

INSTITUTUL POLITEHNIC " TRAIAN VUIA " TIMISOARA
Facultatea de Tehnologie Chimică

ing. MARCELA SILAȘI

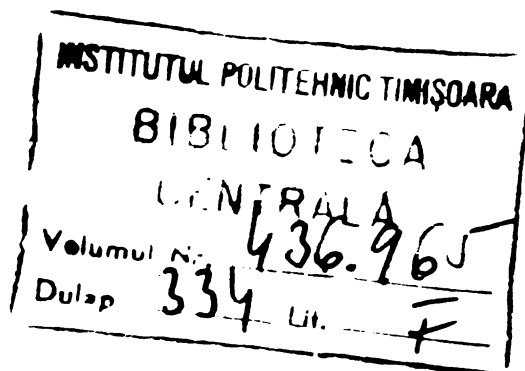
SINTEZA SI TRANSFORMARILE ACIDULUI o-NITRO-
FENIL-SUCCINIC SI DERIVATILOR SAI

**- Teză prezentată pentru obținerea ti-
tlului de doctor inginer -**

CONDUCATOR STIINTIFIC:

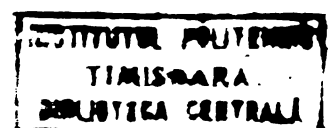
Prof.dr. ing. CUIBAN FLAVIAN

BIBLIOTECA CENTRALĂ
UNIVERSITATEA "POLITEHNICA"
TIMIȘOARA



Imi exprim recunoștința față de

prof.dr.ing. CUIBAN FLAVIAN
pentru îndrumarea permanentă și grija manifestată în pregătirea mea profesională.



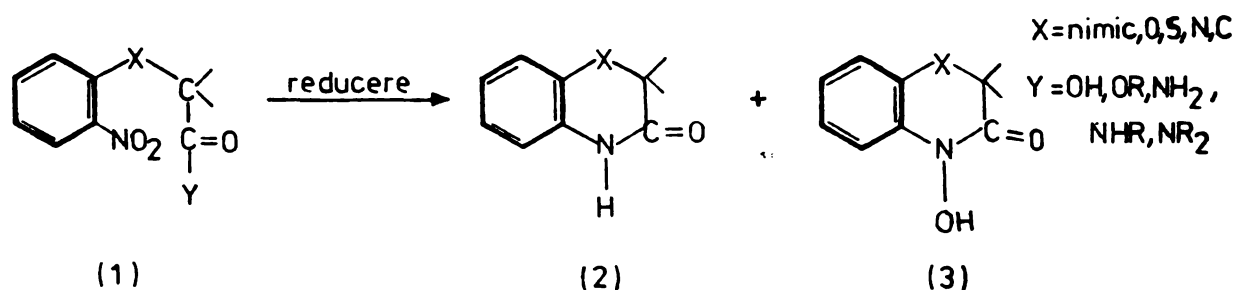
Cuprins

	pag.
CAP.1. INTRODUCERE, OBIECTIVUL STUDIULUI	3
CAP.2. NITRAREA ACIDULUI FENIL-SUCCINIC	9
2.0.DATE DIN LITERATURA	9
2.1.ACIDUL o-NITRO-FENIL-SUCCINIC	10
2.1.1.Nitrarea acidului fenil-succinic	10
2.1.2.Nitrarea anhidridei acidului fenil-succinic	11
2.2.ACIZII POLI-NITRO-FENIL-SUCCINICI	14
2.3.SEPARAREA SI ANALIZA PRODUSILOR NITRATI	15
2.3.1.Separări preparative	15
2.3.2.Cromatografia în strat subțire	18
2.3.3.Determinări polarografice	20
2.4.DOZAREA AMESTECULUI DE ACIZI ORTO- SI PARA-NITRO-FENIL-SUCCINICI PRIN SPECTROSCOPIE UV și RMP	25
CAP.3. SINTeza ACIDULUI o-NITRO-FENIL-SUCCINIC DIN o-NITRO-BENZALDEHIDA	33
3.0.DATE DIN LITERATURA	33
3.1.ADITIA ACIDULUI CIANHIDRIC LA o-NITRO-BENZILIDEN-MALONAT DE DIETIL	37
3.1.1.Folosirea cianurilor alcaline	37
3.1.2.Folosirea acetoncianhidrinei	39
3.2.CINETICA ADITIEI ACIDULUI CIANHIDRIC LA BENZAL-MALONAT DE DIETIL	40
3.2.1.Obiectivul lucrării	40
3.2.2.Folosirea cianurii de sodiu	45
3.2.3.Adiția HCN în prezența trietil-aminei	52
3.2.4.Determinarea parametrilor de activare	57
3.2.5.Scindarea benzal-malonatului de dietil	61
CAP.4. PREPARAREA AMIDELOR ACIDULUI o-NITRO-FENIL-SUCCINIC	66
4.0.DATE DIN LITERATURA	66
4.1.SINTEZA AMIDELOR NESUBSTITUITE	66
4.2.SINTEZA AMIDELOR N-SUBSTITUITE	68
CAP.5. REDUCEREA SI CICLIZAREA ACIDULUI o-NITRO-FENIL-SUCCINIC SI A DERIVATILOR SAI	69
5.0.POSIBILITATILE DE REACTIE ALE PRODUSILOR	

	pag.
REDUSI	69
5.1.SINTEZA DERIVATILOR CHINOLONICI	71
5.2.CICLIZAREA LA DERIVATI AI OXO-INDOLULUI	72
5.3.DEHIDROGENAREA ACIDULUI 2-OXO-3,4-DIHI- DRO-CHINOLIN -4-CARBOXILIC	74
5.3.1.Obiectul studiului	74
5.3.2.Cercetări spectroscopice UV, IR și RMP ale produșilor potențiali de reacție	78
5.3.3.Concluzii asupra dehidrogenării	96
CAP.6. PARTEA EXPERIMENTALA	103
6.1.NITRAREA ACIDULUI FENIL-SUCCINIC	103
6.1.1.Mononitrarea și dinitrarea acidului fenil-succinic	103
6.1.2.Separarea și analiza produșilor de nitrare	104
6.2.SINTEZA ACIDULUI o-NITRO-FENIL-SUCCINIC din o-NITRO-BENZALDEHIDA	120
6.3.STUDII CINETICE	122
6.3.1.Cinetica adiției HCN la benzal-malona- nat de dietil	122
6.3.2.Cinetica scindării benzal-malona- tului de dietil	126
6.4.PREPARAREA AMIDELOR ACIDULUI o-NITRO-FENIL- SUCCINIC	128
6.4.1.Sinteza amidelor nesubstituite	128
6.4.2.Sinteza amidelor N-substituite	129
6.5.REDUCEREA SI CICLIZAREA ACIDULUI o-NITRO- FENIL-SUCCINIC ȘI A DERIVATILOR SAI	133
6.5.1.Sinteza derivaților chinolonici și indolonici	133
6.5.2. Dehidrogenarea acidului 2-oxo-3,4- dihidro-chinolin-4-carboxilic	138
CAP.7. CONCLUZII GENERALE REZULTATE DIN TEZA	142
BIBLIOGRAFIE	147

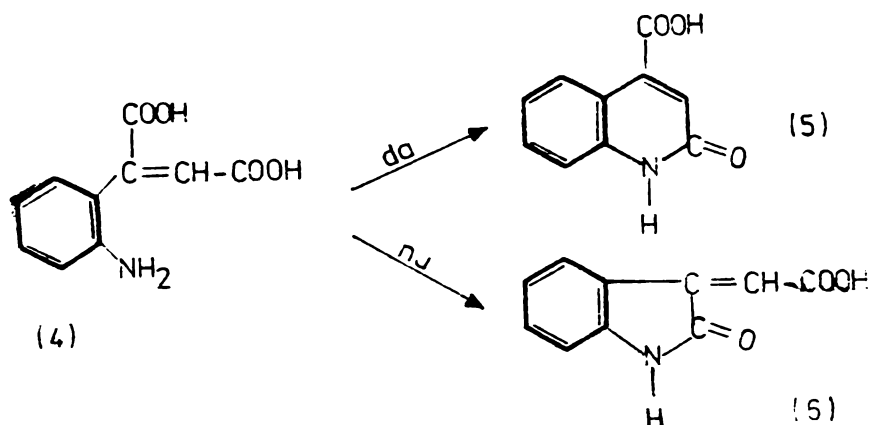
CAP.1. INTRODUCERE, OBIECTIVUL STUDIULUI.

Prin reducerea unor nitroderivați aromatici substituiți s-a realizat sinteza multor heterocicli: carbazoli, carboline, indoli, indazoli, benzotriazoli, entranili, fenotiazine, 3H-azepine, benzoxazoli și alți compuși ^{1,2}. La hidrogenarea catalitică a unor derivați o-nitro-fenil-substituiți de tipul (1), s-a stabilit în cercetări anterioare ^{3,4} că,

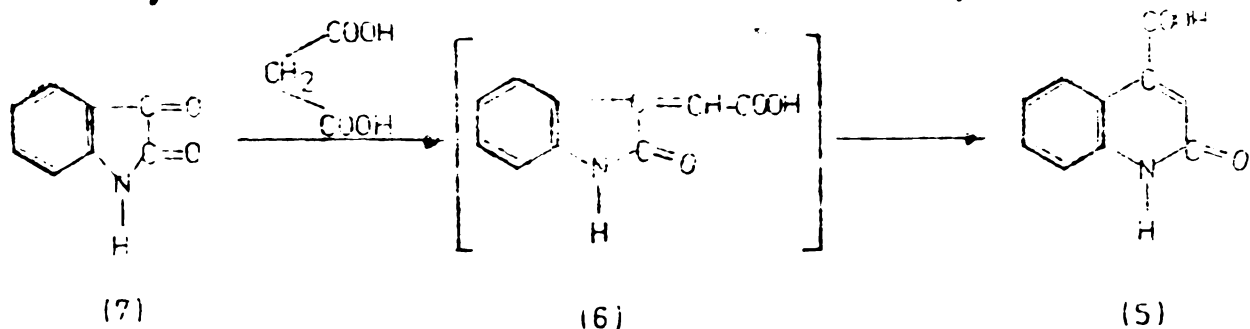


dependent de condițiile de reacție și de natura substituentului se formează mai ales benz-lactame (2) și N-hidroxilactame (3), atât pentru ciclurile de cinci cât și pentru ciclurile de șase atomi. Din aceleași cercetări a rezultat că pH-ul mediului de reacție, polaritatea solventului și natura substituentului Y influențează semnificativ tendința de ciclizare. Nu s-a putut preciza însă diferența dintre tendința de ciclizare pentru formarea ciclurilor de 5 atomi față de cele cu 6 atomi în ciclu.

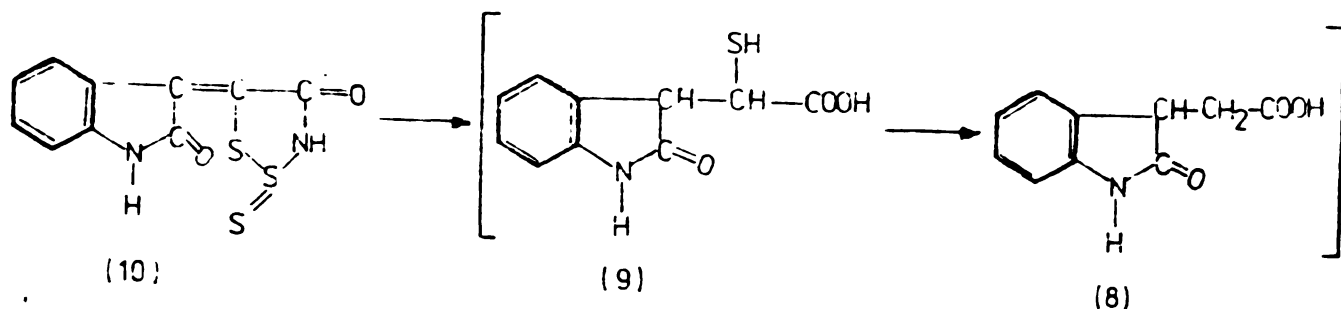
Dacă la reducerea acidului o-nitrofenilacetic ⁵ sau a derivaților lui substituiți în ciclu ^{6,7} se obține, după cum este de așteptat, ciclul oxoindolic, ^{din} acidul β -carboxil-o-amino-cinamic (4), deși are posibilitatea închiderii ciclului la 2 lactame (5,6), se formează numai cea cu 5 atomi în ciclu ⁸ :



S-a demonstrat ³ că acidul isatiliden-acetic (6) ce ipotetic ar fi trebuit să se formeze în această ciclizare, nu a fost obținut nici în reacția de condensare a isatinei (7) cu acidul malonic ⁹ ci s-a obținut numai chinolona corespunzătoare, acidul 2-oxo-cinconinic (5). În 1923, Ch.Gränacher

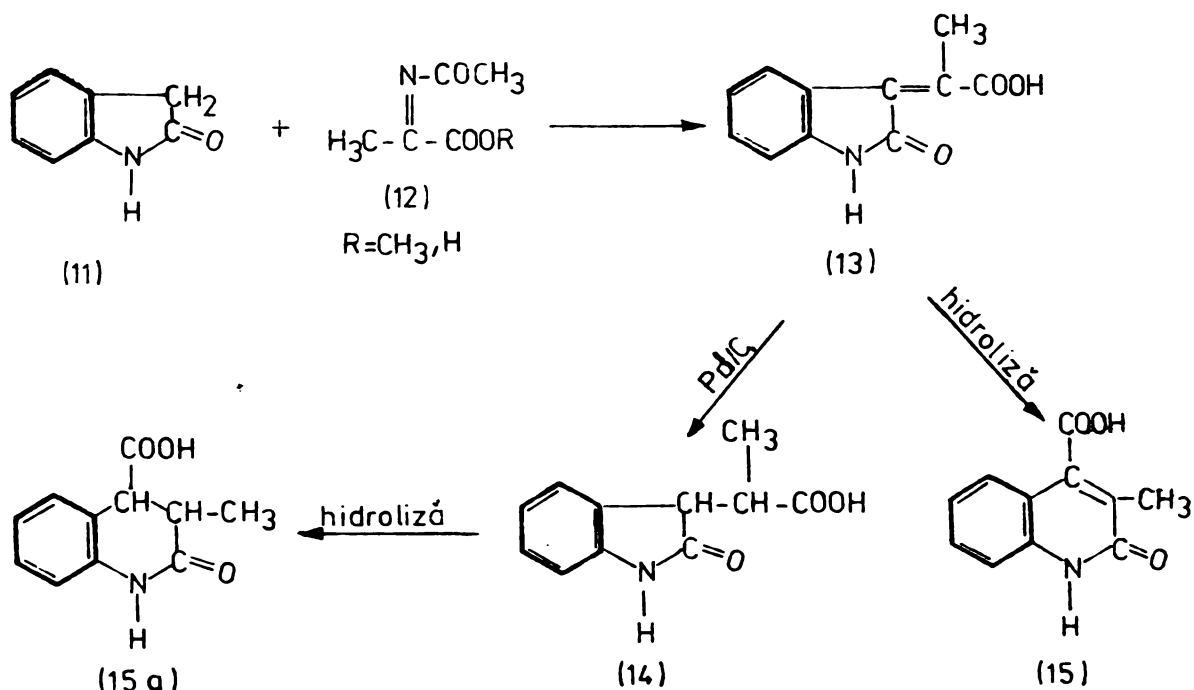


și A.Mahal ¹⁰ au comunicat prepararea acidului "oxiindol-3-acetic" (8) prin reducerea acidului "oxiindol-3-α-tiol-acetic" (9) care s-a obținut prin hidroliza alcalină a 3-rodaniliden-oxi-indolului (10). Aeschlimann ⁸ a constatat că în



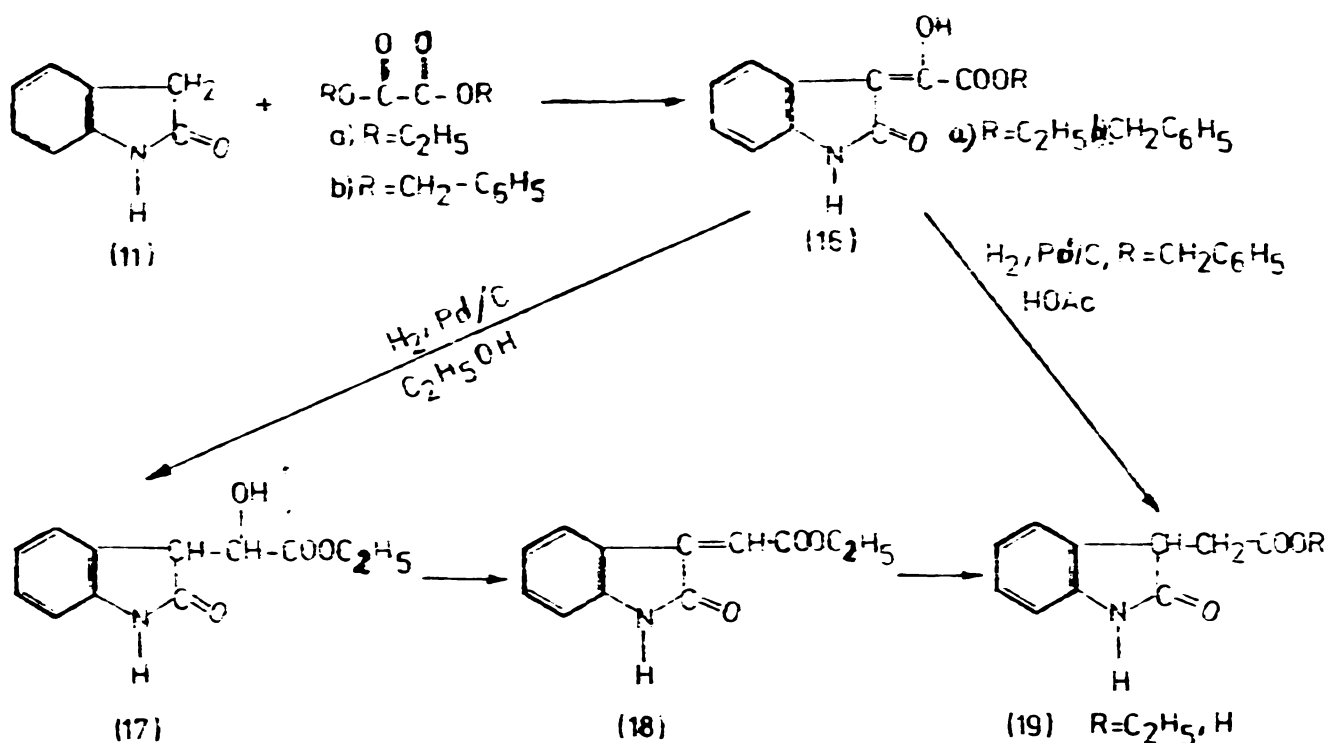
realitate se formează acidul 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic ((5)-3,4-dihidro) rezultat prin scindarea hidrolitică a ciclului oxiindolic la acid o-amino-fenil-succinic, care suferă apoi ciclizare la acidul 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic ^{11,12}. Sinteza unui acid isatiliden-acetic (13), respectiv oxiindolil-acetic (14), a reușit

prima dată prin condensarea oxindolului (11) cu esterul acidului acet-imino-acrilic ¹³ (12) în condiții similare folosite în condensarea Michael.

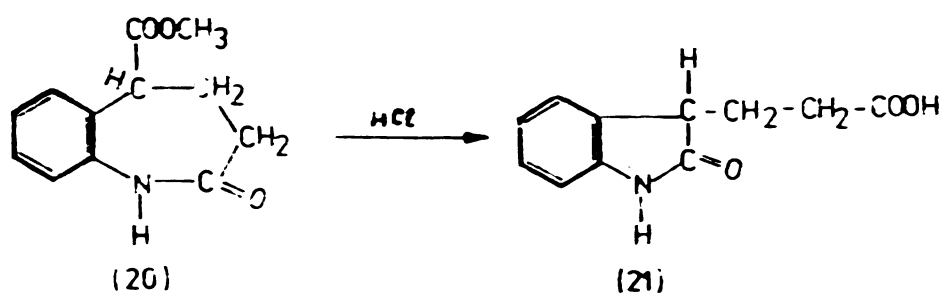


Prin hidroliză acidă însă, ambii acizi (13,14) se transformă în chinolonele corespunzătoare (14 și 15). Acidul isatiliden-metil-acetic (13) s-a preparat, dar cu randament mai slab, și prin condensarea oxindolului cu acid piruvic. Autorii ¹³ au restudiat și sinteza acidului oxindolil-3-acetic (8) executată în 1935 ¹⁴ și reluată de Horner ¹⁵ prin condensarea oxindolului (11) cu oxalatul de dietil și reducerea enolului (16) cu Zn și CH₃COOH. Ei au reușit reducerea catalitică cu Pd/C a enolului (16) la esterul oxindolil-3-hidroxi-acetic (17) care în prezență de mici cantități de H₂SO₄ în acid acetic suferă deshidratare la ester isatiliden-acetic (18). Acesta este redus catalitic la rândul lui la ester oxindolil-acetic (19). Substituind oxalatul de dietil (b) cu esterul dibenzilic al acidului oxalic (a), reacția decurge la fel de rapid la enolul (16 b) care prin reducere catalitică în AcOH glacial-H₂SO₄, dă acidul oxindolil-3-acetic (19, R=H). Prin fierberea cu HCl apos a esterului etilic al acidului oxindolil-3-acetic se obține însă acidul 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic ¹¹.

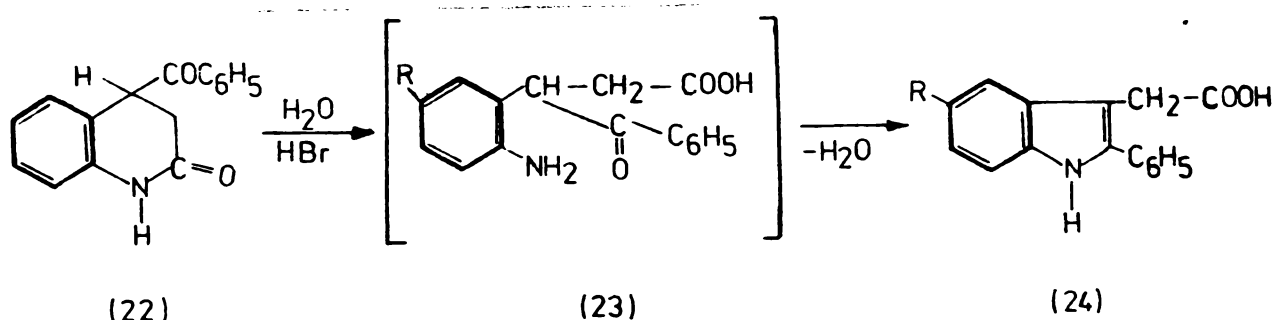
Dacă interconversiunea ciclurilor indolonice la cicluri chinolonice se constată în toate aceste numeroase



încercări de obținere a acidului oxî-indolil-3-acetic, pentru izomerizările cu micșorare de ciclu, sub influența reactivilor acizi, se cunosc exemple numai pentru lactamele cu cicluri de 7 atomi. Prin fierberea cu HCl apos a lactamei acidului 4-(o-amino-fenil)-4-carbometoxi-butiric ¹⁶ (20) se obține acidul oxî-indolil-3-propionic (21). Ciclizarea la lactamă de 5 atomi față de 7 atomi este preferată și la



reducerea ciclizantă a acidului α-(o-nitro-fenil)-glutaric când rezultă tot acidul oxî-indolil-3-propionic. Transpoziția contractantă de ciclu, în cazul chinolonelor nu are exemple. Singurul articol ¹⁷ ce tratează obținerea derivaților indolului din compușii hidrocarbostirilului, recenzat greșit în C.A., indică că această transformare ar avea loc prin scindarea inelului lactamic (22) urmată de ciclizarea ceto-amino-acidului intermediar (23), iar derivatul indolic (24) obținut nu mai are caracter de lactamă:

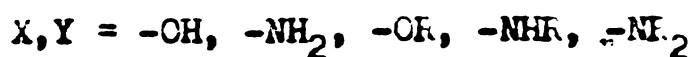
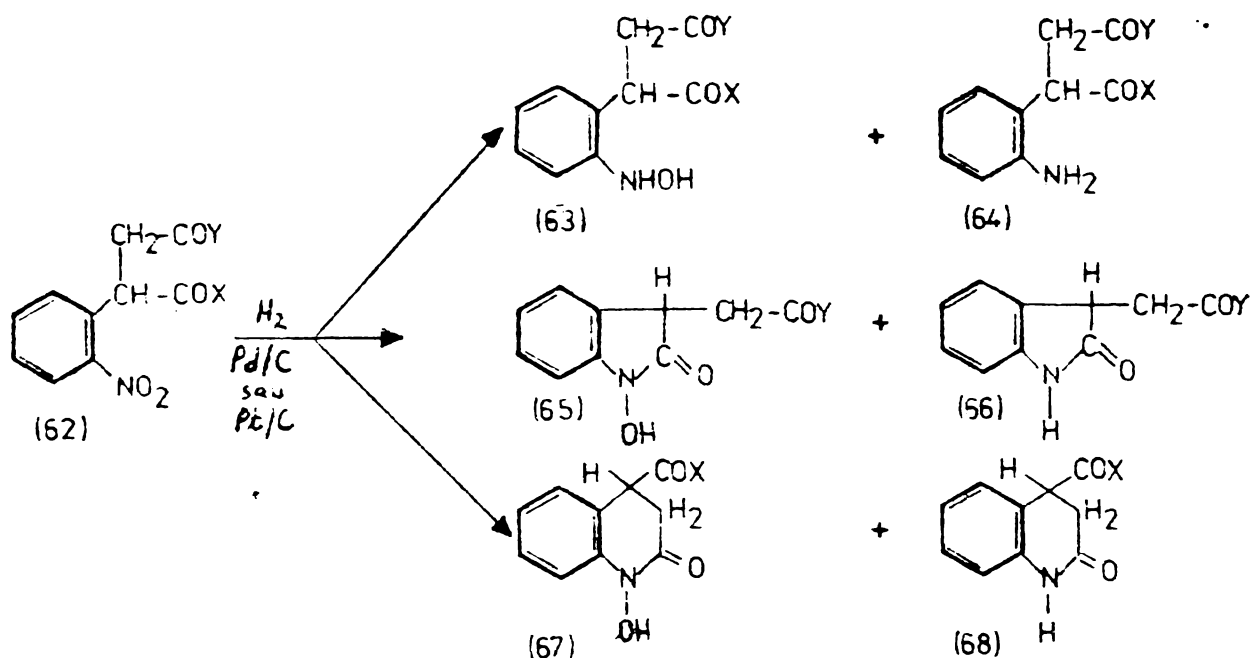


După cum se vede, nici acest exemplu nu poate constitui un indiciu comparativ al posibilității de formare a ciclurilor chinolonice și indolonice.

O atenție deosebită s-a acordat în ultimii ani proceselor de oxido-reducere internă între grupa o-nitro a derivaților aromatici și catena laterală^{18,19,20} ajungându-se la metode utile de sinteză a compuşilor heterociclici cu azot. Reacțiile sînt favorizate de mediul alcalin, de influența luminii și a temperaturii și pot deveni stînjitoare în prepararea altor compuși.

Obiectivul studiului.

După cum s-a amintit, în cercetările anterioare^{3,4} nu s-a putut preciza diferența dintre tendința de ciclizare pentru formarea ciclului de 5 atomi față de cel cu 6 atomi. Un model structural adecvat pentru un astfel de studiu, oferind duble posibilitate a formării ciclurilor de 5 și 6 atomi ni s-a părut a fi acidul o-nitro-fenil-succinic²¹. Dependent de condițiile de reducere ar trebui să se obțină atât lactame cât și N-hidroxi-lactame, conform schemei:

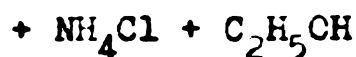
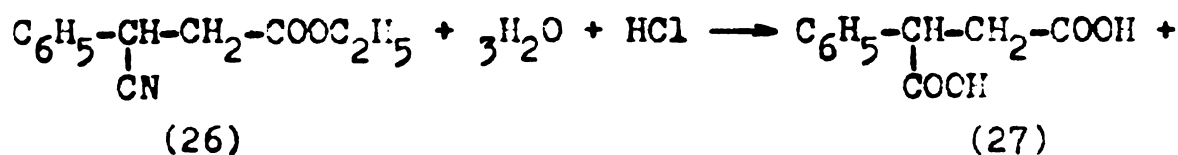
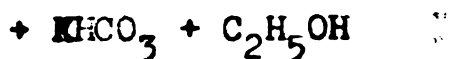
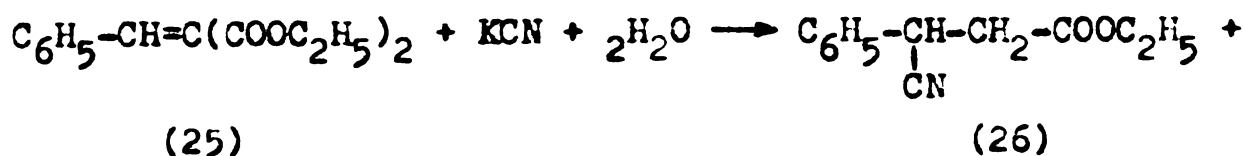


Prin prepararea unor derivați potriviți, am anticipat că ciclizarea reductivă ar putea fi orientată fie spre derivații 2-oxo-chinolinei, fie spre derivații 2-oxo-indolului, greu de obținut pe alte căi. Obiectivul prezentei lucrări a fost polarizat asupra preparării unor derivați funcționali ai acidului o-nitro-fenil-succinic și asupra studiului produșilor obținuți în urma reducerii catalitice a lor, stabilindu-se o nouă cale de sinteză pentru derivații indolului și chinolinei, nedescrisă în literatură.

CAP.2. NITRAREA ACIDULUI FENIL-SUCCINIC.

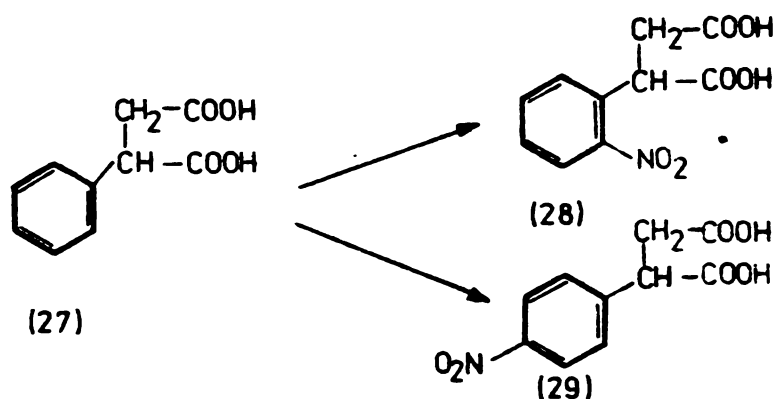
2.0. DATE DIN LITERATURA

Materia primă, acidul fenil-succinic (27), l-am preparat fără dificultăți obținând aceleași rezultate cu cele descrise în literatură²². Metoda urmează schema de reacții:



Sub încălzire, cianurarea are loc concomitent cu decarboxilarea formându-se β -fenil- β -cianopropionatul de etil (26). Incălzirea favorizează solubilizarea cianurii de potasiu în amestecul hidro-etanolic și creșterea vitezei de reacție. Hidroxidul format este transformat în KHCO_3 și posibilitatea reacțiilor secundare, oricum restrinse pentru acest substrat, este diminuată.

Mononitrarea acidului fenil-succinic a fost realizată de F.Fichter și colab.²³, cu exces de acid azotic fumans ($d=1,52$) la 0°C . La turnarea peste gheață a masei de reacție precipită izomerul para-nitro-, iar izomerul orto-nitro- se separă la ședere din apele mune azotice, cu grad de puritate diferită²¹.



2.1. ACIDUL o-NITRO-FENIL-SUCCINIC.

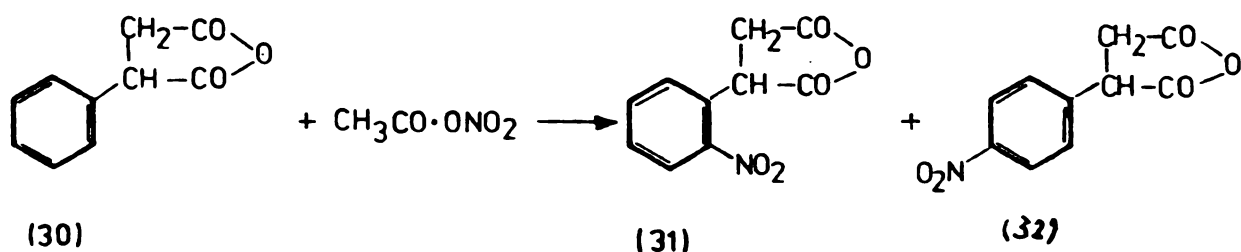
2.1.1. Nitrarea acidului fenil-succinic.

Problema importantă la obținerea acidului o-nitro-fenil-succinic prin nitrarea acidului fenil-succinic este separarea lui de acidul p-nitro-fenil-succinic. Metoda indicată în literatură ²³ bazată pe viteza de cristalizare diferită din apă - ce implică recristalizări repetate pentru a obține izomer pur - influențează mult randamentul. În aceste condiții se izolează doar urme de izomer orto, corespunzător. Cristalizarea mai dificilă a izomerului orto impune uneori concentrarea soluțiilor mame și prin încălzire produsul se degradează. La turnarea peste gheață a masei de reacție sînt fluctuații în cantitatea de izomer para care cristalizează primul. Pentru o primă orientare asupra posibilității de dizolvare selectivă sau de recristalizare fracționată a celor doi acizi izomeri din amestecul lor am determinat solubilitățile scizilor puri în apă la diferite temperaturi. Am cercetat și alte metode de separare a lor, dintre care cea prin transformare în anhidride a dus la rezultate satisfăcătoare.

2.1.2. Nitrarea anhidridei acidului fenil - succinic.

Raportul stabilit de noi prin spectrometrie RMP pentru acizii izomeri mononitrați (17% orto și 83% para) rezultați la nitrarea acidului fenil-succinic cu acid azotic concentrat²¹ este oarecum surprinzător în comparație cu nitrarea toluenului și a acidului fenil-acetic, când se obține preponderent izomerul orto. Aceasta ne-a condus la ipoteza că efectul steric al catenei acidului fenil-succinic prin volumul mare și rotația liberă în jurul legăturii C_{aromatic} - C_{benzilic} - împiedică reacția de nitrare în orto, raportul de izomeri fiind controlat numai cinetic.

Pentru îmbunătățirea raportului dintre izomeri în favoarea celui orto, am nitrat anhidrida acidului fenil-succinic, în care mișcarea relativă a catenelor ce poartă grupele carboxilice este împiedicată, micșorându-se astfel efectul lor steric, cu implicații în factorii de entropie²¹.

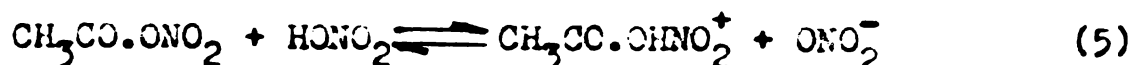
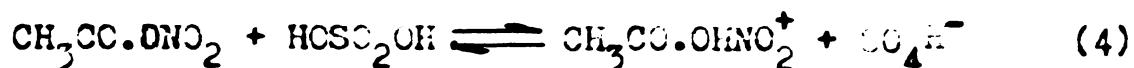
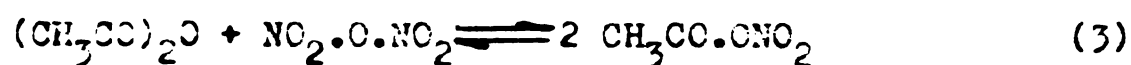
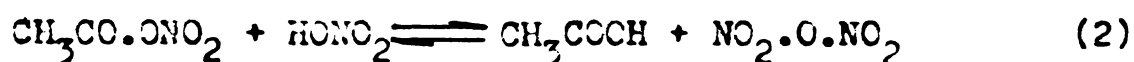
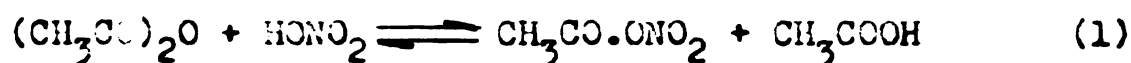


Nitrarea anhidridei acidului fenil-succinic am făcut-o cu nitrat de acetil, în prezența anhidridei acetice cu sau fără adaos de acid sulfuric, după unele indicații generale privind nitrarea cu acest agent²⁴. După hidroliză la acizii corespunzători, produșii de reacție s-au esterificat cu diazometan (soluție eterică) și s-au analizat prin cromatografie în strat subțire și spectrometrie RMP. Analiza CSS s-a realizat și pentru acizii liberi. În prezența acidului sulfuric, nitratul de acetil protonat care ia naștere se manifestă ca un agent de nitrare mult mai energetic decât cel neprotonat. În cazul nitrării cu nitrat de acetil, fără adaos de acid sulfuric, s-a pus în evidență atât cromatografic, cât și prin analiza RMP, produs nenitrat: acid

fenil-succinic. Deși raportul în izomeri se modifică în favoarea izomerului orto (35% orto față de 65% para, determinat prin RMP), de fiecare dată rămân cantități mici (cca. 3-5%) de acid fenil-succinic nenitrat. Cantitatea de acid fenil-succinic s-a determinat ținând seama de semnalul celor 5 protoni aromatici echivalenți la $\delta = 7,3$ ppm. Prezența substanței nenitrate complică foarte mult procesul de separare al izomerilor produsului nitrat.

Pentru a perfecta procesul de nitrare s-a încercat nitrarea anhidridei acidului fenil-succinic și în prezența acidului sulfuric. De această dată, întreaga cantitate de acid fenil-succinic a fost nitrată dar raportul de izomeri s-a modificat la numai 25% orto și 75% para, determinat tot prin analiză RMP. Deoarece la aceste reacții controlul temperaturii (în special pentru formarea anhidridei acidului fenil-succinic) n-a fost suficient de riguros, experiențele s-au repetat.

Se știe ^{24,25,26} că la amestecarea acidului azotic cu anhidridă acetică se formează mai multe echilibre redată prin ecuațiile:



Anhidrida acetică reacționează ușor cu acidul azotic stabilindu-se echilibrul redat în ecuația (1), care este mult deplasat spre dreapta și care este favorizat de ridicarea moderată a temperaturii. Proporția de nitrat de acetil este de cca 75-80%. Cu exces de acid azotic însă, se stabilește un nou echilibru redat de ecuația (2) în care apare N_2O_5 , susceptibil de a fi transformat în nitrat de acetil la adăugare de anhidridă acetică, conform ecuației (3). Capacitatea de nitrare a nitratului de acetil este mult mai redusă

decît cea a speciei protonate ce poate lua naştere după ecuaţiile (4) şi (5).

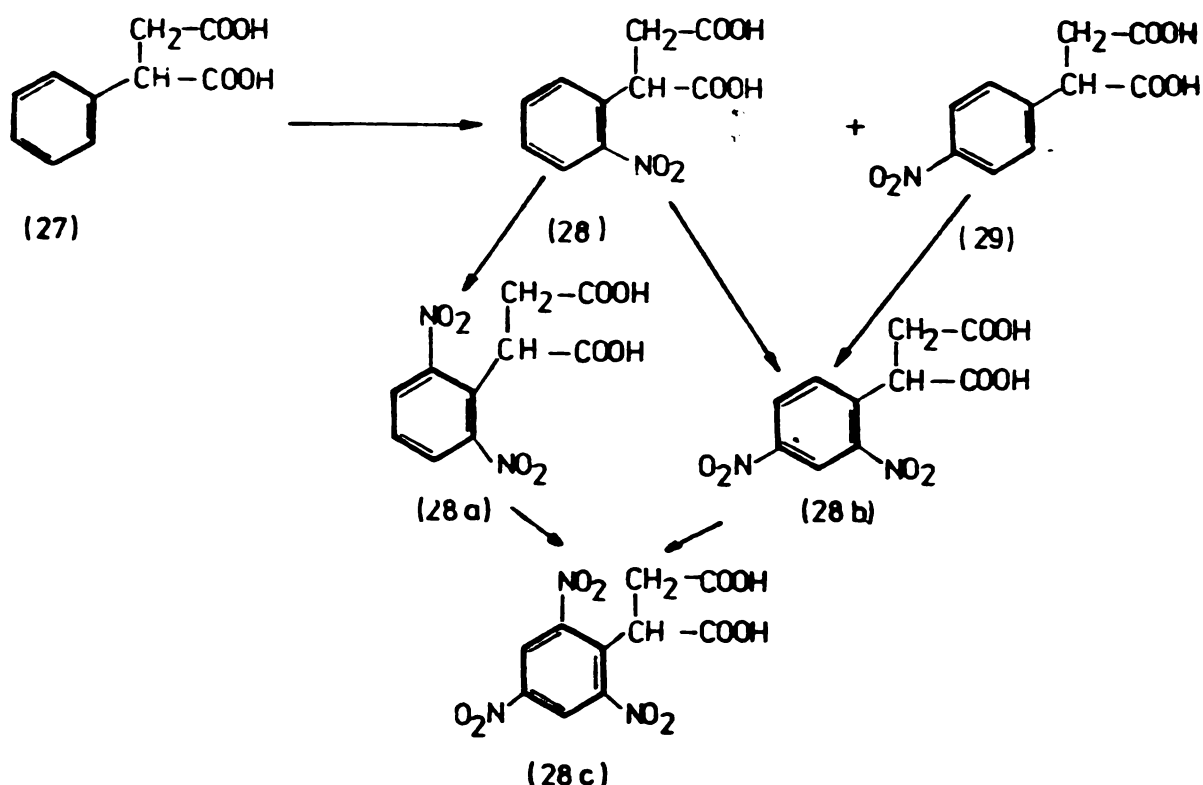
În experienţele noastre de nitrare s-au confirmat în mare măsură existenţa şi influenţa echilibrelor descrise. Se explică astfel, de ce la nitrarea anhidridei fenil-succinice cu nitrat de acetil rămîne întotdeauna produs nenitrat: deoarece o bună parte din acidul azotic nu este transformat în nitrat de acetil. Atunci cînd s-a încercat folosirea unui exces de acid azotic, pentru a obţine specie protonată conform ecuaţiei (5) s-au observat degajări de oxizi de azot, formarea de produşi oxidaţi, concomitent cu rămînerea de produs nenitrat. Rezultatele au fost şi mai vizibile la creşterea temperaturii de nitrare în aceste condiţii, cînd degajările de oxizi de azot sînt mult mai intense fără a se obţine o nitrare totală. S-a revenit atunci la nitrarea anhidridei fenil-succinice - preparată în situ - cu nitrat de acetil în prezenţa cantităţilor catalitice de acid sulfuric. Respectîndu-se condiţiile cele mai favorabile (rapoarte molare, temperatură) pentru formarea în prealabil a nitratului de acetil şi a formei lui protonate, nitrarea a fost totală iar raportul de izomeri orto:para s-a situat la 35 : 65, acelaşi ca şi la nitrarea simplă cu nitrat de acetil dar fără adăos de acid sulfuric, cînd rămîne şi produs nenitrat.

Rezultă deci că prin nitrarea anhidridei acidului fenil-succinic se obţine izomer orto în cantitate sensibil mai mare faţă de nitrarea cu acid azotic concentrat a acidului fenil-succinic ceea ce apare foarte favorabil pentru scopul propus. Este necesar să se menţioneze că această metodă poate fi utilă şi în alte reacţii de substituţie electrofilă unde se urmăreşte realizarea unui anumit raport de izomeri.

Deşi cu un raport îmbunătăţit în izomer orto şi lipsit de produs nenitrat, amestecul de acizi izomeri orto- şi para-nitro-fenil-succinic nu s-a putut separa convenabil, de puritate satisfăcătoare scopului urmărit (vezi partea experimentală).

2.2. ACIZII POLINITRO-FENIL-SUCCINICI

Folosirea unui exces mare de acid azotic la nitrarea acidului fenil-succinic nu exclude posibilitatea formării și a unor polinitroderivați care nu sînt descriși în literatură. Sinteza acestor compași prezintă interes atît pentru cercetarea procesului de nitrare, cît și pentru continuarea studiilor de ciclizare reductivă prin care s-ar putea obține heterocicli substituiți. Dependent de conducerea polinitrării, în trepte sau direct, s-au obținut izomeri diferiți conform reacțiilor:



La nitrarea acidului fenil-succinic cu capacități mari de deshidratare s-a obținut amestecul celor doi dinitro-derivați (2,6- și 2,4-) și nu s-a pus în evidență produsul trinitrat. La nitrarea acidului para-nitro-fenil-succinic s-a obținut în exclusivitate acidul 2,4-dinitro-fenil-succinic a cărui puritate s-a controlat prin analiză elementară, titrare, cromatografie și polarografie, în condițiile studiate de noi.

Constantele de aciditate ale acidului 2,4-dinitro-

fenil-succinic determinate potențometric au fost:

$$K_{a_1} : 7,60 \cdot 10^{-4} \quad K_{a_2} : 2,09 \cdot 10^{-5}$$

de același ordin de mărime cu produșii mononitrați (vezi 2.3.1.), sesizându-se totuși influența celei de-a doua grupe nitro din nucleu.

2.3. SEPARAREA ȘI ANALIZA PRODUSILOR NITRAȚI.

2.3.1. Separări preparative.

De o deosebită importanță în sinteza acidului orto-nitro-fenil-succinic prin nitrarea fie a acidului fenil-succinic, fie a anhidridei acidului fenil-succinic este separarea lui de acidul para-nitro-fenil-succinic. Pentru înțelegerea dificultății separării lor prin precipitarea fracționată din apă indicată în literatură²³ și a tatonării unei eventuale dizolvări selective am determinat solubilitățile acizilor puri în apă la diferite temperaturi (vezi partea experimentală). Solubilitățile celor doi acizi în stare pură în apă la reflux sînt diferite dar la temperatura camerei sînt mai apropiate (fig.1). Ceea ce permite separarea lor este viteza de cristalizare mai mare a acidului p-nitro-fenil-succinic cu simetrie mai înaltă a structurii. În amestec cu izomerul para-, acidul o-nitro-fenil-succinic va cristaliza și la concentrații mai mici decît cele indicate de curba b (fig.1) datorită formării cristalelor acidului p-nitro-fenil-succinic. Trebuie ținut însă seama de viteza mai mică de formare a cristalelor lui. Separarea prin dizolvare nu este prea selectivă (nici în limita solubilităților individuale). Probabil din cauza conglomeratelor cristaline mixte o + p, izomerul orto nu-și poate manifesta solubilitatea mai mare față de izomerul para. Solubilitatea amestecului variază mult în funcție de aciditatea reținută de probă, în special la metoda de nitrare cu nitrat de acetyl. De aceea, înainte de solubilizare,

precipitatul se spală bine cu apă de 0-5°C pentru elimina-
rea acidității minerale.

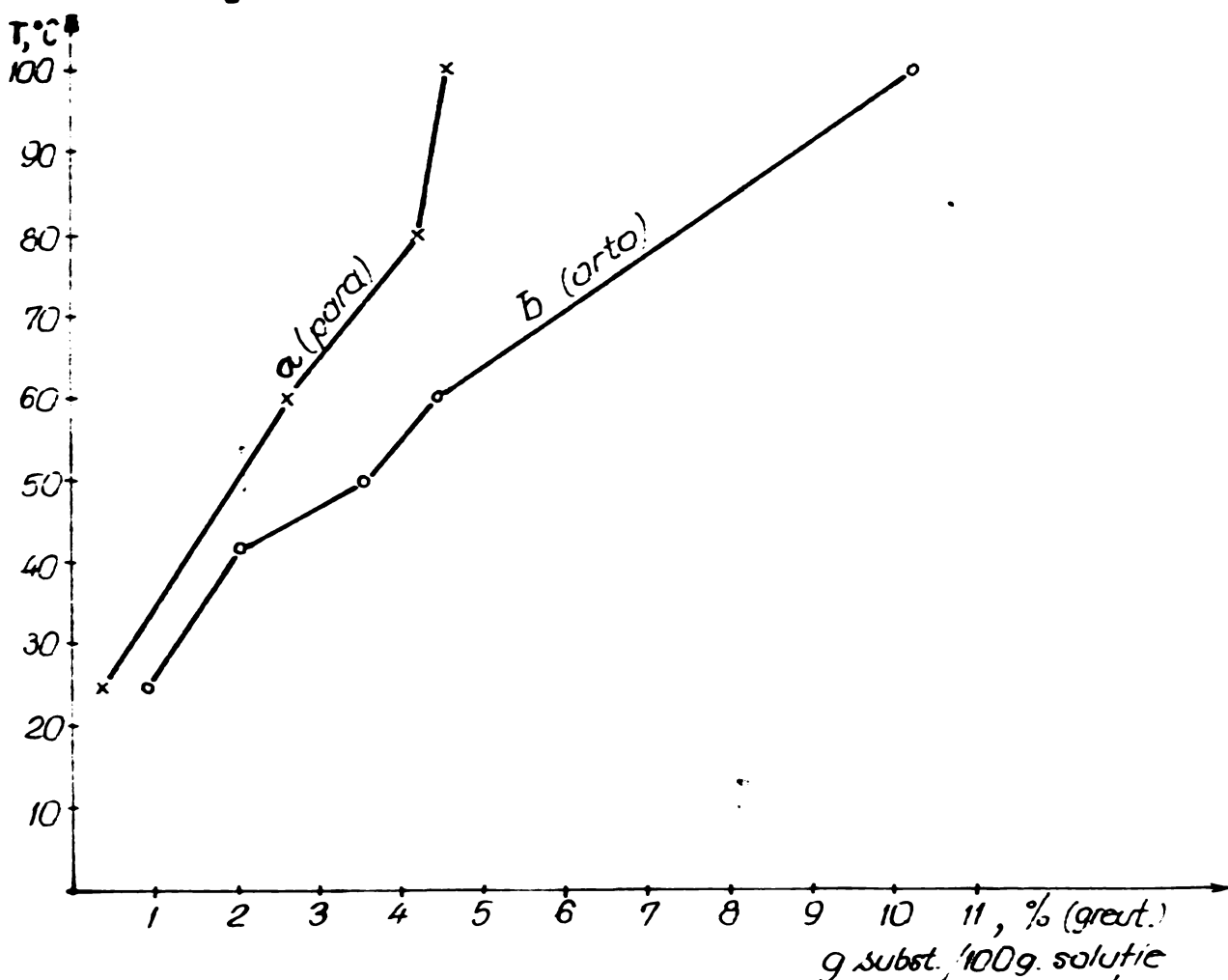


Fig.1. Curbele de solubilitate ale acizilor o- și p-nitro-fenil-succinici puri (tabel 9).

Recristalizarea acizilor dizolvați în apă sau precipitarea acizilor prin acidulare cu HCl a soluțiilor apoase ale sărurilor lor de sodiu (obținute cu NaHCO_3) este mai selectivă (izomerul orto rămâne în soluție mult îmbogățit).

Separaarea acizilor izomeri studiați nu este posibilă cu ajutorul schimbătorilor de ioni. Constantele de aciditate determinate experimental pe cale potențiomtrică sînt foarte apropiate:

	K_{a1}	K_{a2}
izomer orto-	$2,819 \cdot 10^{-4}$	$1,122 \cdot 10^{-5}$
izomer para-	$5,011 \cdot 10^{-4}$	$1,584 \cdot 10^{-5}$

În încercările întreprinse pentru separarea acizi-

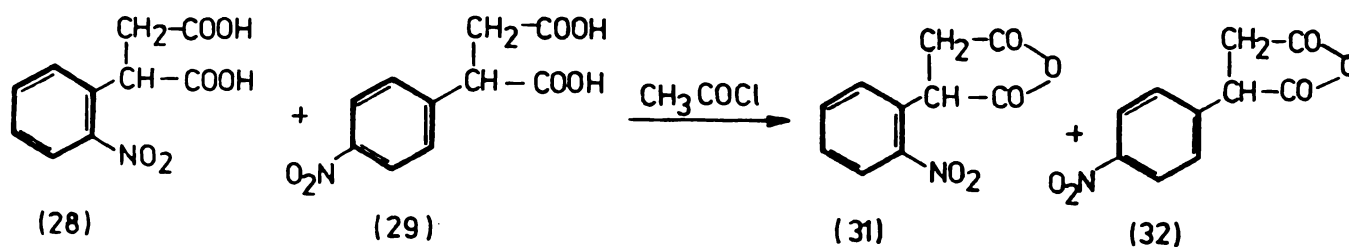
426965
334 F

zilor mononitrați ne-am orientat și spre transformarea lor în derivați cu proprietăți fizice mai distinctive și din care să poată fi ușor recuperați. Cromatografia prin eluție în coloană cu umplură de adsorbant (silicagel, alumină) a esterilor lor metilici, nu a dat rezultate. Tot pentru esterii metilici s-au determinat și punctele de fierbere dar ele au valori foarte apropiate:

	p.f., °C	pres., mm col. Hg
izomer orto-	115	0,4
izomer para-	105	0,3

și deci separarea prin distilare este dificilă.

Eliminarea completă a izomerului para a reușit prin transformarea amestecului de acizi în anhidride. Anhidrida izomerului orto dă cristale cu punct de topire bine definit (128-129°C)^{27,28} în timp ce anhidrida acidului para-nitro-fenil-succinic este un ulei nerectificabil²⁹, probabil datorită formării anhidridei intermoleculare.



După hidroliza (în apă) a anhidridei o-nitro-fenil-succinice s-a obținut acidul de calitate corespunzătoare, p.t. = 138°C (desc.).

Rezultatele metodei sînt cu atît mai bune cu cît conținutul în acid para-nitro-fenil-succinic al amestecului de acizi este mai scăzut. Pentru un acid orto-nitro-fenil-succinic pur, randamentul în anhidridă este aproape cantitativ. De aceea, în cazul nitrării acidului fenil-succinic cu exces de HNO₃ concentrat²³ este de preferat să nu se grăbească filtrarea izomerului para. O precipitare incompletă a acidului para-nitro-fenil-succinic din apele acide crește fracțiunea acidului orto-nitro-fenil-succinic și conținutul ei ridicat în acid para-nitro-fenil-succinic

crează dificultăți la purificarea prin transformare în anhidride. O fracțiune (pentru 5 g acid fenil-succinic) sub 0,9 g de acid orto-nitro-fenil-succinic, chiar necristalizată, duce la o anhidridă corespunzătoare cu un randament de 50-60%.

Solubilizarea mai scăzută a acidului para-nitro-fenil-succinic în clorura de acetyl poate folosi la separarea prin filtrare a acestui acid de soluția (anhidridei) acidului orto-nitro-fenil-succinic în cazul amestecurilor cu conținut mai mare de izomer para. Metoda este utilă pentru acidul orto-nitro-fenil-succinic obținut prin nitrarea acidului fenil-succinic fie cu HNO_3 conc., fie cu nitrat de acetyl. Amestecurile cu conținut scăzut în izomer para se solubilizează în CH_3COCl la reflux în câteva minute iar cele care conțin mult izomer para într-un timp mult mai îndelungat.

Tehnica cromatografiei în strat subțire (suport silicagel G) a dat rezultate pozitive în separarea acidului o-nitro-fenil-succinic de acidul p-nitro-fenil-succinic în cazul folosirii ca eluent a sistemului de solvenți metil-etil-cetonă : etanol : hidroxid de amoniu = 65 : 15 : 28. Tehnica dezvoltării spoturilor este menționată în partea experimentală.

2.3.2. Cromatografia în strat subțire.

Un prim control al nitrării acidului fenil-succinic s-a făcut prin cromatografie în strat subțire. Există unele indicații din literatură^{30,31} în care sînt menționate valori R_f diferite pentru acidul fenil-succinic și acidul para-nitro-fenil-succinic în contextul studiului sintezei unor derivați ai acidului fenil-succinic și a separării lor prin cromatografie în strat subțire (silicagelul strat adsorbant, sistemul de solvenți fenol : xilen : acid formic 35% = 12 : 26 : 4 (3 : 7 : 1) - eluent). În sistemul fenol : p-xilen : acid formic 80% = 3 : 7 : 1 am obținut R_f diferit pentru acid fenil-succinic față de derivații lui mononitrați (o- și p-) precizînd că limita de sensibilitate

a metodei pentru decelarea acidului fenil-succinic este de 2,5%.

Aceiași acizi am reușit să-i separăm sub formă de esteri dimetilici (obținuți prin tratarea acizilor cu soluție eterică de diazometan la temperatura camerei) pe silicagel G cu solvenții indicați în partea experimentală.

Sistemul fenol : p-xilen : acid formic 80% = 3 : 7 : 1 s-a dovedit potrivit și pentru separarea acidului para-nitro-fenil-succinic de acidul 2,4-dinitro-fenil-succinic.

Prin urmare, sistemul menționat este eficient în controlul gradului de nitrare a acidului fenil-succinic și a permis astfel instituirea unui control asupra procesului de mononitrare a acidului fenil-succinic (alături de sistemele pentru esteri) cât și pentru nitrarea acidului para-nitro-fenil-succinic.

Cu sistemul de solvenți (metil-etil-cetonă : etanol : hidroxid de amoniu = 65 : 15 : 28) am putut controla procesul de purificare a acidului orto-nitro-fenil-succinic de izomerul său para împreună cu care se obține la nitrarea acidului fenil-succinic. Cei doi izomeri prezintă valori R_f bine diferențiate. Acidul fenil-succinic are R_f egal cu R_f al acidului orto-nitro-fenil-succinic iar acidul 2,4-dinitro-fenil-succinic prezintă aceeași deplasare cu acidul para-nitro-fenil-succinic. Aceasta duce la concluzia că grupa semipolară nitro din poziția para este elementul de structură care introduce diferențiere de deplasare în acest solvent. Grupa o-nitro nu schimbă viteza de migrare nici a acidului fenil-succinic, nici a acidului para-nitro-fenil-succinic.

Developarea spoturilor acizilor s-a făcut cu reactivi corespunzători ținând seama de prezența în molecula substanțelor a grupelor carboxilice și nitro. Pe lângă indicatorul acid albastru de brom-fenol (neutilizabil pentru MEC : etanol : NH_4OH) s-au obținut rezultate foarte bune cu indicatorul universal roșu de metil + albastru de brom-timol și cu reactivul Erlich (după reducerea grupei nitro cu $SnCl_2$). Condițiile de dezvoltare sînt precizate în partea experimentală. Spoturile de esteri s-au detectat la vapori de iod.

2.3.3. Determinări polarografice.

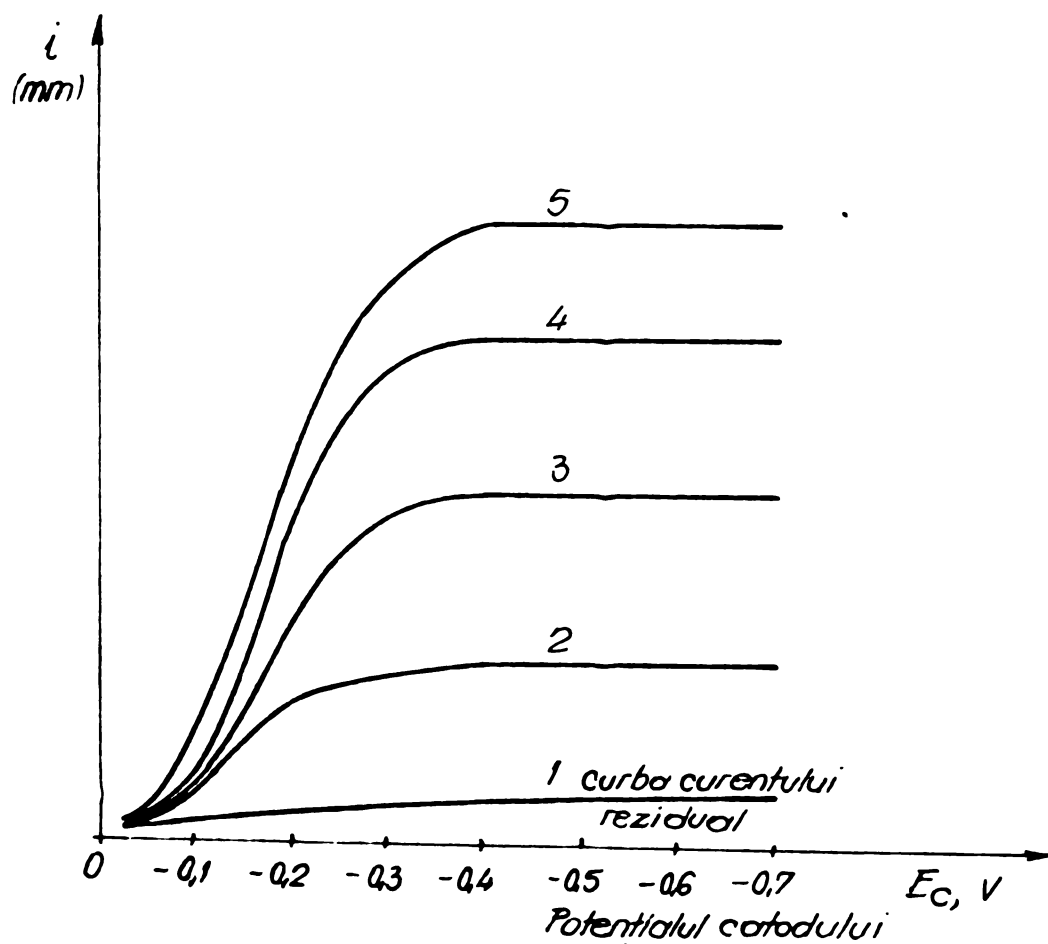
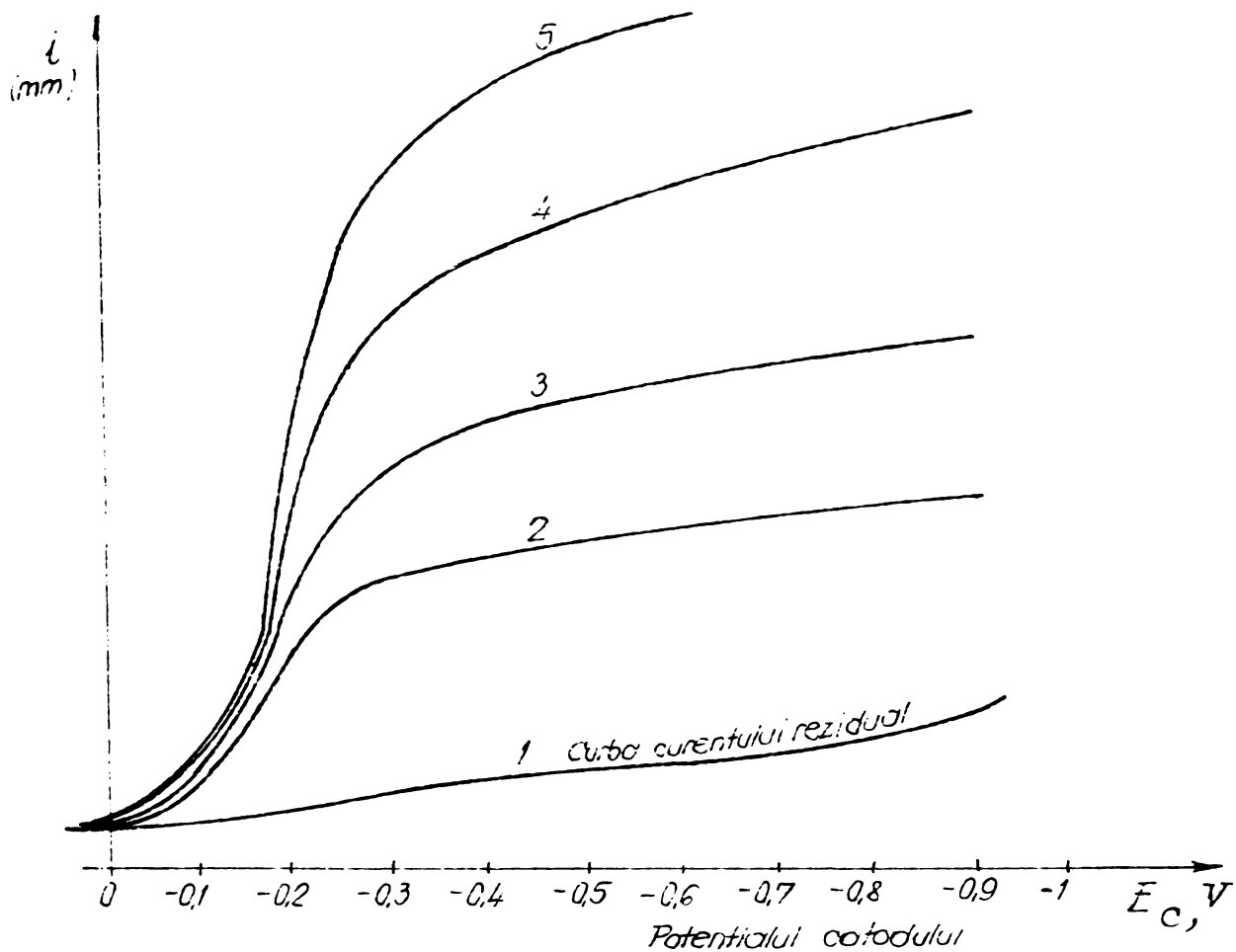
La polarografierea nitroderivaților, curentul limită de difuziune are o valoare mare care este proporțională cu concentrația substanței electroactive (polarografiate) și permite dozarea lor ^{32,33}. Am încercat aplicarea tehnicii polarografice pentru dozarea derivaților mononitro și dinitro ai acidului fenil-succinic prin metoda curbelor de etalonare. În acest scop, s-au înregistrat curbele de polarizare curent - tensiune $i - E$ (polarogramele) la diferite concentrații (vezi partea experimentală) pentru acidul p-nitro-fenil-succinic (fig.2) și pentru acidul 2,4-dinitro-fenil-succinic (fig.3). Cu mărimile curentului de difuziune limită (maxim) I_d s-au construit graficele de etalonare, reprezentând pe axa abscisei concentrația substanței electroactive polarografiate iar pe axa ordonatei curentul de difuziune limită care corespunde acestei concentrații. Curentul de difuziune nu s-a măsurat în valoare absolută ci s-a exprimat prin înălțimea undei, în mm.

Pentru ambii acizi, curbele de etalonare (fig.4) exprimă proporționalitate directă între I_d și C (concentrația) și trec prin origină.

Curba de etalonare $I_d = f(c)$ stabilită pentru acidul para-nitro-fenil-succinic a fost folosită la dozarea amestecului de acizi mononitrați rezultați în procesul de nitrare a acidului fenil-succinic. S-au înregistrat polarogramele (fig.5 și 6) pentru 4 probe de la nitrarea acidului fenil-succinic.

Constanța regimului de funcționare a capilarei și constanța compoziției fondului (soluția suport) s-au respectat atât pentru soluțiile folosite la etalonare cât și pentru soluțiile analizate (pentru constanța parametrilor din ecuația lui Ilkovič a curentului de difuziune). La fel s-a păstrat modul de măsurare a curentului de difuziune.

Rezultatele dozărilor polarografice concordă cu cele ale dozărilor ~~RMF~~ indicând nitrarea totală a acidului



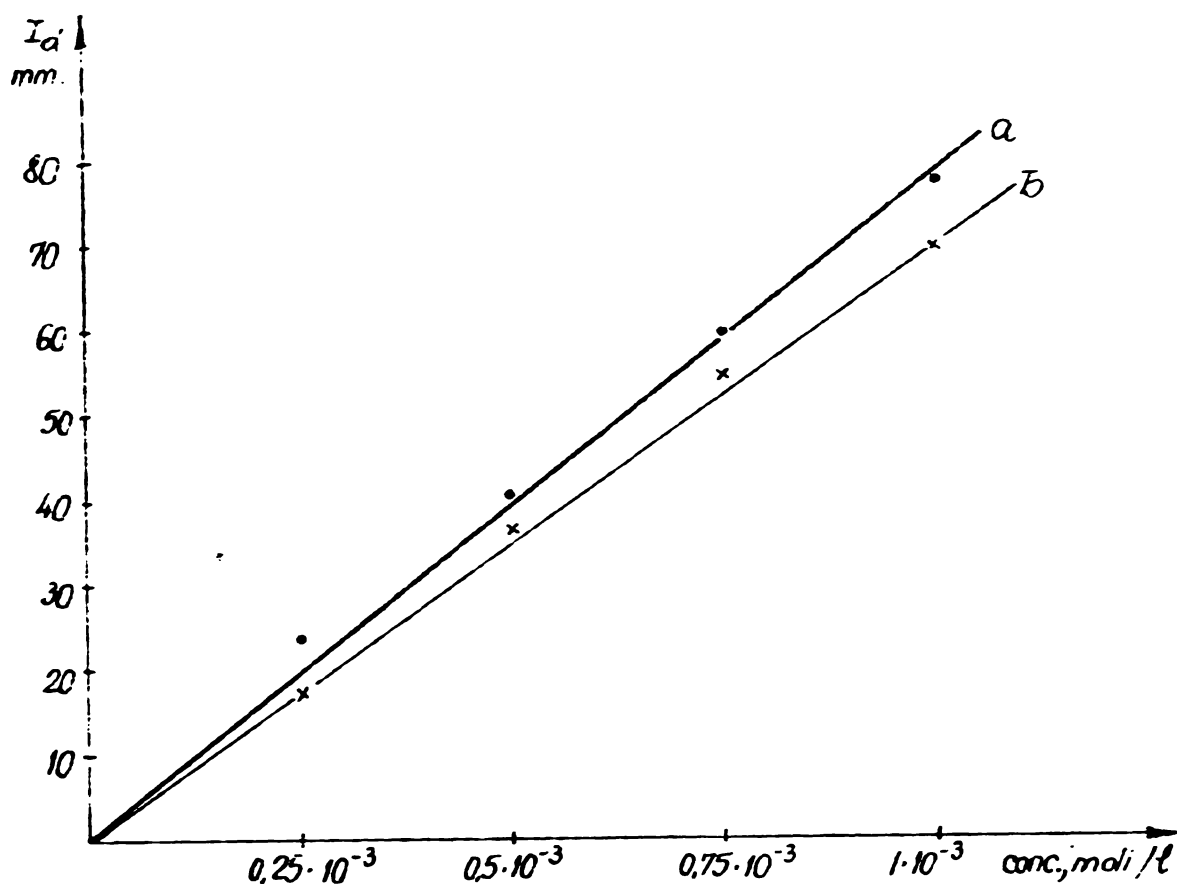


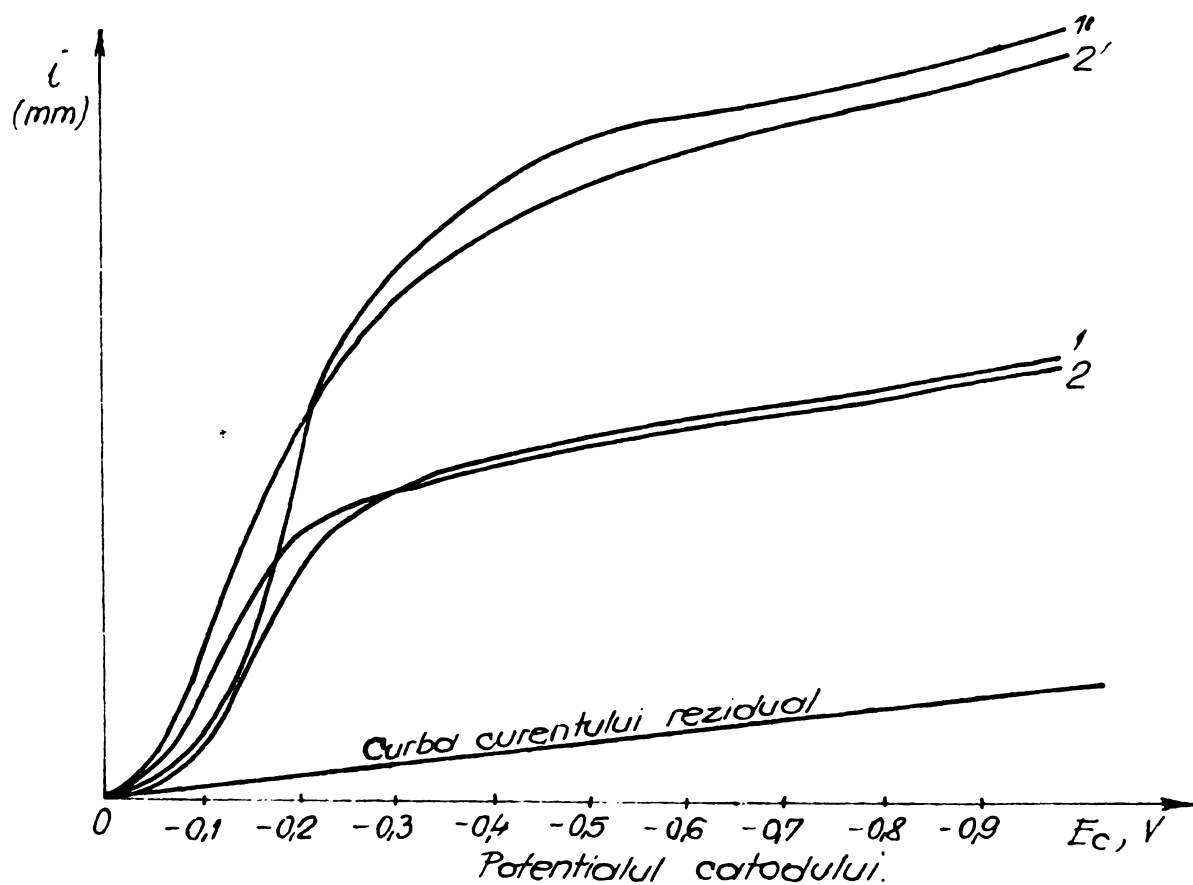
Fig.4. a. Curba de etalonare $I_d=f(c)$ a acidului para-nitro-fenil-succinic (Sensibilitatea aparatului 1/500).

b. Curba de etalonare $I_d=f(c)$ a acidului 2,4-dinitro-fenil-succinic (Sensibilitatea aparatului 1/1000).

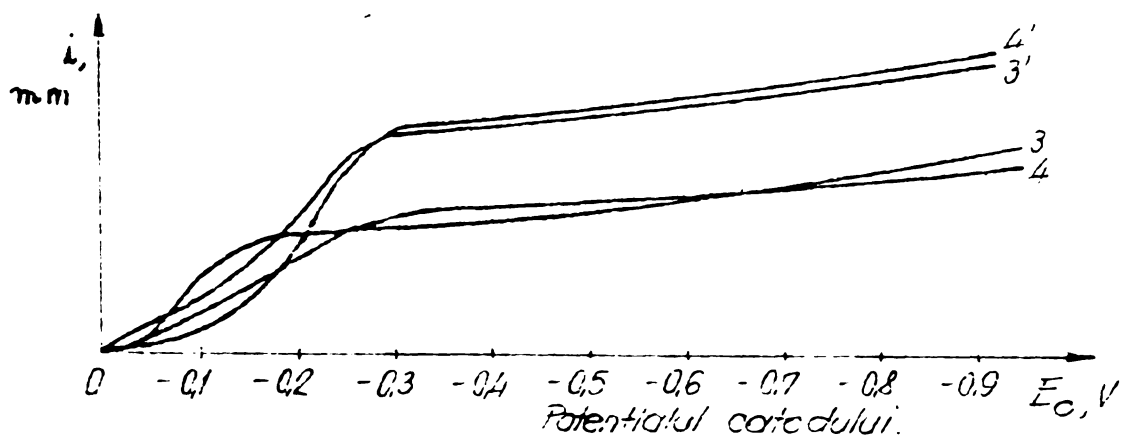
fenil-succinic atunci cind nitrarea sa s-a făcut cu nitrat de acetil și adaos de acid sulfuric, dind posibilitatea de a evidenția produsul nenitrat ținind seama de conținutul în nitroderivat. Curba de etalonare $I_d=f(c)$ pentru acidul 2,4-dinitro-fenil-succinic este utilă pentru dozarea acidului corespunzător, respectiv verificarea dinitrării totale a acidului para-nitro-fenil-succinic.

Valorile foarte apropiate ale potențialelor de semiundă ale acizilor para-nitro-fenil-succinic și dinitro-fenil-succinic (se observă și din polarograme) nu permit dozarea polarografică a unuia în prezența celuilalt (nu dau unde distincte). O determinare exactă a potențialului de semiundă s-a făcut prin calcul. Pentru aceasta, în porțiunea de formare a unei polarografice s-a determinat intensitatea curentului de difuziune i la diferite potențiale (-0,15;

Fig.5. Curbele polarografice ale produşilor rezul-
taţi la nitrarea acidului fenil-succinic.



a. Nitrare cu nitrat de acetil şi adaos de acid sulfuric (tabel 15).



b. Nitrare cu nitrat de acetil fără adaos de acid sulfuric (tabel 15).

-0,175; -0,2; -0,225; -0,250; -0,275, V) şi s-a calculat logaritmul raportului $\frac{i}{I_d - i}$. (I_d = intensitatea curentului de difuziune maxim)^d. La potenţialul semiunde, cînd $i = I_d/2$, acest raport este egal cu unitatea iar logaritmul lui este egal cu zero. Reprezentînd grafic $\log i/I_d - i$ în funcţie de potenţialul E , se obţine o dreaptă a cărei intersecţie cu abscisa reprezintă valoarea potenţialului de semiundă $E_{1/2}$.

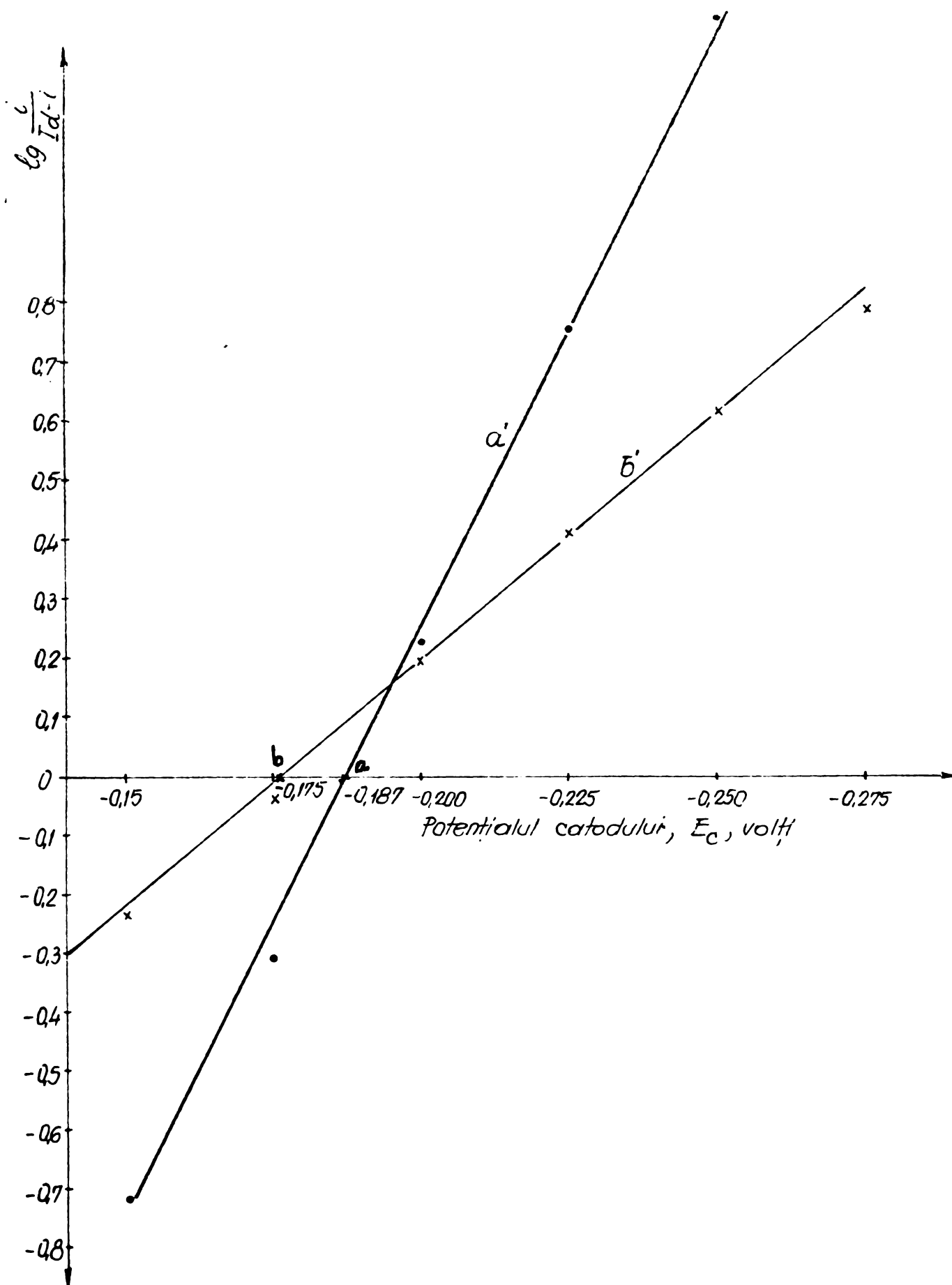


Fig.6. a. Potențialul de semiundă al acidului para-nitro-fenil-succinic.

b. Potențialul de semiundă al acidului 2,4-dinitro-fenil-succinic.

$E_{1/2}$ acid para- = -0,187 V $E_{1/2}$ acid dinitro- = -0,175V

Dupăcum se observă, acidul 2,4-dinitro-fenil-succinic se electroreduce ceva mai ușor decât acidul para-nitro-fenil-succinic, datorită prezenței celei de a doua grupe nitro atrăgătoare de electroni.

Panta ambelor drepte este mult mai mică decât $n/0,059$ (n = numărul electronilor care participă la procesul de reducere) în concordanță cu procesul de electrod ireversibil, pentru care nu se poate aplica ecuația undei catodice reversibile:

$$E = E_{\frac{1}{2}} - \frac{n}{0,059} \log \frac{i}{i_c - i} .$$

Potențialul de semiundă ireversibil nu are semnificație termodinamică, depinde de parametrii cinetici și variază cu timpul de picurare. Polarogramele celor doi acizi se extind pe un interval de potențiale mare (-0,1 - 0,3 V), (spre deosebire de procesele reversibile).

În cazul acidului para-nitro-fenil-succinic lucrându-se cu o sensibilitate mai mare a galvanometrului (dublă față de cazul acidului dinitro-fenil-succinic) probabil că s-a apărut curentul de condensator (nefaradic) și s-a obținut o oarecare denaturare a polarogramelor. Curentul de condensator a determinat în locul porțiunilor orizontale de pe polarograme porțiuni înclinate. Se observă, cu cât potențialul aplicat picăturii este mai mare, cu atât este mai mare intensitatea curentului de condensator (vezi în cazul fiecărei polarograme). Înălțimea undei s-a măsurat în mod adecvat.

2.4.a. Dozarea amestecului de acizi orto- și para-nitro-fenil-succinici prin spectroscopie UV.

Deoarece ambele componente prezintă absorbții în UV, pentru dozarea lor în amestec s-a folosit ecuații deduse din legea aditivității extincțiilor în domeniul de concentrație în care se respectă legea Lambert-Beer. Acizii au maxime de absorbție (banda λ) la 293 nm (acid orto-nitro-fenil-succinic)

și la 277 nm (acid para-nitro-fenil-succinic).

Poziția maximelor este cea obișnuită pentru derivații nitro-aromatici alchil-substituiți. Compușii de structură analoagă prezintă maximul (banda K) de absorbție la lungimile de undă ³⁴ :

Compusul:	λ_{\max} , nm (ϵ):
nitro-benzen	259 (7180) MeOH
o-nitro-toluen	254 (4330) MeOH
m-nitro-toluen	264 (7700) MeOH
p-nitro-toluen	274 (11.700) MeOH; 215 (9440)
o-nitro-izopropil-benzen	247 (4169)
p-nitro-izopropil-benzen	252 (9120), gaz
acid o-nitro-fenil-acetic	259 (5710) MeOH
acid p-nitro-fenil-acetic	270, MeOH

Lungimea de undă a maximelor izomerilor este în concordanță cu influența catenei laterale, prin efecte sterice și electronice, asupra conjugării grupei nitro cu electronii π aromatici.

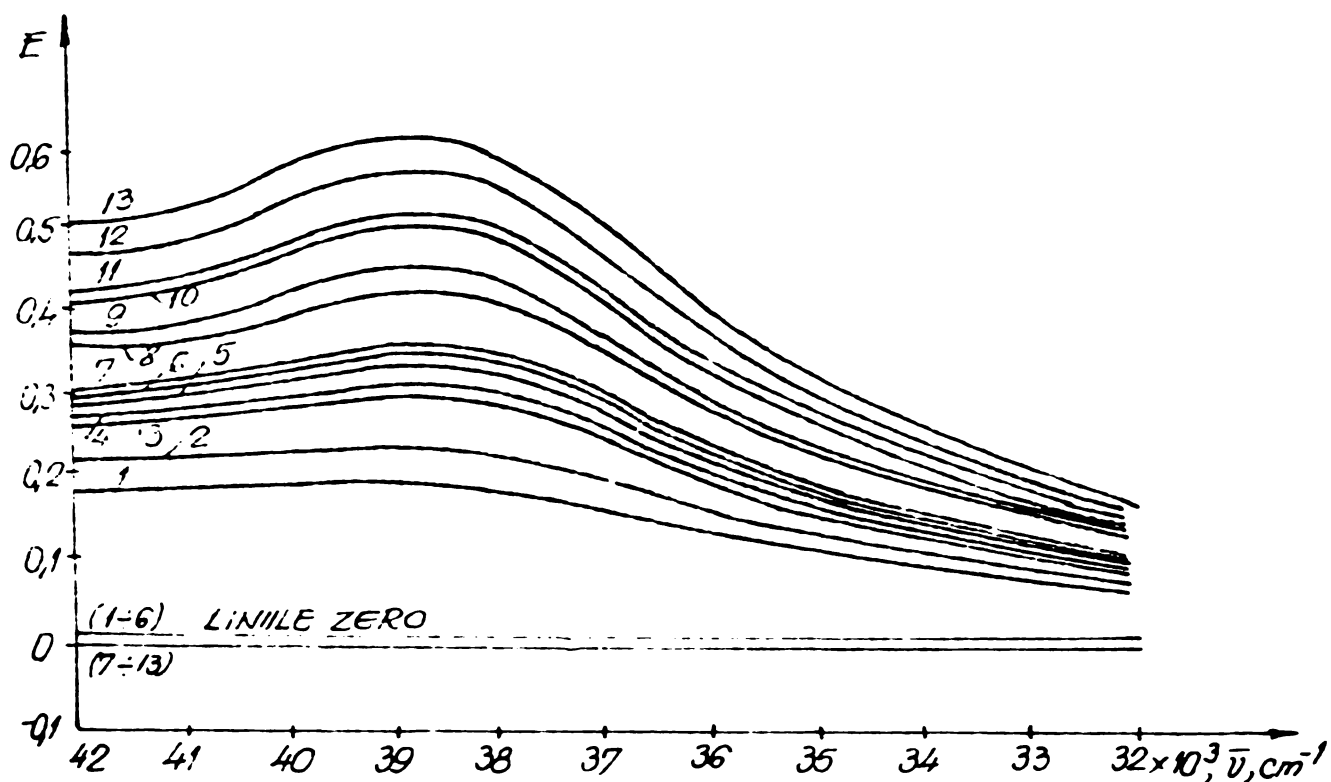


Fig.7. Spectral de absorbție (banda K) al acidului orto-nitro-fenil-succinic în soluții (MeOH) de concentrații diferite (tabel 17).

Este de semnalat că legea Lambert-Beer este respectată, în special pentru izomerul para, numai pentru concentrații relativ mici ($4 \cdot 10^{-5}$ - $1,2 \cdot 10^{-4}$ moli/l, fig.8). Odată cu creșterea concentrațiilor se observă o deplasare a maximumului de absorbție spre lungimi de undă mai mici. Cu tot caracterul de envelopă largă a maximumului de absorbție, se resimt atât efectul hipsocrom cât și cel hipocrom.

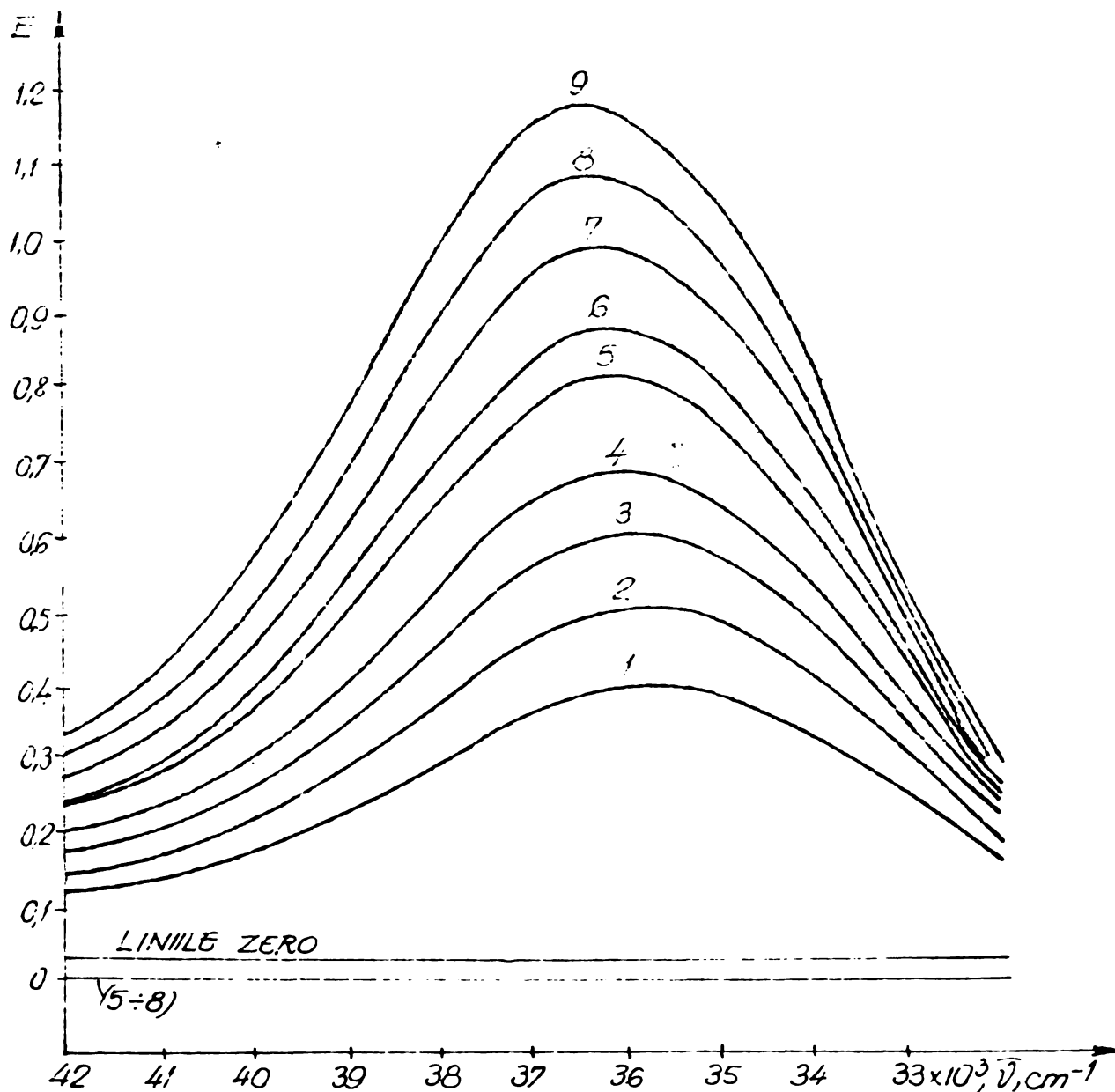


Fig.8. Spectrul de absorbție (banda I) al acidului para-nitro-fenil-succinic în soluții (MeOH) de concentrații diferite (tabel 17).

Pentru amestecul celor doi acizi, deoarece maximele lor de absorbție sînt apropiate, curbele de absorbție arată o simplă deplasare hipsocromă (și hipocromă) pe măsură ce crește conținutul în acid orto-nitro-fenil-succinic (fig.9).

Se observă schimbarea alurii curbelor datorită contribuției extincției izomerului orto- față de curbele de aceeași concentrație în izomer para dar ca și component unic al soluțiilor. Pe aceste amestecuri de concentrații cunoscute (tabel 18) am verificat precizia determinării prin spectroscopie UV atât a raporturilor componentelor amestecului cât și a cantităților respective.

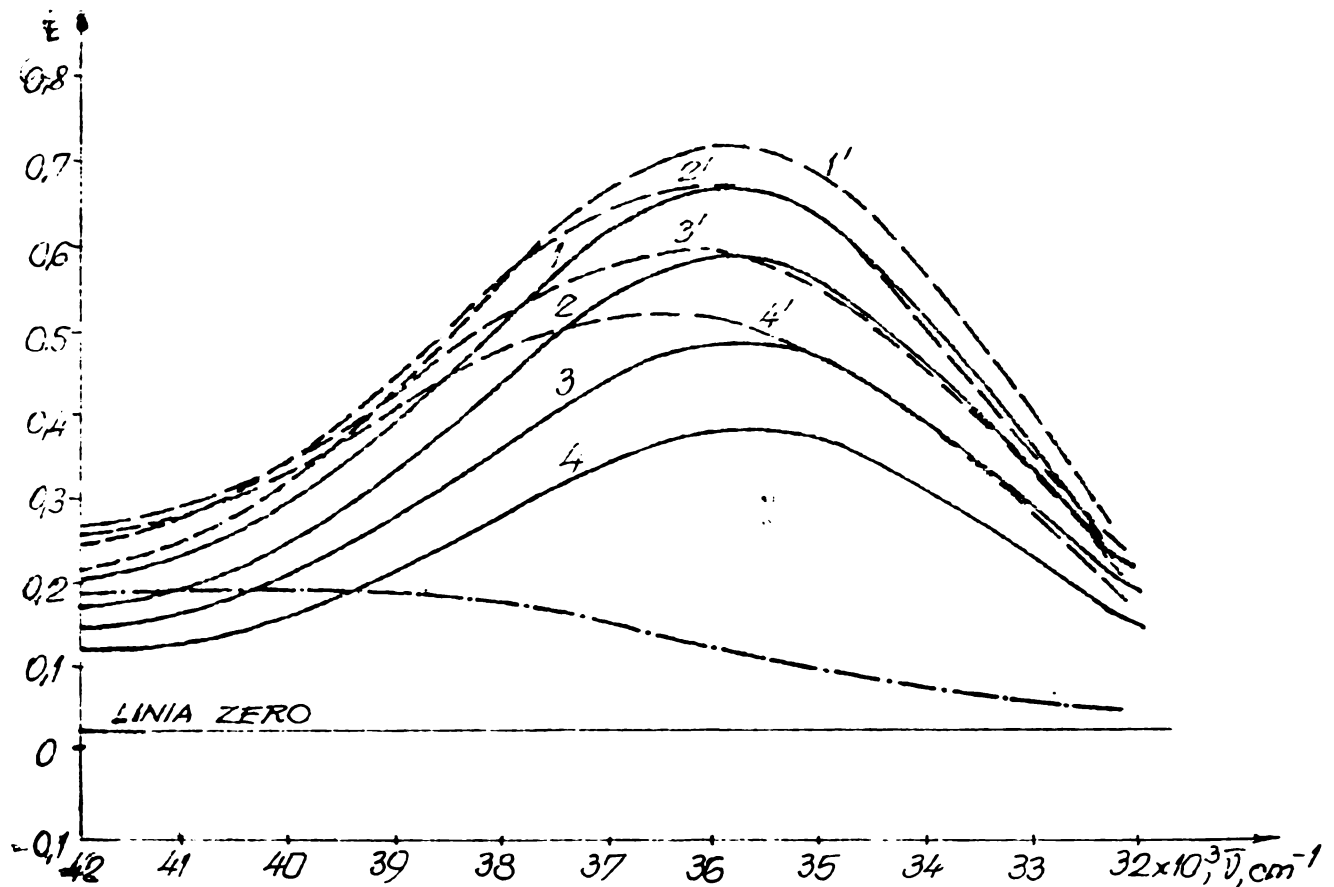


Fig.9. — · — · — Curba de absorbție a acidului orto-nitro-fenil-succinic de concentrație $4,02 \cdot 10^{-5}$ moli/l.

———— Curbele de absorbție ale acidului para-nitro-fenil-succinic de concentrații:
1. $6,517 \cdot 10^{-5}$ moli/l; 2. $5,585 \cdot 10^{-5}$ moli/l;
3. $4,654 \cdot 10^{-5}$ moli/l; 4. $3,723 \cdot 10^{-5}$ moli/l.

— — — — Curbele de absorbție ale amestecului de acid orto-nitro-fenil-succinic și acid para-nitro-fenil-succinic (tabel 18).

Stabilirea sistemului de ecuații cu care să se lucreze s-a făcut pentru două ipoteze ³⁵:

A. Presupunând că nu se cunoaște concentrația totală

c, concentrațiile fiecărui acid se calculează cu expresiile:

$$c_{\text{acid orto-}} = \frac{\epsilon_p'' E_{\text{am}}' - \epsilon_p' E_{\text{am}}''}{1(\epsilon_p'' \epsilon_o' - \epsilon_p' \epsilon_o'')} , \text{ moli/l}$$

$$c_{\text{acid para-}} = \frac{-(\epsilon_o'' E_{\text{am}}' - \epsilon_o' E_{\text{am}}'')}{1(\epsilon_p'' \epsilon_o' - \epsilon_p' \epsilon_o'')} , \text{ moli/l}$$

rezultate din rezolvarea sistemului de ecuații:

$$E_{\text{am}}' = 1(\epsilon_p' c_p + \epsilon_o' c_o) \text{ la } \lambda' \quad (\epsilon_{\text{max. para}})$$

$$E_{\text{am}}'' = 1(\epsilon_p'' c_p + \epsilon_o'' c_o) \text{ la } \lambda'' \quad (\epsilon_{\text{max. orto}})$$

Cele două lungimi de undă λ' și λ'' s-au ales la 277 nm, maximul (banda K) de absorbție al acidului p-nitro-fenil-succinic, și la 258 nm, maximul (banda K) de absorbție al acidului o-nitro-fenil-succinic.

Pentru amestecuri de componente pure, rezultatele măsurătorilor (tabel 18) sînt foarte bune și se încadrează pentru izomerul para în limitele erorilor experimentale caracteristice pentru spectroscopia UV. În cazul izomerului orto-, erorile determinărilor sînt ceva mai mari, consecință a absorbțivității molare mici pentru maximul acestui acid. Eroarea este cu atît mai mare cu cît conținutul amestecului în acid orto-nitro-fenil-succinic este mai mic. Dar, pentru acest caz, o eroare mare în determinarea concentrației acidului orto-nitro-fenil-succinic influențează mai puțin raportul procentual în amestec. Valoarea obținută pentru acest raport pentru un amestec cu 13% izomer orto este acceptabil. Astfel, din punct de vedere al raportului de izomeri, rezultatele dozării prin această metodă sînt satisfăcătoare și prezența unui eventual compus inactiv spectroscopic în acest domeniu nu deranjează.

3. Dacă amestecul constă numai din cei doi acizi și

este cunoscută concentrația totală a amestecului lor ($c_{\text{cunosc.}} = c_o + c_p$), este suficientă o relație între necunoscute, deci numai o măsurare a E_{am} (la o lungime de undă). Substituind pe $c_o = c - c_p$ în $E'_{\text{am}} = l(\xi'_p c_p + \xi'_o c_o)$, rezultă:

$$c_{\text{para}} = \frac{E'_{\text{am}}/l - \xi'_o c}{\xi'_p - \xi'_o}$$

Precizia determinărilor cu această metodă este analoagă metodei A (tabel 19).

C. Rezolvarea grafică a dozării. Trasarea liniei de etalonare.

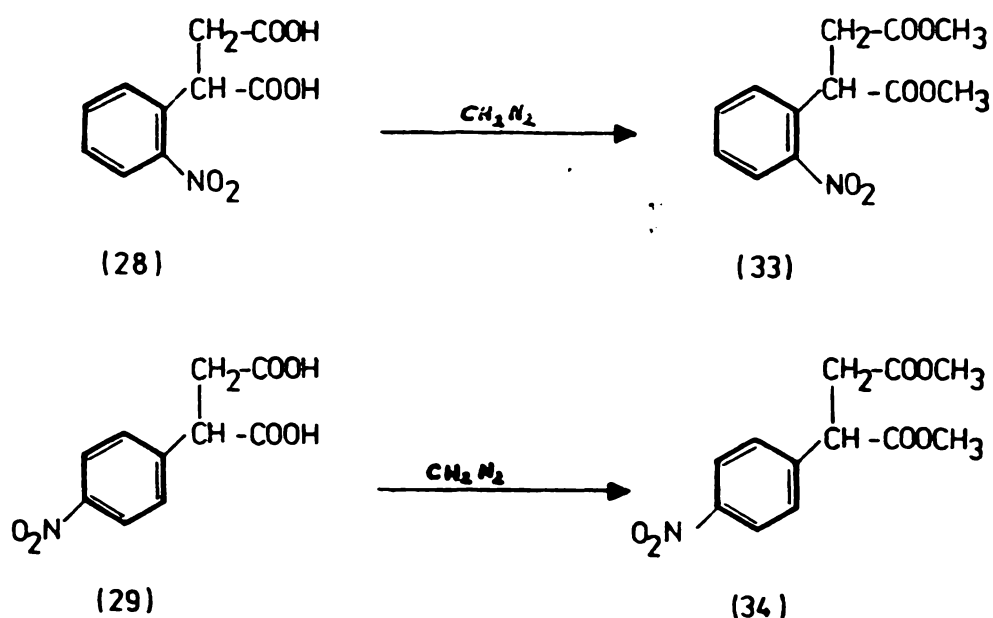
Ecuația de sus reprezintă o linie într-o diagramă a lui c_{para} în funcție de E'_{amestec} și rezultatele se pot citi direct din această linie. Această rezolvare grafică a dozării pretinde să se lucreze cu aceeași concentrație molară totală a amestecului atât la etalonare cât și la dozare. Intersecția dreptei cu abscisa reprezintă extincția (E'_{orto}) pentru acidul orto-nitro-fenil-succinic pur de aceeași concentrație cu concentrația amestecului folosit la etalonare.

Indiferent de variantă, aplicarea legii aditivității extincțiilor presupune absența altei substanțe care absoarbe în domeniul respectiv. De aceea, metoda determinărilor cantitative prin spectrometrie UV a izomerilor studiați nu dă rezultate în cazul probelor cu produși de oxidare care afectează absorbțiile UV.

2.4.b. Dozarea amestecului de acizi orto- și para-nitro-fenil-succinici prin spectroscopie IMF.

Dificultățile întâmpinate la separarea izomerului orto (28) de puritate corespunzătoare folosind tehnicile obișnuite, ne-au impus să determinăm raportul real de

izomeri obținuți la nitrarea acidului fenil-succinic. Aplicarea în acest scop a spectrometriei UV este inadecvată nu numai pentru varianta de nitrare cu nitrat de acetyl protonat (existența produșilor de oxidare) ci și la nitrarea cu HNO_3 concentrat. Aciditatea liberă reținută de precipitatul acizilor nitro-fenil-succinici alterează poziția maximelor de absorbție, iar îndepărtarea ei implică schimbarea raportului de izomeri. Pentru efectuarea analizei RMP (solvent CDCl_3) s-au sintetizat diesterii metilici ai acizilor orto (28)- și para (29)-nitro-fenil-succinici puri cît și ai amestecului integral de produși obținuți la nitrarea acidului fenil-succinic și anhidridei fenil-succinice.



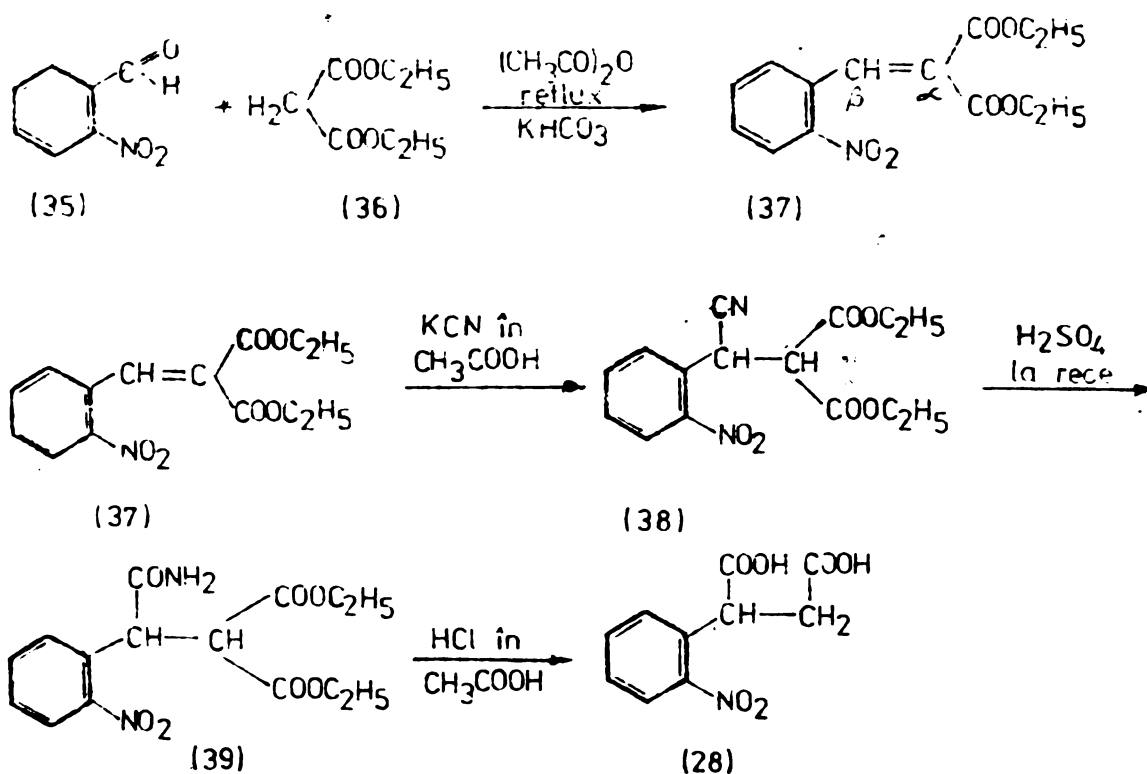
Spectrele RMP (fig. 38 și 39) conțin semnalele a patru grupe de protoni: Semnalele protonilor metilici (singlet despicat la $\delta=3,7$ ppm) și protonilor metilenici (două dublete de dublete) sînt elemente comune prin aspect și deplasare chimică pentru spectrele RMP ale esterilor celor doi acizi fenil-succinici mononitrați. Specific esterului acidului para- (29) este dispunerea simetrică a semnalelor protonilor aromatici ($\delta=7,0$ ppm) cunoscută pentru un nucleu benzenic para-disubstituit nesimetric (sistem $\text{AA}'\text{XX}'$). Pentru protonul benzilic se disting patru linii de intensitate practic egale între ele pentru ambii izomeri. Din curbele de integrare ale semnalelor protonilor benzilici a fost posibilă estimarea cantitativă a raportului izomerilor în amestec deoarece cuadrupletele respective au deplasări chi-

mice diferite: cuadrupletul izomerului orto- (33) este centrat la $\delta = 4,65$ ppm iar cuadrupletul izomerului para- (34) la $\delta = 4,2$ ppm. Deplasarea spre cîmpuri joase a semnalelor protonului benzilic din izomerul orto este cea aşteptată datorită vecinătăţii grupei $-NO_2$ magnetic anizotrope. Factorii electronici pot interfera şi cu efectul dezecranant din cauze sterice al grupei nitro. Scindarea semnalului protonului benzilic este urmarea cuplării cu protonii neechivalenţi diastereotopici din gruparea metilen situată în vecinătatea centrului chiral. Distribuţia nebinomială a cuadrupletului protonului benzilic şi a multipletului protonilor metilenici este cea aşteptată pentru cuplajul unor protoni neechivalenţi de tipul ABX cu 8 semnale în regiunea AB : două dublete de dublete intercalate de succesiunea normală a liniilor unui spectru AB: "slab -intens - intens - slab". Menţionăm că acelaşi sistem de spini ABX se reîntâlneşte în spectrele NMP ale amidelor acidului o-nitro-fenil-succinic. Sistemul poate fi interpretat şi ca un cuplaj AX (raportul $\Delta\nu / J$ al protonilor AB metilenici este mai mare decît 2). Constantele de cuplaj J_{AX} şi J_{BX} au valori de cca. 7-8 Hz, obișnuite pentru sisteme cu liberă rotație, iar J_{AB} între (-)15 - (+)17 Hz. În literatură²³ se afirmă că la nitrarea acidului fenil-succinic se obține un amestec de produși mononitrați izolându-se în stare brută: 24% izomer orto (28) și 65% izomer para (29), separați pe baza vitezei diferite de cristalizare. Cu ajutorul datelor obținute prin spectroscopie NMP noi am putut stabili că raportul izomerilor în amestecul brut este în realitate de 17% orto (28)- și 83% para (29)-. Dozarea izomerilor prin spectrometrie NMP a folosit și la controlul nitrării anhidridei acidului fenil-succinic cu nitrat de acetyl. După hidroliză la acizii corespunzători, produșii de reacție s-au esterificat cu diazometan (soluție eterică) și s-au analizat (solvent $CDCl_3$).

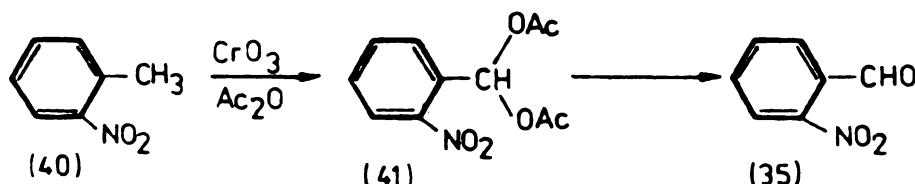
CAP.3. SINTeza ACIDULUI o-NITRO-FENIL-SUCCINIC DIN
o-NITRO-BENZALDEHIDA.

3.0. DATE DIN LITERATURA

Pentru această variantă de sinteză a acidului o-nitro-fenil-succinic (28) s-a urmat calea indicată de J.D.Loudon și colab.³⁶, asemănătoare preparării acidului fenil-succinic (27):



Deoarece randamentul global realizat de autori este scăzut, am studiat amănunțit procedeul descris pentru a mări randamentul și pentru a obține produsul de puritate corespunzătoare²¹. o-Nitro-benzaldehida, substanță de import greu accesibilă în cantitățile necesare, a fost sintetizată după schema cea mai convenabilă, prin oxidarea o-nitro-toluenului la o-nitro-benziliden-diacetat (41) și hidroliza acestuia^{22e}:

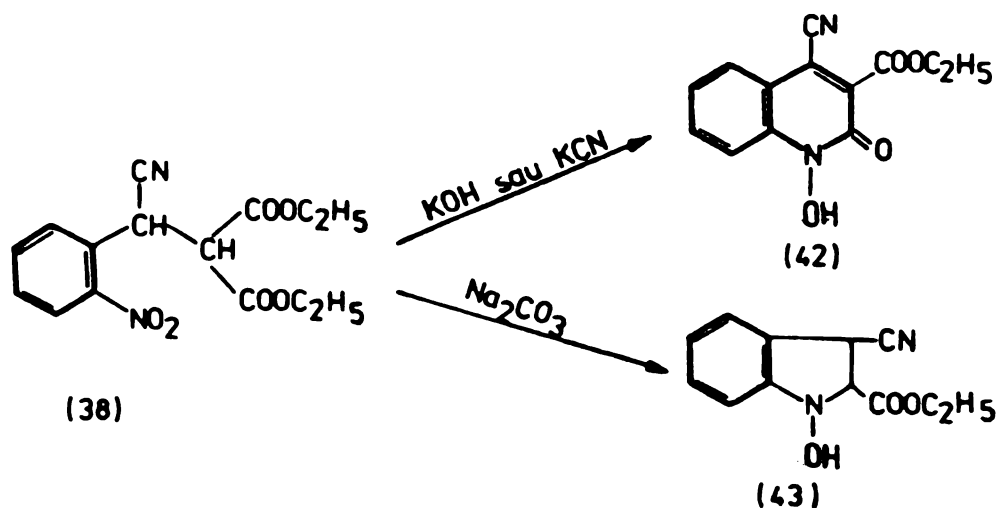


remarcînd, față de datele din literatură, condițiile de anhidritate care sînt esențiale pentru obținerea unor randamente acceptabile. Pentru aceasta, noi am uscat anhidrida cromică 24 ore în vid peste P₂O₅ și am adăugat-o dizolvată

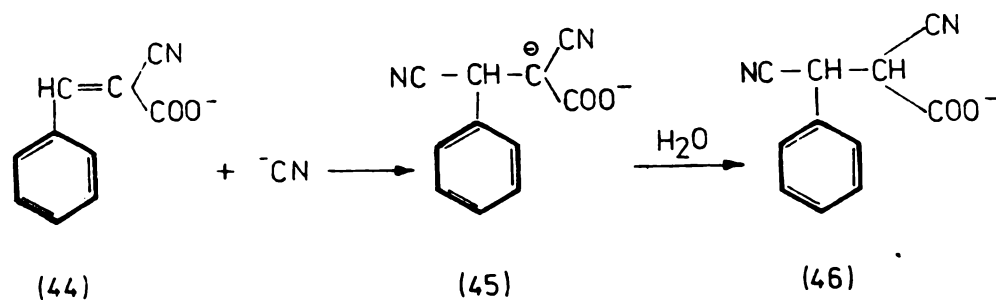
în anhidridă acetică, când se formează, de fapt, acetat de cromil. Acidul acetic folosit ca mediu de reacție l-am înlocuit cu cantitatea echivalentă de anhidridă acetică. În aceste condiții randamentul obținut a fost acceptabil, aproximativ 45% , comparativ cu randamentul de 39% menționat în literatură. o-Nitro-benziliden-malonatul de dietil (37) l-am obținut fără dificultăți prin condensarea o-nitro-benzalhidei cu ester malonic³⁶. Spre deosebire de alți produși asemănători ce pot fi purificați prin distilare în vid, nitroderivatul (37) se descompune la încălzire. Produsul brut, insolubil în apă, înglobează cantități mari de acid acetic. Pentru a reduce numărul mare de spălări cu carbonat de sodiu a soluțiilor eterice, prevăzute de procedeul descris în literatură³⁶, și deci și timpul de contact cu acest compus iritant, produsul brut s-a triturat în prealabil cu apă, apoi cu soluție de carbonat de sodiu.

J.D.Loudon și colab.³⁶ au obținut α -ciano- α -o-nitrobenzil-malonatul de dietil (38) prin introducerea o-nitrobenziliden-malonatului de dietil (37) într-o soluție hidroetanolică de KCN, la care în prealabil s-a adăugat sub răcire acid acetic diluat. Metoda nu asigură omogenitatea mediului de reacție și se întâmpină greutăți deosebite la izolarea produsului de reacție datorită efectului solubilizant al acidului acetic.

Cianurarea o-nitro-benziliden-malonatului de dietil (37) este faza cea mai dificilă în sinteza acidului o-nitro-fenil-succinic (28) datorită dificultății de a realiza un mediu de reacție omogen și datorită reacțiilor secundare care au loc chiar la pH-ul alcalin necesar reacției. În mediu alcalin (chiar în absența apei), prin interacțiunea grupei nitro cu catena laterală, au loc reacții de oxido-reducere internă^{36,37}, formându-se compuși heterociclici după schema:



Creșterea solubilității cianurii în amestecul hidro-etanolic prin încălzire nu se poate aplica din același motiv: ridicarea temperaturii favorizează reacția de oxido-reducere internă. Dacă se adaugă încet³⁶ o soluție apoasă de KCN la soluția etanolică, la reflux, de o-nitro-benziliden-malonat de dietil (37), se obține N-hidroxi-lactama (42). Tot datorită ionilor hidroxil, reacția principală poate fi concuroasă de reacția de saponificare a grupelor esterice, cu eventuală decarboxilare la acid o-nitro-cinamic. Sarcina anionului carboxilic scade considerabil caracterul electrophil al atomului de carbon din dublă legătură etilenică activată și simultan, prin repulsie electrostatică, inhibă atacul ^-CN . Mecanismul propus în literatură³⁷ pentru adicția HCN la un compus benzilidenic (44):



nu este plauzibil din motivul expus și pentru că ar rezulta un dianion (45) cu sarcinile vecine. Ioni hidroxil pot fi răspunzători și de o eventuală reacție de scindare, inversa reacției de formare a o-nitro-benziliden-malonatului de dietil. S. Petai și colab.³⁹ au stabilit pe unii compuși benzilidenici de tipul 47-49 că scindarea sub influența ionilor ^-OH (cataliză specifică) a dublei legături carbon-carbon activate are o cinetică de ordinul doi, atacul primar al nucleofilului la atomul de carbon polarizat pozitiv al dublei legături etilenice activate fiind treapta determinantă de viteză. Pentru scindarea compușilor de tipul (50) se găsesc doar studii calitative. În cazul substraturilor benzilidenice cu grupe esterice drept grupe activante, saponificarea acestora poate decurge în paralel cu scindarea dublei legături carbon-carbon sau poate deveni reacție unică. Datele din literatură în această privință sînt ambigue.

Tabel A. Reacțiile unor compuși benzilidenici cu dublă legătură carbon-carbon activată sub influența ionilor hidroxil, menționate în literatură.

Compusul	Reacția menționată	Literatura
$p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{-CH=C} \begin{cases} \text{CN} \\ \text{CN} \end{cases}$ (47)	scindare	39
$p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{-CH=C} \begin{cases} \text{CN} \\ \text{COOEt} \end{cases}$ (48)	scindare	39
$p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4\text{-CH=C} \begin{cases} \text{CN} \\ \text{CONH}_2 \end{cases}$ (49)	scindare	39
$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{R}_1 \end{matrix} \text{C}=\text{C} \begin{matrix} \text{X} \\ \text{Y} \end{matrix}$ (50)	scindare	40
$\text{R}_1 = \text{Ph sau H}$ $\text{X} = \text{Y} = \text{CN}$ $\text{X} = \text{CN}; \text{Y} = \text{CONH}_2$		
$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \text{C}=\text{C} \begin{matrix} \text{CN} \\ \text{COOEt} \end{matrix}$ (51)	scindare și saponificare	40
$\begin{matrix} \text{X-C}_6\text{H}_4 \\ \text{X-C}_6\text{H}_4 \end{matrix} \text{C}=\text{C} \begin{matrix} \text{CN} \\ \text{COOEt} \end{matrix}$ (52)	saponificare	41
$\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \text{C}=\text{C} \begin{matrix} \text{COOEt} \\ \text{COOEt} \end{matrix}$	saponificare	40
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=C} \begin{matrix} \text{COOEt} \\ \text{COOEt} \end{matrix}$	scindare	40 și 42
	saponificare și scindare (încălzire cu apă de barită)	43

Prin analiză CSS (suport silicagel, eluent CHCl_3 , dezvoltare la vapori de iod) noi am constatat absența o-nitro-benzalde-

hidei la alcalinizarea o-nitro-benziliden-malonatului de dietil (37). Substratul (37) are $R_f = 0,3$ iar o probă martor de o-nitro-benzaldehidă $R_f = 0,48$.

Cum rezultatul final al sintezei nitril-esterului (38) depinde de vitezele relative ale reacției principale și ale reacțiilor secundare, iar în literatură nu se găsesc date referitoare la cinetica aditiei HCN la dubla legătură carbon-carbon polarizată, a rezultat necesitatea unui studiu cinetic (vezi 3.2) care să ducă la stabilirea condițiilor optime desfășurării reacției principale.

Noi am realizat faza de cianurare în condiții optime folosind acetoncianhidrina ca sursă de ioni CN^- . La $\text{pH} < 11$, randamentele sînt aproape cantitative, în condiții de omogenitate a mediului (alcoolic)²¹.

Hidroliza β - ciano - β - 2-nitro-fenil-etan- α, α -dicarboxilului de dietil (38) s-a executat în trepte în mediu acid cu separarea intermediară a α -carbamoil- α -2(-nitrobenzil)-malonatului de dietil (39). În aceste condiții este necesar un timp de reacție lung, însă hidroliza alcalină nu s-a putut adopta din cauza reacțiilor secundare menționate. Dacă hidroliza acioă a nitril-esterului (38) la acid o-nitro-fenil-succinic se conduce direct fără izolarea ester-amidei (39), randamentele sînt mai mici.

Pentru purificarea acidului o-nitro-fenil-succinic, literatura prevede recristalizări repetate din apă care micșorează mult randamentul. Noi am recurs la purificarea acidului prin trecere în sare de sodiu și reprecipitare, urmată de o singură recristalizare din apă. Astfel s-a obținut produs de calitate corespunzătoare, p.t. = 188°C , cu randamente bune, 80-85%.

3.1. ADITIA ACIDULUI CIANHIDRIC LA o-NITRO-BENZILIDEN - MALONAT DE DIETIL

3.1.1. Folosirea cianurilor alcaline.

În reacția de cianurare cu NaCN (sau KCN) se formează cantități de NaOH (KOH) echivalente cu cianura consumată. Neutralizarea controlată a excesului de ioni hidroxil creează dificultăți din punct de vedere preparativ. J.D.Loudon și J. Wellings³⁶ au folosit CH_3COOH ca agent de neutralizare a hidroxidului alcalin. În condițiile de lucru date de autori, cu

CH₃COOH adăugat integral de la început, HCN este de fapt sursa de agent nucleofil. Reportul molar KCN:CH₃COOH = 0,103:0,63 supraunitar asigură inițierea reacției de cianurare iar pe măsură ce aceasta are loc se eliberează cantități echivalente de KOH care determină salifierea HCN. Practic, concentrația K⁺CN⁻ participantă la viteza de reacție este cantitatea excedentară față de acidul acetic. Așa cum am menționat, metoda nu asigură omogenitatea mediului de reacție și se întâmplă greutăți deosebite la izolarea produsului de reacție datorită efectului solubilizant al acidului acetic. Acidularea soluției de cianură necesită precauții.

Pentru a evita efectul solubilizant al acidului acetic și descompunerea cianurii, în alte încercări alcalinitatea am micșorat-o cu fosfat monopotasnic, cu controlarea pH-ului final la valori între 9,8-11,5, când izolarea produsului brut s-a făcut mult mai ușor ajungând la randament de 98%. Și în acest caz, randamentele de purificare și caracteristicile produsului finit au fost variabile.

Tabel 1. Prepararea nitrilului (38). Neutralizarea KOH cu soluție KH₂PO₄ 5%. Concentrația etanolului în apă - 45% (vol.). Concentrația substratului (37) 0,44 M.

Nr. probei	pH	Randament, %		p.t., °C	
		brut	recristalizat	brut	recristalizat
1.	10,05	92,5	72	45-50	54-57
2.	10,80	98,0	78	45-46	51-54
3.	10,85	94,0	76	41-50	52-54
4.	11,50	95,0	76	38-42	53-55

Punctele de topire foarte apropiate ale o-nitro-benziliden-malonatului de dietil (37) și ale nitrilului (38) corespunzător (53°C și respectiv 55,5°C) exclude această constantă fizică pentru un prim control. Analiza cromatografică în strat subțire (silicagel) a indicat impurificarea produsului de reacție cu materie primă. Adăția cincompletă a CN⁻ a fost confirmată și de spectrele IR și RMP ale produsului de reacție. Din

compararea absorbțiilor grupei CN la 2248 cm^{-1} și dublei legături la 1640 cm^{-1} sau din spectrul RMP se poate calcula proporția relativă a celor două substanțe în amestec. Spectrele lor RMP conțin trei grupuri de semnale comune: grupul semnalelor protonilor metilici, grupul semnalelor protonilor metilenici (suprapus cu dubletul protonului malonic din nitril) și grupul semnalelor protonilor aromatici (suprapus cu singletul protonului benzilidenic puternic dezecranat din (37)). Singurul semnal distinctiv este dubletul la 5,42 ppm al protonului benzilic din nitril. Folosind drept unitate de referință integrala acestui semnal dublet, se poate calcula integrala I_1 pentru nitril (38) pentru oricare din grupurile de semnale. Dacă N_1 și N_2 reprezintă numărul protonilor din grupurile care dau semnalele considerate pentru produsul de aditie (38) și pentru produsul nesaturat (37), raportul molar al compușilor va fi

$$\frac{I_1}{N_1} : \frac{I_2}{N_2} = \frac{I_1 N_2}{I_2 N_1}$$

iar raportul lor în greutate

$$\frac{G_1}{G_2} = \frac{I_1 N_2 M_1}{I_2 N_1 M_2}$$

unde M_1 și M_2 sînt greutatea molară ale celor doi componenți. Continutul de nitril (38) în procente de masă va fi $x_1\% = \bar{x}_1 \cdot 100$; fracțiunea de masă $\bar{x}_1 = \frac{I_1 M_1 N_2}{I_2 M_2 N_1 + I_1 M_1 N_2}$.

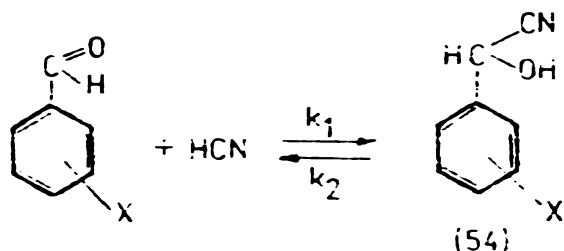
A rezultat astfel că metoda conduce la produs necorespunzător din care nu se poate separa α -ciano- α -(o-nitrobenzil)-malonatul de etil (38) în stare pură. Din această cauză, hidroliza care urmează conduce tot la produs impurificat cu derivați ai acidului o-nitro-cinamic.

3.1.2. Folosirea acetoncianhidrinei.

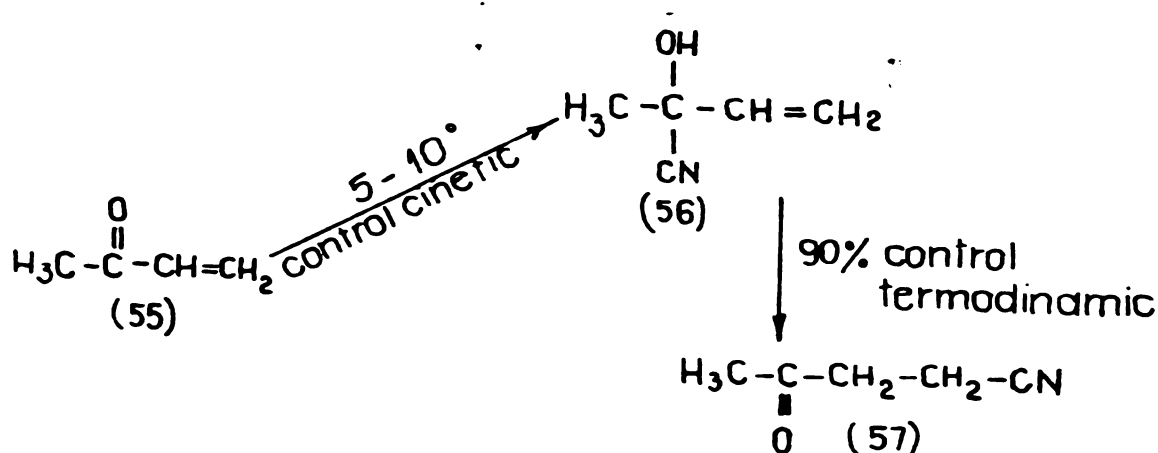
Dificultățile menționate în obținerea α -ciano- α -(o-nitrobenzil)-malonatului de dietil (36) cu cianuri alcaline au impus găsirea unui alt agent de cianurare.

O sursă potrivită de ioni CN^- sînt cianhidrinele. Se știe că acestea sub acțiunea alcaliilor pierd un proton de la gruparea -OH printr-o reacție de β -eliminare, iar anionul format se stabilizează prin eliminarea CN^- . În literatură⁴⁴

există determinări de constante de echilibru și de constante de viteze de reacție pentru reacția reversibilă de formare a cianhidrinelor:



Calitativ se cunoaște faptul că cianhidrinele aldehydelor sînt mai stabile din punct de vedere termodinamic decît cianhidrinele cetonelor. Pe această bază s-a preconizat prepararea acetaldhid-cianhidrinei ⁴⁵ din acetaldehidă și cianhidrina metil-etil-cetonei. De asemenea, cianhidrina metil-vinil-cetonei (56)⁴⁶ obținută prin adiția HCN la temperatură joasă la metilvinil-cetonă (55) poate fi transformată cu randamente foarte bune, 90%, în produsul de adiție (57) la dubla legătură:



Plecînd de la aceste date am preconizat folosirea acetoncianhidrinei (58) ca sursă de anioni ⁻CN pentru atacul nucleofil la dubla legătură activată din (37). În aceste condiții, reacția are loc în soluție omogenă și decurge aproape cantitativ (randamente de 90-95%). Timpul de reacție este scurt, produsul se separă foarte ușor și este suficient de pur pentru a fi trecut direct la hidroliză. Nu mai este necesar adaosul de agent de neutralizare. Reacțiile de oxido-reducere care eventual au loc nu sînt în măsură să deranjeze mersul sintezei iar reacții de saponificare practic nu se constată.

3.2. CINETICA ADITIEI ACIDULUI CIANHIDRIC LA BENZAL-MALONAT DE DIETIL

3.2.1. Obiectivul lucrării

Drept model pentru determinări cinetice am folosit omologul o-nitro-benziliden-malonatului de dietil (37) nesubsti-

tuit pe grupa aril, benziliden-malonatul de dietil (25), care prezentînd un sistem cromoforic extins cu un maxim de absorbție în UV la 280 nm ($\epsilon = 19.600$) permite urmărirea reacției prin spectrografie UV, în situ. În cazul o-nitro-benziliden-malonatului de dietil (37), spectrul UV indică o serioasă perturbare a conjugării. Grupa nitro prin efectul electronic puternic atrăgător de electroni deranjează sistemul conjugat al moleculei. o-Nitro-benziliden-malonatul de dietil (37) nu mai are maximul de absorbție la 280 nm ca omologul său nenitrat ci în acest domeniu are absorbție de intensitate slabă, maximul curbei fiind între 210-240 nm, acolo unde absoarbe benzenul substituit cu grupe capabile de a participa la conjugare. Pentru benzal-malonat de dietil (27) nu se mai pune problema reacțiilor secundare de oxido-reducere; alcalinitatea mediului poate fi variată în limite mai largi evitîndu-se doar reacțiile de saponificare. În ceea ce privește reacția de scindare, noi am verificat că benzal-malonatul de dietil se comportă față de NaOH la fel ca omologul său difenilic (53). Atît cu concentrații mici, cît și cu concentrații mari de alcalii, la temperatura camerei are loc numai saponificare. pH-ul minim la care se declanșează saponificarea este 9,7. Nu se constată prezența benzaldehidei. Reacția indigoului după nitrare cu acid azotic fumans este negativă iar spectrul UV al soluției alcaline prezintă maxim de absorbție la 270 nm (în loc de 280 nm al produsului inițial) corespunzător acidului cinemic (sare de sodiu). Maximul nu dispare la adaos de NaCN (la benzaldehydă, NaOH distruge maximul de la 245 nm).

Față de apă, benziliden-malonatul de dietil (25) este un compus stabil. Practic nu se observă nici o schimbare a soluțiilor lui hidro-alcoolice timp îndelungat.

Sinteza β - ciano- β - fenil-etan-dicarboxilatului de dietil (54) a fost realizată de J.Bredt și J.Kallen⁴⁷ din (25) și KCN. După cum s-a spus, în literatură există date din punct de vedere preparativ și pentru alți homologi ai lui dar studii ale cineticii acestei reacții nu se găsesc.

Pentru studiul cinetic al cianurării lui (25) am folosit NaCN ca agent de cianurare și acidul cianhidric în prezența trietil-aminei. Utilizarea HCN ca agent de cianurare este îngrădită de gradul lui de ionizare mic. În prezența bazelor, HCN se adăunează chiar la dubla legătură de care este legat

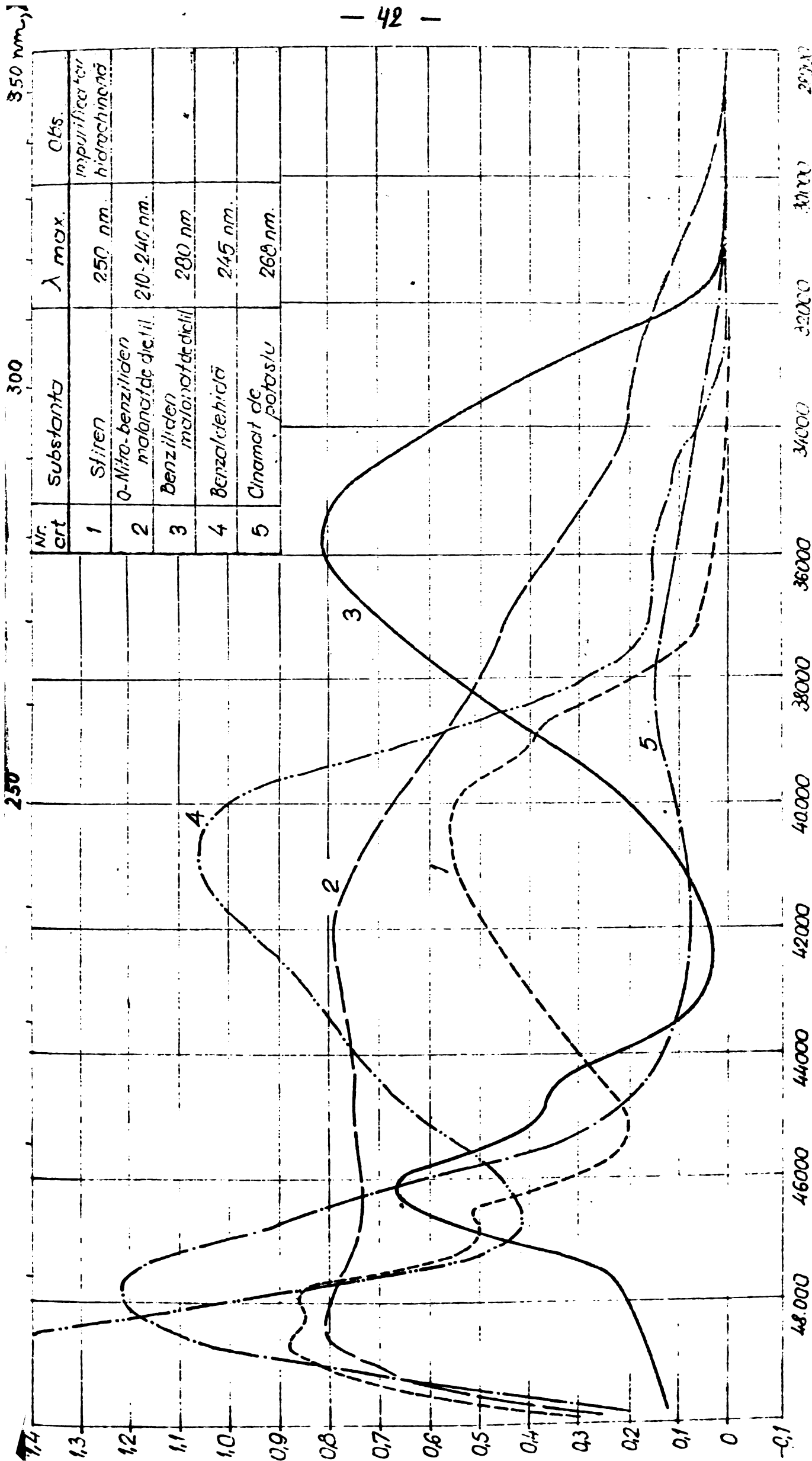


Fig 10 Spectre de absorbtie in UV.

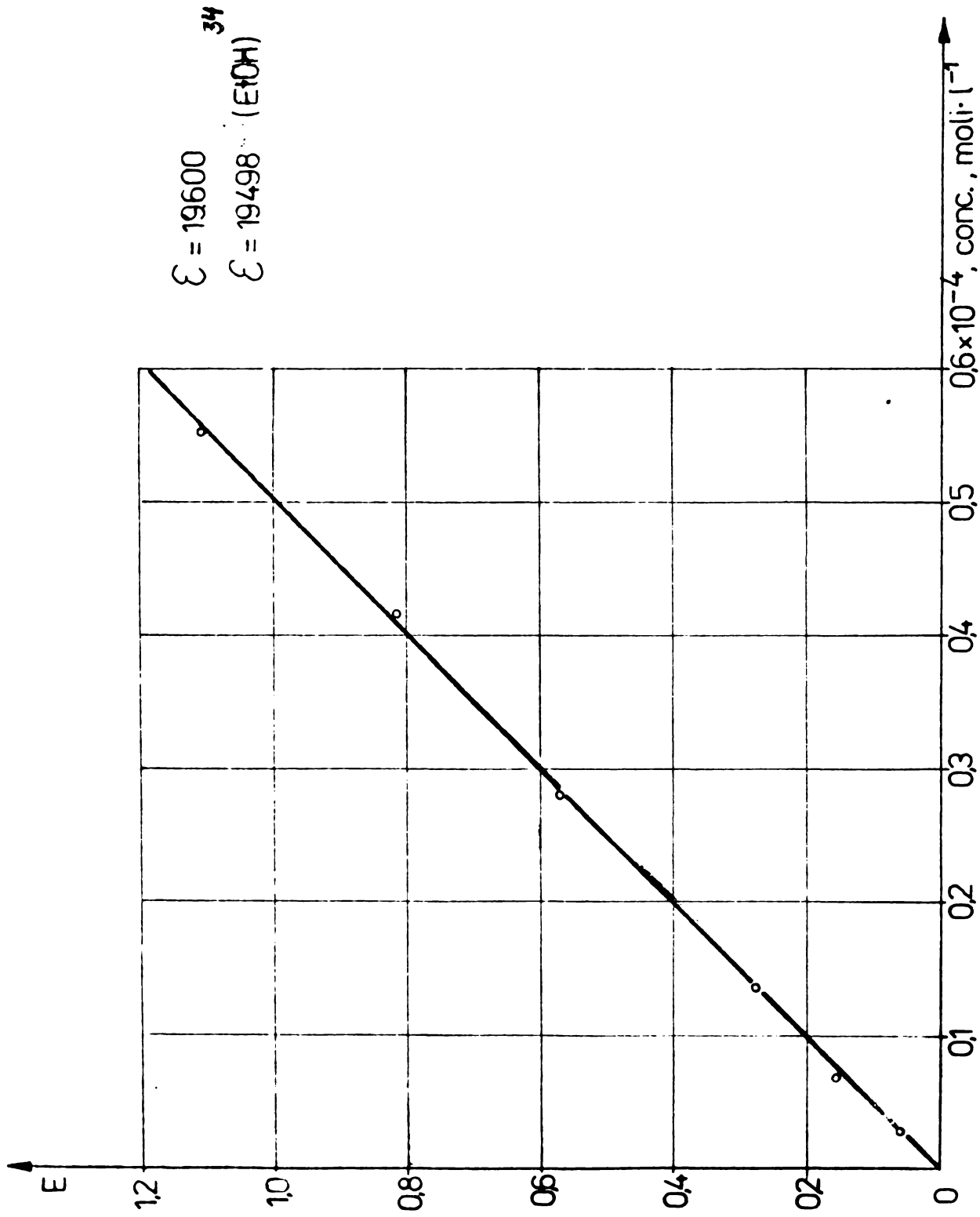


Fig.nr. 11. Verificarea legii Lambert-Beer pentru benziliden-malonat de dietil în soluție etanolică.

INSTITUTUL PUTERINC
TIMIȘOARA
BIBLIOTECA CENTRALĂ

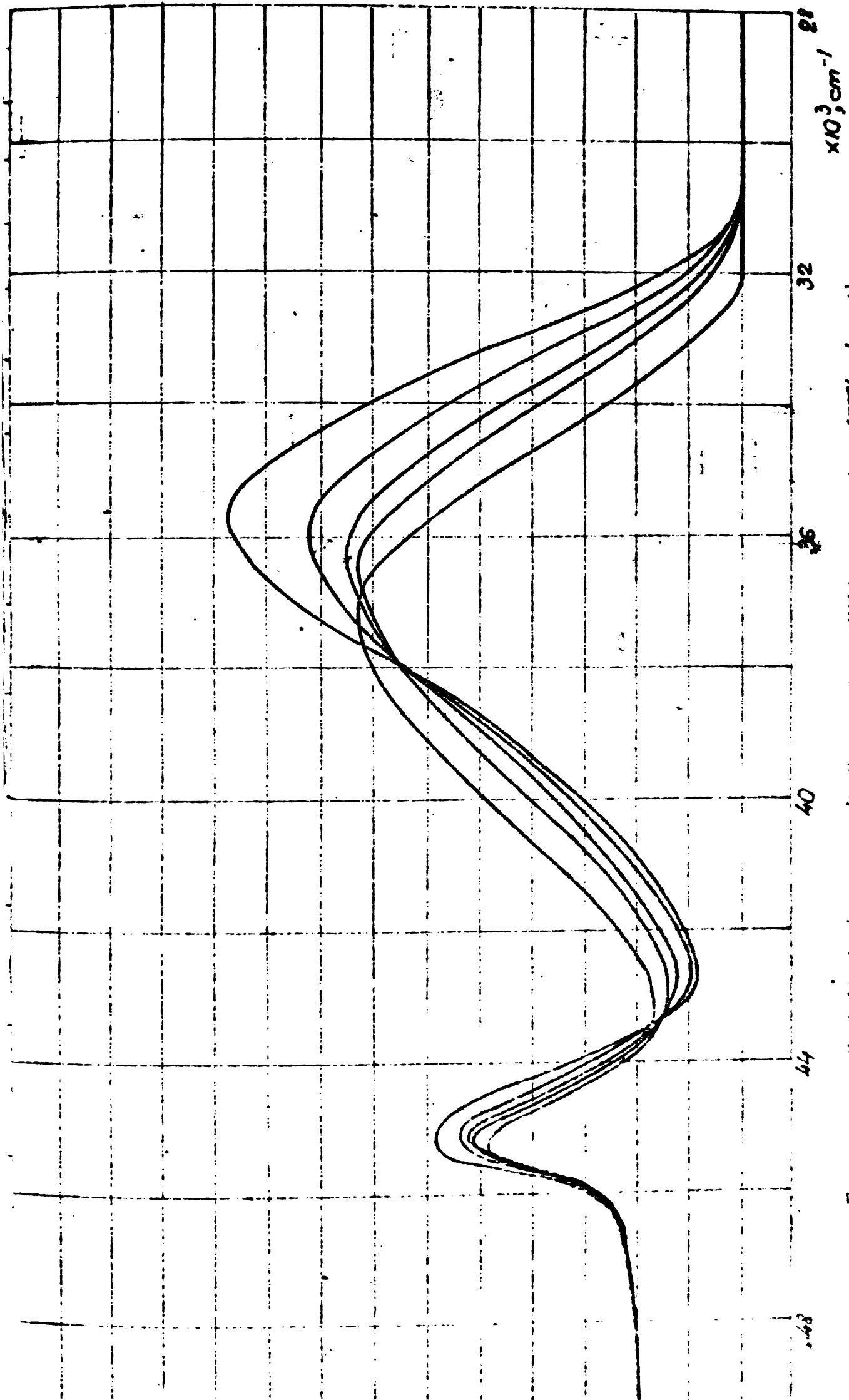


Fig nr. 12. Variatia in timp a extinctiei unei solutii hidroetanolice (75% etanol) de benziliden malonat cu dietil la $\text{pH} = 12.5$

un heteroatom (ex. la eterii vinilici). Adiția HCN la aldehide și cetone (obținerea cianhidrinelor) este catalizată de ionul cian și este influențată favorabil tot de un mediu slab bazic (K_2CO_3 , NH_3 , piperidina)^{48,49}. Cianurarea esterilor benziliden-malonici decurge prin același atac primar al ionului ^-CN . De altfel, reacția este formal analoagă cu reacțiile de adiție Michael (adiții conjugate viniloge ale carbanionilor stabilizați). Este explicabilă inactivitatea HCN dizolvat în etanol față de substratul nostru. Nu se constată o scădere a extincției $E_{280\text{ nm}}$ după un timp suficient de lung (16 ore).

Pentru studiile cinetice efectuate s-au realizat condiții de pseudomonomolecularitate.

3.2.2. Folosirea cianurii de sodiu.

Drept urmare a hidrolizei NaCN, (grad de hidroliză ~ 0,029) soluțiile au pH alcalin situat între 10,4 - 10,7 pentru domeniul concentrațiilor de lucru de $58 \cdot 10^{-4}$ - $205 \cdot 10^{-4}$ moli/litru. După obținerea nitrilului se mai formează în soluție $0,553 \cdot 10^{-4}$ moli NaOH. În condițiile unui exces de NaOH variația de pH este neînsemnată față de valoarea inițială; p^-OH crește de aproximativ 0,1 ori, respectiv $[^-OH]$ crește de 1,1 ori. Deci o tamponare a alcalinității libere a NaCN cu KH_2PO_4 va păstra aproximativ același pH până la sfârșitul reacției, nefiind necesare rapoarte pentru tampon propriuzis. Pentru pH-urile alcaline necesare reacției trebuie cantități foarte mici (1-3 picături 5%) de sare acidă ($K_{aH_2PO_4}^- = 6,2 \cdot 10^{-8}$; $pK_a = 7,21$).

Rezultate și discuții (vezi 6.3.1.)

Studiile efectuate indică o cinetică de ordinul II, reacție bimoleculară. Cinetica de pseudoordinul I (ordinul I față de substrat) se verifică pentru toate excesele de NaCN, la toate pH-urile (alcaline) și la diferite temperaturi. Ecuația cinetică $\ln \frac{E_0}{E_t} = k_{obs} \cdot t$ a reacției pseudomonomolecularare are coeficienți mari de corelare în toate aceste condiții. La același pH (și la aceeași temperatură), variația constantei de viteză aparentă (k_{obs}) în funcție de NaCN este liniară (tabel 23 și 24), panta dreptei reprezentînd $k^{II} = k_{obs} / [NaCN]$. Prin urmare, reacția este de ordinul I atît față de benzili-

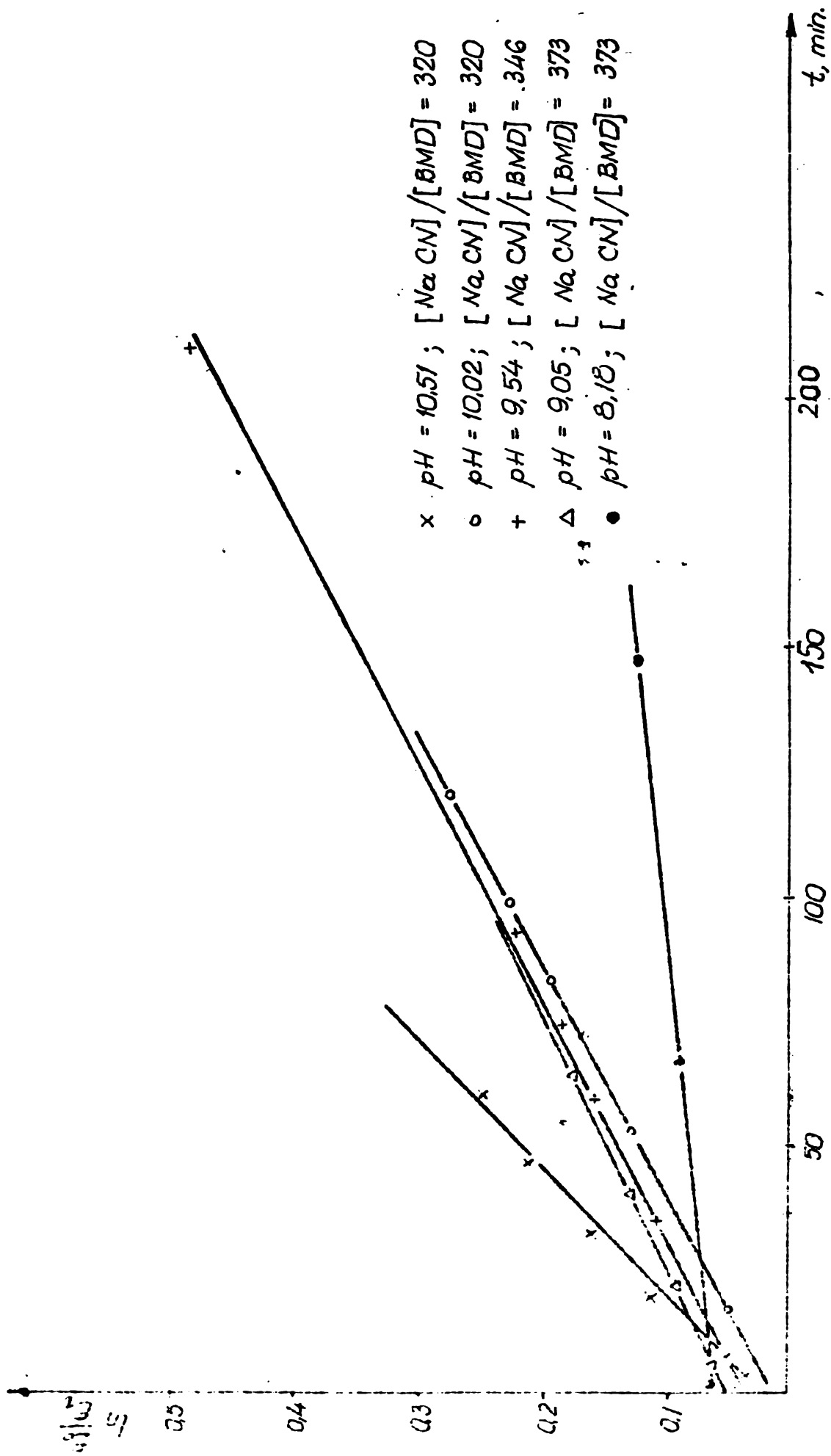


Fig. nr. 18 Reprezentarea ecuației $-\ln \frac{E_0}{E_t} = kt$. Soluție hidroalcoolică (75%) tamponată cu KH_2PO_4 . $[BMD] = 0,553 \cdot 10^{-4} M$. (tabel 22)

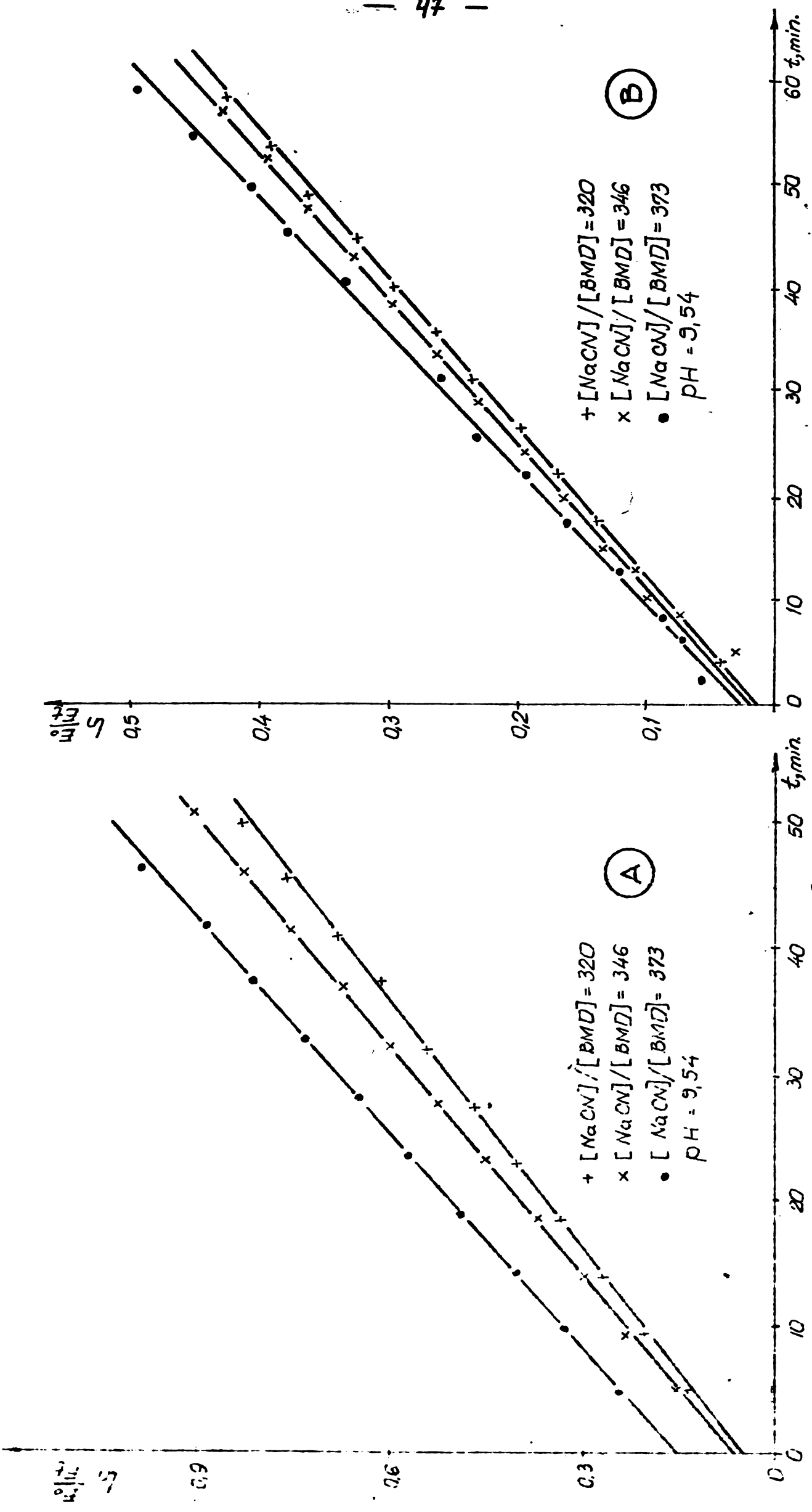


Fig N.14 Reprezentarea ecuatiei $\ln \frac{E_0}{E_t} = kt$. (A) Temperatura - 52,5°C; (B) Temperatura - 39°C.

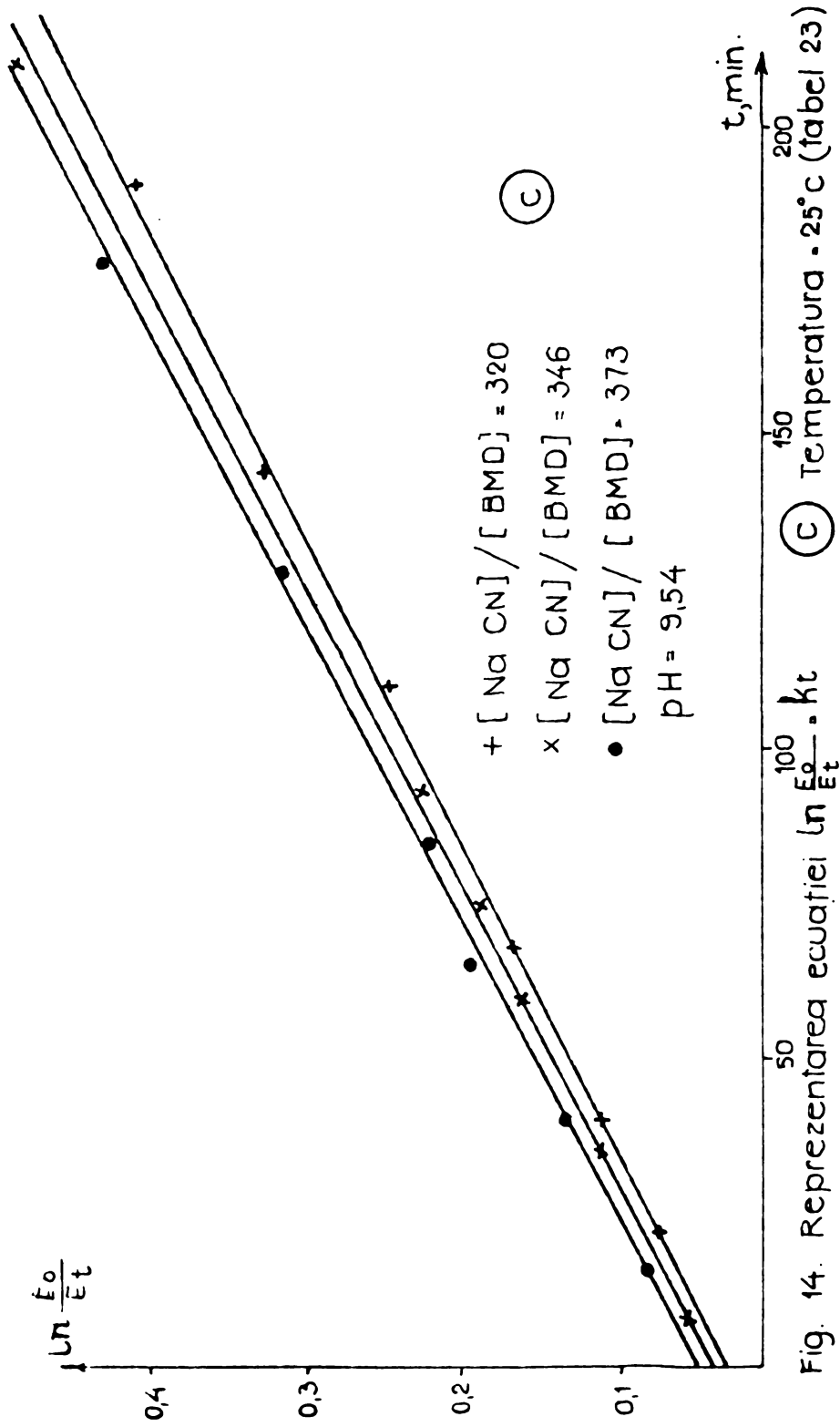


Fig. 14. Reprezentarea ecuației $\ln \frac{E_0}{E_t} = kt$ (C) Temperatura = 25°C (tabel 23)

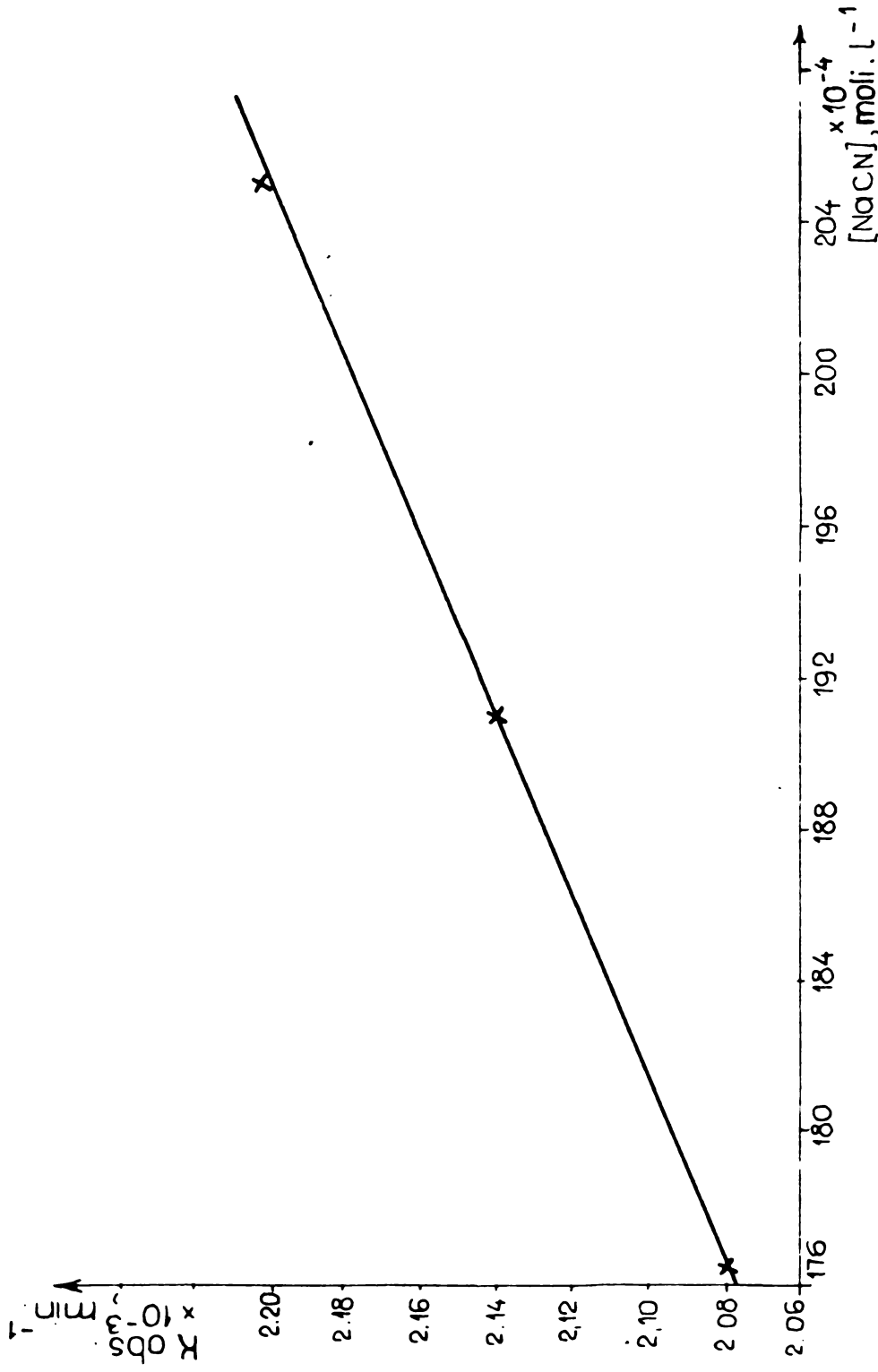


Fig. 15 Variația constantei de viteză k_{obs} în funcție de concentrația NaCN.
Soluție hidroalcoolică (75% etanol); pH = 3,54 (KH_2PO_4).
Temperatura 25° (tabel 23)

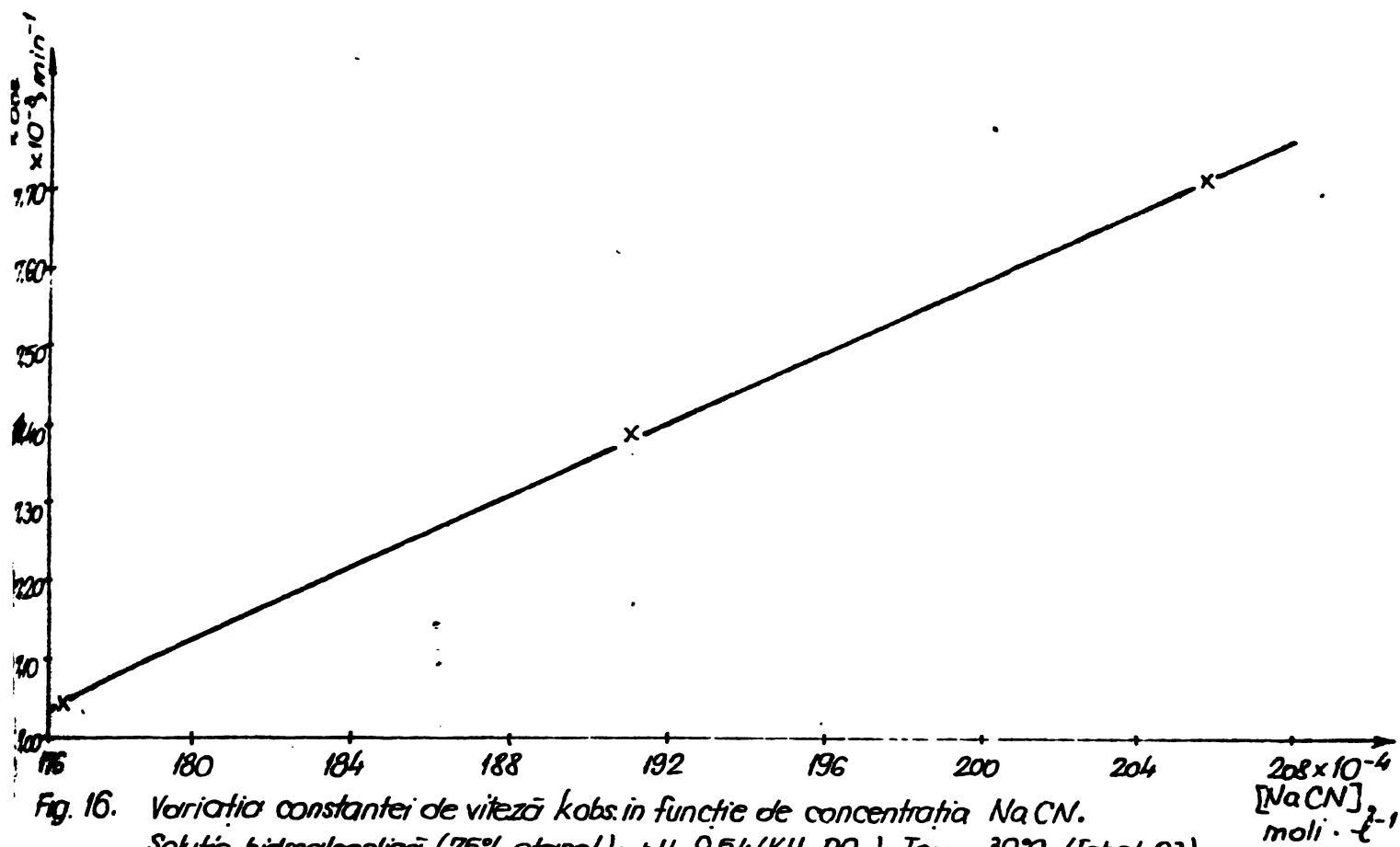


Fig. 16. Variația constantei de viteză k_{obs} în funcție de concentrația NaCN.
Soluție hidroalcoolică (75% etanol); pH=9,54 (KH_2PO_4), Temp. 39°C. (Tabel 23)

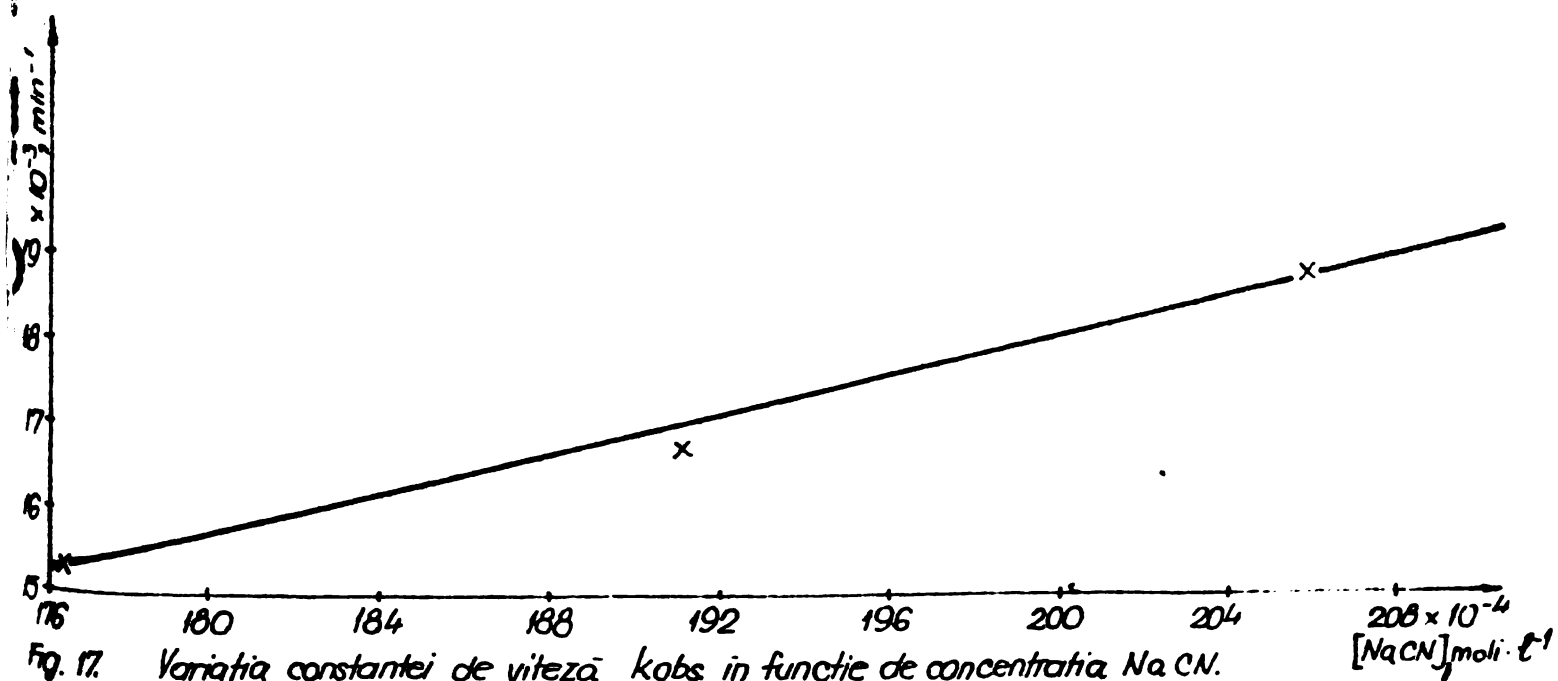


Fig. 17. Variația constantei de viteză k_{obs} în funcție de concentrația NaCN.
Soluție hidroalcoolică (75% etanol); pH=9,54 (KH_2PO_4), Temp. 52,5°C (Tabel 23)

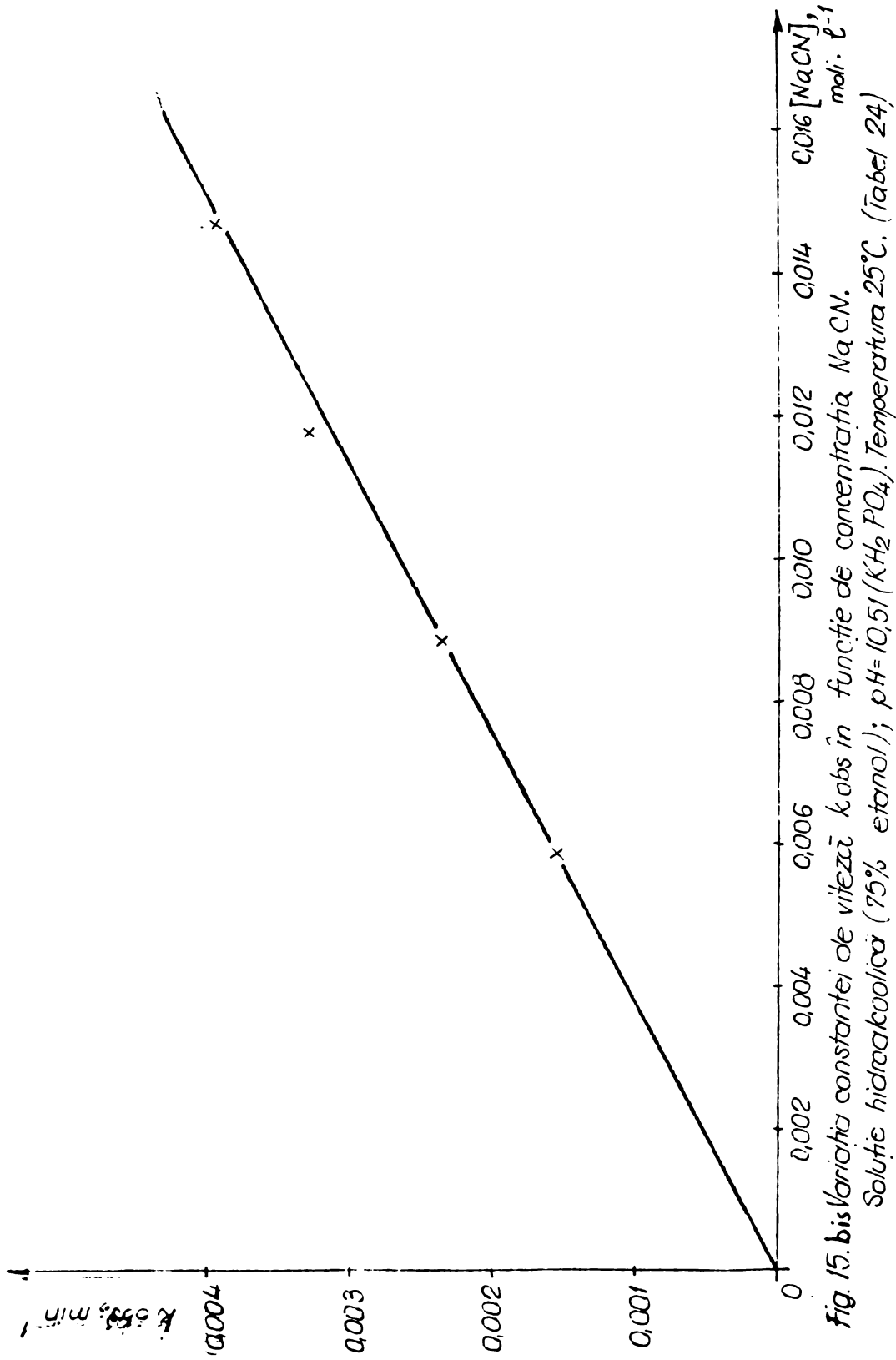


Fig. 15. b. Variatia constantei de viteza k_{obs} în functie de concentrația NaCN. Soluție hidroalcolică (75% etanol); pH=10,51 (K_{H2}PO₄). Temperatura 25°C. (Tabel 24.)

den-malonat de dietil, cât și față de NaCN (ordin general doi). Ecuația vitezei de reacție va fi:

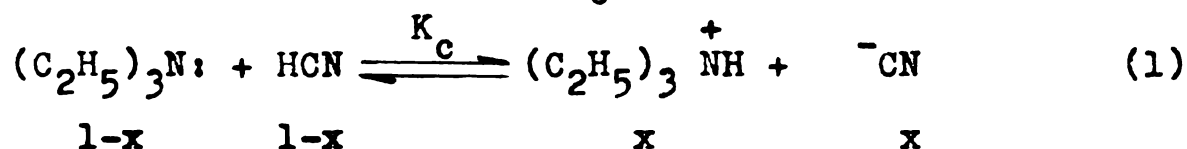
$$-\frac{d[\text{BMD}]}{dt} = k_{\text{obs}}[\text{BMD}] = k^{\text{II}}[\text{CN}^-][\text{BMD}]$$

Etapă limitativă de viteză este stacul ionului CN^- . Din creșterea proporțională (constantă de proporționalitate k^{II}) a constantei de viteză k_{obs} cu NaCN, se deduce că agentul nucleofil se găsește sub forma sării. Valoarea constantei de viteză de ordinul II, k^{II} (respectiv k_{obs} la aceeași concentrație de NaCN) variază în funcție de pH (condiții diferite pentru reacția nucleofilă). Viteza de reacție crește cu ridicarea pH-ului (de 3-4 ori pe unitate de pH).

3.2.3. Adiția HCN în prezența trietil-aminei

Echilibrul acid - bază TEA - HCN

Că orice reacție acid-bază (protonice), reacția între $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ și HCN este o reacție competitivă între două baze - $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ și CN^- - pentru un singur proton. Echilibrul competitiv (constantă de echilibru K_c) al reacției:



este determinat de raportul bazicității, respectiv acidității celor doi reactanți:

$$K_c = \frac{[\text{TEA}^+\text{H}][\text{CN}^-]}{[\text{TEA}][\text{HCN}]} = \frac{K_a(\text{HCN})}{K_a(\text{TEA}^+\text{H})}$$

$$\text{p}K_c = \text{p}K_a(\text{HCN}) - \text{p}K_a(\text{TEA}^+\text{H})$$

Pentru ca o bază să elimine protonul din acid cianhidric, baza trebuie să aibă $\text{p}K_a$ egal sau mai mare decât HCN. Proprietățile acido-bazice ale HCN și TEA sînt date de constantele:

Tabel 3. Proprietățile acido-bazice ale $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ și HCN

	K_a	$\text{p}K_a$	K_{bCN^-} , respectiv K_{bTEA}
HCN	$7,2 \cdot 10^{-10}$	9,14	$1,39 \cdot 10^{-5}$ (4,857)
TEA^+H	$0,1585 \cdot 10^{-10}$	10,8	$56,5 \cdot 10^{-5}$ (3,25)

Deci constanta de echilibru a reacției (1) va fi:

$$pK_c = 9,14 - 10,8 = - 1,66$$

$K_c = 10^{1,66} = 45,71$, ceea ce corespunde unei deplasări a echilibrului spre dreapta de aproximativ 87%:

$$\frac{x^2}{[1-x]^2} = K_c ; \quad \frac{x}{1-x} = 45,71 = 6,76 \quad x=0,8788$$

Raportul dintre tăria a doi acizi (raportul dintre constantele lor de ionizare) este aproximativ independent de natura solventului. Si privit din punct de vedere energetic, echilibrul reacției este favorizat spontan spre dreapta. Entalpia liberă standard a sistemului descrește:

$$\Delta G^\circ = - 2,303 RT \log K_c = 1,4 pK_c , \quad \text{Kcal/mol}$$

$$\Delta G^\circ = - 1,4 \cdot 1,66 = - 2,324 , \text{Kcal/mol}$$

Trietil-amina corespunde din punct de vedere al proprietăților bazice și nici nu poate fi un agent nucleofil pentru benziliden-maleonatul de dietil care să ducă la modificări ale substratului (pentru $\text{cis-}\alpha$ -ciano- β -o-metoxi - fenil-acrilatul de etil este cel mult agent de izomerizare ³⁹).

Pentru aceste reacții o bază organică foarte indicată este piperidina cu pK_a (al acidului ei conjugat) 11,2. In schimb, piridina (cu $pK_{aPy^+H} = 5,2$) nu poate produce spontan ionizarea HCN ($pK_a = 9,14$). Totuși, fiind echilibru, o reacție acid-bază se va produce într-o oarecare măsură și în cazul cînd o bază se amestecă cu un acid cu oțeva unități pK_a mai mare. Se formează concentrații foarte mici din producții de reacție (K_c are valori foarte mici). In multe cazuri în care se inițiază o reacție, aceasta poate avea loc fiind determinată de refacerea, în mică măsură, dar continuă, a concentrațiilor apărute în echilibrul acid-bază nefavorabil. Desigur că, viteza de reacție va fi pe măsura cantității reduse de reactant de la echilibru. Pentru reacția de cianurare rămîne mai mult o posibilitate.

Rezultate și discuții (vezi 6.3.1.)

Cu HCN dizolvat în etanol absolut, fără adaos de $(C_2H_5)_3N$: nu se obține nitril. Nu se constată o scădere a extincției $E_{280\text{ nm}}$ după un timp practic suficient de lung (16 ore). Prin

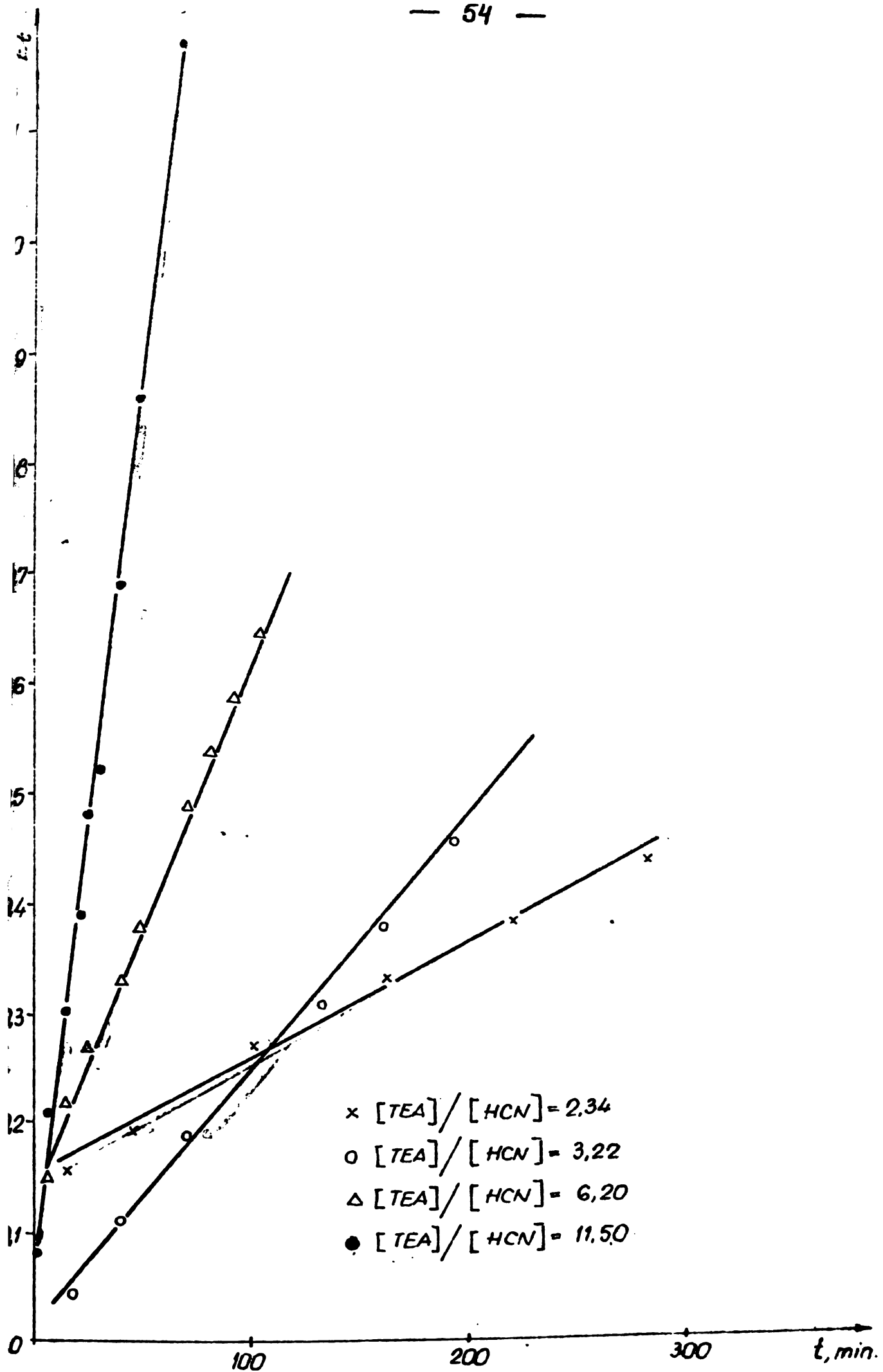


Fig. 18. Reprezentarea ecuației $\ln \frac{E_0}{E_t} = kt$. Soluție alcoolică conținând $1,28 \cdot 10^{-2} M$ HCN, $0,553 \cdot 10^{-1} M$ BMD, la diferite excese de TEA.

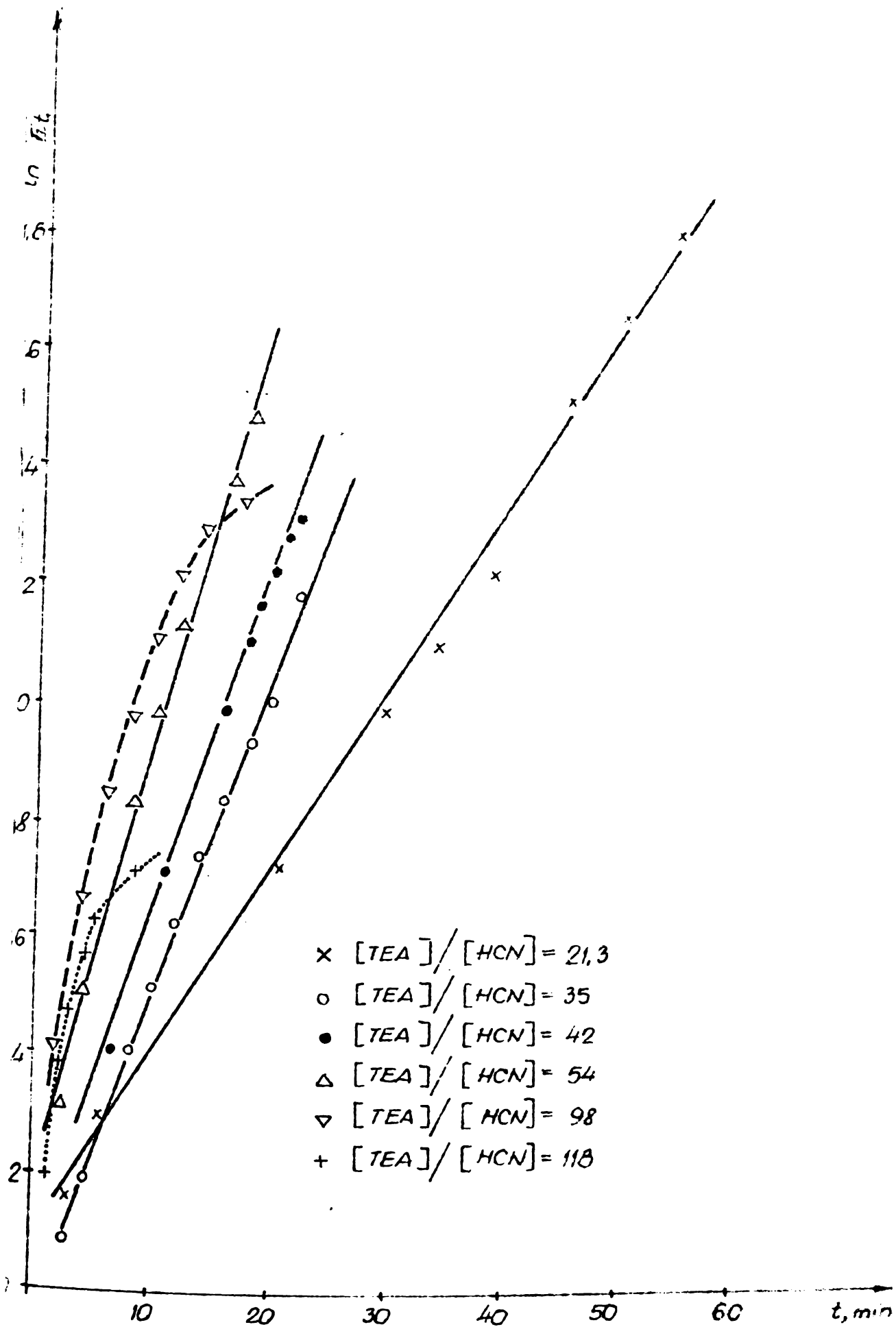


Fig. 19. Reprezentarea ecuatiei $\ln \frac{I_0}{E_t} = kt$ Solutie etanolică conținând $1,28 \cdot 10^{-2} M$ HCN, $0,553 M$ BMD, la diferite excese de TEA.

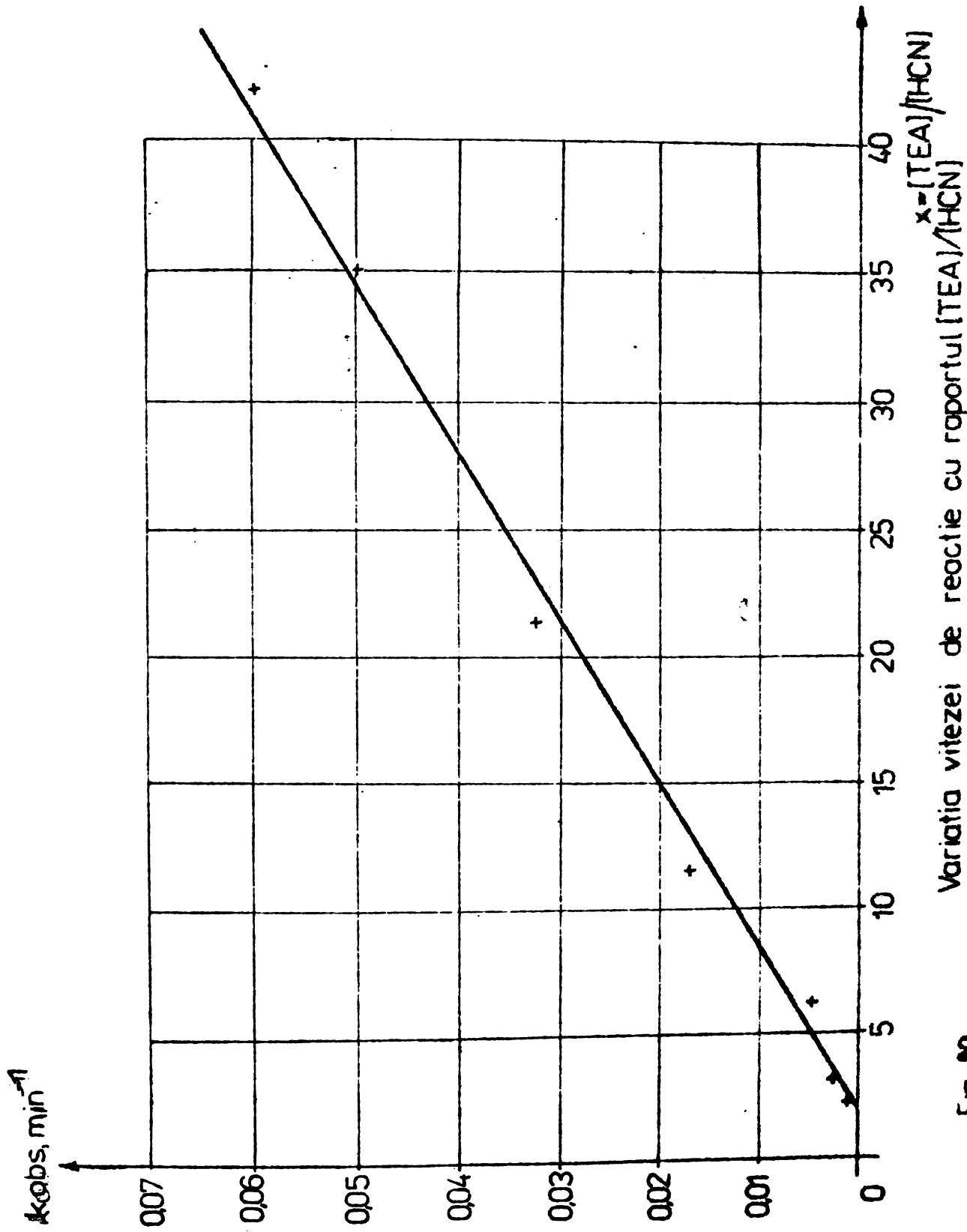


Fig. 20
 Variatia vitezei de reactie cu raportul $\frac{[TEA]}{[HCN]}$
 (Ecuatia dreptei: $y = 0.001511x - 0.00021$;
 -Coeficient de corelare : 0.997)

deprotonarea HCN, trietil-amina este bază inițiantă a reacției de cianurare. Cinetica adității HCN în prezența trietil-aminei este de ordinul I față de substrat.

Se obțin corelări liniare foarte bune ale ecuației cineticii de pseudoordinul I, în $E_0/E_t = k_{obs} \cdot t$, pentru toate rapoartele molare $[HCN]/[TEA]$. Este și un indiciu că reacția determinantă de viteză este atacul primar al nucleofilului ^-CN la carbonul polarizat pozitiv al dublei legături. Concentrația de agent nucleofil se reface continuu în reacția HCN cu trietil-amina.

Protonarea carbanionului intermediar este de asemenea rapidă. La excese mici de trietil-amină, viteza de reacție este deja comparabilă cu viteza cianurării cu NaCN. Viteza de reacție crește cu excesul de trietil-amină, la aceeași concentrație în HCN. Creșterea vitezei nu se datorează doar deplasării echilibrului acid-bază prin efect de masă; echilibrul este favorabil ionizării HCN chiar la raport molar TEA:HCN = 1:1.

Excesul de trietil-amină trebuie să acționeze în special prin formarea de legături de hidrogen cu $(C_2H_5)_3NH^+$ micșorând prin aceasta forța electrostatică care reține anionul ^-CN în perechea de ioni $(C_2H_5)_3NH^+ \ ^-CN$.

Reprezentând $k_{obs} = f[TEA]/[HCN]$, se obține o corelare liniară (coeficient de corelare 0,997) după ecuația: $k_{obs} = 0,001511[TEA]/[HCN] - 0,02193$, până la excese de aproximativ 50 ori față de HCN. La excese foarte mari de $(C_2H_5)_3N^+$, k_{obs} începe să scadă după un timp și se obțin coeficienți de corelare mai slabi. Trebuie ținut seama de modificarea mediului de reacție la asemenea concentrații mari de TEA.

3.2.4. Determinarea parametrilor de activare

Determinarea parametrilor de activare s-a făcut pentru reacția de cianurare cu NaCN la $p = 9,54$ (prin tamponare cu KH_2PO_4) în soluție hidro-alcoolică (75% etanol), concentrația substratului $0,553 \cdot 10^{-4}$ M, NaCN în exces (condiție de pseudo-monomolecularitate). Pentru reprezentarea ecuației lui Arrhenius s-au folosit valorile constantelor de viteză $k^{II} = k/[NaCN]$, l/mol.min (condiție cerută de determinarea factorului preexponențial A) pentru trei temperaturi: 25°, 39°, 52,5°C. Fiecare constantă de viteză k^{II} s-a verificat pentru

rapoartele $[NaCN]/[BMD] = 320, 346, 373$.

1. Determinarea energiei de activare E și a factorului preexponențial A s-a făcut din reprezentarea grafică a formei logaritmice a ecuației lui Arrhenius, $\ln k^{II} = \ln A - E/RT$.

Tabel 4. Mărimi folosite pentru reprezentarea ecuației lui Arrhenius

Temperatura, °C	$\frac{1}{T}$ (°K)	Constanta de viteză k^{II} , l/mol.min	$\ln k^{II}$
25	0,003355	0,112	- 2,1892
39	0,003205	0,387	- 0,9492
52,5	0,003072	0,886	- 0,1210

Coeficient de temperatură $\frac{k_{t+10}}{k_t} \approx 2,4$.

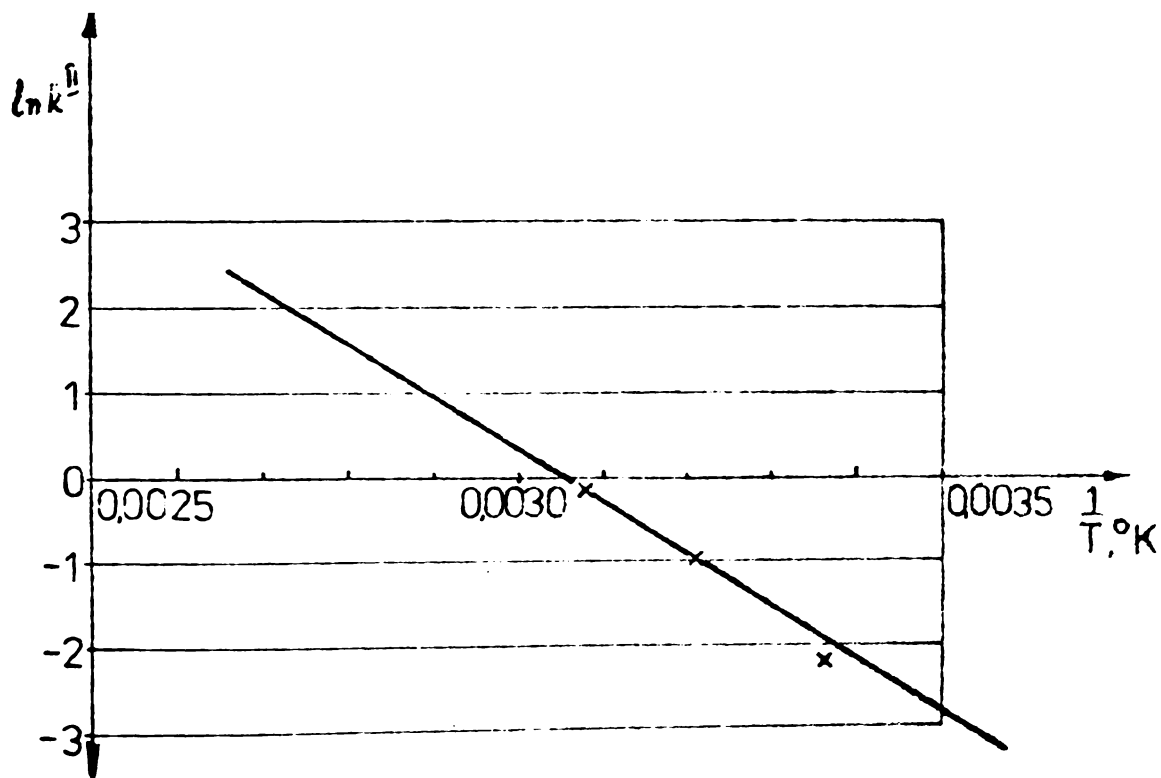


Fig.2.1.Reprezentarea grafică a ecuației $\ln k^{II} = \ln A - \frac{E}{RT}$

Ecuția dreptei ce reprezintă $\ln k^{II}$ în funcție de $1/T$ fiind:

$$\ln k^{II} = - 8266 \cdot \frac{1}{T} + 25,56, \text{ rezultă:}$$

$-\frac{E}{R}$	E	$\ln A$	A
8266	16.400 cal/mol	25,56	$1,12 \cdot 10^{11}$ l/mol.min $1,866 \cdot 10^9$ l/mol.sec

$$R = 1,9867 \text{ cal/grad.mol.}$$

Fracțiunea din numărul total de molecule care posedă (în teoria ciocnirilor) o energie mai mare decât energia de activare este proporțională cu factorul lui Boltzmann $e^{-E/RT}$. Viteza de reacție, respectiv $e^{-E/RT}$, vor fi atât mai mari cu cât E este mai mic. Variația lor este exponențială în funcție de E.

Ecuația generală a vitezei de reacție

$$w_{rA} = \frac{-dc_A}{dt} = f_0(kc)$$

(A = substratul)

sau (presupunând că k nu depinde de concentrație):

$$w_{rA} = \frac{-dc_A}{dt} = k f(c)$$

$\left[\frac{-dc_A}{dt} = \text{derivata lui } f(c_A), (\text{viteza}) \right]$ devine pentru reacția noastră:

$$\frac{-d[BMD]}{dt} = 1,12 \cdot 10^{11} \cdot e^{\frac{-16.400}{1,9867 \cdot T}} \cdot [CN][BMD]$$

2. Determinarea entalpiei de activare ΔH^\ddagger și entropiei de activare ΔS^\ddagger . Pentru o evaluare mai precisă a contribuției factorului energetic și în special a factorului entropic (exprimat prea grosier de factorul preexponențial A din teoria lui Arrhenius și calitativ cu altă semnificație decât entropia de activare) la viteza de reacție s-au calculat, utilizând valorile E și A din reprezentarea ecuației Arrhenius, entalpia de activare ΔH^\ddagger și entropia de activare ΔS^\ddagger din teoria vitezei absolute de reacție a lui Eyring, Evans și Polanyi, conform căreia între constanta de viteză globală k și constanta de echilibru K^\ddagger pentru formarea complexului activat există relația:

$$k = \frac{k^*T}{h} K^\ddagger = \frac{k^*T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger/RT} = \frac{k^*T}{h} e^{\Delta S^\ddagger/R} \cdot e^{-\Delta H^\ddagger/RT}$$

k^* = constanta lui Boltzmann egală cu $R/N = 1,38 \cdot 10^{-16}$ erg/°K = $1,38 \cdot 10^{-23}$ J/°K

R = constanta gazelor $1,9867$ cal/°K.mol = $8,31$ J/°K.mol

h = constanta lui Planck = $6,625 \cdot 10^{-27}$ erg.sec = $6,625 \cdot 10^{-34}$ J.sec

Prin comparație cu ecuația lui Arrhenius se deduce: $\Delta H^\ddagger = E - RT$

$$\Delta S^\ddagger = R(\ln A - \ln \frac{k^*T}{h}) = 2,303 \cdot R \cdot \log \frac{A}{T} - 2,303 \cdot R \cdot \log \frac{k^*}{E}$$

$$\Delta S^\ddagger = 4,567 \log \frac{A}{T} - 49,203$$

$$A = 1,866 \cdot 10^9 \text{ l/mol.sec.}$$

Practic entalpia de activare nu diferă numeric decât puțin de energia de activare a teoriei ciocnirilor, termenul RT avînd valori sub 1 Kcal/mol la temperaturi sub 500°K . Pentru 300°K , temperatură apropiată de temperatura camerei,

$$\Delta H_{300^{\circ}\text{K}}^{\ddagger} = E - RT = 16.400 - 1,9867 \cdot 300$$

$$\Delta H_{300^{\circ}\text{K}}^{\ddagger} = 15.800 \text{ cal/mol} = 15,8 \text{ Kcal/mol} = 66 \text{ KJ/mol}$$

Entropia de activare va fi:

$$\Delta S_{300^{\circ}\text{K}}^{\ddagger} = 4,567 \log \frac{1,866 \cdot 10^9}{300} = 49,203$$

$$\Delta S_{300^{\circ}\text{K}}^{\ddagger} = -18,2 \text{ cal/grad.mol} ; \Delta S^{\ddagger} = 76 \text{ J/grad.mol}$$

Entalpia liberă de activare ΔG^{\ddagger} :

$$\Delta G^{\ddagger} = \Delta H^{\ddagger} - T \Delta S^{\ddagger} = 15,8 + 300 \cdot 0,0182$$

$$\Delta G^{\ddagger} = 15,8 + 5,46 = 21,26 \text{ Kcal/mol} = 88,86 \text{ KJ/mol}$$

Interpretarea rezultatelor

Valorile parametrilor de activare (exprimate și prin constanta de viteză) indică că benziliden-malonatul de dietil (25) prezintă o reactivitate medie în reacția de cianurare.

Valorile apropiate ca ordin de mărime ale parametrilor de activare pentru reacția de obținere a nitrilului și pentru reacția de scindare catalizată de ionul hidroxil a unor compuși benziliden-malenici studiată în literatură³⁹ sînt în concordanță cu mecanismul de reacție care presupune aceeași treaptă determinantă de viteză (atacul anionului CN^- , respectiv OH^- la dubla legătură carbon-carbon activată) pentru ambele reacții (ținînd seama de nucleofilia relativ apropiată a celor doi reactanți și de structura asemănătoare a substratului), în acord cu ordinul reacțiilor.

Valearea negativă mare (în valoare absolută) a entropiei de activare $S_{\text{de}}(-) 18,2$ u.e. pentru adîția CN^- la dubla legătură carbon-carbon polară indică că termenul entropic va accentua denivelarea între starea inițială și starea de tranziție, micșorînd deci viteza de reacție. Entalpia liberă de activare crește cu cca. 5,46 Kcal/mol, respectiv reactivitatea benzil-malonatului de dietil este diminuată de $288 \cdot 10^3$ ori de termenul entropic. Entropia de activare de -18,2 u.e. corespunde unei reacții bimoleculare și unei stări de tranziție în care comprimarea sterică este mai mare decît în atomul de carbon trigonal inițial. Ca și într-o substituție bimoleculară SN_2 , în adîția nucleofilă la dubla legătură polară,

ruperea legăturii este asistată de nucleofil (scindarea vechii legături și formarea legăturii noi reprezintă procese sincrone), dar nu este favorizată entropic.

În condițiile unor parametri de activare apropiați, reiese importanța unei concentrații mari a ionilor CN^- față de Cl^- în cianurări.

3.2.5. Scindarea benzal-malonatului de etil

Dacă pe atomii dublei legături sînt grefate grupări cu efect atrăgător de electroni -E, legătura etilenică polară poate fi atacată de agenți nucleofili obișnuiți, fie ioni negativi, fie atomi cu electroni neparticipanți. Atomul de carbon β din derivații benzal-malonici poate fi atacat practic de toți nucleofili, dar scindarea în soluții apoase a dublei legături activate este specific catalizată de ioni hidroxil. Scindarea hidrolitică a dublei legături activate, fără adaos de OH^- , are loc numai în substraturi cu densitate mare de sarcină pozitivă la atomul C_β (în benziliden-malonitriliu cel mai activi sau în α -nitril- β -p-nitro-fenil-acrilatul de etil). Pentru asemenea substraturi, argumentele aduse de atai și colab.³⁹ demonstrează scindarea dublelor legături etilenice mai active sub atacul moleculelor neutre de apă alături de participarea neglijabilă a ionilor hidroxil. Studiile făcute de noi pe un compus mai puțin activ, benzal-malonatul de dietil (25), dar activat prin adaos de glicol, întăresc presupunerea că scindarea dublei legături activate se poate face și numai sub influența moleculelor de apă, fără sau în paralel cu participarea ionilor OH^- . La adaosul de glicină, compusul (25) se scindează hidrolitic. Adaosul de glicină asigură constantă dielectrică mai mare pentru mediul de reacție și o polarizare mai accentuată a sarcinilor parțiale ale dublei legături carbon-carbon, prin solvatare cu amfioni. Prin polarizarea mai accentuată a dublei legături, devine posibil atacul nucleofil al moleculelor apei. Viteza scindării benzal-malonatului de dietil (25) la adaos de glicină s-a urmărit în mediu hidro-etanolic (75% apă). Soluțiile glicinei sînt slab acide. Alături de amfionii $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$ în mare exces, soluțiile ei apoase conțin în proporție mică anionii $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COO}^-$ și în proporție și

mai mică cationii $H_3N^+CH_2COOH$ (grupa carboxilică este mai ionizată decât grupa amine; punctul izoelectric al glicinei este $pH = 6,1$). Glicina deplasează pH -ul soluției puțin spre domeniul acid reducând nu mult sub 10^{-7} concentrația ionilor hidroxilici care concurează moleculele de apă în scindarea substratului.

Atacul moleculelor de apă la atomul de carbon β se intensifică odată cu creșterea concentrației glicinei (vezi 6.3.2). La o concentrație mică de glicină de $3 \cdot 10^{-4}$ mol/l, raport molar ester benzilidenic (25) : glicină 1:6, esterul benzilidenic (25) este stabil ca și în apa pură. La o concentrație de $200 \cdot 10^{-4}$ mol/l glicină și la aceeași concentrație de substrat $0,553 \cdot 10^{-4}$ mol/l ca și în soluția cu conținut de $3 \cdot 10^{-4}$ mol/l glicină (raport molar substrat : glicină = 1:400), scindarea dublei legături se poate bine urmări spectrofotometric. Pentru soluții hidre-etanelice (75% apă) de $0,553 \cdot 10^{-4}$ M benzal-malonat de dietil (25) de diferite concentrații în glicină s-au găsit următoarele constante de viteză pentru scindare:

Tabel 5. Constantele de viteză ale reacției de scindare a compusului (25) la diferite concentrații de glicină

Concentrația în glicină	Constanta de viteză
0,355 M	$8,15 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} = 0,13 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$
0,0844 M	$1,06 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1} = 0,017 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$
0,02 M	$1,9 \cdot 10^{-5} \text{ min}^{-1} = 0,031 \cdot 10^{-5} \text{ sec}^{-1}$

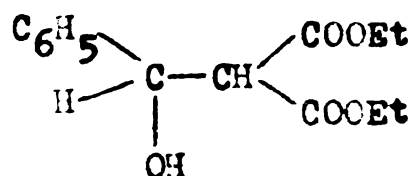
Constantele de viteză găsite au valori comparabile cu cele menționate în literatură ³⁹ pentru aril-benziliden-malononitrili mai puțin activi pentru care se admite că există două reacții paralele de scindare a dublei legături activate, una cu moleculele de apă și una cu ionii hidroxil, conducând la aceeași produși.

La rapoarte molare, ester benzilidenic : glicină, mici (1:12) dar în soluții concentrate în glicină (0,5 M), scindarea la benzaldehidă are loc. Efectul de concentrație al glicinei este cel care dictează mărirea constantei dielectrice a mediului și polarizarea dublei legături prin solvatare cu anioni și nu raportul molar ester benzilidenic:glicină. În soluțiile diluate de glicină, la același raport molar benziliden

glicină, legăturile ion:dipol ale amfionului cu apa se fac în detrimentul solvării cu amfionii a substratului. Simultan, prin constanta dielectrică (rol disociant pentru sarcini) mai mică a mediului și prin alte influențe fizice asupra reactanților sau mecanismului de reacție, concentrațiile mici de glicină nu conduc la activarea dublei legături pentru scindări hidrolitice.

În condițiile prezenței glicinei în exces, reacția este ireversibilă, decurge cantitativ. Scăderea constantei de viteză spre sfârșitul reacției (tabel 27) nu este legată de apropierea de echilibru ci este determinată de absorbția ($\epsilon = 1.400$) prezentată de benzaldehidă la 280 nm. La sfârșitul reacției crește contribuția extincției benzaldehidei în raport cu extincția substratului.

Scindarea benzal-malonatului de dietil la benzaldehidă demonstrează că în asemenea reacții nu se acumulează aduct de tip Michael:



Prin urmare, viteza apariției aldehidei și dispariției substratului sînt identice. Absența intermediarului hidroxic în amestecul de reacție este evidentă în cazul scindării hidrolitice, în prezența glicinei, a benziliden-malonatului de dietil, care prezintă un punct izoabsorbțiv cu benzaldehida la $\lambda = 260$ nm ($\epsilon = 10.300$). Glicina protejează benzaldehida de oxidări. În cazul altor compuși benzilidenici, erorile măsurărilor de extincție în UV (plus oxidările aldehidelor) și nereușita separării hidroxi-compusului nu justifică negarea categorică a acumulării lui în cantități mici. Treapta determinantă de viteză din mecanismul de reacție propus trebuie să fie atacul agentului nucleofil la carbonul β pozitivat al dublei legături polarizate. La pH = 2,35 (adaos de HCl pînă la jumătate neutralizare a glicinei) scindarea este stopată (stadiile reacției includ eliminare de protoni), maximele de absorbție ale benzaldehidei și substratului rămîn neschimbate. Deși glicina poate funcționa ca un tampon, viteza de scindare a compusului (25) se accelerează mult la adaos de cantități mici de NaOH.

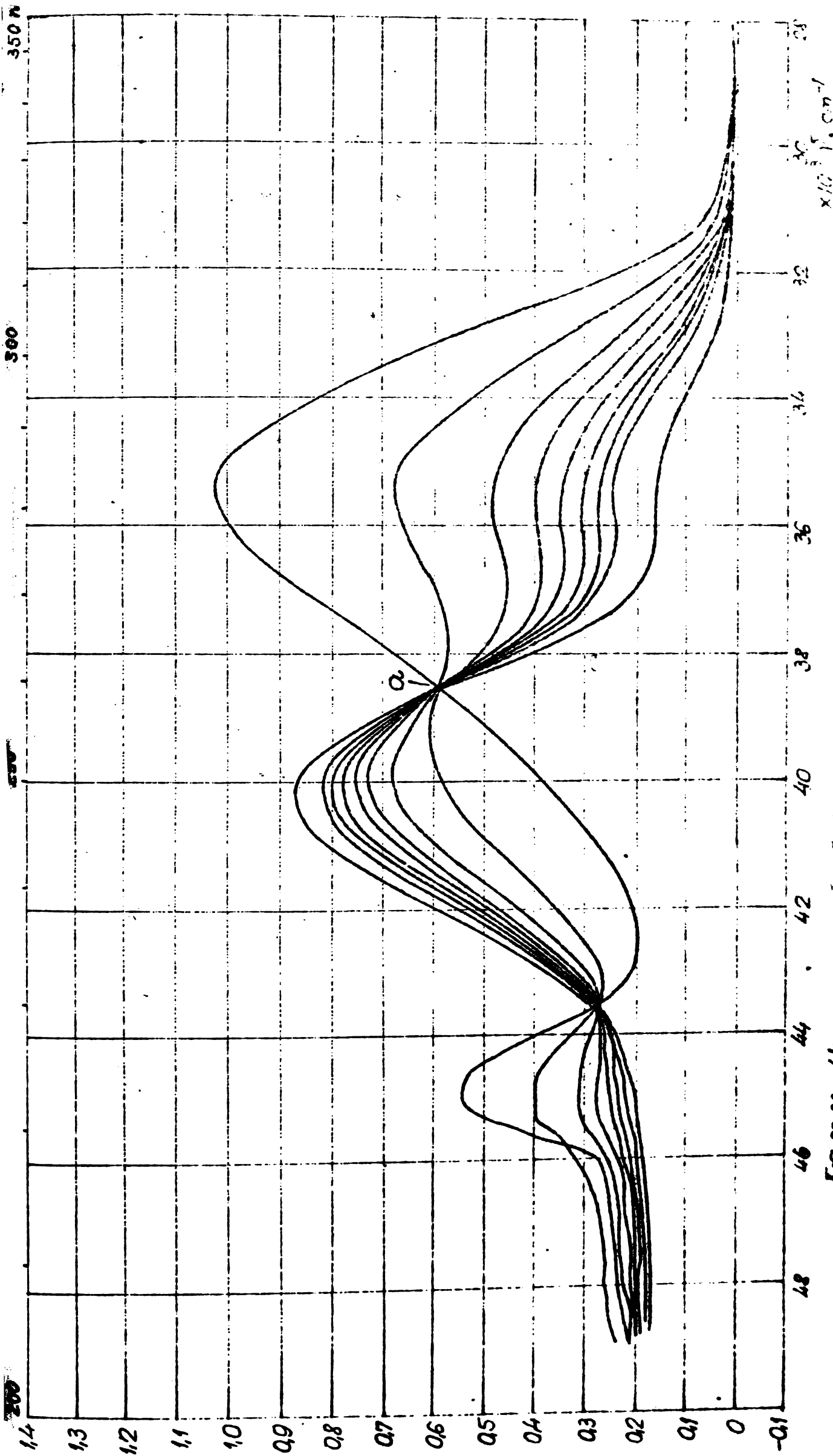


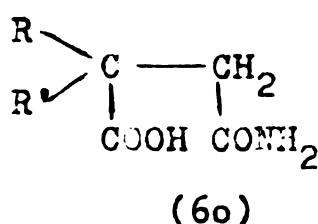
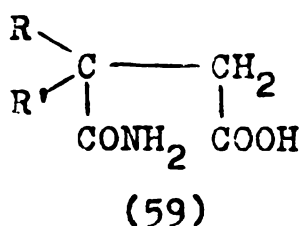
Fig. № 22 Urmarirea scindobanil benziliden-malonatului de dietil in piridina glaciala prin spectroscopie UV.

In concluzie, adaosul de glicină cauzează scindarea hidrolitică a unui substrat stabil față de apă și care la adaos de OH^- suferă numai saponificarea grupelor esterice. In prezența glicinei, scindarea la adaos de OH^- devine rapidă. Prin existența punctului izoabsorbant între benziliden-malonat de dietil și benzaldehidă (produsul său de scindare), se confirmă lipsa acumulării unui compus hidroxic, unul din argumentele că atacul primar al nucleofilului este etapa determinantă de viteză.

CAP.4. PREPARAREA AMIDELOR ACIDULUI o-NITRO-FENIL-SUCCINIC

4.0. DATE DE LITERATURA

Amidele acidului orto-nitro-fenil-succinic (28), cu excepția α -amidei (59a; 59, R'=H, R = orto-nitro-fenil), s-au preparat pornind de la anhidrida orto-nitro-fenil-succinică (31) obținută fără dificultăți pe baza indicațiilor din literatură^{27,28}. Amidarea cu amoniac sau amine a anhidridelor acidului succinic substituit asimetric în catenă conduce la un amestec de amide izomere α și β ^{29,50}:



În proporții variabile dependente de natura substituenților R, R' și a agentului nucleofil folosit. Factori importanți sînt împiedicarea sterică, polarizarea relativă a celor două grupe carbonil iar în faza a doua viteza de rupere a legăturii carbon-oxygen. Afirmarea lui Anschütz⁵¹ după care carboxilul cel mai slab fixează gruparea -NH₂ nu poate fi generalizată. În cazul anhidridei acidului o-nitro-fenil-succinic (31), literatura²⁷ indică obținerea, la tratarea cu amoniac, a unei singure amide fără a preciza poziția grupării amidice. Pentru anilida acidului o-nitro-fenil-succinic indicațiile preparative⁵¹ sînt foarte sumare și de asemenea nu se precizează natura izomerilor obținuți. Pentru celelalte amide sintetizate nu se găsesc date în literatură.

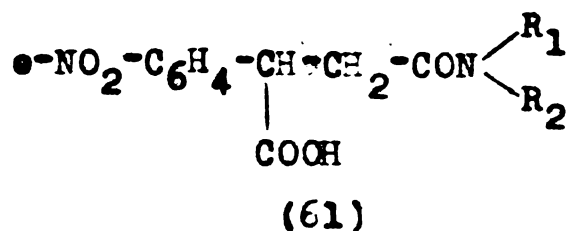
4.1. SINTEZA AMIDELOR NESUBSTITUITE

Hidroliza α -carbamoil - α - (2-nitro-benzil)-malonului de dietil (39) în condițiile date în literatură³⁶ nu are loc total, obținîndu-se alături de acidul o-nitro-fenil-succinic (28) și cantități variabile, 3-10%, dintr-un alt produs care s-a dovedit ulterior a fi α -amida (59a) acidului o-nitro-fenil-succinic (28), substanță nedescrisă în literatu-

ră. Prin modificarea condițiilor de reacție, executând hidroliza menajată a α -carbamoil- α - (2-nitro-benzil)-malonatului de dietil (39) s-a obținut α -amida (59a) acidului o-nitro-fenil-succinic (28) ca produs principal, cu un randament de 50,5%. Puritatea substanței s-a verificat cromatografic iar structura a fost cercetată prin reacții de identificare a grupelor amidice și carboxilice. Spectrul IR a confirmat această structură la fel ca și spectrul RMN al esterului metilic (59b) al α -amidei (59a).

Pentru prepararea β -amidei (60a; 60, R'=H, R=o-nitro-fenil) acidului o-nitro-fenil-succinic (28) s-a reprodus fără dificultăți indicația din literatură²⁷. Analiza cromatografică și punctul de topire net diferit (182°C) în comparație cu α -amida (59a) acidului o-nitro-fenil-succinic (28) (p.t.= 148-149°C) sintetizată prin hidroliza menajată a α -carbamoil- α - (2-nitrobenzil)-malonatului de dietil (39), ne-au dat certitudinea că acest produs este β -amida (60a). Totuși, am dovedit că la tratarea cu amoniac a anhidridei o-nitro-fenil-succinice (31) rezultă și α -amidă (59a) într-o proporție de 30% după cum indică analiza RMP a amestecului de produși (produsul brut) de la amidare, transformați în esteri metilici. Purificările ulterioare duc la eliminarea izomerului α (59a) și explică scăderile de randament înregistrate pe parcurs. Pentru esterul metilic al β -amidei (60a), cuadrupletul caracteristic protonului benzilic este deplasat spre cîmpuri mai scăzute ($\delta=4,8$ ppm) față de α -amidă-ester (59b) ($\delta=4,5$ ppm) în consens cu vecinătatea grupei esterice în loc de grupa amidică. Dacă produsul de amidare ar fi amestec de izomeri α (59a) și β (60a), cuadrupletul benzilic ar trebui să apară de două ori la deplasări apropiate iar semnalul protonilor metilici din α -amida-ester (59b) la cîmp mai înalt ($\delta=3,08$ ppm) decât în esterul metilic al β -amidei (60 a) ($\delta=3,68$ ppm). Semnalul protonilor metilici din α -amidă-ester interferează cu cele două dublete de dublete de tip AB date de protonii metilenici iar semnalul protonilor metilici din β -amidă-ester apare în extremitatea de cîmp mai jos a acestor dublete.

4.2. SINTEZA AMIDELOR N-SUBSTITUITE



- 61a, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$
 61b, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{-CH(CH}_3)_2$
 61c, $R_1 = R_2 = \text{-C}_2\text{H}_5$
 61d, $R_1 = R_2 = \text{-C}_6\text{H}_{11}$

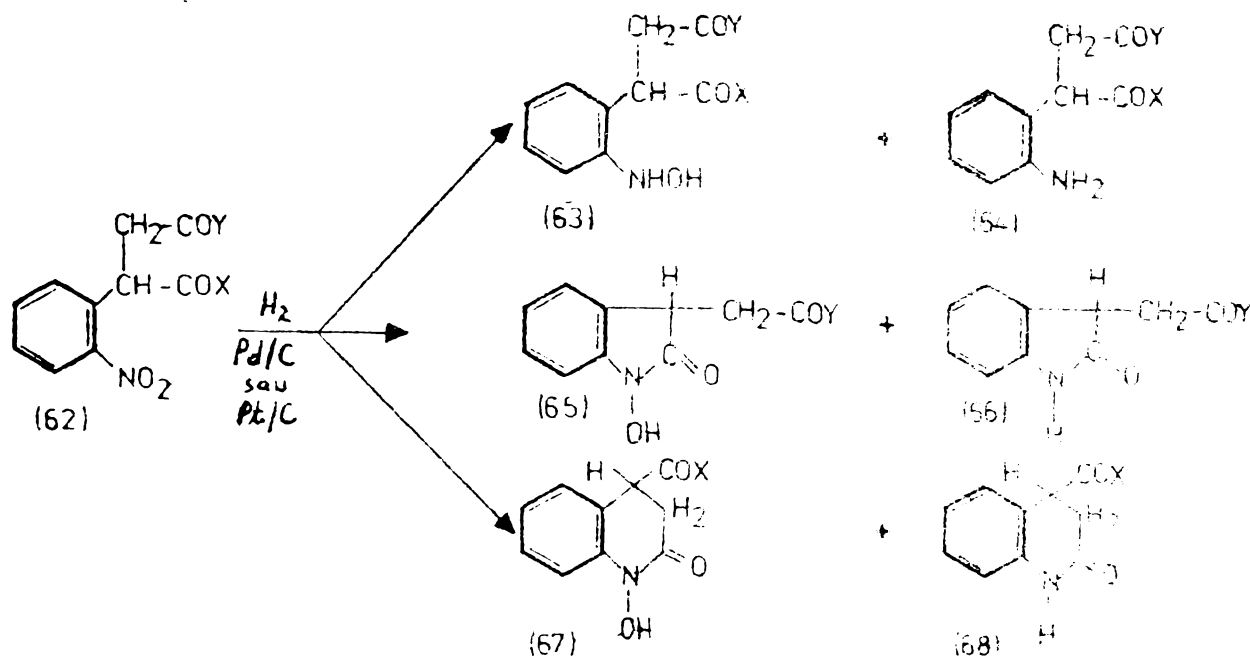
Anilida (61a) acidului o-nitro-fenil-succinic (28) a fost preparată după unele indicații foarte sumare din literatură⁵¹ în care nu se precizează natura izomerilor obținuți. Celelalte amide substituite sintetizate, substanțe noi necunoscute în literatură, au fost preparate prin amidarea anhidridei (31) acidului o-nitro-fenil-succinic cu aminele respective: în soluție tetrahidrofuranică pentru dietilamidă - (61c) și izopropilamidă (61b) și în soluție cloroformică pentru dicitlohexilamidă (61d) (dicitlohexilamina precipită compus molecular cu tetrahidrofuranul). Structura și puritatea amidelor a fost verificată cromatografic (CSS), prin analiză elementară, prin spectroscopie IR și RMP. Structura de β-amidă a fost pusă în evidență prin spectrul RMP al amidelor (acizi) sau al esterilor lor metilici corespunzători.

Tinând seama că la analiza CSS produsele sînt unitare și că spectrele lor RMP conțin un singur cuadruplet benzilic centrat la deplasarea chimică întîlnită la β-amida (60a) și un singur semnal al protonilor metilici (esterul metilic al β-amidei), s-a tras concluzia că s-au obținut numai izomerii β. În α-amidă (59a), cuadrupletul protonului benzilic, geminal cu o grupare amidică, apare la cîmp puțin mai înalt ($\delta = 4,5$ ppm) decît în cazul β-amidelor ($\delta = 4,6 - 4,8$ ppm) N-substituite. Semnalul protonilor metilici din esterii metilici ai β-amidelor N-substituite apare la aceeași deplasare de circa 3,67 ppm ca și în cazul β-amidei-ester 60a.

CAP.5. REDUCEREA SI CICLIZAREA ACIDULUI ϵ -NITRO-FENIL-SUCCINIC SI A DERIVATILOR SAI

5.0. POSIBILITATILE DE REACTIE ALE PRODUSILOR REDUSI

Reacțiile ce pot să aibă loc la reducerea (catalitică, la presiune atmosferică) a acidului ϵ -nitro-fenil-succinic (28) și a derivaților săi sînt prezentate în schema:

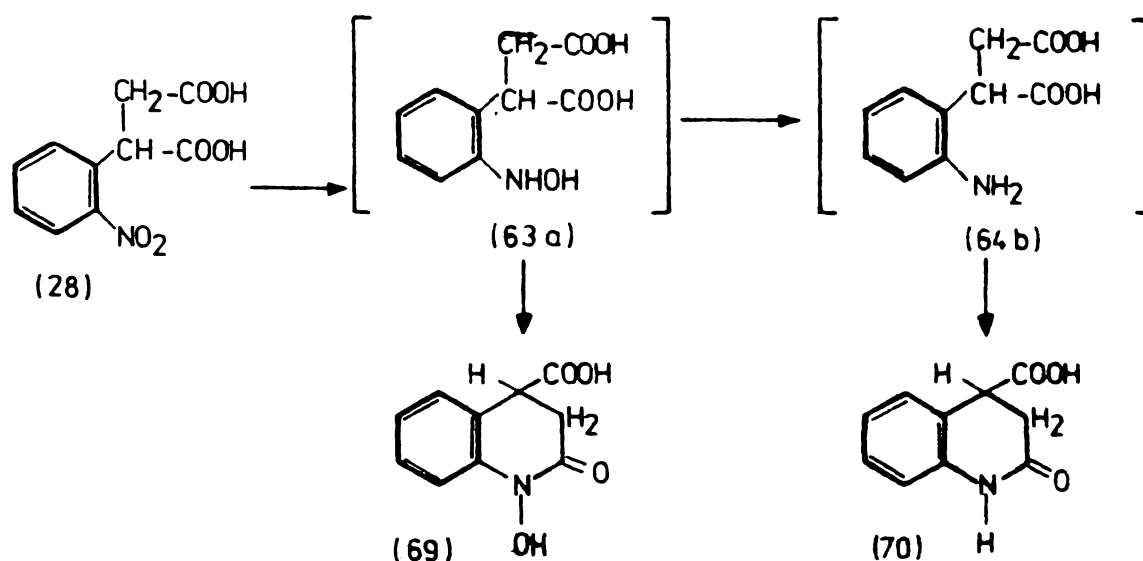


Prin reducerea grupei NO_2 se obțin fenil-hidroamilamina (63) sau aniline (64) care pot să ciclizeze la derivați de N-hidroxi-oxo-indol (65), de oxo-indol (66) sau la N-hidroxi-(67) și 2-oxo-dihidro-cinoline (68). Fenil-hidroamilaminele (63) și anilinele intermediare (64) nu au putut fi izolate ceea ce constituie o dovadă că reacțiile de ciclizare sînt mai rapide decît reducerea funcțiunii nitro sau hidroxilaminice. Efectuarea reacției în condiții favorabile reducerii pînă la stadiul de hidroxil-amină (63) (reducerea cu zinc la pH neutru sau cu catalizator adăugat succesiv în porțiuni mici) a dus la obținerea unor cantități sporite de N-hidroxi-lactame. Acestea, totuși au fost obținute numai pentru dihidro-cinoline (67). În condițiile de lucru adoptate, acizii hidroxamicici nu pot fi reduși catalitic^{52,53}. În cazul închiderii ciclului oxo-indolic (66) nu s-a identificat N-hidroxi-lac-

tama respectivă (65). În general, obținerea ciclului *exo-indolic* este dificilă. Ciclizarea decurge cu formarea preferențială a lactamelor cu 6 atomi în heterociclu. Prin alegerea unui derivat cu gruparea amidică potrivită, noi am reușit să dirijăm ciclizarea la ciclu *exo-indolic* (66). Sfirșitul reacției a fost stabilit prin cromatografie în strat subțire (urmărind dispariția amidei inițiale), prin consumul de hidrogen și prin reacții de culeare.

5.1. SINTEZA DERIVATILOR CHINOLONICI

La reducerea acidului *o*-nitro-fenil-succinic prin hidrogenare catalitică cu catalizator Pd/C la temperatură obișnuită și presiune atmosferică se obține un amestec de doi compuși : lactama (70) și acidul hidroxamic (69).



Raportul celor doi produși depinde de condițiile de reducere. Astfel, la reducerea cu o cantitate obișnuită de catalizator Pd/C se formează preponderent (97,4%) lactama (70) (acidul 2-oxo-3,4-dihidro-quinolin-4-carboxilic) iar acidul hidroxamic (69) numai în câteva procente (2,5%) determinate din cantitatea de hidrogen consumată. În produsul de reacție nu se mai evidențiază cromatografie substanță neredusă (nitroderivat). Prezența acidului hidroxamic (69) în cantități mici indică faptul că viteza de ciclizare a derivatului fenilhidroxil-aminic (63a) format intermediar este mai mică decât viteza de reducere a lui la anilina (64b). S-a încercat atunci efectuarea reducerii astfel încât să fie favorizată ciclizarea produsului la stadiul de hidroxilamină. Astfel, dacă re-

ducerea acidului o-nitro-fenil-succinic (28) se face cu zinc metallic după tamponarea acidității proprii a acidului o-nitro-fenil-succinic (28) cu amoniac (pH inițial = 5,2; pH final = 6,5), la 90-95°C, sub agitare, până la absența acidului o-nitro-fenil-succinic (28) (control cromatografic), reacția se desfășoară spre formarea acidului hidroxamic (69) iar acidul 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) apare numai în urme (cromatografie după concentrarea soluției).

Dacă reducerea catalitică se face cu cantități diminuate de catalizator adăugate succesiv în mediul de reacție, atunci preponderent se formează tot acid hidroxamic (69). La reducerea acidului o-nitro-fenil-succinic (28) cu catalizator Pt/C, 0,48% Pt față de acid o-nitro-fenil-succinic (28), adăugat pe parcursul reacției, la controlul cromatografic apare un singur spot. În desfășurarea reducerii are o mare importanță respectarea unei proporții corecte a catalizatorului față de nitroderivat; atât cantitatea totală de catalizator adăugată, cât mai ales cantitatea de catalizator adăugată într-o porțiune, nu trebuie să depășească o anumită valoare. Dacă la hidrogenare s-au folosit cantități ceva mai mari de catalizator (0,71% Pt) adăugat în șase porțiuni egale, s-a pus în evidență prin cromatografie în strat subțire, și prezența acidului 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) ceea ce dovedește că o parte din intermediarul hidroxil-aminic (63a) s-a redus totuși mai departe până la amină și apoi s-a ciclizat.

Izolarea acidului hidroxamic (69) de acidul 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70), deși dificilă, a fost posibilă datorită solubilității diferite în apă a sării de cupru a acidului hidroxamic (69) (insolubilă) față de sarea de cupru a acidului 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70; solubilă). După îndepărtarea cuprului din precipitat (sub formă de sulfură), s-a obținut acid hidroxamic (69) lipsit de acid 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70).

Purificarea completă a acidului hidroxamic de substanțele minerale incluse la precipitarea sării sale de cupru nu a reușit datorită solubilității foarte mari în apă a acidului. Trebuie menționat și faptul că acidul hidroxamic de substanțele într-o

proporție destul de mare în timpul prelucrărilor, fiind o substanță sensibilă la acțiunea aerului, la lumină și la încălzirea în mediu acid.

În concluzie, la reducerea acidului o-nitro-fenil-succinic (28) se formează preferențial heterocicluri cu 6 atomi; derivați de N-hidroxi- (69) sau 2-oxo-dihidro-chinolonă (70).

Reducerea amidelor acidului o-nitro-fenil-succinic.

După cum era de așteptat, la reducerea catalitică a α -amidei (59a) acidului orto-nitro-fenil-succinic (28) se formează în exclusivitate tot heterociclu cu 6 atomi. În mod surprinzător, aceiași produși se formează și la reducerea β -amidei (60a) acidului o-nitro-fenil-succinic, cu eliminarea de amoniac, ceea ce denotă oă tendința de ciclizare pentru formarea ciclului de șase este mai mare, comparativ față de ciclul de cinci care nu se formează din β -amidă. Dacă se face reducerea unei β -amide mono-substituite cum ar fi β -fenil-amida (61a), reacția de ciclizare decurge tot cu formarea ciclurilor de șase și eliminarea în acest caz a anilinei. Reducerea α -amidei (59a) acidului o-nitro-fenil-succinic conduce la amida acidului 3,4-dihidro-carbostiril-4-carboxilic (68, X=NH₂) p.t. = 248-249°C, substanță nedescrisă în literatură. Structura substanței a fost dovedită prin amidarea cu amoniac lichid a esterului metilic al acidului 3,4-dihidro-carbostiril-4-carboxilic (68, X=OCH₃), p.t. = 164-165°C, obținut prin tratarea acidului (70) cu diazometan, când s-a obținut fără echivoc amida acidului 3,4-dihidro-carbostiril-4-carboxilic.

5.2. CICLIZAREA LA DERIVATI AI OXO-INDOLULUI

Formarea ciclurilor de cinci reușește numai în cazul în care se pleacă de la o β -amidă N-disubstituită a acidului o-nitro-fenil-succinic. S-a verificat ipoteza că creșterea gradului de împiedicare a rotațiilor C-C și ale altor legături simple din β -derivați trebuie să determine efect de entropie favorabil formării ciclurilor de cinci. Astfel, la reducerea catalitică în mediu de acid acetic a β -dietil-amidei (61c) acidu-

lui *o*-nitro-fenil-succinic se formează preferențial lactamă cu ciclul de cinci, adică dietil-amida acidului 2-oxo-indolil-3-acetic (66; Y=NEt₂) ; după cum s-a mai menționat, structura acidului 2-oxo-indolil-3-acetic este dificil de preparat pe alte căi.

Reducerea β-dietil-amidei (61c) s-a executat inițial în alcool etilic absolut în prezența catalizatorului de Pd 10⁴/C în raport de 1,86% Pd față de β-dietil-amidă. Produsul obținut nu este unitar dar nu s-a evidențiat prezența grupării aminice libere sau a derivaților de fenil-hidroxil-amină. De asemenea este absent acidul hidroxamic. S-a constatat că prin refluxare în acid acetic glacial, numărul spoturilor prezente inițial în cromatogramă se micșorează. Folosind aceste rezultate s-a executat reducerea în acid acetic glacial. Produsul obținut după reducere este unitar iar reacțiile de recunoaștere calitativă indică că ciclizarea a avut loc prin închiderea unui ciclu de 5 atomi. Puritatea și structura produsului obținut, β-dietil-amida acidului 2-oxo-indolil-3-acetic (66; Y = NEt₂), a fost verificată prin reacții de identificare calitative, prin cromatografie în strat subțire, prin spectroscopie de absorbție în UV și IR, prin analiză elementară cantitativă. Maximele de absorbție în UV la λ = 253 nm și λ = 280 nm, precum și principalele benzi de absorbție în IR se corelează cu cele indicate în literatură pentru oxo-indol, N-hidroxi-oxo-indoli și N-metil-oxo-indoli 54,55.

Grupa amidică nu s-a eliminat. Spectrul RMP păstrează semnalele protonilor grupărilor etilice. La δ = 0,98 și 1,12 ppm apar două triplete 1:2:1 vecine datorită grupelor metil (neidentice în amide disubstituite), iar grupările metilen amidice și din punte dau semnale la δ apropiat. Cuadrupletul caracteristic protonului benzilic în teți derivații fenil-succinici nu mai apare iar multipletul simetric aromatic confirmă o structură echivalent *o*-disubstituită, în concordanță cu structura indolonică. La *o*-nitro-derivații acidului succinic, multipletul protonilor aromatici nu este simetric.

In concluzie, studiile întreprinse de noi au dus la:
- precizarea că la reducerea acidului *o*-nitro-fenil-succinic și a derivaților săi funcționali rezultă întotdeauna

benzlactame cu ciclul de cinci sau șase atomi ceea ce dovedește că viteza reacției de ciclizare este mai mare decât cea a reducerii funcției nitro sau hidroxil-aminice.

-precizarea că în condiții identice, formarea benzlactamelor cu 6 atomi în heterociclu este preferată.

- raportul dintre benzlactame și N-hidroxi-benzlactame depinde de condițiile în care se face reducerea. Se pot forma preferențial N-hidroxi-lactame în mediu tamponat la pH neutru sau la reducerea cu cantități diminuate de catalizator adăugate succesiv.

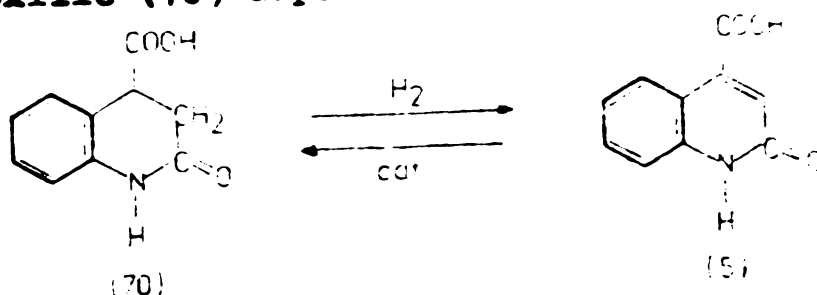
- ciclizarea reductivă poate fi orientată spre formarea ciclurilor benzlactamice cu 5 atomi în heterociclu prin introducerea unor substituenți potriviți care dirijază reacția prin efecte sterice.

- studiile întreprinse pot duce la noi căi de sinteză pentru compușii heterociclici cu structură benzlactamică, derivați ai 2-oxo-indolului sau ai dihidro-oxo-chinolinei printre care se întâlnesc numeroase substanțe naturale și de sinteză interesante din punct de vedere fiziologic (mediatori chimici ai sistemului ^{neuros} sau auxine pentru plante).

5.3. DEHIDROGENAREA ACIDULUI 2-OXO-3,4-DIhidro-CHINOLIN-4-CARBOXILIC (70).

5.3.1. Obiectul studiului

La reducerea derivaților acidului o-nitro-fenil-succinic (28) rezultă preponderent ca produs de ciclizare acidul 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70). Importanță practică pentru diferite utilizări în seria anestezicelor, analgezicilor și antireumatismalelor are acidul chinolin-4-carboxilic (5) care se sintetizează destul de greu. Pentru a investiga o nouă cale de preparare a acestui acid am tatonat posibilitatea dehidrogenării acidului 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) după schema:



În literatură, este descrisă reacția de dehidrogenare în prezența Pd/C a hidro-carbostirilului la carbostiril⁵⁶ dar nu sînt menționate metode pentru realizarea dehidrogenării acidului (70) decît prin clorurarea simultană⁸.

Încercările noastre de a realiza dehidrogenarea catalitică a compusului (70) au dus la rezultate foarte slabe. De aceea, am cercetat alte posibilități. Este cunoscută activitatea de dehidrogenare a bioxidului de mangan preparat în anumite condiții⁵⁷ care s-a folosit la dehidrogenarea mai multor compuși heterociclici cu azot. Am preparat bioxidul de mangan activ după indicațiile din literatură iar reacțiile de dehidrogenare le-am executat în diferiți solvenți urmărind prin spectroscopie UV progresul transformărilor, cum se arată în partea experimentală. Este interesant de subliniat că reacția are loc și cu permanganat de potasiu, cu conversii mai reduse, în acetonă anhidră tehnică ce conține substanțe reducătoare dar nu are loc în acetonă pură. Cu bioxid de mangan activ, conversia acidului 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) în produs de oxidare este destul de ridicată dar după separarea produsului de reacție, analiza elementară nu corespunde acidului dehidrogenat (5). Probe calitative arată că produsul de reacție nu mai conține funcție carboxilică, deci în cursul reacției de dehidrogenare a avut loc și decarboxilarea produsului. Studiul spectrelor UV și IR indică că este vorba de un derivat chinolinic oxigenat, fără a putea preciza structura lui. Probe de dehidrogenare efectuate cu apă oxigenată au arătat că acidul (70) este relativ stabil la oxidare și se recuperează aproape integral.

Faptul că reacția are loc și cu KMnO_4 în acetonă impură dar este complet inhibată în acetonă purificată, sugerează ipoteza unei reacții radicalice diferită de cea care ar trebui să aibă loc tot prin radicali la tratarea cu apă oxigenată. Acceptarea unui mecanism radicalic la interacțiunea oxidanților (KMnO_4 sau bioxid de mangan activ) presupune implicit o selectivitate redusă a reacției și deci posibilitatea de a obține oricare din produșii oxigenați ai heterociclului chinolinic. După cum se știe, nucleul benzenic este stabil la oxidare radicalică în condițiile de reacție practicate de noi. Ținînd seama că procesul de oxidare este însoțit de decarboxilare cu

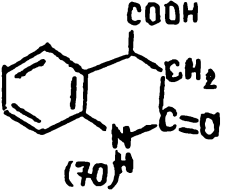
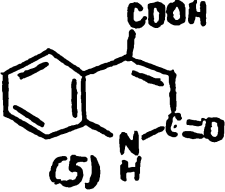
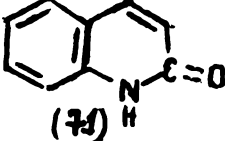
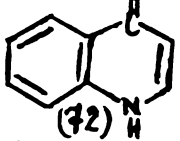
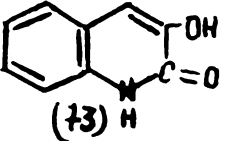
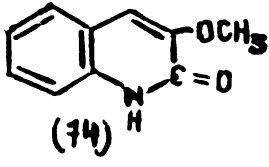
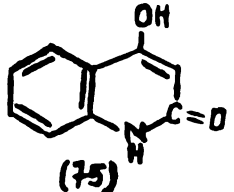
păstrarea nucleului de bază chinolinic se poate face ipoteza că produșii de oxidare ar putea fi numai cei prezentați în tabelul 6 unde sînt redată și principalele proprietăți fizico-chimice corespunzătoare cunoscute din literatură.

După cum se remarcă din examinarea sumară a proprietăților fizice și chimice, nu se poate face în general nici o separare prea bună a produșilor pe baza proprietăților de solubilitate, mai ales atunci cînd unii dintre ei apar ca impurități. Pentru a ajunge la o concluzie univocă privind structura produșilor rezultați la oxidarea acidului (70), am considerat utilă sinteza substanțelor menționate în tabelul 6 cu excepția 2,4-dioxo-chinolinei (75), prezența căreia a fost eliminată atît prin reacția de culoare caracteristică pe care o dă cît și prin p.t. neobișnuit de ridicat față de produsul izolat de noi la oxidare.

Sinteza substanțelor model s-a făcut după datele din literatură, cum se arată în partea experimentală. Singurul dubiu s-a ridicat la prepararea 2-oxo- (71), respectiv 4-oxo-chinolinei (72), deoarece în prescripția după care am lucrat se menționează că s-ar putea obține ambii izomeri. Urmărind mai atent condițiile de desfășurare a reacției am ajuns la concluzia că ea poate fi condusă la temperaturi joase spre formarea 2-oxo-chinolinei (71) iar la temperatură ridicată spre 4-oxo-chinolina (72) care (vezi partea experimentală) au proprietăți fizice foarte apropiate (p.t., solubilități, etc).

O primă examinare a produsului rezultat la dehidrogenarea acidului 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) în comparație cu substanțele model am făcut-o prin cromatografie în strat subțire, așa cum se descrie în partea experimentală. Din aceste date rezultă că în sistemul de solvenți și cu reactivii de dezvoltare potriviți, ele pot fi diferențiate satisfăcător. Rezultă, ca o primă indicație, că produsul de oxidare este 2-oxo-chinolina. Studiile spectroscopice în UV, IR și RMP au adus dovezi suplimentare pentru structura acestui produs.

Tabel 6. Principalele proprietăți fizico-chimice ale unor derivați oxo-chinolinici.

Compusul	Proprietăți	p.t. °C	Solubilitate	Solubilitate în alcalii	Reacții specifice	Literatura
		220			reduce soluția Fehling; reduce $KMnO_4$	
		352- 353 (cor.)	sol. în apă fierbinte, etanol, acid acetic		nu reduce $KMnO_4$	
		199- 200	sol. în apă rece, alcool, eter			sublimare
		201	puțin sol. în dizolvenți org. și în apă			134, 158, 159, 160, 161, 163
		257- 258	puțin sol. în solvenți	solubil	color. albăstrui-verde cu $FeCl_3$	162, 163
		194 (anh)	sol. în apă caldă, ușor sol. în alcool cald, puțin sol. în eter și $CHCl_3$		nu dă reacție cu $FeCl_3$	162
		355 peste 330 cu sublimare	practic insol. în solv. bil organici	solubil	se colorează în albastru cu oxigenul din aer în sol. amoniacală	164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171

5.3.2. Cercetări spectroscopice UV, IR și RMP ale
produșilor potențiali de reacție.

Spectre UV ale derivaților chinolonici.

Examinarea spectrelor UV ale compușilor chinolonici indică că au structuri electronice globale apropiate prin cromoforii lor asemănători. Principalele domenii de absorbție sînt: 210-250 nm, 270-280 nm și în jur de 320 nm, ceea ce demonstrează structura chinolonică a tuturor. Sînt domeniile de absorbție corespunzătoare tranzițiilor $\bar{\pi} \rightarrow \bar{\pi}^*$ și $n \rightarrow \bar{\pi}^*$ caracteristice sistemelor nesaturate ^{conjugate} cu alte duble legături sau intern.

Acidul 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) cu heterociclu saturat, prezintă în UV un spectru diferit exprimat printr-o absorbție largă puternică la lungimi de undă mici datorită nucleului benzenic și un maxim de intensitate mică la 260 nm (banda B). Absorbția reziduală de la capătul inferior al spectrului este o dovadă bună pentru prezența unui ciclu benzenic.

Derivații chinolonici prezintă în apă la lungimi de undă mai mici (benzile E și K) anvelope largi între 200-230 nm, cu mici diferențe ca lungime de undă sau intensitate de la un produs la altul.

Influența substituenților. În același solvent, poziția maximului bandei B corespunde influenței substituenților. În apă, lungimea de undă a maximului bandei B scade în ordinea: acid 2-oxo-cinconinic (5), 2-oxo-3-hidroxi-chinolină (73), 2-oxo-3-metoxi-chinolină (74), 4-oxo-chinolină (72), produs de la dehidrogenare (2-oxo-chinolină) (71). Se observă deplasarea batocromă pentru chinolonele cu substituent capabil de a participa la conjugare prin efect -E (-COOH) sau pentru chinolonele cu substituenți donori de electroni în poziția 3 (conjugare $n \rightarrow \bar{\pi}$), față de chinolonele nesubstituite. Conjugarea quasi-p-chinoidică din kinurenă (72) introduce o mică deplasare batocromă față de carbostiril (71) (conjugare quasi-orto-chinoidică). Ordinea maximelor datorate substituenților se modifică numai pentru kinurenă (72) la efectuarea

spectrului în dioxan, când maximele benzii B se plasează în ordinea: acid 2-oxo-cinconinic (5), kinurenă (72) și apoi ceilalți compuși.

Banda R în apă situează compușii în seria: acid 2-oxo-cinconinic (5), produs de la dehidrogenare (2-oxo-chinolină, 71), kinurenă (72), 2-oxo-3-hidroxi-chinolină (73), 2-oxo-3-metoxi-chinolină (74), în ordinea descrescătoare a lungimii de undă. În solvenții protici, tranziția $n \rightarrow \pi^*$ este mult influențată de formarea legăturilor de hidrogen în starea fundamentală. Seria este neschimbată în metanol, hexan și se păstrează aceeași și în dioxan. Tranziția reprezintă o deplasare de sarcină de pe orbitalul de nelegătură pe orbitalul aromatic influențat de substituenți. Deși ordinea absorbțiilor din apă se menține, pentru deplasările corespunzătoare tranziției $n \rightarrow \pi^*$, valoarea lor diferă de la un compus la altul iar pentru kinurenă se modifică chiar ca sens.

Influența solvenților. În funcție de natura solventului, banda B (tranziție $\pi \rightarrow \pi^*$) a carbostirilului (71), 2-oxo-3-metoxi-chinolinei (74), 2-oxo-3-hidroxi-chinolinei (73) se deplasează batocrom, cu valori mici, la trecerea de la 1,4-dioxan la apă. Starea excitată este mai polară decât starea fundamentală și este deci stabilizată cu atât mai puternic de dizolvanții polari, cu cât polaritatea acestora crește. Stabilizarea se realizează fie prin intermediul interacțiunilor dipol-dipol, fie prin legături de hidrogen. Banda B se deplasează hipsocrom și cu valori mari de circa 10 nm pentru kinurenă (72) și ceva mai mici pentru acidul 2-oxo-cinconinic (5) la trecerea de la dioxan la apă. Deplasarea hipsocromă în apă pentru acidul 2-oxo-cinconinic (5) ar corespunde unei conjugări mai slabe a carboxilului disociat cu restul mole ulei. Deplasarea inversă a benzilor B (hipsocrom) și R (batocrom) pentru kinurenă în apă este mai greu de explicat numai prin interacțiuni solvat-solvent.

Banda R la trecerea de la hexan (respectiv 1,4-dioxan) la apă, pentru toți compușii, cu excepția kinurenei (72), cum s-a amintit, suferă obișnuita deplasare hipsocromă a tranziției $n \rightarrow \pi^*$ odată cu creșterea polarității solventului. Deci starea fundamentală este stabilizată mai puternic decât starea excitată prin interacțiuni dipol-dipol sau legături de hidrogen cu moleculele solventului. În starea excitată unul

din electronii neparticipanți ai heteroatomului prezent în moleculă este promovat într-un orbital π^* , astfel că la heteroatom apare o sarcină formală pozitivă care numai permite menținerea legăturii de hidrogen. Deplasările de la un solvent la altul scot în evidență în special posibilitatea formării legăturilor de hidrogen în starea fundamentală. Energia suplimentară necesară ruperii sau slăbirii lor în cursul tranziției determină un efect hipsocromic.

În concluzie, poziția maximelor de absorbție B și R variază diferit ca valoare, sens și intensitate de la un compus la altul, dependent de natura solventului.

Intensitatea relativă a maximelor poate fi urmărită în tabelul 7 și ea redă mai pregnant variația benzilor la schimbarea naturii solventilor. S-a avut în vedere în special raportul dintre intensitățile benzilor B(K) și B pe de o parte și B și R pe de altă parte.

Ca fenomen comun tuturor hidrocarburilor aromatice (molecule cu structuri rigide), banda B prezintă o carecare structură de vibrație în solventul nepolar (hexan) și în dioxan (slab polar). Ea este scindată în două vârfuri principale (plus unul mai mic) datorită variațiilor energiei de vibrație (vezi fig.25). Scindările cele mai intense ale benzilor B și R le prezintă eterul metilic al 2-oxo-4-hidroxi-6-cinolinei (74) în dioxan. Probabil grupa metoxi reduce steric legăturile de hidrogen cu dioxanul față de 2-oxo-cinolină (71). În metanol și în special în apă, interacțiunile solvent-solvat determină dispariția structurii fine de vibrație. Solventul se aranjează în jurul moleculelor solvatului formând asociații prin legături de hidrogen. Se resimte influența grupării hidroxilice cu proprietăți fenolice din poziția trei pentru (73), grupare cu capacitate mare de a forma legături de hidrogen, respectiv influența grupei carboxilice pentru (5).

Kinurena (72) stabilizată intern prin legături viniloge este cel mai puțin afectată în modificarea intensității relative a benzilor dependent de natura solventilor.

În general, schimbările spectrale ale compusilor studiați se pot atribui solvatocromiei, fără să elimine schimbările tautomere.

Prin simple interacțiuni solvat-solvent nu se poate explica

Tabel 7. Intensitatea relativă a benzilor 230 nm, 280 nm, 320 nm, pentru uni
derivați chinolonici

Compusul Solven- tul	2-oxo- cinconinic (5)	2-oxo-chino- lină (carbo- stiril)(71)	Proba de de hidrogenare cu bioxid de mangan	4-oxo-chino- lina(kinurena) (72)	2-oxo-3- hidroxi- chinolina (73)	2-oxo-3-metoxi chinolina (74)
Apă	4,48:1:0,85	4:1:1	4:1:1	2,64:1:0,64	13:1:2,5	10,8:1:2,4
Metanol	5,82:1:1,1	5,4:1:1	5,4:1:1	1,83:1:0,57	7,45:1:1,6	11:1:2,2
Hexan	insolubil	10,2:1:0,44	10,2:1:0,44	1,85:1:0,2	neexecutat	neexecutat
1,4-Dioxan	7:1:1	10,3:1:1	10,3:1:1	1,33:1:0,41	2,8:1:1,2	2,74:1:1,4

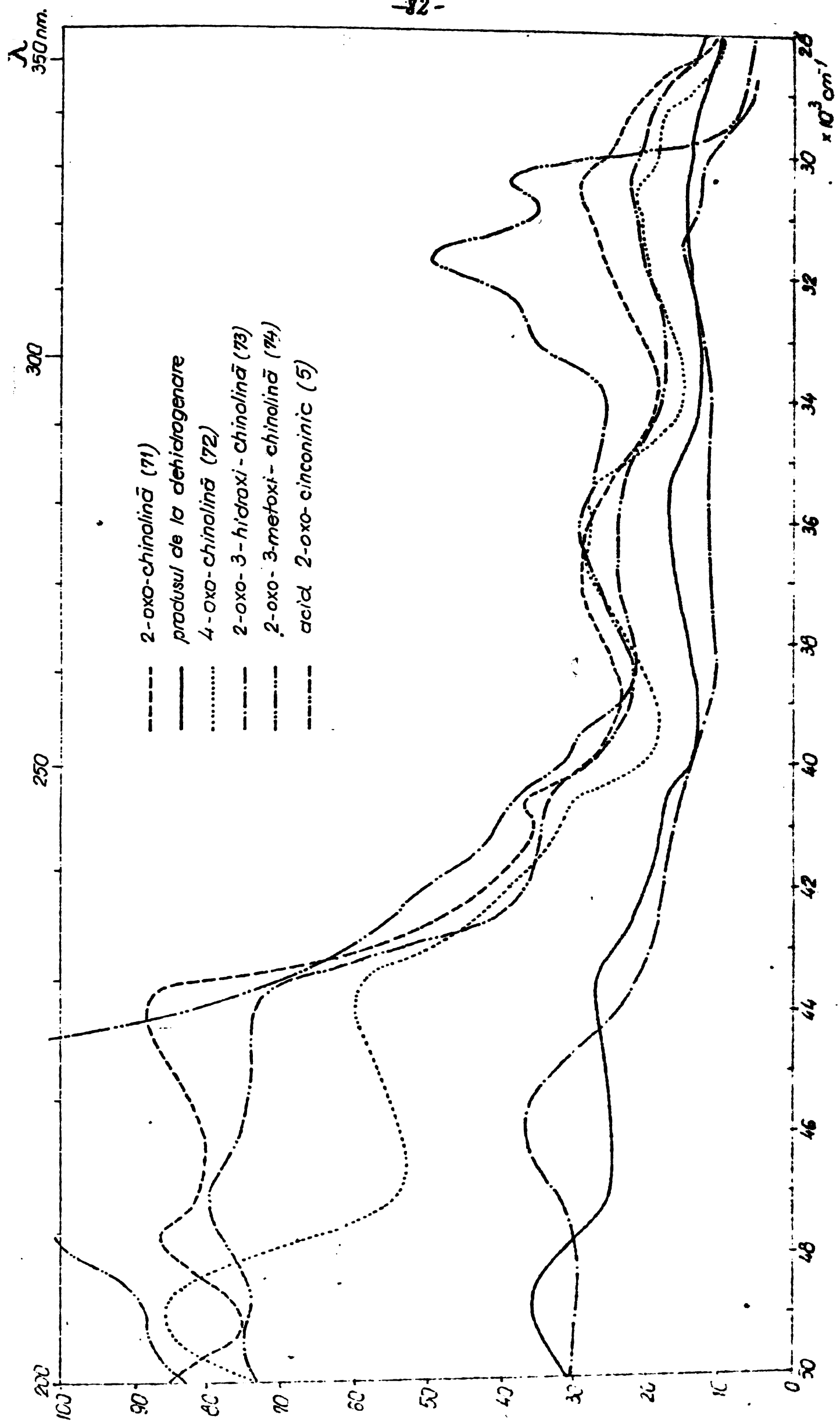


Fig. nr. 13. Spectrele UV in apă ale unor chinolone

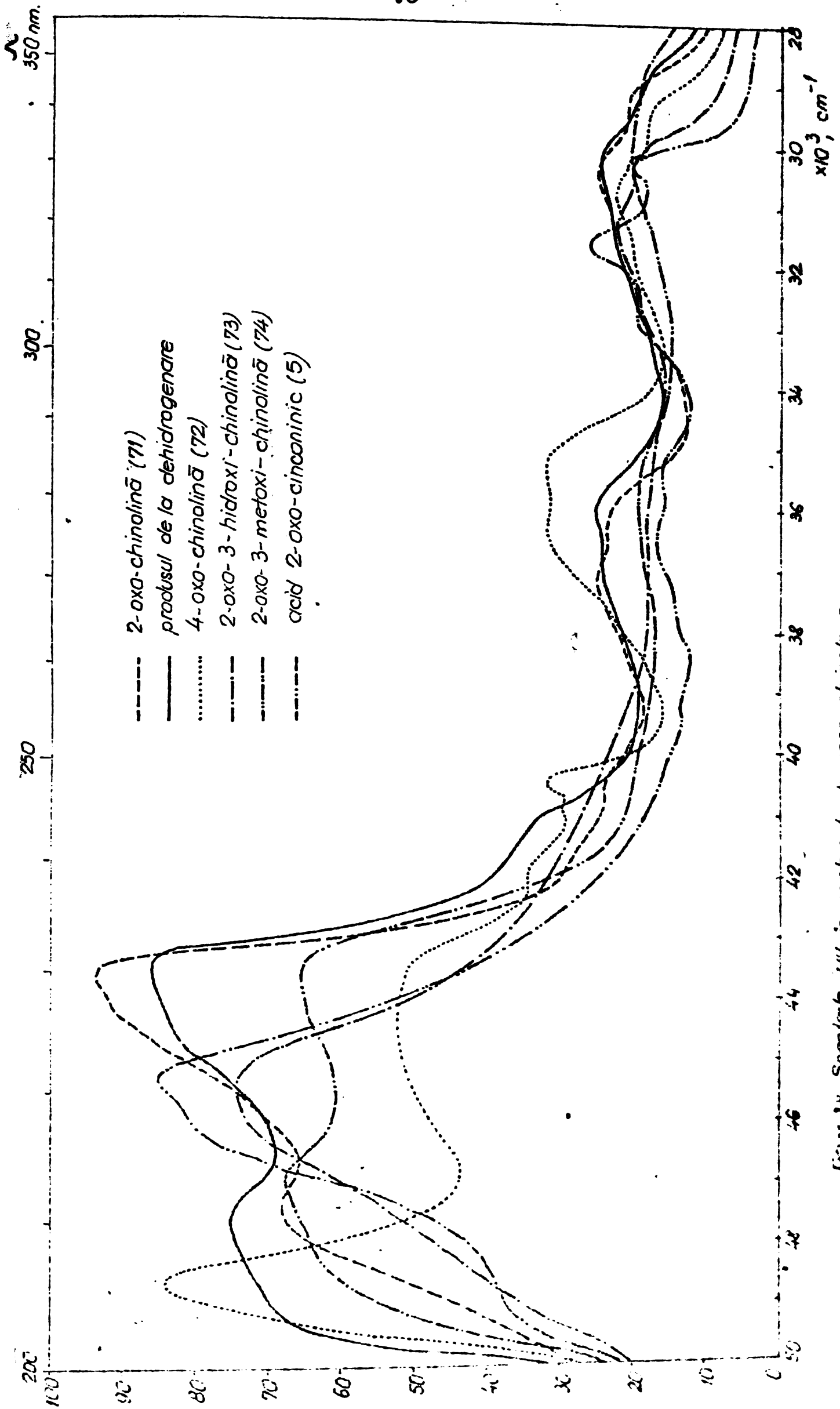


Fig. nr. 24 Spectrele UV în metanol ale unor chinoline.

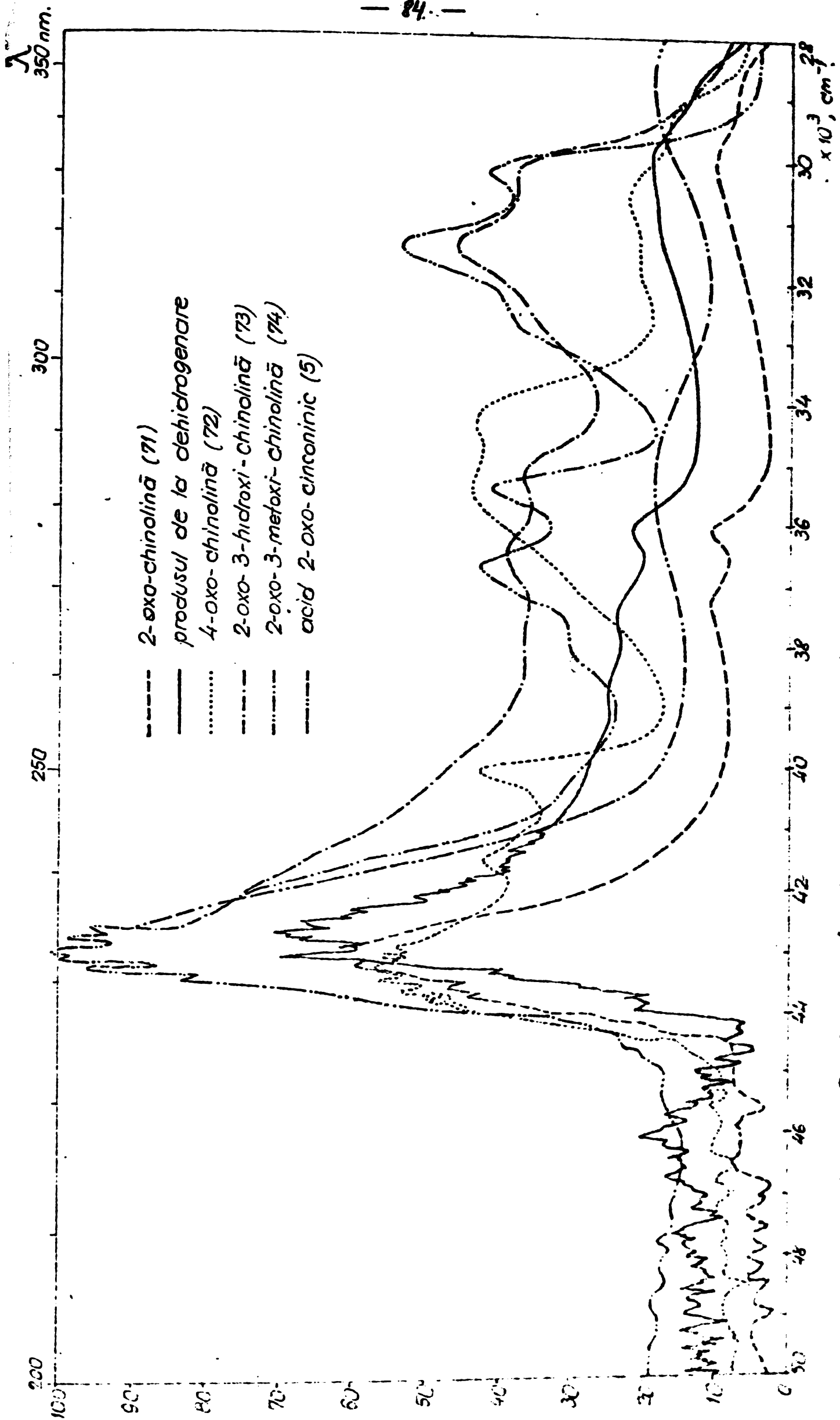


Fig. 15 Spectre UV in diaxon ale unor chinolone.

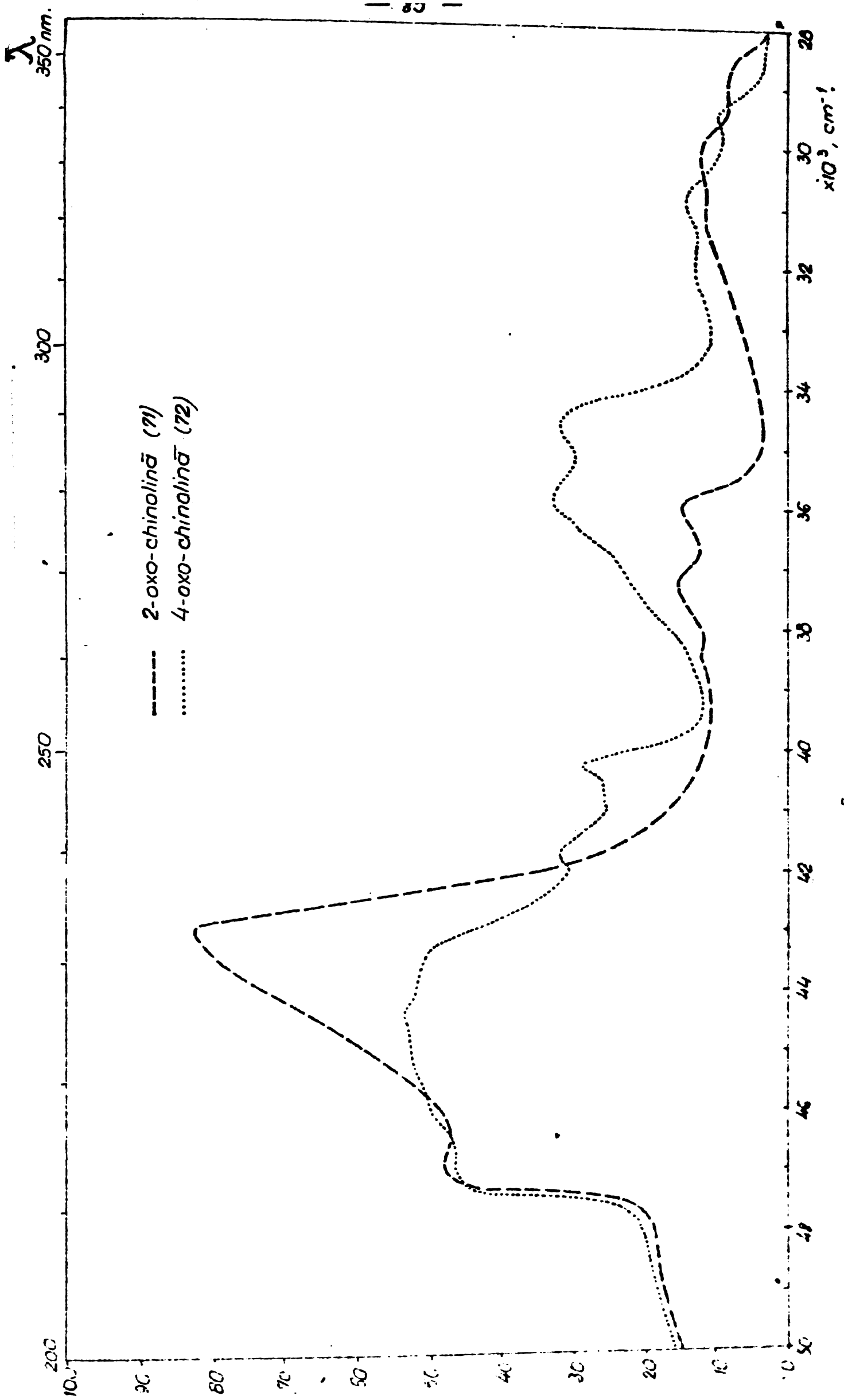


Fig. nr. 26 Spectrele UV în hexon ale unor chinolone.

alura spectrului UV al kinurenei (72). În apă tranzițiile $\pi \rightarrow \pi^*$ și $n \rightarrow \pi^*$ ale kinurenei (72) sînt foarte asemănătoare produsului de dehidrogenare (71) atît ca lungime de undă cît și ca intensitate relativă. Raportat însă față de hexan, dioxan, banda B a kinurenei (72) este deplasată în apă mult hipsocrom iar cea a 2-oxo-chinolinei (71) batocrom. Banda P a kinurenei (72) este deplasată slab batocrom (față de metanol, hexan) iar banda R a carbostirilului (71) hipsocrom cu cîtiva nm. Comportarea net diferită a celor doi compuși chinolonici se poate explica numai prin acceptarea unor diferențe care intervin în structurile fundamentale (respectiv excitate) din solvenții nepolari. Dacă starea fundamentală din dioxan (hexan), respectiv starea excitată a tranziției $\pi \rightarrow \pi^*$ și starea excitată a tranziției $n \rightarrow \pi^*$, ar avea aceleași structuri cu cele din apă, schimbările în spectre numai prin solvatocromie ar trebui să se facă în același sens pentru cele două chinolone avînd în vedere similitudinea spectrelor în apă. Numai studiul spectrului UV în diverși solvenți permite diferențierea chinolonei -2(71) față de -4(74).

In concluzie, prin spectrele UV ale chinolonelor s-a stabilit că:

- produsul de la dehidrogenare cu bioxid de mangan a acidului 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) prezintă spectru identic cu 2-oxo-chinolina (71).

- 4-oxo-chinolina (72) poate fi identificată prin spectre UV numai în solvenți nepolari și în dioxan; în solvenți polari (apă, alcool) cei doi izomeri prezintă spectre asemănătoare.

- modificările maximelor de absorbție corespund structurii compusilor, influenței solvatocromiei, dublată de existența echilibrului tautomer lactam-lactimă.

Spectre IR ale derivaților chinolonici.

Toți compușii studiați prezintă bandă largă între $2200-3200 \text{ cm}^{-1}$ și chiar extinsă spre frecvențe mai mari pentru unii dintre ei. Este domeniul vibrațiilor de valență $\nu_{\text{C-H}}$ și $\nu_{\text{N-H}}$ suprapuse cu absorbția largă a vibrațiilor $\nu_{\text{O-H}}$ ale carboxilului asociat în cazul acizilor 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) și 2-oxo-cinconinic (5).

Legenda :

1560 319 IR benchu abdul (70) si pentru unii denarii chinobantri.

2200 - 3600 2710, 2554, 2927	1775 1784	1655	1625	1580	1540	1480	1440	1380	1330	1290	1210	1180	1140	1050	970	860	800	745	720	680
2200 - 3200 2860 - 2960	1710	1645		1590	1540	1475	1430	1380	1335	1270	1220	1175	1150	1000	930	860	780	750	700	680
2200 - 3200 2800 - 2960		1635		1590	1540	1490	1415	1385	1335	1270	1205	1170	1110	1020	970	890	760	745	720	
2200 - 3200 2800 - 2950		1620		1590	1535	1490	1435	1370	1330	1235	1210	1190	1110	1090	935	875	770	730	720	665
2200 - 3200 2300 - 3230		1650	1610	1565	1500	1440	1470	1390	1345	1280		1175	1120	1020	930	855	745	730		690
2200 - 3200 - 3550 2800 - 2970, 2990		1650	1610	1565	1500	1460	1445	1390	1340	1285	1230	1190	1120	1020	990	860	765	730		671
2200, 2800, 3035, 3090 2800, 2920, 2950	1725	1680	1610		1495	1435	1435	1380	1330	1290	1205	1180	1120	1060	985	875	780	720	700	200
2200, 2800, 2920, 2925 2800		1635	1620	1590		1490	1470	1420	1345	1285	1210	1190	1120	1040	985	870	790	750	720	620
2200 - 3200 2800 - 3100, 3160, 2970 2800 - 3200, 2800		1650	1640	1530	1480	1435	1435	1385	1340	1280	1210	1160	1115	1030	970	870	780	750	720	720

Se evidențiază pentru acidul (70) maximele 2854 cm^{-1} și 2927 cm^{-1} corespunzătoare vibrațiilor de valență ν_s și ν_{as} ale grupeii metilen (existente și în spectrul IR al dihidro-carbostirilului) și maximul de la 2710 cm^{-1} atribuit unei combinații a frecvențelor cuplate C-O și O-H de la 1420 și 1300 cm^{-1} . În spectrul eterului metilic al 3-hidroxi-carbostirilului (73) maximul absorbțiilor din acest domeniu coincide cu absorbția de la 2850 cm^{-1} specifică vibrației de valență $\nu_{\text{CH}_3\text{sim}}$ atunci când grupa $-\text{OCH}_3$ este legată de compus aromatic; vibrația asimetrică $\nu_{\text{CH}_3\text{as}}$ prezintă maxim la $2970\text{--}2990\text{ cm}^{-1}$. În spectrul 3-hidroxi-carbostirilului (73) banda lată prezintă maxim apropiat de 3300 cm^{-1} ceea ce se poate atribui vibrațiilor de valență $\nu_{\text{O-H}}$ ale grupelor fenolice asociate prin legături de hidrogen. Absorbții specifice vibrației de valență $\nu_{\text{C=O}}$ (carboxil dimerizat) se găsesc numai în spectrele celor doi acizi: la 1705 cm^{-1} (umăr pentru acidul (70)) și 1710 cm^{-1} (pentru acid (5)). De asemenea, se particularizează pentru cei doi acizi identitatea de poziție și intensitate pentru banda de frecvență joasă 680 cm^{-1} atribuită vibrației de deformare a unghiului $\text{C}\leq\text{O}$.

Vibrația $\nu_{\text{C=O}}$ (lactamic) prezintă valoare analitică de diferențiere a ciclului dihidro-carbostirilic de ciclul 2- sau 4-chinolononic. Pentru lactama cu inel de 6 atomi (β -lactame), banda $\nu_{\text{C=O}}$ apare în fază solidă (KBr) la 1645 cm^{-1} . Acidul 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic are structură de aril-amidă și $\nu_{\text{C=O}}$ apare la frecvență mai mare, 1685 cm^{-1} (la fel în dihidro-carbostiril). Creșterea frecvenței se datorește efectului conjugării care intervine între inelul benzenic și azotul amidic; aceasta slăbește conjugarea internă a grupeii CO-NH măbind ordinul legăturii C=O. Frecvența relativ mare la care apare $\nu_{\text{C=O}}$ lactamic determină suprapunerea cu $\nu_{\text{C=O}}$ a grupării carboxil dimerizate evidențiată printr-un umăr la 1705 cm^{-1} . O caracteristică comună compuşilor de tip chinolononic este apariția vibrației de valență $\nu_{\text{C=O}}$ lactamic la frecvențe mai mici decât în acidul (70) fiind favorizată conjugarea internă a funcției amidice. Valorile $\nu_{\text{C=O}}$ sînt cuprinse între $1650\text{--}1620\text{ cm}^{-1}$, resimțindu-se influența substituenților asupra conjugării interne a grupeii amidice. Grupele hidroxil și metoxil din poziția trei, prin creșterea electronegativității atomului de carbon, măresc constanta de forță

a legăturii C=O ($\nu_{C=O}$ 1650 cm^{-1} în (73) și (74) față de cea din (71) 1635 cm^{-1}). În același sens acționază și grupa carboxilică din acidul (5) ($\nu_{C=O}$ 1645 cm^{-1}); prin pozitivarea atomului de azot. În 4-oxo-chinolină (72), care este o lactamă vinilogă, cu sistem (quasi) chinoidic extins, conjugarea reduce frecvența la care apare vibrația de valență $\nu_{C=O}$ la 1620 cm^{-1} . Vibrațiile de deformare, chiar cele mai semnificative, nu pot fi folosite ca elemente distinctive între compuși și chiar atribuirea unora dintre ele nu poate fi făcută cu exactitate, vibrațiile de valență C-C numerose pentru benzen disubstituit și compușii aromatici cu cicluri condensate (și vibrațiile de inel, precum și ν_{C-O} și ν_{C-N}) situându-se în același domeniu. Grupa carboxil dimerizată provoacă două benzi la 1420 \pm 20 cm^{-1} , 1300 \pm 15 cm^{-1} atribuite unui cuplaj al vibrației de deformare CH cu vibrația de valență ν_{C-O} care au loc în planul inelului format de grupele carboxil dimerizate. Unei deformații O-H în afara acestui plan i se atribuie banda 935 \pm 15 cm^{-1} . Și vibrațiile caracteristice grupării amidice sînt dificil de precizat, tot din motivele sus menționate. Banda amidă II (ν_{C-N} sau δ_{N-H}) este potențial situată între 1580-1475 cm^{-1} iar banda amidă V (δ_{N-H} amide secundare asociate) în jur de 720 cm^{-1} . Pentru (73), datorită vibrației de deformare a grupei hidroxilice cu caracter fenolic din poziția 3, apare o bandă δ_{O-H} la 1300-1450 cm^{-1} . Vibrațiile de deformare caracteristice grupei metil din (74) apar la 1460 cm^{-1} (umăr; $\delta_{CH_3,as}$) și la 1390 cm^{-1} (intensitate slabă; $\delta_{CH_3,sim}$). Vibrația δ_{C-H} fenolic de la 1390 cm^{-1} este de intensitate foarte mare. Situația este inversată în spectrele celor doi compuși pentru banda de la 1120, care este mai intensă în eterul metilic; metil-eterii (care conțin grupa $-OCH_3$) au o absorbție intensă la 1110 cm^{-1} . Ca vibrații de deformare, spectrul eterului mai conține benzile vibrațiilor grupei $=C-O-C$ din eterii alifatici - aromatici. Acest grup de trei atomi prezintă o vibrație simetrică la 1010-1050 cm^{-1} și o vibrație asimetrică foarte intensă și caracteristică pentru structura eterului la 1210-1310 cm^{-1} . Vibrația de deformare δ_{CH_2} forfecare pentru acidul (70) trebuie să fie la 1480 cm^{-1} . Același sistem de hidrochinolonă studiat, în domeniul vibrațiilor de deformare ν_{C-H} în afara planului (700-1000 cm^{-1}), indicatoare ale tipului de substituție a benzenului, prezintă o absorbție ν_{C-H} carac-

teristică benzenului orto-disubstituit. Ca și în cazul tetralinei (respectiv ca și în o-xilen), 4-atomi de hidrogen adiacenți) există o singură bandă intensă la 745 cm^{-1} (746 cm^{-1} în tetralină, o-xilen). Toți compușii studiați prezintă mai multe benzi intense $\nu_{\text{C-H}}$ între $1000-670\text{ cm}^{-1}$ iar între $1225-1000\text{ cm}^{-1}$ benzi de intensitate slabă care corespund în mare parte vibrațiilor de deformare în plan ale legăturilor CH (βCH) din nucleu.

In concluzie,

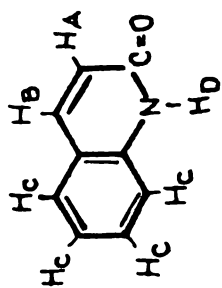
1. Spectrul IR al produsului de dehidrogenare corespunde 2-oxo-chinolinei, care nu se diferențiază net de 4-oxo-chinolină, dar acesta nu ar putea rezulta printr-un proces de oxidare.
2. Studiul comparativ al benzilor de absorbție pentru unii derivați oxigenați ai chinolinei și al acizilor carboxilici corespunzători a permis atribuirea mai precisă a diferitelor absorbții pentru funcțiunile prezente în moleculele cercetate.

Spectre RMP ale derivaților chinolonici

Dovezi convingătoare și concludente am obținut la studiul structurii produsului de dehidrogenare în comparație cu substanțele model sintetizate în laborator: 2-oxo-chinolină (71), 2-oxo-3-hidroxi-chinolină (73) și 4-oxo-chinolină (72). Spectrele de RMP ale produsului de dehidrogenare și ale 2-oxo-chinolinei (carbostiril) sînt identice, deci produsul rezultat la dehidrogenarea acidului 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) nu este cel așteptat.

Studiul comparativ al spectrelor RMP pentru substanțele model prezentate în figurile 27-30 permite să se tragă și unele concluzii cu caracter mai general care se corelează cu elementele de structură. În ambii compuși, ⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾semnalele protonilor heterociclicului, puternic diferențiați de amplitudina moleculară, au aspectul unui sistem AX cu ușoare trăsături de AB (vezi "efectul de acoperiș"). Semnalele dubletelor diferă însă prin valoarea deplasărilor chimice la care apar și prin valoarea constantei de cuplaj. Semnalele lor sînt deplasate spre cîmpuri mai joase ($\delta = 6,61$ ppm și $7,75$ ppm) în cazul 2-oxo-chinolinei (71) față de kinurena (72) ($\delta = 6,48$ și $7,10$ ppm). Constantele de cuplaj sînt de $9,7$ Hz pentru (71) și de 7 Hz pentru (72). Valorile mai mici ale deplasărilor cît și ale constantelor de cuplaj în cazul kinurenei (72) sînt în concordanță cu sistemul electronic mai extins de structură vinilogă al acesteia. Ca în toți compușii policondensați cu grupe carbonil, în kinurenă se manifestă și așa numitul efect "peri" care constă într-o dezecranare pronunțată a protonului din poziția peri (zonă de dezecranare cauzată de anizotropia magnetică a funcțiunii C=O) față de grupa carbonil ($\delta_{\text{H}}^{\text{E}} = 8,28$ ppm). Valorile deplasărilor $\delta_{\text{HC}}^{\text{H}} = 7,32-7,72$ ppm, $\delta_{\text{HE}}^{\text{H}} = 8,28$ ppm sînt menționate și în literatură³⁴. Protonul azotului din ciclu apare în ambele cazuri difuz și cu intensitate slabă la valori joase ale cîmpului și se anulează datorită schimbului izotopic la adăugarea de D₂O. Cum deplasările chimice ale unor asemenea protoni depind foarte mult de solvent, concentrație și temperatură, factori care nu au fost identici la cele două spectre (în deosebi concentrația), se poate explica inversarea situației pentru cele două chinolone. Acestul kinurenei cu

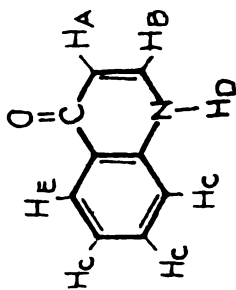
SPECTRE RMP ALE DERIVATILOR CHINOLONICI



(71)

$H_A = 6,61$ ppm
 $H_B = 7,75$ ppm
 $H_C = 7,10-7,60$ ppm
 $H_D = 11,60$ ppm

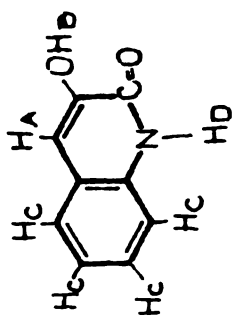
1H, J = 9,7 Hz, doublet
 1H, J = 9,7 Hz, doublet
 4H-multiplet
 1H-singlet larg



(72)

$H_A = 6,48$ ppm
 $H_B = 7,10$ ppm
 $H_C = 7,32-7,72$ ppm
 $H_D = 11,18$ ppm
 $H_E = 8,28$ ppm

1H, J = 7 Hz, doublet
 1H, J = 7 Hz, doublet
 3H-multiplet
 1H-singlet larg
 1H - doublet



(73)

$H_A = 7,03$ ppm 1H-singlet
 $H_B = 9,02$ ppm 1H-singlet
 $H_C = 7,07-7,50$ ppm
 $H_D = 11,96$ ppm 1H-singlet

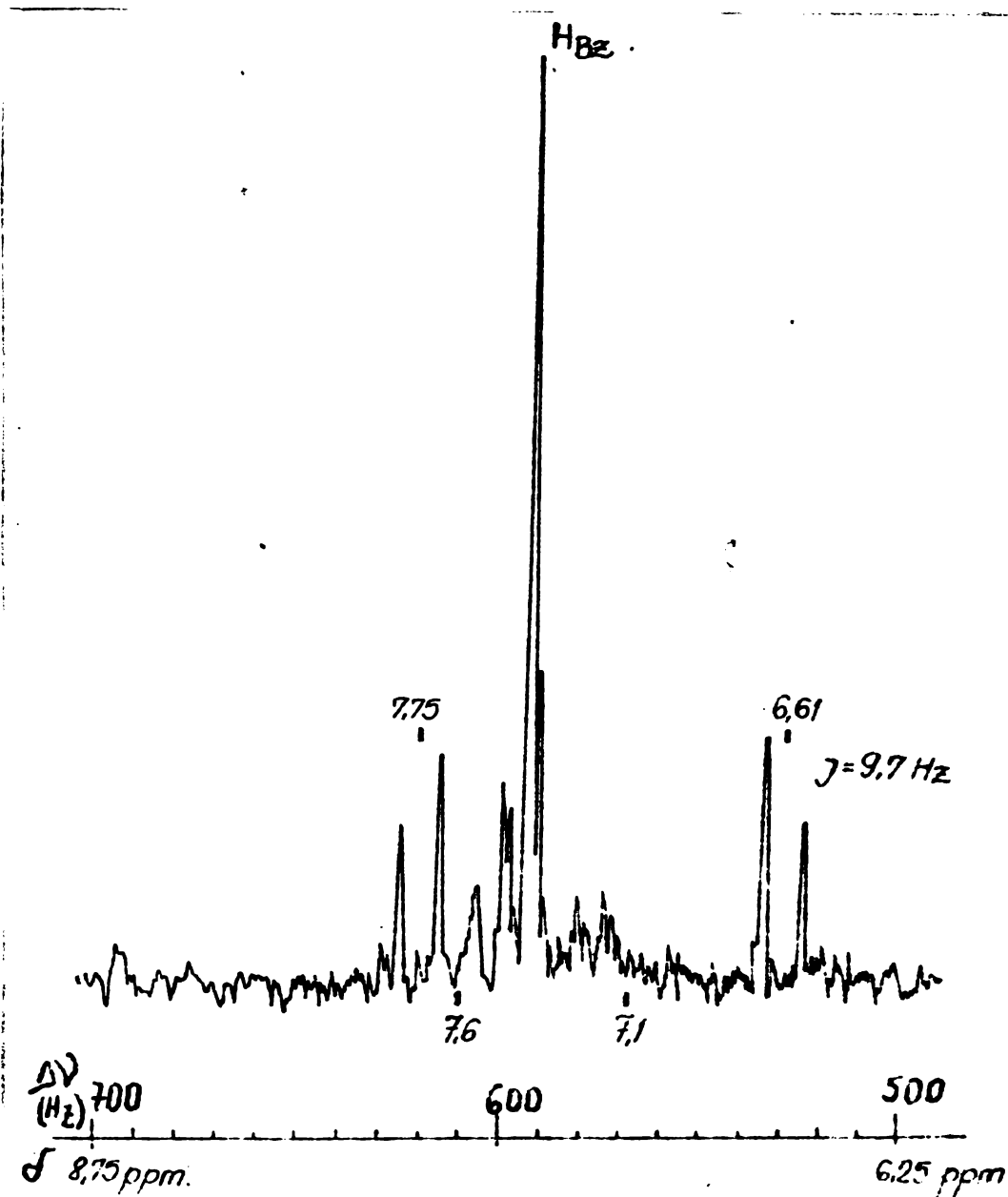


Fig nr. 27. Spectrul RMP al produsului de dehidrogenare ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSCd}_6$)

Scara de înregistrare: 1000 Hz; frecvența spectrometrului: 80 MHz.

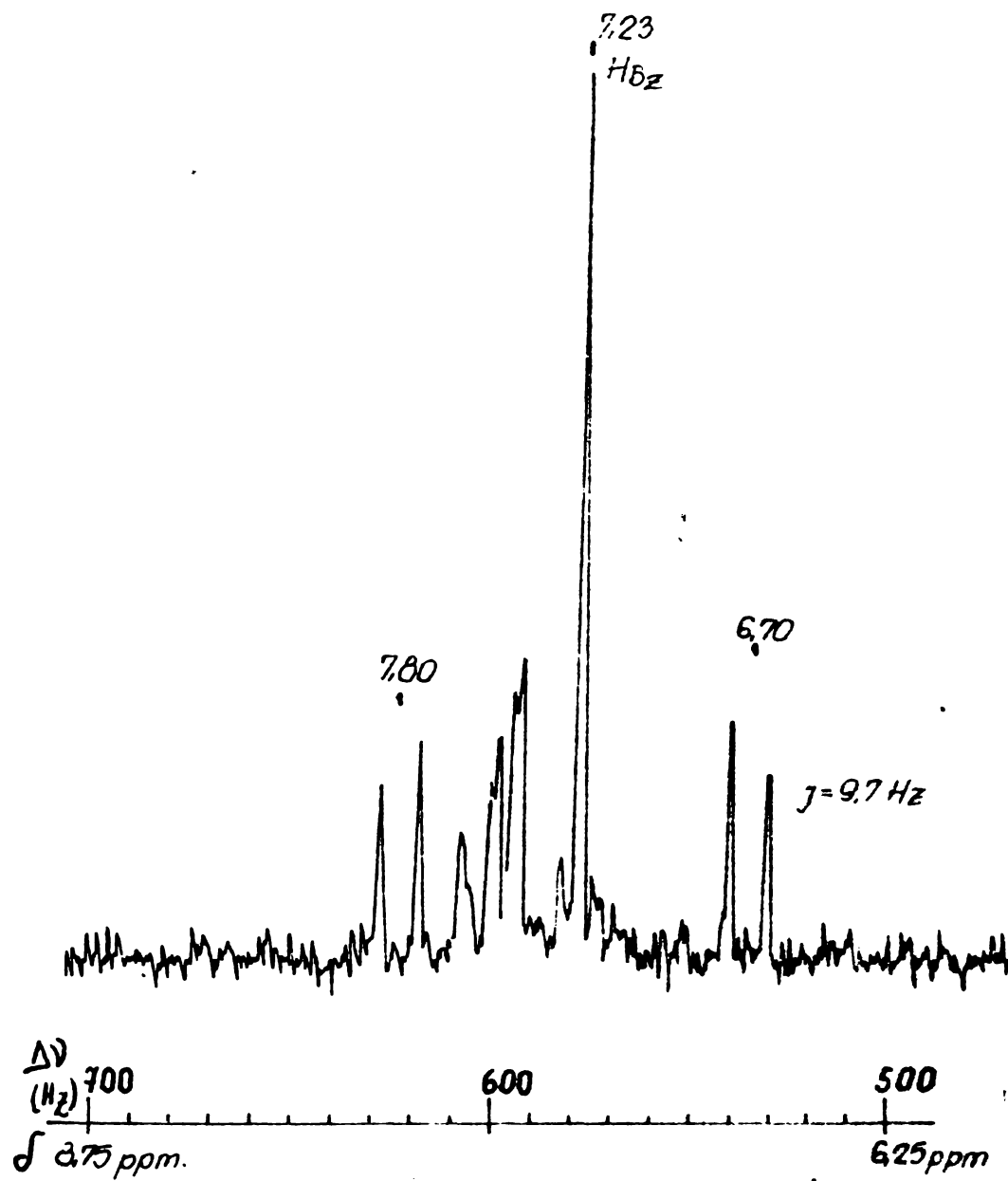


Fig. nr. 2.8. Spectrul RMP al 2-oxo-chinalinei (71)
(CDCl_3)

Scara de înregistrare: 1000 Hz; frecvența spectrometrului:
80 MHz.

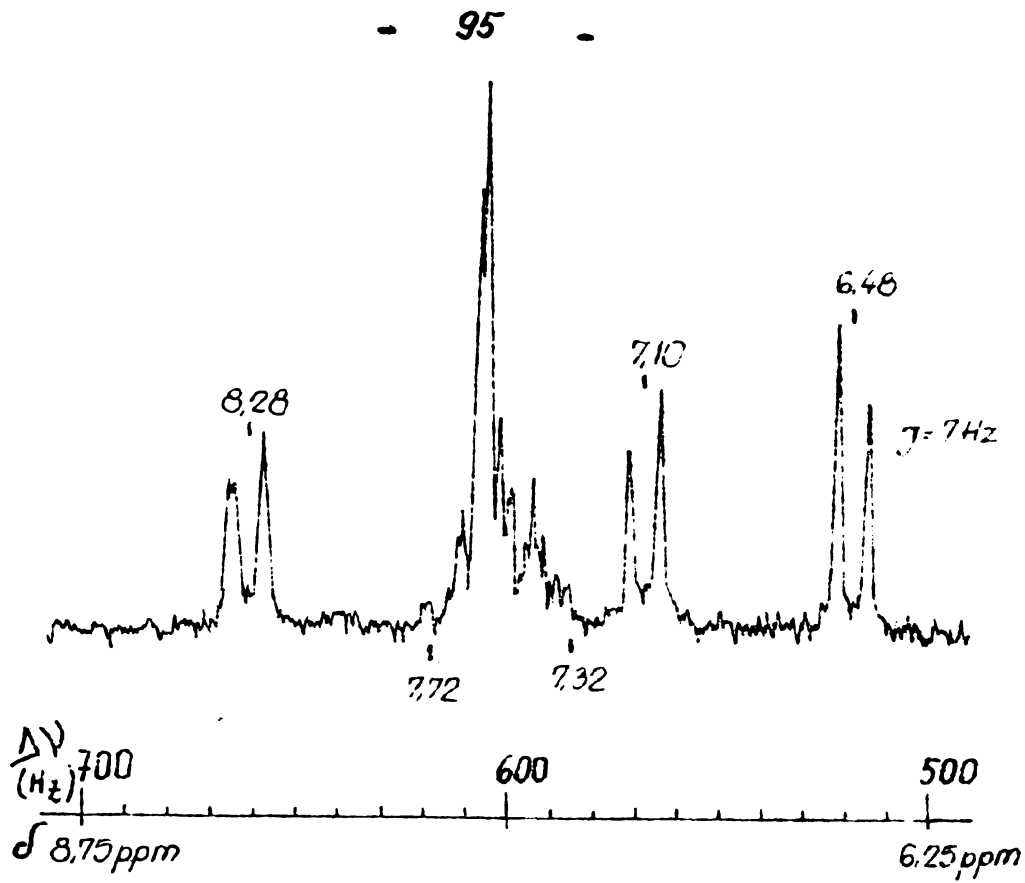


Fig. 29. Spectrul RMP al 4-oxo-chinolinei (72)
($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO } d_6$)

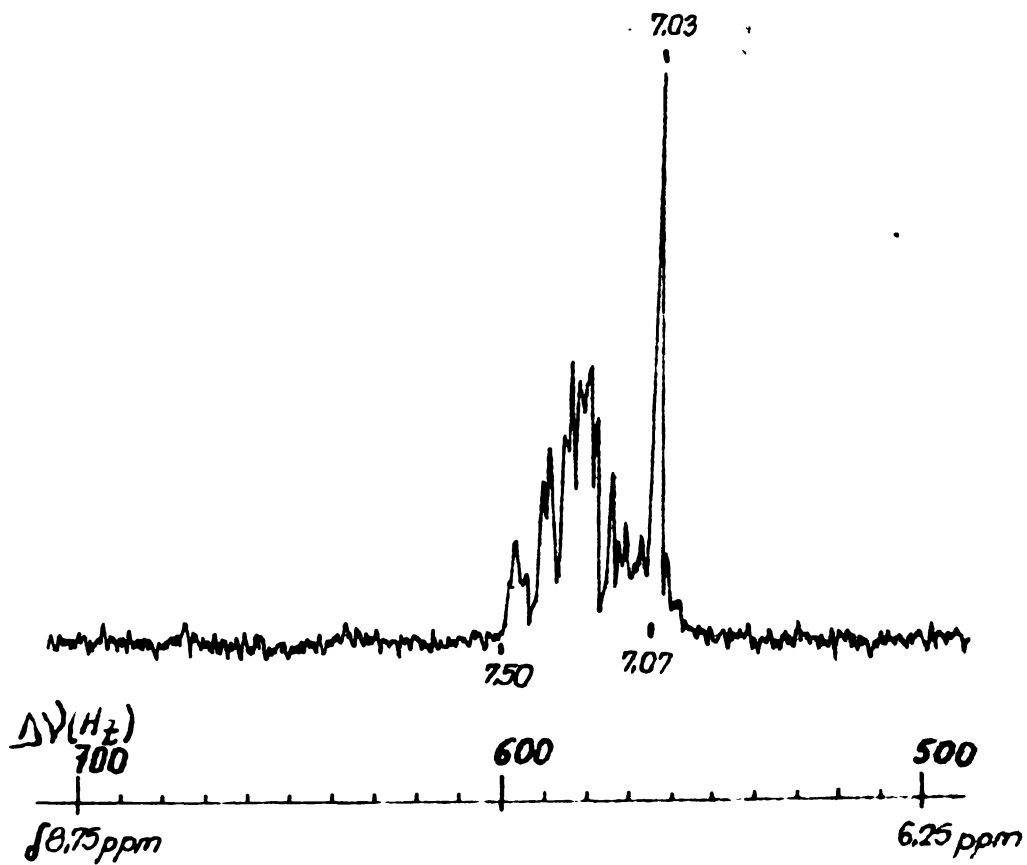


Fig. nr. 30. Spectrul RMP al 2-oxo-3 hidroxi-chinolinei (73)
($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO } d_6$)

Scara de inregistrare: 1000 Hz; frecvența spectrometrului:
80 MHz.

electronii implicați în structură vinilică ar trebui să dezechilibreze mai puternic decât azotul angajat într-o structură de tip amidic.

În spectrul RMP al 2-oxo-3-hidroxi-chinolinei (73), protonii legați de azot, respectiv oxigen, se aruncă la adăugarea de D₂O datorită schimbului izotopic iar deplasările sînt cele așteptate. Protonul heterociclicului, vecin oxidrilului, se manifestă net ca un proton de pe un nucleu aromatic, cu semnal deplasat spre cîmpuri mai înalte față de carbostirii (71), $\delta = 7,03$ ppm, probabil sub influența oxidrilului din orto. Protonii nucleului aromatic dau semnale scindate sub formă de multiplet cu deplasări similare celor din nucleul benzenic ca și la celelalte chinolone discutate anterior.

5.3.3. Concluzii asupra dehidrogenării

Din examinarea modelului molecular al acidului (70) relat în fig.31, rezultă că pentru inelul heterociclic se pot admite

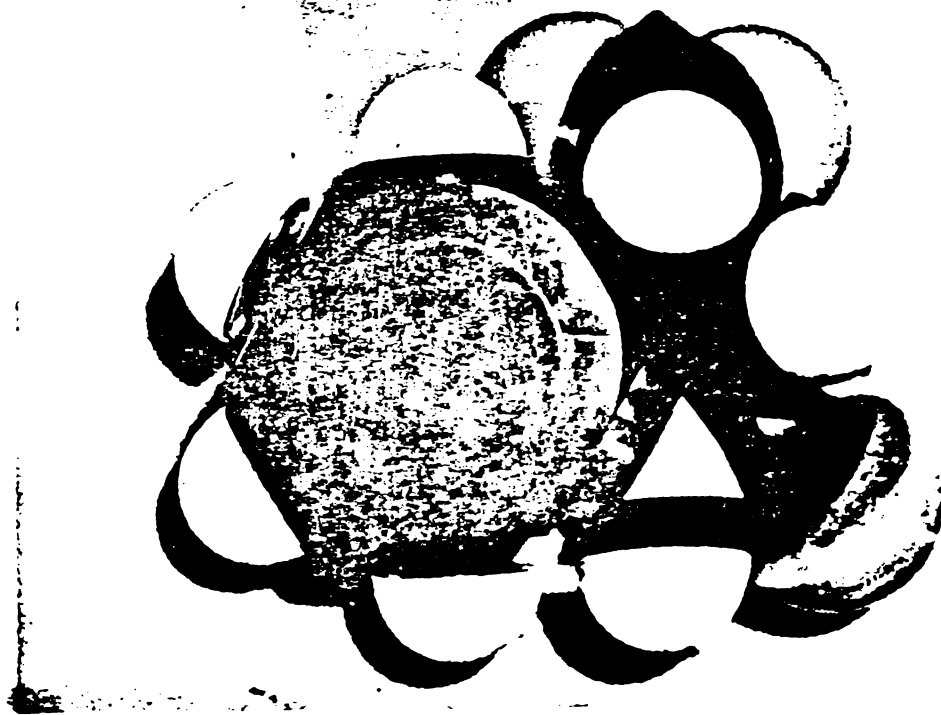


Fig.31. Modelul Stuart-Briegleb al moleculei acidului 2-oxo-3,4-dihidrochinolin-4-carboxilic (70).

te următoarele trei conformații: două conformații semi-scaun în care carboxilul este pseudoaxial sau pseudoecuatorial și o conformație în care heterociclicul este plan și coplanar cu nucleul benzenic. În acest ultim caz, substituenții de la ambii atomi de carbon tetragonali vor fi pseudoecuatoriali și pseudoaxiali. Grupa C=O este eclipsată doar cu hidrogenul de

la azot și intercalată celor doi hidrogeni metilenici.

În conformațiile semi-scaun, scheletul atomilor heterociclu-
lui este pliat de o parte și alta a planului benzenului. Struc-
tura de N-aril-amidă și funcția amidică nu sînt elemente care
să scadă gradul de flexibilitate al moleculei. Interacțiunea e-
lectronilor neparticipanți ai azotului cu electronii π ai unui
grup nesaturat adiacent (în compuși de tipul anilinei și alți
compuși în care interacțiunea π nu este foarte puternică, ca
de exemplu amidele; de altfel, structura de N-aril-amidă re-
duce conjugarea internă a funcției amidice) este remarcabilă
și în cazul că atomul de azot este piramidal, cu o geometrie
corespunzătoare hibridizării sp^3 . Conform teoriei perturbați-
ei în aproximația de ordinul doi, energia de interacțiune nu
numai că este neglijabilă ci este aproximativ $\frac{2}{3}$ din cea a
structurii planare pretinsă de teoria rezonanței ^{72,p.406}.

Molecula acidului (70) poate fi considerată ca fiind formată
dintr-un nucleu benzenic condensat cu unul ciclohexenic. A-
tomul de azot tricovalent cu configurație piramidală cu unghi
de $106,5^\circ$ între legăturile de valență, nu aduce modificări
stereochemice față de ciclohexenă. Gruparea C=O, datorită geo-
metriei sale trigonale, se găsește în poziție eclipsată față
de hidrogenul ecuatorial de la azot și față de hidrogenul
ecuatorial metilenic.

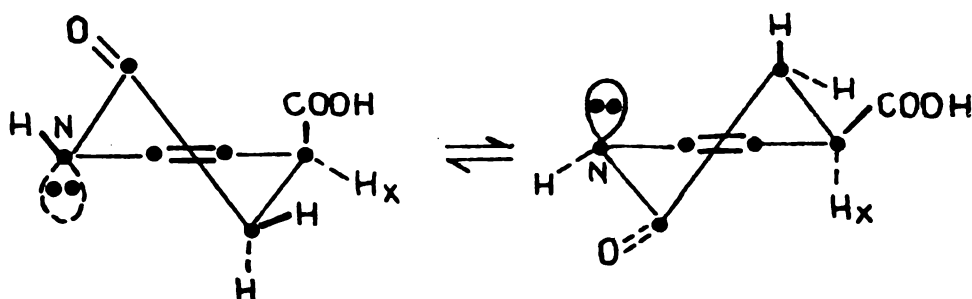
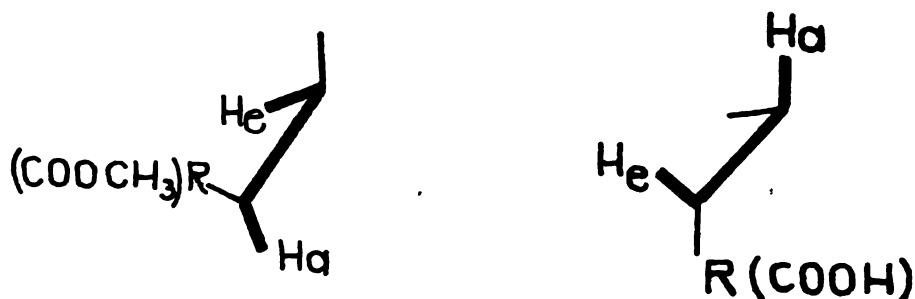


Fig. 32 Reprezentarea schematică a conformațiilor
semi-scaun ale heterocicluului acidului 2-
-oxo - 3,4 - dihidro - chinolin - 4 - carboxilic (70)

Dovezi concludente asupra conformației heterocicluului
acidului (70) sînt aduse de constantele de cuplaj vicinale
ale protonilor metilenici cu protonul metinic. Atribuirea
orientării protonilor a fost facilitată de studiul compara-
tiv al spectrului RMP al acidului (70) cu spectrul RMP al
esterului său metilic (76) (fig.49 și 50). Cele două con-
stante de cuplaj $3J$ din heterociclu, în cazul esterului (76)
corespund orientării ecuatoriale a grupei $-COOCH_3$ (cons-
tante $3J_{aa}$ și a_e) iar în cazul acidului (70) orientării axia-
le a grupei carboxilice (constante $3J_{ee}$ și e_a). Constantele

3J de 8,18 Hz (ester 76) și 6,30 Hz (acid 70) indică un cuplaj interprotonic axial-axial, respectiv ecuatorial - ecuatorial. Pentru constanta de cuplaj 3J dintre un proton axial și un proton ecuatorial se înregistrează diferențe mari în cei doi compuși (6,13 Hz în ester (76), 3,60 Hz în acid (70)). Pentru protonii vicinși aflați în asemenea relații geometrice, substituentul electronegativ exercită efect maxim (rezultând un minim pentru J vicinal) dacă între legătura la care este atașat și o parte a "căii de cuplare" (indicată prin linie groasă) există o relație antiperiplanară (cazul grupării axiale carboxilice)⁷³, p.283,74,75,76.



Schema cuplajului vicinal ac și ca

Ecuatia lui Karplus ar conduce la erori mari în acest caz pentru mărimea lui J vicinal.

În ceea ce privește gruparea carbonilică (ecuatorială), aceasta nu poate fi anticoplanară nici cu protonul metinic axial (1,2 axial-ecuatorial, cis) nici cu protonul metinic ecuatorial (1,2 ecuatorial-ecuatorial, trans față de planul ciclului) pentru a manifesta un efect maxim asupra constantelor de cuplare vicinale.

Constantele de cuplaj geminale au valori mici (slăbice) și apropiate pentru ambii compuși.

Deplasările chimice ale protonilor metilenici au valori asemănătoare cu ale protonilor din lactama cu șase atomi în ciclu⁷³, p.198. Dezecranizarea mai mare pentru protonul axial metinic din (76) se datorește probabil situației lui sub influența directă a grupării esterice (1,2 ac, cis).

Parametrii spectrali ai sistemului de spini ABX dat de protonii metilenici și metinic din moleculele aci-

dului (70) și esterului (76) sînt dați în tabelul 8.a.

Cei doi protoni metilenici formează cu protonul metinic un sistem de spini ABX cu 8 semnale (două dublete de dublete intercalate) în regiunea AB și cu 4 semnale de intensități practic egale în regiunea X. Sistemele ABX au fost rezolvate algebric prin tehnica analizei subspectrale operînd cu parametrii experimentali și cu relațiile metice corespunzătoare. Pe ambele spectre, liniile 8,6,4,2 formează spectrul ab_+ iar liniile 7,5,3,1 alcătuiesc subspectrul ab_- . În cazul esterului, datorită raportului $\Delta\nu_{AB}/J_{AB}$

mai mare decît 2, deducerea parametrilor spectrului se poate face și direct prin măsurători executate asupra înregistrării (ν_A și ν_B citite din centrele celor două cuadruplete) după regulile spectrului AMX de ordinul I.

Eroarea nu este prea mare. Pentru acidul (70), deși sistemul de protoni aparține la același sistem structural ca și în esterul (76), efectul ecranat al substituenților și în general al ambianței moleculare, crează condiții de generare a unui sistem de spini nucleari puternic cuplați, tipic de ordinul II. Departajarea semnalelor, care apar suprapuse în cazul executării spectrului în CD_3OD , a fost posibilă datorită deplasărilor induse de $DMSO-d_6$ folosit ca solvent în amestec cu $CDCl_3$ 1:2.

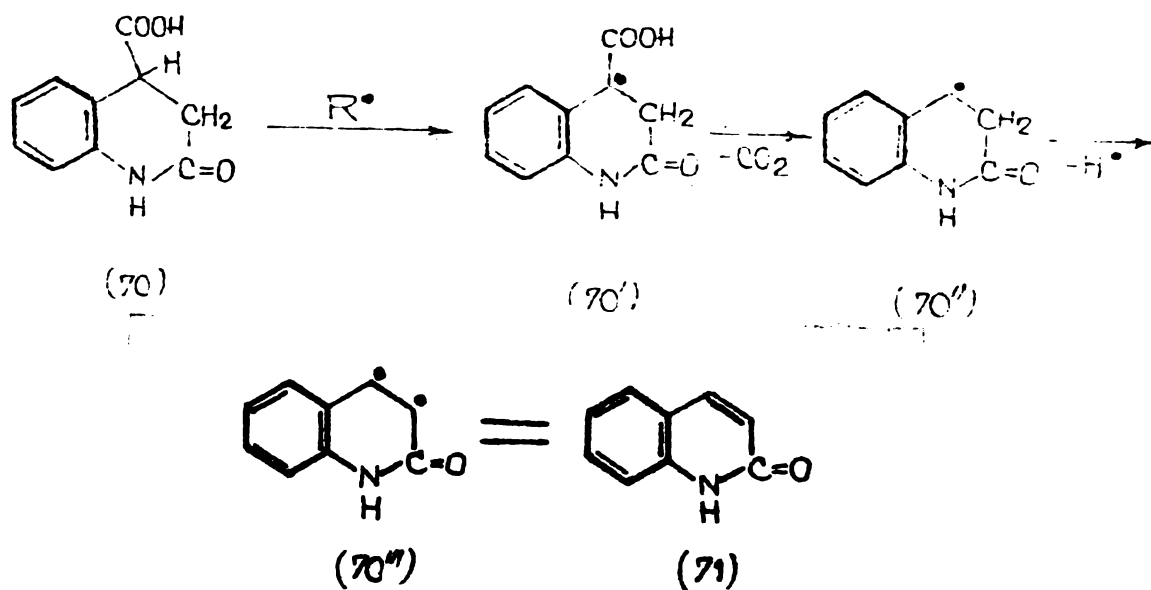
Pentru verificarea constantei de cuplaj J_{AB} s-a executat pentru acidul (71) experimentul de dublă rezonanță cu decuplarea protonului X, obținîndu-se un sistem simplu AB.

În concluzie, avînd în vedere rolul decisiv pe care îl au cuplajele vicinale pentru precizarea geometriei moleculelor, putem spune că heterociclul acidului (70) are o conformație semi-scaun, cu carboxilul axial, orientare facilitată probabil de formarea legăturilor de hidrogen intramoleculare cu gruparea carbonilică (1,3 *ax, cis*) și care ar explica decarboxilarea constatată.

Admițînd un mecanism radicalic pentru oxidarea acidului (70), formarea 2-oxo-chinolinei (71) se poate explica prin următorul mecanism:

Tabel 8.a

Compusul	δ_A	δ_B	δ_X	γ_{AX}	γ_{BX}	γ_{AB}
Acidul (70)	2,82ppm(e)	2,67ppm(a)	3,82ppm(e)	6,30Hz(e)	3,60 Hz(ea)	-16 Hz
Esterul (76)	3,24ppm(a)	2,77ppm(e)	4,68ppm(a)	8,18Hz(ea)	6,18 Hz(ea)	-16,98 Hz



Bioxidul de mangan activ, generator de radicali, extrage cel mai ușor hidrogenul din poziția benzilică a heterociclului formînd radicalul (70') care se stabilizează, eliminînd CO_2 , într-un radical benzilic (70''). Acesta elimină cel mai ușor hidrogenul adiacent pentru a forma olefina cea mai stabilă (carbostirilul) în care dubla legătură este conjugată cu nucleul aromatic.

Concluzii din studiul spectrelor UV, IR și RMP

- Produsul de la dehidrogenarea cu bioxid de mangan a acidului 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) prezintă spectru UV identic cu 2-oxo-chinolina (71).

- 4-Oxo-chinolina (kinurena (72)) poate fi identificată prin spectre UV numai în solvenți nepolari și în dioxan; în solvenți polari (apă, alcool) cei doi izomeri prezintă spectre asemănătoare.

- Modificările maximelor de absorbție în UV corespund structurii compușilor, influenței solvatocromiei, dublată de existența echilibrului tautomer lactam-lactimă.

- Spectrul IR al produsului de dehidrogenare corespunde 2-oxo-chinolinei (71), care nu se diferențiază net de 4-oxo-chinolină (72), dar aceasta nu ar putea rezulta printr-un proces de oxidare.

- Studiul comparativ al benzilor de absorbție din spectrele IR pentru unii derivați oxigenați ai chinolinei și ale acizilor carboxilici corespunzători a permis atribuirea mai precisă a diferitelor absorbții pentru funcțiunile prezente în moleculele cercetate.

- Spectrele de RMP ale produsului de dehidrogenare și ale 2-oxo-chinolinei (carbostiril (71)) sînt identice, deci produsul rezultat la dehidrogenarea acidului 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) nu este cel așteptat, acidul 2-oxo-cinconinic (5).

CAP.6. PARTEA EXPERIMENTALA

6.1. NITRAREA ACIDULUI FENIL-SUCCINIC (27)

6.1.1. Mononitrarea și dinitrarea acidului fenil-succinic.

Acidul fenil-succinic (27) s-a preparat după metoda descrisă în literatură^{22a}, benzal-malonatul de dietil, necesar sintezei lui, după^{22b}, acizii orto- (28) și para-(29) nitro-fenil-succinic prin nitrarea acidului fenil-succinic după²³ cu observația că raportul real de izomer orto- (28) este mai scăzut decât cel indicat, după cum am arătat. Anhidrida o-nitro-fenil-succinică (31) s-a obținut fără dificultăți pe baza indicațiilor din literatură^{27,28}.

Nitrarea anhidridei fenil-succinice (30)

i) Prepararea soluției de anhidridă succinică. 1,94 g (0,01 mol) acid fenil-succinic uscat pe P_2O_5 se încălzesc sub reflux cu 3,1 g (2,83 ml; 0,03 mol) anhidridă acetică timp de 3 ore și se lasă să se răcească la temperatura camerei.

ii) Obținerea nitratului de acetil. 1,08 g HNO_3 67% (d=1,42) se introduc în picături, sub agitare, peste un amestec de 6,5 ml (7 g; 0,07 moli) anhidridă acetică și 0,6 ml (0,63 g; 0,01 mol) acid acetic răcit la 15°C. Se mai agită scurt timp la 15-20°C și se adaugă 1 picătură de acid sulfuric concentrat. Temperatura să nu depășească 20°C.

iii) Nitrarea. Peste soluția anhidridei fenil-succinice (30) se adaugă în porțiuni, sub agitare și răcire exterioară, menținând temperatura sub 20°C, soluția de nitrat de acetil. Masa de reacție se mai agită aprox. 2 ore la 20°C, apoi se lasă o zi la temperatura camerei. Se îndepărtează în vid oxizii de azot și masa de reacție se toarnă, sub agitare, peste 25 g ghiață. Uleiul rezultat, slab colorat în galben, se solubilizează pe măsura hidrolizei anhidridei. După eliminarea solventului sub vid, spălarea rezidului cu apă și uscare pe

P_2O_5 , se obțin 2,5 g (96% față de teorie) amestec de acizi mononitrați. Cromatografiat în strat subțire pe plăci de silicagel G cu sistemul metil-etil-cetonă (MEC): etanol: NH_3 25% = 65:15:28; R_f acid o-nitro-fenil-succinic = 0,16; R_f acid p-nitro-fenil-succinic = 0,24; cu amestecul fenol: p-xilen: acid formic 80% = 5:7:1, după două eluări, R_f = 0,456 pentru produșii mononitrați. Nu se obține spot nici pentru acid fenil-succinic (R_f = 0,30), nici pentru acid 2,4-dinitro-fenil-succinic (R_f = 0,376, executat cu probe martor). Developarea - vezi C.S.3.

Acidul 2,4-dinitro-fenil-succinic (28b)

La 2,39 g (0,01 mol) acid 4-nitro-fenil-succinic (29) dizolvat în 5,85 ml (10,76 g; 0,11 moli) acid sulfuric concentrat, se adaugă sub agitare energetică, un amestec de 14,5 ml (2,17 g; 0,035 moli) acid azotic 98% și 4,1 ml (7,54 g; 0,077 moli) acid sulfuric concentrat (1,836 = d). Se menține la 55-60°C timp de 3 ore și în ziua următoare se toarnă peste 80 g gheață. Precipitatul se filtrează și se spală cu apă distilată pînă la absența ionului sulfat. După două recristalizări din amestecul etanol: apă (1:2) se obțin 2,05 g (72,3% față de teorie) acid 2,4-dinitro-fenil-succinic, cristale galbene cu punct de topire 200°C (descompunere), unitar cromatografic pe plăci de silicagel G cu fenol: p-xilen:HCOOH 80% = 5:7:1, R_f = 0,376 sau cu amestecul MEC: etanol:amoniac 25% = 65:15:28, R_f = 0,24. $K_{a1} = 7,60 \cdot 10^{-4}$; $K_{a2} = 2,09 \cdot 10^{-5}$; ν_{max}^{KBr} 1720 (C=O); 1540 (NO_2 asim); 1360 (NO_2 sim), cm^{-1} ; Găsit: C: 42,40; H:3,0; N:9,60%; calculat $C_{10}H_8N_2O_8$, C:42,26; H:2,85; N:9,85%.

Dinitrarea acidului fenil-succinic (27).

Prelucrînd în mod similar 1,84 g (0,01 mol) acid fenil-succinic s-a obținut 1,94 g (69,5%) produs brut, care după recristalizare din amestec etanol:apă = 1:2, conduce la cristale galbene, p.t. = 200°C (decompunere). Nu s-a determinat raportul izomerilor obținuți: acizi 2,4- și 2,6- dinitro-fenil-succinici.

6.1.2. Separarea și analiza produșilor de nitrare

Diazo-metanul necesar reacțiilor de esterificare s-a preparat conform indicațiilor din literatură^{22c}.

Determinarea solubilității în apă a acizilor o-(28)
și p-nitro-fenil-succinici (29)

Pentru fiecare acid pur s-au făcut soluții saturate în apă la 100°C și apoi s-au răcit (metoda aplicată la recristalizare) termostatat. La temperatura de determinare a solubilității s-a așteptat câteva minute pentru stabilirea echilibrului soluție-fază solidă (în timpul obișnuit pentru izomerul para) și s-a prelevat un volum determinat de soluție. S-a evaporat la sec apa la temperatura camerei în cristalizoare tarate, s-a cântărit reziduul rămas, după uscare pe P₂O₅.

Curbele de solubilitate ale acizilor o- și p-nitro-fenil-succinici puri sînt reprezentate în fig.1.

Tabel 9. Solubilitatea acizilor o- (28) și p(29) -
nitro-fenil-succinici în apă

Temperatura, °C	100	80	60	50	42	40	25
Solubilitatea acidului para (29), % greutate (g acid în 100 g soluție)	4,56	4,26	2,61	-	-	1,90	0,35
Solubilitatea acidului o-(28), % greutate (g acid în 100 g soluție)	10,23	10,66	4,4	3,51	2,04	-	0,91

Purificarea acidului o-nitro-fenil-succinic (28), prin transformarea lui în anhidridă

2,39 g (0,01 mol) acid o-nit o-fenil-succinic (28) brut, separat din apele mame rămase după îndepărtarea acidului p-nitro-fenil-succinic (29), se tratează cu 8 ml (0,112 moli) clorură de acetyl proaspăt distilată și se refluxează în condiții anhidre pînă la solubilizarea completă. Apoi, excesul de clorură de acetyl se îndepărtează în vid, reziduul se reia cu oca. 10 ml benzen anhidru, se filtrează și precipitatul se spală cu puțin benzen anhidru răcit pentru eliminarea acidului acetic, clorurii de acetyl, acidului clorhidric. Precipitatul, se recristalizează din 15 ml benzen anhidru. Se obțin 1,1 g (50%) anhidridă orto-nitro-fenil-succinică (21), cristale albe.

p.t. = 129°C care se hidrolizează prin refluxare cu 15 ml apă acidulată cu 2 picături de HCl concentrat. După răcire la 5°C, se filtrează cristalele albe, se spală cu apă rece (5°C) până la absența clorului și se usucă. Se obțin 1,5 g (88,5% față de anhidridă sau 42,5% față de produsul brut) acid o-nitro-fenil-succinic (28), cristale albe, p.t. = 188°C (desc.).
 $K_{a_1} = 2,82 \cdot 10^{-4}$; $K_{a_2} = 1,122 \cdot 10^{-5}$; $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 1700$ (C=O), 1528 (NO₂ asim), 1360 (NO₂ sim), cm⁻¹.

Esterul dimetilic al acidului o-nitro-fenil-succinic

(33): p.t. = 70°C, p.f. = 115°C/0,4 mm col.Hg, RMP, δ (CDCl₃): 3(2 H, centrul a două dublete de dublete de tip AB intercalate date de CH₂), 3,7 (6 H, centrul tripletului a 2 CH₃), 4,65 (H benzilic, centrul quartetului), 7,3 - 8,1 (4 H, multiplet aromatic), ppm.

Acidul p-nitro-fenil-succinic (29): p.t. = 210°C (descompunere); $K_{a_1} = 5,01 \cdot 10^{-4}$, $K_{a_2} = 1,58 \cdot 10^{-5}$; anhidrida - ulei ne-rectificabil, p.f. = 110-165°C/0,2 mm col.Hg.

Esterul dimetilic al acidului p-nitro-fenil-succinic (34): p.t. = 91-92°C, p.f. = 105°C/0,3 mm col.Hg; RMP, δ (CDCl₃): 3(2 H, centrul a două dublete de dublete de tip AB intercalate date de CH₂), 3,7 (6 H, centrul tripletului a 2 CH₃), 4,2 (H benzilic, mijlocul quartetului), 7,8 (4 H, centrul multipletului simetric aromatic).

Titrare potențimetrică a acizilor nitro-fenil-succinici puri s-a făcut cu un pH-metru Radiometer tip 26. Titrul soluției de hidroxid de sodiu stabilit potențimetric (substanță etalon: acid oxalic) a fost $67,78 \cdot 10^{-4}$ g/ml.

Curba de titrare a acizilor este simetrică.

Punctul de inflexiune a curbei potențial-volum s-a stabilit vizual. Volumul de titrant corespunzător coincide cu cel calculat.

Drept electrod de comparație s-a folosit electrodul saturat de calomel.

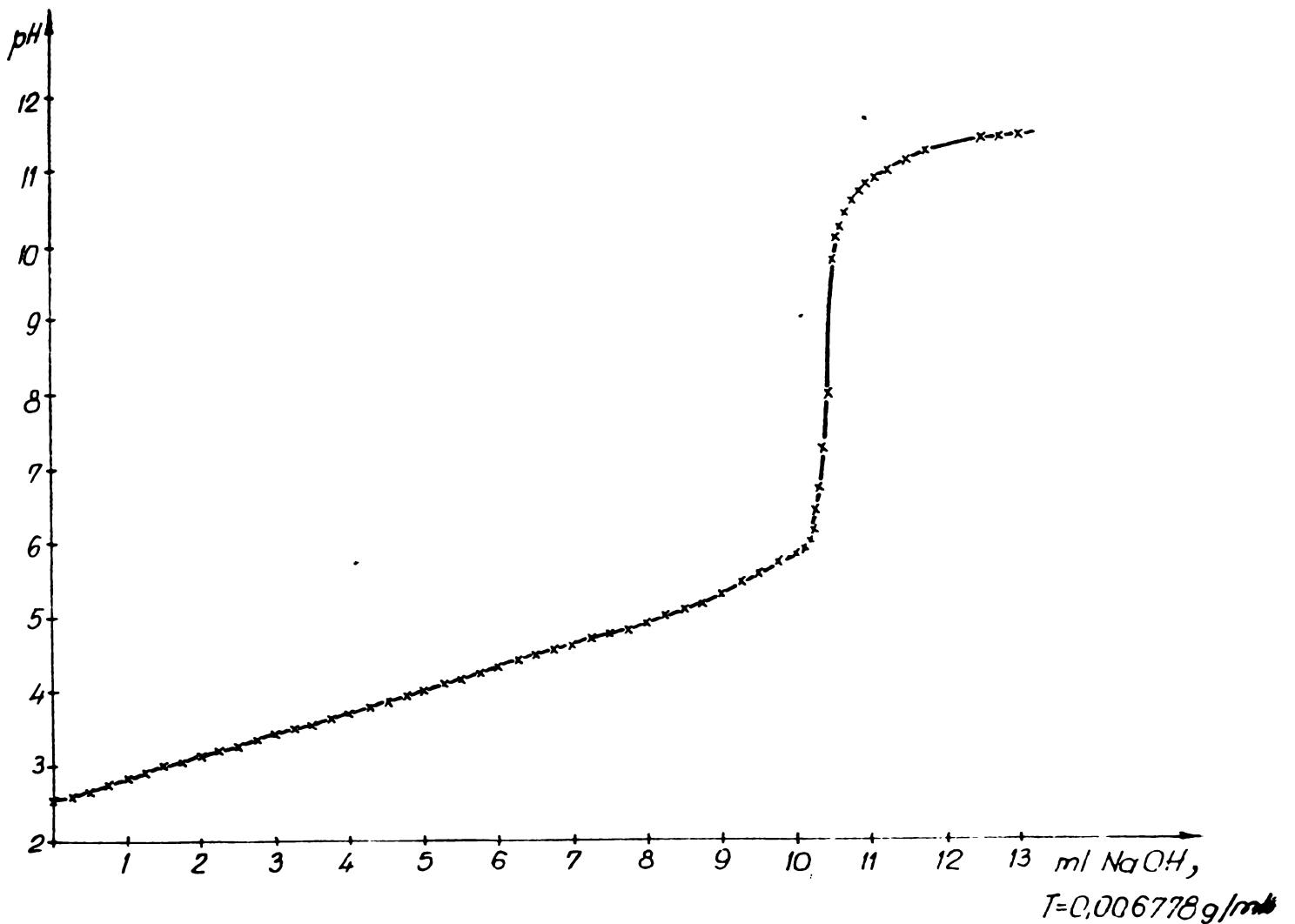


Fig.33. Curba de titrare potențiomtrică a acidului p-nitro-fenil-succinic (0,2116 g), $E = f(V)$; V = volum titrant, E = potențialul electrodului indicator (de sticlă). măsurat în unități pI.

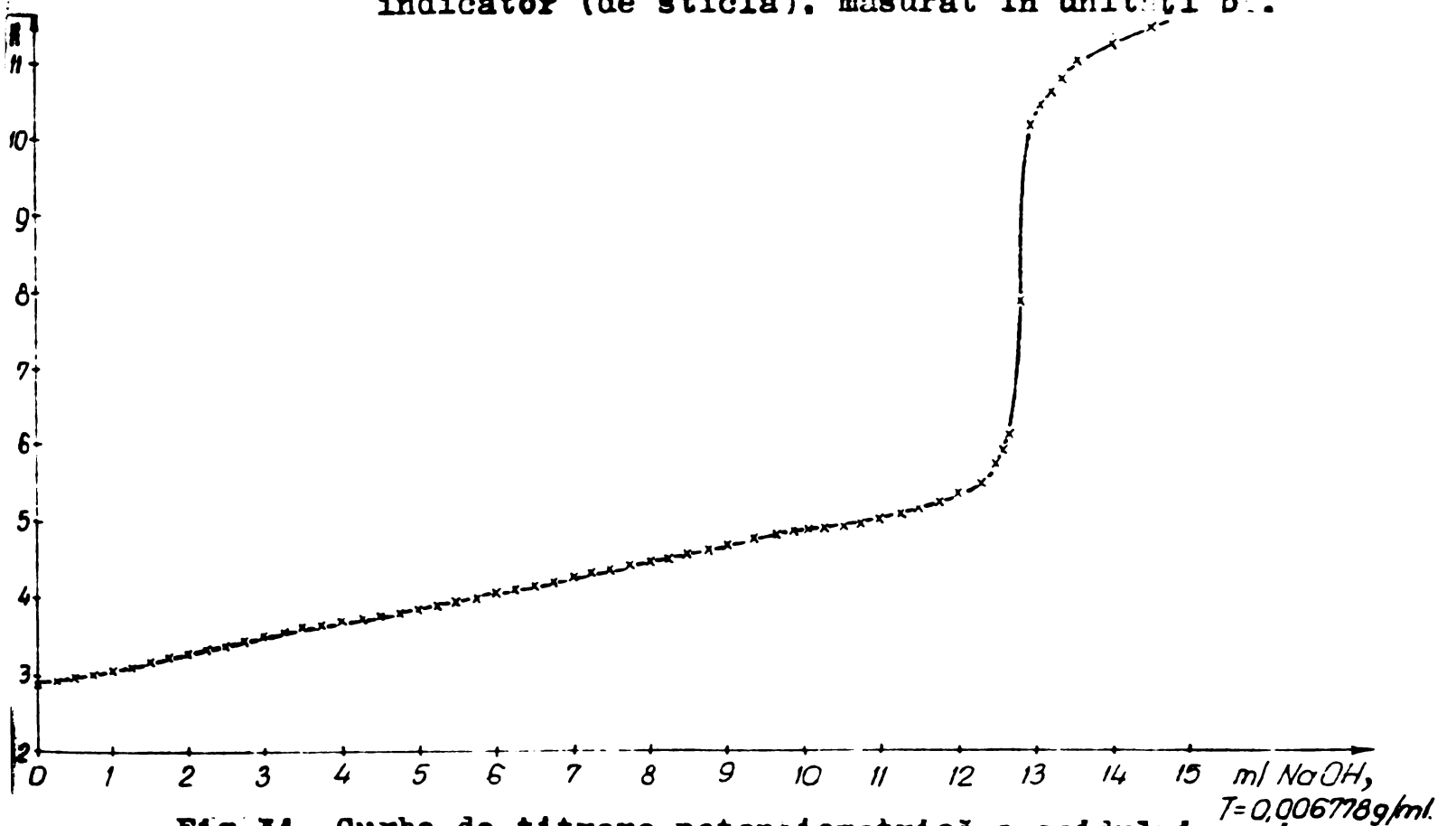


Fig.34. Curba de titrare potențiomtrică a acidului o-nitro-fenil-succinic (0,2602 g), $E=f(V)$; V =volum titrant; E =potențialul electrodului indicator (de sticlă) măsurat în unități pI.

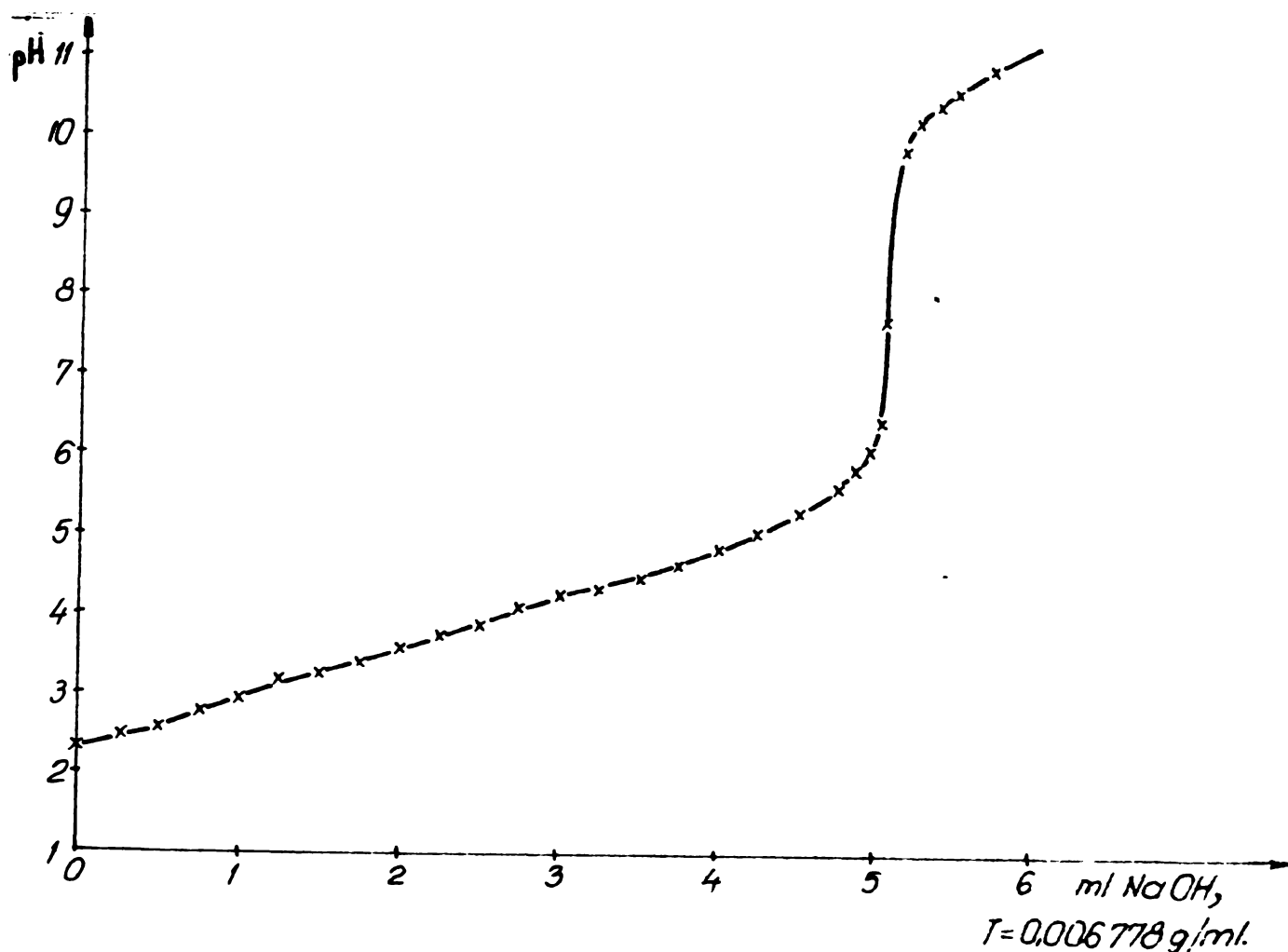


Fig.35. Curba de titrare potențiomtrică a acidului 2,4-dinitro-fenil-succinic (0,1163 g), $E = f(V)$; V =volum titrant; E =potențialul electrodului indicator (de sticlă) măsurat în unități pH.

Tabel 10. Condițiile și rezultatele titrării potențiomtrice a acizilor nitro-fenil-succinici.

	Acid o-nitro-fenil-succinic, $M=239,18$	Acid p-nitro-fenil-succinic, $M=239,18$	Acid 2,4-dinitro-fenil-succinic, $M=284,17$
Substanță cântărită, g	0,2602	0,2116	0,1163 (dizolvat în 10 ml etanol + 40 ml apă)
Sol.NaOH, $T=67,78$. $\cdot 10^{-4}$ g/ml, ml la echivalență	12,8	10,4	5 ml
pK_{a1} (pH la neutr. 1/2 echivalent acid)	3,55	3,3	3,12

Tabel 10 (continuare)

	Acid o-nitro fenil-succinic M, 239,18	Acid p-nitro fenil-succi- nic, M=230,18	Acid 2,4-di- nitro-fenil- succinic, M=284,17
K_{a_1}	$2,019 \cdot 10^{-4}$	$5,011 \cdot 10^{-4}$	$7,60 \cdot 10^{-4}$
pK_{a_2} (pH la neutr. 3/2 echivalenți acid)	4,94	4,8	4,68
K_{a_2}	$1,122 \cdot 10^{-5}$	$1,584 \cdot 10^{-5}$	$2,09 \cdot 10^{-5}$

Cromatografia în strat subțire a acizilor (și esterilor)
nitro-fenil-succinici. S-a lucrat cu plăci 20x5 cm, adsorbant
silicagel G, grosimea stratului 0,2 mm (2 g silicagel), cu sis-
temele de solvenți, în condițiile:

Tabel 11. Condițiile analizei CSS și valorile R_f

Amestecul su- pus cromato- grafierii	Eluent	Developare	Valoare R_f			
			FS (27)	o- (28)	p- (29)	dinitro (28b)
0	1	2	3	4	5	6
Acid fenil- succinic mononitro (o,p):2,4- dinitro-fe- nil-succinic	Fenol:p-xi- len:HCOOH 80% 3:7:1	-albastru de brom-fenol 0,1% în apă (uscare e- tuvă) -sol. SnCl ₂ / HCl+reactiv Erllich (uscare la aer) Nu se developează acidul fe- nil-succi- nic -indicator universal+ vapori NH ₃ (uscare e- tuvă)	0,30 x) 0,61	0,22 0,456	0,18 0,367	
Acid orto: acid para	MEC:EtOH: NH ₄ OH 65:15:18	-sol. SnCl ₂ / HCl+reactiv Erllich (usca- re la etuvălo ^o)	- 0,16 (o)	0,24 (p)	-	

0	1	2	3	4	5	6
		-indicator universal+ vapori NH ₃ (uscare la aer)	R _f orto = R _f fenil-succinic R _f para = R _f 2,4-dinitro-			
Esteri dime-tilici fenil-succinic orto+para	MEC:ciclohexan : 9:1	vapori de iod	0,293 (ester)		0,179 (esteri o + p)	

Tabel 12. Reactivi folosiți la C.S.S.

Reactivul	Compoziția	Observații
Soluția de SnCl ₂ / HCl	0,45 g SnCl ₂ 15 ml HCl conc. 180 ml apă	Inițial se dizolvă SnCl ₂ în HCl + 3 ml apă. Proaspăt preparată
Reactivul Erlich	0,5 g p-dimetil-aminobenzaldehidă 15 ml etanol 15 ml HCl conc. 90 ml n-butanol p.a.	Stabil câteva săptămâni
Indicator universal roșu de metil și albastru de brom-timol în formaldehidă	Se dizolvă 200 mg roșu de metil și 200 mg albastru de brom-timol într-un amestec de 100 ml formaldehidă 40% și 400 ml etanol. Se aduce pH-ul la 5,2 cu o soluție 0,1 n de NaOH.	Sărurile de amoniu ale acizilor apar (după pulverizare repetată) sub formă de pete galbene pe fond roz. După tratare cu vapori de NH ₃ se formează pete portocalii pe fond verde închis.

Acizii s-au aplicat în soluție metanolică iar esterii în soluție eterică.
Înainte de dezvoltare s-au îndepărtat bine (la etuvă) eluenții care ar fi deranjat reactivul. În celelalte cazuri, s-a făcut numai

o uscare la aer (vezi tabelul 11).

Plăcile stropite cu soluția de SnCl_2 s-au uscat 1-2 ore la temperatura camerei și apoi s-au pulverizat din nou cu reactivul Erlich. Acizii p-nitro-fenil-succinic (29) și 2,4-dinitro-fenil-succinic (28b) dau spoturi intense de culoare galbenă. Reactivul nu se referă și la acidul fenil-succinic (27). Acidul orto-fenil-nitro-succinic (28) se observă în cazul eluentului cu NH_4OH ca un spot colorat roz înainte (încă din cuvă) de stropirea cu reactiv $\text{SnCl}_2/\text{Erlich}$. În cazul eluentului fenol: p-xilen: HCOOH , acest acid se colorează slab galben cu reactivul $\text{SnCl}_2/\text{Erlich}$ dar în timp spotul devine roz.

Indicatorul universal roșu de metil + albastru de brom-timol + formaldehidă dă rezultate în prezența vaporilor de amoniac. După stropire cu soluția indicator, placa uscată la aer este supusă la acțiunea vaporilor de amoniac. Apar spoturi nete, galben-portocalii, pe fondul verde al plăcii.

Determinări polarografice ale acizilor nitro-fenil-succinici

Determinările s-au făcut cu un aparat Heyrovski LP 55, domeniul de polarizare 0 - 2 V, înălțimea coloanei de mercur a electrodului picător aproximativ 20 cm.

Soluțiile de acid p-nitro-fenil-succinic (29) și 2,4-dinitro-fenil-succinic (28b) supuse polarografiei au fost preparate prin diluarea corespunzătoare a soluțiilor de bază, obținute prin dizolvarea a 0,01 mol acid/100 ml soluție suport. Soluția de electrolit suport de pH = 0,5 a fost o soluție de KCl 0,1M/ HCl cu adăos de 8% alcool etilic, preparată din 3,725 g (0,05 mol) HCl dizolvată în puțină apă la care s-au adăugat 13,1 ml (15,55 g, 0,426 mol) acid clorhidric concentrat ($d=1,19$), 48 ml etanol și completată cu apă pînă la volum de 500 ml. Îndepărtarea oxigenului s-a asigurat prin barbotare în soluție, timp de 10 minute, de hidrogen electrolitic. Maximele polarografice s-au evitat prin adăos de gelatină, 1-2 picături soluție 1%. Sensibilitatea aparatului: 1/500 pentru acid p-nitro-fenil-succinic (29) și 1/1000 pentru acid 2,4-dinitro-fenil-succinic (28b).

Curbele polarografice ale acidului p-nitro-fenil-succinic (29), reprezentate în figura 2 și ale acidului 2,4-dinitro-fenil-

succinic (28b), reprezentate în figura 3, au fost înregistrate pentru concentrațiile din tabelul 13 și 14.

Tabel 13. Valoarea curentului limită de difuzie (maxim) pentru soluțiile de acid p-nitro-fenil-succinic (29) supuse polarografierii

Nr. curbei	Sol. suport ml	sol. acid para $10^{-3}M$ în sol. suport, ml	conc. molară a aci- dului para- în sol. polarografiată, $\times 10^3 M$	I_d mm
1.	10	0	0	0 (curba cr. rezidual)
2.	7,5	2,5	0,25	24
3.	5	5	0,50	40
4.	2,5	7,5	0,75	59
5.	0	10	1,00	77

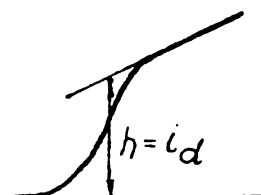
Tabel 14. Valoarea curentului limită (maxim) de difuziune pentru soluțiile de acid 2,4-dinitro-fenil-succinic (28b) supuse polarografierii

Nr. curbei	Sol. suport ml	Sol. acid 2,4- dinitro-fenil- succinic $10^{-3}M$ în sol. suport, ml	Conc. molară a aci- dului dinitro- în soluția polaregra- fiată $\times 10^3 M$	I_d mm
1.	10	0	0	0 (curba cr. rezidual)
2.	7,5	2,5	0,25	17
3.	5	5	0,5	36
4.	2,5	7,5	0,75	55
5.	0	10	1,00	69

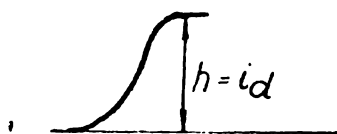
Curentul de electroliză fiind foarte slab, de ordinul microamperilor, cantitatea de substanță ce se reduce este neînsemnată. Determinarea poate fi deci repetată de mai multe ori cu aceeași soluție, obținând rezultate perfect reproductibile. Prin urmare, soluțiile etalon pot fi obținute și prin adăugarea la o primă soluție etalon, de concentrație inferioară, a unor can-

tități cunoscute de substanță electroactivă aflată în soluție suport. În acest caz este mai greoi calculul concentrațiilor (tehnica se aplică și la dozarea prin metoda adăsurilor și la titrările amperometrice).

La acidul para-nitro-fenil-succinic, curentul terminal nefiind constant, măsurarea înălțimii unde s-a efectuat pe o perpendiculară pe axa potențialelor dusă prin mijlocul unde până la prelungirea curentului limită de difuziune.



În cazul acidului dinitro-fenil-succinic, curentul limită (maxim) de difuziune este aproape constant, cel puțin în imediata vecinătate a potențialului de reducere. Perpendiculara pe axa potențialelor poate fi dusă în orice punct.



La dozarea amestecului de acizi fenil-succinici mononitrați s-au obținut valorile din tabelul 15.

Tabelul 15. Dozarea amestecului de acizi fenil-succinici mononitrați (fig.5)

Nr. curbei	g produs nitrat/ 100 ml sol. conc.	g produs nitrat/ 10 ml sol. dil.	I_d mm	Conc. mol/l citită, $\times 10^3 M$	Conc. calc. g/l	% produs nitrat col 5/2
0	1	2	3	4	5	6
a.1	0,0239	0,001195	55	0,430	0,1028	86
a.1'	0,0239	0,00239	75	0,975	0,2300	100
a.2 ^v	0,0242	0,00121	32	0,410	0,0980	80
a.2 ^{iv}	0,0242	0,0024	70	0,910	0,2120	90
a.3	0,0240	0,0012	11	0,150	0,0358	30
a.3'	0,0240	0,0024	21	0,270	0,0645	27
a.4.	0,0247	0,0012	12	0,160	0,0382	31
a.4'	0,0247	0,0018	23	0,28	0,5980	37

- 1, 1', 2, 2' - probe de la nitrarea acidului fenil-succinic
cu nitrat de acetil și adaos de acid sulfuric
3, 3', 4, 4' - probe de la nitrarea acidului fenil-succinic cu
nitrat de acetil fără adaos de acid sulfuric

Proba 2^v probabil conține produși de oxidare care eronează rezultatul, deoarece la analiza cromatografică în strat subțire nu are produs nenitrat.

Tabel 16. Valorile i , I_d , $\log \frac{i}{I_d - i}$ obținute din polarogramele 3 (fig.2 și 3) ale acizilor para-nitro-fenil-succinic și dinitro-fenil-succinic la diferite potențiale E_c .

Potențialul catodului E_c , Volți	i mm acid para	i mm acid dinitro	I_d mm acid para	I_d mm acid dinitro	$\log \frac{i}{I_d - i}$ acid para	$\log \frac{i}{I_d - i}$ acid dinitro
e	1	2	3	4	5	6
-0,15	6,5	13	40	36	-0,715	-0,247
-0,175	13	17	40	36	-0,317	-0,048
-0,200	25	22	40	36	0,221	0,196
-0,225	34	26	40	36	0,753	0,414
-0,250	38	29	40	36	1,278	0,617
-0,275	-	31	40	36	-	0,792

Dozarea amestecului de acizi orto- și para-nitro-fenil-succinici prin spectroscopie UV.

Aparatură: Spectrograf SPECORD UV-VIS cu cuve (1 cm)
termostatate la 20°C.

Reactivi: Metanol pentru determinări spectroscopice :
1 litru alcool se tratează cu 25 ml H_2SO_4
12 N (8,05 ml acid + 17 ml apă) și după oif-
teva ore se distilă. Distilatul se încălzește
sub reflux cu 20 g KOH + 10 g $AgNO_3$ și se dis-
tilă.

Linia de zero în UV indică lipsa aldehidelor
în metanolul obținut.

Acid p-nitro-fenil-succinic obținut după ²³
și purificat prin 4 recristalizări din apă.

Acid orto(10) - din orto-nitro-benzaldehidă

Soluții de

bază: $7,447 \cdot 10^{-4}$ moli/l pentru acid para;
 $8,05 \cdot 10^{-4}$ moli/l pentru acid orto .

Mod de lucru: Soluții analizate: x ml (vezi tabela)

soluție de bază se diluează la 20 ml me-
 tanol sau 25 ml metanol (balon cotat).

Curbele de absorbție (fig. 7 și fig.8) ale componen,ilor puri
 au fost trasate pentru concentrațiile din tabelul 17 .

Coefficienții molari de extincție s-au determinat din repre-
 zentarea grafică a $E = f(c, \text{moli/l})$:

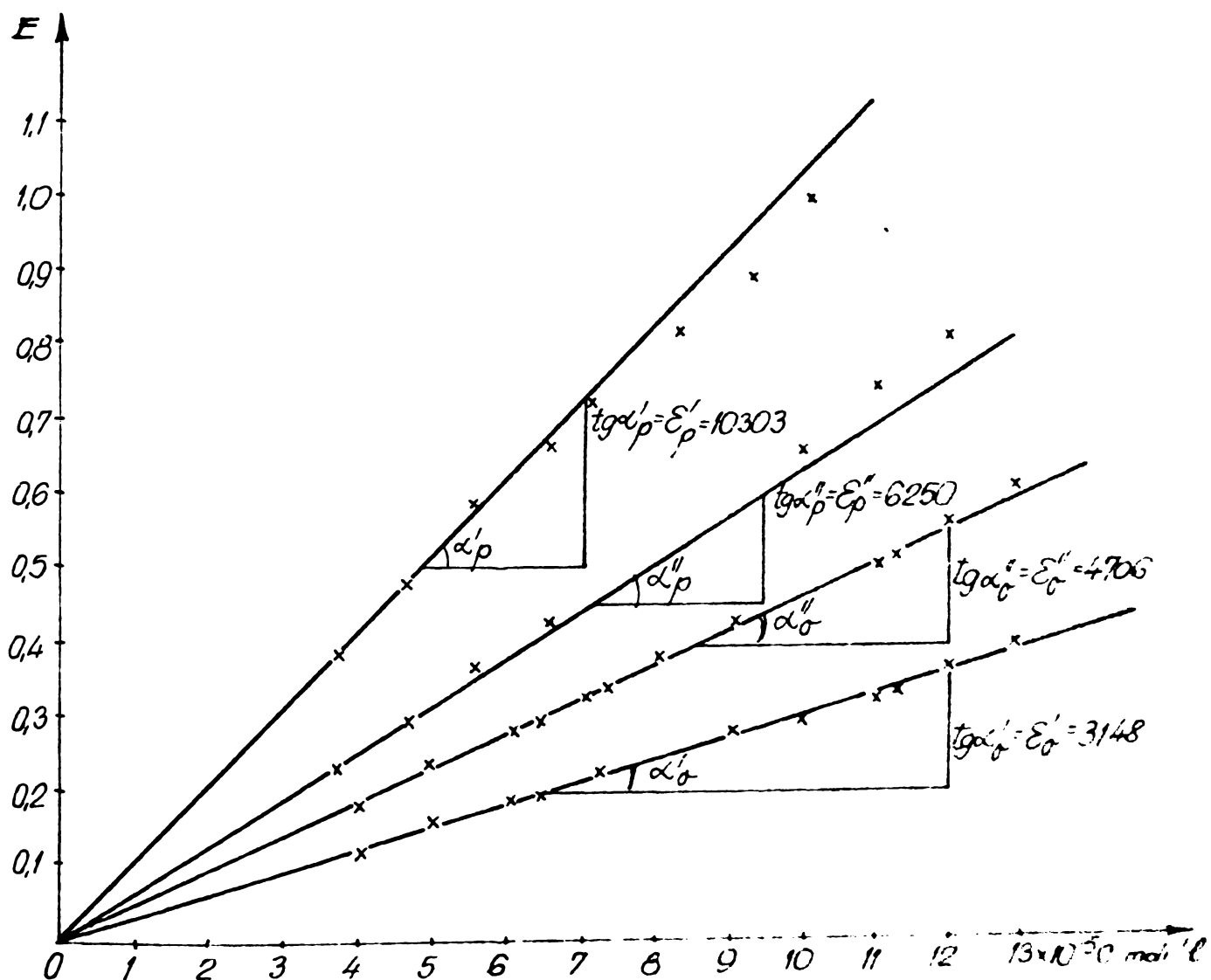


Fig.36. Coeficienții molari de extincție (absorbțivi-
 tățile molare) pentru acizii orto- și para-
 nitro-fenil-succinici la lungimile de undă

$$\lambda' = 277 \text{ nm și } \lambda'' = 258 \text{ nm. .}$$

Determinările cantitative (tabel 19 și 20) pentru acizii orto-
 și para-nitro-fenil-succinici s-au făcut pentru amestecurile

Tabel 17. Valorile concentrațiilor molare și extincțiilor ecizilor orto(28)- și para (29) - nitro-fenil-succinici puri

Nr. curbei (fig. 7-8)	X ml sol. de bază		Concentrațiile mol. l. ⁻¹ x 10 ⁵		E ₀ ^o	E _o ⁿ	E _p ^o	E _p ⁿ
	orto-	para-	orto-	para-				
1.	1	1	4,02	3,72	0,120	0,180	0,370	0,220
2.	1,25	1,25	5,03	4,65	0,155	0,230	0,480	0,290
3.	1,50	1,50	6,03	5,58	0,185	0,275	0,580	0,360
4.	2(25)	1,75	6,44	6,51	0,195	0,300	0,660	0,420
5.	1,75	2,25	7,04	8,37	0,210	0,320	0,820	0,530
6.	2,25(25)	2,50	7,24	9,30	0,225	0,340	0,885	0,580
7.	2	2,75	8,05	10,24	0,230	0,370	0,990	0,670
8.	2,25	3	9,05	11,17	0,280	0,430	1,060	0,750
9.	2,50	3,25	10,06	12,10	0,295	0,460	1,119	0,820
10.	2,75		11,06		0,325	0,510		
11.	3,50(25)		11,27		0,340	0,520		
12.	3,75(25)		12,07		0,375	0,570		
13.	4 (25)		12,88		0,405	0,620		

de următoarele concentrații cunoscute:

Tabel 18. Concentrațiile soluțiilor folosite pentru determinările UV ale amestecului acizilor orto (28)- și para-nitro-fenil-succinici(29).

Nr. curbei (fig.9)	x ml sol.de bază		Conc. în acid para- moli.l ⁻¹ · 10 ⁵	Conc. în acid orto- moli.l ⁻¹ · 10 ⁵	Conți- nut total p+o moli/l x 10 ⁵	Conținut procentual	
	acid para- (29)	acid orto- (28)				para	orto
1'	1,75	0,25	6,517	1,019	7,536	87	13
2'	1,50	0,50	5,585	2,013	7,598	74	26
3'	1,25	0,75	4,654	3,019	7,673	61	39
4'	1	1	3,723	4,025	7,748	48	52

Rezultatele dozării folosind metodele A și B (vezi 2,3.4.) sînt prezentate în tabelele 19 și 20.

C. Soluțiile fiind aproximativ de aceeași concentrație totală se poate construi și diagrama $c_{para} = f(E'_{amestec})$ de etalonare.

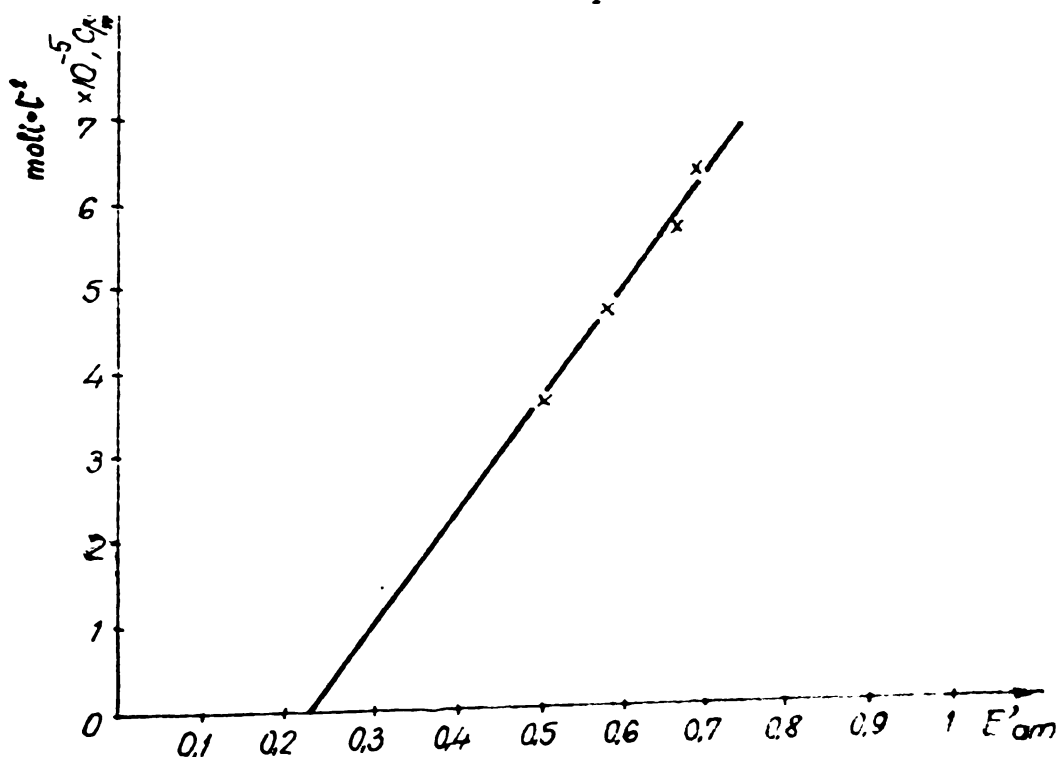


Fig.37. Diagrama de etalonare $c_{para} = f(E'_{am})$ pentru concentrația totală $c_{orto} + c_{para} = 7,6 \cdot 10^{-5}$ moli/l.

A. Tabel 19. Determinarea simultană a concentrațiilor celor doi acizi (28) și (29) izomeri (presupunând concentrația totală necunoscută)

Nr. curbei (fig.9)	Conț. orto amestec, %	Conc. în acid orto-, calculat	Conc. în acid -1.10 ⁵ moli. l ⁻¹ găsit	Eroarea determ. %	Conț. para în amestec	Conc. în acid -1.10 ⁵ moli. l ⁻¹ calculat	Eroarea determ. %	Eroarea pentru para- în raport de izomeri %	Eroarea pentru para- în raport de izomeri, %	E' am	F' am	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1'	13	1,01	1,12	+11	+1,43	87	6,51	6,36	-2,3	-2,00	0,69	0,45
2'	26	2,01	2,13	+ 6	+1,56	74	5,58	5,75	+3,07	+2,27	0,66	0,46
3'	39	3,01	2,8	- 6,7	-2,61	61	4,65	4,77	+2,65	+1,61	0,58	0,43
4'	52	4,02	3,81	- 5,35	-2,78	48	3,72	3,68	-0,93	-0,44	0,50	0,41

B. Tabel 20. Determinarea concentrațiilor celor doi izomeri folosind ecuația concentrației totale cunoscute

Nr. curbei (fig. 9)	Conc. totală, mol.l. ⁻¹ x 10 ⁵ (2+7) din A	E _{am} 277 nm	conc. în acid para-, mol.l. ⁻¹ x 10 ⁵ calculat	Eroarea determ. % pentru para-, în rap. procentual de izom.	conc. în acid orto-, mol.l. ⁻¹ x 10 ⁻⁵ calculat	Eroarea determ. % pentru orto, în raport procentual de izomeri (4A)x(9)/100				
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1'	7,53	0,69	6,51	6,22	-2,81	-2,44	1,01	1,20	+18,6	+2,41
2'	7,59	0,66	5,58	5,88	+5,4	+3,99	2,01	1,71	-14,71	-3,82
3'	7,67	0,58	4,65	4,73	+1,7	+1,03	3,01	2,94	-2,52	-0,98
4'	7,74	0,50	3,72	3,58	-3,8	-1,82	4,02	4,16	+3,55	+1,84

6.2. SINTEZA ACIDULUI o-NITRO-FENIL-SUCCINIC (28)
DIN o-NITRO-BENZALDEHIDA.

Acetohanhidrina s-a preparat după indicațiile din literatură^{22d}.

o-Nitro-benziliden-diacetatul s-a obținut prin oxidarea o-nitro-toluenului, remarcând față de rețetă^{22e} condițiile deosebite de anhidritate: uscarea anhidridei cromice timp de 24 ore în vid peste P_2O_5 și dizolvarea ei în anhidridă acetică, fără a mai utiliza acidul acetic. În aceste condiții, randamentul obținut a fost de 45% față de 39% indicat în literatură.

o-Nitro-benzaldehida s-a preparat fără dificultăți prin hidroliza o-nitro-benziliden-diacetatului (41)^{22f}.

o-Nitro-benziliden-malonatul de dietil (37). O soluție de 45 g (0,3 moli) o-nitro-benzaldehidă și 48 g (0,3 moli) malonat de dietil în 108 ml anhidridă acetică se încălzesc cu 45 g (0,45 moli) $KHCO_3$ la $100^\circ C$, sub agitare, timp de 2 ore. Amestecul de reacție răcit se toarnă în 4,5 l apă formînd un strat uleios care se solidifică pînă a doua zi. Se filtrează și precipitatul separat se triturează pînă ce pH-ul apelor de spălare ajunge la 6, apoi cu soluție diluată (2%) de carbonat de sodiu. Solidul se filtrează și se dizolvă în cantitatea minimă de eter etilic. Soluția eterică obținută se spală cu apă pînă la reacție neutră și după uscare peste Na_2SO_4 anh. se concentrează. Reziduul de la îndepărtarea eterului se recristalizează din etanol (cărbune); cristalele galbene se filtrează și se spală cu puțin alcool rece. Rezultă aprox. 66 g (rdt. 76%), p.t. = $53^\circ C$.

λ apă max 210-240 nm; ν KBr max 1720-30 (C=O), 1640 (C=C), 1530 (NO₂ asim), 1345 (NO₂ sim), cm^{-1} ; RMP δ (CDCl₃): 1,05 și 1,37 (6H, 2CH₃, două triplete 1:2:1), 4,25 (semnalul de mijloc al unui heptet 1:3:3:2:3:3:1 rezultat din suprapunerea semnalelor vecine a două quadruplete 1:3:3:1 de la 4,12 ppm și 4,37 ppm; deplasare de 3 ζ). La 60 MHz : 4,18 (4H, sextet 1:3:4:3:1 rezultat prin suprapunerea a două quartete 1:3:3:1 deplasate cu 2 ζ Hz), 7,30-8,20 (5H, multiplet aromatic și H vinilic), ppm.

α -Ciano- α -o-nitro-benzil-malonat de dietil (38).

Peste o soluție de 29,32 g (0,1 mol) o-nitro-benziliden malonat de dietil (37) dizolvat în cantitatea minimă (70 ml) de etanol se adaugă la temperatura camerei 9,6 ml (8,9 g; 0,105 moli) acetocianhidrină și pH-ul soluției este adus cu câteva picături de soluție 40% NaOH la 10,8-11,5. Determinarea pH-ului s-a făcut cu pH-metrul "RADIOMETER" tip 26. Culoarea soluției se schimbă brusc din galben deschis în roșu-rubiniu. Soluția se agită 5 ore la temperatura camerei și după răcire la 10°C, precipitatul format se filtrează obținând 29,5 g (92% din teoretic) cristale galben-deschis cu p.t. = 54-55°C. $\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ 2248 (C≡N), 1725-1745 (C=O, vîrf), 1550 (NO₂ asim), 1345 (NO₂ sim), cm⁻¹; RMP, $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,12 și 1,30 (6H, CH₃, două triplete 1:2:1 interferate, densitate între ele ~~ca~~ mai mult decît 1 J), 4,2 (5H, CH₂ și protonul malonic, multiplet rezultat din suprapunerea a două quartete 1:3:3:1 și interferat cu dubletul protonului malonic), 5,42 H benzilic, dublet), 7,47-8,1 (4H, multiplet aromatic), ppm.

Tabel 21. Rezultatele analizei prin CSS a intermediarilor

Eluent	CHCl ₃	Hexan:acetat de etil 8:2	Ciclohexan: acetat de etil 8:2
R _f pentru (37)	0,3	0,24	0,3
R _f pentru (38)	0,22	0,15	0,2
R _f pentru o-NO ₂ -benzaldehydă	0,48	-	-

α -Carbamoil- α -o-nitrobenzil-malonat de dietil (39).

S-a preparat prin hidroliza nitril-esterului (38) cu acid sulfuric concentrat ³⁶. ν_{\max}^{KBr} 1735 (C=O ester), 1605 (C=O amidă I), 1530 (NO₂ asim), 1345 (NO₂ sim), cm⁻¹.

Acidul o-nitro-fenil-succinic (2E). În contrast cu indicațiile din literatură³⁶, noi am observat că hidroliza α -carbamoil- α -o-nitro-benzil-malonatului de dietil (39) prin refluxare cu HCl concentrat nu este completă și de aceea am prelungit durata refluxului la 30 ore. Chiar în aceste condiții rămîne totuși produs rezultat dintr-o hidroliză parțială și purificarea prin recristalizare repetată din apă nu este suficientă. Pentru

o purificare mai avansată noi am procedat astfel: 19 g acid o-nitro-fenil-succinic (28) brut, cristale galben-roz, se suspendă în 30 ml apă și se tratează sub agitare, cu soluție 10% NaOH pînă la pH 5,5-6 cînd majoritatea produsului se dizolvă obținîndu-se o soluție brună. Produsul insolubil se filtrează și soluția alcalină se decolorează cu cărbune sub agitare la temperatura camerei. Filtratul limpede-portocaliu rezultat după îndepărtarea cărbunelui se acidulează cu HCl concentrat la pH 2,5. Se răcește la 10°C și se filtrează acizul o-nitro-fenil-succinic (28). Precipitatul alb-slab roz se spală cu apă rece (5-10°C) pînă la absența Cl⁻ și se recrystalizează din apă rezultînd cristale albe de acid o-nitro-fenil-succinic, cu p.t. = 188°C (descomp.).

Prin recrystalizarea din metanol a produsului insolubil în apă la pH 5,5-6, se obțin cantități variabile (3-10%) de α-amidă (59a) a acidului o-nitro-fenil-succinic cu p.t. = 148-149°C.

6.3. Studii cinetice

6.3.1. Cinetica ediției HCN la benzal-malonat de dietil.

6.3.1.a. Folosirea NaCN ca reactant de cianurare.

Reactivi: NaCN p.a. 90%, M = 49,01
KH₂PO₄ p.a., M = 136,09
Benzal-malonat de dietil (25)
(preparat după ^{22b}, M = 248,28; n_D²⁰ = 1,5389;
ρ = 1,105; p.f. = 169-171°/
10 mm col.Hg

Aparatură: Spectrograf SPECORD UV-VIS cu cuve termostatate.

pH-metru RADIOMETER tip 26.

Mod de lucru: Variațiile extincției maximumului 280 nm (ε = 19.600) al substratului s-au urmărit în situ în cuve termostatate pe un spectrograf SPECORD UV-VIS. Soluțiile se pregătesc termostatate la 25°C în felul următor:

Soluția de bază de benzal-malonat de dietil (25) :

0,1371 g benzal-malonat de dietil se dizolvă în 100 ml etanol absolut (balon cotat) ; 20 ml din soluție se diluează la 500 ml cu etanol absolut (balon cotat).

Tabel 22. Determinări cinetice la 25°C în medii de reacție de diferite pH-uri

Temp., °C	Raport molar [NaCN]/ [(25)] (25)=0,553·10 ⁻⁴ M	Conc. NaCN, moli/litru	X, ml	Ecuația cinetică $\ln \frac{x_0}{x-t} = k_{obs} \cdot t$ (y); t=minute	Coefficient de corelare	pH	$k_{II} = k_{obs} / [NaCN]$, l/mol·min
25	265	147·10 ⁻⁴	10	y=0,003901t+0,030	0,999	10,51	0,265
25	320	176,4·10 ⁻⁴	12	y=0,002216t+0,013	0,999	10,02	0,125
25	346	191,10 ⁻⁴	13	y=0,002143t+0,032	0,997	9,54	0,112
25	373	205,8·10 ⁻⁴	14	y=0,00168t+0,056	0,995	9,05	0,0816
25	373	205,8·10 ⁻⁴	14	y=0,000429t+0,063	0,998	8,19	0,0209

Tabel 23. Determinări cinetice la temperaturile de 25°C, 39°C și 52,5°C, în medii de reacție de pH = 9,54

Temp. °C	Raport molar [NaCN] / [(25)] (25)=0,553.10 ⁻⁴ M	Cono. NaCN, mol/litru	X, ml	Ecuația cinetică $\ln \frac{E_0}{E_t} = k_{obs} \cdot t$ (y); t=minute	Coefficient de corelare	$k_{II} = k_{obs} / [NaCN]$, l/mol.minute
25	320	176,4.10 ⁻⁴	12	y=0,00220t+0,024	0,995	0,125
25	346	191,1.10 ⁻⁴	13	y=0,00214t+0,35	0,998	0,112
25	373	205,8.10 ⁻⁴	14	y=0,00208t+0,050	0,998	0,101
39	320	176,4.10 ⁻⁴	12	y=0,00704t+0,013	0,999	0,400
39	346	191,1.10 ⁻⁴	13	y=0,00739t+0,024	0,994	0,387
39	373	205,8.10 ⁻⁴	14	y=0,00772t+0,040	0,998	0,375
52,5	320	176,4.10 ⁻⁴	12	y=0,01535t+0,052	0,999	0,867
52,5	346	191,1.10 ⁻⁴	13	y=0,01674t+0,068	0,999	0,876
52,5	373	205,8.10 ⁻⁴	14	y=0,01884t+0,172	0,999	0,914

Tabel 24. Determinări cinetice la 25°C, la pH = 10,51.

Temp., °C	Raport molar [NaCN] / [(25)] (25)=0,553.10 ⁻⁴ M	Cono. NaCN, mol/litru	X, ml	k_{obs} , min ⁻¹	$k_{II} = k_{obs} / [NaCN]$, l/mol.minute
25	106	58,8.10 ⁻⁴	4	0,00153	0,26
25	159	80,2.10 ⁻⁴	6	0,00235	0,26
25	212	117,6.10 ⁻⁴	8	0,00328	0,28
25	265	147,0.10 ⁻⁴	10	0,00390	0,26

Soluțiile de NaCN: Din soluția de bază apoasă de NaCN de concentrație $588 \cdot 10^{-3}$ M (determinată prin dozare) se iau pentru fiecare probă analizată câte x ml (notați în tabele) și se aduc cu apă la 100 ml. În prealabil se corectează pH-ul la valoarea corespunzătoare cu soluție 5% KH_2PO_4 (picături). pH-ul soluțiilor s-a determinat cu pH-metrul RADIOMETER tip 26. Se iau câte 25 ml.

Soluțiile analizate: Pentru fiecare probă se iau câte 25 ml din soluția de bază de benzal-malonat de dietil și se diluează cu alcool la volume sub 75 ml, în baloane cotate de 100 ml. În cei 75 ml soluție etanolică de benzal-malonat de dietil se introduce rapid soluția apoasă de NaCN (25 ml). Se aduce la semn cu etanol și se mai verifică pH-ul (respectiv se corectează).

Verificarea extincției inițiale E_0 se face pe o soluție preparată din 25 ml soluție de bază de benzal-malonat de dietil (25) diluată cu 50 ml etanol și 25 ml apă.

Exprimînd concentrația substratului (25) prin valoarea extincției, se calculează constanta de viteză a reacției cu ecuația cineticii de pseudoordinul I : $k_{\text{obs}} = \ln \frac{E_0}{E_t} t^{-1}$.

Coeficientul de corelare a valorilor obținute și ecuația dreptei (a cărei pantă reprezintă valoarea constantei de viteză k_{obs}) s-au determinat prin metoda celor mai mici pătrate cu un calculator electronic Hewlett - Packard 9810 A. Valorile

$\ln \frac{E_0}{E_t}$ folosite în calcule se pot citi în reprezentările grafice

$\ln \frac{E_0}{E_t}$ în funcție de timp (fig.13, 14).

Rezultatele măsurătorilor sunt date în tab. 22, 23 și 24.

6.3.1.b. Folosirea HCN în prezența $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$.

Reactivi: Soluție $5,12 \cdot 10^{-2}$ M HCN în etanol absolut.

$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$: M = 101,19 ; $\rho_4^{15} = 0,7325$;

$n_D^{20} = 1,4003$; p.f. = $89,4^\circ\text{C}$.

Benzal-malonat de dietil (25) : M = 248,28;

$n_D^{20} = 1,5389$; $\rho = 1,105$; p.f. = $169-171^\circ\text{C}/10 \text{ mm}$

Aparatură: Spectrograf SPECORD UV-VIS cu cuve termostata-
tate.

Mod de lucru: Identic cu 6.3.1.a.

Soluțiile se pregătesc termostatat la 25°C în felul următor:

Tabel 25. Determinări cinetice pentru soluții de concentrații $[BMD] = 0,553 \cdot 10^{-4} M$,
 $[HCN] = 1,28 \cdot 10^{-2} M$, $[TBA] / [HCN] = 2,34-118$.

Mr. Raport molar so- lu- ții	Conc. molară în TBA a sol. analizate, $\cdot 10^2 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$	Grame TBA pentru 100 ml sol. analizată	Ecuația cinetică $\ln \frac{E_0}{E_t} = k_{obs} \cdot t$ (y); t=minute	Coefficient de corelare	$k_{obs} / [HCN]$, $l / \text{mol} \cdot \text{min}$
1.	2,34	0,3025	$y = 0,001056t + 0,15$	0,995	0,0825
2.	3,22	0,4169	$y = 0,002318t + 0,019$	0,998	0,1810
3.	6,20	0,8024	$y = 0,004783t + 0,153$	0,999	0,3736
4.	11,50	1,4895	$y = 0,01724t + 0,033$	0,999	1,3468
5.	21,30	2,7777	$y = 0,03244t + 0,036$	0,997	2,5343
6.	35	4,5333	$y = 0,054031t - 0,021$	0,999	4,2211
7.	42	5,4399	$y = 0,060179t + 0,015$	0,998	4,7014
8.	54	7,0433	$y = 0,072969t + 0,226$	0,996	5,7007
9.	98	12,6332	$y = 0,071317t + 0,359$	0,983	5,5710
10.	118	15,2837	$y = 0,067483t + 0,24$	0,949	5,2718

Soluția de bază de benzal-malonat de dietil: identic cu cea de la 6.3.1.a.

Soluțiile analizate: Pentru fiecare probă se iau câte 25 ml din soluția de bază de benzal-malonat de dietil și 25 ml soluție $5,12 \cdot 10^{-2}$ M HCN. Amestecul lor se diluează cu etanol absolut, se introduce $(C_2H_5)_3N$ cântărită (g grame din tabelul 25) și se aduce la 100 ml (balon cotat) cu etanol absolut. Verificarea extincției inițiale E_0 se face pe o soluție preparată din 25 ml soluție de bază de benzal-malonat de dietil diluată la 100 ml cu etanol.

Exprimînd concentrația substratului prin valoarea extincției, se calculează constanta de viteză a reacției cu ecuația cineticii de pseudoordinul I: $k_{obs} = \ln \frac{E_0}{E_t} \cdot t^{-1}$. Prelucrarea datelor

experimentale s-a efectuat identic ca la 6.3.1.a. cu calculatorul Hewlett-Packard tip 9810 A.

6.3.2. Cinetica scindării benzal-malonatului de dietil (25)

Reactivi: Glicină p.a. $M = 75,07$

Alcool etilic absolut

Benzal-malonat de dietil (25) ^{22b}, $M=248,28$

$n_D^{20} = 1,5389$; $f = 1,105$; p.f. $-169-171^\circ$

10 mm col.Hg

Aparatură: Spectrograf SPECORD UV-VIS

Mod de lucru: Variațiile extincției maximului 280 nm al substratului s-au urmărit în situ la temperatura camerei.

Soluția de bază de benzal-malonat de dietil (25). Se dizolvă 0,1371 g benzal-malonat de dietil în 100 ml etanol absolut (balon cotat). Se diluează 4 ml din această soluție la 100 ml cu etanol absolut.

Soluțiile analizate. Peste glicina (g grame din tabel) dizolvată cu aproximativ 75 ml apă în baloane de 100 ml se introduc câte 25 ml soluție de bază de benzal-malonat de dietil și se completează baloanele la semn cu apă.

Tabel 27. Constantele de viteză ale reacției de scindare a benzil-malonatului dietil (25) în soluție hidro-alcoolică (75% epă) la diferite concentrații de glicină

SOLUTIA I						SOLUTIA II						SOLUTIA III					
timpul, minute	E_t	$\ln \frac{E_0}{E_t}$	k, min^{-1}	timpul, minute	E_t	$\ln \frac{E_0}{E_t}$	k, min^{-1}	timpul, minute	E_t	$\ln \frac{E_0}{E_t}$	k, min^{-1}	timpul, minute	E_t	$\ln \frac{E_0}{E_t}$	k, min^{-1}		
15	1,03	0,0677	0,004513	1468	0,965	0,131	0,8923.10 ⁻⁴	1495	1,055	0,0392	0,2622.10 ⁻⁴	2961	1,025	0,677	0,2268.10 ⁻⁴		
307	0,85	0,2624	8,54.10 ⁻⁴	5635	0,585	0,6213	1,1203.10 ⁻⁴	5664	0,985	0,1133	0,2003.10 ⁻⁴	7106	0,955	0,1398	0,19673.10 ⁻⁴		
371	0,80	0,3221	8,6419.10 ⁻⁴	7020	0,495	0,8020	1,1424.10 ⁻⁴	7177	0,805	0,3148	0,19953.10 ⁻⁴	15777	0,685	0,4762	0,22046.10 ⁻⁴		
431	0,76	0,3716	8,6218.10 ⁻⁴	21.840	0,205	1,6845	1,063.10 ⁻⁴	21600	0,665	0,5068	0,17597.10 ⁻⁴	28800	0,665	0,5068	0,17597.10 ⁻⁴		
491	0,72	0,4253	8,6619.10 ⁻⁴														
1245	0,40	1,0152	8,1542.10 ⁻⁴														
1677	0,34	1,1787	7,028.10 ⁻⁴														

Soluția IV - prezință extincției practic ne schimbată

Tabel 26. Concentrațiile soluțiilor analizate în reacția de scindare

Nr. soluției	Conc. în (25), moli.l ⁻¹	Conc. în glicină, moli.l ⁻¹	Grams glicină în 100 ml sol. ana- lizată
I	0,553.10 ⁻⁴	3550.10 ⁻⁴	2,6625
II	0,553.10 ⁻⁴	844.10 ⁻⁴	0,633
III	0,553.10 ⁻⁴	200.10 ⁻⁴	0,15
IV	0,553.10 ⁻⁴	3,3.10 ⁻⁴	0,2475/100 ml apă; se ia 1 ml din a- ceastă soluție pen- tru 100 ml soluție analizată

Se execută spectrul imediat după introducerea benziliden-malonatului de dietil. Extincția pentru toate cele 4 soluții corespunzătoare are valoarea inițială $E_{260}^0 = 1,105$. Se măsoară variația extincției în funcție de timp la temperatura camerei (cca. 25°C). Exprimând concentrația substratului prin valoarea extincției, se calculează constanta de viteză a reacției cu ecuația cineticii de pseudoordinul I : $k = \ln \frac{E_0}{E_t} t^{-1}$.

6.4. PREPARAREA AMIDELOR ACIDULUI o-NITRO-FENIL-SUCCINIC

6.4.1. Sinteza amidelor nesubstituite.

α- Amida acidului o-nitro-fenil-succinic (59a). O soluție de 8 g (0,0236 mol) α- carbamil -α- o-nitro-benzil-malonat de dietil (39) în 133 ml dioxan se tratează cu 21 g (20,2 ml; 0,105 mol) HCl 17,5% și se refluxează pe o baie de apă timp de 20 ore. După îndepărtarea solventului prin distilare în vid, reziduul uleios se triturează cu 20 ml benzen și după filtrare se usucă.

Produsul brut se triturează cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu și se spală cu apă, apoi se recristalizează din metanol obținând 2,85 g (50,5% din teorie) de α- amidă (59a) a acidului o-nitro-fenil-succinic cu p.t. -148-149°C. Cromato-

grafiat pe plăci de silicagel G în sistemul benzen:metanol: acid acetic glacial: 45:8:4 are $R_f = 0,7$, dezvoltare cu vapori de iod sau cu o soluție de albastru-brom-fenol. K_a $1,12 \cdot 10^{-9}$ (alcool-apă 25%); găsit: C:50,20; H:4,00; N:12,00%; calculat $C_{10}H_{10}O_5N_2$: C:50,52; H:4,23; N:11,76%. $\delta_{max}^{CCl_4}$: 1710-20 (vîrf, C=O), 1660-1680 (umăr, C=O amidă I), 1530 (NO_2 asim), 1345 (NO_2 sim), cm^{-1} ; RMP ester metilic, $\delta(CDCl_3)$: 3,1 (5H, centrul celor două dublete de dublete de tip AB intercalate ale $-CH_2-$ interferat cu singletul CH_3), 4,5 (H benzilic, quadruplet), 7,3 (multiplet aromatic), ppm.

Prin recristalizarea din metanol a produsului insolubil în soluții diluate de hidroxid de sodiu la pH = 5,5-6 obținut la purificarea acidului o-nitro-fenil-succinic, se obține tot α -amida (59a) acidului o-nitro-fenil-succinic cu p.t. = 148-149°C.

β - Amida (60a) acidului o-nitro-fenil-succinic s-a preparat prin tratarea cu amoniac a anhidridei o-nitro-fenil-succinice (31) după indicațiile din literatură²⁹. Amida brută separată după acidulare are p.t. = 158-162°C. Esterul metilic obținut în soluție metanolică cu diazometan arată în spectrul RMP un conținut de aproximativ 25-30% α -amidă (59a). Evaluarea s-a făcut din curbele de integrare ale protonilor benzilici ($\delta = 4,5$ ppm pentru α -amidă, $\delta = 4,8$ ppm pentru β -amidă) sau ale protonilor metilici ($\delta = 3,1$ ppm pentru α -amidă, $\delta = 3,68$ ppm pentru β -amidă). Prin recristalizarea produsului brut din apă prin ședere numai β -amida se depune, aproximativ 50% față de produsul inițial, cu p.t. = 182°C. La cromatografierea pe plăci de silicagel G cu sistemul metil-etil-cetonă (MEC): etanol: NH_3 25% în raportul 65:15:28, produsul pur are $R_f = 0,32$ față de α -amidă cu $R_f = 0,60$ (dezvoltare cu iod). RMP ester metilic, $\delta(CDCl_3)$: 3,68 (3 H, CH_3 , singlet la extremitatea de câmp mai jos a celor două dublete de dublete AB ale CH_2), 4,8 (H, benzilic quadruplet), 7,3 (multiplet aromatic), ppm.

6.4.2. Sinteza amidelor N-substituite.

β - Anilida acidului o-nitro-fenil-succinic (61a). La o soluție de 5 g (0,022 mol) anhidridă a acidului o-nitro-fenil-

succinic (31) în 100 ml CHCl_3 anhidru se adaugă 2,1 g (2,08 ml, 0,022 moli) anilină și se încălzește pe o baie de apă sub reflux 2,5 ore. După primele 30 minute precipită brusc β -anilida (61a). După răcire se izolează prin filtrare cristale albe-gălbui cu p.t. 154-159°C. Prin recristalizare cu cărbune din alcool metilic se obțin 5,2 g (73,3%) cristale de β -anilidă cu p.t. 153-154°C. Cromatografiată pe plăci de silicagel G cu benzen:dioxan:acid acetic = 45:12,5:2 și dezvoltare cu vapori de iod sau cu soluție 5% de albastru de brom-fenol are $R_f = 0,6$; $K_a = 1,34 \cdot 10^{-6}$ (metanol-apă 75%). Găsit: C: 61,6; H:4,7; N:9,10%; calculat $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$, C:61,11; H:4,48; N:8,91%. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1715 (C=O), 1660 (C=O amidă I), 1520 (NO_2 asim), 1340 (NO_2 sim), cm^{-1} .

Esterul metilic al β -anilidei acidului o-nitro-fenil-succinic. S-a obținut prin esterificarea anilidei, dizolvată în tetrahidrofuran, cu soluție eterică de diazometan. După îndepărtarea solventilor rămâne un reziduu de cristale alb-ros. Se recristalizează cu cărbune din CHCl_3 rezultând cristale albe cu p.t. 119-120°C. Cromatografic produsul este unitar cu $R_f = 0,60$ pe plăci de silicagel în sistemul benzen:metanol:acid acetic glacial = 45:8:4. RMP: δ (CDCl_3): 3 (CH_2 , mijlocul a două dublete de dublete de tip AB), 3,67 (CH_3 , triplet), 4,8 (H, benzilic, quadruplet), 7,5 (multiplet aromatic), ppm.

β - Dietilamida acidului o-nitro-fenil-succinic (61c). Soluția a 7,3 g (0,033 mol) anhidridă a acidului o-nitro-fenil-succinic în 70 ml tetrahidrofuran se tratează cu 6,33 g (0,0665 mol) dietilamină la o temperatură de 10°C. Soluția limpede se lasă 24 ore la temperatura camerei, apoi se acidulează cu o soluție eterică de HCl la un pH = 2-2,5 și dietilamina -clorhidrat se filtrează. Reziduu rămas după îndepărtarea solventului sub vid, se spală cu o soluție diluată de HCl și cu apă. După recristalizare din benzen se obțin 5,7 g dietilamidă (59% față de teorie), cristale albe cu p.t. = 122°C, cromatografie unitară, $R_f = 0,6$ pe plăci de silicagel G cu sistemul benzen:alcool metilic: acid acetic glacial = 45:8:4, dezvoltare cu soluție 5% albastru de brom-fenol. $K_a = 4,5 \cdot 10^{-5}$ (metanol-apă 75%). Găsit: C:57,4; H: 6,3; N: 9,6%; calculat $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$, C:57,13; H:6,16; N:9,5%. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1713 (C=O), 1640 (C=O amidă I), 1525 (NO_2 asim), 1355 (NO_2 sim.). RMP: δ (CDCl_3): 1,11 (6H, 2 CH_3).

quartet 1:3:3:1, suprapunere de 2 triplete 1:2:1), 2,93 (2H, CH₂ punte), 3,28 (4H, 2CH₂ amidă), 4,77 (1H, benzilic), 8,27-7,35 (4H, multiplet aromatic), ppm.

Esterul metilic al β - dietilamidei acidului o-nitro-fenil-succinic. S-a obținut prin tratarea dietilamidei în tetrahidrofuran cu o soluție eterică de diazometan. Residuul rămas după îndepărtarea solventilor se recristalizează cu cărbune din metanol. Se obțin cristale albe cu p.t. $-95,5^{\circ}\text{C}$. Cromatografie produsul este unitar pe plăci de silicagel G în sistemul benzen:metanol:acid acetic glacial = 45:8:4. RMP, δ (CDCl₃) : 1,1 și 1,6 (CH₃ al amidei, 6H, două triplete 1:2:1 interferate deplasate cu mai puțin de 1 τ), 2,6-3,66 (multiplet rezultat din suprapunerea a două quartete 2CH₂ amidă, două dublete de dublete AB intercalate CH₂ punte, singlet (3,66 ppm) CH₃; patru semnale ale dubletilor AB apar distinct între 2,6 - 2,93 ppm), 4,8 (H, benzilic, centrul quadrupletului 1:1:1:1), 7,32 - 8,12 (multiplet aromatic), ppm.

β -Izopropil-amida acidului o-nitro-fenil-succinic (61b).
2,2 g (0,01 mol) anhidridă a acidului o-nitro-fenil-succinic dizolvată în 20 ml tetrahidrofuran se tratează la temperatura de 10°C cu 1,5 g (0,025 moli) izopropil-amină dizolvate în 10 ml tetrahidrofuran. Se lasă la temperatura camerei până a doua zi și apoi se refluxează pe baie de apă timp de 1 oră. Se îndepărtează solventul sub vid la evaporator rotativ. Residuul uleios se dizolvă în apă și se acidulează la pH acid (indicator universal) cu HCl 10%. Precipitatul alb rezultat, după filtrare și spălare cu apă, se recristalizează din apă cu cărbune. Se obțin 1,6 g (57% față de teorie) cristale albe strălucitoare, ușor solubile în metanol. În cromatografia în strat subțire pe plăci de silicagel G cu sistemul benzen:dioxan:acid acetic în raportul 45:12,5:2, R_f = 0,25 (developare cu vapori de iod sau albastru brom-fenol, soluție 5%). Găsit: C:55,20; H:5,85; N:10,15%; Calculat: C₁₃H₁₇O₅N₂; C:55,51; H:6,05; N:9,96%. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 2960 (C-H asim), 2870 (C-H sim), 1730 (C=O), 1620 (C=O amidă), 1520 (NO₂ asim), 1340 (NO₂ sim), 1460 (δ CH₃ sim), 1380 (dublet δ CH₃ sim), 1170 (ν C-C izopropil), cm⁻¹. RMP: δ (CDCl₃ + DMSO-d₆ 1:1): 1,012 (6H, 2CH₃, δ semnalului comun de mijloc - despicat - a două dublete aprox. 1:1 - puțin amplificat semnalul de mijloc despicat - și turate; două grupe metil scindate egal de un proton izolat sînt caracteristice pentru o catenă laterală izopropil cu rotație împiedicată), 2,83 (2H, CH₂ catenă, mijlocul a două dublete de dublete, de tip

AB intercalate), 3,85 (1H, CH izopropilic, multiplet rezultat prin scindare cu un proton - NH - plus cu doi metil neechivalenți), 4,6 (1H, benzilic, triplet rezultat din suprapunerea liniilor de mijloc ale quartetului zonei X dintr-un sistem de spini APXO), 6,02-7,35 (4H, multiplet aromatic), ppm.

β -Diciclohexil -amida acidului o-nitro-fenil-succinic (61d). La soluția a 2,26 g (0,0125 moli) diciclohexil-amină (distilată proaspăt în vid la 105°C) în 10 ml CHCl₃ (spălat cu NaOH și uscat) cu p.f. = 60-61°C, se adaugă soluția a 1,1 g (0,005 moli) anhidridă o-nitro-fenil-succinică (31) în 40 ml CHCl₃. Nu se sesizează exotermicitate. Soluția la început rozietică, după cca. 30 min, la temperatura camerei, devine slab gălbuie. După 24 ore de repaus s-a refluxat 3 ore pe baie de aer și apoi s-a îndepărtat CHCl₃ la evaporatorul de vid. Reziduul se reia la evaporare succesiv cu benzen, eter etilic, eter de petrol. Precipitatul bej, uscat, se dizolvă în 15 ml CH₃OH și se tratează soluția obținută (de pH alcalin) cu ~ 20g Dowex (H⁺) umed. După câteva minute, pH-ul soluției d vine 6. Se filtrează rășina și se spală cu CH₃OH. Filtratul se evaporă la vid iar residuul se mai reia cu benzen, eter etilic. Precipitatul de culoare bej-maro se refluxează cu 30 ml CHCl₃. Frațiunea nedizolvată, plăcuțe alb-bej, se filtrează (0,5 g). Este solubilă în apă la cald, insolubilă în eter etilic (identificat a fi -28-). Filtratul cloroformic se tratează, la temperatura camerei, cu cărbune, se filtrează cărbunile și cloroformul se îndepărtează la vid. Reziduul (0,58 g) se dizolvă la cald cu cărbune în benzen și se filtrează la cald. Cristalizarea nu a reușit, substanța s-a recuperat prin evaporarea benzenului. Precipitatul rezultat galben-bej este solubil în apă la fierbere și solubil în eter etilic. Cromatografiat pe plăci de silicagel cu benzen:metanol:acid acetic = 45:8:4 are R_f = 0,44 iar (31) are R_f = 0,29. Developat cu albastru de brom-fenol.

ν _{max} KBr 29101 (CH₂ asim., ciclohexan), 28541 (CH₂ sim., ciclohexan) 1710 (C=O), 1620 (C=O amidă), 1510 (NO₂ asim), 1340 (NO₂ sim), 1450 (\int CH₂ ciclohexan), cm⁻¹. RMP, \int (CFC1₃ + DMSOd₆ 1:1): 1,28 (22H, 2 x ciclohexil, multiplet), 3 (mijlocul a două dublete de dublete, 2H), 4,61 (1H, benzilic, quadruplet), 6,02 - 7,55 (4H, multiplet aromatic), ppm.

6.5. REDUCEREA SI CICLIZAREA ACIDULUI o-NITRO-FENIL-SUCCINIC (28) SI A DERIVATILOR SAI

6.5.1. Sinteza derivaților chinolonici și indolonici.

Prepararea catalizatorului Pd/C 10%

Pentru a evita variațiile datorate activității catalizatorului, acesta s-a preparat, in situ, de fiecare dată, prin reducerea prealabilă cu hidrogen a hidroxidului de paladiu depus pe cărbune. Hidroxidul de paladiu depus pe cărbune își păstrează proprietățile un timp nedefinit, dând rezultate reproductibile. De aceea s-a preparat în cantități mai mari (care s-au stocat), după următorul procedeu:

Cărbunele activ de calitate p.a., utilizat ca suport s-a spălat în prealabil de impurități prin refluxare timp de 10 ore cu acid azotic p.a., soluție 10%. Se spală, prin filtrare, cu apă distilată pentru eliminarea completă a acidității și se usucă la 110°C.

Se dizolvă 5 g clorură de paladiu, cu un conținut de 60% corespunzând la 1,8 g paladiu metalic, în 150 ml apă distilată încălzită la fierbere, adăugând cantitatea necesară de acid clorhidric p.a., pentru dizolvare (cca. 2,5 ml HCl 37%). Se suspendă 17 g cărbune activ, spălat cu acid azotic diluat, în 50 ml apă distilată și se adaugă soluția de clorură de paladiu. După răcire se neutralizează sub agitare cu soluție de hidroxid de sodiu p.a. 2%, până la reacție alcalină (indicator fenolftaleină), folosindu-se aproximativ 250 ml soluție. Se mai agită o jumătate de oră și se filtrează cărbunele paladat, spălând bine cu apă până la reacție negativă pentru Cl⁻ în filtrat. Se usucă la temperatura camerei și apoi pe P₂O₅. Pentru a fi utilizat la reduceri, catalizatorul se hidrogenează în prealabil în solventul folosit la reducerea și se adaugă apoi substanța dizolvată în solventul potrivit.

Acid 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70)

O suspensie de 0,8 g catalizator de paladiu pe cărbune conținând 10% Pd ca Pd(OH)₂, în 20 ml acid acetic glacial, se hidrogenează la presiune și temperatură obișnuită până la înce-

tarea absorbției hidrogenului. Peste suspensia de catalizator hidrogenat se adaugă o soluție de 5,065 g (0,0212 moli) acid o-nitro-fenil-succinic (28) în 120 ml acid acetic glacial și se continuă hidrogenarea controlând volumul de gaz absorbit. Reacția este ^{slab} exotermă. După terminarea absorbției hidrogenului, se filtrează catalizatorul iar soluția roșu-violetă se concentrează în vid într-un evaporator rotativ până la îndepărtarea completă a acidului acetic (urmele de acid acetic se elimină prin distilare azeotropă cu benzen, în vid). Rezidul obținut, violet închis, p.t. = 170-178°C, se recristalizează de două ori din apă fierbinte, cu cărbune, obținându-se final 2,68 g (66,5%) cristale albe, aciculare, p.t.=216-218°C. Găsit: C:60,40; H:5,08; N:6,90%; calculat: C₁₀H₉NO₃, C:62,82; H:4,71; N:7,32%. $\lambda_{\max}^{\text{apă}}$ 210, 260 nm; ν_{\max}^{KBr} 2927 (CH₂ asim), 2854 (CH₂ sim), 2710 (combinație a frecvenței cuplate C-O și O-H de la 1420 și 1300 cm⁻¹), 1705 (C=O carboxilic), 1685 (C=O lactamă), 1480 (δ CH₂ forfecare), 745 (γ C-H benzen orto-disubstituit), 680 (δ C=O²), cm⁻¹. RMP, δ (CD₃OD): 2,75 (2H, triplet), 3,91(1H, triplet), 6,7-7,4 (4H, multiplet aromatic). În (CDCl₃ + DMSO-d₆ 2:1) : un sistem ABX dat de protonii metinic și metilenici caracterizat de 8 semnale (două dublete de dublete AB intercalate; ordinea liniilor spectrale: 2,1,4,6,3,5,8,7) în regiunea AB și de 4 semnale de intensitate practic egală în regiunea X. Parametrii spectrali: δ_A = 2,82 ppm, δ_B = 2,67 ppm, δ_X = 3,83 ppm, J_{AX} = 6,30 Hz, J_{BX} = 3,60 Hz, J_{AB} = -16 Hz. δ multiplet aromatic = 6,8 - 7,3 ppm, δ singlet H acid 9,83 ppm.

Esterul metilic (76) al acidului 2-oxo-2,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic

O soluție de 0,582 g (0,00305 moli) acid (70) în 30 ml tetrahidrofuran anhidru se tratează cu soluție eterică de diazometan până când nu se mai observă degajarea de azot și soluția rămâne slab galbenă. Se evaporă solvenții în vid la temperatura obișnuită, iar rezidul se recristalizează din metanol. Se obțin 0,452 g (72,5%) cristale albe, cu p.t. = 163,5-164°C. Găsit, C:64,60; H:5,75; N:7,0%. Calculat: C₁₁H₁₁O₃N, C:64,38; H:5,40; N:6,82%. $\lambda_{\max}^{\text{apă}}$ 210, 260 nm. ν_{\max}^{KBr} 2927 (CH₂ asim), 2860 (CH₂ sim), 1725 (C=O ester), 1685 (C=O lactamă), cm⁻¹. RMP, (CDCl₃): un sistem ABX dat de protonii metinic și metilenici caracterizat de 8 semnale (două dublete de dublete

AB intercalate; ordinea liniilor spectrale: 1,2,3,4,5,6,7,8) în regiunea AB și de 4 semnale de intensitate practic egală cu regiunea X. Parametrii spectrali: $\delta_A = 3,34$ ppm, $\delta_B = 2,77$ ppm, $\delta_X = 4,68$ ppm, $J_{Ax} = 8,18$ Hz, $J_{Bx} = 6,18$ Hz, $J_{AB} = -16,98$ Hz.
 δ multiplet aromatic = 7,27 - 8,0 ppm, δ singlet $CH_3 = 3,68$ ppm).

Amida (77) acidului 3,4-dihidro-carbostiril-4-carboxilic (70).

i. Prin ciclizarea reductivă a α -amidei (59a) a acidului o-nitro-fenil-succinic.

O suspensie de 0,6878 g catalizator, ce conține 10% Pd sub formă de $Pd(OH)_2$ în 25 ml acid acetic glacial, se hidrogenează la temperatură și presiune obișnuită pînă la încetarea absorbției hidrogenului. Se adaugă apoi o soluție de 5,47 g (0,023 moli) α -amida (59a) acidului o-nitro-fenil-succinic în 125 ml acid acetic glacial și se continuă hidrogenarea, măsurînd volumul de gaz absorbit. După încetarea absorbției hidrogenului, se filtrează catalizatorul, iar soluția galbenă se concentrează în vid pînă la îndepărtarea completă a acidului acetic (urmele de acid acetic se elimină prin distilare azeotropă cu benzen, în vid). Reziduul obținut, 3,745 g (86%), se recrystalizează de două ori din metanol cînd se obține produsul pur cu p.t. = 248-249°C. Găsit, C:63,80; H:5,00; N:4,98%. Calculat, $C_{10}H_{10}O_2N_2$, C:63,14; H:5,29; N:14,72%. ν_{max}^{KBr} 2927 (CH_2 asim), 2860 (CH_2 sim), 1685 (C=O lactamă), 1470 (amidă II), cm^{-1} .

ii. Prin amidarea esterului metilic (76) al acidului 3,4-dihidro-carbostiril-4-carboxilic.

Intr-un vas Dewar se introduce 0,6 g (0,00292 moli) ester metilic al acidului 3,4-dihidro-carbostiril-4-carboxilic, fin divizat, peste 200 ml amoniac lichid și se lasă la temperatura camerei pînă la evaporarea excesului de amoniac. Reziduul se recrystalizează din metanol, obținîndu-se 0,39 g (70,5%) produs cu p.t. = 249°C, identic cu produsul obținut la ciclizarea reductivă a α -amidei ^{amidă} o-nitro-fenil-succinic. P.T. mișt fără depresiune.

Acidul N-hidroxi-2-oxo-3,4-dihidrochinolin-4-carboxilic (69)

La o soluție de 3,27 g (0,0137 moli) acid o-nitro-fenil-succinic (28) dizolvat în 50 ml acid acetic galsial, se adaugă o suspensie de 0,1178 g catalizator de platină pe cărbune, conținând 0,0054 g platină (reprezintă 0,165% Pt/ acid o-nitro-fenil-succinic). După ce s-a terminat absorția hidrogenului, se adaugă încă 0,114 g catalizator platină pe cărbune (reprezintă 0,16% Pt/acid o-nitro-fenil-succinic). A treia porțiune de catalizator de 0,1106 g (0,159% Pt/acid o-nitro-fenil-succinic) este adăugată când absorția de hidrogen este din nou stabilizată. Hidrogenarea se continuă pînă la terminarea absorției de hidrogen. După controlul CSS al absenței acidului o-nitro-fenil-succinic, se filtrează catalizatorul iar soluția galbenă, care dă reacția de culoare foarte puternică cu clorura ferică, se concentrează în vid pînă la îndepărtarea completă a acidului acetic (urmele de acid acetic se elimină prin distilare azeotropă cu benzen, în vid). După păstrarea acidului 48 ore în frigider (5°C) se obțin cristale mici de culoare roz cu p.t. = 73-78°C. Incercările de purificare prin recristalizări din solvent nu au dus la un produs cristalin.

Separarea acidului hidroxic (69) de acidul 2-oxo-3,4-dihidrochinolin-4-carboxilic (70).

Amestecul de acid hidroxic (69) și acid 2-oxo-3,4-dihidrochinolin-4-carboxilic (70) îmbogățit în acid hidroxic (69) după separarea, prin recristalizare, a acidului (70) se dizolvă la 70-80°C în apă. Impuritățile rămase se îndepărtează prin filtrare. Abia după neutralizare cu amoniac concentrat pînă la pH=7, soluția încă tulbură după filtrarea impurităților, devine limpede și se colorează portocaliu-roșcat intens. Precipitarea sării de cupru insolubile a acidului hidroxic se face adăugînd treptat, sub agitare, la temperatura de 70-80°C o soluție de 3% acetat de cupru. pH-ul este menținut tot timpul în jurul valorii de 7, prin corectare cu soluție de amoniac 10%. Pe măsura adăugării reactivului, culoarea soluției se închide pînă la verde iar în final apare un precipitat floconos. După răcire la temperatura camerei, se lasă în repaus 12 ore. Precipitatul de culoare brun-verzui se filtrează, se spală cu apă distilată pînă la absența NH₄⁺ (con-

trolat cu reactiv Nessler), apoi se suspendă în apă (în raport aproximativ 1/20). Suspensia se acidulează cu HCl 10% până la pH=1,5. Soluția limpede obținută se încălzește pe baie de apă la 70-80°C și se barbotează hidrogen sulfurat până la precipitarea completă a cuprului. După îndepărtarea, prin filtrare, a sulfurii de cupru, soluția se concentrează in vid la un volum foarte mic (5-10 ml). După aproximativ 150 ore de păstrare la temperatura camerei cristalizează acidul hidroxi-amic (69) brut, cristale aciculare, de culoare alb-ros pal cu p.t.=75-77°C. Cromatografic, produsul este unitar (pe plăci de silicagel G, cu benzen: alcool metilic: acid acetic =45:8:4, dezvoltare prin stropire cu soluție de clorură ferică, sau la vapori de iod, $R_f=0,45$). La calcinare, substanța lasă un ușor reziduu mineral datorită sărurilor care au intervenit la purificare.

β - Dietilamida acidului 2-oxo-indolil-3-acetic
(66, Y_{MeEt_2})

O suspensie de 1,035 g catalizator de Pd/C, conținând 10% Pd ca Pd(OH)₂, în 7,5 ml acid acetic glacial, se hidrogenază la presiune și temperatură obișnuită până la încetarea absorbției hidrogenului. Peste suspensia de catalizator hidrogenat se adaugă o soluție de 5,569 g (0,019 mol) β - dietilamida acidului orto-nitro-fenil-succinic (61c) în 75 ml acid acetic glacial și se continuă hidrogenarea, controlând volumul de gaz absorbit. Reacția este slab exotermă. Catalizatorul se filtrează iar soluția galbenă se concentrează in vid la temperatura de 60-72°C/60 mm col.Hg până la îndepărtarea completă a acidului acetic. Urmele de acid acetic se elimină prin distilare azeotropă cu benzen in vid. Reziduu obținut, brun-roșcat, se recristalizează din apă fierbinte cu cărbune, obținându-se cristale aciculare de culoare albă cu p.t. -189-192°C. Cu probe din soluția de la reducere, înainte concentrării sale in vid, s-au executat reacții de identificare, cu rezultate negative, pentru grupările aminice aromatice (diazotare și cuplare, reacția cu furfurool) și pentru acizii hidroxi-amici, respectiv derivații fenil-hidroxi-laninei (reacția de culoare cu clorura ferică). Cromatografic, produsul este unitar (pe plăci de silicagel G, solvent benzen: dioxan:acid acetic = 45:12,5:5, dezvoltare la vapori de iod sau stropire

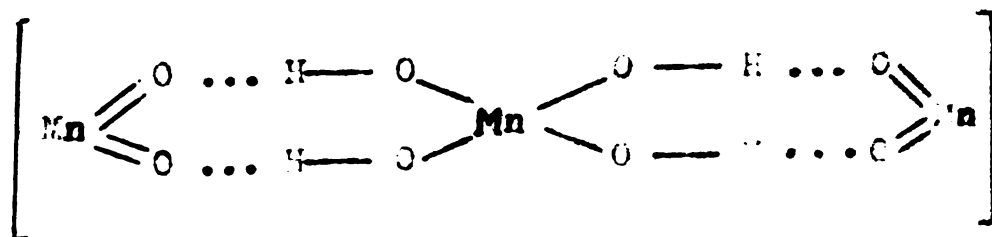
cu soluție de ninhidrină 1% în apă și încălzire la 110°. R_f 0,46). Găsit: C:68,28; H:6,98; N:11,52; calculat C₁₄H₁₈O₂N₂: C:68,26; H:7,36; N:11,37%. $\lambda_{\text{max}}^{\text{apă}}$ 253, 280 nm; $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1730 (C=O lactamă ciclu de 5 atomi; oxo-indol N- nesubstituit), 1640 (C=O amidă), 2940 (CH₂ asim), cm⁻¹. RMP, δ (CDCl₃+DMSO_d 1:1): 0,987 și 1,12 (6H, CH₃ - 2 triplete 1:2:1 alăturate), 2,97 (2H, CH₂ punte, dubletul a doi protoni AB pentru care $J/\Delta\nu$ este mare), 3,30 (4H, CH₂ amidă, multiplet), 6,31 (1H, singlet, semnalul protonului ciclului indolic; în CDCl₃ nu este despărțit de multipletul aromatic), 6,76 - 7,30 (3H, multiplet aromatic simetric caracteristic unei structuri echivalent o-di-substituită din compuși indolonic), ppm.

6.5.2. Dehidrogenarea acidului 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70)

Prepararea bioxidului de mangan activ s-a făcut după literatură⁵⁷ pentru a obține forma γ a bioxidului de mangan:

La o soluție de 15,1 g sulfat de mangan în 287 ml apă se adaugă la 60°C, sub agitare, o soluție de 10,5 g permanganat de potasiu în 200 ml apă. Suspensia rezultată este agitată la 60°C timp de o oră, se filtrează și precipitatul se spală cu apă până la absența ionilor sulfat. Precipitatul se usucă până la greutate constantă la 60°C. Rezultă 12 g (pulbere amorfă, cafeniu-închisă).

Se susține că structura bioxidului de mangan activ corespunde cel mai bine la:



Numai produsul proaspăt preparat are proprietăți active.

Încercări de dehidrogenare a acidului 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) (sinteză 2-oxo-chinolinei (71)).

0,5 g (0,0026 moli) acid (70) se dizolvă în 20 ml tert-butanol anhidru. Se adaugă soluției obținute 2,5 g (0,0252 atom-gram Mn) bioxid de mangan activ și masa de reacție heterogenă se agită 4 ore la temperatura camerei. Desfășurarea reacției s-a urmărit prin prelevarea unor probe filtrate din amestec care s-au analizat, după diluare cu apă, prin spectroscopie în UV

prin banda de la 260 nm caracteristică materiei prime supuse dehidrogenării și prin maximele de la 270-280 nm și 320-340 nm caracteristice pentru produsul de reacție. Se fîltrează bioxi-
dul de mangan și se spală cu puțin t-butanol. Filtratul și al-
coolul de spălare se evaporă în vid la sec. Reziduul rămas se
recristalizează din apă. Rezultă 0,22 g, cristale albe cu p.t.
=198-200°C. Rendament, 50%. Găsit: C:74,7; H:5; N:9,7%; calcu-
lat C₉H₇NO, C:74,46; H:4,86; N:9,65%. $\lambda_{\max}^{\text{apă}}$ 210-230; 272; 327 nm;
 ν_{\max}^{KBr} 2800-2960 (C-H, N-H), 1635 (C=O lactamă), 1580-1475 (ami-
dă II), 745 (amidă V, amidă sec. asoc.), cm⁻¹; RMP, δ (CDCl₃ +
DMSO-d₆): 6,61 (doublet, J=9,7 Hz, 1H în poziția orto față de gr.
carbonil), 7,10-7,60 (multiplet, 4H ai inelului benzenic), 7,75
(doublet, J=9,7 Hz, 1H din poziția 4), 11,60 (singlet larg, 1H
din gr. amidică), ppm.

4-Oxo-chinolina (72)

Într-un balon rezistent la alcalii prevăzut cu refri-
gerent de aer cu tub cu CaCl₂, se introduce 8 g (0,062 moli) chi-
nolină uscată pe BaO și 13 g (0,232 moli) KOH uscat în preala-
bil într-un creuzet de nichel și pulverizat. Amestecul se în-
călzește cu grijă pe baie de aer. Pe măsura încălzirii, KOH se
dizolvă și masa de reacție se înroșește, solidificându-se după
circa 45 minute. După răcire, produsul solid se tratează cu
150 ml apă și se acidulează la pH acid la Congo când depune un
precipitat roz-murdar. După filtrare și spălare cu apă, precipi-
tatul umed se dizolvă în 2 l apă la fierbere; impuritățile in-
solubile se elimină prin filtrare la cald. Soluția se decolorea-
ză cu cărbune și după filtrare se lasă să cristalizeze. Se obțin
după filtrare și uscare la 70°C, 3 g 4-oxo-chinolină (rendament
33%) sub formă de cristale aciculare cu p.t. =200°C. Găsit: C:
74,7; H:5; N:9,7%; calculat C₉H₇NO, C:74,46; H:4,86; N:9,65%.
 $\lambda_{\max}^{\text{apă}}$ 206-230; 273-280; 329 nm; ν_{\max}^{KBr} 2800, 2950 (C-H, N-H),

1620 (C=O lactamă), 1580-1475 (amida II), 730 (amidă V, amidă
sec., asoc.) cm⁻¹. RMP, δ (CDCl₃+DMSO-d₆): 6,46 (doublet, J=7 Hz,
1H din poziția 3), 7,10 (doublet, 7 Hz, 1H din poziția 2), 7,32-
7,72 (multiplet, 3H din pozițiile 6,7,8), 8,28 (doublet, 1H, din
poziția 5), 11,18 (singlet larg, 1H, al gr. amidice), ppm.

2-Oxo-chinolina (71) (Carbostiril)

S-a preparat după indicațiile de literatură [7], p.t.=
= 199-200°C.

2-Oxo-3-hidroxi-chinolina (73) și 2-oxo-3-metoxi chinolina (74).

S-au preparat în laborator după indicațiile de literatură⁶². 2-Oxo-3-hidroxi-chinolina (73): p.t.=257-258°C (sublimare), $\lambda_{\max}^{\text{apă}}$ 218, 277, 330 nm. $\gamma_{\max}^{\text{KBr}}$ 3300 (O-H fenolic asociat), 1650 (C=O lactamic), 1390 (δ OH fenolic) 1580-1475 (amidă II), 745 (amidă V, amidă sec soc.) cm^{-1} . RMP δ (CDCl₃ + DMSO-d₆) : 7,03 (singlet, 1H vecin oxidrilului), 7,07-7,50 (multiplet, 4H și inelului benzenic), 9,02 (singlet larg, 1H al gr. oxidril), 11,96 (singlet larg). 2-Oxo-3-metoxi-chinolina (74), p.t.=194°C (anh.), $\lambda_{\max}^{\text{apă}}$ 219, 276, 313-325 nm; $\gamma_{\max}^{\text{KBr}}$ 2990-2970 (CH₃ as), 2850 (CH₃ sim), 1650 (C=O lactamic), 1460 (δ CH₃ asim), 1390 (δ CH₃ sim), 1120 (-OCH₃), 1210-1310 (=C-O-C asim), 1020-1075 (=C-O-C sim), 1580 - 1475 (amidă II), 730 (amidă V, amidă sec., asoc.), cm^{-1} .

Acidul 2-oxo-chinolin-4-carboxilic (Acid 2-oxo-cincoinic (5))

S-a preparat din N-acetil-isatină după indicațiile din literatură^{22g}, p.t.=355°C; $\lambda_{\max}^{\text{apă}}$ 213-230, 278, 329 nm; $\gamma_{\max}^{\text{KBr}}$ 2500-3200 (C-H, N-H, OH asoc.), 1710 (C=O carboxilic), 1645 (C=O lactamic), 680 (δ $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{matrix}$), cm^{-1} .

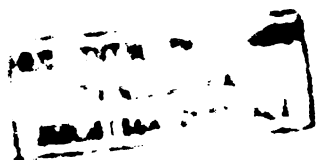
Analiza prin CCS a compușilor chinolonici și a acidului (70)

Pentru analiza cromatografică în strat subțire am folosit plăci 20 x 5 cm cu suport de silicagel (cu sau fără fluorescență), eluent acetonă: cloroform 1:1 (vol.). Dezvoltarea s-a făcut cu diverși reactivi, menționați în tabelul 28.

Tabel 28. Comportarea la cromatografie în strat subțire a unor oxoquinoline (suport : silicegel cu sau fără fluorescență ; eluent acetondicloroform 1:1)

Compusul			<i>Proba de la dehidrogenarea nucleului (70)</i>					R_f
Developant			0,45	0,45	0,50	0,25	0,50	
Vapori de Iod	brun	-	brun	brun	brun	brun	brun	
$FeCl_3$ 100%	-	-	-	-	brun	albastru-verde	-	
$KMnO_4$	-	-	brun	brun	brun	brun	brun	
Albastru de brom-fenol sol. amoniac 0,1%	galben	galben	-	-	-	-	-	
Fluorescența în UV	violetă	violetă	-	-	-	-	-	

■ Soluție apoasă neutră 0,05% (pentru substanțe ușor oxidabile) sau 0,5 g $KMnO_4$ /15 ml H_2SO_4 pentru celelalte.



CAP.7. CONCLUZII GENERALE REZULTATE DIN TEZA

Obiectul principal al lucrării s-a referit la studiul reacțiilor de reducere a acidului o-nitro-fenil-succinic și a derivaților săi funcționali cu scopul de a evidenția tendința produșilor de reducere pentru formarea derivaților benzilactamici cu ciclu de cinci sau șase atomi, ca o nouă cale posibilă pentru sinteza derivaților chinolinici, respectiv indolici. Prepararea substanțelor model supuse reducerii și studiul structurii produșilor rezultați a necesitat clarificarea multor probleme conexe, soluționarea cărora a permis să se obțină unele date noi generalizatoare pentru structura și reactivitatea compusilor organici.

Din studiul reacției de nitrare a acidului fenil-succinic s-au precizat condițiile pentru prepararea produșilor cu grad de nitrare diferit și distribuția izomerilor rezultați. S-a stabilit că pentru mononitrare raportul în izomer orto poate fi sensibil îmbunătățit dacă se supune nitrării anhidrida acidului fenil-succinic. Concluzia s-ar putea extrapola și pentru alte reacții de substituție electrofilă a nucleului aromatic atunci când apar interferențe de natură sterică.

Aprofundarea metodei de preparare a acidului o-nitro-fenil-succinic prin intermediul o-nitro-benzaldehidei a permis găsirea unei variante îmbunătățite de sinteză prin care se evită reacțiile de oxido-reducere menționate în literatură ce însoțesc aditia CN la o-nitro-benzil-malonat de dietil (37). S-a făcut pentru prima dată studiul cinetic al aditiei CN la duble legături carbon-carbon activate având ca model benzil-malonatul de dietil (25). Rezultatele au permis formularea unui mecanism de reacție în concordanță cu datele experimentale care au evidențiat că aditia este concurențată în anumite condiții de saponificarea grupei esterice sau de hidroliza dublei legături activate.

S-au sintetizat numeroși derivați funcționali ai acidului o-nitro-fenil-succinic și s-au studiat structura și proprietățile lor, atât prin metode clasice cât și prin metode moderne spectroscopice, cromatografice, polarografice etc.

La reducerea catalitică sau cu metale în mediu slab acid a grupei nitro din acidul o-nitro-fenil-succinic și derivații săi funcționali, cursul reacției este obișnuit dar nu s-au putut izola hidroxilaminele intermediare sau aminele aromatice căci ele manifestă o tendință pronunțată de ciclizare, cu randamente practic cantitative, la derivații benzolactamici corespunzători. Este preferată ciclizarea cu formarea ciclurilor lactamice de șase atomi dar în anumite condiții reacția poate fi orientată în exclusivitate spre formarea lactamelor cu cinci atomi. Acest tip de ciclizare deschide o nouă cale de sinteză pentru derivații heterociclici din seria 2-oxo-indolului sau a dihidro-2-oxo-chinolinei, printre care se întâlnesc numeroase substanțe naturale și de sinteză interesante din punct de vedere fiziologic (mediatori chimici ai sistemului nervos, auxine pentru plante etc.). Pentru a testa posibilitatea transformării derivaților dihidro-2-oxo-chinolinici în compuși chinolinici s-a aprofundat studiul dehidrogenării acidului 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) stabilindu-se că reacția este însoțită de decarboxilare.

Aplicarea combinată a diferitelor metode analitice (polarografie, cromatografie, spectrografie UV, IR, RDP) la controlul desfășurării reacțiilor și la caracterizarea substanțelor a permis stabilirea unor noi tehnici și metode de analiză, precum și precizarea absorbțiilor spectroscopice caracteristice pentru diferite structuri de tip chinolinic și indolic.

În cadrul studiilor efectuate pentru elaborarea tezei s-a ajuns la unele metode și date noi, precum și la sinteza unor compuși noi nedescoperiți în literatură. Elementele de noutate sunt menționate în ordinea tratării lor în teză și nu a importanței.

Metode și date noi

1. Raportul real de izomeri rezultați la mononitrarea acidului fenil-succinic cu acid azotic concentrat este de 17% izomer orto - (28) și 83% izomer para- (29).
2. Prin nitrarea anhidridei acidului fenil-succinic (31) cu nitrat de acetyl în cataliză acidă, nitrarea decurge cantitativ și se obțin numai acizi mononitrați iar raportul lor este sensibil îmbunătățit (35%) în favoarea izomerului orto.
3. Separarea acizilor orto- și para-nitro-fenil-succi-

nici se poate realiza ușor prin transformarea lor în anhidride, urmată de recristalizare și hidroliză.

4. S-au caracterizat și s-au stabilit metode polarografice, spectroscopice etc. de dozare pentru acizii mono- și di-nitrofenil-succinici separați sau în amestec.

5. Prin folosirea acetoncianhidrinei ca sursă de acid cianhidric pentru cianurarea dublei legături carbon-carbon activate din compușii sensibili la alcalii cum este o-nitrobenziliden-malonatul de dietil (37) se obțin randamente cantitative și se evită numeroasele reacții secundare de oxidoreducere sau de hidroliză provocate de ioni OH^- în exces.

6. S-au studiat pentru prima dată parametrii cinetici pentru reacția de adiție a CN^- la dubla legătură carbon-carbon activată folosind ca model benzal-malonatul de dietil (25). Pe această bază s-a propus un mecanism de reacție în concordanță cu datele experimentale în care etapa limitativă de viteză este atacul ionalui CN^- .

7. Dubla legătură carbon-carbon activată din nitrobenziliden-malonat de dietil (37) și din omologul său nenitrat (25) nu se acindează sub influența ionilor hidroxilici. Prezența lor în exces provoacă saponificarea grupelor esterice.

8. Dubla legătură carbon-carbon activată din compuși ca benzal-malonatul de dietil se acindează hidrolitic în prezența glicinei, fără să se pună în evidență un compus intermediar hidroxilic de tip Michael.

9. S-a dovedit că produsul secundar rezultat la hidroliza α -carbamoil- α -(2-nitrobenzil)-malonatului de dietil (39) în condițiile menționate în literatură este α -amida acidului o-nitro-fenil-succinic (59a).

10. α -Amida acidului o-nitro-fenil-succinic (59a) se poate obține ca produs principal prin hidroliza menajată a α -carbamoil- α -(2-nitrobenzil)-malonatului de dietil (39).

11. La tratarea cu amoniac a anhidridei o-nitro-fenil-succinice (31) se obține un amestec de α -(59a) și β -amidă (60a) în raportul de 30:70%.

12. Prin reacția anhidridei orto-nitro-fenil-succinice (31) cu amine primare sau secundare având substituenți mai vo-

luminoși se obține aproape în exclusivitate β -amida acidului o-nitro-fenil-succinic.

13. S-au stabilit condițiile de analiză prin CSS care permit urmărirea gradului de nitrare și separarea acizilor (și a esterilor) o- și p- nitro-fenil-succinici, precum și posibilitatea controlului fazelor intermediare din sinteza acidului o-nitro-fenil-succinic și pentru amidele acestuia.

14. La reducerea acidului o-nitro-fenil-succinic și a derivaților săi funcționali rezultă întotdeauna benzolactame cu ciclul de cinci sau șase atomi ceea ce dovedește că viteza reacției de ciclizare este mai mare decât cea a reducerii funcției nitro sau hidroxil-aminice.

15. Reducerea menajată a acidului o-nitro-fenil-succinic și a derivaților săi efectuată catalitic cu cantități mici de catalizator sau cu metale (Zn) în mediu tamponat duce la obținerea unor cantități sporite de N-hidroxi-benzolactame.

16. Ciclizarea produșilor rezultați la reducerea acidului o-nitro-fenil-succinici și a derivaților săi decurge preferențial spre lactame cu șase atomi în heterociclu, chiar și atunci când se supun reducerii β -amide monosubstituite.

17. Din considerente sterice, β -amidele acidului o-nitro-fenil-succinic cu substituenți voluminoși la azotul amidic se ciclizează după reducerea grupei nitro la derivații 2-oxo-indolici corespunzători.

18. Acidul 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxilic (70) se dehidrogenează greu chiar cu bioxid de mangan, iar reacția este însoțită de decarboxilare. Mecanismul radicalic propus este în concordanță cu această reacție în care decarboxilarea este favorizată probabil de poziția axială a grupei carboxilice.

19. S-au precizat absorbțiile caracteristice în UV, IR și RMP pentru unii derivați oxigenați ai chinolinei și s-au făcut corelări cu parametrii structurali.

Compuși noi sintetizați

1. Acidul 2,4-dinitro-fenil-succinic
2. α - Amida acidului o-nitro-fenil-succinic
3. Esterul metilic al α - amidei acidului o-nitro-fenil-

succinic.

4. β - Amida acidului o-nitro-fenil-succinic
5. Esterul metilic al β - amidei acidului o-nitro-fenil-succinic
6. β - Anilida acidului o-nitro-fenil-succinic
7. Esterul metilic al β - anilidei acidului o-nitro-fenil-succinic
8. β - Dietil-amida acidului o-nitro-fenil-succinic
9. Esterul metilic al β - dietilamidei acidului o-nitro-fenil-succinic
10. β - Izopropil - amida acidului o-nitro-fenil-succinic
11. β - Diciclohexil-amida acidului o-nitro-fenil-succinic
12. β - Dietil-amida acidului 2-oxo-indolil-3-acetic.

BIBLIOGRAFIE

1. J.I.G.CADOGAN, QUART.REV. (London) 22 (2), 222-51 (1968)
2. J.I.G.CADOGAN, SYNTHESIS 1969 , 1 (1) 11-17
3. F.CUIBAN, TETRAHEDRON LETTERS 1971, 2471
4. F.CUIBAN, REV. ROUMAINE CHIM. 17, 897 (1972)
5. L.CHIOZZA, ANN.CHEM. (Italy), 83, 117 (1852)
6. A.ROMEO, H.CORRODI și E.HARDEGGER, HELVETICA CHEMICA ACTA 38, 463 (1955)
7. A.H.BECKETT, R.W.DAISLEY și J.WALKER, TETRAHEDRON , 24, 6093 (1968)
8. J.A.AESCHLIMANN, J.Chem.Soc. 1926, 2902-12.
9. W.BORSCHKE și W.JACOBS, Ber.dtsch. chem. Ges. 47, 354 (1914)
10. CH.GRÄNACHER și A.SANAL, HELV.CHIM.ACTA 6, 467 (1923)
11. W.C.SUMPTER, N.MILLER și L.N.HENDRICK, J.Amer.Chem. Soc. 67, 1037 (1945)
12. CH.GRÄNACHER, J.Amer.Chem.Soc. 52, 769 (1930)
13. P.L.JULIAN, H.C.PRINTY, R.KETCHUM și R.DOONE, J.Amer.Chem. Soc. 75, 5305 (1953)
14. S.C.STANFORD și W.GORRY, J.Amer.Chem.Soc. 57, 2026 (1935)
15. L.HORNER, J.Amer.Chem.Soc. 67, 1037 (1945)
16. H.A.LLOYD, E.C.HORNIG, J.Amer.Chem.Soc. 76, 3651 (1954)
17. M.TAKANASHI, R.TANABE, ITSUU KINKYUSHO NEMPO (Ger). 1968 (15), 41-6; C.A. 72, 90182z (1970).
18. P.N.PRESTON, G.TENNANT, Chem.Rev. 72, (1972), 627
19. J.D.LONDON, G.TENNANT, QUART.REV. 18 (1964), 389-413.
20. J.D.LONDON, G.TENNANT, J.Chem.Soc. 1960, 3466-3470
21. F.CUIBAN, A.LUPRA, M.SILASI și M.SORA, REV. ROUMAINE CHIM. 22, 6, 869-875 (1977)
22. Org.SYNTH. Coll. a) vol.IV, p.804; b) vol.III, p.377; c) vol.III, p.251; d) vol.II, p.7; e) vol.III, p.642; f) IV, p.713; g) vol.III, p.456.
23. F.FICHTER, O. WALTER, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 4312 (1909)
24. F.G.BORDWELL și EDGAR W.GARNISCH Jr., J.Amer.Chem. Soc. 82, 3588 (1960)
25. C.A.BUNTON, J.H.F. NDLER, N.A.FULLER, S.PERRY , J.ROCKE, J.Chem. Soc., 5361 (1963)
26. A.FISCHER, A.J.READ, J.VAUGHAN, J.Chem.Soc., oct. 1964, 3691

27. L. HORNER, K. KLUPPEL, W. SAHLER, Liebigs Ann. Chem., 591, 85-99 (1955)
28. V. ASKAM, R. H. L. DEBKS, J. Chem. Soc. C. 1968, 1243-1245
29. A. FOUCAUD, Bull. Soc. Sci. Bretagne 35, 88 (1960)
30. S. A. AVETISIAN și O. L. MNDJOIAN, Arm. Him. Journ., 24, 252 (1971)
31. S. A. AVETISIAN și O. L. MNDJOIAN, Arm. Him. Journ., 23, 354 (1970)
32. I. A. P. S. STRADÎNI, Polarografia nitrocompusilor organici (1. rusă), Riga 1961, p. 51-56.
33. K. SCHWABE, Polarografie und chemische Konstitution organischer Verbindungen, Akad. Verlag, Berlin 1957, p. 164
34. J. G. GRASSELLI și W. M. RITCHEY (editori), Atlas of Spectral Data and Physical constants for Organic Compounds, ed. IIA, CRC PRESS, Inc., Cleveland, Ohio, 1975
35. H. H. JAFFÉ, M. GRWIN, Theory and Applications of Ultra-violet Spectroscopy, J. Wiley and Sons, Inc. 1964, New-York, p. 556-560.
36. J. D. LOUDON, J. WELLINGS, J. Chem. Soc. 1960, 3462.
37. R. M. ACHESON, C. J. Q. BROOKES, I. P. LEFARNALEY și R. MURST, J. Chem. Soc. (C) 1968 (5), 504-7.
38. W. J. JONES, J. Chem. Soc. 105, 1650 (1914)
39. S. PATAI și Z. RAPPOPORT, J. Chem. Soc. 1962, 377-396.
40. R. CARRIÉ, M. BARGAIN, Comptes Rendus, 253, 1962 (1961)
41. H. Le MOAL, R. CARRIÉ, Comptes Rendus, 242, 2572 (1956)
42. E. COREY, J. Amer. Chem. Soc. 74, 5897 (1952)
43. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 9, 892. Verlag von Julius Springer, Berlin 1935.
44. J. W. BAKER, H. B. HOPKINS, J. Chem. Soc. 1954, 3321
45. A. P. 2259167, 4.6.1940/14.10.1941; C. 1944 I, 698
46. DRP 691621, 29.9.1935 / 16.11.1940
47. J. BREDT și J. KALLEN, Liebigs ANN. Chem. 203, 1896, p. 343; C. Z. 1897 I, p. 26.
48. W. F. FITCH, H. A. PIGOTT, J. Chem. Soc. 1955, p. 426.
49. A. LAPWORTH, J. Chem. Soc. 83, 335 (1903); 35, 1206 (1904)
50. A. FOUCAUD, Bull. Soc. Chim. France, 1963 (4), 873-6
51. R. ANSCHUTZ, Liebigs Ann. Chem., 354, 117 (1907)
52. J. DUTSCHER, J. BIOL. CHEM. 171, 321 (1947).
53. S. SMRT, J. PRÁVĚK și J. HERÁK, COLL. CHEM. COMM. COMM. 24, 1672 (1959)

54. RAMART-LUCAS și BRIQUARD, Bull. Soc. Chim. France, 2, 1383 (1935)
55. A.H. BECKETT, R.W. DAISLEY, J. WALKER, Tetrahedron 24, 6093 (1968)
56. E. SPATH, F. GALINOVSKY, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 2059 (1936)
57. ALEXANDER J. PATIADI, SYNTHESIS 2, 67 (1967)
58. A. REISSERT, Ber. dtsh. chem. Ges. 21, 1376 (1888).
59. R. CAMPS, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 2709 (1901)
60. A. REISSERT, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 3109 (1887)
61. R. CAMPS, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 3228 (1899).
62. F. ARNDT, B. EISERT, Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 55 (1929)
63. W. MADLUNG, Ber. dtsh. chem. Ges. 45, 3524 (1912)
64. G. HELLER, W. TISCHNER, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 4555 (1909)
65. G. KOLLER, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 1110 (1927)
66. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, 21, 171, Verlag von Julius Springer, Berlin 1935.
67. St. v. NIMMENTOWSKI, Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 4288 (1907)
68. A. BAEYER, F. BLOEM, Ber. dtsh. chem. Ges. 15, 2151 (1882)
69. H. ERDMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 3571 (1899)
70. C.A. BISCHOFF, Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 387 (1889)
71. A. BREUER, TH. ZINCKE, Liebigs Ann. Chem. 251, 376 (1880)
72. M.J. DEWAR, The molecular orbital theory of organic chemistry, Mc. GRAW-HILL, Inc. 1969, p.406
73. L.M. JACKMAN și S. SPERHILL, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, ed. II - a PERAMON PRESS, 1969. International Series of Monographs in Organic Chemistry, vol.5, D.H.R. BARTON și R. DORRING (editori generali),
74. D.H. WILLIAMS și N.S. BHACCA, J. Amer. Chem. Soc. 86, 2742 (1964)
75. H. BOOTH, Tetrahedron Letters 1965, 411
76. K.C. RANBY, J. BESSICK, Tetrahedron Letters, 1965, 4423
77. A.E. CICIBABIN, Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 1843 (1923)
78. M. SILASI, A. LUPEA, F. CUIBAN, Bul. St. și Tehn. al Institutului Politehnic "Traian Vuia" Timișoara, Seria **Chimie** - sub tipar.
79. M. SILASI, A. LUPEA, F. CUIBAN, Bul. St. și Tehn. al Institutului Politehnic "Traian Vuia" Timișoara, Seria **Chimie**, - sub tipar.

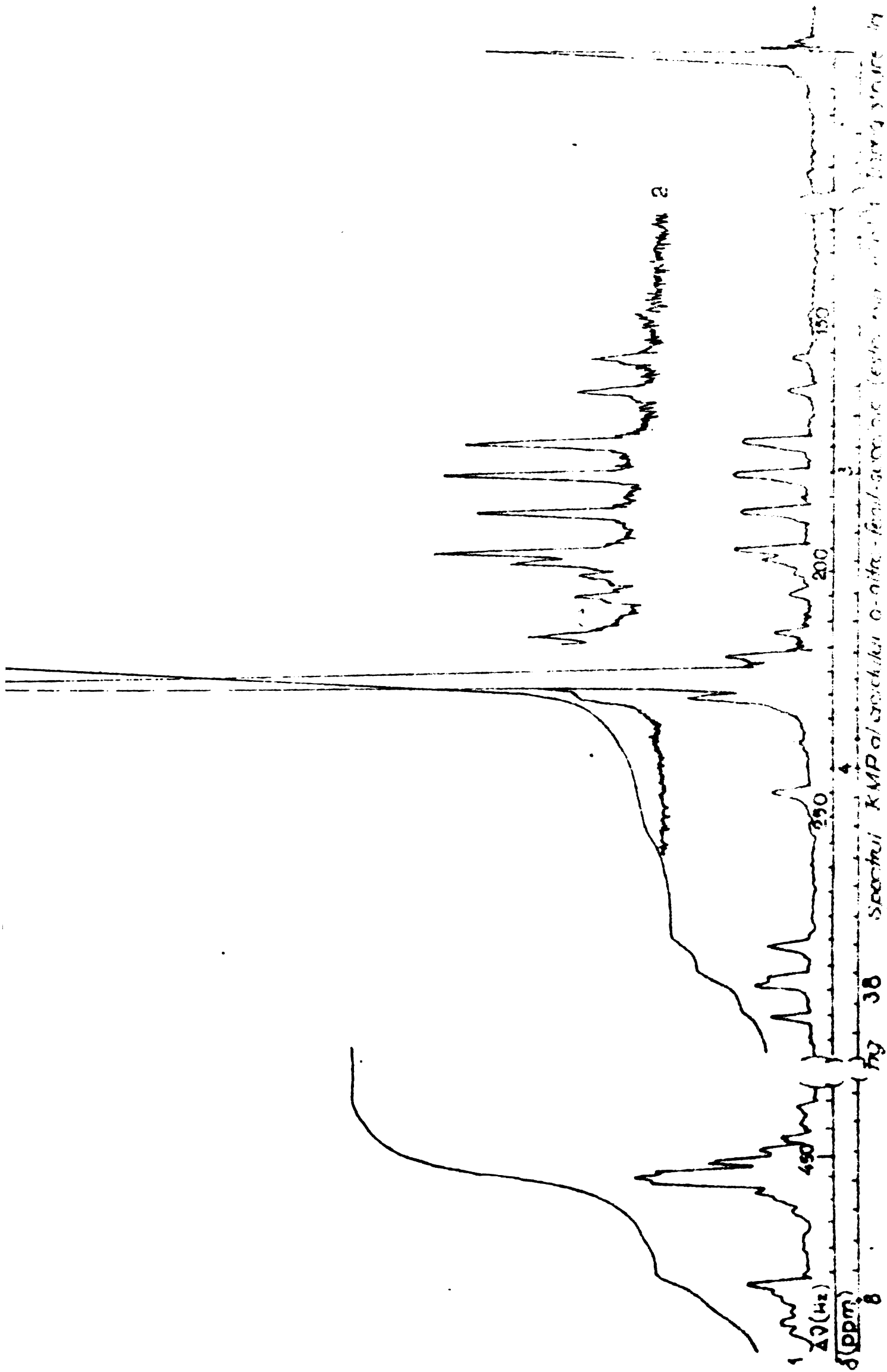
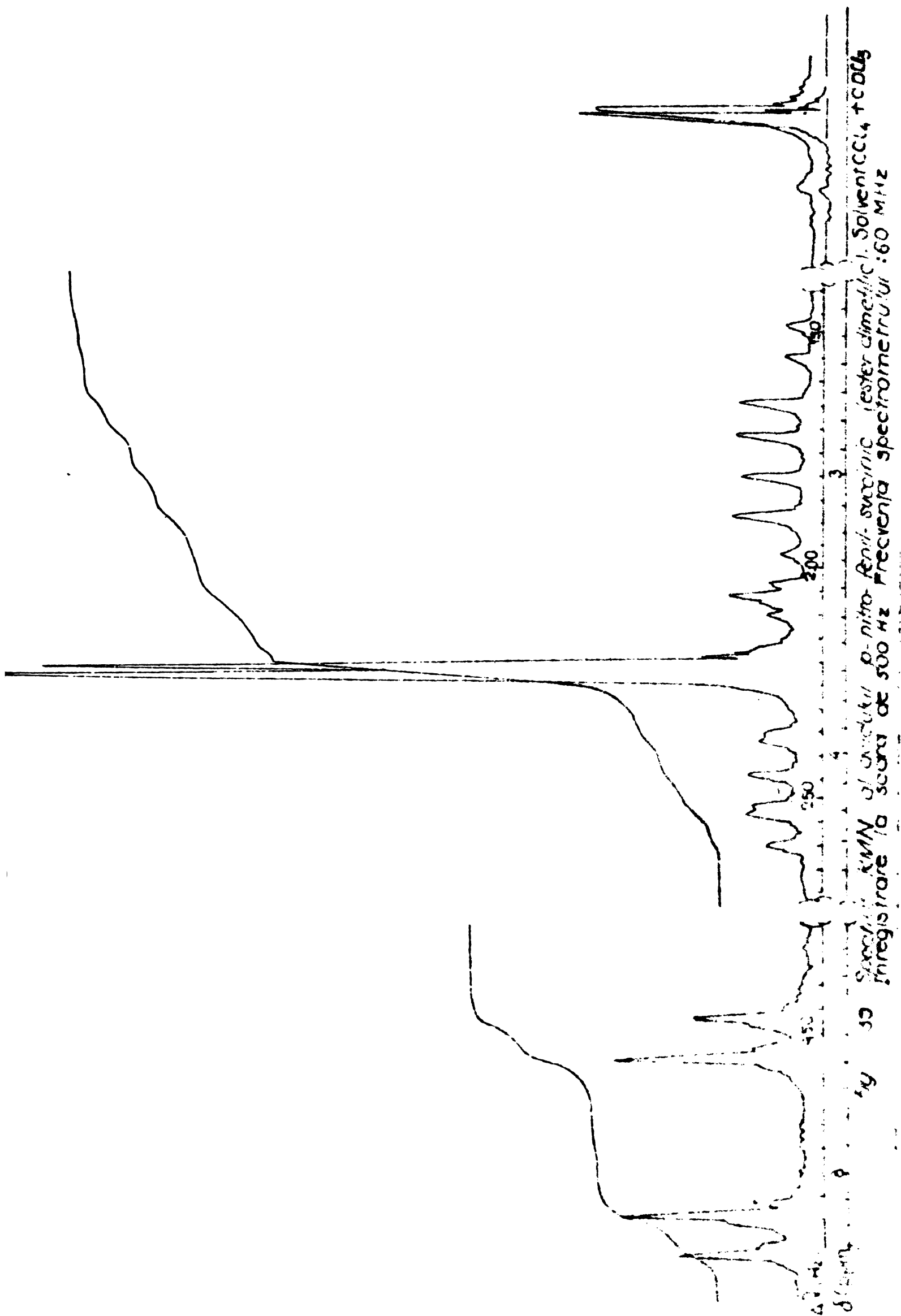


Fig. 38 Spectrul KMP al alcoolului o-nitro-fenil-glicolic (este un alcool) dizolvat în DMSO-d₆ la temperatura camerei. Scara de 500 Hz. Frecvența spectrometrică: 60 MHz. Solventul: DMSO-d₆. 2. Porțiunea ($\delta = 2,5 - 3,5$ ppm) reprodusă la mărire de 10 ori.



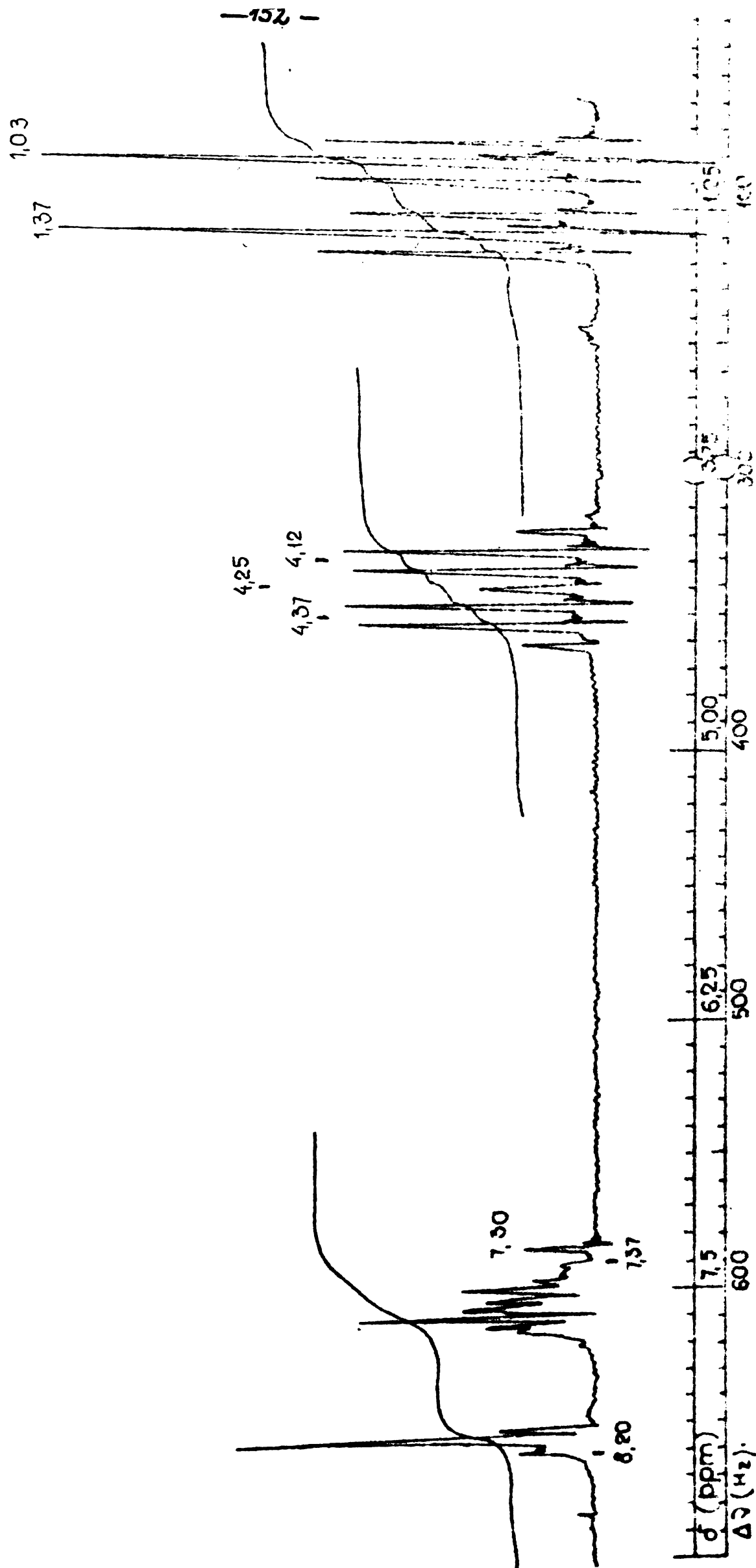


Fig. 40 Spectrul RMF al o-nitro - benziliden - malonatului de dietil (37) (epozi solvent)
 Inregistrare la scara de 4000 Hz - Frecvenia spectrometrului 80 MHz

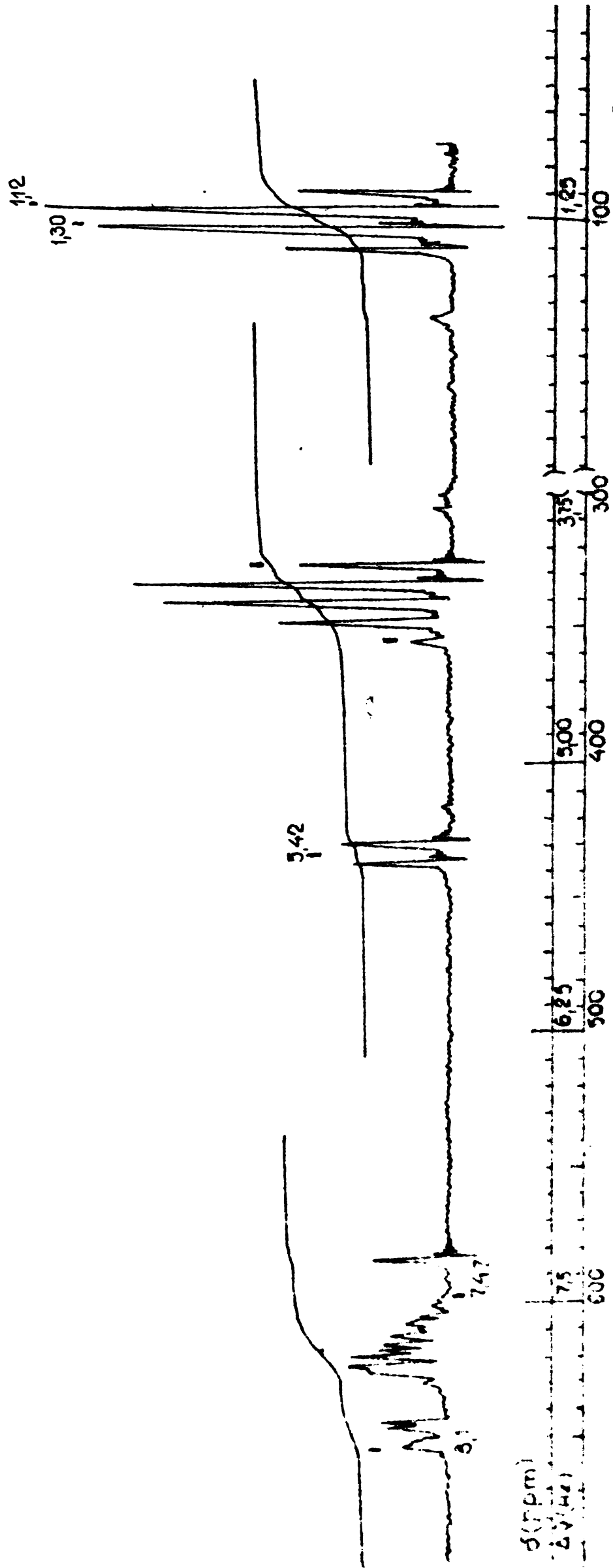


Fig. 41 Spectrul RMF al α - ciano - o - nitro - benzil - malonat de dietil (38) (CDCl₃)
Inregistrare la scara de 1000 Hz Frecvența spectrometrului 60 MHz

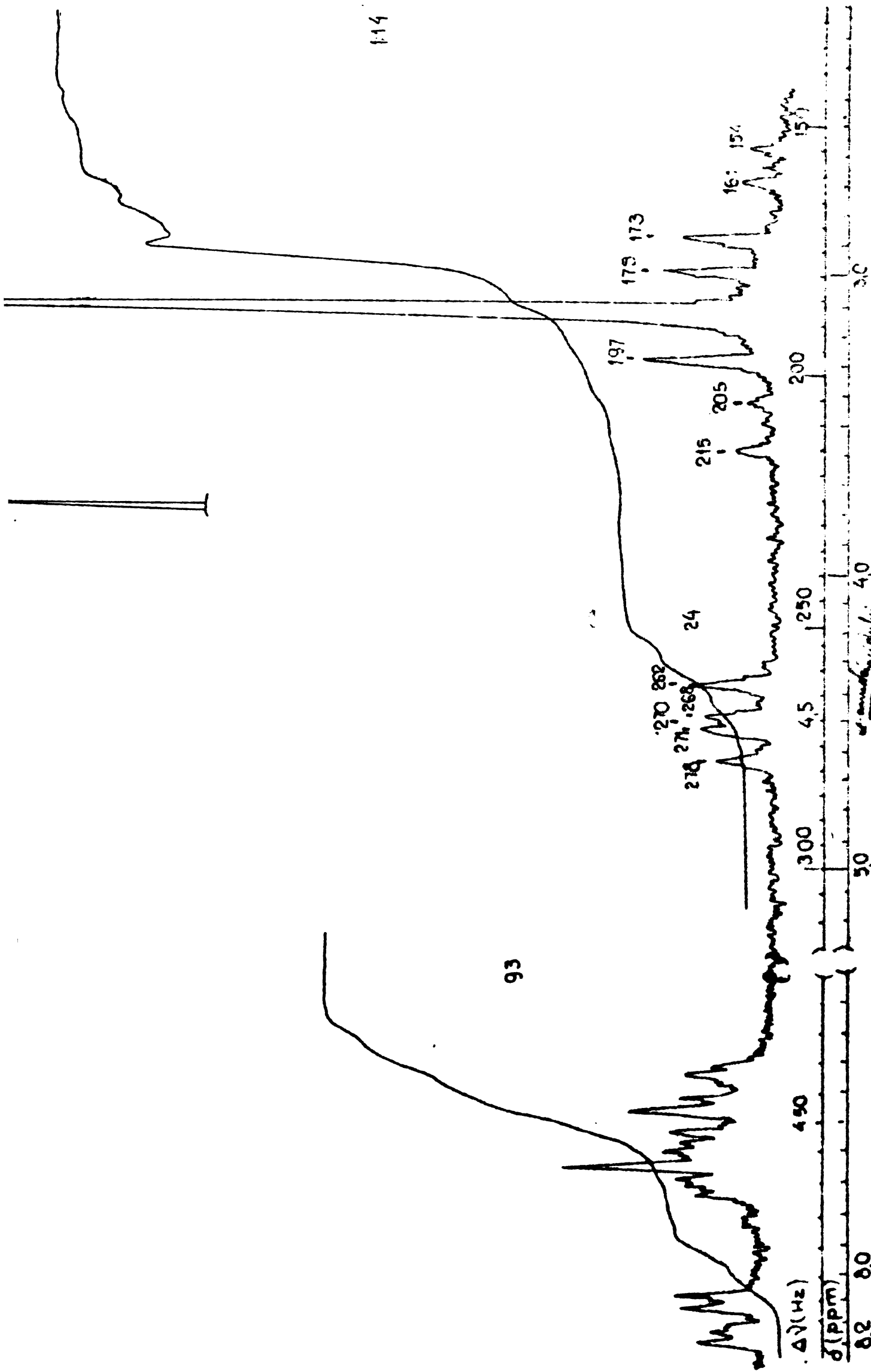


Fig 48 Spectrul RMP al esterului metilic al 2-nitro - fenil - succinic (CDCl₃ solventi)
Inregistrare la scara de 300 Hz Frecvența spectrometrului 60 MHz

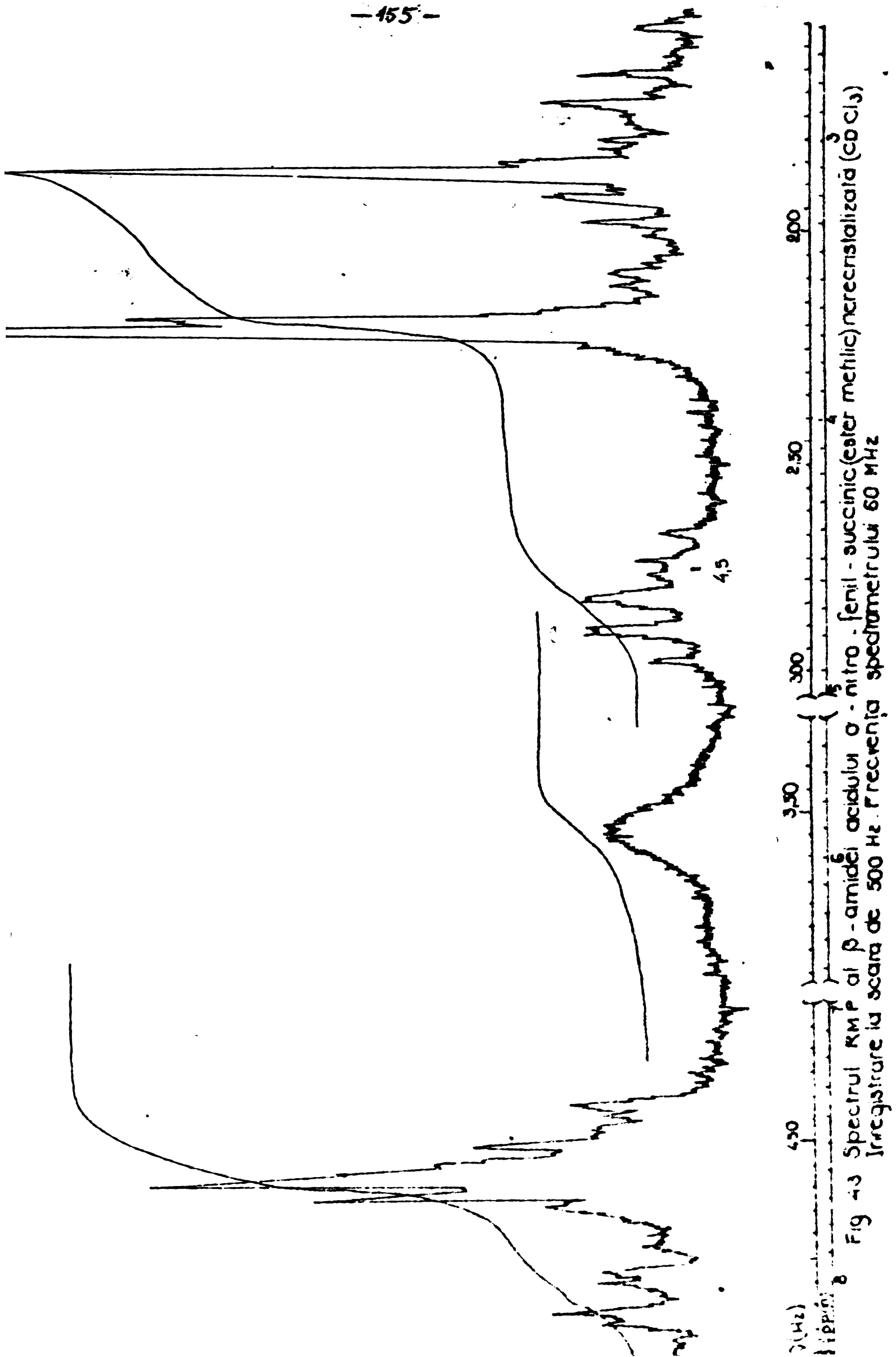


Fig 43 Spectrul RMF al β -amidului acidului o-nitro-fenil-succinic (ester metilic) necrecristalizat (CDCl₃)
Irregistrare la scara de 500 Hz. Frecvența spectrometrului 60 MHz

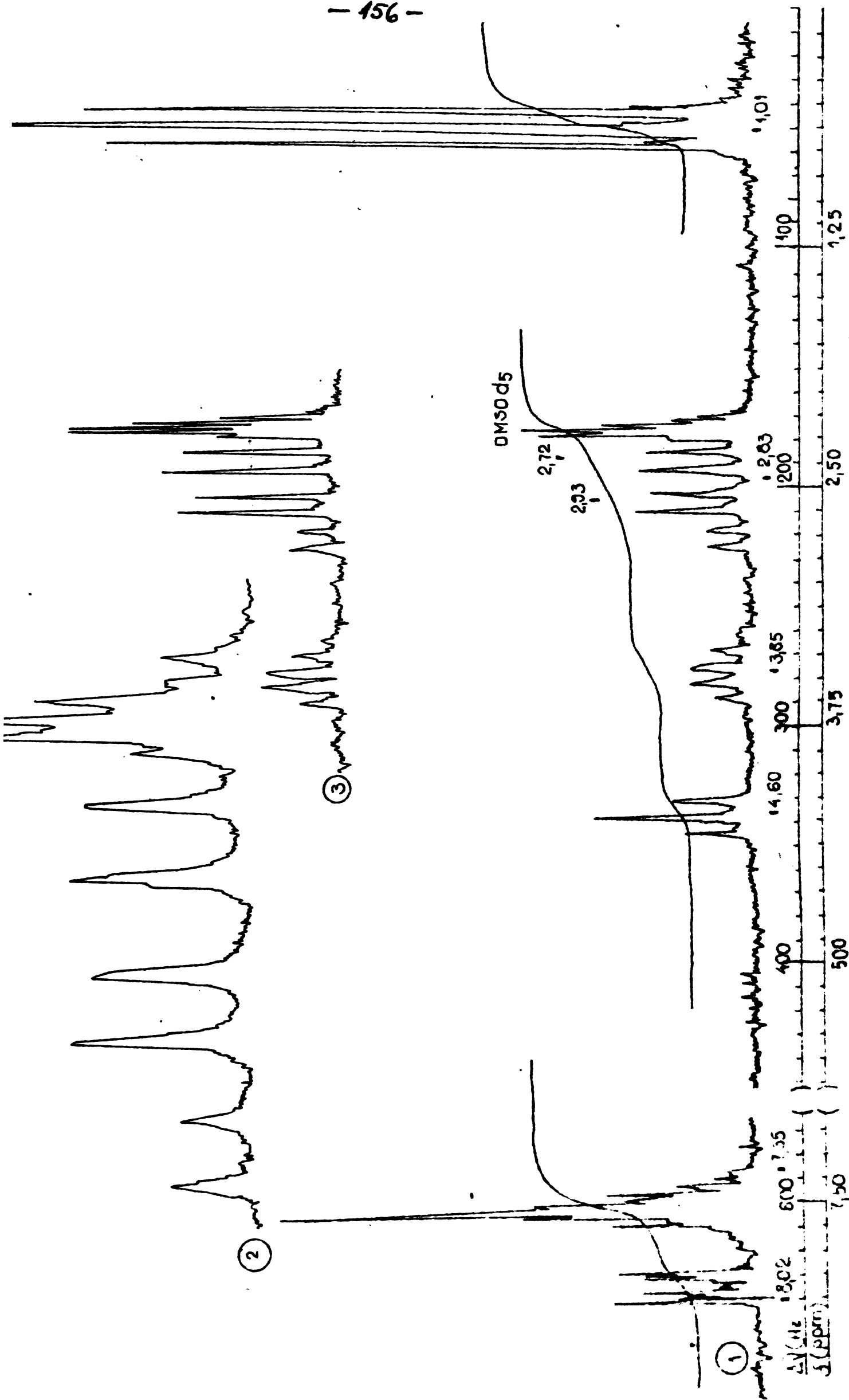


Fig 44 Spectrul RMF al izopropil - amidei (61b) solvent CDCl₃ + DMSO d₆ 1:1. Inregistrare la scara de 1000 Hz. Frecven-
ta spectrometrului 80 MHz. 2. Expandarea semnalelor zonei AB corespunzătoare protonilor metilenici
înregistrată la scara de 1000 Hz. 3. Expandarea semnalelor zonei AB corespunzătoare protonilor metilenici
înregistrată la scara de 1000 Hz.

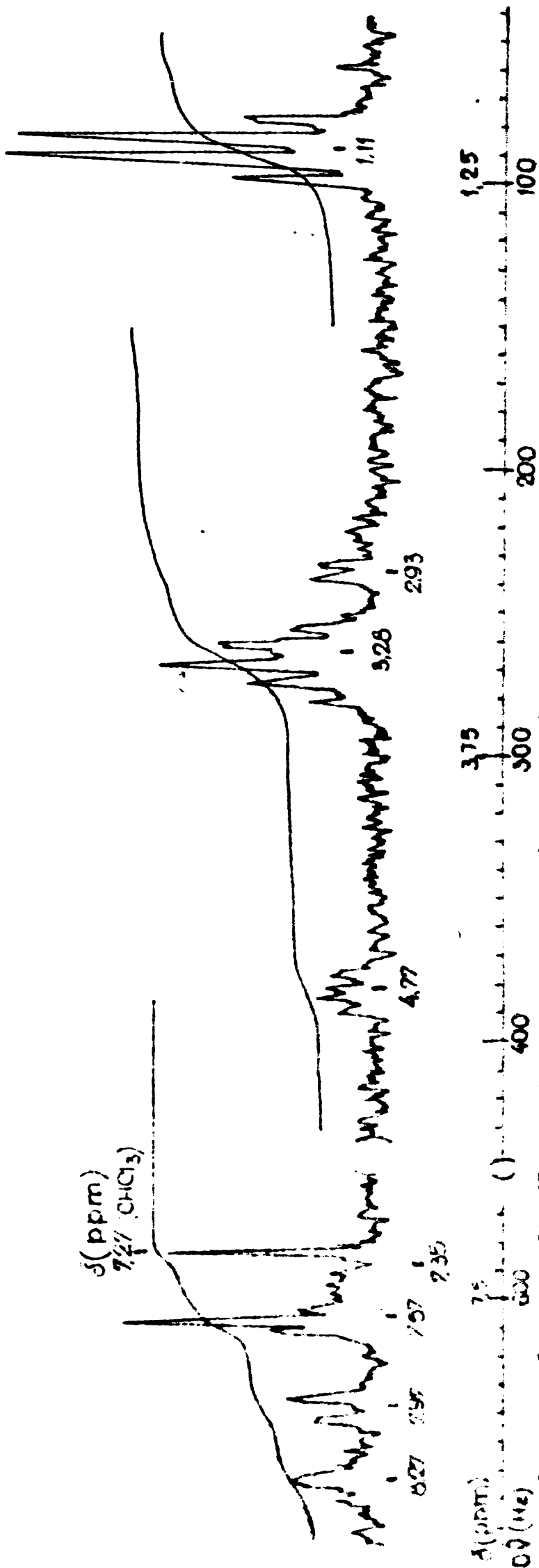


Fig 45 Spectrul RMN al etil-aminei (61 c.). Solvent CDCl_3
Inregistrare la scara de 1000 Hz Frecventa spectrometrului : 60 MHz

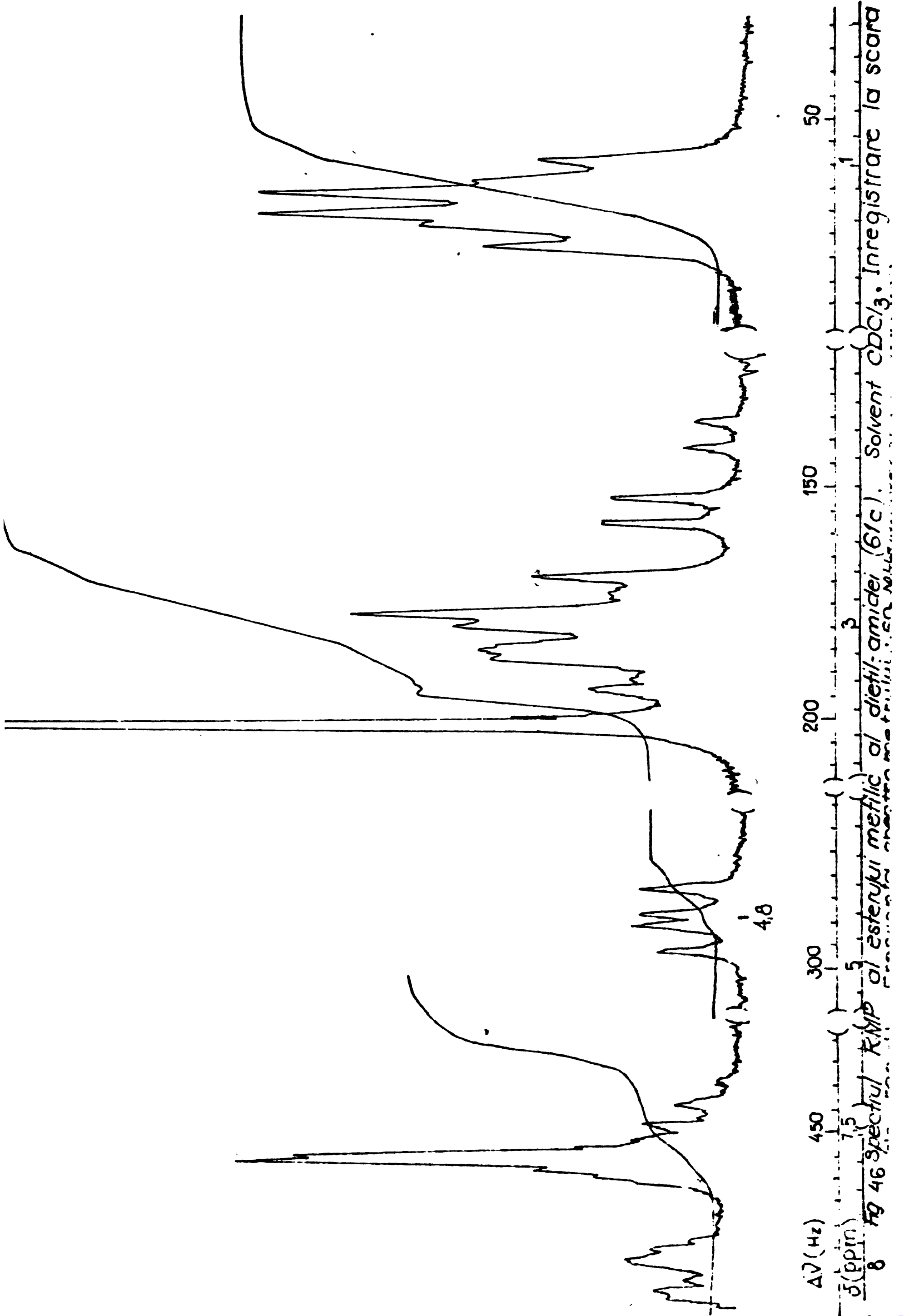


Fig 46 Spectrul RMN al esterului metilic al dietil-amidei (61c). Solvent $CDCl_3$. Inregistrare la scara

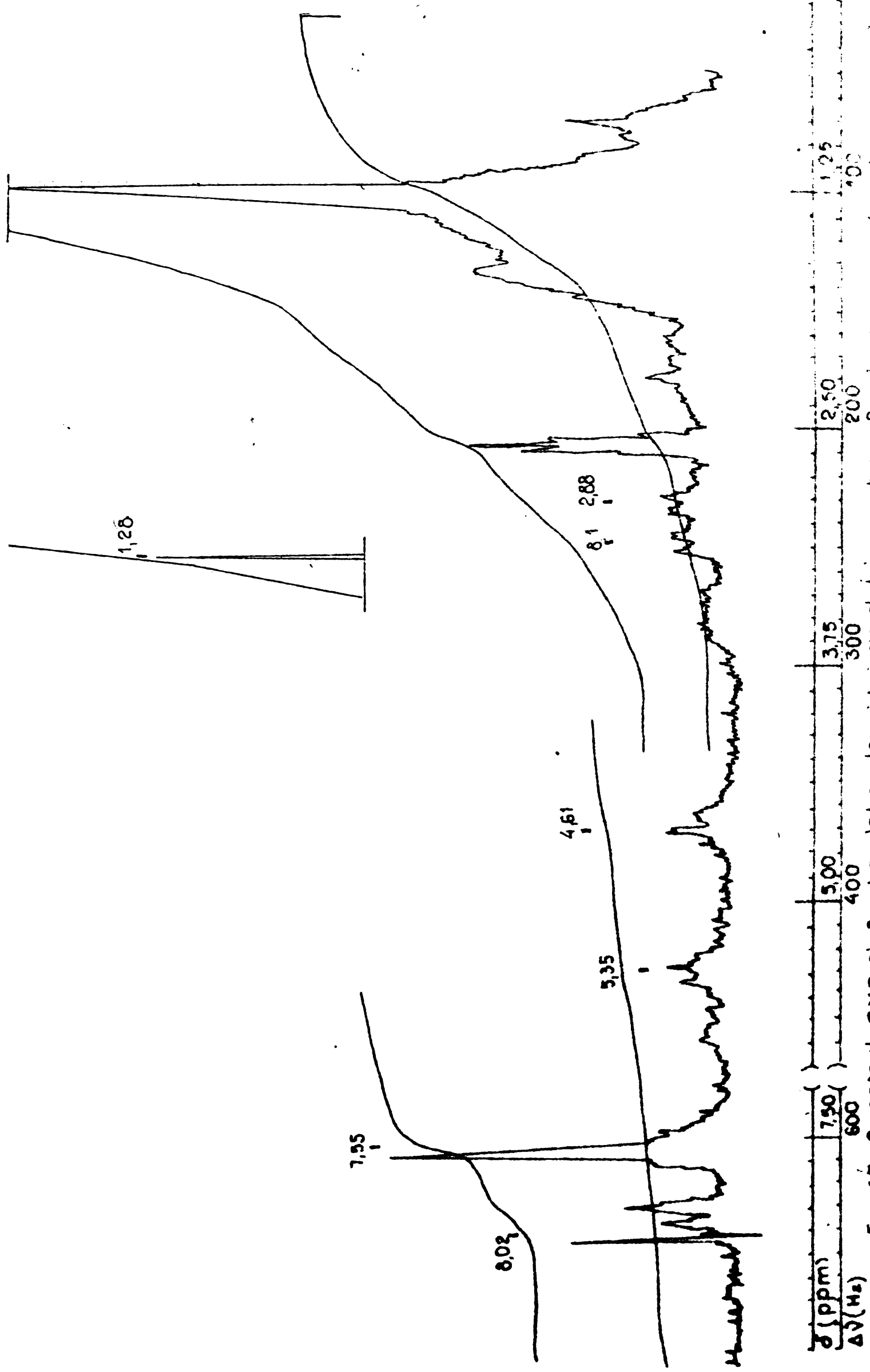


Fig 47 Spectrul RMF al β -dichlohexilamidei acidulul o-nitro-formil succinic (acidul succinic) \cdot DMF-d₆

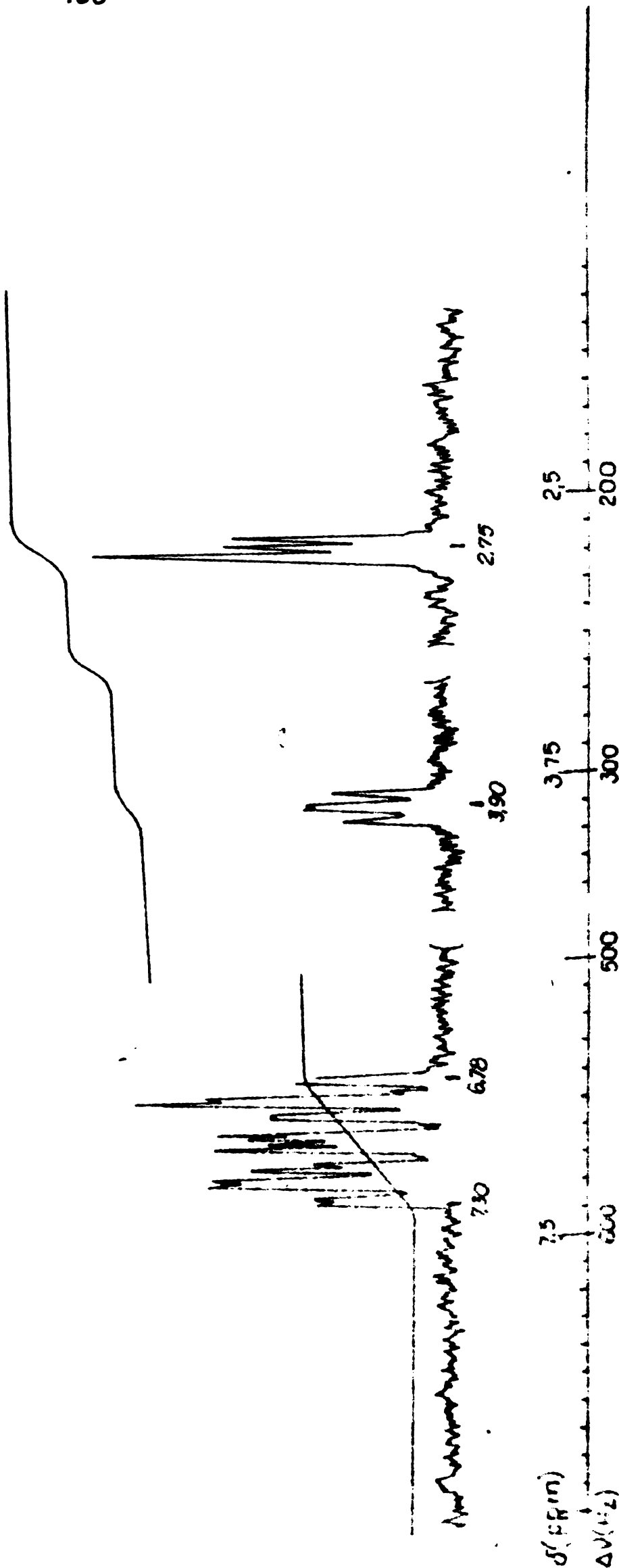


Fig 40 Spectru KMP ul aciculu 2-oxo-3,4-dihidro-chinolin-4-carboxylic (CD₃OD solvent; HMDSO standard intern.) Inregistrare la SCARA DE 1000 Hz Frecvență spectrometrică: 80 MHz

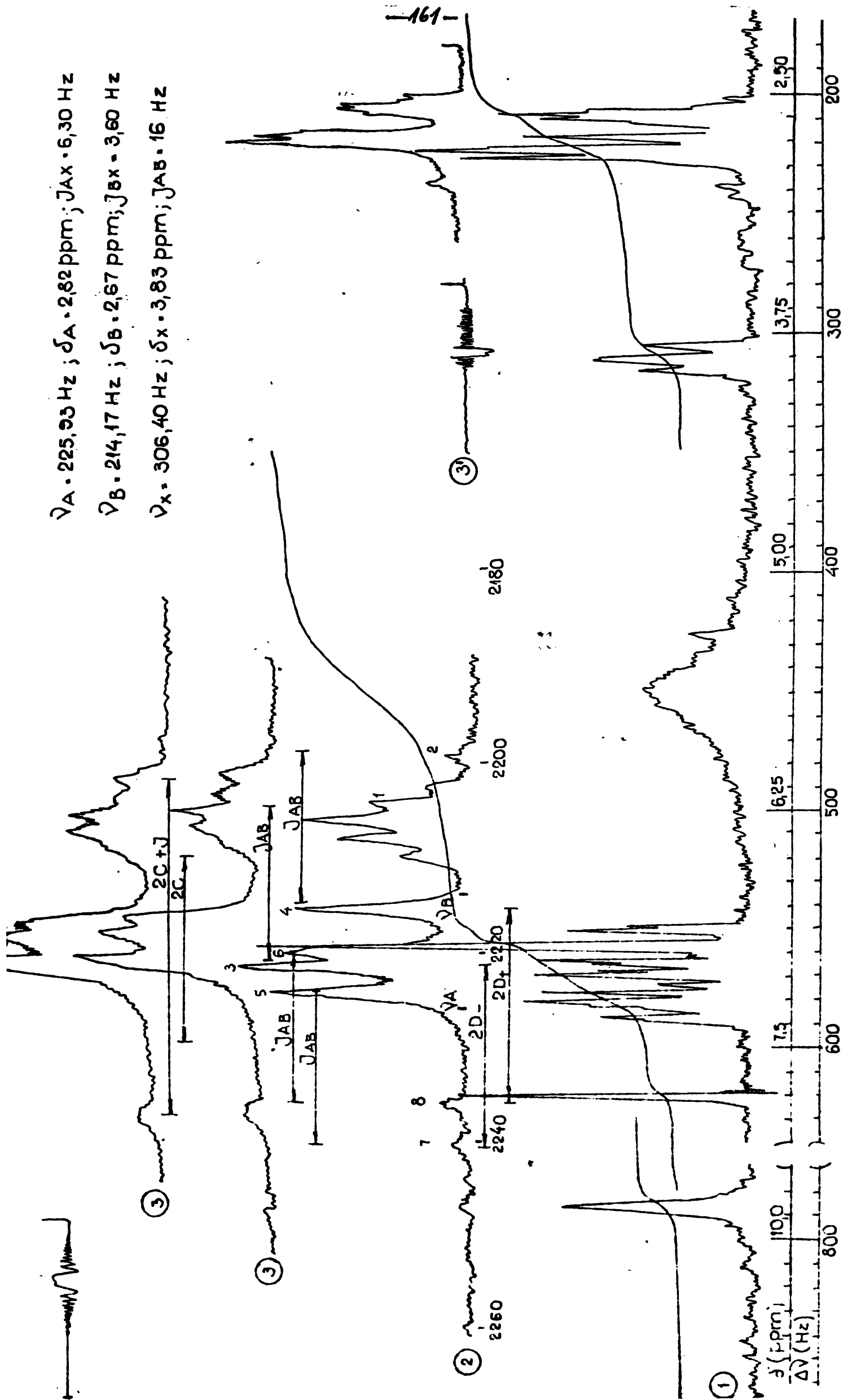


Fig.49 Spectrul RMP al acidului 2-oxo-3,4-dihidrochinolin-4-carboxilic (70)(CDCl₃+DMSO-d₆ 2:1 solvent). Inregistrare la scara de 1000 Hz. Frecvența spectrometrului: 80 MHz. 2. Expandarea semnalelor AB corespunzătoare protonilor metilenici prin folosirea scării de 250 Hz. Semnalele AB prin decuplarea CHx (dublă rezonanță) (250 Hz : 3' - 1000 Hz)

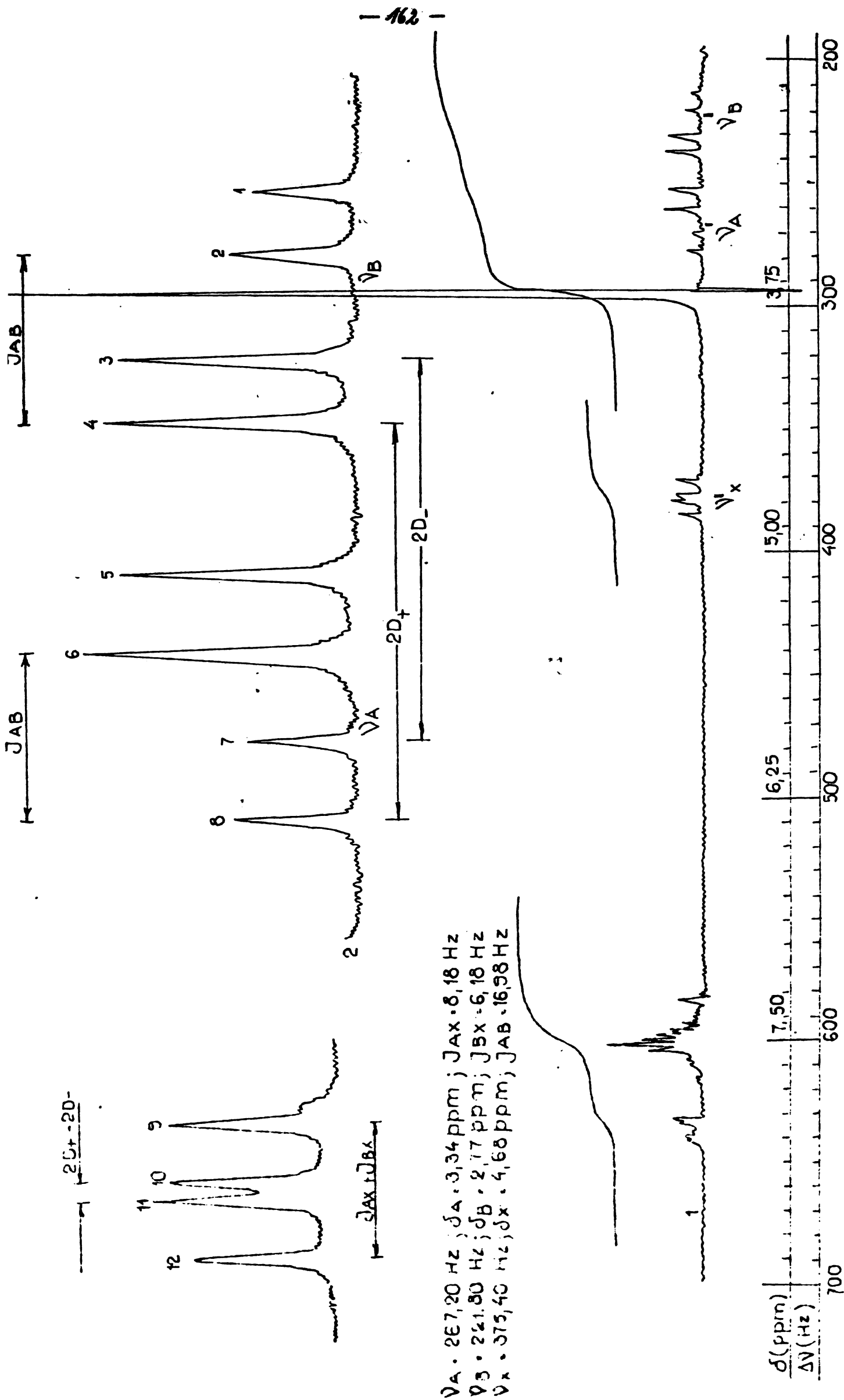


Fig 50. 1 Spectrul esterului metilic al acidului 2-oxo-3,4,-dihidro -chinolin 4- carboxilic (76). (CDCl₃ solvent).
 Inregistrare la scara de 100 Hz. Frecventa spectrometrului : 80 MHz 2. Expandarea semnalelor
 AB corespunzătoare protonilor metilenici prin folosirea scării de 250 Hz

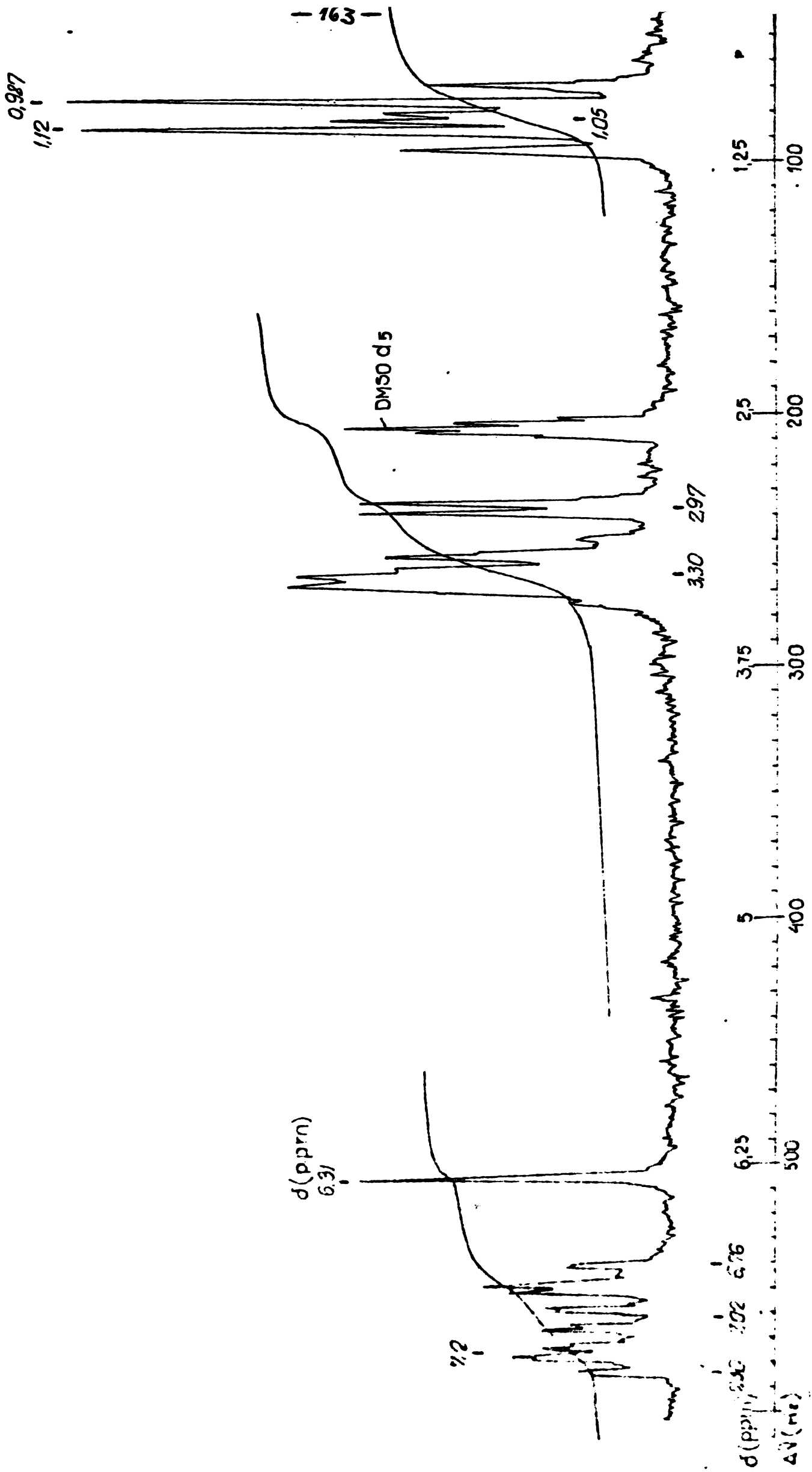


Fig. 51. Spectrul RMN al 3-diethylamide oxindol-2-oxo-indolil. - 3-oxetic (CDCl₃ + DMSO d₆ 1:1 solvent). Inregistrare la scara de 1000 Hz. Frecvența spectrometrului : 60 MHz