

MINISTERUL EDUCATIEI SI INVATAMINTULUI
INSTITUTUL POLITEHNIC "TRAIAN VUIA" TIMISOARA
FACULTATEA DE TEHNOLOGIE CHIMICA

HANS - HORST GLATT

SINTEZE ORGANICE PE BAZA DE DERIVATI FUNCTIONALI REACTIVI
AI ACIDULUI CARBONIC

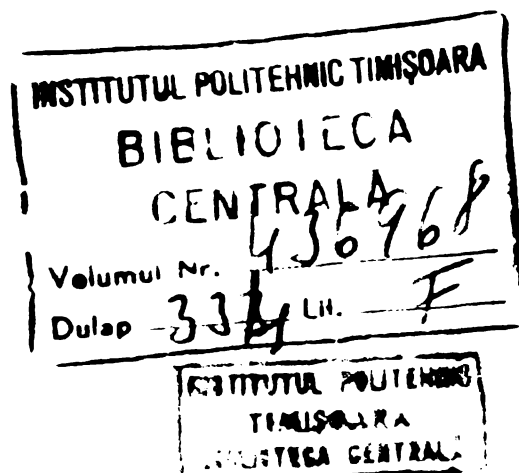
TEZA DE DOCTORAT

CONDUCATOR STIINTIFIC

Prof.consult.emerit Dr doc. GEORGE OSTROGOVICH
m.c. al Academiei R.S.R.

BIBLIOTECA CENTRALĂ
UNIVERSITATEA "POLITEHNICA"
TIMIȘOARA

- 1981 -



CUPRINS.

| | |
|--|------|
| 1. Introducere | - 4 |
| 2. Reactivitatea cianaților și izocianaților față de agenți nucleofili | - 6 |
| 2.1. Reacțiile cianaților cu agenți nucleofili | - 6 |
| 2.1.1. Reacții cu nucleofili la atomul de oxigen | - 7 |
| 2.1.2. Reacții cu nucleofili la atomul de carbon | - 7 |
| 2.1.2.1. Reacții cu nucleofili cu azot | - 8 |
| 2.1.2.2. Reacții cu nucleofili cu oxigen | - 16 |
| 2.1.2.3. Reacții cu nucleofili cu sulf | - 19 |
| 2.1.2.4. Reacții cu nucleofili cu carbon | - 21 |
| 2.2. Reacțiile izocianaților cu agenți nucleofili | - 23 |
| 2.2.1. Reacții cu nucleofili la atomul de carbon | - 25 |
| 2.2.1.1. Reacții cu nucleofili cu azot | - 26 |
| 2.2.1.2. Reacții cu nucleofili cu oxigen | - 29 |
| 2.2.1.3. Reacții cu nucleofili cu sulf | - 31 |
| 2.2.1.4. Reacții cu nucleofili cu carbon | - 32 |
| 2.3. Concluzii | - 34 |
| 3. Cercetări originale | - 36 |
| 3.1. Introducere | - 36 |
| 3.2. Închiderea de cicluri tiazolice prin reacții cu cianați de aril | - 37 |
| 3.2.1. Sinteza sistemului 2-aminobenzimidazolic | - 37 |
| 3.2.2. Ciclizări cu obținerea sistemului tiazolic | - 41 |
| 3.2.2.1. Sinteza 2-aminobenz-1,3-tiazolului | - 41 |
| 3.2.2.2. Cinetica și mecanismul reacțiilor o-aminotiofenolului cu cianați de aril | - 42 |
| 3.2.3. Ciclizări cu obținerea sistemului oxadiazolic | - 47 |
| 3.2.3.1. Sinteza 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți | - 47 |
| 3.2.3.2. Cinetica și mecanismul reacțiilor de formare a 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți din hidrazidele acizilor benzoici și cianați de aril | - 56 |
| 3.3. Acilarea azolilor cu cianați de aril și izocianați | - 67 |
| 3.3.1. Acilarea sistemului benzimidazolic cu cianați de aril | - 67 |
| 3.3.1.1. Acilarea 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți cu cianați de aril | - 67 |
| 3.3.1.2. Cinetica și mecanismul reacțiilor 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți cu cianați de aril | - 72 |

| | |
|--|-------|
| 3.3.2. Acilarea sistemelor imidazolice cu izocianați | - 87 |
| 3.3.2.1. Studiul preparativ al acilării sistemelor azolice cu izocianați | - 87 |
| 3.3.2.2. Cinetica și mecanismul reacțiilor de transpoziție ale 1-(N-aril sau alchil-carbamoil)-2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți la N-aril sau alchil-N'-(2-benzimidazoil)-urei | - 101 |
| 3.3.3. Acilarea sistemului benzoxazolinic cu cianați de aril | - 111 |
| 3.3.3.1. Studiul preparativ al acilării benz-1,3-oxazolin-2-tionei cu cianați de aril | - 111 |
| 3.3.3.2. Cinetica și mecanismul reacțiilor benz-1,3-oxazolin-2-tionei cu cianații de aril | - 120 |
| 4. Partea experimentală | - 135 |
| 4.1. Sinteza sistemului 2-aminobenzimidazolic substituit | - 135 |
| 4.2. Sinteza 2-aminobenz-1,3-tiazolului | - 135 |
| 4.3. Cinetica și mecanismul reacțiilor o-aminotiofenolului cu cianați de aril | - 136 |
| 4.4. Sinteza 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți | - 141 |
| 4.5. Cinetica și mecanismul reacțiilor de formare ale 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți din hidrazidele acizilor benzoici substituiți și cianați de aril | - 142 |
| 4.6. Acilarea 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți cu cianați de aril | - 144 |
| 4.7. Cinetica și mecanismul reacțiilor de acilare ale 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți cu cianați de aril | - 147 |
| 4.8. Acilarea sistemelor azolice cu izocianați de aril | - 148 |
| 4.9. Cinetica și mecanismul reacțiilor de transpoziție ale 1-(N-aril sau alchil-carbamoil)-2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți la N-aril sau alchil-N'-(2-benzimidazoil)-ureile corespunzătoare | - 150 |
| 4.10. Acilarea benz-1,3-oxazolin-2-tionei cu cianați de aril | - 153 |
| 4.11. Cinetica și mecanismul reacțiilor de acilare ale benz-1,3-oxazolinului cu cianații de aril | - 156 |
| 5. Concluzii | - 158 |
| 6. Bibliografie | - 161 |

1. INTRODUCERE

Chimia compușilor acidului carbonic a cunoscut o spectaculoasă dezvoltare, ca de altfel toate ramurile chimiei organice, mai ales în a doua jumătate a secolului douăzeci, datorită multiplelor posibilități de utilizare a reprezentanților acestei vaste clase de compuși în chimia coloranților, a compușilor cu acțiune fitofarmaceutică (medicamente, antidăunători), a intermediarilor sintezelor organice fine, chimia compușilor macromoleculari. De asemenea derivații acidului carbonic constituie materii prime importante în sinteza unei multitudini de clase de compuși heterociclici. În general posibilitățile de sinteză a compușilor heterociclici sînt foarte numeroase fiind în principiu posibile pornind de la majoritatea compușilor organici. Derivații funcționali ai acidului carbonic prezintă însă din acest punct de vedere un interes deosebit, datorită reactivității lor ridicate, cît și a faptului că în majoritatea lor, aceștia sînt compuși bi- sau polifuncționali și în consecință pot fi deosebit de ușor ciclizați cu reactanți potriviți.

Deși chimia cianaților este cu cel puțin o sută de ani mai tînără decît cea a izocianaților (cianații au fost sintetizați pentru prima dată cu circa 17 ani în urmă) posibilitățile de sinteză pornind de la acești compuși s-au dovedit a fi la fel de bogate. Din acest motiv, chimia esterilor acidului cianic a stîrnit încă de la începutul ei relativ recent, un interes deosebit, interes demonstrat de faptul că literatura de specialitate cuprinde în prezent circa 650 de articole și brevete cu cercetări originale din acest domeniu, două monografii, dintre care una este dedicată exclusiv sintezelor organice cu esterii acidului cianic și 8 - 10 teze de doctorat.

Caracterul electrophil pronunțat al esterilor acidului cianic și respectiv izocianic, face ca reacțiile lor cu agenți nucleofili să decurgă foarte ușor, cu randamente ridicate. În prezenta teză s-au investigat reacțiile cianaților de aril cu agenți nucleofili bifuncționali, reacții prin care se formează sisteme heterociclice azolice, și respectiv reacțiile cianaților de aril și a izocianaților cu sisteme heterociclice azolice, prin care se formează compuși heterociclici N-acilați. Compușii sintetizați, pe lîngă interesul teoretic prezintă și unul practic; potențială activitate fitofarmaceutică.

Astfel activitatea fitofarmaceutică a azolilor cît și a compușilor obținuți din azoli prin reacțiile acestora de acilare, este intens

studiată în vederea valorificării acestor derivați.

Sistemul 2-aminobenz-1,3-tiazolic este componentă de diazotare /1/ și în consecință este utilizat în vederea sintezei unor coloranți azoici; dacă conține o componentă sulfanilamidică are acțiune anti-inflamatorie /2/, iar dacă se acilează cu cloruri acide, se obțin anestezici locali /3/ valoroși. Sistemul 2-amino-1,3,4-oxadiazolic 5-substituit are acțiune tuberculostatică/4/, de calmare /5/ sau antibacteriană /6/, în funcție de natura substituentului. Prin acilarea grupării amini primare sau prin substituirea ei cu sisteme arilice se obțin derivați cu acțiune antimicrobică /7,8/.

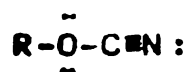
Sistemul 2-aminoimidazolic /9,10/ și respectiv 2-aminobenzimidazolic /11/ prezintă acțiune antihelmintică. Derivații acidului benzimidazolcarbamic sînt fungicide sistemice excelente fabricate industrial /12-15/. În principiu aminoazolii acilați la atomul de azot endo- sau exo-ciclic sînt fie erbicide selective fie medicamente valoroase /16/.

În ceea ce privește studiul cinetic al reacțiilor de obținere a sistemelor azolice cît și a sistemelor azolice N-acilate, acestea au fost efectuate în teza de față în vederea stabilirii condițiilor optime de desfășurare ale proceselor chimice respective în ideea utilizării acestor reacții în viitoare procese industriale.

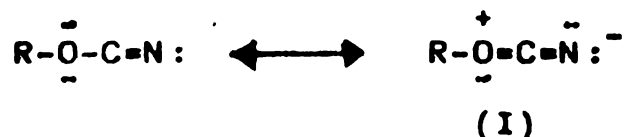
2. REACTIVITATEA CIANATILOR SI IZOCIANATILOR FATA DE AGENTI NUCLEOFILI.

2.1. Reacțiile cianatilor cu agenți nucleofili.

Cianații sînt derivați funcționali ai acidului cianic, și anume esteri ai acestuia de formulă generală:



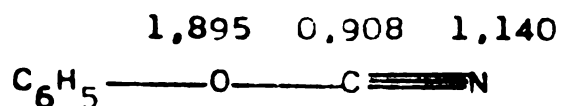
Prezența electronilor neparticipanți la nivelul atomilor de oxigen în apropierea legăturii triple nitrilice sugerează posibilitatea conjugării acestora:



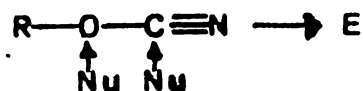
Desigur, în această situație hibridizarea atomului de oxigen trebuie să fie sp^2 , atomii de carbon și respectiv de azot fiind hibridizați sp . Pe de altă parte, prezența atomilor de azot și respectiv de oxigen mult mai electronegativi în vecinătatea atomului central de carbon din gruparea funcțională cianat are drept consecință deformarea orbitalilor de legătură moleculari (carbon-oxigen și respectiv carbon-azot) în sensul scăderii densității electronice la nivelul atomului central de carbon. Consecința globală a acestei situații cît și a contribuției structurii limită I la descrierea structurii electronice a grupării cianat, este creșterea densității electronice la atomul de azot și scăderea ei la nivelul atomilor de oxigen și respectiv carbon.



De fapt calculul HMO /17/ confirmă concluziile acestui raționament simplu:



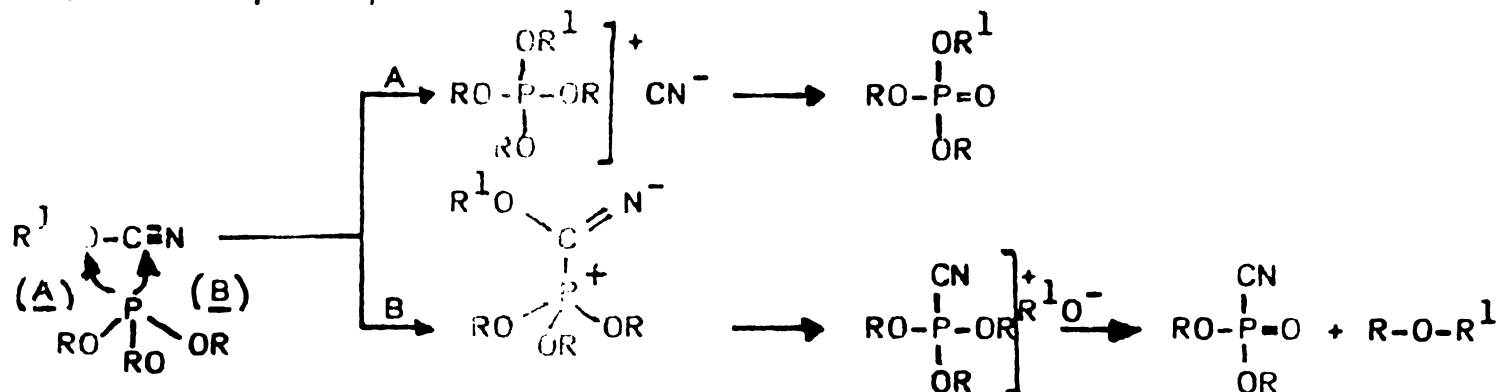
Ca urmare gruparea cianat va putea reacționa ca electrophil atît la nivelul atomului de oxigen cît și a celui de carbon și respectiv poate reacționa ca și nucleofil la nivelul atomului de azot nitrilic. Aceste situații sînt redată în schema de mai jos:



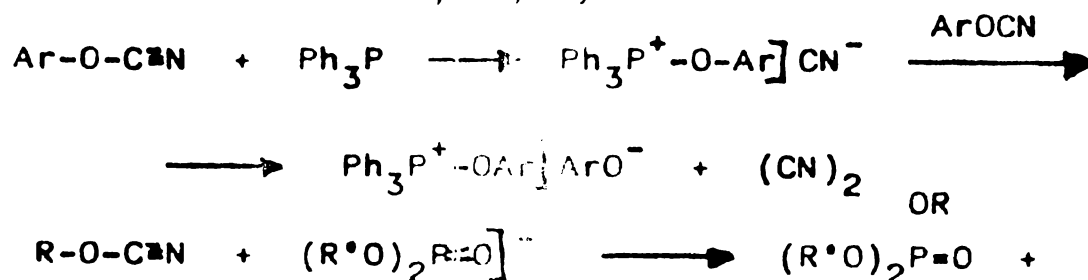
În consecință cianații pot să reacționeze cu agenții nucleofili atât la nivelul atomului de oxigen cât și a celui de carbon.

2.1.1. Reacții cu nucleofili la atomul de oxigen.

Caracterul electrofil pronunțat al atomului de carbon nitrilic face ca majoritatea nucleofililor să reacționeze la acesta și nu la atomul de oxigen. Posibile în acest sens sînt doar reacțiile cu agenți nucleofili care au o afinitate deosebită pentru oxigen, cum sînt de exemplu esterii acidului fosforic. Dar, și în majoritatea acestor reacții se obține un amestec complex de produși, în care există atât produși formați prin atacul la atomul de oxigen cât și cei rezultați prin atacul la atomul de carbon din gruparea cianat. Astfel spre exemplu reacțiile ce au loc între cianați și trialchilfosfiți /18,19/ duc la doi produși:



În schimb mult mai ușor reacționează trifenilfosfina /20/ și respectiv dialchilfosfiții /18/:

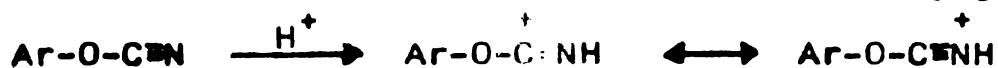


În cazul celui de-al doilea exemplu randamentul în trialchilfosfat ajunge pînă la 80% (R=R'=Et 53%; R=Ph R'=Et 80%; /18/).

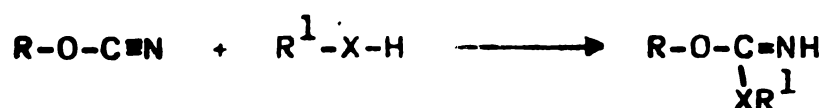
2.1.2. Reacții cu nucleofili la atomul de carbon.

Mult mai importante și mai numeroase decît reacțiile cu nucleofili la atomul de oxigen sînt cele la care atacul nucleofil are loc la nivelul atomului de carbon nitrilic. Acestea decurg de regulă relativ

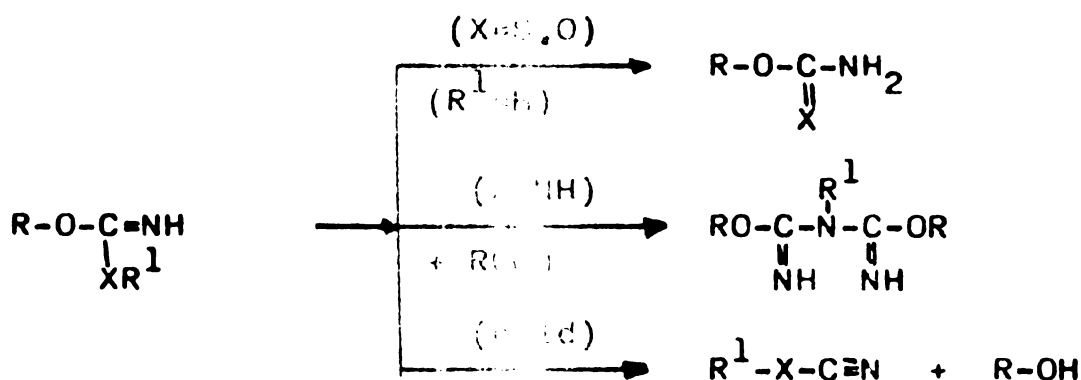
ușor. În cazul adărilor de nucleofili slabi, reactivitatea partenerilor de reacție se mărește prin adăugarea în mediul de reacție a catalizatorilor. Astfel în cataliza nucleofilă sau bazică (trialchilamine, piridină, carbonat de sodiu) de regulă se mărește reactivitatea nucleofilului prin formarea unui complex reactiv de nucleofilie mărită, sau prin formarea de aducți cianat-amine terțiare /21,22/. În cataliza acidă (cu acid clorhidric gazos) se mărește caracterul electrophil al cianatului prin formarea intermediară a cationului de nitriliu stabilizat prin conjugare:



Indiferent de natura agentului nucleofil, atacul la atomul de carbon al cianatului determină formarea unor derivați de acid carbonic:



Ac t intermediar, în multe cazuri izolabil, poate reacționa în continuare și funcție de natura restului R¹ și al atomului X să furnizeze produși de tipul celor prezentați în schema de mai jos /23/:

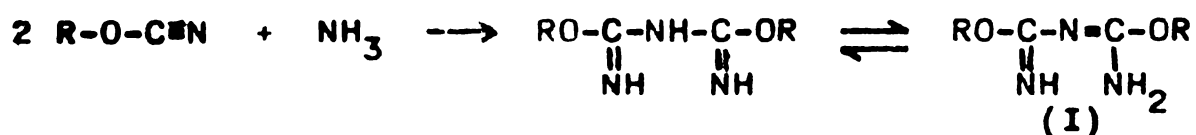


În continuare vom prezenta aceste reacții pentru diverse tipuri de agenți nucleofili.

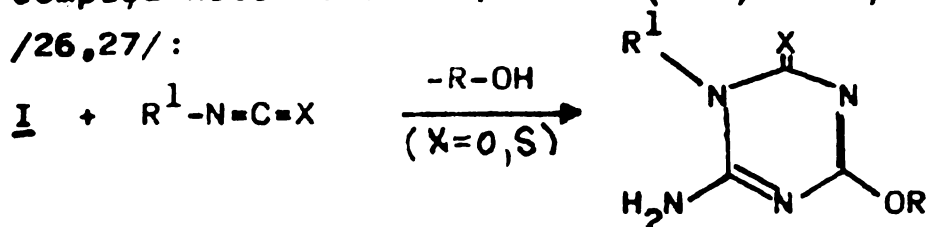
2.1.2.1. Reacții cu nucleofili cu azot.

Datorită numărului foarte ridicat de agenți nucleofili cu azot, gama de produși de adăție a derivaților la aceștia este foarte diversă. Astfel cianatul reacționează cu aminele de toate tipurile, inclusiv cele terțiare, cu derivații hidrazinei, hidroxilaminei ... etc. De multe ori, datorită prezenței a două grupări nucleofile în aceeași moleculă, se pot forma compuși heterociclici.

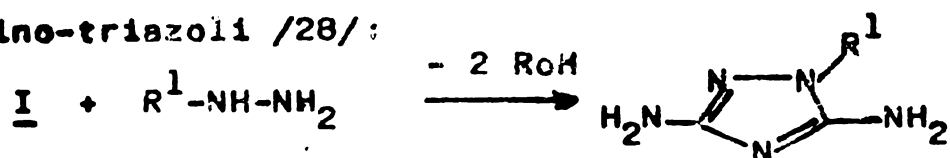
Amoniacul se adătează cianatului cu formarea de N-oxi-iminocarbonil-isourea /24,25/:



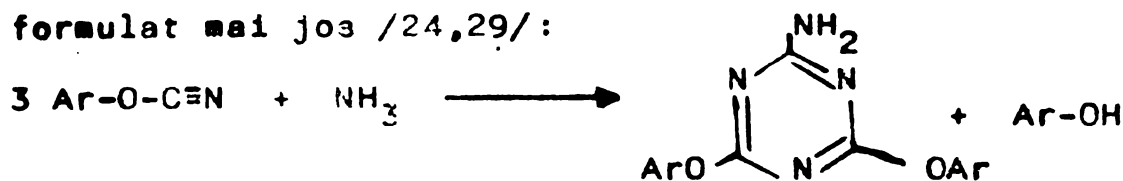
Izoureile I se pot cicliza cu diferiți agenți de acilare cu formarea unor compuși heterociclici; cu izo(tio)cianati se formează triazine /26,27/:



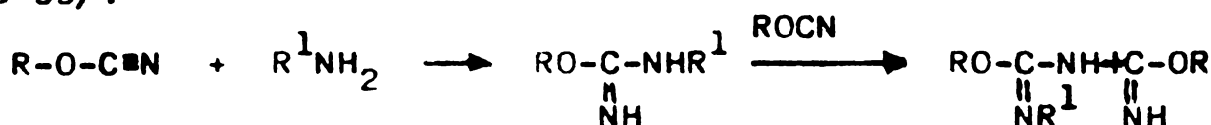
Cu hidrazine în urma eliminării a două molecule de fenol se formează diamino-triazoli /28/:



La un raport molar cianat:amoniac de 3:1 se formează compusul triazinic formulat mai jos /24,29/:



Cu amine primare se formează mai întâi izourei, care apoi mai reacționează cu o moleculă de cianat, formându-se un aduct 1:2 /24,25, 30-33/:



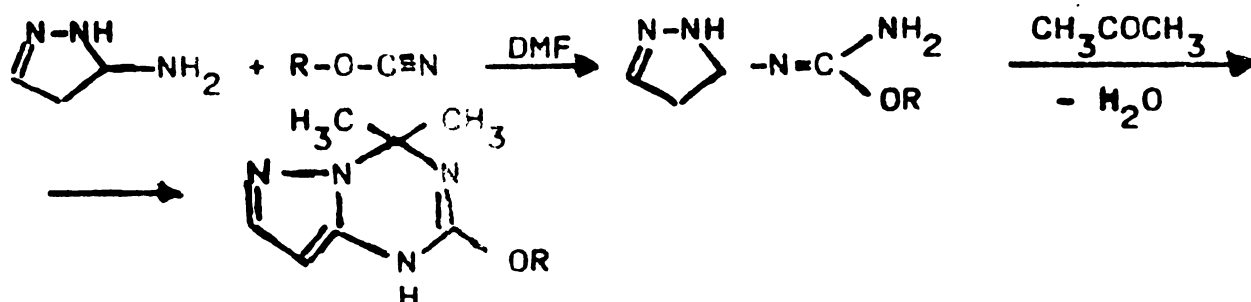
Uneori produsul intermediar format în reacția de mai sus poate fi izolat /34-37/.

Cinetica și mecanismul reacțiilor cianatilor de aril cu N-alchilaniline în prezența catalitică a fenolilor a fost studiată și s-a demonstrat că are loc "cuplat", adică paralel cu adiția N-alchilanilinei la cianat are loc și adiția fenolilor la cianat catalizată de N-alchilaniline, ambele reacții decurgând peste stări de tranziție ciclice hexacentrice de forma /38-43/:

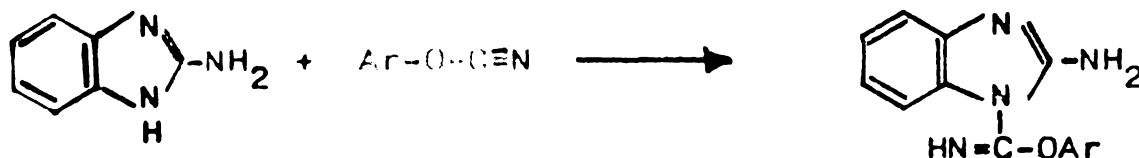


Adiția aminelor primare și respectiv secundare la cianatii de aril a fost de asemenea studiată din acest punct de vedere /44-46/.

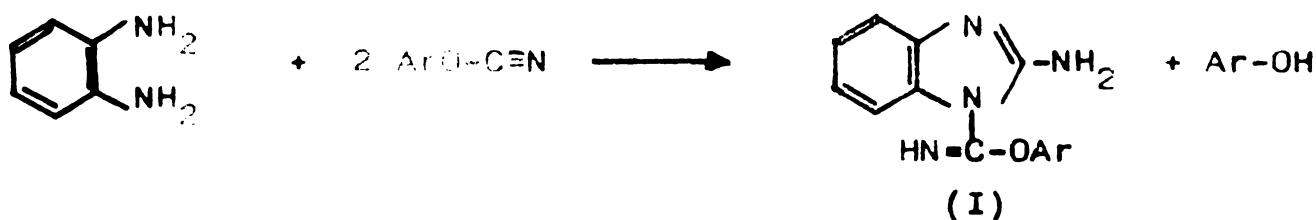
În cazul unor derivați aminici bifuncționali se pot obține atât produși aciclici cât și produși heterociclici. Astfel spre exemplu 3-aminopirazolul reacționează cu cianatii în DMF formându-se produsul aciclic, care în acetonă ciclizează /47/:



Un alt exemplu interesant îl furnizează reacția 2-aminobenzimidazolului cu cianatii de aril. Astfel, produsul reacției la un raport molar al reactanților de 1:1 este 1-ariloxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolul /48-50/:

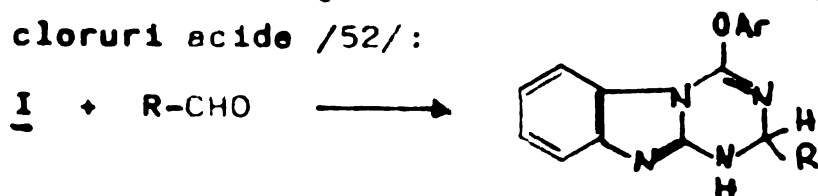


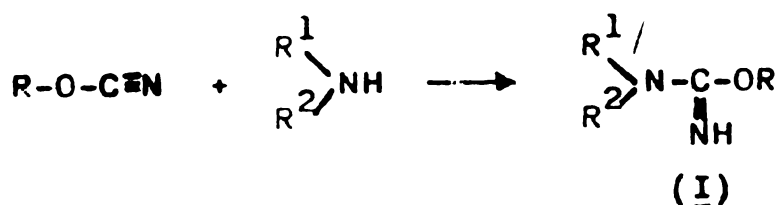
Același produs se obține și prin ciclizarea fenilen-1,2-diaminelor cu doi moli de cianat de aril /50/ și nu 2-aminobenzimidazol cum s-a semnalat mai devreme /28/:



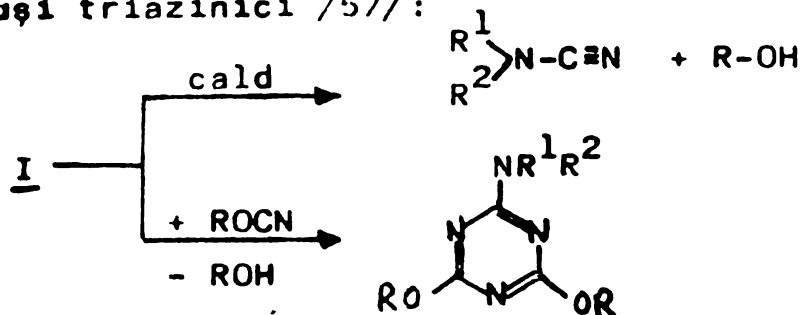
Izourea I este produsul final al reacției, precum s-a dovedit printr-un studiu cinetic /51/. În etapa lentă a reacției are loc atacul electrolil al cianatului la fenilendiamină, peste o stare de tranziție ciclică de mai mulți centrii. Se formează produsul aciclic de adăție, care prin reacții rapide succesive trece mai întâi în 2-aminobenzimidazol și fenol și apoi prin acilarea rapidă a benzimidazolului se formează izourea I.

Această izourea poate fi ciclizată în continuare la compusul triazinic formulat mai jos utilizând aldehide /49/, acizi carboxilici /49/ cloruri acide /52/:

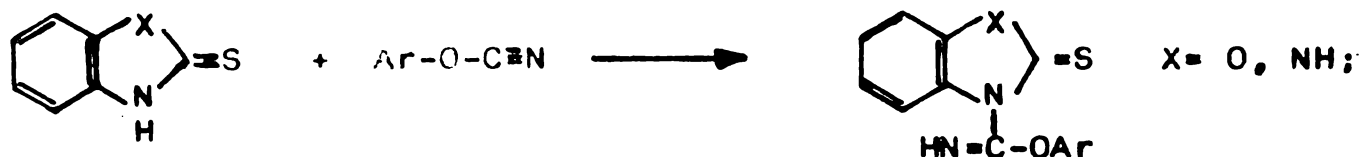




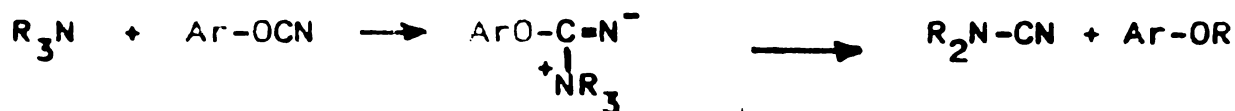
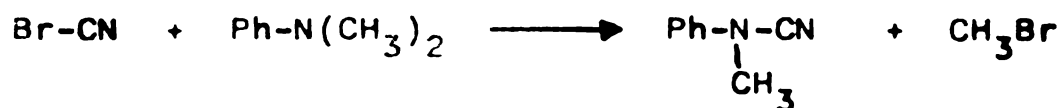
Isourea I, slab bazică, se descompune la încălzire în cianamidă și fenol. De asemenea prin tratare în continuare cu cianat formează compuși triazinici /57/:



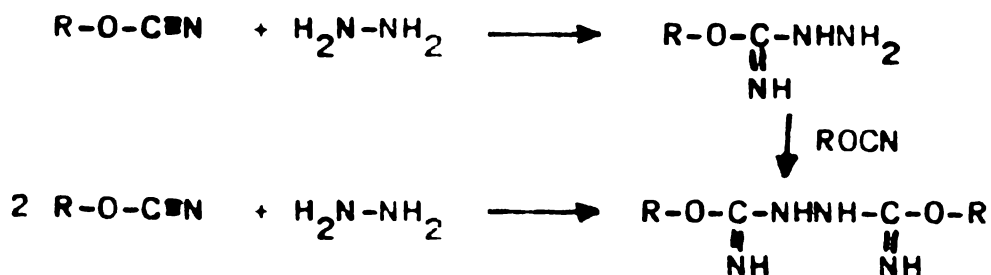
Compușii heterociclici pot fi acilați la gruparea NH endociclică. Astfel spre exemplu 2-mercaptobenzimidazolul și respectiv 2-mercaptobenzoxazolul se acilează exclusiv la atomul de azot/58,61/:



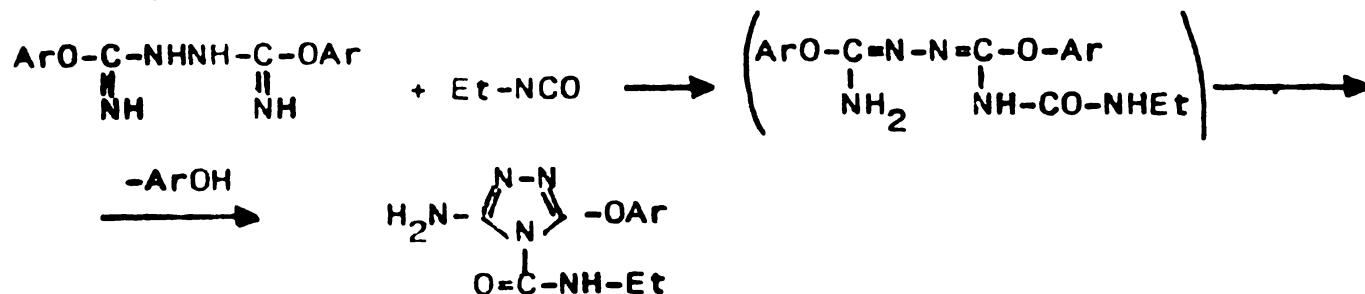
Chiar și aminele terțiare pot să reacționeze cu cianații de aril /22/, reacția fiind similară celei ale halogenocianilor (reacția v.Braun), care precum se știe scindează aminele terțiare în cianamide și halogenuri de alchil:



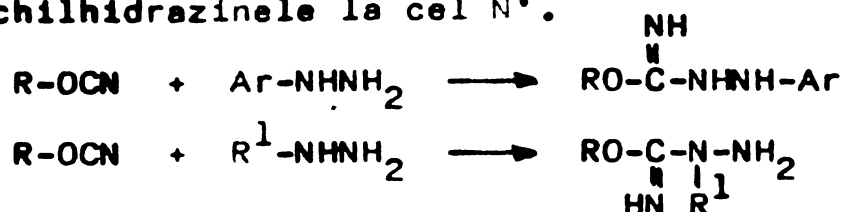
Derivații hidrazinei și respectiv al hidroxilaminei, fiind compuși binucleofili, dau reacții complexe cu cianații de aril. Astfel, funcție de raportul molar al reactanților hidratul de hidrazină formează cu cianații produși diferiți /34,36,37,62-65/:



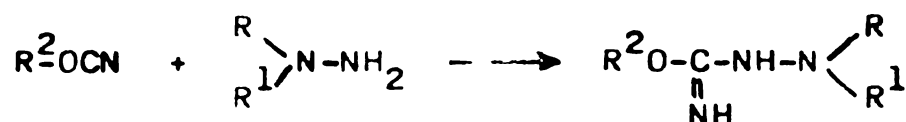
Prođuși diacilați pot fi ciclizați cu izocianați la derivați ai 3-amino-1,2,4-triazolului /66/:



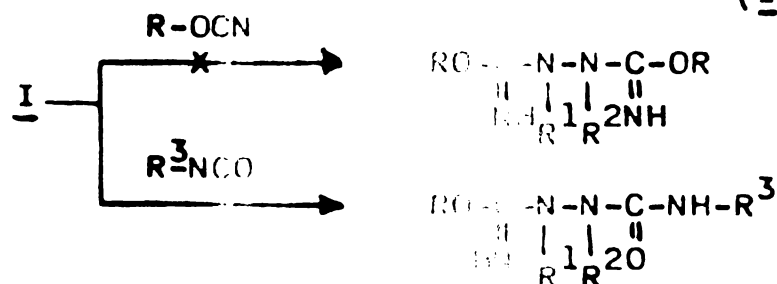
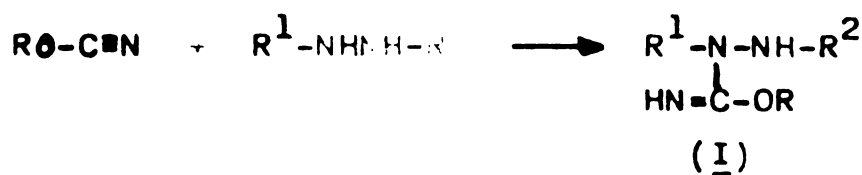
Hidrazinele aromatice și respectiv alifatică reacționează în mod diferit /62,67/. Arilhidrazinele se acilează la atomul de azor N^o iar alchilhidrazinele la cel N^o.



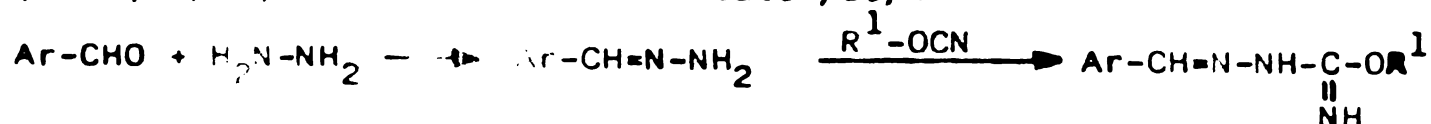
Hidrazinele asimetrice disubstituite dau cu cianați hidrazino-imido-esterul acidului carbonic corespunzător, compus stabil și în consecință și izolabil /62,67/:



În cazul hidrazinelor disubstituite simetrice se formează produși de acilare 1:1, ceea ce înseamnă că ambele grupuri NH nemaiputând fi acilate cu cianat ci doar cu izocianat /68,69/:

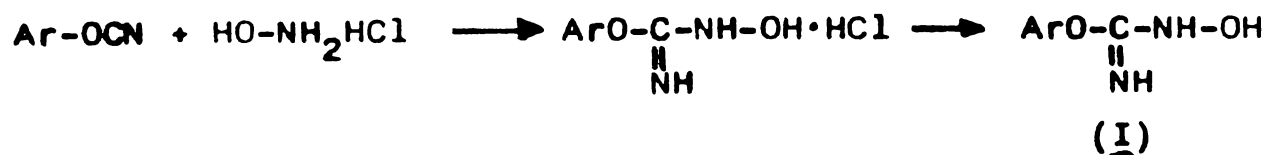


Hidrazonile reacționează de asemenea cu cianații formând produși de adăugare așteptați cu randamente ridicate /69/:

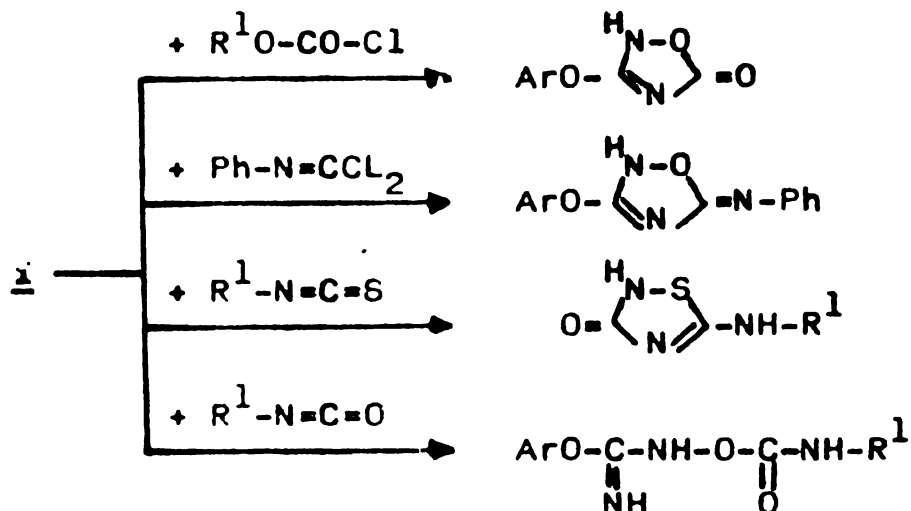


Hidroxilamina reacționează cu cianații în raport molar 1:1 cu formarea hidroxilamidelor imido-esterilor acidului carbonic I /34,36,37,55.

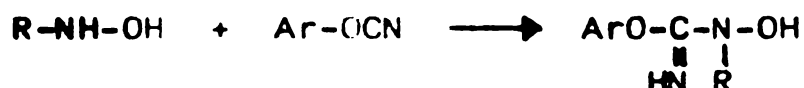
64,65,70,71/ :



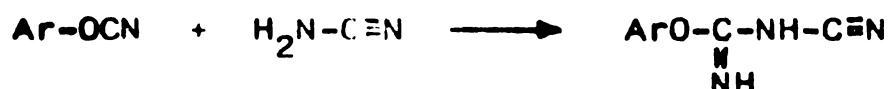
Acești compuși sînt materii prime prețioase pentru obținerea unor compuși heterociclici azolici, cîteva exemple în acest sens fiind redată în schema de reacții de mai jos /71/ :



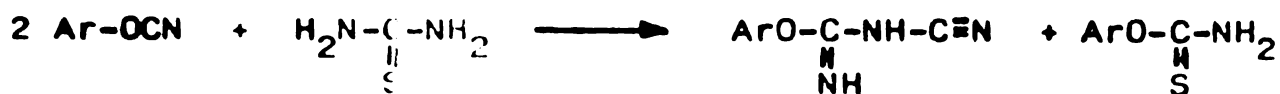
Hidroxilaminele N-substituite se acilează cu cianatii de aril exclusiv la atomul de azot /31,71,72/ :



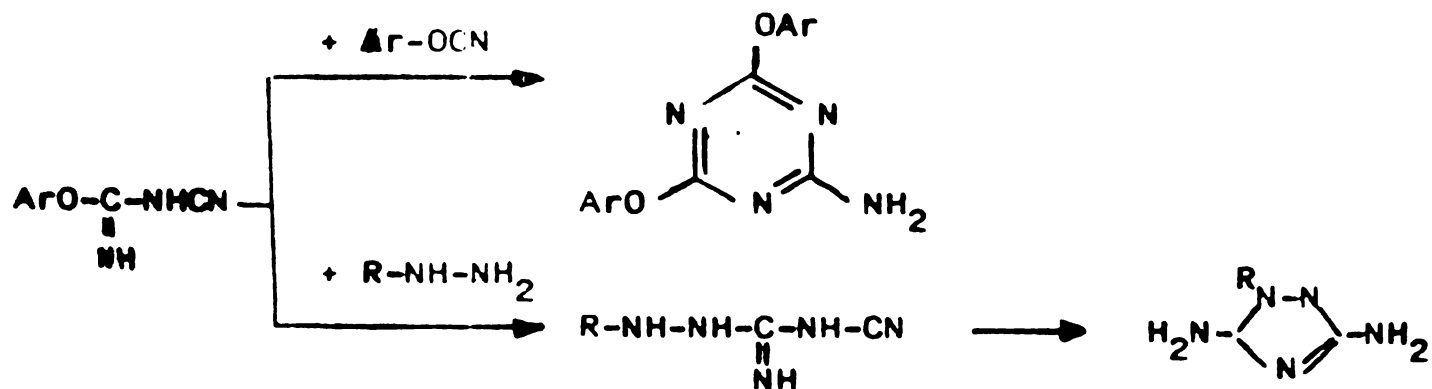
Cianamide reacționează cu cianatii formînd cu randamente excelente produsul de N-acilare /31,73,74/ :



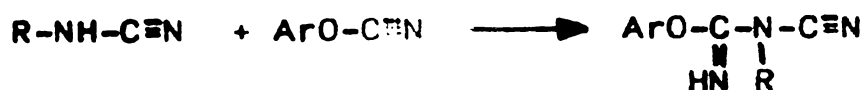
Același produs se obține dacă cianatul reacționează cu tiouree /73,74/



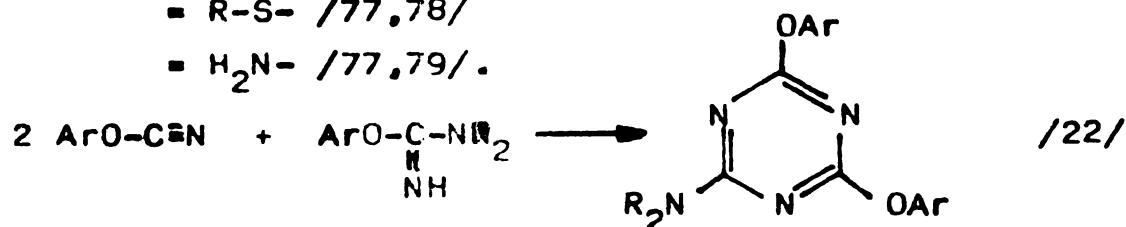
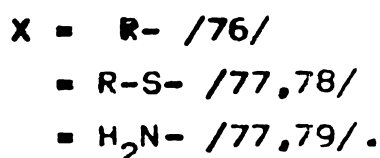
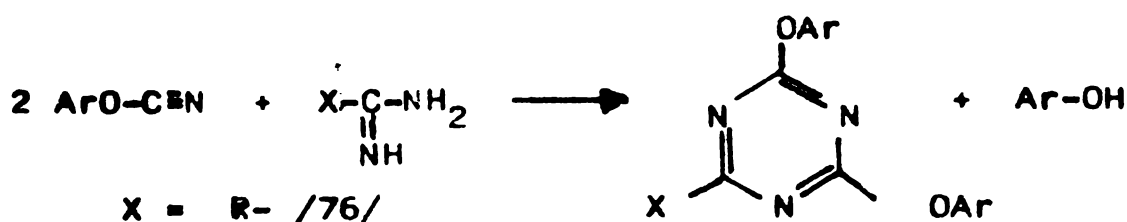
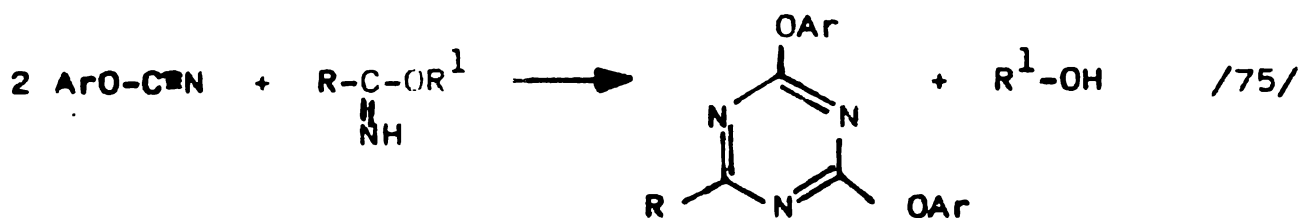
Cu exces de cianat se formează derivați ai 1,3,5-triazinei /73/ și cu hidrazine se formează la cald diaminotriazoli /28/ :



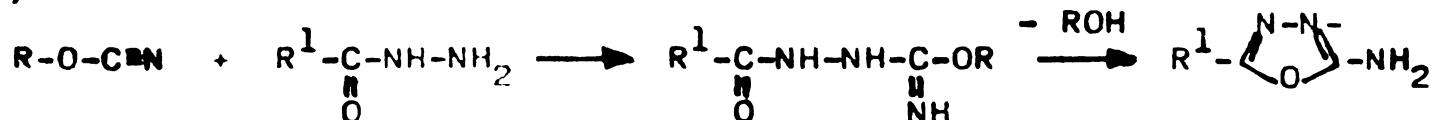
Cianamidele monosubstituite formează cu cianații produși de adiție aciclici /24/:



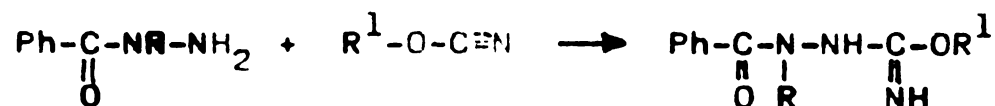
Cianații reacționează cu un număr ridicat de "imino"-derivați, formând triazine. Câteva exemple ilustrative sînt redate mai jos:



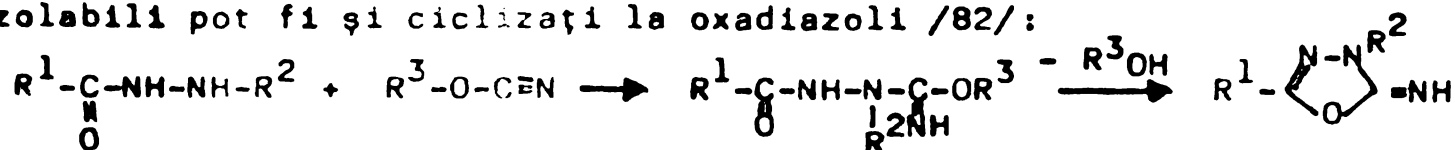
Hidrazidele acizilor carboxilici reacționează cu cianații și formează funcție de condițiile de reacție și de natura cianatului utilizat produși aciclici sau 2-amino-1,3,4-oxadiazoli 5-substituiți/62, 81/:



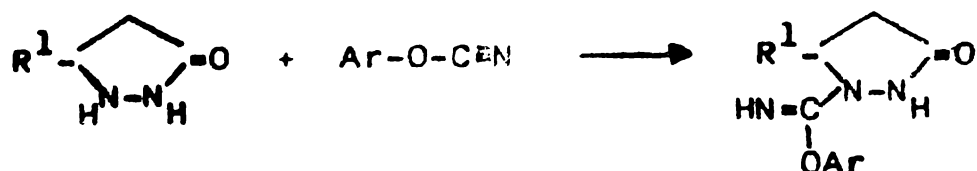
Reacția hidrazidelor N-substituite cu cianații se oprește la produsul aciclic/82/:



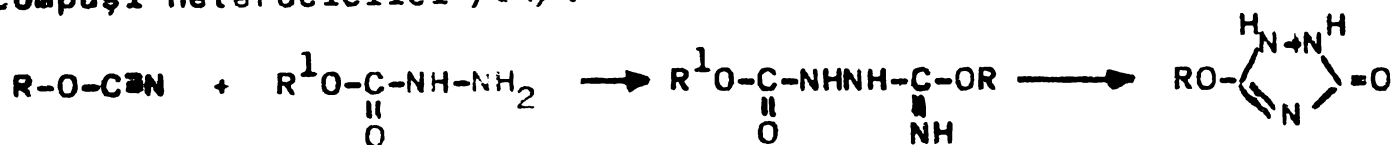
În schimb în cazul hidrazidelor N'-substituite, produșii aciclici izolabili pot fi și ciclizați la oxadiazoli /82/:



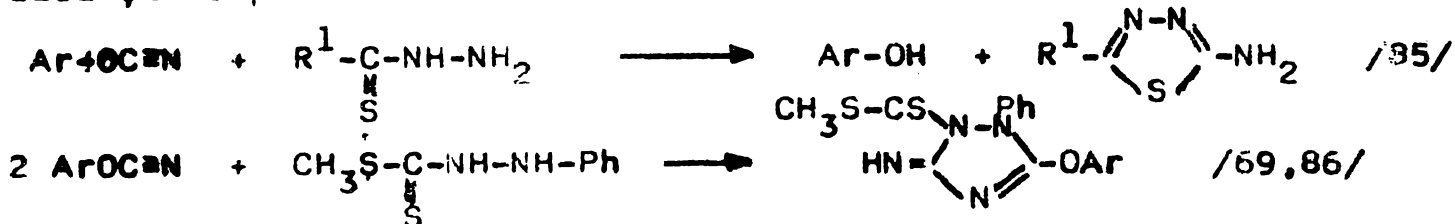
Hidrazidele ciclice se acilează cu cianații de aril la atomul de azot mai îndepărtat de gruparea carbonilică /83/:



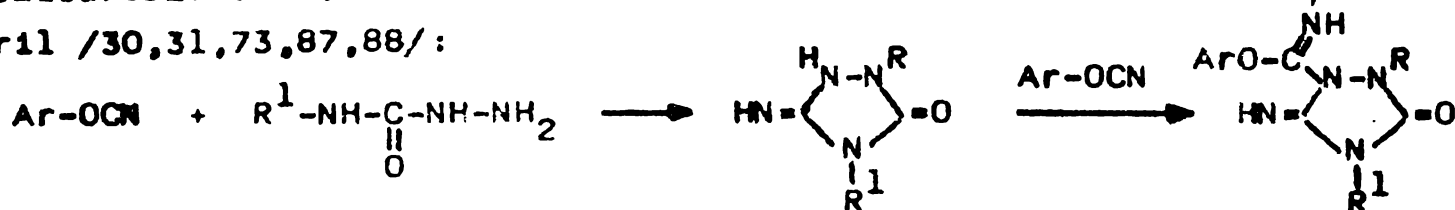
Și hidrazidele acidului carbonic pot furniza cu cianații de aril, compuși heterociclici /84/:



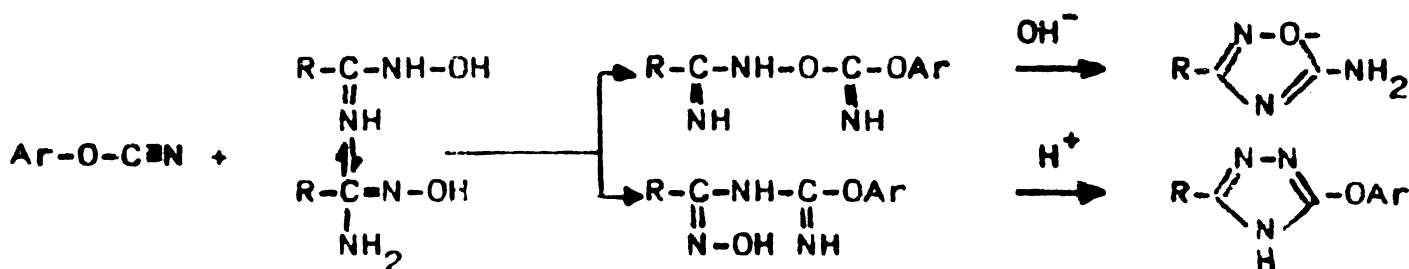
Intru-totul similar reacționează și hidrazidele acizilor tiocarboxilici și respectiv tiharbonici:



Semicarbazidele se ciclizează cu randamente ridicate cu cianații de aril /30,31,73,87,88/:

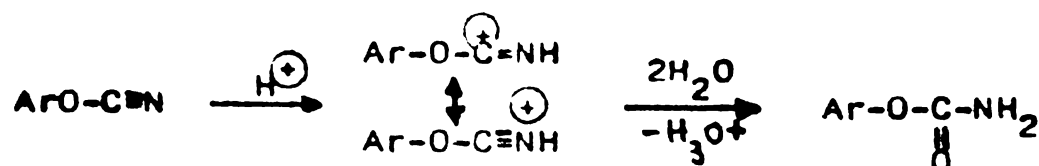


Ciclizarea amidoximelor cu cianații de aril furnizează cu randamente acceptabile diverse tipuri de produși, care sînt prezentate în schema de reacții de mai jos /85,89/:



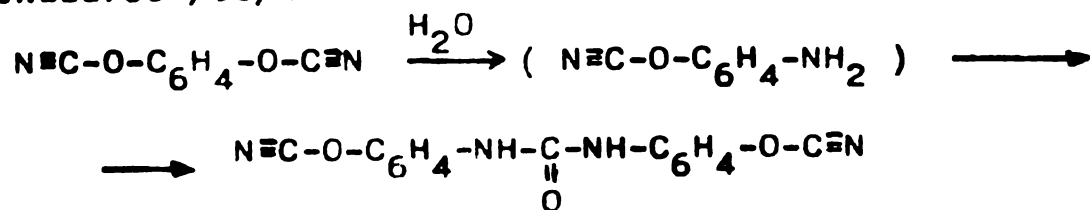
2.1.2.2. Reacții cu nucleofili cu oxigen.

Apa nu reacționează cu cianații cu viteză de reacție semnificativă. În mediu acid sau bazic însă, cianații hidrolizează cu randamente ridicate, formînd esteri ai acidului carbonic /25,35,90-99/:



De altfel reacția cu apa demonstrează caracterul electrophil mai pronunțat al izocianaților de aril față de cianații de aril. Astfel din

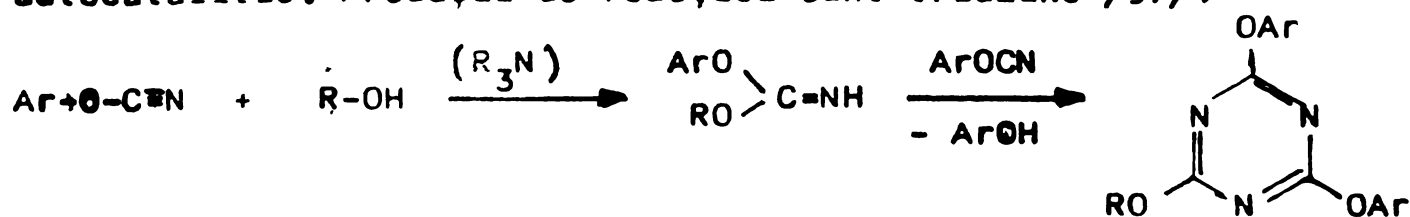
4-izocianatofenilcianat în prezența apei se obține 4,4'-dicianato-difeniluree /93/:



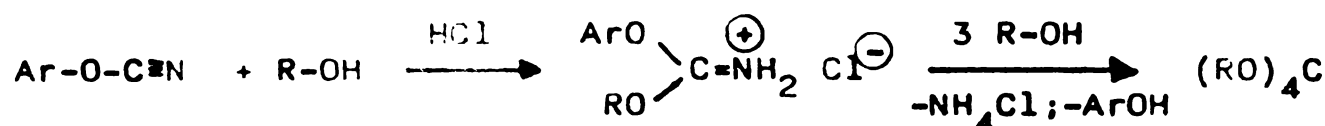
Față de alcooli, cianații de alchil în mediu neutru se comportă ca agenți de alchilare /31,96/:



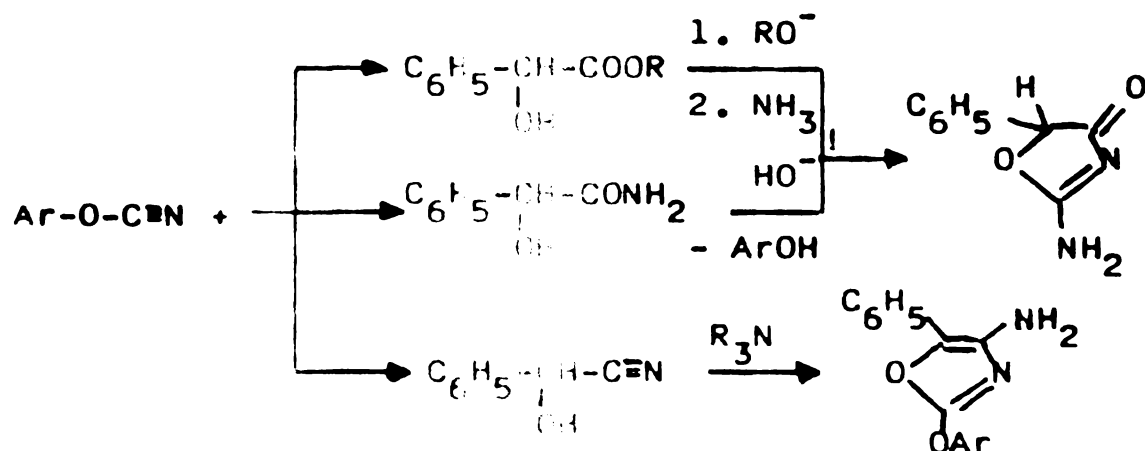
În schimb cianații de aril reacționează mult mai lent printr-un proces autocatalitic. Produșii de reacție sînt triazine /97/:



În schimb în mediu acid reacția decurge după alt mecanism /30,99/:

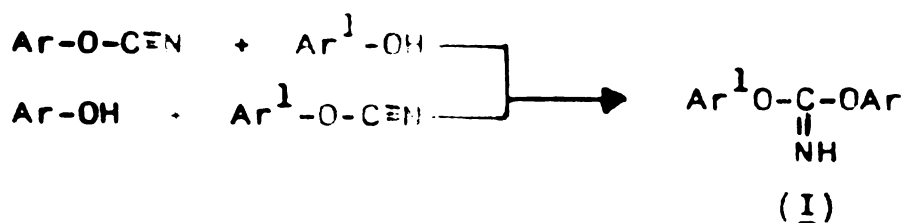


Compușii hidroxicilici, care mai posedă și alte grupări reactive, pot fi materii prime în obținerea unor compuși heterociclici. Astfel de exemplu, se obțin 1,3-oxazoli din derivații acizilor α-hidroxicilici/100



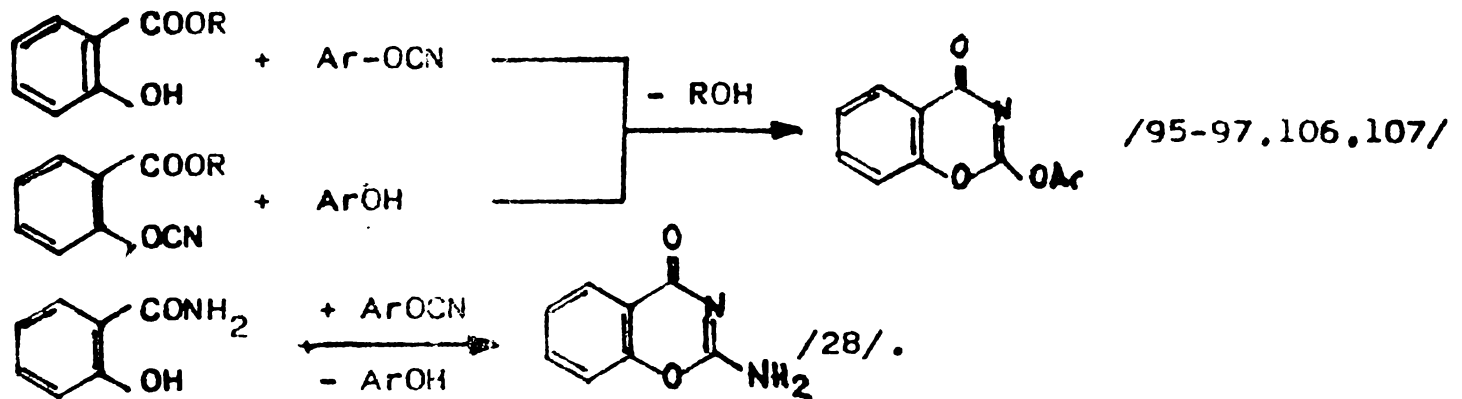
Adițiile alcoolilor la cianați a fost studiată și din punct de vedere al cineticii și mecanismului de reacție, dovedindu-se că decurge peste o stare de tranziție ciclică hexacentrică /44,98/.

Ca și alcoolii și fenolii se adăunează ușor la cianați, mai ales în prezența bazelor, formându-se iminocarbonați/34,37,64,65,90,101,102/:



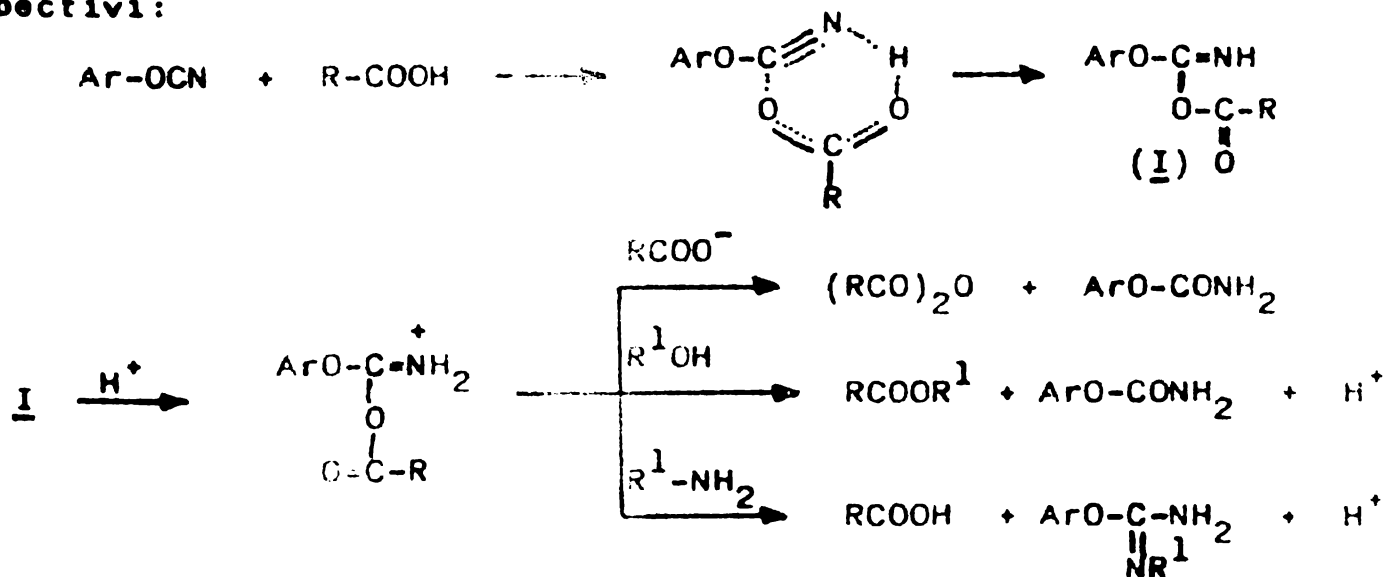
Iminocarbonații în mediu acid formează carbonați și respectiv la cald se descompun în fenol și cianat, care trimerizează în aceste condiții de reacție /90/. Cinetica și mecanismul reacției fenolilor cu cianații de aril în prezența catalitică a N-alchilanilinelor /39,41,43,104,105/ și respectiv a aminelor terțiare /44,103/ au fost studiate.

Fenolii o-substituiți cu grupări reactive, pot fi materii prime valoroase, în obținerea unor derivați benzoxazinicici:



Formarea 2-aminobenz-1,3-oxazolului din o-aminofenol și cianat de fenil prin atac paralel al cianatului atât la gruparea hidroxil cât și aminică a fost discutată ceva mai sus.

Aciditatea acizilor carboxilici este suficientă pentru a autocataliza adiția lor la cianați. Și această reacție decurge probabil peste o stare de tranziție ciclică hexacentrică. Produsul de adiție nu este izolabil, dar în prezența unor nucleofili, se pot izola produșii respectivi:

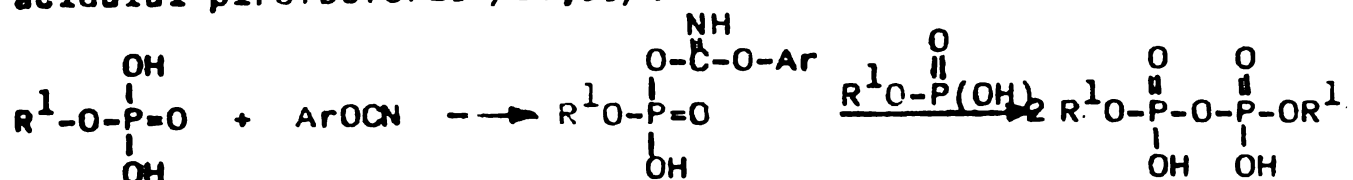


Astfel în prezența alcoolilor se formează esteri /30,99/ în prezența cationilor de sodiu se obțin anhidride /30,31,36,37,63,93,95,96/, iar în prezența aminelor se obțin acizi și izourea /85,108/.

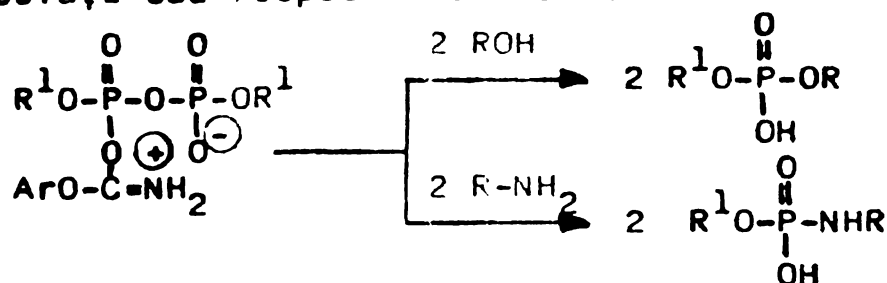
Monoesterii acidului fosforic se transformă în prezența cianaților prin încălzire cu rezultate practic cantitative în diestere ai

436968334f

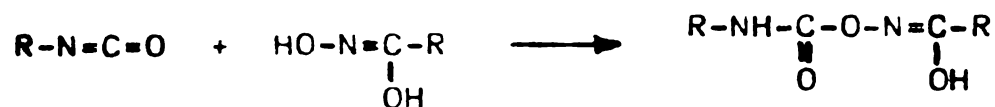
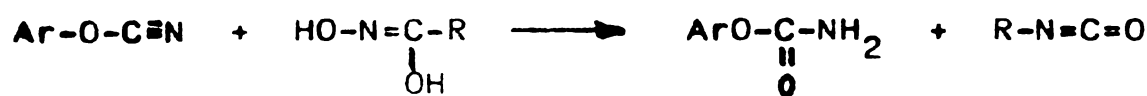
acidului pirofosforic /30,99/:



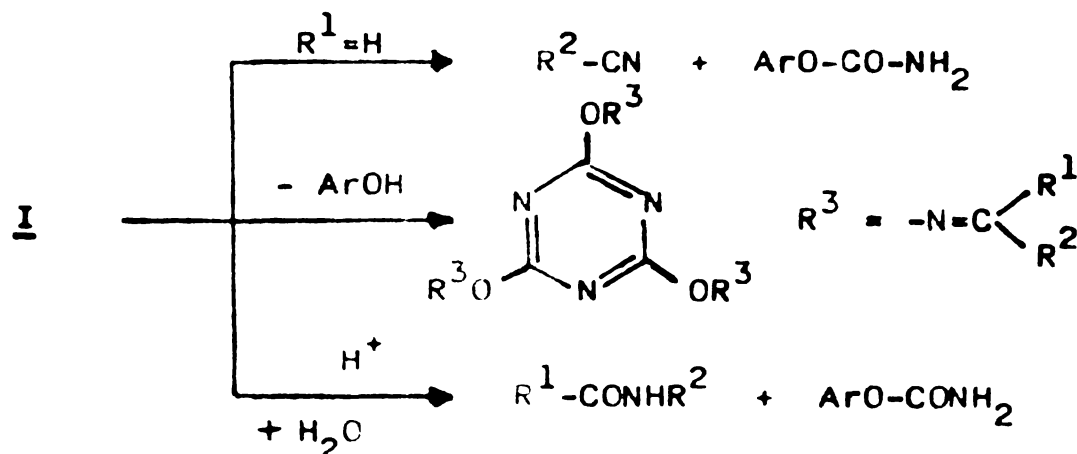
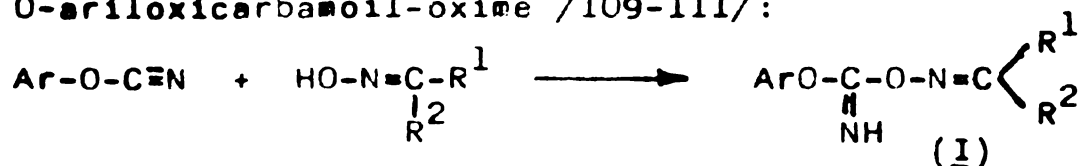
In soluție etanolică sau in prezența aminelor se formează dialchilfosfați sau respectiv amide-monoesterei ai acidului fosforic /30,99/:



Cianații reacționează și cu acizii hidroxamici, produsul final de reacție fiind acidul O-carbamoilhidroxamic /85/:



Aldoximele și cetoximele se acilează în prezența cianaților la O-ariloxicarbamoil-oxime /109-111/:

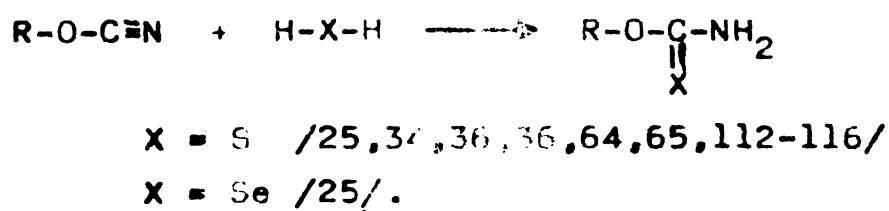


Oximele I constituie materii prime pentru obținerea produsilor redați în schema de reacții de mai sus.

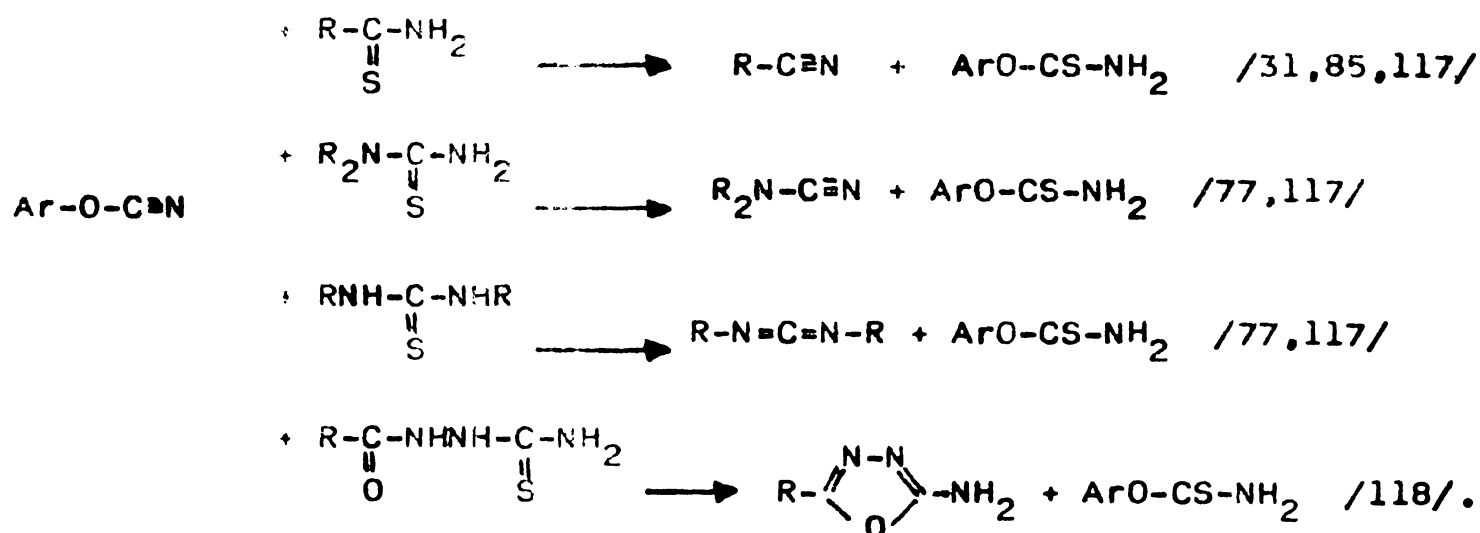
2.1.2.3. Reacții cu nucleofili cu sulf.

In principiu, reacțiile nucleofililor cu sulf cu cianații de aril

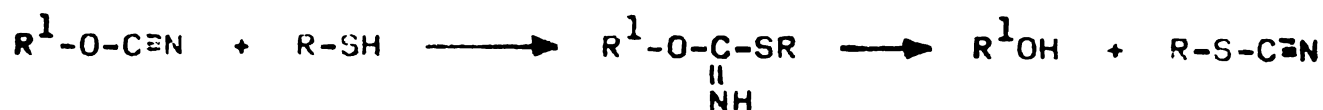
sunt asemănătoare cu cele ale nucleofililor cu oxigen, cu deosebirea că datorită caracterului nucleofil mai pronunțat al atomului de sulf, majoritatea reacțiilor nucleofililor cu sulf cu cianații decurg în absența catalizatorilor. Oricum, acțiune catalitică asupra acestor reacții le au aminele terțiare, bazele anorganice. Cu hidrogenul sulfurat și respectiv cu acidul selenhidric, cianații formează în absența bazelor în solvenți inerți cu randamente practic cantitative esteri ai acidului tio(seleno)carbamic:



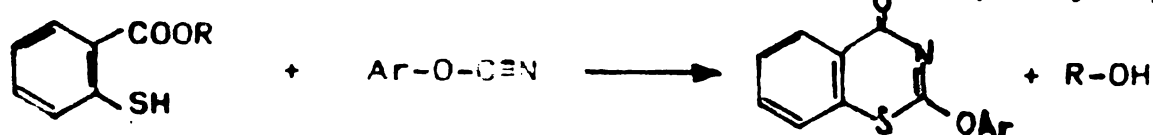
Tendința pronunțată a cianaților de aril de a adăuna hidrogenul sulfurat se exploatează pentru obținerea unei game relativ largi de produse, precum rezultă din schema de reacții prezentată mai jos:



Din mercaptani și respectiv tiofenoli se pot obține tiocianați, intermediar formându-se iminotiocarbonați deseori izolabili /25,58,64,65, 112/:



Si în cazul compușilor cu sulf, dacă în apropierea grupării nucleofile se află o altă grupare reactivă, cu cianații se pot forma compuși heterociclici. Astfel spre exemplu, din esterii acidului tio-salicilic și cianați se obțin benzo-tiazinone /106,107/:

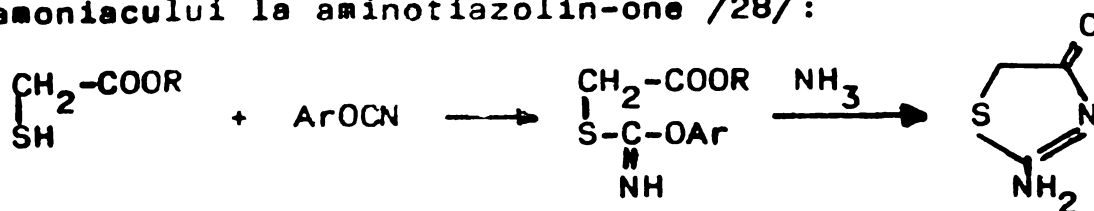


o-Aminotiofenolul se poate cicliza în principiu cu cianații la 2-amin

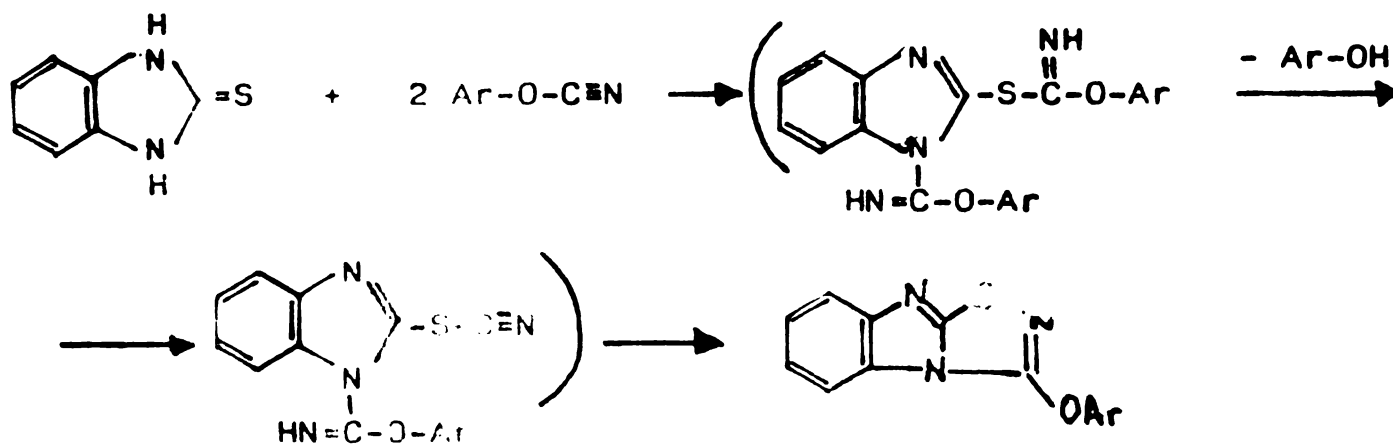
benz-1,3-tiazol /28/:



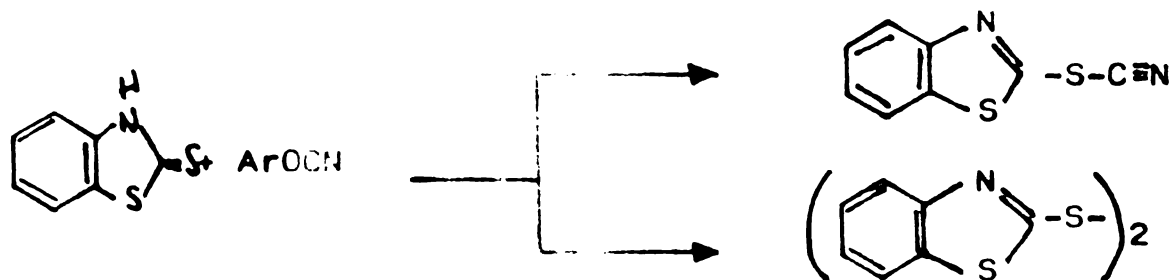
Esterii acidului mercaptoacetic se ciclizează cu cianați în prezența amoniacului la aminotiazolin-one /28/:



Mercaptobenzimidazolul se acilează atât la atomul de azot cât și la cel de sulf cu formarea în urma eliminării de acid cianhidric a benzimidazolotioadiazolinei /59/:



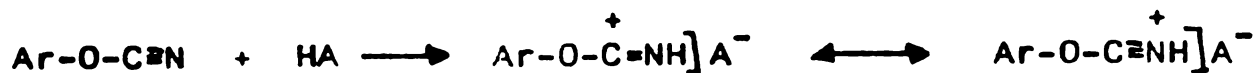
Spre deosebire de cazul 2-mercaptobenzimidazolului, 2-mercaptobenzotiazolul formează fie 2-ciocianatobenzotiazol, fie disulfura corespunzătoare /59,119/:



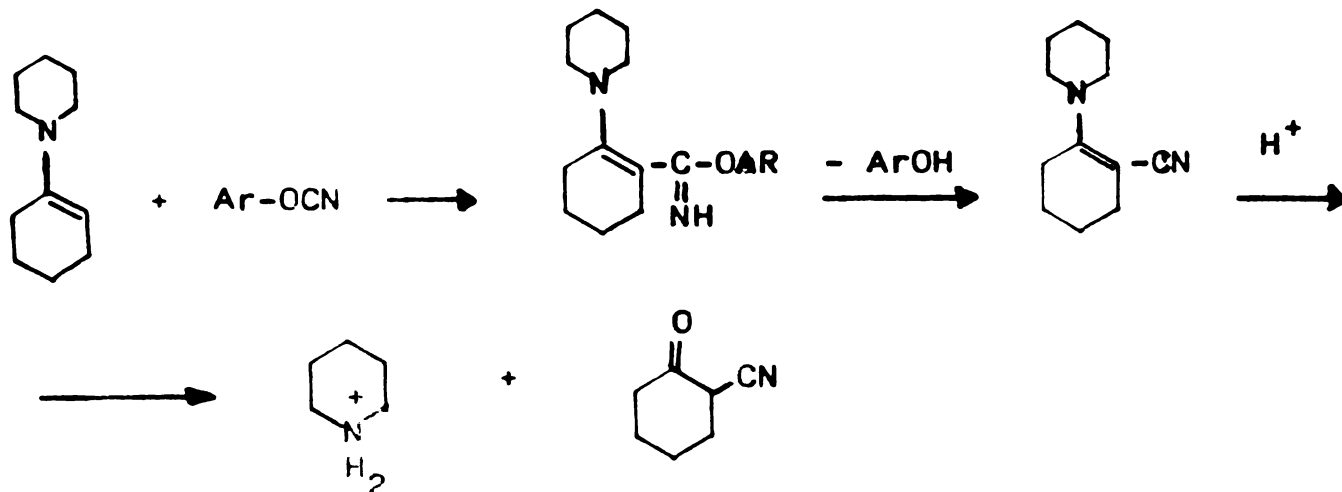
2.1.2.4. Reacții cu nucleofili cu carbon.

Agenții nucleofili cu atom de carbon pot ataca centrul electrophil de la nivelul atomului de carbon din gruparea funcțională cianat cu formarea unei noi legături carbon-carbon. Astfel, cianații în reacții de acest tip funcționează ca și agenți de transferare a grupării nitrilice, și în consecință produșii ce se formează sînt derivați funcționali ai acizilor carboxilici.

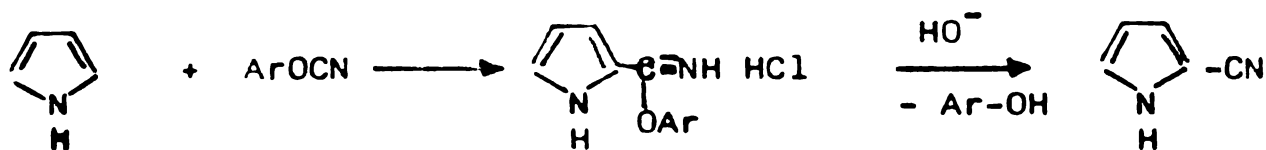
Astfel de reacții însă nu pot să aibă loc decît în prezența unor compuși bazici care activează componenta "CH" sau în prezența acizilor cînd se formează sarea de nitriliu puternic electrofilă/23/:



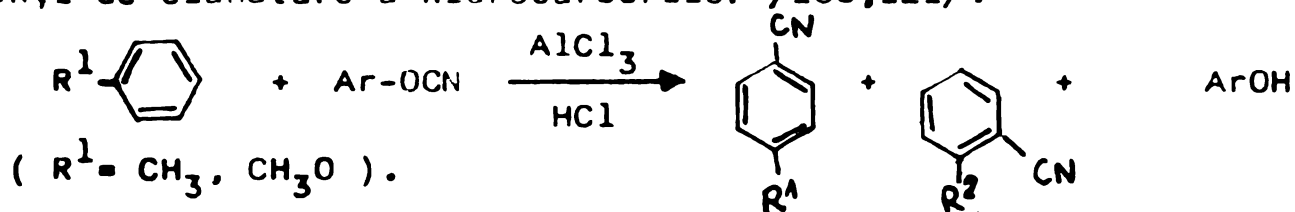
Enaminele reacționează foarte ușor cu cianații formînd nitrili cu randamente acceptabile /69,108,120/:



Pirolul reacționează la rece în prezența acidului clorhidric (gazos) cu cianații, formînd nitrilul corespunzător /108,121/:

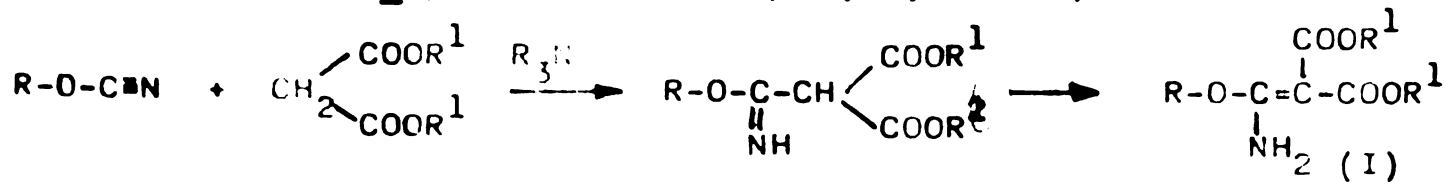


În condițiile reacției Friedel Crafts, cianații pot fi utilizați ca agenți de cianatare a hidrocarburilor /108,121/:

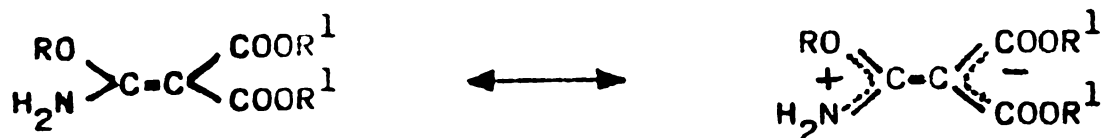


Regioselectivitatea acestei reacții nu este prea ridicată. Astfel alături de produs o- (56%) și p- (29%) -substituit se obține și compusul m-cianatat (15%).

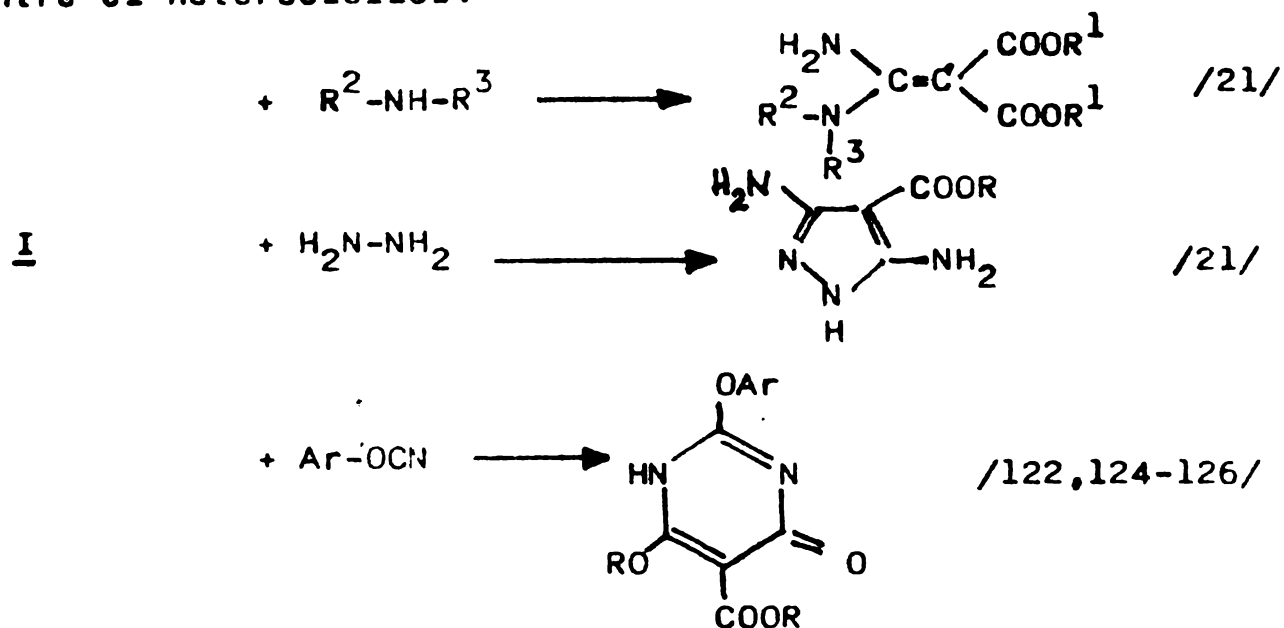
În cazul reacției unor compuși destul de acizi, cum sînt de exemplu derivații acidului malonic, este suficientă prezența aminelor terțiare pentru ca cianații să reacționeze. În condiții obișnuite produsul prin adăugarea I poate fi izolat /21,31,121-124/:



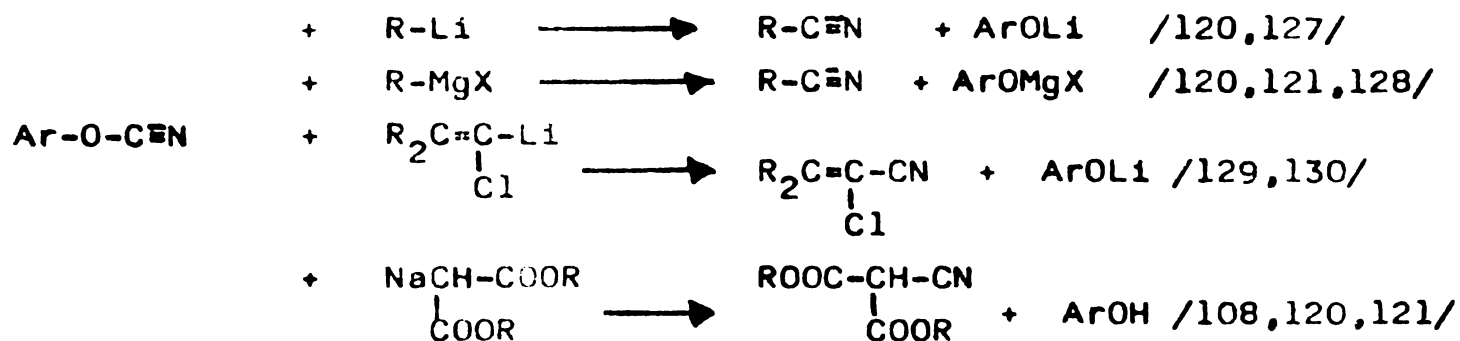
Aductul I, stabilizat prin conjugare,



reacționează cu diverși nucleofili, formându-se compuși noi, unii dintre ei heterociclici:

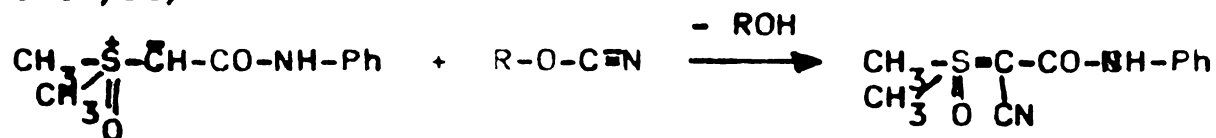


Dacă în locul componentelor CH-acide se utilizează direct sărurile acestora (de sodiu sau de magneziu) se obțin nitrili. Cîteva exemple sînt prezentate mai jos:



Cinetica și mecanismul reacției compușilor de tip Grignard cu cianații de aril a fost studiată /131,132/.

Similar ca și în cazurile prezentate mai sus se pot cianata și sulfidele /20/:



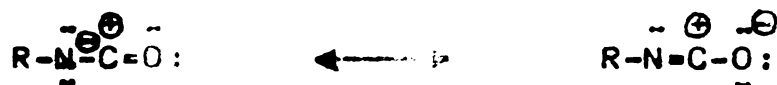
2. Reacțiile izocianaților cu agenți nucleofili.

Izocianații sînt, ca și cianații, derivați funcționali de acid carbonic și anume sînt esteri ai acidului izocianic. Formula generală a acestor compuși este:

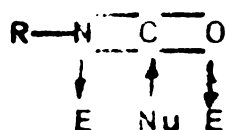


Precum se constată din această formulare, atomul de carbon central, ca și în cazul cianaților este învecinat de atomi de azot și respectiv de oxigen, atomi mult mai electronegativi. Consecința acestui fapt este desigur deformarea orbitalilor moleculari de legătură carbon-azot și respectiv carbon-oxigen, ceea ce duce la creșterea densității de sarcină la atomii de azot și respectiv de oxigen și la scăderea acestei densități la nivelul atomului central de carbon din gruparea funcțională izocianat.

Pe de altă parte, prezența unor perechi de electroni neparticipanți la atomii de azot și de oxigen, în apropierea unor legături multiple crează posibilitatea conjugării acestora, în sensul arătat în formulările de mai jos:



Spre deosebire de cianați, în cazul izocianaților efectele mezomere și inductive acționează în același sens. În consecință densitatea de electroni la atomul de carbon central al grupei funcționale va fi și mai scăzută (deci caracter mai electrophil al izocianaților) și spre deosebire de cianați, aici și numai aici are loc atacul agenților nucleofili. Reacții nucleofile ale cianaților vor putea să aibă loc atât la atomul de oxigen cât și cel de azot. În consecință, posibilitățile de reacție ale izocianaților sînt cele redată în formula următoare:

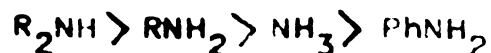


Deci, spre deosebire de cianați izocianații nu reacționează cu nucleofili la nivelul atomului de oxigen și sînt mult mai electrophili decît aceștia.

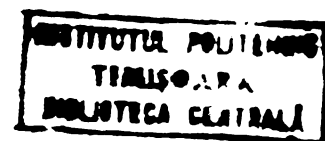
În absența catalizatorilor, compușii mai nucleofili sînt mai reactivi față de izocianați /133/:

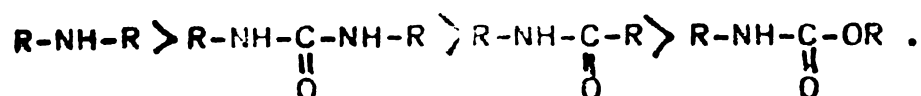


În seria aminelor reactivitatea este:



iar în seria altor compuși cu azot reactivitatea este:



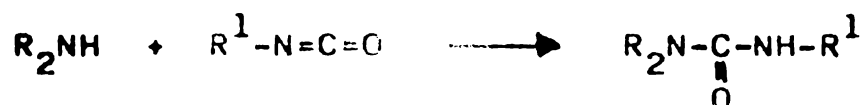


2.2.1. Reacții cu nucleofili la atomul de carbon.

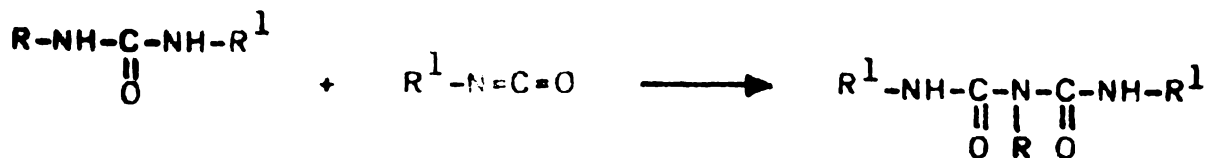
Datorită caracterului electrophil mai pronunțat al izocianaților în comparație cu cianații, în general izocianații reacționează cu agenții nucleofili în absența catalizatorilor în condiții blinde, sau la ușoară încălzire. În cazul reacțiilor cu compuși cu caracter nucleofil la nivelul atomului de carbon, amestecul se refluxează într-un solvent cu punct de fierbere ridicat (până la 180°C). Reactivitatea izocianaților este desigur puternic influențată de catalizatori /134/. Astfel în general compușii acizi reduc reactivitatea izocianaților (spre deosebire de cianați, în cazul cărora o măresc) iar cei bazici, în special aminele terțiare o măresc. Acizii Lewis au de asemenea efect catalitic pronunțat. Cu agenți nucleofili mai puțin reactivi izocianații reacționează în prezența bazelor (amine terțiare, alcoxizi).

2.2.1.1. Reacții cu nucleofili cu azot.

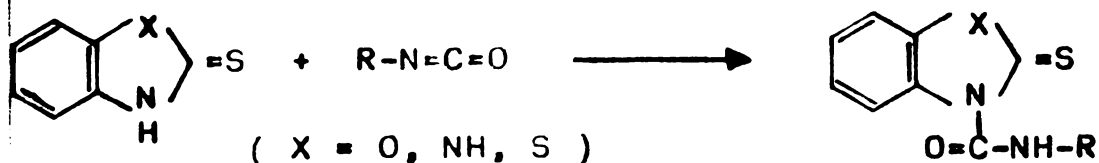
Aminele, atât cele primare cât și cele secundare reacționează cu izocianații la temperaturi scăzute sau a mediului ambiant, cu formarea ureei corespunzătoare /135/:



Aminele ce reacționează cu izocianații pot fi de toate tipurile (inclusiv amoniac). Formarea ureilor N-substituite pe această cale a fost studiată și din punct de vedere al cineticii și al mecanismului acestei reacții /136-138/: Spre deosebire de cianați însă, izocianații reacționează în continuare cu ureile formate prin reacția cu aminele primare, dând produse diacilate:

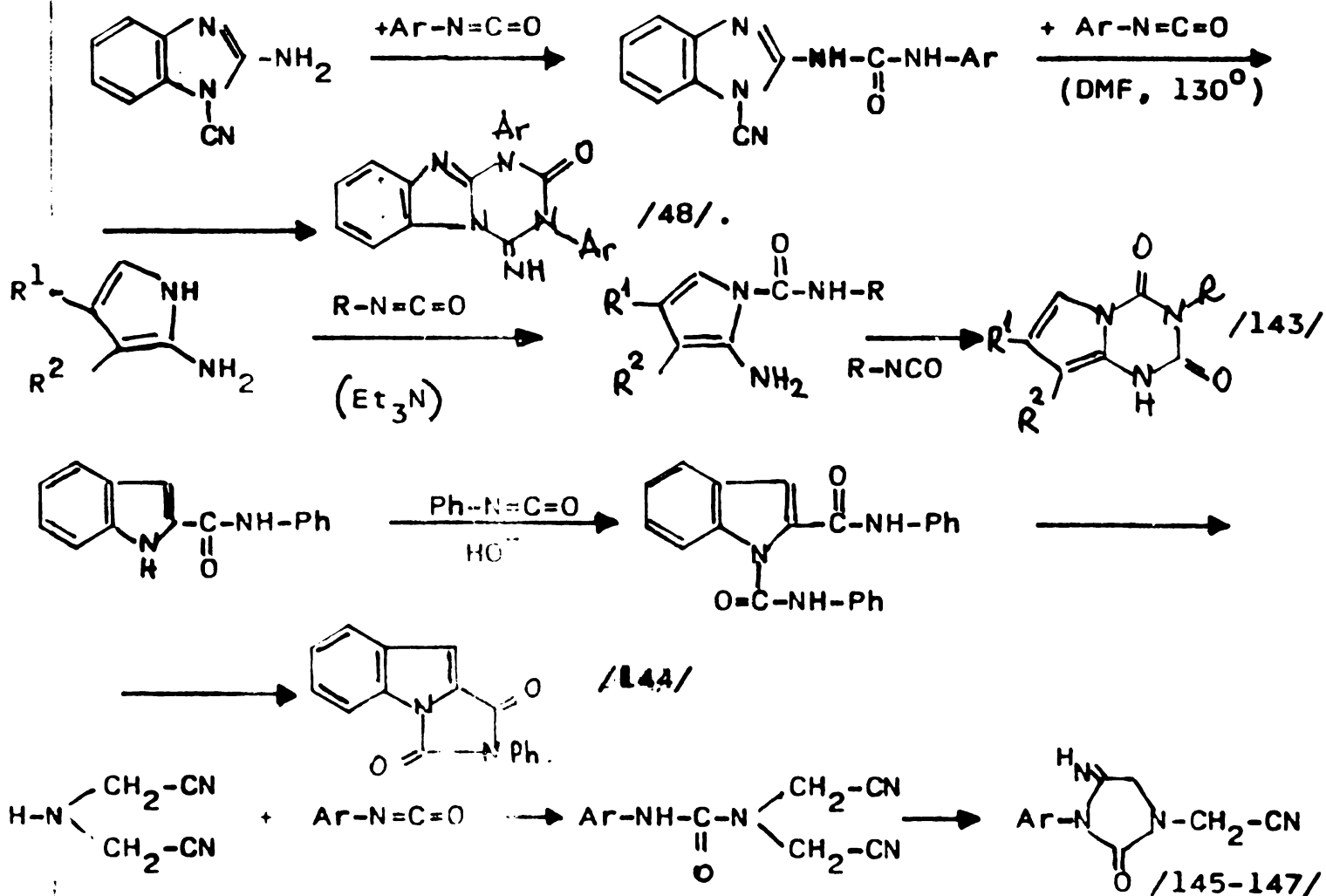


Aminele terțiare dau cu izocianații aducți 1:1 labili, dipolari /139/ care în multe cazuri generează izocianuratul corespunzător. Aminele secundare, heterociclice dau în mod obișnuit compuși de acilare așteptați /140/:

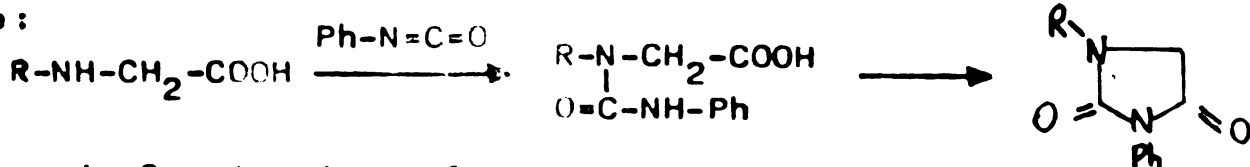


Alte amine secundare heterociclice însă nu reacționează cu izocianatul la atomul de azot aminic, ci la un atom de carbon (pirol, carbazol indol /141,142/).

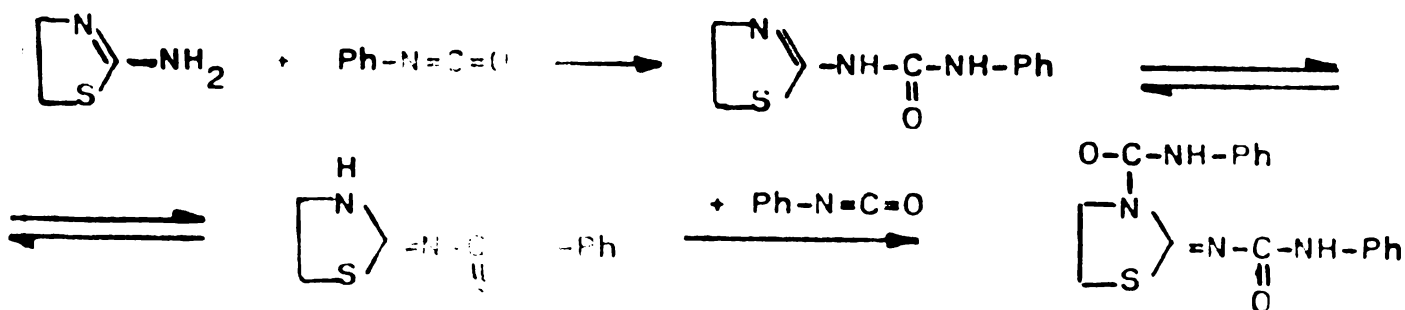
Dacă în vecinătatea grupei aminice există alte grupări reactive, se pot forma compuși heterociclici. Câteva exemple în acest sens sînt:



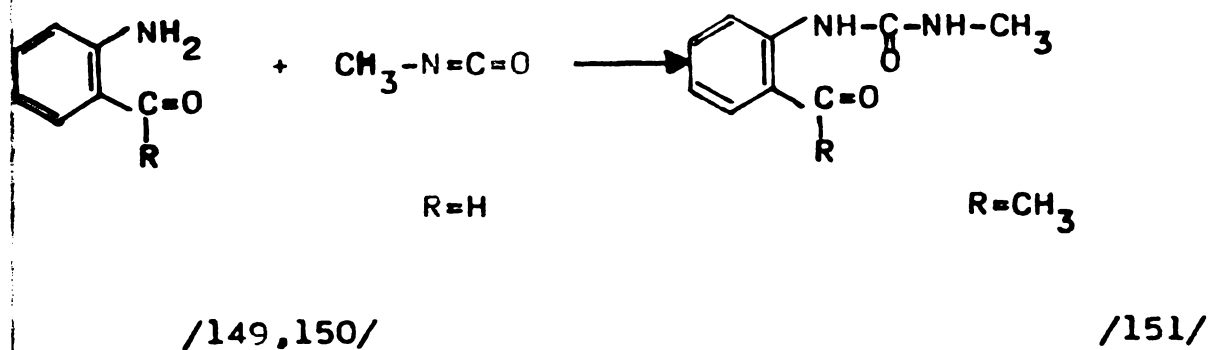
Aminoacizii se acilează cu izocianatul la azot /144/ formînd hidantoină:



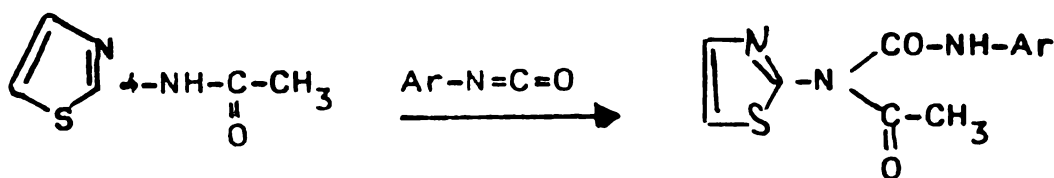
Reacția 2-aminotiazolilor cu izocianatul de aril duce la produși de adăuie 1:2 /148/:



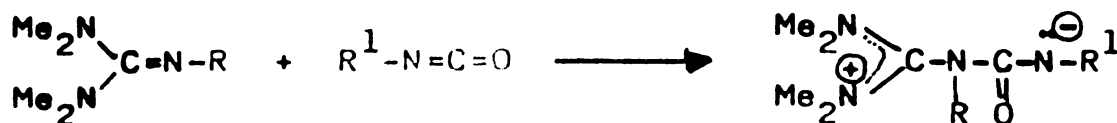
Deosebit de interesante sînt și ciclizările o-aminobenzaldehidei (o-aminacetofenonei). În aceste reacții se obțin chinazolin-one:



Tot spre deosebire de cianați, izocianații pot reacționa la grupările NH acilate. Astfel spre exemplu, izocianații pot reacționa cu gruparea NH amidică, cu toate că caracterul nucleofil al acesteia este mult redus prin conjugare /152/:

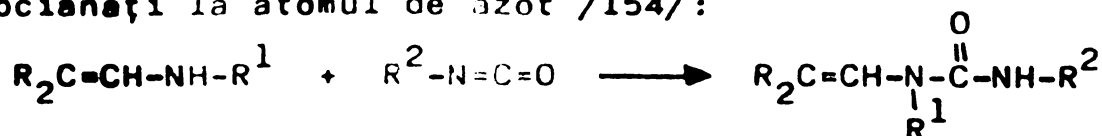


Atomul de azot iminic, este de asemenea suficient de nucleofil de a fi atacat de izocianat, dar nu și de cianat. Un exemplu este următorul:



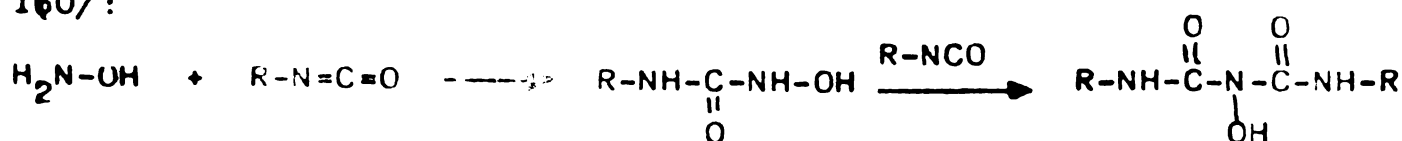
Structura produsului este "zwitter"-ionică /153/.

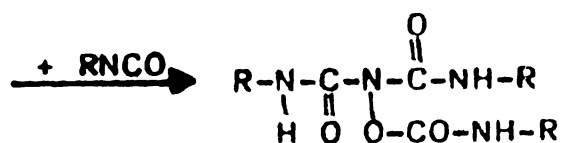
Alchilidonalchilaminele se acilează de asemenea relativ ușor cu izocianați la atomul de azot /154/:



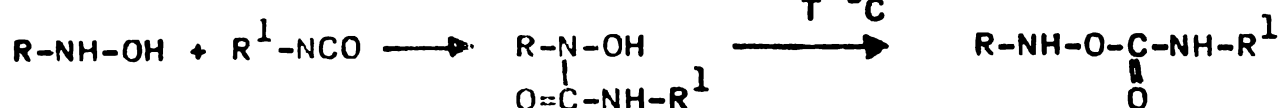
Chiar și grupările NH legate de fosfor pot fi acilate cu izocianați rezultînd în general doi produși /155/, iar în cazul acilării unor grupări NH legate de siliciu /156/ rezultă amestecuri complexe de produși.

Hidroxilaminele adăunează izocianații exclusiv la atomul de azot, formîndu-se hidroxuree, derivați ai biuretului /157,158/ și numai excesul de izocianat poate reacționa și la atomul de oxigen /159, 160/:





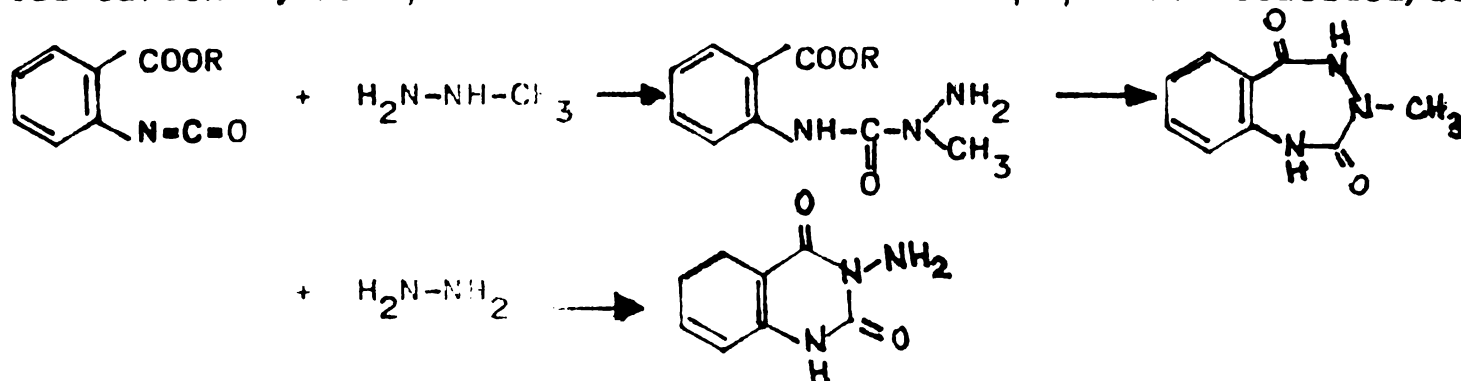
La un raport molar 1:1 hidroxilaminele monosubstituite reacționează cu izocianații tot la gruparea NH, iar produșii în anumite condiții /161/ pot fi trecuți în derivați O-acilați:



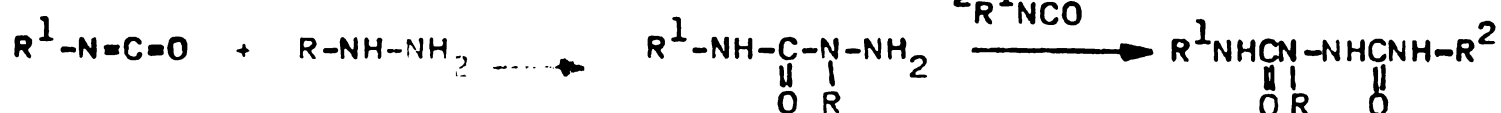
Produșii de reacție între hidrazină și izocianați sînt diferiți funcție de raportul molar al reactanților. Astfel la un raport molar 1:1 se obțin semicarbazide substituie:



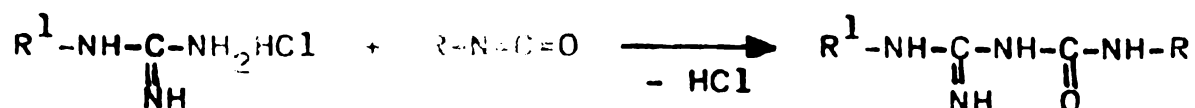
În cazul izocianaților aromatici o-substituiți cu grupări carbonil sau carboxil, reacția cu hidrazine duce la compuși heterociclici /162/:



Hidrazinele monosubstituite (R = alchil) se acilează mai întîi la gruparea NH alchilată și apoi la gruparea NH₂ liberă /163,164/:



Guanidinele, sub formă clorhidraților se acilează cu izocianați la gruparea aminică primară /144/:

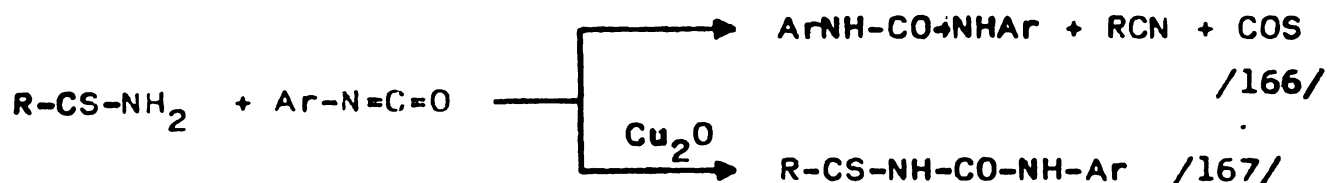


Amidele acizilor carboxilici reacționează diferit cu izocianații față de cianați. În timp ce cianații îi dehidratează, izocianații îi acilează /165/:



Hidrazidele reacționează similar cu cianații formînd produșii de N-acilare /83/.

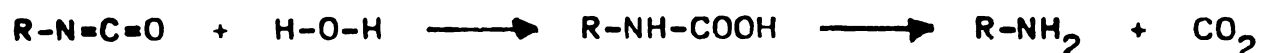
Tioamidele reacționează similar amidelor:



Din bilanțul de produși rezultă că izocianatul acționează în această reacție fie ca agent de dezhidratare fie ca agent de acilare.

2.2.1.2. Reacții cu nucleofiii cu oxigen.

Apa, agentul nucleofil cel mai îndemână reacționează spre deosebire de cianați foarte rapid cu izocianații, formându-se dacă este prezentă în cantități însemnate, amina corespunzătoare, prin decarboxilarea acidului carbamic:

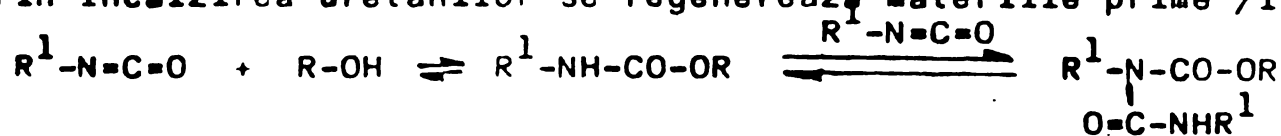


Dacă apa este prezentă în cantități moderate, amina formată se adăunează la izocianat formându-se ureea simetric disubstituită /134/:



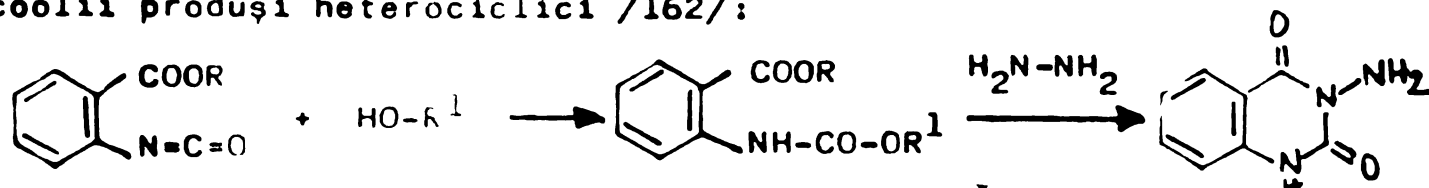
Foarte importantă din punct de vedere aplicativ este adăuna poliolilor la polizocianați, reacții prin care se formează compuși poliuretani.

Adăuna alcoolilor la izocianați este o reacție reversibilă /168-171/. Prin încălzirea uretanilor se regenerează materiile prime /172/:

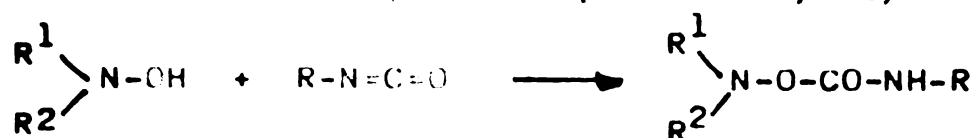


Adăuna nucleofilă a alcoolilor la izocianații de aril a fost intens studiată din punct de vedere cinetic /173-177/. Și adăuna fenolilor la izocianați a fost studiată din acest punct de vedere /178/.

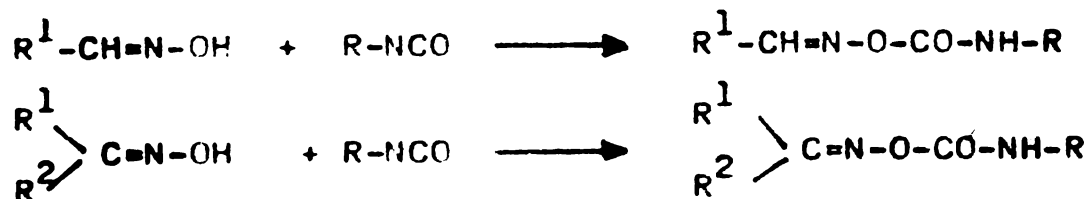
Arilizocianații o-substituiți cu grupări carboxilice formează cu alcoolii produși heterociclici /162/:



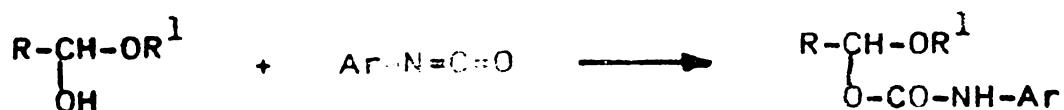
Hidroxilaminele N,N-disubstituite reacționează foarte ușor cu izocianații formând carbamați corespunzători /179/:



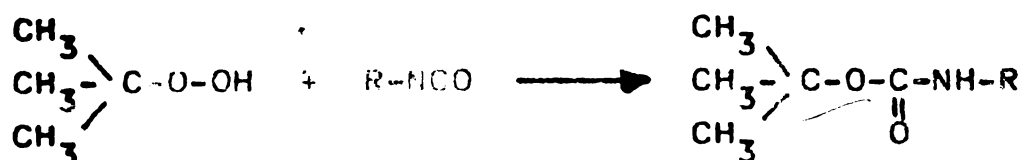
Similar, oximele dau cu izocianați tot carbamați /180,181/:



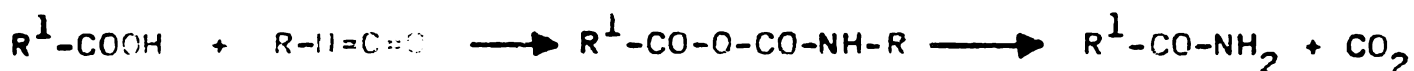
Transformarea semiacetalilor în carbamați este o metodă de derivatizare a acestora /182/:



Chiar și gruparea hidroxică din hidroperoxizi poate fi derivatizată cu izocianați, formându-se peroxicarbamați /183/:



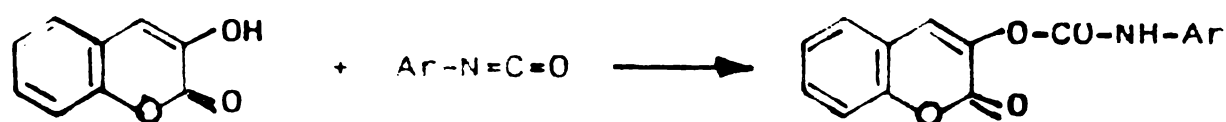
Acizii carboxilici se transformă prin tratare cu izocianați în amide. Intermediar se formează o anhidridă mixtă /184,185/:



Anhidridele reacționează oarecum similar. Astfel din anhidridă ftalică și izocianați se formează ftalimidele N-substituite corespunzătoare /144,186/.

Compușii heterociclici pe care sînt grefați grupe hidroxică reacționează cu izocianați formînd fie carbamați, fie reacționează la nucleu formînd o nouă legătură carbon-carbon.

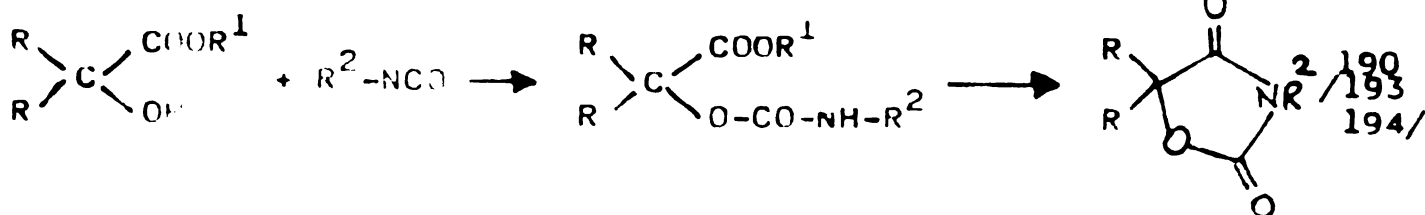
Astfel spre exemplu 3-hidroxicumarina se acilează la gruparea hidroxică /187/:

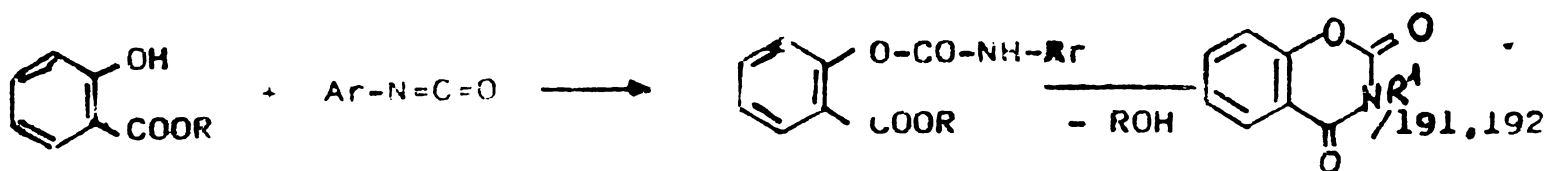


Similar reacționează și 2,5-dihidroxi-1,4-benzochinona /188/.

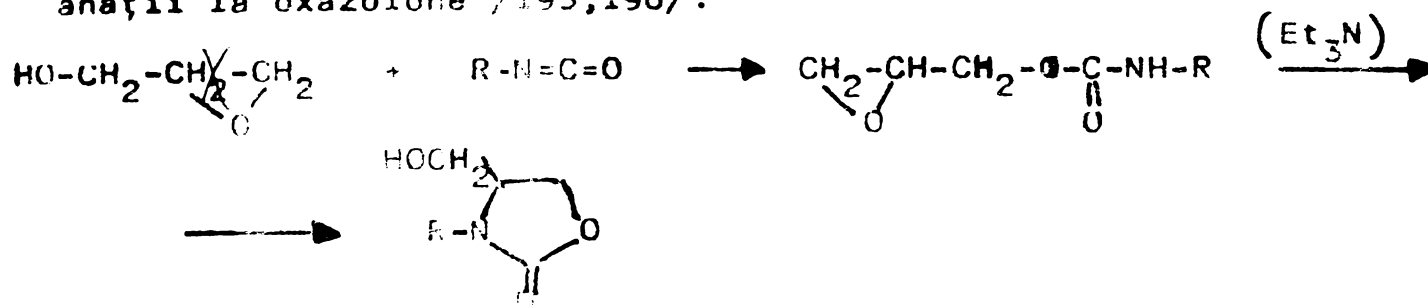
În unele cazuri însă în locul carbamaților se formează alofanați /189/. Carbamații în unele situații pot fi intermediari în sinteza unor compuși heterociclici. Cîteva exemple vom da în continuare.

Astfel carbamații formați prin adăugarea izocianaților la hidroxiacizi (sau esterii, nitriiii acestora) ciclizează la oxazoli sau oxazine:



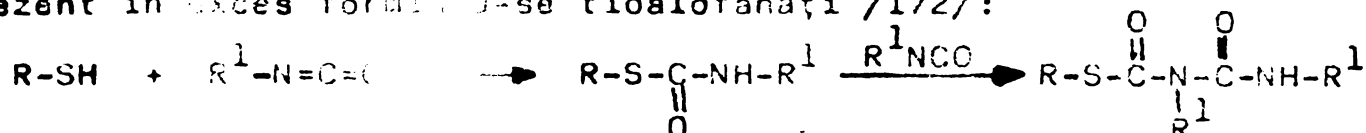


Epoxipropanolul și respectiv α -halogenoetanolul se ciclizează cu izocianatii la oxazolone /195,196/:



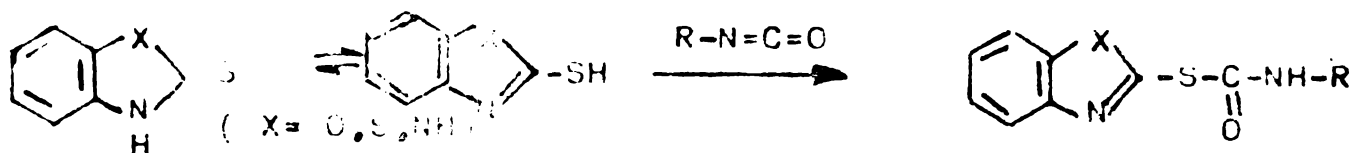
2.2.1.3. Reacții cu nucleofili cu sulf.

În absența unor catalizatori, reacțiile mercaptanilor și a tiofenolilor cu izocianatii decurg foarte lent. Viteza de reacție rămâne tot relativ scăzută și în prezența aminelor terțiare /197,172/. Reacția devine însă rapidă în prezența alcoxid. În aceste condiții se formează tiocarbamați, care pot reacționa în continuare cu izocianatul prezent în exces formându-se tioalofanați /172/:

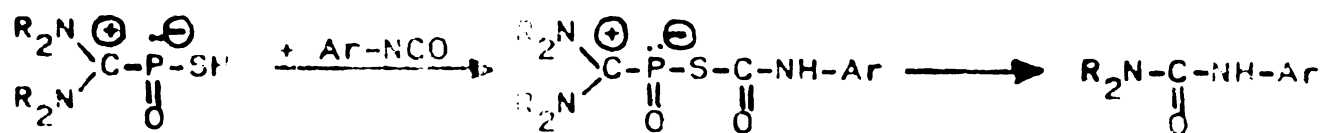


Similar reacționează și tiofenolii.

Unii compuși heterociclici, care sînt purtători a unei grupări mercapto și unei NH, se ciclizează la atomul de sulf în prezența izotiocianatilor /198/:



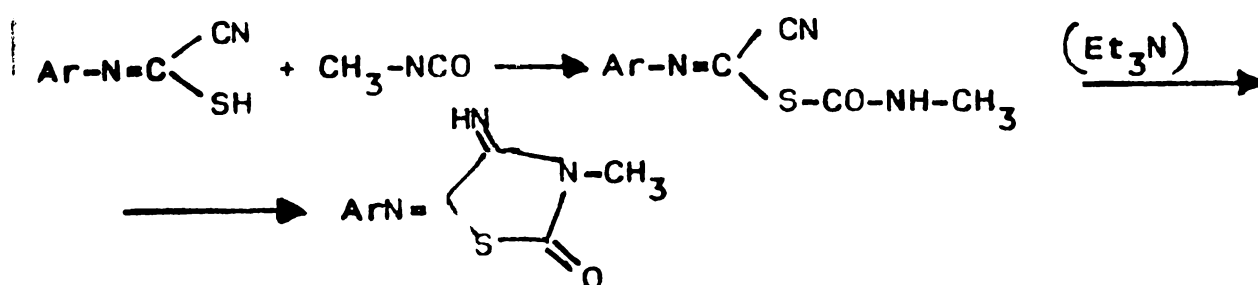
Cinetica și mecanismul reacțiilor de acest tip au fost studiate /199/. Gruparea mercapto poate fi legată și direct de un atom de fosfor. Astfel acidul dialchiltilofosforic formează cu izocianatii tiocarbamatul corespunzător,



care însă se descompune. Produsul final de reacție este o uree trisubstituită /200/.

Similar cu nucleofili cu oxigen și agenții nucleofili cu sulf pot

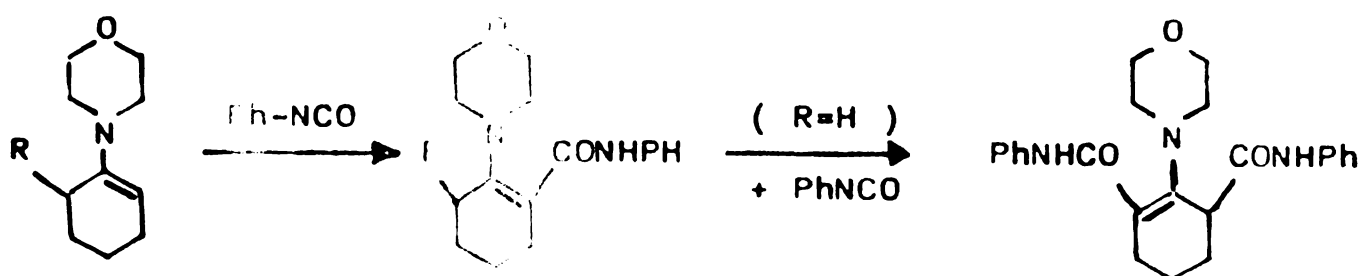
să fie materii prime prețioase în sinteza unor compuși heterociclici. Tiocarbamații formați în prima etapă pot să realizeze în continuare reacții de ciclizare, dacă în moleculă există substituenți reactivi în poziții favorabile. Un astfel de exemplu este redat mai jos/201/:



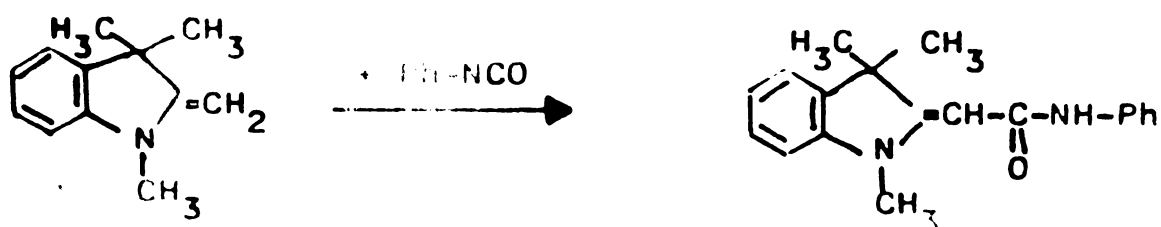
2.2.1.4. Reacții cu nucleofili cu carbon.

Prin atacul electrol al atomului de carbon din izocianat la un atom de carbon nucleofil, se formează o nouă legătură carbon-carbon. Spre deosebire de cianați, care prin reacțiile lor cu agenți nucleofili cu carbon dau naștere la nitrili (de diverse tipuri, adică atât homo- cât și heterosubstituiți), în cazul izocianaților se formează amide (carboxamide). Exemple în acest sens sînt destul de numeroase; vom da aici doar câteva.

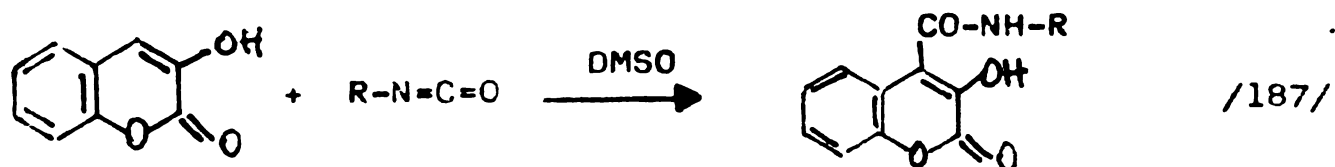
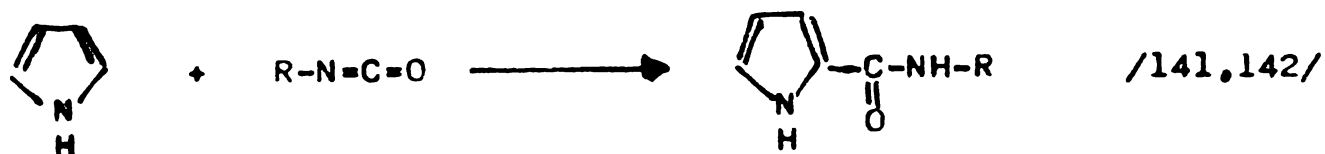
Ca și cianații și izocianații reacționează cu enaminele formînd aducți de tip 1:1 sau 2:1 /202,203/:



Un alt exemplu din aceeași categorie de reacții îl constituie reacția bazei Fischer cu izocianați /204/:



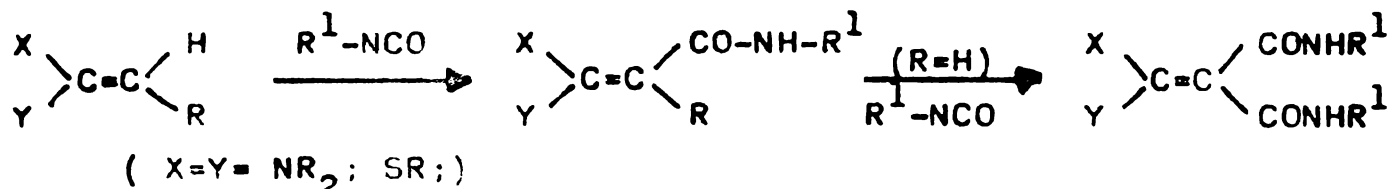
O serie de sisteme heterociclice pot reacționa cu izocianații formîndu-se carboxamide. Cîteva exemple ilustrative se dau mai jos:



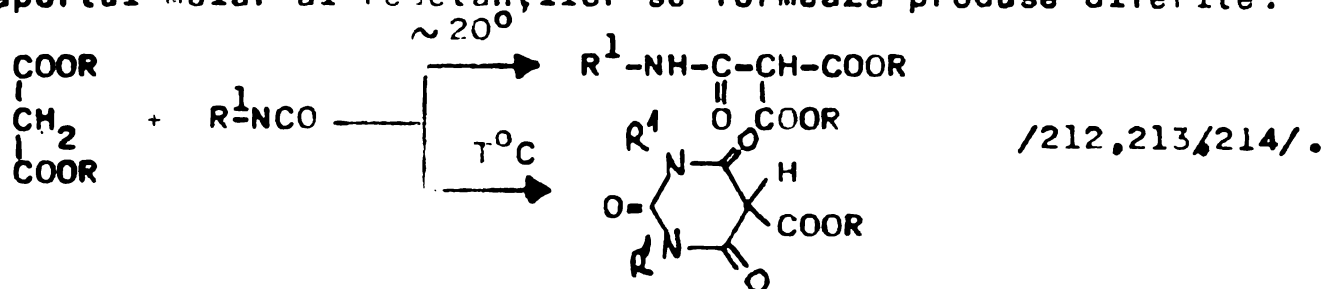
Similar reacționează și 2,5-dihidroxi-1,4-benzochinona /188/. Izocianații pot fi utilizați cu succes ca agenți de acilare ai compușilor aromatici. În condițiile reacției Friedel Crafts se formează carboxamide /205-208/. Reacția are deci loc în prezența unor catalizatori acizi (sau acizi Lewis) când reacționează izocianatul sub forma protonată /208/:



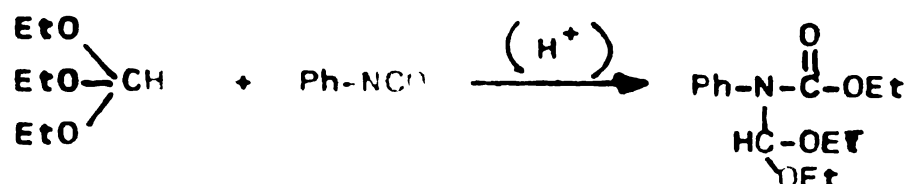
Interesante sînt și reacțiile ceten-acetalilor cu izocianați, cînd se pot forma aducți 1:1 sau 1:2 /209-211/:



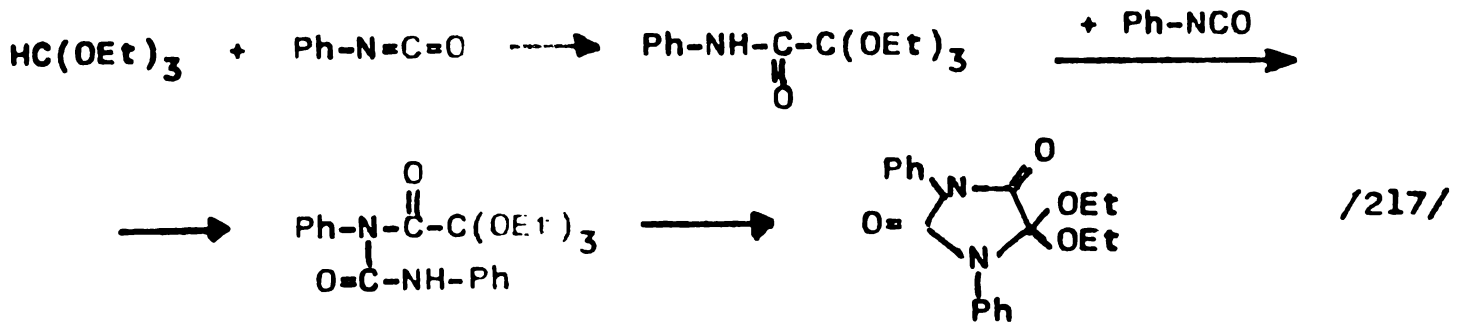
Derivații acidului malonic reacționează ușor la nivelul atomului de carbon nucleofil cu izocianații. În funcție de condițiile de reacție de raportul molar al reactanților se formează produse diferite:



În mediu acid, ortoformatul de etil reacționează cu izocianatul cu formarea produsului I /215/:

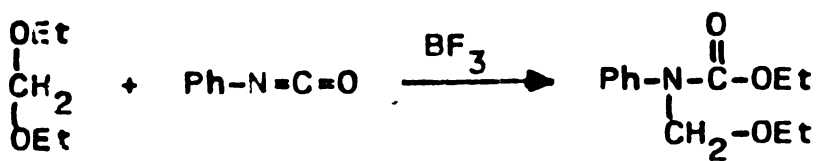


Dacă se lucrează în absența catalizatorilor se obține o hidantoină /216/:



Similar reacționează și unii compuși heterociclici cu metilen activ /217, 218/.

În mediu acid acetalii reacționează oarecum similar cu ortoformiații /215/:



2.3. Concluzii.

Din prezentarea datelor de literatură cu privire la reactivitatea cianatilor și respectiv izocianatilor față de agenții nucleofili rezultă o diferențiere destul de netă a celor doi esteri în aceste reacții. Structura electronică a cianatilor și respectiv a izocianatilor prezintă deosebiri, care fără îndoială se răsfrâng asupra reactivității acestor compuși. Dacă în cazul cianatilor conjugarea (electronilor neparticipanți de la atomul de oxigen cu tripla legătură nitrilică) pe de o parte și efectele inductive (datorate prezenței atomilor de oxigen și respectiv de azot, mult mai electronegativi decât cel de carbon) pe de altă parte, au efect contrar, și în consecință densitatea de electroni este mai redusă la nivelul atomilor de carbon și oxigen și mai ridicată la atomul de azot din gruparea funcțională cianat, în cazul izocianatilor aceste două efecte acționează în același sens. În consecință numai la atomul de carbon scade densitatea de electroni, iar la atomii de oxigen și respectiv azot crește. Din acest motiv atât cianatii cât și izocianatii se manifestă ca și agenți electrofili la nivelul atomului de carbon central. Spre deosebire de izocianati, în cazul cianatilor aceștia din urmă pot reacționa cu agenți nucleofili și la nivelul atomilor de oxigen. Comparând reacțiile cianatilor cu agenți nucleofili cu cele ale izocianatilor cu astfel de agenți, rezultă caracterul electofil mai pronunțat al izocianatilor. Aceasta este demonstrat atât de diferențierea în reactivitatea celor două grupări funcționale față de apă,

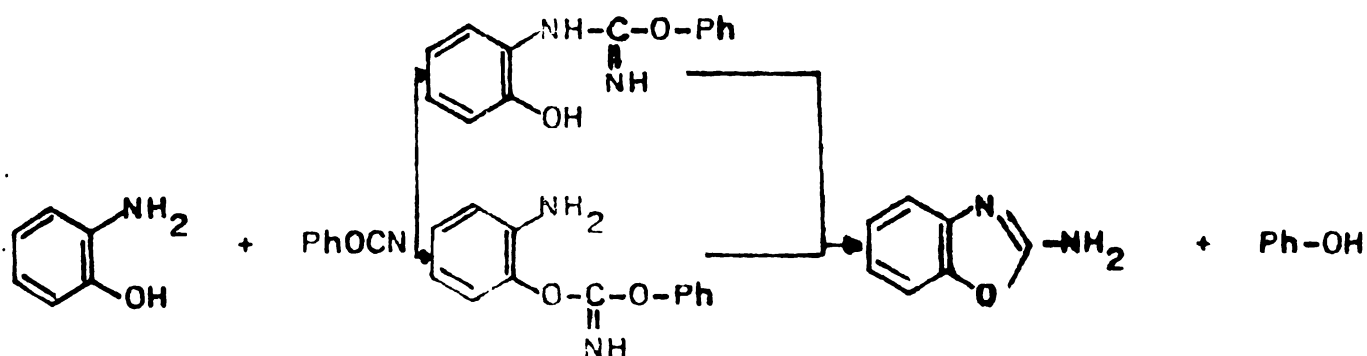
dar și față de unii compuși heterociclici cu grupări aminice secundare. Selectivitatea de obicei mai ridicată a reacțiilor cianaților comparativ cu cea a izocianaților cu diverși agenți nucleofili bifuncționali este un argument în plus în demonstrarea acestui fapt. De altfel în teza de față se cercetează reactivitatea diferențiată a esterilor acidului cianic și respectiv ai acidului izocianic față de sistemul benzimidazolic, și mai ales față de cel 2-aminobenzimidazolic.

În ceea ce privește mecanismele reacțiilor de adiție ale cianaților și respectiv izocianaților la agenți nucleofili, trebuie subliniată de asemenea o diferențiere netă. Astfel dacă mecanismul cel mai obișnuit în cazul aditivelor la izocianați este cel bimolecular autocatalitic, în care rolul de "autocatalizator" revine fie produsului de reacție fie în puține cazuri materiei prime (componentă hidroxilică sau aminică), în cazul reacțiilor cianaților de aril cu agenți nucleofili aminici și respectiv hidroxilici, mecanismul cel mai răspândit este cel trimolecular sau bimolecular peste stări de tranziție ciclice policentrice, mecanism ce pare a fi general valabil pentru reacțiile cianaților cu nucleofili. Precum se arată în prezenta teză acest mecanism pare a fi general valabil și pentru reacțiile cianaților de aril cu agenți nucleofili bifuncționali.

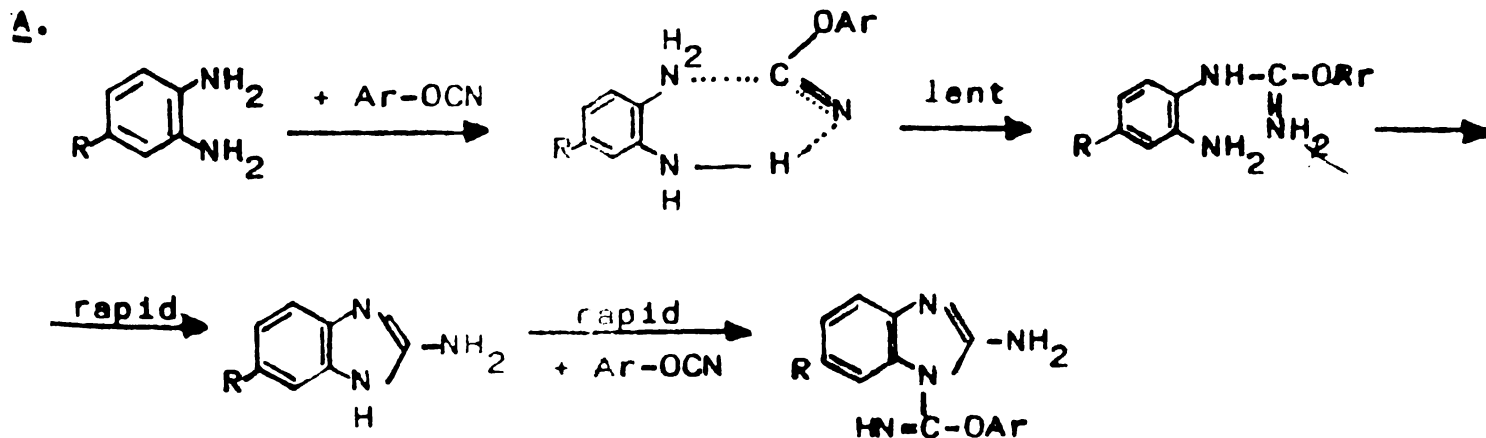
3. CERCETARI ORIGINALE

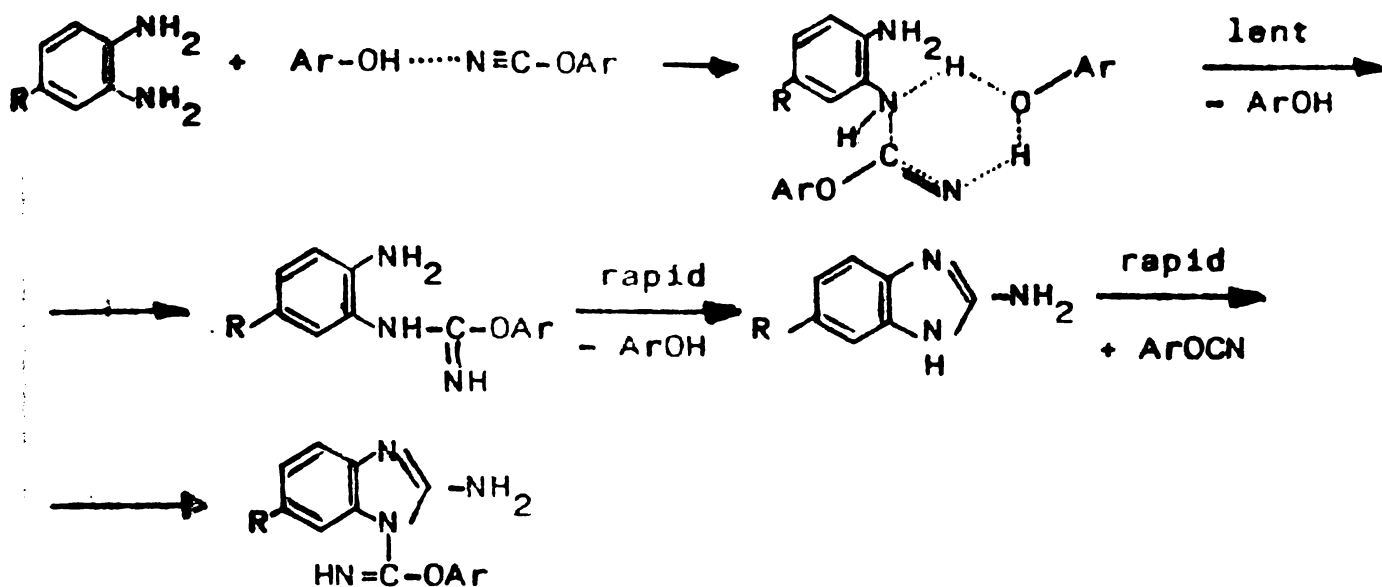
3.1. Introducere

Cercetările noastre anterioare cit și unele experimente pregătitoare au arătat că cianații de aril, compuși prin excelență electrofili, reacționează cu o serie de compuși nucleofili bifuncționali formând compuși ciclici. Astfel, 2-aminofenolii ciclizează foarte ușor formând 2-aminobenz-1,3-oxazoli /50/. Urmărind desfășurarea în timp a acestei reacții prin metoda spectrofotometriei de infraroșu, s-a putut determina cinetica și mecanismul ei /54/. S-a constatat astfel apariția a doi intermediari, care ambii dispar, formând același produs de reacție; 2-aminobenzoxazol (alături de fenol). Reacția se desfășoară după următoarea schemă:



Încercări similare de ciclizare ale fenilen-1,2-diaminelor cu cianat de fenil au relevat faptul că dacă reacția este condusă la un raport molar 1:1 se obține alături de o jumătate de mol de o-fenilendiamină nereacționată un mol de 1-fenoxi-îminocarbonil-2-aminobenzimidazol și un mol de fenol. Studiul cinetic al acestei reacții a relevat mecanismul cel mai probabil pentru acest proces /51/:





Sistemul de reacție relativ complex constă din două procese paralele: unul bimolecular (A) și unul trimolecular autocatalitic (B) (catalizatorul fiind fenolul format în reacție).

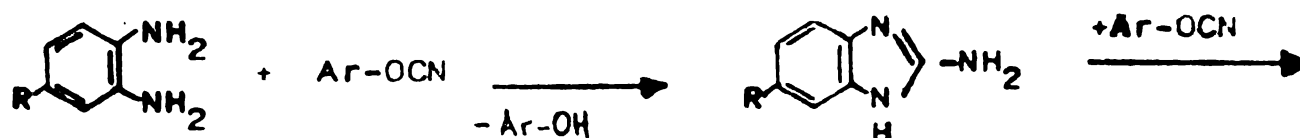
Din aceste date experimentale, cât și din încercările noastre premergătoare s-a putut constata că reacțiile de ciclizare ale unor compuși bifuncționali nucleofili cu cianații de aril duc la formarea unor compuși heterociclici de tip amino-azolic (cu doi sau mai mulți heteroatomi în ciclu). Aceștia din urmă pot reacționa în continuare la atomii de azot endo- sau exo-ciclici cu cianații de aril, iar în cazul izocianaților, mult mai electrofili și la atomii de carbon din heterociclu, formându-se în consecință în funcție de condițiile experimentale produși diferiți.

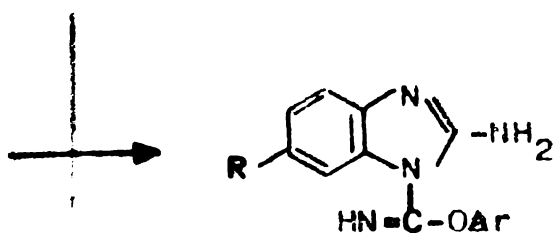
În cazul tezei de față s-au studiat atât reacțiile de închidere ale unor tipuri de cicluri amino-azolice (2-aminobenzimidazolice, 2-aminobenz-1,3-tiazolice, 2-amino-1,3,4-oxadiazolice) cât și reacțiile ulterioare de acilare ale acestor compuși heterociclici cu cianații de aril și cu izocianați. Rezultatele acestor cercetări vor fi prezentate în continuare.

3.2. Închidere de cicluri azolice prin reacții cu cianați de aril.

3.2.1. Sinteza sistemului 2-aminobenzimidazolic /50/.

Reacția care stă la baza sintezei sistemului 2-aminobenzimidazolic cu cianați de aril, este de următoarea ecuație:





Încercările preliminare au arătat că dacă reacția între o-fenilen-diamină și cianat de fenil se efectuează la un raport molar al reac-tanților de 1:1 sau respectiv de 1:2, produsul de reacție este ace-lași: 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazol. Structura acestui compus a fost dovedită prin compararea proprietăților fizice și res-pectiv spectrale cu cele ale unei probe autentice sintetizate direct prin reacția 2-aminobenzimidazolului cu cianat de fenil. Produsele obținute pe cele două căi sînt identice.

Prin refluxarea unor fenilen-1,2-diamine substituite la nucleul aro-matic cu cianat de fenil la raport molar 1:2 în dioxan timp de 3 - 6 ore se obțin 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazoli 5(6)-substi-tuiți corespunzători cu randamente de 50 - 70 % (Tab.1.).

Tab.1. 1-Fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazoli 5(6)-substituiți sintetizați din fenile -1,2-diamine 4-substituite și cianat de fenil.

| Nr | | η (%) | p.t. (°C) | |
|------|-------------------|---------------|-------------|--------------|
| | | | exp. | lit. |
| I. | H- | 50 | 172-174 | 180-182 /48/ |
| II. | CH ₃ - | 64 | 170-171 | |
| III. | Cl- | 70 | 169-172 | |

Produsii sintetizați au fost caracterizați prin spectrele lor de infra-roșu, ultraviolet și RMN. În tab.2. se prezintă principalele benzi din spectrele de IR ale 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți. Din datele cuprinse în acest tabel rezultă că pro-dusele obținute sînt în mod cert produse de acilare, pentru că pre-zintă o bandă de intensitate ridicată la 1630 cm^{-1} , care este atri-buită vibrației de valență C=N ($1690 - 1640 /219/$). Acilarea a avut loc la atomul de azot endociclic și nu exociclic, ceea ce este demonstrat de prezența benzilor caracteristice grupării aminice primare (vibra-țiile de valență antisimetrică situată la numere de undă cu circa $215-250\text{ cm}^{-1}$ mai ridicate decît cele corespunzătoare vibrației de valență simetrice; vibrația de deformare în plan de la 1670 cm^{-1} și respectiv vibrația de deformare carbon-azot de la 1115 cm^{-1}). Apar desigur și benzile corespunzătoare vibrațiilor caracteristice sistemu-

Tab.2. Spectre de infraroșu ale 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor 5-substituiți

| Imidazol | NH ₂ | | C=NH | | Benzimidazol | | | alte benzi | |
|---------------------------------|-----------------|---------|----------|-------------|--------------|----------------|------------|-------------------|------|
| R- | ν^{as} | ν^s | δ | $\nu_{C=N}$ | Sk | δ_{e-N} | ν_{CH} | | |
| H- | 3280 | 3050 | 1655 | 1622 | 1550 | 1115 | 730 | | |
| | | | | | 1480 | | | | |
| | | | | | 1450 | | | | |
| | | | | | 1390 | | | | |
| | | | | | 900 | | | | |
| CH ₃ - ^{a)} | 3300 | 3060 | 1655 | 1630 | 1570 | 1100 | 730 | $\nu^{as}_{CH_3}$ | 2980 |
| | | | | | 1480 | | | | |
| | | | | | 1460 | | | $\nu^s_{CH_3}$ | 2910 |
| | | | | | 1390 | | | | |
| | | | | | 1280 | | | δ_{CH_3} | 1360 |
| | | | | | 900 | | | | |
| Cl- ^{a)} | 3325 | 3100 | 667 | 1665 | 1580 | 1120 | 720 | ν_{C-Cl} | 675 |
| | | | | | 1455 | | | | |
| | | | | | 1430 | | | | |
| | | | | | 1350 | | | | |
| | | | | | 920 | | | | |
| O ₂ N- ^{b)} | 3260 | 3040 | 1675 | 1640 | 1570 | 1100 | 730 | $\nu^{as}_{NO_2}$ | 1500 |
| | | | | | 1480 | | | | |
| | | | | | 1390 | | | $\nu^s_{NO_2}$ | 1320 |
| | | | | | 1280 | | | | |
| | | | | | 900 | | | | |

a) compuși nemenționați în literatura de specialitate

b) Este compus a fost sintetizat numai prin acilarea 2-amino-5-nitro-benzimidazolului cu cianat de fenil

lui benzimidazolic, fenilic monosubstituit cît și substituenților grefați pe nucleul benzenic benzimidazolic.

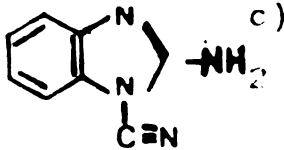
Spectrele de ultraviolet ale 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor 5-substituiți sînt prezentate în tab.3. și se caracterizează în general prin apariția una pînă la două maxime de absorbție, a căror coeficient molar de extincție este doar puțin influențat de pH.

În tab.4. sînt redată semnalele ce apar în spectrele de RMN-¹H ale 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor 5-substituiți.

Tab.3. Spectrele de UV ale 1-fenoximinocarbonil-2-aminobenzimidazolilor 5-substituiți.

| Imidazol R- | λ_1 (ϵ) | | | λ_2 (ϵ) | | |
|-------------------|-------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------|---------------|---------------|
| | MeOH | +HCl | +NaOH | MeOH | + HCl | +NaOH |
| H- | 259 (8507) | 274 (5940) | | | 280 (6380) | 280 (8843) |
| CH ₃ - | 261 (6038) | 278 (4900) | 278 (4900) | | 285 (4608) | |
| Cl- | 260 (7913) | 282 (5958) | 257 (9681) | 288 (4566) | 289 (5198) | 289 (7471) |
| O ₂ N- | 255 (12368) | 228 (15503) | 255 (12876) | | 305 (8132) | |

Tab.4. Spectre de RMN-¹H ale 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor 5-substituiți

| R- | semnal δ -ppm | cuplaj | integrală | atribuire |
|---|-------------------------|--------|-----------|----------------------|
| H- ^{a)} | 8,2 | s | 3H | NH ₂ + NH |
| | 6,62 - 7,90 | m | 9H | 9 H _{arom} |
| CH ₃ - ^{b)} | 7,6 | s | 3H | NH ₂ + NH |
| | 7,25 - 7,75 | m | 5H | 5 H _{arom} |
| | 6,60 - 7,20 | m | 3H | 3 H _{arom} |
| | 2,35 | s | 3H | CH ₃ |
| Cl- ^{b)} | 7,5 | s | 3H | NH ₂ + NH |
| | 7,00 - 7,40 | m | 5H | 5 H _{arom} |
| | 6,73 - 6,88 | m | 3H | 3 H _{arom} |
| O ₂ N- ^{b)} | 7,90 - 8,25 | m | 3H | 3 H _{arom} |
| | 7,50 | s | 3H | NH ₂ + NH |
| | 7,12 - 7,70 | m | 5H | 5 H _{arom} |
|  ^{c)} | 7,0 - 7,38 | m ABCD | 4H | 4 H _{arom} |
| | 4,54 | s | 2H | NH ₂ |

a) solvent : CD₃OD + CF₃COOH; standard TMS

b) solvent : CDCl₃ + DMSO-d₆(1:1); standard TMS

c) solvent : CD₃OD + DMSO-d₆(3:1); standard TMS

In DMSO-d₆ protonii grupării amininice și respectiv iminice apar împreună ca și singlet larg avînd o deplasare chimică de circa 7,5 ppm. Protonii celor două sisteme aromatice apar ca multiplexi, semnalul corespunzător celor cinci protoni din nucleul fenilic apărînd la deplasări chimice ceva mai ridicate decît protonii sistemului benzimidazolic, dînd naștere în cazul 1-ciano-2-aminobenzimidazolului (produsul de defenolare în mediu alcalin al 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolului) unui multiplet de tip ABCD, care este un argument suplimentar pentru structura endo-acilată a produșilor sintetizați.

Din datele spectrale prezentate se desprinde concluzia că structura compușilor benzimidazolici sintetizați este de 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazoli substituiți în poziția 5(6). De fapt aceeași concluzie se desprinde și din studiul spectrelor de RMN-¹³C efectuat pentru derivatul fenoximinocarbonilic ca atare /49,220/.

3.2.2. Ciclizări cu obținerea sistemului tiazolic

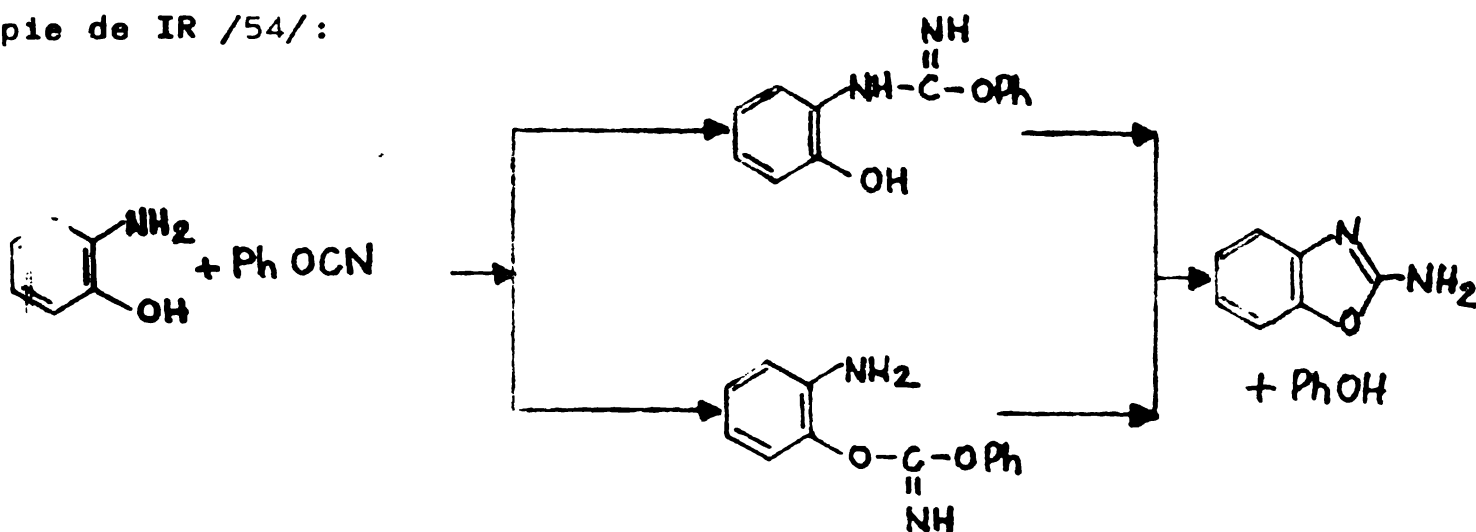
3.2.2.1. Sinteza 2-aminobenz-1,3-tiazolului.

Sinteza 2-aminobenzotiazolului din 2-aminotiofenol și cianați de aril deși amîntită în literatura de specialitate "în principiu" /28/, nu a fost cercetată nici sintetic nici cinetic ceea ce este atestat de lipsa oricăror date asupra ei.

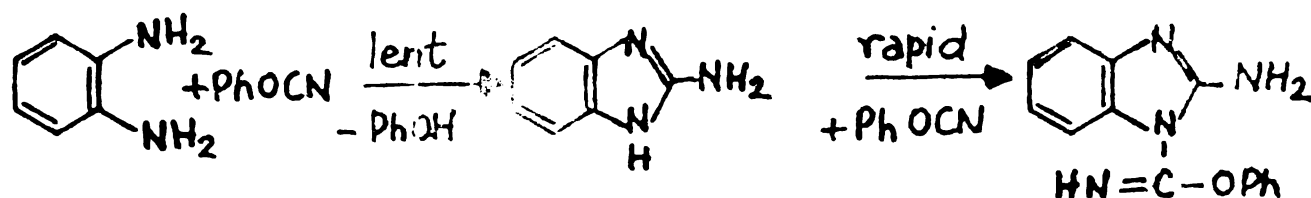
Intru-cît am fost preocupați în lucrări anterioare de studiul reacțiilor cianaților de aril cu 1,2-binucleofili, cum ar fi fenilen-1,2-diaminele /50,51,221/ și 2-aminofenolii /50,54,221/, am studiat și reacția 2-aminotiofenolului cu cianați de aril atît din punct de vedere sintetic cît și din cel al cineticii și mecanismului de reacție. Prin reacția 2-aminotiofenolului cu cianat de fenil în eter de petrol la un raport molar de 1:1 al reactanților și la temperatura mediului ambiant se obține cu randament ridicat 2-aminobenzotiazolul. În alți solvenți cum ar fi eterul etilic, acetona sau dioxanul datorită dificultăților ce se ivesc la separarea produșilor (2-aminobenzotiazol și fenol) cît și la purificarea lor, randamentele sînt mult mai modeste. Puritatea 2-aminobenzotiazolului astfel preparat a fost verificată prin punct de topire și analiză elementară. Produsul a fost caracterizat și prin metode spectroscopice (vezi partea experimentală).

3.2.2.2. Cinetica și mecanismul reacției 2-aminotiofenolului cu cianații de aril.

Precum s-a arătat ceva mai sus, reacția o-aminotiofenolului cu cianat de fenil duce cu randament bun la 2-aminobenzotiazol și fenol. În studiul anterior am studiat reactivitatea cianaților față de compuși nucleofili bifuncționali cum ar fi o-aminofenoli, o-fenilendiamine. Astfel în cazul reacției o-aminofenolului cu cianat de fenil, sistemul de reacție s-a dovedit a fi complex, formându-se doi intermediari, care au putut fi puși în evidență și urmăriți în timp prin spectroscopie de IR /54/:



În schimb o-fenilendiamina se ciclizează la 2-aminobenzimidazol, care într-o reacție ulterioară se acilează rapid la 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazol /55/:



În acest context era deosebit interesant pentru noi de a cerceta și reacția 2-aminotiofenolului cu cianați de aril din punct de vedere cinetic și al mecanismului de reacție.

Rezultate și discuții.

Încercările efectuate pentru urmărirea în infraroșu a benzii cianat (ν_{OCN} 2250 cm^{-1}) au arătat că reacția 2-aminotiofenolului cu cianatul de fenil decurge în dizoluție cu viteze acceptabile la temperatura de 30°C. O soluție de concentrație molară de 2-aminobenzotiazol și fenol egală cu cea inițială de 2-aminotiofenol și cianat prezintă același spectru IR cu produsul unei încercări cinetice (tab.5.). Se demonstrează astfel că reacția în dizoluție decurge în același fel ca cea în eter de

petrol.

Tab.5. Comparație între spectrele de infraroșu a unui amestec de reacție și un amestec "model" de 2-aminobenzotiazol și fenol la aceeași concentrație molară.

| Amestec de reacție | Amestec model | Atribuiri ^{a)} |
|--------------------|---------------|-------------------------|
| 3400 m | 3400 m | ν_{OH} |
| 3319 i larg | 3324 i larg | ν_{NH_2} |
| 3200 s | 3208 s | ν_{NH_2} |
| 3053 m-s | 3060 s | ν_{CH} |
| 1605 i | 1619 i | δ_{NH_2} |
| 1593 i | 1600 i | $\delta_{arom.}$ |
| 1583 i | 1591 i | $\delta_{arom.}$ |
| 1519 m | 1527 m | $\delta_{arom.}$ |
| 740 m | 751 m | ν_{CH} |

a) conform L.C. 219.

Efectuând spectre din timp în timp ale amestecului de reacție ^{s-a urmărit} ν_{CH} dispariția reactanților și formarea produselor de reacție. De la inițierea procesului și pînă la terminarea sa nu au putut fi identificați benzi străine, corespunzătoare unor eventuali intermediari. Toate aceste încercări s-au efectuat în dioxan anhidru la concentrații de 0,09 - 0,16 mol/l la temperaturi de 20-45°C. În aceste condiții viteza de reacție este relativ redusă și permite urmărirea desfășurării în timp a reacției. Pentru urmărirea cantitativă în timp a reacției s-a utilizat banda corespunzătoare vibrației de valență a grupei cianato din fenilcianat (2250 cm^{-1}). Pe baza unui model de calcul simplu, bimolecular, s-au calculat constante de viteză de ordinul doi.

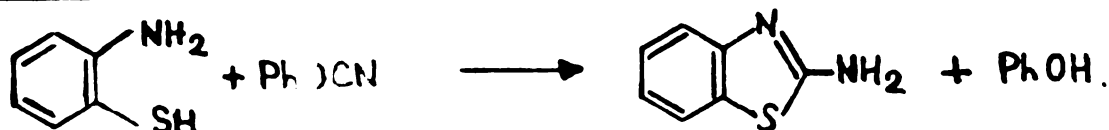
În vederea verificării corectitudinii modelului de calcul bimolecular, s-au determinat constante de viteză de ordinul doi pentru reacția o-aminotiofenolului cu cianat de fenil la diverse rapoarte molare. Din aceste constante rezultă că modelul ales este corect.

În tab. 7 se redau constantele de viteză de ordinul doi determinate pentru reacțiile o-aminotiofenolului cu cianați de aril substituiți. Din aceste date se constată că substituenții donori de electroni ^d favorizează reacția, în timp ce substituenții atrăgători de electroni o favorizează.

Reprezentarea de tip Hammett corespunzătoare prezentată în fig. 1 este, precum se constată liniară și corespunde cu următoarea ecuație de corelare:

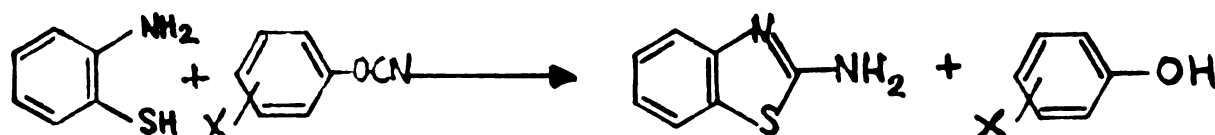
$$\lg k_2 = 0,92 \sigma^+ - 0,32 \quad (r = 0,987)$$

Tab. 6. Constante de viteză de ordinul doi determinate pentru formarea 2-aminobenzotiazolului din o-aminotiofenol și cianat de fenil la diverse rapoarte molare, în dioxan la temperatura de 30°C.



| $10^2 \frac{[\text{ATF}]}{[\text{PhOCN}]}$ | $10^2 \frac{[\text{PhOCN}]}{[\text{ATF}]}$ | $\frac{[\text{ATF}]}{[\text{PhOCN}]}$ | k_2 kg/molmin |
|--|--|---------------------------------------|--------------------|
| 15,14 | 15,02 | 1,00 | 0,436 |
| 17,07 | 17,01 | 1,00 | 0,421 |
| 18,60 | 18,59 | 1,00 | 0,436 |
| 17,90 | 14,93 | 1,20 | 0,568 |
| 20,87 | 14,92 | 1,40 | 0,574 |
| 9,54 | 5,95 | 1,60 | 0,436 |
| $k_2 \text{ med}$ | | | 0,479 ± 0,005 |

Tab. 7. Constante de viteză de ordinul doi determinate pentru reacția o-aminotiofenolului cu cianați de aril substituiți, în dioxan la temperatura de 30°C.



| x- | $\sigma_x^{oa)}$ | $10^2 \frac{[\text{ATF}]}{[\text{PhOCN}]}$ | $10^2 \frac{[\text{PhOCN}]}{[\text{ATF}]}$ | k_2 kg/molmin |
|----------------------|------------------|--|--|--------------------|
| p Cl- | 0,27 | 14,97 | 15,09 | 0,800 |
| H- | 0,00 | 15,14 | 15,02 | 0,436 |
| m CH ₃ - | -0,07 | 15,02 | 15,13 | 0,406 |
| p CH ₃ - | -0,12 | 15,11 | 15,06 | 0,366 |
| p CH ₃ O- | -0,16 | 15,11 | 15,02 | 0,357 |

a) date din c.l. 223.

Această corelare de tip Hammett demonstrează faptul că cianatul de aril participă în etapa lentă a procesului revenindu-i rolul agentului electrofil.

În tab. 8. se prezintă constantele de viteză de ordinul doi determinate pentru reacția de formare a 2-aminobenzotiazolului din o-aminotiofenol și cianați de fenil 2,6-disubstituiți la temperatura de 30°C.

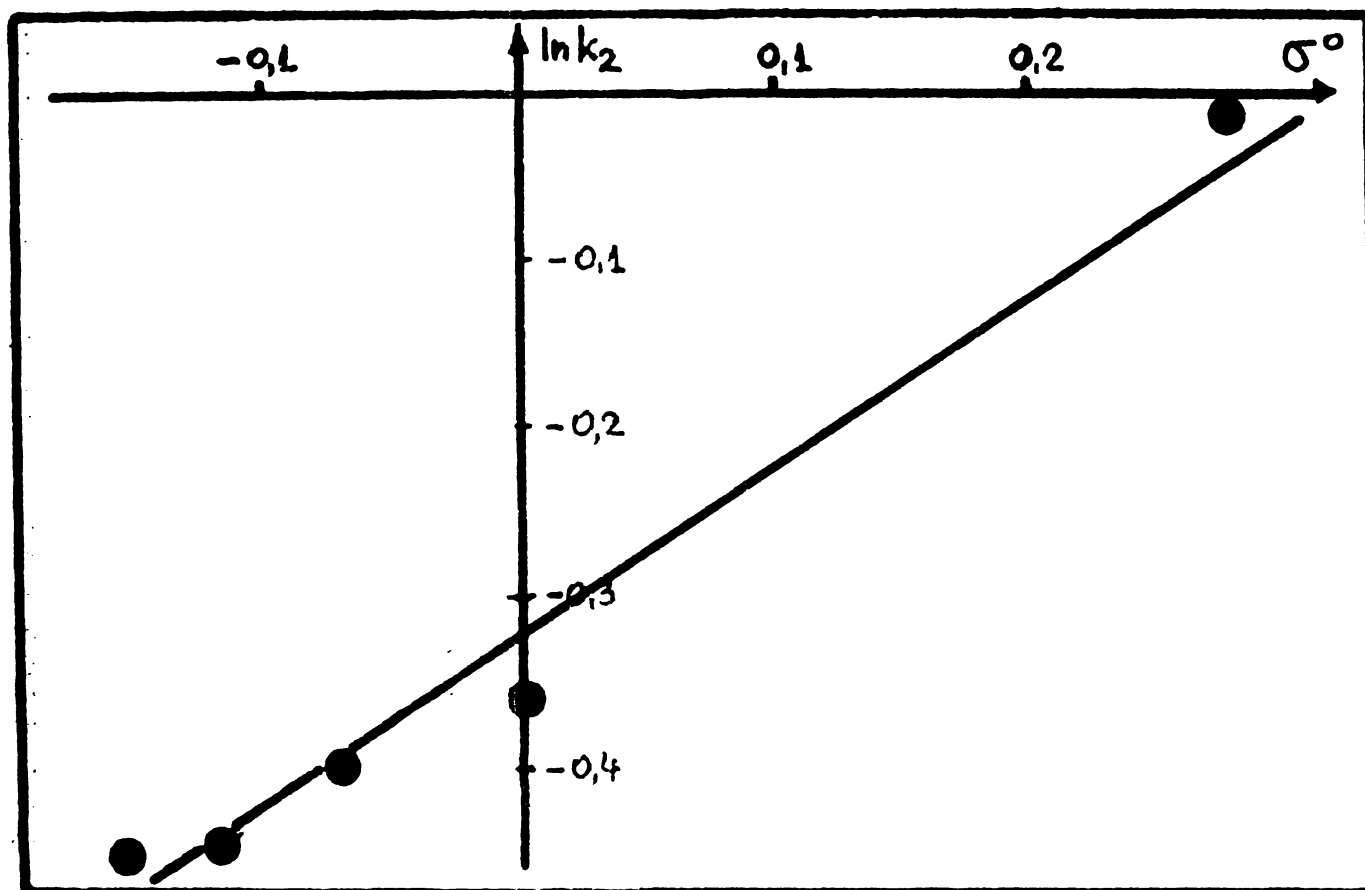


Fig 1. Reprezentare de tip Hammett pentru reacția de formare a 2-aminobenzotiazolului din o-aminotiofenol și cianați de aril, în dioxan anhidru la temperatura de 30°C.

Tab. 8. Constante de viteză de ordinul doi determinate pentru reacția o-aminotiofenolului cu cianați de fenil 2,6-disubstituiți în dioxan la 30°C.

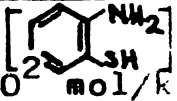
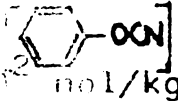
| R- | 10^2 mol/kg | 10^2 mol/kg | k_2 (kg/molmin) | k_2 rel. |
|----|---------------|---------------|----------------------|------------|
| | 15,14 | 15,02 | 0,436 | 1,00 |
| | 14,51 | 14,58 | 0,311 | 0,71 |
| | 14,68 | 14,62 | 0,272 | 0,62 |

Din aceste date rezultă că efectul de împiedecare sterică primară datorită încălzării sterică la nivelul centrului de reacție este în mare măsură compensat de efectul steric secundar de mărire a vitezei de reacție prin creșterea caracterului electrophil al cianatului. Efec-

te sterice reduse sau chiar lipsă sînt argumente pentru stări de tranziție ciclice policentrice /38-42/.

În tab. 9. se redau constantele de viteză de ordinul doi determinate pentru reacția o-aminofenolului cu cianat de fenil la diferite temperaturi.

Tab. 9. Constante de viteză de ordinul doi pentru reacția de formare a 2-aminobenzotiazolului din o-aminotiofenol și cianat de fenil la diverse temperaturi.

|  10^2 mol/kg |  10^2 mol/kg | T (°C) | k_2 (kg/molmin) |
|---|---|--------|-------------------|
| 15,13 | 15,02 | 20 | 0,346 |
| 15,14 | 15,02 | 30 | 0,436 |
| 15,15 | 15,71 | 45 | 0,669 |

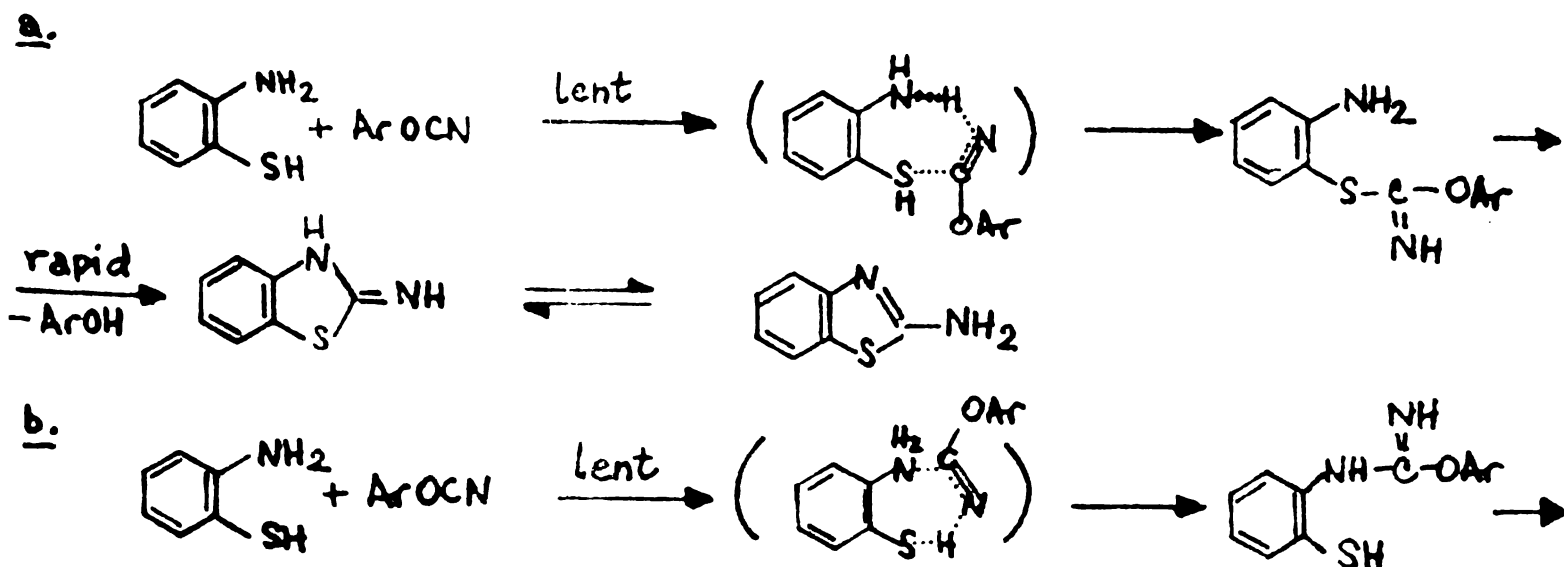
Parametrii aparenti de activare pentru această reacție au fost calculați pe baza cunoscutelor relații din teoria complexului activat (relații simplificare la 300 K) și găsiți:

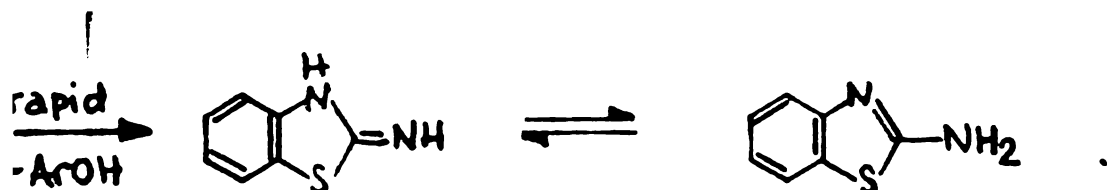
$$\Delta H^* = 18,1 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta S^* = -158,5 \text{ J/molK}$$

Entalpia redusă de activare indică o compensare importantă a entalpiei de rupere a legăturilor prin energia de formare a unor legături. Entropia aparentă de activare foarte scăzută corespunde unui grad de ordonare avansat a stării de tranziție față de cea inițială. Valorile parametrilor de activare sînt în bună concordanță cu cei determinați în cazul unor reacții care decurg prin stări de tranziție ciclice de șase centre, mecanism ce pare a fi general valabil pentru reacțiile cianatilor de aril cu aminonucleofili /41-43/.

Pe baza acestor date experimentale se poate formula următorul mecanism de reacție, care constă în etapa lentă în atacul nucleofil al o-aminotiofenolului la cianatul de aril:





Intrucît reacția de ciclizare este o etapă rapidă ulterioară, datele existente nu permit să se diferențieze atacul nucleofil prin atomul de sulf sau de azot.

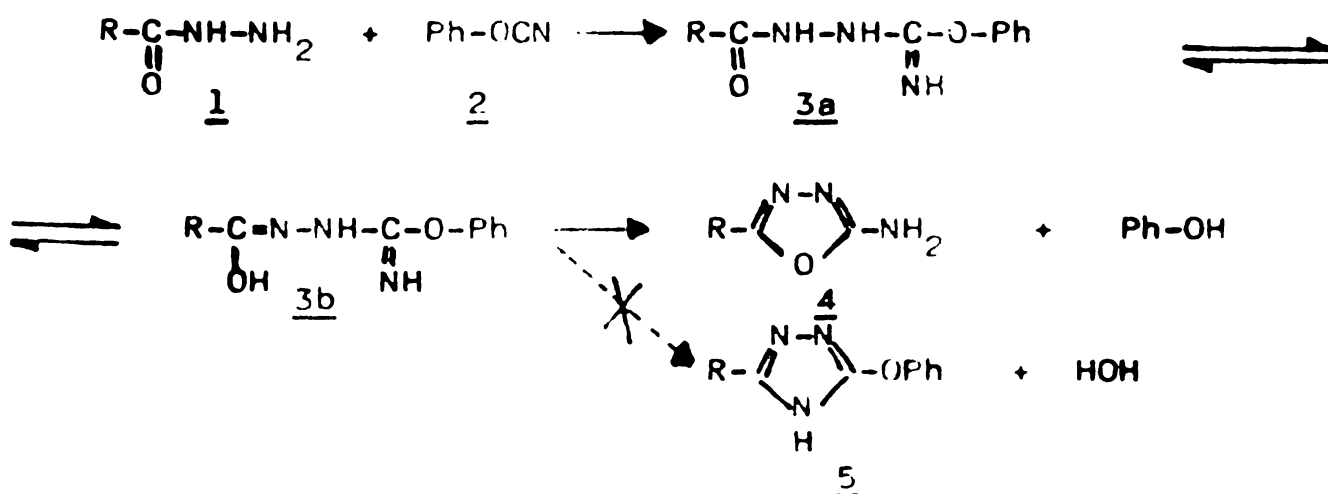
3.2.3. Ciclizări cu obținerea sistemului oxadiazolic.

3.2.3.1. Sinteza 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți.

Sisteme 2-amino-1,3,4-oxadiazolice au fost sintetizate pe diverse căi cum ar fi spre exemplu din aldehydemicarbazone prin oxidare cu halogeni /224,225/ sau tetraacetat de plumb /226/, din tiosemicarbazide prin oxidare cu Pb_3O_4 /227/, din hidrazidele acizilor carboxilici și halogenciani /228,229/ și din hidrazidele acizilor carboxilici și cianați de aril /62,80. În acest ultim caz fie că s-a lucrat cu cianați alifatici, fie ciclizările au fost efectuate cu cianat de fenil și cu o singură hidrazidă/62/.

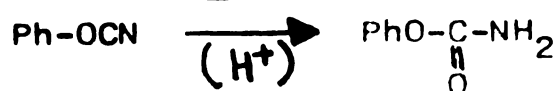
Datorită concluziilor destul de contradictorii prezentate în literatura de specialitate cu privire la reacțiile hidrazidelor acizilor carboxilici cu cianați și datorită interesului nostru pentru reacțiile cianaților de aril cu agenți nucleofili și în special cu cei bifuncționali am cercetat mai aprofundat această sinteză.

În principiu, reacția hidrazidelor cu cianați poate duce la formarea a mai multor produși de reacție:



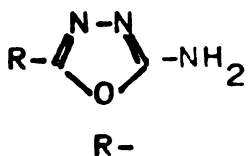
Efectuînd reacția în soluție dioxanică neutră, s-au putut izola drept singurii produși de reacție doar 2-amino-1,3,4-oxadiazol 5-substituit (4) și fenolul corespunzător, fără a putea izola produși de reacție aciclici 3 intermediari. În mediu acid nu se obține triazolul 5, ci

feniluretanul 6, format prin hidroliza acidă a cianatului:



Prin ciclizarea unor hidrazide ale acizilor carboxilici cu fenilcianat în soluție dioxanică, la temperaturi de 0 - 30° s-au obținut 14 2-amino-1,3,4-oxadiazoli 5-substituiți cu randamente de 40 - 90 % (vezi tab. 10). În același tabel sînt prezentate și cîteva caracteristici ale produșilor sintetizați.

Tab. 10. 2-Amino-1,3,4-oxadiazoli 5-substituiți sintetizați.

| Nr. |  | % | punct de topire | | formulă | analiză elementară | | |
|------|---|----|---------------------|------|---|--------------------|-------|--|
| | | | exp. | lit. | | %(C N N) | calc. | |
| | R- | | (°C) | | | %(C H N) | găsit | |
| I | CH ₃ | 37 | 173-5,5 | - | C ₃ H ₅ N ₃ O | 36,36 5,09 42,40 | | |
| II | (C ₆ H ₅) ₂ C(OH) ^{a)} | 86 | 196-8 | - | C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ | 65,21 5,11 15,21 | | |
| III | C ₆ H ₅ | 90 | 242-4; 242/230/ | | C ₈ H ₇ N ₃ O | 59,62 4,38 26,07 | | |
| IV | 2 CH ₃ -C ₆ H ₄ ^{-a)} | 78 | 158-60; | | C ₉ H ₉ N ₃ O | 59,60 4,38 26,00 | | |
| V | 4 CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | 84 | 240,5-1; 242/231/ | | C ₉ H ₉ N ₃ O | 61,70 5,18 23,99 | | |
| VI | 3 O ₂ N-C ₆ H ₄ - | 84 | 256,5-7,2; 260/225/ | | C ₈ H ₆ N ₄ O ₃ | 56,54 4,74 21,98 | | |
| VII | 4 O ₂ N-C ₆ H ₄ - | 92 | 253-4; 206/231/ | | C ₈ H ₆ N ₄ O ₃ | 55,91 4,64 21,21 | | |
| VIII | 3,5(O ₂ N) ₂ C ₆ H ₃ ^{a)} | 49 | 239-40,5 | | C ₈ H ₅ N ₅ O ₅ | 46,61 2,93 27,18 | | |
| IX | 2 HO-C ₆ H ₄ - | 74 | 204-6; 203-5/227/ | | C ₈ H ₇ N ₃ O ₂ | 46,14 2,86 27,21 | | |
| X | 3 HO-C ₆ H ₄ - | 70 | 246-7; 244 /225/ | | C ₈ H ₇ N ₃ O ₂ | 47,00 2,84 25,82 | | |
| XI | 4 HO-C ₆ H ₄ - | 60 | 284-5; 287/225/ | | C ₈ H ₇ N ₃ O ₂ | 38,26 2,01 27,88 | | |
| XII | 4 H ₂ N-C ₆ H ₄ ^{-a)} | 63 | 164-4 | | C ₈ H ₈ N ₄ O | 38,30 1,93 27,42 | | |
| XIII | 2 Cl-C ₆ H ₄ - | 40 | 164, -6,0; 166/225/ | | C ₈ H ₆ N ₃ OCl | 54,24 3,98 23,72 | | |
| XI | 4 Cl-C ₆ H ₄ - | 71 | 273-4; 274/225/ | | C ₈ H ₆ N ₃ OCl | 54,01 3,89 23,28 | | |
| | | | | | | 54,24 3,98 23,72 | | |
| | | | | | | 52,54 3,81 23,53 | | |
| | | | | | | 54,24 3,95 22,89 | | |
| | | | | | | 54,54 4,58 31,80 | | |
| | | | | | | 54,26 4,55 31,53 | | |
| | | | | | | 49,12 3,09 21,48 | | |
| | | | | | | 48,74 3,02 21,38 | | |

a) acești compuși nu sînt menționați în literatura de specialitate.-

Patru dintre compușii sintetizați nu au putut fi găsiți în literatura de specialitate .

Compusul doi (II) a fost sintetizat cu randament de 88% și prin ciclizarea hidrazidei acidului benzilic cu bromcian în prezența carbonatului de sodiu (vezi nota experimentală). Purițateea produșilor sintetizați a fost apreciată pe baza analizelor elementare. Toți compușii sintetizați au fost caracterizați prin metode spectroscopice.

Cercetările spectroscopice (IR, UV și RMN-¹H) confirmă structurile propuse pentru compușii sintetizați. Deoarece date cu privire la caracterizarea spectroscopică a 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți sînt destul de sporadice, vom detalia aici cîteva astfel de caracteristici.

Spectrele de infraroșu.

Particularitățile spectrelor de infraroșu (înregistrate în tehnica pastilei de KBr) le vom discuta pe baza elementelor structurale prezente în acești derivați.

Sistemul aromatic oxadiazolic. O sumară analiză de vibrații normale /232-234/ pentru 1,3,4-oxadiazolul nesubstituit, moleculă de simetrie C_{2v}, arată că această moleculă prezintă 15 moduri normale de vibrații de simetrie a₁(6), a₂(2), b₁(5), b₂(2). În literatură se dau atît modurile normale de vibrație cît și atribuiri făcute pe baza spectrelor de IR și Raman /235/. Aceste date arată că în domeniul 1560 - 600 cm⁻¹ în cazul oxadiazolului ca atare, apar 12 dintre cele 15 moduri normale de vibrație.

În cazul 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți datorită reducerii simetriei de la C_{2v} la C₁ o serie de vibrații de simetrie A₂ și B₂ interzise în cazul oxadiazolului nesubstituit devin permise și în consecință dau naștere la benzi de intensitate medie sau chiar ridicată în spectru.

Principalele benzi pe care le atribuim sistemului aromatic 1,3,4-oxadiazolic sînt prezentate în tab.11.

Tab.11. Benzi datorate vibrațiilor sistemului oxadiazolic, în domeniul 1570 - 600 cm⁻¹.

| Compus: | 1545-1570 | 1295-1350 | 1095-1110 | 910-960 | 730-770 | 610-690 |
|---------|-----------|-----------|-----------|-------------|---------|---------|
| I | 1564 | 1352 | 1108 | 984,947,928 | 761, | 661,615 |
| II | 1555 | | | 892 | | 671 |
| III | 1556 | 1300 | 1133 | 961,916 | 767 | 670 |
| IV | 1564 | 1296 | 1117 | 953 | 733 | 652 |
| V | 1560 | 1307 | 1111 | | 739 | 682 |
| VI | 1567 | 1300 | 1104 | | 755 | 676,651 |
| VII | 1557 | | 1100 | | | 691 |
| VIII | 1540 | 1327 | 1083 | 996,976 | | 697 |
| IX | 1541 | 1322 | 1105 | 956 | 752 | 651 |
| X | 1564 | 1300 | 1113 | 983,967, | | 692,677 |
| XI | 1569 | 1307 | 1100 | 973, | 840 | 752 |
| XII | 1553 | 1308 | 1116 | 953 | 731 | 607 |
| XIII | 1552 | 1300 | 1136 | 980,967? | 740 | 687,644 |
| XIV | 1567 | 1300 | 1093 | 953 | 735 | 677 |

În domeniul 1545-1570 cm⁻¹ toți 2-amino-1,3,4-oxadiazolii 5-substituiți cercetați prezintă o bandă de intensitate medie, pe care o atribuim sistemului oxadiazolic (bandă de schelet). Această vibrație corespunde cu cea de la 1558 cm⁻¹ /235/ și respectiv 1540 cm⁻¹ /236/ din oxadia-

zolu nesubstituit, de simetrie B_1 . Fiind o vibrație de schelet, poziția acesteia nu este influențată în mod hotărâtor de natura substituenților din poziția 5.

În literatură, în cazul unor 2,5-diaril-1,3,4-oxadiazoli banda de la 1620 cm^{-1} a acestora este atribuită nucleului oxadiazolic /237/. Nu putem fi de acord cu această atribuire, deoarece e puțin probabil ca o bandă de schelet să fie deplasată prin substituție așa de mult. De asemenea pentru cazul 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți ar însemna că banda acestora de la $1630-1650\text{ cm}^{-1}$ corespunde sistemului oxadiazolic și cea de la 1550 cm^{-1} să fie aminică. Această atribuire nu poate fi acceptată nici pe baza intensității relative foarte ridicate a primei benzi (de obicei această bandă este cea mai intensă din tot spectrul) și nici pe baza aspectului ei de bandă largă (banda de la 1550 cm^{-1} fiind în toate cazurile ascuțită).

În domeniul $1295-1350\text{ cm}^{-1}$ în spectrele 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți apare o bandă de intensitate redusă sau medie care considerăm că corespunde cu banda de intensitate medie de la 1278 cm^{-1} (Raman: $1277\text{ cm}^{-1}/235/$) din oxadiazolul nesubstituit, și care este o vibrație de simetrie A_1 , deci poate fi o deformare în plan al sistemului oxadiazolic.

O bandă de intensitate medie, insensibilă practic la substituție este cea de la $1095-1110\text{ cm}^{-1}$, care corespunde cu cea de la 1090 cm^{-1} din oxadiazol. Simetrie acestei benzi (B_1) indică că nu poate fi vorba decât de o vibrație de deformare în plan.

În domeniul $910-960\text{ cm}^{-1}$ apar în spectrele majorității compușilor analizați două-trei benzi de intensitate medie sau scăzută. Aceste benzi se datoresc tot nucleului oxadiazolic corespunzând cu vibrațiile de deformare în plan și în afara acestuia. Dintre aceste benzi cea din domeniul $945-970\text{ cm}^{-1}$ apare aproape în toți compușii noștri. În 2,5-diaril-1,3,4-oxadiazoli această bandă se găsește la $970\text{ cm}^{-1}/237/$. Oxadiazolul ca atare prezintă în acest domeniu benzi la $958 (A_1)$, $942 (A_2)$ și $926\text{ cm}^{-1} (B_1) /235/$.

În domeniul $730-770\text{ cm}^{-1}$ apare o bandă mediu intensă pe care o atribuim tot nucleului oxadiazolic și care probabil corespunde cu banda de la 880 cm^{-1} (simetrie B_2) din derivatul nesubstituit.

În domeniul $610-690\text{ cm}^{-1}$ mai apar una sau două benzi mediu intense, care se datoresc vibrațiilor nucleului oxadiazolic și corespund cu benzile de la 658 (simetrie A_2), și respectiv $633\text{ cm}^{-1} (B_2) /235/$.

Grupe aminice și hidroxilice. În absența grupărilor hidroxilice, în domeniul $2900 - 3700\text{ cm}^{-1}$ apar benzi datorate vibrațiilor de valență

antisimetrice și respectiv simetrice ale grupei aminice din 2-amino-1,3,4-oxadiazolii 5-substituiți. Aceste benzi sînt separate (apar la o distanță de circa 150 - 200 cm^{-1}) și de intensitate medie sau chiar ridicată. Ca și în cazul majorității aminelor primare /238/ și în cazul acestor amine se obțin corelări de tip Bellamy bune. Această corelare este redată în fig. 2. Datele numerice utilizate sînt cuprinse în tab. 12.

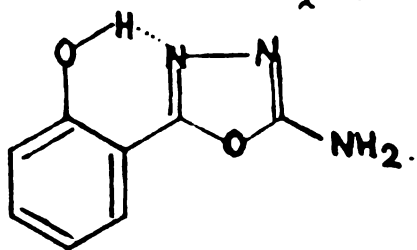
Tab.12. Benzi de absorbție în IR ale 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți datorate grupărilor aminice și hidroxilice.

| Compus | -NH ₂ | | | -OH | | |
|--------|-------------------|------------------|----------|----------|-----------------------|--------------------|
| | ν^{as} | ν^{s} | δ | γ | $\nu_{\text{C-NH}_2}$ | $\nu_{\text{C-O}}$ |
| I | 3248 | 3069 | 1635 | 580 | 1229 | - |
| II | 3273 | 3147 | 1648 | | 1253 | 3360 |
| III | 3300 | 3104 | 1644 | 576 | 1283 | |
| IV | 3315 | 3128 | 1640 | 473 | 1260 | |
| V | 3316 | 3123 | 1652 | 551 | 1307 | |
| VI | 3400 | 3217 | 1661 | | 1263 | |
| VII | 3260 | 3083 | 1647 | 591 | 1289 | |
| VIII | 3400 | 3300 | 1653 | 520 | 1300 | |
| IX | | 3104 | 1645 | 680? | 1292 | 3384 |
| X | 3140 | 2500-3000(8) | 1640 | 540 | 1313 | 3460 |
| XI | 3127 | 2500-3000(5) | 1641 | 667? | 1280 | 3400 |
| XII | 3400 | 3213 | 1633 | 596 | 1288 | |
| XIII | 3335 | 3120 | 1640 | 512 | 1264 | |
| XIV | 3287 | 3093 | 1649 | 540 | 1289 | |

Diagrama prezentată în fig 2 este liniară. Acestei drepte îi corespunde următoarea ecuație de corelare liniară:

$$\nu^{\text{as}} = 1012,8 + 0,734 \nu^{\text{s}} \quad (r = 0,951) .-$$

Amino-oxazolii, care prezintă și grupări hidroxilice grefate pe nucleul aromatic, aspectul domeniului 2500- 3500 cm^{-1} este total diferit de cazurile discutate mai sus. Astfel în cazul derivaților m- (X) și respectiv p-(XI)-hidroxifenilsubstituiți cît și în cazul difenilhidroximetil derivatului (II) în acest domeniu apar mai multe benzi largi, de intensitate ridicată, demonstrînd pregnant că la acești compuși apare o puternică asociere intermoleculară prin grupele hidroxil și amino. În cazul o-hidroxifenil-derivatului (IX) apar doar două benzi de intensitate medie, demonstrînd intervenția unei asocieri intramoleculare a grupei hidroxilice și a asocierii intermoleculare prin gruparea aminică. Un astfel de asociat intramolecular poate fi formulat ca mai jos:



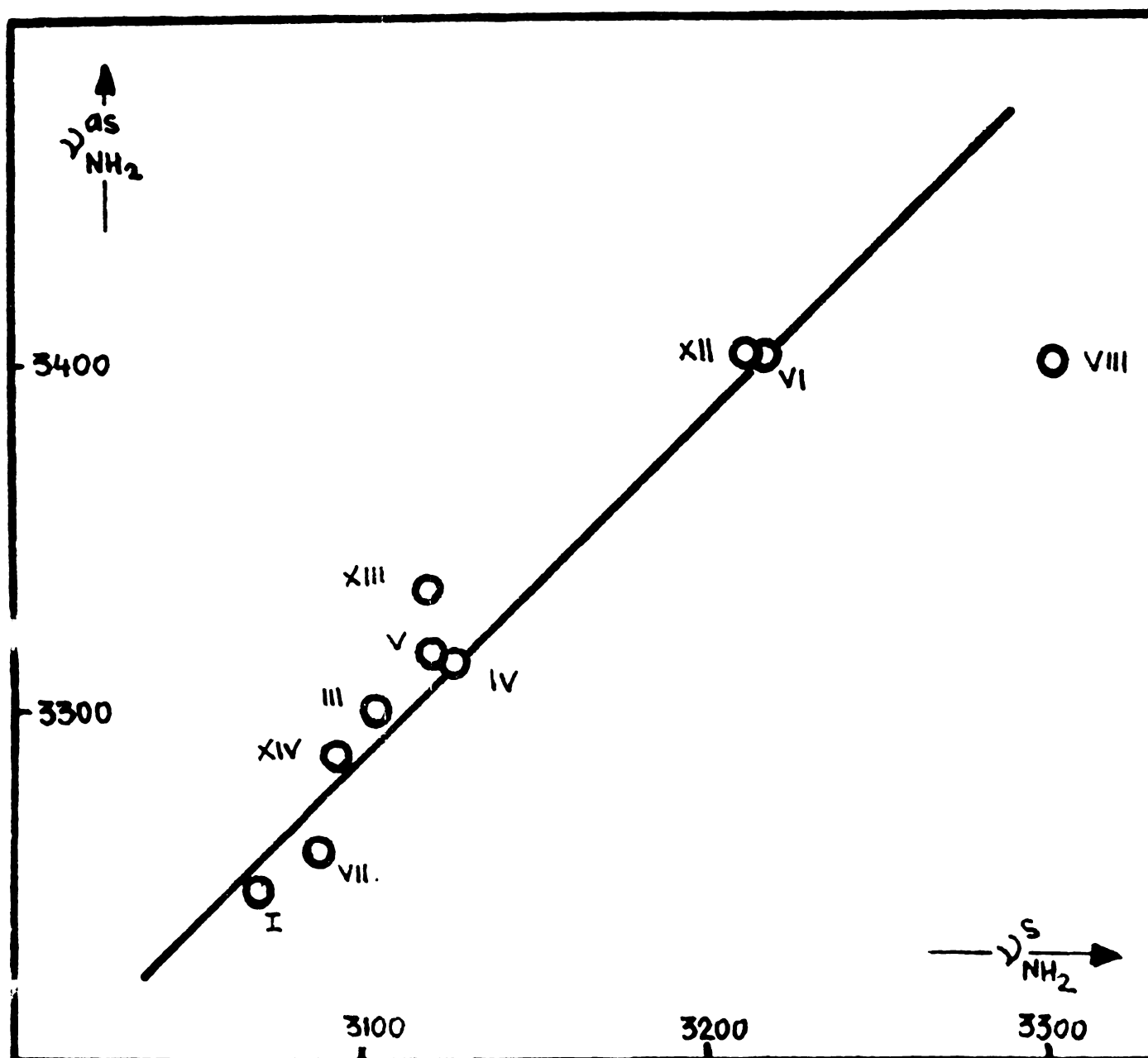


Fig. 2. Corelare de tip Bellamy a benzilor datorate vibrațiilor de valență simetrice și respectiv antisimetrice din 2-amino-1,3,4-oxadiazoli 5-substituiți.

Banda corespunzătoare vibrației de valență de deformare în plan al grupei aminice apare în domeniul $1630-1660\text{ cm}^{-1}$ în toți compușii studiați, și este largă și intensă, de multe ori chiar de intensitatea cea mai ridicată din tot spectrul. Poziția acestei benzi nu poate fi corelată cu constantele de substituent din pozițiile m- și respectiv p- ale nucleului benzenic, influența acestora probabil nu se mai poate manifesta la grupa aminică situată prea departe de acești substituenți. Banda corespunzătoare vibrației de deformare în afara planului a grupei aminice se situează în domeniul $510 - 590\text{ cm}^{-1}$ cu excepția hidroxi-derivaților pentru care se situează cu circa $50 - 90\text{ cm}^{-1}$ în afara

acestui interval. Această bandă este în toate cazurile largă și de intensitate redusă sau chiar foarte redusă.

În cazul derivaților hidroxilici, alături de banda corespunzătoare vibrației de valență a grupei OH (domeniu 3360 - 3460 cm^{-1} , tab.12) mai poate fi detectată banda datorată vibrației de valență C-O, care în oxadiazolii noștri apare în domeniile așteptate.

În afara benzilor amintite apar și benzile corespunzătoare elementelor structurale grefate pe nucleul oxadiazolic în domeniile obișnuite /239-241/.

În concluzie la analiza principalelor benzi ale 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor se poate afirma că acest sistem heterociclic poate fi identificat pe baza benzilor datorate vibrațiilor grupei aminice cât și cele ale nucleului aromatic oxadiazolic. Dintre aceste benzi, ca benzi de diagnosticare pot fi considerate cele de la 1550, 1100 și respectiv 960 cm^{-1} .

Spectrele de UV ale 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți au fost înregistrate în soluții etanolice. Derivații oxadiazolici I și II nu absorb semnificativ în UV la lungimi de undă de peste 230 nm.

Tab.13. Maximul de absorbție și coeficienți molar și de extincție ale soluțiilor etanolice de 2-amino-1,3,4-oxadiazoli 5-substituiți.

| Compus | λ_{max} (nm) | ϵ |
|--------|-----------------------------|------------|
| III | 279 | 16350 |
| IV | 275 | 15490 |
| V | 283 | 19480 |
| VI | 269 | 12850 |
| VII | 338 | 12800 |
| VIII | 322 | 10120 |
| IX | 308 | 11290 |
| X | 276 | 15630 |
| XI | 281 | 20390 |
| XII | 302 | 20900 |
| XIII | 280 | 12900 |
| XIV | 287 | 18830 |

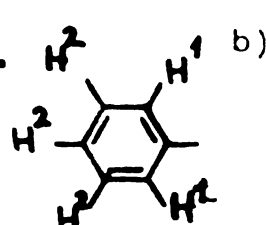
În schimb ceilalți derivați studiați (III-XIV) prezintă în domeniul 275-330 nm un maxim de absorbție de coeficient molar de extincție de 11000 - 21000 și care o considerăm de a fi banda B a nucleului benzenic. Aceste caracteristici sînt redată în tab. 13. Din aceste date rezultă că nucleul benzenic se manifestă față de nucleul aromatic 1,3,4-oxadiazolic ca donator de electroni. Substituenții donori de electroni grefați în poziția p- a nucleului benzenic deplasează conform așteptărilor maximul de absorbție batocrom. Nu se poate exclude ca substituenții puternic atragători de electroni cum ar fi gruparea nitro

(VII) să inverseze rolurile sistemelor aromatice 1,3,4-oxadiazolice și celor benzenice și să fie astfel răspunzători pentru deplasarea batocromă ce se observă în spectrul UV al acestui compus. Grupările grefate în poziția o- a nucleului aromatic (metil- în IV, clor- în XIII) manifestă un efect steric secundar, care are drept efect o ușoară deplasare hipsocromă a maximului de absorbție. Comparând pozițiile maximului de absorbție din cei trei hidroxiderivați se constată o deplasare batocromă mai pronunțată în cazul o-hidroxiderivatului IX. Asocierea intramoleculară prin legături de hidrogen a atomului de azot oxadiazolic mărește caracterul donator de electroni al nucleului benzenic și respectiv caracterul atrăgător de electroni al sistemului aromatic oxadiazolic, iar ca efect global apare o deplasare batocromă a maximului de absorbție a compusului în discuție.

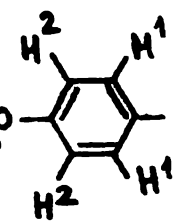
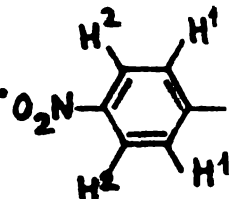
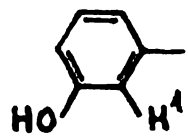
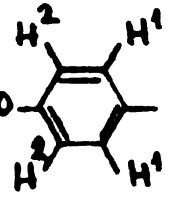
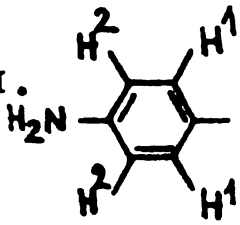
Spectrele RMN-¹H ale compusilor oxadiazolici sintetizați au fost înregistrate și sînt prezentate în tab. 14. Ele confirmă structurile propuse pentru acești compuși.

Singlețul datorat grupăii aminice cu un aspect lărgit, apare la o deplasare chimică de 6,75 - 7,25 ppm, față de TMS. Protonii din sistemul benzenic apar precum era și de așteptat ca multiplete complexe în domeniul obișnuit acestora. Aciditatea mai redusă a grupei hidroxilice din alcoolul terțiar II față de grupările fenolice în IX, X, și ca deplasarea semnalului în cazul din urmă să fie mai însemnat decît în primul caz. Bazicitatea mai redusă a grupării aminice grefate direct pe nucleul aromatic oxadiazolic față de gruparea legată de un nucleu fenilic (în XII) se reflectă în deplasarea chimică mai însemnată a semnalului în primul caz comparativ cu cel de-al doilea.

Tab. 14 Spectre RMN ale 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți.

| Nr. | R- | Semnal δ (ppm) | cuplaj integrală atribuire | | |
|------|---|-----------------------------|----------------------------|-----|------------------------|
| | | | (4) | (5) | (6) |
| (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) |
| I. | CH ₃ - ^{a)} | 6,75 | s | 2H | NH ₂ |
| | | 7,33 | s | 3H | CH ₃ |
| II. | (C ₆ H ₅) ₂ C(OH)- ^{b)} | 7,2-7,55 | m | 10H | H arom. |
| | | 6,95 | s | 1H | OH |
| | | 6,88 | s | 2H | NH ₂ |
| III. |  ^{b)} | 7,75-7,95 | m | 2H | 2 H ¹ arom. |
| | | 7,38-7,60 | m | 3H | 3 H ² arom. |
| | | 7,00 | s | 2H | NH ₂ |

Tab. 14 (continuare)

| (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) |
|-------|---|---------------------------|-----|-----|----------------------|
| IV. | 2 CH ₃ C ₆ H ₄ - ^{b)} | 7,68-7,85 m | | 1H | H arom. |
| | | 7,20-7,45 m | | 3H | H arom. |
| | | 6,98 s | | 2H | NH ₂ |
| | | 2,66 s | | 3H | CH ₃ |
| V. |  ^{b)} | 7,71-7,83 d | | 2H | H ¹ arom. |
| | | 7,00-7,10 d | | 2H | H ² arom. |
| | | 7,25 s | | 2H | NH ₂ |
| | | 3,88 s | | 3H | CH ₃ |
| VII. |  ^{b)} | 8,13-8,43 d | | 2H | H ² arom. |
| | | 7,83-8,13 d | | 2H | H ¹ arom. |
| | | 7,33 s | | 2H | NH ₂ |
| IX. | 2 HO-C ₆ H ₄ - ^{b)} | 10,05 ^{c)} s | | 1H | OH |
| | | 7,00-7,63 m | | 2H | H arom. |
| | | 6,99 ^{c)} s | | 2H | NH ₂ |
| | | 6,75-6,90 m | | 2H | H arom. |
| X. |  ^{b)} | 9,38 ^{c)} s larg | | 1H | OH |
| | | 7,13-7,38 m | | 3H | H arom. |
| | | 7,00 ^{c)} s | | 2H | NH ₂ |
| | | 6,75-7,06 m | | 1H | H ¹ arom. |
| XI. |  ^{b)} | 9,73 s | | 1H | OH |
| | | 7,58 d | | 2H | H ² arom. |
| | | 6,83 d | | 2H | H ¹ arom. |
| | | 6,79 s | | 2H | NH ₂ |
| XII. |  ^{b)} | 7,45 d | | 2H | H ² arom. |
| | | 6,65 ^{c)} s | | 2H | NH ₂ |
| | | 6,59 d | | 2H | H ¹ arom. |
| | | 5,06 ^{c)} s | | 2H | NH ₂ |
| XIII. | 2 Cl-C ₆ H ₄ - ^{b)} | 7,68-7,93 m | | 1H | H arom. |
| | | 7,25-7,63 m | | 3H | H arom. |
| | | 7,20 s | | 2H | NH ₂ |

a) solvent ; CDCl₃; standard: TMS;

b) solvent : CDCl₃ + DMSO-d₆ (1:1); standard: TMS;

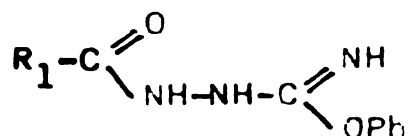
c) acest semnal dispare prin deuterare cu D₂O.-

3.2.3.2. Cinetica și mecanismul reacției de formare a 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți din hidrazidele acizilor benzoici și cianați de aril.

Precum s-a arătat și în capitolul precedent, hidrazidele acizilor benzoici reacționează cu cianatul de fenil formându-se 2-amino-1,3,4-oxadiazoli 5-substituiți și fenol /62,80,81/:



În nici unul din cazurile cercetate nu s-au putut izola produși de adiție aciclici. Astfel de intermediari au putut fi izolați și caracterizați numai în cazul adiției 2,2,2-tribrom- și respectiv 2,2,2-tricloretilcianatului la hidrazidele unor acizi carboxilici /80/ și au fost formulați ca fiind N'-carbimidoil-hidrazide ale acizilor carboxilici:



Cinetica și mecanismul reacției de formare a 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor substituiți s-a studiat pînă în prezent doar pentru ciclizarea acilhidrazinelor cu halogenociani /243-245/, și respectiv 4-amilsemi-carbazidelor /246/ cu bromcian.

Deoarece, precum s-a arătat și în secțiunea precedentă, reacția hidrazidelor acizilor carboxilici am studiat-o din punct de vedere preparativ și deoarece eram interesați și în reactivitatea cianaților de aril față de binucleofili, am efectuat studiul ciclizării acilhidrazinelor cu cianați de aril și din punct de vedere al cineticii și mecanismului de reacție.

Rezultate și discuții.

Reacțiile hidrazidelor acizilor benzoici ($1,96 - 4,26 \cdot 10^{-2}$ mol/l) cu cianații de aril ($1,96 - 9,27 \cdot 10^{-2}$ mol/l) sau efectuat în dioxan anhidru sau apă ($[H_2O] = 0-4$ mol/l) la temperaturi de 15 - 45°C. În aceste condiții singurii produși de reacție care se formează sînt 2-amino-1,3,4-oxadiazolii 5-substituiți și fenolul corespunzător (vezi partea experimentală)

Desfășurarea în timp a acestor reacții s-a urmărit prin spectroscopie de ultraviolet, pe baza benzii B a nucleului aromatic, care în cazul 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți apare la 275 - 320 nm și este caracterizată de un coeficient molar de extincție de $11 - 21 \cdot 10^3$ (tab.13).

Cinetica acestei reacții este monomoleculară față de hidrazida acidului benzoic și respectiv monomoleculară față de cianatul de aril și în consecință se pot calcula constante de viteză de ordinul doi pe baza unui model bimolecular simplu

Tab.15. Constante de viteză de ordinul doi, ale reacției de formare a 2-amino-1,3,4-oxadiazolului substituit în 5 cu fenil, la diverse rapoarte molare ale reactanților - cianat de fenil și hidrazida acidului benzoic

| $[\text{Ph-CONHNH}_2]$ 10^3 mol/l | $[\text{Ph-OCN}]$ 10^3 mol/l | $\frac{[\text{Ph-CONHNH}_2]^2}{[\text{Ph-OCN}]}$ | k_2 ($1/\text{mol}\cdot\text{min}$) |
|--|---|--|--|
| 19,67 | 19,96 | 1,00 | 1,160 |
| 20,04 | 20,04 | 1,00 | 1,199 |
| 22,42 | 22,73 | 1,00 | 1,009 |
| 16,58 | 14,20 | 1,17 | 0,961 |
| 23,54 | 19,79 | 1,19 | 0,872 |
| 35,16 | 28,19 | 1,25 | 0,864 |
| 25,91 | 19,98 | 1,30 | 0,8209 |
| 29,76 | 19,85 | 1,50 | 0,851 |
| 35,67 | 19,81 | 1,80 | 0,832 |
| 42,56 | 20,08 | 2,12 | 0,841 |

$$k_2 \text{ med} = 0,942 \pm 0,019$$

Datele cuprinse în tab. 15 relevă faptul că modelul bimolecular de calcul corespunde, deoarece în limita unor erori experimentale acceptabile constantele de viteză calculate pe baza acestuia nu depind de raportul molar al reactanților.

În tab. 16. sînt cuprinse constante de viteză determinate pentru reacțiile hidrazidei benzoice cu cianați de fenil substituiți în dioxan la temperatura de 45°.

Dependența logaritmului constantei de viteză de ordinul doi de constantele de substituent din nucleul aromatic al cianatului de aril (dependență de tip Hammett) este redată în fig.3. Se constată că această dependență este liniară. Ecuația corespunzătoare este următoarea:

$$\lg k_2 = 1,605 \sigma^{\ominus} + 0,152 \quad (r = 0,994).$$

Valoarea pozitivă a parametrului ρ din ecuația de mai sus relevă importanța caracterului electropofil al cianatului de aril în etapa lentă. Comparînd valoarea absolută a acestui parametru cu cele indicate în literatura de specialitate pentru reacții similare ale cianatilor de aril, se constată că sînt același ordin de mărime; 1,88 pentru

Tab.16. Constante de viteză de ordinul doi determinate pentru reacțiile cianatilor de aril cu benzoilhidrazina în dioxan la 45°.

$$\text{Ph}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHNH}_2 + \text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCN} \longrightarrow \text{Ph}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N-N-O} + \text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$$

| X- | $\sigma_x^{\text{a)}}$ | $[\text{Ph}-\text{CONHNH}_2]$ 10 ³ mol/l | $[\text{R}-\text{OCN}]$ 10 ³ mol/l | k_2 (1/mol·min) |
|----------------------|------------------------|--|--|----------------------|
| m Cl- | 0,37 | 20,00 | 20,13 | 5,960 |
| p Cl- | 0,27 | 20,18 | 20,10 | 3,757 |
| H- | 0,00 | 20,04 | 20,04 | 1,199 |
| m CH ₃ - | -0,07 | 20,00 | 20,04 | 1,105 |
| p CH ₃ - | -0,12 | 19,81 | 19,69 | 0,962 |
| p CH ₃ O- | -0,16 | 20,00 | 20,03 | 0,8409 |

a) date din c.l. 223.-

ciclizarea o-fenilendiaminelor cu cianați /51/, 1,80 pentru acilarea 2-aminobenzimidazolilor cu cianați /247/, 1,51 pentru aditia N-alkil-anilinelor la cianați /39/.

Din constantele de viteză de ordinul doi cuprinse în tab. 17 rezultă faptul că hidrazidei benzoice îi revine în etapa lentă rolul de agent nucleofil. Acest fapt rezultă pregnant din dependența de tip Hammett prezentată în fig. 4.

Tab. 17. Constante de viteză de ordinul doi determinate pentru reacțiile cianatului de fenil cu hidrazide ale acizilor benzoici substituți, în dioxan la temperatura de 45°.

$$\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHNH}_2 + \text{Ph}-\text{OCN} \longrightarrow \text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N-N-O} + \text{Ph}-\text{OH}$$

| X- | $\sigma_x^{\text{a)}}$ | $[\text{RCOONHNH}_2]$ 10 ³ mol/l | $[\text{Ph}-\text{OCN}]$ 10 ³ mol/l | k_2 (1/mol·min) |
|----------------------|------------------------|--|---|----------------------|
| p O ₂ N- | 0,778 | 20,08 | 20,08 | 0,564 |
| m O ₂ N- | 0,710 | 19,81 | 20,55 | 0,656 |
| p Cl- | 0,227 | 20,04 | 20,54 | 1,041 |
| m HO- | 0,121 | 20,04 | 20,29 | 1,007 |
| H- | 0,000 | 20,04 | 20,04 | 1,199 |
| p CH ₃ O- | -0,268 | 20,04 | 20,51 | 1,524 |
| p H ₂ N- | -0,660 | 19,81 | 19,58 | 1,848 |

a) date din c.l. 223.-

Ecuția corespunzătoare dependenței liniare din fig. 4 este:

$$\lg k_2 = -0,357 \sigma + 0,063 \quad (r = 0,989) .-$$

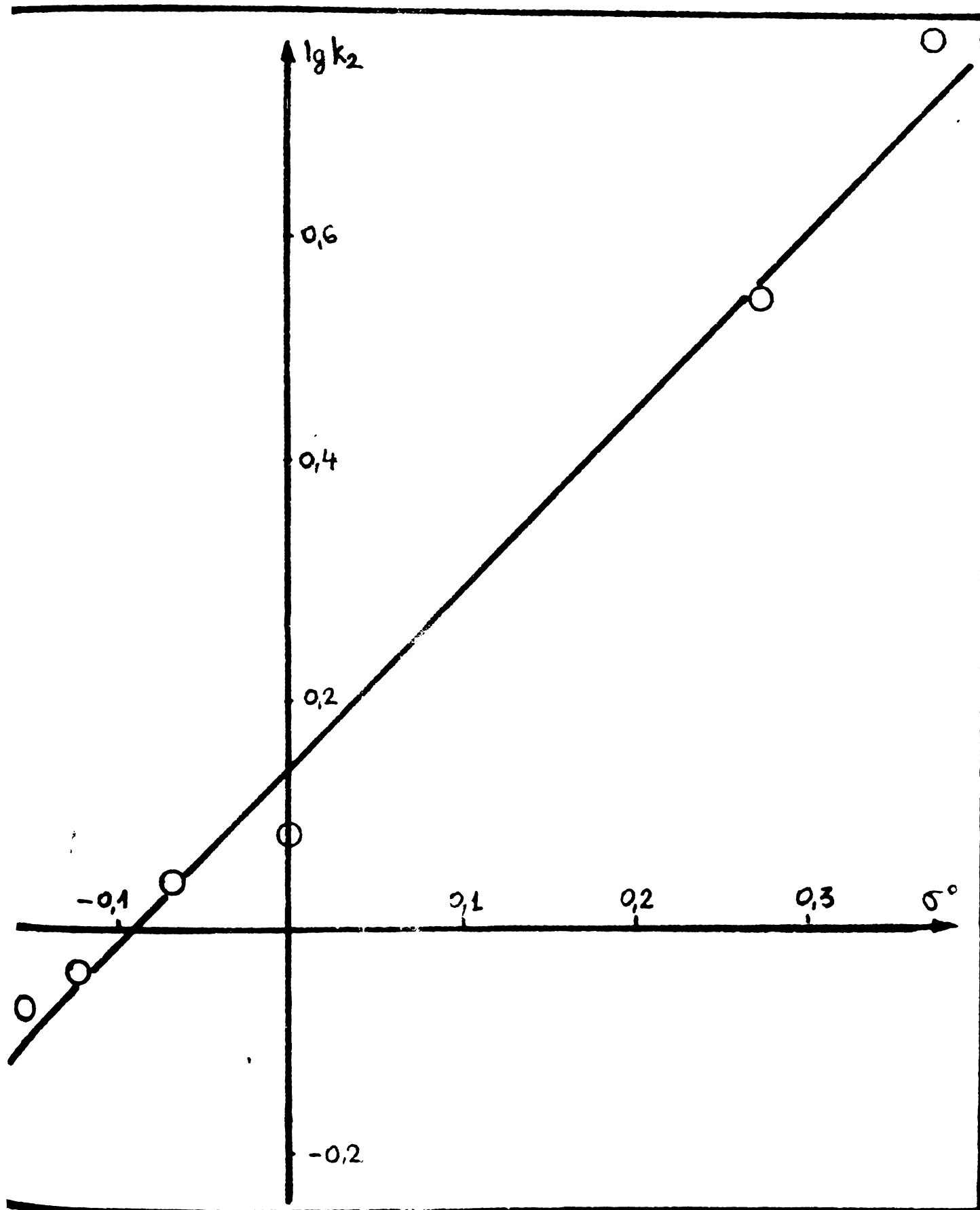


Fig. 3. Reprezentare de tip Hammett pentru reacțiile de formare ale 2-amino-5-fenil-1,2,4-oxadiazolului din benzoilhidrazină și cianați de fenil substituiți, la temperatura de 45°C.

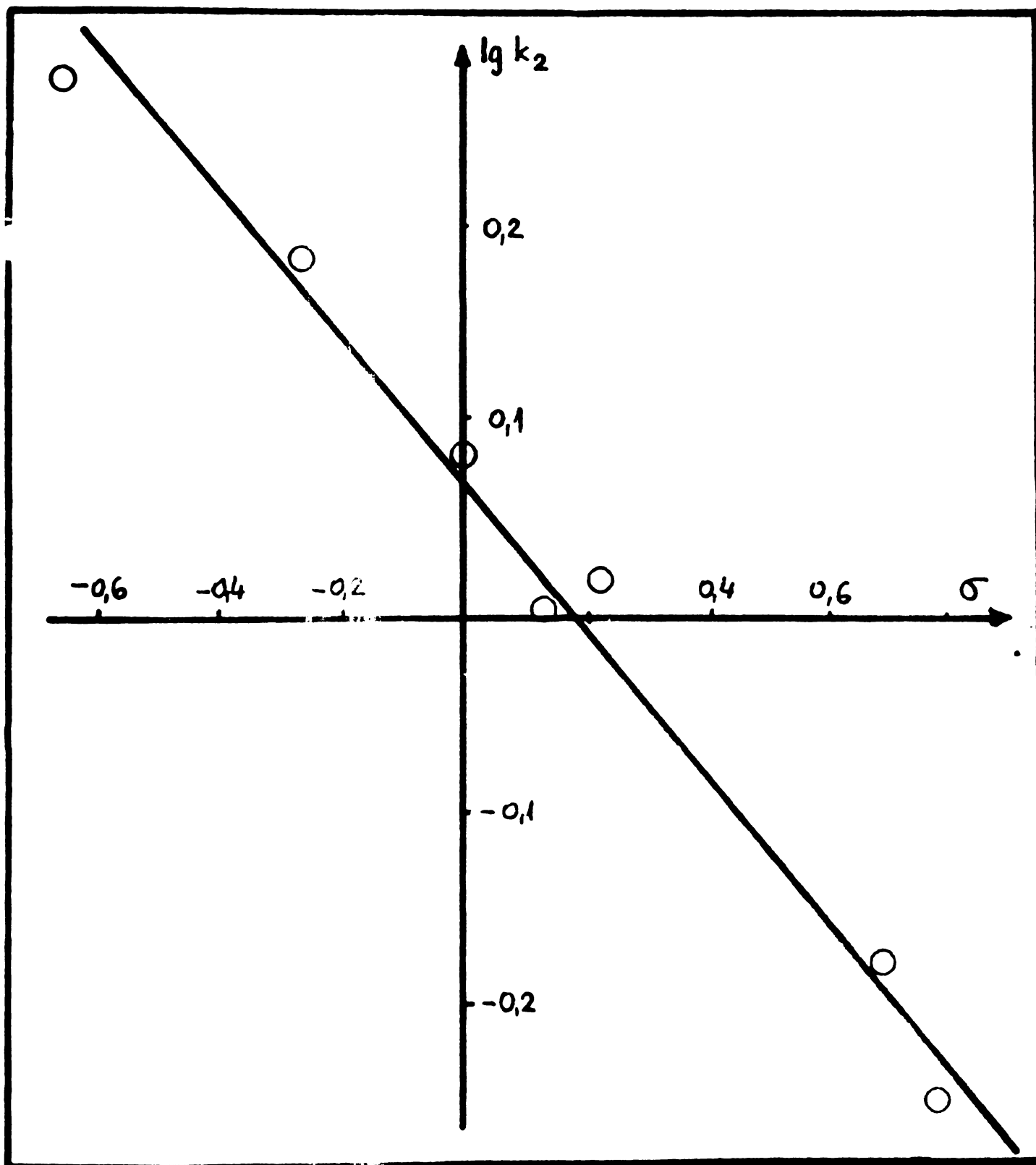


Fig. 4. Reprezentare de tip Hammett pentru reacțiile cianatului de fenil cu hidrazidele acizilor benzoici substituiți la nucleul aromatic, la temperatura de 45° , în dioxan.-

Valoarea relativ ridicată în modul al parametrului ρ din ecuația de tip Hammett face probabil atacul nucleofil al atomului de oxigen carboxilic la atomul de carbon nitrilic din cianatul de fenil. Atacul nucleofil al hidrazidelor la cianat prin atomul de azot aminic ar

fi necesitat o valoare mult mai scăzută sau chiar zero a parametrului ρ . Valoarea acestui parametru este în acord cu cel de -0,215 găsit pentru ciclizarea hidrazidelor cu bromcian /244/.

În tab. 18. se redau constante de viteză ale reacțiilor hidrazidei benzoice cu cianati de fenil 2,6-disubstituiți.

Tab. 18. Constante de viteză ale formării 2-amino-5-fenil-1,4,4-oxadiazolului din benzoilhidrazină și cianati de fenil 2,6-disubstituiți.

| R- | $[\text{PhCONHNH}_2]$ 10^3 mol/l | $[\text{ROCN}]$ 10^3 mol/l | k_2 (1/mol·min) | $k_2 \text{ rel.}$ |
|-------------------|---|---|----------------------|--------------------|
| H- | 20,04 | 20,04 | 1,199 | 1,000 |
| CH ₃ - | 20,03 | 19,74 | 0,277 | 0,231 |
| - | 21,60 | 18,20 | 0,051 | 0,042 |

Substituirea pozițiilor 2 și 6 din cianatul de fenil cu grupări voluminoase are drept efect o micșorare a vitezei de reacție, ceea ce demonstrează o dată în plus participarea cianatului la etapa lentă. Pentru o stare de tranziție ciclică hexacentrică sînt de așteptat efecte sterice puțin importante /41/. În cazul nostru peste efectul steric primar de împiedecare se suprapune un efect steric secundar care duce la scăderea electrofiliei cianatului și astfel micșorează viteza de reacție. Efectul steric global însă, este relativ redus și de același ordin de mărime cu cel semnalat în literatură pentru adițiile fenolilor și N-alchilanilinelor la cianatii de aril/41/.

În tab. 19. sînt redată constante de viteză determinate pentru reacțiile cianatului de fenil cu hidrazide ale acizilor benzoici o-substituiți

În absența unor parametri de substituenți potriviți pentru sisteme benzenice o-substituite s-a încercat corelarea constantelor de viteză de ordinul doi prezentate în tabelele 17 și 19 cu date spectroscopice. Astfel s-au încercat corelări ale constantelor de viteză cu numărul de undă al benzilor de absorbție în IR corespunzătoare vibrației de valență al grupării carbonilice și respectiv vibrației de valență simetrică și antisimetrică a grupării aminice. De asemenea s-a încercat corelarea cu date de spectroscopie de infraroșu apropiat (NIR) (a treia armonică a vibrației de valență a grupării carbonilice, prima armonică a celor două vibrații de valență a grupării aminice). Astfel de corelări însă nu au reușit, nici cu constante de viteză de ordinul

Tab. 19. Constante de viteză de ordinul doi, determinate pentru formarea 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazolilor din cianat de fenil și hidrazide ale acizilor benzoici o-substituiți în dioxan la 45°.

| R- | $[\text{Ar-CONHNH}_2]$ 10 ³ mol/l | $[\text{PhOCN}]$ 10 ³ mol/l | k_2 (1/molmin) | k_2 rel. |
|-------------------|---|---|---------------------|------------|
| H- | 20,04 | 20,04 | 1,199 | 1,00 |
| HO- | 20,00 | 20,00 | 0,610 | 0,51 |
| CH ₃ - | 20,03 | 20,29 | 0,383 | 0,32 |
| Cl- | 20,00 | 20,10 | 0,318 | 0,26 |

doi ale benzhidrazidelor m- și respectiv p-substituite (tab.17). Din datele cuprinse în tab.19. se poate constata că prin substituire în poziția 2 a nucleului aromatic din hidrazide în toate cazurile cercetate viteza de reacție scade.

În cazul hidrazidei salicilice, această scădere a vitezei de reacție se poate ușor explica pe baza asocierii intramoleculare a acestei hidrazide (discutate la pg.51), asociere care implică și o scădere a caracterului nucleofil al hidrazidei.

Efectul respingător de electroni al grupării metilice din hidrazida o-toluică mărește caracterul nucleofil al acesteia și în consecință ar trebui să ducă la mărirea vitezei de reacție. Constanta relativă de viteză este însă de doar 0,32 și poate fi înțeleasă numai ca fiind rezultatul unui efect steric primar. Acest efect este comparabil ca ordine de mărime cu cel determinat pentru reacția 2,6-dimetilfenil-cianatul cu benzhidrazida (k_2 rel. = 0,23, tab.18.) și demonstrează o dată în plus intervenția hidrazidei în etapa lentă a procesului. În cazul hidrazidei acidului 2-clorbenzoic atât efectul steric primar cât și scăderea caracterului nucleofil al hidrazidei datorită efectului inductiv atrăgător de electroni al atomului de clor, acționează în aceeași direcție și au în consecință ca efect global o considerabilă scădere a vitezei de reacție (k_2 rel. = 0,26, tab.19.).

Constantele de viteză de ordinul doi, determinate pentru reacțiile cianatului de fenil cu benzohidrazina la diferite temperaturi și cuprinse în tab.20. permit stabilirea parametrilor aparenti de activare ai procesului de ciclizare, pe baza cunoscutelor relații din teoria complexului activat. Pentru reacția de față, acești parametri sînt:

$$\Delta H^\ddagger = 26,6 \text{ kJ/mol}$$

$$\Delta S^\ddagger = -147,4 \text{ J/molK}$$

Tab. 20. Constante de viteză ale reacției de ciclizare a benzhidrazidei cu cianat de fenil în dioxan la diverse temperaturi.

| $\text{Ph}-\text{C} \begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{NHNH}_2 \end{array} + \text{Ph}-\text{OCN} \longrightarrow \text{Ph}-\begin{array}{c} \text{N-N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}-\text{NH}_2 + \text{Ph}-\text{OH}$ | | | |
|--|----------------------|------------------------|-----------------------------------|
| $[\text{PhCONHNH}_2]$ | $[\text{Ph-OCN}]$ | T | k_2 |
| 10^3 mol/l | 10^3 mol/l | ($^{\circ}\text{C}$) | ($1/\text{mol}\cdot\text{min}$) |
| 23,57 | 20,00 | 15 | 0,277 |
| 23,69 | 19,93 | 25 | 0,484 |
| 23,68 | 19,96 | 35 | 0,696 |
| 23,54 | 19,79 | 45 | 0,872 |

Entalpia de activare relativ scăzută indică că în starea de tranziție se realizează o bună compensare a energiilor legăturilor ce se formează și se rup. Valoarea acestui parametru este comparabilă cu cele obținute pentru alte reacții care decurg peste stări de tranziție ciclice multicentrice. Astfel pentru cazul reacției de formare a 2-aminobenzimidazolului din fenilendiamină și cianat de fenil s-a găsit valoarea de 30 kJ/mol /51/ iar pentru acilarea 2-aminobenzimidazolului cu cianat de fenil valoarea de 34,4 kJ/mol /247/.

Entropia de activare negativă și relativ mare în valoare absolută arată că starea de tranziție implică un grad avansat de ordonare față de cea inițială. În consecință devine probabilă și pe baza acestui parametru o stare de tranziție ciclică policentrică. De altfel, valoarea entropiei aparente de activare determinată pentru reacția de față este comparabilă cu ordin de mărime cu cele găsite pentru alte reacții, care decurg cu maximă probabilitate prin stări de tranziție ciclice policentrice. Astfel, pentru ciclizarea fenilen-1,2-diaminelor cu cianat de fenil s-a determinat valoarea de -172 J/molK /51/, iar pentru reacția de acilare a 2-aminobenzimidazolului cu cianat de fenil -92 J/molK /247/.

Mecanismul de reacție cu stare de tranziție ciclică hexacentrică pare să fie general valabil pentru adițiile nucleofile la cianații de aril. În tab. 21 se rezumă constantele de viteză de ordinul doi determinate pentru reacțiile cianatului de fenil cu hidrazida acidului benzoic efectuate la temperatura de 45 $^{\circ}\text{C}$ în dioxan apos de diverse concentrații. Viteza de reacție este mărită de prezența apei în solvent, dependența constantelor de viteză de ordinul doi, de concentrația apei este liniară precum se constată din fig. 5. Acestei dependențe îi corespunde următoarea ecuație:

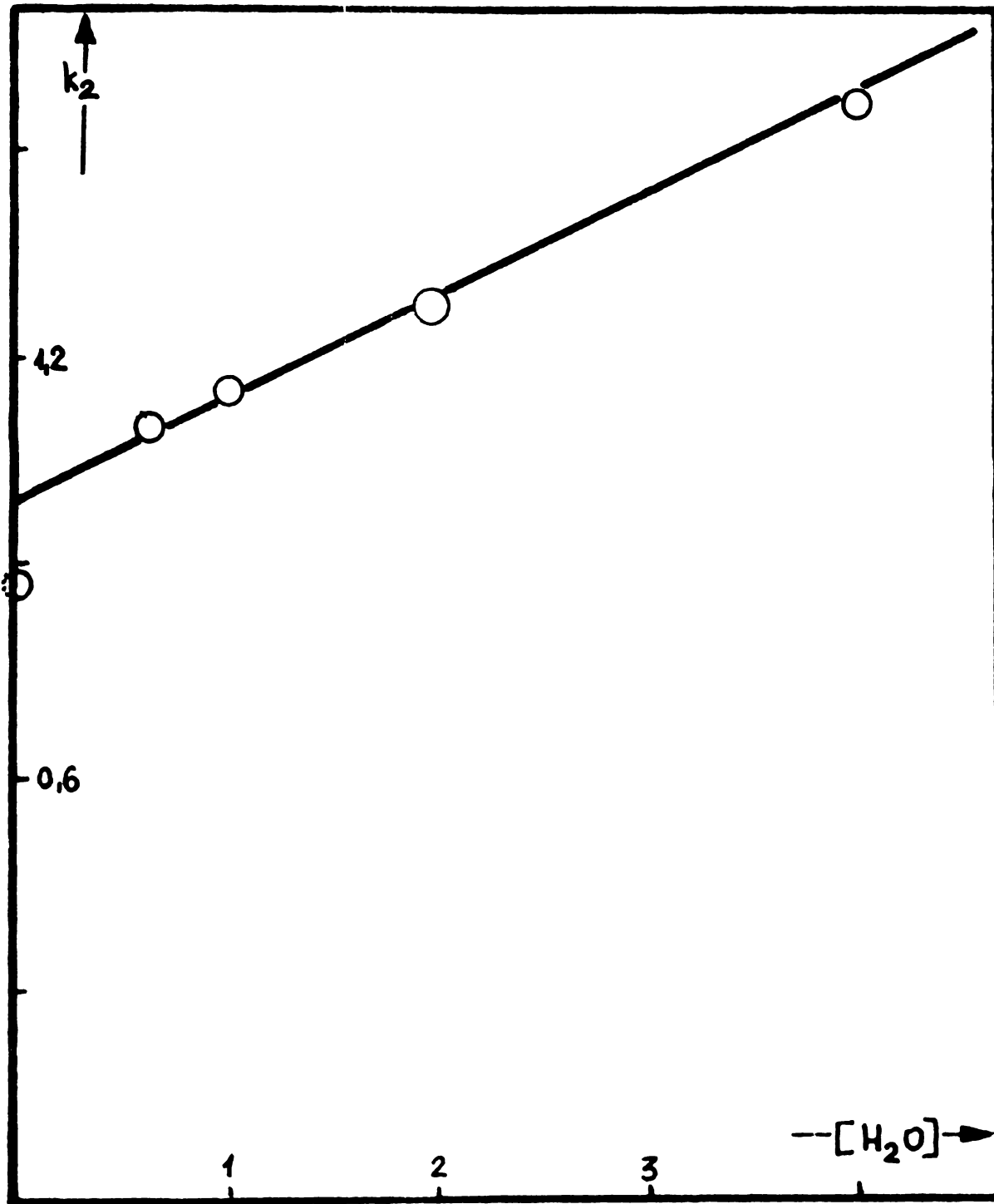


Fig. 5. Dependența constantelor de viteză de ordinul doi al reacției de formare a 2-amino-5-fenil-1,3,4-oxadiazolului de concentrația apei din solvent, la 45°.

$$k_2 = 0,957 + 0,156 \cdot [H_2O] \quad (r = 0,974).$$

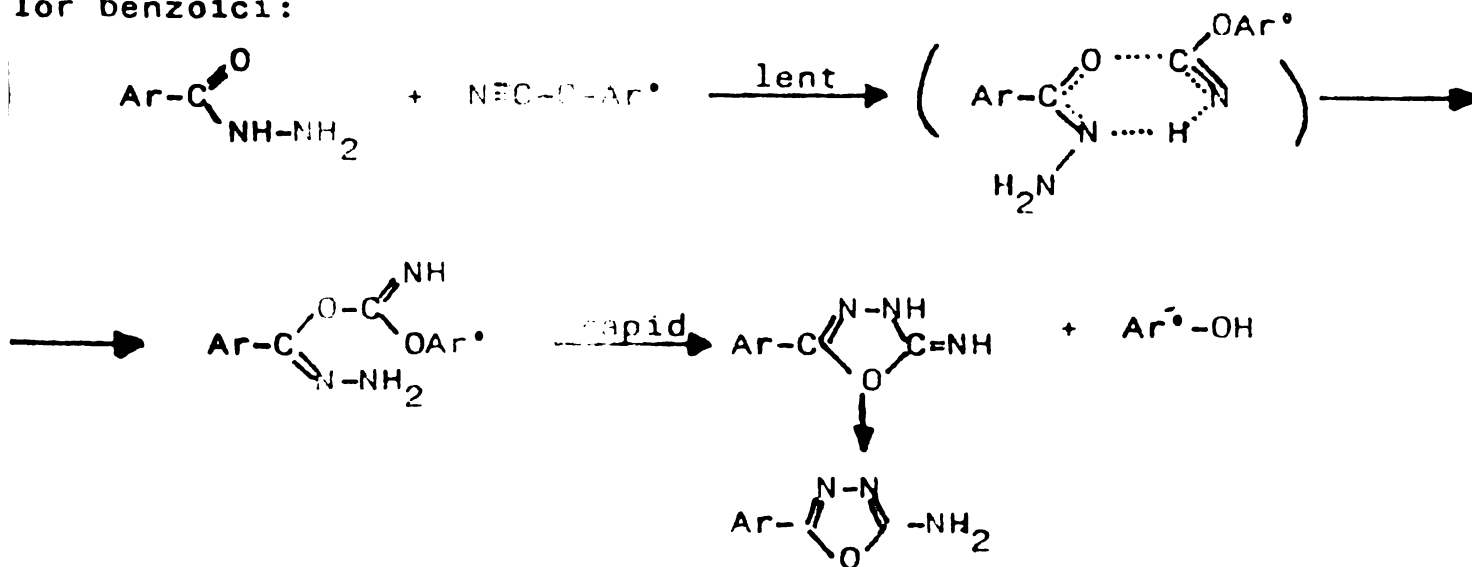
Această dependență demonstrează o influență relativ scăzută, dar de loc neglijabilă a apei asupra vitezei de reacție. Faptul că dreapta nu trece prin origine, demonstrează că în prezența apei au loc de fapt două procese paralele, care duc ambele la aceeași produși de reacție. Procesul necatalizat de apă este în condiții obișnuite mai însemnat decât cel catalizat, care se caracterizează de o constantă de viteză de ordinul trei de 0,156 l/mol²min. Influența redusă sau chiar lipsă a influenței polarității mediului de

Tab. 21. Constante de viteză de ordinul doi ale reacțiilor hidrazidei acidului benzoic cu cianat de fenil, determinate la temperatura de 45° în dioxan apos, de diverse concentrații.

| $\text{Ph}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NHNH}_2 \end{array} + \text{Ph}-\text{OCN} \longrightarrow \text{Ph}-\begin{array}{c} \text{N}-\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}-\text{NH}_2 + \text{Ph}-\text{OH}$ | | | |
|---|----------------------|------------------------|-----------------------|
| $[\text{PhCONHNH}_2]$ | $[\text{Ph-OCN}]$ | $[\text{H}_2\text{O}]$ | k_2 |
| 10^3 mol/l | 10^3 mol/l | mol/l | ($1/\text{molmin}$) |
| 23,54 | 19,79 | 0,0 | 0,872 |
| 23,64 | 20,05 | 0,6 | 1,1121 |
| 23,58 | 19,82 | 1,0 | 1,155 |
| 23,65 | 19,86 | 2,0 | 1,269 |
| 23,65 | 19,86 | 4,0 | 1,561 |

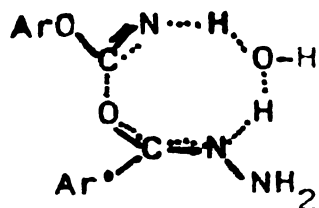
reacție asupra vitezei de reacție sînt argumente pentru reacții cu stări de tranziție ciclice [39-41/.

În acord cu datele experimentale prezentate mai sus, propunem următorul mecanism pentru reacția cianatilor de aril cu hidrazidele acizilor benzoici:

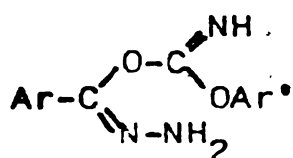


Acest mecanism constă în atacul electrolil al cianatului de aril la atomul de oxigen carboxilic din hidrazida benzoică în etapa lentă, reacția desfășurîndu-se peste o stare de tranziție ciclică hexacentrică. Produsul format intermediar elimină fenolul corespunzător în etapa rapidă ducînd la formarea 2-amino-5-aril-1,3,4-oxadiazolului, produsul final de reacție.

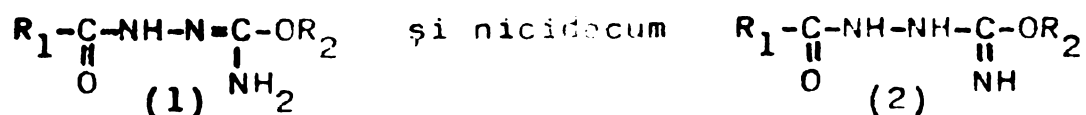
În cazul efectuării reacției în mediu de dioxan apos, devine foarte probabilă participarea apei la starea de tranziție care, în aceste condiții poate fi formulată astfel:



Dependența vitezei de reacție a formării 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazolului din cianat de fenil și hidrazide ale acizilor benzoici substituiți la nucleul aromatic, de constantele de substituent a relevat un parametru ρ -Hammett de $-0,357$. Precum am arătat acest fapt poate fi înțeles numai dacă se admite că atacul nucleofil al hidrazidei asupra cianatului de fenil are loc prin atomul de oxigen și nu a celui de azot. În consecință intermediarul aciclic trebuie formulat astfel:



Examinând spectrele de IR și RMN ale compușilor aciclici (N'-carbimidoilhidrazide ale acizilor carboxilici) sintetizate de G.Zinner și colaboratori /80/ din hidrazide ale acizilor benzoici și cianați de alchil rămânem de părere că structura reală a acestora este de fapt

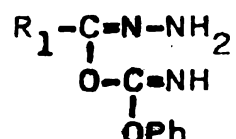


Astfel, benzile de absorbție din spectrele de IR de la 3370 și respectiv 3200 cm^{-1} trebuie atribuite vibrației de valență antisimetrică și respectiv simetrică a grupării aminice (aceste benzi se situează la o distanță de circa $150 - 200 \text{ cm}^{-1}$ una de alta).

Singletul de un proton de la $9,1 - 10,3 \text{ ppm}$ din cele nouă spectre de RMN prezentate în /80/ corespunde după părerea noastră cu protonul amidic acid, iar singletul (a cărui integrală relevă prezența a doi protoni) de la $6,4 - 6,6 \text{ ppm}$ corespunde cu cei doi protoni aminici. În nici un caz nu poate fi acceptată interpretarea dată de autorii /80/ conform căreia grupele NH învecinate din 2 dau în toate cazurile prezentate în RMN un singur singlet. În acord cu structura 1 este după părerea noastră și faptul că prin modificările structurale aduse la nivelul componentei hidrazidice (R_1) se influențează în măsură importantă poziția semnalului grupării NH acide, aceasta în mult mai mare măsură decât poziția semnalului aminic. Prin modificări structurale aduse componentei cianat de alchil (R_2) influențele sînt exact inverse. Pentru cazul reacțiilor hidrazidelor benzoice cu cianați de aril, considerăm totuși mai probabil atacul nucleofil prin atomul de oxigen, atac justificat de valoarea parametrului ρ din ecuația Hammett.

Firește nu putem exclude cu desăvârșire atacul prin atomul de azot al hidrazidei.

De fapt, înesăși neizolarea intermediarului nici măcar la temperaturi scăzute /80,81/ se poate datora modificării mecanismului de reacție. În intermediarul rezultat prin atacul atomului de oxigen din hidrazidă asupra celui de carbon din cianat se formează un intermediar,



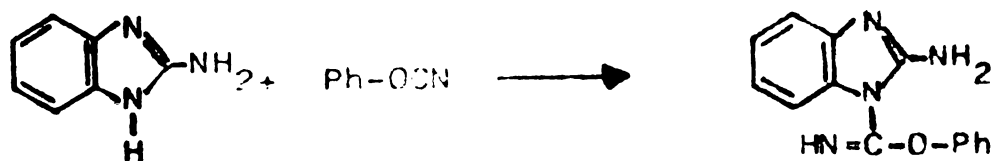
care prezintă o grupare aminică fără indoială foarte nucleofilă și care în consecință promovează cu viteză mare reacția de ciclizare ulterioară însoțită de eliminarea moleculei de fenol. Modificarea mecanismului de reacție în cazul formării 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazolilor din hidrazidele acizilor carboxilici și cianați de aril, față de cei de alchil, poate fi explicată prin creșterea densității de electroni la nivelul atomului de oxigen prin efectul mezomer al grupării arilice. În cazul grupelor trihalogeno-alchil din cianații alifatici utilizați în /80/ acestea au un efect inductiv contrar, micșorând în consecință caracterul nucleofil al atomului de oxigen.

3.3. Acilarea azolilor cu cianați de aril și izocianați.

3.3.1. Studiul acilării sistemului benzimidazolic cu cianați de aril.

3.3.1.1. Acilarea 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți cu cianat de fenil.

Reacția între 2-aminobenzimidazoli și cianatul de fenil duce la 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazoli, conform reacției de mai jos:

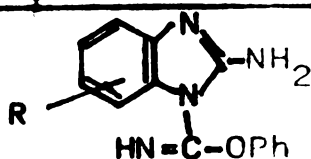


Precum s-a arătat ceva mai sus, aceiași produși se obțin și pornind de la fenilendiamine și cianat de fenil, executând reacția la un raport molar de 1:2 al reactanților.

Acilarea 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți cu cianat de fenil se efectuează în soluții dioxanice, menținând amestecul de reacție la reflux timp de două ore. Raportul molar al reactanților este de 1:1. Producții se obțin cu randamente ceva mai ridicate și ceva mai puri decât prin metoda deja prezentată în cap. 3.3.1.1., care utilizează fenilen-1,2-diamina și cianat de fenil.

Randamentele cât și punctele de topire ale 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți sintetizați pe această cale sînt redate în tab. 22.

Tab.22. Sinteza și unele caracteristici ale 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți sintetizați din 2-aminobenzimidazoli și cianat de fenil.



| Nr. | R- | randament (%) | punct de topire (°C) exp. lit. |
|------|-------------------|---------------|-----------------------------------|
| I. | H- | 80 | 172-174 180-182 /48/ |
| II. | CH ₃ - | 75 | 168-169 |
| III. | Cl- | 70 | 169-171 |
| IV. | O ₂ N- | 70 | 165-168 |

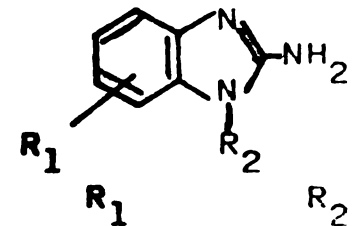
Spectrele de IR ale compuşilor sintetizați cât și a unor derivați benzimidazolici "model" (tab.23) indică faptul că structura propusă pentru derivații acilați și compuşii substituiți la atomul de azot endociclic este foarte probabilă. Precum se constată din datele prezentate în tab. 23, care prezintă benzile cele mai semnificative din spectrele de IR ale acestor compuşii, domeniul de la 3000 - 3400 cm⁻¹ este similar în toți acești derivați. Apar două benzi, una mai intensă și mai ascuțită în domeniul 3260-3400 cm⁻¹ și a doua ușor lărgită în domeniul 3000-3150 cm⁻¹. Aceste benzi le atribuim vibrației de valență antisimetrică și respectiv simetrică a grupei aminice primare. Prezența acestei grupări în toți acești compuşii este atestată și de foarte buna corelare de tip Bellamy prezentată în fig. 6. Această corelare liniară este de ecuație:

$$\nu_{\text{NH}_2}^{\text{as}} = 1,207 \nu_{\text{NH}_2}^{\text{s}} + 405 \quad (r = 0,981).$$

Prezența unei grupări aminice primare este o dovadă pentru structura compuşilor de acilare și derivați substituiți la atomul de azot endociclic.

Alte benzi caracteristice din spectrele IR ale compuşilor sînt prezentate în tab 2 (pag.39). De asemenea benzile din spectrele UV (tab.3, pg.30) și respectiv semnalele din spectrele RMN (tab.4., pag. 70), care au mai fost discutate, confirmă structurile propuse pentru acești compuşii.

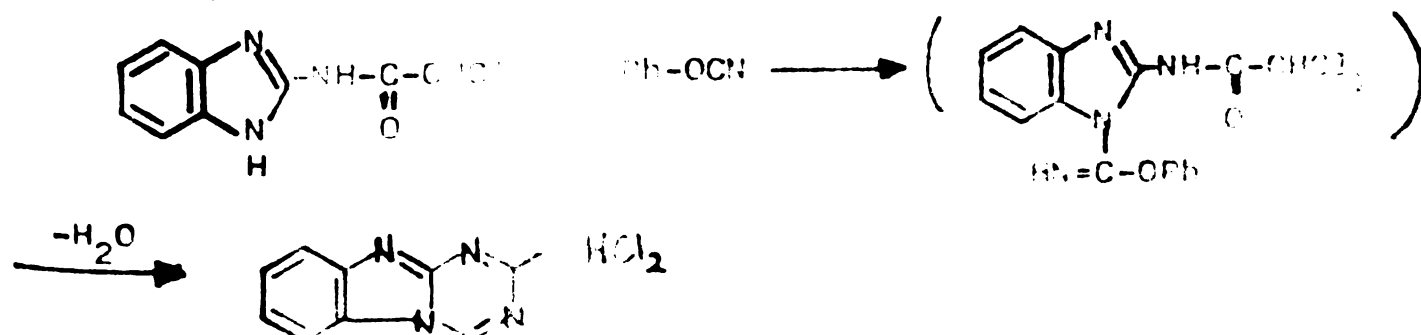
Tab.23. Benzi aminice și iminice din spectrele IR ale 1-fenoxi-
-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți, ale 1-ciano-
2-aminobenzimidazolului și ale 2-aminobenzimidazolului nesubstituit.

| Nr. |  | | -NH2 | | $\nu_{C=N}$ | |
|------|---|---|----------|--------|-------------|----------|
| | ν^{as} | ν^s | δ | τ | | |
| I. | H- | C ₆ H ₅ -O-C(=NH)- | 3280 | 3050 | 1655 | 1622 |
| II. | CH ₃ - | C ₆ H ₅ -O-C(=NH)- ^{a)} | 3300 | 3060 | 1655 | 1630 |
| III. | Cl- | C ₆ H ₅ -O-C(=NH)- ^{a)} | 3325 | 3100 | 1667 | 510 1633 |
| IV. | O ₂ N- | C ₆ H ₅ -O-C(=NH)- ^{a)} | 3260 | 3040 | 1675 | 1640 |
| V. | CH ₃ - p | CH ₃ C ₆ H ₄ O-C(=NH)- ^{a)} | 3330 | 3100 | 1673 | 500 1627 |
| VI. | H- | NC- | 3387 | 3133 | 1655 | - |
| VII. | H- | H- | 3367 | 3125 | 1655 | 485 - |

a) compuși nemenționați în literatura de specialitate.-

3-Amino-1,2,4-triazolul se acilează de asemenea cu cianatul de fenil la rece în soluție metanolică (vezi partea experimentală) furnizind cu randament de 70% un produs (p.t. 93-95°) a cărui structură, pe baza spectrului de IR (prezentat în tab.24) este de compus acilat la atomul de azot endociclic. Comparînd spectrul de IR al produsului cu cel al aminotriazolului de la care s-a pornit, se constată în primul rînd că reacția nu a afectat gruparea aminică primară, pentru care apar cele două benzi caracteristice în domeniul 3380 - 3157 cm⁻¹. De asemenea banda intensă de la 1684 cm⁻¹ este banda datorată vibrației de valență a grupării iminocarbonilice (în aminotetrazolul acilat cu cianat de fenil această bandă apare la 1670 cm⁻¹).

În cazul reacției 2-acilamino-benzimidazolului cu cianat de fenil la un raport molar al reactanților de 1:1 în prezența trietilaminei (vezi partea experimentală) reacția are loc de asemenea la atomul de azot endociclic:



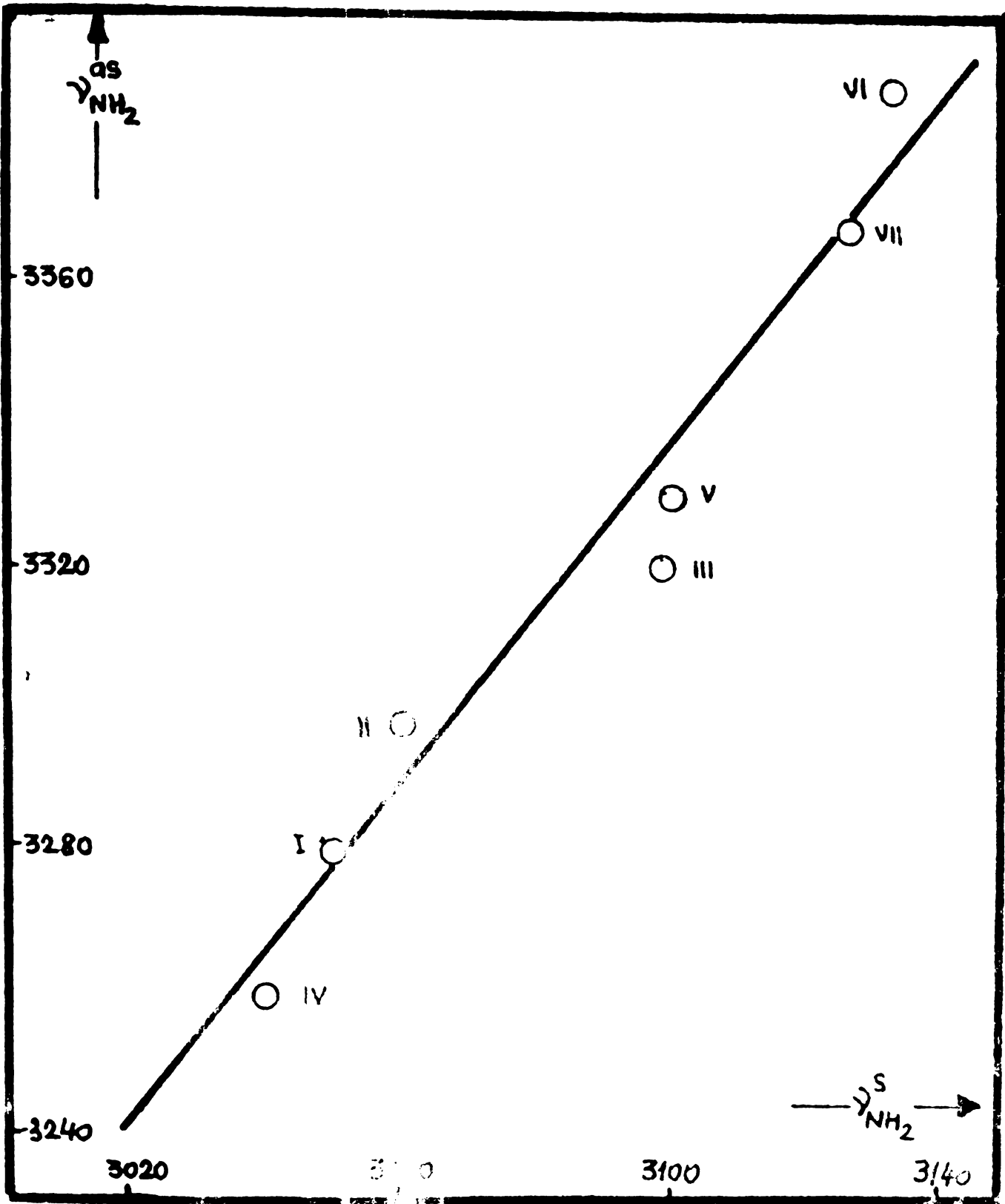

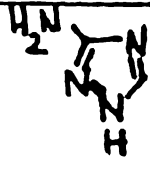


Fig. 6. Reprezentare
versus ν_{NH_2}

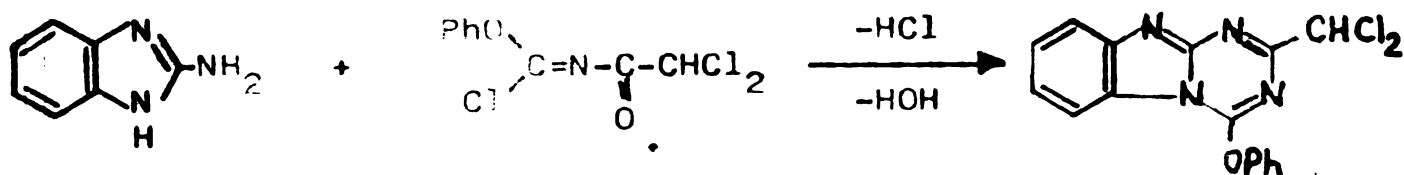
relații pentru 2-aminobenzimidazolul din
tab. 23.-

Tab. 24. Compararea spectrelor IR ale 3-amino-1,2,4-triazolului cu cel al produsului de acilare a acestuia cu cianat de fenil.

| |  <chem>Nc1ncnc1</chem> | a) |  <chem>Nc1ncnc1C#Nc2ccccc2</chem> | atribuire |
|------|--|------|---|---|
| | | | | 3400 - 2700 m (6 benzi) |
| | | | | ν as ν s ν NH ₂ + ν NH ₂ ⁺ ν NH |
| 3387 | i | | | ν as |
| 3153 | i | | | ν NH ₂ ⁺ |
| 1684 | i | | | ν NH ₂ |
| 1620 | i | 1627 | i | ν C=NH |
| 1523 | s | 1527 | i | δ NH ₂ Triazol |
| 1500 | s | | | Sk arom. |
| 1450 | s | | | Sk arom. |
| 1415 | s | 1417 | m | triazol |
| 1356 | i | 1364 | s-m | triazol + ν C-O-C |
| 1269 | m | 1253 | i | ν C-NH ₂ |
| 1210 | i | 1210 | i | triazol |
| 1195 | i | 1200 | i | triazol |
| 1065 | m | | | δ CH arom. |
| 1052 | m | | | δ CH arom. |
| 1000 | s | | | δ CH arom. |
| 941 | s | 955 | i | triazol |
| 900 | m | 867 | i | triazol |
| 821 | s-m | 815 | m | triazol |
| 795 | s-m | | | δ CH arom. |
| 753 | s-m | | | Sk arom. |
| 715 | m | 716 | m-i | triazol |
| 680 | m | | | δ CH arom. |
| 627 | s | 628 | s | triazol |
| 460 | s larg | 467 | s-m larg | δ NH ₂ |

Δ) compus nementionat în literatura de specialitate.-

Produsul aciclic intermediar nu poate fi izolat, prin ciclizare se formează 2-diclorometil-4-fenoxi-4aH-1,3,4a-triazacarbazolul cu randament de 89 % (p.t. 192-4^o), compus nementionat în literatură. De fapt această reacție a fost utilizată pentru demonstrarea regiospecificității ciclizării 2-aminobenzimidazolului cu N-diclorometil-imidoclorura acidului fenoxicarbonic /52/, reacție care duce la același derivat de triazacarbazol cu randament de 71 % (vezi partea experimentală):



Atit constantele fizice , ct și proprietățile spectroscopice ale produșilor obținuți pe aceste două căi sînt identice. Astfel, spectrele IR prezintă benzile caracteristice sistemului triazacarbazolic la 1620, 1590, 1450, 1230, 760 cm^{-1} . In spectrele RMN, protonii aromatici apar ca multiplete complexe în domeniul 8,36 - 7,60 ppm (față de TMS), iar protonul grupării diclorometil apare la o deplasare chimică de 6,67 ppm.-

3.3.1.2. Cinetica și mecanismul reacțiilor 2-aminobenzimidazolilor cu cianati de aril.

Precum s-a arătat și în secțiunea precedentă, ct și în conformitate cu unele date din literatură /48-50/, 2-aminobenzimidazoli pot reacționa cu cianatii de aril, formîndu-se 1-ariloxi-iminocarbonil-2-amino-benzimidazoli, care se pot sintetiza și pornind de la fenilen-1,2-diamine substituie și cianati de aril.

In cadrul unui studiu cinetic al acestei din urmă reacții /51/ am constatat că etapa lentă a procesului este ciclizarea acestor diamine simultan cu eliminarea unei molecule de fenol, acilarea ulterioară fiind reacție rapidă. In acest context era interesant de a cerceta cinetica și mecanismul reacției de acilare a 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți cu cianati de aril.

Rezultate și discuții.

In secțiunea preparativă anterioară, am arătat că acilarea 2-aminobenzimidazolilor cu cianat de fenil decurge la atomul de azot endociclic și nu exociclic cum este indicat în literatura de specialitate /28/.

In aceste condiții era necesară demonstrarea faptului că și în condițiile experimentelor cinetice se obțin același produși ca și în încercările noastre preparative, adică 1-ariloxi-iminocarbonil-2-amino-benzimidazoli.

Prin prelucrarea unui amestec de reacție rezultat în urma tratării 2-aminobenzimidazolului cu cianat de fenil în condiții similare cu cele din cadrul experimentelor cinetice (vezi partea experimentală) s-a putut izola un produs de acilare, care pe baza spectrelor de UV, IR și RMN s-a dovedit a fi 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazol.

Spre exemplificare, se redau în tab.25 spectrele de IR ale unui produs izolat dintr-un experiment cinetic și cel al probei autentice de derivat benzimidazolic acilat.

Tab. 25. Compararea spectrelor de IR ale produsului izolat dintr-un experiment cinetic și unei probe autentice de 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazol.

| proba autentică | produs izolat dintr-un experiment cinetic | atribuire ^{a)} |
|-----------------|---|-------------------------|
| 3320 m | 3330 m | ν as NH ₂ |
| 3060 m | 3065 m | ν NH ₂ |
| 1650 i | 1655 i | δ NH ₂ |
| 1630 m-i | 1625 i | ν C=N |
| 1595 s | 1590 s | Sk arom. |
| 1580 s | 1580 s | Sk arom. |
| 1475 s | 1480 m | Sk arom. |
| 1465 i | 1455 i | Sk arom. |
| 1390 i | 1395 i | Sk arom. |
| 1360 i | 1365 i | ν C-N |
| 1285 s | 1285 s-m | δ CH arom. |
| 1255 i | 1260 i | δ CH arom. |
| 1220 i | 1220 i | ν as C-O-C |
| 1195 i | 1195 i | δ CH arom. |
| 1140 s | 1145 m | δ CH arom. |
| 1120 m-i | 1120 m-i | δ C-N |
| 1080 i | 1085 i | δ CH arom. |
| 1030 m | 1035 m | ν sim C-O-C |
| 990 s | 975 s | Sk arom. |
| 905 s | 905 s | Sk arom. |
| 810 s | 805 s | Sk arom. |
| 780 m | 785 m | γ CH arom. |
| 770 s | 775 i | γ CH arom. |

a) conform cu c.l. 219.-

În cazul reacției 2-piperidilaminobenzimidazolului cu cianat de fenil, se formează produsul acilat la atomul de azot endociclic. În schimb adăugarea cianatului de fenil la 1-metil-2-aminobenzimidazol duce tot la un produs de acilare, a cărui structură nu poate fi cu siguranță decisă, nici IR- nici UV-spectroscopic, pentru că atât adăugarea la atomul de azot endociclic cât și reacția la cel exociclic modifică sistemul amineic.

Spectrele de ultraviolet ale 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor se deosebesc esențial de spectrele 2-aminobenzimidazolilor ne-substituiți, precum se poate constata din diagramele din fig. 7.

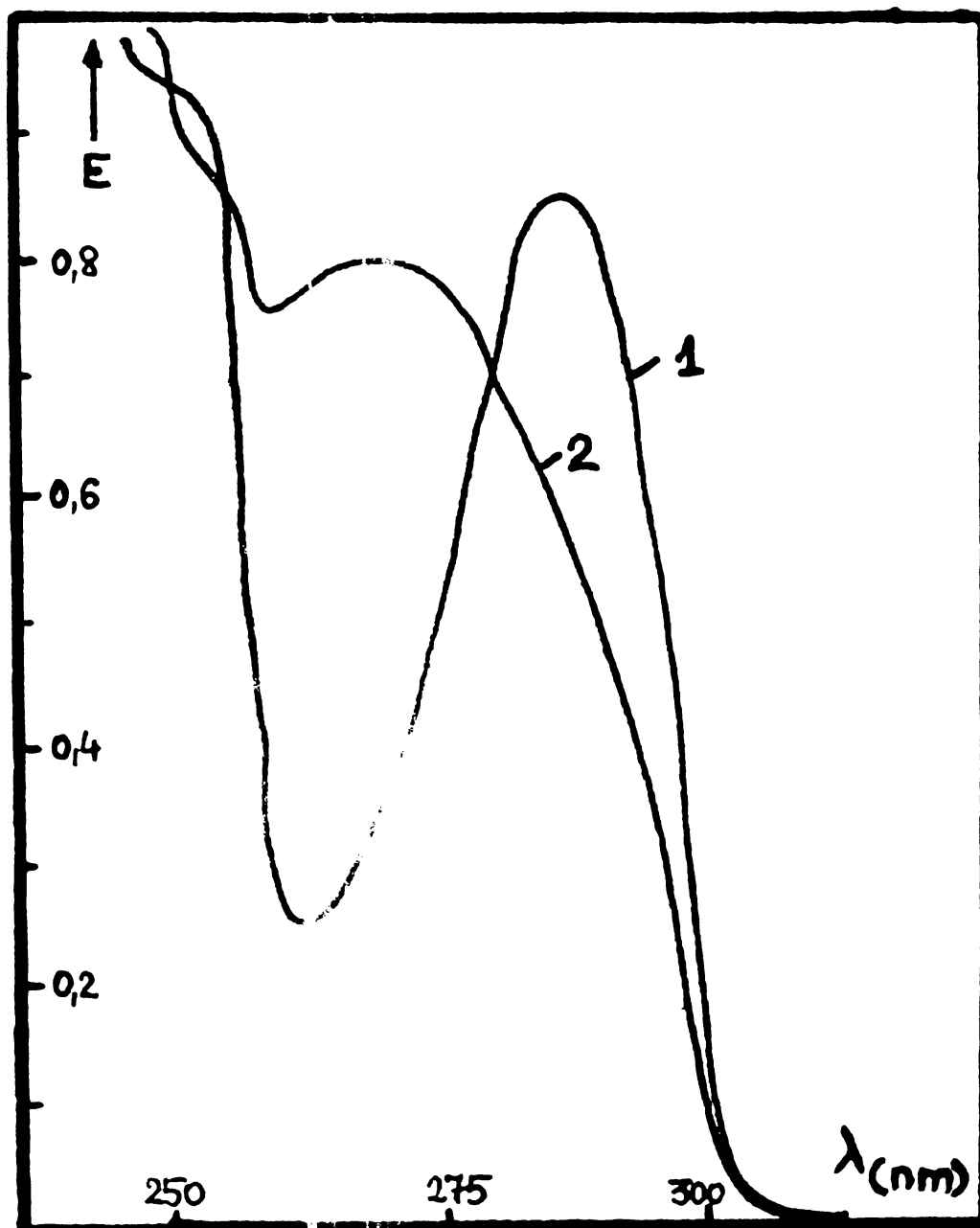
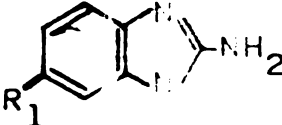
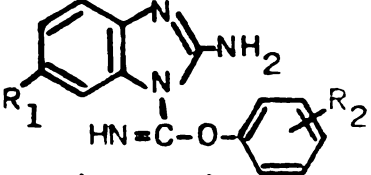


Fig. 7. Spectre de UV ale 2-aminobenzimidazolului (1) și respectiv ale 1-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolului (2) în soluție dioxanică.

Maximile de absorbție sunt bine individualizate și se află la o distanță de circa 20 nm, suficientă pentru a putea fi evaluate cantitativ separat. Poziția exactă a maximelor de absorbție ale 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți și a 1-ariloxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți în soluții dioxanice, sînt prezen-

tate în tab.26.

Tab.26. Poziția maximelor de absorbție ale soluțiilor dioxanice (HOH = 0,303 mol/l) de 1-ariloxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazoli și respectiv de 2-aminobenzimidazoli 5(6)-substituiți.-

| R ₁ | R ₂ |  λ _{max} (nm) |  λ _{max} (nm) |
|--------------------|------------------------|--|--|
| H- | H- | 285 | 265 |
| CH ₃ - | H- | 280 | 265 |
| CH ₃ O- | H- | 285 | 265 |
| Cl- | H- | 295 | 267 |
| O ₂ N- | H- | | 310 |
| H- | p CH ₃ O- | 283 | 267 |
| H- | p CH ₃ - | 285 | 267 |
| H- | m CH ₃ - | 284 | 263 |
| H- | p Cl- | 285 | 265 |
| H- | m Cl- | 283 | 265 |
| H- | p O ₂ N- | 285 | 267 |
| H- | m O ₂ N- | 285 | 265 |
| H- | 2,6 di CH ₃ | 285 | 265 |
| H- | 2,6 di i-Pr | 283 | 271 |

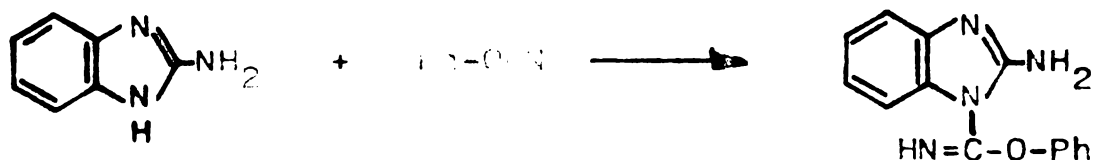
Aceste maxime de absorbție, având coeficienți molari de extincție apropiați permit evaluarea cantitativă, erorile fiind de același ordin de mărime pentru ambele maxime.

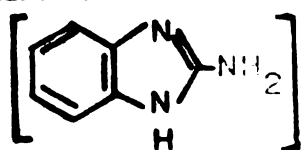
Aceste caracteristici ale spectrelor de UV fac posibil studiul formării 1-ariloxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor din 2-aminobenzimidazoli și cianați de aril prin spectroscopie de UV. Un studiu anterior al sintezei acestor derivați din fenilen-1,2-diamine și cianați de aril/51/ prin spectroscopie de IR a arătat că etapa de acilare este etapă rapidă, care nu poate fi urmărită prin această metodă. Încercările noastre preliminare au arătat că la concentrațiile uzuale pentru studiile UV-spectroscopice (10^{-4} - 10^{-5} mol/l, pentru compuși cu coeficienți molari de extincție de peste 10000) viteza reacției cianaților cu 2-aminobenzimidazoli la temperatura de 25° este suficient de redusă. Aceasta face posibil studiul acestei reacții de acilare prin urmărirea desfășurării în timp prin spectroscopie de UV.-

Din dependențele de timp a celor două maxime de absorbție, adică a

extincțiilor lor s-au calculat pe baza unui model bimolecular de calcul, constante de viteză de ordinul doi atât pentru dispariția 2-aminobenzimidazolului, care se consumă prin reacție (k_2^d) cât și pentru apariția produsului reacției de acilare 1-ariloxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolului (k_2^a)

Tab. 27. Constante de viteză de ordinul doi ale reacției 2-aminobenzimidazolului cu cianat de fenil, la diverse rapoarte molare ale reactanților în dioxan-apă ($[H_2O] = 0,303 \text{ mol/l}$) la temperatura de 25° .



|  | $[PhOCN]$ | $\frac{[PhOCN]}{[2-ABI]}$ | k_2^d | k_2^a |
|--|----------------------|---------------------------|------------|------------|
| 10^5 mol/l | 10^5 mol/l | | (1/molmin) | (1/molmin) |
| 11,03 | 7,75 | 0,70 | 94,51 | 103,62 |
| 9,00 | 7,50 | 0,83 | 119,10 | 112,20 |
| 8,88 | 9,33 | 1,03 | 114,80 | 123,80 |
| 9,028 | 10,01 | 1,11 | 108,01 | 112,62 |
| 8,99 | 11,71 | 1,30 | 90,86 | 96,32 |
| $k_2 \text{ med:}$ | | | 105,5 | 109,8 |

Precum se constată din datele prezentate în tab.27. aceste constante de viteză sînt egale - în limita unor erori experimentale acceptabile -, ceea ce indică că între apariția produsului de reacție și dispariția reactantului nu are loc nici o altă etapă intermediară și în consecință dispariția și apariția sînt practic simultane.

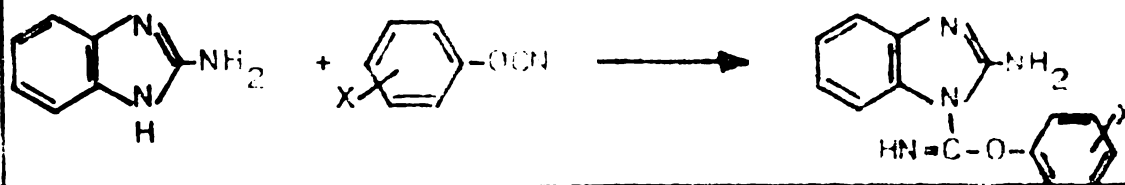
Comparînd constantele de viteză de ordinul doi determinate pentru rapoarte diferite ale reactanților (tab.27) se constată că practic viteza de reacție nu depinde de acest raport, ceea ce demonstrează că viteza de reacție este de ordinul unu față de cianat și respectiv de ordinul unu față de 2-aminobenzimidazol și deci modelul bimolecular de calcul este corespunzător.

Constantele de viteză de ordinul doi determinate pentru reacția cianatului de fenil cu 2-aminobenzimidazol în dioxan apos de diverse concentrații (tab.28) nu depind de concentrația molară a apei din solvent, deci reacția nu este practic influențată de modificarea polarității mediului.

Tab. 28. Constante de viteză de ordinul doi ale reacției cianatului de fenil cu 2-aminobenzimidazol la temperatura de 25° în dioxan-apă de diverse concentrații.

| [2-ABI] 10 ⁵ mol/l | [Ph-OCN] 10 ⁵ mol/l | [HOH] mol/l | k ₂ ^d (1/mol·min) | k ₂ ^a (1/mol·min) |
|----------------------------------|-----------------------------------|----------------|--|--|
| 9,00 | 7,50 | 0,303 | 119,10 | 112,20 |
| 8,99 | 7,51 | 2,023 | 93,03 | 123,93 |
| 9,00 | 7,49 | 4,000 | 106,33 | 118,01 |
| 9,01 | 7,51 | 7,966 | 102,29 | 104,78 |
| | | | k _{2med} : 105,2 | 114,7 |

Tab. 29. Constante de viteză de ordinul doi, determinate pentru formarea de 1-aryl-oxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor în dioxan-apă ([HOH] = 0,303 mol/l) la temperatura de 25°.



| X- | σ _X ^{a)} | [2-ABI] 10 ⁵ mol/l | [ArOCN] 10 ⁵ mol/l | k ₂ ^d (1/mol·min) | k ₂ (1/mol·min) |
|----------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|
| p O ₂ N- | 0,82 | 4,50 | 3,67 | - | 2916,1 |
| m O ₂ N- | 0,70 | 9,30 | 7,51 | 3046 | 2803,1 |
| m Cl- | 0,37 | 10,90 | 8,76 | 471,2 | 510,5 |
| p Cl- | 0,27 | 11,24 | 8,99 | 302,9 | 327,9 |
| H- | 0,00 | 10,81 | 9,02 | 100,30 | 103,76 |
| m CH ₃ - | -0,07 | 10,05 | 9,13 | 81,84 | 90,8 |
| p CH ₃ - | -0,12 | 11,24 | 9,03 | 84,28 | 79,0 |
| p CH ₃ O- | -0,16 | 11,26 | 9,00 | 74,98 | 60,1 |

a) date din c.l. 223.

b) constante determinate la lungime de undă fixă.-

Din aceste constante de viteză se constată că substituenții atrăgători de electroni la nucleul aromatic al cianatului măresc viteza de reacție, iar cei donori de electroni defavorizează reacția.

Dependențele de tip Hammett al vitezei de reacție de natura substituenților din cianatul de fenil sunt prezentate în fig. 8 și 9.

Dependențele din aceste figuri sunt liniare și corespund unei relații ecuației:

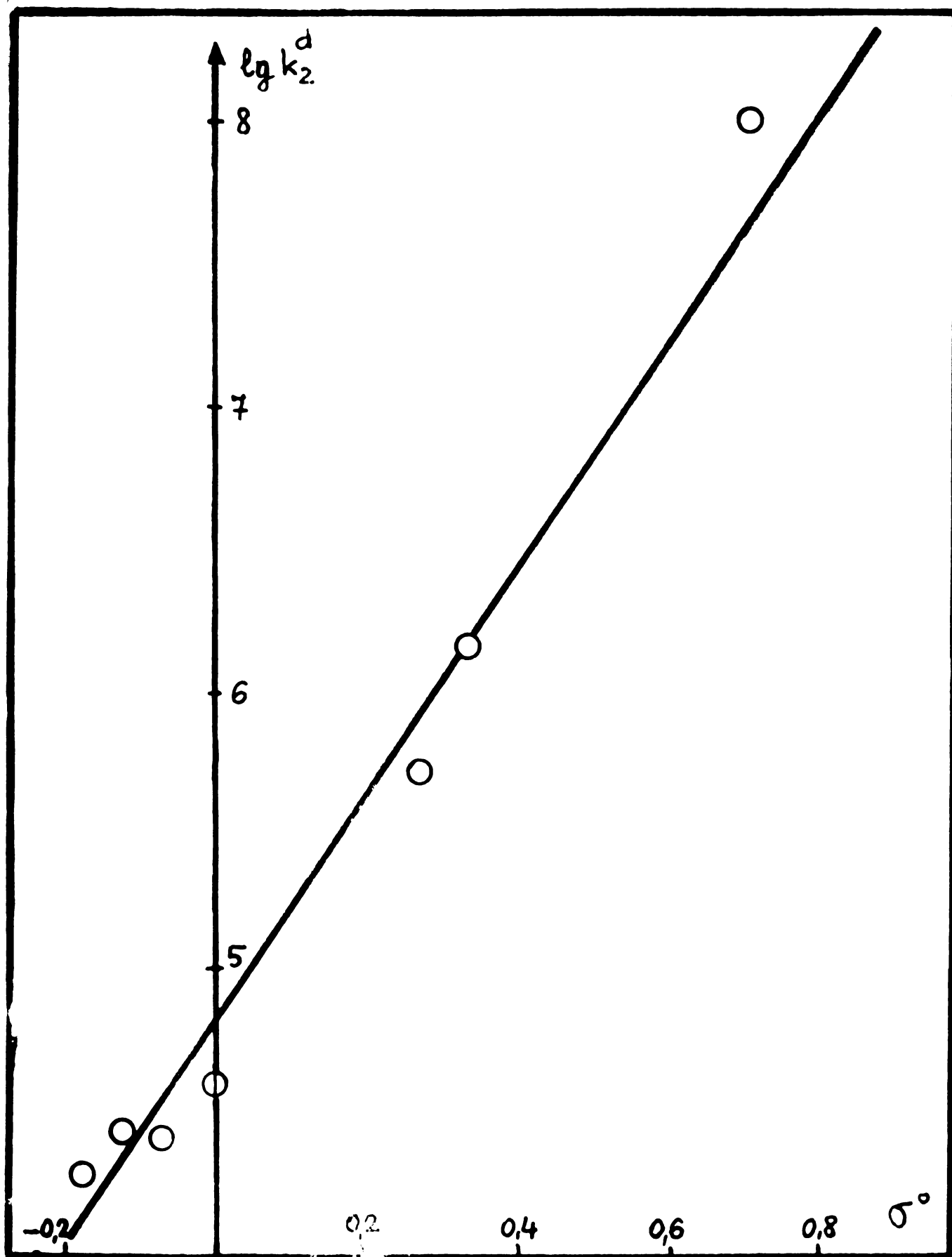


Fig. 8. Reprezentarea de tip Hammett pentru reacțiile cianatilor de aril cu 2-metilimidazol în dioxan-apă ($[HCH] = 0,303 \text{ mol/L}$) la temperatură constantă de 25°C . (k_2^d).

$\lg k_2^d$ 1,8 6 1,07 ($\rho = 0,995$).

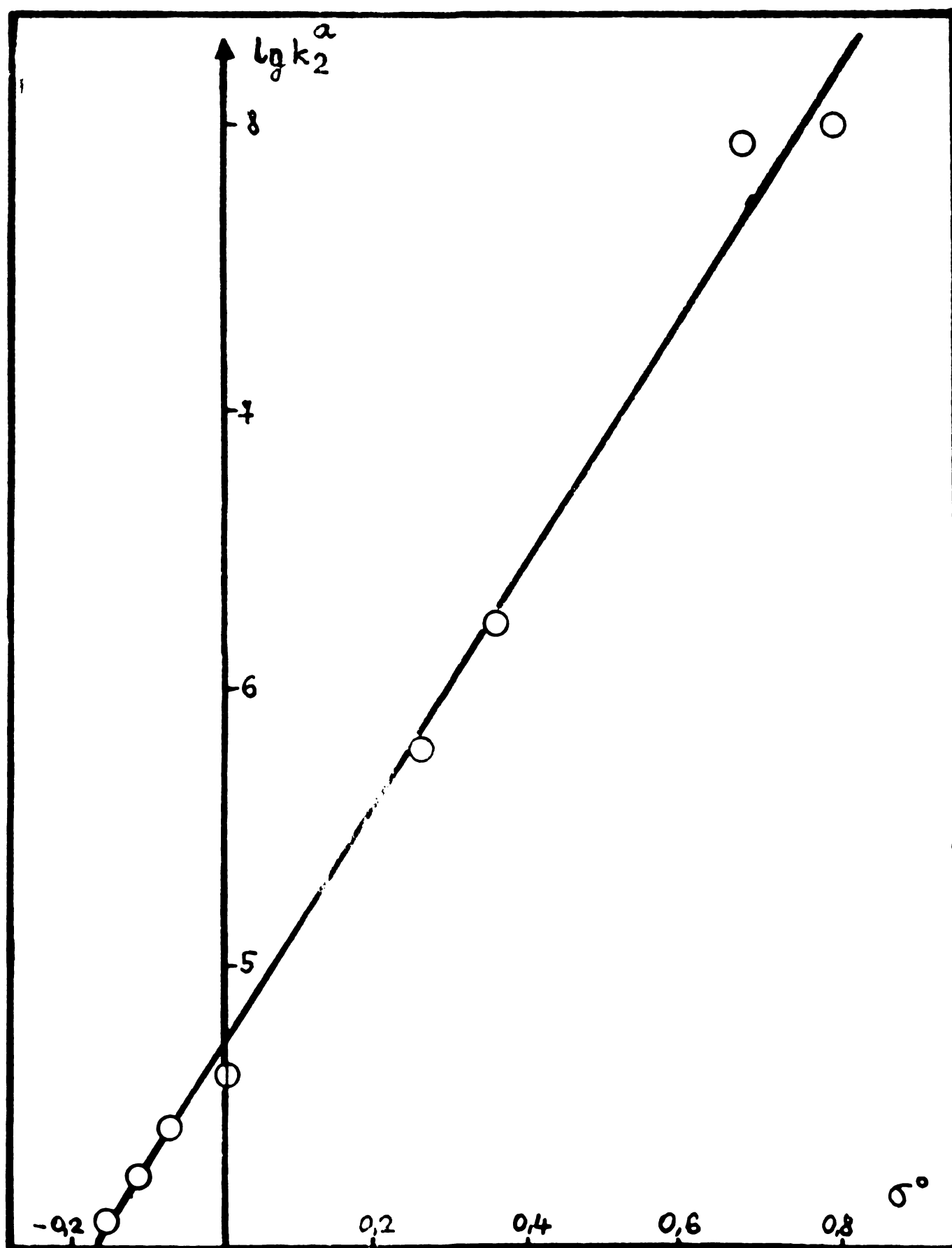


Fig. 9. Reprezentare de tip Hammett pentru reacțiile cianatilor de aril cu 2-aminobenzimidazol în dioxan-apă ($[HOH] = 0,303 \text{ mol/l}$) la temperatura de 25° (k_2^a).

$$\lg k_2^a = 1,85 \sigma^o + 4,07 \quad (r = 0,988) .-$$

În limita unor erori experimentale acceptabile, cele două ecuații sînt identice.

Valoarea pozitivă a parametrului ρ -Hammett relevă importanța caracterului electrophil al cianatului de aril pentru etapa lentă, ceea ce corespunde cu un atac nucleofil al aminei la cianat în această etapă. Valoarea parametrului ρ -Hammett este în bună concordanță cu valorile determinate pentru alte reacții ale cianatilor de aril cu diverși nucleofili: 1,51 adicția N-alkilanilinelor la cianati în prezența fenolilor/39/; 1,73 adicția fenolilor la cianati de aril în prezența N-alkilanilinelor/41/; 1,88 adicția fenilen-1,2-diaminei la cianati de aril/51/.

Tab. 30. Constante de viteză de ordinul doi pentru reacțiile cianatului de fenil cu 2-aminobenzimidazoli 5(6)-substituiți, determinate în dioxan-apă ($[HOH] = 0,303 \text{ mol/l}$) la temperatura de 25° .

The reaction shows a 2-aminobenzimidazole with a substituent R at the 5-position reacting with Ph-CO-N. The product is a 2-aminobenzimidazole with a substituent R at the 5-position and a cyclic urea group (-NH-C(=O)-O-Ph) at the 2-position.

| R- | $\sigma_R^a)$ | [2-ABI] 10^5 mol/l | [PhOCN] 10^5 mol/l | k_2^d (1/mol·min) | k_2^a (1/mol·min) |
|--------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------------|
| CH ₃ O- | -0,16 ^{b)} | 10,87 | 10,88 | 197,19 | 177,55 |
| CH ₃ - | -0,12 ^{b)} | 10,87 | 10,87 | 171,13 | 157,78 |
| H- | 0,00 | 9,02 | 10,81 | 100,30 | 103,76 |
| Cl- | 0,373 ^{c)} | 8,99 | 11,11 | 42,30 | 39,25 |
| O ₂ N- | 0,71 ^{c)} | 9,01 | 9,00 | 18,35 | - |

a) date din c.l. 223.

b) σ_p ; c) σ_m :-

Din datele cuprinse în tab. 30. reiese că viteza de reacție este mărită de substituenții donori de electroni. Dependențele de tip Hammett corespunzătoare sînt prezentate în fig.10 și 11, și sînt liniare. Ecuațiile corespunzătoare sînt:

$$\lg k_2^d = -1,16 \sigma + 2,07 \quad (r = 0,995)$$

$$\lg k_2^a = -1,22 \sigma + 2,04 \quad (r = 0,999)$$

În limita unor erori experimentale relativ mici (6%) se poate considera că aceste ecuații sînt identice.

Aceste corelări liniare reprezintă în fapt două procese paralele simultane, deoarece reacția decurge probabil prin atacul electrophil al cianatului de aril la ambii atomi de azot endocilici, deveniți neechi-

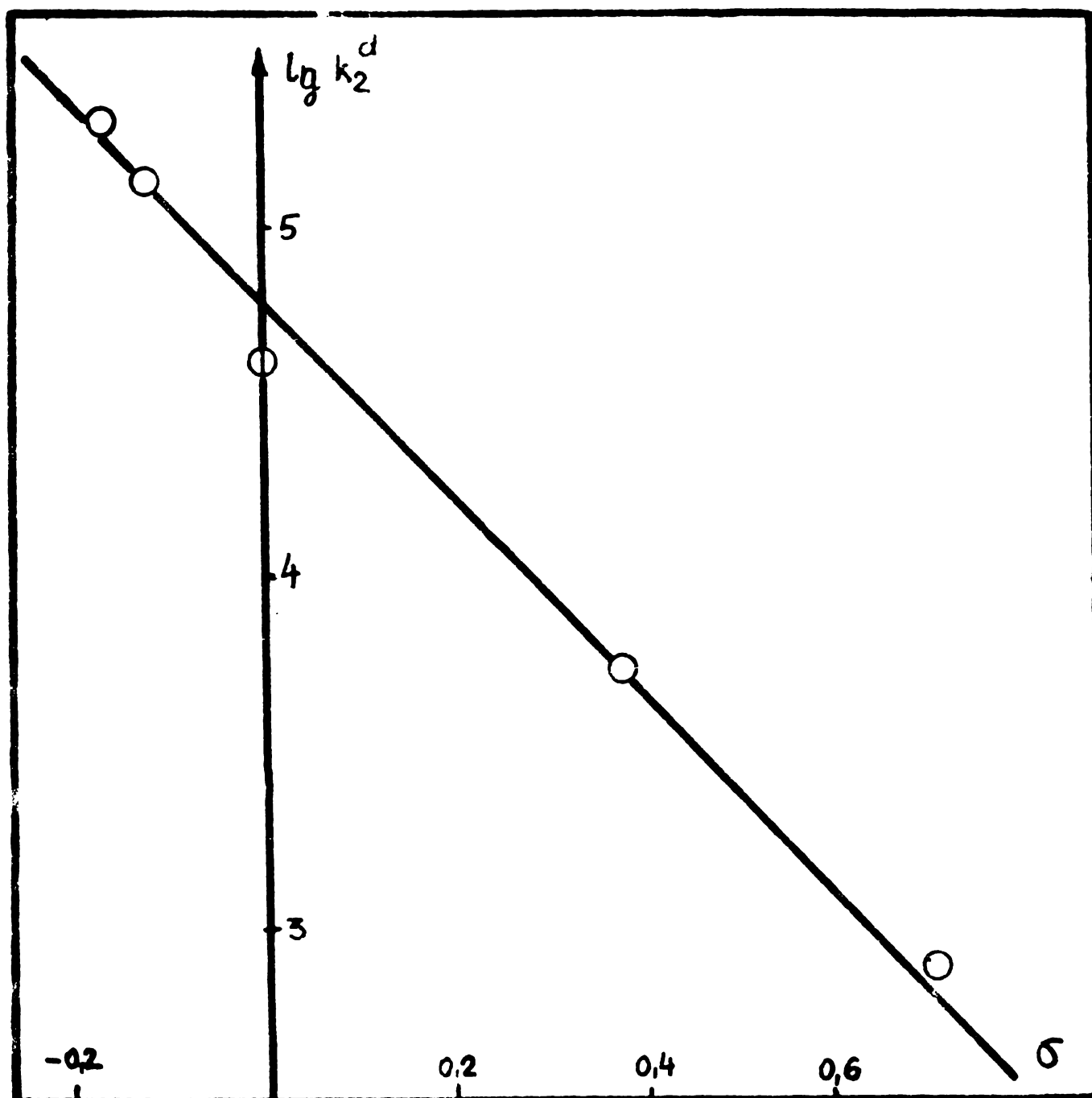


Fig. 10. Reprezentare de tip Hammett pentru reacțiile cianatului de fenil cu 2-aminobenzimidazoli 5(6)-substituiți în dioxan apos ($[HOH] = 0,303 \text{ mol/l}$) la 25° (k_2^d).-

valenți prin substituire în nucleul aromatic al benzimidazolului:



Încercând diverse corelări ale constantelor de viteză cu parametrii de substituent din 2-aminobenzimidazolii 5(6)-substituiți, s-au putut obține rezultate satisfăcătoare doar dacă s-au luat în corelare parametrii σ_p pentru substituenții donori de electroni și respectiv σ_m pentru substituenții atrăgători de electroni. Diagramele din fig.10 și 11 demonstrează că aceste corelări sînt bune. Aceste corelări devin

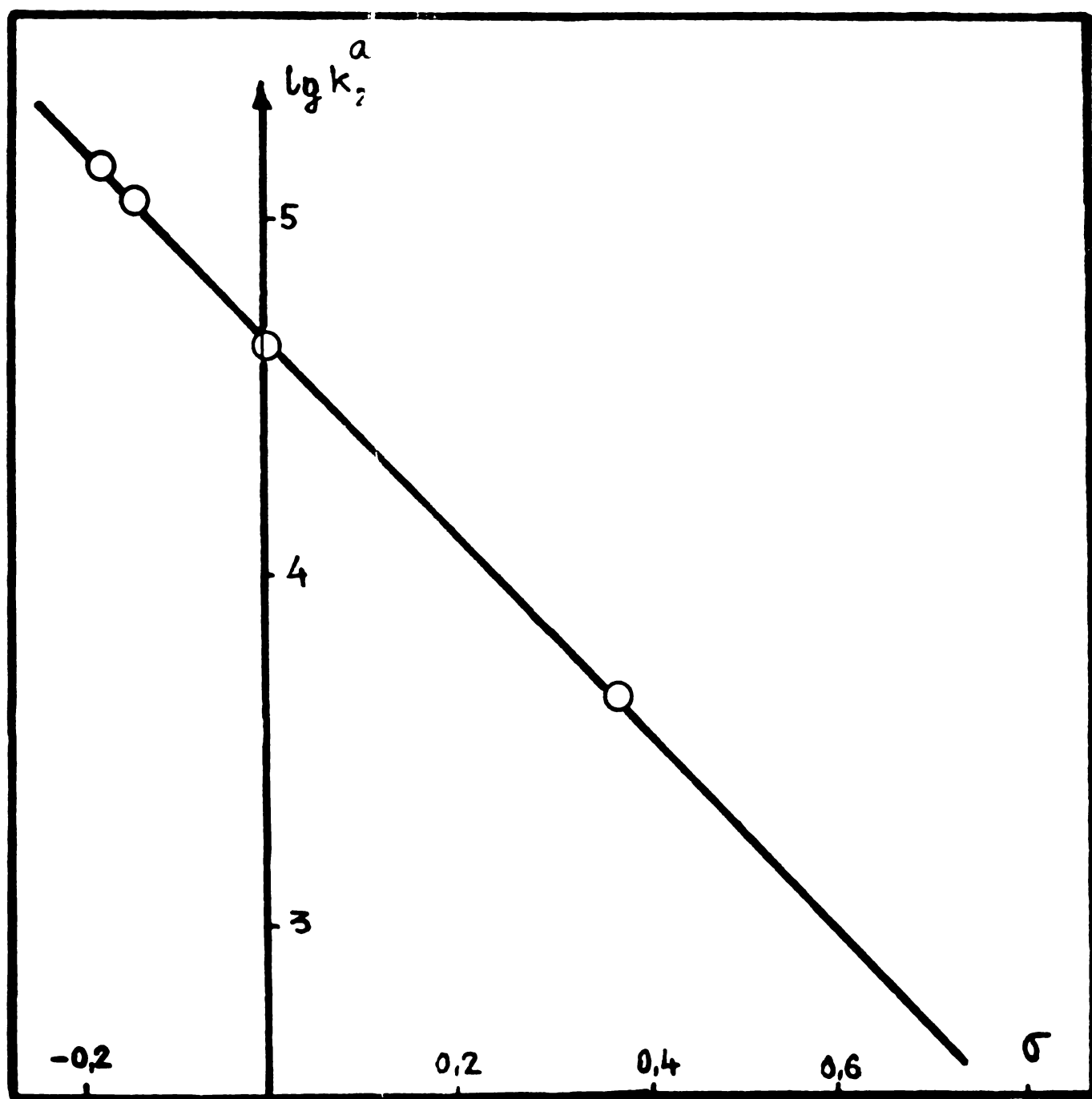


Fig. 11. Reprezentare de tip Hammett pentru reacțiile cianatului de fenil cu 2-aminobenzimidazoli 5(6)-substituiți în dioxan apos ($[HOH] = 0,303 \text{ mol/l}$) la 25° (k_2^a).-

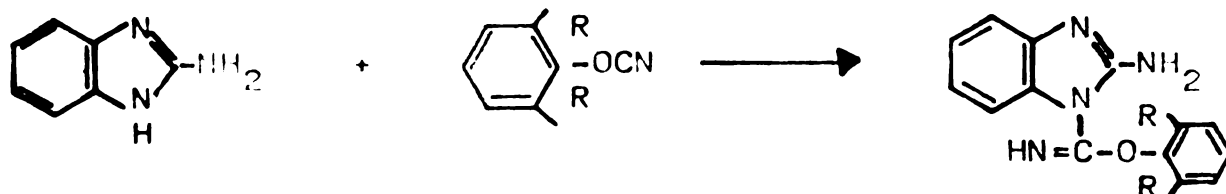
ușor explicabile, dacă se ține seama de faptul că substituenții donori de electroni activează prin efectul lor mezomer gruparea aminică din poziția p, iar substituenții atrăgători de electroni micșorează prin același efect caracterul nucleofil al grupării aminice din p. Valoarea negativă a parametrului ρ -Hammett din aceste corelări arată că o importanță deosebită în etapa lentă a reacției îi revine caracterului nucleofil al 2-aminobenzimidazolului substituit, deoarece are loc atacul acestuia asupra grupării electrophile din cianatul de

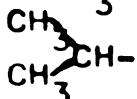
aril.

Efectele electronice ale substituenților din nucleul benzenic al 2-aminobenzimidazolilor substituiți, determină probabil și locul unde are loc atacul electrolil al cianatului, precum reiese diș corelările efectuate cu parametrii de substituent σ_p și respectiv σ_m .

Comparind valorile parametrului ρ din corelările de tip Hammett prezentate mai sus cu datele de literatură se constată că acest parametru are o valoare ceva mai scăzută decit cel găsit pentru reacțiile cianatului de fenil cu amine aromatice substituite: -2,23 pentru aditiiile anilinelor la cianamide primare /248/, -2,33 pentru aditiiile anilinelor la bromcian /248/, -3,08 pentru aditia N-alchilanilinelor la bromcian /249/, -2,64 pentru aditiiile N-alchilanilinelor la cianați de aril în prezența fenolilor /38,40,43/. Această valoare ceva mai scăzută a parametrului ρ -Hammett găsit în cazul nostru, poate fi explicată dacă se admite că 2-aminobenzimidazolul joacă alături de rolul agentului nucleofil și pe acela al donorului de proton. În aceste condiții se realizează o ușoară compensație a efectelor electronice, ceea ce se manifestă printr-o valoare mai scăzută a parametrului ρ -Hammett.-

Tab. 31. Constante de viteză de ordinul doi determinate pentru reacțiile 2-aminobenzimidazolului cu cianați defenil 2,6-disubstituiți, în dioxan apos ($[HOH] = 0,303 \text{ mol/l}$) la 25°C .



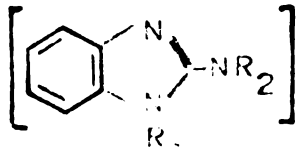
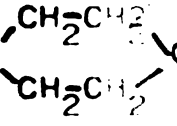
| R- | [2-ABI] 10^5 mol/l | [ArOCN] 10^5 mol/l | k_2^d (1/mol·min) | k_2^a (1/mol·min) |
|---|---------------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------------|
| H- | 9,02 | 10,81 | 100,70 | 103,76 |
| CH ₃ - | 9,00 | 11,25 | 163,00 | 142,18 |
|  | 9,01 | 11,25 | 120,75 | 132,24 |

Datele cuprinse în tab. 31. relevă că în toate cazurile studiate prin substituirea pozițiilor 2 și 6 din cianatul de fenil se mărește viteza de acție. Aceasta indică că în cazul de față efectul steric primar este probabil neglijabil. Ușoara creștere a vitezei de reacție se poate pune pe seama unui efect steric secundar, care constă în împiedecarea sterică a conjugării grupului cianato cu restul aromatic și duce la mărirea caracterului electrolil al cianatului, favorizind astfel reacția. Efectul steric global este însă foarte redus. Efecte sterice redu-

se sau chiar lipsă sînt argumente în favoarea unor stări de tranziție ciclice hexacentrice /41/. În cazul reacțiilor de adiție a N-alkil-anilinelor la cianți de fenil 2,6-disubstituiți în prezența fenolilor, efectul steric global este de circa un ordin de mărime în sensul micșorării vitezei de reacție, reacția fiind însă trimoleculară (AD₃), fenolului revenindu-i rolul de donator de proton. În cazul nostru acest rol este probabil preluat de molecula de 2-aminobenzimidazol, reacția este bimoleculară și în consecință încărcarea sterică la nivelul centrului de reacție în starea de tranziție poate fi mai redusă, ceea ce se reflectă în valoarea redusă a influenței efectului steric global.

Pentru a putea decide dacă 2-aminobenzimidazolului îi revine și rolul de donator de proton, s-au efectuat câteva experimente cinetice cu 2-aminobenzimidazoli substituiți la atomii de azot.

Tab. 32. Constante de viteză de ordinul doi determinate pentru reacțiile unor aminobenzimidazoli N-substituiți cu cianat defenil în dioxan

| R ₁ | R ₂ |  | [PhOCN] | T | k ₂ | k ₂ ^{25°} |
|-------------------|---|---|--------------------------|------|----------------|-------------------------------|
| | | mól/l | mol/l | (°C) | (l/mol·min) | (l/mol·min) |
| H- | H,H | 9,02 · 10 ⁻⁵ | 10,81 · 10 ⁻⁵ | 25 | 100,30 | 100,3 |
| CH ₃ - | H,H | 0,047 | 0,053 | 60 | 0,255 | 0,012 |
| | | 0,050 | 0,055 | 80 | 1,099 | |
| H- |  | 0,048 | 0,054 | 70 | 0,0287 | 0,0133 |
| | | 0,048 | 0,054 | 90 | 0,0380 | |

Din date prezentate în tab. 32 și 33 se constată că prin substituirea pozițiilor endo- sau exoaminice viteza de reacție scade de circa 10⁴ ori.

Constantele de viteză determinate la diverse temperaturi și prezentate în tab. 32 și 33 pentru reacțiile de adiție la cianatul de fenil al activat circularmente sunt prezente în tab. 34.

Pe baza acestor date se pot trage următoarele concluzii: În cazul reacțiilor de adiție la cianatul de fenil, acestea nu sînt favorizate entalpic. Acest lucru poate fi explicat prin faptul că reacția este bimoleculară și rolul de donator de proton este preluat de molecula de 2-aminobenzimidazol.

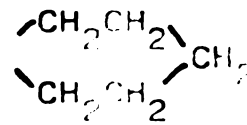
se constată că prin substituirea pozițiilor endo- sau exoaminice viteza de reacție scade de circa 10⁴ ori. Constantele de viteză determinate la diverse temperaturi și prezentate în tab. 32 și 33 pentru reacțiile de adiție la cianatul de fenil al activat circularmente sunt prezente în tab. 34.

următoarele concluzii: În cazul reacțiilor de adiție la cianatul de fenil, acestea nu sînt favorizate entalpic, dar sînt favorizate entropic. Acest lucru poate explica ușor pe baza caracterului bimolecular al reacției și rolul de donator de proton preluat de molecula de 2-aminobenzimidazolului nesubstituit cu cianat de fenil, acestea nu sînt favorizate entalpic, dar sînt favorizate entropic. Acest lucru poate explica ușor pe baza caracterului bimolecular al reacției și rolul de donator de proton preluat de molecula de 2-aminobenzimidazolului nesubstituit cu cianat de fenil, acestea nu sînt favorizate entalpic, dar sînt favorizate entropic. Astfel, starea de tranziție în acest caz

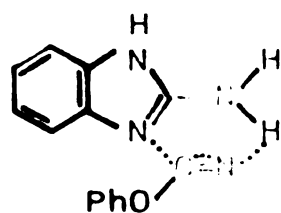
Tab.33. Constante de viteză de ordinul doi determinate pentru reacția 2-aminobenzimidazolului cu cianat de fenil în dioxan-apă ($[HOH] = 0,3$ mol/l) la diverse temperaturi.

| [2-ABI] 10^5 mol/l | [Ph-OCN] 10^5 mol/l | T (°C) | k_2^d (1/mol·min) | k_2^a (1/mol·min) |
|-------------------------|--------------------------|-----------|------------------------|------------------------|
| 9,02 | 10,81 | 25 | 100,30 | 103,76 |
| 8,45 | 10,69 | 35 | 148,05 | 134,25 |
| 9,79 | 10,72 | 45 | 268,11 | 271,38 |
| 9,00 | 11,26 | 55 | 378,58 | 373,24 |

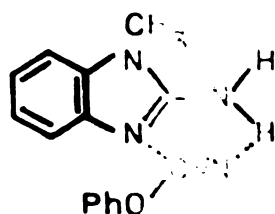
Tab. 34. Parametrii aparenti de activare determinați pentru reacțiile aminobenzimidazolilor cu cianat de fenil.

| R ₁ | R ₂ | ΔH^\ddagger kJ/mol | ΔS^\ddagger J/molK | observații |
|-------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|------------|
| H- | H,H | 34,8±1,7 | -90,6±4,2 | dispariție |
| | | 34,4±1,7 | -91,9±4,2 | apariție |
| CH ₃ - | H,H | 71,4 | -53,3 | dispariție |
| H- |  | 12,6 | -241,2 | dispariție |

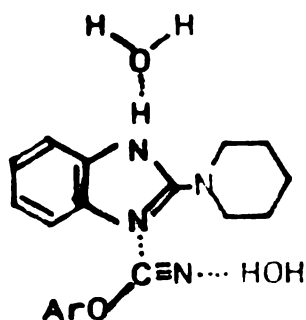
poate fi formulată astfel



În cazul reacției 1-metil-2-aminobenzimidazolului cu cianat de fenil în contrast cu situația precedentă, sistemul imidazolic nu se mai poate aromatiza prin excluderea unui atom de hidrogen. Aceasta poate fi o explicație a faptului că reacția este endotermică și entalpic, iar entropia este negativă. În consecință, starea de tranziție poate fi formulată similar:

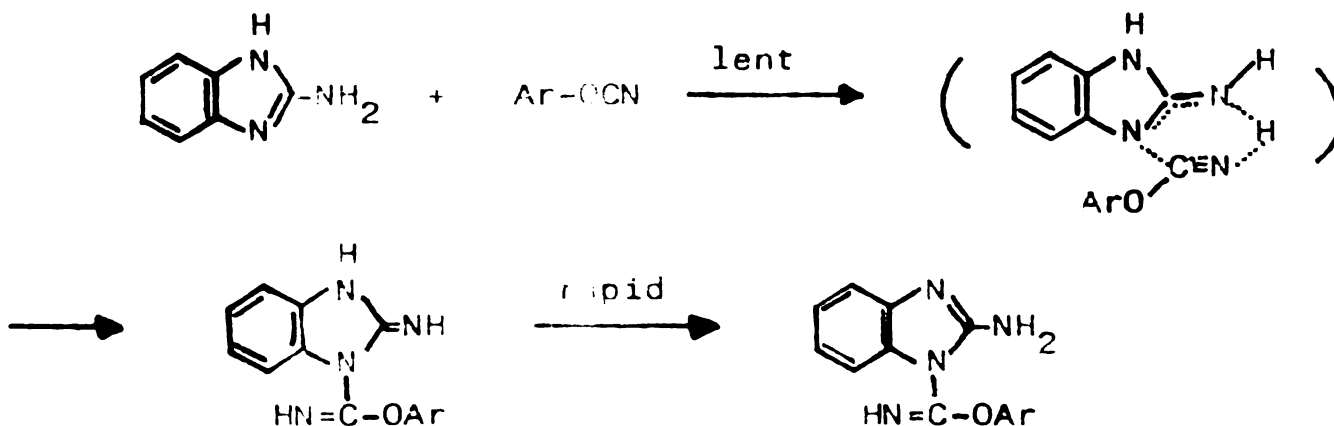


În schimb, în cazul reacției 1-piperidil-benzimidazolului cu cianat de fenil, se poate formula starea de tranziție:



Acest mecanism pare a fi preferat în acest ultim caz, probabil datorită unei favorizări entalpice a stării de tranziție. Din punct de vedere entropic însă, reacția este puternic defavorizată, probabil din cauza faptului că la starea de tranziție participă un număr mai ridicat de molecule. Entropia aparentă de activare este ceva mai mică decât valorile găsite pentru reacțiile de adădire a unor amine la cianații de aril /38-41/. Datorită faptului că și în acest ultim caz reacția este de ordinul unu față de cianat și respectiv de ordinul unu față de 2-piperidil-benzimidazol, rolul de donator și respectiv de acceptor de protoni le revine doar moleculelor de apă din solvent.

Pe baza datelor experimentale redată mai sus poate fi formulat următorul mecanism pentru reacțiile 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți cu cianații de aril:

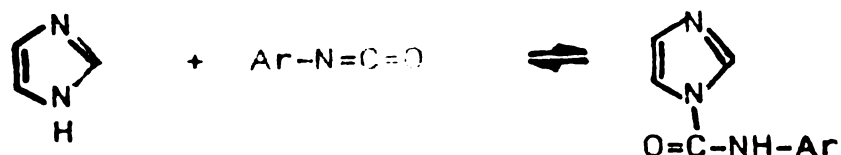


Acest mecanism constă din atacul electrol al cianatului de aril la nivelul atomului de azot endo-ciclic din 2-aminobenzimidazol, cărui îi revine rolul agentului nucleofil. Starea de tranziție este ciclică hexacentrică și la ea participă doar două molecule. În această reacție 2-aminobenzimidazolul joacă și rolul donatorului de proton. În etapa rapidă, sistemul imino-imidazolinic se rearomatizează prin expulzarea unui proton, formându-se produsul de reacție stabil : 1-ariłoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolul 5(6)-substituit corespunzător.

3.3.2. Acilarea sistemelor imidazolice cu izocianați.

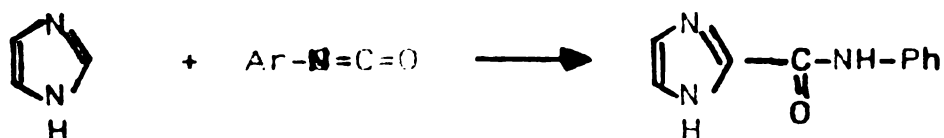
3.3.2.1. Studiul preparativ al acilării sistemelor imidazolice cu izocianați.

Imidazoli reacționează cu izocianații de aril formând în condiții blinde de reacție 1-(N-arylcarbamoil)-imidazoli /250,251/:



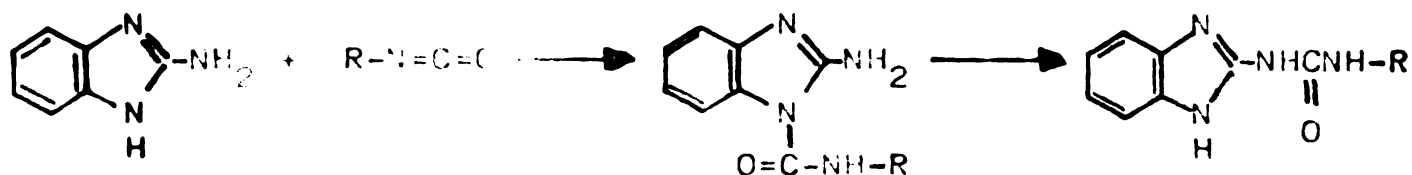
La temperaturi mai ridicate produsul de reacție disociază, formându-se din nou materiile prime /252/.

Mentținând un amestec de imidazol și izocianat de fenil la reflux în nitrobenzen, are loc acilarea acestuia la atomul de carbon /253,254/:



Spre deosebire de amidazoli, compușii heterociclici cu un singur atom de azot (pirol, indol, carbazol) reacționează exclusiv la atomul de carbon /141,142/.

2-Aminobenzimidazolul reacționează cu izocianat de metil (etil) formându-se la temperaturi joase produsul acilat la atomul de azot endociclic, pentru ca la temperaturi mai ridicate să se formeze ureia corespunzătoare /49/:



Având în vedere această reactivitate destul de diferită a sistemelor azolice am cercetat din punct de vedere preparativ reacțiile aminoazolilor cu izocianați de aril.-

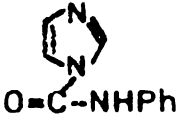
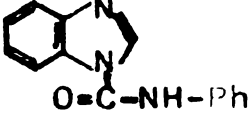
Rezultate și discuții.

Acilarea benzimidazolilor s-a efectuat cu izocianat de fenil în solvenți anhidrii, la un raport molar al reactanților de 1:1 la temperaturi cuprinse între -30° și temperatura camerei.

Datorită prezenței în molecula 2-aminobenzimidazolului a două centre nucleofile la care acesta ar putea acila cu izocianat, era necesar să se găsească o metodă de diferențiere între eventualii produși acilați la atomul de azot endociclic și exociclic. Din acest motiv s-a încercat

obținerea unor compuși "model" endo- și respectiv exoacilați. Pentru a obține compuși endo-acilați s-a tratat imidazolul și respectiv benzimidazolul cu izocianat de fenil la temperatura camerei, timp de patru ore. Cîteva date legate de această sinteză sînt redată în tab. 35.

Tab. 35. Sinteza unor 1-(N-fenilcarbamoil)-imidazoli

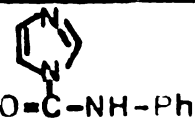
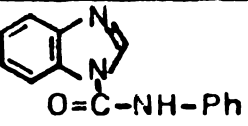
| Compus acilat | Solvent | randament % | punct de topire | |
|--|---------|----------------|-----------------|----------------|
| | | | exp. | lit. |
|  O=C-NHPh | eter | 84 | 93-96 | 116-117,5/255/ |
|  O=C-NH-Ph | acetona | 94 | 173-175 | 150 /256/ |

Datorită neconcordanței punctelor de topire cu cele indicate în literatură s-a recurs la o verificare a purității prin cromatografie de lichide de înaltă performanță, care a relevat o puritate avansată a celor doi compuși endo-acilați. Punctele de topire ale acestora nu s-au modificat nici în urma unor recristalizări repetate.

Efectuînd acilarea în aceleași condiții de reacție a 5(6)-nitrobenzimidazolului, acesta se recuperează netransformat. Probabil, gruparea nitro reduce prea mult caracterul nucleofil al atomului de azot din nucleul benzimidazolic.

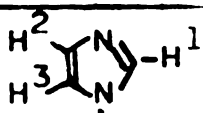
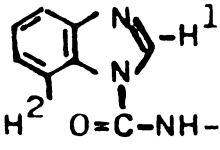
Cîteva benzi din spectrele de IR ale celor doi compuși sintetizați sînt redată în tab. 36.

Tab.36 Spectre de IR ale 1-(N-fenilcarbamoil)-imidazoililor sintetizați.

|  O=C-NH-Ph |  O=C-NH-Ph | Atribuiri |
|--|--|----------------------|
| 3237 | 3310 | ν NH |
| 1727 | 1703 | ν C=O |
| 1690 | 1685 | δ NH |
| 1605 | 1598 | ν k arom. |
| 1553 | 1545 | sistem imidazolic |
| 1520 | 1530 | ν k arom. |
| | 1455 | sist. benzimidazolic |
| 1327 | 1320 | ν C-N |
| 1230 | 1235 | δ CH arom. |
| 810 | | δ CH arom. |
| | 747 | ν CH arom. |

Pe baza celor două spectre de IR se poate decide că ambii produși sînt compuși acilați. Astfel, sînt prezente benzile datorate vibrației de valență carbonilice în jurul valorii de 1710 cm^{-1} . Vibrația de valență și cea de deformare a grupării NH apar la valorile obișnuite sistemelor amidice. Este de asemenea prezent în ambii compuși nucleul benzenic monosubstituit. Locul exact unde a avut loc acilarea însă nu se poate decide cu certitudine din datele IR-spectroscopice. Spectrele RMN indică însă fără nici o îndoială că acilarea a avut loc la atomul de azot și nu la cel de carbon.

Tab. 37. Spectre RMN ale 1-(N-fenilcarbamoi)-imidazoliilor

| Compus | semnal δ (ppm) | cuplaj | integrală | atribuire |
|---|--------------------------|--------|-----------|--|
|  <chem>O=C(Nc1nc[nH]1)C2=CC=CC=C2</chem> | 10,3 ^{b)} | s larg | 1H | NH |
| | 8,33 | s | 1H | H ¹ |
| | 6,75-7,81 | m | 7H | 5 H arom + H ² + H ³ |
|  <chem>O=C(Nc1c[nH]cn1)C2=CC=CC=C2</chem> | 10,37 ^{b)} | s | 1H | NH |
| | 8,32 | s | 1H | H ¹ |
| | 8,1-8,25 | m | 1H | H ² |
| | 7,7-7,75 | m | 8H | H arom. |

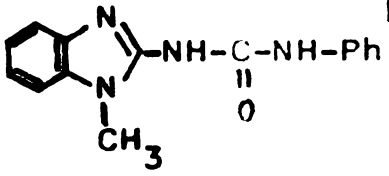
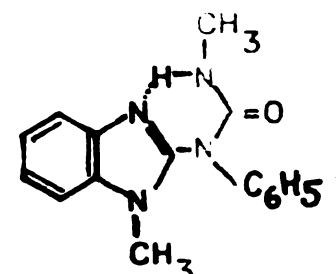
a) solvent: DMSO- d_6 ; standard: HMDS.

b) semnalul dispare prin deuterare cu D_2O

În cei doi compuși semnalul corespunzător grupei NH apare, așa cum este de așteptat pentru grupări NH acide, cum sînt cele de tip amidic, la deplasări chimice relativ ridicate. Ambii compuși acilați prezintă singletul corespunzător grupării CH din poziția 2 a sistemului imidazolic la 8,3 - 8,8 ppm. În cazul celui de-al doilea compus, unul din protonii aromatici și anume cel din poziția 7^{care} apare ca multiplet la 7,85-8,25 ppm. Această deplasare mai importantă se datorează probabil anizotropiei grupei carbonilice, aflată în apropiere. Decelarea acestui proton cît și faptul că protonii H² și H³ respectiv cei benzimidazolici apar ca multiplete complexe (fiind neechivalenți) indică drept certă structura de compuși acilați la atomul de azot a acestor derivați.

Pentru a obține un compus model acilat la atomul de azot exociclic s-a tratat 1-metil-2-aminobenzimidazolul cu izocianat de fenil, la un raport molar al reactanților de 1:1 în soluție acetonică la temperatura camerei timp de 24 de ore. Produsul s-a izolat cu randament de 60%. Spectrele RMN ale produșilor acilați la atomul de azot exociclic sînt redată în tab. 38.

Tab.38. Spectre RMN ale compuşilor exo-acilaţi

| Compuş ^{a)} | Semnal | | cuplaaj | | integrală | atribuiri |
|---|----------------|-------------------|-----------|--|------------------|-----------------|
| | δ (ppm) | | | | | |
|  | b) | 11,96 | s | | 1H | NH |
| | | 8,92 | s | | 1H | NH |
| | | 7,5-7,8 | m | | 2H | H arom. |
| | | 6,5-7,5 | m | | 7H | H arom. |
| | | 3,1-3 | s | | 3H | CH ₃ |
|  | b) | 7,9-7,63 | m | | 9H | H arom. |
| | | 5,7 ^{c)} | d (J=4Hz) | | 1H ^{d)} | NH |
| | | 3,55 | s | | 3H | CH ₃ |
| | | 2,65 | d (J=4Hz) | | 3H ^{d)} | CH ₃ |

- a) ambii compuşii sînt nemeñionaţi în literatura de specialitate
 b) solvent: DMSO-d₆, standard : HMDS.
 c) acest semnal dispăre prin deuterarea probei cu D₂O.
 d) NH şi CH₃ sînt cuplaţi probabil datorită fixării protonului prin asocieră intramoleculară sau cu DMSO.-

Spectrele RMN confirmă structurile propuse.

Tratînd 2-aminobenzimidazolii cu izocianat de fenil în acetonă anhidră la temperatură scăzută (-30°) se obţine un produs cristalin, care se mai spală cu acetonă rece. Randamentele depind de solubilitatea produsului în acetonă. Prin evaporarea filtratului (chiar la temperatura camerei) se obţine un produs cristalin care însă spectroscopic este diferit de primul (randament total de acilare 90%). Prin încălzirea primului produs în soluţie acetonică sau dioxanică se obţine cu randament practic cantitativ tot cel de-al doilea produs. Comparînd spectrele IR ale celor doi derivaţi, se constată deosebiri esenţiale doar în domeniul benzilor aminice şi în poziţia benzii carbonilice.

Tab.39. Sinteza unor 1-(N-acilcarbamoil)-2-aminobenzimidazolii

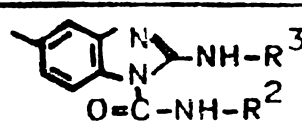
| R- | solvent | timp de reacţie (ore) | randament ^{a)} (%) | λ_{max} (UV) (nm) |
|----------------------------------|---------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|
| H- | acetonă | 4 | 97 | 294 |
| p CH ₃ - | acetonă | 4 | 16 | 286 |
| m Cl- | acetonă | 4 | 8 | 288 |
| C ₁₀ H ₅ - | acetonă | 3 | 6? | - |

- a) randamentul se referă în exclusivitate la produsul endacilat; randamentul total de acilare fiind în toate cazurile de peste 90%.

Prođuşii obţinuţi prin acilare cu izocianat de fenil la -30° (tab39)

ca și o serie de produși obținuți prin acilare cu izocianat de alchil - tot la temperaturi reduse, s-au dovedit a fi produși de endo-acilare pe baza spectrelor de IR și RMN, după cum reiese din discuția următoare.

Tab.40. Benzi caracteristice ale spectrelor IR ale 1-(N-alkil(aryl)-carbamoil)-2-aminobenzimidazolilor.

| Nr. |  | | | NH ₂ | | NH | | | amidică | | |
|-----|---|---|------------------------------------|-----------------|----------------|------|-----|--------------|---------|------|--------------|
| | R ¹ | R ² | R ³ | γ ^{as} | γ ^s | δ | γ | ν | II | III | I |
| 1. | H- | CH ₃ | H- | 3550 | 3414 | 1640 | 453 | 3200 | 1553 | 1315 | 1684 |
| 2. | H- | C ₂ H ₅ | H- | 3520 | 3380 | 1640 | | | 1542 | 1298 | 1685 |
| 3. | Cl- | CH ₃ | H- ^{a)} | 3427 | 3248 | 1677 | 467 | 3310 | 1537 | 1300 | 1705 |
| 4. | CH ₃ - | CH ₃ | H- ^{a)} | 3556 | 3413 | 1685 | 467 | 3300 | 1552 | 1308 | 1690 |
| 5. | H- | CH ₃ | Ph-CH ₂ - ^{a)} | | | | | 3340 3145 | 1500 | 1310 | 1700 |
| 6. | H- | Ph- | H- ^{a)} | 3450 | 3290 | 1690 | 470 | | 1527 | 1315 | 1720 1326 |
| 7. | H- | p CH ₃ C ₆ H ₄ - | H- ^{a)} | 3429 | 3243 | 1680 | 480 | 3324 | 1576 | 1313 | 1728 |
| 8. | H- | m ClC ₆ H ₄ - | H- ^{a)} | 3431 | 3259 | 1695 | 429 | 3347 | 1564 | 1311 | 1737 1295 |
| 9. | H- | C ₁₀ H ₇ | H- ^{a)} | 3432 | 3253 | 1677 | 480 | | | 1311 | 1719 1300 |

a) acești compuși nu sînt descriși în literatura de specialitate.

Spectrele de IR a acestor compuși (cu excepția derivatului 5, tab.40) relevă prezența grupei aminice primare. Astfel apar benzile corespunzătoare vibrației de valență antisimetrice (ca bandă ascuțită și intensă) și respectiv vibrației de valență simetrică (ca bandă mediu intensă și ușor lărgită). Alături de aceste benzi în domeniul de la 3000 - 3550 cm⁻¹ mai apar benzile corespunzătoare vibrației de valență a grupărilor NH din restul carbamoil în jurul valorii de 3325 cm⁻¹ (bandă largă de intensitate redusă). Atribuirea benzilor datorate celor două tipuri de vibrații ale grupării aminice primare este susținută și de foarte buna corelare a numerelor de undă (corelare de tip Bellamy), prezentată în fig.12. Se constată din această diagramă că această corelare este liniară. Ea corespunde următoarei ecuații:

$$\nu_{\text{NH}_2}^{\text{as}} = 0,748 \nu_{\text{NH}_2}^{\text{s}} + 997 \text{ (cm}^{-1}\text{)}. \quad (r = 0,996).$$

Bandă corespunzătoare vibrației de valență C-N se situează în jurul valorii de 1310 cm⁻¹, este ușor lărgită fie în unii compuși chiar dublată datorită prezenței de 3 legături C-N în moleculă. Vibrația de

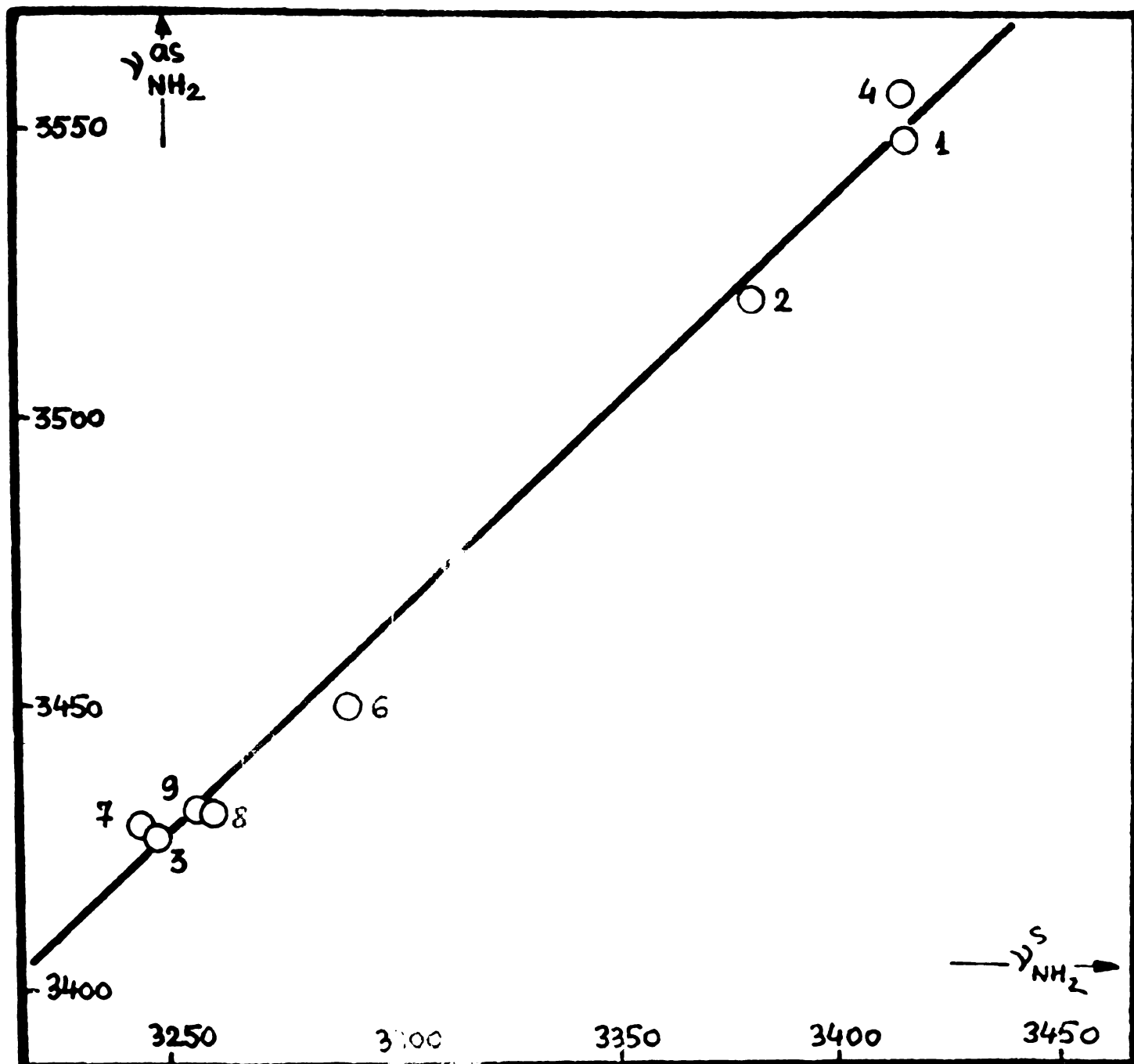


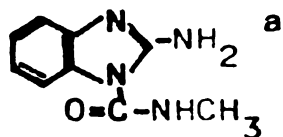
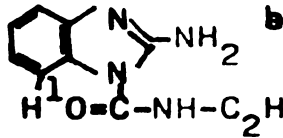
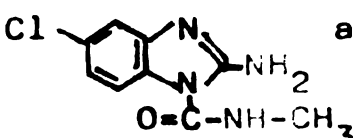
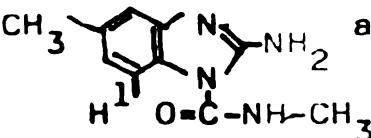
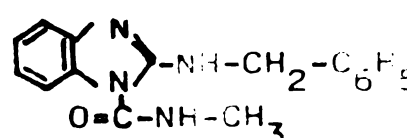
Fig. 12. Reprezentare de tip Bellamy în cazul 1-(N-alkil(aryl)carbamoil)-2-aminobenzimidazolilor prezentați în tab. 40.

valență a grupeii carbonilice apare în domeniul $1685 - 1740 \text{ cm}^{-1}$, situându-se în cazul derivaților arilcarbamoil la numere de undă ceva mai mari (1700-1740) decât în cazul alchilcarbamoilderivaților (1685-1705).

În cazul unor 1-(N-alkilcarbamoil)-2-aminobenzimidazoli care în soluție la temperatura camerei se transpun mai lent în *exo*-derivații corespunzători, s-au înregistrat spectrele RMN. Acestea sînt prezentate în tab. 41.

Aceste spectre confirmă structurile propuse pentru acești derivați.

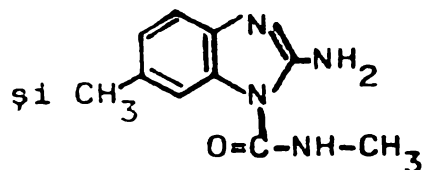
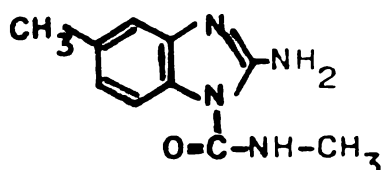
Tab.41 Spectre RMN ale unor derivați benzimidazolici acilați la atomul de carbon endociclic.

| Compus | semnal δ (ppm) | cuplaj | integrală | atribuire |
|--|--------------------------|-------------|-----------|-----------------------------|
|  <chem>CNC(=O)n1cnc2ccccc12</chem> | 8,00 | s larg | 1H | NH cuplat CH ₃ |
| | 6,63-7,5 | m (ABCD) | 6H | 4H arom + NH ₂ |
| | 2,85 | d (J=4 Hz) | 3H | CH ₃ cuplat NH |
|  <chem>CCNC(=O)n1cnc2ccccc12</chem> | 7,25-7,5 | m | 1H | H ¹ |
| | 7,25-6,88 | m | 3H | H arom. |
| | 4,88 | s | 3H | NH + NH ₂ |
| | 3,41 | m (J=7 Hz) | 2H | CH ₂ |
| | 1,25 | t (J=7 Hz) | 3H | CH ₃ |
|  <chem>CNC(=O)n1cnc2cc(Cl)ccc12</chem> | 8,06 | s-d (larg) | 1H | NH cuplat CH ₃ |
| | 6,75-7,5 | m | 5H | 3 H arom. + NH ₂ |
| | 2,84 | d (J= 4 Hz) | 3H | CH ₃ cuplat NH |
|  <chem>CNC(=O)n1cnc2cc(C)ccc12</chem> | 7,93 | s larg | 1H | NH cuplat CH ₃ |
| | 7,13-8,63 | m | 1H | H ¹ |
| | 6,6-7,13 | m | 4H | 2H arom. + NH ₂ |
| | 2,84 | d (J= 4 Hz) | 3H | CH ₃ cuplat NH |
| | 2,31 | <u>d</u> | 3H | CH ₃ |
|  <chem>CNC(=O)n1cnc2ccccc12CNCC1=CC=CC=C1</chem> | 7,99 | s larg | 1H | NH cuplat CH ₃ |
| | 6,8-7,7 | m | 11H | 9 H arom + NH ₂ |
| | 4,59 | d (J=6 Hz) | 2H | CH ₂ cuplat NH |
| | 2,84 | d (J=4 Hz) | 3H | CH ₃ cuplat NH |

a) solvent: DMSO-d₆; standard: HMDS.

b) solvent: CD₃OD; standard: TMS.-

Astfel grupa NH din acesti carbamoilici dă un semnal la 7,9 ppm, care este lărgit cu aspect optizat, în cazul compușilor dizolvați în DMSO-d₆. Probabil această grupă este cuplată cu grupa metil, deoarece aceasta din urmă apare în toate cazurile ca dublet, la 2,84 ppm, constanta de cuplaj fiind de 4 Hz. Este interesant de remarcat că în cazul 5-metil-2-aminobenzimidazolului acilat și cealaltă grupă metil apare scindată (la 2,31 ppm). În acest caz însă nu este vorba de cuplaj, ci de prezența în amestec a celor doi izomeri acilați ambii la atomul de azot endociclic:



În cazul 1-(N-etilcarbamoil)-2-aminobenzimidazolului a cărui spectru de RMN s-a înregistrat în soluție deuterometanolică, alături de cuplajele obișnuite se observă și o deplasare mai importantă a semnalului datorat unui proton aromatic. Aceasta se datorează fără îndoială prezenței în vecinătatea acestui proton a grupării carbonilice puternic anizotrope.

Precum s-a arătat, prin acilarea aminobenzimidazoliilor cu izocianați la temperatura camerei în solvenți anhidrii, sau prin încălzirea soluțiilor lor de 1-(N-alchil(aryl)carbamoil)-2-aminobenzimidazolilor se obțin cu randamente foarte bune N-alchil(aryl)-N'-(2-benzimidazoil)-urei (vezi tab.42.).

Tab.42. N-aryl-N'-(2-benzimidazoil)urei sintetizate.-

| | | solvent | randament (%) | punct de topire (°C) | spectru UV λ _{max} | |
|-------------------|--|---------|---------------|----------------------|--------------------------------|-------|
| R ¹ | R ² | | | | | |
| H- | C ₆ H ₅ - | dioxan | 85 | 325(desc.) | 310 | 28260 |
| H- | p CH ₃ -C ₆ H ₄ - | acetonă | 23 | 215(desc.) | 310 | 24950 |
| H- | m Cl-C ₆ H ₄ - | acetonă | 78 | 225(desc.) | 310 | 48350 |
| H- | C ₁₀ H ₇ - | acetonă | 96 | 240(desc.) | | |
| CH ₃ - | C ₆ H ₅ - | acetonă | 60 | 174-177 | 310 | 54570 |

Ureile obținute prin acilări cu izocianați de aril absorb destul de puternic în UV, având coeficienți molar de extincție de 25000-55000. Benzile cele mai caracteristice din spectrele de IR ale acestor produși sînt cuprinse în tab. 43.

Din aceste date se constată că în majoritatea ureilor apar trei benzi ce pot fi atribuite vibrațiilor de valență a grupelor NH. În compusul 1 apar desigur și vibrațiile datorate grupei amineice primare. Datorită prezenței celor trei grupe NH, banda amidică III este largă, uneori scindată și de intensitate foarte ridicată. Banda corespunzătoare deformației în plan a grupării NH (amida II) este de asemenea foarte largă și intensă.

Pe baza datelor prezentate în tabelele 40 și 43 se poate concluziona că 1-(N-alchil(sau aril)-carbamoil)-2-aminobenzimidazolii pot fi deosebiți de N-alchil(sau aril)-N'-(2-benzimidazoil)-urei pe baza spectrelor IR. Sînt foarte utile în acest sens benzile corespunzătoare

Tab.43. Benzi caracteristice din spectrele de IR ale unor benzimidazoilurei.

| Nr. | R ¹ | R ² | R ³ | ν NH | | | benzi amidice | | |
|-----|-------------------|-------------------|---|---------------------|------|------|---------------|------|---------------|
| | | | | II | III | I | | | |
| 1. | H- | H- | H- ^{a)} | 3483,3348,3200,5153 | 1570 | 1305 | 1698 | | |
| 2. | H- | H- | CH ₃ - | 3326 | 3267 | 3150 | 1594 | 1310 | 1700 |
| 3. | H- | H- | C ₂ H ₅ - | | 3260 | 3140 | 1570 | 1300 | 1690 |
| 4. | H- | CH ₃ - | CH ₃ - ^{a)} | 3320 | 3260 | 3170 | 1560 | 1295 | 1700 |
| 5. | H- | Cl- | CH ₃ - ^{a)} | 3300 | | | 1540 | 1285 | 1698 |
| 6. | H- | H- | C ₆ H ₅ - ^{a)} | 3364 | 3283 | 3219 | 1527 | 1306 | 1707 |
| 7. | H- | H- | p CH ₃ C ₆ H ₄ - ^{a)} | 3368 | 3279 | 3148 | 1550 | 1300 | 1716 |
| 8. | H- | H- | m ClC ₆ H ₄ - ^{a)} | 3377 | 3278 | 3183 | 1550 | 1305 | 1716 |
| 9. | H- | H- | C ₁₀ H ₇ - ^{a)} | 3380 | 3340 | 3261 | 1553 | 1302 | 1710 |
| 10. | CH ₃ - | H- | C ₆ H ₅ - ^{a)} | 3340 | | | 1580 | 1315 | 1690 <u>s</u> |

a) derivați neîntâlniți în literatura de specialitate.

vibrațiilor de valență aminice (una ascuțită și intensă, una largă și de intensitate medie corespunzător vibrației antisimetrice și respectiv simetrice și corelabile în sens Bellamy, și a treia de intensitate foarte redusă, în primul caz; în cazul ureilor apar de regulă trei benzi la numere de undă ceva mai joase, din care numai una este mediu intensă, celelalte sînt slabe). Vibrația de deformare în afara planului a grupei aminice primare apare ca bandă largă cu aspect caracteristic, dar de intensitate mai redusă.

Trecînd de la derivații acilați la atomul de carbon endociclic la cei exocilați se observă deplasarea benzii corespunzătoare vibrației de valență carbonilice. Astfel în cazul N-alkilcarbamoil derivaților deplasarea are loc spre numere de undă mai mari (excepție derivatul 5) , iar în cazul N-arylcarbamoil derivaților această deplasare are loc în sens invers.

Spectrele RMN (tab.44) ale acestor urei sînt prețioase confirmări pentru structurile propuse. Aceste urei pot fi recunoscute pe baza multipletului de tip A₂B₂ al celor patru atomi aromatici benzimidazolici. /49/. Semnalul acestor protoni apare ca multiplet A₂B₂ deoarece protonii aromatici devin echivalenți datorită tautomeriei benzimidazolice. În cazul N-aryl-N'-(2-benzimidazoil)-urei peste acest multiplet simetric se suprapun semnalele (multiplet) celorlalți protoni aromatici, și astfel nu se mai poate decela multipletul A₂B₂. Ca și în cazul N-alkilcar-

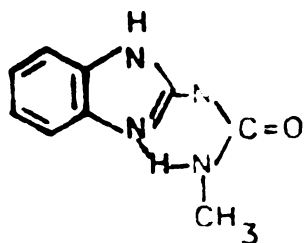
Tab.44. Spectre RMN ale unor N-alkil(aryl)-N'-(2-benzimidazoil)urei.

| Nr | R- | semnal δ (ppm) | cuplaj | integrală | atribuire |
|----|---|--------------------------|------------------------------------|-----------|--------------------------|
| 1. | H- ^a) | 10,3 | foarte larg | 2H | 2NH |
| | | 6,88-7,18 | m (A ₂ B ₂) | 4H | H arom. |
| | | 6,75 | s | 2H | NH ₂ |
| 2. | CH ₃ - ^b) | 6,75-7,48 | m A ₂ B ₂ | 4H | H arom. |
| | | 2,75 | d J=4 Hz | 3H | CH ₃ cuplatNH |
| 3. | C ₂ H ₅ - ^b) | 6,88-7,50 | m A ₂ B ₂ | 4H | H arom. |
| | | 3,23 | m | 2H | CH ₂ |
| | | 1,10 | t J=7 Hz | 3H | CH ₃ |
| 4. | C ₆ H ₅ - ^a) | 10,75 | foarte larg | 2H | 2 NH |
| | | 9,54 | s | 1H | NH |
| | | 6,78-7,63 | m | 9H | H arom. |
| 5. | p CH ₃ -C ₆ H ₄ - ^a) | 10,9 | foarte larg | 2H | 2 NH |
| | | 9,48 | s | 1H | NH |
| | | 6,63-7,45 | m | 8H | H arom. |
| | | 2,24 | s | 3H | CH ₃ |
| 6. | m Cl-C ₆ H ₄ - ^a) | 11,25 | foarte larg | 2H | 2 NH |
| | | 9,55 | s | 1H | NH |
| | | 7,81 | m | 1H | H arom. |
| | | 6,75-7,45 | m | 7H | H arom. |

a) solvent: DMSO-d₆; standard: HMDS.

b) solvent: CD₃OD; standard: TMS.-

benzoil)-2-aminobenzimidazol și în N-alkilurei, gruparea NH amidică este cuplată cu grupa alchil. Dacă în cazul derivaților endo-acilați cuplarea grupărilor alchilice adiacente grupei NH cu protonul acesteia apare numai în solvenți dipolari aprotici (DMSO) datorită unor asocieri puternice, la derivații în discuție (urei N-exoacilate) cuplajul respectiv apare în orice solvenți datorită unui asociat intramolecular de tipul:



Cele trei grupări NH din urei apar ca două semnale; unul a cărui integrală sugerează prezența a două grupări NH) cu o deplasare chimică

mare (peste 10 ppm) și unul la cca 9,5 ppm, care însă nu este prezent în N-(2-benzimidazolil)ureea ca atare (1 din tab.44). Aceasta sugerează că gruparea NH endociclică și cea legată direct de nucleul benzimidazolic sînt răspunzătoare pentru apariția semnalului de la 10,5 ppm. Această ipoteză este susținută și de faptul că prin metilarea atomului de azot endociclic, semnalul de la 10,5 ppm rămîne, dar integrala arată prezența unei singure grupări NH, iar în derivatul 1-metil-2-2-fenil-substituit acest semnal dispăre complet (compuşii 1 și 2 din tab.38).

Spre deosebire de sistemul benzimidazolic, cel 2-amino-1,3,4-oxadiazolic se acilează cu izocianatul de fenil la temperaturi ceva mai ridicate (60°C) tot în solvenți aprotici anhidrii. Derivații sintetizați pe această cale sînt prezentați în tab. 45.

Tab.45. Produși de acilare a 2-amino-1,3,4-oxadiazolilor 5-substituiți cu izocianat de fenil.

| R- | R- | randament % | punct de topire (°C) | |
|----|--------------------------------------|-------------|----------------------|--------------|
| | | | exp. | lit. |
| 1. | CH ₃ - | 39 | 194-197 | 188-190/257/ |
| 2. | C ₆ H ₅ - | 53 | 202-204 | 208-210/257/ |
| 3. | p Cl-C ₆ H ₄ - | 71 | 239-241,5 | 231-235/257/ |

Spectrele de IR (Tab. 46) ale acestor compuși arată fără nici un dubiu că produșii sînt exo-acilați, deci formularea lor ca urei este corectă.

Tab.46. Principalele benzi din spectrele IR ale N-fenil-N'-(2-(5-alkil sau aril-1,3,4-oxadiazolil))-ureilor sintetizate.

| R- | R- | benzi amidice | | | | |
|----|--------------------------------------|---------------|------------|------|-----------|------|
| | | ν_{NH} | ν_{NH} | II | III | I |
| 1. | CH ₃ - | 3277 | 3100 | 1556 | 1300,1308 | 1700 |
| 2. | C ₆ H ₅ - | 3267 | 3100 | 1542 | 1310,1324 | 1680 |
| 3. | p Cl-C ₆ H ₄ - | 3283 | 3100 | 1567 | 1315 | 1700 |

Prin acilare dispar cele două benzi corespunzătoare vibrației de valență a grupei amine primare și în schimb apar benzile datorate prezenței grupei NH amidice (prezentate în tab.46).

Și spectrele RMN prezentate în tab. 47 confirmă structurile propuse. Astfel, apar semnalele celor doi protoni amidici la deplasări chimice

Tab.47. Spectre de RMN ale N-fenil-N¹-(2-(5-alchil sau aril-1,3,4-oxadiazolil))-ureilor sintetizate

| | | semnale δ (ppm) | cuplj | integrală | atribuire |
|----|---------------------------------|---|----------------------------|----------------------------|--|
| 1. | CH ₃ - R- a) | 10,75 ^{b)} 9,49 ^{b)} 7,65-8,0 2,39 | s larg s m s | 1H 1H 5H 3H | NH NH H arom. CH ₃ |
| 2. | C ₆ H ₅ - | 11,0 9,5 7,60-8,1 6,80-7,65 | s larg s m m | 1H 1H 2H 8H | NH NH H arom. H arom. |
| 3. | | 11,0 9,55 7,55-7,88 7,15-7,45 6,78-7,15 | s larg s m m m | 1H 1H 1H 5H 3H | NH NH H ¹ H arom. H arom. |

a) solvent: DMSO-d₆; standard: HMDS.

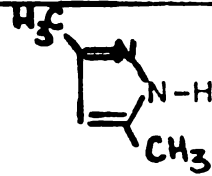
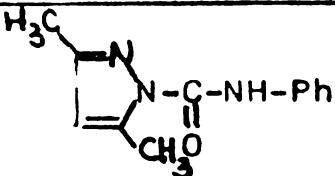
b) aceste semnale ⁶dispar prin deuterarea probei cu D₂O.-

diferite. Protonul amidic din gruparea NH legată de sistemul aromatic 1,3,4-oxadiazolic este probabil răspunzător pentru semnalul de la 11 ppm, iar protonul din cealaltă grupare NH ureică apare la 9,5 ppm (similar cu cei din benzimidazoilureile prezentate în tab.44.). Protonii aromatici apar ca multipleți în domeniul obișnuit, iar gruparea metil din 1 apare la 2,4 ppm, față de 2,33 în 2-amino-5-metil-1,3,4-oxadiazolul ca atare.

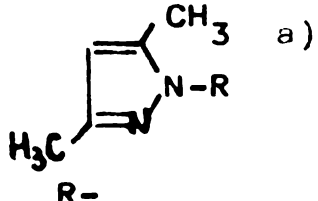
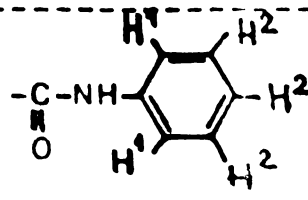
Tratând 3,5-dimetilpirazolul cu izocianat de fenil la temperatura camerei se obține cu randament de 76% un produs, care pe baza punctului de topire de 65-8⁰ (66-7⁰/258/), a spectrului de IR (tab.48) și a celui de RMN (tab.49) se dovedește a fi 1-(N-fenilcarbamoil)-3,5-dimetilpirazol.

Tratând 2-benzimidazolhidrazina cu izocianat de fenil în dimetilformamidă la temperatura camerei, se obține cu randament de 41 % un produs cristalin (p.t. 153-156⁰), pentru care se pot imagina cel puțin trei structuri aciclice, datorită prezenței în moleculă a trei grupe nucleofile. Pe baza spectrului de IR și RMN s-a stabilit structura acestuia ca și N¹-(2-benzimidazolil)-N³-fenilsemicarbazidă.

Tab.48. Benzi caracteristice din spectrele IR ale 3,5-dimetilpirazolului și a produsului de acilare cu izocianat de fenil.

|  |  | Atribuire |
|---|---|----------------------|
| 3195 m | 3335 i | ν_{NH} |
| 3119 m | 3140 s | ν_{CH} |
| 3100 m | 3100 m | ν_{CH} |
| | 1713 i | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| 1650 m | 1650 m | Sk |
| | 1600 i | Sk arom. |
| | 1595 i | Sk arom. |
| 1580 m larg | | δ_{NH} |
| | 1500-1510 i larg | amidă II |

Tab. 49. Spectrele RMN ale 3,5-dimetilpirazolului și 1-(N-fenilcarbamoil)-3,5-dimetilpirazolului.

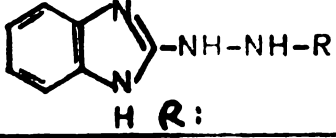
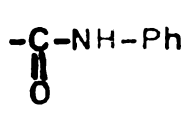
|  | semnal δ (ppm) | cuplaj | integrală | atribuire |
|---|--------------------------|--------|-----------|----------------------|
| R- | 11,0 ^{b)} | s larg | 1H | NH |
| | ,4 | s | 1H | CH |
| | ,06 | s | 6H | 2 CH ₃ |
|  | ,94 ^{b)} | s | 1H | NH |
| | 7,3-7,76 | m | 2H | H ¹ arom. |
| | 6,3-7,40 | m | 3H | H ² arom. |
| | ,06 | s | 1H | CH |
| | ,46 | s | 3H | CH ₃ |
| | ,18 | s | 3H | CH ₃ |

Tab.50. a) solvent: DMSO-d₆; standard: HMDS.
b) acest semnal dispare prin deuterare cu D₂O.

Tab.50. Benzi aminice din spectrele IR ale 2-benzimidazoilhidrazinei și N¹-(2-benzimidazoil)-N³-fenilsemicarbazidei.

| R-NHNH ₂ | atribuire | R-NHNH-CO-NH-Ph | atribuire |
|---------------------|---------------------------------------|-----------------|----------------------|
| 3372 m | $\nu_{\text{as NH}_2}$ | 3290 m larg | ν_{NH} |
| 3268 s larg | $\nu_{\text{NH}_2} + \nu_{\text{NH}}$ | 3200 m larg | ν_{NH} |
| 3167 m larg | ν_{NH} | 3100 s larg | ν_{NH} |
| 1705 i | $\nu_{\text{C=O}}$ | 1700 i C=O | $\nu_{\text{C=O}}$ |
| ~ 600 s larg | δ_{NH_2} | 1540 i larg | δ_{NH} |

Tab.51. Spectre RMN ale 2-benzimidazolhidrazinei și N¹-(2-benzimidazol)-N³-fenilsemicarbazidei.

|  a) | semnal δ (ppm) | cuplaj | integrală | atribuire |
|--|--------------------------|---------------------------------|-----------|----------------------|
| -H | 9,15 | s larg | 3H | NH ₂ + NH |
| | 7,0-7,65 | m A ₂ B ₂ | 5H | 4H arom.+NH |
| ----- | | | | |
|  b) | 11,95 ^{c)} | s | 1H | NH |
| | 9,29 ^{c)} | s | 1H | NH |
| | 8,69 ^{c)} | s | 1H | NH |
| | 6,75-7,68 | m | 10H | H arom.+NH |

a) solvent: DMSO-D₆; standard: HMDS.

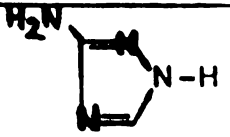
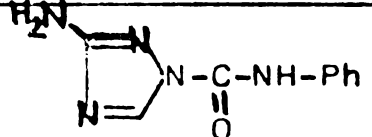
b) compus nedescris în literatura de specialitate

c) acest semnal dispare prin deuterare

Astfel, spectrul IR (tab.50.) indică că prin acilare dispare grupa aminică primară, iar domeniul 3100 - 3300 cm⁻¹ în spectrul produsului are aspectul caracteristic compușilor ureici.

Spectrul RMN (tab. 51.) indică prezența a patru tipuri de grupări NH, ceea ce sugerează structura propusă pentru acest compus.

Tab.52. Benzi caracteristice din spectrul de IR ale 3-amino-1,2,4-triazolului cît și a produsului său de acilare și izocianat de fenil.

|  |  | atribuiri | |
|---|---|-----------|--------------------|
| 3400 m | 3437 1 | ↘ | as NH ₂ |
| 3327 m | 3361 1 | ↘ | as NH |
| 3200 m | 3285 1 larg | ↘ | as NH ₂ |
| | 1727 1 | ↘ | C=O |
| 1629 1 larg | 1640 1 | δ | NH ₂ |
| 1524 1 | 1551 1 larg | δ | NH |
| 456 s larg | 464 s larg | γ | NH ₂ |

Tratînd 3-amino-1,2,4-triazolul cu izocianat de fenil în piridină, la temperatura camerei, se obține cu randament relativ scăzut (34%) un produs cristalin (p.t. 162-164^o), căruia pe baza spectrelor de IR (tab.52.) și de RMN (tab. 53.) îi atribuim structura de 1-(N-fenilcarbamoil)-3-amino-1,2,4-triazol

Datele preparative prezentate mai sus indică că în toate cazurile studiate reacțiile de acilare ale azolilor și ale amino-azolilor cu izocianati, reacții conduse la temperatura camerei sau sub aceasta,

Tab. 53. Spectrul RMN al 1-(N-fenilcarbamoil)-3-amino-1,2,4-triazolului.^{a)}

| Semnal δ (ppm) | cuplaj | integrală | atribuire |
|-----------------------|--------|-----------|-----------------|
| 9,97 ^{b)} | s | 1H | NH ureic |
| 8,63 ^{b)} | s | 2H | NH ₂ |
| 7,56 ^{c)} | s | 1H | CH |
| 6,75-7,73 | m | 5H | H arom. |

a) compus nedescris în literatura de specialitate

b) semnalul dispare prin deuterare cu D₂O.

c) 7,5 ppm în 3-amino-1,2,4-triazolul că atare/259/.

du. exclusiv la produși acilați la nivelul atomului de azot.

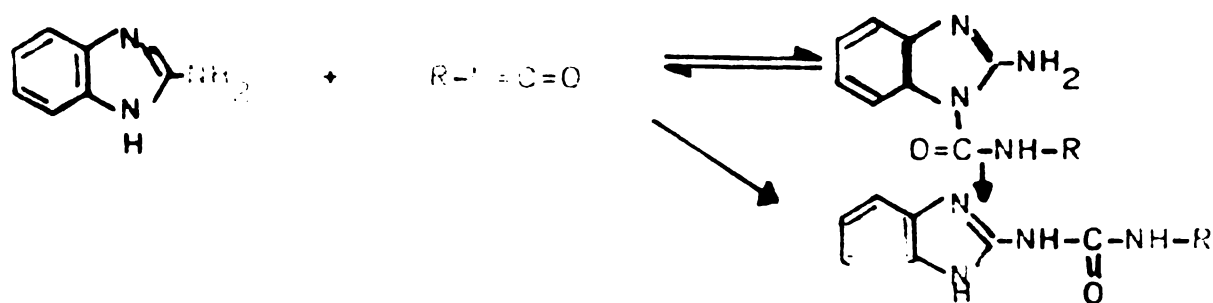
Reacția 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți cu izocianați conduce la temperaturi scăzute duce la 1-(N-aril sau alchil-carbamoil)-2-aminobenzimidazoli 5(6)-substituiți. La temperatura camerei sau respectiv la 50 - 70° în soluție dioxanică, aceștia se transpun în N-aril sau alchil-N'-(2-benzimidazoil)-urei. Aceleiași urei se obțin prin acilarea 2-aminobenzimidazolilor cu izocianați la temperatura camerei.

2-Amino-1,3,4-oxadiazoli 5-substituiți se acilează la gruparea aminică primară, spre deosebire de 3-amino-1,2,4-triazol, care se acilează la atomul de azot endociclic, formînd un produs stabil (care nu se transpune în ureea corespunzătoare).-

3.3.2.2. Cinetica și mecanismul reacțiilor de transpoziție ale 1-(N-aril sau alchil-carbamoil)-2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți la N-aril sau alchil-N'-(2-benzimidazoil)-ureile corespunzătoare.

Imidazolul se acilează cu izocianat de fenil la atomul de azot printr-o reacție de echilibru că atare/252/. În cazul aminoimidazolilor și derivaților lor sînt posibile în aceste condiții atât acilări la atomul de azot endociclic cît și la gruparea aminică primară/49%.

2-Aminobenzimidazolul formează la cca -30° un produs endo-N-acilat care suferă transpoziția acilului la gruparea aminică primară prin dizolvare la temperatura camerei. Produși exoacilați se formează și direct prin reacția cu izocianați de aril la temperatura camerei/49/:



Studiul acestor reacții prezintă pe lângă interesul teoretic și unul practic, prin aceea că majoritatea derivaților 2-aminobenzimidazolu-
lui acilați prezintă acțiune fitofarmaceutică/15/, care este mult mai pronunțată la compușii exoacilați decât la cei endo-acilați.

Prođuși de reacție.

Incercările noastre preparative, prezentate în capitolul precedent, au arătat că migrarea grupei alchilcarbamoil are loc relativ ușor, fiind necesară încălzirea 1-alchilcarbamoil-2-aminobenzimidazolilor în soluție (dioxanică) la temperatura de 50 - 80°/49/. Migrarea grupei arilcarbamoil are loc și mai ușor, prin simpla dizolvare a 1-arilcarbamoil-2-aminobenzimidazolilor într-un solvent potrivit, la temperatura camerei.

Spectrul de IR al unui produs izolat dintr-un experiment cinetic (1-(N-metilcarbamoil)-2-aminobenzimidazol soluție dioxanică 0,05 mol/l, temperatura de 80°) este identic cu cel al unei probe autentice de N-metil-N'-(2-benzimidazoil)-uree, precum rezultă din compararea spectrelor prezentate în tab.54.

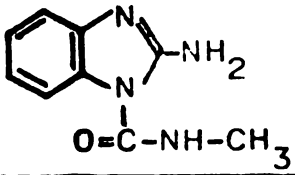
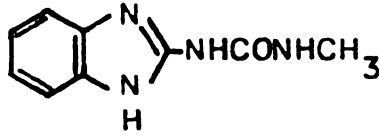
Examinarea spectrelor de RMN ale unui alt produs izolat dintr-o încercare similară (1-(N-etilcarbamoil)-2-aminobenzimidazol 0,05 mol/l, temperatura de 80°) arată identitatea acestuia cu o probă autentică de N-etil-N'-(2-benzimidazoil)-uree (Tab. 55.). Simetrizarea multipletului datorat protonilor aromatici în produsul de reacție față de materia primă, în care multipletul protonilor aromatici este de tipul ABCD, la care se adaugă deplasarea chimică mai redusă a protonilor din restul etilic, sînt dovezi pentru structura ureii formată prin reacția de transpoziție.

Similar, s-a izolat și în cazul reacției 1-(N-fenilcarbamoil)-2-aminobenzimidazolului (concentrație 0,02 mol/l, temperatura de 30°) produsul, care prin comparație cu o probă autentică de N-fenil-N'-(2-benzimidazoil)-uree se dovedește a fi identic cu aceasta.

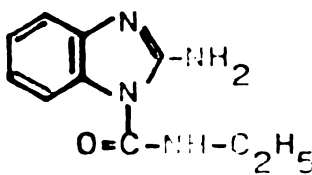
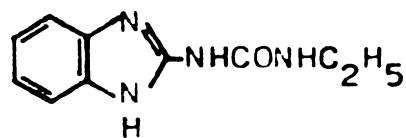
În concluzie se poate deci afirma că și în condițiile efectuării experimentelor cinetice se formează aceleași produse ca și în încercările noastre preparative, procesul decurge deci la fel.

În vederea stabilirii caracterului intramolecular sau intermolecular al transpoziției grupelor alchilcarbamoil, s-a efectuat un experiment încrucișat, realizînd reacția de transpoziție a unui amestec echimolecular a doi derivați N-acilați: 1-(N-etilcarbamoil)-2-aminobenzimidazol și 1-(N-metilcarbamoil)-2-amino-5(6)-metil-benzimidazol avînd aceeași masă moleculară: 204. Amestecul de reacție a fost examinat prin spectroscopie de masă identificîndu-se în proporție de

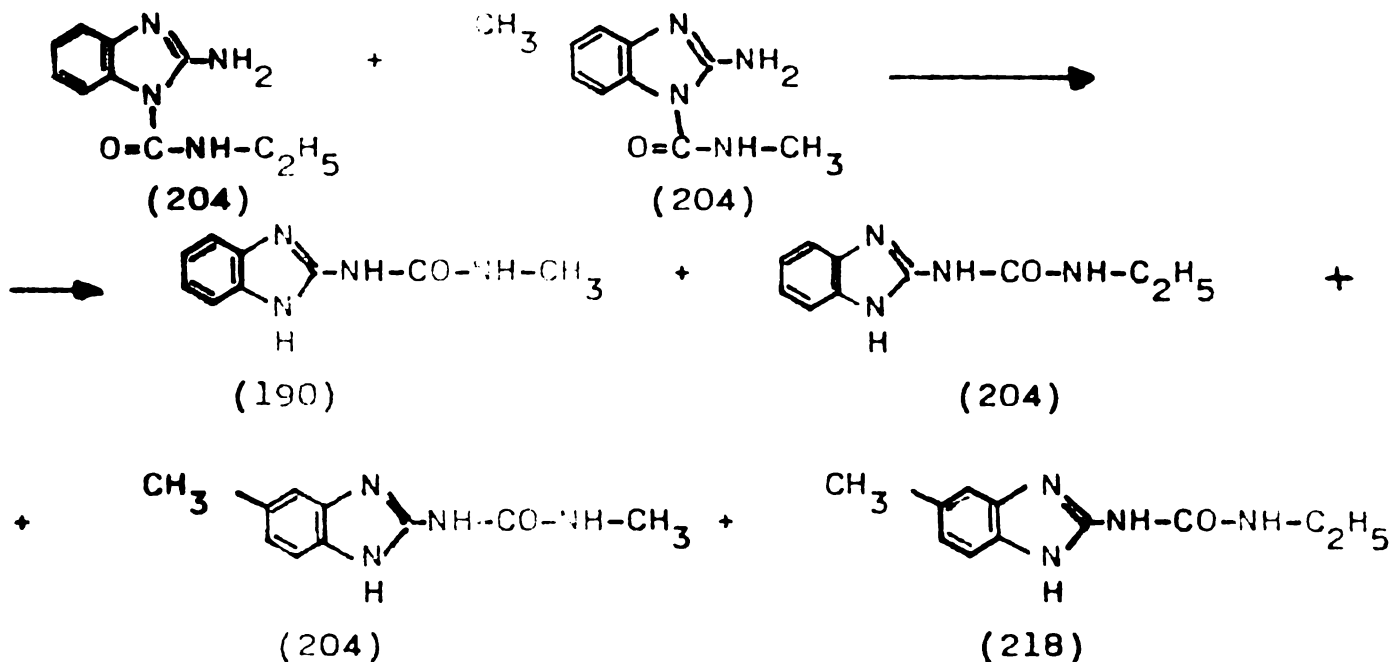
Tab. 54. Compararea spectrelor de IR ale produsului izolat dintr-un experiment cinetic cu cel al unor probe autentice de 1-(N-metilcarbamoyl)-2-aminobenzimidazol și de N-metil-N'-(2-benzimidazoil)-uree.

|  | produs izolat dintr-un expe- riment cinetic |  | atribuire |
|---|---|---|---|
| 3550 i | | | ν ^{as} _{NH₂} |
| 3414 i | | | ν _{NH₂} |
| | 3331 i | 3331 i | ν _{NH₂} |
| 2900 i | 2905 i | 2900 i | ν ^{as} _{CH₃} |
| 2840 i | 2840 i | 2841 i | ν _{CH₃} |
| 1684 i | 1700 i | 1700 i | ν _{C=O} |
| 1640 i | 1640 i | 1638 i | δ _{NH₂} |
| 1600 m | 1600 m-s | 1600 s | sk arom. |
| 1553 m | 1565 m | 1560 i | sk arom. |
| | 1530 m-i | 1531 i | amidicăII |
| 1455 i | 1455 m | 1459 i | sk arom. |
| 1315 m | 1313 m | 1313 s-m | sk ABI |
| 1265 m | 1265 i | 1268 m-i | sk ABI |
| 1091 s | 1105 s | 1100 s | amidă III |
| 919 s | 910 s | 900 s | sk ABI |
| 753 s-m | 760 m | 767 m | ν _{CH arom.} |
| 687 m | 680 m | 680 m | ν _{CH arom.} |
| 453 s larg | | | ν _{NH₂} |

Tab.55. Compararea spectrelor RMN ale produsului izolat dintr-un experiment cinetic cu cele ale unor probe autentice de 1-(N-etilcarbamoyl)-2-aminobenzimidazol și respectiv N-etil-N'-(2-benzimidazoil)uree.

|  | produs de reacție |  | observații |
|---|--|--|-----------------|
| 7,25-7,50 m 1H | 7,20-7,52 m A ₂ B ₂ 4H | 6,88-7,5 m A ₂ B ₂ 4H | H arom. |
| 6,88-7,30 m 3H | | | H arom. |
| 4,88 s larg 2H | | | NH ₂ |
| 3,41 cv 2H J=7,5 Hz | 3,25 cv. 2H | 3,23 cv. 2H J=7,5Hz | CH ₂ |
| 1,24 t 3H J=7,5 Hz | 1,13 t 3H | 1,10 t 3H J=7,5Hz | CH ₃ |

1:2:1 trei ioni moleculă de mase 190, 204, 218, corespunzătorii celor patru produși rezultați în cazul unei transpoziții intermoleculare:



Experimente cinetice. Rezultate și discuții.

Cinetica transpoziției 1-alkil(aril)carbamoyl-2-aminobenzimidazolilor a fost studiată prin spectroscopie de UV, deoarece , precum se consta-

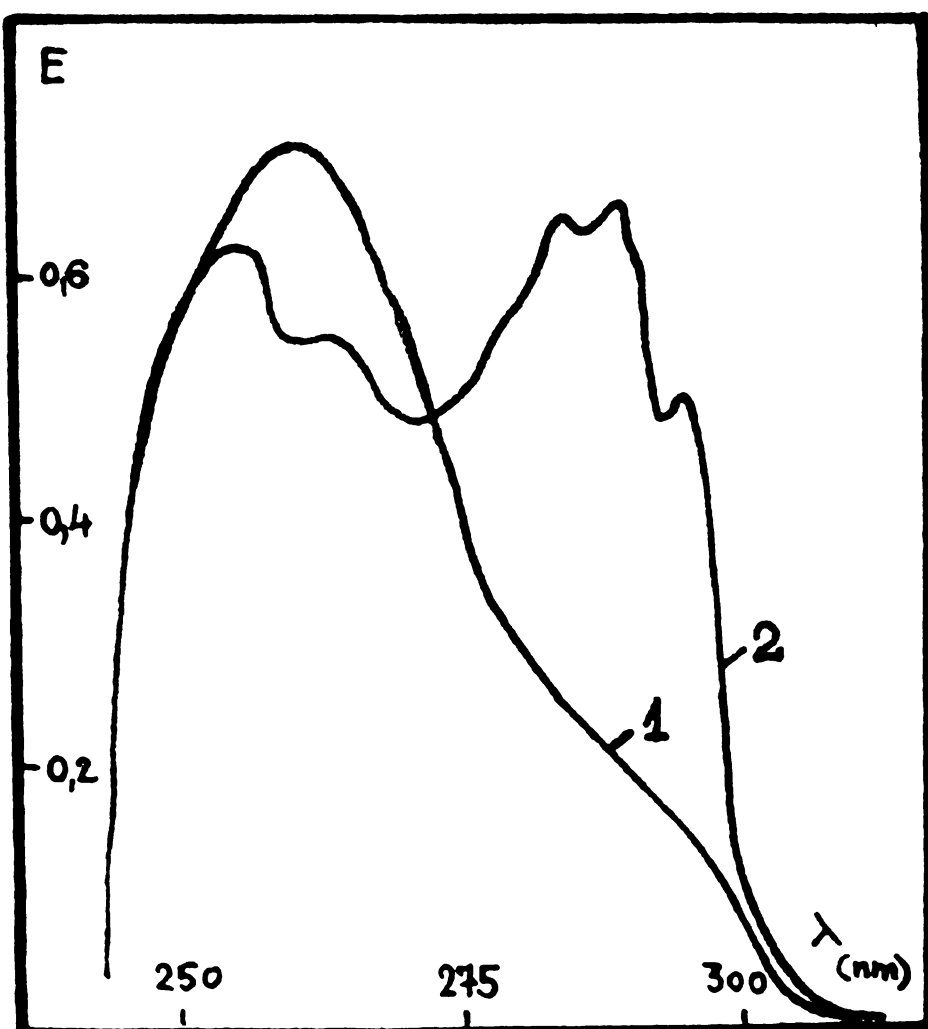


Fig. 13. Spectre de UV ale 1-(N-metilcarbamoyl)2-aminobenzimidazolu-lui (1) și respectiv a N-metil-N'-(2-benzimidazolyl)ureei(2).



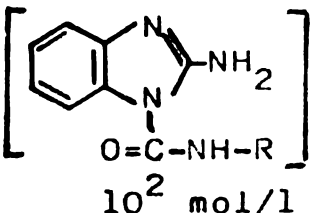
Fig. 14. Spectre de UV ale N -(N -fenilcarbamoil)-2-aminobenzimidazolului (1) și respectiv N -fenil- N' -(2-benzimidazoil)ureei (2).-

tă din fig. 13 și 14 este că absorbțiile de absorbție ale materiilor prime și respectiv ale produsilor sunt suficient de îndepărtate pentru a permite evaluarea cantității de reacție.

Experimentele cinetice au fost efectuate în cazul alchilcarbamoilderivațiilor la concentrații de 0,015 - 0,05 mol/l la temperatura de 75 - 96° în soluții dioxanice, dar în cazul arilcarbamoilderivațiilor la concentrații de 0,006 - 0,01 mol/l și la temperaturi de 15 - 45°.

Pe baza unui model molecular simplu (metoda Guggenheim), s-au calculat constante de viteză de ordinul unu. Modelul matematic s-a verificat efectuând experimente cinetice la diverse concentrații inițiale ale reactantului, și după cum reiese din tab. 56 a fost găsit corect.

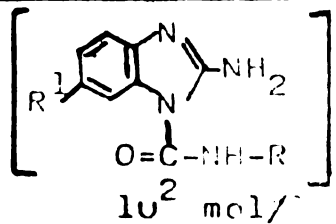
Tab. 56. Constante de viteză de ordinul unu, determinate pentru reacțiile de transpoziție ale 1-metil- și respectiv 1-fenil-carbamoil-2-aminobenzimidazolilor, la concentrații inițiale diferite.

| R- |  | T (°C) | k_1 (sec ⁻¹) | k_1 med. (sec ⁻¹) |
|---------------------------------|---|-----------|-------------------------------|------------------------------------|
| CH ₃ - | | 85 | 1,38 | |
| | | 85 | 1,35 | 1,32 ± 0,01 |
| | | 85 | 1,23 | |
| C ₆ H ₅ - | | 30,5 | 1,00 | |
| | | 30,8 | 0,98 | 1,002 ± 0,001 |
| | | 30,8 | 1,03 | |
| | | 30,8 | 0,98 ^{a)} | |

a) experiment efectuat în prezența 2-aminobenzimidazolului la o concentrație de 0,012 mol/l

Un experiment cinetic de transpoziție a grupării fenilcarbamoil efectuat în prezența unei cantități echimoleculare de 2-aminobenzimidazol ca atare, arată că constanta de viteză de ordinul unu practic nu este influențată și în consecință viteza de reacție nu depinde nici de concentrația de 2-aminobenzimidazol liber, care ar putea fi intermediar al reacției de transpoziție (Tab.56).

Tab.57. Constante de viteză de ordinul unu determinate la diferite temperaturi pentru reacțiile de transpoziție ale 1-(Nalchil și aril-carbamoil)-2-aminobenzimidazolilor.

| R ¹ | R |  | T (°C) | k_1 (sec ⁻¹) | ΔH^\ddagger (kJ/mol) | ΔS^\ddagger (J/molK) |
|-------------------|--|---|-----------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| H- | CH ₃ - | | 75,3 | 0,62 | | |
| | | | 80,0 | 0,76 | 70,1 | -105 |
| | | | 85,0 | 1,32 ^{a)} | | |
| | | | 90,0 | 2,45 | | |
| CH ₃ - | CH ₃ - | | 80,0 | 1,13 | | |
| | | | 85,0 | 1,52 | 63,8 | -64,0 |
| H- | C ₆ H ₅ - | | 17,4 | 0,38 | | |
| | | | 30,8 | 1,00 ^{a)} | 48,2 | -94,1 |
| | | | 38,5 | 1,55 | | |
| H- | p-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | | 18,5 | 0,37 | 40,9 | -112 |
| | | | 30,6 | 0,82 | | |

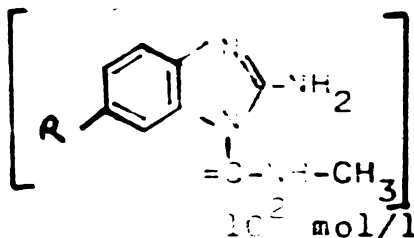
a) valoare medie a temperaturii de determinare.

Constante de viteză de ordinul întâi determinate la diferite temperaturi sînt cuprinse în **tab.57**. Pe baza dependenței acestor constante de temperatura s-au calculat parametrii aparenti de activare, prezentați tot în **tab. 57**.

Entropia de activare relativ scăzută și entalpia relativ ridicată nu corespund cu un proces monomolecular simplu cum ar fi sugerat de legea cinetică. Este probabil un proces complex în care intervine și cel puțin o reacție bimoleculară.

Viteza de reacție considerabil mai mare în cazul izocianatilor de aril se datorește entalpiei de activare mai mici necompensată de o scădere corespunzătoare a entropiilor de activare.

Tab.58. Constante de viteză determinate pentru reacțiile 1-(N-metilcarbamoil)-2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți la 80°.

| R- | $\sigma_R^a)$ |  | k_1 (sec ⁻¹) |
|-------------------|---------------|--|-------------------------------|
| CH ₃ - | -0,120 | 5,00 | 1,13 |
| H- | 0,000 | 5,00 | 0,76 |
| Cl- | 0,227 | 4,68 | 0,40 |

a) date din l.c. 223.

Efectul substituenților în nucleul benzimidazolic asupra transpoziției 1-(N-metilcarbamoil)-2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți rezultă din **tab.58**, iar reprezentarea de tip Hammett corespunzătoare este redată în **fig.15**. Această dependență liniară este de următoarea ecuație de corelare:

$$\lg k_1 = -1,29 \sigma - 0,11 \quad (r = 0,999)$$

Substituenții atrăgători de electroni micșorează considerabil viteza de reacție, ceea ce corespunde cu un rol nucleofil al 2-aminobenzimidazolului substituit în etapa lentă a procesului.

În **tab.59**, se redau constantele de viteză de ordinul întâi determinate în cazul reacțiilor de transpoziție a 1-(N-alkil sau aril-carbamoil)-2-aminobenzimidazolilor substituiți divers la gruparea carbamoil.

Din datele cuprinse în **tab.59**, rezultă că prezența nucleului arilic greșat pe nucleul de azot și grupării carbamoilice mărește considerabil viteza de reacție, ceea ce corespunde unui rol electrofil al atomului de carbon carbamoilic. Prin efectul mezoer al arilului sînt

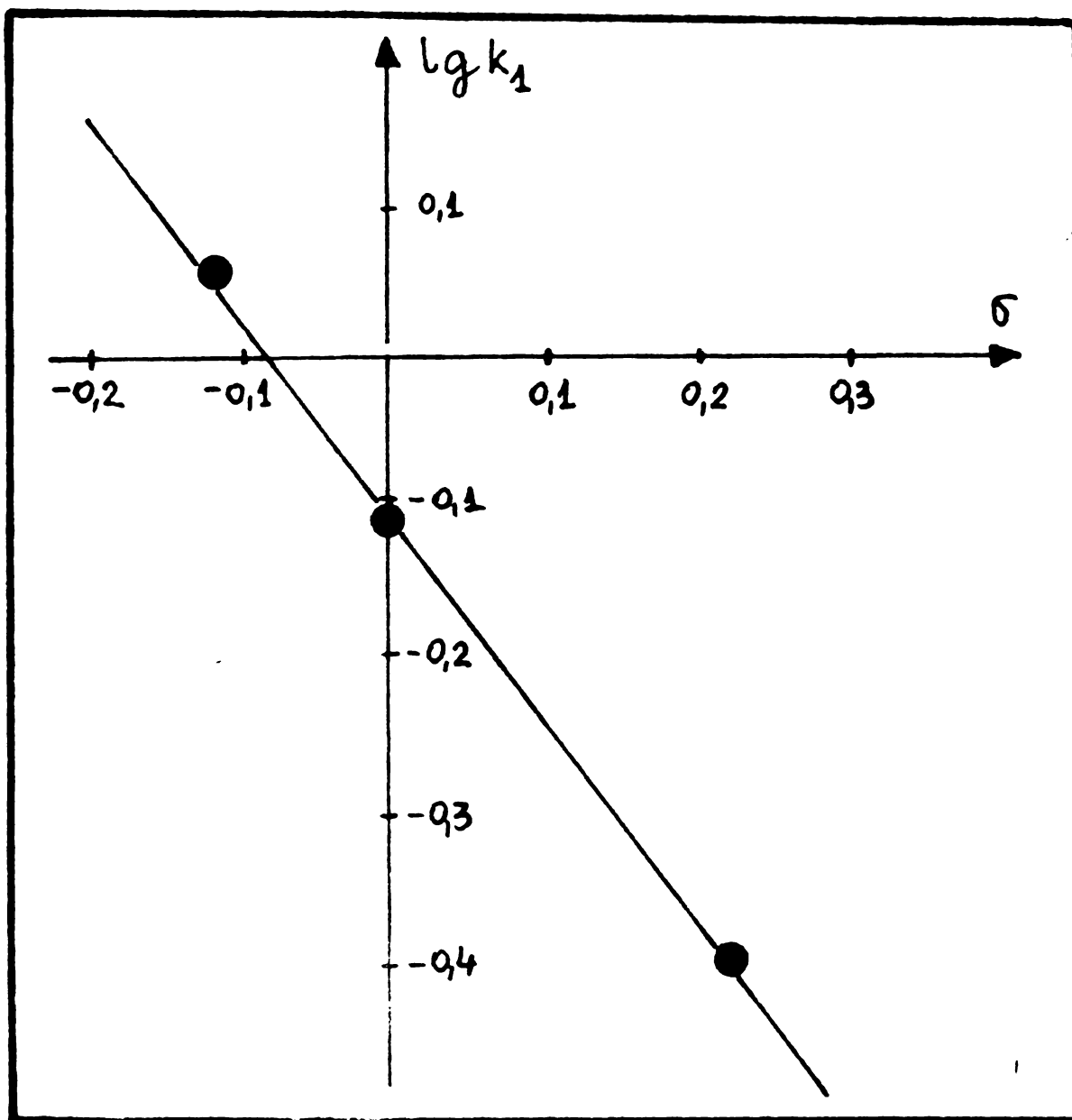
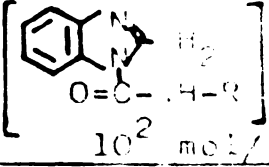


Fig. 15. Reprezentare de tip Hammett pentru reacțiile de transpoziție ale 1-(N-matilcarbamoil)-2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți, în dioxan la temperatura de 80°.

Tab.59. Constante de viteză de ordinul întâi determinate pentru reacția de transpoziție a 1-(N-aril sau alchil-carbamoil)-2-aminobenzimidazolilor divers substituiți în restul carbamoil.

| R- |  | T (°C) | k ₁ -1 (sec ⁻¹) |
|------------------------------------|---|-----------|---|
| CH ₃ - | 5,00 | 85 | 1,36 |
| CH ₃ -CH ₂ - | 5,00 | 85 | 1,57 |
| C ₆ H ₅ - | | 85 | 16,9 ^{a)} |
| ----- | | | |
| -C ₆ H ₄ -X | X-: ^{b)} | | |
| p CH ₃ - | -0,12 0,72 | 30,6 | 0,82 |
| H- | 0,00 1,18 | 30,8 | 1,00 ^{c)} |
| m Cl- | 0,37 0,67 | 30,4 | 3,95 ^{d)} |

a) constantă de viteză extrapolată la temperatura de 85°.

b) date din c.l.223, ; valoare medie a c) trei și respectiv d) două determinări cinetice.-

sustrași conjugării perechea de electroni ai atomului de azot cu carbonul carbamoilic. Acest efect este confirmat de creșterea vitezei de reacție prin introducerea substituenților atrăgători de electroni în nucleul arilic, după cum se poate observa din dependența de tip Hammett prezentată în fig. 16.

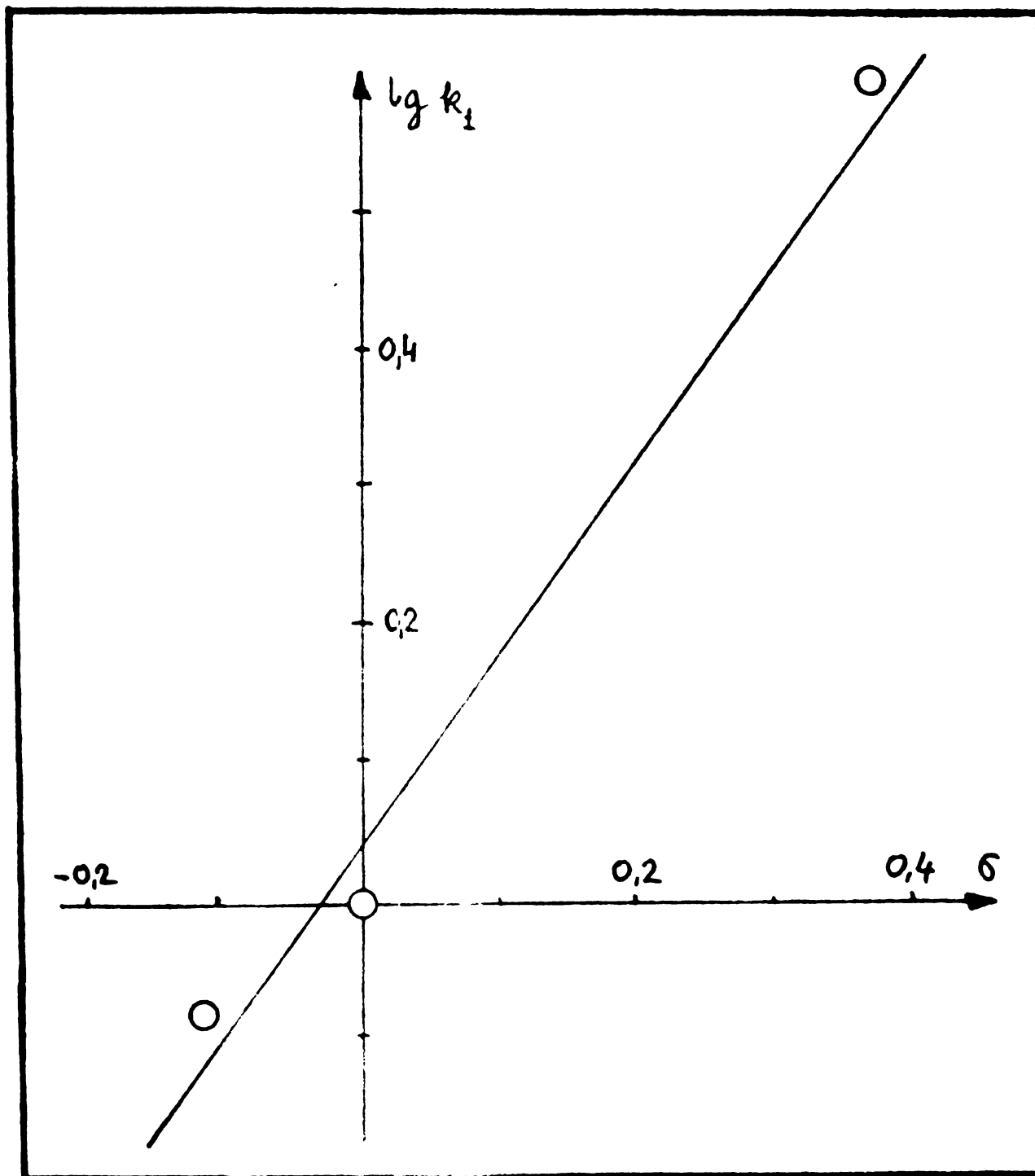


Fig. 16. Reprezentarea Hammett pentru transpozițiile 1-(N-aril-1H-imidazolil)-2-oxoimidazolilor în dioxan la 30,0°.

Acestei reprezentări îi corespunde următoarea ecuație de corelare:

$$\lg k_2 = 1,4 \sigma + 0,05 \quad (r = 0,993) .-$$

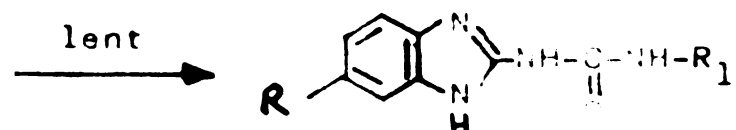
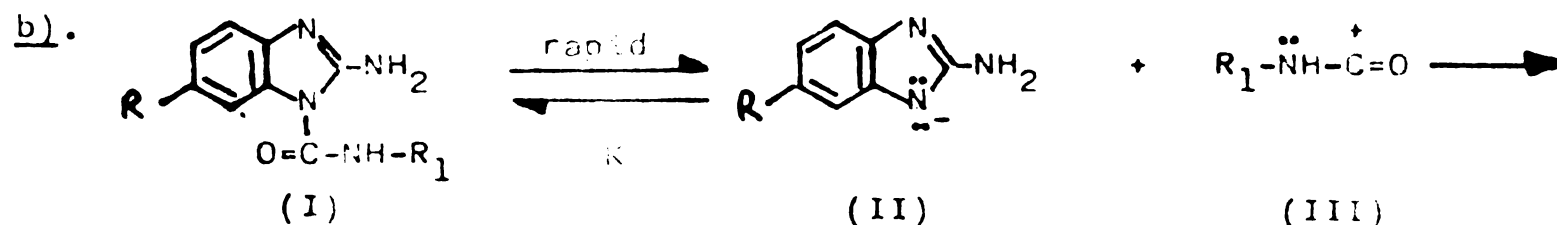
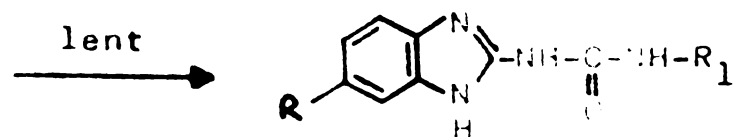
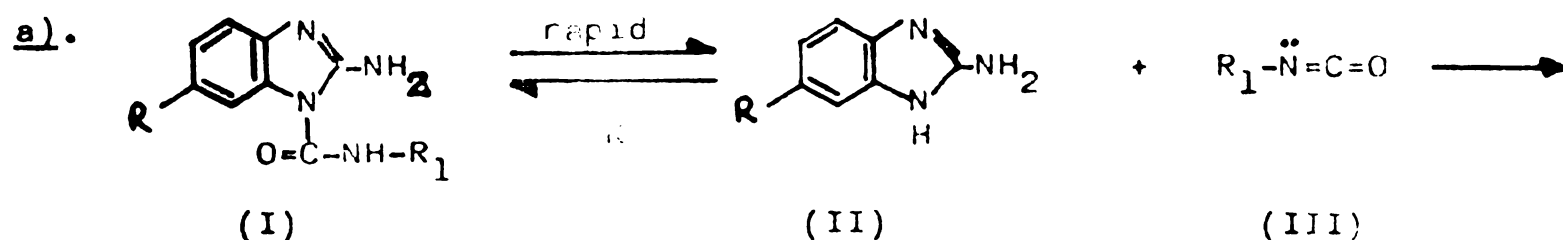
Efectul substituiri unui atom de hidrogen din gruparea aminică primară, rezultă din tab.60.

Tab.60. Constante de viteză de ordinul întâi determinate pentru reacțiile de transpoziție ale 1-(N-metilcarbamoil)-2-alkilaminobenzimidazolilor la temperatura de 90°.

| R_1- | $\left[\begin{array}{c} \text{Benzimidazol ring} \\ \text{-NH}_2\text{R}_1 \\ \text{O=C-NH-CH}_3 \\ 10^2 \text{ mol/l} \end{array} \right]$ | k_1 (sec^{-1}) | $k_1 \text{ rel.}$ |
|--|--|--------------------------------|--------------------|
| H- | | 2,45 | 1,00 |
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$ | | 0,88 | 0,22 |

Gruparea benzilică scade esențialmente viteza de reacție ceea ce implică participarea nemijlocită a grupării aminice primare în starea de tranziție. Scaderea vitezei de reacție se explică printr-un efect de împiedecare sterică precum și unul atrăgător de electroni care dezactivează gruparea aminică primară în procesul ce decurge prin atac nucleofil.

Datele experimentale prezentate pledează pentru un mecanism intermolecular de reacție al transpoziției, care debutează printr-o scindare rapidă de echilibru a alchil(aril)carbamoil-2-aminobenzimidazolului, care poate să decurgă prin una din următoarele variante:



Aceste mecanisme corespund unei cinetici monomoleculare dat fiind că viteza de reacție se exprimă prin relația:

$$v = k \cdot [\text{II}] \cdot [\text{III}] = k \cdot K \cdot [\text{I}] \cdot -$$

Se explică astfel parametrii aparenti de activare precum și efectele electronice și sterice asupra procesului întrucât în etapa lentă 2-aminobenzimidazolul joacă rolul agentului nucleofil, iar izocianatul pe cel de agent electrophil.

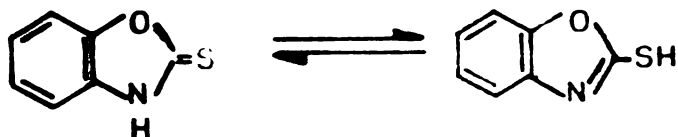
La temperaturi ridicate acilarea imidazolului este deci condiționată termodinamic cu formarea produsului exo-acilat mai stabil.

La temperaturi scăzute are loc acilarea prin două reacții paralele - endo și exociclică. Procesul este însă condiționat cinetic în favoarea produsului endoacilat.

3.3.3. Acilarea sistemului oxazolinic cu cianați de aril.

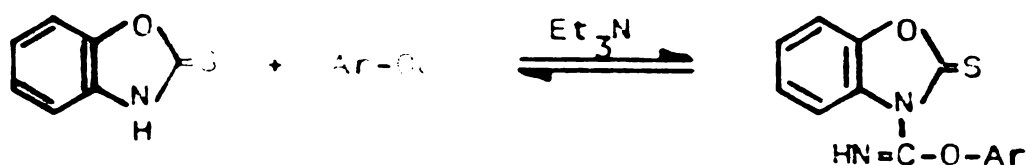
3.3.3.1. Studiul preparativ al acilării benz-1,3-oxazolin-2-tionei cu cianați de aril.-

1,3-Benzoxazolin-2-tiona, care prezintă doi tautomeri,



reacționează cu diverși agenți de acilare atât la atomul de azot cât și cel de sulf ducând la produșii de N-acilare și respectiv de S-acilare corespunzatori. Astfel spre exemplu clorurile acizilor carboxilici acilează benzoxazolin-2-tiona la atomul de azot/260,261/. În mod similar reacționează și clorurile acidului carbonic/262,263/ și respectiv clorurile acidului tiocarbonic/264/. În schimb halogencianii reacționează exclusiv la nivelul atomului de sulf /265/.

Datele cu privire la reacțiile benzoxazolin-2-tionelor cu cianații de aril înt deștul de contradicții. Astfel în /58/ se afirmă că reacția are loc exclusiv la atomul de sulf, formându-se esteri ai acidului iminotiocarbonic. În /60,61,220/ se demonstrează însă că acilarea cu cianați de aril decurge la atomul de azot, formându-se în consecință izourei:



Spre deosebire de 1-ariloximinocarbonil-2-aminobenzimidazol, care prin încălzire în prezența apei se defenolează formînd 1-ciano-2-aminobenzimidazol, 1-ariloximinocarbonil-benz-1,3-oxazolin-2-tionele se descompun la temperaturi mai ridicate în prezența trietilaminei

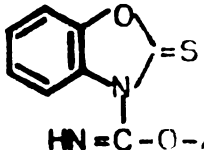
in materiile prime/61/.

Avind în vedere cele de mai sus, în cadrul cercetărilor noastre privind reactivitatea cianatilor de aril, am reinvestigat sistematic reacțiile benzoxazolin-2-tionei cu cianatii de aril din punct de vedere al produselor de reacție.

Rezultate și discuții.

Tratind soluția acetonica de benzoxazolin-2-tionă cu o soluție de cianat de aril (fenil, p-metoxifenil, 2,6-dimetilfenil) la temperatura camerei și la un raport molar al reactanților de 4:1:1 în prezența trietilaminei în urma prelucrării amestecului de reacție și a purificării s-a izolat în exclusivitate l-ariloxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tiona corespunzătoare (tab.61.).

Tab.61. l-Ariloxi-iminocarbonil-benz-1,3-oxazolin-2-tione sintetizate.

|  solvent condiții de reacție | randament | | punct topire | |
|---|----------------|------------|--------------|---------|
| | (%) | lit/60/ | (°C) | lit/60/ |
| exp. | | | exp. | |
| Ar: | | | | |
| a) cu trietilamină.- | | | | |
| C ₆ H ₅ - acetona | 24 ore 30° | 70,4 80 | 137-9 | 135-7 |
| 4 CH ₃ O-C ₆ H ₄ - acetona | reflux 5 ore | 44,4 67 | 156-9 | 155-7 |
| 2,6 (CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ acetona | 24 ore 30° | 40,0 - | 115-7 | - |
| b) fără trietilamină.- | | | | |
| 3 CH ₃ -C ₆ H ₄ - dioxan | reflux 2,5 ore | 98,0 - | 73-5 | - |
| 4 CH ₃ OCO-C ₆ H ₄ - acetona | reflux 5 ore | 58,5 - | 150-2 | - |
| 3 O ₂ N-C ₆ H ₄ - acetona | reflux 5 ore | 45,0 - | 183-4 | - |

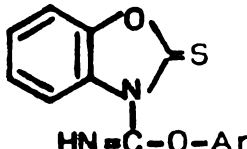
Dacă un amestec echimolecular de benzoxazolin-2-tionă și cianat de aril (m-tolil, 4-metoxicarbonilfenil, m-nitrofenil) este refluxat în lipsa trietilaminei se obțin aceleași l-ariloxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tione, prezentate tot în tab. 61.

Compușii obținuși pe cele două căi arătate mai sus au fost caracterizați pe baza punctelor de topire (tab.61) a spectrelor de IR (tab.62) și RMN (tab. 63.).

Comparind spectrele produsilor de acilare cu cel al benzoxazolin-2-tionei ca atare, se constată o modificare a domeniului 3000 -3300 cm⁻¹ domeniu în care apar benzile corespunzătoare vibrației de valență amineice. Astfel în locul benzii foarte largi de la circa 3250 cm⁻¹ în benzoxazolin-2-tionă, în compușii obținuși prin acilare cu cianati de aril, în jurul valorii de 3200 cm⁻¹ apare o bandă ascuțită de intensi-

tate medie, cu un aspect caracteristic și același în toți cei pașe derivați sintetizați. Spre exemplificare este redată această bandă pentru câțiva compuși în fig.17.

Tab.62. Benzi caracteristice din spectrele de IR ale 1-ariloxi-imino-carbonil-benzoxazolin-2-tionelor sintetizate.

|  | | ν_{NH} | ν_{CH} | $\nu_{\text{C=N}}$ | $\nu_{\text{C=S}}$ | $\nu_{\text{C-O-C}}$ | alte grupări |
|---|---|-------------------|--------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------|---|
| Ar: | | (m) | (s) | (i) | (i) | (i) | |
| 1. | C_6H_5- | 3213 | 3116 3067 3053 3027 3000 | 1683 | 1320 | 1191 | |
| 2. | 4 $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$ | 3253 | 3111 3040 3027 | 1682 | 1310 | 1180 | 2967 s) CH_3^{as} 2827 s) CH_3^{s} |
| 3. | 2,6 $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3-$ ^{a)} | 3227 | 3053 3027 3013 | 1693 | 1321 | 1167 | 2967 s) CH_3^{as} 2900 s) CH_3^{s} |
| 4. | 3 $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-$ ^{a)} | 3232 | 3056 3035 | 1692 | 1325 | 1135 | 2980 s) CH_3^{as} 2953 s) CH_3^{s} |
| 5. | 4 $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-$ ^{a)} | 3183 | 3067 3027 3005 | 1672 | 1313 | 1200 | 1717 i) C=O 2953 m) CH_3^{as} 2851 s) CH_3^{s} |
| 6. | 3 $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$ ^{a)} | 3130 | 3083 | 1669 | 1311 | 1200 | 1524 i) NO_2^{as} 1340 i) NO_2^{s} |

a) compuși nedescrși în literatura de specialitate.-

Banda largă de la 1436 cm^{-1} din benzoxazolin-tionă, corespunzătoare vibrației de deformare în plan al grupei aminice dispăre. În produșii de acilare în schimb apare o bandă de intensitate ridicată (în câțiva compuși este chiar bandă cea mai intensă din întreg spectrul) în jurul valorii de 1680 cm^{-1} . Atribuim această bandă vibrației de valență a legăturii duble carbon, tot din gruparea iminocarbonilică. Această bandă este situată la numere de undă ceva mai ridicate decât cea similară din 1-ariloxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazoli (1630 cm^{-1} , tab 2 pag.39.). Pe lângă aceste benzi desigur apar benzile corespunzătoare sistemelor aromatice, grupărilor funcționale. Dintre acestea remarcăm

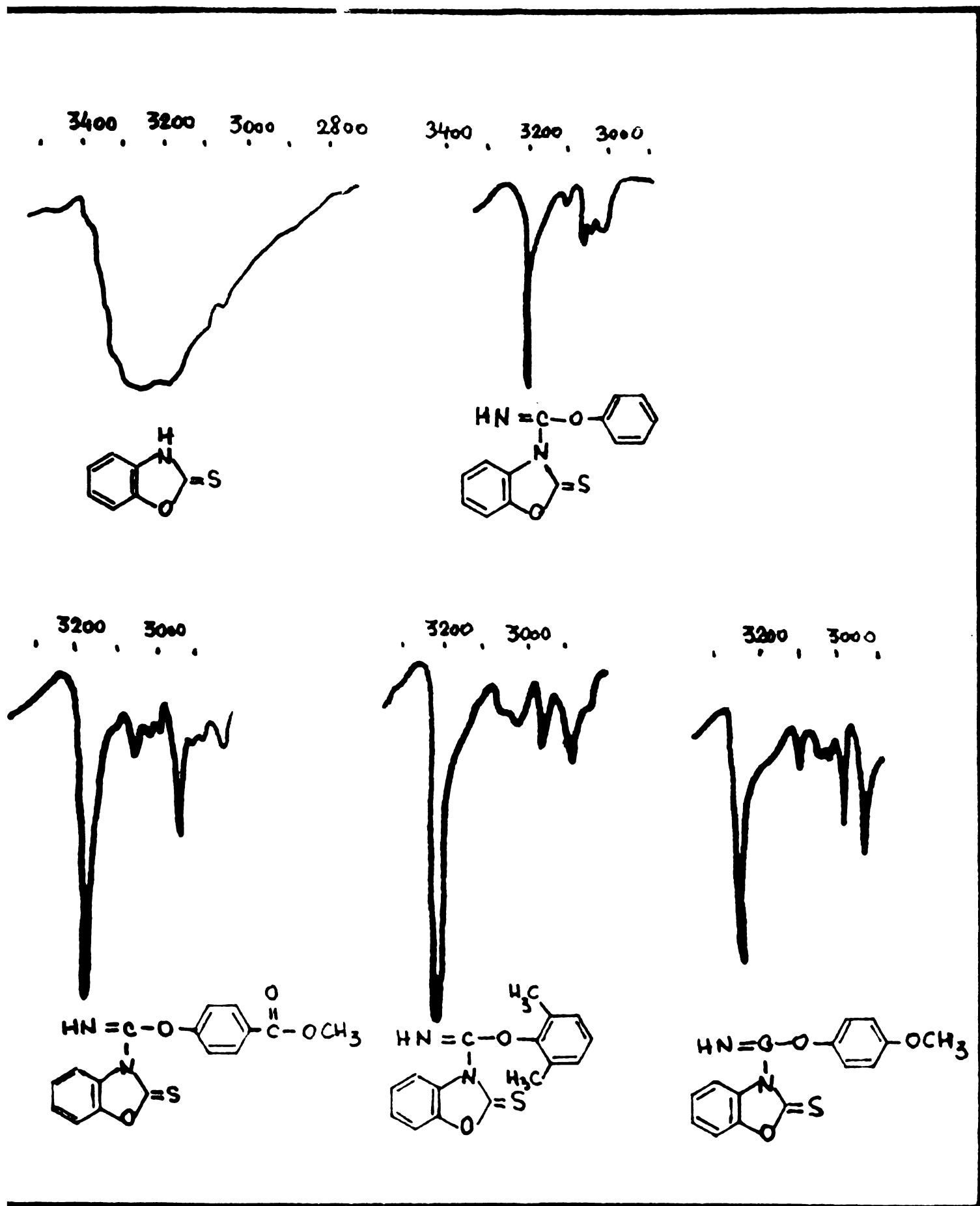
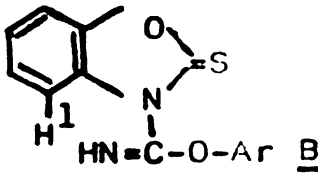
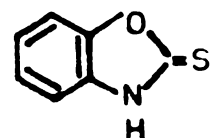


Fig. 17. Aspectul domeniului 2900 - 3400 cm⁻¹ din spectrele de IR ale unor 1-aryl-oxi-iminocarbonil-benz-1,3-oxazolin-2-tione.

Tab. 63. Spectre RMN ale 1-ariloxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tio- nelor sintetizate.

| A |  | semnal δ (ppm) | cuplaj | integrală | atribuiri |
|------------|---|---|-----------------------|----------------------------|--|
| Ar: | | | | | |
| 1. | C_6H_5- ^{a)} | 10,03 7,63-7,98 7,05-7,58 | s m m | 1H 1H 8H | NH H^1 (A) 8H (A+B) |
| 2. | $4 CH_3O-C_6H_4-$ ^{b)} | 9,76 7,50-7,83 7,00-7,50 6,88-7,00 3,75 | s m m m s | 1H 1H 5H 2H 3H | NH H^1_A $3H_A + 2H_B$ $2H_B$ CH_3 |
| 3. | $2,6 (CH_3)_2C_6H_3-$ ^{b)} | 9,78 7,20-7,88 6,93-7,20 2,20 | s m m s | 1H 4H 3H 6H | NH $H^1_A + 3H_B$ $3H_A$ $2 CH_3$ |
| 4. | $3 CH_3-C_6H_4-$ ^{a)} | 10,11 7,68-7,93 6,98-7,48 2,40 | s m m s | 1H 1H 7H 3H | NH H^1_A $7H_{A+B}$ CH_3 |
| 5. | $4 CH_3OCO-C_6H_4-$ ^{b)} | 9,94 7,90-8,13 7,00-7,75 2,81 | s m m s | 1H 3H 5H 3H | NH $H^1_A + 2H_B$ $5H_{A+B}$ CH_3 |
| 6. | $3 O_2N-C_6H_4-$ ^{b)} | 10,01 8,03-8,43 7,93-8,03 7,13-7,93 | s m m m | 1H 2H 2H 2H | NH $2H_B$ $H^1_A + 2H_B$ $2H_A$ |
| 7. |  ^{c)} | 7,00-7,38 ^{d)} | m | | NH + 4H ar. |

a) solvent: DMSO- d_6 ; standard: HMDS

b) solvent: $CDCl_3$; standard: TMS.

c) solvent: $CDCl_3$ +DMSO- d_6 1:1; standard: TMS.

d) se simplifică spectral prin deuterare cu D_2O .-

grupul de benzi datorate vibrațiilor de valență a legăturilor carbon-hidrogen din sistemul aromatic de la $3000 - 3100 \text{ cm}^{-1}$. De obicei aceste benzi sînt acoperite în compuși care prezintă legături NH (inclusiv în benzoxazolin-tionă), în cazul 1-ariloxi-iminocarbonil-benzoxazolin-tionelor însă se pot observa în condiții foarte bune.

Banda datorată vibrației de valență C-O-C din izouree se observă în domeniul așteptat $1140 - 1200 \text{ cm}^{-1}$.

În tab.63. sînt prezentate spectrele de RMN ale 1-ariloxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tionelor sintetizate.

Aceste spectre confirmă structurile propuse pentru produșii de acilare ale benzoxazolin-tionei cînați de aril. Astfel, semnalul protonului iminic apare ca singlet (semnalul dispăre prin deuterare cu D_2O) la o deplasare chimică în jur de 10 ppm, mai mare decît în cazul 1-ariloxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor (unde apare împreună cu gruparea aminică primară), sau în benzoxazolin-tionă, unde apare acoperit de semnalul protonilor sistemului aromatic. Protonii sistemului aromatic dau naștere la multiplete complexe în domeniul obișnuit. De remarcat că în cazul compușilor 1 și 4 (tab.63) se observă în spectrele RMN și semnalul corespunzător protonului din poziția 7 a sistemului benzoxazolinic, semnal ce prezintă o deplasare chimică mai mare datorită anizotropiei grupei iminocarbonilice vecine. În celelalte cazuri apar suprapunerii ale acestor protoni H^1 cu alți protoni aromati.

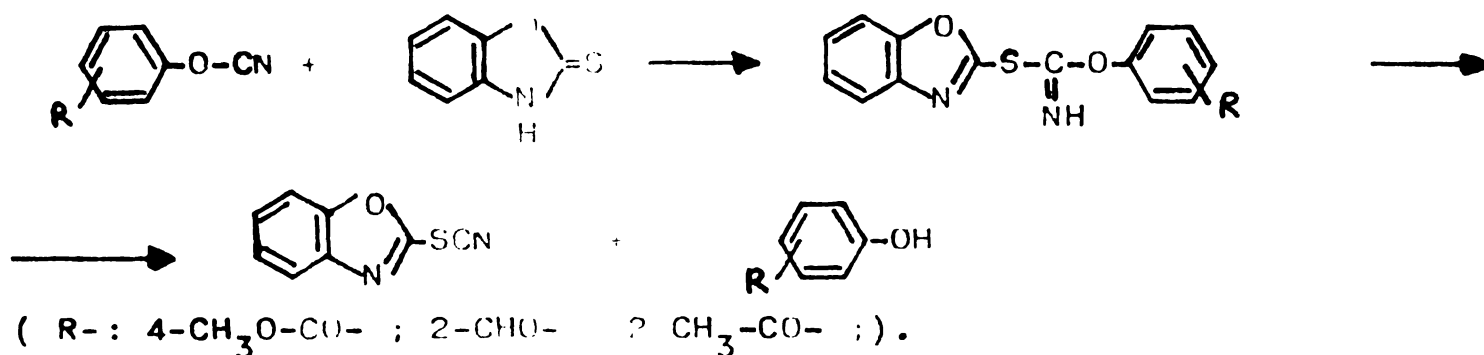
Grupele metil, metoxi, metoxicarbonil, grefate pe nucleul aromatic al cianatului de aril apar în spectrele RMN ale produșilor de acilare ca și singlete la o deplasare chimică obișnuită acestor tipuri de grupări metilice.

Spectrele UV demonstrează de asemenea acilarea la atomul de azot al ben. xazolin-tionei, deoarece absorbția inițială a produsului neacilat de la 305 nm ($\epsilon = 33.000$) se menține cam în același domeniu. Spre exemplu în cazul 1-fenoxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tionei apare la 299 nm ($\epsilon = 10.780$). Acilarea la atomul de sulf ar fi restructurat sistemul aromatic și gruparea C=S, ceea ce ar fi trebuit să ducă la modificări importante ale spectrului de UV.

Dacă se refluxează un anestec echimolecular de benzoxazolin-tionă și cianat de aril ($2 \text{ OCH-C}_6\text{H}_4-$, $2 \text{ CH}_3\text{CO-C}_6\text{H}_4-$, $4 \text{ CH}_3\text{O-CO-C}_6\text{H}_4-$) în prezența trietilaminei în soluție acetonică, se obține după prelucrarea amestecului un produs viscos cu miros caracteristic.

Domeniul de la $1900 - 2000 \text{ cm}^{-1}$ din spectrele de IR a celor trei produse viscoase are purtător similar. Astfel aici apare o bandă cu aspect caracteristic (lărgit) de tensiune medie, la $2054 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$. În gene-

ral apar în domeniul de la 2000 - 2300 cm^{-1} benzile datorate vibrației de valență atât a grupelor nitrilice homo-(2210-2260 cm^{-1} /219/) cât și heterosubstituite(cianați: 2230-2290; tiocianați 2140;) cât și a heterocumulenelor (izocianați 2250-2275; carbodiimide 2145 cm^{-1} /219/). Acestor date se pare că corespunde cel mai bine sistemul tiocianat. Pentru a verifica dacă banda de la 2054 cm^{-1} este întradevăr bandă tiocianat, s-a sintetizat 2-tiocianatobenzoxazolul din benzoxazolin-2-tionă și bromcian. Spectrul de IR al acestui tiocianat prezintă în soluție metanolică o bandă de intensitate medie la 2040 cm^{-1} , cu aspect perfect similar benzii în discuție din cele trei produse de reacție viscoase. Întru-cît spectrele acestora pe lângă toate benzile 2-tiocianato-benzoxazolului le prezintă și pe cele ale fenolilor corespunzători arilcianaților utilizați, rezultă că a avut loc o reacție de transfer de grupare nitrilică printr-un intermediar izoureic:



Defenolări de acest tip au loc probabil numai în anionul izotioureic și în consecință sînt posibile în exclusivitate în cataliză bazică. Efectuînd reacția între benzoxazolin-2-tionă și 3-nitrofenilcianat în prezența trietilaminei în soluție acetonică se obține după refluxare în urma evaporării solventului un produs cu punct de topire de 307 - 310°C, insolubil în solvenți uzuali. Spectrul de IR din care se dau cîteva benzi caracteristice în tab.64. indică prezența benzilor de schelet ale sistemului triazinic (1575 (2), 1360-1380(2), 900, 800 cm^{-1}) alături de cele ale sistemului aromatic 1,3-disubstituit. Pe baza acestor proprietăți s-a atribuit acestui compus structura de 2,4,6-tris-(3-nitrofenil)-1,3,5-triazină (produsul de trimerizare al cianatului de aril respectiv). Cu mici excepții datorate prezenței grupării nitro și a sistemului aromatic benzenic 1,3-disubstituit spectrul produsului este identic cu cel al cianuratului de trifenil (tab.64.).

Tratînd 2-cianato-benzoxazolin-2-tionă cu benzoxazolin-2-tionă în acetonă în absența trietilaminei și la reflux, se obține în urma prelucrării și purificării produsului de reacție, un compus cristalin (146-150°C-p.t.). Principalele benzi din spectrul de IR al acestui compus sînt redată în

Tab.64. Spectre IR ale trifenilcianuratului și ale tris-(3-nitrofenil)-cianuratului.

| trifenilcianurat | tris-(3-nitrofenil)cianurat ^{a)} | atribuire |
|------------------|---|---------------------------------|
| 3070 m | 3100 m | ν CH |
| | 3041 s | ν CH |
| 1613 s | 1611 s | Sk arom. |
| 1600 i | 1592 m | Sk arom. |
| 1585 i | 1580 i | Sk triazinic |
| 1572 i | 1567 i | Sk triazinic |
| | 1527 i | ν _{as} NO ₂ |
| 1495 i | 1472 m | Sk arom. |
| 1380 i | 1375 i | Sk triazinic |
| 1361 m | 1340 i | Sk triazinic |
| | 1269 m-i | ν _s NO ₂ |
| 1210 i | 1212 i | ν C-O |
| 1167 m | 1159 s | δ CH |
| 1083 m | 1080 m | δ CH |
| 1067 m | 1069 s | δ CH |
| 1000 m | 1000 s | δ CH |
| 905 m | 895 m | Sk triazinic |
| 800 i | 800 i | Sk triazinic |
| 764 i | 738 m-i | γ CH |
| 690 m-i | 680 m | γ CH |

a) compus nedescris în literatura de specialitate.-

Tab.65. Benzi caracteristice ale produsului de acilare al benzoxazolin-2-tionei cu 2-cianatobenzaldehidă.

| produs de acilare ^{a)} | atribuire |
|---------------------------------|------------------|
| 3286 m larg | ν OH |
| 2914 s | ν CH |
| 1646 i | ν C=N |
| 1594 s | Sk aromatic |
| 1475 i | δ CH |
| 1460 m | Sk aromatic |
| 1385 i | δ CH |
| 1321 i | ν C=S |
| 1269 i | ν C-N |
| 1238 m | ν C-O-C |
| 1214 i | ν C-OH |
| 1181 s-m | δ CH aromatic |
| 1128 s | δ CH aromatic |
| 1101 s | δ CH aromatic |
| 1089 s | δ CH aromatic |
| 1059 i | ν C-O (alifatic) |
| 1000 i | δ CH aromatic |
| 783 s | γ CH aromatic |
| 744 i | Sk aromatic |

a) compus nedescris în literatura de specialitate.-

tab. 65., a căror analiză relevă faptul că spectrul acestui compus nu este similar produșilor prezentați în tab.62., adică a l-ariloxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tionelor. Astfel banda de la 3286 cm⁻¹ se situează la numere de undă cu circa 50-100 cm⁻¹ mai ridicate decât

cele ale vibrației de valență NH din produșii obișnuiți de acilare. Aspectul ei larg, cît și intensitatea relativ dedusă ne face să credem că este o bandă hiroxilică. In domeniul 1650 - 1750 cm^{-1} nu apare decît o singură bandă, care nu poate fi datorată nici vibrației de valență a grupei carbonilice ($\nu_{\text{C=O}}$ 1680 cm^{-1} în 2-cianatobenzaldehidă; nici celei iminice nesubstituite ($\nu_{\text{C=NH}}$ care în produșii din tab.62 se situează între 1670 și 1690 cm^{-1}). Fiind o bandă ascuțită și intensă considerăm că de datorează unui sistem iminic substituit, pentru care sînt de așteptat valori mai reduse ale numărului de undă corespunzător decît pentru sistemul iminic nesubstituit.

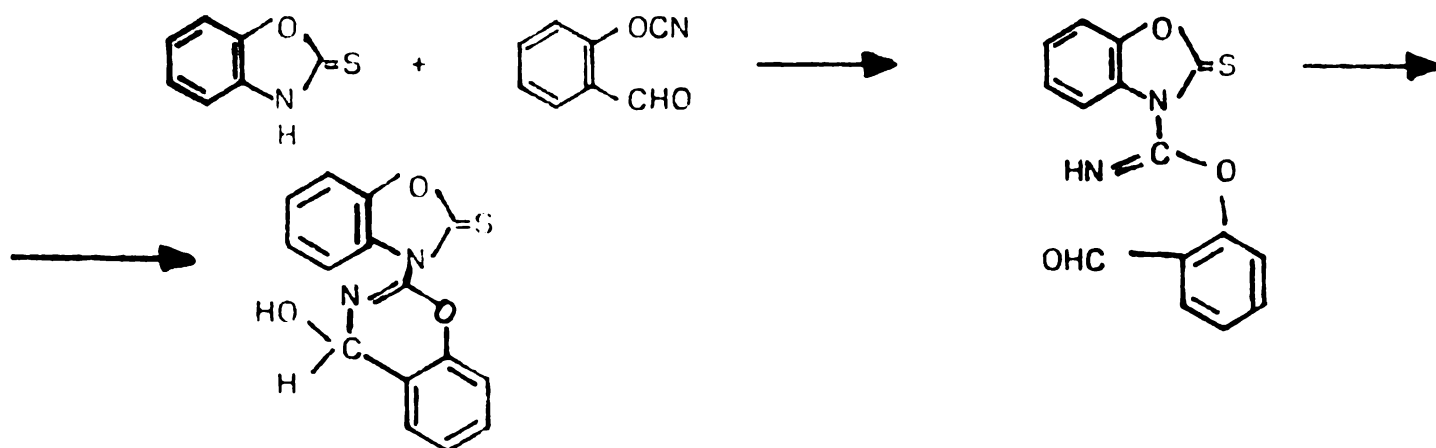
Spectrul de RMN prezentat în tab. 66. indică că în moleculă există două grupări de un singur proton care sînt cuplate ($J= 7 \text{ Hz}$).
Tab. 66. Spectrul de RMN al produsului de acilare al benzoxazolin-tionei cu 2-cianatobenzaldehidă.

| δ semnal (ppm) ^{a)} | cuplaj | integrală | atribuire |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------|-----------|
| 7,05-7,83 | m | 8 H | H arom. |
| 6,95 ^{b)} | d ($J= 7 \text{ Hz}$) | 1 H | OH |
| 6,21 | d ($J= 7 \text{ Hz}$) | 1H | CH |

a) solvent: DMSO- d_6 ; standard : HMDS;

b) acest semnal dispăre prin deuterare cu D_2O .

tul de dublete însă se simplifică considerabil prin deuterare cu D_2O , semnalul de la 6,95 ppm dispăre, rămînînd un singlet la 6,20 ppm. Corelînd spectrul RMN cu cel de IR sîntem de părere că produsul format prin acilarea benzoxazolin-tionei cu 2-cianatobenzaldehidă în absența trietilaminei este 4-hidroxi-2-(1-benzoxazolin-2-tionil)-4H-benz-1,3-oxazina:



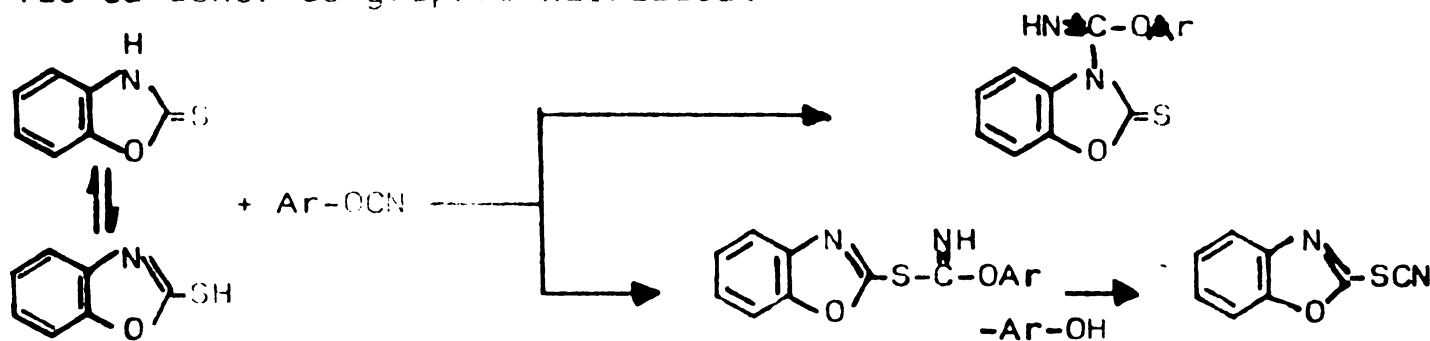
In concluzie , cu privire la reacțiile de acilare ale benzoxazolin-2-tionei cu cianați de aril, se poate afirma că în prezența trietilaminei reacția ia un curs diferit în funcție de natura substituenților la nucleul aromatic al arilcianatului. Astfel, în cazul substituenți-

lor donori de electroni (CH_3- , $\text{CH}_3\text{O}-$) se formează 1-ariloxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tione. In cazul substituenților acceptori de electroni grefați pe nucleul aromatic al cianatului de aril, ($2 \text{ CHO}-$, $2 \text{ CH}_3\text{-CO}-$, $4 \text{ CH}_3\text{O-CO}-$;) are loc un transfer de grupare nitrilică, formîndu-se 2-tiocianatobenzoxazol. În cazul utilizării m-nitrofenil-cianatului ca agent de acilare, se obține produsul de trimerizare a acestuia.

Efectuînd aceste reacții în absența trietilamnei, se formează în toate cazurile studiate 1-ariloxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tionele corespunzătoare. Numai în cazul 2-tiocianatobenzaldehidei produsul de acilare se ciclizează în continuare, formîndu-se un derivat al benz-1,3-oxazinei.-

3.3.3.2. Cinetica și mecanismul reacției de acilare a benz-1,3-oxazolin-2-tionei cu cianați de aril în prezența aminelor terțiare.

Cianații de aril pot reacționa cu benz-1,3-oxazolin-2-tiona atât la atomul de azot cât și cel de sulf, acționînd deci fie ca agent de acilare fie ca donator de grupare nitrilică:



Reactivitatea destul de diferențiată a cianaților de aril față de benzoxazolin-tionă, discutată din punct de vedere preparativ în capitolul precedent, ne-a determinat să studiem acest sistem complex de reacții și din punct de vedere al cineticii și mecanismului de reacție. Rezultate și discuții.

Cercetările cinetice efectuate au urmărit stabilirea mecanismului de N-acilare. In acest scop s-au examinat reacțiile cianaților de aril substituiți prin grupări donoare de electroni sau halogen.

În fapt în condițiile experimentelor cinetice, adică a reacțiilor benzoxazolin-tionei ($0,1 - 0,4 \text{ mol/l}$) cu cianați de aril ($0,09 - 0,14 \text{ mol/l}$) în prezența aminelor terțiare alifatiche ($0 - 0,13 \text{ mol/l}$) în dioxan-apă ($[\text{H}^+] = 0,1 - 0,2$) la temperaturi cuprinse între 20 și 55°C are loc practic exclusiv formarea produsilor de N-acilare, adică a 1-ariloxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tionelor. Produsele izolate

din probe cinetice și purificate, s-au dovedit identice cu produsele N-acilate autentice (prin punct de topire, spectre IR și RMN) a căror structură a fost determinată (vezi capitolul precedent).

Desfășurarea reacției de acilare în timp a fost urmărită prin observarea modificării spectrului de IR al amestecului de reacție, de la materii prime la produși. Prin utilizarea metodei liniei de bază s-au putut efectua măsurători cantitative pe banda corespunzătoare vibrației de valență nitrilice din arilcianat ($2200 - 2300 \text{ cm}^{-1}$) și respectiv pe banda corespunzătoare vibrației de valență $\text{C}=\text{NH}$ caracteristică produsului de acilare în domeniul $1600 - 1800 \text{ cm}^{-1}$. Pe baza dependenței extincțiilor acestor benzi de timp, atât pentru dispariția materiei prime cât și pentru apariția produsului de N-acilare, s-au putut calcula pe baza unui model simplu bimolecular constante de viteză de ordinul doi. Datorită vitezei de reacție relativ ridicată, pentru unul și același experiment cinetic nu s-au putut urmări și deci valorifica ambele benzi. Constantele de viteză calculate însă pentru una sau alta din benzi se încadrează în același tip de dependență, precum se poate constata din datele cuprinse în tab.68 și din diagramele din fig.18.

În covârșitoarea majoritate a cazurilor constante de viteză de ordinul doi au fost calculate însă pe baza apariției produsului, deoarece coeficientul molar de extincție a benzii acestuia ($\epsilon = 527 \text{ kg/molcm}$) este de circa 4 ori mai mare decât cel corespunzător cianatului de fenil ($\epsilon = 140 \text{ kg/molcm}$).

În tab.67. sînt cuprinse constantele de viteză de ordinul doi determinate pentru reacția de formare a 1-fenoxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tionei din benzoxazolin-2-tionă și cianat de fenil la diverse rapoarte molare.

Tab.67. Constante de viteză de ordinul doi, determinate pentru reacțiile cianatului de fenil cu benzoxazolin-2-tiona, la diverse rapoarte molare în dioxan anhidru la temperatura de 30° și în prezența trietilaminei.

| $[\text{MBO}]$ 10^2 mol/kg | $[\text{PhOCN}]$ 10^2 mol/kg | $\frac{[\text{MBO}]}{[\text{PhOCN}]}$ | $[\text{ET}_3\text{N}]$ 10^3 mol/kg | k_2 (kg/molmin) | $k_2 \text{ med.}$ (kg/molmin) |
|---|---|---------------------------------------|--|----------------------|-----------------------------------|
| 13,07 | 12,97 | 1,01 | 13,51 | 3,11 | |
| 13,05 | 11,82 | 1,10 | 14,59 | 2,67 ^{a)} | $2,70 \pm 0,13$ |
| 13,14 | 10,69 | 1,23 | 15,07 | 2,19 | |
| 13,08 | 9,15 | 1,44 | 15,22 | 2,86 | |

a) valoare medie a două determinări cinetice.-

După cum reiese din datele din acest tabel, constantele de viteză sînt independente de acest raport molar, în limita unor erori experimentale acceptabile, ceea ce dovedește că modelul de calcul bimolecular este corespunzător.

Tab.68. Constante de viteză de ordinul doi determinate pentru reacțiile cianatului de fenil cu benzoxazolin-2-tionă în prezența aminelor terțiare alifatice la diverse concentrații ale acestora, în dioxan apos la temperatura de 30°.

| R- | [MBO] 10 ³ mol/kg | [PhOCN] 10 ³ mol/kg | [R ₃ N] 10 ³ mol/kg | [H ₂ O] mol/kg | k ₂ (kg/molmin) |
|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------|-------------------------------|
| C ₂ H ₅ - | 128,7 | 130,0 | 0,06 | - | 0,58 |
| | 130,0 | 130,5 | 0,31 | - | 0,66 |
| | 129,6 | 129,9 | 0,40 | - | 0,60 |
| | 131,0 | 130,0 | 1,35 | - | 1,19 |
| | 130,9 | 130,8 | 2,24 | - | 1,84 ^{a)} |
| | 130,0 | 129,4 | 3,06 | - | 1,94 |
| | 130,6 | 130,3 | 7,70 | - | 2,36 ^{a)} |
| | 129,6 | 129,0 | 8,79 | - | 2,60 |
| | 131,0 | 131,2 | 15,6 | - | 3,01 ^{a)} |
| | 130,0 | 130,5 | 21,5 | - | 3,23 ^{a)} |
| | 130,1 | 130,2 | 67,7 | - | 3,76 |
| 128,9 | 129,1 | 124,9 | - | 4,42 | |
| n Pr- | 107,8 | 107,4 | 31,10 | 0,50 ^{b)} | 0,85 |
| | 107,3 | 106,9 | 39,40 | 0,53 | 1,16 |
| | 106,3 | 105, | 119,80 | 0,53 | 1,58 |
| n Bu- | 129,6 | 129,2 | 11,70 | - | 0,48 |
| | 129,1 | 129,2 | 26,28 | - | 0,74 |
| | 129,3 | 129,9 | 40,25 | - | 1,19 |
| | 129,7 | 129,6 | 59,93 | - | 1,58 |
| | 130,3 | 129,8 | 91,39 | - | 1,95 |
| | 128,0 | 127,7 | 128,10 | - | 2,28 |

a) constante de viteză calculate pe baza dispariției în timp a cianatului de fenil.

b) apa s-a adăugat deoarece în absența ei solubilitatea nu permite efectuarea de măsurători la concentrații de amină ridicate.-

În tab.68. sînt cuprinse constantele de viteză de ordinul doi determinate pentru cazul reacțiilor lor cianatului de fenil cu benzoxazolin-2-tionă în prezența aminelor terțiare alifatice la diverse concentrații. Dependența constantelor de viteză de concentrația aminei terțiare, este reprezentată în figura 1. Se remarcă că această dependență este complexă. Astfel, la concentrații relativ reduse ale aminei în amestecul de reacție, creșterea vitezei de reacție cu creșterea concentrației aminei este însemnată, pentru concentrații mai ridicate de amină dependența să se aplatizeze. Această formă a curbei de dependență a

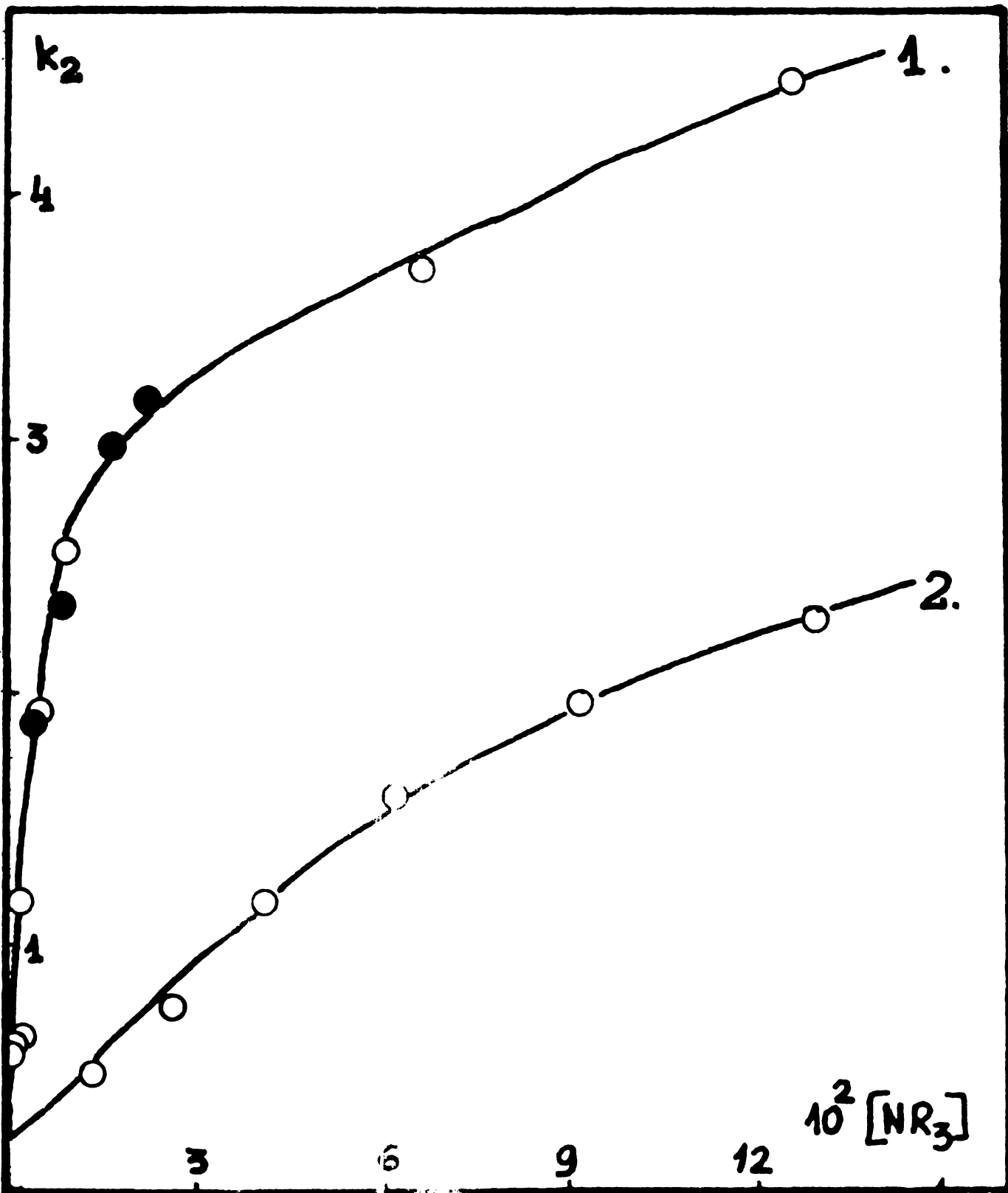
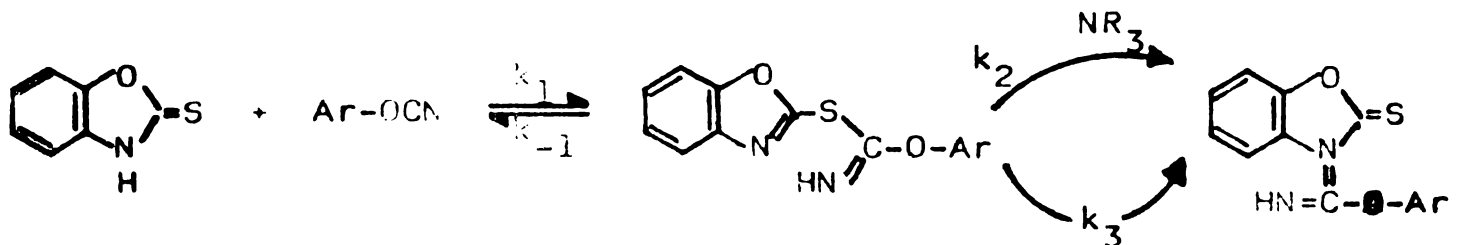


Fig. 18. Dependența vitezei de reacție a benzoxazolin-2-ionei de fenil cu benzoxazolin-2-iona aminei (1) și respectiv tributilaminei (2) în funcție de concentrația aminei. Curgerea de la 1 la 2 sugerează că viteza de reacție este de ordinul doi determinată de concentrația aminei. Prima ar implica o reacție de ordinul doi determinată de concentrația aminei și a doua o reacție de ordinul doi determinată de concentrația aminei și a doua o reacție de ordinul doi determinată de concentrația aminei.

echilibru între amina terțiară și dintre reactanți adică a cianatului de fenil sau benzoxazolin-tionei prin care se formează un produs inactiv în sensul reacției următite.

Astfel de procese în esență nu sînt excluse, dar pentru ambii reactanți apare o dificultate de principiu în interpretarea rezultatelor. Aceasta constă în faptul că rolul catalitic al aminei se manifestă la concentrații relativ mici ale acesteia față de reactanți (1/200 - 1/100) iar plafonarea apare la concentrații ale aminei terțiare de circa 1/4 - 1/3 din concentrația reactanților. Blocarea unuia dintre reactanți de către amina terțiară printr-un echilibru este însă posibilă numai dacă concentrația acesteia este cel puțin egală dar de obicei mai mare decât concentrația reactantului.

A doua posibilitate de plafonare prin creșterea concentrației aminei apare dacă din reactanți - benzoxazolin-2-tionă și cianatul de fenil - se formează un intermediar care apoi se transformă în produs pe două căi paralele - una catalizată de amină și alta necatalizată. Un astfel de model ar putea fi imaginat astfel:



La concentrații mici de amină etapa doua este lentă și procesul apare catalizat de aceasta și deci viteza de reacție proporțională cu concentrația aminei. La concentrații mari, etapa doua devine rapidă viteza de reacție plafonîndu-se la valoarea vitezei etapei prime.

Un astfel de sistem de reacții poate fi simplificat admițînd că intermediarul este relativ instabil și în consecință concentrația sa în sistem este constantă. Aplicînd această metodă aproximativă se poate deduce pentru expresia constantei aparente de viteză:

$$k_o = \frac{k_1 k_3 + k_1 k_2 [\text{NR}_3]}{k_3 + k_{-1} + k_2 [\text{NR}_3]} \quad (1)$$

Datele prezentate în tabel pot fi liniarizate dacă se face substituția:

$$Y = \frac{[\text{NR}_3] - [\text{NR}_3]^0}{k_o - k_e^0}$$

unde k_o^0 și $[\text{NR}_3]^0$ reprezintă valori numerice pentru o determinare standard aleasă dintre determinările experimentale.

Ecuatia liniarizată este de forma:

$$Y = A + B[NR_3]$$

Din cele două valori A și B și din k_0 și $[NR_3]^0$ se poate estima, cu o precizie firește foarte modestă valoarea celor patru constante k_1 , k_{-1} , k_2 și k_3 . Rezultatele unor astfel de estimări sînt prezentate în tab. 69.

Tab. 69. Estimarea constantelor de viteză ale reacțiilor de acilare a benzoxazolin-2-tionei cu cianat de fenil în prezența aminelor terțiare alifatiche la 30°.

| Determinare în prezența: | Et ₃ N | Bu ₃ N | Pr ₃ N | H ₂ O 0,5 m/l |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| ecuația de liniarizare A: | 0,55 10 ⁻² | 5,72 10 ⁻² | 1,98 10 ⁻² | |
| B: | 3,5 10 ⁻¹ | 8,38 10 ⁻¹ | 9,92 10 ⁻¹ | |
| r: | 0,995 | 0,993 | 0,993 | |
| ----- | | | | |
| constante de viteză | | | | |
| k ₁ | 4 | 4 | 3 | |
| k ₋₁ | 2 10 ⁻³ | 20 10 ⁻³ | 40 10 ⁻³ | |
| k ₂ | 0,4 | 0,3 | 0,4 | |
| k ₃ | 2 10 ⁻³ | 1 10 ⁻³ | 4 10 ⁻³ | |

Avînd în vedere constantele din acest tabel se pot cu ușurință remarca următoarele aspecte, concretizate în cazul reacției catalizate de tributilamină.

La concentrații mici de amină (cca 0,001 mol/kg de exemplu) constanta observată devine:

$$k_0 = \frac{4 \cdot 1 \cdot 10^{-3} + 4 \cdot 0,3 \cdot 0,001}{1 \cdot 10^{-3} + 20 \cdot 10^{-3} + 0,3 \cdot 0,001} = \frac{8 \cdot 10^{-3} + 1,6 \cdot 10^{-3}}{21 \cdot 10^{-3} + 0,3 \cdot 10^{-3}}$$

Considerînd neglijabil $0,3 \cdot 10^{-3}$ față de $21 \cdot 10^{-3}$ înseamnă că se poate neglija termenul conținînd concentrația aminei la numitor. Se poate deasemenea neglija k_3 față de k_{-1} și deci expresia lui k_0 devine:

$$k_0 = \frac{k_1 k_3}{k_{-1}} + \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} [NR_3]$$

$$k_0 = K_e k_3 + K_e k_2 [NR_3]$$

Procesul compo tă un proces ilibru rapid și două reacții paralele lente de transformare a intermediarului în produs.

La concentrații ridicate de amină (cca 0,2 mol/kg de exemplu) constanta observată devine:

$$k_0 = \frac{4 \cdot 10^{-3} + 4 \cdot 0,3 \cdot 0,2}{1 \cdot 10^{-3} + 20 \cdot 10^{-3} + 0,3 \cdot 0,2} = \frac{4 \cdot 10^{-3} + 240 \cdot 10^{-3}}{21 \cdot 10^{-3} + 60 \cdot 10^{-3}}$$

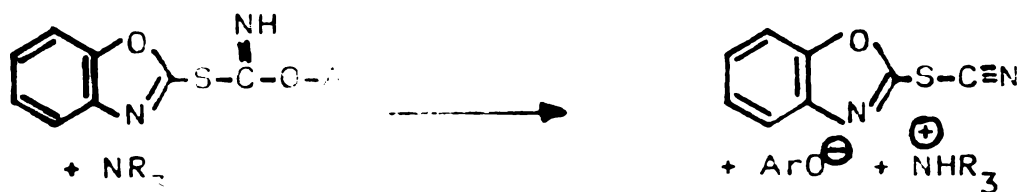
În astfel de cazuri devine tot mai neglijabil termenul liber de concentrația aminei la numărător și numitor, iar k_0 se poate exprima:

$$k_0 = \frac{k_1 k_2 [NR_3]}{k_2 [NR_3]} = k_1$$

Procesul comportă un atac nucleofil lent al benzoxazolin-2-tionei la cianatul de aril urmat de un proces rapid de transformare catalitică a intermediarului în produs.

Discuția de mai sus justifică modelul ales exemplificând comportarea reacției față de concentrația aminei terțiare.

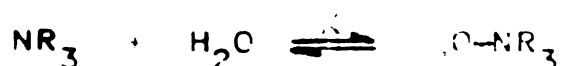
Intermediarul propus, deocamdată nu este demonstrat decât de faptul că în prezența aminei terțiare cianatul de aril avînd grupări atrăgătoare prin efect mezomer suferă după cum s-a demonstrat în capitoul preparativ o reacție diferită și anume de eliminare de fenoxid, se formează astfel 2-tiocianatobenzoxazolul corespunzător. În aceste condiții devine rapidă o a treia reacție de transformare a intermediarului în cataliza aminei:



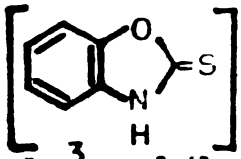
Numai prin intermediarul propus poate fi explicată și această reacție. În tab. 70. se redau constantele de viteză de ordinul doi determinate pentru reacțiile cianatului de fenil cu benzoxazolin-2-tionă în prezența tri-n-propilaminei în dioxan - apă de diverse concentrații, la temperatura de 30°.

Reprezentînd grafic dependența constantei de viteză de concentrația apei din solvent, se obține diagrama din fig.19.

Precum se constată din această diagramă la concentrații relativ scăzute ale apei în dioxan viteza de reacție scade odată cu creșterea acestei concentrații, pentru ca apoi de la concentrații de circa 1 m/l să rămîină practic constant. Influența apei asupra vitezei de reacție poate fi explicată încă acceptăm o asociere de echilibru a aminei terțiare cu apa, care scoate amina din procesul catalitic:



Tab. 70. Constante de viteză de ordinul doi determinate pentru reacțiile cianatului de fenil cu benzoxazolin-2-tionă în prezența tri-n-propilaminei în dioxan apos de diverse concentrații.

|  | [PhCCN] | [Pr ₃ N] | [H ₂ O] | k ₂ |
|---|------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|
| 10 ³ mol/kg | 10 ³ mol/kg | 10 ³ mol/kg | mol/l | (kg/mol·min) |
| 107,7 | 105,0 | 37,0 | 0,000 | 1,87 ^{a)} |
| 108,3 | 107,0 | 36,5 | 0,243 | 1,59 |
| 107,3 | 106,9 | 39,4 | 0,530 | 1,16 |
| 107,5 | 104,8 | 36,2 | 1,000 | 0,94 ^{b)} |
| 107,3 | 106,5 | 36,3 | 2,000 | 0,79 |
| 88 106,6 | 104,2 | 36,0 | 4,000 | 0,75 |

a) valoare medie din trei și respectiv b) două experimente cinetice.

Concentrația aminei libere care poate manifesta acțiune catalitică se exprimă în acest caz prin relația:

$$[NR_3]_l = \frac{[NR_3]_t}{1 + K[H_2O]} \quad (2)$$

La concentrații relativ mici de amină după cum am arătat, constanta de viteză observate se poate exprima cu o precizie satisfăcătoare prin relația:

$$k_A = \frac{k_1 k_3}{k_{-1}} + \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} [NR_3]_l$$

Înlocuind $[NR_3]_l$ prin valoarea dată de relația (2) se obține:

$$k_A = \frac{k_1 k_3}{k_{-1}} + \frac{k_1 k_2}{1 + K[H_2O]} \frac{[NR_3]_t}{k_{-1}}$$

$$k_A = \frac{k_{A1} + k_{A2} [R_3N] + k_{A1} K [H_2O]}{1 + K [H_2O]} \quad (3)$$

$$k_{A1} = \frac{k_1 k_3}{k_{-1}} \quad k_{A2} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}}$$

Expresia k_A se linearizează prin aceeași procedură ca cea pentru

$$k_{\bullet}: \quad Y = \frac{[H_2O] - [H_2O]^2}{k_A - k_A^{\bullet}}$$

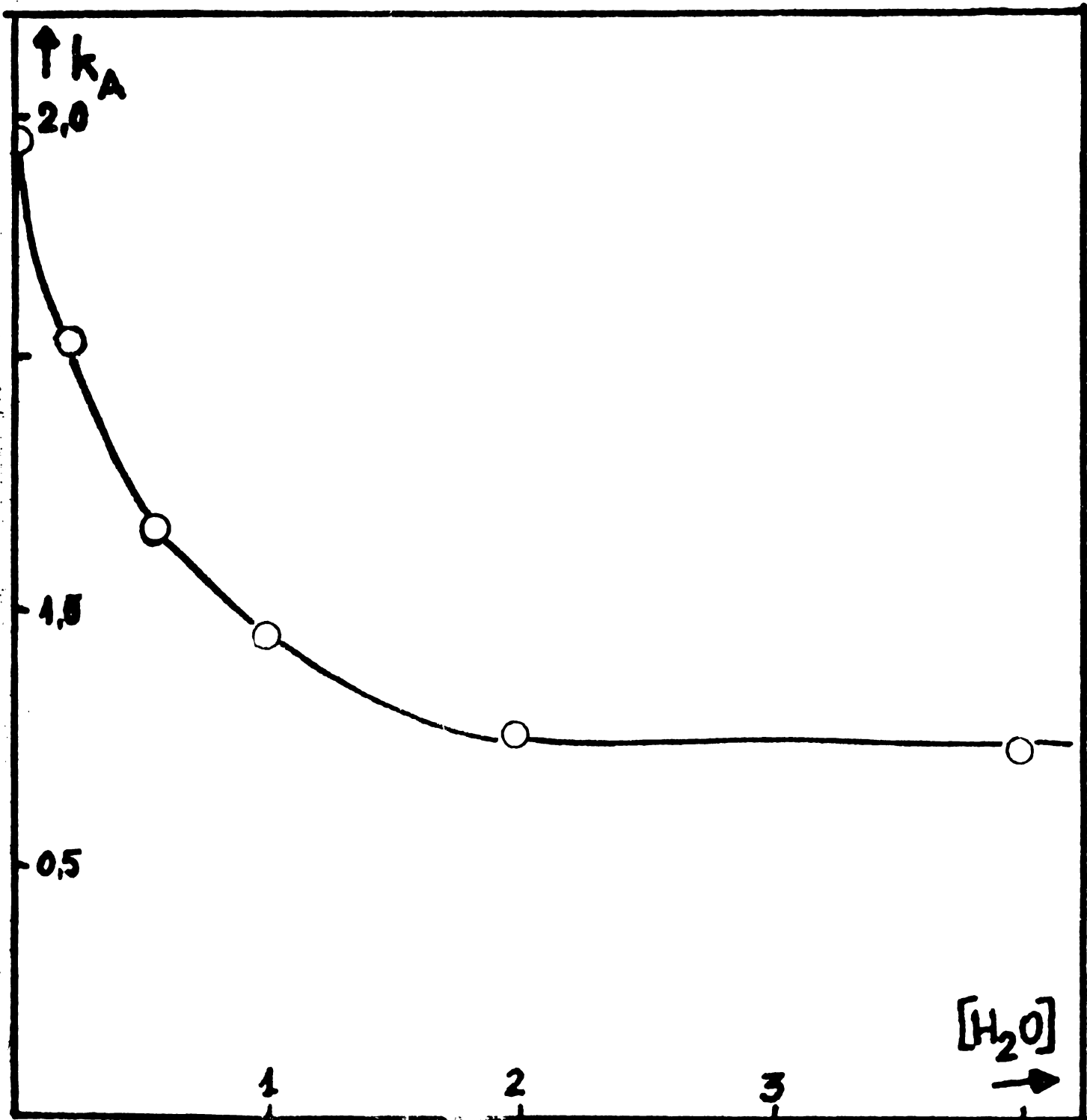


Fig. 19. Dependența vitezei de reacție de concentrația tri-n-butilamină pentru reacția de oxidare a fenilului cu benzoxazolin-2-tionă în prezența tri-n-butilamină.

vitezei de reacție de ordinul doi determinată de fenil cu benzoxazolin-2-tionă în prezența tri-n-butilamină de concentrația apei -

Considerind pentru $[H_2O]^0 = 0$ $k_A^0 = 1,87$ kg/molmin rezultă ecuația:

$$Y = -0,55 - 0,738 [H_2O] \quad r = 0,987 \quad (4)$$

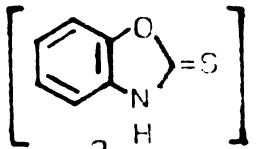
de unde se poate obține:

$$k_A = \frac{1,8 + 0,69 [H_2O]}{1 + 1,3 [H_2O]} \quad (5)$$

Identificind această relație cu relația (3) se poate deduce $K=1,3$
 $\cdot k_{A1}K = 0,69$ de unde $k_{A1} = 0,69/1,3 = 0,53$. $k_{A1} + k_{A2} [R_3N] = 1,8$
 de unde $k_{A2} = (1,8-0,53)/0,036 = 35,3$

Utilizind valorile constantelor din tab. 69. se pot calcula pentru $k_{A1} = 0,3$ și $k_{A2} = 30\gamma$ valori apropiate care firește diferă însă intrucit tocmai în cazul pri-n-propilamnei s-a putut lucra numai în condiții de dioxan-apă din considerente de solubilitate. Ordinele de mărime ale constantelor k_{A1} și k_{A2} ca și linearizarea bună a ecuației (4) confirmă mecanismul de acțiune al apei propus.

Tab.71. cuprinde constantele de viteză de ordinul doi determinate pentru reacția benzoxazolin-2-tionei cu cianați de aril substituiți, în prezența tri-n-butilamnei, în dioxan anhidru la temperatura de 30°C.
Tab.71. Constante de viteză de ordinul doi determinate pentru reacțiile benzoxazolin-2-tionei cu cianați de aril substituiți în prezența tri-n-butilamnei în dioxan anhidru la temperatura de 30°.

| X- | σ_X^0 a) |  | $[X-C_6H_4-UCN]$ | $[Bu_3N]$ | k_2 |
|----------------------|-----------------|---|------------------|---------------|---------------------------|
| | | 10^2 mol/kg | 10^2 mol/kg | 10^2 mol/kg | (kg ² /molmin) |
| m Cl- | 0,37 | 10,64 | 10,64 | 10,64 | 3,01 |
| H- | 0,00 | 10,66 | 10,66 | 10,67 | 1,84 |
| m CH ₃ - | -0,07 | 10,66 | 10,66 | 10,66 | 1,72 |
| p CH ₃ O- | -0,12 | 10,65 | 10,64 | 10,64 | 1,59 |
| p CH ₃ O- | -0,16 | 10,64 | 10,63 | 10,63 | 1,38 |

a) date din l.c. 223.-

Corelarea de tip Hammett al constantelor de viteză de ordinul doi cu parametrii de substituent σ_X^0 este redată în fig.20.

Precum se poate constata din diagramă această corelare este liniară și este de următoarea ecuație de corelare liniară:

$$\lg k_2 = 0,60 \sigma^0 + 0,26 \quad (r = 0,991).$$

Valoarea pozitivă a parametrului ρ -Hammett demonstrează că în etapa lentă de formare a 1-fenoxi-aminocarbonil-benzoxazolin-2-tionei, cianatul de aril fi revine rolul agentului electrofil. După cum am arătat deja la concentrații mari de amină se poate admite o simplificare

a expresiei constantei observate care este egală cu constante primei etape k_1 care devine etapa lentă. Astfel se explică corelarea Hammett bună obținută, prima etapă fiind într-adevăr un atac nucleofil la cianatul de aril.

Valoarea absolută a parametrului ρ -Hammett de 0,60 este însă mai mică

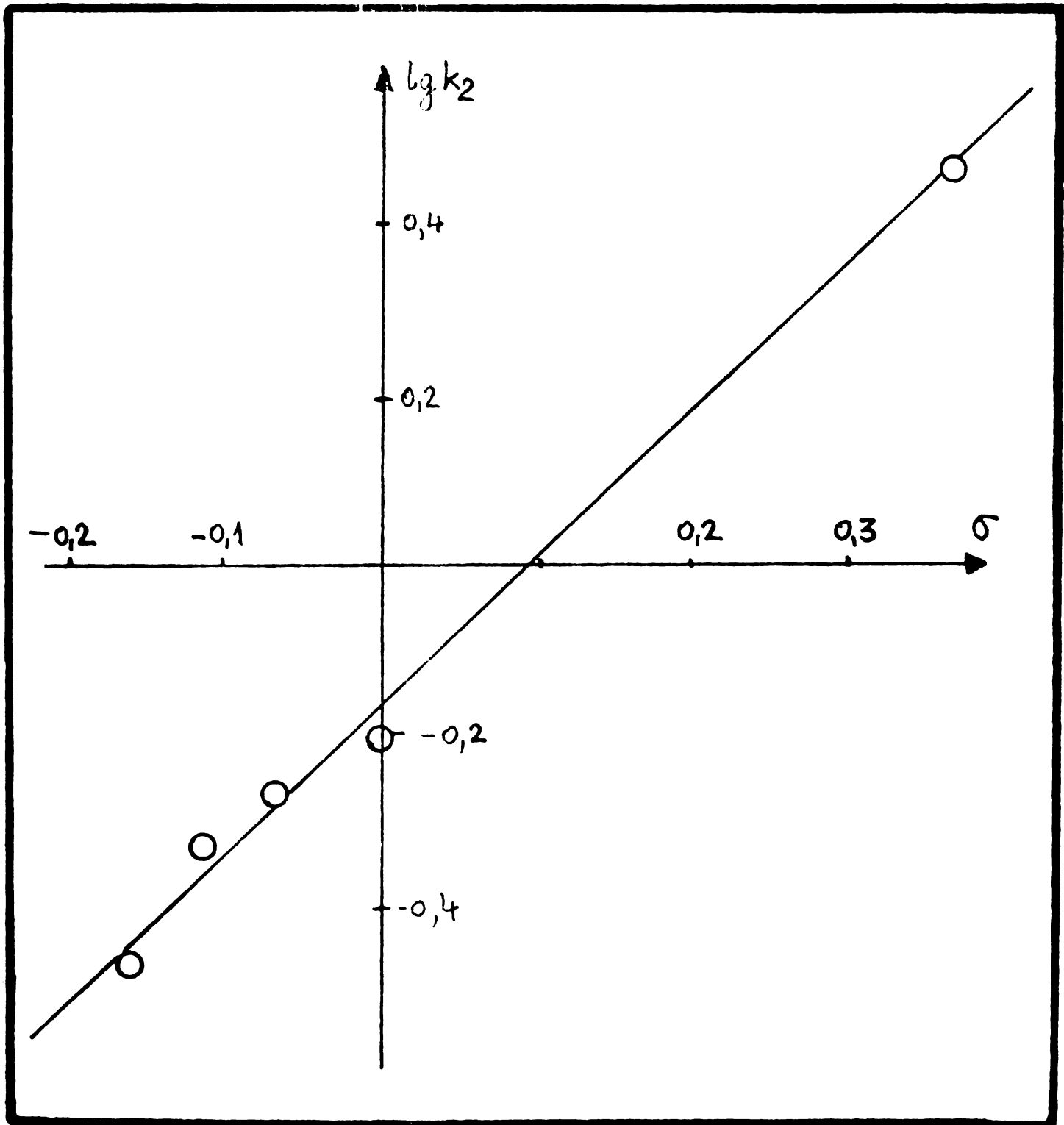
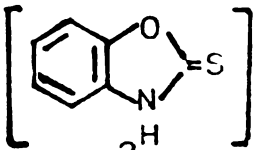


Fig. 20. Corelare de tip Hammett a constantelor de viteză de ordinul doi determinate pentru reacțiile cianatilor de aril substituiți cu benzociclin-2-tiona, în dioxan anhidru la temperatura de 30°

decît cea aşteptată pe baza altor studii efectuate anterior. Astfel, pentru reacția de formare a 2-amino-1,3,4-oxadiazoliilor 5-substituiți s-a determinat valoarea de 1,60, iar pentru acilarea 2-aminobenzimidazolului cu cianați de aril s-a găsit valoarea de 1,17. Aceste diferențieri pot sprijini ideea atacului nucleofil al atomului de sulf în prima etapă, care fiind mai moale ca agent nucleofil, este mai puțin sensibil la sarcina centrului electrophil, deci la efectele substituenților din cianat.

Tab. 72. Constante de viteză de ordinul doi, determinate pentru reacțiile de formare a 1-fenoxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tionei din cianat de fenil și benzoxazolin-2-tionă în prezența aminelor terțiare alifatiche, în dioxan anhidru la temperatura de 30°.

| R- |  | [Ph-OCN] | [R ₃ N] | pK _a ^{a)} | k ₂ |
|-------|--|------------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | 10 ² mol/kg | 10 ² mol/kg | 10 ³ mol/kg | | (kg/molmin) |
| Et- | 12,99 | 13,01 | 36,42 | 10,67 | 3,34 |
| n Pr- | 10,77 | 10,50 | 37,00 | 10,26 | 1,87 ^{b)} |
| n Bu- | 12,93 | 12,99 | 40,30 | 9,93 | 1,19 |

a) valori pK_a la 25°C, care sînt extrase din c.l. 266.

b) valoare medie a trei experimente cinetice.-

Datele cuprinse în tab. 72 arată că reacția benzoxazolin-2-tionei cu cianat de fenil este influențată de natura aminei. Aceste date se corelează în sens Brönsted, corelare care este prezentată în fig. 21. Precum se observă, această dependență este liniară și corespunde cu următoarea ecuație:

$$\lg k_2 = 0,607 \text{ pK}_a - 5,96 \quad (r = 0,999).$$

Valoarea pozitivă a parametrului β din corelarea Brönsted indică, că viteza reacției crește odată cu bazicitatea aminei.

Influența naturii aminei a fost examinată la concentrații relativ reduse de amină la care am demonstrat că se poate accepta pentru expresia vitezei de reacție o formă:

$$k_o = K_e k_3 + K_e k_2 [NR_3] = K_3 (k_3 + k_2 [NR_3])$$

La concentrațiile aminei alese pentru examinarea dependenței vitezei de reacție de natura aminei (0,04 mol/kg) k₃ nu depășește circa 10 - 20% din valoarea k₂ · [NR₃], și în consecință poate fi neglijat, fără introducerea unei erori prea mari.

Astfel k_o devine:

$$k_o = K_e k_2 [NR_3]$$

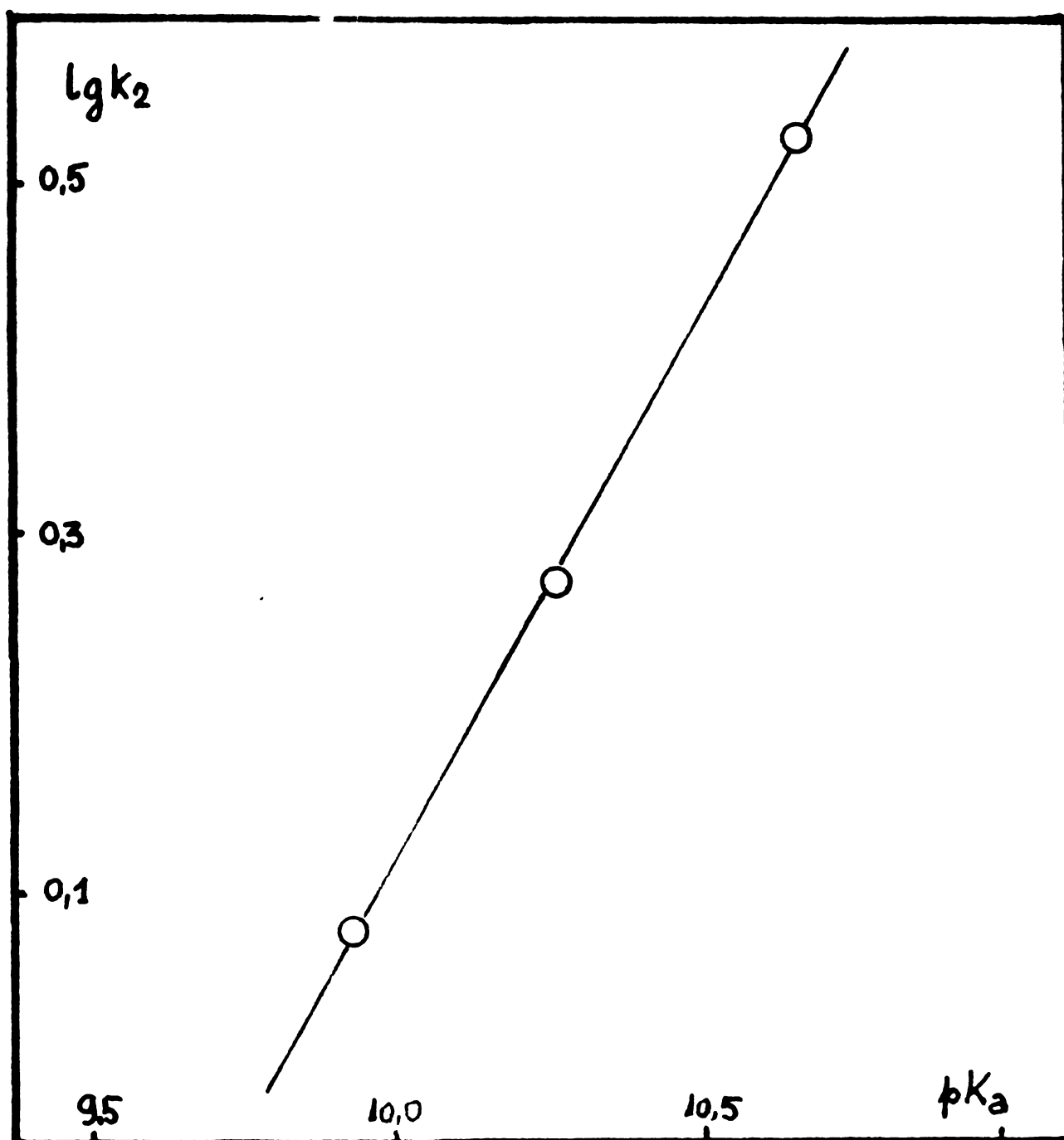


Fig. 21. Corelare de tip Brønsted pentru reacția de formare a 1-fenoxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tionei din cianat de fenil și benzoxazolin-2-tionă în prezența aminelor terțiare alifatiche în dioxan anhidru la temperatura de 30°.

$$\lg k_o = \lg K_e + \lg [NR_3] + \lg k_2$$

Dacă amina intervine numai în etapa lentă (etapa doua) după cum am presupus atunci $\lg k_o$ nu trebuie să depindă de natura acesteia, cum de fapt rezultă din datele tabelului 69.

Dacă amina joacă rol de bază întrucât efectele sterice sînt neglijabile trebuie să subziste relația:

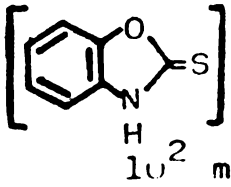
$$\lg k_2 = \alpha + \beta pK_1$$

de unde

$$k_o = \alpha' + \beta' pK_1$$

Obținind din datele experimentale o astfel de dependență considerăm demonstrat rolul de bază al aminei terțiare în etapa a doua.

Tab. 73. Constante de viteză de ordinul doi, determinate pentru reacțiile benzoxazolin-2-tionei cu cianat de fenil efectuate la diverse temperaturi în dioxan anhidru.

| R- |  | [Ph-OCN] | [R ₃ N] | T | k ₂ | ΔH [#] | ΔS [#] |
|-------|---|-----------------------|--------------------|------|----------------|-----------------|-----------------|
| | 10 ² mol/kg | 10 ² mol/l | | (°C) | (kg/molmin) | kJ/mol | J/molK |
| n Pr- | 10,67 | 10,65 | 10,64 | 20 | 1,04 | | |
| | 10,68 | 10,67 | 10,65 | 45 | 3,32 | 34,2 | -93,5 |
| | 10,67 | 10,68 | 10,66 | 55 | 5,27 | | |
| n Bu- | 10,63 | 10,65 | 10,63 | 20 | 1,21 | | |
| | 10,63 | 10,65 | 10,69 | 30 | 1,85 | 35,8 | -87,1 |
| | 10,62 | 10,64 | 10,71 | 45 | 3,51 | | |
| | 10,61 | 10,64 | 10,68 | 55 | 6,71 | | |

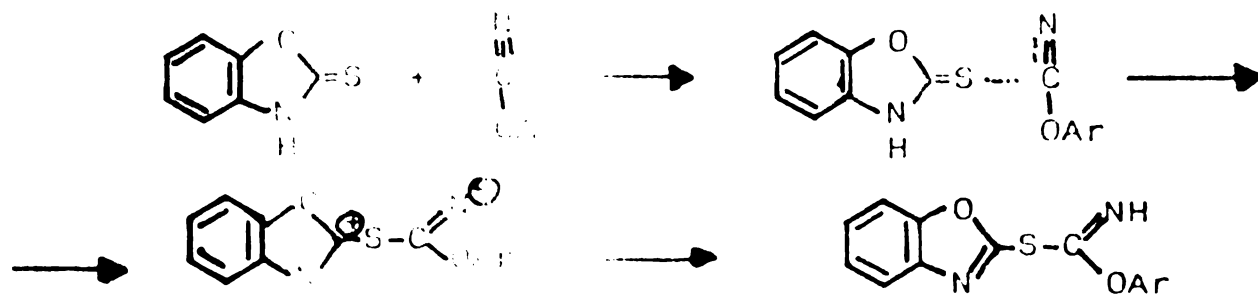
Datele prezentate în tab. 73 permit, pe baza ecuațiilor din teoria complexului activat, calcularea parametrilor aparenti de activare, care sînt prezentați tot în tabelul 73.

Dependența constantelor de viteză de temperatură s-a efectuat la concentrații mari de amină la care constanta aparentă de activare devine egală cu constanta primei etape.

Entalpia și entropia aparentă de activare calculate pe baza acestor date sînt în limita valorilor normale unor procese bimoleculare cum este de fapt de așteptat din mecanismul propus.

Toate datele experimentale sînt deci în concordanță cu schema reacțiilor propuse.

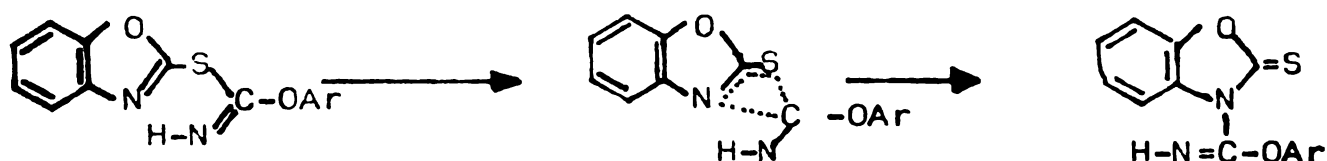
Se poate deci admite că reacția decurge în două etape, prima fiind atacul benzoxazolin-2-tionei la cianatul de aril, prin atomul de sulf:



Trebuie remarcat că în cazul dezechimbării de atacul nucleofil al azotului sau oxigenului la grupul cianat care necesită o paralelă protonare a atomului de azot în cazul atacului atomului de sulf nu o necesită.

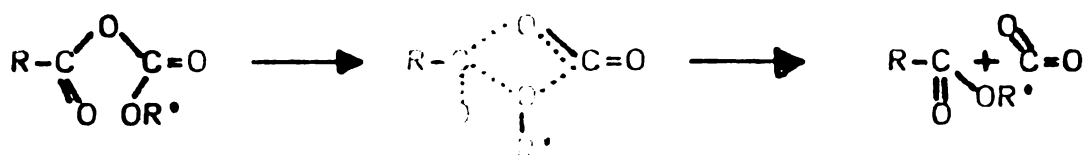
Aceasta se explică prin faptul că sulfurul este un reactant mai moale, - reacțiile lui fiind condiționate orbital, spre deosebire de azot și oxigen, care fiind mai duri dau reacții condiționate de sarcină. Protonarea azotului cianatului pozitivează atomul de carbon și îl face mai dur capabil să dea deci reacțiile condiționate de sarcină cu oxigen și azot. Pentru sulf nu mai este necesară această protonare.

În etapa doua transpoziția grupării acilice la atomul de azot poate să decurgă printr-o stare de tranziție ciclică de patru centre, eventual catalizată de către molecula de bază:



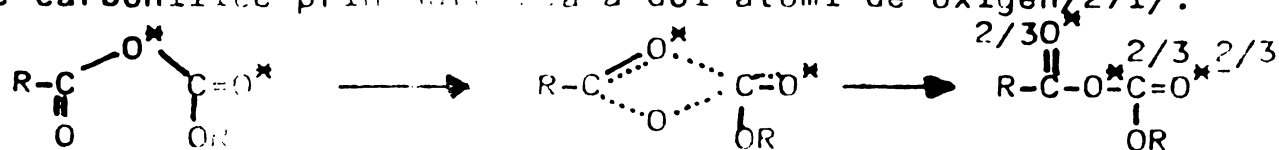
Starea de tranziție de patru centre în transferul unei grupări acilice este demonstrată în cazul unor derivați ai acidului carbonic.

Astfel anhidridele mixte ale acidului carbonic și ale acizilor carboxilici se descompun cu formare de esteri și bioxid de carbon printr-un intermediar ciclic de patru centre/267/:



Reacția decurge cu retenția configurației alcoolului /268,269/ și conservarea legăturii alchil-O după cum s-a demonstrat prin studii cu oxigen marcat/270/. Grupările atrăgătoare de electroni în restul acilic favorizează reacția/269/, iar gruparea alchilică are o influență redusă asupra reactivității /268/. Solvenții prezintă în general o influență de asemenea redusă, /69/.

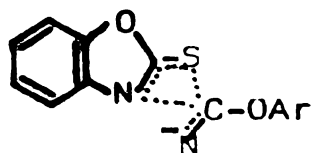
O demonstrație fără tăgăduiri a existenței acestor intermediari s-a realizat prin dovedirea transferului de acil în anhidridele mixte carboxilice-carbonilice prin marcarea a doi atomi de oxigen/271/:



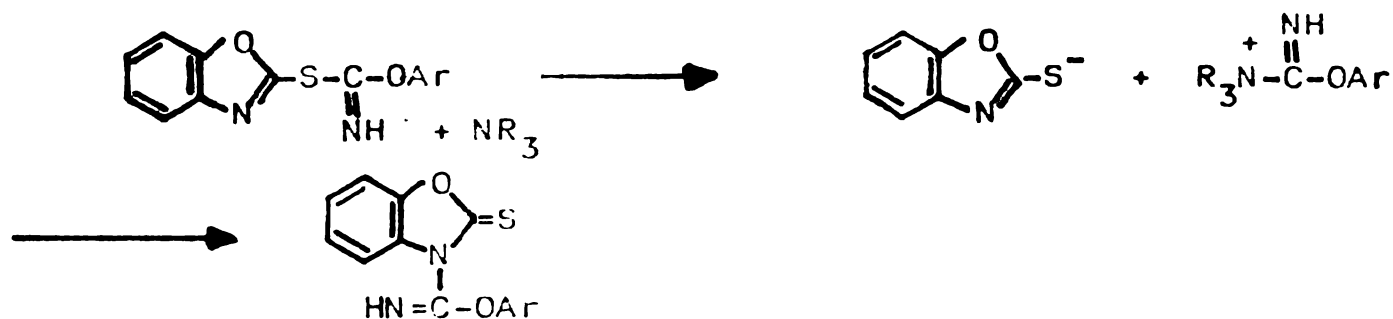
Similar s-a demonstrat și descompunerea anhididelor mixte carboxilic-ditiocarbamice cu transferul unei grupări acilice de la atomul de sulf la unul de azot decurgând printr-un intermediar ciclic/272,273/:



Cataliza aminelor terțiere în transpoziția acilului de la atomul de sulf la atomul de azot al 2-ariloxi-iminocarbonil-tiobenzoxazolului poate fi înțeleasă acmițind o parțială sarcină pozitivă la atomul de carbon acilic și în consecință și o stabilizare a stării de tranziție de patru centre prin transformarea moleculei în anion:



Nu este exclusă însă și o cataliză nucleofilă prin intermediul reacțiilor următoare:

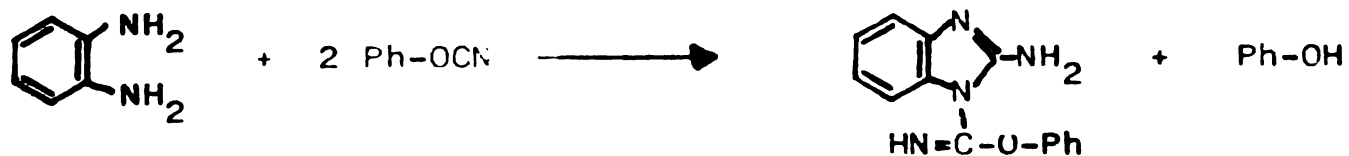


O astfel de cataliză nucleofilă a fost demonstrată în cazul transpoziției anhidridelor mixte carboxilice-carbamice/269/

4. PARTEA EXPERIMENTALA.

4.1. Sinteza sistemului 2-aminobenzimidazolic.

Reacția globală ce stă la baza acestei sinteze este următoarea:



Rețetă generală:

0,1 Mol de fenilen-1,2-diamină 4-substituită se dizolvă în 75 ml de dioxan și se tratează la temperatura camerei timp de circa 30 de minute cu 0,2 mol de cianat de fenil dizolvați în 25 ml dioxan. Amestecul de reacție se refluxează timp de 6 (R=H) sau respectiv 3 ore (R=CH₃).Cl) pe baia de apă. După răcirea amestecului de reacție produsul cristalizează și în consecință se colectează prin filtrare. Prin tratarea filtratului cu hidroxid de sodiu 10%, se mai formează produs, care deasemenea este colectat prin filtrare. Cristalele se spală cu apă, se usucă. Randamentul se situează între 50 și 70 %. Produșii obținuți pe această cale sînt prezentați în tab.1 (pag.38), iar proprietățile lor spectrale sînt cuprinse în tab.2-4(pag39-40).

Cianații de aril au fost sintetizați pe cele două căi consacrate/23, 274,275,276/ și purificați prin metodele cunoscute.

Fenilen-1,2-diamine 4-substituite:

4-Metilfenilen-1,2-diamina a fost sintetizată în conformitate cu datele de literatură/273/pornind de la o-toluidină, cu un randament total de 80%. 4-Metoxi-fenilen-1,2-diamina s-a obținut pornind de la p-anisidină cu un randament total de 48%. 4-Clorfenilen-1,2-diamina s-a sintetizat din 4-clor-o-anilină cu randament de 90%/273/.

4-Nitrofenilen-1,2-diamina s-a sintetizat din o-fenilendiamină/277/ cu randament de 50,4%.

4.2. Sinteza 1-aminobenzimidazolicului.

Peste 11,2 mmoli de o-aminofenol și 10 ml eter de petrol se picură sub agitare continuă o cantitate de 11,2 mmol de cianat de fenil în 4 ml eter de petrol timp de 30 minute. Reacția se dovedește a fi slab exotermă. Se agită încă o timp la temperatura camerei. Apoi amestecul de reacție este păstrat pe o perioadă la această temperatură, timp în care cristalizează un produs gălbui. Spectrul de IR al lichidului supranatant indică absența cianatului de fenil(lipsește banda de la 2250 cm⁻¹).

Produsul brut se filtrează și se mai spală de trei ori cu câte 8 ml eter de petrol. Produsul brut cu pronunțat miros de fenol se dizolvă în 100 ml soluție 2% de NaOH la fierbere. Prin răcirea soluției cristalizează produsul sub forma unor ace. Se filtrează se spală cu apă. Prin evaporarea unei părți a soluției rămâne produs. Randamentul total este de 78% (p.t. 131-2° față de 129/222/). Analiza elementară ($C_7H_6N_2S$, M=150,14, calculat: %C 56,00, %H 4,03, %N 18,66; găsit: %C 55,71, %H 4,06, %N 18,17). Spectrul IR (NH_2 : 3388, 3264, 1637, 615; C-N: 1300; sistem benztiazolic: 1359, 1280, 910, 837) confirmă structura 2-aminobenztiazolului mai ales că este identic cu o probă autentică de 2-aminibenztiazol sintetizată prin rodanarea anilinei.

4.3. Cinetica și mecanismul reacțiilor de formare a 2-aminobenztiazolului din o-aminotiofenol și cianați de aril.

Produși de reacție

O soluție de 2-aminotiofenoli (0,097 mol/kg) în dioxan anhidru s-a amestecat cu o soluție dioxanică de cianat de fenil (0,096 kg/mol) și s-a termostatat la 30°C. S-a păstrat la această temperatură timp de 24 de ore. Prin înregistrarea spectrului de IR se constată pe baza benzii de vibrație de valență a grupării cianato de la 2250 cm^{-1} că reacția a avut loc și că cianatu a dispărut integral.

Se amestecă două soluții dioxanice de 2-aminobenztiazol (0,097 kg/mol) și de fenol (0,11 kg/mol) și se înregistrează spectrul IR la 30°. Prin compararea celor două spectre rezultă identitatea celor două amestecuri de reacție. Produșii de reacție sînt deci fenol și 2-aminobenztiazol. (Spectrele IR sînt prezentate în tab 5, pag.43.).

Experimente cinetice. Model de calcul.

Reacțiile 2-aminotiofenolului cu cianații de aril în dioxan anhidru au fost urmărite prin spectroscopie de IR, experimentele cinetice fiind efectuate în cuvete IR termostatate și prevăzute cu geam de siliciu (grosimea stratului 0,15 mm). Domeniul de concentrații a fost cel uzual pentru încălzire în spectroscopia de IR: 0,06 - 0,19 mol/kg pentru ambii reactanți, la temperaturi de 20 - 45°. Desfășurarea în timp a reacției a fost urmărită prin spectrofotometrarea amestecului de reacție din timp în timp în domeniul 2100 - 2400 cm^{-1} , domeniu în care este prezentă banda datorată vibrației de valență a grupei cianat, bandă care pentru amestecul de reacție dispăre în timp, datorită consumării acestui reactant. Modelul de calcul este readat în tab.74.

Tab. 74. Exemplu de calcul pentru reacția de formare a 2-aminobenzotiazolului din cianat de fenil (0,157 mol/kg) și o-aminotiofenol (0,152 mol/kg) în dioxan la temperatura de 45°.

| Nr. | t(min) | I ₀ | I | E _t | x (mol/kg) | $\frac{1}{b-a} \ln \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$ | conversia (%) |
|-----|--------|----------------|------|----------------|---------------|---|------------------|
| 1. | 0,60 | 95 | 42,1 | 0,3534 | 0,0106 | 0,4785 | 7,0 |
| 2. | 1,20 | 95 | 44,0 | 0,3343 | 0,0182 | 0,8681 | 12,0 |
| 3. | 1,90 | 95,146,0 | 46,0 | 0,3150 | 0,0259 | 1,3087 | 17,1 |
| 4. | 2,55 | 95 | 48,8 | 0,2893 | 0,0362 | 1,9846 | 23,9 |
| 5. | 3,85 | 95 | 50,0 | 0,2788 | 0,0403 | 2,296 | 26,6 |
| 6. | 4,45 | 95 | 52,2 | 0,2601 | 0,0478 | 2,9104 | 31,6 |
| 7. | 5,10 | 95 | 53,1 | 0,2526 | 0,0508 | 3,1819 | 33,5 |
| 8. | 5,75 | 95 | 54,2 | 0,2437 | 0,0543 | 3,5251 | 35,8 |
| 9. | 6,55 | 95 | 57,4 | 0,2188 | 0,0643 | 4,6291 | 42,4 |
| 10. | 7,25 | 95 | 58,1 | 0,2135 | 0,0664 | 4,8964 | 43,8 |
| 11. | 8,05 | 95 | 59,8 | 0,2010 | 0,0714 | 5,5806 | 47,1 |
| 12. | 9,00 | 95 | 60,4 | 0,1967 | 0,0731 | 5,8353 | 48,3 |
| 13. | 10,20 | 95 | 62,0 | 0,1853 | 0,0776 | 6,5661 | 51,2 |
| 14. | 11,35 | 95 | 64,0 | 0,1715 | 0,0831 | 7,5757 | 54,9 |
| 15. | 12,65 | 95 | 64,5 | 0,1682 | 0,0844 | 7,8407 | 55,7 |
| 16. | 14,00 | 95 | 66,3 | 0,1562 | 0,0892 | 8,8949 | 58,9 |
| 17. | 17,05 | 95 | 70,6 | 0,1289 | 0,1001 | 11,988 | 66,1 |
| 18. | 18,75 | 95 | 72,0 | 0,1204 | 0,1035 | 13,223 | 68,3 |
| 19. | 23,10 | 95 | 75,0 | 0,1027 | 0,1106 | 16,410 | 73,0 |
| 20. | 26,70 | 95 | 76,0 | 0,0969 | 0,1129 | 17,691 | 74,5 |
| 21. | 31,35 | 95 | 79,0 | 0,0801 | 0,1196 | 22,370 | 78,9 |

$$k_2 = 0,669 \text{ kg/molmin} \quad (r = 0,994).$$

Variația extincției în timp pentru acest experiment cinetic este redată grafic în fig. 22. Din această reprezentare rezultă că extincția benzii "cianat" scade în timp ceea ce corespunde cu consumarea acestui reactant prin reacția de ciclizare.

Concentrația momentană de 2-aminobenzotiazol se calculează cu relația:

$$x = \frac{E_0 - E_t}{E_0} \cdot a, \text{ unde: } E_0 \text{ - extincția în momentul inițial}$$

$$E_t \text{ - extincția momentană}$$

$$a \text{ - concentrația reactantului limitativ}$$

Relația este corectă numai în cazul în care se verifică în domeniul de concentrații luate în lucru, legea Lambert-Beer. În fig. 23. se redă dependența concentrației extincției corespunzătoare cianatului de fenil. Dependența este în limita unor erori experimentale acceptabile liniară, de următoarea ecuație de corelare:

$$E = 2,225[\text{Ph-CCN}] + 0,010 \quad (r = 0,998).$$

Legea Lambert-Beer se respectă deci, relația dată mai sus este corectă și aplicabilă pentru cazul de față.

Constante de viteză de ordinul doi, s-au calculat pe baza unui model

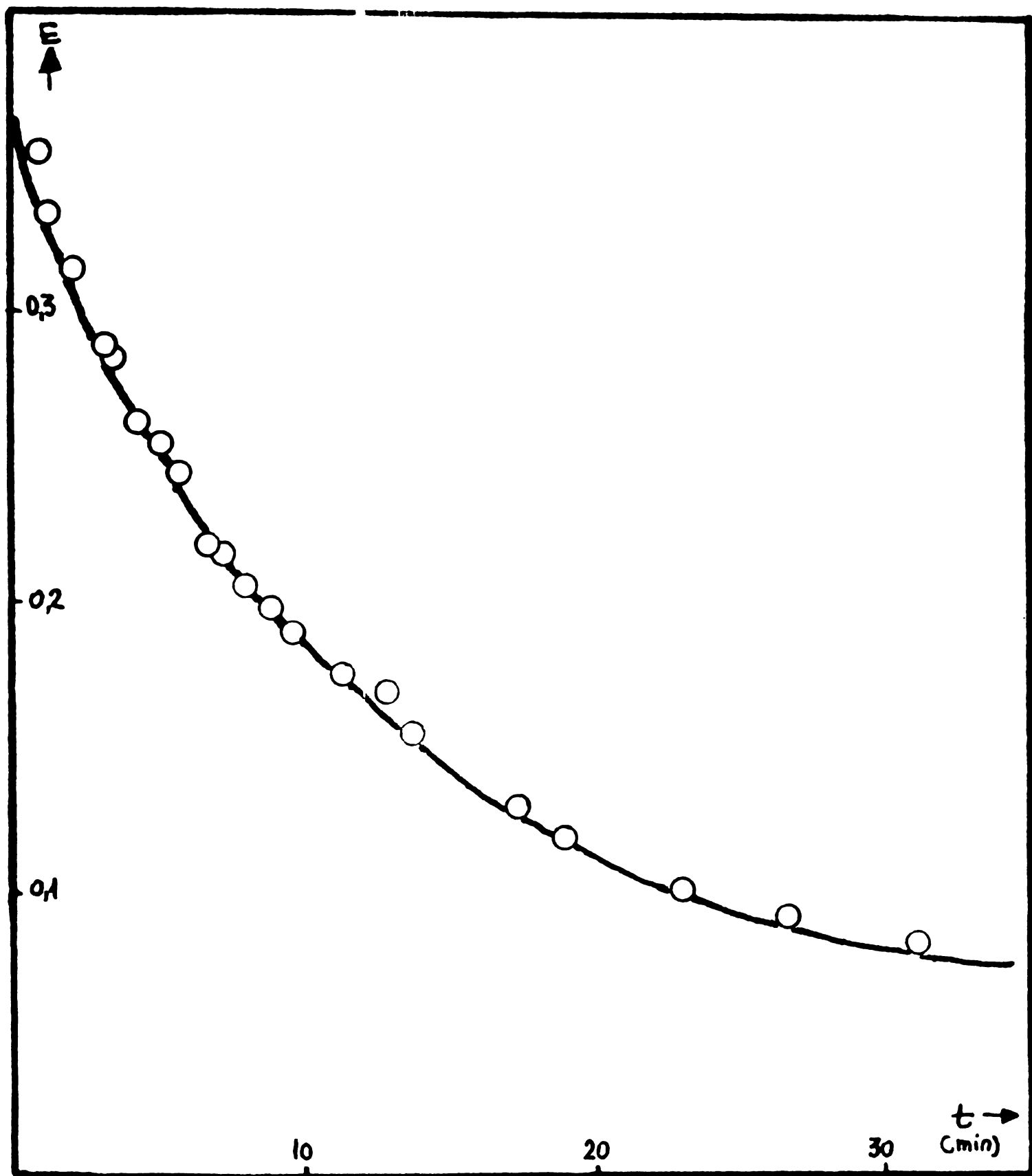


Fig. 22. Dependența extincției benzii de la 2250 cm^{-1} din amestecul de reacție de tip, pentru exemplul de calcul prezentat în tab.74

bimolecular de calcul:

$$\frac{dx}{dt} = k_p(a-x)(b-x), \text{ unde } b\text{-concentrația celuilalt reactant}$$

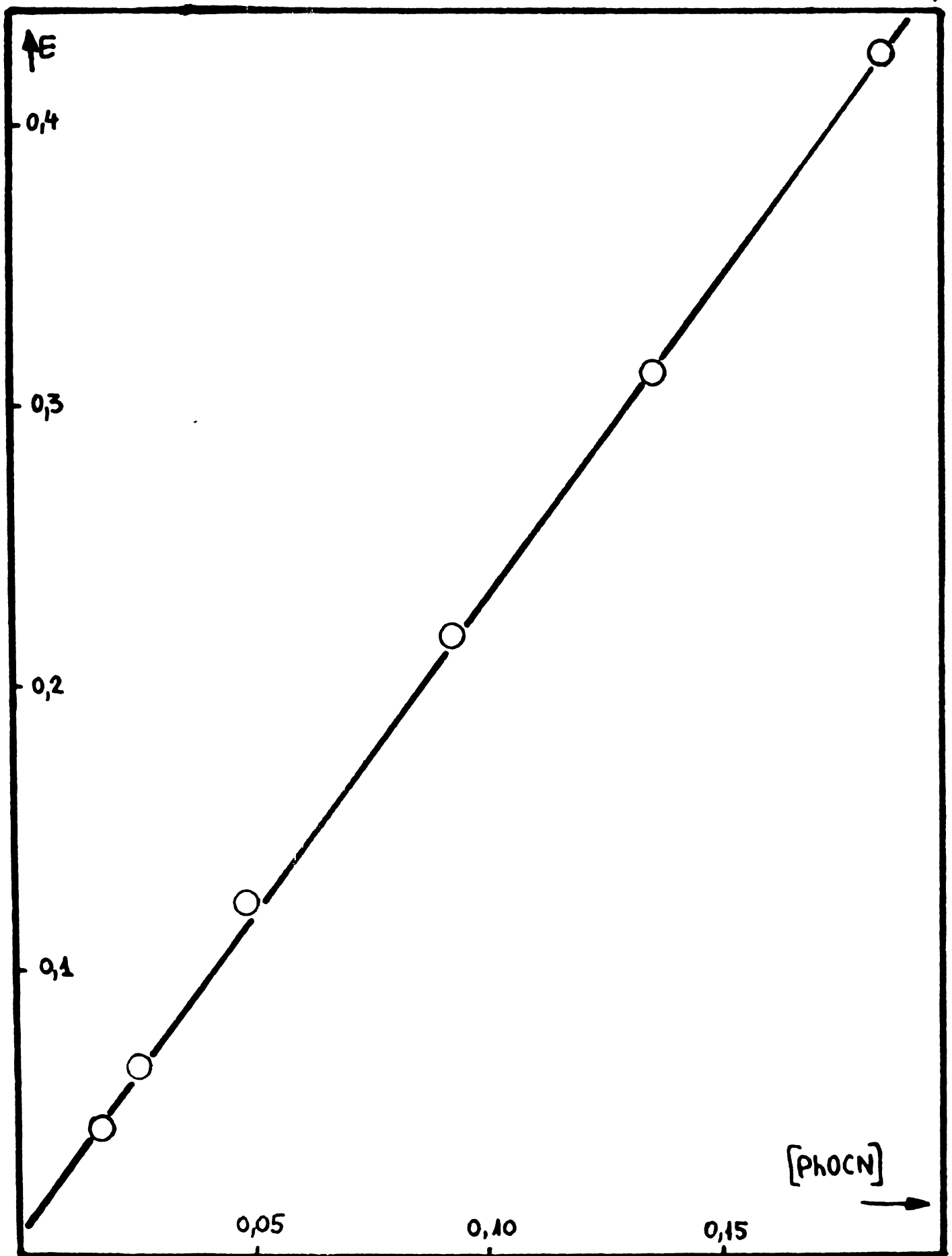


Fig. 23. Verificare lege Lambert-Beer pentru cianat de fier.

Forma integrată a relației de mai sus este:

$$kt = \frac{1}{b-a} \ln \frac{a(b-x)}{a(b-x)}$$

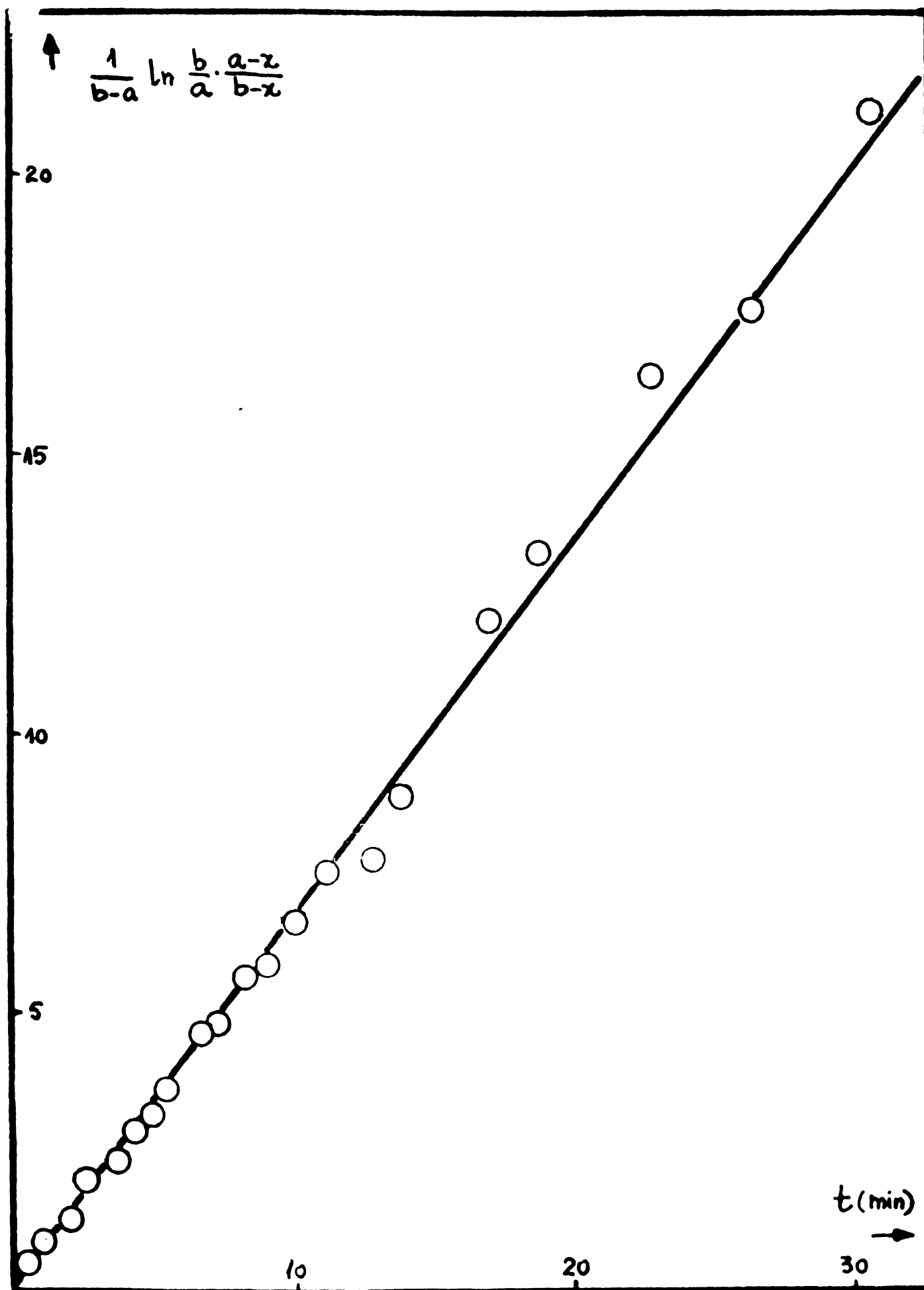


Fig. 24. Dependența termenului $\frac{1}{b-a} \ln \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$ de timp, în cazul exemplului de calcul prezentat în tab. 74.

Valorile calculate pentru x și $\frac{1}{b-a} \cdot \ln \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$ sînt cuprinse în tab.74. Rezentînd grafic dependența celei de a doua expresii de timp, rezultă diagrama din fig. 24. Panta acestei drepte reprezintă chiar constanta de viteză de ordinul doi, care este:

$$k_2 = 0,669 \text{ kg/mol}\cdot\text{min.}$$

In cazul de față conversia pînă la care corespunde modelul matematic este de 79%. In general, în cazul experimentelor cinetice efectuate, acest model s-a dovedit corespunzător pînă la conversii de 75-90%.

4.4. Sinteze de 2-amino-1,3,4-oxadiazoli 5-substituiți

Acizii carboxilici s-au sintetizat prin proceduri cunoscute/278,279/ sau s-au utilizat produse comerciale. Esterii acizilor carboxilici s-au sintetizat prin esterificarea acizilor corespunzători cu metanol anhidru în prezența acidului sulfuric, prin procedura generală cunoscută/280/. p-Metoxibenzoatul de metil, a fost sintetizat din p-hidroxibenzoat de metil prin metilare cu dimetilsulfat în mediu bazic/280/.

Hidrazidele acizilor carboxilici (rețetă generală):

0,1 mol de ester al acidului carboxilic se dizolvă în 100 ml etanol se tratează cu 0,15 moli de hidrat de hidrazină (80%) și se încălzește la reflux pe baia de apă timp de 6 - 18 ore. La răcire, produsul cristalizează masiv. Solventul cît și excesul de hidrazină se îndepărtează, iar produsul brut se purifică prin recristalizare din apă, alcool sau eter. Randamentele în produse pure sînt cuprinse între 40 și 90 %.

Prin această metodă s-au sintetizat 14 hidrazide, care sînt prezentate în tab.75. Caracterizarea produsilor s-a făcut prin punct de topire, și spectrele lor de NMR și IR. Aceste caracteristici sînt prezentate tot în tab. 75 (pag.142).

2-Amino-1,3,4-oxadiazoli 5-substituiți (procedură generală):

5 mmol de hidrazidă a acidului carboxilic corespunzător se dizolvă sau suspendă în 100 ml de etanol. Soluția se răcește în criostat la 0 - 10° și se tratează în picături sub agitare continuă și răcire în criostat cu 5 mmol de cianat de fenil dizolvați în 3 ml dioxan, timp de circa 10 - 30 minute. In fiecare caz, reacția este slab exotermă. Încă înainte de adăugarea întregii cantități de cianat de fenil se observă formarea unor cristale fine. Amestecul se păstrează peste noapte la temperatura mediului ambiant. Materialul cristalin se filtrează și usucă, iar apoi se recristalizează din etanol-apă. Prin evaporarea solventului se mai obțin cristale de produs impur, care se purifică la fel.

Tab.75. Hidrazidele acizilor carboxilici sintetizați. R-CO-NHNH₂

| R- | randament(%) | punct topire | | proprietăți spectroscopice | | | | | |
|---|--------------|--------------|-------------|----------------------------|--|---|-----------------------------|------------------|------|
| | | exp. | lit. | NIR (cm ⁻¹) | | IR (cm ⁻¹) | | | |
| | | (°C) | | 3ν _{CO} | 2ν ^{as} _{NH₂} | 2ν ^s _{NH₂} | ν _{NH₂} | ν _{C=O} | |
| CH ₃ - | 41 | 67 | 66-8/281/ | | | | | 3260 | 1670 |
| (C ₆ H ₅) ₂ C(OH)- | 95 | 167-9 | 168-9/281/ | | | | | 3250 | 1635 |
| C ₆ H ₅ - | 80 | 242-5 | 242/230/ | 4948 | 6761 | 6435 | 3300 3100 | | 1670 |
| 2 CH ₃ -C ₆ H ₄ - | 78 | 118,5-9 | 124/282/ | | | | | | |
| 4 CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | 85 | 130 | 136/283/ | 4951 | 6775 | 6439 | 3310 3180 | | 1620 |
| 3 O ₂ N-C ₆ H ₄ - | 89 | 154,5 | 152/284/ | 4948 | 6761 | 6443 | 3330 3105 | | 1640 |
| 4 O ₂ N-C ₆ H ₄ - | 41 | 206-8 | 210/284/ | 4941 | 6743 | 6431 | 3280 3200 | | 1660 |
| 3,5 (O ₂ N) ₂ C ₆ H ₃ - | 55 | 156 | 158/285/ | | | | | 3360 | 1710 |
| 2 HO-C ₆ H ₄ - | 92 | 148,8,5 | 147/286/ | 4965 | 6798 | 6443 | 3310 3200 | | 1640 |
| 3 HO-C ₆ H ₄ - | 40 | 155-7 | 150/287/ | | | | | 3280 3200 | 1610 |
| 4 HO-C ₆ H ₄ - | 75 | 265-6 | 260/287/ | | | | | 3300 3190 | 1680 |
| 4 H ₂ N-C ₆ H ₄ - | 74 | 109-11 | 110-1/286/ | 5056 | 6940 | 6305 | 3330 3220 | | 1680 |
| 2 Cl-C ₆ H ₄ - | 69 | 116-8 | 117-8 /286/ | 4948 | 6752 | 6435 | 3270 3180 | | 1640 |
| 4 -C ₆ H ₄ - | 80 | 161-3 | 163/286/ | 4948 | 6775 | 6435 | 3300 3200 | | 1650 |

Randamentul total în produse pure este de 50 - 80 %. Oxadiazolii sintetizați pe această cale sînt prezentați în tablo(pag.48) iar proprietățile lor spectroscopice sînt cuprinse în tab. 11 - 14.

2-Amino-5-(difenilhidroximetil)-1,3,4-oxadiazol (II).

Peste o suspensie de 20 mmol de hidrazidă a acidului benzoic și 30 mmol de NaHCO₃ în 22,5 ml etanol apos(40%) la relax, se introduce în porțiuni o soluție formată din 23 mmol de bromcian și 50 ml etanol. Refluxarea se continuă circa 5 ore, iar 60 ml etanol-apă se distilă. Prin răcire cristalizează produsul brut, care recristalizat din metanol duce cu randament de 80% II. (p.t. 199-200°; C₁₅H₁₃N₃O₂·½H₂O M = 276,29; calculat %C 65,21; %H 5,11; %N 15,21; determinat %C 65,06, %H 5,16, %N 14,80). Spectrele de IR, UV și RMN sînt identice cu cele ale produsului obținut din hidrazida benzoică și cianat de fenil.

4.5. Cinetica și mecanismul reacțiilor hidrazidelor acizilor benzoici substituiți cu cianat i de aril.

Prođuși de reacție.

O soluție formată din hidrazida acidului benzoic (0,020 mol/l) și cianat de fenil (0,020 mol/l) în dioxan anhidru s-a păstrat timp de

circa 10 ore la temperatura de 45°C. Amestecul de reacție a fost agitat din când în când. Apoi, majoritatea solventului a fost îndepărtat prin evaporare în vid. În soluția concentrată la răcire apare o masă cristalină incoloră, care se filtrează, usucă și recristalizează din puțin metanol. Punctul de topire al acestor cristale este de 242 și corespunde cu cel al 2-amino-1,3,4-oxadiazolului substituit în poziția 5 cu un rest fenilic. Spectrele de UV ($\lambda_{\max} = 279 \text{ nm}$, $\epsilon = 16300$) de IR (NH_2 3300, 3100, 1570, 540; sistem oxadiazolic 1660, 1025, 975; sistem aromatic benzenic 1590, 1575, 1490, 1305, 1120, 1070, 730, 680 cm^{-1}) cât și cele de RMN (7,9 - 7,7 m 2H; 7,6-7,38 m 3H; 7,00 ppm s 2H) corespund cu cele ale unei probe autentice de 2-amino-5-fenil-1,3,4-oxadiazol. Soluția mămă dioxanică poate fi concentrată în continuare în vid, rezultând un ulei de culoare roșie, care se tratează cu puțin eter. Cristalele rezultate sînt tot 2-amino-5-fenil-1,3,4-oxadiazol. Extractul eteric se evaporă în vid, iar lichidul vîscos cu puternic miros de fenol este identificat prin spectroscopie de IR ca fiind fenol (IR: 3400 f.larg, 1600, 1500, 1475, 1360, 1220, 1075, 1025, 810, 755, 670 cm^{-1}).

Măsurători cinetice. Mod de calcul.

În momentul inițial al reacției se amestecă soluții termostatate la temperaturi de 15 - 45°C de hidrazidă benzoică și respectiv de cianat de aril în dioxan apă ($[\text{H}_2\text{O}] = 0 - 4 \text{ mol/l}$). Din timp în timp se scot probe de cîte 7 μl , se diluează în 3 ml dioxan anhidru și se înregistrează spectrul de UV al acestei soluții. La maximul de absorbție se măsoară extincția soluției. Din dependența extincției de timp se calculează concentrația momentană de 2-amino-5-fenil-1,3,4-oxadiazol cu relația:

$$x = \frac{E_t - E_o}{E_i - E_o} a, \text{ unde } E_t, E_i \text{ și } E_o \text{ sînt extincții momentane, la}$$

temperatura reacției și respectiv în momentul inițial al acesteia.

Constanta de viteză de ordinul doi, se calculează cu ajutorul unui model bimolecular simplu de forma:

$$\frac{dx}{dt} = k_2(a-x)(b-x).$$

Aceste relații sînt valabile pînă la conversii de 75-90%.

Un exemplu de calcul este redat în tab.76.

În cazul acestui exemplu s-a utilizat o soluție de cianat de febil de concentrație inițială 0,01979 mol/l și una de hidrazidă benzoică de 0,02354 mol/l, iar experimentul s-a efectuat la temperatura de 45°C.

Constanta de viteză de ordinul doi, care se obține din aceste calcule

Tab.76. Exemplu de calcul al constantei de viteză de ordinul doi, pentru reacția de formare a 2-amino-5-fenil-1,3,4-oxadiazolului.

| Nr | t (min) | E_t | x | $\frac{1}{a-b} \cdot \ln \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$ |
|-----|---------|-------|--------|---|
| 1. | 1,35 | 0,075 | 0,0005 | 0,99 |
| 2. | 15,45 | 0,202 | 0,0043 | 11,4 |
| 3. | 22,35 | 0,283 | 0,0067 | 20,9 |
| 4. | 29,30 | 0,318 | 0,0077 | 26,0 |
| 5. | 36,50 | 0,353 | 0,0088 | 31,9 |
| 6. | 43,15 | 0,385 | 0,0098 | 38,3 |
| 7. | 49,77 | 0,413 | 0,0106 | 44,9 |
| 8. | 57,10 | 0,439 | 0,0114 | 51,90 |
| 9. | 85,5 | 0,520 | 0,0136 | 79,3 |
| 10. | 101 | 0,538 | 0,0143 | 93,2 |
| 11. | 109 | 0,549 | 0,0147 | 100,1 |
| 12. | 119, | 0,558 | 0,0149 | 106,3 |
| 13. | 133 | 0,571 | 0,0153 | 116,2 |
| 14. | 208 | 0,625 | 0,0169 | 177,7 a) |

a) conversie finală 86%.

este $k_2 = 0,872 \text{ kg/mol}\cdot\text{min}$ ($r = 0,9987$).

4.6. Acilarea benzimidazolilor cu cianați de aril.

Sinteza 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți (procedură generală):

Varianta 1: Într-un balon de 500 ml se dizolvă 0,2 mol de o-fenilendiamină nucleu-substituită în 40 ml dioxan apos (50%), se încălzește la reflux și se adaugă timp de 30 min o soluție formată din 0,2 mol bromcian în 40 ml dioxan. Amestecul de reacție se mai păstrează la reflux timp de 3 - 6 ore, iar apoi majoritatea solventului se distilă. Reziduiul se alcalinizează la pH = 10 cu soluție NaOH 10%. În aceste condiții precipită produsul brut, care se filtrează și purifică prin re-istalizare. Randamentele sînt de 55 - 90 % (tab.77.).

Tab.77. Sinteza unor 2-aminobenzimidazoli 5(6)-substituiți.

| Substituent în (5(6)-) | varianta | timp de reacție (ore) | randament (%) | punct de topire exp. (°C) | lit. |
|----------------------------------|----------|-----------------------|---------------|---------------------------|--------------|
| H- | 1 | 3 | 80 | 230-232 | 229-230/288/ |
| | 2 | peste noapte | 66 | 225-227 | |
| CH ₃ - | 1 | 3 | 60 | 193-195 | 203-204/289/ |
| CH ₃ O- ^{a)} | 1 | 3 | 54 | 196-198 | - |
| Cl- | 1 | 3 | 57 | 165-166 | 162-164/290/ |
| O ₂ N- ^{a)} | 1 | 6 | 89 | 115-118 | 167-168/291/ |

a) acești compuși nu au fost menționați în literatura de specialitate.-

Varianta 2: 2-aminobenzimidazol: Peste 0,1 mol de brom se toarnă 20 ml de apă. Se agită și se răcește cu circulație externă cu amestec gheață-sare, se

introduce în picături o soluție de 0,1 mol cianură de sodiu în 15 ml apă, menținând temperatura amestecului de reacție între 0 și 5°C. După ce s-a terminat adăugarea, se mai agită timp de 15 minute, apoi se introduce tot sub agitare și în porțiuni 0,1 mol de o-fenilendiamină; temperatura crește ușor, se lasă peste noapte, se alcalinizează cu soluție concentrată de amoniac, iar 2-aminobenzimidazolul brut precipitat se filtrează, spală usucă. Randamentul este de 66% (tab.77). Produșii sintetizați pe cele două căi au fost caracterizați prin punctele lor de topire și spectrele lor de IR (tab.78), UV (tab.79) și RMN (tab.80).

Tab.78. Benzi caracteristice din spectrele IR ale 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți.

| Substituent | NH ₂ | | benzimidazol | | | alte benzi | |
|--------------------|-----------------|------|--------------|-----|-------------------------------------|------------|--|
| H- | 3367 | 3125 | 1655 | 485 | 1560 1470 1380 1300 910 | 1100 | 740 |
| CH ₃ - | 3300 | 3010 | 1630 | 495 | 1550 1460 1380 1300 920 | 1100 | 3000 ν CH ₃ 2890 ν CH ₃ 787 δ CH ₃ |
| CH ₃ O- | 3300 | 3015 | 1650 | | 1560 1460 1420 1300 910 | 1100 | 720 3000 ν CH ₃ 2900 ν CH ₃ 940 δ CH ₃ |
| Cl- | 3300 | 3114 | 1650 | 470 | 1560 1455 1390 1350 910 | 1100 | 800 700 ν C-Cl |
| O ₂ N- | 3455 | 3325 | 1620 | | 1560 1460 1380 1280 940 | 1100 | 740 1500 ν NO ₂ ^{as} 1330 ν NO ₂ ^{as} |

Sinteza 1-fenoxi-iminodiaminil-2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți (metodă generală):

0,05 mol de 2-aminobenzimidazol 5(6)-substituit se dizolvă în 30 ml dioxan și se tratează sub agitare și în porțiuni cu o soluție de 0,05 mol cianat de fenil în 20 ml dioxan, la temperatura de 80-90°. După două ore se răcește, se tratează cu un volum dublu de apă și produsul cristalin format se filtrează, spală usucă. Randamentul este de circa 75%. Compușii sintetizați pe această cale sînt prezentați în

Tab.79. Spectre de UV ale 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți.

| Substituent | maxime de absorbție | | | |
|--------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | mediu: | λ_1 (ϵ) | λ_2 (ϵ) | λ_3 (ϵ) |
| H- | MeOH | 242 (6008) | 283 (7128) | |
| | + HCl | | 275 (7230) | 280 (6873) |
| | + NaOH | 242 (8146) | 282 (8604) | |
| CH ₃ - | MeOH | 245 (5690) | 288 (7307) | |
| | + HCl | | 281 (8033) | 287 (7229) |
| | + NaOH | 245 (6690) | 290 (7568) | |
| CH ₃ O- | MeOH | 243 (5361) | 295 (7588) | |
| | + HCl | | 291 (8193) | |
| | + NaOH | 245 (6478) | 291 (8235) | |
| Cl- | MeOH | 250 (6353) | 292 (8271) | |
| | + HCl | | 279 (8556) | |
| | + NaOH | 251 (6910) | 293 (8686) | |
| O ₂ N- | MeOH | 232 (13604) | 258 (10995) | |
| | + HCl | 235 (13604) | 307 (7640) | |

Tab. 80. Spectre RMN ale 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți.

| Substituent | semnal (ppm) | cuplaj | integrală | atribuire |
|--------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------|----------------------|
| H- | 6,90-7,30 ^{a)} | m(A ₂ B ₂) | 4H | 4 H arom. |
| | 6,5 ^{a)} | s | 3H | NH ₂ + NH |
| CH ₃ - | 6,60-6,90 ^{a)} | m | 3H | 3 H arom. |
| | 6,25 ^{a)} | s | 3H | NH ₂ + NH |
| | 2,20 | s | 3H | CH ₃ |
| CH ₃ O- | 6,40-7,30 ^{a)} | m | 3H | 3 H arom. |
| | 5,99 ^{a)} | s | 3H | NH ₂ + NH |
| | 3,70 | s | 3H | CH ₃ |
| Cl- | 6,80-7,30 ^{a)} | m | 3H | 3 H arom. |
| | 5,75 ^{a)} | s | 3H | NH ₂ + NH |
| O ₂ N- | 7,10-8,4 ^{a)} | m | 3H | 3 H arom. |
| | 6,50 ^{a)} | s | 1H | NH |
| | 5,88 ^{a)} | s | 2H | NH ₂ |

A) semnale care dispar prin deuterarea probei cu D₂O.-

tab.22(pag.68). Compușii sintetizați au fost caracterizați prin spectrele lor de IR (tab.2 pag.39 și tab 23 pag.69), UV (tab.3 pag.40) și RMN (tab.4 pag.40).

Si eza 1-fenoxi-iminocarbonil-3-amino-1,2,4-triazolului.

O soluție de 0,07 mol de cianat de fenil în 15 ml de metanol absolut se adaugă în porțiuni și sub agitare și menținere a temperaturii amestecului de reacție între 0 și -10° peste o soluție de 0,07 mol de 3-amino-1,2,4-triazol în 25 ml metanol absolut, timp de 10 minute. După alte 10 minute de agitare, se observă formarea unui precipitat cristalin alb și abundent. Se păstrează la temperatura camerei timp de 2 ore, apoi filtratul se filtrează. Solventul se evaporă în vid, rezultând un produs alb, care cristalizează după câteva zile de

păstrare în frigider. Ambii produși se spală cu eter, se usucă. Randamentul total este de 70% (p.t. 93-95°, pentru ambii compuși). Spectrele lor sînt identice (IR: tab.24, pag.71).

Sinteza 2-diclorometil-4-fenoxi-4aH-1,3,4a-triazacarbazolului.

Varianta 1. din 2-dicloroacetilamino-benzimidazol și cianat de fenil: 1,22 mMol de 2-dicloroacetilamino-benzimidazol se dizolvă în 7,5 ml dioxan. La temperatura camerei peste această soluție se adaugă în picături și sub agitare 1,4 mmol de cianat de fenil dizolvați în 2,5 ml dioxan. Amestecul de reacție se păstrează peste noapte, apoi se evaporă solventul în vid. Se obține produsul brut, care se spală cu apă, se usucă, se spală cu eter. Produsul se mai recrystalizează din acetonă. Se obțin cristale verzui (randament 89%) cu p.t. 192-4°.

Varianta 2. din 2-aminobenzimidazol și N-dicloroacetil-imidoclorura acidului fenoxicarbonic: Peste o soluție formată din 10 mmol 2-aminobenzimidazol și 10 mmol trietilamină în 20 ml dioxan se introduc în picături sub agitare și menținere a temperaturii în jurul valorii de 5°, 10 mMol de N-dicloroacetil-imidoclorură a acidului fenoxicarbonic (preparat conform /52/). Apoi se mai agită la temperatura camerei timp de o oră. Solventul se îndepărtează prin evaporare în vid pe evaporatorul rotativ. Produsul brut se purifică ca și în cazul precedent. Rezultă cristale verzui (randament 71%) de p.t. 194-5° ($C_{15}H_{10}N_4OCl_2$, M= 345,19; calculat: %C 55,67, %H 2,92, %N 16,23; găsit %C 54,71, %H 2,93, %N 16,50). Spectrele IR și RMN ale produselor obținute pe cele două căi sînt identice.

4.7. Cinetica și mecanismul reacțiilor 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți cu cianati de aril.

Produși de reacție.

Deoarece concentrațiile în lucru uzuale în spectroscopia de UV sînt foarte reduse (cca 10^{-5} - 10^{-4} mol/l) nu s-au putut izola în aceste condiții produși de reacție. Din acest motiv s-a modelat reacția în condiții similare celor de efectuare a experimentelor cinetice, dar la concentrații mult mai mici. Astfel, 0,1 mol de fenilcianat și 0,1 mol de 2-aminobenzimidazol s-au dizolvat în 90 ml dioxan-apă ($[H_2O] = 0,3$ mol/l) și s-au păstrat timp de o oră la temperatura de 25°. După evaporarea solventului a rămas un rezidu cristalin, care se recrystalizează din etanol. Structura acestui compus a fost dovedită UV-, IR- și RMN-spectroscopic și este 4-fenoxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazol. Și în cazul unor experimente repetate, acesta a fost singurul produs de reacție care a putut fi pus în evidență și izolat.

Urmărind desfășurarea în timp a reacției 2-piperidil-benzimidazolului (0,05 mol/l) cu cianat de fenil (0,05 mol/l) în dioxan-apă ($[H_2O] = 0,3 \text{ mol/l}$) la 90° prin înregistrarea din timp în timp a spectrului de IR al amestecului de reacție pe tot domeniul ($400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$) se relevă următoarele: dispare în timp banda de la 2250 cm^{-1} , corespunzătoare vibrației de valență nitrilică din cianatul de fenil; în schimb apare o bandă intensă la 1675 cm^{-1} , care nu mai crește în intensitate din momentul în care tot cianatul de fenil s-a consumat. Produsul format este fără îndoială produs de acilate endociclică. Punctul de topire al produsului este de $135-140^\circ$, deci net diferit de cel al trimerului cianatului de fenil (p.t. 235°C).

Experimente cinetice. Model de calcul.

Studiul cinetic al reacțiilor de formare a 1-ariloxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor din 2-aminobenzimidazoli și cianați de aril, s-a efectuat prin spectroscopie de UV, iar în cazul 2-piperidil-benzimidazolului prin spectroscopie de IR.

Experimentele cinetice în UV s-au efectuat direct în cuvele de cuarț ($d = 10 \text{ mm}$) termostatate și s-a înregistrat spectrul de UV al amestecului de reacție din timp în timp în domeniul spectral de $200 - 400 \text{ nm}$. În cazul unor reacții foarte rapide, variația extincției s-a înregistrat la lungime de undă fixă. Desfășurarea în timp al reacției s-a urmărit pe baza benzii 1-ariloxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazolilor care se formează (265 nm) și respectiv a 2-aminobenzimidazolilor, care se consumă în reacție (285 nm). Coeficienții molari de extincție a celor doi compuși fiind practic de același ordin de mărime, s-au putut efectua evaluări cantitative pe baza ambelor benzi, erorile fiind în acest caz de același ordin de mărime. Calculul constantelor de viteză de ordinul doi s-a efectuat cu ajutorul unui model bimolecular simplu, exemplificat deja într-un capitol anterior. De remarcă, că acest model corespunde pînă la conversii de $80 - 90 \%$.

4.8. Acilarea sistemelor heterociclice azolice cu izocianați.

Substanțe. Solvenți.

2-Aminobenzimidazolii 5(5)-substituiți au fost sintetizați prin procedurile amintite în capitolul precedent.

Benzimidazolul a fost sintetizat din o-fenilendiamină și acid formic /292/ cu randament de 60% și a fost purificat prin recristalizare (p.t. $174-6^\circ$, față de $170-2^\circ/292/$).

3,5-Dimetilpirazolul a fost sintetizat prin reacția acetilacetonei cu hidrat de hidrazină cu randament de 80% și a fost purificat prin re-

cristalizare din apă (p.t. 106-8^o, față de 106-7^o/293/).

Acidul benzimidazol-2-sulfonic a fost obținut prin oxidarea benzoxazol-2-ionei cu apă oxigenată, cu randament de 75% /294/.

2-Benzimidazoilhidrazina a fost sintetizată din acid benzimidazol-2-sulfonic cu randament de 94 % prin tratarea acestuia cu hidrat de hidrazină. (p.t. 227-9^o față de 221-2^o/295/).

Sinteza 1-(N-arilcarbamoil)-azolilor (metodă generală).

20 mmol de izocianat de aril se dizolvă în 10 ml de acetonă și se tratează la -30^o cu o soluție tot acetonică de azol. Amestecul de reacție se păstrează timp de 4 ore la această temperatură, agitând din când în când. Produsul brut, care cristalizează, se separă prin filtrare și se spală cu puțină acetonă rece.

Pe această cale s-au obținut următorii compuși: 1-(N-fenilcarbamoil)-2-aminobenzimidazol (97%), 1-(N-(4-tolil)-carbamoil)-2-aminobenzimidazol (16%), 1-(N-(3-clorofenil)-carbamoil)-2-aminobenzimidazol (8%), 1-(N-(1-naftil)-carbamoil)-2-aminobenzimidazol (62%), 1-(N-fenilcarbamoil)-benzimidazol (94%), la temperatura camerei), 1-(N-fenilcarbamoil)-imidazol (84%), în eter etilic, la temperatura camerei), 1-(N-fenilcarbamoil)-3,5-dimetilpirazol (76%, la temperatura camerei), 1-(N-fenilcarbamoil)-3-amino-1,2,4-triazol (34%, în piridină, la temperatura camerei). Toți acești produși au fost caracterizați prin punctul lor de topire, cât și prin spectrele lor de IR, RMN și UV. Proprietățile spectrale sînt discutate tabelar în capitolul 3.3.2.1.

Sinteza N'-azolo-N"-aril-urei (metodă generală).

20 mmol de azol se dizolvă în 20 ml de acetonă anhidră și se tratează la temperatura camerei cu o soluție de 20 mmol de izocianat de aril în 10 ml de acetonă. Se lasă peste noapte timp în care o parte din produs cristalizează. Solventul se îndepărtează prin evaporare la evaporatorul rotativ. Produsul brut se recrystalizează.

Pe această cale s-au sintetizat următorii compuși: N-(2-benzimidazoil)-N'-feniluree (85%), în dioxan), N-(2-benzimidazoil)-N'-(4-metilfenil)uree (73%), N-(2-benzimidazoil)-N'-(3-clorfenil)uree (78%), N-(2-benzimidazoil)-N'-(1-naftil)uree (96%), N¹-(2-benzimidazoil)-N³-fenilsemicarbazida (41%, în dimetilformamidă), N-(2-(1-metilbenzimidazoil))-N'-feniluree (60%), N-(2-(5-fenil-1,3,4-oxadiazolil))-N'-feniluree (53%, în dioxan la 60^o), N-(2-(4-clorfenil-1,3,4-oxadiazolil))-N'-feniluree (71%, în dioxan la temperatura de 60^o), N-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazolil))-N'-feniluree (39%, în dioxan la 60^o). Toți acești compuși au fost sintetizați deci cu randamente satisfăcătoare. Compușii au fost caracterizați prin punctele lor de topire, spectrele lor de IR, UV și RMN. Proprietățile spectrale ale acestor derivați au

fost discutate în capitolul 3.3.2.1.

4.9. Cinetica și mecanismul reacțiilor de transpoziție a 1-(N-alchil sau aril-carbamoil)-2-aminobenzimidazolilor substituiți la N-alchil sau aril-N'-(2-benzimidazoil)-ureile corespunzătoare.

Produse de reacție.

O soluție de 1-(N-metilcarbamoil)-2-aminobenzimidazol (0,05 mol/l) în dioxan anhidru, s-a tratat timp de 10 ore la temperatura de 80°. La răcire cristalizează produsul, care se filtrează și usucă. Compararea spectrelor de IR (tab.54, pag.103) relevă identitatea compusului cu o probă autentică de N-metil-N'-(2-benzimidazoil)uree.

Efectuând în aceleași condiții un experiment cu 1-(N-etilcarbamoil)-2-aminobenzimidazol se demonstrează prin compararea spectrelor de RMN (tab.55, pag.103) identitatea produsului de reacție cu o probă autentică de N-etil-N'-(2-benzimidazoil)-uree.

O soluție de 1-(N-fenilcarbamoil)-2-aminobenzimidazol de 0,012 mol/l în dioxan anhidru se lasă timp de 24 ore la temperatura de 30°C. În acest răstimp produsul format cristalizează. Se colectează prin filtrare. Se purifică prin spălare și recristalizare. Spectroscopic se constată că acest produs este N-fenil-N'-(2-benzimidazoil)-uree.

Măsurători cinetice. Model de calcul.

Pentru urmărirea desfășurării în timp a transpunerii 1-(N-alchil(aril)-carbamoil)-2-aminobenzimidazolilor în N-alchil(aril)-N'-(2-benzimidazoil)-urei s-a recurs la metoda spectroscopiei de UV. S-au preparat rapid soluțiile de 1-(N-alchilcarbamoil)-2-aminobenzimidazol (0,014 - 0,05 mol/l) și respectiv de 1-(N-arilcarbamoil)-2-aminobenzimidazol (0,0006 - 0,0012 mol/l) în dioxan anhidru, adus în prealabil la temperatura dorită (15 - 95°C). Solubilitatea foarte bună a 2-aminobenzimidazolilor endo-N-acilați face, ca să se ia drept timp inițial, momentul introducerii compusului în dioxanul cald.

Pentru a verifica valabilitatea legii Lambert-Beer s-a recurs la o etalonare extincție-concentrație pentru N-fenil-N'-(2-benzimidazoil)-uree, pentru care s-a găsit următoarea ecuație liniară:

$$E = 28260 \cdot c \cdot d$$

Datorită liniarității acestei dependențe, în continuare se poate lucra direct cu extincții în locul concentrațiilor.

Din amestecul de reacție obținut în condițiile arătate ceva mai sus, se iau din timp în timp probe de câte 7 μ l care se diluează cu 2,8 ml de dioxan și se spectrofotometrează în UV. Extincția se măsoară la maximul de absorbție (ad. la 288 nm în cazul 1-(N-alchilcarbamoil)-

2-aminobenzimidazolilor și respectiv la 313 nm în cazul 1-(N-arylcarbamoil)-2-aminobenzimidazolilor).

Dependența extincției de timp pentru un experiment cinetic, este redată în fig.25.

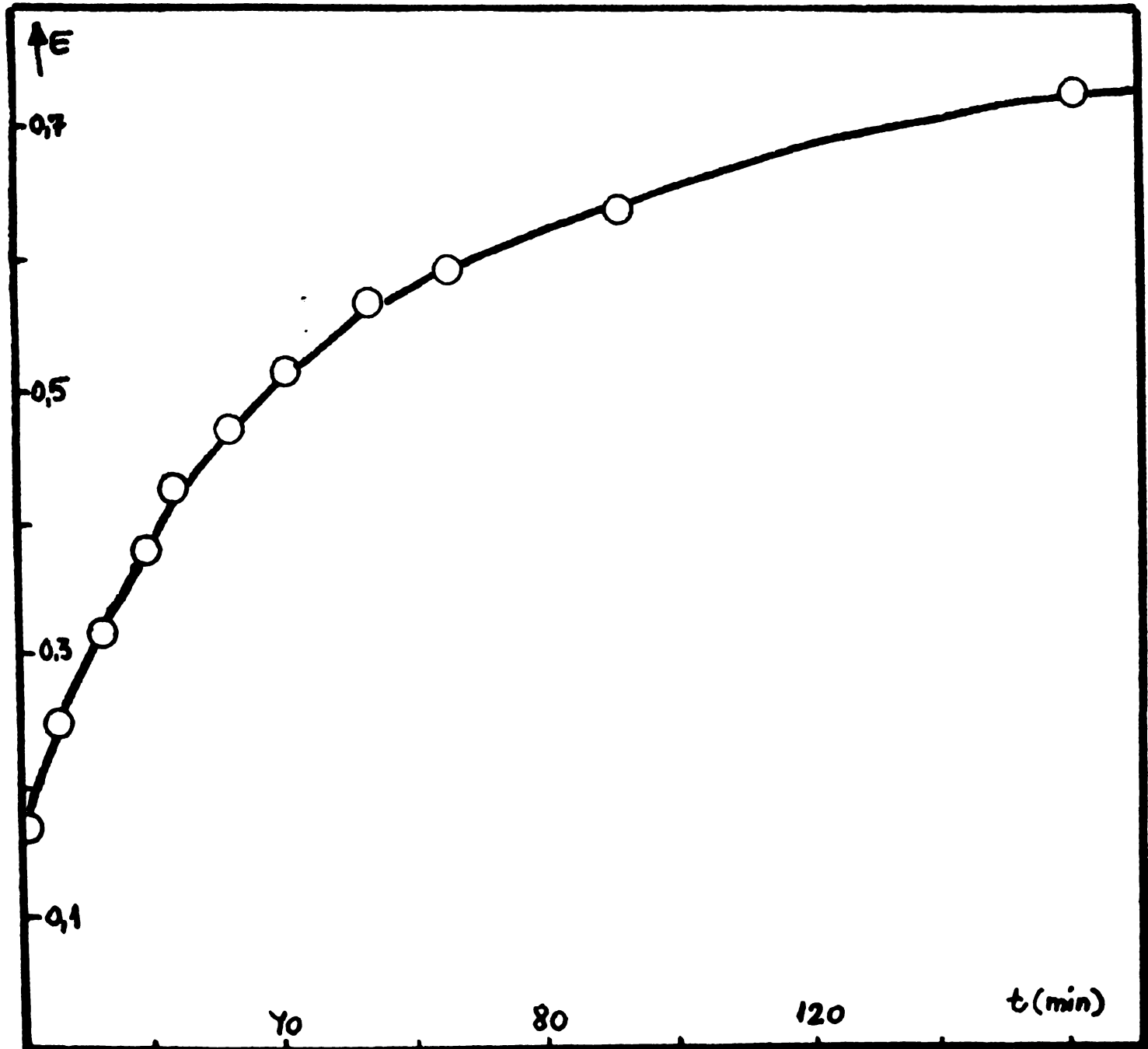


Fig. 25. Dependența extincției unei soluții de 1-(N-fenilcarbamoil)-2-aminobenzimidazol de timp (0,0151 mol/l, 30,8°C).

Deoarece nu se poate cunoaște cu precizie extincția inițială, și datorită faptului că nu se poate aprecia corect nici extincția finală, produsul de reacție precipitând spre sfârșitul experimentului cinetic, evaluarea unor constante de ordinul unu s-a efectuat prin metoda Guggenheim. Procedura de evaluare a constantei este exemplificată în tab. 81.

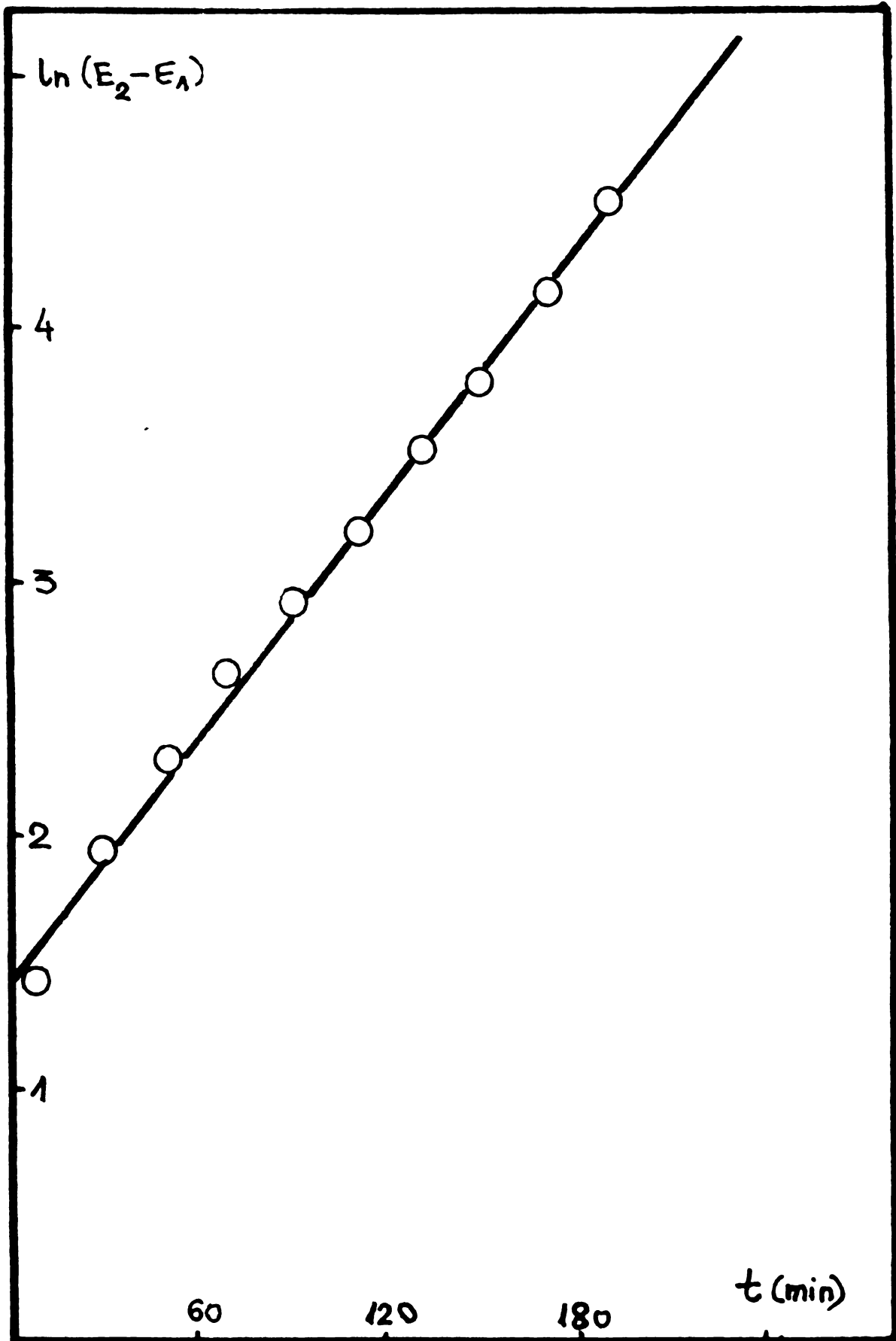


Fig. 26. Determinarea constantei de viteză de ordinul întâi prin metoda Guggenheim pentru cazul unui experiment cinetic efectuat cu 1-(N-fenilcarbamoil)-2-aminobenzimidazol ($0,0151 \text{ mol/l}$, la temperatura de $30,8^\circ$ în dioxan).

Tab.81. Evaluarea constantei de viteză de ordinul unu după metoda Guggenheim.

| t_1 (min) | E_1 | t_2 (min) | E_2 | $\ln (E_2 - E_1)$ |
|-------------|-------|-------------|-------|-------------------|
| 10 | 0,312 | 50 | 0,557 | 1,406 |
| 30 | 0,472 | 70 | 0,617 | 1,931 |
| 50 | 0,557 | 90 | 0,659 | 2,282 |
| 70 | 0,617 | 110 | 0,690 | 2,617 |
| 90 | 0,659 | 130 | 0,714 | 2,900 |
| 110 | 0,690 | 150 | 0,731 | 3,194 |
| 130 | 0,714 | 170 | 0,744 | 3,506 |
| 150 | 0,731 | 190 | 0,754 | 3,772 |
| 170 | 0,744 | 210 | 0,760 | 4,135 |
| 190 | 0,754 | 230 | 0,765 | 4,509 |

Reprezentînd grafic dependența logaritmului diferenței de extincții de timp, rezultă precum se poate constata din fig. 26 o dreaptă. Ecuația acesteia (trasată după metoda celor mai mici pătrate) este:

$$\ln (E_2 - E_1) = 1,3 + 0,01629 t_1 \quad (r = 0,9975).$$

Panta acestei drepte reprezintă chiar constanta de viteză de ordinul unu:

$$k_1 = 0,0163 \text{ min}^{-1} = 0,978 \text{ sec}^{-1}.$$

4.10. Acilarea 1,3-benzoxazolin-2-tionei cu cianați de aril.

Substanțe și solvenți.


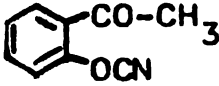
Cianații de aril au fost sintetizați în modul deja amintit mai sus. S-au mai sintetizat și doi cianați de aril 2-substituiți, nedescrși în literatura de specialitate, pentru care se dă aici rețeta generală de sinteză.

Sinteza cianaților de aril 2-substituiți (rețetă generală)

Peste 0,1 mol de fenol o-substituit dizolvat în 70 ml de eter etilic anhidru se introduc 0,102 mol de bromcian. Soluția formată și răcită la -10° se tratează sub răcire și agitare puternică în picături cu 0,097 mol de trietilamină anhidră diluată cu 10 ml eter etilic. Timpul de picurare este de circa o oră. Apoi amestecul de reacție se mai lasă timp de 20 - 30 minute sub agitare la temperatura camerei. Precipitatul voluminos de bromură de trietilamoniu se îndepărtează prin filtrare, după ce în prealabil s-a spălat cu patru porțiuni de câte 20 ml de eter etilic.

Filtratele eterice reunite se evaporă la evaporatorul rotativ. Solidul alb cu miros slab iritant se usucă în exicatorul de vid. Pe această cale s-au sintetizat cei doi cianați prezentați în tab. 82.


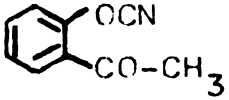
Tab. 82. Sinteza unor cianați de aril 2-substituiți.

| Compus: ^{a)} | randament (%) | p.t. (°C) | analiza elementară | | | |
|---|--|-----------|--------------------|-------|------|------|
| | | | calc. %C | %H | %N | |
|  | C ₈ H ₅ O ₂ N | 75,0 | 60,2-61,5 | 65,31 | 3,49 | 9,52 |
| | | | | 64,30 | 3,17 | 9,72 |
|  | C ₉ H ₇ O ₂ N | 97,0 | 26-27 | | | |

a) compuși nedescrși în literatura de specialitate.-

Spectrele IR (tab.83) confirmă structurile propuse pentru acești compuși.

Tab. 83. Benzi caracteristice din spectrele de IR ale 2-ciano-benzaldehidei și respectiv a 2-cianoacetofenonei.

|  |  | ATRIBUIRI |
|---|---|--|
| | 3091 | |
| | 3077 | |
| 3067 | 3067 | |
| 3045 s | 3052 s-m | ν _{CH} |
| 3016 | 3027 | |
| | 3005 | |
| | 2924 s | ν _{CH₃} |
| | 2843 s | ν _{CH₃} |
| 2880 | | rezonanță Fermi CH + 2 CH [•] |
| 2759 s | | |
| 2280 m | 2272 i | |
| 2245 i | 2248 | ν _{OCN} |
| 2211 m | | |
| 1680 i | 1675 i | ν _{C=O} |
| 1600 i | 1600 i | Sk. arom. |
| 1567 m-i | 1567 m-i | Sk. arom. |
| 1469 i | 1480 i | Sk. arom. |
| 1448 i | 1445 i | Sk. arom. |
| 1400 m-i | 1353 i | δ _{CH} |
| | 1280 m-i | δ _{CH₃} |
| 1264 m | | δ _{CH₃} |
| 1183 i | 1180 i | δ _{CH} + ν _{C-O} |
| 1167 i | 1153 i | |
| 753 i | 717 i | δ _{CH} |
| 477 m | 480 i | δ _{CH} |

Spectrul RMN al 2-ciano-benzaldehidei (solvent: CDCl₃, standard: TMS) prezintă gruparea CH-aldehidică la 10,3 ppm (singlet, 1 proton) ca și în alte aldehide. Semnalul protonilor aromatici apare ca multiplet în

în domeniul obișnuit (7,2 - 8,0 ppm, multiplet, 4 protoni).

Sinteza 1-ariloxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tionelor prin acilarea benzoxazolin-2-tionei cu cianati de aril în prezența trietilaminei (rețetă generală).

Peste o soluție formată din 16 mmol de benzoxazolin-2-tionă și respectiv 4,5 mmol de trietilamină în 8 ml de acetonă anhidră, se adaugă în picături timp de circa 10 minute 16 mmol de cianat de aril (fenil, 4 $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$, 2,6 $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3-$) diluați cu 2 ml de acetonă. Amestecul de reacție se mai păstrează timp de câteva ore. Produsul cristalin de reacție se colectează prin filtrare. Evaporând solventul din filtrat se mai obține produs brut. Prin recristalizarea acestui produs brut din alcool sau acetonă se mai obține produs pur. Randamentul total este de 40-70%. Compușii sintetizați pe această cale (tab.61, pag.112) s-au caracterizat prin punctul lor de topire și spectre de IR (tab.62 pag.113) și RMN (tab.63 pag. 115).

Sinteza 2-tiocianatobenzoxazolului din benzoxazolin-2-tionă și cianati de aril (rețetă generală).

Se amestecă o soluție de 13 mmol de benzoxazolin-2-tionă și respectiv 4,3 mmol de trietilamină în 5 ml de acetonă cu o soluție de 13 mmol de cianat de aril (2 $\text{CHO}-\text{C}_6\text{H}_4-$, 2 $\text{CH}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-$, 4 $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-$) în 8 ml de acetonă, se refluxează timp de 5 ore pe baia de apă și se lasă peste noapte. În urma evaporării acetonei produsul viscos rezultat cu miros caracteristic fenolic se spectrofotometrează în IR și se identifică alături de fenolul corespunzător cianatului de aril utilizat și 2-tiocianatobenzoxazolul.

Sinteza 2-tiocianatobenzoxazolului din bromcian și benzoxazolin-2-tionă.

În vederea sintezei unei probe autentice de 2-tiocianatobenzoxazol s-a adaptat o rețetă dată în literatură pentru sinteza acestui compus din clorcian și benzoxazolin-2-tionă/265/: 14,1 mmol de benzoxazolin-2-tionă se dizolvă în 30 ml de metanol și se amestecă cu o soluție de 16 ml de bromcian în 10 ml de metanol. Peste acest amestec sub agitare se introduce 14,1 mmol de trietilamină dizolvată în 10 ml metanol. Efectul exoterm este slabdar sesizabil. Apoi se mai încălzește la reflux timp de două ore. După răcire solventul se evaporă, se reia produsul solid cu acetonă caldă, se filtrează de bromhidratul trietilaminei. La răcire apare produsul ca masă cristalină, care se filtrează și apoi spală cu puțin eter. După uscare se obține 2-tiocianatobenzoxazolul cu randament de 47,4 %. Punctul de topire de 74-5° corespunde cu cel indicat în literatură/265/.

2,4, Tris-(3-nitrofenil)-1,3,5-triazină. 6 mmol de 3-nitrofenilcianat se suspendă în 30 ml de acetonă anhidră și se amestecă cu o soluție

formată din 6 mmol de benzoxazolin-2-tionă și respectiv de 3 mmol de trietilamină anhidră în 10 ml acetonă. Amestecul se refluxează timp de 5 ore, timp în care apare un precipitat abundent. După răcire se filtrează, se spală cu eter etilic, se usucă. Se obține un produs cristalin cu randament de 74% (p.t. = 307-310°, insolubil în acetonă, eter etilic, dioxan). Spectrul IR (tab. 64, pag. 118) indică că acest produs este trimerul 3-nitrofenilcianatului. Insolubilitatea produsului în solvenți obișnuiți a făcut imposibilă înregistrarea spectrului de RMN.

Sinteza 1-ariloxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tionelor prin acilarea benzoxazolin-2-tionei cu cianații de aril, în absența trietilaminei. (rețetă generală).

15 mmol de benzoxazolin-2-tionă dizolvată în 10 ml de acetonă (sau dioxan) anhidră s-au amestecat cu o soluție de 15 mmol de arilcianat ($3 \text{ CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $4 \text{ CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $3 \text{ O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-}$) și s-au refluxat timp de 0,5 - 5 ore. La răcire solventul se evaporă iar produsul brut se recristalizează din puțin etanol. Compușii obținuți (tab. 61, pag. 112) s-au caracterizat prin punctele lor de topire, prin spectrele lor de IR (tab. 62, pag. 113) și respectiv de RMN (tab. 63, pag. 115).

Sinteza 4-hidroxi-2-(1-(benzoxazolin-2-tionil))-4H-benz-1,3-oxazinei:

Soluția a 11 mmol de benzoxazolin-2-tionă în 5 ml acetonă se amestecă în porțiuni cu o soluție formată din 11 mmol de 2-cianatobenzaldehidă. Reacția este slab exotermă. După circa 30 minute de la amestecare se refluxează timp de ½ ore, când se observă apariția de cristale. Se răcește, iar masa cristalină se colectează prin filtrare. Filtratul mai depune în timp cristale, care se purifică împreună cu cele precedente, prin recristalizare din etanol. Randamentul este de 55%. Produsul obținut este de p.t. 146-150°, după două recristalizări nu modifică punctul de topire. Spectrul IR (tab. 65, pag. 118) și RMN (tab. 66, pag. 119) confirmă structura acestui compus.

4.11. Cinetica și mecanisme ale reacției cianaților de aril cu benzoxazolin-2-tionă.

Produși de reacție.

Soluțiile de benzoxazolin-2-tionă (0,12 mol/kg) și respectiv de cianat de fenil (0,12 mol/kg) în dioxan anhidru se amestecă în prezența trietilaminei (0,09 mol/kg) și se păstrează la temperatura de 30° timp de circa patru ore. După acest timp, solventul se evaporă în vid. Produsul brut rămas, se recristalizează din puțină acetonă. Cristalele obținute au punctul de topire de 134-6°, adică același ca și o probă autentică de 1-fenoxi-iminocarbonil-benzoxazolin-2-tionă. Această identi-

tate a produşilor este demonstrată atît IR!(3212, 1683, 1321, 1190 cm^{-1} . RMN-(NH: 10,0 ppm, s, 1H; 7,05-8,00, m, 9 H arom.) cît şi UV-(λ_{max} = 299 nm, faţă de 306 nm în benzoxazolin-2-tiona nesubstituită)-spectroscopic.

Măsurători cinetice. Model de calcul.

Măsurătorile cinetice pentru reacţiile de acilare ale benzoxazolin-2-tionei cu cianaţii de aril au fost efectuate în mediu de dioxan-apă, în prezenţa aminelor alifatice terţiare, utilizînd cuve termostatabile de IR, prevăzute cu geamuri de siliciu (grosimea stratului = 0,15 mm). Desfăşurarea în timp a reacţiilor s-a urmărit fie pe baza dispariţiei cianatului de aril fie pe baza apariţiei produsului de reacţie - 1-fenoxi-iminocarbonil-2-benzoxazolin-tionei - prin înregistrarea repetată a domeniului 2100 - 2400 cm^{-1} (ν_{OCN} : 2250 cm^{-1}) şi respectiv 1550 - 1800 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=NH}}$: 1692 cm^{-1}). Rezultate foarte bune s-au putut obţine prin aplicarea metodei liniei de bază pentru aceste benzi.

În cazul reacţiilor relativ rapide (k_2 mai mare decît 2 $\text{kg/mol}\cdot\text{min}$) s-a înregistrat dependenţa transmisiei de timp a amestecului de reacţie la lungime de undă constantă (λ_{fix} = 1692 cm^{-1}).

Pe baza relaţiei

$$E = \lg \frac{I_0}{I}$$

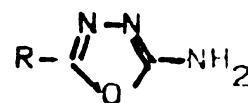
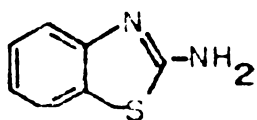
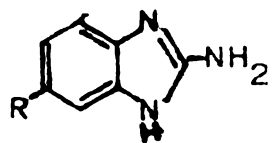
s-au calculat extincţii. Dependenţa acestor extincţii de timp a fost liniarizată pe baza unui model bimolecular simplu deja exemplificat în capitolul precedent, constantele de viteză fiind corespunzătoare pînă la conversii de 85-90%.

5. CONCLUZII

Cercetările abordate în teza de doctorat de față cuprind două direcții principale: studiul sintezei sistemelor amino-azolice prin reacțiile de ciclizare ale unor compuși nucleofili bifuncționali cu cianați de aril și respectiv studiul reacțiilor de acilare ale unor sisteme heterociclice azolice cu cianați de aril și izocianați. Pe aceste căi s-au sintetizat compuși cu potențială activitate fitofarmacologică, dintre care 48 sînt compuși nenumărați în literatura de specialitate. Compușii sintetizați s-au caracterizat prin punct de topire, analiză elementară, cromatografie de lichide de înaltă performanță, spectroscopie de infraroșu, ultraviolet, infraroșu apropiat și de rezonanță magnetică nucleară protonică. Rezultatele cercetărilor întreprinse fac obiectul unui număr de nouă note științifice publicate /51,54/ și în curs de publicare /50, 52, 81, 242,247,296,297/ în reviste de specialitate din țară și din străinătate.

Cercetările prezentate în această teză cuprind următoarele contribuții cu caracter original de natură teoretică și aplicativă:

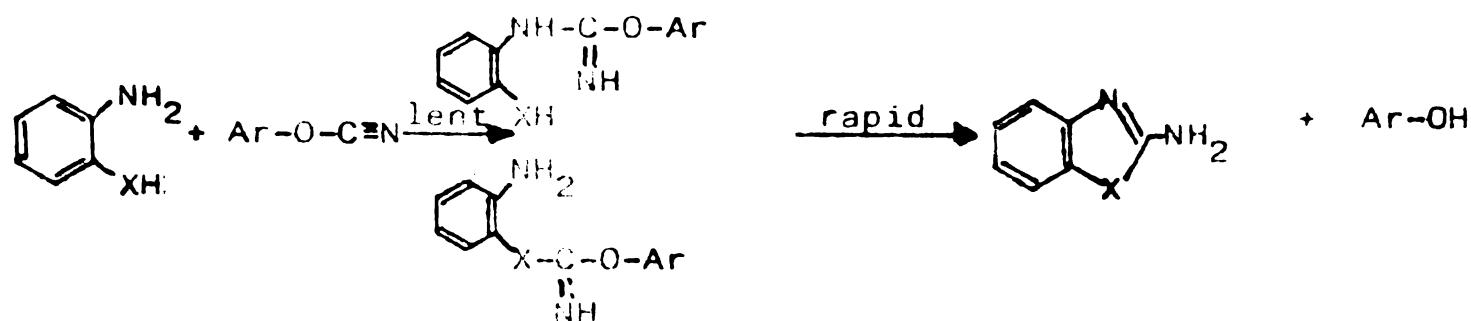
1. S-au stabilit condițiile de sinteză ale unor sisteme heterociclice aminoazolice ca



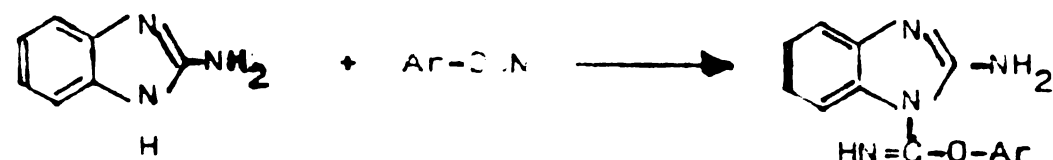
2-aminobenzimidazoli ; 2-aminobenz-1,3-oxazol; 2-amino-1,5,4-oxadiazoli 5-substituiți)

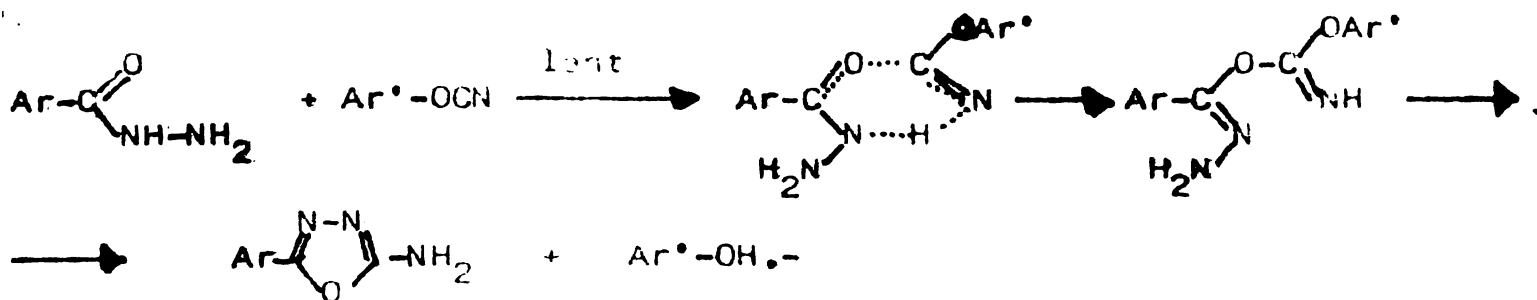
prin ciclizarea o-fenilendiaminelor nucleusubstituite, o-aminotiofenolului, hidrazidelor acizilor carboxilici cu cianat de fenil.

S-au stabilit mecanismele acestor reacții, care s-au dovedit a fi procese bimoleculare, care constau în etapa lentă în atacul electrol



dacă X=NH etapă ulterioară rapidă:

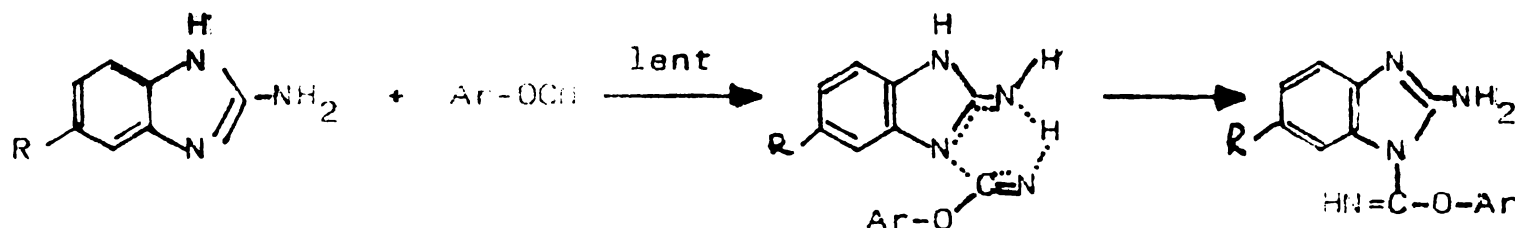




al cianatului de aril la compusul binucleofil, peste o stare de tranziție ciclică policentrică derivatului binucleofil revenindu-i și rolul donorului de protoni.

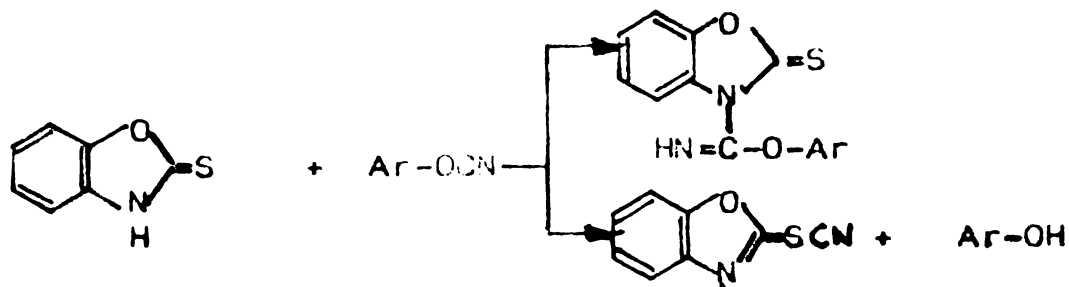
2. Se descriu sintezele unor 1-ariloxi-iminocarbonil-2-aminobenzimidazoli 5(6)-substituiți prin reacțiile de acilare ale 2-aminobenzimidazolilor 5(6)-substituiți cu cianați de aril. În cazul acilării 2-acilaminobenzimidazolilor cu cianat de fenil se obțin derivați de triazacarbazo.

Se stabilește și mecanismul acilării sistemului 2-aminobenzimidazolic cu cianați de aril, dovedindu-se că în etapa lentă a procesului are loc



atacul electrophil al cianatului de aril la atomul de azot endociclic al sistemului benzimidazolic, adiția avînd loc peste o stare de tranziție ciclică hexacentrică, în care gruparea aminică exociclică (benzimidazolică) are rolul donorului de protoni.

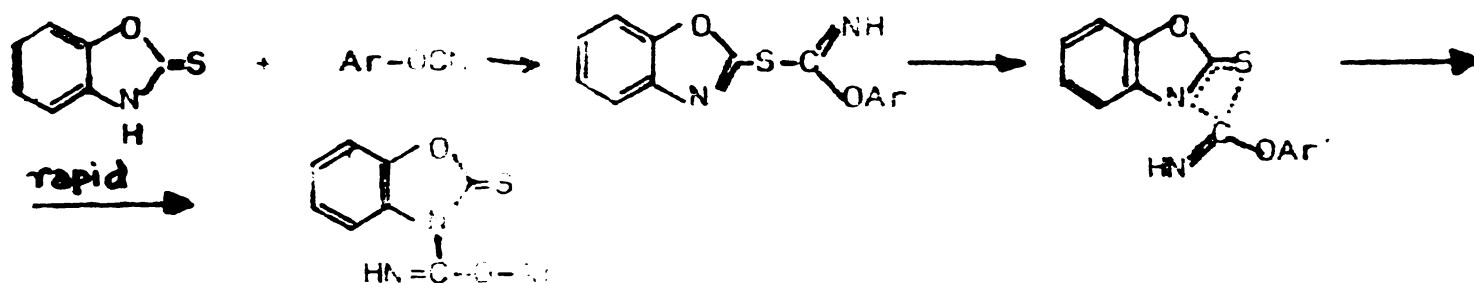
3. S-a efectuat studiul reacțiilor de acilare ale benz-1,3-oxazolin-2-tionei cu cianați de aril, demonstrîndu-se că în absența catalizei bazice (triethylamină) se formează exclusiv 1-(N-ariloxi-iminocarbonil)-benz-1,3-oxazolin-2-tiona corespunzătoare. Aceiași produși se obțin și



în prezența trietilaminei, dacă acilarea se efectuează cu cianați de aril substituiți cu grupări donoare de electroni. În schimb, în cazul unor substituenți mezomer și inductiv atrăgători de electroni la nucleul cianatului de aril, reacția de acilare duce la 2-tiocianatobenz-1,3-oxazol și fenolul corespunzător.

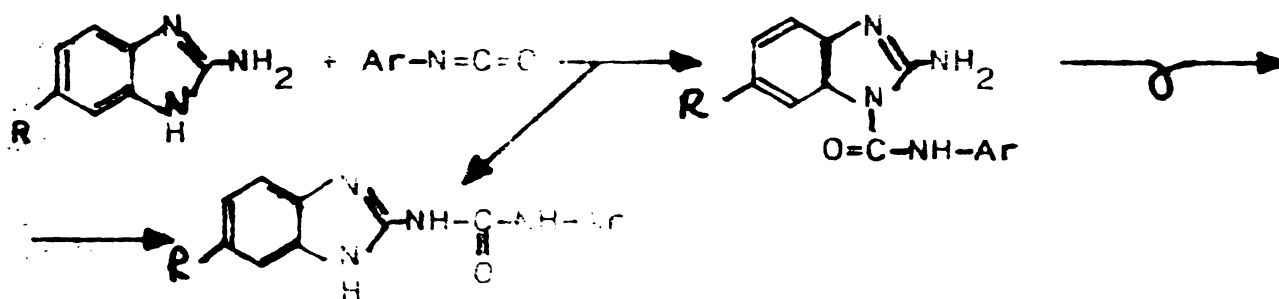
Se stabilește mecanismul acestui sistem relativ complex de reacții, dovedindu-se că acesta constă în atacul electrophil lent al cianatului de

aril la atomul de sulf din benz-1,3-oxazolin-2-tionă, urmat de o trans-



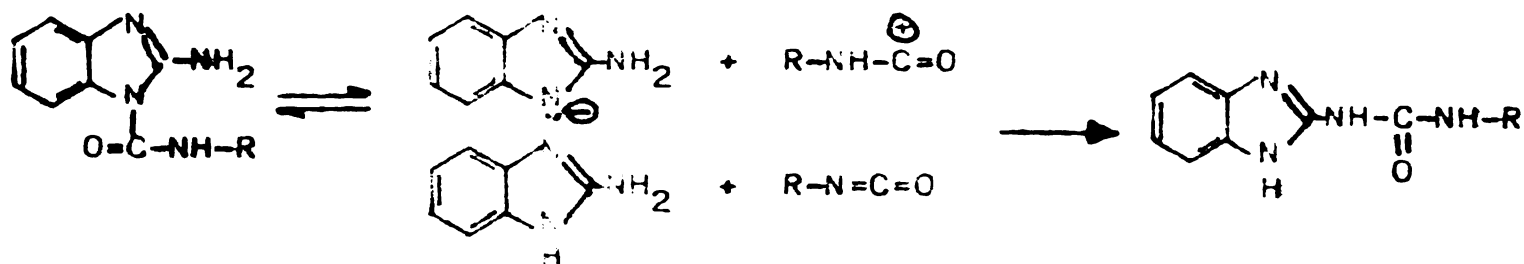
poziție rapidă a grupării ariloxi-iminocarbonil de la atomul de sulf la atomul de azot al compusului heterociclic, cu formarea 1-ariloxi-iminocarbonil-benz-1,3-oxazolin-2-tionei, produsul final de reacție.

4. Acilarea diferitelor sisteme azolice și amino-azolice cu izocianati de aril a furnizat în toate cazurile produși de N-acilare. Studiul reacțiilor 2-aminobenzimidazolilor cu izocianati de alchil și aril relevă că acestea decurg în funcție de condițiile de reacție fie la atomul



de azot endociclic fie la cel exociclic, ducând în consecință fie la 1-(N-aril sau alchil-carbamoyl)-2-aminobenzimidazoli condiționați cinetic, fie la N-(2-benzimidazolil)-N'-aril(alchil)urei favorizate termodinamic.

5. Mecanismul transpunerii 1-(N-aril- și -alchilcarbamoyl)-2-aminobenzimidazolilor la N-(2-benzimidazolil)-N'-aril(alchil)ureile corespunzătoare



toare este intermoleculară și constă dintr-o disociere rapidă de echilibru a compusului endo-N-acilat, urmată de atacul electrolent al izocianatului la gruparea aminică exo-ciclică din 2-aminobenzimidazolul 5(6)-substituit.

6. BIBLIOGRAFIE.

1. A.Spiliadis, M.Hilsenrath, V.Cornea, E.Baltă, E.Teodorescu și L. Predescu, Rev.Chim., 17, 271 (1966).
2. R.Pohloudek-Fabini și M.Schüssler, Pharmazie, 22, 620 (1967).
3. P.N.Bhargava și P.Rao, Bull.Chem.Soc.Yapan, 38, 339 (1965).
4. A.P.Swain, brevet SUA 2883391;C.A. 53, 16157g (1959).
5. J.J.Piala și H.L.Yale, brevet SUA 3141022;C.A. 61, 8317 b (1964).
6. W.R.Sherman, J.Org.Chem., 26, 88 (1961).
7. E.Ghiran, I.Schwartz și I.Simiti, Farmacia, 22, 141 (1974).
8. I.Schwartz, D.Ghiran și I.Simiti, Rev.Chim., 24, 868 (1973).
9. M.Stagi și A.Gianantonio, brevet RFG 2600537;C.A. 85, 160095 v (1976)
10. A.Assandri, G.Lancini, G.Volpe și B.Cavalleri, brevet RFG 2600538; C.A. 85, 160099 x (1976).
1. K.Sawatari, T.Mukai, K.Suenō, S.Kamenosono și T.Ike, brevet Japonia 76 16669; C.A. 85, 63069 e (1976).
2. P.P.Actor și P.E.Pagano brevet SUA 3628403;C.A. 84, 4949y (1976).
3. R.J.Gynnik și V.J.Theodorides, brevet SUA 3915986; C.A. 84, 31074 r (1976).
4. G.Kemper, W.Ehrlichmann și R.Thomas, Z.Chem. 17, 220 (1977).
5. A.H.M.Raeymaekers, J.H.L. Van Gelder, L.F.C. Roevens și P.A.J. Jansen, Drug.Res., 28, 586 (1978).
6. D.Martin, brevet RDG 220703 (1980).
7. D.Martin și W.M. Brause, Chem.Ber., 102, 2508 (1969).
8. D.Martin și A.Weise, Chem.Ber., 99, 976 (1966).
9. K.Pilgram și F.Korte, Tetrahedron Lett., 1966, 881.
10. D.Martin, Z.Chem., 7, 123 (1967).
1. D.Martin, K.H.Schwarz, S.Kackow, P.Reich și E.Gründemann, Chem.Ber., 99, 2302 (1966).
2. D.Martin și A.Weise, Chem.Ber., 99, 3367 (1966).
3. D.Martin și R.Bacaloglu in "Organische Synthesen mit Cyansäureestern" Akademie-Verlag, Berlin 1980.
4. E.Grigat și R.Pütter, Chem.Ber., 97, 3027 (1964).
5. K.A.Jensen, M.Due, A.Holm și C.Wentrup, Acta Chem. Scand., 20, 2091 (1966).
6. J.Zirner, E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1670965 (1967).
7. J.Zirner, E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1670966 (1967).
8. E.Grigat, Angew.Chem., 84, 1008 (1972).
9. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1201847 (1964).
10. D.Martin, H.J.Hermann, S.Kackow, K.Nadoliski, Angew.Chem., 77, 96 (1965).

31. D.Martin, A.Weise, H.J.Niclas și S.Rackow, Chem.Ber., 100, 3756 (1967).
32. J.C.Power, P.M.Tuby și F.Witter, Biochem.biophys. Acta 445, 426 (1976).
33. H.J.Niclas și D.Martin, Z.Chem., 16, 441 (1976).
34. M.Hedayatullah, M.Bracourt și L.Denivelle, Bull.soc.chim.France 1970, 2637.
35. M.Hedayatullah, și L.Denivelle, C.R.hebd.Séances Acad.Sci., 260, 2839 (1965).
36. M.Hedayatullah și A.Nunès, C.R.hebd.Séances Acad.Sci., 265, 1124 (1967).
37. M.Hedayatullah, A.Nunès, A.Binick și L.Denivelle, Bull.soc.chim. France, 1969, 2729.
38. I.Bacaloglu, teză de doctorat, IPT Timișoara 1974.
39. D.Martin, K.Nadolski, R.Bacaloglu și I.Bacaloglu, J.prakt.Chem., 313, 58 (1971).
40. I.Bacaloglu, K.Nadolski, R.Bacaloglu și D.Martin, J.prakt.Chem., 313, 839 (1971).
41. I.Bacaloglu, R.Bacaloglu, D.Martin și K.Nadolski, J.prakt.Chem., 316, 529 (1974).
42. R.Bacaloglu, D.Martin, K.Oehler și I.Bacaloglu, J.prakt.Chem., 317, 601 (1976).
43. I.Bacaloglu, R.Bacaloglu, D.Martin și H.J.Birkhahn, J.prakt.Chem., 317, 214 (1975).
44. S.El-Negoumy, teză de doctorat, IPT Timișoara 1977.
45. S. El-Negoumy, R.Bacaloglu și D.Martin, J.prakt.Chem., 319, 501 (1977).
46. S.El-Negoumy, R.Bacaloglu, G.Ostrogovich și D.Martin, J.prakt.Chem., 319, 494 (1977).
47. U.Martin, experimente nepublicate.
48. M.Augustin și K.R.Kuppe, Tetrahedron, 30, 3533 (1974).
49. D.Martin și H.Graubaum, J.prakt.Chem., 321, 315 (1979).
50. I.Bacaloglu, T.T.Ky, H.H.Glatt, C.Boeriu, H.Graubaum, C.Csunderlik și R.Bacaloglu, D.Martin, Bul.șt.tehn.IP Iași, 1980 sub tipar.
51. H.H.Glatt, I.Bacaloglu, T.T.Ky, C.Boeriu, R.Bacaloglu, D.Martin și H.Graubaum, J.prakt.Chem., 322, 1053 (1980).
52. H.H.Glatt, M.Nuțiu, R.Bacaloglu, C.Csunderlik, V.Toader, E.Cosma și R.Făgădar, Bul.șt.și tehn. al IP "Traian Vuia", Ser.Chim., 1981 în curs de apariție.
53. E.Grigat, R.Pütter, K.Schneider și K.F.Wedemeyer, Chem.Ber., 97, 3036 (1964).

54. I.Bacaloglu, T.T.Ky, H.H.Glatt, C.Boieriu, R.Bacaloglu și D.Martin, *Rev.Roum.Chim.*, 26, 1135 (1981).
55. R.R.Schmidt, *Chem.Ber.*, 98, 334 (1965).
56. E.Vowinkel și H.J.Baese, *Chem.Ber.*, 107, 1213 (1974).
57. D.Martin și A.Weise, *Chem.Ber.*, 100, 3747 (1967).
58. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1212519 (1963).
59. D.Martin, A.Wenzel și R.Bacaloglu, *J.prakt.Chem.*, 320, 677 (1968).
60. D.Martin și A.Wenzel, *J.prakt.Chem.*, 322253 (1980).
61. D.Martin și A.Wenzel brevet RDG 133668 (1977).
62. E.Grigat și R.Pütter, *Chem.Ber.*, 97, 3560 (1964).
63. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1225631 (1964).
64. M.Hedayatullah, *Bull.soc.chim. France*, 1967, 416
65. M.Hedayatullah, *Bull.soc.chim. France*, 1967, 422.
66. J.Zirner, E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1670972 (1968).
67. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1212522 (1964).
68. G.Zirner și I.Holdt, *Arch.Pharm.*, 307, 644 (1974).
69. E.Grigat, R.Pütter și E.Mühlbauer, *Chem.Ber.*, 98, 3777 (1965).
70. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1212520 (1963).
71. E.Grigat, R.Pütter și C.König, *Chem.Ber.*, 98, 144 (1965).
72. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1217369 (1964).
73. E.Grigat și R.Pütter, *Chem.Ber.*, 98, 2619 (1965).
74. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1443913 (1964).
75. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1937905 (1969).
76. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 2013357 (1970).
77. E.Grigat și R.Pütter, *Chem.Ber.*, 98, 1168 (1965).
78. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1220860 (1966).
79. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1213415 (1964).
80. G.Zinner, M.Netzler și I.Holdt, *Arch.Pharm.*, 311, 1050 (1978).
81. H.H.Glatt, R.Bacaloglu, C.Csunderlik, S.A.Saleh, F.Szeibert și V. Szénasi, *Bul.șt.tehn. al IP "Traian Vuia", Ser.chim.* 1981 sub tipar.
82. M.Netzler și G.Zinner, *Arch.Pharm.*, 313, 867 (1980).
83. M.Netzler și G.Zinner, *Ann.Chem.*, 1980, 1907.
84. G.Zinner, I.Holdt și G.Nebel, *Arch.Pharm.*, 307, 889 (1974).
85. E.Grigat și R.Pütter, *Chem.Ber.*, 98, 1359 (1965).
86. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1219031 (1965).
87. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1213835 (1964).
88. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1220846 (1964).
89. R.Schmidt, G.Westphal și B.Fröhlich, *Z.Chem.*, 14, 270 (1974).
90. E.Grigat și R.Pütter, *Chem.Ber.*, 97, 3018 (1964).
91. M.Hedayatullah, *Bull.soc.chim. France* 1967, 428.

92. M.Hedayatullah și L.Denivelle, C.R.hebd.Séances Acad.Sci., 260, 3985 (1965).
93. M.Hedayatullah și L.Denivelle, C.R.hebd.Séances Acad.Sci., 268, 427 (1969).
94. M.Hedayatullah și A.H.Hunyh, Tetrahedron Lett., 1976, 1289.
95. M.Hedayatullah, J.Pailler, M.Ronzeau și L.Denivelle, Bull.soc.chim. France, 1971, 2567.
96. M.Hedayatullah, J.Pailler și L.Denivelle, C.R.hebd.Séances Acad. Sci., Ser.C, 270, 1464 (1970).
97. M.Hedayatullah, J.Pailler și L.Denivelle, Bull.soc.chim. France, 1974, 2161.
98. D.Martin, A.Berger, H.J.Niclas și R.Bacaloglu, J.prakt.Chem., 315, 274 (1973).
99. D.Martin, Chem.Ber. 98, 3286 (1965).
100. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1670762 (1966).
101. M.Hedayatullah și L.Denivelle, C.R.hebd.Séances Acad.Sci., 256, 4029 (1963).
102. M.Hedayatullah și L.Denivelle, C.R.hebd.Séances Acad.Sci., 258, 606 (1964).
103. S.El-Negoumy, R.Bacaloglu, G.Ostrogovich și D.Martin, J.prakt. Chem., 319, 235 (1977).
104. R.Bacaloglu, D.Martin, Köhler și I.Bacaloglu, J.prakt.Chem., 317, 601 (1976).
105. D.Martin și K.Oehler, J.prakt.Chem., 314, 93 (1972).
106. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1302657 (1963).
107. E.Grigat, R.Pütter, K.Schneider și K.F.Wedemeyer, Chem.Ber., 97, 3036 (1964).
108. D.Martin și S.Rackow, Chem.Ber., 98, 3662 (1965).
109. E.Grigat și R.Pütter, Chem.Ber., 99, 2361 (1966).
110. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1242218 (1965).
111. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1242219 (1965).
112. E.Grigat și R.Pütter, Chem.Ber., 97, 3022 (1964).
113. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1245938 (1963).
114. K.A.Jensen, M.Due, A.Hoim, Acta chem.Scand., 19, 438 (1965).
115. K.A.Jensen și A.Hoim, Acta chem.Scand., 18, 826 (1964).
116. W.Walter și K.U.Bode, Ann.Chem., 681, 64 (1965).
117. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1257131 (1964).
118. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1607702 (1966).
119. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1245364 (1963).
120. E.Grigat și R.Pütter, brevet RFG 1215153 (1963).
121. D.Martin, S.Rackow și A.Weise, brevet RDG 48 614 (1965).

122. E.Grigat și R.Pütter, Chem.Ber., 100, 1385 (1967).
123. E.Grigat, R.Pütter și E.Mühlbauer, Chem.Ber., 98, 3777 (1965).
124. E.Grigat și R.Pütter, Angew.Chem., 77, 913 (1965).
125. E.Grigat și R.Pütter, brevet Anglia 1149212 (1969).
126. M.Hedayatullah, G.Montavaze, Bull.soc.chim. France 1975, 2089.
127. G.Sueimies, F.Philipp, O.Baumgärtl și J.Harnisch, Tetrahedron Lett., 1977, 3135.
128. A.Holm și E.Huge-Jensen, Acta chem.Scand., B28, 705 (1974).
129. G.Köbrich, Angew.Chem. 79, 15 (1967).
130. G.Köbrich, H.Trapp și A.Akhtar, Chem.Ber., 101, 2644 (1968).
131. A.Holm, T.Holm, E.Huge-Jensen, Acta chem.Scand. 28, 781 (1974).
132. E.Huge-Jensen, A.Holm, Acta chem.Scand., B28, 757 (1974).
133. A.petruș, St.cercet.chim., 18, 435 (1970).
134. S.Petersen și H.F.Piepenbrink în "Kohlensäurederivate" în "Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)", editor E.Müller, vol 8/3, editura G.Thieme, Stuttgart 1952.
135. S.Witek, J.Bielawski, A.Bielawska și Z.Czerwinski, Przem.Chem., 57, 352 (1978).
136. I.K.Vorobev și O.K.Shebanova, Izv.Vyssh.Ucheb.Zaved.,Khim.Khim. Tekhnol., 1974, 668;C.A. 81, 62973 i (1974).
137. A.P.Grekov și V.V.Shevchenko, Sin.Fiz.Khim.Poliurethanov, 1967, 73; C.A. 69, 105772 (1968).
138. A.P.Grekov și V.V.Shevchenko, Sin.Fiz.Khim.Poliurethanov, 1968 107; C.A. 70, 2973 x (1969).
139. R.Appel și H.Rittersbacher, Chem.Ber., 97, 852 (1964).
140. K.A.Nuridzhanoyan și G.V.Kuznetsova, Khim.Geterotsikl.Soedin., 1973, 695.
141. M.Seefelder, Chem.Ber., 96, 3243 (1963).
142. A.Treibe și W.Ott, Ann.Chem., 577, 119 (1952).
143. J.R.Treynor și D.G.Wibberley, J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1974, 1786.
144. S.Ozaki, Chem.Rev., 72, 457 (1972).
145. F.K.Kirchner și A.W.Zaley, brevet SUA 3429911 (1969);C.A. 70,96783 z (1969).
146. J.Perronnet și J.P.Demonte, Bull.soc.chim. France, 1970, 1168.
147. R.S.Levi, Bull.soc.chim. France, 1967, 693.
148. D.L.Klayman și J.J.Maul, J.Heterocycl.Chem., 3, 517 (1968).
149. C.V.Gheorghiu, Chem.Ber., 76, 994 (1943).
150. W.Metlesics, G.Silvermann, V.Toome și L.H.Sternbach, J.Org.Chem., 31, 1007 (1966).
151. R.F.Smith, J.Heterocycl. Chem., 3, 535 (1966).
152. P.Henklein, R.Kraft și S.Westphal, Tetrahedron 30, 221 (1974).

153. H.Ulrich, B.Tucker și A.A.R.Sayigh, *Angew.Chem.*, 80, 281 (1968).
154. J.P.Chipp și E.R.Weiss, *J.Org.Chem.*, 33, 2357 (1968).
155. R.F.Hudson și R.J.G.Searle, *J.Chem.Soc.*, B1968, 1349.
156. D.Y.Zhinkin și M.Morgunova, *Zh.Obschch.Khim.*, 39, 552 (1969).
157. G.Zinner, R.O.Weber și W.Ritter, *Arch.Pharm.*, 298, 869 (1965).
158. G.Zinner și R.Stoffel, *Arch.Pharm.*, 302, 838 (1968).
159. Y.A.Baskakov, *Biol.Aktiv.Soedin.*, 1968, 70.
160. R.Stoffel și H.J.Bresse, *Chem.Ber.*, 105, 3115 (1972).
161. H.G.Aurich, H.G.Scharpenberg și K.Kabs, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 3559
162. N.P.Peet și S.Sunder, *J.Org.Chem.*, 40, 1909 (1975).
163. G.Zinner și K.Doerschner, *Arch.Pharm.*, 306, 35 (1973).
164. G.Kempter și H.Liehr, *Z.Chem.*, 9, 339 (1969).
165. P.F.Wiley, *J.Amer.Chem.Soc.*, 71, 1310 (1949).
166. J.Goerdeler și H.Horstmann, *Chem.Ber.*, 93, 663 (1960).
167. V.I.Cohen, *J.Org.Chem.*, 39, 3043 (1974).
168. M.Kaplan, *J.Chem.Eng.Data*, 6, 272 (1961).
169. F.W.Abbate și H.Ulrich, *J.Appl.Polym.Sci.*, 13, 1929 (1969).
170. J.W.Britain și P.G.Gemeinhardt, *J.Appl.Polym.Sci.*, 4, 207 (1960).
171. W.J.Bailey și J.R.Griffith, *J.Chem.Education*, 55, 809 (1978).
172. H.Ulrich, B.Tucker și A.A.R.Sayigh, *J.Org.Chem.*, 32, 3938 (1967).
173. N.M.Noskov, A.S.Gordentsov și I.I.Derzunov, *Zhur.Prikl.Khim.*, 52, 2078 (1979).
174. N.M.Noskov, A.S.Gordentsov și I.I.Derzunov, *Zhur.Prikl.Khim.*, 52, 2083 (1979).
175. E.Sacher, *J.Macromol.Sci.-Phys.*, B16, 525 (1979).
176. N.D.Ghatge și G.D.Khune, *Indian J.Chem.*, 16B, 534 (1978).
177. N.D.Ghatge și D.K.Dange, *Angew.Makromol.Chem.*, 49, 129 (1976).
178. M.G.Ivanov, O.J.Subbotin, V.G.Golov, V.G.Vodolianov și V.F.Serega, *Kinetika i.Kataliz*, 19, 342 (1978).
179. N.V.Konstantinov, G.S.Shvindlerman și Y.A.Baskakov, *Zh.Org.Khim.*, 4, 1583 (1968).
180. V.E.Rushkin, K.D.Smetsova-Shilovskaya și N.N.Melnikov, *Zh.Org.Khim.*, 3, 1789 (1967).
181. Jumar, P.Held și W.Schulze, brevet RFG 1232947 (1967); C.A. 66, 104807 i (1967).
182. F.A.Kryyckov și M.V.Broshtaeva, *Sin.Fiz.Khim.Polim.*, 1968, 147.
183. E.Hoeft și B.Ganichow, *J.prakt.Chem.*, 316, 569 (1974).
184. R.L.Zapp, G.E.Bernink și K.S.Minckler, *Rubber Chem.Technol.*, 43, 1154 (1970).
185. S.Motoki, T.Saito și T.Tagami, *Bull.Chem.Soc.Yapan*, 47, 775 (1974).

186. P.S.Carleton, W.J.Farissey și J.S.Rose, J.Appl.Polym.Sci., 16, 2983 (1972).
187. S.A.Lang, E.Cohen și F.M.Lovell, J.Heterocycl.Chem., 11, 157 (1974)
188. R.Richter și H.Ulrich, Syntheses, 1976, 192.
189. R.Gootschleich, Chem.Ber., 106, 2082 (1973).
190. S.Umemoto și A.Maki, brevet Japonia 72 21105 (1972);C.A. 77, 101570 i (1972).
191. R.F.Rekker, Rec.Trav.Chim., 83, 1039 (1964).
192. A.Butt, A.M.Khan, R.Perveen și R.Kemel, Pakist.J.Sci.Ind.Res., 14, 192 (1972);C.A. 76, 4515 j (1972).
193. H.Matsushita, S.Kambara și M.Koga, brevet Japonia 17581 (1965); C.A. 63, 18092 (1965).
194. J.Boilleau, M.Fidutti, J.P.Konrat și R.Billaz, brevet belgia 644178 (1964);C.A. 63, 11567 (1965).
195. W.J.Farrissey și AM.Nashu, J.Heterocycl.Chem., 7, 331 (1970).
196. R.A.Wohl, J.Org.Chem., 38, 3858 (1973).
197. A.Farkas și G.A.Mills, Advan.Catalysis, 13, 439 (1962).
198. R.Aries, brevet Franța 1510039 (1966);C.A. 70, 77974 y (1969).
199. E.Dyer, J.F.Glenn și G.E.Lendrat, J.Org.Chem., 26, 2919 (1961).
200. G.Ottmann și H.Hooks, Angew.Chem., 78, 748 (1966).
201. duPont de Nemours & Co., brevet SUA 3287466 (1966);C.A. 66,28759 h, (1967).
202. G.A.Berchtold, J.Org.Chem., 26, 3043 (1961).
203. F.P.Colonna, M.Forchiassin, G.Pitacco, A.Risaliti și E.Valentin, Tetrahedron, 26, 5289 (1970).
204. O.Munim, H.Hinz și J.Diederichsen, Chem.Ber., 72, 2107 (1939).
205. F.Offenberger, R.Gleiter, L.Heider și R.Niess,Chem.Ber., 101, 502 (1968).
206. J.Mirek, I.Holak și T.Holak, Roczn.Chem., 44, 2355 (1970).
207. J.M.McFarland și L.C.Yao, J.Org.Chem., 35, 123 (1970).
208. R.W.Alder, G.R.Chalkley și M.C.Whiting, J.Chem.Soc., C 1966, 52.
209. D.H.Clemens, A.J.Bell, J.L.O'Brien, J.Org.Chem., 29, 2932 (1964).
210. F.A.Carey și J.R.Needhard, J.Org.Chem., 36, 2731 (1971).
211. E.Schaumann, S.Sieveling și W.Walter,Chem.Rev., 107, 3589 (1974).
212. H.Bredereck, G.Simchen și E.Gökel, Chem.Ber., 103, 236 (1970).
213. L.Capuano, P.Boschat, H.W.Heyer și G.Wachter, Chem.Ber., 106, 312 (1973).
214. L.Capuano și R.Fander, Chem.Ber., 106, 3670 (1973).
215. H.Brechel și R.Herten, Angew.Chem., 74, 872 (1962).
216. C.W.Whitehead și C.Fraverso, J.Amer.Chem.Soc., 80, 962 (1958).

217. L.Capuano, W.Lazik și R.Zander, Chem.Ber., 107, 3237 (1974).
218. T.Hisano, T.Matsuoka, M.Ichikawa și M.Hamana, Heterocycles, 14, 19 (1980).
219. K.Nakanishi și P.H.Solomon în "Infrared Absorbtion Spectroscopy", edit. II.-a, Holden-Day Inc., San Francisco 1977.
220. E.Gründemann, D.Martin și A.Wenzel, Org.Magn.Res., 12, 95 (1979).
221. T.T.Ky, teză de doctorat, Timișoara 1979.
222. W.Ried și E.Schidt, Ann.Chem., 676, 114 (1964).
223. J.F.Leffler și E.Grunwald în "Rates and Equilibria of Organic Reactions", John Wiley, New York 1963.
224. F.Maggio și G.Lombardo, Ann.Chim., 50, 491 (1960).
225. H.Gehlen și K.Möckel, Ann.Chem., 651, 133 (1961).
226. T.M.Lambé, R.N.Buttler și F.L.Scott, Chem.Ind., 1971, 996.
227. R.Russo și M.Ghelardoni, Bull.Chim.Farm., 105, 911 (1966).
228. A.P.Swain, brevet SUA 2883392;C.A. 53, 16158 h (1959).
229. H.Gehlen și G.Blankenstein, Ann.Chem., 638, 136 (1960).
230. E.Hoggarth, J.Chem.Soc., 1950, 1579.
231. E.Lora-Tamayo, C.Sunkel și R.Madronero, Bull.soc.chim.France, 1964, 259.
232. T.Stroyer-Hansen, Acta Chem.scand., A28, 81 (1974).
233. B.N.Cyvin și S.J.Cyvin, Acta chem.scand., 23, 3139 (1969);C.A. 72, 70809 f (1970).
234. D.H.Christensen, J.T.Nielsen și O.F.Nielsen, J.Mol.Spectroscopy, 24, 225 (1967);C.A. 68, 7777 w (1968).
235. D.H.Christensen, J.F.Nielsen și O.F.Nielsen, J.Mol.Spectroscopy, 25, 197 (1968).
236. C.Ainsworth, J.Amer.Chem.Soc., 87, 5800 (1965).
237. G.D.Litovchenko și N.I.Mikhailov, Vysokomol.soedin., Ser.B., 11, 463 (1969).
238. L.J.Bellamy și R.L.Williams, Spectrochim.Acta, 9, 341 (1957).
239. N.B.Colthup, L.H.Daly și S.E.Wiberley în "Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy", edit.II-a Academic Press Inc., New York 1975.
240. L.B.Herbst, G.D.Meakins, D.Nicholls și A.A.Wagland, J.Chem.Soc., 1957, 1462.
241. L.H.Briggs, L.D.Colebrook, H.M.Falls și W.C.Widman, Anal.Chem., 29, 904 (1957).
242. H.H.Glatt, R.Bacaloglu, S.A.Saleh, U.Szeibert și v.Szenași, Rev. Roum.Chim., 1981, sub tipar.
243. C.R.Kramer, Z.Chem., 18, 406 (1978).
244. C.R.Kramer și J.Dost, Z.Chem., 17, 451 (1977).
245. C.R.Kramer, Z.phys.Chem., 259, 1100 (1978)

246. C.R.Kramer și L.Beck, Z.Chem., 20, 25 (1980).
247. H.H.Glatt, T.T.Ky, I.Bacaloglu și D.Martin, J.prakt.Chem., 1981, predat spre publicare.
248. I.Bacaloglu, R.Bacaloglu, C.Viragh, H.H.Glatt și G.Ostrogovich, J.prakt.Chem., 317, 911 (1975).
249. I.Bacaloglu, R.Bacaloglu, H.H.Glatt, C.Viragh și G.Ostrogovich, J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2, 1976, 524.
250. R.A.Henry și W.M.Delin, J.Amer.Chem.Soc., 71, 2297 (1949).
251. H.A.Staab și W.Benz, Ann.Chem., 648, 72 (1961).
252. H.Al-Rawi, H.Williams, J.Chem.Soc., Perkin trans., 1979, 1064.
253. E.P.Papadopoulos, J.Org.Chem., 42, 3925 (1977).
254. R.Gompper, E.Hoyer și H.Herlinger, Chem.Ber., 92, 550 (1959).
255. H.A.Staab, Ann.Chem., 609, 83 (1957).
256. H.A.Staab și G.Seel, Ann.Chem., 612, 187 (1957).
257. H.Gehlen și M.Just, Ann.Chem., 692, 151 (1966).
258. W.Otting și H.A.Staab, Ann.Chem., 612, 195 (1957).
259. The Aldrich Library of NMR-spectra, The Aldrich Chem.Comp., Inc., 1974, spectru nr. 36 A.
260. F.Pagani și G.Romussi, Boll.Chim.Farm., 111, 409 (1972).
261. G.Wagner și S.Leisner, Pharmazie, 27, 547 (1972).
262. N.A.Tikhonova, brevet Anglia 1330611 (1972); C.A. 80, 129222e (1974)
263. N.L.Poznanskaya, S.N.Ivanova, N.N.Melnikov, N.I.Shvetsova-Shilovski și A.V.Massalskaya, brevet RFG 2210419 (1973); C.A. 79, 126483j (1973)
264. Y.Takashi, H.Yoshitake și T.Kimura, brevet Japonia 7486543 (1972); C.A. 82, 165871 r (1975).
265. K.Goliasch, E.Grigat și R.Pütfer, brevet RFG 1195743 (1963); C.A. 64, 15795 g (1966).
266. D.D.Perrin în "Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solutions", London, Butterworth 1965.
267. D.S.Tarbell și M.A.Leister, J.Org.Chem., 23, 1149 (1958).
268. D.S.Tarbell și E.J.Longosz, J.Org.Chem., 24, 774 (1959).
269. E.S.Longosz și D.S.Tarbell, J.Org.Chem., 26, 2161 (1961).
270. C.J.Michejda, D.S.Tarbell și W.H.Saunders, J.Amer.Chem.Soc., 84, 4113 (1962).
271. S.Oae, Y.Uchida, K.Fujimori și S.Kozuka, Bull.Chem.Soc.Yap., 46, 1741 (1973).
272. D.S.Tarbell și E.H.Hoffmeister, J.Org.Chem., 27, 1972 (1962).
273. E.H.Hoffmeister și D.S.Tarbell, Tetrahedron, 21, 35 (1965).
274. D.Martin, Z.Chem., 27, 2089 (1964).
275. E.Grigat și R.Pütfer, Chem.Ber., 97, 3012 (1964).
276. D.Martin și H.B., J.Synth., 1980 sub tipar.

277. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, editura 4-a, J. Springer Berlin 1930, vol 13, p. 25, 29, 148.
278. H.E.Zaugg și R.T.Rapala, Org.Synth., Coll.Vol., 3, 820 (1955).
279. D.A.Ballar și W.M.Delen, Org.Synth., Coll.Vol., 1, 89 (1941).
280. Organikum.Chemisches Grundpraktikum, edit. 15-a, VEB DWDW Berlin.
281. E.Curtius, J.prakt.Chem., 2, 95, 196.
282. H.Stille și I.Stevens, J.prakt.Chem., 2, 69, 368.
283. E.Curtius și M.Mehlbach, J.prakt.Chem., 2, 76, 243.
284. E.Curtius și N.Trachman, J.prakt.Chem., 2, 51, 169.
285. E.Curtius și O.Riedel, J.prakt.Chem., 2, 76, 249.
286. L.N.Volovelskii și G.N.Knozorova, Zh.Obshch.Khim., 43, 342 (1964)
287. I.Struve și R.Radenhausen, J.prakt.Chem., 2, 52, 234.
288. P.Biddle, E.S.Lane și L.J.Willans, J.Chem.Soc., 1960, 2369.
289. L.Joseph, J.med.Chem., 6, 601 (1963).
290. A.Cat și A.Dormael, Bull.soc.chim.belges, 59, 573 (1950).
291. N.J.Leonard, D.Y.Curtin și K.M.Beck, J.Amer.Chem.Soc., 69, 2459 (1947).
292. E.C.Wagner și W.H.Millet, Org.Synth., Coll.Vol., 2, 65 (1943).
293. K.Auwers și E.Cauer, J.Prakt.Chem., 126, 146 (1930).
294. J.G.Everett, J.Chem.Soc., 1930, 2402.
295. J.D.Bower și F.P.Doyle, J.Chem.Soc., 1957, 727.
296. H.H.Glatt, R.Bacaloglu, C.Csunderlik și D.Muntean, J.prakt. Chem., 1981, depus spre publicare
297. H.H.Glatt, R.Bacaloglu, H.Graubaum, D.Martin, C.Csunderlik și M.Breckner, J.prakt.Chem., 1981, depus spre publicare.