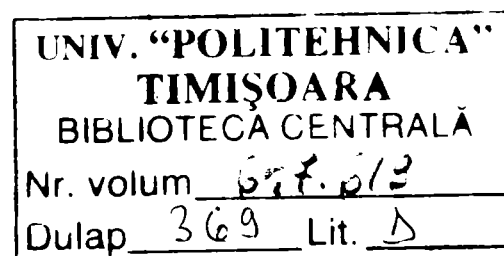


SIMON MONIKA

UTILIZAREA ÎN SINTEZA ORGANICĂ
FINĂ A DERIVAȚILOR FUNCȚIONALI AI
ACIDULUI CARBONIC

TEZA DE DOCTORAT



CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

Prof. Dr. Chim. CAROL CSUNDERLIK

- 2005 -

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

CUPRINS

	Pag
Cuprins	2
Introducere	5
Partea A. Utilizarea în sinteza organică fină a derivaților funcționali ai acidului carbonic	6
Introducere	7
1. Date de literatură	8
1.1. Generalități	8
1.1.1. Esterii acidului carbonic	8
1.1.2. Diesterii acidului carbonic	10
1.2. Metode de obținere	13
1.2.1. Obținerea trifosgenului	13
1.2.2. Obținerea carbonaților	14
1.2.2.1. Tehnica fosgenarii	15
1.2.2.2. Carbonilarea oxidativă	25
1.2.2.3. Obținerea carbonaților din uree su uree substituie	26
1.2.2.4. Obținerea carbonaților din CO ₂	29
1.2.2.5. Utilizarea carbonaților metalici	29
1.2.2.6. Transesterificarea carbonaților organici	30
1.2.3. Concluzii privind obținerea carbonatilor organici	37
1.3. Reacțiile diesterilor acidului carbonic	39
1.3.1. Reacții cu nucleofili cu oxigen	39
1.3.1.1. Reacții de hidroliză	39
1.3.1.2. Reacții cu alcooli	40
1.3.1.3. Reacții la grupe carboxil	40
1.3.1.4. Reacții cu anhidride	49
1.3.1.5. Reacții cu amide	49
1.3.1.6. Reacții cu oxime	50
1.3.2. Reacții cu nucleofili cu azot	51
1.3.2.1. Reacții cu amine	51
1.3.2.2. N-protejări ale aminoacizilor	64
1.3.3. Reacții cu N,O-binucleofili	67
1.3.3.1. Reacții cu aminoalcooli	67
1.3.3.1. Reacții cu aminoacizi	69
1.3.4. Concluzii privind reactivitatea diesterilor acidului carbonic	70
2. Contribuții personale	72
2.1. Studii teoretice de conformație și reactivitate în clasa diesterilor acidului carbonic	72
2.1.1. Introducere	72
2.1.2. Studiul conformațiilor	75
2.1.3. Studiul reactivității	82
2.1.4. Concluzii	82
2.2. Obținerea <i>bis</i> (mononitrofenil)carbonaților	83
2.2.1. Introducere	83
2.2.2. Studiul obținerii <i>bis</i> (<i>p</i> -nitrofenil)carbonatului	83
2.2.3. Sinteza și caracterizarea <i>bis</i> (<i>p</i> -nitrofenil)carbonatului	88
2.2.4. Sinteza și caracterizarea <i>bis</i> (<i>o</i> - și <i>m</i> -nitrofenil)carbonaților	91
2.2.5. Concluzii	92
2.3. Studiul obținerii di-2-piridilcarbonatului	93
2.3.1. Introducere	93

2.3.2. Studiul reacției de obținere a di-2-piridilcarbonatului	94
2.3.3. Concluzii	97
2.4. Obținerea și caracterizarea <i>N,N'</i> -disuccinimidilcarbonatului și <i>N,N'</i> -difalimidilcarbonatului	98
2.4.1. Introducere	98
2.4.2. Obținerea și caracterizarea <i>N,N'</i> -disuccinimidilcarbonatului	98
2.4.3. Studiul obținerii <i>N,N'</i> -difalimidilcarbonatului	100
2.4.4. Concluzii	104
2.5. Reactivitatea <i>bis</i> (mononitrofenil)carbonaților	105
2.5.1. Introducere	105
2.5.2. Reacții cu amine	105
2.5.3. Hidroliza bazică	108
2.5.4. Concluzii	110
2.6. Utilizarea <i>bis</i> (<i>o</i> -nitrofenil)carbonatului în sinteze de carbamați și uree	111
2.6.1. Introducere	111
2.6.2. Sinteze de <i>o</i> -nitrofenilcarbamați	111
2.6.3. Analiza prin spectroscopie de IR și difracție de raze X a structurii unor carbamați	114
2.6.4. Studiul reacției <i>bis</i> (<i>o</i> -nitrofenil)carbonatului cu anilina	122
2.6.5. Studiul stabilității termice a unor <i>N</i> -alchil-nitrofenilcarbamați.	124
2.6.6. Obținerea de <i>N,N'</i> -dialchiluree	128
2.6.7. Concluzii	128
2.7. Studiul descompunerii difosgenului și trifosgenului în fosgen	130
2.7.1. Introducere	130
2.7.2. Studiul descompunerii trifosgenului și difosgenului în fosgen în prezența catalitică a unor halogenuri de tetraalchilamoniu și fosfoniu	131
2.7.3. Concluzii	138
Partea B. Reacții de tip Mannich enantio-și diastereoselective ale <i>N,N'</i>-dialchilhidrazonelor cu sililacetali de cetenă	139
Introducere	140
1. Studii de literatură	141
1.1. Adiții de sililacetali de cetenă la imine	141
1.2. Adiții de sililacetali de cetenă chirali la imine	141
1.3. Adiții de sililacetali de cetenă la imine la imine chirale	142
1.4. Adiții de sililacetali de cetenă la <i>N,N'</i> -dialchilhidrazone în prezență de catalizatori chirali	143
1.5. Adiții de sililacetali de cetenă la <i>N,N'</i> -dialchilhidrazone chirale	145
2. Contribuții personale	148
2.1. Introducere	148
2.2. Adiția sililacetalului de cetenă la hidrazone derivate de la diverse aldehide	148
2.3. Adiția 1-(<i>tert</i> -butil-dimetilsiloxi)-1-metoxietenei la hidrazona derivată de la propanal	153
2.4. Adiția 1-(trimetilsiloxi)-1- <i>tert</i> -butiltioetenei la hidrazone derivate de la diverse aldehide	154
2.5. Adiția 1-(trimetilsiloxi)-1-etiltiopropenei la hidrazone derivate de la diverse aldehide	156
2.6. Încercări de scindare a legăturii N-N	158
2.6.1. Încercări de protejare a grupei NH și scindare oxidativă a legăturii N-N	159
2.6.2. Încercări de ciclizare la β -lactamă și scindare oxidativă a legăturii N-N	161
2.6.3. Încercări de scindare reductivă a legăturii N-N	162
2.7. Concluzii	163
3. Partea experimentală	165
3.1. Generalități	165

3.A. Utilizarea în sinteza organică fină a derivaților funcționali ai acidului carbonic	167
3.A.1. Studii teoretice de conformație și reactivitate în clasa diesterilor acidului carbonic	167
3.A.2. Obținerea <i>bis</i> (mononitrofenil)carbonaților	167
3.A.3. Studiul obținerii di-2-piridilcarbonatului	170
3.A.4. Obținerea și caracterizarea N,N'-disuccinimidilcarbonatului și N,N'-difalimidilcarbonatului	171
3.A.5. Reactivitatea <i>bis</i> (mononitrofenil)carbonaților	173
3.A.6. Utilizarea <i>bis</i> (<i>o</i> -nitrofenil)carbonatului în sinteze de carbamați și uree	174
3.A.6.1. Sinteze de <i>o</i> -nitrofenilcarbamați	174
3.A.6.2. Analiza unor carbamați prin spectroscopie de IR	181
3.A.6.3. Studiul reacției <i>bis</i> (<i>o</i> -nitrofenil)carbonatului cu anilina	181
3.A.6.4. Studiul stabilității termice a unor nitrofenilcarbamați	182
3.A.6.5. Obținerea de N,N'-dialchiluree	182
3.A.7. Studiul descompunerii difosgenului și trifosgenului în fosgen	184
3.B. Reacții de tip Mannich enantio-și diastereoselective ale N,N'-dialchilhidrazonelor cu sililacetalii de cetenă	186
3.B.1. Adiția sililacetalilor de cetenă 2, 13, 15, 19 la hidrazonile de piperidină derivată de la diverse aldehide 1f, 4, 6, 7, 9, 11.	186
3.B.2. Încercări de scindare a legăturii N-N	195
3.B.2.1. Determinarea stereochemiei. Sinteza alcoolului 25.	195
3.B.2.2. Scindarea legăturii N-N. Sinteza esterului metilic al acidului (S)- 3-amino-2,2,5-trimetilhexanoic	196
4. Concluzii finale	198
Abrevieri	202
Bibliografie	203
Anexa A	
Anexa B	
Lista compuși sintetizați	

INTRODUCERE

Teza este împărțită în două părți: prima parte, care este mai vastă și care dă și titlul tezei, se referă la domeniul derivaților funcționali ai acidului carbonic, iar în cea de a doua parte este vorba de adiții nucleofile la hidrazone chirale.

Derivații funcționali ai acidului carbonic constituie un domeniu tradițional al cercetării științifice fundamentale și aplicative al catedrei de Chimie Organică a Facultății de Chimie Industrială și Ingineria mediului din Timișoara, fiind inițiată de **Prof. George Ostrogovich** și continuată de discipolii și urmașii lui. Deși este un domeniu cu tradiție, derivații funcționali ai acidului carbonic ascund încă multe aspecte interesante care merită să fie studiate mai ales în ce privește găsirea de înlocuitori ai fosgenului, care în ciuda toxicității ridicate, este considerat o “mină de aur pentru laborator și industrie”. Lucrarea de doctorat abordează câteva aspecte mai puțin studiate în domeniul diesterilor acidului carbonic cu reactivitate mărită (numiți “activi”) care pot fi utilizați ca înlocuitori ai fosgenului, subiect de interes, în special, în industria farmaceutică și la obținerea de produse agrochimice.

Partea a doua a tezei a apărut ulterior, ca urmare a beneficierii de un stagiul doctoral de un an cu o bursă Marie Curie la Universidad de Sevilla, Spania unde am lucrat sub conducerea **Prof. Rosario Fernández Fernández** la tema: “Reacții de tip Mannich enantio- și diastereoselective ale N,N-dialchilhidrazonelor cu sililacetali de cetenă”. Aceste reacții prezintă importanță în sinteza organică asimetrică, la obținere de β -aminoesteri, intermediari utilizați în sinteze de compuși biologici, cum sunt β -aminoacizii sau β -lactamele.

Aș dori să mulțumesc Ministerului Educației și Invățământului pentru granturile obținute prin CNCSIS (Grant D 19 din perioada 1998-2002 cu Banca Mondială pentru studii de master și doctorat și Grant AT din perioada 2001-2003 pentru tineri cercetători).

Mulțumesc Uniunii Europene pentru suportul financiar acordat prin bursa Marie Curie pentru un stagiul doctoral de un an în perioada 2003-2004, la Universidad de Sevilla, Spania.

PARTEA A

UTILIZAREA ÎN SINTEZA ORGANICĂ FINĂ A DERIVAȚILOR FUNCȚIONALI AI ACIDULUI CARBONIC

INTRODUCERE

Protejarea mediului înconjurător este o problemă principală, care se pune în industria chimică. Dezvoltarea cercetării în vederea sintetizării reactivilor cu toxicitate scăzută constituie preocuparea multor oameni de știință.

Carbonații organici sau diesterii acidului carbonic prezintă tot mai mare interes în chimia organică datorită toxicității lor scăzute. Dimetilcarbonatul este deja un reactiv cunoscut utilizat în sinteză atât ca agent de metilare cât și ca sursă de carbonil. Totuși reactivitatea lui scăzută determină utilizarea unor condiții mai energice.

Se încercă mereu înlocuirea fosgenului cu diverși reactivi capabili de a participa la reacțiile acestuia cu cât mai bună fidelitate. Una dintre direcțiile de cercetare s-a îndreptat și spre domeniul esterilor acidului carbonic. Astfel, s-au găsit diverși carbonați cu reactivitate mărită, care s-au dovedit eficienți în multe din reacțiile fosgenului.

Folosiți în sinteze de alți carbonați, policarbonați, carbamați, uree, oxazolidone, chiar izocianați, cloroformiați și fluoroformiați precum și la activarea acizilor carboxilici, diesterii acidului carbonic au devenit utili atât la prepararea intermediarilor pentru sintezele multor compuși organici datorită reactivității lor ridicate, dar mai ales în sinteza peptidelor. Astfel, diverși carbonați nesimetrice conținând o grupă nucleofugă și una voluminoasă sunt utilizați la protejarea grupării aminice din aminoacizi și peptide, iar carbonați cu reactivitate mărită se folosesc des la activarea a grupei carboxil a aminoacidului.

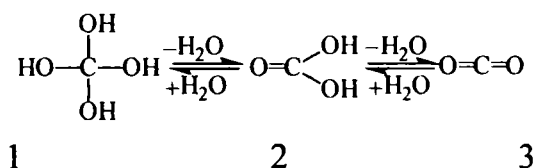
Aceasta lucrare încearcă să scoată în evidență valoarea chimică a unor diesteri ai acidului carbonic, în special a celor care s-au dovedit reactivi, aducând contribuții atât în ce privește obținerea și structura lor, dar mai ales în ce privește reactivitatea lor.

1. DATE DE LITERATURĂ

1. 1. GENERALITĂȚI

1.1.1. ESTERII ACIDULUI CARBONIC

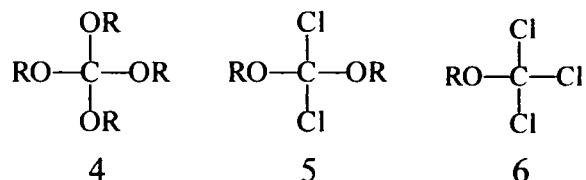
Derivații acidului carbonic sunt combinații organice conținând o grupă funcțională tetravalentă constituită dintr-un atom de carbon și patru heteroatomi legați pe acesta, sau rezultă prin eliminarea unei molecule dintr-un astfel de sistem. În consecință, derivații funcționali pornesc de la acidul ortocarbonic (1) (ipotetic!), acidul carbonic (2) sau dioxidul de carbon (3).¹ (Schema 1.)



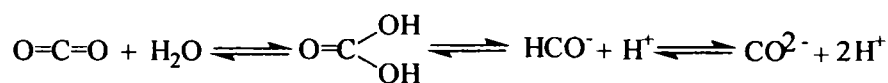
Schema 1

Dintre derivații acestor combinații cu grupe funcționale tetravalente se desprind esterii. Aceștia pot fi clasificați în funcție de coordinația atomului de carbon conform schemei prezentate:

1) Esteri cu atom de carbon tetracoordinat - esterii ai acidului ortocarbonic. Acidul ortocarbonic nu există ca atare, dar se cunosc esterii ai acestuia cum sunt ortocarbonatul de alchil (tetraalcoximetan) (4), diclorodialcoximetan (5) și tricloralcoximetan (6).



2) Esteri cu atom de carbon tricoordinat - esterii ai acidului carbonic. Acidul carbonic, H_2CO_3 , nu poate fi izolat în stare pură; el există în soluția apoasă de dioxid de carbon în echilibru cu CO_2 și ionii de bicarbonat și carbonat.² (Schema 2.)



Schema 2.

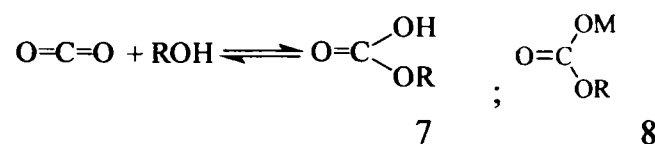
Acidul carbonic formează săruri (bicarbonați și carbonați) cu caracterul chimic al substanțelor anorganice și derivați funcționali covalenți cu caracterul chimic al substanțelor organice.²

Esterii acidului carbonic se pot clasifica în două categorii:

a) Monoesterii ai acidului carbonic

b) Diesterii ai acidului carbonic

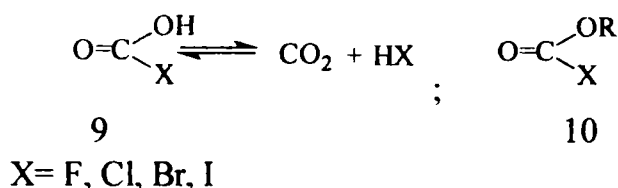
a) Monoesterii acidului carbonic cunoscuți sub denumirea de acizi hemicarbonici (7) se pot forma prin reacția unui alcool cu CO_2 , dar fiind instabili și neizolabili se descompun în materiile prime din care au fost obținuți. (Schema 3.) Sunt stabili și se pot izola, însă, sub formă de săruri cu metale (M)(8).³



Schema 3.

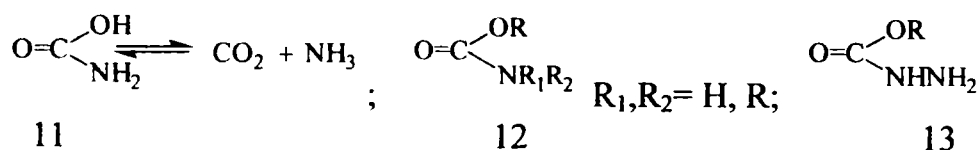
Monoesterii se împart în funcție de heteroatomul care se leagă de carbonul central, înlocuind grupa OH în:

-Halogenoformiați - esteri ai acizilor haloformici (10). Acizii haloformici (9) sunt, de asemenea, instabili descompunându-se în CO₂ și HX, (Schema 4.) dar esterii acestora (10) sunt, însă, mult utilizați în sinteza organică.



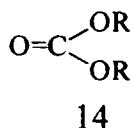
Schema 4.

- Carbamați - esteri ai acidului carbamic Acidul carbamic (11) nu este cunoscut în stare liberă datorită tendinței lui foarte mari de a se descompune în CO₂ și NH₃. (Schema 5.) Carbamații, însă, există fie nealchilați la azot, fie mono-N-alchilați sau di-N-alchilați (12). Se cunosc și esteri ai acidului carbazic (13).



Schema 5.

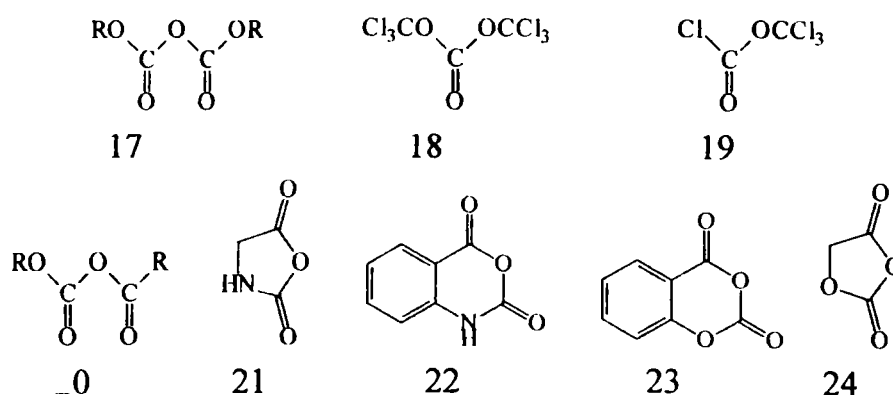
b) Diesterii acidului carbonic (14) denumiți și carbonați organici vor fi tratați pe larg în cele ce urmează.



3) Esteri cu atom de carbon dicoordinat – esteri ai acidului cianic (15) și izocianic (16)



Se cunosc și anhidride simetrice sau mixte între acizii menționați sau cu acizii carboxilici. Astfel percarbonatul (17) este anhidrida dintre doi acizi hemicarbonici, bis(triclorometil) carbonatul (18) este anhidrida provenită formal din doi moli de triclorometanol și un mol de acid carbonic, cloroformiatul de triclorometil (19) provine formal prin eliminarea unei molecule de apă între triclorometanol și acid cloroformic. Dintre anhidridele mixte cu acizi carboxilici se pot aminti anhidrida acidului hemicarbonic cu acidul carboxilic (20), oxazolidindionele (21), benzoxazindionele (22), benzodioxandione (23) și dioxolandione (24).



1.1.2. DIESTERII ACIDULUI CARBONIC - CARBONAȚII ORGANICI

1.1.2.1. Definiție.

Carbonații organici sunt derivați funcționali ai acidului carbonic, care conțin în molecula lor un atom de carbon central tricoordinat și care se obțin prin eliminarea formală a două molecule de apă între acidul carbonic și alți doi compuși hidroxilici. Se mai numesc diesteri ai acidului carbonic

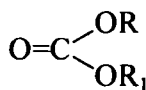
1.1.2.2. Clasificare

Carbonații organici se pot clasifica în funcție de:

1) Simetria moleculei în:

- carbonați simetrici: $R=R_1$

- carbonați nesimetrici: $R \neq R_1$



2) Natura radicalului în:

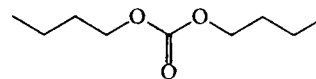
- alifatici: R, R_1 -alchil

- aromatici: R, R_1 -aril

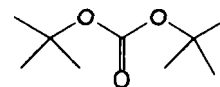
- funcționali: $R, R_1 = -N<R, -CR=N-R, CX_3$

Carbonații alifatici pot fi:

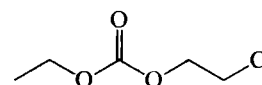
- saturați - aciclici - liniari. ex. Di-*n*-butilcarbonatul



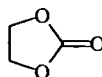
- ramificați. ex. Di-*terț*-butilcarbonatul



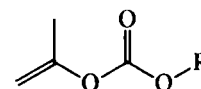
- substituiți. ex 1-Cloroetil-etilcarbonatul



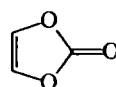
- saturați - ciclici. ex. Etilencarbonatul



- nesaturați - aliciclici - Izopropenil-alchilcarbonatul

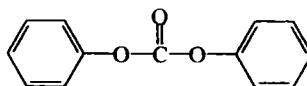


- nesaturați - ciclici. ex. Vinilencarbonatul

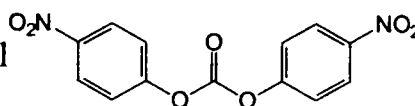


Carbonații aromatici pot fi:

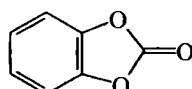
- simplii. ex Difenilcarbonatul



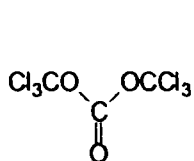
- substituiți. ex. *Bis*(*p*-nitrofenil)carbonatul



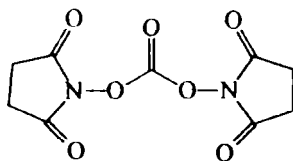
- ciclici. ex. *o*-Fenilencarbonatul



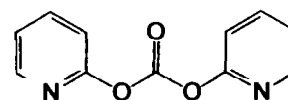
Carbonații funcționali ex.



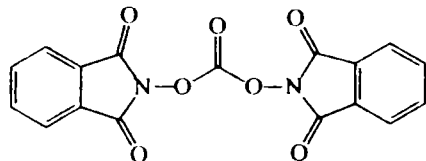
Bis(triclorometil)carbontul



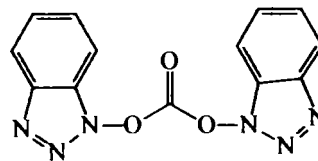
N,N'-Disuccinimidilcarbonatul



Di-2-piridilcarbonatul



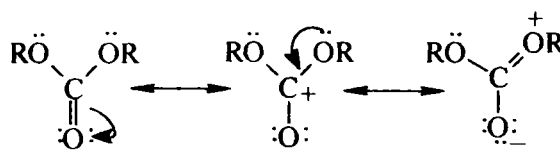
Difitalimidilcarbonatul



1,1'-(Carbonildioxi)dibenzotriazol

1.1.2.3. Structură

Datorită faptului ca atomul de carbon central este tricoordinat, acesta prezintă o hibridizare sp^2 , legându-se de un atom de oxigen printr-o legătură dublă rezultată prin întrepătrunderea electronilor hibridizați precum și a electronilor p de la atomul de carbon și oxigen, iar prin legături covalente simple de alți doi oxigeni, care la rândul lor sunt legați de diferiți radicali organici. Configurația moleculei este plană trigonală. Legătura dublă este polarizată în favoarea oxigenului mult mai electronegativ ceea ce face posibilă o conjugare importantă cu perechile de electroni neparticipanți de la ceilalți doi oxigeni¹. (Schema 6.)



Schema 6.

1.1.2.4. Toxicologia

În general carbonații organici nu sunt considerați substanțe toxice. Dietilcarbonatul are LD_{50} de 8500mg/kg (șobolan) și TDL_0 de 500mg/kg (șoareci). Dimetilcarbonatul, are LD_{50} (oral) de 13g/kg și LD_{50} de 1600mg/kg (șobolan). Difenilcarbonatul poate fi considerat relativ netoxic. TDL_0 a lui este 28g/kg (șoareci). La fel sunt considerați etilencarbonatul și propilencarbonatul, care au LD_{50} 10g/kg (șobolan, oral) și respectiv 29g/kg (șobolan, oral).⁴

Bis(triclorometil)carbonatul denumit și “trifosgen” sau “fosgen solid” deoarece are formula moleculară corespunzătoare unui trimer al fosgenului ($(COCl_2)_3$), ar trebui să aibă toxicitate mult mai scăzută față de fosgen datorită stării de agregare solide și deci a presiunii de vapori scăzute. Totuși datorită descompunerii în fosgen la încălzire sau în prezență de orice nucleofil (chiar și umiditatea din aer determină descompunerea trifosgenului în fosgen⁵ și-au făcut recomandări ca să se ia aceleași precauții ca în cazul manipulării fosgenului. Studii recente asupra stabilității trifosgenului au fost aduse în fața comunității chimice⁶ arătându-se, astfel, modalitățile de utilizare a trifosgenului în siguranță⁷. Dintre carbonații organici funcționali este menționat doar 1,1'-(carbonildioxi)dibenzotriazol ca fiind exploziv⁸

1.1.2.5. Proprietăți Fizice

Dialchilcarbonații inferiori sunt lichide incolore, majoritatea cu miros plăcut. Carbonații aromatici sunt solizi. *Bis*(triclorometil)carbonatul este de asemenea solid. Etilencarbonatul și propilencarbonatul se dizolvă ușor în apă în timp ce dimetilcarbonatul și dietilcarbonatul sunt mai greu solubili. Ceilalți, inclusiv carbonații aromatici sunt insolubili în apă. Ei sunt solubili în mulți solvenți organici, în special în solvenți polari cum sunt esteri, cetone, eteri, alcooli, solvenți clorurați și hidrocarburi aromatice.⁴ *N,N*-disuccinimidil-carbonatul este solubil doar în acetonitril și dimetilformamidă (vezi Cap. 1.3- Reacțiile carbonaților organici)

Spectrele de infraroșu.

Banda ea mai caracteristică din spectrul carbonaților organici este cea datorată vibrației de valență a grupării carbonilice ($1650-1850\text{ cm}^{-1}$). Numărul de undă la care apare această bandă depinde de caracterul de dublă legătură al legăturii C=O. În funcție de natura radicalilor organici grefați pe cei doi atomi de oxigen banda carbonilică se deplasează spre numere de undă mai mari sau mai mici. În general substituenții atrăgători de electroni măresc caracterul de dublă legătură al carbonilului deplasând banda spre numere de undă mai mari, iar cei donori de electroni prin efect inductiv sau mezomer îi micșorează caracterul de dublă legătură și deplasează banda spre numere de undă mai mici. (Tabelul 1.)

Alături de această bandă în spectrul de IR mai pot fi identificate ușor legăturile C-O ($1260-1280\text{ cm}^{-1}$).¹

Spectrele RMN

Grupele metilice și metilenice grefate pe atomii de oxigen suferă o deplasare spre câmpuri mai mici datorită efectului inductiv dezecranant și anisotrop al oxigenului (Tabel 1. vezi dimetilcarbonat și dietilcarbonat)

În spectrele de ^{13}C RMN în principal se identifică deplasările chimice ale nucleelor de ^{13}C din legăturile duble C=O la $160-170\text{ ppm}$.⁹

În Tabelul 1. sunt prezentate proprietățile fizice ale unor carbonați mai importanți.

Tabelul 1. Proprietăți fizice și spectroscopice ale câtorva carbonați organici simetrici

Carbonatul	p.t.[p.f.] (°C)	$\nu_{\text{C=O}}(\text{cm}^{-1})$	RMN (ppm)	Ref
Dimetilcarbonatul	[90,2]	1755(CCl_4)	3,7(s)(CCl_4)	4,10
<i>Bis</i> (triclorometil)carbonatul	81-83	1832	^{13}C RMN (CDCl_3) 109,1 (2C); 140,8(1C)	11,12
Difenilcarbonatul	78,8	1780	7,3 (CCl_4)	4
<i>Bis</i> (<i>p</i> -nitrofenil)carbonatul	140-41	(KBr) 1775		14
Di-2-piridilcarbonatul	84-86*	(KBr) 1770	7,1-7,46 (m,4H); 7,64-8 (m, 2H); 8,36-8.52 (m, 2H) (CDCl_3)	15
<i>N,N'</i> -Disuccinimidilcarbonatul	209-12	(KBr) 1745, 1780, 1840	^{13}C RMN($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}/\text{TMS}$) 25,17 (4C), 168,46 (1C), 172,26 (4C)	16
Difalimidilcarbonatul	153	(KBr) 1740, 1790, 1850	7,7-8,0 (m, Ar H) (CDCl_3)	17
1,1'-(Carbonildioxi)dibenzotriazol	150	1800	-	18

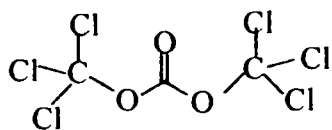
*Punctul de topire diferă de la o metodă de obținere la alta $110-112^\circ\text{C}$ ¹⁹ ; $76-77^\circ\text{C}$ și $106-108^\circ\text{C}$ ²⁰; $76-78^\circ\text{C}$ ²¹

1.2. METODE DE OBȚINERE

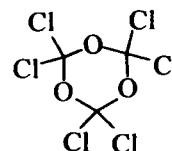
1.2.1. OBȚINEREA TRIFOSGENULUI

Istoric

Bis(triclorometil)carbonatul, denumit, de asemenea, și hexaclorodimetilcarbonat sau “trifosgen” (TFG, **1**) este un carbonat mai special deoarece este considerat un trimer al fosgenului datorită descompunerii în trei moli de fosgen. Din acest motiv a fost denumit și “fosgen solid”. Totuși prepararea lui realizată pentru prima dată de Counciler în 1880²² se face prin clorurare fotochimică a dimetilcarbonatului. În sintezele cu diverși nucleofili trifosgenul se comportă ca un carbonat cu reactivitate marită deși în mediul de reacție se obține și fosgen “in situ”. Astfel trifosgenul poate fi utilizat atât ca un înlocuitor al fosgenului dar și ca un generator de fosgen.



1



2

Primele date despre proprietățile sale fizice și chimice au fost publicate în 1887^{23,24}. În 1929 Marotta²⁵ a propus o structură ciclică **2** de trioxometilenă ținând cont de descompunerea acestuia în fosgen, dar Hales²⁶, în 1957 a infirmat-o cu ajutorul spectroscopiei de IR, dovedind prezența benzii vibrației de valență a grupării carbonilice $\nu_{C=O}$ în domeniul 1800 cm^{-1} asemeni fosgenului, trioximetilena și paraldehida neavând absorbții intense în această regiune. Astfel, Hales a fost primul care a atras atenția asupra faptului că termenii difosgen și trifosgen, utilizați curent pentru triclorometilcloroformiat și respectiv *bis(triclorometil)carbonat*, sunt improprii, deoarece acești compuși nu sunt oligomeri ai fosgenului ci se obțin prin clorurarea exhaustivă a cloroformiatului de metil, respectiv carbonatului de metil.

Detalii în legătură cu structura în stare solidă au apărut abia în 1971²⁷.

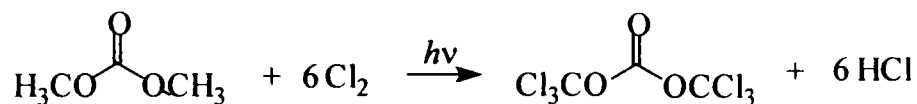
Diferite aplicații industriale ale trifosgenului au apărut la începutul acestui secol, cu referire în special la reacția cu amine, alcooli, fenoli și aldehide²⁸⁻³⁰. Carbonații de metil policlorurați au fost investigați pe o bază empirică în calitate de produse secundare la fabricarea triclorometil cloroformiatului (difosgen), potențială armă chimică în primul război mondial (despre care totuși nu se cunoaște încă dacă a fost utilizată efectiv). Este posibil ca acest factor, împreună cu evidenta lui similaritate cu fosgenul din punct de vedere al reactivității, să fi pus în umbră acest compus util și relativ sigur datorită stării sale cristaline, ducând la neglijarea utilizării lui mai largi în sinteza chimică organică.

În 1987 Eckert și alții³¹ au publicat un review scurt, mult citat apoi, despre posibilitățile sintetice ale TFG. Trei ani mai târziu a apărut scurta prezentare generală a lui Imagawa despre TFG și congenerii săi³², în timp ce Sennyey a prezentat fosgenul și compușii înrudiți cu el drept “o mină de aur pentru laborator și industrie”, într-o lucrare³³, în care se citează numai câteva referințe privind TFG și utilizările sale. În context se mai poate cita scurta prezentare generală a oportunităților sintetice legate de TFG a lui Müller³⁴.

În întreaga perioadă de dinainte de 1980 au apărut cam o duzină de lucrări sau brevete, în timp ce în ultimii ani creșterea numărului de lucrări este exponențială. La ora actuală cel mai complet review, în materie, este cel publicat în 1996 de Cotarcă și colaboratorii săi³⁵, actualizat în 2004 de un grup condus de Su³⁶.

Obținerea trifosgenului.

Prepararea TFG se realizează tipic printr-o clorurare fotochimică exhaustivă a dimetilcarbonatului^{22,23,37,38}. (Schema 7.)



Schema 7.

Corespunzător metodei utilizate de Eckert^{31,39} se introduce clor gazos într-o soluție răcită de dimetilcarbonat în tetraclorură de carbon și se realizează fotoclorurarea cu ajutorul a două lămpi exterioare (Philips MLU 300 W). După 28 de ore de reacție se îndepărtează solventul și se obține produsul cu un randament de 97%. Cele mai importante modificări sau îmbunătățiri ale acestei metode preparative constau fie în utilizarea unor surse luminoase specifice și a unor reactoare de laborator special concepute⁴⁰, fie în clorurarea dimetilcarbonatului în masă⁴¹. O variantă îmbunătățită⁴⁰ a metodei lui Eckert³¹ utilizează iradierea externă asociată cu un sistem de răcire interior care menține temperatura de reacție la 5-10°C, ceea ce crește solubilitatea clorului și permite reducerea timpului de reacție cu cca. 30%.

Introducerea atomilor de clor diminuează substanțial reactivitatea atomilor de hidrogen pentru substituțiile ulterioare; de exemplu grupa -OCH₂Cl este de 10 ori mai reactivă decât grupa -OCHCl₂. Din punct de vedere practic, aceasta înseamnă că debitul de clor trebuie redus spre sfârșitul procesului, deoarece viteza lui de absorbție scade foarte mult datorită scăderii vitezei de reacție⁴¹.

O metodă adecvată pentru fabricarea la scară medie și mare a TFG este bazată pe clorurarea fără solvent a dimetilcarbonatului⁴¹. Reacția se realizează într-un aparat de fotoclorurare termostatat (Hanovia) prevăzut cu o sursă UV interioară, protejată într-un tub de cuarț, la 20-60°C. Se utilizează un inițiator de halogenare și anume azoizobutironitril (AIBN). Debitul de clor anhidru este astfel reglat încât din reactor să nu rezulte clor. În timpul clorurării volumul masei de reacție crește semnificativ. Pentru definitivarea clorurării temperatura se ridică încet la 80°C, ceea ce previne și cristalizarea produsului de reacție în aparat. Metoda permite izolarea directă a TFG ca unic produs solid al reacției după 16 ore cu randament de 95%.

1.2.2. OBȚINEREA CARBONAȚILOR

Ceilalți carbonați se pot obține prin carbonilarea unei mari varietăți de nucleofili cu oxigen prin diverse metode dintre care cele mai importante sunt:

- Tehnica fosgenării
- Carbonilarea oxidativă
- Reacția cu CO₂
- Reacția cu uree
- Utilizarea carbonaților metalici
- Transesterificarea

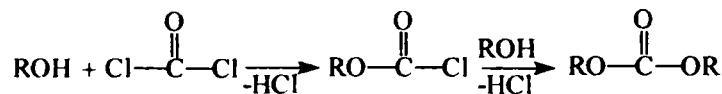
Deoarece ineresul nostru s-a axat pe studiul obținerii și reactivității unor carbonați organici cu reactivitate mărită, se vor prezenta, în special, datele de literatură referitoare la această categorie de carbonați

1.2.2.1. TEHNICA FOSGENĂRII

1.2.2.1.1 Obținerea carbonaților simetrici

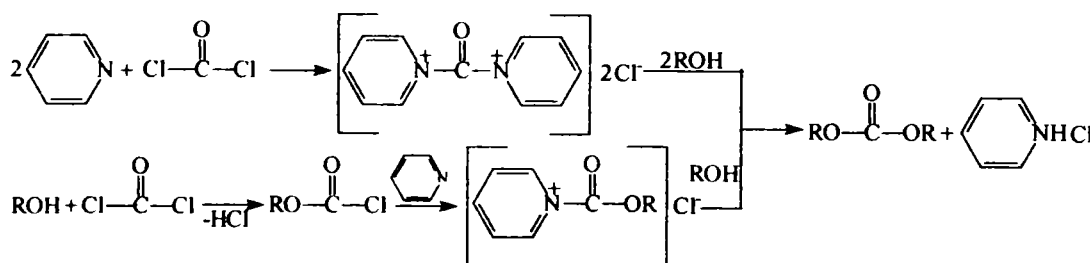
Din alcooli

Fosgenul⁴²⁻⁴⁴ reacționează ușor cu alcoolii monohidroxic primari și secundari la sau sub temperatura camerei conducând la obținerea clorocormiaților de alchil cu randamente mari. Utilizând exces de alcool, temperaturi mai ridicate și timp de reacție mai lung se obțin carbonați simetrici. (Schema 8.)



Schema 8.

Reacția poate fi accelerată și randamentul îmbunătățit dacă se utilizează cantități stoichiometrice de baze de tipul aminelor terțiare. Folosind piridina ca bază, aceasta reacționează cu fosgenul obținându-se un aduct ionic (Schema 9.), care reacționează mai ușor cu alcoolul.⁴²



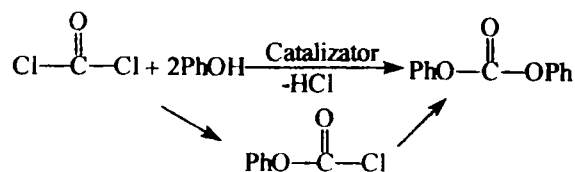
Schema 9.

Reacția fosgenului cu alcoolii se poate realiza atât în solvenți anhidri cât și fără solvenți.⁴² Dietilcarbonatul se obține industrial cu randament $\geq 99\%$ prin barbotarea fosgenului în etanol la reflux. Excesul de etanol este îndepărtat din amestecul de reacție prin distilare, iar dietilcarbonatul se obține sub formă de reziduu⁴.

Fosgenarea alcoolilor cu scopul de a obține carbonați, în diferite condiții de lucru, este frecvent întâlnită în literatura de brevete⁴².

Din fenoli

Fenolii sunt relativ inerti față de fosgen sub temperatura de 75°C. Pentru ca reacția să aibă loc se introduc catalizatori cum ar fi, amine terțiare⁴⁵, săruri cuaternare de amoniu^{44,46}, acizi Lewis⁴³, oxizi metalici⁴⁷ sau săruri metalice⁴⁸. Intermediar se obține clorocormiatul de aril, care se transformă apoi în carbonat (Schema 10.). În Tabelul 2. sunt date câteva exemple de obținere a difenilcarbonatului în diferite condiții



Schema 10.

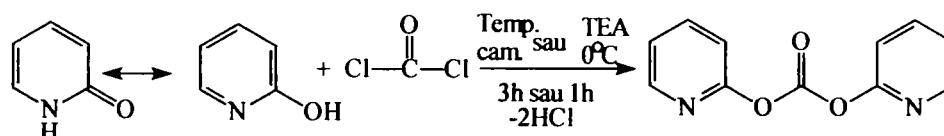
Tabelul 2. Obținerea difenilcarbonatului din fosgen și fenol.

Nr. crt.	Catalizator	Condiții solvent/temp.(°C)/timp(h)	Randament (%)	Referință
1	-	-/140-150/na	na ^{a)}	49
2	Me ₃ NI	-/reflux/3,75	92	46
3	Me ₃ NCl	-/reflux/3,75	84,4	46
4	HBGCl.HCl ^{b)}	-/160-175/7,75	100	44
5	imidazol	-/165-170/2,5	100	44
6	AlCl ₃	na	na	43
7	piridina	na	na	43
8	MgO	PhCl/reflux/20	96	47
9	TiO ₂ și Al ₂ O ₃	na	na	50
10	MgCO ₃ ,piridină	-/180/na	98	48

^{a)}na - date neaccesibile; ^{b)}HBGCl.HCl= Clorhidratul clorurii de hexan-butil-guanidiniu

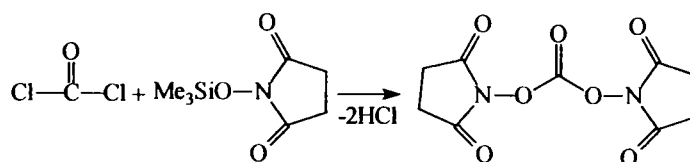
Din alți compuși hidroxilici

Carbonații organici reactivi s-au obținut până în prezent doar prin tehnica fosgenării fie direct din fosgen fie din omologii sai superiori, difosgenul sau trifosgenul. Astfel, di-2-piridilcarbonatul s-a obținut din 2-hidroxipiridină și fosgen în absența catalizatorului după 3h, la temperatura camerei¹⁹ sau în prezența trietilaminei, după 1h la 0°C²³ cu randament de peste 90%.(Schema 11.)



Schema 11.

N,N'-Disuccinimidilcarbonatul s-a obținut din N-hidroxisuccinimida și fosgen în prezența unui agent de sililare.⁵¹ (Schema 12.)

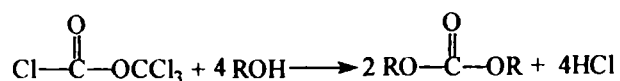


Schema 12.

Din difosgen sau trifosgen și compuși monohidroxilici

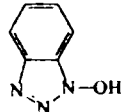
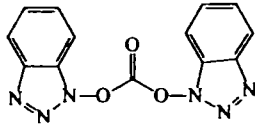
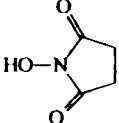
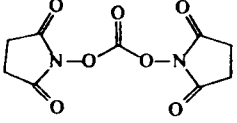
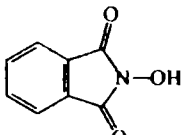
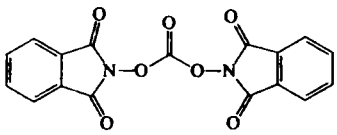
S-au utilizat ca înlocuitori ai fosgenului, cloroformiatul de trichlorometil (difosgenul) și bis(trichlorometil)carbonatul (trifosgenul), care datorită stărilor de agregare diferite de a fosgenului (difosgenul e lichid și trifosgenul e solid) prezintă avantaje în manipulare. Reactivitatea lor este comparabilă cu a fosgenului.

Cu toate ca s-au obținut din acești congengeri ai fosgenului și carbonații simplii, cum ar fi dimetilcarbonatul⁵² și omologi superiori⁵³, metodele care folosesc acești reactivi sunt aplicate mai mult la scara de laborator și în special, pentru compuși mai puțin uzuali. Astfel, s-au sintetizat, utilizând difosgen, (Schema 13.) carbonații prezentați în Tabelul 3.



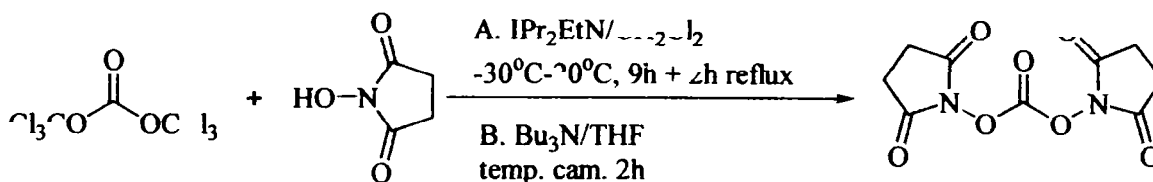
Schema 13.

Tabelul 3. Obținerea carbonaților din difosgen

Nr. crt.	Compus hidroxilic	Condiții solv./temp.(°C)/timp	Carbonatul	Rand (%)	Ref.
1		C ₆ H ₆ /25/2		70	18
2		na		62	51
		xilen/reflux/na		80	54
3		xilen/reflux/na		na	54
4	N-hidroxi-5-orbornen-2,3-dicarboximida	xilen/reflux/na	N,N'-bis(5-norbornen-2,3-dicarboximidil) carbonatul	na	54

Este interesant de remarcat ca N,N'-disuccinimidilcarbonatul s-a obținut din difosgen cu același randament ca în cazul utilizării fosgenului fără să mai fie necesar agentul de sililare.

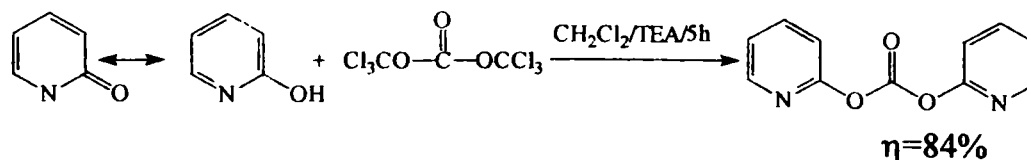
Trifosgenul a fost utilizat, de asemenea, la prepararea N,N'-disuccinimidil carbonatului, iar randamentul a crescut la 94% utilizând catalizator diizopropiletilamina.¹⁶ (Schema 14.)



Schema 14.

Recent⁵⁵ a fost descrisă o metodă de obținere a N,N'-disuccinimidilcarbonatului la scară mare în prezența de tributilamină (TBA) și utilizând solvent THF. Această metodă prezintă avantajul că N,N'-disuccinimidilcarbonatul, fiind insolubil în THF, precipită din mediul de reacție pe măsură ce se formează.

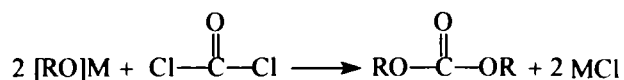
Cu trifosgen s-a mai resintetizat di-2-piridilcarbonatul (Schema 15.), însă după 5h de reacție, la temperatura camerei și în prezența trietilaminei nu s-a obținut decât un randament de 84%.²¹



Schema 15.

Din alcoxizi și fenoxizi.

O variantă de obținere a carbonaților pornește de la alcoxizi sau fenoxizi lucrându-se în mediu eterogen. Această metodă a fost, în special, aplicată în cazul compușilor hidroxilici mai acizi, care sunt mai puțin reactivi față de fosgen. Aciditatea compușilor hidroxilici este mărită prin grefarea, atât în compușii alchilici cât și în cei arilici, a grupelor atrăgătoare de electroni. Datorită acestei acidității compușii formează cu ușurință săruri alcaline cu hidroxizii metalici.⁴² (Schema 16.)



unde R= alchil și aril cu substituenți atrăgători de electroni etc; M= K, Na, etc

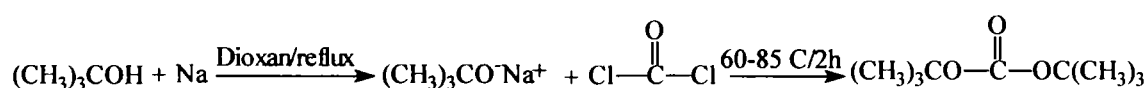
Schema 16.

Dimetilcarbonatul se obține industrial cu randamente mari într-un proces bifazic în prezența unei soluții concentrate de NaOH.⁴ Exemple de obținere a carbonaților din alcoxizi sau fenoxizi sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Obținerea carbonaților simetrici din alcoxizi și fenoxizi.

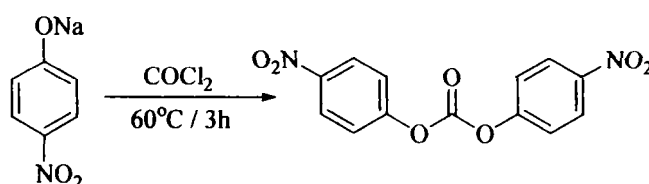
Nr. crt	R	Condiții solvent/cat/temp(°C)/timp	Rand.(%)	Ref.
1	CCl ₃ CH ₂	NaOH _(aq) / -/0-5/na	93	56
2	C ₆ H ₅	NaOH _(aq) -CH ₂ Cl ₂ /TEA/30/na	89	57
3	pNO ₂ C ₆ H ₄	NaOH _(aq) -C ₆ H ₆ /-/50/2	98,6	58
4	C ₆ Cl ₅	NaOH _(aq) -eter-/-/10/na	na	59
5	C ₆ ClF ₄	KOH _(aq) /-/0/~15	75	60
6	C ₆ H ₂ Cl ₃	NaOH _(aq) -CH ₂ Cl ₂ /TEA/30/na	na	57
7	mNO ₂ C ₆ H ₄	NaOH _(aq) /na/na/na	na	61

Di-t-butylcarbonatul se obține din t-butoxidul de Na, care se prepară în dioxan la reflux din alcoolul corespunzător și sodiu. În suspensia obținută, se barbotează fosgen, iar după prelucrarea masei de reacție produsul se obține cu randament de 40,5%⁶³ (Schema 17.)



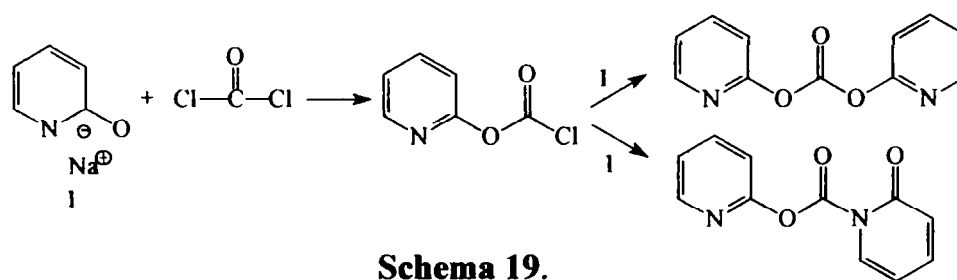
Schema 17.

Bis(p-nitrofenil)carbonatul s-a obținut și prin tratarea fosgenului direct cu p-nitrofenoxidului de sodiu (Schema 18) în mediu omogen organic (solvent-toluen) la 60°C, când după 3h a precipitat din mediul de reacție cu randament de 78%.¹⁴



Schema 18.

S-a încercat obținerea di-2-piridilcarbonatului din piridonat de sodiu, dar fosgenul a reacționat cu anionul de piridonat atât la oxigen cât și la azot obținându-se în final un amestec de carbonat și carbamat.²⁰(Schema 19.)

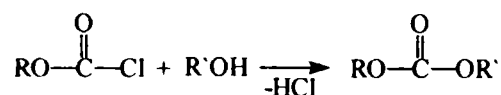


Schema 19.

1.2.2.1.2 Obținerea carbonaților nesimetrice

Din cloroformiații

Carbonați nesimetrice se obțin fie într-o singură etapă, când peste cloroformiatul format intermediar (Schema 8.) se introduce cel de al doilea compus hidroxilic, fie se izolează cloroformiatul și se supune unei noi sinteze. (Schema 20.) Cloroformiații reacționează cu alcoolii la temperatura camerei și fără catalizator, dar reacția e mai rapidă și randamentele mai bune dacă se introduc hidroxizi alcalini sau amine terțiare. Fenolii reacționează cu cloroformiații doar în prezența bazelor.⁶⁴



Schema 20.

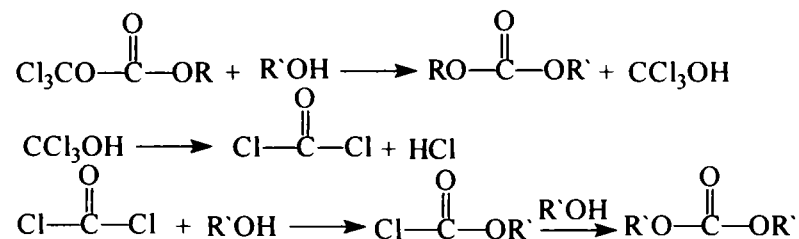
Dintre carbonații nesimetrice obținuți pe această cale se amintesc doar cei cu reactivitate ridicată, care conține o grupă esterică nucleofugă, iar cealaltă, voluminoasă fiind utilizați la protejarea grupării aminice din aminoacizi. În Tabelul 5. sunt date condițiile în care aceștia se obțin din cloroformiat.

Tabelul 5. Obținerea carbonaților nesimetrice din cloroformiați și alcoolii

Nr. crt.	R cloroformiat	R' alcool	Condiții solvent/cat/temp(°C)/timp	Rand. (%)	Ref.
1	C ₆ Cl ₅	tBu	C ₆ H ₆ /C ₅ H ₅ N/0-5/2	72	65
2	2,4,5-C ₆ Cl ₃	tBu	CH ₂ Cl ₂ /Chinolină/24/10	65	66,67
3	pNO ₂ C ₆ H ₄	tBu	Py/0-5/3	72	68
4	pCH ₃ C ₆ H ₄	tBu	C ₆ H ₅ CH ₃ -Na/-/24/1,5	50,5	69
5	N-succinimidil	tBu	CH ₂ Cl ₂ /Py/0-5/12	65	70,71
6	N-ftalimidil	tBu	CH ₂ Cl ₂ /Py/0-5/12	73	70,71
7	pNO ₂ C ₆ H ₄	1-Adamantil	na	na	72
8	C ₆ H ₅ CH ₂	8-chinolinil	THF/na	na	73
9	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₂ Cl ₂ /Py/25/4	79	74
10	tBu	8-chinolinil	THF/TEA/-60/24	72	75
11	t-amil	8-chinolinil	THF/TEA/-60/24	75	75
12	2-piridil	tBu	CH ₂ Cl ₂ /Py/25/5	70	15
13	C ₆ H ₅ CH ₂	2-piridil	CH ₂ Cl ₂ /TEA/25/1	80	15
14	1-Adamantil	2-piridil	CH ₂ Cl ₂ /Chinolină/-40-+22/20	63	20
15	N-succinimidil	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₂ Cl ₂ /Py/0-5/12	70	70
16	N-hidroxi-5-orbomen-2,3-dicarboximida	tBu	THF;benzen/Py/10-35/4	77	76
17		C ₆ H ₅ CH ₂		70	
18		Fmoc		65	

Din difosgen și trifosgen

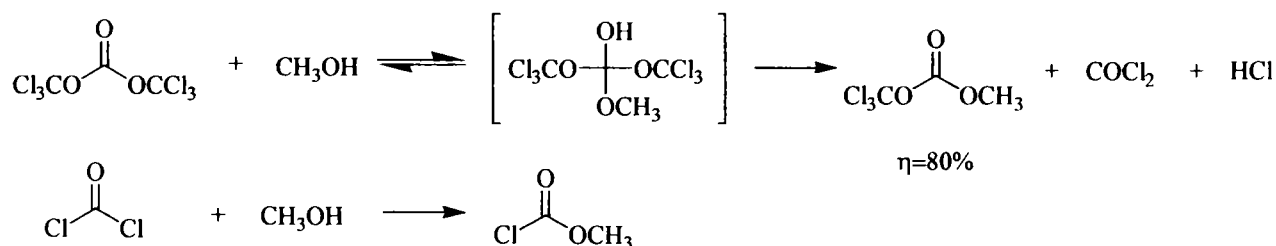
Difosgenul și trifosgenul au anumite dezavantaje în obținerea carbonaților nesimetrice. Aceștia în reacție cu un alcool determină obținerea a două tipuri de intermediari și anume, trichlorometil-alchilcarbonatul și cloroformiatul de alchil. Prezența trichlorometil-alchil carbonatului în mediul de reacție împiedică obținerea cantitativă a carbonaților nesimetrice, deoarece în urma reacției cu cel de-al doilea alcool, se elimină trichlorometanolul, care generând o nouă moleculă de fosgen va forma carbonat simetric cu alcoolul prezent în sistem. (Schema 21.)



Schema 21.

Metil-1,1,1-trichlorometilcarbonatul este cunoscut din 1887 când Hentschel^{23,24} l-a preparat prin reacția difosgenului în metanol la reflux. Recent, Cotarcă și colaboratorii săi⁷⁷ au obținut din nou acest carbonat mixt în amestec echimolar cu cloroformiatul de metil în urma metanolizei trifosgenului în cloroform. Pentru izolarea metil-1,1,1-trichlorometilcarbonatului autorii au reluat reacția trifosgenului cu metanolul în prezență de $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ în clorură de metilen la -10°C . Astfel au obținut produsul, care este un ulei incolor lacrimogen, cu randament de 80% caracterizându-l pentru prima dată (Schema 22).

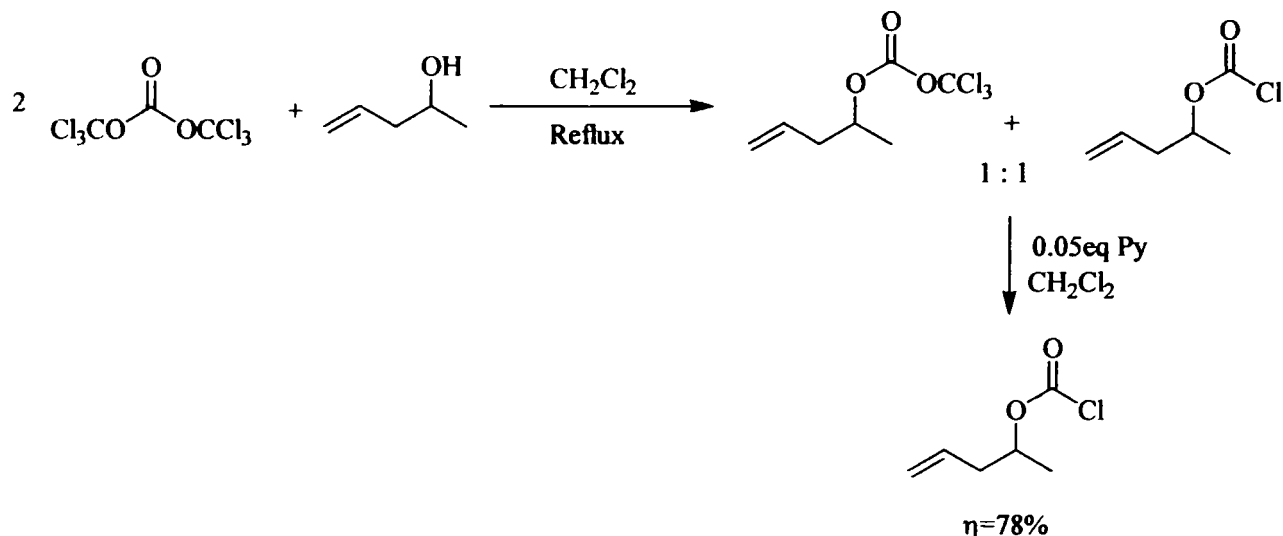
Obținerea acestui carbonat demonstrează că trifosgenul, în aceste condiții, nu reacționează ca agent de fosgenare, prin depolimerizare și apoi reacție ci este atacat direct de nucleofil. Totuși trifosgenul este privit mai degrabă ca agent de fosgenare decât ca un carbonat reactiv, de aceea reacțiile lui cu compușii hidroxilici au fost introduse în Cap. Tehnica fosgenării.



Schema 22.

Pentru obținerea carbonaților nesimetrice pornind de la trifosgen sau difosgen s-au utilizat metode care decurg în două etape, prima constând în izolarea cloroformiaților obținuți intermediar, urmată de tratarea acestora cu diverși compuși hidroxilici.

O modalitate de izolare a unui cloroformiat de alchil este descrisă în cazul reacției trifosgenului cu 4-hidroxi-1-pentena (Schema 23) când se obține intermediar atât cloroformiatul cât și trichlorometilcarbonatul de 4-penten-2-il în raport molar 1: 1. Prin tratarea amestecului obținut cu cantități catalitice de piridină, trichlorometilcarbonatul se descompune în cloroformiat obținându-se în final cloroformiatul dorit cu randament de 78%.⁷⁸

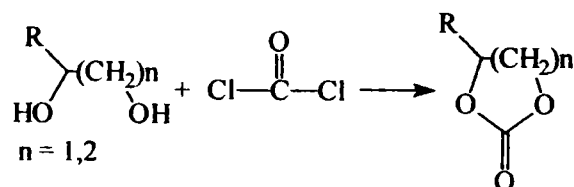


Schema 23

1.2.2.1.3. Obținerea carbonaților ciclici

Din compuși dihidroxilici

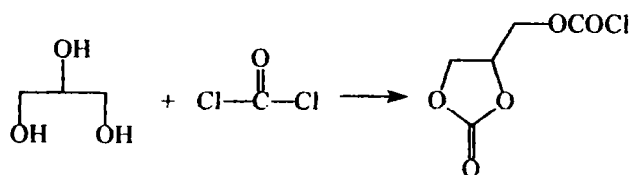
Reacția fosgenului cu 1,2 și 1,3 dioli conduce la obținerea carbonaților ciclici. (Schema 24.)



Schema 24.

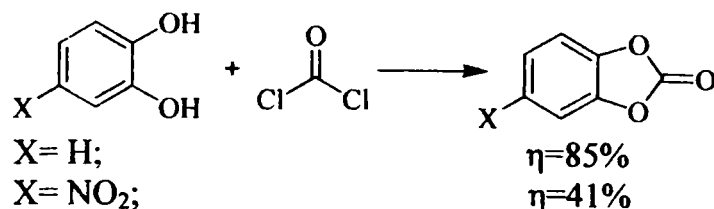
Totuși industrial carbonatul de etilenă se obține mai avantajos prin carbonatarea etilenoxidului.

Fosgenarea diolilor este eficientă în obținerea produșilor mai puțin simpli și este folosită în general ca reacție de protejare a unor grupe -OH. Astfel, reacția cu glicerina conduce la obținerea cantitativă a 2-oxo-1,3-dioxolan-4-il-metil cloroformiat.⁴⁴ (Schema 25.)



Schema 25.

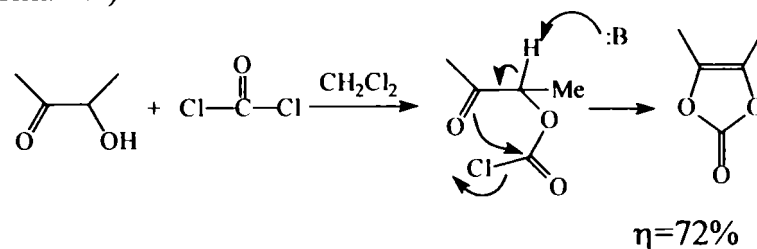
Pirocatechina sau 4-nitropirocatechina reacționează cu fosgenul în mediu bifazic (TL-NaOH_(aq)) sau omogen (THF/DMAP) obținându-se o-fenilencarbonatul și respectiv o-(4-nitrofenilen)carbonatul cu randament de 85%.¹⁹ și 45%.⁷⁹ (Schema 26.)



Schema 26.

Din α -hidroxicetone

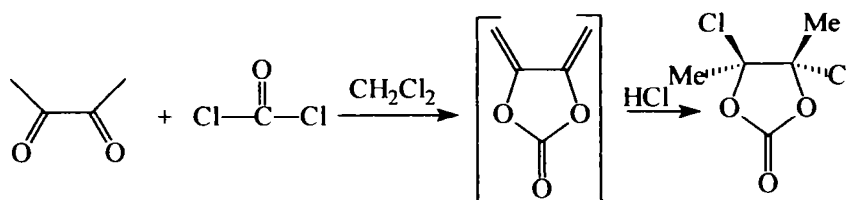
Fosgenarea acetoinei, în prezența N,N-dimetilanilinei duce la obținerea vinilen carbonatului.⁴⁴(Schema 27.)



Schema 27.

Din 1,2-dione

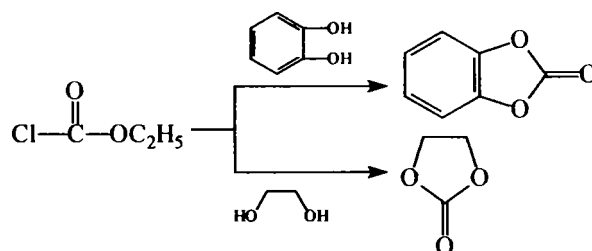
Carbonați ciclici au fost obținuți și prin reacția fosgenului cu 1,2-dione. (Schema 28.) Astfel, reacția 2,3-butandionei cu fosgen în prezență de piridină conduce la obținerea trans-4,5-dicloro-4,5-dimetil-1,3-dioxolan-2-onă cu randament de 82%.⁴⁴



Schema 28.

Din cloroformiați și compuși dihidroxilici.

Cloroformiatul de etil a fost utilizat în locul fosgenului la obținerea carbonaților ciclici. Astfel s-au obținut etilencarbonatul⁸⁰ și o-fenilencarbonatul⁸¹ (Schema 29.)

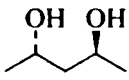

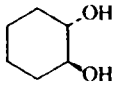
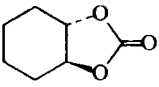
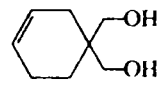
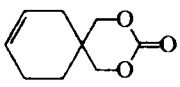
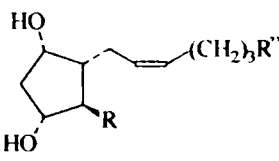
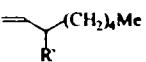
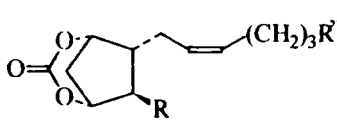
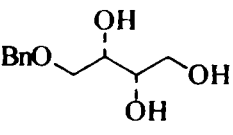
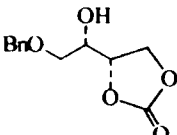
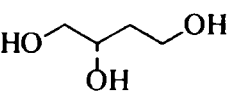
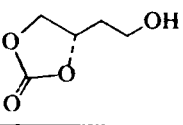
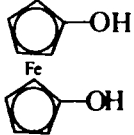
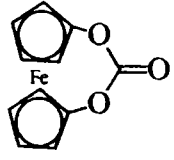
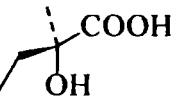
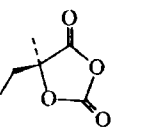
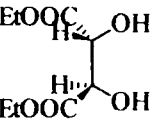
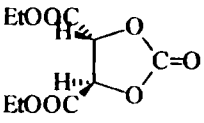


Schema 29.

Din dioli și trifosgen

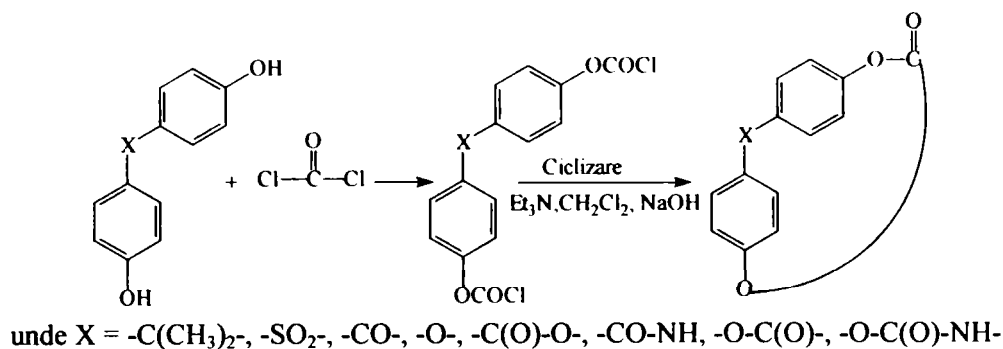
Deoarece conversia diolilor la carbonați ciclici este o metodă de protejare utilizată în sinteza organică, s-a căutat îmbunătățirea acestei metode cu diferiți agenți. Incercările de utilizare a fosgenului, 4-nitrofenilcloroformiatului, clorurii de tricloracetil, 1,1-carbonildiimidazolului sau oxidului de carbon au fost fie fără succes, fie au dat randamente scăzute. Recent s-a descris utilizarea trifosgenului ca o metodă de mare eficiență pentru realizarea protejării 1,2 și 1,3 diolilor precum și pentru protejarea regioselectivă a triolilor, a diolilor în chimia hidraților de carbon și a acizilor α -hidroxicarboxilici.³⁵ (Tabelul 6.)

Tabelul 6. Prepararea carbonaților ciclici utilizând TFG.

Nr.	Substrat	Produs	Condiții	Rand. %	Ref.
1.			TFG/piridină/CH ₂ Cl ₂ -70°C → reflux	87	82
2.			TFG/piridină/CH ₂ Cl ₂ -70°C → reflux	99	82
3.			TFG/piridină/ CH ₂ Cl ₂	83	82
4.	 R = -OSi-(tBu)Ph ₂ ;  R' = OH, aciloxi R'' = COOH, CH ₂ OH, CH ₂ NH ₂ (ne) substituție		TFG/piridină/ CH ₂ Cl ₂	85	83
5.			TFG/piridină/ CH ₂ Cl ₂ ; -70°C	77	84
6.			TFG/piridină/ CH ₂ Cl ₂ ; -70°C	66	84
7.			TFG/Et ₃ N/Et ₂ O -78°C	62	85
8.			TFG/Et ₃ N/THF; reflux	69	86
9.			TFG/Et ₄ NBF ₄	-	87

Din bisfenoli

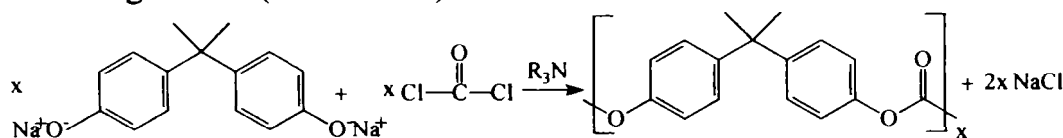
Recent, s-a observat că bisfenolii au fost selectiv transformați în carbonați ciclici, în condiții de diluție mare, în prezența trietilaminei.⁴² (Schema 30.)



Schema 30.

1.2.2.1.4. Obținerea policarbonaților

Reacția fosgenului cu bisfenolii a fost mult exploatată sintetic datorită preparării eficiente a policarbonaților, polimeri cu proprietăți fizico-chimice importante cum ar fi polimeri bloc, polimeri cu rezistență termică ridicată, polimeri cu proprietăți de cristale lichide, etc. Bisfenil A policarbonatul este cel mai reprezentativ în clasa policarbonaților. Se obține din bisfenol A și fosgen la 20-40°C în mediu eterogen constituit dintr-o fază alcalină apoasă și o fază organică.⁸⁸ (Schema 31.)



Schema 31.

Trifosgenul a fost de asemenea utilizat la prepararea policarbonaților, în Tabelul 7. fiind prezentați câțiva monomeri folosiți și condițiile de lucru.

Tabelul 7. Policarbonați pornind de la TFG, difenoli și dioli.

Nr.	Monomer	Condiții	Produs	Ref.
1		TFG/apă/KOH, reflux	polimer termolabil	89
2	HOCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	TFG/piridină/toluen	polimer tip ceară	90
3	difenol-polistiren bromurat	TFG/CH ₂ Cl ₂ /piridină	copolimer bloc	91
4		TFG/CH ₂ Cl ₂ /piridină	polistiren funcționalizat	92
6		TFG/NaOH 1 N/CH ₂ Cl ₂	copolimer policarbonat-stiren-acrilonitril	31
7		TFG/NaOH 1N/TEA	polimer termolabil	93
8		TFG/NaOH 1N/TEA	polimer termolabil	93

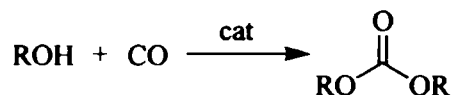
X=CMe₂, C(CF₃)₂, CPh₂, SO₂, SO, S, O, CO, ciclohexaliden

1.2.2.2. CARBONILAREA OXIDATIVĂ

Obținerea dialchilcarbonaților

Formarea dialchilcarbonaților prin reacția dintre alcooli și monoxidul de carbon este favorizată de compuși ai metalelor tranziționale (paladiu, mercur, cupru). Totuși, în cazul paladiului și mercurului reacția nu pare a fi selectivă și în plus implică reduceri la metal care nu se poate reoxida direct. Reactivitatea cuprului este de un interes mai mare deoarece printr-un proces redox cu oxigen și monoxid de carbon el dă un sistem care funcționează catalitic.

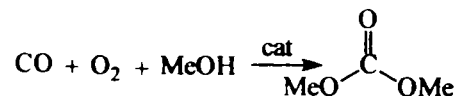
CO este un produs ieftin obținut în multe procese industriale și este un bun ligand pentru metalele tranziționale.⁴²



Schema 32.

În prezența O₂

Există un număr mare de brevete care tratează sinteza dimetilcarbonatului din metanol, CO și oxigen utilizând diverși catalizatori și condiții de reacție (Schema 33. și Tabelul 8.)



Schema 33.

Tabel 8. Obținerea dimetilcarbonatului din metanol, CO și O₂ în prezența diverșilor catalizatori

Nr. crt.	Catalizator	Condiții Pres/Temp/Timp	Rand. %	Conv. %	Ref.
1	Cu ₂ Cl ₂	30 bar/120°C	20,6		94
2	PdCl ₂ /Cu(OAc) ₂ /MgCl ₂	21atm/135°C	25	50	95
3	Pd/Cu(OAc)/KCl/2PyOH	80 Kg/cm ² /80°C	na	88	96
4	Pd/Cu(OAc)/KCl/	80 Kg/cm ² /80°C	na	50	96
5	CuCl	≤ 100atm/ 50-200°C	na	na	97
6	Pd-C/AcOK/KCl	25atm/130°C/60 min	na	na	98
7	CuCl	120°C	32,5	100	99

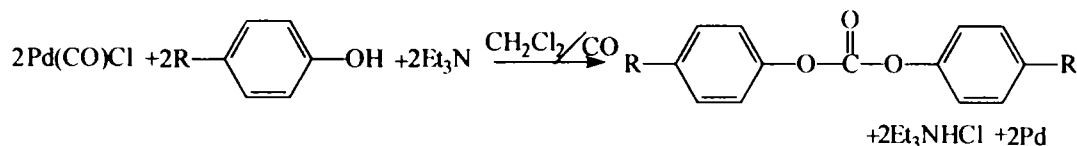
Obținerea diarilcarbonaților

În prezența catalizatorilor de paladiu

Diarilcarbonații nu s-au putut sintetiza din fenoli în condiții similare dialchilcarbonaților datorită nucleofilicității lor scăzute și ușurinței oxidării lor ceea ce duce la reacții secundare.

Hallegren și Mathews¹⁰⁰ au studiat reacția fenolilor cu monoxid de carbon la presiune atmosferică și temperatura camerei în prezența clorurii de paladiu și a unei amine terțiare și au constatat că se obține un amestec de diarilcarbonați și salicilați de aril. Când clorura de

paladiu a fost înlocuită cu clorură de carbonil-paladiu s-au obținut numai diarilcarbonați (Schema 34.)

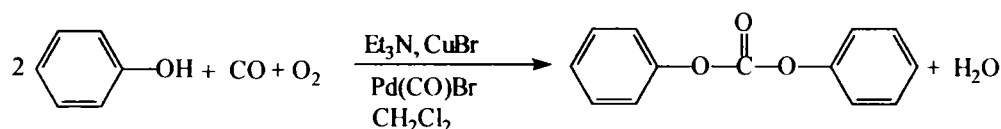


R($\eta\%$) = H (99), -CH₃(95), -Cl(35), CH₃O-(45), ArC(CH₃)₂CH₂-(90).

Schema 34.

În prezența O₂

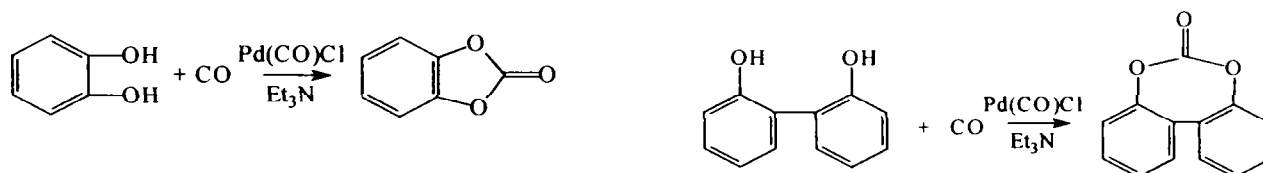
Oxidarea fenolilor cu monoxid de carbon și oxigen molecular se realizează în prezență de catalizatori conținând compuși de paladiu, halogenuri de alchilamoniu și o bază organică sau anorganică, la presiuni de 4-30 bar, temperaturi de 100-200°C și timpi de reacție de 1-13 ore. (Schema 35) În astfel de condiții se obține difenilcarbonat cu randamente de 4-30% și selectivități de 90-99%.¹⁰¹



Schema 35.

Obținerea carbonaților ciclici

Carbonații ciclici, orto-fenilencarbonatul și 2,2'-bisfenilcarbonatul s-au obținut cu randamente de 90% și respectiv 75%, în prezență de Pd(CO)Cl.¹⁰⁰ (Schema 36.)



Schema 36.

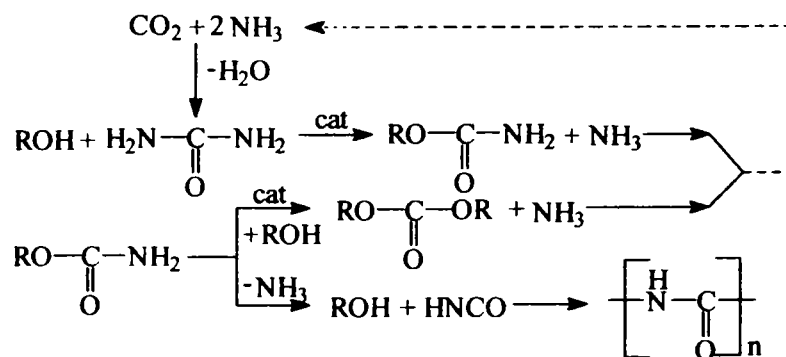
Nucleofilicitatea mică a fenolilor, catalizatorii scumpi, randamentele mici și eficiențele recuperative reduse ale catalizatorilor nu au permis deocamdată realizarea unui procedeu comercial bazat pe carbonilarea oxidativă a fenolilor. În acest context este general acceptat că descoperirea unei metode convenabile și mai puțin costisitoare pentru obținerea diaril carbonaților ar putea fi o dezvoltare revoluționară în domeniu.⁴²

1.2.2.3. OBȚINEREA CARBONAȚILOR DIN UREE ȘI UREE SUBSTITUITE

Obținerea carbonaților alifatici

Din uree

Paquin¹⁰² a descoperit reacția ureei cu alcoolii în prezența sărurilor metalice de tip acetat de Zn sau de Pb, în urma căreia se obțin carbamați. Acidul cianuric rezultă ca produs secundar semnificativ al acestei reacții. (Schema 37.)



Schema 37.

Descompunerea carbamatului cu formarea de acid cianic sau cianuric nu are loc dacă se folosesc alcoxizi de titan, aluminiu sau zirconiu, în combinație cu cocatalizatori potriviți. S-a constatat că utilizarea catalizatorilor oxidul de dibutilstaniu, dimetoxidul de dibutilstaniu și clorura de trifenilstaniu a condus la obținerea carbonaților cu randamente ridicate. Se pot folosi, chiar, catalizatori heterogeni ca trioxidul de stibiu sau aluminiu. Reacția se realizează la temperaturi cuprinse între 150-220°C în funcție de sistemul catalitic utilizat. Se obțin randamente de peste 99% în carbonați. Amoniacul care se formează în reacție poate fi refolosit, în principiu, pentru sinteza ureei.⁴²

Din N,N'-difeniluree

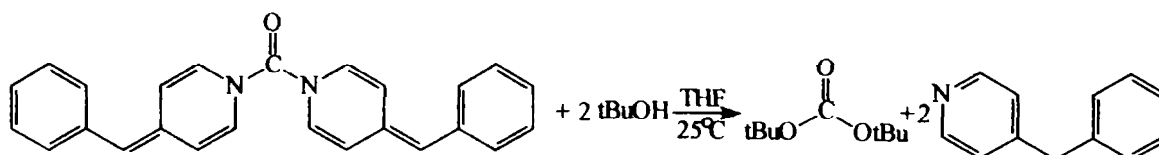
N,N'-difenilurea a reacționat cu MeOH obținându-se N-fenil-metilcarbamatul cu randament de 99,6%, care încălzit la 180°C timp de 3,5h în prezența catalizatorului $Pb(AcO)_2 \cdot 3H_2O$ a dat dimetilcarbonatul cu randament 87,3% și selectivitate 85,2%.¹⁰³ (Schema 38.)



Schema 38.

Din 1,1'-carbonilbis(4-benziliden-1,4-dihidropiridina)

O metodă de laborator pentru obținerea dialchilcarbonaților utilizează 1,1'-carbonilbis(4-benziliden-1,4-dihidropiridina) ca reactiv. (Schema 39.) Energia de activare necesară pentru această reacție este furnizată de energia degajată la aromatizarea de la sistemul de 1,4-dihidropiridină la piridină 4-substituită.¹⁰⁴



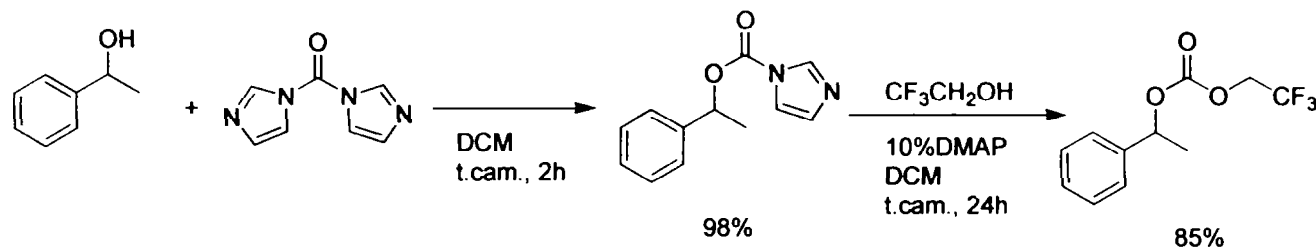
Schema 39.

Din 1,1'-carbonildiimidazol

Altă uree cu reactivitate ridicată utilizată ca înlocuitor al fosgenului este 1,1'-carbonildiimidazolul. Reacția acestuia cu alcoolii decurge în două etape fiind utilizată la obținerea carbonaților simetrici și micști.¹⁰⁵ Un exemplu de obținere a unui carbonat mixt este dat de reacția cu 1-fenil-etanol în prima etapă, urmată în cea de a doua etapă, de reacția cu 2,2,2-

Partea A. Utilizarea în sinteza organică fină a derivaților funcționali ai acidului carbonic
- Metode de obținere a diesterilor acidului carbonic -

trifluoroetanolul, în prezența catalitică a DMAP. Carbonatul astfel obținut s-a folosit în transesterificări în cataliză enzimatică.¹⁰⁶ (Schema 40.)

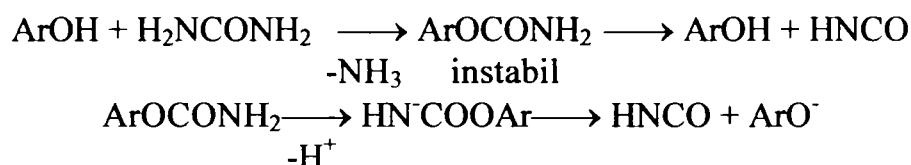


Schema 40.

Obținerea carbonaților aromatici

Din uree

S-a cercetat reacția ureei cu compuși hidroxilici aromatici la temperaturi între 150 și 195°C utilizând diferite combinații de catalizatori. S-au obținut intermediar, carbamați de aril, care fiind instabili din punct de vedere termic s-au descompus în acid izocianuric și fenol în aceste condiții de reacție. (Schema 41.)

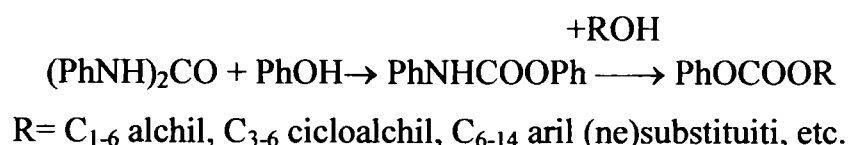


Schema 41.

Formarea și stabilitatea carbamaților de aril este, de asemenea, influențată de natura substituenților, catalizatorilor și a mediului de reacție. Formarea carbamaților de aril este accelerată de substituenții donori de electroni și încetinită de cei atrăgători de electroni. În solvenți nepolari ca tetralina sau dibutileterul, descompunerea se desfășoară mult mai încet decât în solvenți polari ca DMF, N-metilpirolidonă sau N-metilfosforamidă. Descompunerea este accelerată de baze (TEA, Py) și încetinită de acizii slabi. În schimb, utilizarea de acizi minerali determină o descompunere rapidă⁴². Totuși, reacția carbamatului de fenil cu fenolul în condiții similare cu cele pentru compușii hidroxilici alifatici a dus la formarea a numai 1,4% difenilcarbonat.¹⁰⁷

Din N,N'-difenil uree

Pornind de la N,N'-difeniluree s-a obținut difenilcarbonat cu randamente mari în condiții de temperatură și în prezența catalizatorului de LiCl.¹⁰⁸ Intermediar s-a obținut N-fenil-fenilcarbamatul, compus suficient de stabil pentru a putea fi izolat și utilizat mai departe în sinteze de carbonați micști.¹⁰⁹ (Schema 42.)



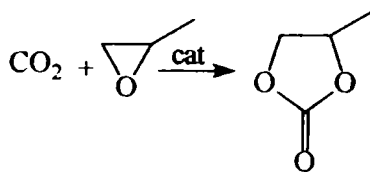
Schema 42.

1.2.2.4. OBȚINEREA CARBONAȚILOR DIN CO₂

Obținerea carbonaților ciclici

Din oxirani

Chimia dioxidului de carbon se bucură de multă atenție în ultimii ani. Interesul recent pentru utilizarea CO₂ ca bloc de sinteză a propulsat și cercetările privind prepararea carbonaților pe această cale. Reacția dioxidului de carbon cu oxirani (Schema 43) a fost realizată prin utilizarea catalizatorilor de tip acizi Lewis, compuși organometalici sau halogenuri metalice pe suport de poli(siloxani), la presiune ridicată. Astfel, s-au obținut carbonați ciclici în prezența catalizatorilor de tip complecși de Ni (0)¹¹⁰, organostibiu¹¹¹ sau alți organometalici ai metalelor din grupele IVA, VA și VIA¹¹². Cele mai bune rezultate s-au obținut însă cu compuși organici ai stibiului, unde randamentele au fost mai mari de 90%.¹¹²

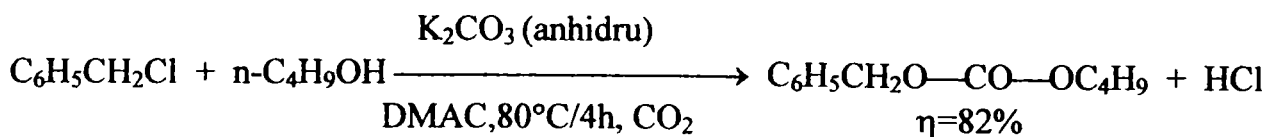


Schema 43.

Obținerea carbonaților aciclici

Din alcool și halogenuri de alchil

Alcoolul și dioxidul de carbon interacționează reversibil formând acid monoalchilcarbonic, care în prezență de carbonat de potasiu produce monoalchilcarbonat. Acesta la rândul său reacționează cu halogenura de alchil producând carbonatul. (Schema 44.) Elementul esențial pentru realizarea acestei reacții este utilizarea K₂CO₃ ca bază.⁴² Recent¹¹³ însă, s-au obținut carbonați micști cu randamente de peste 90% folosind CsCO₃.



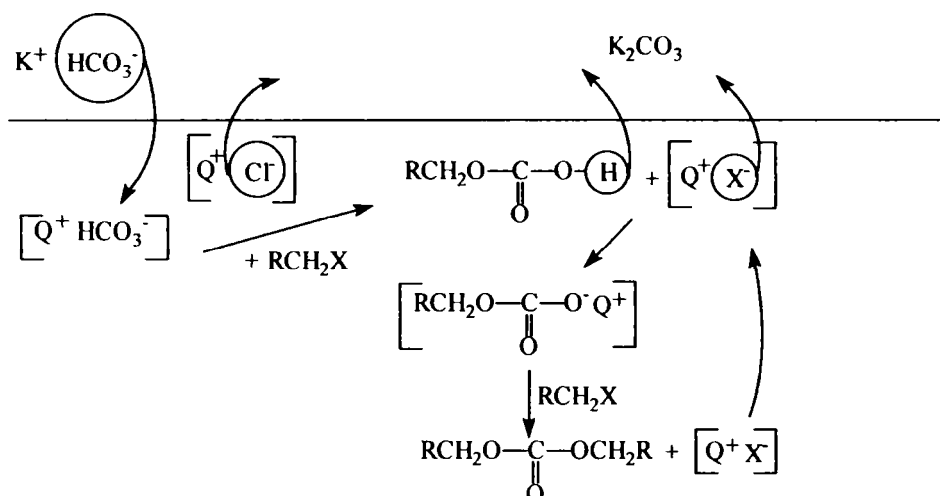
Schema 44.

Metoda este utilă pentru prepararea de dialchilcarbonați simetrici și micști realizându-se cel mai bine cu alcooli primari și secundari și bromuri și ioduri primare de butil⁴².

1.2.2.5. UTILIZAREA CARBONAȚILOR METALICI

În prezent se cunoaște destul de puțin despre transformarea carbonaților anorganici (metalici) în carbonați organici datorită insolubilității carbonaților anorganici chiar în solvenți organici aprotici. Lucrări prezentate în literatura de brevete descriu alchilarea carbonaților metalici cu halogenuri de alchil în solvenți aprotici dipolari la temperaturi ridicate folosind diverși catalizatori.¹¹⁴

Lissel și Dehmlow¹¹⁵ au raportat prepararea dialchilcarbonaților într-o reacție cu cataliză de transfer interfazic din bromuri de alchil primare și un amestec de bicarbonat anhidru de potasiu și carbonat anhidru de potasiu în solvenți nepolari. Randamentele în carbonați organici s-au situat între 67 și 86%. Reacția nu a avut loc în absența bicarbonatului de potasiu și a unui catalizator de transfer interfazic. Această metodă utilizează drept catalizator clorura de metiltrioctilamoniu (Q^+Cl^-), iar ca solvent toluen sau eter de petrol. Carbonații simetrici cu grupe alchil C_6-C_{16} se obțin într-o singură etapă cu randamente cuprinse între 67-86%, iar carbonatul mixt, benzil-hexilcarbonatul se obține prin reacția $KHCO_3$ anh. cu bromura de benzil urmată de reacția carbonatului cu bromura de hexil, cu $\eta=34\%$. (Schema 45.)

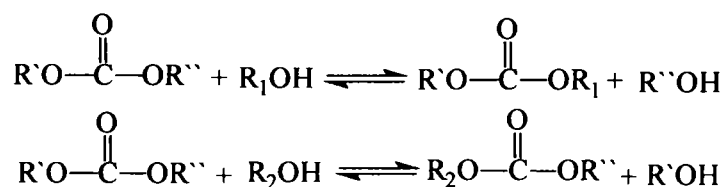


Schema 45.

Metoda prezintă următoarele dezavantaje: (i) reacțiile carbonaților anorganici cu halogenurile de alchil sunt lente chiar la temperaturi ridicate; (ii) această reacție necesită un timp lung, iar randamentele obținute sunt mici, dar pot fi îmbunătățite în anumite condiții de reacție; (iii) această reacție decurge satisfăcător numai cu bromură de alchil și K_2CO_3 . Este dificil de preparat carbonați organici din cloruri sau ioduri de alchil și Na_2CO_3 , sau carbonați din grupa II; (iv) solubilitatea celor mai mulți carbonați metalici în solvenți nepolari este neglijabilă și nu semnificativ mai mare în solvenți dipolari aprotici; (v) metoda nu este aplicabilă pentru prepararea diarilcarbonaților și dialchilcarbonaților activați; la prepararea dialchil-carbonaților prin acest procedeu rezultă ca produse secundare dialchileteri.⁴²

1.2.2.6. TRANSESTERIFICAREA CARBONAȚILOR ORGANICI

Transesterificarea sau reacția de schimb între carbonați poate fi definită ca procesul în care un carbonat este transformat în alt carbonat prin reacția carbonatului inițial cu un alcool sau fenol precum și prin reacția cu alcoxizi sau fenoxizi. (Schema 46)



Reacția globală:



Schema 46. Reacția de schimb între carbonați [R'' = alchil sau aril (substituit);
 R^1, R^2 = alchil sau aril, identici sau diferiți].

Reacția de schimb între carbonați și compuși hidroxilici respectă următoarea regulă⁴: compusul hidroxilic mai nucleofil îl înlocuiește pe cel mai puțin nucleofil, iar dacă ambii compuși hidroxilici au aceeași nucleofilicitate atunci cel mai puțin volatil îl înlocuiește pe cel mai volatil. Deci, chiar în cazul alcoolilor cu masă moleculară mai mică, diarilcarbonații formează dialchilcarbonați și fenolii mai puțin nucleofili, dar dialchilcarbonații cu masă moleculară mai mică reacționează cu alcooli cu masă moleculară mai mare pentru a da dialchilcarbonatul cu masă moleculară mai mare; alcoolul cu punct de fierbere mai mic este eliminat prin distilare. În acest caz reacția de schimb între carbonați decurge în etape cu formarea intermediară a unui carbonat asimetric (mixt). Reacția dialchilcarbonaților cu fenoli pentru sinteza diarilcarbonaților se desfășoară contrar acestei reguli și poate fi realizată cu ajutorul unor catalizatori potriviți, dar se desfășoară totuși cu viteză relativ mică. Această reacție este analogă reacției de transesterificare dintre un compus hidroxilic și un ester.

Dintre reacțiile de transesterificare amintim doar posibilitățile de transformare fără a intra în detaliile care pot fi obținute din review-ul lui Abbas-Alli, și Swaminathan⁴².

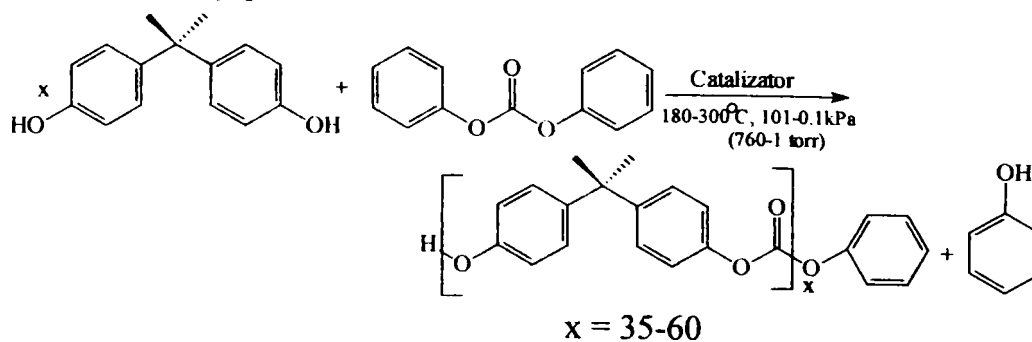
- dialchilcarbonați la dialchilcarbonați.
- dialchilcarbonați la carbonați ciclici
- carbonați ciclici la dialchil carbonați
- carbonați ciclici la carbonați ciclici
- dialchilcarbonați la alchil-arilcarbonați.
- dialchil la diarilcarbonați.
- alkil-arilcarbonați la diarilcarbonați.
- dialchilcarbonați la arilcarbonați ciclici

Obținerea policarbonaților din difenilcarbonat

Policarbonații se pot obține și prin transesterificare din difenilcarbonat și bisfenoli. (Schema 47.) Reacția prezintă importanță prin faptul că evită utilizarea fosgenului. Polimerizarea se realizează în absența solventului și în prezența unui catalizator bazic cum ar fi (Na, K, Li, hidroxid sau carbonat de tetraalchilamoniu).^{88,116} Difenilcarbonatul utilizat inițial pentru transesterificare era preparat prin fosgenare. În ultimul timp s-au dezvoltat metodele de preparare a difenilcarbonatului care evită utilizarea fosgenului. Astfel, o metodă utilizată industrial, pornește de la metanol, pe care îl carbonilează cu CO în condiții catalitice obținându-se dimetilcarbonat. Acesta reacționează cu fenolul în condiții specifice de transesterificare determinând obținerea difenilcarbonatului. Metanolul rezultat în urma reacției poate fi recirculat.

O altă variantă de formare a difenilcarbonatului este carbonilarea directă a fenolului utilizând catalizator de Pd. Deși acest proces are loc ușor pentru formarea difenilcarbonatului, el pare a nu fi destul de eficient pentru obținerea policarbonaților cu greutate mare.

Policarbonații s-au mai obținut prin reacția dimetilcarbonatului cu diacetatul de bisfenol A, dar metoda comercială rămâne carbonilarea metanolului, transesterificarea cu PhOH la difenilcarbonat și polimerizare.⁸⁸



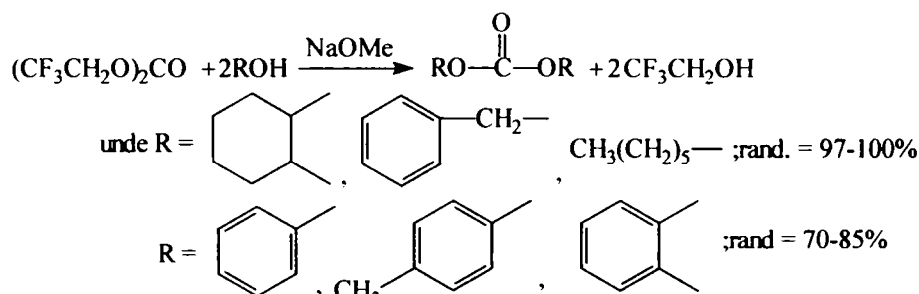
Schema 47.

Utilizarea carbonaților activați.

În cazul esterilor, transesterificarea este accelerată de prezența de substituenți atrăgători de electroni fie la grupa alchil fie la grupa alcoxi a esterului. În mod asemănător reacțiile de transesterificare ale carbonaților pot fi accelerate de prezența unor substituenți atrăgători de electroni în dialchil- și diarilcarbonați. Astfel dialchilcarbonații fluorurați și diarilcarbonații substituiți cu $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$ sau $-\text{CN}$ în orto față de legătura carbonat sunt cei mai activi în astfel de reacții. Acești carbonați sunt cunoscuți sub denumirea de carbonați activați.⁴²

Utilizarea bis(2,2,2-trifluoroetil)carbonatului

Dintre carbonații alifatici activați se poate aminti bis(2,2,2-trifluoroetil)carbonatul obținut din fosgen și alcoolul corespunzător, care tratat cu alcooli și fenoli a dat cu ușurință carbonații corespunzători.^{117,118} (Schema 48.)



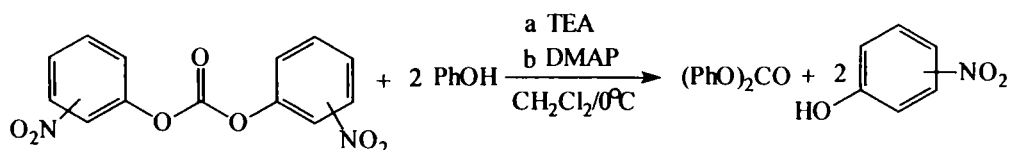
Schema 48.

Utilizarea bis(triclorometil)carbonatului

Bis(triclorometil) carbonatul (trifosgenul) datorită faptului că în reacțiile sale generează fosgen *in situ* a fost considerat un congener al acestuia fiind denumit și “fosgen solid”. Din acest motiv a fost introdus în Capitolul 1.2.2.1. Tehnica fosgenării.

Utilizarea orto și para dinitrofenilcarbonaților

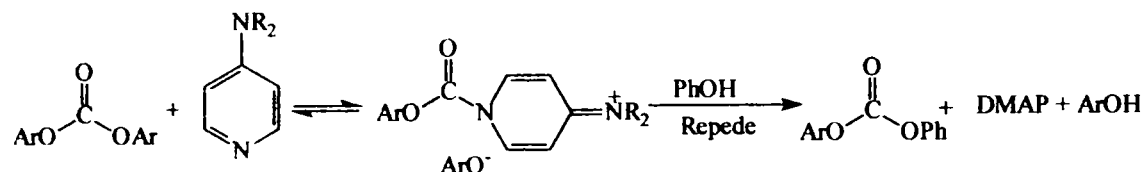
Carbonatul aromatic cel mai reactiv ar trebui să fie bis(*o*-nitrofenil)carbonatul. Totuși într-un studiu asupra reacțiilor bis(*o*- și *p*-nitrofenil)carbonaților cu fenolul (Schema 49.) s-a constatat că tipul aminei terțiare utilizate drept catalizator a avut un rol important în desfășurarea procesului fără a ieși în evidență reactivitatea unui carbonat față de celălalt. Astfel, reacția bis(*p*-nitrofenil)carbonatului (DpNFC) cu fenolul în prezența a 2 eqiv. TEA la 0°C, în CH_2Cl_2 a avut loc cu randament de 50% în 4h, pe când reacția bis(*o*-nitrofenil)carbonatului (DoNFC) a avut loc în aceleași condiții cu randament de 20%. Utilizând catalizator *p*-dimetilaminopiridină (DMAP) (0,01% echivalenți), bis(*p*-nitrofenil)carbonatul a reacționat foarte puțin cu fenolul, în timp ce izomerul *orto* s-a transformat în difenilcarbonat cu randament de 100% după numai 3h la 0°C având o viteză de reacție de 42 ori mai mare decât în primul caz.



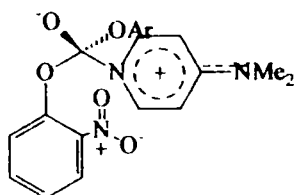
a : 4h oNFC $\eta = 20\%$; pNFC $\eta = 20\%$;
b : 3h oNFC $\eta = 100\%$; pNFC $\eta = 13\%$;

Schema 49

Aceasta dovedește că reacția DoNFC cu DMAP are loc printr-un mecanism diferit față de reacția DpNFC cu TEA. Se presupune că DMAP atacă grupa carbonilică formând un ion activat de acilamoniu, care este eliminat la atacul fenolului rezultând produsul. (Schema 50.) TEA nu formează un carbonil activat ci printr-un echilibru acido-bazic transformă fenolul într-un fenoxid, care atacă apoi carbonatul. Favorizarea reacției DoNFC cu fenolul în prezență DMAP s-ar putea datora unei stabilități a intermediarului terahedric cu sarcina pozitivă delocalizată datorită prezenței grupei nitro în poziția *orto*.¹¹⁹



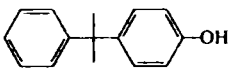
Ar = 2-NO₂-C₆H₄



Schema 50.

Rezultatele obținute în reacția cu fenoli substituiți^a sunt date în Tabelul 9.

Tabelul 9. Reacția orto și para nitrofenilcarbonaților cu fenoli

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

a-Reacția are loc în CH₂Cl₂ la 25°C utilizând 1 mol % DMAP

b-o-NFC = bis(o-nitrofenil) carbonat; pNFC = bis(p-nitrofenil) carbonat.

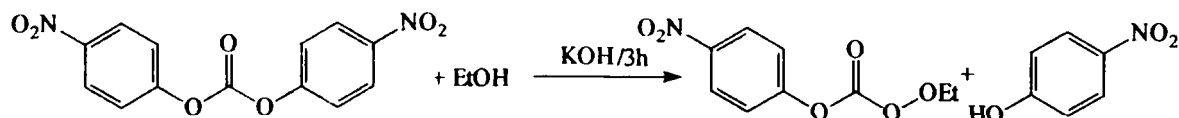
c-48% s-a obținut carbonat mixt.

d-77% s-a obținut carbonat mixt

e- Produs izolat

f-83% s-a obținut carbonat mixt.

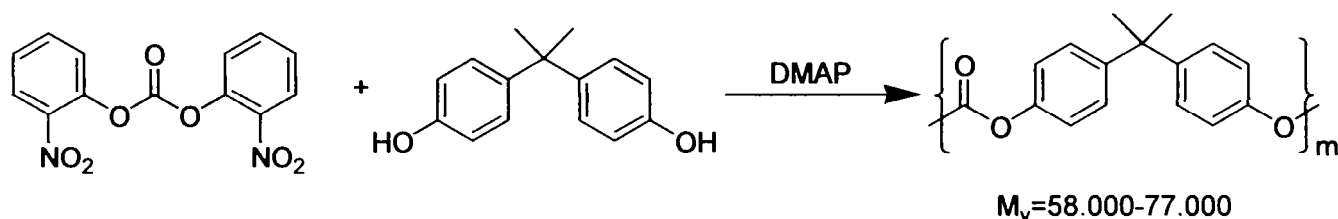
Bis(*p*-nitrofenil)carbonatul în reacție cu EtOH în prezență de KOH formează carbonatul mixt cu randament de 55%.¹²⁰ Schema 51.)



Schema 51

Castro^{121,122} și colaboratorii au făcut studii cinetice de fenoliză a *bis(p*-nitrofenil)carbonatului cu diverși fenoxizi, în mediu apos bazic precum și a unor carbonați nesimetrice precum metil-*p*-nitrofenilcarbonatul, metil-2,4-nitrofenilcarbonatul și metil-2,4,6-trinitrofenilcarbonatul. Din constantele de viteză a reacțiilor pseudomonomoleculare a rezultat că cel mai rapid a reacționat *bis(p*-nitrofenil)carbonatul, urmat de metil-*p*-nitrofenilcarbonatul, datorită faptului că înlocuirea grupei *p*-nitrofenoxi cu grupa metoxi duce la scăderea nucleofilicității carbonatului. Grefarea pe nucleul aromatic a mai multor grupe atragătoare de electroni de tip nitro nu duce la creșterea vitezei de hidroliză datorită împiedicării sterice.

Reacții de obținere a policarbonaților au fost realizate de Brunelle^{123, 124} pornind de la *bis(o*-nitrofenil)carbonatul și bisfenol A (Schema 52) sau alți dioli. Policarbonații s-au obținut mai eficient pe această cale decât în cazul utilizării difenilcarbonatului sau a *bis(p*-nitrofenil)carbonatului.



Schema 52.

Un grup de cercetători condus de Sivaram¹²⁵ au studiat reacții de obținere a poli-4,4'-izopropilidendifenilcarbonatului în cataliză interfazică utilizând o serie de carbonați arilici activați cu grupe cloro și nitro în diverse poziții precum *bis*(2,4,6-triclorofenil)carbonatul, *bis(p*-nitrofenil)carbonatul, *bis(o*-nitrofenil)carbonatul și *bis*(2,4-dinitrofenil)carbonatul (Tabelul 10). Reacțiile s-au desfășurat în amestecul bifazic CH₂Cl₂/NaOH aq în prezența catalizatorului interfazic clorura de benziltriethylamoniu precum și a 4-dimetilaminopiridinei (DMAP). Cel mai eficient a fost *bis(o*-nitrofenil)carbonatul care a dat cantitativ la 15°C cu 4,4'-isopropilidendifenolul un policarbonat cu vâscozitate de $\eta_{inh} \sim 1,0$ dL/g ($M_v = 60000$). În absența catalizatorului interfazic reacția a avut loc de asemenea, dar cu randament de 82% iar vâscozitatea polimerului a fost doar de 0,45 dL/g.

Tabelul 10. Influența structurii carbonatului activat asupra reacției de transesterificare cu 4,4'-isopropilidendifenolul

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

- a) Vâscozitatea inerentă măsurată la o concentrație de 0.5g/dL în CHCl₃ la 30°C
b) Calculat după 2h după reprecipitare din metanol
c) S-a utilizat ca solvent nitrobenzen

Utilizarea N,N'-disuccinimidilcarbonatului

N,N'-Disuccinimidilcarbonatul (DSC) tratat cu alcooli s-a transformat în N-succinimidil carbonați.¹²⁶⁻⁹ (Schema 53.) Reacția are loc în prezența TEA utilizând ca solvent acetonitrilul. (Tabel 11.) Carbonații obținuți au fost stabili și au putut fi cromatografați și stocați în frigider câteva luni.



Schema 53.

Tabelul 11. Obținerea N-succinimidilcarbonaților din DSC

Compus Hidroxilic	Randament (%)	Ref
	86	127
	77	127
	89	126
	72	126
C ₆ H ₅ CH ₂ OH	81	128
	60	129

Polietilenglicolul activat s-a obținut cu randament mare prin reacția PEG cu N,N'-disuccinimidilcarbonat¹³⁰

Utilizarea di-2-piridilcarbonatului

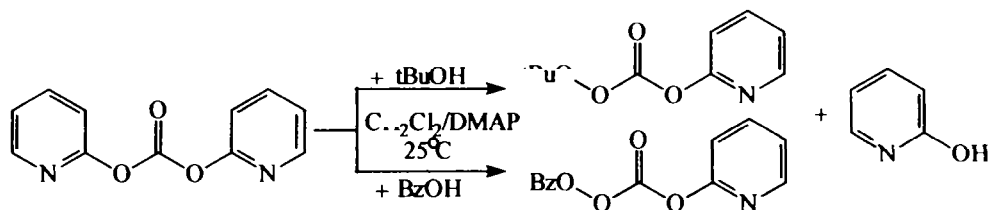
Obținerea 2-piridil-alchilcarbonaților

Grupele *t*-butil și benzil cunoscute ca protectoare a grupării aminice din aminoacizi s-au introdus prin reacția aminoacizilor respectivi fie cu cloroformiații corespunzători fie cu carbonați nesimetrice activi.

S-a discutat la capitolul de fosgenare metode de obținere a carbonaților nesimetrice activi cu rol în N-protejarea aminoacizilor. În general acești carbonați se obțin din cloroformiați și alcooli. Obținerea lor prin transesterificare este menționată în puține cazuri. Una din metode utilizează di-2-piridilcarbonatul (DPC). (Schema 54.) Prin tratarea *t*-butanolului cu di-2-piridilcarbonat în prezență de 0,1 echiv. DMAP, în clorură de metilen, la temperatura camerei, timp de 24h, se obține *t*-butil-2-piridil carbonatul cu randament de 80%. Metoda care pornește de la cloroformiat, deși se desfășoară cu viteză mult mai mare, prezintă dezavantajul că 2-piridil cloroformiatul obținut din fosgen nu poate fi izolat deoarece se descompune.

Neizolarea lui determină obținerea în final alături de carbonatul dorit și a di-2-piridilcarbonatului, iar randamentul este inferior transesterificării.

Reacția di-2-piridilcarbonatului cu alcoolul benzilic, în condiții similare a dus la obținerea carbonatului nesimetric corespunzător cu randament de 70% după 2h. Totuși, metoda fosgenării, care presupune obținerea intermediară a cloroformiatul de benzil, este mai eficientă decât transesterificarea.²³



Schema 54.

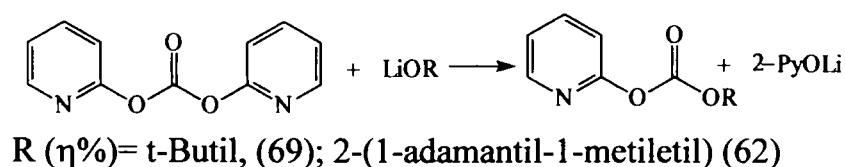
Alți 2-piridilcarbonați, care s-au obținut sunt prezentați în Tabelul 12.

Tabelul 12. Obținerea 2-piridilcarbonaților din DPC

ROH	Condiții Cat/timp(h)	Randament (%)	Ref.
MeOH	0.1 echiv.DMAP/1	78	131
EtOH	0.1 echiv.DMAP/na	na	132
Cl ₃ CH ₂ OH	0.1 echiv.DMAP/0.3	46(19,8) ^a	131
	1,5 echiv. TEA/12	na	21

a - Dialchil carbonat

Tot pornind de la di-2-piridilcarbonat s-au sintetizat 2-piridil-t-butil și respectiv-2-(1-adamantil-1-metiletil)carbonații prin reacția cu alcoxiții de Li corespunzători.²⁰ (Schema 55.)



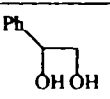
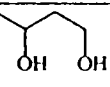
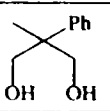
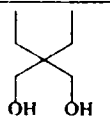
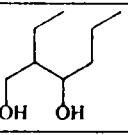
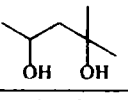
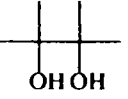


Schema 55.

Obținerea carbonaților ciclici

Carbonații ciclici preparați din 1,2 și 1,3 dioli și agenți de carbonilare au fost des utilizați la protejarea grupelor hidroxi vicinale. Ei sunt ușor hidrolizați în condiții bazice dar sunt relativ stabili în condiții acide¹³¹⁻³. Când reacția de formare a carbonaților ciclici se desfășoară în toluen la reflux utilizând di-2-piridilcarbonat ca agent de carbonilare, timpul necesar reacției nu depășește 3h. Reacția poate avea loc și în prezență de DMAP, în CH₂Cl₂, la temperatura camerei, însă procesul este mai lent. TEA sau piridina sunt ineficiente catalitic. Această metodă este aplicată cu succes la prepararea carbonaților ciclici din diferiți 1,2- și 1,3-dioli cu excepția diolilor bis-terțari, care nu reacționează. (Tabelul 13.)

Tabelul 13. Obținerea carbonaților ciclici din DPC

Diolul	Metoda ^a	Timp [h]	Randament ^b [%]
	A	1	85
	A	1.5	83
	B	2.5	85
	A	0.5	94
	B	1.5	83
	A	1	80
	B	1.5	82
	A	1	92
	B	2	96
	A	1	94
	A	3	91
	B	10	94
	A	1	89
	B	5	83
	A	24	0
	B	24	0

a- Metoda A: în toluen la reflux. Metoda B: în prezență de 0.1 echiv DMAP în clorură de metilen la temp. camerei.;b-Randamentul se referă la produsul izolat.

1.2.3. CONCLUZII PRIVIND OBȚINEREA CARBONAȚILOR ORGANICI

Bis(triclorometil)carbonatul denumit și trifosgen pentru că din punct de vedere chimic se poate considera că se comportă ca trei molecule de fosgen, deși din punct de vedere structural este un carbonat organic sau mai precis o anhidridă mixtă provenită formal din doi moli de triclorometanol și un mol de acid carbonic, se obține diferit față de ceilalți carbonați organici. Prepararea lui pornește de la dimetilcarbonat care este clorurat exhaustiv în diverse condiții. Nu poate fi obținut prin metodele clasice deoarece triclorometanolul este un instabil.

Reacțiile lui decurg pe două căi, una în care se generează fosgen *in situ*, motiv pentru care se poate considera un agent de fosgenare mai puțin toxic și mai ușor de manipulat, iar cealaltă cale în care trifosgenul reacționează ca un carbonat organic obișnuit, dovadă fiind izolarea 1,1,1-triclorometil-metilcarbonatului în urma reacției cu metanolul.

Ceilalți carbonați organici se obțin, în general, prin metoda fosgenării, prin tratarea cu uree sau alți carbonați organici și prin carbonilare cu CO, CO₂ a compușilor hidroxilici sau prin reacția halogenurilor de alchil cu carbonați anorganici în condiții de transfer interfazic.

Fosgenarea compușilor hidroxilici este cea mai importantă metodă utilizată la obținerea esterilor acidului carbonic.

Dimetilcarbonatul se obține cu randamente mari și puritate ridicată într-un proces bifazic prin reacția metanolului cu fosgenul sau metilcloroformiatul în prezența unei soluții concentrate de NaOH.

Dietilcarbonatul este obținut prin barbotarea fosgenului gazos în etanol la fierbere, iar după ce excesul de alcool este îndepărtat se obține produsul dorit cu randament $\geq 99\%$.

Carbonații alifatici sau aromatici mici se obțin prin reacția cloroformiaților cu compuși hidroxilici în prezența bazelor.

Carbonații aromatici sunt sintetizați, în general, prin fosgenarea fenolaților alcalini în sistem eterogen. Fosgenarea fenolului se poate face și la temperaturi ridicate în absența alcaliilor, dar în prezența catalizatorilor de trialchilamoniu, sărurilor cuaternare de amoniu sau compuși heterociclici cu azot.

Datorită toxicității ridicate a fosgenului s-au căutat alte metode de obținere a esterilor acidului carbonic.

Difosgenul și trifosgenul înlocuiesc cu succes fosgenul în majoritatea reacțiilor pe care le dă, în special, la scară de laborator datorită faptului că prezintă avantaj în manipulare având stări de agregare diferite (difosgenul este lichid, iar trifosgenul este solid).

La scară industrială se folosesc metode de carbonilare cu CO sau CO₂. Astfel dimetilcarbonatul se obține industrial și prin carbonilarea cu CO a metanolului în condiții catalitice, iar etilencarbonatul se obține industrial din oxid de etilenă și CO₂, sub presiune.

Dialchilcarbonații s-au obținut și ei prin reacția alcoolilor cu CO₂ în prezența catalizatorilor.

La temperaturi ridicate și în condiții catalitice alcoolii cu punct de fierbere ridicat dezlocuiesc amoniacul din uree formând carbonați organici.

Esteri ai acidului carbonic se pot, de asemenea, prepara prin reacția sărurilor acidului carbonic cu halogenuri de alchil.

Dialchilcarbonații cu masă moleculară mare se obțin prin transesterificare din cei cu masă moleculară mai mică.

Policarbonații se pot obține atât prin fosgenare cât și prin transesterificare. În cazul transesterificării cea mai convenabilă metodă pornește de la metanol, care se carbonilează oxidativ la dimetilcarbonat, în prezența catalizatorilor, care apoi reacționează cu fenolul în condițiile specifice transesterificării obținându-se difenilcarbonat. Acesta din urmă reacționează cu bisfenolii rezultând policarbonați.

Carbonații activi prezintă importanță mai ales la scara de laborator unde sunt folosiți ca înlocuitori ai fosgenului în obținerea de substanțe biologice active. Avantajul lor față de trifosgen sau difosgen este că prezintă selectivitate mult mai mare la obținerea de compuși nesimetrice.

Carbonații activi s-au obținut, până în prezent, doar prin tehnica fosgenării, dar folosind în special omologii superiori ai fosgenului, difosgenul și trifosgenul.

Si-au găsit aplicabilitate în transesterificări la scară de laborator fiind eficienți la obținerea fie de carbonați mici cu diverse întrebuințări în medicină sau farmacie, fie în obținerea de carbonați simetrici.

Prezintă dezavantajul unei reactivități inferioare trifosgenului, dar prezintă marele avantaj că în reacțiile lor nu se mai degajă HCl.

1.3. REACȚIILE ESTERILOR ACIDULUI CARBONIC

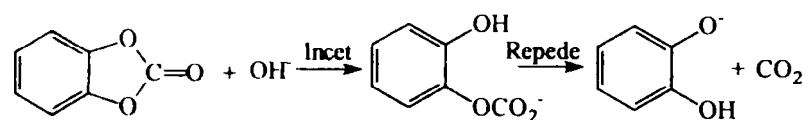
1.3.1. REACȚII CU NUCLEOFILI CU OXIGEN

1.3.1.1. REACȚII DE HIDROLIZĂ

Carbonații de alchil hidrolizează lent în apă, dar în condiții alcaline viteza hidrolizei este aceeași ca în cazul esterilor corespunzători ai acidului acetic.^{88,134}

Carbonații aromatici hidrolizează mult mai ușor decât cei alifatici. Hidroliza carbonaților organici este un proces în două etape (Schema 56). Prima etapă determinantă de viteză urmează o cinetică de ordin 2 și constă în atacul ionului hidroxid la carbonul carbonilic. A doua etapă este o descompunere unimoleculară rapidă a intermediarului monoesteric.¹³⁵

Hidroliza alcalină a carbonaților ciclici se produce foarte rapid la temperatura camerei chiar în soluții foarte diluate de NaOH, fiind mult mai reactivi decât cei aciclici. În seria aromatică, reactivitatea relativă față de atacul ionului hidroxid este dată de raportul difenilcarbonat : orto-fenilencarbonat : 1,8-naftilencarbonat = 1:180:955.¹³⁶



Schema 56.

Carbonații ciclici cu 6 atomi în ciclu sunt mai reactivi decât cei cu 5 atomi în ciclu datorită stabilității reduse a ciclului cu 6 atomi. În timp ce structura trigonală a grupei carbonilice poate fi relativ ușor acomodată într-un ciclu cu 5 atomi, acest lucru nu este atât de ușor de realizat într-o conformație scaun cu 6 atomi în ciclu. În plus, trecerea de la hibridizarea sp^2 la hibridizare sp^3 a carbonului carbonilic în timpul hidrolizei alcaline este favorizată de stabilitatea intermediarului în cazul ciclului cu 6 atomi.

În cazul unei serii omoloage reactivitatea scade cu ceșterea catenei. Astfel viteza de hidroliză a etilencarbonatului este de de 3 ori mai mare decât a propilencarbonatului.¹³⁶

Hidroliza bazică a diarilcarbonaților substituiți este sensibilă la efectele electronice ale substituenților fiind accelerată de grupele atrăgătoare de electroni și micșorată de grupele donoare de electroni. În Tabelul 14. sunt date constantele de viteză pentru diferiți substituenți

Tabelul 14. Hidroliza bazică a diarilcarbonaților substituiți

$(XC_6H_4O)_2C=O + 4OH^- \longrightarrow 2XC_6H_4O^- + CO_3^{2-} + H_2O$			
X	k (l·mol ⁻¹ ·sec ⁻¹)	X	k (l·mol ⁻¹ ·sec ⁻¹)
H	0.842	m-CH ₃ O	1.05
o-Cl	1.36	p-CH ₃ O	0.454
m-Cl	8.32	m-NO ₂	155
p-Cl	7.48	o-CH ₃	0.088
m-Br	7.60	m-CH ₃	0.372
p-Br	7.95	p-CH ₃	0.368

Se poate observa că viteza de reacție este mult mai mare în cazul substituirii cu grupa nitro în *meta*. Incercările de a măsura viteza de reacție pentru substituentul *para*-NO₂ au eșuat deoarece reacția fiind foarte rapidă se sfârșea înaintea efectuării primei măsurări. Substituenții din poziția *orto* exercită un efect steric pronunțat. Reacția ionului hidroxid cu *o*-clorofenil carbonatul este doar puțin mai rapidă decât reacția carbonatului nesubstituit și de cinci ori mai

lentă decât reacția izomerilor *meta* și *para*. Același lucru se poate observa și în cazul *o*-toluilcarbonatului, care reacționează de patru ori mai lent decât izomerii *meta* și *para*.⁶²

1.3.1.2. REACȚII CU ALCOOLII. Vezi Capitolul 1.2.2.6. Transesterificarea carbonaților organici

1.3.1.3. REACȚII LA GRUPE CARBOXIL

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

Alchilesterii nu sunt prea reactivi față de nucleofili, în schimb arilesterii, în special cei cu substituenți atrăgători de electroni reacționează ușor. În funcție de proprietățile lor de activanți ai carbonului carbonilic esterii pot fi așezați în ordinea prezentată în Schema 57.¹³⁷



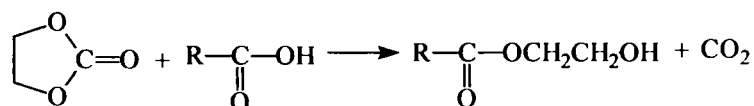
Schema 57.

Reacțiile carbonaților simetrici

Reacția carbonaților alifatici

În seria esterilor alchilici, esterii metilic și etilic reacționează cu nucleofili mai rapid decât omologii lor superiori cu catenă normală sau ramificată. Cu toate acestea ei nu sunt suficient de activi pentru a fi folosiți în practică. De aceea esterificarea acizilor carboxilici cu carbonați de metil sau etil nu prezintă importanță sintetică.

Carbonații ciclici fiind și mult mai reactivi decât cei aciclici reacționează ușor cu acizii carboxilici. Astfel, în reacția etilencarbonatului cu acizii alifatici sau aromatici (Schema 58.) se obțin monoesterii ai etilenglicolului.¹³⁸



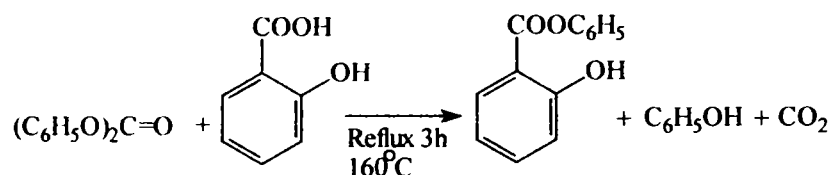
Schema 58.

Acizii dicarboxilici aromatici au fost transformați cu carbonați ciclici în prezență de catalizatori, în monomerii corespunzători, bis(hidroxi)alchil)esteri. Astfel, acidul tereftalic în reacție cu etilencarbonatul, în prezență imidazolului la 200°C se transformă în tereftalatul de bis(2-hidroxi)etilen).¹³⁹

Reacția carbonaților aromatici

Difenilcarbonatul a fost utilizat la obținerea atât a esterilor activi cât și a poliesterilor. Astfel, esterii fenilici ai acizilor carboxilici au fost obținuți prin încălzirea unor cantități echimolare de acid carboxilic și difenilcarbonat în prezență de mici cantități de catalizatori bazici de tipul, heterocicliilor cu azot. Astfel, un amestec de acid salicilic și difenilcarbonat în prezență de imidazol a fost refluxat 3h sub atmosferă de azot la 160°C obținându-se salicilatul de fenil cu randament de 84%. (Schema 59.) Alți fenilesterii ai următorilor acizi s-au preparat

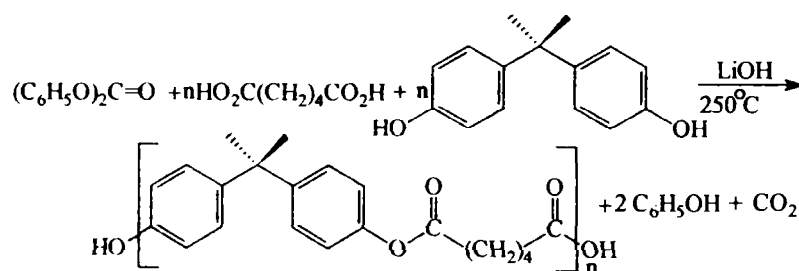
similar: acid p-hidroxibenzoic, acid 3,5-dicloro-4-hidroxibenzoic, acid benzoic și acid acetic, iar alți catalizatori utilizați au fost pirol, pirazol și piridina.¹⁴⁰



Schema 59.

Acizii dicarboxilici au fost transformați cu difenilcarbonat în diesteri fenilici. Astfel, acidul tereftalic s-a transformat în difeniltereftalat cu randament de 99,5%.¹⁴¹

S-au obținut, de asemenea, poliesteri prin tratarea difenilcarbonatului cu acizi dicarboxilici și compuși dihidroxilici. Astfel, acidul adipic a fost amestecat cu difenilcarbonat și 2,2-bis(4-hidroxifenil)propan (bisfenol A) în prezența catalitică de LiOH, la 250°C obținându-se polimeri cu masa moleculară mare.¹⁴²

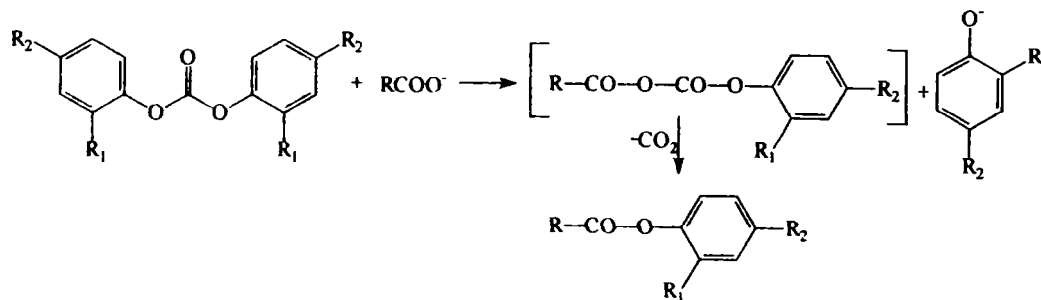


Schema 60.

Esterii arilici prezintă importanță în sinteza peptidelor. Diarilcarbonații au fost adesea utilizați la obținerea esterilor activi ai aminoacizilor. Ca și în cazul carbonaților activarea grupării carboxil din aril esterii se face prin introducerea unuia sau mai multor substituenți atrăgători de electroni în nucleul aromatic, dar o supraîncărcare a componentei de activare cu substituenți atrăgători de electroni poate duce la reacții secundare nedorite și prin aceasta la o scădere a randamentului în peptide așa cum s-a demonstrat pentru esterul 2,4,6-trinitrofenilic al N-benziloxicarbonil-fenil alaninei.¹³⁷ Esterii fenolului se pot obține relativ ușor, dar reactivitatea lor scăzută la aminoliză și tendința redusă de cristalizare, în comparație cu esterii fenolici substituiți nu i-au impus în sinteza peptidelor.

Dintre carbonații substituiți utilizați la obținerea esterilor activi ai aminoacizilor cei mai importanți s-au dovedit a fi compușii cu grupe nitro și cloro.^{143,144}

Reacția generală a unui acid cu un carbonat de fenil substituit este prezentată în Schema 61 iar, rezultatele în Tabelul 15.



R₁ = H, Cl sau NO₂
R₂ = Cl sau NO₂

Schema 61.

Tabelul 15. Obținerea esterilor activi prin reacția acizilor cu nitro- și clorofenilcarbonați

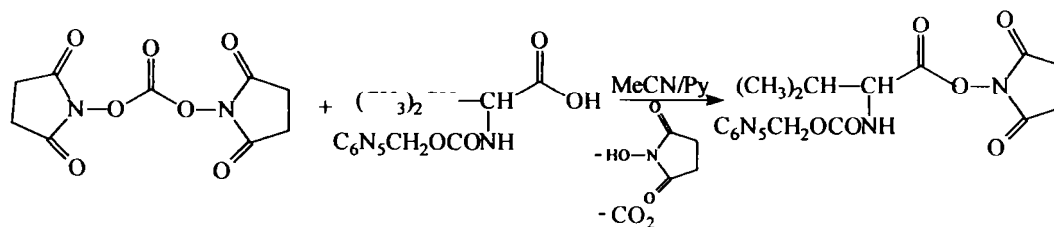
R	R ₁	R ₂	Condiții solv./cat./temp(°C)/timp(h)	Rand. (%)
C ₆ H ₅	H	NO ₂	DMF/TEA/25/2	99
C ₆ H ₅ -CO-NH-CH ₂ -	H	NO ₂	Py/75/1,25	74
Cbz-NH-CH ₂ -	H	NO ₂	Py/80/2	97
DL-Cbz-NH-CH(CH ₂ C ₆ H ₅)-	H	NO ₂	Py/reflux/3	95
C ₆ H ₅	Cl	Cl	Py/25-90/2	87
C ₆ H ₅	NO ₂	NO ₂	Py/20/0.5	100
C ₆ H ₅ -CO-NH-CH ₂ -	NO ₂	NO ₂	H ₂ O-CHCl ₃ /TEA/-/0.5	44
Cbz-NH-CH ₂ -	NO ₂	NO ₂	H ₂ O-CHCl ₃ /TEA/-/4.5	80
DL-Cbz-NH-CH(CH ₂ C ₆ H ₅)-	NO ₂	NO ₂	CHCl ₃ /TEA/25/1	93
L-Cbz-NH-CH(CH ₂ C ₆ H ₅)-	NO ₂	NO ₂	CHCl ₃ /TEA/20/1	95

Dintre avantajele esterilor *p*-nitrofenilici se pot menționa tendința pronunțată de cristalizare, stabilitatea aproape nedefinită atunci când sunt păstrați la întuneric, reactivitate ridicată în condiții blânde. Un dezavantaj important constă în dificultatea de a elimina complet *p*-nitrofenolul rezultat din reacție. Îndepărtarea lui se impune mai ales atunci când se apelează în reacțiile ulterioare din sinteza peptidelor la hidrogenare catalitică deoarece produșii săi de reducere otrăvesc catalizatorul, iar oxidabilitatea ridicată a *p*-aminofenolului rezultat contribuie intens la colorarea produsului. Eliminarea nitrofenolului se poate face convenabil prin precipitarea produsului de reacție cu apă sau cu eter din soluții de DMF, prin spălare îngrijită cu baze slabe, prin complexare cu piridină sau prin absorbție pe coloane cu oxid neutru de aluminiu. Esterii *p*-nitrofenilici ai N-acil-aminoacizilor sau peptidelor manifestă tendință pronunțată de racemizare dependent de natura aminoacidului, de temperatură și mai ales de bazele organice prezente în mediul de reacție, care favorizează disocierea hidrogenului de la atomul de carbon din poziția α sau formarea oxazolonei.¹³⁷

Esterii fenilici halogenați au reactivitate comparabilă cu cea a esterilor nitrofenilici, dar ei au avantajul că sunt mai ușor de îndepărtat și nu otrăvesc catalizatorul de hidrogenare în eventuale operații ulterioare.¹³⁷

Reacția N-imidocarbonaților

Alți carbonați activi utilizați la activarea acizilor sunt derivați N-imidici. Dintre aceștia și-au găsit aplicabilitate în sinteza esterilor activi N,N'-disuccinimidilcarbonatul, diftalimidocarbonatul și N,N'-bis(5-norbornen-2,3-dicarboximidil)carbonatul^{54,145}. Astfel, reacția N,N'-disuccinimidilcarbonatului cu Cbz-leucină, în MeCN, în prezență de Py, la temperatura camerei duce la obținerea esterului activ corespunzător cu randament de 98%.⁵¹ (Schema 62.)

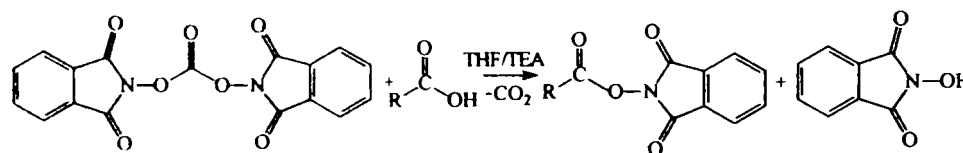


Schema 62.

N-hidroxisuccinimida obținută în timpul reacției și piridina pot fi ușor îndepărtate prin spălarea masei de reacție cu apă. Prezintă avantaj față de metoda, care utilizează dicitlohexilcarbodiimida (DCC) prin randamente mari și puritatea esterului.

Esterii aminoacizilor cu N-hidroxisuccinimidă sunt cristalini, stabili, sensibili la aminoliză, cu tendință redusă de racemizare. Singurele neajunsuri ale folosirii acestor esteri în sinteza peptidelor sunt legate de posibilitatea formării unor produși secundari în timpul preparării esterilor și de eventuala esterificare a grupelor OH din hidroxiaminoacizi. Racemizarea în cursul sintezei se întâlnește numai la derivații aminoacizilor având hidrogenul din α acidificat de grupe atrăgătoare de electroni (serină, cisteină).¹³⁷

Diftalimidocarbonatul (DPHC) a fost utilizat la esterificarea atât a acizilor carboxilici cât și a aminoacizilor. (Schema 63. și Tabelul 16.) Reacția are loc în THF, în prezență de TEA obținându-se randamente mari. În cazul N-Cbz aminoacizilor reacția este heterogenă în fază inițială, dar în final amestecurile devin soluții clare indicând esterificarea completă.



Schema 63.

Tabelul 16. Esterificarea acizilor carboxilici și aminoacizilor cu DPHC¹⁷

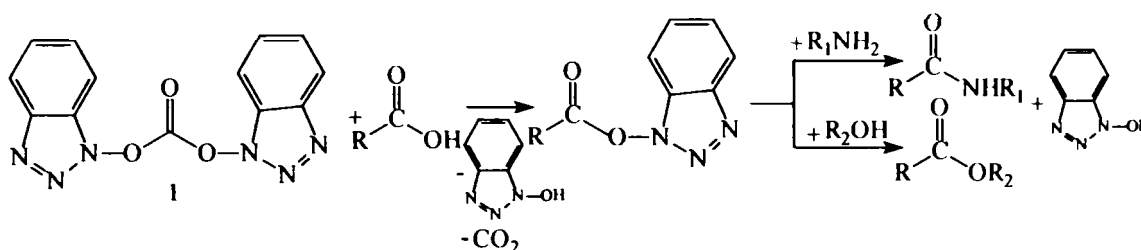
RCOOH	Condiții catalizator/timp(h)	Randament (%)
Acid benzoic	-/120	23
Acid benzoic	Py/72	37
Acid benzoic	TEA/6	92
Acid acetic	Py/72	10
Acid acetic	TEA/6	100
N-Cbz-L-prolină	TEA/20	89(98)*
N-Cbz-L-fenilalanină	TEA/20	89(96)*
N-Cbz-L-leucină	TEA/20	85(93)*

*Randamentul înainte de recristalizare

Reactivitatea e aceeași cu cea a N,N'-disuccinimidilcarbonatului, dar prezintă avantajul ca N-hidroxifalimida poate fi recuperată cantitativ și cu ușurință după ce reacția a avut loc.¹⁷

Reacția 1,1'-(carbonildioxi)dibenzotriazolului

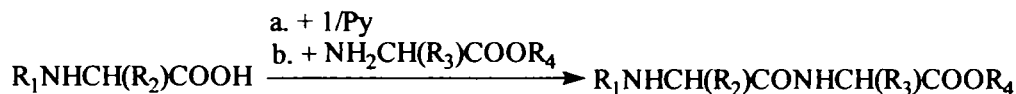
Un alt tip de carbonat activ este 1,1'-(carbonildioxi)dibenzotriazolul, care a fost utilizat la conversia într-o singură etapă a acizilor carboxilici în amide sau esteri (Schema 64. și Tabelul 17.) și a aminoacizilor N-protejați în dipeptide (Schema 65. și Tabelul 18.). Reacțiile decurg la temperatura camerei în prezență de piridină. Intermediar se obțin esteri activ, care apoi reacționează cu cel de-al doilea nucleofil. Reacția cu aminoacizi are loc fără racemizare.¹⁸



Schema 64.

Tabelul 17. Prepararea amidelor și esterilor utilizând 1,1'-(carbonyldioxi)dibenzotriazolul

R	Amina (R1)	Randament (%)	Alcoolul (R2)	Randament (%)
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	85	C ₆ H ₅	73
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	75	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	73
C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁	80	4-O ₂ N-C ₆ H ₄ -CH ₂	65
n-C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅	66		
n-C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₅ CH ₂	64		



Schema 65.

Tabelul 18. Prepararea dipeptidelor esterificate și N-protejate

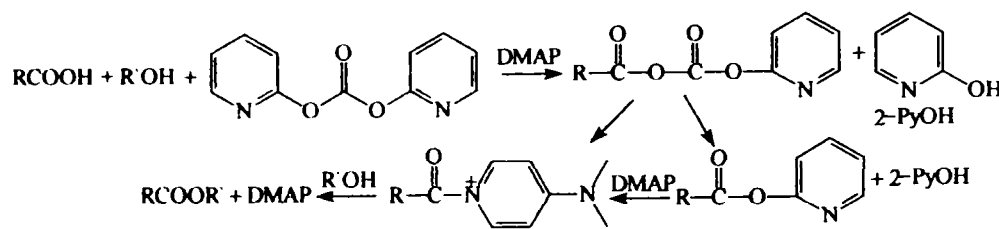
Aminoacidul N-protejat	Aminoacidul esterificat	Produsul	Rand. (%)
Z-Val	Gly-OC ₂ H ₅	Z-Val-Gly-OC ₂ H ₅	75
Z-Val	Val-OCH ₃	Z-Val-Val-OCH ₃	70
Z-Val	Gly-OC ₂ H ₅	Z-Val-Gly-OC ₂ H ₅	78
Boc-Leu	Leu-OCH ₃	Boc-Leu-Leu-OCH ₃	70
Boc-Leu	Val-OCH ₃	Boc-Leu-Val-OCH ₃	92

1-Hidroxibenzotriazolul poate fi îndepărtat ușor prin spălarea amestecului de reacție cu 1% NaHCO₃ soluție apoasă.

Acest carbonat prezintă caracter exploziv și pentru stabilizare se tratează cu 40% 1,1,2-triclorețan.⁸

Reacția di-2-piridilcarbonatului

Di-2-piridilcarbonatul (DPC) a fost, de asemenea, utilizat la esterificarea directă a acizilor carboxilici. Reacția are loc în prezență de DMAP, iar mecanismul constă în formarea intermediară a anhidridei acidului carboxilic cu di-2-piridilcarbonatul, care sau se descompune în 2-piridil ester, sau trece direct în esterul dorit în prezența unui alcool prin intermediul speciei N-acilpiridiniu generată prin atacul nucleofil al DMAP la centrul carbonil carboxilic a anhidridei.(Schema 66.)



Schema 66.

Așa cum rezultă din Tabelul 19. acizii carboxilici tratați cu un amestec de alcooli și DPC în cantități stoichiometrice, în prezență de 0.1 echivalenți de DMAP, în clorură de metilen, la temperatura camerei dau esterii corespunzători cu randamente mari. Totuși această metodă este limitată la acizi aromatici precum și la acizi sau alcooli împiedicați steric. În aceste din urmă cazuri s-au obținut amestecuri de alchil ester și 2-piridil ester în diferite proporții, iar compoziția produsului nu s-a modificat semnificativ prin mărirea cantității de DMAP sau a timpului de reacție.¹⁴⁶

Tabelul 19. Esterificarea acizilor carboxilici utilizând ca agent de cuplare DPC¹⁴⁶

R	R'	Timp(h)	Randament (%)
CH ₃ (CH ₂) ₆	C ₆ H ₅ CH ₂	2	94
CH ₃ (CH ₂) ₆	CCl ₃ CH ₂	0.5	91
C ₆ H ₅ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	3	90
(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₂ C ₆ H ₅	1	92
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	0.5	51(38)*
(CH ₃) ₃ C	CH ₂ C ₆ H ₅	0.5	28(56)*

* Numărul din paranteză indică randamentul pentru 2-piridil esters izolat.

S-a observat că DPC poate fi utilizat ca agent de activare la prepararea a diverși ester activi cum sunt succinimido, ftalimido, benzotriazolil și p-nitrofenil.¹⁴⁷ (Tabelul 20.) Aceasta dovedește că grupa 2-piridil este mai nucleofugă, decât grupele menționate.

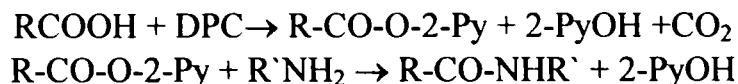
Tabelul 20. Obținerea esterilor activi utilizând di-2-piridilcarbonatul. Reacția are loc în CH₂Cl₂, la temperatura camerei timp de 1h.

RCOOH	R'	Randament (%)	RCOOH	R'	Randament (%)
MeCOOH	HOSu	86	PhCOOH	HOBt	90
PhCOOH	HOSu	92	MeCOOH	HOBt	85
Z-Leu	HOSu	85	Z-Phe	HOBt	88
Z-Phe	HOSu	87	PhCOOH	HONp	89
PhCOOH	HOPt	88	Z-Leu	HONp	85
Z-Leu	HOPt	88	Boc-ala	HONp	78

De asemenea, s-a studiat esterificarea acidului caprilic cu alcoolul benzilic în prezența a 0.1 DMAP în CH₂Cl₂ utilizând N,N'-disuccinimidil carbonatul, diftalimido carbonatul și 1,1'-(carbonildioxi)dibenzotriazol ca agenți de cuplare. S-au obținut esterii activi ca produși majori cu mici cantități (<5%) de caprilat de benzil, la temperatura camerei, în 12h. Când s-a utilizat DPC s-a obținut esterul dorit în aceleași condiții în 10 min. cu η=84% cu mici cantități de ester activ (8%) și în 2h cu η=94%.²⁰⁷ Astfel, DPC are o reactivitate net superioară celorlalți carbonați

Datorită solubilității în apă a 2-hidroxipiridinei, aceasta poate fi îndepărtată ușor și chiar recuperată cu randamente mari (80-90%) prin precipitare cu eter etilic sau eter de petrol.²⁰⁸

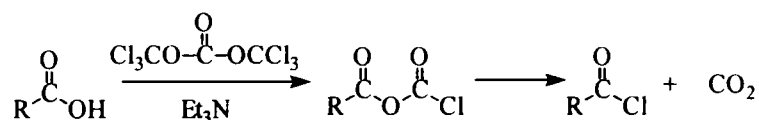
Similar esterificării s-au obținut și amide din cantități stoichiometrice de acizi și amine deși atacul competitiv a aminei asupra DPC conduce la carbamați, care determină ca reacția să fie mai complicată. Această problemă poate fi rezolvată dacă reacția decurge în trepte (Schema 67.). Astfel în prima etapă se obține 2-piridil esterul, care reacționează în a 2-a etapă cu amina formând amida corespunzătoare cu randamente mari. Exemple de amide izolate: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CONHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ $\eta=80\%$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH-c-C}_6\text{H}_{11}$, $\eta=85\%$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCONHC}_6\text{H}_5$ $\eta=86\%$.¹⁸⁰



Schema 67.

Reacția trifosgenului

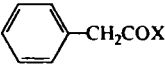
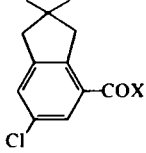
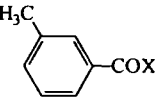
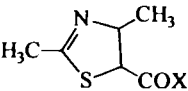
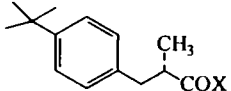
Trifosgenul reacționează, de asemenea, cu acizii carboxilici formând cloruri acide. Clorurile acizilor carboxilici sunt cel mai convenabil preparate, când reacția TFG cu acizii carboxilici are loc într-un solvent inert, la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și cea de reflux și în prezența unei amine terțiare ca și catalizator.(Schema 68)



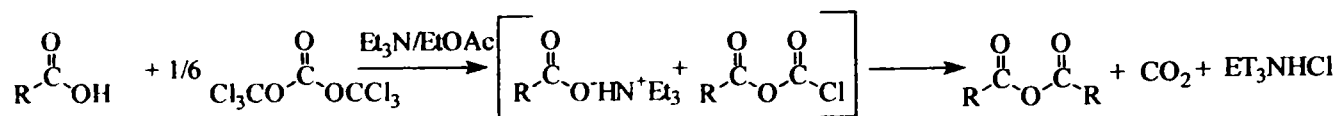
Schema 68

Exemple de preparare a clorurilor acide sunt date în Tabelul 21.

Tabelul 21. Prepararea clorurilor acide cu TFG

Reactant/Produs (X=OH/X=Cl)	Rand %	Ref.	Reactant/Produs (X=OH/X=Cl)	Rand %	Ref.
	71	31		92	148
	n.a.	148			
	88	149		86	150

Anhidridele carboxilice pot fi obținute prin adăugarea unei baze organice când se obține intermediar anionul carboxilat dintr-un mol de acid, care apoi acționează ca nucleofil. S-a presupus¹⁵¹ că sarea carboxilată de trietilamoniu reacționează cu 1/6 echivalenți de BTC dând un amestec echimolecular de carboxilat și cloroformiat. Apoi are loc atacul nucleofil al ionului carboxilat asupra cloroformiatului rezultând anhidrida alături de precipitatul de clorură de trietilamoniu cu degajare dioxid de carbon, Schema 69.



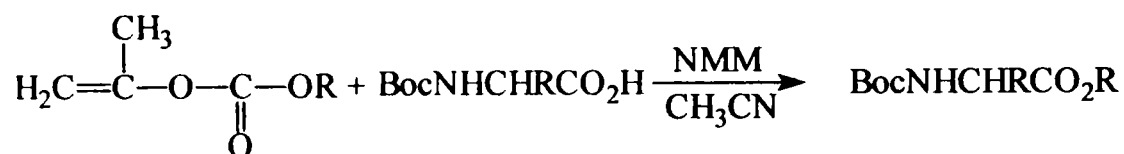
Schema 69.

Reacția carbonaților nesimetrice

Dintre carbonații nesimetrice utilizați la prepararea esterilor activi ai aminoacizilor amintim în mod special izopropenilcarbonații și 1,2,2,2-tetracloroetilcarbonații.

Reacția izopropenilcarbonaților

În cazul izopropenilcarbonaților grupele care participă la esterificare sunt *p*-nitrofenoxi, 2,4-di-nitrofenoxi, 2,4,6-triclorofenoxi și *N*-oxisuccinimida. (Schema 70.) Esterii activi preparați cu acești carbonați sunt prezentați în Tabelul 22¹⁵².



R = *p*-NO₂C₆H₄NO₂ (*p*NF) ; 2,4-(NO₂)₂C₆H₃(DNF) ; 2,4,6-Cl₃C₆H₂(TCF) ; *N*-succinimidil (NSu); NMM - *N*-metilmorfolină.

Schema 70.

Tabelul 22. Esteri activi preparați din carbonați micști de izopropenil^{a,b}

Produs	Randament (%)	Produs	Randament (%)
Boc-Gly-ONSu	76	Boc-Gly-OTCF	87
Boc-Phe-ONSu	68	Boc-Phe-OTCF	79
Boc-Val-ONSu	63	Boc-Val-OTCF	80
Boc-Leu-ONSu	60	Boc-Leu-OTCF	89
Boc-Pro-ONSu	64	Boc-Pro-OTCF	91
Boc-(NO ₂)-Arg-ONSu	49	Boc-(NO ₂)-Arg-OTCF	51
Boc-Phe-2,4-ODNF	56	Boc-Pro-2,4-ODNF	94
Boc-Val-2,4-ODNF	60	Boc-(NO ₂)-Arg-2,4-ODNF	43

a- Esterii activi sunt izolați prin cromatografie pe coloană de silicagel(acetat de etil/hexan=2/3)

b-Toți aminoacizii utilizați sunt din seria L.

Izopropenil-*p*-nitrofenilcarbonatul s-a dovedit a fi cu reactivitate scăzută față de Boc-aminoacizii prezentații. De aceea, rezultatele obținute cu acest carbonat n-au mai fost prezentate. Cele mai bune rezultate s-au obținut cu triclorfenil-izopropenilcarbonatul.

Această metodă dă totuși randamente mici la obținerea esterilor și este limitată de costul relativ ridicat a 2-propenilcloroformiatului¹⁵².

Reacția 1,2,2,2-tetracloroetilcarbonaților

O altă categorie de carbonați micști utilizați la obținerea esterilor activi sunt 1,2,2,2-tetracloroetilcarbonații de 2,4,5- și 2,4,6-triclorofenil, pentaclorofenil, pentafluorofenil, *p*-nitrofenil, 2,4-dinitrofenil, N-succinimidil și N-benzotriazolil¹⁵³. Acești carbonați sunt în general cristalini și stabili și pot fi stocați la temperatura camerei. O parte din ei reacționează rapid cu aminoacizii protejați obținându-se esterii activi corespunzători, CO₂, și cloral (Schema 71.).

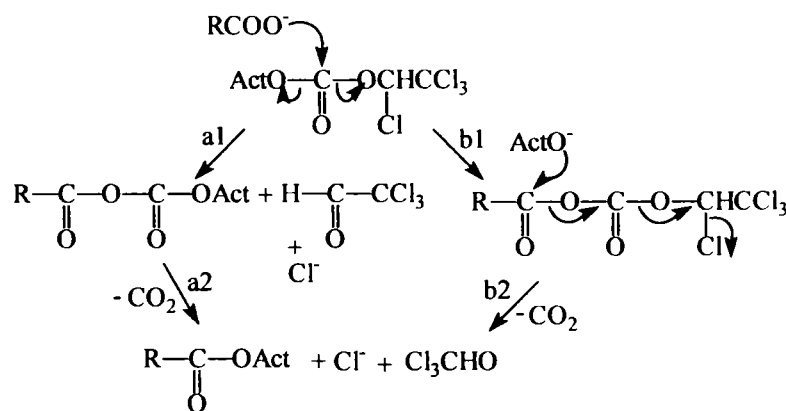


Schema 71.

Deoarece cloralul este transformat cantitativ într-un hidrat solubil în apă prin hidroliză, această metodă poate fi aplicată cu succes la prepararea esterilor activi.

Cele mai bune rezultate s-au obținut cu N-succinimidil- (NSu), 2,4,5-triclorofenil- (TCF) și pentafluorofenil- (PFF) carbonații. *p*-Nitrofenil- și pentaclorofenilcarbonații reacționează încet, iar 2,4-dinitrofenilesterii și N-benzotriazolil esterii sunt foarte reactivi și nu foarte stabili.

Reacția are loc printr-un atac inițial a ionului carboxilat la centrul carbonil al carbonatului eliminându-se fie cloralul și un ion de clor (calea a) fie cealaltă grupă activă (calea b) din carbonat (Schema 72.)



Schema 72.

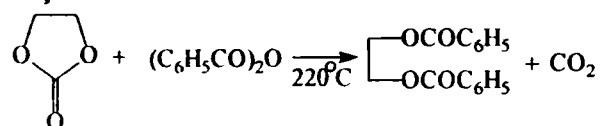
Rezultatele sintezei esterilor activi sunt date în Tabelul 23. Reacțiile se desfășoară în THF sau acetonitril, în prezență de N-metilmorfolină, la temperatura camerei, timp de 2-5h.¹⁵³

Tabelul 23. Obținerea esterilor activi prin reacția 1,2,2,2-tetracloroetilcarbonaților cu aminoacizi

Produs	Rand (%)	Produs	Rand. (%)	Produs	Rand. (%)
Z-Gly-ONSu	93	Boc-Gly-OTCF	95	Z-Gly-OPFF	90
Z-Phe-ONSu	96	Boc-Phe-OTCF	96	Z-Phe-OPFF	86
Z-Cys-ONSu	81	Boc-Cys-OTCF	60	Z-Cys-OPFF	91
Z-Ala-ONSu	86	Boc-Ala-OTCF	79	Z-Ala-OPFF	90
Z-Pro-ONSu	97	Boc-Pro-OTCF	87	Z-Pro-OPFF	88
Z-Lys-ONSu	92	Boc-Lys-OTCF	85	Z-Lys-OPFF	91
Z-Met-ONSu	93	Boc-Met-OTCF	79	Z-His-OPFF	90
Z-Tyr-ONSu	82	Boc-Tyr-OTCF	73	Z-Trp-OPFF	91

1.3.1.4. REACȚIA CU ANHIDRIDE

Încălzind un amestec de anhidride ale acizilor monocarboxilici și un diester al acidului carbonic la temperatură suficient de mare pentru a elimina CO₂ se obține cu randamente bune esteri ai acizilor carboxilici conținând grupa esterică din carbonat. De exemplu, încălzind anhidrida benzilică cu etilencarbonat la 220°C se obține dibenzoatul etilenglicolului cu randament de 80%. (Schema 73.) Similar s-a obținut benzoatul de fenil cu randament de 90.5% din aceeași anhidridă și difenilcarbonat.¹⁵⁴

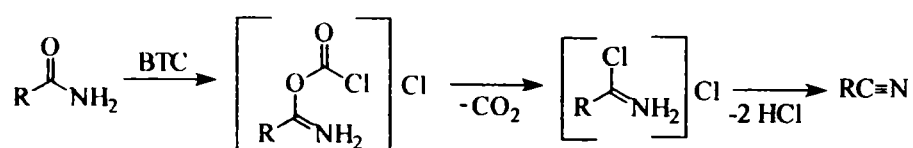


Schema 73.

1.3.1.5. REACȚIA CU AMIDE

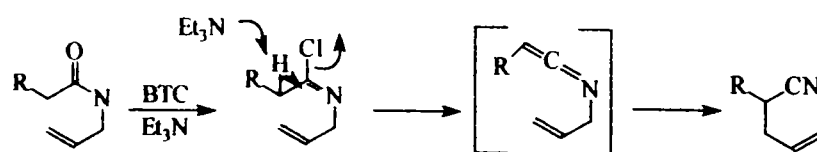
Dintre toți carbonații întâlniți în literatură doar în cazul trifosgenului se cunosc reacții cu amide. Uneori se izolează cloroformiații, dar produsele finale sunt, în funcție de amidele utilizate, fie nitrili, ca produse de deshidratare, fie carbonați dimeri, izonitrili sau ioni de cloriminu.

Când amidele primare sunt tratate cu trifosgen se obține intermediar clorimine din care se elimină HCl rezultând nitrili¹⁵⁵. (Schema 74.)



Schema 74.

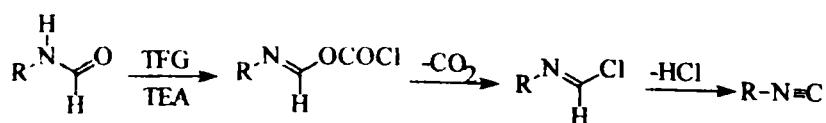
Amidele secundare după ce formează imine clorurate pot suferi o transpoziție de tip aza-Claisen, care duce la obținerea de nitrili¹⁵⁶ (Schema. 75.).



Schema 75.

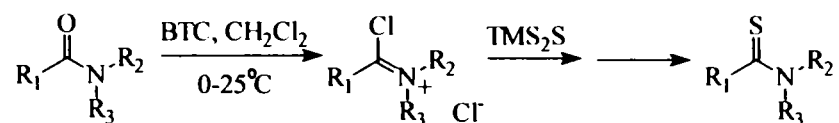
2-Hidroxipiridina care este un tautomer al 2-piridonei, o amida ciclica, formează cu TFG di-2-piridilcarbonat²¹ (vezi cap 1.2.2.1. Tehnica fosgenării)

Formamidele pot fi transformate regioselectiv în izonitrili dacă reacția are loc cu trifosgen, în prezența trietilaminei^{31,157} (Schema 76.).



Schema 76.

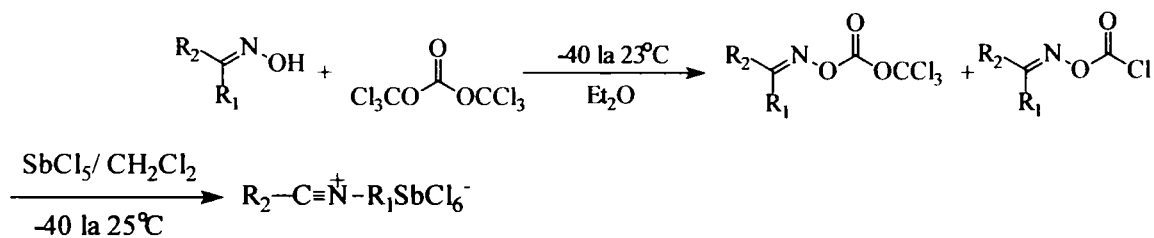
Amelele terțiare formează cu TFG ioni de cloroiminiu, intermediari numiți de tipul Vilsmyer. Tionarea acestora cu hexametildisilatan *in situ* a dus la tioamide¹⁵⁸ (Schema 77.).



Schema 77.

1.3.1.6. REACȚIA CU OXIME

Oximele reacționează cu TFG formând un amestec de *O*-trichlorometoxi-formiloximă și *O*-cloroforniloximă, care în final se transformă în săruri de nitriliu¹⁵⁹ (Schema 78.). Sărurile de nitriliu obținute din amestecul celor doi intermediari conțin fie un exces de SbCl₅ fie de *O*-trichlorometoxi-formiloximă, cantitatea exactă de pentaclorură de stibiu necesară pentru transformarea celor doi intermediari în sarea de nitriliu corespunzătoare, nu s-a reușit determina. Jochims și colaboratorii sunt de părere că pentru transformarea oximelor în săruri de nitriliu di- și trifosgenul nu se recomandă a fi utilizați ca înlocuitori ai fosgenului.



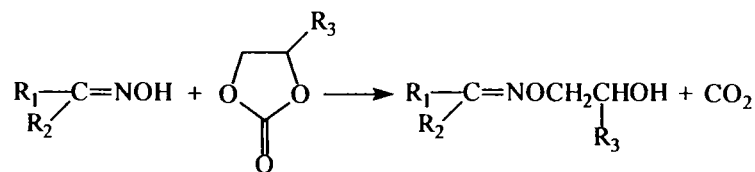
R₁ = Me, Ph

R₂ = Me, Ph

Schema 78.

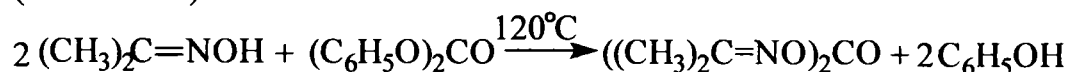
Clorura de oxalil rămâne, totuși, reactivul preferat pentru acest tip de transpoziții Beckmann ale oximelor la săruri de nitriliu³⁵.

Cetoximele formează cu un carbonat ciclic în prezența unui catalizator (de ex. KHCO₃) *O*-(2-hidroxiialchil)oxime.¹⁶⁰ (Schema 79)



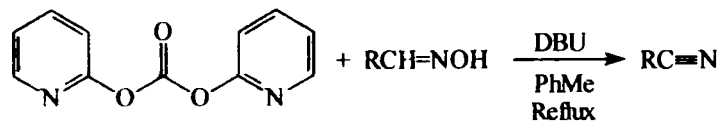
Schema 79

Carbonații aromatici formează cu cetoximele printr-o reacție de transesterificare carbonații de cetoxime corespunzători. Astfel acetoxima s-a transformat în carbonatul corespunzător cu randament de 71%, prin tratare cu difenilcarbonat în toluen la 110-120°C.¹⁶¹ (Schema 80.)



Schema 80.

Deshidratarea aldoximelor la nitrili utilizând di-2-piridilcarbonat are loc în toluen la reflux și în prezența unei baze aminice (Schema 81.) Dintre bazele testate în acest studiu 1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-enă (DBU) a dat cele mai bune rezultate din punct de vedere a reactivității și randamentului.¹³²



Schema 81.

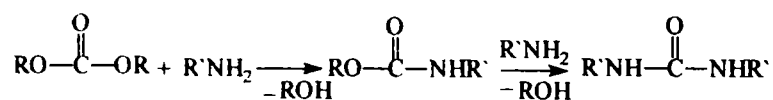
Tabelul 24. Obținerea nitrililor prin reacția DPC cu aldoxime.

Nr. crt.	R	Timp (h)	Randament (%)
1	CH ₃ (CH ₂) ₇	2	84
2	c-C ₆ H ₁₁	2	88
3	C ₆ H ₅	3	83
4	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	0.5	82
5	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	0.5	90

1.3.2. REACȚII CU NUCLEOFILI CU AZOT

1.3.2.1. REACȚII CU AMINE

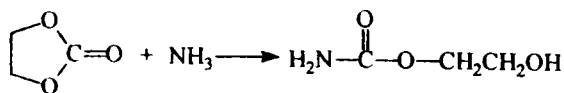
În general toți carbonații sunt capabili să reacționeze cu aminele formând carbamații sau uree (Schema 82.).



Schema 82.

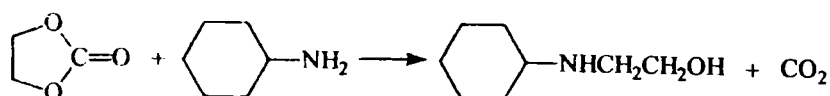
Reacția carbonaților ciclici

Amoniacul, aminele alifatic primare și multe din aminele secundare reacționează la temperaturi relativ scăzute cu carbonați ciclici obținându-se hidroxiialchilcarbamați.¹³⁸ (Schema 83.)



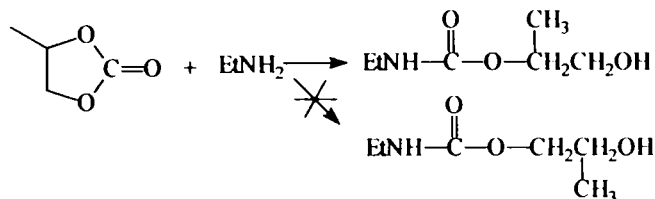
Schema 83.

Dacă aminele au bazicitatea scăzută, pentru a iniția reacția este nevoie de temperaturi mai ridicate, iar produsul care se obține este amina N-hidroxiialchilată.¹³⁸ (Schema 84.)



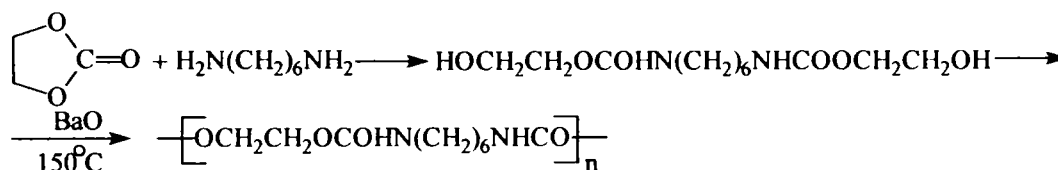
Schema 84.

Reacția propilencarbonatului cu amine duce la obținerea 2-(N-alchilcarbamoiloxi)-1-propanol nu la izomerul său 1-(N-alchilcarbamoiloxi)-2-propanol.¹⁶² (Schema 85.)



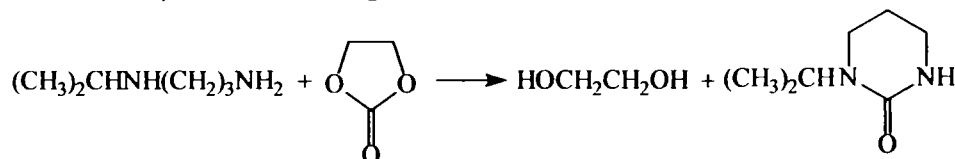
Schema 85.

1,6-Hexametilendiamina prin reacție cu etilencarbonat se transformă în bis-(2-hidroxiethyl)-1,6-hexandicarbamat, care prin distilare la vid la temperatura de 150°C în prezența catalizatorilor de BaO trece în poliuretani.¹⁶³ (Schema 86.)



Schema 86.

Etilen carbonatul în reacție cu diamine poate forma și uree ciclice.¹⁶³ (Schema 87.)



Schema 87.

Reacțiile carbonaților simetrici

Reacția dialchilcarbonaților

Reacția dimetilcarbonatului (DMC) cu amine în urma careia se obține carbamați are loc în prezență de catalizatori cum ar fi cei prezentați în Tabelul 25.

Tabelul 25. Obținerea carbamaților din DMC și amine în prezența a diverși catalizatori

Catalizator	Rand. (%)	Ref.	Catalizator	Rand. (%)	Ref.
compuși organici de zinc	96	164	(BuO) ₂ POOH/BuOPO(OH) ₂	36	167
Pb(OAc) ₂ Pb(OH) ₂	97	165	Ph ₂ POOH	16	167
Mn(OAc) ₂ ·4H ₂ O	97	166	HCO ₂ Me/MeON	98,4	168

Carbamații obținuți au fost, uneori, transformați în izocianați prin încălzire la temperaturi ridicate. Așa s-a preparat m-xilendiizocianatul, pornind de la m-xilendiamină și dimetilcarbonat. Carbamatul obținut intermediar s-a încălzit la 260°C și 25mm Hg timp de 3h obținându-se diizocianatul cu randament de 99,2%.¹⁶⁸

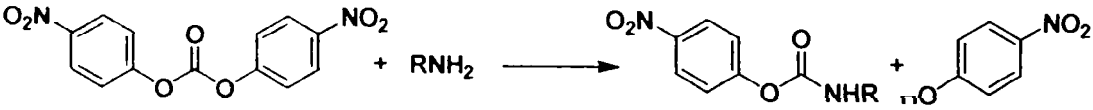
Reacțiile diarilcarbonaților

Difenilcarbonatul reacționează mult mai ușor cu amine decât carbonații alifatici. Reacția cu anilina în prezența catalizatorilor de fosfor a dat rezultate mult mai bune cu difenilcarbonatul decât cu dimetilcarbonat. În doar câteva ore s-a obținut N-fenilfenilcarbamatul cu randament de 98% utilizând același catalizator ca în cazul dimetilcarbonatului, care a avut nevoie de 4 zile pentru a obține carbamatul corespunzător cu randament de 16%.¹⁶⁷

Dintre carbonații aromatici substituiți se amintesc nitrofenilcarbonații. Cu toate că se cunosc reacții cu amine și ale izomerilor *orto* și *meta*¹⁶⁹, *bis(p-nitrofenil)carbonatul* este cel mai utilizat în sinteze organice. Astfel, se cunoaște reacția cu morfolină în urma căreia se obține *p-nitrofenil-N-morfolincarbamatul*.¹²⁰ Isdebski și Pawlak au sintetizat în condiții blânde și cu randamente bune o serie de *p-nitrofenilcarbamați*¹⁴ (Tabelul 26.) (Schema 88.)

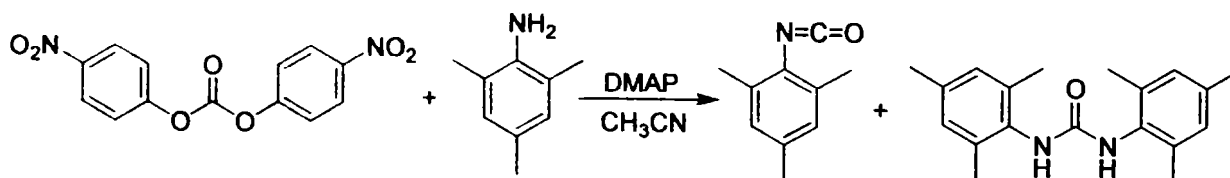
Tabelul 26. Obținerea *p-nitrofenilcarbamaților*

R	η (%)
- ₆ H ₁₁	7
c-C ₅ H ₉	56
n-Pr	66
i-Pr	62
Ph	44



Schema 88.

S-a încercat obținerea mesilizocianatului prin tratarea mesitilaminei cu *bis(p-nitrofenil)carbonat* în prezență de 1 eq. de DMAP la temperatura camerei sau la reflux. Rezultatul a fost că pe lângă cantități mici de izocianat s-a obținut majoritar ureea (Schema 89, Tabel 27)¹⁷⁰

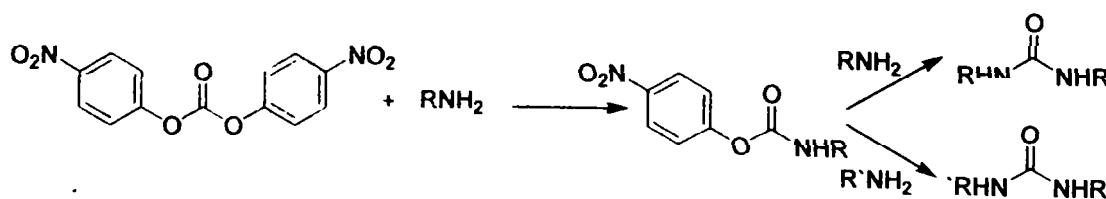


Schema 89

Tabelul 27. Reacția DpNFC cu mesitilamina

Nr. crt.	Temp[°C]	Timp[h]	η[%] izocianat	η[%] uree
1	25	18	19	64
2	82	18	9	86

S-au obținut de asemenea uree disubstituite simetric sau nesimetric prin tratarea *bis(p-nitrofenil)carbonatului* cu exces de amine sau prin izolarea carbamaților obținuți intermediari și tratare cu o nouă amină¹⁴ (Schema 90, Tabelul 28)



Schema 90.

Tabelul 28. Obținerea de uree simetrice și nesimetrice

R	η [%]	R	R'	η [%]
c-C ₆ H ₁₁	98	c-C ₆ H ₁₁	i-Pr	88
c-C ₅ H ₉	99	c-C ₆ H ₁₁	t-Bu	85
n-Pr	94	c-C ₆ H ₁₁	Et	87
i-Pr	96	c-C ₅ H ₉	n-Pr	82
Ph	93	n-Pr	i-Pr	89
t-Bu	98	i-Pr	Et	92
bornil	95	Ph	c-C ₆ H ₁₁	96

Mulți din compușii biologici activi, ca inhibitorii de enzime și pseudopeptidele sunt uree nesimetrice. Inserarea ureei într-o catenă peptidică poate fi necesară la legarea a două grupări aminice terminale și în felul acesta are loc inversarea direcției lanțului principal. Această schimbare poate fi importantă în chimia medicamentelor peptidomimetice.

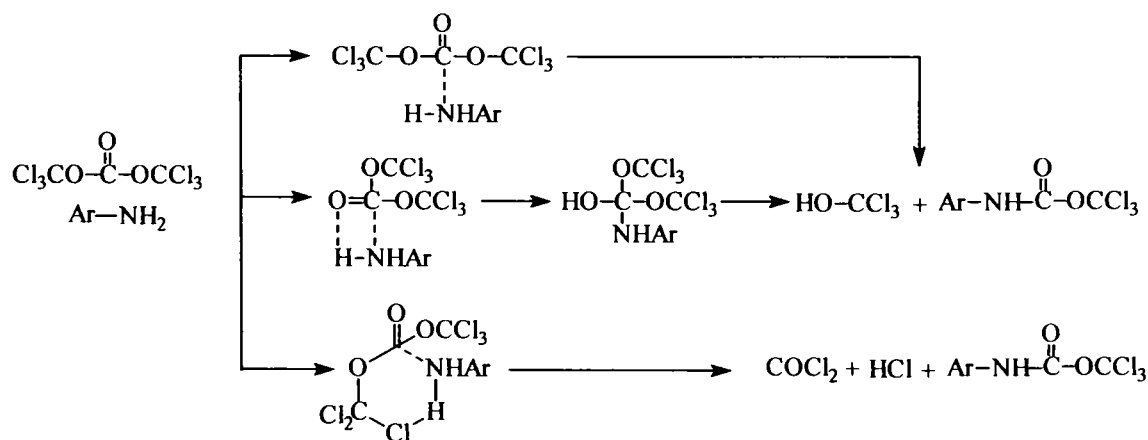
N,N'-carbonil-bis(aminoacizi esterificați) precum și N,N'-carbonil-bispeptide au fost obținuți prin tratarea bis(*p*-nitrofenil)carbonatului cu esterii corespunzători ai aminoacizilor respectivi sau ai peptidelor.^{171,172}

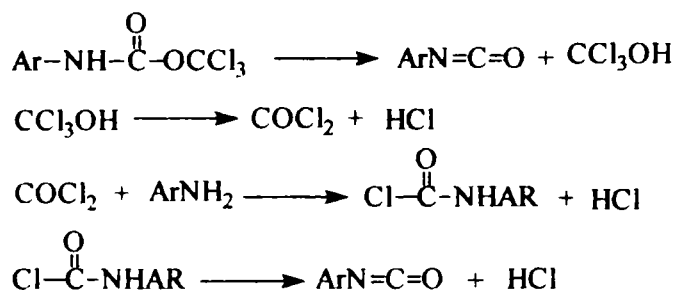
Tratarea bis(*p*-nitrofenilcarbonatului cu pH₂NC₆H₄CH₂CH₂NH₂ în DMSO duce la obținerea tuturor tipurilor de poliuree (cap-cap, coadă-coadă, cap-coadă, neregulat). Poliureea cap-coadă se obține în cantitate mai mică decât teoretic, probabil, datorită vitezei mari de polimerizare.¹⁷³

Reacțiile trifosgenului

TFG reacționează cu alchil- și arilaminele primare sau sărurile lor producând triclorometil-carbamați care pot forma ușor izocianați (Schema 91.). Existența intermediarului de tip triclorometil-carbamat ca precursor pentru izocianat, analog clorurii de carbamoil, în cazul fosgenării clasice, este sugerată pe baza unor studii de cinetică și mecanism. Astfel Cotarcă și colaboratorii săi, în urma studiilor făcute pe amine aromatice au propus un mecanism de obținere a izocianaților, în care substituția grupei triclorometoxi decurge printr-o stare de tranziție de 4 sau 6 centre, însoțită de un transfer de protoni¹⁷⁴.

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





Schema 91.

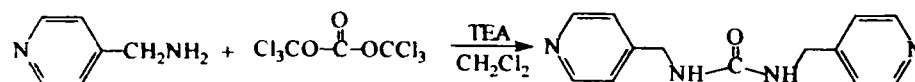
Un mare număr de mono- și poliizocianați de aril, printre care și importanții produși industriali toluen 2,4- și 2,6-diizocianat (TDI) și 4,4'-difenilmetandiizocianat (MDI) au fost preparați utilizând un raport stoechiometric de amină primară și echivalent de TFG în solvenți ca diclorometan, clorobenzen, toluen sau o-diclorobenzen. Exemple semnificative sunt prezentate în Tabelul 29. Unul dintre avantajele subliniate pentru TFG ca înlocuitor de fosgen în prepararea izocianaților este raportul molar mic față de cel fosgen/amină.

La utilizarea aminei în exces se obține ureea N,N'-disubstituită simetric (Schema 92.)



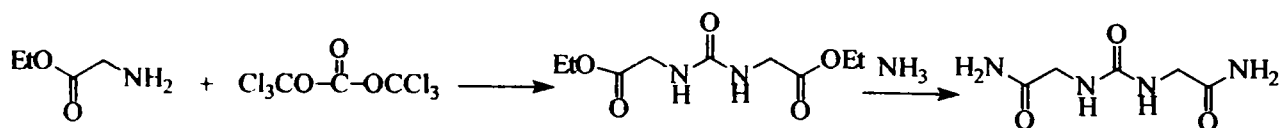
Schema 92.

Astfel, 4-(aminometil)piridina formează cu TFG (Schema 93.) în clorură de metilen în prezența trietilaminei (TEA) ureea corespunzătoare cu randament de 76%.¹⁸³



Schema 93.

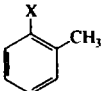
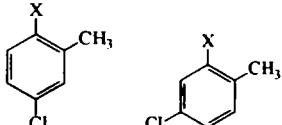
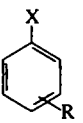
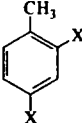
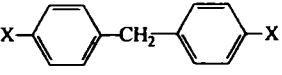
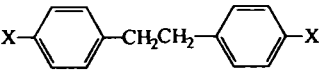
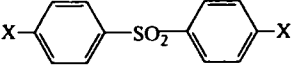
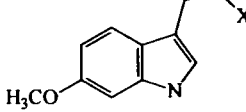
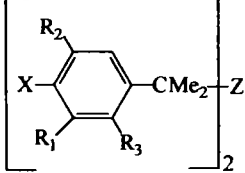
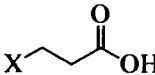
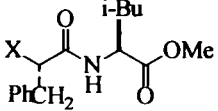
Se cunosc reacții ale TFG-lui la grupa amino din aminoacizi esterificați sau dipeptide. De exemplu, esterul etilic al glicinei formează cu TFG, bis((etoxicarbonil)metil)ureea, care tratat cu NH₃ se obține N,N-bis(carbamoilmetil)ureea (Schema 94.).



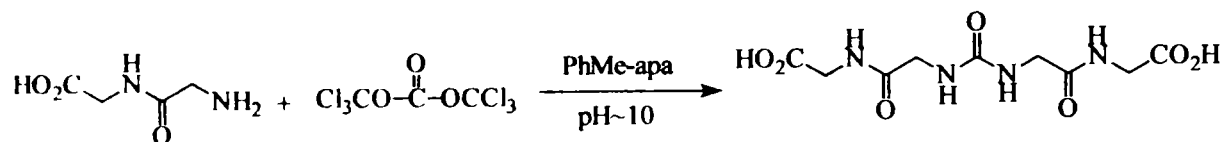
Schema 94.

Reacția se desfășoară în mediu bifazic toluen-apă, la pH~10, la 0°C, când, după 30 min se obține bis((etoxicarbonil)metil)ureea, care după izolare și tratare cu NH₃ în metanol anhidru, duce la obținerea N,N-bis(carbamoilmetil)ureei. Similar se comportă și esterul acidului γ-aminobutiric¹⁸⁴

Tabelul 29. Preparări de izocianați cu TFG.

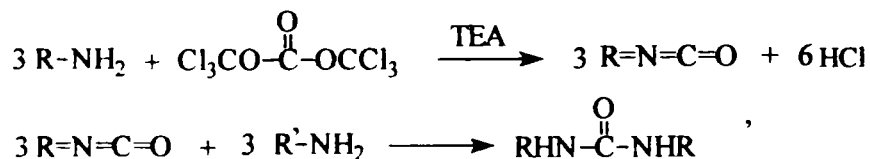
Nr.	Reactant/Produs (X = NH ₂ /X = NCO)	Condiții	Raport molar	Rand. (%)	Ref.
1		toluen, 20-70°C	TFG/amină/Et ₃ N 0,37:1:2	72-82	31, 175
2		o-diclorobenzen, 70°C, resp. 150°C	TFG/amină 1:3	68	31, 175
3	 R=H, 4-MeO, 3,4-CH ₃ , 3,4-Cl, 3,4-NO ₂	o-diclorobenzen, clorobenzen, 100-120°C	TFG/amină 1:3	97-92	176
4		BuAc, reflux ^a		87	176
5		o-diclorobenzen, 130°C; 180°C, 1 h	TFG/amină 2:3	84-92	39
7		toluen, 110°C, 3 h	TFG/amină 0,9:1,1	79	177
11		AcNMe ₂			178
12		toluen, Et ₃ N, reflux, 3 ore	TFG/amină 0,36:1		35
13	X-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -CH(X)-COOEt X=NHSiMe ₃	Et ₃ N, -20°C, 4 ore			179
16	 R ₁ = R ₂ = C ₁₋₄ R ₃ = H, hal Z = m, p - C ₆ H ₄				180
18		dioxan	BTC/amină = 1:3		181
20		diclormetan 0°C, 10 min	BTC/amină 0,7:1	91	182

Un derivat al acidului ureilendicarboxilic, care este capabil să formeze o rețea de legături de hidrogen bidimensională s-a obținut din cea mai simplă dipeptidă, glicilglicina și TFG¹⁸⁵ (Schema 95.).



Schema 95.

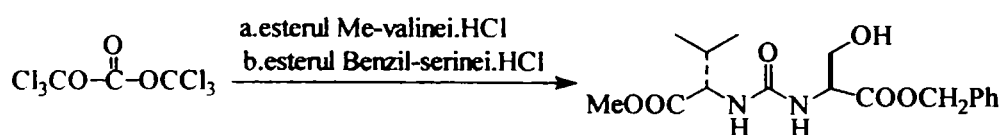
Diferența de reactivitate între trifosgen și izocianații formați intermediar a condus la posibilitatea obținerii ureelor nesimetrice (Schema 96.)



Schema 96.

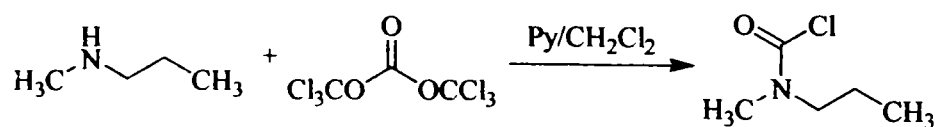
S-au sintetizat inhibitori ai proteazei HIV cu randamente de peste 88% prin adăugarea secvențială a aminelor la trifosgen¹⁸⁶. Aceștia se pot obține printr-un procedeu într-o singură etapă, izolarea izocianatului nefiind necesară. Reacția prezintă o selectivitate înaltă pentru nucleofili cu azot, aminele conținând o grupare hidroxil primară sau secundară neprotejată putându-se utiliza direct.

În prima etapă, peste trifosgenul dizolvat în diclorometan, se introduce compusul aminic mai puțin sensibil, în amestec cu diizopropiletilamina (DIEA). Raportul molar amină : trifosgen = 1 : 0,37. După 30 min se introduce cea de a doua amină în același raport față de trifosgen. (Schema 97.).



Schema 97.

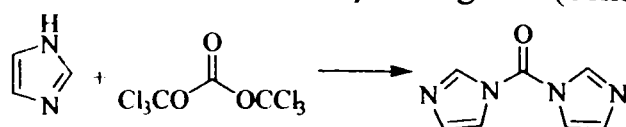
Cu aminele secundare trifosgenul a format în prima etapă cloruri de carbamoil. Astfel clorura de N-metil-N-propilcarbamoil s-a obținut prin tratarea trifosgenului cu metil-propilamina în amestec piridina/CH₂Cl₂ la temperatura camerei¹⁸⁷ (Schema 98)



Schema 98

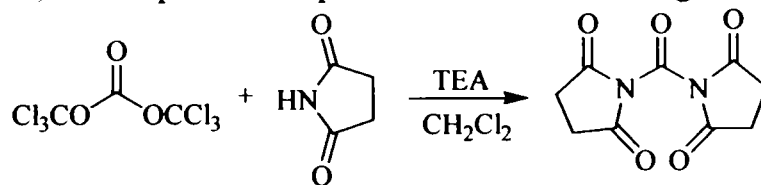
Nu este menționată nici o metoda de obținere a carbamatilor de triclorometil-N-substituiți.

Tratarea trifosgenului cu amine secundare în exces a condus la obținerea de uree tetrasubstituie. Astfel, 1,1'-carbonildiimidazolul, un reactiv comercial utilizat ca înlocuitor al fosgenului a fost resintetizat din 1H-imidazolului și trifosgen¹⁸⁸ (Schema 99.)



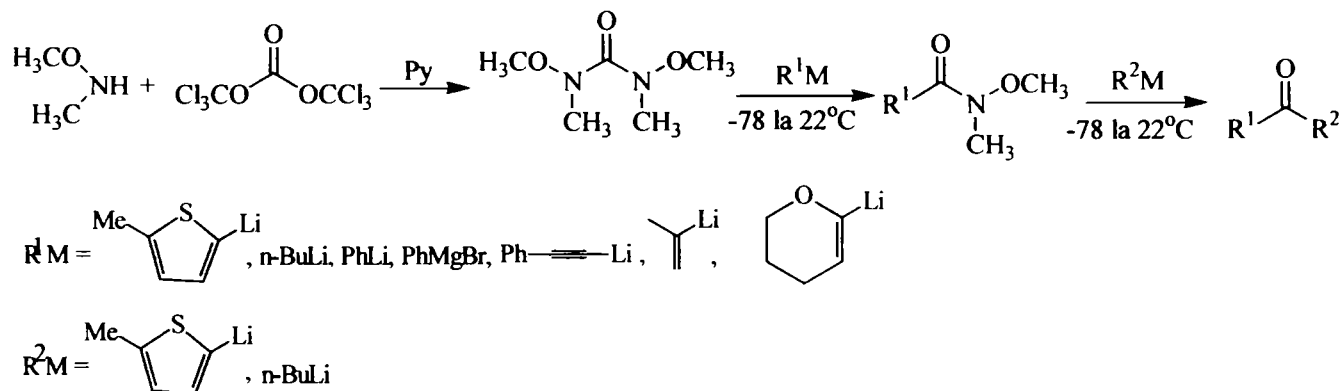
Schema 99

Recent¹⁸⁹, s-a sintetizat prin atacul trifosgenului la succinimidă un compus nou, N,N'-carbonildisuccinimida, care ar putea fi un potential înlocuitor al fosgenului. (Schema 100)



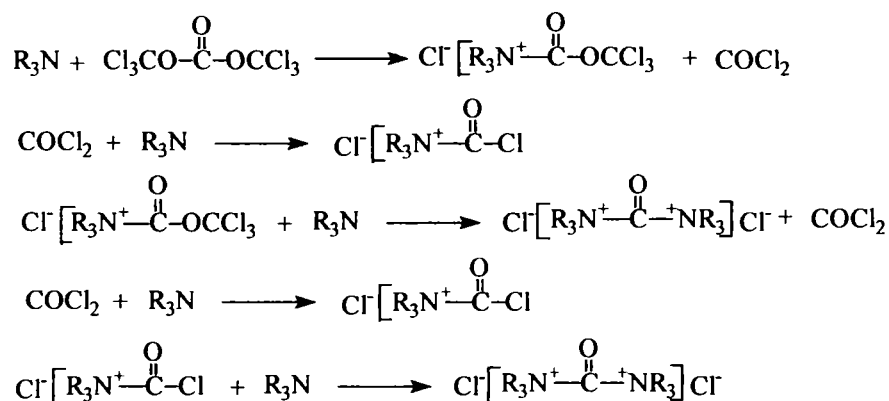
Schema 100

S-a menționat, în literatură, că TFG este foarte eficient în sinteza unor tipuri speciale de uree cu grupe N-metoxi și N-metil. Acești compuși reacționează cu reactivi de tip Grignard sau de tip organolitium pentru a produce selectiv cetone asimetrice¹⁹⁰. (Schema 101.).



Schema 101

Cu aminele terțiare trifosgenul formează săruri instabile ale clorurilor de carbamoil, trichlorometilcabamatului sau ureei (Schema 102).



Schema 102

Studiile făcute în special cu fosgen¹⁹¹ au arătat că $Me_3NCOCI]Cl$ și $Et_3NCOCI]Cl$ se descompun între $-10^\circ C$ și temperatura camerei în clorura de carbamoil corespunzătoare și clorură de alchil. Cinetica reacțiilor fosgenului cu amine terțiare (NEt_3 , NPr_3 , $NPhEt_2$, sau NEt_2CH_2Ph) s-a făcut între 6 și $40^\circ C$. Viteza de formare a sării este mult mai mare decât viteza de descompunere, etapa determinantă de viteză fiind, deci, descompunerea intermediarului ionic (Schema 103).



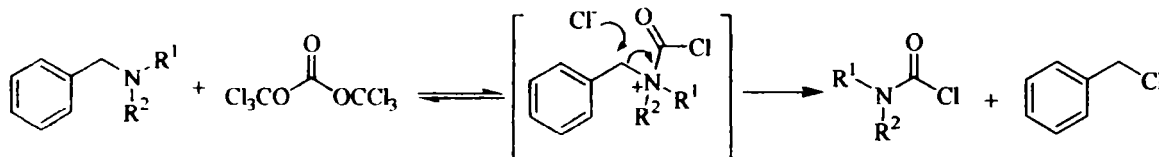
Schema 103

Sarea ureei se descompune tot în clorură de carbamoil⁴³ (Schema 104)



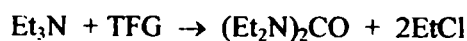
Schema 104.

S-a demonstrat că aminele terțiare având unul din substituenți o grupă benzil au dat cu trifosgenul în CH_2Cl_2 cloruri de carbamoil.¹⁹² (Schema 105)



Schema 105

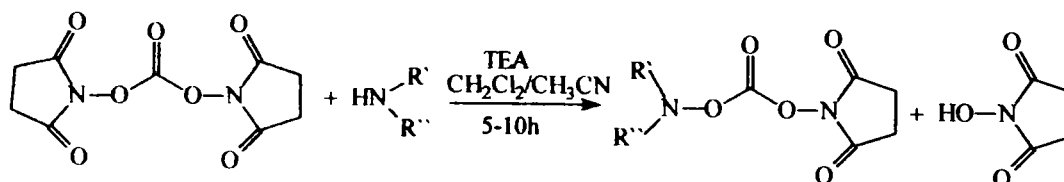
În reacția cu exces de amină, la temperatura de fierbere a aminei, rezultă uree tetrasubstituită (Schema 106).



Schema 106

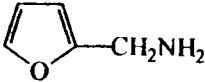
Reacția N-imidocarbonaților

Carbonații simetrici derivați de la H-hidroxiimide cum sunt N,N'-disuccinimidilcarbonatul, N,N'-difalimidilcarbonatul și N,N'-bis(5-norbornen-2,3-dicarboximidil)carbonatul au fost studiați și în reacții cu nucleofili cu azot.⁵⁴ Astfel, s-au obținut carbamați activi prin reacția cu amine primare și secundare alături de cantități mici de uree. Reacția are loc în acetonitril sau CH_2Cl_2 , în prezență de TEA la temperatura camerei timp de 5-10h. Acești carbamați au fost tratați ulterior cu alte amine obținându-se uree nesimetrice¹⁹³ În Schema 107. este prezentată reacția N,N'-disuccinimidilcarbonatului cu amine, iar condițiile și randamentele sunt prezentate în Tabelul 30.



Schema 107.

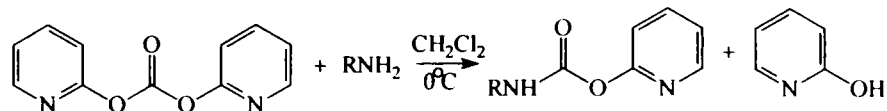
Tabelul 30. Obținerea N-succinimidil carbamaților

R'	R''	Rand. (%)	R'	R''	Rand. (%)
PhCH ₂	H	72,6	Ph	H	70
n-propil	n-propil	90	CH ₃	H	63,1
izo-propil	H	50,5	ClCH ₂ CH ₂	ClCH ₂ CH ₂	60
ciclohexil	H	56,6	ClCH ₂ CH ₂	H	61,5
n-hexil	H	64		H	61,5

N,N'-Disuccinimidil-, N,N'-diftalimidil- și N,N'-bis(5-norbornen-2,3-dicarboximidil)carbonații au fost utilizați și la prepararea ureelor și imidazolinelor, prin tratare cu amine și 1,2-diamine.⁵⁴

Reacția di-2-piridilcarbonatului

Când di-2-piridilcarbonatul a fost tratat cu amine în CH₂Cl₂ la 0°C, s-au obținut după 4h, 2-piridilcarbamații cu randamente mari alături de mici cantități de uree corespunzătoare¹³¹ (Schema 108. și Tabelul 31.)



Schema 108.

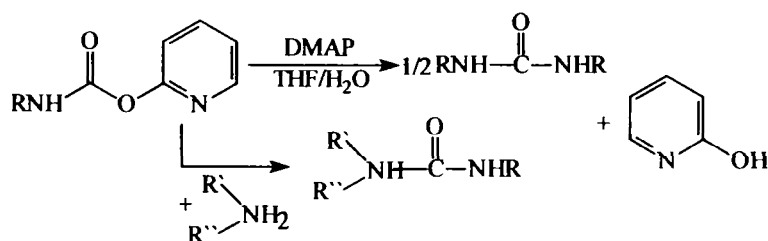
Tabelul 31. Obținerea 2-piridil carbamaților din DPC și amine

R	Carbamat		Uree simetrică		Uree nesimetrică			
	Tim p (h)	Rand. (%)	Tim p (h)	Rand (%)	R'	R''	Timp (h)	Rand ^c (%)
C ₆ H ₅ CH ₂	4	83(4,5) ^a	12	99	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	3	81
C ₆ H ₅ CH ₂	1	80(7) ^b						
c-C ₆ H ₁₁	4	81	12	95	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	4	87
CH ₃ CH ₂ CH ₂	4	84	24	92	CH ₃ (CH ₂) ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃	3	80
sec-C ₄ H ₉	3	82	24	98	c-C ₆ H ₁₁	c-C ₆ H ₁₁	4	87

a -randament în uree; b-Reacția a avut loc la temperatura camerei;c- Randamentul în uree nesimetrice se raportează la DPC

Reacția 2-piridilcarbamaților cu DMAP în THF apos nu a dat aminele inițiale ci uree simetrice. (Schema 109.) Aceasta s-ar putea datora faptului că aminele generate în urma hidrolizei carbamatului atacă mai ușor decât moleculele de apă, carbamatul nehidrolizat formând astfel ureea. Reacția se desfășoară la temperatura camerei și necesită 12-24h pentru finalizare.¹³¹ (Tabelul 31.)

La tratarea carbamaților activi obținuți, cu alte amine s-au obținut ureele nesimetrice corespunzătoare. Reacțiile s-au desfășurat la temperatura camerei finalizându-se în 3-4 h.¹³¹ (Schema 109, Tabelul 31)



Schema 109.

Reacțiile carbonaților nesimetrice

Reacțiile dialchilcarbonaților

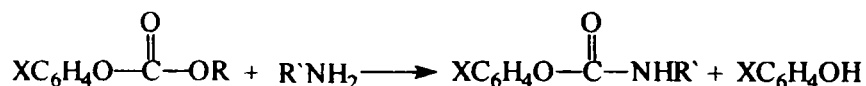
În cazul dialchilcarbonaților nesimetrice grupa care se elimină mai ușor este cea cu masă moleculară mai mică. Astfel în reacția t-butil-metilcarbonatului și respectiv t-butil-etilcarbonatului cu hidrazina se obține t-butilcarbazona. ¹⁹⁴(Schema 110)



Schema 110

Reacțiile alchil-arilcarbonaților

După cum era de așteptat, un carbonat mixt de tip aril-alchi reacționează cu aminele cu eliminarea în prima etapă, a grupei ariloxi. S-au făcut reacții cu o serie de carbonați mici și diverse amine (Schema 111) alifatică la temperatura de 105°C în absența solventului. Randamentele în carbamați sunt peste 90%. ^{195,196}



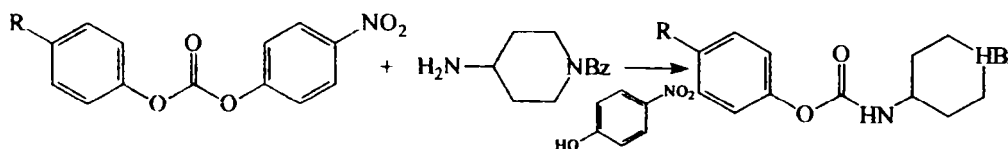
R = CH₂CH=CH₂, C₄H₉, C₂H₄OC₄H₉, CH(CH₃)₂; R' = CH₃, C₂H₅, C₄H₉, C₆H₁₁; X = H, m-CH₃, m-OH, p-OH, m-I, p-NO₂

Schema 111.

Viteza de reacție cea mai mare a avut-o *p*-nitrofenilcarbonații, valoarea constantei de viteză (la 40°C k= 367 (l/mol)²·s⁻¹) fiind net diferentă de a celorlalți carbonați (la 40°C k= 2.2-4,6(l/mol)²·s⁻¹). Reactivitate mărită au și iodofenilcarbonații (la 40°C k=77,8 (l/mol)²·s⁻¹), iar cei mai puțin reactivi au fost fenilcarbonații (la 40°C k=0.36 (l/mol)²·s⁻¹). ^{195,196}

Reacțiile diarilcarbonaților

În cazul în care carbonații nesimetrice sunt constituiți din două grupe aril substituie diferite substituienții joacă un rol hotărâtor în alegerea legăturii O-acil, care se rupe. Astfel s-au realizat reacții în care s-au folosit carbonați aromatici având un nucleu fenilic substituit în poziția para cu grupa nitro, iar celălalt nucleu, cu diverși alți substituenți. Ca nucleofil s-a folosit 1-benzil-4-aminopiperidină (1 equiv.) (Schema 112.), produșii fiind N-(1-benzil-4-piperidil)-arilcarbamații corespunzători (Tabelul 32) ¹⁹⁶.



Schema 112.

Tabelul 32. Obținerea N-1-benzil-4-piperidil aril carbamatului din aril carbonați nesimetrice

R	Condiții Solv./Temp./Timp(h)	Randament ^a (%)
H	ClCH ₂ CH ₂ Cl/c.n/15	79
MeO	ClCH ₂ CH ₂ Cl/reflux/15	82
CN	CH ₂ Cl ₂ /c.n./15	b
MeS	CH ₂ Cl ₂ / c.n./15	77
COOMe	CHCl ₃ /reflux/1	c

a-Se referă l produsul izolat

b- Se obține amestec de carbamați și uree simetrică

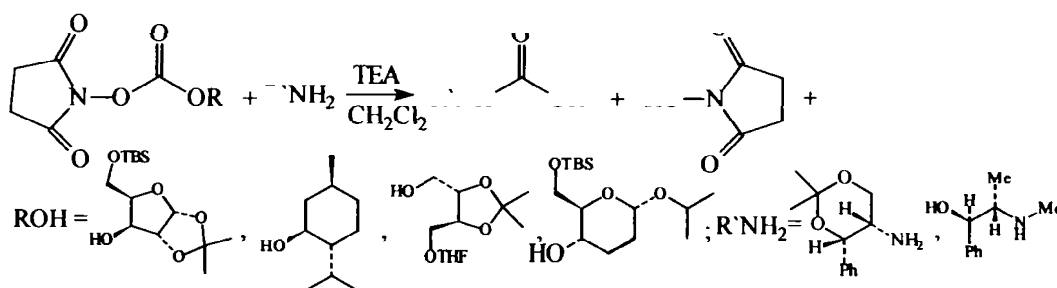
c-Se obține carbamat, dar se decompune raapid când se izolează

Din rezultatele prezentate în Tabelul 32 se constată că în majoritatea cazurilor se elimină grupa *p*-nitrofenoxi. Efectul atragător de electroni al grupei CN este comparabil cu cel al grupei NO₂ astfel că în urma reacției cu amina s-au obținut cele două tipuri de carbamați care se pot forma alături de mici cantități de uree simetrică.

Carbamații obținuți au fost utilizați mai departe în reacție cu alte amine obținându-se ureele nesimetrice.¹⁹⁶

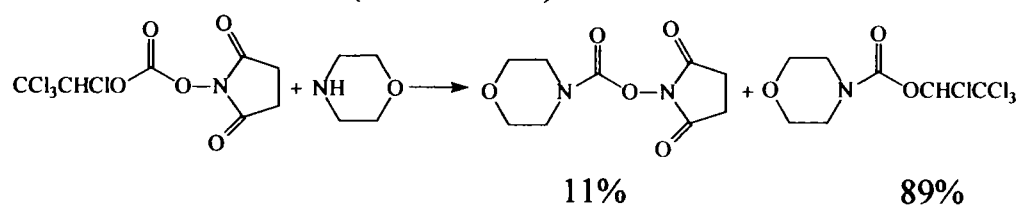
Reacțiile N-succinimidilcarbonaților

N-succinimidilcarbonații mici sunt utilizați la alcoxicarbonilarea aminelor, fiind o metodă eficientă și de interes în chimia medicală. Reacția (Schema 113.) are loc în condiții blânde, în mediu de clorură de metilen, în prezența TEA-ei, cu randament cuprins între 72-89 %.¹²⁶



Schema 113

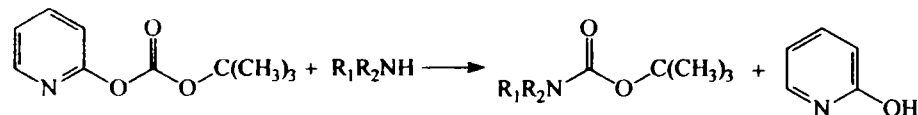
Cu scopul de a studia comparativ nucleofugacitatea celor două grupe esterice din 1,2,2,2-tetracloroetil-N-succinimidilcarbonatul, acesta s-a tratat cu morfolină. S-a obținut un amestec de 1,2,2,2-tetracloroetil-N-morfolincarbat și N-succinimidil-N-morfolincarbat în raport molar 89 : 11¹⁵³ ceea ce demonstrează că grupa N-oxisuccinimidil este mai nucleofugă decât cea de 1,2,2,2-tetracloroetoxi (Schema 114.)



Schema 114.

Reacțiile 2-piridilcarbonaților

S-a studiat reacția t-butil-2-piridilcarbonatului cu diferite tipuri de amine. Aminele simple ca propilamina, benzilamina și piperidina au fost rapid (2h) și cantitativ convertite în t-butilcarbamații corespunzători în mediu de diclormetan la temperatura camerei. Totuși tert-butoxicarbonilarea aminelor secundare împiedicate steric ca diizopropilamina și 2,6-dimetil-piperidina și a aminelor cu reactivitate scăzută ca anilina, nu are loc în CH₂Cl₂. Utilizând DMF ca solvent și lucrându-se la temperatura de 80°C, aminele, care au prezentat probleme la reacția în CH₂Cl₂, s-au transformat până la urmă în carbamații corespunzători cu randamente bune²³ (Schema 115. și Tabelul 33.)

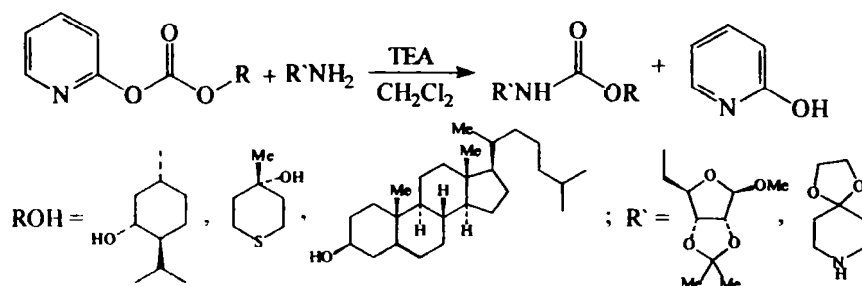


Schema 115.

Tabelul 33. Obținerea t-butil carbamaților din t-butil-2-piridilcarbonatul și amine.

Nr. crt.	Amine	Condiții solv./temp(°C)/timp(h)	Randament (%)
1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ NH ₂	CH ₂ Cl ₂ /25/0,25	97
2	C ₆ H ₅ CH ₂ NH ₂	CH ₂ Cl ₂ /25/2	95
3	(CH ₃ CH ₂) ₂ NH	CH ₂ Cl ₂ /25/1,5	94
4		CH ₂ Cl ₂ /25/0,25	95
5	C ₆ H ₅ NH ₂	DMF/80/48	92
6	(CH ₃) ₂ CHNHCH(CH ₃) ₂	DMF/80/48	83
7		DMF/80/36	81

Alcoxicarbonilarea aminelor este o reacție importantă utilizată frecvent în sinteza unor molecule organice cu importanță farmaceutică. Di-(2-piridil)carbonatul s-a dovedit a fi un reactiv eficient în alcoxicarbonilarea aminelor obținându-se carbamați funcționali cu activitate biologică. Reacția 2-piridilcarbonaților, obținuți prin transesterificare, cu amine se desfășoară în clorură de metilen la temperatura camerei cu randament peste 70%.²¹ (Schema 116.)



Schema 116.

1.3.2.2. N-PROTEJĂRI ALE AMINOACIZILOR

O categorie aparte de carbonați nesimetrice (micști), care sunt întâlniți mult în sinteza organică la reacțiile cu nucleofili cu azot sunt carbonații ce conțin o grupă esterică nucleofugă și o grupă esterică voluminoasă și sunt utilizați la N-protejări ale aminoacizilor.

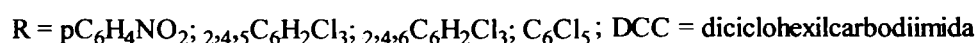
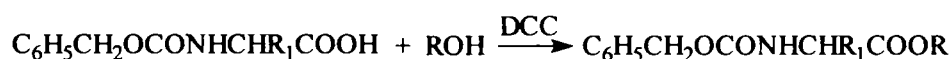
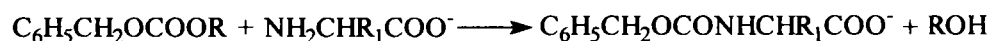
Grupa esterică voluminoasă denumită și grupă protectoare, care se introduce în molecula aminoacidului prezintă proprietatea de a fi eliminată prin alte metode decât hidroliza alcalină. Această grupă se poate introduce cu ajutorul a diferitelor tipuri de carbonați. Arilcarbonații au fost utilizați cel mai mult pentru a introduce diverse grupe protectoare.¹⁹⁸

Introducerea grupei carbobenzoxi

Grupa carbobenzoxi (benziloxycarbonil, Cbz, Z) prezintă importanță în sinteza peptidelor datorită aplicabilității practic universale și numeroaselor metode convenabile de îndepărtare.

Pentru introducerea grupei benziloxycarbonil cea mai utilizată metodă este cea care folosește cloroformiatul de benzil. Totuși datorită faptului că acesta este instabil termic și când este stocat o perioadă lungă de timp, grupa protectoare s-a introdus și prin intermediul carbonaților activi. Dintre acești carbonați activi, arilcarbonații au fost utilizați cel mai mult. S-au folosit carbonați de *p*-nitrofenil, 2,4,6-triclorofenil, 2,4,5-triclorofenil și hexaclorofenil, iar reacțiile au avut loc cu sărurile de sodiu ale aminoacizilor, în dioxan apos la temperatura de 100°C.

Întrucât se cunoaște metoda de obținere a esterilor activi ai acizilor carboxilici din fenoli substituiți și dicitlohexilcarbodiimidă, după benziloxycarbonilarea aminoacidului s-a introdus în mediu de reacție acidulat această carbodiimidă, care a permis esterificarea grupei carboxilice din aminoacid cu fenolul rezultat din în urma aminolizei carbonaților (Schema 117.). Exemple de aminoacizi, care au fost N-protejați și esterificați prin această metodă¹⁹⁹ sunt date în Tabelul 34.



Schema 117.

Tabelul 34. N-benzoxycarbonilarea și esterificarea concomitentă a aminoacizilor cu benzil-
aril carbonați

Cbz-NHCHR ₁ COOR	Rand. (%) R			
	p-NO ₂ C ₆ H ₄	2,4,5- C ₆ H ₂ Cl ₃	2,4,6- C ₆ H ₂ Cl ₃	C ₆ Cl ₅
Glicina	78	77	78	72
L-Alanină	75	-	-	-
L-Fenilalanină	81	79	80	78

Alți carbonați utilizați pentru a introduce grupa carbobenzoxi în molecula aminoacidului sunt prezentați în Tabelul 35.

Tabelul 35. N-Benziloxicarbonilarea aminoacizilor cu diverși benzilcarbonați

Carbonatul	Aminoacidul	Condiții solv/cat/temp(°C)/timp(h)	η (%)	Ref.
Benzil-1-piperidilcarbonatul	Glicină benzil ester	dioxan-apă/NaOCOCCH ₃ /25/2	90	200
Benzil-3-piridilcarbonatul	na	THF-apă/NaOH/na	na	73
Benzil-8-chinolilcarbonatul	na	THF-apă/NaOH/na	na	73
Benzil-2-piridilcarbonatul	L-Alanină	CHCl ₃ -apă/TEA/25/18(A) DMF-apa/TEA/25/0.3(B)	80 85	23 20
	Glicină	A	96	20
	L-Metionină	A B/0.5h	88 82	20 23
	L-Fenilalanină	A B/0.5h	85 90	20 23
	L-Procaină	A/5h B/0.3	95 90	20 23
	L-Leucină	dioxan-apă/TEA/22/24(C)	91	20
	L-Serină	C B/0.3	90 90	20 23
	L-Triptofan	C/22h	85	20
Benzil-N-succinimidilcarbonatul	na	na	na	199

Grupa Cbz poate fi folosită în sinteza peptidelor practic nelimitat.

Pentru îndepărtarea grupei protectoare carbobenzoxi din aminoacizi sau peptide se poate folosi una din următoarele metode: hidrogenarea catalitică, scindarea reductivă cu sodiu în amoniac lichid sau cu tritol-clor-silan, scindare în cataliză acidă cu acid bromhidric/acid acetic glacial, cu acid trifluoracetic.

Un avantaj deosebit al acestei grupe, în contrast cu grupele protectoare de tip acil, îl constituie tendința mică de racemizare. Dezavantajul principal al grupei Cbz constă în instabilitatea sa față de acizi și față de baze tari.¹⁹⁸

Introducerea grupei t-butoxicarbonil

Grupa *terț*-butoxicarbonil (Boc) este cea mai importantă grupă amino-protectoare uretanică alifatică. Ea este rezistentă față de hidrogenarea catalitică, reducerea cu sodiu/amoniac lichid și chiar față de hidroliza alcalină puternică, dar este scindabilă acidolitic în condiții moderate.

Primele sinteze de Boc-aminoacizi s-au încercat cu cloroformiați de t-butil, dar n-au dat rezultate satisfăcătoare datorită randamentului scăzut cu care se obține cloroformiatul și instabilității acestuia peste 10°C.

Di-*terț*-butilcarbonatul este stabil, dar nu reacționează nici cu hidroxidul de amoniu la 150°C sau cu fenilhidrazina la 185°C.⁶³

Utilizând t-butilcarbonați activi randamentele de obținere a Boc-aminoacizilor respectiv a Boc-peptidelor sunt mari. Exemple de t-butilcarbonați utilizați în protejări sunt prezentați în Tabelul 36.

Tabelul 36. Protejarea L-aminoacizilor cu gruparea *tert*-butoxicarbonil introdusă cu diferiți carbonați (Boc-Act)

Act	8-chinolil	2-piridil	1,2,2,2-C ₂ HCl ₄	2,4,5-C ₆ H ₂ Cl ₃	p-NO ₂ C ₆ H ₄
Condiții	A	B(A)/timp(h)	B/6h	C	C ₁₍₂₎ [D]
Ref.	75	20(23)	201,202	66	68, 199
a.a.	η(%)				
Ala	96	89/24(90/8)	90	81	62[72]
Asp	70	-	60	93	-
Cys	93	-(85/10)	-	98	16,5
Glu	94	71/18	-	93	[71]
Gly	98	88/8	84*	88	[74]
Hyp	88	-	-	-	-
Leu	96	-(94/4)	71*	93	(59)
Lys	89	-	-	94	62[78]
Met	-	86/16(96/7)	75*	100	40
Phe	97	88/12(96/12)	79	90	73[75]
Pro	92	94/18(98/6)	91	92	55
Ser	89	77/14(93/7)	78	-	(29)
Trp	96	84/18(98/4)	74*	97	36
Tyr	97	-(88/6)	82	82	29
Val	91	70/22(92/9)	80*	90	1,4

A-Reacția are loc în mediu DMF-NaOH_(aq) la 70°C timp de 1,5h

B-Reacția are loc în mediu dioxan-apă în prezență de TEA la temperatura camerei

*- B la pH = 9,5

C- Reacția are loc în t-butanol apos în prezență de TEA la temperatura 50-65°C timp de 2h

C₁-Reacția are loc în t-butanol apos în prezență de Na₂CO₃ la reflux

C₂-Reacția are loc în t-butanol apos în prezență de NaOH la temperatura camerei

D-Reacția are loc în mediu dioxan-apă cu sarea de sodiu a aminoacidului la 100°C timp de 3h, după care se acidulează cu acid clorhidric și se adaugă dicitlohexilcarbodiimida. Se obține aminoacidul protejat și esterificat.

Grupa Boc este importantă și pentru protejarea grupelor ω-amino.

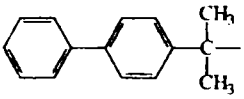
Scindarea grupei protectoare Boc are loc în condiții de aciditate mijlocie, motorul reacției fiind stabilizarea rapidă a cationului t-butil format intermediar și transformarea lui în izobutenă, care se elimină din sistem.¹⁹⁸

Introducerea altor grupe protectoare

Alte grupe protectoare introduse prin intermediul carbonaților activați (Tabelul 37.) au fost grupe benziloxycarbonil 4-substituite cu grupe metoxi și nitro, utilizate datorită tendinței de cristalizare mai bune pe care o conferă aminoacizilor protejați, sau 3,5-dimetoxi substituite, care prezintă proprietatea de a fi îndepărtată ușor la iradiere cu lumină cu λ>3200Å în atmosferă de azot în solvent organic; în aceste condiții aminoacizii foarte sensibili la lumină (triptofan) nu sunt afectați. De asemenea, grupe t-butoxicarbonil substituite cum ar fi 2-(bifenilil)-propil-2-oxycarbonil au fost utilizate în scopul deprotejării selective atomului de azot terminal în prezența altor grupe de tip t-butoxicarbonil și s-au întâlnit la protejarea funcțiunilor din catenele laterale ale peptidelor. Alte grupe terțiare protectoare sunt t-

amiloxicarbonil, adamantil-1-oxicarbonil sau 2-(1-adamantil)-propiloxicarbonil scindabile în mediu acid și stabile la hidrogenare.¹⁹⁸

Tabelul 37. Grupe protectoare introduse prin intermediul carbonaților activați

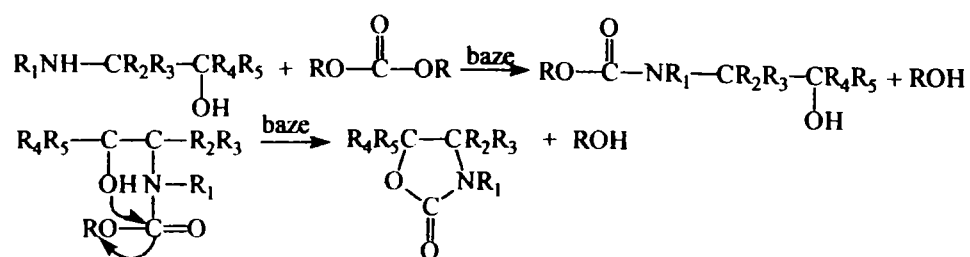
Grupa protectoare	Grupa nucleofugă	Rand.protejării a.a	Ref
4-metoxi-benzil	4-nitrofenil	na	199
	2,4,5-triclorofenil	na	199
	1-piperidil	na	199
4-nitro-benzil	1-piperidil	87	200
	8-chinolil	na	73
3,5-dimetoxi-benzil	4-nitrofenil	na	189
	fenil	na	189
CH ₃ CH ₂ C(CH ₃) ₂ -	8-chinolil	88-97	75
1-adamantil	2-piridil	82-96	20
2-(1-adamantil)-propil	2-piridil	72-80	20
9-fluorenilmetil	1,2,2,2-tetracloroetil	75, 83	201
2,2,2-tricloroetil	1,2,2,2-tetracloroetil	47-84	201

1.3.3. REACȚIA CU N,O-BINUCLEOFILI

1.3.3.1. REACȚIA CU AMINOALCOOLI

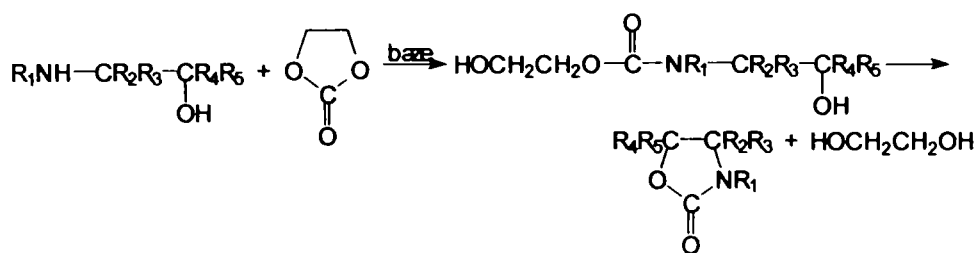
2-Oxazolidonele, o importantă clasă a compușilor heterociclici sunt foarte utilizați în sinteza compușilor biologic activi.

Una din primele metode de preparare a 2-oxazolidonelor pornește de la dietilcarbonat și α-aminoalcooli. Reacția este catalizată de metoxid de sodiu sau de magneziu, hidroxid de potasiu sau carbonat de sodiu și are loc în două etape (Schema 118.). În prima etapă, azotul mai nucleofil, dezlocuiește un ion etoxid obținându-se etil carbamatul și etanol, iar în a doua, are loc ciclizarea cu eliminarea unui alt mol de alcool etilic. Studii cinetice au arătat ca reacția este de ordinul trei fiind egală cu produsul dintre concentrația dietilcarbonatului și cea a aminoalcoolului la puterea a doua.²⁰³



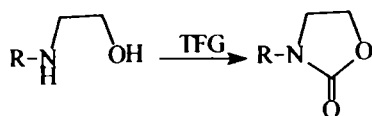
Schema 118.

O altă variantă de obținere a oxazolidonelor din aminoalcooli utilizează etilencarbonatul.²⁰³ (Schema 119.)



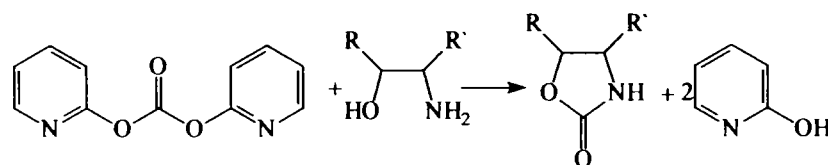
Schema 119.

Trifosgenul ciclizează de asemenea, cu α -aminoalcooli și α -aminotiooli în condiții standard.³⁵ (Schema 120).



Schema 120.

S-a observat că di-2-piridilcarbonatul ar putea fi utilizat cu succes pentru prepararea 2-oxazolidonelor prin reacția cu α -aminoalcooli. Reacția (Schema 121.) se desfășoară aproape instantaneu în clorură de metilen la temperatura camerei și este finalizată în mai puțin de 10 min (Tabelul 38.) Doar în cazul 2-amino-4-nitrofenol reacția necesită 1h.¹³³



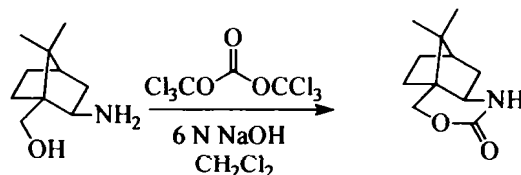
Schema 121

Tabelul 38. Obținerea 2-oxazolidonelor din DPC

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

N,N'-Disuccinimidil-, N,N'-diftalimidil- și N,N'-bis(5-norbornen-2,3-dicarboximidil)carbonații au fost, de asemenea utilizați la prepararea 2-oxazolonelor prin reacție cu α -aminoalcooli.^{54,204}

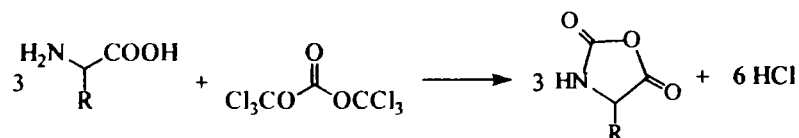
Se cunoaște reacția trifosgenului cu β -minoalcooli când se obțin oxazinone. Astfel s-a preparat un derivat al camforului N-propioniloxazona (Schema 122.) din aminoalcoolul corespunzător, în condiții bazice, cu randament de 78 %²⁰⁵.



Schema 122

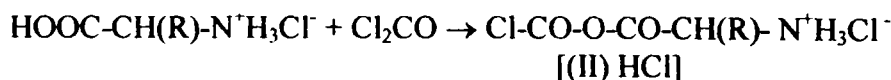
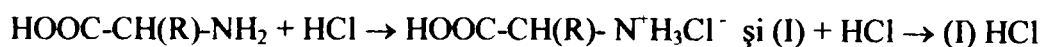
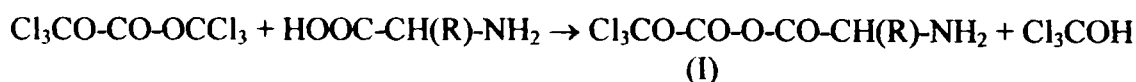
1.3.3.2. REACȚIA CU AMINOACIZI

Este cunoscută reacția α -aminoacizilor cu fosgenul când se obțin N-carboxianhidride. Acestea au fost obținute și prin înlocuirea fosgenului cu diverși carbonați. Astfel, trifosgenul formează cu aminoacizii oxazolidin-2,5-dione sau N-carboxianhidride (NCA), cunoscute în literatură și sub denumirea de anhidridele lui Leuchs²⁰⁶. Ciclizarea se poate realiza (Schema 123.) fie pornind de la suspensia aminoacidului^{181,207}, fie de la aminoacidul N-protejat²⁰⁸.



Schema 123

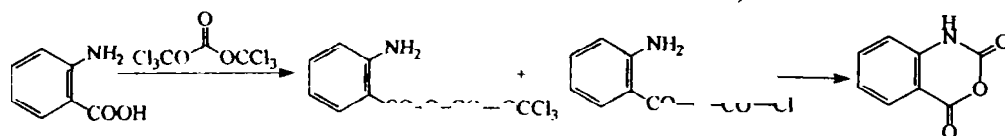
De remarcat, în cazul α -aminoacizilor neprotejați, este faptul că sinteza N-carboxianhidridelor implică, în prima etapă, atacul nucleofil al hidroxilului grupării carboxilice aminoacidului asupra grupei carbonilice din molecula trifosgenului cu obținerea unor intermediari de tipul anhidridelor mixte (I) și (II)), urmată în a doua etapă, la temperaturi mai ridicate, de ciclizarea la sistemul heteropentaciclic al NCA corespunzătoare¹⁸¹ (Schema 124.)



Schema 124

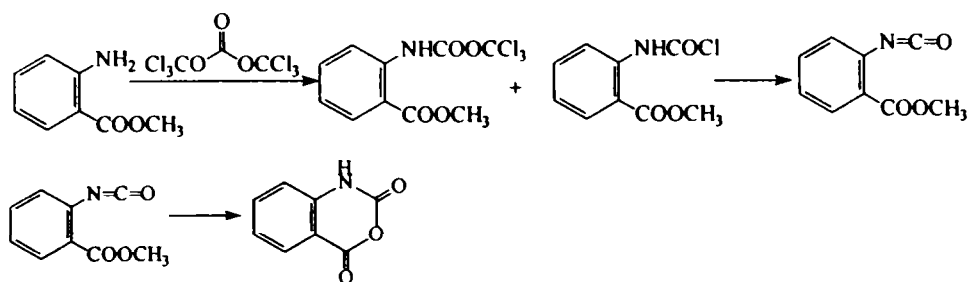
Anhidridele ciclice ale α -aminoacizilor neprotejați, obținute cu TFG, au fost utilizate pentru prepararea polipeptidelor²⁰⁹⁻²¹² și a α -aminoacizilor α -alchilați și α -halogenați²¹³

β -Aminoacizii alifatici nu formează compuși din clasa oxazindionelor ci clorura de carbamoil corespunzătoare (ClOC-NH-CH₂-CH₂-COOH) în echilibru cu izocianatul său (O=C=N-CH₂-CH₂-COOH)¹⁸¹ (vezi Cap. 1.3.2.1.) În schimb acizii 2-aminobenzoici numiți și acizi antranilici, ciclizează cu trifosgenul la anhidride isatoice²¹⁴ urmând aceleași etape în închiderea ciclului ca și în cazul α -aminoacizilor (Schema 125.)



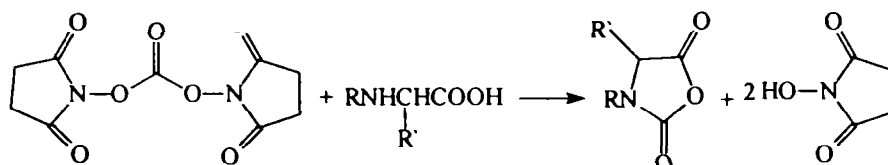
Schema 125.

Se pot obține anhidride isatoice și din antranilatul de metil^{214,215}, dar în această situație intermediar se obține izocianatul ca urmare a atacului la gruparea aminică (Schema 126.).



Schema 126.

Dintre ceilalți carbonați organici doar N,N'-succinimidilcarbonatul.²¹⁶ a fost întâlnit în literatură la obținerea de N-carboxianhidride.(Schema 127.)



R= 4,4'-dimetoxibenzhidril, R' = 3-(nitroguanidino)propil, CHMe₂; R= 2,4-dimetoxibenzil, R' = i-propil; R= 9-xantil, R' = CHMe₂, i-propil, benzil, (CH₂)₄NHCO₂CMe₃.

Schema 127.

1.3.4. CONCLUZII PRIVIND REACTIVITATEA ESTERILOR ACIDULUI CARBONIC

La o privire de ansamblu se poate concluziona că dialchilcarbonații sunt cei mai puțin reactivi dintre carbonații organici. Totuși nu se poate ignora valoarea industrială a carbonaților de dimetil și dietil.

Difenilcarbonatul (DFC) e mult mai reactiv decât carbonații alifatici datorită efectului atrăgător de electroni a nucleelor benzenice, dar este utilizat ca reactiv destul de limitat.

Așa cum s-a constatat la hidroliză, carbonații ciclici cu 6 atomi în ciclu sunt mai reactivi decât cei cu 5 atomi în ciclu datorită stabilității reduse a ciclului cu 6 atomi, iar carbonații ciclici cu 5 atomi în ciclu sunt mai reactivi decât cei aciclici datorită variației mai mici a entropiei de activare în timpul hidrolizei

Introducerea unor substituenți atrăgători de electroni în dialchil și diarilcarbonați duce la creșterea reactivității carbonaților respectivi. Astfel, dialchilcarbonații clorurați sau fluorurați și diarilcarbonații substituiți cu -NO₂, -Cl sau -CN în orto față de legătura carbonat sunt cei mai reactivi.

Din seria alifatică de carbonați menționați bis(triclorometil)carbonatul se desprinde ca un reactiv cu largă aplicabilitate în sinteza organică reactivitatea lui fiind apropiată de a fosgenului.

În cazul carbonaților aromatici monosubstituiți cel mai reactiv ar trebui să fie bis(o-nitrofenil)carbonatul, dar un studiu făcut asupra reacției cu fenolul a o- și p-nitrofenilcarbonaților a scos în evidență doar influența diferită a catalizatorilor utilizați asupra reacțiilor celor doi izomeri. Astfel, 2 echivalenți de TEA a determinat ca reacția DpNFC cu fenolul să decurgă cu o viteză de două ori mai mare decât reacția DoNFC, pe când 1% echivalenți de DMAP a făcut ca reacția DoNFC cu fenolul să aibă loc cu o viteză de 42 ori mai mare decât reacția izomerului para. Din datele de literatură a reieșit însă că bis(p-

nitrofenilcarbonatul și-a găsit aplicații atât ca înlocuitor al fosgenului cât și ca activator a grupei carboxilice din aminoacizi în sinteze de peptide.

Alți carbonați simetrici reactivi utilizați sunt N,N'-disuccinimidilcarbonatul (DSC), diftalimidocarbonatul (DPHC), 1'-(carbonildioxi)dibenzotriazolul (CDBTA) și di-2-piridil carbonatul (DPC). Se cunosc reacții ale lor cu diverși nucleofili. Într-un studiu privind utilizarea acestor carbonați ca agenți de cuplare în reacția acidului caprilic cu alcoolul benzilic s-a constatat că în cazul DSC, DPHC și CDBTA s-au obținut esteri activi ca produși majori cu mici cantități de caprilat de benzil (<5) în 12h, în timp ce DPC a dat esterul dorit în 10 min. cu $\eta=84\%$ și mici cantități de ester activ. De asemenea s-a observat că DPC poate fi utilizat ca agent de activare la prepararea esterilor cu reactivitate mărită cum sunt N-succinimido, ftalimido, benzotriazolil și *p*-nitrofenil esterii. Aceasta dovedește reactivitatea net superioară a DPC față de ceilalți carbonați

Despre diftalimidocarbonatul se menționează că prezintă aceeași reactivitate ca N,N'-disuccinimidilcarbonatul.

Studii privind nucleofugacitatea unor grupe active s-au făcut în cazul carbonaților nesimetrice. Astfel, izopropenilcarbonații de *p*-nitrofenil, 2,4-dinitrofenil, 2,4,6-triclorofenil și N-succinimidil au fost utilizați la obținerea esterilor activi ai aminoacizilor. Cel mai ușor a reacționat triclorofenil-izopropenilcarbonatul, iar cele mai încet *p*-nitrofenilcarbonatul.

În cazul 1,2,2,2-tetraclorofenilcarbonaților de 2,4,5- și 2,4,6-triclorofenil, pentaclorofenil și pentafluorofenil, *p*-nitrofenil, 2,4-dinitrofenil, N-succinimidil și N-benzotriazolil cele mai bune rezultate s-au obținut, în sinteza esterilor activi, cu N-succinimidil, 2,4,5-triclorofenil și pentafluorofenil carbonații. 2,4-Dinitrofenil și N-benzotriazolil esterii obținuți sunt foarte reactivi și nu sunt stabili, iar cel mai greu au reacționat *p*-nitrofenil și pentaclorofenil carbonații.

Nucleofugacitatea grupelor esterice din 1,2,2,2-tetracloroetil-N-succinimidilcarbonatul au fost comparate încă o dată prin reacția carbonatului respectiv cu morfolina. S-a obținut un amestec din cei doi carbamați posibili, în care N-succinimidil-N-morfolin carbamatul predomină.

Din datele prezentate se pot alcătui serii de reactivitate a carbonaților simetrici.

1,3-dioxan-2-onă > 1,3-dioxolan-2-onă > DMC

1,8-naftilencarbonatul > o-fenilencarbonatul > DFC

DEC < DMC < DFC < pNFC < DSC = DPHC ≤ CDBTA < DPC < TFG.

Astfel, trifosgenul (TFG) este cel mai reactiv carbonat dintre cei luați în discuție, aplicațiile lui ca înlocuitor al fosgenului în special la obținerea produselor farmaceutice și agrochimice sunt în continuă creștere. Totuși, datorită selectivității scăzute în sinteze de compuși nesimetrice (carbonați micști, uree nesimetrice și carbamați) trifosgenul cedează locul unor carbonați mai puțin reactivi, dar care rezolvă cu succes problema obținerii acestor tipuri de compuși.

2. CONTRIBUȚII PERSONALE

2.1. STUDII TEORETICE DE CONFORMAȚIE ȘI REACTIVITATE ÎN CLASA DIESTERILOR ACIDULUI CARBONIC

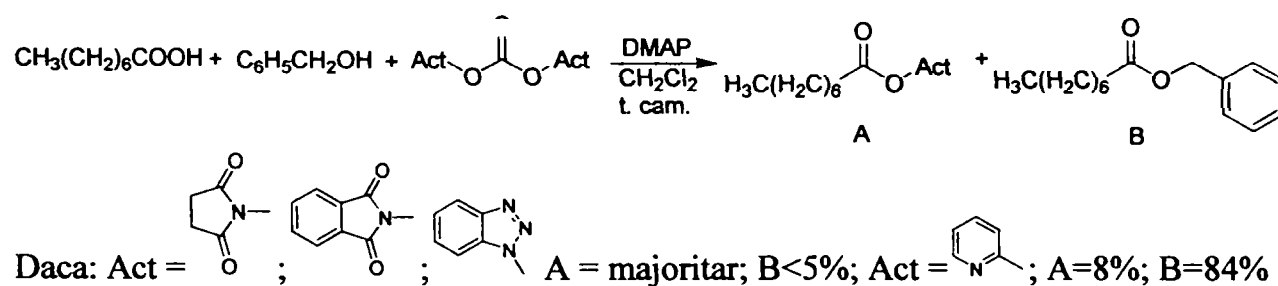
2.1.1. INTRODUCERE

În prima parte a cercetărilor s-a încercat efectuarea unei estimări prin calcule teoretice, a reactivității unor carbonați organici activi cunoscuți în literatura de specialitate ca înlocuitori ai fosgenului și ca activatori ai grupei carboxilice din aminoacizi. Din datele deja prezentate în Capitolul 1.3 (vezi 1.3. Reacțiile diesterilor acidului carbonic) s-au evidențiat di-2-piridilcarbonatul (DPC), *N,N'*-disuccinimidilcarbonatul (DSC), diftalimidilcarbonatul (DPHC), *bis(p-nitrofenil)carbonatul* (*DpNFC*) 1,1'-(carbonildioxi)-dibenzotriazol (CDBTA) care reacționând în condiții blânde cu diverși nucleofili cu oxigen și azot au dus la obținerea de carbonați, carbamați, izocianați, esteri activi și nitrili

Totuși în literatură nu există un studiu sistematic al reactivității acestor carbonați, publicațiile apărute axându-se mai mult pe utilizarea lor în reacții cu diverși nucleofili.

S-au întâlnit, însă, câteva afirmații privind diferența între reactivitățile unor esteri ai acidului carboxilic sau carbonic în anumite situații. Astfel, s-a constatat că esterii de 2-piridil sunt mai reactivi în solvenți nepolari decât cei de *p-nitrofenil*, dar mai puțin reactivi în solvenți polari. Acest fapt sugerează că pentru obținerea peptidelor cu masa moleculară mică activarea grupei carboxilice din aminoacizi sau peptide este mai avantajos să se facă cu grupa 2-piridil, iar la obținerea de peptide cu masa moleculară mare, care necesită mediu apos, este mai avantajos să se facă activarea grupelor carboxilice cu grupa *p-nitrofenil*.²¹⁷

Într-un studiu făcut de Kim și colaboratorii săi²⁰⁷ privind esterificarea acidului caprilic cu alcoolul benzilic în prezența a 0.1 equiv de DMAP în CH₂Cl₂ utilizând diverși agenți de cuplare s-a observat următoarele: când s-a utilizat DSC, DPHC și CDBTA ca agenți de cuplare s-a obținut la temperatura camerei în 12h esterii activi (A) ca produși majoritari cu mici cantități (<5%) de caprilat de benzil (B), iar când s-a utilizat DPC ca agent de cuplare, s-a obținut, în aceleași condiții, esterul dorit (B) în doar 10 min, cu randament de 84% cu mici cantități (8%) de ester activ (A) (Schema 1).



Schema 1

Bis(o-nitrofenil)carbonatul (*DoNFC*) este un reactiv mai puțin întâlnit în sinteza organică deși a fost sintetizat pentru prima dată încă din 1921³. A fost însă folosit cu succes în reacții de transesterificare, mai ales pentru obținerea de policarbonați¹²³⁻⁵. Brunelle¹¹⁹ descrie un studiu comparativ între reacția de transesterificare cu fenol a *bis(o-nitrofenil)carbonatului* (*DoNFC*) și respectiv *bis(p-nitrofenil)carbonatului* (*DpNFC*) în prezența de TEA sau DMAP. Din studiu rezultă că la utilizarea a 2 equiv de TEA, reacția dintre *DpNFC* și fenol decurge de două ori mai rapid decât reacția cu izomerul *orto*, iar dacă se utilizează 0.01 equiv DMAP reacția *DoNFC* cu fenolul decurge de 42 ori mai rapid decât cea a izomerului *para*. Astfel nu

s-au putut trage concluzii privind diferența de reactivitate dintre cei doi carbonați, reacțiile lor fiind puternic influențate de tipul aminei terțiare folosite cu rol de catalizator.

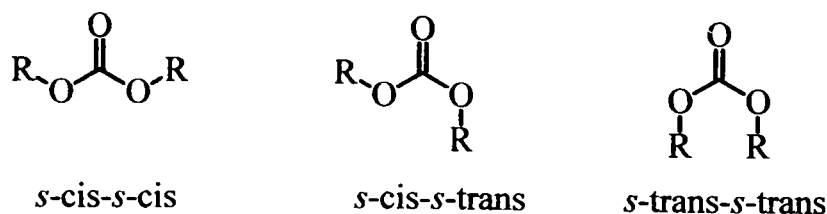
Informațiile prezentate mai sus demonstrează că reactivitatea unui compus este influențată mult de condițiile în care se lucrează (ex: natura solventului sau a catalizatorului).

În estimarea reactivității diesterilor acidului carbonic prin calcule de mecanică moleculară și orbitali moleculari ne-am propus să scoatem în evidență modul în care structura moleculei influențează reactivitatea acesteia.

Deoarece unul dintre conceptele fundamentale în chimie îl constituie faptul că proprietățile moleculelor sunt determinate de structura lor, elucidarea acesteia este o etapă esențială în înțelegerea transformărilor fizice și chimice. Structura unei molecule poate fi caracterizată prin analiza stării nivelelor energetice pe care se găsesc electronii stratului de valență, aceasta obținându-se prin rezolvarea ecuațiilor diferențiale ale chimiei cuantice²¹⁹⁻²²⁰, fiind totodată strâns legată de configurația geometrică obținută prin calcule de mecanică moleculară^{221,222}.

Metodele de calcul avansate de tip *ab initio*, chiar dacă dau în multe situații rezultate concordante cu experimentele sunt inoperante la sistemele moleculare cu un număr mare de atomi, timpul de lucru fiind exagerat de mare. În această situație, calculele de mecanică moleculară completate cu calcule semiempirice, care iau în considerare și prezența electronilor, sunt de preferat datorită rapidității și corelărilor bune cu datele experimentale.

Despre structura carbonaților se știe destul de puțin la ora actuală. În principiu, toți carbonații pot să prezinte trei conformații și anume *s-cis-s-cis*, *s-cis-s-trans* și respectiv *s-trans-s-trans* exemplificate în Schema 2. La carbonații lichizi (dimetilcarbonatul) sau la cei aflați în soluție pot fi întâlniți toți cei trei izomeri de conformație în echilibru, dar unul trebuie să aibă stabilitate mai mare, în schimb carbonații solizi nu pot avea decât unul din conformeri în structura cristalină.



Schema 2

Studii de spectroscopie de IR^{223,224} făcute pentru dimetilcarbonat (DMC) au arătat că mai probabile sunt conformațiile *s-cis-s-cis* și *s-cis-s-trans*, care se găsesc în echilibru, dar conformerul *s-cis-s-cis* este considerat cel mai stabil. Prin studii dielectrice²²⁵ în diclormetan s-a dovedit că alături de primii doi conformeri, există la temperatura camerei în DMC pur, cantități mici de conformer *s-trans-s-trans*. De asemenea, măsurători de momente dipol și constante Kerr²²⁶ făcute în soluție de tetraclorură de carbon la 25°C au dus la concluzia că predominant în soluție este conformerul *s-cis-s-cis*, dar se găsesc și mici cantități din ceilalți doi conformeri.

În cazul difenilcarbonatului (DFC), prin studii făcute în IR, s-au observat două conformații, una *s-cis-s-cis* și cealaltă *s-cis-s-trans* care sunt plane, ultima fiind mai stabilă.²²³ Alte studii²²⁶ bazate pe moment dipol și efect Kerr au arătat că dintre conformațiile pe care le poate adopta DFC, geometriile *s-cis-s-cis* și *s-cis-s-trans* neplane sunt mai probabile decât cele plane. Totuși într-un alt articol²²⁷ din aceeași perioadă se susține, pe baza rezultatelor obținute prin polarizarea unor diarilcarbonați printre care se numără *bis(p-nitrofenil)carbonatul*, că toți carbonații organici adoptă conformația *s-cis-s-cis* plană considerată singura valabilă.

Se cunoaște structura în stare solidă a *bis(triclorometil)carbonatului* (TFG) care este prezentată în Figura 1²⁷. Cristalele sale sunt monoclinice, grupul spațial *P2/c*, cu dimensiunile

celulei unitare $a = 9,824 \pm 0,008 \text{ \AA}$, $b = 8,879 \pm 0,004 \text{ \AA}$, $c = 11,245 \pm 0,004 \text{ \AA}$ și $\beta = 91,7 \pm 0,1^\circ$.

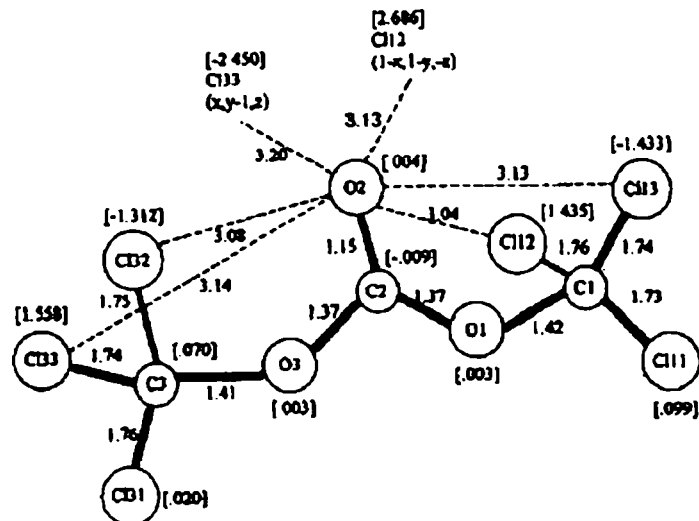


Figura 1. Structura determinată cu raze X a TFG ; se indică lungimile de legătură și distanțele de la planul celor mai mici pătrate²⁷.

S-a demonstrat că fiecare moleculă constă dintr-un lanț planar conținând atomii Cl₃₁-C₃-O₃-C₂-O₂-O₁-C₁-Cl₁₁, dispuși în conformație *s-cis-s-cis* având ceilalți patru atomi de clor, Cl₁₂, Cl₁₃, Cl₂₂ și Cl₂₃, plasați aproximativ simetric deasupra și sub planului lanțului principal.

Alți doi carbonți aromatici, *bis(o-nitrofenil)carbonatul* și respectiv *bis(2,4-dinitrofenil)carbonatul*, au fost analizați prin difracție de raze X pe monocristale obținute în urma recristalizării din CH₂Cl₂/hexan²²⁸. Structurile rezultate sunt prezentate în Figura 2.

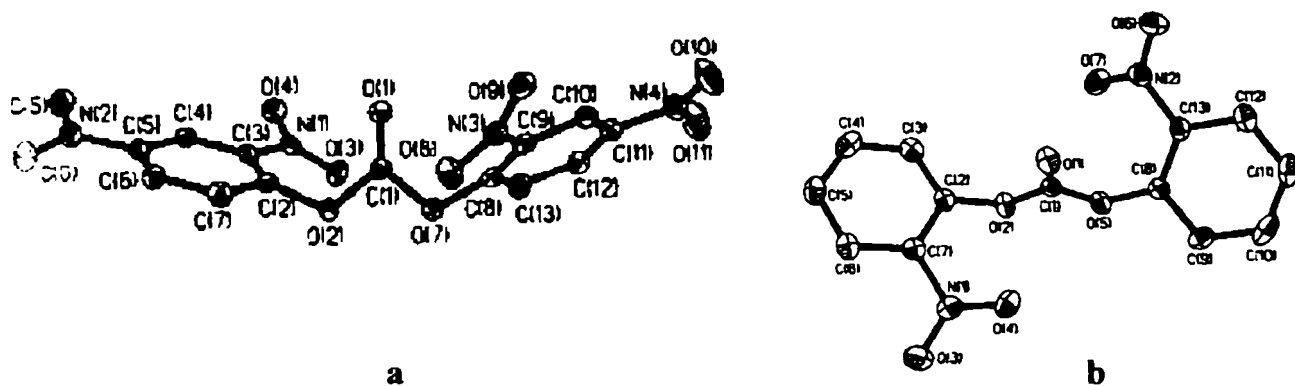


Figura 2. Structurile determinată cu raze X pentru *bis(2,4-dinitrofenil)carbonatul* (a) și *bis(o-nitrofenil)carbonatul* (b).²²⁸

Astfel, *bis(o-nitrofenil)carbonatul* cristalizează în sistem monoclinic, având grupul spațial *Pc*, cu dimensiunile celulei unitare $a = 7.887(3)\text{ \AA}$, $b = 10.969(7)\text{ \AA}$, $c = 8.113(5)\text{ \AA}$ și $\beta = 115.11(4)^\circ$ iar *bis(2,4-dinitrofenil)carbonatul* în sistem monoclinic, având grupul spațial *P2/c*, cu dimensiunile celulei unitare $a = 10.682(4)\text{ \AA}$, $b = 16.968(6)\text{ \AA}$, $c = 8.243(3)\text{ \AA}$ și $\beta = 99.57(9)^\circ$.²²⁸

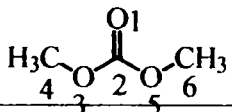
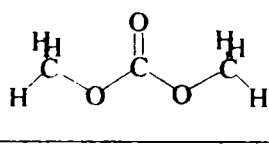
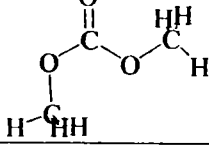
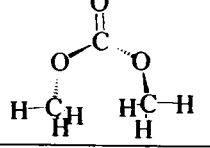
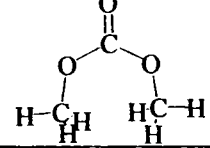
Conformația fiecărui carbonat este tot *s-cis-s-cis*, dar neplană (după cum se poate observa din Figura 2) însă autorii nu dau date referitoare la unghiurile de torsiune care ar putea descrie tipul izomeriei.

2.1.2. STUDIUL CONFORMAȚIILOR²²⁹

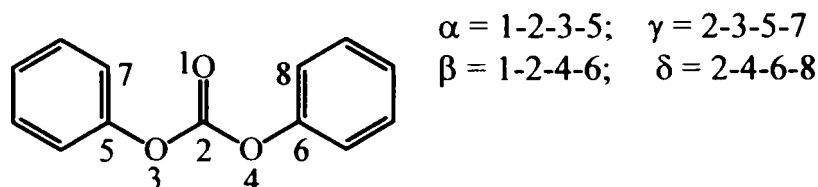
Diesterii acidului carbonic care au fost luați în considerare pentru studiul conformațional și estimarea reactivității sunt: dimetilcarbonatul (DMC), difenilcarbonatul (DFC), di-2-piridilcarbonatul (DPC), *bis(o-nitrofenil)carbonatul* (DoNFC), *bis(m-nitrofenil)carbonatul* (DmNFC), *bis(p-nitrofenil)carbonatul* (DpNFC) N,N'-disuccinimidilcarbonatul (DSC) și N,N'-difitalimidilcarbonatul (DPHC). S-a făcut inițial un studiu de conformație pentru DMC utilizând programul de mecanică moleculară MM+ și s-au găsit patru geometrii cu energie minimă care sunt prezentate în Tabelul 1. Deoarece prin calcule de mecanică moleculară nu se ține cont de orbitalii moleculari și interacțiile electronice, pentru estimarea conformației cât mai aproape de realitate a fost necesară utilizarea calculelor semiempirice. Cu programele semiempirice AM1 și PM3 s-a făcut un nou studiu de conformație pornind de la geometria cu energia cea mai mică găsită prin metoda câmpului de forțe MM+, rezultatele fiind prezentate de asemenea în Tabelul 1.

Dintre conformațiile găsite, izomerul *s-cis-s-cis* plan are energia cea mai mică în toate cazurile. După cum s-a constatat și din studiile experimentale întâlnite în literatură²²³⁻⁶, DMC poate prezenta toți izomerii de conformație, dar conformerul *s-cis-s-cis* are ponderea cea mai mare.

Tabelul 1 Conformațiile dimetilcarbonatului găsite cu programul de mecanică moleculară MM+ și programele semiempirice AM1 și PM3 din pachetul de programme HyperChem

		 $\alpha = 1-2-3-4$ $\beta = 1-2-5-6$			
Conformația					
Denumire conformație		<i>s-cis-s-cis</i>	<i>s-trans-s-cis</i>	<i>s-trans-s-trans</i>	<i>s-trans-s-trans</i> plan
Energia calculată (Kcal/mol)	MM+	2.8755	4.1878	12.4280	12.7646
Unghiurile de torsiune (°)	MM+	$\alpha = -1.37$ $\beta = -6.52$	$\alpha = -4.19$ $\beta = 179.99$	$\alpha = 157.94$ $\beta = 158.08$	$\alpha = 179.99$ $\beta = 179.99$
Energia calculată (Kcal/mol)	AM1	-32945.09	-32945.04	-32936.15	-
Unghiurile de torsiune (°)	AM1	$\alpha = 0.029$ $\beta = -0.014$	$\alpha = -179.73$ $\beta = 0.69$	$\alpha = 142.86$ $\beta = 144.05$	-
Energia calculată (Kcal/mol)	PM3	-30659.1	-30656.61	-	-30650.4
Unghiurile de torsiune (°)	PM3	$\alpha = 0.023$ $\beta = -0.008$	$\alpha = -179.43$ $\beta = 0.42$	-	$\alpha = -176.66$ $\beta = 174.49$

Pentru caracterizarea conformațiilor care pot apărea în cazul celorlalți carbonați sunt necesare patru unghiuri de torsiune pe care le-am definit în Schema 3 în cazul difenilcarbonatului.



Schema 3.

Astfel, conformațiile pentru difenilcarbonat, *bis(p-nitrofenil)carbonat*, N,N'-disuccinimidilcarbonat și N,N'-difalimidilcarbonat găsite prin cele două metode semiempirice AM1 și PM3 sunt prezentate în Tabelele 2-5

Tabelul 2. Conformațiile difenilcarbonatului (DFC) găsite cu programele semiempirice AM1 și PM3

Metoda	Energia (Kcal/mol)	Unghiurile de torsiune (°)				Tipul conformației
		α	β	γ	δ	
AM1	-63692.19	-5.70	-5.36	45.95	-139.38	<i>s-cis-s-cis</i>
	-63692.04	179.51	-5.56	-125.54	43.37	<i>s-cis-s-trans</i>
PM3	-59360.63	-0.91	-0.030	-101.02	104.16	<i>s-cis-s-cis</i>
	-59358.75	0.49	-179.14	104.99	-92.84	<i>s-cis-s-trans</i>
	-59354.96	-147.09	-147.12	-136.57	-136.55	<i>s-trans-s-trans</i>

Se poate observa că prin fiecare din cele două metode semiempirice s-a găsit pentru difenilcarbonat (DFC) conformația cu energia cea mai mică de tip *s-cis-s-cis* (Figura 3a și 3b) așa cum reiese din valorile unghiurilor de torsiune α și β , dar neplănu unghiurile de torsiune γ și δ arătând deviația de la planaritate. Însă geometria cu energia cea mai mică *s-cis-s-cis* găsită cu programul AM1 diferă de cea găsită cu programul PM3. În primul caz nucleele benzenice sunt rotite de o parte și de alta a planului grupei carbonilice cu $\sim 46^\circ$, iar în al doilea caz nucleele benzenice sunt perpendiculare pe planul grupei carbonilice.

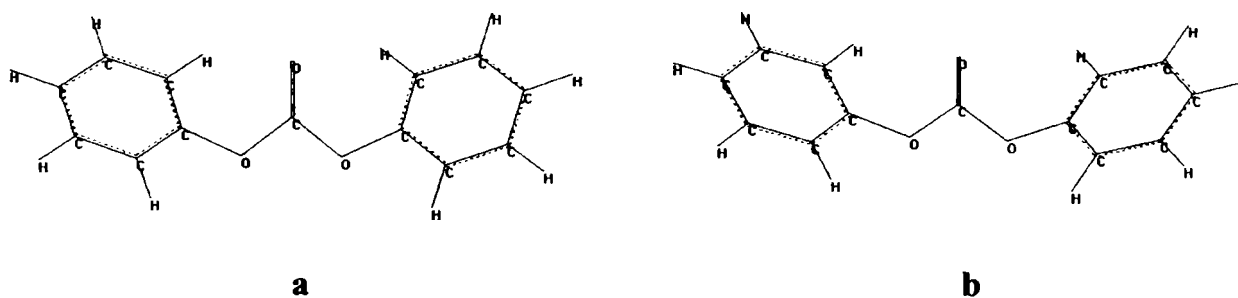


Figura 3. Geometriile cu energii minime găsite cu AM1(a) și PM3(b) pentru DFC

Cu programul semiempiric AM1 s-a găsit pentru difenilcarbonat doar două conformații, una de tip *s-cis-s-cis* și una de tip *s-cis-s-trans*, în schimb cu programul PM3 s-au găsit toate cele trei tipuri de conformație

Tabelul 3. Conformațiile *bis(p-nitrofenil)carbonatului* (DpNFC) găsite cu programele semiempirice AM1 și PM3

Metoda	Energia (Kcal/mol)	Unghiurile de torsiune (°)				Tipul conformației
		α	β	γ	δ	
AM1	-102010.5	4.89	5.17	-37.03	-37.21	<i>s-cis-s-cis</i>
	-102010	-173.02	-0.96	48.79	40.47	<i>s-cis-s-trans</i>
PM3	-93092.67	4.96	1.76	-133.38	-129.89	<i>s-cis-s-cis</i>
	-93090.25	178.19	-3.97	-86.19	129.91	<i>s-cis-s-trans</i>

În cazul *bis(p-nitrofenil)carbonatului* (DpNFC) din nou cu cele două programe s-au găsit conformația cea mai stabilă de tip *s-cis-s-cis* (Figura 4). Față de difenilcarbonat, *bis(p-nitrofenil)carbonatul* are nucleele benzenice orientate la un unghi de 37° față de planul grupei carbonilice în conformația cu energia cea mai mică găsită prin AM1 și doar cu $52-55^\circ$ în celălalt caz.

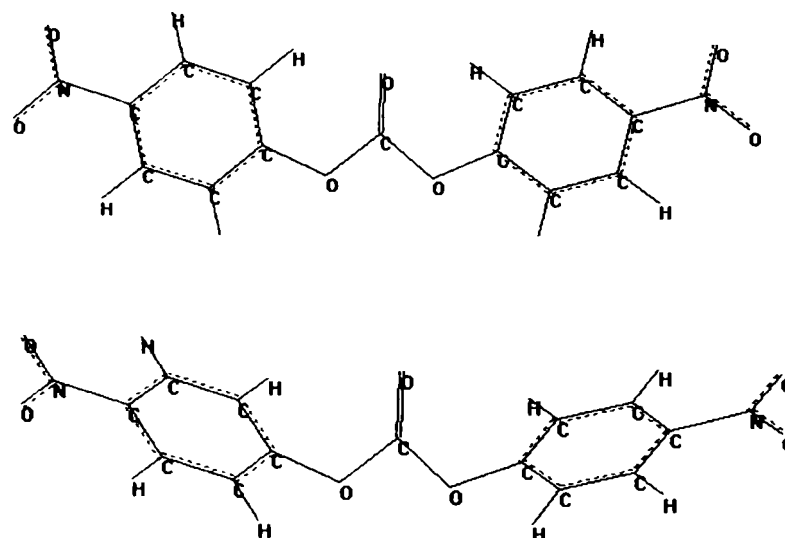


Figura 4. Geometriile cu energii minime găsite cu AM1(sus) și PM3(jos) pentru DpNFC

Tabelul 4. Conformațiile N,N'-disuccinimidilcarbonatului (DSC) găsite cu programele semiempirice AM1 și PM3

Metoda	Energia (Kcal/mol)	Unghiurile de torsiune (°)				Tipul conformației
		α	β	γ	δ	
AM1	-90288	3.47	3.00	-82.63	-82.49	<i>s-cis-s-cis</i>
PM3	-82264.98	-0.40	-0.12	-78.79	-78.96	<i>s-cis-s-cis</i>
	-82262.5	150.02	150.07	130.95	130.96	<i>s-trans-s-trans</i>

De asemenea N,N'-disuccinimidilcarbonatul (DSC) prezintă conformația cea mai stabilă de tip *s-cis-s-cis* geometriile găsite prin cele două metode (Figura 5) fiind foarte apropiate între ele.

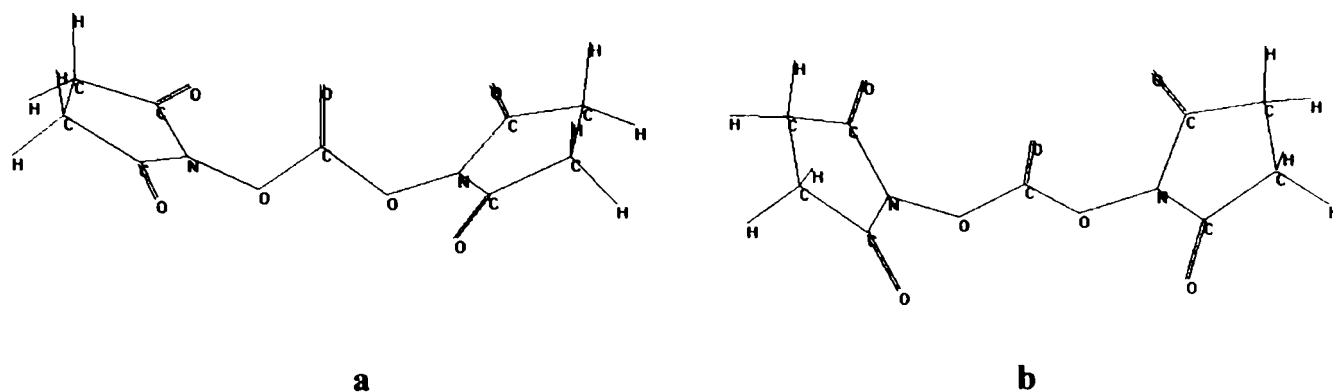


Figura 5. Geometriile cu energii minime găsite cu AM1(a) și PM3(b) pentru DSC

Tabelul 5. Conformațiile N,N'-difthalimidilcarbonatului (DPHC) găsite cu programele semiempirice AM1 și PM3

Metoda	Energia (Kcal/mol)	Unghiurile de torsiune (°)				Tipul conformației
		α	β	γ	δ	
AM1	-113843	2.14	1.60	75.34	78.16	<i>s-cis-s-cis</i>
	-113841.5	174.80	-0.78	-79.90	68.48	<i>s-cis-s-trans</i>
	-113841.4	-156.53	-156.55	-119.14	-119.12	<i>s-trans-s-trans</i>
PM3	-104072.5	0.59	0.76	-74.65	76.12	<i>s-cis-s-cis</i>
	-104070.3	0.55	-175.98	118.90	-112.26	<i>s-cis-s-trans</i>
	-104067.1	-155.27	-155.27	-129.38	-129.38	<i>s-trans-s-trans</i>

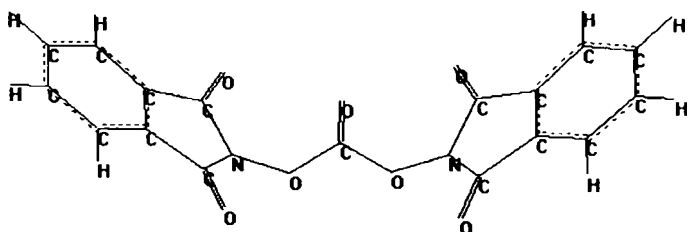
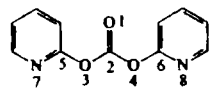
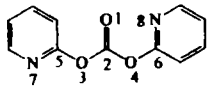
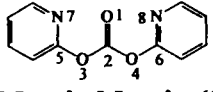
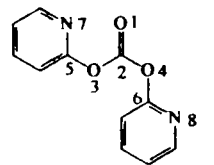
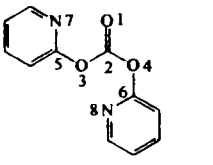
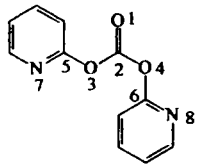
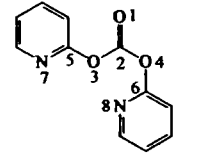
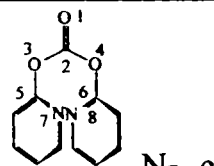
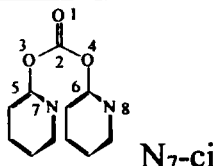


Figura 6 Geometria cu energie minimă găsite cu AM1 și PM3 pentru D. HC

N,N'-difthalimidilcarbonatul (DPHC) prezintă conformația cu energia cea mai mică tot de tip *s-cis-s-cis* neplană, unghiurile diedre care descriu deformarea de la planaritate fiind practic aceleași în ambele variante folosite (Figura 6) și similare cu cele găsite prin PM3 pentru N,N'-disuccinimidilcarbonatul.

În cazul carbonaților *orto* și *meta* substituiți cum sunt di-2-piridilcarbonatul (DPC), *bis(o-nitrofenil)carbonatul* (DoNFC) și *bis(m-nitrofenil)carbonatul* (DmNFC) se iau în considerare și pozițiile substituenților față de gruparea carbonilică. Astfel, dacă substituentul de pe nucleul aromatic formează un unghi mai mic de 90° (unghiurile diedre γ și $\delta < 90^\circ$ dacă sunt luate astfel încât distanța până la substituent să fie cât mai mică) cu planul grupei carbonilice atunci considerăm că acest substituent se află în poziția *cis* față de planul acestei legături. În caz contrar substituentul se va afla în poziție *trans*. Cazul limită în care substituentul formează un unghi de 90° cu planul grupei C=O arată că nucleul benzenic este perpendicular pe acest plan. În Tabelul 6 sunt exemplificate pentru di-2-piridilcarbonat (DPC) toate conformațiile posibile care descriu și poziția substituenților și care sunt descrise apoi în Tabelele 7-9 pentru carbonații menționați.

Tabelul 6. Conformațiile limită care descriu poziția substituenților față de gruparea carbonil

Conformație <i>s-cis-s-cis</i>	 N ₇ -trans, N ₈ -trans (1)	 N ₇ -trans, N ₈ -cis (2)	 N ₇ -cis, N ₈ -cis (3)	
Conformație <i>s-cis-s-trans</i>	 N ₇ -cis, N ₈ - trans (4)	 N ₇ -cis, N ₈ -cis (5)	 N ₇ -trans, N ₈ -trans (6)	 N ₇ -trans, N ₈ -cis (7)
Conformație <i>s-trans-s-trans</i>	 N ₇ - cis, N ₈ -cis (8)		 N ₇ -cis, N ₈ -s-trans (9)	

Astfel, în cazul conformației *s-cis-s-cis* pot exista trei situații în care substituenții se pot afla în poziții *cis* sau *trans* față de grupa carbonilică, conformația *s-cis-s-trans* poate avea la rândul ei 4 cazuri, iar conformația *s-trans-s-trans*, două.

Tabelul 7. Conformațiile di-2-piridilcarbonatului (DPC) găsite cu programele semiempirice AM1 și PM3

Metoda	Energia (Kcal/mol)	Unghiurile de torsiune (°)				Tipul conformației
		α	β	γ	δ	
AM1	-66684.45	-17.09	-157.91	-52.32	53.03	<i>s-cis-s-trans</i> (5)
	-66684.3	-28.88	-27.79	-43.62	44.11	<i>s-cis-s-cis</i> (3)
	-66682.23	147.30	147.80	-15.67	-16.60	<i>s-trans-s-trans</i> (8)
	-66681.71	150.70	-13.73	-46.22	-132.08	<i>s-cis-s-trans</i> (7)
PM3	-60665.06	12.80	17.23	67.42	62.44	<i>s-cis-s-cis</i> (3)
	-60664.93	20.14	-3.98	-62.55	-92.51	<i>s-cis-s-cis</i> (2)
	-60664.52	12.41	-12.12	67.36	-70.72	<i>s-cis-s-cis</i> (1)
	-60663.47	7.698	-162.68	-141.53	60.16	<i>s-cis-s-trans</i> (7)
	-60663.18	1.70	155.58	81.04	-53.85	<i>s-cis-s-trans</i> (5)
	-60660.96	174.59	4.81	174.27	-142.77	<i>s-cis-s-trans</i> (6)
	-60660.95	-144.26	145.11	25.70	26.52	<i>s-trans-s-trans</i> (8)
	-60660.6	13.20	178.82	76.10	176.91	<i>s-cis-s-trans</i> (4)

Cele două metode de calcul au găsit pentru di-2-piridilcarbonat conformații cu energii minime diferite. Astfel metoda semiempirică AM1 a găsit energia minimă corespunzătoare unei conformații de tip *s-cis-s-trans* cu pozițiile atomilor de azot N₇-cis, N₈-cis (5) (Figura 7a) pe când cealaltă metodă a găsit o conformație *s-cis-s-cis* cu pozițiile atomilor de azot N₇-cis, N₈-cis (3) cu energia cea mai mică (Figura 7b). Din rezultatele obținute se observă, totuși, că cel de-al doilea minim găsit cu AM1 este o conformație *s-cis-s-cis*, iar valoarea energiei diferă foarte puțin (0.15 kcal/mol) între cele două conformații. Prin metoda PM3 s-au găsit toate tipurile de geometrii dintre care cele *s-cis-s-cis* au energiile cele mai mici.

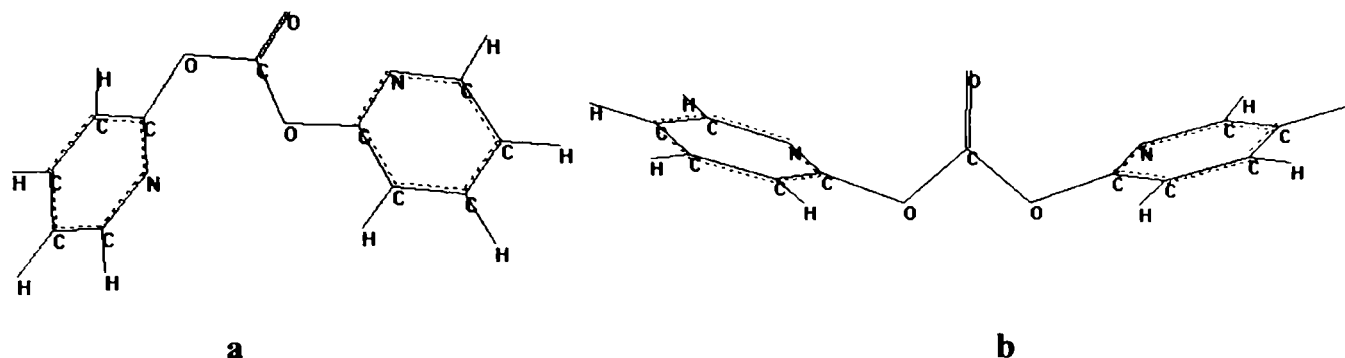


Figura 7. Geometriile cu energii minime găsite cu AM1(a) și PM3(b) pentru DPC

Tabelul 8. Conformațiile *bis(o-nitrofenil)carbonatului* (DoNFC) găsite cu programele semiempirice AM1 și PM3

Metoda	Energia (Kcal/mol)	Unghiurile de torsiune (°)				Tipul conformației
		α	β	γ	δ	
AM1	-102006.6	-175.98	6.78	73.92	-134.06	<i>s-cis-s-trans</i> (7)
	-102006.3	-177.39	0.73	-80.06	84.59	<i>s-cis-s-trans</i> (5)
	-102006.1	177.85	1.96	-101.28	130.24	<i>s-cis-s-trans</i> (6)
	-102006	170.95	-6.96	103.39	78.01	<i>s-cis-s-trans</i> (4)
	-102005.6	-1.57	-1.63	-71.44	71.42	<i>s-cis-s-cis</i> (3)
	-102005.6	-6.65	15.11	-69.68	-131.42	<i>s-cis-s-cis</i> (2)
	-102003.7	3.35	2.55	-129.32	-126.64	<i>s-cis-s-cis</i> (1)
PM3	-93088.41	1.84	1.75	-111.41	-111.33	<i>s-cis-s-cis</i> (1)
	-93087.1	8.65	4.93	-78.96	-105.69	<i>s-cis-s-cis</i> (2)
	-93086.77	-172.98	-1.93	-107.40	120.80	<i>s-cis-s-trans</i> (6)

Ca și în cazul DPC, prin metoda AM1 s-a găsit pentru *bis(o-nitrofenil)carbonatul* (DoNFC) conformația cu energia cea mai mică de tip *s-cis-s-trans* (Figura 8a) cu diferența că pozițiile substituenților în acest caz sunt N₇-*trans*, N₈-*cis* (7). Prima conformație cu energie minimă de tip *s-cis-s-cis* apare doar după ce toate tipurile de geometrii *s-cis-s-trans* au fost găsite. Programul PM3 a găsit, în schimb, ca în toate cazurile prezentate anterior, conformația cea mai stabilă de tip *s-cis-s-cis* (1) (Figura 8b).

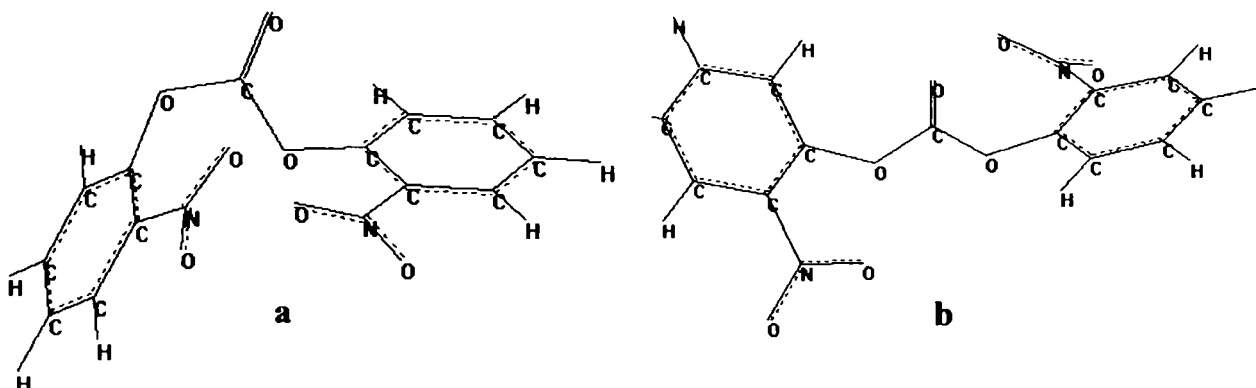


Figura 8. Geometriile cu energii minime găsite cu AM1(a) și PM3(b) pentru DoNFC

Tabelul 9. Conformațiile *bis(m-nitrofenil)carbonatului* (*DmNFC*) găsite cu programele semiempirice AM1 și PM3

Metoda	Energia (Kcal/mol)	Unghiurile de torsiune (°)				Tipul conformației
		α	β	γ	δ	
AM1	-102009.1	6.96	7.45	137.42	137.03	<i>s-cis-s-cis</i> (1)
	-102008.9	-1.97	2.52	-137.89	45.35	<i>s-cis-s-cis</i> (2)
	-102008.9	4.11	177.05	136.14	-63.41	<i>s-cis-s-trans</i> (7)
	-102008.7	178.48	-3.52	122.33	-141.69	<i>s-cis-s-trans</i> (6)
	-102008.6	-176.65	9.08	49.37	-47.22	<i>s-cis-s-trans</i> (5)
	-102008.6	-4.58	-3.47	51.09	50.26	<i>s-cis-s-cis</i> (3)
	-102008.1	-175.90	-1.14	-126.90	53.43	<i>s-cis-s-trans</i> (4)
PM3	-93091.89	0.76	1.36	86.85	109.42	<i>s-cis-s-cis</i> (2)
	-93091.84	1.50	-4.69	-121.36	-104.63	<i>s-cis-s-cis</i> (1)
	-93091.66	0.28	0.46	-66.42	-72.72	<i>s-cis-s-cis</i> (3)
	-93089.73	178.11	1.41	86.70	-89.19	<i>s-cis-s-trans</i> (5)
	-93089.72	-177.34	3.74	-100.02	110.86	<i>s-cis-s-trans</i> (6)
	-93089.7	-176.83	0.58	-88.88	123.58	<i>s-cis-s-trans</i> (7)
	-93089.7	0.61	179.38	89.17	-93.90	<i>s-cis-s-trans</i> (4)
	-93085.11	145.77	146.24	131.73	131.42	<i>s-trans-s-trans</i> (8)

Față de cazurile anterioare în care carbonații aromatici substituiți au avut prima conformație de tip *s-cis-s-trans* găsite cu metoda AM1 în cazul *bis(m-nitrofenil)carbonatului* (*DmNFC*) ambele metode au găsit conformația cea mai stabilă de tip *s-cis-s-cis* (Figura 9a și 9b) însă unghiurile de torsiune diferă semnificativ de la o metodă la alta. În cazul acestui carbonat s-au găsit toate geometriile posibile pentru conformațiile *s-cis-s-cis* și *s-cis-s-trans* în unele cazuri diferența dintre minimele energetice fiind foarte mică.

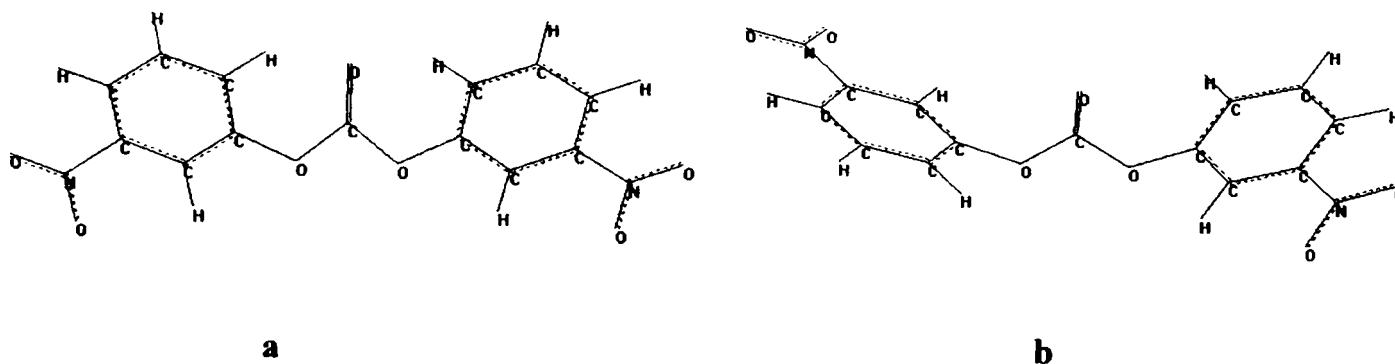


Figura 9. Geometriile cu energii minime găsite cu AM1(a) și PM3(b) pentru *DmNFC*

Din cele prezentate se poate concluziona că acești carbonați au conformația cea mai stabilă de tip *s-cis-s-cis* neplană, metoda semiempirică PM3 corelându-se foarte bine cu datele experimentale existente. Metoda AM1 a dat rezultate mulțumitoare în majoritatea cazurilor, excepție făcând doar cei doi carbonați aromatici *orto*-substituiți (*DPC* și *DoNFC*) pentru care prin această metodă s-a găsit conformația cu energie minimă de tip *s-cis-s-trans*.

2.1.3. STUDIUL REACTIVITĂȚII²²⁹

Întrucât carbonații participă la reacții de substituție nucleofilă bimoleculară reactivitatea lor depinde de sarcina de la atomul de carbon carbonilic, ea crescând cu pozitivarea acestuia.

Prin calcularea distribuției de sarcină pe moleculă în cazul conformațiilor găsite cu energia cea mai mică, se poate face o estimare a reactivității acestor carbonați ținându-se cont de sarcinile nete de la atomul de carbon carbonilic (Tabelul 10)

Tabelul 10. Sarcinile nete de la atomul de carbon carbonilic calculate cu metodele semiempirice AM1 și PM3

Denumire	Metoda	Conformația	Sarcina netă (e ⁺) _{C_{C=O}}	Metoda	Conformația	Sarcina netă (e ⁺) _{C_{C=O}}
DMC	AM1	s-cis-s-cis	0.386	PM3	s-cis-s-cis	0.476
DFC		s-cis-s-cis	0.404		s-cis-s-cis	0.481
D _p NFC		s-cis-s-cis	0.412		s-cis-s-cis	0.489
DSC		s-cis-s-cis	0.336		s-cis-s-cis	0.455
DPHC		s-cis-s-cis	0.318		s-cis-s-cis	0.446
DPC		s-cis-s-trans	0.432		s-cis-s-cis	0.509
D _o NFC		s-cis-s-trans	0.440		s-cis-s-cis	0.513
D _m NFC		s-cis-s-cis	0.405		s-cis-s-cis	0.481

Din rezultatele prezentate în Tabelul 10 se poate observa, în primul rând că prin cele două metode semiempirice s-a obținut aceeași serie a reactivității carbonaților și anume:



Calculul teoretic au scos în evidență faptul că *bis(o-nitrofenil)carbonatul* (D_oNFC) este cel mai reactiv urmat de *di-2-piridilcarbonatul* (DPC) și apoi de *bis(p-nitrofenil)carbonatul* (D_pNFC). Deși cele două metode au dat conformații cu energie minimă diferite pentru DPC și D_oNFC calculul distribuției de sarcină nu a fost influențat de tipul conformației, acești doi carbonați situându-se în aceeași poziție în seria reactivității.

Este curios faptul că din calcule rezultă că N,N'-disuccinimidilcarbonatul (DSC) și N,N'-difalimidilcarbonatul (DPHC) prezintă reactivitate mai scăzută decât dimetilcarbonatul (DMC) deși acești carbonați sunt folosiți ca activatori ai grupei carboxilice^{17,51}.

2.1.4. CONCLUZII

Din estimările teoretice făcute a rezultat că diesterii acidului carbonic prezintă conformația cu energia cea mai mică de tip s-cis-s-cis. Calculul distribuției de sarcină pe geometriile găsite cu energii minime a fiecărei molecule a aratat că *bis(o-nitrofenil)carbonatul* este cel mai reactiv deși dintre toți carbonații folosiți, este cel mai puțin utilizat în sinteza organică.

Calculul s-au făcut, însă, pentru molecule izolate, aflate în stare gazoasă. Structura în fază solidă poate fi similară, deoarece interacțiile forțelor de împachetare sunt mici. În realitate reactivitatea carbonaților depinde nu numai de structura lor ci și de condițiile de lucru ceea ce determină posibilitatea ca aceasta să varieze în altă serie decât cea stabilită prin calculul structurii.

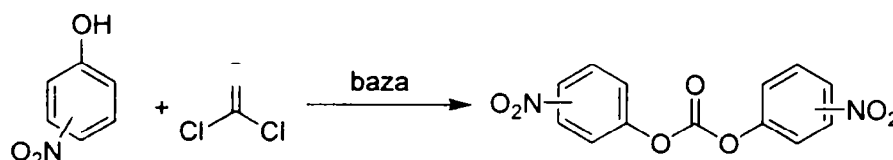
2.2. OBȚINEREA BIS(MONONITROFENIL)CARBONAȚILOR

2.2.1. INTRODUCERE

După ce s-a făcut o estimare a reactivității unor carbonați organici care s-au dovedit a fi utili ca înlocuitori ai fosgenului, următorul pas constă în încercarea de a sintetiza acești carbonați.

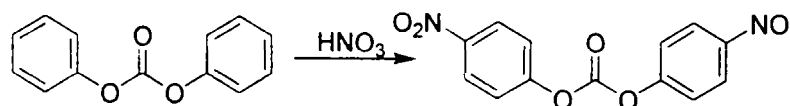
Deoarece carbonatul care pare a fi cel mai reactiv, *bis(o-nitrofenil)carbonatul* este cel mai puțin cunoscut s-au luat în considerare și ceilalți doi izomeri ai lui adică *bis(p-nitrofenil)carbonatul* și *bis(m-nitrofenil)carbonatul* încercându-se, în prima etapă, identificarea metodelor de sinteză descrise în literatură.

Până în prezent se cunosc metode de obținere a acestor carbonați prin reacția directă a fosgenului (gaz sau soluție în toluen sau benzen) cu sărurilor alcaline ale nitrofenolilor, fie în mediu bifazic soluție apoasă alcalină/solvent organic⁵⁸ fie în mediu omogen organic¹⁴ sau apos^{169,218}.



Schema 1

Pentru obținerea *bis(p-nitrofenil)carbonatului* este descrisă și o metodă de nitrare a difenilcarbonatului (Schema 2)²¹⁸.



Schema 2

Astfel, în 1921 Hoeflake²¹⁸ a descris obținerea *bis(o-nitrofenil)carbonatului* prin barbotarea fosgenului gazos într-o soluție de 20% de *o*-nitrofenoxid de sodiu, iar a *bis(p-nitrofenil)carbonatului* prin nitrarea difenilcarbonatului.

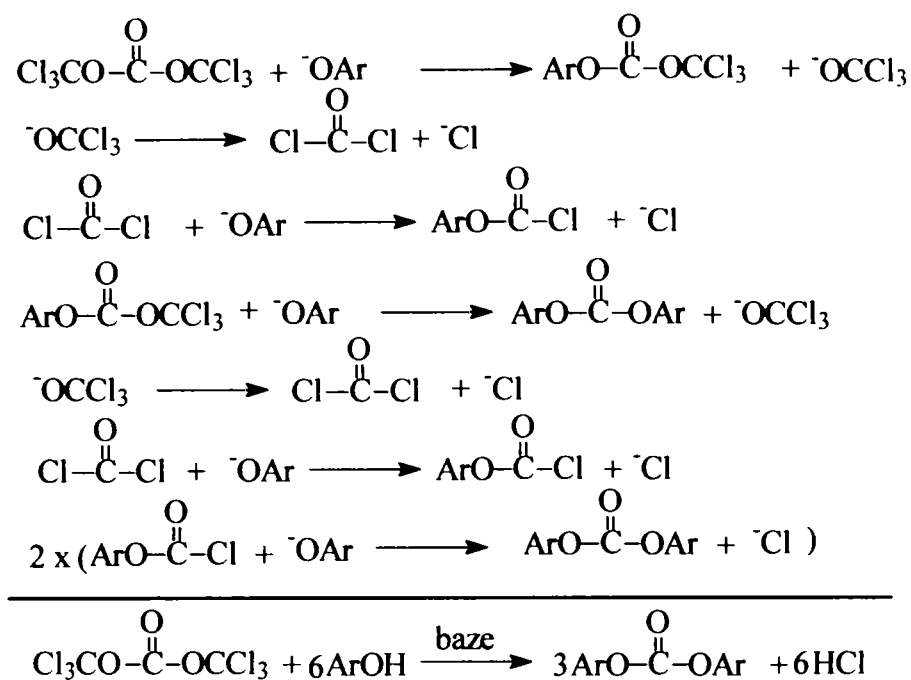
Mai tarziu Deutsch¹⁶⁹ a reluat metoda de barbotare a fosgenului într-o soluție alcalină de nitrofenol pentru reobținerea *bis(o-nitrofenil)carbonatului* și obținerea *bis(m-nitrofenil)carbonatului*.

În 1962¹⁴⁴ se obține *bis(p-nitrofenil)carbonatul* prin barbotarea fosgenului gazos într-o soluție de *p*-nitrofenoxid de sodiu în benzen, metodă reluată în 1989¹⁴, dar folosind în loc de fosgen gazos, o soluție de fosgen în toluen, iar reacția s-a desfășurat în toluen.

În 1971, Fife⁵⁸ descrie o metodă de obținere a *bis(p-nitrofenil)carbonatului* în mediu bifazic benzen/ sol apoasă de NaOH cu fosgen aflat în soluție benzenică.

2.2.2. STUDIUL OBȚINERII BIS(P-NITROFENIL)CARBONATULUI²³⁰

S-a încercat inițial obținerea *bis(p-nitrofenil)carbonatului* după metoda descrisă de Fife⁵⁸, în care se lucrează în mediu bifazic benzen/soluție apoasă de NaOH. Pentru a evita utilizarea fosgenului gazos sau a soluțiilor de fosgen în benzen sau toluen, s-a încercat înlocuirea acestuia cu trifosgenul (un reactiv comercial, accesibil și mult mai puțin toxic). Ținând însă cont de faptul că trifosgenul sau *bis(triclorometil)carbonatul*, este funcțional diferit de fosgen (el poate fi considerat ca un carbonat "reactiv" spre deosebire de fosgen care este o diclorură a acidului carbonic), reacțiile lui sunt mai complexe decât cele ale fosgenului. Astfel, înlocuirea fosgenului cu trifosgenul, presupune o serie de reacții succesive, care sunt prezentate în Schema 3:



Schema 3

După cum se poate observa, reacția trifosgenului cu anionii de fenoxid ducă în primele etape ale reacției la doi intermediari relativ stabili: tricolorometil-*p*-nitrofenilcarbonatul și cloroformiatul de *p*-nitrofenil, rezultat din reacția *p*-nitrofenoxidului cu fosgenul, format la rândul său din descoperirea anionului instabil al tricolorometanolului. Acești intermediari reacționează mai departe cu anionul de *p*-nitrofenoxid obținându-se în final *bis*(*p*-nitrofenil)carbonatul. Conform stoichiometriei globale a reacției, consumarea unui mol de trifosgen necesită 6 moli de *p*-nitrofenoxid, ducând la obținerea a 3 moli de carbonat.

Utilizarea unui exces de 30% de trifosgen a determinat consumarea *p*-nitrofenolului înainte ca intermediarii obținuți să treacă în carbonat, în final rezultând un amestec de carbonat și cloroformiat, iar produsul obținându-se cu randament mic (cca 50% după recristalizare). Pe de altă parte, folosind un exces de nitrofenol (pentru a accelera consumarea cloroformiatului de *p*-nitrofenil care, se pare că este intermediarul cel mai puțin reactiv din sistem⁷⁷), nu s-au obținut rezultate mai bune, randamentul scăzând și mai mult (cca 40%). De asemenea, prin mărirea timpului și a temperaturii de reacție (la 4 ore și la temperatura de reflux) s-au obținut randamente și mai mici (cca 30%), ceea ce duce la concluzia că *bis*(*p*-nitrofenil)carbonatul, format inițial, hidrolizează parțial în condițiile de reacție (mediu bifazic soluție apoasă alcalină/benzen).

Pentru a evita neajunsurile provocate de utilizarea mediului bifazic (apă/benzen) s-a studiat reacția TFG cu *p*-nitrofenolul în mediu omogen (clorură de metilen) în prezența trietilaminei (TEA), cu rol de catalizator și acceptor de acid clorhidric. Urmărind prin FT-IR (Figura 1) evoluția reacției la diverse rapoarte ale reactanților se observă că la rapoartele molare de TFG : pNF : TEA cuprinse între 1 : 1 : 1 și 1 : 4 : 4, în domeniul vibrațiilor de valență a grupei carbonilice, se găsesc trei benzi, încă din primele momente ale reacției (1'45'' de la amestecarea reactanților). Acestea sunt: 1830 cm⁻¹ corespunzătoare ν_{C=O} din trifosgen, 1806 cm⁻¹ corespunzătoare ν_{C=O} din fosgen (vezi cap. 3.8) și 1783 cm⁻¹ corespunzătoare carbonatului. Înregistrările spectrelor făcute la diverse intervale de timp arată că, pe măsură ce banda trifosgenului scade, banda de la 1806 cm⁻¹ crește până ce trifosgenul dispare din sistem, după care începe să scadă lent, iar banda carbonatului pare să nu se modifice prea mult.

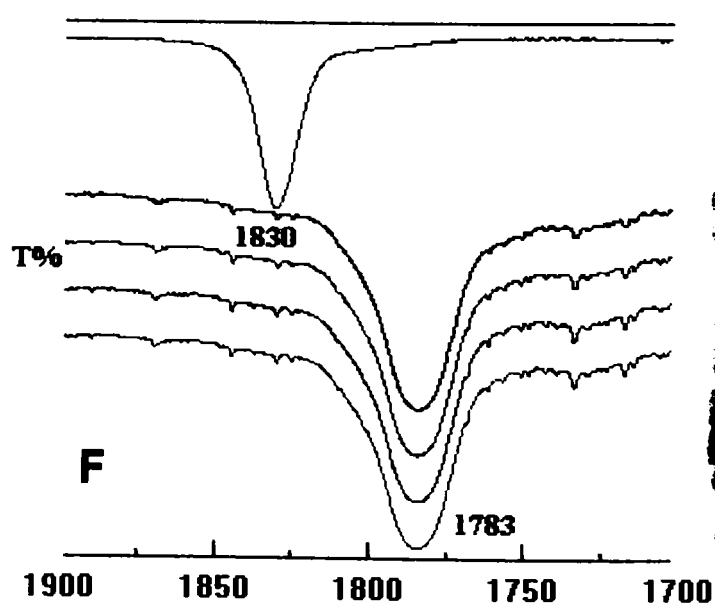
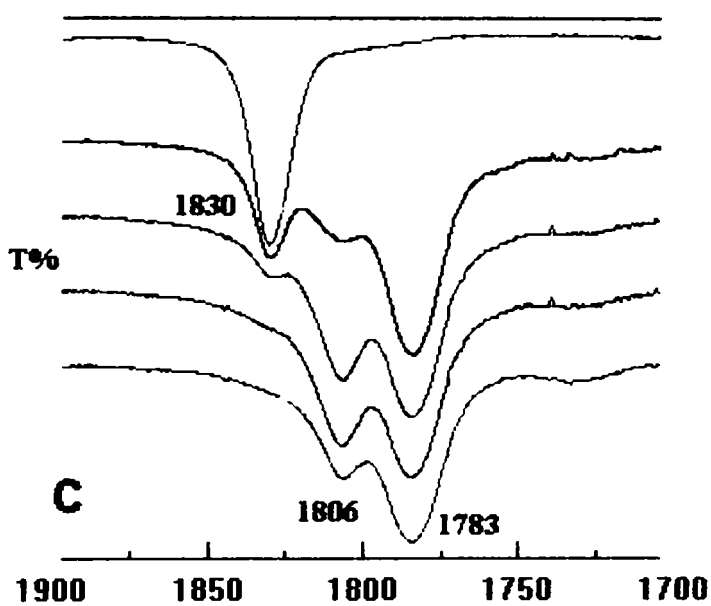
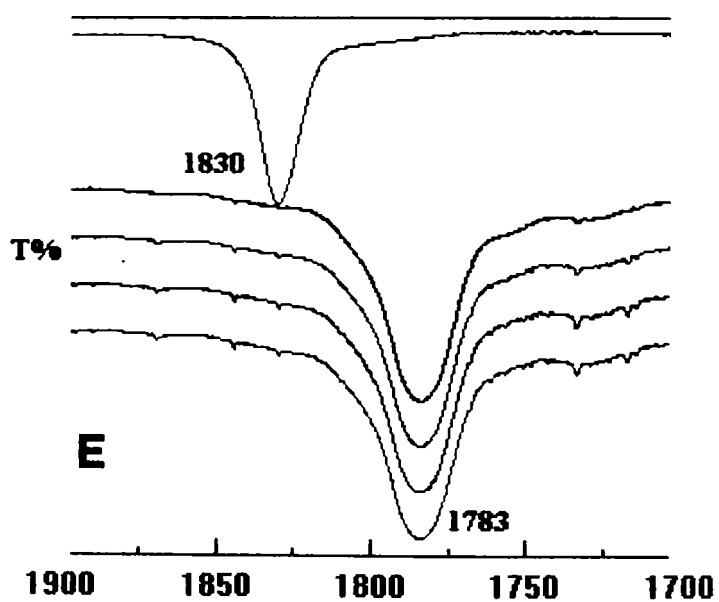
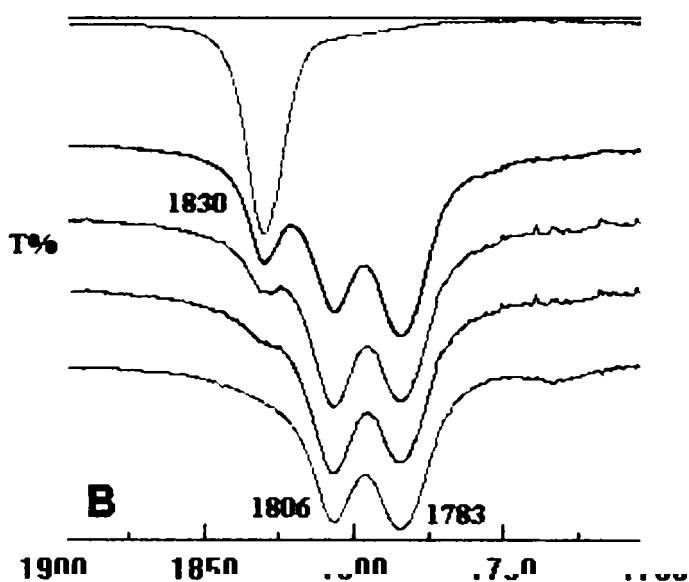
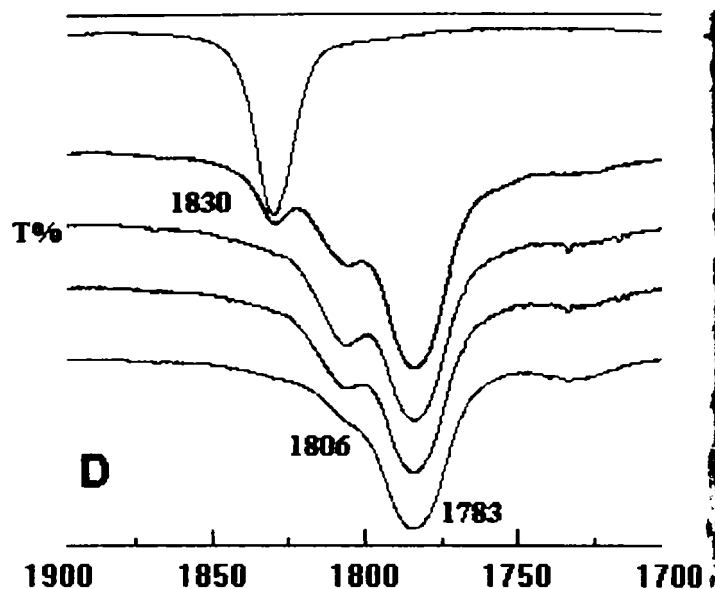
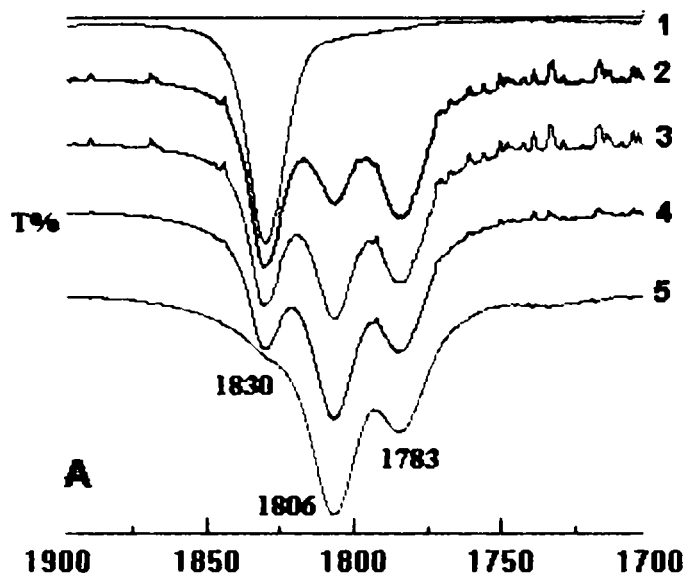


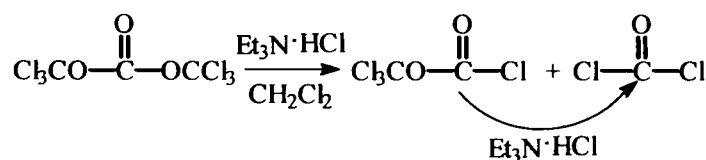
Figura 1 Studiul evoluției în timp (spectrul 1 pentru trifosgen, 2 după 1'45", 3 după 25'30", 4 după 60' și 5 după 24 de ore) a reacției trifosgenului (TFG) cu p-nitrofenolul (pNF) și trietilamina (TEA) la rapoarte molare (A – F), cuprinse între 1 : 1 : 1 (A) și 1 : 6 : 6 (F).

Aceasta demonstrează că reacția principală are loc foarte rapid (practic până la prima înregistrare a spectrului 1`45`), iar modificările care sunt observate ulterior sunt determinate de o altă reacție secundară.

La rapoartele molare de 1 : 5 : 5 și 1 : 6 : 6 după prima înregistrare, nu se mai observă practic, decât banda de la 1783 cm⁻¹ care rămâne aproximativ constantă în intensitate. Ținând cont de faptul că, la toate rapoartele molare studiate, această bandă apare încă de la prima înregistrare și intensitatea ei rămâne aproape constantă, s-a presupus că ea trebuie să fie constituită prin suprapunerea a două sau trei benzi foarte apropiate: cea a carbonatului și respectiv cele ale intermediarilor *p*-nitrofenil-triclorometilcarbonatul și *p*-nitrofenilcloroformiatul care se formează conform Schemei 3. Pentru a lămuri acest aspect s-a efectuat o analiză a regiunii benzilor de vibrație de valență a legăturii C=O (1900 – 1700 cm⁻¹), cu ajutorul programelor de deconvoluție și de derivare. Astfel s-a constatat atât prin deconvoluția spectrului cât și prin derivarea de ordin 2 că banda de la 1806 cm⁻¹ și respectiv cea de la 1783 cm⁻¹ se scindează în două, obținându-se benzi de la 1812 cm⁻¹, 1806 cm⁻¹ și 1787-1788 cm⁻¹, 1780-1781 cm⁻¹ exemplificate în Figura 2 pentru cazul spectrului realizat la raport molar 1:4:4 la 1`45` de la amestecarea reactanților. Deoarece banda de la numărul de undă 1787-1788 cm⁻¹ rămâne prezentă în spectru chiar și la rapoarte între reactanți mai mari ea a fost atribuită cloroformiatului de *p*-nitrofenil (acesta fiind ultimul intermediar care se formează și tot ultimul care se consumă), iar cea de la 1780-1781 cm⁻¹ s-a atribuit *bis*-(*p*-nitrofenil)carbonatului. Pentru primul intermediar, *p*-nitrofenil-triclorometilcarbonatul, singura banda care i-ar putea aparține este cea care apare sub formă de umăr la 1812 cm⁻¹ deși nu se poate spune cu exactitate ca este așa deoarece fiind foarte apropiată de banda fosgenului, care crește în timp, existența ei nu a putut fi observată decât în anumite cazuri și doar prin operații de derivare de ordin 2 sau de deconvoluție a spectrelor.

Cu ajutorul programului de fitare a curbelor s-au măsurat ariile benzilor din regiunea 1700 – 1900 cm⁻¹ (ținându-se cont și de benzi rezultate din analiza prin deconvoluție). Reprezentarea evoluției ariilor în funcție de timp (în Figura 3 este reprezentat cazul reacției efectuate la raportul molar al reactanților de 1 : 1 : 1) demonstrează încă o dată că până la prima înregistrare au loc transformările esențiale (obținerea intermediarilor și a carbonatului) după care, până la finalul înregistrărilor modificări majore apar doar în cazul trifosgenului și fosgenului, triclorometilcarbonatul (cu $\nu_{C=O}$ presupus a fi la 1812 cm⁻¹), cloroformiatul și carbonatul final (cu vibrația $\nu_{C=O}$ la cca 1783 cm⁻¹) menținându-și concentrația aproape constantă.

Evoluțiile care au loc în sistem de la prima înregistrare până la final se datorează unei alte reacții mult mai lente, care are loc consecutiv și anume, descompunerea trifosgenului în difosgen și fosgen. Astfel, în condițiile de reacție date, după ce tot *p*-nitrofenolul s-a consumat, trifosgenul începe să se descompună (Schema 4) în difosgen și apoi fosgen (vezi Cap 3.8). Această descompunere sau "depolimerizare" a trifosgenului la fosgen este folosită practic²³¹ pentru obținerea fosgenului *in situ*. Ea are loc în cataliza nucleofilă a unor cloruri de săruri cuaternare de amoniu⁴⁴. În condițiile noastre, este prezentă în sistem clorura de trietilamoniu, formată din reacția TEA cu HCl rezultat în urma atacului *p*-nitrofenoxidului asupra trifosgenului. Această sare, parțial solubilă în clorura de metilen se pare că are același rol catalitic în descompunerea trifosgenului (vezi Schema 4) pentru că altfel, nu poate fi explicată formarea fosgenului pentru cazurile în care există un exces de trifosgen (rapoarte molare sub 1 : 6 : 6)



Schema 4

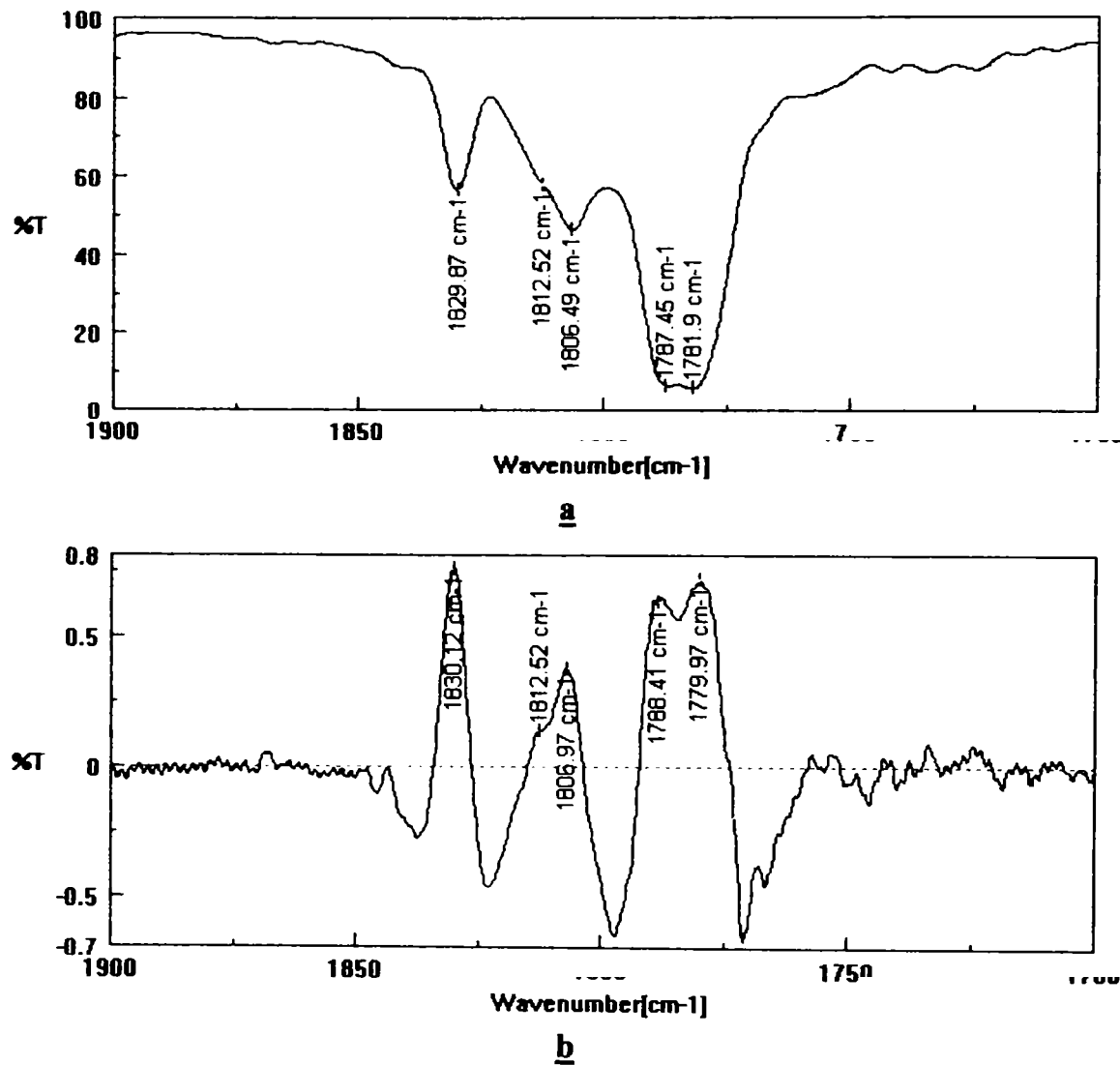
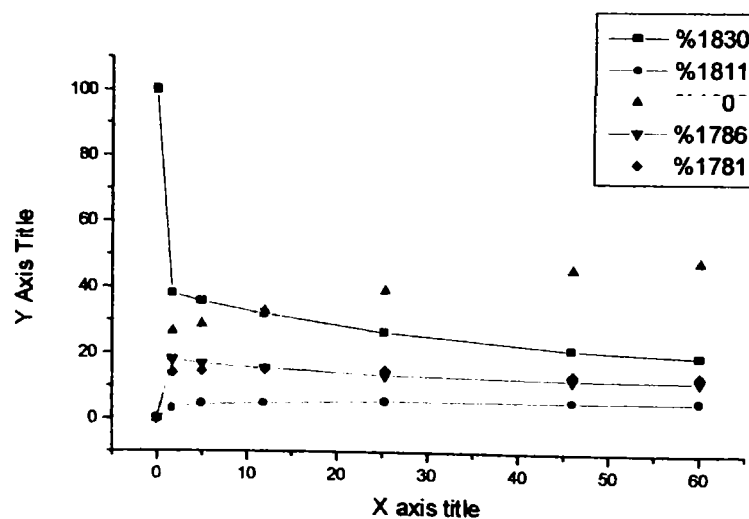


Figura 2. Analiza prin programul de deconvoluție (a) și derivata a doua (b) pentru benzile din regiunea 1700 – 1900 cm^{-1} din spectrul obținut la un raport molar de 1 : 4 : 4, și la 1'45" de la amestecarea reactanților (spectrul D-2 din Figura 1).

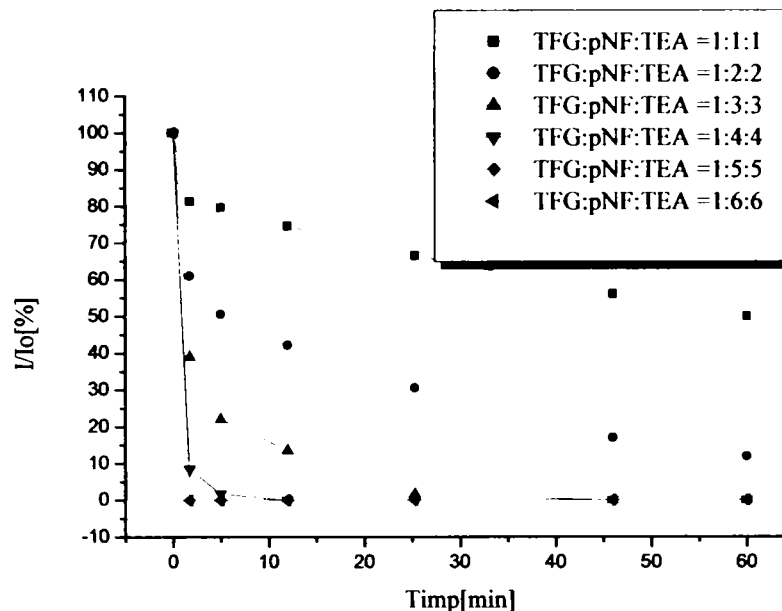
Figura 3. Evoluția în timp a ariei benzilor caracteristice trifosgenului (1), difosgenului (2), cloroformiatului de *p*-nitrofenil (3) și *bis*(*p*-nitrofenil)carbonatului (4) la un raport molar al reactanților de 1 : 1 : 1.



Reprezentând grafic (Figura 4) pentru fiecare raport al reactanților evoluția benzii trifosgenului se poate observa scăderea acestuia, scădere a cărei viteză nu pare să fie

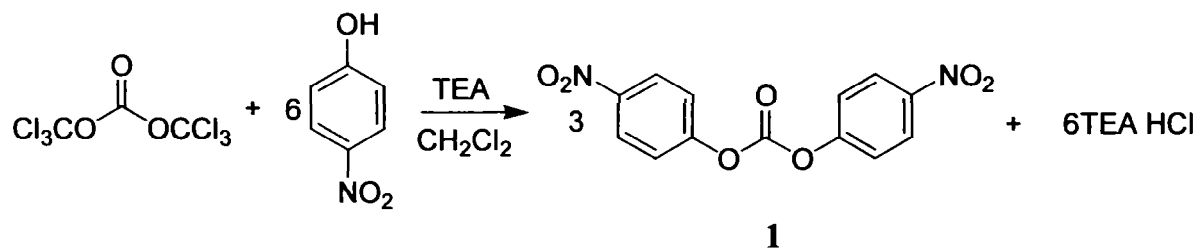
influențată de concentrația clorurii de trietilamoniu, care crește cu creșterea raportului dintre reactanți. Se observă, însă, că la un raport de min 1 : 5 : 5 al reactanților, trifosgenul se consumă rapid, practic imediat după amestecarea reactanților.

Figura 4. Evoluția în timp a raportului dintre aria la timpul t (A_t) și cea inițială (A_0) a benzii trifosgenului de la 1830 cm^{-1} , la diferite rapoarte molare ale reactanților (A – D, din Figura 1



2.2.3. SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA BIS(P-NITROFENIL)CARBONATULUI (1)

Pentru a utiliza în scopuri preparative această reacție, ținând cont de considerentele mai sus menționate, au fost efectuate o serie de sinteze pentru obținerea bis(*p*-nitrofenil)carbonatului (1) (Schema 5), în clorură de metilen, la temperatura camerei, la diverse rapoarte molare ale reactanților (Tabelul 1)



Schema 5

După cum se poate observa din Tabelul 1, reacția are loc cu randamente mari în condiții blânde. După o oră de reacție, randamentele obținute, prin prelucrarea masei de reacție și recristalizarea produsului, sunt de peste 90% în majoritatea cazurilor, dar raportul optim s-a considerat ca fiind TFG : pNF : TEA = 1.1 : 6 : 6, caz în care produsul s-a obținut cu randament de 97% și puritate foarte înaltă.

Tabelul 1. Obținerea *bis(p-nitrofenil)carbonatului* (1) la diverse rapoarte molare ale reactanților

Nr. crt	Raport molar reactanți TFG : pNF : TEA	Randament* (%)	P.t (°C)
1	1 : 6 : 6	85,22	~114; 139-142;
2	1,1 : 6 : 6	97,51	141,5-143
3	1,2 : 6 : 6	94,55	142-143
4	1,2 : 6 : 7,2	94,23	141,5-142,5
5	1 : 7,2 : 6	95,52	142-143
6	1 : 6 : 6,6	87,84	130-138
7	1,1 : 6 : 7,83	87,76	128-136
8	1 : 7,2 : 7,2	80,56	128-138

* Randamentul considerat este după recristalizare

Produsul obținut a fost caracterizat prin punct de topire, spectroscopie de IR, spectroscopie de $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$, spectrometrie de masa, cromatografie în strat subțire (vezi cap. 3.A.2 și Anexa 2, Figurile 1-4) și difracție de raze X.

În cazul caracterizării compusului prin spectrometrie de masă, este redat în continuare spectrul obținut (Figura 5.) cu interpretarea picurilor care apar (Schema 6).

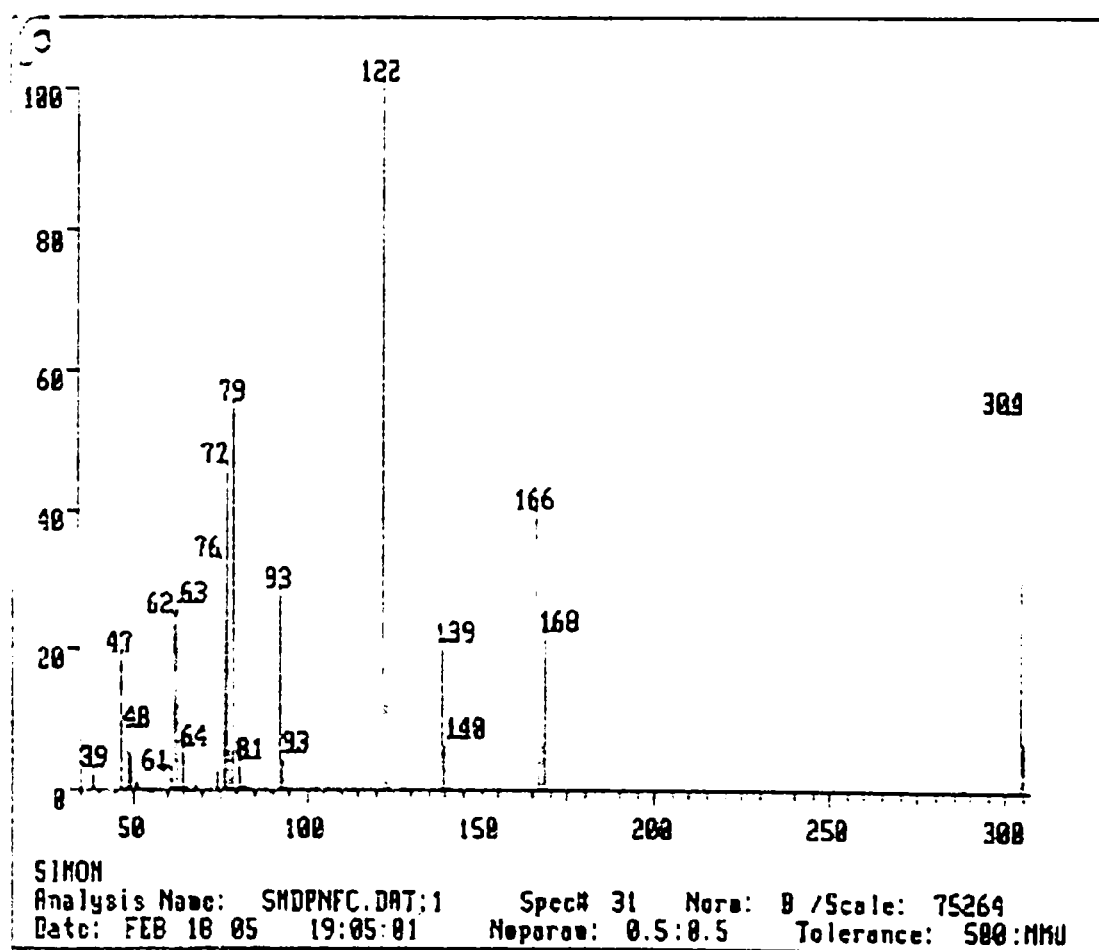
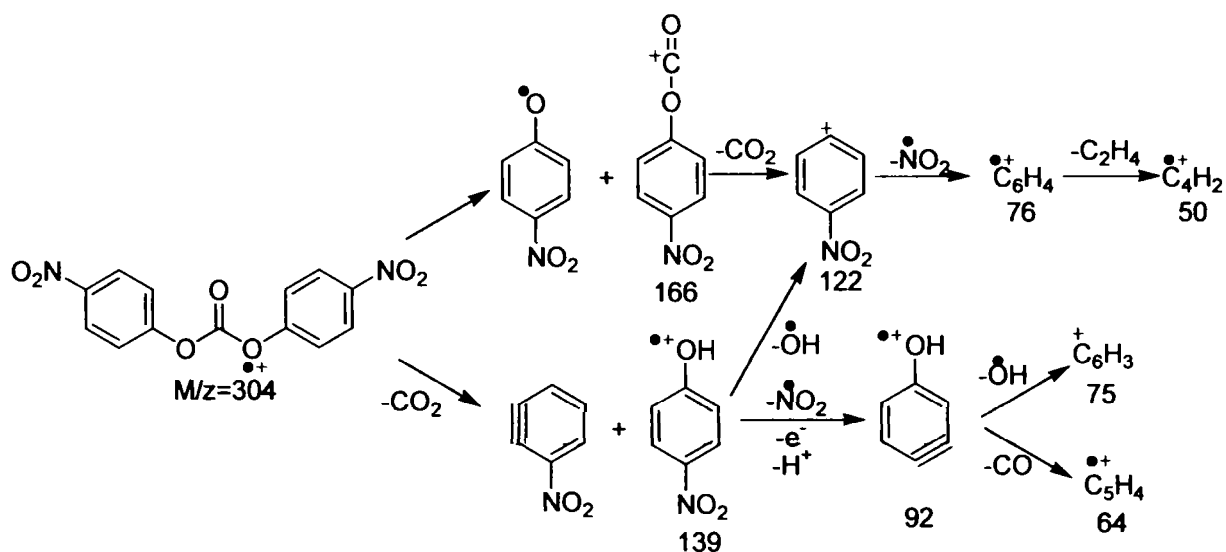


Figura 5. Spectrul de masa al compusului 1

Astfel, în urma bombardării cu electroni a moleculei de *bis(p-nitrofenil)carbonat* are loc pierderea unui electron obținându-se radicalul cation având $M/z = 304$ care suferă în continuare următoarele fragmentări:



Schema 6.

Studiind structura în stare cristalină²³² a *bis(p-nitrofenil)carbonatului* (1) recristalizat din benzen s-a observat că în celula elementara se găsesc 3 molecule de carbonat și o moleculă de benzen.

Conformația este de tip *s-cis-s-cis* neplană la toate cele 3 molecule cu diferența că la fiecare moleculă unghiurile de torsiune care definesc conformația nu sunt identice, însă apropiate (Figura 6., Tabelul 2.)

Există 8 tipuri legături de hidrogen între hidrogenii aromatici și diverși atomi de oxigen, dar cea mai impresionantă caracteristică a acestei împachetări este contactul C104... π , care implică ciclul benzenului și centrul de greutate a legăturii C11'-C16' a unei molecule de carbonat cu formarea legăturii H... π având lungimea de 2.73Å și unghiul 172°

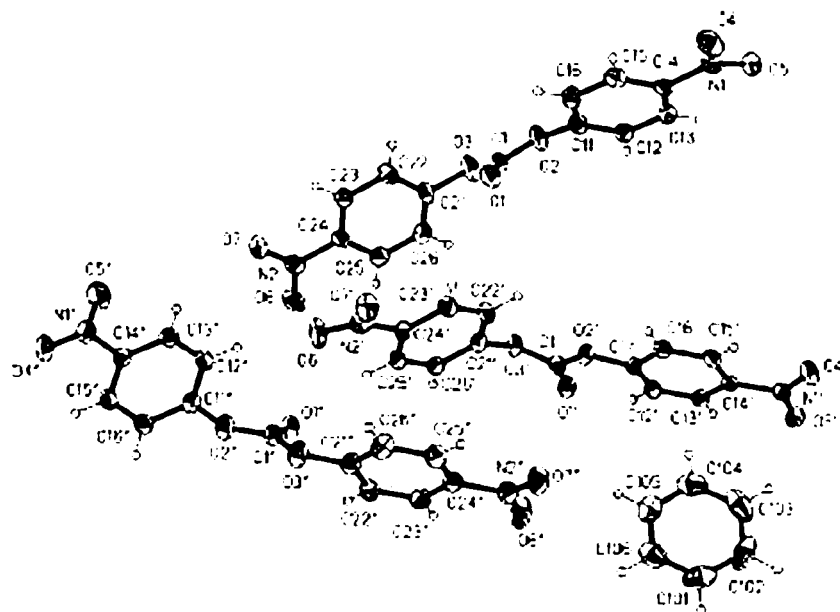


Figura 6. Unitatea celulară a unui monocristal de *bis(p-nitrofenil)carbonat* recristalizat din benzen²³².

Tabelul 2. Datele cristaline pentru *bis(p-nitrofenil)carbonat* (1)

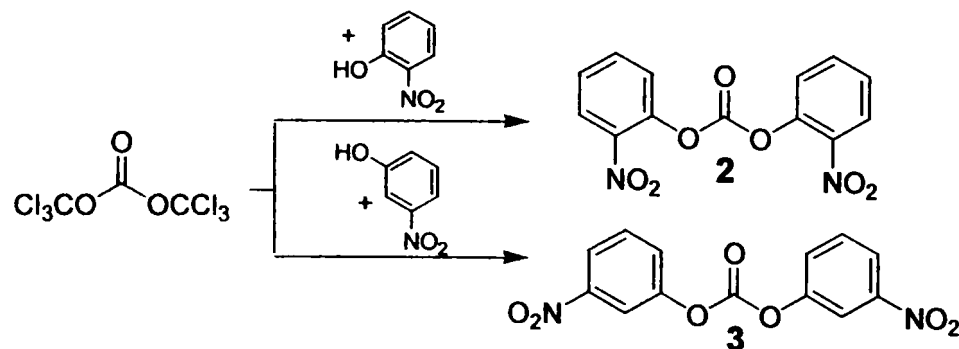
$C_{13}H_8N_2O_7 \cdot 1/3C_6H_6$	$D_x = 1.531 \text{ Mg/m}^3$
$M = 330.25$	Radiație Mo $K\alpha$
Monoclinic, $P2_1/c$	Parametrii celulei din 6133
$a = 21.074(2) \text{ \AA}$	reflexii
$b = 8.4949(8) \text{ \AA}$	$\theta = 2.5-26.4^\circ$
$c = 25.828(2) \text{ \AA}$	$\mu = 0.12 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 111.618(5)^\circ$	$T = 133(2) \text{ K}$
$V = 4298.6(7) \text{ \AA}^3$	Prismă, incoloră
$Z = 12$	0.40 x 0.25 x 0.15 mm

Tabelul 3. Parametrii geometrici selectați pentru *bis(p-nitrofenil)carbonat* ($\text{Å}, ^\circ$)

O1-C1	1.1810(19)	C21'-O3'-C1'-O1'	14.2(2)
C1-O2	1.3494(19)	C11'-O2'-C1'-O1'	-6.9(3)
C1-O3	1.3466(19)	C1'-O3'-C21'-C22'	62.84(19)
O2-C11	1.3981(18)	C1'-O2'-C11'-C16'	-55.0(2)
O3-C21	1.3981(18)	C21''-O3''-C1''-O1''	3.2(2)
C21-O3-C1-O1	0.1(3)	C11''-O2''-C1''-O1''	-6.6(2)
C11-O2-C1-O1	-1.4(3)	C1''-O3''-C21''-C22''	49.0(2)
C1-O3-C21-C22	64.8(2)	C1''-O2''-C11''-C16''	-49.0(2)
C1-O2-C11-C16	-49.9(2)		

2.2.4. SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA BIS(*o*- ȘI *m*-NITROFENIL)CARBONAȚILOR 2 ȘI 3

Rețeta utilizată la obținerea *bis(p-nitrofenil)carbonatului* (*DpNFC*, 1) (vezi Capitolul. 3.A.2.) a fost aplicată cu succes și în cazul *bis(o- și m-nitrofenil)carbonaților*, randamentele obținute fiind în jur de 80% pentru *bis(m-nitrofenil)carbonat* (3) și de 90% pentru *bis(o-nitrofenil)carbonat* (2).²³⁰



Schema 7.

Prođuși obținuți a fost de asemenea caracterizați prin punct de topire, spectroscopie de IR, spectroscopie de $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$, spectrometrie de masa, cromatografie în strat

subțire (vezi Capitolul 3.A.2. și Anexa A, Figurile 5-12), iar pentru izomerul *orto* și prin difracție de raze X.

Deși este cunoscută o structură polimorfă a *bis(o-nitrofenil)carbonatului* (2), care a fost obținută prin cristalizare din clorură de metilen/ hexan²²⁸, în urma cristalizării din benzen s-a obținut o altă structură polimorfă²³³, caracterizată de datele prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Datele cristaline pentru carbonatul de *bis(o-nitrofenil)* (2)

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_7$	$D_x=1.549 \text{ Mg/m}^3$
$M=304.21$	Radiație Mo $K\alpha$
Monoclinic, $P2_1/c$	Parametrii celulei din 4316 reflexii
$a = 11.9789(12) \text{ \AA}$	$\theta = 2.4-27.0^\circ$
$b = 11.9076(12) \text{ \AA}$	$\mu = 0.13 \text{ mm}^{-1}$
$c = 9.1495(11) \text{ \AA}$	$T = 133(2)\text{K}$
$\beta = 92.128(3)^\circ$	Prismă, incoloră
$V = 1304.2(2) \text{ \AA}^3$	$0.55 \times 0.27 \times 0.17 \text{ mm}$
$Z = 4$	

Bis(o-nitrofenil)carbonatul cristalizează în conformație *s-cis-s-cis* așa cum rezultă din valorile unghiurilor diedre $\text{C11-O2-C1-O1} = 8.87(16)^\circ$ și $\text{C21-O3-C1-O1} = 6.62(15)^\circ$. Cele două inele aromatice sunt perpendiculare pe planul grupei carbonilice având unghiurile diedre $\text{C1-O2-C11-C12} = 91.49(13)^\circ$ și $\text{C1-O3-C21-C22} = 85.88(12)^\circ$. În celaltă structură polimorfă doar un inel aromatic este perpendicular (având unghiul 89.9°) pe planul grupei carbonil, celalalt formând un unghi de 54.6° ²²⁸.

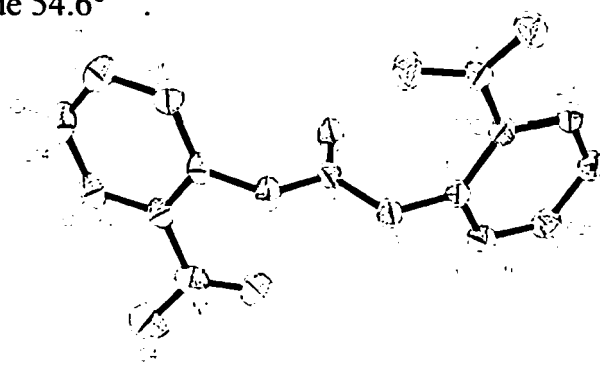


Figura 7. Structura *bis(o-nitrofenil)carbonatului* obținută prin difracție de raze X²³³

2.2.5. CONCLUZII

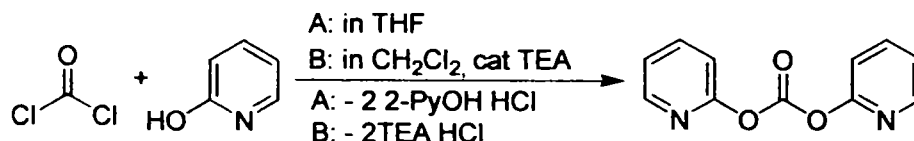
Carbonații de *bis(mononitrofenil)* se pot obține ușor și cu randamente mari în mediu omogen organic prin tratarea nitrofenolilor cu trifosgen în prezență de trietilamină. În cazul studierii obținerii *bis(p-nitrofenil)carbonatului* prin spectroscopie de IR, la diferite rapoarte ale reactanților, s-a constatat pe de o parte, rapiditatea reacției, iar pe de altă parte, faptul că atunci când trifosgenul se află în exces, după ce reactantul nucleofil s-a consumat, începe să se descompună în difosgen și fosgen, descompunere catalizată de prezența clorurii de trietilamoniu care se formează în mediul de reacție.

2.3. STUDIUL OBTINERII DI-2-PIRIDILCARBONATULUI

2.3.1. INTRODUCERE

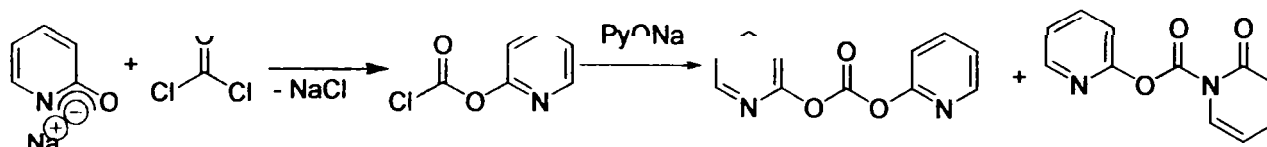
Di-2-piridil carbonatul (DPC), introdus pentru prima dată de Kampe²³⁴, a fost utilizat atât la activarea acizilor carboxilici în vederea obținerii esterilor^{19,146} și amidelor¹³² cât și la obținerea carbonaților ciclici¹³³, a carbonaților activi ca terț-butil- și benzil-2-piridil carbonații¹⁵, a carbamaților și ureelor¹³¹. Prezintă anumite avantaje prin faptul că 2-hidroxipiridina (2-PyOH) rezultată, în reacțiile carbonatului cu diverși nucleofili, ca produs secundar este un compus neutru (pka = 0.75) ceea ce îl favorizează față de 1,1'-carbonildiimidazol, care în urma reacțiilor elimină imidazolul, un compus bazic ce ar putea cauza probleme în sinteze de compuși sensibili la mediul bazic. În plus 2-PyOH este solubilă în apă și poate fi ușor îndepărtată din masa de reacție prin spălare. De asemenea, stabilitatea DPC este superioară 1,1'-carbonildiimidazolului¹³³.

Până la ora actuală s-au găsit patru rețete de sinteză a DPC. Kampe²³⁴ în 1963 a obținut DPC din fosgen și 2-PyOH în raport 1:4, în THF, după 3h, cu un randament de 97% (Schema 8 Metoda A). În 1985 colectivul condus de Kim¹⁵ obține DPC tot din fosgen și 2-PyOH, dar în prezența TEA. Reacția se desfășoară la 0°C, timp de 1h, în clorură de metilen, iar produsul se obține cu randament de 90% (Schema 1 Metoda B).



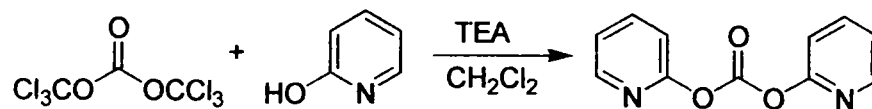
Schema 1.

În aceeași perioadă, Effenberger²⁰ și colaboratorii săi au înlocuit 2-PyOH cu 2-piridonatul de sodiu (Schema 2). S-a lucrat în clorură de metilen ca solvent, iar după 7h se obține un amestec de di-2-piridil carbonat și N-2-piridonă-2-piridil carbamat cu randament global de 93%



Schema 2.

Recent, Ghosh²¹ și colaboratorii săi au înlocuit fosgenul cu trifosgenul. Reacția s-a desfășurat la temperatura camerei, iar produsul s-a obținut cu randament de 81% după 5h (Schema 3).



Schema 3.

Punctele de topire ale produsului obținut diferă, însă, de la o rețetă la alta: 110-112°C²³⁴ 76-77°C și 106-108°C²⁰, 84-86°C¹⁵ și 76-78°C²¹. Kampe²³⁴ menționează că DPC hidrolizează lent în prezența apei din atmosferă descompunându-se în CO₂ și 2-PyOH, iar Kim¹⁴⁶ susține că nu se descompune timp de o lună dacă se păstrează în atmosferă de azot la temperatura camerei.

2.3.2. STUDIUL REACȚIEI DE OBTINERE A DPC.



FIG.1 OBTINEREA DPC DIN TFG ȘI 2HP URMĂRIREA REACȚIEI PRIN SPECTROSCOPIE DE IR (1500-1900 cm^{-1})

a - TFG în CH_2Cl_2 ;
b - 2HP în CH_2Cl_2 ;
c - Amestec de TFG și 2HP la 0°
d - După introducerea TEA;
e - După 5 h;
f - Produs brut (neetilat KBr)

Încercând să reproducem rețeta de obținere a DPC din trifosgen (TFG) și 2-PyOH²¹ am observat, prin urmărirea reacției în IR, în cuve cu geamuri de siliciu, termostatăată că înainte de introducerea TEA peste amestecul de TFG și 2-PyOH, banda vibrației de valență a grupării carbonilice din TFG ($\nu_{\text{C=O}} = 1830 \text{ cm}^{-1}$) (Figura 1a) a dispărut, în spectru apărând banda vibrației de valență a grupării carbonilice caracteristice DPC-lui ($\nu_{\text{C=O}} = 1770 \text{ cm}^{-1}$) (Figura 1c). După introducerea TEA au apărut benzile corespunzătoare 2-PyOH ($\nu_{\text{C=O}} = 1640 \text{ cm}^{-1}$ și $\nu_{\text{C=C}} = 1620 \text{ cm}^{-1}$) (Figura 1b și 1d), care rămân în spectru până la final. După 5h (Figura 1e), când conform rețetei, se face prelucrarea amestecului de reacție se obține un produs cu $\eta = 44\%$, dar care se prezintă sub formă de amestec de DPC și 2-PyOH (Figura 1f).

Aceste rezultate au sugerat realizarea unui studiu³⁰⁸ privind influența catalizatorului, trietilamina asupra reacției în funcție de momentul introducerii acesteia în mediul de reacție. Astfel, s-a urmărit prin IR modificările care apar în spectru, la introducerea TEA în soluția de TFG înainte de 2-PyOH. Încă din primele momente ale reacției banda TFG dispărea, apărând la 1710 cm^{-1} o bandă foarte intensă (Figura 2.1.a). La introducerea 2-PyOH în spectru se pot vedea banda de la 1710 cm^{-1} și benzile caracteristice 2-PyOH (Figura 2.1.) care nu se mai modifică după o

zi (Figura 2.1.c). După prelucrarea masei de reacție se obține un amestec de cristale albe și lichid brun cu miros de mentă, caracteristic N,N,N',N'-tetraetilureei. Este posibil ca banda de la 1710 cm^{-1} să corespundă vibrației de valență a grupării carbonilice din clorura de dietilcarbamoil,

care se obține conform Schemei 4 din sărurile intermediare 1.

Pentru a dovedi acest lucru s-a studiat reacția TFG cu dietilamină (DEA). Din spectrul înregistrat după amestecarea reactanților se poate observa că clorura de dietilcarbamoil absoarbe în IR la 1710 cm^{-1} (Figura 2.2.a,b) ceea ce confirmă ipoteza

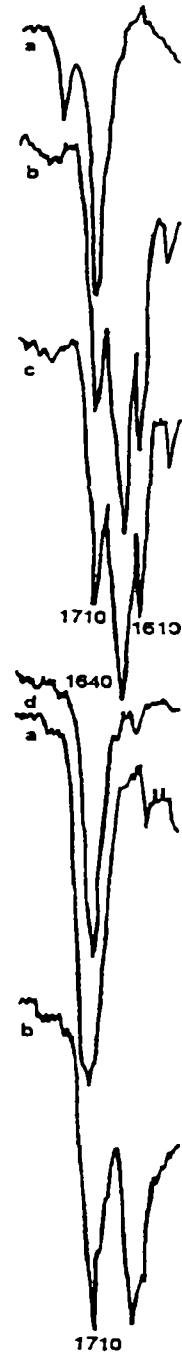


FIG.2 INTRODUCEREA TEA ÎNAINTEA 2HP. OBTINEREA CLORURII DE N,N-DIETILCARBAMOIL (1900-1500 cm^{-1})

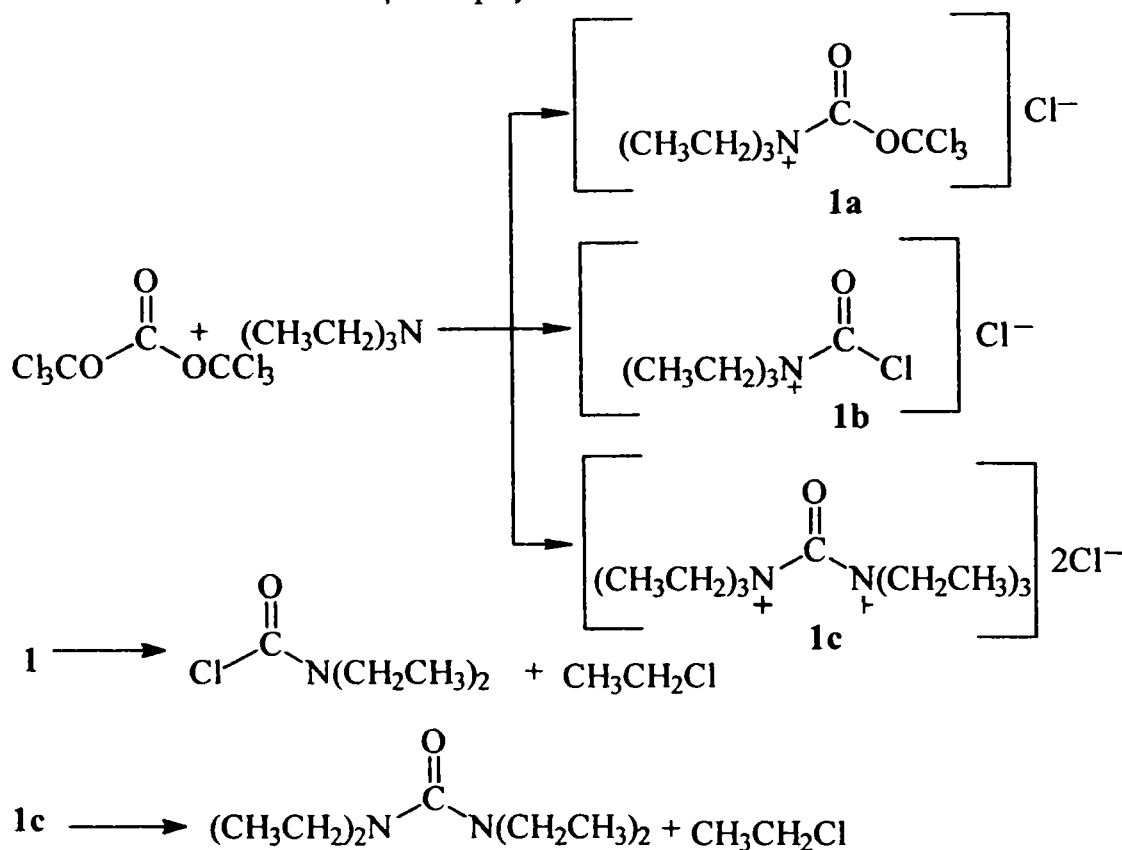
2.1 REACȚIA TEA CU TFG

a - După 5 min. de la amestecarea TFG cu TEA;
b - După introducerea 2HP;
c - După 3 h;
d - După spălare.

2.2 REACȚIA TFG CU DEA

a - După amestecarea TFG cu DEA;
b - După spălare

făcută. Deci introducerea TEA inaintea 2-PyOH nu conduce la obținerea produsului dorit ci la cu totul alți compuși.



Schema 4.

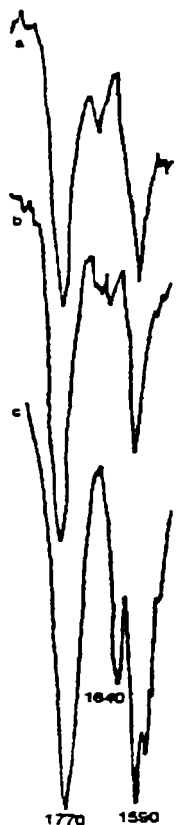


FIG. 3. TEA SE INTRODUCÉ CONCOMITENT CU 2HP. OBTINEREA DPC.

- a - După 1h de la amestecarea reactanților;
- b - După spălare cu sol. NaHCO₃ 5%, sol. sat NaCl și uscare pe MgSO₄;
- c - Produsul brut (past. KBr) η=44%

S-a introdus TEA concomitent cu 2-PyOH. Spectrul înregistrat după 1h de la amestecarea reactanților arată că reacția s-a terminat (Figura 3a), iar după prelucrare se obține un produs brut sub formă de amestec de DPC și 2-PyOH cu η= 44% (Figura 3c). S-a repetat sinteza scăzând temperatura la 0°C, dar rezultatele nu s-au diferențiat semnificativ. Nu au apărut modificări esențiale nici la înlocuirea TEA cu piridina.

Din rezultatele obținute s-a constatat că DPC se descompune foarte ușor. Pentru a observa descompunerea DPC s-a studiat obținerea lui în absența catalizatorului. S-a urmărit reacția doar 1h 20' timp în care s-a putut observa scăderea benzilor caracteristice de 2-PyOH și înțesarea benzilor specifice DPC (Figura 4 b, c, d) după care, datorită acumulării precipitatului (2-PyOH

HCl e insolubilă în CH₂Cl₂) urmărirea n-a mai fost posibilă. Din literatură²³⁴ se cunoaște că reacția cu fosgenul, în absența catalizatorului TEA necesită 3h, apoi, se



FIG. 4 OBTINEREA DPC DIN TFG:2HP=1:12

- a - 2HP în CH₂Cl₂;
- b - După 5 min. de la amestecarea reactanților;
- c - După 10 min.;
- d - După 1h 20 min.;
- e - După 3h și filtrare;
- f - Produs brut (past. KBr) η=80%

filtrează clorhidratul și se îndepărtează solventul. La analiza filtratului (Figura 4e) s-a observat că, deja, o parte din DPC s-a descompus. Produsul final se obține cu $\eta=80\%$, dar se prezintă sub formă de amestec

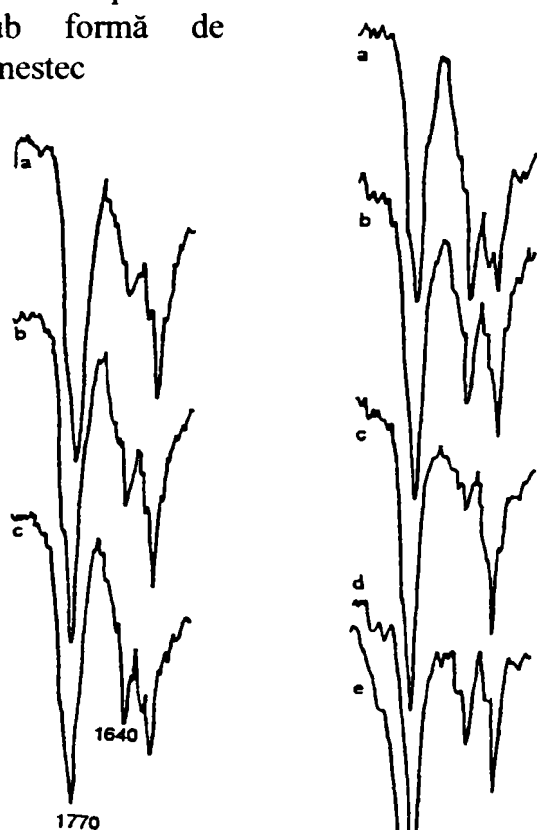


FIG. 5 OBSERVAREA DESCOMPUNERII DPC ÎN MEDIUL DE REACȚIE

- a - După 2h de la amestecarea reactanților și filtrare;
- b - După 1h de la filtrare;
- c - După 2h de la filtrare

Reluând sinteza în aceleași condiții s-a urmărit stabilitatea DPC obținut, în filtrat timp de 2h. Din spectrele înregistrate după 1h și respectiv 2h s-a observat că se intensifică banda de la 1640 cm^{-1}

(Figura 5.a,b,c) S-a spălat filtratul cu soluție de NaHCO_3 5% pentru a îndepărta 2-PyOH rezultată din descompunere, dar analizând soluția după uscare, din nou, a reapărut banda caracteristică 2-PyOH ceea ce dovedește că o parte din DPC s-a descompus (Figura 6.d). Astfel s-a observat că,

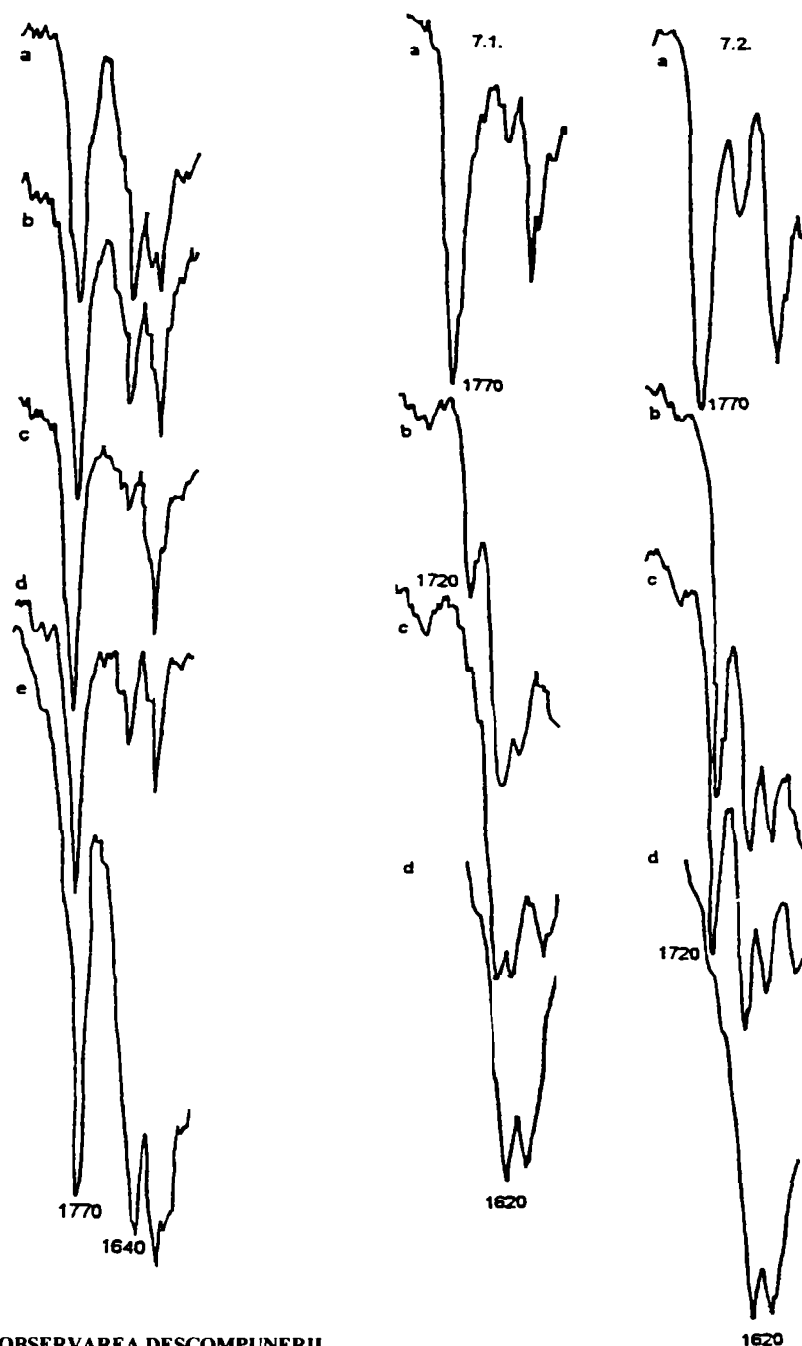


FIG. 6 OBSERVAREA DESCOMPUNERII DPC ÎN TIMPUL PRELUCRĂRII MASEI DE REACȚIE

- a - După 3h de la amestecarea reactanților;
- b - După prima spălare cu NaHCO_3 sat;
- c - După a doua spălare cu NaHCO_3 sat;
- d - După uscare pe Na_2SO_4 ;
- e - Produs brut (past KBr) $\eta=46\%$

FIG. 7 INFLUENȚA PRELUCRĂRII MASEI DE REACȚIE ASUPRA DESCOMPUNERII DPC. OBTINEREA N,N'-DIBUTIL UREEI.

7.1. CU SPĂLAREA SOLUȚIEI DE DPC

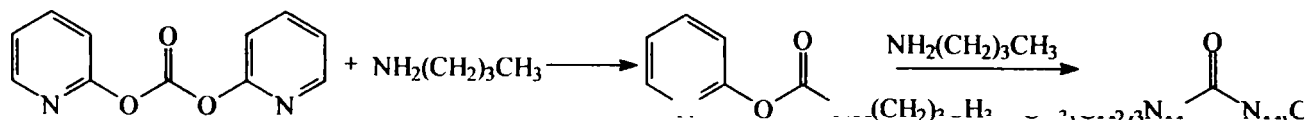
- a- După spălarea și uscarea soluției de DPC;
- b- După 5 min. de la introducerea nBuA;
- c- După 15 min de la introducerea nBuA;
- d- Produs solid (past. KBr) $\eta = 50\%$

7.1. FĂRĂ SPĂLAREA SOLUȚIEI DE DPC

- a- După 1h de la amestecarea TEA, 2HP și TFG
- b- După introducerea nBuA;
- c- După 3h de la introducerea nBuA;
- d- Produs solid (past KBr) $\eta = 70\%$

deși se obține practic cantitativ, DPC, se descompune în mediu și prin prelucrarea masei de reacție.

Pentru a vedea în ce măsură afectează spălarea masei de reacție descompunerea DPC, acesta se captează în reacție cu o amină pentru a obține uree. Se fac două sinteze în paralel, în care se introduce n-butilamină (nBuA) peste soluția spălată și uscată după 1h de la amestecarea TFG cu 2-PyOH și TEA la temperatura camerei (Fig 7.1) și respectiv peste soluția obținută după 1h de la amestecarea aceluiași reactanți, fără să mai fie spălată (Fig 7.2). S-a observat că DPC reacționează foarte repede cu nBuA (Schema 5) în ambele cazuri. Spectrele înregistrate după 5' nu mai prezintă banda corespunzătoare DPC, dar se poate observa o bandă la 1720 cm^{-1} care corespunde N-butil-2-piridil carbamatului și o bandă la 1640 cm^{-1} care se poate atribui atât 2-PyOH cât și N,N'-di-n-butilureei (Figura 7.1b și 2b). În cazul în care s-a făcut inițial spălarea masei de reacție carbamatul obținut trece în uree după 15' (Figura 7.1c), pe când în celălalt caz trecerea carbamatului în uree se realizează foarte greu, probabil datorită clorhidratului de TEA, care împiedică desfășurarea reacției (Figura 7.2c). Pentru definitivare se introduce nBuA în exces. După prelucrarea maselor de reacție se obține ureea (Fig 7.d) cu $\eta=49,9\%$ în primul caz și $\eta=70\%$ în al doilea



Schema 5

2.3.3. CONCLUZII.

Atât datele de literatură (diferența mare între valorile punctelor de topire obținute de la o rețetă la alta) cât și rezultatele experimentale obținute demonstrează că di-2-piridilcarbonatul este un compus cu stabilitate scăzută, sinteza lui ridicând probleme.

Reacția are loc cu viteză mare în prezența TEA, dar momentul adăugării acesteia în mediul de reacție are mare importanță pentru obținerea DPC. Dacă TEA este adăugată peste soluția de TFG înaintea 2-PyOH, în locul obținerii produsului dorit se obține clorura de N,N-dietilcarbamoil, iar dacă se adaugă după ce 2-PyOH s-a introdus, o parte din 2-PyOH care a fost transformată inițial în clorhidrat este eliberată, dar nu mai are electrophil să reacționeze deoarece TFG în condițiile de reacție (clorura de 2-piridiniu) se descompune în fosgen ca în cazul de la Capitolul 2.2.2

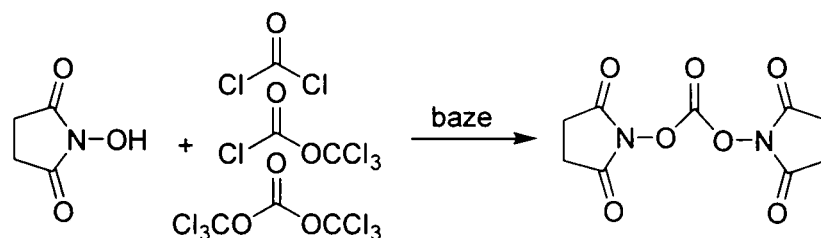
Cea mai bună variantă pare să fie atunci când se adaugă simultan a 2-PyOH și TEA peste soluția de TFG timpul necesar reacției fiind de maxim 1h. Totuși obținerea carbonatului în stare pură nu s-a reușit încă.

2.4. OBȚINEREA ȘI CARACTERIZAREA N,N'-DISUCCINIMIDILCARBONATULUI ȘI N,N'-DIFITALIMIDILCARBONATULUI.

2.4.1. INTRODUCERE

Alți doi carbonați mai speciali derivați de la N-hidroxiimide ciclice au fost întâlniți în literatură atât ca înlocuitori ai fosgenului dar mai ales la activarea grupărilor carboxilice din aminoacizi în sinteze de peptide.

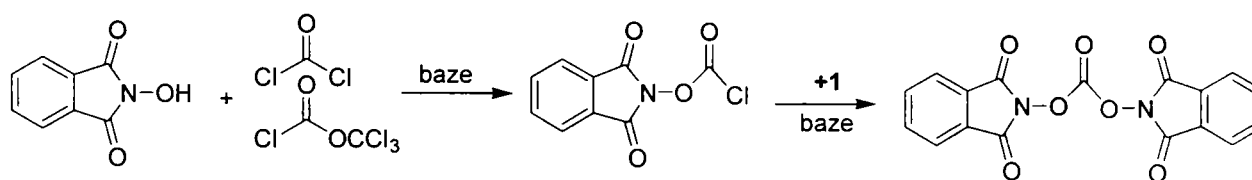
N,N'-disuccinimidilcarbonatul s-a obținut din N-hidroxisuccinimidă și fosgen^{51,54} difosgen⁵¹ sau trifosgen^{16,55} în prezența bazelor sau la temperaturi ridicate (Schema 1)



Schema 1

Cea mai eficientă metodă, care permite obținerea carbonatului la scara mare, pleacă de la trifosgen și N-hidroxisuccinimidă reacția desfășurându-se în THF în prezența Bu₃N când N,N'-disuccinimidilcarbonatul precipită din mediul de reacție.⁵⁵

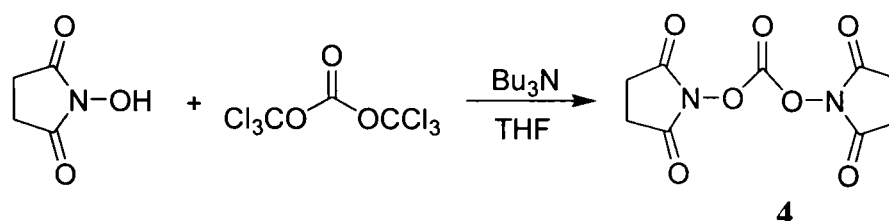
Difitalimidilcarbonatul s-a obținut fie din fosgen fie din difosgen (Schema 2) cu izolarea sau nu a cloroformiatului de ftalimidil^{17,54}



Schema 2.

2.4.2. OBȚINEREA ȘI CARACTERIZAREA N,N'-DISUCCINIMIDILCARBONATULUI

N,N'-Disuccinimidilcarbonatul (4) a fost obținut cu succes conform rețetei din literatură a lui Pereira et al.⁵⁵ care presupune reacția trifosgenului cu N-hidroxisuccinimida în solvent, THF în prezența tributilaminei. Produsul obținut cu randament de 90% a fost caracterizat prin spectroscopie de H¹-RMN, C¹³-RMN confirmându-se, astfel, identitatea rezultatelor obținute cu a celor din literatură (vezi cap.3.A.4. și Anexa A Figurile 13-15) și în plus a fost analizată structura în stare cristalină (din acetonitril) prin difracție de raze X²³⁵ (Figura 1.)



Schema 3.

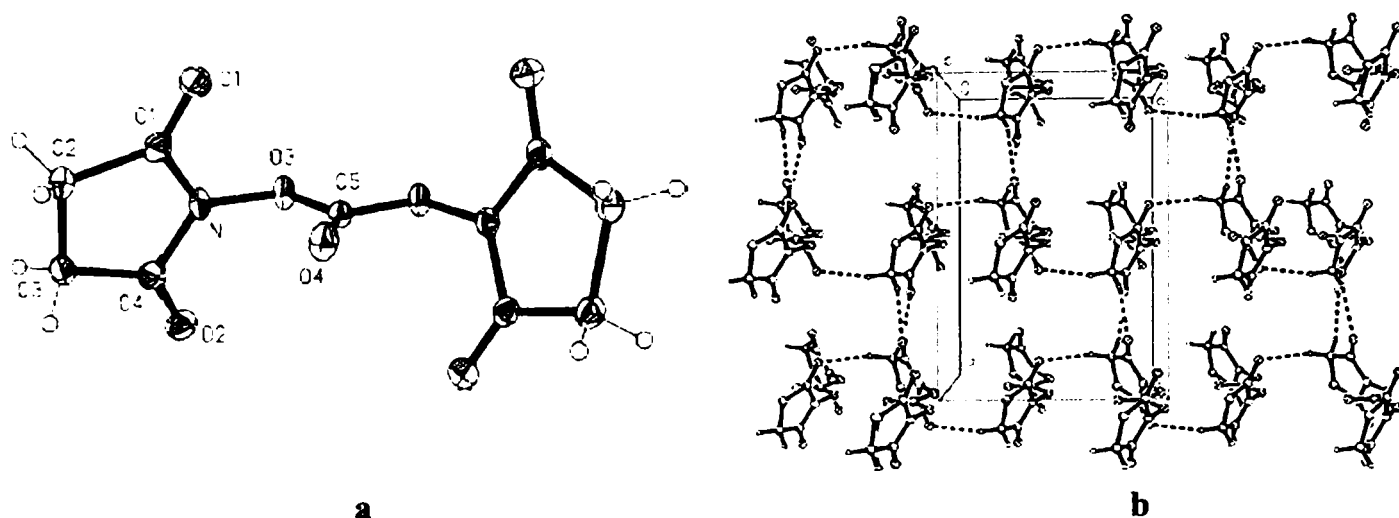


Figura 1. Structura N,N'-disuccinimidilcarbonatului în monocristal. a) Molecula în cristal. b) Una din cele două rețele care se formează în cristal. Legăturile de hidrogen sunt indicate prin linii întrerupte.

N,N'-disuccinimidilcarbonatul a cărui date cristaline sunt prezentate în Tabelul 1., prezintă o axă de simetrie care trece de-a lungul legăturii C5=O4. Conformația carbonatului este tot *s-cis-s-cis* ca în celelalte cazuri având unghiurile de torsiune C1-N-O3-C5 = 69.98(15)° și O4-C5-O3-N = 0.76(12)°. Atomul de azot este coplanar cu grupa carbonil, fiind cu doar 0.0174(3)Å în afara planului. Ciclul succinimidic este aproape plan (devierea de la planaritate este de 0.040Å) și formează un unghi de 73.93(4)° cu planul grupei carbonil.

Împachetarea moleculară implică două legături de hidrogen slabe C-H...O (Tabelul 2) care determină legarea moleculelor astfel încât să se formeze două rețele care se interpătrund așa cum se poate observa în Figura 1b

Tabelul 1. Datele cristaline pentru N,N'-disuccinimidilcarbonat, 4

C ₉ H ₈ N ₂ O ₇	D _x =1.696 Mg/m ³
M=256.17	Radiație Mo Kα
Ortorombic, <i>Fdd2</i>	Parametrii celulei din 2400 reflexii
a = 13.239(2) Å	θ = 2.8-30.5°
b = 14.629(2) Å	μ = 0.15 mm ⁻¹
c = 10.3595(12) Å	T = 133(2)K
β = 90°	Octahedru plan, incolor
V = 2006.3(5) Å ³	0.3 x 0.3 x 0.2 mm
Z = 8	

Tabelul 2. Geometria legaturilor de hidrogen.

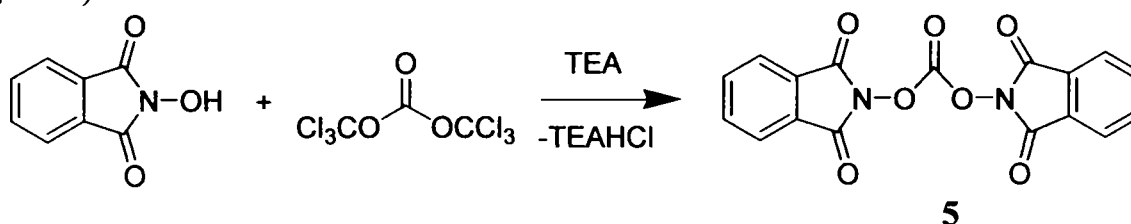
D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C2-H2A...O1 ⁽¹⁾	0.99	2.60	3.5334(19)	156
C2-H2B...O2 ⁽²⁾	0.99	2.47	3.429(2)	164

Codurile de simetrie: ⁽¹⁾ 1/2-x, 3/2-y, z; ⁽²⁾ 1/2-x, 1-y, z-1/2

2.4.3. STUDIUL OBTINERII N,N'-DIFITALIMIDILCARBONATULUI, 5

S-a studiat obținerea N,N'-difitalimidilcarbonatului (5) prin metoda aplicată în cazul obținerii bis(mononitrofenil)carbonatilor²³⁰ și care constă în înlocuirea fosgenului cu trifosgenul și desfășurarea reacției în solvent organic în prezența unei amine terțiare.

Astfel, într-o primă variantă, se tratează trifosgenul (TFG) cu N-hidroxifitalimida (NOHFT) în prezența trietilaminei (TEA) (Schema 4), la un raport molar al reactanților TFG : NOHFT : TEA = 1 : 6 : 6, în solvent clorură de metilen. Reacția se analizează prin spectroscopie de FT-IR cu scopul de a urmări evoluția reacției și de a stabili timpul finalizării ei (Figura 1.)



Deoarece N-hidroxifitalimida se dizolvă în clorură de metilen doar în mediu bazic (în prezența trietilaminei) primul spectru înregistrat în FT-IR este al soluției obținute prin amestecarea N-hidroxifitalimidă cu TEA în clorură de metilen (Figura 1a). După adăugarea trifosgenului (Figura 1b) în spectrul de IR se observă dispariția benzilor inițiale și apariția unor benzi la 1857 cm⁻¹, 1801 cm⁻¹ și 1759.73 cm⁻¹, care nu se mai modifică în timp (Figura 1c și d). După 6h de la amestecarea reactanților banda de la 1759.73 cm⁻¹ a scăzut în proporție mică, dar a crescut vizibil umărul de la 1729 cm⁻¹ (Figura 1d).

În urma prelucrării masei de reacție se obține un reziduu a cărui caracteristici fizico-chimice nu se îmbunătățesc prin recristalizare.

S-a reluat reacția în tetrahidrofuran (THF) deoarece pe de o parte N-hidroxifitalimida se dizolvă în acest solvent, iar pe de altă parte clorhidratul trietilaminei (TEAHCl), care se formează ca produs secundar, este insolubil și poate fi îndepărtat ușor prin filtrare.

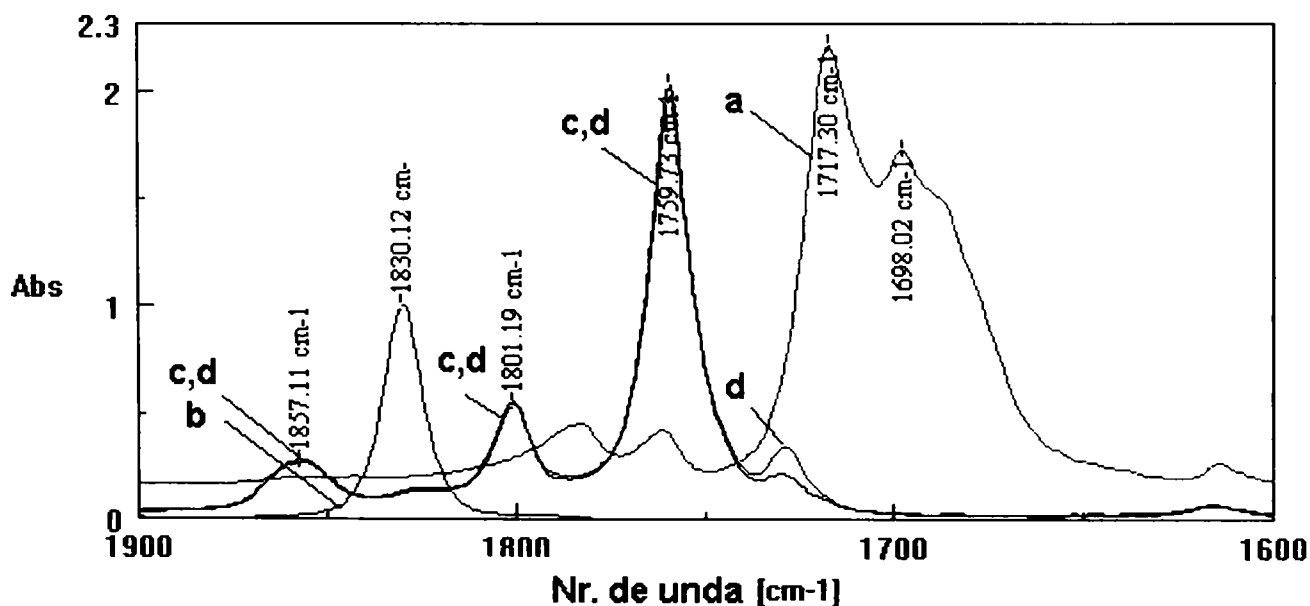


Figura 1. Reacția TFG cu N-hidroxifitalimida în prezența TEA la raport molar TFG : NOHFT : TEA = 1 : 6 : 6, în solvent clorură de metilen. a) NOHFT-TEA în CH₂Cl₂; b) TFG în CH₂Cl₂; c) După 1.45 și 10 min de la amestecarea reactanților; d) După 6 H de la amestecarea reactanților

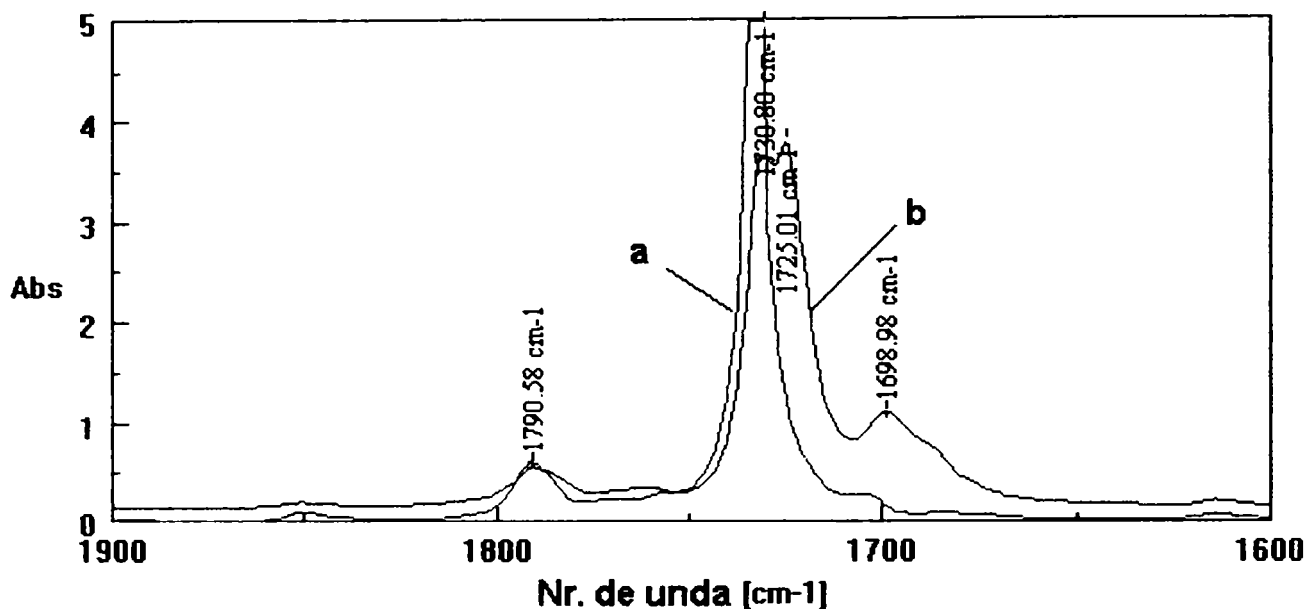
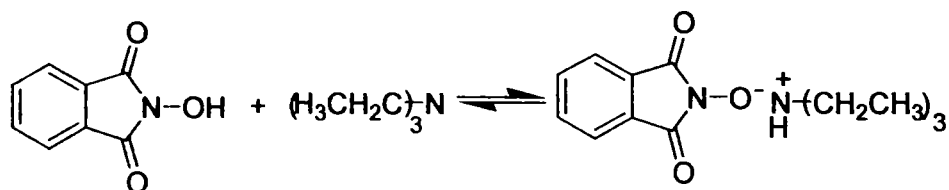


Figura 2. a) N-hidroxifthalimida în THF; b) Amestec echimolar N-hidroxifthalimida și TEA în THF

Se înregistrează inițial spectrul N-hidroxifthalimidei în THF și al amestecului de N-hidroxifthalimidă și TEA în THF (Figura 2). Comparând cele două spectre se observă că în prezență de TEA, N-hidroxifthalimida prezintă benzi de absorbție diferite față de cazul în care trietilamina nu se află în sistem. Ținând cont și de modificarea colorimetrică produsă în prezența TEA (soluția incoloră de N-hidroxifthalimida în THF trece în prezența de TEA, în culoare roșu-vișiniu) se poate concluziona că la adăugarea aminei terțiare, N-hidroxifthalimida se transformă în N-oxifthalimida de trietilamoniu ceea ce duce la creșterea nucleofilicității reactantului. (Schema 5). Existența concomitentă a benzii de la 1730 cm^{-1} care aparține N-hidroxifthalimidei cu cea de la 1725 cm^{-1} corespunzătoare a sării sale demonstrează că cele două specii sunt în echilibru.



Schema 5

La dăugarea trifosgenului (Figura 3a) peste amestecul de NOHFT și TEA, în spectru apar benzi la 1857 cm^{-1} , 1803 cm^{-1} , 1762.62 cm^{-1} și 1733.69 cm^{-1} , care se intensifică în timp (Figura 3b și c). După 40 min se filtrează precipitatul obținut (TEAHCl) iar după evaporarea solventului se obține un reziduu care se prezintă sub formă de amestec de carbonat și N-hidroxifthalimidă.

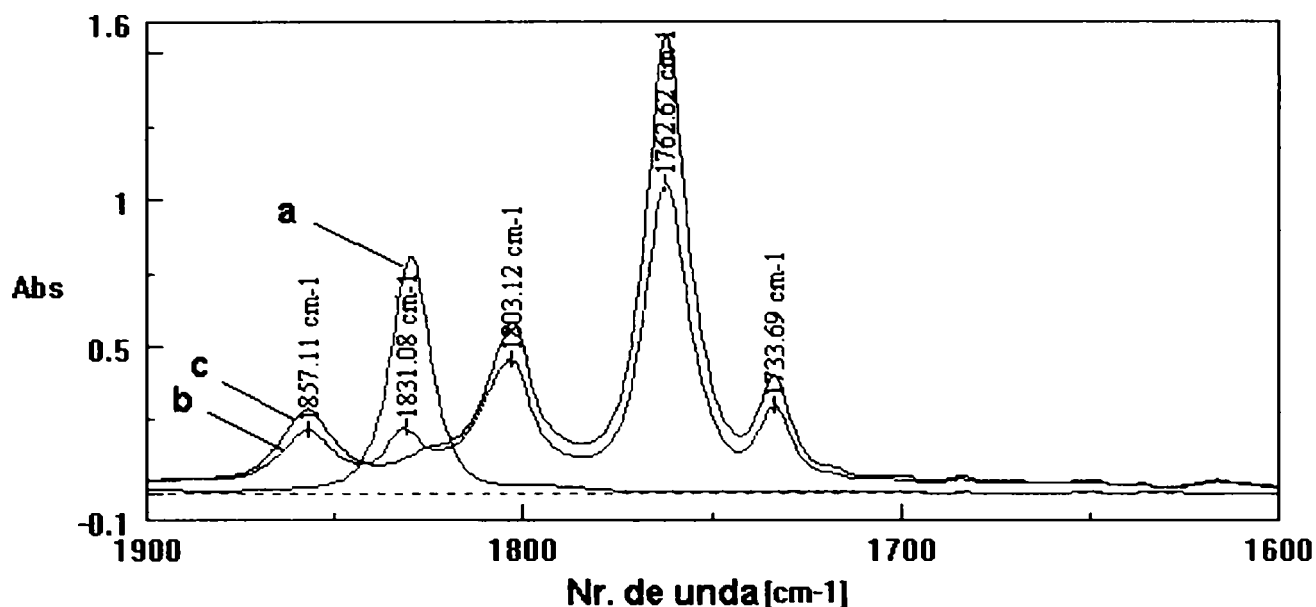


Figura 3. Reacția TFG cu N-hidroxifthalimida în prezența TEA la raport molar TFG : NOHFT : TEA = 1 : 6 : 6, în solvent tetrahidrofuran. a) TFG în THF; b) După 1.45 și 10 min de la amestecarea reactanților; c) După 40 min de la amestecarea reactanților

Pentru a verifica dacă reacția desfășurată la raport molar TFG : NOHFT : TEA = 1 : 6 : 6 este definitivată, se fac două sinteze, una la raport molar 1 : 2 : 2, necesar pentru obținerea intermediarilor triclorometil-N-ftalimidilcarbonatul și cloroformiatul de N-ftalimidil (vezi Capitolul. 2.2, Schema 3), dar insuficient pentru obținerea carbonatului, și una la un raport molar 1 : 8 : 8, care ar trebui să fie destul de mare pentru ca în mediul de reacție să nu mai existe intermediari. Urmărind prin FT-IR (Figura 4.1 și 4.2) evoluțiile celor două reacții se constată următoarele:

- la raportul molar TFG : NOHFT : TEA = 1 : 2 : 2 în domeniul vibrațiilor de valență a grupei carbonilice, se obțin trei benzi (1856 cm^{-1} , 1802 cm^{-1} , $1758,76\text{ cm}^{-1}$), încă din primele momente ale reacției (1'45'' de la amestecarea reactanților) care nu se mai modifică în timp.

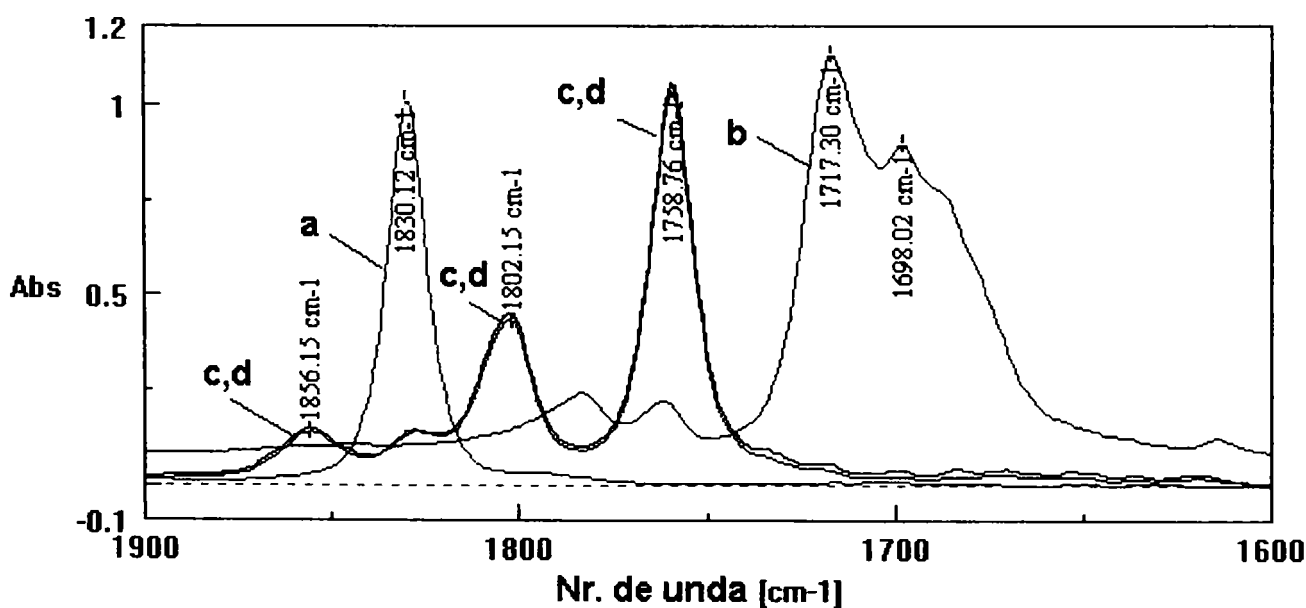


Figura 4.1.

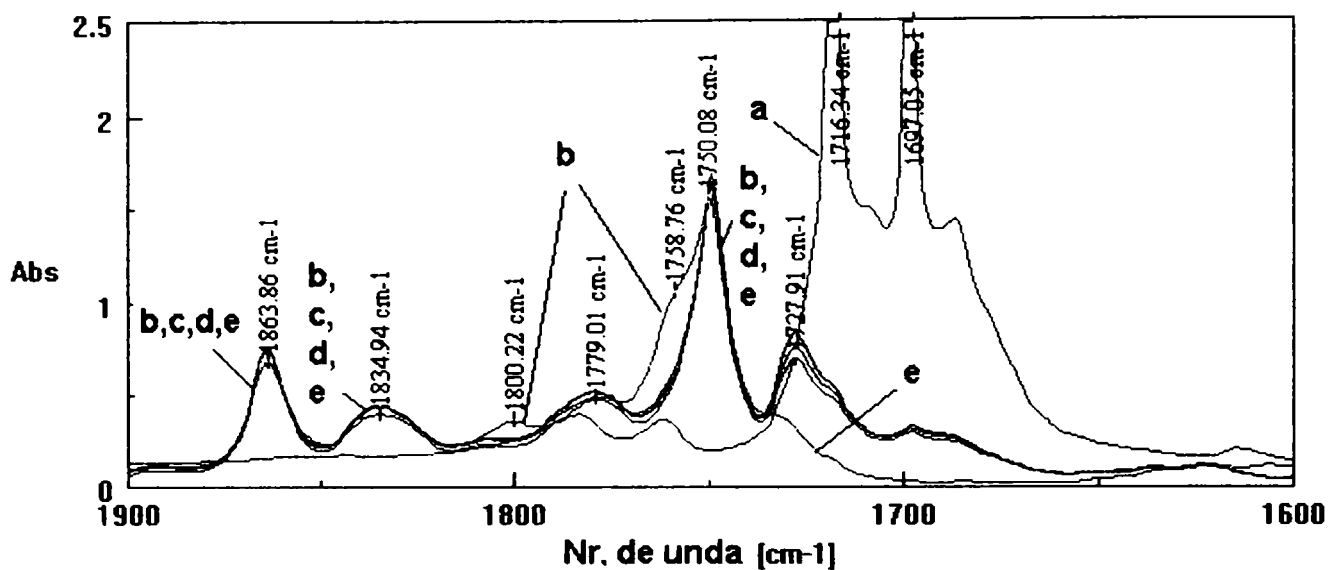


Figura 4.2.

Figura 4. Reacția TFG cu N-hidroxiŃtalimidaîn prezența TEA în solvent clorură de metilen.

1) la raport molar TFG : NOHFT : TEA = 1 : 2 : 2. a) TFG în CH₂Cl₂; b) NOHFT-TEA în CH₂Cl₂; c) După 1.45 min de la amestecarea reactanților; d) După 1h 30 min. de la amestecarea reactanților.

2) la raport molar TFG : NOHFT : TEA = 1 : 8 : 8. a) NOHFT-TEA în CH₂Cl₂, spectru micșorat la 50%; b) După 1.45 min de la amestecarea reactanților; c) După 3 min. de la amestecarea reactanților; d) După 20 min de la amestecarea reactanților; e) După spălarea masei de reacție cu soluție HCl 1N

- la raportul molar TFG : NOHFT : TEA = 1 : 8 : 8 în același domeniu de absorbție se obțin benzi diferite față de situația anterioară (1864 cm⁻¹, 1835 cm⁻¹, 1779 cm⁻¹ și 1750 cm⁻¹). Totuși primul spectru înregistrat după amestecarea reactanților la acest raport molar prezintă și benzile de la 1802 cm⁻¹ și 1757 cm⁻¹ ceea ce demonstrează că aceste benzi aparțin intermediarilor și că în cazurile prezentate la raport 1 : 6 : 6 nu se obținuse carbonatul cantitativ ci în amestec cu cloroformiatul său. La numărul de undă 1728 cm⁻¹ se găsește o bandă care după spălarea masei de reacție cu soluție de HCl 1N dispare. Această bandă se pare că aparține sării de trietilamoniu a N-hidroxiŃtalimidei, care a rămas nereacționată și care în mediu acid se transformă în N-hidroxiŃtalimida și se separă din mediul de reacție prin precipitare.

Din cele prezentate până acum reiese că pentru a utiliza în scopuri preparative această reacție este necesar să se folosească un mic exces de N-hidroxiŃtalimidă și TEA pentru a asigura trecerea totală a intermediarilor în carbonat.

Ținând cont de aceste considerente s-a efectuat reacția de obținere a N,N'-diŃtalimidilcarbonatului la un raport molar al reactanților TFG : NOHFT : TEA = 1 : 6.6 : 6.6, în clorură de metilen și tetrahidrofuran. În clorură de metilen s-a obținut un produs pur cu randament de 87% (vezi Capitolul. 3.A.4 și Anexa A Figurile 16-18), pe când în tetrahidrofuran produsul deși obținut cu randament foarte mare este impur datorită faptului că N-hidroxiŃtalimida aflată în exces nu a putut fi îndepărtată în condițiile date din mediul de reacție.

Dintre spectrele de RMN realizate mai important este spectrul de ¹³C RMN în care se demonstrează obținerea carbonatului prin semnalul de la 154 ppm care corespunde carbonului carbonilic de tip carbonat (C-5) (Figura 5).

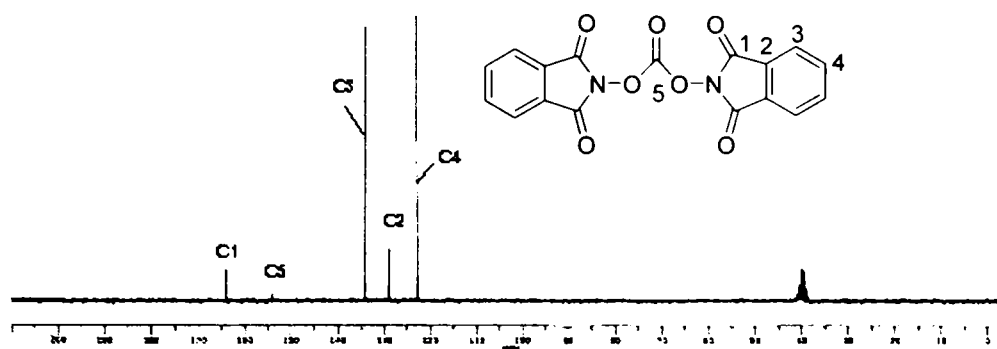


Figura 5. Spectrul ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) al compusului 5

2.4.4. CONCLUZII

Obținerea N,N'-disuccinimidilcarbonatului s-a realizat aplicând o metodă descrisă în literatură, dar contribuția noastră a constat în determinarea structurii în stare cristalină prin difracție de raze X. Astfel, în urma analizei structurii în monocristal s-a observat că și acest carbonat prezintă conformația cea mai stabilă de tip *s-cis-s-cis*.

Pentru obținerea N,N'-diftalimidilcarbonatului a fost necesar efectuarea unui studiu al reacției trifosgenului cu N-hidroxiftalimida în prezență de trietilamină. Studiul s-a realizat prin spectroscopie de FT-IR în urma căruia s-a demonstrat pe de o parte că N-hidroxiftalimida în prezență de trietilamină în solvent organic formează sarea de trietilamoniu a N-oxiftalimidei, care coexistă în echilibru cu compușii din care provine, iar pe de altă parte, că pentru obținerea diftalimidilcarbonatului este necesar să se lucreze cu un exces de nucleofil, raportul optim găsit dintre reactanți fiind de TFG : NOHFT : TEA = 1 : 6.6 : 6.6, iar solventul adecvat, clorura de metilen.

2.5. REACTIVITATEA BIS(MONONITROFENIL)CARBONATILOR

2.5.1. INTRODUCERE

Nitrofenilcarbonații prezintă reactivitate mărită comparativ cu difenilcarbonatul, datorită prezenței grupelor atrăgătoare nitro care determină creșterea electrofilicității carbonului carbonilic. Poziția grupei nitro în nucleul aromatic are, de asemenea, influență asupra reactivității celor trei izomeri simetrici ai *bis*(mononitrofenil)carbonatului.

Literatura de specialitate menționează cel mai adesea *bis*(*p*-nitrofenil)carbonatul (*Dp*NFC), care a fost utilizat în studii cinetice de hidroliză^{58,62, 236-9}, la obținerea de esteri "activi" ai aminoacizilor în sinteze de peptide¹⁴³ și la obținerea unor derivați ai acidului carbonic, carbonați^{119,120,240}, carbamați^{14,241}, carbazați²⁴²⁻³ și uree^{14,244-5}.

Printre autorii care au acordat importanță *Dp*NFC se numără Fife^{58,236-7} cu reacții de hidroliză, Nesynov^{120,241-2,244} care a făcut reacții cu nucleofili cu oxigen și azot și Izdebski^{14, 246-7} care a studiat în special reacțiile cu nucleofili cu azot cu scopul de a obține peptide dimere care conțin o punte carbonil între grupele aminice terminale. În articolele recente *Dp*NFC a fost menționat ca agent de carbonilare în diverse etape de sinteză a unor compuși cu importanță biologică, cum ar fi nucleotide²⁴⁸⁻⁵⁰, medicamente împotriva cancerului²⁵¹⁻³, inhibitori ai proteazei HIV²⁴⁵ sau proteazei HRV²⁵⁴ precum și fungicide²⁵⁵.

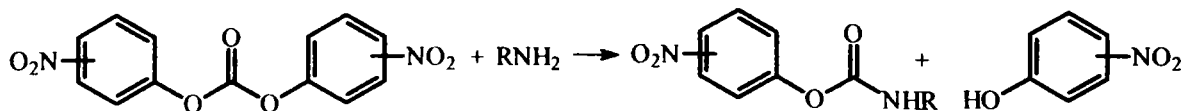
Ceilalți doi izomeri deși sintetizați^{20,218} au fost utilizați doar ocazional; *bis*(*m*-nitrofenil)carbonatul (*Dm*NFC), alături de alți carbonați arilici cu scopul unor corelări Hammett²⁴³, iar *bis*(*o*-nitrofenil)carbonatul (*Do*NFC), în studiul unor reacții de transesterificare cu fenoli¹¹⁹ sau bisfenoli¹²³⁻⁵.

În acest capitol este prezentat un studiu al reactivității acestor carbonați în reacții cu nucleofili cu azot și de hidroliză bazică.

2.5.2. REACȚII CU AMINE²⁵⁶

S-a făcut un studiu comparativ al reactivității *bis*(mononitrofenil)carbonaților utilizând spectroscopia de IR ca metodă de urmărire a evoluțiilor reacțiilor acestora cu cei patru izomeri ai butilaminei. Dintre benzile caracteristice vibrațiilor diverselor legături din carbonați s-au luat în considerare cele de valență caracteristice grupei carbonilice (Figura 1), viteza cu care are loc scăderea benzii $\nu_{C=O}$ din carbonați a constituit criteriul de apreciere a reactivității lor.

Reacția care are loc la tratarea nitrofenilcarbonaților cu amine este prezentată în schema de mai jos, iar produsul principal care se obține în prima etapă este *N*-butil-nitrofenilcarbamatul.



unde: R= tBu; secBu; izoBu; nBu

Schema 1.

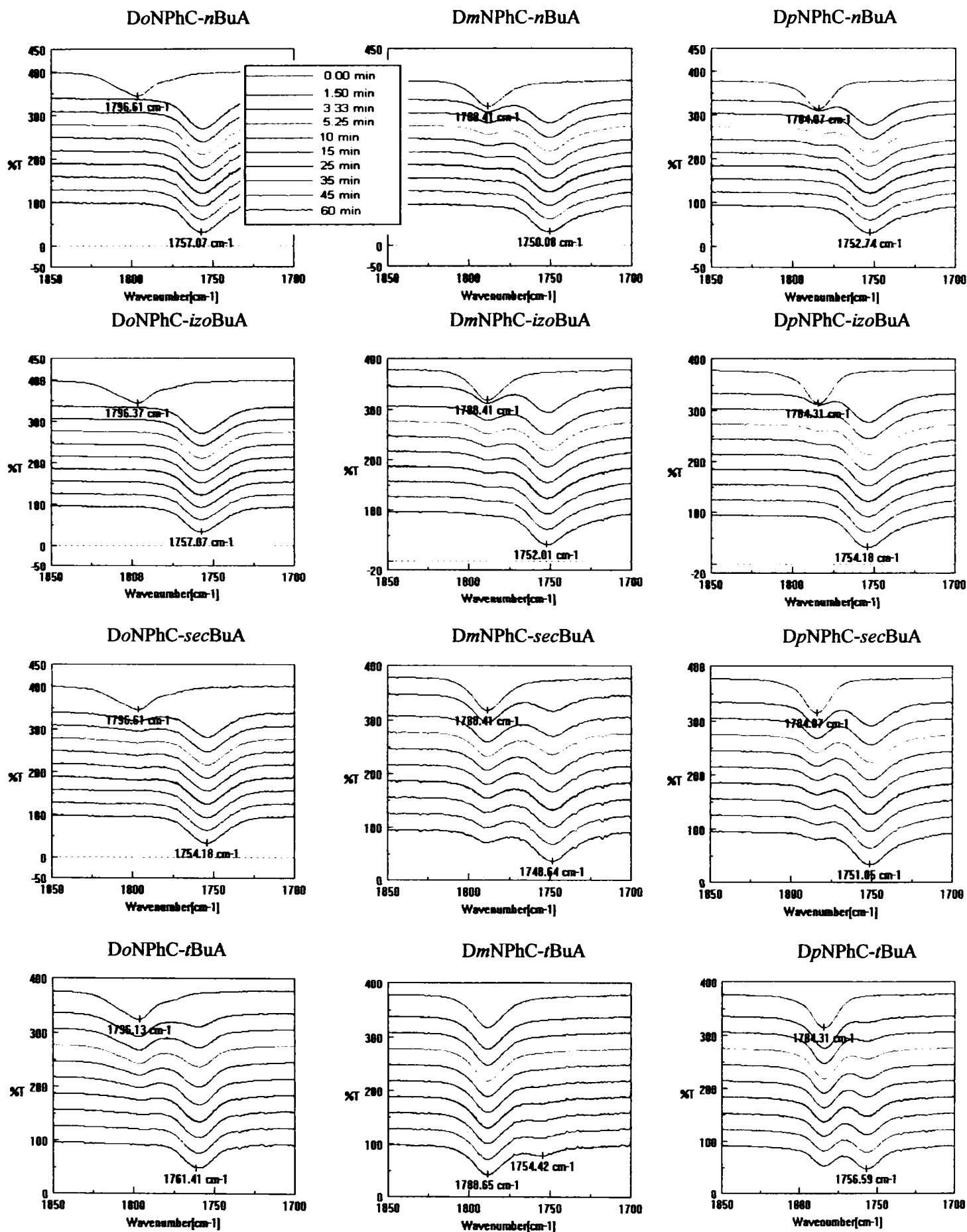


Figura 1. Studiul evoluției în timp a reacțiilor bis(mononitrofenil)carbonaților cu butilaminele la raport molar 1 : 1.3 = carbonat : amină.

În urma unor studii preliminare raportul dintre reactanți a fost ales 1 : 1.3 = carbonat : amina, pentru a mări viteza de reacție astfel încât urmărirea prin spectroscopie de infraroșu să poată fi posibilă fără ca timpul de reacție să fie prea lung. În Figura 1 sunt prezentate spectrele (în domeniul vibrațiilor de valență a grupelor carbonilice) obținute la diverse momente ale reacțiilor dintre cei trei carbonați cu cele 4 amine.

Atât din Figura 1 dar mai ales reprezentând grafic variația înălțimii benzilor vibrației de valență a grupei carbonilice din carbonați pentru fiecare amină în parte se poate observa diferența de reactivitate dintre nitrofenilcarbonați, diferență care variază cu nucleofilicitatea aminei (Figura 2). Astfel, DoNFC reacționează cel mai rapid cu aminele, urmat de DpNFC, iar pe ultimul loc situându-se DmNFC, iar în ce privește reactivitatea aminelor se poate concluziona că cu cât amina este mai împiedicată steric cu atât nucleofilicitatea ei este mai scăzută conferind totodată carbonaților o diferență mai mare între vitezele lor de reacție.

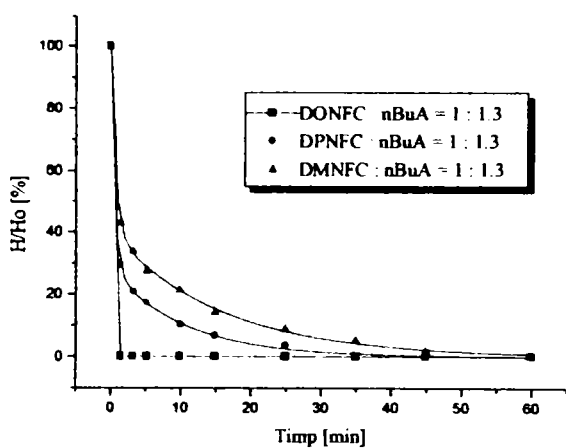


Figura 2a

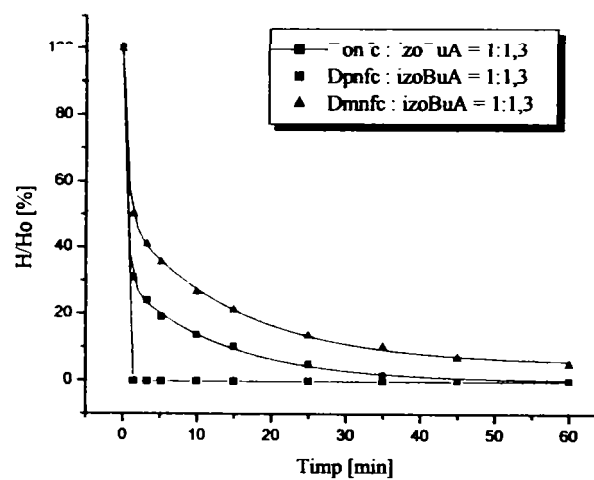


Figura 2b

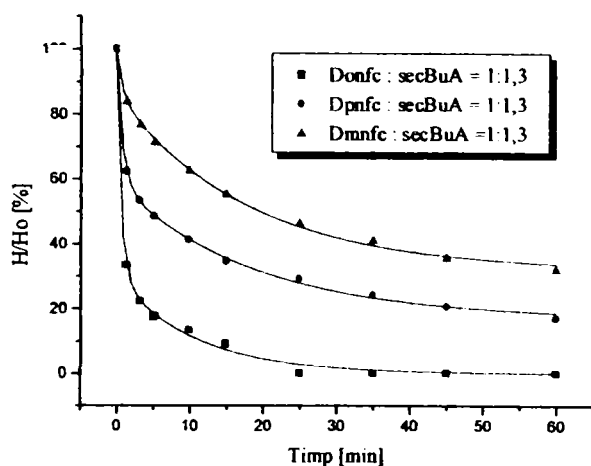


Figura 2c

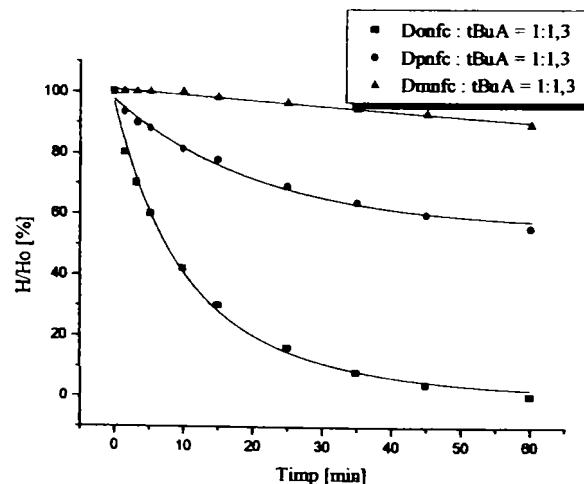


Figura 2d

Figura. 2. Modificarea intensității benzilor $\nu_{C=O}$ din bis(mononitrofenil)carbonați (DNFC) în reacția cu butilaminele (BuA)

a) DNFC - *n*BuA; b) DNFC - *izo*BuA; c) DNFC - *sec*BuA; d) DNFC - *t*BuA

În cazul reacției DONFC cu *t*-butilamina (*t*BuA) s-a constatat că în mediul de reacție se găsește alături de carbamat, izocianatul, a cărui bandă caracteristică de la 2257 cm^{-1} (Figura 3) se poate observa în spectrul de IR. *t*-Butilizocianatul poate rezulta în urma descompunerii *N-t*-butil-*o*-nitrofenilcarbamatului (Schema 2) fapt care n-a fost observat în cazul celorlalte amine sau a celorlalți carbonați, în aceleași condiții de reacție.

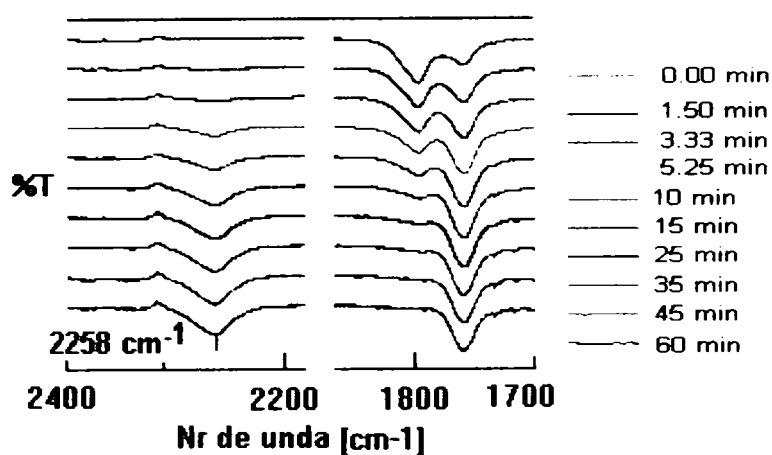
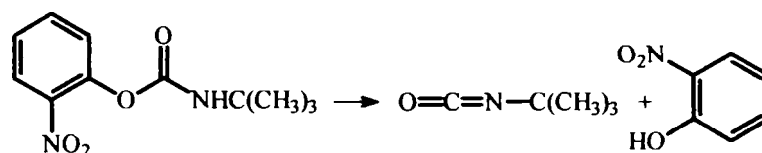
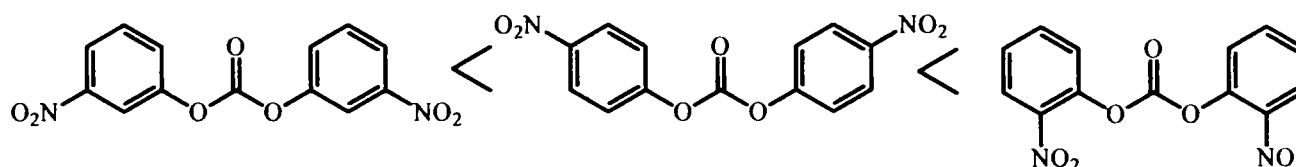


Figura 3. Observarea în IR a apariției *t*-butilizocianutului în paralel cu obținerea *N*-*t*-butil-*o*-nitrofenilcarbamatului



Schema 2

Astfel, în mediu organic slab polar, în urma reacției cu aminele s-a stabilit următoarea serie a reactivității *bis*(mononitrofenil)carbonaților:



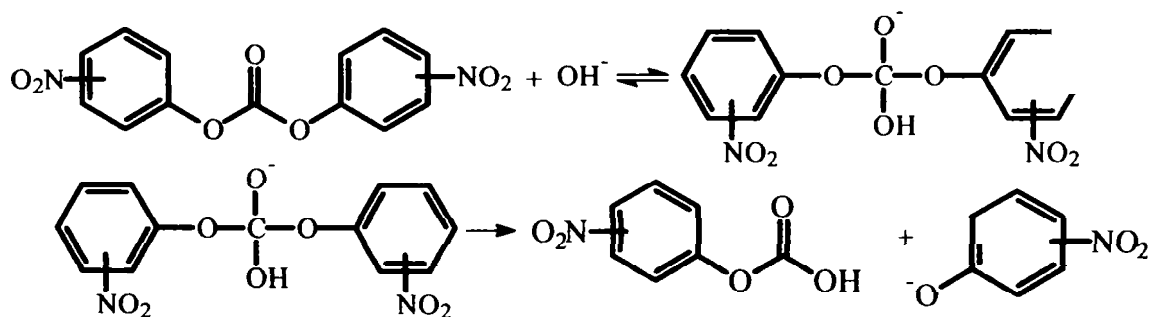
Schema 3

2.5.3. HIDROLIZA BAZICĂ²⁵⁶.

În continuare s-au făcut studii cinetice privind hidroliza celor trei izomeri ai *bis*(mononitrofenil)carbonatului în condiții bazice la diverse temperaturi.

Hidroliza *bis*(nitrofenil)carbonaților s-a făcut termostatat la diverse temperaturi, în soluție tampon $\text{HCO}_3^-/\text{OH}^-$ la $\text{pH}=10$ în condiții pseudomonomoleculare, când s-a urmărit prin spectroscopie de UV-Viz apariția nitrofenoxizilor.

Reacția de hidroliză decurge bimolecular prin formarea unui intermediar tetraedric din care se elimină anionul de nitrofenoxid conform Schemei 4.



Schema 4

S-au calculat constantele de viteză observate ale reacțiilor pseudomonomoleculare la diverse temperaturi, iar din valorile obținute s-a calculat energia de activare pentru fiecare izomer, rezultatele fiind prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Constantele de viteză observate și energia de activare pentru hidroliza bazică a bis(mononitrofenil)carbonaților

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

*-numarul de determinări

Din valorile constantelor de viteză se poate observa diferența de reactivitate dintre cei trei izomeri, diferență care nu se mai păstrează în aceeași serie ca în reacțiile cu butilaminele, în această situație, *DpNFC* dovedindu-se cel mai reactiv. Acest fapt poate fi explicat dacă se ia în considerare intermediarul tetraedric care se formează. Astfel, este posibil ca în mediul polar apos, în care se desfășoară reacțiile, să se formeze, în cazul intermediarului tetraedric, obținut în urma atacului ionului de hidroxil asupra bis(*o*-nitrofenil)carbonatului, legături de hidrogen între oxigenul grupei nitro din poziția *orto* a uneia din grupele nitrofenoxi, o moleculă de apă și hidrogenul grupei -OH din intermediarul tetraedric conform modelului prezentate în Figura 4. Aceste legături pot împiedica pe de o parte solvatarea intermediarului tetraedric, iar pe de altă parte pot micșora caracterul atrăgător de electroni al grupei -NO₂.

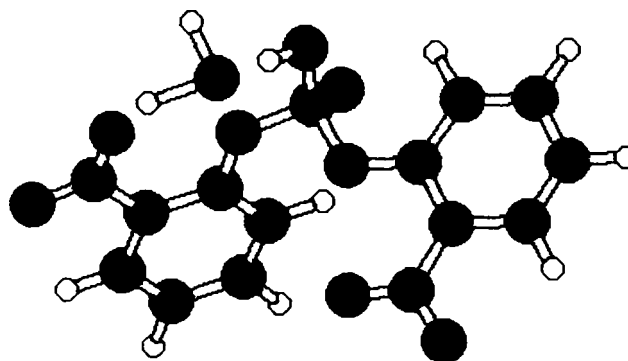


Figura. 4. Modelul intermediarului tetraedric obținut în urma hidrolizei bis(*o*-nitrofenil)-carbonatului în mediu bazic formând legături de hidrogen cu apa prezentă în sistem

Deoarece energia de activare în cazul *DoNFC* este cea mai mică, aceasta demonstrează că atacul hidroxilului are loc mai ușor asupra acestui carbonat, dar legăturile de hidrogen care se formează în cadrul intermediarului tetraedric împiedică eliminarea grupei nitrofenoxi.

Astfel, în mediu apos polar reactivitatea carbonaților se schimbă, *bis(p-nitrofenil)carbonatul* devenind mai reactiv în defavoarea izomerului său *orto*, seria reactivității celor trei carbonații în aceste condiții fiind următoarea:



2.5.4. CONCLUZII

Din cele două studii făcute se constată că *bis(mononitrofenil)carbonații* au reactivitate diferită în funcție de condițiile în care se lucrează. S-a demonstrat că în solvenți organici slabi polari (clorură de metilen) *bis(o-nitrofenil)carbonatul* este cel mai reactiv din serie, iar în solvenți polari protici (apă) *bis(p-nitrofenil)carbonatul* a avut viteză mai mare de reacție. Conform rezultatelor obținute din calculul energiilor de activare la hidroliza bazică a carbonatilor, *bis(o-nitrofenil)carbonatul* este cel mai electofil și în aceste condiții că și în cele anterioare, dar grupa nitro din poziția *orto* în cazul intermediarului tetraedric pare să fie împiedicată să-și exercite caracterul atrăgător de electroni cu aceeași intensitate ca în clorură de metilen, ceea ce face ca reacțiile de hidroliză să nu respecte aceeași ordine în seria reactivității.

Studiile prezentate pot demonstra că reacțiile în solvenți organici decurg mai rapid cu *bis(o-nitrofenil)carbonatul* decât cu *bis(p-nitrofenil)carbonatul* aspect care nu a fost semnalat până în prezent în literatură.

2.6. UTILIZAREA BIS(O-NITROFENIL)CARBONATULUI ÎN SINTEZE DE CARBAMAȚI ȘI UREE

2.6.1. INTRODUCERE

Mulți compuși din clasa carbamaților și ureelor au activitate biologică sau sunt folosiți ca intermediari în obținerea de substanțe biologice active^{7,43,257}. Carbamații se obțin uzual din amine și cloroformiați²⁵⁸ sau din compuși hidroxilici și izocianați²⁵⁹ sau cloruri de carbamoil²⁶⁰, iar ureele se obțin în principal prin fosgenarea aminelor. Toate aceste metode au un dezavantaj comun: materia primă în toate cazurile este fosgenul, un compus cu toxicitatea foarte ridicată.

Există tendința de a folosi diverse alte metode, care să evite utilizarea fosgenului. Unii carbonați organici cu reactivitate mărită au fost și sunt folosiți ca înlocuitori ai fosgenului (vezi Capitolul 1.3). Dintre aceștia, *bis(p-nitrofenil)carbonatul* este așa cum am mai menționat, cunoscut în literatură în sinteze nu numai de carbamați și uree dar și de carbonați sau esteri activi pentru obținerea peptidelor.

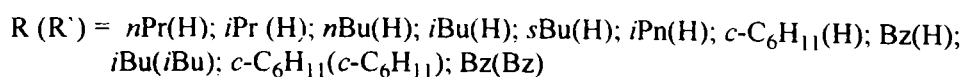
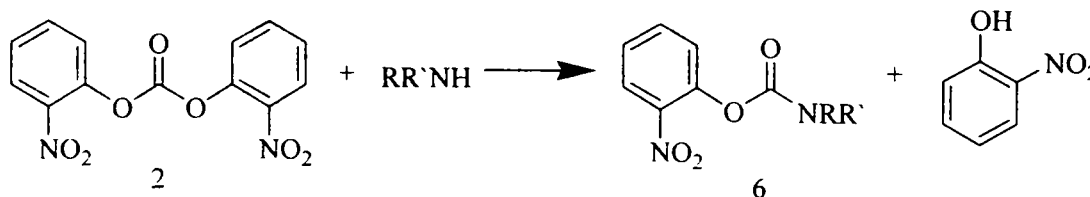
Din studiile teoretice și experimentale prezentate în capitolele anterioare (Capitolul 2.1 și Capitolul 2.5) a rezultat ca *bis(o-nitrofenil)carbonatul* poate fi un reactiv mai eficient ca înlocuitor al fosgenului decât izomerul sau *para-nitro-substituit*. În literatură sunt descrise reacții de transesterificare (puține de altfel) cu obținere de carbonați¹¹⁹ și policarbonați¹²³⁻⁵ care au fost realizate utilizând *bis(o-nitrofenil)carbonatul*. Totuși, exemple privind reacțiile acestui carbonat cu nucleofili cu azot, nu au fost întâlnite.

În acest capitol s-a încercă demonstrarea eficienței *bis(o-nitrofenil)carbonatului* în sinteze de carbamați și uree

2.6.2. SINTEZE DE O-NITROFENILCARBAMAȚI²⁶¹

Este cunoscută sinteza unui *o-nitrofenilcarbamat* folosit ca intermediar în obținerea unor compuși cu activitate anticancerigenă²⁶². Carbamatul a fost obținut din cloroformiatul de *o-nitrofenil* și amina corespunzătoare. Totuși cloroformiatul de *o-nitrofenil* este instabil, descompunându-se încă de la obținere în timpul purificării prin distilare în vid, ceea ce reprezintă un dezavantaj al acestei metode.

În cazul nostru sinteza *o-nitrofenilcarbamaților* s-a realizat prin tratarea la temperatura camerei a *bis(o-nitrofenil)carbonatului* cu amine primare sau secundare (Schema 1). Reacțiile s-au desfășurat în clorură de metilen la un raport molar 1 : 1,3 = carbonat : amină. Aminele primare au reacționat cu *bis(o-nitrofenil)carbonatul* în maxim 10 min, iar produșii au fost obținuți cu randamente cuprinse între 85-95% (Tabelul 1.) În condițiile date nu s-a observat obținerea de uree.



Schema 1

Reacțiile cu aminele secundare au necesitat un timp mai lung astfel că, dibenzilamina și dicitlohexilamina au consumat *bis(o-nitrofenil)carbonatul* în 2 zile la un raport molar carbonat : amină = 1 : 1.3 și în 1-2h la un raport molar 1 : 2.1, iar reacția cu 2,5 echivalenți de *di-izo-butilamina* s-a finalizat abia după 5 zile.

Tabelul 1. Obținerea *o-nitrofenilcarbamaților 6*

Nr. crt.	R(R')	Carbamatul 6	η^* (%)	$\nu_{C=O}$ (cm ⁻¹)
1	<i>izo</i> -Propil(H)	6a	90	1748, 1707
2	<i>n</i> -Propil(H)	6b	89	1750, 1715
3	<i>n</i> -Butil(H)	6c	85	1742, 1715
4	<i>izo</i> -Butil(H)	6d	91	1747, 1714
5	<i>sec</i> -Butil(H)	6e	88	1747, 1711
6	<i>izo</i> -Pentil(H)	6f	90	1753, 1716
7	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ (H)	6g	95	1749, 1717
8	CH ₂ C ₆ H ₅ (H)	6h	93	1728, 1709
9	<i>izo</i> -Butil(<i>izo</i> -Butil)	6i	70	1731
10	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ (<i>c</i> -C ₆ H ₁₁)	6j	89	1720
11	CH ₂ C ₆ H ₅ (CH ₂ C ₆ H ₅)	6k	85	1711

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

Prođușii au fost izolați prin separare pe coloană (eluent clorură de metilen) și caracterizați prin puncte de topire, spectroscopie de IR, analiză elementară, spectroscopie de ¹H- și ¹³C-RMN (vezi Capitolul 3.A.6.1. și Anexa A, Figurile 19-53).

Din spectrele de IR se identifică, în principal, benzile vibrațiilor de valență a grupelor NH ($\nu_{N-H} = 3290-3330$ cm⁻¹ pentru cazul compușilor N-monosubstituiți) și carbonil (vezi Tabelul 1).

Din spectrele de ¹H RMN și ¹³C RMN se desprinde o parte comună în care se găsesc semnalele protonilor aromatici și ale atomilor de carbon specifici grupei *o-nitrofenoxi*. În Figura 1 este redat exemplificativ spectrul ¹H RMN pentru primul carbamat sintetizat, *N-izo-propil-o-nitrofenilcarbamatul, 6a*

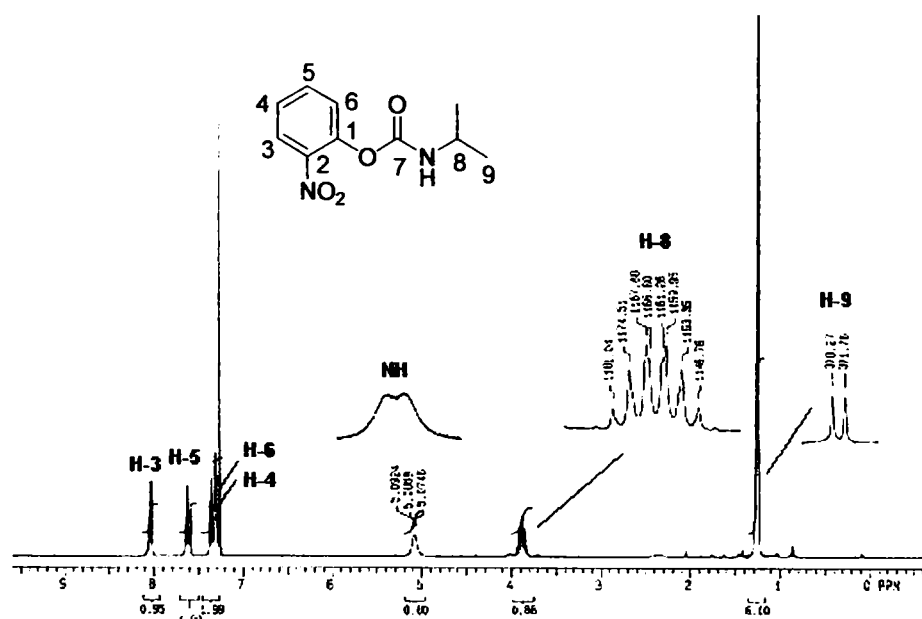


Figura 1. Spectrul ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) al compusului **6a**

Astfel, din spectru se identifică semnalele protonilor metilici la 1.13 ppm urmat la 3.8 ppm de protonul H-8 sub formă de multiplu, care fiind legat de azot apare mai dezecranat. Semnalul protonului de la azot apare sub formă de dublet la 5.1 ppm datorită cuplării cu protonul H-8. În domeniul semnalelor protonilor aromatici, H-4 și H-6 dau semnale suprapuse la 7.25 ppm, iar H-5 care apare sub formă de triplet se află la 7.55 ppm. Cel mai dezecranat este H-3 care apare la valoarea de 7.95 ppm sub formă de dublet prin cuplare cu H-4.

Analizând spectrul de ^{13}C RMN al compusului **6a** (Figura 2) se observă că s-a folosit tehnica DEPT pentru a distinge între $\text{C}_{\text{tertiar}}$ și $\text{C}_{\text{cuaternar}}$. Astfel semnalele apar după cum urmează: la 23 ppm carbonii metilici, la 44 ppm C-8, iar de la 125 ppm încep semnalele carbonilor aromatici, care se găsesc cam în același loc și la ceilalți carbamați de *o*-nitrofenil: 125.46 ppm (C-6), 125.54 ppm (C-3), 126 ppm (C-4), 134 ppm (C-5), 142 ppm (C-2), 152 ppm (C-1). Ultimele trei semnale apar în sus asemeni semnalelor solventului de la 77 ppm, fapt care indică apartenența lor la atomi de carbon cuaternari.

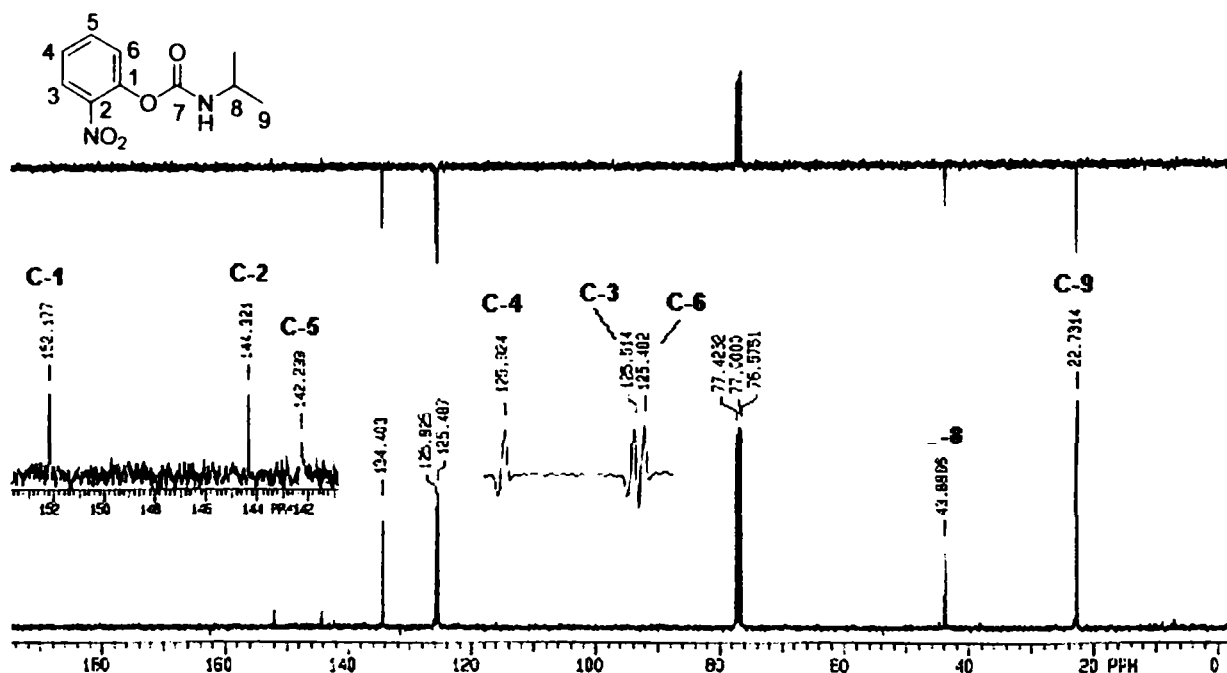
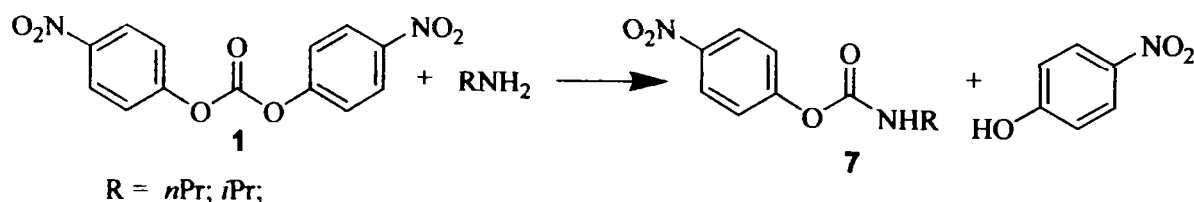


Figura 2. Spectrul ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) al compusului **6a**

S-au studiat, în aceleași condiții, reacțiile dintre *bis*(*p*-nitrofenil)carbonat și cei doi izomeri ai propilaminei (*n*PrA și *izo*PrA) (Schema 2) observându-se finalizarea reacțiilor abia după o oră (Tabelul 2). Acest fapt demonstrează că *bis*(*o*-nitrofenil)carbonatul este de cel puțin de 6 ori mai reactiv decât izomerul său *para*-substituit



Schema 2

Tabelul 2. Obținerea N-*n*(*izo*)-propil-*o*(*p*)-nitrofenilcarbamaților

DoNFC	Amine	Timp(min)	η_6 (%)	DpNFC	Amine	Timp(min)	η_7 (%)
		<i>n</i> -PrA	~5		89		<i>n</i> -PrA
	<i>izo</i> -PrA	~10	90		<i>izo</i> -PrA	90	89

Este, de asemenea, cunoscut din date de literatură¹⁴ că prin tratarea *bis(p-nitrofenil)carbonatului* cu dibenzilamina s-a obținut *N,N*-dibenzil-*p*-nitrofenilcarbamatul cu randament de 82% doar după 2 zile. Reacția *bis(o-nitrofenil)carbonatului* cu aceeași amină și la același raport molar al reactanților s-a finalizat în 2h. Aceasta confirmă încă o dată că *bis(o-nitrofenil)carbonatul* este mai eficient decât *bis(p-nitrofenil)carbonatul*.

În Tabelul 1 sunt prezentate numerele de undă la care apar benzile de vibrație de valență a grupelor carbonilice. După cum se poate observa *N*-alchil-*o*-nitrofenilcarbamații prezintă în spectrele de IR două benzi de absorbție în domeniul vibrației de valență a grupei carbonilice pe când *N*-alchil-*p*-nitrofenilcarbamații prezintă doar o singură bandă (vezi Capitolul 3.A.6.1 și Anexa A, Figurile 19, 22, 28, 31, 34, 37, 40, 54 și 57). S-a studiat prin IR modificările care apar la cristalizarea carbamaților din diverși solvenți și s-a încercat găsirea unei explicații prin analiza prin difracție de raze X a unor monocristale.

2.6.3. ANALIZA PRIN SPECTROSCOPIE DE IR ȘI DIFRACTIE DE RAZE X A STRUCTURII UNOR CARBAMAȚI

Așa cum poate fi observat din Tabelul 1 *N*-alchil-*o*-nitrofenilcarbamații prezintă în IR două benzi în domeniul vibrației de valență a grupei carbonilice, pe când *N*-alchil-*p*-nitrofenilcarbamații corespunzători¹⁴ au doar o singură bandă de absorbție specifică grupei carbonilice. S-au studiat modificările care apar în spectrele de IR în domeniul vibrațiilor de valență a grupelor NH și C=O, în condițiile în care diverși carbamați dizolvați în solvenți organici trec din fază de soluție în stare solidă în urma evaporării solventului. S-au folosit solvenți clorură de metilen și benzen, iar cristalizarea a compușilor din soluție a fost urmărită cu ajutorul unui dispozitiv de reflexie HATR. (Figurile 3a-f)

S-a observat, astfel, că în domeniul ν_{NH} modificările care apar în toate cazurile sunt datorate trecerii legăturii N-H de la forma neasociată când compusul se află în soluție și deci ν_{NH} apare la valori ale numărului de undă mai ridicate, la forma asociată intermolecular caracterizată de absorbția la număr de undă mai mic, când compusul se află în stare solidă.

În domeniul vibrațiilor de valență a grupelor carbonilice se poate observa că, în timp ce la carbamatul de *N*-*izo*-propil-*p*-nitrofenil, care a fost dizolvat atât în CH_2Cl_2 (Figura 3a) cât și în benzen (Figura 3d), evaporarea solvenților nu duce decât la o deplasare a benzii de absorbție a grupei carbonilice de la un număr de undă mai mare la unul mai mic, la *N*-*izo*-propil-*o*-nitrofenilcarbamatul, se formează două benzi de absorbție carbonilice pe măsură ce proba se concentrează până la îndepărtarea totală a solventului (Figurile 3b și 3e). Același fenomen apare și în cazul *N*-ciclohexil-*o*-nitrofenilcarbonatului (Figurile 3c și ef). S-a presupus că apariția celor două benzi carbonilice s-ar putea datora fie faptului că moleculele carbamaților de *o*-nitrofenil se găsesc în stare cristalină în formă asociată intermolecular și neasociată, fie prezintă două tipuri de asocieri, iar carbamații de *p*-nitrofenil doar una.

Pentru a încerca explicarea acestei diferențe care apar la carbamații de *o*-nitrofenil față de cei de *p*-nitrofenil s-a studiat prin difracție de raze X structura în stare cristalină a celor doi carbamați izomeri precum și a carbamatului de *N*-ciclohexil-*o*-nitrofenil și a carbamatului de *N,N*-dibenzil-*o*-nitrofenil.

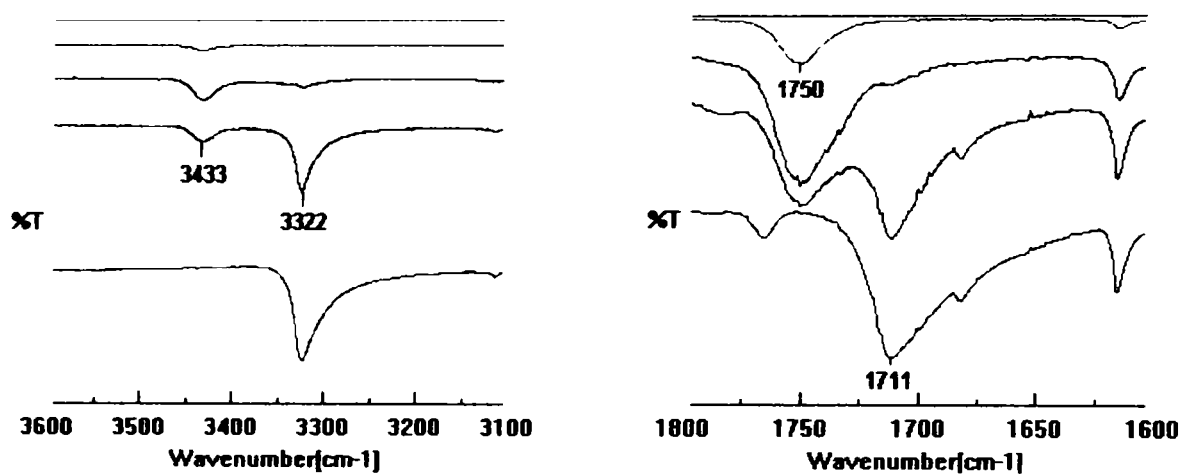


Figura 3a. Spectrele IR obținute (stânga - domeniul 3600-3100 cm^{-1} ; dreapta - domeniul 1800-1600 cm^{-1}) la diverse concentrații (galben cel mai diluat, verde-solid) pentru carbamatul de *N*-izo-propil-*p*-nitrofenil, dizolvat în CH_2Cl_2 .

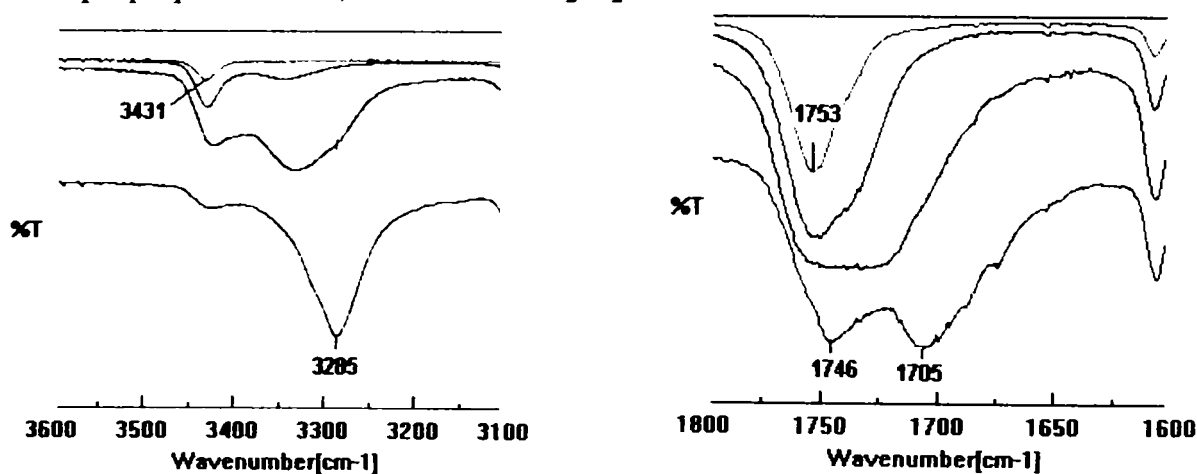


Figura 3b. Spectrele IR obținute (stânga - domeniul 3600-3100 cm^{-1} ; dreapta - domeniul 1800-1600 cm^{-1}) la diverse concentrații (galben cel mai diluat, verde-solid) pentru carbamatul de *N*-izo-propil-*o*-nitrofenil, dizolvat în CH_2Cl_2 .

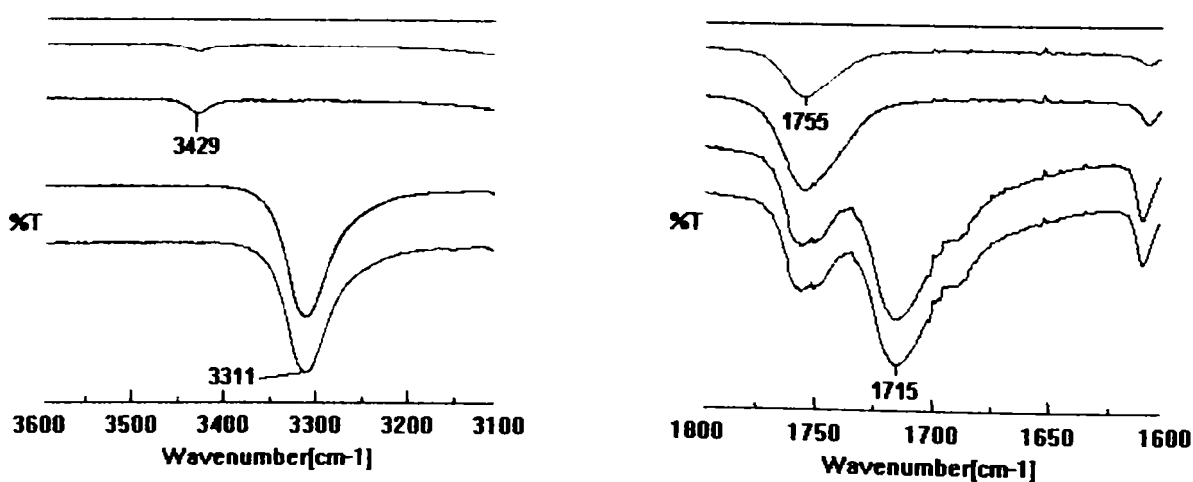


Figura 3c. Spectrele IR obținute (stânga - domeniul 3600-3100 cm^{-1} ; dreapta - domeniul 1800-1600 cm^{-1}) la diverse concentrații (galben cel mai diluat, verde-solid) pentru carbamatul de *N*-ciclohexil-*o*-nitrofenil, dizolvat în CH_2Cl_2 .

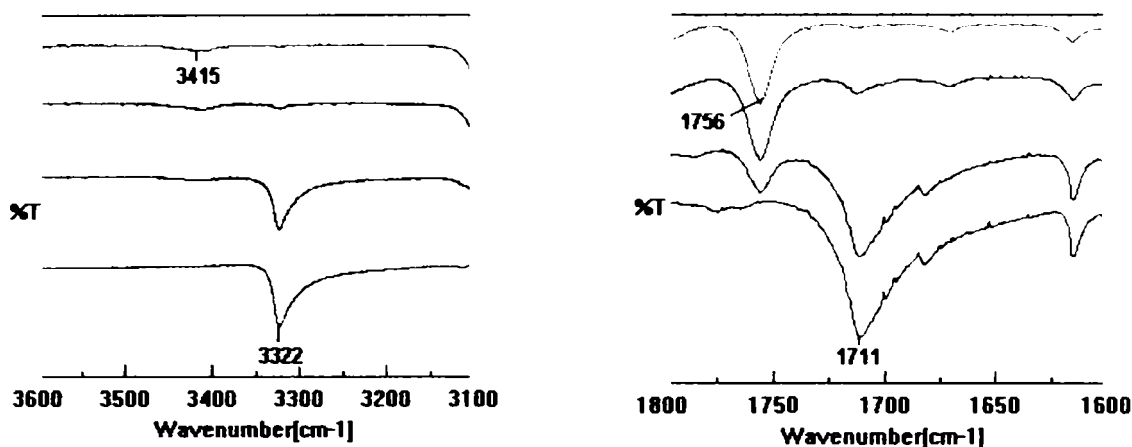


Figura 3d. Spectrele IR obținute (stânga - domeniul 3600-3100 cm^{-1} ; dreapta – domeniul 1800-1600 cm^{-1}) la diverse concentrații (galben cel mai diluat, verde-solid) pentru carbamatul de *N*-izo-propil-*p*-nitrofenil, dizolvat în benzen

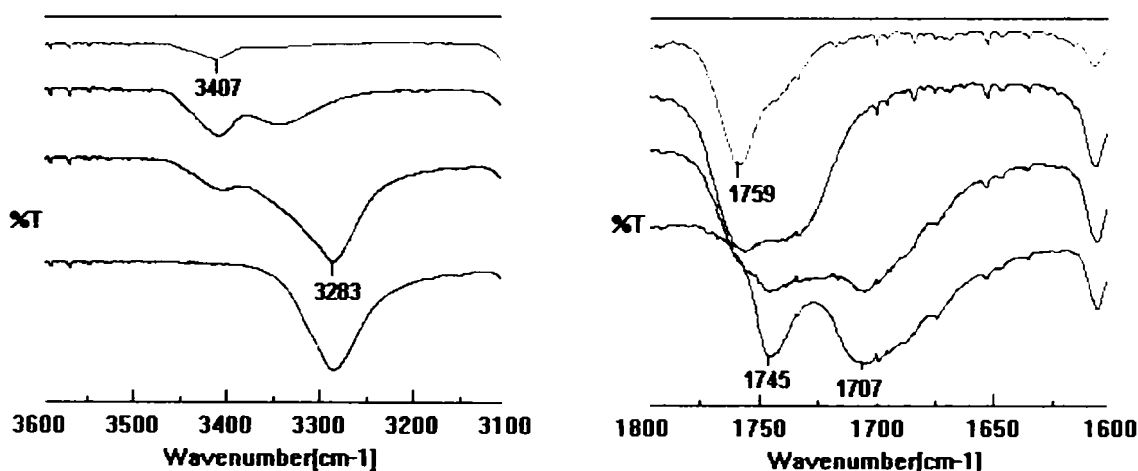


Figura 3e. Spectrele IR obținute (stânga - domeniul 3600-3100 cm^{-1} ; dreapta – domeniul 1800-1600 cm^{-1}) la diverse concentrații (galben cel mai diluat, verde-solid) pentru carbamatul de *N*-izo-propil-*o*-nitrofenil, dizolvat în benzen.

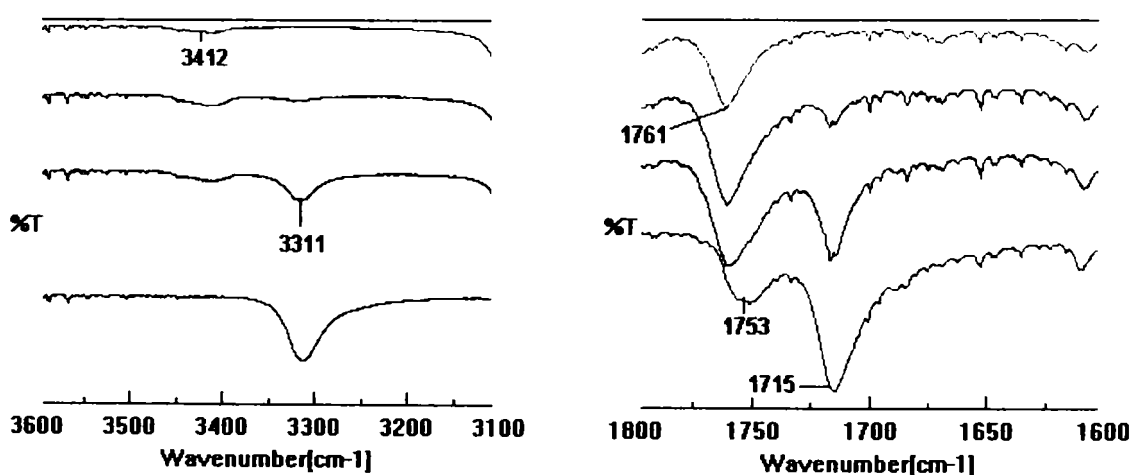


Figura 3f. Spectrele IR obținute (stânga - domeniul 3600-3100 cm^{-1} ; dreapta – domeniul 1800-1600 cm^{-1}) la diverse concentrații (galben cel mai diluat, verde-solid) pentru carbamatul de *N*-ciclohexil-*o*-nitrofenil, dizolvat în benzen.

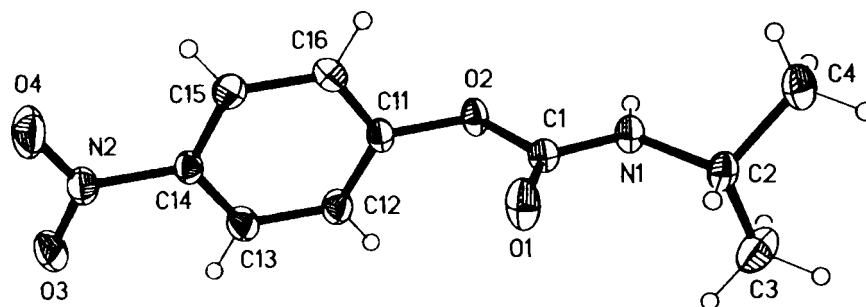


Figura. 4. Structura *N*-izo-propil-*p*-nitrofenilcarbamatului determinată prin difracție de raze X.

Astfel, *N*-izo-propil-*p*-nitrofenilcarbamatul (Figura 4) a cristalizat din CH₂Cl₂-eter de petrol în sistem monoclinic având caracteristicile în monocristal prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Datele cristaline pentru *N*-izo-propil-*p*-nitrofenilcarbamatul

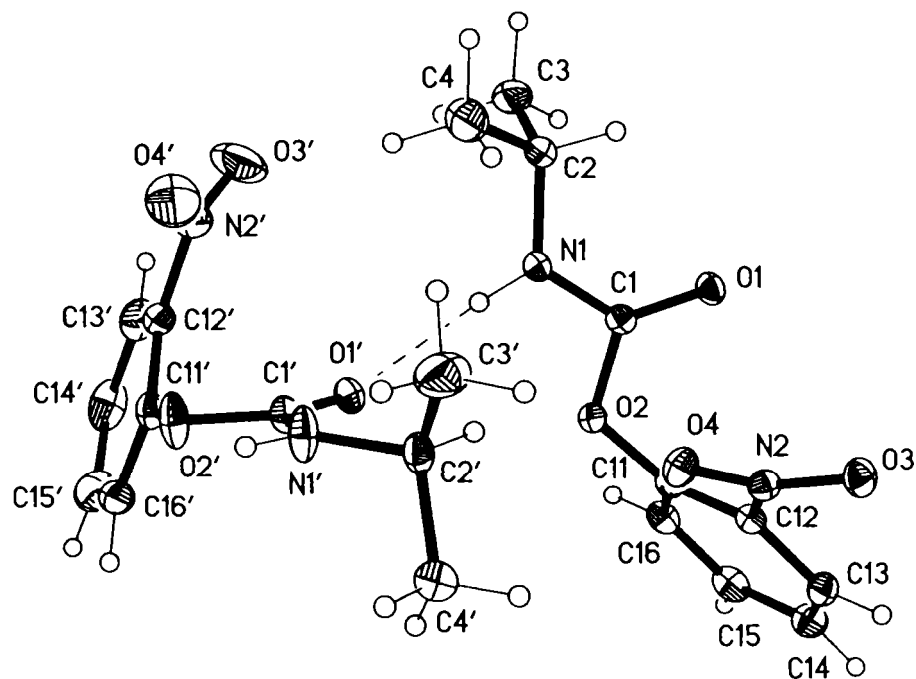
C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄	D _x =1.380 Mg/m ³
M=224.22	Radiație Mo K α
Monoclinic, C2/c	Parametrii celulei din
a = 21.429(5) Å	11715 reflexii
b = 5.0431(11) Å	θ = 2.04-30.0°
c = 22.145(5) Å	μ = 0.108 mm ⁻¹
β = 115.597(11)°	T = 133(2)K
V = 2158.3(8) Å ³	Aciculară, incoloră
Z = 8	0.23 x 0.23 x 0.10 mm

Legăturile de hidrogen cele mai importante sunt între hidrogenul NH-lui a unei molecule și oxigenul carbonilului unei alte molecule. Aceste legături de tip N-H...O=C (Tabelul 4) determină legarea moleculelor între ele în lanț.

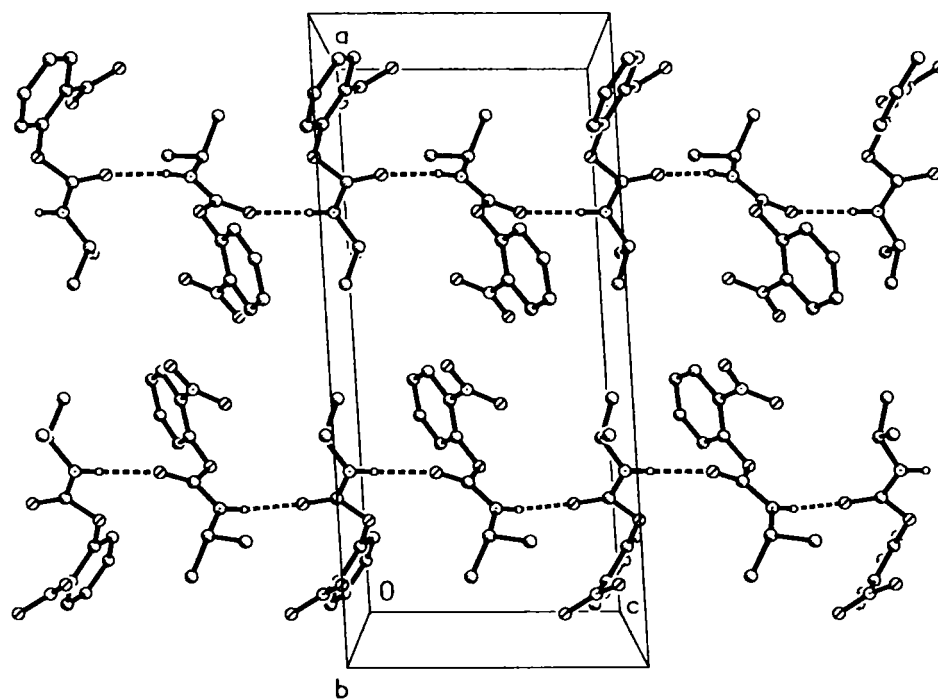
Tabelul 4. Geometria legaturilor de hidrogen.

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N1-H1...O1 ⁽¹⁾	0.880(17)	2.031(17)	2.8721(16)	159.6(15)
C12-H12...O3 ⁽²⁾	0.95	2.68	3.284(2)	122.4
C13-H13...O3 ⁽²⁾	0.95	2.67	3.278(2)	122.6
C4-H4...O4 ⁽³⁾	0.98	2.66	3.526(2)	147.2

Codurile de simetrie: ⁽¹⁾ x, y-1, z; ⁽²⁾ -x+1/2, y-1/2, -z+3/2; ⁽³⁾ -x, -y+1, -z+1



a)



b)

Figura. 5. Structura *N*-izo-propil-*o*-nitrofenilcarbamatului determinată prin difracție de raze X. a) Prezentarea modului de legare a două molecule ; b) Prezentarea rețelelor de legături de hidrogen care se formează.

În cazul *N*-izo-propil-*o*-nitrofenilcarbamatului cristalizat din CH₂Cl₂-heptan, s-a observat existența a 2 molecule independente care formează lanțuri de legături de hidrogen de tip N-H...O=C așa cum sunt prezentate în Figura 5. Caracteristicile structurale sunt prezentate în Tabelul 5 iar geometria legăturilor de hidrogen în Tabelul 6

Tabelul 5. Datele cristaline pentru *N*-izo-propil-*o*-nitrofenilcarbamatul

C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄	D _x =1.330 Mg/m ³
M=224.22	Radiație Mo Kα
Monoclinic, P2 ₁ /c	Parametrii celulei din
a = 19.704(2) Å	22691 reflexii
b = 12.6758(12) Å	θ = 1.04-28.3°
c = 8.9795(8) Å	μ = 0.104 mm ⁻¹
β = 93.221(4)°	T = 133(2)K
V = 2239.2(4) Å ³	Aciculară, incoloră
Z = 8	0.4 x 0.2 x 0.08 mm

Tabelul 6. Geometria legăturilor de hidrogen.

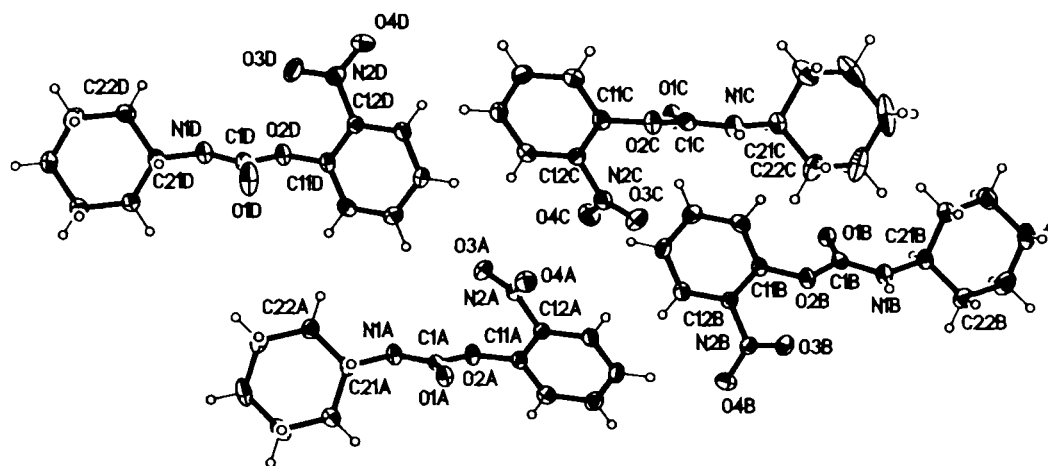
D-H...A	D-H[Å]	H...A[Å]	D...A[Å]	D-H...A[°]
N1-H1...O1 ¹	0.870(15)	2.045(16)	2.9076(14)	170.8(14)
N1 ¹ -H1 ¹ ...O1 ⁽¹⁾	0.818(16)	2.029(17)	2.8463(15)	177.7(15)
C15-H15...O2 ⁽²⁾	0.95	2.66	3.4039(16)	135.5
C14-H14...O3 ⁽³⁾	0.95	2.58	3.4821(16)	158.8
C13-H13...O4 ⁽⁴⁾	0.95	2.66	3.966(17)	146.6

Codurile de simetrie: ⁽¹⁾ x, y, z+1; ⁽²⁾ x, -y+1/2, z-1/2;
⁽³⁾ -x+1, y-1/2, -z+1/2; ⁽⁴⁾ -x+1, -y+1, -z+1

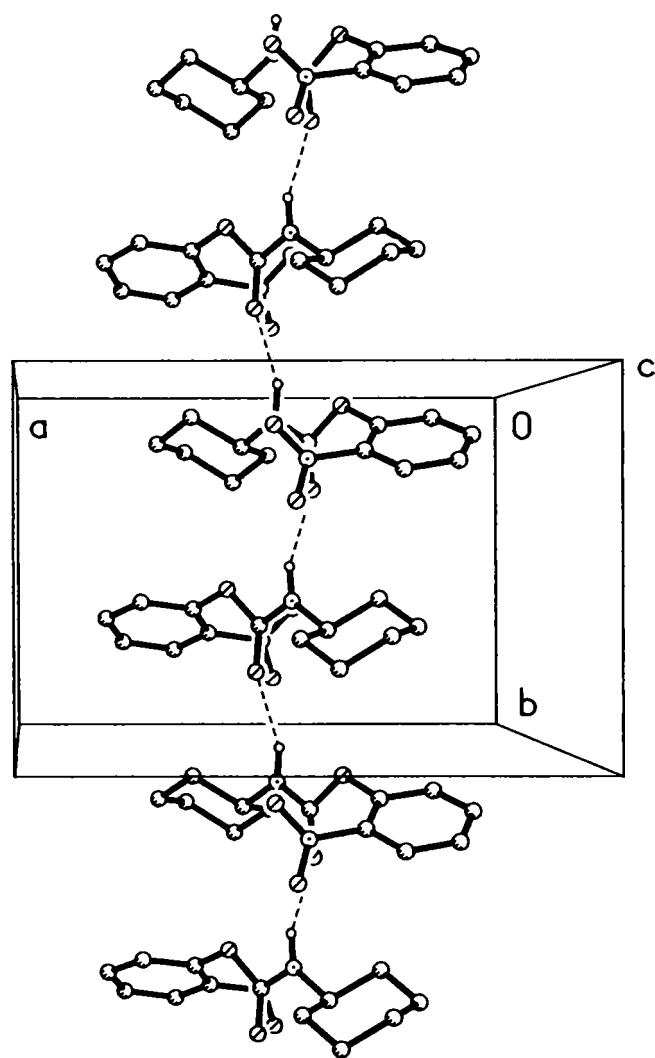
N-ciclohexil-*o*-nitrofenilcarbamatul a fost cristalizat din toluen obținându-se monocristale ale căror caracteristici structurale sunt prezentate în Tabelul 7 și având geometria legăturilor de hidrogen prezentate în Tabelul 8. La acest carbamat s-a observat prin studiul prin difracție de raze X existența a 4 molecule independente care formează câte un lanț de molecule legate prin legături de hidrogen N-H...C=O (Figura 6).

Tabelul 7. Datele cristaline pentru *N*-ciclohexil-*o*-nitrofenilcarbamatul

C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄	D _x =1.335 Mg/m ³
M=264.28	Radiație Mo Kα
Monoclinic, P2 ₁	Parametrii celulei din
a = 13.6763(12) Å	30603 reflexii
b = 9.2727(8) Å	θ = 098-30.03°
c = 20.795(2) Å	μ = 0.100 mm ⁻¹
β = 94.244(4)°	T = 133(2)K
V = 2629.9(4) Å ³	Aciculară, incoloră
Z = 8	0.45 x 0.16 x 0.08 mm



a)



b)

Figura. 6. *N*-ciclohexil-*o*-nitrofenilcarbamatul. a) Prezentarea celor 4 molecule independente; b) Prezentarea lanțului de molecule legate prin legături de hidrogen

Tabelul 8. Geometria legăturilor de hidrogen.

D-H...A	D-H[Å]	H...A[Å]	D...A[Å]	D-H...A[°]
N1A-H1A...O1A ⁽¹⁾	0.873(16)	2.023(17)	2.8553(19)	159.0(19)
N1B-H1B...O1B ⁽²⁾	0.855(16)	2.020(17)	2.867(2)	171.0(18)
N1C-H1C...O1C ⁽³⁾	0.880(15)	1.958(16)	2.837(2)	176.7(19)
N1D-H1D...O1D ⁽⁴⁾	0.858(16)	2.013(16)	2.853(2)	166.2(19)

Codurile de simetrie: ⁽¹⁾ $-x+1, y-1/2, -z+1$; ⁽²⁾ $-x+2, y+1/2, -z$;
⁽³⁾ $-x+1, y+1/2, -z$; ⁽⁴⁾ $-x, y-1/2, -z+1$

Din rezultatele prezentate se poate observa ca toți cei 3 carbamați cristalizează în sistem monoclinic având însă grupurile spațiale și dimensiunile celulelor elementare diferite deși prezintă același număr de molecule în celula elementară. În toate cele trei cazuri apare ca o caracteristică comună existența legăturilor de hidrogen de tip peptidic NH...O=C, care face ca moleculele să fie legate între ele sub formă de lanțuri.

Toți cei 3 carbamați analizați prin difracție de raze X prezintă, la fel ca și carbonații descriși anterior, conformația în stare cristalină de tip *s-cis-s-cis*, unghiurile de torsiune care definesc acest tip de conformație, $\alpha = O1-C1-O2-C11$ și $\beta = O1-C1-N1-C21$ fiind cuprinse între valorile $(-10) \div (+10)^\circ$.

N,N-dibenzil-*o*-nitrofenilcarbamatul care nu mai prezintă legătura NH nu formează legături de hidrogen ca în cazurile anterioare. De aceea structura cristalului (Figura 7) nu mai este aciculară ci prismatică, datele cristalografice fiind prezentate în Tabelul 9.

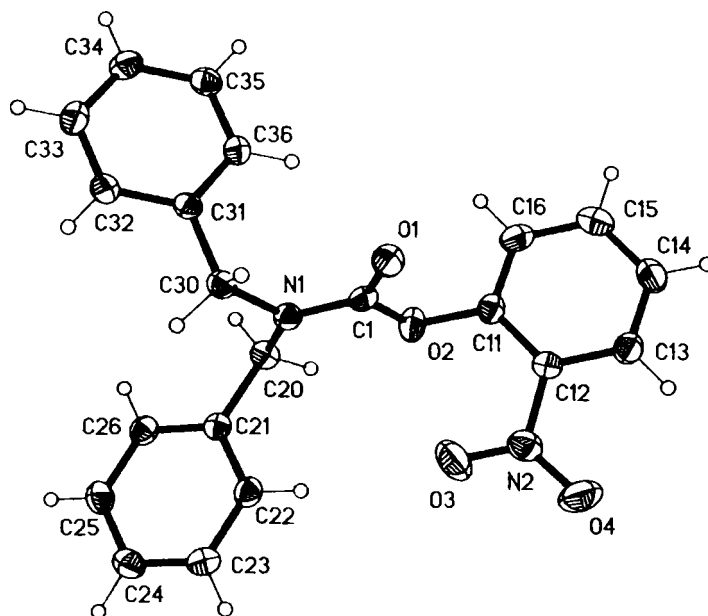


Figura 7. Structura *N,N*-dibenzil-*o*-nitrofenilcarbamatului determinată prin difracție de raze X.

Conformația acestui carbamat este dată doar de poziția grupei *o*-nitrofenil față de grupa carbonil și care, similar cazurilor anterioare, se află în *cis*, unghiul de torsiune care descrie această conformație fiind $O1-C1-O2-C11 = 0.38^\circ$

Tabelul 9. Datele cristaline pentru *N,N*-dibenzil-*o*-nitrofenilcarbamatul

$C_{21}H_{18}N_2O_4$	$D_x=1.367 \text{ Mg/m}^3$
$M=362.37$	Radiație Mo $K\alpha$
Monoclinic, $P2_1/c$	Parametrii celulei din
$a = 11.3754(11) \text{ \AA}$	20205 reflexii
$b = 18.8820(16) \text{ \AA}$	$\theta = 1.85\text{-}30.03^\circ$
$c = 8.4719(8) \text{ \AA}$	$\mu = 0.096 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 104.611(4)^\circ$	$T = 133(2)\text{K}$
$V = 1760.8(3) \text{ \AA}^3$	Prismatică, incoloră
$Z=4$	$0.40 \times 0.20 \times 0.14 \text{ mm}$

2.6.4. STUDIUL REACȚIEI BIS(*o*-NITROFENIL)CARBONATULUI CU ANILINA²⁶³

S-a încercat inițial obținerea *N*-fenil-*o*-nitrofenilcarbamatului aplicând aceeași metodă ca în cazul aminelor alifactice. S-a observat ca reacția dintre *bis(o*-nitrofenil)carbonatul (DoNFC) și anilina (AN), practic, nu are loc în clorură de metilen la temperatura camerei. Mărind excesul de anilină de la 1.3 eq. (cât s-a utilizat inițial) la 4 eq. după 4 luni de reacție, s-a observat că deși carbonatul nu s-a consumat, alături de carbamat (**6l**) s-a format și uree (**8**) (Schema 3, Tabelul 10) care s-a separat din mediul de reacție prin precipitare

Tabelul 10. Reacția *bis(o*-nitrofenil)carbonatului cu anilina

Equiv anilină	Solvent	Condiții Temp/cat	Timp	Prođuși	η [%] pt. 8
1.3	CH_2Cl_2	t. a	7 zile	-	-
4	CH_2Cl_2	t. a	4 luni	2, 6l, 8	27
1.3	toluen	reflux	30 min	2, 6l, 8	10
			5h	6l, 8	48
4	toluen	reflux	7h	8	65
1.3	toluen	t.a./ 0.05 equiv DMAP	2 min	2, 6l, 6l'	-
			3h	2, 6l, 6l', 8	42
2.1	toluen	t.a./ 0.05 equiv DMAP	2h	8	95

S-a reluat sinteza în toluen cu scopul de a mări temperatura de reacție. S-a observat (prin CSS) că după 30 min de reflux, în mediul de reacție se găsesc din nou cei trei compuși (carbonat (**2**), carbamat (**6l**) și uree (**8**), iar randamentul de uree izolată a fost de 10%. S-a continuat refluxul până când a dispărut carbonatul din sistem (5h), iar ureea izolată a ajuns la un randament de 48% ceea ce înseamnă că mai mult de 30% (cât ar fi maxim teoretic posibil) din carbamatul obținut intermediar s-a transformat în uree, demonstrând, astfel, existența unor reacții concurente și nu consecutive cum se credea.

Când s-a folosit 4 eq de anilină reacția desfășurată la temperatura de reflux s-a finalizat după 7h, dar randamentul de obținere a *N,N*-difenilureei nu a depășit valoarea de 65%.

Introducerea unui catalizator de tip amină terțiară și anume, *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), 0.05 eq a avut o influență mare atât asupra vitezei de reacție cât și în ce privește modul desfășurării ei. Astfel, la urmărirea reacție prin IR s-a constatat că după 2 min (spectrul b Figura 8) de la amestecarea reactanților (raport molar DoNFC : AN : DMAP = 1 : 1.3 :

0.05) în mediul de reacție se găsește pe lângă carbonatul încă neconsumat ($\nu_{C=O} = 1797 \text{ cm}^{-1}$) atât carbamat (6I) ($\nu_{C=O} = 1770 \text{ cm}^{-1}$) cât și izocianat (6I') ($\nu_{N=C=O}^{\text{as}} = 2258 \text{ cm}^{-1}$). Existența izocianatului nu a fost observată în cazurile anterioare. Pe măsură ce reacția avansează, cresc benzile carbamatului și a izocianatului în paralel cu scăderea benzii carbonatului, dar după aproximativ 18 min încep să scadă benzile celor doi intermediari, moment care coincide cu apariția precipitatului ureei, deși în sistem mai există carbonat nereacționat. Existența acestor reacții concurente a împiedicat obținerea *N*-fenil-*o*-nitrofenilcarbamatului (6I), însă *N,N'*-difenilureea (8) s-a obținut cu randament de 95% după 2 h, la temperatura camerei când s-a lucrat la un raport molar al reactanților de 1 : 2.1 : 0.05 = DoNFC : AN : DMAP

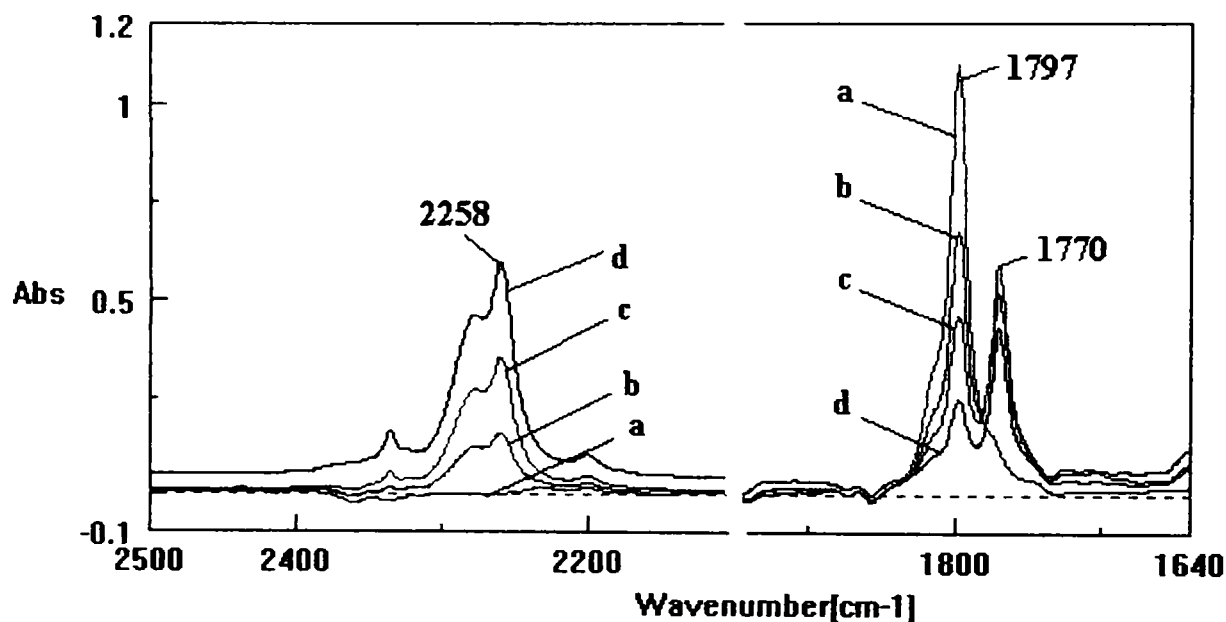
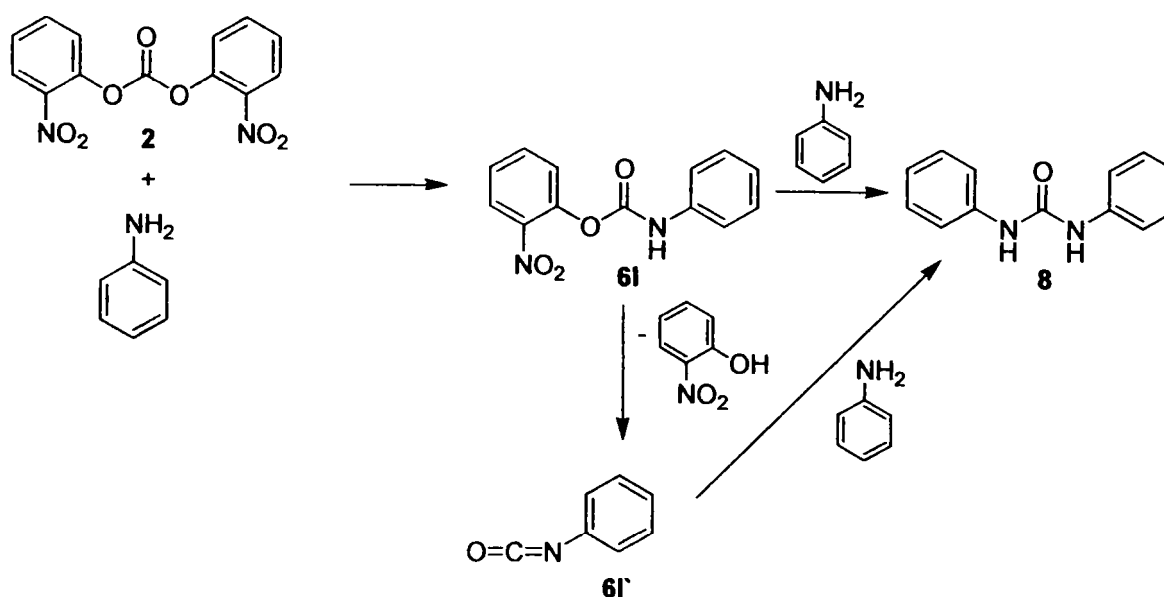


Figura 8. Reacția *bis(o*-nitrofenil)carbonatului (2) cu anilina în toluen în prezența a 5% DMAP. a) 2 în toluen; b) Amestecul de reacție după 2 min; c) Amestecul de reacție după 5 min; d) Amestecul de reacție după 18 min

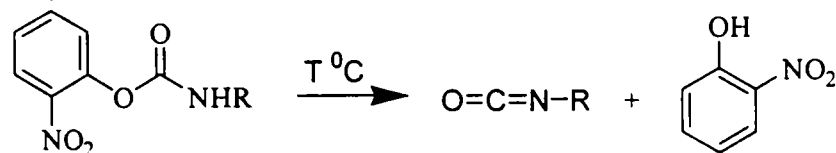


Schema 3

2.6.5. STUDIUL STABILITĂȚII TERMICE A UNOR N-ALCHIL-NITROFENIL-CARBAMAȚI.

Deoarece s-a constatat că *N*-fenil-*o*-nitrofenilcarbamatul se descompune în izocianat chiar la temperatura camerei (vezi Capitolul 2.6.4) și că la studiul obținerii *N*-*t*-butil-*o*-nitrofenil-carbamatului, de asemenea, apare în spectrul de IR și banda *t*-butilizocianatului (vezi Capitolul 2.5.2), am considerat că este util un studiu, prin metode de analiză termică, a stabilității unora din *N*-alchil-nitrofenilcarbamații sintetizați.

Altfel spus, s-a încercat determinarea temperaturii la care acești carbamați se descompun în izocianați (Schema 4).



R = <i>izo</i> Propil	6a	6a'
R = <i>sec</i> Butil	6e	6e'
R = <i>c</i> -C ₆ H ₁₁	6g	6g'
R = CH ₂ C ₆ H ₅	6h	6h'

Schema 4

În Tabelul 11 sunt prezentate valorile punctelor de topire ale produșilor supuși analizei termice și punctele de fierbere ale izocianaților.

Tabelul 11. Valorile punctelor de topire ale *N*-alchil-*o*-nitrofenilcarbamaților supuși analizei termice și punctele de fierbere ale izocianaților care se obțin în urma descompunerii

Carbamat	P.t [°C]	Izocianat	P.f. [°C][Ref]	<i>o</i> -nitrofenol[268]
6a	81.9	6a'	68-69 [264]	p.t. = 44.9°C p.f. = 216°C
6e	59.8	6e'	101-102 [265]	
6g	144.7	6g'	175 [266]	
6h	83.6	6h'	86-88 [267]	

Din valorile prezentate în Tabelul 11. se observă că izocianatul de *izo*-propil are punctul de fierbere mai mic decât punctul de topire al carbamatului din care s-ar putea obține, iar izocianatul de benzil are punctul de fierbere foarte aproape de punctul de topire al *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbamatului. Ceilalți doi izocianați au punctele de fierbere mai ridicate decât punctul de topire al carbamaților de *o*-nitrofenil corespunzători.

Analiza termică s-a realizat prin studii de DSC (Differential scanning calorimetry) prin care se obțin informații privind temperaturile la care apar transformările fizice sau chimice endo- și exoterme și prin studii de TG (Termogravimetry) prin care se determină pierderile de masă în funcție de temperatură. În aceste studii viteza de încălzire a fost de 5°C/min.

Din termogramele DSC (Figurile 9a-12a) s-a observat, ca o caracteristică generală, că apar doar modificări endoterme și că toate probele analizate nu se descompun înainte de topire, iar din curbele TG (Figurile 9b-12b) a rezultat că în momentul în care a început pierderea de masă (descompunerea în izocianați) aceasta nu s-a realizat în trepte ci într-o singură etapă, evaporarea izocianatului și a *o*-nitrofenolului, realizându-se aproape concomitent.

Luând fiecare compus în parte se observă că în cazul *N*-izo-propil-*o*-nitrofenilcarbamatului (**6a**) termograma DSC (Figura 9a) prezintă un pic endoterm la 81.9⁰C care corespunde punctului de topire, iar la aproximativ 120⁰C începe să se descompună având un vârf al descompunerii la 198⁰C. Din curba TG (Figura 9b) se observă că pierderea de masă începe pe la 110⁰C și se termină la 180⁰C.

N-sec-butil-*o*-nitrofenilcarbamatul (**6e**) topește la temperatura cea mai scăzută (59.8⁰C), dar din termograma DSC (Figura 10a) rezultă că descompunerea începe abia pe la 150⁰C având minimul la 214⁰C (valoarea la care fierbe *o*-nitrofenolul) deși punctul de fierbere al izocianatului este la 101-102⁰C. Din curba TG (Figura 10b) rezultă ca pierderea de masă se face tot într-o singură etapă, dar începe la aprox. 100⁰C și se sfârșește la 200⁰C.

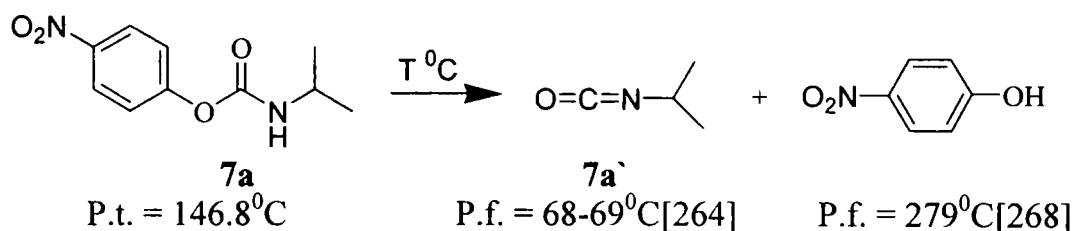
În cazul *N*-ciclohexil-*o*-nitrofenilcarbamatului (**6g**) din termograma DSC (Figura 11a) se observă două picuri endoterme, unul corespunzător punctului de topire (la 144.7⁰C), iar celălalt la 218⁰C care este mai larg și care aparține descompunerii. Conform termogramei se pare că descompunerea ar începe pe la 155-160⁰C. Din curba TG (Figura 11b) reiese că pierderea de masă are loc undeva sub temperatura de 140⁰C și se finalizează în jurul temperaturii de 200⁰C.

N-benzil-*o*-nitrofenilcarbamatul, (**6h**) are punctul de topire cam la aceeași temperatură (83.6⁰C) la care fierbe izocianatul (84-87⁰C) care se obține în urma descompunerii. Totuși din termograma DSC (Figura 12a) rezultă că doar pe la 120⁰C începe descompunerea, iar picul larg a cărui minim apare la 207⁰C prezintă un umăr la 159⁰C. În această termogramă DSC se observă cel mai bine cum descompunerea începe cu eliminarea izocianatului, urmată apoi și de eliminarea nitrofenolului.

Din curba TG (Figura 12b) se observă că pierderea de masă începe la 110⁰C și se termină pe la 200⁰C.

Din cele prezentate se poate concluziona că acești carbamați sunt stabili la temperaturi inferioare punctului de topire și că atunci când ajung la temperatura de descompunere în izocianat și *o*-nitrofenol, aceștia pleacă aproximativ concomitent din sistem indiferent de diferența între punctele de fierbere.

S-a supus descompunerii termice și un carbamat de *p*-nitrofenil și anume *N*-izo-propil-*p*-nitrofenilcarbamatul (**7a**) (Schema 5)



Schema 5

Acest carbamat dă în urma descompunerii produși (izocianat și *p*-nitrofenol) cu diferență mare între punctele de fierbere. Se spera ca din acest motiv să apară în curba TG un palier care să demonstreze că pierderea de masă se realizează în trepte.

Din Figurile 13a și 13b rezultă că acest carbamat după ce topește se și descompune iar pierderea de masă are loc în intervalul 120-190⁰C și că în acest interval pleacă ambii produși așa cum rezultă din derivata curbei pierderii de masă chiar dacă *p*-nitrofenolul are punctul de fierbere mai ridicat.

În toate cazurile prezentate se observă o oarecare neconcordanță între termograma DSC și curba TG, care probabil se datorează faptului că analiza DSC s-a făcut în atmosferă de azot pe când analiza TG s-a făcut în prezența oxigenului din aer ceea ce face ca temperaturile de descompunere să fie mai scăzute în al doilea caz față de primul.

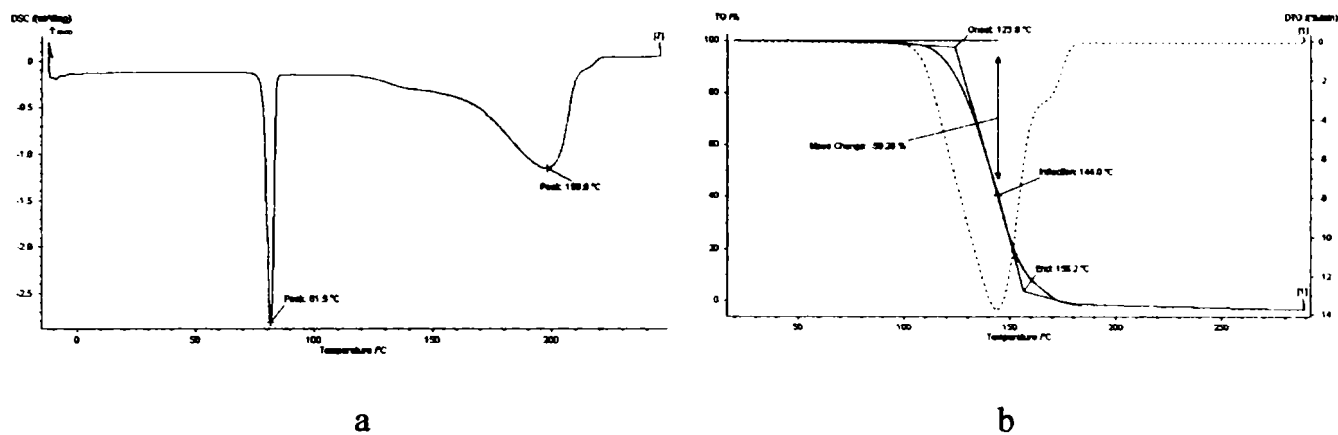


Figura 9 Termograma DSC (a) și TG (b) pentru *N-izo-propil-o-nitrofenilcarbamate* obținute la o viteză de încălzire constantă (5⁰C/mim)

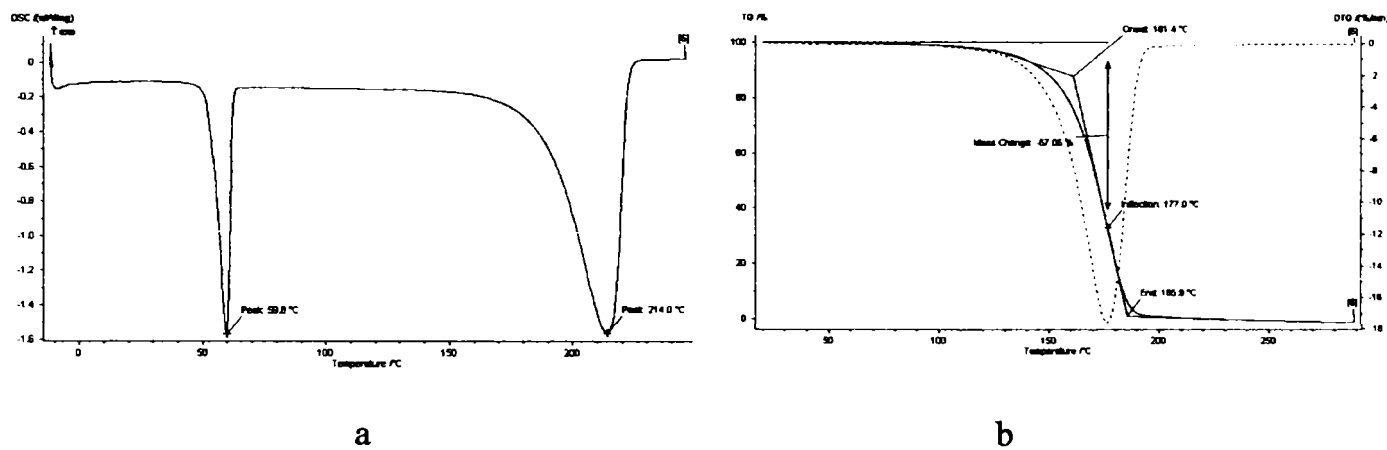


Figura 10. Termograma DSC (a) și TG (b) pentru *N-sec-butil-o-nitrofenilcarbamate* obținute la o viteză de încălzire constantă (5⁰C/mim)

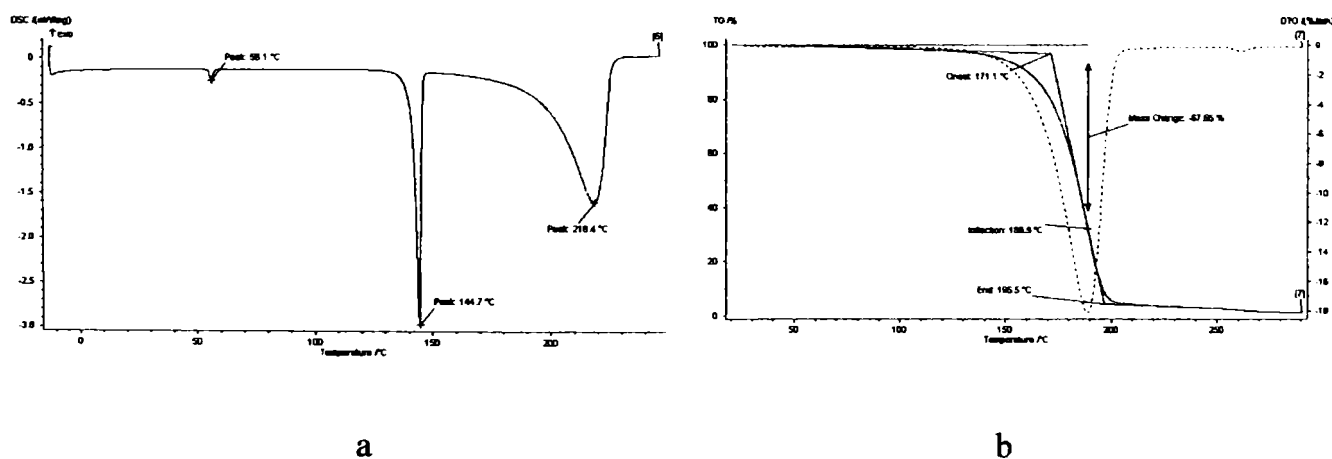


Figura 11. Termograma DSC (a) și TG (b) pentru *N-ciclohexil-o-nitrofenilcarbamate* obținute la o viteză de încălzire constantă (5⁰C/mim)

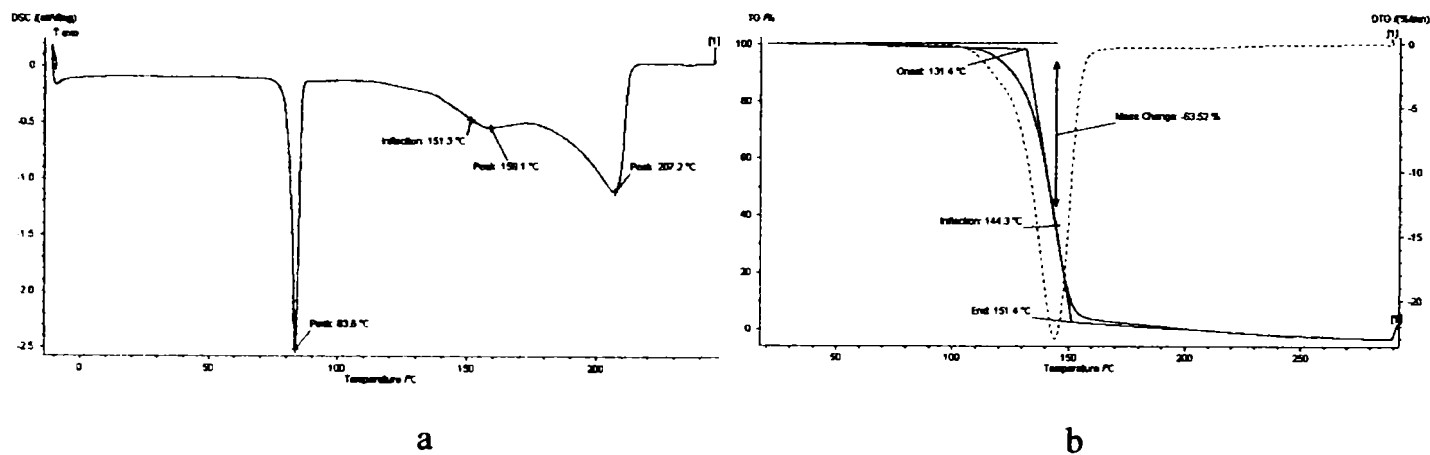


Figura 12. Termograma DSC (a) și TG (b) pentru *N*-benzil-*o*-nitrofenilcarbamate obținute la o viteză de încălzire constantă (5^oC/mim)

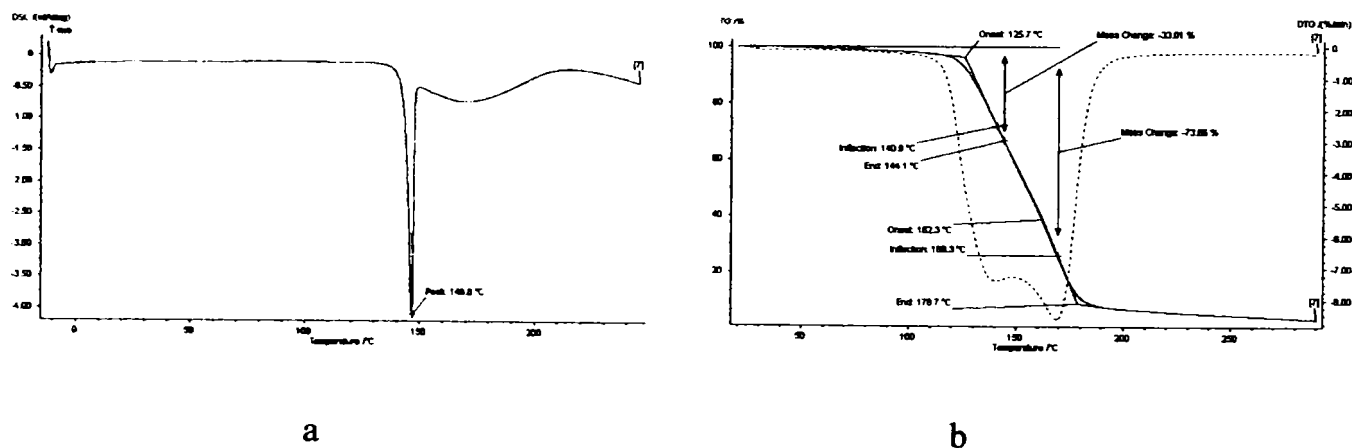


Figura 13. Termograma DSC (a) și TG (b) pentru *N*-izo-propil-*p*-nitrofenilcarbamate obținute la o viteză de încălzire constantă (5^oC/mim)

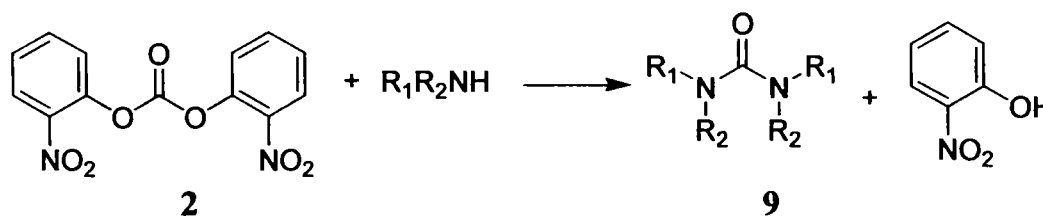
2.6.6. OBȚINEREA DE N,N'-DIALCHILUREE

După succesul cu obținerea *o*-nitrofenilcarbamaților alifatici și a *N,N*-difenilureei am extins cercetările și la obținerea de uree alifatică (Schema 6). Reacțiile s-au desfășurat, inițial²⁶³, în clorură de metilen la temperatura camerei utilizând un raport molar al reactanților de carbonat : amină = 1 : 3. *Bis(o*-nitrofenil)carbonatul (**2**) a reacționat cu aminele primare la temperatura camerei, reacțiile finalizându-se în 4-5h de la amestecarea reactanților, iar produșii au fost izolați din mediul de reacție cu randamente satisfăcătoare (Tabelul 12) prin separare pe coloană. *N,N*-diclohexilureea s-a izolat din masa de reacție prin precipitare cu un randament de 78%.

S-au reluat sintezele în toluen, la reflux folosind 2,1 eq amină. Reacțiile s-au finalizat într-o oră, iar produșii s-au izolat din mediul de reacție, prin precipitare, cu randamente foarte mari (Tabelul 12).

Metoda în toluen prezintă pe de o parte avantajul că a făcut posibil lucrul în condiții mai energice reducându-se, astfel, timpul necesar finalizării reacției la 1h, iar pe de altă parte, ureele obținute au precipitat din mediul de reacție eliminându-se astfel, procedeul de purificare a produșilor prin separare pe coloană, care necesită consum de eluenți și de timp.

În cazul reacțiilor cu aminele secundare, nu s-a reușit obținerea de tetralchiluree nici dacă s-a mărit excesul de amină și temperatura de reacție.



Schema 6

Tabelul 12. Obținerea de N,N'-dialchiluree 9

R ₁ (R ₂)	Eq	Timp în CH ₂ Cl ₂ la t.c.	Ureea 9	η[%]	Eq	Timp în TL la reflux	η [%]
iPr(H)	3	4h	9a	87	2.1	1h	92
C ₆ H ₁₁ (H)	3	4h	9b	78	2.1	1h	95
C ₆ H ₅ CH ₂ (H)	3	5h	9c	70	2.1	1h	95
C ₆ H ₁₁ (C ₆ H ₁₁)	3	7zile	9d	-	9	20h*	-
C ₆ H ₅ CH ₂ (C ₆ H ₅ CH ₂)	3	12 zile	9e	-	6	40h*	-

*Reacția s-a desfășurat în acetonitril la reflux

2.6.7. CONCLUZII

o-Nitrofenilcarbamații pot fi ușor obținuți în condiții blânde (în maxim 10 min la temperatura camerei) și cu randamente mari prin tratarea *bis(o*-nitrofenil)carbonatului cu diverse amine alifatică primare în clorură de metilen.

S-a observat că *N*-alchil-*o*-nitrofenilcarbamații prezintă în spectrul de IR în domeniul vibrațiilor de valență a grupelor carbonilice două benzi intense în comparație cu *N*-alchil-*p*-nitrofenilcarbamații care prezintă doar o singură bandă de absorbție specifică grupei carbonil.

S-a făcut un studiu în IR al evoluției benzilor de absorbție a legăturilor NH și C=O, la trecerea unor carbamați din soluție în stare solidă în urma evaporării solventului. S-a observat că în soluție, în solvenți cu polaritate scăzută (clorură de metilen sau benzen), carbamații

studiați prezintă toți o singură bandă de vibrație de valență a grupei carbonil, iar pe măsură ce se evaporă solventul, la carbamații de *o*-nitrofenil apare o a doua bandă la un număr de undă mai scăzut pe când la carbamatul de *p*-nitrofenil nu se observă decât o deplasare a benzii existente la valori mai mici ale numărului de undă.

Pentru 4 carbamați au fost determinate și structurile în stare cristalină pe monocristal prin difracție de raze X observându-se ca în cazurile carbamaților N-monoalchilați existența grupei NH a dus la formarea unor lanțuri care leagă moleculele prin legături de hidrogen de tip peptidic.

N-fenil-*o*-nitrofenilcarbamatul nu s-a reușit isola deoarece se descompune în izocianatul corespunzător chiar în condiții blânde. În schimb, *N,N*-difenilurea s-a obținut rapid și cu randament mare în prezența catalitică a DMAP la temperatura camerei.

Prin analiza stabilității termice a unor carbamați s-a urmărit determinarea temperaturii la care are loc descompunerea lor în izocianați. Din studiile prin DSC și TG a rezultat că nitrofenilcarbamații alifatici proveniți de la amine primare și secundare sunt stabili până la punctul de topire, dar că odată cu începerea descompunerii, eliminarea produșilor (izocianat, nitrofenol) se face într-o singură etapă chiar dacă diferența între punctele lor de fierbere ajunge la 200⁰C (vezi cazul *N*-izo-propil-*p*-nitrofenilcarbamatului).

S-au obținut fie în condiții blânde (în clorură de metilen la temperatura camerei) într-un timp mai lung, fie în condiții mai energice (în toluen la reflux), dar într-un timp mult mai scurt din *bis(o*-nitrofenil)carbonat și diverse amine alifactice, uree disubstituie simetric. Utilizarea toluenului ca solvent prezintă avantajul față de clorura de metilen, că se poate reduce timpul de reacție prin ridicarea temperaturii și mai ales prin faptul că ureele care s-au obținut fiind insolubile, au precipitat din mediul de reacție eliminându-se astfel procedeul de izolare a produșilor prin separare pe coloană. Pentru tetralchilureele nu s-au găsit încă condițiile de reacție favorabile obținerii lor.

Rezultatele obținute demonstrează că *bis(o*-nitrofenil)carbonatul este mai eficient în reacții cu nucleofili cu azot decât reactivul comercial *bis(p*-nitrofenil)carbonatul sugerându-se posibilitatea introducerii unei metode noi de obținere a unor carbamați sau uree.

2.7 STUDIUL DESCOMPUNERII DIFOGENULUI ȘI TRIFOGENULUI ÎN FOSGEN

2.7.1. INTRODUCERE

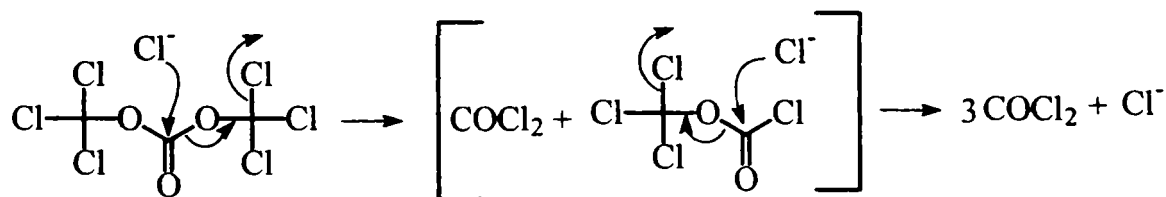
În ciuda toxicității sale fosgenul rămâne un reactiv foarte important în sinteza organică. Vasta aplicabilitate i-a conferit titlul de "mină de aur pentru laborator și industrie". Totuși, toxicitatea lui nu poate fi neglijată, utilizarea lui de-a lungul vremii a cauzat accidente mortale⁴³.

Omologii superiori ai fosgenului, difosgenul (cloroformiatul de triclorometil) (II) și trifosgenul (bis(triclorometil) carbonatul) (III), înlocuiesc cu succes fosgenul având reactivitate apropiată și fiind mai ușor de manipulat datorită stării de agregare diferite de a acestuia.

În capitolele anterioare s-a prezentat utilizarea trifosgenului (bis(triclorometil)carbonatului) în sinteze de derivați ai acidului carbonic simetrici, în special de carbonați organici reactivi.

Chiar dacă este cunoscut în prezent ca un reactiv comercial, relativ ușor accesibil, trifosgenul are o selectivitate scăzută fiind dificil de utilizat la obținerea de derivați ai acidului carbonic nesimetrici. S-au făcut câteva încercări de a sintetiza carbonați nesimetrici, dar s-au obținut alături de aceștia și carbonați simetrici datorită generării de fosgen *in situ*⁵³.

Recent^{44,77,231} s-a găsit o nouă modalitate de a folosi trifosgenul bazată pe proprietatea acestuia de a "depolimeriza" foarte rapid și cantitativ în fosgen, la o ușoară încălzire, în prezența catalizatorului de tip cloruri de săruri cuaternare de amoniu. Această reacție are loc prin atacul nucleofil al anionului de Cl⁻ asupra carbonului carbonilic al trifosgenului urmată de eliminarea grupei triclorometoxi. Se obține intermediar o moleculă de difosgen și una de fosgen alături de anionul de Cl⁻, care atacă mai departe, în mod similar, difosgenul rezultând în final trei molecule de fosgen (Schema 1).



Schema 1

La baza reacției stă puterea nucleofilă a anionului de Cl⁻ din catalizator, care depinde de natura cationului. Creșterea nucleofilicității ionului de Cl⁻ se realizează atât prin creșterea volumului cationului cât și prin dispersarea sarcinii pozitive în cation⁴⁴. Metoda prezintă marele avantaj că se evită utilizarea directă a fosgenului gazos sau a soluțiilor acestuia în benzen sau toluen, alături de faptul că dintr-un mol de trifosgen se generează trei moli de fosgen.

În studiile noastre de sinteză a bis(mononitrofenil)carbonaților (vezi Capitolul 2.2) s-a observat că în cazul utilizării unor rapoarte molare trifosgen : nitrofenol : trietilamină cuprinse între 1:1:1 - 1:4:4, deci în exces de trifosgen, are loc, după consumarea nucleofilului, descompunerea trifosgenului. Descompunerea sau "depolimerizarea" a trifosgenului la fosgen a fost patentată recent de Eckert²³¹ și este folosită pentru generarea fosgenului *in situ*. Astfel, Eckert a fabricat un cartuș, care la ora actuală poate fi comercializat de la marile companii de chimicale, în care a introdus trifosgenul și un catalizator solid pe bază de sare de amoniu. Încălzirea cartușului, care poate fi conectat la o instalație, la temperaturi de peste 80°C duce la generarea fosgenului care poate fi barbotat în mediul de reacție.

Cotarcă și colaboratorii⁷⁷ a studiat de asemenea descompunerea trifosgenului în prezența anionului de clor. Reacția a fost urmărită într-un reactor React-IR-MP care înregistrează câteva spectre IR pe minut în prezența unor cantități catalitice de Aliquat 336.

S-a observat, astfel, (Figura 1.) că intermediar se obține difosgen care se descompune mai rapid la fosgen după mecanismul prezentat în Schema 2

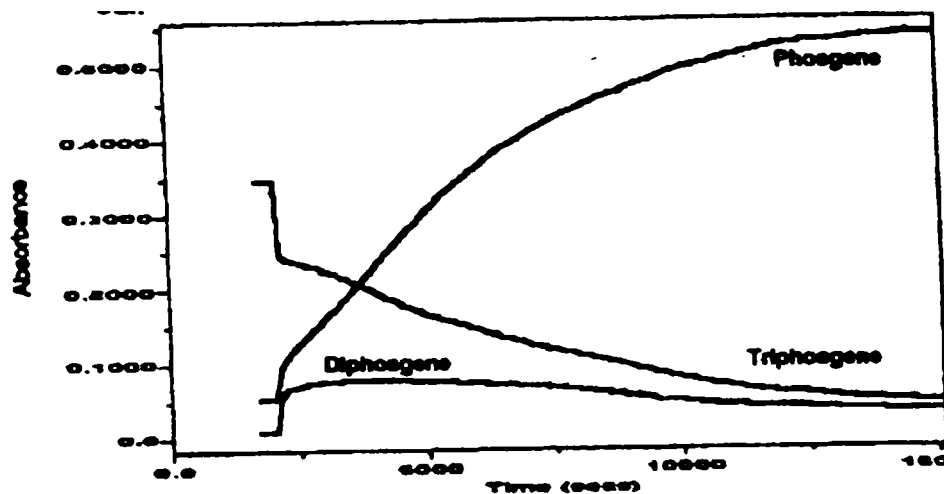
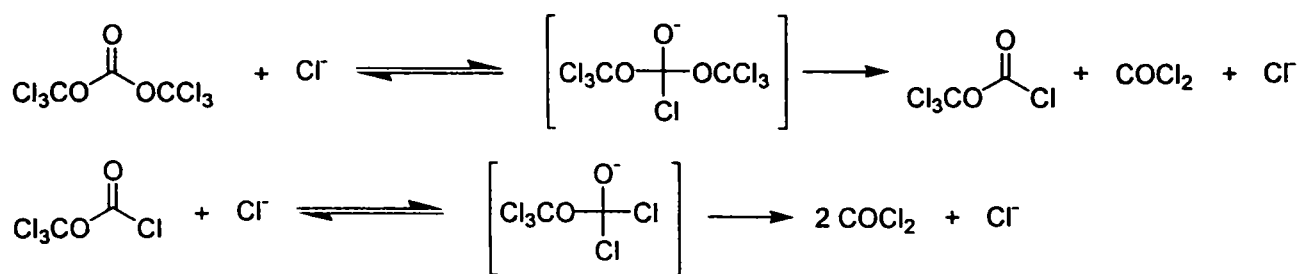


Figura 1. Descompunerea trifosgenului la fosgen în prezență de Aliquat 336 (3%) în hexan la temperatura camerei. Reacție monitorizată cu ajutorul unui React-IR



Schema 2

În studiile noastre s-a urmărit determinarea activității catalitice a unor halogenuri de tetraalchilamoniu și fosfoniu la descompunerea trifosgenului și difosgenului

2.7.2. STUDIUL DESCOMPUNERII TRIFOSGENULUI ȘI DIFOSGENULUI ÎN FOSGEN ÎN PREZENȚA CATALITICĂ A UNOR HALOGENURI DE TETRAALCHILAMONIU ȘI FOSFONIU

S-a studiat inițial descompunerea trifosgenului și a difosgenului în prezența a 4% (v/v) clorură de tetrabutilamoniu. Reacțiile s-au desfășurat în clorură de metilen la temperatura camerei și au fost urmărite prin spectroscopie de FT-IR în cuve termostatate cu geamuri de siliciu. S-au analizat spectrele obținute în diverse momente ale reacțiilor atât în domeniul vibrațiilor de valență a grupelor carbonil ($\nu_{\text{C=O}}$) cât și în domeniul 800-1200 cm^{-1} (Figurile 2 și 3).

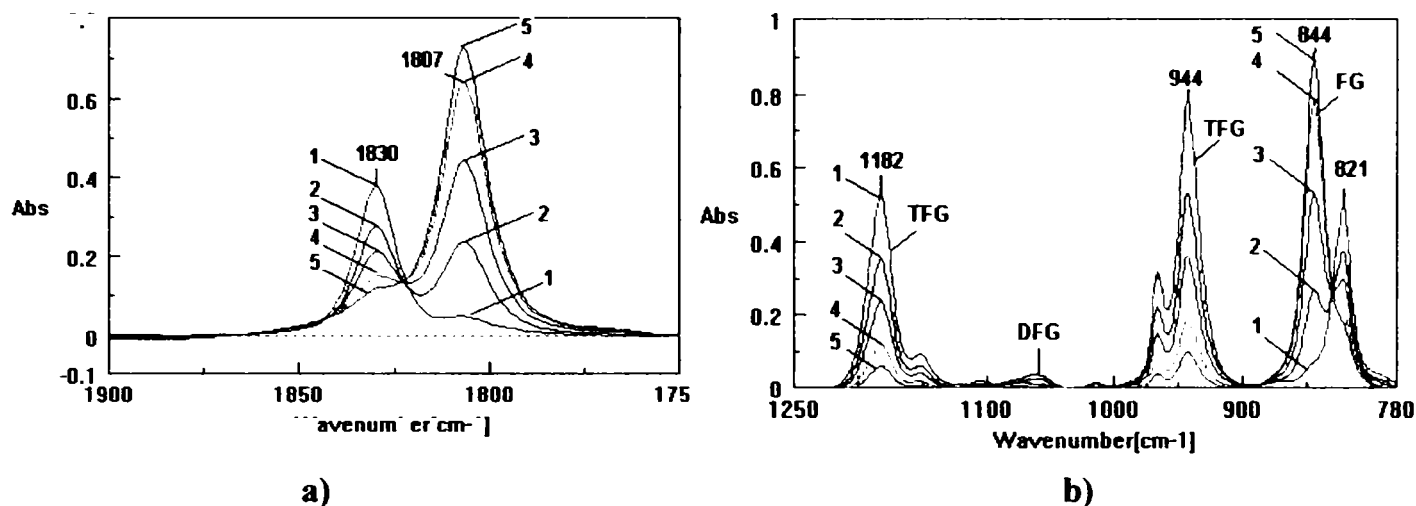


Figura 2. Depolimerizarea TPG în prezența $Bu_4N^+Cl^-$ (raport molar 1 : 0.04). Urmărirea reacției prin FT-IR ((a) 1900-1750 cm^{-1} ; (b) 1250-780 cm^{-1}). 1-După 45s de la adăugarea catalizatorului; 2-După 300s; 3-După 1300s; 4-După 3000s; 5 -După 5000s

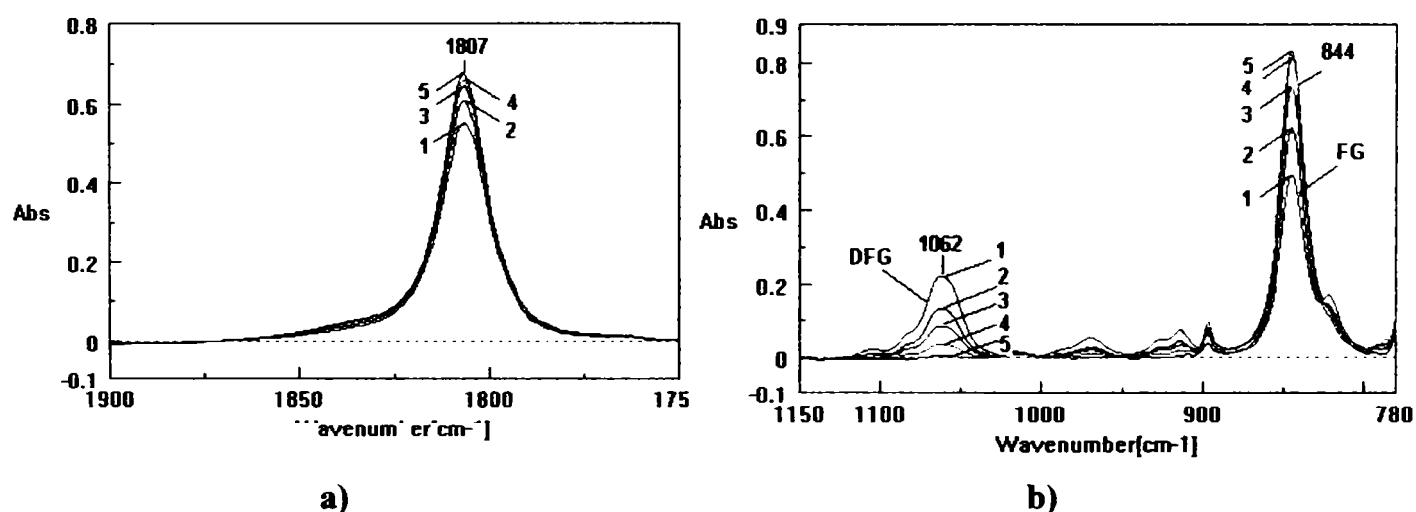


Figura 3. Depolimerizarea DPG în prezența $Bu_4N^+Cl^-$ (raport molar 1 : 0.04). Urmărirea reacției prin FT-IR ((a) 1900-1750 cm^{-1} ; (b) 1150-780 cm^{-1}). 1-După 45s de la adăugarea catalizatorului; 2-După 105s; 3-După 180s; 4-După 244s; 5 -După 300s

După cum se poate observa din Figura 2 a) și b) benzile caracteristice trifosgenului (1830 cm^{-1} în Figura 2a și respectiv $1182, 967, 944, 821\text{ cm}^{-1}$ în Figura 2b) scad în timpul descompunerii și apar benzi la 1807 cm^{-1} (în Figura 2a) și la 844 cm^{-1} (în Figura 2b) care cresc în timp.

La analiza descompunerii difosgenului s-a constatat că banda de la 1807 cm^{-1} unde acesta apare crește în timpul descompunerii (Figura 3a) ceea ce demonstrează că atât difosgenul cât și fosgenul au banda vibrației de valență a grupeii carbonilice la același număr de undă. Analizând descompunerea difosgenului în domeniul $1200-800\text{ cm}^{-1}$ (Figura 3b) se constată că benzile acestuia apar la $1062, \text{ și } 820\text{ cm}^{-1}$, iar fosgenul absoarbe la 844 cm^{-1} .

Din figurile prezentate rezultă că descompunerea trifosgenului are loc mai lent decât cea a difosgenului, acesta din urmă pe măsură ce se formează la descompunerea trifosgenului, se descompune la rândul său mult mai rapid astfel că prezența lui în sistem (Figura 2b) este aproape neobservabilă.

Pentru a arăta diferența între vitezele de descompunere a difosgenului și trifosgenului se reprezintă grafic (Figura 4) evoluția celor două reacții pentru același raport molar substrat : catalizator. Pentru trifosgen se urmărește evoluția benzii de absorbție de la 1182 cm^{-1} , iar pentru difosgen cea de la 1062 cm^{-1} . Dintre toate benzile de absorbție caracteristice fiecărui substrat aceste 2 benzi prezintă avantajul că nu se suprapun cu cele specifice altor compuși prezenți în mediu de reacție (DFG și FG în cazul TFG-lui și respectiv FG în cazul DFG).

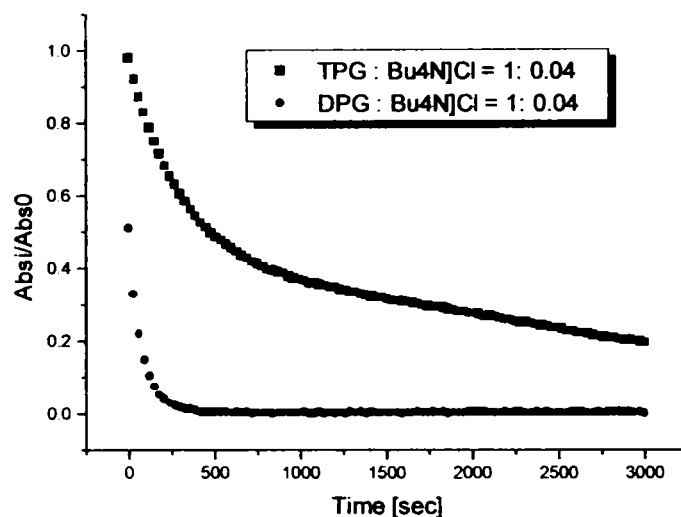


Figura 4. Depolimerizarea difosgenului (DPG) și trifosgenului (TPG) în prezența $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$.

După cum se poate vedea din Figura 3 difosgenul s-a descompus, practic, total în mai puțin de 5 min în prezența clorurii de tetrabutilamoniu, la temperatura camerei pe când trifosgenul se descompune mult mai lent în aceleași condiții.

Din alura curbei difosgenului s-ar părea că descompunerea acestuia decurge după o cinetică de ordin I. În cazul trifosgenului pentru determinarea ordinului de reacție trebuie să se țină cont de faptul că în sistem au loc două reacții consecutive: descompunerea trifosgenului în difosgen și descompunerea difosgenului obținut în fosgen.

S-a urmărit reacția de descompunere a difosgenului la diverse concentrații de substrat menținând constantă concentrația catalizatorului Figura 5a și 5b

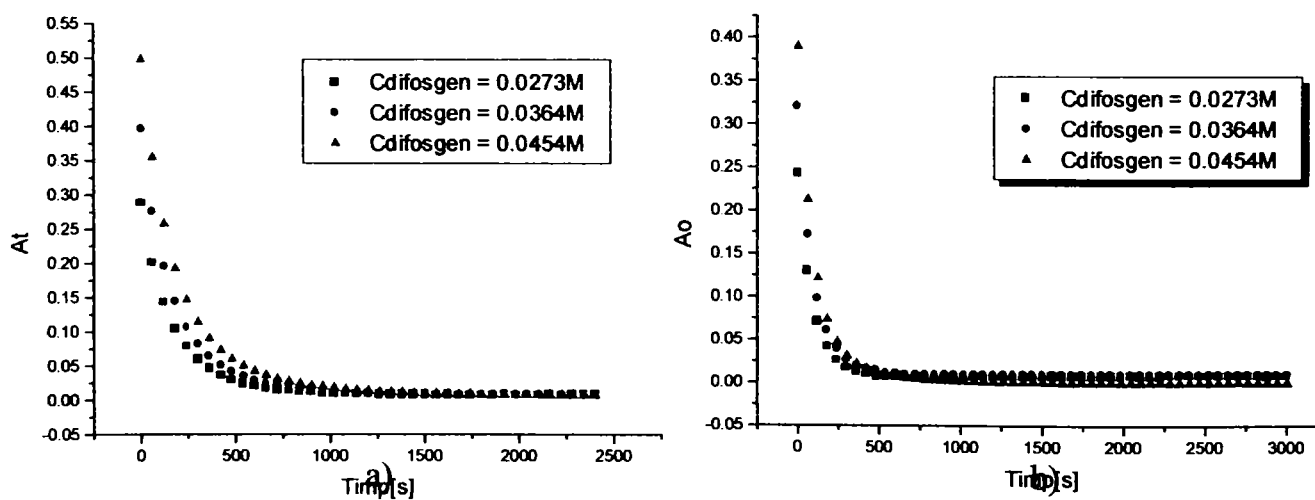


Figura 5. Evoluția descompunerii difosgenului la concentrația catalizatorului de a) 0.00071M și b) 0.00142M

De asemenea, s-au reprezentat grafic diferența între descompunerea difosgenului la cele două concentrații de catalizator (Figura 6)

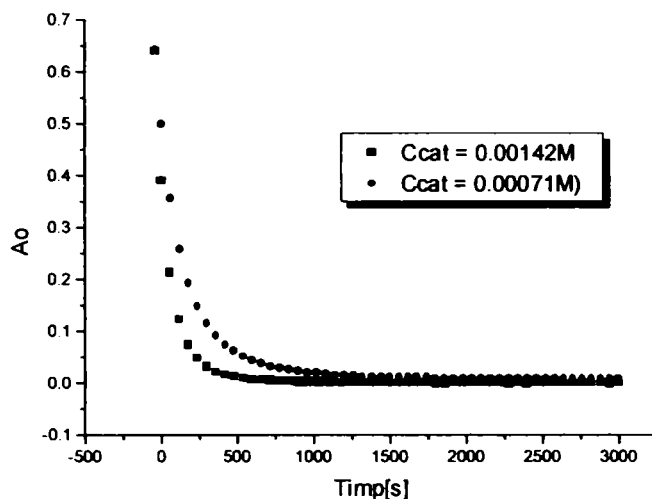


Figura 6. Evoluția descompunerii difosgenului la concentrația acestuia de 0.00454M și concentrații diferite de catalizator

Din graficele prezentate rezultă ca în condițiile în care se lucrează viteza de reacție depinde doar de concentrația catalizatorului.

Pentru a verifica dacă reacția este de ordinul I se aplică metoda Guggenheim reprezentându-se grafic $\ln(A_t - A_{t+\tau}) = F(t + \tau)$, unde τ = valoarea aleasă după tipul de înjumătățire (Figura 7), precum și ecuațiile specifice reacției de ordinul I în care se ia în considerare pe de o parte extincțiile (Figura 8a), iar pe de altă parte concentrațiile (Figura 8b). În figurile de mai jos este exemplificat determinarea constantei de viteză pentru cazul în care $C_{DFG} = 0.0273M$ și $C_{cat} = 0.00071M$

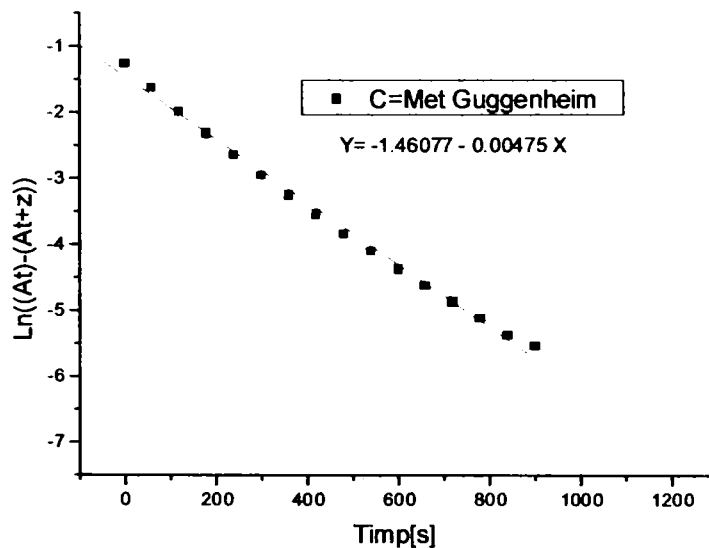


Figura 7. Aplicarea metodei Guggenheim

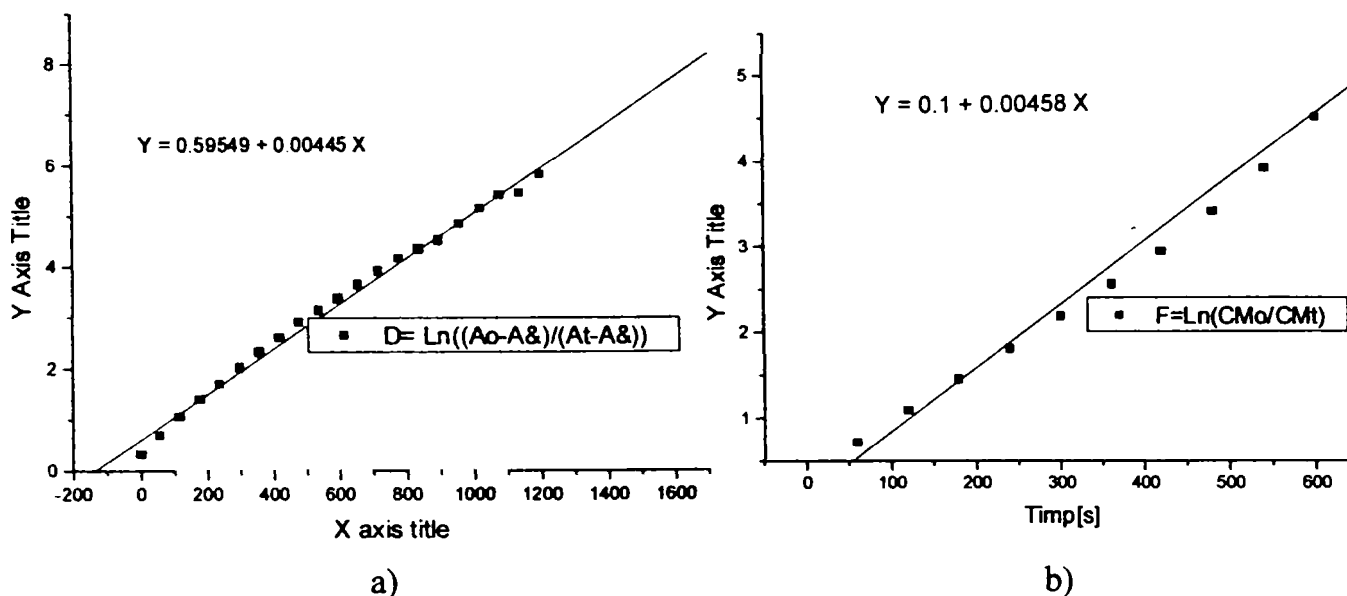


Figura 8. Aplicarea ecuației specifice cineticii de ordin I prin utilizarea extincțiilor și a concentrațiilor

Prin toate cele trei metode s-a demonstrat că descompunerea difosgenului are loc după o cinetică de ordin I constantele de viteză obținute fiind prezentate în Tabelul 1

Tabelul 1. Valorile constantelor de viteză determinate prin cele trei metode în cazul descompunerii difosgenului în prezență de $Bu_4N^+Cl^-$, la concentrații diferite de substrat și catalizator.

Nr. crt	CM_{DFG} moli/l	CM_{cat} moli/l	Raport molar	$k_{Guggenheim}$	$k_{exticții}$	$k_{concentrații}$
1.	0.04545	0.00071	0.01560	0.00392	0.00399	0.00405
2.	0.03636	0.00071	0.01952	0.00424	0.00425	0.00431
3.	0.02727	0.00071	0.02604	0.00475	0.00445	0.00458
4.	0.04545	0.00142	0.03122	0.00535	0.00533	0.00541
5.	0.03636	0.00142	0.03901	0.00888	0.00864	0.00861
6.	0.02727	0.00142	0.05207	0.01068	0.01026	0.01006

S-au determinat constantele de viteză ale reacțiilor pseudomonomeculare de descompunere a difosgenului în prezența a diverși catalizatori de tip de halogenuri de tetralchilamoniu sau fosfoniu, la temperatura de 26°C, urmărindu-se scăderea benzii difosgenului de la 1062 cm^{-1} . Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Constantele catalitice și observate la descompunerea difosgenului în prezență diversilor catalizatori de tip halogenuri de tetralchilamoniu sau fosfoniu.

Catalizator	CMx10 ⁻³	Nr. det.	k _{obs}	k _{cat}
Bu ₄ N ⁺]Cl ⁻	1.42±0.01	5	0.01320	7.823
	1.14±0.01	3	0.01105	
	0.71±0.01	3	0.00761	
Et ₄ N ⁺]Cl ⁻	1.42±0.01	2	0.00863	4.650
	1.14±0.01	2	0.00734	
	0.71±0.01	2	0.00533	
BzBu ₃ N ⁺]Cl ⁻	1.42±0.01	8	0.00970	5.363
	1.14±0.01	5	0.00837	
	0.71±0.01	9	0.00591	
BzPr ₃ N ⁺]Cl ⁻	1.42±0.01	2	0.00940	5.034
	1.14±0.01	1	0.00770	
	0.71±0.01	1	0.00568	
BzEt ₃ N ⁺]Cl ⁻	1.42±0.01	2	0.00832	4.687
	1.14±0.01	1	0.00677	
	0.71±0.01	1	0.00488	
Aliquat 336 (CH ₃ (C ₈ H ₁₇) ₃ N ⁺]Cl ⁻)	1.42±0.01	2	0.00581	2.483
	1.14±0.01	1	0.00512	
	0.71±0.01	1	0.00399	
BzMe ₂ C ₁₄ H ₂₉ N ⁺]Cl ⁻	1.42±0.01	2	0.00254	1.187
	1.14±0.01	2	0.0022	
	0.71±0.01	2	0.0017	
Bu ₄ P ⁺]Cl ⁻	1.42±0.01	2	0.00851	4.577
	1.14±0.01	2	0.00681	
	0.71±0.01	3	0.00517	
Bu ₄ N ⁺]Br ⁻	1.42±0.01	3	0.00298	1.624
	1.14±0.01	3	0.00264	
	0.71±0.01	3	0.00189	
Et ₄ N ⁺]Br ⁻	1.42±0.01	1	0.00217	1.082
	1.14±0.01	1	0.00196	
	0.71±0.01	1	0.00141	
BzBu ₃ N ⁺]Br ⁻	1.42±0.01	3	0.00235	1.272
	1.14±0.01	2	0.00202	
	0.71±0.01	2	0.00145	
Bu ₄ N ⁺]I ⁻	1.42±0.01	2	0.00794	3.628
	1.14±0.01	2	0.00666	
	0.71±0.01	3	0.00533	

Din datele prezentate în Tabelul 2 rezultă că din seria de cloruri de tetralchilamoniu folosite, clorura de tetrabutilamoniu este cea mai activă. Scăderea activității catalitice este determinată de scăderea volumului catalizatorului așa cum rezultă din Tabelul 2 în cazul $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ și $\text{Et}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ precum și în cazul celor trei cloruri de benziltrialchilamoniu. În acest ultim caz se observă că într-o serie omoloagă activitatea catalitică variază liniar, diferența între valorile obținute fiind, practic aceeași (0.33; 0.34)

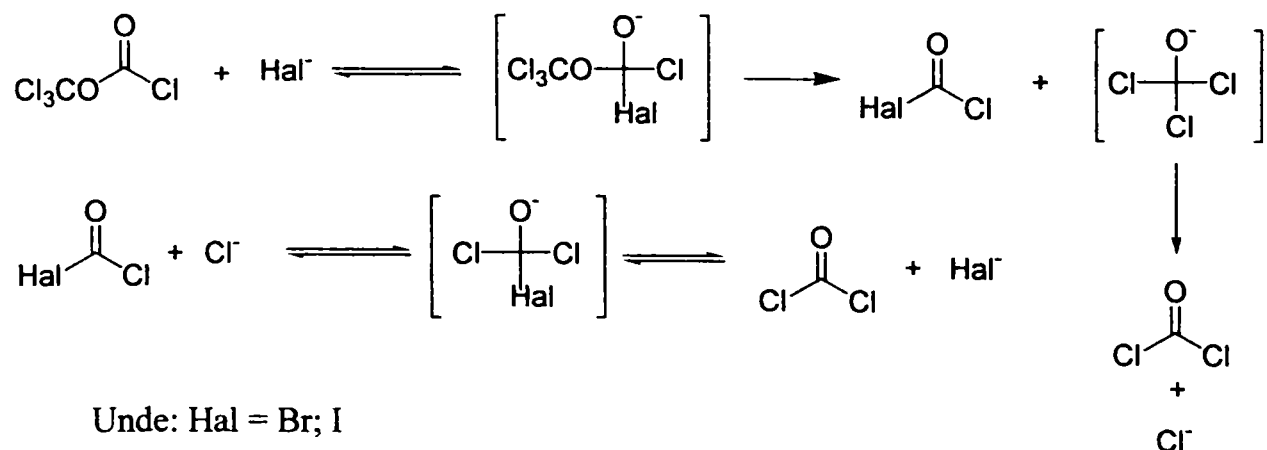
Activitatea catalizatorului mai este influențată și de simetria moleculei. Acest fapt poate fi remarcat cel mai bine la Aliquat 336 și $\text{BzMe}_2\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{N}^+\text{Cl}^-$ unde cationul catalizatorului are un volum mare, prin prezența unor substituenți cu 8 și respectiv 14 atomi de carbon, dar care, pe lângă acești substituenți mai are și cel puțin o grupă metil, care scade mult simetria moleculei.

Cum $\text{Bu}_4\text{P}^+\text{Cl}^-$ este mai puțin nucleofilă decât clorura de amoniu corespunzătoare demonstrează că sărurile de amoniu sunt mai active decât cele de fosfoniu.

În cazul utilizării bromurii și respectiv iodurii de tetraalchilamoniu se constată că au activități catalitice mai scăzute, dar că iodura este mai nucleofilă decât bromura corespunzătoare, ceea ce contrazice principiul HSAB (acizi tari, acizi slabi, baze tari, baze slabe) al lui Pearson²⁶⁹ în care se menționează că iodurile de tetraalchilamoniu nu au activitate catalitică.

Mecanismul descompunerii (Schema 3) în cazul acestor halogenuri decurge în prima etapă prin atacul bromurii sau iodurii asupra carbonului carbonilic al difosgenului, urmat de eliminarea unei molecule de clor-halogencarbonil și a anionului de triclorometoxid care fiind instabil se descompune într-o moleculă de fosgen și un anion de Cl^- .

Din acest moment există două propuneri în ce privește continuarea mecanismului descompunerii. Una, mai probabilă, se bazează pe faptul că anionul Cl^- este mai nucleofil în aceste condiții decât anionii de bromură sau iodură și va ataca molecula de clor-halogencarbonil, mai electrofilă decât difosgenul eliberând anionul de halogen cu formarea unei noi molecule de fosgen. În continuare Hal^- recuperat își poate exercita activitatea catalitică asupra celorlate molecule de difosgen.



Schema 3.

Cea de a doua propunere de mecanism constă în faptul că după obținerea anionului de Cl^- , acesta va acționa catalitic în continuare prin atacul nucleofil direct asupra moleculei de difosgen în mod similar cazurilor în care s-au folosit catalizatori pe bază de cloruri.

Dacă descompunerea ar decurge după acest mecanism ar trebui ca reacția să aibă loc cu aceeași viteză ca în cazul catalizatorilor cu clor cu deosebirea că ar avea o perioadă de inerție până când se generează anionul de Cl^- . În realitate după cum se poate observa din Figura 9,

nu există nici o perioadă de inerție, descompunerea difosgenului în prezența anionului de Br⁻ decurgând cu viteză constantă și mai lent decât în cazul anionului de Cl⁻

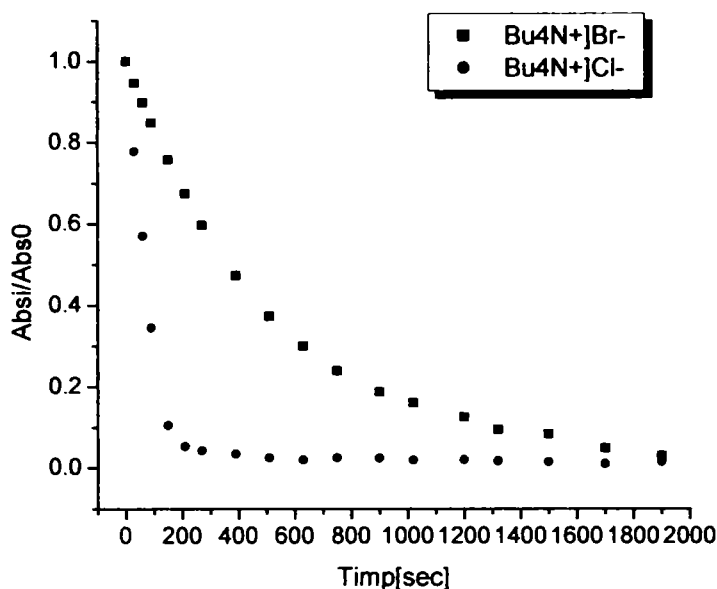


Figura 9. Depolimerizarea difosgenului (DPG) în prezența Bu₄N]⁺Cl⁻ și a Bu₄N]⁺Br⁻

2.7.3. CONCLUZII

A fost demonstrată prin studii în IR descompunerea trifosgenului și a difosgenului în prezența clorurii de tetrabutilamoniu observându-se diferența între vitezele de descompunere. Descompunerea difosgenului decurge pseudomonomolecular, dar în cazul trifosgenului, descompunerea fiind mai complexă nu s-a reușit determinarea ordinului de reacție.

S-a studiat descompunerea difosgenului în prezența catalitică a diferitelor halogenuri de tetralchilamoniu și fosfoniu. Activitatea acestor catalizatori depinde de puterea nucleofilă a anionului de halogenură, însă nucleofilicitatea anionului este, în solvenți cu polaritate scăzută, dependentă de natura cationului Q⁺. Pentru a crește nucleofilicitatea anionului este necesară creșterea atât a volumului cât și a simetriei cationului.

Utilizând bromuri și ioduri de tetraalchilamoniu descompunerea difosgenului decurge mai lent, constantele catalitice obținute demonstrând diferență între activitățile lor catalitice.

Clorura de tetraalchilfosfoniu are activitate catalitică mai scăzută decât clorura de amoniu corespunzătoare.

Aceste studii demonstrează pe de o parte modul în care tipul catalizatorului influențează descompunerea difosgenului, iar pe de altă parte deschide o nouă cale de a utiliza fosgenul în condiții mai puțin periculoase prin generarea acestuia în mediu de reacție.

PARTEA B

REAȚII DE TIP MANNICH ENANTIO- ȘI DIASTEREOSELECTIVE ALE N,N-DIALCHILHIDRAZONELOR CU SILILACETALI DE CETENĂ

INTRODUCERE

Reacțiile compușilor carbonilici enolizabili cu derivați iminici, cunoscute ca reacții de tip Mannich sau reacții aza-aldolice, prezintă importanța în sinteza organică la obținerea de β -aminocetone și β -aminoesteri, intermediari utilizați în sinteze de compuși cu azot cu importanță biologică sau analogi ai acestora, cum sunt β -aminoacizii sau β -lactamele.

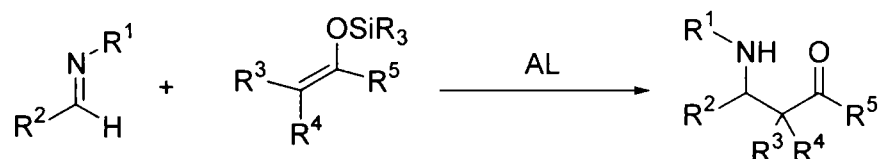
În reacția Mannich clasică un atom de carbon se leagă cu o grupă metilen activă sau cu o grupă metino prin intermediul formalhidei și a unei amine, dând naștere la compuși β -aminocarbonilici numiți și baze Mannich. Extinderea acestei reacții constă în utilizarea de alte aldehide sau chiar de imine²⁷⁰. Reacțiile de tip Mannich modificate realizate în ultimul timp au lărgit potențialul sintetic a acestei aditii nucleofile la aldimine.²⁷¹ Aceste procese sunt conceptual echivalente reacțiilor aldolice, dar față de acestea au fost mai puțin utilizate din diverse motive. În primul rând trebuie luată în considerare electrofilicitatea scăzută a grupei azometinice în comparație cu cea a grupei carbonilice, ceea ce face să fie redus numărul de nucleofili care se pot adăuna. În al doilea rând tendința mare de aza-enolizare a iminelor provenite de la aldehide ce conțin un atom de hidrogen în poziția α față de gruparea carbonilică precum și instabilitatea chimică și termică asociată acestei tautomerizării, limitează considerabil utilizarea de imine alifatică în sinteză datorită incompatibilității cu numeroasele condiții de reacție. Trebuie menționat, de asemenea, ca majoritatea iminelor derivate de la formaldehidă sunt stabile doar la temperatură scăzută, motiv pentru care generarea acestora se face *in situ* sau se utilizează reactivi sintetici echivalenți ai lor.

În ciuda inconvenientelor menționate, importanța reacției Mannich a stimulat găsirea de soluții, cel puțin parțiale, a acestor probleme. Până în prezent există două aproximări fundamentale cu relevanță sintetică. O strategie constă în utilizarea de forme activate de azometine utilizând substituenți adecvați la atomul de azot, iar cealaltă constă în utilizarea ca nucleofili trialchilsililenoletarii sau O-trialchilsililacetali de cetena ca forme performante neutre de enolați ce diminuează problema enolizării

1. DATE DE LITERATURĂ

1.1. ADIȚII LA IMINE DE SILILACETALI DE CETENĂ

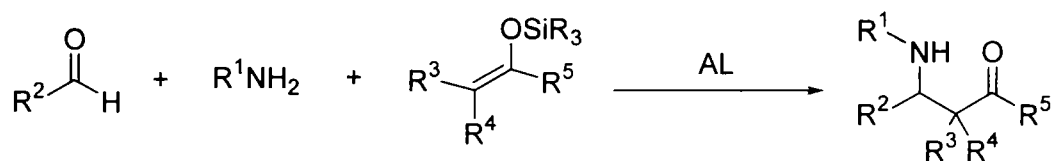
Primele experimente descrise în bibliografia adițiilor Mannich a silienoleterilor la imine în prezență de cantități catalitice de TiCl_4 au apărut în 1977²⁷². De atunci s-a largit metodologia utilizând diverși catalizatori de tip acizi Lewis²⁷³ (Schema 1). Astfel compuși β -aminocarbonilici de natură diferită s-au preparat în forma racemică utilizând această aproximare a reacției iminelor cu sililacetali de cetenă sau silienoleteri catalizate de tris(pentafluorofenil)boran²⁷⁴, tetrafluoroborat de zinc²⁷⁵, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ²⁷⁶, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ²⁷⁷, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ²⁷⁸, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ²⁷⁹, R_3SiOTf ²⁸⁰ și MgBr_2 ^{280b,281} printre alții.



Unde: AL: $(\text{F}_5\text{C}_6)\text{B}$, $(\text{F}_4\text{B})_2\text{Zn}$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, R_3SiOTf , MgBr_2

Schema 1.

De asemenea s-au realizat reacții cu trei reactanți, o aldehydă, o amină și silienoleterul sau sililacetatul de cetenă utilizând catalizatori ca $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ și $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ²⁸², $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ²⁸³ și InCl_3 ^{283b,284} (Schema 2)



Unde: AL: $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, InCl_3

Schema 2

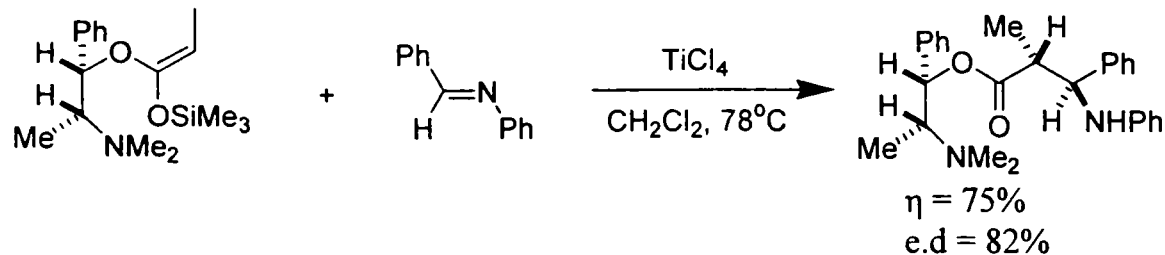
În ceea ce privește varianta asimetrică a acestei reacții există descrise în literatură metode în care diastereoselectivitatea este dată de un catalizator chiral sau de substraturi chirale. Kobayashi a realizat o reacție enantioselectivă între aldimine și sililacetat de cetenă utilizând diverși catalizatori chirali de Zr ²⁸⁵. De asemenea, se cunosc reacții Mannich enantioselective catalizate de complecși chirali de paladiu²⁸⁶ și cupru²⁸⁷.

Pe de altă parte, pentru reacțiile diastereoselective controlate de substrat, există exemple în care se folosește fie un compus carbonilic cu centru chiral fie o imină chirală.

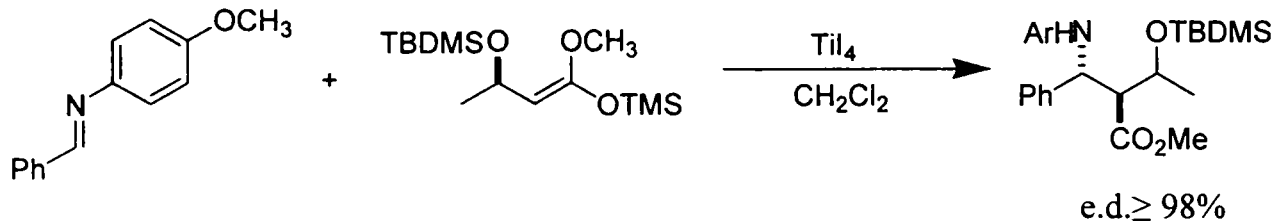
1.2. ADIȚII LA IMINE DE SILILACETALI DE CETENĂ CHIRALI

Gennari și Shimizu au realizat reacții cu sililacetali de cetenă chirali la derivați de benzilidenanilină în prezența de TiCl_4 și TiI_4 (Schema 3)²⁸⁸

Gennari et al.



Shimizu et al.

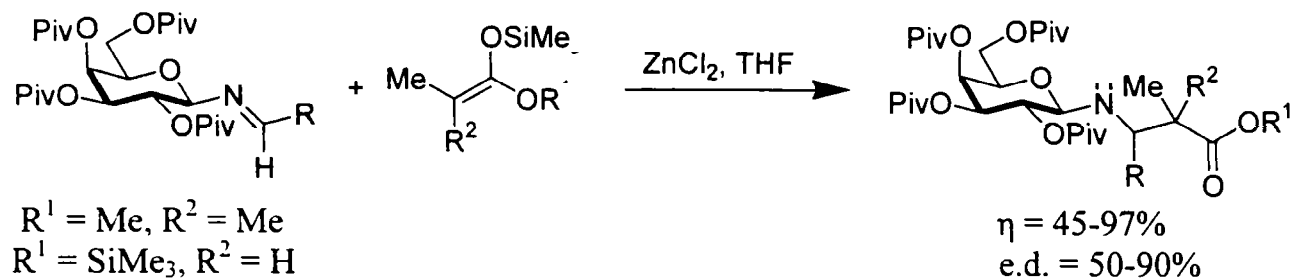


Schema 3

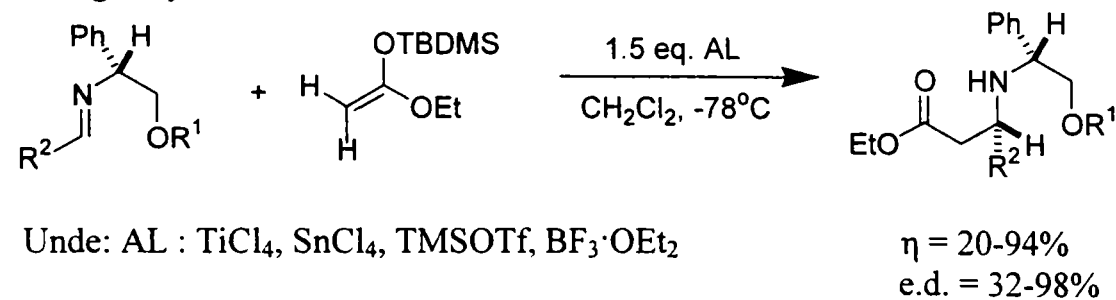
1.3. ADIȚII LA IMINE CHIRALE DE SILILACETALI DE CETENĂ

Când în reacțiile stereoselective s-au utilizat imine chirale, acestea erau derivate de la tetra-O-pivaloil- β -D-galactopiranosilamina (Schema 4(A))²⁸⁹, de la (R)-fenilglicinol (Schema 4(B))²⁹⁰, de la dicetopiperazine chirale (Schema 4(C))²⁹¹ de la esterul metilic al (S)-valinei (Schema 4(D))²⁹², de la N-sulfinilimine ((Schema 4(E))²⁹³, de la N-[(S)-metilbenzil]benzaldimina (Schema 4(F))^{294,295}, și de la o α -aminoimină chirală (Schema 4(G))²⁹⁶.

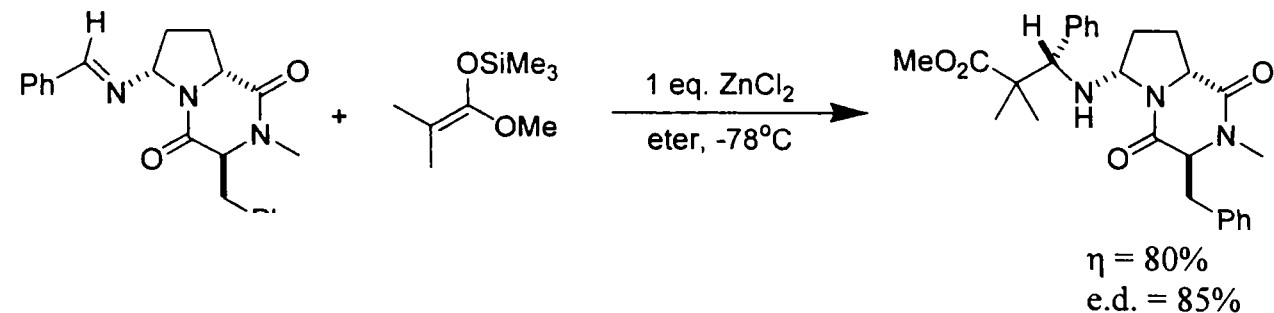
A: Kunz et al.²⁸⁹



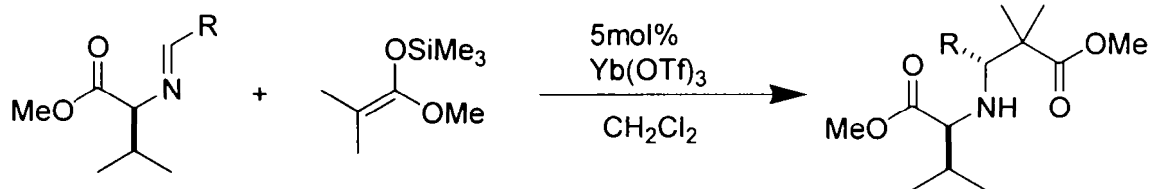
B: Higashiyama et al.²⁹⁰



C: Guenoun et al.²⁹¹

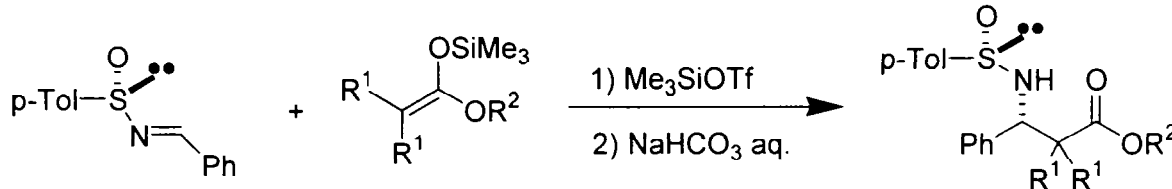


Cozzi et al.²⁹²



$\eta = 62-85\%$
e.d. = 30-94%

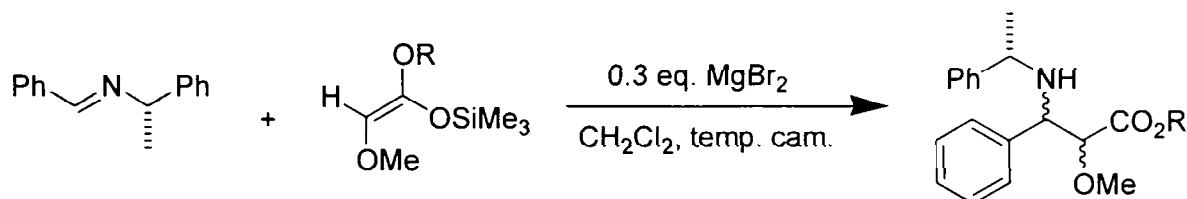
Kwecki²⁹³



$R^1 = H, R^2 = Ph$
 $R^1 = Me, R^2 = Me$

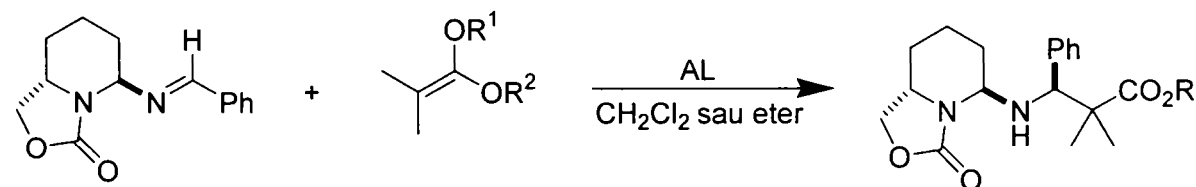
$\eta = 75\%$
e.d. $\geq 91\%$

Ha et al.²⁹⁴



$R = Me, \eta = 59\%, e.d. = 84\%$
sin : anti = 78 : 22
 $R = t-Bu, \eta = 61\%, e.d. = 88\%$
sin : anti = 81 : 19

Matsumura et al.²⁹⁶



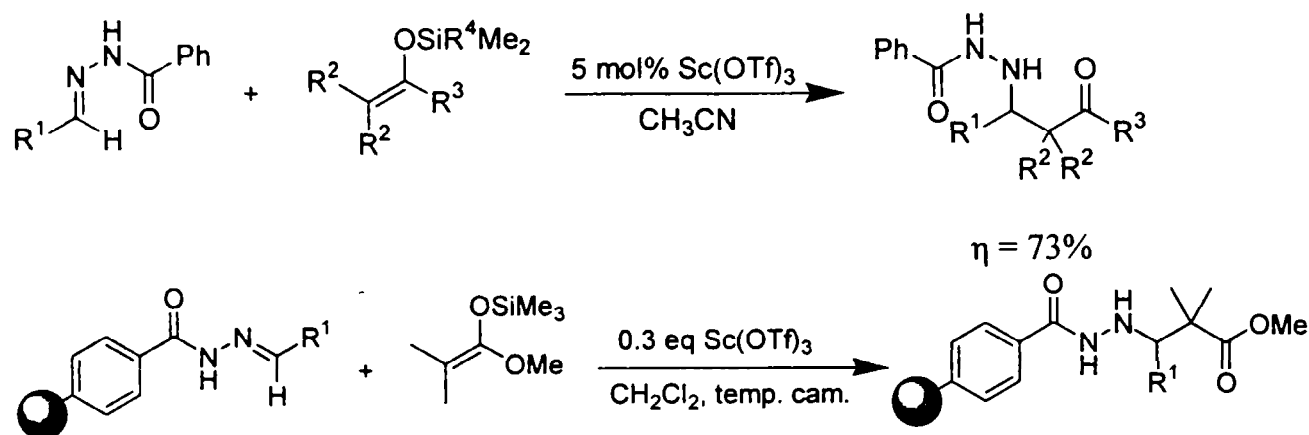
Unde: $R^1 = Me_3Si, ^tBuMe_2Si$
 $R^2 = Me, ^tBu$
AL = $ZnCl_2, TiCl_4, BF_3 \cdot OEt_2$

$\eta = 23-93\%$
e.d. = 72- 88%

Schema 4

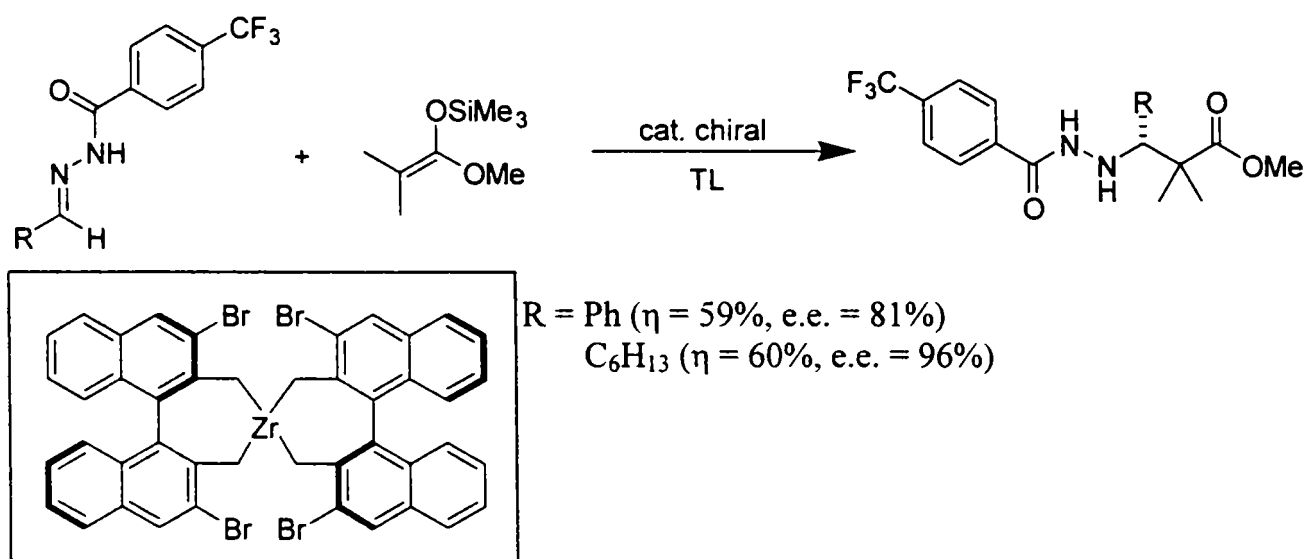
1.4. ADIȚII LA N,N-DIALCHILHIDRAZONE DE SILILACETALI DE CETENĂ ÎN PREZENȚĂ DE CATALIZATORI CHIRALI

În ceea ce privește utilizarea hidrazonelor, considerate ca fiind imine N-substituite, în aceste tipuri de reacții, nu există prea multe informații. Kobayashi și col. au realizat reacții între *N*-benzoilhidrazone și sililacetali de cetenă în prezență de cantități catalitice de $Sc(OTf)_3$ obținând β -*N'*-benzoilhidrazinoesteri cu randamente bune²⁹⁷. Acizii Lewis uzuali ca $TiCl_4$, $SnCl_4$ și $BF_3 \cdot OEt_2$ nu au dat rezultate satisfăcătoare în aceste reacții. β -*N'*-Benzoilhidrazinele obținute au fost apoi transformate în pirazolone, β -lactame și în β -aminoesteri prin ruperea legăturii N-N. Această reacție a fost apoi reluată în fază solidă în prezența, de asemenea, a triflatului de scandium²⁹⁸ (Schema 5)



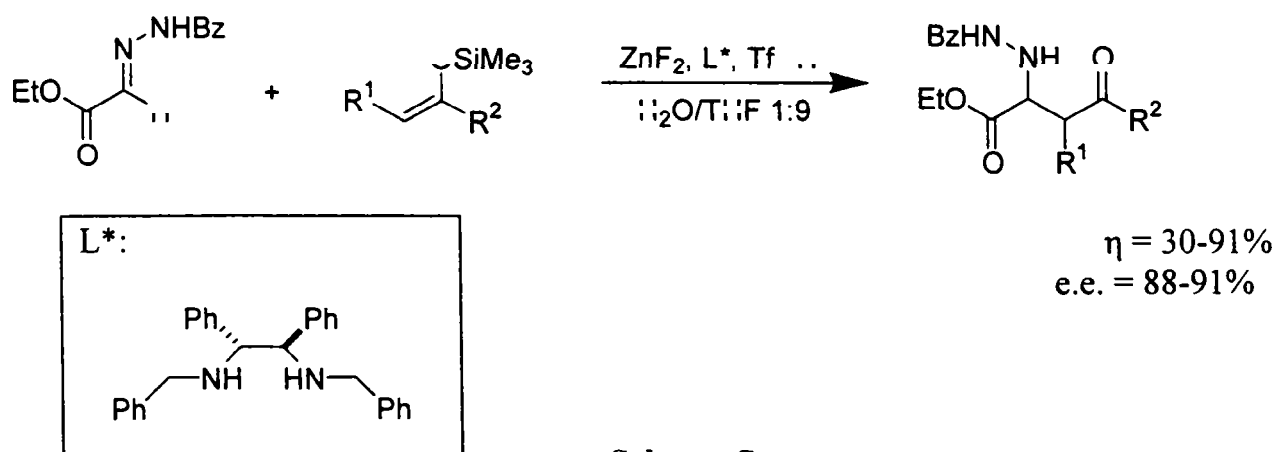
Schema 5

Realizând reacția dintre *N*-acilhidrazone și sililacetali de cetenă în prezența unui catalizator chiral de Zr, Kobayashi a obținut produșii doriți cu enantioselectivitate bună²⁹⁹ (Schema 6).



Schema 6.

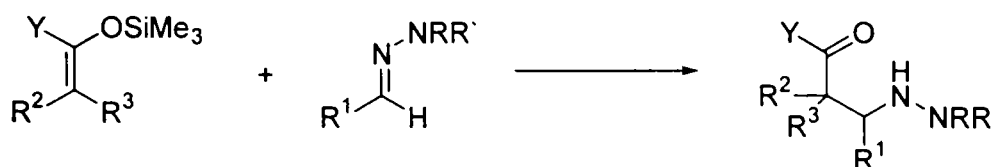
Același autor a realizat, recent, reacția enantioselectivă de tip Mannich între *N*-acilhidrazone și sililacetali de cetenă, în prezența fluorurii de zinc și a unor diamine chirale cu rol de liganzi, demonstrând totodată necesitatea prezenței TfOH și a apei în mediul de reacție pentru ca reacția să decurgă cu randamente bune (Schema 7)³⁰⁰



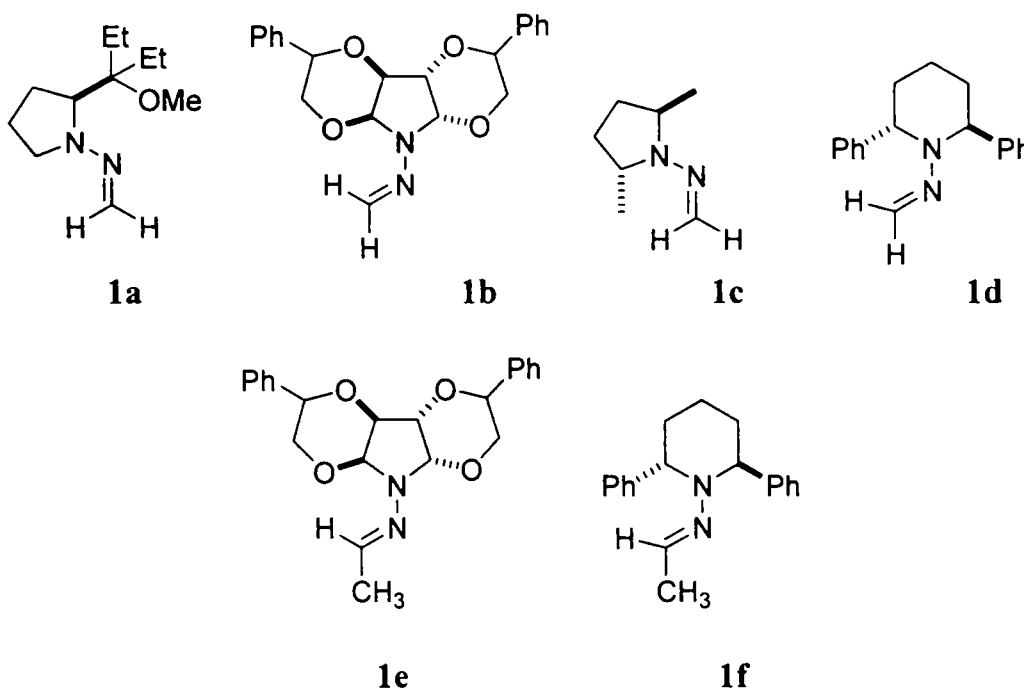
Schema 7

1.5. ADIȚII LA N,N-DIALCHILHIDRAZONE CHIRALE DE DE SILILACETALI DE CETENĂ

În prima etapă a cercetărilor s-au analizat reactivitatea electrofilă relativă a unor *N,N*-dialchilhidrazone chirale de natură diferită³⁰¹. Între hidrazonile utilizate s-au inclus cele derivate de la formaldehidă care sunt mai reactive, precum și cele derivate de la acetaldehidă. (Schema 8)



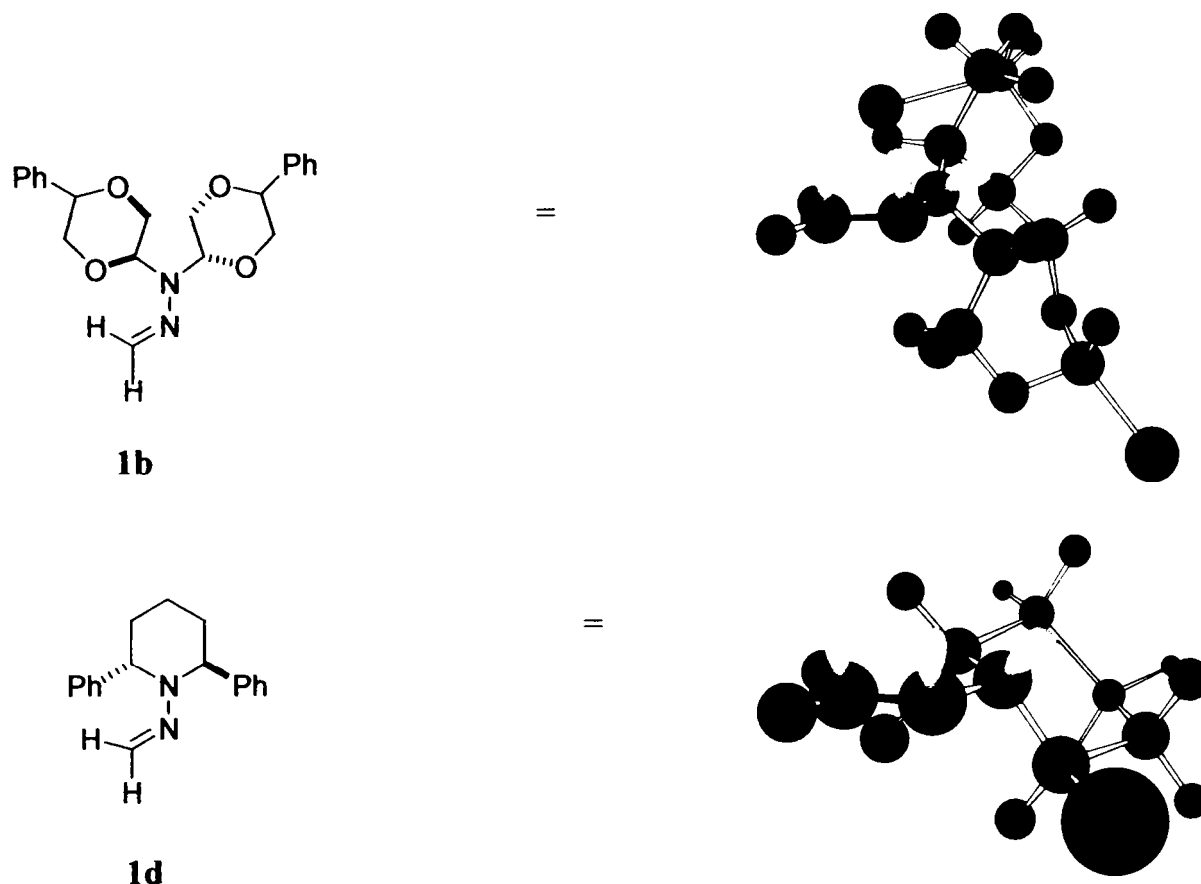
Unde: Y = OR'', R''



Schema 8

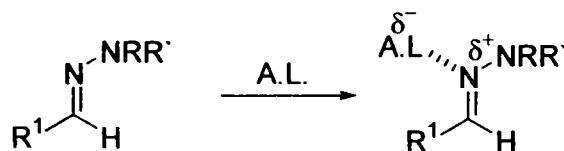
Alegerea hidrazonelor 1b-f s-a făcut din diferite motive. În primul rând toate acestea prezintă ca o caracteristică comună simetria C₂, care este frecvent asociată cu stereoselectivități ridicate^{302,303}.

În cercetările anterioare s-a demonstrat că în funcție de condițiile de reacție *N,N*-dialchilhidrazonile derivate de la formaldehidă pot reacționa fie ca nucleofili, fie ca electrofili. Până în prezent s-a exploatat caracterul nucleofil³⁰⁴ al acestor hidrazone, care este favorizat de conjugarea între perechea de electroni liberi de la azotul aminic și sistemul π al legăturii N=C. Deoarece această conjugare poate avea loc atunci când există coplanaritate între electronii neparticipanți și sistemul π, pentru micșorarea caracterului nucleofil și creșterea caracterului electrofil al hidrazonelor s-a considerat că grefând pe inelele de pirolidină și respectiv de piperidină în cele două poziții contigue, de substituenți voluminoși, s-ar putea defavoriza această coplanaritate (Schema 9) Astfel rigiditatea structurală datorată prezenței inelelor de 1,3-dioxan condensate pe inelul de pirolidină la hidrazona 1b precum și prezența nucleelor fenilice pe inelul de piperidină la hidrazona 1d ar trebui să facă dificilă existența conformațiilor în care să fie posibilă această coplanaritate, măcar parțial în primul caz, dar practic total în cel de al doilea.



Schema 9

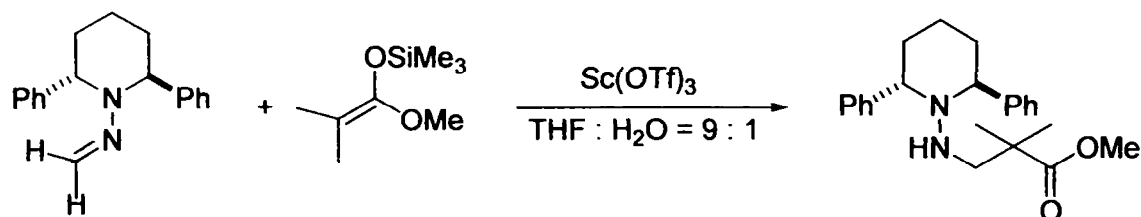
Pe lângă această împiedicare a coplanarității, este necesar activarea sistemului hidrazonic cu acizi Lewis, caz în care are loc complexarea azotului iminic al hidrazonului cu acidul Lewis, ceea ce favorizează creșterea reactivității electrophile a acestor hidrazon (Schema 10).



Schema 10

Încercările realizate cu sililenoletarii în prezența a diverși catalizatori de tip acizi Lewis, nu au dat rezultate, reacțiile neavând loc. S-au obținut, însă, rezultate când s-a folosit sililacetalul de cetenă, nucleofil mult mai reactiv decât sililenoletarii, iar dintre hidrazonile derivate de la formaldehidă, doar hidrazonile **1b**, **1c** și **1d** au reacționat, reacțiile decurgând cu succes în prezența catalizatorului, triflatul de scandiu și în solvent THF: H₂O 9:1. În cazul hidrazonilor **1b** și **1c** aductul obținut are tendința de oxidare în hidrazon adduct făcând astfel imposibilă izolarea produsului dorit.

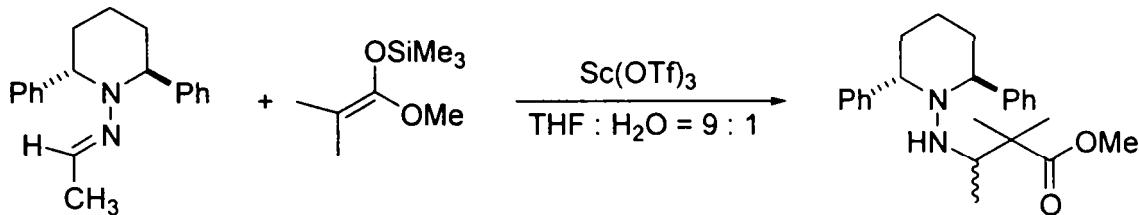
Cele mai bune rezultate s-au obținut cu hidrazonul **1d** care a demonstrat o reactivitate mărită, iar produsul de adiție s-a obținut cu un randament de 98% (Schema 11) la temperatura camerei în doar 3 ore având tendință mică de oxidare³⁰¹



1d

Schema 11

Luându-se în considerare rezultatele favorabile care s-au obținut cu hidazona de formaldehidă **1d** derivată de la piperidină în următorul pas s-a studiat reacția hidrazonului **1f** de structură similară, dar derivată de la acetaldehidă. Utilizând 20 mol% de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ și amestecul $\text{THF} : \text{H}_2\text{O} = 9 : 1$ ca solvent, reacția între această hidazonă și sililacetalul de cetenă s-a finalizat în 24h la temperatura camerei (Schema 12). La analiza prin ^1H RMN a produsului crud s-a constatat că s-a obținut un amestec de diastereoizomeri în proporție de 6.3 : 1³⁰¹.



1f

Schema 12

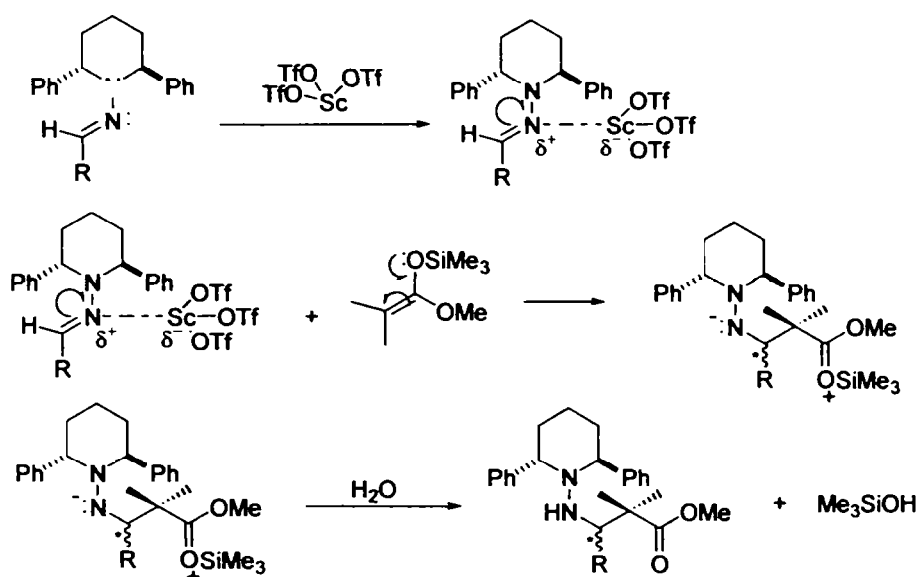
Astfel că hidrazonile derivate de la piperidină au deschis poarta spre noi studii privind comportarea lor față de nucleofili slabi cu carbon de natură diferită.

2. CONTRIBUȚII PERSONALE

2.1. INTRODUCERE

Așa cum a rezultat din studiile anterioare³⁰¹ dintre *N,N*-dialchilhidrazonelor studiate în reacție cu sililacetalul de cetena **2**, cele derivate de la (2*R*, 6*R*)-difenilpiperidin-1-amina au dat cele mai bune rezultate, demonstrând cea mai ridicată reactivitate, iar aducții obținute prezentând stabilitate la oxidare.

Reacția are loc în prezența a 20% mol $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ în solvent THF: $\text{H}_2\text{O} = 9 : 1$. Prezența apei în sistem este necesară pentru împiedicarea obținerii adducților *N*-sililați, mecanismul reacției constând în atacul sililacetalului de cetena la hidazona activată cu acidul Lewis în urma căruia și în prezența apei se obține adductul dorit (Schema 1).



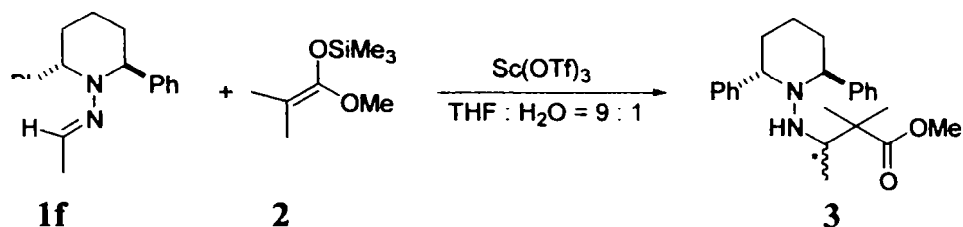
Schema 1

O dată cu utilizarea hidrazonului de piperidină derivată de la acetaldehidă **1f** s-a intrat în domeniul sintezei asimetrice, produsul final **3** prezentând un nou centru chiral și deci doi diastereoizomeri, care în reacția desfășurată la temperatura camerei, s-au obținut în raport molar de 6.3 : 1. (vezi Capitolul. B. 1.5. Schema 12)

2.2. ADIȚIA SILILACETALULUI DE CETENĂ LA HIDRAZONA DE PIPERIDINĂ DERIVATĂ DE LA DIVERSE ALDEHIDE³⁰⁵

2.2.1. Adiția sililacetalului de cetena la hidazona derivată de la acetaldehidă **1f**

Pentru îmbunătățirea selectivității, se reia reacția între hidazona de acetaldehidă derivată de la piperidină și sililacetalul de cetena, la temperaturi scăzute.



Schema 2

S-a lucrat la 0°C, -40°C și respectiv -78°C, utilizând 4 eq de sililacetal de cetenă, 20%mol catalizator Sc(OTf)₃ și solvent THF : H₂O = 9:1 a cărui concentrație a fost de 0.4 M. Din datele prezentate în Tabelul 1 rezultă că reacția a fost finalizată după o zi indiferent de temperatura de lucru, iar randamentul reacției s-a îmbunătățit la temperaturi mai scăzute. După cum era de așteptat selectivitatea reacției crește cu scăderea temperaturii ajungându-se ca la temperatura de -78°C excesul diastereoizomeric să fie de aproximativ 93%.

Tabelul 1. Reacția între hidrazona derivată de la acetaldehidă și sililacetalul de cetenă

Nr. Crt.	Temperatura [°C]	Timpul [h]	Randament [%]	e.d. [%]
1.	Temp. Cam.	24	86	86.3
2.	0	24	90	88.2
3.	-40	24	97	91.7
4.	-78	24	98	92.9

În urma purificării prin separare pe coloană a produsului obținut, raportul între cei doi diastereoizomeri a crescut, astfel încât produsul final izolat cu un randament de 98% are un exces diastereoizomeric de aproape 96% (r.d. = 23 : 1). Acest raport poate fi observat în spectrul de ¹H RMN deoarece deplasările chimice ale anumitor atomi de hidrogen diferă de la un diastereoizomer la altul astfel încât pot fi integrate separat. În Figura 1. sunt prezentate două fragmente din spectrul de ¹H RMN al compusului 3 care relevă diferența dintre diastereoizomeri. După cum se observă, protonii grupei metil legate de atomul de carbon C-3, în izomerul majoritar, apar sub formă de dublet la 0.45 ppm, iar în cazul izomerului minoritar, aceștia sunt mai dezecranți, valoare deplasării chimice fiind de 0.84 ppm. Pentru cele două grupe metil diastereotrope legate de C-2 se observă, în schimb, că la izomerul majoritar semnalele sunt mai dezecranate decât la izomerul minoritar, valorile corespunzătoare ale deplasărilor chimice fiind 0.96 (s, 3H, CH₃-C2) și 0.99 (s, 3H, CH₃-C2) în primul caz și respectiv, 0.73 (s, 3H, CH₃-C2), 0.78 (s, 3H, CH₃-C2) în al doilea caz. Semnale bine separate se mai observă în cazul protonului H-3 unde izomerul majoritar apare la 2.83 ppm sub formă de quartet cu constanta de cuplaj, *J* = 6.4 Hz, iar izomerul minoritar apare la 2.64 ppm (q) având *J* = 6.5 Hz. Integrarea semnalelor specifice protonilor metilici legați de oxigen de la 3.62 ppm în cazul izomerului majoritar și de la 3.40 ppm în celălalt caz, demonstrează că raportul între diastereoizomeri este de aproximativ 23 : 1. Integrarea celorlate semnale menționate confirmă valoarea obținută pentru raportul molar între diastereoizomeri găsit. Dintre protonii ciclului piperidinic, doar protonii H-2' și H-6' au deplasări diferite pentru cei doi izomeri. Astfel, la 4.03 ppm acești protoni apar pentru izomerul majoritar ca un singlet larg, iar pentru izomerul minoritar apar ca un triplet la 4.16-4.18 ppm. Celelate semnale ale protonilor din moleculă precum și semnalele atomilor de carbon sunt descrise și atribuite în capitolul 3.B.1 și prezentate în figurile din Anexa B.

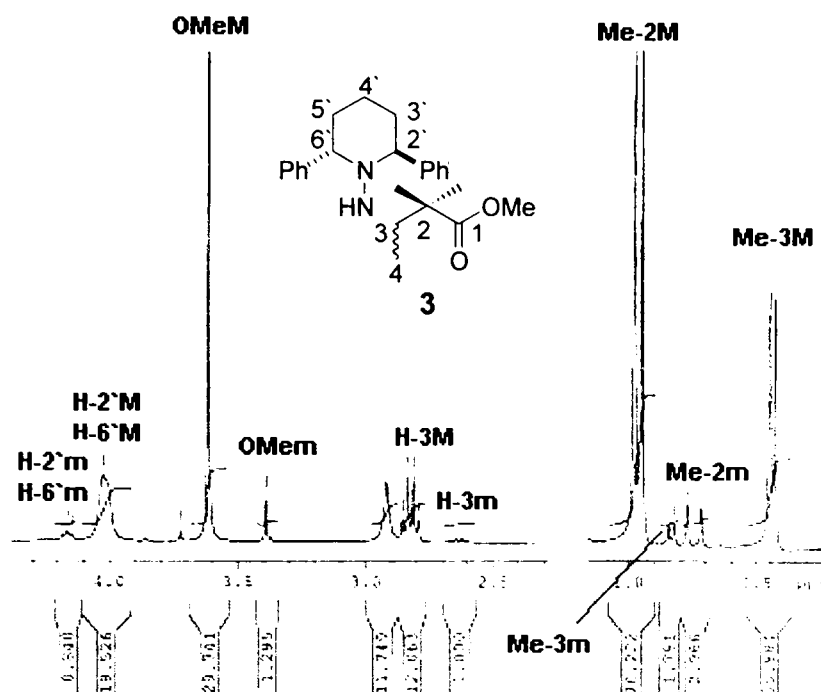
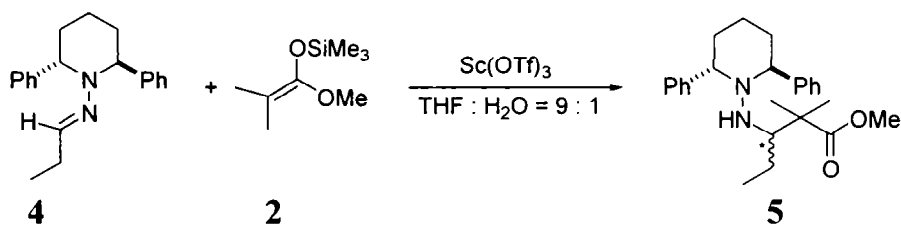


Figura 1. Fragmente din spectrul de ^1H RMN(500 MHz, CDCl_3) al compusului **3**

În continuare se studiază comportarea unor hidrazone de piperidină derivate de la diverse alte aldehide .

2.2.2. Adiția sililacetalului de cetenă la hidazona derivată de la propanal **4**

Din seria de hidrazone, aleasă pentru studiul acestor reacții de tip Mannich, prima hidazona provine de la propanal. Reacția cu sililacetalul de cetenă (Schema 3) s-a desfășurat la început la temperatura camerei în aceleași condiții descrise în cazul hidrazonei derivate de la acetaldehidă.



Schema 3

Adductul dorit **5** s-a obținut în aceste condiții, după o zi, cu randament, practic cantitativ și selectivitate foarte bună (e.d. = 92%)(vezi Tabelul 2. pct. 1). Scăderea temperaturii de reacție la -40°C a condus la obținerea unui singur diastereoizomer cu un randament de peste 90% după 3 zile de reacție (vezi Tabelul 2 pct. 3).

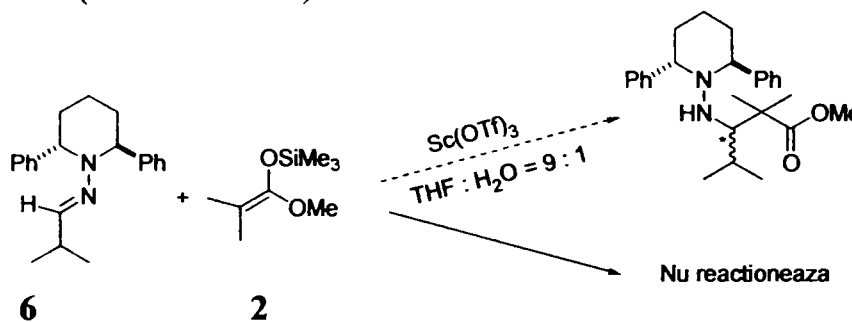
S-a reluat sinteza în condiții de reacție de patru ori mai concentrate (1.6 M) și folosind nucleofilul (sililacetalul de cetenă) în cantitate dublă (8 eq)(vezi Tabelul 2 pct. 4). S-a obținut din nou doar un singur diastereoizomer la temperatura de -40°C , dar de data aceasta au fost suficiente 2 zile pentru finalizarea reacției

Tabelul 2. Reacția între hidrazona derivată de la propanal și sililacetalul de cetenă

Nr. Crt.	Temperatură [°C]	Timp [zile]	Conc. [M]	Nu [eq]	η [%]	e.d. [%]
1.	Temp. cam.	1	0.4	4	98	92
2.	-40→Temp. cam.	4	0.4	4	79	>99
3.	-40	3	0.4	4	92	>99
4.	-40	2	1.6	8	93	>99

2.2.3. Adiția sililacetalului de cetenă la hidrazona derivată de la izo-butanal 6

Reacția realizată la temperatura camerei cu hidrazona de *izo*-butanal (Schema 4), un au avut loc nici când s-a dublat excesul de sililacetal de cetenă și s-a crescut de 4 ori concentrația hidrazonului în solvent (vezi Tabelul 3.)



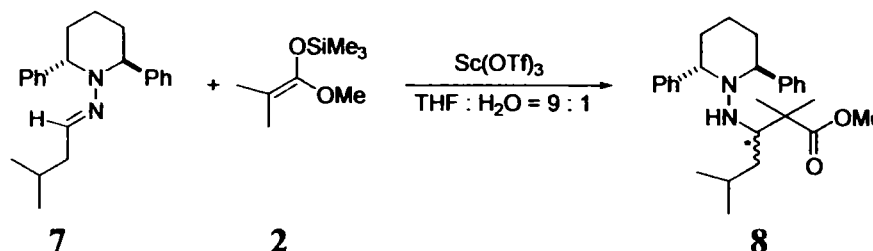
Schema 4

Tabelul 3. Adiția sililacetalului de cetenă la hidrazona derivată de la izo-butanal

Nr. Crt.	Temperatură [°C]	Timp [zile]	Conc. [M]	Nu [eq]	η [%]	e.d. [%]
1.	Temp. cam.	3	0.4	4	-	-
2.	Temp. cam.	4	1.6	8	-	-

E posibil ca motivul să fie împedirea sterică care apare datorită prezenței carbonului secundar legat de grupa C=N. Aceași problemă au întâmpinat hidrazonile derivate de la ciclohexilcarbaldehidă și de la benzaldehidă.

2.2.4. Adiția sililacetalului de cetenă la hidrazona derivată de la izo-valeraldehidă 7



Schema 5

Hidrazona derivată de la *izo*-valeraldehidă 7 a reacționat cu sililacetalul de cetenă (Schema 4) foarte încet la temperatura camerei în condițiile în care s-au folosit 4 eq de nucleofil și 0.4 M concentrația în solvent (vezi Tabelul 4 pct 2). S-a încercat ridicarea temperaturii de reacție la 50°C, dar la această temperatură a avut loc descompunerea

compușilor din mediul de reacție. S-a dublat cantitatea de siliacetal de cetena și în paralel s-a ridicat concentrația hidrazonului în solvent de 4 ori. Rezultatul a fost excelent: aductul obținându-se în 2 zile cu randament de 94%, iar excesul diastereoizomeric fiind aproape 96%(vezi Tabelul 4 pct 3).

Tabelul 4. Adiția sililacetalului de cetenă la hidrazona derivată de la izo-valeraldehidă

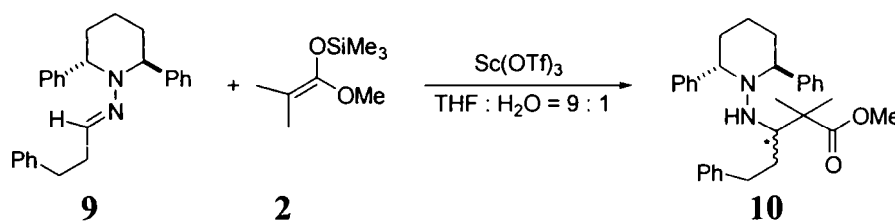
Nr. Crt.	Temp. [°C]	Timp [zile]	Conc. [M]	Nu [eq]	Cat [%mol]	η [%]	e.d. [%]
1.	50	1	0.16	4	20	Desc.	-
2.	Temp. cam.	30	0.4	4	20	22	-
3.	Temp. cam	2	1.6	8	20	94	95.5
4.	Temp. cam	4	1.6	8	5 + 5	-	-
5.	Temp. cam	9	1.6	4	20	40	94.4
6.	Temp. cam	21	1.6	4	20	50	95.5
7.	-20	4	1.6	8	20	99	98.5
8.	-40	5	1.6	8	20	96	>99

Înainte de a coborâ temperatura de reacție s-au mai făcut niște încercări la temperatura camerei cu scopul de a găsi alte condiții în care să se utilizeze cantități mai mici de nucleofil sau catalizator. Lucrând cu mai puțin de 20% mol catalizator reacția nu a avut loc, iar când s-a utilizat doar 4 eq de siliacetal de cetana, dar într-un sistem de 4 ori mai concentrat, aductul s-a obținut, dar conversia un a fost mai mare de 50% nici după 21 de zile (vezi Tabelul 4 pct.-le 4 și 5).

Rezultă deci, că pentru această sinteză condițiile optime sunt: 1.6M concentrația hidrazonului în solvent, 20 % mol cantitatea de catalizator și 8 eq de sililacetal de cetenă.

Coborând temperatura de reacție, s-a reușit din nou obținerea unui singur diastereoizomer, la -40°C, produsul fiind izolat cu randament de 96%.

2.2.5. Adiția sililacetalului de cetenă la hidrazona derivată de la dihidrocinaldehidă 9



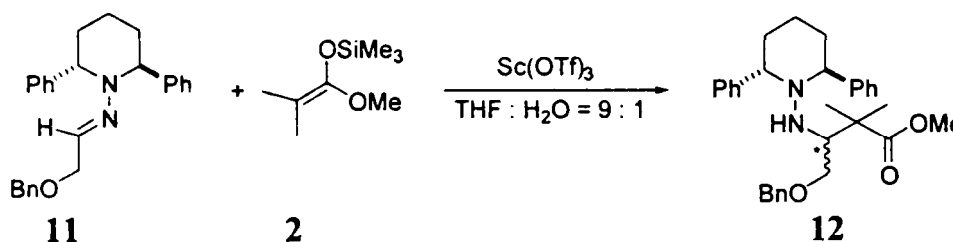
Schema 6

Reacția cu hidrazona derivată de la dihidrocinaldehidă **9** (Schema 6) a avut loc la temperatura camerei cu randamente mari și selectivitate bună în ambele tipuri de condiții de reacție folosite până acum (vezi Tabelul 5 pct.-le 1 și 2), dar timpul de reacție a fost influențat semnificativ de condițiile de lucru. Astfel, reacția a durat 6 zile cand s-a lucrat cu 4 eq de sililacetal de cetenă la concentrația de 0.4 M și doar 24 de ore în celelalte condiții. Coborând temperatura de lucru, selectivitatea se îmbunătățește, dar doar la -78°C și abia după 20 zile se reușește să se obțină doar un diastereoizomer al adductului **10** (vezi Tabelul 5 pct. 6).

Tabelul 5. Adiția sililacetalului de cetenă la hidrazona derivată de la dihidro-cinamaldehydă

Nr. Crt.	Temp [°C]	Timp [zile]	Conc. [M]	Nu [eq]	η [%]	e.d. [%]
1.	Temp. cam.	6	0.4	4	86	96
2.	Temp. cam.	1	1.6	8	91	92
3.	-20	4	1.6	8	99	98
4.	-40	5	1.6	8	99	98.7
5.	-78	11	1.6	8	23	-
6.	-78	20	1.6	8	91	99

2.2.6. Adiția sililacetalului de cetenă la hidrazona derivată de la benziloxi-acetaldehydă 11



Schema 7.

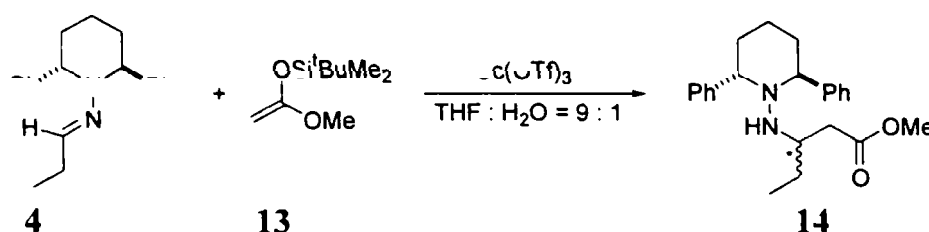
Tabelul 6. Adiția sililacetalului de cetenă la hidrazona derivată de la benziloxi-acetaldehydă

Nr. Crt.	Temp [°C]	Timp [zile]	Conc. [M]	Nu [eq]	η [%]	e.d. [%]
1.	Temp. cam.	3	1.6	8	91	80
2.	Temp. cam.	2	1.6	8	94	76
3.	-40	13	1.6	8	94	83.3
4.	-78	13	1.6	8	-	-

Hidrazona de benziloxiacetaldehydă s-a dovedit a fi asemeni hidrazonului de izovaleraldehydă mai puțin reactivă, reacția necesitând 2 zile pentru finalizare (vezi Tabelul 6 pct. 2). În plus selectivitatea reacției este scăzută încă la temperatura camerei (e.d. = 80%). Când s-a lucrat la temperatura de -40°C, selectivitatea reacției s-a mărit astfel încât excesul diastereoizomeric a ajuns la valoarea de 83.3% (vezi Tabelul 6 pct. 3), dar la -78°C reacția, practic, nu a avut loc (vezi Tabelul 6 pct. 4).

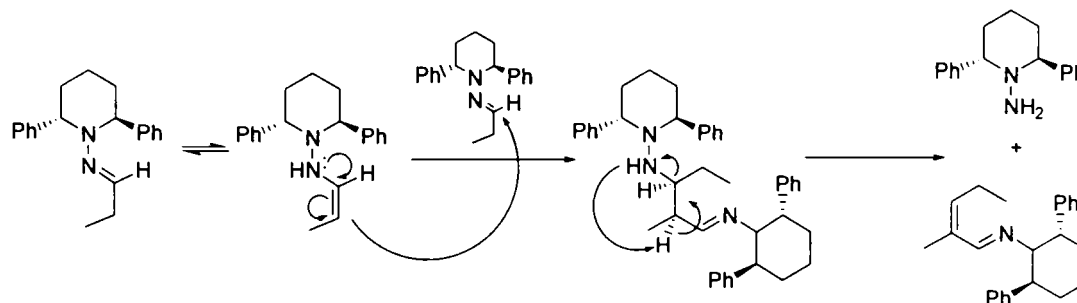
Cu aceste date se încheie linia derivatizării aldehidei ce formează hidrazona, iar în pasul următor se dorește varierea nucleofilului de tipul sililacetal de cetenă.

2.3. ADIȚIA 1-(*TERȚ*-BUTIL-DIMETILSILILOXI)-1-METOXIETENEI LA HIDRAZONA DERIVATĂ DE LA PROPANAL 4



Schema 8

Se alege noul nucleofil 1-(*tert*-butil-dimetilsililoxi)-1-metoxietena **13**, produs comercial obținut prin tratarea acetatului de metil cu LDA și clorură de *tert*-butildimetilsilil³⁰⁶. Se încearcă tratarea acestuia cu hidrazona care a dat cele mai bune rezultate până acum: hidrazona derivată de la propanal **4** (Schema 8). Reacțiile desfășurate la temperatura camerei în cele două condiții descrise până acum (vezi Tabelul 7), au demonstrat că acest nucleofil are reactivitate scăzută și că în condițiile de reacție, hidrazona, în lipsa unui nucleofil competitiv, condensează cu ea însăși cu eliminarea hidrazinei de piperidina (Schema 9).



Schema 9

Când excesul de nucleofil a fost mai mare s-a obținut mai mult produs dorit, dar majoritar se obține totuși produsul secundar de condensare.

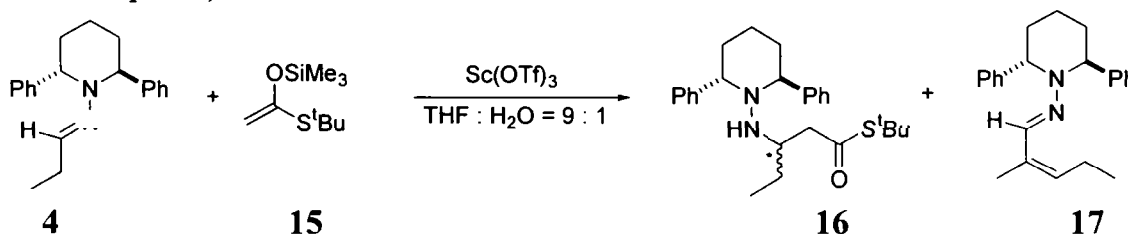
Tabelul 7. Adiția 1-(*tert*butil-dimetilsililoxi)-1-metoxietenei la hidrazona derivată de la propanal **4**

Nr. Crt.	Temp [°C]	Timp [zile]	Conc. [M]	Nu [eq]	η [%]	e.d. [%]	Prod. Secundar [%]
1.	Temp. cam.	1	0.4	4	10	87.5	42
2.	Temp. cam.	1	1.6	8	40	83.3	29

2.4. ADIȚIA 1-(TRIMETILSILILOXI)-1-*TERȚ*-BUTILTIOETENEI LA HIDRAZONA DE PIPERIDINĂ DERIVATĂ DE LA DIVERSE ALDEHIDE

2.4.1. Adiția 1-(trimetilsililoxi)-1-*tert*-butiltioetenei la hidrazona derivată de la propanal **4**

Alt nucleofil ales este 1-trimetilsililoxi-1-*tert*-butiltioetena, produs derivat de la tioacetatul de *tert*-butil³⁰⁶. Reacția (Schema 10) desfășurată la temperatura camerei a avut loc foarte rapid cu hidrazona **4**, dar s-a obținut din nou, în cantitate mai mică însă, produsul secundar de autocondensarea al hidrazonei **17**, iar selectivitatea reacției este destul de scăzută (vezi Tabelul 8 pct. 1).



Schema 10

S-a coborât temperatura de reacție direct la -78°C motivul fiind pe de o parte de selectivitatea care s-a dovedit a fi în acest caz cea mai scăzută din seria de reacții realizate până acum, și care, din experiența dobândită, un se spera să crească semnificativ la temperaturi mai ridicate de -78°C , iar pe de altă parte acest nucleofil pare să fie mult mai

reactiv decât sililacetalul de cetenă ceea ce ar duce la timpi mai mici de reacție chiar la temperaturi scăzute. După 3 zile de reacție la această temperatură adductul dorit **16** s-a obținut cu randament de 74%, hidrazona **4** nefiind consumată integral, iar după 8 zile randamentul reacției a urcat la 88%. Selectivitatea reacției s-a îmbunătățit, dar un s-a reușit obținerea unui singur diastereoizomer (e.d. = 90%) (vezi Tabelul 8. pct-le 2 și 3).

De menționat că la temperatură scăzută un s-a mai format produsul de autocondensare **17** care a fost observat în mediul de reacție la temperatura camerei.

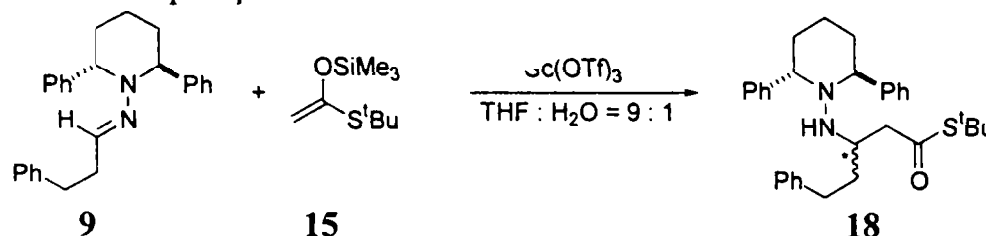
Tabelul. 8. Adiția 1-(trimetilsililoxi)-1-terț-butiltioetenei la hidrazona derivată de la propanal

Nr. Crt.	Temp [°C]	Timp	Conc. [M]	Nu [eq]	η [%]	e.d. [%]	Prod. Secundar [%]
1.	Temp. cam.	7h	1.6	8	84	75	10
2.	-78	3 zile	1.6	8	74	88	-
3.	-78	8 zile	1.6	8	88	88	-

2.4.2. Adiția 1-(trimetilsililoxi)-1-terț-butiltioetenei la hidrazona derivată de la dihidrocinamaldehydă **9**

Se continuă studiile cu același nucleofil **15** făcându-se reacția cu hidrazona derivată de la dihidrocinamaldehydă **9**, a doua hidrazonă din seria utilizată, care a demonstrat o reactivitate marită. Reacția (Schema 11) desfășurată la temperatura camerei decurge din nou foarte rapid, în 14 ore fiind finalizată, însă cu selectivitate scăzută, adductul **18** fiind izolat cu randament mare, dar prezentând un raport între diastereoizomeri de 2:1.

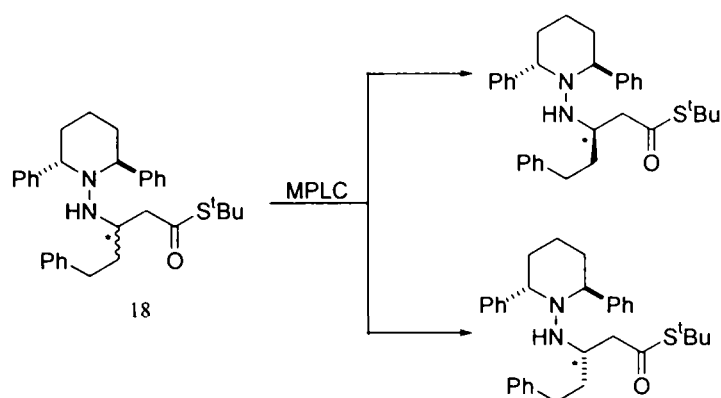
Coborârea temperaturii de reacție la -78°C conduce la o creștere a selectivității însă excesul diastereoizomeric un depășește valoarea de 87%.



Tabelul. 9. Adiția 1-(trimetilsililoxi)-1-terț-butiltioetenei la hidrazona derivată de la dihidrocinamaldehydă

Nr. Crt.	Temp [°C]	Timp	Conc. [M]	Nu [eq]	η [%]	e.d. [%]
1.	Temp. cam.	14h	1.6	8	92	66
2.	-40	6 zile	1.6	8	98	75
3.	-78	6 zile	1.6	8	83	81.5
4.	-78	13 zile	1.6	8	98	87.5

S-a observat la analiza reacției prin CSS (eluent TL) că cei doi izomeri apar la R_f-uri diferite. Deoarece prin separare pe coloană un a fost posibilă separarea lor s-a folosit tehnica de separare prin MPLC (cromatografie de lichide la presiune medie) folosind eluent TL- eter de petrol 1:1. S-a reușit separarea 100% a celor doi diastereoizomeri (Schema 12) fiind posibilă astfel caracterizarea lor individuală (vezi Capitolul 3.B.1 și Anexa B, Figurile 32-35)

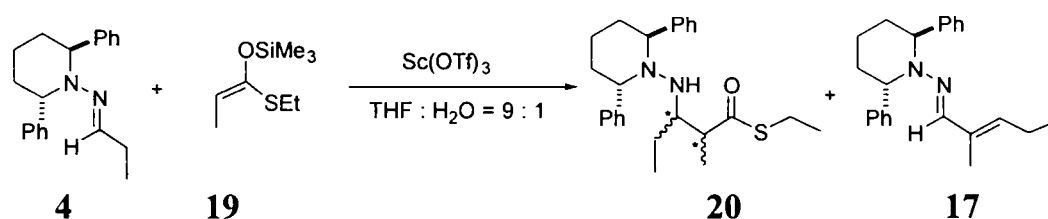


Schema 12

2.5. ADIȚIA 1-(TRIMETILSILILOXI)-1-ETILTIOPROPENEI LA HIDRAZONA DE PIPERIDINĂ DERIVATĂ DE LA DIVERSE ALDEHIDE

2.5.1. Adiția 1-(trimetilsililoxi)-1-etiltiopropenei la hidazona derivată de la propanal 4

Un alt tioacetal de cetenă care prezintă particularitatea de a forma adducți cu două centre chirale cu hidrazonile folosite până acum, este 1-trimetilsililoxi-1-etiltiopropena. Acesta a fost obținut în forma Z din tiopropionatul de etil cu LDA și clorură de trimetilsilil³⁰⁶.



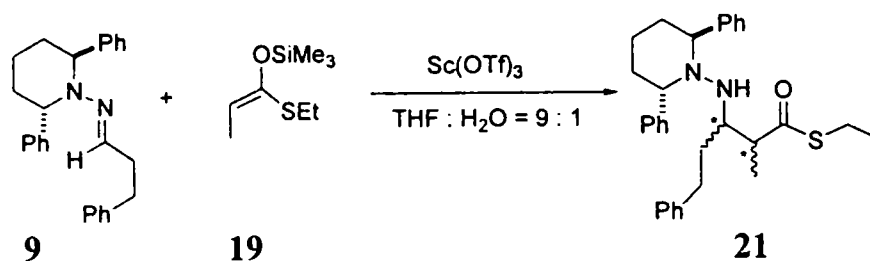
Schema 13

Reacția desfășurată cu hidazona de propanal 4 la temperatura camerei a dus la obținerea adductului 20 sub formă de 3 izomeri în raport molar 8 : 3.5 : 1, dar randamentul a ieșit doar 80% deoarece din nou s-a obținut acel produs de autocondensare 17. Când temperatura de reacție s-a coborât la -78 grade, reacția a fost foarte lentă fiind necesare 18 zile pentru ca reactantul 4 să se consume integral. Chiar și la aceasta temperatura diastereoizomerul minoritar se obține, dar în proporție mult mai mică

Tabelul. 10. Adiția 1-(trimetilsililoxi)-1-etiltiopropenei la hidazona derivată de la propanal

Nr. Crt.	Temp [°C]	Timp	Conc. [M]	Nu [eq]	η [%]	r.d.	Prod. Secundar [%]
1.	Temp. cam.	8h	1.6	8	80	8 : 3.5 : 1	4
2.	-78	18 zile	1.6	8	90	8 : 2 : 0.5	-

2.5.2. Adiția 1-(trimetilsililoxi)-1-etiltiopropenei la hidrazona derivată de la dihidrocinamaldehydă 9

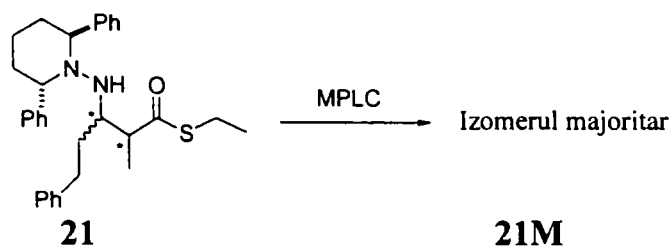


Când 1-(trimetilsililoxi)-1-etiltiopropena 19 a fost tratată al temperatura camerei cu hidrazona de dihidrocinamaldehydă (Schema 14), reacția a decurs de asemenea foarte rapid, iar adductul 21 s-a obținut cu randament mare, însă tot sub formă de 3 izomeri (vezi Tabelul 11. pct. 1). În urma reacției desfășurate la -40°C proporția de izomer minoritar este practic neglijabilă. Când s-a încercat reacția la -78°C după 18 zile hidrazona 9 se afla încă în mediul de reacție în cantitate mare. Pentru finalizarea reacției s-a ridicat temperatura de lucru la -40°C , dar raportul între diastereoizomerii rezultați a fost apropiat celui obținut când reacția s-a desfășurat de la început la -40°C . (vezi Tabelul 11. pct.-le 2 și 4) Aceasta demonstrează că la temperatura de -78°C reacția între hidrazona 9 și nucleofilul 19, practic un a avut loc. Totuși la -60°C reacția s-a terminat în 7 zile (un s-a făcut CSS înainte) cu un randament de 96% iar aductul obținut având raportul între izomeri de 1:4 (vezi Tabelul 11. pct. 3)

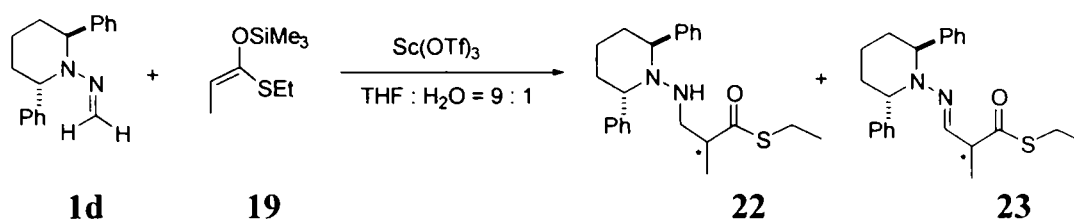
Tabelul. 11. Adiția 1-(trimetilsililoxi)-1-etiltiopropenei la hidrazona derivată de la dihidrocinamaldehydă

Nr. Crt.	Temp [$^{\circ}\text{C}$]	Timp	Conc. [M]	Nu [eq]	η [%]	r.d.
1.	Temp. cam.	14h	1.6	8	93	1 : 2.5 : 4
2.	-40	24h	1.6	8	94	- : 1 : 3.2
3.	-60	7 zile	1.6	8	96	- : 1 : 4
4.	-78	18 zile + 2 zile la -40°C	1.6	8	95	- : 1 : 3.8

S-a reușit din nou izolarea, de data aceasta, doar a izomerului majoritar 21M folosind tehnica de separare MPLC (eluent TL-EP 1: 2).



2.5.3. Adiția 1-(trimetilsililoxi)-1-etiltiopropenei la hidrazona derivată de la formaldehidă **1d**



Schema 16

Tabelul. 12. Adiția 1-(trimetilsililoxi)-1-etiltiopropenei la hidrazona derivată de la formaldehidă

Nr. Crt.	Temp [°C]	Timp	Conc. [M]	Nu [eq]	η [%]	r.d.
1.	Temp. cam.	7h	1.6	8	-	1.4 : 1
2.	-40	2 zile	1.6	8	-	2 : 1

S-a încercat reacția între acest nucleofil și hidrazona de formaldehidă **1d** dar desi s-a obtinut adductul **22** și s-a putut determina raportul între diastereoizomeri, un s-a reusit izolarea acestuia deoarece prezintă tendință mare de oxidare la hidrazona **23**.

Aceste reacții de tip Mannich au decurs în majoritatea cazurilor cu succes, din 13 sinteze realizate, 4 nu au mers (3 din cauza împiedicării sterice care apare când pe carbonul iminic e grefat un atom de carbon secundar sau terțiar (vezi Capitolul 2.2.3.) , iar una datorită reactivității scăzute a nucleofilului (vezi Capitolul 2.3.). S-au obținut 10 produși noi puri din care 6 chiar diastereizomerici puri. Adducții obținuți sunt lichizi și prin urmare un a fost posibilă determinarea configurației lor.

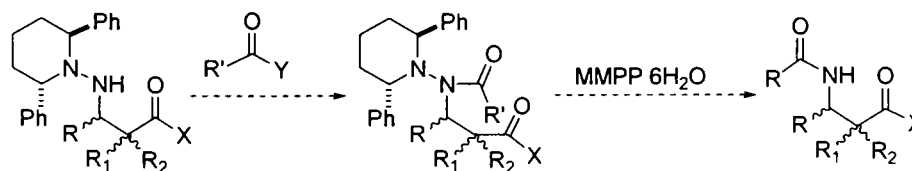
Întrucât scopul final al studiilor noastre este de a obține β-aminoesteri, β-lactame, sau chiar β-aminoacizi prin scindarea legăturii N-N, se speră că determinarea configurației poate fi făcută fie prin difracție de raze X în cazul unui compus obținut cristalin, fie prin compararea cu datele de literatură pentru compușii cunoscuți.

2.6. ÎNCERCĂRI DE SCINDARE A LEGĂTURII N-N

Așa cum am menționat deja pentru obținerea produșilor finali, β-aminoesteri, β-lactame, sau chiar β-aminoacizi, este necesară îndepărtarea auxiliarului chiral, (2R, 6R)-difenilpiperidin-1-amina, ceea ce presupune scindarea legăturii N-N.

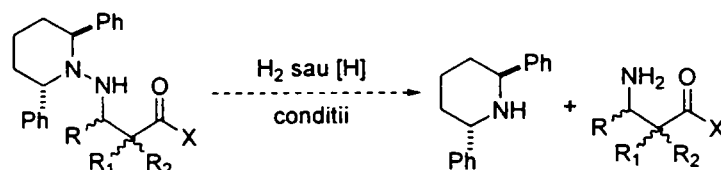
Scindarea acestei legături N-N s-a gândit să se facă prin două modalități:

-prin încercare de protejare a NH-ului cu grupe acil urmată de încercarea de rupere a legăturii N-N în condiții oxidative (Schema 17).



Schema 17

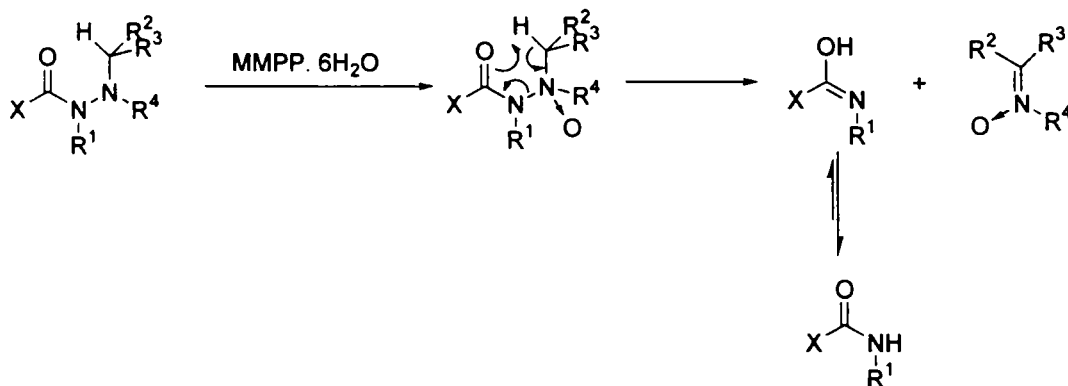
-prin încercare de scindare directă a N-N utilizând metode de hidrogenare (Schema 18).



Schema 18

2.6.1. ÎNCERCĂRI DE PROTEJARE A GRUPEI NH ȘI SCINDARE OXIDATIVĂ A LEGĂTURII N-N

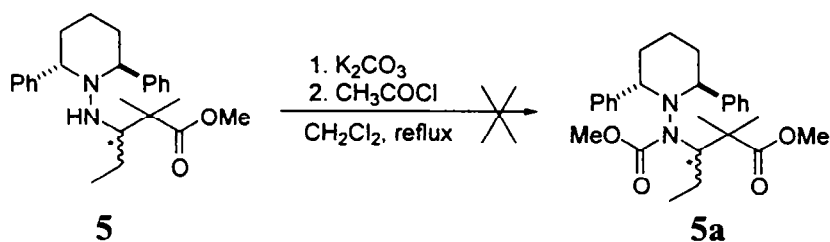
Recent³⁰⁷ în cadrul cercetărilor efectuate de grupul condus de Fernández și Lassaletta s-a realizat, printr-o nouă metodă, scindarea legăturii N-N la o serie de hidrazine acilate la unul din cei doi atomi de azot. Metoda constă în oxidarea azotului aminic cu monoperoxifthalatul de magneziu hexahidrat (MMPP·6H₂O) rezultând în prima etapă hidrazina N-oxid care printr-un proces periciclic văzut ca o retro 1,2-adiție concertată, dă naștere la forma enolică a unei amide și la o nitronă (Schema 19)



Schema 19

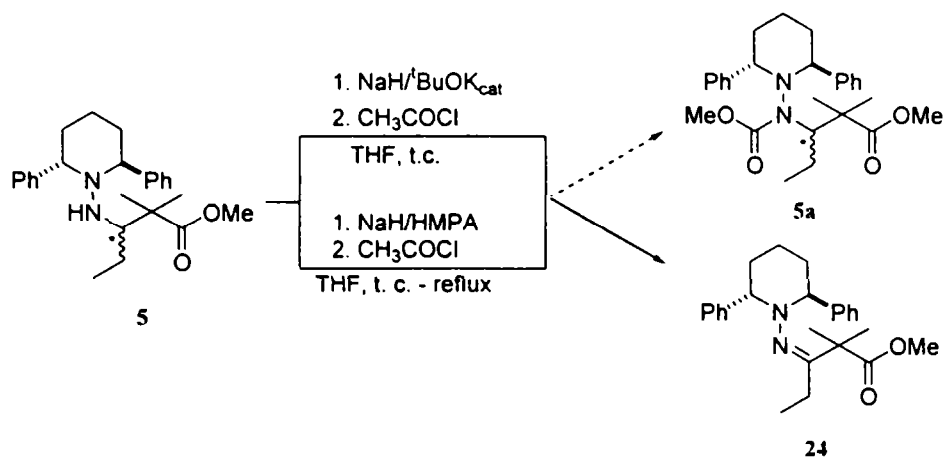
Conform mecanismului de mai sus prezența grupei carbonil grefată pe unul din cei doi atomi de azot este absolut necesară pentru acest tip de reacție.

Protejarea s-a încercat la adductul **5** obținut din hidrazona derivată de la propanal **4** și sililacetalul de cetenă **2**. Inițial s-a făcut reacția cu clorura de acetil în prezență de carbonat de potasiu în clorură de metilen (Schema 20), dar nici după două zile de reflux un s-a realizat protejarea.



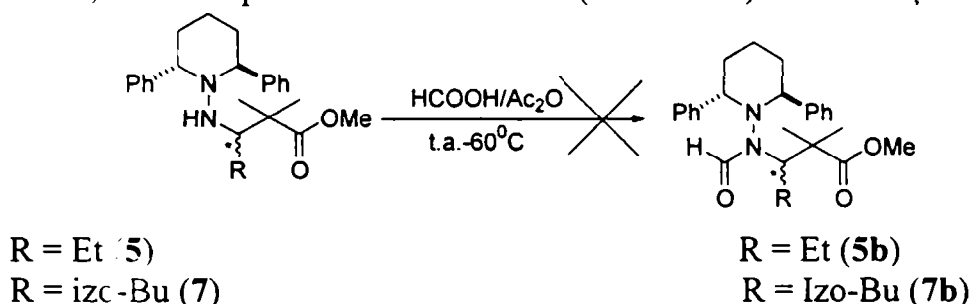
Schema 20

Utilizând o bază mai puternică, cum ar fi hidrura de sodiu sau un amestec de hidrură de sodiu și hexametilfosforamidă (HMPA) adductul **5** în loc să se protejeze s-a oxidat la hidrazona **24** (Schema 21).



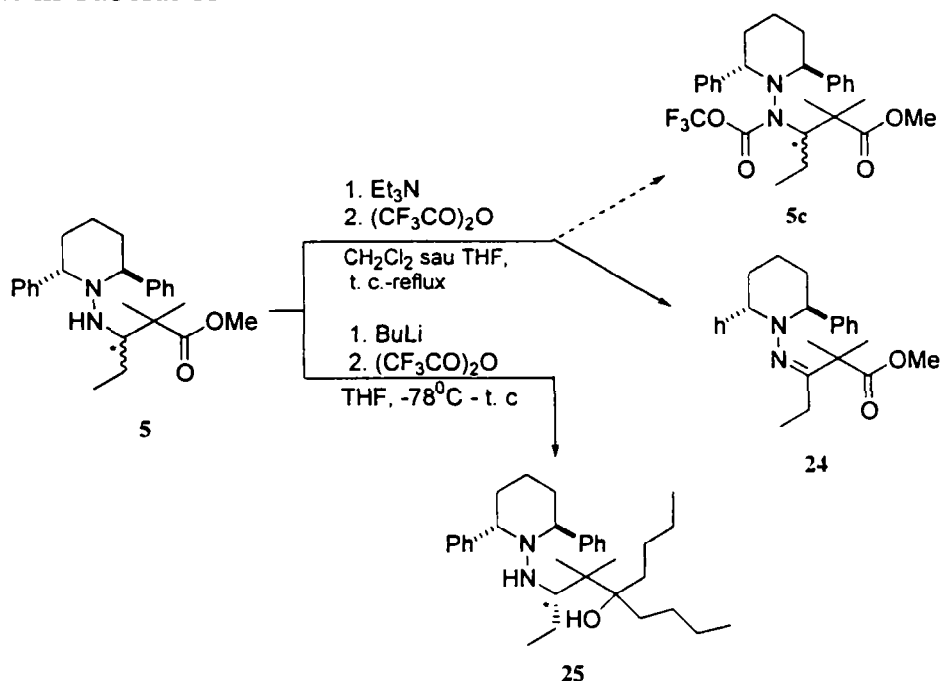
Schema 21

Altă metodă de protejare a constat în utilizarea unui amestec de acid formic și anhidridă acetică, dar nici aplicând această metodă (Schema 22) un s-au obținut rezultate.

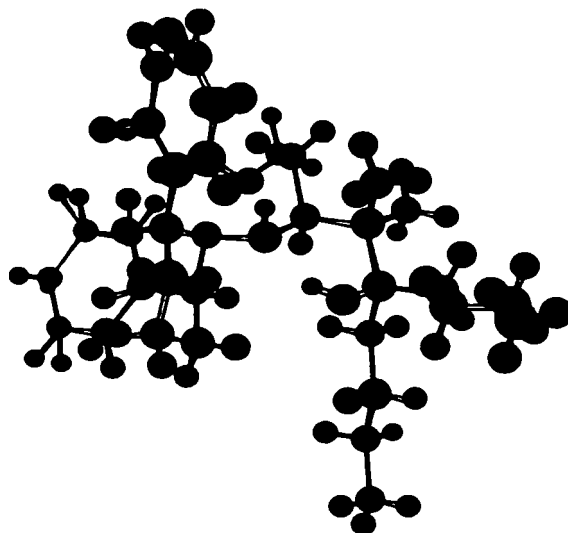


Schema 22

S-a încercat protejarea cu anhidrida trifluoracetică în prezența de TEA, dar din nou s-a obținut hidrazona de oxidare 24. Când s-a utilizat în loc de TEA, BuLi a avut loc reacția cu acest organolitiu la centrul acil obținându-se alcoolul terțiar corespunzător 25. (Schema 23). Obținerea acestui alcool, care este solid, a făcut posibilă determinarea configurației carbonului asimetric din adductii obținuți cu sililacetal de cetenă. Astfel în urma analizei prin difracție de raze X s-a demonstrat că acest carbon chiral are configurația S, caracteristicile structurale fiind prezentate în Tabelul 13



Schema 23

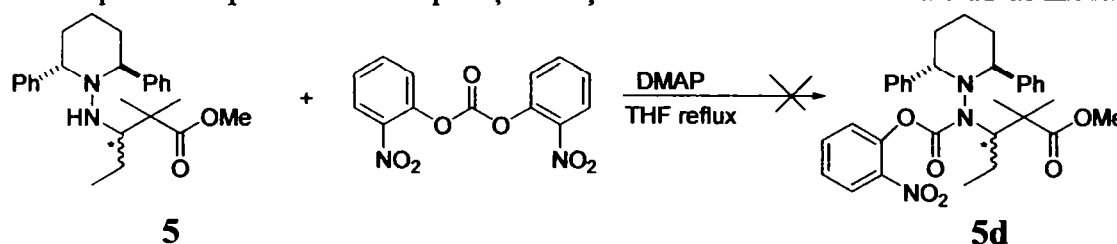


25

Tabelul 13. Datele cristaline pentru alcoolul 25

$C_{32}H_{50}N_2O$	$D_x=1.117\text{Mg/m}^3$
$M=478.74$	Radiație Mo $K\alpha$
Tricinic, P1	Parametrii celulei din 5010
$a = 9.7315(6) \text{ \AA}$	reflexii
$b = 12.3950(6) \text{ \AA}$	$\theta = 2.46\text{-}30.45^\circ$
$c = 12.4509(8) \text{ \AA}$	$\mu = 0.066 \text{ mm}^{-1}$
$\alpha= 75.566(2)^\circ$; $\beta = 78.310(2)^\circ$; $\gamma = 88.110(2)^\circ$	$T = 100(2)\text{K}$
$V = 1423.86 (14)\text{\AA}^3$	Paralelipipedica, incoloră
$Z = 2$	0.24 x 0.24 x 0.16 mm

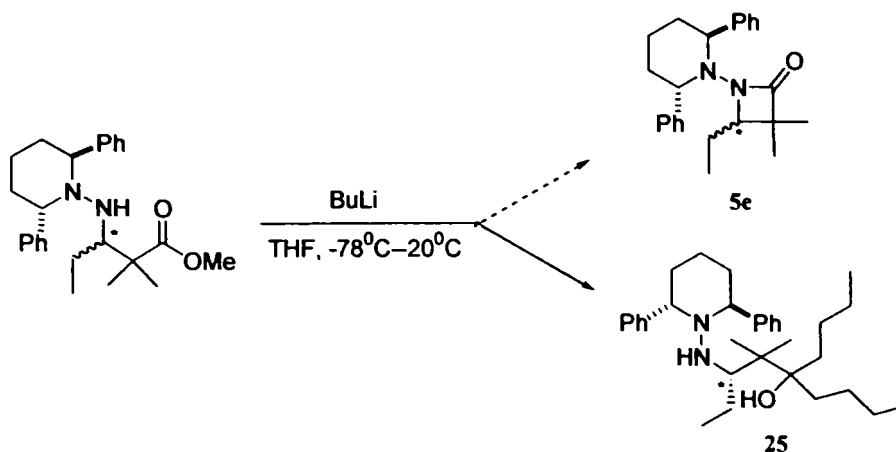
Deoarece s-au prezentat în capitolele anterioare reactivitatea mărită a *bis*(*o*-nitrofenil)carbonatului față de nucleofili cu azot, s-a propus o posibilă protejare a NH-lui prin tratarea adducților cu acest carbonat în vederea obținerii carbamatului corespunzător. Reacția (Schema 24) realizată la un raport molar de 1 : 3 = adduct 5 : carbonat, în tetrahidrofuran, în prezența a 0.1 eq de DMAP nu a avut loc nici după 5 ore de reflux. Probabil ca prezența grupelor fenil pe ciclul pirimidinic în pozițiile 2 și 5 blochează accesul la NH-ul hidrazinei.



Schema 24

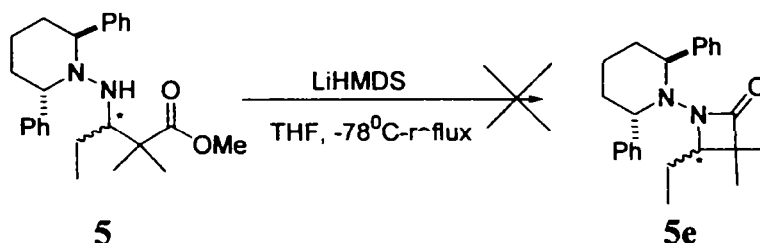
2.6.2. ÎNCERCĂRI DE CICLIZARE LA β -LACTAMĂ ȘI SCINDARE OXIDATIVĂ A LEGĂTURII N-N

O idee a fost ca înainte de ruperea legăturii N-N să se ciclizeze restul aminoesteric în β -lactama corespunzătoare. Prima încercare s-a făcut cu BuLi la temperatură scăzută (Schema 25) dar la fel ca în cazul protejării cu anhidridă trifluoracetică în prezența de BuLi, în loc să se obțină produsul dorit s-a obținut din nou alcoolul 25.



Schema 25

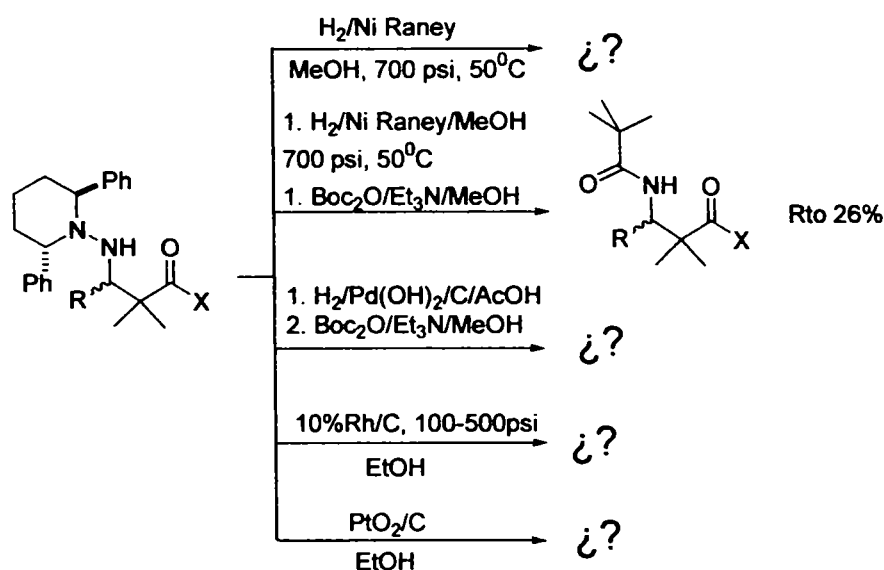
Pentru a evita acest dezavantaj sa utilizat bistrimetilsililiamidura de litiu (LiHMDS) ca bază care un are și caracter nucleofil. Reacția un a avut loc (Schema 26).



Schema 26

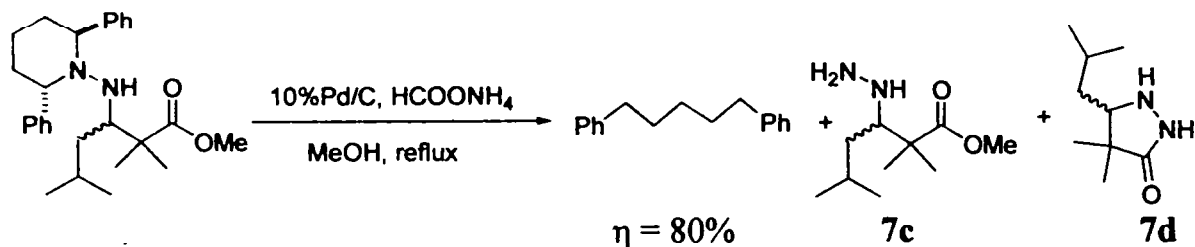
2.6.3. ÎNCERCĂRI DE SCINDARE REDUCTIVĂ A LEGĂTURII N-N

Încercările de hidrogenare s-au realizat într-o primă variantă cu hidrogen molecular și diferiți catalizatori. După cum se poate observa din Schema 27 nu s-au obținut rezultate satisfăcătoare, în majoritatea cazurilor adductul a dispărut, dar s-au obținut amestecuri de compuși dintre care un s-a reușit separarea produsul dorit. Când după hidrogenare s-a adăugat di-*tert*-butildicarbonatul s-a izolat animoesterul N-Boc protejat, dar cu un randament de 26% fără a se reuși reproducerea rezultatelor a doua oară.



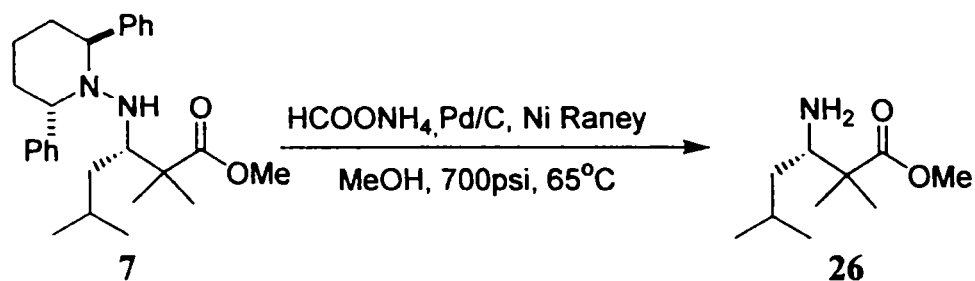
Schema 27

Cea de a doua modalitate de hidrogenare constă în generarea hidrogenului în mediul de reacție utilizând un catalizator metalic (în cazul nostru Pd/C) și un donor de protoni cum ar fi formiatul de amoniu. Aceste condiții sunt cunoscute pentru reacții de rupere a legăturii N-benzil. Cum se poate considera ca azotul pirimidinic are doi substituenți benzil am sperat că prin ruperea acestor legături s-ar putea obține hidrazinoesterul în forma deschisă **7c** sau ciclică **7d**. S-a izolat 1,5-difenilpentanul cu randament mare dar hidrazinoaesterul, nu. (Schema 28).



Schema 28

Tratând hidrazina **7** cu formiat de amoniu, Pd/C și Ni Raney în metanol la 700 psi și 65°C s-a reusit ruperea legăturii N-N cu obținerea β-aminoesterului corespunzător **26**.



Schema 29

2.7. CONCLUZII

Din studiile efectuate s-a demonstrat pe de o parte că utilizarea de N,N'-dialchilhidrazone chirale ca imine N-substituite au avantajul că nu prezintă tendință de azaenolizare. În plus hidrazonele derivate de la piperidină au reacționat ca electrofili cu diverse tipuri de sililacetali de cetena cu obținerea adducților doriți cu randamente mari și selectivități bune. S-au obținut astfel 10 adducti chirali, intermediari în obținerea de β-aminoesteri cu importanță biologică. 3 din adducții cu un singur centru chiral nou format (adductii **5**, **8**, **10**) s-au obținut, prin modificarea condițiilor de reacție, nu numai cu randamente foarte mari, dar și puri din punct de vedere diastereozomic. Ceilalți adducți s-au obținut cu un exces diastereizomic cuprins între 83% și 93%. În cazul adductului **18** cei doi diastereizomeri ai săi au putut fi separați practic cu randament de 100% pe coloana de presiune medie (MPLC), iar pentru adductul **21** s-a reusit prin intermediul aceleiași coloane de presiune medie, izolarea diastereoisomerului majoritar **21M**.

Încercările de îndepărtare a auxiliarului chiral s-au desfășurat pe două direcții, prima, prin încercare de protejare a grupei NH cu grupe acil și apoi scindare oxidativă a legăturii N-N, iar cea de a doua direcție a constat în încercări de rupere a legăturii N-N direct prin metode de hidrogenare.

Deși încercările de N-acilare nu au decurs cu succes, s-a reusit la tratarea adductului **5** cu BuLi, obținerea alcoolului terțiar **25**, care fiind solid a facilitat analiza prin difracție de raze X și deci determinarea configurației la atomul de carbon chiral format în urma reacției

Mannich. Astfel, s-a demonstrat că adducții trichirali obținuți diastereoizomeric puri au configurația la atomul de carbon chiral format în urma sintezei, de tip S.

În încercările de hidrogenare s-a găsit o metodă de îndepărtare a auxiliarului chiral care constă în tratarea adductului cu formiat de amoniu, Pd/C și Ni Raney în metanol la 700 psi și 65°C. În urma acestui procedeu s-a obținut cu succes esterul metilic al acidului (S)- 3-amino-2,2,5-trimetilhexanoic.

Astfel s-a introdus o nouă metodă de obținere de β -aminoesteri diastereoizomerici puri prin folosirea de N,N'-dialchilhidrazone chirale derivate de la (2R,6R)-difenilpiperidină ca înlocuitori de imine.

3. PARTEA EXPERIMENTALĂ

3.1. GENERALITĂȚI

Solvenții au fost purificați și uscați prin metodele standard.

Pentru reacțiile desfășurate în atmosferă inertă s-a utilizat N₂ comercial de calitate "U" și Ar comercial de calitate "N-40".

Urmărirea reacțiilor s-a realizat calitativ prin cromatografie în strat subțire utilizând plăci de aluminiu acoperite cu silicagel Merck 60 F₂₅₄ de 0.25 mm grosime. Detectarea compușilor s-a realizat prin expunerea plăcii la o lampa de UV ($\lambda = 254$ nm) și au revelați cu vapori de I₂, cu revelator de Mostain (20g de molibdata amonic tetrahidrat, 0.4 g de Ce(SO₄)₂ și 400 mL de H₂SO₄ de 10%), revelator de acid fosfomolibdic (acid fosfomolibdic 5% în EtOH) și revelator de acid sulfuric (H₂SO₄ etanolic de 10%)

Evaporările solvenților s-a realizat la presiune redusă și la temperaturi sub 50°C

Purificarea compușilor obținuți s-a realizat prin următoarele tehnici:

- 1) Separare pe coloană utilizând silicagel Merck 60 (granulație 0.063-0.200 mm, 0.040-0.063 mm, 0.015-0.040 mm) și diverși eluenți în funcție de tipul de compuși care trebuiesc separați iar în unele ocazii s-a utilizat o ușoară presiune.
- 2) Cromatografia de presiune medie (MPLC) în coloane Lobar cu silicagel Merck 60 (granulație 0.040-0.063 mm)
- 3) Recristalizare din solvenți adecvați

Determinarea proporțiilor din amestecul de diastereoizomeri s-a realizat prin integrarea unor semnale determinate în spectrele de ¹H RMN și ¹³C RMN a produșilor cruzi obținuți.

Reacțiile de hidrogenoliză s-au realizat într-un reactor de hidrogenare cu H₂ comercial de calitate "N-50"

Punctele de topire (P.t.) s-au determinat la un aparat Boetius Carl Zeiss Jena

Spectrele de IR s-au realizat la un spectrofotometru FT-IR Jasco 430 și la un spectrofotometru FT-IR Bomen MB-120 (Universidad de Sevilla, Spania). Probele s-au preparat în pastilă de KBr sau în peliculă între două geamuri de KBr. Urmărirea reacțiilor prin FT-IR s-a realizat în cuve termostatate, cu geamuri de siliciu, având grosimea 0,137 mm la spectrofotometrul FT-IR Jasco 430 cu o rezoluție de 1 cm⁻¹.

Spectrele de UV-Viz au fost înregistrate cu un spectrofotometru "Specord M40 Carl Zeiss Jena

Spectrele de rezonanță magnetică ¹H RMN și ¹³C RMN s-au înregistrat la spectrometrul Bruker DPX 200 (200 MHz) de la Institut für Organische Chemie, Braunschweig, Germania sau la spectrometrele Bruker AMX 300 (300 MHz) și Bruker AMX 500 (500 MHz) de la Universidad de Sevilla, Spania. S-au utilizat solvenți CDCl₃ (comercial sau bidistilat pe P₂O₅ și K₂CO₃), DMSO-d₆.

Pentru atribuirea semnalelor s-a folosit în unele cazuri corelarea homonucleară 2D (COSY) sau heteronucleară carbon-proton (HETCOR).

Valorile deplasărilor chimice (δ) s-au dat în ppm, utilizând ca referință internă solventul deuterat, iar consatntele de cuplare (J) s-au dat în Hz. Abrevierile utilizate pentru a indica multiplicitatea semnalelor sunt: s (singlet), d (dublet), t (triplet), c (cuartet), și m (multiplet)

Activitatea optică ($[\alpha]_D$) s-au determinat la temperatura indicată în fiecare caz, la un spectropolarimetru Perkin-Elmer 241 MC, utilizând lampa de Na ($\lambda = 589$ nm) și o cuvă de 1dm.

Spectrele de masa (SM) s-au realizat la spectrometrele Kratos MS 80 RFA, Micromass AutoSpecQ și Varian MAT 212. Mostrele s-au introdus printr-o sondă de solide încălzită între 30-280°C.

Analiza elementară s-a realizat la Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja, Sevilla, Spania și pe un aparat Vario EL la Institut für Organische Chemie, Braunschweig, Germania

Analizele prin difracție de raze X pe monocristal au fost realizate la Institut für Anorganische and Analytische Chemie, de la Technische Universität Braunschweig, Germania de Prof. Peter G. Jones la un aparat Bruker AXS folosind colecția de date *SMART* versiunea 5.0 (Bruker, 1998); rafinarea celulei s-a făcut folosind tehnica *SAINTE* versiunea 4.0 (Bruker, 1998). Programele folosite au fost: pentru soluționarea structurii- *SHELXS97* (Sheldrick, 1990); pentru rafinarea structurii- *SHELXS97* (Sheldrick, 1997); pentru graficele moleculare – *XP* (Siemens, 1994); pentru prepararea materialului pentru publicare – *SHELXL97* și la Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja, Sevilla, Spania la un aparat Bruker AXS folosind colecția de date *APEX-W2K-NT* versiunea 1.0 (Bruker, 2004); rafinarea celulei s-a făcut folosind tehnica *SAINTE* versiunea 7.06 (Bruker, 2003). Programele folosite au fost: pentru soluționarea structurii- *SHELXS97* (Sheldrick, 1990); pentru rafinarea structurii- *SHELXS97* (Sheldrick, 1997); pentru graficele moleculare – *XP SHELXTL* versiunea 6.1 (Bruker, 2000); pentru prepararea materialului pentru publicare – *XCIF SHELXL* versiunea 6.12 (Bruker 2001)

Solvenți

Benzenul și toluenul - s-au utilizat distilați pe Na

CH₂Cl₂ – s-a utilizat distilat pe CaCl₂ sau P₂O₅

- sec s-a utilizat mereu după o a doua distilare pe CaH₂

Eter și eter de petrol – s-au utilizat mereu distilați pe Na

Acetat de etil – S-a utilizat după tratarea cu K₂CO₃ și apoi distilare

THF - s-a utilizat mereu ca fiind recent distilat pe Na în atm de Ar cu benzofenona ca indicator.

Site moleculare- s-au utilizat recent activate

3.A. UTILIZAREA ÎN SINTEZA ORGANICĂ FINĂ A DERIVATILOR FUNCȚIONALI AI ACIDULUI CARBONIC

3.A.1. STUDII TEORETICE DE CONFORMAȚIE ȘI REACTIVITATE ÎN CLASA DIESTERILOR ACIDULUI CARBONIC

Studiile de conformație s-au făcut utilizând din pachetul de programe HyperChem programul de mecanică moleculară MM+ și programele semiempirice AM1³⁰⁸ și PM3. Unghiurile de torsiune s-au rotit cu 5°, iar gradientul utilizat a fost de 0.05 kcal/mol. Geometriile găsite cu energia cea mai mică pentru fiecare moleculă în parte au fost supuse unui calcul de distribuție de sarcină pe atomii din moleculă.

3.A.2. OBȚINEREA BIS(MONONITROFENIL)CARBONAȚILOR

Spectrele de IR au fost înregistrate prin tehnica de lucru în pastilă pentru carbonații izolați și purificați. Urmărirea reacțiilor prin FT-IR s-a realizat în cuve termostatate, cu geamuri de siliciu, având grosimea 0,137 mm. Spectrele au fost obținute cu un spectrofotometru model JASCO-430 FT-IR, cu o rezoluție de 1cm⁻¹. Pentru identificarea benzilor foarte apropiate, care se suprapun parțial, s-au folosit programele de deconvoluție, analiza derivatelor de ordin doi și de fitarea curbelor ("curve fitting") din colecția de software JASCO FT-IR.

1). Obținerea bis(*p*-nitrofenil)carbonatului în mediu bifazic:

Au fost efectuate trei sinteze (A, B și respectiv C), în prima utilizându-se un exces de trifosgen față de cantitatea stoichiometrică necesară (1 mol trifosgen la 6 moli *p*-nitrofenol (pNF), vezi Cap. 2.2. Schema 1) și celelate două cu un exces de fenol:

A. Se dizolvă *p*-nitrofenol (2.086 g, 15 mmoli) în benzen (5 mL). La această soluție ținută sub agitare se adaugă NaOH 20% (3 mL). Amestecul este încălzit la 50°C menținând agitarea, iar printr-o pâlnie de picurare se adaugă o soluție de trifosgen (0.9898 g, 3.32 mmoli) în benzen (8 mL). Masa de reacție se menține la temperatura de 50°C sub agitare încă 3 h după care se separă stratul apos de cel benzenic. Stratul apos se extrage cu benzen (2 x 5 mL) iar extractele benzenice se unesc și se usucă pe Na₂SO₄ anhidru. Benzenul se îndepărtează prin distilare la vid, iar reziduul (1.51 g, η = 66.1 %) se recristalizează din benzen (15 mL). S-a obținut 1.2 g produs alb (η final = 52,6 %) cu punct de topire 135-139° (*p*-nitrofenilcloroformiatul are p.t.: 80-82°C⁶⁸ iar DPNFC are p.t.: 138-140⁵⁸); spectrul IR (pastilă KBr): ν_{C=O} : 1781cm⁻¹. În cromatografia în strat subțire (eluent- clorură de metilen) apar două spoturi pentru: bis(*p*-nitrofenil)carbonat R_F: 0,65 și *p*-nitrofenol R_F: 0,18.

B. Se lucrează identic cu modul de lucru descris mai sus, utilizând *p*-nitrofenol (2,782 g, 20 mmoli) dizolvat în NaOH 20% (4 mL) și trifosgen (0,742 g, 2.5 mmoli). După îndepărtarea benzenului se obțin 1,29 g (η = 56.6%) produs brut și după recristalizare din benzen (15 mL) se obțin 0,9 g produs (η final = 39.5%) cu punct de topire 134-139°C; spectrul IR (pastilă KBr) ν_{C=O}: 1781 cm⁻¹ și în cromatografie în strat subțire (eluent clorură de metilen) apar două spoturi, cu aceleași valori R_F ca în cazul anterior.

C. Folosind același raport al reactanților ca în cazul B, dar lucrând la temperatura de reflux a azeotropului benzen-apă și prelungind timpul de reacție la 4h, se obțin, după separare și recristalizare 0,66 g(η final= 29%) produs cu pt 138-141,5⁰C.

2) Obținerea bis(*p*-nitrofenil)carbonatului în prezența TEA în mediu omogen (clorură de metilen)

Pentru stabilirea condițiilor optime de obținere a carbonatului de *p*-nitrofenil, s-a efectuat un studiu prin FT-IR al reacției dintre trifosgen (TFG) și *p*-nitrofenol urmărindu-se evoluția în timp, la diverse rapoarte ale reactanților, a benzilor caracteristice vibrațiilor $\nu_{C=O}$ din trifosgen (1830 cm^{-1}), fosgen (1806 cm^{-1} , care apare în sistem funcție de raportul reactanților, ca urmare a descompunerii trifosgenului) și bis(*p*-nitrofenil)carbonatului (1783 cm^{-1}).

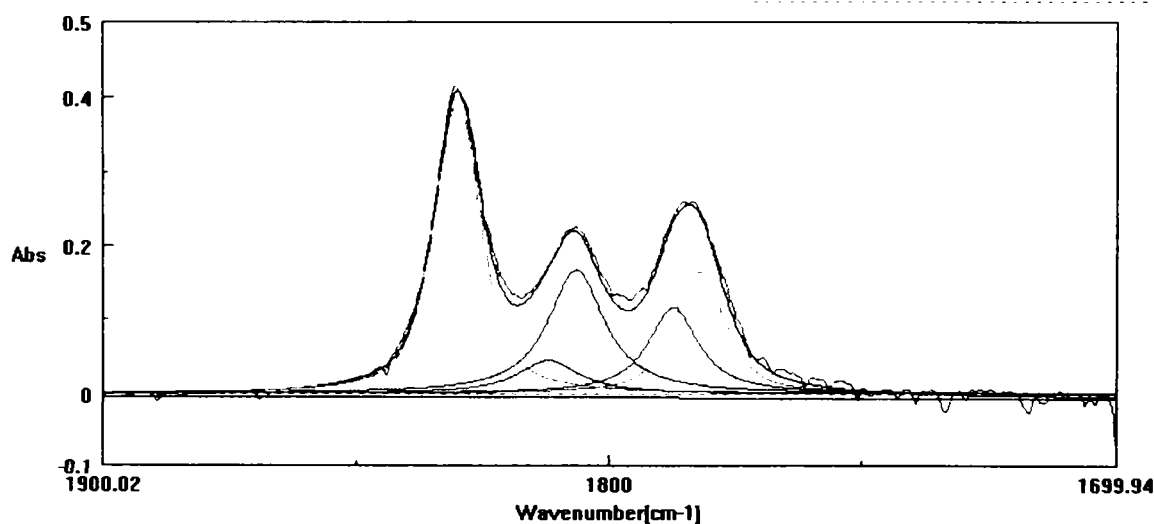
A. Mod de lucru pentru studiul reacției:

La o soluție etalon obținută prin dizolvarea trifosgenului (0.4165 mmoli, 0.1237 g) în clorură de metilen (5 mL) anhidră se adaugă soluție (5 mL), amestec, de diverse concentrații, de *p*-nitrofenol și trietilamină, astfel încât rapoartele molare de TFG : pNF : TEA să fie cuprinse între 1 : 1 : 1 și 1 : 6 : 6. După amestecarea celor două soluții la 25°C , masa de reacție rezultată se introduce în cuva termostată (la 25°C), cu geamuri de siliciu și se înregistrează la diverse intervale de timp, spectrele IR; prima înregistrare a fost efectuată la 1' 45" de la amestecarea soluțiilor, celelalte înregistrări se fac într-un interval de o oră, iar înregistrarea finală după 24 de ore (vezi Capitolul 2.2. Figura 1.).

Deoarece intermediarii probabili: triclorometil-*p*-nitrofenilcarbonatul și cloroformiatul de *p*-nitrofenil (vezi Capitolul 2.2. Schema 3) n-au putut fi identificați, banda $\nu_{C=O}$ a acestora suprapunându-se cu cea a carbonatului și/sau a fosgenului, spectrele obținute au fost analizate prin programul de deconvoluție (vezi Capitolul 2.2. Figura 2a) și de derivare folosind derivata a doua (vezi Capitolul 2.2. Figura 2b)

Pentru reprezentarea evoluției ariilor în funcție de timp s-a folosit programul de fitare a curbelor măsurându-se astfel ariile benzilor din regiunea $1700 - 1900\text{ cm}^{-1}$.

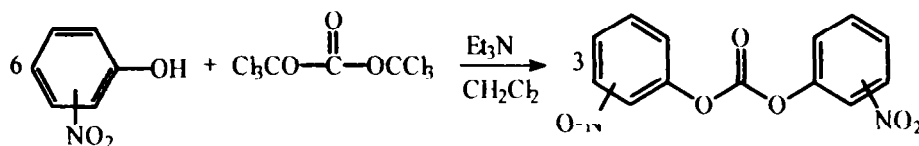
În Figura 1. este dat un exemplu de fitare a unui spectru cu valorile ariilor obținute.



No.	Center	Width	Height	Area	Ratio(Area)[%]	
Function(G/(L+G))[%]			Color			
1	1782.123	12.037	0.165	2.757	17.85	35.9
2	1787.280	11.962	0.117	2.191	14.19	0.0
3	1806.438	13.399	0.167	3.521	22.80	0.0
4	1829.916	11.067	0.391	5.929	38.39	39.3
5	1811.970	14.849	0.045	1.045	6.76	0.0

Figura. 1 Fitarea curbelor spectrului obținut în cazul raportului molar al reactanților 1 : 1 : 1 = TFG : pNF : TEA la 1'45" de la amestecarea reactanților

B. Mod de lucru pentru obținerea carbonaților de bis(mononitrofenil):



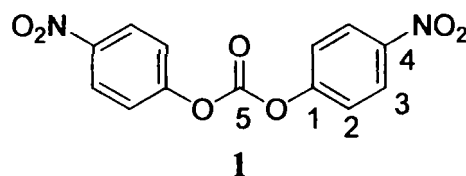
	Poziția gr. NO ₂	Carbonatul
1.	para	1
2.	orto	2
3.	meta	3

Mod de lucru general

Se amestecă la rece (cca 5⁰C) o soluție de trifosgen (0.542 g, 1.826 mmoli) în CH₂Cl₂ (10 mL) cu o soluție de nitrofenol (1.39 g, 10 mmoli) și trietilamină (1.39 mL, 10 mmoli) în CH₂Cl₂ (30 mL). Amestecul de reacție se păstrează 1h la temperatura camerei, după care se spală HCl 1N (10 mL) de apă distilată (10 mL) și NaCl_{sat} (10 mL). Stratul organic se usucă pe CaSO₄ anhidru, iar solventul se îndepărtează prin evaporare. Reziduul se recrystalizează din 15 cm³ benzen obținându-se carbonații corespunzători

Bis(p-nitrofenil)carbonatul. 1.

Se obțin 1,471 g (η = 96,8%) cristale albe.

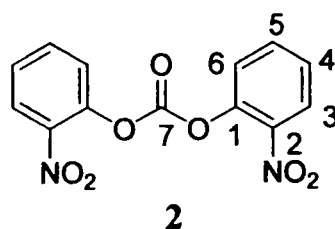


Caracterizarea produsului 1

P.t. 141.5-143⁰C (Lit. [58]: 138-140⁰C).
 IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3117s, 3085s, 1783i, 1617m, 1592m, 1520i, 1489m, 1347i, 1226i, 1186i, 1158i, 859m, 839m .
 SM(EM) *m/z* (intensitate relativă): 304(M^{•+}), 166(O₂N-C₆H₄-O-C≡O⁺), 139(O₂N-C₆H₄-O^{•+}-H), 122(O₂N-C₆H₄⁺), 92(O₂N-C₆H₄⁺), 76(C₆H₄^{•+}), 75(C₆H₃⁺), 64(C₅H₄^{•+}), 63(C₅H₃⁺), 50(C₄H₂^{•+}), 39(C₄H₂^{•+}).
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (dt, 4H, J_{2Ph} 9.3 Hz), 8.32(dt, 4H, J_{3Ph} 9.2 Hz)
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 121.687 (C-2), 125.550 (C-3), 145.883 (C-4), 150.066 (C=O), 154.844 (C-1).

Bis(o-nitrofenil)carbonatul. 2.

Se obțin 1,383 g (η = 91%) cristale albe

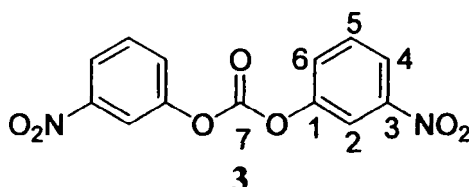


Caracterizarea produsului 2

- P.t. 106-108°C (Lit p.t.104-106°C [169]).
IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 1792i, 1604m, 1596m, 1525i, 1480m, 1354i, 1225i, 1200i, 742m.
SM(EM) m/z (intensitate relativă): 304(M^+), 166, 139, 122(100%), 92, 76, 75, 64, 63, 50, 39.
 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.5 (m, 4H, H-4, H-6), 7.73 (t, 2H, H-5), 8.17(dd, 2H, H-3)
 $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 125.064 (C-6), 126.157(C-3), 127.705(C-4), 135.460(C-5), 141.064 (C-2), 143.945 (C-1), 150.038 (C=O).

Bis(m-nitrofenil)carbonatul. 3.

Se obțin 1,205 g ($\eta = 79.3\%$) cristale albe



Caracterizarea produsului 3

- P.t. 167-169°C (Lit p.t. 165-166°C [169]).
IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3090s, 1788i, 1526i, 1353i, 1230i, 1192i, 802i, 759m, 739m
SM(EM) m/z (intensitate relativă): 304(M^+), 166, 139, 122(100%), 92, 76, 75, 63, 50, 39.
 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (m, 4H, H-5, H-6), 8.2(m, 4H, H-2, H-4)
 $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 116.751 (C-2), 121.688(C-4), 127.158(C-6), 130.538(C-5), 148.909 (C=O), 150.835 (C-3), 150.917 (C-1).

3.A.3. STUDIUL OBȚINERII DI-2-PIRIDILCARBONATULUI³⁰⁹

Urmărirea reacțiilor prin FT-IR s-a realizat în cuve termostatate, cu geamuri de siliciu, având grosimea 0,137mm la spectrofotometrul Specord 75 Carl-Zeiss Jena.

A) Reacția trifosgenului 2-hidroxipiridina

Reacția trifosgenului cu 2-hidroxipiridina în prezență de TEA. Metoda 1²¹

Se amestecă la 0°C o soluție de TFG (1,5 g, 5.05mmoli) în CH_2Cl_2 (100 mL) cu o soluție de 2-PyOH (2.85 g, 30.0 mmoli) în CH_2Cl_2 (150 mL) într-un balon cu 3 găuri prevăzut cu agitator, termometru și pâlnie de picurare, sub agitare energetică. Se introduce TEA (4.17 mL, 30.0 mmoli) în picături timp de 15 min după care masa de reacție se aduce la

temperatura camerei și se menține 5h sub agitare. Se îndepărtează solventul la rotaevaporator, iar reziduu obținut se dizolvă în acetat de etil (250 mL), se spală NaHCO_3 sat (150 mL) și NaCl_{sat} (100 mL) și se usucă pe Na_2SO_4 . Se îndepărtează acetatul de etil la rotaevaporator obținându-se 1,4g produs de culoare crem cu aspect ceros ($\eta=44\%$). P.t.= 70-76°C;

Reacția trifosgenului cu 2-hidroxipiridina în prezență de TEA. Metoda 2.

Se amestecă la temperatura camerei într-un balon de 50 ml o soluție de TFG (0.534 g, 1,8 mmoli) în CH_2Cl_2 (10 mL) cu o soluție de 2-PyOH (0,95 g, 10 mmoli) și TEA (1,4226 mL, 10,2 mmoli) în CH_2Cl_2 (20 mL). După 1h se spală masa de reacție cu o sol NaHCO_3 5% (20mL) și NaCl_{sat} (20 mL) și se usucă pe MgSO_4 . Se îndepărtează solventul și se obțin 0,427g reziduu ($\eta=44\%$). P.t.=72-82°C

Reacția trifosgenului cu 2-hidroxipiridina. Metoda 3²³⁴.

Se amestecă la temperatura camerei într-un balon de 50 ml o soluție de TFG (0.534 g, 1,8 mmoli) în CH_2Cl_2 (10 mL) cu o soluție de 2-PyOH (1.9 g, 20 mmoli) în CH_2Cl_2 (20 mL). După 3h se filtrează precipitatul, iar din filtrat se îndepărtează soventul. Se obțin 0,7763g reziduu ($\eta=80\%$).

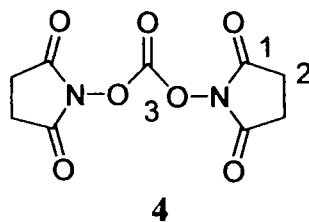
B) Obținerea N,N'-di-n-butil ureei

Se amestecă la temperatura camerei într-un balon de 50 ml o soluție de TFG (0.534 g, 1,8 mmoli) în CH_2Cl_2 (10 mL) cu o soluție de 2-PyOH (0,95 g, 10 mmoli) și TEA (1,4226 mL, 10,2 m moli) în CH_2Cl_2 (20 mL). După 1h se spală masa de reacție cu o sol NaHCO_3 5% (20mL) și NaCl_{sat} (20 mL) și se usucă pe MgSO_4 . Peste această soluție se introduce nBuA(0,9893 mL 10 mmoli). Amestecul de reacție se menține la temperatura camerei 1h, după care se spală cu sol. NaHCO_3 5% (20mL) și sol. NaCl_{sat} (20 mL). Se îndepărtează solventul la rotavaporator rezultând un reziduu alb 0,429 g ($\eta=49,9\%$)cu p.t.=138-145°C (lit.149-150°C³¹⁰); IR (pastila KBr) $\nu_{\text{C=O}}=1620 \text{ cm}^{-1}$.

3.A.4. OBTINEREA ȘI CARACTERIZAREA N,N'-DISUCCINIMIDILCARBONATULUI (4) ȘI N,N'-DIFTALIMIDILCARBONATULUI (5)

N,N'-disuccinimidilcarbonatul (4).

S-a obținut cu succes conform rețetei din literatură a lui Pereira⁵⁵. S-a obținut cu randament 90 % sub formă de produs alb.

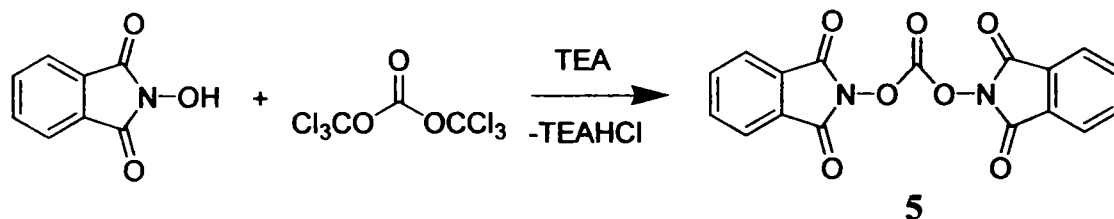


Caracterizarea produsului 4

P.t. 218-220°C(Lit pt.218-220°C [55]; 209-211°C [16]; 211-215°C[54,51]).
IR (pastilă KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{C=O}} = 1845.54, 1782.87, 1743.33 \text{ cm}^{-1}$ (Lit. 1840, 1780, 1745 cm^{-1} [16]; 1840, 1780, 1750 cm^{-1} [54])

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ 2.85 (s, 8H) (Lit. 2.85 (s, 8H)[55]; 2.61 [54]);
 $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DMSO- d_6): δ 25.6 (4C-2), 150 (C₃=O), 172 (4C₁=O) (Lit. 25.5, 149, 169[55]; 25.17, 168.5, 172.3[16])

Studiul obținerii N,N'-difitalimidilcarbonatului (5).



Pentru stabilirea condițiilor optime de obținere a N,N'-difitalimidilcarbonatului, s-a efectuat un studiu prin FT-IR al reacției dintre trifosgen (TFG) și N-hidroxifitalimidă în prezență de TEA, în clorura de metilen sau tetrahidrofuran urmărindu-se evoluția în timp a benzilor din domeniul $\nu_{\text{C=O}}$ la diverse rapoartele molare ale reactanților. Spectrul de IR pentru produsul izolat și purificat a fost înregistrat în pastilă de KBr.

A. Mod de lucru pentru studiul reacției:

La o soluție etalon obținută prin dizolvarea trifosgenului (0.107g, 0.36 mmoli) în clorură de metilen anhidră sau THF (10 mL) se adaugă o soluție de N-hidroxifitalimida (NOHFT) și trietilamină în CH₂Cl₂ sau THF (10 mL) astfel încât rapoartele molare de TFG : NOHFT : TEA să fie 1 : 6 : 6.; 1 : 2 : 2; 1 : 8 : 8. După amestecarea celor două soluții la 25⁰C, masa de reacție rezultată se introduce în cuva termostată (la 25⁰C), cu geamuri de siliciu și se înregistrează la diverse intervale de timp, spectrele IR; prima înregistrare a fost efectuată la 1' 45" de la amestecarea soluțiilor iar celelalte înregistrări se fac din timp în timp în funcție de condițiile de lucru.

1) Obținerea N,N'-difitalimidilcarbonatului la raport molar al reactanților TFG : NOHFT : TEA = 1:6:6

A) solvent clorura de metilen

După 6h de la amestecarea reactanților masa de reacție în clorură de metilen se spală cu soluție HCl 0.1N (10 mL) și apoi cu NaCl_{sat} (10 mL). Stratul organic se usucă pe MgSO₄ anhidru, iar solventul se îndepărtează prin evaporare în vid. Se obțin 0.2 g (η =52%) reziduu care se recrystalizează din acetat de etil rezultand în final 0,1 g (η =26%) produs solid, alb cu p.t. 152-168°C. CSS: două spoturi (R_f, %): 0.66 pentru carbonat, 0,15 pt N-hidroxifitalimida.

B) solvent tetrahidrofuran (THF)

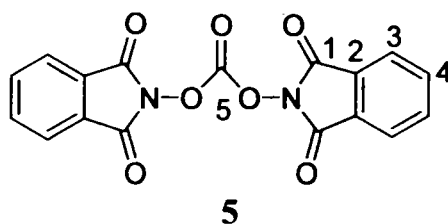
După 1h de la amestecarea reactanților, se filtrează precipitatul obținut (TEAHCl) iar solventul se îndepărtează prin evaporare. Se obțin 0.363g (η =95%) reziduu care se recrystalizează din acetat de etil. În final se obțin 0,15 g (η =39%) produs solid, alb cu p.t. 142-166°C. CSS: două spoturi (R_f, %): 0.66 pentru carbonat, 0,15 pt N-hidroxifitalimida.

S-a studiat reacția în clorură de metilen la un raport molar al reactanților TFG : NOHFT : TEA = 1 : 2 : 2 necesar pentru obținerea doar a intermediarilor triclorometil-N-

ftalimidilcarbonatul și cloroformiatul de N-ftalimidil și la raportul molar TFG : NOHFT : TEA = 1 : 8 : 8 suficient de mare pentru ca intermediarii care se obțin în prima etapa a reacției să treacă integral în produsul dorit. Modul de lucru este similar celor descrise mai sus.

2) *Obținerea N,N'-diftalimidilcarbonatului la raport molar TFG : NOHFT : TEA = 1 : 6.6 : 6.6.*

Se amestecă la rece (cca 5°C) o soluție de TFG (0.321 g, 1.08 mmoli) în CH₂Cl₂ (30 mL) cu o soluție de N-hidroxiftalimida (1.158 g, 7.128 mmoli) și trietilamină (0.99 mL, 7.128 mmoli) în CH₂Cl₂ (30 mL). Amestecul de reacție se păstrează 30 min la temperatura camerei, după care se spală cu soluție HCl 0.1N (30 mL) și se usucă pe MgSO₄ anhidru, iar solventul se îndepărtează prin evaporare. Se obțin 0.99g (η=87%) reziduu care s-a fost recristalizat din acetat de etil.



Caracterizarea produsului 5

P.t. 166-169°C

IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 1866i, 1832i, 1804i, 1779i, 1742i, 1617m, 1569i, 1363i, 1235i, 1169m, 1138m, 1072m, 1004i, 973i, 756m 701i.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.8 (s, 8H).

¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 123(C-4), 127(C-2), 135(C-3), 154(C₅=O), 165(C₁=O);

3.A.5. REACTIVITATEA BIS(MONONITROFENIL)CARBONATILOR

Mod de lucru pentru reacțiile cu aminele

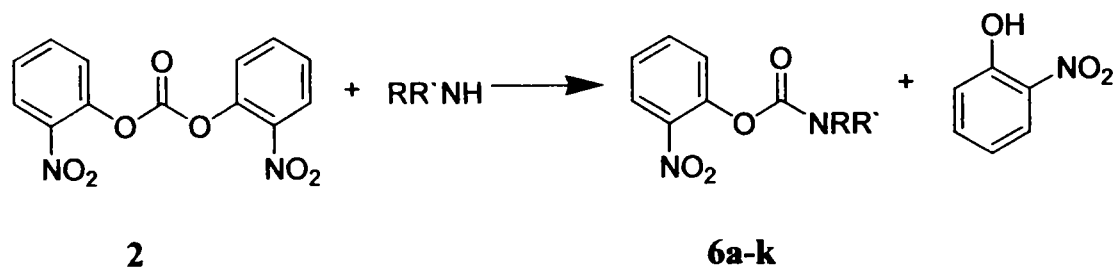
Se dizolvă carbonatul (0.19 g, 0.625 mmoli) în CH₂Cl₂ (15 mL). Peste soluția obținută se adaugă o butilamină (0.8125 mmoli; nBuA, 0.0805 ml; izoBuA, 0.082 ml; secBuA, 0.0825 ml; tBuA, 0.085 ml). Masa de reacție se introduce cuva IR termostată la 25°C. Se înregistrează spectrele IR la diverse intervale de timp, prima înregistrare fiind efectuată la 1' 50" de la introducerea aminei, iar celelalte înregistrări se fac într-un interval de o oră, (vezi Capitolul 2.5. Figura 1).

Mod de lucru pentru hidroliza bazică

S-au folosit soluții carbonat în acetonitril (5·10⁻³ M) din care s-au luat probe de 10-40μl și s-au introdus în soluție tampon HCO₃⁻¹/ OH⁻¹ de pH=10 (3 mL). Lungimile de undă la care s-au făcut citirile extincțiilor au fost 253 nm pentru *m*-nitrofenoxid, 400 nm pentru *p*-nitrofenoxid și 416 nm pentru *o*-nitrofenoxid

3.A.6. UTILIZAREA BIS(O-NITROFENIL)CARBONATULUI (2) ÎN SINTEZE DE CARBAMAȚI SI UREE

3.A.6.1. SINTEZE DE O-NITROFENILCARBAMAȚI



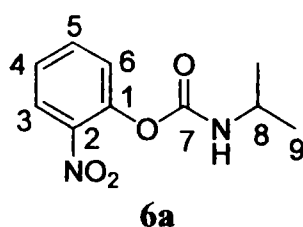
	R(R')	6
1.	<i>iso</i> -Propyl(H)	a
2.	<i>n</i> -Propyl(H)	b
3.	<i>n</i> -Butyl(H)	c
4.	<i>iso</i> -Butyl(H)	d
5.	<i>sec</i> -Butyl(H)	e
6.	<i>iso</i> -Pentyl(H)	f
7.	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ (H)	g
8.	CH ₂ C ₆ H ₅ (H)	h
9.	<i>iso</i> -Butyl(<i>iso</i> -Butyl)	i
10.	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ (<i>c</i> -C ₆ H ₁₁)	j
11.	CH ₂ C ₆ H ₅ (CH ₂ C ₆ H ₅)	k

Mod de lucru general

La o soluție de bis(*o*-nitrofenil)carbonat (0.506 g, 1.665 mmoli) în CH₂Cl₂ (10 mL) s-a adăugat la temperatura camerei amina (2.164 mmoli). Când s-a consumat carbonatul (< 10 min; CSS, eluent: dichlorometan) amestecul de reacție s-a spălat cu HCl 1M (5 mL), iar faza apoasă se extrage cu CH₂Cl₂ (2x 5 mL). Fazele organice reunite s-au uscat pe MgSO₄ anhidru și s-a evaporat solventul. Rezidul obținut se purifică prin separare pe coloană (eluent- CH₂Cl₂). *o*-Nitrofenolul, mai puțin polar, a ieșit primul din coloană (R_f = 0.82) apoi de carbamat (R_f ~ 0.4). Din fracțiunile care conțin carbamat se evaporă solventul iar rezidul este triturat cu CH₂Cl₂-eter de petrol. Astfel s-au obținut carbamații **6a-j**.

N-*izo*-Propil-*o*-nitrofenilcarbamatul 6a

Se obțin 0.336 g cristale albe (η = 90%).

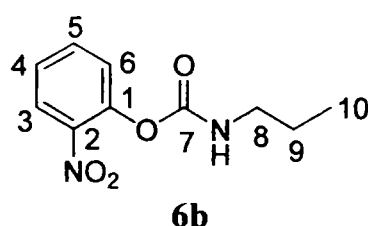


Caracterizarea produsului 6a

P.t. 80-82°C.
IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3293i, 3051s, 2978m, 2928m, 2873, 1748i, 1707i, 1526i, 1496m, 1353i, 1219i, 1023i, 789m.
 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.13(d, 6H, H-9), 3.8(m, 1H, H-8), 5(NH), 7.25(m, 2H, H-4, H-6), 7.55(t, 1H, H-5), 7.95(d, 1H, H-3)
 $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 23(C-9), 44(C-8), 125.46(C-6), 125.54(C-3), 126(C-4), 134(C-5), 142(C-2), 144(C-1), 152(C=O)
Anal. Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 53.57; H, 5.36; N, 12.50; exp.: C, 53.72; H, 5.51; N, 11.90.

N-n-Propil-o-nitrofenilcarbamatul 6b.

Se obțin 0.332 g cristale albe ($\eta = 89\%$).

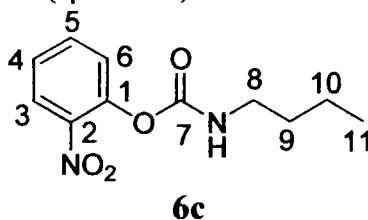


Caracterizarea produsului 6b

P.t. 49-51°C.
IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3293i, 3078s, 2967m, 2938m, 2877, 1750i, 1715i, 1527i, 1351i, 1215i, 1088i, 786m.
 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0.9(t, 3H, H-10), 1.5(m, 2H, H-9), 3.2(c, 2H, H-8), 5.2(NH), 7.25(m, 2H, H-4, H-6), 7.55(t, 1H, H-5), 7.95(d, 1H, H-3)
 $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 11(C-10), 22.5 (C-9), 44(C-8), 125.5(C-6), 125.53(C-3), 126(C-4), 134(C-5), 142(C-2), 144(C-1), 153(C=O)
Anal. Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 53.57; H, 5.36; N, 12.50; exp.: C, 54.18; H, 5.69; N, 11.85

N-n-Butil-o-nitrofenilcarbamatul 6c.

Se obțin 0.336 g cristale albe ($\eta = 85\%$).



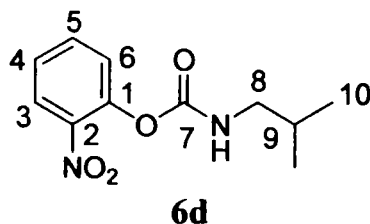
Caracterizarea produsului 6c.

P.t. 53-55°C.
IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3326i, 3077s, 2961m, 2930m, 2862, 1742u, 1715i, 1528i, 1349i, 1260, 1220i, 1084, 783m.
 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0.87(t, 3H, H-11), 1.3(m, 2H, H-10), 1.5(m, 2H, H-9) 3.21(c, 2H, H-8), 5.2(NH), 7.25(m, 2H, H-4, H-6), 7.55(t, 1H, H-5), 7.95(d, 1H, H-3)

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 14(C-11), 19.5 (C-10) 31.7 (C-9), 41(C-8), 125.5(C-6),
125.53(C-3), 126(C-4), 134(C-5), 142(C-2), 144(C-1), 153(C=O)
Anal. Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 55.46; H, 5.88; N, 11.76; exp.: C, 54.92; H, 6.20; N, 11.23

N-*izo*-Butil-*o*-nitrofenilcarbamatul 6d.

Se obțin 0.36 g cristale albe ($\eta = 91\%$)

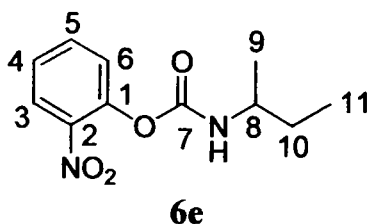


Caracterizarea produsului 6d.

P.t. 56-58°C.
IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3314i, 2958m, 2925m, 2870, 1747u, 1714i, 1530i, 1353i,
1257, 786m.
 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0.96(d, 6H, H-10), 1.85(m, 1H, H-9), 3.1(t, 2H, H-8)
5.3(NH), 7.25(m, 2H, H-4, H-6), 7.55(t, 1H, H-5), 7.95(d, 1H, H-3)
 ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 20 (C-10), 28.6 (C-9), 48(C-8), 125.48(C-6), 125.53(C-3),
126(C-4), 134(C-5), 142(C-2), 144(C-1), 153(C=O)
Anal. Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 55.46; H, 5.88; N, 11.76; exp.: C, 55.33; H, 5.95; N, 11.53

N-*sec*-Butil-*o*-nitrofenilcarbamatul 6e.

Se obțin 0.348 g cristale albe ($\eta = 88\%$)

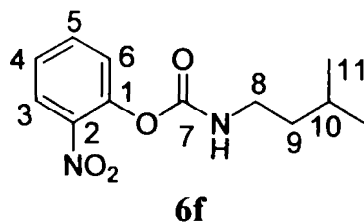


Caracterizarea produsului 6e.

P.t. 58-60°C.
IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3296i, 3074, 2967m, 2926m, 2878, 1747u, 1711i, 1528i,
1356i, 1218, 786m.
 ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 0.9 (t, 3H, H-11), 1.15(d, 3H, H-9), 1.5(p, 2H, H-10),
3.61(m, 1H, H-8) 5(NH), 7.25(m, 2H, H-4, H-6), 7.55(t, 1H, H-5), 7.95(d, 1H, H-3)
 ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 10 (C-11), 20.5 (C-9), 29.5 (C-10), 49(C-8), 125.48(C-6),
125.53(C-3), 126(C-4), 134(C-5), 142(C-2), 144(C-1), 152.5(C=O)
Anal. Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 55.46; H, 5.88; N, 11.76; exp.: C, 55.08; H, 6.33; N, 11.82

N-izo-Pentil-o-nitrofenilcarbamatul 6f.

Se obțin 0.378 g cristale albe ($\eta = 90\%$)



Caracterizarea produsului **6f**.

P.t. 54-66°C.

IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3311i, 3074, 2959m, 2929m, 2872, 1753, 1716i, 1531i, 1358i, 1214, 785m.

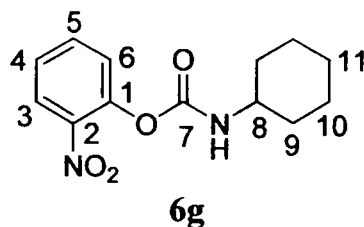
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0.9 (d, 6H, H-11), 1.4(c, 2H, H-9), 1.6(m, 1H, H-10), 3.2(c, 2H, H-8) 5.1(NH), 7.2(m, 2H, H-4, H-6), 7.55(t, 1H, H-5), 7.95(d, 1H, H-3)

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 22 (C-11), 25.5 (C-10), 38.5 (C-9), 40(C-8), 125.48(C-6), 125.53(C-3), 126(C-4), 134(C-5), 142(C-2), 144(C-1), 153(C=O)

Anal. Calc. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 57.14; H, 6.35; N, 11.11; exp.: C, 56.70; H, 6.52; N, 10.88

N-Ciclohexil-o-nitrofenilcarbamatul 6g.

Se obțin 0.417 g cristale albe ($\eta = 95\%$)



Caracterizarea produsului **6g**.

P.t. 144-146°C.

IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3307i, 3058, 2959m, 2933m, 2855, 1749, 1717i, 1530i, 1356i, 1214, 1001, 783.

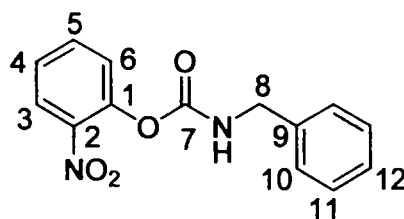
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 1.2(m, 6H, H-10, H-11), 2(m, 4H, H-9), 3.5 (p, 1H, H-8), 5 (NH), 7.25(m, 2H, H-4, H-6), 7.55(t, 1H, H-5), 7.95(d, 1H, H-3)

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 24.6 (C-10), 25.4 (C-11), 33 (C-9), 50.5(C-8), 125.48(C-6), 125.53(C-3), 126(C-4), 134(C-5), 142(C-2), 144(C-1), 153(C=O)

Anal. Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 59.10; H, 6.00; N, 10.61; exp.: C, 59.37; H, 5.92; N, 10.10

N-Benzil-o-nitrofenilcarbamatul 6h.

Se obțin 0.421 g cristale albe ($\eta = 93\%$)



6h

Caracterizarea produsului 6h.

P.t. 82-84°C.

IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3314i, 3028, 2961m, 2926m, 2856, 1727, 1709i, 1519i, 1347i, 1214, 1024, 786.

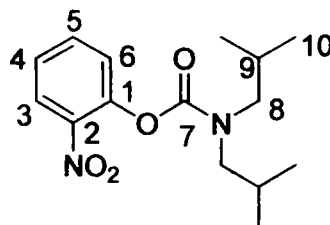
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4.5(d, 2H, H-8), 5.5 (NH), 7.25(m, 7H, H-4, H-6, H-10, H-11, H-12), 7.55(t, 1H, H-5), 7.95(d, 1H, H-3)

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 45.5 (C-8), 125.52(C-6), 125.6(C-3), 126.15(C-4), 127.59(C-12), 127.74(C-10), 128.77(C-11), 134(C-5), 137.5(C-9), 142(C-2), 144.3(C-1), 153.3(C=O)

Anal. Calc. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 61.76; H, 4.41; N, 10.29; exp.: C, 61.88; H, 4.33; N, 10.03

N,N'-diizo-butil-*o*-nitrofenilcarbamatul 6i.

S-au folosit (0.725 mL, 4.1625mmoli) diizobutilamină. Se obțin 0.343 g ulei ($\eta = 70\%$)



6i

Caracterizarea produsului 6i.

IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3076s, 2961i, 2925u, 2874, 1731i, 1531i, 1351i, 1222i, 1153i, 743m.

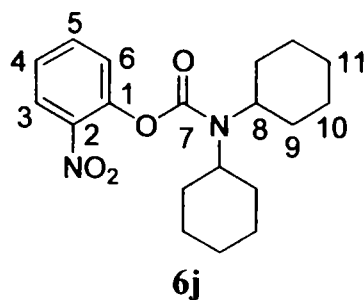
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0.96(dd, 12H, J_{CH_3} 6.6 Hz, H-10.), 2.1(m, 2H, H-9), 3.25(dd, 4H, J_{CH_2} 7.6 Hz, H-8), 7.3(m, 2H, H-4, H-6), 7.6(t, 1H, H-5), 8.05(d, 1H, H-3)

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 19.94 (C-10), 26.7 (C-9), 27.39 (C-9'), 55.25(C-8), 55.72(C-8'), 125.35(C-6), 125.40(C-3), 125.7(C-4), 134.2(C-5), 142.3(C-2), 144.8(C-1), 153.48(C=O)

Anal. Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 61.22; H, 7.48; N, 9.52; exp.: C, 60.60; H, 7.18; N, 9.33

N,N'-diciclohexil-*o*-nitrofenilcarbamatul 6j.

S-au folosit (0.696 mL 3.498 mmoli) diciclohexilamină. Se obțin 0.513 g cristale albe ($\eta = 89\%$)



Caracterizarea produsului 6j.

P.t. 66-68°C.

IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 2933i, 2856, 1720i, 1528i, 1356i, 1221, 7181, 742.

SM m/z (intensitate relativă): 346 (97%, M^+), 329 (50), 303 (100), 224(20), 208(50), 139(10), 126(40), 85(100).

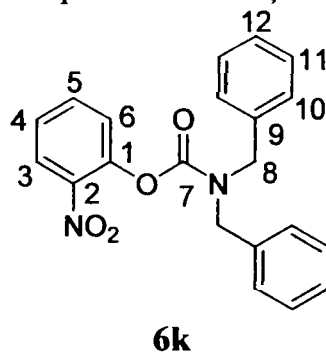
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 1.0-2.2 (m, 20H, H-9, H-10, H-11), 3.4 (t, 1H, H-8), 3.7.5 (t, 1H, H-8'), 7.25(m, 2H, H-4, H-6), 7.55(t, 1H, H-5), 7.95(d, 1H, H-3)

$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 25.3 (C-11), 26.1 (C-10), 30.2 (C-9), 31.3 (C-9'), 56.1(C-8), 56.6(C-8'), 125.48(C-6), 125.53(C-3), 125.56(C-4), 134.2(C-5), 142(C-2), 144(C-1), 153(C=O)

Anal. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65.87; H, 7.56; N, 8.09; exp.: C, 65.66; H, 7.60; N, 8.18

N,N -dibenzil-*o*-nitrofenilcarbamatul 6k

La o soluție de bis(*o*-nitrofenil)carbonat (0.506 g, 1.665 mmoli) în CH_2Cl_2 (10 mL) s-a adăugat la temperatura camerei dibenzilamina (0.67 mL 3.498 mmoli). Când s-a consumat carbonatul (~ 90 min; CSS, eluent: dichloromethane) amestecul de reacție s-a spălat cu HCl 1M (5 mL). Clorhidratul de dibenzilamină care a precipitat s-a filtrat, iar faza organică s-a uscat pe MgSO_4 anhidru și s-a evaporat solventul. Reziduul obținut se purifică prin separare pe coloană (eluent- CH_2Cl_2). Din fracțiunile care conțin carbamat se evaporă solventul iar reziduul este triturat cu CH_2Cl_2 -eter de petrol. S-au obținut 0.512 g cristale albe ($\eta=85\%$).



Caracterizarea produsului 6k.

P.t. 67-70°C.

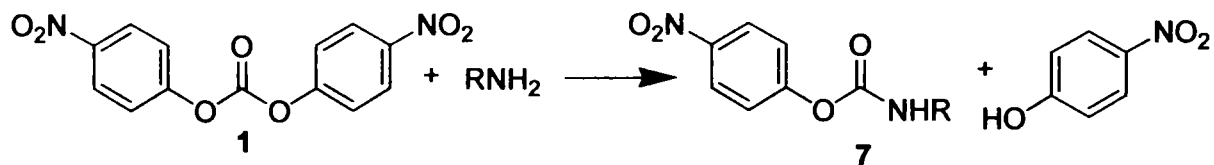
IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3071, 2915s, 2868s, 1711i, 1531i, 1421i, 1346i, 1218, 1091, 741.

SM m/z (intensitate relativă): 362 (97%, M^+), 345 (5), 224 (17), 132(20), 123(6), 105(9), 92(100), 83(5), 78(10), 65(17)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.56(s, 2H, H-8), 4.56(s, 2H, H-8'), 7.35(m, 12H, H-4, H-6, H-10, H-11, H-12), 7.65(t, 1H, H-5), 8.12(d, 1H, H-3)

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 49.52 (C-8), 49.85 (C-8'), 125.46(C-6), 125.67(C-3), 126.14(C-4), 127.61(C-12), 128.16(C-10), 128.72(C-11), 134.5 (C-5), 136.2(C-9), 136.34(C-9'), 142.2(C-2), 144.8(C-1), 153.7(C=O)
Anal. Calc. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 61.76; H, 4.41; N, 10.29; exp.: C, 61.88; H, 4.33; N, 10.03

Sinteze de p-nitrofenilcarbamați



R = izo-Propil

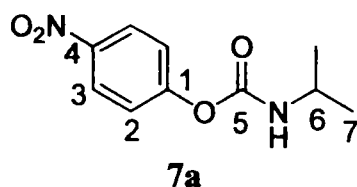
7a

R = n-Propil

7b

N-izo-Propil-p-nitrofenilcarbamatul 7a.

Se obține conform procedurii general descris anterior. La separare pe coloană carbamatul iese primul din coloană ($R_f \sim 0.42$) urmat apoi de p-nitrofenol ($R_f = 0.19$). S-au obținut 0.332g ($\eta = 89\%$)



Caracterizarea produsului 7a.

P.t. 145-147°C ;(Lit. 144-147¹⁴).

IR (pastilă KBr, cm^{-1}): 3325i, 3113, 3084, 2982s, 1712i, 1527i, 1347i, 1157, 1028, 864.

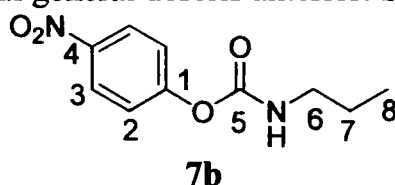
^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (d, 6H, H-7), 3.95(m, 1H, H-6), 4.95 (NH), 7.33(d, 2H, H-2), 8.25(d, 2H, H-3).

^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 23 (C-7), 44 (C-6), 123 (C-2), 125 (C-3), 143(C-4), 155(C=O), 156(C-1)

Anal. Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 53.57; H, 5.36; N, 12.5; exp.: C, 53.73; H, 5.52; N, 12.12

N-n-Propil-p-nitrofenilcarbamatul 7b.

Se obține conform procedurii general descris anterior. S-au obținut 0.343g ($\eta = 92\%$)



Caracterizarea produsului 7b

P.t. 104-106°C ;(Lit. 106-108¹⁴).
IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3347i, 3114, 3090, 2963i, 2933, 2873, 1709i, 1543i, 1352i, 1262, 1099, 1023, 870, 801.
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H, H-8), 1.6(m, 2H, H-7), 3 (c, 2H, H-6), 4.9 (NH), 7.33(d, 2H, H-2), 8.25(d, 2H, H-3).
¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 11 (C-8), 23 (C-7), 44 (C-6), 123 (C-2), 125 (C-3), 143(C-4), 155(C=O), 156(C-1)
Anal. Calc. C₁₀H₁₂N₂O₄: C, 53.57; H, 5.36; N, 12.5; exp.: C, 53.96; H, 5.21; N, 12.03.

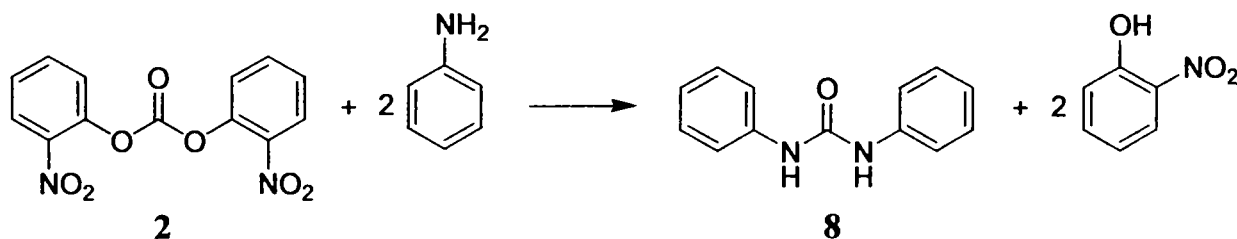
3.A.6.2. ANALIZA UNOR CARBAMAȚI PRIN SPECTROSCOPIE DE IR

Spectrele de IR s-au realizat la un spectrofotometru FT-IR Jasco 430 folosind dispozitivul de Reflexie Atenuată (HATR- Horizontal Attenuated Total Reflectance Accessory) cu cristal de ZnSe.

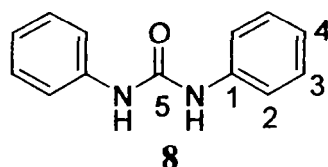
S-a luat din proba dizolvată în solvent un volum de aprox. 1 mL și s-a introdus în cuva dispozitivului HATR astfel încât suprafața cristalului să fie acoperită total cu soluție. După acoperirea suportului cristalului cu un capac special, se înregistrează primul spectru. Se lasă, apoi, soluția să se evapore direct pe suprafața cristalului și se înregistrează spectre la diverse concentrații a probei în solvent până când tot solventul s-a evaporat. Reziduul rămas după îndepărtarea solventului este analizat de asemenea, în final.

3.A.6.3. STUDIUL REACȚIEI BIS(O-NITROFENIL)CARBONATULUI CU ANILINA

Obținerea N,N'-difenilureei 8



La o soluție de bis(o-nitrofenil)carbonat (0.506 g, 1.665 mmoli) în toluen (10 mL) s-a adăugat la temperatura camerei anilina (0.318 mL, 3.496 mmoli). Peste amestecul obținut se adaugă DMAP (0.01 g, 0.083 mmoli) și se menține masa de reacție 2h la temperatura camerei sub agitare. Precipitatul obținut se filtrează și se spală cu toluen. După uscare se obțin 335 g (η=95%) produs alb cristalin care este ureea 8.



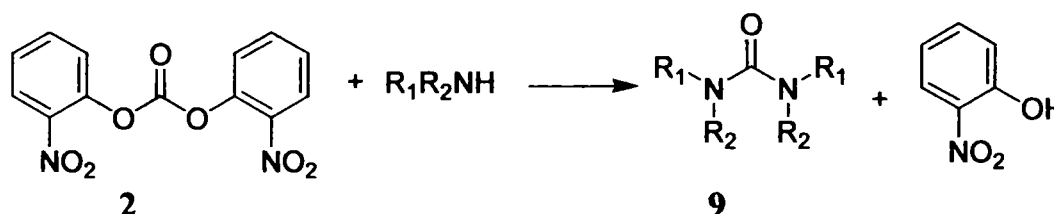
Caracterizarea produsului 8:

P.t. 243-245°C ;(Lit. 244-246¹⁴).
IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3328i, 3032, 1649i, 1594i, 1555i, 1496, 1439, 1314i, 1232i, 753i, 697i.
SM *m/z* (intensitate relativă): 212 (17%, M⁺), 135 (2), 93 (100), 78(20), 65(23), 51(6).
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 6.98 (t, 2H, H-4), 7.3 (t; 4H, H-3), 7.5 (d, 4H, H-2), 8.67 (s, NH)
¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d₆): δ 118.3(C-2), 121.96(C-4), 128.9(C-3), 139.9(C-1), 152.7(C=O)

3.A.6.4. STUDIUL STABILITĂȚII TERMICE A UNOR NITROFENILCARBAMAȚI

Analiza DSC s-a făcut la un aparat NETZSCH DSC 204, iar analiza TG la un aparat NETZSCH TG 209 de Conf. Dr. ing. Geza Bandur. S-au folosit în jur de 7 mg probă care a fost supusă într-o celulă specială de aluminiu (la DSC) și Al₂O₃ (la TG), încălzirii cu 5⁰C/ min în atmosferă de azot (la DSC).

3.A.6.5. OBTINEREA DE N,N'-DIALCHILUREE 9



R ₁ R ₂	9
1. <i>iso</i> -Propyl(H)	a
2. <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ (H)	b
3. CH ₂ C ₆ H ₅ (H)	c

Mod de lucru general

Metoda A: în CH₂Cl₂

La o soluție de bis(*o*-nitrofenil)carbonat (0.2 g, 0.658 mmoli) în CH₂Cl₂ (10 mL) s-a adăugat la temperatura camerei amina (1.973 mmoli). Masa de reacție a fost ținută sub agitare, la temperatura camerei până când tot carbonatul a trecut în uree (4-5h; CSS, eluent CH₂Cl₂). S-a spălat cu HCl 1M (5 mL), iar faza apoasă se extrage cu CH₂Cl₂ (2x 5 mL). Fazele organice reunite s-au uscat pe MgSO₄ anhidru și s-a evaporat solventul. Reziduul obținut s-a purificat prin separare pe coloană (eluent-CH₂Cl₂ până la îndepărtarea *o*-nitrofenolului, iar apoi cu metanol). Din fracțiunile care conțin uree se evaporă solventul iar reziduul este recristalizat din CH₂Cl₂ prin triturare cu eter de petrol. Astfel s-au obținut ureele 9a și 9c.

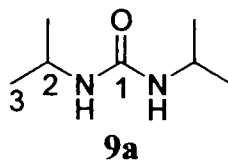
Metoda B: în toluen

La o soluție de bis(*o*-nitrofenil)carbonat (0.2 g, 0.658 mmoli) în toluen (10 mL) s-a adăugat la temperatura camerei amina (1.341 mmoli). Masa de reacție se încălzește la

temperatura de reflux, iar după o ora se răcește, se filtrează și se spală cu toluen precipitatul format. După uscare se obțin ureele **9a-c** ca produși alb-cristalini.

***N,N'*-Di-*izo*-propilureea 9a.**

Se obțin conform metodei A, 0.082 g ($\eta=87\%$) și conform metodei B, 0.087 g ($\eta=92\%$)

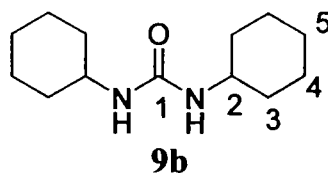


Caracterizarea produsului **9a**.

P.t. 192-193°C ;(Lit. 192-193°C¹⁴; 192°C³¹¹).
IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3340i, 2968m, 2935, 2875, 1617i, 1574i, 1248, 1168, 638.
SM *m/z* (intensitate relativă): 144 (20%, M⁺), 129 (8), 88 (6), 70(2.5), 58(37), 44(100).
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 0.99 (d, 12H, H-3), 3.63 (m, 2H, H-2), 5.52 (NH)
¹³C-RMN (50 MHz, DMSO-d₆): δ 25 (C-3), 44 (C-2), 157(C=O)

***N,N'*-Diciclohexilureea 9b.**

Se obține în CH₂Cl₂ (metoda A) prin precipitare din masa de reacție ne-mai-fiind necesare prelucrarile descrise in cadrul metodei. Produsul precipitat cântărește 0.115 g ($\eta=78\%$). Se obțin conform metodei B, 0.140 g ($\eta=95\%$)

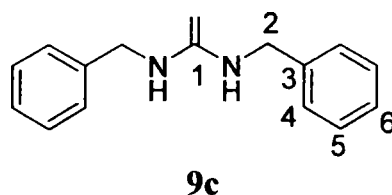


Caracterizarea produsului **9b**.

P.t. 227-229°C. (Lit. 228°C¹⁴; 229-230°C²⁶⁶)
IR (pastilă KBr, cm⁻¹): 3325i, 2928m, 2849, 1625i, 1574i, 1311, 1242, 1087, 641.
SM *m/z* (intensitate relativă): 224 (16%, M⁺), 143 (16), 99 (25), 85(16), 61(22), 56(100), 43(27)

***N,N'*-Dibenzilureea 9c**

Se obțin conform metodei A, 0.110 g ($\eta=70\%$) și conform metodei B, 150 g ($\eta=95\%$)



Caracterizarea produsului 9c.

P.t.	166-167°C.
IR	(pastilă KBr, cm^{-1}): 3321i, 3028, 2873, 1627i, 1572, 1453, 1244, 1059, 749, 695i, 591.
SM	m/z (intensitate relativă): 240 (39%, M^+), 149 (21), 132 (2), 106(100), 92(81), 81(24), 65(17), 51(4)
^1H -RMN	(200 MHz, DMSO- d_6): δ 4.22 (d, 4H, H-2), 6.5 (NH), 7.3 (m, 10H, H-4, H-5, H-6)
^{13}C -RMN	(50 MHz, DMSO- d_6): δ 43 (C-2), 126.7 (C-6), 127.1 (C-4), 128.4 (C-5), 141(C-3), 158.3(C=O)

3.A.7. STUDIUL DESCOMPUNERII DIFOGENULUI ȘI TRIFOGENULUI ÎN FOSGEN

Se face o soluție mămă de 0.05 M substrat din care se iau volume diferite (între 6-10 ml). Pentru volume mai mici decât 10 mL se completează cu solvent până la 10 mL

Se face o soluție mămă de 0.0156 M clorură de benziltributilamoniu din care se iau volume diferite (între 0.5-1mL) Pentru volume mai mici decât 1 ml se completează cu solvent până la 1 mL.

Se amestecă cele două serii de soluții într-o cuvă de IR cu geamuri de siliciu și care este termostată la 25°C.

Se programează FT-IR-ul să înregistreze spectre din minut în minut timp de o oră folosind programul "Interval measurement" din pachetul de programe Spectra Manager al FTIR-lui Jasco 430.

În Figurile 1 și 2 sunt prezentate în varianta tridimensională evoluția benzilor din domeniile $1875\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$ și $1200\text{-}800\text{ cm}^{-1}$

Pentru trifosgen se urmărește evoluția benzii de absorbție de la 1182 cm^{-1} , iar pentru difosgen cea de la 1062 cm^{-1} . Dintre toate benzile de absorbție caracteristice fiecărui substrat aceste 2 benzi prezintă avantajul că nu se suprapun cu cele specifice altor compuși prezenți în mediu de reacție (DFG și FG în cazul TFG-lui și respectiv FG în cazul DFG). Curbele obținute sunt prezentate exemplificativ în Figurile 3a și b

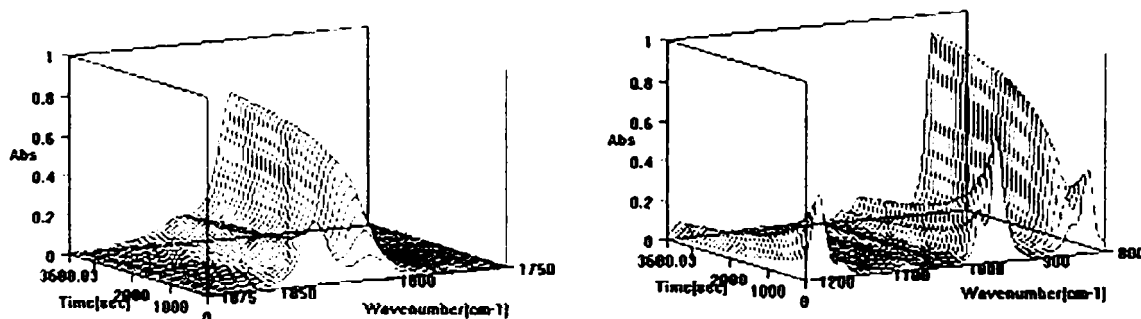


Figura 1. Depolimerizarea TPG în prezența $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ (raport molar 1 : 0.04). Urmărirea reacției prin FT-IR ((a) $1875\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$; (b) $1200\text{-}800\text{ cm}^{-1}$).

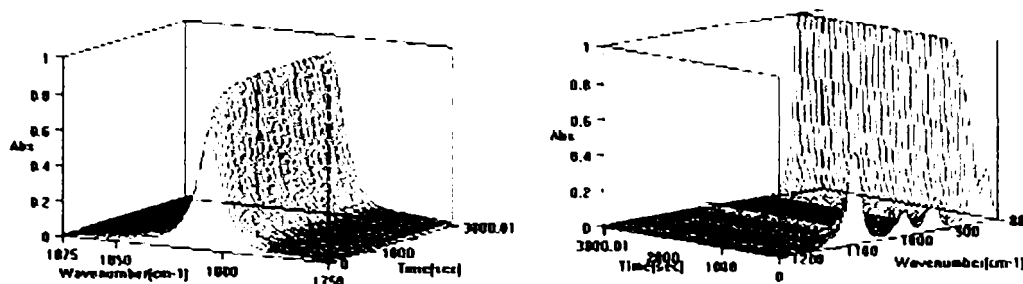
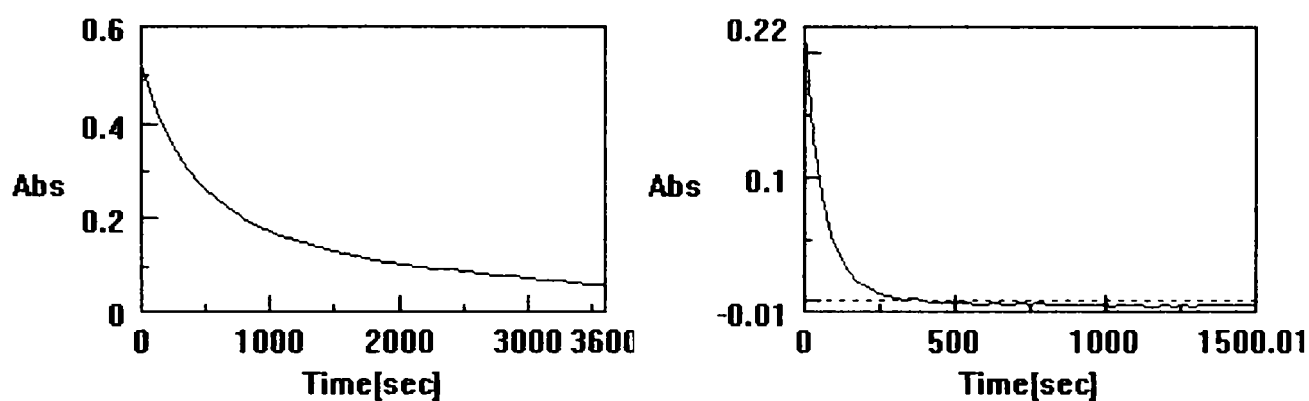


Figura 2. Depolimerizarea DPG în prezența $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ (raport molar 1 : 0.04). Urmărirea reacției prin FT-IR IR ((a) $1875\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$; (b) $1200\text{-}800\text{ cm}^{-1}$).



a)

b)

Figura 3. Evoluțiile în timp a benzilor de la 1182 cm^{-1} (pt TFG) și de la 1062 cm^{-1} (pt. DFG)

Valorile punctelor curbelor obținute se trec în programul Excel și se aplică metoda Guggenheim doar în cazul descompunerii difosgenului reprezentându-se grafic $\ln(A_t - A_{t+\tau}) = F(t+\tau)$ unde τ =valoarea aleasă după tipul de înjumătățire.

B. REACȚII DE TIP MANNICH ENANTIO- ȘI DIASTEREOSELECTIVE ALE N,N-DIALCHILHIDRAZONELOR CU SILILACETALI DE CETENĂ

Reactivi

Hidrazonetele **1e**, **1g**, **4**, **6**, **7**, **9**, **11** au fost sintetizate³¹² din aldehidele corespunzătoare și (2R, 6R)-N-etiliden-2,6-difenilpiperidin-1-amina^{304d}.

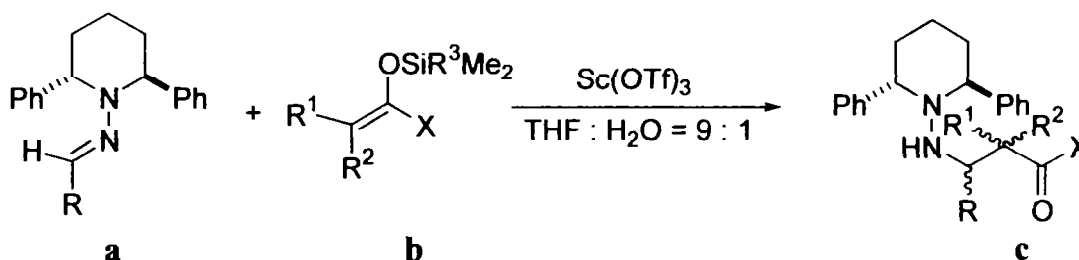
Triflatul de scandiu Sc(OTf)₃ – produs Aldrich

Sililacetalul de cetenă (metil-trimetilsililacetal de dimetilcetenă) **2** - produs Aldrich
1-(*terț*-Butil-dimetilsililoxi)-1-metoxietena (metil-t-butildimetilsililacetal de cetenă) **13** - produs Aldrich

1-(Trimetilsililoxi)-1-*terț*-butiltioetena (t-butil-trimetilsililtioacetal de cetenă) **15** - obținută prin tratarea tioacetatului de *terț*-butil cu LDA și clorură de trimetilsilil³⁰⁶

(Z)-1-(Trimetilsililoxi)-1-etiltiopropena ((Z)-etil-trimetilsililtioacetal de metilcetenă) **19** - obținută în forma Z din tiopropionatul de etil cu LDA și clorură de trimetilsilil³⁰⁶.

3.B.1. ADIȚIA SILILACETALUIOR DE CETENĂ **2**, **13**, **15**, **19** LA HIDRAZONELE DE PIPERIDINĂ DERIVATĂ DE LA DIVERSE ALDEHIDE **1F**, **4**, **6**, **7**, **9**, **11**.



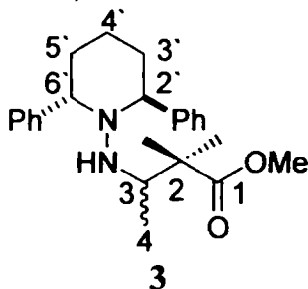
	[R]	[R ¹ , R ² , R ³ , X]	c
1.	Me	Me, Me, Me, OMe	3
2.	Et	Me, Me, Me, OMe	5
3.	<i>i</i> -Bu	Me, Me, Me, OMe	8
4.	PhCH ₂ CH ₂	Me, Me, Me, OMe	10
5.	BnOCH ₂ ,	Me, Me, Me, OMe	12
6.	Et	H, H, ^t Bu, OMe	14
7.	Et	H, H, Me, ^t Bu	16
8.	PhCH ₂ CH ₂	H, H, Me, ^t Bu	18
9.	Et	H, Me, Me, SEt	20
10	PhCH ₂ CH ₂	H, Me, Me, SEt	21

Mod de lucru general

La o soluție de hidrazonă (0.2 mmoli) în THF : H₂O = 9 : 1 (0.4 M sau 1.6M) răcită la -40°C sau -78°C, se adaugă sub atmosferă de argon Sc(OTf)₃ (19.69 mg, 20 mol%) și sililacetal de cetenă (0.8 mmoli sau 1.6 mmoli). Reacția se menține la temperatura respectivă sub agitare până la consumarea hidrazonetei reactante. (CSS – eluent TL). Amestecul de reacție se diluează cu CH₂Cl₂ (5 mL) și se spală cu soluție saturată de NaHCO₃ (5 mL). Faza apoasă se extrage cu CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Fazele organice reunite se usucă pe Na₂SO₄ și se evaporă solventul. Reziduu obținut se purifică prin separare pe coloană (eter- eter de petrol) obținându-se hidrazonetele corespunzătoare **3**, **5**, **8**, **10**, **12**, **14**, **16**, **18**, **20**, **21**.

Adiția hidrazonei 1f la sililacetalul de cetenă 2. Sinteza hidrazinei 3.

Reacția se realizează între hidrazona **1f** (0.2 mmoli, 55.6 mg) și sililacetalul de cetenă **2** (0.8 mmoli, 139 mg, 171 μ L) în THF : H₂O = 9 : 1 (0.4 M, 500 μ L) la -78°C conform procedurii general descris anterior. Spectrul de ¹H RMN al produsului crud arată un exces diastereoizomeric de 93% (r.d. = 13 : 1) Purificarea prin separare pe coloană (eter-eter de petrol 1:10) duce la obținerea a 74.6 mg (η = 98%) sirop care este hidrazina **3** sub formă de amestec de diastereoizomeri (r.d. = 23 : 1).



Caracterizarea produsului **3**

IR ν_{\max} (film, cm⁻¹): 3031, 2943i, 2872, 1728i, 1458, 1371, 1267, 1148, 989, 870, 751, 711.

SM (CI) m/z (intensitate relativă): 381 (100%, M⁺+1), 380 (50, M⁺), 379 (10, M⁺-1), 349 (4, M⁺-OCH₃), 279 (74), 117 (20).

m/z calculat pentru C₂₄H₃₃N₂O₂ 381.2542, exp. 381.2548.

Anal. Calc. C₂₄H₃₃N₂O₂: C, 75.75; H, 8.48; N, 7.36; exp.: C, 75.29; H, 8.78; N, 6.93.

Izomerul majoritar:

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0.45 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,3}$ 6.4 Hz, CH₃-C4), 0.96 (s, 3H, CH₃-C2), 0.99 (s, 3H, CH₃-C2), 1.72-2.11 (m, 6H, H-3'a,b, H-4'a,b, H-5'a,b), 2.83 (q, 1H, J_{3,CH_3} 6.4 Hz, H-3), 2.92 (s, 1H, NH), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (s, 2H, H-2', H-6'), 7.25 (t, 2H, J_{Ph} 7.3 Hz, Ph), 7.34 (t, 4H, J_{Ph} 7.4 Hz, Ph), 7.48-7.53 (m, 4H, Ph).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 13.5 (C-4), 19.5 (CH₃), 20.2 (C-4'), 22.4 (C-3', C-5'), 23.2 (CH₃), 45.7 (C-2), 51.6 (OCH₃), 58.2 (C-3), 60.2 (C-2', C-6'), 126.4, 127.7, 127.8, 128.6, 128.6, 142.6 (Ph), 178.2 (C=O).

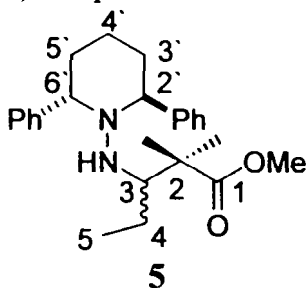
Izomerul minoritar:

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0.73 (s, 3H, CH₃-C2), 0.78 (s, 3H, CH₃-C2), 0.84 (d, 3H, $J_{\text{CH}_3,3}$ 6.5 Hz, CH₃-C4), 1.72-2.11 (m, 6H, H-3'a,b, H-4'a,b, H-5'a,b), 2.64 (q, 1H, J_{3,CH_3} 6.5 Hz, H-3), 2.92 (s, 1H, NH), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 4.16-4.18 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.23-7.53 (m, 10H, Ph).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 14.0 (C-4), 19.4 (CH₃), 20.8 (CH₃), 21.9 (C-4'), 27.0 (C-3', C-5'), 45.6 (C-2), 51.3 (OCH₃), 58.7 (C-3), 64.8 (C-2', C-6'), 126.5, 127.5, 127.6, 128.1, 128.2, 143.0 (Ph), 177.7 (C=O).

Aditia hidrazonei 4 la sililacetalul de cetenă 2. Sinteza hidrazinei 5.

Reacția se realizează între hidrazona 4 (0.2 mmoli, 58.4 mg) și sililacetalul de cetenă 2 (0.8 mmoli, 139 mg, 171 μL) în THF : H₂O = 9 : 1 (0.4 M, 500 μL) la -40°C conform procedurii general descris anterior. Spectrul de ¹H RMN al produsului crud arată că s-a obținut doar un singur diastereoizomer. Purificarea prin separare pe coloană (eter-eter de petrol 1:30) duce la obținerea a 72.6 mg ($\eta = 92\%$) sirop care este hidrazina 5 diastereoizomeric pură.



Caracterizarea produsului 5

[α]_D -17.2 (c 0.92, CHCl₃)

IR ν_{max} (film, cm⁻¹): 2933, 2869, 1733i, 1545, 1382, 1270, 1096, 985, 869, 800

SM (FAB) m/z (intensitate relativă): 417 (2, M⁺+23), 394 (25, M⁺), 293 (100, M⁺-101)

m/z calculat pentru C₂₅H₃₄N₂O₂: 394.2626, exp. 394.2620.

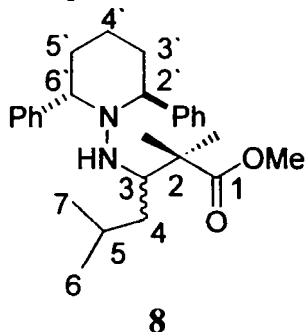
Anal. Calcd. C₂₅H₃₄N₂O₂: C, 76.10; H, 8.69; N, 7.10; exp.: C, 76.38; H, 8.61; N, 7.03.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0.6 (t, 3H, H-5, $J = 7.5$ Hz), 0.84-0.90 (m, 1H, H-4a), 0.97 (s, 3H, CH₃-C2), 1.02 (s, 3H, CH₃-C2), 1.03-1.06 (m, 1H, H-4b), 1.73-1.77 (m, 2H, H-4'), 1.79-1.89 (m, 2H, H-3'a, H-5'a), 2.05-2.12 (m, 2H, H-3'b, H-5'b), 2.68 (t, 1H, $J = 4.7$ Hz, H-3), 2.98 (s, 1H, NH), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (s, 2H, H-2', H-6'), 7.24-7.51 (m, 10H, Ph).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 13.0 (C-5), 20.0 (C-4'), 20.4 (CH₃-C2), 22.6 (C-4), 23.1 (C-3', C-5', CH₃), 46.0 (C-2), 51.6 (OCH₃), 60.2 (C-2', C-6'), 63.8 (C-3), 126.4, 127.8, 128.7, 142.6 (Ph), 178.4 (C=O).

Aditia hidrazonei 7 la sililacetalul de cetenă 2. Sinteza hidrazinei 8.

Reacția se realizează între hidrazona 7 (0.2 mmoli, 64 mg) și sililacetalul de cetenă 2 (1.6 mmoli, 279 mg, 342 μL) în THF : H₂O = 9 : 1 (1.6 M, 125 μL) la -40°C conform procedurii general descris anterior. Spectrul de ¹H RMN al produsului crud arată că s-a obținut doar un singur diastereoizomer. Purificarea prin separare pe coloană (eter-eter de petrol 1:30) duce la obținerea a 81 mg ($\eta = 96\%$) sirop care este hidrazina 8 diastereoizomeric pură.

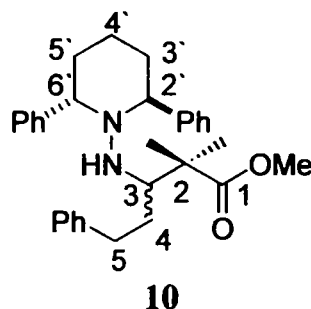


Caracterizarea produsului 8

$[\alpha]_D$ -34.7 (c 1.0, CHCl_3)
IR (film, cm^{-1}): 2943, 2872, 1736, 1548, 1267, 1140, 750, 703.
MS (FAB) m/z (intensitate relativă): 422 (28, M^+), 321 (60), 236(14), 131(37), 117(100), 104(47), 91(44)
 m/z calculat pentru $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$ 422.2933, exp. 422.2907
 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.61-0.73 (m, 2H, H-4), 0.67 (d, 3H, $J = 4.1$ Hz, H-6), 0.68 (d, 3H, $J = 4.1$ Hz, H-7), 0.95 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C2}$), 0.97 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C2}$), 1.53-1.59 (m, 1H, H-5), 1.69-1.72 (m, 2H, H-4'), 1.83-1.85 (m, 2H, H-3'a, H-5'a), 2.04-2.10 (m, 2H, H-3'b, H-5'b), 2.83 (dd, 1H, $J = 5.9$ Hz, $J = 3.5$ Hz, H-3), 2.93 (sl, 1H, NH), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (sl, 2H, H-2', H-6'), 7.24-7.51 (m, 10H, Ph).
 ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 19.9, 20.0 (C-4', Me), 22.4, 22.9 (Me, C-6), 23.6 (C-3', C-5'), 26.3 (C-5), 40.3 (C-4), 46.3 (C-2), 51.5 (OMe), 59.4 (C-3), 60.6 (C-2', C-6'), 126.5, 127.8, 128.7, 142.5 (Ph), 178.4 (C=O).

Aditia hidrazoni 9 la sililacetalul de cetenă 2. Sinteza hidrazinei 10.

Reacția se realizează între hidrazona 9 (0.2 mmoli, 73.6 mg) și sililacetalul de cetenă 2 (1.6 mmoli, 279 mg, 342 μL) în THF : $\text{H}_2\text{O} = 9 : 1$ (1.6 M, 125 μL) la -78°C conform procedurii general descris anterior. Spectrul de ^1H RMN al produsul crud obținut arată că s-a obținut doar un singur diastereoizomer. Purificarea prin separare pe coloană (eter-eter de petrol 1:50) duce la obținerea a 85.6 mg ($\eta = 91\%$) sirop care este hidrazina 10 diastereoizomeric pură

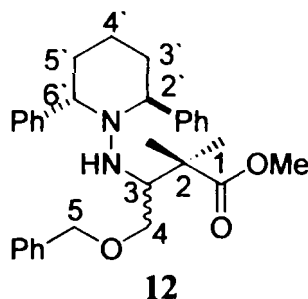


Caracterizarea produsului 10

$[\alpha]_D$ -32.5 (c 1.0, CHCl_3)
IR (film, cm^{-1}): 3055, 2959, 2880, 1740i, 1494, 1454, 1265, 1132, 754, 615.
SM (FAB) m/z (intensitate relativă): 470 (20, M^+), 369 (100, M^+-101), 251 (18), 132 (18)
 m/z calculat pentru $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$ 471.3011, exp. 471.3032.
 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (s, 3H, Me-C2), 0.95 (s, 3H, Me-C2), 0.97-1.24 (m, 1H, H-4a), 1.13-1.25 (m, 1H, H-4b), 1.64-1.79 (m, 2H, H-4'), 1.93-2.09 (m, 4H, H-3', H-5'), 2.22 (td, 1H, $J = 13.4$ Hz, $J = 5.4$ Hz, H-5a), 2.56 (td, 1H, $J = 13.3$ Hz, $J = 5.4$ Hz, H-5b), 2.75 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz, H-3), 2.97 (sl, 1H, NH), 3.56 (s, 3H, OMe), 4.06 (sl, 2H, H-2', H-6'), 6.87-7.44 (m, 15H, Ph).
 ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 20.10 (Me-C2, C-4'), 23.2 (Me-C2, C-3', C-5'), 32.4 (C-4), 35.7 (C-5), 46.2 (C-2), 51.7 (OMe), 60.3 (C-2', C-6'), 62.4 (C-3), 125.4, 126.5, 127.9, 128.0, 128.3, 128.7, 142.4, 143.0 (Ph), 178.2 (C=O).

Adiția hidrazoni 11 la sililacetalul de cetenă 2. Sinteza hidrazinei 12.

Reacția se realizează între hidrazona 11 (0.2 mmoli, 76.8 mg) și sililacetalul de cetenă 2 (1.6 mmoli, 279 mg, 342 μ L) în THF : H₂O = 9 : 1 (1.6 M, 125 μ L) la -40°C conform procedurii general descris anterior. Spectrul de ¹H RMN al produsul crud obținut arată un exces diastereoizomeric de 83.3% (r.d. = 5 : 1). Purificarea prin separare pe coloană (eter-eter de petrol 1:8) duce la obținerea a 91.6 mg (η = 94%) sirop care este hidrazina 12 sub formă de amestec de diastereoizomeri.



Caracterizarea produsului 12:

IR (film, cm⁻¹): 3323, 3036m, 2932i, 2868m, 1728i, 1601m, 1457m, 1370m, 1274m, 1138m, 875m, 748m, 700m.
SM(EM) *m/z* (intensitate relativă): 487 (100%, M⁺+1), 486 (89, M⁺), 455 (6, M⁺-OMe), 409 (4, M⁺-Ph), 385 (51), 365 (64).
m/z calculat pentru C₃₁H₃₉N₂O₃ 487.2961, exp. 487.2956.

Izomerul majoritar:

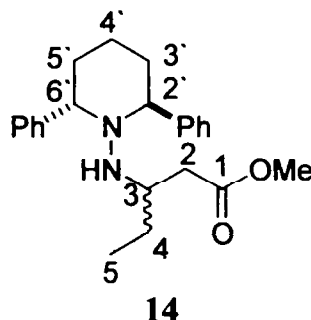
¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 1.04 (s, 3H, Me-C2), 1.06 (s, 3H, Me-C2), 1.74-1.77 (m, 2H, H-4'), 1.86-2.10 (m, 4H, H-3', H-5'), 2.86-2.92 (m, 2H, H-3, H-4a), 3.05 (dd, 1H, *J* = 2.5 Hz, *J* = 10.0 Hz, H-4b), 3.14 (sl, 1H, NH), 3.50 (s, 3H, OMe), 4.08 (sl, 2H, H-2', H-6'), 4.18-4.24 (d, 2H, H-5), 7.22-7.52 (m, 15H, Ph).
¹³C-RMN (CDCl₃, 125MHz): δ 20.1 (C-4'), 21.7 (Me-C2), 22.4 (Me-C2), 23.5 (C-3', C-5'), 44.6 (C-2), 51.5 (OMe), 60.5 (C-2', C-6'), 62.7 (C-3), 68.8 (C-4), 72.7 (C-5), 126.3, 126.5, 127.2, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8, 128.1, 128.5, 128.7, 128.8, 142.4 (Ph), 177.8 (C=O).

Izomerul minoritar:

¹H-RMN (CDCl₃, 500MHz): δ 0.75 (s, 3H, Me-C2), 0.81 (s, 3H, Me-C2), 1.63 (sl, 2H, H-4'), 2.06-2.10 (m, 4H, H-3', H-5'), 2.77-2.79 (m, 1H, H-3), 3.14 (sl, 1H, NH), 3.38-3.47 (m, 2H, H-4), 3.41 (s, 3H, OMe), 4.13 (sl, 2H, H-2', H-6'), 4.37 (s, 2H, H-5), 7.22-7.52 (m, 15H, Ph).
¹³C-RMN (CDCl₃, 125MHz): δ 19.8 (C-4'), 21.7, 22.4, 23.5, 44.6, 51.4 (OMe), 61.0 (C-2', C-6'), 63.7 (C-3), 68.5 (C-4), 73.0 (C-5), 126.2, 127.4, 127.9, 128.0, 128.2, 128.5, 129.1, 129.2, 129.3, 129.4, 129.5, 129.6, 129.7, 129.8, 129.9, 138.6, 177.8.

Adiția hidrazoni 4 la sililacetalul de cetenă 13. Sinteza hidrazinei 14.

Reacția se realizează între hidrazona 4 (0.2 mmoli, 58.4 mg) și sililacetalul de cetenă 13 (1.6 mmoli, 301 mg, 349 μ L) în THF : H₂O = 9 : 1 (1.6 M, 125 μ L) la temperatura camerei conform procedurii general descris anterior. Spectrul de ¹H RMN al produsul crud obținut arată un exces diastereoizomeric de 83% (r.d. = 5 : 1). Purificarea prin separare pe coloană (eter-eter de petrol 1:50) duce la obținerea a 29.3 mg (η = 40%) sirop care este hidrazina 14 sub formă de amestec de diastereoizomeri.



Caracterizarea produsului 14:

IR (film, cm⁻¹): 3301, 3063m, 2936i, 2864m, 1734i, 1607, 1496m, 1456m, 1369m, 1170m, 924m, 868m, 757m, 701 m.
SM(EM) *m/z* (intensitate relativă): 367 (100%, M⁺+1), 366 (90, M⁺), 337 (23, M⁺-Et), 293 (37, M⁺-CH₂COOMe), 251 (17), 236 (14), 146(25), 117(55), 91(28)
m/z calculat pentru. C₂₃H₃₀N₂O₂ 367.2385, exp. 367.2363.

Izomerul majoritar:

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 0.4 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, H-5), 1.02 (m, 1H, H-4a), 1.10 (m, 1H, H-4b), 1.76 (m, 2H, H-4'). 1.8-2.2 (m, 5H, H-2a, H-3', H-5'), 2.3 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, *J* = 7.6 Hz, H-2b), 2.85 (cv, 1H, H-3), 3.02 (s, 1H, NH), 3.65 (s, 3H, OMe), 4.16 (t, 2H, H-2', H-6'), 7.24-7.51 (m, 10H, Ph).
¹³C-RMN (CDCl₃, 75MHz): δ 9.0 (C-5), 19.8 (C-4'), 25.2 (C-3', C-5'), 25.5 (C-4), 37.1 (C-2), 51.3 (OMe), 54.9 (C-3), 60.9 (C-2', C-6'), 126.5, 127.9, 128.6, 142.8 (Ph), 173.7 (C=O).

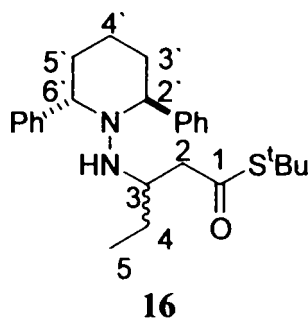
Izomerul minoritar:

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 0.7 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, H-5), 0.8 (m, 1H, H-4a), 1.3 (m, 1H, H-4b), 1.6 (m, 1H, H-2a), 1.76 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 4H), 2.15 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, *J* = 7.6 Hz H-2b), 2.7(cv, 1H, H-3), 3.02 (s, 1H), 3.53 (s, 3H, OMe), 4.07 (t, 2H, H-2', H-6'), 7.24-7.51 (m, 10H).
¹³C-RMN (CDCl₃, 75MHz): δ 9.8 (C-5), 20.1 (C-4'), 25.2, 25.5, 37.8 (C-2), 51.2 (OMe), 56.2 (C-3), 60.9, 126.5, 127.9, 128.6, 142.4, 173.5 (C=O).

Adiția hidrazoni 4 la sililtioacetalul de cetenă 15. Sinteza hidrazinei 16.

Reacția se realizează între hidrazona 4 (0.2 mmoli, 58.4 mg) și sililtioacetalul de cetenă 15 (1.6 mmoli, 326 mg, 409 μ L) în THF : H₂O = 9 : 1 (1.6 M, 125 μ L) la -78°C conform procedurii general descris anterior. Spectrul de ¹H RMN al produsul crud obținut arată un exces diastereoizomeric de 88% (r.d. = 8 : 1). Purificarea prin separare pe coloană

(eter-eter de petrol 1:50) duce la obținerea a 74.7 mg ($\eta = 88\%$) sirop care este hidrazina **16** sub formă de amestec de diastereoizomeri (r.d. = 12 : 1)..



Caracterizarea produsului **16**:

IR (film, cm^{-1}): 3317, 3063m, 2936i, 2872m, 1681i, 1455m, 1367m, 1169m, 1010, 764i, 708i.

SM(EM) m/z (intensitate relativă): 425 (100%, $M^+ + 1$), 424 (97, M^+), 395 (10, $M^+ - \text{Et}$), 335 (13, $M^+ - \text{S}^t\text{Bu}$), 293 (75, $M^+ - \text{CH}_2\text{COS}^t\text{Bu}$) 251 (20), 236 (14).
 m/z calculat pentru $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{OS}$ 425.2626, exp. 425.2609

Anal. Calcd. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{OS}$: C, 73.54; H, 8.54; N, 6.60; S, 7.55; exp.: C, 73.33; H, 8.27; N, 6.32.

Izomerul majoritar:

^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 0.33(t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-5), 1.02 (m, 2H, H-4), 1.45 (s, 9H, ^tBu), 1.76 (m, 2H, H-4'). 1.8-2.15 (m, 4H, H-3', H-5'), 2.2 (dd, 1H, $J = 15$ Hz, $J = 5$ Hz, H-2a), 2.45 (dd, 1H, $J = 15$ Hz, $J = 7.6$ Hz, H-2b), 2.84 (cv, 1H, H-3), 3.11 (s, 1H, NH), 4.10 (t, 2H, H-2', H-6'), 7.21-7.51 (m, 10H, Ph).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125MHz): δ 8.9 (C-5), 19.9 (C-4'), 24.3 (C-3', C-5'), 25.4 (C-4), 29.8 (^tBu), 47.3 (C-2), 47.8 (C-S), 55.7 (C-3), 60.6 (C-2', C-6'), 126.5, 127.9, 128.5, 142.8 (Ph), 200.3 (C=O).

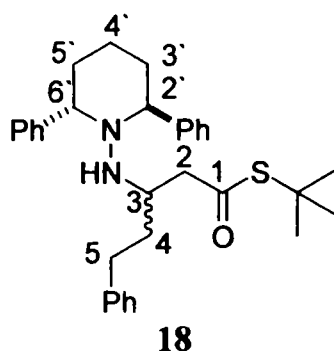
Izomerul minoritar:

^1H -RMN (CDCl_3 , 500MHz): δ 0.75 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, C-5), 1.3 (m, 2H, H-4), 1.41 (s, 9H, ^tBu), 1.6 (m, 1H, H-2a), 1.76 (m, 2H), 1.8-2.2 (m, 4H), 2.33 (dd, 1H, $J = 15$ Hz, $J = 7.6$ Hz, H-2b), 2.7(cv, 1H, H-3), 3.11 (s, 1H), 4.05 (t, 2H, H-2', H-6'), 7.21-7.51 (m, 10H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125MHz): δ 10, 20.3, 24.3, 25.0, 30.7, 48.2, 56.8, 60.6, 126.5, 127.9, 128.5, 142.8, 200.3.

Adiția hidrazoni 9 la sililacetali de cetenă 15. Sinteza hidrazinei 18.

Reacția se realizează între hidrazona **9** (0.2 mmoli, 73.6 mg) și sililacetali de cetenă **15** (1.6 mmoli, 326 mg, 409 μL) în THF : $\text{H}_2\text{O} = 9 : 1$ (1.6 M, 125 μL) la -78°C conform procedurii general descris anterior. Spectrul de ^1H RMN al produsul crud obținut arată un exces diastereoizomeric de 87.5%(r.d. = 7 : 1). Purificarea prin separare pe coloană (TL-eter de petrol 1:2) duce la obținerea a 98.1 mg ($\eta = 98\%$) sirop care este hidrazina **18** sub formă de amestec de diastereoizomeri. Acest amestec se separă cantitativ în coloana de presiune medie (MPLC - eluent TL-eter de petrol 1 : 1) obținându-se 85.8 mg izomer majoritar **18M** și 12.2 mg izomer minoritar **18m**



Caracterizarea produsului 18:

IR (film, cm^{-1}): 3065, 3030, 2937, 2866, 1682i, 1497, 1457, 1369, 1163, 996, 750, 702.

SM (FAB) m/z (intensitate relativă): 523 (18, $M^+ + 23$), 500 (92, M^+), 369 (100).
 m/z calculat pentru $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_5$ 501.2939, exp. 501.2918

Izomerul majoritar 18M:

$[\alpha]_D$ -50.16 (c 0.088, CDCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.19-1.25 (m, 1H, H-4a), 1.34-1.40 (m, 1H, H-4b), 1.47 (s, 9H, ^tBu), 1.76-1.79 (m, 2H, H-4'), 1.9 (sl, 2H, H-3'), 2.06-2.14 (m, 2H, H-5'), 2.17-2.21 (m, 2H, H-5), 2.32 (dd, 1H, $J = 15$ Hz, $J = 5$ Hz, H-2a), 2.53 (dd, 1H, $J = 15$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H-2b), 2.94-2.97 (m, 1H, H-3), 3.15 (sl, 1H, NH), 4.10 (sl, 2H, H-2', H-6'), 6.95-7.48 (m, 15H, Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125MHz): δ 19.9 (C-4'), 24.2 (C-3', C-5'), 29.7 (^tBu), 31.1 (C-5), 34.1 (C-4), 47.6 (C-2), 47.9 (C-S), 54.7 (C-3), 60.6 (C-2', C-6'), 125.4, 126.5, 127.9, 128.0, 128.2, 128.5, 142.4, 142.6 (Ph), 199.9 (C=O).

Izomerul minoritar 18m:

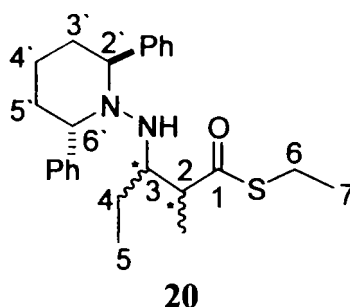
$[\alpha]_D$ -29.3 (c 0.086, CDCl_3)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.43 (s, 9H, ^tBu), 1.56-1.65 (m, 2H, H-4), 1.74-2.11 (m, 7H, H-3', H-5', H-4', H-2a), 2.43-2.50 (m, 3H, H-5, H-2b), 2.83-2.86 (m, 1H, H-3), 3.12 (sl, 1H, NH), 4.05 (sl, 2H, H-2', H-6'), 7.11-7.49 (m, 15H, Ph).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125MHz): δ 20.1 (C-4'), 23.2 (C-3', C-5'), 29.8 (^tBu), 31.8 (C-5), 33.9 (C-4), 47.7 (C-S), 48.4 (C-2), 55.5 (C-3), 61.1 (C-2', C-5'), 125.7, 126.6, 127.9, 128.3, 128.5, 142.2, 142.3 (Ph), 199.7 (C=O).

Aditia hidrazoni 4 la sililtioacetalul de cetenă 19. Sinteza hidrazinei 20.

Reacția se realizează între hidrazona 4 (0.2 mmoli, 58.4 mg) și sililtioacetalul de cetenă 19 (1.6 mmoli, 304 mg, 347 μL) în $\text{THF} : \text{H}_2\text{O} = 9 : 1$ (1.6 M, 125 μL) la -78°C conform procedurii general descris anterior. Spectrul de ^1H RMN al produsul crud obținut arată un raport între diastereoizomeri de 8 : 2 : 0.5. Purificarea prin separare pe coloană (eter-eter de petrol 1:30) duce la obtinerea a 73.9 mg ($\eta = 90\%$) sirop care este hidrazina 20 sub formă de amestec de 2 diastereoizomeri.



Caracterizarea produsului **20**

IR (film, cm^{-1}): 3318, 3033m, 2936i, 2876m, 1686i, 1460m, 959i, 757m, 705m.
SM(EM) m/z (intensitate relativă): 411 (9%, $M^+ + 1$), 410 (29, M^+), 381(4), 293 (100).
 m/z calculat pentru: $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{OS}$ 410.2392, exp. 410.2398.

Izomerul majoritar:

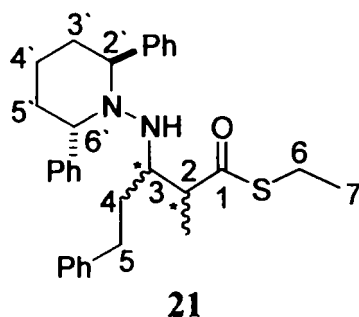
^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz): δ 0.20 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-5), 0.67 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Me-C2), 0.80-0.90 (m, 1H, H-4a), 1.18 (dq, 1H, $J = 3.3$ Hz, $J = 7.5$ Hz, H-4b), 1.28 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-7), 1.73-1.79 (m, 2H, H-4'), 1.91-2.19 (m, 4H, H-3', H-5'), 2.82-2.95 (m, 2H, H-6), 4.05 (s, 1H, NH), 4.23-4.27 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.24-7.55 (m, 10H, Ph).
 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75MHz): δ 9.2 (C-5), 10.6 (Me-C2), 14.8 (C-7), 19.4 (C-4'), 21.0 (C-4), 23.0 (C-6), 26.5 (C-3', C-5'), 49.2 (C-2), 59.8 (C-3), 61.5 (C-2', C-6'), 126.6, 128.0, 128.6, 143.0 (Ph), 204 (C=O).

Izomerul minoritar:

^1H -RMN (CDCl_3 , 300MHz): δ 0.28 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, Me-C2), 0.80-0.90 (m, 3H, H-5), 1.24 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-7), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.91-2.19 (m, 4H), 2.70-2.78 (m, 1H, H-2), 2.82-2.95 (m, 3H, H-3b, H-6) 4.05 (s, 1H), 4.23-4.27 (m, 2H), 7.24-7.55 (m, 10H).
 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75MHz): δ 8.3 (C-5), 11.3 (Me-C2), 14.7 (C-7), 20.3 (C4'), 20.4 (C-4), 22.9 (C-6), 26.5, 50.4 (C-2), 59.3 (C-3), 61.5, 126.5, 127.9, 142.4, 203.5 (C=O)

Adiția hidrazonei 9 la sililtioacetalul de cetenă 19. Sinteza hidrazinei 21.

Reacția se realizează între hidrazona **9** (0.2 mmoli, 73.6 mg) și sililtioacetalul de cetenă **15** (1.6 mmoli, 304 mg, 347 μL) în THF : $\text{H}_2\text{O} = 9 : 1$ (1.6 M, 125 μL) la -60°C conform procedurii general descris anterior. Spectrul de ^1H RMN al produsul crud obținut arată un raport în diastereoizomeri de 1 : 4. Purificarea prin separare pe coloană (eter-eter de petrol 1:50) duce la obținerea a 93.4 mg ($\eta = 96\%$) sirop care este hidrazina **21** sub formă de amestec de 2 diastereoizomeri. Din acest amestec se izolează izomerul majoritar în coloana de presiune medie (MPLC - eluent TL-eter de petrol 1 : 3) obținându-se 52.3 mg ($\eta = 70\%$) izomer majoritar **21M**.



Caracterizarea produsului 21

IR (film, cm^{-1}): 2932f, 2864m, 1680i, 1452m, 960m, 750m, 700m..
SM(EM) m/z (intensitate relativă): 487 (14%, $M^+ + 1$), 486 (37, M^+), 369 (100).
 m/z calculat pentru: $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{OS}$ 486.2705, exp. 486.2699.

Izomerul majoritar 21 M:

$[\alpha]_D$ -65.33 (c 0.75, CDCl_3)
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 0.68 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, Me-C2), 1.04-1.15 (m, 1H, H-4a), 1.28 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H-7), 1.40-1.51 (m, 1H, H-4b), 1.72-1.79 (m, 2H, H-4'), 1.80-2.11 (m, 6H, H-5, H-3', H-5'), 2.89 (c, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-6), 2.99-3.06 (m, 3H, H-2, H-3, NH), 4.28-4.32 (m, 2H, H-2', H-6'), 6.89-7.57 (m, 15H, Ph).
 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75MHz): δ 10.2 (Me-C2), 14.8 (C-7), 19.3 (C-4'), 23.1 (C-6), 27.1 (C-3', C-5'), 30.1 (C-4), 31.8 (C-5), 49.4 (C-2), 58.9 (C-3), 61.8 (C-2', C-6'), 125.5, 126.7, 128.1, 128.2, 128.6, 142.4, 143.0 (Ph), 203.3 (C=O).

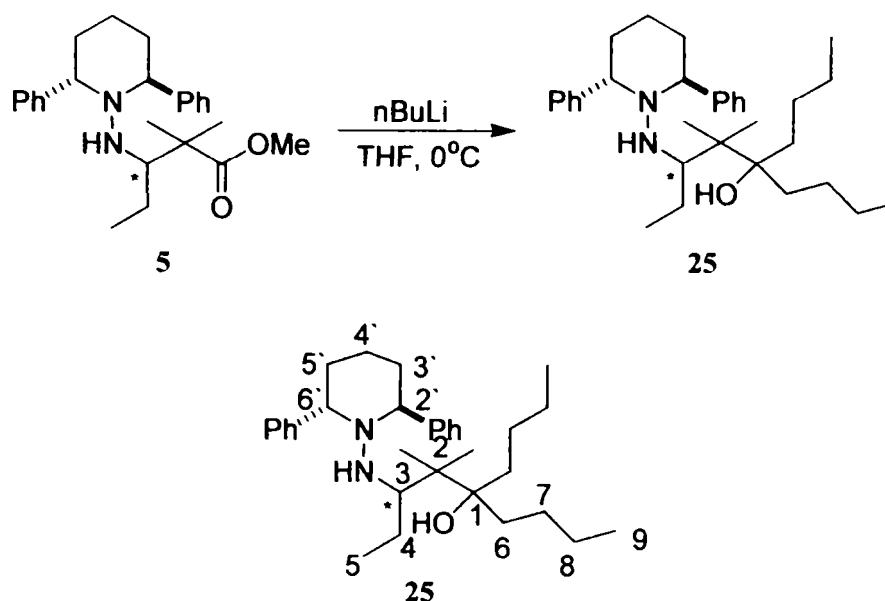
Izomerul minoritar :

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 0.27 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz (Me-C2), 1.22 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H-7), 1.24-1.26 (m, 1H, H-4a), 1.61-2.20 (m, 7H, H-4b, H-4', H-3', H-5'), 2.45-2.51 (m, 2H, H-5), 2.82 (q, 2H, $J 7.5$ Hz, H-6), 2.82-2.84 (m, 1H, H-2), 3.98-4.04 (m, 2H, NH, H-3), 4.28-4.31 (m, 2H), 6.88-7.57 (m, 15H).
 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75MHz): δ 8.1 (Me-C2), 14.8 (C-7), 20.2 (C-4'), 23.0 (C-6), 27.0, 29.1 (C-4), 33.3 (C-5), 50.2 (C-2), 59.6 (C-3), 61.6, 125.5, 125.9, 126.5, 126.7, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 128.6, 142.2, 203.4 (C=O).

3.B.2. INCERCĂRI DE SCINDARE A LEGĂTURII N-N

3.B.2.1. DETERMINAREA STEREOCHIMIEI. SINTEZA ALCOOLULUI 25.

La o soluție de hidrazina 5 (100 mg, 0.25 mmoli) în THF anhidru (0.4 mL) răcită la 0°C , se adaugă n-BuLi (1.6 M în hexan, 350 μL , 0.56 mmoli). Reacția se menține la 0°C sub agitare până la consumarea hidrazinei reactante (CSS – eluent TL). Amestecul de reacție se tratează cu soluție tampon de $\text{pH} = 7$, iar stratul apos se extrage cu CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) și cu izoPrOH- CHCl_3 1 : 3 (2 x 10 mL). Fazele organice reunite se usucă pe Na_2SO_4 și se evaporă solventul. Reziduu obținut se purifică prin separare pe coloană (eter- eter de petrol 1 : 25) obținându-se 78 mg (65%) alcool 25 sub formă de solid cristalin care s-a recristalizat din eter de petrol.



Caracterizarea produsului 25:

$[\alpha]_D$ +6.0 (c 0.83, CDCl_3)

IR (film, cm^{-1}): 3293, 3057, 2951, 2870m, 1453, 1369m, 1125, 988m, 870, 750m, 700m..

SM(EM) m/z (intensitate relativă): 479 (14%, $M^+ + 1$), 478 (M^+ , 10), 421 (10), 294 (28), 293 (100), 252 (17), 236 (9), 117 (23).

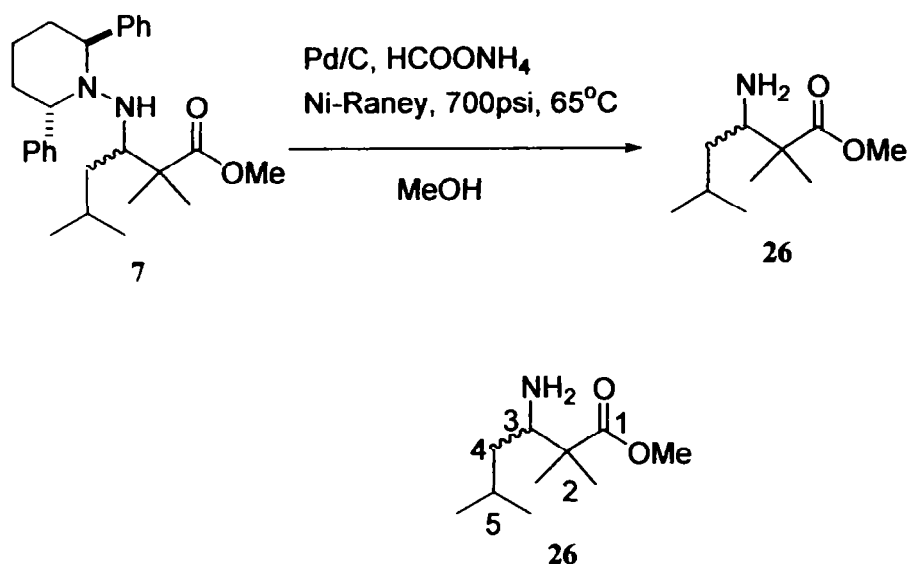
m/z calculat pentru: $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}$ 479.4001, exp. 479.4013.

^1H -RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 300MHz, 90°C): δ 0.69 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, Me-C4), 0.72 (s, 3H, Me-C2), 0.73 (s, 3H, Me-C2), 0.83 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, Me-C8), 0.88 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz, Me-C8) 0.96-1.05 (m, 2H, H-4'), 1.20-1.51 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{-Bu}$), 1.68-1.84 (m, 4H, C-3', C-5'), 2.02-2.12 (m, 2H, C-4), 2.62 (sl, 1H, H-3), 4.02-4.05 (m, 2H, H-2', H-6'), 4.1 (sl, 1H, NH), 4.71 (sl, 1H, OH), 7.2-7.49 (m, 10H).

^{13}C -RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 75MHz, 90°C): δ 18.7 (C-5), 18.8 (C-9), 19.8 (Me-C2), 22.3 (C-4'), 25.2 (C-3', C-5'), 27.1 (C-4), 27.7, 28.2 (C-8), 31.5, 31.9 (C-7), 40.6, 40.7 (C-6), 49.6 (C-2), 64.1 (C-2', C-6'), 69.2 (C-3), 83.1 (C-1), 131.4, 132.8, 133.2, 147.4 (Ph).

3.B.2.2. RUPEREA LEGĂTURII N-N. SINTEZA ESTERULUI METILIC AL ACIDULUI (S)- 3-AMINO-2,2,5-TRIMETILHEXANOIC

La o soluție de hidrazina 7 (422 mg, 1 mmol) în MeOH (15 mL) se adaugă HCOONH_4 (600mg, 9.5 mmoli), Pd/C (600 mg) și Ni Raney (600 mg). Amestecul de reacție se hidrogenează (700 psi, 65°C , 2 zile) și se filtrează pe un filtru de celită. Se evaporă solventu la vid iar reziduul se dizolvă în apă (10 mL) și se spală cu amestec AcOEt- eter de petrol 4 : 1 (3 x 5 mL) pentru a îndepărta impuritățile organice. Stratul apos se extrage cu izoPrOH- CHCl_3 1 : 4 (3 x 5 mL) iar stratul organic se usucă pe Na_2SO_4 și se evaporă solventul. Reziduul obținut este un solid alb având 74.8 mg (40%).



Caracterizarea produsului **26**:

[α]_D -25.32 (c 0.77, CDCl₃)

P.t. 108-109°C

IR (film, cm⁻¹): 2955, 2868m, 1732, 1589, 1549, 1398, 1344m, 1279, 1196, 1136

SM(EM) *m/z* (intensitate relativă): 188 (9%, M⁺+1), 186 (20, M⁺-1), 185 (11), 173 (6), 172 (91), 167 (37), 157 (12), 156 (30), 155 (52).

m/z calculat pentru: C₁₀H₂₁NO₂ 187.1572, exp. 187.1574.

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 0.92 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, Me-C5), 0.96 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz, Me-C5), 1.12-1.22 (m, 1H, H-5), 1.26 (s, 3H, Me-C2), 1.28 (s, 3H, Me-C2), 1.43-1.52 (m, 1H, H-4a), 1.80-1.90 (m, 1H, H-4b), 3.26 (dd, 1H, *J* = 10.3 Hz, *J* = 1.7 Hz, H-3), 3.73 (s, 3H, OMe), 6.8 (sl, 2H, NH₂)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75MHz): δ 21.0, 21.4, 21.6, 23.8 (Me), 24.6 (C-5), 39.8 (C-4), 46.0 (C-2), 52.2 (OMe), 55.3 (C-3), 176.7 (C=O)

4. CONCLUZII FINALE

Cercetările abordate în prezenta teză cuprind două direcții principale : studiul obținerii și reactivității unor carbonați "activi" cu scopul de ai utiliza ca înlocuitori ai fogenului și respectiv utilizarea de N,N-dialchilhidrazone chirale în sinteze Mannich cu sililacetali de cetenă cu scopul de a obține α -aminoesteri cu puritate diastereoizomerică ridicată.

S-au sintetizat 34 de compuși dintre care 23 sunt compuși noi, iar din ceilalți 12 cunoscuți, 11 compuși s-au obținut printr-o metodă nouă.

Rezultatele obținute au fost publicate în 9 lucrări științifice din care 4 în reviste de specialitate din străinătate (3 lucrări în Acta Crystallografica^{232,233, 235} și o lucrare în Synthesis Communicatio²⁶¹) și restul în reviste din țară (3 lucrări în Revista de Chimie^{214,229,230} și 2 lucrări în Buletinul Științific al Universității "Politehnica" din Timișoara^{263,309}) și comunicate la un simpozion internațional³⁰⁵

În prima parte a tezei a fost realizată, inițial, o documentare succintă cu privire la obținerea și reactivitatea carbonaților "activi", în urma căreia a rezultat că, pentru obținerea acestor carbonați "activi" a fost aplicată până în prezent doar metoda fosgenării cu fosgen sau în unele cazuri cu congenerii acestuia, difosgenul și trifosgenul. În ce privește determinarea reactivității lor există puține date în care se fac precizări privind diferențe între reactivități, majoritatea publicațiilor referindu-se doar la utilizarea acestor carbonați în sinteze cu diverși nucleofili.

Contribuțiile personale aduse în cadrul primei părți debutatează cu o estimare teoretică a structurii și reactivității carbonaților identificați din literatură ca prezentând reactivitate ridicată. În urma calculelor de mecanică moleculară și orbitali moleculari folosind programul de mecanică moleculară MM+ și programele semiempirice AM1 și PM3 a rezultat că toți carbonații luați în calcul prezintă conformația cu energia cea mai mică de tip *s-cis-s-cis*. Prin efectuarea unui calcul de distribuție de sarcină s-a observat că cel mai reactiv carbonat este *bis(o-nitrofenil)carbonatul* deși este cel mai puțin cunoscut în literatură.

Următoarele trei subcapitole prezintă studii privind obținerea unor carbonați organici organici "activi" prin metoda fosgenării în condiții omogene, în solvenți organici în prezența unui catalizator de tip amină terțiară, însă folosind trifosgenul în locul fosgenului, reacțiile fiind urmărite prin spectroscopie IR. Astfel, după un studiu amănunțit privind găsirea condițiilor optime obținerii *bis(p-nitrofenil)carbonatului* printr-o nouă metodă pornind de la trifosgen și *p-nitrofenol* în clorură de metilen în prezență de trietilamină, s-a reușit izolarea produsul dorit cu randament de 97%, metoda fiind aplicată cu succes și în cazul izomerilor *orto-* și *meta-nitros* substituți demonstrându-se în felul acesta eficiența metodei la obținerea celor trei izomeri ai *bis(mononitrofenil)carbonatului*.

Pentru doi din cei trei izomeri s-a reușit determinarea structurii în stare cristalină prin difracție de raze X. S-a constatat că *bis(o-nitrofenil)carbonatul* a cristalizat din benzen într-o formă polimorfă diferită de cea cunoscută în literatură, cristalizată din CH₂Cl₂/hexan și că *bis(p-nitrofenil)carbonatul* cristalizează din benzen cu o moleculă de benzen la trei molecule de carbonat într-o celulă elementară. Amândoi carbonații au conformația cea mai stabilă, în stare cristalină, de tip *s-cis-s-cis*.

S-a încercat sinteza di-2-piridilcarbonatului, al doilea carbonat cu reactivitate mărită din seria rezultată în urma estimărilor făcute prin calcule teoretice. Nu s-a reușit obținerea lui în stare pură, iar din datele de literatură rezultă că deși se cunosc patru metode de obținere, caracterizarea produsului a fost diferită de la o metodă la alta. Totuși contribuția personală a constat că folosind spectroscopia de IR ca metodă de urmărire a reacției s-a demonstrat că deși se obține, acest carbonat este instabil, descompunându-se atât în mediul de reacție cât și în timpul prelucrărilor realizate în vederea izolării lui.

N,N'-disuccinimidilcarbonatul s-a obținut cu succes după o rețetă din literatură, contribuția personală constând în determinarea structurii lui prin difracție de raze X. Și acest

carbonat ca și ceilalți doi prezentați anterior are conformația în stare cristalină de tip *s-cis-s-cis*.

Pentru obținerea *N,N'*-difitalimifilcarbonatului a fost necesar din nou un studiu prin spectroscopie de IR. reacția dintre trifosgen și *N*-hidroxifitalimidă în prezență de trietilamină analizându-se la diverse rapoarte molare ale reactanților și utilizând solvenți clorură de metilen sau tetrahidrofuran. A fost, astfel, optimizată o nouă metodă de obținere în condiții blânde și cu randament mare a acestui carbonat, fiind caracterizat în plus pentru prima dată prin spectroscopie de ^{13}C -RMN.

Subcapitolul al cincilea redă două studii privind diferența dintre reactivitățile bis(mononitrofenil)carbonaților în reacții cu nucleofili cu azot (butilamine) și de hidroliză bazică. Reacțiile cu cei patru izomeri ai butilaminei, desfășurate în clorură de metilen, au fost urmărite prin spectroscopie de IR, folosind drept criteriu de apreciere a reactivității carboanților, viteza cu care au loc modificările în timp a benzilor carbonilice din carbonați. Cel mai reactiv s-a dovedit *bis(o-nitrofenil)carbonatul*, urmat de *bis(p-nitrofenil)carbonatul* și în final de *bis(m-nitrofenil)carbonatul*. Tipul aminei a influențat viteza de reacție a celor trei carbonați, reacțiile decurgând cel mai rapid cu aminele mai puțin împiedicate steric. Doar în cazul reacției *bis(o-nitrofenil)carbonatului* cu *terț*-butilamina s-a observat în spectrul de IR că, alături de carbamat se obține, la temperatura camerei și izocianat.

În cazul hidrolizei bazice (în soluție tampon $\text{HCO}_3^-/\text{OH}^-$ la pH 10) a carbonaților s-au determinat prin urmărirea reacțiilor prin spectroscopie de UN-Vis, constantele de viteză observate în condiții pseudomonomoleculare, la diverse temperaturi și s-au calculat energiile de activare pentru fiecare izomer. Din valorile obținute a rezultat că mai rapidă este hidroliza *bis(p-nitrofenil)carbonatului* decât cea a izomerului *orto*. Deoarece energia de activare este mai mare pentru *bis(o-nitrofenil)carbonatul* aceasta demonstrează că atacul hidroxilului are loc mai ușor asupra acestui carbonat, însă este posibil ca în cadrul intermediarului tetraedric să se formeze niște legături de hidrogen care împiedică eliminarea grupei *o-nitrofenoxi*.

După ce s-a demonstrat reactivitatea superioară a *bis(o-nitrofenil)carbonatului* față de reactivul comercial *bis(p-nitrofenil)carbonatul* în reacții cu nucleofili cu azot (butilamine) în mediu slab polar, în continuare s-a studiat posibilitatea utilizării lui la obținerea de carbamați și uree. S-au obținut, astfel, în condiții blânde 11 noi *o-nitrofenilcarbamați*, care au fost izolați din mediul de reacție cu randamente ridicate prin separare pe coloană. Toți compușii puri obținuți au fost caracterizați și analizați prin puncte de topire, spectroscopie IR și RMN.

Deoarece s-a observat că *N*-alchil-*o-nitrofenilcarbamații* prezintă în stare cristalină două benzi în domeniul vibrațiilor de valență a grupelor carbonilice, iar *N*-alchil-*p-nitrofenilcarbamații*, doar o singură bandă, s-a făcut un studiu privind cristalizarea lor din diverși solvenți folosind ca metodă de analiză spectroscopia de IR cu tehnica de lucru în reflexie, cu ajutorul dispozitivului HATR. S-a observat că în timp ce la un carbamat de *p-nitrofenil* cristalizarea determină deplasarea benzii vibrației de valență a grupei carbonil de la un număr de undă mai mare la unul mai mic ca urmare a trecerii de la o formă neasociată la o formă asociată, în cazul carbamaților de *o-nitrofenil* s-a observat că dacă în soluție aceștia prezintă o singură bandă carbonilică, pe măsură ce solventul se evaporă se formează o a doua fără ca prima să dispară.

S-au analizat 4 carbamați prin difracție de raze X și s-a observat că dacă la *N,N*-dibenzil-*o-nitrofenilcarbamatul* care nu mai prezintă grupa NH, în stare cristalină moleculele sunt independente, la carbamații de *o-* și *p-nitrofenil* proveniți de la amine primare apar între molecule legături de hidrogen de tip $\text{NH}\dots\text{O}=\text{C}$ peptidic care determină legarea moleculelor în lanț. Diferența observată la carbamații de *o-nitrofenil* față de cel de *p-nitrofenil* este că aceștia prezintă 2 sau 4 molecule independente care formează lanțuri paralele.

Când s-a încercat obținerea carbamatului de *N*-fenil prin tratarea *bis(o-nitrofenil)carbonatului* cu anilina în diverse condiții s-a observat pe de o parte apariția ureei înaintea consumării carbonatului, iar pe de altă parte când s-a folosit catalizator *N,N*-

dimetilaminopiridină, în mediul de reacție aflat la temperatura camerei se obține și izocianat. Nu s-a reușit deocamdată obținerea carbamatului dorit, dar s-a găsit o nouă și eficientă metodă de obținere a *N,N*-difenilureei în condiții blânde și cu randament de 95%.

S-a studiat prin DSC și TG stabilitatea termică a unor *N*-alchil-*o*-nitrofenilcarbamați. S-a observat, astfel că acești carbamați nu se descompun în izocianați decât după ce topesc și că la descompunere pierderea de masă în urma eliminării izocianatului și a nitrofenolului se face într-o singură treaptă de temperatură.

S-au sintetizat printr-o nouă metodă trei uree alifatiche simetrice plecând de la *bis(o*-nitrofenil)carbonat și aminele corespunzătoare. Reacțiile s-au desfășurat fie în clorură de metilen la temperatura camerei fie în toluen la reflux. Metoda în toluen prezintă avantajul pe de o parte că se poate reduce timpul de reacție prin ridicarea temperaturii, iar pe de altă parte, ureele obținute fiind insolubile în toluen au putut fi izolate prin precipitare, eliminându-se astfel procedul costisitor de separare pe coloană.

Ultimul subcapitol de rezultate și discuții a primei părți tratează descompunerea difosgenului și trifosgenului în fosgen în prezența halogenurilor sărurilor de tetralachilamoniu și fosfoniu. Această metodă prezintă importanță deoarece prezintă o nouă posibilitate de a folosi fosgenul în sinteza organică prin generarea acestuia în mediu de reacție. Descompunerea difosgenului decurge pseudomonomolecular, dar descompunerea trifosgenului este mai complexă deoarece în acest caz au loc două reacții consecutive. S-au determinat constantele de viteză în cazul descompunerii difosgenului în prezența diversilor catalizatori de tip halogenuri de tetralachilamoniu. Din valorile obținute a rezultat că activitatea catalitică crește cu volumul și simetria cationului de care este legat anionul halogenură din catalizator și că din seria de halogenuri folosită, clorura este cea mai nucleofilă urmată de iodura și apoi de bromura. Clorura de fosfoniu folosită are activitatea catalitică mai scăzută decât cea de amoniu corespunzătoare.

Ca o concluzie generală la prima parte a tezei se poate spune că prin calculele teoretice s-a evidențiat un carbonat puțin cunoscut în literatură, *bis(o*-nitrofenil)carbonatul, care prin studiile făcute ulterior a demonstrat eficiență în sinteze de carbamați și uree.

Spectroscopia de IR a avut un rol însemnat în urmărirea și optimizarea reacțiilor studiate, demonstrându-se cu succes eficiența acestei metode.

Au fost determinate prin difracție de raze X șapte structuri noi, trei carbonați și 4 carbamați.

Prin studii cinetice s-a determinat pe de o parte diferența de reactivitate între cei trei izomeri ai *bis*(mononitrofenil)carbonatului, iar pe de altă parte activitatea catalitică a unor halogenuri de tetraalchilamoniu și fosfoniu la descompunerea difosgenului în fosgen.

Cea de a doua parte de contribuții personale cuprinde reacții diastereoselective între *N,N*-dialchilhidrazone chirale și siliacetali de cetenă cu scopul de a obține hidrazine având suplimetar unul sau doi centrii chirali, care după scindarea legăturii N-N să se obțină β-aminoesteri diastereoizomerici puri. S-au obținut cu randamente de peste 90% 10 adducți, compuși noi, prin tratarea hidrazonelor chirale derivate de la 2,6-difenilpiperidină cu diverse tipuri de siliacetali de cetenă în prezență de triflat de scandiu în solvent THF : H₂O = 9 : 1. Prin coborârea temperaturii de reacție până la cel mult -78°C s-a reușit obținerea a 3 adducți diastereoizomerici puri, iar ceilalți cu un singur centru chiral au avut excesul diastereoizomeriei cuprins între 83% și 93%. Pentru unul dintre acești adducți s-a reușit izolarea cantitativă a celor doi izomeri ai săi prin separare pe coloană de presiune medie. Adducți având doi noi centrii chirali s-au obținut în amestec de 2 sau 3 diastereizomeri. Într-un caz s-a reușit, din nou, separarea pe coloană de presiune medie a izomerului majoritar. Toți acești compuși au fost caracterizați prin spectroscopie de IR și RMN și prin spectrometrie de masă, iar în unele cazuri și prin analiză elementară. Pentru compușii diastereoizomerici puri s-a determinat în plus activitatea optică.

S-a reușit determinarea configurației la atomul de carbon nou chiral în cazul adducțiilor puri ca fiind S, prin obținerea unui alcool terțiar solid ca urmare a condensării BuLi la grupa esterică din adducți.

După multe încercări s-a găsit o metodă de scindare reductivă a legăturii N-N prin care s-a izolat esterul metilic al acidului (S)-3-amino-2,2,5-trimetilhexanoic.

Astfel s-a introdus o nouă metodă de obținere de β -aminoesteri diastereoizomerici puri prin reacția Mannich a siliacetalilor de cetenă cu N,N'-dialchilhidrazone chirale derivate de la (2R,6R)-difenilpiperidină ca înlocuitori de imine. Utilizarea de acestor hidrazone ca imine N-substituite prezintă avantajul că nu are tendință de aza-enolizare.

ABREVIERI

AIBN	Azoizobutironitril
Bn	Benzil
Bz	Benzoil
Cbz	Benziloxicarbonil, Carbobenzoxi
CDBTA	1'-(carbonildioxi)dibenzotriazolul
DBU	1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-enă
DCC	Diciclohexilcarbodiimidă
DMAP	N,N-dimetilaminopiridină
DMF	N,N-dimetilformamidă
D _o NFC	Bis(o-nitrofenil)carbonat
DPC	Di-2-piridilcarbonat
DPHC	Diftalimidilcarbonat
D _p NFC	Bis(p-nitrofenil)carbonat
DSC	N,N'-disuccinimidilcarbonat
e.d.	Exces diastereoizomeric
EP	Eter de petrol
Fmoc	(9-fluorenil-metoxi)carbonil
HBGCl.HCl	Clorhidratul clorurii de hexan-butyl-guanidiniu
HMPA	Hexametilfosforamidă
iPr ₂ EtN	Etil-diizoprilamină
LDA	Diizipropilamidura de litiu
LiHMDS	Bistrimetilsililiamidura de litiu
MMPP	Monoperoxifalat de magneziu
MPLC	Cromatografie de lichide la presiune medie
na	Date la care nu s-a avut acces
NCA	N-carboxianhidride
NMP	N-metilpirolidonă
PEG	Polietilenglicol
Ref.	Referință, bibliografie
TBA	Tributilamina
TBDMS	Terț-butildimetylsilil
tBu	Terț-butil
TEA	Trietilamină
Tf	Trifluorometanosulfonil (trifil)
TFAA	Anhidridă trifluoracetică
TFG	Trifosgen
THF	Tetrahidrofuran
TL	Toluen
TMS	Trimetilsilil, tetrametilsilan
TMSOTf	Triflat de trimetilsilil

BIBLIOGRAFIE

1. Bacaloglu, R., Csunderlik, C. *Curs de chimie organică* vol. 4, Lito I.P.T.V.T., 1980
2. Nenitescu, C.D. *Chimie organică* vol. 1, Ed. Didactică și Pedagogică București, 1980,
3. *** *Enciclopedia de chimie* vol. 2 Ed. Stiintifică și Enciclopedică București, 1986.
4. Buysch, H.-I. In *Ullman's Encyclo. Ind. Chem.*, Vol. 5, 5th ed. VCH Publications: Weinheim, Germany, 1986.
5. Damle, S. B., *Chem. Eng. News* **1993**, 71(6), 4
6. Cotarcă, L., *Org. Proc. Res. Dev.* **1999**, 5(3), 377
7. Cotarcă, L. & Eckert, H. *Phosgenations- A Handbook* Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim, 2003.
8. Keller, O., Graf, W. (Fluka A.-G.) *Chimia*, **1985**, 39(2-3), 63; *Chem. Abstr.* **1985**, 103, 71258w.
9. Medeleanu, M., Milea, M. *Metode spectroscopice în chimia organică. Indr. de lucr.* U.P.T., Fac. Chim. Ind. Ing. Med., 1998.
10. Grasselli, I. G., Ritchey, W. M. *Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds* vol. I-VI, 2nd Ed, CRC Press, Inc, 1975.
11. Falb, E., Nudelmann, A., Hassner, A. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2389.
12. Jochims, J., Hehl, S., Herzberger, S. *Synthesis* **1990**, 1128
13. Fountain, R.K., Pierschbacher, M., *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 2039.
14. Izdebski, J. & Pawlak, D. *Synthesis* **1989**, 423
15. Kim, S.; Lee, J., Yi, K. Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58(12), 3570.
16. Konakahara, T., Ozaki, T., Sato, K.; Gold, B. *Synthesis* **1993**, 103.
17. Kurita, K., Imajo, H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47(23), 4586.
18. Ueda, M., Oikawa, H., Teshirogi, T. *Synthesis* **1983**, 908.
19. Cramer, F. Ger. Pat. Appl. 1,203,777, 1965.
20. Effenberger, F., Brodt, W. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 468.
21. Ghosh, A.K., Doung, T.T., McKee, S.P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(34), 4251.
22. Councler, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, 13, 1697.
23. Hentschel, W. *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 99; 305; 468.
24. Hentschel, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 36, 316.
25. Marotta, D. *Gazz. Chim. Ital.* **1929**, 59, 955.
26. Hales, J.L.; Jones, J.I.; Kynastin, W. *J. Chem. Soc.* **1957**, 618.
27. Sorensen, A.M. *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 169.
28. Bayer & Co., DRP 114025, 1900; *Chem. Zentralbl.* **1900**, II, 930.
29. Von Hayden, DRP 109923, 1900; *Chem. Zentralbl.* **1900**, II, 460.
30. Bayer & Co., DRP 121223, 1901; *Chem. Zentralbl.* **1901**, II, 69.
31. Eckert, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 894.
32. Imagawa, T. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **1990**, 48, 1059; *Chem. Abstr.* **1991**, 114, 120928c.
33. Sennyey, G. *Spec. Chem.* **1990**, 10(5), 364.
34. Muller, M.M. *Spec. Chem.* **1995**, 357.
35. Cotarcă, L.; Delogu, P.; Nardelli, A.; Sunjic, V. *Synthesis* **1996** (5), 553.
36. Su, W.; Zhong, W.; Bian, Q.; Shi, X.; Zhang, J. *Org. Prep. Proc. Int.* **2004**, 36(6), 499-547.
37. Xu, Z.; Mao, F.; Zhang, H.; Ye, M. *Shanghai Huagong* **1994**, 19(4); *Chem. Abstr.* **1995**, 123, 116105.
38. Liu, T.; Jiang, Y.; Wang, Z. *Huaxue Shiji* **1994**, 16(6), 381; *Chem. Abstr.* **1995**, 122, 213595.
39. Eckert, H. Ger. Offen. DE 3440141, 1986; *Chem. Abstr.* **1987**, 106, 4294.
40. Falb, E.; Nudelmann, A.; Hassner, A. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2389.

41. Bacaloglu, R.; Cotarcă, L.; Marcu, N.; Tărnăveanu, A.; Ionescu, M.; Georgescu, E.I. Rom. Pat. 88608, 1985.
42. Abbas-Alli, G. S.; Swaminathan, S. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 951-976.
43. Ryan, T. A.; Ryan, C.; Seddon, E. A.; Seddon, K. R. *Phosgene and Related Carbonyl Halides*. Vol. 1, Elsevier, 1996.
44. Senet, J.P. *The recent advance in Phosgene Chemistry*. Groupe SNPE, 1997
45. Ismail, Roshdy, M.; Buening, R. *J. Prakt. Chem.* **1969**, *311(4)*, 656.
46. Lee, J. M. US 2,837,555, 1958.; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 16214c.
47. Kurkijy, R. P.; Matzner, M.; Cotter, R. J. US 3,234,261, 1966; *Chem. Abstr.* **1966**, *64*, 14131b.
48. Kurkijy, R. P.; Matzner, M.; Cotter, R. J. US 3,234,263, 1966; *Chem. Abstr.* **1966**, *64*, 14131c.
49. Kempf, T. *J. Prakt. Chem*, **1870**, 402.
50. Hara, Y.; Koto, H.; Higashijima, M. JP 09000923, 1997; *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 171385.
51. Ogura, H.; Kobayashi, T.; Shimizu, K.; Kawabe, K.; Takeda, K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *(49)*, 4745.
52. Cotarcă, L. Teză de Doctorat. Politehnica Timișoara, 1984
53. Csunderlik, C; Milea, M.; **Simon, M.** *A XXIV-a Sesiune de Comunicări Științifice Rm. Vâlcea, 1998*, 74
54. Ogura, H.; Takeda, K. DOS 3016831, 1981.
55. Pereira, D.; Hai, T. T.; Nelson, D. *Synth. Commun.* **1998**, *28(21)*, 4019
56. Weber, H.W.Jr. (FMC Corp). US 3,299,115, 1967; *Chem. Abstr.* **1966**, *64*, 104683d.
57. Farbenfabriken Bayer Akt. Ges. Brit. 841,654, 1960; *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 4433c.
58. Fife, T. H.; McMahan, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91(26)*, 7481
59. Sakurai, A.; Hayashida, K. (Hodogaya Chem. Co. Ltd) Jp. 10,505, 1960; *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 103900b.
60. Medvedkin, V. N.; Klimenko, L. N.; Mitin, Y. V.; Kretsinger, R. R.; Shabanowitz, J.; Zabolotskikh, V. F.; Podgornova, N. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1994**, *44*, 477.
61. Bottenbruch, L.; Schneell, H.(Farb. Bayer A.-G.) Ger. 1,101,386, 1956; *Chem. Abstr.* **1962**, *56*, 412a
62. Cooper, G. D.; Johnson, H. T.; Williams, B. *J. Org. Chem.* **1965**, *30(11)*, 3989.
63. Choppin, A. R.; Rogers, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2967.
64. Matzner, M.; Kurkijy, R.; Cotter, R.J. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 645-87.
65. Itoh, M.; Morino, D. *Experientia* **1968**, *24(1)*, 101; *Chem. Abstr.* **1968**, *68*, 59069m.
66. Broadbent, W.; Morley, J. S.; Stone, B. E. *J. Chem Soc. (C)*. **1967**, 2632.
67. Broadbent, W.; Morley, J. (Imp. Chem. Ind. Ltd.). Brit. 1,166,404, 1969; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 21517a.
68. Anderson, G.W.; McGregor, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6181.
69. McKay, F. C.; Albertson, N. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4687.
70. Gross, H.; Bilk., L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6(6)*, 570
71. Groß, H.; Bilk, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *725*, 212.
72. Haas, W. L.; Krumkalns, V.; Gerzon, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88(9)*, 1989.
73. Rzeszotarska, B.; Palka, G. *Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim.* **1968**, *16(1)*, 23; *Chem. Abstr.* **1968**, *69*, 59542f.
74. Pittelkow, M.; Lewinsky, R.; Christensen, J. B. *Synthesis* **2002**, 2195.
75. Rzeszotarska, B.; Wiejak, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *716*, 216.
76. Henklein, P.; Heyne, H.-U.; Halatsch, W.-R.; Niedrich, H. *Synthesis* **1987**, 166.
77. Pasquato, L.; Modena, G.; Cotarcă, L.; Mantovani, S.; Delogu, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8224.
78. Uychara, T.; Chiba, N.; Suzuki, I.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4371.

79. Laufer, D. A.; Doyle, K.; Zhang, X. *Org. Prep. Proc. Int.* **1989**, *21*, 771
80. Moleia, M.; Dominquez, G.; Jose, A.; Acuna, A.U. *An. Quim.*, **1970**, *66(7-8)*, 713; *Chem. Abstr.* **1971**, *74*, 141602n.
81. Ohme, R. Ger.(East) 57,856, 1967; *Chem. Abstr.* **1968**, *69*, 96233b.
82. Burk, R. M.; Roof, M.B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 395.
83. Burk, R. M.; Krauss, A. H.; Woodward, D. F. US 5416106 A 1995; *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 169428.
84. Koiawa, J.; Tatsukawa, K.; Miike, M.; Teranasaki, M.; Fujimoto, Y. *Synth. Org. Chem. Japn.* **1975**, *33*, 628
85. Herberhold, M.; Brendel, H.-D. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *458*, 205.
86. Grieco, P.A.; Collins, J. L.; Moher, E. D.; Fleck, T. J.; Gross, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6078.
87. Takuma, J.; Kawakami, I. JP 07285960 A2 1995; *Chem. Abstr.* **1996**, *124*, 202229.
88. Kirk, R. E.; Othmer, D. F. *Encyclopedia of Chemical Tehnology*, vol. 5, 19, Ed.4, Wiley-Interscience, New York, 1991
89. Matsuo, S.; Horikawa, Y. JP 06025400, 1993; *Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 84306.
90. Willersin, F. Ger. Offen 1100952, 1961; *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 27970.
91. Quirk, R. P.; Wang, Y.; Lynch, T. *Polym. Prepr.* **1992**, *33*, 604.
92. Quirk, R. P.; Wang, Y. *Polym. Int.* **1993**, *31*, 51.
93. Horikawa, Y.; Matsuo, S. JP 06145329 A2 1994; *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 10999.
94. Recher, J.; Klausener, A.; Buysch, H.-J.; Wagner, P.(Bayer, AG) Ger. Offen. DE. 4,203,796, 1993; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 203019m
95. Komoritani, M.; Matsuda, H.; Sugimoto, M.(Daicel Chem.) Jap. Pat. 201,930, 1992; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 225572p
96. Watanabe, E.; Murayama, K.; Ida, K.; Wada, K.; Kasori, Y.(Mitsubishi Kasei Corp.) Eur. Pat. Appl. EP. 532,861, 1993; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 10787b.
97. Rivetti, F.; Romano, U. (Enichem Synthesis SPA) Eur. Pat. Appl. EP. 534,545, 1993; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 138752d
98. Tanaka, Y.; Sugawara, M.(Daicel Chem.) Jap. Pat. 261,767, 1993; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 94969y
99. Romano, U.; Rivetti, F.; Muzio, N. Brevet 80 25580, 1981.
100. Hallgren, J.; Matthews, R.O. *J. Organometal. Chem.* **1979**, *175*, 135.
101. Fokuoka, S. (Asahi Chem. Ind. Co. Ltd.) Jap. Pat. 04,257,546, 1992; *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 38598u.
102. Paquin, A. M. *Z. Naturforschg* **1946**, *1*, 518.
103. Ko, K.; Chin, A.; Shu, K.; Ryo, A. (Choshun Jinzo Jushisho Kofun J. Japan). Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 08,198,815, 1995; *Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 247207z
104. Anders, E.; Will, W. *Synthesis* **1980**, *6*, 485.
105. Staab, H. A.; Mannschreck, A. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1285.
106. Whalen, L.J.; Morrow, C. J. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 1279.
107. Ito, M. (Idemitsu Kosan Co, Japan). Jpn. Kokai TokkYo Koho JP 08 92,167, 1995; *Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 33313g
108. Hwang, K.; Chen, Yu Z.; Chu, C.; Liao, H. Can. Pat. Appl. CA 2,133,231, 1995; *Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 58107f
109. Hwang, K.; Chen, Yu Z.; Chu, C.; Liao, H. Eur. Pat. Appl. EP 709,363, 1995; *Chem. Abs.* **1996**, *125*, 86313p
110. De Pasquale, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 157
111. Nomura, R.; Ninagawa, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3735.
112. Nomura, R.; Kimura, M.; Teshima, S.; Ninagawa, A.; Matsuda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 3200.
113. Kim, S.-I.; Chu, F.; Dueno, E.E.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4578.

114. (a) Ikeda, S.; Soga, K.; Hosoda, S.; Samejima, H.; Takeyama, T. (Mitsubishi Petrochem. Co. Ltd.). Jap. Pat. 135,905, 1978; *Chem. Abstr.* **1979**, *90*, 103604m; (b) Shikata, K.; Shigemune, T. (Tokuyama, Soda Co. Ltd.). Jap. Pat. 14,920, 1977; *Chem. Abstr.* **1979**, *90*, 203503x; (c) Shikata, K.; Shigemune, T. (Tokuyama, Soda Co. Ltd.). Jap. Pat. 16,426, 1979; *Chem. Abstr.* **1979**, *91*, 38918x; (d) Sakai, S.; Fujinami, T.; Sato, S. (Adeka Argus Chem. Co. Ltd.). Jap. Pat. 38,327, 1980; *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 149787a; (e) Kenichi, F.; Shigeo, Y.; Hideo, T.; Hisao, K. *Kogyo Kagaku Zasshi* **1960**, *63*, 2146; *Chem. Abstr.* **1963**, *58*, 2366b.
115. Lissel, M.; Dehmlow, E.V. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1210.
116. Katritzky, A.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W. *Comprehensive Organic Functional Group Transformation*. Vol. 6. Gilchrist T. L., Pergamon Press, 1995.
117. Brunelle, D.J.; Smith, W.E. (General Electric Co.). Ger. Offen. 2,950,069, 1980; *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 185935v.
118. Brunelle, D. J.; Smith, W.E. (General Electric Co.). U.S. Pat. 4,349,486, 1982; *Chem. Abstr.* **1982**, *97*, 215779z.
119. Brunelle, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23(17)*, 1739.
120. Nesynov, E. P.; Pelkis, P. S. *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, *32*, 4004; *J. Gen. Chem. USSR* **1962**, *32(12)*, 3929.
121. Castro, E. A.; Pavez, P.; Santos, J. G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3129.
122. Castro, E. A.; Angel, M.; Arellano, D.; Santos, J. G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6571.
123. Brunelle, D. J. *Macromolecular Rep.* **1991**, *A28(Suppl. 2)*, 95
124. Brunelle, D. J.; Shannon, T. G. *Macromolecules* **1991**, *24(11)*, 3035.
125. Iyer, V. S.; Sehra, J. C.; Sivaram, S. *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1993**, *14*, 173.
126. Ghosh, A.K.; Duong, T. T.; McKee, S. P.; Thompson, W.J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2781.
127. Ghosh, A.K.; Duong, T. T.; McKee, S. P.; Thompson, W.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1308
128. Kundu, B.; Shukla, M.; Shucua, S. *J. Chem. Res., Synop.* **1994**, *(11)*, 427.
129. Morpugo, M. Bayer, E. A.; Wilchek, M. *J. Biochem. Biophys. Methods*, **1990**, *38*, 17
130. Miron T.; Wilchek, M. *Bioconjugate Chem.*, **1993**, *4(6)*, 568; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 244865c.
131. Kim, S.; Kwan Ko, Y. *Bull Korean Chem. Soc.*, **1985**, *6(3)*, 175.
132. Kim, S. *Org. Prep. Proc. Int.* **1988**, *20(2)*, 145.
133. Kim, S. Kwan Ko, Y. *Heterocycles*, **1986**, *24(6)*, 1625.
134. Saadi, A. H.; Lee, W. H. *J. Chem. Soc.(B)*, **1966**, 1-4
135. Tillett, J. G.; Wiggins, D. E. *J. Chem. Soc.(B)*, **1970**, 1359.
136. Kempa, R.; Lee, W. H. *J. Chem. Soc.* **1959**, *2*, 1576.
137. Lupea, A. X. *Studiul și sinteza substanțelor de natură proteică*. Inst. Politehnic "Traian Vuia" Timișoara, Fac. Tehn. Chim., 1978.
138. Peppel, W. J. *Ind. Eng. Chem.* **1958**, *50(5)*, 767.
139. Boeckmann, A.; Vernaleken, H.; Bottenbruch, L. Ger. 1,286,240, 1968; *Chem. Abstr.* **1969**, *70*, 28665g
140. Boellert, V.; Schnell, H. (Farbenfabriken Bayer A.-G.). Ger. 1,288,094, 1963; *Chem. Abstr.* **1969**, *70*, 77610b.
141. Sumitomo Chem. Co. Jap. Pat. 80,100,399, 1979; *Chem. Abstr.* **1981**, *94*, 65338b.
142. Farbenfabriken Bayer A.-G. Brit. 958,798, 1964; *Chem. Abstr.* **1964**, *61*, 7137g.
143. Glatthard, R.; Matter, M. *Helv. Chim. Acta*, **1963**, *46*, 795.
144. Widland, T.; Heinke, K. V. *Liebigs Ann.Chem.* **1962**, *655*, 189.
145. Boeden, H. F.; Buettner, D.; Rupprich, C.; Buettner, W. (Akademie der Wissenschaften der DDR). Ger. DD 246, 539, 1987; *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 74436s
146. Kim, S.; Lee, J. I.; Ko, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25(43)*, 4943.

147. Kim, S.; Ko, Y. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 473.
148. Gottos, M. W. WO 9317019 A1, 1993; *Chem. Abstr.* **1994**, 120, 54460.
149. Kuwazuka, T.; Watanabe, S.; Tanaka, Y. JP 05125065 A2, 1992; *Chem. Abstr.* **1993** 119, 180769
150. Sunjic, V.; Gelo, M. Eur. Pat. Appl. Ep 645458 A1, 1995; *Chem. Abstr.* **1995**, 122, 289049.
151. Kotz, R.; Roestemadji, J.; Mobashery, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2913
152. Jaouadi, M.; Selve, C.; Dormoy, J. R.; Castro, B.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26(14), 1721.
153. Jaouadi, M.; Martinez, J.; Castro, B. *J. Org. Chem.* **1987**, 52(12), 2365.
154. Thomas, B. W. (Celanese Corp. America) U.S. 3,056,827, 1962; *Chem. Abstr.* **1963**, 58, 6753e
155. Sahu, D. P. *Indian J. Chem. Sect. B.* **1993**, 32, 385.
156. Walters, M. A.; Hoem, A. B.; Arcand, H. R.; Hegeman, A. D.; McDonough, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1453.
157. Wells, A. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1715.
158. Smith, D.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 348.
159. Jochims, J.; Hehl, S.; Herzberger, S. *Synthesis* **1990**, 1128
160. Hareus, A.; Goetz, N.; Rang, H. (BASF A.-G., Germany). PCT Int. Appl. WO 96 04,238, 1995; *Chem. Abstr.* **1996**, 125(3), 33173k.
161. Ramanathan, H.; Mahew, C. T. (Allied-Signal, Inc.). PCT Int. Appl. WO 93 04,037, 1993; *Chem. Abstr.* **1993**, 119, 203000y.
162. Baizer, M. M.; Clark, J. R.; Smith, E. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1706.
163. Dyer, E.; Scott, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 672.
164. Sun, Bixiu. *Tianrangi Huagong*, **1993**, 18(1), 17; *Chem. Abstr.* **1994**, 121, 258346n.
165. Fu, Zi-Hua; Ono, Yoshio. *J. Mol. Catal.* **1994**, 91(3), 399; *Chem. Abstr.* **1994**, 121, 111891d.
166. Shimazaki, Y.; Kambe, H.; Sotozono, M. J. K. T. K. JP 07,330,708, 1994; *Chem. Abstr.* **1996**, 124, 260402h.
167. Aresta, M.; Berloco, C.; Quaranta, E. *Tetrahedron*, **1995**, 51(29), 8073.
168. Ookawa, T. J. K. T. K. JP 05,65,263, 1993; *Chem. Abstr.* **1993**, 119, 203171f
169. Deutsch, A.; Ferno, O. (Aktiebolaget Leo). Swed. 128,292, 1950.; *Chem. Abstr.* **1950**, 44, 9477c.
170. Knölker, H.-J.; Braxmeier, T.; Schlechtingen, G. *Angew. Chem.* **1995**, 107(22), 2746.
171. Izdebski, J.; Pawlak, D. *Polish J. Chem.*, **1997**, 71, 1066.
172. Pawlak, D. Izdebski, J.; *Polish J. Chem.*, **1994**, 68, 1067.
173. Schmucki, M. A.; Pino, P.; Suter, U. W. *Macromolecules*, **1985**, 18(4), 823.
174. Cotarcă, L.; Bacaloglu, R.; Csunderlik, C., Marcu, N.; Tărnăveanu, A. *J. Prakt. Chem.* **1987**, 329, 1052.
175. Cotarcă, L. Teză de doctorat, Inst. Politehn. "Traian Vuia" Timișoara, 1984.
176. Bacaloglu, R.; Cotarcă, L.; Marcu, N.; Tărnăveanu, A. *J. Prakt. Chem.* **1985**, 327, 881.
177. Cotarcă, L.; Novac, A. *Bull. St. Tehn. IPT (Chem. Bull. Polytechn. Inst. Timișoara)* **1988**, 33, 71
178. Padwa, A.; Hertzog, D.L.; Nadler, W.R.; Osterhaut, M.H.; Price, A.T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1418.
179. Storey, R. F.; Wiggins, J. S.; Puckett, A. D. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1994**, 32, 2345.
180. Daum, Ulrich; Eyer, Martin; Harolt, Peter. Ger. Offen. DE 19,545,757, 1996; *Chem. Abstr.* **1996**, 125, 115429
181. Csunderlik, C.; Milea, M.; **Simon, M.** *A 23-a Sesiune de Comunicări Științifice a C.C. Olchim S.A. Rm. Vâlcea.* **1997**, 1, 197.

182. Nowick, J. S.; Holmes, D. L.; Noronha, G.; Smith, E. M.; Nguyen, T. M.; Huang, S. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3929
183. Kane, John J.; Liao, Ruey-Fen; Lauher, Joseph W.; Fowler, Frank W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*(48), 12003.
184. Chang, Y. L.; Wet, M.N.; Fowler, F. W.; Lauher, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5991.
185. Zhao, X.; Chang, Y.-L.; Fowler, F. W.; Lauher, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6627.
186. Majer, P.; Randad, M.S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1937.
187. Lee, J. C. M.; Elberling, J.-A.; Nagasawa, H. T. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3641.
188. Kim, C.-K.; Moobery, J. B.; Jared, B.; Hoke, D. B.; Seifert, J. J.; (Eastman Kodak Co.) Eur. Pat. Appl. EP 1016653, 2000; *Chem. Abstr.* **2000**, *133*, 75332.
189. **Simon, M.**; Csunderlik, C.; Jones, P. G.; Neda, I.; Tarta-Micle A. *Acta Cryst.* **2003**, *E59*, o683.
190. Whipple, W.; Reich, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2911.
191. Strepikheev, Yu. A.; Perlova, T. G. *Tr. Mosk. Khim.-Tekhnol. Inst.*, **1969**, *61*, 128; *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 131727.
192. Jorand- Lebrun, C.; Valognes, D.; Halazy, S. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1189.
193. Takeeda, K.; Akagi, Y.; Saiki, A.; Tsukahara, T.; Ogura, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*(42), 4569.
194. Pozdnev, V. F.; Chaman, E. S. *Zh. Org. Khim.* **1971**, *7*(2), 273-6; *Chem. Abstr.* **1971**, *75*, 48379f.
195. Мухеев, В. В.; Сеетлакое, Н. В.; Гарупое, Р. М. *Журнал органической химии том XVIII*, **1982**, *2*, 246.
196. Мухеев, В. В.; Сеетлакое, Н. В.; Гарупое, Р. М. *Журнал органической химии том XVIII*, **1982**, *10*, 2118.
197. Freer, R.; McKillop, A. *Synth. Commun.* **1996**, *26*(2), 331.
198. Wünsch, E. in Houben-Weyl: Methoden der Organische Chemie (Ed. Muller, E) Ed. a 4-a., Vol. 15, part 1, 1974.
199. Wolman, D. L.; Max, F. *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 689.
200. Handford, B. O.; Jones, J. H.; Young, G. T.; Jonson, T. F. N. *J. Chem. Soc.* **1965**, *5*, 6814.
201. Barcelo, G.; Senet, J.-P.; Sennyey, G. *Synthesis* **1986**, 627.
202. Barcelo, G.; Senet, J.-P.; Sennyey, G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3951.
203. Dyen, M. E.; Swern, D. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 197.
204. Takeda, K.; Ogura, H. *Synth. Commun.* **1982**, *12*(3), 213
205. Ahn, K. H.; Lee, A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5065.
206. Leuchs, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1907**, *40*, 3135
207. Daly, W. H.; Poche, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5859.
208. Wilder, R.; Mobashari, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2759.
209. Rivero, I. A.; Somanathan, R.; Hellberg, L. H. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2185.
210. Soula, G.; Grosselin, J.-M.; Jorda, R.; Castan, C. PCT Int. Appl., WO 9504772 A1 1995; *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 170622.
211. Poche, D. S.; Daly, W. H.; Russo, P.S. *Macromolecules*, **1995**, *28*, 6745 *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 340868
212. Desspri, E.; Yeap, K.; Tirell, D. *Polym. Prep.*, **1995**, *36*(1), 536; *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 314497
213. Zydowsky, T. M., US 51553358 A 1992; *Chem. Abstr.* **1993**, *118*, 213538
214. Milea, M.; **Simon, M.**; Csunderlik, C. Al XXVI-lea Simpozion Național de Chimie, Rm-Vâlcea, **2000**, PS1-58.
215. Peet, N. P.; Sunder, S. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1931.

216. Halstroem, J.; Kovacs, K. *Acta. Chem. Scand., Ser. B* **1986**, B40(6), 462.
217. Dutta, A.S.; Morley, J.S. *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 2896
218. Hoeflake, J.M.A., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1921**, 40, 516.
219. Goodisman, J. *Contemporary Quantum Chemistry-An Introduction*, Plenum Press, New York, 1977
220. Sadley, J. *Semi-Empirical Methods Of Quantum Chemistry. Cndo, Indo, Nddo*, Ed. Pwn Polish Scientific Publishers, 1985
221. Boyd, D.B.; Lipkowitz, K.B. *J. Chem. Educ.*, **1982**, 59(4), 269
222. Cox, Ph. *J. Chem. Educ.*, **1982**, 59(4), 275.
223. Katon, J.E.; Cohen, M.D. *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 378
224. Oki, M.; Nakanishi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44(12), 3419
225. Thiebaut, J.-M.; Rivail, J.-L.; Greffe, J.-L., *J. Chem. Soc., Faraday Trans. II* **1972**, 72, 2024.
226. Chia, L. H. L.; Kwan, K. J.; Huang, H. H. *Aust. J. Chem.* **1981**, 34, 349
227. Exner, O.; Jehlicka, V. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1981**, 46, 856
228. King, J.A.; Bryant, G. J. *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 169.
229. **Simon, M.**; Csunderlik, C.; Medeleanu, M. *Rev. Chim.* **2003**, 54(4), 325.
230. **Simon, M.**; Csunderlik, C.; Tîrnăveanu, A. *Rev. Chim.* **2001**, 52(7-8), 371.
231. Eckert, H.; Mayer-Ring, H. Patent Wo 99/14159 De 1999.
232. **Simon, M.**; Csunderlik, C.; Jones, P. G.; Neda, I.; Fischer, A. K. *Acta Cryst.* **2003**, E59, o691.
233. **Simon, M.**; Csunderlik, C.; Jones, P. G.; Neda, I.; Fischer, A. K. *Acta Cryst.* **2003**, E59, o688.
234. Kampe, W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1965**, 98, 1031.
235. **Simon, M.**; Csunderlik, C.; Jones, P. G.; Neda, I.; Tarta-Micle A *Acta Cryst.* **2003**, E59, o683.
236. Fife, H.T. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3699.
237. Fife, H. T.; Hutchins, J. E. C.; McMahon, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 1316.
238. Marlier, J. F.; O'Leary, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5996
239. Garcia-Rio, L.; Leis, J. R.; Reigosa, C. *J. Phys. Chem. B*, **1997**, 101, 5514
240. Takata, T.; Matsuoka, H.; Endo, T. *Chem. Lett.* **1991**, 2091
241. Nesynov, E. P.; Pelkis, P. S. *Zh. Obshch, Khim.* **1964**, 34, 3467; *J. Gen. Chem. USSR* **1962**, 34(10), 3508.
242. Nesynov, E. P.; Pelkis, P. S. *Zh. Obshch, Khim.* **1967**, 3, 865; *J. Gen. Chem. USSR* **1967**, 3, 831.
243. Vlasak, P.; Parik, P.; Klicnar, J.; Mindl, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1998**, 63, 793
244. Nesynov, E. P.; Pelkis, P. S. *Zh. Obshch, Khim.* **1964**, 34, 3469; *J. Gen. Chem. USSR* **1962**, 34(10), 3511.
245. Enders, D.; Wortmann, L.; Ducker, B.; Raabe, G. *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1195.
246. Pawlak, D.; Izdebski, J. *Polish J. Chem.* **1994**, 68, 1067
247. Izdebski, J.; Pawlak, D. *Polish J. Chem.* **1997**, 71, 1066
248. Habus, I.; Agrawal, S. *Nucleosides & Nucleotides*, **1995**, 14, 1853
249. Obika, S.; Takashima, Y.; Matsumoto, Y.; Kuromaru, K.; Imanishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(47), 8617.
250. Wang, H.; Weller, D. D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32(50), 7385
251. Rosowsky, A.; Wright, J. E. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5551
252. Dubowchik, G. M.; Radia, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38(30), 5257
253. Piekarska-Bartoszewicz, B.; Temeriusz, A. *Carbohydrate Research*, **1990**, 203, 302
254. Dragovich, P. S. & Co. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2819
255. Balkovec, J. M.; Black, R. M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33(32), 4529
256. **Simon, M.**; Csunderlik, C.; Medeleanu, M.; Dinache, A. *Rev. Chim.* **2002**, 53(7), 535

257. Adams, P.; Baron, F.A. *Chem. Rev.* **1965**, *65*, 567.
258. Matzner, M.; Kurkz, R.P.; Cotter, R. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 656.
259. Oyaki, S. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 470.
260. Barton, D.; Ollis, W.D. *Comprehensive Organic Chemistry*, Pergamon Press, 1979, Vol. 2, 1083-1090.
261. **Simon, M.**; Csunderlik, C.; Cotarcă, L.; Căproiu, M. T.; Neda, I.; Turoczi, M. C.; Volpicelli, R. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1471.
262. Johnston, T.P.; Kussner, C.L.; Carter, R.L.; Frye, J.L.; Lomax, N.R.; Plowman, J.; Narazanan, V.L. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1422.
263. **Simon, M.**; Csunderlik, C.; Turoczi, M. C.; Badea, V.; Silaghi, A. *Chem. Bull. "Politehnica" Univ. (Timișoara)*, **2004**, *49(6)*, 21.
264. Kopper, A.; Pongratz, L. *Monatsch. Chem.* **1933**, *62*, 89.
265. Siefken, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, *562*, 101.
266. Skita, A.; Rolfes, H. *Chem. Ber.* **1920**, *53*, 1248.
267. Haworth, M.; Lamberton, A.; Woodcock, W. *J. Chem. Soc.* **1947**, 186.
268. *Dictionary of organic compounds* 5th Ed. Vol. 4. Ed. Chapman and Hall, 1983, 4267.
269. Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533.
270. a) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044; b) Articole legat de sinteza de β -aminoacizi prin intermediul aditiei de enolați la derivați de imine: Juaristi, E., Ed. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 1st ed.: Wiley-VCH: New York, 1997; c) Cole, D. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517; d) Juaristi, E.; López-Ruiz, H. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 983; e) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1. Pentru sinteze de compuși β -carbonilici utilizând ini imino în reacții Mannich a se vedea: f) Müller, R.; Goesmann, H.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 184; g) Palomo, C.; Oiarbide, M.; González-Rego, M.C.; Sharma, A. K.; García, J.; González, Landa, C.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1063; h) Takaya, J.; Kagoshima, H.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1579; i) Articol legat de sinteza stereoselectivă de β -aminoacizi: Liu, M.; Sibi, M.P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991.
271. Articole privind adiția nucleofilică la C=N: a) Hart, D.J.; Ha, D.-C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447; b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069; c) Alvaro, G.; Savoia, D. *Synlett* **2002**, 651; e) Job, A.; Janeck, C.F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253; f) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895.
272. Ojiva, I.; Inaba, S.; Yoshida, L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3643.
273. Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W.L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227.
274. Ishihara, K.; Hanaki, N.; Funahashi, M.; Miyata, M.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1721.
275. Ranu, B.C.; Samanta, S.; Guchhait, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 983.
276. Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Komiyama, S.; Oniciu, D.C.; Katritzky, A.R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3731.
277. Ishimaru, K.; Kojima, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8395.
278. Kobayashi, S.; Akiyama, R.; Moriwaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4819.
279. Akiyama, T.; Yakaya, I.; Kagoshima, H. *Chem. Lett.* **1999**, 947.
280. a) Guanti, G.; Narisano, E.; Banfi, L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *37*, 4331; b) Ha, H. J.; Ahn, Y.G.; Lee, G.S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2327.
281. Ha, H.J.; Park, G.S.; Ahn, Y.G.; Lee, G.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1619.
282. Kobayashi, S.; Busuijama, T.; Nagayama, S. *Synlett* **1999**, 545.
283. a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1379; b) Kobayashi, S.; Araki, M.; Yasuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5773.
284. Loh, T.P.; Liung, S.B.K.W.; Tan, L.K.; Wei, T.L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3227.

285. a) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153; b) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431; c) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Yamashita, Y.; Ueno, M.; Shimizu, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 861; d) Kobayashi, S.; Kobayashi, J.; Ishitani, H.; Ueno, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4185; e) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180.
286. a) Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474; b) Fujii, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5450.
287. a) Ferraris, D.; Young, B.; Cox, C.; Drury III, W.J.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6090; b) Ferraris, D.; Young, B.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548; c) Ferraris, D.; Dudding, T.; Young, B.; Drury III, W.J.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2168; d) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Kitagawa, H.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 143.
288. a) Gennari, C.; Venturini, I.; Gislou, G.; Schimperna, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 227; b) Shimizu, M.; Kume, K.; Fujisawa, T. *Chem. Lett.* **1996**, 545.
289. a) Kinz, H.; Bugard, A.; Schanzenbach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 386; b) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1989**, *28*, 1067; c) Kunz, H.; Schanzenbach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1989**, *28*, 1068; d) Allef, P.; Kunz, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 375.
290. Higashiyama, K.; Kyo, H.; Takahashi, H. *Synlett*, **1998**, 489.
291. Guenoun, F.; Zair, T.; Lamaty, F.; Pierrot, M.; Lazaro, R.; Viallefont, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1563.
292. Cozzi, P.G.; Di Simona, B.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1691.
293. Kaweck, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8724.
294. Ha, H.J.; Park, G. S.; Ahn, Y.G.; Lee, G.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1619.
295. E de menționat succesul obținut cu sulfimine enantiomeric pure în sinteza asimetrică de β -aminoacizi utilizând enolați metalici de natură diferită: a) Ruano, J.L.G.; Fernández, I.; del Prado-Catalina, M.; Hermoso, J.A.; Sanz-Aparicio, J.; Martínez-Ripoll, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7157; b) Davis, F.A.; Reddy, R.T.; Reddy, R.E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6387; c) Tang, T.P.; Ellman, J.A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12; Cogan, D. A.; Ellman, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268; d) Tang, T.P.; Ellman, J.A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7819; Kochi, T.; Tang, T.P.; Ellman, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518.
296. Matsumura, Y.; Tomita, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3737
297. a) Oyamada, H.; Kobayashi, S. *Synlett* **1998**, 249; b) Manabe, K.; Oyamada, H.; Sugita, K.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8054; c) Okitsu, O.; Oyamada, H.; Furuta, T.; Kobayashi, S. *Heterocycles* **2000**, *52*, 1143.
298. Kobayashi, S.; Furuta, T.; Sugita, K.; Okitsu, O.; Oyamada, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1341.
299. Kobayashi, S.; Hasegawa, Y.; Ishitani, H. *Chem. Lett.* **1998**, 1131
300. Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640.
301. Prieto Auxiliadora. Teză de Doctorat, Universidad de Sevilla, Spania, **2003**
302. Whitesell, J.K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.
303. a) Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J.M.; Llera, J.M.; Monge, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2893; b) Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J.M.; Llera, J.M.; Martín-Zamora, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 831.
304. (a) Review: Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett*, **2000**, 1228. (b) Lassaletta, J. M.; Vázquez, J.; Prieto, A.; Fernández, R.; Raabe, G.; Enders, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2698. (c) Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *114*, 859. (d) Lassaletta, J. M.; Alcarazo, M.; Fernández, R. *Chem. Comm.* **2004**, 298.

305. Díez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J.-M.; Prieto, A.; Romero-Gómez, A.; **Simon, M.**; Vázquez, J. 7th International Symposium on Carbanion Chemistry, July 2004, Alicante, Spain, P-110, 200.
306. Evans, D.A.; Kozlowski, M.C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669.
307. Fernández, R.; Ferrete, A.; Llera, J.M.; Magriz, A.; Martín-Zamora, E.; Díez, E.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 737.
308. Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E.G.; Healy, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902
309. **Simon, M.**; Csunderlik, C.; Milea, M.; Anescu, L. *Chem. Bull. "Politehnica" Univ. (Timișoara)*, **2000**, *45(59)*, 181.
310. Schmid, A.; Karrer, W. *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1027.
311. Hofmann, A. W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1882**, *15*, 752.
312. Fernández, R.; E.; Díez, E.; Lassaletta, J. M. Rezultate nepublicate

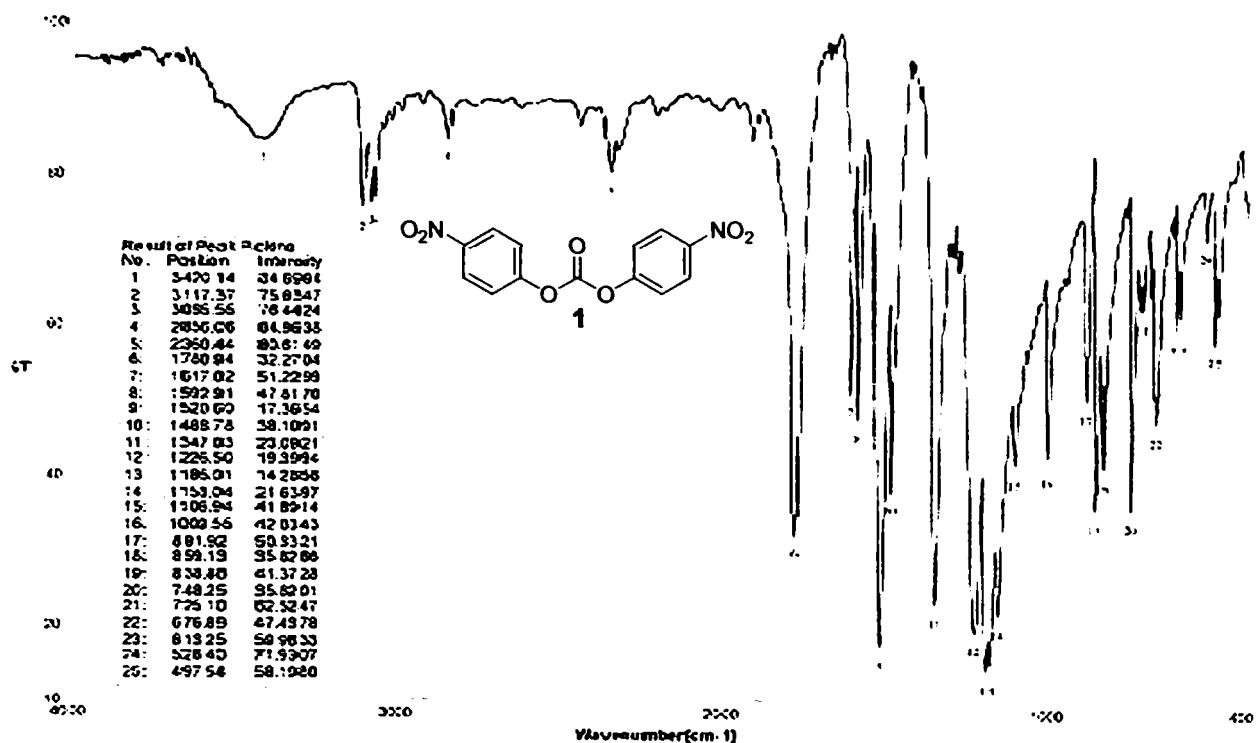


Figura 1. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 1

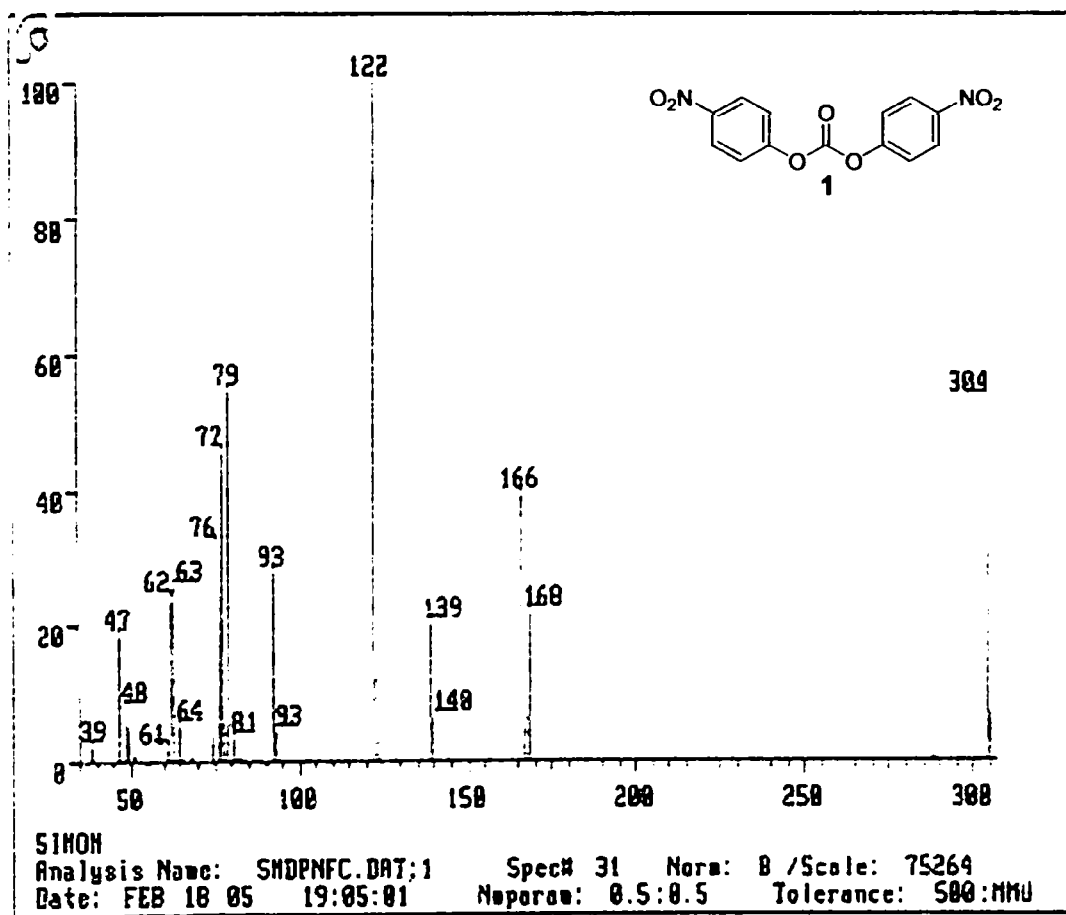


Figura 2. Spectrul de masa al compusului 1

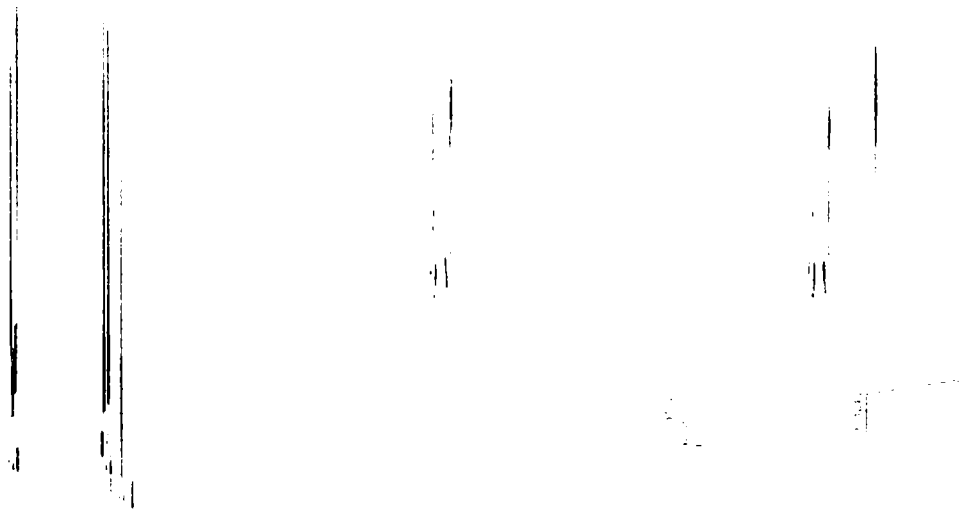


Figura 3. Spectrul ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) al compusului 1

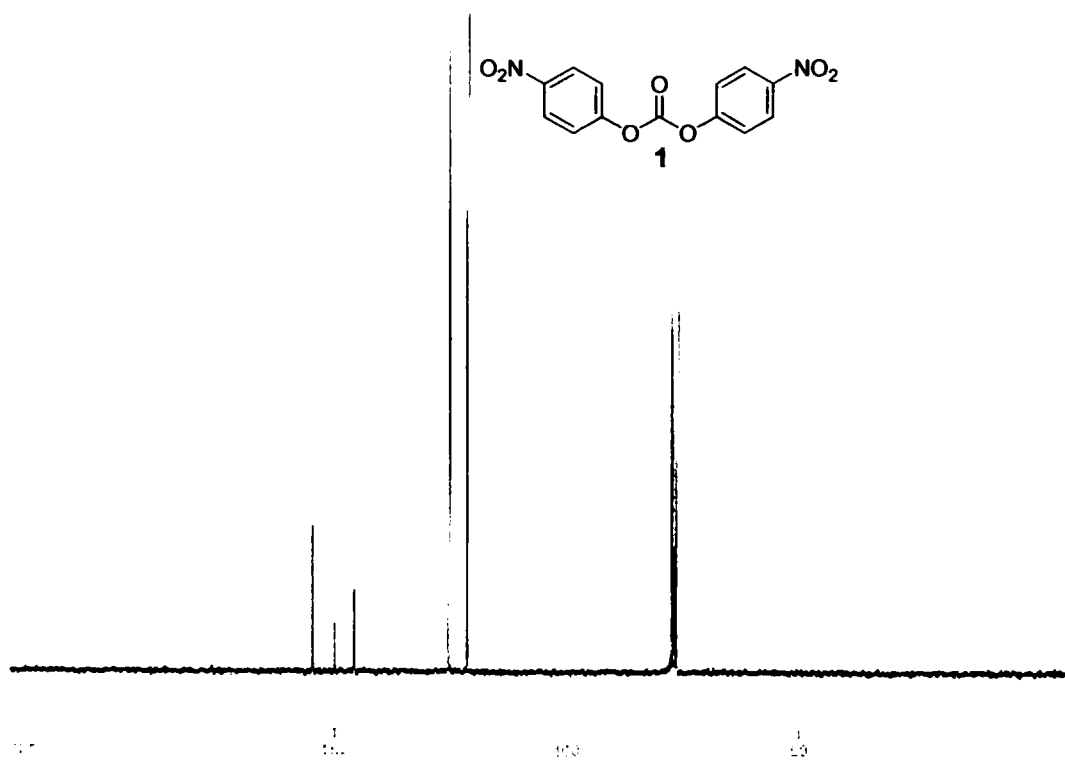


Figura 4. Spectrul ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) al compusului 1

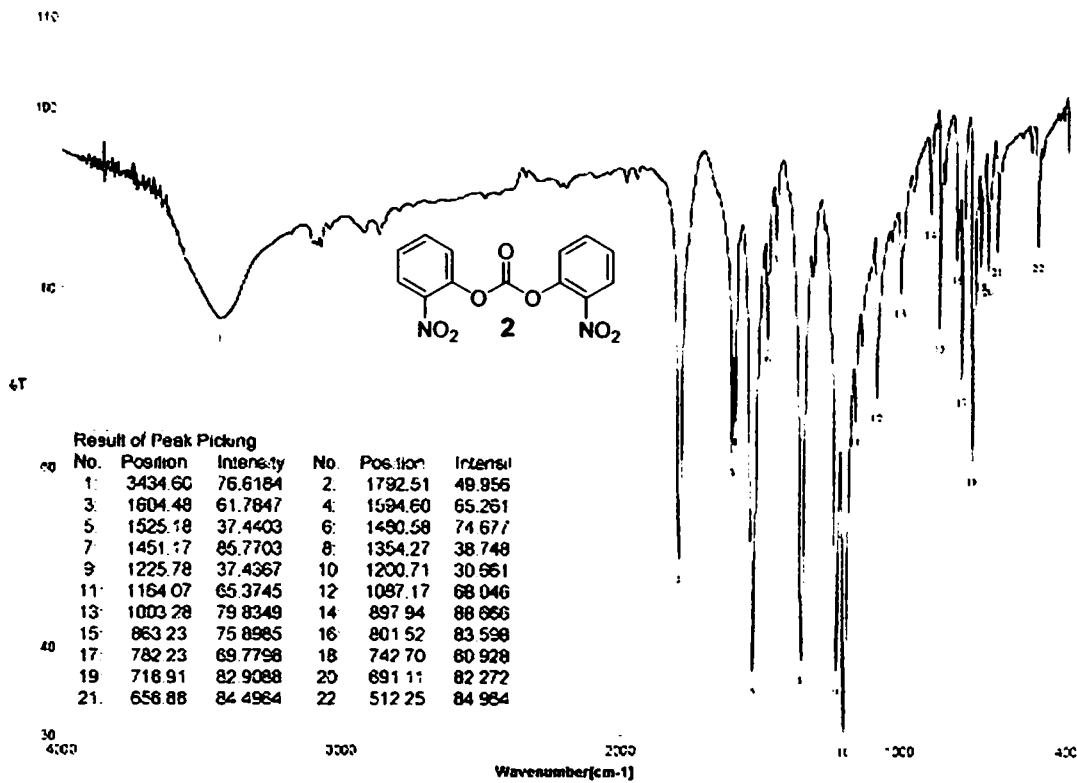


Figura 5. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 2

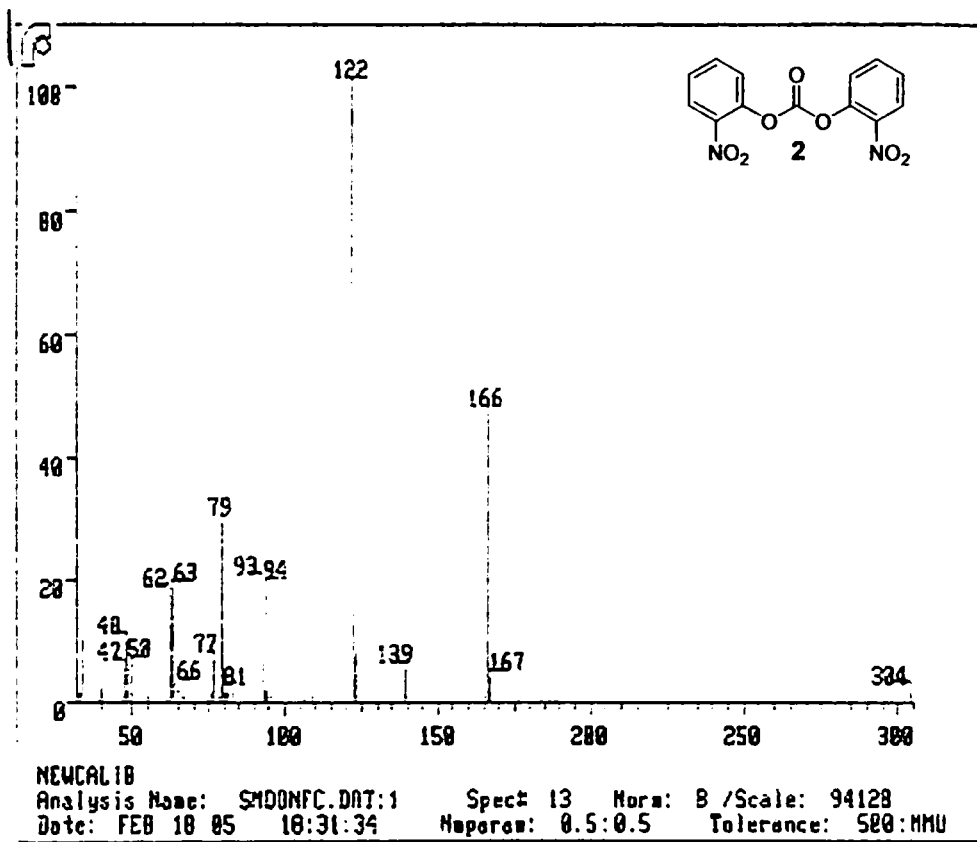


Figura 6. Spectrul de masa al compusului 2

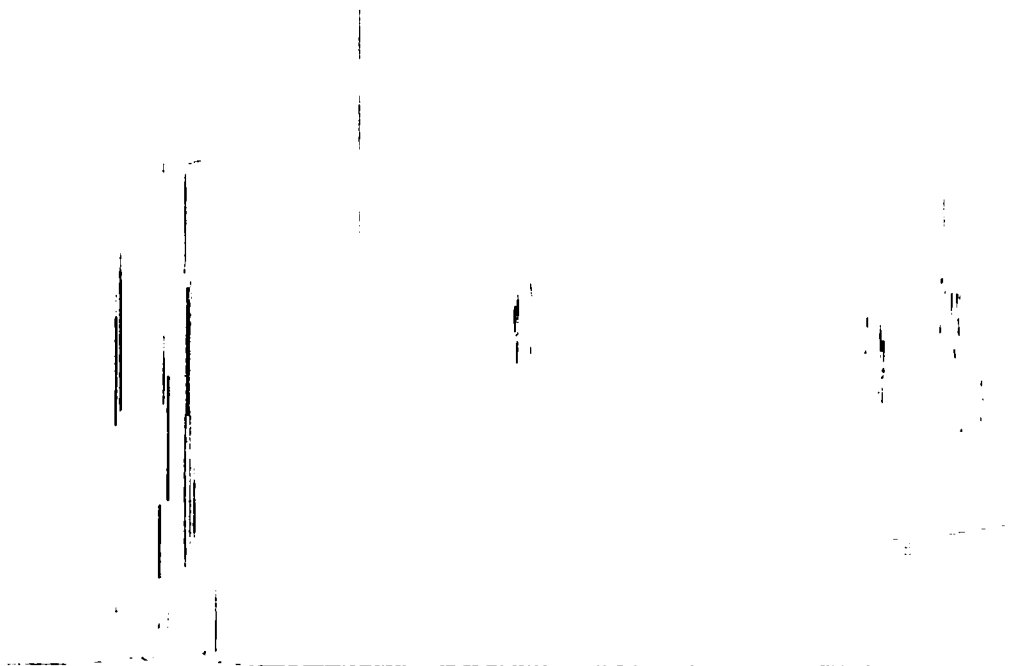


Figura 7. Spectrul ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) al compusului 2

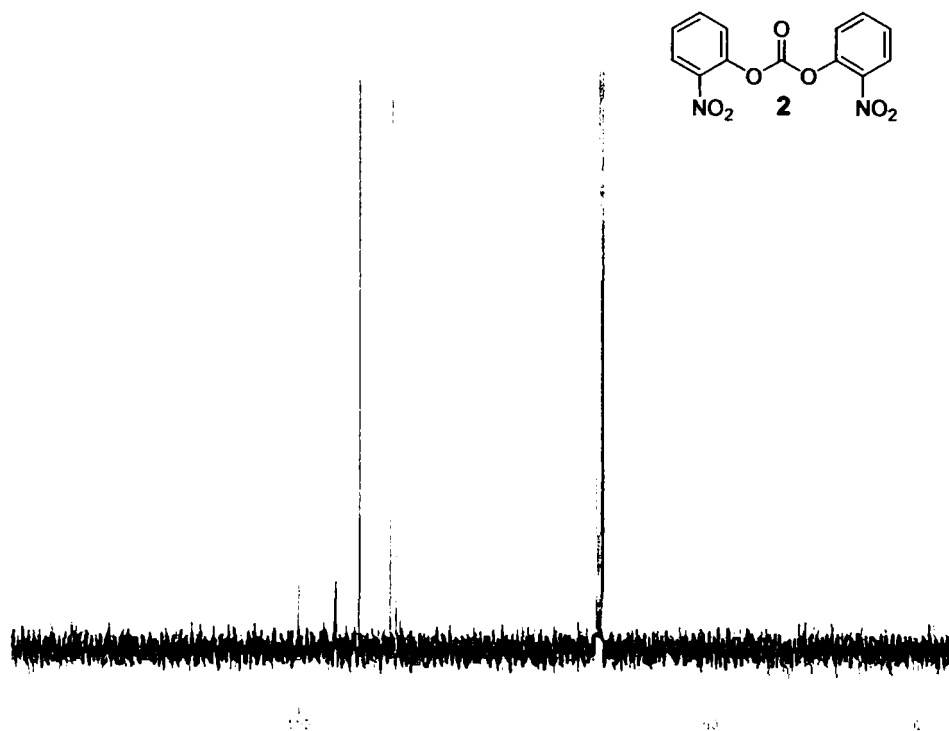


Figura 8. Spectrul ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) al compusului 2

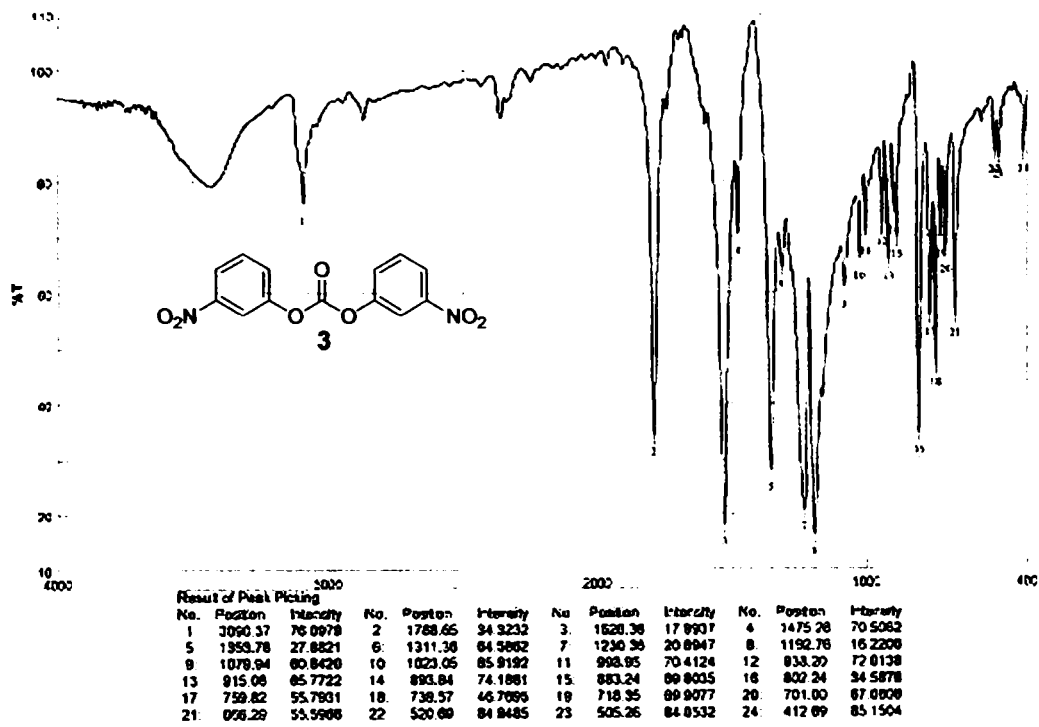


Figura 9. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 3

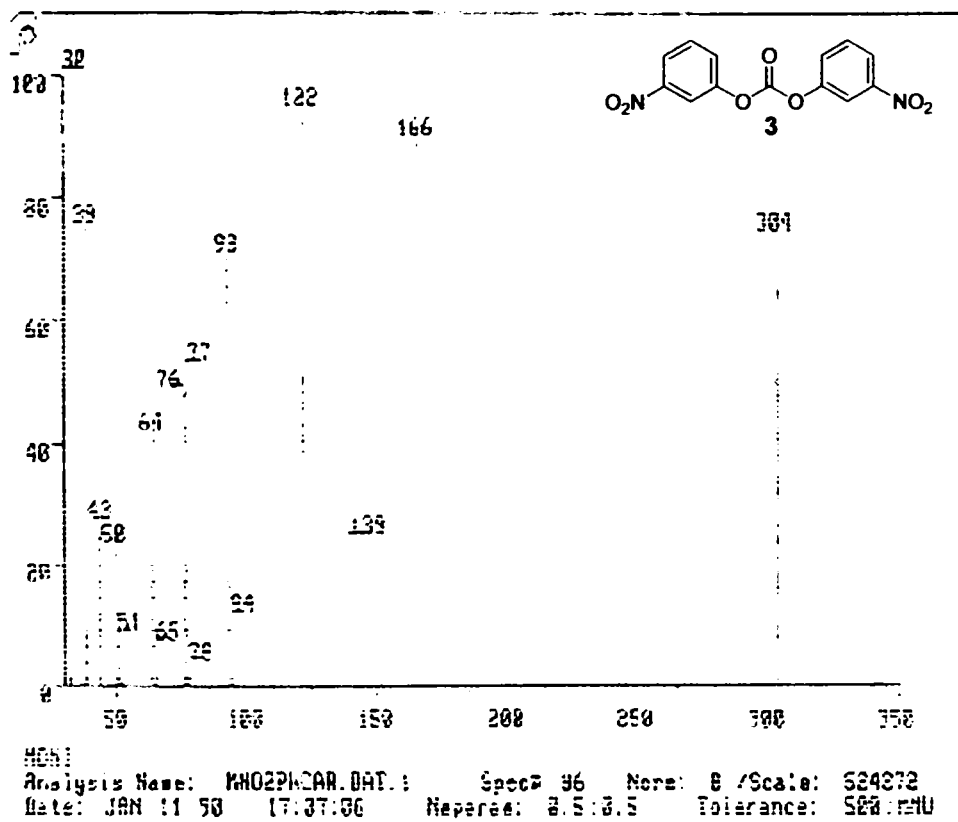


Figura 10. Spectrul de masa al compusului 3

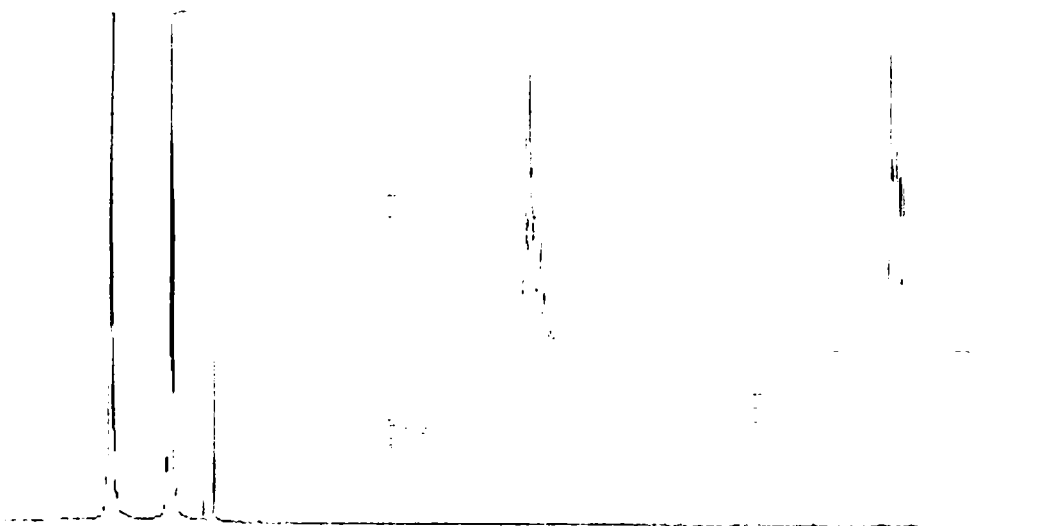


Figura 11. Spectrul ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) al compusului 3

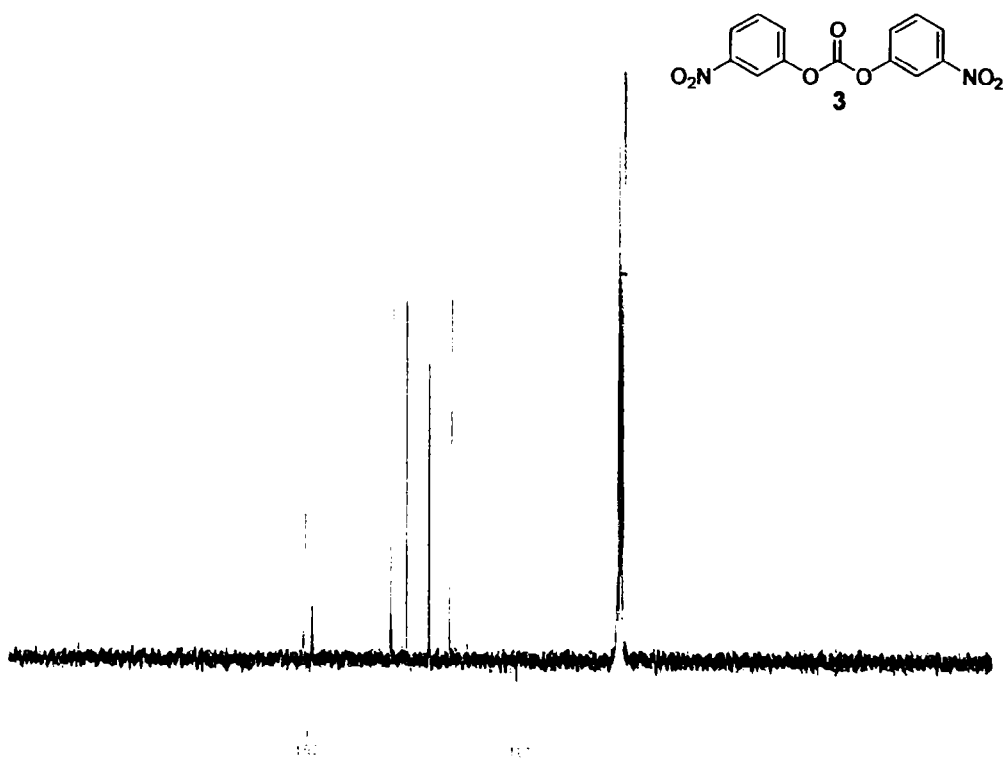


Figura 12. Spectrul ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) al compusului 3

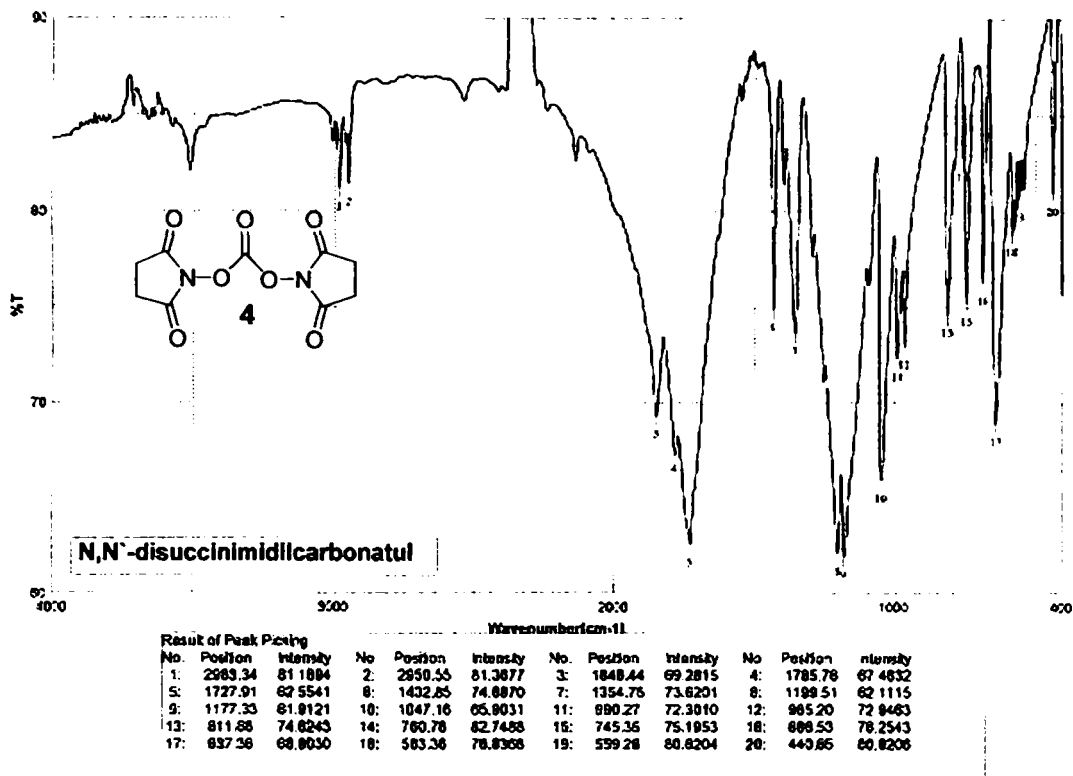


Figura 13. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 4

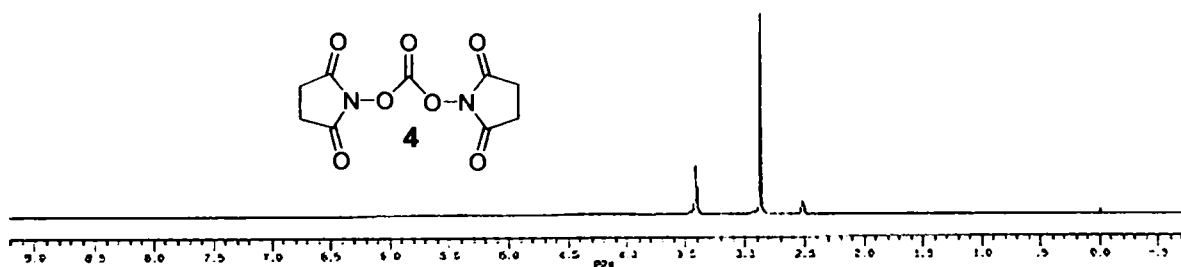


Figura 14. Spectrul ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 4

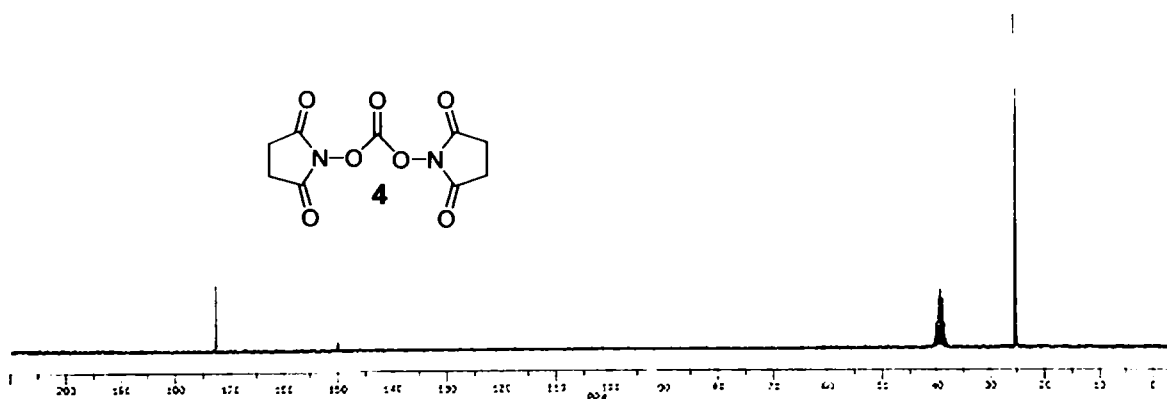


Figura 15. Spectrul ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) al compusului 4

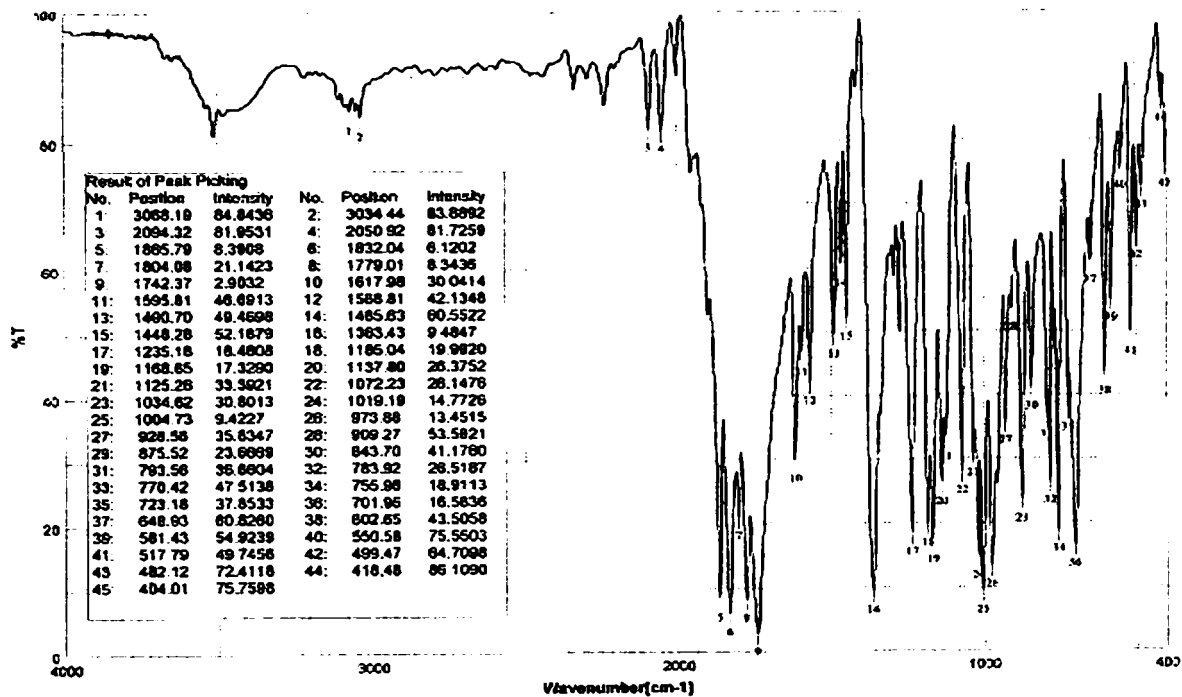


Figura 16. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 5

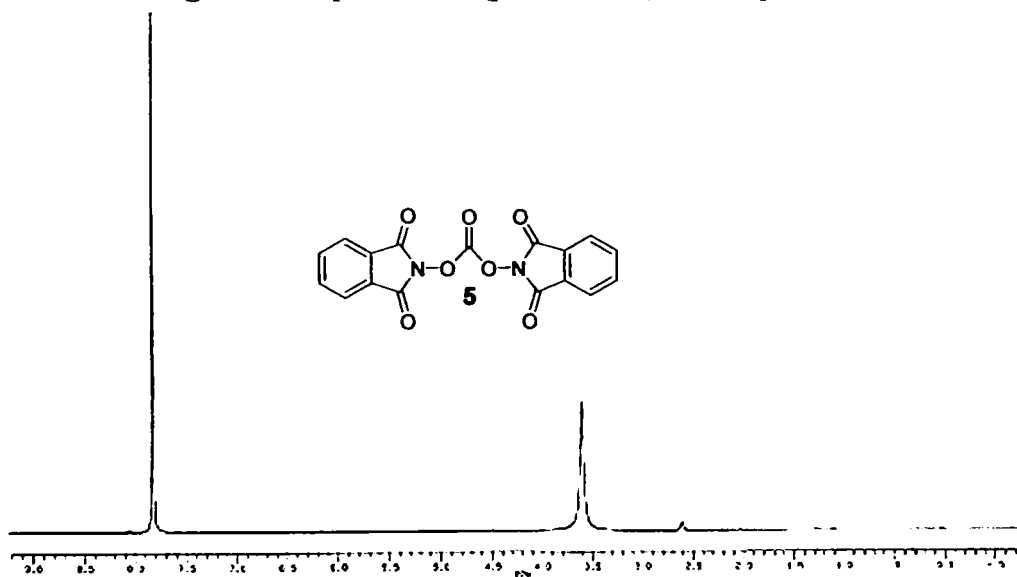


Figura 17. Spectrul ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 5

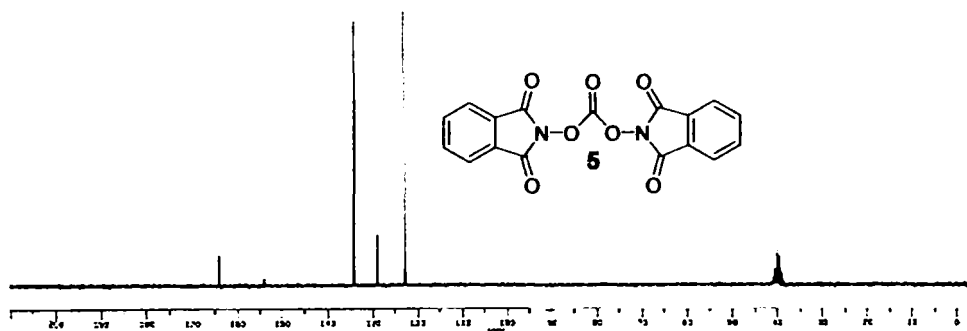


Figura 18. Spectrul ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) al compusului 5

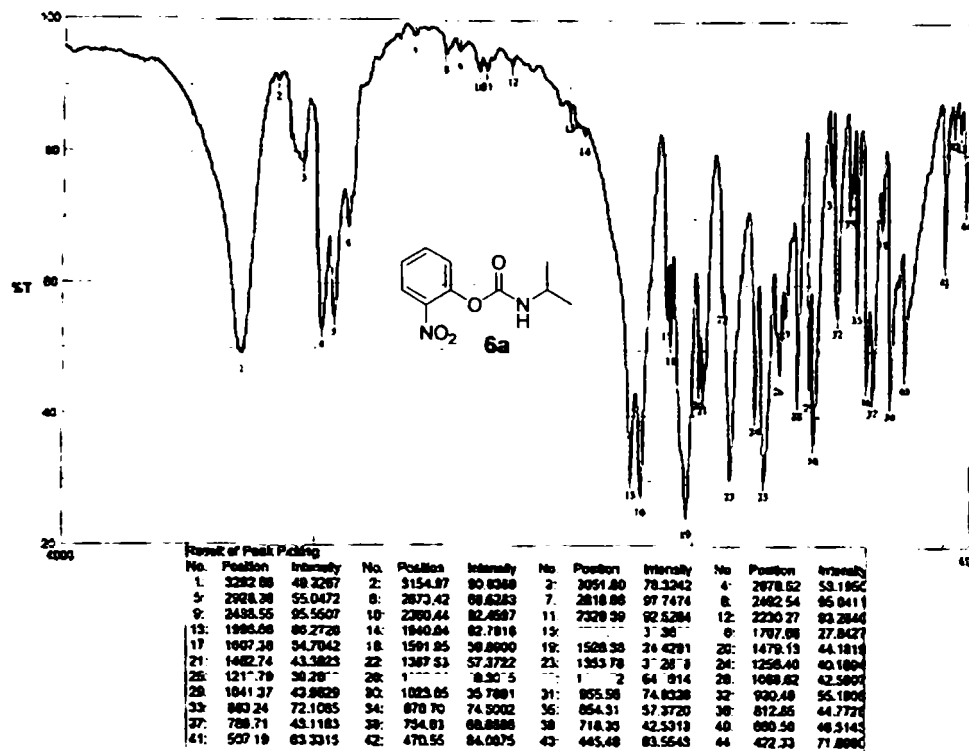


Figura 19. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 6a

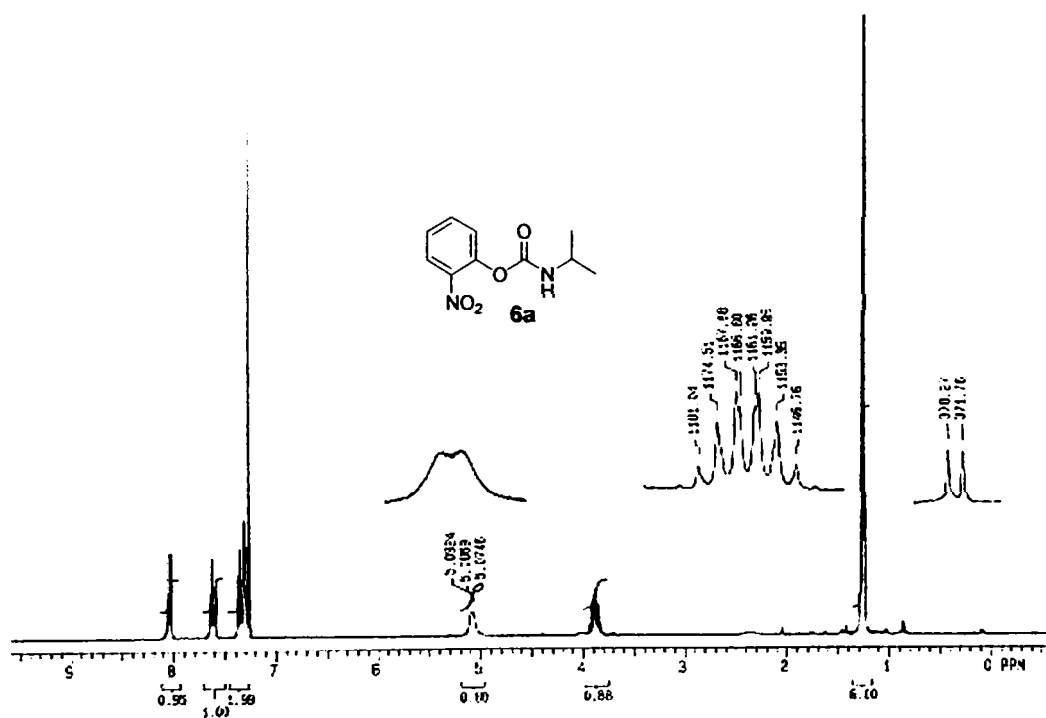


Figura 20. Spectrul ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) al compusului 6a

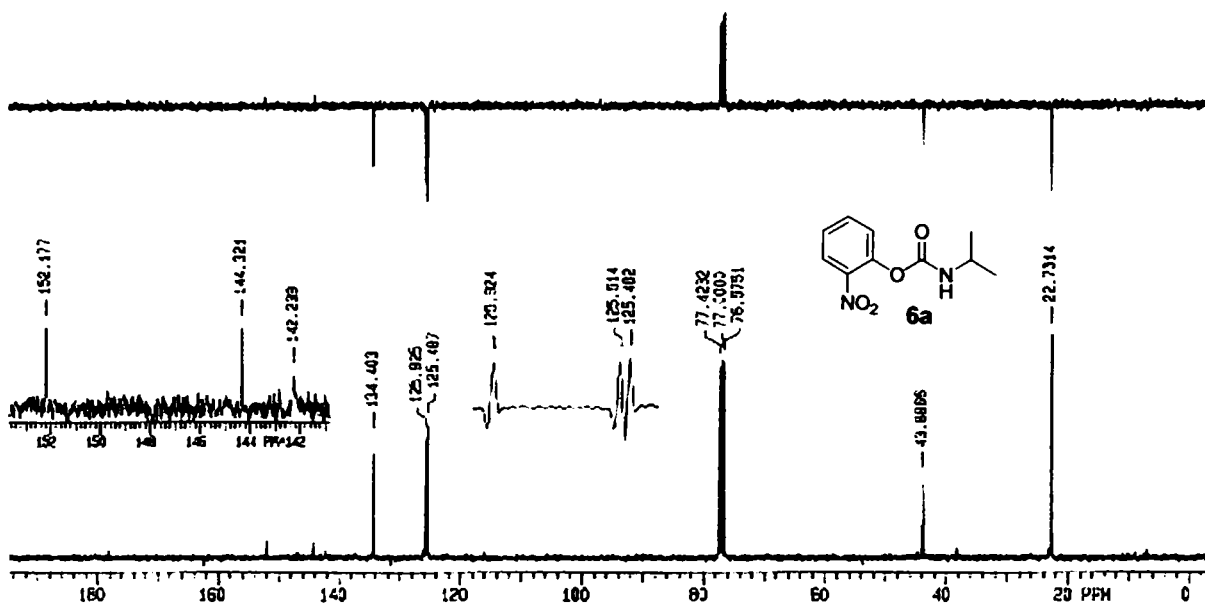


Figura 21. Spectrul ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) al compusului 6a

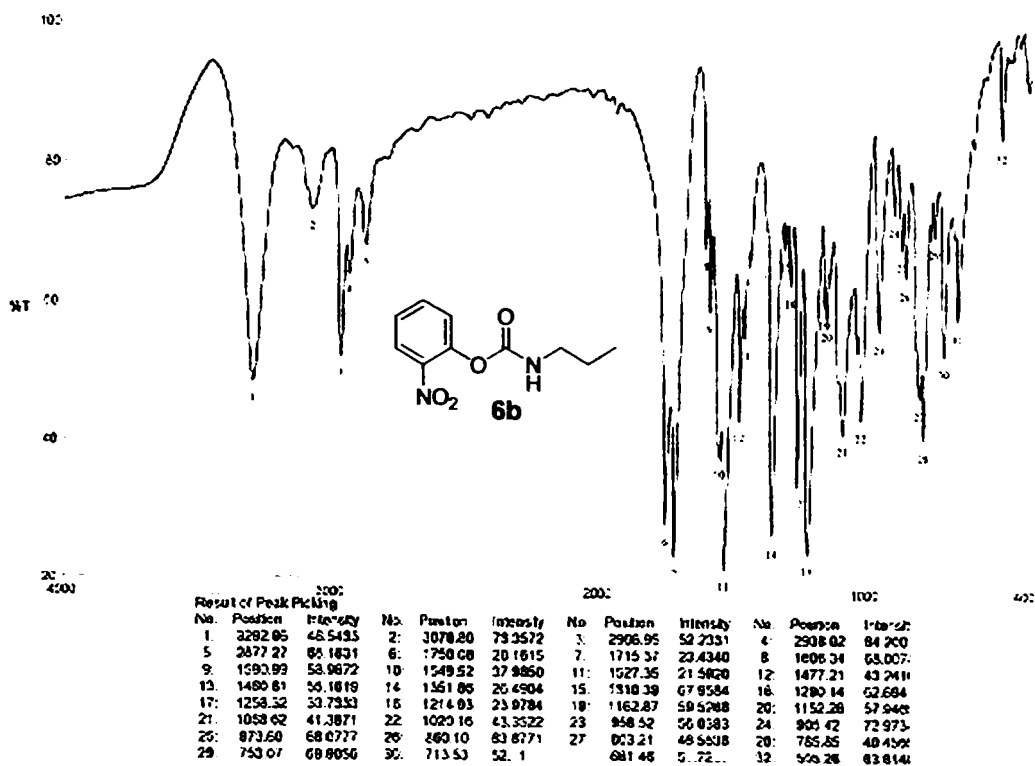


Figura 22. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 6b

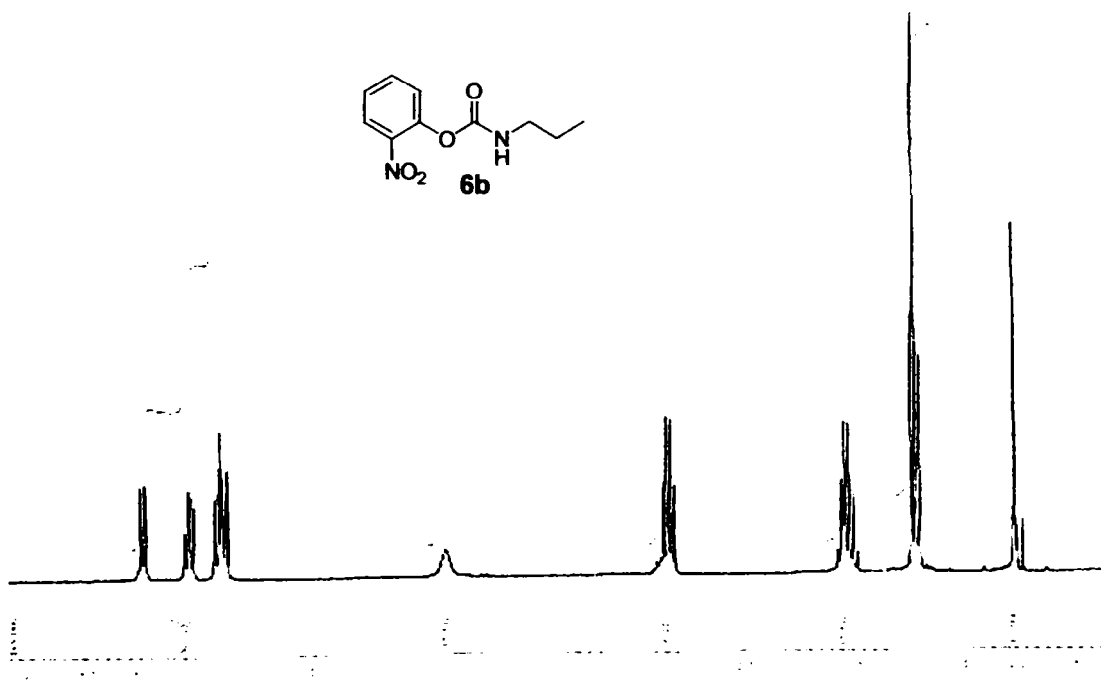


Figura 23. Spectrul ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 6b

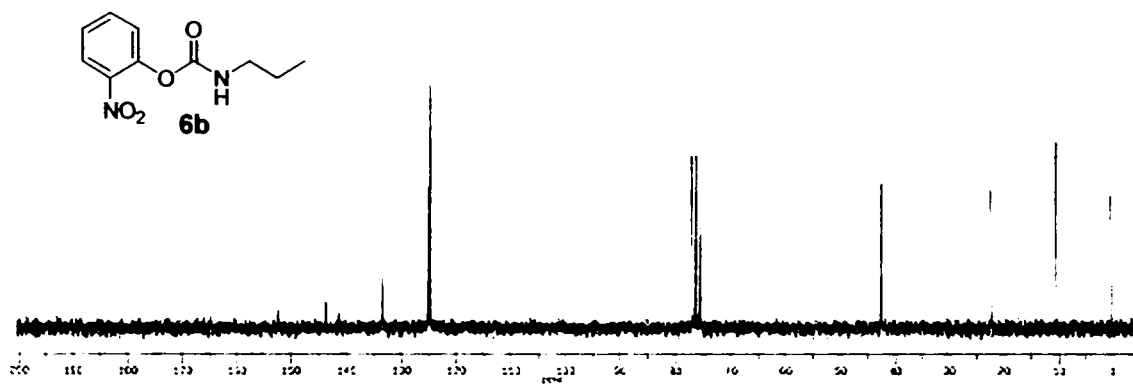


Figura 24. Spectrul ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) al compusului 6b

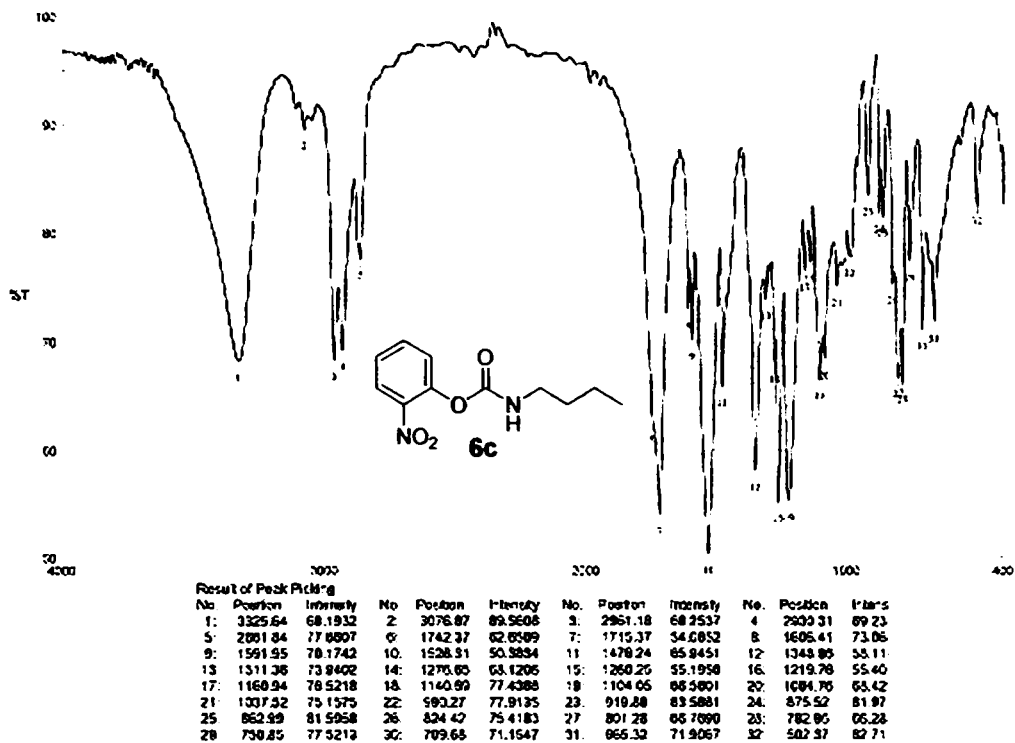


Figura 25. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 6c

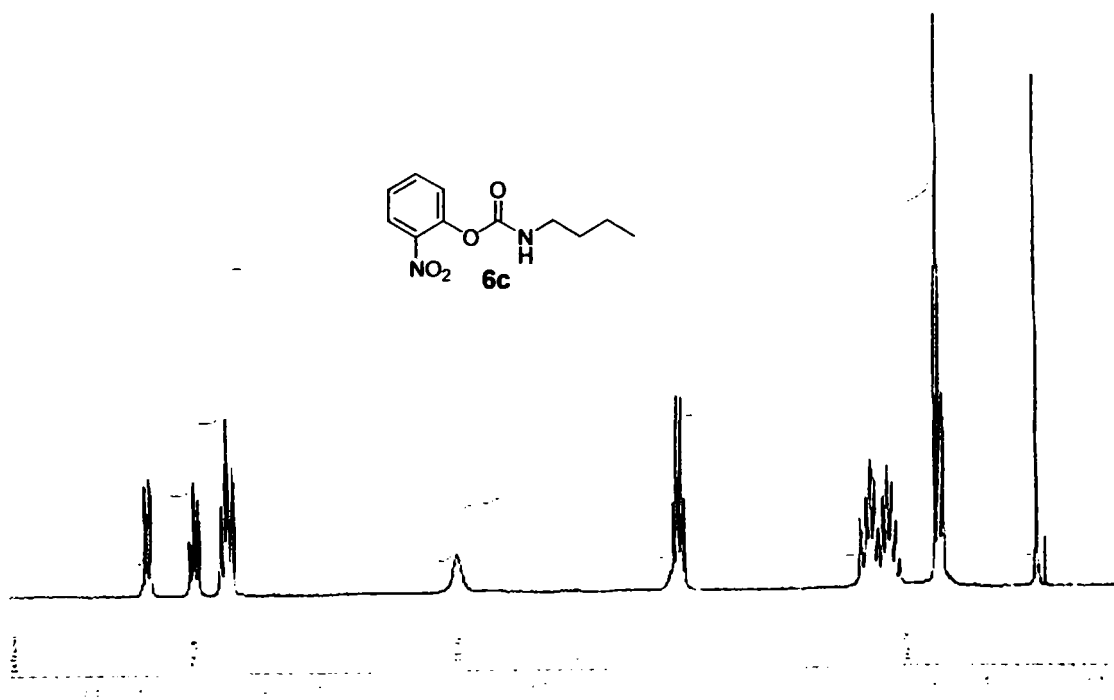


Figura 26. Spectrul ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 6c

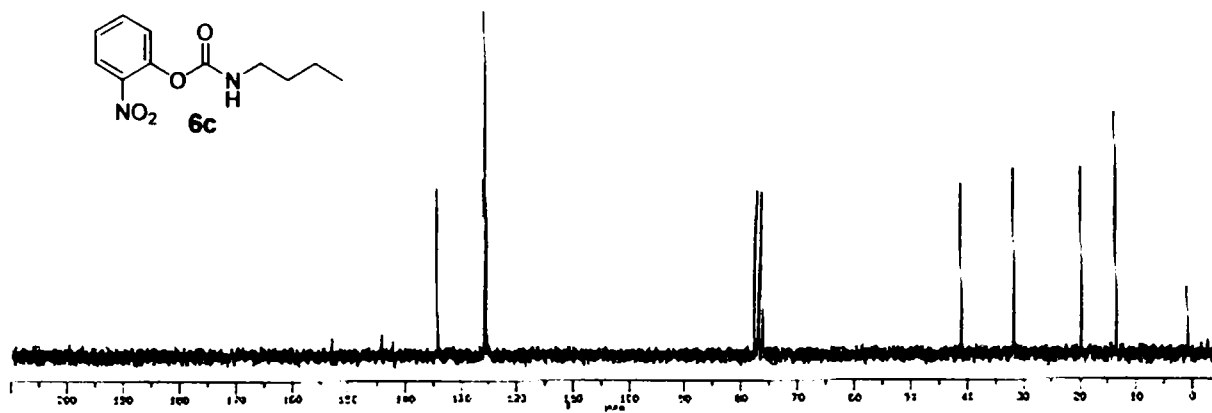


Figura 27. Spectrul ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) al compusului 6c

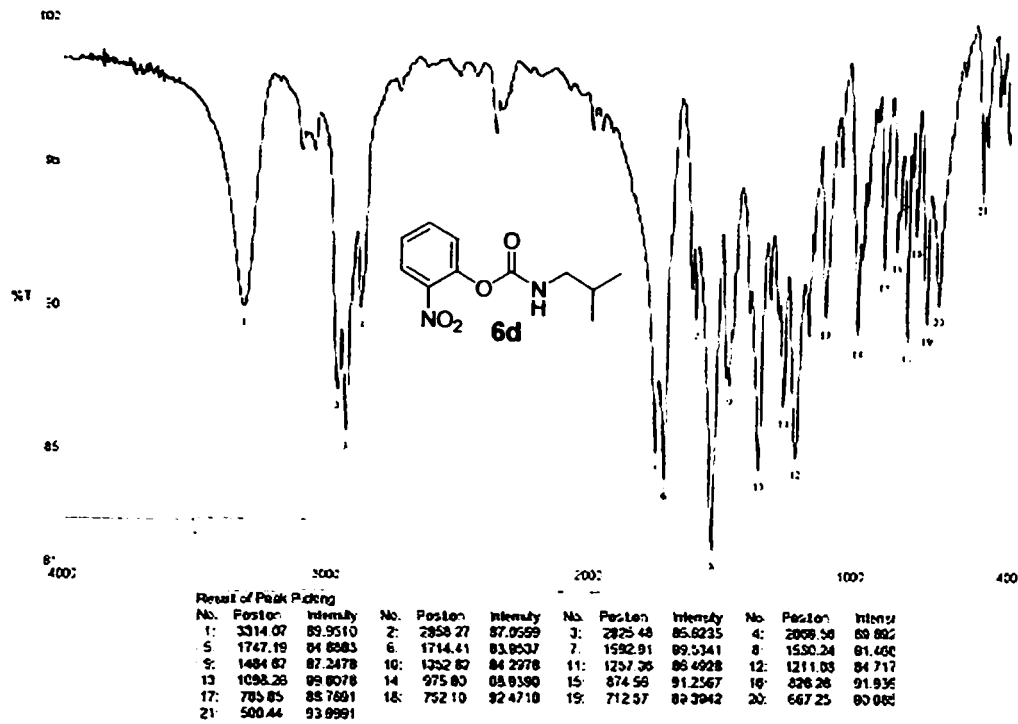


Figura 28. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 6d

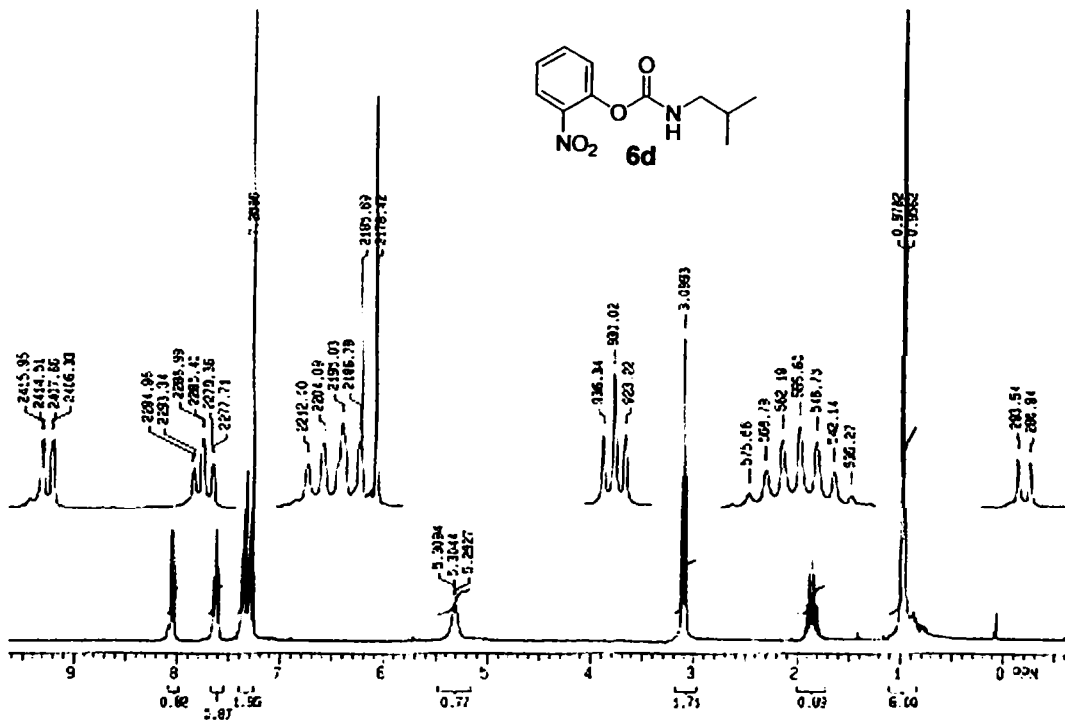


Figura 29. Spectrul ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) al compusului 6d

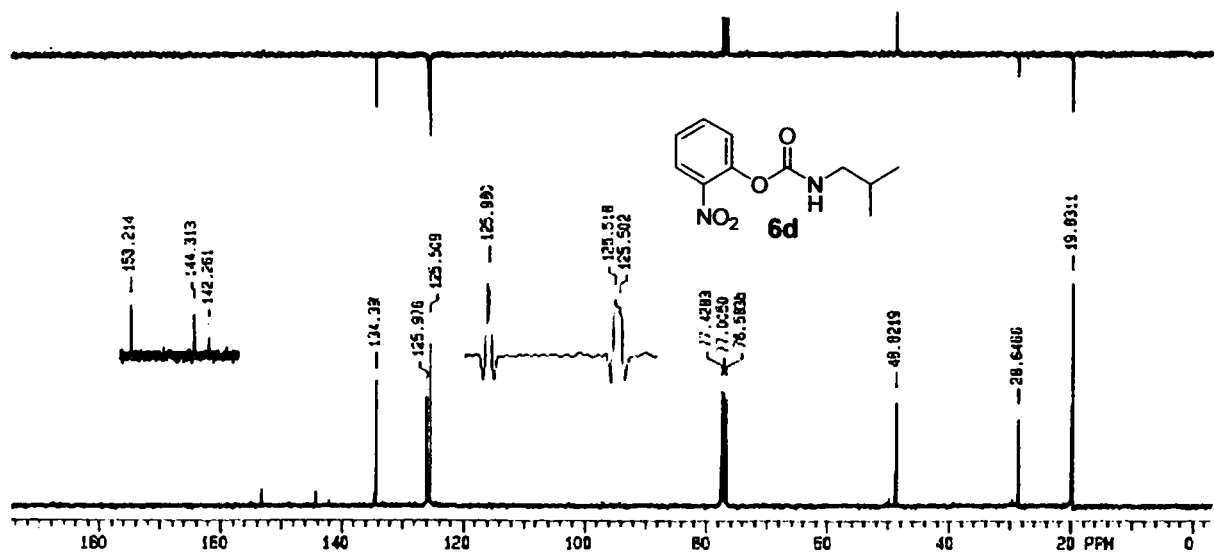


Figura 30. Spectrul ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) al compusului 6d

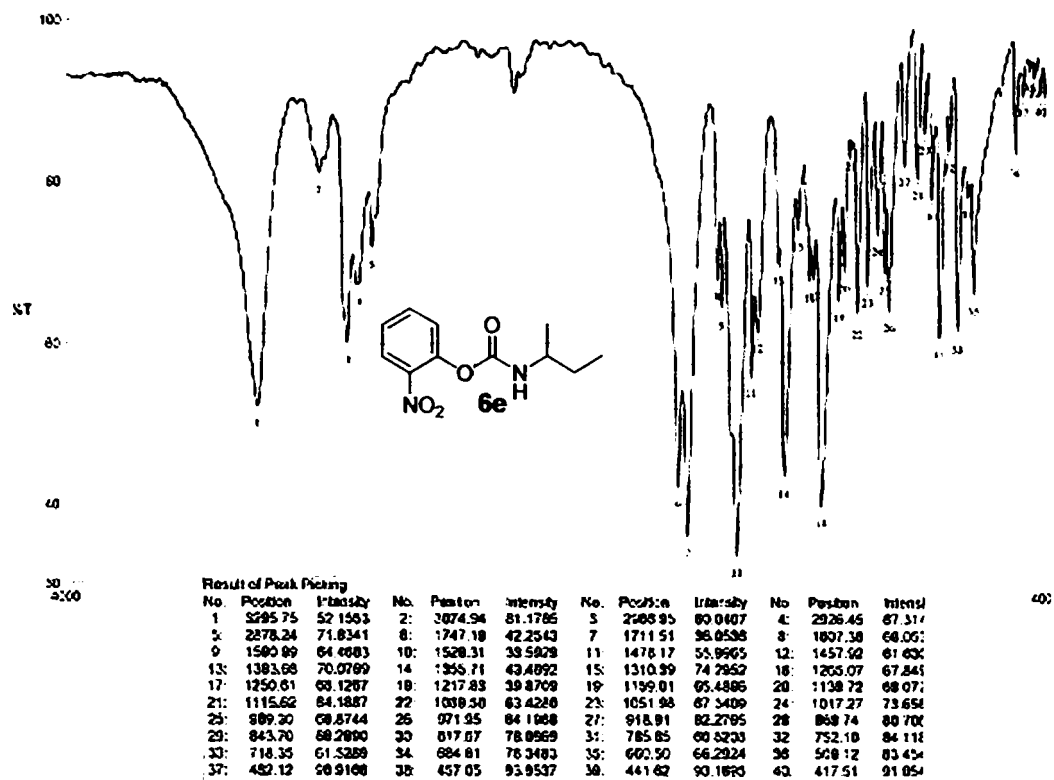


Figura 31. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 6e



Figura 32. Spectrul ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 6e

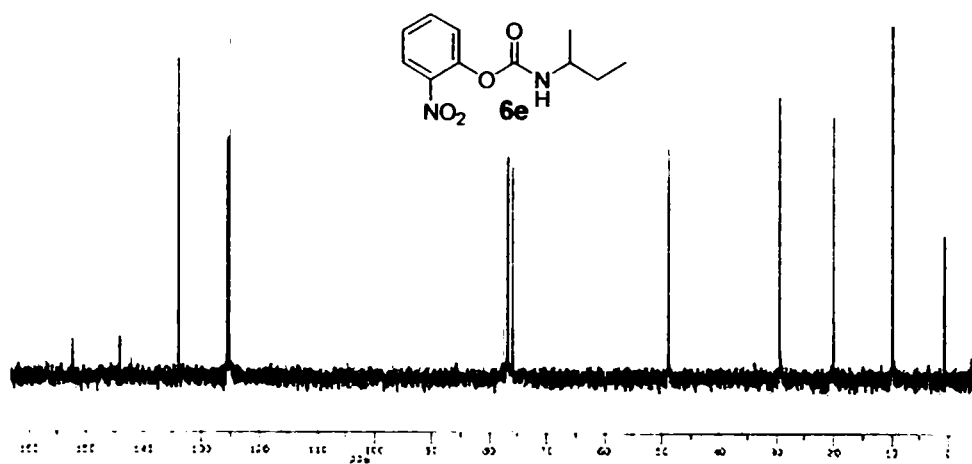


Figura 33. Spectrul ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) al compusului 6e

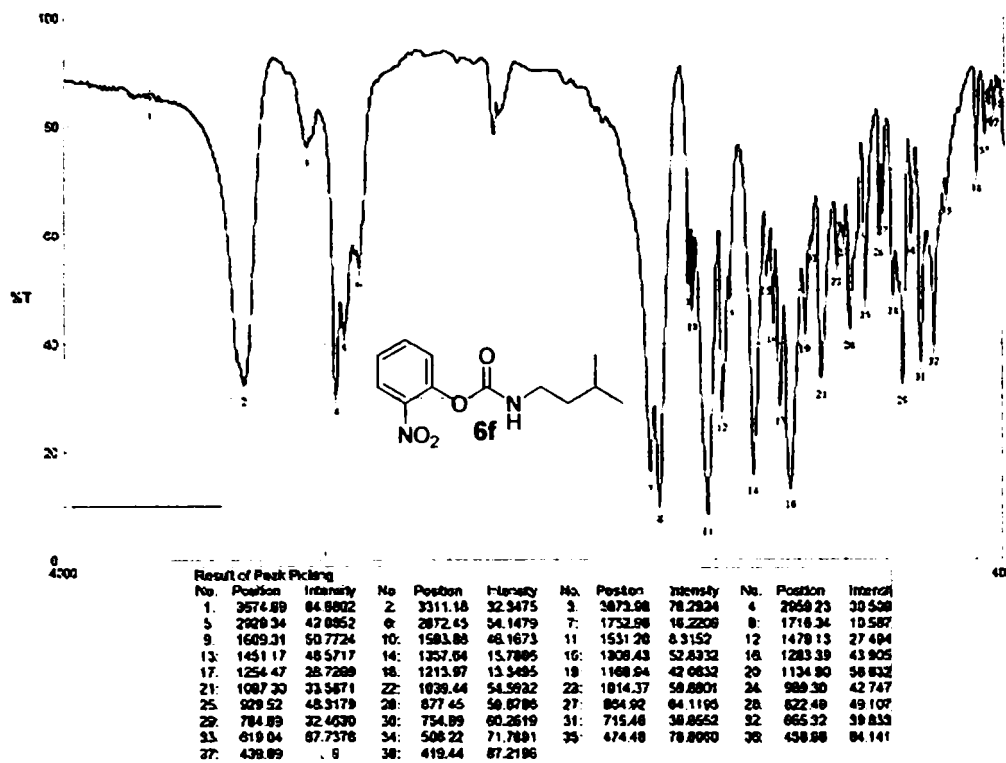


Figura 34. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 6f

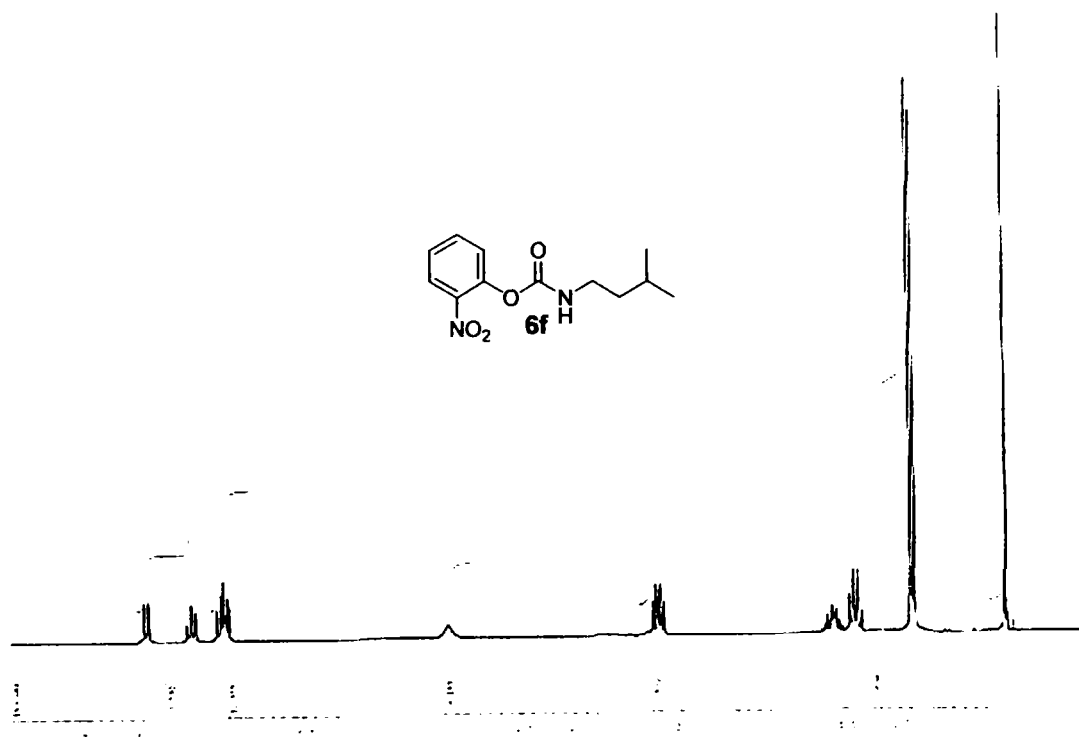


Figura 35. Spectrul ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 6f

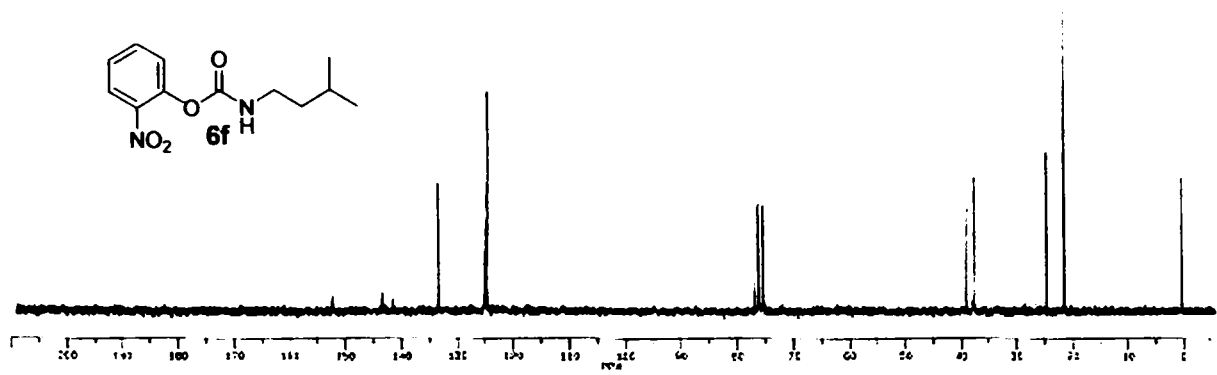


Figura 36. Spectrul ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) al compusului **6f**

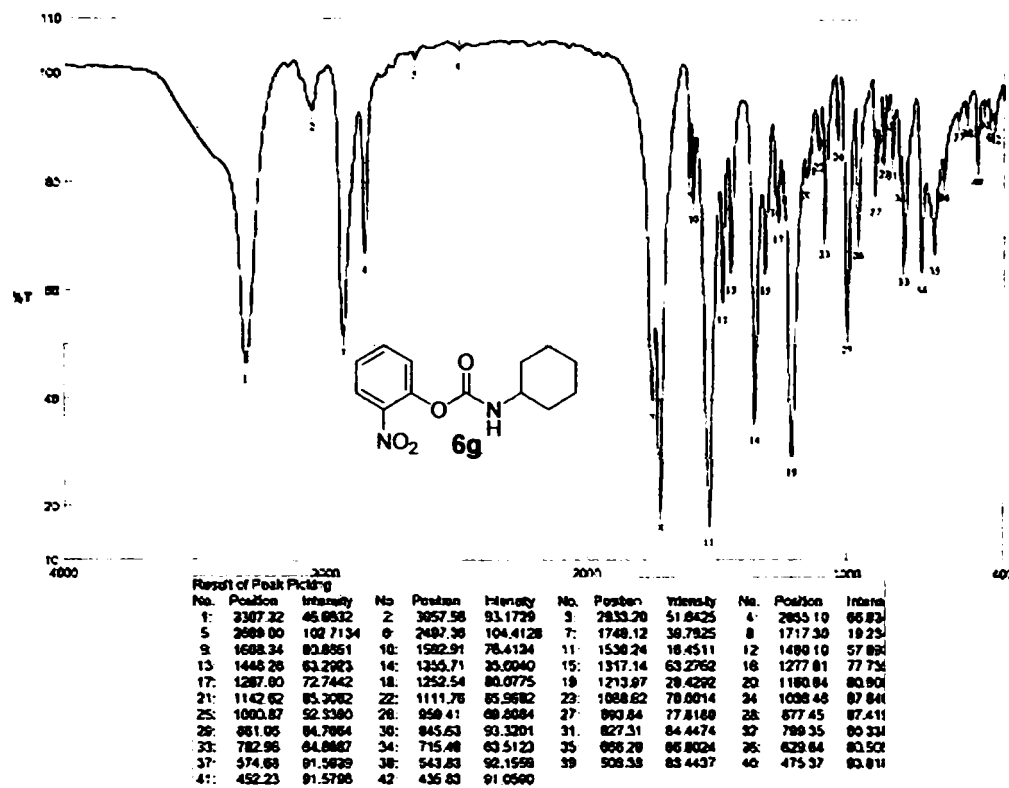


Figura 37. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 6g

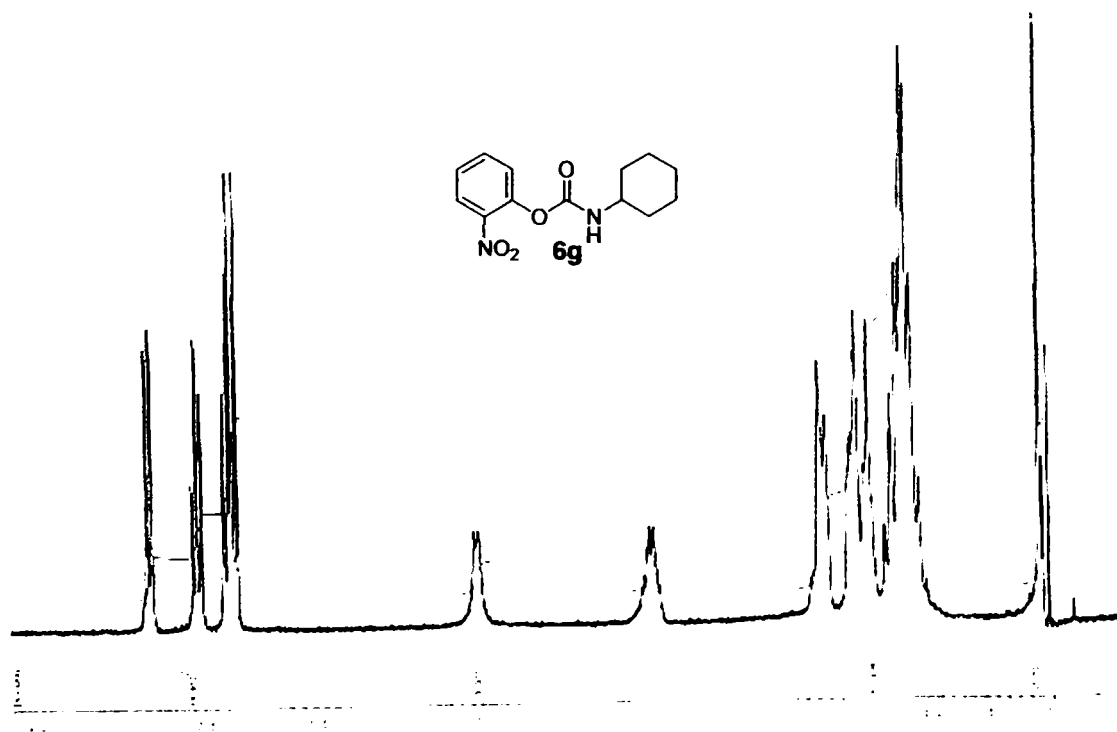


Figura 38. Spectrul ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 6g

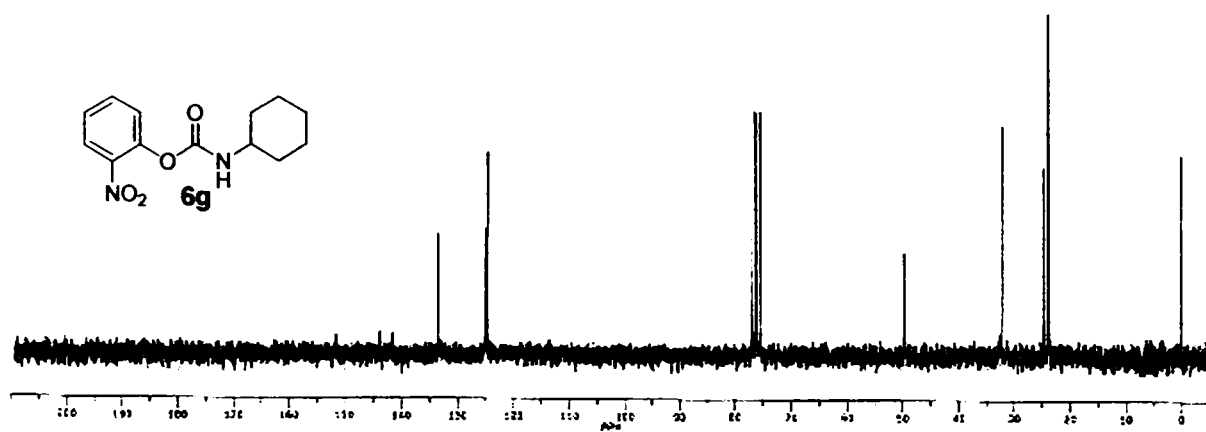


Figura 39. Spectrul ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) al compusului **6g**

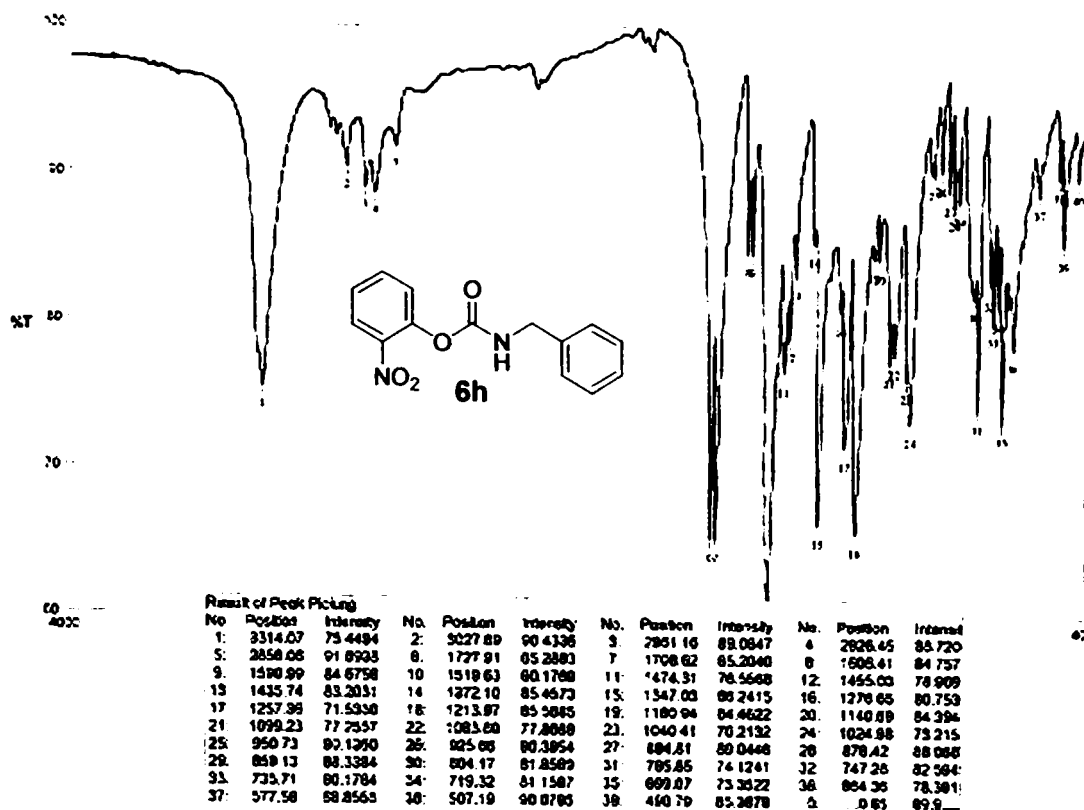


Figura 40. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 6h

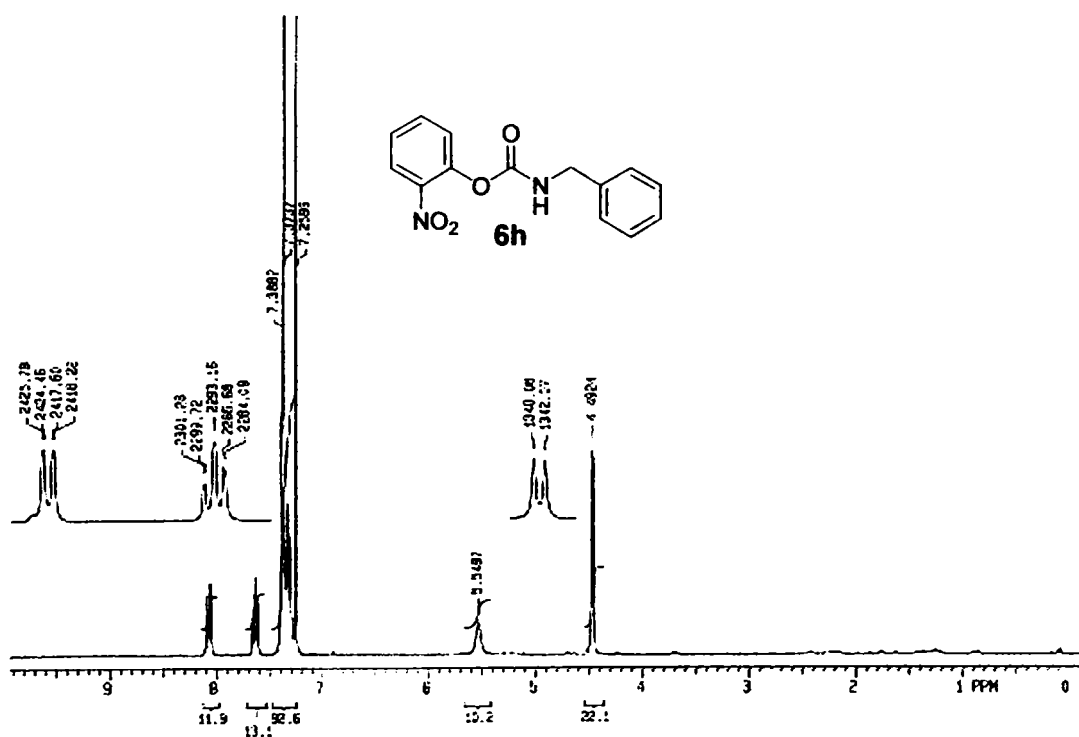


Figura 41. Spectrul ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) al compusului 6h

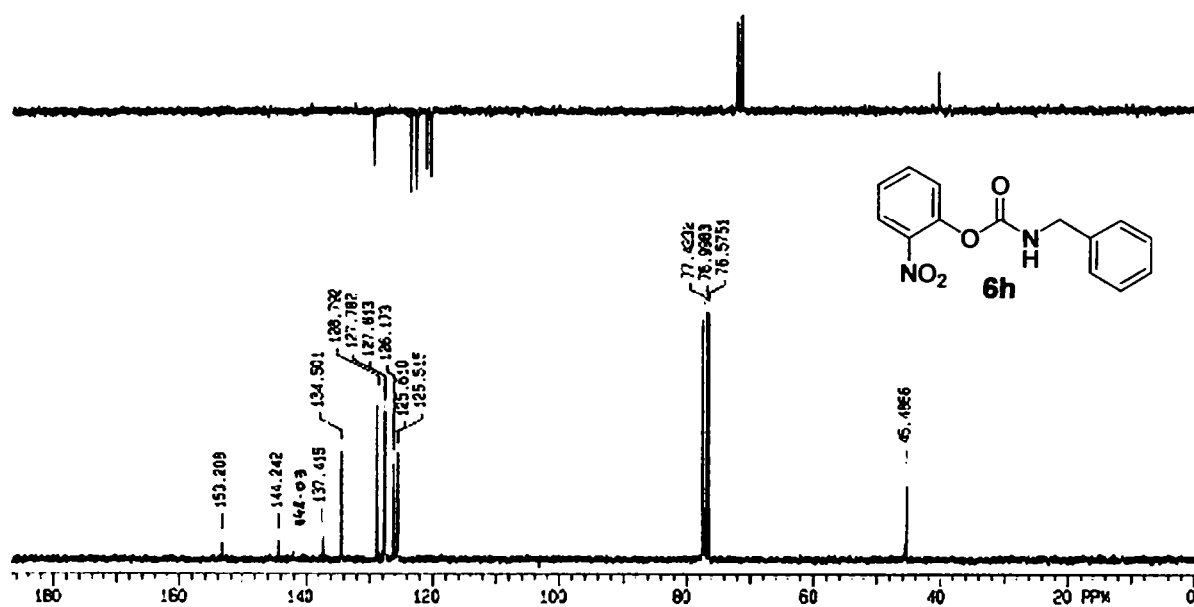


Figura 42. Spectrul ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) al compusului **6h**

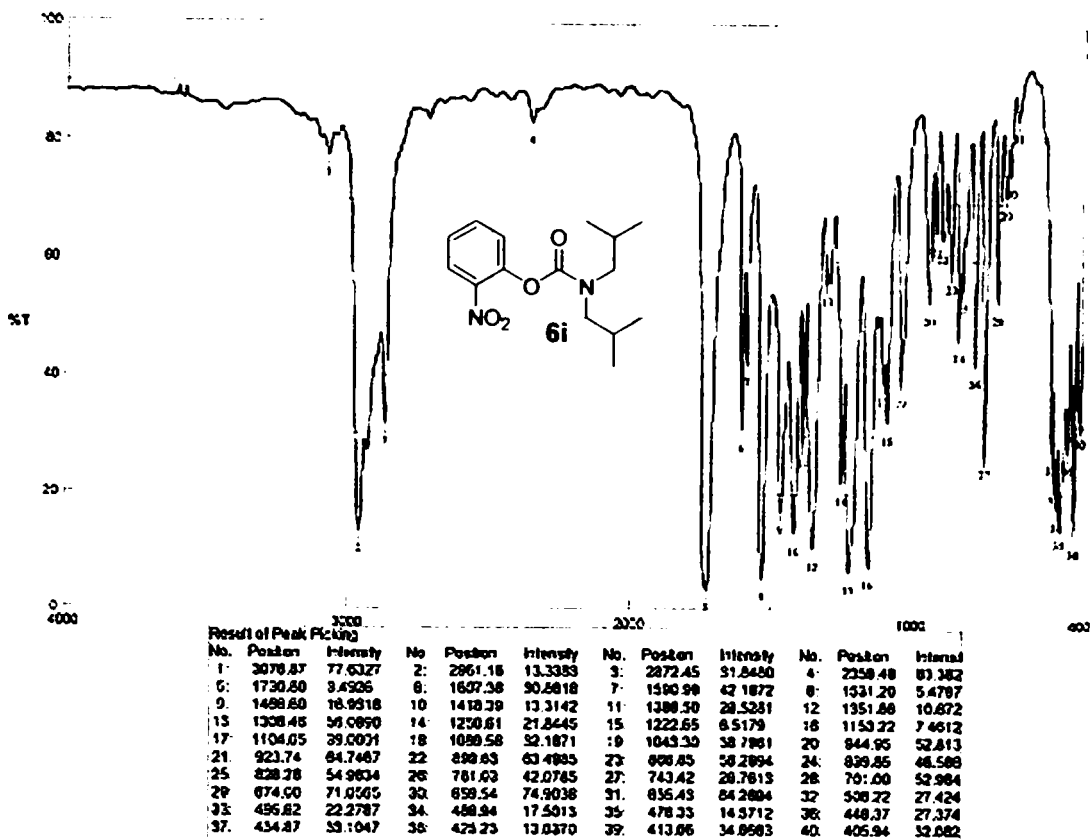


Figura 43. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 6i

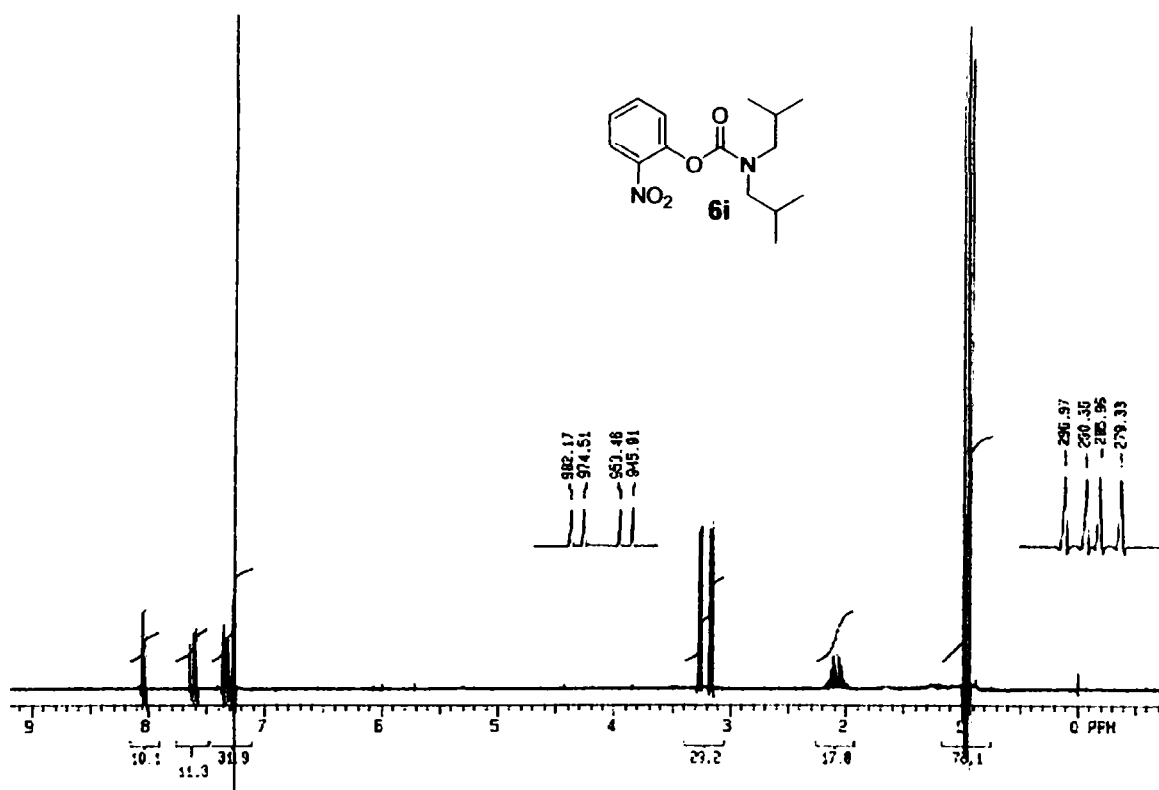


Figura 44. Spectrul ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) al compusului 6i

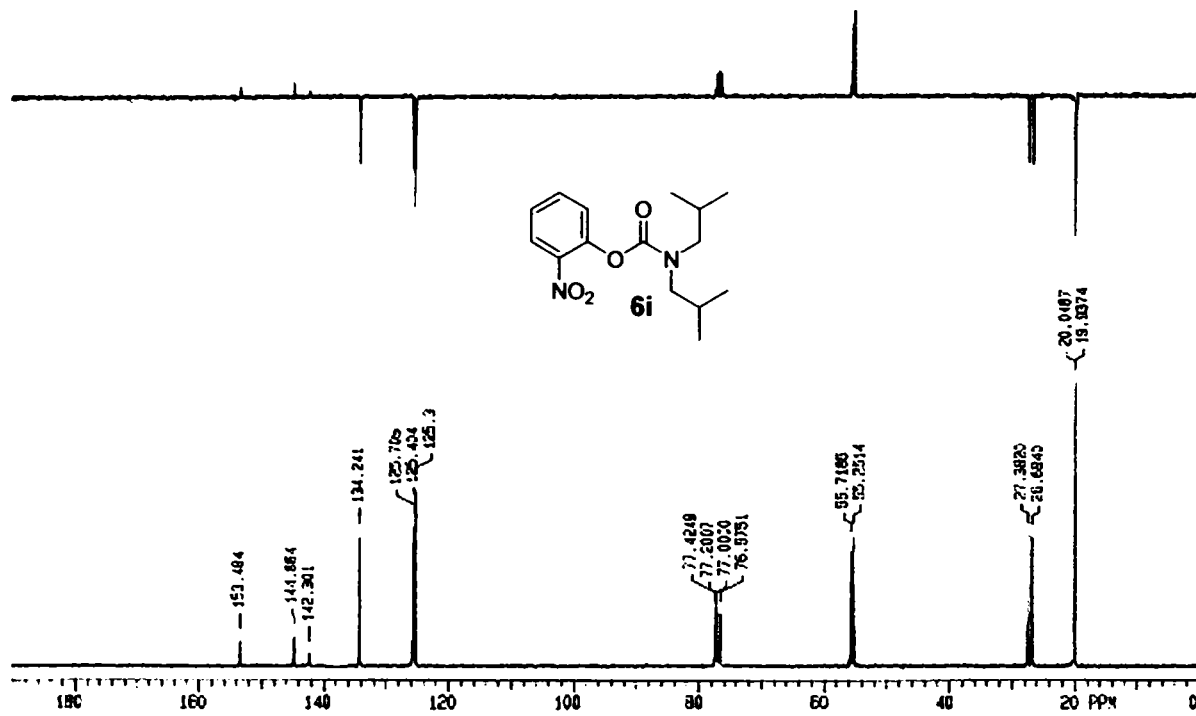


Figura 45. Spectrul ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) al compusului **6i**

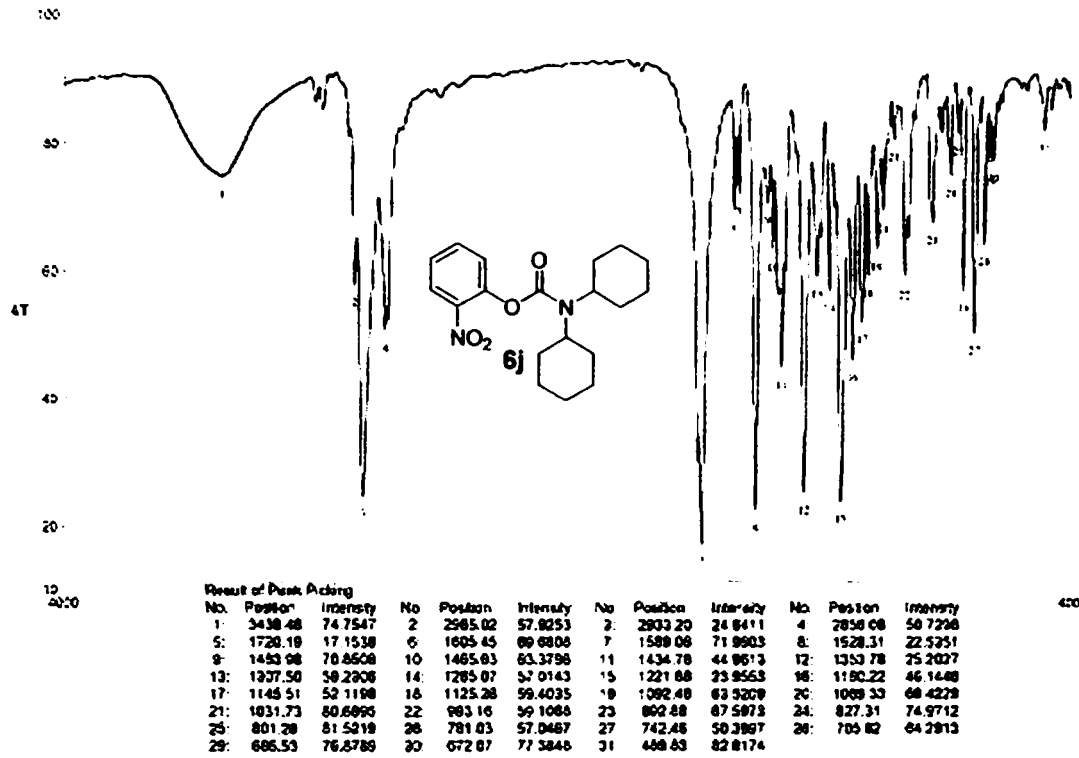


Figura 46. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 6j

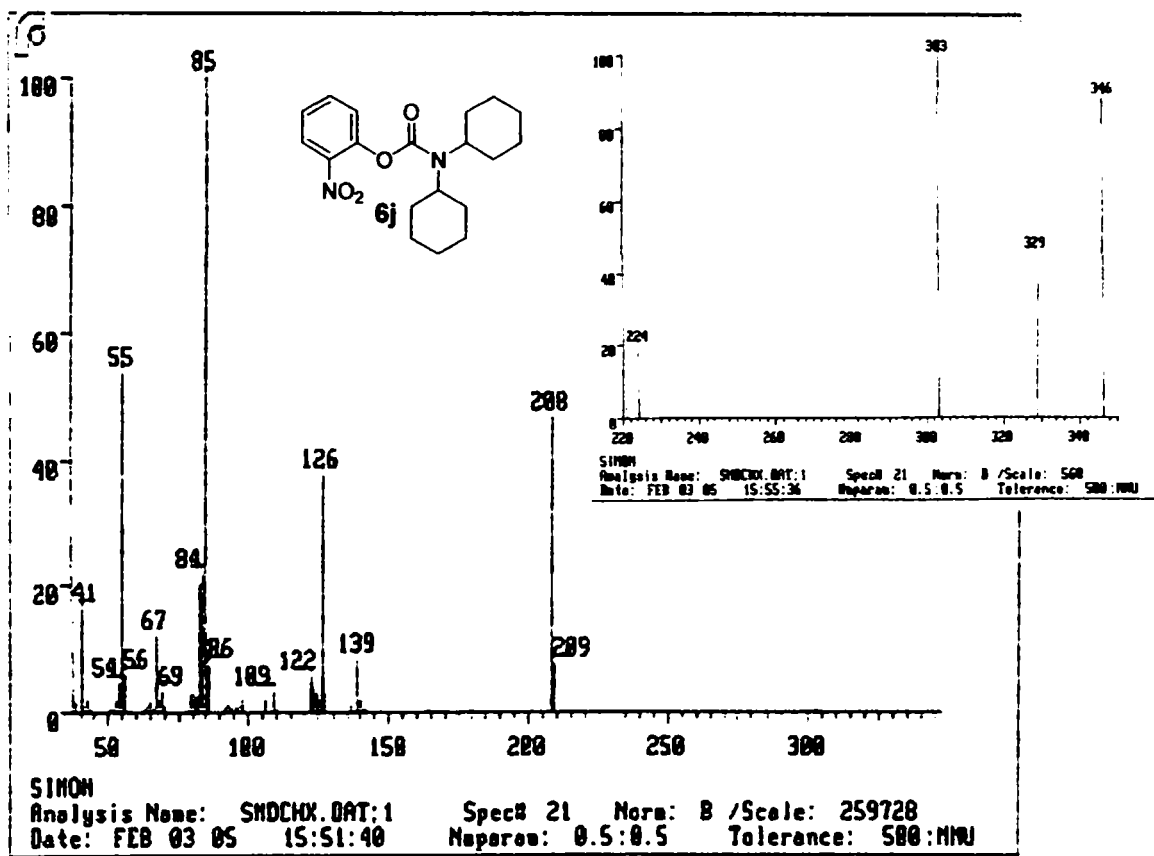


Figura 47. Spectrul de masa al compusului 6j



Figura 48. Spectrul ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) al compusului **6j**

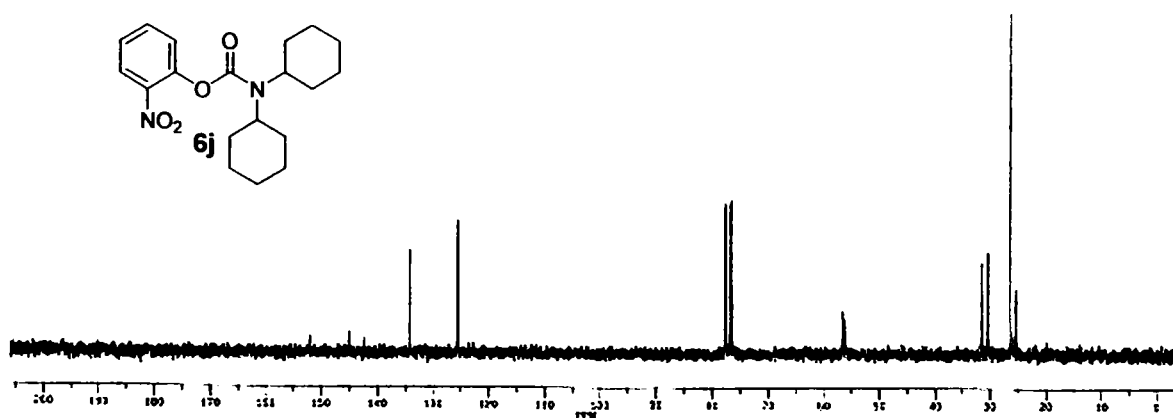


Figura 49. Spectrul ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) al compusului **6j**

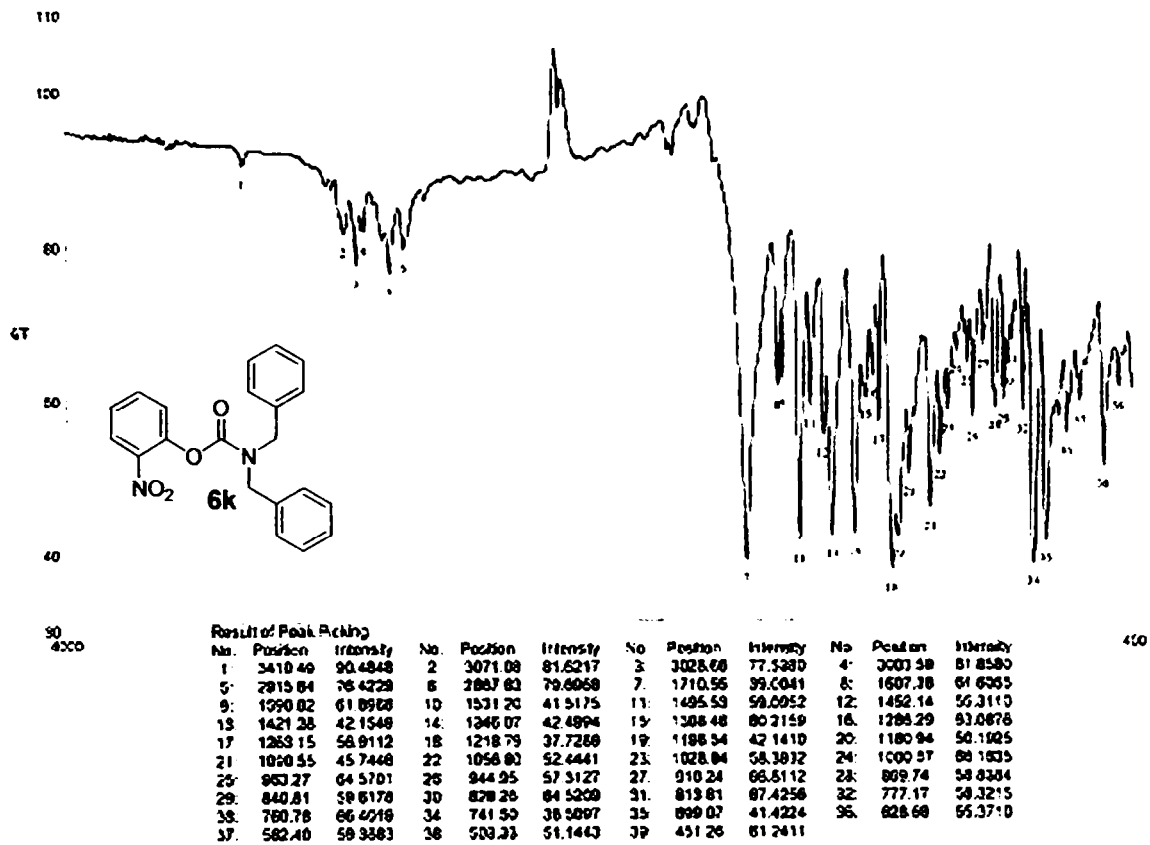


Figura 50. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 6k

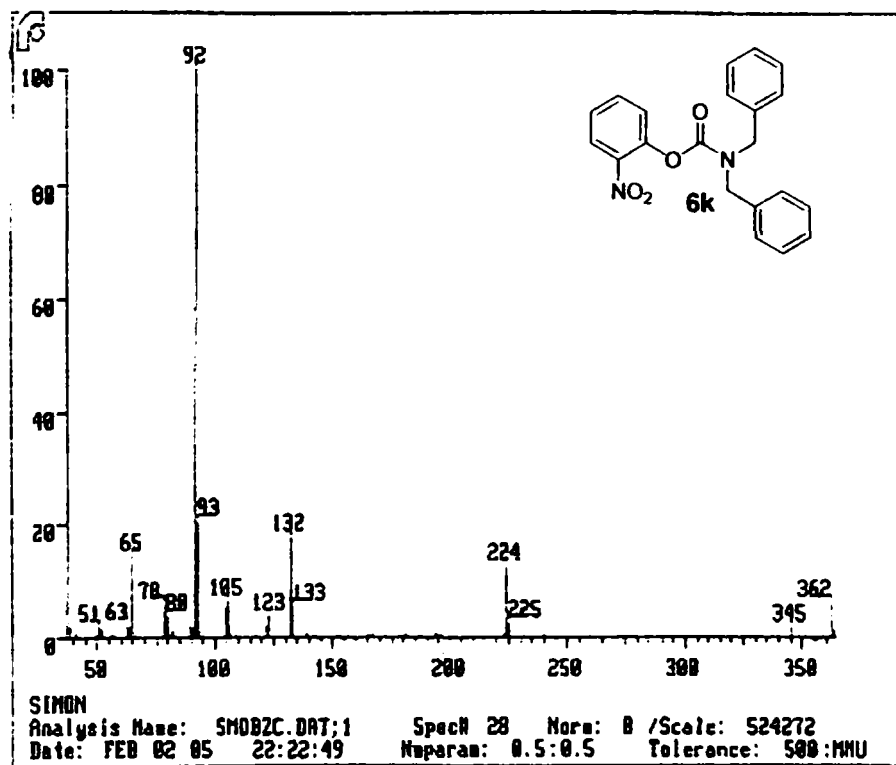


Figura 51. Spectrul de masă al compusului 6k

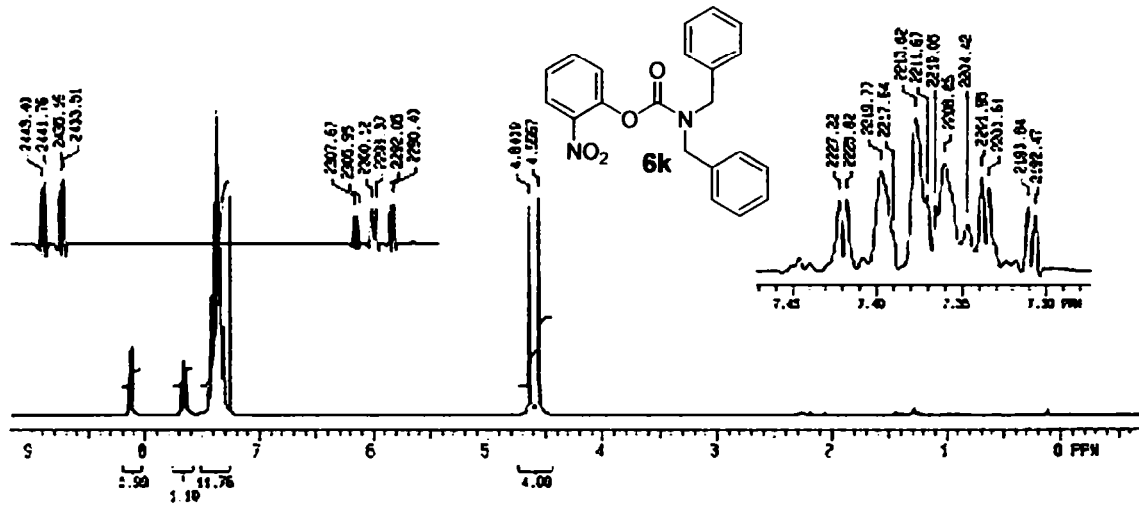


Figura 52. Spectrul ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) al compusului 6k

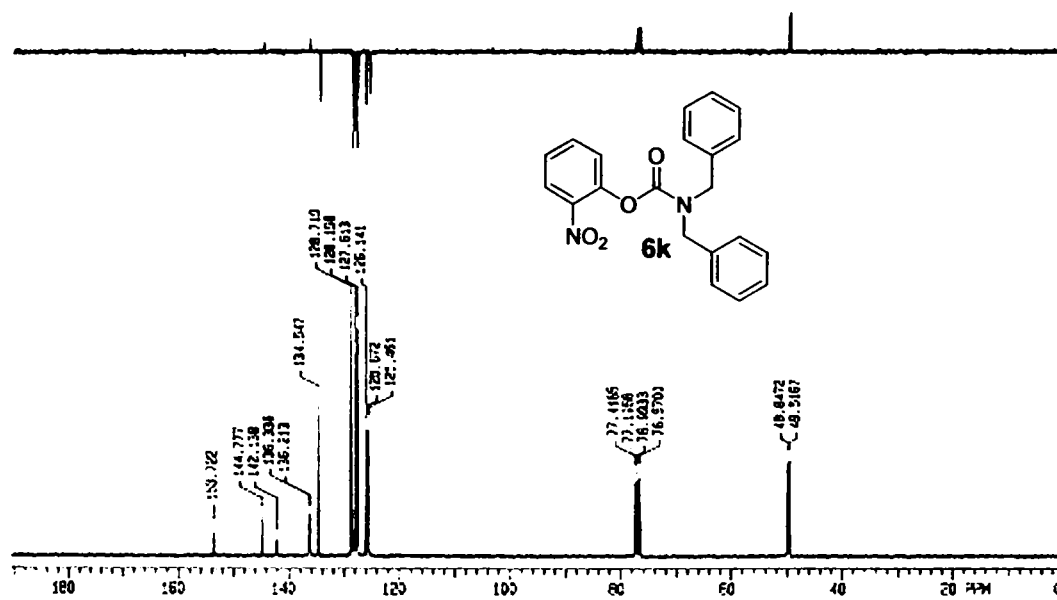


Figura 53. Spectrul ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) al compusului 6k

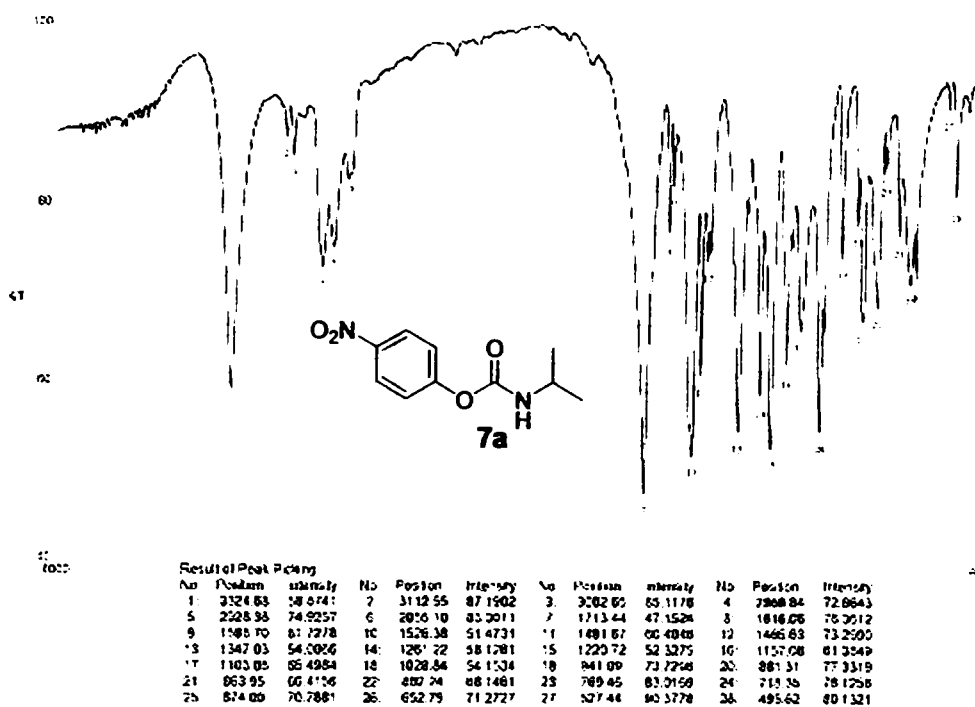


Figura 54. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 7a

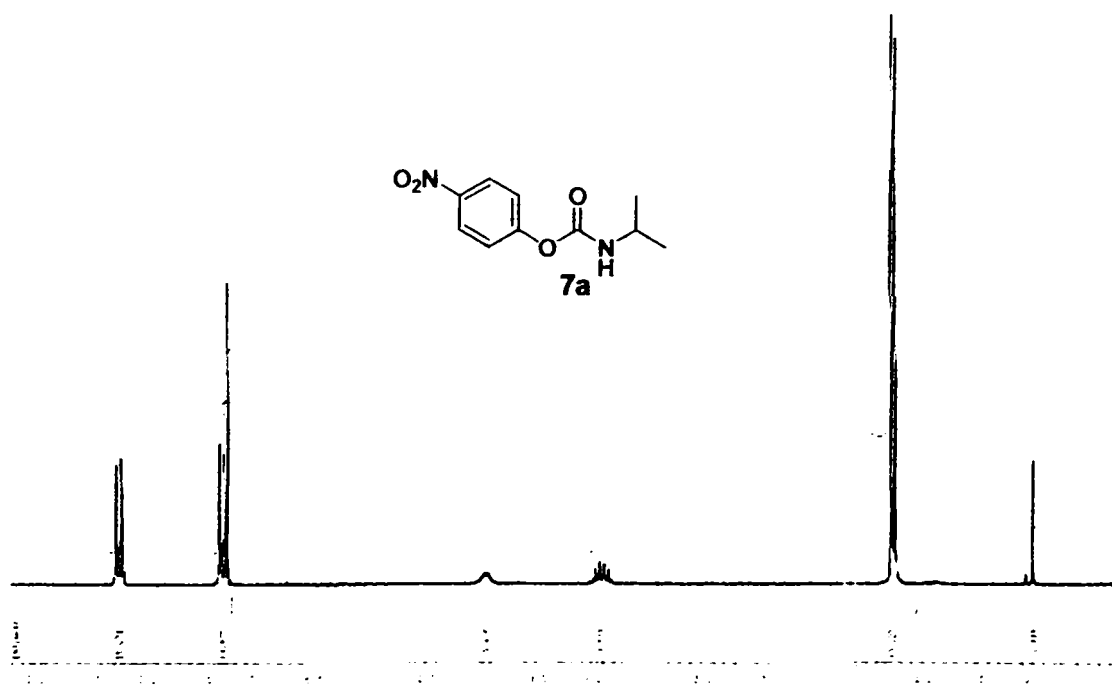


Figura 55. Spectrul ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 7a

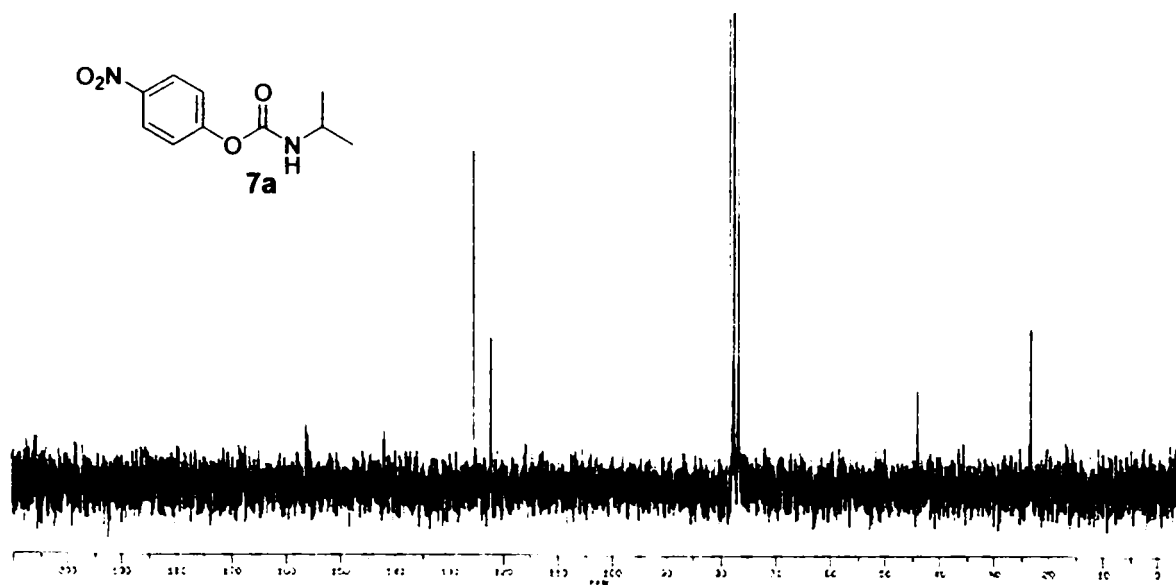


Figura 56. Spectrul ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) al compusului 7a

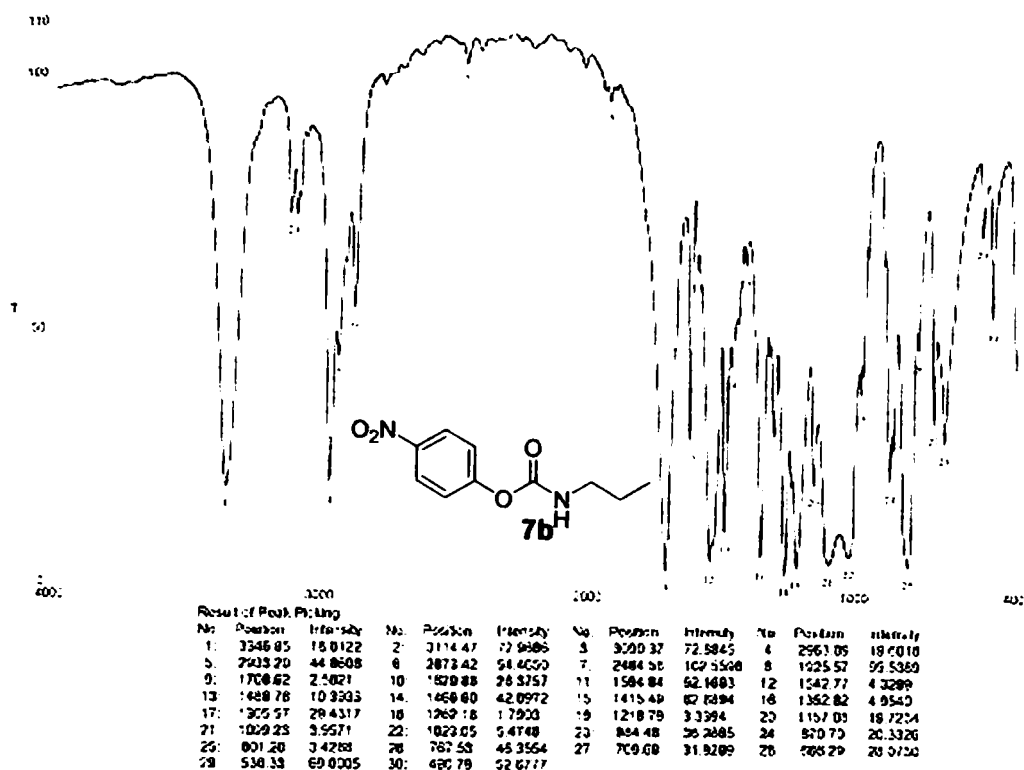


Figura 57. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 7b

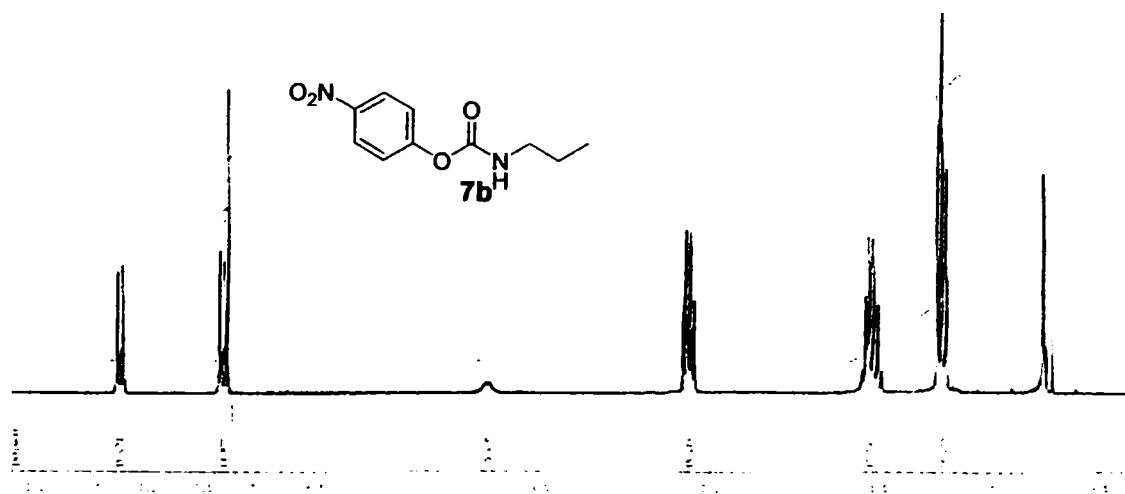


Figura 58. Spectrul ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 7b

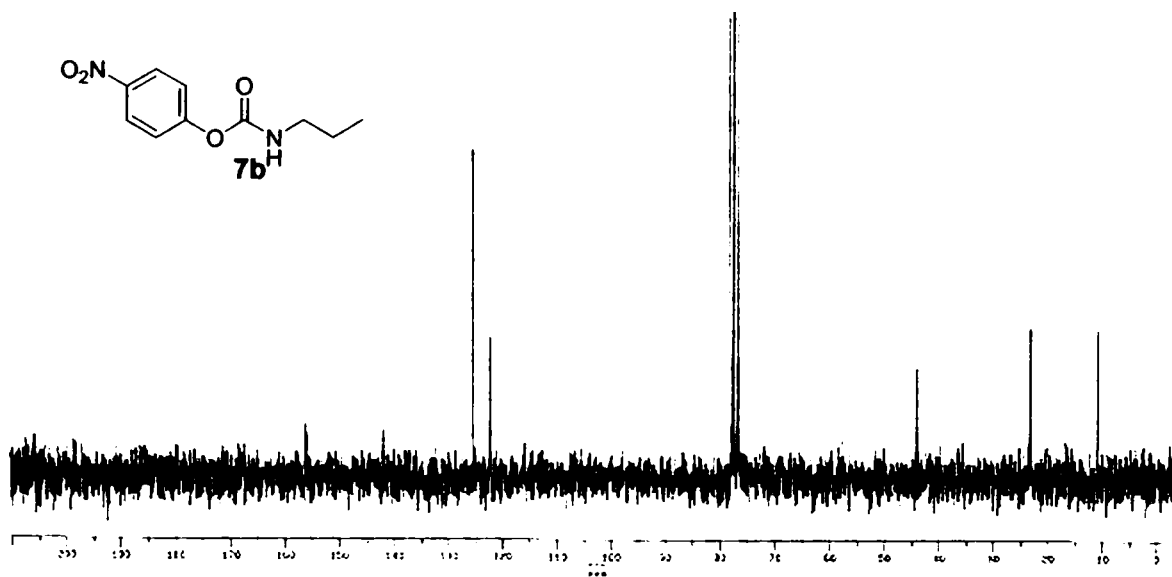


Figura 59. Spectrul ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) al compusului 7b

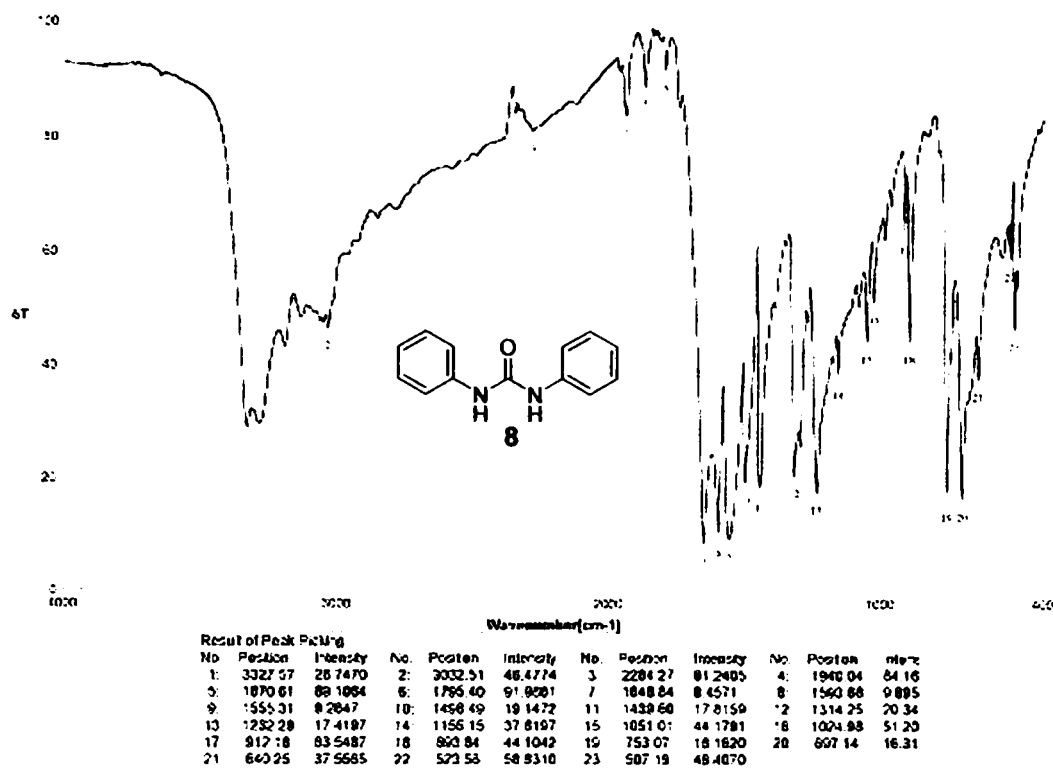


Figura 60. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 8

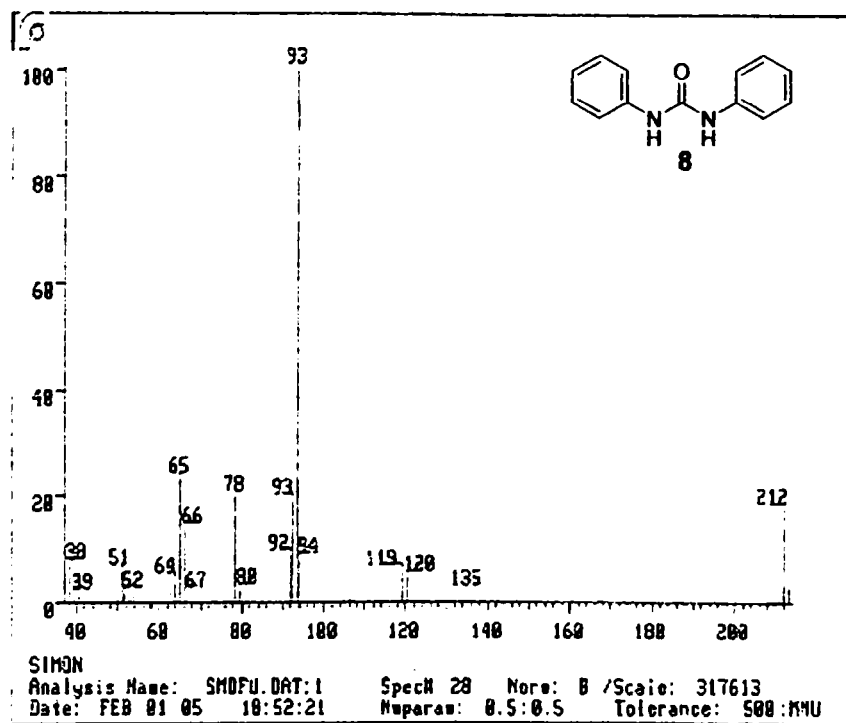


Figura 61. Spectrul de masă al compusului 8

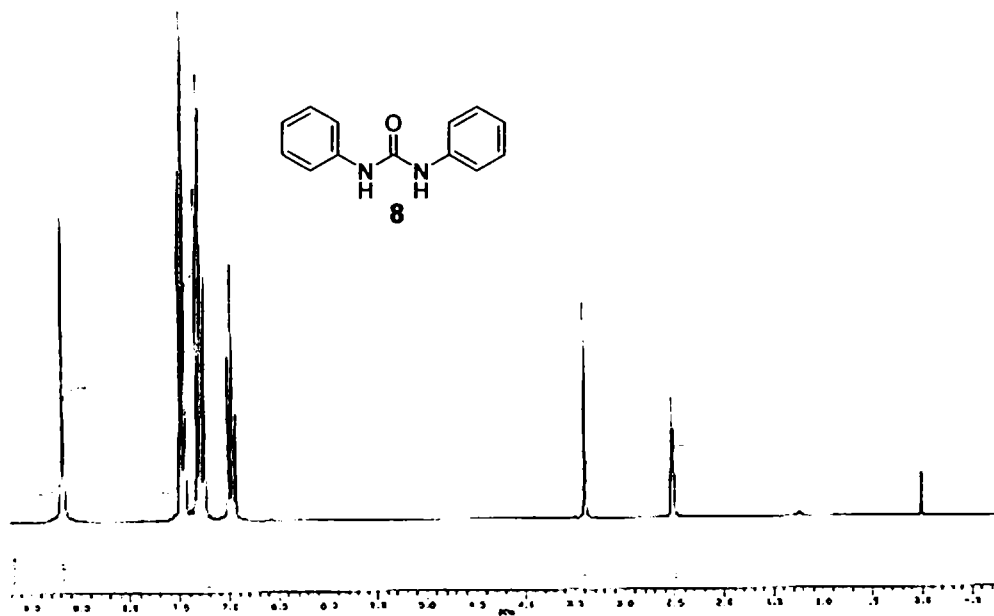


Figura 62. Spectrul ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) al compusului 8

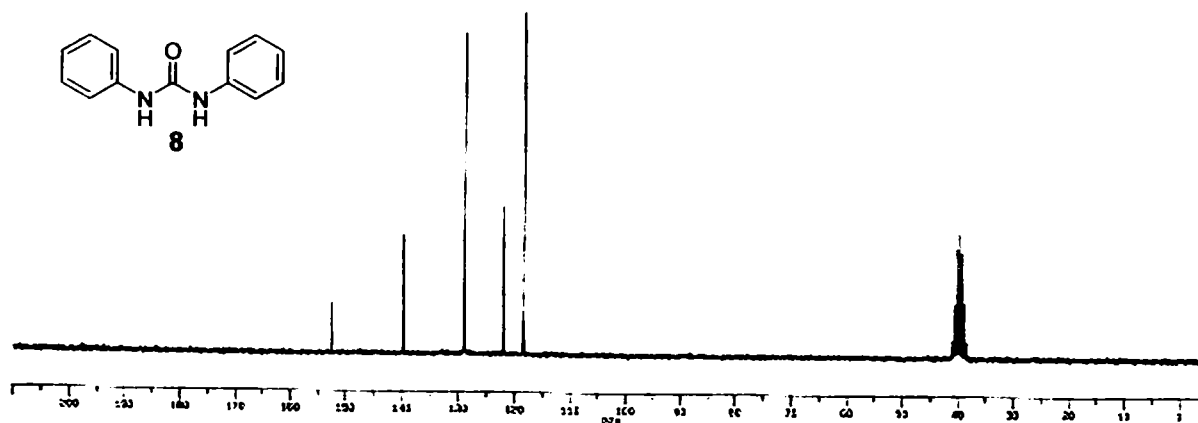


Figura 63. Spectrul ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) al compusului 8

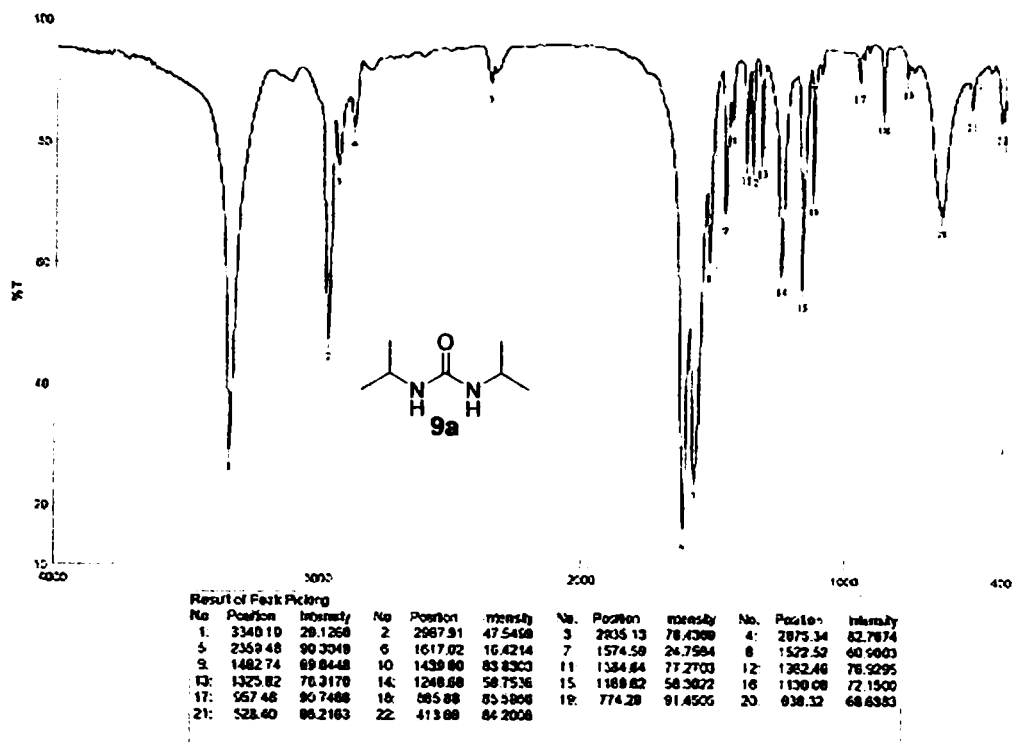


Figura 64. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 9a

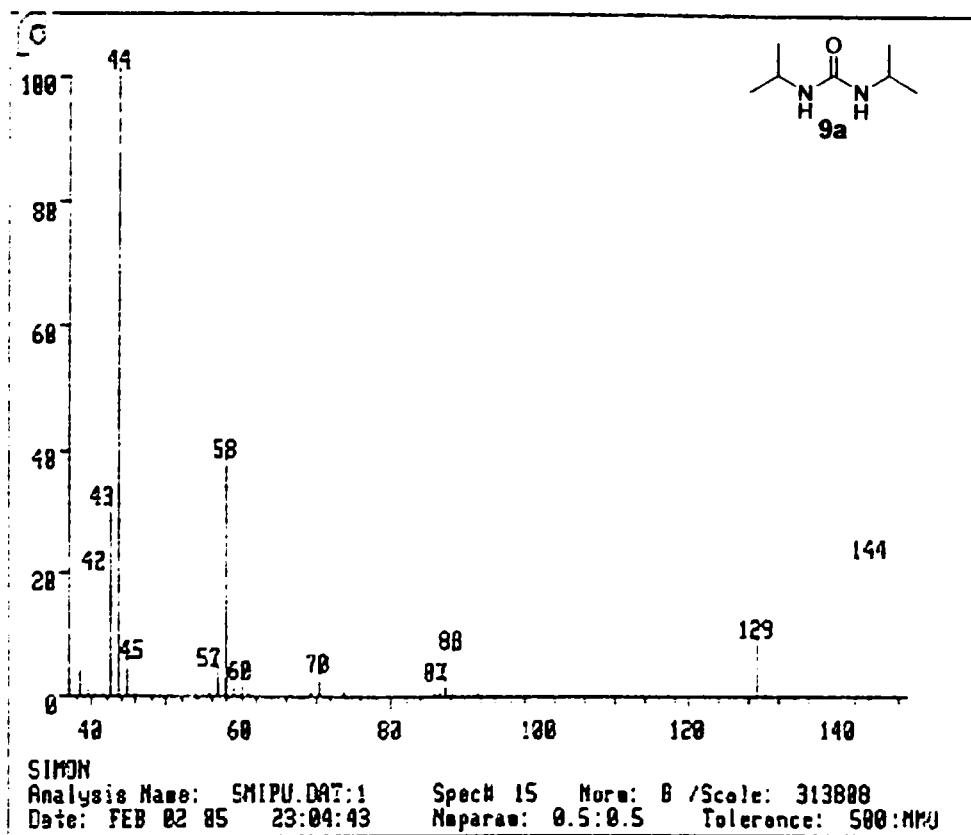


Figura 65. Spectrul de masă al compusului 9a

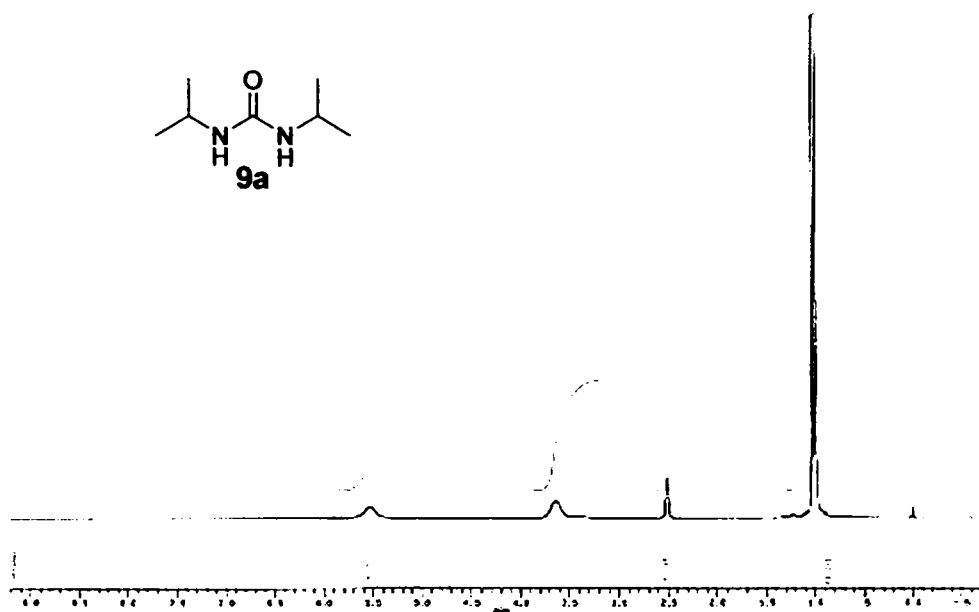


Figura 66. Spectrul ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) al compusului 9a

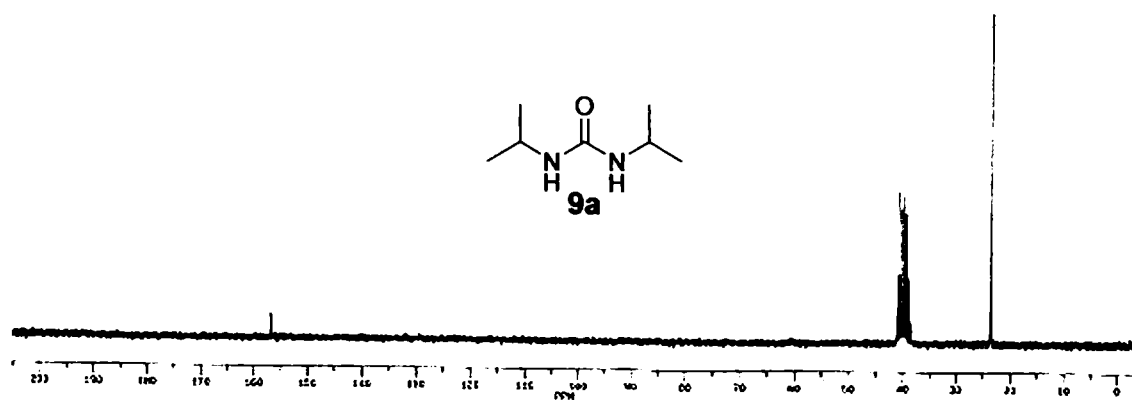


Figura 67. Spectrul ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃) al compusului 9a

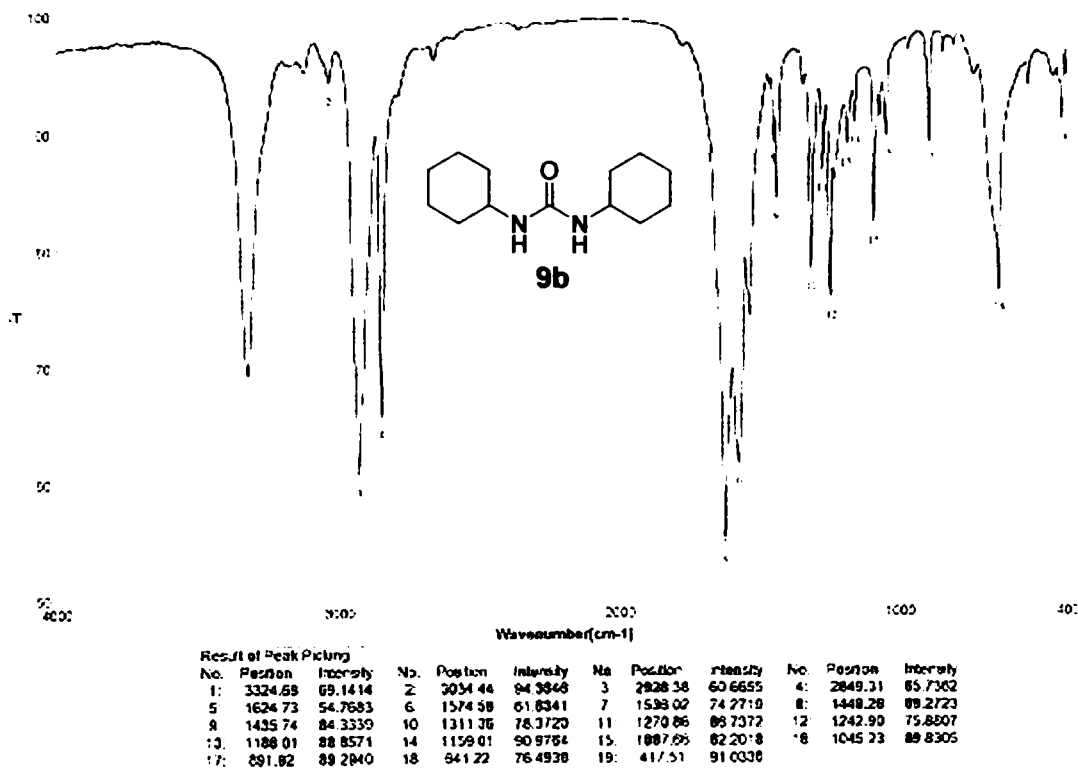


Figura 68. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 9b

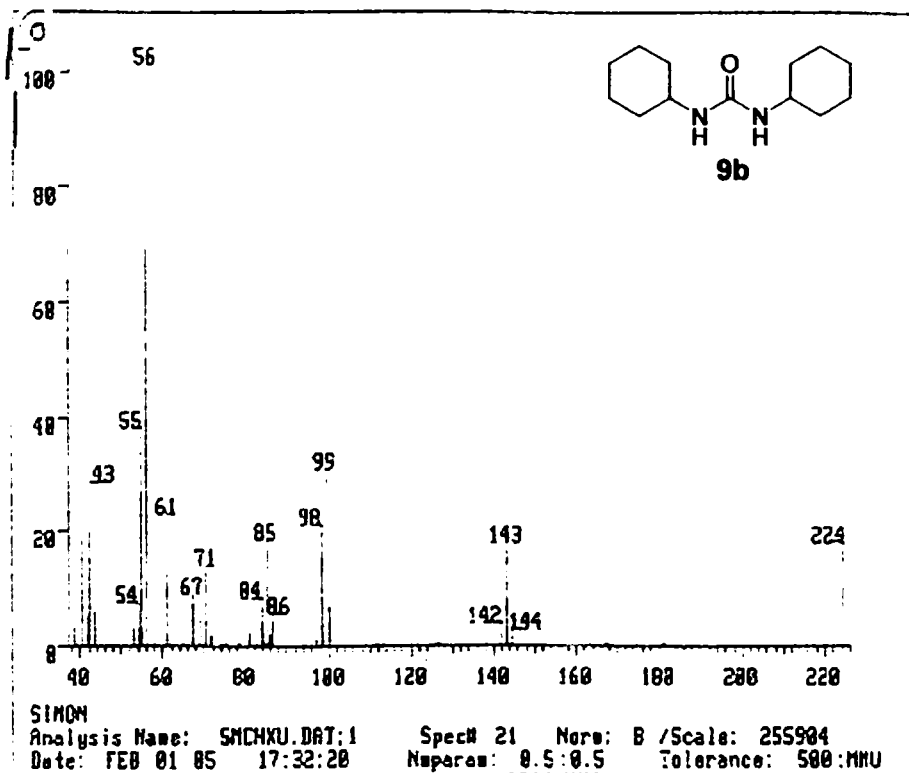


Figura 69. Spectrul de masă al compusului 9b

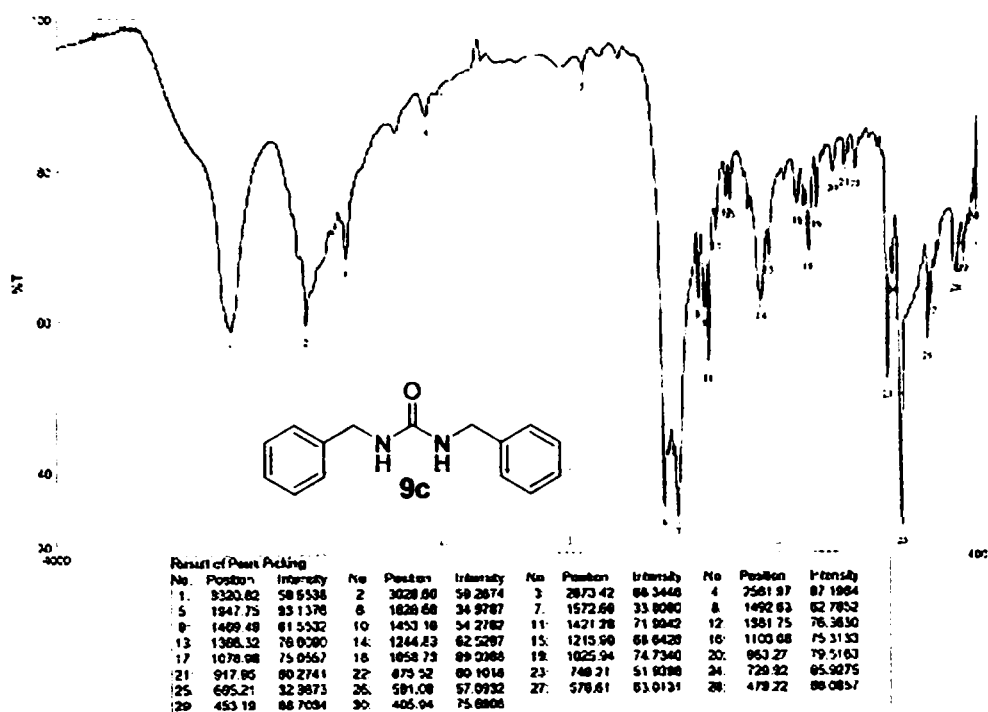


Figura 70. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 9c

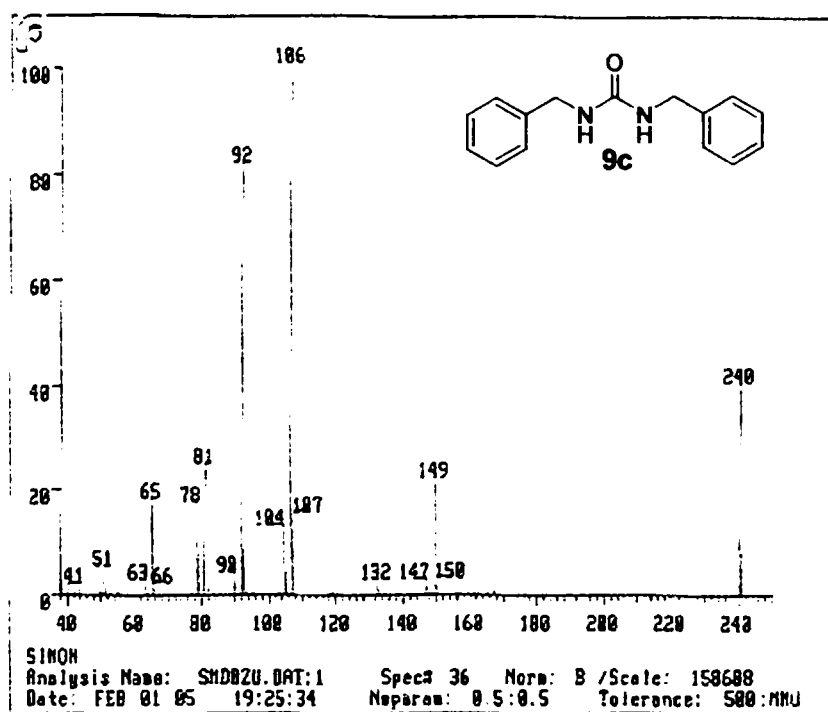


Figura 71. Spectrul de masă al compusului 9c

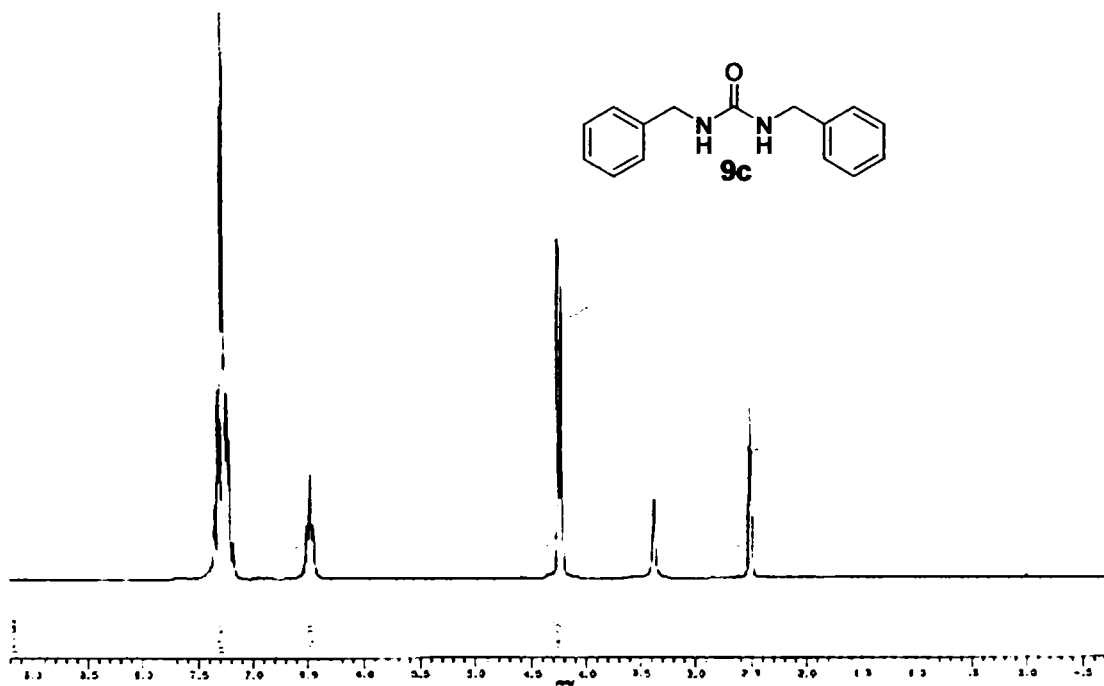


Figura 72. Spectrul ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) al compusului **9c**

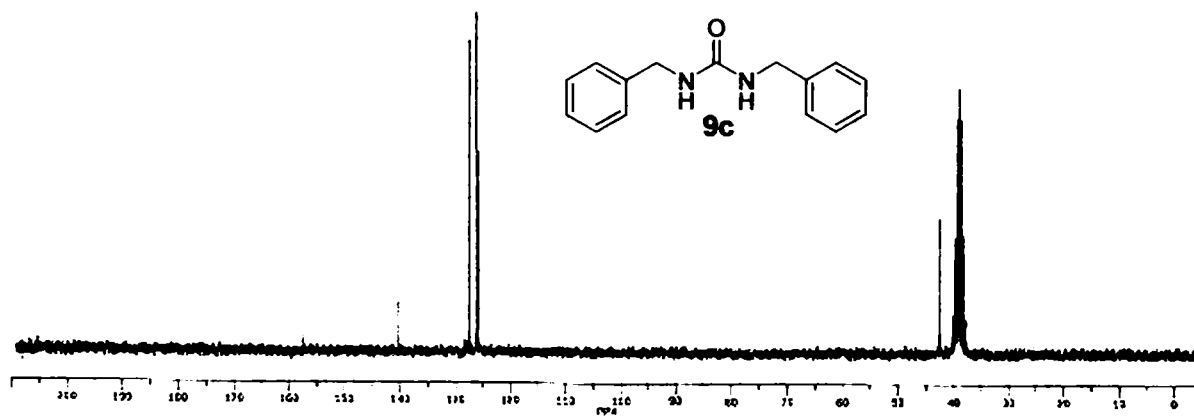


Figura 73. Spectrul ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) al compusului **9c**

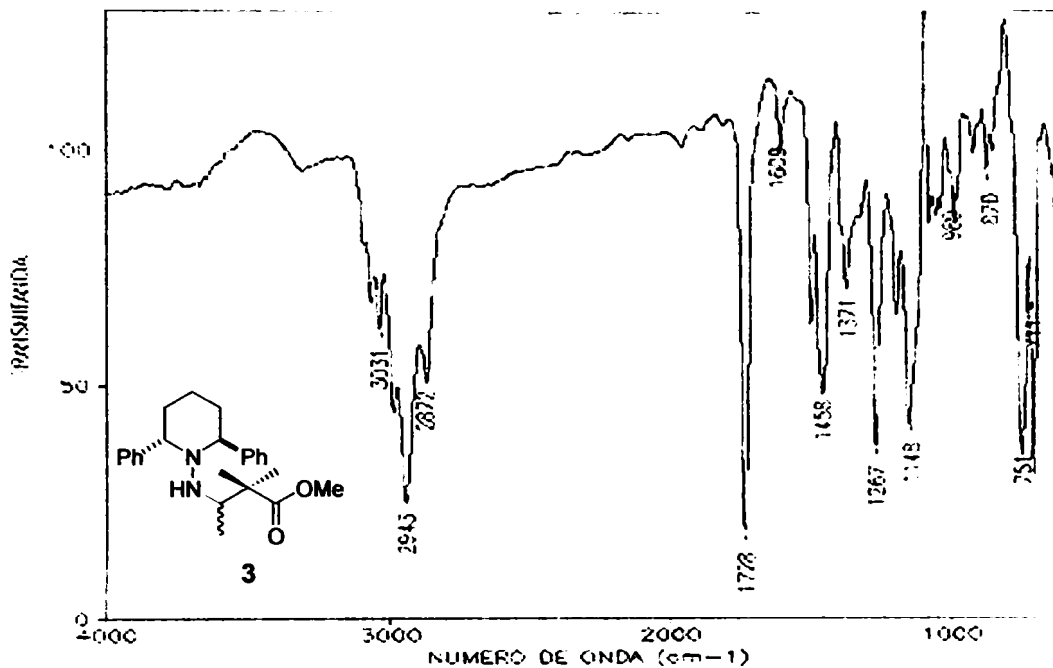


Figura 1. Spectrul IR (film KBr) al compusului 3

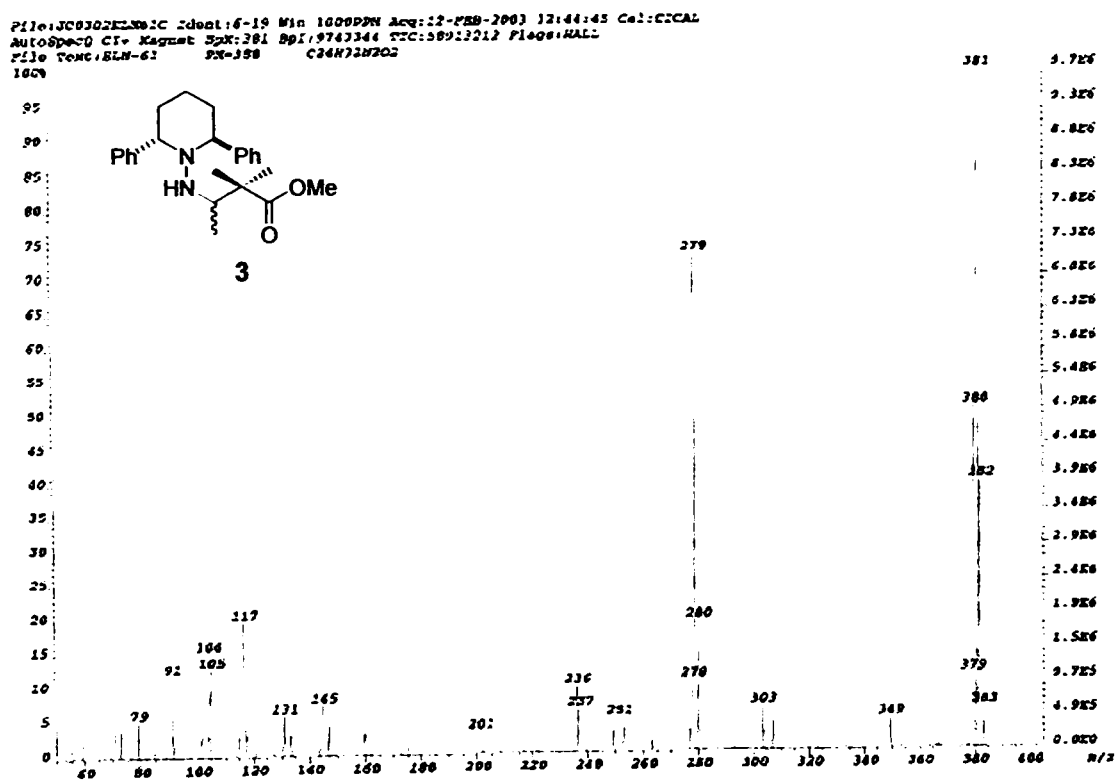


Figura 2. Spectrul de masă al compusului 3

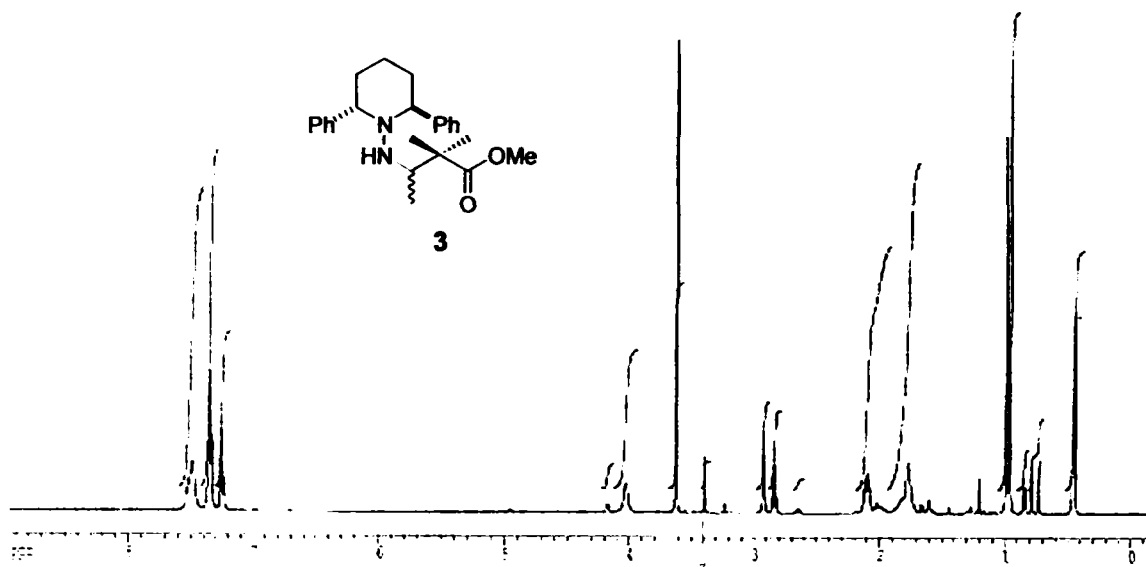


Figura 3. Spectrul de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 3

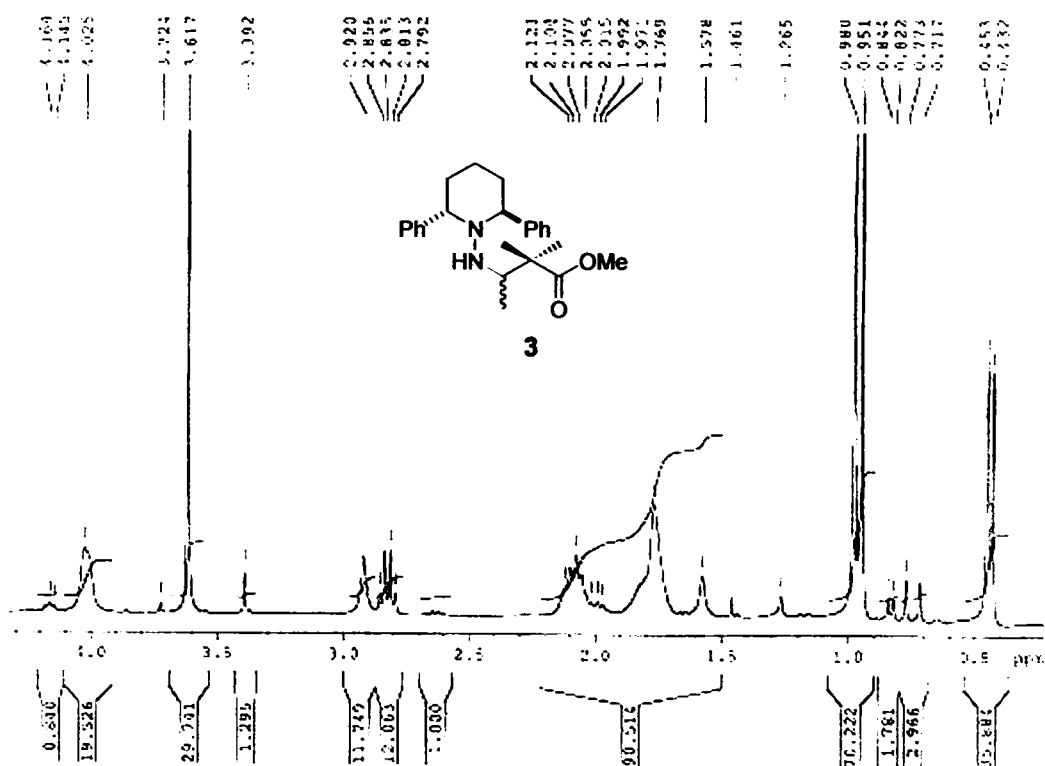


Figura 4. Spectrul de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) între 4-4.3 ppm al compusului 3

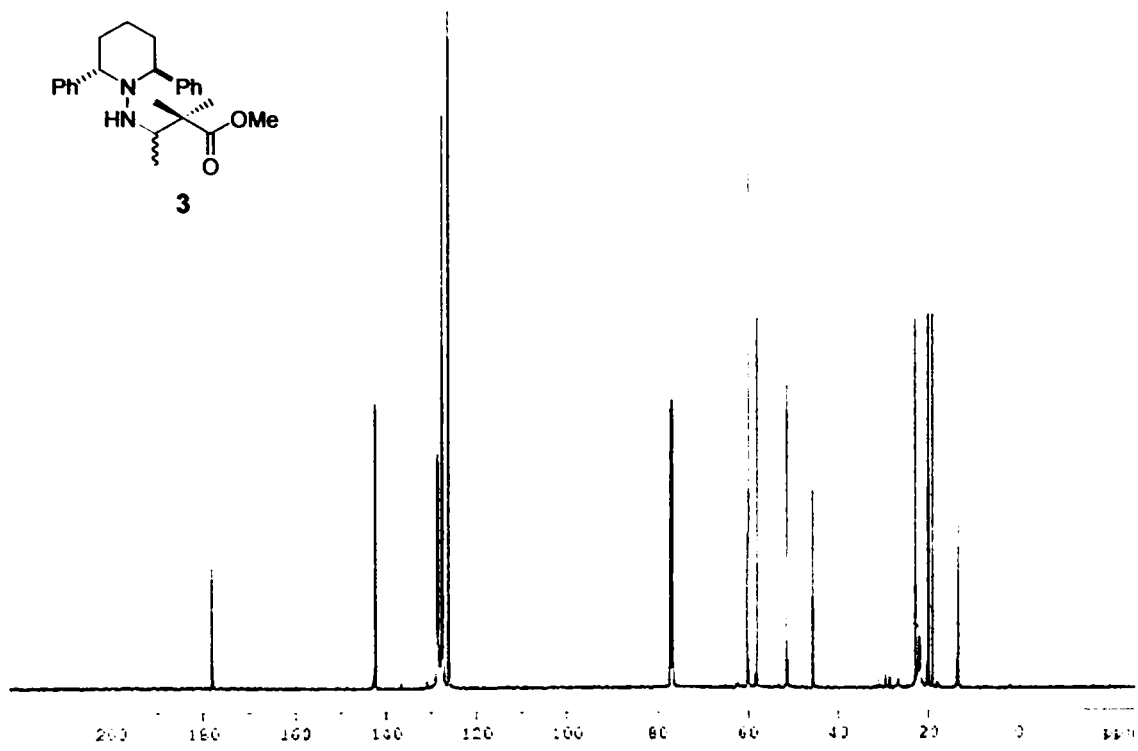


Figura 5. Spectrul de ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) al compusului 3

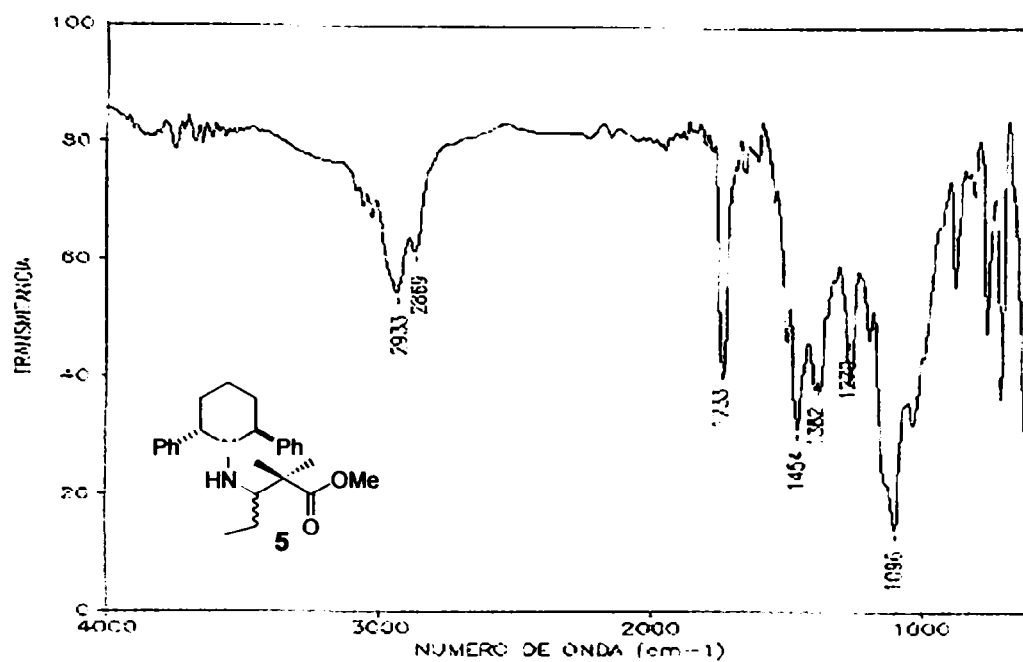


Figura 6. Spectrul IR (film KBr) al compusului 5

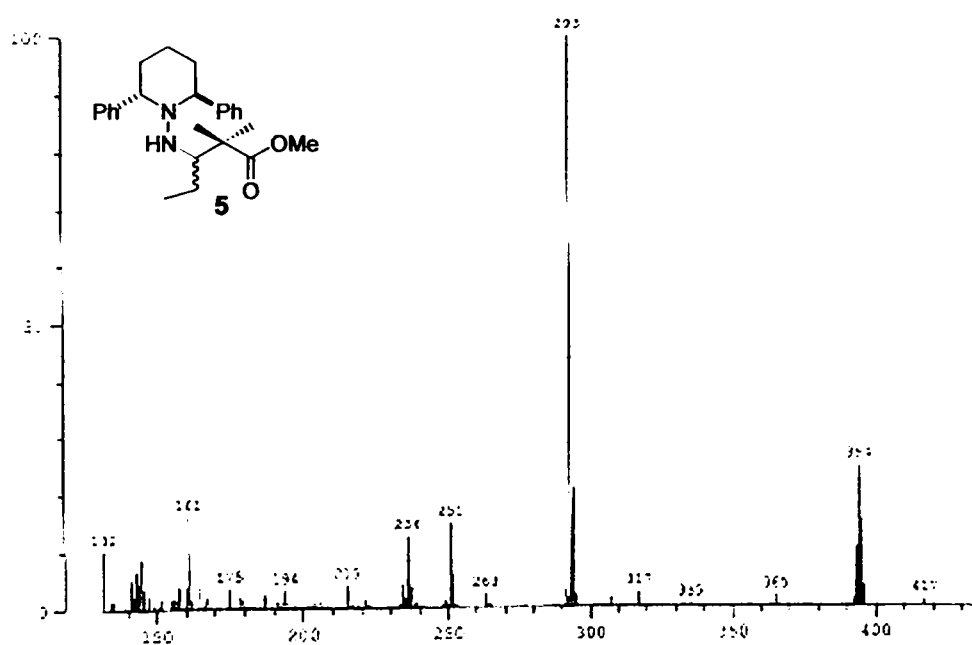


Figura 7. Spectrul de masă al compusului 5

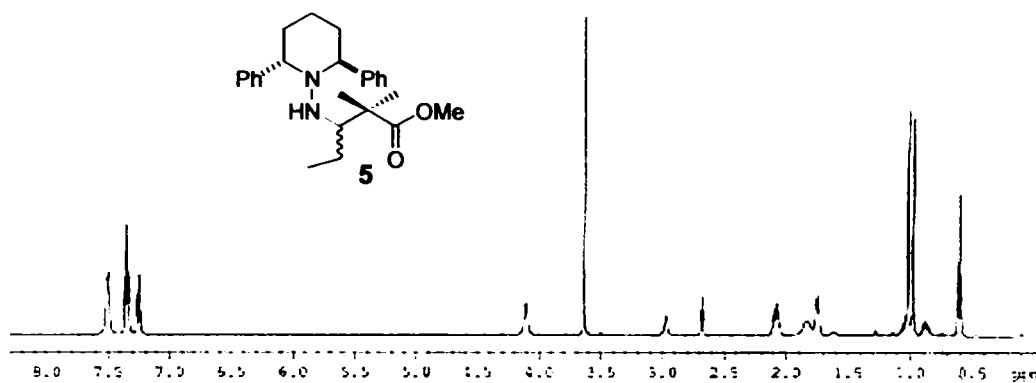


Figura 8. Spectrul de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 5

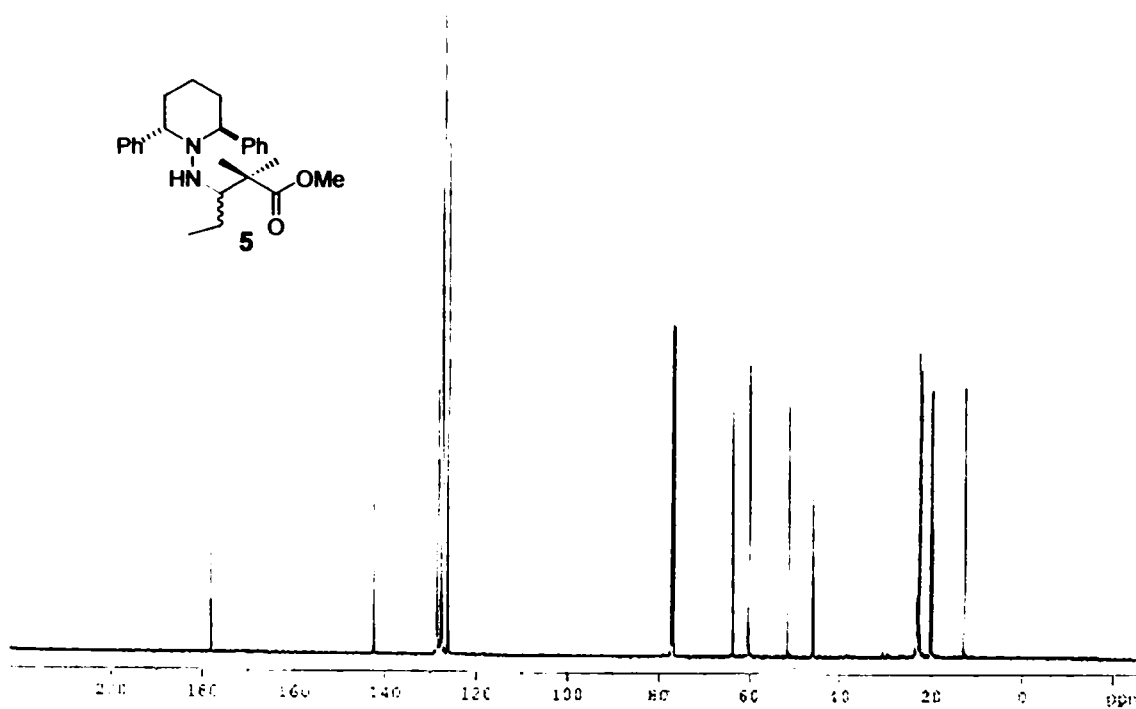


Figura 9. Spectrul de ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) al compusului 5

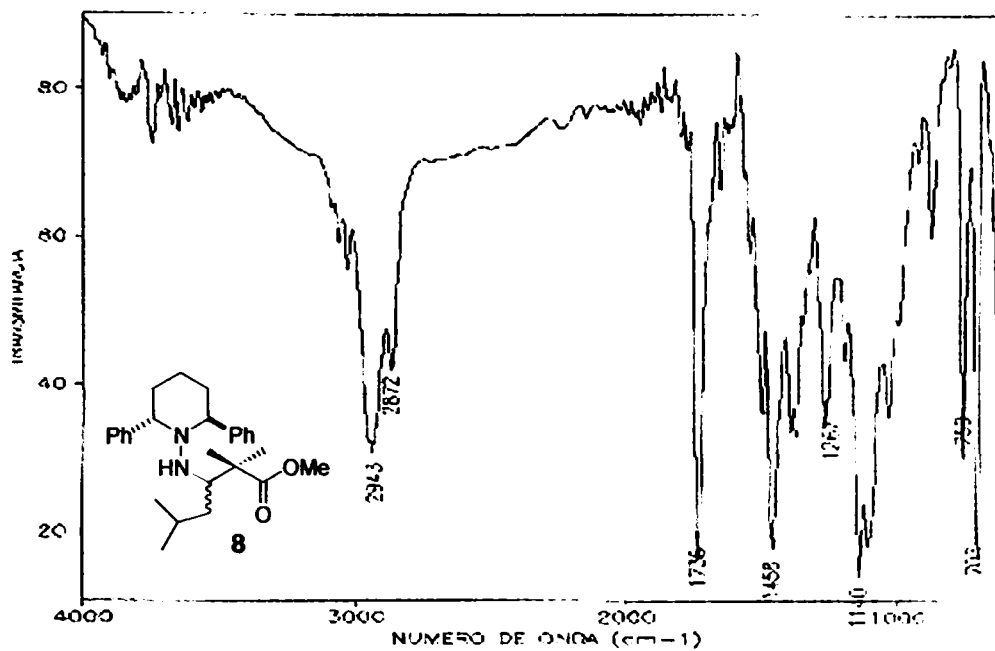


Figura 10. Spectrul IR (film KBr) al compusului 8

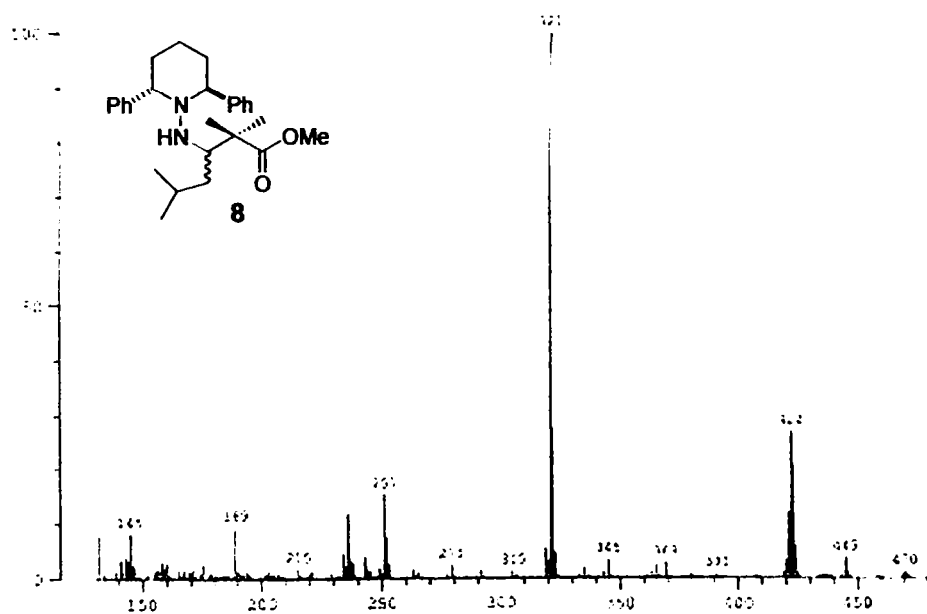


Figura 11. Spectrul de masă al compusului 8

UNIV. "POLITEHNICA"
TIMIȘOARA
BIBLIOTECA CENTRALĂ

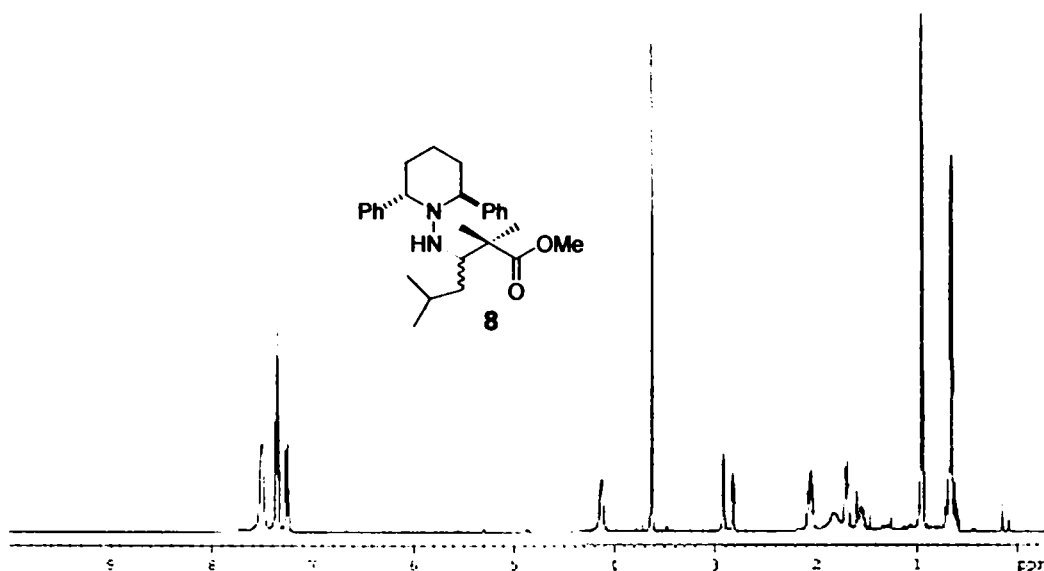


Figura 12. Spectrul de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 8

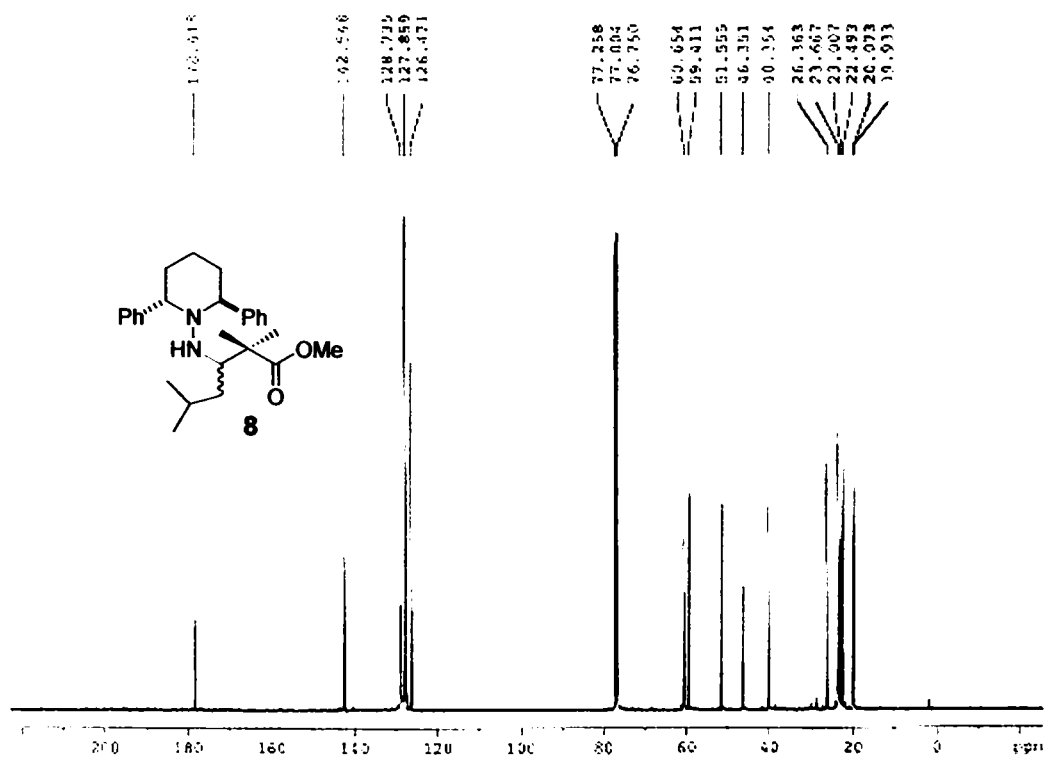


Figura 13. Spectrul de ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) al compusului 8

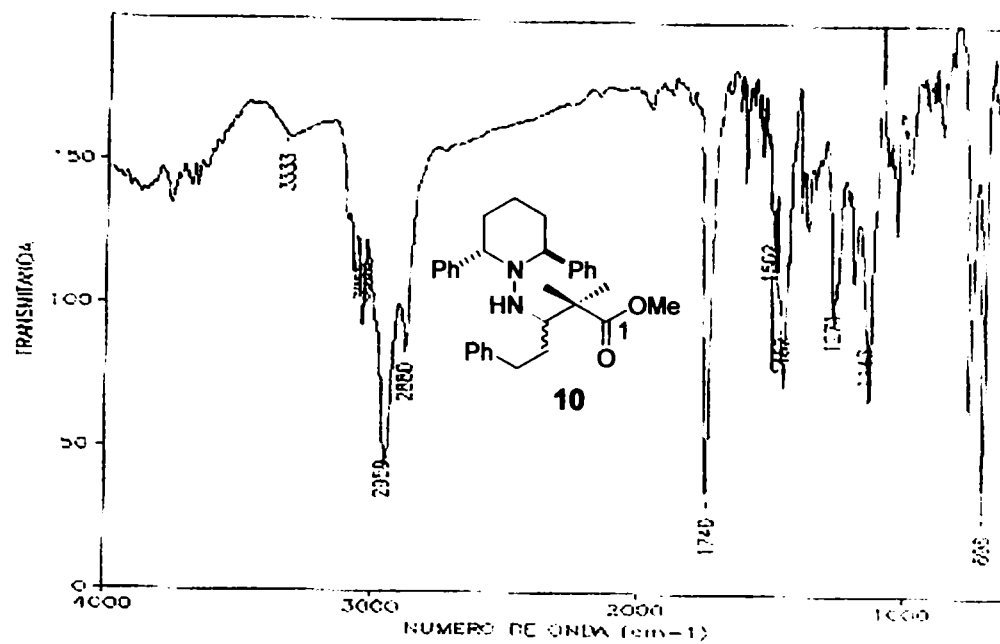


Figura 14. Spectrul IR (film KBr) al compusului 10

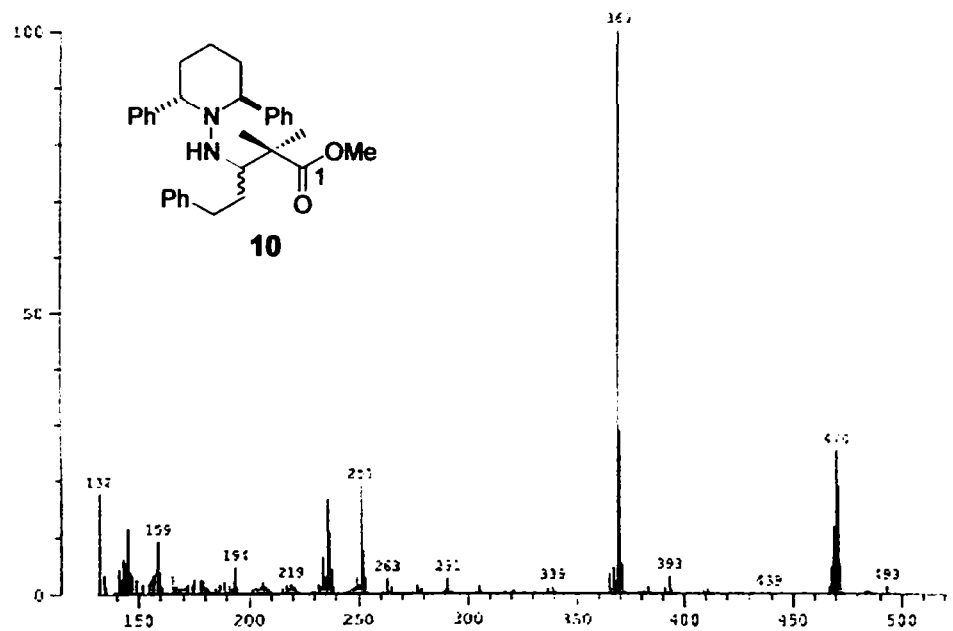


Figura 15. Spectrul de masă al compusului 10

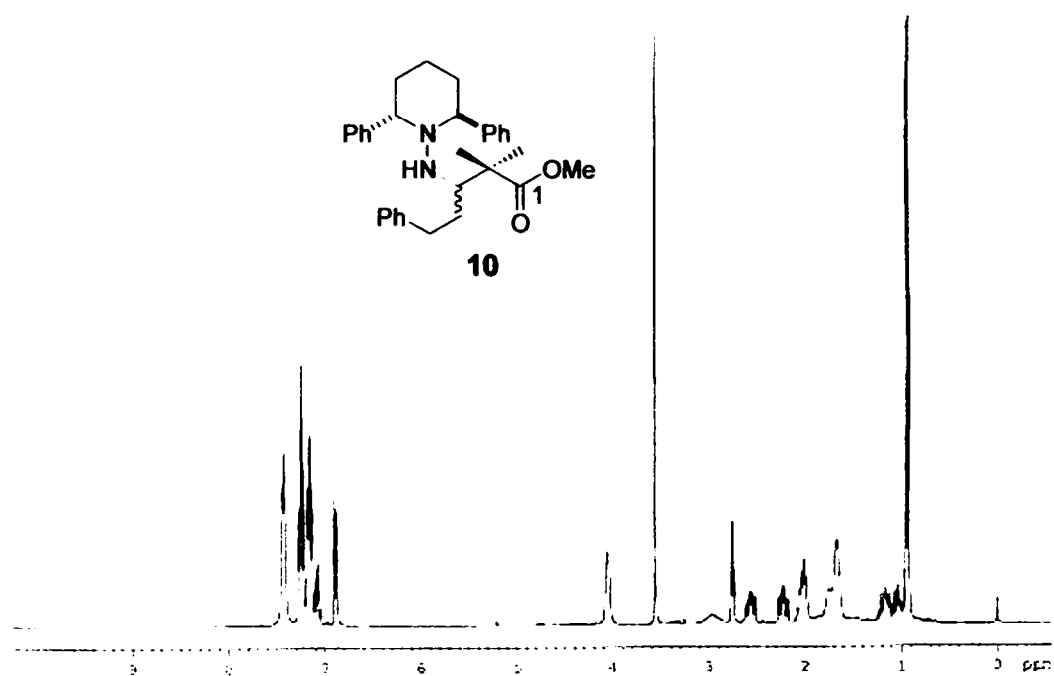


Figura 16. Spectrul de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului 10

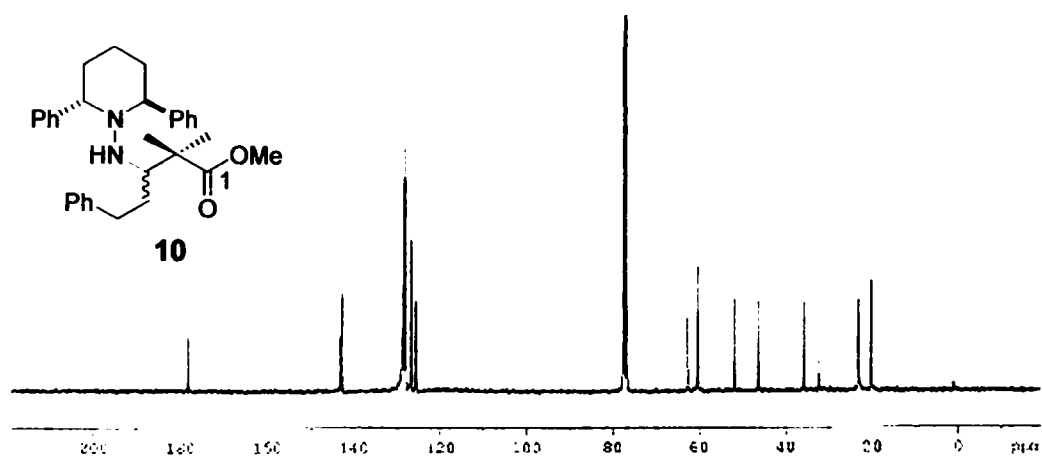


Figura 17. Spectrul de ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) al compusului 10

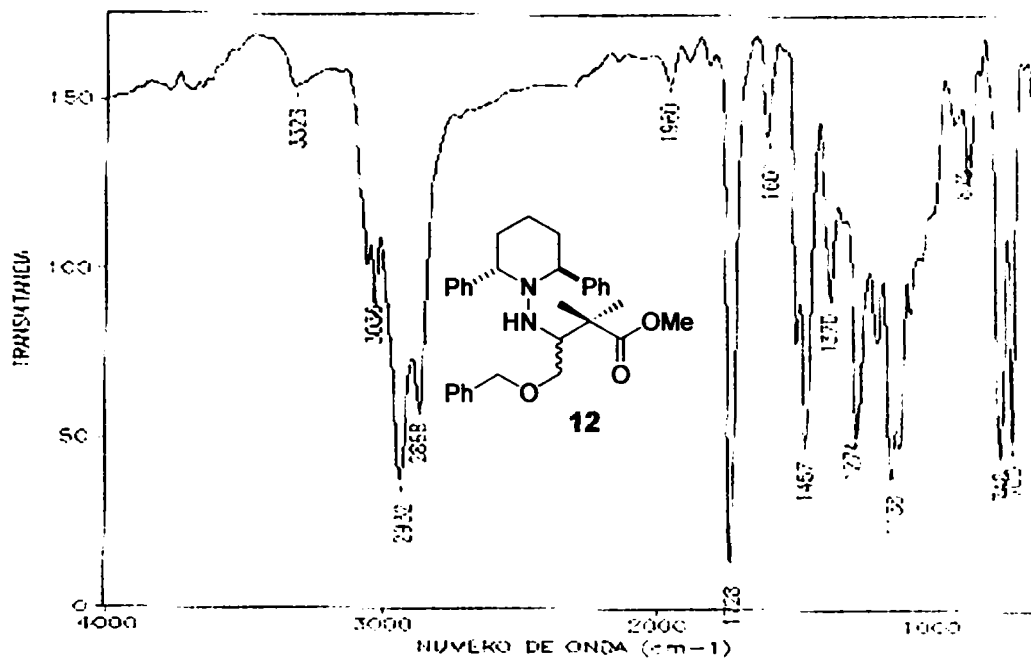


Figura 18. Spectrul IR (pastilă KBr) al compusului 12

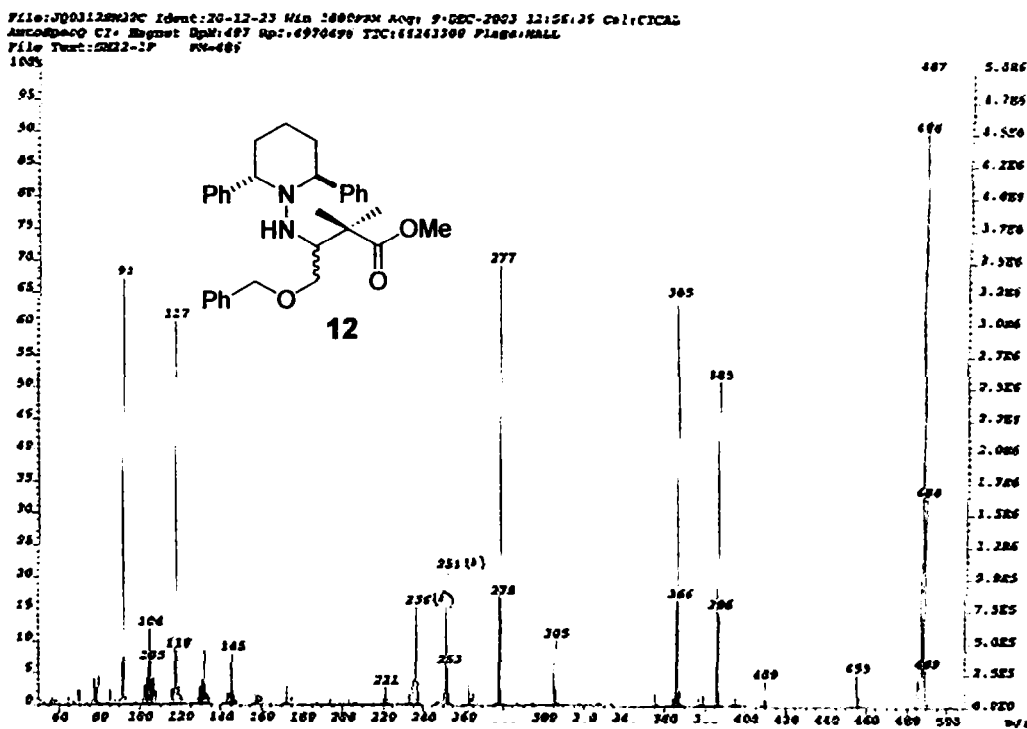


Figura 19. Spectrul de masă al compusului 12

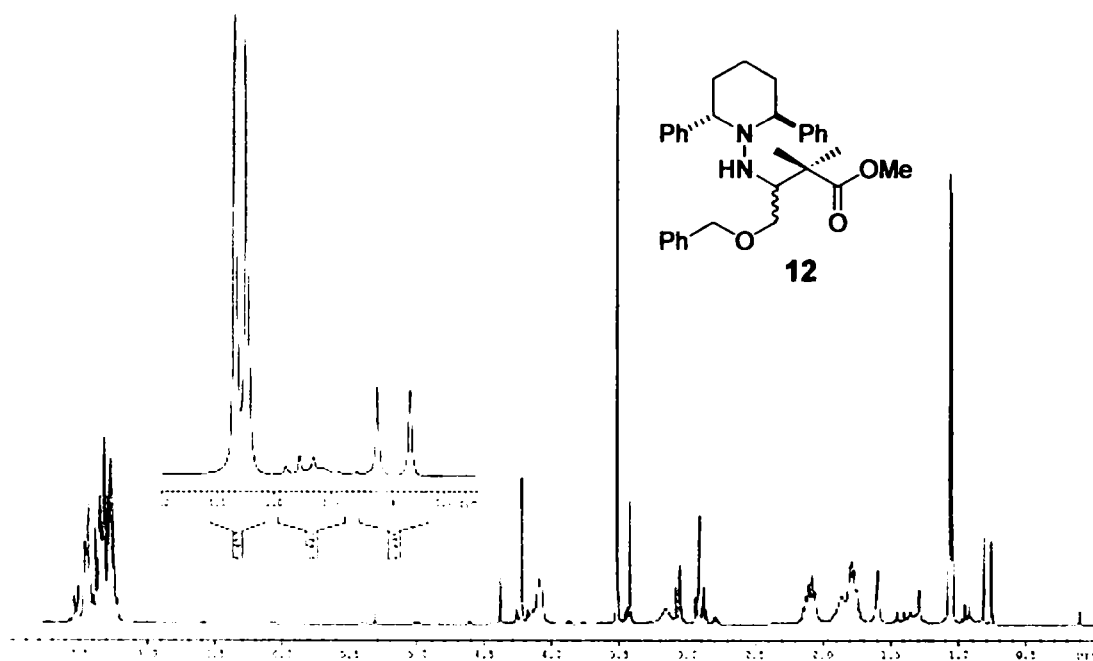


Figura 20. Spectrul de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 12

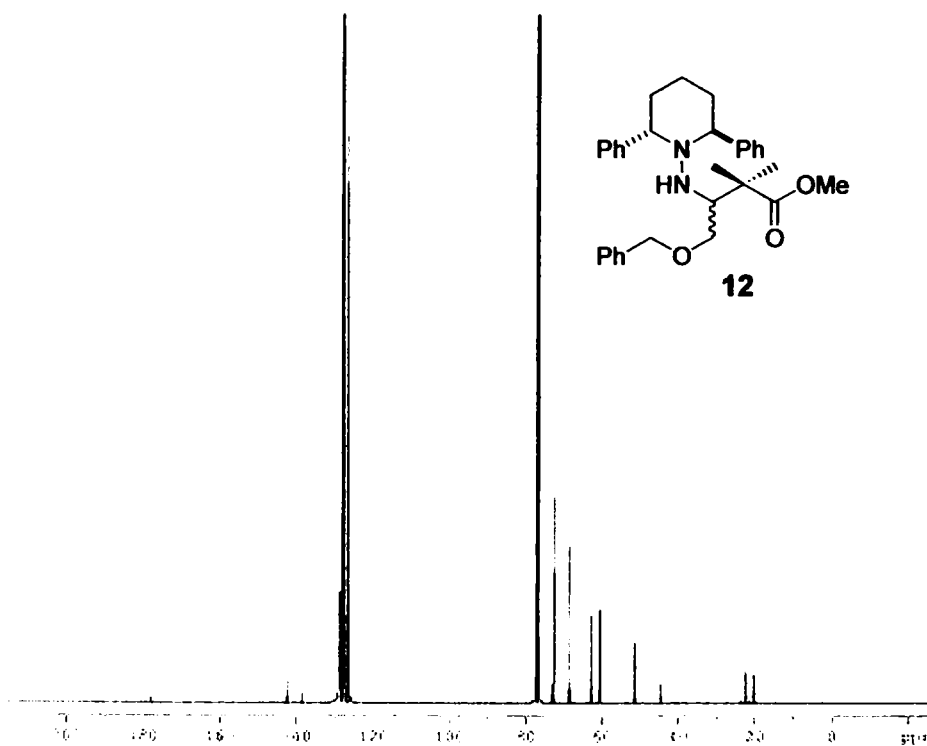


Figura 21. Spectrul de ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) al compusului 12

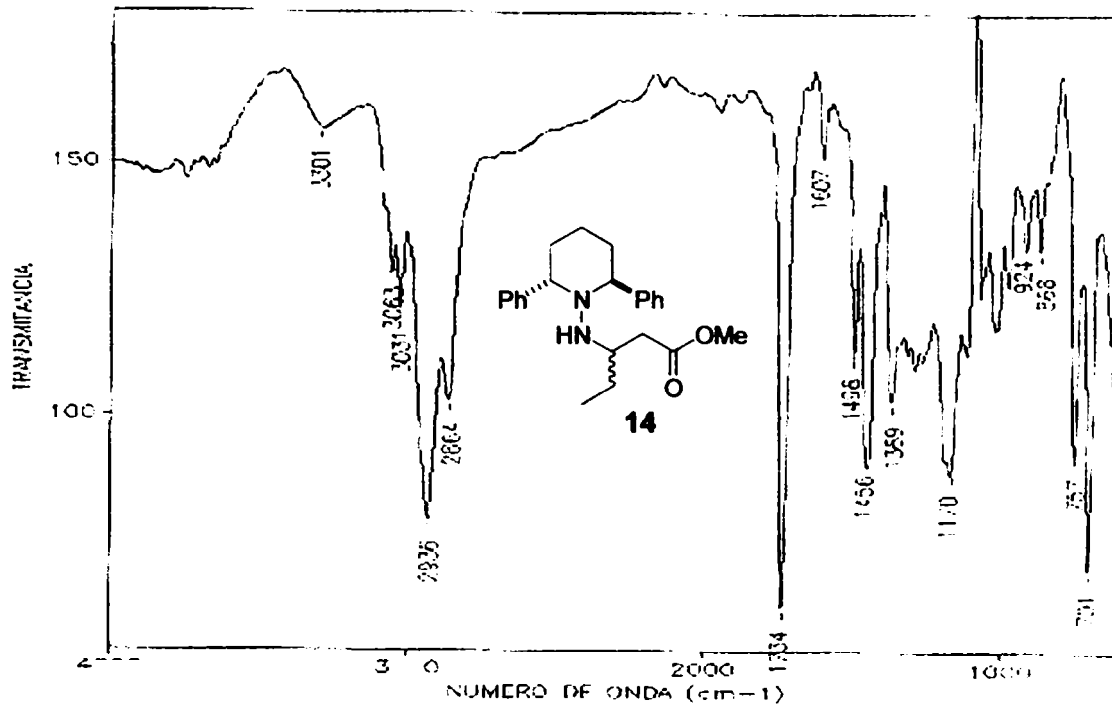


Figura 22. Spectrul IR (geam KBr) al compusului 14

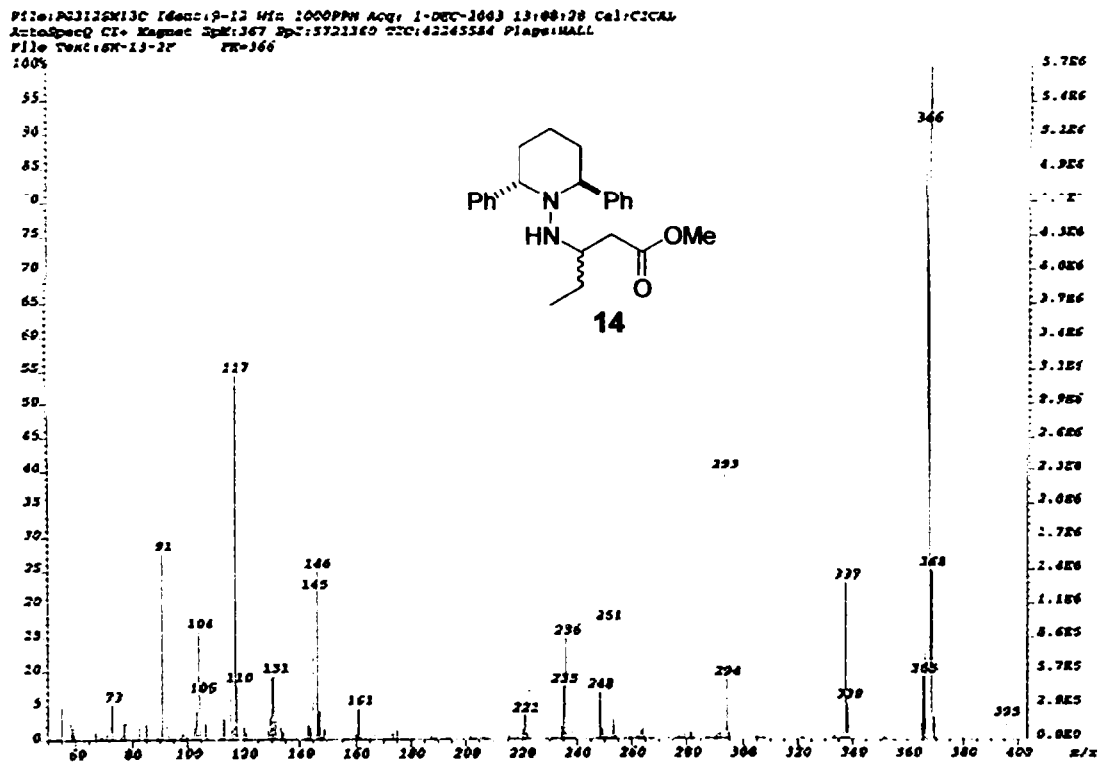


Figura 23. Spectrul de masă al compusului 14

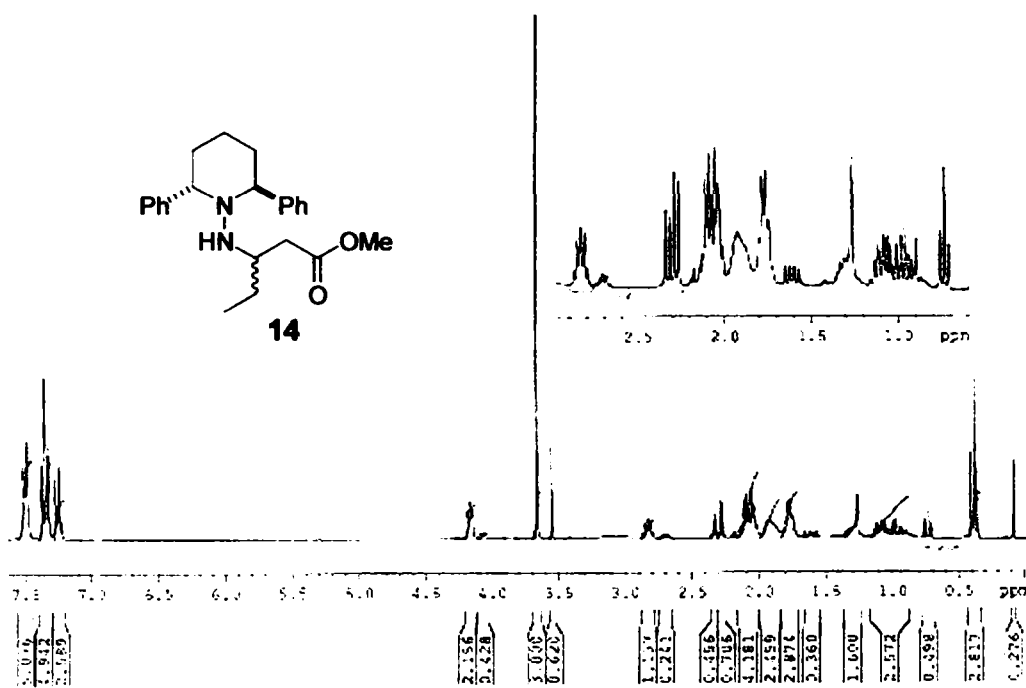


Figura 24. Spectrul de ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) al compusului 14

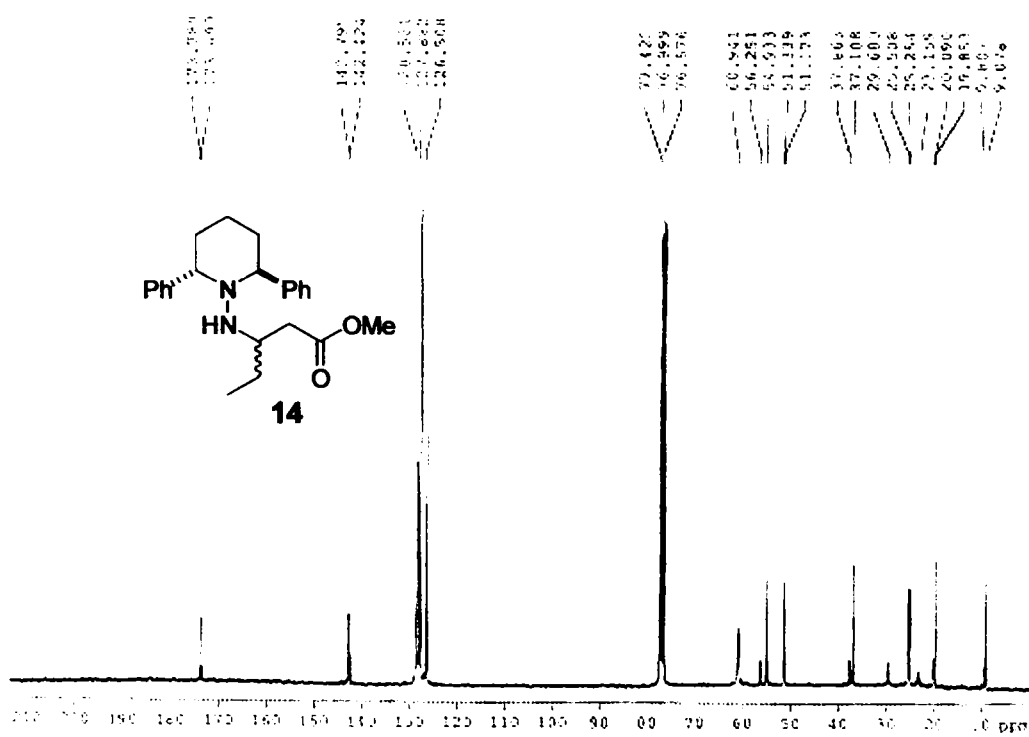


Figura 25. Spectrul de ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) al compusului 14

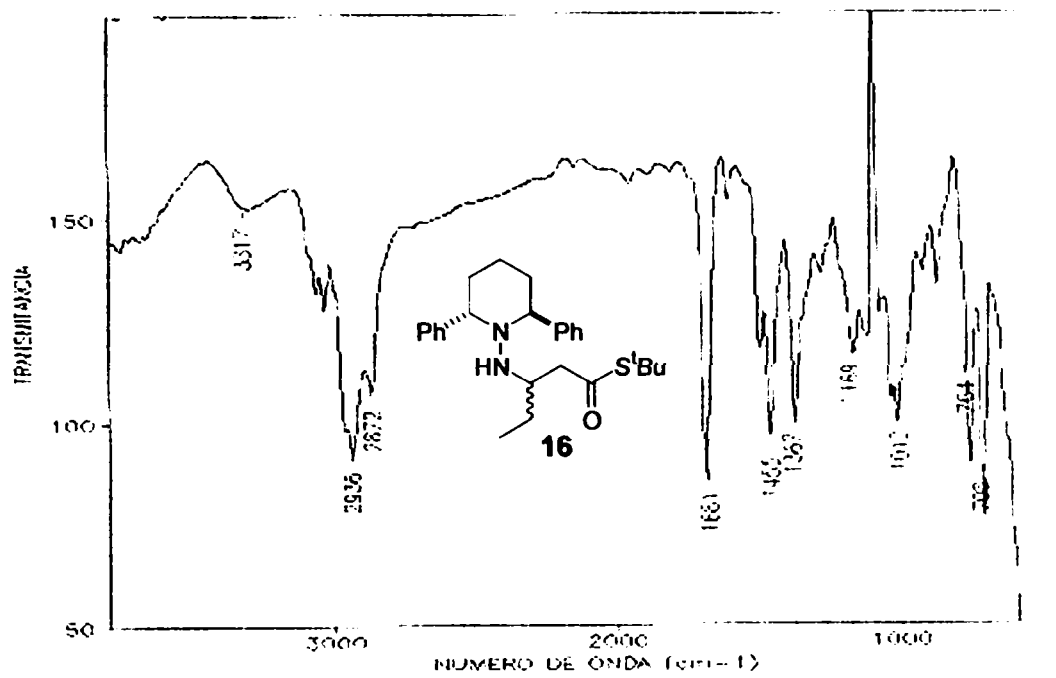


Figura 26. Spectrul IR (geam KBr) al compusului 16

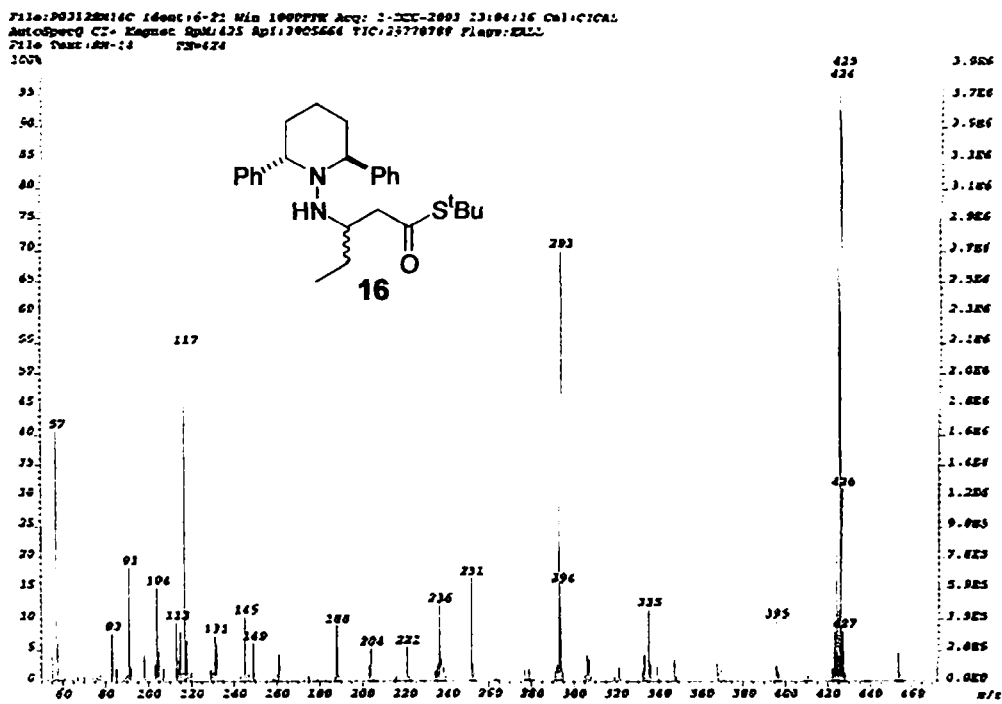


Figura 27. Spectrul de masă al compusului 16

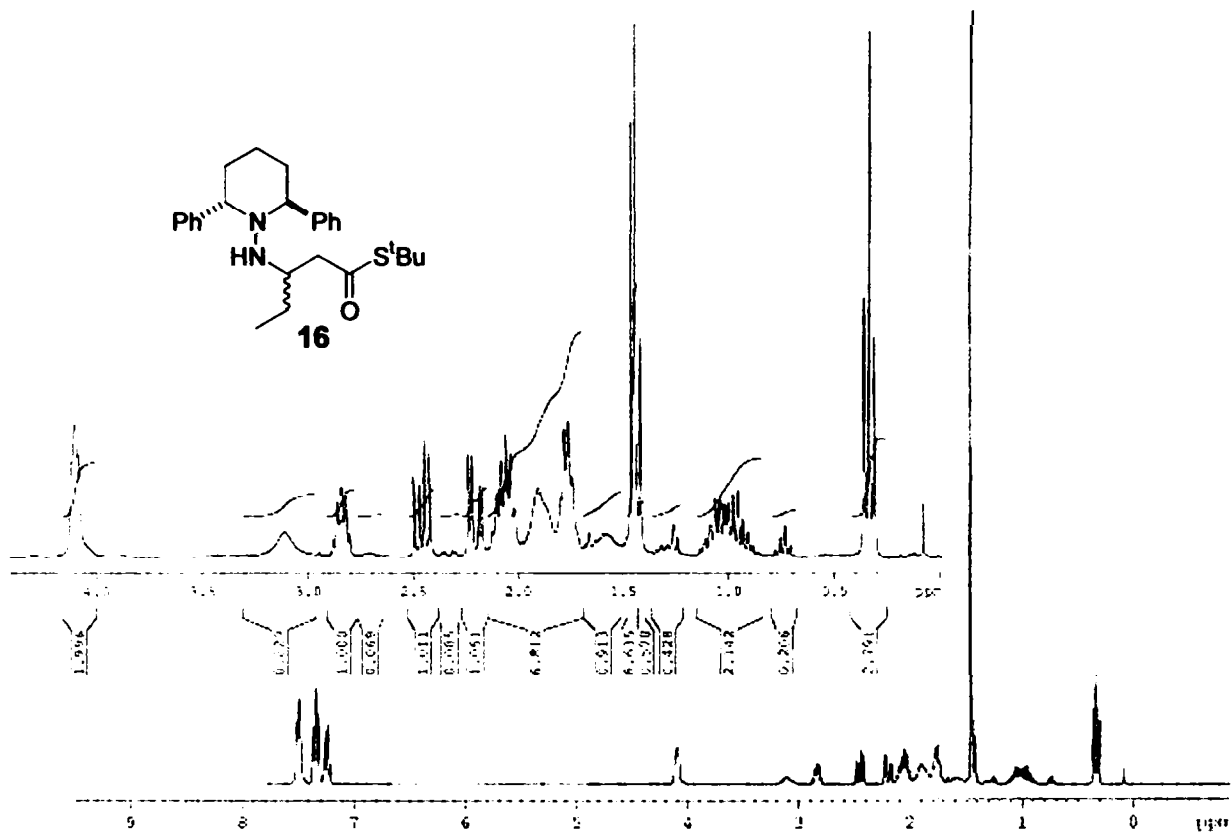


Figura 28. Spectrul de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) al compusului 16

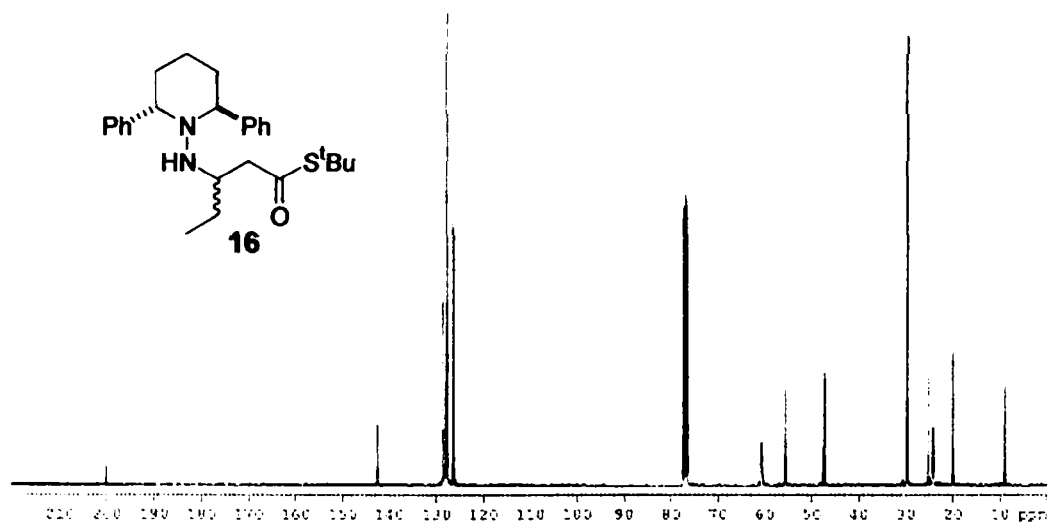


Figura 29. Spectrul de ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) al compusului 16

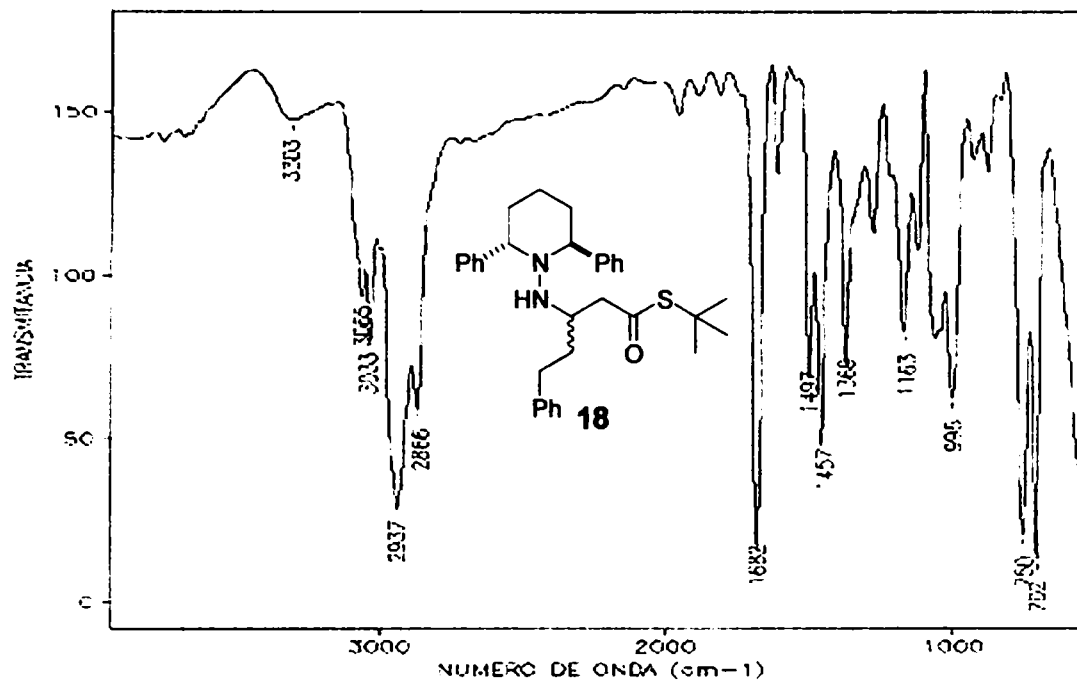


Figura 30. Spectrul IR (geam KBr) al compusului 18

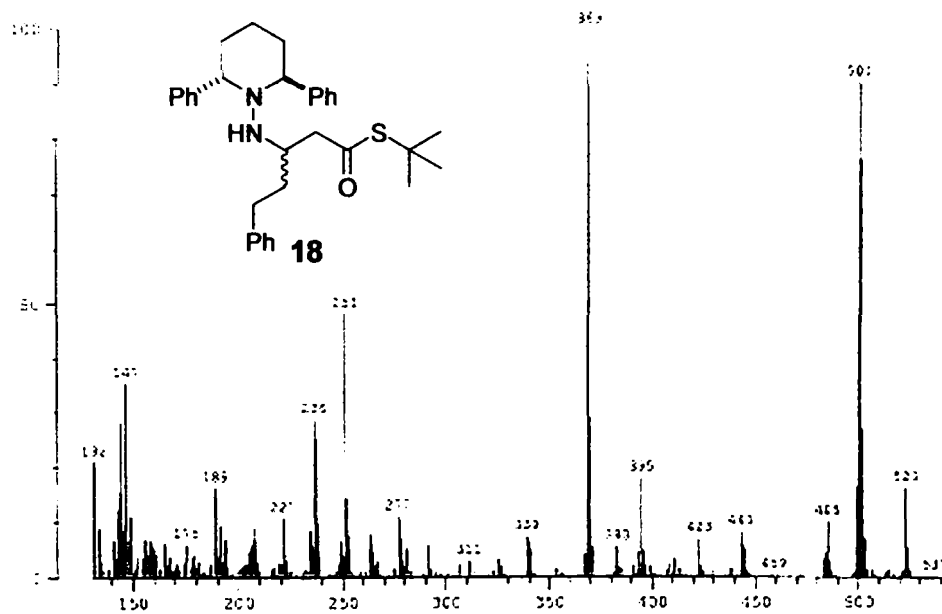


Figura 31. Spectrul de masă al compusului 18

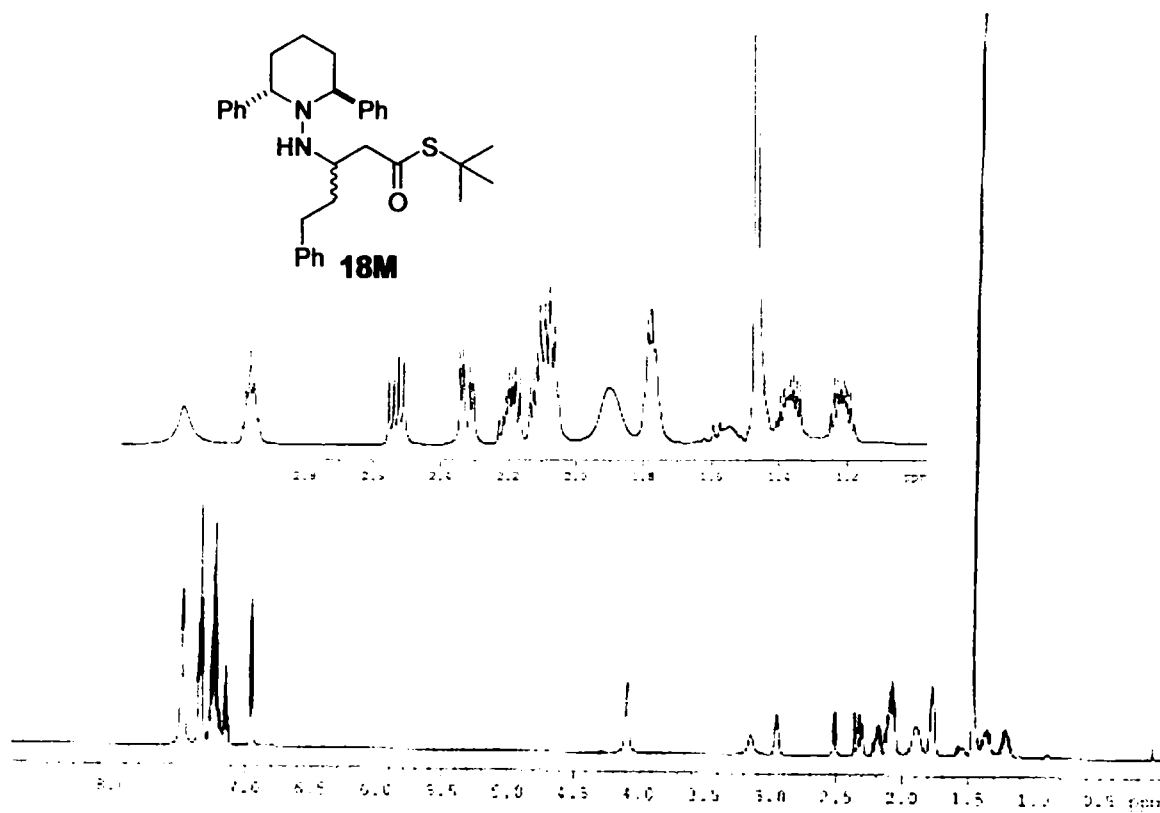


Figura 32. Spectrul de ^1H RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului **18**, izomerul majoritar

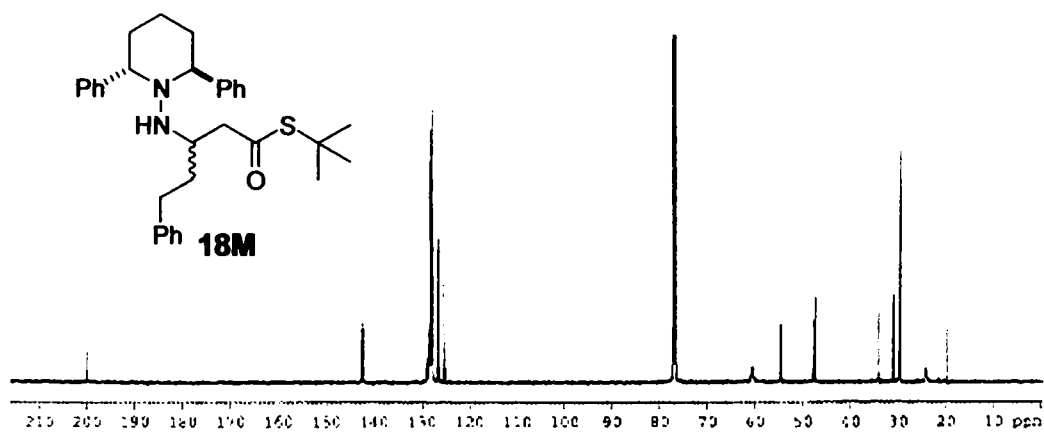


Figura 33. Spectrul de ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl₃) al compusului **18**, izomerul majoritar

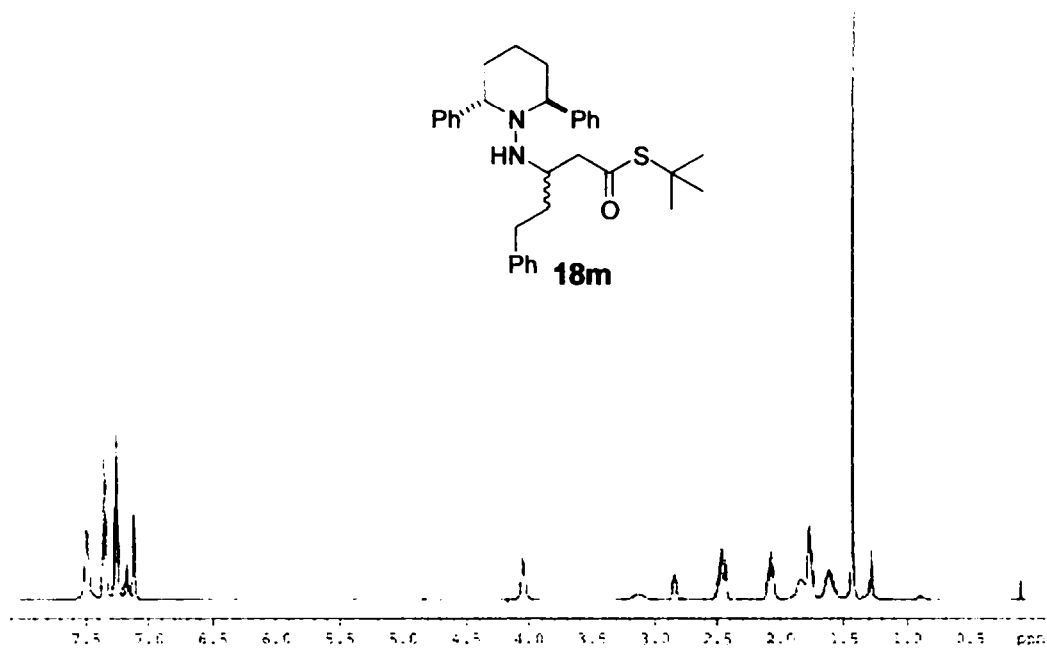


Figura 34. Spectrul de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) al compusului **18**, izomerul minoritar

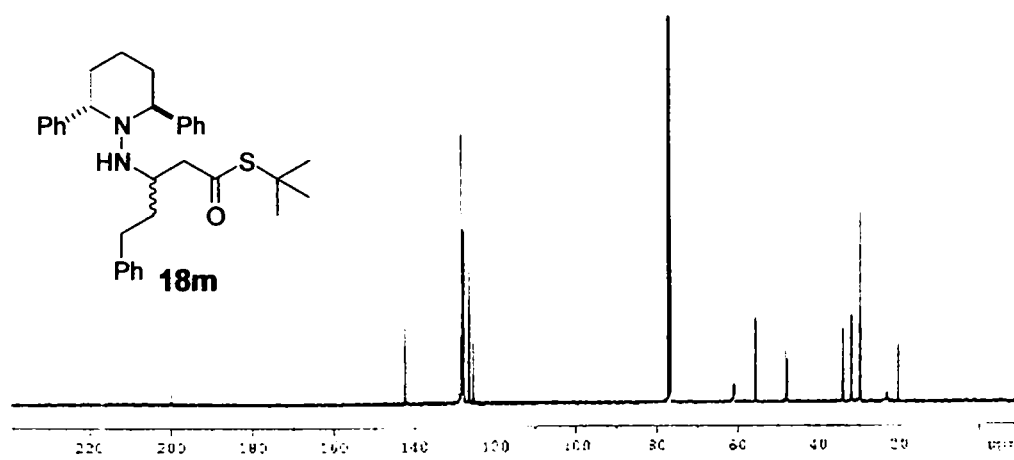


Figura 35. Spectrul de ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) al compusului **18**, izomerul minoritar

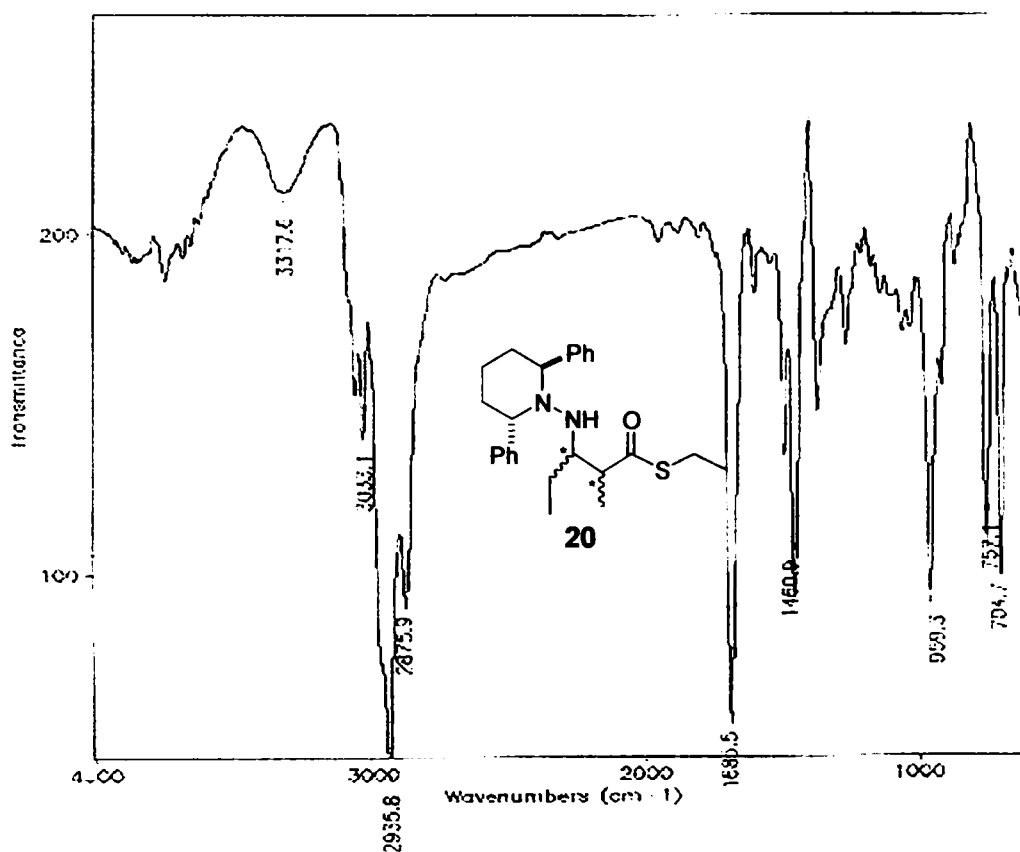


Figura 36. Spectrul IR (geam KBr) al compusului 20

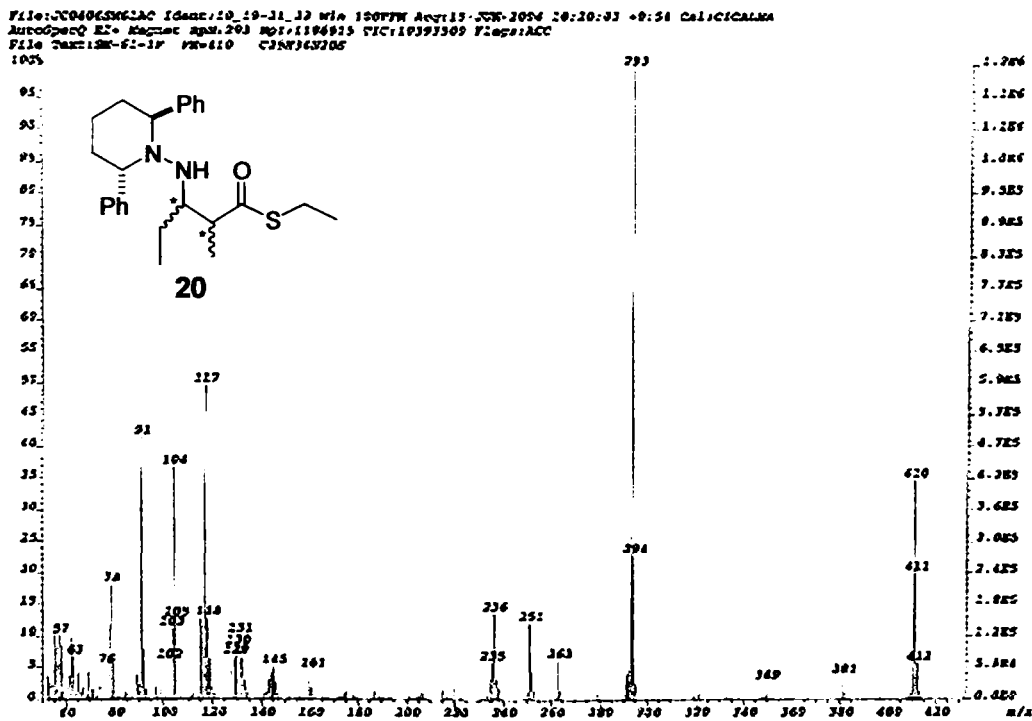


Figura 37. Spectrul de masă al compusului 20

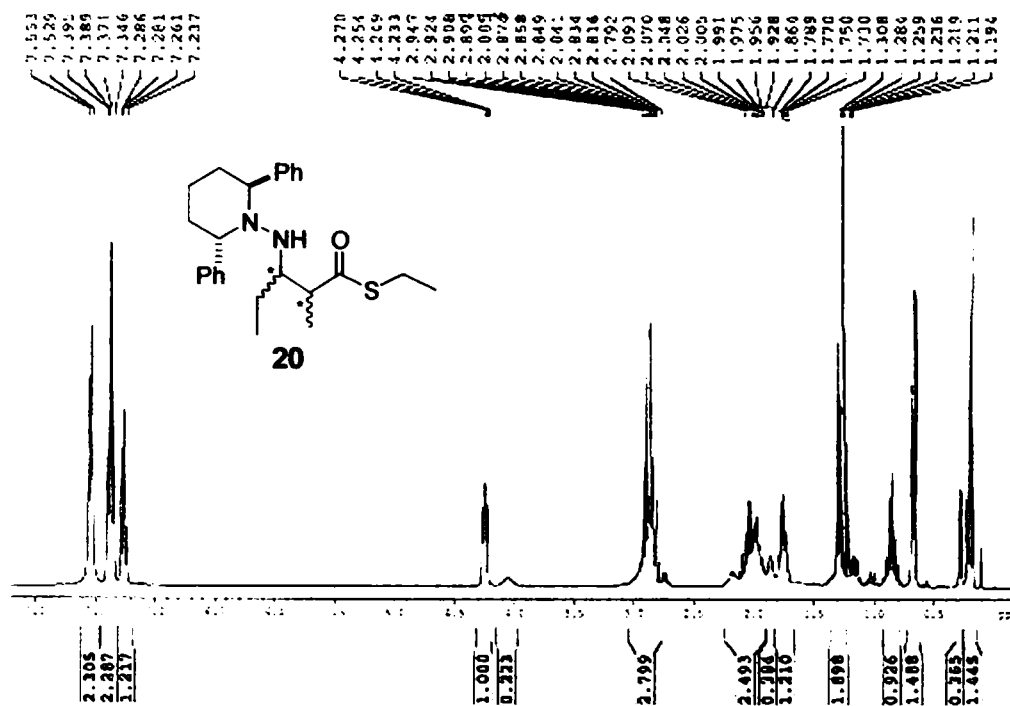


Figura 38. Spectrul de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) al compusului 20

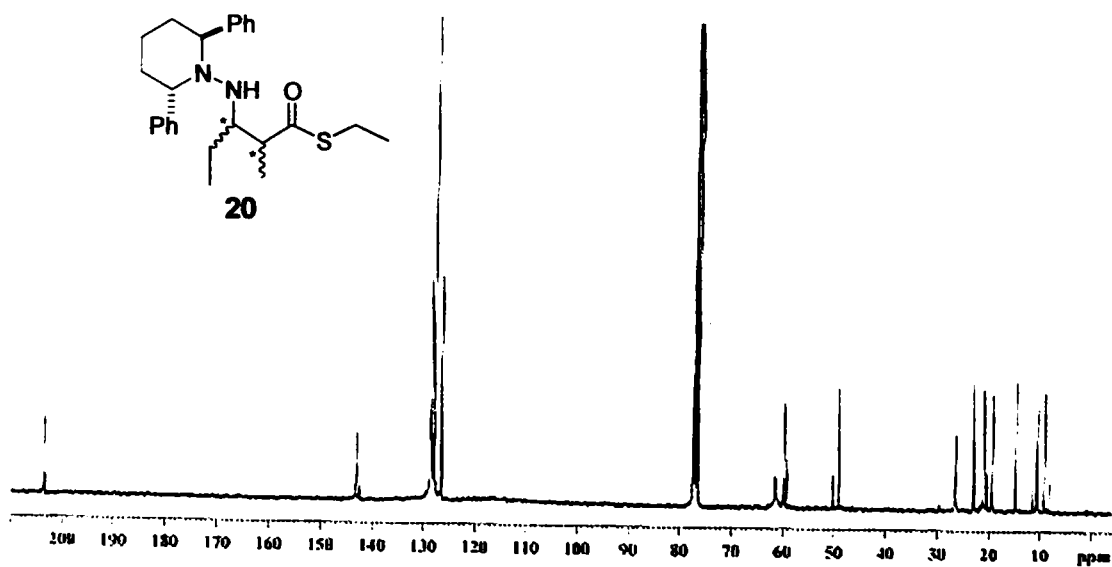


Figura 39. Spectrul de ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) al compusului 20

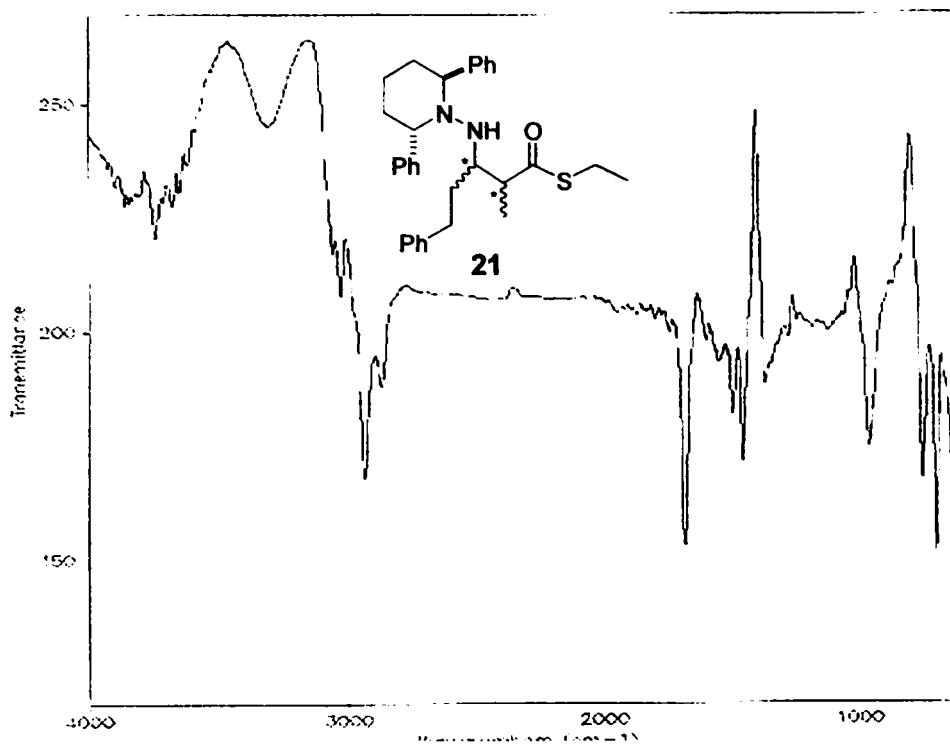


Figura 40. Spectrul IR (geam KBr) al compusului 21

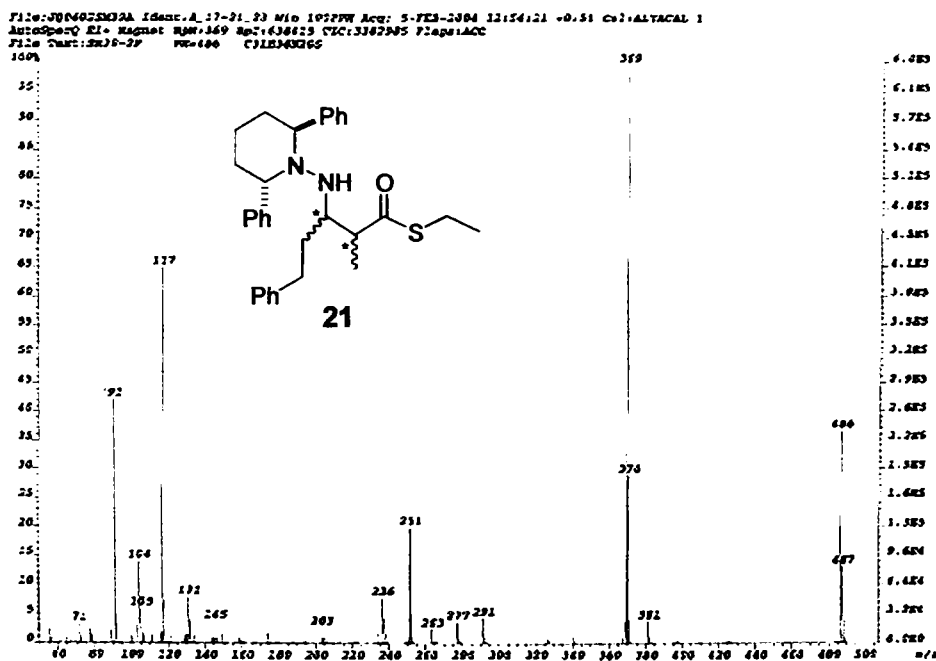


Figura 41. Spectrul de masă al compusului 21

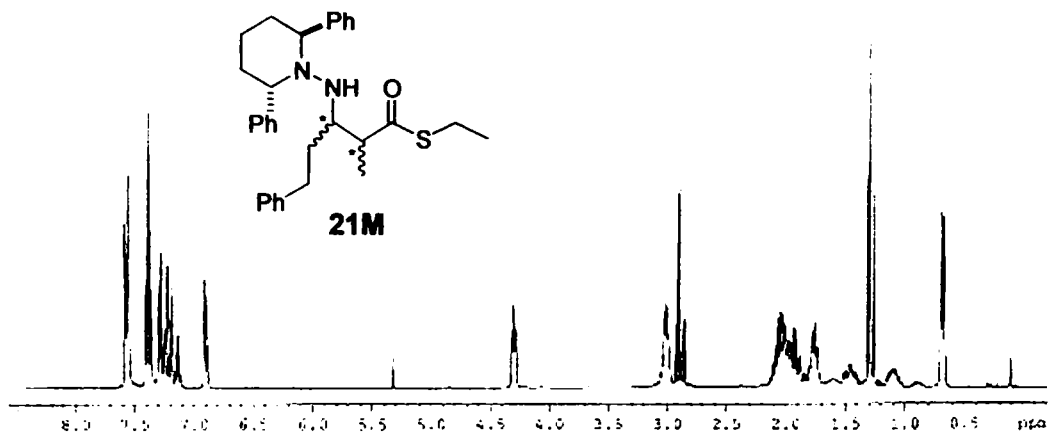


Figura 42. Spectrul de ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) al compusului 21

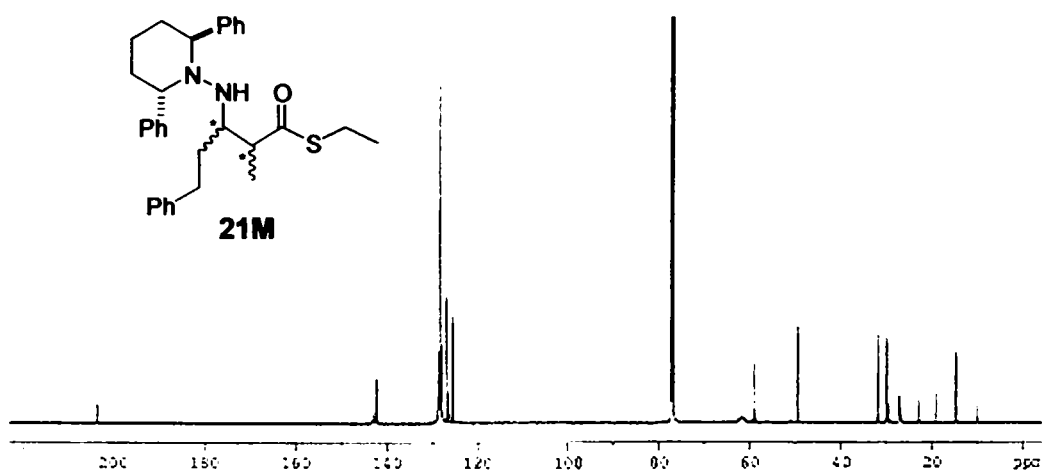


Figura 43. Spectrul de ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) al compusului 21

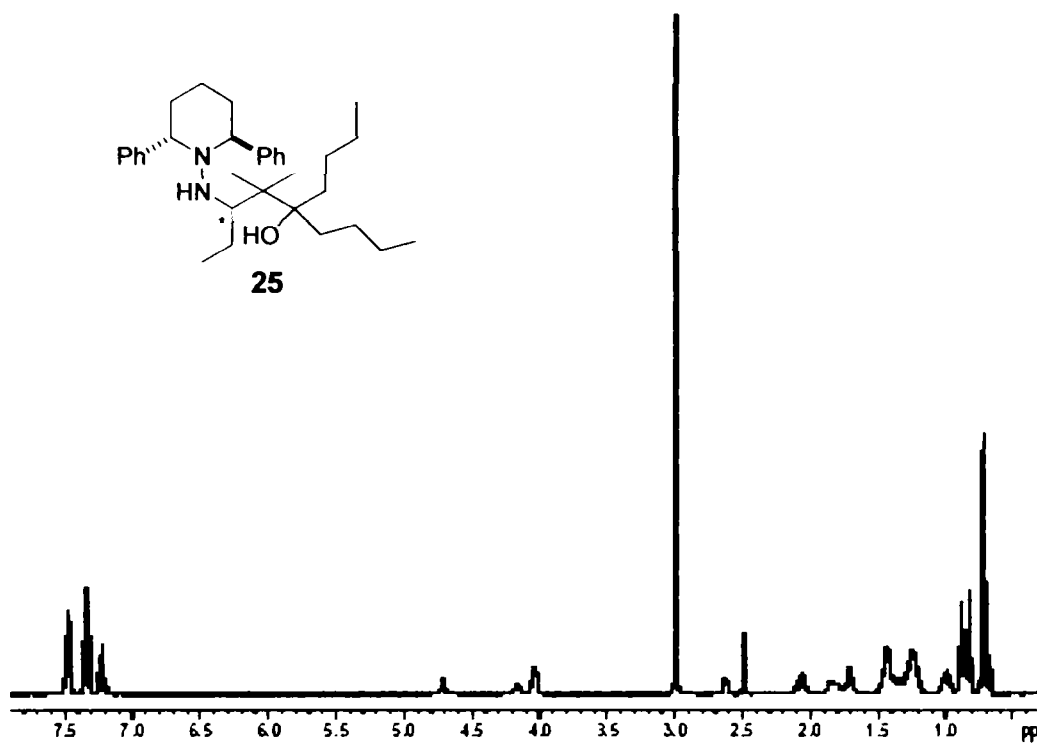


Figura 44. Spectrul de ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) al compusului 25

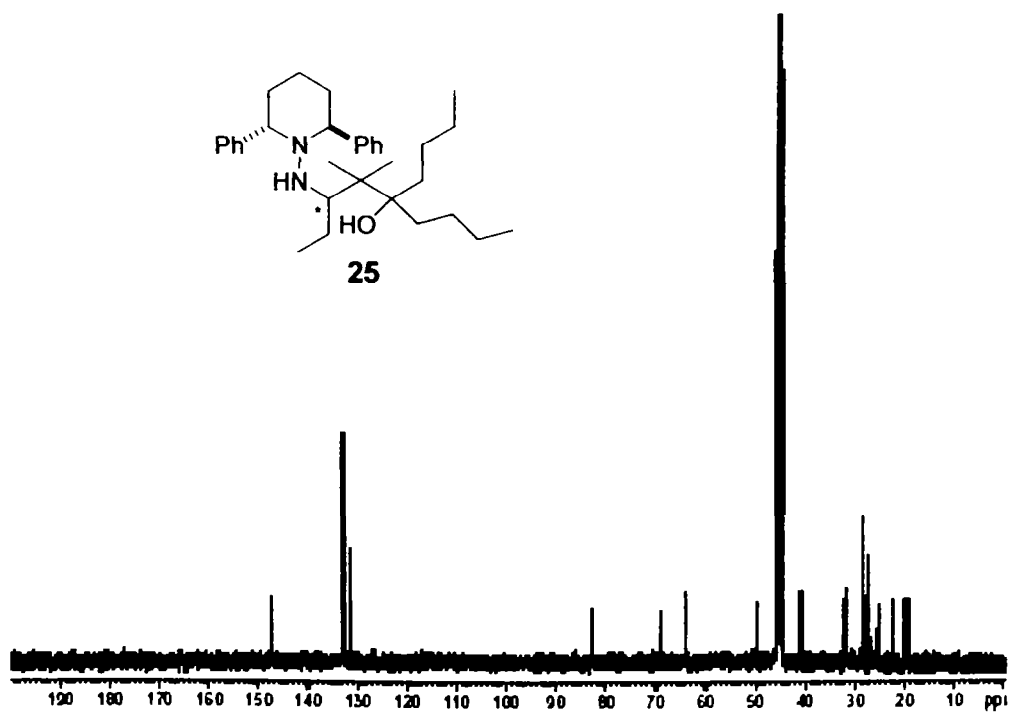


Figura 45. Spectrul de ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) al compusului 25

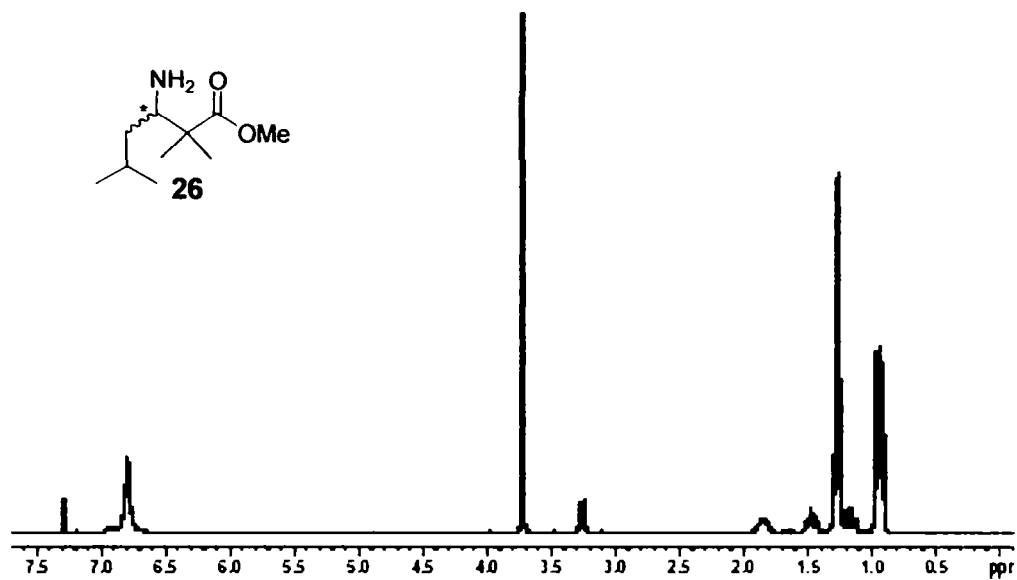


Figura 46. Spectrul de ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3) al compusului 26

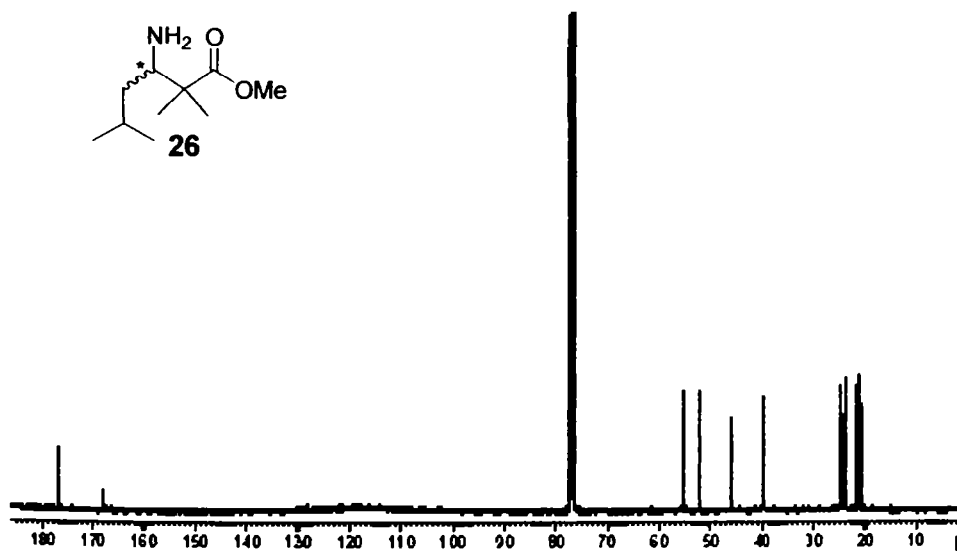
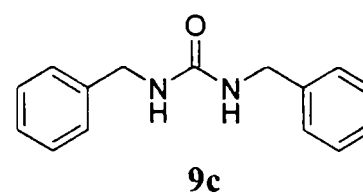
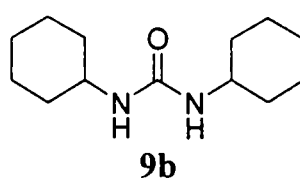
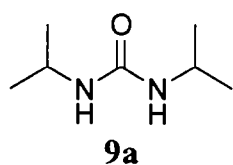
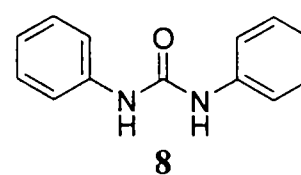
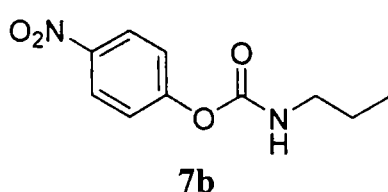
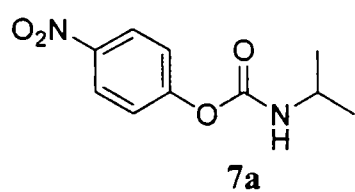
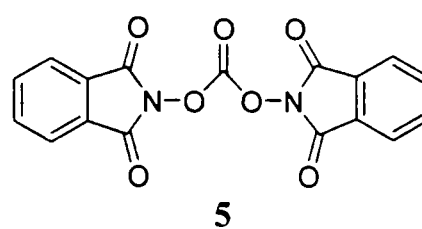
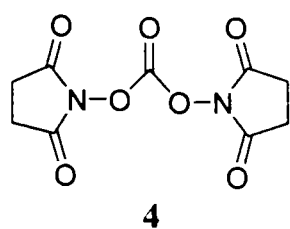
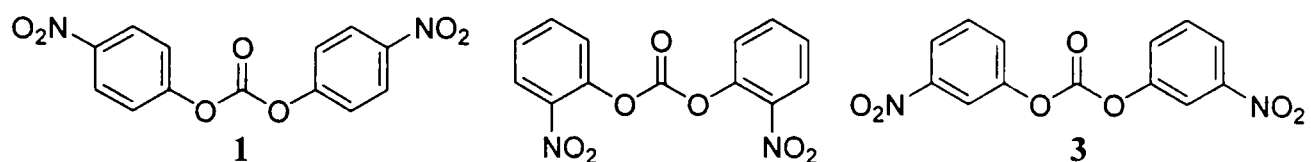


Figura 47. Spectrul de ^{13}C RMN (75 MHz, CHCl_3) al compusului 26

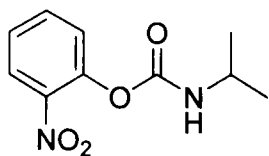
**PARTEA A. UTILIZAREA ÎN SINTEZA ORGANICĂ FINĂ A DERIVAŢILOR
FUNŢIONALI AI ACIDULUI CARBONIC**

**COMPUŞI CUNOSCUŢI OBŢINUŢI PRINTR-O NOUĂ METODĂ ŞI/SAU
CARACTERIZAŢI SUPLIMENTAR**

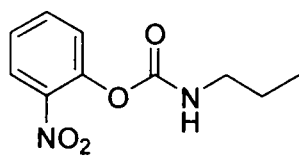


**PARTEA A. UTILIZAREA ÎN SINTEZA ORGANICĂ FINĂ A DERIVAŢILOR
FUNCŢIONALI AI ACIDULUI CARBONIC**

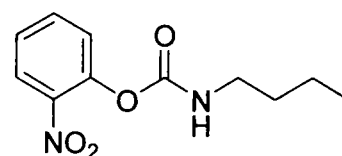
COMPUŞI NOI OBTINUŢI



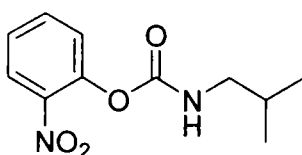
6a



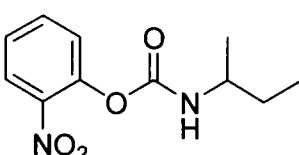
6b



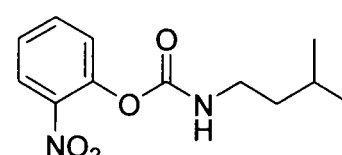
6c



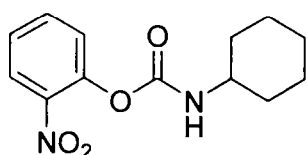
6d



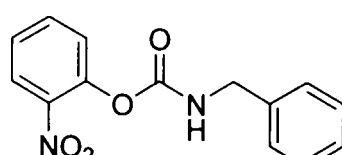
6e



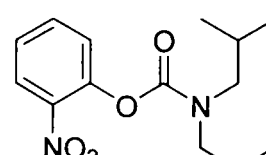
6f



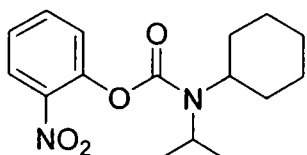
6g



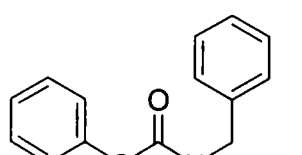
6h



6i



6j



6k

PARTEA B. REACŢII DE TIP MANNICH ENANTIO- ŞI DIASTEREOSELECTIVE ALE DIALCHILHIDRAZONELOR CU SILILACETALI DE CETENĂ.

COMPUŞI NOI OBŢINUŢI

