au fost urmărite prin cromatografie de gaz. Pentru analizele probelor prin metoda gaz-cromatografică, s-a utilizat un cromatograf „VEB Chromatron GCHF 18.3”, echipat cu detector de ionizare în flacără (FID).

Parametrii analizelor cromatografice au fost următorii:

- tipul suportului: Chromosorb W-AW silanizat, 80-100 mesh;
- tipul fazei staționare FFAP 10%;
- temperatura inițială a coloanei: 60 °C
- temperatura finală a coloanei: 200 °C
- viteza de încălzire a coloanei: 12 °C/min;
- temperatura din injector: 260 °C;
- temperatura din detector: 260 °C;
- debitul gazului purtător ( $N_2$ ): 30 ml/min.

Pentru reacția de transesterificare a dimetilcarbonatului cu sec-butanol, parametrii analizei au fost modificați după următorul program de temperatură:

- injectarea probei la 60 °C;
- 2 minute izoterm la 60 °C;
- 2 minute încălzire cu 4 °C /min;
- încălzire până la 200 °C cu 12 °C/min

Pentru analiza GC-MS, s-a utilizat un gaz cromatograf HRGC Carlo Erba 5160, cuplat la un spectrometru de masă Finnigan MAT 212.

Condițiile de lucru au fost:

- coloană capilară J&W SCIENTIFIC
- dimensiuni: 30 m x 0,32mm;
- faza staționară DB-5;
- temperatura inițială 60 °C;
- temperatura finală 250 °C; izoterm 10 minute la 250 °C
- debit gaz purtător (He): 2,8 ml/min;
- viteza de încălzire 8 °C/min;
- s-a injectat 1 $\mu$ l dintr-o soluție preparată prin dizolvarea a 1 $\mu$ l dibutilcarbonat în 1 ml acetonă;

## 2. ANHIDRIDA ISATOICĂ

### 2.1. Sinteze de anhidride isatoice din trifosgen și acizi antranilici

*Reactivi:* Trifosgenul a fost obținut în laborator prin clorurarea fotochimică exhaustivă a dimetilcarbonatului utilizând azoizobutironitrilul drept inițiator; acidul antranilic a fost reactiv p.a. („Loba-Chemie Australal”) sau a fost obținut din ftalimidă; acizii antranilici substituiți au fost reactivi p.a. („Maybridge”); 1,4-dioxanul și tetrahidrofuranul („Uvasol Merck”) au fost anhidrifcați prin distilare de pe sodiu metalic și păstrați pe site moleculare de tip Linde 4Å, iar alcoolul etilic absolut și dioxanul utilizați la recristalizarea anhidridelor isatoice brute au fost reactivi p.a. anhidrii.

*Moduri de lucru particulare și rezultate:*

#### Anhidridă isatoică

5 g (0,036 moli) acid antranilic și 7,1 g (0,024 moli) trifosgen au fost dizolvați în 75 ml dioxan, reacția decurgând sub încălzire la temperatura de reflux (~100-102°C) timp de 14 ore. După răcire la temperatura camerei și filtrare s-au obținut 4,9 g de produs de reacție brut ( $\eta=83,5\%$ ). Prin recristalizare din 70 ml tetrahidrofuran, s-au obținut 3 g ( $\eta=51,1\%$  cristale albe sub formă de plăcuțe, cu p.t. 245-246°C, corr.) de anhidridă isatoică.

Analiză elementară: experimental %N 8,78, %C 59,27, %H 3,02, teoretic %N 8,59, %C 59,90, %H 3,07.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3230-3100, 1760, 1730, 1610, 1600, 1480, 1360, 1330, 1260, 1005, 980, 785, 770, 680, 640.

$^1\text{H-NMR}$  la 80MHz (p.p.m., sol.  $\text{CDCl}_3\text{-DMSO}_d_6$  1:1, TMS): 7,25-7,5 (m, 2H), 7,85 (dublet de triplete,  $J=9,5\text{Hz}$ ,  $J=0,8\text{Hz}$ , 1H), 8,16 (dublet de dublete,  $J=9,5\text{Hz}$ ,  $J=0,8\text{Hz}$ , 1H), 12,08 (singlet larg, 1H).

$^1\text{H-NMR}$  la 300MHz (p.p.m., sol.  $\text{DMSO}_d_6$ , TMS): 3,48 (singlet larg, din DMSO), 7,23 (dublet,  $J=8,1\text{Hz}$ , 1H), 7,33 (triplet,  $J=7,47\text{Hz}$ , 1H), 7,82 (triplet,  $J=7,23\text{Hz}$ , 1H), 7,99 (dublet,  $J=7,68\text{Hz}$ , 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  la 300MHz cu decuplare de bandă largă (p.p.m., sol.  $\text{DMSO}_d_6$ , TMS): 110,2; 115,4; 123,6; 129,0; 137,0; 141,4; 147,2; 159,9.

MS (m/e, (abundență relativă %)): 164 (6), 163 (43), 120 (18), 119 (100), 93 (8), 92 (90), 91 (31), 90 (16), 76 (5), 74 (3), 65 (10), 64 (59), 63 (48), 62 (11), 59 (5), 52 (17), 50 (13), 45 (18), 41 (7), 39 (18), 38 (20), 36 (9), 31 (11), 27 (57).

#### Anhidridă 3,5-dibromoisatoică ( $R_1, R_3=\text{Br}$ , $R', R_2, R_4=\text{H}$ ):

10,6 g (0,036 moli) acid 3,5-dibromoantranilic și 7,1 g (0,024 moli) trifosgen au fost dizolvați în 75 ml dioxan, reacția decurgând sub încălzire la reflux timp de 16 ore. După răcire la temperatura camerei și filtrare s-au obținut 10,2 g de anhidridă 3,5-dibromoisatoică ( $\eta=88,2\%$  cristale albe sub formă de plăcuțe p.t. 255-260°C cu descompunere).

Analiză elementară: experimental %N 4,55, %C 29,61, %H 0,91, teoretic %N 4,36, %C 29,90, %H 0,93.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3210, 3070, 1770, 1720, 1600, 1480, 1305, 1260, 1190, 1035, 1000, 895, 750, 660, 510.

$^1\text{H-NMR}$  (p.p.m., sol.  $\text{CDCl}_3\text{-DMSO}_d_6$  hexametildisiloxan ca standard intern): 8,08 (dublet  $J=0,9\text{Hz}$ , 1H), 8,31 (dublet  $J=0,9\text{Hz}$ , 1H), 11,50 (singlet larg, 1H).

MS (m/e, (abundență relativă %)): 323 (14), 321 (22), 319 (9), 279 (66), 277 (100), 275 (59), 251 (12), 249 (24), 247 (17), 198 (6), 196 (6), 170 (23), 168 (23), 143 (19), 141 (19), 89 (27), 88 (50), 87 (10), 74 (18), 63 (10), 62 (67), 61 (38), 52 (10), 44 (18), 37 (14), 32 (54).



Anhidridă 3-bromo-5-metilisatoică ( $R_1=Br$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $R'$ ,  $R_2$ ,  $R_4=H$ ):

5 g (0.0213 moli) acid 3-bromo-5-metilantranilic și 4,26 g (0.0141 moli) trifosgen au fost dizolvați în 45 ml tetrahidrofuran. Reacția decurge la reflux (67-69°C) timp de 39,7 ore, după care curentul de acid clorhidric gazos scade în intensitate. Reacția este perfectată după 71 ore. După răcire la temperatura camerei și filtrare s-au obținut 4,2 g de anhidridă 3-bromo-5-metilisatoică ( $\eta=77\%$  cristale albe strălucitoare sub formă de plăcuțe p.t. 247-249°C cu descompunere).

IR ( $cm^{-1}$ , pastilă KBr): 3210, 3100, 2920, 2860, 1780, 1720, 1610, 1490, 1330, 1260, 1200, 1140, 1050, 1000, 740, 560, 470.

$^1H$ -NMR la 80MHz (p.p.m., sol.  $CDCl_3$ - $DMSO_d_6$  1:1, TMS): 2.36 (singlet, 3H), 7.55 (dublet,  $J=1Hz$ , 1H), 7.73 (dublet,  $J=1Hz$ , 1H), 10.25 (s larg, 1H).

$^1H$ -NMR la 300MHz (p.p.m., sol.  $DMSO_d_6$ , TMS): 2.33 (singlet, 3H), 3.39 (singlet, din DMSO), 7.72 (singlet, 1H), 7.84 (singlet, 1H).

$^{13}C$ -NMR la 300MHz cu decuplare de bandă largă (p.p.m., sol.  $DMSO_d_6$ , TMS): 19,6; 107,7; 112,4; 128,3; 134,4; 137,3; 140,7; 146,6; 159,1.

MS (m/e, (abundență relativă %)): 257 (26), 255 (23), 213 (100), 211 (79), 185 (6), 184 (22), 183 (5), 182 (20), 132 (15), 104 (25), 103 (21), 91 (8), 78 (4), 77 (48), 76 (18), 75 (9), 64 (3), 52 (7), 51 (10), 32 (7), 27 (42).

Anhidridă 4,5-dimetoxi isatoică ( $R_2$ ,  $R_3=OCH_3$ ,  $R'$ ,  $R_1$ ,  $R_4=H$ ):

5 g (0,0248 moli) acid 4,5-dimetoxiantranilic și 4,97 g (0,0164 moli) trifosgen au fost dizolvați în 45 ml tetrahidrofuran. Reacția decurge la reflux (67-69°C) timp de 56 ore. După răcire la temperatura camerei și filtrare s-au obținut 5,38 g de anhidridă 4,5-dimetoxi isatoică ( $\eta=97\%$  cristale albe sub formă de plăcuțe p.t. 242-245°C cu descompunere).

IR ( $cm^{-1}$ , pastilă KBr): 3200, 3100, 2940, 1780, 1720, 1620, 1510, 1450, 1430, 1390, 1340, 1280, 1250, 1130, 1010, 870, 780, 750, 630, 460.

$^1H$ -NMR la 300MHz (p.p.m., sol.  $DMSO_d_6$ , TMS): 3,30 (singlet, din DMSO), 3.88 (singlet, 3H), 3,82 (singlet, 3H), 6,64 (singlet, 1H), 7,22 (singlet, 1H).

$^{13}C$ -NMR la 300MHz cu decuplare de bandă largă (p.p.m., sol.  $DMSO_d_6$ , TMS): 55,78; 55,93; 97,6; 101,0; 108,6; 137,5; 145,6; 147,2; 156,5; 159,1.

MS (m/e, (abundență relativă %)): 224 (12), 223 (38), 180 (26), 179 (100), 165 (12), 164 (61), 151 (9), 137 (9), 136 (58), 120 (4), 109 (12), 108 (20), 93 (7), 82 (4), 80 (3), 78 (3), 77 (3), 68 (8), 66 (10), 65 (8), 58 (9), 53 (14), 52 (17), 50 (6), 40 (7), 31 (86).

Anhidridă 3,4,5-trimetoxi isatoică ( $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3=OCH_3$ ,  $R'$ ,  $R_4=H$ ):

8,2 g (0,036 moli) acid 3,4,5-trimetoxiantranilic și 7,1 g (0,024 moli) trifosgen au fost dizolvați în 75 ml tetrahidrofuran, reacția decurgând sub încălzire la reflux timp de 54 ore. După răcire la temperatura camerei și filtrare s-au obținut 9,0 g de anhidridă 3,4,5-trimetoxi isatoică ( $\eta=98,5\%$  cristale albe p.t. 253-256°C cu descompunere).

Analiză elementară: experimental %N 5,30, %C 51,77, %H 4,26, teoretic %N 5,53, %C 52,17, %H 4,35.

IR ( $cm^{-1}$ , pastilă KBr): 3160, 3100, 2945, 2835, 1780, 1710, 1605, 1500, 1480, 1380, 1330, 1275, 1195, 1105, 1050, 1010, 995, 955, 795, 745, 730, 680, 650, 590.

$^1H$ -NMR (p.p.m., sol.  $CDCl_3$ - $DMSO_d_6$  1:1, TMS): 3,85 (singlet 3H), 3,87 (singlet 3H), 3,94 (singlet 3H), 7,15 (singlet 1H), 10,62 (singlet larg, 1H).

MS (m/e, (abundență relativă %)): 254 (34), 253 (100), 210 (26), 209 (97), 208 (22), 194 (17), 182 (11), 181 (65), 167 (16), 166 (58), 152 (17), 151 (40), 148 (12), 138 (13), 136 (7), 123 (12), 108 (15), 94 (8), 93 (16), 91 (5), 80 (8), 78 (3), 77 (3), 68 (4), 65 (6), 53 (21), 52 (38), 51 (2), 43 (2), 32 (17).

Anhidridă 6-metilisoică

5 g (0,0324 moli) acid 2-amino-6-metilbenzoic și 6,5 g (0,0215 moli) trifosgen au fost dizolvați în 45 ml tetrahidrofuran, reacția decurgând la temperatura de reflux (~67-69°C) timp de 52,5 ore (după 42 ore de reacție intensitatea curentului de acid clorhidric gazos degajat scade în intensitate). După răcire la temperatura camerei și filtrare s-au obținut 2,5 g de anhidridă 6-metilisoică ( $\eta=43,5\%$  cristale albe-crem sub formă de plăcuțe aciculare p.t. 214-217°C).

Analiză elementară: experimental %N 7,53, %C 60,01, %H 4,06, teoretic %N 7,91, %C 61,01, %H 3,96.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3400, 3230, 3170, 3100, 3050, 3010, 2920, 1780, 1705, 1605, 1590, 1510, 1470, 1445, 1420, 1370, 1300, 1280, 1235, 1200, 1170, 1060, 1110, 970, 795, 770, 680, 650, 610, 520, 470.

$^1\text{H-NMR}$  (p.p.m., sol.  $\text{CDCl}_3\text{-DMSO}_d_6$  1:1, TMS): 2,65 (singlet 3H), 6,93 (dublet de dublete  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ , 2H), 7,45 (m, 1H).

MS (m/e, (abundență relativă %)): 178 (4), 177 (30), 159 (2), 134 (13), 133 (100), 107 (2), 106 (37), 105 (15), 104 (18), 103 (3), 79 (2), 78 (22), 77 (19), 76 (3), 65 (2), 64 (2), 63 (5), 53 (1), 52 (13), 51 (19), 50 (5), 39 (12), 38 (2), 32 (14), 27 (81).

**2.2. Reacții ale anhidridelor isoicoice cu nucleofili cu oxigen și azot****2.2.1. Reacții cu nucleofili cu oxigen: alcooli și fenoli**

*Reactivi:* Anhidrida isoicoică a fost obținută din acid antranilic și bis(triclorometil) carbonat în laborator. Alcoolii, hidroxidul de sodiu, diclorometanul folosiți au fost reactivi p.a.; dioxanul („Uvasol” Merk) a fost anhidrifcat prin distilare peste sodiu și păstrat pe site moleculare Linde 4Å.

*Moduri de lucru particulare și rezultate:*Sinteza isatoatului de izopropil:

2 g anhidridă isoicoică (0,0123 moli), 20 ml (0,2612 moli) izopropanol se încălzesc la reflux timp de 15 ore ( $t_{\text{reflux}}=82^\circ\text{C}$ ). După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție se supune antrenării cu vapori de apă pentru îndepărtarea alcoolului în exces. După răcire se obține un precipitat care se filtrează și se spală cu apă. S-au obținut 1,8 g produs de reacție brut ( $\eta=65,8\%$ ). După recristalizare din 30 ml alcool etilic 95% s-au obținut 1,1 g isatoat de propil ( $\eta=40,2\%$ , cristale de culoare alb-gri cu p.t. 149-151°C corr.).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3420, 3250, 3180, 3070, 3000, 2940, 2880, 1750, 1720, 1790, 1610, 1590, 1490, 1470, 1430, 1350, 1320, 1260, 1250, 1150, 1120, 1030, 1010, 995, 985, 960, 900, 850, 790, 750, 680, 450.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\delta$ , ppm,  $\text{CDCl}_3\text{-DMSO}_d_6$  1:1 sol., TMS): 11,67 (singlet larg, 1H), 8,37 (singlet, 1H), 7,95 (multiplet, 1H,  $J=0,9\text{Hz}$ ), 7,65 (multiplet, 1H,  $J=0,9\text{Hz}$ ), 7,22 (multiplet, 2H,  $J=0,9\text{Hz}$ ), 4,97 (multiplet, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ), 1,30 (dublet, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ).

Sinteza antranilatului de p-nitrofenil:

2 g anhidridă isoicoică (0,0123 moli), 1,7 g p-nitrofenol (0,0123 moli), 0,245 g NaOH ( $6,13 \cdot 10^{-4}$  moli) se dizolvă în 5 ml dioxan anhidru și se încălzesc la reflux timp de 9 ore ( $t_{\text{reflux}}=102^\circ\text{C}$ ), după care amestecul de reacție se diluează cu 30 ml apă. Se obține un produs brut organic care se extrage cu clorură de metilen, se separă de stratul apos, și după antrenarea diclorometanului cu vapori de apă, produsul brut se purifică prin dizolvare într-o soluție saturată de carbonat de sodiu în apă și se reprecipită cu acid clorhidric (1:1) până la pH=8. Se obține 1 g de antranilat de p-nitrofenil ( $\eta=31,6\%$ , cristale de culoare maro deschis cu p.t. 107-109°C corr.).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3480, 3370, 3110, 3080, 1750, 1710, 1690, 1620, 1610, 1580, 1560, 1510, 1500, 1475, 1450, 1340, 1280, 1240, 1200, 1160, 1080, 1020, 1000, 960, 890, 850, 735, 520, 480.

$^1\text{H-NMR}$  (p.p.m.,  $\text{CDCl}_3\text{-DMSO}_d_6$  1:1 sol., TMS): 8,30 (singlet, 2H,  $J=0,9\text{Hz}$ ), 7,90 (multiplet, 2H,  $J=0,9\text{Hz}$ ), 7,42 (dublet, 1H,  $J=0,9\text{Hz}$ ), 7,15 (dublet, 1H,  $J=0,9\text{Hz}$ ), 6,72 (dublet, 2H,  $J=0,9\text{Hz}$ ), 6,52 (singlet larg, 2H).

### 2.2.2. Reacții cu nucleofili cu azot: amine primare, secundare, terțiare alifatică și aromatice

*Reactivi:* Anhidrida isatoică a fost obținută din acid antranilic și bis(triclorometil) carbonat în laborator. Aminele (Sigma, Fluka, Merck, „Reactivul” București), hidroxidul de sodiu (Riedel-de-Haën), dimetilformamida (Merck) au fost reactivi p.a.; dioxanul („Uvasol”, Merck) a fost anhidrifecat prin distilare peste sodiu și păstrat pe site moleculare Linde 4Å.

*Moduri de lucru particulare și rezultate:*

#### Reacția anhidridei isatoice cu metilamina:

Intr-o suspensie microcristalină de anhidridă isatoică (0,0307 moli, 5 g) în dimetilformamidă (20 ml) și apă (125 ml) la  $0^\circ\text{C}$  a fost adăugată rapid, sub agitare energetică și răcire în baie de gheață, o soluție de hidroxid de sodiu (155 ml, 0,2M, răcită în prealabil la  $0^\circ\text{C}$ ). Soluția apoasă 25% de metilamină (0,155 moli, 19,25 ml) a fost apoi picurată în masa de reacție continuând agitarea și răcirea în baia de gheață timp de 6,5 ore. N-metilantranilamida și acidul N-metil-*o*-ureidobenzoic au fost izolați prin precipitare acido-bazică. Masa de reacție sub forma soluției apoase a fost tratată cu atenție cu o soluție de acid clorhidric (6N) până la  $\text{pH}\approx 2$ . Precipitatul brut format în urma acidulării masei de reacție, de culoare gri-maroniu, a fost filtrat pe o pâlnie Büchner, spălat cu mici cantități de apă distilată de la gheață și apoi uscat. Purificarea precipitatului brut s-a realizat prin recristalizare din apă. Astfel s-au obținut 1,2 g ( $\eta=20,17\%$ ), cristale de culoare alb-gri, p.t.  $179\text{-}181^\circ\text{C}$  corr. de acid N-metil-*o*-ureidobenzoic. Filtratul obținut în urma separării precipitatului brut de acid N-metil-*o*-ureidobenzoic din masa de reacție acidulată a fost tratat cu o soluție concentrată 50% de hidroxid de sodiu (până la un  $\text{pH}\approx 12$ ) fără a se observa formarea unui precipitat, fapt explicat de solubilitatea ridicată a N-metil-antranilamidei în soluția apoasă. În acest caz se consideră că întreaga cantitate de anhidridă isatoică a reacționat (nemaifiind observate în masa de reacție apoasă cristale de anhidridă isatoică în suspensie la finalul reacției). Randamentul în N-metil-antranilamidă a fost calculat prin diferență considerând conversia cantitativă a anhidridei isatoice.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3330u, 3320i, 3000m larg, 1680u, 1660i, 1645u, 1600s, 1585m, 1570m, 1460s, 1450s, 1405m, 1310s, 1280i, 1230s, 1180m, 1090s, 920s, 750m, 740m, 680s, 640s, 600s, 575s, 510s.

$^1\text{H-NMR}$  (p.p.m.,  $\text{CDCl}_3\text{-DMSO}_d_6$  1:1 sol., TMS): 10,25 (singlet larg, 1H); 8,35 (dublet, 1H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 7,875 (dublet, 1H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 7,45 (singlet, 1H); 7,35 (dublet, 1H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 6,85 (triplet, 1H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 6,425 (singlet, 1H); 2,735 (singlet, 1H).

#### Reacția anhidridei isatoice cu izobutilamina:

Intr-o suspensie microcristalină de anhidridă isatoică (0,0307 moli, 5 g) în dimetilformamidă (20 ml) și apă (125 ml) la  $0^\circ\text{C}$  a fost adăugată rapid, sub agitare energetică și răcire în baie de gheață, o soluție de hidroxid de sodiu (155 ml, 0,2M, răcită în prealabil la  $0^\circ\text{C}$ ). Izobutilamina (0,155 moli, 15,6 ml) a fost apoi picurată în masa de reacție continuând agitarea și răcirea în baia de gheață timp de 5,5 ore. N-izobutilantranilamida și acidul N-izobutil-*o*-ureidobenzoic au fost izolați prin precipitare acido-bazică. Masa de reacție apoasă a fost tratată cu atenție cu o soluție de acid clorhidric (6N) până la  $\text{pH}\approx 2$ . Precipitatul format a fost filtrat pe o pâlnie Büchner, spălat cu mici cantități de apă distilată de la gheață și apoi uscat. S-au obținut 5,2 g ( $\eta=52,08\%$ ), cristale de culoare alb-gri, p.t.  $109\text{-}111,5^\circ\text{C}$  corr. de acid N-izobutil-*o*-ureidobenzoic. Filtratul obținut în urma separării precipitatului brut de acid N-izobutil-*o*-ureidobenzoic din masa de reacție acidulată a fost tratat cu o soluție concentrată 50% de hidroxid de sodiu (până la un  $\text{pH}\approx 12$ ), când s-a obținut un precipitat brut

alb-gălbui. Purificarea acestuia s-a realizat prin dizolvare și reprecipitare acido-bazică din apă distilată. Astfel s-au obținut 2,4 g ( $\eta=40,78\%$ ), cristale de culoare albă, p.t. 127-130°C corr. de N-izobutilantranilamidă.

acid N-izobutil-*o*-ureidobenzoic:

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3310m, larg, 2950m, larg, 1680i, 1640i, 1600i, 1570i, 1520u, 1470s, 1450m, 1400m, 1250i, 1230i, 1150i, 740i.

$^1\text{H-NMR}$  (p.p.m.,  $\text{CDCl}_3\text{-DMSO}_d_6$  1:1 sol., TMS): 10,05 (singlet, 1H); 8,35 (dublet, 1H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 7,325 (dublet, 1H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 6,85 (triplet, 1H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 5,05 (singlet larg, 2H); 2,975 (dublet, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ); 1,4 (multiplet, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 0,95 (dublet, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ).

N-izobutilantranilamida:

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3400m, larg, 1630u, 1620i, 1595m, 1540m, 1160m, 1040s, 750i, 700m.

$^1\text{H-NMR}$  (p.p.m.,  $\text{CDCl}_3\text{-DMSO}_d_6$  1:1 sol., TMS): 7,425 (dublet, 1H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 7,05 (triplet, 1H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 6,525 (multiplet, 2H); 6,11 (singlet larg, 1H); 3,29 (singlet, 2H); 3,075 (multiplet, 2H); 1,9 (multiplet, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ); 0,9 (dublet, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ).

#### Reacția anhidridei isatoice cu anilina / în absența catalizei bazice:

Intr-o suspensie microcristalină de anhidridă isatoică (0,01226 moli, 2 g) în apă (368 ml) răcită într-o baie de gheață a fost adăugată rapid o emulsie de anilină (0,1228 moli, 11,17 ml) în apă (123 ml), sub agitare energetică și răcire la 6°C în baie de gheață. În scurt timp (aproximativ 3-4 minute) se observă formarea unui precipitat alb-gri. După perfectarea reacției timp de două ore, precipitatul format a fost filtrat pe o pâlnie Büchner, spălat cu mici cantități de apă distilată de la gheață și apoi uscat. S-au obținut 1,5 g ( $\eta=47,75\%$ ), cristale de culoare alb-gri, p.t. 107-108,5°C corr. de acid N-fenil-*o*-ureidobenzoic. Filtratul a fost extras de trei ori cu câte 20 ml eter etilic. După îndepărtarea solventului la vid s-a obținut un produs uleios, care în urma caracterizării prin spectroscopie de IR, p.f. și indice de reacție s-a dovedit a fi anilină nereacționată. N-fenilantranilamida nu a fost izolată datorită solubilității ridicate în apă.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3480s, 3380s, 3250s, 3080s, 3010s, 1610i, 1500i, 1490i, 1440i, 1360i, 1320i, 1270m, 1260i, 1150m, 1120s, 1040m, 1010i, 900s, 870s, 790m, 780i, 750i, 740m, 620s, 520i.

$^1\text{H-NMR}$  (p.p.m.,  $\text{CDCl}_3\text{-DMSO}_d_6$  1:1 sol., TMS): 11,57 (singlet larg, 1H); 7,85 (dublet, 1H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 7,62 (triplet, 2H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 7,175 (triplet, 5H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 6,8 (multiplet, 1H); 6,65 (singlet larg, 2H).

#### Reacția anhidridei isatoice cu anilina / în prezența catalizei bazice:

Intr-o suspensie de anhidridă isatoică (0,01226 moli, 2 g) în apă (61,5 ml) răcită într-o baie de gheață la 0°C a fost adăugată, sub agitare energetică, o soluție de hidroxid de sodiu (307 ml, 0,05M, răcită în prealabil într-o baie de gheață). După două minute, o soluție de anilină (0,1228 moli, 11,17 ml) într-un amestec de 40 % dioxan și 60 % apă (123 ml), a fost adăugată peste suspensia de anhidridă isatoică sub agitare energetică și răcire timp de două ore. Masa de reacție a fost lăsată peste noapte în refrigerator. Precipitatul floclent format a fost filtrat pe o pâlnie Büchner, spălat cu mici cantități de apă distilată rece și apoi uscat. S-au obținut 0,5 g ( $\eta=19,22\%$ ), cristale de culoare gri, p.t. 115-117°C corr. de acid N-fenil antranilamidă.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3470s, 3420m, 3360s, 3300i, 1630i, 1620i, 1520i, 1520i, 1500i, 1490u, 1430i, 1310i, 1250i, 1150m, 1100m, 1080s, 1020s, 940s, 910s, 890s, 870s, 850s, 580m, 500m.

$^1\text{H-NMR}$  (p.p.m.,  $\text{CDCl}_3\text{-DMSO}_d_6$  1:1 sol., TMS): 7,63 (triplet, 1H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 7,15 (multiplet, 5H); 6,65 (triplet, 3H,  $J=9,5\text{Hz}$ ); 6,15 (singlet larg, 1H); 3,4 (singlet larg, 2H).

### 2.2.3. Reacții cu nucleofili cu azot: esteri metilici ai $\alpha$ -aminoacizilor

*Reactivi:* Anhidrida isatoică a fost obținută din acid antranilic și bis(triclorometil) carbonat în laborator. Aminele: metilamina (sol. apoasă 25%), etilamina (sol. apoasă 21,6%), n-propilamina, izo-butilamina, dietilamina (Fluka), 2-butilamina, terț-butilamina (Riedel-de-Haën), ciclohexilamina („UCB Bruxelles”), anilina („Reactivul” București), benzilamina (Merck); aminoacizii: glicina (Fluka), acidul aspartic („UCB Bruxelles”); metanolul („Reactivul” București), clorura de tionil (Carlo Erba), hidroxidul de sodiu (Riedel-de-Haën), dimetilformamida (Merck) au fost reactivi p.a.; dioxanul („Uvasol”, Merk) a fost anhidrificat prin distilare peste sodiu și păstrat pe site moleculare Linde 4Å.

*Moduri de lucru particulare și rezultate:*

#### Esterificarea aminoacizilor.

Sinteza clorhidratului esterului metilic al glicinei (clorhidratul aminoacetatului de metil):

80,9 ml (2 moli) metanol se răcesc la  $-5^{\circ}\text{C}$  într-o baie de gheață și sare, după care se începe picurarea a 21,5 ml (0,296 moli) clorură de tionil, menținând răcirea și agitând puternic. După adăugarea clorurii de tionil, în aceleași condiții, se adaugă în porțiuni mici 20 g (0,266 moli) glicină. După ce s-a adăugat întreaga cantitate de aminoacid, se menține agitarea cu încălzirea masei de reacție până la  $40^{\circ}\text{C}$  timp de 1 oră. La răcire se obține un precipitat, care după filtrare și uscare, conduce la 32,1 g aminoacetat de metil clorhidrat ( $\eta=96\%$ ) sub forma de cristale albe aciculare cu p.t.  $175-177^{\circ}\text{C}$  corr.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 2960i, 2760u, 2680m, 2620m, 1740i, 1575m, 1540u, 1520u, 1480m, 1440u, 1435m, 1410m, 1380m, 1250i, 1180u, 1135m, 1090s, 1050i, 890m, 880m.

Sinteza clorhidratului esterului metilic al acidului aspartic (clorhidratul 2-aminodimetilsuccinatului):

65 ml (1,615 moli) metanol se răcesc la  $-5^{\circ}\text{C}$  într-o baie de gheață și sare, după care se începe adăugarea în picături a 16,5 ml (0,227 moli) clorură de tionil, menținând răcirea și agitând puternic. După adăugarea clorurii de tionil, în aceleași condiții, se introduc în porțiuni mici, 13,3 g (0,1 moli) acid aspartic. Masa de reacție este încălzită până la  $40^{\circ}\text{C}$  timp de 13 ore, menținând agitarea. La răcire se obține un lichid uleios ce se concentrează prin evaporare la vid (12 mmHg și  $95^{\circ}\text{C}$  temperatura băii de apă). Rezultă în final un ulei vâcos, care la răcire are tendința de cristalizare. Se obțin 9,1 g produs de reacție ( $\eta=46,1\%$ ) brut sub forma unui ulei vâcos de culoare crem-gălbui.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3400m, 3320s, 2970m, 2880s, 1745i, 1470u, 1440i, 1370s, 1315u, 1305u, 1210i, 1190m, 1050m, 1000m, 860u, 840u, 800m, 800u.

#### Reacțiile anhidridei isatoice cu esterii metilici ai aminoacizilor.

Sinteza acidului N-antranililaminoacetic:

5 g (0,0306 moli) anhidridă isatoică se dizolvă în 61,3 ml dimetilformamidă și apoi se adaugă în porțiuni mici, sub agitare, 3,85 g (0,0306 moli) aminoacetat de metil clorhidrat. Se încălzește la temperatura de reflux timp de 1,5 ore. Se obțin 3,1 g ester metilic al acidului N-antranilil-aminoacetic ( $\eta=48,7\%$ ) sub forma unui precipitat crem cu p.t.  $310-312^{\circ}\text{C}$  care se supune hidrolizei cu o soluție de acid clorhidric (1N) pentru a obține acidul liber. Astfel: 2,5 g ester și 85 ml soluție de acid clorhidric (1N) se încălzesc pe baie de aer timp de 6 ore. După răcire amestecul de reacție se concentrează la rota-evaporator obținând un precipitat, care după filtrare, conduce la 1 g produs de reacție ( $\eta=42,8\%$ ) sub forma unui precipitat maro-crem cu p.t.  $167-169^{\circ}\text{C}$  corr. (descompunere).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3450i, 3000i, 2650m, 2560m, 1730u, 1710u, 1690i, 1610m, 1590m, 1570m, 1540m, 1480m, 1440m, 1340m, 1320m, 1300m, 1250s, 1220i, 1150s, 1100i, 1050s, 1020s, 980s, 900s, 760i, 750s, 420m.

$^1\text{H-NMR}$  (p.p.m.,  $\text{CDCl}_3\text{-DMSO}_d_6$  1:1 sol., TMS): 11,4 (singlet larg, 1H); 8,4 (singlet larg, 1H); 8,15 (multiplet, 1H); 7,4 (multiplet, 1H); 6,85 (multiplet, 2H); 3,97 (singlet, 2H); 3,68 (singlet, 2H).

#### Sinteza acidului N-antranililaminosuccinic:

3 g (0,0184 moli) anhidridă isatoică se dizolvă în 36 ml dimetilformamidă și apoi se adaugă în porțiuni mici, sub agitare, 3,63 g (0,0184 moli) 2-aminodimetilsuccinat clorhidrat. Masa de reacție se menține la reflux timp de 5 ore, după care se distilă în vid dimetilformamida. Se obține un produs brut uleios cu tendință de cristalizare. Prin dizolvare în alcool etilic absolut și precipitare prin adăugare în picături a unei soluții de acid clorhidric (1N), se obțin 1,7 g produs de reacție ( $\eta=36,7\%$ ) sub forma unui precipitat maro-roșcat cu p.t.  $197\text{-}200^\circ\text{C}$  corr.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ , pastilă KBr): 3450i, 3110s, 3000i, 1730u, 1710u, 1700i, 1695i, 1650m, 1610u, 1590u, 1520s, 1490s, 1460m, 1410m, 1275s, 1260m, 1210m, 1200s, 1180u, 1100s, 1020m, 1000s, 880u, 860m, 750m, 700m, 480s.

$^1\text{H-NMR}$  (p.p.m.,  $\text{CDCl}_3\text{-DMSO}_d_6$  1:1 sol., TMS): 10,45 (singlet larg, 2H); 8,56 (singlet, 1H); 7,8 (multiplet, 1H); 7,52 (multiplet, 1H); 7,2 (multiplet, 2H); 3,62 (triplet, 1H); 3,2 (singlet, 2H); 2,9 (dublet, 1H).

### 3. Sinteze de N-carboxianhidride

*Reactivi:* Trifosgenul a fost obținut în laborator prin clorurarea fotochimică exhaustivă a dimetilcarbonatului utilizând azoizobutironitrilul drept inițiator; aminoacizii racemici au fost reactivi p.a. („Reanal”, „Sigma”, „Fluka”), 1,4-dioxanul („Merck”) a fost anhidrificat prin distilare de pe sodiu metallic și păstrat pe site moleculare de tip Linde 4Å, iar cloroformul și n-hexanul utilizați la purificarea N-carboxianhidridelor brute au fost reactivi p.a.

*Moduri de lucru particulare și rezultate:*

#### Sinteza N-carboxianhidridei valinei:

3g ( $2,56 \cdot 10^{-2}$  moli) D,L-valină se dizolvă parțial la cald în 30 ml dioxan anhidru. Peste această suspensie se adaugă o soluție de 2,785g ( $9,38 \cdot 10^{-3}$  moli) trifosgen în 10 ml dioxan anhidru, după care amestecul de dioxan se încălzește la temperatura de reflux. Reacția este condusă în mediu anhidru. După aproximativ 5 minute de reflux se dizolvă întreg clorhidratul valinei format imediat după introducerea trifosgenului în mediul de reacție. Reacția se perfectează după 40 minute de reflux, fapt observat prin încetarea degajării acidului clorhidric gazos din mediul de reacție și prin spectroscopie de IR. N-Carboxianhidrida valinei a fost izolată sub forma unui ulei brut prin îndepărtarea solventului la vid, după care acesta se dizolvă în 20 ml cloroform și se adaugă n-hexan până la apariția unei turbidități a soluției. Prin răcire timp de o oră la  $-30^\circ\text{C}$  în criostat se obține un precipitat care se recrystalizează din diclorometan la  $-30^\circ\text{C}$ . După uscare în exicator la vid se obțin 2,8 g precipitat alb cristalin cu p.t.  $68\text{-}70^\circ\text{C}$  cu descompunere față de p.t.  $65^\circ\text{C}$  din literatură.

IR (past. KBr): 3240m l, 3160u, 2970m, 2940m, 2920u, 2885m, 2835s, 1765i, 1745, 1730u, 1465m, 1370i, 1315i, 1260m, 1250m, 1180s, 1125m, 1105m, 1030m, 965s, 920i, 910i, 870m, 820s, 750i, 655m, 635s, 585m, 520s, 420m.

Cromatograma în strat subțire (TLC) a fost realizată pe o placă de 10 cm de Silica gel 60F<sub>254</sub>, s-a utilizat ca eluent o soluție propanol : apă de 7 : 3 cu un timp de eluție de aproximativ o oră. S-a observat că are loc deschiderea heterociclului N-carboxianhidridei cu obținerea unui spot atribuit valinei și a încă cinci spoturi la valori ale  $R_f$  superioare atribuite oligopeptidelor obținute prin policondensare. Developarea a fost realizată cu o soluție diluată de ninhidrină, reactiv specific aminoacizilor.

#### 4. Sinteze de carbonați simetrici și micști

*Reactivi:* Trifosgenul a fost obținut în laborator prin clorurarea fotochimică exhaustivă a dimetilcarbonatului utilizând azoizobutironitrilul drept inițiator; alcoolii: n-butanolul, metanolul absolut („Reactivul București”) păstrat pe site moleculare de tip Linde 4Å, izobutanolul („Carlo-Erba”), 2-butanolul („Merck”) au fost reactivi p.a. anhidrii; dimetilcarbonatul („Merck”), trietilamina („Riedel-de-Haën”), eterul etilic anhidru („Reactivul București”), acetatul de etil, diclorometanul („Reactivul București”) și piridina („Fluka Chemie”) au fost reactivi p.a.; dodecanul („Fluka A.G.”) a fost reactiv pentru cromatografie.

##### 4.1. Sinteze de carbonați simetrici și micști din trifosgen și cloroformiați

*Moduri de lucru particulare și rezultate:*

Sinteze de carbonați micști: metil-butilcarbonați din trifosgen și 1. metanol; 2. butanoli:

Intr-o soluție de 2,5 g (0,00481 moli) trifosgen în 200 ml clorură de metilen se picură sub agitare 1,02 ml (0,02521 moli) metanol, corespunzător unui raport molar trifosgen : metanol de 1 : 3. Amestecul de reacție se încălzește la reflux timp de două ore până la dispariția trifosgenului din sistem (analiză prin spectroscopie de IR). A doua etapă a reacției constă în picurarea sub agitare și răcire a unui amestec format din 4,6 ml (0,050 moli) butanol și 7,6 ml (0,054 moli) trietilamină corespunzând unui raport molar butanol : trietilamină : trifosgen inițial de 6 : 3 : 1. Reacția este condusă în mediu anhidru. Masa de reacție se încălzește la reflux, iar timpul de reacție este variabil, între 4-8 ore, funcție de reactivitatea alcoolului. Separarea celor doi carbonați din mediul de reacție se realizează prin spălarea masei de reacție cu o cantitate minimă de apă (2x5 ml) pentru solubilizarea clorhidratului trietilaminei. Se separă stratul apos de cel organic și se usucă pe clorura de calciu anhidră. Se evaporă clorura de metilen la vid și se distilă reziduu rămas. Se obține un amestec din cei doi carbonați: IR (film.KBr)  $\nu_{C=O}$  1740i, 1720u.s.

Sinteze de carbonați micști: metil-butilcarbonați din cloroformiat de metil și butanoli:

Intr-o soluție obținută prin amestecarea unui volum de 1,5 ml (0,0194 moli) metilcloroformiat (MeCLF) și 5 ml clorură de metilen se picură sub agitare și răcire un amestec format din 1,79 ml (0,0194 moli) butanol și 2,7 ml (0,0193 moli) trietilamină, corespunzând unui raport molar butanol : trietilamină : metilcloroformiat de 1 : 1 : 1. Masa de reacție se încălzește la reflux timp de 4 ore. Modul de separare și purificare a carbonaților este identic cu cel de la sinteza acestora din trifosgen.

Sinteze de carbonați simetrici din trifosgen și butanoli:

Intr-o soluție de 1,458 g (0,0049 moli) trifosgen în 5 ml diclorometan se picură un amestec de 2,3 ml (0,029 moli) butanol și 4,1 ml (0,029 moli) trietilamină corespunzând unui amestec molar butanol : trietilamină : trifosgen de 6:6:1. Masa de reacție se încălzește la reflux timp de 4 ore. Modul de separare și purificare a carbonaților este identic cu cel de la sinteza acestora din trifosgen.

Sinteze de carbonați micști din trifosgen și 1. butanoli; 2. metanol cu izolarea cloroformiaților de butil:

10 ml (0,1092 moli) alcoolii butilici (n-, izo- și sec-butanol) și 8,75 ml (0,1092 moli) piridină sunt introduși într-un balon de 100 ml cu două găuri sub agitare și răcire în baie de gheață. Peste amestecul răcit se picură o soluție de 11,9 g (0,040 moli) trifosgen dizolvat în 25 ml diclorometan, răcită în baie de gheață. Amestecul de reacție este menținut două ore la temperatura de 0-5°C și apoi la temperatura camerei timp de 22-24 ore, după care s-a verificat prin spectroscopie de IR scăderea până la dispariție a benzii de absorbție corespunzătoare vibrației de valență grupeii carbonil din trifosgen. Piridina introdusă în reacție are atât rol de a lega acidul clorhidric rezultat, cât și de catalizator. Reacția a fost condusă în mediu anhidru și sub atmosferă de argon. După perfectarea

reacției, clorhidratul de piridină format a fost spălat cu (3x10 ml) 30 ml (27,6 g, 0,3071 moli) acetat de etil în vederea extracției cloroformiatului de butil. Soluția obținută în urma extracției se usucă pe clorură de calciu pentru reținerea urmelor de butanol. Se filtrează clorura de calciu și se distilă acetatul de etil la presiune atmosferică  $p_f = 74-76^\circ\text{C}$ . Reziduul rămas este distilat în vid la 20 mmHg. Frațiunile de cloroformiați de butil colectate au fost analizate gaz-cromatografic.

În a doua etapă a reacției, peste fracțiunile reunite obținute la distilarea în vid, s-a adăugat în picături, sub agitare, 4,9 ml (0,1201 moli) metanol anhidru. Masa de reacție a fost menținută la temperatura camerei  $20-22^\circ\text{C}$  timp de zece zile, după care produșii de reacție au fost analizați prin cromatografie de gaze.

În sinteza nr.2 de n-butil-metilcarbonat s-a inversat modul de introducere a reactanților în prima etapă de reacție. Într-un balon de 200 ml cu două găuri s-au dizolvat 23,8 g (0,0801 moli) de trifosgen în 50 ml (0,7786 moli) diclorometan, sub răcire și agitare în baie de gheață. Peste soluția de trifosgen se picură, sub agitare și răcire, un amestec format din 20 ml (0,2184 moli) alcool n-butilic și 17,5 ml (0,2184 moli) piridină, menținând temperatura între  $0-5^\circ\text{C}$ . Amestecul de reacție este menținut două ore la temperatura de  $0-5^\circ\text{C}$  și apoi la temperatura camerei timp de 22-24 ore. Următoare etape, de izolare a cloroformiatului de n-butil și reacția acestuia cu metanolul, sunt similare cu cele din sintezele prezentate anterior. Volumul de metanol utilizat în etapa a doua de reacție a fost de 9,68 ml (0,2403 moli).

#### Sinteza n-butil-metilcarbonatului din trifosgen și 1. n-butanol; 2. metanol fără izolarea cloroformiaților de butil, în absența catalizei bazice

Într-un balon de 100 ml cu două găuri s-au dizolvat 5,95 g (0,020 moli) de trifosgen în 15 ml (0,1535 moli) diclorometan, sub răcire și agitare în baie de gheață. Peste soluția de trifosgen se introduc, în picături, sub agitare și răcire, 5 ml (0,0546 moli) n-butanol. Reacția a fost condusă în mediu anhidru, sub atmosferă de argon și în absența catalizei bazice. Acidul clorhidric degajat a fost captat și neutralizat într-un vas tampon conținând o soluție de 20% hidroxid de sodiu. Amestecul de reacție este menținut în baie de gheață la temperatura de  $0-5^\circ\text{C}$  timp de 24 ore, perfectarea reacției fiind verificată prin spectroscopie de IR. În etapa a doua de reacție s-au adăugat, în picături, sub agitare, 2,2 ml (0,0547 moli) metanol anhidru; raportul trifosgen : metanol a fost de 1,1 : 3. Masa de reacție a fost menținută la temperatura camerei  $20-22^\circ\text{C}$  timp de zece zile, după care produșii de reacție au fost analizați prin cromatografie de gaze. În scopul obținerii n-butil-metilcarbonatului pur, sau cel puțin a unor fracții îmbogățite în carbonat mixt, sinteza 1 a fost reluată lucrându-se cu rețeta dublată.

Într-un balon de 200 ml cu două găuri s-au dizolvat 11,9 g (0,040 moli) de trifosgen în 25 ml (0,389 moli) diclorometan, sub răcire și agitare în baie de gheață. Peste soluția de trifosgen se introduc, în picături, sub agitare și răcire, 10 ml (0,1092 moli) n-butanol. Reacția a fost condusă în mediu anhidru, sub atmosferă de argon și în absența catalizei bazice. Acidul clorhidric degajat a fost captat și neutralizat într-un vas tampon conținând o soluție de 20% hidroxid de sodiu. Amestecul de reacție este menținut în baie de gheață la temperatura de  $0-5^\circ\text{C}$  timp de 24 ore. În etapa a doua de reacție s-au adăugat, în picături, sub agitare, 13,3 ml (0,3281 moli) metanol anhidru; raportul molar trifosgen : metanol a fost de 1,1 : 9. Masa de reacție a fost menținută la temperatura camerei  $20-22^\circ\text{C}$  timp de zece zile. Din masa de reacție au fost distilați, la presiune atmosferică, solventul (diclorometanul  $p_f = 39^\circ\text{C}$ ) și compușii ușor volatili (metanolul  $p_f = 64,5^\circ\text{C}$  și dimetilcarbonatul  $p_f = 90^\circ\text{C}$ ). Reziduul obținut de la distilarea la presiune atmosferică a fost supus distilării în vid la 15-20 mmHg. Cele cinci fracțiuni colectate au fost analizate prin cromatografie de gaze.



Sinteza n-butil-metilcarbonatului din trifosgen și 1. n-butanol; 2. metanol fără izolarea cloroformiaților de butil, în prezența catalizei bazice

Intr-un balon de 100 ml cu două gâturi s-au dizolvat 5,95 g (0,020 moli) de trifosgen în 15 ml (0,1535 moli) diclorometan, sub răcire și agitare în baie de gheață. Peste soluția de trifosgen se introduc, în picături, sub agitare și răcire, un amestec format din 5 ml (0,0546 moli) n-butanol și 0,9 ml (0,01113 moli) piridină, menținând temperatura între 0-5°C. Cantitatea de piridină introdusă a fost catalitică, fiind într-un procent de 10% față de cantitatea stoichiometrică necesară neutralizării acidului clorhidric degajat în reacție. Reacția a fost condusă în mediu anhidru, sub atmosferă de argon. Acidul clorhidric degajat din reacție a fost captat și neutralizat într-un vas tampon conținând o soluție de 20% hidroxid de sodiu. Amestecul de reacție este menținut în baie de gheață la temperatura de 0-5°C timp de 24 ore. În etapa a doua de reacție s-au adăugat, în picături, sub agitare, 2,2 ml (0,0547 moli) metanol anhidru. Masa de reacție a fost menținută la temperatura camerei 20-22°C timp de zece zile, după care produșii de reacție au fost analizați prin cromatografie de gaze.

Sinteza n-butil-metilcarbonatului din trifosgen și 1. n-butanol; 2. metanol fără izolarea cloroformiaților de butil, în absența catalizei bazice

Intr-un balon de 100 ml cu două gâturi s-au dizolvat 8,11 g (0,0273 moli) de trifosgen în 25 ml (0,3893 moli) diclorometan, sub răcire și agitare în baie de gheață. Peste soluția de trifosgen se introduc, în picături, sub agitare și răcire, 5 ml (0,0546 moli) n-butanol. Raportul molar al reactanților, trifosgen : n-butanol a fost de 1 : 2. Reacția a fost condusă în mediu anhidru, sub atmosferă de argon și în absența catalizei bazice. Acidul clorhidric degajat a fost captat și neutralizat într-un vas tampon conținând o soluție de 20% hidroxid de sodiu. Amestecul de reacție este menținut în baie de gheață la temperatura de 0-5°C timp de 24 ore. În etapa a doua de reacție s-au adăugat, în picături, sub agitare, 4,4 ml (0,1093 moli) metanol anhidru, astfel încât raportul trifosgen : metanol a fost de 1 : 4. Masa de reacție a fost menținută la temperatura camerei 20-22°C timp de zece zile, după care produșii de reacție au fost analizați prin cromatografie de gaze.

Sinteza n-butil-metilcarbonatului din trifosgen și 1. n-butanol; 2. metanol fără izolarea cloroformiaților de butil, în prezența catalizei bazice

Intr-un balon de 100 ml cu două gâturi s-au dizolvat 6,5 g (0,0218 moli) de trifosgen în 15 ml (0,1535 moli) diclorometan, sub răcire și agitare în baie de gheață. Peste soluția de trifosgen se introduc, în picături, sub agitare și răcire, un amestec format din 3 ml (0,0328 moli) n-butanol și 0,53 ml (0,00657 moli) piridină, menținând temperatura între 0-5°C. Cantitatea de piridină introdusă a fost catalitică, fiind într-un procent de 5% față de cantitatea stoichiometrică necesară neutralizării acidului clorhidric degajat în reacție, iar raportul molar al reactanților trifosgen : n-butanol a fost de 1 : 1,5. Reacția a fost condusă în mediu anhidru, sub atmosferă de argon. Acidul clorhidric degajat din reacție a fost captat și neutralizat într-un vas tampon conținând o soluție de 20% hidroxid de sodiu. Amestecul de reacție este menținut în baie de gheață la temperatura de 0-5°C timp de 24 ore. În etapa a doua de reacție s-au adăugat, în picături, sub agitare, 3,5 ml (0,0876 moli) metanol anhidru (raport molar trifosgen : metanol = 1 : 4). Masa de reacție a fost menținută la temperatura camerei 20-22°C timp de zece zile, după care produșii de reacție au fost analizați prin cromatografie de gaze.

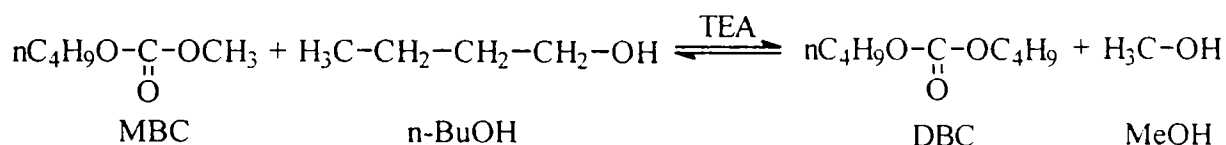
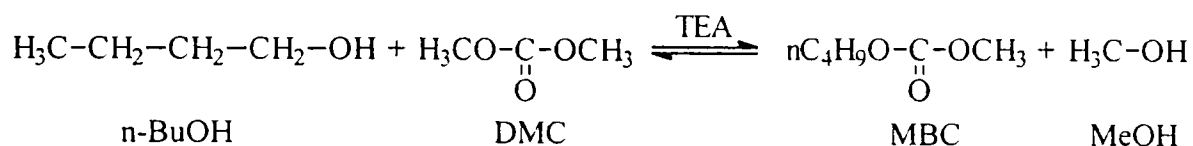
#### 4.2. Sinteze de carbonați simetrici și micști prin reacția de transesterificare a dimetilcarbonatului cu butanoli

Studiul analitic al reacțiilor de transesterificare a fost realizat, pentru o bună reproductibilitate a rezultatelor, în sistem închis cu prelevare de probe și analiza acestora prin cromatografie de gaze la perioade constante de timp. Metoda analitică utilizată în studiul acestor reacții a fost cromatografia de gaze (GC), iar pentru analiza compușilor puri gaz-cromatografia și spectrometria de masă (GC-MS).

*Moduri de lucru particulare și rezultate:*

1) Influența radicalului hidrocarbonat în reacțiile de transesterificare a dimetilcarbonatului cu butanoli.

a) Transesterificarea dimetilcarbonatului (DMC) cu n-butanol (n-BuOH) în prezență de trietilamină (TEA).



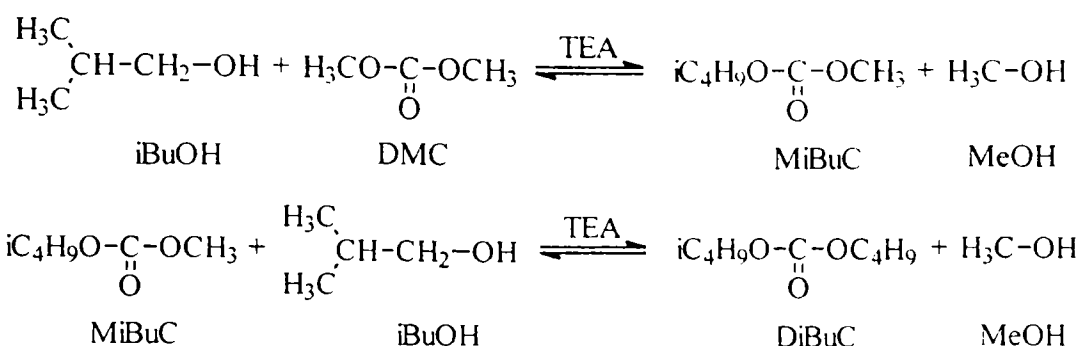
Intr-un balon, se introduc 3,21 g (0,03566 moli) dimetilcarbonat. 7,774 g (0,1050 moli) n-butanol și 3,574 g (0,0353 moli) trietilamină cu rol de catalizator, iar ca și standard intern, pentru urmărirea cromatografică a reacției s-a folosit dodecanul din care s-au introdus în amestecul de reacție 0.177 g (aproximativ 15 μl/ml amestec reactanți), realizându-se un raport molar dimetilcarbonat : n-butanol : trietilamină de 1 : 3 : 1. După omogenizarea componentelor, se iau probe de câte 2 ml ce se introduc în fiole de sticlă care se închid la flacără, și se mențin în etuvă la o temperatură de 90°C. La intervale de timp de aproximativ 6 ore, au fost desfăcute fiolele analizându-se cromatografic evoluția compoziției amestecului de reacție. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 1.

Notății: n-BuOH, i-BuOH, sec-BuOH: normal-, izo- și sec-butanol; DMC: dimetilcarbonat; TEA: trietilamină; MBC, MiBC, MsBC: normal-, izo- și sec-butyl-metilcarbonat; DBC, DiBC, DsBC: di-normal-, izo- și sec-butylcarbonat; ST: standard intern – dodecan.

Tabelul 1. Variația în timp a componentelor amestecului de reacție pentru transesterificarea dimetilcarbonatului cu n-butanol în prezența trietilaminei, la un raport molar DMC : n-BuOH : TEA = 1 : 3 : 1

Timp (h)	Raport arii DMC/ST	Raport arii MBC/ST	Raport arii DBC/ST
0	3,12	0,00	0,00
6	2,54	1,70	0,06
12	1,70	3,90	0,47
25	0,90	5,61	1,67
31	0,60	5,70	2,50
51	0,30	4,80	4,30
72	0,28	4,00	4,40

b) Transesterificarea dimetilcarbonatului (DMC) cu izo-butanol (i-BuOH) în prezență de trietilamină (TEA).

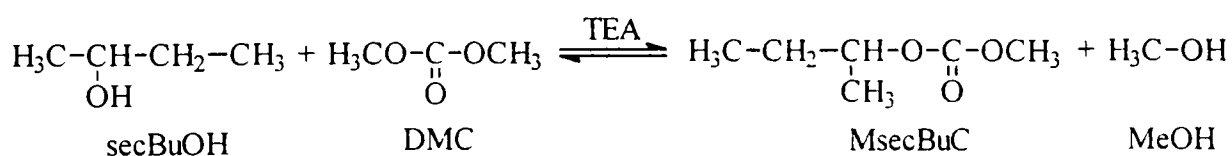


Intr-un balon de 50 ml se introduc 3,1876 g (0,03541 moli) dimetilcarbonat, 7,7256 g (0,1062 moli) i-butanol, 3,5925 g (0,0353 moli) trietilamină cu rol de catalizator, iar ca și standard intern, pentru urmărirea cromatografică a reacției s-a folosit dodecanul din care s-au introdus în amestecul de reacție 0,181 g (aproximativ 15  $\mu\text{l}$  / ml amestec reactanți), realizându-se un raport molar dimetilcarbonat : i-butanol : trietilamină de 1 : 3 : 1. După omogenizarea componentelor, se iau probe de câte 2 ml ce se introduc în fiole de sticlă care se închid la flacără, și se mențin în etuvă la o temperatură de 90°C. La intervale de timp de circa 6 ore, au fost desfăcute fiolele analizându-se cromatografic evoluția compoziției amestecului de reacție. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Variația în timp a componentelor amestecului de reacție pentru transesterificarea dimetilcarbonatului cu izo-butanol în prezența trietilaminei, la un raport molar DMC : i-BuOH : TEA = 1 : 3 : 1

Timp (h)	Raport arii DMC/ST	Raport arii MiBC/ST	Raport arii DiBC/ST
0	2,70	0,00	0,00
6	2,30	1,52	0,04
18	1,30	3,84	0,54
24	1,10	4,40	0,75
30	0,90	4,60	0,97
42	0,40	5,24	2,95
49	0,34	4,74	3,29
54	0,30	4,58	3,58
72	0,20	4,18	4,09

c) Transesterificarea dimetilcarbonatului (DMC) cu sec-butanol (sec-BuOH) în prezență de trietilamină (TEA).



Intr-un balon, se introduc 3,217 g (0,0357 moli) dimetilcarbonat, 7,7495 g (0,1043 moli) sec-butanol, 3,545 g (0,0351 moli) trietilamină cu rol de catalizator, iar ca și standard intern, pentru urmărirea cromatografică a reacției s-a folosit dodecanul din care s-au introdus în amestecul de reacție 0,198 g (aprox. 16  $\mu\text{l}$  / ml amestec reactanți), realizându-se un raport molar dimetilcarbonat : sec-butanol : trietilamină de 1 : 3 : 1. După omogenizarea componentelor, se iau probe de câte 2 ml ce se introduc în fiole de sticlă care se închid la flacără, și se mențin în etuvă la o temperatură de 90°C. La intervale de timp de aproximativ 6 ore, au fost desfăcute fiolele analizându-se

cromatografic evoluția compoziției amestecului de reacție. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Variația în timp a componentelor amestecului de reacție pentru transesterificarea dimetilcarbonatului cu sec-butanol în prezența trietilaminei la un raport molar DMC : sec-BuOH : TEA = 1 : 3 : 1.

Timp (h)	Raport arii DMC/ST	Raport arii MsBC/ST	Raport arii DsBC/ST
0	2,70	0,00	-
6	2,50	0,10	-
18	2,30	0,40	-
24	2,00	0,68	-
31	1,86	0,95	-
42	1,50	1,20	-
48	1,30	1,50	-
66	0,90	2,10	-
72	0,80	2,40	-

În vederea calculării conversiei dimetilcarbonatului s-a realizat curba de etalonare a acestuia utilizând ca solvent hexanul și ca standard intern dodecanul. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Valorile rapoartelor dimetilcarbonat / dodecan pentru etalonarea dimetilcarbonatului în hexan.

Nr.	g DMC	g dodecan	Raport cantități (g DMC/g standard)	Raport arii ( $A_{\text{DMC}}/A_{\text{standard}}$ )
1	0,0155	0,0147	1,0544	0,19
2	0,0261	0,0149	1,7516	0,26
3	0,0538	0,0106	5,0754	0,84
4	0,1001	0,0101	9,5333	1,55
5	0,1630	0,0105	14,954	2,42
6	0,2011	0,0102	19,715	3,19
7	0,2724	0,0109	24,999	4,19

Pentru sintezele efectuate s-a putut calcula, pe baza curbei de etalonare, conversia dimetilcarbonatului la timpul la care s-a efectuat analiza după relația:

$[C_t \text{ \%}] = (g_{\text{DMC}_i} - g_{\text{DMC}_t}) / g_{\text{DMC}_t} \cdot 100$ . Rezultatele acestor calcule sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Conversia dimetilcarbonatului în reacțiile de transesterificare cu butanoli.

Timp (h)	Conversie DMC (%) (i-BuOH)	Conversie DMC (%) (sec-BuOH)	Conversie DMC (%) (n-BuOH)
0	0,000	0,000	0,000
6	14,77	7,400	19,31
12	-	-	45,06
18	51,72	14,77	-
24	59,11	25,85	70,81
30	66,50	-	-
31	-	31,03	80,46
42	84,96	44,33	-
48	-	51,72	-

49	87,18	-	-
51	-	-	90,12
54	88,66	-	-
66	-	66,49	-
72	92,35	70,20	93,34

În lipsa curbei de etalonare a metil-butilcarbonatului, în Tabelul 6. sunt prezentate comparativ variația raportului ariilor dintre carbonatul nesimetric obținut în urma reacției de transesterificare și standardul intern.

Tabelul 6. Variația raportului ariilor dintre carbonatul nesimetric și standardul intern

Timp (h)	Raport arii $A_{MBC}/A_{ST}$ (n-BuOH)	Raport arii $A_{MBC}/A_{ST}$ (i-BuOH)	Raport arii $A_{MBC}/A_{ST}$ (sec-BuOH)
0	0,0	0,0	0,0
6	1,7	1,5	0,1
12	3,9	-	-
18	-	3,8	0,4
24	5,5	4,4	0,7
30	-	4,6	-
31	5,7	-	1,0
42	-	5,2	1,2
48	-	-	1,5
49	-	4,7	-
51	4,8	-	-
54	-	4,5	-
66	-	-	2,1
72	4,0	4,1	2,4

Urmărind rezultatele obținute se observă că pentru reacția de transesterificare cu n-butanolul în condițiile de lucru, se obține conversia maximă a dimetilcarbonatului în carbonat nesimetric și respectiv simetric. În continuare s-a studiat influența raportului molar catalizator - reactanți doar pentru reacțiile de transesterificare ale dimetilcarbonatului cu n-butanol.

## 2) Influența catalizatorului

Pentru studiul influenței concentrației catalizatorului (trietilamina), s-a realizat o sinteză de transesterificare a dimetilcarbonatului cu alcool n-butilic la un raport molar DMC : n-BuOH : TEA = 1 : 3 : 0,1. Într-un balon se introduc 3,211 g (0,0356 moli) dimetilcarbonat, 7,738 g (0,1045 moli) n-butanol, 0,321 g (0,00318 moli) trietilamină cu rol de catalizator, iar ca standard intern s-a utilizat dodecanul din care s-au introdus în amestecul de reacție 0,187 g (aproximativ 20  $\mu$ l / ml amestec reactanți). După omogenizarea reactanților, se iau probe de câte 2 ml ce se introduc în fiole de sticlă care se închid la flacără, și se mențin în etuvă la o temperatură de 90°C. La intervale de timp de circa 6 ore, fiolele au fost desfăcute analizându-se cromatografic evoluția compoziției amestecului de reacție. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelele 7 și 8.

Tabelul 7. Conversia dimetilcarbonatului în cursul reacției de transesterificare la diferite rapoarte molare de catalizator. Raport reactanți: dimetilcarbonat : n-butanol : trietilamină.

Timp (h)	Conversia DMC Raport reactanți 1 : 3 : 1	Conversia DMC Raport reactanți 1 : 3 : 0,1
0	0,00	0,00
5	-	4,91
6	19,31	-
11	-	15,94
12	45,06	-
21	-	33,67
24	70,81	-
30	-	38,14
31	80,46	-
49	-	59,48
51	90,12	-
72	93,34	73,85

Tabelul 8. Variația în timp a compoziției produșilor reacției de transesterificare a dimetilcarbonatului cu n-butanolul pentru diferite rapoarte molare de catalizator. Raport reactanți: dimetilcarbonat : n-butanol : trietilamină.

Timp (h)	Raport arii $A_{MBC}/A_{ST}$ raport reactanți 1 : 3 : 1	Raport arii $A_{MBC}/A_{ST}$ raport reactanți 1 : 3 : 0,1	Raport arii $A_{DBC}/A_{ST}$ raport reactanți 1 : 3 : 1	Raport arii $A_{DBC}/A_{ST}$ raport reactanți 1 : 3 : 0,1
0	0,00	0,00	0,00	0,00
5	-	1,10	-	0,00
6	1,70	-	0,06	-
11	-	2,80	-	0,13
12	3,90	-	0,47	-
21	-	5,00	-	0,49
24	-	5,60	-	0,58
25	5,60	-	1,67	-
30	-	6,60	-	0,88
31	5,71	-	2,52	-
49	-	7,02	-	2,04
51	4,82	-	4,30	-
72	4,04	6,43	4,48	3,15

#### Sinteza dibutilcarbonatului

Intr-un balon cu trei găuri de 250 ml s-au introdus 12,50 g (0,138 moli) dimetilcarbonat (DMC). 33,84 g (0,402 moli) n-butanol (n-BuOH) și 14,14 g (0,140 moli) trietilamină (TEA) (raport molar dimetilcarbonat : n-butanol : trietilamină de 1 : 3 : 1). Amestecul de reacție a fost încălzit la reflux sub barbotare de argon la o temperatură de 95-97°C. Din amestecul de reacție la intervale de timp au fost prelevate probe a câte 0,5 ml în care s-au introdus cantități cunoscute de dodecan, probe care au fost cromatografiate în vederea determinării momentului în care conversia dimetilcarbonatului în dibutilcarbonat este totală. După opt ore de reflux s-a constatat absența dimetilcarbonatului și a

metil-butilcarbonatului în sistemul de reacție. Trietilamina și butanolul în exces au fost distilați în vid pe o coloană Vigreux la 35°C și 10 mmHg. Pentru a separa dibutilcarbonatul, s-a procedat la extragerea acestuia cu 2x25 ml eter etilic anhidru, iar stratul eteric, după separare, a fost uscat pe clorură de calciu sic. După decantare s-a evaporat eterul, iar produsul obținut a fost supus distilării în vid sub atmosferă de argon la 10 mmHg pentru îndepărtarea urmelor de n-butanol. S-a efectuat analiza dibutilcarbonatului purificat pe un sistem GC-MS. S-au obținut 8 ml dibutilcarbonat ( $\eta=72\%$  raportat la dimetilcarbonat).

Analiza prin GC-MS s-a făcut prin injectarea a 1 $\mu$ l probă preparată prin dizolvarea a 1 $\mu$ l dibutilcarbonat sintetizat dizolvat în 1ml acetonă. Pentru fiecare din picurile cromatografice obținute s-au interpretat spectrele de masă corespunzătoare compușilor organici în vederea identificării acestora. Spectrele de masă (în ordinea apariției lor pe cromatograma de masă) corespunzătoare butanolului, 4-hidroxi-4-metil-2-pentanonei și dibutilcarbonatului sunt prezentate în Figurile 1-4, iar interpretările picurilor de masă caracteristice acestor compuși sunt prezentate în Tabelele 9-11.

În Figura 1. este prezentată cromatograma de masă obținută la analiza prin GC-MS a dibutilcarbonatului.

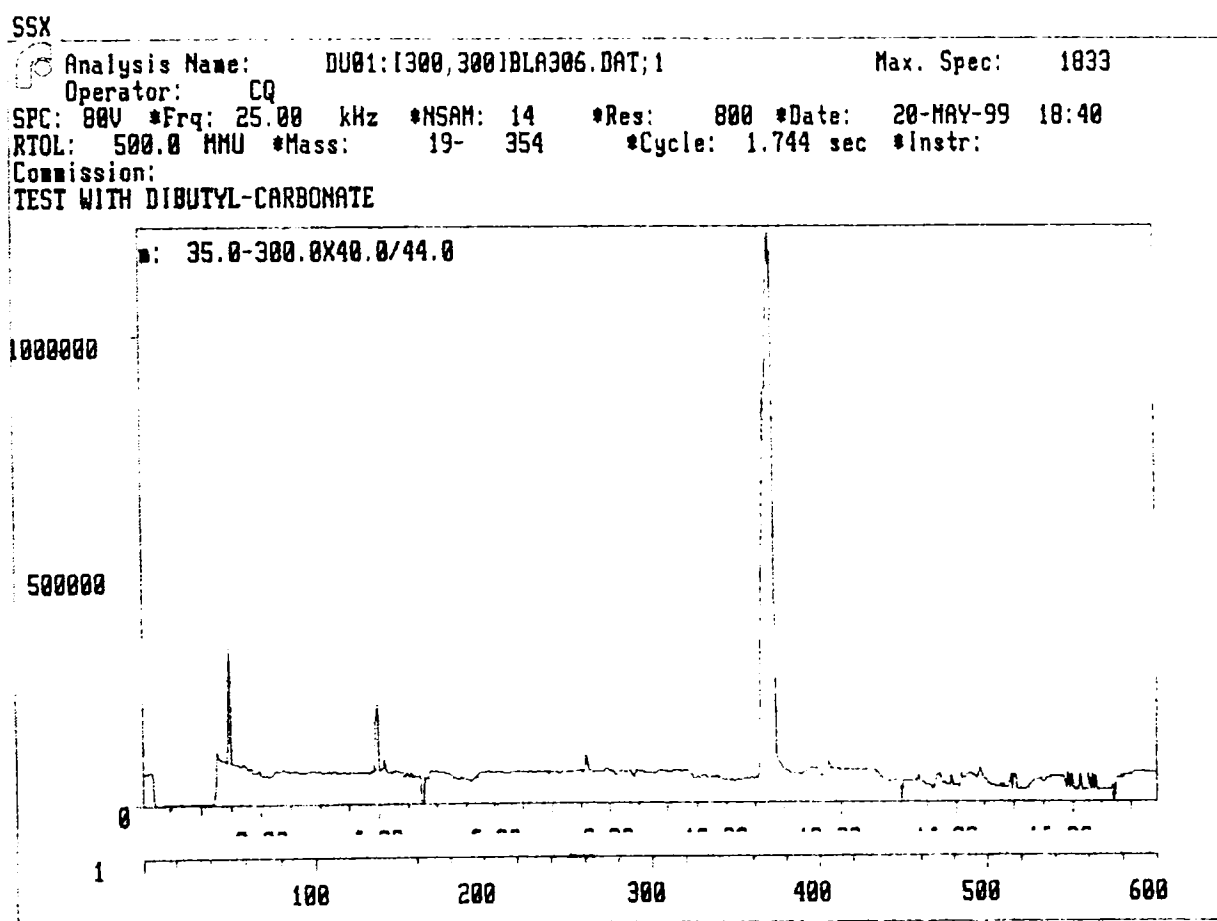


Figura 1. Cromatograma obținută la analiza prin GC-MS a dibutilcarbonatului.

În Figura 2. este prezentat spectrul de masă al n-butanolului.

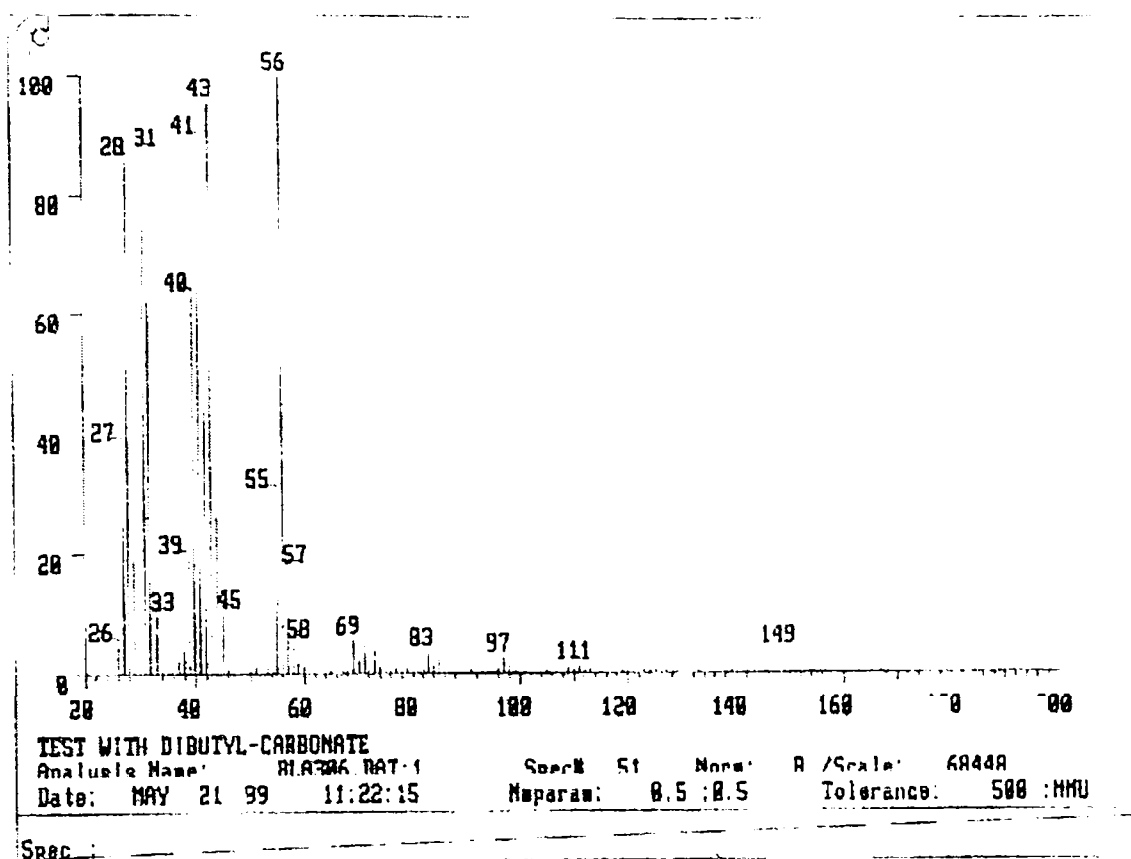


Figura 2. Spectrul de masă al n-butanolului.

Din spectrul de masă se observă prezența a două picuri care permit identificarea butanolului. Picul de masă la 31 m/e care corespunde cationului  $\text{CH}_2=\text{OH}^+$ , ce se obține prin  $\alpha$ -scindarea unui radical de n-propil,  $\cdot\text{C}_3\text{H}_7$ , din molecula alcoolului butilic:  $\text{M}^{+\bullet} - 43$ . Un al doilea pic relevant este picul de masă la 56 m/e, care corespunde radical-cationului  $\text{C}_4\text{H}_8^{+\bullet}$  rezultat prin eliminarea unei molecule de apă de către molecula de butanol:  $\text{M}^{+\bullet} - 18 (\text{H}_2\text{O})$ .

Tabelul 9. Atribuirea semnalelor din spectrul de masă al butanolului.

m/e	%	Atribuire	Tip de fragmentare
57	100	$\text{C}_4\text{H}_9^+$ P.B.	$\text{M}+1]^+ - 18 (\text{H}_2\text{O})$
56	77	$\text{C}_4\text{H}_8^{+\bullet}$	$\text{M}^{+\bullet} - 18 (\text{H}_2\text{O})$
55	47	$\text{C}_4\text{H}_7^+$	$\text{M}^{+\bullet} - 19 (\text{H}_2\text{O} + \text{H}^\bullet)$
45	6	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{OH}^+$	$\text{M}^{+\bullet} - 29 (\text{C}_2\text{H}_5^\bullet)$
43	12	$\text{C}_3\text{H}_7^+$	$\text{M}^{+\bullet} - 31 (\text{CH}_2\text{OH}^\bullet)$
41	72	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2^+$	$\text{M}^{+\bullet} - 33 (\text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3^\bullet)$
31	5	$\text{H}_2\text{C}=\text{OH}^+$	$\text{M}^{+\bullet} - 43 (\text{C}_3\text{H}_7^\bullet)$
28	9	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2]^+\bullet$	Transp. McLafferty $\text{M}^{+\bullet} - 46 (\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O})$



În Figura 3. este prezentat spectrul de masă al 4-hidroxi-4-metil-2-pentanonei.

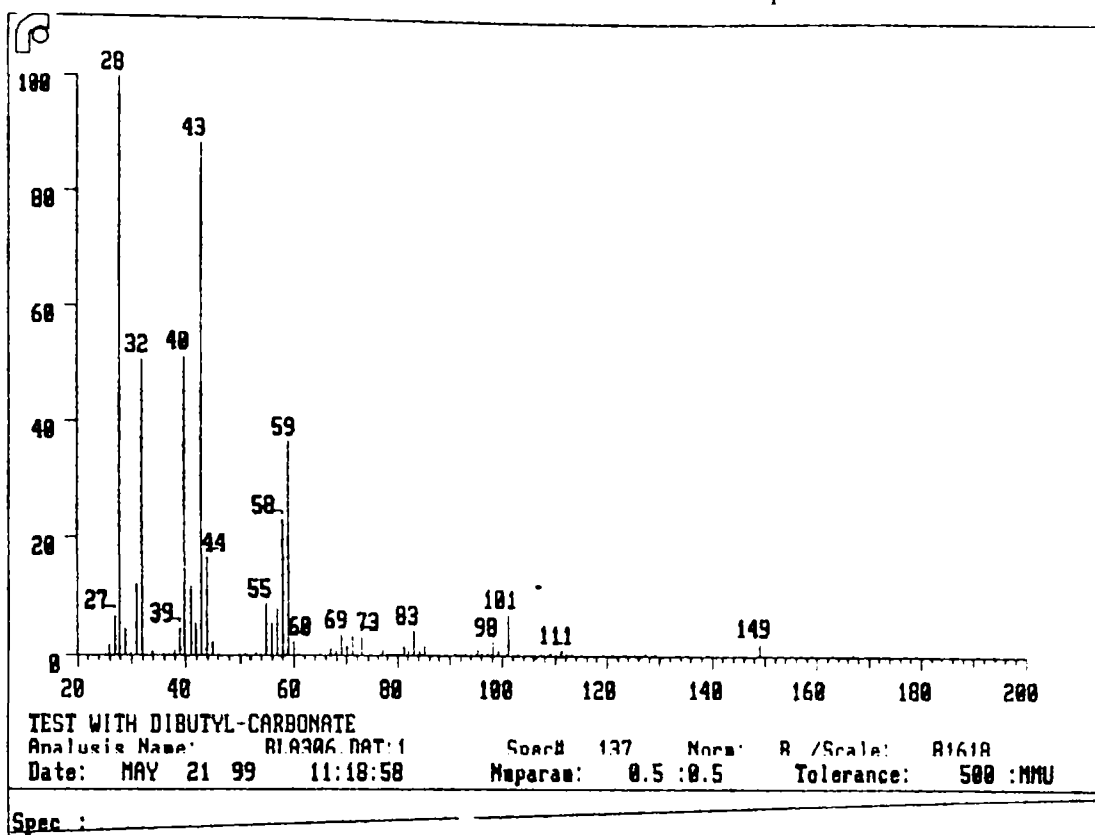


Figura 3. Spectrul de masă al 4-hidroxi-4-metil-2-pentanonei

4-Hidroxi-4-metil-2-pentanona se formează prin autocondensarea acetonei, proces ce se desfășoară de-a lungul coloanei de sticlă cromatografice capilare în timpul separării gaz-cromatografice la temperatura de lucru a coloanei. Acetona utilizată ca solvent, a fost injectată în cantități mari în coloana capilară a gaz-cromatografului. Identificarea acestui compus s-a făcut pe baza următoarelor observații:

- prezența în spectru a picului la 101 m/e care se explică prin eliminarea din molecula compusului carbonilic a unui radical metil:  $M^{+\bullet}-15$ . ( $M_{\text{cetoaldol}} = 119$ );
- picul de masă de la 43 m/e corespunde cationului acetyl  $\text{CH}_3\text{-C}^+=\text{O}$  este caracteristic scindărilor acil-carbon din cetone;
- picul de la 59 m/e, care este atribuit cationului rezultat în urma  $\alpha$ -scindării fragmentului radicalic  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}^{\bullet}\text{OH}$  față de gruparea carbonil, scindare specifică pentru acest tip de compuși.

Tabelul 10. Atribuirea semnalelor din spectrul de masă al 4-hidroxi-4-metil-2-pentanonei.

m/e	%	Atribuire	Tip de fragmentare
101	7	$M^{+\bullet}-15$	$M^{+\bullet}-15 (\text{CH}_3^{\bullet})$
98	2	$M^{+\bullet}-18$	$M^{+\bullet}-18 (\text{H}_2\text{O})$
59	37	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{OH}^+$	$M^{+\bullet}-57 (\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2^{\bullet})$
58	24	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{OH})\text{-CH}_3^+$	$M^{+\bullet}-58 ((\text{H}_3\text{C})_2\text{C}^{\bullet}=\text{OH})$
55	9	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2^+$	$M^{+\bullet}-61 (\text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3\text{CO}^{\bullet})$
44	17	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{OH})]^{\bullet+}$	$M^{+\bullet}-72 (\text{H}_2\text{O} + \text{C}_4\text{H}_6)$
43	90	$\text{CH}_3\text{CO}^+$	$M^{+\bullet}-73 (\text{H}_2\text{O} + \text{C}_4\text{H}_7^{\bullet})$
40	52	$\text{C}_3\text{H}_4^{\bullet+}$	$M^{+\bullet}-76 (\text{H}_2\text{O} + (\text{H}_3\text{C})_2\text{C}=\text{O})$
32	51	$\text{O}_2^{\bullet+}$	din aer
28	100	$\text{N}_2^{\bullet+}$ sau $\text{CO}^{\bullet+}$	din aer

In Figura 4. este prezentat spectrul de masă al dibutilcarbonatului.

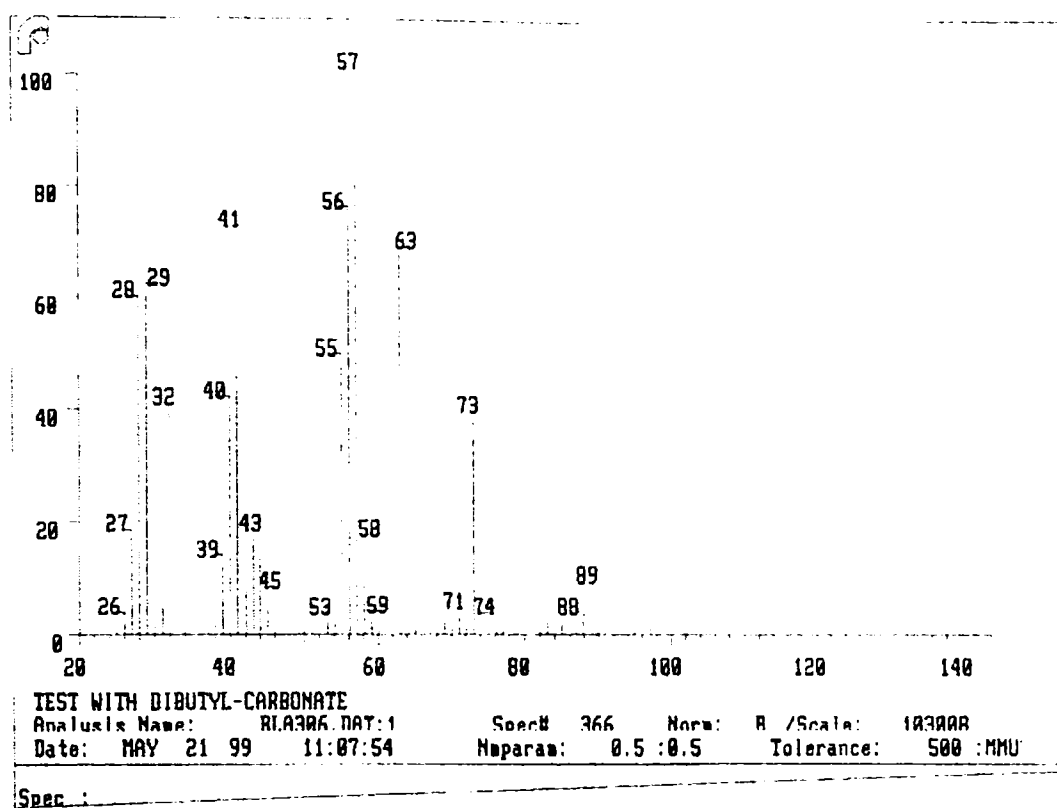


Figura 4. Spectrul de masă al dibutilcarbonatului.

Dibutilcarbonatul nu prezintă pic molecular, astfel încât prezența sa a fost demonstrată prin picurile de masă caracteristice modului de scindare a dialchilcarbonaților:

- prezența picului de la 73 m/e corespunde scindării grupei n-butoxi de gruparea carbonil a moleculei dibutil-carbonatului și formarea cationului  $C_4H_9O^{+}$
- prezența picului de la 63 m/e corespunde scindării celor două grupări n-butoxi cu formarea cationului de oxoniu al acidului carbonic protonat:  $(HO)_2C=OH^+$ ;
- prezența picului de la 57 m/e, care este și pic de bază, corespunde scindării radicalului hidrocarbonat n-butoxi cu formarea carbocationului de butil.

Tabelul 11. Atribuirea semnalelor din spectrul de masă al dibutilcarbonatului

m/e	%	Atribuire	Tip de fragmentare
73	39	$C_4H_9O^+$	$M^{+•}-101 (CO_2 + C_4H_9^{\bullet})$
63	68	$(HO)_2C=OH^+$	$M^{+•}-111 (C_4H_8 + C_4H_7^{\bullet})$
57	100	$C_4H_9^+$ P.B.	$M^{+•}-117 (CO_2 + C_4H_9O^{\bullet})$
56	75	$C_4H_8^{+•}$	$M^{+•}-118 (CO_2 + C_4H_9OH)$
55	49	$C_4H_7^+$	$M^{+•}-119$
43	17	$C_3H_7^+$	$M^{+•}-131$
41	73	$H_2C=CH-CH_2^+$	$M^{+•}-133$
29	61	$C_2H_5^+$	$M^{+•}-145$
28	60	$H_2C=CH_2]^{+•}$	$M^{+•}-146$

În urma analizei prin GC-MC s-a constatat prezența butanolului în dibutilcarbonatul distilat. Dibutilcarbonatul a fost purificat prin redistilare la 117-119°C și 8-10 mmHg. Produsul obținut a fost supus analizei gaz-cromatografice prezentând o puritate mai mare de 99%. S-au obținut 8 ml de dibutilcarbonat, ceea ce corespunde unui randament de 72% raportat la dimetilcarbonat.

A fost realizată dreapta de etalonare a dibutilcarbonatului, utilizând ca solvent metanolul și ca standard intern dodecanul. Rezultatele pentru dreapta de etalonare sunt prezentate în Tabelul 12.

Tabelul 12. Valorile rapoartelor dibutilcarbonat / dodecan pentru etalonarea dibutilcarbonatului în metanol.

Nr. crt	g DBC	g dodecan	Raport cantități (g DBC/g standard)	Raport arii ( $A_{DBC}/A_{standard}$ )
1.	0,0050	0,0822	0,0601	0,0368
2.	0,0095	0,0303	0,3132	0,2117
3.	0,0147	0,0116	1,2670	0,7813
4.	0,0416	0,0155	2,6835	1,7054
5.	0,0750	0,0144	5,2084	3,1381
6.	0,0566	0,0080	7,2043	4,4525

## CAPITOLUL IV - CONCLUZII

### 1. SINTEZE DE ANHIDRIDE ISATOICE DIN TRIFOSGEN ȘI ACIZI ANTRANILICI

În prima etapă a studiilor de sinteză au fost efectuate o serie de douăsprezece sinteze de anhidride isatoice și o sinteză de anhidridă 3-azaisatoică pornind de la derivații substituiți corespunzători ai acidului antranilic și trifosgen în solvenți aprotici dipolari anhidrii, de tipul 1,4-dioxanului sau tetrahidrofuranului. Produsul de reacție brut a fost purificat prin recristalizare din etanol absolut, dioxan sau tetrahidrofuran. Randamentele obținute au fost cuprinse între 70% și 95%, rezultatele cele mai bune fiind obținute în cazul utilizării 1,4-dioxanului ca solvent de reacție. Producții de reacție au fost caracterizate prin punct de topire, analiză elementară cantitativă, spectroscopie de IR, spectrometrie de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN și spectrometrie de masă (MS). Din punct de vedere cantitativ, randamentele de reacție sunt comparabile cu cele prezentate în literatură pentru sintezele cu fosgen gazos sau în soluții standardizate, și superioare metodelor ce utilizează alți reactanți mai puțin reactivi, cum ar fi cloroformiații de alchil. În a doua etapă s-a realizat optimizarea reacției de sinteză a anhidridei isatoice urmărindu-se influența solventului, a excesului de trifosgen și a timpului de reacție asupra randamentului în anhidridă isatoică. Sintezele au decurs cu randamente de reacție cuprinse între 83,5 – 94,0%. În urma acestui studiu s-a dovedit că nu este necesară utilizarea unui mare exces de trifosgen, randamentele corelate cu puritatea produșilor de reacție indică un optim la un mic exces de trifosgen (de doar 10%, sau chiar absența acestuia) pentru un timp de reacție de 3,5-5 ore.

Studiile reacțiilor trifosgenului cu acizii antranilici substituiți la nucleul aromatic și la atomul de azot al grupei aminice, efectuate prin spectroscopie de IR, au condus la elucidarea mecanismului de reacție în sintezele de anhidride isatoice realizându-se totodată și corelații între structură și reactivitatea sistemelor de reacție studiate. Acestea au relevat o cale de reacție „neobișnuită” marcată de absența formării intermediarului izocianat pe parcursul reacției, intermediar pus în evidență în cazul reacției trifosgenului cu anilina. Această cale de reacție se explică prin blocarea grupei aminice sub formă de clorhidrat al acidului antranilic, favorizând atacul hidroxilului grupei carboxilice la atomul de carbon central din molecula trifosgenului. Acidul clorhidric necesar protonării grupei aminice din acidul antranilic, într-o primă etapă, este obținut prin descompunerea trifosgenului în prezența urmelor de apă din dioxan, reacție din care rezultă și difosgen, compus identificat prin spectroscopie de IR. Mecanismul de reacție propus indică o cale de reacție ce implică, în prima etapă, atacul nucleofil al hidroxilului grupării carboxilice al acidului antranilic asupra grupei carbonil din molecula trifosgenului cu obținerea unor intermediari cu structură de anhidride mixte ale acidului *o*-aminobenzoic și triclorometilcarbonatului, respectiv acidului cloroformic, urmată în a doua etapă, la temperaturi mai ridicate, de ciclizarea acestora la sistemul heterociclic al benzoxazindionelor corespunzătoare.

Reactivitatea acizilor antranilici substituiți la nucleul aromatic față de trifosgen a fost studiată calitativ prin spectroscopie de IR. Pentru acizi antranilici substituiți la nucleul aromatic cu substituenții donori de electroni, reacțiile cu trifosgenul efectuate pe acizii 6-metil, 4,5-dimetoxi și 3,4,5-trimetoxi-antranilici au relevat un timp de reacție mai scurt pentru reacția de ciclizare la anhidridele isatoice corespunzătoare. Substituenții puternic atrăgători de electroni grefați pe nucleul aromatic al acidului antranilic scad viteza de reacție a etapei de ciclizare, fapt exemplificat în cazul reacțiilor acizilor 6-fluoro, 5-bromo, 3,5-dibromo, 3,5-dibromo-6-fluoro și 5-nitroantranilici cu trifosgenul, scăderea reactivității fiind semnificativă în cazul acidului 3,5-dibromo-6-fluoro, 3,5-dibromoantranilic și, în mod deosebit, în cazul acidului 5-nitroantranilic, când reacția nu este finalizată nici după 12 ore de reflux și introducerea unui exces de trifosgen pe parcursul sintezei. Reactivitatea scăzută a acestor compuși se reflectă asupra timpului de reacție și randamentelor în anhidridele isatoice corespunzătoare, observându-se valori mai scăzute a randamentelor, de 75 – 90%, comparativ cu valori de peste 90% în cazul derivaților cu substituenți respingători de electroni.

Reacțiile acizilor N-benzil și N-metilantranilici cu trifosgenul decurg cu o viteză de reacție sensibil mai mare decât cele cu acizi antranilici nesubstituiți la gruparea aminică. Viteza mărită a reacției de ciclizare la sistemul heterociclic benzoxazinic al anhidridei isatoice, corelată cu apariția unei benzi de absorbție ce ar putea fi atribuite unor intermediari cu structuri de clorură de carbamoil secundară sau trichlorometil-N-alchil-N-(*o*-carboxi)fenilcarbamat, sugerează atacul moleculei trifosgenului la gruparea aminică a acidului antranilic. Cu toate acestea nu a fost pus în evidență intermediarul de tip izocianat, formarea acestuia fiind imposibilă în cazul intermediarilor carbamici disubstituiți la atomul de azot. Reacția antranilatului de metil cu trifosgenul comportă o cale de reacție diferită și formarea unor intermediari similari cu cei raportați în literatura de specialitate pentru reacția cu fosgenul. În condițiile blocării grupei carboxil prin funcționalizarea acesteia la grupare esterică, singura cale de reacție posibilă, în cazul antranilatului de metil, este atacul moleculei trifosgenului la gruparea aminică, în urma căruia se obține intermediarul *o*-carboximetil-fenilizocianat în echilibru cu cei doi intermediari cu structuri de clorură de carbamoil și trichlorometil-N-fenilcarbamat.

În concluzie, bis(trichlorometil)carbonatul, cunoscut sub denumirea de trifosgen, este un excelent substitut al fosgenului în sintezele de anhidride isatoice, oferind o siguranță deosebită în manipulare, o reactivitate comparabilă cu cea a fosgenului și superioară altor reactivi similari de ciclizare, cum ar fi cloroformiații.

## 2. REACȚII ALE ANHIDRIDELOR ISATOICE CU NUCLEOFILI CU OXIGEN ȘI AZOT

Reacțiile anhidridei isatoice cu reactanți nucleofili cu oxigen și azot decurg cu scindarea heterociclului benzoxazinic al anhidridei isatoice în două moduri. Primul constă în atacul reactantului nucleofil la carbonilul (C4) esteric, mai reactiv, cu formarea derivatului acidului antranilic (esteri și antranilamide) și eliminare de dioxid de carbon, iar al doilea mod constă în atacul reactantului nucleofil la carbonilul (C2) amidic, cu formarea derivatului acidului isatoic (isatoați și acizi *o*-ureidobenzoici). Modul în care are loc scindarea nucleului benzoxazinic, precum și raportul în care se obțin derivații corespunzători, sunt dependente de caracterul nucleofil al reactantului, volumul radicalului hidrocarbonat al acestuia și condițiile de reacție (solvent, catalizator, temperatură).

Astfel, reacțiile anhidridei isatoice cu alcoolii în absența catalizatorului au condus la formarea isatoaților de alchil cu randamente bune, prezența catalizei bazice favorizând formarea antranilaților de alchil cu randamente mai mici decât cele menționate în literatură. Se poate observa că alcoolii primari prezintă o reactivitate mai mare decât alcoolii secundari în reacția cu anhidrida isatoică, atât în prezența, cât și în absența catalizei bazice. De asemenea, după cum era de așteptat, fenolii prezintă o reactivitate mai scăzută decât cea a alcoolilor, reacția cu anhidrida isatoică decurgând cu randamente modeste doar în cataliză bazică.

Dintre reacțiile anhidridei isatoice cu reactanți nucleofili cu azot s-au efectuat reacțiile cu amine alifatic primare, secundare, aromatice și aminoacizi.

Au fost realizate o serie de sinteze cu amine alifatic primare, urmărindu-se influența volumului radicalului hidrocarbonat și a solventului asupra modului de scindare a ciclului benzoxazinic al anhidridei isatoice. În dioxan, la reflux se obține alchilamida, care reacționează în continuare cu anhidrida isatoică conducând la un produs de reacție amorf cu punct de topire ridicat. Într-un amestec de solvenți, conținând apă și dimetilformamidă, în prezența catalizei bazice, la temperaturi scăzute, s-au obținut atât amidele cât și acizii *o*-ureidobenzoici corespunzători. În acest caz se observă faptul că un volum mic al radicalului hidrocarbonat favorizează obținerea amidelor, pe când aminele cu rest alchil voluminos, conduc la acizi *o*-ureidobenzoici. În cazul reacțiilor anhidridei isatoice cu aminele secundare s-au obținut rezultate asemănătoare. Reacțiile cu aminele aromatice au fost urmărite atât în prezența cât și în absența catalizei bazice. În prezența catalizei bazice a hidroxidului de sodiu s-au obținut cu randamente modeste amide și cantități mici de acid *o*-ureidobenzoic, iar în absența catalizatorului se obține acidul *o*-ureidobenzoic cu randamente mai ridicate. Reactivitatea scăzută a aminelor aromatice, similară cu cea a fenolilor, este în concordanță cu previziunile teoretice.

Ca nucleofili cu azot, s-au studiat și reacțiile anhidridei isatoice cu  $\alpha$ -aminoacizi esterificați în vederea protejării grupei aminice a acestora cu restul *o*-aminobenzoic. Reacțiile decurg în dimetilformamidă conducând cu randamente modeste la derivatul de  $\alpha$ -aminoacid protejat, nefiind exclusă ciclizarea acestuia la derivatul benzodiazepinic, reacție favorizată de temperaturi ridicate. În aceste reacții anhidrida isatoică s-a dovedit a avea o reactivitate mai scăzută față de cea prezentată în literatură.

Studiul calitativ prin spectroscopie de IR a reacțiilor *n*-butanolului cu anhidrida isatoică, în prezența și absența catalizei bazice a trietilaminei, a confirmat datele experimentale obținute în sinteze. Alcoolii prezintă o reactivitate scăzută în reacțiile cu anhidrida isatoică. Efectuarea unui studiu preliminar al reacției anhidridei isatoice cu *n*-butanol în dioxan și în prezența catalizei bazice a trietilaminei, la diferite rapoarte molare anhidridă isatoică : *n*-butanol : trietilamină, reacție condusă la temperatura de reflux, a demonstrat că la un raport molar anhidridă isatoică : *n*-butanol : trietilamină de 1 : 1 : 1 conform stoichiometriei, reacția nu are loc. O evoluție semnificativă a reacției, marcată prin scăderea importantă a intensității benzilor de absorbție corespunzătoare anhidridei isatoice, a fost semnalată doar la un raport molar anhidridă isatoică : *n*-butanol de 1 : 100, după 30 minute de reflux, reacția nefiind finalizată nici după 1 oră de reflux la un raport molar de 1 : 200. Aceste observații experimentale au condus la urmărirea reacției utilizând un mare exces de *n*-butanol. Astfel, reacția anhidridei isatoice cu *n*-butanolul într-o soluție de dioxan - *n*-butanol, și în prezența catalizei bazice a trietilaminei, la un raport molar anhidridă isatoică : *n*-butanol : trietilamină de aproximativ 1 : 300 : 1, a condus la formarea unui singur produs de reacție, evidențiat prin prezența benzii corespunzătoare vibrației de valență a grupei carbonil esterice din antranilatul de *n*-butil.

Reacția anhidridei isatoice cu *n*-butanolul într-o soluție de dioxan - *n*-butanol, și în absența catalizei bazice, la un raport molar anhidridă isatoică : *n*-butanol de aproximativ 1 : 300, a condus la formarea a doi produși de reacție, puși în evidență prin prezența benzilor corespunzătoare vibrației de valență a grupei carbonil amidice și carboxilice din isatoatul de *n*-butil și a grupei carbonil esterice din antranilatul de *n*-butil. Intensitatea benzilor confirmă obținerea de isotoați, drept compuși majoritari, în reacția anhidridei isatoice cu alcoolii în absența catalizei bazice.

Aminele prezintă o reactivitate mult mărită față de alcoolii și fenoli în reacțiile cu anhidrida isatoică, confirmând previziunile teoretice. Reacția anhidridei isatoice cu *n*-butilamina în soluție de diclorometan a fost urmărită prin spectroscopie de IR. Astfel, conform stoichiometriei reacției, la un raport echimolar anhidridă isatoică : *n*-butilamină s-a observat formarea a doi produși de reacție, puși în evidență prin prezența benzilor corespunzătoare vibrației de valență a grupei carbonil amidice, respectiv a vibrației de valență carbon-azot asociate cu vibrația de deformare în plan pentru legăturile azot-hidrogen ( $\nu_{C-N} + \delta_{N-H}$ ) din *n*-butil-antranilamidă, formată în urma atacului *n*-butilaminei la carbonilul (C4) esteric al sistemului benzoxazinic din anhidrida isatoică, și a „benzilor ureice II și III” din *N*-butil-*N'*-*o*-carboxifeniluree (acidul *o*-ureidobenzoic) produs de reacție obținut în urma atacului *n*-butilaminei la carbonilul (C2) amidic al sistemului benzoxazinic din anhidrida isatoică. Încă din primele momente ale reacției se observă o scădere însemnată a intensității benzilor de absorbție din anhidrida isatoică corespunzătoare  $\nu_{C=O}$  esteric și  $\nu_{C=O}$  amidic conducând la dispariția acestora după aproximativ cinci minute de reacție la temperatura camerei. Urmărindu-se evoluția în timp a benzilor produșilor de reacție, sinteza poate fi considerată finalizată după aproximativ 30-40 de minute, timp de reacție mai mic de aproximativ 60 de ori comparativ cu reacțiile anhidridei isatoice cu *n*-butanolul în absența catalizei bazice. Condițiile impuse de studiul sistemelor de reacție prin spectroscopie de IR (diluții foarte mari ale reactanților 0,02-0,05 moli/l în solvenți specifici), nu pot fi extrapolate la scara unor sinteze de laborator, fapt care a impus utilizarea unor condiții diferite în reacțiile efectuate cu scop preparativ. Rezultatele obținute în urma studiilor calitative prin spectroscopie de IR au fost în concordanță cu datele experimentale obținute din sinteze.

### 3. SINTEZE DE N-CARBOXIANHIDRIDE

Studiile calitative efectuate prin spectroscopie de IR asupra sintezelor de N-carboxianhidride din  $\alpha$ -aminoacizi și trifosgen în 1,4-dioxan, indică o cale de reacție „neobișnuită” marcată de absența formării intermediarului izocianat pe parcursul reacției, intermediar pus în evidență în cazul reacției trifosgenului cu esterii metilici ai  $\alpha$ -aminoacizilor. Această cale de reacție se explică prin blocarea reactivității grupei aminice sub formă de clorhidrat al  $\alpha$ -aminoacidului și favorizarea atacului hidroxilului grupei carboxilice la atomul de carbon central din molecula trifosgenului. Mecanismul de reacție propus indică o cale de reacție ce implică, într-o primă etapă, atacul nucleofil al hidroxilului grupării carboxilice al aminoacidului asupra grupei carbonil din molecula trifosgenului cu obținerea unor intermediari cu structură de anhidride mixte ale  $\alpha$ -aminoacidului și trichlorometilcarbonatului, respectiv acidului cloroformic, urmată, în a doua etapă la temperaturi mai ridicate, de ciclizarea acestora la sistemul heteropentaciclic al N-carboxianhidridelor corespunzătoare.

În cazul derivatizării grupei carboxil prin esterificare, reacția esterilor metilici ai  $\alpha$ -aminoacizilor, care au grupa carboxilică protejată, poate decurge printr-un atac nucleofil al grupei aminice la grupa carbonil din molecula trifosgenului. Practic, la temperatura de 20°C, reacția este blocată prin protonarea grupei aminice din esterul metilic al  $\alpha$ -aminoacidului, fapt observat experimental prin absența unor modificări a intensității benzii de absorbție corespunzătoare trifosgenului. Prin ridicarea temperaturii sistemului de reacție la temperatura de reflux are loc disocierea clorhidratul esterului metilic al  $\alpha$ -aminoacidului prin solubilizare în mediul de reacție și reacția acestuia cu trifosgenul, evidențiată de prezența unor benzi de absorbție specifice intermediarilor cu structuri de trichlorometilcarbamat sau clorură de carbamoil în echilibru cu un intermediar cu structură de izocianat, nefiind însă observată ciclizarea acestuia din urmă la N-carboxianhidridă.

Din punct de vedere cantitativ, randamentele de reacție sunt comparabile cu cele prezentate în literatură întâmpinându-se însă dificultăți la purificarea compușilor obținuți în stare brută datorită reactivității deosebite a acestora. N-Carboxianhidridele se autopolimerizează în prezența urmelor de apă și de acizi la oligopeptide, compuși evidențiați în urma analizelor produșilor de reacție prin TLC și prin spectroscopie de IR. Aceste studii au condus la elucidarea mecanismului și stabilirea condițiilor de reacție în sintezele de N-carboxianhidride din trifosgen și  $\alpha$ -aminoacizi, realizându-se totodată și corelații între structură și reactivitatea sistemelor de reacție studiate.

### 4. SINTEZE DE CARBONAȚI SIMETRICI ȘI MICȘTI

Comparativ cu sintezele de carbonați micști din metilcloroformiat și butanoli, studiile reacțiilor de sinteză indică conversii mai bune în carbonați micști pentru reacția trifosgenului cu metanol, într-o primă etapă, și izomeri ai butanolului, în a doua etapă de reacție. Sistemul de reacție este mult complicat datorită prezenței celor doi intermediari de reacție: trichlorometilmetilcarbonatul și metilcloroformiatul, a căror reactivitate este comparabilă. Studiile prin spectroscopie de IR indică o reactivitate scăzută a trichlorometilmetilcarbonatului față de metanol, la temperaturi ordinare în absența catalizei bazice, chiar și în cazul unui exces de metanol. A doua etapă de reacție, ce implică reacția celor doi intermediari cu izomeri ai butanolului în exces și în prezența catalizei bazice, este însoțită de reacții de transterificare care scad semnificativ randamentele în carbonați micști, obținându-se cantități importante de carbonați simetrici. O contribuție importantă a reacțiilor de transterificare la obținerea carbonaților simetrici a fost semnalată îndeosebi în cazul reacțiilor metilcloroformiatului cu izomeri ai butanolului.

Conversii mai bune în carbonați micști au fost raportate în literatura de specialitate în varianta de sinteză ce implică reacția dintre un cloroformiat cu radical alchil mai voluminos și un alcool inferior, caz în care reacția de transterificare cu obținerea carbonatului simetric are o contribuție mai redusă.

Pentru obținerea metil-butilcarbonaților s-au utilizat două variante de sinteză. Prima urmărit sinteza n-butilcloroformiaților prin reacția trifosgenului cu izomeri ai butanolului în

prezența catalizei bazice a piridinei și izolarea acestora, într-o primă etapă, urmată de reacția cu metanol în a doua etapă. A doua metodă a urmărit influența prezenței sau absenței catalizei bazice și a temperaturii în reacția trifosgenului cu n-butanolul fără izolarea n-butilcloroformiatului, într-o primă etapă, urmată de reacția cu metanol în a doua etapă. Prima variantă de sinteză a condus, în urma încercărilor de izolare a butilcloroformiaților prin distilare în vid, la un amestec de cloroformiați și dibutilcarbonați. Carbonații simetrici se regăsesc în cantități mari în produșii de reacție obținuți în urma reacției cloroformiaților impuri cu metanolul.

În sintezele de metil-butilcarbonat din trifosgen și butanol, într-o primă etapă, și metanol, în a doua etapă de reacție, conversiile cele mai bune în metil-butilcarbonat s-au obținut în varianta de sinteză fără izolarea cloroformiatului de butil și în absența catalizei bazice a trietilaminei. Reacția de transesterificare are o contribuție mai scăzută la obținerea carbonatului simetric, dibutilcarbonatul, comparativ cu prima metodă de sinteză efectuată. Astfel la un raport molar între reactanți de trifosgen : n-butanol : metanol de 1,1 : 3 : 9, în absența catalizei bazice a trietilaminei, la un timp de reacție de 24 ore la temperatura de 0-5°C pentru prima etapă de reacție, respectiv de 240 ore la temperatura camerei pentru a doua etapă a reacției, în urma distilării fracționate a masei de reacție, s-a obținut o conversie de aproximativ 80% în metil-butilcarbonat pentru două dintre principalele fracțiuni colectate la distilare. În aceste fracțiuni dibutilcarbonatul s-a regăsit într-o cantitate de aproximativ 1%, ceea ce indică o selectivitate bună a metodei de sinteză utilizate în carbonatul mixt.

Dacă bis(triclorometil)carbonatul este un excelent substitut al fosgenului în sintezele de anhidride isatoice, utilizarea sa în sinteze de cloroformiați și carbonați micști a ridicat probleme legate de prezența în sistemul de reacție a doi intermediari: triclorometil-alchilcarbonatul și alchilcloroformiatul, cu o reactivitate comparabilă. Evoluția intermediarului triclorometil-alchilcarbonat spre produșii de reacție conduce la un amestec de carbonat mixt și simetric, a căror separare prin distilare s-a dovedit a nu fi pe deplin satisfăcătoare. În plus, reacțiile de transesterificare favorizate în cataliză bazică vor conduce la cantități importante de carbonați simetrici, scăzând sensibil selectivitatea sintezelor în carbonați micști. Reacția de transesterificare poate constitui ea însăși o metodă de sinteză a carbonaților simetrici și micști, pornind de la dimetilcarbonat și alcoolii în prezența catalizatorilor bazici.

## 5. SINTEZE DE CARBONAȚI SIMETRICI ȘI MICȘTI PRIN REACȚIA DE TRANSESTERIFICARE A DIMETILCARBONATULUI CU BUTANOLI

Reacția de transesterificare poate constitui o metodă de sinteză a carbonaților simetrici și micști pornind de la dimetilcarbonat și alcoolii în prezența catalizatorilor bazici. În absența catalizatorilor, în funcție de reactivitatea alcoolului, reacția decurge cu viteze mici sau nu are loc. Astfel, pentru catalizatorul utilizat în aceste sinteze (trietilamina), reacția de transesterificare a dimetilcarbonatului cu terț-butanolul nu a avut loc.

S-au studiat influența radicalului hidrocarbonat și raportul molar reactanți - catalizator pentru reacțiile de sinteză a carbonaților micști și simetrici prin transesterificarea dimetilcarbonatului cu butanoli. În toate sintezele, indiferent de raportul molar dimetilcarbonat : butanoli : trietilamină se obține carbonatul mixt, metil-butilcarbonatul. Acesta este un intermediar, și conversia sa în dibutilcarbonat este favorizată de excesul de butanol, utilizarea unei cantități mari de trietilamină și un timp îndelungat de reacție la temperatură de reflux. În condițiile menționate anterior, prin conversia totală a dimetilcarbonatului s-a obținut dibutilcarbonatul pur cu un randament de 72%.

Pentru reacțiile studiate, o conversie maximă a dimetilcarbonatului în metil-butilcarbonat a fost realizată la un raport molar dimetilcarbonat : n-butanol : trietilamină de 1 : 3 : 0,1 după trei ore de reflux. Prin distilarea în vid a produșilor reacției de transesterificare s-au obținut doar fracții îmbogățite de n-butanol și metil-butilcarbonat, datorită formării unui amestec azeotrop între produșii de reacție. Distilarea la presiune atmosferică conduce la carbonat simetric prin favorizarea reacției de transesterificare a carbonatului asimetric la cel simetric, reacție catalizată de prezența trietilaminei.



## CAPITOLUL V - BIBLIOGRAFIE

- Adams, R.; Snyder, H.R. *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 1411 (1938).
- Alhede, B.; Neuhold, K.: Aktieselskabet Gea, South Africa Patent 68 04 065 (1969); [*Chem. Abstr.* **72**, 12408 (1970)].
- Almond, M.R.; Lowen, G.T.; Martin, G.E.; Rideout, J.L. *Nucleosides Nucleotides* **12**, 905 (1993).
- Archer, J.D.; Barker, A.J.; Smalley, R.K. *J. Chem. Soc.*, 1169 (1973).
- Armarego, W.L.F. *J. Chem. Soc.*, 2697 (1961).
- Arya, V.P.; Dave, K.G.; Khadse, V.G.; Shenoy, S.J. *Indian J. Chem., Sect. B* **14**, 879 (1976); [*Chem. Abstr.* **87**, 68274 (1977)].
- Atreyi, M.; Rao, V.R.; Kumar, S. *Biopolimers* **22**, 747 (1983).
- Avram, M. *Chimie organică*, vol **2**. Ed. Academiei R.S.R., București, 276 (1983).
- Avram, M.; Mateescu Gh.D. *Spectroscopia în Infraroșu - Aplicații în Chimia Organică*, Ed. Tehnică, București, 519, (1966).
- Bacaloglu, R. Ph.D.Thesis, Polytechnic Institute "Traian Vuia" Timișoara - România (1968).
- Bacaloglu, R.; Cotarcă, L.; Marcu, N.; Tărnăveanu, A. *J. Prakt. Chem.* **327**, 881 (1985).
- Bacaloglu, R.; Cotarcă, L.; Marcu, N.; Tărnăveanu, A.; Ionescu, M.; Georgescu, E.I., Rom. Pat. 88333; 88608, (1985).
- Bacaloglu, R.;Csunderlik, C. *Curs de chimie organică*, vol. **4**, Lito I.P.T.V.T., 680 (1980).
- Baker, B.R.; Querry, M.V.; Kadish, A.F.; Williams, J.H. *J. Org. Chem.* **17**, 35 (1952).
- Barcza, S.; Coppola, G.M.; Shapiro, M.J. *J. Heterocycl. Chem.* **16**, 439 (1979).
- Barker, A.J.; Paterson, T.McC.; Smalley, R.K.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2203 (1979).
- Barton, D.; Ollis, W.D. *Comprehensive Organic Chemistry*, vol. **2**. Pergamon Press, 1067 (1979).
- Bauer, L.; Miarka, S.V. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1983 (1957).
- Bayer & Co., DRP 114025, (1900); [*Chem.Zentralbl.*, **II**, 930 (1900)]; Bayer & Co., DRP 121223, (1901); [*Chem.Zentralbl.*, **II**, 69 (1901)].
- Beckwith, A.L.J.; Hickman, R.J. *J. Chem. Soc. C*, 2756 (1968).
- Beckwith, A.L.J. Ger. Offen. 1,926,475 (1969) [*Chem. Abstr.* **74**, 76430 (1971)]; Beckwith, A.L.J., Sherwin Williams Co., U.S. Patent 3,947,416 (1976) [*Chem. Abstr.* **85**, 33073 (1976)].
- Blacklock, T.J.; Hirschmann, R.; Veber, D.F. *The Peptides*, vol. **9**, Academic Press New, York, 39 (1987).
- Blahak, J.; Mueller, E.; Richert, K.H. U.S. Patent 4,016,143 (1977); [*Chem. Abstr.* **87**, 6854 (1977)].
- Bloom, S.M.; Fasmann, G.D.; Delozc, C.; Blout, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 458 (1962).
- Bock, M.G.; DiPardo, R.M.; Pitzenberger, S.M.; Steven, M.; Homnick, C.F.; Springer, J.P.; Freidinger, R.M. *J. Org. Chem.* **52**(8), 1644 (1987).
- Boettcher, A.; Henkelmann, J. Ger. Offen DE 3844443, (1900); [*Chem. Abstr.* **114**, 6031 (1991)].
- Bredt, J.; Hof, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **33**, 27 (1900).
- Brenner, M.; Huber, W. *Helv. Chim. Acta* **36**(5), 1109 (1953).
- Brunelle, D.J.; Shannon, T.G. *Macromolecules* **24**, 3035 (1991).
- Bucholtz, B. Ger. Offen. DE 4005415 (1990); [*Chem. Abstr.* **115**, 208907 (1991)].
- Bunnett, J.F.; Naff, M.B. *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 4001 (1966).
- Burk, R.M.; Krauss, A.H.; Woodward, D.F. US 5416106 A (1995); [*Chem. Abstr.* **123**, 169428 (1995)].
- Burk, R.M.; Roof, M.B. *Tetrahedron Lett.* **34**(3), 395 (1993).
- Cagnon, G.; Piteau, M.; Senet, J.-P.; Olofson, R.A.; Martz, J.T. (SNPE) E.P. 40153 (1981); [*Chem. Abstr.* **96**, 142281 (1982)]; US 4592872 (1986); US 4592874 (1986).

- Callaghan, T.A.; Takakuwa, K.; Paul, D.R.; Padwa, A.R. *Polymer* **34**, 3792 (1993).
- Carambateas, P.M.; Harris, L.S. *J. Med. Chem.* **9**, 6 (1966).
- Carambateas, P.M.; Sterling Drug Inc., U.S. Patent 3.732.212 (1973); [*Chem. Abstr.* **79**, 42570 (1973)]; U.S. Patent 3.860.600 (1975); [*Chem. Abstr.* **83**, 58892 (1975)].
- Casadio, S.; Cousse, H.; Mouzin, G. Fr. Demande 2,398,734 (1979); [*Chem. Abstr.* **91**, 193195 (1979)].
- Castel, R.N.; Adachi, K.; Guither, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2**, 459 (1965).
- Chattaway, F.D.; Saerens, E. *J. Chem. Soc.* **117**, 709 (1920).
- Choi, D.H.; Zand, R. *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Sci. Technol., Sect. A*, **237**, 9 (1993).
- Chopin, A.R.; Rogers, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2967 (1948).
- Clark, R.H.; Wagner, E.C. *J. Org. Chem.* **9**, 55 (1944).
- Coghlan, M.J.; Calley, B.A. *Tetrahedron Lett.* **30**, 2033 (1989).
- Coppola, G.M.; Mansakhani, R.I. *J. Heterocycl. Chem.* **15**, 645, 1169 (1978).
- Coppola, G.M. *J. Heterocycl. Chem.* **16**, 897 (1979).
- Coppola, G.M. *Synthesis* **7**, 505 (1980).
- Cotarcă, L. Ph.D. Thesis, Polytechnic Institute "Traian Vuia" Timișoara - România (1984).
- Cotarcă, L.; Bacaloglu, R.; Csunderlik, C.; Marcu, N.; Tărnăveanu, A. *J. Prakt. Chem.* **329**, 1052 (1987).
- Cotarcă, L.; Csunderlik, C.; Novac, A. *Chem. Bull. Polytechn. Inst. Timișoara* **32**, 53 (1987); [*Chem. Abstr.* **109**, 92259 (1987)].
- Cotarcă, L.; Delogu, P.; Nardelli, A.; Sunjic, V. *Synthesis* **5**, 553 (1996).
- Cotarcă, L.; Novac, A. *Chem. Bull. Polytechn. Inst. Timișoara* **33**, 71 (1988).
- Councler, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **13**, 1697 (1880).
- Cousse, H.; Mouzin, G. Fr. Demande 2,398,742 (1979) [*Chem. Abstr.* **91**, 140836 (1979)]; 2,398,719 (1979) [*Chem. Abstr.* **91**, 157457 (1979)].
- Coyne, W.E.; Cusic, J.W. *J. Med. Chem.* **11**, 1208 (1968).
- Crabtree, E.V.; Cramer, D.M.; Murr, B.L. *J. Org. Chem.* **43**(2), 268 (1978).
- Crabtree, E.V.; Smalley, R.K.; Suschitzky H. *J. Chem. Soc. C*, 2730 (1968).
- Csunderlik, C.; Milea, M.; Simon, M. *A 23-a Sesiune de Comunicări Științifice a C.C. Oltchim S.A. Rm. Vâlcea, Coll. Vol. 1*, 63 (1997); Csunderlik, C.; Milea, M.; Simon, M. *A 24-a Sesiune de Comunicări Științifice a C.C. Oltchim S.A. Rm. Vâlcea*, 74 (1998); Csunderlik, C.; Milea, M.; Petrean, A.; Panaitescu, M.; Simon, M. *A 25-a Sesiune de Comunicări Științifice a C.C. Oltchim S.A. Rm. Vâlcea, PS1 – 51* (1999).
- Curtius, T.; Semper, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46**, 1162 (1913).
- Cusic, J.W., Searle, G.D. & Co. U.S. Patent 3,509,149 (1970); [*Chem. Abstr.* **73**, 3931 (1970)].
- Daly, W.H.; Poche, D. *Tetrahedron Lett.* **29**(46), 5859 (1988).
- Davies, W.H. *J. Chem. Soc.*, 1327 (1951).
- Desspri, E.; Yeap, K.; Tirell, D. *Polym. Prep.* **36**(1), 536 (1995); [*Chem. Abstr.* **123**, 314497 (1995)].
- DiBiase, S.A.; Gokel, G.W. *J. Org. Chem.* **43**, 447 (1978).
- Doleschall, G.; Lempert, K. *Tetrahedron* **25**, 2539 (1969).
- Eckert, H. Ger. Offen. DE 3440141. (1986); [*Chem. Abstr.* **106**, 4294 (1987)]; Eckert, H.; Gruber, B.; Dirsch, N. PCT/EP98/05693 WO 99/14159A1 (1998); German Patent DE 19740577A1 (1999), [*Chem. Abstr.* **130**, 211406 (1999)].
- Eckert, H.; Forster, B. *Angew. Chem.* **99**, 922 (1987); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26**, 894 (1987).
- Eddy, F.D.; Vaughan, K.; Stevens, M.F.G. *Can. J. Chem.* **56**, 1616 (1978).
- Ege, G. *Angew. Chem.* **77**, 723 (1965); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **4**, 699 (1965); Ege, G. Beisiegel, E. *Angew. Chem.* **80**, 316 (1968); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **7**, 303 (1968); Ege, G. *Chem. Ber.* **101**, 3079 (1968); Ege, G.; Pasedach, F. *Chem. Ber.* **101**, 3089 (1968).
- Erdmann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **32**, 2159 (1899).
- Falb, E.; Nudelmann, A.; Hassner, A. *Synth. Commun.* **23**(20), 2389, 2841 (1993).
- Farthing, A.C. *J. Chem. Soc.*, 3113 (1950).
- Finger, H. *J. Prakt. Chem.* [2] **48**, 92 (1893).

- Foster, C.H.; Elam, E.U. *J. Org. Chem.* **41**, 2646 (1976); Foster, C.H.; Eastman Kodak Co., U.S. Patent 3,985,749 (1976); [*Chem. Abstr.* **86**, 43733 (1977)].
- Friedländer, P.; Wleügel, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **16**, 2227 (1883).
- Fuchs, R. *Chem. Ber.* **55**, 2943 (1922).
- Fuller, W.D.; Cohen, M.P.; Shabankareh, M.; Blair, R.K. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 7414 (1990).
- Fuller, W.D.; Verlander, M.S.; Goodman, M. *Biopolimers* **15**, 1869 (1976).
- Garcia, E.E.; Arfai, A.; Fryer, R.I. *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 1161 (1970).
- Gates, M. *J. Org. Chem.* **45**, 1675 (1980).
- Gauthier, P.; Gros, P.; Le Perchec, P.; Senet, J.-P. *Bull. Soc. Chim.* **130**, 554 (1993); Gauthier, P.; Senet, J.-P.; Malfroot, T.; Wolf, P. (SNPE) EP 213976 (1985); Gauthier, P.; Malfroot, T.; Senet, J.-P.; Wolf, P. (SNPE) US 4806286 (1989); Gauthier, P.; Malfroot, T.; Senet, J.-P. (SNPE) FR 2605317 (1988); [*Chem. Abstr.* **110**, 74835 (1989)]; Gauthier, P.; Gros, P.; Le Perchec, P.; Senet, J.-P. (SNPE) EP 545774 (1993); [*Chem. Abstr.* **119**, 203156 (1993)]; US 5348923 (1994).
- Geckeler, K.; Metz, J. *Arch. Pharm.* **13**, 842 (1979).
- Gmelin Handbuch der Anorganischen Chemie, 8<sup>th</sup> Edit., *Kohlenstoff. Teil D3: Kohlenstoff-Halogen-Verbindungen (Fortsetzung)*, Springer-Verlag, Berlin, 47 (1976).
- Gogerty, J.H.; Griot, R.G.; Habeck, D.; Iorio, L.C.; Houlian, W.J. *J. Med. Chem.* **20**, 952 (1977).
- Goldhamer, D.L.; Onyszkewycz, M.; Wilson, A. *Tetrahedron Lett.*, 4077 (1968).
- Gomblér, W. *Spectrochim. Acta*, Part A, **37**, 57 (1981).
- Gottos, M.W. WO 9317019 A1, (1993); [*Chem. Abstr.* **120**, 54460 (1994)].
- Greber, G.; Kricheldorf, H.R. *Angew. Chem.* **80**, 1029 (1968).
- Greenstein, J.P.; Winitz, M. *Chemistry of the Amino Acids*, John Wiley & Sons, New York, vol. **2**, 861 (1961).
- Grieco, P.A.; Collins, J.L.; Moher, E.D.; Fleck, T. J.; Gross, R.S. *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 6078 (1993).
- Grignard, V.; Rivat, G.; Urbain, E. *Ann. Chim.* (**9**), t. XIII, 229 (1920).
- Haggin, J. *Chem. Eng. News* **64**, 7 (1986).
- Hales, J.L.; Jones, J.I.; Kynastin, W. *J. Chem. Soc.*, 618 (1957).
- Hall, R.W.; Bernhardt, F.C.; Beam, C.F. *J. Heterocycl. Chem.* **15**, 495 (1978).
- Hardtmann, G.E.; Koletar, G.; Pfister, O.R. *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 565 (1975).
- Hardy, E.E. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 2<sup>nd</sup> Edit., Wiley, New York, **17**, 416 (1982).
- Hasimoto, Y.; Imanishi, Y. *Biopolimers* **20**, 488 (1981).
- Haucke, G.; Siedel, B.; Grannes, A. *J. Photochem.* **37**(1), 139 (1987).
- Hegarty, A.F. *Comprehensive Organic Chemistry*, Wiley, New York, Vol. **2**, 1075 (1972).
- Hegarty, A.F.; Ahern, E.P.; Frost, L.N.; Hegarty, C.N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **11**, 1935 (1990).
- Heilbron, I.M.; Kitchen, F.N.; Parkes, E.B.; Sutton, G.D. *J. Chem. Soc.* **127**, 2167 (1925).
- Heiman, D.H. *J. Heterocycl. Chem.* **15**, 1131 (1978).
- Heindel, N.D.; Fives, W.P.; Lemke, T.F.; Carrano, R.A. *J. Pharm. Sci.* **60**, 703 (1971).
- Henschel, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **36**, 316 (1887); Henschel, W. *J. Prakt. Chem.* **36**, 99, 305, 468 (1887).
- von Heyden, DRP 109923, (1900); [*Chem. Zentralbl.* **II**, 460 (1900)].
- Hill, D.R.; Shire, W.A.; Maumee Chemical Co. U.S. Patent 3,324,119 (1967) [*Chem. Abstr.* **68**, 2904 (1968)]; French Patent 1,500,957 (1967) [*Chem. Abstr.* **70**, 11707 (1969)].
- Hirose, N. *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 1005 (1973).
- Hirschmann, R.; Schwam, H.; Strachan, R.G.; Schoenwaldt, E.F.; Barkemeyer, H.; Miller, S.M.; Conn, J.B.; Garky, V.; Veber, D.F.; Benkewalter, R.G. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2746 (1971).
- Hoesch, L.; Dreiding, A.S. *Helv. Chim. Acta* **58**, 980, 998 (1975).
- Hood, H.P.; Murdock, H.R. *J. Phys. Chem.* **23**, 498 (1919).
- Horwell, D.C.; Hughes, J.; Hunter, J.; Pritchard, M.C.; Richardson, R.S.; Roberts, E.; Woodruff, G.N. *J. Med. Chem.* **34**, 404 (1991).
- Hurd, C.D.; Buess, C.M.; Bauer, L. *J. Org. Chem.* **17**, 865 (1952).
- Iwakura, Y.; Uno, K.; Kang, S. *J. Org. Chem.* **31**, 142 (1966).

- Jacobs, R.L. *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 1337 (1970).
- Jochims, J.; Hehl, S.; Herzberger, S. *Synthesis*, 1128 (1990).
- Johne, S.; Süsse, M.; Jung, B. *Pharmazie* **33**, 299, 821 (1978).
- Jones, S.A.; Jersak, U., BASF A.G., Ger. Offen. 3,909,142 (1989) [*Chem. Abstr.* **114**, 163764 (1990)].
- Kang, S.K.; Jeon, J.H.; Nam, K.S.; Park, C.H.; Lee, H.W. *Synth. Commun.* **24**, 305 (1994); CC/LS, MU873-004 (1994).
- Kappe, T.; Dtdlbauer, W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **28**, 127 (1981).
- Kappe, T.; Ziegler, E. *Monatsh. Chem.* **95**, 415 (1964); **98**, 214 (1967).
- Karigome, K.; Yazawa, H.; Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japanese Patent 74/25,277 (1974); [*Chem. Abstr.* **82**, 140192 (1975)].
- Karrer, P.; Diechmann, G.H.; Haebler, W.T. *Helv. Chim. Acta* **7**, 1031 (1924).
- Kashino, S.; Nakashima, S.; Haisa, M. *Acta Crystallogr. B* **34**(7), 2191 (1978).
- Kim, D.H. *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 1323 (1975).
- Kim, D.H.; American Home Prod. Corp. U.S. Patent 3,904,603 (1975); [*Chem. Abstr.* **83**, 193413 (1975)]; Kim, D.H.; American Home Prod. Corp. U.S. Patent 3,925,361 (1975); [*Chem. Abstr.* **84**, 105665 (1976)].
- Kircheldorf, H.L.; Lubbers, D. *Macromolecules* **23**, 2656 (1990).
- Kling, A.; Florentin, D.; Jacob, E. *Ann. Chim.* (**9**), t. XIV, 189 (1920).
- Klopman, G. *Chemical Reactivity and Reaction Paths*, Wiley Interscience, New York, (1974).
- Koiwa, J.; Tatsukawa, K.; Miiike, M.; Teranasaki, M.; Fujimoto, Y. *Synth. Org. Chem. Jpn.* **33**, 628 (1975).
- Kolbe, H. *J. Prakt. Chem.* [2] **30**, 84,124,467 (1884).
- Kommander, A.A.; Hodginson, I. ; Imp. Chem. Ind., Ltd. British Patent 1,436,810 (1976); [*Chem. Abstr.* **85**, 192397 (1976)].
- Kotz, R.; Roestemadji, J.; Mobashery, S. *J. Org. Chem.* **59**, 2913 (1994).
- Koul, A.K.; Bachhavat, J.M.; Prashord, J.B.; Ramegorvda, S.N.; Mathur, N.K. *Tetrahedron* **29**(I), 625 (1973).
- Kozyukov, V.R.; Mironova, N.V.; Mironov, V.F. *Zh. Obshch. Khim.* **49**(4), 748 (1979) [*Chem. Abstr.* **91**, 20592 (1979)].
- Krebs, K.W.; Metzger C.; Bayer A.G., Ger. Offen. 2,719,020 (1978); [*Chem. Abstr.* **90**, 71928 (1979)].
- Kricheldorf, H.R.  *$\alpha$ -Aminoacid-N-Carboxy-Anhydride and Related Heterocycles*, Springer-Verlag, Berlin, 3 (1987).
- Kricheldorf, H.R.; Greber, G. *Chem. Ber.* **104**, 3131, 3168 (1971); Kricheldorf, H.R.; Greber, G. *Makromol. Chem.* **173**, 13 (1973).
- Kukla, M.J.; Breslin, H.J.; Diamond, C.J.; Grous, P.P. *J. Med. Chem.* **34**(11), 3187 (1991).
- Kurihara, M.; Yoda, N. *Tetrahedron Lett.*, 2597 (1965); *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **39**, 1942 (1966).
- Kurita, D.; Matsumara, T.; Iwakura, Y. *J. Org. Chem.* **41**, 2070 (1976).
- Kurita, K.; Iwakura, Y. *Org. Synth.* **59**, 195 (1980).
- Kuwazuka, T.; Watanabe, S.; Tanaka, Y. JP 05125065 A2, (1992); [*Chem. Abstr.* **119**, 180769 (1993)].
- LeFevre, J.W. *J. Chem. Educ.* **67**, A 278 (1990).
- Leuchs, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **39**, 857 (1906); **40**, 3135 (1907).
- Liu, T.; Jiang, Y.; Wang, Z. *Huaxue Shiji* **16**(6), 381 (1994); [*Chem. Abstr.* **122**, 213595 (1995)].
- Longley, K.L.; Hathaway, S.J. General Electric Co., U.S. Patent 5,231,149 (1991); [*Chem. Abstr.* **120**, 9223 (1994)].
- Maligres, P.E.; Nicolau, K.C.; Wrasidio, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **3**, 1051 (1993).
- Manasse, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **40**, 3235 (1907).
- Marotta, D. *Gaz. Chim. Ital.* **59**, 955 (1929).
- Matsuo, S.; Horikawa, Y. JP 06025400 (1933); [*Chem. Abstr.* **121**, 84306 (1994)].
- Matzner, M.; Kurkky, R.P.; Kotter, R.J. *Chem. Rev.* **64**, 645 (1964).
- McKee, R.L.; McKee, M.K.; Bost, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 940 (1947).

- Melnikov, N.N. *Voennaya Khim.*, 2 (1934); [*Chem. Abstr.* **30**, 4152. (1935)].
- Metz, G.; Specker, M.; Ger. Offen. (DOS) 2,730,174 (1979); [*Chem. Abstr.* **91**, 107816 (1979)].
- Meyer, E. *J. Prakt. Chem.* [2] **30**, 484 (1884); Meyer, E.; Bellmann, T. *J. Prakt. Chem.* [2] **33**, 18 (1886).
- Meyer, J.F.; Wagner, E.C. *J. Org. Chem.* **8**, 239 (1943).
- Milea, M.; Csunderlik, C.; Topârceanu, M.; Peter, F.; Novac, A. *Chem. Bull. Tech. Univ. Timișoara* **38**(52), 93 (1993); Milea, M.; Csunderlik, C.; Fota, D. *Chem. Bull. "Politehnica" Univ. Timișoara* **42**(56), 107 (1997); Milea, M.; Simon, M.; Csunderlik, C. *Al XXVI-lea Simpozion Național de Chimie*, PS1-58 (2000).
- Mingotaud, A.F.; Florentin, D.; Marquet, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **129**, 557 (1992); Mingotaud, A.F.; Patterson, L.K.J. *Colloid. Interface Sci.* **157**, 135 (1993).
- Mobashery, S.; Johnston, M. *J. Org. Chem.* **50**, 2200 (1985).
- Mohr, E. *J. Prakt. Chem.* [2] **79**, 281 (1909).
- Müller, P.R.M. „*Triphosgene: A Solid Substitute for Phosgene in Organic Chemistry*”, Phase Separations Ltd., Clwyd (1994).
- Murray, A.W.; Vaughan, K. *J. Chem. Soc. C*, 2070 (1970).
- Nabih, I.; Abbasi, M. *J. Pharm. Sci.* **60**, 1251 (1971).
- Nenișescu, C.D. *Chimie organică*, vol. **1**, ed. a VII-a Ed. Didactică și Pedagogică București, 846 (1974).
- Niementowski, S.; Rozanski, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **22**, 1672 (1889).
- O'Neil, B.T. Eur. Pat. Appl. EP 370686, (1990); [*Chem. Abstr.* **113**, 191182 (1990)].
- O'Sullivan, D.G.; Sadler, P.W. *J. Chem. Soc.*, 2839 (1957).
- Ossenbeck, A.; Tietze, E. Ger. Offen. 500916, (1928); *British Patent* 311336 (1930); [*Chem. Abstr.* **24**, 4793 (1930)].
- Oya, M.; Katakai, R.; Nakai, H. *Chem. Lett.*, 1143 (1973); Oya, M.; Takahashi, T. *J. Polym. Sci. Chem. Ed.* **20**, 529 (1982).
- Parkington, M.J.; Seddon, K.N.; Ryan, T.A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1823 (1989).
- Pasquato, L.; Modena, G.; Cotarcă, L.; Delogu, P.; Mantovani, S. *J. Org. Chem.* **65**(24), 8224 (2000).
- Patchornik, A.; Silla, M.; Katchalski, E. *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 299 (1954).
- Pater, R. *J. Heterocycl. Chem.* **8**, 699 (1971).
- Peet, N.P.; Sunder, S. *J. Heterocycl. Chem.* **13**, 967 (1967); Peet, N.P.; Sunder, S. *J. Org. Chem.* **39**, 1931 (1974); Peet, N.P.; Sunder, S.; Braun, W.H. *J. Org. Chem.* **41**, 2728 (1976).
- Pena, M.R.; Stille, J.K. *Tetrahedron Lett.* **28**(52), 6573 (1987).
- Petersen, S., Houben-Weil *Methoden der Organischen Chemie*, vol. **VIII**, 101, 112, 113 (1959).
- Pitzenberger, S.M.; Merck and Co. Inc., U.S. Patent 4,576,750 (1985); [*Chem. Abstr.* **105**, 42855 (1986)].
- Poche, D.S.; Daly, W.H.; Russo, P.S. *Macromolecules* **28**, 6745 (1995); [*Chem. Abstr.* **123**, 340868 (1995)].
- Quadbeck-Seeger, H.J.; Tonne, P.; BASF A.G. Ger. Offen. 2.346,308 (1975); [*Chem. Abstr.* **83**, 4335 (1975)].
- Quast, H. *Chem. Ber.* **124**, 849 (1991).
- Quirk, R.P.; Wang, Y. *Polym. Int.* **31**, 51 (1993); Quirk, R.P.; Wang, Y.; Lynch, T. *Polym. Prep.* **33**, 604 (1992).
- Rao, Y.R.; Bapuji, M.; Mahapatra, S.N. Indian Patent 150,839 (1979); [*Chem. Abstr.* **99**, 158452 (1983)].
- Reisch, J.; Usifoh, C.O.; Oluwadiya, J.O. *J. Heterocycl. Chem.* **26**(5), 1495 (1989).
- Reissenweber, G., BASF A.G. Ger. Offen. 2,925,175 (1979); [*Chem. Abstr.* **94**, 175135 (1981)].
- Reissenweber, G.; Mangold, D. *Angew. Chem.* **92**(3), 196 (1980).
- Rivero, I. A.; Somanathan, R.; Hellberg, L. H. *Synth. Commun.* **25**, 2185 (1995); CC/LS, RA445-0016 (1995).
- Röse, B. *Ann.* **205**, 227 (1880).
- Rupe, H.; Keraten, L. *Helv. Chim. Acta* **9**, 578 (1926).
- Ryan, T.A.; Ryan, C.; Seddon, E.A.; Seddon, K.R. *Phosgene*, Elsevier, 79,267,411,540 (1996).

- Santilli, A.A.; Osdene, T.S. *J. Org. Chem.* **29**, 2717 (1964).
- Schmidt, G. *J. Prakt. Chem.* [2] **36**, 370 (1886).
- Schneider, W.; Diller, W. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 5<sup>th</sup> Edit., (Elders. Eds.B.; Hawkins, S.; Schulz, G.), VCH, Weinheim(Germany), **A19**, 411 (1991).
- Schnell, H. (Farbenfabriken Bayer AG) *Chemistry and Physics of Polycarbonates*: Interscience Publishers, New York, vol. **9**, 91 (1964).
- Schultz, A.G.; McCloskey, P.J.; Patrick, J.; Sundararaman, P.; Springer, J.P. *Tetrahedron Lett.* **26**(13), 1619 (1985).
- Scouten, W. H.; Dvorak, M. *Annals of the New York Academy of Sciences* **750**, 391 (1995).
- Sellstedt, J.H.; Guinosso, C.J.; Begany, A.J. U.S. Patent 4 036 837 (1977); [*Chem. Abstr.* **87**, 152271 (1977)].
- Sellstedt, J.H.; Guinosso, C.J.; Begany, A.J.; Rosenthale, M. *J. Med. Chem.* **18**, 926 (1975).
- Senet, J.-P. *The recent advance in Phosgene Chemistry*, Groupe SNPE, 11,17,20,40 (1997).
- Shakhidoyatov, Kh.M.; Arslanova, O.N.; Eshimbetov, Zh.; Adusamatov, A. *Dokl. Akad. Nauk. Uz.SSR* **7**, 41 (1989); [*Chem. Abstr.* **113**, 6253 (1990)].
- Sheibley, F.R. *J. Org. Chem.* **3**, 415 (1938); **12**, 743 (1947); **17**, 221 (1952).
- Sherrer, R.A.; Parke, Davis and Co., French Patent M. 3,007 (1965) [*Chem. Abstr.* **62**, 14684 (1965)]; Belgian Patent 637,515 (1964) [*Chem. Abstr.* **63**, 4307 (1966)]; U.S. Patent 3,238,201 (1966) [*Chem. Abstr.* **64**, 17614 (1966)].
- Slask, W.E.; Mobay Corp. U.S. Patent 4,914,174 (1989) [*Chem. Abstr.* **114**, 7780 (1990)].
- Smalley, R.K.; Suschitzky, H.; Tanner, E.M. *Tetrahedron Lett.*, 3465, 3469 (1966).
- Sorensen, A.M. *Acta Chem.Scand.* **25**, 169 (1971).
- Staab, H.A. *Chem. Ber.* **95**, 1284 (1962).
- Staiger, R.P.; Miller, E.B. *J. Org. Chem.* **24**, 1214 (1959); Staiger, R.P.; Wagner, E.C. *J. Org. Chem.* **13**, 347 (1948); **18**, 1427 (1953).
- Stevens, R.V.; Cory, R.M.; Rossen, S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 742 (1975).
- Stewel, J.A. Ciba-Geigy A.G., E.P. 462,060 (1990); [*Chem. Abstr.* **116**, 130467 (1992)]; [*Chem. Abstr.* **80**, 121007 (1974)].
- Sturm, H.J.; Armbrust, H.; Kempter, F.E.; BASF A.G., Ger. Offen. 1,950,281 (1971) [*Chem. Abstr.* **75**, 5495 (1971)]; BASF A.G., U.S. Patent 3,847,974 (1975) [*Chem. Abstr.* **83**, 79255 (1975)].
- Suesse, M.; Johne, S. *J. Prakt. Chem.* **326**(2), 342 (1984); *Z. Chem.* **25**(10), 367 (1985); **26**(5), 166 (1986).
- Suesse, M.; Johne, S.; Ger. (East) Patent 151,308 (1980) [*Chem. Abstr.* **96**, 162734 (1982)]; Suesse, M.; Johne, S.; Ger. (East) Patent 235,869 (1985) [*Chem. Abstr.* **105**, 226640 (1985)]; Suesse, M.; Johne, S.; Schaks, A.; Ger. (East) Patent 232,699 (1983) [*Chem. Abstr.* **105**, 226628 (1985)]; Suesse, M.; Johne, S.; Ger. (East) Patent 232,268 (1982) [*Chem. Abstr.* **105**, 208922 (1985)]; Suesse, M.; Johne, S.; Schaks, A.; Ger. (East) Patent 232,703 (1982) [*Chem. Abstr.* **105**, 208937 (1985)]; Suesse, M.; Johne, S.; Ger. (East) Patent 232,226 (1983) [*Chem. Abstr.* **105**, 209390 (1985)]; Suesse, M.; Schaks, A.; Schmidt, J.; Johne, S.; Ger. (East) Patent 241,076 (1985) [*Chem. Abstr.* **107**, 115607 (1987)]; Suesse, M.; Schaks, A.; Ger. (East) Patent 252,827 (1986) [*Chem. Abstr.* **109**, 38258 (1989)]; Suesse, M.; Johne, S.; Ger. (East) Patent 252,603 (1986) [*Chem. Abstr.* **109**, 73469 (1988)]; Suesse, M.; Johne, S.; Ermisch, C.; Ger. (East) Patent 250,118 (1986) [*Chem. Abstr.* **109**, 93043 (1988)]; Suesse, M.; Johne, S.; Cleve, D.; Ger. (East) Patent 287,034 (1989) [*Chem. Abstr.* **115**, 71635 (1991)]; Suesse, M.; Johne, S.; Cleve, D.; Ger. (East) Patent 291,083 (1989) [*Chem. Abstr.* **115**, 256211 (1991)]; Suesse, M.; Cleve, D.; Johne, S. Ger. (East) Patent 291,086 (1989); [*Chem. Abstr.* **115**, 232283 (1991)].
- Sunjic, V.; Gelo, M. Eur. Pat. Appl. Ep 645458 A1, (1995); [*Chem. Abstr.* **122**, 289049 (1995)].
- Takahashi, M.; Onizawa, S.; Shioda, R. *Nippon Kagaku Kaishi* **8**, 1259 (1972); [*Chem. Abstr.* **78**, 72087 (1973)].
- Takuma, J.; Kawakami, Isao. JP 07285960 A2 (1995); [*Chem. Abstr.* **124**, 202229 (1996)].
- Taylor, E.C.; Yoneda, F. *Angew. Chem.* **79**, 901 (1967); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **6**, 878 (1967).
- Tohyama, S.; Kurihara, M.; Yoda, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **43**, 1246 (1970).

- Tonne, P.; Quadbeck-Seeger, H.J.; BASF A.G. Ger. Offen. 2,258,150 (1974); [*Chem. Abstr.* **81**, 105532 (1974)].
- Ukai, T.; Hayashi, M. *J. Pharm. Soc. Japan* **57**, 886, 888 (1937); [*Chem. Abstr.*, 572 (1938)].
- Vacek, L.C.; Sherwin Williams Co., Ger. Offen. 2,230,374 (1973); Ger. Offen. 2,152,722 (1973); U.S. Patent 3,734,921 (1973); French Patent 2,153,766 (1973) [*Chem. Abstr.* **78**, 159629 (1973); **79**, 32064, 32065, 42525, 92192 (1973)]; U.S. Patent 3,828,038 (1974) [*Chem. Abstr.* **81**, 136171 (1974)].
- Van der Mooter, G.; Samyn, C.; Kinget, R. *Int. J. Pharm.* **97**, 133 (1993).
- Vasquez, P.C.; Boykin, D.W.; Baumstark, A.L. *Magn. Rez. Chem.* **24**(5), 409 (1986).
- Wagner, E.C.; Fegley, M.F. *Org. Synth.* **27**, 45 (1947); *Collect. Vol. III*, 488 (1965).
- Walker, N.; Fox, W.B.; De Marco, R.A.; Moniz, W.B. *J. Magn. Reson.* **34**, 295 (1979).
- Wang, C.H.; Feng, T.C.; Christensen, B.E. *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 4887 (1950).
- Washburne, S.S.; Peterson, Jr., W.R.; Berman, D.A. *J. Org. Chem.* **37**, 1738 (1972).
- Webber, S.E.; Bleckman, T.D.; Attard, J.; Deal, J.G.; Khaterdekar, V.; Welsh, K.M.; Webber, S.; Janson, C.A.; Matthews, D.A. *J. Med. Chem.* **36**, 733 (1993).
- Wegmann, J.; Dahn, H. *Helv. Chim. Acta* **29**, 415 (1946).
- Wilder, R.; Mobashery, S. *J. Org. Chem.* **57**, 2755 (1992).
- Willersin, F. Ger. Offen. 1100952 (1961); [*Chem. Abstr.* **55**, 27970 (1961)].
- Woerner, F.P.; Reimlinger, H.; Merenyi, R. *Chem. Ber.* **104**, 2786 (1971).
- Wright, W.B.; American Cyanamid Co., Ger. Offen. 2,513,417 (1975); [*Chem. Abstr.* **84**, 59602 (1976)]; Wright, W.B.; American Cyanamid Co., Ger. Offen. 2,947,408 (1976); [*Chem. Abstr.* **85**, 46771 (1976)]; Wright, W.B.; American Cyanamid Co., Ger. Offen. 2,968,230 (1976); [*Chem. Abstr.* **85**, 112758 (1976)]; Wright, W.B.; American Cyanamid Co., Ger. Offen. 2,984,562 (1976) [*Chem. Abstr.* **86**, 55500 (1977)]; Wright, W.B. U.S. Patent 3,985,732 (1977); [*Chem. Abstr.* **86**, 29897 (1977)].
- Wright, W.B.; Brabander, H.J.; Greenblatt, E.N.; Day, I.P.; Hardy, R.A. *J. Med. Chem.* **21**, 1087 (1978).
- Xu, Z.; Mao, F.; Zhang, H.; Ye, M. *Shanghai Huagong* **19**(4), 4 (1994); [*Chem. Abstr.* **123**, 116105 (1995)].
- Yoneda, F.; Mera, K. *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 1815 (1972).
- Ywakura, Y.; Uno, K.; Oya, M. *J. Polym. Sci. A-6*, 2165 (1968); Ywakura, Y.; Uno, K.; Oya, M.; Katakai, R. *Biopolymers* **9**, 1419 (1970); **10**, 2199 (1971).
- Ziegler, E.; Hanus, H.D. *Monatsh. Chem.* **95**, 1053 (1964); **96**, 411 (1965); Ziegler, E.; Kollenz, G.; Kappe, T. *Monatsh. Chem.* **99**, 804, 2024, 2167 (1968); Ziegler, E.; Sterk, H. *Monatsh. Chem.* **99**, 1958 (1968); Ziegler, E.; Kappe, T.; Steiger, W. *Monatsh. Chem.* **100**, 146, 150, 948 (1969).
- Zydowsky, T.M. US Patent 51553358 A (1992); [*Chem. Abstr.* **118**, 213538 (1993)].