

UNIVERSITATEA "POLITEHNICA" DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE CHIMIE INDUSTRIALĂ
ȘI INGINERIA MEDIULUI

Ing. ȘIȘU EUGEN NICOLAE VINTILĂ

**CONTRIBUȚII LA SINTEZA COMPUȘILOR CU
ACTIVITATE BIOLOGICĂ DIN CLASA
HIDRAȚILOR DE CARBON**

BIBLIOTECA CENTRALĂ
UNIVERSITATEA "POLITEHNICA"
TIMIȘOARA

Conducător științific:

Prof. dr. ing. RADU VÂLCEANU

Prof. dr. CAROL CSUNDERLIK

1998

***Această teză o dedic mamei mele
și primei mele profesoare de chimie,
d-na Petria Dordea***

CUPRINS

CAPITOLUL 1	
STUDIU DE LITERATURĂ	1
1.1. REACȚII DE ACETALIZARE SELECTIVĂ	1
1.1.1. Preliminarii	1
1.1.2. Aspecte privind mecanismul reacției de acetalizare	5
1.1.3. Metode de sinteză	10
1.2. MONO ȘI DINITROBENZOFENONELE ÎN LITERATURA CHIMICĂ	25
1.2.1. Utilizări	25
BIBLIOGRAFIE	35
CAPITOLUL 2	
CONTRIBUȚII ORIGINALE	41
2.1. SINTEZE DE INTERMEDIARI	41
2.1.1. Aparatură, reactivi și notații folosite	42
2.1.2. Sinteza benzofenonei	45
2.1.3. Sinteza 4,4' diaminodifenilmetanului	45
2.1.4. Sinteza difenilmetanului	49
2.1.5. Sinteza 4,4' dinitrodifenilmetanului prin nitrare directă	50
2.1.6. Sinteza 4,4' dinitrodifenilmetanului din 4,4' diaminodifenilmetan	56
2.1.7. Sinteza 2,4' dinitrodifenilmetanului	62
2.1.8. Sinteza 2,4,2',4' tetranitrodifenilmetanului	68
2.1.9. Sinteza de cloruri acide ale acizilor nitrobenzoici	71
2.1.10. Sinteza dimetilsulfidului	73
2.2. SINTEZE DE NITRO ȘI POLINITROBENZOFENONE	74
2.2.1. Mono și dinitrobenzofenone - posibilități de obținere și utilizări	74
2.2.2. Obținerea de mono și dinitrobenzofenone prin reacția de acilare a benzenului	77
2.2.3. Obținerea de dinitrobenzofenone prin nitrarea directă a unor intermediari	88
2.2.3.1. Sinteza 3,3'-dinitrobenzofenonei	88
2.2.3.2. Sinteza 3,4'-dinitrobenzofenonei	91
2.2.4. Obținerea de nitrobenzofenone prin oxidarea de nitro-derivați intermediari	94
2.2.4.1. Interpretarea spectrelor de masă ale nitrobenzofenonelor; diferențieri și similitudini	97
2.2.5. Separarea și purificarea amestecului de nitrobenzofenone izomere, produși secundari ai nitrării directe a benzofenonei	103
2.2.5.1. Topirea zonală ca metodă de purificare și separare a compușilor organici	103
2.2.5.2. Identificarea produșilor secundari la nitrarea benzofenonei	106

2.2.5.3. Separarea amestecului de izomeri prin topire zonală	109
2.2.5.4. Separarea amestecului de 3,4' și 4,4'-dinitrobenzofenone și purificarea dinitrobenzofenonelor	112
2.3. SINTEZE DE DIMETILACETALI AI NITRO-BENZOFENONELOR	116
2.3.1. Reacția de acetalizare. Variante	116
2.3.2. Controlul reacției de acetalizare prin CSS combinată cu spectroscopie UV	118
2.3.3. Varianta cu ortoformiat și agent de deshidratare	126
2.3.4. Varianta cu ortoformiat în cataliză acidă	130
2.3.5. Varianta cu dimetilsulfit generat in situ	134
2.3.6. Varianta cu dimetilsulfit în cataliză acidă	136
2.3.7. Unele considerații privind interpretarea spectrelor de masă ale dimetilacetalilor nitrobenzofenonelor	152
2.4. SINTEZE DE ACETALI DE ZAHARURI	155
2.4.1. Sinteza 1,2:5,6-di-O-izopropiliden-D-glucofuranoei	155
2.4.1.1. Sinteza 3-O-metilglucozei	157
2.4.1.2. Sinteza acidului glucometazaharinic	159
2.4.2. Sinteza 1,2-O-izopropilidenglucofuranoei	162
2.4.2.1. Sinteza 1,2-O-izopropiliden-3,5-O-benziliden-D-glucofuranoei	163
2.4.3. Sinteza acidului glucuronic	164
2.4.4. Sinteza 1,2:5,6-di-O-ciclohexilidenglucofuranoei	166
2.4.4.1. Sinteza 1,2-ciclohexilidenglucofuranoei	167
2.4.5. Scindări selective de grupe protectoare	168
2.4.6. Sinteze de metil glicozide	169
2.4.6.1. Metil- α -D-glucopiranoză	169
2.4.6.2. Metil- α -L-ramnopiranoză	171
2.4.6.3. Metil- α -D-manopiranoză	171
2.4.7. Încercări de transacetalizare cu dimetilacetalii de nitrobenzofenone	172
BIBLIOGRAFIE	174
CAPITOLUL 3	
METODE COMPUTAȚIONALE ÎN TRATAREA TEORETICĂ A PROPRIETĂȚILOR MOLECULELOR	181
3.1. Mecanică moleculară	182
3.2. Metode semiempirice	190
BIBLIOGRAFIE	208
CONCLUZII	209

Introducere

În chimia hidraților de carbon puține sunt sintezele care să nu facă apel la grupele protectoare. Acestea trebuie să satisfacă un minim de condiții după cum urmează: să reacționeze cu substratul cu randament mare și să fie stabile la solicitările ulterioare la care substratul astfel protejat este supus; să poată fi îndepărtate selectiv, cu randamente mari de reactivi netoxici și accesibili care să nu afecteze celelalte funcțiuni ale substratului protejat; să formeze de preferință produși cristalini ușor izolabili de produșii secundari și nu în ultimul rând să nu posede alte funcțiuni reactive care ar putea fi angrenate în reacții secundare.

Ideea prezentei teze a fost inspirată de lucrările profesorului I. Tănăsescu, care pe parcursul a 50 de ani (1924-1972), a publicat o serie de 15 articole privitoare la acetali ai o-nitrobenzalhidei. Pornind de la observația că acetalul etilenglicolului cu o-nitrobenzalhida la expunere în lumină UV conduce la 2-hidroxietil-o-nitrozobenzoat, prof. Tănăsescu introduce un nou concept acela al deblocării fotochimice asistate. Acest concept a fost elaborat în 1924 iar reacția cu o-nitrobenzalhida s-a realizat pentru toți polioli superiori etilenglicolului până la manitol și glucitol pe o perioadă de 50 de ani cu o tenacitate care poate servi și azi de exemplu.

Folosirea nitro și dinitrobenzofenonelor în același scop a apărut ca o alternativă tentantă care merita să fie investigată. Parcurgând literatura de specialitate s-a constatat că doar două articole făceau referire la acetali ai benzofenonei cu carbohidrați (Papadakis 1936 și Evans 1967). Cel de-al doilea articol în care se obține acetalul benzofenonei cu metil- α -D-glucopiranoza prin intermediul unei reacții de transacetalizare, ne-a atras imediat atenția datorită particularității sale de a conține un inel dioxanic ce leagă două grupe hidroxil în

trans (ecuatorial-ecuatorial). Din păcate în literatură există un singur articol cu privire la obținerea de acetali cu alcooli inferiori ai nitrobenzofenonelor.

Deoarece nitrobenzofenonele nu sunt intermediari ai industriei organice de sinteză și nu sunt oferite de cataloagele de reactivi, ele au trebuit să fie sintetizate din materii prime avute la dispoziție. Cu mici excepții (4 și 3,3'-dinitrobenzofenona), celelalte cetone sunt puțin prezente în literatura de specialitate. Caracterizarea lor prin mijloace moderne de analiză fizico-chimice (RMN, RMC, MS) nu a fost întâlnită în literatură (cu mici excepții) astfel încât trimiterea la lucrări de referință nu a putut fi făcută. Acest fapt ne-a oferit posibilitatea de a folosi unele metode fizico-chimice (RMN, RMC și MS) pentru prima oară în caracterizarea compușilor sintetizați.

Obținerea acetalilor nitrobenzofenonelor (în condițiile în care accesul la singurul articol ce se referea la acest subiect a venit după ani buni de la demararea cercetărilor) a fost încercată prin toate metodele existente în literatură și a fost realizată cu randament maxim printr-o metodă nouă.

În paralel cu obținerea de nitrobenzofenone și a acetalilor lor, am sintetizat o serie de acetali clasici ai glucozei care au constituit materii prime în sinteza unor compuși cu activitate biologică. Aceștia au constituit subiectul unor investigații ce vizează deprotejarea selectivă a unor grupe protectoare în prezența altora de aceeași natură.

Încercările de transacetalizare a acetalilor de nitrobenzofenone cu diverse componente poliolice (alditoli și zaharuri) în condițiile de lucru consacrate, nu au condus la obținerea de acetali superiori motiv pentru care structura cetonei din care provin a fost investigată prin mijloace computaționale. Modelarea structurii prin metode de mecanică moleculară și semiempirice a condus la obținerea de geometrii apropiate celor determinate experimental, motiv pentru care distribuția de sarcină calculată a putut fi considerată ca exprimând o situație reală.

Prezenta teză este structurată pe trei capitole și 217 pagini, conține 340 referințe bibliografice, 35 tabele, 96 figuri și a condus la publicarea a 10 articole și comunicarea a 5 lucrări.

Realizarea acestei lucrări nu s-ar fi putut face fără ajutorul competent și dezinteresat al unor persoane cărora le sunt profund îndatorat și țin să le mulțumesc și pe această cale: dr.ing. Nicoleta Vâlceanu, dr.ing. Walter Schmidt, prof.dr. I. Grosu, dr. R.Oprean, dr.I.Oprean, ș.I.N.Dincă, prof.dr.D.Ciubotariu, dr.V.Gogonea, drd.V.Berceanu. Tehnoredactarea lucrării a fost realizată cu măiestrie și competență de E. Șeclăman căruia îi rămân îndatorat.

Începuturile acestei teze s-au bucurat de îndrumarea competentă și autorizată a regretatului prof.dr.ing.R.Vâlceanu căruia îi păstrez un profund respect și o pioasă aducere aminte. Într-un moment de cumpănă, cel care mi-a întins o mână de ajutor și a binevoit să accepte conducerea și ducerea la bun sfârșit a tezei a fost dl.prof.dr. C.Csunderlik pentru care cuvintele sunt prea sărace pentru a exprima totala mea recunoștință.

CAPITOLUL 1

STUDIU DE LITERATURĂ

1.1. REACȚII DE ACETALIZARE SELECTIVĂ

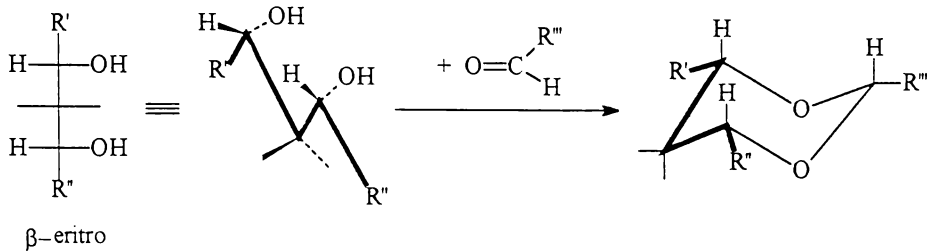
Obținerea primului acetal al glucozei a fost realizată de E. Fisher în 1895, iar de atunci până în prezent interesul pentru această clasă de compuși a crescut enorm, valoarea lor în sinteza nucleotidelor, oligozaharidelor și antibioticelor fiind unanim recunoscută. Pe lângă utilitatea lor în sinteza organică fină, ei au constituit subiectul a numeroase studii de analiză conformațională.

1.1.1. PRELIMINARII [1]

În urma studiului derivaților O-metilenici ai glucitolului, manitolului, galactitolului, xilitolului și ribitolului, Hann și Hudson au formulat un set de reguli empirice prin intermediul cărora au putut prevedea producția de reacție ai unui alditol cu formaldehida (o serie de structuri prezise ale derivaților metilenici ai alditolilor au fost mai târziu confirmate). Aceste reguli empirice au fost mai apoi extinse la acetalii etilidenici și benzilidenici de către Barker și Boume. Pentru indicarea structurii acetalilor, aceștia din urmă au introdus următoarele notații:

1. α , β , γ pentru poziția relativă a grupelor hidroxil implicate în formarea acetalilor
2. C (cis) și T (trans) pentru a indica stereochemia relativă a două grupe hidroxil așa cum apar ele în formula de proiecție Fisher. Aceste notații au fost ulterior înlocuite prin *treo* în locul lui trans și *eritro* pentru cis (conform regulilor IUPAC). Aceste reguli (cunoscute ca regulile lui Hann și Hudson sau Barker și Boume) privitoare la reacția unei aldehide (cetone) cu grupele hidroxil dintr-un compus polihidroxilic, pot fi rezumate după cum urmează:

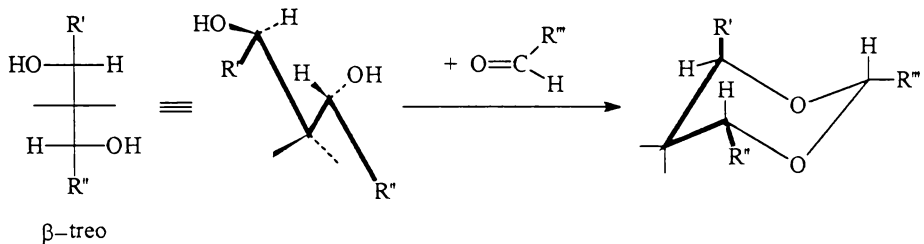
1. Dacă grupele hidroxil se află în poziția 1,3 în configurația eritro atunci prima preferință este în formarea unui acetal ciclic dioxanic deoarece acesta va adopta conformația stabilă scaun în care grupările voluminoase vor ocupa pozițiile ecuatoriale (R', R'', R''')



2. A doua preferință este în formarea unui ciclu dioxanic ca la regula 1 dar în care unul dintre hidroxili se află la un atom de carbon primar

3. A treia preferință conduce la sisteme ciclice mai puțin stabile cum sunt:

- a. formarea unui ciclu dioxolanic între două grupări hidroxil aflate în configurația treo și în poziția 1,2 (hidroxili secundari)
- b. formarea unui ciclu dioxanic între două grupări hidroxil aflate în poziția 1,3 și în configurația treo, când unul dintre substituenții voluminoși va ocupa în conformerul scaun o poziție axială mai puțin favorabilă:



- c. formarea unui ciclu dioxepanic între două grupări hidroxil aflate în pozițiile 1,4 și în configurația treo

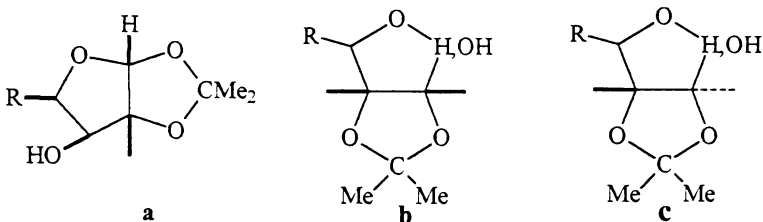
Aceste reguli au servit în parte și în aprecierea posibilităților de obținere a acetalilor din aldoze și cetoze. Capacitatea grupărilor hidroxil din aldoze și cetoze de a forma acetali este dependentă de: stereochemia și natura ciclului glucidic

care reacționează, de stabilitatea conformațională a acetalului produs, de natura componentei carbonilice precum și de condițiile de reacție (solvent, temperatură, catalizator). Câteva observații au fost făcute până în anii 60' cu privire la acetalii aldozelor și cetozelor:

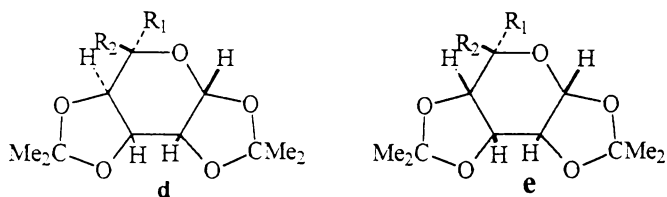
- a. cetonele conduc de preferință la cicluri 1,3 dioxolanice și mai rar la cicluri 1,3 dioxanice (probabil datorită faptului că în acest din urmă caz o grupă alchil ar trebui să ocupe o poziție axială într-o conformație scaun).
- b. aldehidele conduc de preferință la cicluri 1,3 dioxanice în care substituentul mai voluminos de la atomul de carbon acetalic va ocupa o poziție ecuatorială cu atomul de hidrogen în poziția axială
- c. majoritatea aldozelor care reacționează cu cetonele conduc la cicluri furanozice și mai rar piranozice (datorită tensiunii mai mici care apare între două cicluri de 5 atomi condensate decât între un ciclu de 5 și unul de 6).
- d. condensarea unei forme piranozice sau furanozice cu un mol de compus carbonilic are loc de preferință la acele grupe hidroxil care se găsesc în configurația α -eritro și foarte rar reacționează doi hidroxili din care unul este exociclic.

În cazul închiderii unor cicluri acetalice acestea vor avea stabilități diferite funcție de natura ciclului care ia naștere, de natura ciclului glucidic care conține grupările hidroxil ce închid noul ciclu oxanic precum și de stereochemia fuziunii celor două cicluri. Aceste aspecte analizate de către Mills [2] pe majoritatea acetalilor cunoscuți până în anii '50, l-au condus la elaborarea unor reguli care s-au bucurat de același succes ca cele ale lui Barker și Bourne. Acestea sunt următoarele:

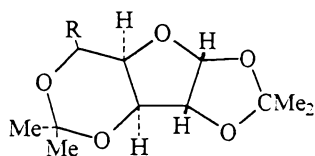
- acetalii dioxolanici ce leagă hidroxili vicinali sunt stabili pe inele furanozice dacă sunt legați cis (structurile a și b) și mult mai instabili dacă sunt legați trans (structura c).



- acetali dioxolanici ce leagă hidroxiili vicinali sunt stabili pe inele piranozice dacă sunt legați **cis-anti-cis** (structura d) și mult mai puțin stabili dacă sunt legați **cis-sin-cis** (structura e):



- Între acetali dioxolanici și dioxanici ce leagă hidroxiili vicinali pe cicluri furanozice **cis-anti-cis** sunt mai stabili cei dioxolanici (de unde rezultă că cel de-al doilea poate fi îndepărtat selectiv):



După anii 70', odată cu descifrarea structurii intime a glicoproteinelor, glicolipidelor și a altor glicoconjugate, sinteza oligozaharidelor a cunoscut un nou avânt. Chimia grupelor protectoare care a fost dezvoltată de cercetătorii implicați în sinteza nucleotidelor și-a găsit un dețușeu în laboratoarele preocupate de obținerea oligozaharidelor, al căror rol în procesele de recunoaștere celulară tocmai fusese precizat. Folosirea unor noi reactivi a permis obținerea unor acetali

a căror structură intră în discordanță cu regulile și observațiile cunoscute până în acel moment. Studiul de literatură s-a axat asupra acestor acetali precum și a factorilor ce determină un înalt grad de selectivitate în obținerea lor .

1.1.2 ASPECTE PRIVIND MECANISMUL REACȚIEI DE ACETALIZARE

Formarea acetalilor ciclici prin condensarea cu un diol a aldehidelor și cetonelor (compusul carbonilic funcționând în cele mai multe cazuri și ca solvent) poate fi reprezentată ca în figura 1[3] :

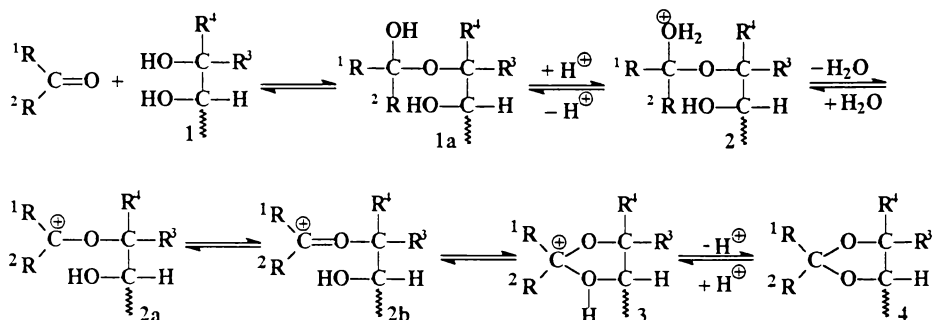


Figura 1

Pentru a stabili care este starea de tranziție care controlează procesul este necesar să se precizeze etapa determinantă de viteză. Aceasta poate fi 1—1a sau 2b—3. Mecanismul hidrolizei celor mai simpli acetali ciclici sau aciclici, general acceptat, este un mecanism în care heteroliza intermediarului protonat este considerată etapa determinantă de viteză [4,5,6]. Astfel, dacă etapa determinantă de viteză la hidroliză este deschiderea ciclului, atunci principiul reversibilității proceselor microscopice cere ca închiderea ciclului 2—3 să fie etapa determinantă de viteză [7]. Ionul de oxoniu 2b reacționează rapid cu cea mai apropiată grupare hidroxil pentru a conduce la primul produs (controlat cinetic) 4 care poate apoi să sufere rearanjări (transpoziții) pentru a da produsul cel mai stabil termodinamic. Astfel, procesul poate fi împărțit în două etape: etapa controlată cinetic și etapa controlată termodinamic; produșii fiecăreia dintre aceste etape pot diferi considerabil. Dacă produșii izolați sunt sau nu

producții etapei controlate termodinamic, aceasta depinde de stadiul în care a fost oprită reacția precum și de alți factori cum ar fi solubilitatea și temperatura .

. Aceste presupuneri sunt clar ilustrate dacă ne referim la reacția dintre glicerină și benzaldehidă, catalizată de acidul p-toluensulfonic în N,N-dimetilformamida [8]. Reacția poate fi convenabil urmărită prin intermediul spectroscopiei RMN, care ne indică faptul că primii compuși care se formează sunt cis- și trans-1,3-dioxolanii **5** și **7**. Aceștia trec apoi lent în 1,3-dioxanii **6** sau **8** care s-au găsit a fi preponderenți în amestecul final la echilibru (raportul final pentru acești acetali este 6:8:5:7 = 1,8:1,8:1,2:1,0). E demn de remarcat că închiderea inițială a inelului dioxolanic a ionului de oxocarboniu **9** conduce mult mai ușor la un ciclu de cinci decât a unui ciclu de șase. Diferențele mari de entropie între 1,3-dioxani și 1,3-dioxolani sugerează că compoziția produșilor de reacție este dependentă de temperatură. La temperaturi joase este favorizată formarea 1,3-dioxanilor, figura 2:

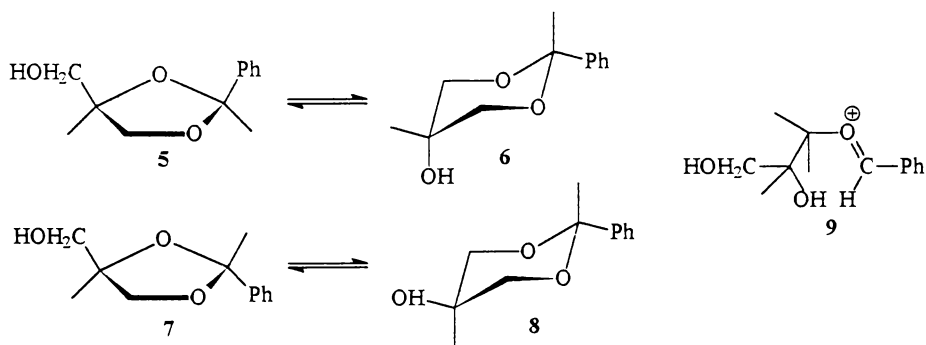
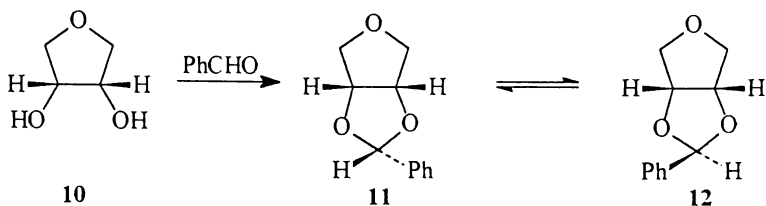


Figura 2

Formarea unui singur stereoisomer, în timpul etapei controlate cinetic, așa cum se va arăta în continuare, are consecințe importante cu privire la atribuirea mecanismului de reacție. Astfel, 1,4-anhidroeritritolul **10** reacționează cu benzaldehida [9,10] pentru a da benzilidenacetalul **11** ce posedă gruparea fenil în poziție endo [11]. Ulterior are loc echilibrul **11**–**12** în urma căruia se obține un amestec aproape echimolecular de izomer endo-**11** și exo-**12**:



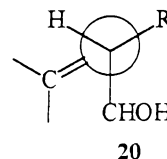
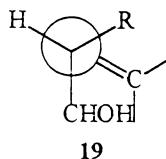
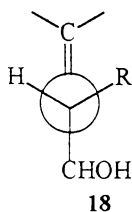
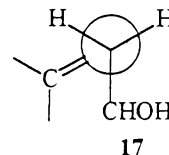
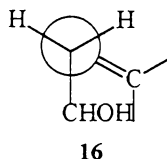
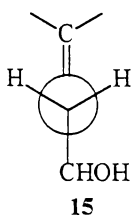
Formarea unui produs stereospecific în reacția de mai sus poate fi explicată [12] dacă se admite că ionul de oxocarboniu **2b** este foarte reactiv și este aproape identic cu starea de tranziție. Vitezele relative de formare a unor acetali particulari pot fi astfel explicate prin considerarea stabilității sau ușurinței de formare a ionului intermediar de oxocarboniu. Această explicație este valabilă numai dacă descompunerea acetalului prin hidroliză sau transpoziție este neglijabilă. Aceste condiții sunt îndeplinite probabil în primele etape ale procesului care decurge în mediu anhidru.

Stabilitatea cationului **2** în figura 1 poate fi urmarea a două efecte: (a) stabilizarea directă a carbocationului **2a** de către grupele R_1 și R_2 sau (b) stabilizarea ionului de oxoniu **2b** care va fi dependentă de natura grupelor R_3 și R_4 și într-o măsură mult mai mică de natura substituenților de la atomul de carbon aflat în poziție α față de gruparea hidroxil inițială. Stabilitatea acestor ioni este considerată ca un factor posibil în explicarea preferinței de formare a ciclurilor dioxolanice în faza controlată cinetic a formării acetalilor.

Formarea preferențială a unui singur stereoizomer în timpul controlului cinetic al reacției dintre un compus carbonilic și un polioliol, nu poate fi explicată admitând că starea de tranziție se atribuie exclusiv ionului **2b**. Aceasta a condus la ideea că starea de tranziție poate să fie atribuită numai unuia din rotamerii ionului de oxocarboniu **2b** [3]. Admitând că ionul intermediar **2a** are un considerabil caracter de ion de oxoniu se pot prevedea doi rotameri distincți **13** și **14** care au fost desemnați cu notația trans respectiv cis:

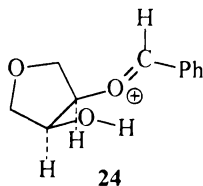
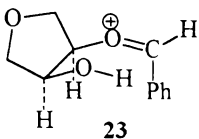
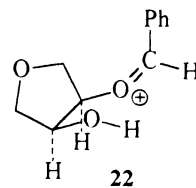
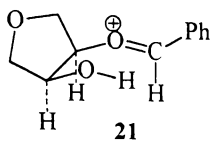


Prin analogie cu alchenele aranjamentul trans se presupune a fi mai stabil [13]. Folosind formulele de proiecție Newman, **13** și **14** pot fi reprezentați prin trei conformații intercalate în două situații diferite (hidroxil primar, hidroxil secundar) :



Atât **15** cât și **18** trebuie eliminate ca modele ale stării de tranziție, deoarece atomul de carbon potențial acetalic nu este suficient de apropiat de gruparea hidroxil pentru a reacționa. În cazul ionului de oxocarboniu provenit dintr-o grupare hidroxil primară, rotamerii **16** și **17** vor avea stabilități comparabile. Dacă ionul de oxoniu provine dintr-o grupare hidroxil secundară rotamerul **20** va favoriza ciclizarea aflându-se într-o conformație anti față de conformația sin a rotamerului **19**. Din aceste considerații s-a tras următoarea concluzie: pentru o reacție de acetalizare la o grupare hidroxil secundară, starea de tranziție va fi cel mai bine modelată de o conformație anti a rotamerului trans a ionului de oxoniu [3].

Revenind la reacția între 1,4-anhidroeritritol și benzaldehida, discutată mai înainte, se pot prevedea pentru ionul intermediar de oxocarboniu patru conformații **21-24**, astfel încât gruparea hidroxil secundară să fie cât mai bine plasată în vederea ciclizării.



Din analiza celor patru conformații rezultă că structura **21** (anti-trans) este cea mai stabilă din punct de vedere steric și va conduce cel mai rapid la formarea izomerului ce posedă gruparea fenil în poziție endo. Această constatare este în deplină concordanță cu observațiile experimentale [9,10]. Rezultatul a fost generalizat conducând la concluzia că izomerul ce posedă o grupă alchil (aril)-endo este produsul controlului cinetic al reacției de ciclizare [3].

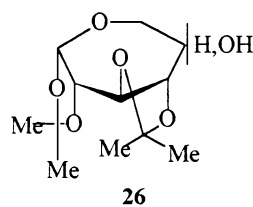
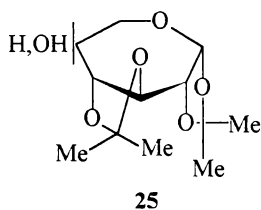
Cele mai noi procedee sintetice au permis chimistului să impună un procent considerabil de control cinetic asupra produșilor de reacție [14]. Astfel au fost obținute randamente foarte bune chiar și pentru dioli vicinali aflați în trans (equat-equat) pe un inel piranozic (în caz că se folosesc procedee convenționale astfel de acetali sunt rari). Mai mult chiar, dominanta controlului cinetic conduce frecvent (chiar cu randamente destul de mari) la unul dintre diastereoizomeri. Unul din factorii esențiali ce guvernează natura produșilor reacției de acetalizare este dispunerea pe ciclu a grupelor hidroxil accesibile; dintre produșii posibili obținuți la echilibru, energia liberă de formare relativă a izomerilor va fi decisivă. Aceasta la rândul ei va implica considerarea următorilor factori: tensiunea în ciclu, interacțiunile de nelegătură și repulsiile. Acest lucru rezultă imediat din inspectarea datelor privitoare la obținerea O-izopropiliden-derivaților ; astfel, izopropiliden-derivații cis-1,2-diolilor se formează mult mai ușor decât aceia ai trans-1,2-diolilor. Aceasta se atribuie faptului că formarea acetalilor cis-diolilor

necesită o distorsiune mai mică și o tensiune ulterioară în ciclu mai mică fie în inelele de cinci fie în inelele de șase. Presupunând că funcționează controlul termodinamic, repulsia sterică a substituenților, în particular ai acelor având o dispoziție endo, va determina natura produșilor (aceste observații fac parte din regulile elaborate de către Mills [2]).

1.1.3. METODE DE SINTEZĂ

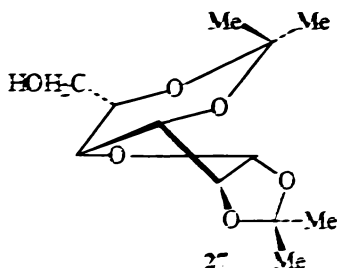
a) Procedee convenționale - Condensarea unui carbohidrat sau a unui derivat al acestuia cu o aldehydă sau cetonă în prezența unui catalizator acid sau a unui agent de anhidrificare continuă încă să fie metoda cea mai bună de obținere a compușilor standard, deși actualmente există o varietate de metode alternative [14]. Pentru referințe cu privire la factorii ce influențează reacția de acetalizare articolul lui Mills face o tratare exhaustivă [2]. Metodele de separare moderne (TLC, GLC, HPLC) precum și cele de investigare a structurii (RMN, MS) au completat în mod fericit cunoștințele asupra aspectelor intime ale reacției și au oferit noi probleme de investigare teoreticienilor.

Astfel este interesant de remarcat faptul că arhicunoscuta reacție catalizată acid a D-glucozei cu acetona, conduce pe lângă compușii cunoscuți: 1,2:5,6-di-O-izopropiliden- α -D-glucofuranosa, 1,2-O-izopropiliden- α -D-glucofuranosa și la mici cantități de 1,2:3,5-di-O-izopropiliden- α -D-glucofuranosa precum și la două di-O-izopropiliden- α -D-glucoseptanoze (**25**, **26**) [15]:



Prezența compușilor **25** și **26** în cantități mici indică faptul că diacetalii cu inel glucoseptanoic ar trebui să fie cu 4-8 kJ/mol mai puțin stabili decât 1,2:5,6-diacetalii având un ciclu glucofuranozic. Analiza celor mai stabili conformeri twist-chair ai inelului glucoseptanoic indică faptul că mulți dintre aceștia pot forma

1.2:3.4- și 2.3:4.5-diacetalii fără a introduce o tensiune prea mare în ciclu [16]. Tendința scăzută de formare a 1.2:3.5-di-O-izopropiliden- α -D-glucofuranozei poate fi explicată în termenii unei interacțiuni nefavorabile între substituentul hidroximetilenic aflat la C5 și una din grupele metil din radicalul 3.5-izopropiliden aflat în imediata apropiere, cu care acesta se află într-o relație sin-axială [17]. Una dintre cele două conformații probabile este arătată în 27 [18]:

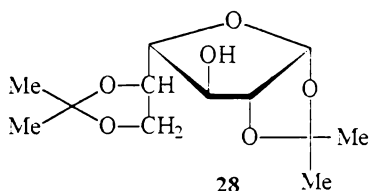


Acetonarea D-alozei conduce la 2.3:5.6-di-O-izopropiliden-D-alfurancză ca produs principal, diacetalul-1.2:5.6 formându-se de asemenea dar într-o proporție mult mai mică [19,20]. În același mod prin condensarea acetaldehidei (ca paraacetaldehidă) cu D-aloza se obțin doi diastereoizomeri 2.3:5.6-di-O-etiliden-D-alfuranczici cu randamente de 84-96% [21]. Diastereoizomerii au fost localizați pe ciclul dioxolanic de la C5-C6. Acetonarea D-talozei în prezența sulfatului de cupru anhidru și a acidului sulfuric conduce la diacetalul-2.3:5.6 (28%) ca produs principal și la o cantitate mai mică de 1.2:5.6-diacetal (10%) [22]. Aceste rezultate vin să confirme prevederile lui Mills [2] care a arătat că 2.3:5.6-diacetalii mancozei, gulozei, alozei și talozei vor fi favorizați termodinamic deoarece posedă un număr minim de substituenți endo.

În aceeași linie de preocupări a fost studiată în detaliu și condensarea D-ribozei cu acetona în prezența acidului sulfuric drept catalizator [23]. Produsul principal a fost 2.3-O-izopropiliden-D-ribofuranca (59%) însoțită de trei componente minore ca pondere: 1.5-anhidro-2.3-O-izopropiliden-D-ribofuranca (9%), 1.2:3.4-di-O-izopropiliden- α -D-ribopiranoza (3%) și 1.2-O-izopropiliden- α -D-ribofuranca (5%). Autorii au observat că singura diferență notabilă ce apare

atunci când se folosesc alți catalizatori (sulfat de cupru anhidru sau clorura de zinc anhidră), este absentă anhidroderivaților. Admițând că gruparea hidroxil de la C1 este ecuatorială, preponderența acetalului 2,3 este în concordanță cu stabilitatea termodinamică a izomerului ce posedă cel mai mic număr de endo-substituenți și cu interacțiunile nefavorabile între inelele acetalice din diacetalul 1,2:3,4 care posedă un aranjament al inelelor cis-syn-cis [2]. Un studiu comparativ al acetalizării D-ribozei cu benzaldehida a fost făcut în cataliză acidă [24]. Reacția a fost urmărită la trei temperaturi: 5, 27 și 80 °C folosind drept catalizator clorura de zinc în acid acetic glacial. Deoarece diferența de energie între izomerii syn și anti ai ciclului cis-2-fenil-1,3-dioxolanic este mică, în amestecul final de reacție sunt prezenți ambii izomeri. Autorii au arătat că produsul principal la 5 °C este 2,3-O-benziliden-β-D-ribofuranosa, care este și cel mai stabil termodinamic [24]. La 27 °C produșii principali sunt di-O-benziliden-ribozele (atât cele furanozice cât și cele piranozice) însoțite de o cantitate mică de 2,3-acetal. La 80 °C produsul preponderent este di-(2,3-O-benziliden-β-D-ribofuranoz)-1,5':1'5-dianhidrida. Din analiza produșilor de reacție în aceste trei cazuri rezultă clar că temperatura joacă un rol decisiv în determinarea atât a numărului cât mai ales a naturii produșilor de reacție, compoziția amestecului de produși fiind dominată de controlul termodinamic..

Componenta majoră la acetonarea D-galactozei în cataliză acidă este 1,2:3,4-di-O-izopropiliden-α-D-galactopiranoza (produsul cel mai favorizat termodinamic) în timp ce 1,2:5,6-di-O-izopropiliden-α-D-galactofuranoza 28 se formează într-o proporție redusă (3%) [25]:



Acest fapt se poate justifica dacă se admite că derivatul furanozic este destabilizat de ciclul dioxolanic localizat pe C5-C6 care este poziționat endo față

de ciclul furanozic. Dacă însă dizolvarea D-galactozei în N,N-dimetilformamidă fierbinte are loc înaintea adăugării acetonei și sulfatului de cupru anhidru, atunci acetalul furanozic 28 se formează cu un randament de 20% [26,27]. Este de altfel bine cunoscut că formarea ciclurilor furanozice este favorizată la temperaturi înalte dacă se folosește ca solvent N,N-dimetilformamida [26]. Dacă proporția de acetonă este limitată, produșii principali sunt mono-O-izopropiliden-D-galactoze. Astfel acetalii 5,6-O-izopropiliden-furanozici, 3,4- și 4,6-O-izopropiliden-piranozici au fost obținuți cu randamente de 22, 15 și respectiv 13%. Absența acetalilor-1,2 este semnificativă și este atribuită efectului cauzat de N,N-dimetilformamidă [28]. Aceeași activitate scăzută a hidroxilului anomic a fost observată și în cazul folosirii 2,2-dimetoxipropanului în N,N-dimetilformamidă [29]. Folosind doar acetonă și sulfat de cupru anhidru s-a observat că D-riboza conduce la acetalii 2,3-furanozici și 3,4-piranozici cu randamente aproximativ egale (~20%) [28]; de obicei în cataliză acidă se obține doar primul compus deoarece stabilitatea termodinamică a celor două cicluri furanozice condensate cis este mai mare decât a unui ciclu furanozic condensat cu un ciclu piranozic. În același mod, au fost obținute cu randamente bune 3,4-O-izopropiliden-D-fucoza și 6-O-metil-3,4-O-izopropiliden-D-galactoză [28]. Alte exemple în care folosirea acetonei și a sulfatului de cupru anhidru par a introduce un control cinetic asupra reacției de acetalizare sunt: acetonarea metil- α -D- și metil- β -D-galactopiranozelor, care conduc la cantități apreciable de 4,6-izopropilidenderivați [30]; în condițiile obișnuite ale catalizei acide se obțin doar 3,4-O-izopropilidenderivați [31].

Ferrier și Hatton au arătat că prin condensarea D-xilozei cu benzaldehidă în prezența sulfatului de sodiu anhidru, folosind ca mediu de reacție terț-butanolul, se obțin cu randamente bune cei doi diastereoizomeri 1,2:3,5-di-O-benziliden-xilofuranozici [32]. Diastereoizomerii au fost localizați pe ciclul 1,2-acetalic. În mod curent prin sinteza obișnuită ($ZnCl_2$ și benzaldehidă) se obține doar izomerul 1,2-exo. Folosirea dimetilsulfoxidului ca solvent și a trifluorurii de bor în soluție eterică drept catalizator, a condus la randamente foarte bune în acetali în cazul aldehydelor dar nu și în cazul cetonelor. Procedeele prezintă o serie de dezavantaje, dacă ar fi să amintim numai greutatea la îndepărtarea

solventului prin distilare în vid înaintat și faptul că dimetilsulfoxidul crează posibilitatea anomerizării glicozidelor, lăsând fără obiect subiectul investigației: atribuirea corectă a controlului cinetic [33].

b) Reacția de transacetalizare - În această categorie se au în vedere reacțiile ce decurg pe principiul schimbului de acetal. Echilibrul implicat în această reacție este prezentat în figura 3:

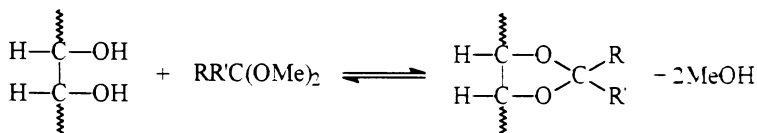
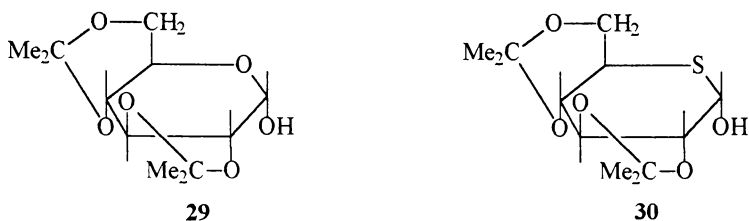


Figura 3

Deși această reacție s-a aplicat cu succes în sinteza nucleozidelor, doar mai târziu și-a găsit popularitatea în domeniul sintezei acetalilor aldozelor și aldozidelor [34,35]. Evans & colab. au găsit că acetalii metil- α -D-glucopiranozidelor pot fi obținuți cu randamente bune prin reacția dintre dimetilacetali aldehydelor și cetonelor cu metilglicozide în mediu de N,N-dimetilformamidă și în prezența catalizatorilor acizi [36,37]. Producții sunt mai ales acetali 4,6 însoțiți de cantități mai mici de 2,3:4,6-diacetali. Formarea 2,3-acetalului este remarcabilă deoarece un astfel de diacetal leagă grupări hidroxilice vicinale trans (ecuatorial-ecuatorial) aflate pe un inel piranozic (acesta nu a fost niciodată decelat în experimentele anterioare). Acest procedeu are avantajul că evită formarea inelelor 1,3-dioxepanice la hidroxilii aparținând la C2 și C3 așa cum se întâmplă de obicei când se folosește acetaldehida sau propionaldehida [37,38]. Astfel, D.M.Hall și Stamm obțin metil-4,6-O-etiliden- α -D-glucopiranoza cu randamente foarte bune folosind 1,1-dimetoxietan în prezența acidului sulfuric drept catalizator (sau un amestec de paraacetaldehidă și dietileter), această ultimă modificare conducând la o substanțială creștere de randament [39]. Așa cum s-a arătat mai înainte [36,37], formarea 2,3:4,6-di-O-izopropiliden- α -D-glucopiranozei **29** are loc cu randamente mici. Este cu totul

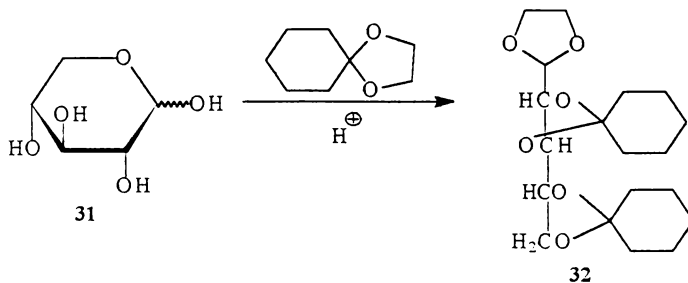
remarcabil faptul că în seria 5-tioaldozelor exemple de astfel de acetali ce leagă grupări hidroxilice aflate în trans sunt mai frecvente. De exemplu, 1,2:3,4-di-O-izopropiliden-derivații 5-tio-D-ribozei și 5-tio-D-glucozei au fost preparați prin reacția tiozaharurilor respective cu acetona conținând 2,2-dimetoxipropan în mediu acid. Diacetalul 2,3:4,6-di-O-izopropiliden-5-tio- α -D-glucopiranozei **30** a fost izolat și structura sa a fost confirmată prin cristalografie de raze X [40,41,42]:



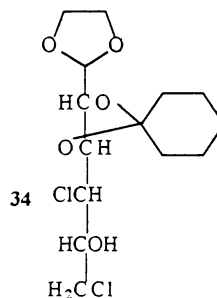
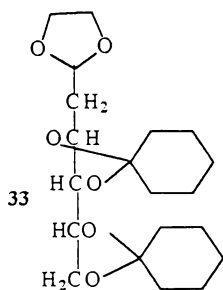
Hasegawa și Fletcher au studiat reacția unor aldoze în special 2-acetamido-2-deoxialdozelor cu 2,2-dimetoxipropan în N,N-dimetilformamidă și în prezența acidului p-toluensulfonic la 25 și 80 °C [29,43]. Producții obținuți la cele două temperaturi sunt diferiți remarcându-se și în acest caz slaba reactivitate a grupării hidroxil anomere în prezența N,N-dimetilformamidei.

Dezvoltările ulterioare ale reacției de transacetalizare, ce permit deplasarea echilibrului spre dreapta prin îndepărtarea continuă a metanolului au permis obținerea de acetali ce posedă tensiuni în ciclu [44]. Aceștia au fost obținuți lucrându-se cu N,N-dimetilformamidă la fierbere sub presiune scăzută (70 și 15 torr) sub un slab curent de azot. Folosindu-se acest procedeu a fost preparată 2,3:4,6-di-O-ciclohexiliden- α -D-glucopiranoza cu un randament de 95% [44]. Folosind 1,1-dimetoxiciclohexanul (dimetilacetalul ciclohexanonei) în prezența acidului sulfuric, au fost acetalizate o serie de aldopiranoze [45]. În cazul D-manozei, funcție de stoechiometria reacției, se obține cu un randament de 46% 2,3:4,6-di-O-ciclohexiliden- α -D-manopiranoza sau în amestec cu 2,3-O-ciclohexiliden- α -D-manopiranoza, caz în care 2,3:4,6-diacetalul se obține cu un randament de 24% în timp ce 2,3-acetalul doar cu un randament de 19% [45]. Dacă reacția are loc în prezența metanolului, se obțin acetali metil- α -D-

manopiranozei. O aplicație interesantă și cu rezultate surprinzătoare o reprezintă reacția D-xilozei **31** cu 2-ciclohexiliden-1,3-dioxolanul (acetalul cu etilenglicol al ciclohexanonei) care conduce la acetalul etilidenic al 2,3:4,5-di-O-ciclohexiliden-D-xilozei **32** (un analog al dietilditioacetalului 2,3:4,5-di-O-izopropiliden-D-xilozei), cu un randament de 55%:

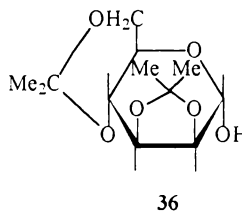
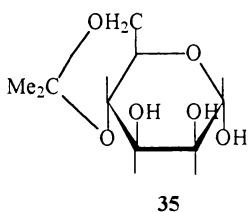


Comportări similare au fost observate și la 2-deoxi-D-arabinopiranoza precum și la 4,6-diclor-4,6-dideoxi-D-galactopiranoza care conduc în condițiile de acetalizare descrise mai sus la acetali **33** și **34** :



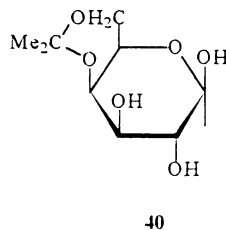
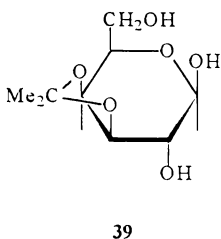
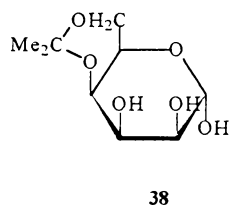
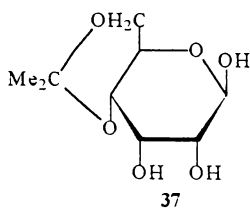
Același procedeu a permis și obținerea cu randamente foarte bune a metil-4,6-O-benziliden- α și β -D-glucopiranozidelor pornind de la metil- α și β -glucozide, dimetilacetalul benzaldehidei și acid p-toluensulfonic [46]. Horton și Weckerle prepară în același mod metil-2,3:4,6-di-O-benziliden- α -D-manopiranoza cu randament de 95% [47].

c) Acetali din enoleteri - Enoleterii au fost folosiți pentru prima dată la prepararea 2'3'-O-alkiliden-derivaților D-ribonucleozidelor [35]. Wolfrom și colab. au descoperit că o serie de alchil-vinil-eteri conduc la metil-4,6-O-alkiliden-glucopiranoze atunci când sunt puși să reacționeze cu metil- α -D-glucopiranoza; ciclizarea este precedată de atacul inițial al enoleterului la gruparea hidroxil de la C6 [48]. În acest mod au fost preparați o serie de izopropilidenacetali prin tratarea unor aldoze cu metil sau etilizopropenileter în N,N-dimetilformamidă în prezența acidului p-toluensulfonic [49, 50]. Astfel, în aceste condiții, D-glucoza conduce cu un randament de 95% la 4,6-O-izopropiliden- α - și β -D-glucopiranoză în timp ce D-riboza și D-arabinoza dau 3,4-O-izopropilidenribo(arabino)piranozele respective ca produși principali [50, 51]. Acetonarea acestor două zaharide prin proceduri convenționale conduce în principal la 2,3-O-izopropiliden-D-ribofuranoză [52] și 1,2:3,4-di-O-izopropiliden-D-arabinopiranoză [51]. În timp ce D-manoza conduce în mod curent la 2,3:5,6-di-O-izopropiliden-D-manofuranoză prin reacția zaharului fie cu acetonă [53] fie cu 2,2-dimetoxipropan [54], principalul produs obținut în urma reacției cu 2-metoxipropană în N,N-dimetilformamidă la 0 °C și în prezența acidului paratoluensulfonic, este 4,6-O-izopropiliden-D-manopiranoza **35** cu un randament de 85% [62]:



Folosind exces de 2-metoxipropană se obține cu un randament foarte bun 2,3:4,6-di-O-izopropiliden- α -D-manopiranoza **36**. Reacții similare au fost realizate și pentru D-aloză și D-taloză [55], obținându-se din fiecare, cu randamente foarte bune 4,6-O-izopropiliden-aldohexapiranozele **37** și **38**; folosindu-se procedee convenționale se obțin di-O-izopropiliden-aldohexafuranozele corespunzătoare

[56,57]. În cazul D-galactozei se obține cu un randament de 65% 4,6-O-izopropiliden-D-galactopiranoza **40**, neputându-se evita reacția concurentă de monoacetonare ce conduce la 3,4-O-izopropiliden-β-D-galactopiranoza **39**:



Aceste rezultate coroborate cu cele obținute anterior au permis, în cazul reacției carbohidraților cu alchil izopropenil eterii, să se ajungă la următoarele concluzii:

1) Alchilizopropenil eterii efectuează acetonarea sub control cinetic.

2) Grupele hidroxil primare constituie centrul de reacție favorizat al atacului reactivului; ca o consecință, acetali care se obțin sunt 4,6-O-izopropiliden-derivați, această observație fiind valabilă nu numai pentru D-aloză, D-galactoză, D-glucoză, D-manoză, D-taloză dar chiar și pentru D-guloză, D-altroză și D-idoză.

3) Carbohidrații ce nu posedă o grupă hidroxil primară în tautomerul cel mai favorizat la echilibru, reacționează fără tautomerizare conducând la 1,3-dioxolani.

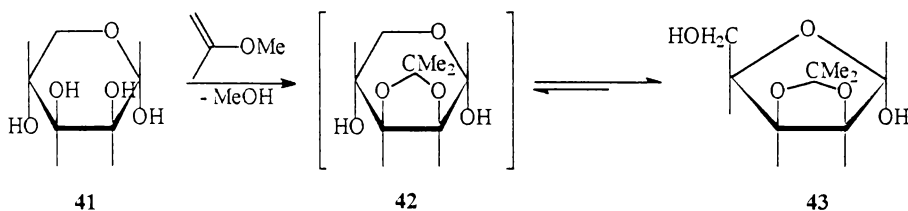
4) Centrul anomic nu ia parte la reacție.

5) Controlul stoichiometric al reacției este posibil obținându-se fie mono fie diacetali.

6) Metoda este suficient de blândă pentru a putea fi întrebuițată în sinteza acetalilor oligo- și polizaharidelor [58].

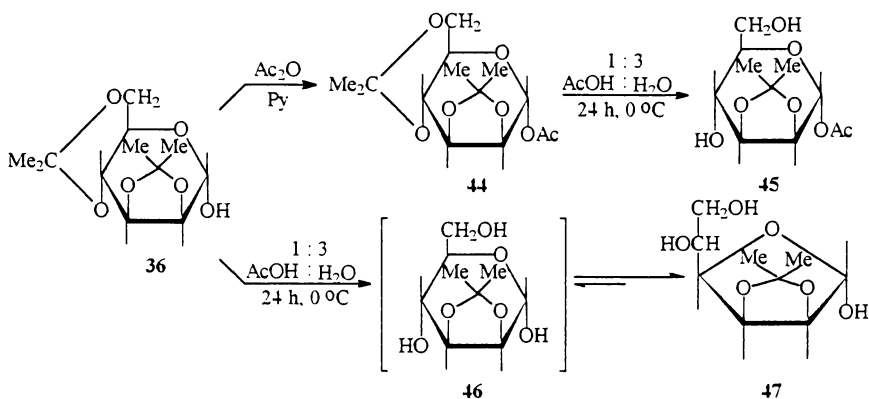
7) Prin această metodă sunt accesibile ciclurile medii și ciclurile tensionate.

Reacția D-lixozei **41** cu 2-metoxipropena conduce cu un randament foarte bun la 2,3-O-izopropiliden-D-lixofuranoza **43** [59], obținută anterior cu un randament foarte scăzut prin procedeul clasic (acetonă în prezența sulfatului de cupru anhidru și a acidului sulfuric) [60]. Această reacție decurge probabil prin intermediul 2,3-O-izopropiliden-lixopiranozei **42** care este produsul controlului cinetic al reacției și care se izomerizează rapid la produsul mai stabil termodinamic **43**:



Acest efect conformațional, care defavorizează ciclurile de cinci condensate la cicluri piranozice în poziția 2,3 spre deosebire de ciclurile de cinci condensate la inele furanozice în aceeași poziție, a fost remarcat anterior în seria acetalilor L-ramnozei [61] și a fost confirmat de acetalii din seria D-manozei:

- hidroliza selectivă a grupării 4,6-O-izopropilidenice din 2,3:5,6-di-O-izopropiliden-D-manopiranoză apare atunci când hidroxilul anomic este mai întâi blocat sub forma derivatului acetat **44** care a fost apoi tratat cu o soluție de acid acetic la 0 °C, obținându-se cu un randament foarte bun derivatul **45** [62]. Dacă însă hidroliza compusului **36** în care hidroxilul anomic este liber, este condusă în aceleași condiții, atunci ipoteticul produs de reacție **46** ce ar trebui să se formeze nu se izolează, tautomerizându-se direct în compusul **47**: 2,3-O-izopropiliden-D-mano-furanoza, cu un randament foarte bun:



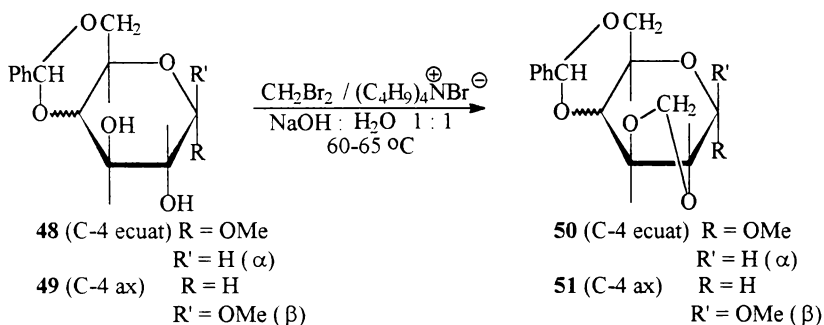
Formarea 2,3-O-izopropiliden-D-ribofuranozei cu randament slab, ca produs secundar la reacția D-ribozei cu 2-metoxipropena, poate fi interpretată în aceiași termeni ai efectului conformațional [63]. Acesta operează și în cazul acetonării D-ribopiranozei când la concurență se află două poziții O-2,3 și O-3,4 produsul principal izolat fiind 3,4-O-izopropiliden-D-ribopiranoza; pentru D-lixoză, procesul care ar trebui să conducă la trans-acetalul-3,4 este prea defavorizat pentru ca acest produs să poată fi izolat.

O reacție similară implicând ciclizarea monovinileterilor a fost utilizată de Gigg și Warren care au izolat 1,2-O-propiliden- α -D-galactoza în urma ciclizării 1-propen-1-il- α -D-galactopiranozei. 1-Propen-1-il-4,6-O-benziliden- α -D-galactopiranoza a fost preparată din 1-alil-4,6-O-benziliden- α -D-galactopiranoză prin izomerizare (cu terțbutoxidul de potasiu, în dimetilsulfoxid, la 100°C timp de 2 ore). În acest compus gruparea hidroxil de la C2 se află într-o poziție favorabilă pentru ciclizare, care decurge în acetat de etil, în prezența acidului p-toluensulfonic anhidru la reflux [64].

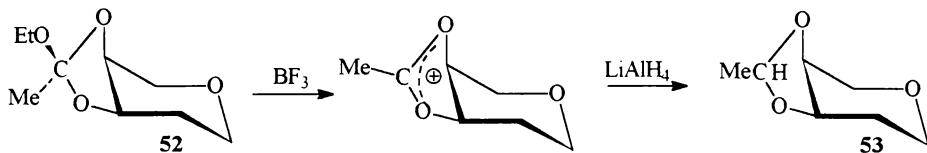
d) Acetali din halogenuri geminale - O altă cale de obținere a acetalilor sub control cinetic folosește halogenurile geminale în mediu bazic. Astfel dihalogenderivații metanului conduc la O-metilen-acetali [65,66] iar dihalogenurile de benziliden geminale conduc la benziliden acetali [67,68]. Foster și colab. au stabilit că obținerea benziliden acetalilor în aceste condiții dă naștere la 2-fenil-1,3-dioxan-derivații diastereoizomeri, demonstrând astfel că reacția se află sub

control cinetic [68]. El a izolat ambii diastereoizomeri 4,6-O-benzilidenici ai metil- α -D-gluco și galactopiranozei (aceștia din urmă ca 2,3-di-O-metil-derivați). Bagget și colab. au descris sinteza 2-fenil-1,3-dioxan derivaților de gluco și galactopiranoză în condiții ireversibile [67]. Astfel prin tratarea metil-2,3-di-O-metil- α -D-gluco-piranozei precum și a α -D- și β -D-galactopiranozelor corespunzătoare cu bromură de benziliden și terțbutoxidul de potasiu în terțbutanol se obțin cu un randament de 30% 4,6-benziliden derivații cu grupa fenil situată atât axial cât și ecuatorial, în inelul 1,3-dioxanic localizat pe C4-C6 [68]. Garegg și Swahn au găsit că reacția decurge cu randament mai mare atunci când este condusă în piridină la reflux [69]. Astfel metil-2,3-di-O-metil- α -D-gluco-piranoza conduce la acetalul-4,6 corespunzător în care grupa fenil ocupă o poziție ecuatorială. În cazul folosirii bromurii de benziliden (în locul clorurii), timpul de reacție a fost mai scurt iar randamentul mai mare (86% față de 69% în cazul folosirii clorurii). Acetalizarea metil- α -D-manopiranozei conduce la un amestec de 4,6- și 2,3-benziliden-derivați în care cantitatea de 4,6-benziliden-derivat este preponderentă (diastereoizomeri au fost localizați pe ciclul dioxolanic de la C2-C3) [70]. Gelas a arătat că deoarece reacția decurge în piridină este aproape evident că clorhidratul de piridină format, să catalizeze transformarea produsului controlului cinetic în produsul cel mai stabil termodinamic [17]. În vederea evitării constrângerii inerente ce apare la sinteza acetalilor ciclici cuprinzând dioli trans (ecuatorial-ecuatorial) în cataliză acidă, ideea găsirii unei sinteze ireversibile și-a găsit rezolvarea prin reacția dihalogenurilor geminale cu diolii în condiții bazice [66]. Dihalogenurile geminale sunt mai puțin reactive în reacțiile SN2 decât monohalogenurile corespunzătoare, dar această apreciere generală nu ține seama de interacțiile sterice și electronice care pot inversa aprecierea. Atât metil-4,6-O-benziliden- α -D-gluco-piranoza cât și metil-4,6-O-benziliden- α -D-galactopiranoza reacționează ușor cu dibrometanul în dimetilformamidă și în prezența hidrurii de sodiu la temperatură obișnuită, conducând cu un randament de 59% respectiv 62% la 2,3-O-metilen-derivații corespunzători [64]. Goodwin și Hodges au arătat că acetalii metilenici pot fi preparați și prin încălzirea glicozidelor cu 1,3,5-trioxan în 1,4-dioxan la 95 °C folosind drept catali-

zator trifluorura de bor în soluție eterică [71]. Dezvoltând metodele introduse anterior de Garreg [69] cu privire la sinteza cis-2,3-O-metilen-derivaților metil-4,6-O-benziliden- α -D-manopiranozei, Khim [72] pornind de la aceiași reactanți dar în condițiile catalizei de transfer interfazic, obține trans-2,3-O-metilen-derivații manopiranozei. Astfel, metil-4,6-O-benziliden-D-hexapiranozele (**48-49**) au fost trecute în trans-2,3-O-metilen-derivații corespunzători, cu dibrometan la 65 °C și în prezența iodurii de tetrabutilamoniu, cu randamente ce au variat de la 58% la 65% :



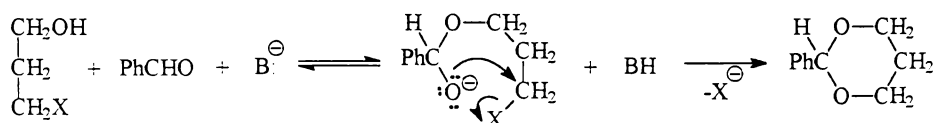
e) Acetali prin ioni intermediari de acetoxoniu - Principiul acestei metode constă în transferul unui ion de hidură la ionul intermediar de acetoxoniu, proces ce poate da naștere în principiu la ambii diastereoizomeri ai acetalului alchilidenic rezultat. Buchanan și Edgar izolează ambii diastereoizomeri ai metil-3,4-etiliden- β -L-arabinopiranozei printr-un proces care decurge în două etape: în prima etapă etoxietilidenortoesterul **52** este tratat cu trifluorură de bor, iar apoi intermediarul, sarea ionului de acetoxoniu, a fost transformat în acetalul etilidenic **53** cu o soluție eterică de hidură de litiu și aluminiu [73].



Abordări similare au fost aplicate și la prepararea acetalilor D-alopiranozei care prin metodele clasice erau inaccesibile [74]. În acest procedeu, penta-O-acetil- β -D-alopiranoza a fost mai întâi transformată într-un intermediar, clorura de tetra-O-acetil- β -D-alopiranoză, care reacționează cu borohidruza de sodiu în 1,2-dimetoxietan, prin intermediul unui ion de acetoxoniu, pentru a conduce la diastereoizomerii 1,2-O-etiliden- α -D-alopiranozici. O mare varietate de acetali pot fi preparați prin reacția derivaților de dialchilcadmiu cu ionul intermediar de 1,2-acetoxoniu [75]. Obținerea directă a acetalilor prin reacția unei cetone nesimetrice cu aldozele este o reacție limitată de lungimea radicalilor ce compun cetona. Pe de altă parte diastereoizomerii alchil-1,2-ortoesterilor glucozei și manozei au fost preparați prin intermediul glicozil-halogenurilor, observându-se că gruparea alcoxil se apropie de ionul intermediar de 1,2-acetoxoniu preferențial dinspre partea cea mai puțin împiedecată steric (exo) [76,77]. Astfel prin reacția dintre bromura de tetra-O-acetil- α -D-glucopiranoză și dietilcadmiu precum și din reacția bromurii de tetra-O-propionil- α -D-glucopiranoză cu dimetil cadmiu s-a obținut același produs 1,2-O-(metilpropiliden)-glucopiranoza [75]. Prin mecanisme similare o serie de metoximetilen- și metoxibenziliden-ortoesteri suferă atacul stereospecific al complexului hidruză de litiu și aluminiu/clorură de aluminiu pentru a conduce la metilen, etiliden și benziliden-acetali corespunzători [65].

f) Alte metode - Hanessian & colab. au dezvoltat o metodă potențial folositoare pentru prepararea acetalilor metilenici. Alcoolul ROH este pus să reacționeze cu N-bromsuccinimida în dimetilsulfoxid conducând la acetalul RO-CH₂-OR [78]. Procedeu dă rezultate foarte bune în cazul diolilor cis-vecinali astfel că metil-5-O-benzoil- β -D-ribofuranosa conduce cu un randament de 72% la 2,3-O-metilen-derivatul corespunzător. 1,2-O-alchiliden și -ariliden derivații D-gluco, D-alo, D-mano și D-talo-piranozei sunt dificil de obținut în mod direct (de regulă se obțin diacetali care apoi sunt hidrolizați la monoacetali). Lemieux prepară 1,2-alchil(aril)iden-derivații direct din 1,2-etoxietiliden-ortoesterii acestora și izbutește să acopere cu randamente aproape cantitative obținerea 1,2-O-izopropiliden-, 1,2-O-ciclopentiliden-, 1,2-O-ciclohexiliden- și 1,2-O-benziliden-

acetalii D-glucopiranozei [79]. În acest procedeu, ortoesterul reacționează cu o aldehydă sau cetonă (în mediu perfect anhidru) în prezența unui catalizator acid. Wells a demonstrat că în mediu acid poate avea loc chiar schimbul de acetal; astfel, 1,2-O-izopropiliden-D-glucopiranoza reacționează cu benzaldehida în prezența acidului sulfuric conducând la 1,2-O-benziliden-derivatul corespunzător. Un alt procedeu ce se bazează pe deplasarea intramoleculară a unei grupe fugace de către un anion hemiacetalic a fost propus de Webber [80]:



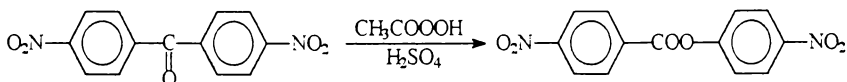
Astfel benzaldehida a fost condensată cu metil-2,3-di-O-metil-6-O-tosil- α -D-glucopiranoză în alcool terțbutilic și în prezența terțbutoxidului de potasiu pentru a conduce la 4,6-O-benzilidenacetalul corespunzător. Reacția se află sub control cinetic. O altă metodă de obținere a acetalilor este aceea prin intermediul enolacetaților (ex.2-acetoxi-propena) [81,82]. Deoarece randamentele sunt mediocre, metoda nu s-a impus. Pe această cale s-au obținut 1,2:5,6-di-O-izopropiliden- α -D-glucofuranosa și 2,3-O-izopropiliden-D-ribofuranosa cu randamente de 54% respectiv 30% [83].

1.2. MONO ȘI DINITROBENZOFENONELE ÎN LITERATURA CHIMICĂ

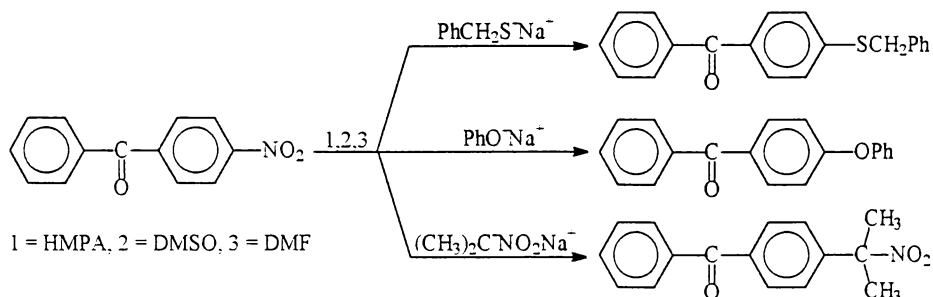
Preocuparea pentru studiul nitrobenzofenonelor este legată pe de-o parte datorită acțiunii lor farmacologice, iar pe de altă parte datorită potențialului pe care îl oferă structura lor, care poate fi exploatată în obținerea unor virtuale grupe protectoare în sinteza substanțelor biologice active din clasa carbohidraților și nu numai. Din acest ultim punct de vedere activitatea lor a fost puțin sau de loc investigată. Literatura parcursă pentru trei mononitrobenzofenone și 6 dinitrobenzofenone acoperă intervalul 1920-1997. În această trecere în revistă s-au avut în vedere utilizările lor și nu metodele lor de preparare, care au fost cuprinse în partea experimentală.

1.2.1 UTILIZĂRI

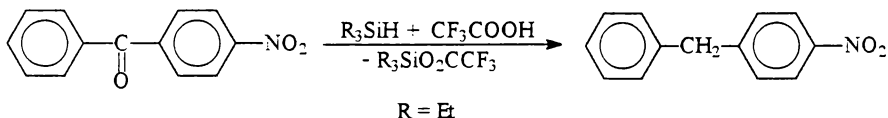
Nitrobenzofenonele în general au fost puțin studiate ele nefiind intermediari valoroși în sintezele organice și de aceea prezența lor în literatura de specialitate este ilustrată de puține articole și nici un review. Pentru 9 nitrobenzofenone (3 mono și 6 disubstituite) numărul de lucrări cuprinzând atât utilizările cât și metodele de obținere abia trece de 100 în tot atâția ani. Prezența lor în literatura chimică este legată de câteva aspecte: reducerea grupării nitro în prezența grupării carbonil, reducerea acesteia din urmă în prezența grupării nitro, reacții de condensare a grupării carbonilice, exploatarea pozițiilor cu densitate electronică scăzută (prin efect cumulativ al grupării carbonilice și nitro) în substituția nucleofilă directă și indirectă etc. Astfel, condensarea cu ortofenilen-diamina a dibenzilcetonelor și benzofenonelor substituie conduce în urma termolizei produsului intermediar obținut la fenil-benzimidazoli substituți [84]. Oxidarea benzofenonelor substituie cu grupe atrăgătoare sau donoare de electroni de către acidul peracetic, a oferit o metodă de confirmare a structurii benzofenonelor sintetizate prin hidroliza bazică a produsului obținut care conduce invariabil la benzoați și fenoli substituți [85].



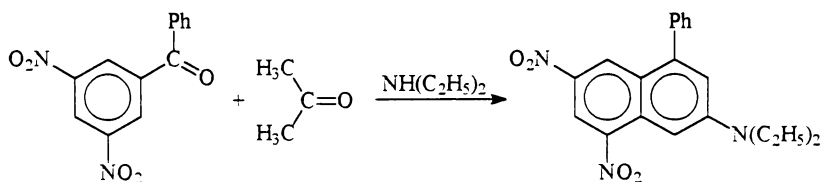
Înlocuirea grupării nitro din 4-nitrobenzofenona cu fenoxid, tiobenzilat și nitroizopropil a fost studiată în diferiți solvenți, cele mai bune rezultate obținându-se în cazul HMPA [86].



Reducerea selectivă a grupării carbonil în prezența grupării nitro se poate realiza cu trietilsilan în mediu de acid trifluoracetic, obținându-se nitrodifenilmetanii corespunzători nitrobenzofenonelor de plecare [87].



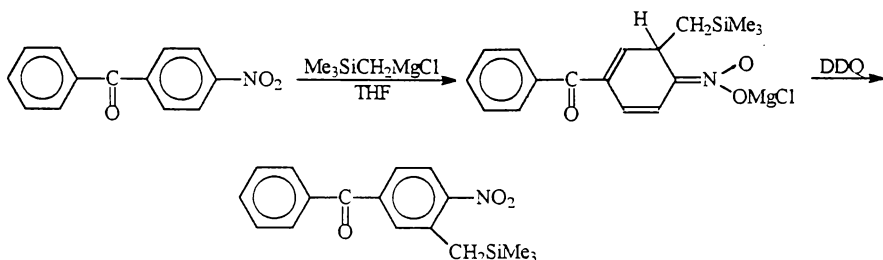
Condensarea 3,5-dinitrobenzofenonei cu acetona și dietilamina conduce la 1-fenil,3-N,N-dietil,5,7-dinitronaftalina [88].



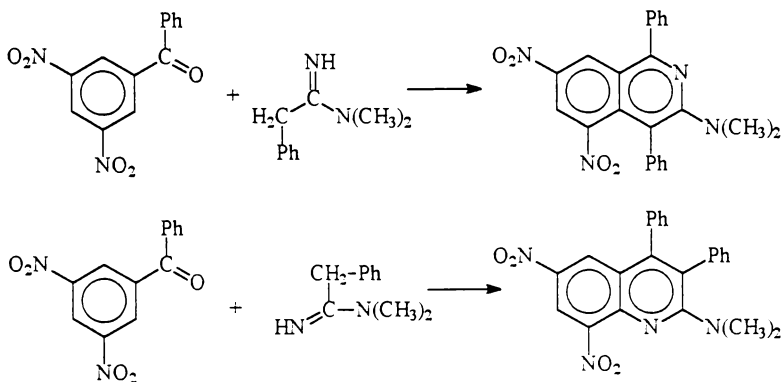
Conversia compușilor nitro-aromatici în cianofenoli (reacția Nef), în care gruparea hidroxil se află poziționată pe locul grupării nitro are loc atunci când un nitroderivat este tratat cu cianură de sodiu într-un solvent aprotic. Prin acțiunea cianurii de sodiu în DMSO asupra 4-nitrobenzofenonei se obține 5-benzoil salicilonitrilul [89].



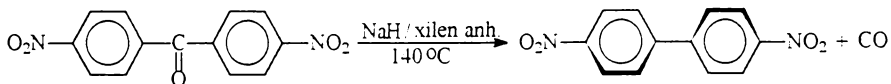
Reactivul Peterson ($\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{MgCl}$) atacă nucleofil chemo și regioselectiv poziția dublu activată din 4-nitrobenzofenona lăsând intactă gruparea carbonilică conducând la 3-metiltrimetilsilil,4-nitrobenzofenona [90].



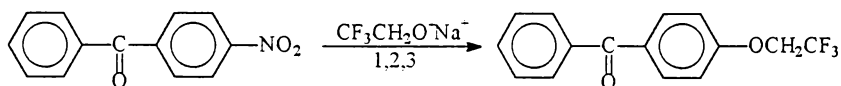
Reacția de condensare a α -fenil-N,N-dimetilacetamidei cu 3,5-dinitrobenzofenona conduce la chinoline și izochinoline N,N-dimetil, nitro și fenil substituite [91].



4,4'-Dinitrobenzofenona decarboxilează în prezența hidruului de sodiu la refluxul xilenului anhidru conducând la 4,4'-difenil care a fost identificat din analiza spectrului de masă al produsului obținut cu un randament de 25% [92].

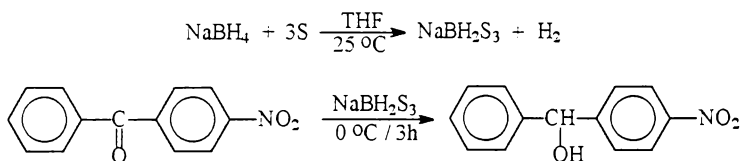


Substituția aromatică nucleofilă este ilustrată de înlocuirea grupării nitro din 4-nitrobenzofenonă cu anionul trifloroetoxid în HMPA, DMSO sau DMF cu un randament de 70%[93].

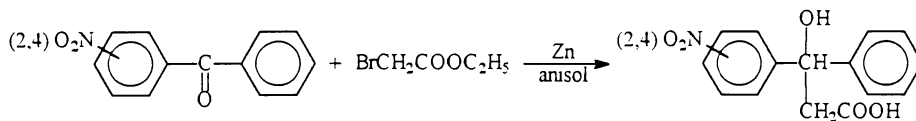


1 = HMPA, 2 = DMF, 3 = DMSO

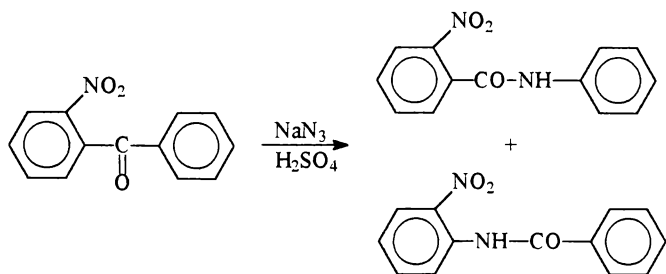
Reducerea selectivă a grupeii carbonilice în prezența grupeii nitro până la funcția alcoolică poate decurge în condiții normale (temperatura de 25 °C) folosind borohidruza de sodiu în prezența sulfurii cu care aceasta reacționează în tetrahidrofuran cu generare de hidrogen și formare de sulfoborohidruza de sodiu. În aceste condiții 4-nitrobenzofenona a fost redusă până la fenil, 4-nitrofenil carbinol cu un randament de 90% [94].



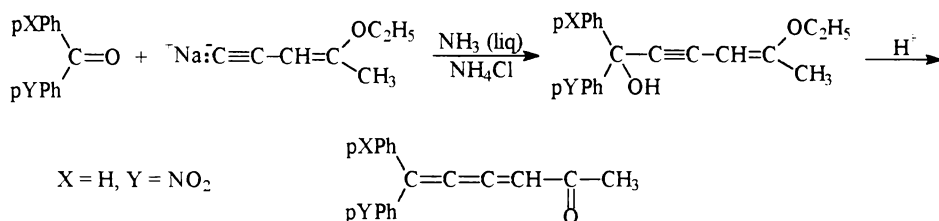
Obținerea aceluiași carbinol dar în condițiile reducerii cu borohidruza de sodiu în mediu bazic decurge doar cu un randament de 64% [95]. În condițiile reacției Reformatsky se obțin acizi β,β-diarilhidracrilici prin reacția 4-nitrobenzofenonei (dar nu și-a 2-nitrobenzofenonei) cu bromoacetatul de etil în prezența zincului, în anisol anhidru (dar nu și în benzen, toluen sau eter etilic) [96].



2-Nitrobenzofenona a fost studiată în condițiile reacției Schmidt (azidă de sodiu și acid sulfuric) conducând cu randamente slabe la un amestec de orto-nitrobenzoil anilină respectiv benzoil orto-nitroanilină [97].

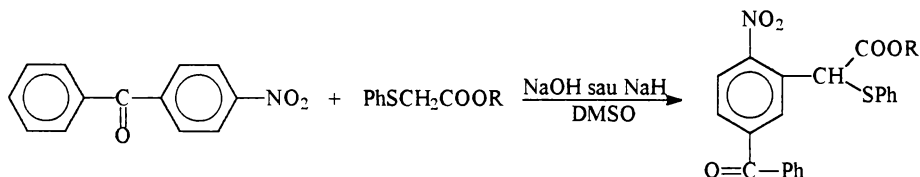


4-Nitrobenzofenona alături de alte benzofenone substituie au constituit puncte de plecare în sinteza 1,1'-diarilhexatrienonelor intermediari în sinteza pirazolilor [98].

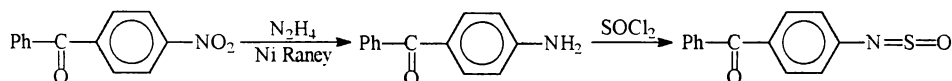


3 și 4-nitrobenzofenona, precum și 3,3' și 4,4'-dinitrobenzofenonele au fost studiate prin intermediul RES în reacția de reducere cu alcalii, staniu și zinc cu scopul de-a stabili care este grupa funcțională cea mai reactivă în condițiile de reducere prezentate. Studiul RES a permis determinarea poziției cu densitatea de spin maximă și prin urmare conducerea reacției de reducere în sensul obținerii de mono și respectiv diamino benzofenone [99]. Reducerea electrochimică a 2,2'-dinitrobenzofenonelor pe electrod de mercur a fost studiată în detaliu prezentându-se condițiile de lucru în care reducerea poate fi oprită la următorii compuși: 2,2'-diaminobenzofenona, dibenzo-(b,e)-1,2-diazepin-11-ona, 2,2'-dinitrodifenilcarbinol, 2,2'-diamino-difenil carbinol, 2-nitro,2'-aminobenzofenona [100]. 4-Nitrobenzofenona respectiv 4-cloro,4'-nitrobenzofenona au fost folosite ca indicatori în determinarea spectrofotometrică a funcției de aciditate Hammett H_o pentru soluțiile de acid selenic în apă, prezentându-se totodată gradul de protonare al benzofenonelor amintite la diferite concentrații de acid selenic. Compararea cu puterea de protonare a acidului sulfuric în același interval de concentrații a dus la concluzia că acidul selenic prezintă aproximativ 92% din

puterea de protonare a acidului sulfuric [101]. 3,3'- și 3,5-dinitrobenzofenonele au servit ca materie primă în sinteza bis-(3-nitrofenil),metilbromurilor prin intermediul carbinolilor ce au fost obținuți din cetonele corespunzătoare prin reducere cu borohidruă de sodiu și apoi tratare cu tribromură de fosfor [102]. Exploatarea pozițiilor dublu activate din 4-nitrobenzofenonă în substituția aromatică nucleofilă cu anionii proveniți din feniltioacetații de metil sau terțbutil conduce la 4-nitrobenzofenone 3 substituite [103].



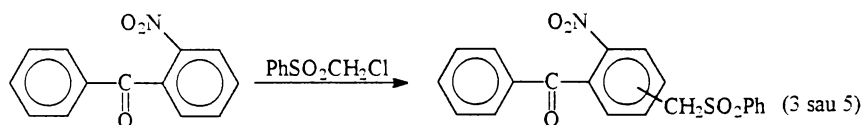
4-Nitrobenzofenona a fost folosită ca punct de plecare în obținerea 4-sulfonil-4-aminobenzofenonei prin reducere cu hidrazină în prezența Ni Raney și apoi tratare cu clorura de tionil [104].



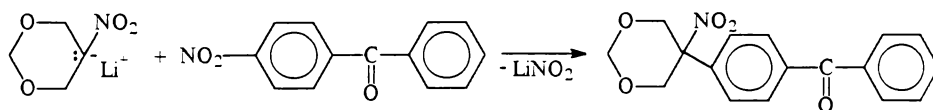
Constantele de substituent au fost corelate cu frecvența de vibrație a grupării carbonil în mono și dinitrobenzofenone substituite simetric și nesimetric cu grupări donoare și atrăgătoare de electroni (OCH₃, NH₂, NO₂) [105, 106]. Momentele de dipol a 16 benzofenone substituite 4,4' (printre care și dinitrobenzofenona) au fost corelate cu potențialul de semiundă (în reducerea pe electrod de mercur), cu frecvența de vibrație a carbonilului și cu constantele de substituent, arătându-se de la caz la caz preponderența efectelor inductive sau de rezonanță [107]. Studiul polarografic al reducerii 4-nitrobenzofenonei prin compararea comportării acesteia în raport cu reducerea 4-nitrobenzofenonei a pus în evidență faptul că în prima fază a reducerii, grupa nitro trece în NHOH ca mai apoi efectul electrodonor al acestei grupări să conducă la reducerea grupării tiocarbonilice cu obținerea tioalacoolului corespunzător. 4-nitrobenzofenona conduce în aceleași condiții la 4-aminobenzofenonă [108]. Spectrele de vibrație ale 4,4'-dinitrobenzofenonei, difeniloxidului, difenilmetanului și difenilaminei au

fost studiate și corelate cu influența "punții" dintre inelele aromatice [109]. 4-nitrobenzofenona a fost investigată prin spectroscopie IR și Raman iar frecvențele au fost apoi comparate cu calcule teoretice pornind de la simetria atribuită, C₂ [110]. Spectrele UV și IR ale benzofenonelor substituie atât cu grupări atrăgătoare cât și respingătoare de electroni au fost determinate în soluții de tetraclorură de carbon și tetrahidrofuran, evidențiindu-se interacția grupării carbonil cu numărul și natura substituenților pe inelele aromatice [111, 112]. În determinări similare pe nitrobenzofenone și compuși înrudiți, rezultatele au fost comparate cu cele obținute prin calcule teoretice folosind metoda CNDO/S și interacția configurațiilor (CI) făcându-se mențiunea că numărul de configurații luate în calcul (30, 40 sau 60) nu afectează sensibil rezultatele obținute ale energiilor pentru HOMO și LUMO [113]. Același grup de cercetători corelează valorile potențialului de semiundă la reducerea a 16 benzofenone substituie cu grupări atrăgătoare și respingătoare de electroni cu constantele de substituent Hammett [114]. Bazicitățile mono și dinitrobenzofenonelor au fost determinate pe cale spectrofotometrică corelându-se valorile obținute cu poziția substituenților [115, 116]. Separarea de nitro și dinitrobenzofenone folosind metoda gaz-cromatografică și detector cu captură de electroni a fost realizată cu cea mai mare acurateță în intervalul 100-170 °C, benzofenonele cu substituenți atragători de electroni, capturând electronii după un mecanism nedisociativ [117, 118]. Gruparea carbonil din 4-nitrobenzofenonă activează puternic grupa NO₂ prin urmare poate fi înlocuită de nucleofili puternici în solvenți aprotici dipolari (DMF) chiar la temperatura camerei. Astfel din 4-nitrobenzofenona se obține 4-metoxibenzofenona cu randament de peste 90% la 20 °C timp de 24 ore [119]. Spectrele electronice ale 4-nitrodifeniloxidului și 4-nitrobenzofenonei au fost determinate experimental și calculate prin metoda CNDO/S atribuindu-se benzile corespunzătoare tranzițiilor π - π^* și n - π^* [120]. Spectrele IR pentru 3-,4-nitro și 3,3'- și 4,4'- dinitrobenzofenonelor au fost determinate în DMSO atât pentru cetone cât și pentru anionradicalii corespunzători. ν_{NO_2} (asim) și γ_{NO_2} (sim) pentru anionradicalii cetonele amintite apar la frecvențe mai joase decât în cetonele libere. Relații liniare de energie liberă au fost stabilite între nitrocetone

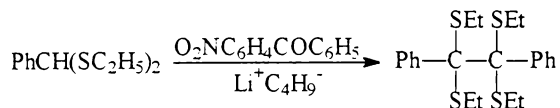
nesimetrice, anionradicalii corespunzători și benzofenone nesubstituite, corelând frecvența grupei carbonil ν_{CO} cu parametrii σ^* și σ [121-123]. Studii RES privind anionradicalii 2-,3-,4-nitrobenzofenonelor și 4,4'-dinitrobenzofenonei generați prin reducerea cu Na sau Li în dimetoxietan au arătat în urma analizei constantelor de scindare hiperfină că densitatea electronică de spin este localizată la grupa NO_2 și nu la carbonil. [124]. Reticularea poliamidelor și poliimidelor s-a realizat prin folosirea ca fotosensibilizator a nitrobenzofenonelor (di, tri și tetrasubstituite) [125,126]. Orto, meta și para nitrobenzofenonele au fost studiate în reacția cu clorometilfenilsulfona. Cele trei nitrobenzofenone se comportă diferit: în o-nitrobenzofenonă atomul de hidrogen din orto sau para față de NO_2 va fi substituit nucleofil în timp ce izomerii meta și para condensează după mecanismul reacției Darzens [127].



4-nitrobenzofenona poate fi denitrată printr-o reacție de substituție aromatică nucleofilă de sarea de litiu a 5-nitro-1,3-dioxanului în HMPA la temperatura obișnuită. Randamentul reacției crește la folosirea de catalizator de tip eter coroană (18-crown-6)[128, 129].



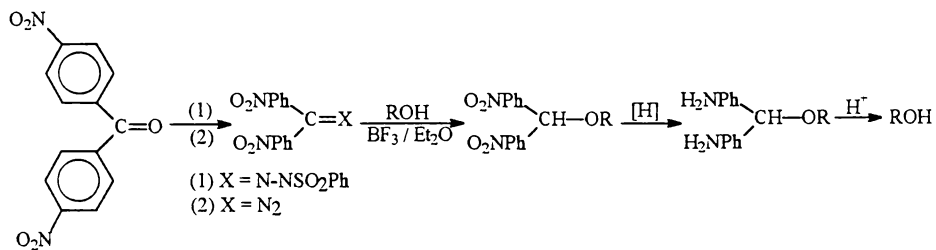
Oxidarea ditioacetalului benzaldehidei cu 4-nitrobenzofenona în prezența butil litiului conduce la tetraetiltio-1,2-difeniletan [130]



Obținerea cetiminelor mono și dinitrobenzofenonelor prin reacția cu amoniac în tetrahidrofuran, are loc cu un randament de 90% la o presiune de 50-60 atm

[131]. 4-nitrobenzofenona a fost folosită la prepararea unor agenți antibacterieni și antifungici după următoarea secvență: reducere la alcool, transformarea în bromnitroderivat și în final condensarea acestuia cu imidazol pentru obținerea 1-[α -(4-nitrofenil)-4'-benzil]-1H-imidazol[132]. Studiul fragmentării benzofenonelor în funcție de energia de ionizare, a fost realizat pentru o serie de 8 benzofenone cu substituenți atrăgători de electroni, printre care și 2-nitrobenzofenona [133]. Prin rezonanță magnetică de ^{13}C s-a studiat influența diferiților substituenți în 4,4'-dinitrobenzofenone-x,x'-substituie, unde x,x'=Cl, NO₂, CH₃ asupra deplasării chimice a carbonului din gruparea carbonil. Studiul s-a realizat asupra benzofenonelor protonate în H₂SO₄ și s-a constatat că substituenții atrăgători de electroni practic nu influențează deplasarea chimică a carbonului din gruparea carbonil protonată. S-a constatat că gruparea carbonil are doar rolul de "punte", între inelele benzenice substituie neexistând o conjugare directă (între ele sau cu gruparea carbonilică) [134]. 4-Nitrobenzofenona a fost folosită la prepararea unor antiseruri cu fenitoină folosite în tratamentul epilepsiei [135]. Amestecul de dinitrobenzofenone rezultate la nitrarea directă a benzofenonei au fost supuse reducerii în scopul obținerii diaminobenzofenonelor care au fost utilizate în obținerea poliamidelor și poliimididelor [136-138]. Tiosemicarbazonele benzofenonelor cu substituenți atrăgători și donori de electroni au fost preparate din tiosemicarbazide în etanol la refluxul solventului [139]. Activitatea antianafilactică a 2-hidroxibenzofenonelor este cunoscută [140] ca și activitatea lor antiasmatică sau antiinflamatorie [141]. Mai puțin cunoscută este activitatea antianafilactică a 4-nitrobenzofenonelor substituie cu grupări hidroxil și etil în pozițiile 2' și 5' sau nesubstituie de loc și a oximelor lor. Rezultatele unor astfel de investigații sunt prezentate în [142]. În protejarea grupelor hidroxil primare pornind de la 4,4'-dinitrobenzofenona se obține prin intermediul tosilhidrazinei bis-(p-nitrofenil)-diazometanul. Acesta a fost folosit ca agent de blocare a grupărilor hidroxil primare din riboză și diacetonglucoză precum și a grupelor

hidroxil secundare din colesterol și colestanol conform următoarei secvențe de reacții [143]:



BIBLIOGRAFIE

1. E.Coffey (Ed.) - *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, (2nd Ed.), Elsevier, Amsterdam, **1967**, v.IF, p.36
2. J.A.Mills - *Adv.Carbohydr.Chem.*, **1955**, 10, 1
3. A.N.deBelder - *Adv.Carbohydr.Chem.*, **1965**, 20, 219
4. S.A.Barker, E.J.Boume - *Adv.Carbohydr.Chem.*, **1952**, 7, 137
5. T.H.Fife, L.K.Jao - *J.Org.Chem.*, **1965**, 30, 1492
6. E.H.Cordes, H.G.Bull - *Chem.Rev.*, **1974**, 74, 581
7. D.M.Clode - *Chem.Rev.*, **1979**, 79, 491
8. N.Baggett, J.M.Duxbury, A.B.Foster, J.M.Webber - *Carbohydr.Res.*, **1966**, 2, 216
9. N.Bagget, J.B.Foster, J.M.Webber, D.Lipkin, B.E.Phillips - *Chem.Ind.*, (London), **1965**, 136
10. F.S.AlJeboury, N.Bagget, A.B.Foster, J.M.Webber J. - *Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1965**, 22
11. E.L.Eliel, W.E.Willy - *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1775
12. K.Gavronska - *Carbohydr.Res.*, **1988**, 82, 79
13. R.B.Turner, D.E.Nettelton, M.Perelman - *J.Am.Chem.Soc.*, **1958**, 80, 1430
14. T.W.Green - *Protective Groups in Organic.Synthesis.*, Willey, New York, **1981**, p.114
15. K.D.Stevens - *Chem.Commun.*, **1969**, 1140
16. J.F.Stoddart - *Stereochemistry of Carbohydrates*, Willey, New York, **1971**, .186
17. A.N.deBelder - *Adv.Carbohydr.Chem.Biochem.*, **1977**, 34, 179
18. B.Coxon - *Carbohydr.Res.*, **1968**, 8, 125
19. M.Haga, M.Takano, S.Teijima - *Carbohydr.Res.*, **1970**, 14, 234
20. A.M.Ballard, B.E.Stacey - *Carbohydr.Res.*, **1970**, 12, 37
21. W.E.Dick, D.Weisleder - *Carbohydr.Res.*, **1975**, 39, 87
22. J.S.Brimacombe, P.A.Gent - *Carbohydr.Res.*, **1969**, 9, 231
23. N.A.Hughes, P.R.H.Speakman - *Carbohydr.Res.*, **1965**, 1, 171
24. T.B.Grindley, W.A.Szarek - *Carbohydr.Res.*, **1972**, 25, 187
25. D.Horton, M.Nakadate, J.M.J.Tronchet - *Carbohydr.Res.*, **1968**, 7, 56

26. S.Morgenlie - *Acta Chem. Scand.*, **1973**, 27, 3609
27. S.Morgenlie - *Acta Chem. Scand. ser.B*, **1975**, 29, 367
28. S.Morgenlie - *Carbohydr. Res.*, **1975**, 41, 77
29. A.Hasewaga, H.G.Fletcher Jr - *Carbohydr. Res.*, **1973**, 29, 209
30. J.S.Brimacombe, O.A.Ching - *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 1642
31. J.Schneider, Y.C.Lee, H.M.Flower - *Carbohydr. Res.*, **1974**, 36, 159
32. R.J.Ferrier, L.R.Hatton - *Carbohydr. Res.*, **1967**, 5, 132
33. E.Bergonzi, R.Bernetti, C.Boffi, V.Brocca, E.Cleveland-Staerke, **1964**, 16, 386
34. A.Hempton - *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3640
35. S.Chaldek, J.Smrt - *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1963**, 28, 1301
36. M.E.Evans, F.W.Parrish - *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 3805
37. M.E.Evans, F.W.Parrish, L.Long, Jr. - *Carbohydr. Res.*, **1967**, 3, 453
38. E.G.Ansell, J.Honeyman - *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2779
39. D.M.Hall, O.A.Stamm - *Carbohydr. Res.*, **1970**, 12, 421
40. N.A.Hughes, C.J.Wood - *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1975**, 294
41. N.A.Hughes, C.J.Wood - *Carbohydr. Res.*, **1975**, 49, 225
42. W.Clegg, N.A.Hughes, N.Al-Masoudi - *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 320
43. A.Hasegawa, H.G.Fletcher - *Carbohydr. Res.*, **1973**, 29, 223
44. F.H.Bisset, M.E.Evans, F.W.Parrish - *Carbohydr. Res.* **1967**, 5, 184
45. H.Paulsen, H.Salzburg, H.Redlich - *Chem. Ber.*, **1976**, 109, 3598
46. M.E.Evans - *Carbohydr. Res.*, **1972**, 21, 473
47. D.Horton, W.Weckerle - *Carbohydr. Res.*, **1975**, 44, 227
48. M.L.Wolfrom, A.Beattie, S.Bhattacharjee - *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 1067
49. M.L.Wolfrom, A.B.Diwadkar, J.Gelas, D.Horton - *Carbohydr. Res.*, **1974**, 35, 87
50. J.Gelas, D.Horton - *Carbohydr. Res.*, **1975**, 45, 181
51. P.A.Levine, E.T.Stiller - *J. Biol. Chem.*, **1953**, 102, 187
52. J.Gelas - *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1981**, 39, 71
53. A.H.Haines - *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1981**, 39, 13
54. A.Hasegawa, H.G.Fletcher Jr. - *Carbohydr. Res.*, **1973**, 29, 209
55. J.Gelas, D.Horton - *Carbohydr. Res.*, **1979**, 71, 103
56. C.Jaramillo, A.F.Moyoralas, M.M.Lomas - *Carbohydr. Res.*, **1988**, 82, 153

57. A.N.deBelder - *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1977**, 34, 179
58. E.Fanton, J.Gelas, D.Horton - *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 21
59. J.Gelas, D.Horton - *Carbohydr. Res.*, **1977**, 59, 311
60. R.Schaffer - *J. Res. Natl. Bur. Stand. Sect. A.*, **1961**, 65, 507
61. S.J.Angyal, V.A.Pickles, R.Ahluwalia - *Carbohydr. Res.*, **1967**, 3, 300
62. J.Gelas, D.Horton - *Carbohydr. Res.*, **1978**, 67, 371
63. J.Gelas, D.Horton - *Carbohydr. Res.*, **1975**, 45, 181
64. R.Gigg, C.D.Warren - *J. Chem. Soc. C.*, **1968**, 1903
65. S.S.Bhattacharjee, P.A.Gorin - *Carbohydr. Res.*, **1970**, 12, 57
66. J.S.Brimacombe, A.B.Foster, B.D.Jones, J.J.Willard - *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 2404
67. N.Baggett, J.M.Duxbury, A.B.Foster, J.M.Webber - *Chem. Ind. (London)*, **1964**, 1832
68. N.Baggett, J.M.Duxbury, A.B.Foster, J.M.Webber - *Carbohydr. Res.*, **1965**, 1, 22
69. P.J.Garegg, C.G.Swahn - *Acta Chem. Scand.*, **1972**, 26, 3895
70. N.Baggett, K.W.Buck, A.B.Foster, J.M.Webber - *J. Chem. Soc.*, **1965**, 3401
71. J.C.Goodwin, J.E.Hodge - *Carbohydr. Res.*, **1973**, 28, 213
72. K.S.Khim, W.A.Szarek - *Synthesis*, **1978**, 48
73. J.G.Buchanan, A.R.Edgar - *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1967**, 29
74. W.E.Dick, D.Weisleder, J.E.Hodge - *Carbohydr. Res.*, **1975**, 42, 65
75. R.G.Rees, A.R.Tatchell, R.D.Wells - *J. Chem. Soc. C.*, **1967**, 1768
76. R.V.Lemieux, A.R.Morgan - *Can. J. Chem.*, **1965**, 43, 2199
77. M.Mazurek, A.S.Perlin - *Can. J. Chem.*, **1965**, 43, 1918
78. S.Hanessian, P.Lavallee, A.G.Pernet - *Carbohydr. Res.*, **1973**, 26, 258
79. R.V.Lemieux, D.H.Detert - *Can. J. Chem.*, **1968**, 46, 1039
80. N.Baggett, M.Mosihuzzaman, J.M.Webber - *Carbohydr. Res.*, **1969**, 11, 263
81. W.J.Croxall, F.J.Glavis, H.T.Neher - *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 4805
82. Jpn. Pat - 90241965 *in Chem. Abstr.*, **1948**, vol. 63, 7094i
83. Y.Araki, Y.Hijioka, Y.Ishido, T.Sato - *Carbohydr. Res.*, **1978**, 64, 309
84. R.C.Elderfield, V.B.Meyer - *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 1883
85. W.von E.Doering, L.Speers - *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 1950
86. N.Komblum, R.C.Kerber, B.N.Newton, L.Cheng, M.M.Kestner, R.G.Smith, H.V. Pinnick, P.A..Wade - *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 9, 1560

87. C.T.West, S.J.Donnely, D.A..Koistra, M.P.Doyle - *J.Org.Chem.*, **1973**, 33, 15, 2675
88. M.J.Strauss - *J.Org.Chem.*, **1974**, 39, 17, 2653
89. R.B.Chapas, R.D.Knudsen, R.F.Nystrom, H.R.Snyder - *J.Org.Chem.*, **1975**, 40, 25, 3747
90. G.Bartoli, M.Bosco, R.Dalpozzo, P.E.Todesco - *J.Org.Chem.*, **1986**, 51, 19, 3694
91. R.R.Bard, M.J.Strauss - *J.Org.Chem.*, **1977**, 42, 3, 435
92. G.R.Newkome, H.C.R.Taylor - *J.Org.Chem.*, **1979**, 44, 8, 1944
93. J.P.Idoux, M.L.Madenwald, B.S.Garcia, D.L.Chu - *J.Org.Chem.*, **1985**, 50, 11, 1876
94. J.M.Lalancette, J.R.Brindle - *Can.J.Chem.*, **1971**, 49, 18, 2990
95. D.M.Chancey, L.J.Andrews, R.M.Keefer - *J.Am.Chem.Soc.*, **1974**, 96, 6, 1850
96. E.H.Charlesworth, P.Charleston - *Can.J.Chem.*, **1968**, 46, 11, 1843
97. P.A.S.Smith - *J.Am.Chem.Soc.*, **1954**, 76, 431
98. L.Vo-Quang, P.Battioni, Y.Vo-Quang - *Tetrahedron*, **1980**, 36, 1331
99. K.Maruyama, T.Otsuki - *Bull.Chem.Soc.Jap.*, **1968**, 41, 2, 444
100. R.Voigtlander, J.Hlavaty, J.Volke, V.Bakos - *Collect.Czech.Chem.Comm.*, **1983**, 48, 2, 364
101. S.Wasif - *J.Chem.Soc.*, (A), **1967**, 142
102. J.Mindl, M.Vecera - *Collect.Czech.Chem.Comm.*, **1973**, 38, 3496
103. M.Makosza, J.Winiarski - *J.Org.Chem.*, **1984**, 49, 9, 1494
104. H.H.Horhold, Horst Wolf, R.Martin - *J.Prakt.Chem.*, **1975**, 317, 4, 653
105. A.Y.Kaminski, V.F.Andrianov, S.S.Ghitis - *Z.Prikl.Spektrosk.*, **1975**, 23, 6, 1074
106. K.K.Deb, W.L.Zielinski - *Spectrosc.Lett.*, **1974**, 7, 4-5, 193, din C.A., **1975**, 92, 3528g
107. H.Januszewski, S.Lech, T.Urbanski, M.Witanowski - *Rocz.Chem.*, **1970**, 44, 12, 2361 din C.A., **1971**, 74, 140689j
108. G.Sartori, C.Furlani - *Ann.Chim.*, **1954**, 44, 95 din C.A., **1954**, 48, 13471c
109. B.V.Lepatin - *Zh.Prikl.Spektrosk.*, **1985**, 43, 4, 616, din C.A., **1986**, 104, 108874t
110. S.Mohan, A.R.Prabakaran, K.Mahadevan - *Indian J.Phys.*, B, **1989**, 63, 3, 340 din C.A., **1989**, 111, 221291h
111. A.E.Lutskii, S.V.Semenenko, I.K.Serebryakova - *Zh.Fiz.Khim.*, **1971**, 45, 4, 54 din C.A., **1971**, 75, 27673g

112. R.S.Tsekhanskii,I.K.Serebryakova - *Zh.Prikl.Spectrosk.*,**1968**,9,2,248 din C.A. **1969**,70,24397j
113. V.A.Ustinov,O.A.Jasinskii,G.S.Mironov,T.P.Filippova - *Deposited Doc.***1980**, SPSTL 280, din C.A. **1982**,97,55153k
114. V.A.Ustinov,G.S.Mironov,M.I.Farberov,G.G.Kriukova - *Izv.Vysok.Uchel.Zavod. Khim.Tekhnol.*,**1974**,17,2,234 din C.A.**1974**,80,132617t
115. O.Kysel,I.Jany - *Chem.Zvesti*,**1974**,28,1,70 din C.A.,**1974** ,81,168948m
116. G.Goethals,J.P.Doncet - *Spectrochim.Acta*,**1975**,31,9-10,1501 din C.A., **1975**,83,178083f
117. J.Vesman,P.Hartvig - *Acta Pharm.Suec.***1971**,8,3,235 din C.A.,**1971**,75, 87975s
118. J.Vesman,P.Hartvig - *Acta Pharm.Suec.*,**1972**,9,5,463, din C.A., **1973**,78, 52377h
119. J. H. Bovin - *Chem. Ind.*, **1967**, 36,1525 din C.A., **1967**, 67,116381n
120. T.P. Filippova, V.A. Ustinov, O.A. Yasinskii, G.S. Mironov - *Izv. Vysoc. Uchel. Zavod. Khim. Tehnol.*, **1982**, 25, 7,801 din C.A,**1982**, 97,162179v
121. I. Binev, T. M. Kolev, I. N. Yukhnovski - *Izv. Khim.*, **1982**,14,3,341,din C.A. **1982**,97, 215337d
122. I.N. Yukhnovski, G. Andreev - *Izv.Khim.*,**1983**,16,3,.389 din C.A.,**1983**,101, 3, 6470d
123. I.N. Yukhnovski, T.M. Kolev - *Spectros. Lett.*,**1985**,18,7,481 din C.A.**1986**,104, 5428w
124. I. Maruyama, R. Goto - *Rev. Phys. Chem. Japan*, **1964**, 34, 1, 30, din C.A.**1965** 63, 12542a
125. P. Delvigs - *Polym. Eng. Sci.*, **1976**, 16,5,326, din C.A. **1976**,85,47380u
126. Japan Patent - 7238062, **1972**
127. M. Makosza, R. Golinski, J. Baran. D. Dziewanska - *Chem. Lett.*, **1984**, 10, 1619 din C.A., **1985**,102, 61888s
128. D. L. Rakhmankulov - *J. Org. Khim.* **1987**, 23, 11,2319, din C.A. **1988**, 109, 54721j
129. URSS patent - 1456429, **1988** din C.A.**1989** ,111, 194778p

130. S. V. Nikolaeva, D. M. Kukovitskii - *Zh. Org. Khim.*, **1988**,24, 2,455, din C.A. **1989**,110, 7755y
131. G.Verardo, G.A. Girmanini - *Synth. Commun.*, **1988**, 18, 13,1501, din C.A. **1989**,110, 192562d
132. S. Massa, G. Stefanicich, F. Corelli - *Farmaco. Ed. Sc.*, **1988**, 8, 9, 693 din C.A. **1989**,110, 20997j
133. H.Berbalk, C.E.Weikowitsch - *Z. Phys. Chem.*,**1976**, 96, 4-6, 277 din C.A. **1976**, 58, 93282m
134. F. Membrey, J. P. Doucet - *Compt. Rendu* **1976**,282, 3,149 din C.A. **1976**, 85, 32264k
135. T.Kenjy, N.Yamato - *Int. J. Immunopharmacol.*,**1987**,9,3,391 din C.A. **1987**,107, 108707c
136. E.P.Patent - 98681, **1984** din C.A. **1984**,100,174441t
137. Japan.Patent - 60163843, **1986** din C.A. **1986**,104, 129638j
138. U.S.Patent - 4352942, **1982** din C.A. **1982**,97,215757r
139. K.Feldman, A.J.Zitnev - *Zhur. Obsch. Khim.*,**1953**,23,441 din C.A. **1954**,48 3312q
140. J.C.Saunders, W.R.N. Williamson - *J. Med. Chem.*, **1979**,2, 1554
141. W.J.Ross, R.G.Harrison, R.G.Jolly, M.C.Neville, A.Todd, J.P.Verge, W.Dawson W.J.F.Sweatman - *J. Med. Chem.*, **1979**,22, 12
142. D.Evans, M.E.Cracknell, J.C.Saunders, C.E.Smith, W.R.N.Williamson, W.Dawson, W.J.F.Sweatman - *J. Med. Chem.*, **1987**,30, 1221
143. G. Just, Z.Y.Wang, L.Chan - *J. Org. Chem.*, **1988**,53, 1030

CAPITOLUL 2

CONTRIBUȚII ORIGINALE

2.1. SINTEZE DE INTERMEDIARI

Deoarece nitrobenzofenonele nu sunt intermediari valoroși ai industriei de sinteză organică (deci nu au putut fi procurați ca intermediari ai industriei românești de sinteză) și deoarece nu sunt oferați de nici un catalog de reactivi (cu excepția 4-nitrobenzofenonei), ele au trebuit să fie sintetizate pornind de la materiile prime accesibile existente în țară. O serie de intermediari, chiar dacă sunt oferați, sunt prea scumpi pentru a merita efortul valutar necesar achiziționării lor. Pe de altă parte o serie de intermediari care în literatură au fost citați ca provenind de la diverse companii de reactivi, actualmente nu mai sunt oferiți în cataloage. Caracterizarea unora ar putea fi socotită ca prețioasă dar ne-am aflat adeseori în situația că lucrările mai noi ce foloseau o substanță să trimită invariabil la primul articol de sinteză care în precizarea condițiilor de sinteză să folosească mai ales aprecieri calitative. Din acest motiv reproductibilitatea unora din recepturi a lăsat destul de mult de dorit, fiind necesare eforturi pentru găsirea parametrilor optimi de sinteză, iar dacă interferența cu posibili izomeri ai substanței, datorită modului de sinteză ales a fost bănuită, s-a apelat la caracterizarea completă folosind tehnicile spectroscopice pentru certificarea structurii. Unii compuși nu au fost caracterizați prin tehnicile spectroscopice moderne (deoarece sinteza lor nu a mai fost raportată de la începutul secolului) astfel că trimiterea la literatură nu a putut fi făcută. Prin urmare, pornind de la materii prime uzuale, s-au obținut intermediarii necesari sintezei nitrobenzofenonelor care au constituit punct de plecare în sinteza acetalilor acestora.

2.1.1. Aparatură, reactivi și notații folosite

Aparatura

1. Determinările de spectre în infraroșu s-au făcut în pastilă de KBr pe un aparat SPECORD M-80, Carl Zeiss Jena.
2. Analiza elementală s-a efectuat la un aparat Elemental Analyzer Carlo Erba Model 1100
3. Determinările de spectre UV-VIS s-au efectuat la un spectrofotometru PERKIN ELMER X12 (domeniu 190 - 1100nm)
4. Determinările de rotații specifice s-au făcut pe un polarimetru POLAMAT la lungimea de undă 578 nm. În lucrare nu se mai specifică lungimea de undă folosită, deoarece toate determinările s-au făcut la aceeași lungime de undă. Toate rotațiile specifice citate din literatură sunt date la linia D a sodiului 589.3 nm și nu mai sunt menționate expres.
5. Punctele de topire s-au efectuat pe un aparat BOETIUS PHMK 05.
6. Determinările de calciu s-au efectuat la un spectrofotometru de absorbție atomică PYE UNICAM SP1990, flacără de aer/acetilenă, lampă de calciu cu catod scobit.
7. Determinările spectrelor de masă s-au efectuat pe un GC-MS cu următoarele caracteristici:

Cromatograf : HP 5890 seria II

Condiții de injecție: split-splitless; Temperatura injectorului 180 °C, Volum probă injectat: 1 μl; timp de deschidere valvă 0,75 min; coloana capilară HP-SM5, lungimea de 30 m, $\Phi = 0,53$ mm. Gaz purtător: He, presiune 3,0 psi. Programare temperatură: temp. inițială 150 °C; eliminarea solventului 5 min; gradient temp. 10 °C/ min; temp. finală 275 °C. Interfața: temperatura 280 °C

Spectrometrul de masă: HP 5972

Sursa de ionizare: EI; mod de lucru: SCAN; canale de masă: 20-350; optimizarea parametrilor de funcționare: ATUNE; Sistem de calcul: HP 486s/20 Vectra; HP 9133 Chemstation; Wiley Mass Spectral Library

8. Experimentele de purificare și separare prin topirea zonală s-au executat la scara macro la un aparat DESAGA Macro Zone Melting Apparatus 136000, iar cele la scara micro pe un aparat construit în cadrul Universității "Aurel Vlaicu" din Arad.

9. Determinările spectrelor de rezonanță magnetică de proton au fost efectuate la un aparat VARIAN GEMINI/300MHz și de ^{13}C la un aparat VARIAN GEMINI/75MHz. Unele spectre RMN au fost prezentate doar în regiunea care clarifica cuplarea atomilor de hidrogen, pentru acestea s-a făcut mențiunea "detaliu". La unele spectre RMC datorită cantității mici de substanță și a timpului mare de înregistrare s-a renunțat la punerea în evidență a carbonilor cuaternari.

10. Separările în cromatografia de strat s-au efectuat în cuve Camag 20X20 și 10X10, în determinările cantitative folosindu-se trusa de seringi și aplicatorul automat CAMAG.

11. Determinările densitometrice s-au efectuat pe un densitometru DESAGA CD60, la o lungime de undă de 254 nm, în modul: Remission Fluorescence, precizia determinărilor 3%.

Reactivi:

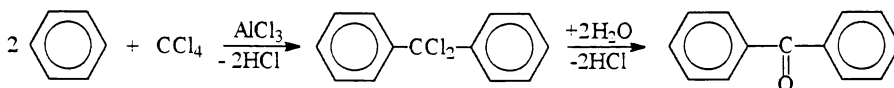
1. Solvenții folosiți au fost de proveniență Reactivul, calitatea p.a.
2. Aldozele folosite sunt de proveniență Fluka, Merck și Reanal
3. Clorura de tionil și acizii nitrobenzoici au fost furnizați de ICPAO Mediaș
4. Clorura de benzil este de proveniență Reactivul, calitatea c. p.
5. Sodiul, sita moleculară, silicagelul de coloană și agenții de anhidricare provin de la firmele Fluka, Merck, Reanal și Chemapol

Notății și prescurtări:

4,4'	DADFM	- 4,4'-diaminodifenilmetan
4,4'	DNDFM	- 4,4'-dinitrodifenilmetan
2,4'	DNDFM	- 2,4'-dinitrodifenilmetan
2	NBF	- 2-nitrobenzofenonă
3	NBF	- 3-nitrobenzofenonă
4	NBF	- 4-nitrobenzofenonă
3,3'	DNBF	- 3,3'-dinitrobenzofenonă
3,4	DNBF	- 3,4-dinitrobenzofenonă
4,4'	DNBF	- 4,4'-dinitrobenzofenonă
3,5	DNBF	- 3,5-dinitrobenzofenonă
2,4'	DNBF	- 2,4'-dinitrobenzofenonă
2,4,2',4'	TNDFM	- 2,4,2',4'-tetranitrodifenilmetan
2,4,2',4'	TNBFM	- 2,4,2',4'-tetranitrobenzofenonă
3	DMA	-dimetilacetalul 3nitrobenzofenonei
4	DMA	-dimetilacetalul 4nitrobenzofenonei
3,3'	DMA	-dimetilacetalul 3,3'dinitrobenzofenonei
3,5	DMA	-dimetilacetalul 3,5dinitrobenzofenonei
3,4'	DMA	-dimetilacetalul 3,4'dinitrobenzofenonei
4,4'	DMA	-dimetilacetalul 4,4'dinitrobenzofenonei
DAG		- 1,2:5,6-diizopropilidenglucofuranoză
DCHG		- 1,2:5,6-diciclohexilidenglucofuranoză
MAG		- 1,2-izopropilidenglucofuranoză
DMS		-dimetilsulfit
DFM		- difenilmetan
p.m.		- pic molecular
p.b.		- pic de bază

2.1.2. Sinteza benzofenonei

Benzofenona prezintă multiple căi de sinteză dintre care cele mai accesibile sunt: acilarea benzenului cu clorură de benzoil [1], oxidarea difenilmetanului cu anhidridă cromică [2] sau cu acid azotic [3]. S-a optat pentru varianta pornind de la benzen și tetraclorură de carbon datorită accesibilității reactanților [4] pag.219:



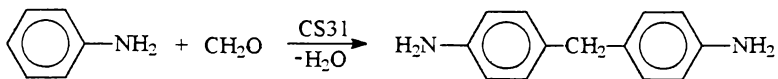
Mod de lucru. Într-un reactor de 1 l cu 4 găuri prevăzut cu agitator, refrigerent, pâlnie de picurare și termometru se introduc 67 g de clorură de aluminiu anhidră și 150 ml de tetraclorură de carbon precum și 8 ml de benzen anhidru. La pornirea agitării reacția se declanșează spontan. Se picură un amestec de 81 ml de benzen și 82 ml de tetraclorură cu o astfel de viteză încât temperatura mediului de reacție să nu depășească 10 °C. După terminarea adăugării benzenului se menține agitarea până la încetarea degajării de acid clorhidric. Se adaugă 400 ml de apă sub agitare, temperatura urcând până la temperatura de reflux a benzenului. Se lasă la refluxat până când temperatura scade de la sine. Se separă stratul organic, se usucă pe clorură de calciu anhidră și se distilă în vid (16 - 30 mm Hg). Se culege fracția din intervalul 185-190 °C la 15 mm Hg sub formă de ulei incolor. Se obține 75 g de ulei incolor care se solidifică instantaneu. Randament = 82% (față de benzen).

Caracterizare: P.t.=47-48, P.t.(lit) = 48,1 [4]

Analiză elementală: teoretic: %C=85,71, %H=5,49; găsit: %C=86,2, %H=5,2,

2.1.3. Sinteza 4,4'- Diaminodifenilmetanului

4,4'-diaminodifenilmetanul poate fi sintetizat cu randamente bune prin reducerea 4,4'-dinitrodifenilmetanului sau 4,4' dinitrobenzofenonei [5] fie pornind de la anilină și formaldehidă [6] (sau anhidroformaldehidanilină [7]). Obținerea din anilină și formaldehidă este de departe cea mai accesibilă [6].



Mod de lucru. Într-un balon cu trei găuri de 250 ml prevăzut cu agitator, refrigerent și termometru se încarcă 140 ml de anilină proaspăt distilată, 30 g de cationit CS31 și 50 ml de soluție de formaldehidă 35%. Se refluxează 20 de ore după care se răcește, se filtrează și se separă faza organică. Faza organică este apoi tratată cu o soluție saturată de carbonat de sodiu până la pH bazic iar apoi anilina rămasă nereacționată este antrenată cu vapori până la reacție negativă a antrenatului cu furfurool. În timpul antrenării cu vapori se depune diaminodifenilmetanul ca o masă brună. Precipitatul format este apoi redizolvat cu acid clorhidric și decolorat cu cărbune prin filtrare la cald. Lichidul obținut de culoare ușor gălbuie este apoi răcit la temperatura de 0 °C și diamina este precipitată sub agitare puternică prin adăugare de hidroxid de amoniu (nota 1). Precipitarea diaminei se face în trei etape distincte: în prima etapă are loc formarea unui precipitat cu aspect rășinos care trebuie îndepărtat prin filtrare (nota2). Filtratul rămas este apoi răcit la -2 ÷ -5 °C și sub o agitare ușoară se adaugă hidroxid de amoniu cu un asemenea ritm încât să nu depășească ritmul de formare al fulgilor de diamină. La orice încercare de aglomerare a precipitatului adăugarea de hidroxid trebuie să înceteze și să se mărească viteza de agitare, după care precipitatul format până în acel moment trebuie rapid filtrat. După ce mai mult de jumătate din cantitatea de diamină a fost precipitată și filtrată se poate adăuga hidroxid de amoniu în orice ritm deoarece precipitarea nu mai creează probleme. Precipitatele de diamină formate (încă umede) (nota 3) se reunesc și se recrystalizează din etanol absolut. Diamina cristalizează instantaneu obținându-se 50 g de diaminodifenilmetan. Randament =33,5%.

Caracterizare:

P.t.= 87-92 °C; P.t.(lit) =93 °C.[6]

RMC - figura 2; RMN - figura 3; MS - figura 4; atribuiri -figura 1

Note 1. La temperatura obișnuită și fără agitare puternică se formează o emulsie care în timp separă două straturi lichide și amina nu precipită.

2. Dacă îndepărtarea precipitatului cu aspect rășinos nu are loc imediat, fulgii de diamină se aglomerează în timp pe cleiul format necesitând redizolvarea aminei sub formă de clorhidrat și reluarea operației.

3. Orice încercare de uscare la cald sau în exicator a precipitatului umed conduce la înbrunarea produsului care necesită o nouă decolorare pe cărbune.

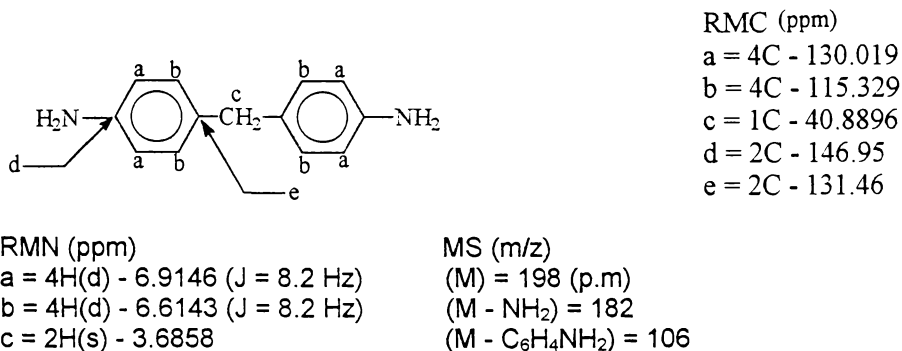


Figura 1. Atribuirile RMN, RMC și MS pentru 4,4'-diaminodifenilmetan

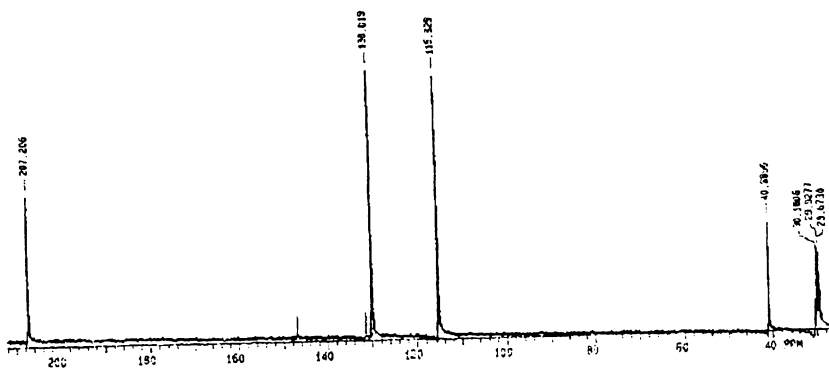


Figura 2. Spectrul RMC al 4,4'-diaminodifenilmetanului (acetonă)

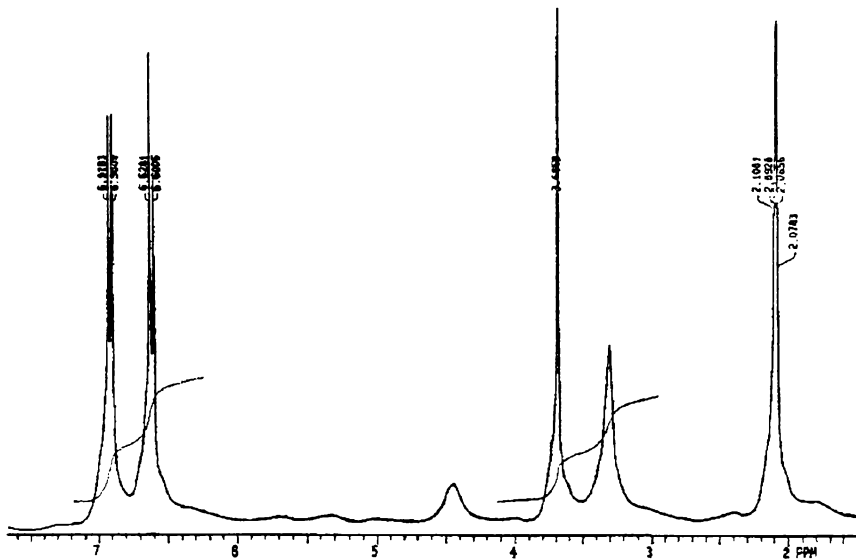


Figura 3. Spectrul RMN al 4,4'-diaminodifenilmetanului (acetonă deuterată)

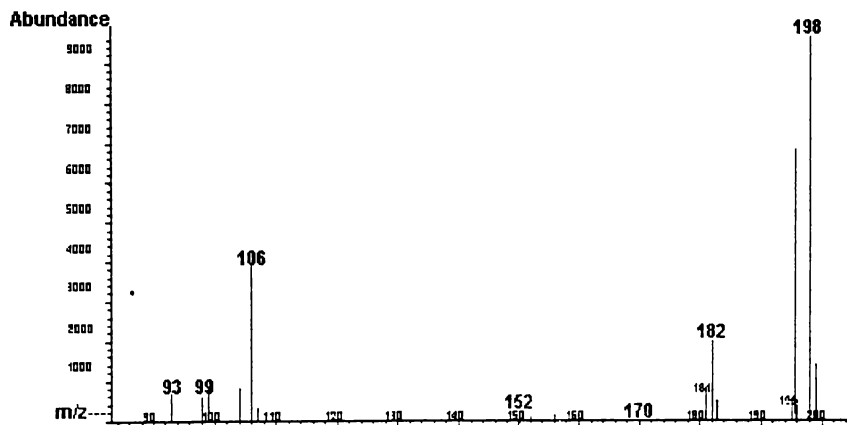
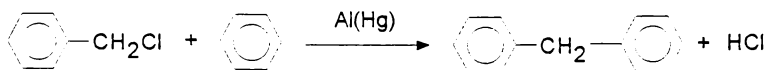


Figura 4. Spectrul MS al 4,4'-diaminodifenilmetanului

2.1.4. Sinteza difenilmetanului

Difenilmetanul poate fi sintetizat pornind de la clorură de benzil și benzen folosind diverși catalizatori (AlCl_3 , ZnCl_2 , Al(Hg) , Zn) [8-11], de la benzen și clorură de metilen în prezența AlCl_3 [12] sau prin reducerea benzofenonei în diverse variante (P și acid iodhidric [13] sau cu sodiu și etanol [14]). Datorită prețului scăzut al reactanților și randamentului acceptabil, s-a optat pentru varianta care pleacă de la clorura de benzil și benzen cu catalizator generat in situ [15].



Mod de lucru. Într-un balon cu 3 gâturi de 1 l prevăzut cu agitator, termometru și pâlnie de picurare se încarcă 460 ml benzen anhidru peste catalizator. Catalizatorul s-a preparat astfel: 2 g de aluminiu pulbere este spălat cu eter (nota 1) și apoi agitat cca 1 minut cu 25 ml soluție 5% HgCl_2 . Amalgamul de aluminiu este filtrat și spălat cu alcool metilic absolut. Balonul de reacție este încălzit ușor adăugându-se în picături 85 ml de clorură de benzil (proaspăt distilată) în așa fel încât, datorită exotermicității reacției, amestecul să fiarbă ușor (nota 2) și degajarea de HCl să fie controlată. Când degajarea de HCl încetează, se răcește masa de reacție și se spală cu de 4 ori 50 ml soluție NaOH 20% și apoi cu apă. Stratul benzenic este uscat pe CaCl_2 și benzenul în exces se distilă. Produsul uleios obținut este fracționat sub vid culegându-se fracția ce distilă între 125 - 130 °C la 8 mmHg. Chiar purificat prin distilare, difenilmetanul prezintă la cromatografie un pic la $R_f=0.46$ corespunzător (probabil) unui produs policiclic care poate fi îndepărtat foarte ușor prin recristalizarea difenilmetanului din alcool etilic absolut. Se obțin 58 g de difenilmetan pur. Randament =46%.

Caracterizare: P.t.=26°C, P.t.Lit.=26-27°C [15].

Analiză elementală: teoretic: %C=92,85, %H=7,15, găsit: %C=93,15, %H=6,85.

MS-figura 5. Atribuirii: m/z M= 168 (p.m); (M-C₆H₅) = 91

Note 1. Aluminiul trebuie să fie în pulbere foarte fină și spălarea cu eter este esențială pentru ca amalgamarea să decurgă rapid.

2. Dacă clorura de benzil este veche și ușor hidrolizată, atunci reacția se inițiază foarte greu și în momentul în care se declanșează, ușor sesizabil prin creșterea cantității de acid clorhidric degajat, este posibil să apară spumări puternice.

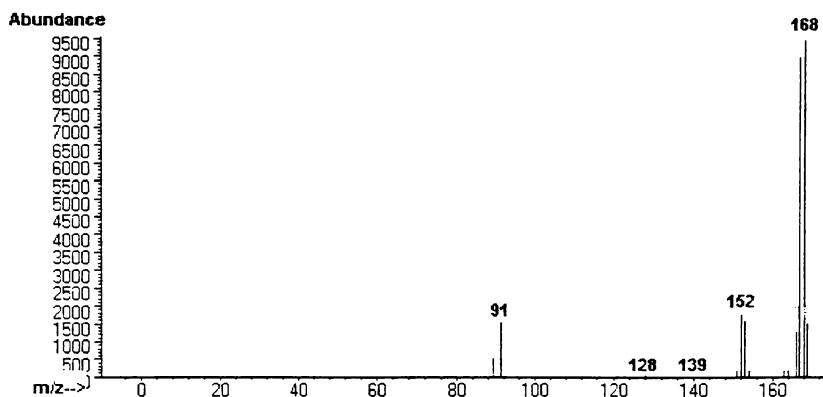
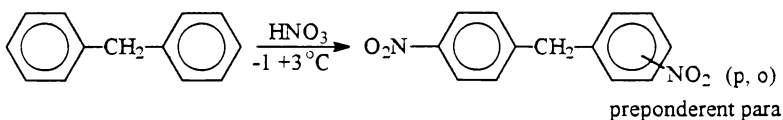


Figura 5 Spectrul de masă al difenilmetanului

2.1.5. Sinteza 4,4'-dinitrodifenilmetanului prin nitrare directă



Mențiunile de literatură privitoare la 4,4'-dinitrodifenilmetan sunt foarte puține în ciuda problemelor ce apar la sinteza acestui produs. Se pare că prima sinteză a fost efectuată de Doer la 1872, într-o vreme când nomenclatura poziționării substituenților la nucleul aromatic (orto, meta, para) nu era în uz [16]. Lucrările ulterioare ale lui Staedel [2,17,18] au condus la sinteza și caracterizarea tuturor izomerilor de poziție dinitrați ai difenilmetanului și ai dinitrobenzofenonelor. Parcurgerea literaturii de specialitate ne mai oferă doar

două mențiuni cu privire la căi alternative în obținerea 4,4'-ditanului: pornind de la esterul metilic al acidului difenilacetic prin nitrare și decarboxilare (cu un randament global de 23%) [19] sau prin reducerea selectivă a funcției carbonilice din 4,4'-dinitrobenzofenonă cu trietilsilan în prezența acidului trifluoracetic [20]. Restul mențiunilor bibliografice se referă la studiul vitezei de deprotonare a grupării metilenice și corelarea acesteia cu constantele de substituent [21-25], precum și studiul prin RES al anion-radicalilor proveniți din dinitrodifenilmetan în procesul de reducere, sau în procesul de deprotonare în medii puternic bazice [26-31]. Interesant de menționat este faptul că articolele în cauză trimit invariabil, atunci când este vorba de metoda de obținere, la articolul [17]. Un singur articol comunică caracterizarea acestui izomer prin spectroscopie RMN [32]. Acest din urmă studiu se ocupă de influența numărului și poziției grupelor nitro asupra deplasării chimice a hidrogenilor grupării metilenice și de posibilitatea determinării raportului între izomeri prin compararea ariei picurilor corespunzătoare grupelor metilenice. Acuratețea determinării în limita erorilor metodei este de 5% ,nefăcându-se nici o mențiune cu privire la modul de lucru sau condițiile în care s-a obținut distribuția de izomeri analizată (se indică doar proveniența standardelor folosite). Deși randamentul de obținere în articolul original [17] nu este satisfăcător, iar condițiile de reacție sunt vag precizate, totuși metoda este citată și utilizată de alți autori fără a se detalia condițiile precise de izolare a unui izomer sau altul.

Mod de lucru: Într-un reactor de 500 ml prevăzut cu agitator, pâlnie de picurare și termometru, cufundat în gheață, se încarcă 170 ml HNO₃ 100% (d=1.53), se răcește până la 0 °C conținutul balonului de reacție și sub agitare puternică se picură 40 g de difenilmetan (nota1) cu un asemenea ritm încât temperatura din interiorul balonului să nu depășească 5 °C, iar răcirea e recomandabil să nu scadă sub -2 ÷ -3 °C (nota2). După terminarea adăugării întregii cantități de difenilmetan, în condițiile amintite mai sus, se lasă masa de reacție să ajungă lent la temperatura camerei, controlul prin cromatografie de strat indicând cel puțin 4 produși (la R_f =0.37;0.44;0.19; 0.58). După ce s-a atins

temperatura camerei se mai lasă la agitat încă o oră până când soluția devine limpede, după care se toarnă în 500 g de gheață, se filtrează și amestecul brut este supus operațiilor de separare prin cristalizare fracționată conform schemelor prezentate în figurile 6,7,8,9 deoarece alături de produsul principal, izomerul 4,4', se mai formează în cantități semnificative izomerul 2,4'. Precipitatele sp51a, sp51b, sp41a și sp41b au fost analizate prin CSS prezentând un singur pic la $R_f=0.37$ și apoi reunite (11.4 g). O nouă recristalizare din 100 ml de toluen, conduce la 9.8 g de 4,4'-dinitrodifenilmetan pur. Randament =16% (în produs principal). Produsul a fost caracterizat prin punct de topire, spectrometrie de masă, RMN și RMC, rezultatele fiind prezentate în figurile 10-14. Precipitatele 2,4'DNDFM1 și 2,4'DNDFM2 care prezintă un singur pic la analiza prin CSS ($R_f=0.44$) au condus la 2,2 g de 2,4'dinitrodifenilmetan. Produsul a fost caracterizat prin spectrometrie de masă și punct de topire, rezultatele fiind prezentate în figurile 18 și 19. Precipitatele sp22,sp312,sp42 prezintă la analiza prin CSS 3 picuri ($R_f=0.37;0.44;0.19$). Ultimul pic s-a dovedit ulterior că aparține 2,4,2',4'-tetranitrodifenilmetanului. AM22, AM32, AM42 și AM51 aduse la sec precum și S61, S62, S63 prezintă la analiza CSS 4 picuri, 3 la R_f -urile menționate deja și al patrulea la $R_f=0.58$ (probabil un produs mononitrat). Aceste fracții se pot valorifica prin separare preparativă pe placă sau coloană.

Note 1. Adăugarea de difenilmetan solid prezintă următoarele inconveniente: se dizolvă foarte greu în acidul azotic la temperatura de lucru, mărește considerabil timpul de reacție (apar ca produși secundari tri- și tetranitrodifenilmetani izomeri, greu de separat de produsul principal) motiv pentru care se încălzește ușor și se picură sub formă lichidă.

2. La temperaturi mai scăzute crește considerabil proporția de izomer 2,4'.

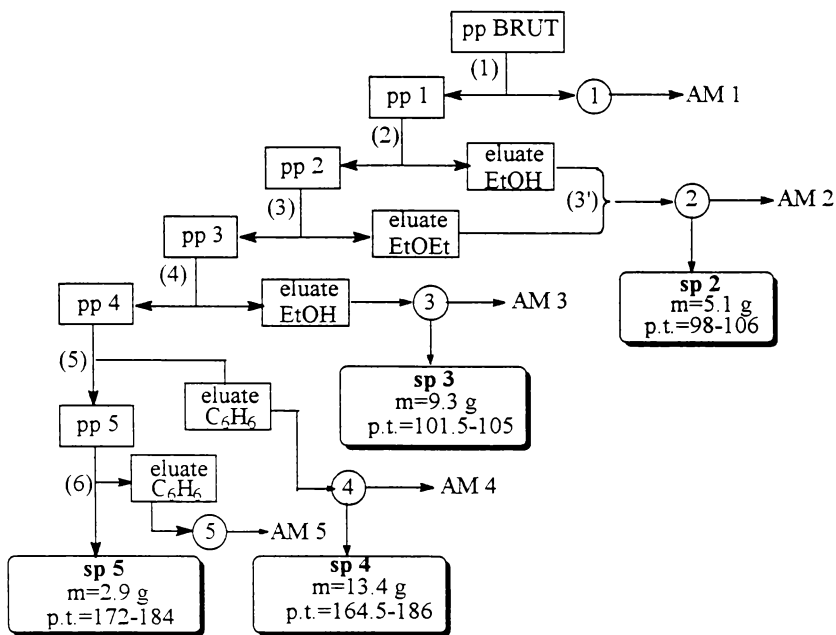


Figura 6. Separarea amestecului brut prin cristalizare fracționată

1. Spălare 400 ml apă, la temperatura camerei
 2. Spălare 150 ml EtOH, la temperatura camerei
 3. Spălare 150 ml EtOEt
 - 3'. Eluatele etanolicе și eterice se reunesc și se aduc la sec; precipitatul se reia în 150 ml EtOH, la refluxul etanolului. Precipitatul sp 2 se spală cu câte 50 ml de eter etilic și eter de petrol care se reunesc cu eluatul etanolic în AM 2
 4. Dizolvare în 200 ml de EtOH absolut, la refluxul etanolului
 5. Dizolvare în 200 ml C₆H₆, la refluxul benzenului
 6. Dizolvare în 150 ml C₆H₆ la refluxul benzenului
- AM i sunt apele mume a căror prelucrare se prezintă în figura 7
 sp i (i = 2-5) sunt precipitatele a căror purificare este prezentată în figura 8

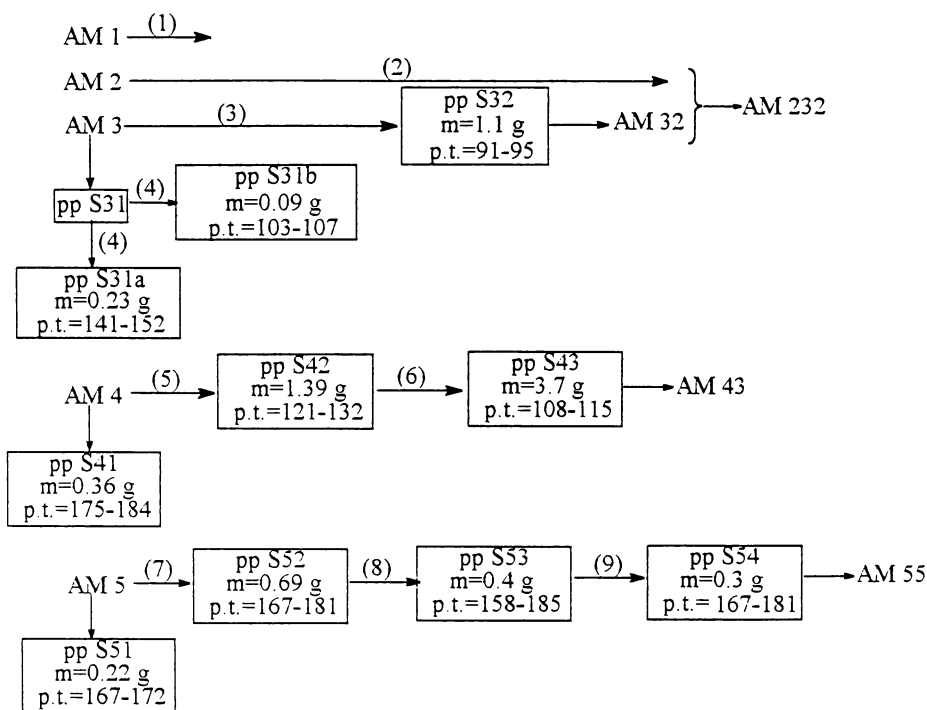


Figura 7. Prelucrarea apelor mume rezultate la fracționarea precipitatului brut

1. Nu depune precipitat în timp
2. AM 2 se reunesc cu AM 32 și se aduc la sec
3. Se reduce volumul la 50 ml
4. Precipitatul S31 conține două tipuri de cristale care se separă manual cu penseta
5. Se reduce volumul de la 200 la 100 ml
6. Se reduce volumul de la 100 la 50 ml
7. Se reduce volumul de la 200 la 100 ml
8. Se reduce volumul de la 100 la 50 ml
9. Se completează cu benzen astfel încât volumul să rămână la 50 ml

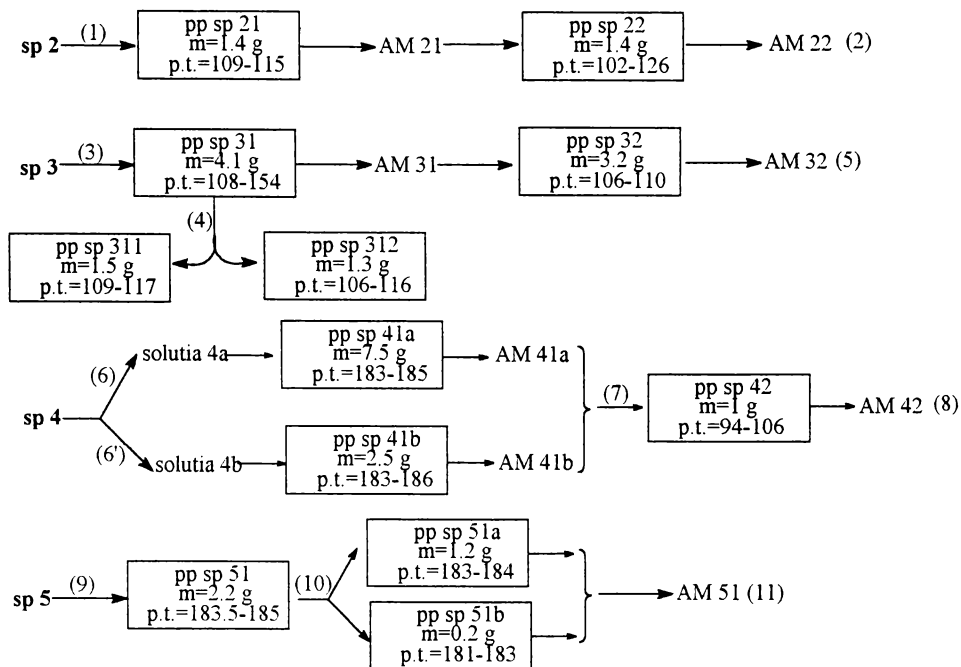


Figura 8. Prelucrarea precipitatelor de la fracționarea precipitatului brut

1. Precipitatul sp 2 a fost dizolvat la reflux în 30 ml benzen
2. AM 22 au fost aduse la sec obținându-se 2.1 grame
3. Precipitatul sp 3 a fost dizolvat la reflux în 100 ml benzen
4. Precipitatul sp 31 a fost dizolvat la reflux în 50 ml benzen
5. AM 32 au fost aduse la sec obținându-se 1,8 grame
6. Precipitatul sp4 a fost dizolvat în 150 ml benzen la reflux. Solidul nedizolvat a fost filtrat rapid la cald
- 6'. Precipitatul nedizolvat de la etapa a 6-a a fost reluat în 100 ml benzen la reflux
7. AM 41 a și AM 41 b se reunesc și se aduc prin evaporare sub vid la volumul de 170 ml
8. AM 42 au fost aduse la sec obținându-se 3,3 grame amestec de izomeri
9. precipitatul sp 5 s-a dizolvat în 100 ml de benzen la reflux
10. Se reduce volumul la 50 ml prin evaporare sub vid
11. AM 51 au fost concentrate sub vid obținându-se 0.3 grame

Purificare 2,4'

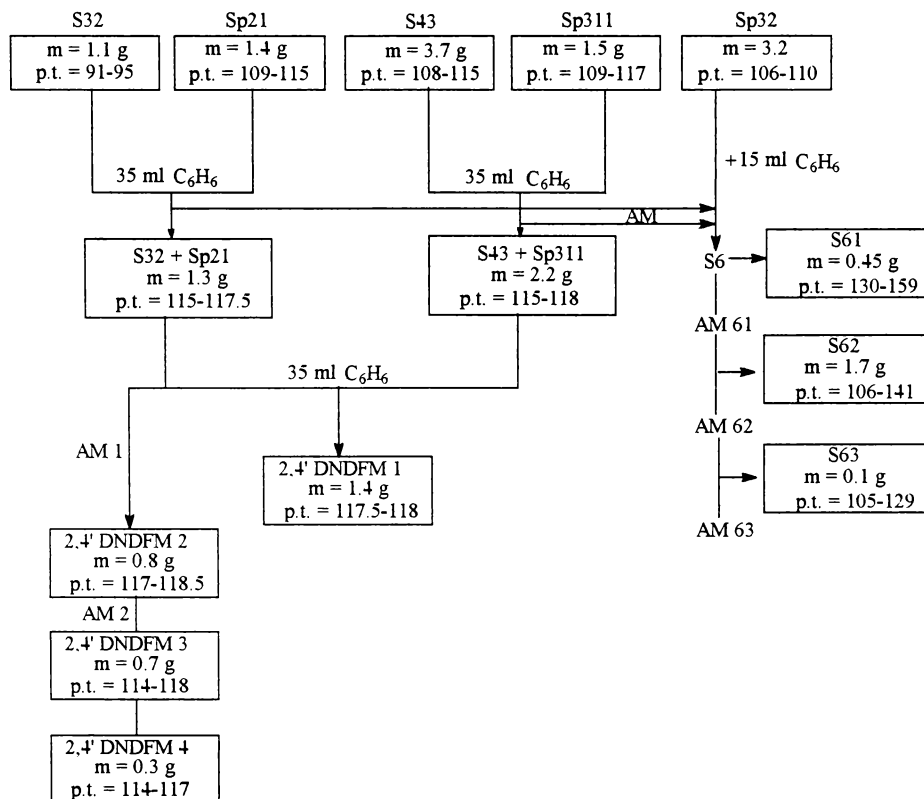


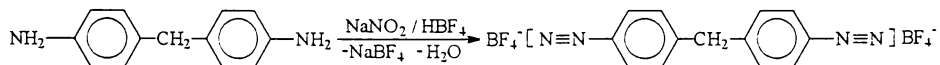
Figura 9: Prelucrarea fracțiilor în scopul izolării 2,4'-dinitrodifenilmetanului

2.1.6. Sinteza 4,4'-dinitrodifenilmetanului din 4,4'-DADFM

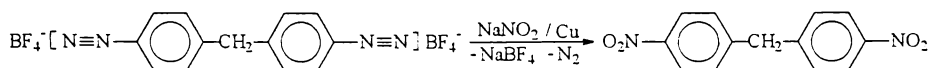
Sinteza 4,4'-dinitrodifenilmetanului prin nitrare directă prezintă inconvenientul că este mare consumatoare de solvenți și de timp. Îmbunătățirea randamentului poate avea loc doar dacă se fracționează amestecul de produși prin cromatografie pe coloană. O metodă care să conducă direct la izomerul 4,4' ar putea folosi posibilitatea înlocuirii grupei amino cu gruparea nitro prin intermediul sărurilor de diazoniu, practică curentă atunci când se dorește plasarea a două grupe nitro în pozițiile orto sau para [33,34]. Pornind de la o rețetă ce indică obținerea 2,2'-dinitrodifenilmetanului din 4,4'-diaminodifenilmetan [35], am încercat obținerea izomerului 4,4' pornind de la același

intermediar. Deoarece nu am avut nici o informație cu privire la solubilitatea sării de diazoniu ce se formează ca intermediar, am abordat sinteza în două variante ce diferă prin natura contraionului ce formează sarea de diazoniu [36].

Varianta 1



Mod de lucru: 1. Sinteza sării de diazoniu - Într-un reactor de cupru cufundat în gheață se încarcă 50 ml acid tetrafluoroboric (50%) și 10 g de 4,4'-diaminodifenilmetan (0,05 mol) (nota1). Sub agitare și răcire puternică ($0 < t < 5^\circ\text{C}$) se picură o soluție de 10 g NaNO_2 (0,12 mol) (nota2). În tot timpul adăugării azotitului soluția trebuie să prezinte o reacție pozitivă la hârtia iodamidonată. După terminarea adăugării azotitului se mai lasă cca 30 minute pentru definitivarea reacției. Se aduce temperatura masei de reacție la 10°C și se filtrează pe un creuzet filtrant. Precipitatul obținut este spălat de 2 ori cu 10 ml HBF_4 (nota3), de 2 ori cu etanol absolut și de 2 ori cu eter (nota4). Se obțin cca 18 g de precipitat umed de bistetrafluoroborat de diazoniu.



2. Descompunerea sării de diazoniu a 4,4'-diaminodifenilmetanului - Într-un pahar Berzelius se suspendă 85 g de NaNO_2 și 16 g cupru electrolitic în 400 ml apă cu gheață fin mărunțită. Pe parcursul a 3 ore se adaugă cele 18 g de bistetrafluoroborat de diazoniu în porțiuni mici și sub o agitare foarte puternică (1200 rot/min). Controlul reacției este dat de degajarea azotului ce produce o spumare puternică (nota5). După adăugarea întregii cantități de azotit se mai lasă cca 3 ore pentru definitivarea reacției. Se filtrează și precipitatul este uscat în exicator peste pentoxid de fosfor (nota 6). Se extrage masa de reacție uscată cu de 5 ori 100 ml de benzen. Extractele se reunesc, se spală cu de două ori 50

ml soluție 5% de acid clorhidric, apoi cu de două ori 50 ml soluție 10% de carbonat de sodiu și în final cu apă, stratul organic se usucă pe CaCl_2 (nota7). Soluția benzenică se aduce la sec, obținându-se 4 g de precipitat bej maroniu. Decolorarea precipitatului se face cu cărbune în soluție etanolică și filtrare la cald. Soluția etanolică se concentrează până la un volum de 80 de ml, când apar primele cristale. p.t.=179-183°C. Recristalizarea din etanol conduce la 2,8 g produs. Randament =21,5%.

Caracterizare: P.t.=182,5-183°C, P.t.(lit).=183°C.[18]

Analiză elementală: teoretic: %C=60,46, %H=3,87, %N=10,85

găsit: %C=59,83, %H=3,63, %N=11,2,

Note 1. Diamina trebuie fin mărunțită, altfel se produc aglomerări și formarea sării este mult îngreunată. Dacă, în ciuda acestui fapt, dizolvarea merge greu, se adaugă câteva picături de apă.

2. Azotitul trebuie dizolvat într-o cantitate minimă de apă pentru a nu scădea prea mult concentrația acidului.

3. Spălarea cu acid tetrafluoroboric a precipitatului are loc la 0 °C și se face în scopul antrenării aminei care nu a trecut în sare de diazoniu.

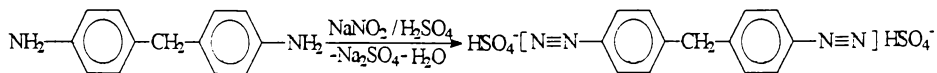
4. Spălarea cu etanol are loc la 0 °C și are ca scop antrenarea acidului terafluoroboric, iar spălarea cu eter are ca scop antrenarea etanolului și obținerea unui precipitat care să se usuce ușor (de fapt după spălarea cu eter pe pâlnie de filtrare la vid, uscarea are loc în aproximativ două ore). Precipitatul astfel uscat se poate păstra un timp îndelungat în sticlă de culoare brună în frigider.

5. Agitarea puternică este un factor esențial ce afectează decisiv procesul de descompunere a sării de diazoniu, ca și mărimea particulelor de pulbere de cupru. Dacă spumarea este foarte puternică se riscă deversarea amestecului de reacție, de aceea se adaugă 1-5 ml de eter etilic (adăugarea de cantități prea mari de eter este nerecomandată pentru că se prelungește în mod nejustificat timpul de reacție).

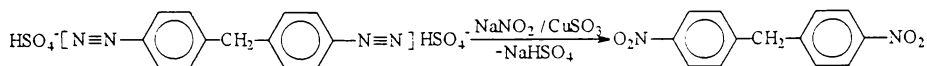
6. Uscarea trebuie făcută în exicator și nu în etuvă deoarece precipitatul umed poate conține sare de diazoniu nedescompusă ce poate să treacă în produși fenolici ce impurifică produsul principal.

7. Spălarea extractelor benzenice se face cu acid în scopul solubilizării urmelor de amină nereacționată, și cu bază pentru a solubiliza urmele de compuși fenolici ce pot apărea ca produși secundari în procesul de formare a nitroderivatului, de aceea este bine ca reacția de descompunere a sării de diazoniu să decurgă la temperaturi nu mai mari de 10 °C.

Varianta 2



Mod de lucru.[36] Într-un balon de 1 l cu 3 găuri prevăzut cu agitator, termometru și pâlnie picurătoare se încarcă 100 ml H₂SO₄ (d=1,84) și 20 g (0,28 mol) de NaNO₂ la 0 °C. Sub agitare se adaugă în picături o soluție de 19 g (0,05 mol) 4,4'-diaminodifenilmetan în 100 cm³ acid acetic glacial. Pe timpul picurării soluției acetice temperatura nu trebuie să depășească 18 °C. La terminarea adăugării aminei se răcește amestecul de reacție la 0 °C după care se adaugă în picături 600 ml eter etilic anhidru având grijă ca temperatura să nu treacă de 0 °C. După adăugarea integrală a eterului se mai menține agitatea cca 1 oră. Se filtrează la vid iar precipitatul se spală de 2 ori cu 100 ml etanol absolut iar apoi de 2 ori 50 ml eter absolut. Se obțin cca 40 g de masă de reacție conținând sarea de diazoniu (ca sulfat acid).



O soluție saturată de 100 g sulfat de cupru cristalizat este tratată cu o soluție de 100 g de sulfid de sodiu. Precipitatul verde de sulfid de cupru este filtrat și suspendat în 400 ml de apă în care s-a dizolvat 200 g NaNO₂ (3 mol). Sub agitare intensă se adaugă o suspensie de sulfat acid al sării de diazoniu, în așa fel încât spumarea puternică care apare să fie controlată. După terminarea adăugării sării de diazoniu se filtrează masa de reacție, se extrage cu de 4 ori

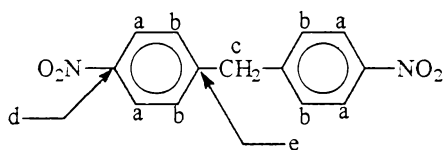
100 ml benzen fierbinte. Filtratele reunite se usucă pe CaCl_2 și soluția benzenică se aduce la sec obținându-se 5,6 g de dinitrodifenilmetan brut cu p.t.=165-182°C. Recristalizarea din alcool etilic conduce la 4,8 g de 4,4'-dinitrodifenilmetan. Randament=19.3%.

Caracterizare: P.t.=182,5-183°C, P.t.Lit.=183°C. [18]

Analiză elementală: teoretic:%C=60,46, %H=3,87, %N=10,85,

găsit: %C=60,1, %H=3,7, %N=11,2

RMC- figura 11, RMN- figura 12, MS- figura 13, interpretare spectrul: MS în figura 14, atribuirii figura 10



RMC

a = 4C - 130.971

b = 4C - 124.567

c = 1C - 41.422

d = 2C - 148.746

e = 2C - 141.8

RMN (ppm)

a = 4H(d) - 8.2488 (J = 8.6 Hz)

b = 4H(d) - 7.6439 (J = 8.6 Hz)

c = 2H(s) - 4.3935

MS (m/z)

(M) = 258 (p.m)

(M-NO₂) = 212

Figura 10. Atribuirile RMN, RMC și MS pentru 4,4'-dinitrodifenilmetan

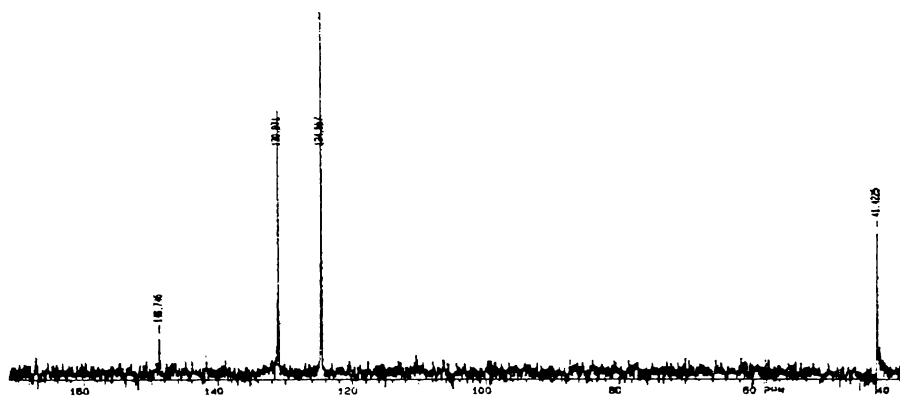


Figura 11. Spectrul RMC al 4,4'-DNDFM (detaliu)

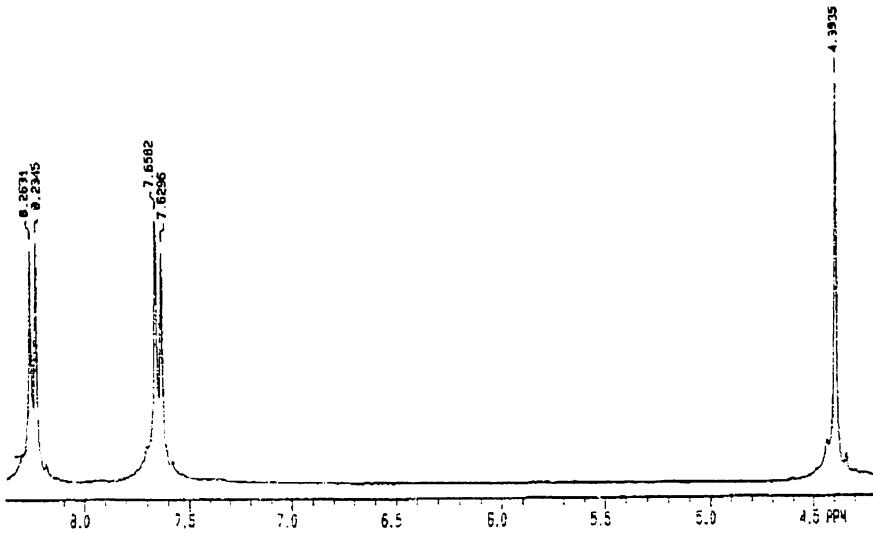


Figura 12. Spectrul RMN al 4,4-dinitrodifenilmetanului (acetona deuterata detaliu)

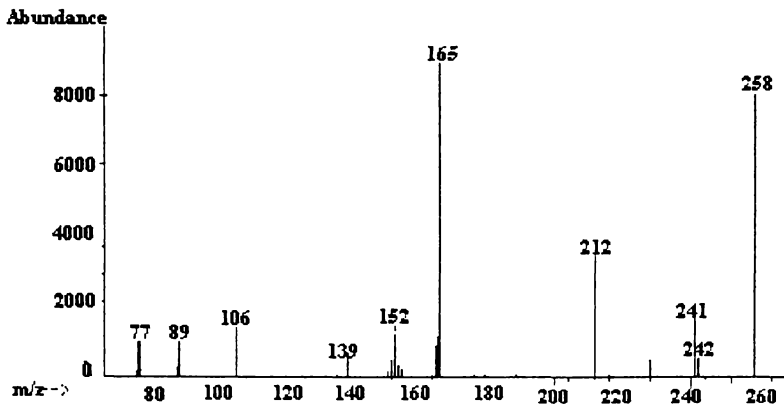


Figura 13. Spectrul de masa al 4,4' dinitrodifenilmetanului

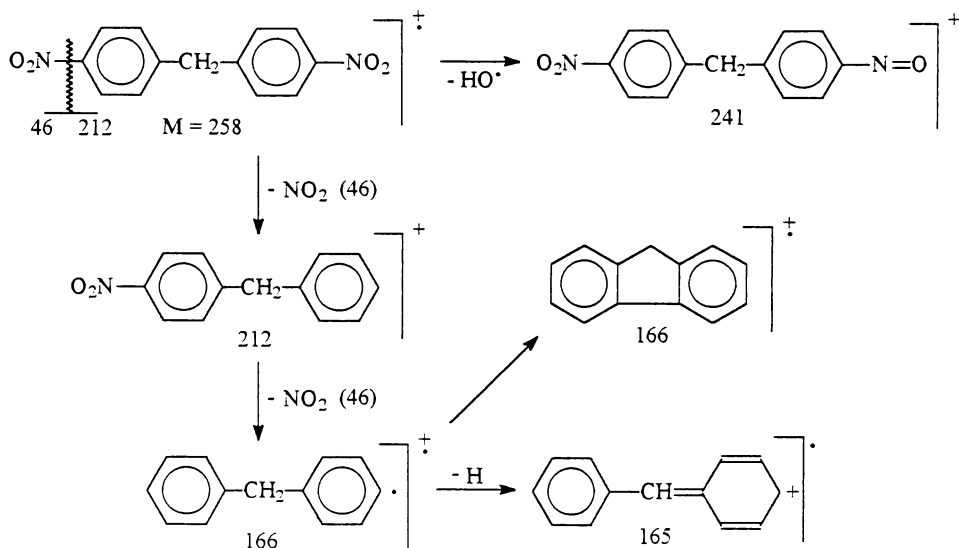
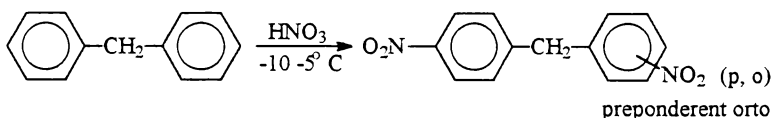


Figura 14. Interpretarea principalelor fragmentări din spectrul MS al 4,4'-DNDFM

2.1.7. Sinteza 2,4'-dinitrodifenilmetanului



Sinteza 2,4'-dinitrodifenilmetanului este prezentată practic în 2 publicații. Nitrarea directă a difenilmetanului la temperatură joasă conduce preponderent la 2,4'-dinitrodifenilmetan care se găsește față de izomerul 4,4' în raport de 1:4 [18]. Acțiunea acidului azotic de 65% asupra 2-nitrodifenilmetanului în acid acetic glacial la 0 °C, timp de 12 - 24 ore conduce la un amestec de izomeri 2,2', 2,3' și 2,4' din care acesta din urmă se izolează prin cristalizare fracționată din benzen [37]. Din indicațiile de literatură este foarte probabil că reacția decurge sub control cinetic deoarece stoechiometria reacției este identică cu cea de la obținerea 4,4'-dinitrodifenilmetanului. Conducerea reacției în sensul măririi cantității de izomer 2,4' are loc la temperatură joasă. Alegerea intervalului de temperatură potrivit se face prin încercări (în lipsa unor precizări exacte privind intervalul de temperatură cu care s-a lucrat). Receptura prezentată constituie

rodul unor tatonări laborioase care au condus în final la rețeta care se va prezenta mai jos.

Mod de lucru: Într-un reactor de 250 ml prevăzut cu agitator, termometru și pâlnie de picurare se încarcă 120 ml de acid azotic ($d=1,53$) și prin răcire puternică se coboară temperatura la $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sub agitare intensă se picură 40g difenilmetan cu o asemenea cadență încât temperatura din interiorul balonului de reacție să se situeze în intervalul ($-15 \div -10\text{ }^{\circ}\text{C}$). Orice tentativă de creștere a temperaturii trebuie oprită prin intervenția masivă de amestec de răcire (gheață, clorură de amoniu, clorură de sodiu). Reacția se consideră terminată când întreaga cantitate de difenilmetan a fost adăugată. Se ridică forțat și rapid temperatura la $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ și conținutul balonului se toarnă peste 500 g de gheață. Amestecul de reacție se filtrează și precipitatul se spală cu o soluție bazică de carbonat de sodiu (10%) iar apoi cu apă până la $\text{pH}=6$ obținându-se 48 g produs de reacție care se usucă în exicator peste pentoxid de fosfor. Produsul uscat, în cantitate de 41g, este refluxat cu de două ori 50 ml de eter etilic care dizolvă produsele rășinoase și mononitrodifenilmetanii eventual formați. Produsul obținut în cantitate de 39 g prezintă la cromatografie pe strat 2 picuri distincte la $R_f=0,44$ și $0,37$. Separarea izomerilor din amestecul brut de reacție prin recristalizări fracționate este prezentată în figurile 15,16,17. Precipitatele Sp242 și Sp24' sunt reunite și recristalizate din 75 ml de benzen obținându-se 7.8 g de 2,4-dinitrodifenilmetan pur. Randament 13%. Fracțiile ce conțin izomerul 4,4, adică sp23, sp31, sp32 și pp4 sunt prelucrate conform schemei din figura 17 obținându-se suplimentar 7 g de izomer 4,4 care, recristalizat din benzen, conduce la 5,9 g de izomer 4,4 pur. Apele AMF3, AM22, AM33, AM42, AMT4, AM24, se aduc la sec și se controlează cromatografic, obținându-se trei picuri cu $R_f=0,44(i)$, $0,37(i)$ și $0,57(s)$, ultimul fiind probabil un produs al mononitrării. Amestecurile se valorifică prin separare pe coloană.

Caracterizare: P.t =118; P.t(lit)=118 [2]

Spectrul de masă este prezentat în figura 18, interpretarea spectrului în figura 19.

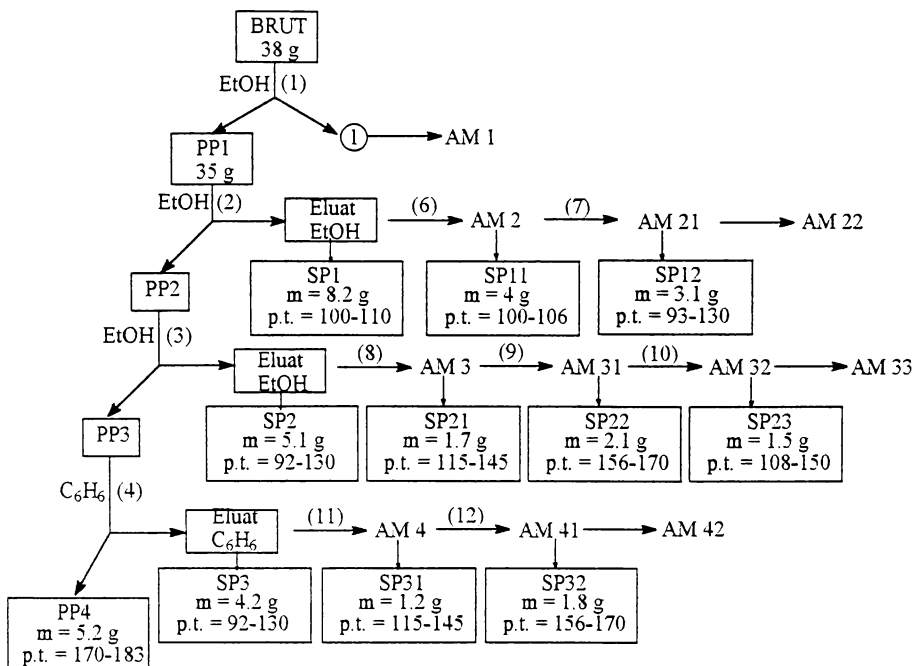


Figura15. Fraționarea precipitatului brut la obținerea 2,4'DNDFM

1. Spălarea precipitatului cu 3X50 ml de eter
2. Dizolvare PP1 în 200 ml de EtOH la reflux. Filtrare rapidă pe pâlnie G2 cu manta la 60 °C. Precipitatul care rămâne este PP2
3. Dizolvare PP1 în 150 ml EtOH la reflux. Filtrare rapidă ca la etapa 2.
4. Precipitatul de la etapa 2, PP3 se dizolvă în 150 ml de C₆H₆, se depune PP4
5. AMI sunt "apele mume", soluții etanolice sau benzenice ce conțin mai mult de 3 picuri la CSS. Se păstrează pentru valorificarea ulterioară.
6. După depunerea Sp1, se reduce volumul la 100 ml
7. După depunerea Sp11, se reduce volumul la 50 ml
8. După depunerea Sp2 se reduce volumul la 100 ml
9. După depunerea Sp21 se reduce volumul la 50 ml
10. După depunerea Sp22 se reduce volumul la 30 ml
11. După depunerea Sp3 se reduce volumul la 50 ml
12. După depunerea Sp31 se reduce volumul la 25 ml

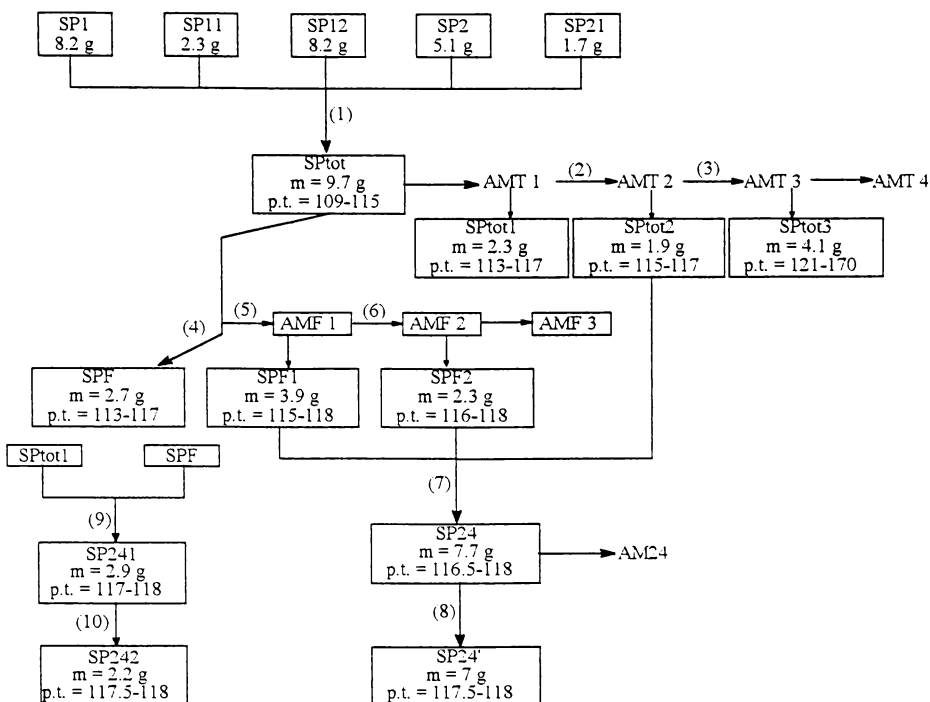


Figura16. Prelucrarea precipitatelor cu p.t în intervalul 90 -130 °C, prin recristalizare fracționată

1. Frațiile ce conțin doar două picuri la CSS se refluxează cu 150 ml C_6H_6
2. După depunerea Sptot1 se reduce volumul la 100 ml
3. După depunerea Sptot2 se reduce volumul la 50ml
4. Se dizolvă Sptot la reflux în 120 ml $C_6H_5-CH_3$. Se depune SPF
5. După ce se depune SPF se reduce volumul la 80 ml
6. După ce se depune SPF1 se reduce volumul la 50 ml
7. Se reunesc SPF1, SPF2 și Sptot2 și se dizolvă la reflux în 75 ml de C_6H_6
8. SP24 se dizolvă la reflux în 50 ml de toluen.
9. Sptot se reunește cu SPF și se dizolvă în 50 ml de toluen
10. SP241 se recristalizează din 25 ml de toluen

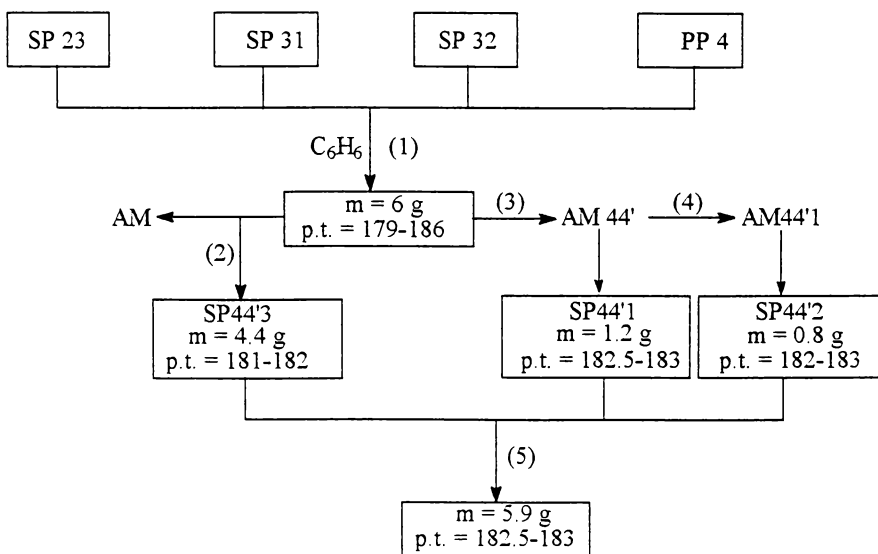


Figura 17, Prelucrarea precipitatelor cu p.t.in intervalul 108-183 °C

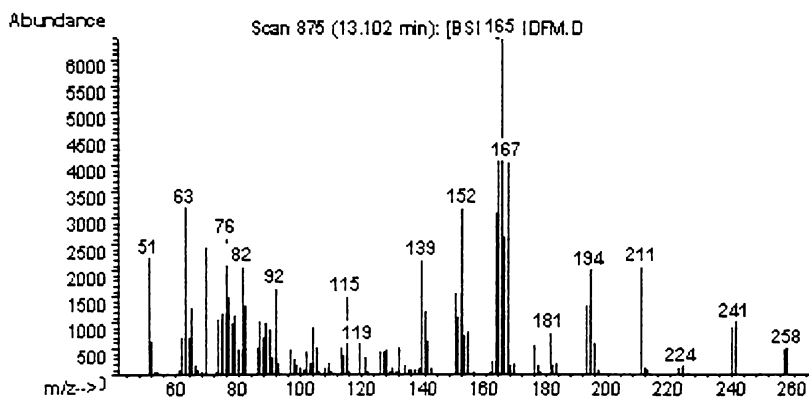


Figura 18, Spectrul de masă al 2,4'-dinitrodifenilmetanului

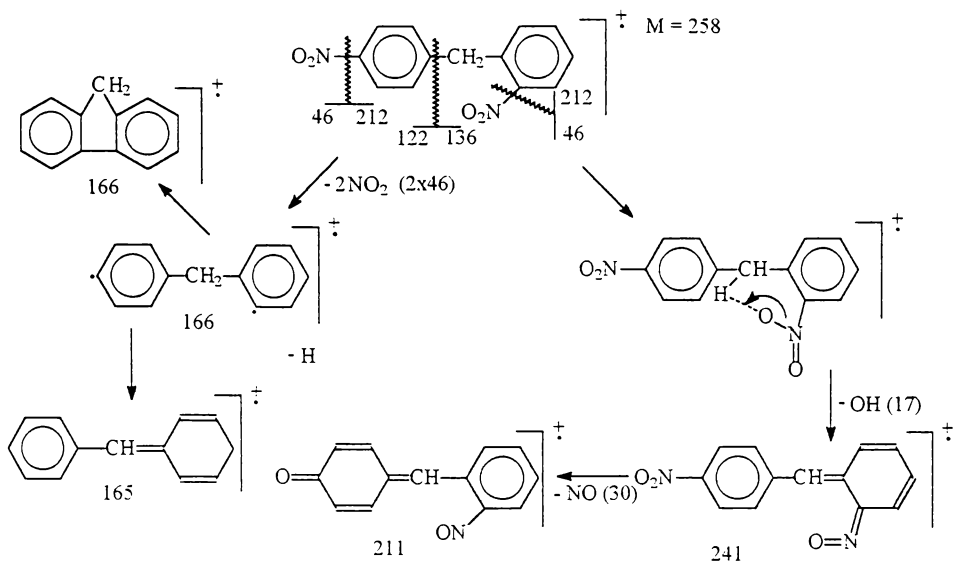
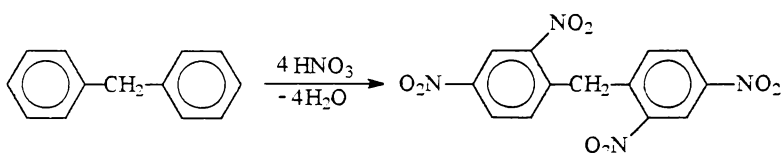


Figura 19. Interpretarea principalelor fragmentări din spectrul MS al 2,4'-DNDF

Deoarece prin nitrarea directă a difenilmetanului se obțin întotdeauna amestecuri de izomeri dinitrați din care unul este preponderent (funcție de condițiile de reacție) și deoarece prelucrarea ulterioară a masei de reacție este laborioasă și separarea dificilă, există întotdeauna temerea că jumătate de grad în determinarea punctului de topire (al izomerului 2,4') să avertizeze asupra existenței unei impurități în izomerul ce se dorește a fi izolat. Cum cromatografia de strat poate prezenta un singur pic chiar și după 2-3 recristalizări repetate, în condițiile în care punctul de topire nu mai crește, păstrându-se în același interval de topire, este recomandabil să se analizeze produsul prin spectrometrie de masă deoarece în cazul izomerilor 2,4' și 4,4' primul prezintă o "amprentă" clară datorită faptului că scindarea picului molecular de la $m/z=258$ urmează o cale diferită de cea a izomerului 4,4', datorită efectului orto al grupei nitro [38] p.211. Această amprentă o constituie picul de la $m/z=211$ (vezi figura 18, în urma pierderii hidroxilului și a unui atom de oxigen vezi figura 19, coroborat cu picul de la $m/z=241$) care este dat doar de izomerul 2,4', acest pic lipsind de la izomerul 4,4' al dinitrodifenilmetanului care însă prezintă picul de la $m/z=212$, un pic normal ce rezultă în urma pierderii unui oxigen și apoi a monoxidului de azot (vezi

figura13 și figura 14, coroborat și cu picul de la $m/z=242$). Acest fapt ar permite principial determinarea cantitativă a izomerilor din amestec (din raportul abundenței picurilor de la $m/z=211$ și $m/z=212$) și monitorizarea reacției de nitrare prin analiza în timp a amestecului de reacție. Identitatea spectrelor de masă ale martorilor păstrați și analizați ulterior proceselor de purificare, sp241, sp24, sp242, în ciuda diferențelor intervalelor lor de topire, a arătat că procesul de recristalizare final nu și-a mai avut rostul (Fig.16).

2.1.8. Sinteza 2,4,2',4'-tetranitrodifenilmetanului



Mențiunile privitoare la 2,4,2',4'-tetranitrodifenilmetan sunt puține. Tetranitrodifenilmetanul apare ca produs secundar în reacția de nitrare a difenilmetanului la obținerea 4,4'-dinitrodifenilmetanului [18] și uneori chiar la sinteza 2,4-dinitrodifenilmetanului. Acesta poate fi preparat și separat ca produs principal în anumite condiții de temperatură și de raport al reactanților [39,40]. Cantitatea de 2,4,2',4'-tetranitrodifenilmetan care apare ca produs secundar la nitrarea dinitrodifenilmetanului, poate fi micșorată dacă adăugarea difenilmetanului în masa de reacție se face în formă lichidă și sub agitare puternică la o temperatură sub 0 °C. O singură lucrare se mai referă la fenomenul de fototropism al acestui derivat [41].

Mod de lucru: Într-un balon de 100 ml prevăzut cu agitator, termometru și refrigerent se încarcă 75 ml de acid azotic $d=1,53$ și sub agitare puternică și răcire cu gheață se adaugă 9 grame de difenilmetan (nota1) în mici porțiuni astfel ca temperatura să nu depășească 5 °C, timp de 1 oră. La terminarea adăugării se lasă amestecul de reacție să ajungă încet la temperatura camerei apoi se încălzește cu grijă pe baia de apă la temperatura de 70 °C. Se menține încălzirea până la apariția vaporilor de dioxid de azot (nota 2). Se oprește încălzirea și se diluează amestecul

de reacție cu apă și gheață obținându-se o masă de cristale galben pal. Se filtrează și precipitatul spălat cu eter etilic (nota 3) este uscat în exicator. Se recristalizează de două ori din 250 ml de acid acetic glacial obținându-se 11.6 g produs. Pentru analiza elementală și determinări spectroscopice se mai recristalizează o dată din 500 ml de alcool etilic absolut obținându-se 10,8 g de tetranitroderivat. Analiza prin CSS indică un singur pic la $R_f = 0,19$ (se folosește placă Merck 5x10 cm cu indicator de fluorescență, benzen ca fază mobilă). Randament=58%.

Note 1. Balonul de reacție trebuie să aibă fundul plat pentru ca răcirea să fie eficientă cu atât mai mult cu cât difenilmetanul adăugat trebuie adus la o temperatură de minim 26 °C pentru a fi în stare lichidă. Adăugarea de difenilmetan solid conduce la timpi de reacție mai mari și implicit la formarea de produse secundare ce îngreunează purificarea produsului. Degajarea masivă de vapori de dioxid de azot este un indiciu că reacția de nitrare este terminată și are loc faza de oxidare a grupării metilenice a difenilmetanului, proces ce conduce la un amestec de nitrobenzofenone care la rândul lor condensează cu gruparea metilenică a nitrodifenilmetanilor.

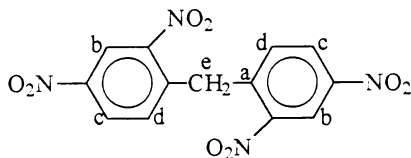
2. Spălarea este necesară pentru îndepărtarea produselor rășinoase.

Caracterizare: P.t =173; P.t(lit)=173 [39]

Analiză elementală: teoretic:%C=60,46, %H=3,87, %N=10,85,

găsit: %C=60,1, %H=3,7, %N=11,2

RMC- figura 21, RMN- figura 22, atribuiri figura 20



RMN (ppm)

b = 8.9359 (d) 2H J = 2.2
 c = 8.5625 (d) 2H $J_{cd} = 8.0$ $J_{cb} = 2$
 d = 7.7802 (d) 2H J = 8.5

RMC (ppm)

a = 140.746 2C
 b = 134.737 2C
 c = 128.525 2C
 d = 121.331 2C
 e = 36.5612 2C

Figura 20. Atribuirile semnalelor RMN și RMC pentru 242'4'TNDFM

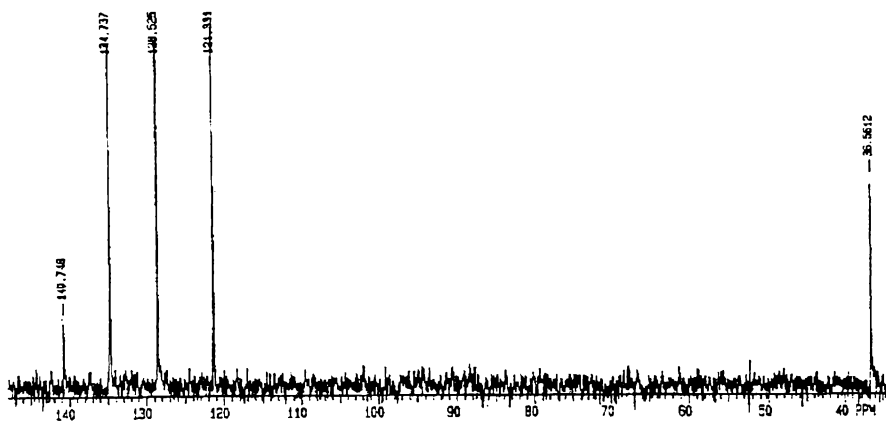


Figura 21, Spectrul RMC al 242'4' TNDFM (acetonă)

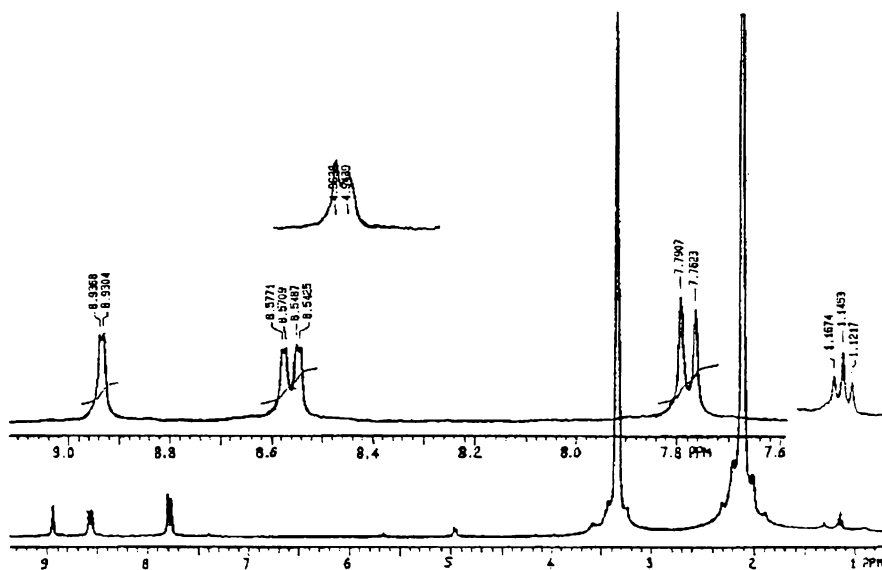
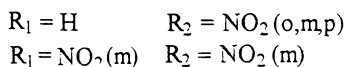
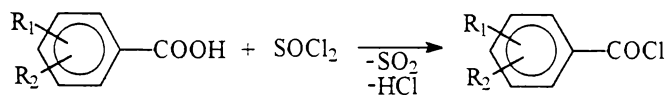


Figura 22, Spectrul RMN al 242'4' TNDFM (acetonă deuterată)

2.1.9. Sinteza de cloruri acide ale acizilor nitrobenzoici



Clorurile acide ale acizilor carboxilici aromatici se pot obține cu randamente convenabile utilizând fie penta- fie tricolorura de fosfor sau clorura de tionil. Varianta cu pentaclorură este de evitat atunci când există alte posibilități datorită formării oxiclurii de fosfor (toxică și inflamabilă) și e recomandabilă atunci când punctele de fierbere ale clorurii acide rezultate și a oxiclurii de fosfor (p.f.=105,3) sunt suficient de diferite. Utilizarea triclorurii de fosfor este limitată la obținerea clorurilor acide ale acizilor alifatici, în cazul celor aromatici obținându-se o serie de anhidride mixte (între acidul carboxilic și acidul fosforos) [4] p.286. Cea mai avantajoasă metodă în cazul obținerii clorurilor acide solide este cea cu clorură de tionil deoarece produșii secundari de reacție sunt gazoși și se pot elimina continuu, iar excesul de clorură se poate îndepărta prin distilare la o ușoară depresiune (p.f.=78,8 °C/746mm Hg). Folosirea unui mic exces de clorură elimină posibilitatea formării de anhidride. [4] p.286.

Mod de lucru (general): Într-un balon de 250 ml cu trei gături prevăzut cu agitator magnetic, termometru și refrigerent ascendent (nota1) se încarcă 0.5 mol de acid nitrobenzoic și 0,72 moli de clorură de tionil (nota2). Se pomește agitarea urcându-se treptat temperatura până când amestecul de reacție refluxează ușor. Se menține agitarea și încălzirea până când degajarea de HCl și SO₂ devine foarte slabă. Se răcește masa de reacție la aproximativ 30 °C după care se montează refrigerentul descendent și se racordează la trompa de vid (30 – 50 mm Hg.). Se ridică ușor temperatura (la început se degazează la temperatura de 30 °C resturile de HCl și SO₂) pentru îndepărtarea excesului de clorură de tionil nereacționată colectându-se lichidul într-un balon gradat în prealabil. Când picurarea clorurii nereacționate devine sporadică se adaugă cca 50 ml de

tetraclorură de carbon (nota 3) și apoi se continuă distilarea până când 80% din teraclorura adăugată a fost îndepărtată. Conținutul balonului de reacție se toarnă într-un vas Erlenmeyer și se închide etanș. Clorurile acide precipită după 1 oră la rece. Se filtrează rapid (nota 4) iar precipitatul este spălat cu o cantitate minimă de tetraclorură de carbon (răcită la 0 °C), iar apoi urmele de tetraclorură sunt antrenate prin spălare cu eter de petrol (răcit la 0 °C). Precipitatul ușor "umed" este apoi uscat în exicator peste hidroxid de potasiu. Clorurile acide sintetizate au fost caracterizate prin punct de topire iar rezultatele, randamentul și cantitățile sintetizate sunt prezentate în tabelul 1.

Note 1. Refrigerentul se închide hidraulic prin intermediul a două vase tampon la un absorber prevăzut cu o soluție bazică.

2. Clorura de tionil, indiferent de proveniență se distilă proaspăt înaintea folosirii (dacă se folosește clorură tehnică, atunci e recomandabil să se facă în prealabil o distilare de pe chinolină și apoi încă o distilare).

3. Purificarea avansată a clorurilor acide se face de regulă prin distilare în vid, mai ales atunci când sunt folosite în reacții de acilare. Clorurile acide ale acizilor nitrobenzoici prezintă inconvenientul că la distilare sub vid la temperaturi nu prea ridicate pot exploda [4] p.287 (în special clorura acidului 2-nitrobenzoic). Deoarece clorura de tionil fierbe la 79 °C iar tetraclorura de carbon la 77 °C, aceasta din urmă antrenează aproape complet urmele de clorură de tionil.

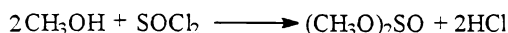
4. În cazul clorurii acide a acidului 2-nitrobenzoic, filtrarea are loc într-o pâlnie cu manta, ce permite răcirea pâlniei la 0 °C. (clorura acidului topește la 18-20 °C).

Tabelul 1: Sinteza clorurilor acide, rezultate și caracterizări

Acid	Cantitate (moli)	Randament		Caracterizare	
		%	g	p.t (exp)	p.t (lit)
2-nitrobenzoic	0.2	56	21	18-20	18-20 [4]
3-nitrobenzoic	0.2	75	27.5	33-34	33-35 [43]
4-nitrobenzoic	0.5	78	72	71-73	73-74 [4]
3,5-initrobenzoic	0.2	66	31	67	68-69 [42]

2.1.10.Sinteza dimetilsulfidului

Dialchilsulfidii alcoolilor inferiori nu prezintă probleme de sinteză deosebite, o tratare exhaustivă a proprietăților, utilizărilor și metodelor lor de sinteză se găsește în [44]. Receptura de lucru a fost stabilită, ținându-se cont de stoechiometria reacției și de precauțiile ce trebuiesc luate în cazul reacțiilor puternic exoterme.



Mod de lucru Într-un balon de 500 ml prevăzut cu refrigerent, termometru, agitator magnetic și pâlnie de picurare cu egalizare de presiune se încarcă 100 ml de clorură de tionil proaspăt distilată. Balonul se află cufundat în gheață și refrigerentul este închis hidraulic la un absorber prin intermediul a două vase tampon. Se pornește agitarea și când temperatura a ajuns la 0 °C se începe picurarea a 125 ml metanol absolut cu un asemenea ritm încât temperatura din vasul de reacție să nu depășească 5 ÷ 8 °C (nota1). După 3 ore, timp în care întreaga cantitate de metanol a fost adăugată, se lasă conținutul balonului să ajungă la temperatura camerei și se montează refrigerentul descendent în vederea distilării. Instalația trebuie perfect închisă, ea comunicând cu atmosfera prin intermediul închiderii hidraulice care se racordează la o alonjă de distilare la vid. Se urcă încet temperatura, la început distilă metanolul, mai apoi clorura de tionil nereacționată și, când temperatura a ajuns la 90 °C, se cufundă total balonul în baia de ulei și se culege fracția ce distilă în intervalul 120 ÷ 128 °C. Pentru o purificare mai avansată în vederea caracterizării dimetilsulfidului se reia distilarea și se culege fracția din intervalul 125 ÷ 127 °C. Se obțin cca 45 ml de dimetilsulfid. Randament=38,6%.

Note 1 Metanolul absolut Reactivul se refluxează o zi peste panglică de magneziu, apoi se distilă de pe metoxid de sodiu.

2.2. SINTEZE DE NITRO ȘI POLINITROBENZOFENONE

2.2.1 Mono și dinitrobenzofenone - posibilități de obținere și utilizări

2-Nitrobenzofenona - Cea mai simplă metodă de obținere a 2-nitrobenzofenonei constă în acilarea benzenului cu clorura acidului 2-nitrobenzoic în prezența clorurii de fier anhidre [45]. O altă metodă pornește de la 2-nitrodifenilmetan, prin oxidare cu anhidridă cromică [46]. Pornind de la o-nitrobenzaldehydă și benzen în prezența acidului sulfuric se poate obține cu randamente mici 2-nitrobenzofenona [47]. O metodă cu randamente mici dar care are avantajul că necesită intermediari foarte accesibili este cea care pleacă de la acilarea benzenului cu acid 2-nitrobenzoic în prezența anhidridei trifluoracetice [48].

3-Nitrobenzofenona - Cea mai accesibilă cale de obținere a 3-nitrobenzofenonei este acilarea benzenului cu clorura acidului 3-nitrobenzoic în prezența clorurii de aluminiu [49,17]. Prin oxidarea 3-nitrodifenilmetanului, sau a 3-nitrodifenilcarbinolului cu anhidridă cromică în acid acetic glacial se obține cu randamente medii 3-nitrobenzofenonă [50].

4-Nitrobenzofenona - Cea mai accesibilă metodă de preparare a 4-nitrobenzofenonei constă în acilarea benzenului cu clorura acidului 4-nitrobenzoic în prezența clorurii de aluminiu [51]. Alte metode de preparare pornesc de la materii prime mai puțin accesibile după cum urmează: oxidarea 4-nitrodifenilmetanului cu trioxid de crom [52], oxidarea 4-nitrotrifenilmetanului cu anhidridă cromică [53], din mononitrodifenilcarbinol prin iradiere cu o lampă UV (150 W) timp de 18 ore în clorură de metilen la reflux [54], prin descompunerea bis-(4-nitrofenildifenilmetil)-peroxidului în brombenzen la 115 °C timp de 3 zile sub azot [55], prin descompunerea cu acid percloric în acid acetic glacial a 4-nitrotrifenilmetil-hidroperoxidului [56].

3,3'-Dinitrobenzofenona - Cea mai accesibilă dintre cetone, se poate obține prin nitrare directă cu acid azotic fumans [2] sau cu amestec sulfonitric [57]. Dintre nitrobenzofenone este cea mai bine acoperită cu brevete [58,59,60,1]. Deși numărul brevetelor este notabil, totuși nici unul nu se ocupă cu

izolarea în stare pură a cetonei ci de condițiile în care se obține o distribuție uniformă de izomeri care sunt apoi reduși și folosesc drept materie primă în obținerea poliimidelor [62]. Se mai poate obține prin nitrarea 3-nitrobenzofenonei cu acid azotic fumans [17] sau prin oxidarea 3-nitrodifenilmetanului cu anhidridă cromică în acid acetic glacial [63].

3,4'-Dinitrobenzofenona - Prin oxidarea 3,4'-dinitrodifenilmetanului cu anhidridă cromică în acid acetic glacial se obține doar 3,4'-dinitrobenzofenona [63], celelalte metode pot în anumite condiții să conducă preponderent la acest izomer dar întotdeauna în amestec cu alte cetone izomere motiv pentru care randamentele nu sunt prea mari și separările sunt laborioase și mari consumatoare de solvent. Astfel prin nitrarea 3-nitrobenzofenonei cu acid azotic fumans, se obține 3,4'-dinitrobenzofenona, alături de izomerii 2,3' și 3,3' [17], iar prin nitrarea 4-nitrobenzofenonei se obține preponderent cetona 3,4' alături de izomerii 4,4' și 2,4' [18].

2,4'-Dinitrobenzofenona - Este puțin menționată în literatură, practic doar două articole se ocupă de obținerea acestei cetone. Calea directă de obținere pomește de la 2,4'-dinitrodifenilmetan care este oxidat cu anhidridă cromică la cetonă, randamentul fiind mai degrabă modest [18]. Se mai poate izola din amestecul de izomeri provenit de la nitrarea directă cu acid azotic fumans a 4-nitrobenzofenonei [64].

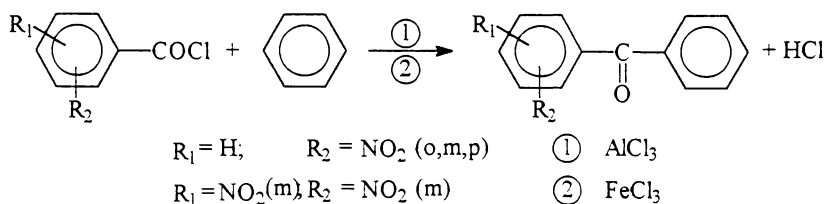
4,4'-Dinitrobenzofenona - Prima sinteză a 4,4'-dinitrobenzofenonei (4,4'DNBF) s-a realizat prin oxidarea 4,4'-dinitrodifenilmetanului în acid acetic glacial cu trioxid de crom [18]. Pomind tot de la aceeași materie primă, se poate obține 4,4'DNBF prin bromurare directă (termic sau fotochimic) și hidroliza derivatului dibromurat [65]. O cale care pomește de la 1,1-difeniletan a fost exploatată mai recent [57] și decurge în două etape folosind același reactiv. În prima fază se nitrează la temperatură obișnuită cu acid azotic fumans difeniletanul obținându-se un amestec de izomeri (fără a fi izolați) iar în a doua fază se folosește acidul azotic ca oxidant la o temperatură sub 170 °C și o presiune de 450 psi, obținându-se un amestec de dinitrobenzofenone în care preponderentă este 4,4'DNBF (58%). Nu se specifică (și probabil nici nu s-a dorit)

modalitatea de izolare a dinitrobenzofenonei preponderente, evaluarea compoziției obținute s-a făcut prin analiza HPLC. O altă metodă pornește de la 1,1,1-triclor-2,2-difeniletan care este relativ accesibil și care prin nitrare directă conduce la 1,1,1-triclor-2,2-di-(p-nitrofenil)-etan. Acesta poate fi oxidat ca atare cu trioxid de crom în acid acetic glacial la 4,4'DNBF [66] sau poate dehidroclorura la refluxul etanolului în prezența hidroxidului de potasiu la 1,1-diclor-2,2-di-(p-nitrofenil)-etenă care este apoi oxidată tot cu trioxid de crom în acid acetic glacial [67,68,69]. Un alt intermediar care a fost relativ des folosit a fost esterul metilic al acidului difenilacetic care a fost nitrat cu acid azotic fumans la temperaturi cuprinse între -15 [70,71] până la 30 °C[72] conducând la esterul metilic al acidului di-(p-nitrofenil)-acetic care a fost fie decarboxilat prin refluxare cu metoxid de sodiu în metanol până la difeniletanul dinitrat și apoi oxidat cu anhidridă cromică [70], fie hidrolizat la acidul liber care a fost apoi oxidat cu aceeași anhidridă până la 4,4'-DNBF. Alte mențiuni privitoare la obținerea 4,4'DNBF pornesc de la intermediari mai puțin accesibili sau folosesc reactivi mai sofisticati după cum urmează: prin oxidarea acidului α -hidroxi-4,4'-dinitrobenzilic cu CAN la temperatura camerei [73], prin termoliza în absența aerului a azotatului de tri-(p-nitrofenil)-carbinol [74], prin oxidarea cu superoxid de potasiu (KO₂) în prezența fosgenului și-n condițiile catalizei de transfer interfazic (18-crown-6) a 4,4-dinitrodifenilmetanului [75], prin carbonilarea la temperatura camerei a tetrafluoroboratului de 4-nitrofenildiazoni în prezența 4-nitrofenil, trimetilstaniului în acetoneitril având drept catalizator acetatul de paladiu [76].

2,4,2',4'-Tetranitrobenzofenona -Se cunoaște practic o singură metodă prin oxidarea 2,4,2',4'-tetranitrodifenilmetanului cu anhidridă cromică [39].

3,5-Dinitrobenzofenona - Din datele de literatură rezultă practic o singură cale de acces: acilarea benzenului cu clorura acidului 3,5-dinitrobenzoic în prezența clorurii de aluminiu [77,78,79].

2.2.2 Obținerea de mono- și dinitrobenzofenone prin reacția de acilare a benzenului



Reacția de acilare Friedel-Crafts este sinteza de bază pentru obținerea cetonelor aromatice. Agenții de acilare frecvent folosiți sunt anhidridele și halogenurile acizilor carboxilici (uneori acizii înșiși). Dintre halogenuri cele mai frecvente sunt clorurile acide. Formarea complexului cu catalizatorul Friedel Crafts se face prin intermediul atomului de oxigen, componenta cea mai bazică a moleculei [80]. În cazul acidului 2-nitrobenzoic, datorită conjugării efectelor celor două grupe funcționale aflate în orto una față de cealaltă, sarcina negativă pe atomul de oxigen scade, simultan cu creșterea sarcinii negative pe atomul de clor astfel că clorura se coordonează la atomul de aluminiu ca un ligand bidentat, motiv pentru care clorura de aluminiu nu e catalizator al reacției de acilare a clorurii acidului 2-nitrobenzoic, folosindu-se clorura ferică [45]. Sarcinile calculate pe atomii de oxigen, clor și carbon sunt date în tabelul 2. Structurile au fost inițial optimizate cu programul MM+, și apoi geometriile au fost reoptimizate cu programul semiempiric AM1.

TABEL 2 Distribuția de sarcină netă pe grupa funcțională în cloruri acide

Clorura acidului	Carbon	Oxigen	Clor	Optimizare
Benzoic	0,298	-0,253	-0,099	MM+, AM1
3-nitrobenzoic	0,281	-0,243	0,068	MM+, AM1
4-nitrobenzoic	0,276	-0,235	-0,072	MM+, AM1
3,5-dinitrobenzoic	0,275	-0,226	-0,05	MM+, AM1
2-nitrobenzoic	0,266	-0,173	-0,104	MM+, AM1

Alegerea catalizatorului se face pe baza reactivității substratului folosindu-se de regula clorura de aluminiu, clorura ferică (și numai la substanțe foarte reactive clorura de zinc, acid sulfuric etc). Combinațiile aromatice cu substituenți dezactivanți (nitro, cian, grupe carbonil) nu dau reacții de acilare Friedel Crafts. Solventul folosit poate fi însăși combinația aromatică în exces sau sulfura de carbon, nitrobenzenul sau derivați halogenați (di sau tetraclorețanul) [80]. În acest din urmă caz temperatura de reacție nu trebuie să depășească 50 °C întrucât însuși solventul va intra în reacție. Obținerea 3-nitro, 4-nitro și 3,5-dinitrobenzofenonelor prin acilare este prezentată ca mod general de lucru folosind ca solvent fie o combinație clorurată alifatică (A) fie folosind ca solvent, substratul (benzenul) (B). Obținerea 2-nitrobenzofenonei este prezentată separat datorită particularității ce o prezintă prelucrarea ulterioară a masei de reacție. Condițiile de lucru și rezultatele sintezelor sunt prezentate în tabelul 3.

Mod de lucru (general). Într-un balon de 250 ml cu trei găuri, prevăzut cu agitator, pâlnie de picurare și refrigerent ascendent se introduc 0.3 moli de clorură de aluminiu și 100 ml de 1,2 diclorețan (varianta A) sau 50 ml benzen liber de tiofen (varianta B). Sub agitare se adaugă prin picurare 0.27 moli de clorură acidă dizolvată într-o cantitate minimă de solvent (adică cantitatea de solvent clorurat sau de benzen care dizolvă cantitatea de clorură acida cu care se lucrează). Timp de o oră se picură cu grijă astfel ca temperatura să nu depășească 40-45 °C, 0,25 mol de benzen. Se agită până când degajarea de acid clorhidric devine sporadică. În situația în care se lucrează cu benzen ca solvent, definitivarea reacției se face prin ridicarea temperaturii până la acea valoare la care degajarea acidului clorhidric devine intensă și regulată. Când degajarea de acid clorhidric devine sporadică se răcește conținutul balonului de reacție și se diluează amestecul de reacție cu 100 ml de benzen. Se toamnă amestecul de reacție peste o soluție de 36% acid clorhidric răcită la 0 °C pentru descompunerea complexului catalizator cetona (nota 1). Faza organică se spală cu apă și se usucă pe clorură de calciu anhidră. După filtrare, se îndepărtează solventul prin evaporare sub vid până la sec. Produsul solid obținut este apoi recristalizat din etanol p.a. Nitrobenzofenonele au fost caracterizate prin punct de

topire, analiza elementală, spectre RMC, RMN, IR și MS si sunt prezentate in figurile 25-38.

Tabelul 3. Sinteze de nitrobenzofenone prin acilare; condiții si rezultate

RCOCl	Varianta	RCOCl Moli	Temperatura °C	Timp ore	η nitrobenzofenone	
					%	g
2-NB	A	0.038	25 - 45	4	24	2
3-NB	B	0.1	25; 75	6; 2	76	17.5
4-NB	B,A	0.2	25 + 45	8-24	70; 79	32.6; 36
3,5-NB	A	0.08	25; 75	6-7; 2	66	14.3

Sinteza 2-nitrobenzofenonei.

Mod de lucru: Într-un balon de 100 ml prevăzut cu agitator, termometru și pâlnie de picurare se încarcă 40 ml de tetraclorețan, 10 ml benzen (nota2) și 8 g de clorură ferică (nota 3). Se pornește agitarea și se adaugă prin picurare o soluție de 7 g de clorură a acidului 2-nitrobenzoic în 10 ml de tetraclorețan. Picurarea se face cu un asemenea ritm încât temperatura din interiorul balonului de reacție să nu depășească 45 °C. Culoarea masei de reacție se schimbă de la galben verzui la albastru. După 1.5 ore degajarea acidului clorhidric devine sporadică semn că reacția se apropie de sfârșit. În acest moment se încălzește masa de reacție la 50 °C, timp de 15 min pentru definitivarea reacției. Se toarnă apoi masa de reacție peste 50 ml de acid clorhidric cu gheață și se agită puternic. Se separă faza organică care se diluează cu 50 ml de benzen, se filtrează, se usucă pe clorură de calciu și se aduce la sec prin îndepărtarea solventului sub vid. Cleiul format se toarnă într-o capsulă de porțelan unde solidifică ca o masă neagră. Pentru îndepărtarea acidului 2-nitrobenzoic și distrugerea rășinilor ce împiedică cristalizarea 2-nitrobenzofenonei se fierbe conținutul capsulei cu 100 ml de soluție 10% de hidroxid de sodiu, operația repetându-se de două ori. Se filtrează și se spală precipitatul de 2 ori cu câte 10 ml de apă după care se usucă la etuvă la o temperatură de 50 °C. Pulberea, de culoare gri se extrage cu de 3 ori 50 ml de alcool absolut. Soluțiile etanolice se reunesc, se decolorează la cald cu cărbune, iar filtratul decolorat se aduce la un volum de 25 ml. 2-Nitrobenzofenona cristalizează greu și e necesară adăugarea

de câteva picături de apă drept cosolvent. Chiar și așa cristalizarea are loc pe parcursul a câtorva zile. Produsul obținut este încă impur și trebuie recristalizat din 10 ml etanol 75%.

Note 1. În unele situații, gheața adăugată diluează prea mult soluția de acid astfel că se formează hidroxid de aluminiu care face “priză” cu benzofenona sintetizată. Acest amestec este foarte greu de descompus chiar la adăugare masivă de acid clorhidric concentrat, motiv pentru care am constatat că singura soluție este adăugarea unei soluții concentrate de hidroxid de sodiu, care desface priza dizolvând hidroxidul sub formă de tetrahidroxoaluminat.

2. Tetraclorețanul se distilă de pe clorură de calciu, iar benzenul după două spălări cu acid sulfuric și apoi cu apă se distilă de pe clorură de calciu anhidră.

3. Clorura ferică anhidră, chiar de cea mai bună calitate, dă randamente slabe dacă nu este proaspăt sublimată, prin urmare catalizatorul se sublimează cu câteva minute înainte de începerea sintezei și se cântărește sub tetraclorețan.

Caracterizare: 2-nitrobenzofenona P.t (găsit)=102-105 °C; P.t(lit) = 105 °C [45]

MS- figura 23, interpretare spectru MS-figura 24

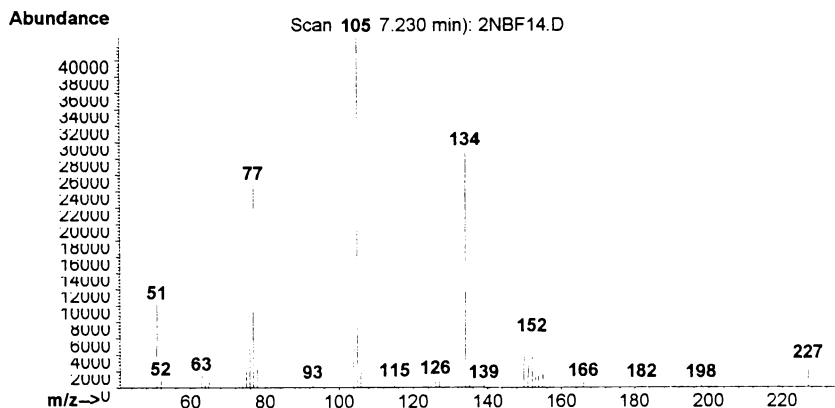


Figura 23. Spectrul de masă al 2-nitrobenzofenonei

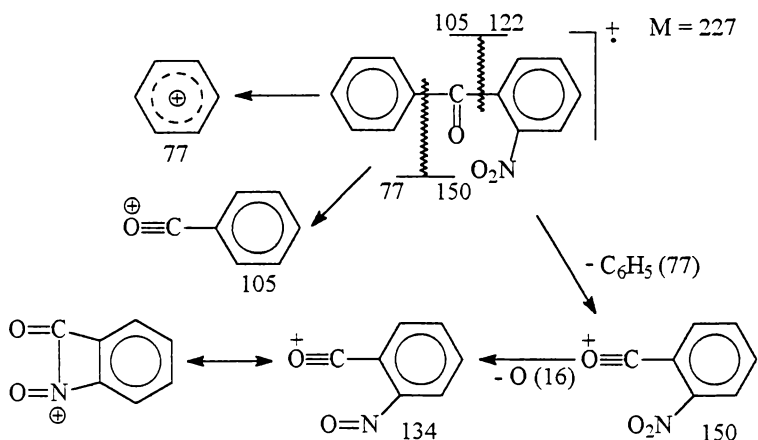
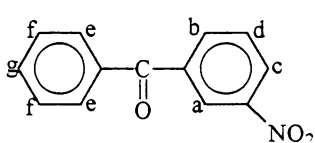


Figura 24 Interpretarea principalelor fragmentări din spectrul MS al 2NBF

Caracterizare 3-nitrobenzofenonă

P.t.(găsit) = 91-93 °C; P.t.(lit) =94-95 °C[83]

Atribuirii - figura 25, RMN-figura 26, MS - figura 27, interpretare MS- figura 28



MS (m/z)
M⁺ = 227 (p.m.)
M-NO₂⁺ = 197

RMN (ppm)

a = 8.5750 (s) 1H
b = 8.2365 (d) 2H J = 6.8
c = 8.5421 (d) 1H J = nerez.
d = 7.9269 (t) 1H J = nerez.
e = 7.8841 (d) 2H J = 7
f = 7.6489 (d) 2 H J = 6.6
g = 7.7630 (t) 1H J = 5.9

IR (cm⁻¹)

γ_{C-H} = 708 (f.i.)
ν_{C-N} = 860 (m.)
ν_{NO₂(s)} = 1352 (f.i.)
ν_{NO₂(a)} = 1536 (f.i.)
ν_{CO} = 1656 (f.i.)

Figura 25. Atribuirile semnalelor RMN, MS și IR pentru 3NBF

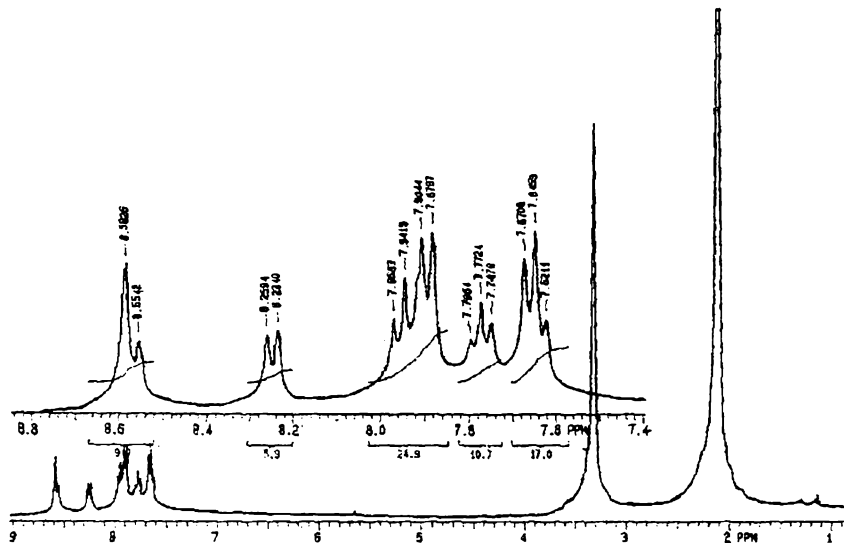


Figura 26 Spectrul RMN al 3-nitrobenzofenonei (acetona deuterata)

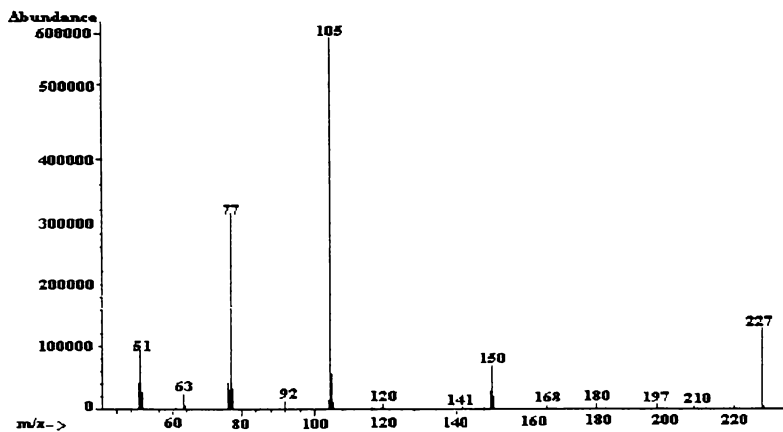


Figura 27. Spectrul de masa al 3NBF

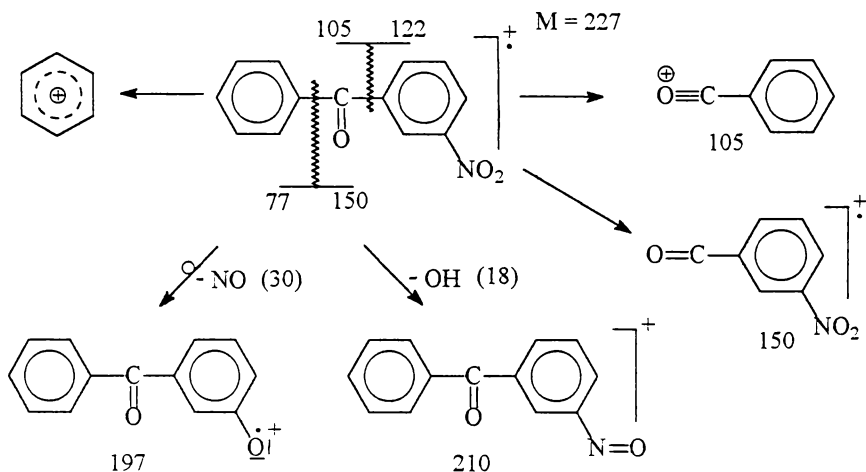


Figura 28. Interpretarea principalelor fragmentări din spectrul MS al 3 NBF

Caracterizare 4-nitrobenzofenonă

P.t(găsit) = 133-135 °C; P.t(lit) = 133 °C[84]

RMC - figura 30, RMN - figura 31, MS-figura 32, interpretare MS-figura 33, atribuirii figura 29

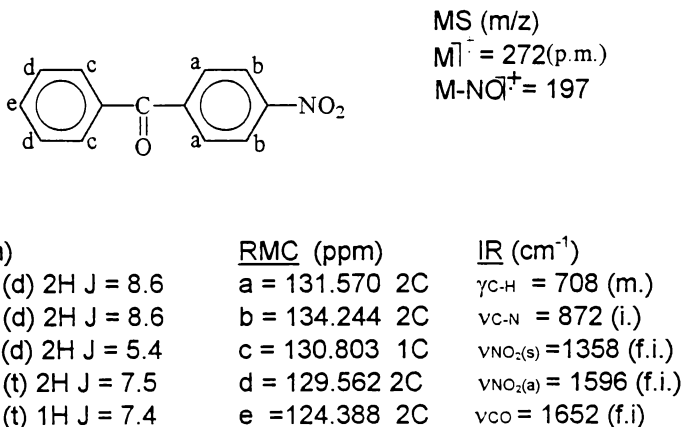


Figura 29. Atribuirile semnalelor RMC,RMN,MS și IR pentru 4-NBF

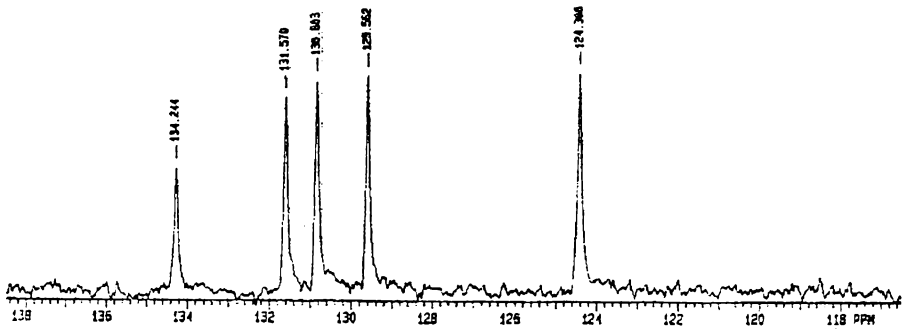


Figura 30 Spectrul RMC al 4-nitrobenzofenonei (detaliu)

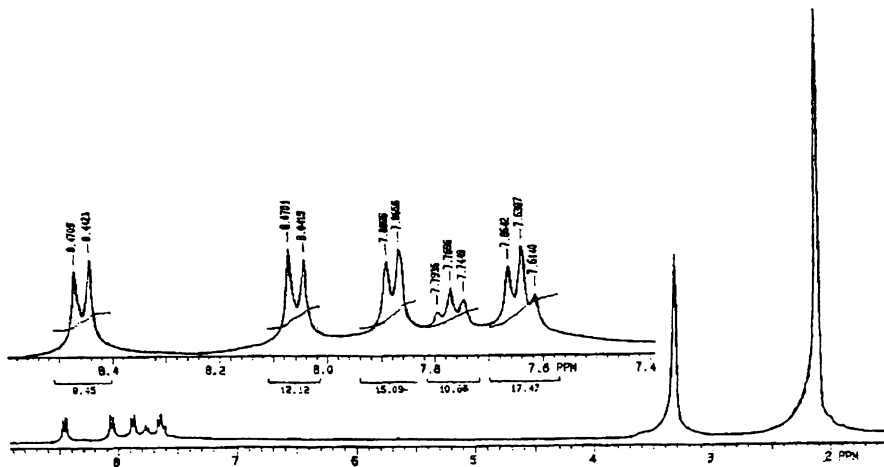


Figura 31 Spectrul RMN al 4-nitrobenzofenonei (acetona deuterată)

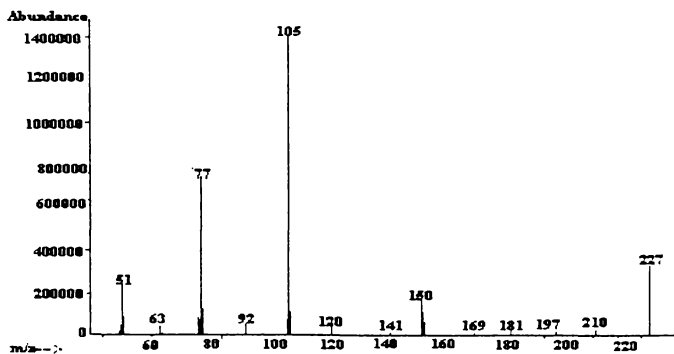


Figura 32 Spectrul de masă al 4 nitrobenzofenonei

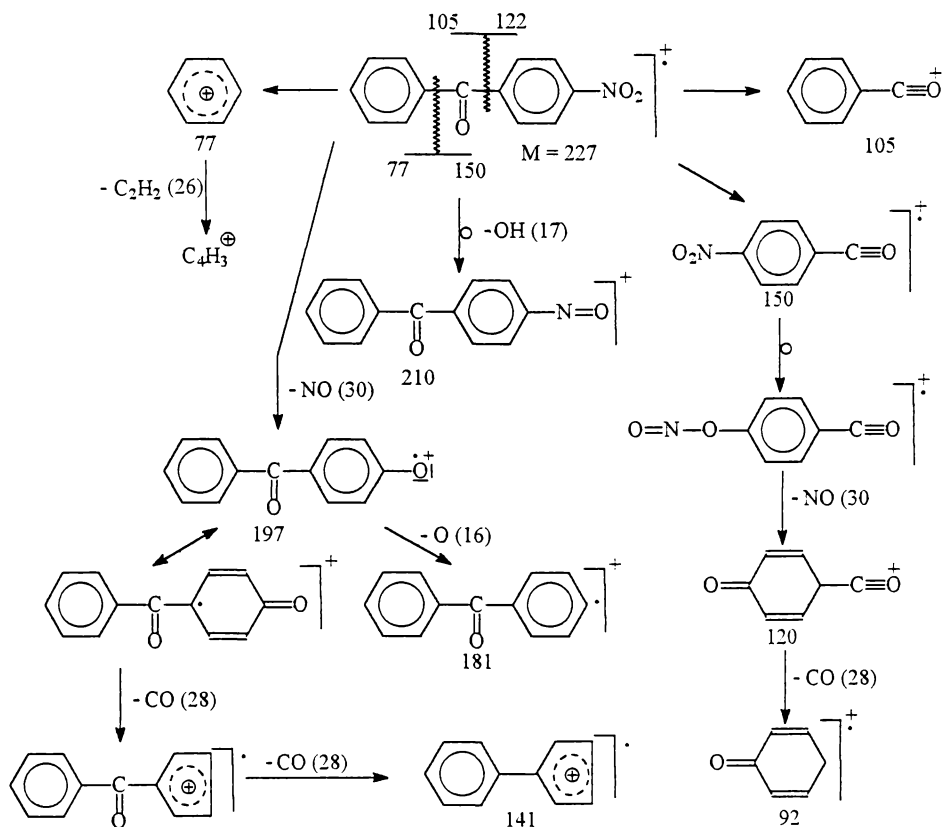
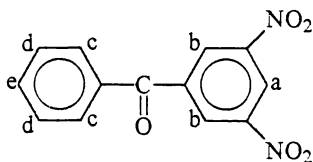


Figura 33. Interpretarea principalelor fragmentări din spectrul MS al 4-NBF

Caracterizare 3,5-dinitrobenzofenonă

P.t.(găsit)=126-130 °C ;P.t(lit)=131 °C[77]

RMN - figura 35, RMC - figura 36,MS - figura 37, interpretarea MS - figura 38, atribuirii figura 34



MS (m/z)
 $M^+ = 272(\text{p.m.})$

RMN (ppm)

a = 9.2141 (t) 2H
b = 8.9716 (d) 2H J = 1.8
c = 7.9601 (d) 2H J = 8
d = 7.6797 (t) 2H J = 7.7
e = 7.8209 (t) 1H J = 8

RMC (ppm)

a = 134.693 2C
b = 130.933 2C
c = 130.125 2C
d = 129.761 2C
e = 122.142 2C

IR (cm⁻¹)

$\gamma_{\text{C-H}} = 712 \text{ (m.)}, 730 \text{ (m.)}$
 $\nu_{\text{NO}_2(\text{s})} = 1348 \text{ (f.i.)}$
 $\nu_{\text{NC}_2(\text{a})} = 1626 \text{ (i.)}$
 $\nu_{\text{CO}} = 1670 \text{ (f.i.)}$

Figura 34. Atribuirile semnalelor RMN, RMC și IR pentru 3,5-DNBF

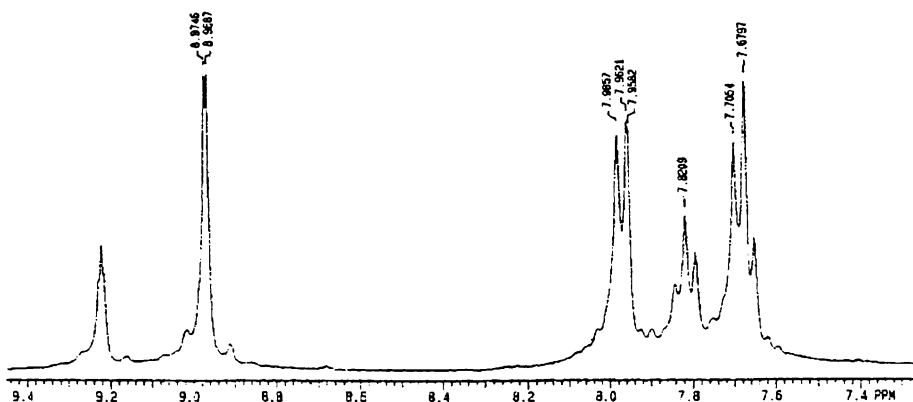


Figura 35. Spectrul RMN al 3,5-dinitrobenzofenonei (detaliu, acetonă deuterată)

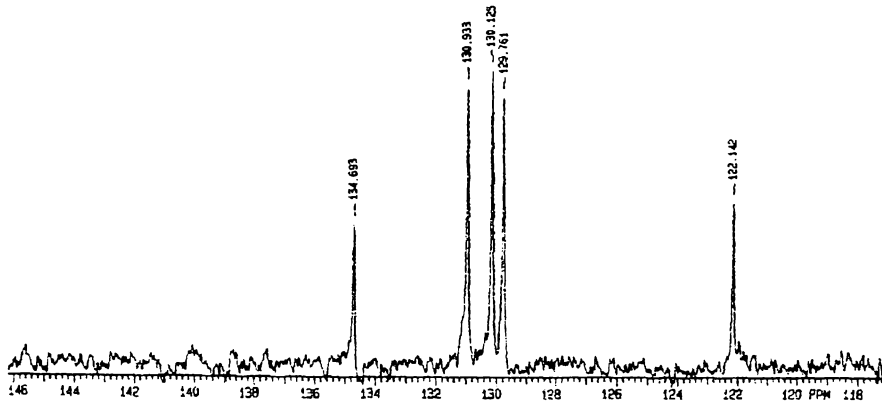


Figura 36. Spectrul RMC al 3,5-dinitrobenzofenonei

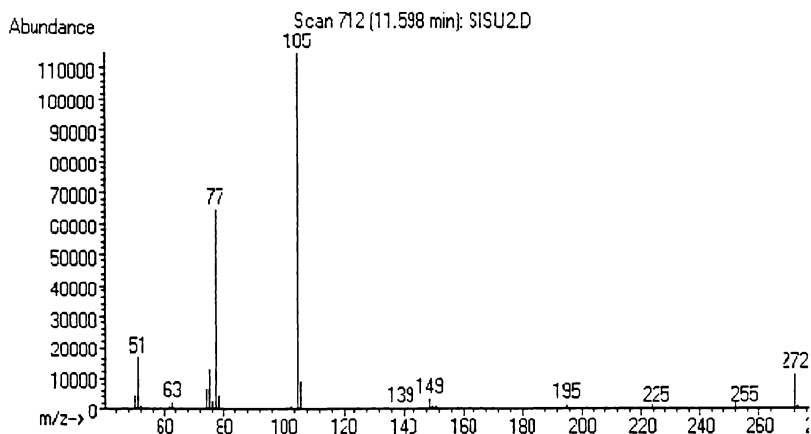


Figura 37. Spectrul de masă al 3,5 dinitrobenzofenonei

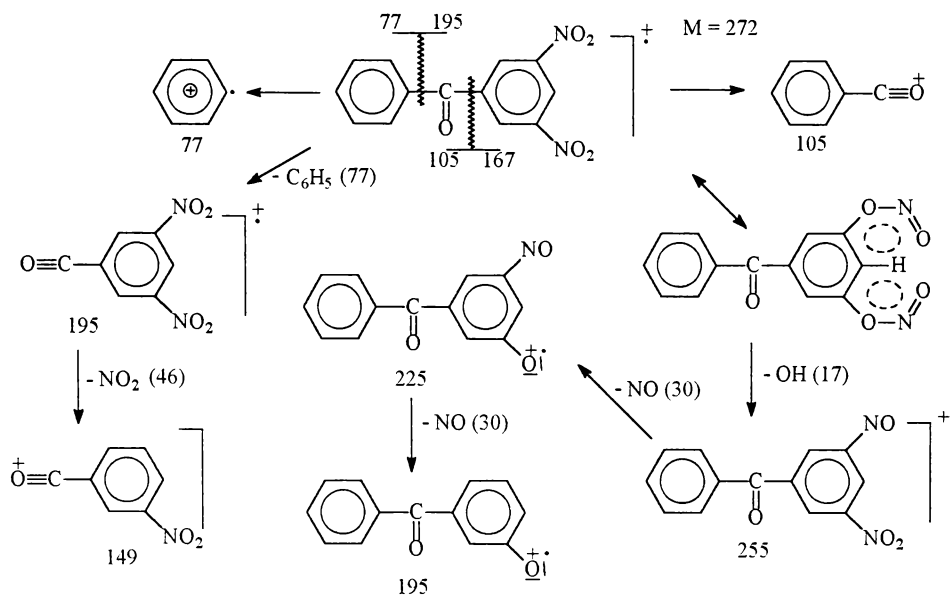


Figura 38. Interpretarea principalelor fragmentari din spectrul MS al 3,5-DNBF

2.2.3 Obținerea de dinitrobenzofenone prin nitrarea directă a unor intermediari

2.2.3.1 Sinteza 3,3'-dinitrobenzofenonei

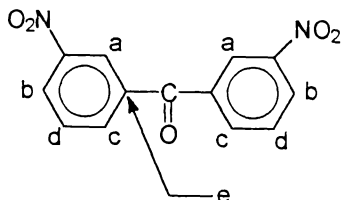
Deoarece acidul azotic fumans folosit la nitrare este mai scump și compoziția lui se modifică în timp la stocare s-a optat pentru varianta de sinteză cu generarea lui in situ [81], deoarece reproducerea receptorilor din literatură [17,57,62] nu a condus la randamente acceptabile (mulți produși secundari).

Mod de lucru: Într-un reactor cu trei găuri de 500 ml, prevăzut cu termometru și agitator răcit cu gheață, se încarcă 335 g acid sulfuric monohidrat (un amestec 1:1 de acid sulfuric $d=1.84$ și acid sulfuric oleum 20% SO_3). Sub agitare se introduc 36 g benzofenonă în porțiuni mici. Se răcește la 0°C și se adaugă azotat de sodiu perfect anhidru, temperatura menținându-se între $0-3^\circ\text{C}$. După circa patru ore amestecul de reacție se toarnă peste gheață fin mărunțită și se lasă peste noapte. Se filtrează și se spală precipitatul cu un volum de 420 ml apă distilată apoi se suspendă într-o soluție de Na_2CO_3 (34 g dizolvate într-un litru de apă.) Se filtrează și se spală cu încă 500 ml apă până la un $\text{pH} = 6-6,5$. Se obțin 192 g cocă umedă. Se spală apoi cu eter etilic pentru a scoate apa din produsul de reacție. Se filtrează precipitatul galben, se usucă și se recrystalizează

din acid acetic. Se obțin 42 g 3,3-dinitrobenzofenonă, cu aspect de foite siefate.
 Randament = 77%

Caracterizare: P.t= 148-153°C, P.t.(lit.)= 147-148°C [17]

.RMC - figura 40, MS - figura 41, interpretarea MS - figura 42, atribuirii figura 39.



IR (cm ⁻¹)	RMC (ppm)	RMN (ppm)
$\nu_{C-H} = 712$ (m.)	a = 2C - 125.147	a = 2H(s) - 8.66
$\nu_{C-N} = 872$ (s.)	b = 2C - 136.529	b = 2H(d) - 8.61(J = 9 Hz)
$\nu_{NO_2(s)} = 1354$ (f.i.)	c = 2C - 131.309	c = 2H(t) - 7.981(J = 7.5 Hz)
$\nu_{NO_2(a)} = 1614$ (f.i.)	d = 2C - 128.164	d = 2H(d) - 8.322(J = 7.6 Hz)
$\nu_{CO} = 1662$ (f.i)	e = 2C - 138.809	

Figura 39. Atribuirile semnalelor RMC, RMN și IR pentru 3,3'-DNBF

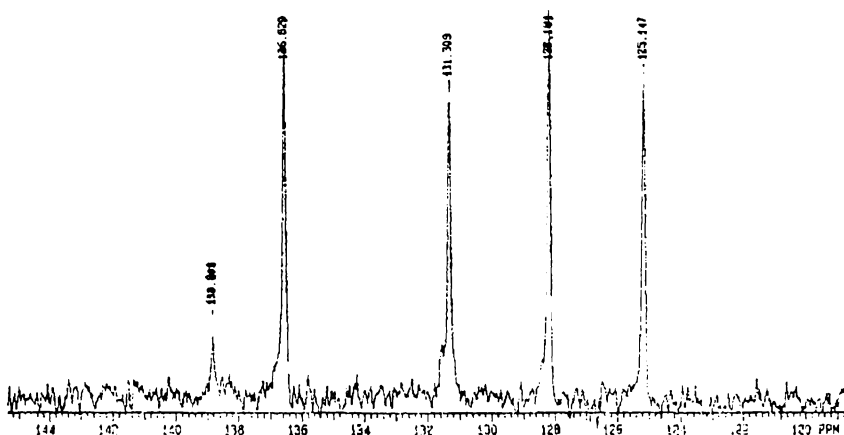


Figura 40. Spectrul RMC al 3,3' -DNBF

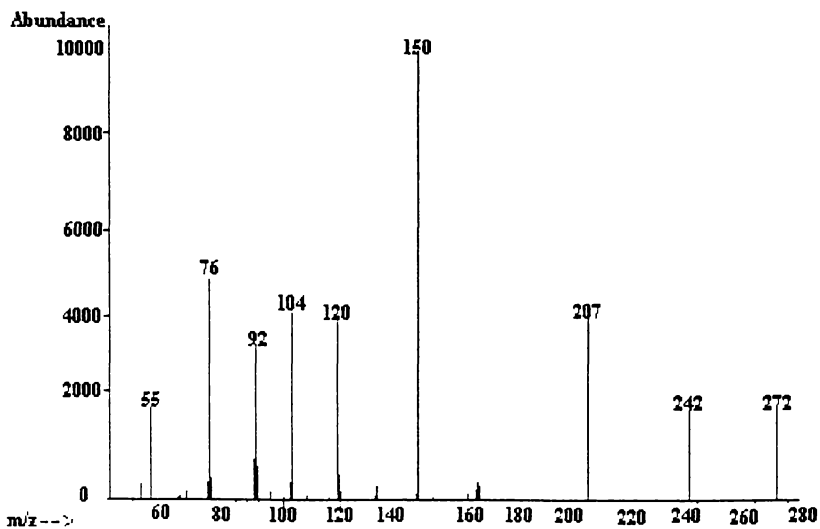


Figura 41. Spectrul de masă al 3,3'-DNBF

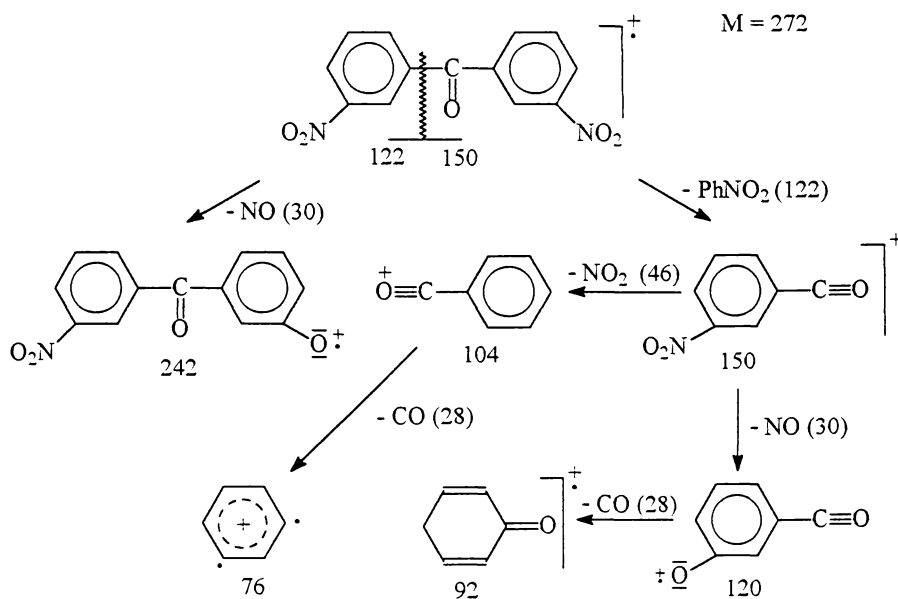
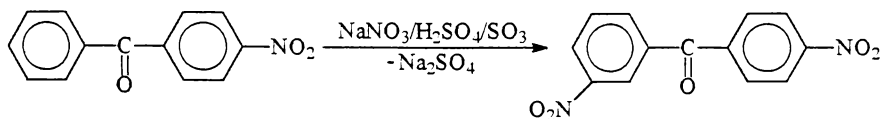


Figura 42. Interpretarea principalelor fragmentări din spectrul MS al 3,3'-DNBF

2.2.3.2. Sinteza 3,4'-dinitrobenzofenonei

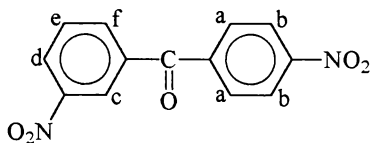


Sinteza 3,4'-dinitrobenzofenonei s-a realizat într-o variantă similară celei de la obținerea 3,3'-DNBF cu generarea acidului azotic in situ (de fapt a ionilor de nitroniu)[82].

Mod de lucru: Într-un balon de 250 ml prevăzut cu agitator și termometru se încarcă 136 ml de acid sulfuric monohidrat (un amestec de 106 ml de acid sulfuric $d=1,831$ și 30 ml de acid sulfuric oleum 65% SO_3) răcindu-se conținutul balonului la 5 °C. Sub agitare puternică se dizolvă 16 g de 4-nitrobenzofenonă (0.07mol) fin mojarată. Dizolvarea durează aproximativ 25 de minute obținându-se o soluție clară. Se coboară temperatura la -10 °C și se adaugă în porțiuni mici 6 g de azotat de sodiu perfect anhidru (0.07mol) în așa fel încât temperatura să nu depășească -5 °C în tot timpul adăugării. La terminarea adăugării azotatului se lasă ca temperatura să ajungă la 5 °C și se toarnă amestecul peste 500 g de gheață. Se filtrează și precipitatul se suspendă sub agitare în 100 ml de soluție saturată de carbonat de sodiu apoi se filtrează și se spală cu apă până la pH neutru. Precipitatul uscat cântărește 16,2 g și prezintă un singur spot la cromatografie pe placă cu indicator de fluorescență (eluent C_6H_6 , $R_f=0,36$, față de 4-nitrobenzofenona martor $R_f=0,50$). Produsul se recristalizează din 150 ml acid acetic glacial. Deoarece punctul de topire (intervalul 171 – 174 °C) indică existența unor izomeri nerezolvabili de sistemul de eluare folosit, se mai recristalizează de două ori din 100, respectiv 50 ml de acid acetic glacial. Se obțin 10,4 g de produs pur. Randament = 55%.

Caracterizare: P.t.=174 °C; P.t.(lit)=174 °C [18]

RMN - figura 44, RMC - figura 47, MS - figura 45, interpretarea MS figura 46, atribuirii figura 43:



MS (m/z)
 $M^+ = 272$ (p.m.)
 $M-NO_2^+ = 242$

RMN (ppm)

a = 8.1641 (d) 2H J = 8.7
 b = 8.4905 (d) 2H J = 8.61
 c = 8.6576 (s) 1H
 d = 8.6156 (d) 1H
 e = 7.9784 (t) 1H J = 8
 f = 8.3216 (d) 1H J = 7.71

RMC (ppm)

a = 131.855 2C
 b = 124.572 2C
 c = 125.174 1C
 d = 128.186 1C
 e = 131.246 1C
 f = 136.502 1C

IR (cm⁻¹)

$\nu_{C-H} = 720$ (i.)
 $\nu_{C-N} = 868$ (i.)
 $\nu_{NO_2(s)} = 1350$ (f.i.)
 $\nu_{NO_2(a)} = 1604$ (f.i.)
 $\nu_{C=O} = 1668$

Figura 43 Atribuirea semnalelor RMN, RMC și IR pentru 3,4'-DNBF

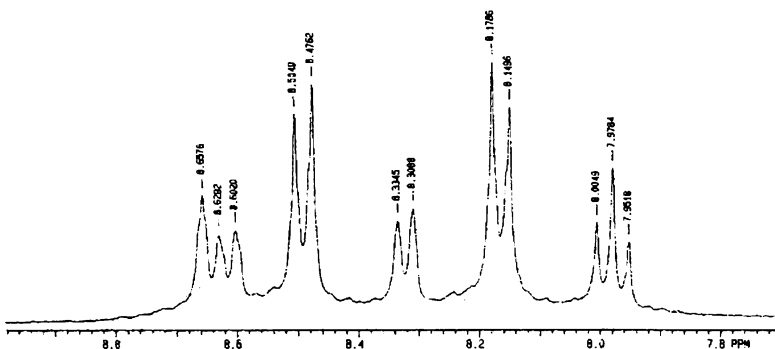


Figura 44. Spectrul RMN al 3,4-DNBF în acetonă deuterată (detaliu)

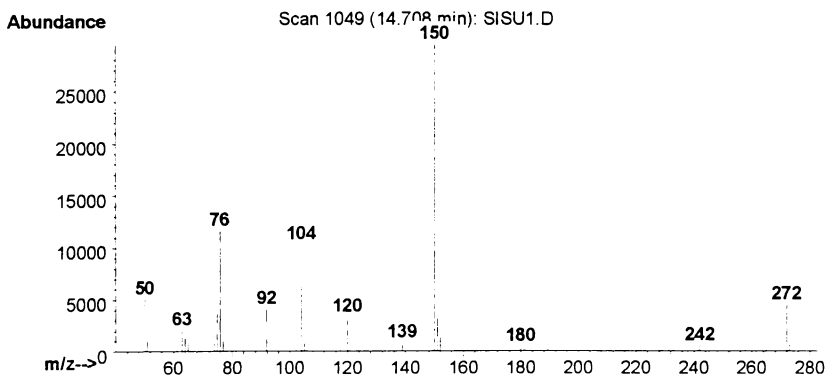


Figura 45. Spectrul de masă al 3,4-dinitrobenzofenonei

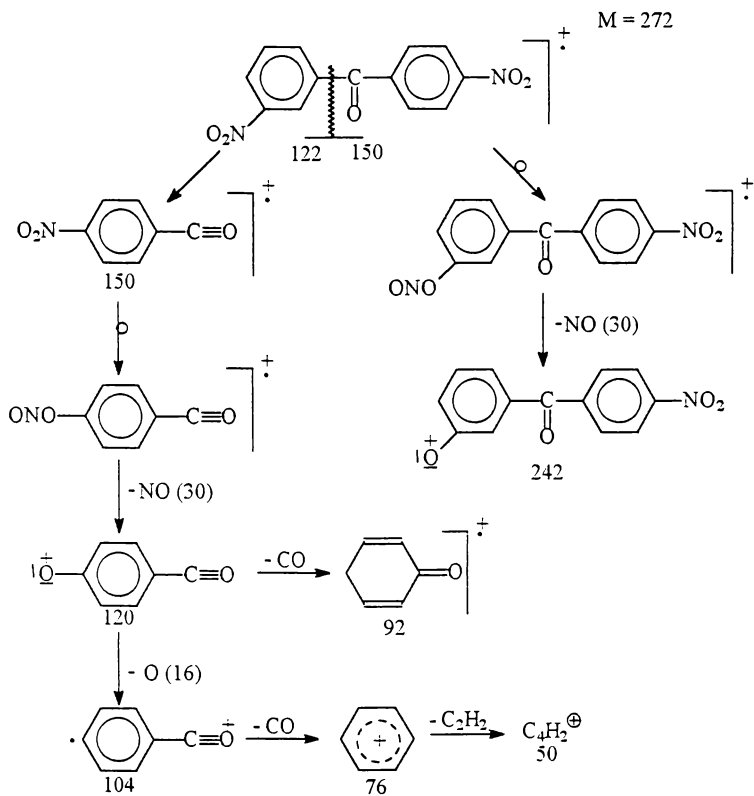


Figura 46 Interpretarea principalelor fragmentări din spectrul MS al 3,4-DNBF

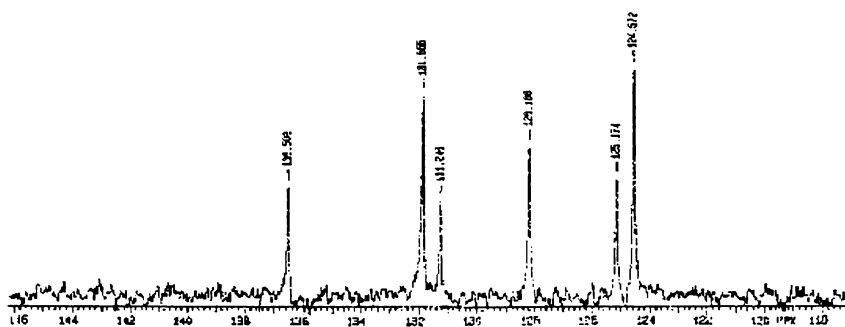
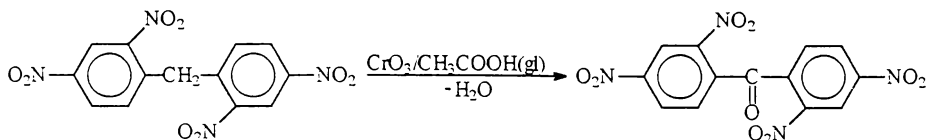
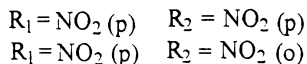
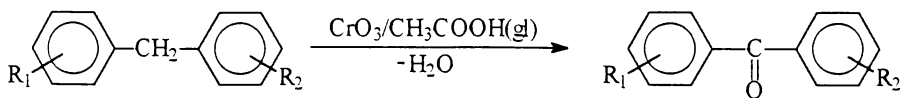


Figura 47. Spectrul RMC al 3,4'-DNBF în acetonă (detaliu)

2.2.4. Obținerea de nitrobenzofenone prin oxidarea de nitroderivați intermediari



Gruparea metilenică din poziția benzilică este ușor oxidabilă la funcția carbonilică literatura menționând dicromatul de potasiu [39], anhidrida cromică [68] și azotatul de hexaminoceriu (+4) [73]. Problema principală este oprirea reacției la timp deoarece timpi prelungiți de reacție pot conduce la ruperea moleculei și apariția acizilor nitrobenzoici, din acest motiv monitorizarea reacției trebuie făcută cu atenție (prin cromatografie de strat). Un alt aspect de care trebuie ținut seama este modalitatea de adăugare a agentului oxidant care este funcție de structura nitrodifenilmetanilor ce urmează a fi transformați în cetone (grupele nitro poziționate în poziția 2 activează gruparea metilenică). 4,4'- și 2,4'-dinitrobenzofenonele precum și 2,4,2',4'-tetranitrobenzofenona au fost obținute prin oxidarea di- respectiv tetranitrodifenilmetanilor corespunzători. Rezultatele și condițiile reacției de oxidare sunt prezentate în tabelul 4.

Tabelul 4. Obținerea de nitrobenzofenone prin oxidare; condiții și rezultate

Substrat	Substrat moli	CrO ₃ Moli	Timp ore	Rf(c):Rf(s)	Randament	
					g	%
2,4'DNDFM	2.10-3	8.10-3	3.5	0,33:0,60	0.35	63
4,4'DNDFM	4.10-3	16.10-3	4	0,50:0,63	0.82	75
2,4,2',4'TNDFM	2.10-3	6.10-3	2,5	0,14:0,28	0.41	56

Mod de lucru (general). Într-un balon de 250 ml prevăzut cu agitator și refrigerent se suspendă 0.002 moli de dinitrodifenilmetan în 100 ml acid acetic

glacial. Se ridică temperatura până la dizolvarea completă a cetonei, iar apoi se adaugă în mici porțiuni 0.008 moli de anhidridă cromică (o cantitate de 6 ori mai mare decât cea stoichiometrică). Adăugarea se face în așa fel încât refluxarea acidului să fie asigurată de exotermicitatea reacției. Când întreaga cantitate de oxidant a fost adăugată se mai refluxează atâta timp până când picul corespunzător substratului dispare complet. Cromatografierea amestecului de reacție se face pe plăci de silicagel Merck 5X10 cu indicator de fluorescență, folosind ca eluent toluenul și ca standarde substratul și acizii nitrobenzoici posibili a apărea la o oxidare prea dură a substratului (de exemplu dacă se oxidează 2,4'-dinitrodifenilmetanul se pun ca standarde alături de acesta, acizii 2-respectiv 4-nitrobenzoic). Când picul de substrat dispare complet, se toarnă amestecul de reacție peste 250 g gheață sub agitare. Cetona separă imediat și este filtrată, iar apoi încă "umedă" se dizolvă la fierbere în 50 ml de acid acetic glacial din care se face recristalizarea.

Caracterizare 2,4,2',4'-tetranitrobenzofenonă

P.t.=224-226 °C; P.t.(lit)=226 °C [39]; I.R. γ_{C-H} = 836(i.), 860(i.), 900(i.), ν_{C-N} = 874 (s.), $\nu_{NO_2(s)}$ = 1348 (f.i.), $\nu_{NO_2(a)}$ = 1600(f.i.), ν_{CO} = 1702 (f.i)

Caracterizare 2,4'-dinitrobenzofenonă

P.t.=195-196 °C; P.t.(lit)=196 °C [18]; I.R. γ_{C-H} = 716(m.), ν_{C-N} = 876 (s.), $\nu_{NO_2(s)}$ = 1352 (f.i.), $\nu_{NO_2(a)}$ = 1608 (f.i.), ν_{CO} = 1690 (f.i); MS-figura 48, interpretare spectru MS figura 49,

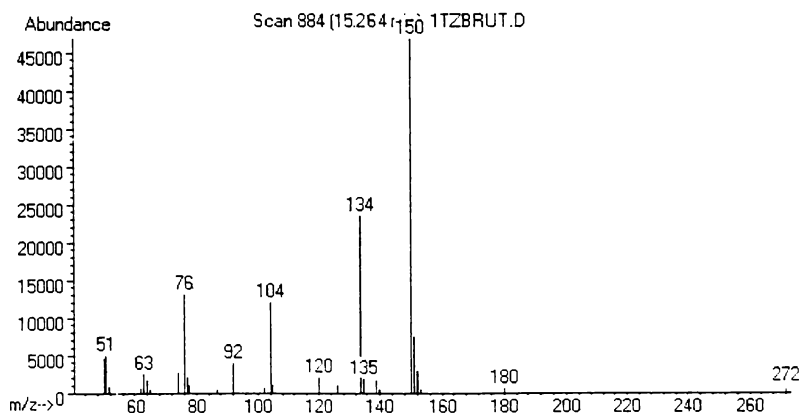


Figura 48 Spectrul de masă al 2,4'-dinitrobenzofenonei

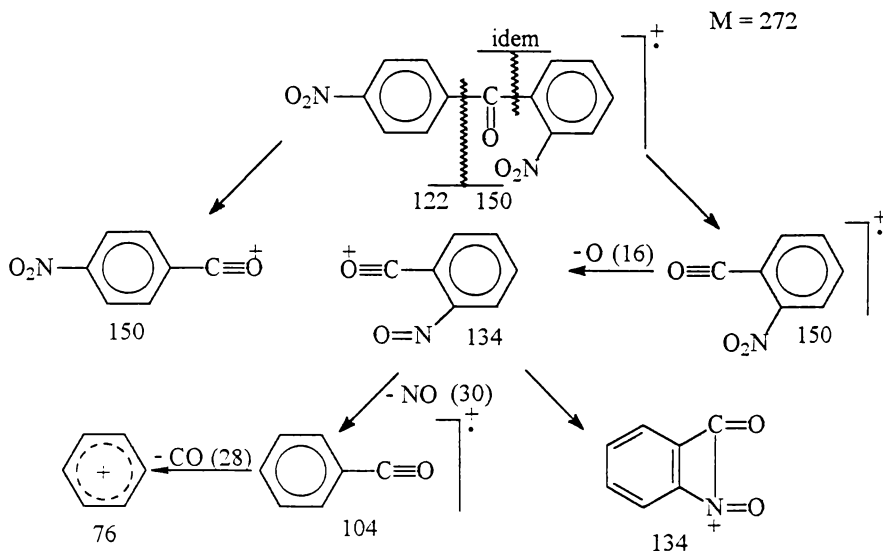


Figura 49. Atribuirea principalelor fragmentări din spectrul de masă al 2,4'-DNBF

Caracterizare 4,4'-dinitrobenzofenă

P.t.=188-189;P.t(lit.)=189 [18],192-193; IR (cm⁻¹): ν_{C-H} = 712 (m.), ν_{C-N} = 872 (i.)
 $\nu_{NO_2(s)}$ =1350 (f.i.), $\nu_{NO_2(a)}$ = 1608 (m.), ν_{CO} = 1658 (f.i) MS-figura 50; atribuiri - figura51

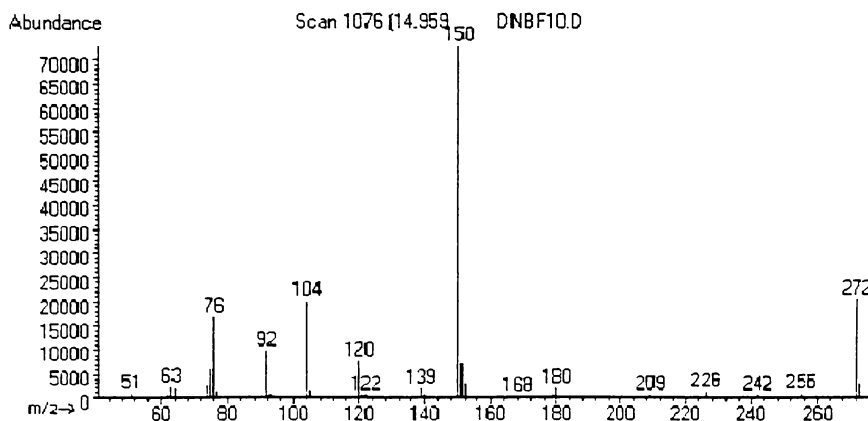


Figura 50. Spectrul de masă al 4,4'-dinitrobenzofenonei

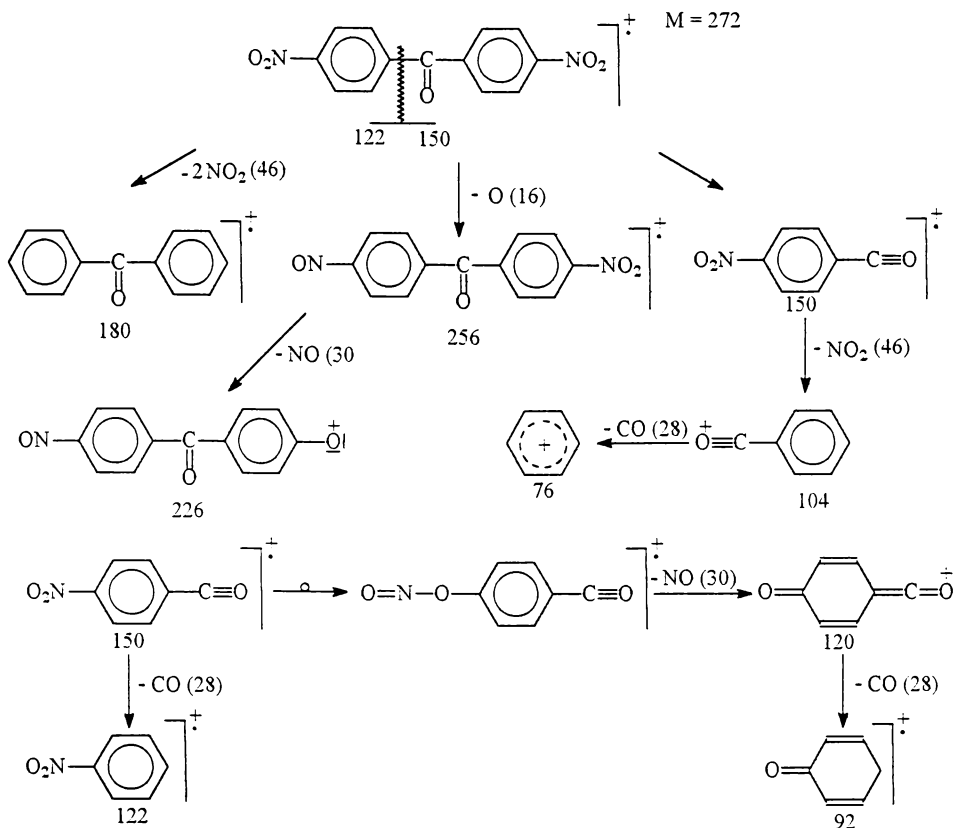


Figura 51 Atribuirea principalelor fragmentări din spectrul de masă al 4,4'-DNBF

2.2.4.1. Interpretarea spectrelor de masă ale nitrobenzofenoneilor diferențieri și similitudini

Literatura privitoare la determinarea structurii izomerilor de mono și dinitrobenzofenone prin spectrometrie de masă este săracă. Nici un studiu nu a luat în considerare posibilitatea metodei de a discerne pe baza fragmentărilor izomerii de poziție. Mai mult chiar, numai 3 nitrobenzofenone apar tangențial în unele articole care vizează alte aspecte decât cel consacrat elucidării structurii lor: 3-nitro, 4-nitro și 4,4-dinitrobenzofenonă. O scurtă trecere în revistă a literaturii privitoare la nitrobenzofenone este deci necesară:

1. O serie de studii [85,86,87] se ocupă cu corelarea constantelor de substituent Hammett (σ) sau Brown (σ^+), cu următoarele mărimi ce pot fi obținute din spectrometria de masă:

- potențialele de ionizare ale ionilor moleculari sau ion-radicalilor;
- potențialele de apariție ale ionilor de fragmentare;
- raportul intensităților ionilor de fragmentare/ion molecular.

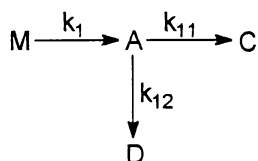
S-a observat [86] că raportul intensităților între ionul corespunzător picului de bază și ionului molecular pentru o serie de benzofenone para-substituite (OCH_3 , NH_2 , NO_2 , etc.) corelează cu constantele de substituent Hammett și Brown după cum urmează:

$$\log(z/z_0) = f(\sigma), \quad r = 0.976$$

$$\log(z/z_0) = f(\sigma^+), \quad r = 0.963$$

unde z are următoarea semnificație:

- fie M - ionul molecular și A un ion de fragmentare care provine dintr-o scindare directă a lui M , alături de alți ioni D , C (care sunt ioni de fragmentare a ionului A)



La atingerea stării staționare, viteza de apariție a lui A trebuie să fie egală cu viteza sa de consumare (în compușii C și D)

$$k_1[M] = \sum k_{ij}[A] + \sum k'_{inst}[A]$$

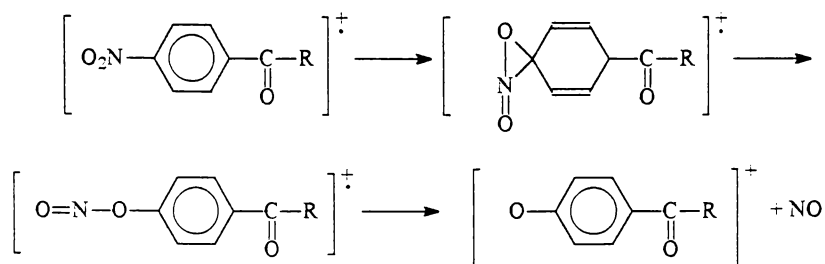
unde primul termen din dreapta exprimă viteza tuturor reacțiilor prin care A se descompune, iar al doilea termen exprimă viteza de pierdere a lui A (reală sau aparentă) datorită parametrilor de lucru ai instrumentului. Din această relație se poate explicita Z ca raport a lui A/M .

$$z = \frac{[A]}{[M]} = \frac{k_i}{\sum k_{ij} + \sum k'_{inst}}$$

A a fost ales picul de bază ($m/z = 105$) iar M (ionul molecular) astfel că:

$$z = \frac{[C_6H_5CO^+]}{[C_6H_5COC_6H_4Y]} \quad \text{unde } Y = NO_2, Cl, F, NH_2$$

Pentru gruparea NO_2 în para s-au observat abateri semnificative, care au fost puse pe seama unei posibile stări ce ilustrează transpoziția de schelet a ionului molecular (în particular a grupei NO_2 în nitrit):

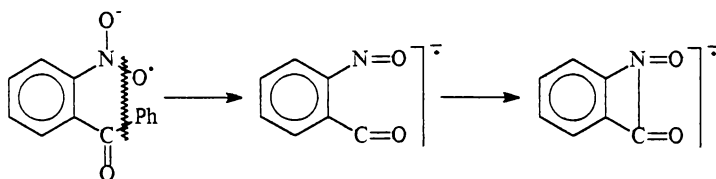


având drept consecință schimbarea naturii substituentului în ionul molecular și implicit a efectului electronic pe care-l exercită.

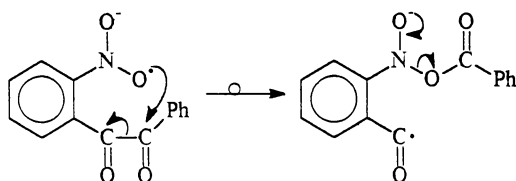
Concluzia acestor corelări este următoarea: potențialele de ionizare se corelează cel mai bine cu constantele de substituent Brown (σ^+) în timp ce potențialele de apariție și raportul intensităților ionilor de fragmentare corelează cel mai bine cu constantele de substituent Hammett (σ).

2.Comportarea cu totul diferită a tiobenzofenonelor substituite cu grupări nitro față de benzofenonele substituite în aceeași poziție duc la concluzia că scindarea de bază a ionului molecular din tiobenzofenonă conduce la ionul metastabil de fluorenil care devine pic de bază (prin comparație cu benzofenonele monosubstituite al căror pic de bază este cel corespunzător radicalului cation de benzoil $m/z = 105$)[88].

3.Spectrul de masă al 2-nitrobenzofenonei la 70 eV prin captura de electroni, a condus la analiza unor fragmentări nespecifice pentru ionul molecular negativ [89]. 2-nitrobenzofenona prezintă o transpoziție orto nespecifică prin eliminare de $[Ph-O]^+$ și se datorează probabil procesului următor:



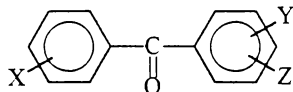
Aceleași fragmentări nespecifice s-au sesizat și la sisteme o-nitrosubstituite dicarbonilice, prin transpoziții de schelet penta sau hexa centrice.



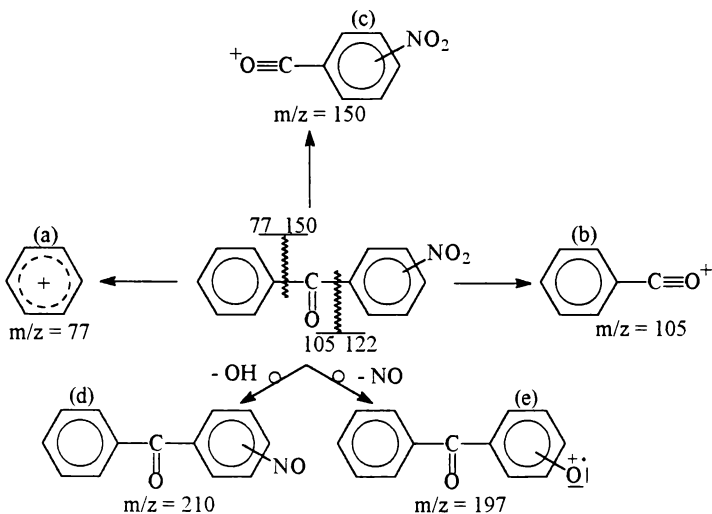
4. Fragmentările a două nitrobenzofenone (3- și 4-) sunt discutate în spectrometria de masă cu ionizare chimică (MS-CI) folosind gaze reactante metanul, etanul, propanul și izobutanul. Detalii asupra ionului de fragmentare sunt prezentate la utilizarea propanului ca gaz purtător pentru 13 benzofenone monosubstituite (printre care 3- și 4-nitrobenzofenona). Pentru aceste două nitrobenzofenone se discută intensitățile relative ale picurilor de la $m/z = [M + 43]$ $[M + 1]^+$, M^+ , $[X-PhCO]^+$ și respectiv $[Ph-CO]^+$ [90].

Raportul $[XPh-CO]^+ / [PhCO]^+$ este discutat pentru benzofenone, cu substituenți donori de electroni și atrăgători $X = OCH_3$, NO_2 funcție de potențialul de apariție și de ionizare [91,92]

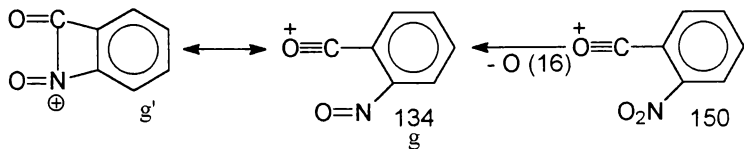
Analiza structurii nitrobenzofenonelor sintetizate și analiza fragmentărilor lor permit clasificarea lor în 3 mari categorii



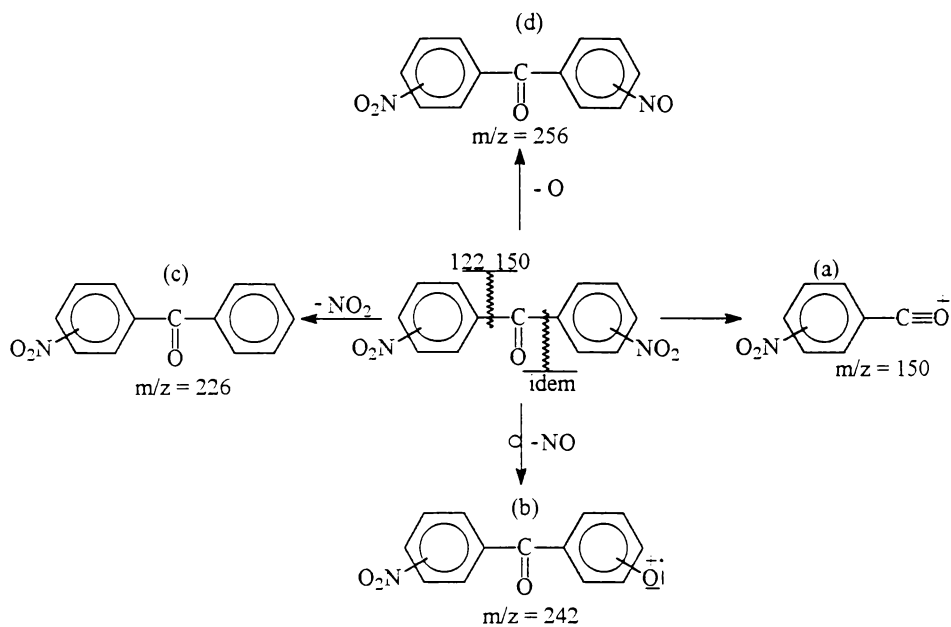
1. mononitrobenzofenone : - Principalele tipuri de fragmentări comune celor 3 mononitrobenzofenone sunt ($X = H$, $Y = H$, $Z = NO_2$):



Principala fragmentare $m/z = 105$ conduce la picul de bază $C_6H_4CO^+$ mai stabil decât $NO_2C_6H_4CO^+$ de la $m/z = 150$ (acest lucru este vizibil inspectând abundența celor doi ioni). Acest pic de bază este caracteristic tuturor nitrobenzofenonelor monosubstituite. În cazul prezenței grupei NO_2 în 2 față de carbonil, datorită "efectului orto" [38], ionul de tip c elimină oxigen (pentru a micșora constrângerea sterică) formând ionul intens g de la $m/z = 134$ care se stabilizează prin mezoimerie la ionul g' . Discriminarea între 2-nitrobenzofenonă și celelalte nitrobenzofenone (3 și 4) este astfel marcată de ionul "amprentă" de la $m/z = 134$. Diferențele între fragmentările izomerilor 3 și 4 sunt nesemnificative astfel încât atribuirea structurii doar din analiza fragmentelor din spectrul de masă a celor 2 izomeri este discutabilă dacă nu se au în vedere și alte metode de analiză a structurii.

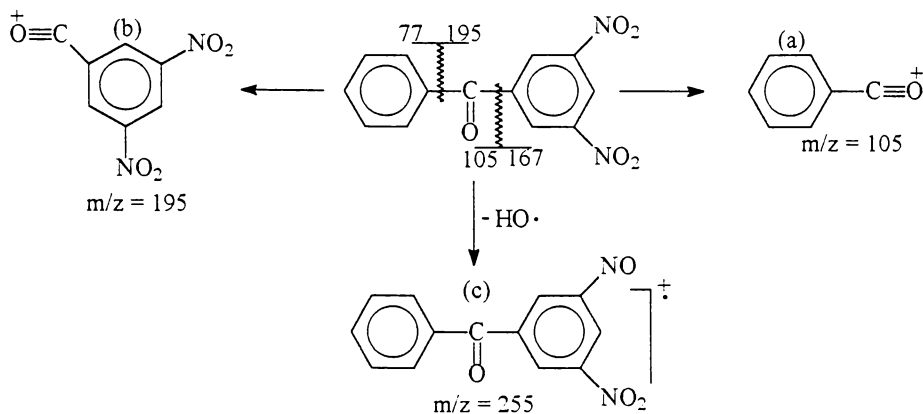


2) Dinitrobenzofenone - Principalele tipuri de fragmentări comune tuturor izomerilor sunt (X = NO₂, Y = NO₂, Z = H)



Picul de bază este cel de la $m/z = 150$ deoarece, scindările în α față de carbonil sunt simetrice, ambele conducând la ionul de fragmentare $[O_2NC_6H_4CO]^+$. Izomerul 2,4' este perfect diferențiat de "amprenta" de la $m/z = 134$ (a se vedea comentariul de la scindarea 2-nitrobenzofenonei). Intensitatea mică a picului molecular din fig. 48 se datorează cantității mici de substanță. Izomerii 3,3' și 3,4' se diferențiază de izomerul 4,4' cel mai puțin împiedicat steric [93]. Acesta din urmă prezintă toată gama de scindări posibile pentru nitroderivați a, b, c, d în timp ce izomerii 3,3' și 3,4' datorită ușoarei împiedicări sterice datorate poziției grupării NO₂ din meta, pentru a micșora această constrângere, pierd direct NO conducând la ionul de fragmentare b (fără a prezenta picul d).

3. Dinitrobenzofenone nesimetrice - Principalele tipuri de fragmentare a 3,5-dinitrobenzofenonei sunt (X = H, Y = Z = NO₂)



Dinitrobenzofenonele cu ambele grupe NO_2 pe același nucleu benzenic se deosebesc de izomerii x,x' prin picul de bază situat la $m/z = 105$, pe când la izomerii x,x' acesta se află la $m/z = 150$. O altă modalitate de a diferenția izomerii x,x' de izomeri cu două grupe NO_2 pe același nucleu este picul de la $m/z = 77$: la izomerii x,x' acest pic este situat la $m/z = 76$ datorită disubstituției. Picul corespunzător ionului de la $m/z = 195$ are abundența mică datorită instabilității provocate de prezența a trei grupări atrăgătoare de electroni și în plus o sarcină pozitivă. Pentru detalii mai fine ce vizează atribuirea tuturor picurilor este necesar un studiu mai amănunțit al ionilor metastabili la diferite potențiale de apariție și ionizare.

2.2.5 Separarea și purificarea amestecului de nitrobenzofenone izomere , produși secundari ai nitrării directe a benzofenonei.

2.2.5.1 Topirea zonală ca metodă de purificare și separare a compușilor organici

Topirea zonală și tehnicile înrudite reprezintă un grup de procese de fracționare ce au apărut ca urmare a cercetărilor lui W. C. Pfann [95] îndreptate în direcția purificării materialelor necesare fabricării semiconductorilor. Cercetările ulterioare ale lui Schildknecht, Herrington și Wilcox [96,97] au dus la lărgirea domeniului de aplicare, în special în direcția compușilor organici. Aparatura necesară desfășurării unui proces de topire zonală este principial

simplă, ea constând fie dintr-un cuptor care se deplasează de-a lungul barei supuse purificării, fie dintr-un șir de inele de încălzire care alternează cu zone de răcire prin care se deplasează în plan orizontal sau vertical tubul ce conține substanța supusă purificării. Substanțele sau amestecurile de substanțe ce urmează a fi purificate trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

1. Să fie termostabile, astfel încât să reziste la topiri și solidificări repetate.

2. Presiunea de vapori a substanței la temperatura zonei să fie neglijabilă.

3. Topitura pe care o prezintă substanța sau amestecul de substanțe supuse purificării să nu aibă o vâscozitate prea mare.

4. Substanțele trebuie să prezinte proprietăți bune de cristalizare.

Procesul topirii zonale se bazează pe comportarea substanțelor chimice la trecerea din faza lichidă în cea solidă, cristalizată. Deoarece în stare cristalizată materia atinge o înaltă formă de organizare, ea se manifestă cu totul deosebit față de impuritățile incluse în faza lichidă. Acest fenomen este evident dacă se analizează proprietățile unui amestec binar capabil de a forma un amestec eutectic, considerând cazul ideal al nemiscibilității totale a componentilor, cu ajutorul diagramei de echilibru lichid - solid. fig.52[98]. După cum rezultă din diagramă, prin răcirea unei topituri de compoziție α , aceasta începe să cristalizeze în momentul în care temperatura ei a scăzut până la cea corespunzătoare curbei de echilibru α . Primele cristale, care se formează în acest moment, sunt formate din componentul A pur. Concomitent, compoziția topitunii (A+B) se modifică ca urmare a îmbogățirii în componentul B. Topitura α_1 va avea o altă temperatură a începutului cristalizării, corespunzătoare unei alte compoziții. În cazul ideal, în acest mod se poate separa, dintr-un amestec binar, o parte dintr-un component în stare pură, iar restul, sub formă de eutectic.

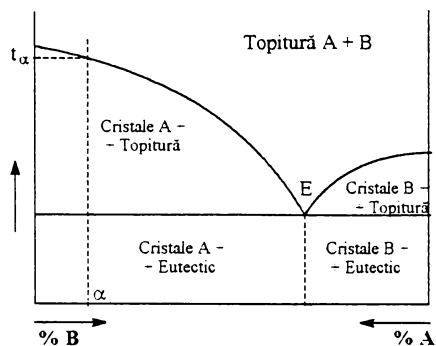


Figura 52

Așadar, în timpul transformării de fază lichid-solid, la interfața dintre faze are loc o redistribuire a componentilor, în fapt un proces de segregare [96,98]. Această redistribuire este caracterizată printr-un coeficient de repartiție, care în acest caz mai poate fi denumit și coeficient de segregare, care reprezintă raportul dintre concentrația componentului minor din amestec din faza solidă și concentrația lui din faza lichidă, la interfață:

$$K_s = C_s/C_l$$

Dacă cristalele de compus A sunt permanent îndepărtate de la interfața lichid solid apare clar posibilitatea separării a doi compuși în care unul constituie impuritate pentru celălalt. Mecanismul exact prin care un amestec formator de eutectic este topit zonal a fost elaborat de Wilcox [97]. Componentul majoritar cristalizează 100% pur în primele faze ale topirii zonale ale unui amestec formator de eutectic doar în "condiții ideale". Controlul variabilelor necesare realizării acestor condiții a fost teoretizat de Friedenbergl [96]. Acesta a ajuns la concluzia că echilibrul termodinamic la suprafața de separare lichid solid , se poate realiza în cazul topirii zonale cu o segregare aproape de cea ideală dacă gradientul de temperatură la interfață este de ordinul 0,1-0,01 °C/mm la o viteză de deplasare a zonei de 0.5-0.001cm/oră. Aceste deziderate pot fi realizate de aparate de topire zonală care pot fi realizate în principal în două variante: în prima variantă tubul de substanță supus purificării este parcurs de un cuptor de la un capăt la celălalt, un dispozitiv cu senzor declanșând întoarcerea lui bruscă la capătul unde s-a început parcurgerea, procesul repetându-se de un număr finit de

ori; în cea de-a doua variantă tubul ce cuprinde substanța parcurge un set de inele de încălzire și răcire așa cum se arată în figură:

R - inel de răcire

I - inel de încălzire

1 - solid 2 - topitură

3 - avansul tubului cu substanță

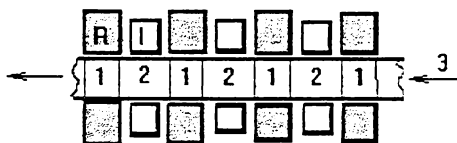


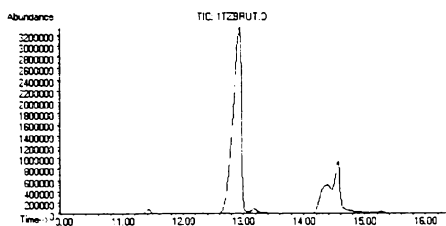
Figura 53

În cazul în care impuritățile formează cu produsul majoritar eutectice cu punct de topire mai scăzut, impuritățile tind să se acumuleze în faza lichidă. Dacă impuritatea scade punctul de topire al amestecului ea va migra în sensul deplasării zonei topite, dacă impuritatea ridică punctul de topire ea va migra în sens contrar.

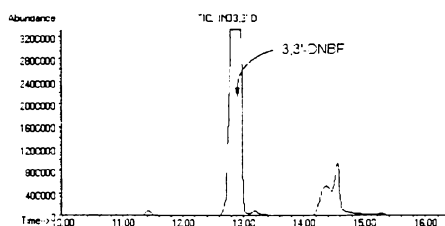
2.2.5.2. Identificarea produșilor secundari la nitrarea benzofenonei

În reacția de nitrare a benzofenonei apar, funcție de condițiile procesului de nitrare, pe lângă 3,3'-dinitrobenzofenonă și o serie de produși secundari, dinitrobenzofenone izomere, care pot fi identificate, separate și purificate prin metode cromatografice (de strat și coloană), combinate cu topirea zonală. . Literatura de specialitate este săracă în ceea ce privește obținerea selectivă a 3,3'-NBF[57] majoritatea informațiilor fiind acoperite de brevete. [58,59,60,61]. Interesul pentru această reacție rezidă tocmai în selectivitatea relativ redusă a nitrării fapt ce o face interesantă în obținerea izomerilor dinitrați ai benzofenonei care în alte condiții se obțin prin oxidarea dinitrodifenilmetanilor corespunzători (aceștia fiind foarte greu de separat din amestecul de dinitroderivați rezultați la nitrarea directă a difenilmetanului). Articolul lui Staedel [17] face prima referire cu privire la compoziția cantitativă a izomerilor rezultați la nitrarea directă a benzofenonei: o,o'=17%, o,m'=33%, m,m'=50%, acesta fiind singurul articol în care distribuția izomerilor este exprimată cantitativ, autorul prezentând și modalitatea de separare a acestora. Bennet și Grove [99] care s-au ocupat de produșii secundari ai nitrării benzofenonei concluzionează că printre produșii secundari nu se pot izola izomerii o,o' și o,m' ai dinitrobenzofenonei. În 1981, după aproape 100 de ani, un alt articol ne-a reținut atenția cu privire la distribuția

izomerilor rezultați la nitrarea benzofenonei [57]. Articolul în cauză are ca subiect prezentarea rezultatelor cu privire la nitrarea selectivă a benzofenonei și determinarea cantitativă a distribuției izomerilor, determinare făcută prin analiza HPLC. Nici acest articol nu arată modalitatea practică de separare și izolare a dinitrobenzofenonelor izomere. Având în vedere că la nitrarea directă a benzofenonei randamentul în 3,3'-dinitrobenzofenonă nu depășește 70% în produsul principal, rezultă că o cantitate apreciabilă de dinitrobenzofenone izomere care se regăsesc în apele mume, sunt accesibile pentru a fi valorificate. Inspectia apelor mume de la nitrarea directă a benzofenonei în scopul obținerii 3,3'-dinitrobenzofenonei prin cromatografie de strat indică prezența a cel puțin 4 izomeri la Rf-uri foarte apropiate (unul în coada celuilalt) care nu permit rezolvarea lor prin nici un sistem de eluare încercat. Constatându-se prezența a cel puțin 4 dinitrobenzofenone în apele mume, acestea s-au colectat (de la 4 sinteze) și au fost aduse la sec, rezultând 27 grame amestec de izomeri. Pomind de la această cantitate ne-am propus să separăm izomeri de dinitrobenzofenone în condițiile în care literatura ultimilor 15 ani nu face referire la purificări și separări de nitroderivați prin topire zonală. Amestecului ce urmează a fi purificat i se injectează, pe rând, compuși etalon deja sintetizați, izomeri de poziție ai dinitrobenzofenonelor : 3,3' ; 4,4' ; 3,4' și 2,4'. Modificarea compoziției amestecurilor se analizează gascromatografic și este prezentată în figurile a,b,c,d,e,f.



a)



b)

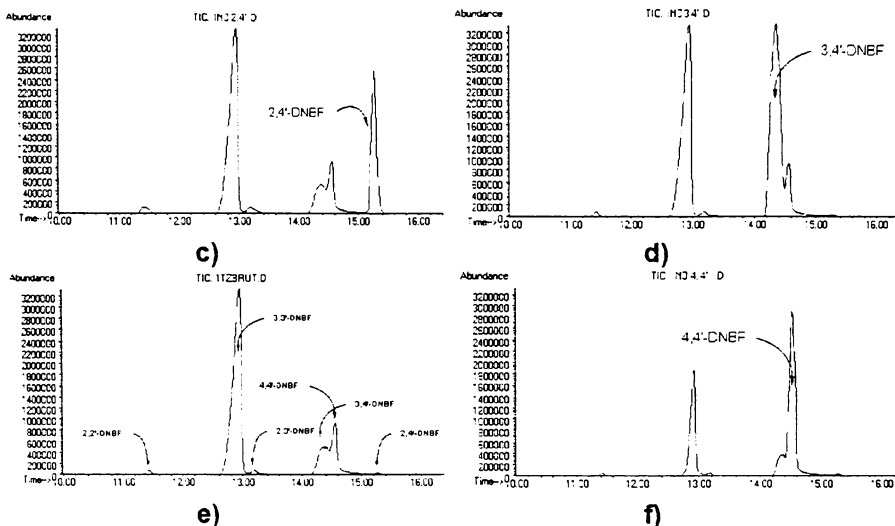


Figura 54 Gazcromatogramele produsului de reacție a), f) și cele ale amestecurilor rezultate prin injectare de substanțe martor b), c), d), e)

Amestecul brut conține 6 izomeri la timpii de retenție: a)11,406; b)12,874; c)13,188 d)14,314; e)14,553 f)15,264. Atribuirea picurilor (b),(d),(e),(f) este certă și fără dubii. Fiecare pic a fost spectrometrat și cum picurile b,d,e, și f sunt certe mai rămăneau de atribuire structurile corespunzătoare picurilor a și c. În biblioteca Wiley L. a spectrometrului de masă s-a găsit spectrul de masă al 2,2'-dinitrobenzofenonei (de altfel și singura nitrobenzofenonă prezentă) care a fost comparat cu spectrele picurilor a și c fapt ce a condus, prin eliminare, la atribuirea picului c 2,3-dinitrobenzofenonei. Oricum profilul spectrului indică un izomer de poziție 2,x' datorită prezenței picului de la $m/z=134$ (a se vedea interpretarea spectrelor de la capitolul 2.2.4.). Spectrele de masă ale picurilor a-f sunt prezentate în figura 55.

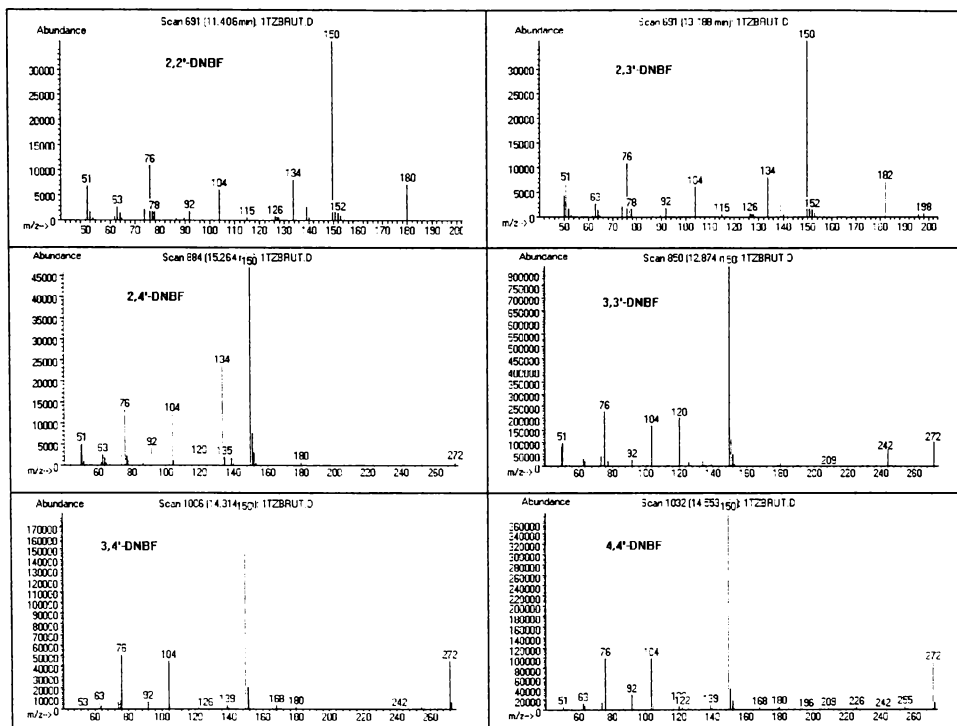


Figura 55. Spectrele de masă ale picurilor a-f (vezi și figura 54)

2.2.5.3. Separarea amestecului de izomeri prin topire zonală

Amestecul de dinitrobenzofenone izomere a fost supus procesului de topire zonală în vederea studierii repartiției izomerilor în diverse condiții de lucru. Deoarece aparatul poate funcționa atât pe verticală cât și pe orizontală s-a optat pentru tehnica orizontală pentru a evita apariția curenților de convecție. O înclinare minimă va permite intervenția rapidă în cazul unui accident (oprirea bruscă a apei de răcire) prin imposibilitatea inundării zonelor de la capătul de ancorare al tubului.

Mod de lucru: 27 grame de amestec solid de izomeri se mojarază și se usucă în exicator timp de o săptămână pe P_2O_5 . Într-un tub de 30 cm lungime și cu diametrul de 10 mm, se încarcă amestecul după care se închide tubul la flacăra și se pune în aparat.

Caracteristici minime:

- aparatul de topire zonală este dotat cu 13 inele de încălzire și 12 de răcire. Parametrii de lucru sunt următorii:
- viteza de deplasare a tubului: variabilă 3mm, 6mm sau 12 mm/h
- numărul de inele : 13 de răcire și 12 de încălzire
- tensiunea de alimentare a inelelor de încălzire 220 V, puterea 150 W
- temperatura apei de răcire 12 °C, debit 1-1,2 l/min.
- înclinația aparatului față de orizontală 3°

Pregătirea aparatului: deoarece aparatul nu are un sistem de automat de reglare a temperaturii și posedă doar un reostat care fixează timpul de încălzire (aparatul funcționând în impulsuri) el este alimentat prin intermediul unui autotransformator și fixarea temperaturii se face astfel :

- se fixează poziția reostatului la o anumită valoare, multiplu de 5 diviziuni
- se introduc două termometre în două tuburi de sticlă identice cu cele care conțin proba la ambele având grijă ca rezervorul de mercur să se afle în dreptul inelului cald, la ambele capete ale aparatului.
- se lasă aproximativ 2 ore pentru atingerea echilibrului termic
- se înregistrează temperatura corespunzătoare poziției acului indicator pe reostat. Se coboară poziția acului pe reostat cu 5 diviziuni și se repetă determinarea. După ce poziția acului indicator ajunge la diviziune 0 avem o corespondență destul de precisă între diviziunile acului reostatului și temperatura pe inel.
- se fixează înclinarea aparatului prin intermediul celor două suporturi de la capătul de antrenare și se ancorează tubul cu substanță la dispozitivul de antrenare prin intermediul unei sârme oțelite.
- Se fixează viteza de antrenare a tubului
- Temperatura de lucru se fixează la începutul intervalului de topire al amestecului brut supus purificării.
- se ancorează tubul cu substanță la troliul de antrenare și se pomește , mai întâi antrenarea iar apoi încălzirea. Aparatul este prevăzut cu termostat

ce decuplează încălzirea în caz că debitul apei de răcire scade sub 0.6 l/min

Tubul conținând amestecul de izomeri supuși purificării a fost supus următorului regim termic astfel :

-2 treceri la 130 °C cu viteza de 6mm/h

-8 treceri la 98-100 °C cu viteza de 3mm/h

-10 treceri la 75-80 °C cu viteza de 3mm/h

Apariția zonelor de separare a certificat corectitudinea parametrilor aleși. După cele 20 de treceri (complete ale tubului) în condițiile arătate s-a secționat tubul în inele de 2 cm și s-a măsurat temperatura amestecului din fiecare inel. Repartiția temperaturii de topire a amestecurilor din cele 15 inele este prezentată în figură:

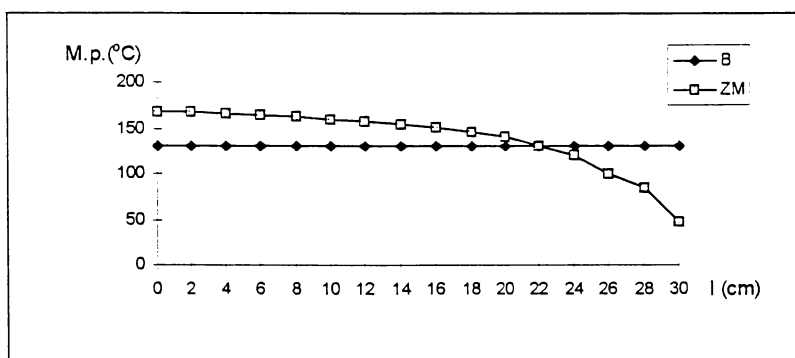


Figura 56 Repartiția punctelor de topire în inele după 20 de treceri.

Fiecare inel a fost apoi analizat prin GC-MS și cunoscând deja ordinea la ieșirea din coloană a izomerilor analizați s-a putut determina repartiția cantitativă (prin integrarea automată a picurilor folosind softul aferent: "Chemstation Integrator", rutina "Autointegrate") a izomerilor de-a lungul tubului conținând amestecul supus procesului de purificare. Repartiția izomerilor în cele 15 inele (un inel are 2 cm) analizate este dată în figură:

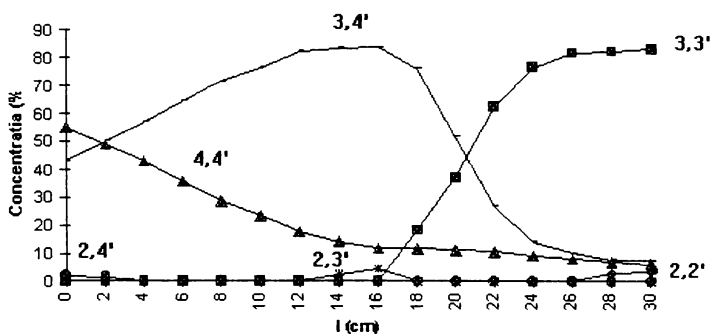


Figura 57

Din analiza repartiției izomerilor de-a lungul tubului de separare se observă că în primele 6 inele s-a realizat o îmbogățire în componentele cu punct de topire cel mai ridicat (izomerul 2,4' topește la 196 °C, izomerul 4,4' topește la 189 °C iar izomerul 3,4' la 175 °C). Începând de la inelul 3 și până la inelul 6 amestecul conține doar două componente ceea ce certifică faptul că în condițiile de lucru alese se poate realiza segregarea amestecului de izomeri [100].

2.2.5.4 Separarea amestecului de 3,4' și 4,4'-dinitrobenzofenone și purificarea dinitrobenzofenonelor

Dacă sinteza 3,4'-dinitrobenzofenonei nu ridică probleme deosebite, sinteza 4,4'-dinitrobenzofenonei este dificilă datorită randamentului slab de obținere al intermediarului său, 4,4-dinitrodifenilmetanul. Din acest punct de vedere pare foarte atrăgătoare posibilitatea obținerii 4,4'-dinitrobenzofenonei din producții secundari rezultați la nitrarea benzofenonei. În secțiunea precedentă s-a prezentat distribuția dinitrobenzofenonelor izomere de-a lungul tubului conținând amestecul de separat obținându-se un amestec de 2 izomeri între inelele 3 și 6. Conținutul acestor inele a fost reunit și deoarece cantitatea de substanță obținută (9 g) a fost prea mică, pentru a folosi întreaga lungime a tubului de separare (30 cm) în interiorul său s-a plasat o baghetă de sticlă cu lungimea de 28 cm și diametrul de 4mm (2 șaibe cu profil canelat asigură centrarea baghetei la cele două capete). Tubul a fost apoi umplut cu substanță, care s-a plasat pe coroana

circulară astfel formată. Acesta a fost supus următorului regim termic (sesiunea1):

-o trecere la 120 °C cu o viteză de 6 mm/h

-2 treceri la 140 °C cu o viteză de 3 mm/h

Se secționează tubul în 15 inele de 1 cm și se analizează GC-MS inelul 1 și inelul 10. Se reunesc cantitățile de substanță din primele 9 inele și se reîncarcă într-un tub de 15 cm și se repetă operația de încărcare pe coroana circulară. Tubul conținând 4.2 g de substanță este supus următorului regim termic (sesiunea2):

- o trecere la 140 °C cu o viteză de 6mm/h

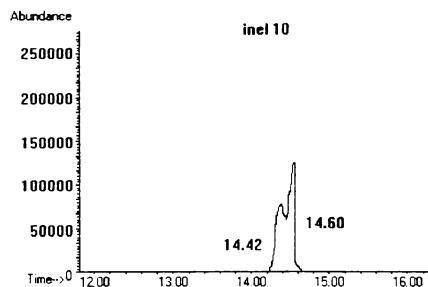
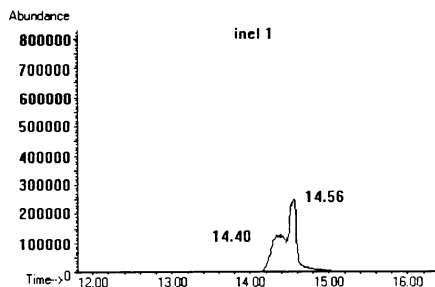
-2 treceri la 150 °C cu o viteză de 3mm/h

Se secționează tubul în 15 inele de 1 cm și se analizează GC-MS inelele 1 și 10. Se reunesc cantitățile de substanță din primele 9 inele și se încarcă într-un tub de 15 cm în care se pune o baghetă de sticlă cu diametrul de 6-6,2 mm (aceasta variație se datorează lipsei de constanță a diametrului baghetei). Se încarcă 2.92 grame de substanță și se supune următorului regim termic (sesiunea3):

- o trecere la 150 cu o viteză de 6 mm/h

- o trecere la 160 cu o viteză de 3 mm/h

Se secționează tubul în 15 inele de 1 cm și se analizează inelul 1 și inelul 10 GC-MS. Analiza GC-MS după cele 3 treceri în regimuri termice diferite este prezentată în figura 58.



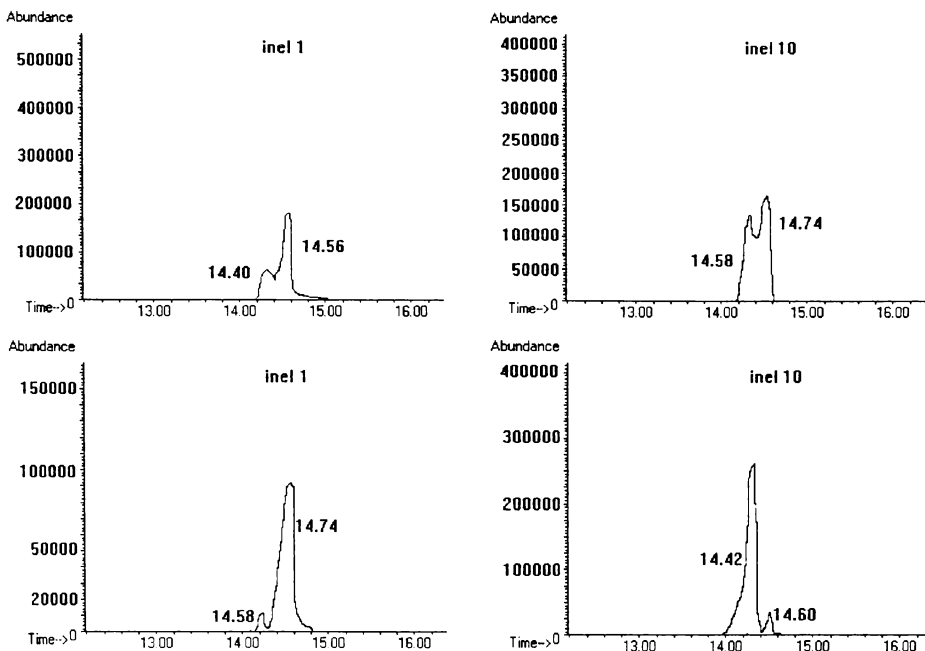


Figura 58. GC-MS cromatogramele inelului 1 și 10 după 3 sesiuni de lucru

Se reunesc primele 3 inele (400 mg) și se supun la 3 treceri pe un aparat de microtopire zonală prin răcire cu aer la o temperatură de 150 °C [101]. Viteza de parcurs a tubușorului cu probă a fost de 5mm/h. Aparatul este etalonat prin ridicare curbei tensiune de alimentare - temperatură, astfel că prin măsurarea tensiunii se știe cu o toleranță de $\pm 5^\circ$ temperatura de pe inelul de încălzire. Deoarece tubușorul capilar al aparatului de microtopire zonală permite încărcări care merg de la 20 la 100 mg (funcție de diametrul tubușorului capilar), pentru consumarea celor 400 mg de produs au fost necesare mai multe sesiuni de lucru. În fiecare din acestea, după realizarea a 10 treceri, conținutul capilarei a fost împărțit în mod egal (s-a păstrat conținutul primilor 4 cm, de la fiecare sesiune de lucru și s-au reunit). Analiza GC-MS a conținutului primilor 4 cm după 3 treceri la 5 mm/h și după 10 treceri la 3 mm/h este prezentată în figura 59.

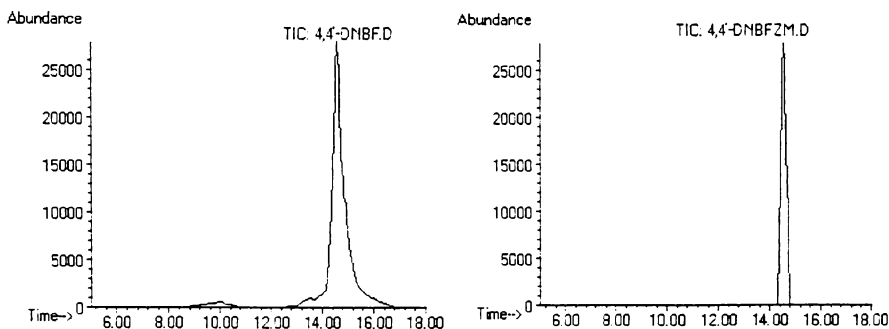


Figura 59. GC-MS cromatogramele după 3 treceri și după 10 treceri

Analiza GC-MS cromatogramelor ne conduce la următoarele concluzii: primul pic de la timpul de retenție 14,40 min corespunde izomerului 3,4' iar cel de la 14,56 corespunde izomerului 4,4'. După cele 3 sesiuni de lucru pe aparatul cu răcire cu apă s-a constatat o îmbogățire în izomerul 4,4' în primul inel (a se vedea abundența picului de $t_r = 14,74$ comparativ cu cel de la $t_r = 14,58$ din inelul 1) și o îmbogățire a conținutului inelului 10 în izomer 3,4' (a se vedea abundența picului de $t_r = 14,42$ comparativ cu cel de la $t_r = 14,60$ din inelul 10). Analiza figurii 59 nu mai necesită comentarii deoarece este evident că în partea dreaptă avem de-a face cu o substanță pură. Protocolul de lucru prezentat a permis obținerea a 160 mg de 4,4'-dinitrobenzofenonă. În concluzie, deși consumatoare de timp, topirea zonală poate oferi posibilitatea fracționării amestecului de izomeri rezultați la nitrarea benzofenonei. Tehnica topirii zonale este cu atât mai indicată în acest caz, cu cât diferența între R_f -urile dintre cei doi izomeri nu permite o rezolvare a lor prin metodele cromatografice de strat sau de coloană. Ea devine foarte eficientă dacă se lucrează cu baterii multiple de aparate și oferă posibilitatea separării unor izomeri valoroși pentru a căror sinteză se cheltuie timp și substanțe.

2.3.SINTEZE DE DIMETILACETALI AI NITROBENZOFENONELOR

2.3.1 Reacția de acetalizare. Variante

Reacția de acetalizare decurge printr-o serie de echilibre în care se pot distinge două faze distincte: formarea semiacetalului și conversia acestuia în acetal. Studiile cinetice privitoare la mecanismul reacției de acetalizare arată că reacția este controlată de adiția alcoolului la gruparea carbonilică și nu de conversia semiacetalului format intermediar în acetal [102-105]. Din analiza studiilor cinetice au rezultat câteva observații generale care acoperă întregul spectru de combinații carbonilice și alcoolii în reacția de acetalizare și acestea sunt [103,106]:

- 1.Acetalii se obțin mai ușor din aldehide decât din cetonele corespunzătoare.
- 2.Acetalii ciclici se obțin mai ușor decât cei aciclici.
- 3.Conjugarea funcției carbonilice cu alte grupări existente în moleculă o dezactivează, scăzând reactivitatea acesteia în reacția de acetalizare.
- 3.Grupările cu efect atrăgător de electroni cresc reactivitatea funcției carbonil, cele cu efect donor scad reactivitatea funcției carbonil.
- 4.Alcoolii ce prezintă împiedicări sterice reacționează mai greu.
- 5.Funcția carbonilică în ciclurile de 6 membri este mai reactivă decât în ciclurile de 5 membri.

Principala problemă în reacția de obținere a acetalilor în cataliză acidă este deplasarea echilibrului spre dreapta, prin reducerea concentrației apei. În unele situații este suficient să se lucreze cu un exces mare de alcool, scăzându-se astfel concentrația apei. De cele mai multe ori însă este necesară îndepărtarea apei prin metode fizice sau chimice.

A. Metode fizice. În general sunt folosite două căi pentru îndepărtarea apei formată în timpul reacției [103]:

- a)Cea mai folosită este îndepărtarea continuă a apei prin intermediul unui solvent inert cu care apa formează un azeotrop. Ca o variantă a acestei

metode este folosirea unui gaz inert de antrenare a azeotropului. În cazul în care temperatura prea mare folosită la distilarea azeotropului poate fi o cauza a apariției unor reacții secundare nedorite se practică distilarea cu azeotrop la presiune scăzută.

b) În cazul în care se lucrează cu cantități mici de componentă carbonilică și în special în experimentele la scară micro sau semimicro, se pot folosi cu succes agenți de deshidratare cum sunt: sulfatul de calciu, oxidul de aluminiu, sulfatul de cupru anhidru, sitele moleculare sau bentonite special tratate și dedicate acestui scop. Acești agenți sunt indicați în special când trebuiesc evitate temperaturile înalte .

B. Metode chimice. Toate variantele au același numitor comun: introducerea unei substanțe care în condițiile desfășurării reacției de acetalizare să hidrolizeze mai rapid decât acetalul nou format [103]. Aceste procedee mai au o caracteristică comună: produsul reacției de hidroliză al substanței adăugate este însăși alcoolul cu care se efectuează reacția de acetalizare. Cele mai utilizate substanțe sunt ortoformiații și ortoacetații de alchil precum și dialchilsulfii. Alte metode de obținere a acetalilor sunt: reacția cu un alt acetal (reacția de transacetalizare), reacția cu enoleterii și obținerea unor acetali în cataliză bazică [103].

Alegerea catalizatorului în reacțiile de acetalizare depinde de: natura funcției carbonilice și a alcoolului, de solubilitatea sa în mediul de reacție precum și de condițiile de reacție (temperatură, presiune). Acetalizarea aldehydelor poate fi realizată în prezența acizilor slabi cum ar fi clorura de amoniu, azotatul de amoniu, clorura de calciu, clorura de zinc, clorura ferică, clorura stanică sau a altor cloruri de metale tranziționale [107, 108]. Cetonele necesită acizi mai puternici decât aldehydele corespunzătoare cu același număr de atomi de carbon, cei mai folosiți acizi fiind acidul sulfuric, acidul clorhidric sau acidul p-toluensulfonic. În plus, cantitatea de catalizator folosită este mai mare în cazul cetoneleor putând ajunge până la rapoarte molare cu combinația carbonilică [108]. Cetonele conjugate necesită cantități mai mari de catalizator decât cele neconjugate. În acetalizările ce folosesc metoda cu ortoester, mai ales atunci când se lucrează la temperaturi ridicate, se recomandă evitarea folosirii acidului sulfuric drept catalizator, deoarece descompune ortoformiatul de alchil.

2.3.2 Controlul reacției de acetalizare prin CSS combinată cu spectroscopie UV

Monitorizarea reacției de obținere a dimetilacetalilor de nitrobenzofenone nu ridică probleme deosebite în cazul în care se folosesc metode gaz sau lichid cromatografice. În lipsa lor determinările spectrofotometrice UV-Vis sunt cele mai tentante. Determinarea directă a concentrației substratului din masa de reacție este limitată pe de o parte de absorbția reactantului (ortoformiat, respectiv dimetilsulfid în domeniul de absorbție al cetonei) iar pe de altă parte de faptul că diferența între maximele de absorbție ale cetonei și acetalului format este relativ mică ($\Delta\lambda = 20-50$ nm). Prin urmare s-a elaborat o metodă de determinare care înlătură aceste inconveniente prin combinarea cromatografiei de strat cu spectroscopia UV. Deși metoda este de departe mai puțin precisă ca metodele gaz sau lichid cromatografice ea este utilă în determinarea gradului de avansare al reacției și oferă posibilitatea aprecierii calității metodei de acetalizare folosite.

1. Pentru fiecare cetonă și pentru fiecare acetal s-au determinat curbele de absorbție UV la cel puțin 5 concentrații și s-au trasat dreptele de etalonare $A_{\max} = f(c)$. Determinările sunt prezentate în figurile 60-69.
2. Teoretic o cantitate de produs supus cromatografierii și apoi desorbției ar trebui să se regăsească cantitativ în soluția supusă determinării spectrofotometrice. În realitate totalitatea operațiilor de prelevare, separare, desorbție și manipularea solventilor face ca acest lucru să nu se întâmple, motiv pentru care se definește un indice de recuperare Cr care reprezintă fracția din cantitatea inițială de produs care se regăsește în determinarea spectrofotometrică finală. Din acest motiv pentru fiecare cetonă se fac 5-6 determinări preliminare calculându-se câte un indice de recuperare ca medie a determinărilor făcute (nota5). Coeficienții Cr sunt prezentați în tabelul 5.
3. Se prelevează prin intermediul unei seringi de 100 microlitri din masa de reacție și prin intermediul unui aplicator CAMAG se aplică proba pe o placă de silicagel Merck (5X10) fără indicator de fluorescență (nota1) sub formă de

bandă, la 1 cm de bază, în așa fel încât distanța la ambele margini laterale ale plăcii să fie de minim 3 mm (nota2)

4. În paralel, pe o placă identică, se aplică același volum dintr-o soluție metanolică de cetonă de aceeași concentrație inițială cu cea din balonul ce conține masa de reacție respectând întocmai distanțele la bază și la pereții laterali ai plăcii.
5. Cele două plăci se eluează în aceeași cuvă (în paralel) în așa fel încât înălțimea frontului la scoaterea plăcilor să fie identică.
6. Se dezvoltă placa martor prin stropire cu amestec acid sulfuric: acid acetic glacial : fenol (5:25:5) pentru a identifica poziția frontului cetonei. Se așează cele două plăci alături și se marchează frontul cetonei pe placa nedezvoltată cu o toleranță de 3 mm pe ambele părți ale frontului (în direcția de dezvoltare).
7. Se rade cu o spatulă și mai apoi cu un bisturiu întregul strat ce conține frontul cetonei iar acesta se extrage cu de 5 ori 20 ml de solvent (metanol sau dioxan de uz cromatografic) (nota 3). Extractele reunite se filtrează la vid pe un creuzet filtrant (nota4). Se trece cu grijă filtratul într-un balon și se îndepărtează solventul până la un volum de 10 ml (în practică se poate ajunge și la un volum mai mic, ajustarea volumului se face apoi la balon cotat, la care se adaugă și solventul de spălare).
8. O altă placă goală (proba oarbă) se eluează simplu cu același solvent ca și placa ce conține proba, se rade pe aceeași suprafață cu cea de pe placa ce conține proba de determinat supunându-se aceluiași operații, obținându-se 10 ml de solvent care va constitui proba oarbă (conținutul cuvei de referință la determinarea spectrofotometrică).
9. Se pipetează 1ml din volumul de 10 ml și se diluează avându-se la dispoziție baloane cotate de 5,10, 25 și 50 ml pentru o încercare preliminară ce va permite stabilirea diluției necesare încadrării în domeniul de concentrații pentru care s-a ridicat dreapta de etalonare $E = f(c)$.
10. Se determină absorbanta și se citește de pe dreapta de etalonare concentrația molară (C_m). Cantitatea de cetonă nereacționată exprimată în moli se determină cu formula:

$$X = [C_m (1+a) V] / 0.01 \cdot Cr \cdot 10^3$$

Semnificația notațiilor este următoarea:

V- ml masă de reacție (se determină înainte de prelevarea probei)

C_m - concentrația cetonă exprimată în moli/l (se citește din graficul A=f(c))

Cr - coeficient de recuperare, se determină pentru fiecare substanță de analizat

a - număr de mililitri cu care se diluează 1 ml de probă

Determinarea numărului de moli de cetonă nereacționată (x) se poate face și direct cunoscându-se extincția molară (E) și absorbanta cu formula:

$$X = [V (1+a) E] / (e \cdot Cr \cdot 10)$$

Cr, a și V au aceeași semnificație iar e este extincția molară și E absorbanta, caz în care ridicarea dreptei E= f(c) nu ar mai avea rost. Experiența noastră arată că la concentrații mai mari pot apărea în cazul nitrochetonelor fenomene de solvatocromie care duc la deplasarea maximului de absorbție și în acest caz determinarea ar fi viciată. De aceea folosirea dreptei de etalonare este recomandată, deoarece ea a fost ridicată pentru acel domeniu de concentrații pentru care poziția maximului de absorbție nu variază cu concentrația. Cunoscând numărul de moli de cetonă existenți la un moment dat în reactor se poate calcula gradul de transformare al cetonei (care este chiar randamentul reacției de acetalizare, având în vedere că analiza cromatografică relevă doar existența a două picuri: cetona și acetalul ei) cu următoarea formulă:

$$R_o = (X_i - X) / X_i$$

unde: X_i - număr moli de cetonă introduși inițial

X - număr moli de cetonă existenți în reactor în momentul determinării

Note: 1. Cromatografia pe plăci cu indicator de fluorescență ar fi mai convenabilă deoarece nitroderivații sting fluorescența și s-ar putea ușor stabili înălțimea frontului cetonei dar prezintă inconvenientul că indicatorul sau liantul poate trece la extracție atât în dioxan cât și în metanol .

2. Pentru evitarea efectului de margine.

3. E recomandabil să se folosească volume mari de solvent pentru ca eventualele erori apărute ca urmare a manipulării solventului (stropiri, incompleta

scurgere a vaselor de sticlă) să aibă un impact cât mai mic asupra conținutului de substanță extrasă.

4. Urmele fine de silicagel antrenate la extracție sunt reținute pe creuzetul filtrant G4.

5. Coeficientul de recuperare nu depinde doar de erorile sistematice aferente modului de lucru (identic pentru orice cetonă de determinat) ci depinde și de natura acesteia motiv pentru care se definește pentru fiecare compus în parte.

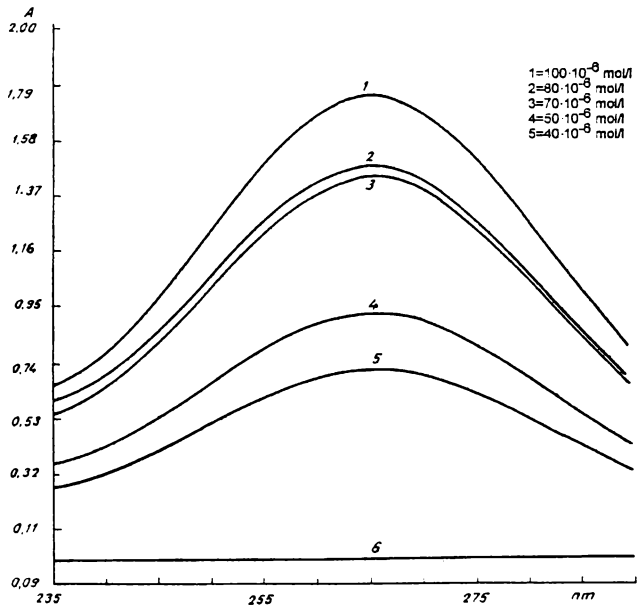


Figura 60. Determinarea absorbantei maxime a 4-nitrobenzofenonei în dioxan la diferite concentrații

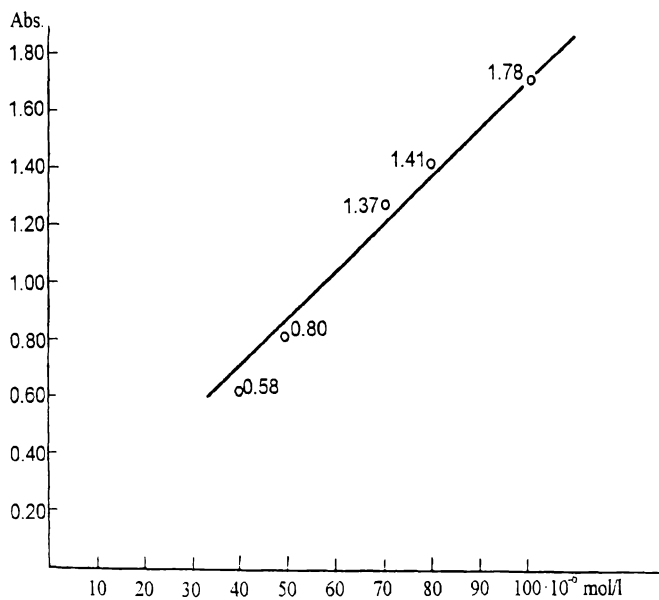


Figura 61. Dreapta de etalonare $A = f(c)$ pentru 4-nitrobenzofenă

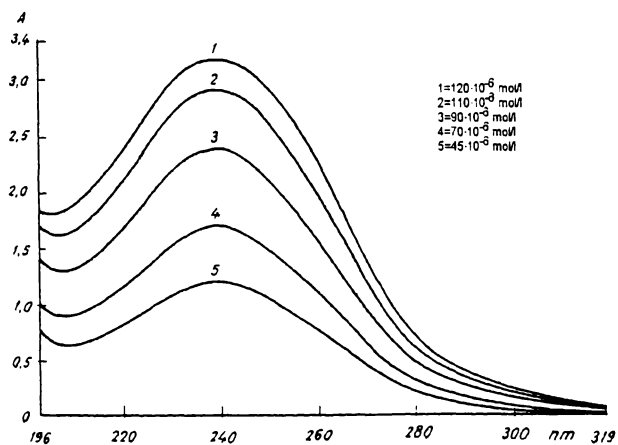


Figura 62. Determinarea absorbanței maxime a 3,3'-dinitrobenzofenonei în metanol la diferite concentrații

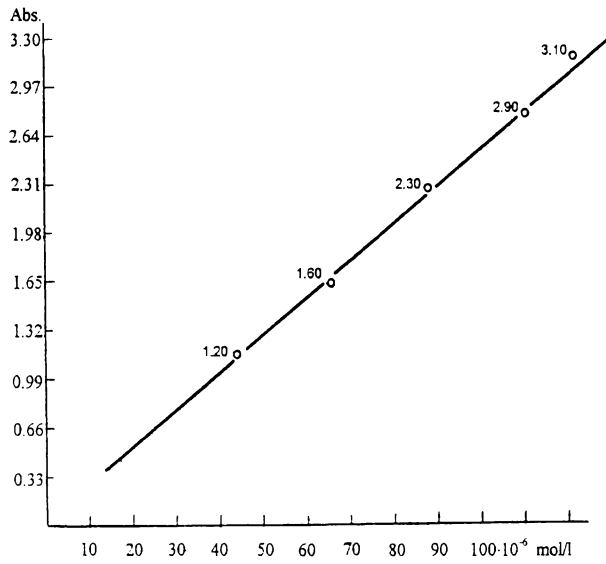


Figura 63. Dreapta de etalonare $A=f(c)$ pentru 3,3'-dinitrobenzofenonă

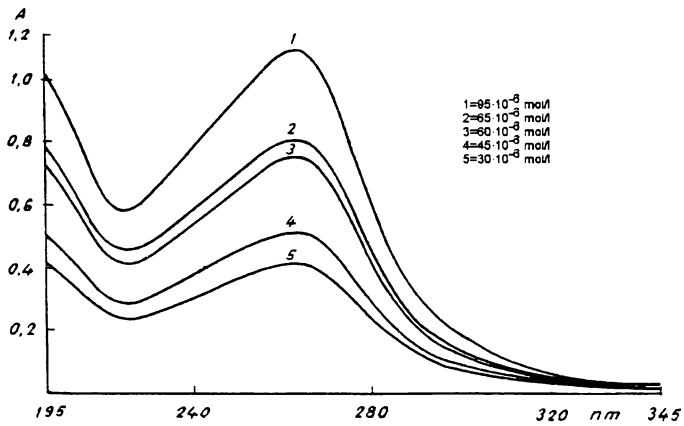


Figura 64, Determinarea absorbantei maxime a 3,4'-dinitrobenzofenonei în metanol la diferite concentrații

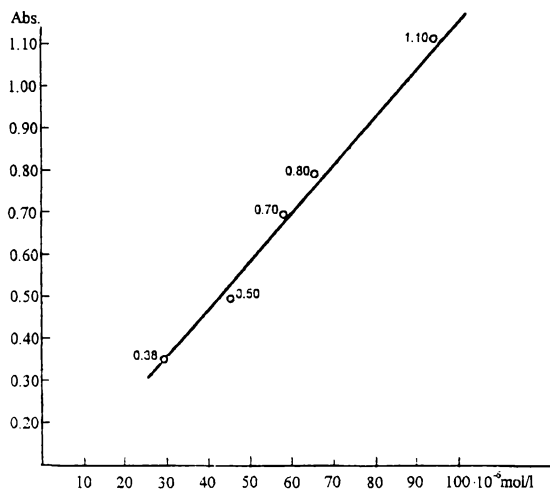


Figura 65. Dreapta de etalonare $A=f(c)$ pentru 3,4'-dinitrobenzofenă

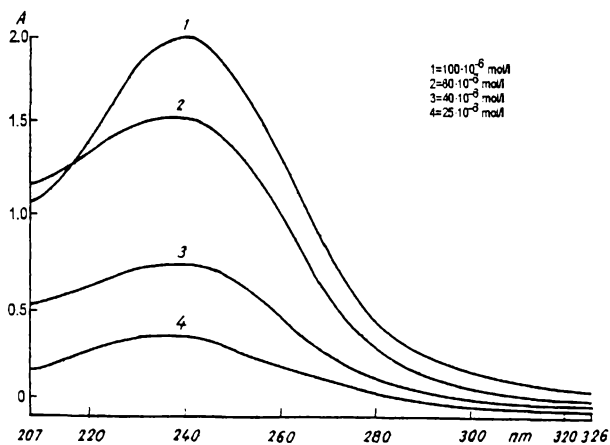


Figura 66. Determinarea absorbanței maxime a 3,5-dinitrobenzofenonei în metanol la diferite concentrații

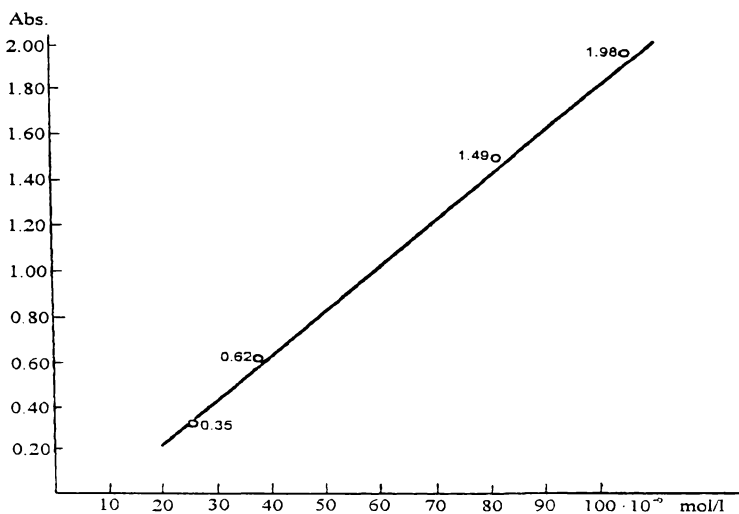


Figura 67. Dreapta de etalonare $A=f(c)$ a 3,5-dinitrobenzofenonei

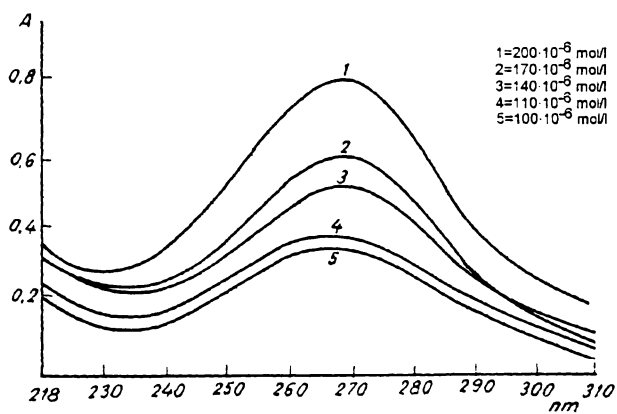


Figura 68. Determinarea absorbanței maxime a 4,4'-dinitrobenzofenonei în metanol la diferite concentrații

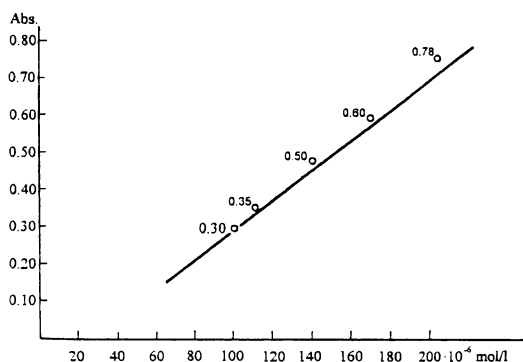


Figura 69. Dreapta de etalonare $A=f(c)$ a 4,4'dinitrobenzofenonei

Tabelul 5. Valorile coeficientului de recuperare (Cr)

Cetona	1	2	3	4	5	Cr(med)	DS
4NBF	85	88	82	84	85	84,8	1.94
33'DNBF	85	86	80	87	85	84.6	2.42
35DNBF	88	90	87	82	86	86.6	2.65
34'DNBF	78	82	85	83	84	82.4	2.42
44'DNBF	79	86	84	83	82	82.8	2.32

2.3.3 Varianta cu ortoformiat și agent de deshidratare

Una dintre metodele cele mai des utilizate în sinteza la scară micro sau semimicro atunci când este vorba de captarea apei de reacție este utilizarea unui agent de deshidratare (drierit, sulfat de cupru anhidru, site moleculare, argile , etc). Interesul în folosirea unor astfel de agenți este legat de faptul că, fiind insolubili în mediile organice și unii dintre ei chiar inerti față de substrat sau reactant, pot fi lesne îndepărtați la sfârșitul reacției prin operații simple ca decantarea, filtrarea sau centrifugarea. Capacitatea argilelor de a interacționa cu apa a fost și este exploatată industrial în formularea detergenților[109], în obținerea unor paste adezive [109,110] și în formularea unor recepturi farmaceutice[111]. Utilizarea aluminosilicaților naturali (argile) și sintetici (zeoliți) în sinteza organică fină este ilustrată de reviewuri în reviste și monografiile de

largă circulație [110,112-120]. S-a observat că utilizarea argilelor naturale și sintetice prezintă unele avantaje ca:

a) includerea simultană a substratului și rețentului în porii argilelor (de dimensiuni nanometrice) aducând particulele reactante una în proximitatea celeilalte, scăzând astfel entropia de activare a reacției.

b) Argilele cu trei straturi (de tip montmorilonit), au o acțiune sinergetică de accelerare a reacției prin activarea simultană atât a electrofilului prin fața acidă cât și a nucleofilului prin fața bazică. În astfel de situații nu este necesar adăugul de acizi sau baze puternice.

c) dimensiunea porilor, a cuștilor sau spațiilor dintre straturi poate discrimina între reactanți de mărimi diferite oferind posibilitatea unor reacții selective.

Montmorilonitul este o argilă de tip sandwich în care un strat de alumina ce conține cationul de aluminiu coordonat octaedric este plasat între două straturi de silice tetraedrică [110,120]. O parte din ionii de aluminiu coordinați octaedric pot fi înlocuiți de ioni de magneziu rezultând un deficit de sarcină ce se repartizează pe întregul mineral. Pentru a compensa acest deficit, o serie de cationi mono sau divalenți se pot plasa între straturi conferind montmorilonitului întreaga gamă de acidități Bronsted, având în vedere faptul că apa ce coordonează acești cationi este polarizată și furnizează mediului protoni [121]. Aciditatea montmorilonitului evoluează în paralel (adică crește) cu electronegativitatea cationilor plasați între straturi. Prin urmare argilele de tip montmorilonit acționează nu numai ca agenți de deshidratare (având o mare capacitate de gonflare) ci și în calitate de catalizatori în reacții catalizate acid. Argile de tip montmorilonitic și-au găsit aplicații în reacții de tip: Diels-Alder [122], Friedel-Crafts [123], transpoziții sigmatropice [124,125], condensări de vinil eteri cu acetali [126], adiții Michael ale enolsilanilor cu compuși carbonilici [127,128]. Activitatea argilelor montmorilonitice în reacția de acetalizare a aldehydelor și cetonelor este ilustrată de folosirea catalizatorului Gridler atât în obținerea de cetali ai aldehydelor aromatice cât și în obținerea acetalilor de cetone alifatice și mixte [129,130]. Randamentele reacțiilor de acetalizare variază între 65-100% la temperaturi cuprinse între 25 -45 °C și ceea ce ne-a atras în special atenția a fost

randamentul de 100% și condițiile foarte blânde (15 ore la temperatura camerei) comunicat în cazul obținerii dietilacetalului benzofenonei. Catalizatorul este produs de firma Fluka și este livrat în două variante cu suprafețe și densități diferite: varianta K-10 ($d = 300 - 370\text{g/l}$ și suprafața $220\text{-}270\text{ m}^2/\text{g}$) și varianta KSF ($d=800\text{-}850\text{g/l}$ și suprafața de $20\text{-}40\text{m}^2/\text{g}$). Cercetarea activității catalizatorului Gridler în cazul obținerii dimetilacetalilor de nitrobenzofenone s-a făcut atât în prezența cât și în absența acidului paratoluensulfonic. În primul caz s-a avut în vedere testarea capacității montmorilonitului în reținerea apei de reacție, în cel de-al doilea caz s-a urmărit activitatea catalitică și capacitatea de absorbție a apei de reacție. Rezultatele încercărilor de acetalizare a trei nitrobenzofenone sunt prezentate în tabelul 6. Produsul de reacție îl constituie un amestec de acetal și cetonă care a fost separat pe coloană după protocolul prezentat în capitolul 2.3.4. Acetalii au fost separați pe coloană (eluent benzen) și au folosit ca amorsă la cristalizarea acetalilor obținuți prin alte metode.

Mod de lucru (general) Varianta A. Într-un balon de 100 ml prevăzut cu agitator magnetic, termometru și refrigerent se încarcă 0.005 moli de cetonă, 1ml de metanol anhidru și 15 ml de ortoformiat de metil. 5 g de catalizator Gridler K-10 este adăugat sub formă de cocă "umedă" (nota 1) și sub agitare se încălzește amestecul de reacție la $60\text{ }^\circ\text{C}$. Reacția este urmărită (din oră în oră) prin cromatografie de strat (plăci de silicagel 5X10 cu indicator de fluorescență, eluent benzen) prin prelevare de probe și raportarea la soluțiile standard de cetonă. După 24 de ore amestecul de reacție este răcit la temperatura camerei, diluat cu 50 ml de benzen și filtrat de pe argilă. Argila se spală cu atâta metanol până când acesta nu mai prezintă în UV absorbția corespunzătoare cetonei. Filtratul benzenic se reunește cu metanolul de spălare, se filtrează și este adus la sec prin evaporarea solvenților la presiune scăzută (rotavapor) și la o temperatură a băii care să nu depășească $40\text{ }^\circ\text{C}$. Produsul de reacție este dizolvat în metanol și adus la balon cotat după care se determină gradul de transformare al cetonei pentru a evalua randamentul reacție de acetalizare. (nota 2) După cum se observă din analiza datelor din tabelele 6, 7 în ciuda randamentelor acceptabile, datorită faptului că acetalii obținuți nu pot fi separați de cetona nereacționată

decât prin metode cromatografice ea este mai degrabă recomandabilă obținerii de acetali de benzofenone în două etape: amestecul de cetonă - acetal obținut în varianta cu catalizator Gridler se supune apoi acetalizării prin metoda cu dimetilsulfid.

Varianta B. Se lucrează în aceeași instalație ca la varianta A folosindu-se următoarele cantități: la 0.005 moli de cetonă se adaugă 5 ml de metanol și 15 ml de ortoformiat de metil, 0,005 moli de acid paratoluensulfonic și 10 g de montmorilonit KSF. Se agită la temperatura camerei timp de o oră după care se ridică temperatura la 60 °C menținându-se timp de 8 ore după care reacția se stopează și prelucrarea masei de reacție și evaluarea randamentului se face în mod similar cu varianta A.

Note: 1. În literatură [129, 130] se recomandă să se procedeze în felul următor: 5 g de catalizator K-10 se suspendă în 30 ml de ortoformiat de metil sau într-un amestec de 30 ml ortoformiat:metanol (1:1 în volume) și se lasă peste noapte la gonflat. După 24 de ore se filtrează, se tasează bine și coca astfel obținută încă "umedă" se folosește ca atare.

2. Evoluția gradului de transformare a cetonei nu poate fi realizată în timpul desfășurării reacției după metoda expusă în capitolul 2.3.2 datorită prezenței montmorilonitului în masa de reacție, fapt ce face ca determinarea volumului acesteia să fie imprecisă.

Tabel 6. Condiții și rezultate ale acetalizării în varianta cu ortoformiat și K-10

Cetona (g)	Gridler K-10 (g)	MeOH: HC(OCH ₃) ₃ (ml:ml)	η %	Rf(a):Rf(c)
4NBF 1.2	5	1:15	55	0.466:0.331
33'NBF 1.4	5	1:25	48	0.380:0.184
35NBF 2.05	5	5:30	53	0.460:0.282

Tabel 7. Condiții și rezultate ale acetalizării în varianta cu ortoformiat și KSF

Cetona (g)	Gridler KSF (g)	MeOH:CH(OCH ₃) ₃ ml:ml	PTS (g)	η %
4NBF 1,2	10	5 : 15	0.8	50
33'NBF 1.4	10	5 : 15	0.8	58
35NBF 1.4	10	5 : 15	0.8	61

2.3.4 Varianta cu ortoformiat în cataliză acidă

Așa după cum s-a arătat în capitolul 2.3.1, una dintre metodele cele mai convenabile este metoda cu ortoformiat în care apa rezultată din reacție descompune un ortoformiat al alcoolului cu care se face reacția de acetalizare, deplasând continuu echilibrul reacției de acetalizare spre dreapta. Deoarece la începutul studierii posibilităților de obținere a acetalilor nu am avut acces la singurul articol ce privea obținerea a 2 acetali ai unor dinitrobenzofenone [131], am încercat adaptarea unor recepturi din literatură ce priveau obținerea de acetali ai unor aldehide și cetone aromatice [132-136]. Monitorizarea reacției de acetalizare s-a făcut prin CSS și a fost facilitată de găsirea unui sistem de eluare care rezolvă amestecul cetonă - acetal la Rf-uri distincte permițând, în cazul folosirii plăcilor cu indicator de fluorescență, identificarea rapidă a formării sau nu a produsului de reacție și totodată oprirea reacției în momentul în care ea a ajuns la completitudine. Folosirea plăcilor de silicagel (faza staționară puternic polară) face ca acetalul mai puțin polar să migreze la un Rf mai mare decât al cetonei (atunci când se folosește un eluent nepolar ca benzenul). Mai rămânea de demonstrat că picul care apare deasupra cetonei este cel corespunzător acetalului. S-a procedat astfel: s-a eluat amestecul de reacție aplicat sub formă de bandă, s-a decupat banda de la Rf-ul superior, s-a extras cu metanol repetat, s-au reunit extractele și s-au concentrat la vid la un volum de 5ml, s-a făcut o hidroliză acidă prin adăugare de 1 ml soluție HCl 37%, s-a fiert la reflux și s-a cromatografiat în paralel cu soluția martor de cetonă. După eluare și inspecție în lumină UV ($\lambda=256\text{nm}$) s-a constatat că soluția ce conținea picul atribuit acetalului și care a fost hidrolizată prezintă un singur pic la același Rf cu picul soluției martor de cetonă, ceea ce dovedește că picul superior cetonei este picul corespunzător acetalului. În concluzie, având la dispoziție o metodă de detecție și una de evaluare cantitativă a gradului de transformare al cetonei, s-a procedat la studierea posibilităților de obținere a acetalilor în

cataliză acidă prin diverse variante adaptate după unele recepturi din literatură.

Încercările preliminare prin metoda clasică a antrenării apei cu azeotrop (dispozitiv Dean - Stark) nu au condus la nici un rezultat. Neavând nici o indicație de literatură cu privire la stabilitatea dimetilacetalilor de nitrobenzofenone, am încercat sinteza lor atât la temperatura obișnuită (deoarece exista temerea ca la temperaturi mai înalte stabilitatea lor să fie mică) cât și la temperaturi corespunzătoare refluxului solvenților folosiți. De aceea încercările făcute au fost conduse pe două direcții: una vizând obținerea de acetali în condiții obișnuite de temperatură, alta vizând obținerea de acetal la temperatura de reflux a solventului. Conducerea reacției la temperaturi joase ridică problema compatibilității substratului cu reactantul și de aceea s-au folosit cosolvenți. Reacțiile au fost urmărite prin cromatografie de strat iar gradul de transformare final a fost evaluat prin metoda descrisă în capitolul 2.3.2. Toate reacțiile au avut ca substrat 3,3'-dinitrobenzofenona care a constituit substratul de testare pentru toate încercările din motivul că este cel mai ușor accesibilă. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 8.

Mod de lucru (General): Într-un balon de 100 ml cu trei găuri prevăzut cu agitator magnetic, refrigerent și dispozitiv de prelevare a probei se încarcă una din recepturile date în tabelul 8 și se pornește agitarea (notele 1 și 2). În varianta A se lucrează la temperatura camerei (25 °C), în varianta B se lucrează la refluxul solventului (sau la temperatura de reflux a azeotropului). Randamentul de formare al acetalului s-a evaluat prin gradul de transformare al cetonei după metoda prezentată în capitolul 2.3.2. Dimetilacetalul 3,3'-dinitrobenzofenonei nu a putut fi izolat prin nici o metodă de extracție negăsindu-se un solvent adecvat care să discrimineze între polaritatea acetalului și aceea a cetonei. Primele 100 mg din acetalul 3,3'-dinitrobenzofenonei au fost separate prin cromatografie de strat preparativă, pe plăci de silicagel Merck (fără indicator de fluorescență) folosind ca eluent benzenul după tehnica consacrată. În ciuda

randamentelor slabe, încercările făcute au arătat că dimetilacetalii dinitrobenzofenonelor pot fi obținuți și că un factor esențial în obținerea lor o constituie aciditatea mediului de reacție, catalizatorul trebuind să posedă o mare capacitate de protonare în medii anhidre. În momentul în care literatura de specialitate ne-a fost accesibilă am constatat că varianta cu ortoformiat a fost încercată de autorii americani dar folosind drept catalizator acidul triflic [131]. Reproducerea recepturii acestora (varianta 13 din tabelul 8) nu a confirmat randamentele publicate [138], în ciuda precauțiilor luate privind manipularea acidului triflic și a condiționării solvenților după indicațiile din literatură [137]. Reacțiile având drept catalizator acest acid au fost conduse într-un Dray Box de construcție proprie.

Tabelul 8 Recepturi, condiții și rezultate la acetalizarea cu ortoformiat în mediu acid

NBF g	Solvent (ml)	Catalizator g sau ml	CH(OCH ₃) ₃ :MeOH ml : ml	Timp (h)		Randament (%)	
				A	B	A	B
2	C ₆ H ₆ (15)	PTS (1g)	25 : 1	48	8	10	33
2	C ₆ H ₆ (20)	H ₂ SO ₄ (1ml)	25:5	24	6	15	31
2	THF(20)	CS31 (10g)	25:1	72	10	-	20
2	THF(20)	Amber 5 (10g)	25:1	72	24	18	26
2	Dioxan (20)	PTS (1.5g)	25:5	12	6	10	23
2	1,2DIC (20)	Ambe 5 (10g)	25:5	48	24	16	28
2	1,2DIC (20)	CS31 (10g)	25:5	72	8	-	18
2	MeOH (15)	H ₂ SO ₄ (1ml)	25:15	48	6	15	30
2	CH ₃ NO ₂ (15)	Ambe15 (15g)	25:15	72	6	10	25
2	CH ₃ NO ₂ (15)	PTS (0.1g)	25:5	48	6	32	52
2	MeOH	PTS (0.5)	25:5	72	24	24	66
2	MeOH	PTS (1g)	25:1	48	24	25	70
2	MeOH (5)	CF ₃ SO ₃ H 0.1g	25:5	10	5	35	78

Note 1. Solvenții s-au anhidricat după cum urmează: benzenul s-a distilat de pe clorura de calciu anhidră. Dioxanul și metanolul s-au distilat de pe

sârma de sodiu, iar apoi au fost păstrați pe sita moleculară 4A. Nitrometanul a fost anhidricat cu pentoxid de fosfor și distilat de pe acesta. Se păstrează pe sita moleculară 4A. 1,2-diclorețanul (1,2DIC) se distilă de pe clorura de calciu anhidră.

2. Cationitul CS31 și rășina cationică Amberlist 15 (dedicată catalizei în medii anhidre prescurtare tabel Ambe15) după regenerare, se usucă în pistol de uscare peste pentoxid la refluxul etanolului și la un vid de 1mm Hg până la greutate constantă. Acidul triflic este manipulat în Dray Box păstrându-se în fiole de 1 ml (de culoare brună) din care se extrage cu seringă și se injectează prin septumul torionului atașat reactorului. Acidul p-toluensulfonic se anhidrică în pistol de uscare la refluxul metanolului și la un vid de 1-3 mmHg.

Separări pe coloană

Separările s-au realizat pe o coloană de sticlă de dimensiuni $\Phi=30\text{mm}$ și $H=600\text{ mm}$ umplută cu 200 g silicagel Merck (63 - 200 mesh). Drept eluent se folosește benzenul care este solvent atât pentru cetona cât și pentru acetal. Silicagelul se păstrează sub benzen timp de 24 de ore înainte de a se umple coloana și înainte de încărcare se trece un volum de 300 ml de benzen în gol (pentru stabilirea parametrilor de lucru, viteza de eluare, volumul constant de lichid de deasupra silicagelului). Amestecul de cetona - acetal aflat în soluție se aduce la sec prin evaporarea la presiune scăzută a solventului după care se prelevează 200 mg de amestec. Acesta se dizolvă într-o cantitate minimă de benzen (3ml) după care cu o pipetă se aplică la partea superioară a umpluturii. Amestecul este eluat cu benzen, debitul fiind reglat la 5 ml/ min prin intermediul robinetului pâlniei cu egalizare de presiune ce distribuie eluentul și al robinetului coloanei (care în mod obligatoriu trebuie să fie de teflon, robinet cu autoungere, robinetele de sticlă gripându-se datorită spălării unsoare de către solvent). Se culeg 100 de fracții de câte 10 ml în sticlute de culoare închisă iar apoi conținutul lor este analizat prin CSS pe plăci Merck 5X10 cu indicator de fluorescență (atât acetalul cât și cetona sting fluorescența). Cuplarea separării cu determinarea continuă a compoziției eluentului folosind o celulă stop-flow și un detector de UV

la lungime de undă fixă ar fi permis prezentarea curbei de separare , dar deoarece acest lucru nu a fost posibil , aprecierea compoziției eluatului s-a făcut în urma inspecției plăcilor de silicagel cu indicator de fluorescență prin intermediul unei lămpi UV ($\lambda=256$). Datorită consumului mare de plăci, prima estimare se face cu pasul de 50 ml (deci se inspectează sticlulele 1,5,10, etc). După ce s-au stabilit domeniile în care eluatele conțin acetal respectiv cetonă, analiza eluatelor se face din 10 în 10 ml. Conținutul sticlulelor ce contin acetal se reunesc iar solventul este îndepărtat prin evaporare la presiune redusă.

2.3.5 Varianta cu dimetil sulfit generat în situ

Pomind de la datele din literatură privitoare la obținerea dimetilacetaliilor în prezență de dimetil sulfit generat în situ [199-201] s-a constatat că randamentele sunt relativ ridicate (58-93%) și metoda este foarte economicoasă pomind de la reactivi accesibili, catalizatorul reacției (acidul clorhidric) generându-se o dată cu formarea dimetilsulfidului. Pomindu-se de la observația că adăugarea de dimetilsulfit pur în finalul reacției de acetalizare deplasează echilibrul în sensul formării acetalului s-a încercat și această variantă, rezultatele fiind departe de așteptări (creșterea randamentului situându-se în intervalul 7-10%). Deși randamentele obținute se încadrează în intervalul celor comunicate în literatură (neatingând totuși limita superioară) reacția nu decurge la completitudine motiv pentru care acetaliile obținuți se pot separa de cetonele de plecare doar prin metode cromatografice. Încercarea de acetalizare în două trepte , folosindu-se amestecul de cetonă acetal ca materie primă pentru o noua sinteză cu dimetilsulfit generat în situ, nu duce la creșteri spectaculoase de randament. Rezultatele obținute în reacția de acetalizare a 3 nitrobenzofenone și recepturile folosite sunt prezentate în tabelul 9.

Mod de lucru : Într-un balon de 250 ml prevăzut cu agitator magnetic, pâlnie de picurare (cu egalizare de presiune) , termometru și refrigerent (nota1) se suspendă 0.01 mol de cetonă în 0.5 mol de clorură de tionil (vezi nota2 cap.2.1.9). Se pomește agitarea și după dizolvarea cetonei se coboară temperatura la 2°C. 1.1 moli de metanol anhidru este picurat cu un asemenea ritm încât să nu se depășească temperatura de 10°C . După terminarea adăugării metanolului se ridică

Încet temperatura la 50 °C unde se menține o oră, iar apoi se lasă temperatura să urce până se atinge refluxul metanolului și se continuă agitarea până când degajarea de gaz devine sporadică. Adăugarea de 0,1 mol de dimetilsulfid în această etapă a reacției nu deplasează total echilibrul, gradul de transformare al cetonei mărindu-se cu câteva procente. Urmărirea reacției s-a făcut prin cromatografie de strat subțire. Când s-a constatat că reacția nu mai avansează, s-a coborât temperatura la 10 °C și s-a adăugat o soluție de 10% carbonat de sodiu pentru a neutraliza aciditatea mediului. Se separă faza organică și se diluează cu 50 ml de benzen după care se usucă pe clorură de calciu anhidră. Se filtrează și filtratul organic este adus la sec prin evaporarea solventului la presiune scăzută (nota 2). Produsul solid obținut (amestecul de cetonă și acetal) se cromatografiază pe coloană după protocolul descris în capitolul 2.3.4. Caracterizarea acetalilor se prezintă în cap. 236. În tabelul 9 randamentul reacției este estimat prin gradul de transformare a cetonei (conform metodei din cap.2.3.2).

*Note 1.*Refrigerentul se închide hidraulic prin intermediul a două vase tampon la un absorber ce conține o soluție de hidroxid de sodiu. O clemă plasată pe traseul dintre cele două vase tampon face ca debitul de acid clorhidric degajat să poată fi dirijat în prima fază preferențial spre tubul lateral al pâlniei cu egalizare de presiune astfel încât metanolul care se picură în reactor să se satureze cu acid clorhidric.

2.Urmele de dimetilsulfid care nu a fost descompus de soluția bazică sunt greu de îndepărtat la vidul trompei de apă și din acest motiv se adaugă 10 ml de xilen care favorizează antrenarea acestuia (xilenul fiind inert atât față de cetonă cât și față de acetal).

Tabelul 9. Condiții și rezultate la acetalizarea cu DMS generat in situ

	Cetonă (moli)	SOCl ₂		MeOH		DMS		Timp (ore)	Randament	
		ml	mol	ml	mol	ml	mol		g*	%**
4NBF	0.01	36	0.5	45	1.1	10	0.1	6	1.8	75
33NBF	0.01	36	0.5	45	1.1	15	0.15	10	2.01	70
34 NBF	0.01	36	0.5	45	1.1	15	0.15	10	1.95	68

*După cromatografiere pe coloană ** Calculat după metoda de la 2.3.2

2.3.6 Varianta cu dimetilsulfid în cataliză acidă

Dialchilsulfidii reacționează cu apa în aceeași manieră ca și ortoesterii, deplasând echilibrul reacției de acetalizare atât în cataliză acidă [142-146] cât și în cataliză bazică [147]. Unii autori [142] atribuie dialchilsulfidilor un rol mai complex în reacția de acetalizare pornind de la observația că reacția poate decurge chiar în absența alcoolului dar cu randamente mai mici. Cum observația menționată nu a mai fost remarcată și de alți autori și având în vedere că autorii în cauză nu au întreprins o analiză gaz sau lichidcromatografică a dimetilsulfidului folosit, înclinăm să credem că reacția a fost amorțată de urme de componentă alcoolică prezentă în dialchilsulfidul folosit. Catalizatorii folosiți în reacția de acetalizare în varianta cu dialchilsulfid sunt acizii sulfuric, paratoluensulfonic și acidul clorhidric sub forma unei soluții de concentrație 10% în alcoolul folosit la acetalizare. Deși randamentele raportate ajung până la 93%, încercările noastre legate de obținerea de acetali de nitrobenzofenone, în condițiile date de literatura consultată, au arătat că reacția nu poate fi condusă la completitudine, ceea ce a făcut ca produsul de reacție să poată fi izolat doar prin cromatografie de coloană. Pornind de la observația că nitrobenzofenonele se protonează greu și că folosirea acidului sulfuric nu a condus la rezultatele foarte bune pe care acesta le-a dat în cazul obținerii dimetilacetalului benzilului, s-a încercat folosirea drept catalizator a acidului clorhidric. Saturarea metanolului (introdus inițial) cu acid clorhidric gazos nu constituie o soluție, deoarece la temperatura de reflux a metanolului și la timp lungi de reacție concentrația acestuia în mediu scade, fiind necesare cantități suplimentare de metanol saturat cu acid. O soluție alternativă ar putea fi adăugarea continuă de clorură de acetyl, care ar genera in situ acidul clorhidric, însă acest procedeu, care a fost încercat, necesită cantități suplimentare de alcool scăzându-se astfel concentrația reactanților în mediul de reacție. Singura soluție care a dat rezultate neașteptate a fost introducerea continuă de acid clorhidric gazos. Acesta asigură o protonare permanentă a oxigenului carbonilic facilitând atacul nucleofil al alcoolului în faza de formare a semiacetalului. Prin acest procedeu s-au obținut aproape cantitativ acetali a 6 mono și dinitrobenzofenone. Toate variantele au dat greș în încercarea de obținere a dimetilacetalilor 2-nitrobenzofenonei, 2,4'-dinitrobenzofenonei și

2,4,2'4'tetranitrobenzofenonei. Condițiile particulare pentru fiecare din cei 6 acetali obținuți, dintre care 4 absolut necunoscuți în literatură sunt prezentate în tabelul. 10.

Tabelul10. Acetalizare cu dimetilsulfit în cataliză acidă; condiții și rezultate

Cetona	Cantitate (moli)	Total DMS	Metanol (ml)	Timp (ore)	Rf: Rf Cet: Ace	η
3 NBF	0.01	35	1.5	3	0.514 : 0.722	95
4 NBF	0.01	35	1.5	3.5	0.331 : 0.466	95
33' NBF	0.01	40	1.5	4	0.184 : 0.380	94
34' NBF	0.01	40	1.5	4	0.221 : 0.362	91
35 NBF	0.01	40	1.5	3	0.282 : 0.460	95
44' NBF	0.01	50	3	5	0.233 : 0.344	90

Mod de lucru: (general) Într-un balon de 100 ml prevăzut cu agitator magnetic, refrigerent ascendent, barbotor și dispozitiv de prelevare al probelor (nota1) se introduc 25 ml de dimetilsulfit, 0.0075 moli de cetonă și 1 ml de metanol perfect anhidru. Se pornește agitarea și se încălzește ușor până când cetona este complet dizolvată. Menținându-se agitarea se răcește până la temperatura camerei și timp de 10 minute se barbotează acid clorhidric gazos perfect uscat (nota2). Se pornește încălzirea până se ajunge la reflux și se menține barbotarea de acid clorhidric timp de 3 ore. Urmărirea reacției se face prin cromatografie de strat folosind plăci de silicagel Merck (5X10) cu indicator de fluorescență și ca eluent benzenul. Barbotarea de acid clorhidric se menține atâta timp până când picul corespunzător cetonei își schimbă profilul din circular în forma de semilună. În acest moment, se oprește barbotarea de acid clorhidric și se mai adaugă 5 ml de dimetilsulfit (dacă la 1/2 ore de la adăugarea dimetilsulfidului, analiza cromatografică nu indică o avansare vizibilă a reacției, se continuă cu adăugarea de porțiuni de 5 ml de dimetilsulfit suplimentar). Se refluxează până când picul corespunzător cetonei dispare complet. În acest moment se răcește conținutul balonului de reacție până la temperatura camerei și se adaugă în picături o soluție bine răcită (sub 10°C) de hidroxid de sodiu de concentrație 25%. Se menține agitarea cca 1-1,5 ore (pH=13) pentru descompunerea dimetilsulfidului nereacționat iar apoi se separă stratul organic.

iar stratul apos se extrage de două ori cu câte 25 ml de benzen. Extractele benzenice se reunesc cu stratul organic și se usucă pe sulfat de sodiu anhidru, se filtrează și solventul este îndepărtat la temperatura minimă sub vid. Produsul obținut se recrystalizează din 25 ml de metanol absolut. Randament = 90-95%, după operația de recrystalizare. Trebuie remarcat că aceasta este singura metodă care a dus la rezultate aproape cantitative și a permis obținerea dimetilacetaliilor direct, fără a mai fi necesară operația laborioasă a separării pe coloană. Acetalii sintetizați au fost caracterizați prin analiză elementală, p.t, RMN, RMC și MS. Urmărirea reacției de acetalizare în cazul obținerii dimetilacetalului 4,4'-dinitrobenzofenonei prin determinări densitometrice, ne-a permis să identificăm cu precizia oferită de limitele metodei gradul de transformare al cetonei în momentul în care picul își schimbă profilul. S-a procedat după cum urmează: pe o placă de silicagel cu indicator de fluorescență (20X20) se marchează linia de start și se prelevează probe cu ajutorul unei seringi de 5 microlitri la diferite intervale de timp. O dată cu aplicarea probei se aplică pe același punct de start și standardul intern (1 microlitru de benzofenonă, soluție benzenică de concentrație 0.01m). Standardul intern trebuie să prezinte obligatoriu un R_f distinct atât față de acetal cât și față de cetonă. Se eluează placa cu toluen notându-se linia frontului și se densitometrează după uscare. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 11. Din analiza datelor reiese că atunci când 82% din cetonă s-a transformat picul își schimbă profilul și e necesară forțarea deplasării echilibrului prin adaus suplimentar de dimetilsulfid.

Note:1. Dispozitivul de prelevare al probelor trebuie să asigure perfecta etanșeitate a balonului de reacție și este constituit dintr-un torion cu filet care presează un septum din teflon grafitat prin care este trecut un ac de seringă de dimensiune potrivită. Refrigerentul este închis hidraulic prin intermediul a două vase tampon la un absorber ce conține o soluție de hidroxid.

2. Acidul clorhidric se generează continuu în reacția dintre clorura de sodiu (c.p.) și acidul sulfuric ($d=1.831$), într-un balon de 250 ml cu două găuri și este trecut prin 2 trape răcite la $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, pentru reținerea picăturilor de acid sulfuric antrenat, înainte de-a fi introdus în vasul de reacție. Nu se recomandă folosirea

sării cu ioduri, deoarece acidul iodhidric care se formează (și care este antrenat de acidul clorhidric format) produce scindarea acetalului format.

Tabelul 11: Determinarea densitometrică a gradului de avansare al reacției de obținere a dimetilacetalului 4-nitrobenzofenonei

Timp (min)	Poziție	Aria	%(relative)	Înălțime
0	C 60.2	65853	100	8509.61
15	*C 60.1	61127	89.7	8375.4
	**A 86.7	6994.9	10.3	2382.6
30	C 60	60275.8	68.8	8300.23
	A 85.9	27346.1	31.2	5726.89
45	C 59.9	60269.5	60.5	8223.6
	A 87	39370.9	39.5	6885.05
60	C 60.3	54371.9	56.7	8151.68
	A 86.8	41512.1	43.3	7098.04
90	C 59.9	22510.6	34.2	5980.75
	A 86.4	43267.8	65.8	7211.87
120	C 59.5	9875.7	26.3	3484.03
	A 85.6	27662	73.7	5937.48
180	C 59.4	4746.3	82.1	2137.58
	A 85.9	16685	17.9	4815.3

*C=cetona ** A=acetal

Caracterizare: dimetilacetalul 3-nitrobenzofenonei (compus nou)

P.t=18-20 °C;MS- figura 70, interpretare MS figura 71

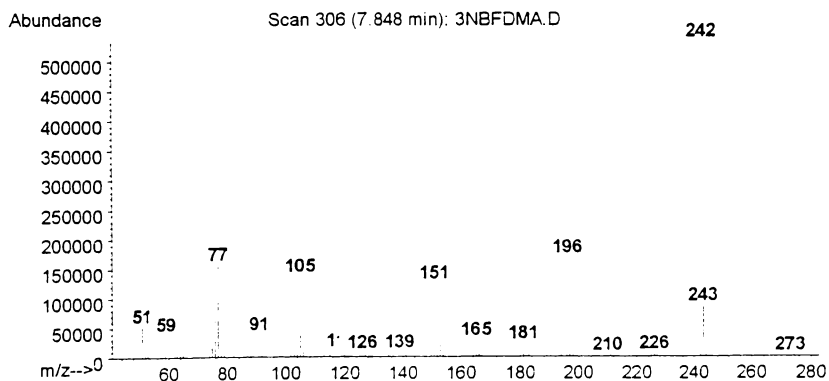


Figura 70. Spectrul de masă al dimetilacetalului 3-nitrobenzofenonei

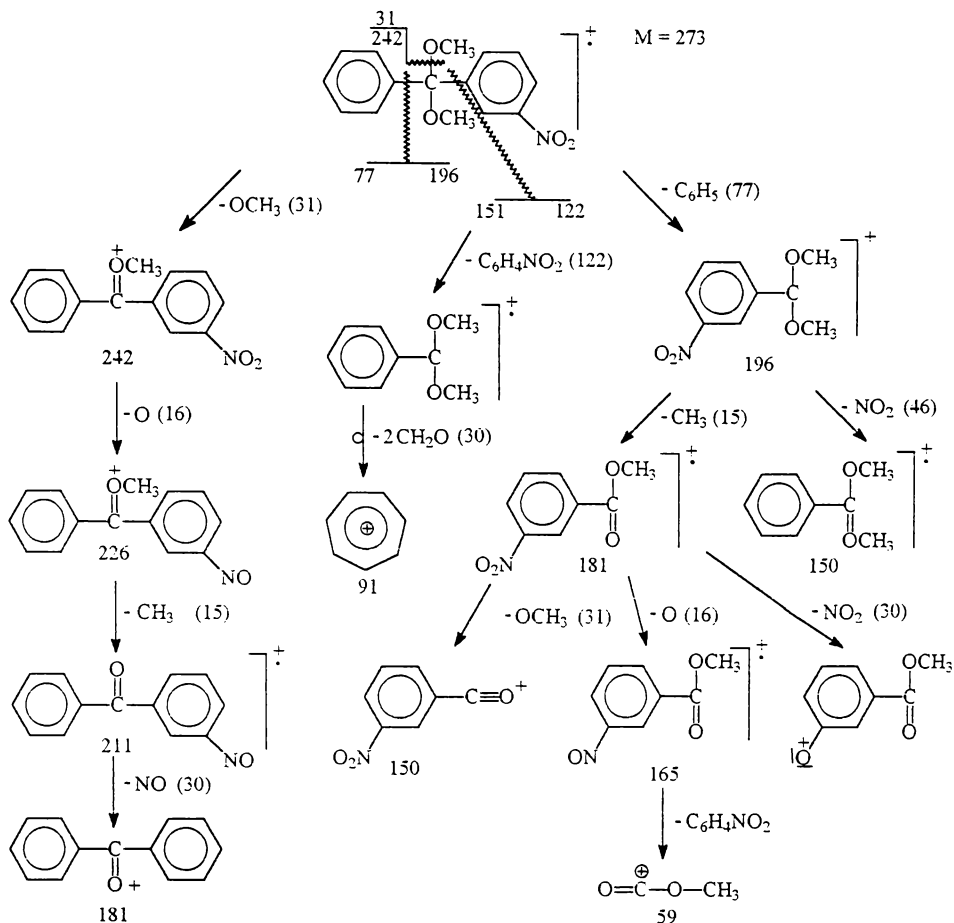


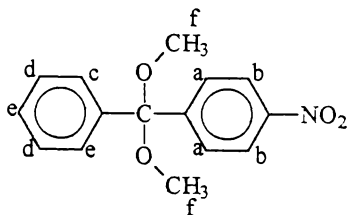
Figura 71. Atribuirea principalelor fragmentări din spectrul de masă al 3-DMA

Caracterizare: dimetilacetatul 4-nitrobenzofenonei (compus nou)

Analiza elementală: teoretic: %C=65,93 %H=5,49, %N=5,13

găsit: %C=65,23, %H=5,56, %N=4,98,

P.t=74-76 °C; RMN-figura 73, RMC-figura 74 ,MS-figura 75, interpretarea MS figura 76, atribuirii figura 72



MS (m/z)

M^+ (p.m.) = absent

$M-OCH_3^+$ = 242 (p.b.)

RMN (ppm) (J=Hz)

a = 7.81 (d) 2H J = 8.9

b = 8.25 (d) 2H J = 8.8

c = 7.56 (d) 2H J = 7

d = 7.40 (t) 2H J = 7.6

e = 7.349 (t) 1H J = 7.1

f = 3.1887 (s) 6H

RMC (ppm)

a = 129.162 2C

b = 128.882 2C

c = 127.557 1C

d = 1244.10 2C

f = 49.765 2C

IR (cm⁻¹)

ν_{C-H} = 706 (i.)

ν_{C-N} = 854 (i.)

$\nu_{NO_2(s)}$ = 1348 (f.i.)

$\nu_{NO_2(a)}$ = 1520 (f.i.)

ν_{C-O-C} = 1060 (f.(m.))

1092 (f.i), 1214 (i), 1072(m)

Figura 72. Atribuirile semnalelor RMN, RMC, IR pentru 4-DMA

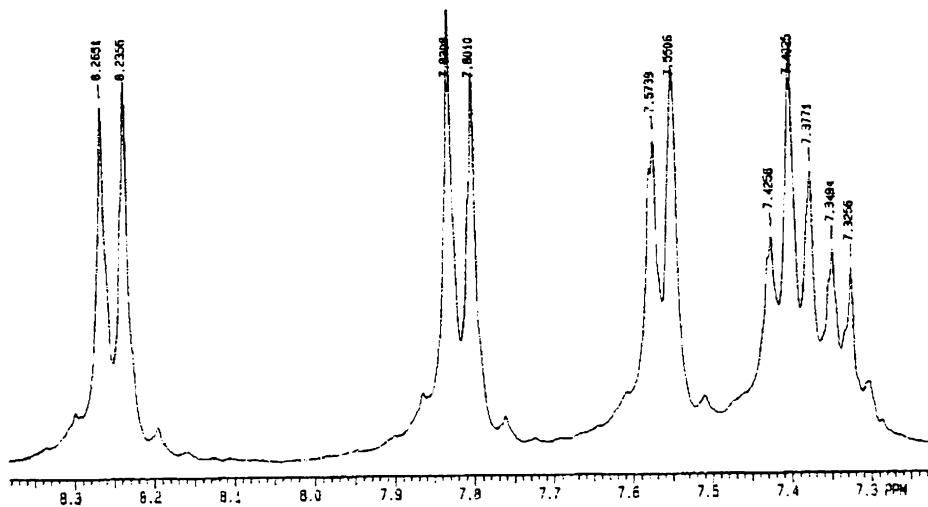


Figura 73. Spectrul RMN al 4-DMA în acetonă deuterată (detaliu)

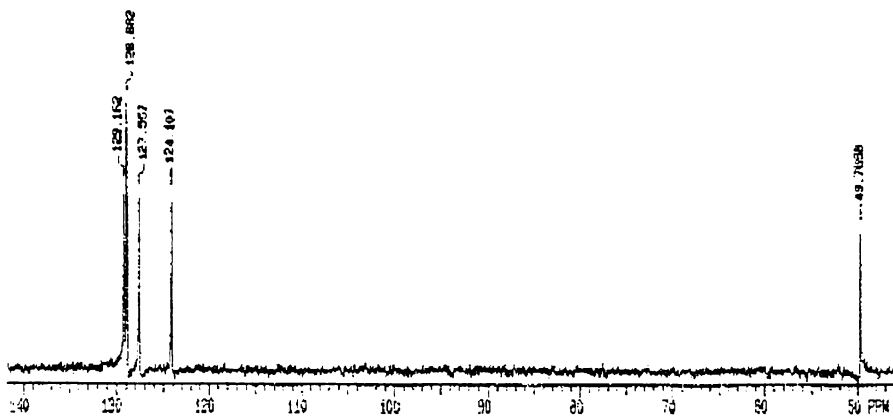


Figura 74. Spectrul RMC al 4-DMA (acetona)

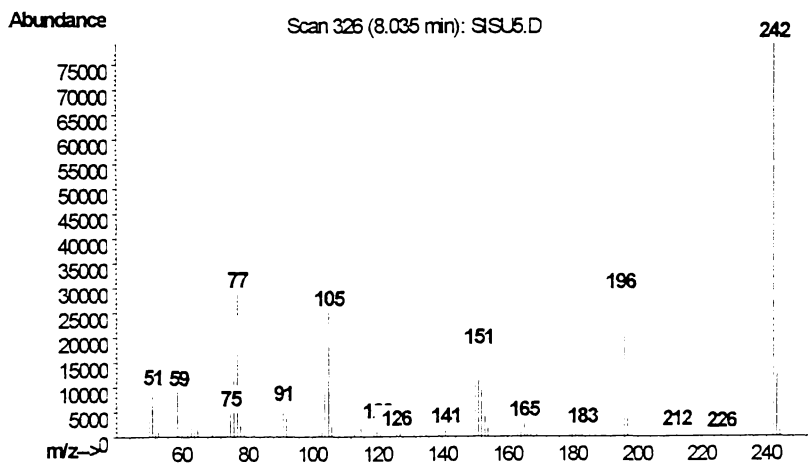


Figura 75. Spectrul de masă al dimetilacetului 4-nitrobenzofenonei

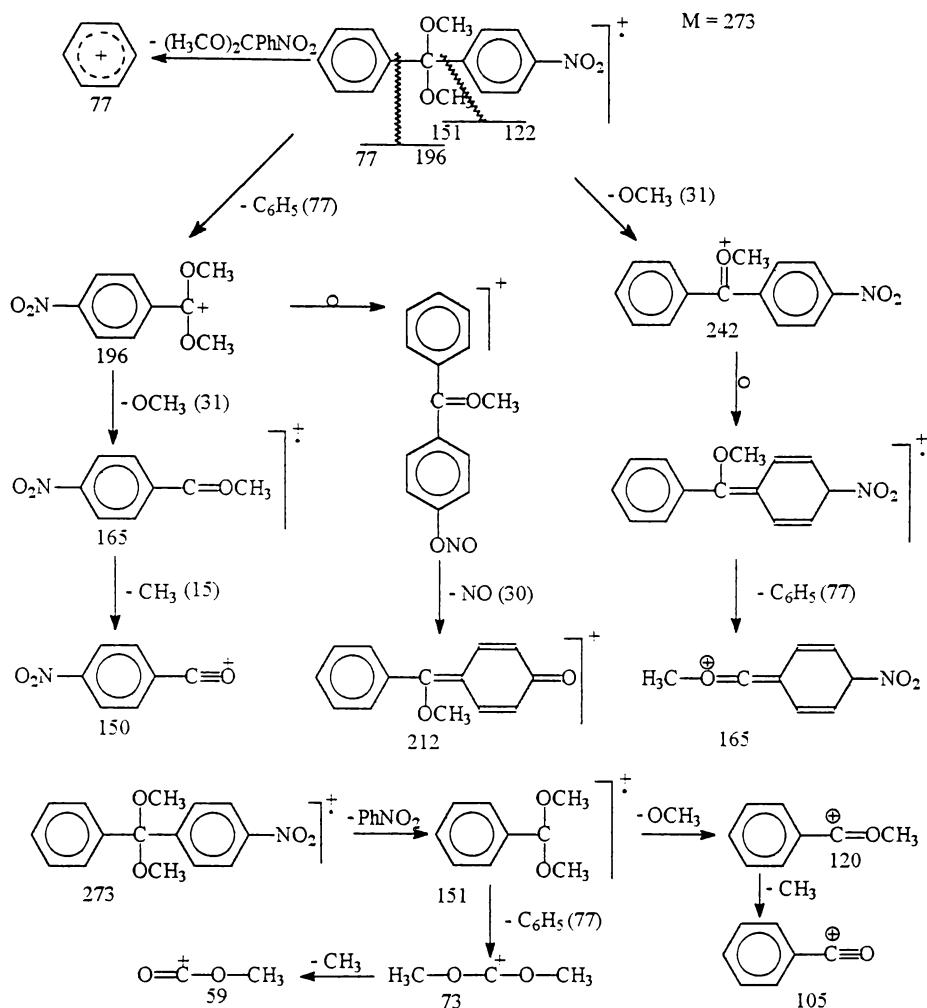


Figura 76. Interpretarea principalelor fragmentări din spectrul MS al 4 DMA

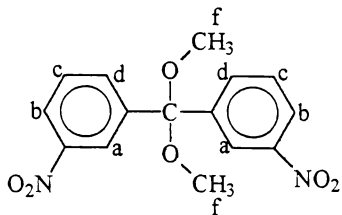
Caracterizare: dimetilacetalul 3,3'-dinitrobenzofenonei

P.t.=131-133 °C; P.t.(lit)=126 °C [131]

Analiza elementală: teoretic: %C=56.60 %H=4.40, %N=8,80

găsit: %C=56,13, %H=4.51, %N=8,68

RMN - figura 78, RMC-figura 79, MS-figura 80, interpretare MS -figura 81, atribuiri -figura 77



MS (m/z)
 M^+ (p.m.) = absent
 $M-OCH_3^+$ = 287 (p.b.) characteristic

RMN (ppm)

a = 8.4588 (s) 2H
 b = 8.231 (d) 2H J = 7.1
 c = 7.7297 (t) 2H J = 9
 d = 7.9345 (t) 2H J = 6
 e = 3.28 (s) 6H

RMC (ppm)

a = 124.006 2C
 b = 122.508 2C
 c = 130.926 2C
 d = 134.5452 2C
 e = 50.071

IR (cm⁻¹)

ν C-H = 708 (i.) 716 (i.)
 ν C-N = 872 (s.)
 ν NO₂(s) = 1350 (f.i.)
 ν NO₂(a) = 1534 (f.i.)
 ν C-O-C = 1060 (f.i.), 1084(m.)
 1216 (i.)

Figura 77. Atribuirea semnalelor RMN.RMC,IR și MS pentru dimetilacetalul 3,3'dinitrobenzofenonei

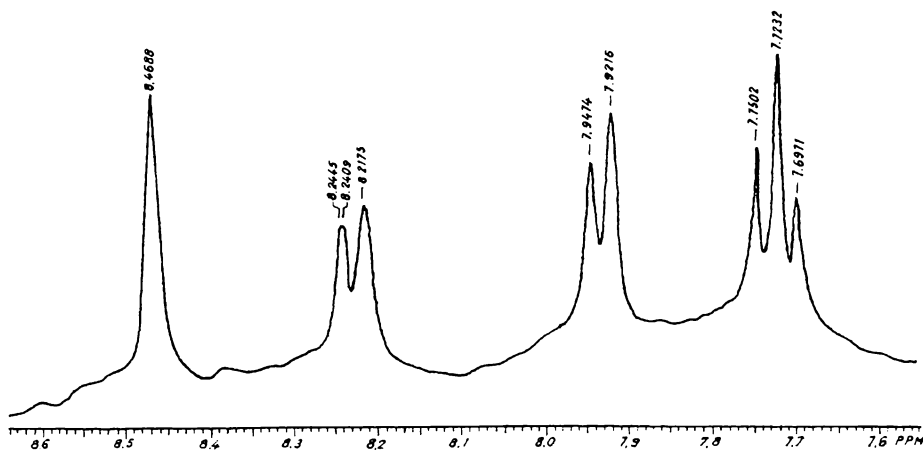


Figura 78. Spectrul RMN al 33' dimetil acetalului (detaliu)

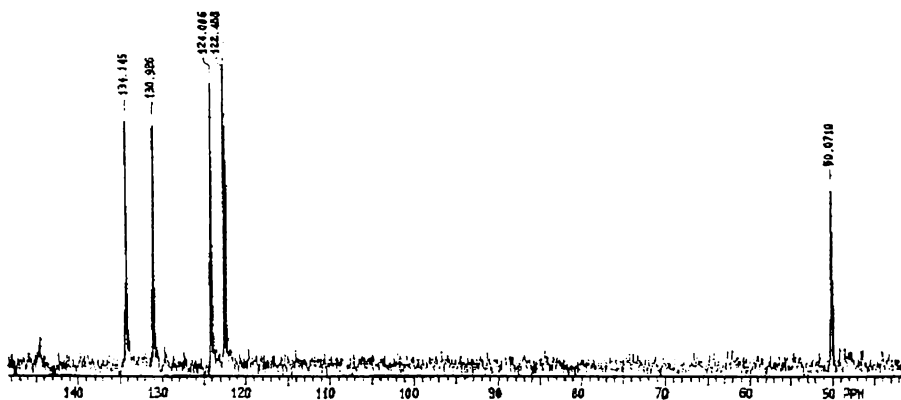


Figura 79, Spectrul RMC al 33'-DMA (acetona)

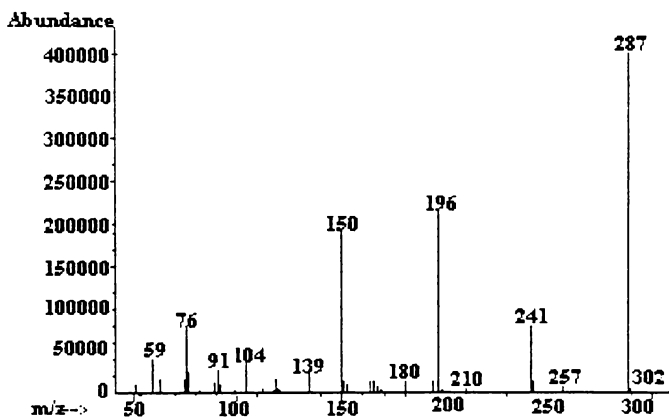


Figura 80, Spectrul de masă al dimetilacetalului 3,3'-dinitrobenzofenonei

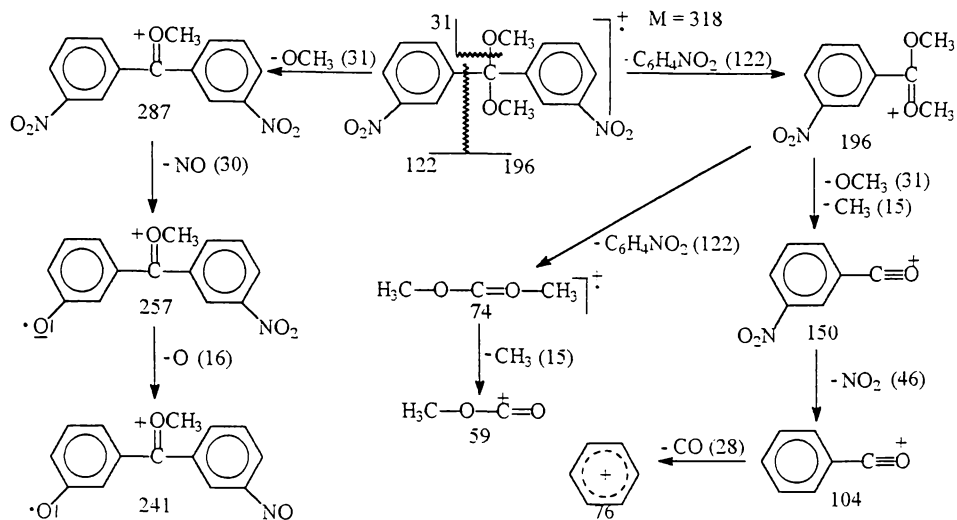


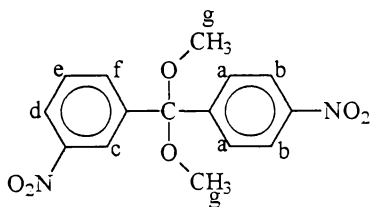
Figura 81. Interpretarea principalelor fragmentări din spectrul MS al 3,3'DMA

Caracterizare: dimetilacetalul 3,4'-dinitrobenzofenonei (compus nou)

P.t.=77-78 °C; Analiza elementală: teoretic: %C=56.60 %H=4.40, %N=8,80

găsit: %C=56,83, %H=4.31, %N=8,77

RMN-figura 83, RMC-figura 84, MS-figura 85, interpretare MS figura 86, atribuirii figura 82



MS (m/z)

M^+ (p.m.) = absent

$M-OCH_3^+$ = 287 (p.b.)

RMN (ppm)

a = 7.882 (d) 2H J = 8.6

b = 8.280 (d) 2H J = 10.6

c = 8.4652 (s) 1H

d = 8.224 (d) 1H J = 10.7

e = 7.726 (t) 1H J = 7.9

f = 7.927 (d) 1H J = 7.8

g = 3.248 (s) 6H

RMC (ppm)

a = 129.017 2C

b = 124.385 2C

c = 123.97 1C

d = 134.04 1C

e = 130.85 1C

g = 50.07

IR (cm⁻¹)

γ C-H = 700 (i.) 728 (i)

ν C-N = 863 (i.)

ν NO₂(s) = 1343 (i.)

ν NO₂(a) = 1600 (m.)

ν C-O-C = 1043 (i.), 1100 (f.i.)

1185 (f.i)

Figura 82, Atribuirea semnalelor RMN, RMC și IR pentru 3,4'-DMA

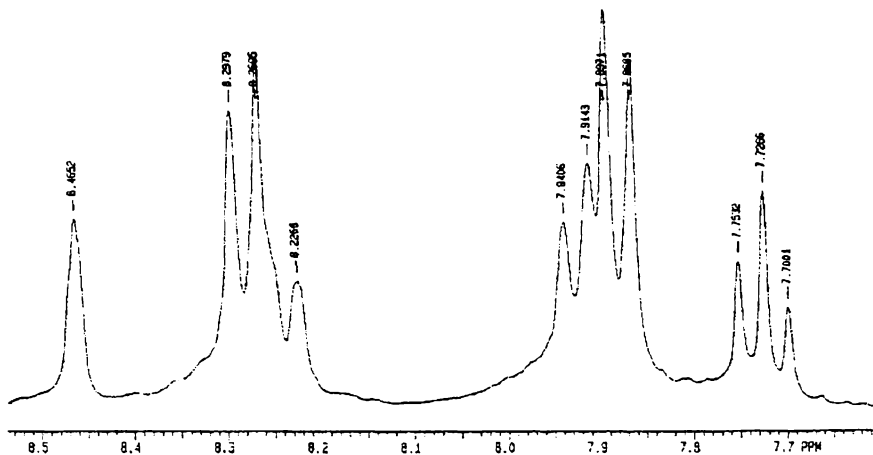


Figura 83. Spectrul RMN al dimetilacetallului 3,4-dinitrobenzofenonei (detaliu)

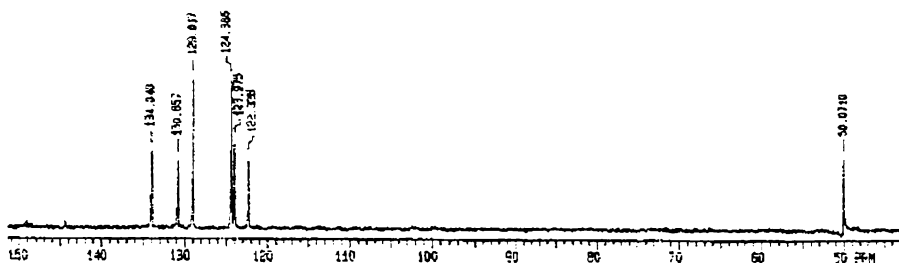


Figura 84. Spectrul RMC al dimetilacetallului 3,4'

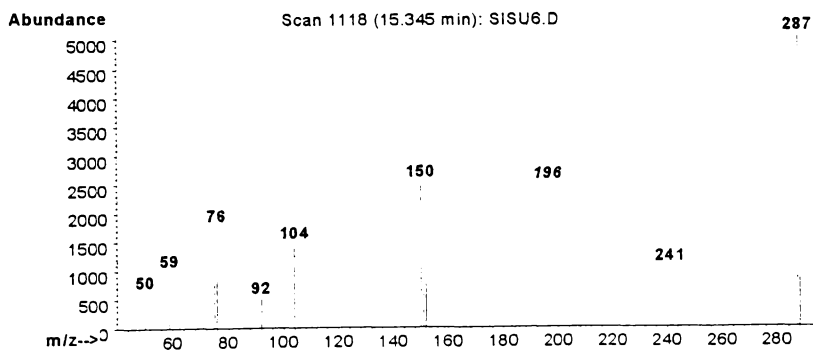


Figura 85. Spectrul de masă al dimetilacetallului 3,4'-dinitrobenzofenonei

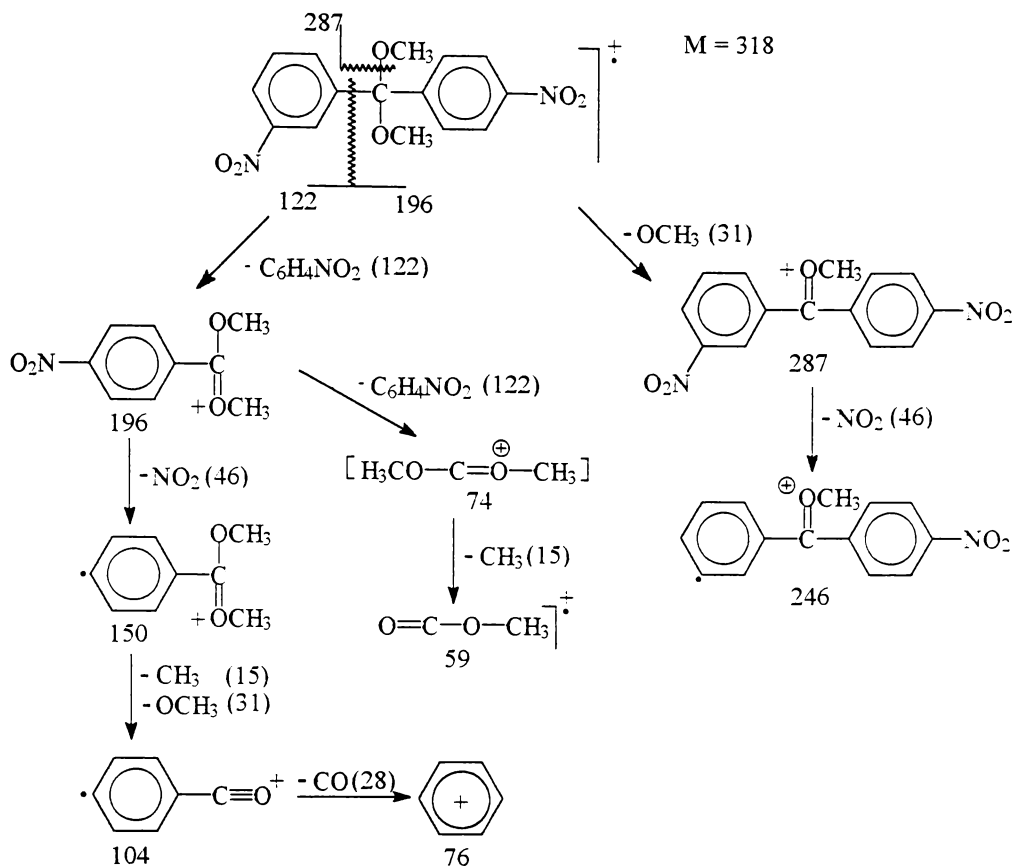


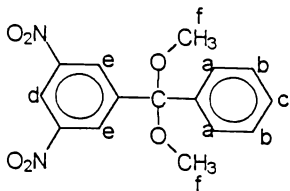
Figura 86. Interpretarea principalelor fragmentări din spectrul MS al 3,4'DMA

Caracterizare: dimetilacetatul 3,5-dinitrobenzofenonei (compus nou)

P.t.=78-80 °C; Analiza elementală: teoretic: %C=56,60 %H=4,40, %N=8,80

găsit: %C=56,66, %H=4,28, %N=8,78

RMN-figura 88, RMC-figura 89, MS-figura 90, interpretarea MS figura 91, atribuirii - figura 87



MS (m/z)
 M^+ (p.m.) = absent
 $M-OCH_3]^+$ = 287 (p.b.) characteristic

RMN (ppm)

a = 7.634 (d) 2H J = 7.3
 b = 7.439 (t) 2H J = 7.47
 c = 7.385 (d) 1H J = 2.43
 d = 8.9037 (t) 1H J = 2
 e = 8.698 (d) 2H J = 2
 f = 3.252 (s) 6H

RMC (ppm)

a = 127.751 2C
 b = 129.393 2C
 c = 127.668 1C
 d = 118.827
 e = 129.472
 f = 50.042

IR (cm⁻¹)

γ C-H = 706 (i.) 728 (i.)
 ν NO₂(s) = 1346 (f.i.)
 ν NO₂(a) = 1546 (f.i.)
 ν C-O-C = 1038 (m.), 1052 (i.)
 1078 (m.), 1220 (m.)

Figura 87. Atribuirile semnalelor RMC, RMN, IR și MS pentru 3,5-DMA

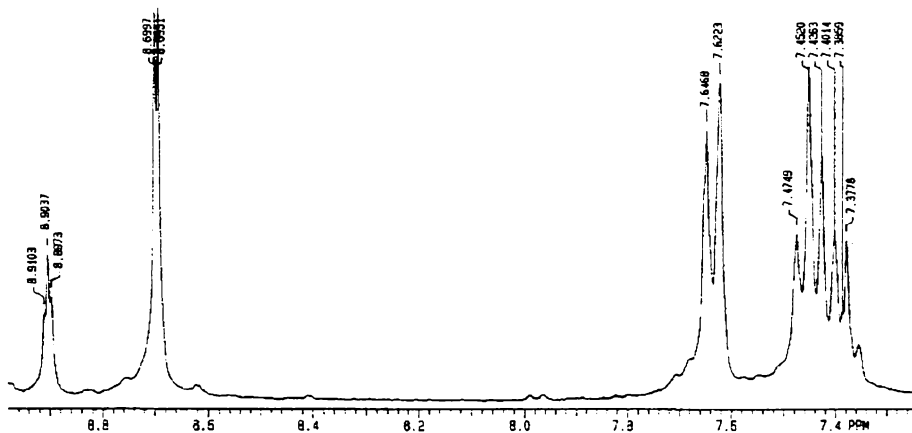


Figura 88. Spectrul RMN al dimetilacetului 3,5-DNBF în acetona (detaliu)

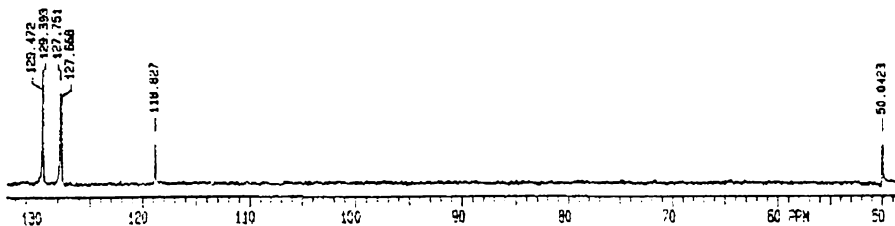


Figura 89. Spectrul RMC al dimetilacetului 3,5-DNBF

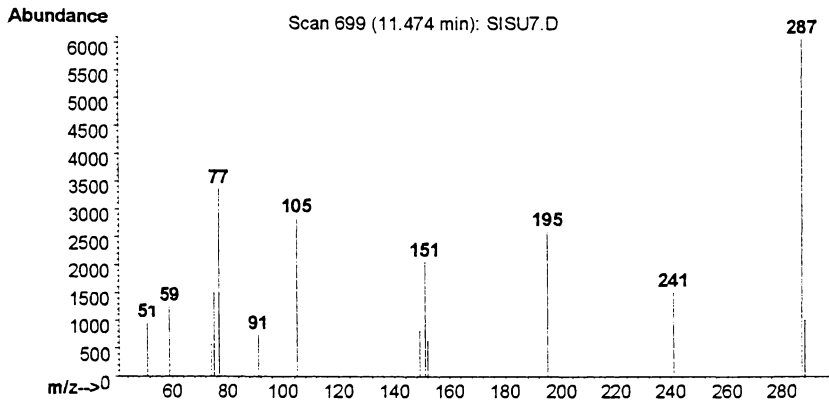


Figura 90. Spectrul MS al dimetilacetalului 3,5-DNBF

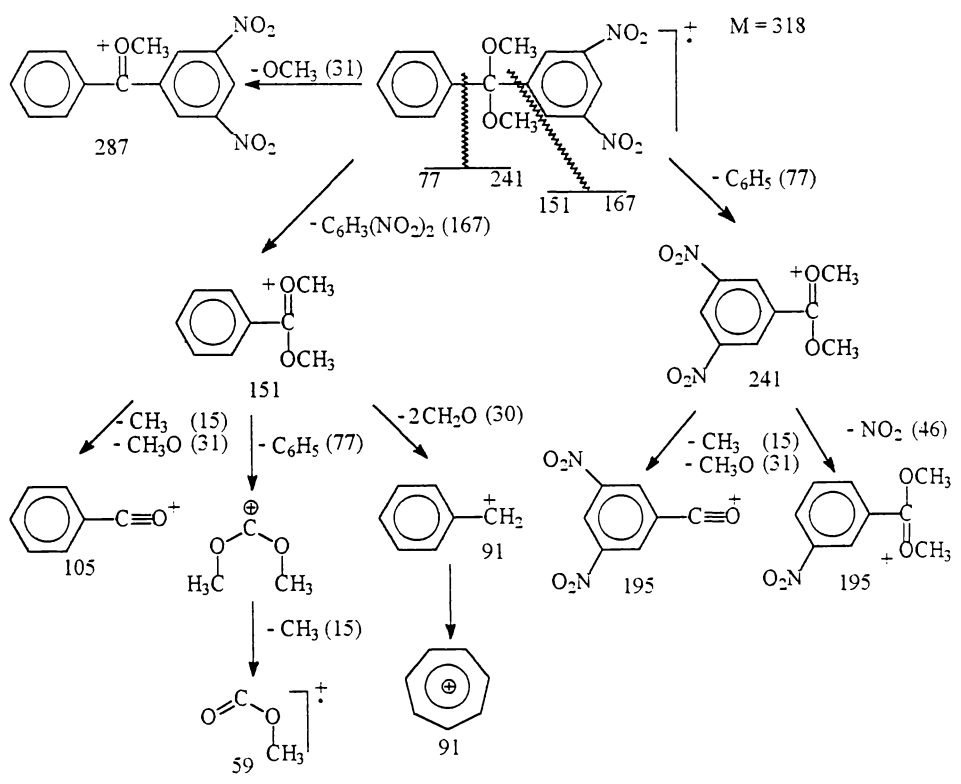


Figura 91. Interpretarea principalelor fragmentări din spectrul MS al 3,5DMA

Caracterizare: dimetilacetalul 4,4'-dinitrobenzofenonei

P.t.=153-156 °C;P.t(lit.)=144 °C [131];I.R γ_{C-H} = 706 (i.), ν_{C-N} = 840 (s.), $\nu_{NO_2(s)}$ =1350 (f.i.), $\nu_{NO_2(a)}$ = 1526 (f.i.),1610 (m), ν_{C-O-C} = 1060 (f.i.), 1084 (m.), 1216 (i.).

M.S. - figura 92, interpretare spectru MS-figura 93

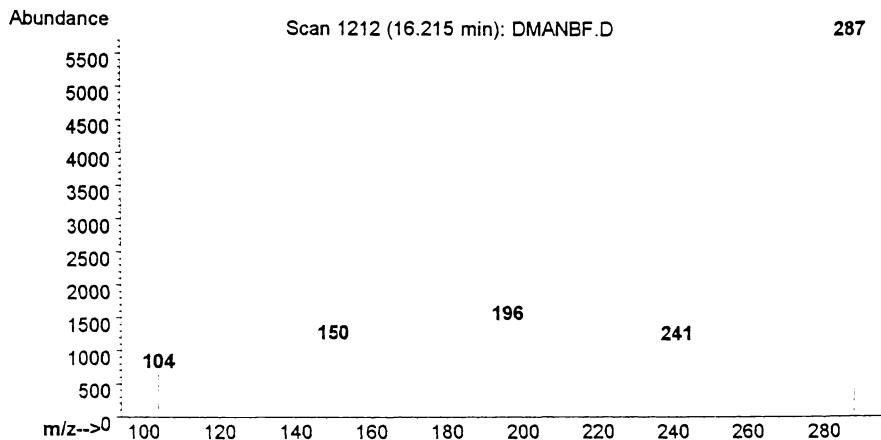


Figura 92, Spectrul MS al dimetilacetalului 4,4'-DNBF

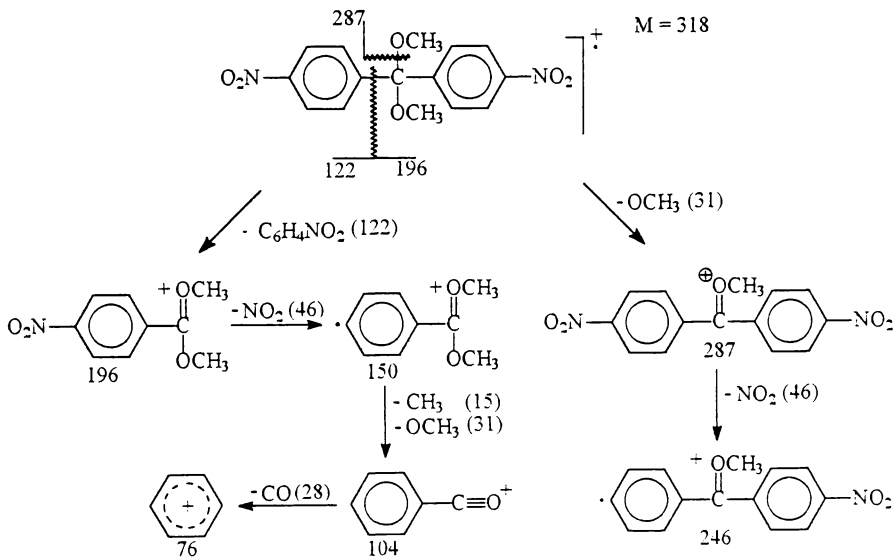
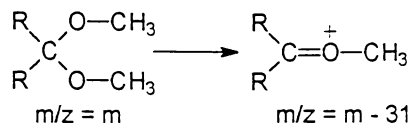


Figura 93, Interpretarea principalelor fragmentări din spectrul MS al 4,4DMA

2.3.7 Unele considerații privind interpretarea spectrelor de masă ale dimetilacetalilor nitrobenzofenonelor

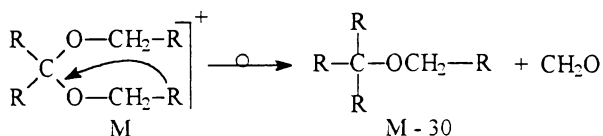
1. Acetalii și cetalii sunt clase de substanțe înrudite cu eterii și prin urmare prezintă unele fragmentări caracteristice acestora.



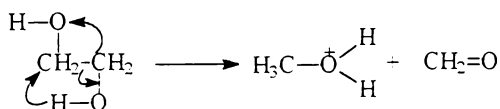
Scindarea unei legături C-O este facilitată pe de o parte de stabilitatea relativ mare a radicalilor alcoxil eliminați iar pe de altă parte de stabilitatea ionilor "oniu" formați [38]p.150. Abundențele acestor ioni sunt ridicate și de regulă sunt picurile de bază.

2. Spectrele de masă ale acetalilor nu prezintă de regulă ioni moleculari însă ionii de fragmentare (M-31) sunt foarte caracteristici [38]p.150.

3. Transpozițiile de schelet cu scindare de formaldehidă nu sunt prea numeroase ele fiind mai amănunțit studiate în cazul acetalilor cu alcooli primari. Acetalii cu alcooli primari prezintă picuri M-CH₂O care indică pierderea unui atom de carbon din poziția α (TS) a alcoolului după secvența [38]p.117:

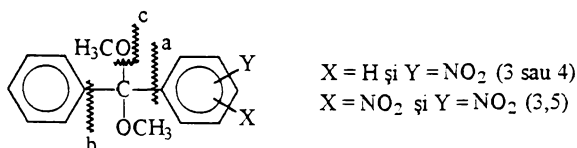


În cazul etilenglicolului s-a observat existența unui pic la m/z =33. Formarea ionului corespunzător poate fi explicată numai prin transpoziția a doi atomi de hidrogen astfel [38]p.105:

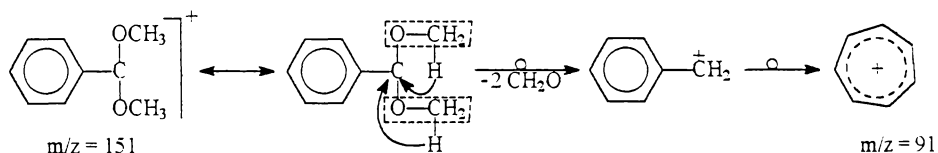


Pomind de la aceste considerații putem afirma următoarele cu privire la atribuirea scindărilor dimetilacetalilor de nitrobenzofenone:

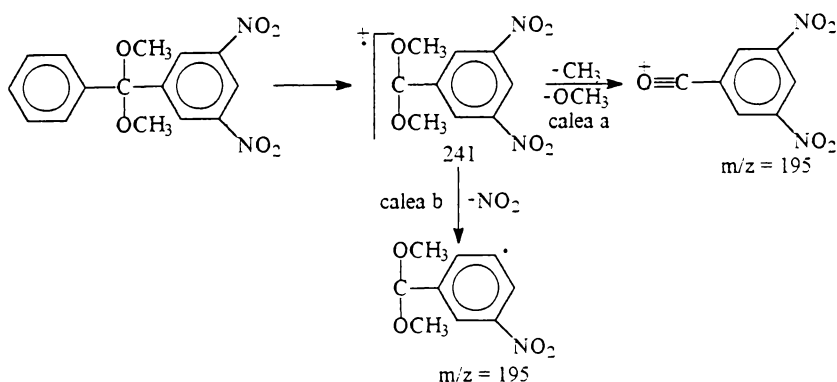
- a) Toți dimetilacetalii mononitrobenzofenonelor prezintă picul caracteristic la $m/z = 242$ datorită pierderii unui radical metoxil CH_3O , scindare de tip c.
 b) Toți acetalii nitrobenzofenonelor substituie nesimetric de tipul



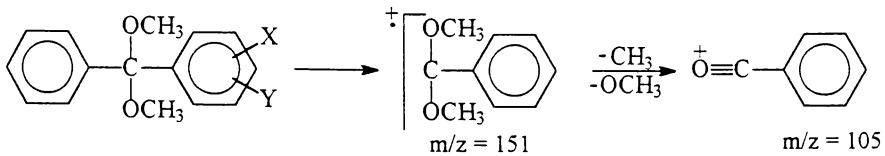
au ionul caracteristic de tropiliu de la $m/z = 91$ care provine din scindarea (a) urmată de o dublă scindare de formaldehidă cu migrarea a doi atomi de hidrogen (asemănător cu cazul etilenglicolului).



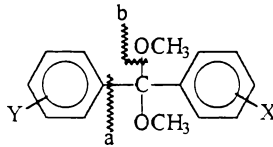
- c) Toți dimetilacetalii mononitrobenzofenonelor sau dinitrobenzofenonelor nesimetrice ($X=Y=\text{NO}_2$) prezintă picul de la $m/z = 77$ corespunzător scindării de tip b ce indică un inel benzenic nesubstituit.
 d) Numai acetalul 3,5-dinitrobenzofenonelor prezintă ionul de fragmentare de la $m/z = 195$, acesta constituind în această serie "amprenta" lui și corespunde fragmentării b, el putând fi generat pe două căi:



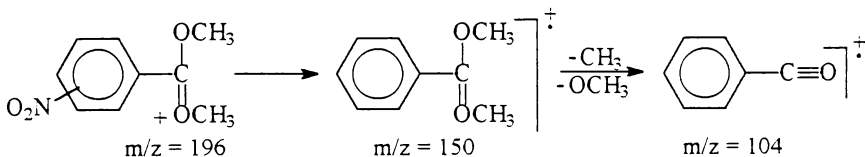
- e) Numai acetalii nitrobenzofenonelor substituie nesimetric ($X=H$, $Y=NO_2$ sau $X=Y=NO_2$) prezintă picul caracteristic de la $m/z=151$ corespunzător scindării de tip a și picul de la $m/z=105$.



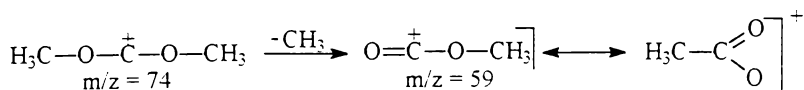
- f) Acetalii dinitrobenzofenonelor substituie pe ambele inele - Prezintă picul caracteristic acetalilor la $[M-\text{OCH}_3]$, $m/z=287$ scindare de tip b.



- g) Toți dimetilacetalii acestui tip de dinitrobenzofenone prezintă picul caracteristic de la $m/z=196$ corespunzător scindării de tip a (a se vedea prin comparație că acest pic are cu totul altă semnificație decât acela aparținând dimetilacetaliului 3,5-dinitrobenzofenonei).
- h) Spre deosebire de mononitrobenzofenone care prezintă picul de la $m/z=105$ corespunzător cationului de benzoil, acetalii dinitrobenzofenonelor prezintă acest pic la $m/z=104$ ceea ce indică un nucleu disubstituit ce provine din fragmentarea ionului de la $m/z=196$.



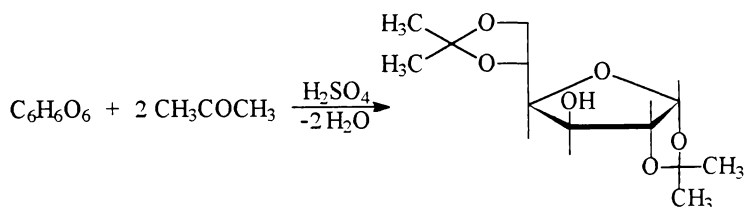
- i) Toți acetalii de nitrobenzofenone prezintă "amprenta" de la $m/z=59$ corespunzător fragmentării cationului de la $m/z=74$ care este foarte probabil extrem de instabil (uneori acest pic nici nu apare înregistrat)



2.4. Sinteze de acetali de zaharuri

Sintezele acetalilor de glucoză au fost justificate de două considerente: pe de-o parte acetalii oferă posibilitatea obținerii unor compuși biologic activi (cum sunt acidul glucuronic sau acidul glucometazaharinic - precursor în sinteza acidului 2-ceto-3-dezoxigluconic component al căii metabolice Entner-Doudoroff) pe de altă parte acetalii obținuți constituie referințe utile pentru confirmarea structurii unor posibili noi acetali obținuți cu alte grupe protectoare dar care blochează aceleași grupări hidroxilice. În plus existența unor cicluri acetalice de stabilități diferite oferă experimentatorului posibilitatea testării unor agenți de deprotejare selectivi, alții decât cei cunoscuți în literatură. Pe lângă acetalii sintetizați s-a încercat și sinteza unor metil-glicozide care să servească ca substraturi în reacțiile de transacetalizare cu acetali de nitrobenzofenone. Alegerea nu a fost întâmplătoare, glicozidele sintetizate oferind toate variantele posibile de combinații de grupări hidroxilice apte pentru acest gen de reacții.

2.4.1. Sinteza 1,2:5,6-di-O-izopropiliden-D-glucofuranozei (DAG)



Sinteza diacetalului glucozei cu acetonă în mediu acid este prima sinteză a unui diacetal de monozaharid [151]. Variantele ulterioare de sinteză [152-155] diferă de prima doar în ceea ce privește natura și cantitatea de catalizator folosit. S-au folosit 2 metode de sinteză, una foarte avantajoasă în cazul obținerii cantităților mai mari de diacetal și alta mai scumpă dar indicată atunci când e nevoie rapid de cantități mici de acetal. Diacetonglucoza este un intermediar valoros în sinteza multor substanțe cu activitate biologică (acidul glucuronic, metazaharinic, 2-dezoxiriboza).

Mod de lucru: Varianta A. [156] Într-un balon cu 3 găuri prevăzut cu pâlnie de picurare, agitator și termometru se suspendă 65 grame glucoză anhidră (nota 1) în 1700 ml de acetonă anhidră (nota 2). Sub agitare puternică se picură 60 cm³ de acid sulfuric (densitate = 1,831) timp de 40 minute, în tot timpul picurării temperatura fiind menținută la 20 °C. Reacția a fost monitorizată prin cromatografie de strat subțire (nota 3). După 5 ore de la pomirea agitării se răcește balonul de reacție la -5°C și amestecul de reacție este neutralizat cu 250 ml de soluție de NaOH 40%. Se lasă temperatura să urce lent la 10 °C și amestecul de reacție este filtrat de sulfatul de sodiu, care este spălat cu acetonă de 3 ori câte 50 ml. Filtratele reunite se evaporă sub vid la 35 °C până la un volum de 300 ml. Producții de condensare ai acetonei sunt antrenați cu vapori de apă (nota 4). Soluția este apoi extrasă cu de 4 ori 50 ml de cloroform, extractele cloroformice reunite fiind spălate cu apă în vederea îndepărtării urmelor de monoaceton-glucoză (dispariția picului de la Rf = 0,66) și apoi uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Se concentrează sub presiune scăzută până la apariția primelor cristale de produs, apoi se răcește la 0 °C. Se obțin 93 g de produs brut. Produsul se recristalizează din 150 ml de amestec benzen - eter de petrol (2:1 în volume). Se obțin 59 g de diacetal. Randament = 63% [7]. Produsul a fost caracterizat prin analiză elementală, punct de topire și rotație specifică.

Varianta B. [154] Într-un balon de 100 ml prevăzut cu agitator magnetic și refrigerent se încarcă 3,5 g de glucoză anhidră (vezi nota 1), 50 ml de acetonă anhidră (vezi nota 2), 1 g de sită moleculară 4 A și 3 ml de soluție eterică de acid terafluoroboric. Sub agitare se ridică temperatura la 50 °C și se menține timp de 30 minute. Se inspectează amestecul de reacție prin cromatografie de strat (vezi nota 3) și dacă picul corespunzător glucozei este încă prezent se mai lasă la agitat încă 15 minute. După o oră practic întreaga cantitate de glucoză e reacționată. Se stopează reacția prin răcire și adausul a 4 ml de trietilamină. Se filtrează și filtratul este supus evaporării sub vid până la obținerea unui sirop de consistența mierii. Se dizolvă siropul în 100 ml de cloroform și se spală repetat cu câte 30 ml de apă până când Rf-ul monoacetonglucozei (care apare ca produs secundar) dispare. Soluția cloroformică se usucă peste sulfat de sodiu anhidru,

iar apoi cloroformul este îndepărtat prin evaporare la presiune scăzută. Siropul obținut se dizolvă în 50 ml de benzen-eter de petrol din care diaceton glucoza cristalizează în câteva ore. După filtrare și uscare în exicator peste clorură de calciu se obțin 4,4 g de produs. Randament = 85%.

Note: 1. Glucoza se anhidrifică în pistol de uscare la refluxul toluenului timp de 24 de ore la o presiune de 5 mm Hg.

2. Acetona p.a. se fierbe cu cca 100 grame de permanganat de potasiu timp de 1 oră după care se distilă și se păstrează peste clorură de calciu anhidră.

3. Se prelevează probe de 1 ml peste un grăunte de hidroxid de potasiu iar după neutralizare se cromatografiază pe plăci de silicagel Merk fără indicator de fluorescență în sistemul $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (65:35:5 în volume) și se dezvoltă prin stropire cu amestec de anisaldehydă:acid sulfuric:acid acetic glacial (3:7:250) și uscare ulterioară 5 min la 120 °C .

4. Chiar la temperatura mediului ambiant în mediu bazic și în prezența urmelor de apă se formează produși de condensare ai acetonei (foronă și izoforonă) care îngreunează cristalizarea acetalului format.

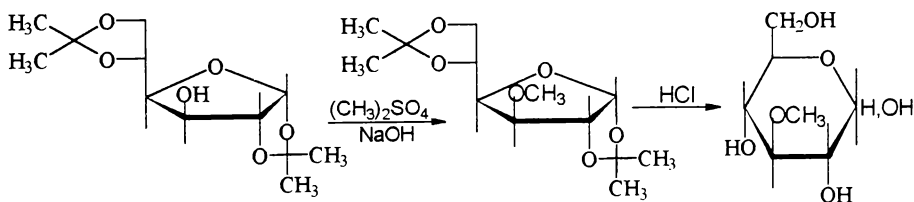
Caracterizare:

%C=55.82;%H=7.01 (găsit); %C=55.38; %H=7,69 (calc);

P.t.=107-109 °C; P.t.(lit)= 107 °C [151], 111-113[152], 110-111[156];

$[\alpha] = -21,37$ (CHCl_3); -19.1 (H_2O); $[\alpha](\text{lit}) = -19,7$ [153]; -18.5 [151] (H_2O)

2.4.1.1 Sinteza 3-O-metil glucozei



Sinteza 3-O-metil glucozei se realizează în două etape pornind de la 1,2:5,6-diizopropilidenglucofuranoză. Metilarea diacetalului glucozei poate decurge fie cu iodură de metil în prezența de oxid de argint (metoda Khun), [158]

fie cu dimetilsulfoxid și iodură de metil (Hakomori) [159], fie cu dimetilsulfat în prezență de hidroxid (metoda lui Haworth) [160]. S-a optat pentru cea de-a treia variantă datorită accesibilității reactanților.

Mod de lucru: Sinteza 3-O-metil -1,2:5,6-diizopropilidenglucofuranozei -

Într-un balon de 250 ml prevăzut cu termometru, agitator magnetic, refrigerent și pâlnie de picurare se încarcă 40 ml de dioxan (nota1), 16 g de hidroxid de sodiu fin mojarat și 39 g de diacetonglucoză. Se ridică temperatura la 50 °C și se picură timp de o oră 21.5 ml de dimetilsulfat. La terminarea adăugării dimetilsulfatului masa de reacție devine vâscoasă și se mai adaugă 20 ml de dioxan. Se mai lasă la agitat 3 ore, controlându-se prin cromatografie de strat (vezi nota 3, cap.2.4.1.) dispariția picului corespunzător diacetonglucozei. Se stopează reacția prin răcire și adăugarea a 100 ml de apă iar apoi se extrage cu de 3X50 ml cloroform. Extractele cloroformice de culoare galbenă se decolorează pe cărbune la cald, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și apoi cloroformul se îndepărtează prin distilare la presiune redusă (rotavapor). Adușul de metanol anhidru pentru antrenarea urmelor de cloroform, în finalul distilării este absolut necesară în vederea obținerii unui produs care să nu prezinte urme de cloroform. Eventualele urme de metanol se îndepărtează prin "uscarea" siropului obținut în exicator, peste P₂O₅ și la un vid de 5-10 mmHg (2 săptămâni, control: prin cântărire până la greutate constantă). Se obțin 33,5 grame de 3-O-metil-diacetonglucoză, randament =82%.Produsul a fost caracterizat prin rotație specifică.

Caracterizare: $[\alpha]_D^{20} = -30.9$ (CHCl₃); $[\alpha]_D^{20}(\text{lit}) = -31.4$ (CHCl₃)[161]

Sinteza 3-O -metilglucozei - Într-un balon de 100 ml se dizolvă 9.4 g de 3-metil diacetonglucoză în 50 ml de apă și se adaugă soluție de acid sulfuric 0.1 N până când pH-ul devine 1. Se refluxează 6 ore, timp în care îndepărtarea grupelor izopropilidenice este totală. Urmărirea hidrolizei se face prin cromatografie de strat (unic pic la R_f=0.418, pentru condiții a se vedea nota 3 de la cap 2.4.1). Se răcește amestecul de reacție și se neutralizează cu Amberlit 410 IRA (anionit) până la pH=6-6,5. Se filtrează de pe anionit și se evaporă solventul sub vid până când siropul are consistența mierii. Se adaugă 25 ml de alcool absolut din care 3-O-metilglucoza cristalizează în câteva ore. Se recristalizează din metanol 75%.

Se obțin 6.1 g de 3-O-metil glucoză, randament=92%. Produsul a fost caracterizat prin analiză elementală, punct de topire și rotație specifică.

Caracterizare

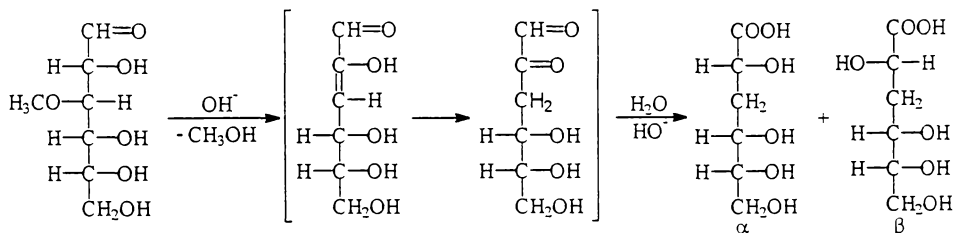
Analiza elementală: %C=43.01, %H=7,16(găsit); %C=43.3, %H=7,2 (calc.)

P.t=166-167°C; P.t.(lit)=166-168 °C [153]

$[\alpha] = +102.9$; $[\alpha](lit)=+104$ [5] (după 2 ore)

Note 1. În articolul lui Glen [153] se menționează ca solvent acetona și ca metodă de purificare distilarea produsului la vid înaintat (0.01 mmHg). În încercarea reproducerii recepturii date în literatură ne-am lovit de numeroase greutăți privind îndepărtarea produșilor de condensare ai acetonei care formau rășini maronii greu de îndepărtat chiar la decolorare cu cărbune, acesta fiind și motivul pentru care probabil s-a apelat la distilarea în vid înaintat a produsului. Prin înlocuirea acetonei cu dioxan se evită colmatarea masei de reacție cu produși de condensare ai acetonei, nemaifiind necesară distilarea în vid înaintat.

2.4.1.2 Sinteza acidului glucometazaharinic [154]



Acizii metazaharinici au fost pentru prima oară izolați din produșii de degradare alcalină ai lactozei și galactozei [162]. Mai târziu s-au identificat și în produșii de degradare alcalină ai glucozei [163]. Studiarea degradării alcaline a laminarinei și laminaribiozei [164-166] a condus la cantități mari de acizi metazaharinici și cum atât polizaharidul cât și dizaharidul conțin legături β -1,3 glicozidice între resturi de glucoză, s-a concluzionat că 3-O-alkil glucoza este materia prima cea mai accesibilă în sinteza acestor acizi. Ulterior s-a demonstrat că și alți derivați ai glucozei substituiți în poziția 3 conduc la aceiași acizi. Interesul pentru sinteza acizilor glucometazaharici a crescut după 1953 când

simultan în USA [167] și Marea Britanie [168] s-a descoperit că prin degradarea Ruff a acizilor glucometazaharici se pot obține în cantități mari 2-deoxiriboză, aceasta constituind monozaharidul de plecare în sinteza deoxiribonucleotidelor. Acizii glucometazaharici nu se pot izola în stare pură ca acizi deoarece lactonizează, motiv pentru care se obțin sub forma sărurilor lor de calciu, bariu sau brucină. Acizii glucometazaharici au fost sintetizați pornind de la 3-O-metil glucoză. Prefixul de α și β se referă la poziția hidroxilului din poziția 2, care dacă se află de aceeași parte cu hidroxilul de la atomul de carbon 4 din formula de proiecție Fischer va desemna acidul α -D-glucometazaharic sau 3-deoxi-D-ribohexonic; dacă hidroxilul din poziția 2 se află de parte opusă hidroxilului aparținător atomului de carbon 4 atunci acidul se numește β -D-glucometazaharic sau 3-deoxi-D-arabinohexonic.

Mod de lucru: Într-un balon de 3 l cu două găuri și agitator magnetic se încarcă 3,5 l de apă de var care se dezaerează prin agitare, încălzire și tragere la trompa de vid cca 1 oră. Se răcește și se barbotează timp de 25 minute azot (nota1) liber de oxigen. Se încarcă apoi 5.2 g de 3-O-metilglucoza după care se barbotează din nou azot timp de 15 minute. Se scoate barbotorul, se închide prin dop cu șlif și se ceruiește. Degradarea 3-O-metil glucozei la sarea de calciu a acidului glucometazaharic are loc timp de 7 zile la temperatura camerei. Reacția se stopează prin barbotare de dioxid de carbon până la apariția suspensiei de carbonat (nota 2). Se încălzește la fierbere pentru descompunerea bicarbonatului care este întotdeauna prezent alături de carbonatul de calciu și se filtrează carbonatul format. Soluția obținută este apoi concentrată la vid la o temperatură a băii care să nu depășească 55 °C, până la un volum de 0.75 l. Se decolorează soluția cu cărbune și se reconcentrează apoi până la un volum de 100 ml. Soluția obținută de culoare roșcată se decolorează din nou pe cărbune la cald și după filtrare se aduce la sec obținându-se 5,6 g de produs brut de culoare bej deschis. Se repetă sinteza încă de două ori obținându-se 5 respectiv, 6.1 g de produs brut. Se reunesc produsele brute (un amestec de α și β -glucometazaharat de calciu) și se prelucrează după cum urmează: se dizolvă 15 g din amestecul obținut în 20 ml de apă și se precipită fracționat prin adaus de etanol absolut în așa fel încât

să se realizeze concentrații crescânde de etanol depunându-se 5 precipitate care după uscare sunt polarimetrice din soluții apoase la 28 °C și la lungimea de undă $\lambda=578$ nm. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 12:

Tabelul 12. Caracterizarea fracțiilor și condițiile de precipitare fracționată cu EtOH

	F1	F2	F3	F4	F5
%EtOH(ml)	25	30	45	55	65
Cantitate(g)	1.7	9	3.3	0.3	0.4
$[\alpha]$	-22.2	-24.7	-23.7	-12	-7

Fracțiile 1,2,3 ce prezintă valori apropiate celei date în literatură pentru β glucometazaharatul de calciu (-23) se reunesc și se recristalizează repetat din câte 25 ml apă obținându-se în final 8.5 g de β -glucometazaharat de calciu. Fracțiile 4 și 5 reunite care conțin probabil majoritar α -glucometazaharatul de calciu au fost recristalizate repetat pentru a obține izomerul α , dar cea mai bună valoare a rotației specifice obținută după 4 recristalizări succesive pentru rotația specifică a fost de -6.5 față de -5 dată în literatură. Deoarece la încălzire produsul se descompune, el a fost caracterizat doar prin analiză elementală și rotație specifică [169]. Concentrația calciului s-a determinat prin spectrofotometrie de absorbție atomică.

Caracterizare:

Analiza elementală %C=35.98,%H=5.67,%Ca=9.98 (găsit);

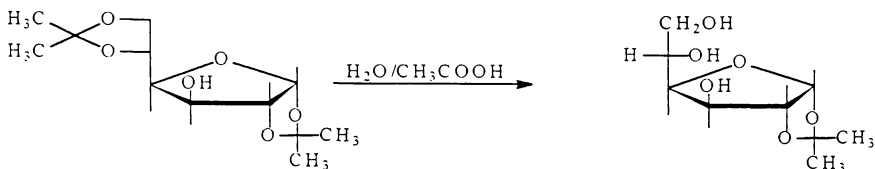
%C=36.18,%H=5.52,%Ca=10.05 (calculat)

$[\alpha]=-22.2$ (apă) $[\alpha]$ (lit)= -23 (apă) [170].

Note: 1. Azotul este trecut prin 4 vase barbotoare ce conțin soluție Fieser (20 g de KOH, 2g de 2-antrachinonsulfonat de sodiu și 15 g hidrosulfid de sodiu se dizolvă la cald în 100 ml de apă; soluția de culoare roșu sângeriu este eficientă atâta timp cât este clară; la cea mai mică virare spre roșu închis sau la depunere de precipitat trebuie înlocuită).

2. Această fază este critică deoarece excesul de dioxid de carbon trece carbonatul în bicarbonat care este mai solubil și de care se scapă foarte greu în prelucrarea ulterioară a masei de reacție.

2.4.2 Sinteza 1,2-O-izopropiliden glucofuranozei (MAG)



Mod de lucru:[152] Într-un balon cu două gâturi prevăzut cu agitator și termometru se suspendă 49 grame de DAG în 50 ml acid acetic diluat cu 15 ml apa. Balonul se cufundă în baia unui termostat la 40°C. Reacția este urmărită prin cromatografie de strat. După aproximativ 90 min produsul inițial este aproape în întregime hidrolizat (nota 1). Acidul acetic este îndepărtat la presiune scăzută sub vid adăugându-se benzen (50ml) și apoi toluen (50ml) (nota2) la o temperatură a băii care să nu depășească 45°C (nota 3). Precipitatul format este reluat în 100ml de etanol fierbinte și se lasă apoi la rece peste noapte. Precipitatul cristalin este filtrat și apoi agitat 5 min cu 50 ml de eter anhidru (nota 4) refiltrat și recristalizat din 50 ml de etanol absolut. Se obțin 39 grame de MAG. Randament 91%. Produsul a fost caracterizat prin analiză elementală, punct de topire, rotație specifică.

Caracterizare:

Analiză elementală:%C=48.83,%H=62.03 (găsit);

%C=49.09, %H=62.34 (calculat)

P.t.= 161-162 °C; P.t(lit)=159-161 °C [152]

$[\alpha] = -12,75$ (apă); $[\alpha](lit) = -11,8$ (apă) [152]

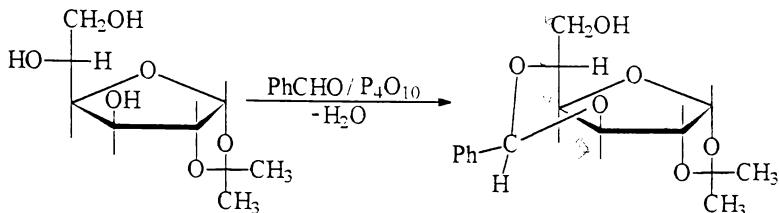
Note: 1. Hidroliza în aceste condiții nu poate fi dusă la completitudine deoarece, mărindu-se timpul de reacție, apare ca produs secundar glucoza ce se separă relativ greu de monoaceton glucoză.

2. Acidul acetic și apa formează azeotropi ternari cu benzenul și toluenul fapt ce permite lucrul la temperaturi scăzute în faza de eliminare a apei.

3. La temperaturi mai mari are loc reacția de hidroliză monoaceton glucozei în chiar balonul de antrenare.

4. Pentru îndepărtarea urmelor de diacetonglucoză, aceasta fiind mai solubilă în eter decât monoacetalul.

2.4.2.1. Sinteza 1,2-O-izopropiliden 3,5-O-benziliden-D-glucofuranozei.



Mod de lucru: Varianta A. Într-un balon cu 3 gâturi prevăzut cu agitator, pâlnie de picurare și termometru se încarcă 5 grame de MAG și 4 grame de P_2O_5 (nota 1). Sub agitare slabă se picură 13,4 ml de benzaldehidă proaspăt distilată (nota2) în tot timpul picurării temperatura menținându-se în intervalul 0-5° (nota 3). După 30 de minute masa de reacție ajunge la consistența mierii, moment în care se adaugă 50 ml de eter etilic anhidru sub agitare (nota 4). Suspensia eterică se filtrează și este adusă la sec, cleiul format fiind extras cu de câte 3 ori 25 de ml de eter de petrol (nota 5), extractele eterice fiind lăsate peste noapte la rece. Precipitatul obținut, ușor cleios se filtrează și se lasă 24 de ore în exicator la vid peste P_2O_5 după care se reia în 50 ml de alcool etilic fierbinte. La rece apar cristale aciculare de produs, care după o nouă recristalizare conduce la 2 grame de produs pur. Atât controlul cromatografic prin HPLC, cât și cromatografia de strat indică un singur produs.

Varianta B Într-un balon de 100 ml prevăzut cu agitator magnetic, se suspendă 3g de monoacetonglucoză și 4 g de clorură de zinc anhidră în 15ml bezaldehidă (vezi nota 2) . Înainte de închiderea balonului se purjează timp de 1 minut argon. Se închide balonul și se agită timp de 3 ore. Se diluează masa de reacție cu 50 ml de cloroform (anhidru) și se toamnă în picături peste apă cu gheață sub agitare puternică. Stratul cloroformic este spălat cu o soluție de bicarbonat 10%, apoi cu apă iar apoi se usucă peste clorură de calciu anhidră. Se îndepărtează cloroformul la presiune scăzută și cleiul format este extras cu de 3x50 ml de eter de petrol. La rece apar cristale aciculare aglomerate lipicioase.

care se filtrează și apoi se recristalizează di 40 ml de alcool etilic absolut. Se obțin 1,8 g de diacetal. Produsul a fost caracterizat prin analiza elementală, punct de topire și rotație specifică.

%C=62,12,%H=6.11 (găsit); %C=62,34,%H=6.49 (calculat)

P.t.= 147-149 °C; P.t(lit)= 149 °C [171],

$[\alpha] = 22.8$ (cloroform); $[\alpha](lit) = 23.4$ (cloroform) [171]

Note: 1. MAG se anhidrifică în pistol de uscare la vid 24 de ore la refluxul xilenului. P₂O₅ se cântărește în fiolă închisă și se introduce în vasul de reacție cu fiola cu tot care apoi este spartă (pentru a evita pe cit posibil absorbția de umiditate din aer).

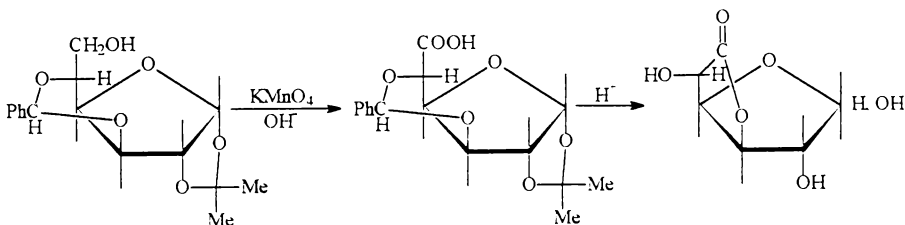
2. Benzaldehida se spală rapid cu o soluție de 5% de bicarbonat (pentru îndepărtarea eventualelor urme de acid benzoic), se separă stratul de benzaldehidă și se îndepărtează urmele de apă cu sulfat de sodiu anhidru. Se distilă la vid sub argon, și se păstrează sub argon.

3. Balonul de reacție e purjat cu argon iar benzaldehida se picură sub argon (închidere hidraulică la balon cu argon).

4. Eterul se ține mai întâi o săptămână peste KOH (se îndepărtează astfel urmele de compuși carbonilici), se spală cu apă pentru îndepărtarea urmelor de alcool etilic, după care se anhidrifică prin distilare de pe sodiu metalic.

5. Eterul de petrol dizolvă acetalul dar nu dizolvă benzaldehida.

2.4.3 Sinteza acidului glucuronic



Sinteza acidului glucuronic este o sinteză tip în ceea ce privește rolul grupărilor protectoare în chimia hidraților de carbon. Ea constă în a oferi spre oxidare un singur hidroxil liber (cel de la atomul de carbon primar) în timp ce toate celelalte grupări hidroxil sunt blocate (fie ca esteri, fie ca eteri, fie ca

acetali sau combinații ale acestora). Sinteza decurge în principiu în 3 etape, dar faza de îndepărtare a restului benzilidenic prin hidrogenare pe paladiu poate fi evitată. În prima etapă se obține acidul monoacetonbenziliden glucuronic, iar în cea de-a doua se deblochează deodată ambele grupări protectoare. Acidul se izolează sub forma γ -lactonei.

Mod de lucru [172] 1. Sinteza acidului monoacetonbenziliden glucuronic -

Într-un pahar de 200ml prevăzut cu agitator magnetic se suspendă 4,6 g de acetonbenzilidenglucoză în 50 ml de apă. Sub agitare și răcire (5 °C) se adaugă 15 ml de soluție de hidroxid de sodiu 0.1 N și 3.5 g de permanganat de potasiu (fin mojarat) în mici porțiuni pe parcursul a 15 minute. Temperatura care are tendința sa urce în timpul adăugării permanganatului se menține la 5 °C. După terminarea adăugării permanganatului se lasă ca temperatura să ajungă la 20 °C și se menține la agitat timp de 3 ore (un indiciu ca reacția avansează îl constituie apariția precipitatului brun închis de dioxid de mangan și schimbarea culorii amestecului de reacție). Se filtrează bioxidul de mangan și se spală cu de 3 ori 50 ml de apă fierbinte. Apele de spălare cu filtratul inițial se reunesc și se concentrează sub vid la 25 ml. Precipitarea acidului are loc cu acid clorhidric 1N până la reacția acida pe hârtia de roșu Congo. Precipitatul este filtrat și spălat cu 10 ml de soluție de acid 1N răcită la 0 °C. Încă umed, precipitatul se dizolvă într-o cantitate minimă de soluție 5% de bicarbonat de sodiu, se decolorează pe cărbune la cald și se reprecipită cu acid clorhidric 1N. Precipitatul se usucă în exicator peste pentoxid. Se obțin 2.6 g de acid de acid monoacetonbenziliden glucuronic.

Caracterizare: P.t =169-170°C P.t(lit)=170°C [172] $[\alpha](lit)=30$ (acetonă)[172]; $[\alpha]=30.3$

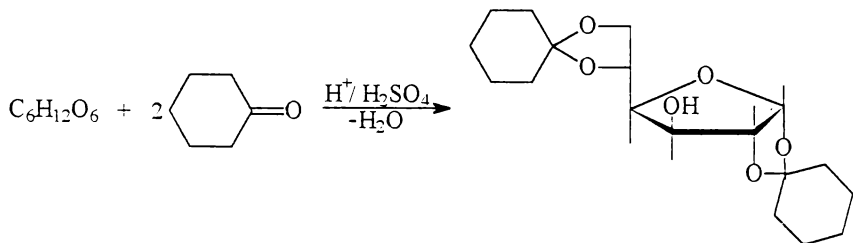
2. Sinteza γ -lactonei acidului glucuronic - Într-un balon de 100 ml prevăzut cu agitator magnetic și refrigerent se suspendă sub agitare 2.5 g de acid acetonbenziliden glucuronic în 50 ml amestec de etanol: acid clorhidric 20% (1:1 volume). După o oră de refluxare picul corespunzător acidului de start dispare rămânând un singur pic, cel corespunzător lactonei acidului glucuronic. Evaporarea completă a fazei apoase cu antrenare de toluen la presiune scăzută

conduce la 1,6 g de γ -lactonă. Produsul a fost caracterizat prin punct de topire și rotație specifică.

P.t. = 174.5-176 °C; P.t.(lit.)=177 °C [172]

$[\alpha] = 19,1$ (apă, după 24 de ore). $[\alpha](lit.)=19.4$ (apă, după 24 ore) [172]

2.4.4 Sinteza 1,2:5,6-di-O-ciclohexilidenglucofuranozei



Mod de lucru:[173] Într-un balon cu trei găuri prevăzut cu agitator, termometru și pâlnie de picurare se suspendă 45 g de glucoză anhidră în 100 ml ciclohexanonă proaspăt distilată peste care se picură 7 ml acid sulfuric (1.831) timp de o oră . Temperatura urcă până la 45 de grade după care scade lent și vâscozitatea amestecului de reacție crește foarte mult. Pentru a eficientiza contactul reactanților se încălzește apoi timp de 11 ore la 50 °C. În masa de reacție caldă se adaugă cu precauție 250 ml de hexan, se atașează un refrigerent ascendent și se fierbe la refluxul hexanului până când masa de reacție devine limpede . Reacția este dificil de monitorizat prin cromatografie de strat datorită produșilor de condensare ai ciclohexanonei, care prezintă o multitudine de picuri între care este greu de decelat picul produsului în lipsa unui standard. Se răcește masa de reacție și se neutralizează cu o soluție de hidroxid 25%. Se separă stratul organic și se spală cu apă până la la pH neutru. Se concentrează la jumătate de volum și se lasă la cristalizat Se obțin 63 g de produs brut (randament 74%). Produsul brut (un amestec de dicitlohexiliden glucoză și monociclohexiliden glucoză) este purificat prin recristalizare din izobutanol. Se obține o masă translucidă care este reluată în 500 ml de clorofom. Acesta este extras repetat cu de 3 ori 150 ml de apă (nota 2), apoi stratul clorofomic se

usucă pe sulfat de sodiu anhidru după care se concentrează la sec, precipitatul format se recristalizează din acetonă.

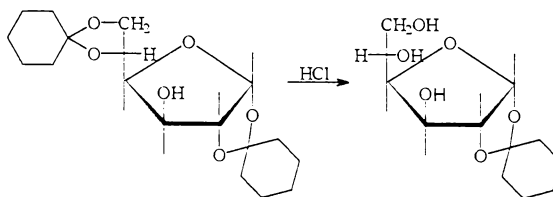
Caracterizare:

Analiză elementală: %C=63,18, %H=8,44(găsit); %C=63,53, %H=8,24 (calc.)

P.t.=130-133 °C ;P.t.(lit)=131,4-132,4 °C [173]

$[\alpha] = -2.4$ (etanol); $[\alpha](lit)=-2.2$ (etanol) [173]

2.4.4.1 Sinteza 1,2 -ciclohexiliden glucofuranozei



Mod de lucru: [173] Într-un pahar Erlenmeyer de 250 ml cu șlif, agitator și refrigerent se încarcă 6.8g de dicitlohexilidenglucoză și 100 ml de metanol în care s-au adăugat 20 ml de soluție de acid clorhidric 2N. Se refluxează timp de 4 ore controlându-se avansarea reacției prin cromatografie de strat (dispariția picului de la $R_f=0.875$ și apariția picului corespunzător acetalului de la $R_f=0.718$, pentru condiții vezi nota 3 de la cap 2.4.1). Când picul corespunzător diacetalului este aproape de dispariție , reacția se oprește deoarece prelungirea timpului de reacție poate conduce la apariția picului corespunzător glucozei. Reacția este stopată prin adaus de soluție de carbonat de sodiu până la $pH=8$. Se filtrează și soluția este concentrată sub vid până la obținerea unui sirop vâcos. Se reia siropul în 100 ml de apă și se extrage repetat cu eter de petrol până la dispariția din faza apoasă a picului corespunzător dicitlohexilidenglucozei (diacetalul este mai solubil în eter decât monoacetalul). Se concentrează faza apoasă până la 30 de ml și se lasă la cristalizat. Se obțin 3.9 g de produs, randament=74.5%. Produsul a fost caracterizat prin analiză elementală, punct de topire, rotație specifică.

Caracterizare:

Analiză elementală: %C=55.22, %H=7,77(găsit); %C=55.38, %H=7,69 (calc.)

P.t.=149-152 °C; P.t.(lit)=151,7-153 °C [173]

$[\alpha] = +4.2$ (acetona) $[\alpha](lit)=+4$ (acetona)[173]

2.4.5 Scindări selective de grupe protectoare

Deschiderea ciclurilor oxiranice în prezența soluției metanolice de iod cu obținerea α -metoxialcolilor este cunoscută din 1971 [174]. O comunicare ulterioară a arătat că reactivul folosit este foarte eficient și în scindarea grupelor protectoare de tip acetal sau ditioacetal [175]. Alegerea judicioasă a temperaturii face ca acest procedeu să fie utilizat și în îndepărtarea selectivă a unei grupări protectoare de tip izopropiliden, benziliden sau etiliden din diacetalii corespunzători. În condiții drastice, deblocarea este totală cu formarea metilglicozidelor [175]. Articolul nu face nici o mențiune cu privire la îndepărtarea selectivă a grupării protectoare ciclohexiliden și nici la îndepărtarea selectivă a grupării benziliden în prezența grupării protectoare izopropiliden. Reluând experiențele comunicate ale grupului amintit am arătat că agentul de deprotezare folosit este activ și în cazul îndepărtării selective a grupării protectoare ciclohexilidenice din acetali diciclohexilidenici și în plus elimină selectiv grupa protectoare benziliden în prezența grupei izopropilidenice în condiții extrem de blânde [157]. Rezultatele și condițiile de lucru sunt prezentate în tabelul 13 .

Mod de lucru: 0.01 moli de diacetal se dizolvă sub agitare într-o soluție metanolică de iod 1% (g/v) la temperatura camerei. Reacția este monitorizată prin prelevare de probe și inspecție CSS (eluent: cloroform:metanol:apă = 65:35:5(v), dezvoltare: anisaldehydă:acid acetic glacial:acid sulfuric= 1:25:0.5(v), 5 min la 120 °C, plăci Merk fără indicator de fluorescență). Când picul corespunzător diacetalului dispare complet reacția se stopează prin adăugarea de 5 ml de soluție de tiosulfat 5%, se evaporă metanolul sub vid, precipitatul se extrage cu cloroform sau etanol absolut, care lasă nedizolvat tetracionatul și iodura de sodiu. Soluția astfel obținută se aduce la volum minim până când monoacetalul precipită. La temperatura de reflux a soluției metanolice reacția se

acelerează dar și riscul deblocării totale crește. În paralel s-a testat și activitatea soluției metanolice de iodură de Co(+2) (cunoscându-se activitatea de catalizator și a altor halogenuri de metale grele în reacția de acetalizare). Pentru a nu se obține date false (posibile urme de iod în iodură), aceasta s-a suspendat în sulfură de carbon și în eter anhidru și s-a uscat apoi în pistolul de uscare la refluxul etanolului. S-a lucrat în paralel după aceeași receptură dar cu o soluție de iodură de cobalt de concentrație 5% atât la temperatura obișnuită cât și la refluxul metanolului [157].

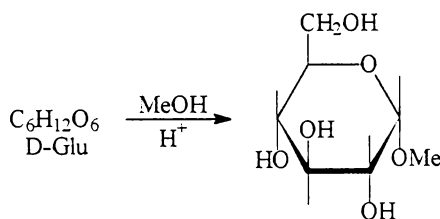
Tabel 13: Variante, condiții de lucru și rezultate la deprotejări selective

Acetal	timp ¹ h	T ¹ °C	η ¹ %	timp ¹ h	T ¹ °C	η ¹ %	timp ² h	T ² °C	η ² %
1,2:5,6DAG	24	25	75	0.15	65	68	42	25	60
1,2:5,6DCHG	36	25	68	1.5	65	60	3	65	55
1,2:5,6IPBG	16	25	91	0.25	65	75	24	25	70

1-soluție 1% I₂ în MeOH. 2-soluție 5% Col₂ în MeOH

2.4.6 Sinteze de metil glicozide

2.4.6.1 Metil-α-D-Glucopiranoza



Mod de lucru:[177] Într-un balon de 500 ml prevăzut cu agitator și condensator se încarcă 200 ml de metanol absolut (nota1), 20 g de Cationit CS-31(nota 2) pregătit în prealabil (nota 2) și 80 g de glucoză (nota 3). Sub agitare puternică se încălzește ușor până la dizolvarea totală a glucozei iar apoi se lasă la agitat sub refluxul metanolului timp de 24 de ore, reacția fiind monitorizată prin CSS. După 24 de ore se răcește la temperatura camerei și se filtrează de pe catalizator iar acesta se spală de trei ori cu câte 50 ml de metanol absolut. Filtratul și apele de spălare se reunesc și se concentrează sub vid până la volumul de 80 ml. Peste noapte se depun 40 g de amestec de glicozide.

Amestecul de glicozide este triturat cu 25 ml de metanol absolut (la 10 °C) și apoi se filtrează rapid obținându-se 32 g de metil α -D-glucopiranoză brută (p.t.=150-170 °C). Pentru o purificare mai avansată se suspendă cele 32 g de glicozid în 125 ml de etanol absolut și se refluxează timp de trei ore timp în care precipitatul se dizolvă complet. (nota 4). Se răcește lent la temperatura camerei obținându-se după filtrare, spălare cu o cantitate minimă de etanol la 0 °C și uscare 25 g de precipitat p.t.=167.5-168 °C. Filtratele metanolice și cele etanolice se reunesc și se aduc la sec, iar apoi se reiau în 200 ml de etanol absolut și se refluxează până la dizolvare completă. Se recristalizează fracționat, primele două precipitate cu p.t.=143-165 °C și 150-168 °C se separă și se reiau în 100 ml de etanol din care după procedeul descris mai sus mai precipită încă 9 g de metil α -D-glucopiranoză cu p.t.=166-169 °C. Restul de precipitate constituie amestecuri de glicozide α și β -glucopiranozice și glucofuranozice care pot fi separate prin cromatografie pe coloană cu umplutură de celuloză.

Note: 1. Metanolul p.a se refluxează timp de 5 ore peste panglică de magneziu și se distilă cu închidere la aer prin tubușor cu P₂O₅.

2. Rășina cationică (stiren-divinilbenzen sulfonat) se regenerează cu o soluție de 8% HCl, după care se spală cu metanol absolut și se lasă peste noapte în metanol distilat de pe magneziu. Rășina este uscată în pistol de uscare la un vid de 3 mmHg, la refluxul acetonei.

3. Glucoza este anhidrificată în pistol de uscare la refluxul xilenului timp de 10 ore la o presiune de 3-5 mmHg.

4. Uneori timpul de dizolvare este mai mare de trei ore, de aceea este recomandabil ca metilglicozida să fie fin mojarată; la timpuri de dizolvare mai mari se produc caramelizări ce necesită operația de decolorare pe cărbune fapt ce conduce la scăderea randamentului.

Caracterizare:

P.t.= 167.5-168 °C; P.t.(lit)= 166 °C [177],

$[\alpha]$ = 159.5 (apă); $[\alpha]$ (lit) = 158.9 (apă) [177]

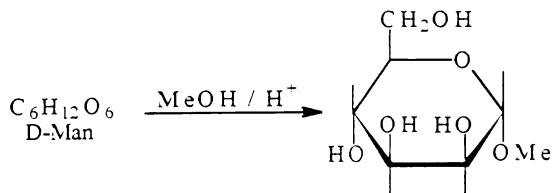
2.4.6.2 Metil α -L-ramnoproanoza

Mod de lucru: Într-un balon de 250 ml, prevăzut cu refrigerent și agitator magnetic se încarcă 4.5 g de L-ramnaoză, 10 ml de soluție metanolică de acid clorhidric 10% și 5 ml dimetilsulfid. Se pornește agitarea și încălzirea păstrându-se conținutul balonului sub reflux timp de 3 ore (ramnaoza se dizolva după aproximativ 20-30 min). După aproximativ 3 ore se mai adaugă 2 ml de dimetilsulfid și se mai lasă la agitat cca 2 ore. Se răcește conținutul balonului și se adaugă 2 g carbonat de argint și se lasă la agitat încă doua ore. Se filtrează și filtratul se diluează cu 70 ml de metanol absolut după care se decolorează la cald pe cărbune și apoi se concentrează la vid până la consistența mierii. În acest moment se adaugă încă 50 ml de alcool metilic anhidru și se aduce la sec. Operația se repetă de 2-3 ori până când consistența siropului devine foarte vâscoasă. În acest moment se adaugă 50 ml de acetat de etil proaspăt distilat și se lasă la rece peste noapte. După 24 de ore soluția rece se agită puternic cu un agitator magnetic, glicozidul cristalizând instantaneu. Produsul, obținut este încă foarte impur fiind necesare recristalizări repetate din metanol și acetat de etil pentru a obține un produs care din punct de vedere cromatografic sa prezinte un singur pic. Se obțin 2g.

P.t. = 105-107 °C; P.t(lit) = 108 - 109 °C [176],

$[\alpha] = -60.9$ (apă); $[\alpha](lit) = -62.5$ (apă) [176]

2.4.6.3 Sinteza Metil α -D-manoproanozei



Mod de lucru: Într-un balon de 250 ml prevăzut cu refrigerent și agitator se încarcă 20g de D-manoză și 100 ml de metanol absolut (v.nota1 de la

cap.2.4.6.1). Se refluxează sub agitare cca. 20 de minute, timp în care conținutul balonului de reacție devine translucid. Se răcește sub agitare la cca 30 °C și se adaugă 10 g de cationit CS-31. Se ridică temperatura și se fierbe sub reflux timp de 3 ore. În literatură se menționează ca prelungirea timpului de reacție crește proporția de forma piranozică în amestecul de glicozide ce se formează. Se răcește la temperatura camerei și se filtrează de pe cationit. Cationitul se spală cu de 3 ori 25 ml de metanol absolut. Filtratul și apele de spălare se reunesc și se concentrează sub presiune redusă până la volumul de 25 ml, amestecul având consistența mierii. Se reia cu cca.5 ml de metanol absolut și se lasă la rece peste noapte. Glicozidul cristalizează greu după repetate adăugări de metanol și însămânțare cu porțelan poros. Se obține 9 g de produs brut care la cromatografiere pe placi de silicagel prezintă 5 picuri (eluent CHCl_3 :MeOH : H_2O , 65:35:5 dezvoltare v.nota3 cap.2.4.1). Purificarea produsului se face prin recristalizări repetate din propanol 85%. Se obțin 4.6 g de produs . Produsul a fost caracterizat prin punct de topire și rotație specifică.

P.t.= 191-193 °C; P.t(lit)= 193 - 194 °C [176]

$[\alpha] = 79.8$ (cloroform); $[\alpha](\text{lit}) = 79.2$ (cloroform) [176]

2.4.7. Încercări de transacetalizare cu dimetilacetali de nitrobenzofenone

În 1936 un articol a lui Papadakis [178] comunică obținerea unor acetali ai benzofenonei cu glucoza. Comunicarea a rămas fără ecou timp de 30 de ani. În 1966 Evans studiind reacțiile de transacetalizare cu diferiți dimetil acetali ai acetonei, acetaldehidei, benzaldehidei și acetofenonei face următoarea mențiune: reacția α -D-glucopiranozei în DMF și în prezența acidului paratoluensulfonic cu dimetilacetalul benzofenonei decurge greu fiind necesare câteva zile; 4,6-O-(difenilmetiliden)- α -D-glucopiranoza se obține cu un randament scăzut [179] . Aceste rezultate ne-au sugerat ideea după care substituenții atrăgători de electroni grefați pe radicalii fenil ai benzofenonei ar putea facilita atacul nucleofil al grupelor hidroxil la atomul de carbon aparținător funcțiunii

carbonil și ar fi de încercat realizarea unor reacții de transacetalizare cu dimetilacetali ai nitrobenzofenonelor.

Mod de lucru: Varianta A. În 25 ml DMF (anhidrică pe hidru de calciu, distilată și păstrată pe SM 4A) se introduc 0.02 mol de metil-glucoză și 0.04 mol de dimetilacetal de dinitrobenzofenonă. Se adaugă 0.1 g acid paratoluensulfonic (anhidric în pistol de uscare la refluxul metanolului și la un vid de 1-3 mmHg) și se lasă la agitat mai multe zile. Reacția este monitorizată prin CSS (eluent A=benzen; B=hexan:AcOEt (6:1v/v) cu 2 picături de trietilamină) pe plăci Merk cu indicator de fluorescență.

Varianta B. Receptura este identică doar că se lucrează la un vid de 0-5 mm Hg, racordat la capătul refrigerentului de aer. Un dispozitiv special atașat între balon și refrigerent, permite refluxul dimetilformamidei. Într-o altă variantă s-a înlocuit DMF cu DMSO și acidul PTS cu acizii triflic și sulfuric.

Au fost încercate următoarele componente alcoolice: glucoza, α -metilglucoza, ramnoza, α -metilramnoza, manoza, α -metilmanoza, 1,2MAG, 1,2MCHG, galactitol, manitol și sorbitol.

Au fost încercați următorii dimetilacetali: ai 3NBF, 4NBF, 3,3'NBF, 4,4'NBF, 3,4'NBF și 3,5NBF.

Din păcate, în toate variantele prezentate nu s-a obținut nici un acetal. Slabe urme de cetonă au prezentat vasele care nu au fost etanșe (probabil urme de umiditate datorate neetanșeității sticlăriei au dus la hidroliza dimetilacetalilor). Calcule efectuate pe geometrii optimizate în încercarea de modelare a virtualelor structuri monoacetalice cu nitrobenzofenone n-au condus la diferențe notabile nici în ceea ce privește geometria moleculară nici în ceea ce privește stabilitatea termodinamică comparativ cu acetalul de benzofenonă (diferența între entalpiile de formare calculate este de doar 10 kcal/mol). E posibil ca starea de tranziție modelată de ionul de oxocarboniu 2b (vezi capitolul 1) să fie puternic destabilizată de efectele grupelor nitro grefate pe inelele aromatice.

BIBLIOGRAFIE

1. J.F. Norris, R. Thomas, B.M. Brown - *Chem. Ber.*, **1910**, 43, 2959
2. W. Staedel - *Ann.*, **1878**, 194, 307
3. A. Rivkin - *J. Appl. Chem.*, **1938**, 11, 83 din *C.A.*, **1938**, 32, 4566
4. H. Sanielevici, F. Urseanu - *Sinteze de intermediari aromatici*, Ed. Tehnică, Bucuresti **1983**, vol. 2, 219, 286
5. W. Staedel - *Ann.*, **1894**, 283, 164
6. J.T. Scanlan - *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 887
7. H. King - *J. Chem. Soc.*, **1920**, 988
8. H.E. Simon, W.L. Archer - *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 1521
9. H. Brederick, G. Lehmann, C. Schonfeld, E. Fritzsche - *Chem. Ber.*, **1939**, 72, 1414
10. J.F. Norris, A.J. Klemka - *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 1432
11. H.R. Hirst, J.B. Cohen - *J. Chem. Soc.*, **1895**, 67, 827
12. W.W. Schwartz - *Chem. Ber.*, **1881**, 14, 1526
13. C. Graebe - *Chem. Ber.*, **1874**, 7, 1624,
14. A. Klages, P. Allendorf - *Chem. Ber.*, **1898**, 31, 999
15. W.W. Hartman, R. Phillips - *Org. Synth.*, Jhon Wiley & Sons, , v 2, 232
16. W.H. Doer - *Chem. Ber.*, **1872**, 5, 795
17. W. Staedel - *Chem. Ber.*, **1894**, 27, 2109
18. W. Staedel - *Ann.*, **1894**, 283, 151
19. L. Haskelberg, D. Lavie - *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 2580
20. G.A. Olah, H. Arvanaghi, L. Ohannesian - *Synthesis*, **1986**, 9, 770
21. P. Fogel, P.G. Farrell, J. Lelievre, A.P. Chatrousse, F. Terrier - *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **1985**, 11, 711
22. A. Jarczewski, P. Pruszyński - *Can. J. Chem.*, **1975**, 53, 8, 1176
23. A. Jarczewski, K.T. Lefek - *Can. J. Chem.*, **1972**, 50, 11, 25
24. J.H. Kim, K.T. Lefek - *Can. J. Chem.*, **1974**, 52, 4, 592
25. J.H. Kim, K.T. Lefek - *Can. J. Chem.*, **1973**, 51, 17, 592
26. J.E. Harriman, A.H. Maki - *J. Chem. Phys.* **1963**, 39, 3, 778

27. B.I. Shapiro, V.M. Kazakova, Ya.K. Syrkin - *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.*, **1965**, 165, 3,619
28. R.S. Thekanski, I.K. Serebriakova - *Zh. Prikl. Spekt.*, **1968**, 9, 248
29. B.I. Shapiro, V.M. Kazakova, Ya.K. Syrkin - *Zh. Strukt. Him.*, **1965**, 6, 4, 540
30. R.T. Morrison, J. Cazes, N. Samkoff, C.A. Howe - *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 4152
31. J.D. Young, G.R. Stevenson, N.L. Bault - *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 25, 8790
32. D.G. Ghering, G.S. Reddy - *J. Anal. Chem.*, **1965**, 37, 7, 868
33. J.J. Starkey - *Org. Syn.* Jhon Wiley & Sons, II, 225
34. H.H. Hodgson, A.P. Mahadevan, E.R. Ward - *Org. Syn.*, Jhon Wiley & Sons, III,
35. M.W. Partridge, H.J. Vipond - *J. Chem. Soc.*, **1962**, 632
36. E. Şişu, Ioana Şişu, N. Dinca, R. Oprean, I. Grosu, C. Măruţoiu - *Ann. West. Univ. Timisoara ser. Chem.*, **1977**, 6, 52
37. W.F. Schrolemmer - *J. Prakt. Chem.* **1905**, 65, 306
38. I. Oprean - *Spectrometria de masă a compușilor organici*, Ed. Dacia, Cluj, 1974
39. W. Staedel - *Ann.*, 1883, 218, 339
40. K. Matsumura - *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, 51, 812
41. J.D. Hargerum, L.J. Miller, E. Saito, M.S. Brown, H.S. Mosher, R. Hardwick - *J. Phys. Chem.*, **1962**, 66, 2434
42. P. Keenan - *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, 53, 1924
43. W.F. Adams - *J. Am. Chem. Soc.*, **1918**, 40, 425
44. H.F. van Woerden - *Chem. Rev.*, **1963**, 63, 537
45. M. Boetius, H. Romisch - *Chem. Ber.*, **1935**, 68, 1924
46. R. Geigy, W. Koenigs - *Chem. Ber.*, **1885**, 18, 2403
47. A. Kliegl - *Chem. Ber.*, **1908**, 41, 1850
48. E.J. Moriconi, W.F. O'Connor, W.F. Forbes - *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 5454
49. G.J. Esselen, L. Clarke - *J. Am. Chem. Soc.*, **1914**, 36, 308
50. P. Becker - *Chem. Ber.*, **1882**, 15, 2092
51. W.E. Schroeter - *Chem. Ber.*, **1909**, 42, 3360
52. A. Baeyer, V. Villiger - *Chem. Ber.*, **1904**, 37, 605
53. A. Baeyer, R.H. Lhor - *Chem. Ber.*, **1890**, 23, 1623

54. R.E. Balsells, A.R. Fresca - *Tetrahedron*, **1982**, 38, 16, 2525
55. J.I.G. Cadogan, D.H. Hey, W.A. Sanderson - *J. Chem. Soc.*, **1961**, 236
56. P.D. Bartlett, J.D. Cotman Jr. - *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 3095
57. A. Onopcenko - *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 5014
58. U.S. Patent - 4560800, **1985**
59. U.S. Patent - 4.352.942, **1982**
60. U.S. Patent - 4361704, **1982**
61. U.S. Patent - 4.413.144, **1982**
62. V. L. Bell - *J. Polim. Sci.*, **1976**, 14, 2275
63. L. Gatterman, H. Rudt - *Chem. Ber.*, **1894**, 27
64. W.F. Schrolemmer - *J. Prakt. Chem.* **1905**, 65, 306
65. H. Gorvin - *J. Chem. Soc.*, **1955**, 83
66. W. Lorenz - *Chem. Ber.*, **1948**, 81, 5, 422
67. S. Kirkwood, P.H. Phillips - *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 934
68. L. Haskelberg, D. Lavie - *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2267
69. I.E. Balaban, M.B. Levy - *J. Chem. Soc.*, **1948**, part II, 1458
70. L. Haskelberg, D. Lavie - *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 2580
71. O. Fischer, W. Hess - *Chem. Ber.*, **1905**, 38, 335
72. I.M. Hunsberger, E.D. Amstutz - *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 2635
73. S. Hanna, S.A. Sarac - *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 12, 2069
74. M.F. Hawthorne - *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 5525
75. T. Nagano, K. Yokohoji, M. Hirobe - *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 9, 965
76. K. Kikukawa, T. Idemoto, A. Katayama, K. Kono, F. Wada, T. Matsuda - *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, **1987**, 1511
77. F. Bardone - *Compt. Rend.*, **1953**, 236, 828
78. R.B. Waters - *J. Chem. Soc.*, **1929**, 2110
79. L. Chardonens - *Helv. Chim. Acta.* **1929**, 12, 657
80. .*. - *Organicum, Ed. Științifică și Pedagogică, București*, **1982**, p. 350
81. E. Șișu, Ioana Șișu, Dinca, R. Oprean, Anca Lascu - "Lucrările Sesiunii de Comunicări Științifice ale Universității Aurel Vlaicu-Arad", Ed. IV., Arad 30-31

82. N. Dincă, E. Şişu, M. Bălaş I. Grosu - *Chem.Bull."Politehnica"Univ. Timişoara*, **1997**, 42, 56,...
83. P.Becker - *Chem.Ber.*, **1882**, 15, 2092
84. R.B.Waters - *J.Chem.Soc.*, **1929**, 2110
85. R. Heller, K. Varmuza, P. Krenmayr - *Monatsch. Chem.*, **1974**, 105, 787
86. M. M. Bursley, F. W. McLafferty - *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3, 529
87. F. W. McLafferty - *Anal. Chem.*, **1959**, 31, 477
88. D. Schumann, E. Frese, A. Schonberg - *Chem.Ber.*, **1969**, 102, 3192
89. J. H. Bowie, S. Janposri - *Aus. J. Chem.*, **1975**, 28, 2169
90. J. Michnowicz, B. Munson - *Org. Mass Spect.*, **1970**, 4, 481
91. J. Turk, R. Shapiro - *Org. Mass Spect.*, **1972**, 6, 189
92. N. Einolf, B. Munson - *Org. Mass Spect.*, **1971**, 5, 397
93. Ioana Sisu, E.Sisu, N.Dinca, R. Oprean, Comelia Crasmareanu - "*Lucrările Sesiunii de Comunicări Ştiinţifice ale Universităţii Aurel Vlaicu-Arad*", Ed.IV., Arad 30-31 Octombrie **1997**, volIII.p.215
94. N.Dinca E.Şişu, Ioana Şişu, R. Oprean, E.Şeclăman - "*Lucrările Sesiunii de Comunicări Ştiinţifice ale Universităţii Aurel Vlaicu-Arad*", Ed.IV., Arad 30-31 Octombrie **1997**, volIII.p.219
95. W.G.Pfann, C.H.Theurerer - *Anal.Chem.*, **1960**, 32, 1574
96. H.Schildknecht - *Zone Melting, Verlag Chemie - Academic Press*, **1966**, 170
97. W.R.Wilcox - *Chem.Rev.*, **1964**, 64, 187
98. A.Demian - *Bul.Acad.Militare*, **1969**, 2, 93
99. G. M. Bennett, J.F.Grove - *J.Chem.Soc.*, **1945**, 378
100. N.Dinca E.Şişu, Ioana Şişu, R. Oprean, E.Seclaman - "*Lucrările Sesiunii de Comunicări Ştiinţifice ale Universităţii Aurel Vlaicu-Arad*", Ed.IV., Arad 30-31 Octombrie **1997**, volIII.p.223
101. . N. Dincă, E. Şişu, M. Bălaş I. Grosu - *Chem.Bull."Politehnica"Univ. Timişoara*, **1997**, 42, 56.
102. J.M.Bell - *J.Org.Chem.*, **1965**, 30, 4284
103. F.A.J.Meskens - *Synthesis*, **1981**, 501
104. E.C.Blosey, L.M.Turner, D.C.Neckers - *J.Org.Chem.*, **1975**, 40, 959

105. T.S. Daris - *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 1478
106. P.J. Kocienski - *Protecting Group*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1994**
107. Vu Moc Thuy, P. Maitte - *Bull. Chem. Soc. Fr.*, **1975**, II, 2558
108. C.A. Mackenzie, J.H. Stocker - *J. Org. Chem.*, **1955**, 20, 1695
109. B.L.J. Jackson, A. Metcalfe, R.J. Wilcock - *Trans. Farad. Soc.*, 1971, 67, 2137
110. S. Lee Swartzen-Allen, E. Matijevic - *Chem. Rev.* **1974**, 74, 3, 385
111. C. Del Hoyo, V. Rives, M.A. Vicente - *Acta Univ. Carolinae*, **1994**, 38, 163.
112. A. McKillop, D.W. Young - *Synthesis*, **1979**, 401
113. G.H. Posner - *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 487
114. W. Holderich, M. Hesse, F. Naumann - *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 226
115. J.M. Thomas - *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1673
116. H. van Bekkum, H.W. Kouwenhoven - *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1989**, 108, 223
117. T.J. Pinnavaia - *Science*, **1983**, 220, 365
118. P. Laszlo - *Science*, **1987**, 235, 1473
119. R.M. Barrer - *Pure Appl. Chem.*, **1989**, 61, 1903
120. Y. Izumi, M. Onaka - *Adv. in Catalysis (reprint)*, **1992**, 38, 245
121. M. Frenkel - *Clays Clay Miner.* **1974**, 22, 435
122. P. Laszlo, J. Lucchetti - *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2147
123. P. Laszlo, A. Mathy - *Science*, **1987**, 70, 577
124. S. Chalais, P. Laszlo, A. Mathy - *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2627
125. J.F. Roudier, A. Foucaud, - *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4375
126. D. Fishman, J.T. Klug, A. Shani - *Synthesis*, **1981**, 137
127. M. Kawai, M. Onaka, Y. Izumi - *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61, 1237
128. M. Kawai, M. Onaka, Y. Izumi - *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61, 2157
129. E.C. Taylor, C. Chiang - *Synthesis*, **1977**, 467
130. German Patent - 1086241, 1959 din C.A., **1962**, 56, 5969
131. A. Thurkauf, A.E. Jacobson, K.C. Rice - *Synthesis*, **1988**, 3, 233
132. C. Rabiller, G.J. Martin - *Tetrahedron*, **1978**, 34, 3281

- 133.R.Arentzen,Y.T.Yan Kui, C.B.Reese - *Synthesis*,**1975**,509
- 134.J.L.Luche,A.L.Gemal - *Chem. Commun.*,1978,976
- 135.E.C.Taylor,C.Chiang - *Synthesis*,**1977**,467
136. Vu Moc Thuy, P.Maitte - *Bull.Chem.Soc.Fr.*,**1975**,II,2558
- 137.A.Weissberger, E. S Proskauer (eds.) - ***Organic Solvents***, Interscience Publishers, sec. Ed., **1965**, 49.
- 138.Ioana Şişu,E.Şişu,N.Dincă,R.Oprean,I.Grosu - *Ann.West.Univ.Timişoara*, ser.chem.,**1997**,6,46
- 139.W.Voss - *Ann.*,**1931**,485,283
- 140.A.Wagner, F.J.Zook - *Synthetic Org.Chem.*, **1953**,262
- 141.R.Kuhn,M.Trischmann - *Chem.Ber.*, **1961**,94,2258
- 142.G.P.Schiemenz, H.Kaack - *Ann.*,**1973**,1480
- 143.G.Hesse, M.Forderreuther - *Chem.Ber.*, **1960**, 93,1249
- 144.M.K.M.Dirania, J.Hill - *J.Chem.Soc.*,**1971**,C,1213
- 145.E.Schmitz - *Chem.Ber.*,**1958**,91,410
- 146.German Patent - 2365852,**1976**
- 147.H.E.Simmons, D.W.Wiley - *J.Am.Chem.Soc.*,**1960**,82,2288
148. E.Şişu, Ioana Şişu,N.Dincă,R.Oprean,I.Grosu - *Ann.West Univ.Timişoara*, ser.chem.,**1997**,6,60
- 149.E.Şişu,R.Vlăceanu - *Lucrarile Sesiunii de Comunicări Ştiinţifice a Universităţii "Aurel Vlaicu"-Arad*,**1992**,vol2,p.189
- 150.E.Şişu,R.Valceanu – *Sesiunea de comunicări ştiinţifice a Universităţii "Aurel Vlaicu" Arad*,16-17Mai,1996
151. E.Fischer - *Chem.Ber.*,**1895**,28,1145
- 152.E.Fischer, C.Rundt - *Chem.Ber.*,**1916**,49,88
- 153.W.L.Glen, G.S.Myers,G.A.Grant - *J.Chem.Soc.*,**1951**,2568
- 154.R.Albert,K.Dax,R.Pleschko,A.E.Stutz - *Carbohydr.Res.*,**1985**,137,282
- 155.U.S.Patent - 3.538.116,**1970**
- 156.R.L.Whisler,M.L.Wolfrom (Eds) - *Methods in Carbohydrate Chemistry*,vol.2, Academic Press,**1963**,321

157. E. Şişu, I. Şişu, R. Vâlceanu - *Lucrările Sesiunii de Comunicări Ştiinţifice a Universităţii "Aurel Vlaicu"-Arad*, 1992, vol2, p.181
158. K. Wallenfels, G. Bechtler, R. Khun, H. Trischman, H. Egge - *Angew. Chem.*, 1963, 75, 21, 1014
159. N. V. Bovin, V. A. Nesmeianov, A. I. Horlin - *Izv. Akad. Nauk. SSSR*, 1977, 12, 2834
160. G. Keilich, P. Salminen, E. Husemann - *Makrom. Chem.*, 1971, 141, 117
161. C. G. Anderson, W. Charlton, W. N. Haworth - *J. Chem. Soc.*, 1960, 2914
162. H. Kiliani, H. Naegel - *Chem. Ber.*, 1902, 35, 3528
163. J. U. Nef - *Ann.*, 1910, 376, 1
164. J. Kenner, G. N. Richards - *J. Chem. Soc.*, 1954, 278
165. W. M. Corbett, J. Kenner - *J. Chem. Soc.*, 1954, 3274
166. W. M. Corbett, J. Kenner - *J. Chem. Soc.*, 1955, 1431
167. J. C. Sowden - *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 3541
168. G. N. Richards - *J. Chem. Soc.*, 1954, 3638
169. E. Şişu, F. Kerek - *Simpozionul "Medicamentul - preocupare interdisciplinară"*, Timişoara, 9 septembrie, 1985
170. E. Şişu - *Simpozionul "Chimia Coloranţilor, intermediarilor şi domenii inrudite in cadrul "Zilele Academice Timişene"*, Timişoara, 23-25 Mai, 1991
171. P. A. Levene, A. L. Raymond - *Chem. Ber.*, 1933, 66, 384
172. L. Zervas - *Chem. Ber.*, 1931, 64, 484
173. R. C. Hockett, R. E. Muller, A. Scattergood - *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 3072
174. W. A. Szarek, J. S. Jewel - *Carbohydr. Res.*, 1971, 16, 2481
175. W. A. Szarek, A. Zamojski, K. M. Tivari, E. R. Iason - *Terahedron Lett.*, 1986, 27 33, 3827
176. W. Voss - *Ann.*, 1931, 485, 296
177. E. Pacsu, N. Ticharich - *Chem. Ber.*, 1929, 62, 3003
178. P. E. Papadakis - *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, 58, 665
179. M. E. Evans, F. W. Parris, L. Long Jr., - *Carbohydr. Res.*, 1967, 3, 453

CAPITOLUL 3

METODE COMPUTAȚIONALE ÎN TRATAREA TEORETICĂ A PROPRIETĂȚILOR MOLECULELOR [1]

Pentru studiul teoretic al moleculelor există la ora actuală 2 metode teoretice. Acestea se bazează pe modelele cuanto-chimice sau semiclassical ale structurii moleculare. Modelele cuantochimice se pot împărți în două categorii:

- metodele ab initio
- metodele semiempirice

Modelele ab initio se referă la acele tratări cuanto-chimice în care toate integralele teoriei (fie că s-a folosit metoda perturbațiilor, fie că s-a folosit metoda variațională) sunt evaluate exact. Nivelul teoriei este dat de calitatea modelului folosit. Cuvântul model desemnează totalitatea aproximațiilor care se fac asupra Hamiltonianului. De exemplu, modelul acoperirii diferențiale nule (ZDO), poate fi aplicat la orice nivel al teoriei. Distincția între metodele ab initio și cele semiempirice nu este atât de categorică din punct de vedere conceptual. Setul de bază, de exemplu, este de natură empirică cum de fapt este și potențialul efectiv de miez. Căutarea parametrilor setului de bază nu conferă modelului calitatea de empiric, în timp ce alegerea parametrilor pentru potențialul de miez este considerată empirică. Pe de altă parte metodele MM bazate pe conceptele mecanicii clasice sunt extrem de rapide și permit calcularea moleculelor mari cum sunt de exemplu enzimele. Unele metode MM ating acuratețea metodelor ab initio atunci când sunt aplicate la hidrocarburi. Prin natura teoriei care stă la baza fundamentării lor, metodele MM sunt incapabile să descrie stările excitate, ruperea și formarea legăturilor, proprietăți ce sunt în esență cuantochimice. Între cele două extreme (metodele ab initio și MM) se plasează metodele semiempirice. În prezent, metodele semiempirice la nivelul Hartree-Fock sunt limitate în aplicare datorită celor două operații (mari consumatoare de timp și de memorie): multiplicarea și

diagonalizarea matricilor care cresc timpul de calcul cu N^3 unde N este mărimea setului de bază. Dacă setul de bază se mărginește la orbitalii din stratul de valență, atunci numărul de orbitali ai setului de bază este aproximativ de 4 ori numărul de atomi grei din moleculă. Prin comparație, în metodele MM timpul de calcul crește proporțional cu N^2 unde N este numărul de atomi din moleculă, în timp ce în metodele ab initio, timpul crește proporțional cu N^4 unde N este de aproximativ 10 ori numărul atomilor grei din moleculă. O creștere a vitezei de calcul de 100 de ori ar permite metodelor MM să trateze molecule cu număr de atomi de 10 ori mai mare în timp ce cu metodele ab initio numai de 3 ori mai mare. Practic metodele MM permit tratarea moleculelor cu număr de atomi de ordinul miilor, cele semiempirice de ordinul sutelor, iar metodele ab initio de ordinul zecilor.

3.1. Mecanica moleculară [2,3]

Programele de mecanică moleculară privesc atomii, legăturile și unghiurile de valență ca niște entități chimice având proprietăți și valori caracteristice care se regăsesc în frecvențele de vibrație, energiile de disociere și structurile de echilibru. În mecanica moleculară se presupune că energia potențială a moleculei în imediata apropiere a configurației de echilibru este o funcție simplă de distanțe, unghiuri de valență și interacții de nelegătură ce leagă entitățile atomice într-o moleculă și în primă aproximație această energie poate fi exprimată ca suma contribuțiilor interacțiilor de alungire, de deformare a unghiurilor, de deformare a unghiului diedru, de deformare în afara planului legăturilor etc. Acest potențial poate fi exprimat astfel:

$$V(r) = \sum v_b(b) + \sum v_\theta(\theta) + \sum v_\tau(\tau) + \sum v_\chi(\chi) \quad (1) \\ + \sum v_{bb'}(bb') + \sum v_{b\theta}(b\theta) + \sum v_{nb}(nb) + \dots$$

unde $v_b(b)$ este o funcție ce descrie energia potențială stocată la deformarea lungimii legăturii și care este aceeași pentru toate moleculele ce conțin o legătură de tip b . Aceleași considerații se pot face pentru celelalte funcții ce descriu potențialele v_θ , v_τ , v_χ . Semnificația deformărilor ce sunt ilustrate de potențialele $v_i(i)$ este dată în figura 1 [3]:

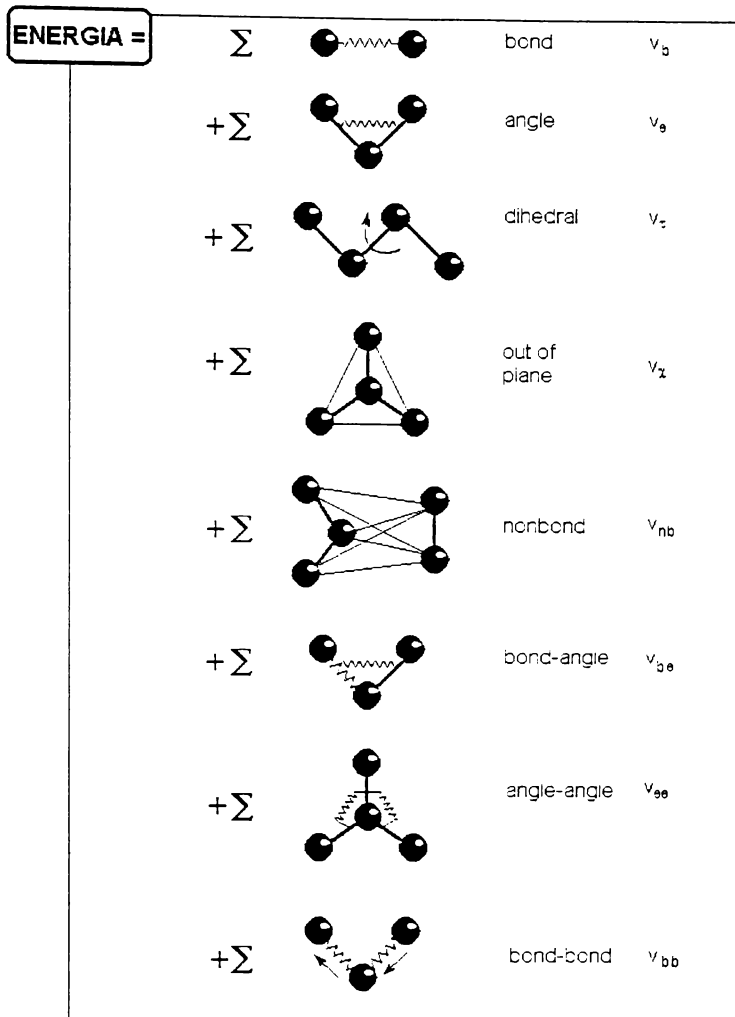


Figura 1

Programul de mecanică moleculară MM+ din pachetul HyperChem lucrează cu tipuri de atomi care sunt definiți ținându-se cont de următoarele: hibridizare, sarcina formală pe atom și atomii de care este legat atomul (așa numita vecinătate chimică) aceste tipuri fiind prezentate în fișierul "Chem.rul". Interacțiile definite prin potențialul v sunt calculate pe tipuri de atomi și nu pe elemente. Primul pas în găsirea distribuției de sarcină pe elementele ce alcătuiesc o moleculă este construirea unei geometrii moleculare care să se

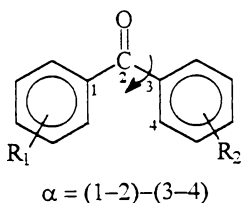
potrivească cât mai exact cu valori de unghiuri sau distanțe măsurate experimental. De aceea este recomandabil ca, atunci când se dorește acest lucru, în prima fază să se optimizeze geometria de start printr-un program de mecanică moleculară adecvat. O moleculă compusă din N atomi poate fi descrisă de $3N$ coordonate carteziene: $6N$ coordonate independente descriu rotația și translația, restul de coordonate descriu configurația moleculară, adică structura internă a moleculei. Optimizarea geometriei moleculare are ca scop găsirea minimumului pe hipersuprafață de potențial, aceasta fiind o funcție de coordonate atomice. Această hipersuprafață este explorată prin algoritmi matematici în scopul găsirii minimumului ce corespunde aranjamentului molecular cel mai stabil (de încărcare energetică minimă) [4]. Programele din Hyperchem (în particular, programul MM+ și nu numai el) nu garantează găsirea (de fiecare dată) a minimumului absolut, ele calculează un minim local [5]. De aceea optimizarea geometriilor moleculare prin programe de mecanică moleculară trebuie să fie urmată obișnuit, atunci când datele rezultate în urma optimizării nu concordă cu datele reale din literatură, cu optimizarea moleculei printr-un program mai performant ce folosește o metodă semiempirică selfconsistentă [5,6]. Problema devine și mai dificilă dacă datele de literatură lipsesc, și în acest caz cea mai indicată abordare trebuie să facă uz de un calcul ab initio. Programele ab initio, așa cum s-a arătat în 3.1, necesită însă capacități de calcul mari și timpi de optimizare de ordinul săptămânilor (pentru molecule cu 20 de atomi grei) chiar la frecvențe de ceas de 250 MHz (pentru procesoarele cele mai performante și accesibile).

Mod de lucru:

1. Moleculele de nitrobenzofenonă care au fost studiate au fost construite cu rutina Draw.
2. S-au definit tipurile de atomi așa cum se prezintă în tabelul 1
3. Pentru aducerea lor la conformația de start s-a folosit rutina Add Hidrogen and Model Building. Toate moleculele de start au fost aduse de rutina amintită la o configurație plană. Din datele de literatură reiese însă că inelele benzenice din benzofenonă sunt rotite cu un unghi de 20 grade [7] sau de 33 grade [8] față de planul ce conține grupa carbonil. Programul aduce

configurația de start la un model plan și în urma optimizării lasă molecula tot plană, ceea ce conduce la concluzia că împiedicările sterice nu sunt sesizate și că unghiul de torsiune de 0° constituie un handicap serios în găsirea unui minim ce ar rezulta din rotirea unui inel benzenic față de celalalt inel benzenic.

4. Având în vedere limitele programului, am considerat necesar să studiem geometria moleculelor supuse optimizării pornind de la un unghi diedru diferit de 0°. S-a procedat după cum urmează: s-a rotit un inel benzenic cu un pas de 5° în jurul legăturii 2-3 (unghiul diedru α) în intervalul 5-175° la nitrobenzofenonele pentru care poziția unei grupe NO₂ față de carbonil poate avea două poziții extreme și cu același pas în intervalul 5-85° pentru benzofenonele care nu au două poziții distincte ale substituentului, așa cum se arată în figura 2, considerându-se unghiul diedru $\alpha=(1-2)-(3-4)$. Rezultatele pentru nitrobenzofenonele studiate sunt prezentate în tabelele 1-5 (pentru semnificația lui ϕ și θ vezi capitolul 3.2)



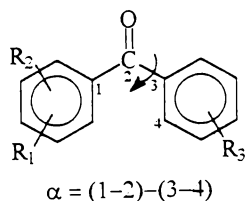
R1 = H, R2 = NO₂ (orto) $\alpha=5-175^\circ$; pas 5°

R1 = H, R2 = NO₂ (meta)

R1 = NO₂(meta), R2 = NO₂ (meta)

R1 = NO₂ (meta), R2 = NO₂ (para)

R1 = NO₂ (orto), R2 = NO₂ (para)



$\alpha=5-85^\circ$; pas 5

R1 = R2 = H, R3 = NO₂ (para)

R1 = H, R2 = NO₂ (para), R3 = NO₂ (para)

R1 = R2 = NO₂ (meta. meta'), R3 = H

Figura 2

Tabelul 1

	Cetone	Carbocation	Nitro protonat	Carbonil protonat
C (aromatic)	CA	CA	CA	CA
N (nitro)	NO	NO	NO	NO
O (nitro)	O1	O1	O1 și O2	O1
C (carbonilic)	CO	C ⁺	CO	CK
O (carbonilic)	O1	O2	O1	OK
H (aromatic)	H	H	H	H
H (protonat)	-	HO	HO	HO

Tabelul 2

Unghi	4 nitrobenzofenonă			4,4 nitrobenzofenonă		
	α	φ	θ	α	φ	θ
5	21,6648	15,696	15,7624	21,7348	15,8331	15,8139
10	21,7251	15,663	15,8480	21,7336	15,7945	15,8313
15	21,7314	15,683	15,8384	21,7245	15,8014	15,7997
20	21,6644	15,672	15,7813	21,7466	15,7979	15,8248
25	21,7108	15,703	15,8069	21,7479	15,8188	15,8162
30	21,6852	15,656	15,8084	21,7558	15,8349	15,8220
35	21,6888	15,656	15,8150	21,7459	15,8187	15,8279
40	21,6997	15,643	15,8167	21,7531	15,8105	15,8565
45	21,6992	15,634	15,8299	21,7579	15,8221	15,8331
50	21,7321	15,664	15,8575	21,7769	15,8295	15,8279
55	21,6996	15,687	15,7950	21,8032	15,8145	15,8600
60	21,7208	15,634	15,8308	21,7931	15,8071	15,8587
65	21,7279	15,667	15,8493	21,7520	15,8116	15,8205
70	21,7204	15,675	15,8674	21,7577	15,8258	15,8406
75	21,7111	15,653	15,8355	21,7574	15,8369	15,8348
80	21,7057	15,672	15,8278	21,7352	15,8191	15,8003
85	21,7388	15,635	15,8441	21,7186	15,8461	15,8200
Media	21,71	15,66	15,83	21,75	15,82	15,83
DS	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02

Tabelul 3

Unghi	2 nitrobenzofenonă			3 nitrobenzofenonă		
	α	φ	θ	α	φ	θ
5	28,1056	16,3921	24,1282	21,9737	15,7185	16,0113
10	28,1048	16,3931	24,1278	21,9716	15,7673	16,0213
15	28,1058	16,3931	24,1287	21,9897	15,7377	16,0280
20	28,1053	16,3935	24,1279	22,0406	15,7561	16,0678
25	28,1042	16,3927	24,1269	22,0140	15,7361	16,0544
30	28,1120	16,3936	24,1342	22,0153	15,7339	16,0462
35	28,1058	16,3948	24,1284	22,0188	15,7263	16,0632
40	28,1075	16,3955	24,1296	22,0021	15,7149	16,0463
45	28,1075	16,3956	24,1296	21,9992	15,7521	16,0389
50	28,1093	16,3948	24,1311	21,9521	15,7353	16,0175
55	28,1059	16,3933	24,1281	21,9722	15,7406	16,0116
60	28,1064	16,3911	24,1284	21,9831	15,7406	16,0073
65	28,1065	16,3940	24,1288	22,0333	15,7505	16,0703
70	28,1064	16,3939	24,1288	22,0079	15,7617	16,0612
75	28,1073	16,3920	24,1294	22,0123	15,7684	16,0537
80	28,1143	16,3908	24,1353	22,0327	15,7301	16,0792
85	28,1226	16,4044	24,1436	22,0499	15,7295	16,0993
Media	28,1058	16,3932	24,1269	21,954	15,7327	16,038
DS	0,03	0,02	0,03	0,3	0,2	0,02
90	161,097	-13,9469	153,013	164,024	-15,6104	158,082
95	163,313	-14,2497	155,940	163,940	-15,6774	158,011
100	163,316	-14,2728	155,932	163,959	-15,6151	158,025
105	163,366	-14,2651	155,971	163,968	-15,6629	158,017
110	163,413	-14,2044	156,060	164,019	-15,7081	158,134
115	163,414	-14,2203	156,039	124,018	-15,6204	158,070
120	163,419	-14,2102	156,053	164,060	-15,6543	158,107
125	163,415	-14,1678	156,067	164,022	-15,6493	158,099
130	163,274	-14,2406	155,928	164,001	-15,6356	158,053
135	163,375	-14,2379	156,011	163,975	-15,6310	158,050
140	163,400	-14,2709	156,022	163,985	-15,6245	158,070
145	163,388	-14,2441	155,996	163,989	-15,6256	158,065
150	163,362	-14,2077	155,991	163,990	-15,6095	158,078
155	163,363	-14,2204	155,994	164,010	-15,0386	158,082
160	163,385	-14,1860	156,015	163,980	-15,6235	158,051
165	163,411	-14,1964	156,028	163,964	-15,6381	158,045
170	163,367	-14,1882	156,006	163,957	-15,6110	158,045
175	163,327	-14,2349	155,943	164,013	-15,6134	158,084
Media	163,24	-14,21	155,83	163,99	-15,60	158,06
DS	0,52	0,07	0,69	0,03	0,14	0,03

Tabelul 4

Unghi	3,3' nitrobenzofenonă			3,4' nitrobenzofenonă		
	α	φ	θ	α	φ	θ
5	22.2429	16.3259	16.2871	22.0165	15.8990	16.0290
10	22.2438	16.3032	16.3067	22.0114	15.8956	16.0133
15	22.2523	16.2868	16.3001	22.0850	15.8882	16.0575
20	22.2569	16.3034	16.3184	22.0680	15.8802	16.0390
25	22.2819	16.2868	16.3447	22.0554	15.8739	16.0477
30	22.2732	16.3191	16.3172	22.0646	15.8896	16.0453
35	22.2389	16.2984	16.2821	22.0957	15.8517	16.0588
40	22.2441	16.2938	16.2973	22.0727	15.8662	16.0439
45	22.2517	16.2715	16.2995	22.0649	15.9129	16.0708
50	22.2465	16.3073	16.3044	22.0776	15.8868	16.0661
55	22.2493	16.3138	16.2966	22.0603	15.9117	16.0582
60	22.2553	16.3134	16.2925	22.0275	15.9027	16.0174
65	22.2537	16.2853	16.3132	22.0275	15.9027	16.0174
70	22.2685	16.2793	16.3223	22.0770	15.9305	16.0479
75	22.2669	16.3183	16.3066	22.0107	15.9210	16.0188
80	22.2273	16.2200	16.2740	22.0533	15.9007	16.0602
85	22.2276	16.3161	16.3035	223.0789	15.9227	16.0584
Media	22,25	16,3	16,3	22,06	15,9	16,04
DS	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02
90	164,075	-16,0703	158,008	164,082	-15,7933	158,104
95	163,893	-15,9879	157,897	164,033	-15,7702	158,077
100	163,976	-16,0270	157,934	163,950	-15,7718	158,011
105	163,988	-16,0214	157,946	163,944	-15,8164	157,991
110	163,971	-16,0283	157,934	163,923	-15,7888	157,976
115	163,978	-16,0236	157,922	163,967	-15,7478	158,024
120	164,049	-15,9991	157,987	163,973	-15,8071	158,030
125	164,049	-15,9992	158,001	163,997	-15,7974	158,053
130	163,966	-16,0608	157,923	163,970	-15,7850	158,042
135	163,949	-16,0155	157,937	163,967	-15,7717	158,060
140	163,945	-16,0106	157,949	163,976	-15,7677	158,050
145	163,965	-15,9789	157,966	163,976	-15,7592	158,040
150	163,945	-15,9740	157,951	163,971	-15,8255	158,021
155	163,956	-16,0330	157,942	163,972	-15,7574	158,049
160	163,938	-15,9951	157,940	163,971	-15,7759	158,047
165	163,954	-16,0178	157,940	163,947	-15,7666	158,039
170	163,961	-15,9882	157,941	164,002	-15,7971	158,033
175	163,984	-16,0296	157,961	164,019	-15,8041	158,043
Media	163,97	-16,01	157,95	163,98	-15,78	158,04
DS	0,04	0,03	0,03	0,04	0,03	0,03

Tabelul 5

Unghi	2,4' nitrobenzofenonă			3,5 nitrobenzofenonă		
	α	φ	θ	α	φ	θ
5	28,1572	16,5842	24,4463	22,2067	15,6765	16,3881
10	28,158	16,597	24,4475	22,2348	15,6381	16,4341
15	28,1605	16,5972	24,4481	22,2329	15,6465	16,4382
20	28,1595	16,5972	24,4468	22,2160	15,6553	16,4073
25	28,1589	16,5975	24,4472	22,2435	15,6338	16,4366
30	28,1595	16,5978	24,4464	22,2705	15,6588	16,4589
35	28,1587	16,5966	24,4466	22,2267	15,6970	16,4274
40	28,1583	16,5964	24,4469	22,2430	15,6755	16,4431
45	28,1587	16,5971	24,4471	22,2342	15,6872	16,4378
50	28,1593	16,598	24,4468	22,2328	15,6760	16,4150
55	28,1557	16,5999	24,4456	22,2490	15,6783	16,4295
60	28,1583	16,5983	24,4474	22,2372	15,7037	16,4206
65	28,1585	16,5979	24,4470	22,2256	15,7282	16,4245
70	28,1589	16,5973	24,4470	22,2555	15,6826	16,4513
75	28,1589	16,5966	24,4482	22,2393	15,7510	16,4344
80	28,1598	16,5972	24,448	22,2294	15,6642	16,4308
85	28,1585	16,5975	24,4477	22,2843	15,6525	16,4768
Media	28,16	16,59	24,45	22,24	15,67	16,43
DS	0,02	0,02	0,02	0,1	0,03	0,02
90	28,2308	16,5321	24,5165			
95	163,415	-14,3341	155,940			
100	163,434	-14,3693	155,952			
105	163,374	-14,3889	155,866			
110	163,309	-14,4057	155,838			
115	163,365	-14,3041	155,908			
120	163,373	-14,329	155,905			
125	163,352	-14,3165	155,885			
130	163,348	-14,2974	155,892			
135	163,349	-14,3455	155,887			
140	163,356	-14,3491	155,879			
145	163,318	-14,4176	155,826			
150	163,34	-14,3758	155,857			
155	163,314	-14,3917	155,852			
160	163,337	-14,3369	155,864			
165	163,342	-14,3127	155,879			
170	163,412	-14,3414	155,931			
175	163,444	-14,3442	155,939			
Media	163,36	-14,35	155,89			
DS	0,04	0,03	0,04			

Comentarii:

1. Toate moleculele au fost optimizate până la un gradient de 0.01Kcal/mol, folosind algoritmul Polak-Ribiere. Pentru moleculele care nu au atins convergența după 600 de cicluri s-a repetat optimizarea geometriei până la atingerea convergenței.
2. Indiferent de unghiul diedru de plecare (5,10,...etc) programul a izbutit să surprindă două configurații de energie minimă corespunzătoare celor două cadrane în care s-a făcut investigația. Pentru cetonele în care investigația s-a făcut într-un singur cadran a fost găsită o singură configurație stabilă.
3. Pentru 4,4'-dinitrobenzofenonă, singura nitrocetonă pentru care s-au găsit date cristalografice în literatură, acestea indică o rotație a nucleelor benzenice cu 28 grade față de planul ce conține gruparea carbonil [9]. În urma optimizărilor, după cum se observă din tabelul 2 planele ce conțin inelele aromatice sunt deplasate cu un unghi de aproximativ 16° .
4. Deoarece indiferent de unghiul diedru de plecare, valorile obținute în urma optimizărilor s-au grupat destul de bine în jurul unei singure valori, s-a calculat valoarea medie și abaterea standard pentru valorile astfel obținute.
5. Cu aceste valori s-au construit moleculele de start a căror geometrie a fost apoi optimizată cu metodele semiempirice.
6. Optimizarea geometriei doar cu programul MM+, nu conduce la geometrii comparabile cu cele determinate experimental nici în cazul benzofenonei nici în cazul nitrobenzofenonelor.

3.2. Metode semiempirice [1]

Metodele semiempirice selfconsistente (autocoerente) pomesc. indiferent de aproximațiile folosite, de la rezolvarea ecuației lui Schrödinger. Ecuația Schrödinger sub forma operatorială se formulează în aproximația Born -Oppenheimer după cum urmează:

$$H\Psi = E\Psi \quad (1)$$

unde: H - hamiltonianul sistemului

E - valoarea proprie a lui H

Ψ - o funcție de undă multielectronică

Funcția de undă multielectronică poate fi exprimată, în aproximația Slater, ca produs de funcții de undă monoelectronice astfel:

$$\Psi(1,2,3\dots n) = O(s)A[\Phi_1(1)\Phi_2(2)\dots\Phi_n(n)] \quad (2)$$

unde: $O(s)$ - operatorul proiecției spinului

A - operatorul de antisimetrizare

În cadrul modelului stratului închis $O(s)$ devine 1. Fiecare orbital molecular poate fi la rândul său dezvoltat ca o combinație liniară de orbitali atomici

$$\Phi_i = \sum_n \chi_n c_{ni} = \mathbf{x}c_i \quad (3)$$

Orbitalii atomici χ_u constituie setul de bază. Rezolvarea ecuației (1) se reduce la a rezolva ecuațiile Fock exprimate matricial astfel:

$$FC = SCE \quad (4)$$

unde F este operatorul Fock ale cărui elemente sunt :

$$F_{uv} = H_{uv} + \sum_{s,t} P_{st} [\langle us|vt \rangle - \langle us|vt \rangle / 2] \quad (5)$$

unde H_{uv} are expresia:

$$H_{uv} = \langle u | -\frac{1}{2} \nabla^2 | v \rangle - \sum_B Z_B \langle u | \frac{1}{R_{B1}} | v \rangle \quad (6)$$

și integralele bielectronice:

$$\langle us|vt \rangle = \iint \chi_u(1)\chi_v(2) \left(\frac{1}{r_{12}} \right) \chi_s(1)\chi_t(2) \quad (7)$$

iar P_{uv} sunt elementele matricei densității definite astfel :

$$P_{uv} = \sum_a c_{ua} c_{va} n_a \quad (8)$$

unde n_a este matricea diagonală a numerelor de ocupare. S este matricea acoperirilor, având ca elemente integralele de acoperire:

$$S_{uv} = \langle \chi_u | \chi_v \rangle \quad (9)$$

C este matricea pătratică care are pe fiecare coloana i coeficienții C_i din ecuația 3. Pentru a ajunge la o expresie convenabilă pentru (4) se notează:

$$S = S^{(12)} S^{(1\bar{2})} \quad (10)$$

și se introduce în ecuația (4) aceasta devenind:

$$FC = S^{(1/2)}S^{(1/2)}CE \quad (11)$$

Se înmulțește la stânga cu $S^{(-1/2)}$ și se obține:

$$(S^{(-1/2)})FC = S^{(1/2)}CE \quad (12)$$

prin rearanjarea membrului drept, introducând matricea unitate I scrisă sub o formă convenabilă: $I = S^{(-1/2)}S^{(1/2)}$, ecuația (12) devine:

$$S^{(-1/2)}FS^{(-1/2)}S^{(1/2)}C = S^{(1/2)}CE \quad (13)$$

se notează $S^{(-1/2)}FS^{(1/2)} = F'$ și $S^{(1/2)}C = V$ astfel că ecuația (13) devine:

$$F'V = VE \quad (14)$$

Un calcul de tip HF-SCF va fi, indiferent de metoda semiempirică folosită (dar de tip autoc coerent), obligat să parcurgă următoarele etape:

Pasul 1: calculează elementele matricii Fock (relația 5)

Pasul 2: calculează elementele matricii de acoperire (relația 9)

Pasul 3: diagonalizează pe S

$$W^+SW = D = \begin{pmatrix} d_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & d_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & d_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & d_n \end{pmatrix} \quad (15)$$

Pasul 4: calculează $S^{(-1/2)}$ cu:

$$S^{(-1/2)} = WD^{(-1/2)}W^+ \quad (16)$$

unde $D^{(-1/2)}$ este matricea diagonală a cărei elemente d_k sunt rădăcinile pătrate ale elementelor d_k ($k = 1, i$) din (15)

Pasul 5: construiește matricea F

Pasul 6: calculează F' cu:

$$F' = S^{(-1/2)}FS^{(-1/2)} \quad (17)$$

Pasul 7: calculează valorile proprii ale orbitalilor moleculari din F':

$$V^+F'V = E \quad (18)$$

Pasul 8: cum $V = S^{(1/2)}C$ prin înmulțire la stânga cu $S^{(-1/2)}$ se poate calcula C:

$$C = S^{(-1/2)} V \quad (19)$$

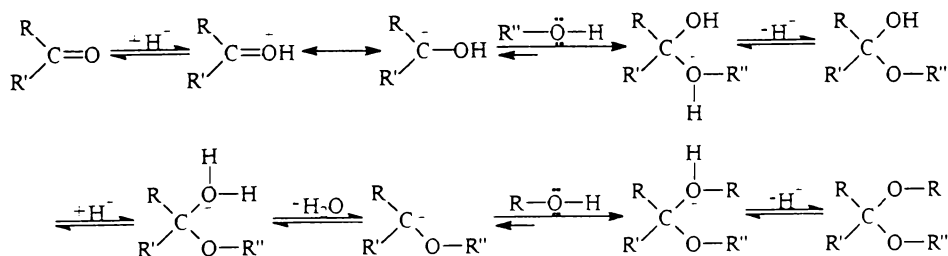
Pasul 9: se construiește matricea P:

$$P = C n C^+ \quad (20)$$

Pasul 10: Stabilește convergența: dacă $P_n - P_{n-1}$ este mai mic decât o valoare dată, atunci Stop, dacă nu, se reia ciclul de la pasul 5 la 10 până când se satisface convergența.

Pachetul de programe Hyperchem oferă 6 metode semiempirice selfconsistente: CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap), INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap), MINDO/3 (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap, version 3), MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap), AM1 (Austin Model1) și PM3 (Third Parametrization). CNDO și INDO au fost create de școala lui Pople și sunt dezvoltări ale metodei PPP în aproximația ZDO. O tratare exhaustivă a celor două metode este dată în [10]. MINDO/3[11], MNDO [12], AM1 [13], PM3 [14,15] au fost create de școala lui Dewar și au fost dezvoltate pentru a putea reproduce proprietăți ce pot fi determinate experimental cum sunt: geometrii moleculare, călduri de formare, momente de dipol și potențiale de ionizare. Fiecare din programele enumerate oferă următoarele facilități: optimizarea geometriei moleculare, calculul sarcinii nete, calculul potențialului electrostatic, calculul energiei orbitalilor moleculari (de legătură și antilegătură), simularea spectrelor electronice.

Adiția nucleofilă a alcoolilor la grupa carbonil în mediu acid debutează printr-un preechilibru rapid în care are loc protonarea oxigenului carbonilic conform următorului mecanism de reacție [16]:



Deoarece etapa determinantă de viteză o constituie atacul alcoolului la carbonul grupării carbonilice este firesc să ne întrebăm în ce măsură existența unor grupări atrăgătoare de electroni (grefate în diverse poziții) afectează centrul de reacție în comparație cu cetona nesubstituită. Pentru aceasta este necesar să avem informații cu privire la distribuția de sarcină pe fiecare atom din moleculă și în special pe atomii ce alcătuiesc gruparea carbonilică atât pentru benzofenonă cât și pentru nitrobenzofenonele izomere. Programele semiempirice selfconsistente din Hyperchem calculează sarcina netă pe fiecare atom al moleculei. Sarcina netă se definește ca diferența între numărul de electroni ai atomului și populația atomică globală a aceluiasi atom (gross atomic population) și este exprimată în unități (+e) [6,17]. Deși sarcina netă nu este un indice de reactivitate impus, totuși folosirea lui de către chimiști este destul de largă în aprecierea pozițiilor de atac nucleofil sau electrolil. Prin urmare, pentru obținerea distribuției de sarcină pe fiecare atom al moleculelor de nitrobenzofenone, a fost necesară în primul rând optimizarea geometriilor lor moleculare cu metodele semiempirice avute la dispoziție.

Mod de lucru:

1. Geometria moleculară a moleculelor de start a fost optimizată cu 6 metode semiempirice în următoarele condiții:

- sarcina totală pe moleculă : 0
- multiplicitatea de spin: 1
- limita de convergență: 0.0001
- numărul maxim de iterații: 50
- algoritm de convergență: Polak-Ribiere
- gradient: 0.01Kcal/mol

2. Deoarece 2- și 3-nitrobenzofenonele precum și 2,4'- ,3,3'- și 3,4'-dinitrobenzofenonele prezintă câte două molecule de start (corespunzătoare celor două cadrane trigonometrice) acestea au fost optimizate fiecare în parte pentru a se stabili dacă în urma optimizării geometriilor lor nu se obține aceeași geometrie finală.

3. Pentru fiecare moleculă cu geometria optimizată s-au calculat sarcinile nete (notate δC și δO) pe atomii de carbon și oxigen carbonilic, precum și unghiurile diedre ce caracterizează poziția celor două inele aromatice față de planul ce conține gruparea carbonilică. Semnificația unghiurilor ϕ și θ rezultă din figurile atașate tabelelor 6-18. S-au folosit următoarele prescurtări: PN-piramidal (atunci când geometria grupei nitro nu a fost plană, adică atomii de oxigen și atomul de azot nu se găsesc în același plan), N-necoplanar (atunci când, deși gruparea NO_2 este plană, ea formează un unghi diedru cu planul ce conține inelul aromatic mai mare de 30°) și NO_2 plan când planul ce conține substituentul formează un unghi diedru cu inelul aromatic în intervalul $0-6^\circ$. Acolo unde convergența nu a fost atinsă nu s-au trecut valorile în tabel.

4. Deoarece cele mai apropiate unghiuri diedre de cele măsurate experimental s-au obținut cu metoda AM1, s-a considerat că ea modelează (în limitele metodei) cel mai bine geometria moleculară a moleculelor studiate. Rezultatele optimizărilor sunt prezentate în tabelele 6-18.

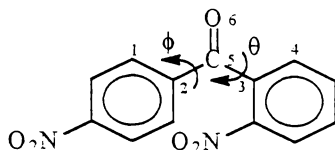
5. Geometriile optimizate cu AM1 (pentru toate nitrobenzofenonele) au fost apoi folosite ca molecule start pentru studiul repartiției de sarcină în cazul cetonelor protonate. S-au considerat 3 cazuri distincte: carbonilul protonat, carbocationul ce ia naștere în urma protonării carbonilului și gruparea nitro protonată. S-au redefinit tipurile de atomi pentru: oxigenul carbonilic, carbonul carbonilic și oxigenul din gruparea nitro care se protonează, noile tipuri fiind prezentate în tabelul 1 (capitolul 3.1) Sarcina +1 a fost atribuită la startul calculului pentru primul caz oxigenului, pentru al doilea caz carbonului iar pentru al treilea caz oxigenului din grupa nitro ce a fost protonat.

6. Noile molecule de start au fost supuse optimizării cu programul MM+ până la atingerea convergenței (0.01 Kcal/mol), iar apoi s-au reoptimizat cu programul AM1 în condițiile date la punctul 1 cu următoarele modificări:

- sarcina totală pe moleculă: +1
- gradient: 0.03 Kcal/mol

Rezultatele obținute în urma optimizărilor structurilor protonate sunt prezentate în tabelele 19 și 20.

CADRANUL 1

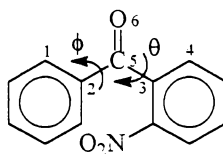


ϕ = unghi diedru 1-2-5-6

θ = unghi diedru 4-3-5-6

Tabelul 6

Metoda	ϕ	θ	δ C5	δ O6	Observații
CNDO	41,84	-11,6086	0,239	-0,391	PN
INDO	58,4994	-15,337	0,283	-0,329	PN
MINDO/3	54,0818	77,4255	0,556	-0,474	N
MNDO	56,0024	75,1245	0,308	-0,242	N
AM1	19,3508	86,7043	0,313	-0,239	NO ₂ plan
PM3	49,0461	93,7551	0,367	-0,269	N

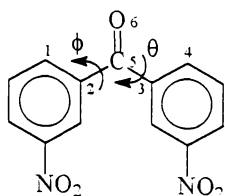


ϕ = unghi diedru 1-2-5-6

θ = unghi diedru 4-3-5-6

Tabelul 7

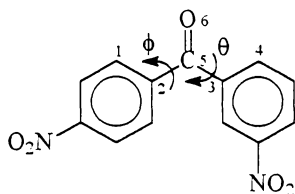
Metoda	ϕ	θ	δ C5	δ O6	Observații
CNDO	-5,99074	49,5992	0,243	-0,378	PN
INDO	57,8379	-14,9206	0,284	-0,337	PN
MINDO/3	54,4971	80,3238	0,561	-0,490	N
MNDO	-	-	-	-	-
AM1	19,4611	96,9207	0,317	-0,257	NO ₂ plan
PM3	-27,7692	124,866	0,373	-0,284	N



ϕ = unghi diedru 1-2-5-6
 θ = unghi diedru 4-3-5-6

Tabelul 8

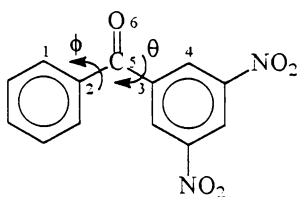
Metoda	ϕ	θ	δ C5	δ O6	Observații
CNDO	89,6623	89,6568	0,253	-0,281	N
INDO	30,1075	30,044	0,283	-0,320	N
MINDO/3	82,346	82,4106	0,578	-0,480	N
MNDO	89,1532	89,1321	0,318	-0,249	N
AM1	32,2147	32,1927	0,311	-0,269	NO ₂ plan
PM3	51,3729	40,5912	0,377	-0,285	N



ϕ = unghi diedru 1-2-5-6
 θ = unghi diedru 4-3-5-6

Tabelul 9

Metoda	ϕ	θ	δ C5	δ O6	Observații
CNDO	88,5477	87,9489	0,253	-0,282	N
INDO	32,5537	23,3402	0,291	-0,318	N
MINDO/3	86,2583	85,5616	0,537	-0,480	N
MNDO	82,5802	81,0952	0,315	-0,249	N
AM1	37,0473	26,0562	0,305	-0,264	NO ₂ plan
PM3	84,694	38,26395	0,368	-0,275	N

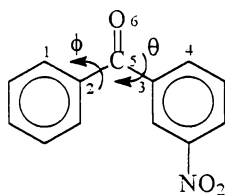


ϕ = unghi diedru 1-2-5-6

θ = unghi diedru 4-3-5-6

Tabelul 10

Metoda	ϕ	θ	δ C5	δ O6	Observatii
CNDO	-89,7209	89,944	0,253	-0,282	N
INDO	-42,5218	84,2564	0,305	-0,326	N
MINDO/3	82,9889	83,2702	0,579	-0,481	N
MNDO	78,7516	80,7255	0,320	-0,250	N
AM1	34,378	29,1708	0,310	-0,265	NO ₂ plan
PM3	56,2941	38,7054	0,377	-0,280	N

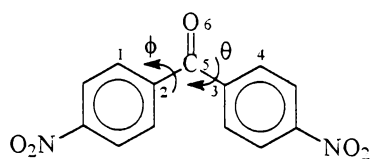


ϕ = unghi diedru 1-2-5-6

θ = unghi diedru 4-3-5-6

Tabelul 11

Metoda	ϕ	θ	δ C5	δ O6	Observatii
CNDO	89,1019	88,9724	0,254	-0,292	N
INDO	-94,3146	88,6687	0,314	-0,337	N
MINDO/3	83,2255	82,5277	0,579	-0,492	N
MNDO	72,4394	73,5573	0,321	-0,265	N
AM1	32,7161	28,9013	0,310	-0,281	NO ₂ plan
PM3	43,44	45,0239	0,377	-0,295	N

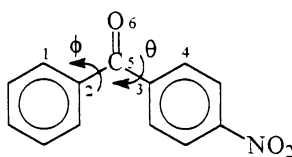


ϕ = unghi diedru 1-2-5-6

θ = unghi diedru 4-3-5-6

Tabelul 12

Metoda	ϕ	θ	δ C5	δ O6	Observații
CNDO	88,5262	88,5523	0,252	-0,283	N
INDO	91,6711	91,6327	0,310	-0,327	N
MINDO/3	86,2742	86,2351	0,312	-0,250	N
MNDO	73,541	76,2544	0,312	-0,250	N
AM1	32,2471	32,2531	0,299	-0,257	NO ₂ plan
PM3	54,0909	45,7439	0,358	-0,271	N



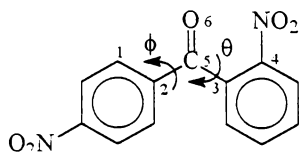
ϕ = unghi diedru 1-2-5-6

θ = unghi diedru 4-3-5-6

Tabelul 13

Metoda	ϕ	θ	δ C5	δ O6	Observații
CNDO	90,8176	89,9026	0,254	-0,293	N
INDO	-88,8792	91,433	0,312	-0,337	N
MINDO/3	82,1564	83,1473	0,573	-0,491	N
MNDO	77,2135	79,063	0,319	-0,263	N
AM1	26,9701	37,0306	0,304	-0,274	NO ₂ plan
PM3	43,6923	51,8215	0,367	-0,288	N

CADRANUL 2

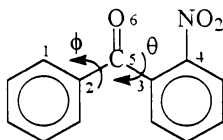


ϕ = unghi diedru 1-2-5-6

θ = unghi diedru 4-3-5-6

Tabelul 14

Metoda	ϕ	θ	δ C5	δ O6	Observații
CNDO	0.71	-8.445	0.005	-0.111	N
INDO	0.6714	-6.8898	0.064	-0.135	N
MINDO/3	-94.5826	-4.4765	0.253	-0.157	N
MNDO	-19.7226	-61.85	0.309	-0.239	N
AM1	-7.6465	-70.7136	0.311	-0.241	NO ₂ plan
PM3	-12.9548	-78.4903	0.266	-0.275	N

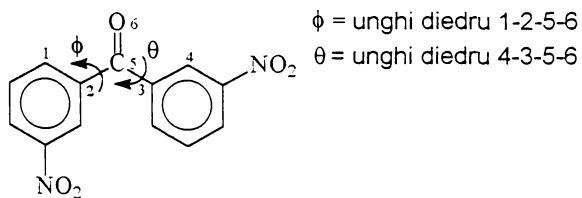


ϕ = unghi diedru 1-2-5-6

θ = unghi diedru 4-3-5-6

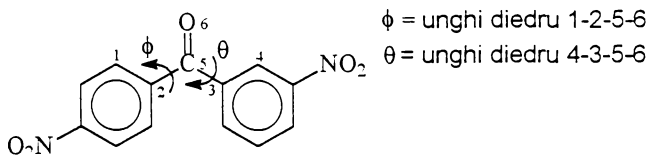
Tabelul 15

Metoda	ϕ	θ	δ C5	δ O6	Observații
CNDO	-9.631	-7.2248	0.043	-0.114	N
INDO	-24.0203	1.8361	0.109	-0.135	N
MINDO/3	52.9106	-97.1629	0.561	-0.491	N
MNDO	-63.1098	-61.0823	0.315	-0.256	N
AM1	-5.4587	-68.8544	0.315	-0.259	NO ₂ plan
PM3	-33.6112	-66.1751	0.373	-0.289	N



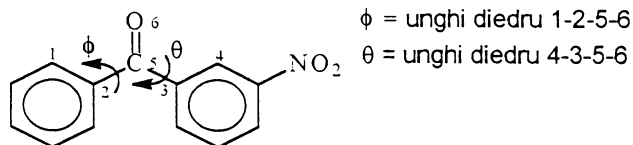
Tabelul 16

Metoda	ϕ	θ	δ C5	δ O6	Observații
CNDO	-27.8542	-34.8413	0.230	-0.264	N
INDO	-25.4717	-31.7646	0.293	-0.318	N
MINDO/3	-75.5737	-74.8978	0.578	-0.481	N
MNDO	-63.9459	-61.9135	0.318	-0.256	N
AM1	-28.841	-30.6647	0.309	-0.266	NO ₂ plan
PM3	-42.4946	-44.4186	0.375	-0.283	N



Tabelul 17

Metoda	ϕ	θ	δ C5	δ O6	Observații
CNDO	-96.8918	-93.157	0.252	-0.282	N
INDO	-36.4066	-23.0102	0.290	-0.315	N
MINDO/3	-77.3012	-76.8821	0.573	-0.480	N
MNDO	-76.9468	-68.9445	0.315	-0.250	N
AM1	-33.3839	-27.7075	0.303	-0.259	NO ₂ plan
PM3	-75.2741	-30.7193	0.366	-0.289	N

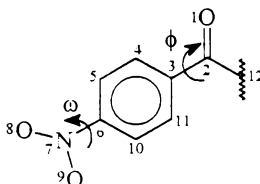


Tabelul 18

Metoda	ϕ	θ	δ C5	δ O6	Observatii
CNDO	-78.8557	-86.8557	0.253	-0.291	N
INDO	45.9083	-86.0181	0.307	-0.334	N
MINDO/3	-88.321	-88.7623	0.579	-0.491	N
MNDO	-74.5599	-73.1819	0.321	-0.264	N
AM1	-30.1514	-32.037	0.308	-0.275	NO2plan
PM3	-46.3159	-48.9247	0.375	-0.289	N

Comentarii

1. Analizând unghiurile diedre ϕ și θ rezultate în urma optimizărilor de geometrii ale nitrobenzofenonelor se observă că ele sunt diferite pentru metode semiempirice diferite.
2. Dintre metodele de optimizare alese, metoda AM1 dă cele mai apropiate rezultate de valorile comunicate în literatură ($\phi = 28,9$ pentru benzofenonă, față de $\phi = 33$ din literatură [8] și $\phi = 32.25$ pentru 4,4'-dinitrobenzofenonă față de $\phi = 35^\circ$ din literatură [9]. Pentru comparație se redau în tabelul 21 principalii parametri geometrici rezultați la optimizarea cu AM1 și PM3 comparativ cu datele experimentale, care justifică alegerea metodei AM1 ca referință pentru analiza distribuției de sarcină :



Tabelul 21

Lungimi*, unghiuri**	Experimental [9]	Determinări AM1	Determinări PM3
O1-C2	1,218	1,236	1,213
C3-C4	1,391	1,400	1,394
C4-C5	1,377	1,392	1,390
C5-C6	1,371	1,403	1,398
C6-C10	1,372	1,400	1,399
C10-C11	1,380	1,392	1,389
C11-C3	1,386	1,399	1,394
O8-N7-O9	124	122	121
C3-C2-C12	120,4	117,7	116,3
O1-C2-C12	119,8	121,14	121,94
O8-N7-C6-C5 (ω)	-3,8	-0,22	14
C4-C3-C2-O1 (ϕ)	35	32,24	48,66

* lungimi date în Å ** unghiuri date în °

2. În toate metodele folosite, planul ce conține grupa nitro nu este perfect coplanar cu planul inelului aromatic pe care este grefat. S-a adoptat convențional la rubrica observații formula NO_2 plan, pentru acele situații în care unghiul diedru al planului ce conține NO_2 -ul face un unghi diedru mai mic de 6° cu planul inelului aromatic. Pentru celelalte situații s-a adoptat formula N adică necoplanar, valorile obținute pentru unghiurile diedre între planul ce conține grupa NO_2 și planul inelului variind între 65 - 89° . Aceste valori sunt exagerate și corespund doar acelor situații în care două sau mai multe grupe NO_2 se află pe același nucleu aromatic și există o puternică împiedecare sterică. Studii recente [21,22] consacrate izomerilor trinitrotoluenului și care modelează structura acestora cu un program Gaussian 92 arată că aceste unghiuri diedre pot varia, funcție de poziția relativă a substituenților, în intervalul 0 - $35,8^\circ$. Pe de altă parte pentru benzenii di și trinitrosubstituiți, folosind difracția cu electroni în stare gazoasă, s-au găsit următoarele valori ale unghiului diedru între planul NO_2 -ului cu planul inelului aromatic [18]:

1,3,5-trinitrobenzen	1,4-dinitrobenzen	1,2-dinitrobenzen
21.0(\pm 2,3)	18.5 (\pm 4.1)	31.1(\pm 1.8)

Aceste valori trebuie la rândul lor privite cu circumspecție deoarece în fază gazoasă molecula câștigând energie aceasta va amplifica atât mișcările de translație cât și cele de vibrație- rotație.

4. Valorile sarcinilor nete pe atomul de oxigen carbonilic variază între -0.239 la 2,4-dinitrobenzofenonă și -0.281 la 3-nitrobenzofenonă și sunt prea puțin diferite față de sarcina netă pe atomul de oxigen din benzofenonă (-0.290). Valoarea extremă de -0,239 pentru izomerul 2,4' ar putea justifica slaba capacitate de protonare a carbonilului acestei cetone și, în consecință, slaba sa reactivitate în reacția de formare a dimetilacetului. Aceste valori, puțin diferite față de martor, se justifică prin slaba conjugare a carbonilului cu cele două inele aromatice nitrosubstituite datorită valorilor mari ale unghiurilor diedre între planul carbonilului și planele inelelor aromatice, fapt presupus și de alți cercetători [19,20]. Astfel 2 studii ce corelează valorile pKa ale nitrobenzofenonelor cu constantele de substituent Hammett au remarcat că constanta de reacție este mult mai mică în cazul benzofenonelor substituite în meta și para comparativ cu acetofenone și benzaldehide substituite cu aceiași substituenți și justifică aceste valori prin necoplanaritatea celor două inele aromatice cu planul grupării carbonil. Valorile pK determinate pentru reacția de protonare a carbonilului în soluții de acid sulfuric pentru benzofenone substituite sunt prezentate în tabelul 22.

Tabelul 22

Poziția	X	pK _{BH+} [19]	Poziția	X = Y	pK _{BH} [20]
-	H	-6,11	-	H	-6,16
4	HO	-5,00	4,4'	HO	-4,19
3	NO ₂	-6,92	3,3'	NO ₂	-9,85
4	NO ₂	-7,92	4,4'	NO ₂	-10,12

Din datele prezentate în tabelul 22 rezultă că cea mai slabă bază este 4,4-dinitrobenzofenona, în general nitrobenzofenonele sunt baze mult mai slabe decât benzofenona sau benzofenone substituite cu substituenți donori de electroni (cu câteva ordine de mărime) ceea ce justifică slaba lor capacitate de protonare.

5. Structurile corespunzătoare carbonilului protonat și carbocationului ce rezultă din acesta, nu sunt discriminate de metoda de calcul aleasă (a se vedea tabelele 19 și 20). În urma optimizării geometriei moleculare a avut loc, pentru toate structurile, o repartiție a sarcinii pozitive localizate inițial pe atomul de oxigen pe întreaga moleculă. Atât repartiția de sarcină pe oxigen și carbon cât și geometria din jurul centrului de reacție par să fie aceleași și, în consecință, chiar entalpiile de formare ale celor două specii sunt aproape identice.

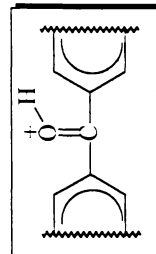
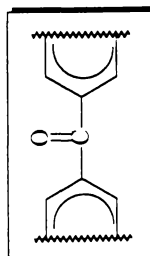
6. Între toți atomii componenți ai nitrobenzofenonelor, cel mai negativat este atomul de oxigen din gruparea nitro și, din acest punct de vedere, pare a fi cel mai apt spre a fi protonat (vezi tabelul 19). În fapt, la stabilirea preechilibrului de protonare în reacția de acetalizare, conform mecanismului amintit, se află la concurență atomul de oxigen carbonilic cu cel din gruparea nitro a cărui sarcină netă este cu 0.1 u.e. mai mare decât a atomului de oxigen carbonilic. Prin urmare oxigenul care este cel mai apt spre a fi protonat pare a fi cel din grupa nitro și nu cel carbonilic. Atât protonarea oxigenului carbonilic cât și a celui din gruparea nitro sunt procese defavorizate entalpic (a se vedea valorile mari ale entalpiilor de formare ale speciilor protonate formate vezi tabelele 19 și 20). Între cele două procese de protonare mai defavorizat entalpic este cel de protonare al NO_2 -ului (cu cca. 10 Kcal/mol) care este prin urmare și cel mai puțin probabil de a avea loc. Calculele făcute privesc însă molecula în vid, ori la temperatura de reacție în medii puternic protonate, realitatea (greu de modelat chiar și pentru procese implicând molecule mai mici) ar putea fi alta cu atât mai mult cu cât s-a observat din determinările de difracție de electroni în stare gazoasă prezentate la punctul 3 că planul ce conține gruparea NO_2 este destul de mult deplasat față de planul nucleului aromatic. O astfel de realitate ar trebui luată în considerare.

7. Protonarea unei grupe nitro ar face ca, prin redistribuirea surplusului de sarcină pozitivă asupra întregii molecule, să fie afectată și sarcina netă a atomului de oxigen carbonilic (a se vedea tabelele 19 și 20). În consecință ar scădea și bazicitatea oxigenului carbonilic și preechilibrul de protonare care conduce la formarea carbocationului ce va suporta atacul nucleofil al reactantului ar putea fi defavorizat, protonarea s-ar va face mai greu și va consuma o cantitate de donori de protoni mai mare. Aceasta interpretare ar putea justifica consumul mare de acid folosit la acetalizările nitrobenzofenonelor.

8. Rezultatele calculelor efectuate confirmă observațiile făcute la partea experimentală. Reacția de acetalizare a nitro- și dinitrobenzofenonelor decurge în condiții drastice, în medii puternic protonate și la temperaturi care să favorizeze procesele ce decurg cu consum de energie. Prin comparație, acetalizarea benzofenonei decurge fără probleme neexistând procese concurențiale care să consume protoni.

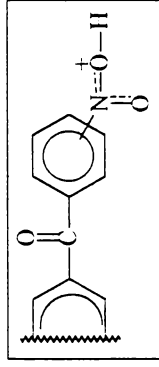
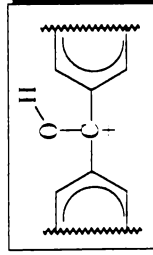
Tabelul 19

Izomer	Nitrobenzofenone						Nitrobenzofenone protonate la CO					
	ϕ	θ	δC	δO	δN	$\delta O(N)$	ϕ	θ	δC	δO	ΔHf	
2,4' (1)	19.35	86.7	0.313	-0.239	0.565	-0.354	8.37	112.43	0.427	-0.125	208.678	
2,4' (2)	-7.6465	-70.71	0.311	-0.241	0.565	-0.353	-1.373	-65.021	0.420	-0.124	208.454	
2 (1)	19.46	96.92	0.317	-0.257	0.568	-0.357	0.53	117.47	0.401	-0.138	191.139	
2 (2)	-5.4587	-68.85	0.315	-0.259	0.568	-0.356	0.829	-64.57	0.402	-0.139	191.158	
3,3' (1)	32.21	32.19	0.311	-0.269	0.570	-0.353	18.86	35.965	0.398	-0.161	207.695	
3,3' (2)	-28.84	-30.66	0.309	-0.266	0.569	-0.356	-17.01	-36.92	0.399	-0.160	207.466	
3,4' (1)	37.04	26.05	0.305	-0.264	0.569	-0.350	22.41	-33.32	0.398	-0.154	210.139	
3,4' (2)	-33.38	-27.70	0.303	-0.259	0.565	-0.351	-21.938	-33.43	0.400	-0.153	210.203	
3 (1)	32.71	28.90	0.310	-0.281	0.569	-0.356	14.825	38.08	0.384	-0.168	192.450	
3 (2)	-30.151	-32.037	0.308	-0.275	0.569	-0.358	-14.55	-40.62	0.387	-0.165	192.775	
3,5	34.37	29.17	0.310	-0.265	0.573	-0.345	13.16	40.57	0.382	-0.163	209.727	
4	26.97	37.03	0.304	-0.274	0.566	-0.355	13.27	41.07	0.382	-0.166	194.199	
4,4'	32.24	32.25	0.299	-0.257	0.565	-0.350	19.68	35.94	0.398	-0.153	211.994	
Benzofenona maror						Benzofenona protonata la CO maror						
	29.48	33.32	0.308	-0.290			17.34	35.60	0.387	-0.172	178.254	



Tabelul 20

Izomer	Nitrobenzofenone carbocation					Nitrobenzofenone protonate la NO ₂				
	ϕ	θ	δC	δO	ΔH_f	ϕ	θ	δC	δO	ΔH_f
2,4' (1)	3.937	115.77	0.422	-0.125	208.441	27.646	75.882	0.305	-0.196	220.597
2,4' (2)	-14.193	-61.214	0.434	-0.123	210.637	31.310	-118.91	0.303	-0.204	213.754
2 (1)	-0.7978	117.15	0.401	-0.138	191.130	-17.853	139.12	0.325	-0.234	204.359
2 (2)	-8.8452	-66.02	0.421	-0.136	193.080	-23.958	-37.16	0.314	-0.287	203.126
3,3' (1)	19.2848	36.216	0.398	-0.160	207.705	19.295	40.055	0.304	-0.227	217.613
3,3' (2)	-17.9625	-35.696	0.399	-0.160	207.478	-26.343	-32.109	0.308	-0.241	217.830
3,4' (1)	23.115	33.773	0.399	-0.154	210.212	50.08	16.203	0.295	-0.220	218.107
3,4' (2)	-21.725	-33.418	0.400	-0.153	210.197	-53.453	-18.74	0.293	-0.214	221.566
3 (1)	14.8254	37.905	0.384	-0.168	192.451	28.648	32.984	0.306	-0.239	209.990
3 (2)	-14.769	-40.147	0.387	-0.166	192.764	-32.426	-26.421	0.310	-0.259	208.728
3,5	13.3266	40.724	0.382	-0.163	209.729	32.361	24.521	0.314	-0.256	227.409
4	12.4208	41.891	0.382	-0.167	194.197	24.332	41.413	0.296	-0.236	210.229
4,4'	20.0525	-35.746	0.398	-0.153	212.007	28.631	34.987	0.290	-0.215	221.700
Benzofenona carbocation maritor										
	16.79	36.22	0.387	-0.173	178.251					



BIBLIOGRAFIE

1. M.C.Zerner - Reviews in Computational Chemistry, K.B.Lipkowitz, D.B.Boyd (eds.), VCH Publishers, New York, **1990**, 313
2. J.P.Bowen, N.L.Allinger - Reviews in Computational Chemistry, K.B.Lipkowitz, D.B.Boyd (eds.), VCH Publishers, New York, **1990**, 81
3. U.Dinur, A.T.Hagler - *Reviews in Computational Chemistry*, K.B.Lipkowitz, D.B.Boyd (eds.), VCH Publishers, New York, **1990**, 99
4. P.Politzer, J.S.Murray - *Reviews in Computational Chemistry*, K.B.Lipkowitz, D.B.Boyd (eds.), VCH Publishers, New York, **1990**, 273
5. *.*.* - *HyperChem Computational Chemistry*, Part 1, **1992**
6. *.*.* - *HyperChem Computational Chemistry*, Part 2, **1992**
7. A.Botrel, F.Corre, A.LeBeuze - *Chem.Phys.*, **1983**, 74, 383
8. I.Juchnovski, T.Kolev, B.Stamboliyska - *Spectr.Lett.*, **1993**, 26, 1, 67
9. G.Chiari, H.C.R.Taylor, F.F.Fronzec, C.R.Newkome - *Acta Cryst.*, 1980, B36, 2488
10. J.Pople D.Beveridge - *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw&Hill, **1970**
11. M.J.S.Dewar, D.H.Lo - *J.Am.Chem.Soc.*, **1975**, 97, 1311
12. J.Davis, R.M.Guidry, J.R.Williams, M.J.S.Dewar, N.S.Rzepa - *J.Comput.Chem.*, **1981**, 2, 433
13. M.J.S.Dewar, K.M.Dieter - *J.Am.Chem.Soc.*, **1986**, 108, 8075
14. J.J.P.Steward - *J.Comput.Aided Mol.Design*, **1990**, 4, 1
15. J.J.P.Steward - *J.Comput.Chem.*, **1989**, 10, 209, 211
16. J.B.Hendrickson, D.J.Cram, G.S.Hammond - *Chimie Organică*, Ed.Științifică și Enciclopedică, București, 1976, 496
17. V.Em.Sahini, M.Hillebrand - *Chimie Cuantică în Exerciții și Aplicații*, Ed. Academiei R.S.R., București, 1985, 197
18. L.V.Vilkov, V.S.Mastryukov, N.I.Sadova - *Determination of the Geometrical Structure of Free Molecules*, Mir Publisher Moscow, 1983
19. J.Mindl, M.Vecera - *Collect.Czech.Chem.Comm.*, **1970**, 1, 35
20. R.Stewart, M.R.Granger, R.B.Moodie, L.J.Muenster - *Canad.J.Chem.*, **1963**, 42, 1065
21. P.C.Chen, W.Lo - *Teochem*, **1997**, 397, 21
22. P.C.Chen, W.Lo, K.H.Ku - *Teochem*, **1997**, 389, 91

CONCLUZII

Cercetările efectuate în teza de doctorat au cuprins următoarele direcții de investigare: studiul de literatură și contribuții originale.

Studiul de literatură a cuprins două capitole:

1.1. Reacții de acetalizare selective

1.2. Mono și dinitrobenzofenonele în literatura chimică

Cercetarea literaturii chimice privitoare la obținerea acetalilor a permis identificarea unui segment care a restrâns aria de investigație, canalizând studiul asupra obținerii de acetali sub control cinetic. Principalele căi de sinteză care conduc la obținerea unor astfel de acetali au fost trecute în revistă arătându-se performanțele și limitele metodelor. Cercetarea literaturii chimice cu privire la utilizările mono și dinitrobenzofenonelor (posibilitățile de obținere fiind tratate în capitolul 2) au arătat în mod cu totul neașteptat slaba lor prezență în literatură (pentru 9 cetone pe parcursul a 100 de ani s-au găsit mai puțin de 75 trimeri). Preocuparea pentru studiul nitrobenzofenonelor este legată pe de-o parte datorită acțiunii lor farmacologice, iar pe de altă parte datorită potențialului pe care îl oferă structura lor, care poate fi exploatată în obținerea unor virtuale grupe protectoare în sinteza substanțelor biologic active. Un singur articol a ilustrat folosirea 4,4'-nitrobenzofenonei ca punct de plecare în obținerea de grupe protectoare și doar 3 articole s-au ocupat de proprietățile farmacologice ale nitrobenzofenonelor.

Contribuțiile originale au cuprins următoarele direcții de lucru:

2.1. Sinteze de intermediari

2.2. Sinteze de mono și polinitrobenzofenone

2.3. Sinteze de acetali de nitrobenzofenone

2.4. Sinteze de acetali de zaharuri

Pornind de la observațiile făcute în capitolul referitor la condițiile de sinteză a dimetilacetalilor de nitrobenzofenone, în Capitolul 3:

Metode computaționale în tratarea teoretică a proprietăților moleculelor

s-au investigat geometriile moleculare ale nitrobenzofenonelor, distribuțiile de sarcină ale cetonelor neutre și a speciilor protonate posibile.

Rezultatele cercetărilor fac obiectul a 10 articole publicate și 5 comunicări.

Contribuțiile originale de natură practică și teoretică, care au dus la sinteza și caracterizarea a 41 de compuși, dintre care 4 nementionați până în prezent în literatură sunt:

Referitor la capitolul 2.1

1) Deoarece nitrobenzofenonele luate în studiu nu sunt reactivi de catalog sinteza lor a necesitat prepararea și caracterizarea a 12 intermediari.

2) Sinteza 4,4-dinitrodifenilmetanului a fost realizată atât prin nitrarea directă a difenilmetanului confirmându-se randamentul slab prezentat în literatură, cât și printr-o metodă nouă pornind de la 4,4'-diaminodifenilmetan prin intermediul sărurilor de diazoniu în două variante. Atât varianta cu acid tetrafluoroboric cât și cea cu acid sulfuric au condus la același produs. Randamentele în ambele cazuri chiar dacă nu sunt mari, sunt superioare celui realizat la nitrarea directă și în plus se elimină operațiile laborioase de izolare a produsului principal prin cristalizare fracționată. Această cale de acces la 4,4'-dinitrodifenilmetan este nouă și nementionată în literatură.

3) În cazul sintezei prin intermediul sărurilor de diazoniu a 4,4'-dinitrodifenilmetanului s-au stabilit exact parametrii de lucru ce maximizează cantitatea de produs obținut (temperatură, solvent, condiții de izolare).

4) Din analiza principalelor fragmentări din spectrul de masă al 2,4'-dinitrodifenilmetanului comparativ cu cel al izomerului 4,4' s-a concluzionat că la 70 eV primul izomer prezintă o "amprentă" la $m/z=211$ (datorat efectului orto), care lipsește la izomerul 4,4. Acest fapt permite verificarea purității izomerului 2,4' care în cazul obținerii prin nitrare directă este întotdeauna însoțit de izomerul 4,4'. S-a demonstrat prin identitatea spectrelor de masă că fracțiile cu puncte de topire 116-118 conțin izomer doar izomer 2,4'.

5) În cazul sintezei clorurilor acide ale acizilor nitrobenzoici s-a găsit o soluție practică de obținere a clorurilor pure evitându-se faza de distilare în vid,

prin antrenarea clorurii de tionil excedentare cu tetraclorură de carbon, operație ce nu afectează randamentul global și oferă posibilitatea folosirii în reacțiile de acilare ulterioare a unui produs fără urme de clorură de tionil.

Referitor la capitolul 2.2

1) Sinteza 2-nitrobenzofenonei s-a realizat cu un spor de randament de 5% față de literatură în condițiile în care s-a lucrat cu clorură ferică proaspăt sublimată, manipularea acesteia făcându-se numai sub solvent anhidru.

2) Obținerea 3,3' și 3,4' -dinitrobenzofenonelor folosind varianta cu acid azotic generat in situ decurge cu randamente mari și asigură o selectivitate mărită, cantitatea de produși secundari este micșorată, astfel că produsul principal este izolabil după 2 recristalizări. În comparație cu metodele de nitrare prezentate în literatură (acid azotic 100 % sau amestecuri sulfonitric) care conduc la amestecuri de izomeri ce necesită operații laborioase de purificare și izolare a produsului principal, metoda realizată este mai economicoasă.

3) Caracterizarea prin RMC a 3,5 DNBF, 3,3' DNBF, 3,4'DNBF și 4NBF a fost făcută prin atribuirea semnalelor atomilor de carbon terțiari care au putut fi puși în evidență. Spectrele RMC ale acestor compuși nu au fost găsite în literatura de specialitate și nici atribuirile atomilor de carbon terțiari.

4) Banda corespunzătoare $\nu_{C=O}$ din nitrobenzofenone este influențată de poziția și numărul grupărilor nitro grefate pe inelul aromatic într-o măsură mică pentru cetonele monosubstituie și semnificativă pentru cetonele di și tetrasubstituie. Sensul și valoarea deplasărilor sunt în concordanță cu efectele exercitate de grupările NO_2 asupra repartiției electronice din grupa carbonil . Deplasarea cea mai intensă spre frecvență mai mare este prezentă la 2,4'-dinitrobenzofenonă ($\Delta\nu_{C=O} = 36 \text{ cm}^{-1}$ față de benzofenonă) și 2,4,2,4' -tetranitrobenzofenonă ($\Delta\nu_{C=O} = 48\text{cm}^{-1}$ față de benzofenonă) și corespunde acelor benzofenone în care conjugarea este cea mai slabă datorită necoplanarității inelelor aromatice cu grupa carbonil, substituții grupei carbonil acționând mai degrabă prin efecte inductive decât electromere, în concordanță cu datele de literatură și cu calculele de geometrii moleculare prezentate în capitolul 3.

5) Analiza fragmentărilor din spectrele de masa ale nitrobenzofenonelor x și x,x' substituie la 70 eV a condus la concluzia că principala fragmentare comună acestora este scindarea în α față de carbonil, care conduce la picul de bază de la $m/z=105$.

6) Nitrobenzofenonele x,x'-substituie prezintă picul de bază la $m/z=150$ (scindare α față de carbonil) și spre deosebire de nitrobenzofenonele x și x,x' substituie lipsește picul de la $m/z=105$ fiind prezent în toate cazurile picul de la $m/z=104$ rezultat în urma pierderii grupei NO_2 din ionul de fragmentare corespunzător picului de baza de la $m/z=150$. Acest pic constituie în seria nitrobenzofenonelor alături de picul de la $m/z=76$ "amprenta" disubstituției.

7) Nitrobenzofenonele 2 și 2,4'-nitrosubstituie se singularizează în ceea ce privește comportarea ionului corespunzător picului de baza de la $m/z=150$. Acesta pierde un atom de oxigen trecând în ionul de fragmentare de la $m/z=134$ care se stabilizează prin rezonanță, este decelabil cu o abundență apreciabilă și constituie amprenta izomerilor 2 sau 2,x'-substituie.

8) La 70 eV doar 4,4'-dinitrobenzofenona prezintă toată gama de fragmentări posibile caracteristică nitroderivaților: $[\text{M}-\text{O}]$, $[\text{M}-\text{NO}]$, $[\text{M}-\text{NO}_2]$, $[\text{M}-2\text{NO}_2]$ corespunzător picurilor de la $m/z = 256, 242, 226$ și 180 datorită probabil celei mai mici constrângeri sterice între cele două inele aromatice.

9) Prin analiza GC-MS s-a arătat ca la nitrarea directă a benzofenonei cu azotat și acid sulfuric monohidrat principalul produs de reacție este 3,3'-dinitrobenzofenona, produșii secundari ai reacției în condițiile precizate la capitolul 2.2.3.1. fiind x,x'-dinitrobenzofenone. Nu se formează nitrobenzofenone x și x,x'-substituie.

10) Identificarea nitrobenzofenonelor x,x'-substituie s-a realizat prin gaz-cromatografie folosind ca martori nitrobenzofenonele sintetizate, iar pentru izomerii care nu au avut martor, identificarea s-a realizat prin analiza fragmentărilor din spectrul lor de masă

11) Amestecul de izomeri x,x'-substituie ai nitrobenzofenonelor a putut fi fracționat folosind tehnica topirii zonale în varianta orizontală stabilindu-se condițiile optime de lucru (temperatură, viteză de deplasare, unghi de înclinare).

Aceasta a permis segregarea izomerilor cu puncte de topire mai mari față de cele cu puncte de topire inferioare, fapt ce a rezultat din analiza temperaturii de topire a amestecurilor de-a lungul tubului de separare.

12) Analiza gaz-cromatografică a fiecărui inel din tubul de separare a permis determinarea cantitativa a distribuției celor 6 izomeri de-a lungul tubului, confirmând concluziile trase din analiza temperaturilor de topire ale amestecurilor de izomeri. Acest fapt a permis identificarea și izolarea aceluși fragment ce conținea doar doi izomeri.

13) Folosind tehnica topirii zonale combinată cu microtopirea zonală s-au stabilit condițiile în care se pot separa izomerii 3,4' și 4,4' separându-se izomerul 4,4'. Tehnica topirii zonale în segregarea izomerilor x,x'-substituiți s-a dovedit cea mai indicată, deoarece rezolvarea lor prin cromatografie de strat sau coloană este foarte dificilă datorită diferențelor mici de Rf.

Referitor la capitolul 2.3:

1) Pentru controlul reacției de acetalizare s-a elaborat o metodă combinată UV-CSS care a permis urmărirea gradului de avansare a reacției.

2) Testarea activității catalizatorului Gridley în reacția de acetalizare în varianta cu ortoformiat a condus la concluzia că randamentul reacției de acetalizare se încadrează în domeniul de randamente raportate în literatură, însă produsul reacției de acetalizare nu poate fi separat de cetona nereacționată decât prin metode cromatografice preparative.

3) Varianta de acetalizare cu ortoformiat în mediu acid fără agent de deshidratare conduce la rezultate slabe indiferent de polaritatea mediului, atunci când se folosesc catalizatori clasici (acid sulfuric, Amberlist 15 sau CS-31) și la rezultate bune în cazul folosirii acidului triflic. Reproducerea singurei recepturi din literatură nu a confirmat rezultatele excelente raportate, exprimându-se dubii cu privire la chiar puritatea acetalilor obținuți (în determinările noastre punctele de topire sunt mult mai înalte, ceea ce indică faptul că acetalii comunicați nu au fost separați corespunzător de cetona nereacționată cu care de altfel formează cristale mixte). Metoda cu ortoformiat și acid triflic nu atinge completitudinea, motiv pentru care necesită, pentru izolarea acetalului format, o metodă cromatografică.

4) Varianta de acetalizare cu dimetilsulfit generat in situ nu conduce la atingerea completitudinii în ciuda randamentelor bune și este indicată în sinteza de acetali de nitrobenzofenone în două etape, ceea ce conduce la folosirea unei cantități mai mici de dimetilsulfit în cea de-a doua etapă.

5) Varianta de acetalizare cu dimetilsulfit și acid clorhidric gazos a oferit posibilitatea sintezei aproape cantitative a acetalilor a 6 nitrobenzofenone între care 4 sunt nementionați până în prezent în literatură. Această metodă, care folosește introducerea continuă a catalizatorului sub formă gazoasă în sinteza acetalilor cu dimetilsulfit, nu este menționată în literatură.

6) Urmărirea reacției prin determinări densitometrice (în limitele erorilor metodei) a permis evaluarea gradului de transformare a cetonei și momentul în care trebuie intervenit cu cantități suplimentare de dimetilsulfit pentru deplasarea totală a echilibrului spre dreapta.

7) 4 dimetilacetali sunt complet noi (cei corespunzători 3,5 și 3,4'-dinitrobenzofenonelor și cei corespunzători 3 și 4 mononitrobenzofenonelor) nefiind menționați în literatură. Acetalii menționați au fost caracterizați prin RMC prin atribuirea semnalelor atomilor de carbon terțiari care au putut fi puși în evidență. Toți acetalii sintetizați au fost caracterizați prin spectrometrie de masă și spectroscopie IR. Acetalii 3,4' și 3,3'-dinitrobenzofenonelor au fost caracterizați și prin RMN prin atribuirea deplasărilor chimice ale atomilor de hidrogen.

8) Spectrele IR ale dimetilacetalilor au confirmat structura lor prin dispariția benzii corespunzătoare $\nu_{C=O}$ cuprinsă în intervalul $1650-1702\text{ cm}^{-1}$ și apariția benzilor corespunzătoare ν_{C-O-C} cuprinse în intervalul $1040-1200\text{ cm}^{-1}$ (3 sau 4 benzi intense și caracteristice conform datelor de literatură privitoare la cetali)

9) Din analiza spectrelor de masă ale dimetilacetalilor s-a constatat absența picului molecular și prezența picului corepunzător principalei fragmentări ce caracterizează dimetilacetali [M-OCH₃] ce apare la $m/z = M-31$ și care este și picul de bază la toți dimetilacetali sintetizați.

10) Din analiza spectrelor de masă ale dimetilacetalilor sintetizați a rezultat că doar acetali nitrobenzofenonelor x și x,x-substituite prezintă ionul de tropiliu de la $m/z = 91$ care provine din ionul de fragmentare de la $m/z=151$ printr-o dubla

scindare de formaldehidă. Acetalii nitrobenzofenonelor x,x'substituite nu prezintă acest pic.

11) Dintre toți acetalii numai cel corespunzător 3,5-dinitrobenzofenonei prezintă ionul de fragmentare de la $m/z = 195$, acesta constituind în seria dimetilacetaliilor de dinitrobenzofenone "amprenta" lui. Pentru generarea lui din ionul de fragmentare de la $m/z=241$ s-au propus două căi.

12) Toți dimetilacetalii de nitrobenzofenone prezintă o "amprentă" la $m/z = 59$ a cărei proveniență nu s-a putut justifica decât admitând pierderea unui radical metil din ionul de fragmentare de la $m/z=74$.

Referitor la capitolul 2.4

1) Sinteza unui număr de 5 acetali ai glucozei, care au fost caracterizați prin rotație specifică, punct de topire și analiză elementală a permis, pe lângă folosirea metodelor consacrate, și încercarea unor variante la scară semimicro cu reactivi mai scumpi dar cu randamente mai bune (cazul diacetonglucozei și benziliden-monoacetonglucozei).

2) Pornind de la diacetonglucoză s-a realizat atât sinteza acidului glucuronic (care s-a izolat ca γ -lactonă) cât și sinteza acidului β -glucometazaharinic (izolat ca sare de calciu), în acest din urmă caz stabilindu-se condițiile de precipitare fracționată ce a permis izolarea izomerului β de α .

3) La sinteza 3-O-metilglucozei prin înlocuirea acetonei cu dioxan în faza de metilare, s-a evitat operația de distilare în vid înaintat a 3-O-metil-1,2:5,6-diacetonglucozei prin eliminarea condițiilor de apariție a produșilor de condensare ai acetonei, obținându-se un produs aproape pur după câteva operații elementare.

4) Îndepărtarea selectivă a unei grupe ciclohexiliden din acetali dicitlohexilidenici, precum și a unei grupe benziliden din acetali micști (benziliden, izopropiliden) s-a realizat cu randamente comparabile celor existente în literatură atât prin folosirea soluției metanolice de iod cât și prin folosirea soluției metanolice de iodură de cobalt (+2). Folosirea acestor soluții în deblocarea selectivă a unei grupe ciclohexiliden din acetali dicitlohexilidenici sau

a unei grupe protectoare de tip benziliden în prezența unei grupe izopropiliden care rămâne neafectată, nu a fost întâlnită în literatură.

5) Încercările de sinteză a acetalilor de nitrobenzofenone printr-o reacție de transacetalizare, folosind dimetilacetali sintetizați și diverse componente alcoolice (zaharuri libere, metilglicozide, monoacetali în forma furanozică sau alditoli), prin folosirea atât a catalizatorilor menționați în literatură cât și a altor catalizatori și medii de reacție nu au condus la rezultate notabile.

Referitor la capitolul 3

1) În calculul geometriilor moleculare, prin folosirea programului MM+ în vederea obținerii unei geometrii de start pentru optimizarea cu un program selfconsistent, s-a adoptat o strategie de căutare a configurației de minimă energie prin rotirea unui inel benzenic față de planul ce conține grupa carbonil cu un pas de 5° atât în primul cadran cât și în cel de-al doilea cadran pentru nitrobenzofenonele ce puteau prezenta două orientări extreme ale substituenților.

2) Pornind de la unghiuri diedre de start diferite, s-a arătat că geometria finală a structurilor optimizate converge spre o structură comună. Această structură s-a calculat ca medie a structurilor optimizate pornind de la unghiuri de start diferite. În acest mod au fost calculate moleculele de start pentru 8 nitrobenzofenone mono- și disubstituite. Pentru 5 din ele studiul s-a extins în două cadrane, obținându-se astfel câte două molecule de start diferite. Optimizările prin MM+ nu conduc la geometrii comparabile cu cele determinate experimental, dar sunt utile în studiul conformațional mai ales atunci când este necesar să se opteze între mai multe conformații diferite egal probabile.

3) Optimizarea moleculelor de start (în număr de 13) a fost realizată prin 6 metode selfconsistente semiempirice (CNDO, INDO, MINDO/3, MNDO, AM1 și PM3). Pentru fiecare moleculă cu geometria optimizată s-au calculat sarcinile nete pe atomii de carbon și oxigen carbonilic, precum și unghiurile diedre ce caracterizează poziția celor două inele aromatice față de planul ce conține gruparea carbonilică. Analiza acestor unghiuri a condus la concluzia că rezultatele cele mai apropiate de realitate sunt obținute cu metoda AM1. Dacă în urma analizei rezultatelor obținute pentru optimizarea geometriilor moleculare (lungimi de legătură, unghiuri și unghiuri diedre) au rezultat valori comparabile

atât prin metoda AM1 cât și prin metoda PM3, opțiunea s-a făcut pentru acea metodă care a condus la un unghi diedru între planul ce conține grupa nitro și planul inelului aromatic cât mai aproape de 0.

4) Indiferent de metoda de optimizare aleasă, unghiul diedru între planul inelului aromatic și planul grupei nitro nu are valoarea 0, fapt constatat și de autorii ce au lucrat optimizările de geometrii ale nitroderivaților cu programe ab initio (Gaussian 92). De aceea este cu totul remarcabilă performanța programului AM1 din pachetul Hyperchem de-a conduce la unghiuri diedre ce diferă doar prin $3,5^\circ$ față de valorile determinate experimental (cazul 4,4'-dinitrobenzofenonei).

5) În urma analizei distribuției de sarcină pe geometriile optimizate s-a constatat că sarcina netă negativă are cea mai mare valoare (în modul) pe atomul de oxigen al grupei nitro și de aceea simularea procesului de protonare a nitrobenzofenonelor a luat în considerare posibilitatea apariției a 3 structuri posibile: carbonil protonat, carbocationul corespunzător carbonilului protonat și grupa nitro protonată. Pentru aceste situații s-au optimizat un număr de 39 de structuri atât prin programul MM+ cât și cu programul AM1, determinându-se pe geometriile astfel optimizate noua distribuție de sarcină și calculându-se entalpiile de formare ale intermediarilor posibili a se forma.

6) Structurile corespunzătoare carbonilului protonat și carbocationului ce rezultă din acesta, nu sunt discriminate de metoda de calcul aleasă (AM1) în sensul că atât distribuția de sarcină cât și geometria centrului de reacție (după optimizare) este aproape identică; entalpiile de formare calculate pentru cele două specii au fost aproape identice.

7) Analiza entalpiilor de formare a celor trei specii ce pot modela procesul de protonare a nitrobenzofenonelor a arătat că procesele de protonare sunt defavorizate entalpic atât la carbonil cât și la oxigenul grupei nitro. Între aceste două posibilități de protonare, mai defavorizată entalpic este protonarea oxigenului din grupa nitro. Diferența între entalpiile de formare ale speciilor protonate la oxigenul din grupa nitro și cele protonate la carbonil este de cca 10 kcal/mol. Față de intermediarul protonat al benzofenonei la gruparea carbonil diferența în entalpiile de formare ale speciilor nitroprotonate se înscrie în intervalul 26-32 kcal/mol.

8) Dacă se admite că la temperatura de desfășurare a reacției protonarea grupei nitro devine competitivă cu cea a carbonilului s-ar putea justifica consumul mare de catalizator și faptul că odată cu redistribuirea surplusului de sarcină pozitivă ca urmare a protonării grupei nitro, bazicitatea atomului de oxigen carbonilic va scădea și preechilibrul de protonare al carbonului va fi defavorizat. Această interpretare poate fi susținută de faptul că acetilarea benzofenonei decurge fără consum mare de catalizator deoarece nu există procese concurențiale care să consume protoni.