

**CONTRIBUȚII
LA STUDIUL UTILIZĂRII
BIS(*o*-NITROFENIL)
CARBONATULUI
ÎN SINTEZE DE DERIVAȚI
FUNCȚIONALI AI ACIDULUI
CARBONIC
(UREE, CARBAMAȚI, CARBONAȚI)**

Teză destinată obținerii
titlului științific de doctor
la

Universitatea "Politehnica" din Timișoara
în domeniul CHIMIE
de către

Ing. Maria-Cristina Turoczi

Conducător științific:
Referenți științifici:

prof.univ.dr. Carol Csunderlik
prof.univ.dr.ing. Dan Ciubotaru
prof.univ.dr. Ioan Oprean
conf.univ.dr.ing. Mihai Medeleanu

Ziua susținerii tezei: 11.12.2008

Seriile Teze de doctorat ale UPT sunt:

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

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

Copyright © Editura Politehnica – Timișoara, 2008

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

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

Cuvânt înainte

Teza de doctorat a fost elaborată pe parcursul activității prestate în perioada stagiului ca doctorand cu frecvență la Facultatea de Chimie Industrială și Ingineria Mediului al Universității „Politehnica” din Timișoara.

Pentru realizarea acestei lucrări doresc să-i adresez mulțumiri deosebite conducătorului științific, domnului Prof. Dr. Carol CSUNDERLIK pentru îndrumarea și sprijinul acordat pe parcursului întregii perioade de stagiu.

De asemenea, doresc să-i mulțumesc doamnei As. Dr. Ing. Monika SIMON pentru tot ceea ce m-a învățat, pentru tot sprijinul și pentru încurajarea acordată pe parcursul elaborării acestei lucrări.

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

Mulțumesc Ministerului Educației și Cercetării pentru suportul financiar acordat (CNCSIS Burse tip BD – 152/2006-2008 și Grant tip TD -464/2007- 2008).

Timișoara, decembrie 2008

Maria-Cristina Turoczi

Celor cărora le datorez această teză: Prof. Dr. Carol Csunderlik

As. Dr. Ing. Monika Simon

Turoczi, Maria-Cristina

Contribuții la studiul utilizării bis(*o*-nitrofenil)carbonatului în sinteze de derivați funcționali ai acidului carbonic (uree, carbamați, carbonați)

Teze de doctorat ale UPT, Seria 2, Nr. 7, Editura Politehnica, 2008, 164 pagini, 131 figuri, 112 scheme, 19 tabele.

ISSN: 1842-8444

ISBN: 978-973-625-782-7

Cuvinte cheie:

Bis(*o*-nitrofenil)carbonat, Uree, Dicarbamați

Rezumat:

În ultimii ani, în sinteza chimică un interes deosebit se acordă proceselor chimice sigure și care să nu aibă efecte negative asupra mediului înconjurător. Folosirea unor compuși netoxici și cu reactivitate mărită care să înlocuiască compușii toxici în sinteza organică a devenit o problemă importantă din punct de vedere al mediului înconjurător.

Fosgenul, un compus extrem de toxic, este una din principalele materii prime utilizate pentru prepararea derivaților funcționali ai acidului carbonic. Cu toate că de-a lungul timpului s-au găsit diferite tipuri de înlocuitori ai fosgenului care sunt compuși stabili și pot fi folosiți fără precauții speciale printre care dimetil carbonatul, bis(*p*-nitrofenil)carbonatul, trifosgenul, di-*terț*-butil-dicarbonatul, 1,1-carbonildiimidazolul, 1,1'-carbonilbisbenzotriazolul, *S,S'*-dimetilditiocarbonatul, unii din aceștia fie sunt la rândul lor preparați din fosgen fie necesită condiții energice sau îndelungate de reacție.

Atenția noastră a fost îndreptată asupra bis(*o*-nitrofenil)carbonatului un compus netoxic și stabil, în literatură fiind cunoscute doar reacțiile de transesterificare ale acestui carbonat în urma cărora s-au obținut carbonați și policarbonați.

În cadrul grupului nostru de cercetare bis(*o*-nitrofenil)carbonatul a fost reobținut și a fost utilizat ulterior în reacții cu diverși nucleofili cu azot și cu oxigen fiind obținuți cu succes *o*-nitrofenilcarbamați, diaril și dialchil uree simetrice precum și imidazolidinone și oxazolidinone.

În această lucrare se prezintă o continuare a studiului reacțiilor bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu nucleofili și binucleofili cu azot în vederea obținerii a diverse uree simetrice și nesimetrice, disubstituie și trisubstituie, bis-uree și dicarbamați.

CUPRINS

Introducere	7
I. Date de literatură	8
I.1. Ureele	8
I.1.1. Introducere	8
I.1.2. Metode de obținere a ureelor	8
I.1.2.1. Reacția aminelor cu fosgenul	8
I.1.2.2. Reacția aminelor cu cloroformiați	9
I.1.2.3. Reacția aminelor cu carbamați	11
I.1.2.4. Reacția aminelor cu izocianați	13
I.1.2.5. Reacția de transamidare a ureelor	14
I.1.2.6. Reacția aminelor cu carbonați organici	16
I.1.2.7. Carbonilarea aminelor cu monoxid de carbon	30
I.1.2.8. Carbonilarea aminelor cu dioxid de carbon	30
I.1.2.9. Reacția de oxidare a tioureelelor la uree	31
I.1.2.10. Aminarea reductivă a aldehidelor cu uree	31
I.1.2.11. Reacția de aminoliză a formamidelor	32
I.1.2.12. Reacția de aminoliză a etilacetoacetatului	32
I.1.2.13. Reacția aminelor cu 4-cloro-5 <i>H</i> -1,2,3-ditiazol-5-onă	33
I.1.2.14. Reacția aminelor cu cloruri de trihaloacetil	33
I.1.3. Concluzii privind metodele de obținere a ureelor	34
I.2. Dicarbamați	36
I.2.1. Introducere	36
I.2.2. Metode de obținere a dicarbamaților	36
I.2.2.1. Reacția diaminelor cu fosgenul	36
I.2.2.2. Reacția diaminelor cu cloroformiați	36
I.2.2.3. Reacția alcoolilor cu diizocianați	37
I.2.2.4. Reacția diaminelor cu carbonați organici	37
I.2.2.5. Reacția aminelor cu aziridinilformați	40
I.2.2.6. Reacția de condensare a aldehidelor și a cetoacizilor cu monocarbamați	41
I.2.2.7. Reacția monocarbamaților cu enoleteri	41
I.2.2.8. Reacția cu izotiouree	41
I.2.2.9. Reacția formamidelor cu alcooli	42
I.2.2.10. Reacția diaminelor cu dioxid de carbon și cloruri de alchil	42
I.2.2.11. Reacția diaminelor cu dioxid de carbon și diazometan	42
I.2.2.12. Reacția de carbonilare a nitroderivaților	42
I.2.3. Concluzii privind metodele de obținere a dicarbamaților	43
II. Contribuții originale	44
II.1. Introducere	44
II.2. Sinteză de uree	45
II.2.1. Sinteză de uree alifatică <i>N,N'</i> -disubstituite simetric	45
II.2.2. Sinteză de uree nesimetrice pornind de la bis(<i>o</i> -nitrofenil) carbonat	48
II.2.2.1. Sinteza ureelor alifatică <i>N, N'</i> -disubstituite nesimetric	49
II.2.2.2. Sinteză de <i>N</i> -alchil- <i>N'</i> -fenil uree	53
II.2.2.3. Sinteza ureelor trisubstituite	54
II.2.2.4. Sinteza bis-ureelor	59
II.2.5. Concluzii	62
II.3. Sinteza <i>N,N'</i> -bis(<i>o</i> -nitrofenoxicarbonil)diaminelor	64

II.3.1. Concluzii	69
III. Partea experimentală	70
III.1. Tehnici analitice	70
III.2. Prepararea ureelor N,N' -disubstituite simetric	70
III.3. Prepararea ureelor N,N' -disubstituite nesimetrice	74
III.4. Prepararea ureelor trisubstituite	80
III.5. Prepararea a bis-ureelor	83
III.6. Prepararea N,N' -bis(<i>o</i> -nitrofenoxicarbonil)diaminelor	87
IV. Concluzii finale	90
Bibliografie	92
Abrevieri	98
Anexă	99
Lista compușilor sintetizați	158
Lista de lucrări	161

INTRODUCERE

În ultimii ani, în sinteza chimică un interes deosebit se acordă proceselor chimice sigure și care să nu aibă efecte negative asupra mediului înconjurător. Folosirea unor compuși netoxici și cu reactivitate mărită care să înlocuiască compușii toxici în sinteza organică a devenit o problemă importantă din punct de vedere al mediului înconjurător.

Fosgenul, un compus extrem de toxic, este una din principalele materii prime utilizate pentru prepararea derivaților funcționali ai acidului carbonic. Cu toate că de-a lungul timpului s-au găsit diferite tipuri de înlocuitori ai fosgenului care sunt compuși stabili și pot fi folosiți fără precauții speciale printre care dimetil carbonatul, bis(*p*-nitrofenil)carbonatul, trifosgenul, di-*tert*-butil-dicarbonatul, 1,1-carbonildiimidazolul, 1,1'-carbonilbisbenzotriazolul, *S,S'*-dimetilditiocarbonatul, unii din aceștia fie sunt la rândul lor preparați din fosgen fie necesită condiții energice sau îndelungate de reacție.

Atenția noastră a fost îndreptată asupra bis(*o*-nitrofenil)carbonat netoxic și stabil, care a fost reobținut în cadrul grupului nostru de cercetare și folosit în reacții cu diverși nucleofili cu azot și cu oxigen fiind obținuți o varietate de derivați funcționali ai acidului carbonic.

În această lucrare se prezintă o continuare a studiului reacțiilor bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu nucleofili și binucleofili cu azot în vederea obținerii de uree disubstituie simetric și nesimetric, bisuree și dicarbamati .

I. Date de literatură

I.1. Ureele

I.1.1. Introducere

Ureele sunt o importantă clasă de derivați ai acidului carbonic cu o mare varietate de aplicații în agricultură, în industria farmaceutică și petrochimică [1]. Mulți derivați din această clasă posedă o semnificativă activitate biologică [2-5], câteva dintre ureele substituie sunt componenți structurali ai unor medicamente potențiale cum ar fi inhibitori ai proteazei HIV [2].

Bis-ureele sunt utilizate la formarea de geluri organice [6] și de hidro-geluri stabile [7], la structurarea materialelor anorganice [8] și la obținerea de polimeri [9].

Metoda clasică de sinteză a ureelor implică utilizarea unor substanțe toxice cum ar fi fosgenul. De-a lungul timpului s-au găsit diverși reactivi care să înlocuiască fosgenul în sinteza organică. În continuare sunt prezentate metode de obținere ale ureelor disubstituie simetric și nesimetric, ale ureelor trisubstituie, precum și a bis-ureelor.

I.1.2. Metode de obținere a ureelor

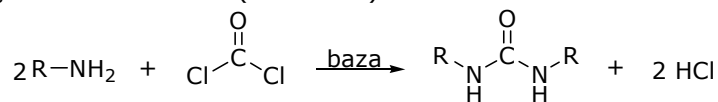
I.1.2.1. Reacția aminelor cu fosgenul

Deși este un compus toxic, fosgenul este încă utilizat, chiar dacă într-o măsură mai mică decât ceilalți derivați ai acidului carbonic, pentru conversia aminelor în uree cu activitate biologică [10, 11].

Obținerea ureelor simetrice

Reacția are loc, în general, într-un solvent inert (toluen, clorură de metilen, tetrahidrofuran) în prezența unei baze (NaHCO_3 , NaOH , trietilamină, piridină) [12,13].

Reacția fosgenului cu 2 echivalenți de amina a fost utilizată pentru sinteza unei varietăți de uree simetrice (*Schema 1*).

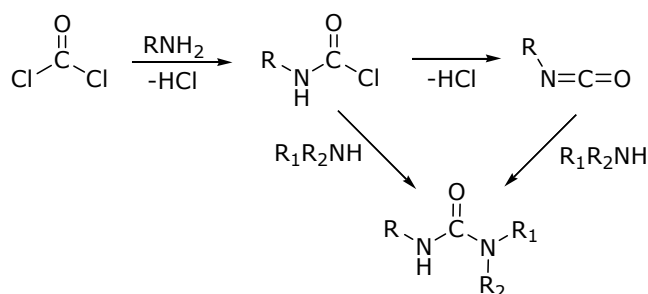


R = alchil, aril.

Schema 1

Obținerea ureelor nesimetrice

Ureele nesimetrice se pot obține prin tratarea consecutivă a fosgenului cu două amine diferite, formându-se "in situ" izocianatul intermediar (*Schema 2*) [14].

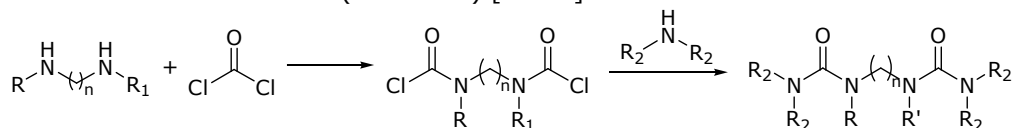


R, R₁, R₂ = H, alchil, aril, aminoacid.

Schema 2

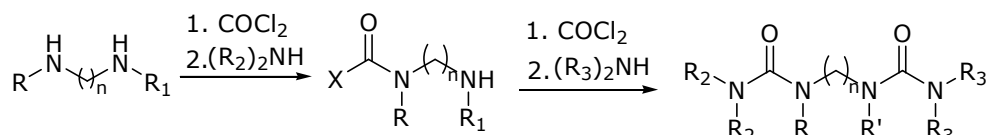
Obținerea bis-ureelor

Prin combinarea diaminelor secundare cu fosgenul se formează diclorură de carbamoil care reacționează mai departe cu o amină secundară obținându-se bis-uree. Dacă se folosește un raport molar al reactanților diamină: fosgen, respectiv clorură de carbamoil : amină secundară = 1: 2 se formează bis-uree simetrice (*Schema 3*); iar dacă diamina este combinată în proporție de 1:1 întâi cu fosgen apoi cu amina secundară rezultă ureea monosubstituită care la rândul ei este tratată mai departe tot în proporție de 1:1 cu fosgen și o altă amină secundară pentru a forma bis-uree nesimetrice (*Schema 4*) [15-17].



n = 2-6; R, R₁, R₂ = alchil.

Schema 3



n = 2-6; R, R₁, R₂, R₃ = alchil.

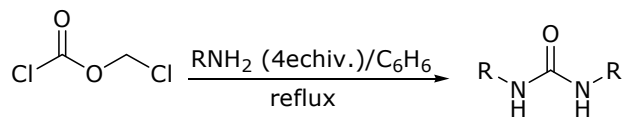
Schema 4

I.1.2.2. Reacția aminelor cu cloroformiați

Clorometilcloroformiatul

Obținerea ureelor simetrice

Când o soluție în benzen de clorometilcloroformiat este tratată cu 4 echivalenți de amină primară la reflux se obțin *N,N'*-dialchil uree cu randamente cuprinse 32-61 % [18] (*Schema 5*).

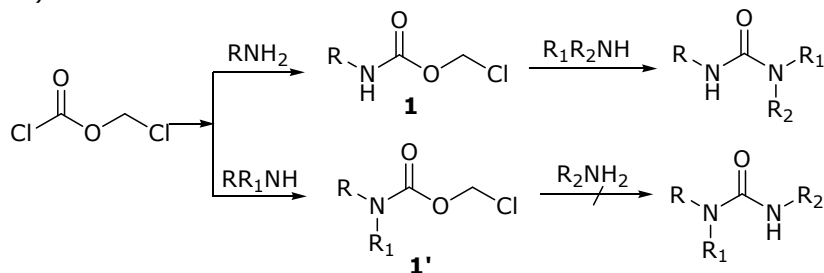


R = *i*-C₃H₇, *n*-C₄H₉, *c*-C₆H₁₁, C₆H₅-CH₂.

Schema 5

Obținerea ureelor nesimetrice

Prin tratarea consecutivă a clorometilcloroformiatului în două etape se obțin uree nesimetrice în prima etapă formându-se carbamatul intermediar [18]. Clorometilcarbamații aminelor **1** primare reacționează în condiții blânde atât cu aminele primare cât și cu aminele secundare formând uree di- și trisubstituite, pe când cu carbamații aminelor secundare **1'** nu reacționează nici în condiții mai energice singura reacție fiind descompunerea carbamatului în amina secundară (Schema 6).

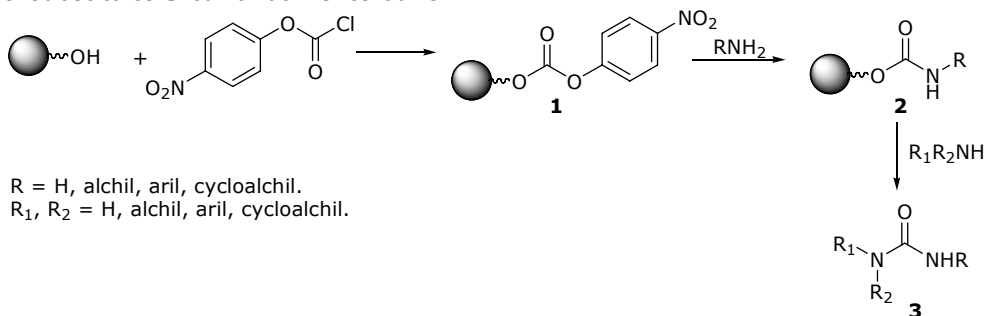


R, R₁, R₂ = H, alchil, aril.

Schema 6

***p*-Nitrofenilcloroformiatul**

p-Nitrofenilcloroformiatul este utilizat mai ales în sinteza în fază solidă a ureelor. Diverse rășini pe baza de polimer [19-21] au fost utilizate pentru sinteza ureelor. *p*-Nitrofenilcloroformiatul reacționează cu rășinile de hidroxil în prezență de *N*-metil-morfolină, în clorură de metilen la 0 °C formând rășina de *p*-nitrofenilcarbonat **1** care tratată cu amine primare duce la formarea de rășinilor de carbamați **2** (Schema 7). Rășina de carbamat **2** este convertită în diverse uree di- și trisubstituite **3** cu randamente bune.



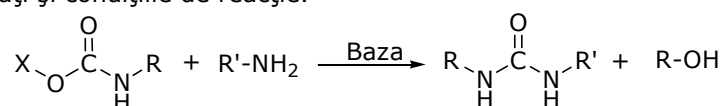
R = H, alchil, aril, cycloalchil.
R₁, R₂ = H, alchil, aril, cycloalchil.

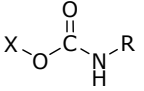
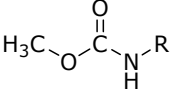
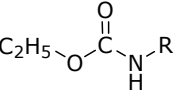
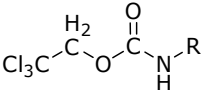
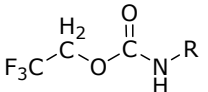
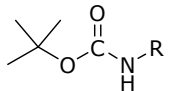
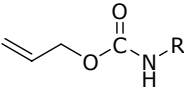
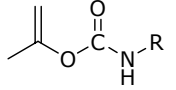
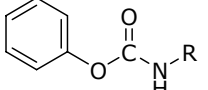
Schema 7

I.1.2.3. Reacția aminelor cu carbamațiObținerea ureelor nesimetrice

Carbamații sunt echivalenți nesimetrici ai fosgenului, care sunt mai puțin reactivi, viteza și selectivitatea reacției de carbonilare putând fi controlată convenabil prin selectarea grupei nucleofuge, aceștia fiind utilizați preponderent pentru prepararea ureelor nesimetrice.

În cele mai multe cazuri, carbamații sunt tratați cu un exces de amină primară sau secundară, în prezență de catalizatori bazici, în diverși solvenți polari sau nepolari (*Schema 8*). Diverse uree di- și trisubstituite au fost obținute prin această metodă, printre care și compuși chirali, în (*Tabelul 1*) sunt prezentați carbamații utilizați și condițiile de reacție.

**Schema 8**

Nr. crt.		Condiții de reacție Solvent / catalizator / temperatură de reacție	Referință
1.		Toluen / AlMe ₃ / t.c./	24
2.		CH ₂ Cl ₂ / EtMgBr / reflux	25
3.		THF / - / 80°C / presiune înaltă (0.8GPa)	26
		Toluen / AlMe ₃ / t.c	24
4.		THF / NaH / t.c.	27
5.		Toluen / AlMe ₃ / 50°C	24
		THF / BuLi / 65°C	28
6.		Toluen / AlMe ₃ / t.c./	24
7.		THF / N-metil-pirolidină / 55°C /	29
8.		DMSO / - / t.c.	30

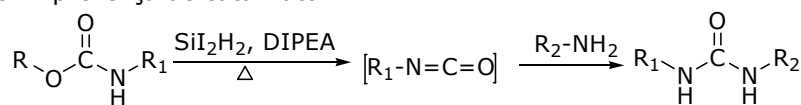
12 Date de literatură - I.

9.		Toluen / AlMe ₃ / t.c.	24
10.		CH ₂ Cl ₂ / TEA / reflux	31
11.		Toluen / AlMe ₃ / 80°C	24
12.		Toluen / AlMe ₃ / t.c	24
13.		DMF / DIPEA / t.c.	32

Tabelul 1: Obținerea ureelor nesimetrice din carbamați

Gastaldi și colaboratorii săi [33] au prezentat o metodă de obținere a ureelor din carbamați în prezență de diiodosilan, un compus comercial.

Astfel, prin tratarea carbamaților cu 1.2 echivalenți de diizopropiletilamină și 1.2 echivalenți de diiodosilan SiI₂H₂ de la -30 °C la -5 °C în clorură de metilen, în 30 de minute, se obțin izocianați. Acești izocianați sunt captați *in situ* cu amine ducând la formarea de uree cu randamente bune în funcție de natura carbamatului și a aminei utilizate (*Schema 9*). Generalitatea acestei metode a fost evaluată pe diverși carbamați alifatici și aromatici. Reacțiile decurg rapid cu toate tipurile de carbamați, inclusiv cu derivați *N*-Boc, doar în cazul carbamaților aminelor secundare reacțiile nu au loc nici în prezență de catalizator.

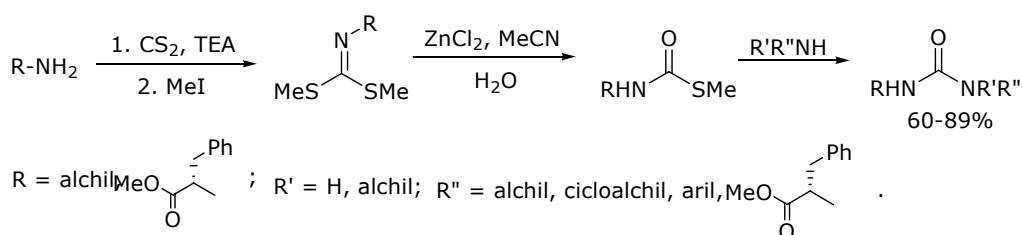


R, R₁, R₂ = alchil, cicloalchil, aril, aminoacid.

Schema 9

Carbonimidotioații [34] sunt ușor preparate prin reacția aminelor primare sau a esterilor de aminoacid cu disulfură de carbon CS₂, urmată de metilare cu MeI. Acești compuși sunt converțiți în *S*-metiltiocarbamați cu randamente bune, prin tratarea lor cu ZnCl₂, în MeCN/H₂O (3:1) la 60°C timp de 6-10 ore.

Prin tratarea *S*-metiltiocarbamaților cu 2 echivalenți de altă amină primară sau secundară în acetonitril la 30-80°C se obțin uree nesimetrice cu randamente cuprinse între 60-89% (*Schema 10*). Molecula celei de a doua amine poate fi de asemenea un ester de aminoacid, obținându-se în acest caz dipeptid uree.

**Schema 10**Obținerea de bis-uree

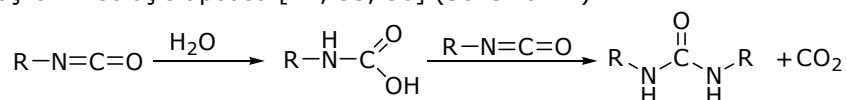
Bis-ureele pot fi preparate fie prin reacția monocarbamaților cu diamine fie prin reacția dicarbamaților cu monoamine.

Azad și colaboratorii săi obțin bisuree prin ambele metode utilizând gruparea tricloroetoxi ca grupare nucleofugă [26] (Tabel 2). Reacțiile au loc în tetrahidrofuran la o presiune 0.8 GPa.

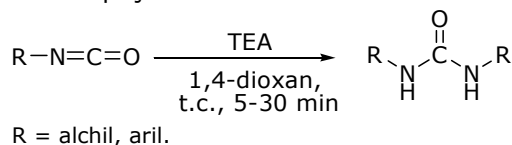
Nr. Crt.	Carbamat	Amină	Condiții de reacție Temperatură / timp	Randament (%)
1.			80°C / 72 h	84
2.			100°C / 72 h	96

Tabel 2. Obținerea de bisuree pornind de la 2,2,2-tricloroetilcarbamat**I.1.2.4. Reacția aminelor cu izocianați**Obținerea ureelor simetrice

Ureele simetrice disubstituite se pot obține prin încălzirea prelungită a izocianaților în soluție apoasă [12, 35, 36] (Schema 11).

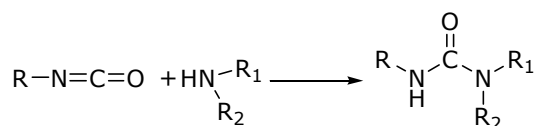
**Schema 11**

Mai recent, Perveen și colaboratorii săi [37] prezintă o metodă eficientă de sinteză a ureelor simetrice din izocianați, în 1,4-dioxan la temperatura camerei, în prezență de diverse amine terțiare (Schema 12). S-a observat că în prezența trietilaminei se obțin uree simetrice alifatică și aromatică cu randamente cuprinse între 97-99 %. Alte amine utilizate în această investigație, cum ar fi piridina și 2,6-lutidina s-au dovedit a fi mai puțin eficiente.

**Schema 12**

Obținerea ureelor nesimetrice

Când aminele primare sau secundare care au radicali diferiți de aceștia din urmă reacționează cu izocianatul, se formează uree nesimetrice [35, 36] (*Schema 13*).



R = alchil, aril; R₁, R₂ = H, alchil, aril.

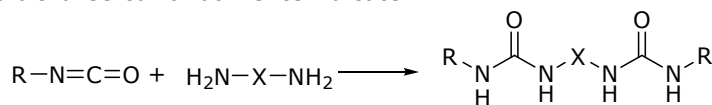
Schema 13

Diverse uree nesimetrice di- și trisubstituie, cu activitate biologică printre care receptori ai glucagonului uman [38], inhibitori ai colesterol acil transferazei [39], inhibitori ai enzimei solubile de epoxidhidrolază [40] precum și altele au fost sintetizate prin această metodă.

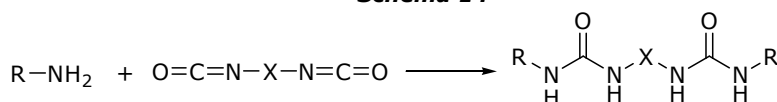
Obținerea bis-ureelor

Bis-ureele se pot obține fie prin reacția monoizocianatilor cu diamine (*Schema 14*), fie pornind de la diizocianați și monoamine (*Schema 15*).

În general reacția cu izocianați decurge rapid, la temperatura camerei, obținându-se bis-uree cu randamente ridicate.



R = alchil, aril; X = alchil aril.

Schema 14

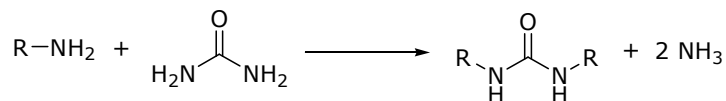
R = alchil, aril; X = alchil aril.

Schema 15

Prin această metodă au fost preparați o serie de bis-uree cu proprietăți de gelifiere [6,7,41-44], precum și bis-uree cu aplicații în sinteza polimerilor și elastomerilor [9, 45-47]

I.1.2.5. Reacția de transamidare a ureelor**Reacția aminelor cu ureea**Obținerea ureelor simetrice

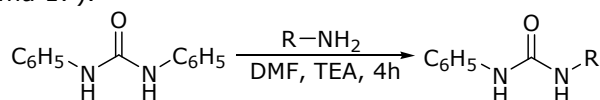
Ureele simetrice disubstituie pot fi obținute prin condensarea ureei cu amine la un raport molar uree amină = 1: 2 la temperatura cuprinse între 140 - 170 °C [12, 48] (*Schema 16*). În loc de amine se pot folosi săruri de amoniu care pot de asemenea reacționa cu ureele în topitură sau prin fierbere îndelungată în soluție apoasă [12, 49].

**Schema 16**

Mojtahedi [51] prezintă o metodă mai avantajoasă de conversie a ureei nesubstituite în uree folosind tehnica iradierii cu microunde, fără să utilizeze solvent sau suport solid obținând uree aromatice simetrice cu randamente cuprinse între 40 -90 % [50]. Prin adăugare de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -KI ca și catalizator și PEG-400 ca și catalizator de transfer de fază s-a reușit îmbunătățirea randamentului în uree simetrică [51].

Obținerea ureelor nesimetrice

N,N'-Difenil ureea poate fi convertită în *N*-fenil-*N'*-alchil uree prin tratarea cu un exces mare de amină primară în prezență de trietilamină în dimetilformamidă la reflux [52] (Schema 17).

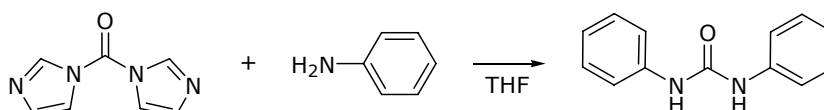
**Schema 17**

Această metodă nu poate fi aplicată la aminele secundare, aminele gazoase sau aminele aromatice care poartă substituenți atrăgători de electron.

Reacția aminelor cu *N,N'*-carbonildiimidazolul

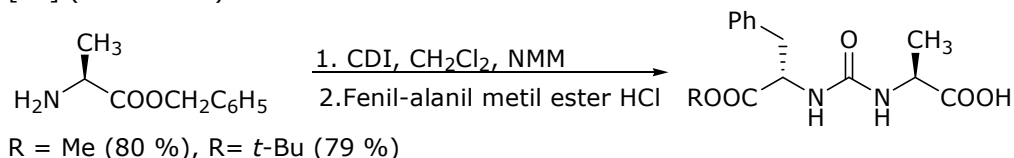
Obținerea ureelor simetrice

Pornind de la *N,N'*-carbonildiimidazol [53] și anilină în tetrahidrofuran la 20 °C în 30 de minute se obține *N,N'*-difenilureea cu un randament de 91% (Schema 18).

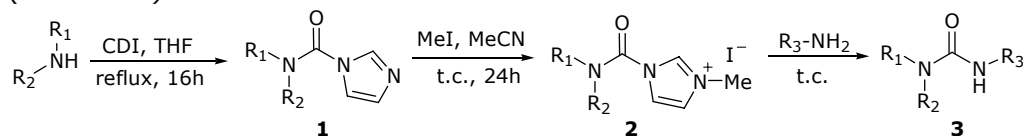
**Schema 18**

Obținerea de uree nesimetrice

N, N'-carbonildiimidazolul a fost cu succes aplicat și la sinteza de dipeptide nesimetrice, care reprezintă intermediari pentru sinteza unor inhibitori ai proteazei HIV. Acești compuși sunt ușor obținuți printr-o adăugare secvențială a carbonildiimidazolului și a esterul acidului *p*-toluensulfonic al aminoacidului în prezență de trietilamină, *N, N*-di-*izo*-propiletilamina, *N*-metilmorfolină și evitând bazele tari cum ar fi diizopropil-amidura de litiu, care poate racemiza centrul chiral [54] (Schema 19)

**Schema 19**

Datorită reactivității scăzute a *N*-carbamoilimidazolilor **1**, formați prin reacția CDI cu aminele secundare, este necesară transformarea acestora în săruri de carbamoilimidazol **2** prin reacția cu iodură de metil la temperatura camerei. Prin adăugarea unei amine primare alifatice sau aromatice la sărurile de carbamoilimidazol **2** la temperatura camerei se formează uree trisubstituite **3** cu randamente bune [55] (Schema 20).

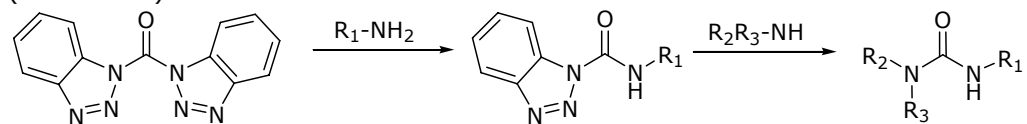


$R_1, R_2, R_3 = \text{H, alchil, aril.}$

Schema 20

Reacția aminelor cu *N,N'*-carbonilbisbenzotriazol

Ureele nesimetrice se pot obține prin tratarea succesivă a *N,N'*-carbonilbisbenzotriazolului cu amine [56]. Reacțiile au loc în tetrahidrofuran în atmosferă inertă la temperatura camerei. În cazul aminelor secundare este necesară ridicarea temperaturii de reacție la reflux pentru a mări randamentul reacției (Schema 21).



$R_1, R_2, R_3 = \text{H, alchil, aril}$

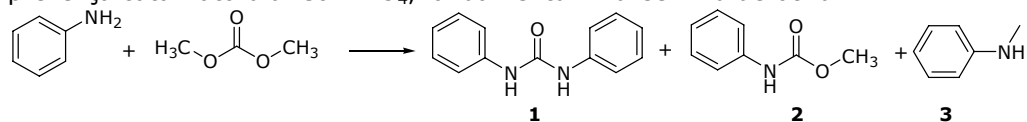
Schema 21

I.1.2.6. Reacția aminelor cu carbonați organici

Dimetilcarbonat

Obținerea ureelor simetrice

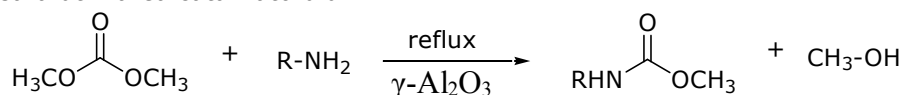
Dimetilcarbonatul (DMC) reacționează greu cu aminele fiind necesară utilizarea de diverși catalizatori. Prin reacția dimetilcarbonatului cu anilina, în prezență de solizi amorfi $M\text{-AlPO}_4$ ($M = \text{V, Fe, Co, Ni, Cu}$) ca și catalizatori, în condiții de reflux, se obține *N,N'*-difenilureea **1** în amestec cu *N*-metilanilina **2**, metil-*N*-fenilcarbamatul **3** (Schema 22) [57]. Natura produsului nu depinde numai de tipul catalizatorului utilizat, ci și de timpul de reacție și de raportul molar al reactanților anilină : dimetilcarbonat. S-a constatat că cea mai bună conversie în uree are loc atunci când se folosește un raport molar al reactanților DMC : Amină = 1 : 2 în prezența catalizatorului Co-AlPO_4 , randamentul în uree fiind de 68%.



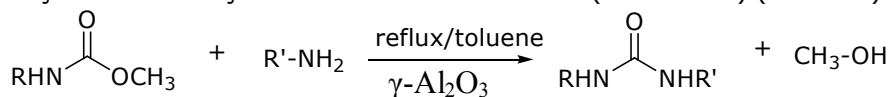
Schema 22

Obținerea ureelor nesimetrice

În decursul studiilor asupra utilizării catalizatorilor heterogeni în sinteza organică fină, Vauthey și colectivul său [58] a descoperit că în prezență γ -alumină dimetilcarbonatul reacționează ușor cu aminele formând în prima etapă metilcarbamați care pot fi transformați mai departe în uree simetrice sau nesimetrice (*Schema 23*). Pentru sinteza carbamaților se folosesc cantități echimoleculare de amină și γ -alumină care sunt apoi amestecate în dimetilcarbonat și refluxate. După două zile se obțin carbamați cu randamente bune formându-se doar cantități foarte mici de produs secundar (*N*-metil amină). S-a observat că la temperatura camerei reacția este mult mai lentă carbamatul obținându-se doar după 7 zile. Piperidina a reacționat cu dimetilcarbonatul mult mai ușor nefiind necesară utilizarea catalizatorului.

**Schema 23**

Pentru sinteza ureelor se folosesc cantități echimoleculare de carbamat și γ -alumină și doi echivalenți de amină în toluen la reflux (*Schema 24*) (*Tabel 26*).



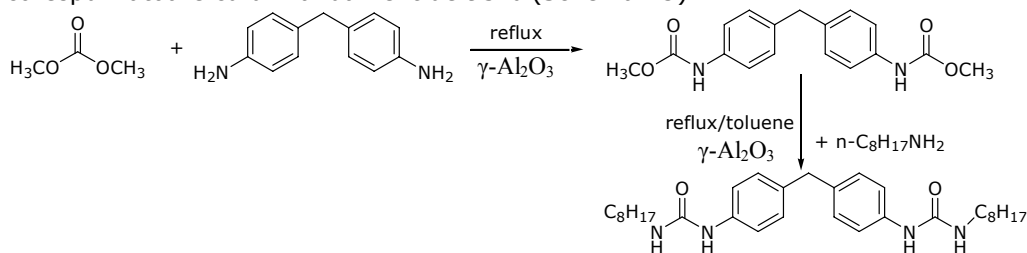
R, R' = alchil, aril

Schema 24

În cazul ambelor reacții a fost investigată posibilitatea descreșterii cantității de alumină, dar timpul de reacție a crescut considerabil.

Obținerea bis-ureelor

Reacția dimetilcarbonatului cu diamine în prezență de γ -alumină decurge mult mai rapid decât cu monoaminele [58]. În cazul 4,4'-diaminodifenilmetanului obținându-se dicarbamatul intermediar în doar o zi, în timp ce pentru monocarbamat sunt necesare două zile. Dicarbamatul, care este de asemenea mai reactiv decât monocarbamatul, reacționează cu *n*-octilamina formând bis-ureea corespunzătoare cu un randament de 95% (*Schema 25*).

**Schema 25**

Dietilcarbonatul

Obținerea ureelor simetrice

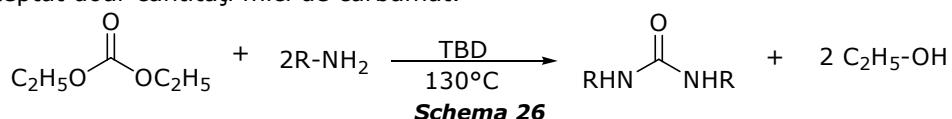
Dietilcarbonatul (DEC) reacționează cu aminele, fără utilizarea de solvenți, în prezență de 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-enă (TBD) o bază guanidinică, ca și catalizator, formând uree simetrice disubstituite în 10 ore, la 130 °C [59] (*Schema 26*).

Au fost studiate reacțiile (DEC) cu diverse tipuri de amine, cele mai bune rezultate obținându-se în cazul aminelor alifatiche primare.

Cu aminele secundare reacția pare să fie sensibilă la efectele sterice în cazul piperidinei obținându-se doar carbamatul, iar în cazul ciclohexilaminei cu dietilcarbonatul reacția nu are loc.

Reacția dietilcarbonatului cu aminele aromatice decurge mult mai încet decât în cazul aminelor alifatiche obținându-se ureele corespunzătoare cu randamente mai scăzute.

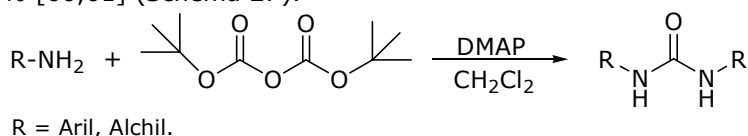
S-a încercat utilizarea altor baze cum ar fi 4-*N,N'*-dimetilaminopiridina și *N*-propil-1,1,1'-carboxiimidoil-bispiperidina obținându-se uree cu randamente mici (10-15%) după un timp îndelungat, iar fără catalizator s-a obținut așa cum era de așteptat doar cantități mici de carbamat.



Di-*terț*-butildicarbonatul

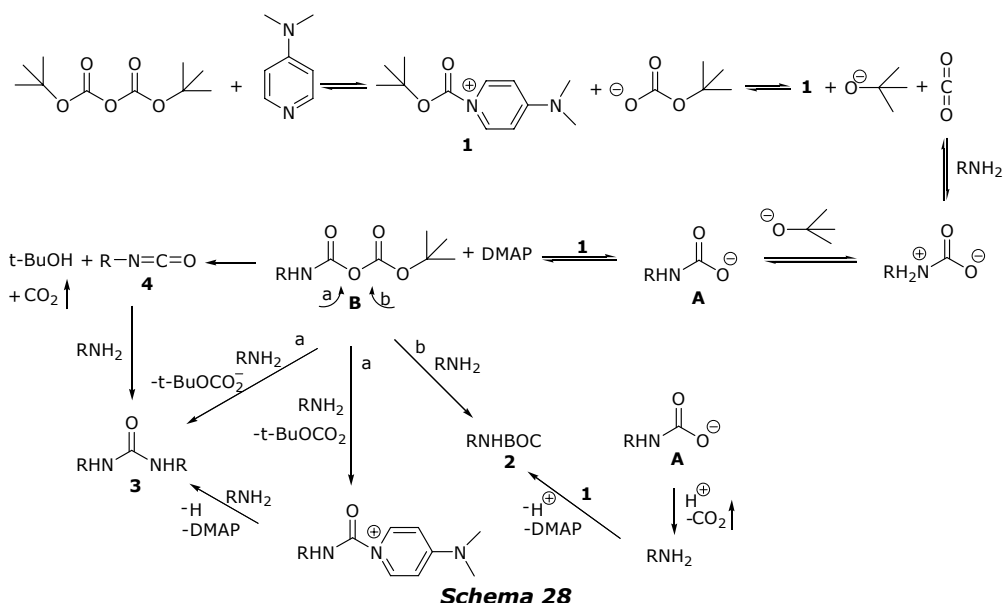
Obținerea ureelor simetrice

Reacția aminelor cu (BOC)₂O în prezență de DMAP în clorură de metilen la temperatura camerei duce la formarea de uree simetrice cu randamente cuprinse între 87-96% [60,61] (*Schema 27*).



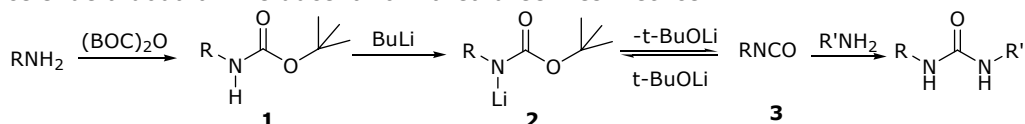
Schema 27

Conform mecanismului propus de Basel [61] în reacția aminelor cu (BOC)₂O/DMAP, (BOC)₂O sau derivații săi **1** servesc ca și agenți de deshidratare prin reacția cu carbamatul **A** formând anhidrida carbamic-carbonică (*Schema 28*). Anhidrida carbamic-carbonică a aminelor primare se poate descompune în CO₂ și *terț*-butilalcool și formează izocianat **4**. Formarea ureei poate avea loc fie prin reacția aminei cu izocianatul sau direct prin atacul aminei la gruparea carbamic carbonil al anhidridei **B** (calea a). În timp ce reacția duce mai departe la uree, reacția grupării la carbonul carbonilic al anhidridei **B** (calea b), produce amina *N*-BOC protejată **2** și ionul carbamat **A**, care poate reintra în ciclu.



Obținerea ureelor nesimetrice

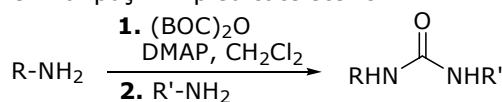
O metodă de obținere a ureelor nesimetrice pornind de la (BOC)₂O utilizează ca și catalizator o bază puternică cum ar fi alchillitiul [62] care transformă carbamatul intermediar **1** în izocianat **3** (Schema 29). O adiție secvențială rapidă a celei de a doua amine duce la formarea ureei nesimetrice.



R = aril, fenilalanil-terț-butil ester; R' = alchil, cicloalchil.

Schema 29

Conceptul de captare a izocianatului "in situ" printr-o amină a fost de asemenea utilizată pentru sinteza ureelor nesimetrice [60, 61] (Schema 30). Pentru aceasta 1 echivalent din prima amină a fost tratată cu 1.05 echivalenți de (BOC)₂O în prezență de 0.1 echivalenți DMAP la temperatura camerei formându-se izocianatul corespunzător, după aceasta izocianatul a fost convertit în uree nesimetrică prin adiția la temperatura a 1.05 echivalenți de a doua amină. Această procedură face posibilă transformarea cantitativă a intermediarului izocianat la o gamă largă de derivați N,N'- alchil- sau aril- uree substituie. În orice caz ureea dorită a fost sintetizată prin conversia aminei mai împiedicate steric în izocianat urmată de adiția aminei mai puțin împiedicate steric.



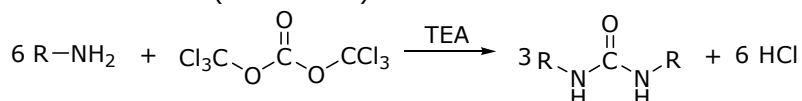
R, R' = Aril, Alchil.

Schema 30

Trifosgen

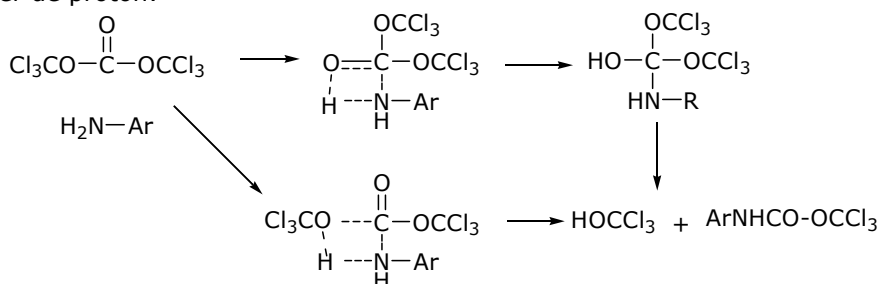
Obținerea ureelor simetrice

Prin tratarea trifosgenului cu un exces de amină primară se formează uree N,N' -disubstituite simetric (*Schema 31*).



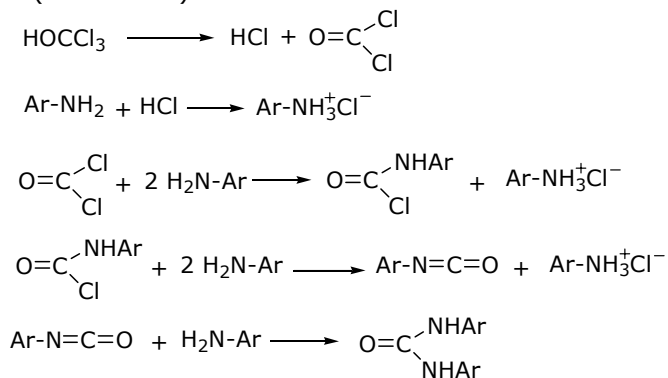
Schema 31

În anul 1987, Cotarcă și colaboratorii [63] au studiat cinetica și mecanismul reacțiilor de aminoliză a bis(triclorometil)carbonatului cu amine aromatice, punând în evidență două etape distincte. Prima etapă (*Schema 32*) decurge bimolecular prin atacul nucleofil al aminei printr-o stare de tranziție care are loc simultan și un transfer de proton:



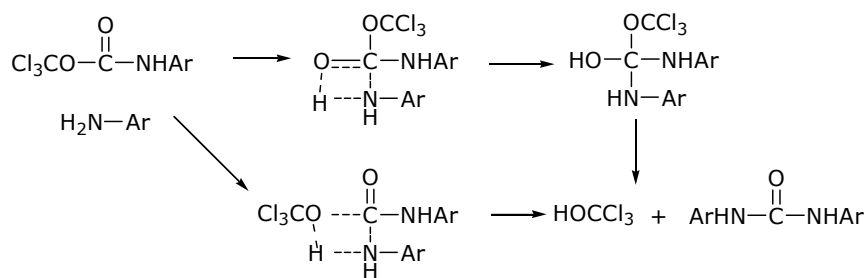
Schema 32

Triclorometanolul, instabil, elimină foarte rapid HCl generând fosgen care reacționează rapid cu aminele aromatice cu formarea izocianaților și apoi a ureelor corespunzătoare (*Schema 33*):



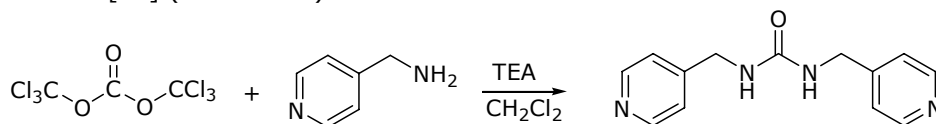
Schema 33

Etapa a doua este cu mare probabilitate tot un proces bimolecular care decurge prin intervenția unei molecule de N -aryl carbamat de triclorometil și a unei molecule de amină. Stările de tranziție care în acest caz sunt similare cu cele de la prima etapă și implică transferul unui proton cu atacul nucleofil al atomului de azot (*Schema 34*):

**Schema 34**

Printr-o reacție foarte rapidă cu amina, fosgenul din triclorometanolul generează în continuare izocianat și apoi uree.

N,N'-di-(4-aminometilpiridin)ureea a fost preparată cu un randament de 76% din trifosgen și 4-aminometilpiridină în clorură de metilen în prezența de trietilamină [64] (*Schema 35*).

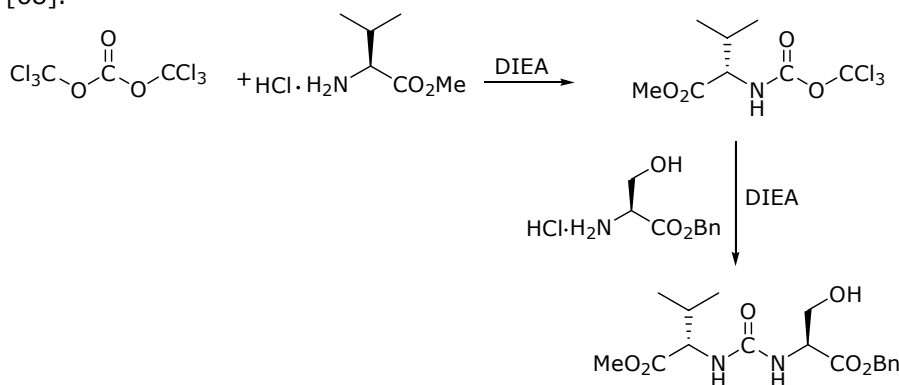
**Schema 35**

De asemenea, folosind trifosgenul au fost preparați dimeri de β -ciclodextrină [65, 66] precum și derivați dimerici de L-dopa [67] legați prin punți ureice.

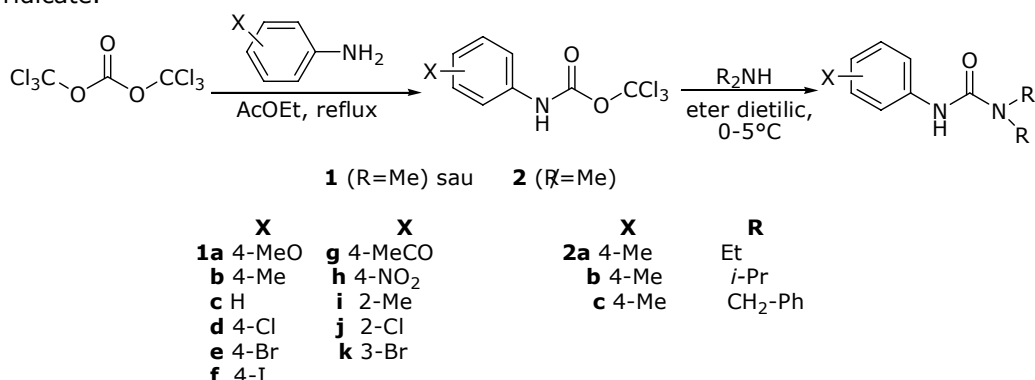
Obținerea ureelor nesimetrice

Obținerea ureelor *N,N'*-disubstituite nesimetrice are loc prin adiția secvențială a aminelor la trifosgen, fiind utilizată mai ales în sinteze de uree substituite cu derivați ai aminoacizilor chirali [68-70].

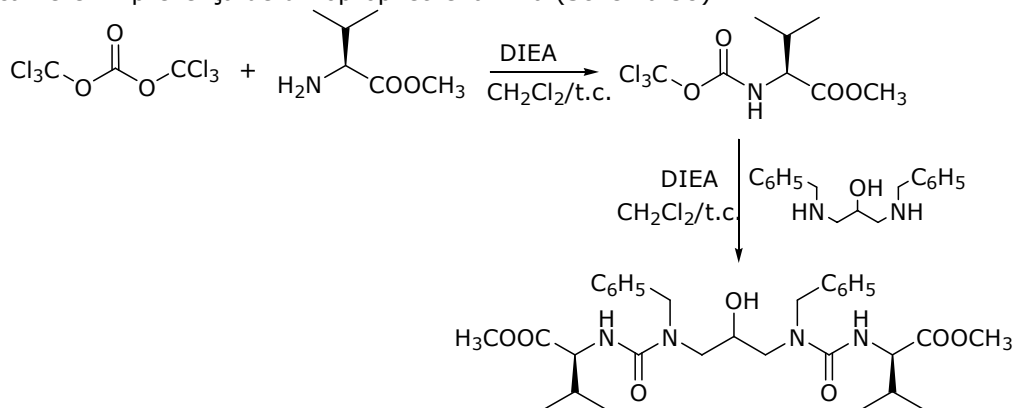
Astfel, așa cum este prezentată în reacția de mai jos (*Schema 36*), clorhidratul esterului metilic de valină reacționează cu trifosgenul în prezență de diizopropiletilamină în CH_2Cl_2 la temperatura camerei în 30 de minute formând intermediarul triclorometilcarbamate, care este tratat mai departe cu clorhidratul esterului benzilic al serinei, obținându-se ureea nesimetrică cu un randament de 89% [68].

**Schema 36**

A fost prezentată o metodă de preparare a ureelor trisubstituite [71] pornind de la trifosgen și amine aromatice rezultând într-o primă etapă carbamați care reacționează mai departe, fără a fi izolați, cu dialchilamine (*Schema 37*). Ambele etape ale reacției decurg ușor produsul final fiind izolat cu randamente ridicate.

**Schema 37**Obținerea bis-ureelor

Folosind trifosgenul se pot obține și bis-uree [68] cum este prezentat în cazul de mai jos. În prima etapă trifosgenul reacționează cu (*S*)-metil-2-amino-3-metilbutanoatului obținându-se monocarbamatul care este pus în reacție cu o diamină, 1,3-bis(benzilamino)-propan-2-ol formând bis-ureea corespunzătoare cu un randament de 88%. Ambele reacții au loc în clorură de metilen la temperatura camerei în prezență de diizopropiletilenamină (*Schema 38*).

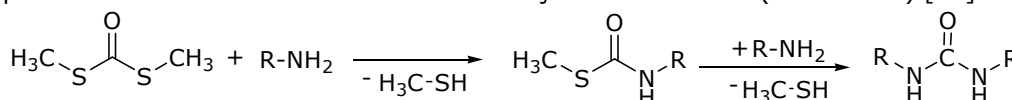
**Schema 38*****S,S'*-Dimetilditiocarbonat**

S,S'-dimetilditiocarbonatul este structural similar cu dimetilcarbonatul și poate fi preparat în două etape pornind de la metanol, disulfură de carbon și dimetilsulfat [73]. Cu toate că dimetilsulfatul este suspect ca și cancerigen este o substanță nevolatilă și poate fi cu ușurință întrebuințat în laborator.

A fost studiată reactivitatea *S,S'*-dimetilditiocarbonatului cu diverse tipuri de amine în vederea obținerii de uree [72].

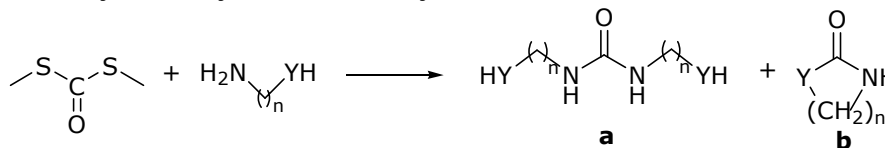
Obținerea ureelor simetrice

Prin reacția *S,S'*-dimetilditiocarbonatului cu 2 echivalenți de alchil amine primare în metanol sau etanol la 60°C se obțin uree simetrice (Schema 39) [72].

**Schema 39**

S,S'-dimetilditiocarbonatul prezintă selectivitate față de amine astfel că, reacții substituite la carbonul din poziția α are loc mai lent sau chiar deloc în cazul *tert*-butilaminei. Piperidina, considerată ca fiind un bun nucleofil, reacționează cu o viteză moderată cu *S,S'*-dimetilditiocarbonatul obținându-se doar intermediarul tiocarbamat. În cazul aminelor aromatice care sunt mai puțin nucleofile, cum ar fi anilina, nu s-a reușit obținerea de uree, materia primă regăsindu-se neconsumată în mediul de reacție.

Aminele alifatică având un substituent amino sau hidroxi în pozițiile β sau γ reacționează cu *S,S'*-dimetilditiocarbonatul în soluții diluate formând ca produs majoritar uree ciclică sau carbamați (Tabel 3) (Schema 40). Randamentul în uree simetrică crește cu creșterea concentrației de amină.



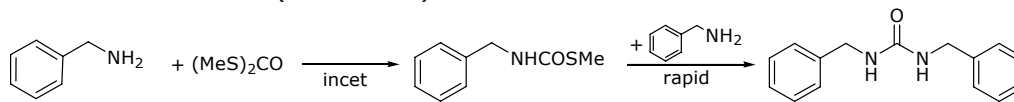
Unde: $n = 2, 3$; $\text{YH} = \text{NH}_2, \text{OH}$.

Schema 40

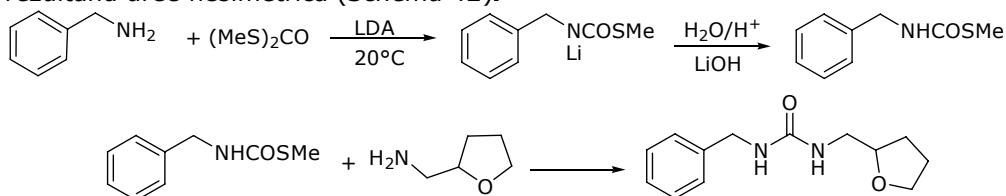
Nr. crt.	Amina	Solvent (conc.)	Randament în a (%)	Randament în b (%)
1.	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	MeOH (1M)	70	30
		MeOH (4.5M)	90	10
		fără solvent	70	-
2.	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	MeOH (1M)	5	95
		fără solvent	75	25

Tabel 3: Sinteză de uree simetrice pornind de la *S,S'*-dimetilditiocarbonatObținerea ureelor nesimetrice

Pentru obținerea ureelor nesimetrice s-a încercat prepararea de *N*-alchil-*S*-metiltiocarbamați. Inițial benzilamina a reacționat cu un exces de *S,S'*-dimetilditiocarbonat (1,6 echivalenți) formându-se *N*-benzil-*S*-metiltiocarbamatul și *N,N'*-di-benzilureea în raport de 1:30, ceea ce înseamnă că în etapa a doua atunci când carbamatul trece în uree reacția are loc mai repede decât în prima etapă, cea a formării carbamatului (Schema 41).

**Schema 41**

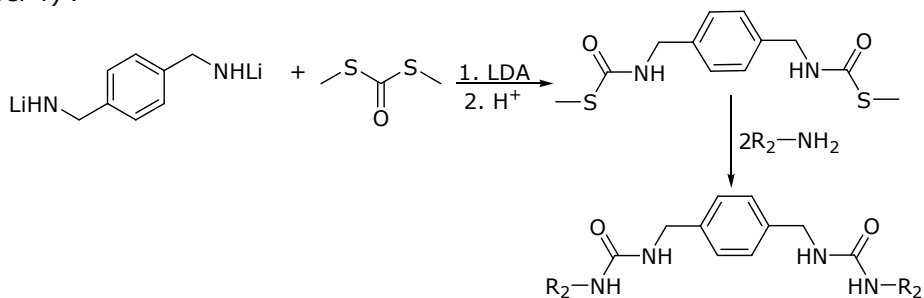
Pentru a împiedica trecerea carbamatului în uree s-a adus reacția în condiții bazice, adăugându-se diizopropil amidură de litiu, care deprotonază carbamatul imediat după formare. Anionul astfel format este mai stabil la temperatura camerei, iar prin spălare cu acid clorhidric se formează *N*-benzil-tiocarbamatul cu randament ridicat, care reacționează mai departe cu o altă amină, tetrahidrofurfurilamina, rezultând uree nesimetrică (Schema 42).



Schema 42

Obținerea bis-ureelor

S-a reușit, de asemenea, obținerea de bis-uree pornind de la *S,S'*-dimetilditiocarbonat în două etape. Astfel, într-o primă etapă *S,S'*-dimetilditiocarbonatului reacționează cu 1,4-fenilen-dimetanamina, în mediu bazic obținându-se bis-tiocarbamatul care reacționează mai departe cu aminele primare, în metanol, la 60 °C rezultând bisuree, dar cu randamente scăzute (Schema 43) (Tabel 4).



Schema 43

Nr. Crt.	R ₂ -NH ₂	Randament (%)
1.		40
2.		40
3.		43

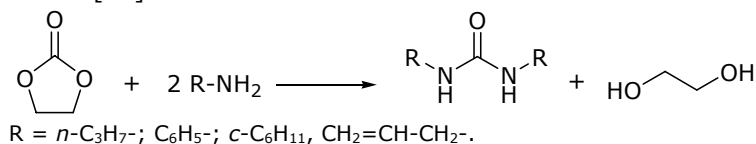
Tabel 4: Sinteză de bis-uree simetrice pornind de la *S,S'*-dimetilditiocarbonat

Etilencarbonat

Obținerea ureelor simetrice

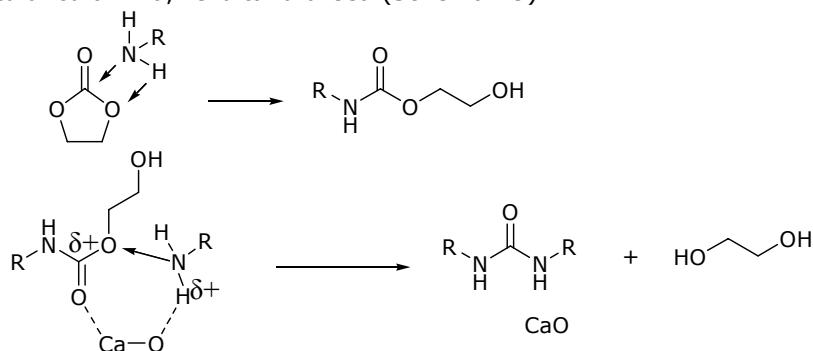
În autoclavă etilencarbonatul reacționează cu aminele în metanol în prezență de metoxid de sodiu 28 % sau trietilamină 0.1 echivalenți, formând uree

simetrice disubstituite în trei ore (Schema 44). Reacția are loc la temperatură și presiunea ridicată [74].



Schema 44

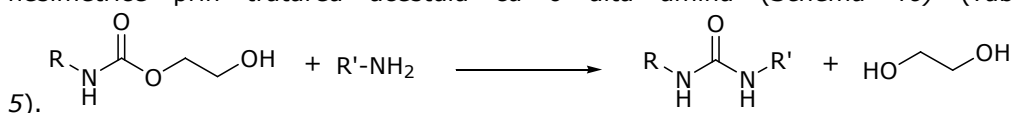
Au fost testați câțiva oxizi metalici bazici cum ar fi CaO, ZnO, ZrO₂, și MgO în vederea obținerii de uree disubstituite din etilencarbonat [75]. Printre catalizatorii utilizați CaO s-a dovedit a fi cel mai eficient datorită faptului că se reciclează ușor. Propilamina și butilamina formează uree disubstituite la 100 °C în timp ce pentru aminele cu masa moleculară mai mare este necesară ridicarea temperaturii până la 150 °C, iar în cazul aminelor aromatice și a aminelor secundare reacția nu are loc. Mecanismul de reacție propus implică reacția dintre etilencarbonat și amină formându-se 2-hidroxietyl-alkil carbamatul urmată de o reacție catalitică a carbamatului cu amina, rezultând ureea (Schema 45).



Schema 45

Obținerea ureelor nesimetrice

Datorită 2-hidroxietyl-alkil carbamatului, intermediar, se pot sintetiza uree nesimetrice prin tratarea acestuia cu o altă amină (Schema 46) (Tabel



Schema 46

Nr. Crt.	R	R'	Catalizator	Randament (%)	Referință
1.	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	<i>n</i> -C ₃ H ₇	MeONa	93	74
2.	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	<i>n</i> -C ₃ H ₇	TEA	57	74
3.	C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	MeONa	56	74
4.	<i>n</i> -C ₄ H ₉	-C ₆ H ₅ -CH ₂	CaO	35	75
5.	C ₆ H ₅ -CH ₂	<i>n</i> -C ₄ H ₉	CaO	11	75

Tabel 5: Sinteză de uree nesimetrice pornind de la etilencarbonat

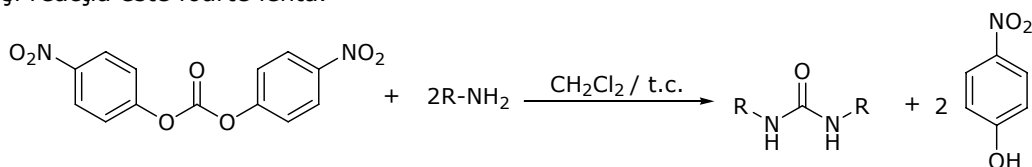
Atunci când se folosește ca și catalizator CaO randamentele în uree nesimetrică sunt scăzute deoarece alături de aceasta se formează și cele două uree simetrice di-butilureea respectiv di-benzilureea.

Propilencarbonat

Propilencarbonatul poate fi folosit în locul etilencarbonatului obținându-se uree disubstituite cu randamente asemănătoare cu cele ale etilencarbonatului [74].

Bis(*p*-nitrofenil)carbonatObținerea ureelor simetrice

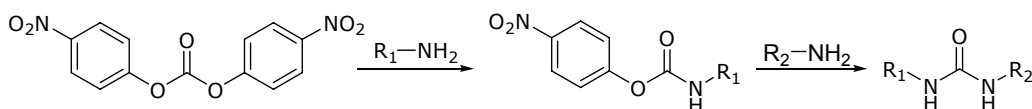
Când bis(*p*-nitrofenil)carbonatul DpNFC reacționează cu un exces de amină, raport molar DpNFC: amină = 1: 2, în clorură de metilen la temperatura camerei, se obțin uree simetrice, în patru ore, cu randamente cuprinse 50-95% [76] (*Schema 47*). În cazul *N,N'*-difenilureei reacția are loc în dimetilformamidă sau piridină, deoarece carbamatul, obținut ca intermediar, este greu solubil în clorură de metilen, și reacția este foarte lentă.



R = *c*-C₆H₁₁, 2-CH₃-(*c*-C₆H₁₁), bornil, *c*-C₅H₉, Ph, *t*-butil, *i*-Pr, *n*-Pr.

Schema 47Obținerea ureelor nesimetrice

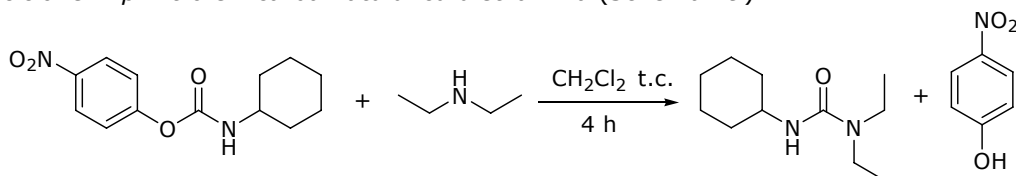
Bis(*p*-nitrofenil)carbonatul poate fi convertit în carbamați prin reacția acestuia în clorură de metilen cu cantități echimoleculare de amină alifatică sau aromatică. Acești intermediari reacționează mai departe cu diferite amine primare formând uree nesimetrice disubstituite cu randamente cuprinse între 50-96 % [76] (*Schema 48*). Transformarea carbamatului în uree este mult mai lentă decât cea a transformării carbonatului în carbamat fiind necesar un timp de reacție mai îndelungat.



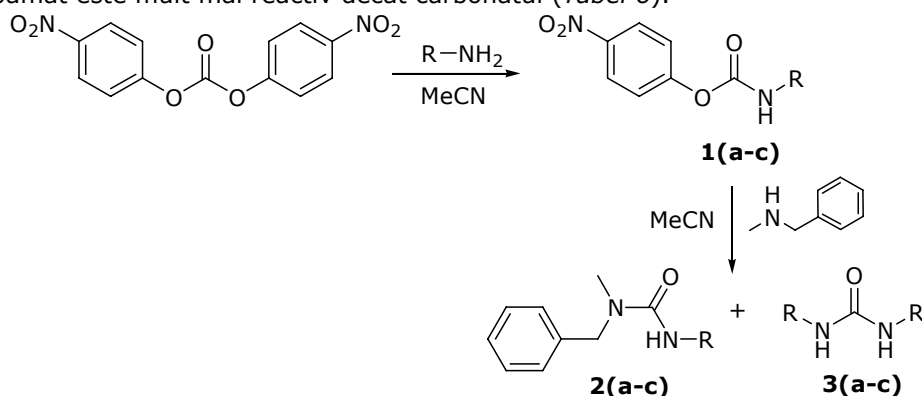
R₁ = alchil, cicloalchil, aril. R₂ = alchil, cicloalchil.

Schema 48

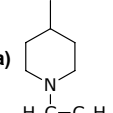
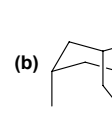
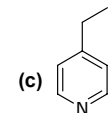
Această metodă poate fi aplicată și în cazul ureelor nesimetrice trisubstituite obținându-se *N*-ciclohexil-*N,N'*-dietil urea cu un randament de 92% prin reacția *N*-ciclohexil-*p*-nitrofenilcarbamatului cu dietilamina (*Schema 49*).

**Schema 49**

Freer și McKillop [77] au încercat obținerea de uree trisubstituite pornind de la bis(*p*-nitrofenil)carbonat și amine primare care conțin și o grupă amină terțiară, rezultând astfel carbamați care mai departe au fost tratați cu *N*-metilbenzilamină (Schema 50). Rezultatele nu au fost satisfăcătoare, în cazul aminotropanului obținându-se ureea simetrică probabil datorită faptului intermediarul de tip carbamat este mult mai reactiv decât carbonatul (Tabel 6).



Schema 50

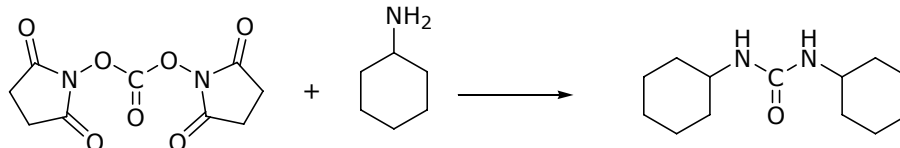
	(a)  H ₂ C-C ₆ H ₅	(b) 	(c) 
(1)	20*	60*	10*
(2)	72**	-	90**
(3)	~8*	40*	-
*Randament (%) determinat prin spectroscopie RMN			
** Randament (%) al produsului izolat			

Tabel 6: Sinteză de uree nesimetrice pornind de la DpNFC

***N,N'*-Disuccinimidilcarbonat**

Obținerea ureelor simetrice

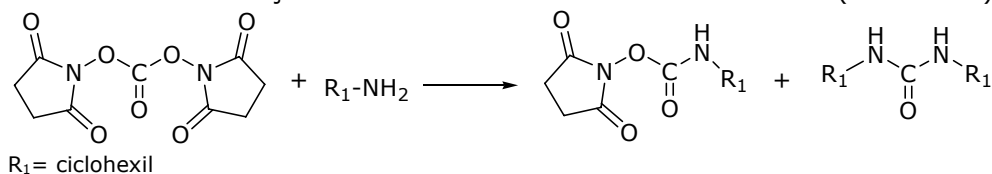
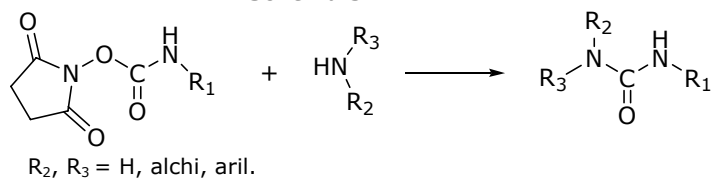
Disuccinimidilcarbonatul reacționează cu ușurință cu ciclohexilamina, o amină primară, la temperatura camerei în acetonitril formând dicitlohexilureea cu un randament de 98% [78] (Schema 51).



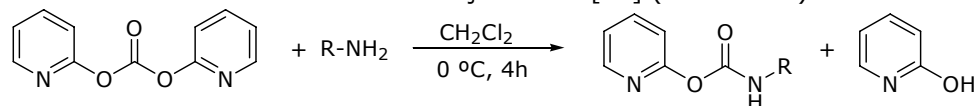
Schema 51

Obținerea ureelor nesimetrice

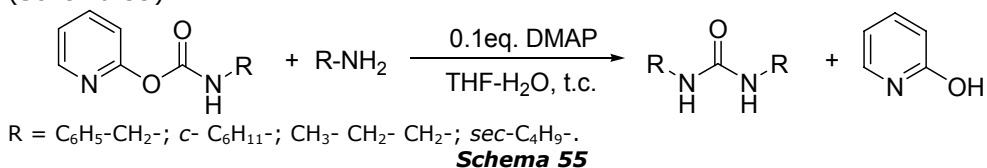
Când disuccinimidilcarbonatul reacționează cu o cantitate echimoleculară de amină într-un volum mare de acetonitril, în prezență de trietilamină la temperatura camerei, se formează *N*-alchil-*O*-succinimidilcarbamați și uree simetrică în cantitate foarte mică [79] (Schema 52). *N*-Alchil-*O*-succinimidilcarbamații reacționează atât cu aminele primare cât și cu cele secundare obținându-se atât uree disubstituite cât și uree trisubstituite cu randamente moderate (Schema 53).

**Schema 52****Schema 53****Di-2-piridilcarbonat**Obținerea ureelor simetrice

Când di-2-piridilcarbonatul (2-DPC) reacționează cu cantități echimolare de amină în clorură de metilen la 0 °C, în 4 ore se obțin 2-piridilcarbamați cu randamente bune alături de mici cantități de uree [80] (Schema 54).

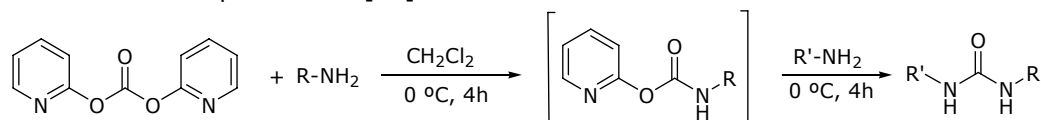
**Schema 54**

Reacția 2-piridilcarbamatului cu 0,1 echivalenți de DMAP în tetrahidrofuran apos se formează uree simetrice la temperatura camerei, în 12-24 ore [80] (Schema 55).

**Schema 55**Obținerea ureelor nesimetrice

Ureele nesimetrice se pot obține pornind de la di-2-piridilcarbonat în două etape (Schema 56).

2-Piridilcarbamații preparați dintr-un amestec echimolecular de 2-DPC și amină sunt tratați cu o cantitate echimoleculară de altă amină, formându-se ureele nesimetrice corespunzătoare [80].



R = C₆H₅-CH₂-; c-C₆H₁₁-; CH₃-CH₂-CH₂-; sec-C₄H₉-.
R' = (c-C₆H₁₁)₂-; (CH₃-CH₂-CH₂)₂-; (CH₃-CH₂)₂-; ((CH₃-(CH₂)₃)₂-.

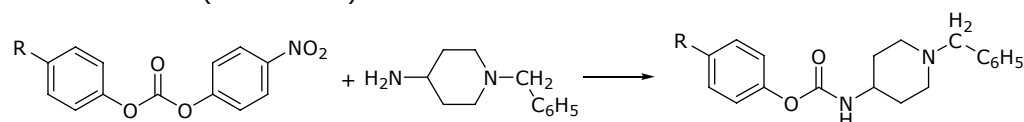
Schema 56

Alți carbonați

Obținerea ureelor simetrice și nesimetrice

Freer și McKillop [77] au investigat utilizarea unor diarilcarbonați nesimetrice, ca și materii prime pentru sinteza ureelor, unde nucleofugacitatea relativă a grupei fenolat poate fi ușor manipulată prin substituția adecvată a nucleului aromatic.

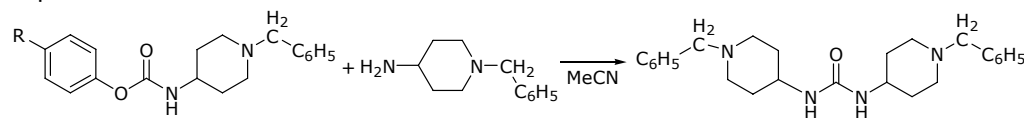
Într-o primă etapă au fost studiată reactivitatea arilcarbonaților cu 1-benzil-4-aminopiperidina formându-se carbamați, cu randamente bune, prin substituția 4-nitrofenolului (Schema 57).



R = H, MeO, MeS, MeSO, MeSO₂.

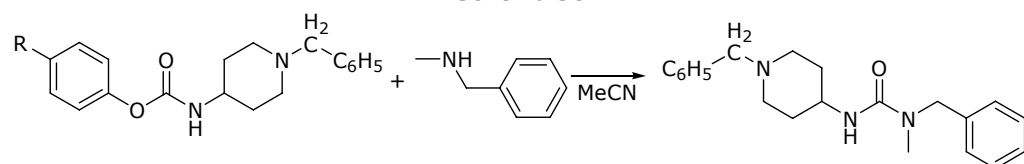
Schema 57

Acești carbamați au fost tratați în continuare cu 1-benzil-4-aminopiperidină (Schema 58) sau N-metil anilină (Schema 59) pentru obținerea de uree simetrică respectiv nesimetrică. S-a observat că indiferent de solvenții utilizați, reacția nu are loc la temperatura camerei, iar utilizarea unor solvenți ca hidrocarburi halogenate, toluen sau acetonitril la temperatura de reflux duc la cantități mici până la moderate de uree simetrică sau nesimetrică. Cele mai bune rezultate s-au obținut atunci când s-a folosit ca solvent acetonitril, randamentul în uree simetrică și nesimetrică depinzând de natura substituentului nucleului aromatic.



R = H, MeO, MeS, MeSO, MeSO₂.

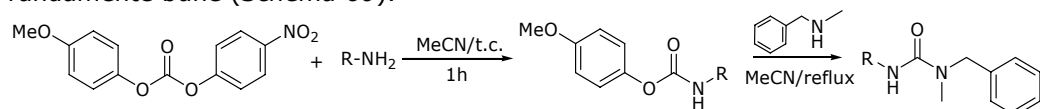
Schema 58



R = H, MeO, MeS, MeSO, MeSO₂.

Schema 59

S-au reluat sintezele pornind de la 4-metoxifenil-4-nitrofenilcarbonat, folosind acetonitrilul ca solvent, și s-a observat că 4-metoxifenilcarbamatul se obține la temperatura camerei într-o oră. Reacția carbamaților cu *N*-metilbenzilamina, însă, a fost lentă și ineficientă, chiar și la reflux în acetonitril, dar această problemă a fost remediată prin adăugarea unui echivalent de amină terțiară. 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă (DBU) a fost cel mai eficient obținându-se ureele nesimetrice cu randamente bune (*Schema 60*).

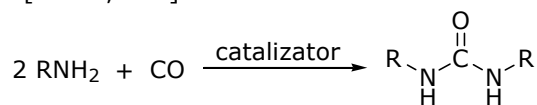


R= alchil, cicloalchil.

Schema 60

I.1.2.7. Carbonilarea aminelor cu monoxid de carbon

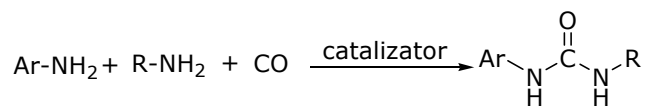
Utilizarea monoxidului de carbon ca și sursă carbonică în prezența unui catalizator și a unui oxidant reprezintă o metodă alternativă de transformare a aminelor în uree simetrice (*Schema 61*). În literatură au fost prezentați o varietate de catalizatori incluzând atât elemente din grupele principale cum ar fi sulfurul [81, 82] și seleniul [84, 85], precum și numeroase metale tranzitionale [88] printre care paladiu [89-95], mangan [96-98], cobalt [99, 100], nichel [101], aur [102,103], rodium [104, 105], ruteniu [106] și mai recent wolfram [107, 108]. Ca și oxidanți în reacțiile de carbonilare oxidativă a aminelor au fost utilizați oxigenul [82, 85, 89, 93, 99, 101-104] și iodul [90-92, 108].



R = alchil, aril.

Schema 61

Capacitatea monoxidului de carbon de a reduce nitroarenele la anilinele corespunzătoare a fost studiată în prepararea de *N,N'*-diariluree și *N*-alchil-*N'*-ariluree [83, 86, 87, 93, 105] (*Schema 62*). În această reacție nitroderivații au rol dublu, reactiv și oxidant.



R = aril, alchil.

Schema 62

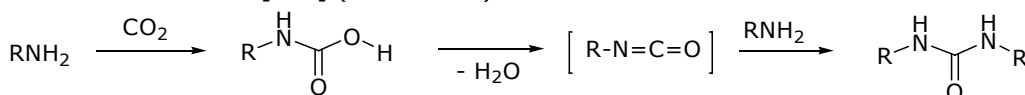
În general reacția de carbonilare are loc la temperaturi și presiuni ridicate astfel că efortul de a găsi catalizatori eficienți este în continuă creștere.

Cercetări mai recente privind carbonilarea oxidativă a aminelor includ tehnici noi cum ar fi utilizarea lichidelor ionice [83, 105] sau carbonilarea electrocatalitică [94, 95].

I.1.2.8. Carbonilarea aminelor cu dioxid de carbon

Utilizarea monoxidului de carbon, toxic, poate fi evitată prin înlocuirea acestuia cu dioxid de carbon.

Prin reacția aminelor cu dioxid de carbon se formează acizi carbamici care prin eliminarea unei molecule de apă trec în intermediari activi, izocianați, care apoi trec în uree simetrice[109] (*Schema 63*).

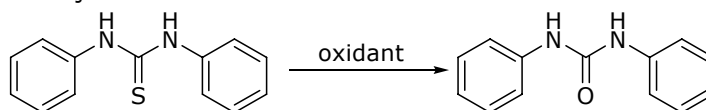
**Schema 63**

Sinteza ureelor din amine și dioxid de carbon implică eliminarea unei molecule de apă fiind necesară folosirea unor agenți de deshidratare cum ar fi dicitlohexilcarbodiimida[110], sau alcoolul propargilic [112] pentru împiedicarea reacției dintre apă și izocianat format intermediar.

Reacția de carbonilare cu dioxid de carbon are loc în condiții energice (200°C și 10MPa) astfel încât este necesară utilizarea de catalizatori care să îmbunătățească condițiile de reacție cum sunt: complecși de ruteniu [112], oxidul de trifenil stibiu cu tetrafosfor decasulfură $\text{Ph}_3\text{SbO}/\text{P}_4\text{S}_{10}$ [111] și mai recent nanoaur pe suport de polimer [113].

I.1.2.9. Reacția de oxidare a tioureei la uree

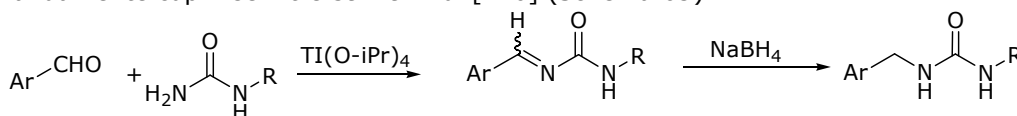
Prin tratarea cu nitrat de bismut pentahidrat a difeniltioureei în acetonitril la reflux se obține difenilureea cu un randament de 97 % [114] (*Schema 64*). Oxona, un oxidant comercial, a fost de asemenea utilizat în reacția de oxidare în fază solidă a difeniltioureei obținându-se difenilureea cu un randament mai scăzut 82 % [115].

**Schema 64**

I.1.2.10. Aminarea reductivă a alchidelor cu uree

Obținerea de uree nesimetrice

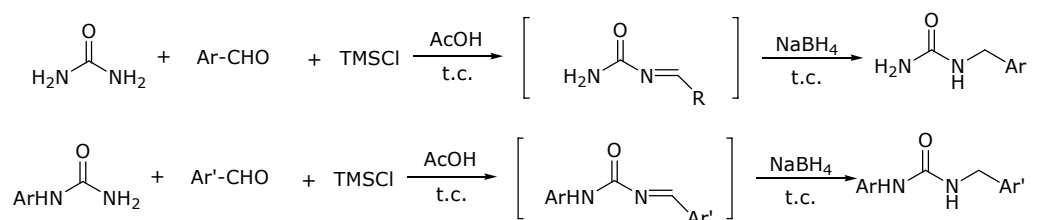
Aminarea reductivă a alchidelor cu monoalchiluree în prezență de izopropoxid de titaniu(IV) și tetraborohidru de sodiu în tetrahidrofuran reprezintă o metodă viabilă de preparare la scară de laborator a ureelor nesimetrice cu randamente cuprinse între 39 - 94 % [116] (*Schema 65*).



R = CH₃, C₆H₅-CH₂.

Schema 65

O metodă aproape similară bazată pe alchilarea reductivă a ureelor implică utilizarea clorurii de trimetisil (TMSCl) ca și catalizator în etapa de condensare și apoi utilizarea tetraborohidru de sodiu ca și agent de reducere[117]. În aceste condiții ureea poate fi convertită în uree monosubstituite care mai departe sunt transformați în uree disubstituite cu randamente cuprinse între 60-92%. (*Schema 66*)

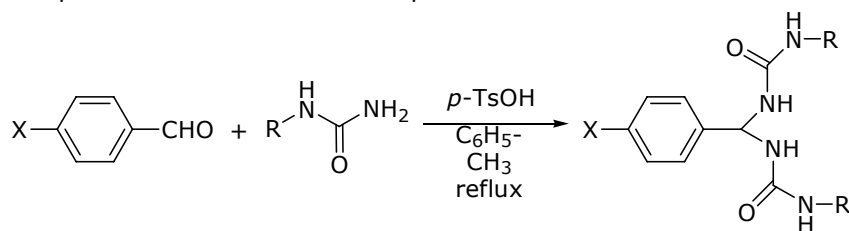


Ar, Ar' = Ph, 2-CF₃C₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-Et₂NC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-*t*BuC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-HOC₆H₄.

Schema 66

Obținerea bis-ureelor

Bis-ureele se pot obține prin reacția de condensare a aldehidelor cu uree monosubstituită în prezență de acid *p*-toluensulfonic (*p*-TsOH), în toluen la reflux, apa care rezultă fiind îndepărtată prin distilare azeotropă [118] (Schema 67). S-a observat că în cazul bis-ureelor cu catenă scurtă s-a reușit izolarea produșilor cu randamente cuprinse între 48-82 %, însă bis-ureele cu catenă lungă nu s-au putut izola datorită faptului că în mediu se descompun.

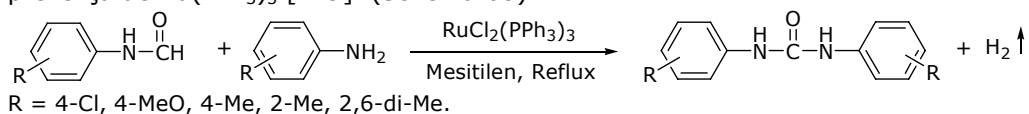


X = H, Cl, OCH₃, N(CH₃)₂, NO₂. R = alchi, aril.

Schema 67

I.1.2.11. Reacția de aminoliză a formamidelor

Ureele simetrice, inclusiv cele împiedicate steric, pot fi sintetizate cu randamente cuprinse între 76 – 93% din formamide *N*-aril-substituite și amine în prezență de Ru(PPh₃)₃ [119]. (Schema 68)



R = 4-Cl, 4-MeO, 4-Me, 2-Me, 2,6-di-Me.

Schema 68

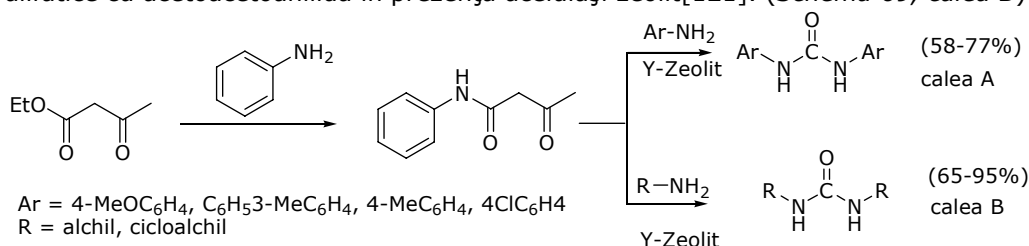
Ureele nesimetrice nu pot fi obținute selectiv rezultând amestecuri din toate cele trei tipuri de uree posibile.

I.1.2.12. Reacția de aminoliză a etilacetoacetatului

Zeolitul acid HY HSZ-360 comercial a fost prezentat a fi un eficient catalizator în sinteza de uree simetrice. Reacția aminelor aromatice cu etilacetoacetat, în prezență de zeolitul HY HSZ-360, fără utilizare de solvent, duce la formarea de diaril uree simetrice cu randamente bune (58-77%) și cu o selectivitate ridicată (93-96%) printr-o procedură ușoară. (Schema 69, calea A) Acetonă, etanol și urme de acetoanilidă sunt produșii secundari ai reacției[120].

Ureele alifaticе nu se pot obține pornind de la etilacetoacetat pentru că în urma atacului nucleofilic la gruparea ceto se formează esterul etilic al acidului β -alchilaminocrotonic ca produs principal.

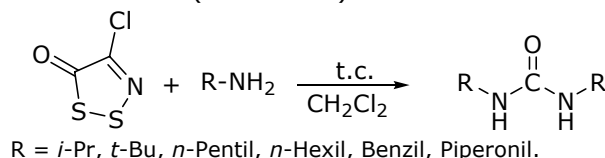
Totuși, ureele alifaticе pot fi preparate cu succes prin reacția aminelor alifaticе cu acetoacetoanilida în prezența aceluiași zeolit [121]. (Schema 69, calea B)



Schema 69

I.1.2.13. Reacția aminelor cu 4-cloro-5H-1,2,3-ditiazol-5-onă

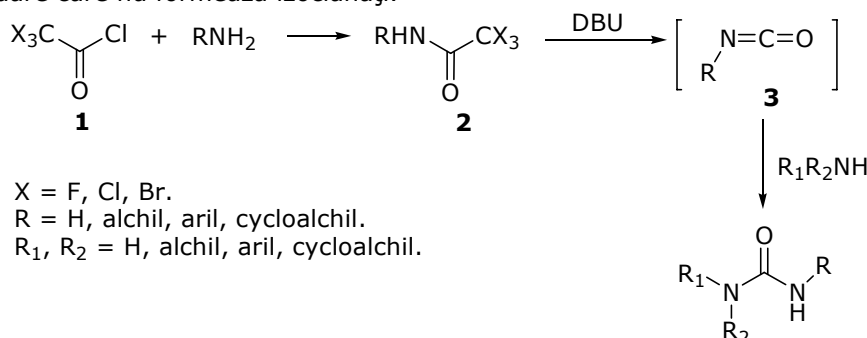
Tratarea 4-cloro-5H-1,2,3-ditiazol-5-onă [122] cu amine alifaticе primare în clorură de metilen la temperatura camerei duce la formarea de uree simetricе cu randamente cuprinse între 37-99% (Schema 70).



Schema 70

I.1.2.14. Reacția aminelor cu cloruri de trihaloacetil

Clorurile de trihaloacetil **1** pot fi transformați cantitativ în trihaloacetamidele **2** corespunzătoare, prin reacția cu amine alifaticе și aromaticе. Trihaloacetamidele reacționează cu diferite amine primare și secundare în prezență de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-enă) formând uree nesimetricе [22,23] (Schema 71). Așa cum era de așteptat din mecanismul de reacție, viteza de reacție a intermediarului cu bazele manifestă o puternică dependență de natura a grupării trihalometil în următoarea ordine RCOCF₃ < RCOCCl₃ < RCOBr₃. Rolul izocianatului **3** în reacție este confirmat de nereactivitatea trihaloacetamidelor derivate din aminele secundare care nu formează izocianăți.



Schema 71

I.1.3. Concluzii privind metodele de obținere a ureelor

Metoda clasică de sinteză a diverselor tipuri de uree pornește de la fosgen. În ciuda reactivității sale ridicate fosgenul este totodată și foarte toxic fiind greu de utilizat atât la scară industrială cât și la scară de laborator.

Adiția diverselor amine la izocianați reprezintă cea mai utilizată metodă de preparare a ureelor, mai ales dacă izocianatul este comercial. Utilizarea izocianaților este indezirabilă datorită naturii sale toxice și că de obicei sunt sintetizați din fosgen.

Cloroformiații, purtând două grupe nucleofuge diferite, reprezintă reactivi convenabili, în special, pentru prepararea ureelor nesimetrice, în două etape, fără izolarea intermediarului carbamat, însă în cele mai multe cazuri acestea sunt preparați din fosgen.

Carbamații au fost de asemenea prezentați pentru prepararea ureelor nesimetrice. Alegerea grupei nucleofuge este foarte importantă de acesta depinzând reactivitatea carbamatului. Aminoliza carbamaților, în special a alchilcarbamaților, adeseori necesită temperaturi sau presiuni ridicate și utilizarea de diverși catalizatori.

Datorită introducerii microundelor în sinteza organică se pot sintetiza rapid (4 minute) uree substituie pornind de la uree cu randamente cuprinse între 40-90%.

Uree reactive cum ar fi *N,N'*-carbonildiimidazolul, *N,N'*-carbonilbisbenzotriazolul precum și diverși carbonați reactivi printre care bis(*p*-nitrofenil)carbonat, di-*terț*-butildicarbonat au fost prezentați ca și înlocuitori ai fosgenului pentru prepararea ureelor simetrice și nesimetrice precum și a bis-ureelor. Aceștia reactivi deși sunt solizi cristalini și stabili și pot fi folosiți fără precauții speciale, unii dintre ei fiind și comerciali, sunt de asemenea obținuți din fosgen.

N,N'-carbonildiimidazolul a fost cu succes aplicat și la sinteza dipeptid uree nesimetrice, care reprezintă intermediari pentru sinteza unor inhibitori ai proteazei HIV.

În prezență de γ -alumină dimetilcarbonatul reacționează cu aminele formând în prima etapă metil carbamați care pot fi transformați mai departe în uree simetrice sau nesimetrice.

Uree simetrice pot fi obținute cu randamente bune fără utilizarea de solvenți utilizând dietilcarbonatul ca și agent de carbonilare și 1,5,7-triazabiciclo[4.4.0]dec-5-enă ca și catalizator.

Formarea izocianaților prin reacția di-*terț*-butildicarbonatului cu aminele în prezență de DMAP poate fi ușor aplicată pentru sinteza ureelor prin captarea "in situ" a izocianaților cu exces de amină. Prin această metodă se pot produce atât uree simetrice cât și nesimetrice cu randamente ridicate și selectivitate completă.

Trifosgenul sau bis(triclorometil)carbonatul, un solid cristalin, care reprezintă un înlocuitor sigur și stabil al fosgenului și care poate fi folosit fără precauții speciale este utilizat cu succes la sinteze de uree.

S,S'-dimetil-ditiocarbonatul reacționează cu aminele primare formând atât uree simetrice cât și uree nesimetrice cu randamente bune. Particularitatea acestei metode o reprezintă sinteza unor uree cu substituenți hidroxil- și amino- care sunt greu de preparat prin metode convenționale.

Folosind etilencarbonatul ca agent de carbonilare se pot transforma eficient aminele în uree procedeu putând fi aplicat și la scară industrială.

Disuccinimidil și di-2-piridilcarbonații au fost de asemenea folosiți ca și agenți de carbonilare în sinteze de uree.

Reacția de carbonilare a aminelor cu monoxid de carbon și dioxid de carbon are loc în general la temperaturi și presiuni ridicate, de aceea găsirea catalizatorilor care să fie eficienți în condiții blânde este într-o continuă creștere.

I.2. Dicarbamați

I.2.1. Introducere

Carbamații organici sunt compuși care prezintă un real interes ca și intermediari în producerea de îngrășămintelor și antidăunătorilor, coloranților, produselor farmaceutice, în timp ce în sinteza organică sunt folosiți ca și grupe protectoare ale aminelor[123]. Carbamații organici sunt de asemenea importanți în sinteza chimică ca și intermediari adecvați pentru sinteza ureelor, izocianaților. În particular, dicarbamații produc diizocianați care sunt precursori ai policarbamatului.

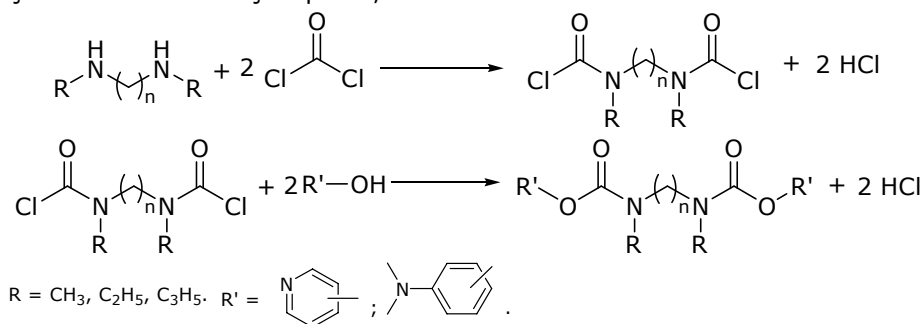
Dicarbamații își găsesc aplicație în chimia macromoleculară unde sunt folosiți în sinteza polimerilor [124]. Mai recent au fost prezentați dicarbamați care sunt folosiți ca și intermediari pentru obținerea unor canale ionice artificiale care au rol de a transmite semnale spre creier și sistemul nervos[132-134].

Cea mai utilizată metodă de obținere bis-carbamaților pornește fie de la cloroformiați [125-129] fie de la diizocianați [129-134], care la rândul lor sunt sintetizați din fosgen.

I.2.2. Metode de obținere a dicarbamaților

I.2.2.1. Reacția diaminelor cu fosgenul

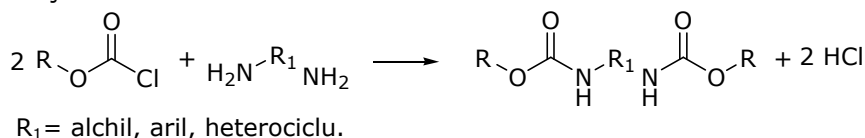
Prin reacția fosgenului cu diaminele se obțin bis(cloruri de carbamoil), care reacționează mai departe cu alcooli formând dicarbamați [124] (*Schema 72*). Reacțiile au loc în solvenți nepolari, toluen sau xilen.



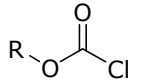
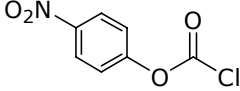
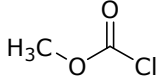
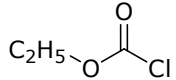
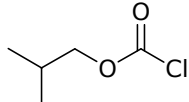
Schema 72

I.2.2.2. Reacția diaminelor cu cloroformiați

Cloroformiații care sunt ușor de preparat din fosgen sau echivalenți ai fosgenului, reacționează cu diaminele la temperatură scăzută, în prezență de catalizatori bazici formând dicarbamați cu randamente bune (*Schema 73*). În (*Tabelul 7*) sunt prezentați diverși cloroformiați utilizați pentru prepararea dicarbamaților.



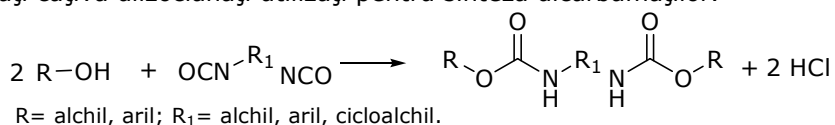
Schema 73

Nr. crt.		Condiții de reacție Solvent/catalizator/temp.	Referință
1.		1,4-dioxan/ TEA /5 - 10 °C	125
		THF/ TEA/ 0 °C	126
2.		THF/NaH/ 0 °C	127
		H2O-CH2Cl2/K2CO3/ 0 °C	
3.		THF/NaH/ 0 °C	127
4.		CH2Cl2/ Py/0 °C	128

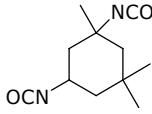
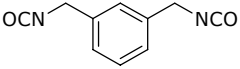
Tabel 7: Cloroformiați utilizați pentru prepararea dicarbamaților.

I.2.2.3. Reacția alcoolilor cu diizocianați

Diizocianații reacționează cu compuși hidroxicili, alcoolii sau fenoli, formând dicarbamații corespunzători (*Schema 74*). Reacțiile au loc în general în solvenți nepolari, în prezență de catalizatori la temperatură ridicată. În (*Tabelul 8*) sunt prezentați câțiva diizocianați utilizați pentru sinteza dicarbamaților.



Schema 74

Nr. Crt.	Diizocianat	Condiții de reacție Solvent/catalizator/temp./timp	Referință
1.	OCN-(CH ₂) ₆ -NCO	C ₆ H ₆ / dibutilstaniu-dilaurat/ reflux	129
		Eter/CH ₃ Li/reflux/ 10h	130
		Toluen/ DABCO/ t.c.	131
2.		Eter/CH ₃ Li/reflux	130
3.		Dioxan / DABCO / 60 °C	132, 133, 134

Tabel 8: Diizocianați utilizați pentru prepararea dicarbamaților

I.2.2.4. Reacția diaminelor cu carbonați organici

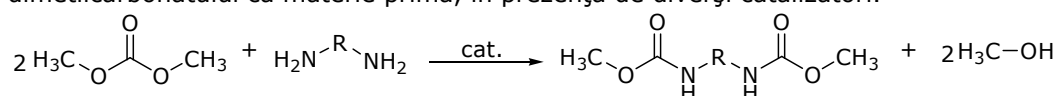
Dimetil carbonat

Alcoxycarbonilarea diaminelor cu dimetilcarbonat este una din metodele atractive de sinteză utilizate pentru obținerea dicarbamaților unde metanolul este

produsul secundar (*Schema 75*). În plus, dimetilcarbonatul poate fi preparat prin carbonilarea oxidativă a metanolului, ceea ce crește eficiența materiei prime. Însă, pentru a se obține randamente bune pentru dicarbamați este nevoie de utilizarea unor catalizatori.

Metoxidul de sodiu NaOCH_3 a manifestat cea mai bună activitate catalitică atât pentru metoxicarbonilarea diaminelor alifactice cât și a celor aromatice, obținându-se dicarbamați cu randamente ridicate.

În (*Tabelul 9*) sunt prezentați diverși dicarbamați obținuți prin utilizarea dimetilcarbonatului ca materie primă, în prezență de diverși catalizatori.

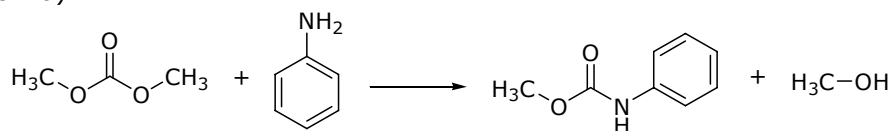


Schema 75

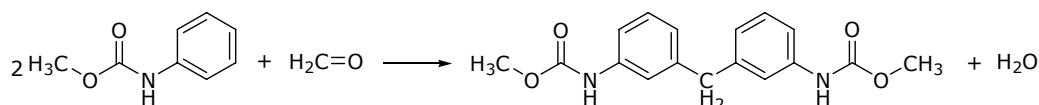
Nr. Crt.	Diamină	Catalizator	Condiții Solvent/ temp.(°C)/ timp(h)	η (%)	Referință
1.		NaOCH_3	$\text{CH}_3\text{OH} / 70 / 2$	98	135
		$\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$	$\text{CH}_3\text{OH} / 80 / 18$	84	136
		MgO/ZrO_2	temp. refl./ 6	53	137
2		NaOCH_3	- / 70 / 2	99	135
3		$\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	180/2	96	138
		$\text{Pb}(\text{OAc})_2$	170 / 4	97	139
4		$\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	180 / 2	98	138
		$\gamma - \text{Al}_2\text{O}_3$	Toluen/refl./ 1zi	95	141
5		$\text{Zn}(\text{OOC}(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_{11})_2$	170 / 3	95	140

Tabel 9: Dicarbamați sintetizați din dimetilcarbonat

Metilen-difenil-dicarbamatul (MDC) a fost sintetizat pornind de la dimetilcarbonat, anilină și formaldehidă în două etape: în prima etapă are loc sinteza metil-N-fenilcarbamatului (MPC) din reacția de condensare a dimetilcarbonatului cu anilină (*Schema 76*); iar în a doua etapă are loc reacția (MPC) ca agentul de metilare, formaldehida în prezența unui catalizator (*Schema 77*) (*Tabel 10*).



Schema 76

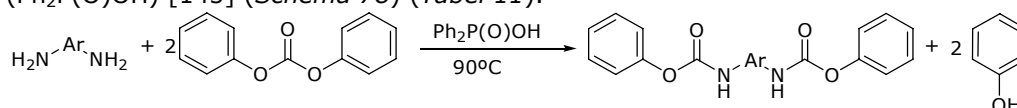

Schema 77

Nr. Crt.	Catalizator	Randament MPC (%)	Referință
1.	Zn(OAc) ₂ / carbon activat	87	143
2.	H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀ -ZrO ₂ /SiO ₂	25	144

Tabel 10: Metilen-difenil-dicarbamatul (MDC) sintetizat din dimetilcarbonat anilină și formaldehidă

Difenilcarbonat

Dicarbamați ai difenilcarbonatului pot fi preparați cu randamente bune prin încălzirea la temperatura de 90°C a unui amestec de amină și difenilcarbonat, utilizat atât ca solvent cât și ca reagent, în prezență de acid difenilfosfinic (Ph₂P(O)OH) [145] (Schema 78) (Tabel 11).

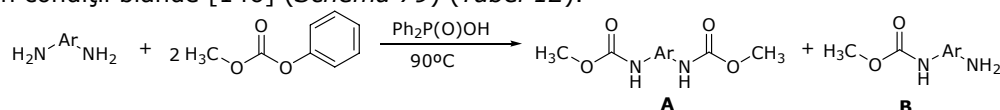

Schema 78

Nr. Crt.	Diamină	Timp de reacție (h)	Randament (%)
1.		7	91
2.		15	60

Tabel 11: Dicarbamați sintetizați din difenilcarbonat

Metil-fenilcarbonat

În prezența acidului difenilfosfinic (Ph₂P(O)OH) diaminele aromatice reacționează cu metil fenil carbonatul formând esteri de mono- și di-metilcarbamați, în condiții blânde [146] (Schema 79) (Tabel 12).

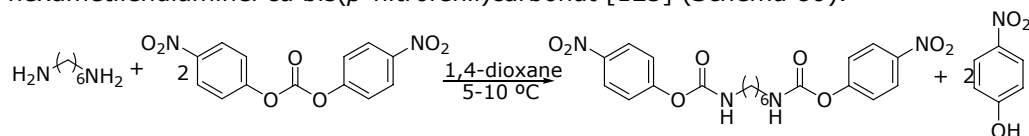

Schema 79

Nr. Crt.	Diamină	Randament în A (%)	Randament în B (%)
1.		32	35
2.		6	51

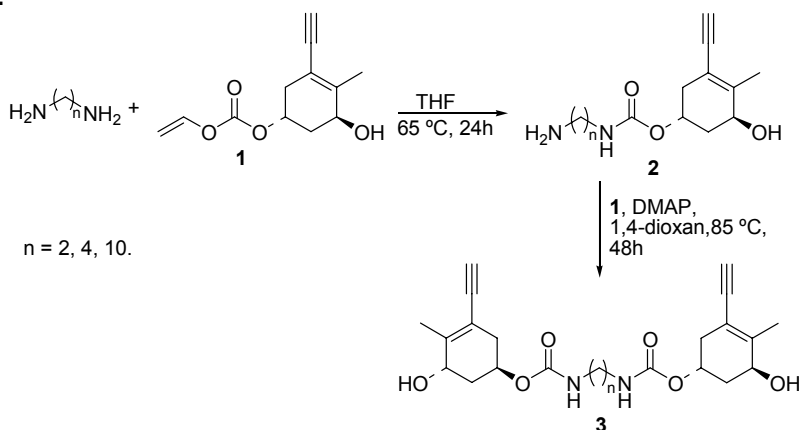
Tabel 12: Dicarbamați sintetizați din metifenilcarbonat

Bis(*p*-nitrofenil)carbonat

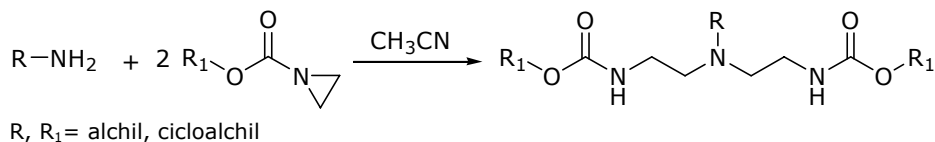
N,N'-hexametilen-bis(*p*-nitrofenilcarbamatul) este sintetizat cu un randament de 70 % prin carbonilarea la temperatură joasă (5-10°C) a 1,6-hexametilendiaminei cu bis(*p*-nitrofenil)carbonat [125] (*Schema 80*).

**Schema 80****(1*R*, 5*S*)-3-etinil-5hidroxi-4-metilciclohex-3-enil vinilcarbonat [145]**

Prin reacția secvențială a (1*R*, 5*S*)-3-etinil-5hidroxi-4-metilciclohex-3-enil vinilcarbonat **1** cu diamine liniare de diferite lungimi se obțin într-o primă etapă monocarbamați **2**, după care acești monocarbamați **2** sunt tratați în continuare cu vinilcarbonatul **1** în 1,2-dioxan în prezență de DMAP ca și catalizator (*Schema 81*). Conversia monocarbamaților în dicarbamați **3** este relativ mică obținându-se dicarbamați cu randamente moderate (39-41%), dar materiile prime se pot recupera.

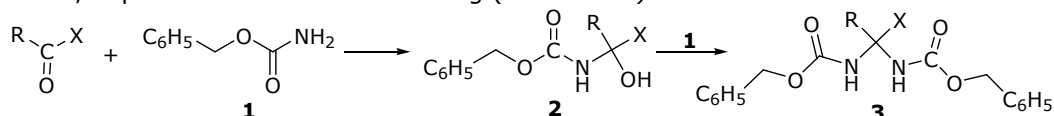
**Schema 81****1.2.2.5. Reacția aminelor cu aziridinilformiați**

Aziridinilformiații reacționează cu aminele primare în acetonitril la temperatura de 80°C formând dicarbamați cu randamente moderate [146] (*Schema 82*).

**Schema 82**

1.2.2.6. Reacția de condensare a aldehydelor și a cetoacizilor cu monocarbamați

Prin reacția de condensare a benzilcarbamatului cu aldehyde și cetoacizi pot fi sintetizați dicarbamați în doua etape. În prima etapă are loc aditia benzilcarbamatului la gruparea carbonil al compusului cetonic cu formarea intermediarului **2**, iar în cea de a doua etapă are loc substituirea grupării hidroxil cu încă o moleculă de benzilcarbamat obținându-se dicarbamați **3** cu randamente cuprinse între 48-90% [147, 148]. Reacțiile au loc fără utilizarea de solvenți la reflux, la presiune redusă 10-15mm Hg (Schema 83).

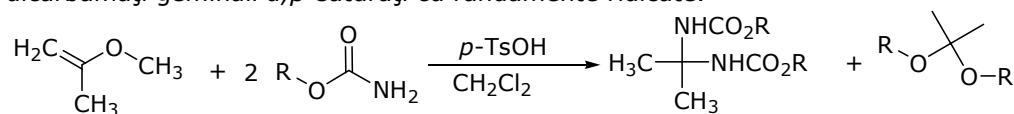


$\mathbf{X} = \text{H}, \mathbf{R} = (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-, \text{C}_6\text{H}_5-, p-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4-, 3,4-\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}_5\text{H}_3-, \text{C}_4\text{H}_3\text{O}-.$
 $\mathbf{X} = \text{COOH}, \mathbf{R} = \text{CH}_3-, \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-.$

Schema 83

1.2.2.7. Reacția monocarbamaților cu enolieteri

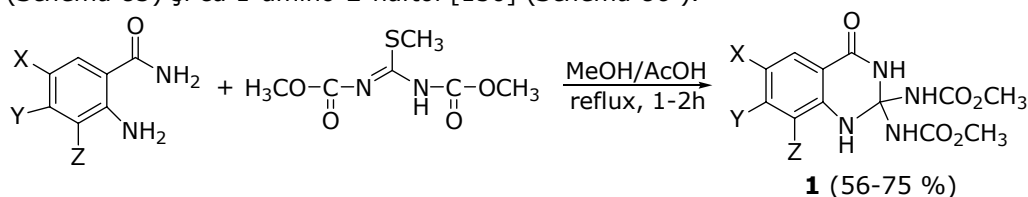
Procesul de obținere a dicarbamaților geminali α,β -saturați implică aditia la legătura dublă din enolieteri și un carbamat, în prezența unui catalizator acid cum ar fi acidul *p*-toluensulfonic [149] (Schema 84). Reacția are loc în clorură de metilen, în atmosferă de azot, la temperatură scăzută (0-5°C) obținându-se dicarbamați geminali α,β -saturați cu randamente ridicate.



Schema 84

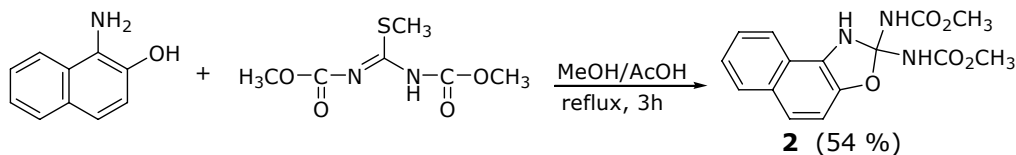
1.2.2.8. Reacția cu izotiouree

Dimetil 1,2,3,4-tetrahidro-4-oxochinazolin-2,2-dicarbamați **1** și dimetil 1,2-dihidronaft[1,2-*d*]oxazol-2,2-dicarbamat **2** rezultă din reacția 1,3-bis(methoxycarbonyl)-*S*-methylisotiouree cu 2-aminobenzamide substituie (Schema 85) și cu 1-amino-2-naftol [150] (Schema 86).

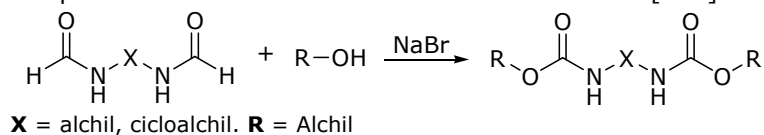


1	X	Y	Z
a	H	H	H
b	OMe	OMe	H
c	OMe	OMe	OMe

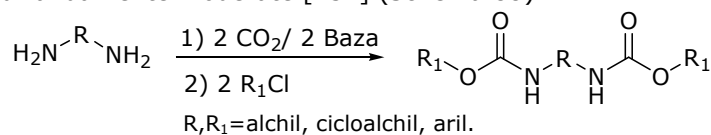
Schema 85

**Schema 86****1.2.2.9. Reacția formamidelor cu alcooli**

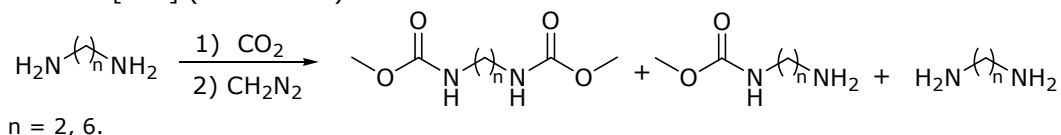
Prin oxidarea electrochimică a formamidelor în prezența unui alcool și bromură de sodiu se pot sintetiza dicarbamați cu randamente cuprinse între 66-95 % (*Schema 87*). Anodul și catodul utilizați pentru oxidarea electrochimică sunt făcuți din grafit. Electrolitul conține materiile prime în diverse rapoarte (1-50 % formamidă, 40-90 % alcool, 0.1-10 % NaBr). Densitatea curentului este de 3,3 A/dm², iar temperatura la care are loc electroliza este 25-50°C [151].

**Schema 87****1.2.2.10. Reacția diaminelor cu dioxid de carbon și cloruri de alchil**

Prin adiția de dioxid de carbon la o soluție de diamină și *N*-ciclohexil-*N,N'*-tetraetilguanidină, folosit ca și catalizator, se formează o sare de dicarbamat care tratat în continuare cu 2 echivalenți de clorură de alchil și încălzit duce la formarea de dicarbamați cu randamente moderate [152] (*Schema 88*).

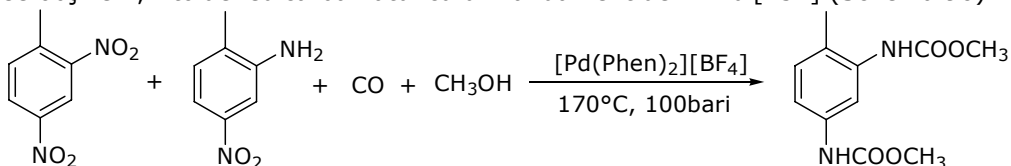
**Schema 88****1.2.2.11. Reacția diaminelor cu dioxid de carbon și diazometan**

Prin trecerea unui curent de dioxid de carbon printr-o soluție de diamină la temperatura de -10 °C, în timp de 4 ore, se formează alchilendicarbamați care sunt tratați mai departe cu diazometan, în eter, la temperatura camerei obținându-se un amestec de *N,N'*-dicarbometoxialchilendiamina, *N*-monocarboxialchilendiamina și diamina [153] (*Schema 89*).

**Schema 89****1.2.2.12. Reacția de carbonilare a nitroderivaților**

Prin carbonilarea 2,4-dinitrotoluenului în prezența catalizatorului paladiu-fenantronă [Pd(Phen)₂][BF₄] folosind ca și promotor acid fenilfosfinic și ca și agent

de uscare 2,2-dimetoxipropanul la o temperatură de 170°C și presiune de 100 bari se obține 2,4-toluenedicarbamatul cu un randament de 77 % [154] (Schema 90).



Schema 90

I.2.3. Concluzii privind metodele de obținere a dicarbamaților

În concluzie există o varietate de reactivi utilizați pentru sinteza a diverse tipuri de dicarbamați. Folosind fosgenul se pot sintetiza dicarbamați pornind de la diamine substituite.

Cloroformiații reacționează la temperaturi scăzute cu diaminele, în prezența unor catalizatori bazici rezultând dicarbamați cu randamente bune.

Prin reacția alcoolilor sau fenolilor cu diizocianați la temperaturi ridicate în prezență de catalizatori se pot prepara diverși dicarbamați.

Alcoxycarbonilarea diaminelor cu carbonați organici în prezență de catalizatori sunt de asemenea utilizate pentru sinteza dicarbamaților. Dintre carbonații simetrici dimetilcarbonatul este cel mai utilizat în aceste tipuri de reacții. Acesta reacționează cu diaminele în prezență de catalizatori formând dicarbamați cu randamente bune.

Dicarbamați aromatici au fost obținuți folosind difenilcarbonatul în prezență de acid difenilfosfinic care s-a dovedit a fi un catalizator eficient pentru această reacție, însă atunci când s-a folosit metil-fenilcarbonatul, un carbonat mixt, s-a obținut un amestec de mono- și dicarbamat.

Pornind de la bis(*p*-nitrofenil)carbonat și hexametildiamină s-a obținut *N,N'*-hexametilen-bis(*p*-nitrofenil)carbamatul cu un randament de 70%.

Dicarbamați cu randamente moderate se pot obține prin reacția aziridilformiaților cu amine primare.

Se pot sintetiza dicarbamați prin reacția monocarbamaților cu aldehide, cetoacizi, precum și eteri α , β -nesaturați.

Izotiurea a fost de asemenea folosită pentru sinteza dicarbamaților.

Prin oxidarea electrochimică a formamidelor în prezența unui alcool s-au obținut dicarbamați cu randamente cuprinse între 66-95%.

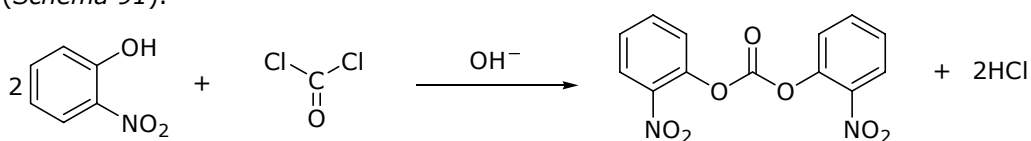
Dioxidul de carbon în combinație cu cloruri de alchil formează dicarbamați cu randamente moderate. Atunci când se folosește dioxid de carbon în combinație cu diazometan se formează un amestec dicarbamat și monocarbamat.

Carbonilarea cu monoxid de carbon a nitroderivaților la dicarbamați are loc la temperatură și presiune ridicată în prezență de catalizator.

II. Contribuții originale

II.1. Introducere

Bis(*o*-nitrofenil)carbonatul a fost introdus în anul 1950 de Deutsch și Ferno fiind obținut prin barbotarea fosgenului într-o soluție alcalină de *o*-nitrofenil [155] (*Schema 91*).

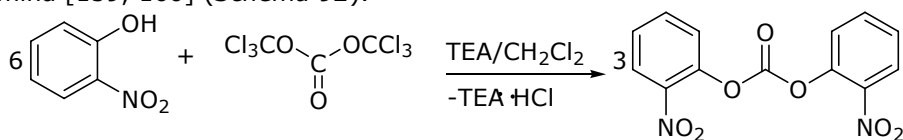


Schema 91

În literatură sunt cunoscute doar reacțiile de transesterificare ale bis(*o*-nitrofenil) carbonatului în urma cărora s-au obținut carbonați [156] și policarbonați [157,158].

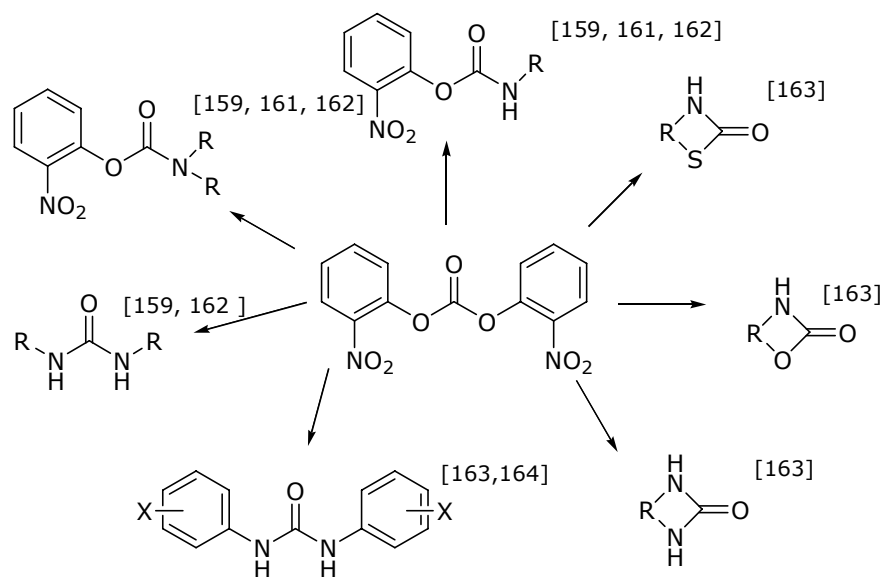
În cadrul acestor reacții de transesterificare a fost realizat și un studiu asupra reactivității bis(*o*-nitrofenil) carbonatului și a izomerului său *para*-substituit, bis(*p*-nitrofenil)carbonatul, cu fenolul [156]. În urma acestui studiu s-a constatat că în prezență de trietilamină bis(*p*-nitrofenil)carbonatul reacționează de două ori mai rapid decât izomerul orto-substituit dar reactivitatea acestuia din urmă este mult mai mărită (de 42 de ori) atunci când se utilizează catalizatorul 4-*N,N'*-dimetilaminopiridină.

În 2001, în cadrul grupului nostru de cercetare bis(*o*-nitrofenil)carbonatul a fost reobținut din trifosgen și *o*-nitrofenol în clorură de metilen în prezență de trietilamină [159, 160] (*Schema 92*).



Schema 92

Au fost studiate reacțiile sale cu diverși nucleofili și binucleofili (*Schema 93*) fiind obținuți cu succes *o*-nitrofenilcarbamați [159, 161, 162] diari [163, 164] și dialchil uree simetrice [159, 162] precum și imidazolidinone [163] și oxazolidinone [163].

**Schema 93**

În această teză sunt prezentate studiile privind utilizarea bis(o-nitrofenil)carbonatului în reacții cu nucleofili și binucleofili cu azot cu scopul obținerii a diverse uree simetrice și nesimetrice, disubstituite și trisubstituite, bis-uree și dicarbamați.

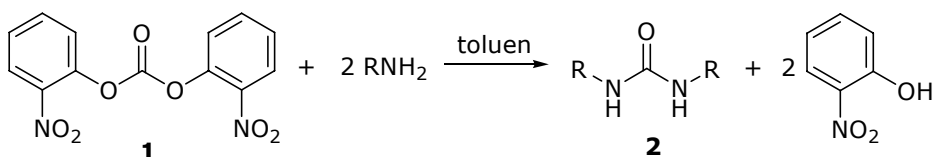
II.2. Sinteză de uree

II.2.1. Sinteză de uree alifatică *N,N'*-disubstituite simetric [165, 166]

Metodele uzuale de sinteză a ureelor simetrice sunt fosgenarea aminelor[12,13], carbonilarea reductivă[82, 85, 89] sau oxidativă a aminelor[84, 88]; însă aceste metode nu sunt sigure datorită riscului asociat cu utilizarea compușilor toxici fosgenul și monoxidul de carbon. Carbonați organici cum ar fi bis(p-nitrofenil)carbonatul[76], dietilcarbonatul[57], dimetilcarbonatul[59] s-au dovedit a fi de asemenea reactivi eficienți în sinteza ureelor, dar aceștia la rândul lor sunt preparați din fosgen sau carbonilare oxidativă[76, 167].

Metoda noastră de sinteză a ureelor simetrice constă în utilizarea bis(o-nitrofenil)carbonatului **1** obținut din trifosgen un compus stabil și netoxic[159, 160].

Reacția de obținere a ureelor *N, N'*-disubstituite simetric **2** are loc în toluen la reflux, la un raport molar al reactanților carbonat : amină de 1 : 2,3 (Schema 94). Un număr de diverse amine alifatică au fost alese pentru a evalua eficiența utilizării bis(o-nitrofenil)carbonatului în această reacție. Reacțiile s-au finalizat într-o oră, iar produșii s-au izolat din mediul de reacție fie prin precipitare în mediul de reacție, fie prin îndepărtarea produsului secundar o-nitrofenol prin antrenare cu vapori de apă. În general reacțiile au decurs cu randamente bune cu aminele alifatică primare obținându-se ureele corespunzătoare, rezultatele fiind prezentate în (Tabelul 13).



Nr. Crt.	R	Uree simetrice 2	η (%)	$\nu_{C=O}$ [cm^{-1}]
1.	<i>n</i> -Propil	2a	99 ^{a)}	1626
2.	<i>n</i> -Butil	2b	92 ^{a)}	1620
3.	<i>i</i> -Butil	2c	95 ^{a)}	1631
4.	<i>s</i> -Butil	2d	94 ^{a)}	1629
5.	<i>t</i> -Butil	2e	85 ^{b)}	1637
6.	<i>i</i> -pentil	2f	85 ^{a)}	1629
7.	Alil	2g	95 ^{a)}	1629
8.	β -Fenil-etil	2h	90 ^{b)}	1617

a) Antrenare cu vapori de apă
b) Precipitare în mediul de reacție

Tabel 13: Sinteza de uree *N,N'*-disubstituite simetric

Ureele simetrice obținute au fost caracterizate prin puncte de topire spectroscopie IR, spectroscopie 1H -RMN și ^{13}C -RMN, precum și analiză elementară (vezi Cap. III și Anexe)

Spectrele IR indică prezența benzilor caracteristice grupării NH ($3320-3370\text{ cm}^{-1}$), benzile caracteristice grupării carbonil ($1610-1640\text{ cm}^{-1}$) precum și prezența benzilor ureice II ($1560-1590\text{ cm}^{-1}$) și a benzilor ureice IV ($620-700$).

În spectrele 1H -RMN semnalul protonului din domeniul ($\delta = 4.50-5.90\text{ ppm}$) confirmă prezența grupării NH, iar în spectrele ^{13}C -RMN sunt confirmate prezența grupării carbonil prin semnalul carbonului carbonilic din domeniul ($\delta = 157-160\text{ ppm}$).

Spectrul 1H -RMN și ^{13}C -RMN al *N,N'*-di-izobutilureei **2c** este redat ca exemplu în *Figura 1* și *Figura 2*. După cum se poate observa în *Figura 1* în spectrul 1H -RMN se disting patru semnale: un dublet intens la 0.90 ppm care corespunde protonilor metilici (H-4), un multiplu al protonului (H-3) la 1.71 ppm rezultat în urma cuplării acestuia cu protonii (H-4) și (H-2), un multiplu la 2.96 ppm al protonului (H-2) și la 5.50 ppm se identifică semnalul protonului legat de azot.

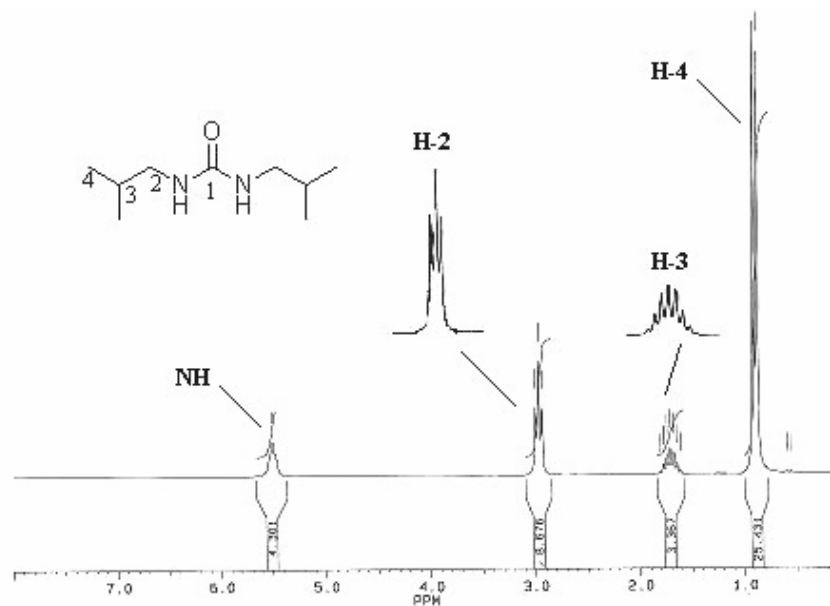


Figura 1: Spectrul ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3) al compusului **2c**

Spectrul ^{13}C -RMN (Figura 2) al compusului **2c** fiind înregistrat folosind tehnica DEPT prezintă la 20.17 ppm carbonii metilici (C-4), la 29.13 ppm semnalul carbonului terțiar (C-3), iar la 46.85 ppm apare îndreptat în jos semnalul carbonului secundar (C-2). Cel mai dezecranat la 159.4 ppm apare semnalul atomului de carbon de tip carbonilic (C-1).

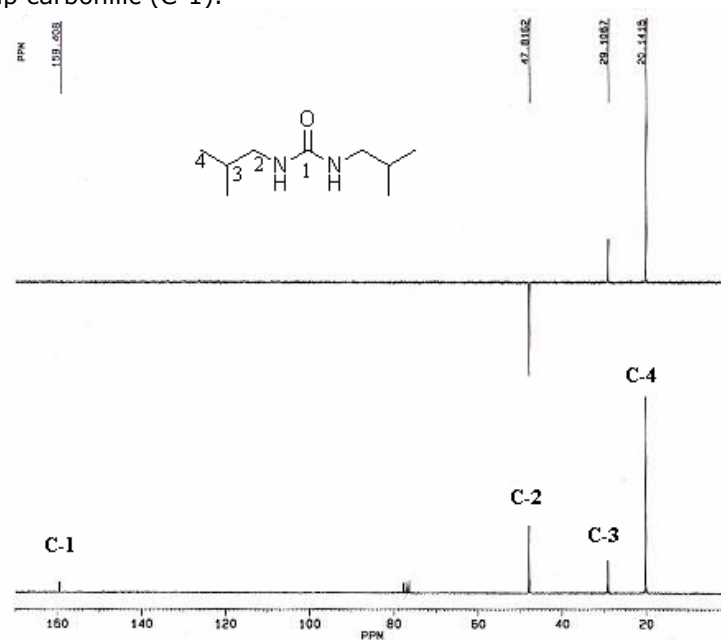
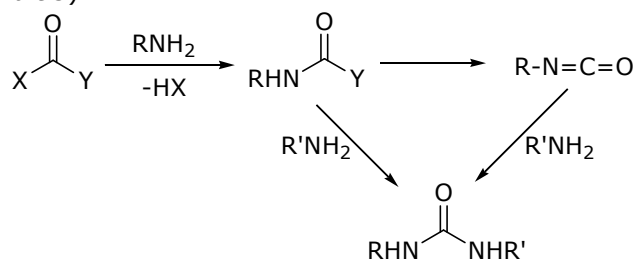


Figura 2: Spectrul ^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3) al compusului **2c**

II.2.2. Sintează de uree nesimetrice pornind de la bis(o-nitrofenil) carbonat

Cea mai simplă și directă sinteză a ureelor nesimetrice este descrisă în general de (*Schema 95*):



Schema 95

Procesul în esență implică două etape:

- prima etapă constă în reacția unei amine cu un reactiv care conține o grupă carbonilică, reacție care duce la formarea unui intermediar care încă posedă o grupă nucleofugă legată de gruparea carbonilică;
- etapa a doua constă în tratarea intermediarului obținut cu o altă amină rezultând uree nesimetrice direct sau prin intermediul izocianatului mai reactiv.

Două tipuri de reactivi au fost utilizați pentru sinteza ureelor nesimetrice. În primul tip cele două grupe nucleofuge ale reactivului sunt identice; eficiența acestui reactiv este dependentă de etapa a doua care este mult mai lentă decât prima etapă, astfel că formarea de uree simetrice este redusă. Fosgenul este exemplul clasic al acestui tip de reactiv [14]. Reacția aminei cu izocianatul (fie format dinainte, fie generat "în situ"[60]) poate fi privită ca o dezvoltare a acestui concept. Diverși alți reactivi de tipul COX₂ au fost introduși pentru sinteza ureelor nesimetrice[58, 61, 68-70,79]. Ca metodă alternativă, sunt reactivii cu două grupe nucleofuge diferite atașate de gruparea carbonil; viteza de substituție a X este mai rapidă decât Y. Ca exemple ale acestui tip de reactiv sunt cloroformiații [18, 21] precum și carbamații [24-32].

Pornind de la bis(o-nitrofenil)carbonat s-au putut sintetiza uree nesimetrice folosind două metode de sinteză:

(A). Prima metodă constă în tratarea o-nitrofenilcarbamaților izolați în studiile anterioare cu alte amine[159, 161, 162].

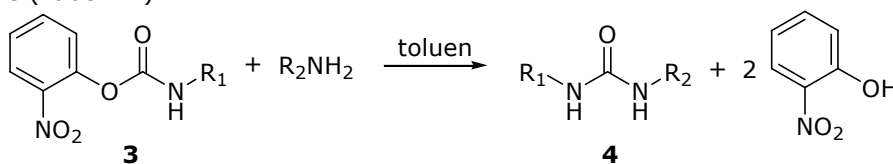
(B). Metoda a doua implică tratarea secvențială a bis(o-nitrofenil)carbonatului cu două amine diferite, fără izolarea carbamatului intermediar.

II.2.2.1. Sinteza ureelor alifatic *N, N'*-disubstituite nesimetric [165, 166]

Metoda (A): Sinteza ureelor disubstituite nesimetric pornind de la N-alchil-o-nitrofenilcarbamați

N-alchil-*o*-nitrofenilcarbamații **3** au fost preparați și izolați cu randamente bune în studiile anterioare prin reacția bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu diverse amine [159, 161, 162], fiind produși cristalini stabili.

Reacția de aminoliză a *N*-alchil-*o*-nitrofenilcarbamaților a fost realizată în toluen, folosindu-se un raport molar al reactanților carbamat : amină de 1: 1.2 (Schema 96). Ca și în cazul ureelor simetrice reacțiile au avut loc în toluen la reflux, după o oră obținându-se uree nesimetrice cu randamente cuprinse între 71 și 95%. Generalitatea acestei metode a fost demonstrată prin utilizarea a diverși carbamați și amine (Tabel 14).



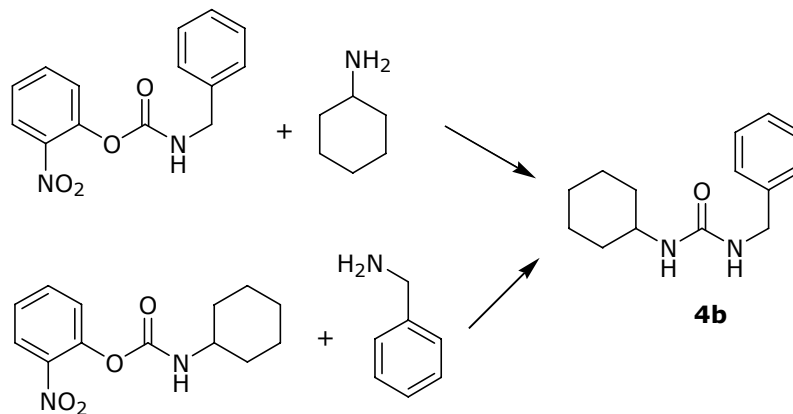
Schema 96

Nr. Crt.	R ₁ [161]	R ₂	Uree nesimetrice 4	η(%)	ν _{C=O} [cm ⁻¹]
1.	<i>i</i> -Propil	<i>c</i> -Hexil	4a	73 ^{b)}	1623
2.	Benzil	<i>c</i> -Hexil	4b	82 ^{b)}	1620
3.	<i>c</i> -Hexil	Benzil	4b	52 ^{b)}	1620
4.	<i>n</i> -Butil	Benzil	4g	86 ^{c)}	1624
5.	<i>s</i> -Butil	<i>c</i> -Hexil	4e	95 ^{b)}	1626
6.	Benzil	<i>s</i> -Butil	4h	82 ^{c)}	1621
7.	<i>c</i> -Hexil	<i>i</i> -Butil	4d	71 ^{b)}	1625
8.	Benzil	Fenil	4j	89 ^{b)}	1633

b) Precipitare în mediul de reacție
c) După separare pe coloană

Tabel 14: Uree *N, N'*-disubstituite nesimetric pornind de la *o*-nitrofenil carbamați

După cum se poate observa din (Tabelul 14) *N*-benzil-*N'*-ciclohexilureea, s-a obținut pe doua căi, într-una pornind de la *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbamat care a fost tratat cu ciclohexilamină, iar în cea de a doua, pornind de la *N*-ciclohexil-*o*-nitrofenilcarbamatul care a fost tratat cu benzilamina. În ambele variante s-a obținut în mod eficient ureea (Schema 97).

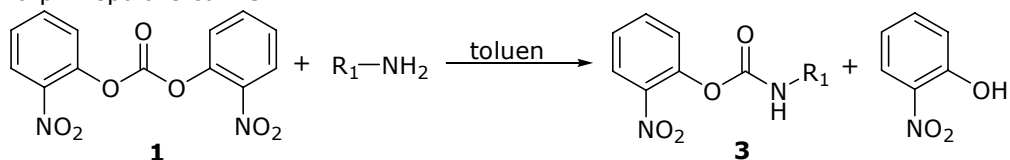


Schema 97

Metoda (B): Sinteza ureelor disubstituite nesimetric pornind direct de la DoNFC

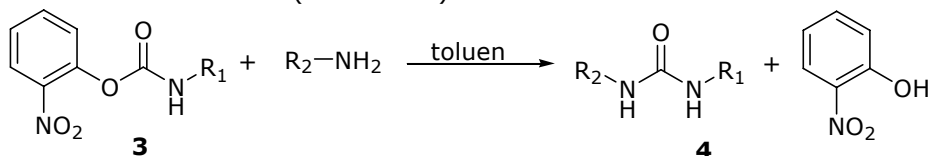
A doua metodă de obținere a ureelor N,N' -disubstituite nesimetric s-a făcut pornind direct de la bis(*o*-nitrofenil)carbonat fără izolarea carbamatului intermediar (Schema 98).

Reacția s-a realizat în două etape: în prima etapă bis(*o*-nitrofenil)carbonatul **1** a fost tratat cu 1.2 echivalenți de amină primară, obținându-se astfel carbamatul intermediar **3** (Schema 98). Evoluția reacției a fost urmărită prin cromatografie în strat subțire, iar după consumarea totală a carbonatului s-a eliminat excesul de amină prin spălare cu HCl 1N.



Schema 98

Etapa a doua constă în tratarea soluției de *N*-alchil-*o*-nitrofenilcarbamate **3**, care conține de asemenea produsul secundar *o*-nitrofenolul, cu o altă amină, formându-se astfel ureea nesimetrică **4** (Schema 99).



Schema 99

Așa cum s-a demonstrat anterior [161], în prima etapă când se obține carbamatul, reacția decurge rapid la temperatura camerei (maxim 10 min), dar în cea de a doua etapă când carbamatul trece în uree reacția este mult mai lentă, de aceea în etapa a doua pentru a mări viteza de reacție s-a ridicat temperatura de

reacție la reflux. Ureele nesimetrice obținute folosind această metodă de sinteză sunt prezentate în (Tabelul 15). S-a observat că rezultatele sunt similare cu cele prezentate în prima metodă când s-a pornit de la *o*-nitrofenilcarbamații izolați.

Nr. Crt.	R ₁	R ₂	Uree nesimetrice 4	η(%)	νC=O [cm ⁻¹]
1.	<i>i</i> -Butil	<i>c</i> -Hexil	4d	85 ^{b)}	1625
2.	Benzil	<i>c</i> -Hexil	4b	74 ^{b)}	1620
3.	<i>n</i> -Butil	Benzil	4g	94 ^{a)}	1624
4.	<i>s</i> -Butil	<i>c</i> -Hexil	4e	82 ^{a)}	1626
5.	<i>s</i> -Butil	Benzil	4h	83 ^{a)}	1621
6.	<i>n</i> -Butil	<i>c</i> -Hexil	4c	97 ^{a)}	1626
7.	<i>i</i> -Pentil	<i>c</i> -Hexil	4f	96 ^{a)}	1624
8.	Benzil	<i>i</i> -Pentil	4i	85 ^{a)}	1626
9.	<i>i</i> -Propil	<i>c</i> -Hexil	4a	95 ^{a)}	1623
a) Antrenare cu vapori de apă					
b) Precipitare în mediul de reacție					

Tabel 15: Uree *N,N'*-disubstituie nesimetric pornind direct de bis(*o*- nitrofenil)carbonat

În cazul ambelor metode izolarea produsilor s-a realizat în funcție de solubilitatea acestora în solvent, toluen, astfel că în cazul ureelor solubile în toluen izolarea produsului s-a realizat fie prin separare pe coloană fie îndepărtând produsul secundar *o*-nitrofenolul prin antrenare cu vapori de apă, iar ureele insolubile în toluen au cristalizat în mediul de reacție.

Ureele *N,N'*-disubstituie nesimetric obținute au fost caracterizate prin puncte de topire, spectroscopie IR, spectroscopie ¹H-RMN și ¹³C-RMN precum și analiză elementară.

Din spectrele IR reiese prezența grupărilor NH (3310-3350 cm⁻¹), C=O (1620-1640 cm⁻¹), precum și prezența benzilor ureice II (1550-1580 cm⁻¹) și IV (620-700 cm⁻¹).

Spectrele ¹H-RMN indică prezența a două semnale diferite pentru cele două grupări NH, iar spectrele ¹³C-RMN atestă prezența grupării carbonil așa cum reiese din spectrul *N*-izobutil-*N'*-benzil ureei **4i** redat exemplificativ *Figura 3* și *Figura 4*. Astfel spectrul ¹H-RMN al compusului **4i** (*Figura 3*) arată semnalul protonilor metilici (H-5) sub formă de dublet la 0.86 ppm, urmat de un cuartet al protonului (H-3) la 1.30 ppm, și un multiplu al protonului (H-4) la 1.47 ppm rezultat în urma cuplării acestuia cu protonii (H-3) și (H-5). Tripletul de la 3.1 ppm corespunde protonului (H-2), la 4.26 ppm apare dubletul protonului (H-6). Protonii grupărilor NH apar la 4.98 ppm (NH-a) respectiv 5.36 ppm (NH-b), iar la 7.22 ppm apare semnalul celor 5 protoni aromatici H-8, 9,10.

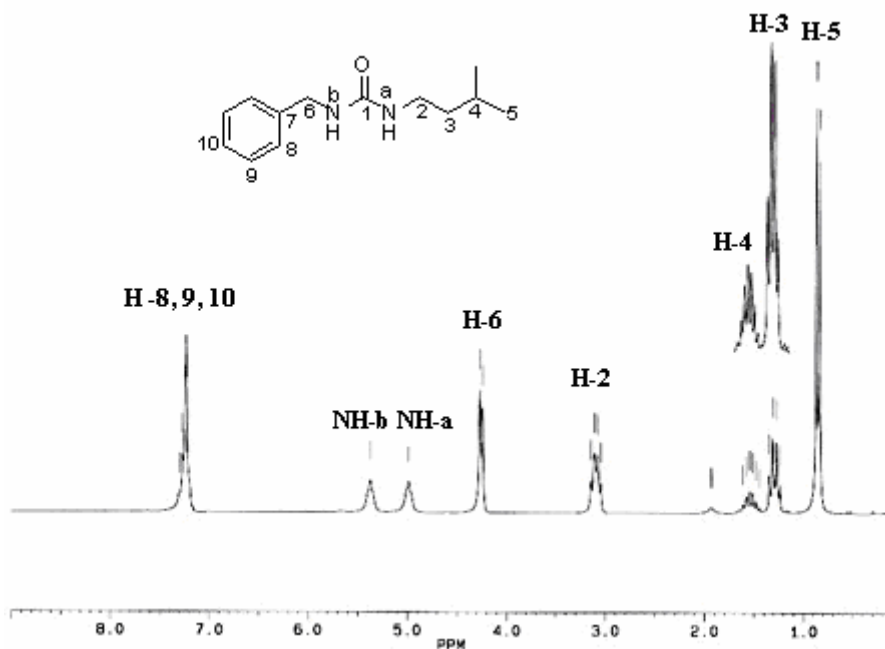


Figura 3: Spectrul ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3) al compusului **4i**

Spectrul ^{13}C -RMN înregistrat folosind tehnica DEPT, fiind astfel mai ușor de distins semnalul grupărilor CH_2 față de grupările CH_3 și CH , este reprezentat în (Figura 4). Spectrul indică la 22.49 ppm semnalul carbonilor metilici (C-5), semnalul carbonului terțiar (C-4) la 25.72 ppm, apoi apar îndreptați în jos semnalele celor trei atomi de carbon secundar la 38.68 (C-3), 39.09 (C-2), 44.81(C-6), urmează carbonii aromatici care au semnalele foarte apropiate la 127.09 (C-10), la 127.28(C-8), 128.52 (C-9), 139.63 (C-7), iar la 158.96 semnalul carbonului carbonilic.

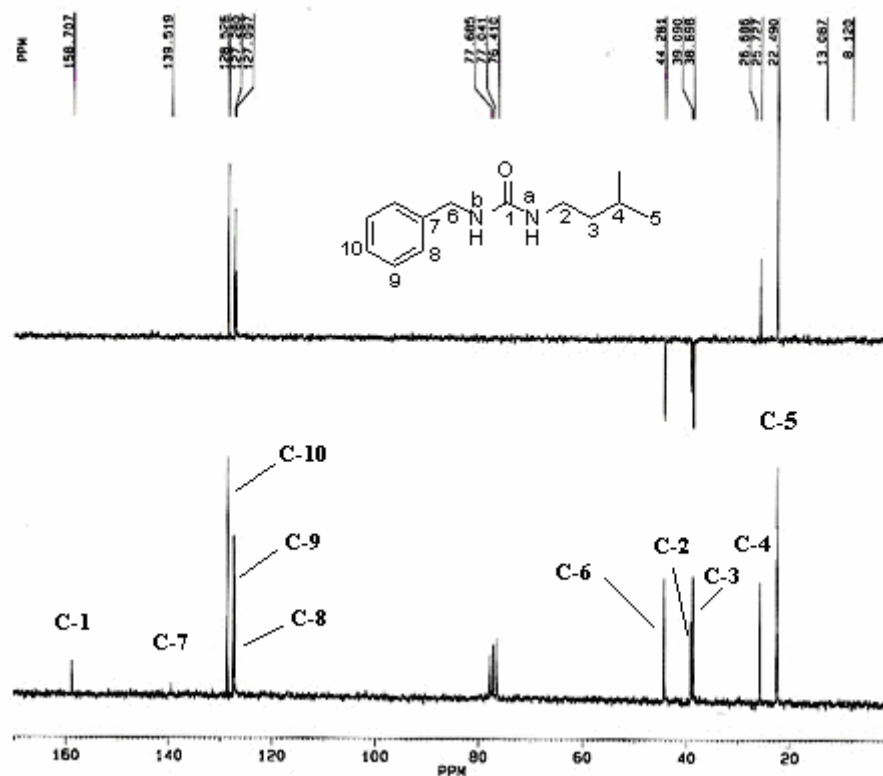
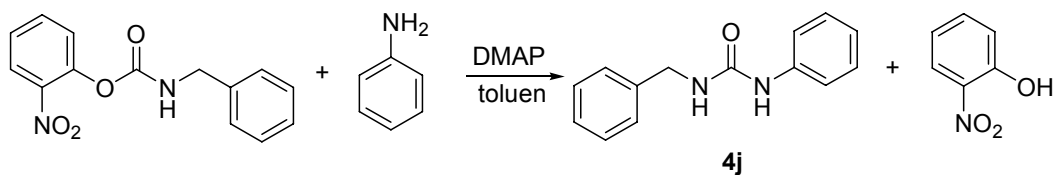


Figura 4: Spectrul ^{13}C -RMN (200MHz, CDCl_3) al compusului **4i**

II.2.2.2. Sinteza de *N*-alchil-*N'*-feniluree [164, 165]

S-a sintetizat *N*-alchil-*N'*-fenilureea, prin tratarea *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbamatului cu anilina, o amină aromatică (*Schema 100*) (*Tabel 14*). Datorită faptului că aminele aromatice sunt mai puțin reactive decât cele alifactice a fost necesară adăugarea catalizatorului *N,N'*-dimetilaminopiridină (DMAP) (0.1 echivalenți).



Schema 100

II.2.2.3. Sinteza ureelor trisubstituite[167]

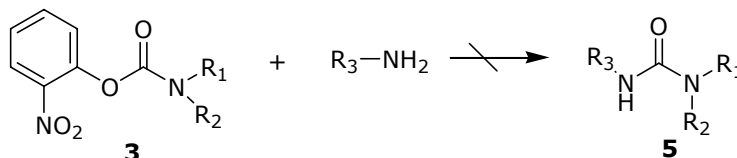
După succesul înregistrat privind prepararea ureelor disubstituite nesimetric am extins cercetările studiind aplicabilitatea utilizării bis(*o*-nitrofenil)carbonatului și în sinteze de uree trisubstituite pentru care metodele de sinteză sunt mai rare.

Printre metodele de obținere a ureelor trisubstituite se numără reacția aminelor cu carbonați [71, 76, 77, 79], carbamați [27, 28, 30, 33], *N,N'*-carbonilimidazol [55], *N,N'*-carbonilbisbenziltriazol [56] precum și reacțiile de carbonilare cu monoxid de carbon [86, 87, 91, 92, 100] în prezență de diverși catalizatori.

În cercetările noastre ca și în cazul ureelor disubstituite nesimetric am studiat prepararea de uree trisubstituite prin cele două metode, rezultatele obținute fiind prezentate în cele ce urmează.

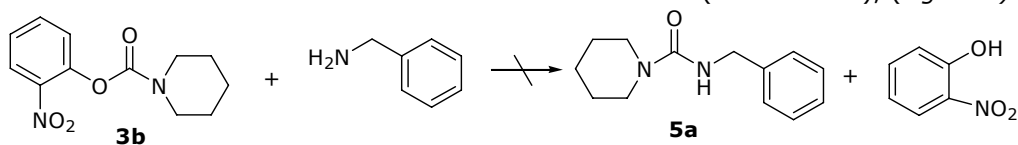
Metoda (A): Sinteza ureelor trisubstituite pornind de la *N,N*-dialchil-*o*-nitrofenilcarbamați

Pentru obținerea ureelor trisubstituite s-a pornit inițial de la *N,N*-dialchil-*o*-nitrofenilcarbamații **3** izolați în studiile anterioare [159, 161, 162], care au fost tratați cu amine primare în exces (1,2 echivalenți de amină) în toluen la reflux (*Schema 101*). Evoluția reacției a fost urmărită prin cromatografie în strat subțire și s-a constatat că după 3 ore de reflux în mediul de reacție nu s-a produs nici o modificare.



Schema 101

S-a urmărit reacția de formare a 1-(*N*-benzilcarbamoil)piperidinei pornind de la 1-(*o*-nitrofenoxicarbonil) piperidină **3b**, dar reacția nu a avut loc după 4 zile la temperatura camerei, nici după 28 de ore de reflux acest lucru fiind confirmat de banda carbonilică care a rămas neschimbată la 1736 cm⁻¹ (*Schema 102*), (*Figura 5*).



Schema 102

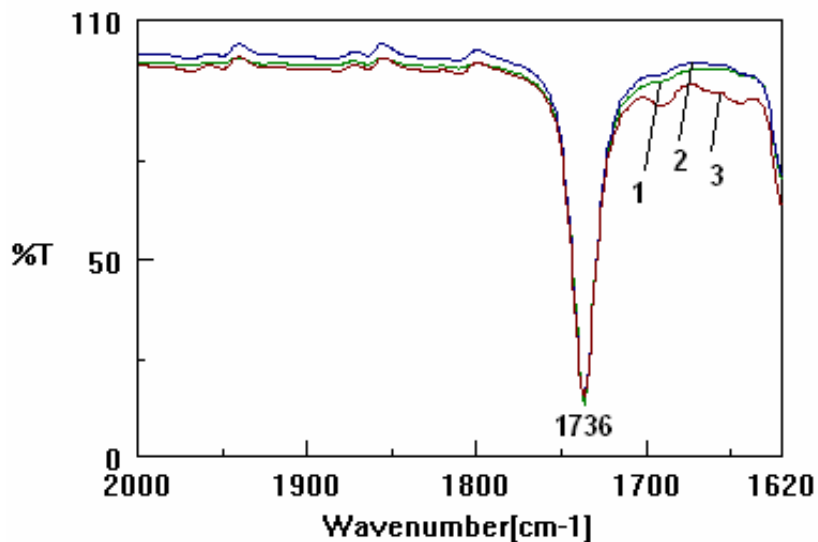


Figura 5. Reacția *N*-*o*-nitrofenoxycarbonil piperidinei **3b** cu benzilamină în toluen: 1) **3b** în toluen; 2) Amestecul de reacție la 4 zile; 3) Amestecul de reacție la 4 zile și 26 ore de reflux.

Pentru a îmbunătăți condițiile de reacție s-a dublat cantitatea de amină și s-a adăugat catalizatorul 4-*N*, *N'*-dimetil-aminopiridină și s-a continuat refluxul, dar reacția nu a avut loc nici în aceste condiții (Tabel 16).

Nr. crt.	Amina 1	Amina 2	Timp de reflux (h)
1.			34 h
2.			35 h
3.			28 h
4.			29 h
5.			28h

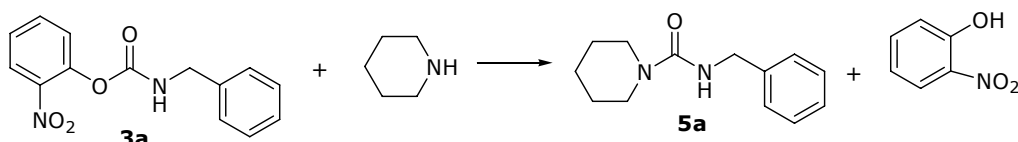
Tabel 16. Sinteza ureelor trisubstituie pornind de la *N,N'*-dialchil -carbamați și diverse amine primare

Metoda (B): Sinteza ureelor trisubstituite nesimetrice pornind direct de la DoNFC

S-a reluat sinteza ureelor trisubstituite pornind direct de la bis(*o*-nitrofenil) carbonat schimbându-se de data aceasta ordinea de adăugare a aminelor.

S-a studiat prin spectroscopie IR al reacției de obținere, a 1-(*N*-benzilcarbamoil) piperidinei **5a** pornind de această dată de la *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbammat **3a** (Schema 103).

În (Figura 6) este reprezentat studiul obținerii 1-(*N*-benzilcarbamoil) piperidinei pornind de la *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbammat **3a** a cărei bandă carbonilică apare la 1760 cm^{-1} . În spectrul înregistrat la două minute de la amestecarea carbamatului **3a** cu piperidina se observă apariția unei benzi la 1660 cm^{-1} , bandă ce corespunde vibrației de valență a grupării carbonil din urea **5a**. Reacția s-a finalizat într-o oră la temperatura camerei și totodată s-a observat că reacția carbamatului cu amina secundară are loc direct, acest lucru rezultând din faptul că nu apare banda de absorbție a izocianatului care ar fi trebuit să fie prezentă la 2275 cm^{-1} .



Schema 103

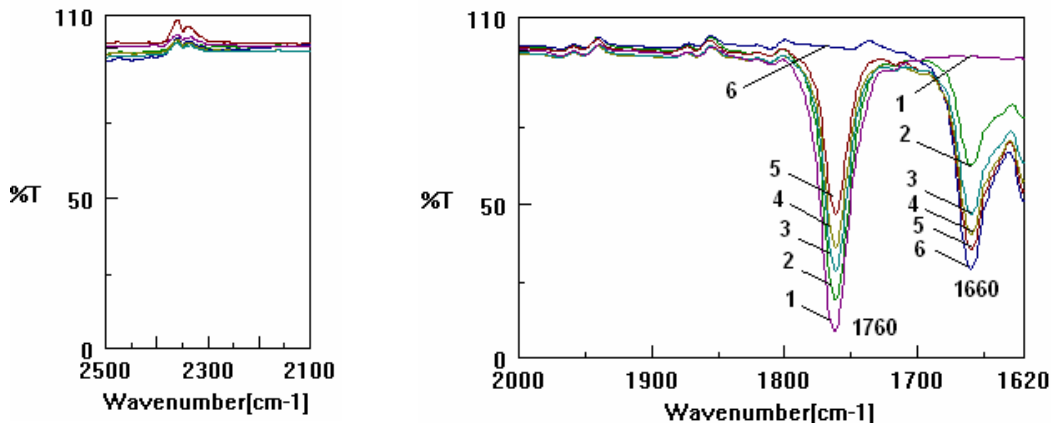
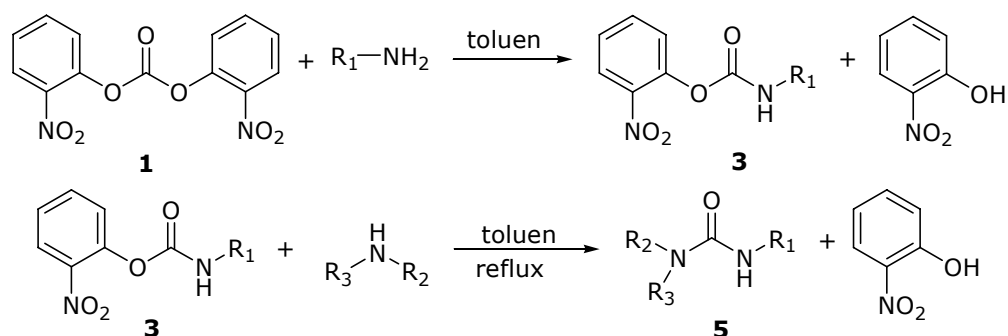


Figura 6. Reacția *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbammatului **3a** cu piperidină în toluen: 1) **3a** în toluen; 2) amestecul de reacție la 2 min; 3) amestecul de reacție la 5 min; 4) amestecul de reacție la 10 min; 5) amestecul de reacție la 30 min; 6) amestecul de reacție la 60 min.

Astfel, în prima etapă bis(*o*-nitrofenil) carbonatul **1** a fost tratat cu un exces de amină primară, în toluen, iar după ce tot carbonatul s-a transformat în carbamat **3**, s-a îndepărtat excesul de amină prin spălare cu acid clorhidric, și s-a adăugat amina secundară obținându-se diverse uree trisubstituite **5** chiar și la temperatura camerei (Schema 102)(Tabel 17).



Nr. crt.	Amina 1	Amina 2	Uree trisubstituie 5	Timp de reacție (h)
1.			5a	1h la t.c.
2.			5b	1h refl.
3.			5c	5 h la t.c.
4.			5d	3 h la t. c.
5.			5e	5h refl.
6.			5f	3 h refl.
7.			5g	3 h refl.

Tabel 17: Sinteza ureelor trisubstituie pornind de la bis(o-nitrofenil) carbonat

Purificarea produsului final, ureea, s-a realizat prin separare pe coloană.

Diferența de reactivitate dintre cele două tipuri de carbamați poate fi explicată de împiedicarea sterică în *N,N'*-dialchil-o-nitrofenilcarbamați,

Din rezultatele prezentate în (Tabelul 17) se poate spune că timpul de reacție depinde de cât de voluminoasă este molecula aminei secundare astfel în cazul piperidinei și *N,N*-dietilaminei reacțiile s-au putut realiza la temperatura camerei, iar celelalte amine secundare au necesitat mai multe ore de reflux cel mai greu reacționând *N,N*-diclohexilamina.

Ureele trisubstituite obținute au fost caracterizate puncte de topire, spectroscopie IR, spectroscopie ^1H -RMN și ^{13}C -RMN, și analiză elementală (vezi Cap. III și Anexe).

Spectrele IR confirmă prezența grupărilor NH ($3310\text{-}3435\text{ cm}^{-1}$), a grupărilor carbonil ($1610\text{-}1625\text{ cm}^{-1}$), benzile ureice II ($1530\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$) și benzile ureice IV ($600\text{-}720\text{ cm}^{-1}$).

Spectrul ^1H -RMN și ^{13}C -RMN al *N*-benzil-*N'*-diethylureei **5b** este reprezentat ca și exemplu în (Figura 7) și (Figura 8).

Cele 5 semnale din spectrul ^1H -RMN sunt atribuite după cum urmează: tripletul de la 1.13 ppm corespunde celor 6 protoni metilici (H-8), protonii (H-7) la 3.25 ppm sub formă de cuartet, la 4.44 ppm un dublet ce corespunde (H-2), urmat la 4.68 ppm de protonul atomului de azot, iar la 7.30 ppm apar semnalele celor cinci protoni aromatici sub formă de multiplet.

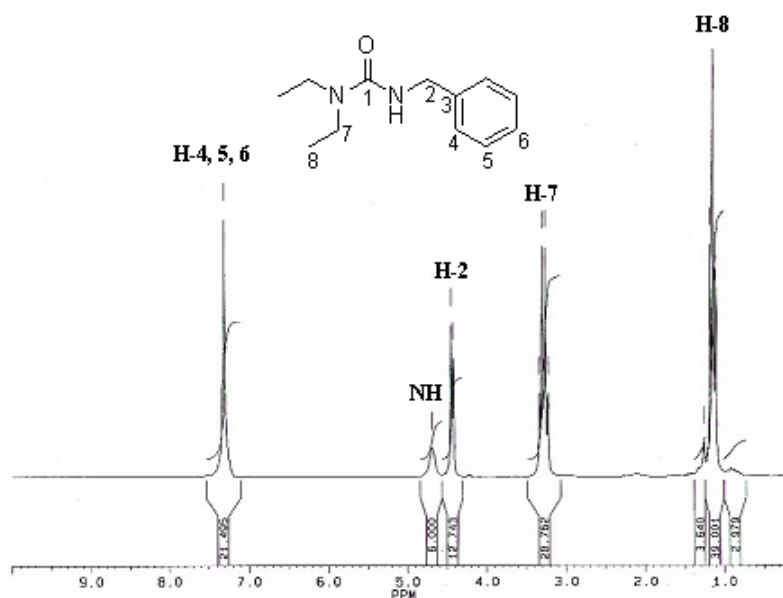


Figura 7: Spectrul ^1H -RMN (200MHz, CDCl_3) al compusului **5b**

Spectrul ^{13}C -RMN cuprinde în ordine crescătoare a valorilor deplasărilor chimice următoarele semnale: la 13.92 ppm (C-8), 41.23 ppm (C-7), 44.91 ppm (C-2), 127.13 ppm (C-4), 128.56(C-5), 139.92 (C-3), 157.22(C=O)

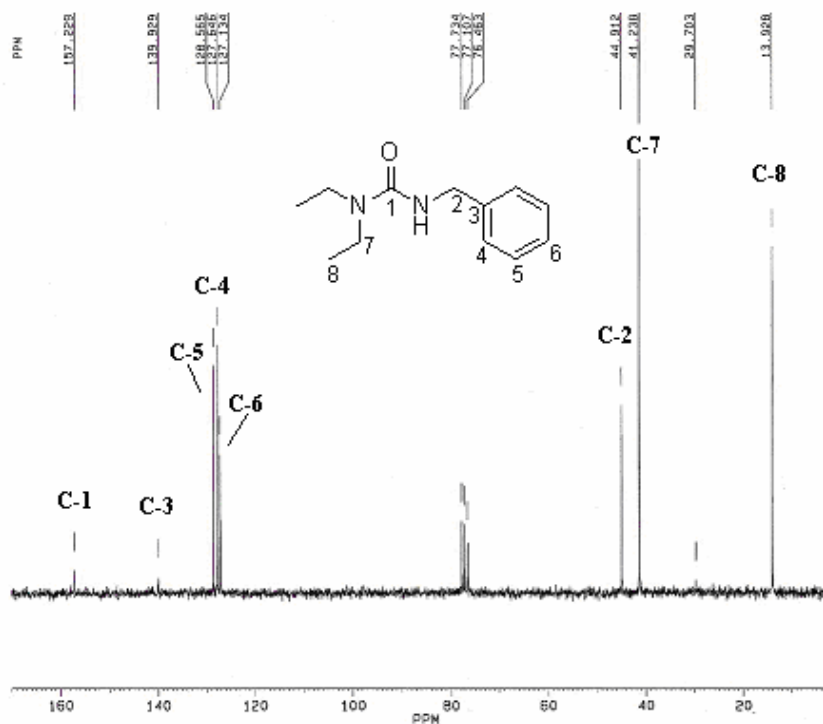


Figura 8: Spectrul ^{13}C -RMN (50MHz, CDCl_3) al compusului **5b**

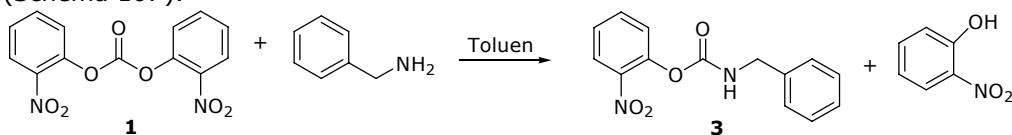
II.2.2.4. Sinteza bis-ureelor [168, 169]

În literatură sunt descrise puține metode de sinteză ale bis-ureelor, în general, fiind obținute prin reacția diaminelor cu izocianat sau reacția monoaminelor cu diizocianati [6, 7, 9, 41-49].

Pornind de la carbonați bis-ureele pot fi obținute în două etape de sinteză prima etapă constând în tratarea carbonaților cu o amină primară obținându-se astfel monocarbamați care sunt tratați mai departe cu diamine rezultând bis-uree. Dintre carbonații organici utilizați în sinteză de bis-uree menționăm dimetilcarbonatul [58], trifosgenul [68], și *S,S'*-dimetilditiocarbonatul [72].

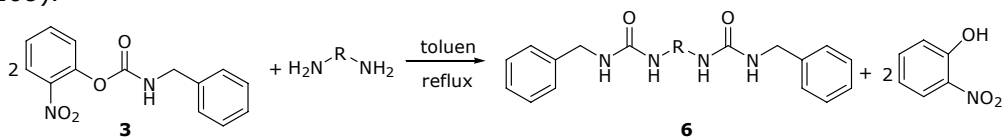
Folosind bis(*o*-nitrofenil) carbonatul ca agent de carbonilare s-a reușit, cu succes, sinteza în două etape unei serii de bis-uree.

Prima etapă de sinteză coincide cu cea folosită în cazul ureelor nesimetrice, astfel bis(*o*-nitrofenil)carbonatul este transformat în *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbammat care este folosit ulterior în etapa a doua fără a mai fi izolat din mediul de reacție (Schema 107).



Schema 10

În cea de a doua etapă soluția de *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbamate este tratată cu diverse diamine, raportul molar dintre carbamat: diamină fiind 2.5:1 (*Schema 108*).



Reacțiile au avut loc în toluen, la reflux, iar bis-ureele **6** au fost izolate din mediul de reacție. S-au obținut astfel o serie de bis-uree pornind de la diverse diamine (*Tabel 17*).

În general procedeul de obținere a bis-ureelor a dat rezultate bune în cazul diaminelor alifatiche chiar și în cazul diaminelor cu catena mai lungă obținându-se bis-ureele cu randamente foarte bune (86-95%) după o oră de reflux.

De asemenea, reacția a decurs bine și în cazul *o*-fenilendiaminei, o diamină aromatică, cu toate că așa cum s-a anticipat reacția este mai lentă, chiar dacă s-a adăugat catalizatorul 4-*N,N'*-dimetil-aminopiridină (0.1 echivalenți), datorită efectului atrăgător de electroni al nucleului aromatic. Astfel, bis(benzilcarbamoil)-1,2-fenilendiamina **6f** a fost obținută după două ore de reflux cu un randament de doar 76%.

Pornind de la o diamină secundară, ca și piperazina, s-a reușit obținerea, bis(benzilcarbamoil)piperazinei **6h** într-o oră, la reflux, cu un randament de 95%.

Diamina	Bis-uree 6	η (%)	$\nu_{C=O}$ (cm^{-1})
	6a	86	1621
	6b	95	1623
	6c	86	1621
	6d	92	1618
	6e	90	1618
	6f	76	1629
	6g	91	1618
	6h	95	1620

Tabel 18: Sinteza bis-ureelor pornind de la diverse diamine

Bis-ureele obținute au fost caracterizate prin puncte de topire spectroscopie IR, spectroscopie $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$, precum și analiză elementară (vezi Cap. III și Anexă).

Din spectrele IR s-au identificat vibrațiile de valență a grupărilor NH (3290-3360), C=O(1615-1630), precum și benzile ureice II (1550-1630) și benzile ureice IV (690-700).

În spectrele $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$ se indică prezența nucleului aromatic, a grupărilor NH, și a grupărilor carbonil care se găsesc în toate bis-ureele obținute.

Exemplificativ este redat spectrul primei bis-uree sintetizate bis-(benzilcarbamoil)-etilendiamina **6a**.

În spectrul $^1\text{H-RMN}$ (Figura 9) se observă un triplet la 3.11 ppm ce corespunde protonilor metilici (H-1), un dublet la 4.29 ppm atribuit protonilor (H-3), urmează protonii celor doi atomi de azot la 5.98 ppm (Hb) și la 6.39 ppm (Ha), iar la 7.29 ppm protonii aromatici sub formă de multiplet (H-5, 6, 7).

În spectrul $^{13}\text{C-RMN}$ (Figura 10) se observă prezența a șapte semnale. Primele două semnale corespund carbonilor secundari (C-1) la 40.31 ppm respectiv (C-3) la 42.99 ppm, urmează semnalele carbonilor aromatici la 126.39 ppm (C-7), 128.04 (C-6), 129.98(C-5), 140.8 (C-4), iar la 158.21 cel mai dezecranat apare semnalul carbonului carbonilic (C-2).

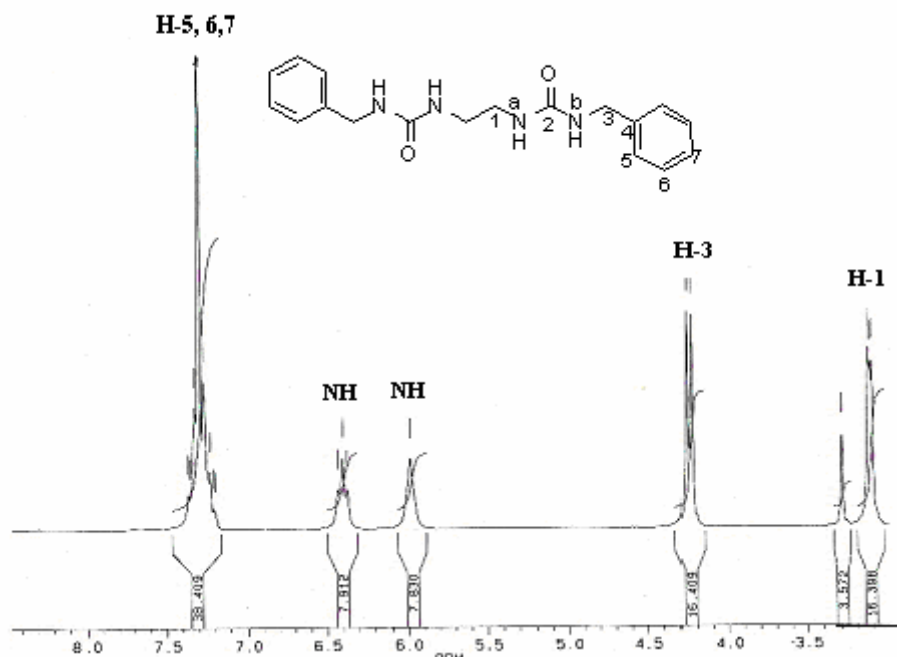


Figura 9: Spectrul $^1\text{H-RMN}$ (200MHz, DMSO- d_6) al compusului **6a**

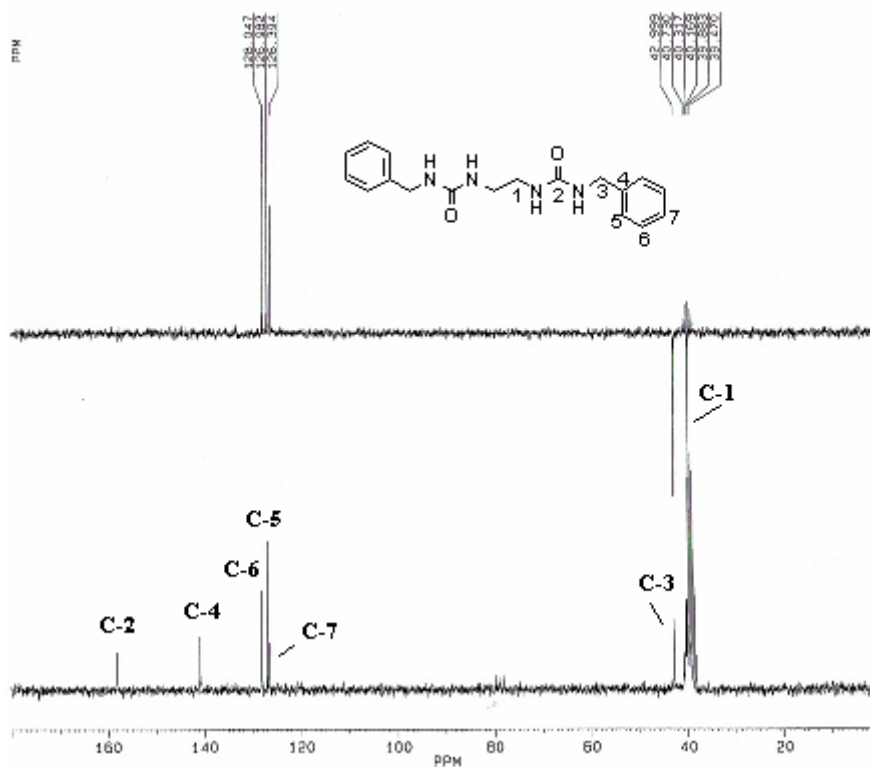


Figura 10: Spectrul ^1H -RMN (50MHz, DMSO-d_6) al compusului **6a**

II.2.5. Concluzii

Din rezultatele obținute se poate spune că bis(*o*-nitrofenil)carbonatul reacționează eficient cu diverse tipuri de nucleofili cu azot formând o varietate de uree.

Astfel, ureele alifatiche *N,N'*-disubstituite simetric pot fi obținute prin aminoliza totală a bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu 2.3 echivalenți de amină. Reacția se desfășoară în toluen la reflux, randamentele în uree sunt ridicate, iar produșii pot fi izolați cu ușurință prin filtrare sau îndepărtând produsul secundar, *o*-nitrofenolul, prin antrenare cu vapori de apă sau separare pe coloană.

Pentru sinteza ureelor *N, N'*-disubstituite nesimetric s-au folosit două metode de sinteză:

1- prima metodă pornește de la alchil-*o*-nitrofenilcarbamații izolați anterior care sunt tratați cu alte amine primare;

2- în cea de a doua metodă se pornește direct de la bis(*o*-nitrofenil)carbonat, care este tratat secvențial cu două amine primare diferite dar fără izolarea carbamatului intermediar.

Ambele metode s-au dovedit a fi eficiente fiind sintetizate o serie de uree disubstituite nesimetric cu randamente bune, iar produsul secundar *o*-nitrofenolul a fost îndepărtat din mediul de reacție prin filtrare, separare pe coloană, antrenare cu vapori de apă.

A fost studiată sinteza ureelor trisubstituite folosindu-se de asemenea două metode. În prima metodă s-a pornit de la *N, N'*-dialchil-*o*-nitrofenilcarbamați la care

s-a adăugat o amină primară, reacția nu a avut loc nici în condiții îndelungate de reflux.

În cea de a doua metodă s-a schimbat ordinea de adăugare a aminelor astfel că în prima etapă bis(*o*-nitrofenil)carbonatul a fost tratat cu o amină primară formându-se astfel *N*-alchil-*o*-nitrofenilcarbamații corespunzători, care sunt tratați mai departe cu o amină secundară obținându-se astfel uree trisubstituite cu randamente bune, chiar și la temperatura camerei.

S-au obținut o serie de bis-uree prin tratarea consecutivă a bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu benzilamina și apoi cu o diamină, în toluen, la reflux, bis-ureele precipitând direct în mediul de reacție. Atunci când s-a folosit *o*-fenilendiamina, o diamină aromatică, pentru obținerea bis-ureei s-a folosit catalizatorul 4-*N,N'*-dimetilaminopiridină .

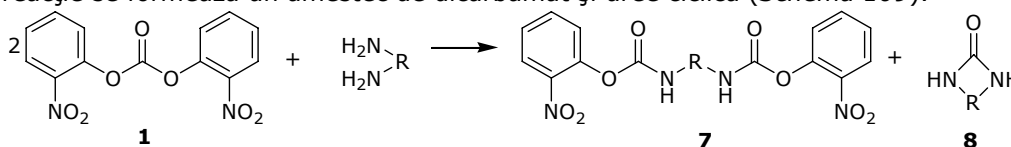
II.3. Sinteza *N,N'*-bis(*o*-nitrofenoxicarbonil)diaminelor [170, 171]

În literatură au fost prezentate diverse materii prime pentru obținerea a diverselor tipuri de dicarbamați.

Pornind de la diamine se pot obține dicarbamați folosind agenți de carbonilare din clasa derivaților acidului carbonic cum ar fi fosgenul [124], cloroformiați [125-128], și carbonați organici [135-144].

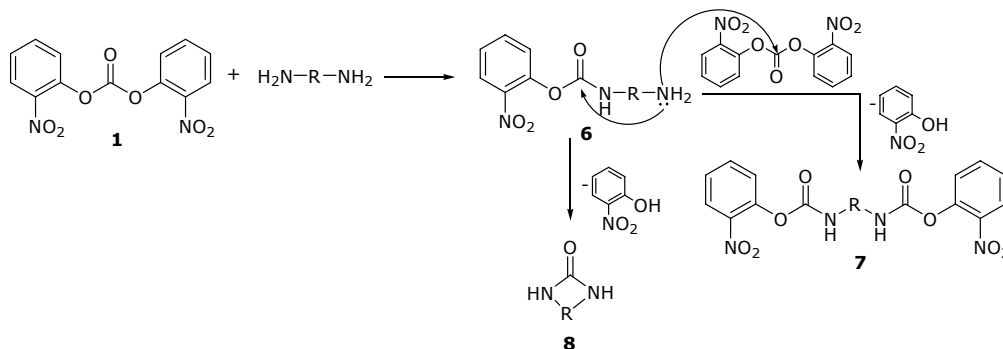
Se știe că prin reacția bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu diverse amine primare și secundare se pot obține cu randamente bune și în condiții blânde *o*-nitrofenil-carbamați [159, 161, 162]. Pornind de la această premisă s-a încercat obținerea unei noi serii de dicarbamați folosind bis(*o*-nitrofenil) carbonatului ca agent de carbonilare în reacții cu diamine.

Pentru a studia posibilitatea utilizării bis(*o*-nitrofenil)carbonatului în sinteze de dicarbamați, am tratat diaminele cu 2.5 echivalenți de carbonat în toluen la temperatura camerei și s-a observat că după câteva minute în mediul de reacție apare un precipitat alb care se filtrează. În urma analizelor de cromatografie în strat subțire, spectroscopie IR, și spectroscopie ¹H-RMN s-a constatat că în mediul de reacție se formează un amestec de dicarbamat și uree ciclică (Schema 109).



Schema 109

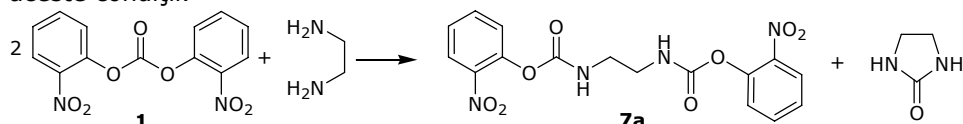
Prezența ureei ciclice **8** în mediul de reacție se poate explica prin apariția reacțiilor concurente pe care le dă monocarbamatul **6** care se formează intermediar. Gruparea amino rămasă liberă atacă atât carbonilul din interiorul moleculei cât și carbonilul unei alte molecule de carbonat formând cei doi produși, ureea ciclică **8** și dicarbamatul **7**.



Schema 110

Pentru a evita reacția de ciclizare s-a încercat mărirea cantității de carbonat. S-a realizat un studiu IR la diferite rapoarte molare ale reactanților carbonat: etilendiamină (Schema 111) (Figura 11). Inițial s-a pornit de la un raport carbonat: diamină 1:1,1 obținându-se astfel așa cum ne așteptam imidazolidin-2-onă a cărei bandă caracteristică a vibrației de valență a grupării carbonil apare la 1713 cm^{-1} . Nu s-a reușit împiedicarea reacției de ciclizare nici la un

raport molar al reactanților de carbonat: diamină = 10:1, obținându-se uree ciclică și în aceste condiții.



Schema 111

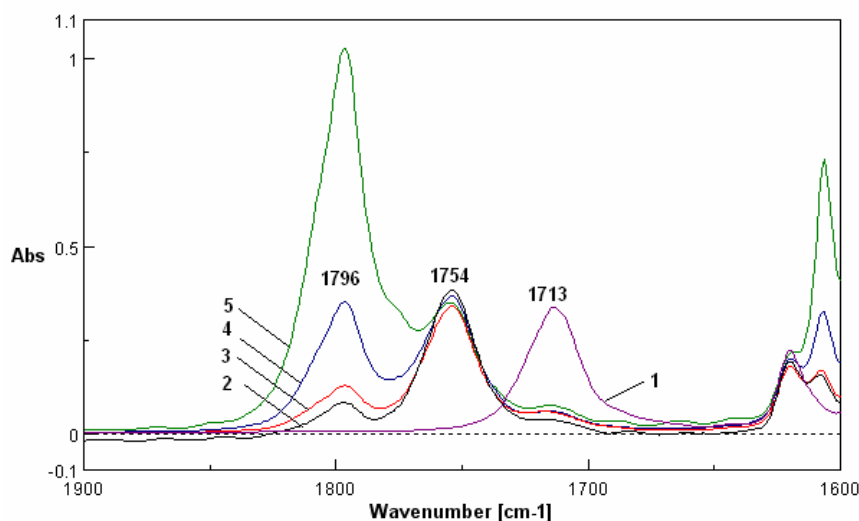


Figura 11. Studiul reacției bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu etilendiamina la diferite rapoarte molare DoNFC: Etilendiamină 1) 1:1,1; 2) 2,5:1 la 0°C; 3) 2,5:1 la t.c; 4) 4:1; 5) 10:1.

S-a realizat un studiu privind efectul solventului asupra reacției de formare al *N,N'*-bis(*o*-nitrofenoxicarbonil)etilendiaminei (Figura 12) și s-a observat că reacția de ciclizare are loc atât în solvenți polari cât și în solvenții nepolari, reacția de ciclizare având loc într-o proporție mai mică atunci când se folosește clorură de metilen.

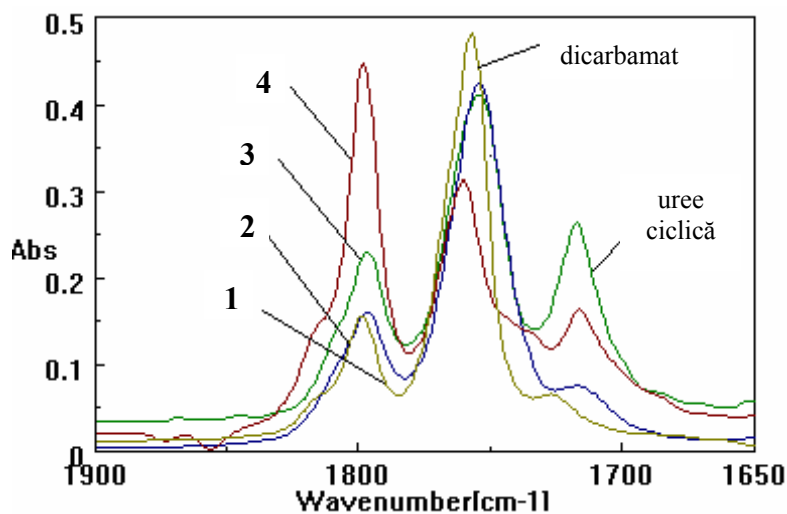


Figura 12. Studiul reacției bis(*o*-nitrofenol) carbonatului cu etilendiamina în diverși solvenți: 1- clorură de metilen; 2- tetrahidrofuran; 3- acetonitril; 4-toluen.

Reacția bis(*o*-nitrofenil) carbonatului cu 1,2-propilendiamină (*Schema 112*) a fost studiată atât prin spectroscopie IR (*Figura 13a*) și cât și prin spectroscopie RMN (*Figura 13b*) confirmându-se și în acest caz prezența ureei ciclice produsul fiind izolat doar cu un randament de 40%.

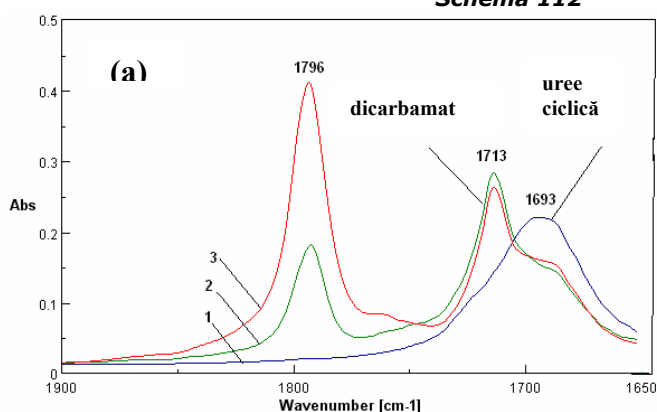
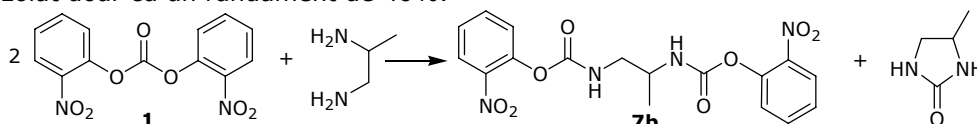
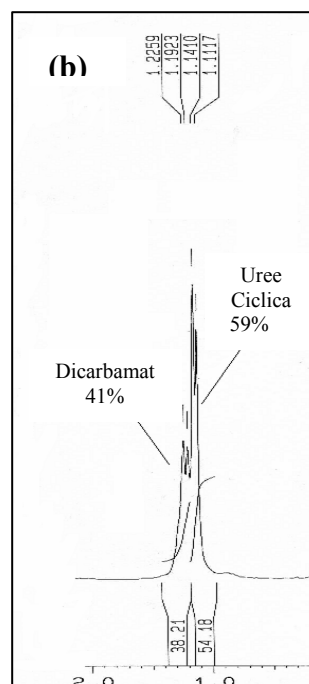


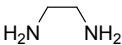
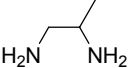
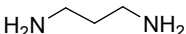
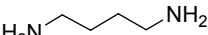
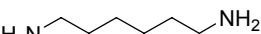
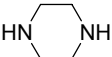
Figura 13a .Studiul reacției bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu 1,2-propilendiamina prin spectroscopie IR la diferite rapoarte molare carbonat: diamină 1)1: 1,1; 2) 2,5:1; 3) 4:1;
Figura 13b .Studiul reacției bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu 1,2-propilendiamina prin spectroscopie RMN raport molar carbonat: diamină = 2,5:1



Diaminele cu catenă mai lungă au reacționat la temperatura camerei cu bis(*o*-nitrofenil)carbonatul în mod asemănător, randamentul în produs crescând odată cu creșterea catenei, în cazul 1,6-hexilediaminei produsul s-a izolat cu un randament de 69%. Cel mai bun rezultat s-a obținut în cazul piperazinei produsul fiind izolat cu un randament de peste 90%.

S-au reluat sintezele în clorură de metilen la scăzând temperatura de reacție la 5 °C și s-a observat că în aceste condiții randamentul în *N,N'*-bis(*o*-nitrofenoxycarbonil)diamină crește considerabil. Astfel în cazul etilendiaminei și a 1,2-propilen diaminiei se obține tot un amestec de dicarbamat și uree ciclică dar de data aceasta dicarbamatul este în proporție mult mai mare, iar la diaminele cu

catena mai lungă dicarbamații au fost obținuți ca produși unici cu randamente de peste 85% rezultatele fiind prezentate în (*Tabelul 7*).

Diamină	Dicarbamat 7	Raport molar DoNFC:DA	Timp-Condiții	Randament (%)
	7a	2.5:1	3h/ toluen / t.c.	50 ^a
	7a	2.1:1	1h/ CH ₂ Cl ₂ / 5°C	71 ^a
	7b	2.5:1	3h/ toluen / t.c.	40 ^a
	7b	2.1:1	1h/ CH ₂ Cl ₂ / 5°C	51 ^a
	7c	2.5:1	5h/ toluen / t.c.	50 ^a
	7c	2.1:1	1h/ CH ₂ Cl ₂ / 5°C	93 ^a
	7d	2.5:1	5h/ toluen / t.c.	56 ^a
	7d	2.1:1	1h/ CH ₂ Cl ₂ / 5°C	93 ^a
	7e	2.1:1	3h/ toluen / t.c.	69 ^b
	7e	2.1:1	1h/ CH ₂ Cl ₂ / 5°C	89 ^a
	7f	2.1:1	3h/ toluen/ t.c.	92 ^a

a) Separare pe coloană.

b) Precipitare în mediul de reacție

Tabelul 19: Sinteza de dicarbamați pornind de la bis(*o*-nitrofenil)carbonat

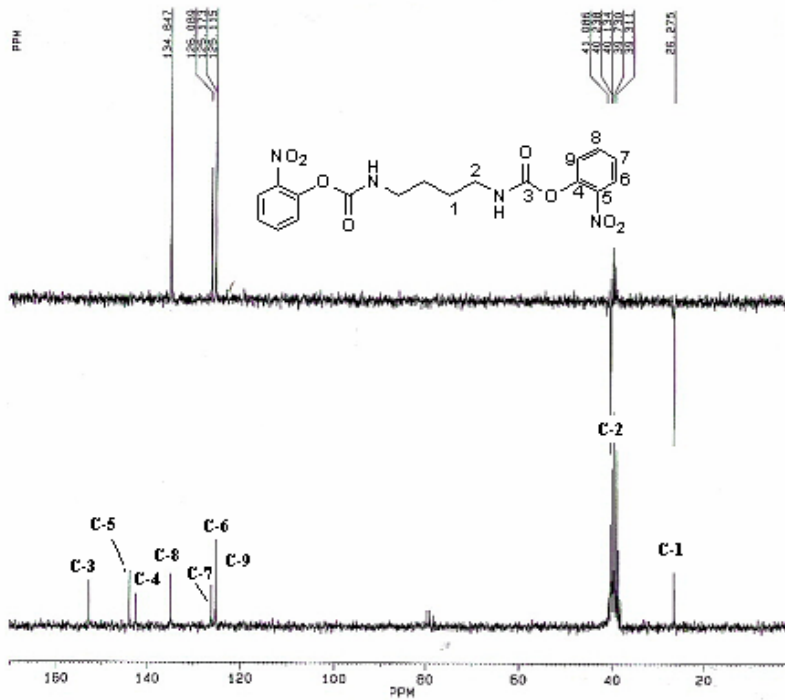
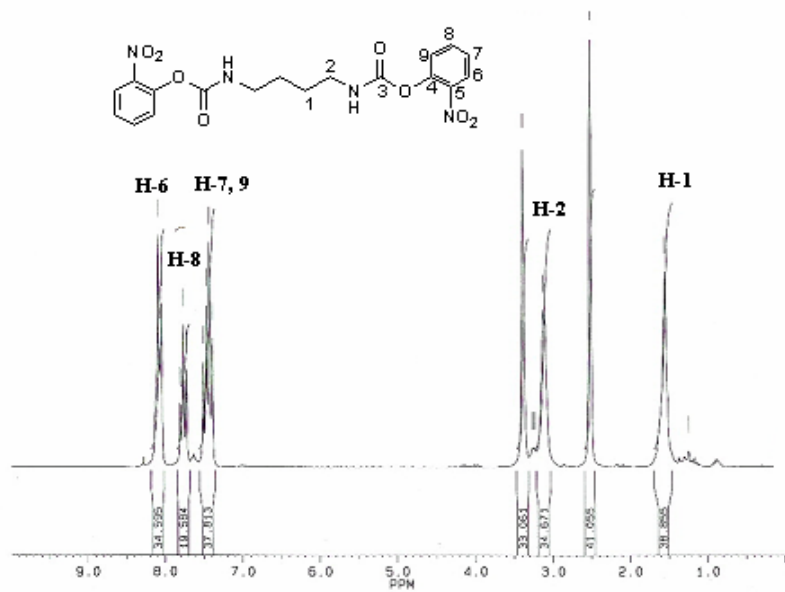
Dicarbamații au fost izolați din mediul de reacție prin separare pe coloană și caracterizați puncte de topire, spectroscopie IR, spectroscopie ¹H-RMN și ¹³C-RMN precum și analiză elementară (vezi Cap III și Anexă).

Spectrele IR indică prezența vibrațiilor de valență a grupărilor NH (3310-3360 cm⁻¹) și prezența grupărilor carbonil (1710-1730cm⁻¹).

Spectrele ¹H-RMN și ¹³C-RMN al *N,N'*-bis(*o*-nitrofenoxicarbonil)-1,4-butilendiaminei (**6d**) sunt prezentate ca exemplu.

În spectrul ¹H-RMN al compusului **7d** se identifică semnalul protonului (H-1) la 1.54 ppm, urmat de semnalul protonului (H-2) la 3.12 ppm, și de semnalul protonilor aromatici la 7.46 ppm (H-7) și (H-9), la 7.76 ppm (H-8), la 8.08 ppm (H-6).

În spectrul ¹³C-RMN se observă prezența a nouă semnale diferite: la 26.27 ppm (C-1) și la 40.13 ppm (C-2) după care urmează la 125.11 ppm(C-9), 125.17 ppm (C-6), 126.07 ppm (C-7), 134.82 ppm (C-8), 142.23 ppm (C-4), 143.7 ppm (C-5), și la 152.78 ppm carbonul carbonilic (C-3).



II.3.1. Concluzii

Prin reacția bis(*o*-nitrofenil)carbonatul cu diaminele la un raport molar carbonat: diamină = 2.5: 1, la temperatura camerei se formează un amestec de uree ciclică și dicarbamat.

S-a făcut un studiu IR al reacției bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu etilendiamina la diferite rapoarte molare, și s-a constatat că reacția secundară are loc chiar și atunci când se folosește un raport molar carbonat:diamină =10:1. De asemenea, tot prin spectroscopie IR s-a studiat influența solventului asupra reacției, cel mai bun rezultat obținându-se în clorură de metilen.

În cazul propilendiaminei prezența ureei ciclice a fost detectată atât prin spectroscopie IR cât și prin spectroscopie RMN.

Când s-a coborât temperatura de reacție la 5 °C, în clorură de metilen s-a reușit creșterea raportului dicarbamat: uree ciclică în cazul diaminelor cu catena scurtă produsul secundar neputând fi evitat în totalitate, însă în cazul diaminelor cu catena mai lungă nu s-a mai observat prezență ureei ciclice. Producții au fost izolați prin cromatografie pe coloană cu randamente cuprinse între 50 și 90%.

III. Partea experimentală

III.1. Tehnici analitice

Solvenții : - reactivi comerciali utilizați fără a fi purificați.

Spectrele de rezonanță magnetică nucleară $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$: - s-au înregistrat la un spectrometru Bruker de 200 MHz, în CDCl_3 și DMSO-d_6 , folosind ca referință TMS. Valorile deplasărilor chimice (δ); s-au dat în ppm, utilizând ca referință internă solventul deuterat, iar constantele de cuplaj (J) s-au dat în Hz. Abrevierile utilizate pentru multiplicitatea semnalelor sunt: s (singlet); d (dublet); t (triplet); c (cuartet); cv (cvintet); m (multiplet).

Spectrele de IR: - s-au realizat la un spectrofotometru FT-IR Jasco 430. robele s-au preparat în pastilă KBr. Urmărirea reacțiilor prin FT-IR s-a realizat în cuve termostatate, cu geamuri de siliciu, având grosimea 0,137 mm. S-au folosit notațiile i (intens); m (mediu); s (slab).

Purificarea compușilor obținuți s-a realizat prin următoarele tehnici:

- Separare pe coloană s-a realizat utilizând silicagel Merck 60 (granulație 0,040-0,063 mm) și diferiți eluenți în funcție de tipul de compuși care trebuie separați, utilizându-se o ușoară presiune.

- Recristalizare din solvenți adecvați

-Antrenare cu vapori de apă.

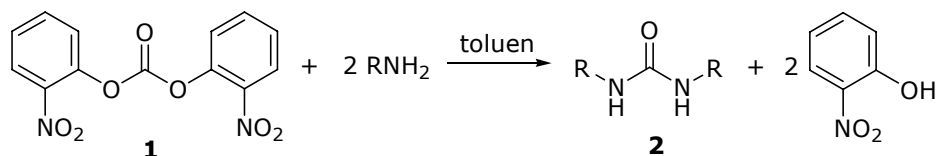
Cromatografia în strat subțire (CSS) se realizează pe plăci de silicagel Merck, Kieseigel 60 F-254. Detectarea compușilor s-a realizat prin expunerea plăcii cromatografice la o lampă de UV (254 nm) și au fost revelați cu revelator de acid fosfomolibdenic 5% în etanol).

Analiza elementară:- s-a realizat la Universitatea de Medicină și Farmacie Iuliu Hațieganu din Cluj -Napoca, Catedra de chimie Organică, pe un aparat Vario EL.

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

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

III.2. Prepararea ureelor N,N' -disubstituite simetric



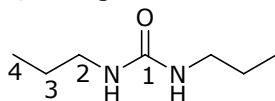
Mod de lucru general:

La o soluție de bis(*o*-nitrofenil)carbonat (0,2 g, 0,658 mmoli) în (10mL) toluen s-a adăugat la temperatura camerei (1, 511mmoli) amină. În cazul în care ureea finală a fost insolubilă în solvent s-a izolat prin precipitare din mediul de reacție, iar în cazul în care ureea a fost solubila, s-a evaporat solventul, iar reziduu obținut se

purifică prin antrenare cu vapori de apă. După îndepărtarea apei s-au obținut solide care au fost recristalizate prin triturare ($\text{CHCl}_3 - \text{C}_7\text{H}_{16}$).

***N,N'*-Di-*n*-propilureea (2a)**

Se obțin 0,0944 g cristale albe ($\eta = 99\%$)



2a

Caracterizarea produsului **2a** ($\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, $M = 144$)

P.t. 103-104°C (Lit. 102-103°C[81])

IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3335i, 2963i, 2933m, 2872m, 1626i, 1587i, 1255, 1158, 662.

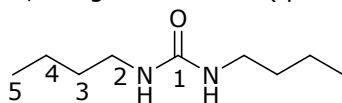
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (t, 6H, H-4); 1,47 (m, 4H, H-3); 3,12 (q, 4H, H-2); 5,25 (NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 11,39 (C-4); 23,56 (C-3); 45,11 (C-2); 159,14 (C=O).

Anal. calc.: C: 58,30; H: 11,18; N: 19,42; **exp.:** C: 57,88; H: 10,67; N: 18,98.

***N,N'*-Di-*n*-butilureea (2b)**

Se obțin 0,104 g cristale albe ($\eta = 92\%$)



2b

Caracterizarea produsului **2b** ($\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, $M = 172$)

P.t. 70-72°C (Lit. p.t.=73°C[111])

IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3328i, 2957i, 2934m, 2869m, 1618i, 1579i, 1232, 1075, 623.

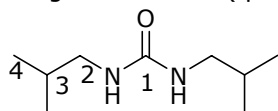
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0,94 (t, 6H, H-5); 1,31 (m, 8H, H-4); 3,15 (C, 4H, H-2); 5,56 (NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 13,85 (C-5); 20,13 (C-4); 32,56 (C-3); 40,02 (C-2); 159,42 (C=O).

Anal. calc.: C: 62,75; H: 11,70; N: 16,26; **exp.:** C: 63,28; H: 12,15; N: 15,76.

***N,N'*-Di-*izo*-butilureea (2c)**

Se obțin 0,108 g cristale albe ($\eta = 95\%$)



2c

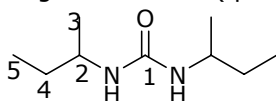
Caracterizarea produsului **2c** ($\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, $M = 172$)

P.t. 134-135°C (Lit. p.t.=135[111])

IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3362i, 2960i, 2870m, 1631i, 1577i, 1271, 1163, 668.
 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (d, 12H, H-4); 1,71 (m, 2H, H-3); 2,96 (t, 4H, H-2); 5,50 (NH).
 $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 20,17 (C-4); 29,13 (C-3); 47,85 (C-2); 159,40 (C=O).
Anal. calc.: C: 62,75; H: 11,70; N: 16,26; **exp.:** C: 62,52; H: 11,41; N: 15,93.

***N,N'*-Di-sec-butilureea (2d)**

Se obțin 0,106 g cristale albe ($\eta = 94\%$)

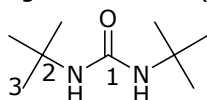


2d

Caracterizarea produsului **2d** ($\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, $M = 172$)
P.t. 135-137°C (Lit. p.t. = 136-137[111])
IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3329i, 2964i, 2925m, 2875, 1628i, 1574i, 1273, 1161, 657.
 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (t, 6H, H-5); 1,08 (d, 6H, H-3); 1,40 (m, 4H, H-4); 3,66 (m, 2H, H-2); 4,68 (NH).
 $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 10,43 (C-5); 21,13 (C-3); 30,35 (C-4); 47,23 (C-2); 157,89 (C=O).
Anal. calc.: C: 62,75; H: 11,70; N: 16,26; **exp.:** C: 62,73; H: 11,53; N: 15,98.

***N,N'*-Di-terț-butilureea (2e)**

Se obțin 0,0956 g cristale albe ($\eta = 85\%$)

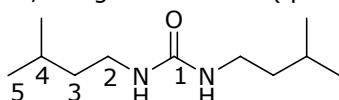


2e

Caracterizarea produsului **2e** ($\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, $M = 172$)
P.t. 184-186°C
IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3357i, 2965i, 2928, 1637i, 1560i, 1292, 1209, 643.
 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO-D_6): δ 1,19 (s, 9H, H-3); 5,44 (NH).
 $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DMSO-D_6): δ 26,29 (C-3); 48,73 (C-2); 157,04 (C=O).
Anal. calc.: C: 62,75; H: 11,70; N: 16,26; **exp.:** C: 62,29; H: 11,59; N: 16,01.

***N,N'*-Di-izo-pentilureea (2f)**

Se obțin 0,112 g cristale albe ($\eta = 85\%$)



2f

Caracterizarea produsului **2f** ($\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, $M = 200$)

P.t. 45-47°C

IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3350i, 2956i, 2935m, 2871m, 1624i, 1579i, 1266, 650.

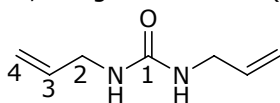
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0,91 (d, 12H, H-5); 1,41 (c, 4H, H-3); 1,55 (m, 2H, H-4); 3,17 (c, 4H, H-2); 5,37 (NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 22,56 (C-5); 25,83 (C-4); 38,59 (C-3); 39,32 (C-2); 159,29 (C=O).

Anal. calc.: C: 65,95; H: 12,08; N: 13,98; **exp.:** C: 65,67; H: 11,93; N: 13,69.

***N, N'*-Di-alilureea (2g)**

Se obțin 0,088 g cristale albe ($\eta = 96\%$)



2g

Caracterizarea produsului **2g** ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, $M = 140$)

P.t. 93-95°C (Lit. 91-93°C [37], 92°C [111])

IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3330i, 3081, 2912, 2862, 1626i, 1585i, 1252m, 1143, 672.

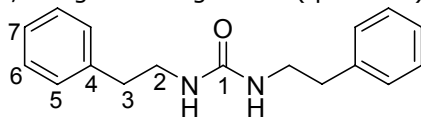
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 3,72 (t, 4H, H-2); 5,08 (m, 2H, H-4); 5,17 (d, 2H, H-4); 5,83 (m, 2H, H-3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 42,63 (C-2); 115,11 (C-4); 135,65 (C-3); 159,07 (C=O).

Anal. calc.: C: 59,98; H: 8,63; N: 19,98; **exp.:** C: 59,71; H: 8,17; N: 19,61.

***N, N'*-Di-2-fenil-etilureea (2h)**

Se obțin 0,159 g cristale galbene ($\eta = 90\%$)



2h

Caracterizarea produsului **2h** ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$, $M = 268$)

P.t. 139-141°C (Lit. 139.5-141°C [121])

IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3336i, 3060, 2933, 2878, 1615i, 1575i, 1236, 700.

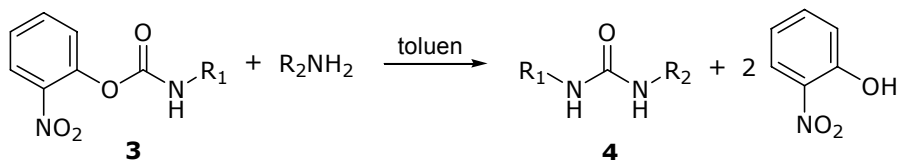
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO-D_6): δ 2,68 (t, 4H, H-3); 3,27 (c, 4H, H-2); 5,86 (NH); 7,27 (m, 10H, H-5, H-6, H-7).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DMSO-D_6): δ 39,43 (C-3); 40,02 (C-2); 125,81 (C-7); 128,15 (C-6); 128,6 (C-5); 139 (C-4); 157,9 (C=O).

Anal. calc.: C: 76,09; H: 7,51; N: 10,44; **exp.:** C: 76,34; H: 7,57; N: 10,23.

III.3. Prepararea ureelor *N,N'*-disubstituite nesimetric

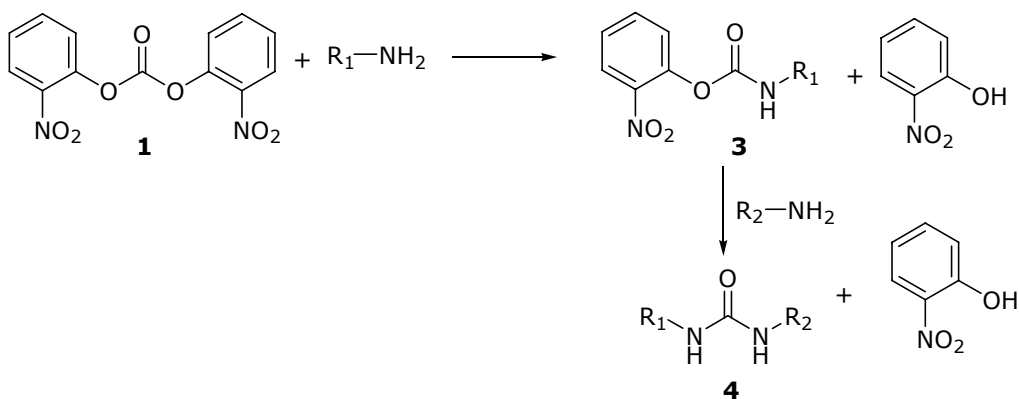
Metoda A



Mod de lucru general:

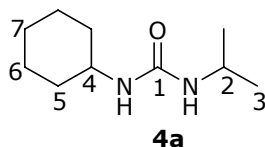
Carbamații **1'** (0,3 mmoli) s-au dizolvat toluen (10 mL) și s-a adăugat apoi amina (1,2 equiv). Amestecul de reacție s-a ținut la reflux 1h. În cazul în care ureea finală a fost insolubilă în solvent s-a izolat prin precipitare din mediul de reacție, iar în cazul în care ureea a fost solubilă, s-a spălat amestecul de reacție cu 1M HCl (5 mL) și s-a uscat cu Na₂SO₄ anhidru. După îndepărtarea solventului la presiune scăzută s-au obținut niște solide galbene care au fost purificate prin cromatografie pe coloană eluând cu CH₂Cl₂ până când s-a eliminat *o*-nitrofenolul iar apoi cu metanol. După îndepărtarea solventului din fracțiunile care conțin produsul dorit s-a obținut solide albe care au fost recristalizate din CH₂Cl₂ – hexan sau CHCl₃-heptan.

Metoda B



Mod de lucru general:

Carbonatul **1** (0,2 g, 0,658 mmol) s-a dizolvat toluen (10 mL) și s-a adăugat prima amină (1,3 equiv). După consumarea carbonatului (aprox 10 min) amestecul de reacție s-a spălat cu 1M HCl (5 mL) și uscat cu Na₂SO₄ anhidru. Se adaugă apoi cea de a doua amină (1,2 equiv) și se pune amestecul de reacție la reflux. În cazul în care ureea finală a fost insolubilă în solvent s-a izolat prin precipitare din mediul de reacție, iar în cazul în care ureea a fost solubilă, s-a evaporat solventul, iar reziduul obținut se purifică prin antrenare cu vapori de apă și se recristalizează din CH₂Cl₂ – hexan sau CHCl₃-heptan.

***N*-izo-propil-*N'*-ciclohexilureea (4a)**

Metoda A: *N*-izo-propil-*o*-nitrofenilcarbamatul (0,0573 g, 0,255 mmoli) se dizolvă în 10 mL toluen și se adaugă ciclohexilamina 1,2 echivalenți. Amestecul de reacție se ține la reflux timp de o oră. După consumarea carbamatului amestecul de reacție se spală cu 5 mL HCl 1N, în stratul organic precipitând ureea. Prin filtrare se obțin 0,034 g ($\eta = 73\%$)

Metoda B: Bis(*o*-nitrofenil)carbonatul (0,2 g, 0,658 mmol) s-a dizolvat toluen (10 mL) și s-a adăugat *i*-propilamina (1,3 equiv). După consumarea carbonatului (aprox 10 min) amestecul de reacție s-a spălat cu 1M HCl (5 mL) și uscat cu MgSO₄ anhidru. S-a adăugat apoi ciclohexilamina (1,2 equiv) și se pune amestecul de reacție la reflux. Produsul a fost purificat prin antrenare cu vapori de apă. Se obțin cristale albe 0,116 g ($\eta = 96\%$).

Caracterizarea produsului **4a** (C₁₀H₂₀N₂O, M = 184)

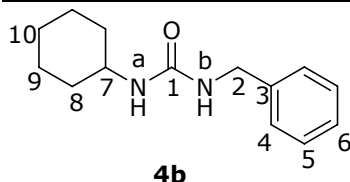
P.t. = 143-145°C (Lit. p.t. = 145-148°C [76])

IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3321m, 2963, 2933m, 2851, 1623i, 1578i, 1245, 660.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1,12 (d, 6H, H-3); 1,32 (cv, 4H, H-6); 1,57 (cv, 2H, H-7); 1,95 (c, 4H, H-5); 3,50 (m, 1H, H-4); 3,85 (m, 1H, H-2); 4,28 (NH).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 23,52 (C-3); 24,98 (C-6); 25,62 (C-7); 33,99 (C-5); 42,12 (C-4); 48,99 (C-2); 156,97 (C=O).

Anal. calc.: C: 65,18; H: 10,94; N: 15,20; **exp.:** C: 64,70; H: 10,48; N: 14,79.

***N*-benzil-*N'*-ciclohexilureea (4b)**

Metoda A: *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbamatul (0,0604 g, 0,222 mmoli) se dizolvă în 10 mL toluen și se adaugă ciclohexilamina 1,2 echivalenți. Amestecul de reacție se ține la reflux timp de o oră. Produsul a precipitat în mediul de reacție. Prin filtrare se obțin 0,0367 g ($\eta = 82\%$).

N-ciclohexil-*o*-nitrofenilcarbamatul (0,0665 g, 0,251 mmoli) se dizolvă în 10 mL toluen și se adaugă benzilamina (0,308 mmoli). Amestecul de reacție se ține la reflux timp de o oră. Produsul a precipitat în mediul de reacție. Prin filtrare se obțin 0,0300 g ($\eta = 52\%$).

Metoda B: Bis(*o*-nitrofenil)carbonatul (0,1747 g, 0,576 mmol) s-a dizolvat toluen (10 mL) și s-a adăugat benzilamina (1,3 equiv). După consumarea carbonatului (aprox 10 min) amestecul de reacție s-a spălat cu 1M HCl (5 mL) și uscat cu MgSO₄ anhidru. S-a adăugat apoi cea de a ciclohexilamina (1,2 equiv) și se pune amestecul

de reacție la reflux. Produsul a precipitat în mediul de reacție. Prin filtrare se obțin 0,0984 g ($\eta = 74\%$).

Caracterizarea produsului **4b** ($C_{14}H_{20}N_2O$, $M = 232$)

P.t. = 164-166 °C (Lit. p.t. = 162-164 °C [18])

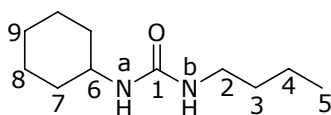
IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3316m, 3030, 2930m, 2857, 1620, 1573, 1250, 696.

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 1,27 (m, 4H, H-9); 1,51 (m, 2H, H-10); 1,85 (c, 4H, H-8); 3,45 (m, 1H, H-7); 4,23 (d, 2H, H-2); 5,12 (NHa); 5,51 (NHb); 7,20 (m, 5H, H-4, H-5, H-6)

^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 24,91 (C-2); 25,58 (C-10); 33,84 (C-8); 44,81 (C-2); 48,86 (C-7); 127,4 (C-4, C-5, C-6); 139,70 (C-3); 158,12 (C=O).

Anal. calc.: C: 72,38; H: 8,68; N: 12,06; **exp.**: C: 72,10; H: 8,17; N: 11,90.

N-n-butil-N'-ciclohexilureea (4c)



4c

Metoda B: Bis(o-nitrofenil)carbonatul (0,1 g, 0,328 mmol) s-a dizolvat toluen (10 mL) și s-a adăugat *n*-butilamina (1,3 equiv). După consumarea carbonatului (aprox 10 min) amestecul de reacție s-a spălat cu 1M HCl (5 mL) și uscat cu $MgSO_4$ anhidru. S-a adăugat apoi ciclohexilamina (1,2 equiv) și se pune amestecul de reacție la reflux. Produsul a fost purificat prin antrenare cu vapori de apă. Se obțin cristale albe 0,63 g ($\eta = 97\%$).

Caracterizarea produsului **4c** ($C_{11}H_{22}N_2O$, $M = 198$)

P.t. = 91,5-94,5 °C (Lit. p.t. = 105 °C)

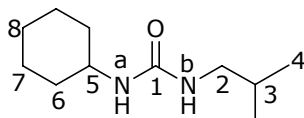
IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3338m, 2929m, 2854m, 1625i, 1575i, 1248, 620.

1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,94 (t, 3H, H-5); 1,31 (m, 4H, H-4, H-3); 1,39 (m, 4H, H-8); 1,46 (m, 2H, H-9); 1,54 (c, 4H, H-7); 3,15 (c, 2H, H-2); 3,51 (m, 1H, H-6); 5,54 (NHa); 5,92 (NHb).

^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 13,88 (C-5); 20,14 (C-8); 25,05 (C-9); 32,53 (C-3); 34,03 (C-7); 40,14 (C-2); 48,87 (C-6); 158,20 (C=O).

Anal. calc.: C: 66,62; H: 11,18; N: 14,13; **exp.**: C: 66,55; H: 10,87; N: 13,78.

N-izo-butil-N'-ciclohexilureea (4d)



4d

Metoda A: *N*-ciclohexil-*o*-nitrofenilcarbamatul (0,055 g, 0,208 mmoli) se dizolvă în 10 mL toluen și se adaugă *izo*-butilamina (1,2 equiv). Amestecul de reacție se ține la reflux timp de o oră. Produsul a precipitat în mediul de reacție. Prin filtrare se obțin 0,0290 g ($\eta = 71\%$).

Metoda B: Bis(*o*-nitrofenil)carbonatul (0,1 g, 0,328 mmol) s-a dizolvat toluen (10 mL) și s-a adăugat *izo*-butilamina (1,3 equiv). După consumarea carbonatului (aprox 10 min) amestecul de reacție s-a spălat cu 1M HCl (5 mL) și uscat cu MgSO₄

anhidru. S-a adăugat apoi cea de a ciclohexilamina (1,2 equiv) și se pune amestecul de reacție la reflux. Produsul a precipitat în mediul de reacție. Prin filtrare se obțin 0,0548 g ($\eta = 85\%$).

Caracterizarea produsului **4d** (C₁₁H₂₂N₂O, M = 198)

P.t. = 143-145 °C

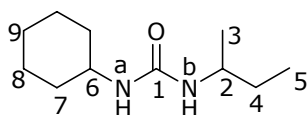
IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3338m, 2951, 2927m, 2852, 1622i, 1573i, 1247, 620.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (d, 6H, H-4); 1,36 (m, 4H, H-7); 1,42 (m, 2H, H-8); 1,65(c, 4H, H-6); 2,96 (t, 2H, H-2); 3,51(m, 1H, H-5); 4,91(NHa); 5,04(NHb).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 20,21(C-4); 25,03(C-7); 25,69(C-8); 29,07(C-3); 34(C-6); 47,92(C-2); 48,91(C-5); 158,29(C=O)

Anal. calc.: C: 66,62; H: 11,18; N: 14,13; **exp.:** C: 66,14; H: 10,77; N: 13,84.

N-sec-butil-N'-ciclohexilureea (4e)



4e

Metoda A: *N-sec-butil-o*-nitrofenilcarbamatul (0,0601 g, 0,252 mmoli) se dizolvă în 10 mL toluen și se adaugă ciclohexilamina 1,2 echivalenți. Amestecul de reacție se ține la reflux timp de o oră. După consumarea carbamatului amestecul de reacție se spală cu 5 mL HCl 1N: în stratul organic precipitând ureea. Prin filtrare se obțin 0,0472 g ($\eta = 95\%$)

Metoda B: Bis(*o*-nitrofenil)carbonatul (0,2 g, 0,658 mmol) s-a dizolvat toluen (10 mL) și s-a adăugat *sec*-butilamina (1,3 equiv). După consumarea carbonatului (aprox 10 min) amestecul de reacție s-a spălat cu 1M HCl (5 mL) și uscat cu MgSO₄ anhidru. S-a adăugat apoi ciclohexilamina (1,2 equiv) și se pune amestecul de reacție la reflux. Produsul a fost purificat prin antrenare cu vapori de apă. Se obțin cristale albe 0,106 g ($\eta = 82\%$).

Caracterizarea produsului **4e** (C₁₁H₂₂N₂O, M = 198)

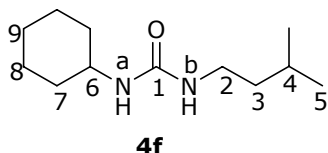
P.t. = 135-137 °C

IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3328i, 2962, 2932, 2853, 1626i, 1570i, 1246, 663.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,93(t, 3H, H-5); 1,11(d, 3H, H-3); 1,39 (cv, 2H, H-9); 1,94(c, 4H, H-7); 3,53 (cv, 1H, H-6); 3,70 (m, 1H, H-2); 4,81(NHa); 4,91(NHb).

¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 10,47(C-5); 21,13(C-3); 25,05(C-8); 25,7(C-9); 30,35(C-4); 34,03(C-7); 47,19(C-2); 48,80(C-6); 157,71(C=O)

Anal. calc.: C: 66,62; H: 11,18; N: 14,13; **exp.:** C: 66,12; H: 10,68; N: 13,83.

N-izo-pentil-N'-ciclohexilureea (4f)

Metoda B: Bis(*o*-nitrofenil)carbonatul (0,1 g, 0,328 mmol) s-a dizolvat toluen (10 mL) și s-a adăugat *sec*-butilamina (1,3 equiv). După consumarea carbonatului (aprox 10 min) amestecul de reacție s-a spălat cu 1M HCl (5 mL) și uscat cu MgSO₄ anhidru. S-a adăugat apoi ciclohexilamina (1,2 equiv) și se pune amestecul de reacție la reflux. Produsul a fost purificat prin antrenare cu vapori de apă. Se obțin cristale albe 0,066 g (η = 96%).

Caracterizarea produsului **4f** (C₁₁H₂₄N₂O, M = 212)

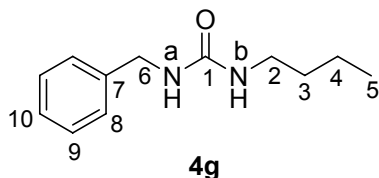
P.t. = 138-140 °C

IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3346m, 2959m, 2852, 1624i, 1573i, 1248, 662.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (d, 6H, H-5); 1,35 (m, 8H, H-3, H-8, H-9); 1,65 (cv, 4H, H-7); 1,93 (m, 1H, H-4); 3,13 (c, 2H, H-2); 3,51(m, 1H, H-6); 5,20 (NHa) 5,23 (NHb).

¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 22,63(C-5); 25,11(C-8); 25,74(C-9); 25,92(C-4); 34,08(C-7); 38,67(C-3); 39,41(C-2); 48,81(C-6); 158,86(C=O)

Anal. calc.: C: 67,88; H:11,39; N: 13,19; **exp.:** C: 68,01; H: 11,68; N: 12,85.

N-n-butil-N'-benzilureea (4g)

Metoda A: *N-n*-butil-*o*-nitrofenilcarbamatul (0,1 g, 0,42 mmoli) se dizolvă în 10 mL toluen și se adaugă benzilamina 1,2 echivalenți. Amestecul de reacție se ține la reflux timp de o oră. După consumarea carbamatului amestecul de reacție se spală cu 5 mL HCl 1N, s-a spălat amestecurile de reacție cu 1M HCl (5 mL) și uscat cu MgSO₄ anhidru. După îndepărtarea solventului la presiune scăzută s-au obținut niște solide galbene care au fost purificate prin cromatografie pe coloana eluând cu CH₂Cl₂ până când s-a eliminat *o*-nitrofenolul iar apoi cu metanol. Se obțin cristale albe 0,0761 g (η = 87%).

Metoda B: Bis(*o*-nitrofenil)carbonatul (0,2 g, 0,658 mmol) s-a dizolvat toluen (10 mL) și s-a adăugat *n*-butilamina (1,3 equiv). După consumarea carbonatului (aprox 10 min) amestecul de reacție s-a spălat cu 1M HCl (5 mL) și uscat cu MgSO₄ anhidru. S-a adăugat apoi benzilamina (1,2 equiv) și se pune amestecul de reacție la reflux. Produsul a fost purificat prin antrenare cu vapori de apă. Se obțin cristale albe 0,127 g (η = 94 %).

Caracterizarea produsului **4g** (C₁₂H₁₈N₂O, M = 206)

P.t. = 98-100 °C

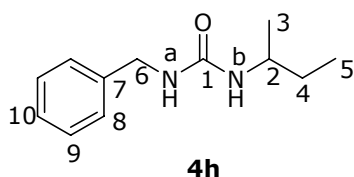
IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3341m, 2932m, 2853, 1624i, 1573i, 1247, 620.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (t, 3H, H-5); 1,23(m, 4H, H-4, H-3); 3,05(c, 2H, H-2); 4,23(d, 2H, H-6); 5,26(NHb); 5,61(NHa); 7,20(m, 5H, H-8, H-9, H-10)

¹³C-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 13,81(C-5); 20,08(C-4); 32,34(C-3); 40,08(C-2); 44,14(C-6); 127,2(C-8, C-9, C-10); 139,63(C-7); 158,96(C=O)

Anal. calc.: C: 69,87; H: 8,80; N: 13,58; **exp.:** C: 70,11; H: 8,60; N: 13,28.

N-sec-butil-N'-benzilureea (4h)



Metoda A: *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbamatul (0,1g, 0,367 mmoli) se dizolvă în 10 mL toluen și se adaugă *sec*-butilamina 1,2 echivalenți. Amestecul de reacție se ține la reflux timp de o oră. După consumarea carbamatului amestecul de reacție se spală cu 5 mL HCl 1N, s-a spălat amestecurile de reacție cu 1M HCl (5 mL) și uscat cu MgSO₄ anhidru. După îndepărtarea solventului la presiune scăzută s-au obținut niște solide galbene care au fost purificate prin cromatografie pe coloana eluând cu CH₂Cl₂ până când s-a eliminat *o*-nitrofenolul iar apoi cu metanol. Se obțin cristale albe 0,0619 g (η = 82%).

Metoda B: Bis(*o*-nitrofenil)carbonatul (0,2 g, 0,658 mmol) s-a dizolvat toluen (10 mL) și s-a adăugat *sec*-butilamina (1,3 equiv). După consumarea carbonatului (aprox 10 min) amestecul de reacție s-a spălat cu 1M HCl (5 mL) și uscat cu MgSO₄ anhidru. S-a adăugat apoi benzilamina (1,2 equiv) și se pune amestecul de reacție la reflux. Produsul a fost purificat prin antrenare cu vapori de apă. Se obțin cristale albe 0,112 g (η = 83 %).

Caracterizarea produsului **4h** (C₁₂H₁₈N₂O, M = 206)

P.t. = 99-101 °C (Lit. p.t. = 90-93 °C [18])

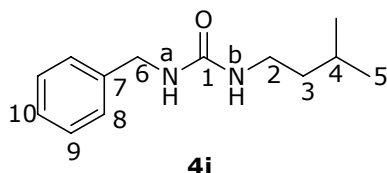
IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3330m, 3029, 2964, 2924, 2871, 1624i, 1577i, 1241, 696.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,80(t, 3H, H-5); 1,0(d, 3H, H-3); 1,25(c, 2H, H-4); 3,56(m, 1H, H-2); 4,22(d, 2H, H-6); 5,09(NHb); 5,65(NHa); 7,19(m, 5H, H-8, H-9, H-10)

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 10,34(C-5); 21,02(C-3); 30,14(C-4); 44,07(C-6); 47,23(C-2); 127,23(C-8, C-9, C-10); 139,73(C-7); 158,16(C=O)

Anal. calc.: C: 69,87; H: 8,80; N: 13,58; **exp.:** C: 69,79; H: 8,71; N: 13,29.

N-izo-pentil-N'-benzilureea (4i)



Metoda B: Bis(*o*-nitrofenil)carbonatul (0,2 g, 0,658 mmol) s-a dizolvat toluen (10 mL) și s-a adăugat *sec*-butilamina (1,3 equiv). După consumarea carbonatului (aprox 10 min) amestecul de reacție s-a spălat cu 1M HCl (5 mL) și uscat cu MgSO₄ anhidru. S-a adăugat apoi benzilamina (1,2 equiv) și se pune amestecul de reacție la reflux. Produsul a fost purificat prin antrenare cu vapori de apă. Se obțin cristale albe 0,122 g ($\eta = 85\%$).

Caracterizarea produsului **4i** (C₁₃H₂₀N₂O, M = 220)

P.t. = 95,5-97,5 °C

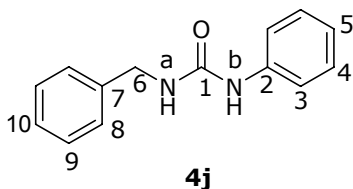
IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3331m, 3029, 2954m, 2862, 1624i, 1577i, 1256, 695.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,86(d, 6H, H-5); 1,30(c, 2H, H-3); 1,47(m, 1H, H-4); 3,1(t, 2H, H-2); 4,26(d, 2H, H-6); 4,98(NHb); 5,36(NHa); 7,22(m, 5H, H-8, H-9, H-10)

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 22,49(C-5); 25,72(C-4); 38,68(C-3); 39,09(C-2); 44,81(C-6); 127,09 (C-10); 127,28(C-8); 128,52 (C-9); 139,63 (C-7); 158,7(C=O)

Anal. calc.: C: 70,87; H: 9,15; N: 12,72; **exp.:** C: 70,76; H: 8,82; N: 12,51.

N-fenil-N'-benzilureea (4j)



Metoda A: *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbamatul (0,064 g, 0,236 mmoli) se dizolvă în 10 mL toluen și se adaugă anilina (1,2 equiv); iar apoi (0,1 equiv) 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. Amestecul de reacție se ține la reflux timp de o oră. Produsul a precipitat în mediul de reacție. Prin filtrare se obțin 0,041 g cristale albe ($\eta = 89\%$).

Caracterizarea produsului **4j** (C₁₁H₂₂N₂O, M = 198)

P.t. = 168-171 °C (Lit. p.t. = 170-171 °C [29])

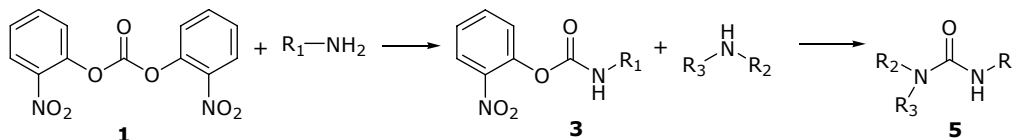
IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3325m, 3027, 2875, 1633i, 1555i, 1231, 698.

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ 4,31 (d, 2H, H-6); 6,91 (t, 1H, H-5); 7,3 (m, 9H, H-3, H-4, H-8, H-9, H-10); 6,53 (NHa); 8,42(NHb).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-D₆): δ 42,76 (C-6); 117 (C-3); 120(C-5); 126,48(C-10); 126,92(C-8); 128,01(C-9); 128,3(C-4); 138,92(C-2); 140,15(C-7); 155,15(C=O).

Anal. calc.: C: 74,31; H: 6,24; N: 12,38; **exp.:** C: 73,90; H: 6,01; N: 11,93.

III.4. Prepararea ureelor trisubstituite

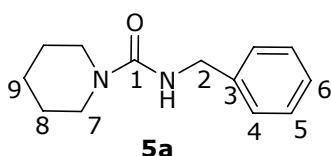


La o soluție de bis(*o*-nitrofenil)carbonat (0,2g, 0,658 mmoli) în (10 mL) toluen s-a adăugat la temperatura camerei prima amină (1,2 echivalenți). După consumarea carbonatului amestecul de reacție se spală cu 10 ml HCl 0,1 N, iar apoi

cu 2 x 10 ml toluen. Fazele organice se usucă pe Na_2SO_4 și se adaugă cea de a doua amină, iar amestecul de reacție se ține la reflux până la consumarea carbamatului. Evoluția reacției se urmărește prin CSS. După finalizarea reacției se evaporă solventul, iar reziduu obținut se purifică prin separare pe coloană (eluent: CH_2Cl_2 sau CHCl_3 până la îndepărtarea *o*-nitrofenolului, produsul secundar, iar apoi CH_2Cl_2 : acetonă =10:1 sau CHCl_3 : acetonă =10:1). Din fracțiunile care conțin uree se evaporă solventul.

1-(*N*-benzilcarbamoi) piperidina(**5a**)

S-au obținut cristale albe 0,159 g ($\eta=99\%$)



Caracterizarea produsului **5a** ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, $M = 218$)

p.t. = 101-103°C; (Lit. 98-99°C[27])

IR (pastilă KBr): 3343, 3029, 2931, 1623i, 1536i, 1270, 717

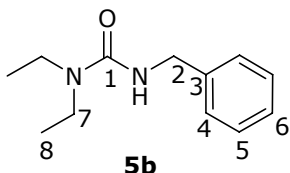
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 1,55 (m, 6H, H-3, H-4); 3,31 (t, 4H, H-2); 4,4(d, 2H, H-5); 4,91(NH); 7,28(m, 5H, H-7, H-8, H-9).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 24,44 (C-8); 25,61(C-9); 29,7(C-7); 127,11(C-6); 127,68(C-4); 128,52(C-5); 139,84(C-3); 157,67(C=O).

Anal. calc.: C: 71,53; H: 8,31; N: 12,83; **exp.:** C: 71,68; H: 8,03; N: 12,34.

N-benzil-*N,N'*-dietyl ureea(**5b**)

S-au obținut cristale albe 0,145 g ($\eta=96\%$)



Caracterizarea produsului **5b** ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$, $M = 206$)

p.t. = 46-48 °C (Lit. p.t = 44-46 [18])

IR (pastilă KBr): 3346, 3029, 2976, 1624i, 1534i, 1282, 698

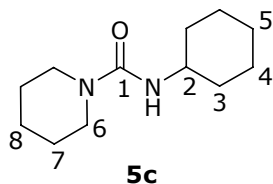
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 1,13 (t, 6H, H-8); 3,25(c, 4H, H-7); 4,44 (d, 2H, H-2); 4,68(NH) 7,30(m, 5H, H-4, H-5, H-6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 13,92(C-8); 41,23(C-7); 44,91(C-2); 127,13(C-6); 127,64(C-4); 128,56(C-5); 139,92(C-3); 157,22(C=O).

Anal. calc.: C: 69,87; H: 8,80; N: 13,58; **exp.:** C: 69,81; H: 8,45; N: 12,14.

1-(*N*-ciclohexilcarbamoi) piperidina(**5c**)

S-au obținut cristale albe 0,1348 g ($\eta=93\%$)



Caracterizarea produsului **5c** (C₁₂H₂₂N₂O, M = 210)

S-au obținut cristale albe 0,1348 g (η = 93%)

p.t. = 143-145°C (Lit.140-141°C[27])

IR (pastilă KBr): 3329, 2935, 2851, 1617i, 1541i, 1253, 604.

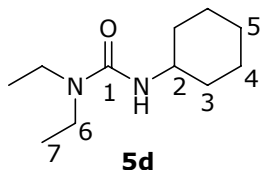
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1,066(cv, 4H, H-4); 1,16 (cv, 2H, H-5); 1,56 (cv, 6H, H-7, H-8); 1,9(c, 4H, H-3); 3,31(t, 4H, H-6); 3,61(m, 1H, H-1); 4,44(NH).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 24,47 (C-4); 25,13(C-7); 25,61(C-8); 25,72(C-5); 34,03(C-3); 44,84(C-6); 49,35(C-2); 157,15(C=O)

Anal. calc.: C: 68,53; H: 10,54; N: 13,32; **exp.:** C: 68,57; H: 10,13; N: 12,92.

N-ciclohexil-N',N'-dietil ureea(5d)

S-au obținut cristale albe 0,1232 g (η=95%)



Caracterizarea produsului **5d** (C₁₁H₂₂N₂O, M =198)

p.t. =84-86°C (Lit. 86-88°C [76])

IR (pastilă KBr): 3345, 2931, 2854, 1618i, 1538i, 1280, 612.

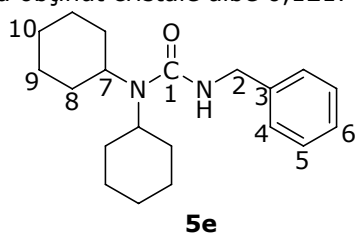
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1,12(t, 6H, H-7); 1,34(cv, 2H, H-5); 1,65(cv, 4H, H-4); 1,92(c, 4H, H-3); 3,26(c,4H, H-6); 3,66(m, 1H, H-2); 4,15(NH).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 13,85(C-7); 25,13(C-4); 25,75(C-5); 34,15(C-3); 41,12(C-6); 49,21(C-2); 156,62(C=O).

Anal. calc.: C: 66,62; H: 11,18; N: 14,13; **exp.:** C: 66,76; H: 10,75; N: 14,16.

N-benzil-N',N'-diciclohexil ureea(5e)

S-au obținut cristale albe 0,1217 g (η=99%)



Caracterizarea produsului **5e** (C₂₀H₃₀N₂O, M =314)

p.t. = 134-136°C

IR (pastilă KBr): 3434m, 3029s, 2929 i, 2853 m, 1610 i, 1511 i, 1245 m, 698

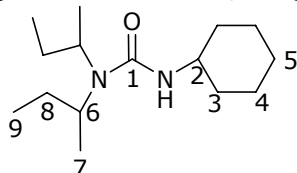
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1,26(m, 12H, H-9, H-10); 1,70(m, 8H, H-8); 3,38(m, 2H, H-7); 4,45(d, 2H, H-2); 4,57(NH); 7,3(m, 5H, H-4, H-5, H-6).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 25,52(C-9); 26,49(C-10); 31,82(C-8); 44,73(C-2); 55,27(C-7); 127,01(C-6); 127,48(C-4); 128,56(C-5); 140,14(C-3); 157,41(C=O).

Anal. calc.: C: 76,39; H: 9,62; N: 8,91; **exp.:** C: 76,04; H: 9,18; N: 8,82.

N-ciclohexil-N,N'-disecbutil ureea(5f)

S-au obținut cristale albe 0,147 g (η=88,5%)



5f

Caracterizarea produsului **5f** (C₁₅H₃₀N₂O, M =254)

p.t. = 79-80°C

IR (pastilă KBr): 3341m, 2966m, 2854 m, 2932 i, 1615 i, 1529i, 1255m, 607.

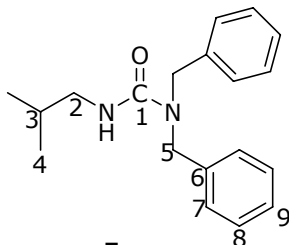
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,94(t, 6H, H-9); 1,08(m, 4H, H-4); 1,23(d, 6H, H-7); 1,35(m, 4H, H-5); 1,52(m, 4H, H-8) 1,91(cv, 1H, H-3); 3,57(m, 1H, H-2); 4,11(NH).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 11,94(C-9); 20,32(C-7); 25,1(C-4); 25,83(C-8); 25,99(C-5); 34,10(C-3); 49,06(C-2); 51,45(C-6); 158(C=O)..

Anal. calc.: C: 73,24; H: 9,99; N: 10,68; **exp.:** C: 73,04; H: 9,84; N: 10,32.

N-izobutil-N,N'-dibenzil ureea (5g)

S-au obținut cristale albe 0,170 g (η=87,5%)



5g

Caracterizarea produsului **5g** (C₁₉H₂₄N₂O, M =296)

p.t. = 104-105°C

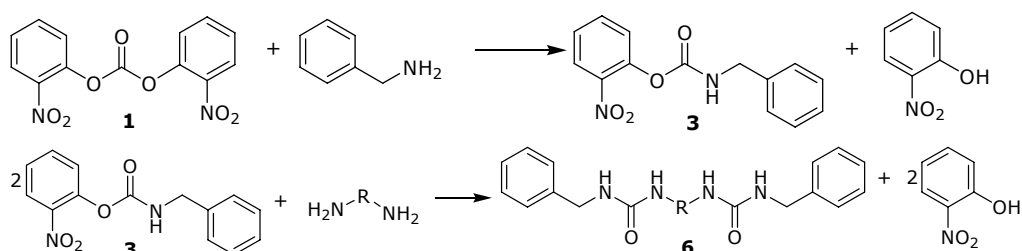
IR (pastilă KBr): 3312 i, 3026 m, 2960, 2912 i, 2865 m, 1613 i, 1549i, 1261 i, 700 i.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0,74(d, 6H, H-4); 1,63(m, 1H, H-3); 3,02(t, 2H, H-2); 4,49 (s, 4H, H-5); 7,26(m, 10H, H-7, H-8, H-9).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 19,87(C-4); 28,7(C-3); 48,33(C-2); 50,53(C-5); 127,2(C-9); 127,45(C-7); 127,78(C-8); 137,87(C-6); 158,51(C=O).

Anal. calc.: C: 76,99; H: 8,16; N: 9,45; **exp.:** C: 76,48; H: 7,97; N: 9,31.

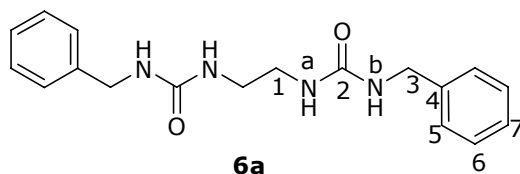
III.5. Prepararea a bis-ureelor



La o soluție de bis(o-nitrofenil)carbonat (0,2 g, 0,658 mmoli) în (10 mL) toluen s-a adăugat la temperatura camerei prima amină (1,2 echivalenți). După consumarea carbonatului amestecul de reacție se spală cu 10 ml HCl 0,1 N: iar apoi cu 2x10 ml toluen. Fazele organice se usucă pe Na_2SO_4 și se adaugă diamina (raport molar: carbamat : diamină = 2,5:1); iar amestecul de reacție se ține la reflux până la consumarea diaminei. Evoluția reacției se urmărește prin CSS (eluent CH_2Cl_2). Precipitatul format se filtrează și se spală cu solvent rece și se recristalizează din alcool etilic.

Bis-(benzilcarbamoil)-etilendiamina(6a)

S-au obținut cristale albe 0,0736 g ($\eta=86\%$)



Caracterizarea produsului **6a** ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$, $M = 296$)

p.t. = 240-242°C

IR (pastilă KBr): 3330i, 3031s, 1621i, 1575i, 1264m, 697.

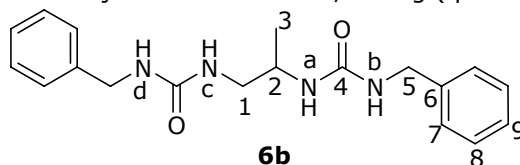
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO-D_6): δ 3,11(t, 4H, H-1); 4,29(d, 4H, H-3); 5,98(NHa); 6,39(NHb); 7,29(m, 10H, H-5, H-6, H-7).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DMSO-D_6): δ 40,31 (C-1); 42,99(C-3); 126,39(C-7); 126,98(C-5); 128,04(C-6); 140,8(C-4); 158,21(C=O).

Anal. calc.: C: 66,24; H: 6,79; N: 17,17; **exp.:** C: 66,29; H: 6,50; N: 16,90.

Bis(benzilcarbamoil) 1,2-propilendiamina(6b)

S-au obținut cristale albe 0,0842 g ($\eta=95\%$)



Caracterizarea produsului **6b** ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, $M = 340$)

p.t. = 228-230°C

IR (pastilă KBr): 3330i, 3031s, 1623i, 1568i, 1260m, 694.

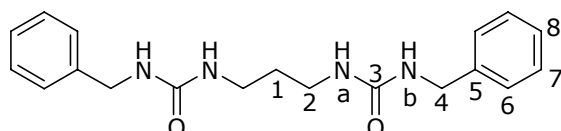
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ 1,02(d, 3H, H-3); 3,03(t, 2H, H-1); 3,71(m, 1H, H-2); 4,22(d, 4H, H-5); 7,23(m, 10H, H-7, H-8, H-9); 5,86(NHa); 6,03(NHc) 6,32(NHb); 6,42(NHd).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-D₆): δ 18,97(C-3); 40,61(C-5); 45,16(C-2); 45,94(C-1); 126,42(C-9); 126,94(C-7); 128,08(C-8); 140,8(C-6); 158,29(C=O).

Anal. calc.: C: 67,04; H: 7,11; N: 16,46; **exp.:** C: 66,62; H: 6,73; N: 16,14.

Bis(benzilcarbamoil) 1,3-propilendiamina(6c)

S-au obținut cristale albe 0,0762 g (η=86%)



6c

Caracterizarea produsului **6c** (C₁₉H₂₄N₄O₂, M = 340)

p.t. = 217-219°C

IR (pastilă KBr): 3355i, 3031, 2919, 2870, 1621i, 1578i, 1287, 695.

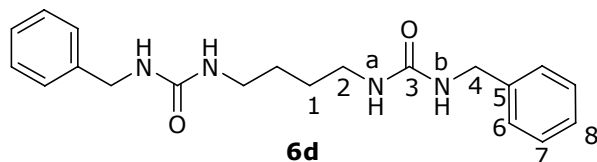
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ 1,48(m, 2H, H-1); 3,05(c, 4H, H-2); 4,22(d, 4H, H-4); 5,94(NHa); 6,34(NHb); 7,25(m, 10H, H-6, H-7, H-8).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-D₆): δ 31,03(C-1); 38,23(C-2); 42,86(C-4); 126,36(C-8); 126,87(C-6); 128,04(C-7); 140,87(C-5); 158,11(C=O).

Anal. calc.: C: 67,04; H: 7,11; N: 16,46; **exp.:** C: 66,50; H: 7,08; N: 16,30,

Bis(benzilcarbamoil) 1,4-butilendiamina(6d)

S-au obținut cristale albe 0,0853 g (η=92%)



6d

Caracterizarea produsului **6d** (C₂₀H₂₆N₄O₂, M = 354)

p.t. = 245-247°C

IR (pastilă KBr): 3338i, 3031, 2939, 2863, 1618i, 1573i, 1268, 695.

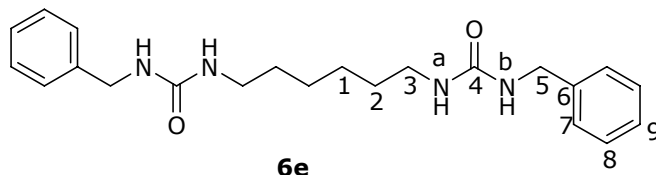
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ 1,39(m, 4H, H-1); 3,05(c, 4H, H-2); 4,23(d, 4H, H-4); 5,86(NHa); 6,21(NHb); 7,25(m, H-6, H-7, H-8).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-D₆): δ 25,57(C-1); 40,03(C-2); 42,96(C-6); 126,38(C-8); 129,94(C-6); 128,04(C-7); 140,83(C-5); 158,11(C=O).

Anal. calc.: C: 67,77; H: 7,39; N: 15,81; **exp.:** C: 67,43; H: 7,27; N: 15,52.

Bis(benzilcarbamoil) 1,6-hexametilendiamina(6e)

S-au obținut cristale albe 0,0902 g (η=90%)

**6e**

Caracterizarea produsului **6e** ($C_{22}H_{30}N_4O_2$, $M = 382$)

p.t. = 224-226°C

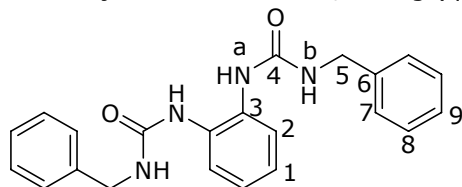
IR (pastilă KBr): 3346i, 3031, 2932, 2856, 1618i, 1576i, 1254, 695.

1H -RMN (200 MHz, DMSO- D_6): δ 1,30(m, 4H, H-1); 1,39(m, 4H, H-2); 3,01(c, 4H, H-3); 4,22(d, 4H, H-5); 5,81(NHa); 6,18(NHb); 7,22(m, 10H, H-7, H-8, H-9).

Anal. calc.: C: 69,08; H: 7,91; N: 14,65; **exp.**: C: 68,74; H: 7,50; N: 14,40,

Bis(benzilcarbamoil) 1,2-fenilendiamina(6f)

S-au obținut cristale albe 0,0746 g ($\eta = 76\%$)

**6f**

Caracterizarea produsului **6f** ($C_{22}H_{22}N_4O_2$, $M = 374$)

p.t. = 197-199°C

IR (pastilă KBr): 3294i, 3030, 1686i, 1629i, 1247, 696

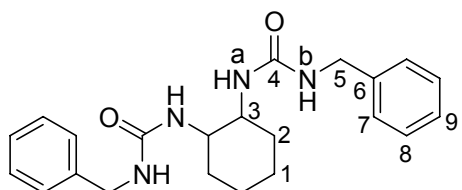
1H -RMN (200 MHz, DMSO- D_6): δ 4,28(d, 4H, H-5); 7,55(d, 2H, H-2); 6,96(NHb); 7,90(NHa); 7,30(m, 12H, H-1, H-7, H-8, H-9).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO- D_6): δ 42,97(C-5); 123,19(C-2); 123,43(C-1); 126,6(C-9); 127,16(C-7); 128,15(C-8); 140,17(C-6); 155,86(C=O).

Anal. calc.: C: 70,57; H: 5,92; N: 14,96; **exp.**: C: 70,05; H: 5,52; N: 14,85.

Bis(benzilcarbamoil) 1,2-ciclohexilendiamina(6g)

S-au obținut cristale albe 0,0909 g ($\eta = 91\%$)

**6g**

Caracterizarea produsului **6g** ($C_{22}H_{28}N_4O_2$, $M = 380$)

p.t. = 255-257°C

IR (pastilă KBr): 3346i, 3031, 2932m, 2856, 1618i, 1576i, 1254, 695.

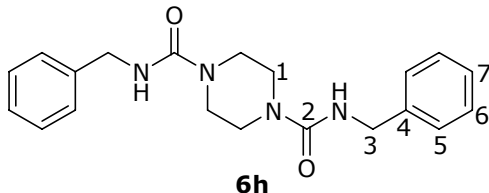
1H -RMN (200 MHz, DMSO- D_6): δ 1,27(m, 4H, H-1); 1,41(m, 4H, H-2); 3,31(m, 2H, H-3); 4,21(d, 4H, H-5); 5,78(NHa); 6,36(NHb); 7,25(m, H-7, H-8, H-9).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO- D_6): δ 24,40(C-1); 33,03(C-2); 42,96(C-5); 53,10(C-3); 126,35(C-9); 126,46(C-7); 126,94(C-8); 140,83(C-6); 158,08(C=O).

Anal. calc.: C: 69,45; H: 7,42; N: 14,73; **exp.:** C: 69,02; H: 7,37; N: 14,48.

Bis(benzilcarbamoil) piperazină(6h)

S-au obținut cristale albe 0,0925 g ($\eta=95\%$)



6h

Caracterizarea produsului **6h** ($C_{20}H_{24}N_4O_2$, $M = 352$)

p.t. = 190-192°C

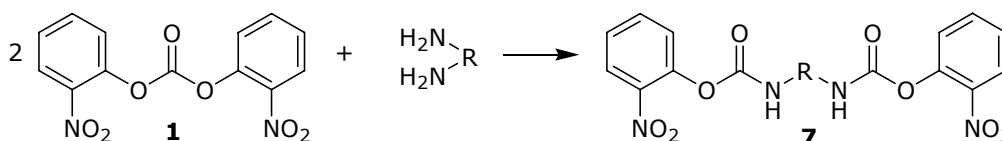
IR (pastilă KBr): 3302i, 3023, 1320i, 1620i, 1554i, 1262, 694.

1H -RMN (200 MHz, $DMSO-D_6$): δ 3,37(t, 8H, H-1); 4,27(d, 4H, H-3); 7,09(NH); 7,28(m, 10H, H-5, H-6, H-7).

^{13}C -RMN (50 MHz, $DMSO-D_6$): δ 43,23(C-1); 43,44(C-3); 126,31(C-7); 126,93(C-5); 127,97(C-6); 140,79(C-4); 157,37(C=O).

Anal. calc.: C: 68,16; H: 6,86; N: 15,90; **exp.:** C: 67,88; H: 6,59; N: 15,72.

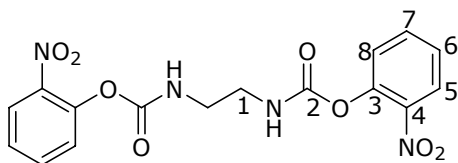
III.6. Prepararea *N,N'*-bis(*o*-nitrofenoxicarbonil)diaminelor



Se amestecă la 5°C o soluție de bis(*o*-nitrofenil)carbonat (0,2 g, 0,658 mmoli) în (5 mL) CH_2Cl_2 cu o soluție de (0,313 mmoli) diamină în (5 mL) CH_2Cl_2 . Evoluția reacției se urmărește prin CSS (eluent $CHCl_3$: Ac=5:1). După consumarea diaminei se evaporă solventul, iar amestecul de reacție se separă pe coloană (eluent $CHCl_3$: Ac=5:1). Din fracțiunile care conțin dicarbamat se evaporă solventul și se recristalizează prin triturare CH_2Cl_2 -hexan.

***N,N'*-bis(*o*-nitrofenoxicarbonil)-1,2-etilendiamina(7a)**

S-au obținut cristale albe 0,0874 g ($\eta=71\%$)



7a

Caracterizarea produsului **7a** ($C_{16}H_{14}N_4O_8$, $M = 390$)

p.t. = 117-119°C

IR (pastilă KBr): 3346i, 1712i, 1531m, 1347m, 1347m, 1220m, 976.

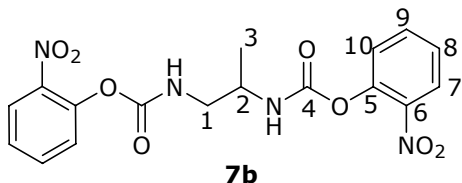
1H -RMN (200 MHz, $DMSO-D_6$): δ 3,32(t, 4H, H-1); 7,51(m, 4H, H-6, H-8); 7,86(t, 2H, H-7); 8,15(t, 2H, H-5).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-D₆): δ 40,14(C-1); 119,05(C-8); 125,14(C-5); 126,21(C-6); 134,88(C-7); 135,21(C-3); 143,59(C-4); 153,95(C=O).

Anal. calc.: C: 49,92; H: 3,62; N: 14,35; **exp.:** C: 49,77; H: 3,49; N: 14,27.

2. ***N,N'*-bis(*o*-nitrofenoxicarbonil)-1,2-propilendiamina(7b)**

S-au obținut cristale albe 0,0654 g (η=52%)



Caracterizarea produsului **7b** (C₁₇H₁₆N₄O₈, M =404)

p.t. = 108-110°C

IR (pastilă KBr): 3324m, 3076, 2943, 1713i, 1530i, 1347m, 1222, 820,

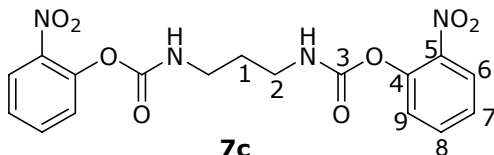
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ 1,19(d, 3H, H-3); 3,22(m, 2H, H-1); 3,78(m, 1H, H-2); 7,46(m, 4H, H-8, H-10); 7,75(t, 2H, H-9); 8,18(d, 2H, H-7).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-D₆): δ 17,64(C-3); 45,42(C-1); 46,93(C-2); 125,14(C-10); 126,17(C-7); 134,82(C-9); 142,28(C-5); 143,73(C-6); 152,24(C=O); 153,13(C=O).

Anal. calc.: C: 54,54; H: 4,85; N: 14,97; **exp.:** C: 54,07; H: 4,43; N: 14,77.

***N,N'*-bis(*o*-nitrofenoxicarbonil)-1,3-propilendiamina(7c)**

S-au obținut cristale albe 0,0986 g (η=93%)



Caracterizarea produsului **7c** (C₁₇H₁₆N₄O₈, M =404)

p.t. = 137-139°C

IR (pastilă KBr): 3317m, 3047, 2941, 1715i, 1521i, 1352m, 1221, 784.

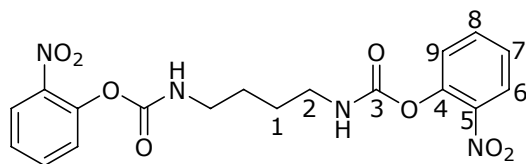
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-D₆): δ 1,73(m, 2H, H-1); 3,23(c, 4H, H-2); 7,48(m, 2H, H-7, H-9); 7,77(t, 2H, H-8); 8,06(d, 2H, H-6).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-D₆): δ 29,19(C-1); 39,44(C-2); 125,07(C-9); 125,19(C-6); 125,98(C-7); 134,7(C-8); 142,3(C-4); 143,83(C-5); 152,85(C=O).

Anal. calc.: C: 54,54; H: 4,85; N: 14,97; **exp.:** C: 54,14; H: 4,67; N: 14,61

***N,N'*-bis(*o*-nitrofenoxicarbonil)-1,4-butylendiamina(7d)**

S-au obținut cristale albe 0,1015 g (η=93%)

**7d**

Caracterizarea produsului **7d** ($C_{18}H_{18}N_4O_8$ $M = 418$)

p.t. = 142-144°C

IR (pastilă KBr): 3359m, 2950, 2866, 1729i, 11520i, 1349m, 1217m, 781.

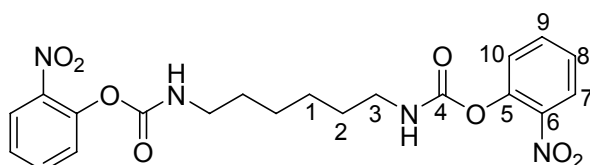
1H -RMN (200 MHz, DMSO- D_6): δ 1,54(m, 4H, H-1); 3,12(m, 4H, H-2); 7,46(m, 4H, H-7, H-9); 7,76(t, 2H, H-8); 8,08(d, 2H, H-6).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO- D_6): δ 26,27(C-1); 40,13(C-2); 125,11(C-9); 125,17(C-6); 126,07(C-7); 134,82(C-8); 142,23(C-4); 143,7(C-5); 152,78(C=O).

Anal. calc.: C: 51,68; H: 4,34; N: 13,39; **exp.:** C: 51,77; H: 4,47; N: 13,09.

***N, N'*-bis(*o*-nitrofenoxicarbonil)-1,6-hexametilendiamina(7e)**

S-au obținut cristale albe 0,1038 g ($\eta = 89\%$)

**7e**

Caracterizarea produsului **7e** ($C_{20}H_{22}N_4O_8$ $M = 446$)

p.t. = 132-134°C

IR (pastilă KBr): 3326m, 2937, 2853, 1715i, 1522i, 1346m, 1213m, 786.

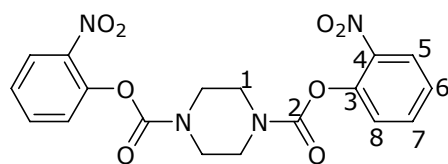
1H -RMN (200 MHz, DMSO- D_6): δ 1,41(m, 4H, H-1); 1,59(m, 4H, H-2); 3,2(c, 4H, H-3); 6,87(NH); 7,35(m, 4H, H-8, H-10); 7,63(t, 2H, H-9); 8,02(d, 2H, H-7).

^{13}C -RMN (50 MHz, DMSO- D_6): δ 25,95(C-1); 29,36(C-2); 40,01(C-3); 125,25(C-10); 125,47(C-7); 125,77(C-8); 134,39(C-9); 142,43(C-5); 144,43(C-6); 153,29(C=O).

Anal. calc.: C: 53,81; H: 4,97; N: 12,55; **exp.:** C: 53,57; H: 4,60; N: 12,41.

***N, N'*-bis(*o*-nitrofenoxicarbonil)-piperazina(7f)**

S-au obținut cristale albe 0,100 g ($\eta = 92\%$)

**7f**

Caracterizarea produsului **7f** ($C_{18}H_{16}N_4O_8$, $M = 416$)

p.t. = 223-225°C

IR (pastilă KBr): 2933, 2875, 1714i, 1526i, 1344m, 1213m, 738.

1H -RMN (200 MHz, DMSO- D_6): δ 3,35(t, 8H, H-1); 7,47(m, 4H, H-6, H-8); 7,76(t, 2H, H-9); 8,13(d, 2H, H-7).

¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-D₆): δ 39,51(C-1); 125,32(C-8); 125,43(C-5); 125,61(C-6); 135,21(C-7); 141,8(C-3); 143,88(C-4); 151,45(C=O).

Anal. calc.: C: 51,93; H: 3,87; N: 13,46; **exp.:** C: 51,65; H: 3,93; N: 13,06.

IV. Concluzii finale

În prima parte a tezei este prezentat un studiu de literatură cu privire la metodele de obținere a diverselor tipuri de uree și dicarbamați de unde rezultă că deși există diferite tipuri de reactivi folosiți în sinteza ureelor și a dicarbamaților este necesară găsirea unor noi reactivi netoxici care să fie mai eficienți și să reacționeze în condiții blânde.

În cadrul contribuțiilor originale se prezintă un studiu al reacțiilor bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu diverși nucleofili cu azot obținându-se cu succes printr-o nouă metodă o varietate de uree și dicarbamați.

Astfel, s-a observat că prin reacția bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu 2.3 echivalenți de amină primară în toluen la reflux se pot sintetiza cu succes uree *N,N'*-disubstituite simetrice cu randamente bune. S-au obținut astfel un număr de 8 uree simetrice, care au fost caracterizate prin spectroscopie IR, spectroscopie RMN și analiză elementară.

Pornind de la bis(*o*-nitrofenil)carbonat a fost posibilă și obținerea de uree *N,N'*-disubstituite nesimetric folosind două metode de sinteză. În prima metodă s-au folosit *N*-alchil-carbamații obținuți în studiile anterioare la care s-a adăugat un exces de o altă amină primară. Reacția s-a desfășurat și de această dată în toluen la reflux pentru a mări viteza de reacție. În cea de a doua metodă se pornește direct de la bis(*o*-nitrofenil)carbonat, la care se adăugă consecutiv două amine diferite, dar de această dată carbamatul ce se obține intermediar nu se mai izolează din mediul de reacție. Ambele metode s-au dovedit a fi eficiente obținându-se rezultate similare.

A fost posibilă sinteza *N*-benzil-*N'*-aril o alchil-aril-uree pornind de la *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbammat și anilină în prezență de catalizatorul 4-*N,N'*-dimetilaminopiridină (DMAP).

S-au obținut un număr de 9 uree disubstituite nesimetric cu randamente bune producții fiind purificate prin separare pe coloană, cristalizare în mediul de reacție sau îndepărtând produsul secundar prin antrenare cu vapori de apă.

Pentru obținerea ureelor trisubstituite au fost studiate de asemenea două metode de sinteză. S-a constatat că *N,N'*-dialchil-carbamații nu reacționează cu aminele primare nici în prezența catalizatorului DMAP și nici atunci când amestecul de reacție este refluxat timp îndelungat.

Folosind cea de a doua metodă de sinteză a ureelor nesimetrice, care constă în adăugarea secvențială a aminelor la bis(*o*-nitrofenil)carbonat, și schimbând ordinea de adăugare a aminelor s-a reușit obținerea a unui număr de șapte uree trisubstituite cu randamente bune chiar și la temperatura camerei.

S-a efectuat un studiu prin spectroscopie de IR de obținere a ureei trisubstituite 1-(*N*-benzilcarbamoyl)piperidinei pornind de la cele două tipuri de carbamat. S-a observat că reacția piperidinei cu *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbammatului are loc direct ceea ce rezultă din faptul că în spectrul de IR nu apare banda de vibrație caracteristică izocianatului. În contrast cu *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbammatul, carbamatul aminei secundare, 1-(*o*-nitrofenoxycarbonil) piperidina nu reacționează cu benzilamina nici în condiții îndelungate de reflux acest lucru fiind confirmat prin faptul că banda de vibrație caracteristică acestui carbamat nu s-a modificat.

Bis(*o*-nitrofenil)carbonatul s-a dovedit a fi eficient și în sinteză de bis-uree. Sinteza bis-ureelor a avut loc tot în două etape ca și în cazul ureelor nesimetrice, în prima etapă bis(*o*-nitrofenil)carbonatul a fost tratat cu o amină primară, benzilamina, rezultând astfel intermediarul *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbamatul care este tratat ulterior fără a mai fi izolat cu o diamină. Se poate spune că *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbamatul reacționează eficient cu toate tipurile de diamine, în cazul diaminelor aromatice fiind necesară utilizarea catalizatorului DMAP. S-au obținut un număr de opt bis-uree cu randamente bune care fiind insolubili în toluen au cristalizat în mediul de reacție.

În cazul reacției bis(*o*-nitrofenil)carbonatului cu diaminele la un raport molar de carbonat: amină = 2, 5:1 s-a observat că în mediul de reacție pe lângă dicarbamatul dorit se formează și uree ciclică.

Astfel pentru obținerea dicarbamaților a fost necesar un studiu de spectroscopie IR, reacția dintre bis(*o*-nitrofenil)carbonat și etilendiamină analizându-se la diferite rapoarte molare ale reactanților constatându-se că reacția secundară are loc chiar dacă se mărește cantitatea de carbonat la un raport molar de 10:1.

La diferite rapoarte molare a fost studiată prin spectroscopie IR și spectroscopie RMN reacția carbonatului cu 1,2-propilen diamină evidențiindu-se și în acest caz prezența ureei ciclice.

Tot dintr-un studiu de spectroscopie IR a rezultat că reacția de ciclizare are loc atât în solvenți polari cât și în solvenți nepolari.

S-a reușit însă optimizarea condițiilor de reacție atunci când s-a coborât temperatura de reacție la 5 grade și folosind clorura de metilen. În cazul diaminelor cu catenă mai scurtă nu s-a reușit evitarea reacției secundare nici în aceste condiții dar randamentul în *N,N'*-bis(*o*-nitrofenoxycarbonil)diamina a crescut considerabil, însă la diaminele cu catena mai lungă s-a reușit împiedicarea reacției secundare producții fiind izolați cu randamente de peste 89%.

Șase *N,N'*-bis(*o*-nitrofenoxycarbonil)diamine noi au fost obținute și caracterizate prin punct de topire, spectroscopie IR și spectroscopie ¹H-RMN și ¹³C-RMN. Ca o concluzie generală se poate spune că bis(*o*-nitrofenil)carbonatul reacționează eficient cu toate tipurile de amine fiind obținute cu succes printr-o nouă metodă diverse tipuri de uree cunoscute precum și o serie de dicarbamați noi.

Bibliografie

1. Vishnyakova, T. P.; Golubeva, I. A.; Glebova, E. V. *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* **1985**, *54*, 249-261.
2. Kane, J.L.; Hirth, B, H.; Liang, B.; Gourlie, B.B.; Nahill, S.; Barsomian, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4463-4466.
3. Semple, G.; Ryder, H.; Rooker, D. P.; Batt, A. R.; Kendrick, D. A.; Szelke, M.; Ohta, M.; Satoh, M.; Nishida, A.; Akuzawa, S.; Miyata, K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 331-341.
4. Castro, J. L.; Ball, R. G.; Broughton, H. B.; Russell, M. G. N.; Rathbone, D.; Watt, A. P.; Baker, R.; Chapman, K. L.; Fletcher, A. E.; Patel, S.; Smith, A. J.; Marshall, G. R.; Rycroft, W.; Matassa, V. G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 842-849.
5. von Geldern, T. W.; Kester, J. A.; Bal, R.; WuWong, J. R.; Chiou, W.; Dixon, D. B.; Opgenorth, T. J. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 968-981.
6. van Esch, J.; Schoonbeek, F.; de Loos, M.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Sibesma, R. P.; Meijer, E. W. *Chem. – Eur. J.* **1999**, *5*, 937-950.
7. Estroff, L. A.; Hamilton, A.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3447 -3450.
8. Moreau, J. J. E.; Pichon, B.P.; Wong Chi Man, M.; Bied, C.; Pritzkov, H.; Bantignies, J.; Diendon, P.; Sauvajol, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 203 -206.
9. Koevoets, R.A.; Vesteegen, R. M.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2999-3003.
10. Dales, N. A.; Bohacek, R.S.; Satyshur, K. A.; Rich, D.H. *Org. Lett.* **2001**, *15*, 2313-2316.
11. Breitfelder, S. ; Cirillo, P. F. ; Regan, J. R. WO0136403, **2001**.
12. Buysch, H.I. *In Ullman's Encyclo. Ind. Chem.*, Electronic Release, 6th ed. VCH Publications: Weinheim, Germany, **1998**.
13. Babad, H.; Zeiler, A. G. *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 75-91.
14. Dyson, M. *Chem. Rev.*, **1927**, *4*, 109.
15. Boon, R. W. US Patent 2398283, **1946**.
16. Boon, R. W. US Patent 2409829, **1946**.
17. Boon, R. W. *J. Chem. Soc.* **1947**, 307-313.
18. Patonay, T.; Patonay-Péli, E.; Zolnai, L.; Mogyoródi, F. *Synth. Commun.* **1996**, *26*(22), 4256-4256.
19. Dressman, B. A.; Singh, U.; Kaldor, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3631-3634.
20. Lee, S.-H.; Matsushita, H.; Koch, G.; Zimmermann, J.; Clapham, B.; Janda, K. D. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 822-827.
21. Martinez-Teipel, B.; Green, R. C. Dolle, R.E. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 854-858.
22. Bigi, F.; Maggi, R.; Sartori, G. *Green Chem.* **2000**, *2*, 140-148
23. Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Kedrova, L.; Reisman, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3235-3238.
24. Lee, S.-H.; Matsushita, H.; Clapham, B.; Janda, K.,D., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3439-3443.
25. Basha, A., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*(21), 2525-2526.

26. Azad, S.; Kumamoto, K.; Uegaki, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 587-590.
27. Matsumura, Y.; Satoh, Y.; Onomura, O.; Maki, T., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1549-1551.
28. Lamothe, M.; Perez, M.; Colovray-Gotteland, V.; Halazy, S., *Synlett*, **1996**, 507-508.
29. Gallou, I.; Eriksson, M.; Zeng, X.; Senanayake, C.; Farina, v., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6960-6963.
30. Thavonekham, B., *Synthesis*, **1997**, 1189-1194.
31. Liu, Q.; Luedtke, N., W.; Tor, Y., *Tetrahedron Lett*, **2001**, *42*, 1445-1447.
32. Guichard, G.; Semetey, V.; Didirjean, C.; Aubry, A.; Briand, J., P.; Rodriguez, M., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8702-8705.
33. Gastaldi, S.; Weinreb, S. M.; , D., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3239-3240.
34. Anzahagan, M.; Deshmukh, A. R. A. S.; Rajappa, S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3609-3612.
35. Arnold, R.C.; Nelson, J.A.; Verbanc, J. J. *Chem.Rev.* **1957**, *57*, 47-75.
36. Ozaki, S. *Chem. Rev.* **1972**, *72(5)*, 457-496.
37. Perveen, S.; Abdul Hai, S.M.; Khan, R.A. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1663-1664
38. Liang, R.; Abrardo, L.; Brady, E. J.; Candelore, M. R.; Ding, V.; Saperstein, R.; Tota, L.M.; Wright, M.; Mock, S.; Tamvakopolus, C.; Tong, S.; Zheng, S.; Zhang, B. B.; Tata, J.R.; Parmee, E. R. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 587-592.
39. O'Brien, P.M.; Sliskovic, D.R.; Blankley, C. J.; Roth, b. D.; Wilson, M. W.; Hamelehle, K. L.; Krause, B. R.; Stanfield, R. L. *J. Med. Chem.* **1997**, *37*, 1810-1822.
40. McElroy, N. R.; Jurs, P. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1066-1080.
41. van Esch, J.; Kellog, R.M.; Feringa, B.L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38(2)*, 281-284.
42. van der Laan, S.; Feringa, B.L.; Kellog, R. M.; van Esch, J. *Langmuir* **2002**, *18*, 7136-7140.
43. Yang, H.; Yi, T.; Zhou, Z.; Zhou, Y.; Wu, J.; Xu, M.; Li, F.; Huang, C. *Langmuir* **2007**, *23*, 8224-8230.
44. Baddeley, C.; Yan, Z.; King, G.; Woodward, P. M.; Badjić, J. D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7270-7278.
45. van Gorp, J. J.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2003**, *397*, 191-205.
46. Colombani, O.; Bouteiller, L. *New. J. Chem.* **2004**, *28*, 1373-1382.
47. Van der Schuur, M.; Noordover, B.; Gaymans, R. J. *Polymer* **2006**, *47*, 1091-1100.
48. Bayer, A.,B. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *131*, 252.
49. Davis, T., L.; Blanchard, K., C., *J. Am. Chem. Soc.* , **1923**, *45*, 1816.
50. Mojtahedi, M., M.; Saidi, R., M.; Bolourtchian, M., *J. Chem. Reasearch (S)*, **1999**, 710-711.
51. Li, Z.; Wang, Z.-Y.; Zhu, W.; Xing, Y.-L.; Zhao, Y.-L., *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 2325-2331.
52. Ramadas, K.; Srinivasan, N., *Org. Prep. Proced. Int.*, **1993**, *25*, 600.
53. Staab, H., A., *Liebigs. Annalen.*, **1957**, *609*, 75-83..
54. Zhang, X.; Rodriguez, J.; Evans, L.; Hinkle, B.; Ballantyne, L.; Peña, m., J. *Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6420-6423.

55. Grzyb, A., J.; Shen, M.; Yoshina – Ishii, C.; Chi, W.; Brown, S.; Batey, R., A., *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7153-7175.
56. Katritzky, A., R.; Pleyne, P., M.; Yang, B., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4155-4158.
57. Naaraju, N.; Kuriakose, G.; *Green Chem.* **2002**, *4*, 269-271.
58. Vauthey, I.; Valot, F.; Gozzi, C.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6347-6350.
59. Ballini, R.; Fiorini, D.; Maggi, R.; Righi, P.; Sartori, G.; Sartorio, R. *Green Chem.* **2003**, *5*, 396-398.
60. Knölker, H.-J.; Braxmeier, T.; Schlechtingen, G. *Synlett* **1996**, 502-504.
61. Basel, Y.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6386-3380.
62. Lamothe, M.; Perez, M.; Colovray-Gottelland, V.; Halazy, S. *Synlett* **1996**, 507.
63. Cotarcă, L.; Bacaloglu, R.; Csunderlik, C.; Marcu, N.; Târnăveanu, A. *J. Prakt. Chem.* **1987**, *329*, 1052.
64. Kane, J.J.; Liao, R.-F.; Lauher, J. W.; Fowler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12003-12004.
65. Su, W.; Zhong, W.; Bian, G.; Shi, X.; Zhang, J. *Org. Prep & Proced. Int.* **2004**, *36(6)*, 499-547.
66. López, Ó.; Maza, S.; Maya, I.; Fuentes, J.; Fernández-Balaños, J.G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8535.
67. Stefano, A. D.; Mosciatto, B.; Cingolani, G. M.; Giorgini, G.; Ricciutelli, M.; Cacciatore, I.; Sozio, P.; Claudi, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1085.
68. Majer, R.; Randad, R. S.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1937-1938.
69. Weiberth, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2895-2898.
70. Mu, Q. M.; Xue, C. H.; Zhang, G. L.; Wang, L. B.; Chen, S.H. *Chinese Chem. Lett.* **2003**, *14(12)*, 1211-1214.
71. Xian, M.; Lu, J.; Zhu, X.; U, L.; Cheng, J-P. *J. Chem. Research (S)* **1998**, 442-443.
72. Leung, M.-K.; Lai, J.-L.; Lau, K.-H.; Yu, H.-H.; Hsiao, H.-J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4175-4179.
73. Degani, I.; Fochi, R.; Regondi, V.; *Synthesis* **1981**, 149.
74. Hayashi, T.; Yasuoka, J. US Patent 5902899, **1999**.
75. Fujita, S.-I., Bhanage, B. M., Kanamaru, H.; Arai, M. *J. Molec. Cat.* **2005**, *230*, 43-48.
76. Izdebski, J.; Pawlak, D. *Synthesis* **1989**, 423-425.
77. Freer, R.; McKillop, A. *Synthetic Commun.* **1996**, *26(2)*, 331-349.
78. Takeda, K.; Ogura, H. *Synthetic Commun.* **1982**, *.12(2)*, 213-217.
79. Takeda, K.; Agaki, Y.; Saiki, A.; Tsukahara, T.; Ogura, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24(42)*, 4569-4572.
80. Kim, S.; Kwan Ko, Y. *Bull. Korean Che. Soc.* **1985**, *6(3)*, 175.
81. Franz, R. A.; Applegath, F.; Morriss, F. V.; Baiocchi, F. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3306-3308.
82. Mizuno, T.; Matsumoto, M.; Nishiguchi, I.; Hirashima, T., *Heteroat. Chem.*, **1993**, *4(5)*, 455-458.
83. Wang, X.; Li, P.; Yuan, X.; Lu, S. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2006**, *255*, 25-27.
84. Sonoda, N.; Yasuhara, T.; Kondo, K.; Ikeda, T.; Tsutsumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6344.
85. Kim, H. S.; Kim, Y. J.; Lee, H. J.; Chung, m. J.; Lee, S. D. *U.S. Patent* 6127575, **2000**.
86. Yang, Y.; Lu, S.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4845-4846.

87. Mei, J., Yang, Y., Xue, Y., Lu, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *191*, 135-139
88. Díaz, D., J.; Darko, A. K.; McElwee-White, L., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4453-4465.
89. Giannoccaro, P. J. *Organomet. Chem.* **1987**, *336*, 271-278
90. Pri-Bar, I.; Alper, H. *Can. J. Chem.-Rev. Can. Chim.* **1990**, *68*, 1544-1547
91. Gabriele, B.; Salerno, G.; Mancuso, R.; Costa, M. *Chem. Commun.* **2003**, 486-487.
92. Gabriele, B.; Salerno, G.; Mancuso, R.; Costa, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4741-4750.
93. Shi, F.; Deng, Y.; SiMa, T.; Yang, H.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 2161-2163
94. Yang, H.; Deng, Y.; Shi, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *176*, 73-78.
95. Chiarotto, I., Feroci, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7137-7139
96. Calderazzo, F. *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 293-296.
97. Calderazzo, F. *US Patent* 3316297, **1967**.
98. Srivastava, S. C.; Shrimal, A. K.; Srivastava, A. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *414*, 65-69.
99. Bolzacchini, E.; Meinardi, S.; Orlandi, M.; Rindone, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *111*, 281-287.
100. Enquist, P.-A.; Nilsson, P.; Edin, J.; Larhed, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3335-3339.
101. Giannoccaro, P.; Nobile, C. F.; Mastroilli, P.; Ravasio, N. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *419*, 251-258.
102. Shi, F.; Deng, Y. Q. *Chem. Commun.* **2001**, 443-444.
103. Shi, F.; Deng, Y. Q. *J. Catal.* **2001**, *211*, 548-551.
104. Giannoccaro, P.; De Giglio, E.; Gargano, M.; Aresta, M.; Ferragina, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *157*, 131-141.
105. Shi, F.; Zhang, Q.; Gu, Y.; Deng, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 225-230.
106. Mulla, S. A. R.; Rode, C. V.; Kelkar, A. A.; Gupte, S. P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *122*, 103-109.
107. McCusker, J. E.; Abboud, K. A.; McElwee-White, L. *Organometallics* **1997**, *16*, 3863-3866.
108. McCusker, J. E.; Main, A. D.; Johnson, K. S.; Grasso, C. A.; McElwee-White, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5216-5222.
109. Petersen, U. *In Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl, E4*, G. Thieme Verlag: New York, **1983**, 334.
110. Ogura, H.; Takeda, K.; Tokue, R.; Kobayashi T., *Synthesis*, **1978**, 394-396.
111. Nomura, R.; Hasegawa, Y.; Ishimoto, M.; Toyosaki, T.; Matsuda, H.; *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 7339-7342.
112. Fournier, J.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. F.; Lecolier, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4456.
113. Shi, F.; Zhang, Q.; Ma, Y.; He, Y.; Deng, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4182-4183.
114. Mohammadpoor-Barltok, I.; Khodaei, M. M.; Nikoofar, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 591-594.
115. Mohammadpoor-Barltok, I.; Sadeghi, M.M.; Esmayilpour, K. *Synthetic Commun.* **2003**, *33(6)* 953-959.
116. Armstrong, J.,D; Wolfe, C., N.; Keller, J.,L.; Lynch, J.; Bhupathy, M.; Volante, R., P., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38(9)*,1531-1532.

117. Daqiang, X.; Ciszewski, L.; Li, T.; Repič, O.; Blackcock, T., *J. Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1107-1110.
118. Schoonbeek, F., S.; van Esch, J., H.; Hulst, R.; Kellog, R., M.; Feringa, B., L., *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6(14), 2633-2643.
119. Kotachi, S.; Tsuji, Y.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 549-550.
120. Bigi, F.; Maggi, R.; Sartori, G.; Zambonin, E., *Chem. Commun.*, **1998**, 4, 513-514.
121. Bigi, F.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Sartori, G.; Zambonin, E. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1004-1006.
122. Chang, Y.-G.; Lee, H.-S.; Kim, K., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8197-8200.
123. Greene, T. W.; Wuts, P.G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis" Edičia a3-a, John Wiley& Sons, Inc, **1999**.
124. Schmid, O., *U. S. Patent* 2,789,981; **1957**.
125. Katsavara, R., D.; Kartvelishvili, T., M.; Japaridze, N., N; Gogvadze, T., A.; Khrosruashvili, T., M.; Tiger, R., P.; Berlin, P., A.; *Makromol. Chem.*, **1993**, 194, 3209-3228.
126. Miravet, J., F.; Escuder, B., *Org. Lett.*, **2005**, 7(22), 4791-4794.
127. Imfeld, M.; Ramuz, H.; Vogt, P.; Muller, J.-C.; *U. S. Patent* 4,565,869; **1986**. Lamoreux, G.V.; Whitesides, G.M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 633-641.
128. Nantz, M., H.; Lee, D., A.; Bender, D., M.; Roohi, A., H., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6655-6657.
129. Cameron, J.F.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4303-4313.
130. Cameron, J.F.; Fréchet, J. M. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5919-5922.
131. Prata, C.; Mora, N.; Polidori, A.; Lacombe, J.-M.; Pucci, B. *Carbohydrate Research*, **1999**, 321, 15-23.
132. Yoshi, M.; Yamamura, M.; Satake, A.; Kokube, Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 2619-2623.
133. Goto, C.; Yamamura, M.; Satake, A.; Kobuke, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12152-12159.
134. Kokube, Y. Nagataki, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5094-5101.
135. Itoazu, T.; Poka, K.; *EP Patent* 0323514, **1989**.
136. Deleon, R. G.; Kobayashi, A.; Yamauchi, T.; Ooishi, J.; Baba, T.; Sasaki, M.; Hiarata, F. *Applied Catalysis A: General* **2005**, 225, 43-49.
137. Li, F.; Wang, Y.; Xue, W.; Zhao, X. *J. Chem. Technol. Biotechnol* **2007**, 82, 209-213.
138. Baba, T.; Kobayashi, A.; Tanaka, H.; Aso, S.; Inomata, M.; Kawanami, Y. *Catalysis Letters* **2002**, 82(3), 193-197.
139. Wang, S.; Zhang, G.; Ma, X.; Gong, J. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2007**, 46, 6858-6864.
140. Xiao, F.; Zhang, D.; Dong, Q.; Wei, W.; Sun, Y. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2006**, 89(1), 131-138.
141. Zhao, X.; Wang, Y.; Wang, S.; Yang, H.; Zhang, J. *Ind Eng. Chem. Res.* **2002**, 41, 5139 - 5144.
142. Liu, L.; Li, F.; Wang, Y.; Zhao, X. *Chinese J. Catal.* **2007**, 28(8), 667-669.
143. Aresta, M.; Dibenedetto, A.; Quaranta, E., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 14145-14156.
144. Aresta, M.; Dibenedetto, A.; Quaranta, E. *Green Chem.* **1999**, 237-242.
145. Oves, D.; Fernández, S.; Verlinden, L.; Bouillon, R.; Verstuyf, A.; Ferrero, M.; Goto, V., *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 14, 7512-7519.
146. Ham, G., E.; Jackson, L., *U. S. Patent* 3,341,568; 1967

147. Martell, A., E.; Herbst, R., M. *J. Org. Chem.* **1941**, 6, 878-887.
148. Lewis, T.,R.; Butler, F.,R.; Martell, A., E., *J. Org. Chem.*, **1945**, 10, 145-148.
149. Mullins, M. J. *US Patent 4870203*, **1989**.
150. White, J.; Baker, D.,C., *Synthesis*, **1990**, 151-152.
151. Degner, D. ; Hannebaum, H., *U.S. Patent*, 4,759,832, **1988**.
152. McGhee, W.; Riley, D.; Christ, K.; Pan, Y.; Parnas, B., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2820-2830.
153. Katchalski, E.; Berliner-Klibanski, C.; Berger, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1829-1831.
154. Gasperini, M.; Ragaini, F.; Cazzaniga, C.; Cenini, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 105-120.
155. Deutsch, A.; Ferno, O., *Swed.* 128, 292, **1950**; *Chem. Abstr.* **1950**, 44, 9477c.
156. Brunelle D.J., *Tetrahedron Lett*, **1982**, 23(17), 1739.
157. Brunelle, D. J. *Macrom. Reports* **1991**, A28 (Suppl.) 20, 95-102;
158. Brunelle, D. J.; Shannon, T.G. *Macromolecules* **1991**, 24, 3035-3044.
159. Simon, M. Teză de doctorat, Universitatea Politehnică Timișoara, **2005**.
160. Simon, M.; Csunderlik, C.; Tîrnăveanu, A., *Rev. Chim.* **2001**, 52 (7-8), 371.
161. Simon, M.; Csunderlik, C.; Cotarca, L.; Caproiu, M.T.; Neda, I.; **Turoczi, M.C.**; Volpicelli, R. *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 1471-9.
162. Simon, M.; Csunderlik, C.; **Turoczi, M.C.**; Badea, V.; Silaghi, A. *Chem. Bull. "Politehnica" Univ. (Timișoara)* **2004**, 49(6), 21.
163. Tarța A. R. Teză de doctorat, Universitatea Politehnică Timișoara, **2006**.
164. Simon, M.; **Turoczi, M.C.**; Badea, V.; Csunderlik, C.; *Rev. Chim.* **2006**, 57(4), 522.
165. **Turoczi, M.-C.**; Rai, C.; Simon, M; Csunderlik, C. *1st European Chemistry Congress, Budapest, Hungary* august **2006**, N-PO-165.
166. Simon, M.; **Turoczi, M.-C.**; Micle, A.; Csunderlik, C. *1st Internationale Iupac Conference on Green-Sustainable Chemistry, Dresden, Germany*, septembrie **2006** I.5-011
167. Simon, M.; **Turoczi, M., C.**; Csunderlik, C., *Chem. Bull. Politehnica Univ. (Timisoara)*, **2006**, 51, 24-28.
168. **Turoczi, M.-C.**; Simon, M.; Csunderlik, C., *Chem. Bull. Politehnica Univ. (Timisoara)*, **2007**, 52(66), 1-2, 11-13
169. **Turoczi, M.-C.**; Simon, M.; Badea, V.; Csunderlik, C. *Molecules* **2008**, (acceptat spre publicare), 13(12), 3192-3197
170. **Turoczi, M.-C.**; Răduță, A.-M.; Simon, M; Micle, A.; Csunderlik, C. *41st IUPAC World Chemistry Congress, August 5-11, 2007-Torino, Italy* S01P24.
171. Simon, M.; **Turoczi, M.-C.**; Răduță, A.-M.; Csunderlik, C., *Chem. Bull. Politehnica Univ. (Timisoara)*, **2007**, 52(66), 1-2, 8-10.

ABREVIERI

AcOH – acid acetic
(BOC)₂O - di-*tert*-butildicarbonat
Bu - butil
Cat. - catalizator
CDI - *N,N'*- carbonildiimidazol
DABCO - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enă
DEC - dietilcarbonat
DIPEA - *N, N*-di-*izo*-propiletilamina
DMAP - 4-*N,N'*-dimetilaminopiridina
DMC – dimeticarbonat
DMF - dimetilformamidă
DMSO – dimetilsulfoxid
DoNFC - bis(*o*-nitrofenil)carbonat
DpNFC - bis(*p*-nitrofenil)carbonat
2-DPC - di-2-piridilcarbonat
EtMgBr – bromură de etil magneziu
LDA – di-*izo*-propilamidură de litiu
MDC - metilen-difenil-dicarbamat
MPC - metil-*N*-fenilcarbamat
Me – metil
MeCN – acetonitril
PEG – polietilenglicol
Ph- fenil
p-TsOH - acid *p*-toluensulfonic
Py – piridină
TBD - 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-enă
t.c. – temperatura camerei
temp. – temperatură
TEA - trietilamină
THF – tetrahidrofuran
TMSCl - clorură de trimetisil
NMM - *N*-metilmorfolină

Anexă

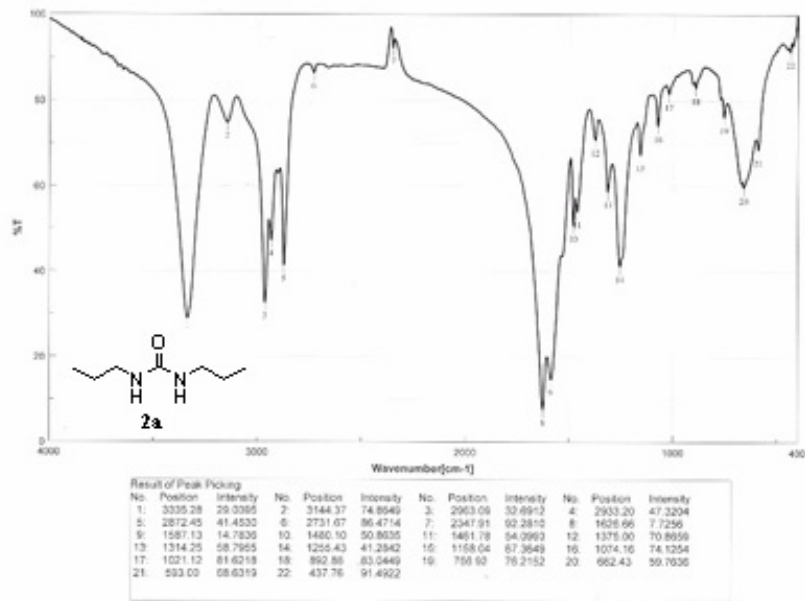


Figura 1. Spectrul IR al compusului 2a

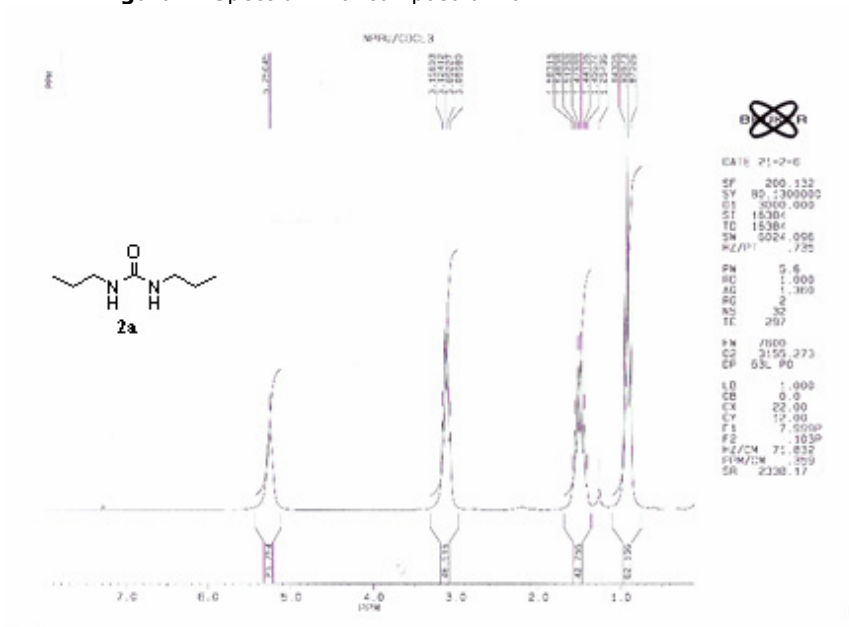


Figura 2. Spectrul ¹H-RMN al compusului 2a

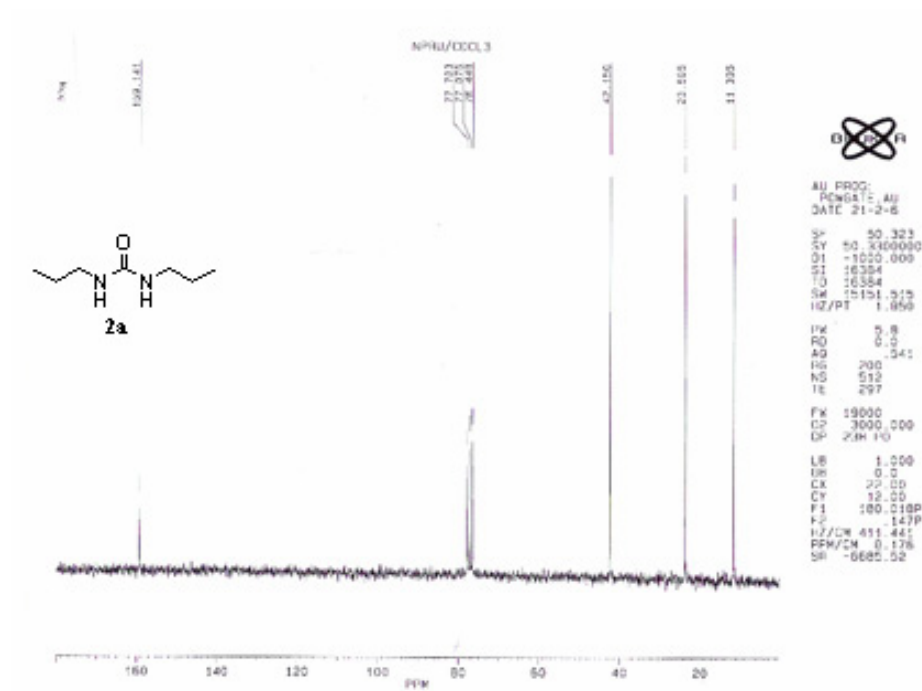
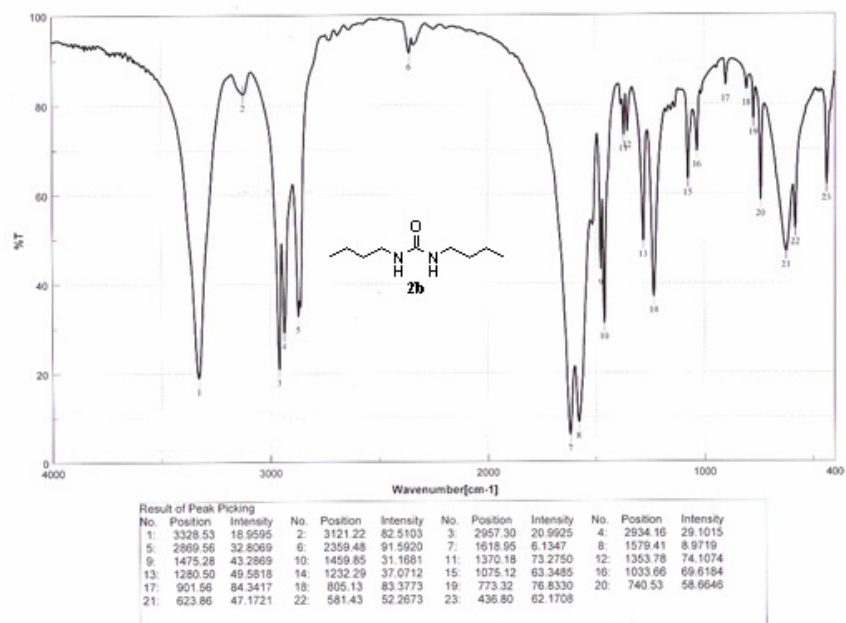
Figura 3. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului 2a

Figura 4. Spectrul IR al compusului 2b

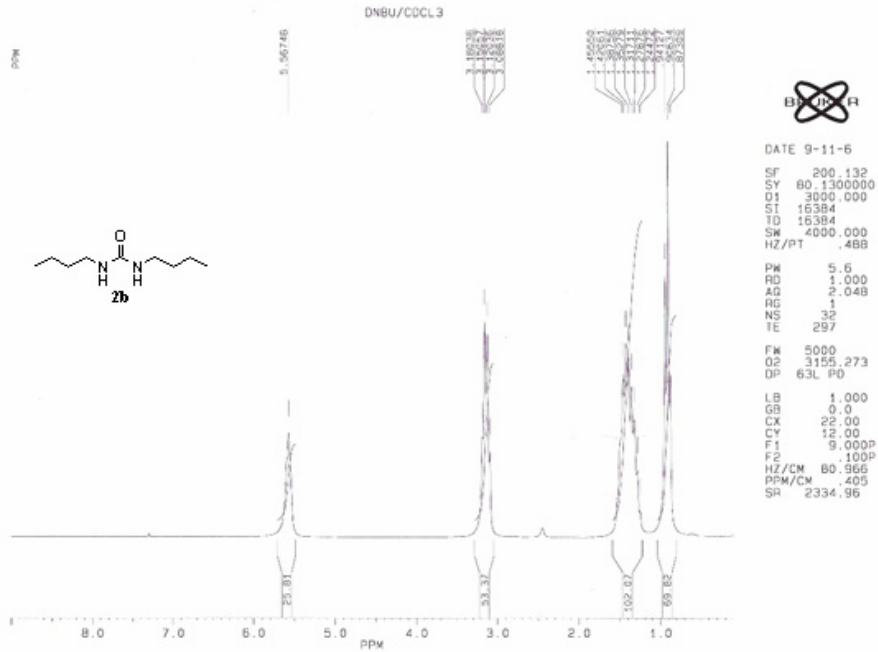


Figura 5. Spectrul ¹H-RMN al compusului 2b

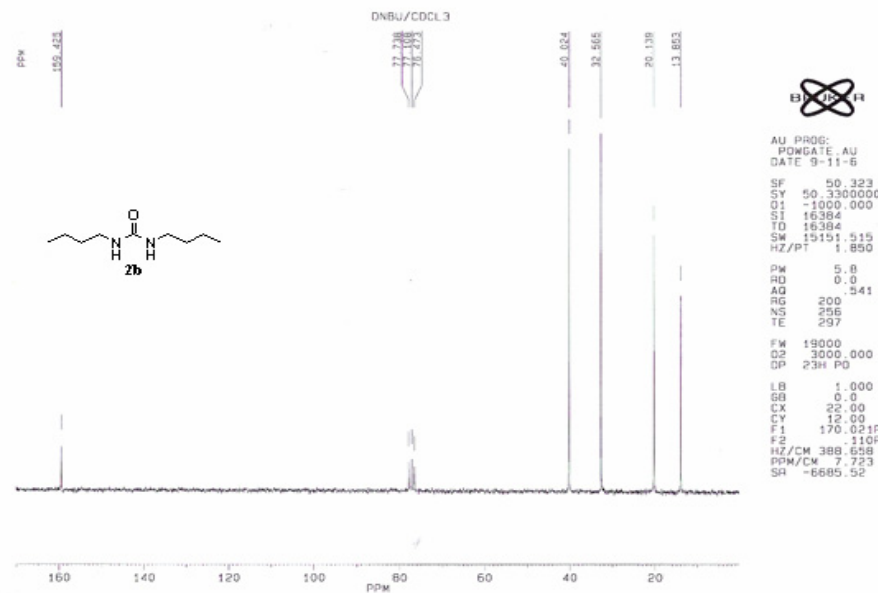


Figura 6. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 2b

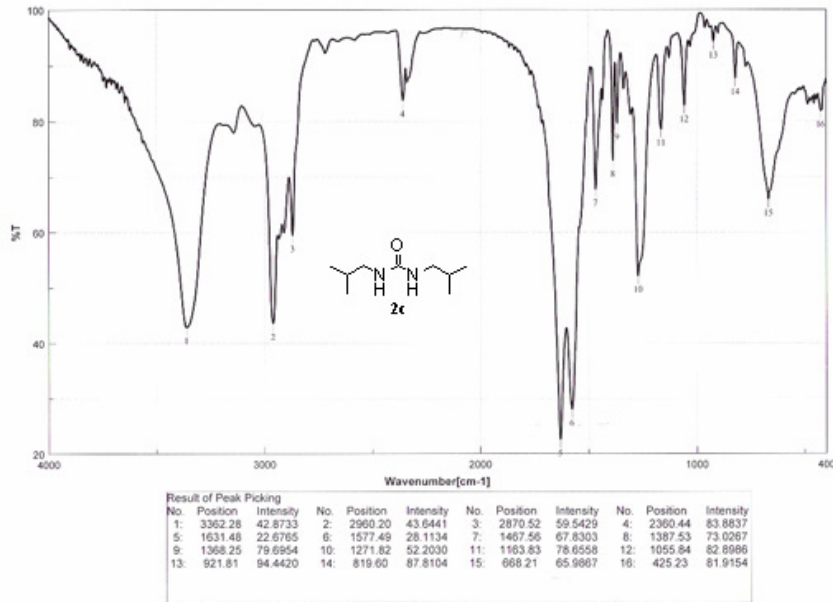


Figura 7. Spectrul IR al compusului 2c

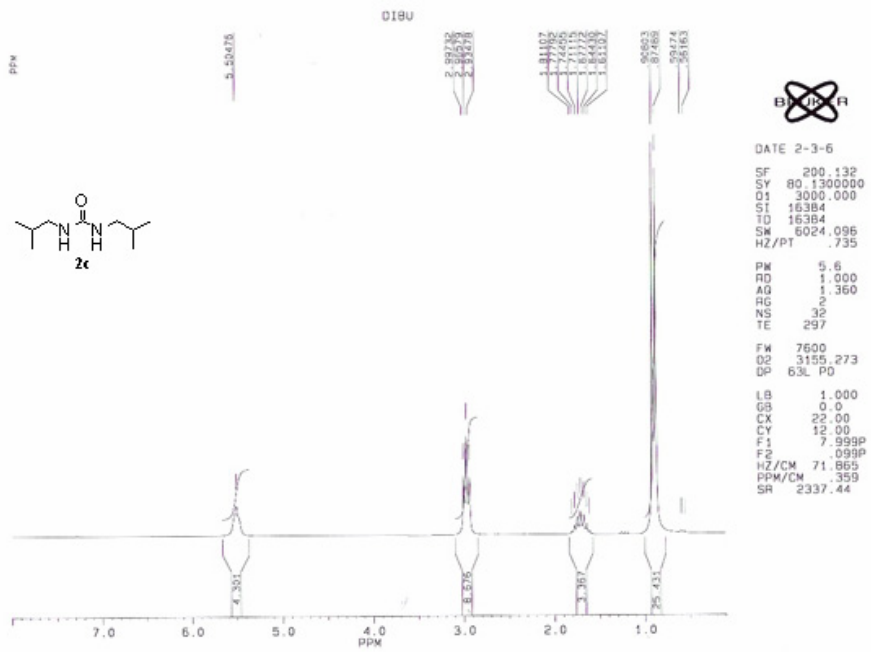


Figura 8. Spectrul ¹H-RMN al compusului 2c

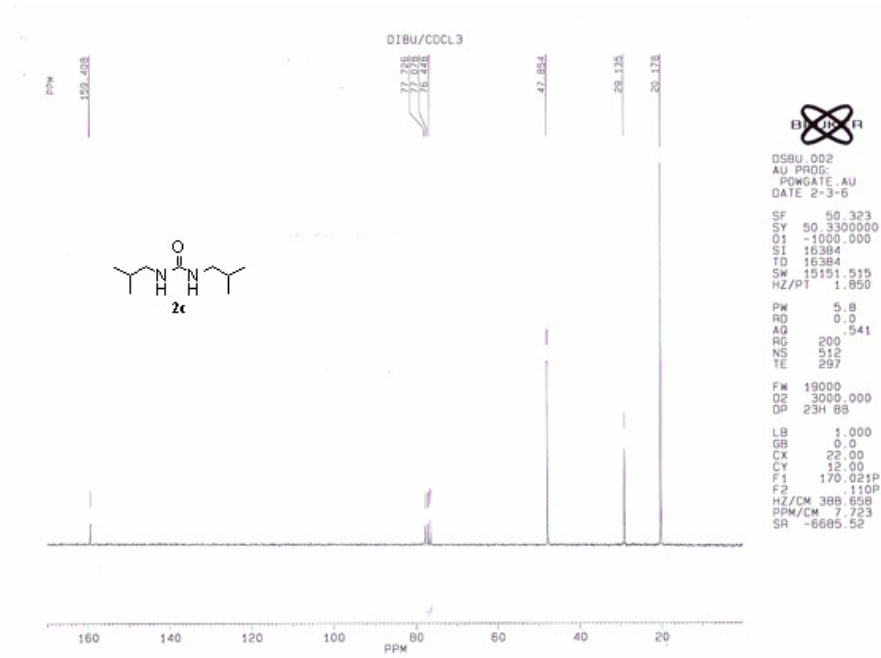


Figura 9. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 2c

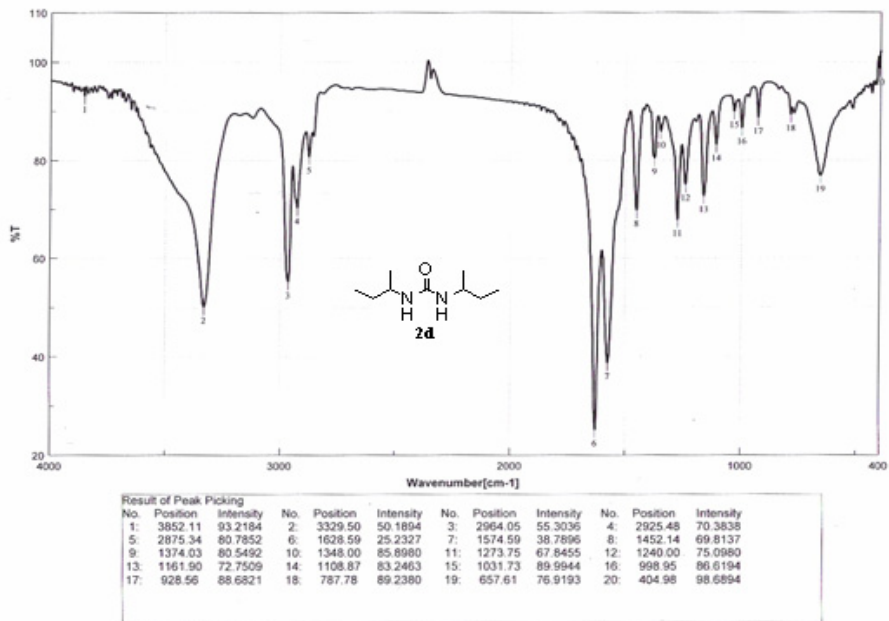
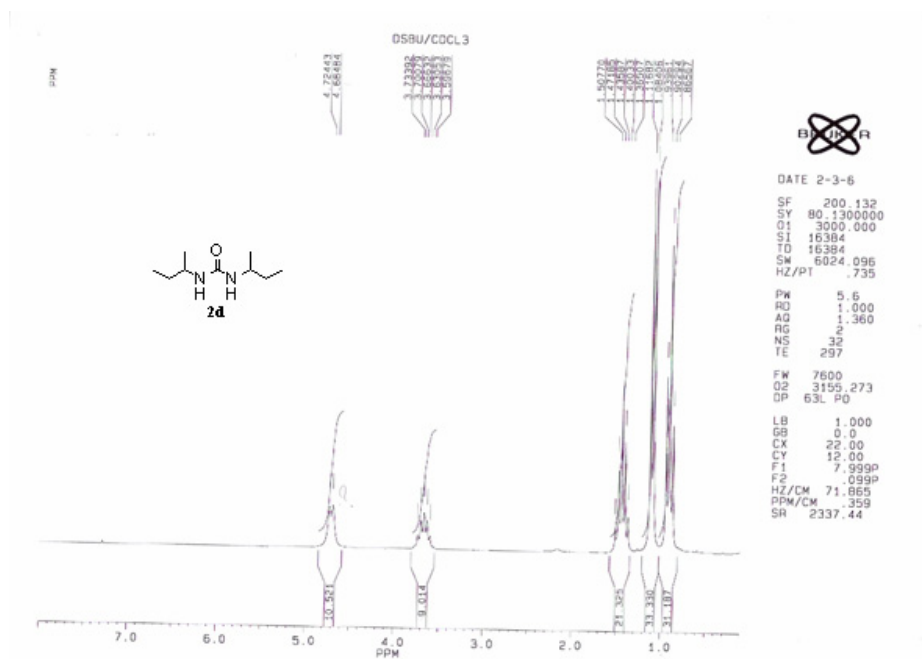
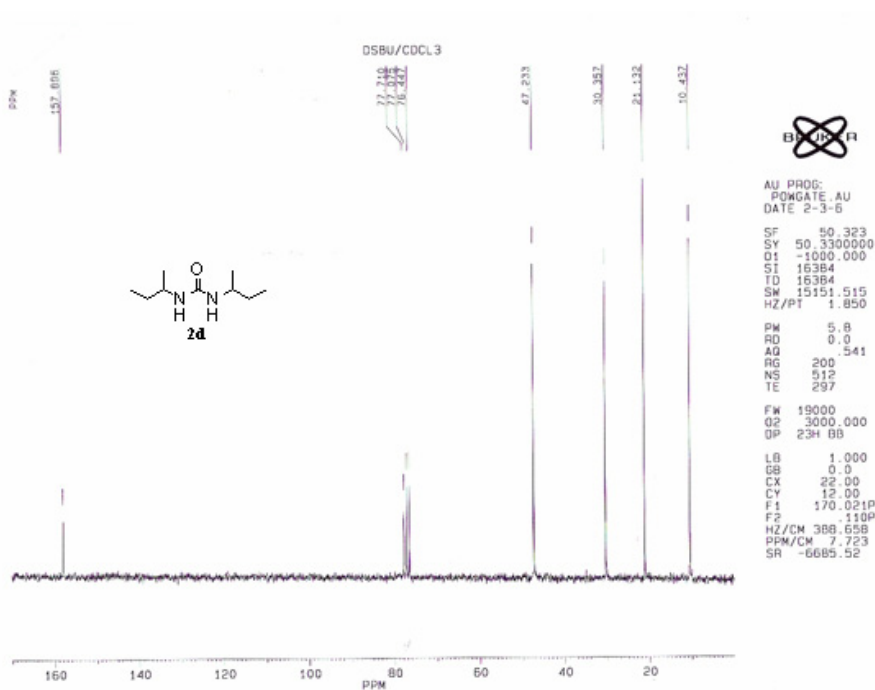


Figura 10. Spectrul IR al compusului 2d

Figura 11. Spectrul ¹H-RMN al compusului 2dFigura 12. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 2d

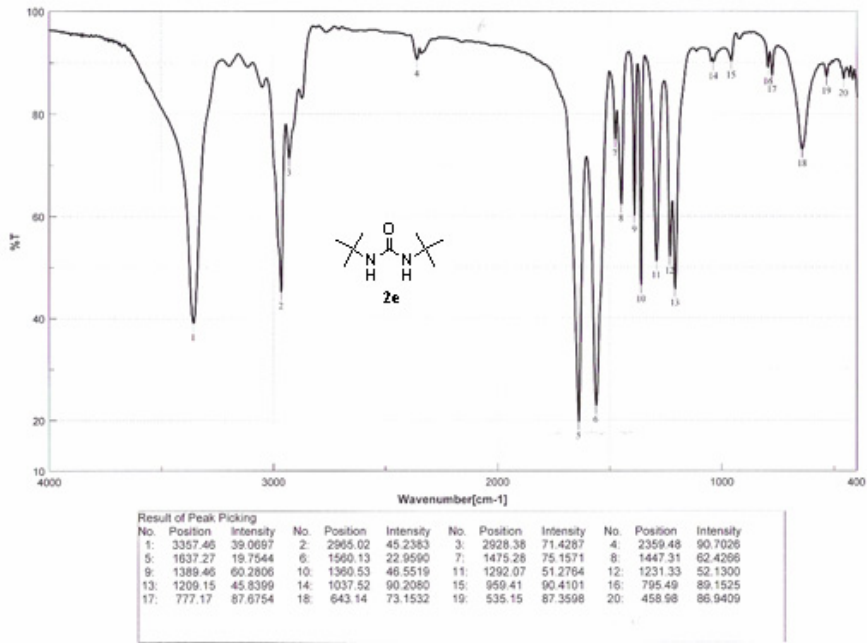


Figura 13. Spectrul IR al compusului 2e

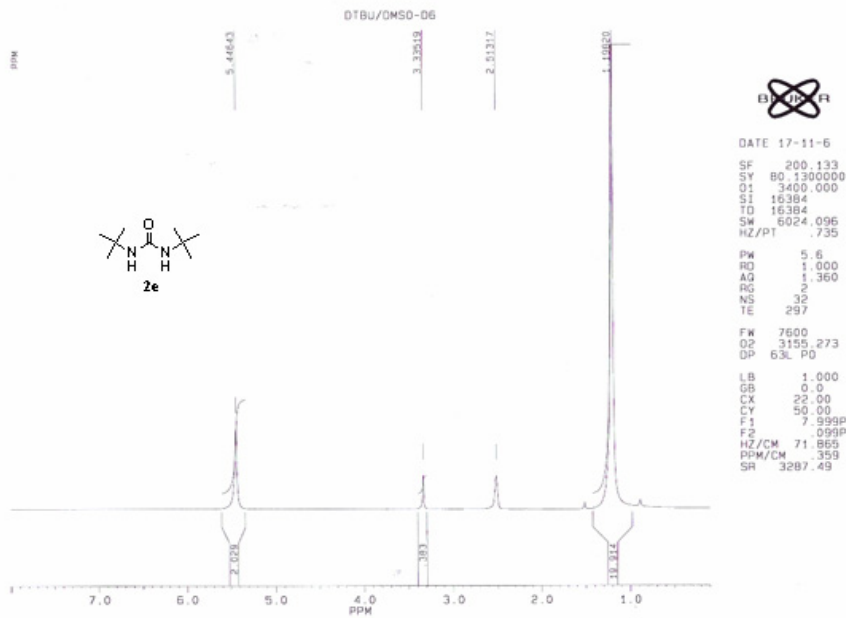


Figura 14. Spectrul ¹H-RMN al compusului 2e

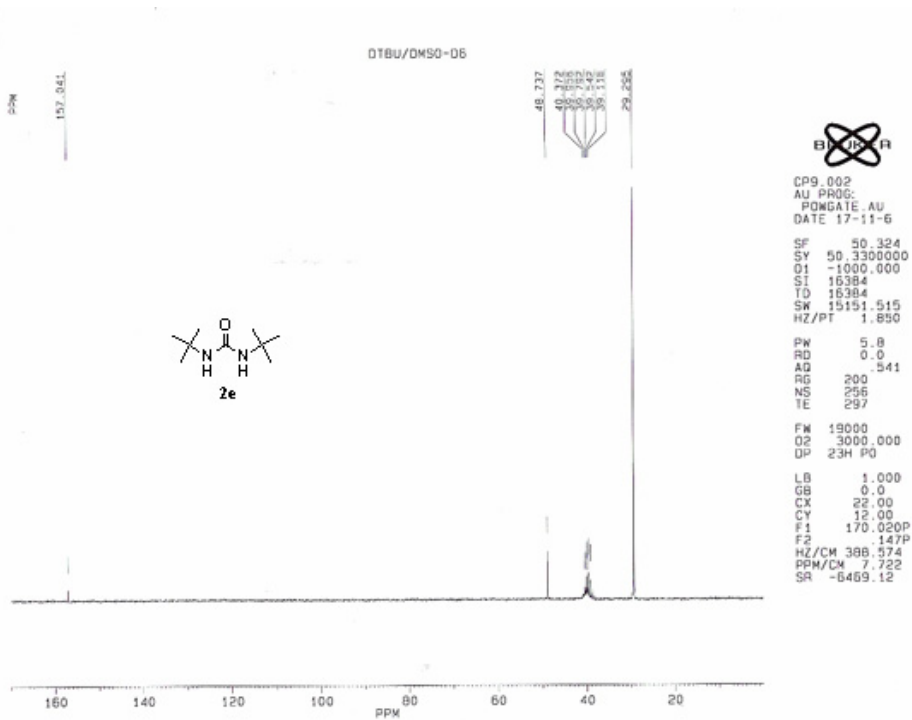


Figura15. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 2e

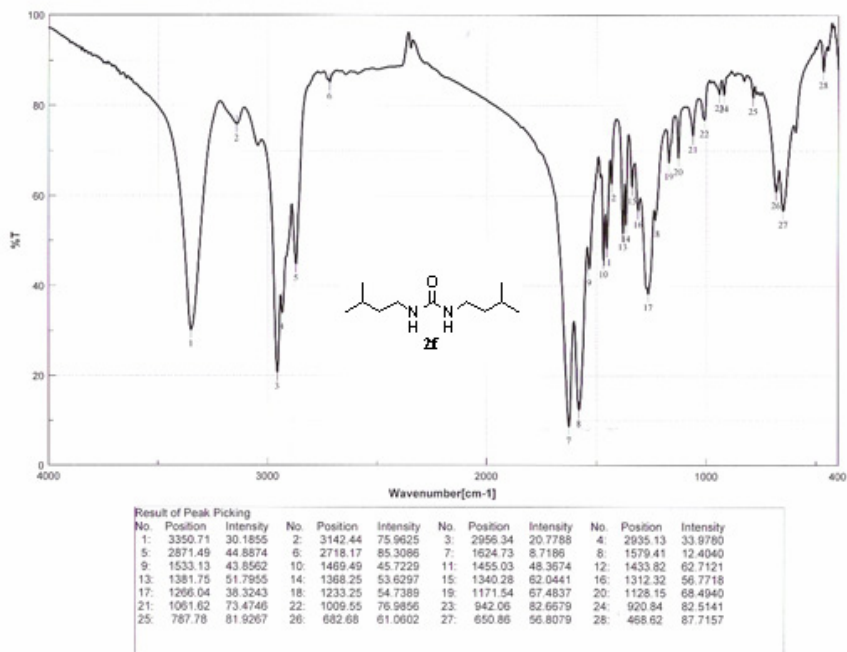


Figura 16. Spectrul IR al compusului 2f

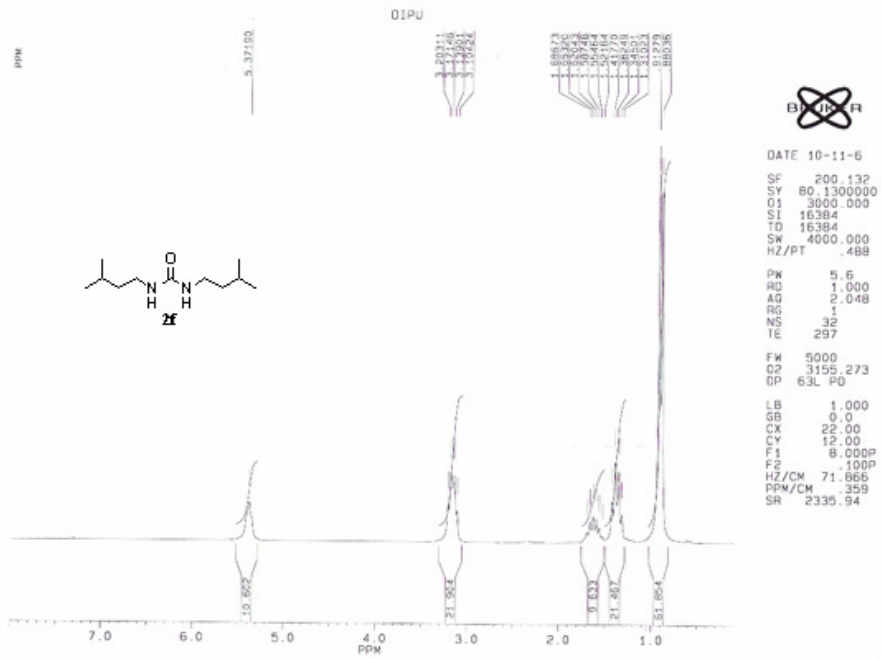


Figura 17. Spectrul ¹H-RMN al compusului **2f**



Figura 18. Spectrul ¹³C-RMN al compusului **2f**

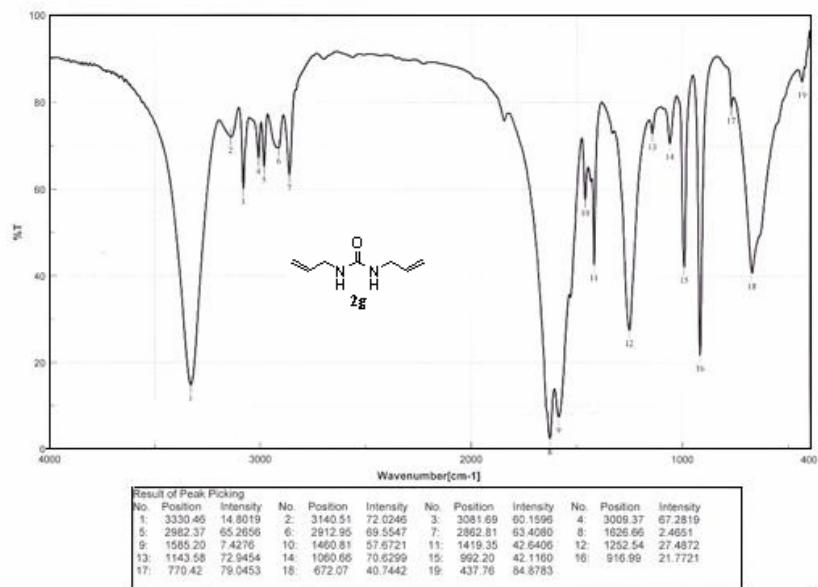


Figura 19. Spectrul IR al compusului 2g

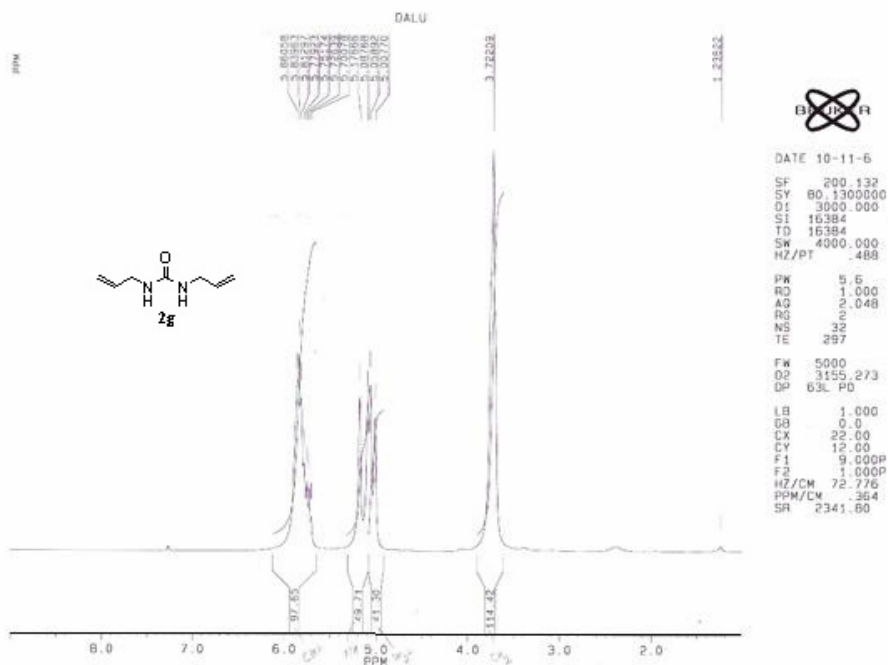


Figura 20. Spectrul ¹H-RMN al compusului 2g

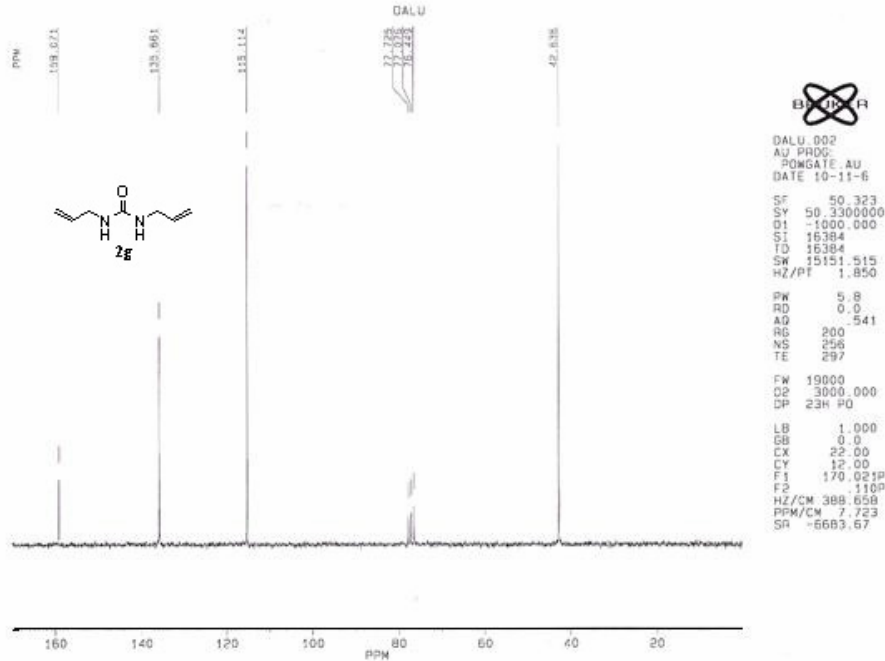


Figura 21. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 2g

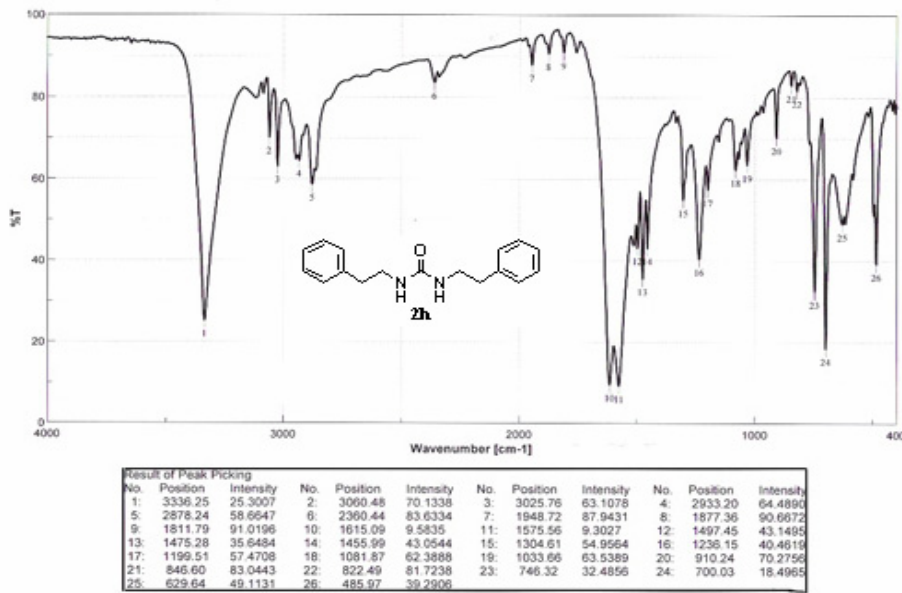


Figura 22. Spectrul IR al compusului 2h

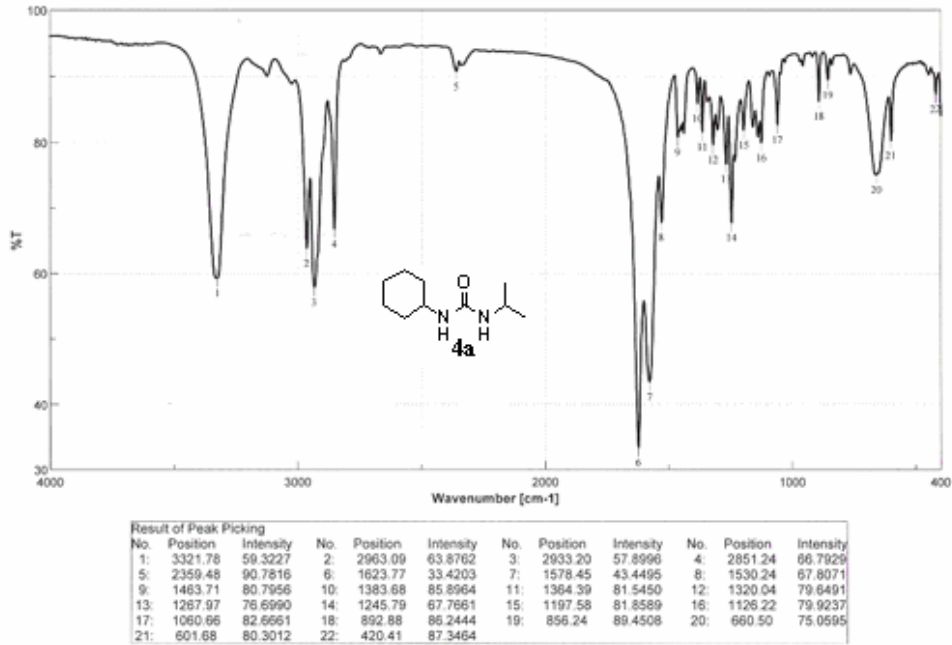


Figura 25. Spectrul IR al compusului 4a

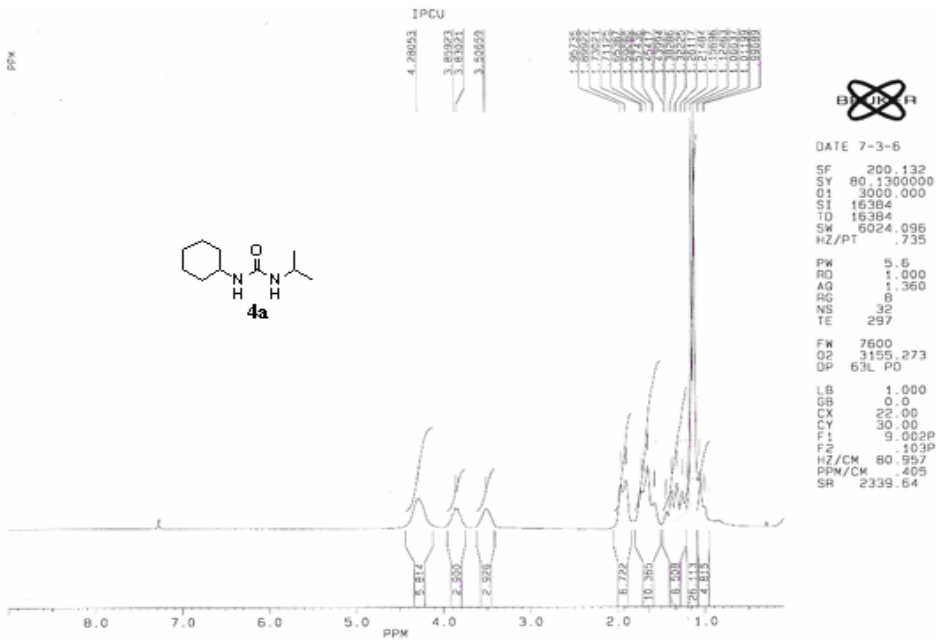


Figura 26. Spectrul ¹H-RMN al compusului 4a

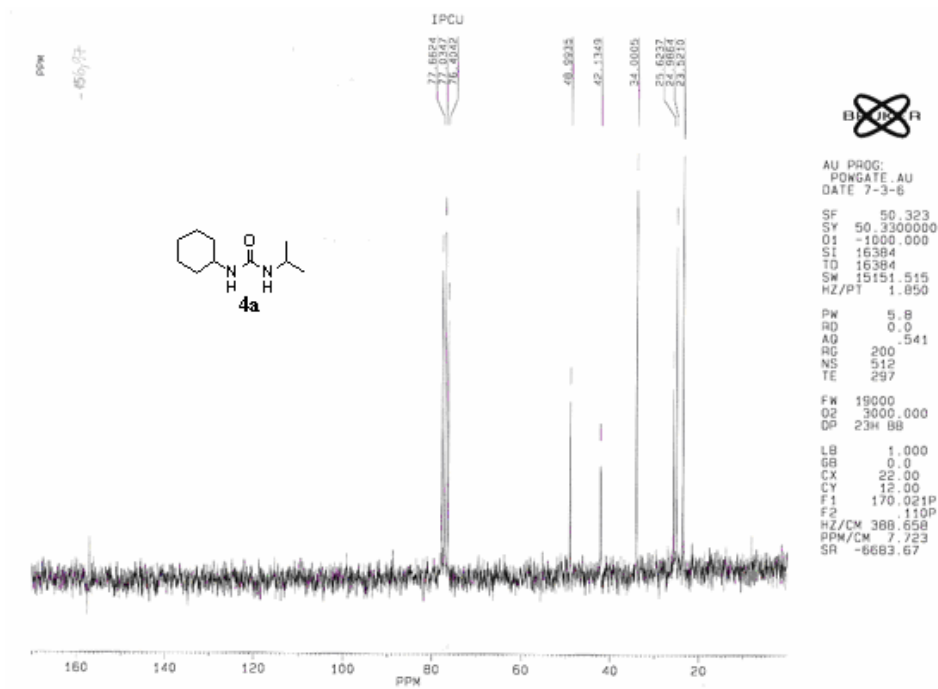


Figura 27. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 4a

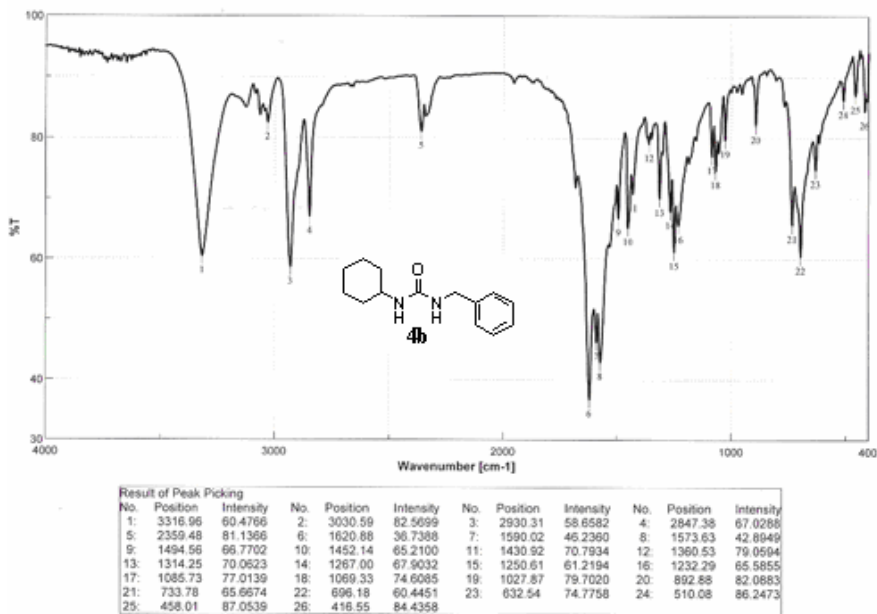


Figura 28. Spectrul IR al compusului 4b

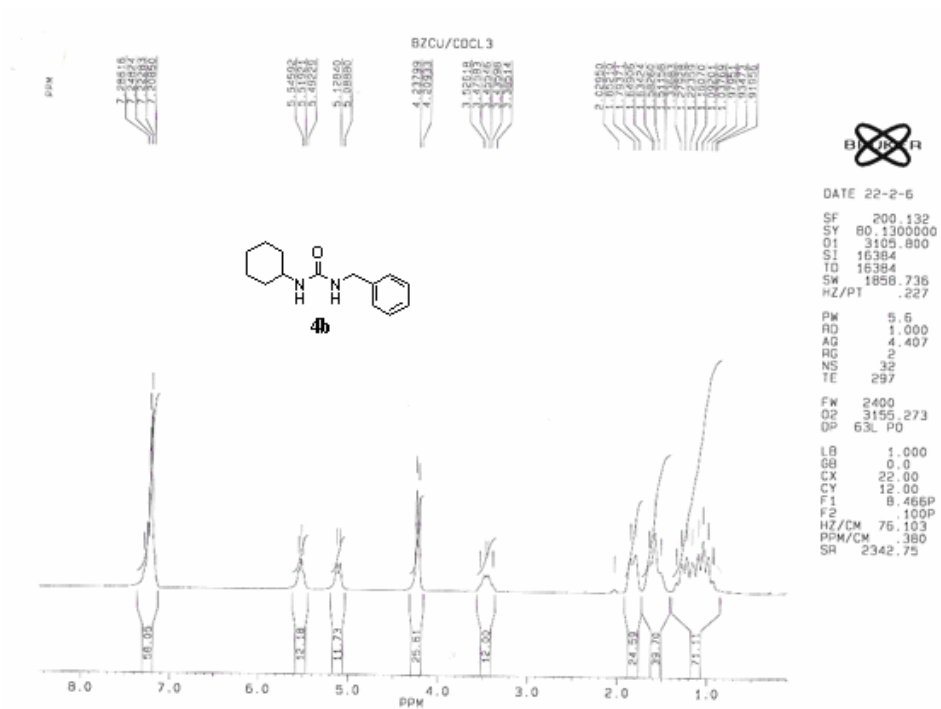


Figura 29. Spectrul ¹H-RMN al compusului **4b**

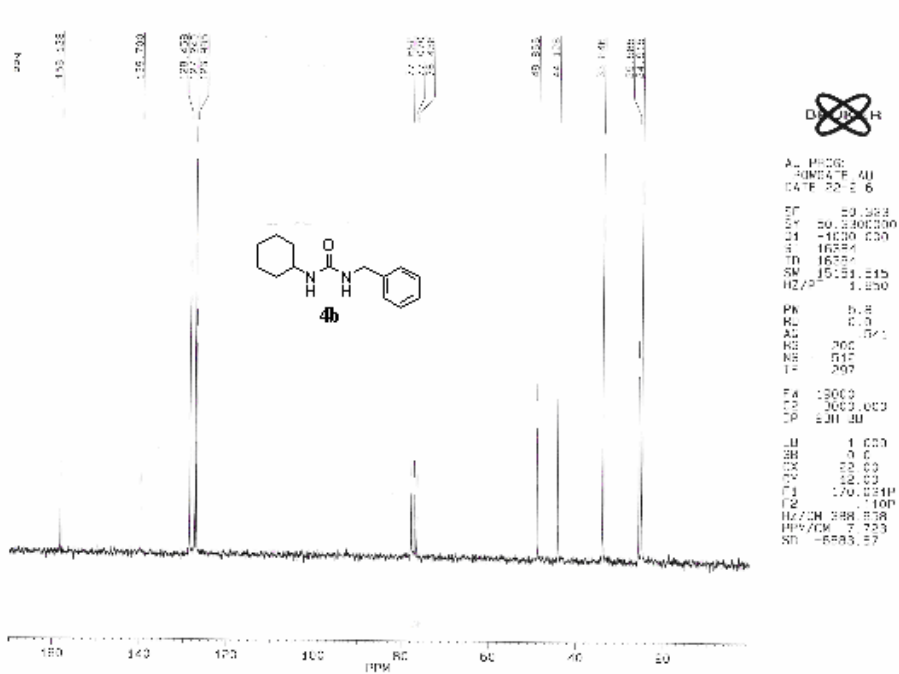


Figura 30. Spectrul ¹³C-RMN al compusului **4b**

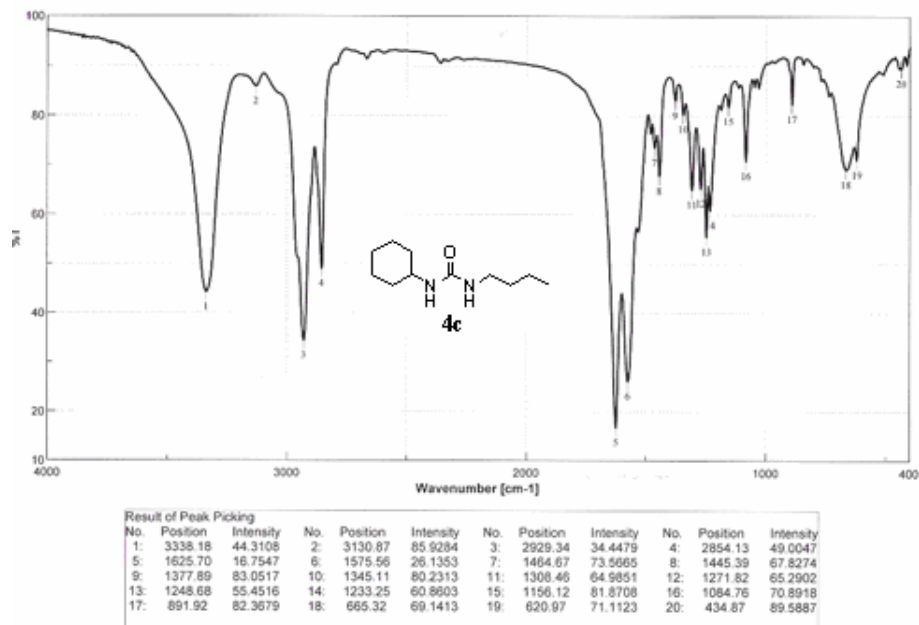


Figura 31. Spectrul IR al compusului 4c

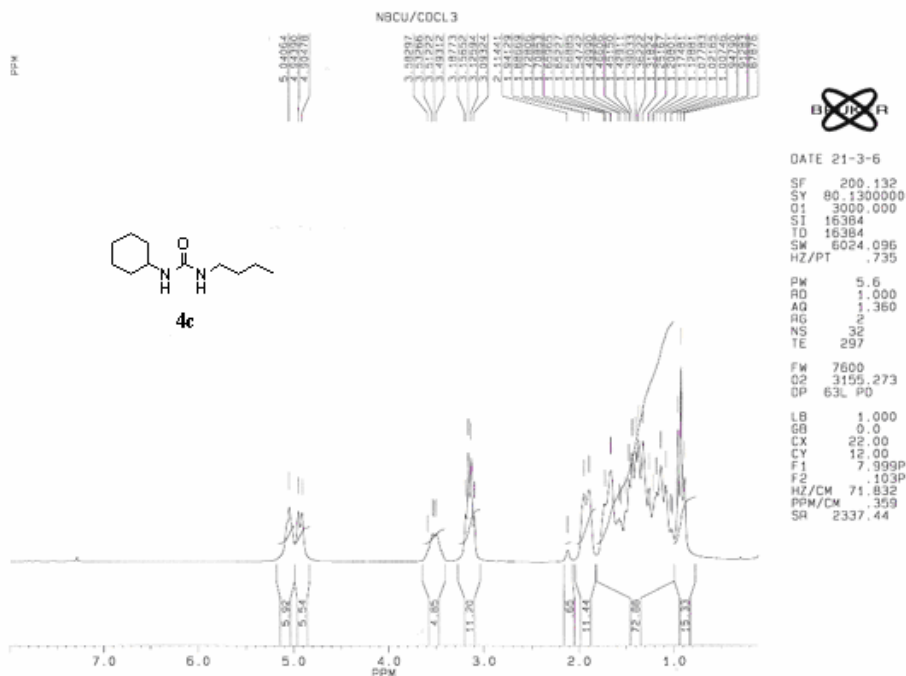


Figura 32. Spectrul ¹H-RMN al compusului 4c

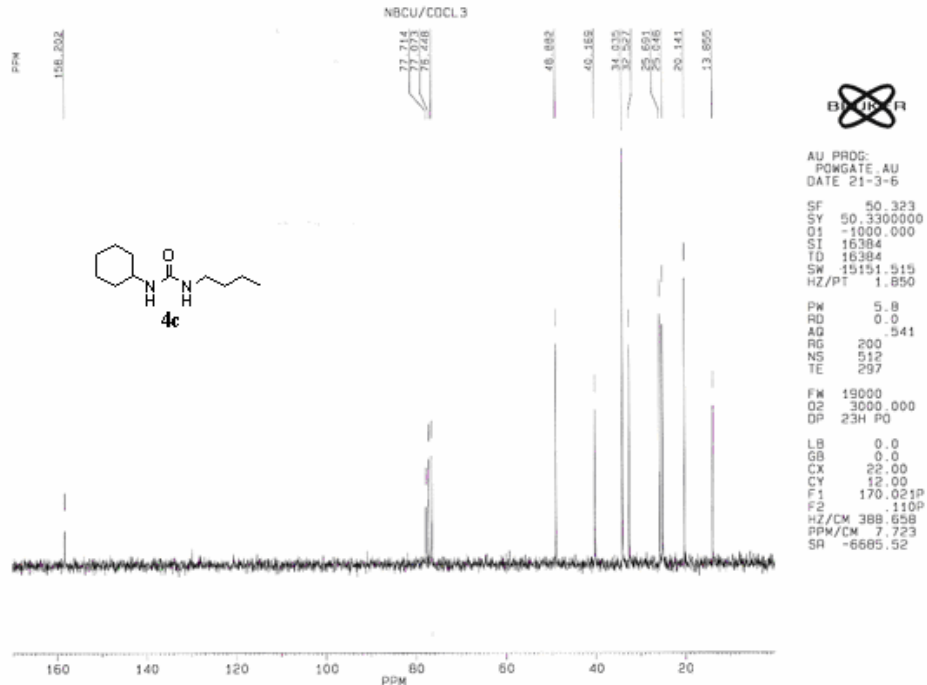


Figura 33. Spectrul ¹³C-RMN al compusului **4c**

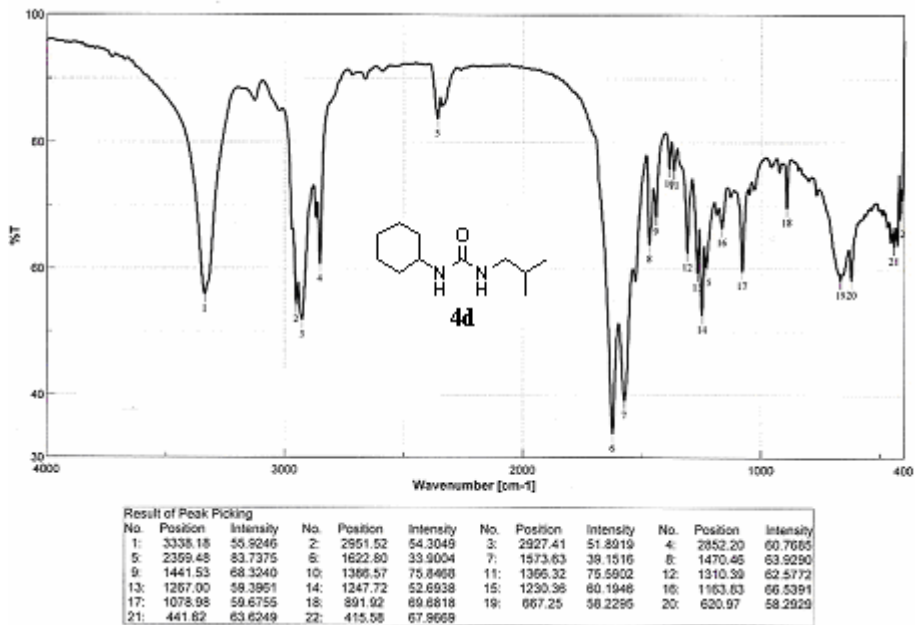


Figura 34. Spectrul IR al compusului **4d**

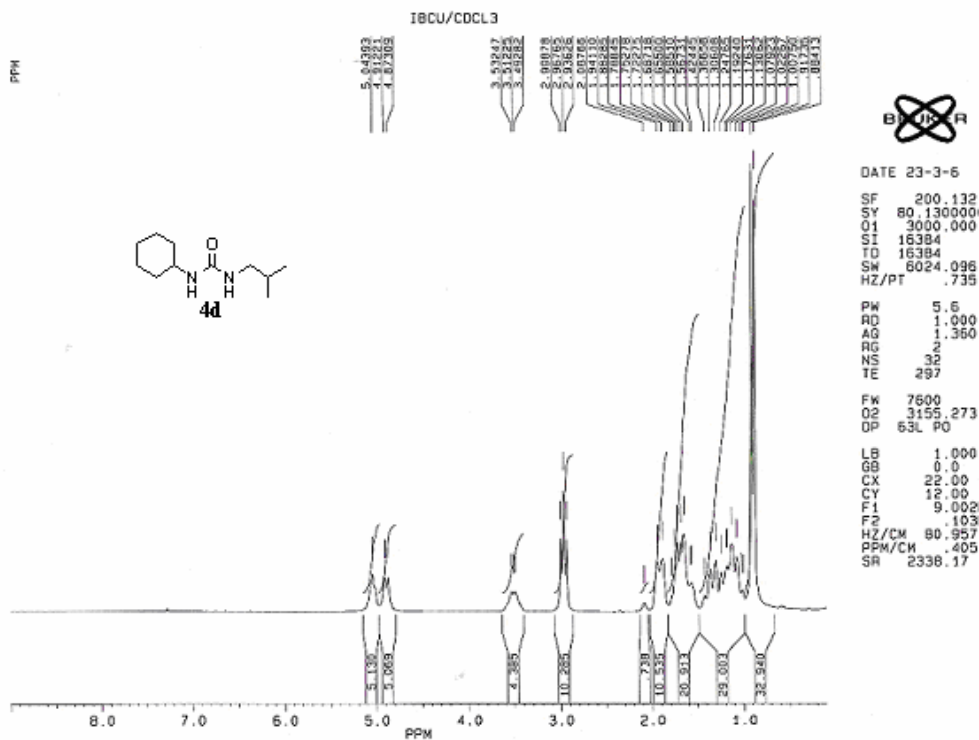


Figura 35. Spectrul ¹H-RMN al compusului 4d

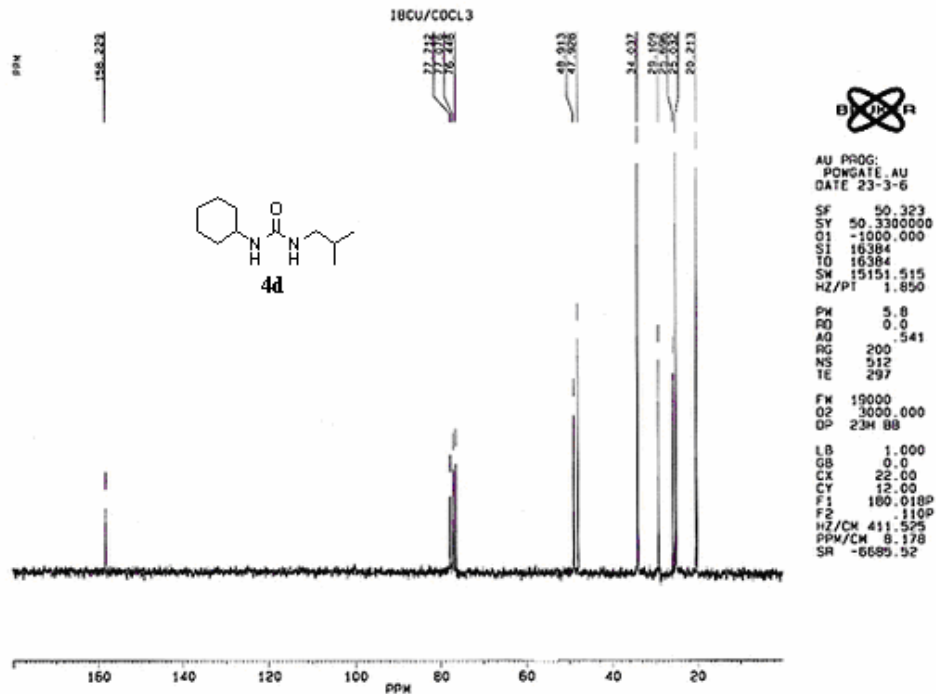


Figura 36. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 4d

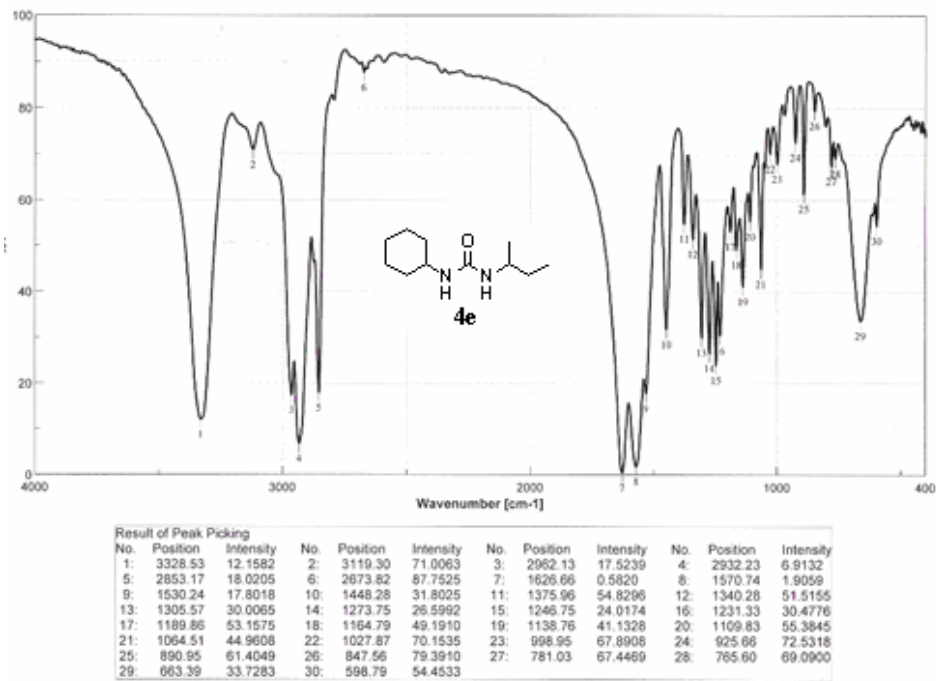


Figura 37. Spectrul IR al compusului 4e

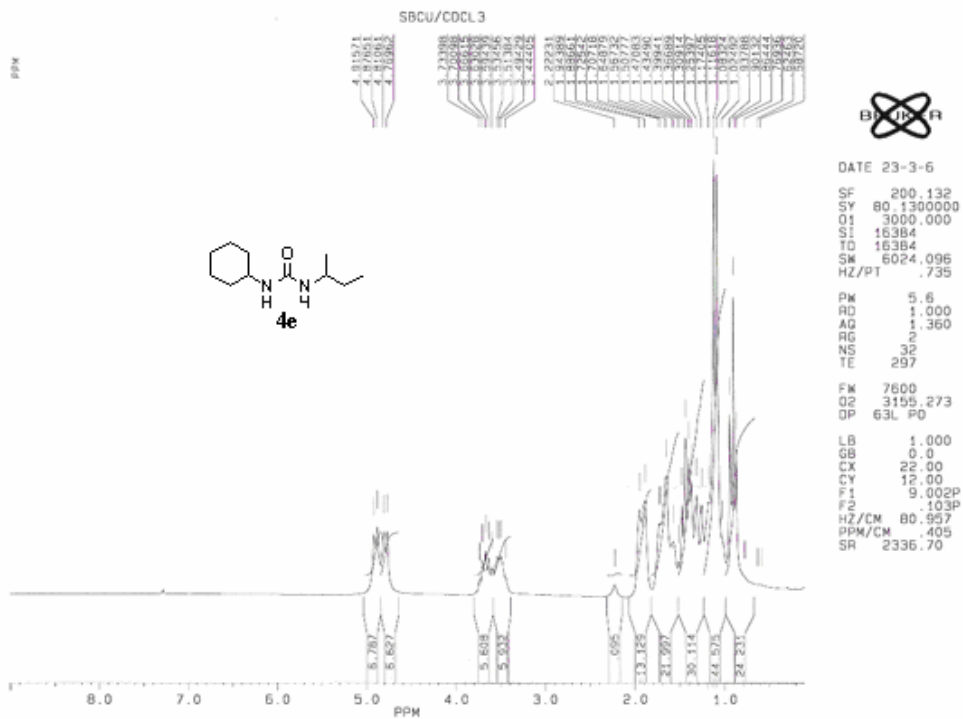


Figura 38. Spectrul ¹H-RMN al compusului 4e

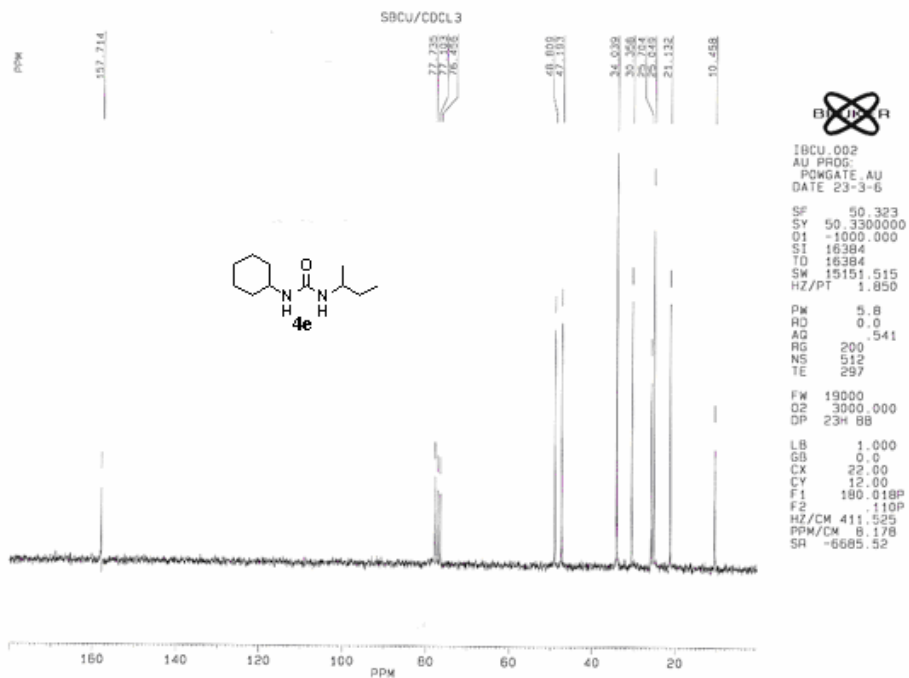


Figura 39. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 4e

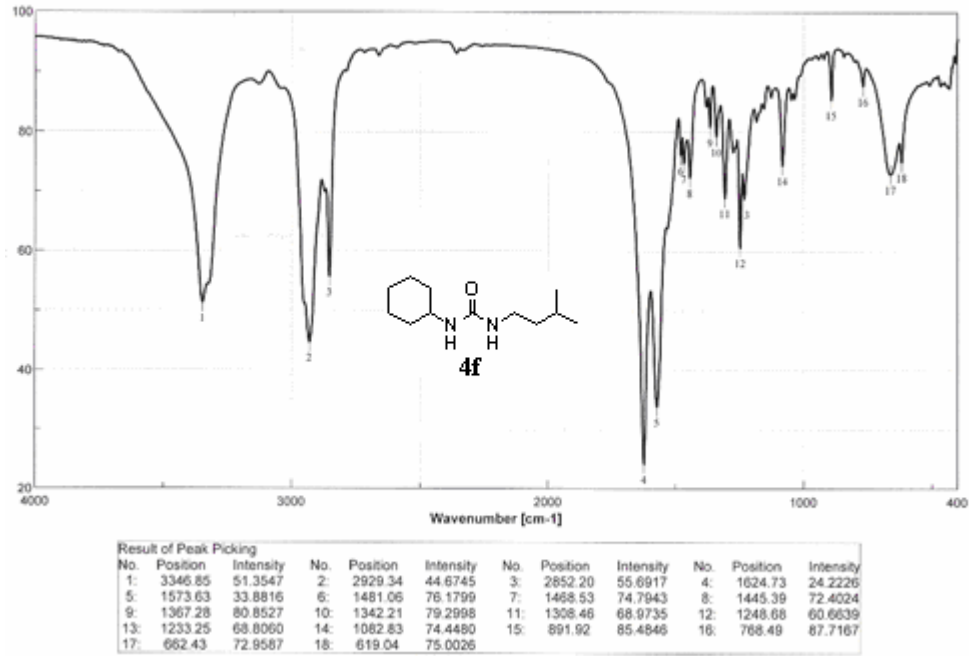
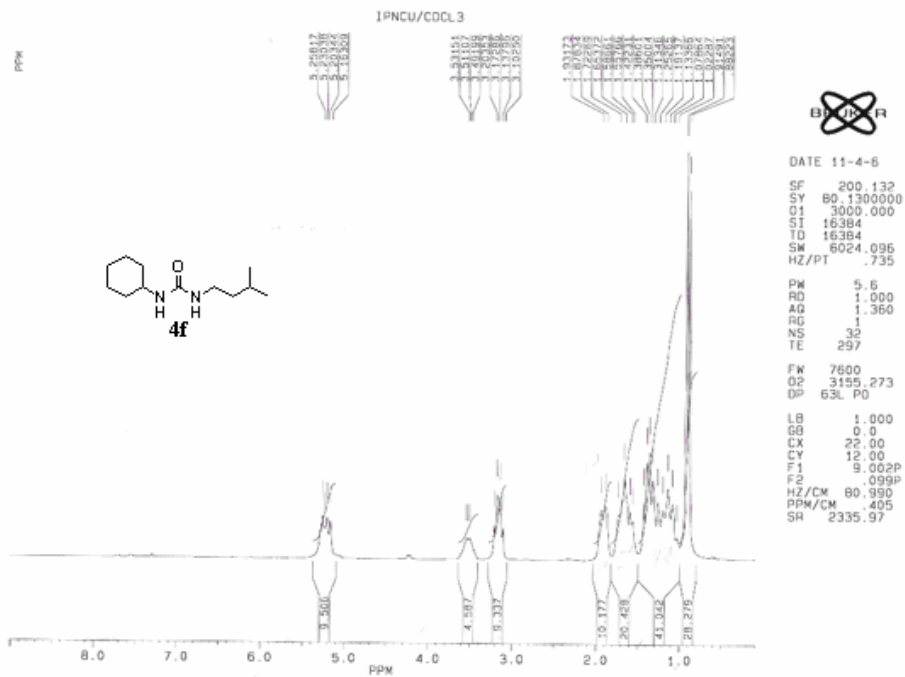


Figura 40. Spectrul IR al compusului 4f

Figura 41. Spectrul ¹H-RMN al compusului 4f

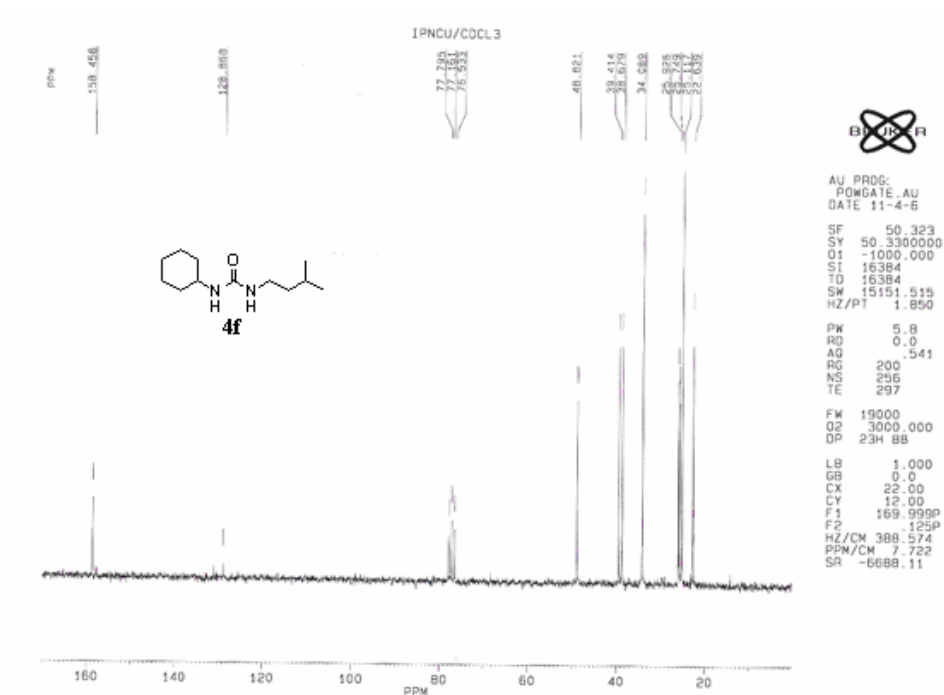


Figura 42. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 4f

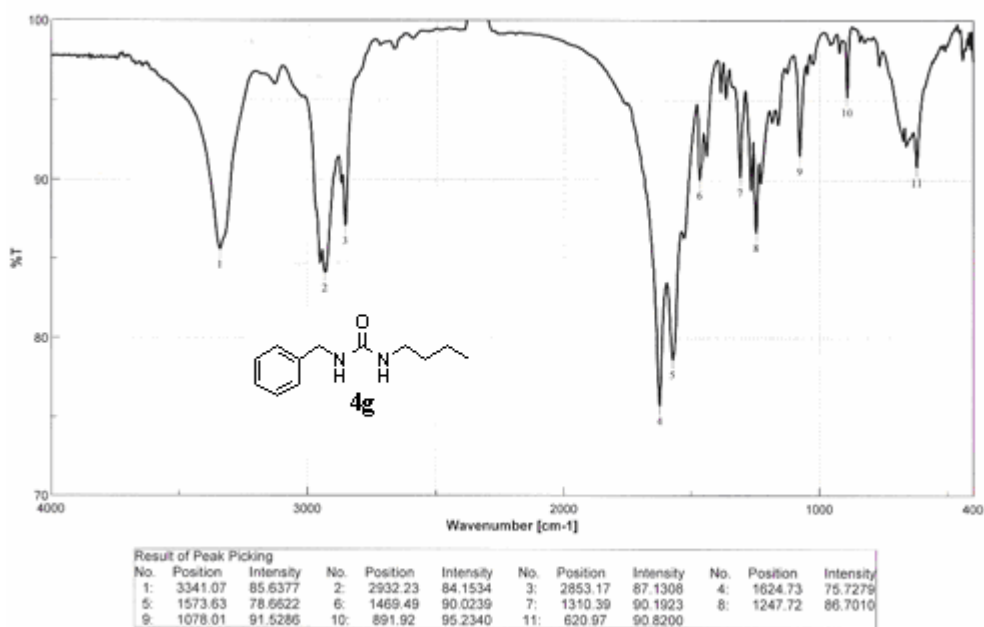


Figura 43. Spectrul IR al compusului 4g

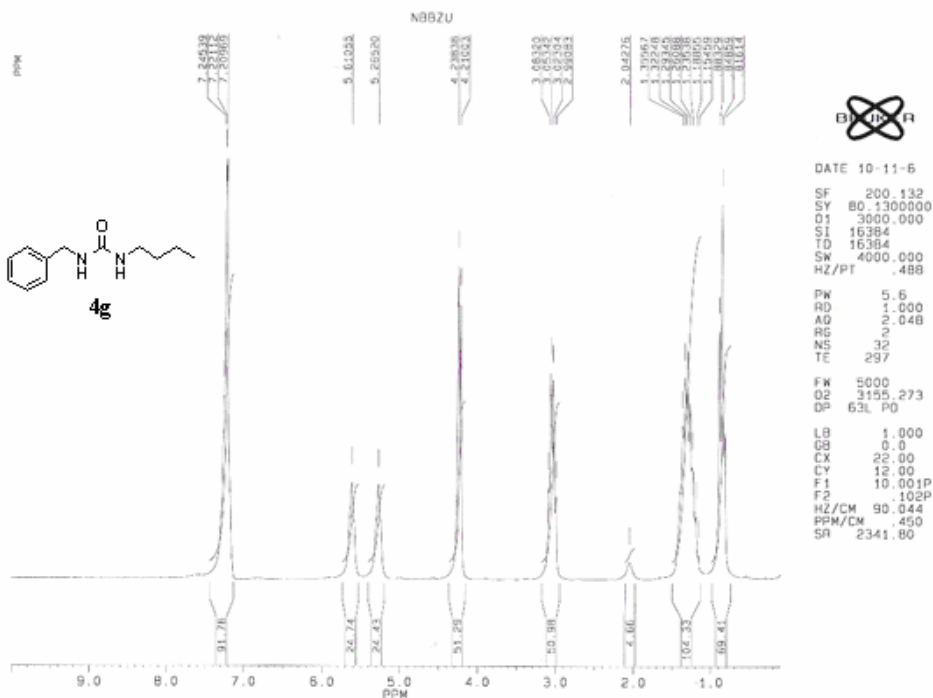


Figura 44. Spectrul ¹H-RMN al compusului 4g

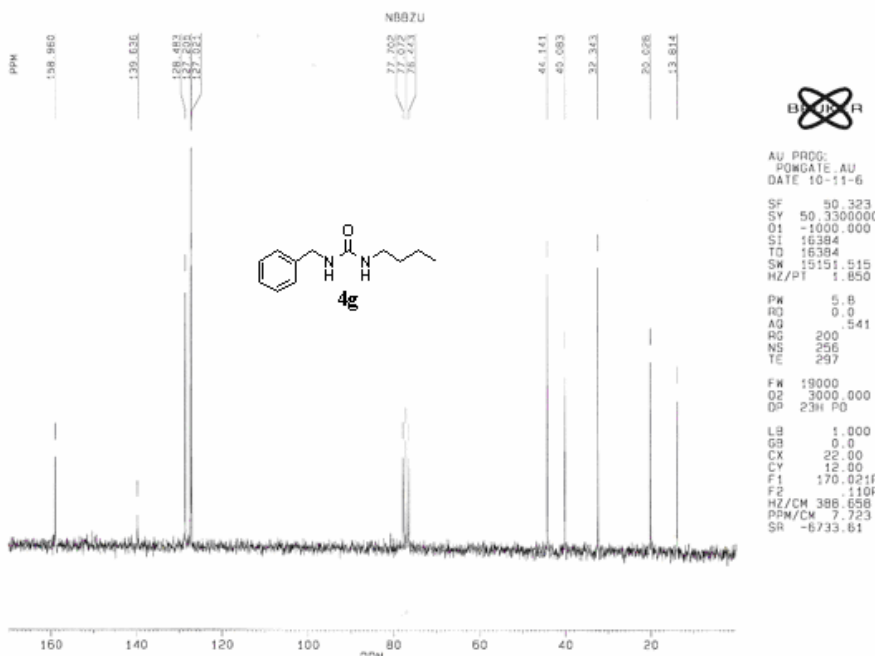


Figura 45. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 4g

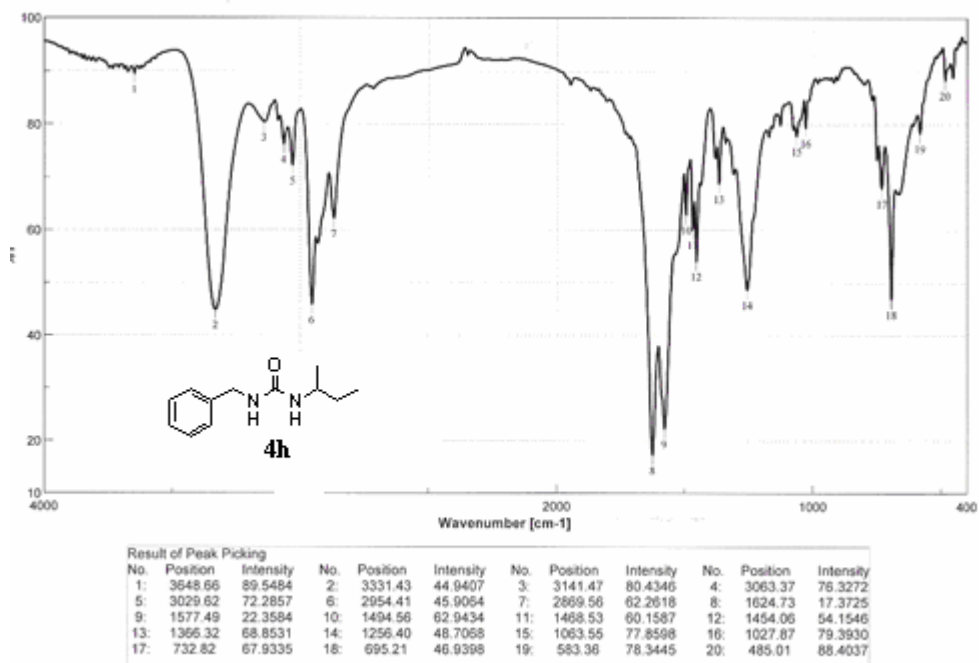


Figura 46. Spectrul IR al compusului 4h

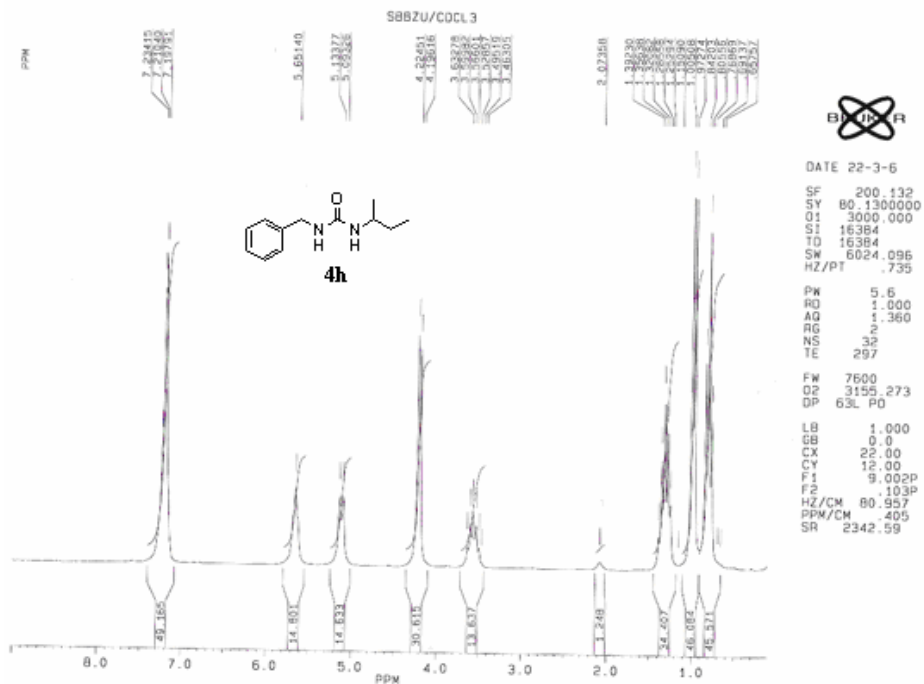


Figura 47. Spectrul ¹H-RMN al compusului 4h

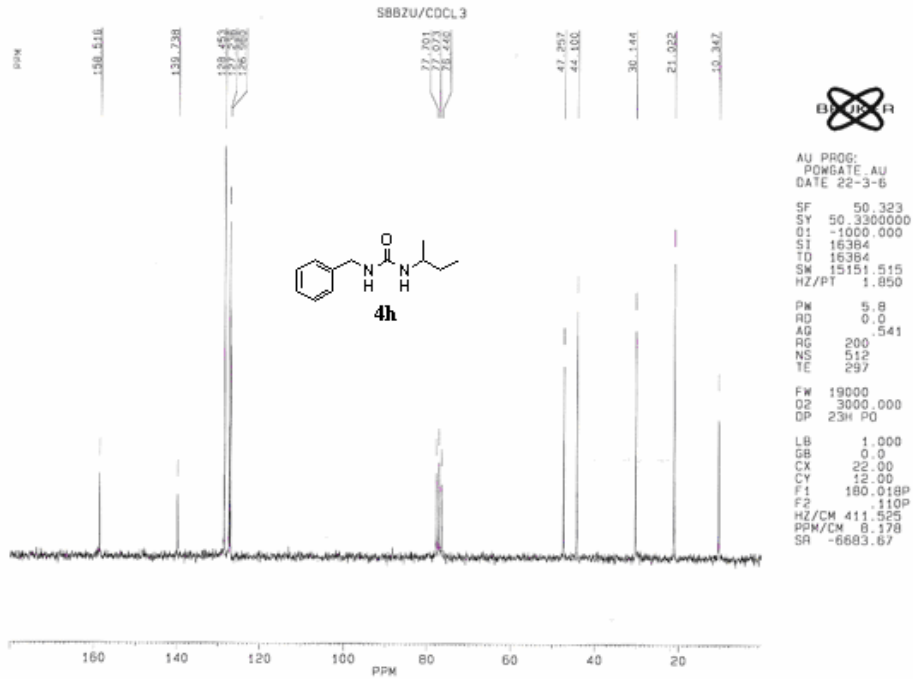


Figura 48. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 4h

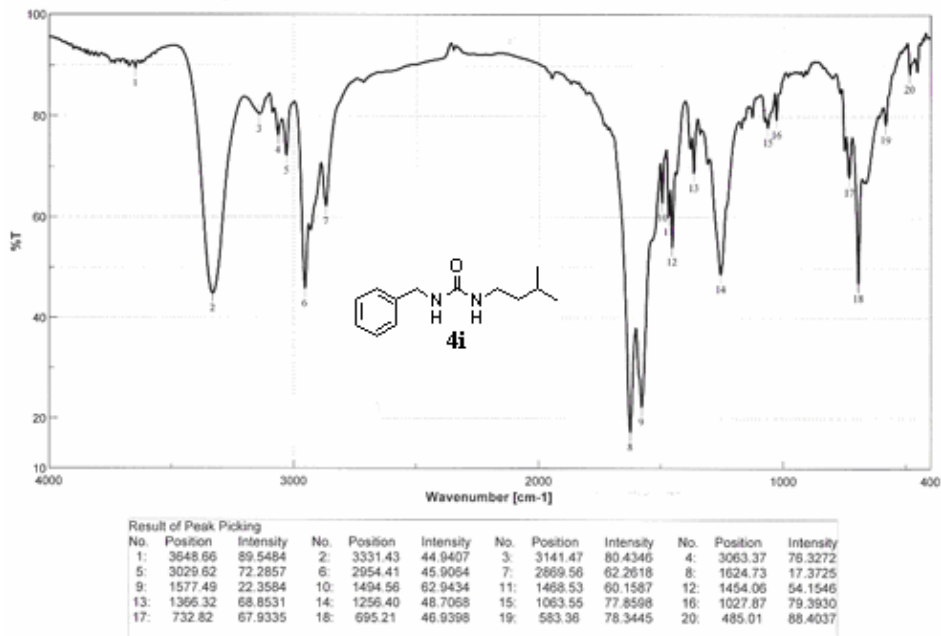
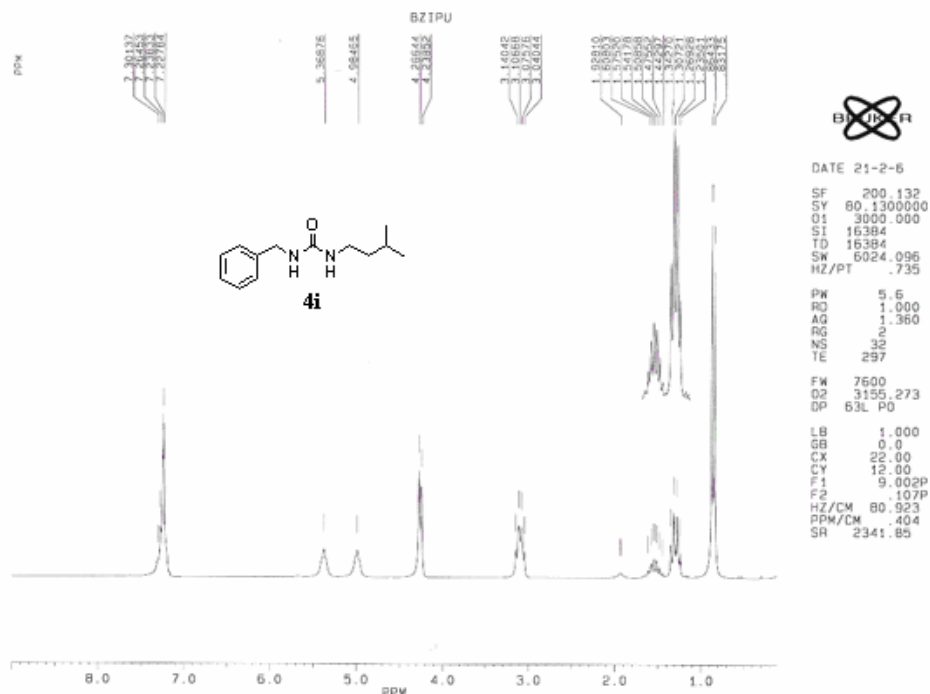
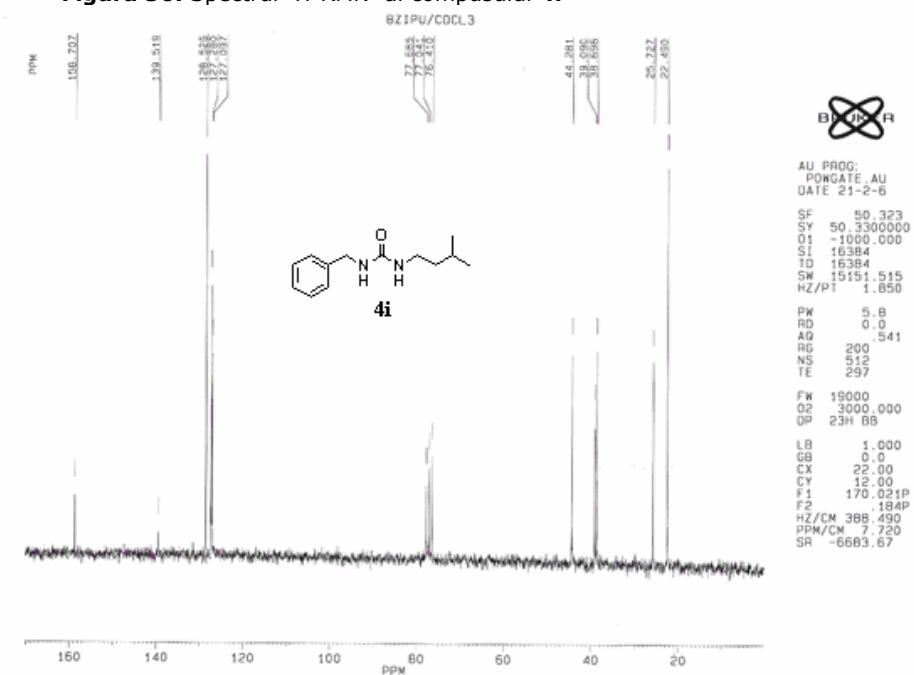


Figura 49. Spectrul IR al compusului 4i

Figura 50. Spectrul ^1H -RMN al compusului **4i**Figura 51. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului **4i**

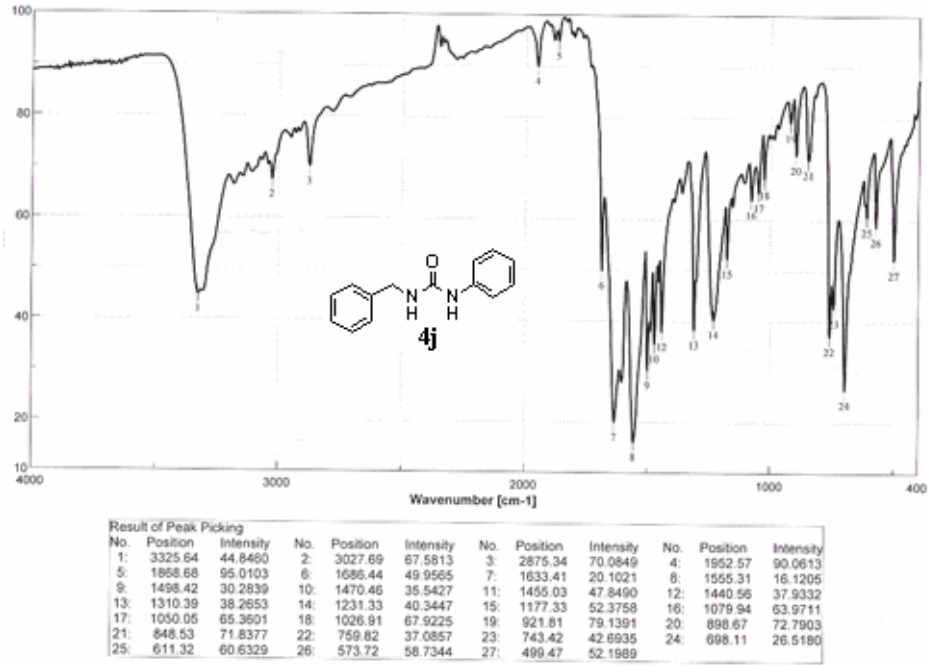


Figura 52. Spectrul IR al compusului 4j

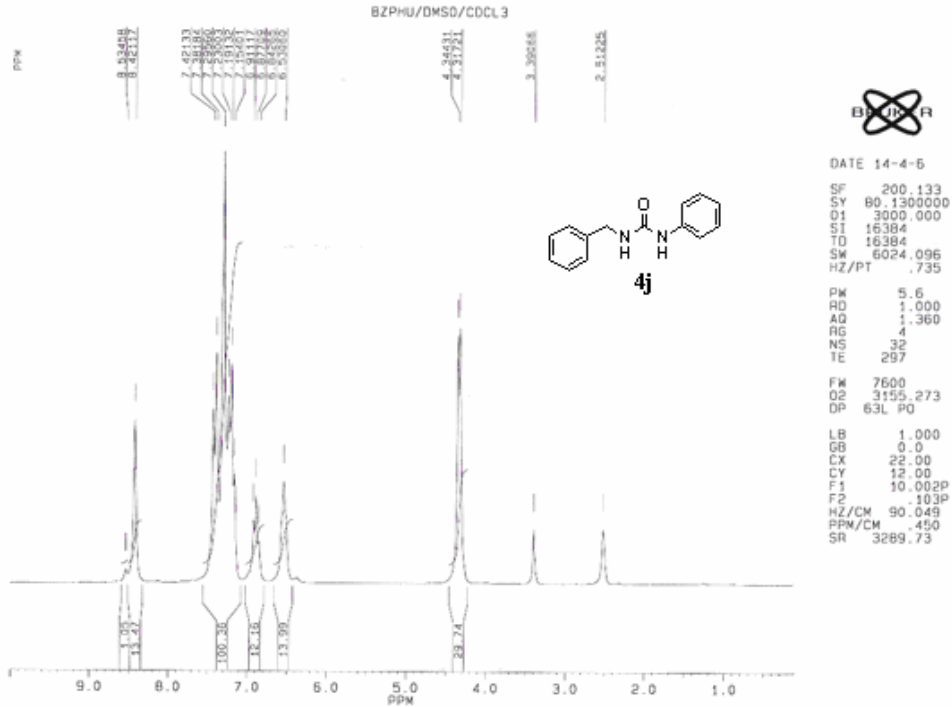


Figura 53. Spectrul ¹H-RMN al compusului 4j

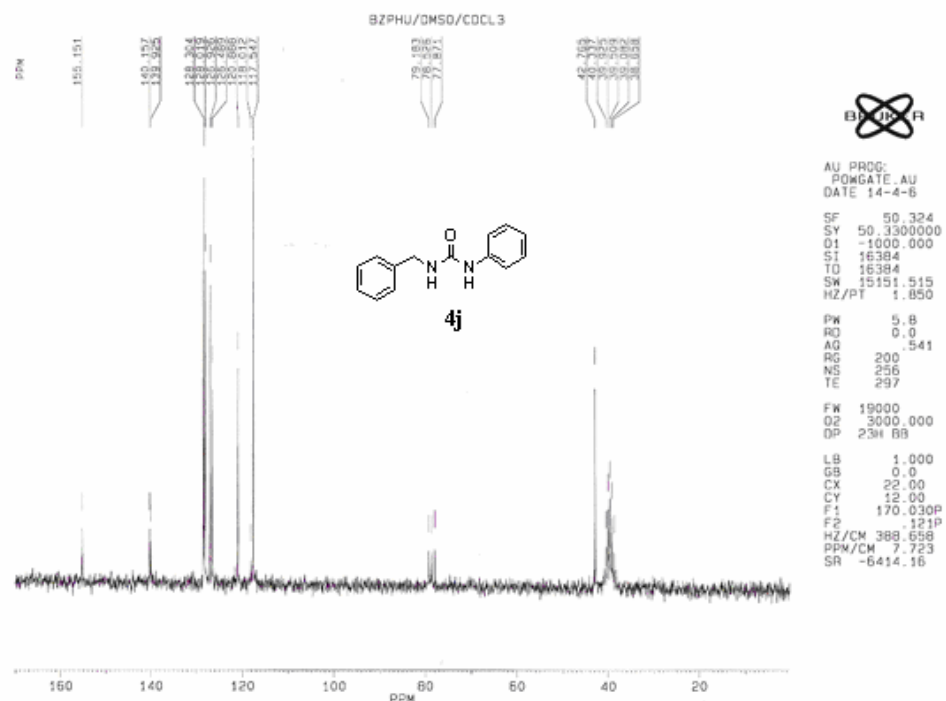


Figura 54. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 4j

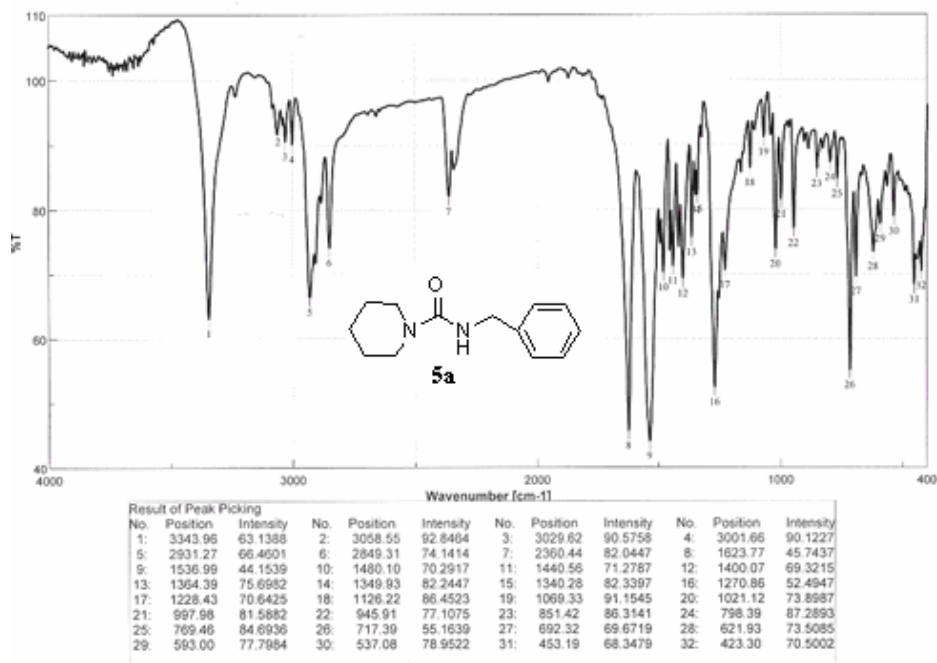


Figura 55. Spectrul IR al compusului 5a

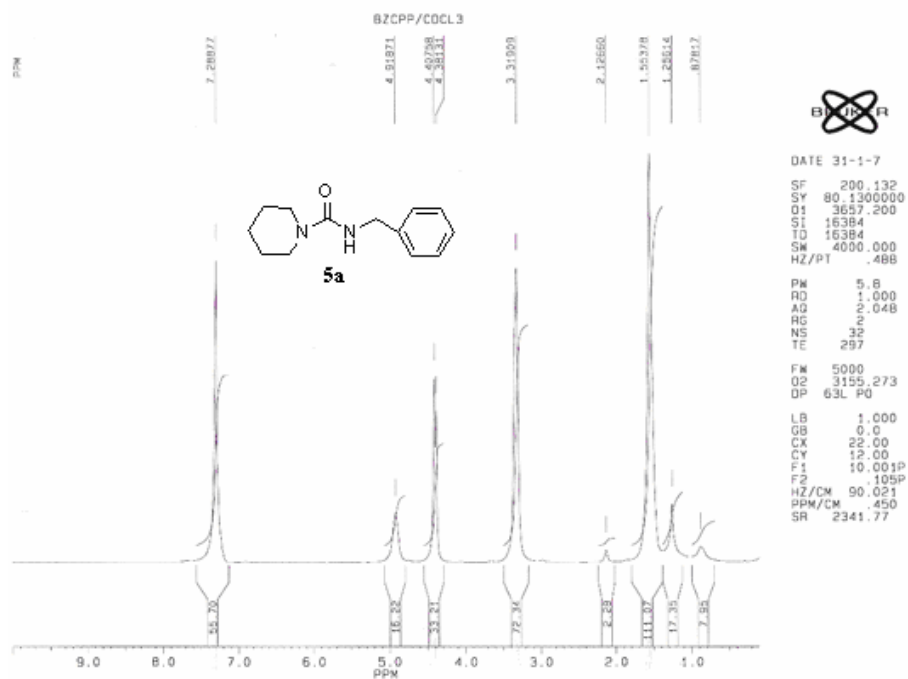


Figura 56. Spectrul ¹H-RMN al compusului **5a**

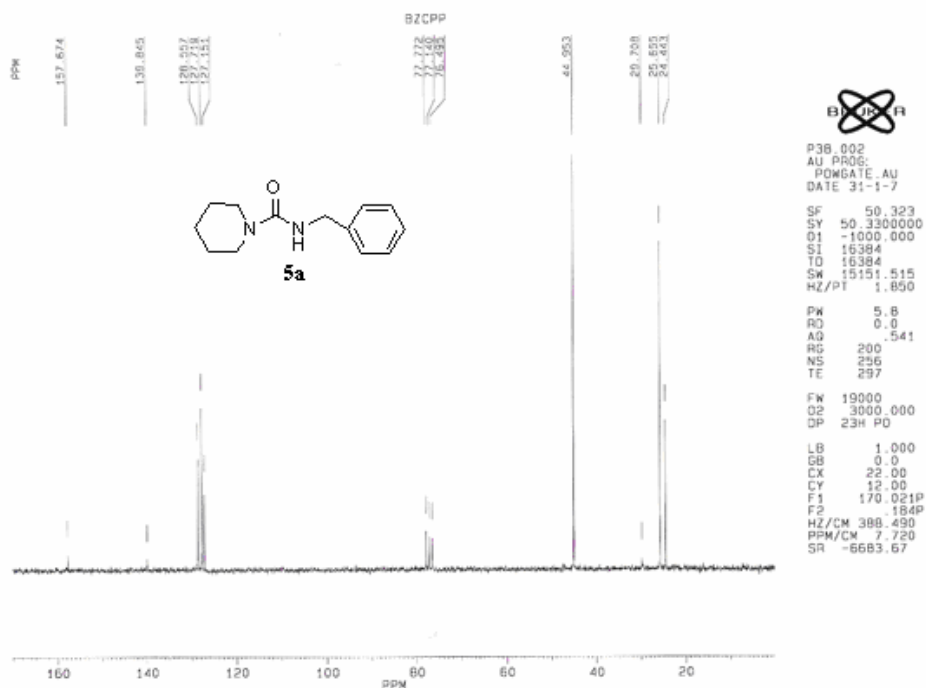
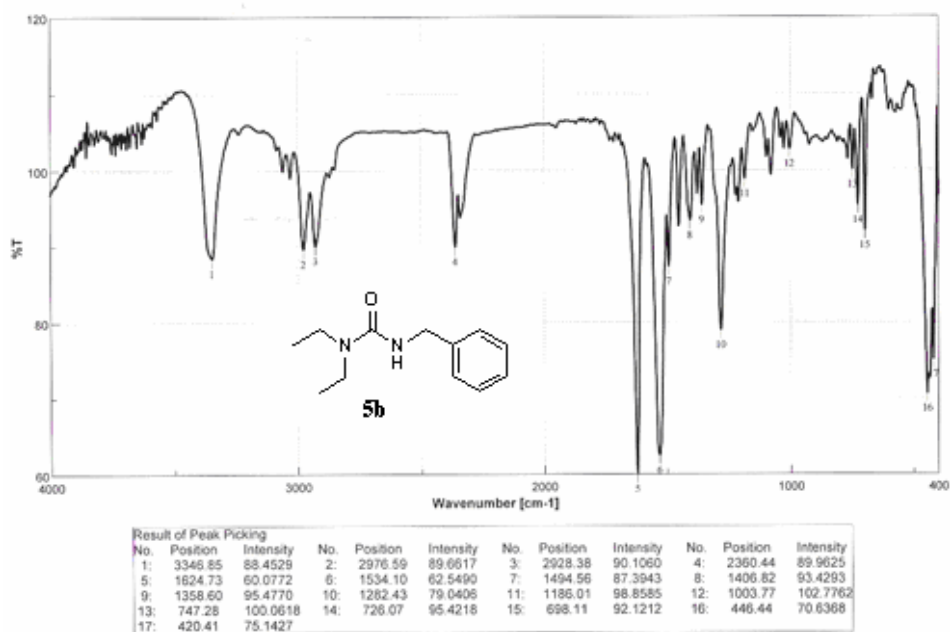
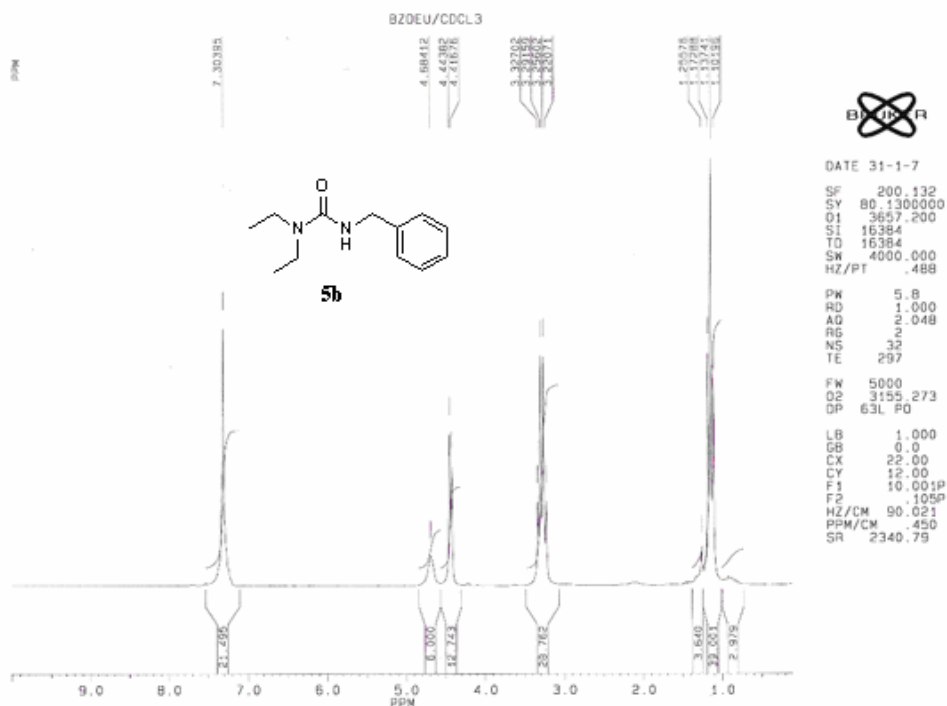
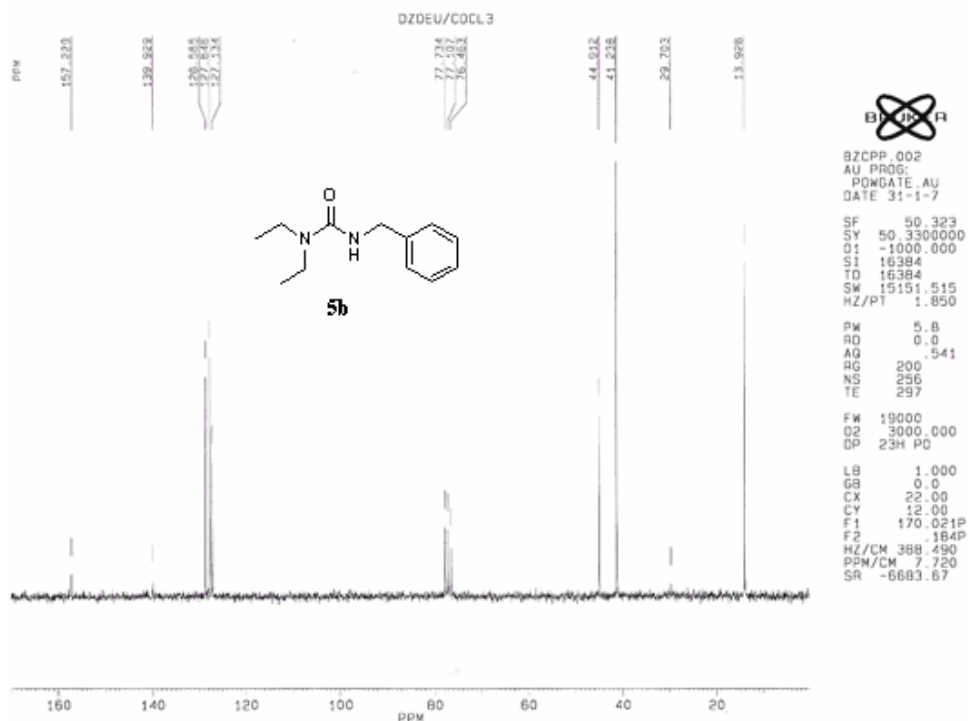
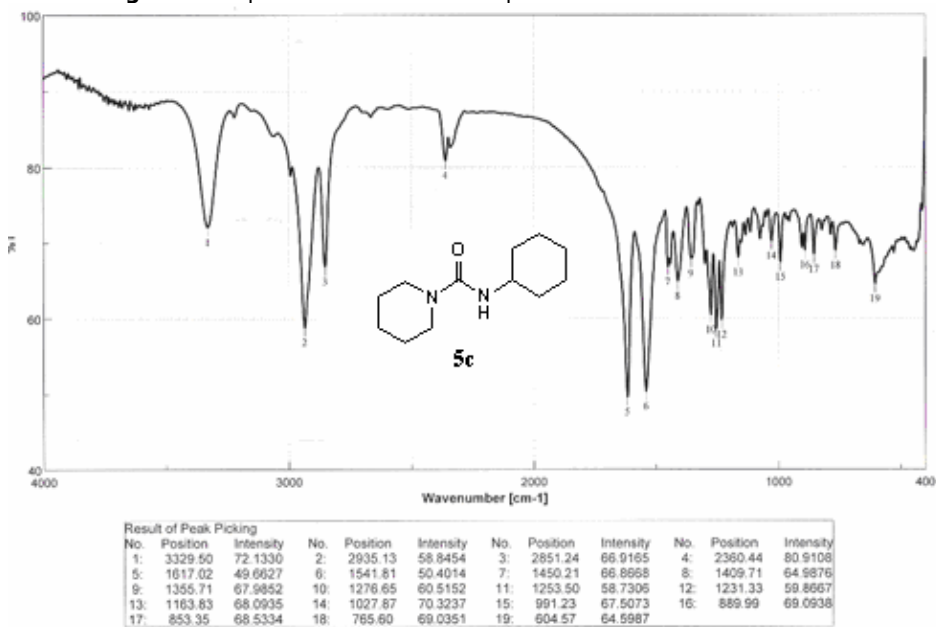


Figura 57. Spectrul ¹³C-RMN al compusului **5a**

Figura 58. Spectrul IR al compusului **5b**Figura 59. Spectrul ^1H -RMN al compusului **5b**

Figura 60. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului **5b**Figura 61. Spectrul IR al compusului **5c**

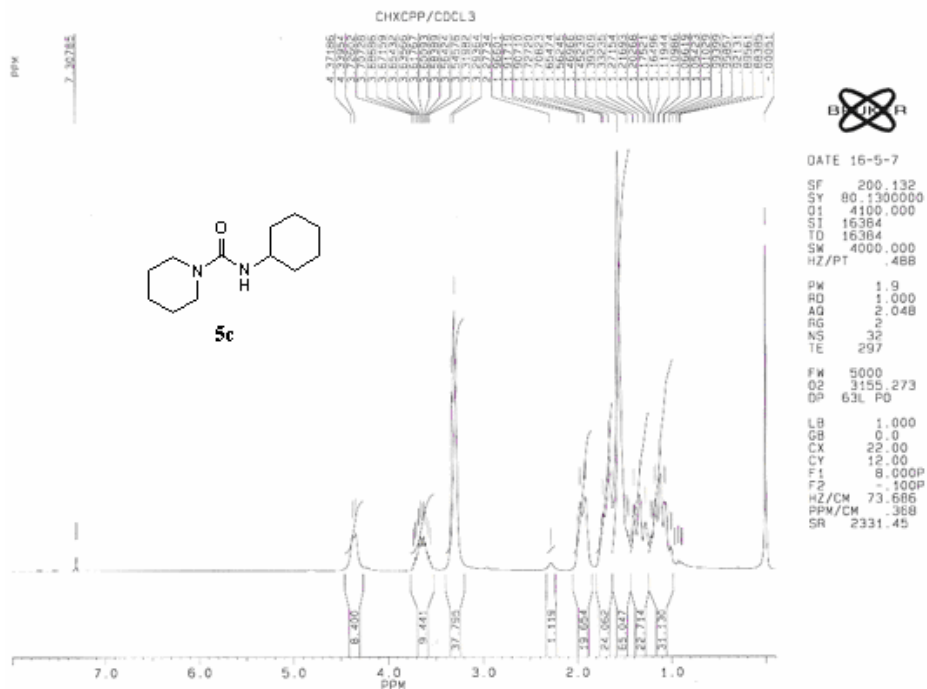


Figura 62. Spectrul ¹H-RMN al compusului **5c**

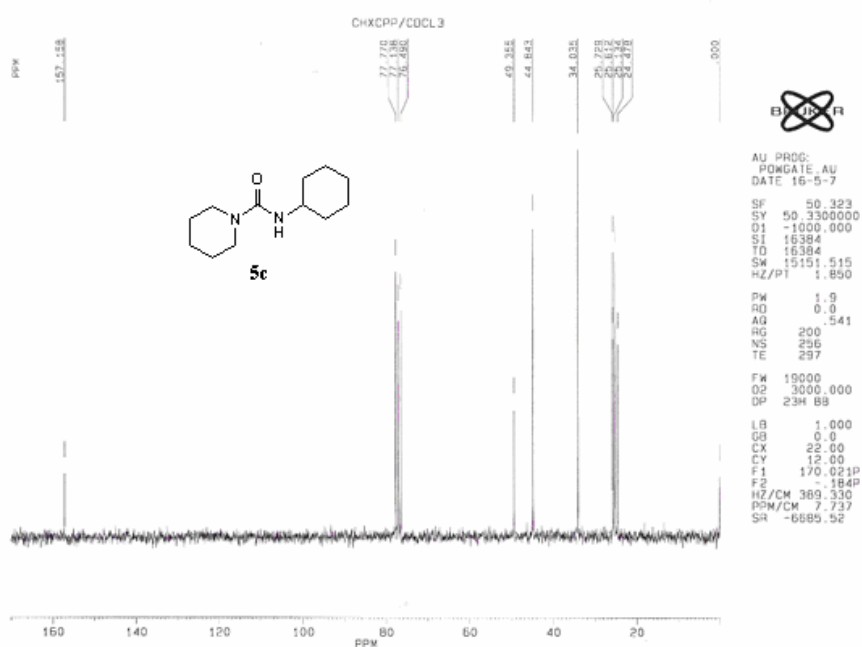


Figura 63. Spectrul ¹³C-RMN al compusului **5c**

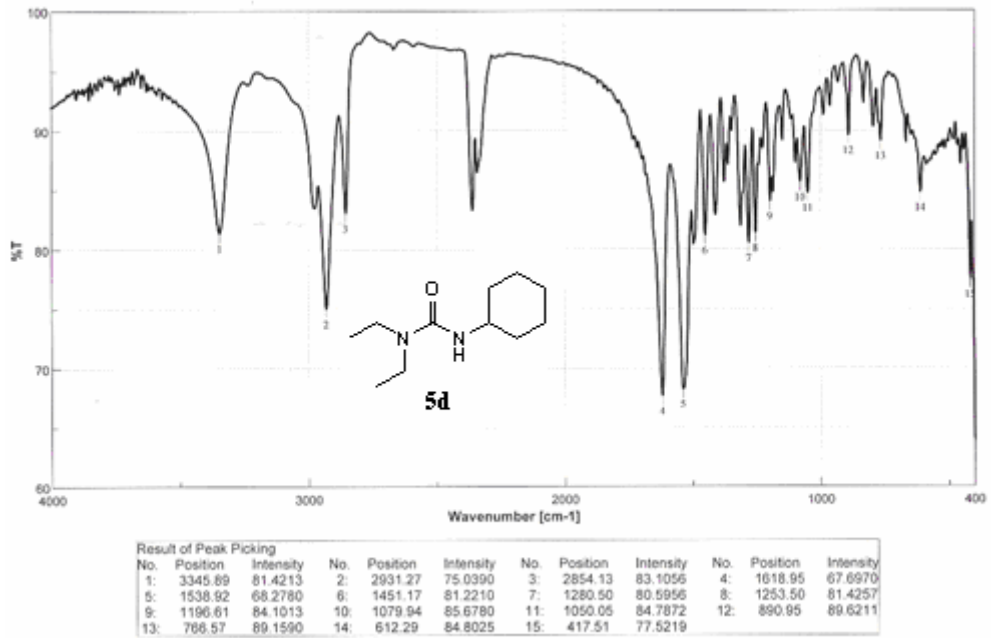


Figura 64. Spectrul IR al compusului 5d

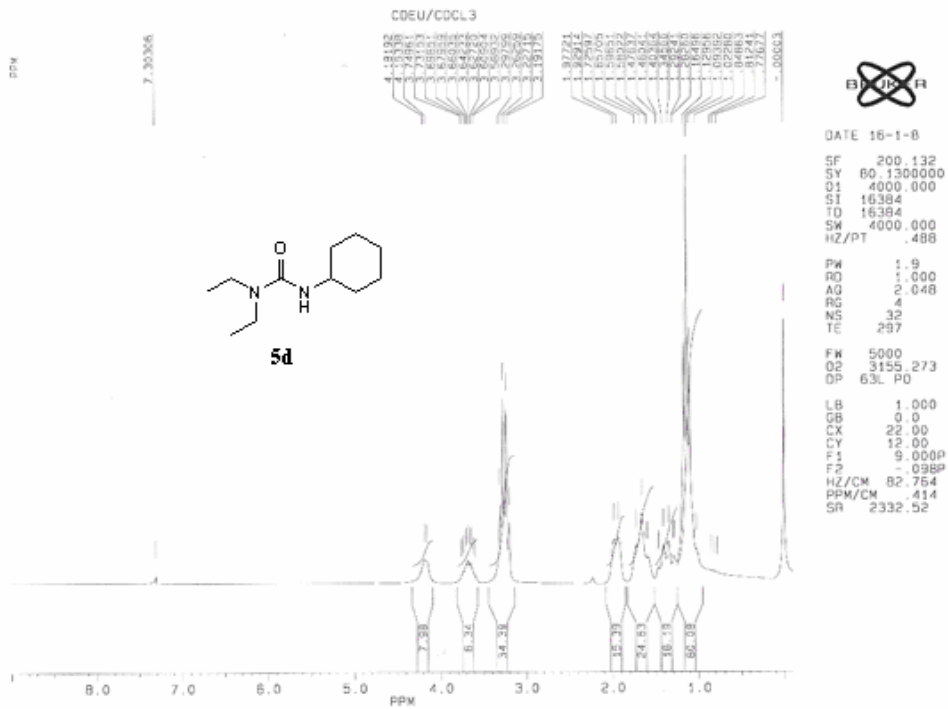


Figura 65. Spectrul ¹H-RMN al compusului 5d

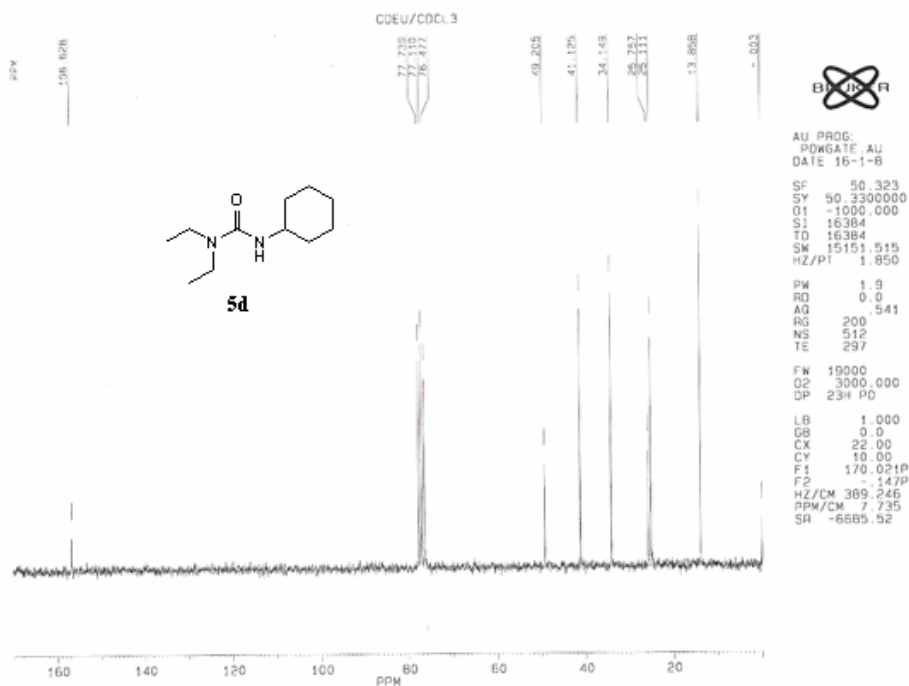


Figura 66. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 5d

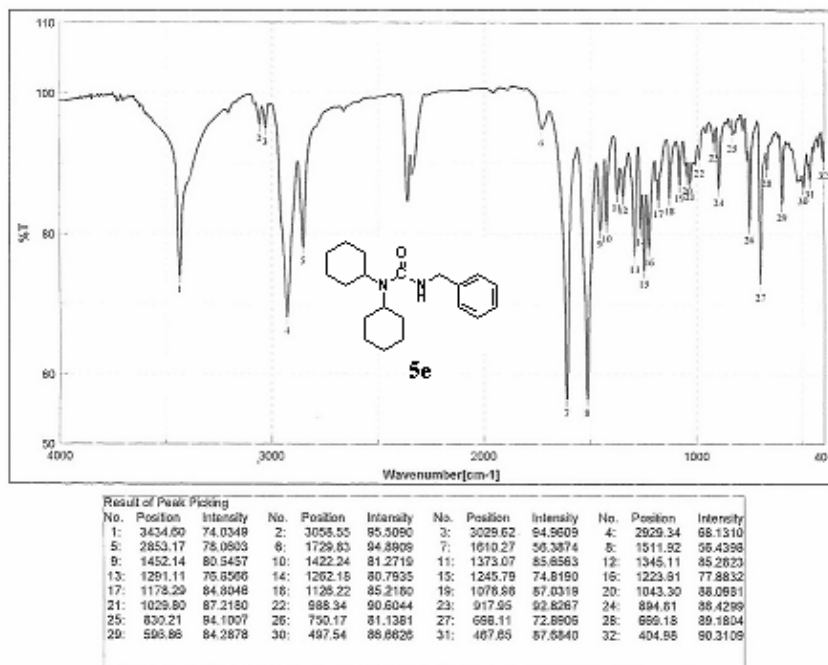


Figura 67. Spectrul IR al compusului 5e

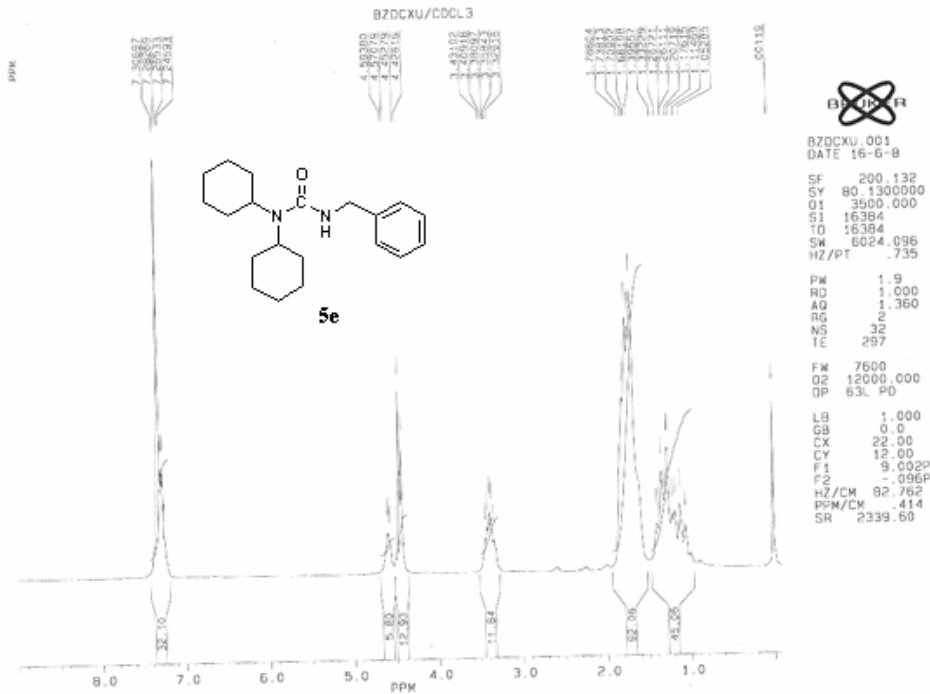


Figura 68. Spectrul ¹H-RMN al compusului **5e**

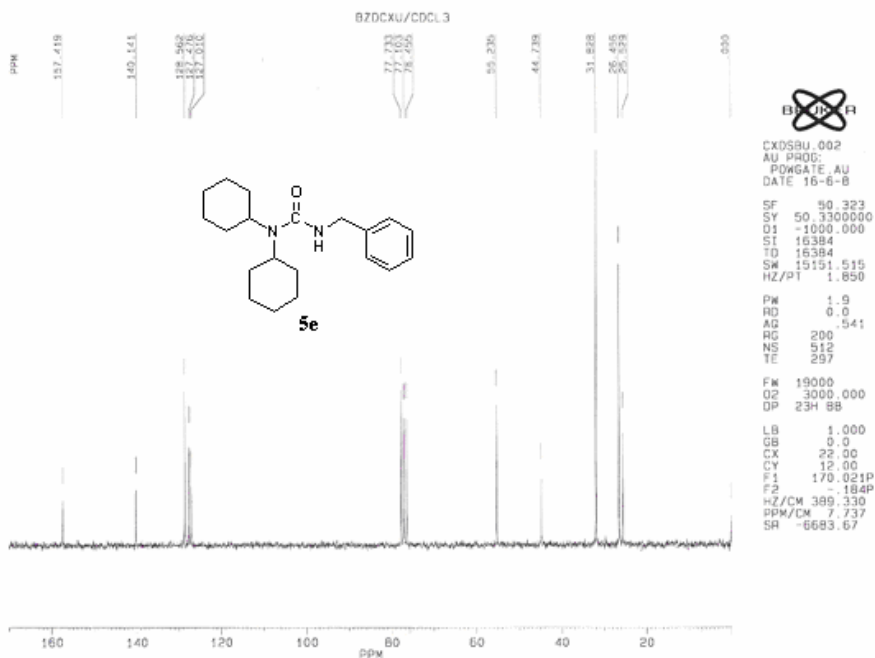


Figura 69. Spectrul ¹³C-RMN al compusului **5e**

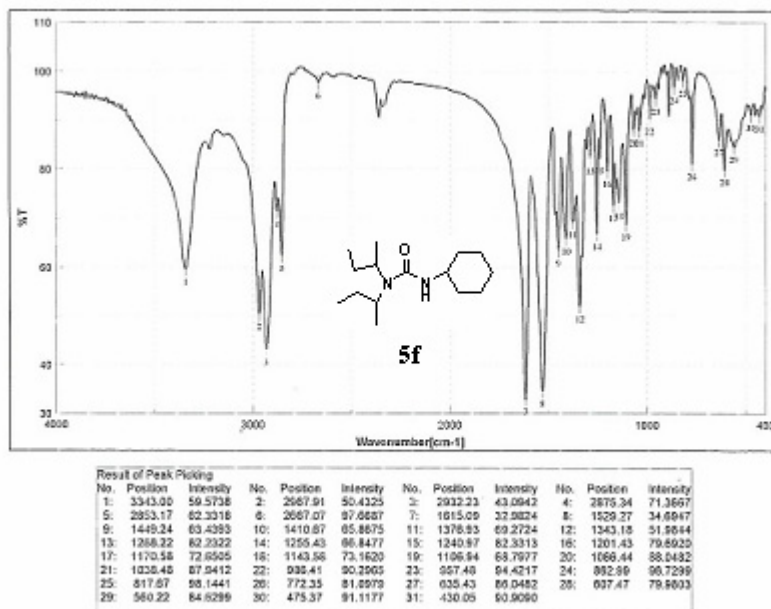


Figura70. Spectrul IR al compusului 5f

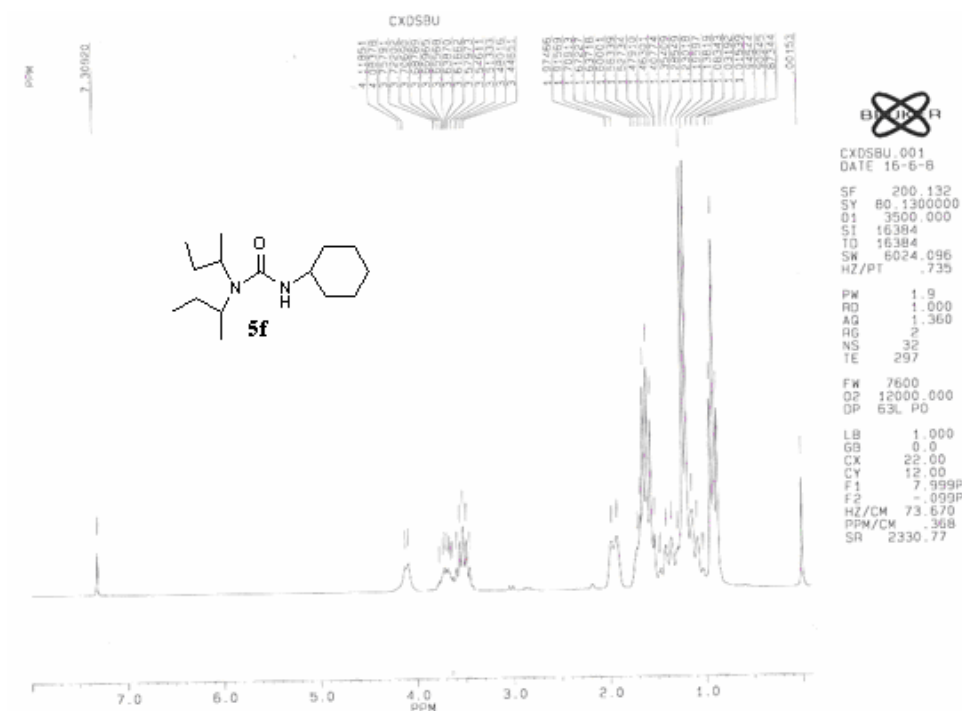


Figura71. Spectrul ¹H-RMN al compusului 5f

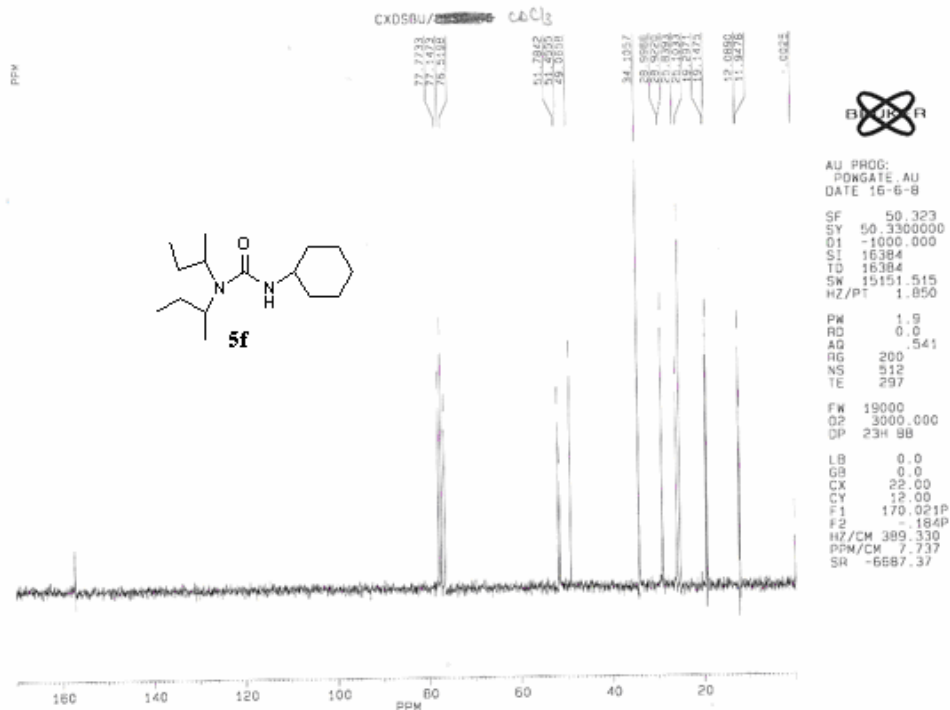


Figura 72. Spectrul ¹³CH-RMN al compusului **5f**

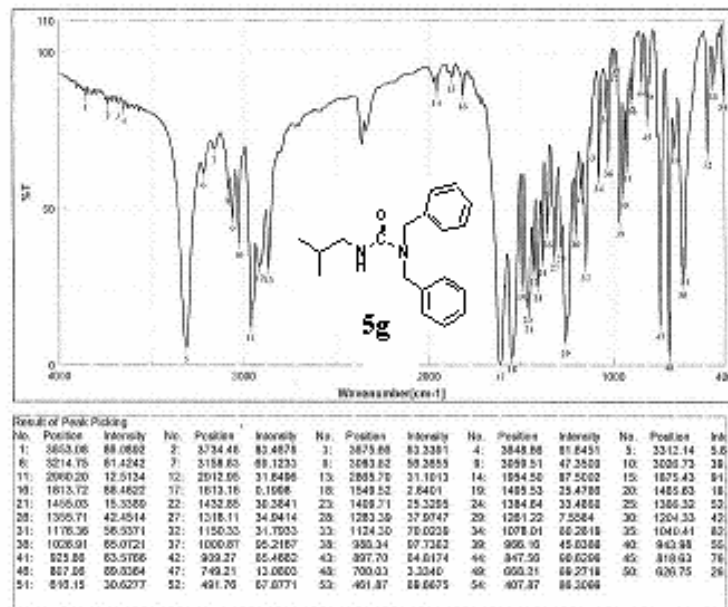


Figura 73. Spectrul IR al compusului **5g**

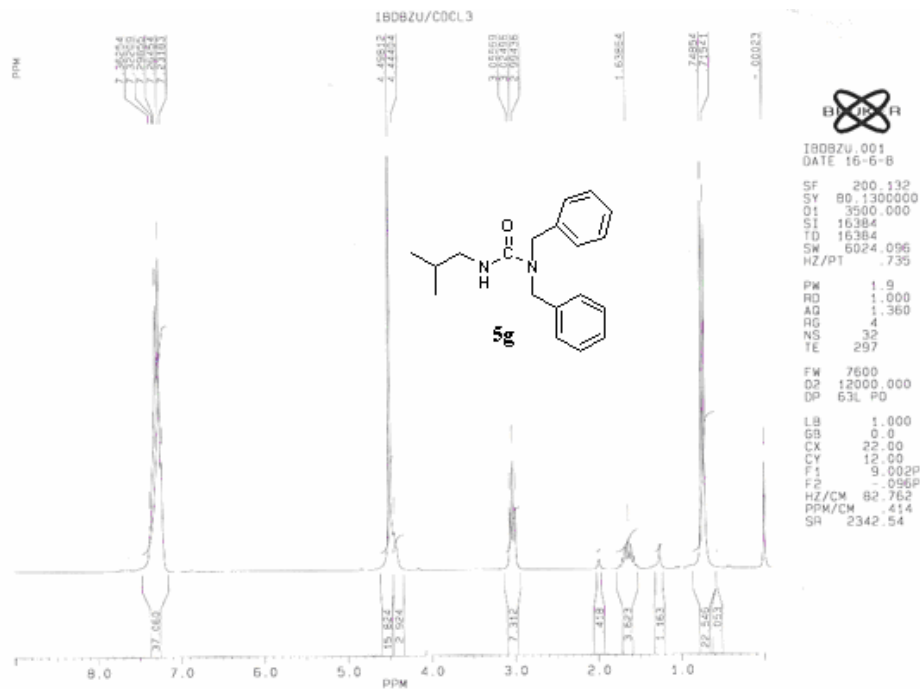


Figura 74. Spectrul ¹H-RMN al compusului 5g

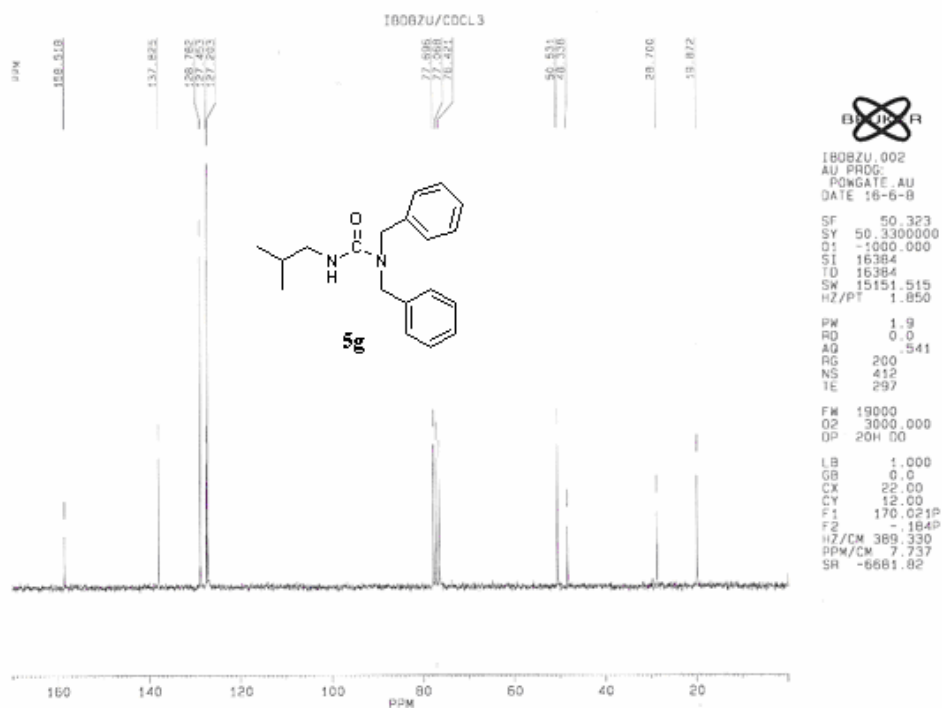


Figura 75. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 5g

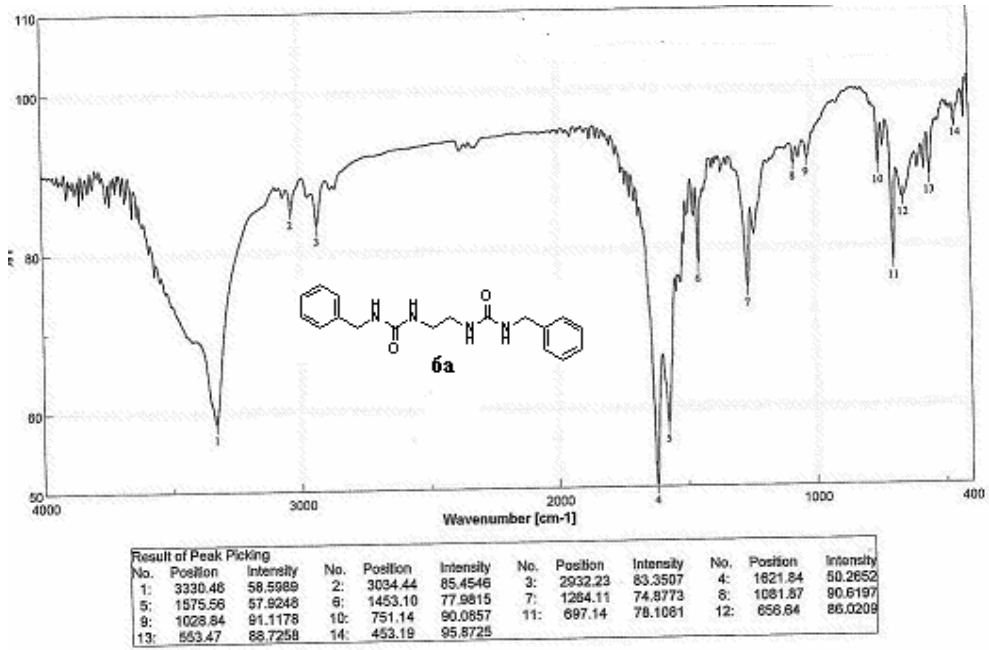


Figura 76. Spectrul ¹³CH-RMN al compusului 6a

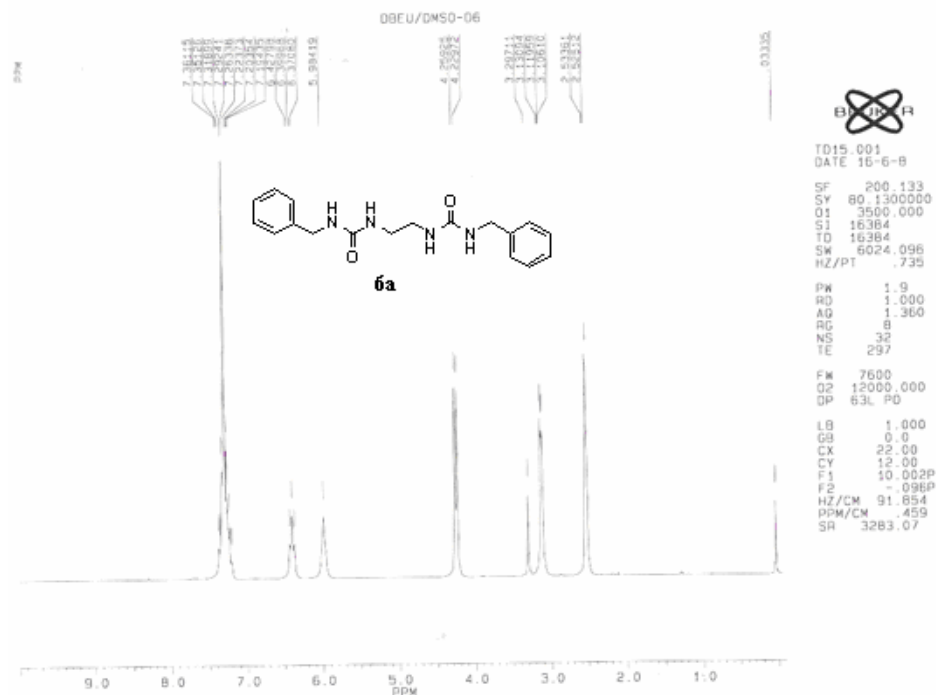


Figura 77. Spectrul ¹H-RMN al compusului 6a

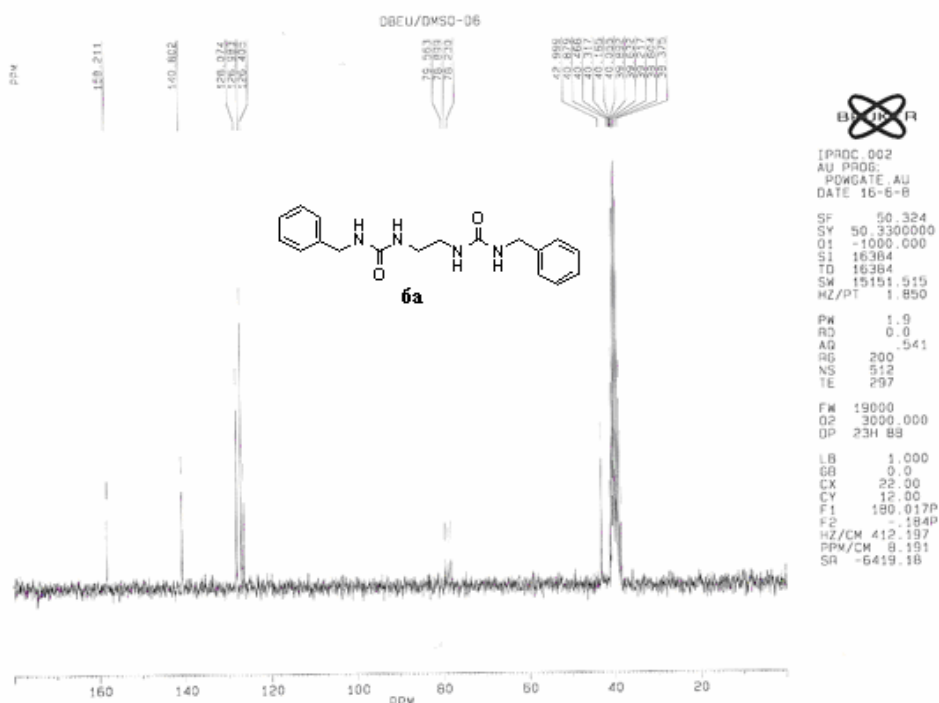


Figura 78. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 6a

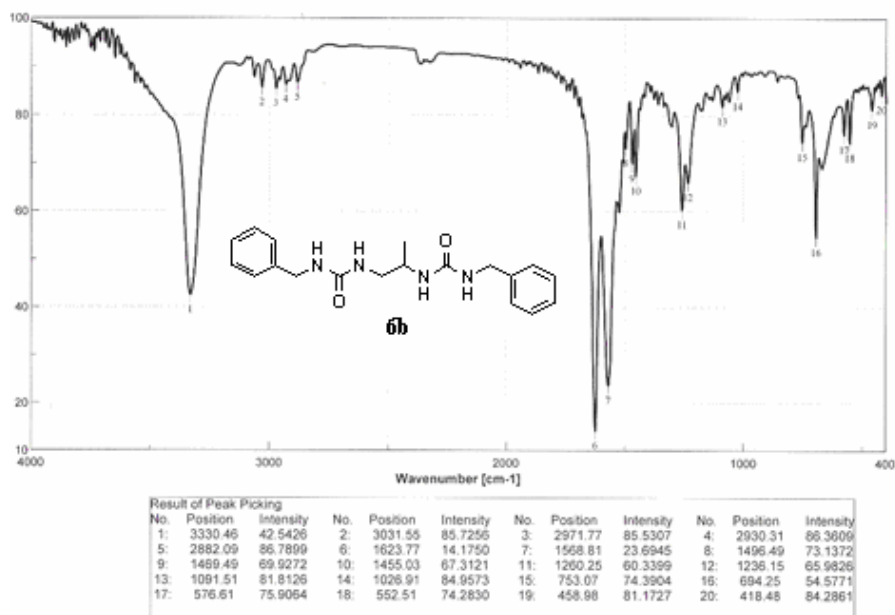


Figura 79 . Spectrul IR al compusului 6b

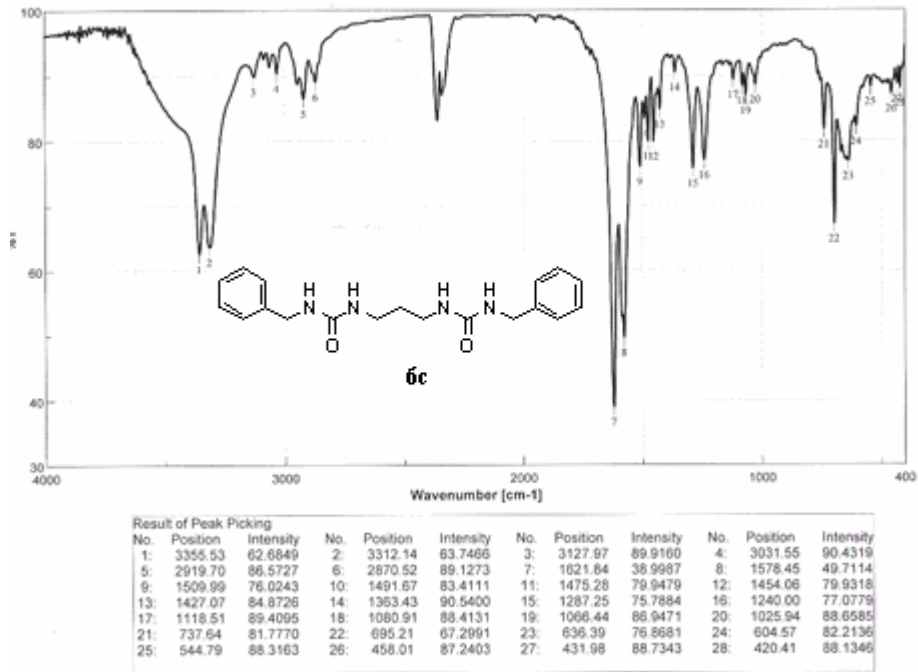


Figura 82. Spectrul IR al compusului **6c**

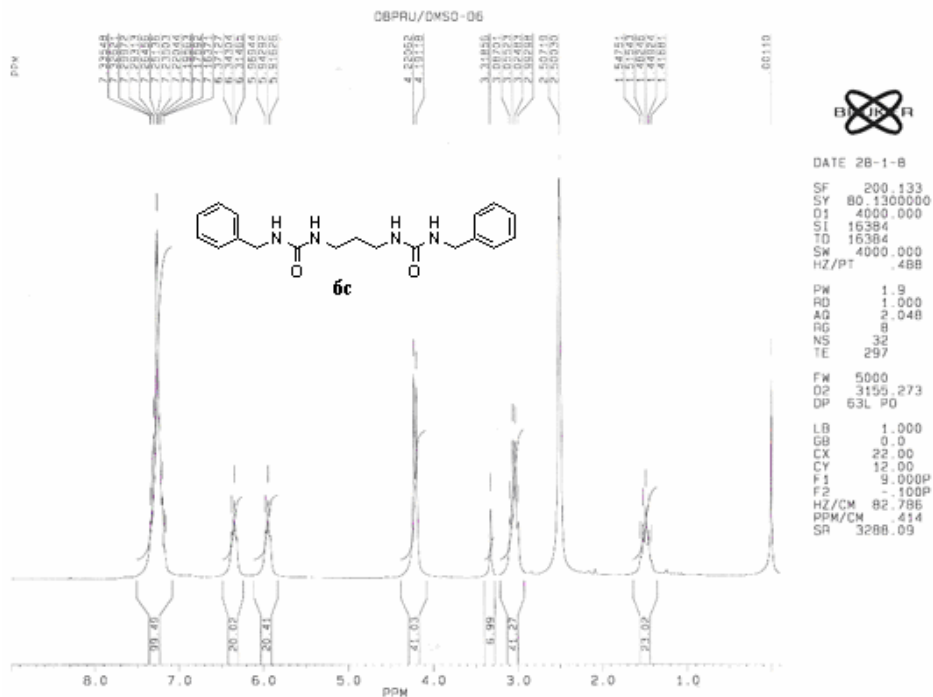


Figura 83. Spectrul ¹H-RMN al compusului **6c**

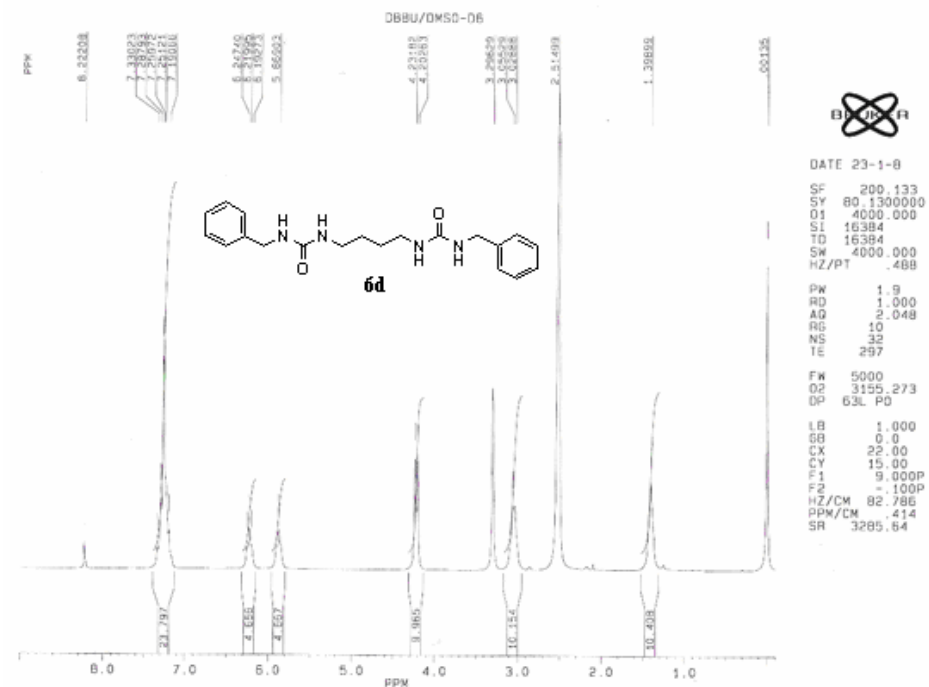


Figura 86. Spectrul ¹H-RMN al compusului 6d

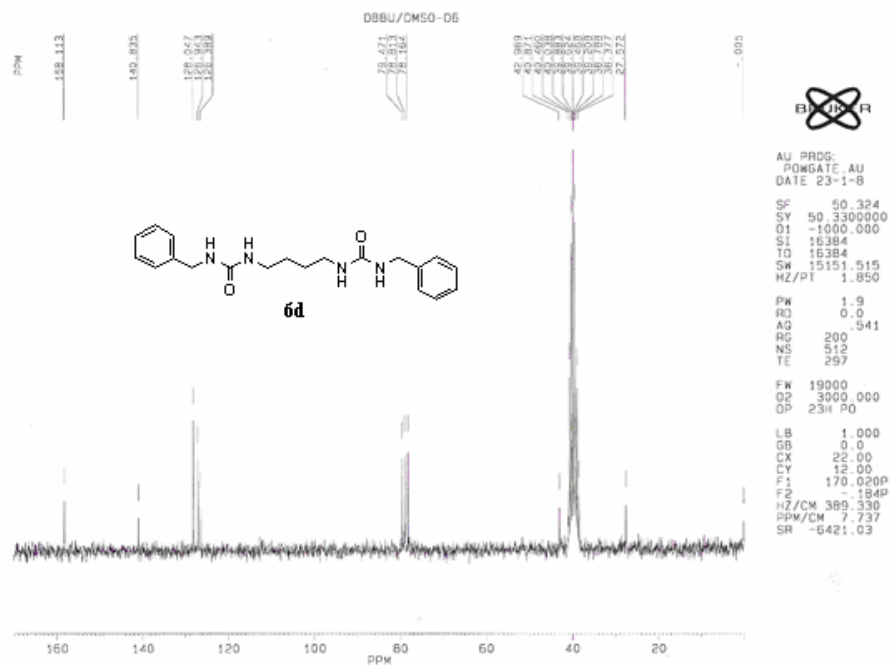


Figura 87. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 6d

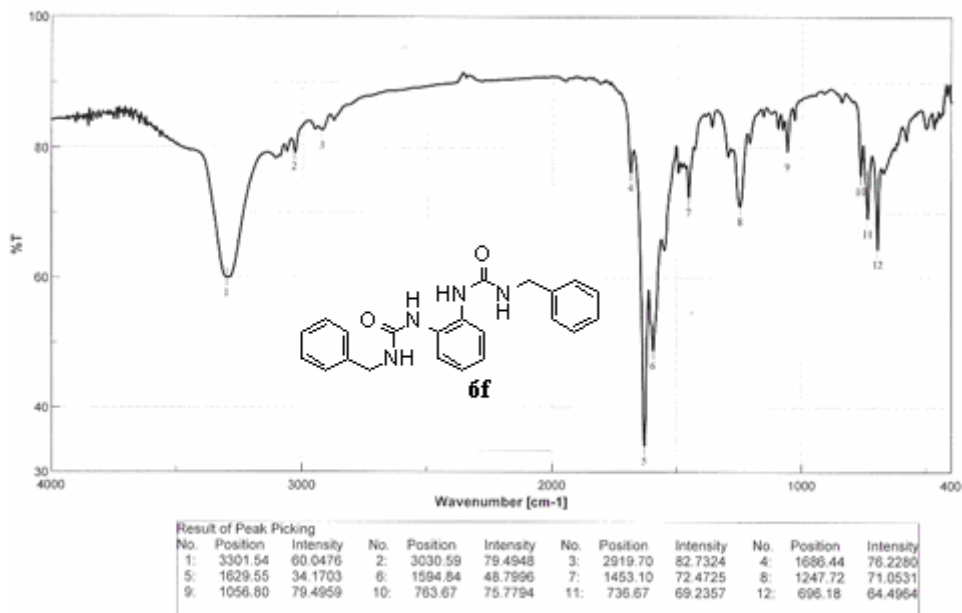


Figura 90. Spectrul IR al compusului **6f**

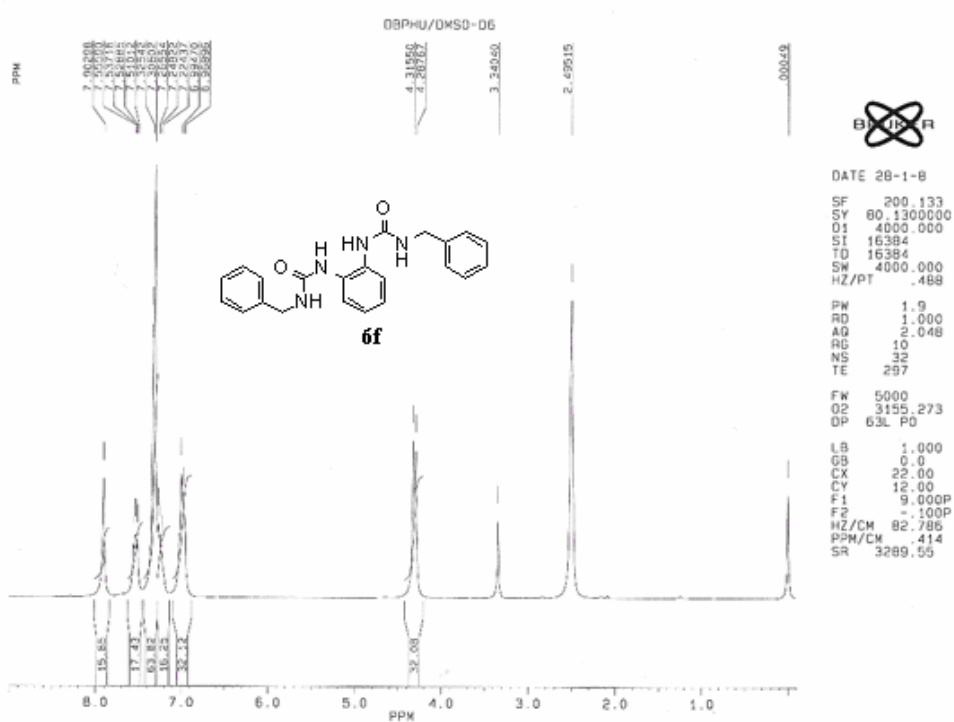
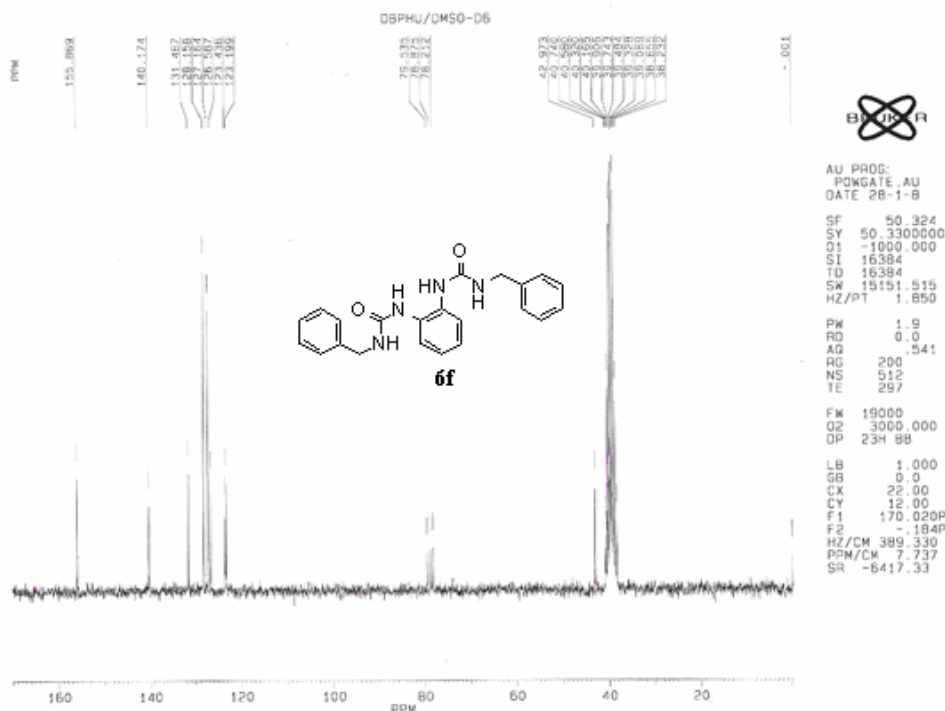
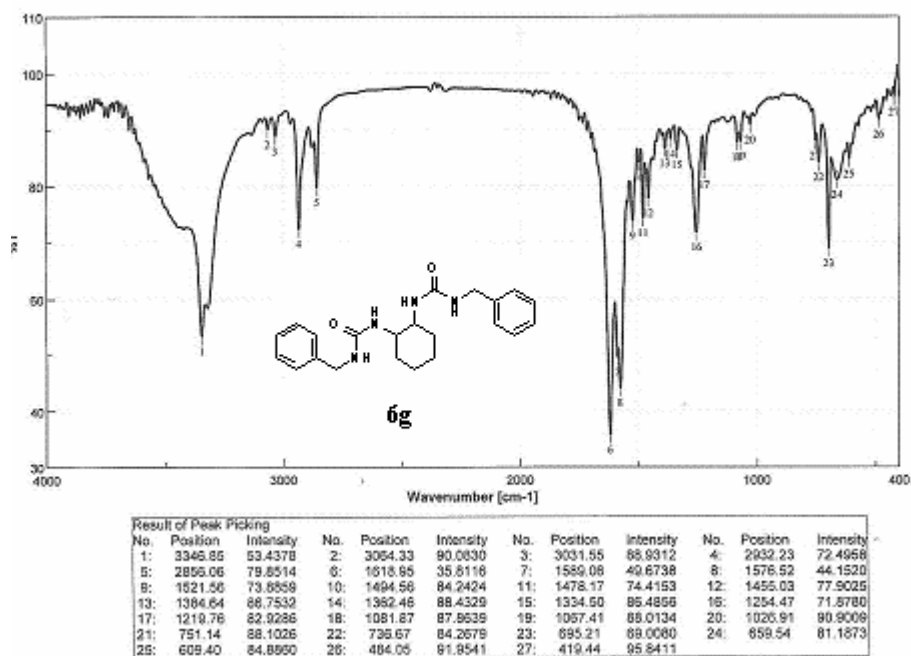


Figura 91. Spectrul ¹H-RMN al compusului **6f**

Figura 92. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului **6f**Figura 93. Spectrul IR al compusului **6g**

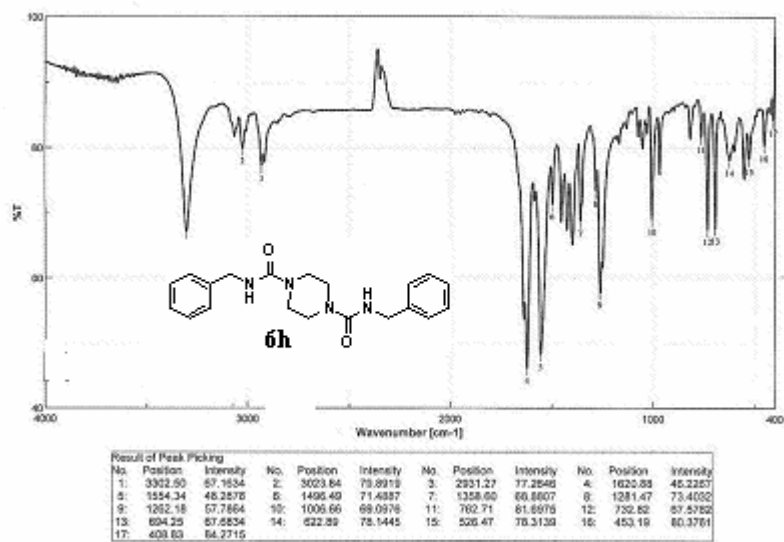
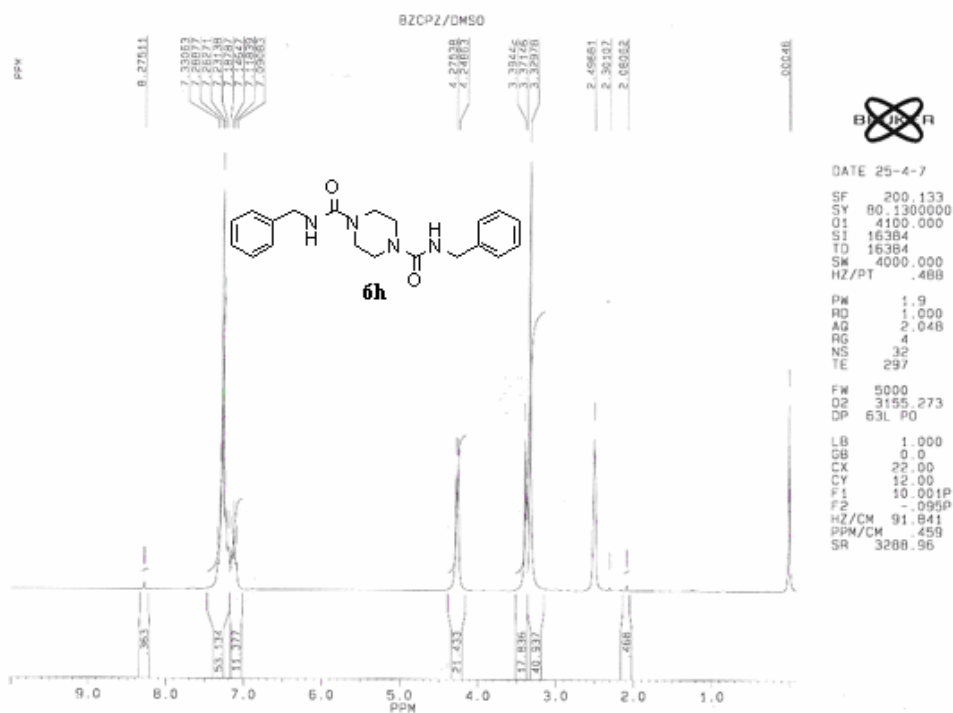


Figura 96. Spectrul IR al compusului 6h

Figura 97. Spectrul ¹H-RMN al compusului 6h

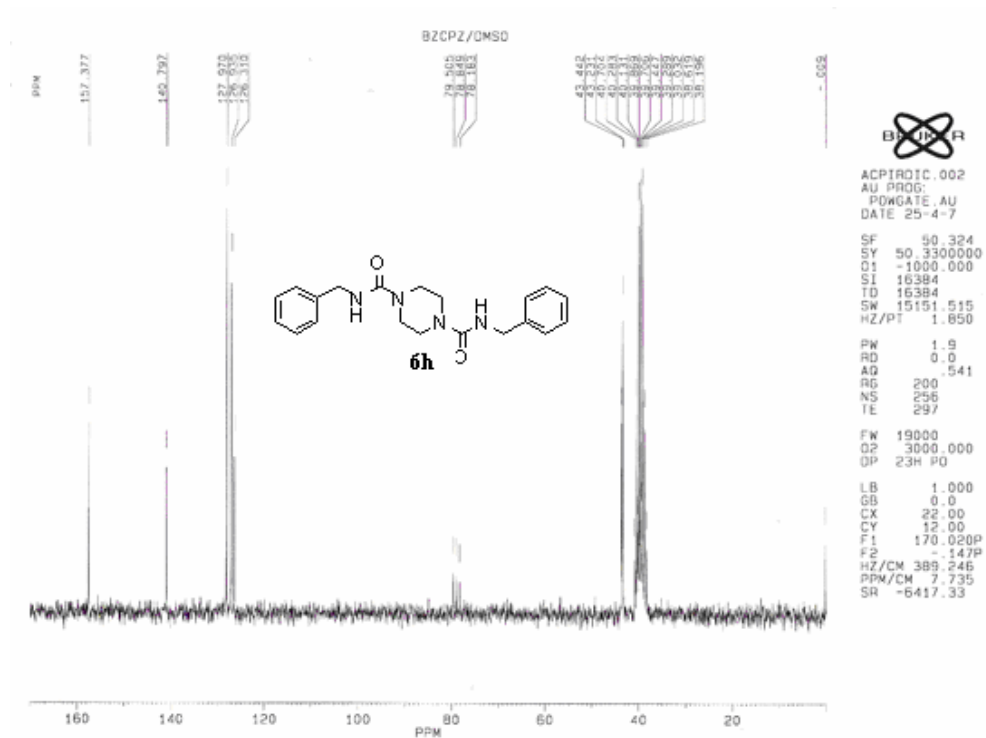


Figura 98. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 6h

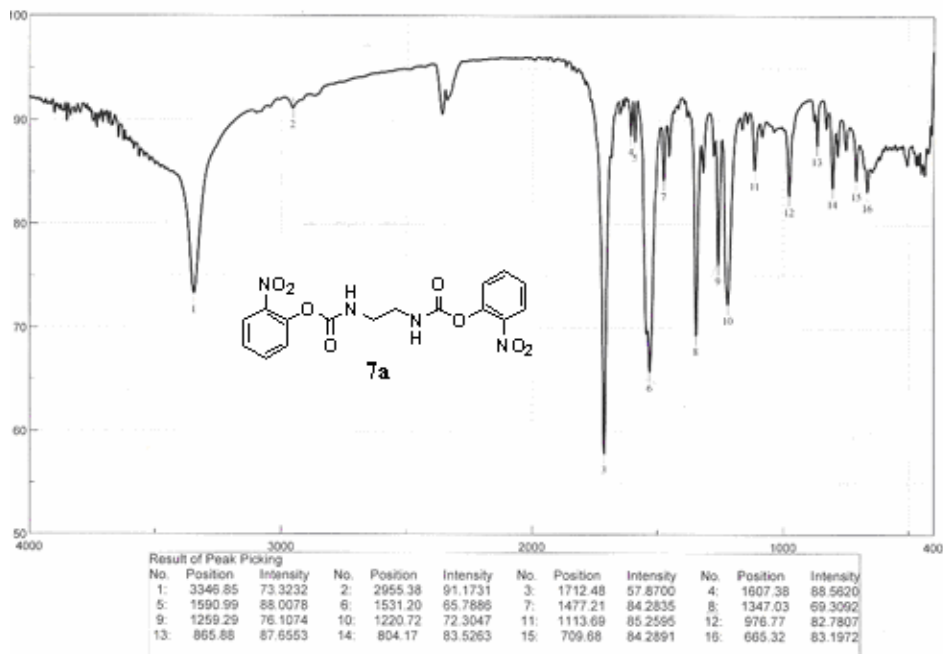


Figura 99. Spectrul IR al compusului 7a

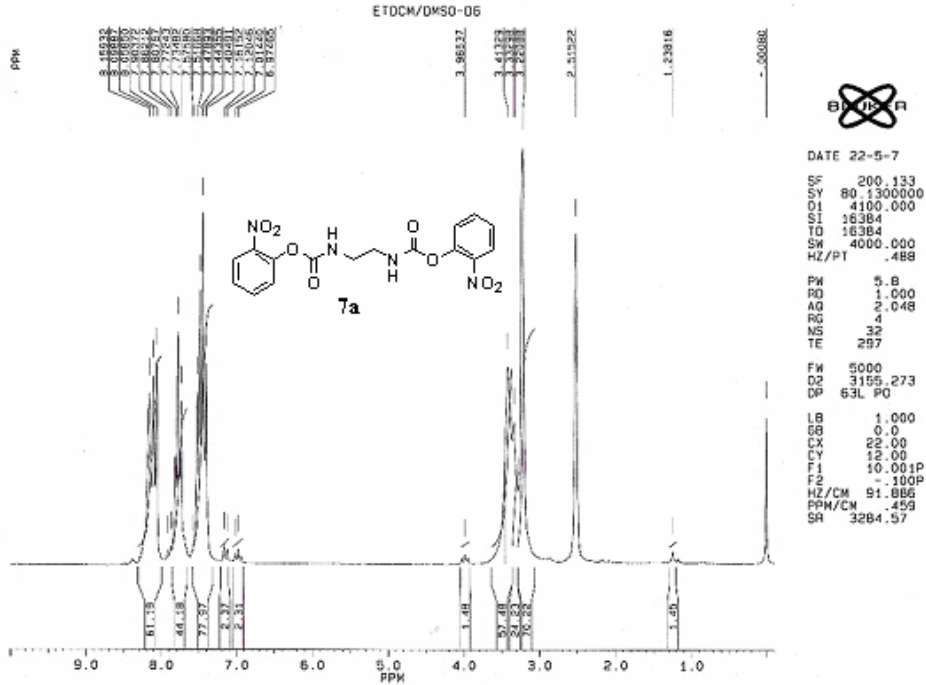


Figura 100. Spectrul ¹H-RMN al compusului **7a**

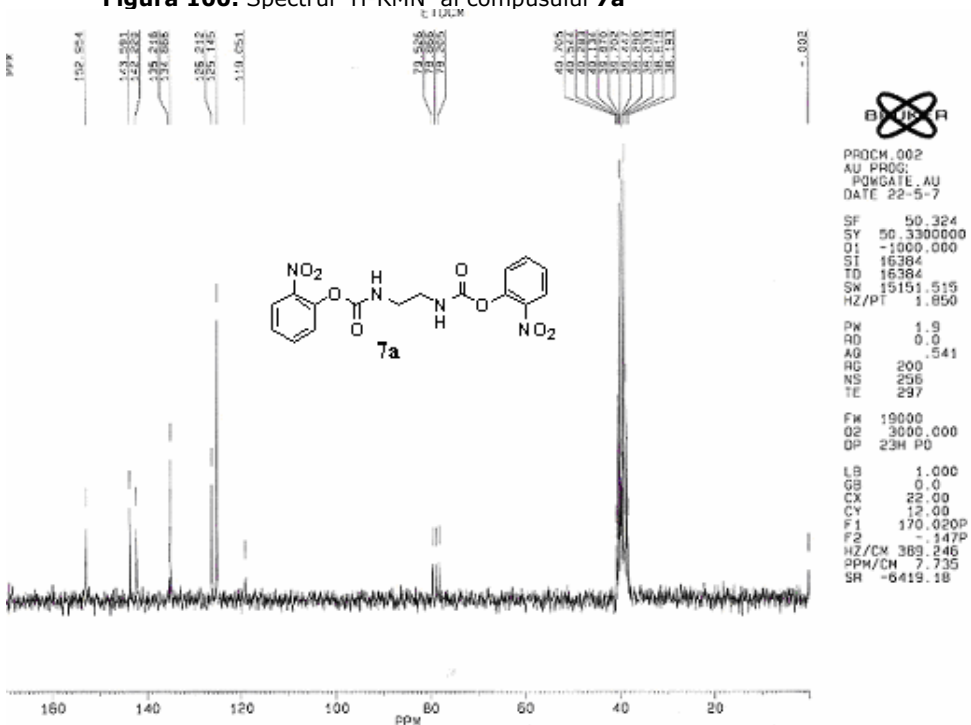


Figura 101. Spectrul ¹³C-RMN al compusului **7a**

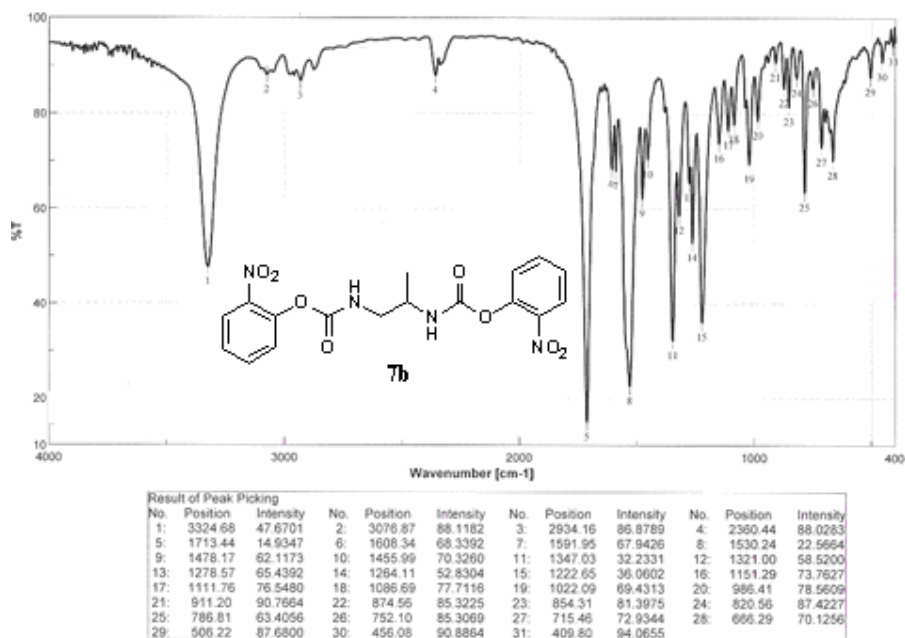


Figura 102. Spectrul IR al compusului 7b

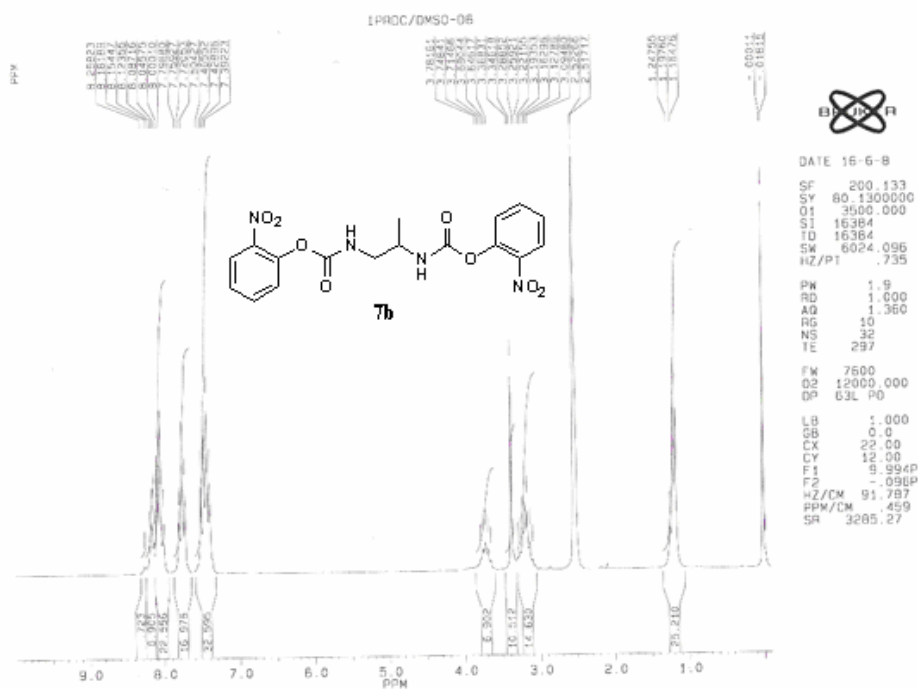


Figura 103. Spectrul ¹H-RMN al compusului 7b

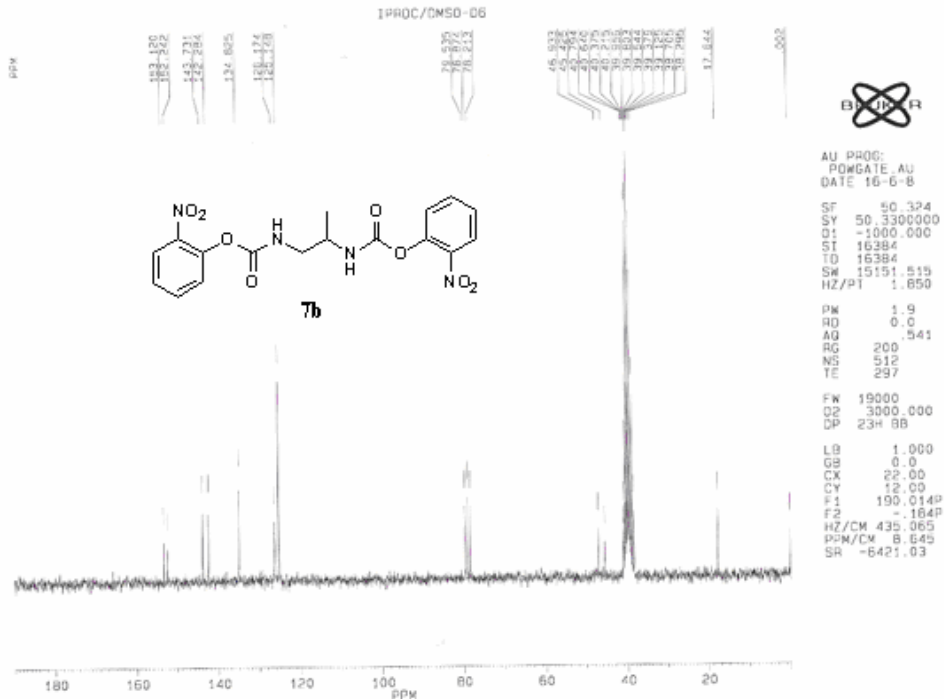


Figura 104. Spectrul ¹³C-RMN al compusului **7b**

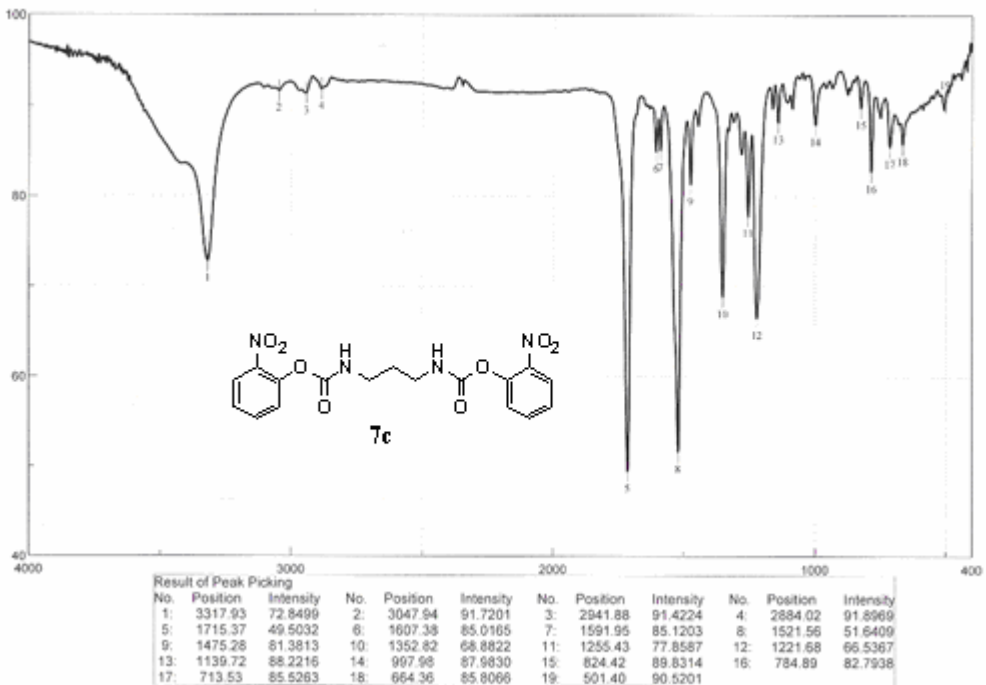


Figura 105. Spectrul IR al compusului **7c**

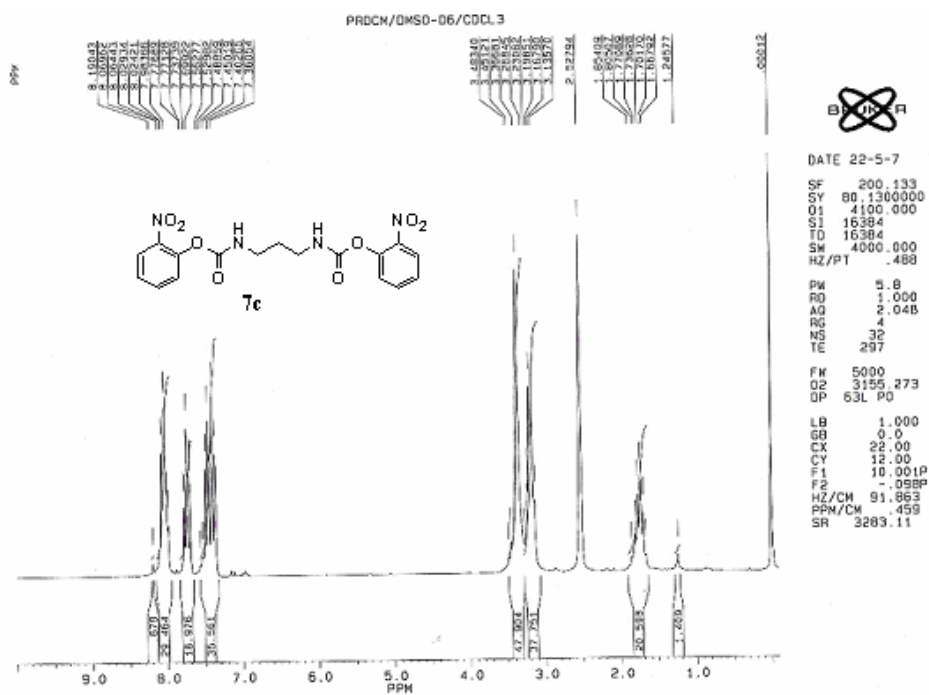


Figura 106. Spectrul ¹H-RMN al compusului 7c

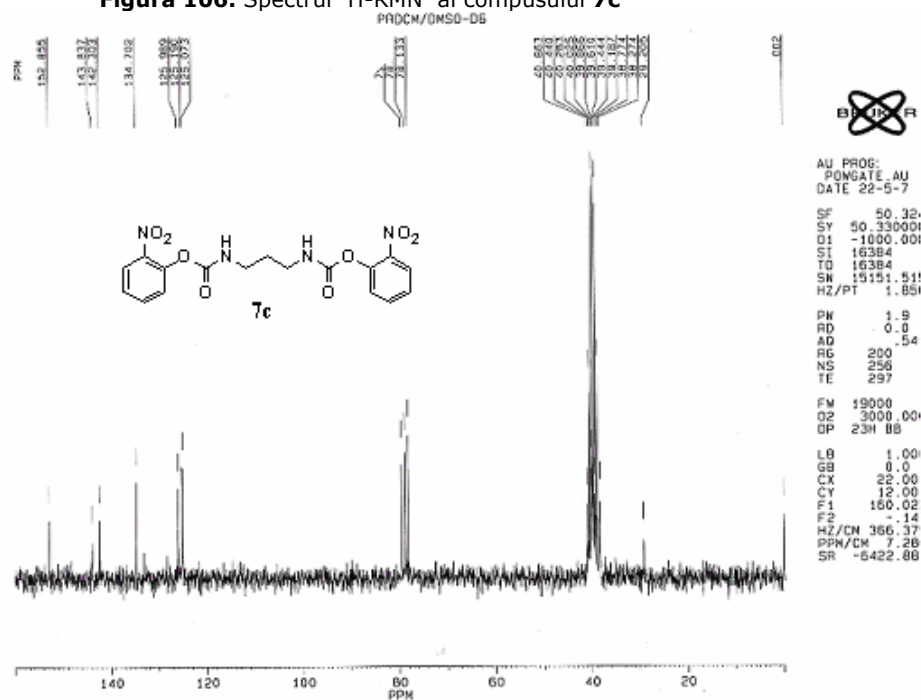


Figura 107. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 7c

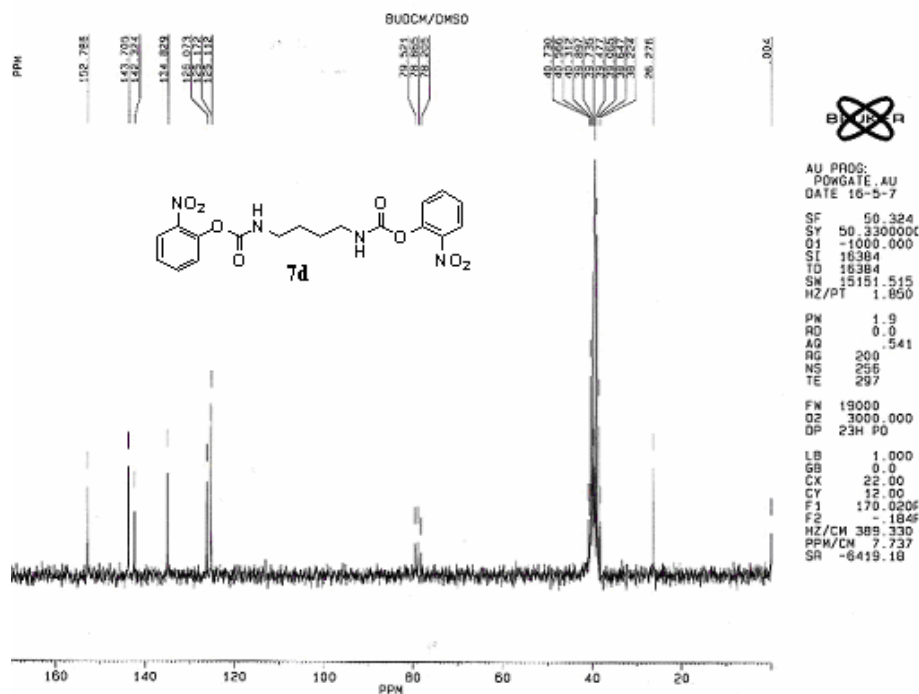


Figura 110. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 7d

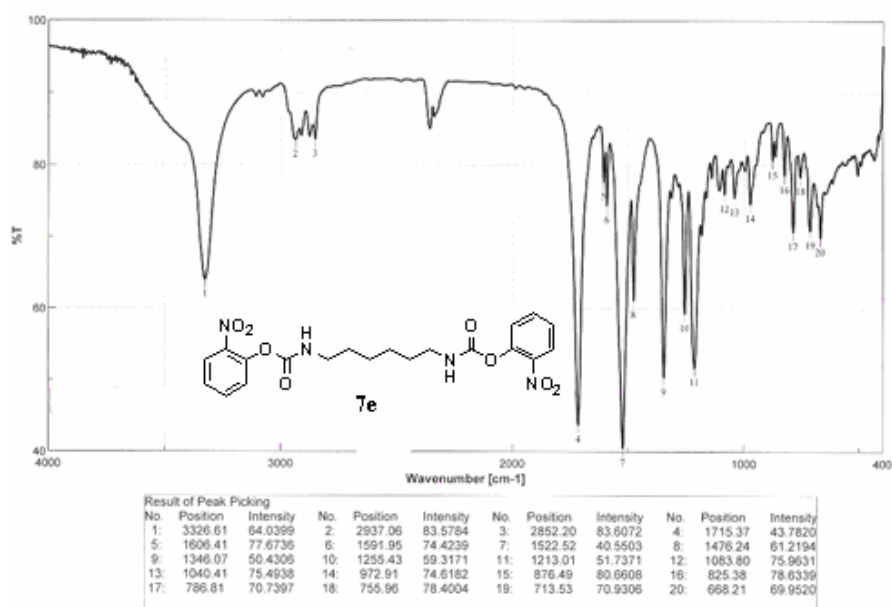


Figura 111. Spectrul IR al compusului 7e

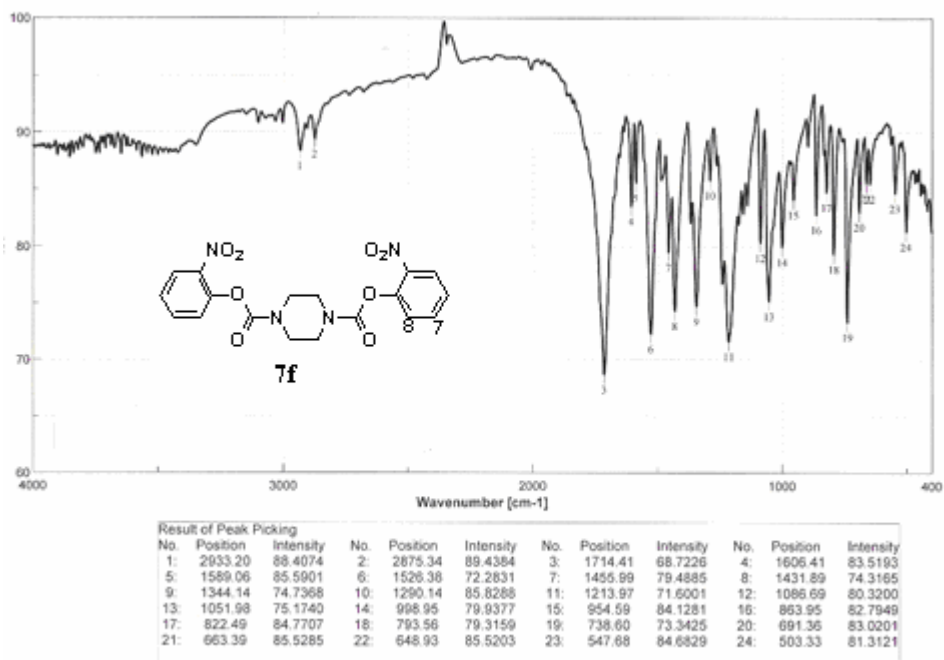


Figura 114. Spectrul IR al compusului **7f**

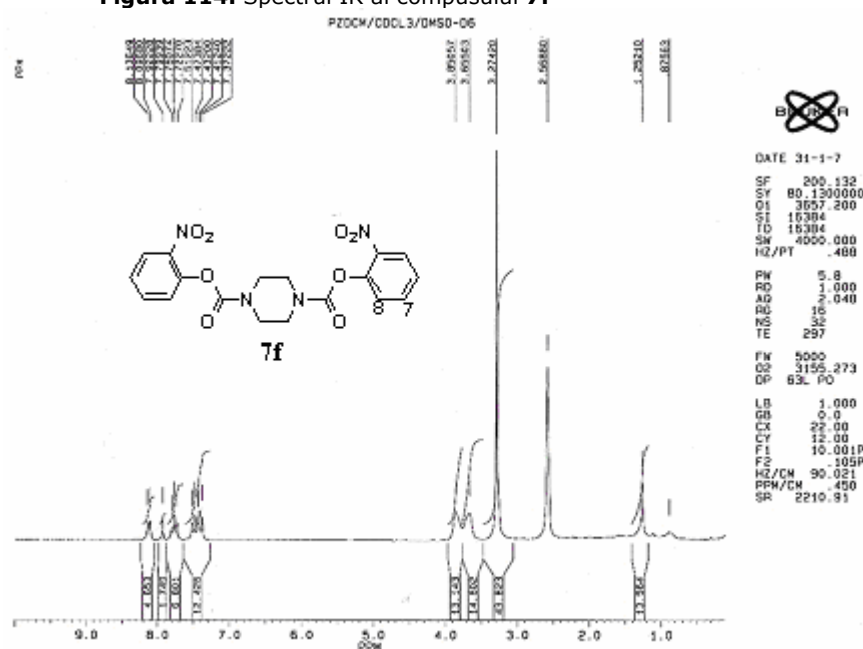


Figura 115. Spectrul ¹H-RMN al compusului **7f**

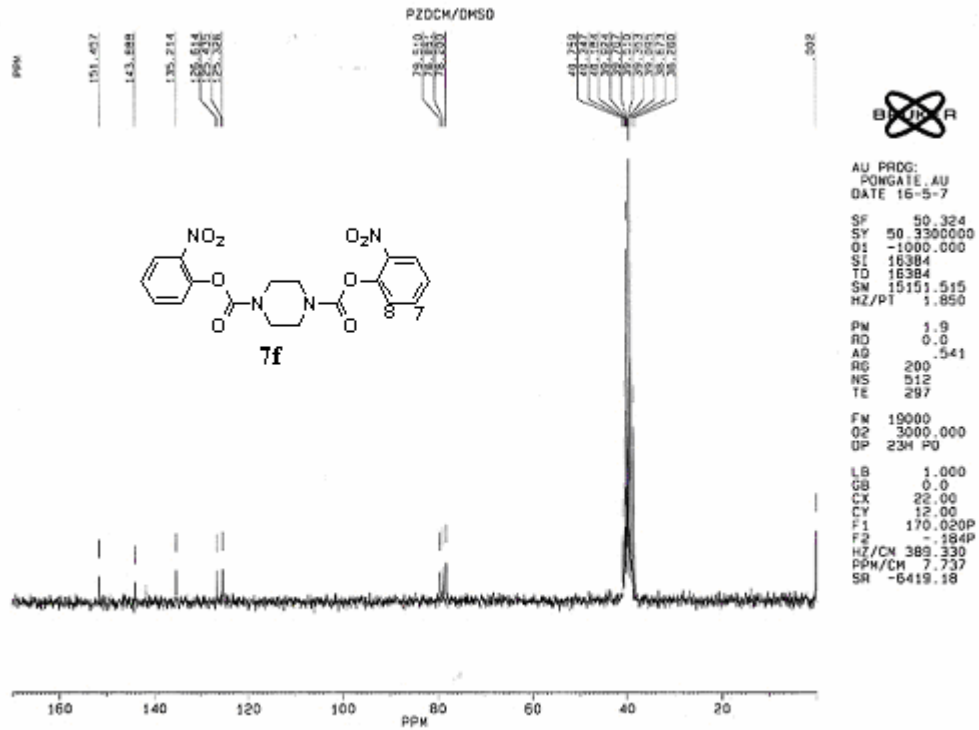
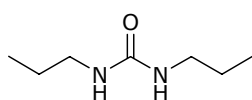


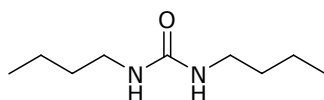
Figura 116. Spectrul ¹³C-RMN al compusului 7f

Lista compușilor sintetizați

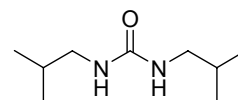
Compuși cunoscuți obținuți printr-o nouă metodă



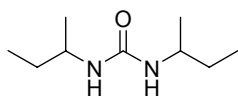
2a



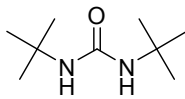
2b



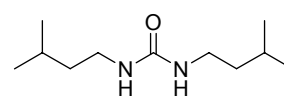
2c



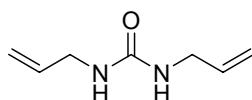
2d



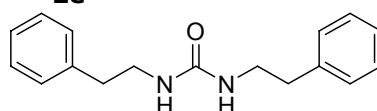
2e



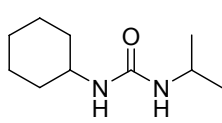
2f



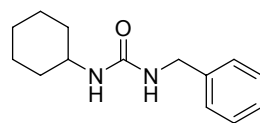
2g



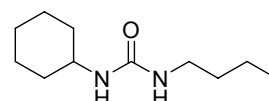
2i



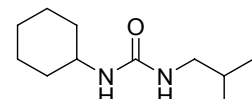
4a



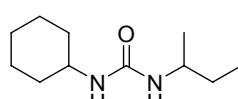
4b



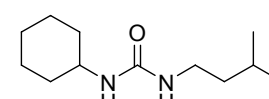
4c



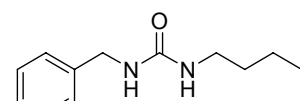
4d



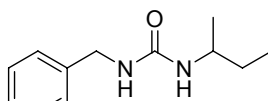
4e



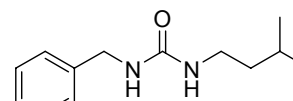
4f



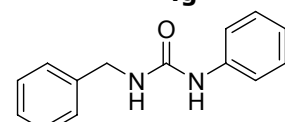
4g



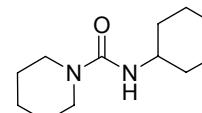
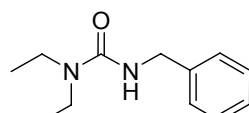
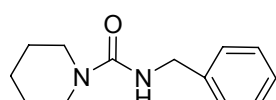
4h

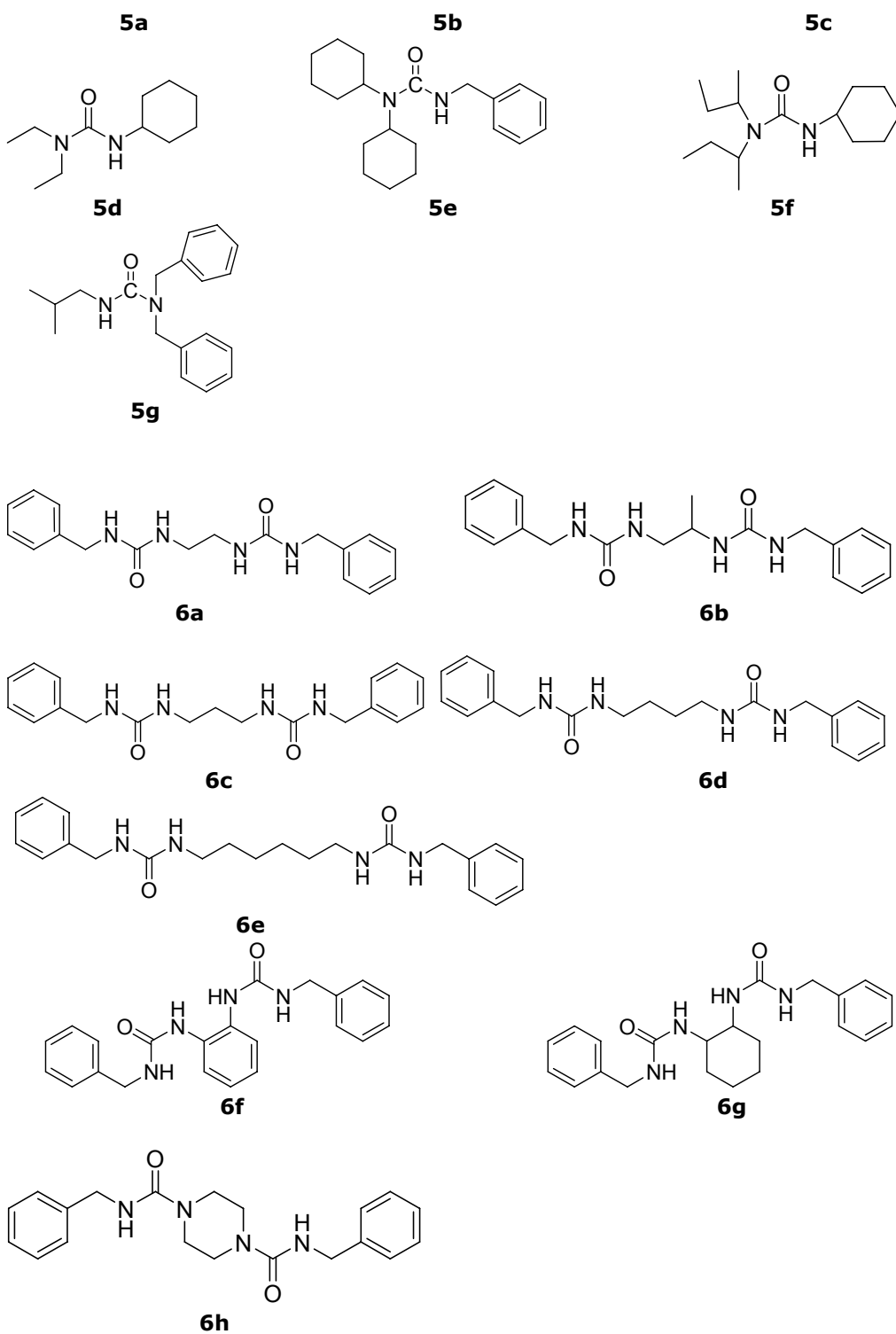


4i

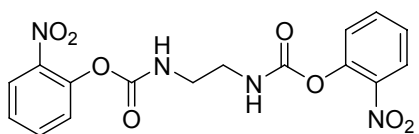
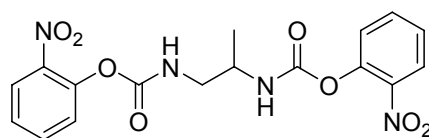
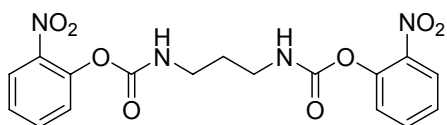
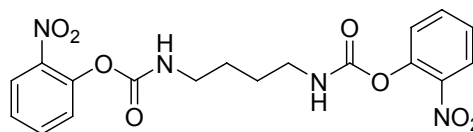
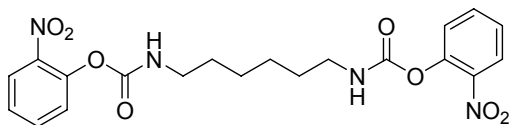
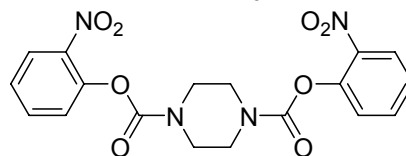


4j





Compuși noi obținuți printr-o nouă metodă

**7a****7b****7c****7d****7e****7f**

Lista de lucrări

Lucrări publicate:

1. Simon, M.; Csunderlik, C.; **Turoczi, M. C.**; Badea, V.; Silaghi, A. "Synthesis of active carbamates and ureas by aminolysis of bis(*o*-nitrophenyl) carbonate" *Chem. Bull. "Politehnica" Univ. (Timișoara)*, **2004**, 49(6), 21.
2. Simon, M.; Csunderlik, C.; Cotarcă, L.; Căproiu, M.T.; Neda, I.; **Turoczi, M. C.**; Volpicelli R. "Synthesis of new active *o*-nitrophenyl carbamates" *Synth. Commun.* **2005**, 35(11), 1471-1479.
3. **Turoczi, M. C.**; Simon, M.; Micle, A.; Biro, E.; Csunderlik, C.; "A new method for aliphatic symmetrical and asymmetrical ureas synthesis" *Proceedings of The 7th Scientific Conference on Technical Sciences, Timisoara*, **2005**, 1-8, ISBN 973-578-195.
4. Nagy, E.; Simon, M.; **Turoczi, M.-C.**; Micle, A; Csunderlik, C. "Synthesis of some aromatic ureas from bis(*o*-nitrophenyl) carbonate and substituted anilines" *Proceedings of The 7th Scientific Conference on Technical Sciences, Timisoara* **2005**, 1-8, ISBN 973-578-195.
5. Simon, M.; Micle, A., **Turoczi, M.C.**; Badea, V.; Csunderlik, C.; "Bis(*o*-nitrophenyl) carbonate, a valid alternative reagent to phosgene in symmetrical *N,N'*-diaryl ureas synthesis" *Rev. Chim.* **2006**, 57(4), 383-6.
6. Simon, M.; **Turoczi, M.C.**; Csunderlik.,C. "A study on the synthesis of trisubstituted ureas using bis(*o*-nitrophenyl) carbonate as carbonylation reagent" *Chem. Bull. "Politehnica" Univ. (Timișoara)*, **2006**, 51, 24-28.
7. **Turoczi, M.C.**; Simon, M.; Csunderlik. C.; "A convenient method for the synthesis of bis-ureas using bis(*o*-nitrophenyl) carbonate as starting material" *Chem. Bull. "Politehnica" Univ. (Timișoara)*, **2007**, 52(66), 1-2, 11-13.
8. Simon, M.; **Turoczi, M.C.**; Răduță, A.M.; Csunderlik, C. "Synthesis of new *N, N'*-bis(*o*-nitrophenoxycarbonyl) diamines", *Chem. Bull. "Politehnica" Univ. (Timișoara)*, **2007**, 52(66), 1-2, 8-10.
9. Szigeti, M.; Tóke, E.R.; Turoczi, M.-C.; Nagy, V.; Szakács, G.; Poppe, L. "Lipase-catalyzed kinetic resolution of 4-aryl- and 4-heteroarylbut-3-en-2-ols" *Arkivok*, **2008**, 54-65.
10. **Turoczi, M.-C.**; Simon, M.; Badea, V.; Csunderlik, C. "Synthesis of bis-ureas from bis(*o*-nitrophenyl) carbonate" *Molecules*, **2008**, 13(12), 3192-3197.

Lucrări comunicate:

1. Simon, M.; Csunderlik, C.; Bucovicean, C.; Deselnicu, C.; **Turoczi, M.-C.** "Synthesis of some new o-nitrophenyl carbamate" *Al XXVII-lea Simpozion Național De Chimie, Octombrie, Rm-Vâlcea, 2002*, ps1-47.
2. **Turoczi, M.C.**; Simon, M.; Micle, A.; Csunderlik, C. "A new method for synthesis of aliphatic symmetrical and unsymmetrical ureas" *Zilele Academice Timișene Ed. A IX-A, Timișoara, 2005*, 107.
3. Nagy, E. Simon, M.; **Turoczi, M.-C.**; Micle, A.; Csunderlik, C.; Synthesis of some aromatic ureas from bis(o-nitrophenyl) carbonate and substituted anilines." *Zilele Academice Timișene Ed. A IX-A, Timișoara, 2005*, 113.
4. **Turoczi, M.C.**; Rai, C.; Simon, M.; Csunderlik, C. "A new method for synthesis of symmetrical and unsymmetrical *N, N'*- disubstituted ureas" *1st European Chemistry Congress, Budapesta, Hungary, 2006*, N-PO-165.
5. Simon, M.; **Turoczi, M.C.**; Micle, A.; Csunderlik, C. "Bis(o-nitrophenyl) carbonate - a new convenient alternative to phosgene in syntesis of *N, N'* -disubstituted ureas" *1st Internationale IUPAC Conference On Green-Sustainable Chemistry, Dresden, Germany, 2006*, I.5-011.
6. **Turoczi, M.C.**; Răduță, A.; Simon, M.; Micle, A. Csunderlik, C. "A study of the reaction of bis(o-nitrophenyl) carbonate with *N, N'*-binucleophiles" *41st IUPAC World Chemistry Congress, Turin, Italy, 2007*, S01P24.

**Titluri recent publicate în colecția „TEZE DE DOCTORAT”
seria 2: Chimie**

1. **Adina-Elena Segneanu** – *Utilizarea carbonaților organici pentru protejarea grupei amino- și activarea grupei carboxil ale aminiacizilor în sinteze de peptide, ISBN 978-973-625-431-4, (2007);*
2. **Marcela-Elena Stoia** – *Contribuții la obținerea de nanomateriale cu proprietăți magnetice, nedispersate și dispersate în matrici anorganice, ISBN 978-973-625-463-5, (2007);*
3. **Cristian Neanu** – *Contribuții la sinteza și studiul unor compuși anorganici ai hidraților de carbon cu potențială activitate biologică, ISBN 978-973-625-519-9, (2007);*
4. **Maria Daniela Șofei** – *Contribuții la studiul reacțiilor de funcționalizare a compușilor heterociclici cu azot, ISBN 978-973-625-552-6, (2007);*
5. **Ariana-Bianca Martău** – *Efecte induse in vivo de cis-platină asupra hemostaziei biochimice a unor metaboliți proteici și a unor biometale la animale de laborator, ISBN 978-973-625-765-0, (2008).*



EDITURA POLITEHNICA

