اصطناع ميتيل فينيل كربامات عن طريق إعادة ترتيب هوفمان الكهروكيميائي بوجود هاليدات الصوديوم

الدكتورة صبا ناصيف الباحث أحمد العساف

الملخص

مع انتشار مفهوم الكيمياء الخضراء، سعى الكيميائيين لإيجاد طرائق اصطناع صديقة للبيئة، فكان الاصطناع العضوي الكهربائي أحد أهم هذه الطرائق حيث يعتمد على استخدام الأقطاب الكهربائية لإنجاز عمليات الأكسدة والإرجاع بدلاً من استخدام مواد مؤكسدة أو مرجعة سامة. لذا لجأ البحث إلى استخدام التحفيز الكهربائي في اصطناع ميتيل فينيل كربامات عن طريق إعادة ترتيب هوفمان انطلاقاً من البنز أميد في وجود هاليدات الصوديوم(NaCl–NaBr–NaI) كوسيط والميتانول كمذيب . تم دراسة تأثير كل من النسبة المولية بين البنزأميد وبروميد الصوديوم ، ثم تم دراسة تأثير كل من كلوريد ويوديد الصوديوم على التفاعل ، تم الحصول على أعلى مردود وبزمن أقل عند استخدام بروميد الصوديوم كوسيط وبنسبة مولية (1:1) مع المادة المتفاعلة ، تمت مراقبة سير التفاعل عن طريق كروموتوغرافيا الطبقة الرقيقة (TLC) وإثبات هوية المنتج بالطرائق الطيفية (IR–^{1}HNMR–^{13}CNMR).

كما تم دراسة الفعالية البيولوجية على الجراثيم والفطور ، تم الحصول على فعالية متوسطة مقارنتاً مع المادة المرجعية الجنتامايسين على الجراثيم سلبية وإيجابية الغرام ، أما بالنسبة لدراسة الفعالية البيولوجية على الفطور تم الحصول على فعالية أعلى من المادة المرجعية الفلوكانازول .

الكلمات المفتاحية :

إعادة ترتيب هوفمان ، البنز أميد، ميتيل فينيل كربامات .

Synthesis of methyl phenyl carbamate by electrochemical Hofmann rearrangement in the presence of sodium halides

Abstract

With the spread of the concept of green chemistry , chemists sought to find environmentally friendly methods of synthesis . Electroorganic synthesis was one of the most important of these methods , as it relies on the use of electrodes to carry out oxidation and reduction processes instead of using toxic oxidizing or reducing materials .Therefore , the research resorted to using electrical stimulation in the synthesis of methyl phenyl carbamate through the Hofmann rearrangement starting from benzamide in the presence of sodium halides (NaBr-NaCl-NaI) as a mediator and methanol as a solvent . The effect of the molar ratio between benzamide and sodium bromide was studied , followed by the effect of sodium chloride and sodium iodide on the reaction . The highest yield and shortest time were obtained when using sodium bromide as a mediator at a molar ratio of (1:1) with the reactant , the progress of the reaction was monitored by thin-layer chromatography and the product identity structure was confirmed by spectroscopic methods (FT-IR,^{1}HNMR,^{13}CNMR) . The biological activity against bacteria and fungi was also studied. Moderate activity was obtained compared to the reference substance gentamicin againct Gram-negative and Gram-positive bacteria . As for the study of biological activity against fungi , higher activity was obtained than the reference substance fluconazole .

Key words :

Hofmann rearrangement , Benzamide , Methyl phenyl carbamate

1.المقدمة (Introduction) :

لاتعد تفاعلات إعادة ترتيب هوفمان من التفاعلات الحديثة في الاصطناع العضوي، فقد تم استخدام هذا التفاعل في اصطناع الأمينات والكربامات انطلاقاً من الكربوكساميد[1]، حيث اعتمد هذا التفاعل بشكل كبير على استخدام وسط قلوي مثل (NaOH) بوجود البروم ولم تكن هذه الطريقة فعالة بما يكفي ولا تنطبق على جميع الركائز العضوية [2]، لذا حسن العديد من الباحثين شروط التفاعل باستخدام بعض المؤكسدات مثل: مركبات اليود عالية التكافؤ المشتقة من يوديد البنزن والأكسون والتي تم استخدامها لتحويل ألكيل الأميدات إلى أمينات وفق إعادة ترتيب هوفمان [3] ،واستخدم (TsNBr2) *N,N*–dibromo–*p*–toluenesulfonamide لاصطناع ميتيل الكربامات[4]، كما تمت أكسدة الأميدات الحلقية باستخدام حمض ثلاثي هالو ايزو سيانوريك (trihaloisocyanuric acids) [5] . تعددت الأبحاث التي استخدمت هيدروكسيدات المعادن القلوية فقد تم الحصول على الكربامات انطلاقاً من برومو أست أميد بوجود هيدروكسيد الليثيوم وميتوكسيد الليثيوم وأعطت نتائج جيدة بمردود مرتفع [6] ، واستخدم كلوريد النحاس مع كلوريد رباعي بوتيل الأمونيوم للحصول على الكربامات بوجود أنواع مختلفة من الكحولات [7] . هناك العديد من الطرائق التي تعاني من عيوب كثيرة مثل اشتراط وجود زيادة كبيرة من عامل الأكسدة الذي قد يؤدي إلى أكسدة الكربامات وإيقاف التفاعل المطلوب. لذا لجأ الباحثين للتقليل من هذه العيوب وإيجاد شروط أكثر كفاءة من خلال استخدام طرائق مختلفة منها استخدام أشعة المايكرويف بوجود مؤكسد (TBCA) Tribromoisocyanuric acid الذي يُعد كعامل مؤكسد في وسط من ميتوكسيد الصوديوم وتم الحصول على مردود مرتفع [8]. وكان للتحفيز الكهربائي دور في تفاعلات هوفمان لكونها طريقة صديقة للبيئة تستخدم أقطاب من البلاتين لإجراء عملية الأكسدة [9].

وتحت ضوء إيجاد شروط صديقة للبيئة ومناسبة لاصطناع ميتيل فينيل كربامات ، توجه البحث إلى استخدام التحفيز الكهربائي عن طريق امرار التيار الكهربائي بواسطة الأقطاب (الزنك كاتود والغرافيت أنود) وباستخدام هاليدات الصوديوم كوسيط في وجود الميتانول .

2.هدف البحث وأهميته (Research Aim and Importance):

نظراً لأهمية التحفيز الكهربائي في تسريع التفاعلات العضوية وفي توجيه التفاعل نحو المنتج المطلوب وتجنب النواتج الثانوية، وبما إن معظم الدراسات المرجعية استخدمت مواد مؤكسدة ومرجعة سامة في تفاعلات إعادة ترتيب هوفمان لاصطناع كربامات الميتيل ، لذا هدف البحث إلى :

1- استخدام التحفيز الكهربائي الذي يعتمد على إمرار التيار الكهربائي باستخدام المساري التي يمكن إزالتها في نهاية التفاعل ببساطة وإعادة إستخدامها بدلاً من إستخدام مواد مؤكسدة أو مرجعة سامة لإنجاز عمليات الأكسدة والإرجاع.

2- إيجاد الشروط الأمثل للتفاعل (دراسة تأثير النسبة المولية بين الحفاز ومادة التفاعل ، تأثير هاليدات الصوديوم على التفاعل).

3- تحديد هوية الناتج باستخدام المطيافيات المناسبة.

4- دراسة الفعالية البيولوجية .

3. الجزء العملي (Experimental Section):

3.1.الأجهزة والأدوات المستخدمة :

1. ميزان تحليلي حساس بدقة تصل إلى (0.0001gr).
2. ميزان حرارة لمُراقبة درجة حرارة التَّفاعل.
3. سخَّانة مُزودة بمُحرك مغناطيسي.
4. فُرن تجفيف كهربائي.
5. مِضخة مائيَّة موصولة بمكثِّف عكوس.
6. حوجلة زجاجية ثلاثية المأخذ سِعة (250 ml).
7. قمع فصل زجاجي سعة (100 ml).
8. مقياس أفوميتر DT9201A يعمل ضمن مجال 2A-2Ma .
9. مغذية تيار كهربائي DC Power إنتاج شركة PROMAX تعمل ضمن مجال كمون 12V ومجال تيار كهربائي 3A .

10. جهاز طيف الأشعة ما تحت الأحمر FT-IR-4100 من شركة Jasco اليابانية.
11. جهاز طيف الطنين النووي المغناطيسي بروتوني وكربوني نموذج 400MHZ من شركة Bruker السويسرية.
12. صفائح كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة من الألمنيوم مطلية بالسيليكاجل 60F254 قياس 20×20 من شركة Merck الألمانية.
13. ورق ترشيح من شركة (Macherey-Nagel / Germany) ذو مسامات (110 mm) ، (Syringe Filter) بمسام تساوي .(0.45 µm)

3.2 .المواد الكيميائية المستخدمة:

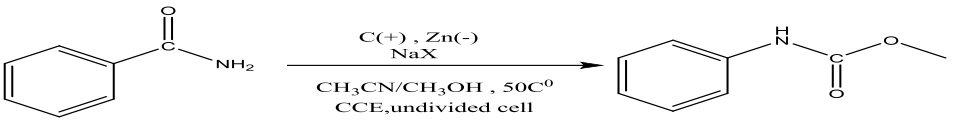
- البنزأميد بنقاوة 98% من إنتاج شركة Merck
- الميتانول بنقاوة 99.9% من إنتاج شركة Sigma Aldrich
- الأملاح المستخدمة: NaCl-NaBr-NaI جميعها عالية النقاوة 99% من إنتاج شركة Merck.
- خلات الإيتيل بنقاوة 98% من إنتاج شركة Sigma Aldrich .
- الأسيتونتريل بنقاوة 99% من إنتاج شركة Merck .
- كبريتات الصوديوم اللامائية بنقاوة 98% من إنتاج شركة BATCH .

3.3 .القسم العملي :

3.3.1 النموذج التجريبي لاصطناع ميتيل فينيل كربامات عن طريق إعادة ترتيب هوفمان الكهروكيميائي بوجود هاليدات الصوديوم :

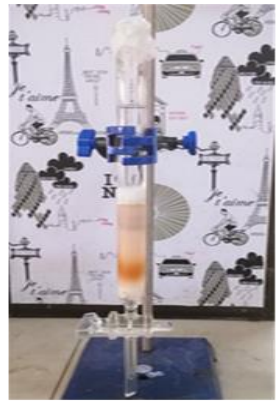
تم تجهيز خلية غير مقسمة بمحرك مغناطيسي وأقطاب كهربائية مكونة من قضبان من الغرافيت (قطرهما 7mm وطولهما 6cm) كأنود واستخدام لوح من الزنك (4cm × 2cm) كاتود ، تم إضافة البنز أميد (1mmol) مع هاليدات الصوديم ثم تم إضافة مذيب التفاعل المكون من أسيتونتريل(10ml)/ ميتانول(2ml) . تم السماح لمزيج التفاعل الناتج بالتحريك والتحليل الكهربائي في ظروف تيار ثابت

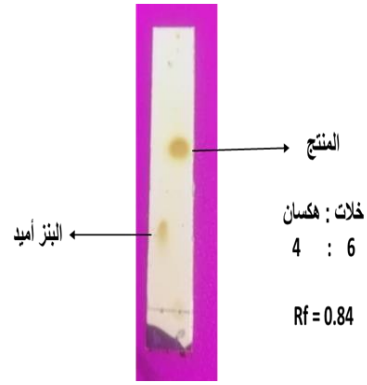
($0.015mA/cm^2$) عند $50C^0$ درجة مئوية تحت التقطير المرتد ، تم تتبع التفاعل بواسطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC . وعند انتهاء التفاعل يُترك المزيج ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة ويتم التخلص من المذيب بالتبخير، والناتج المتبقي بعد التبخير يتم حله بواسطة 20ml من خلات الايتيل، الذي يتم غسله بواسطة 10ml من الماء المقطر (تُكرر العملية ثلاث مرات). يفصل الطور العضوي ويضاف إليه كبريتات الصوديم اللامائية،وبعد جفاف الطور العضوي،تمت عملية التنقية عن طريق العامود الكروماتوغرافي وفي النهاية تم الحصول على بلورات بيضاء.



النموذج التجريبي لاصطناع ميتيل فينيل كربامات عن طريق إعادة ترتيب هوفمان الكهروكيميائي

اسم المركب	درجة الإنصهار	X
MPC	46C°	Cl
MPC	46C°	Br
MPC	46C°	I





3.4.النتائج والمناقشة:

3.4.1. دراسة تأثير النسبة المولية بين بروميد الصوديوم والبنز أميد :

من أجل إيجاد الشروط الأفضل لاصطناع ميتيل فينيل كربامات عن طريق إعادة ترتيب هوفمان الكهروكيميائي بوجود الميتانول ، تم في البداية دراسة تأثير النسبة المولية بين بروميد الصوديوم والبنز أميد كماهو موضح في الجدول 1 .

جدول 1 : دراسة تاثير النسبة المولية بين البنز أميد وبروميد الصوديوم

اسم المركب	الهاليد	النسبة المولية بروميد الصوديوم/الأميد	زمن التفاعل	المردود %
MPC	NaBr	1mmol/0.5mmol	10h	**66%**
MPC	NaBr	1mmol/1mmol	6h	**75%**

3.4.2. دراسة تأثير هاليدات الصوديوم على إعادة ترتيب هوفمان الكهروكيميائي :

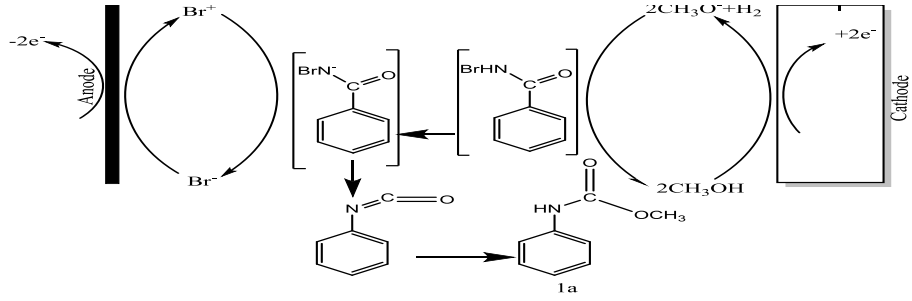
بعد تحديد النسبة المولية الأفضل تم دراسة تأثير كل من كلوريد ويوديد الصوديوم على التفاعل ، تم الحصول على أفضل النتائج عند استخدام NaBr وبزمن قدره 6h من كربامات الميتيل في حين انخفض المردود وزاد زمن التفاعل عند استخدام كلوريد ويوديد الصوديوم الذي أعطى أقل مردود وهذا يعود إلى سهولة أكسدة البروم مقارنةً بالكلور وكبر حجم ذرة اليود وهذا مايوضحه الجدول 2 .

جدول 2 : تأثير هاليدات الصوديوم على إعادة ترتيب هوفمان الكهروكيميائي

اسم المركب	الهاليد	زمن التفاعل	المردود %
MPC	NaBr	6h	**75%**
MPC	NaCl	9h	**38%**
MPC	NaI	14h	**24%**

3.4.3.الألية المقترحة لإعادة ترتيب هوفمان الكهروكيميائي :

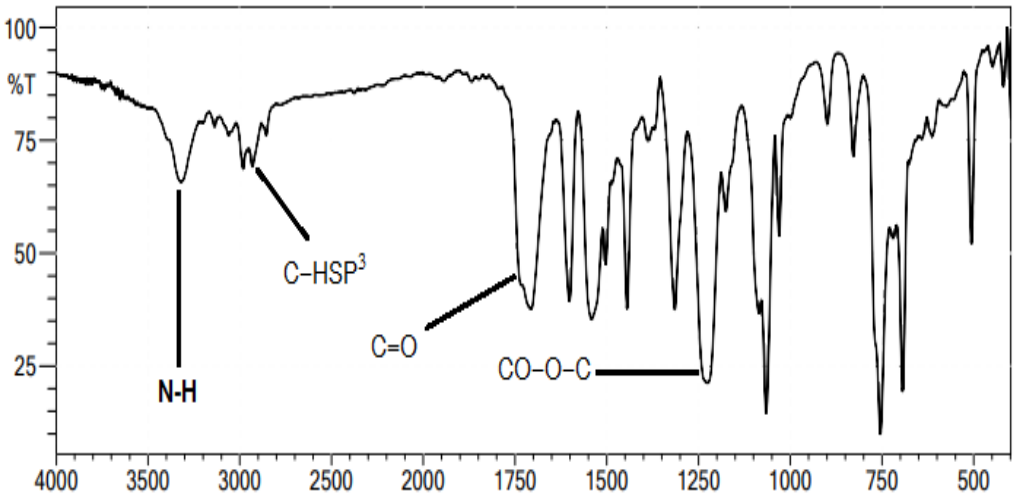
يتم الحصول على الوسط القلوي المستخدم في إعادة ترتيب هوفمان الكهروكيميائي من خلال إرجاع الميتانول عند الكاتود وانطلاق MeO^- التي تعمل على إزالة البروتون من الأميد للحصول على مركب وسطي يحمل شحنة سالبة تعمل على التقاط شوارد البروم الناتجة عن عملية الأكسدة عند الأنود وتشكيل بروميد الأميد والذي بدوره يخسر بروتون أخر للحصول على أنيون بروميد الأميد والذي يخضع الى إعادة ترتيب هوفمان ليشكل الايزوسيانات المقابلة ، والتي يتم مهاجمتها من قبل الميتانول الموجود في وعاء التفاعل للحصول على الكاربامات ، وهذا مايوضحه المخطط التالي :



الألية المقترحة لاصطناع ميتيل فينيل كربامات عن طريق إعادة ترتيب هوفمان الكهروكيميائي

3.4.4.إثبات بنية MPC بالطرائق الطيفية (IR–^{1}HNMR–^{13}CNMR):

أظهر طيف ماتحت الأحمر المبين في الشكل أهم العصابات الموجودة في مركب ميتيل فينيل كربامات والتي تظهر في الجدول 3.



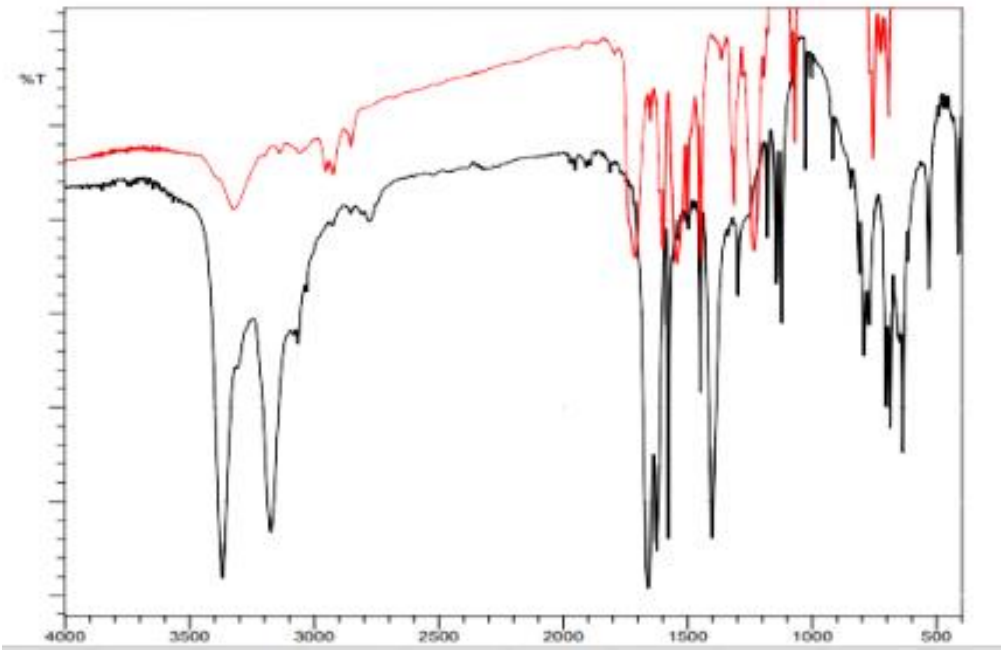
طيف IR لمركب MPC

جدول 3 : اهم عصابات الامتصاص الموجود في المركب MPC

المجموعة الوظيفية	N–H Stretch	C–H SP^2	C–H SP^3	C=O Stretch	CO–O–C Stretch
الامتطاط الموافق cm^{-1}	3329	3090	2924	1712	1243–1340

وبمقارنة طيف ماتحت الأحمر لمركب البنز أميد مع ميتيل فينيل كربامات نلاحظ انزياح عصابة الإمتصاص العائدة لمجموعة الكربونيل في الكربامات نحو الأعداد

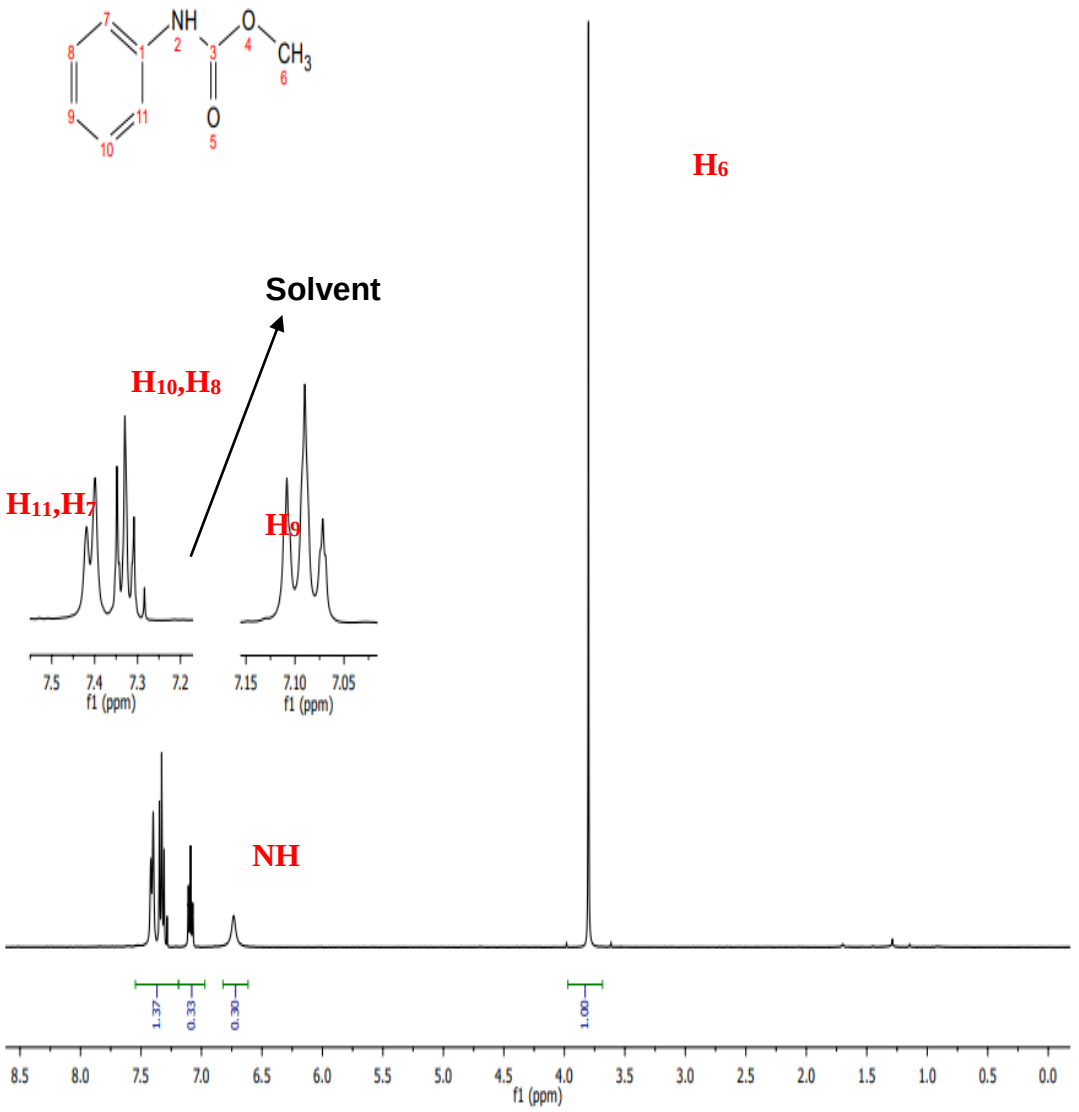
الموجيــة الأكبــر $1712cm^{-1}$ مقارنــةً مــع البنــز أميــد $1660cm^{-1}$ ، وإختفــاء عصــابتي الإمتصــاص التابعــة لمجموعــة NH_2 الموجــودة فــي البنــز أميــد وظهــور عصــابة امتصــاص وحيــدة عائــدة لمجموعــة NH للكربامــات ، وظهــور عصــابة الامتصــاص لمجموعــة الاســتر CO–O–C الموجــودة فــي الكربامــات عنــد $1240cm^{-1}$ ، وعصــابة الإمتصــاص العائــدة لزمرة $C–H_{SP^3}$ في المنتج عند $2924cm^{-1}$.



طيف التراكب IR ل البنز اميد مع MPC

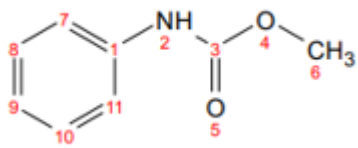
ومــن طيــف الطنــين النــووي البروتــوني $^1H–NMR$ لميتيــل فينيــل كربامــات باســتخدام مــذيب الكلورفــورم المــديتر، نلاحــظ وجــود 5 بيئــات بروتونيــة فــي المركــب مــع مراعــاة التنــاظر مبينــة فــي الجــدول 4 مــع قــيم انزياحاتهــا، وأهــم مــايميز الطيــف وجــود الإشــارة عنــد 3.8ppm أحاديــة عائــدة لــثلاث بروتونــات دالــةً علــى تشــكل الكربامــات، كمــا يبــين طيــف الطنــين النــووي الكربــوني باســتخدام مــذيب الكلوروفــورم المــديتر وجــود 6 ذرات كربــون

مبينـة فـي الجـدول 5 مـع قـيم انزياحاتهـا مـع مراعـات التنـاظر وأهـم مـا يميـز الطيـف وجـود ذرة الكربون التابعة لمجموعة الميتيل .

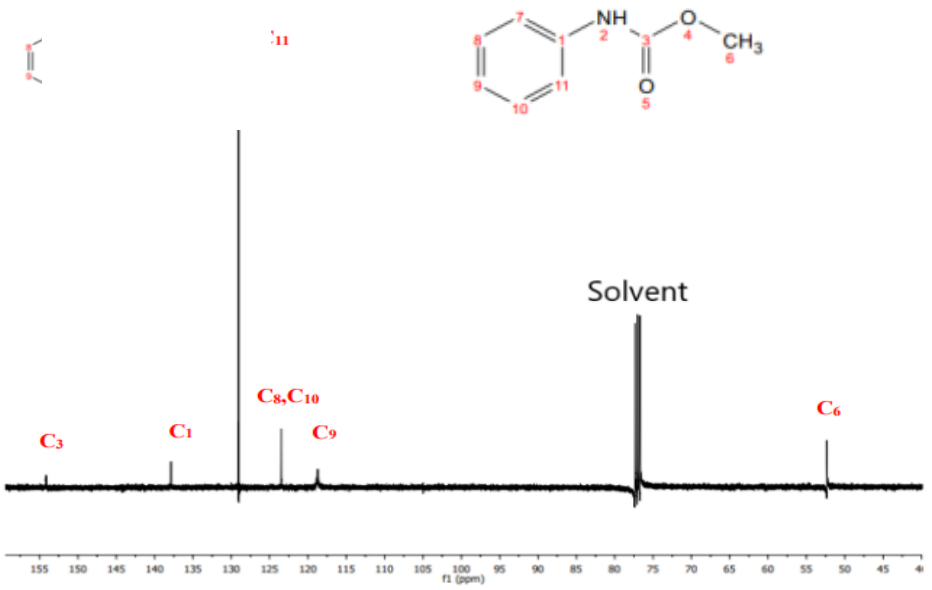


طيف ^{1}H-NMR للمركب MPC($CDCl_3$,400MHZ)

جدول 4 : قيم الانزياحات البروتونية لمركب MPC

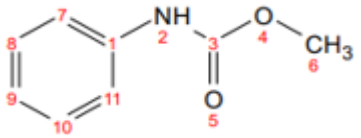


رقم ذرة الهيدروجين	^{1}H–NMR(δ,ppm)	نوع ذرة الهيدروجين
11–7	7.42 (d, J=8Hz , 2H)	عطرية
10–8	7,33 (t, J=8Hz , 2H)	عطرية
9	7,07 (t, J=7.4Hz , 1H)	عطرية
2	6.73 (br , 1H)	NH
6	3.8 (s , 3H)	أليفاتية



طيف ^{13}C-NMR MPC ($CDCl_3$,100MHz)

جدول5 : قيم انزياحات ذرات الكربون لمركب MPC



رقم ذرة الكربون	الإنزياح الكيميائيppm
6	52.27
3	154.32

118.6	**9**
123.62	**7-11**
128.64	**8-10**
137.94	**1**

3.5.دراسة الفعالية البيولوجية :

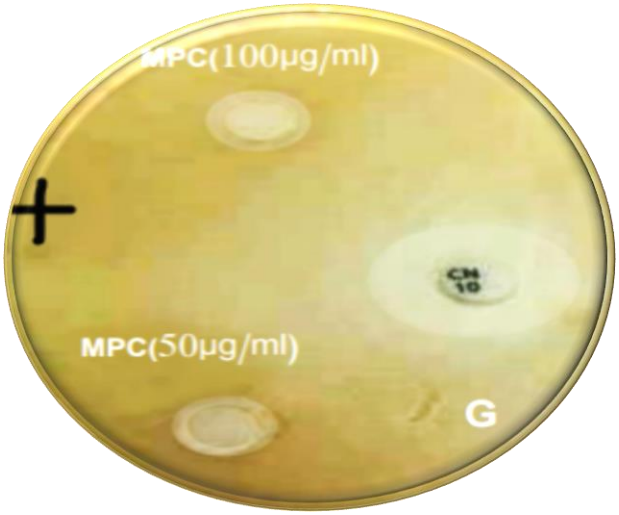
تم دراسة النشاط البيولوجي لميتيل فينيل كربامات تجاه نوعين من الجراثيم ، جرثومة المكورات العنقودية الذهبية (*Staphylococcus aureus*) وجرثومة الأشريكية (*Escherichia Coli*) ممثلة بذلك إيجابيات الغرام وسلبيات الغرام في وسط مغذي من تربتون صويا آغار (TSA) ، كما تم دراسة تأثير النشاط البيولوجي على فطر الكانديدا في وسط مغذي من من مولر هينتون آغار (MHA).

3.5.1. دراسة الفعالية البيولوجية تجاه الجراثيم :

تم دراسة النشاط البيولوجي تجاه نوعين من الجراثيم ، جرثومة المكورات العنقودية الذهبية (*Staphylococcus aureus*) وجرثومة الأشريكية (*Escherichia Coli*) ممثلة بذلك إيجابيات الغرام وسلبيات الغرام مزروعتان داخل طبقين من أطباق بيتري في وسط مغذي من TSA ، وحضرت عينات من ميتيل فينيل كربامات بتركيز 50,100µg/ml باستخدام مذيب DMSO وعينة من المادة المرجعية الجنتامايسين بتركيز 100mg/L باستخدام المذيب نفسه ، ووضعت

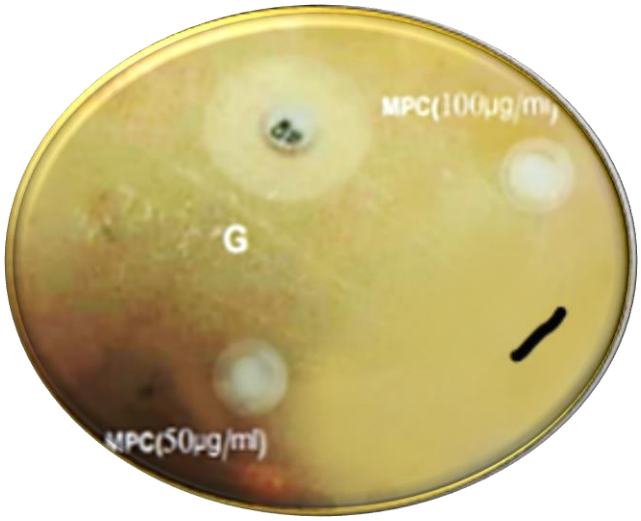
العينات في كل طبق بيتري تم إعدادها مسبقا باستخدام أسطوانات من الفولاذ المقاوم للصدأ ثم وضعت الأطباق داخل حاضنة مدة 36h بدرجة حرارة $35-37C^0$.

تم دراسة الفعالية تجاه جرثومة (*Staphylococcus aureus*) التي تم نشرها على سطح الآغار ومن ثم تم زراعة ثلاث بؤر (جنتامايسين بتركيز MPC -100mg/L بتركيز 50,100µg/ml) وتم الحصول على الطبق الموضح في الشكل:



الفعالية البيولوجية MPC بطريقة الآغار تجاه جرثومة St

كما تم دراسة فعالية البيولوجية ضد جرثومة (*Escherichia Coli*) التي تم نشرها على سطح الآغار ومن ثم تم زراعة ثلاث بؤر (جنتامايسين بتركيز MPC -100mg/L بتركيز 50,100µg/ml) وتم الحصول على الطبق الموضح في الشكل :



الفعالية البيولوجية MPC بطريقة الآغار تجاه جرثومة E.Coli

وفسرت النتائج بمقارنة أقطار التثبيط لكل من التركيزين مع قطر التثبيط للجنتامايسين مع كل جرثومة ، وتم الحصول على الجدول 6 :

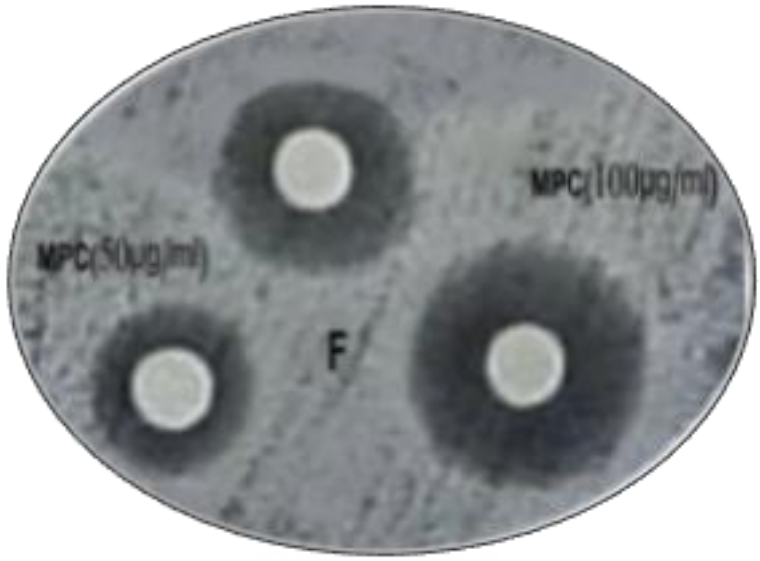
جدول 6 : أقطار التثبيط لميتيل فينيل كربامات والجنتامايسين تجاه الجراثيم سلبية وإيجابية الغرام

نوع الجرثومة	العينة	تركيز العينة	الوسط المستخدم	قطر منطقة التثبيط (mm)
S.aureas	جنتامايسين	100mg/L	TSA	20mm
	MPC	100µg/ml	TSA	10mm
		50µg/ml	TSA	10mm
E.Coli	جنتامايسين	100mg/L	TSA	22mm
	MPC	100µg/ml	TSA	11mm
		50µg/ml	TSA	11mm

3.5.2. دراسة الفعالية البيولوجية تجاه الفطور :

تم دراسة النشاط البيولوجي لميتيل فينيل كربامات على فطر الكانديدا في وسط مغذي من MHA وحضرت عينات من المركب السابق بتركيز 50,100µg/ml باستخدام مذيب DMSO وعينة من المادة المرجعية الفلوكونازول بتركيز 100mg/L باستخدام المذيب نفسه، ووضعت العينات في كل طبق بيتري تم إعدادها مسبقا باستخدام أسطوانات من الفولاذ المقاوم للصدأ ثم وضعت الأطباق داخل حاضنة مدة 48h بدرجة حرارة $35C^0$.

حيث تم نشر فطر الكانديدا على سطح الآغار ومن ثم تم زراعة ثلاثث بؤر (فلوكونازول (مضاد الفطر) بتركيز 100mg/L – MPC بتركيز 50,100µg/ml) وتم الحصول على الطبق الموضح في الشكل :



الفعالية البيولوجية MPC بطريقة الآغار تجاه فطر كانديدا

وفسرت النتائج بمقارنة أقطار التثبيط مع قطر التثبيط للفلوكونازول ، وتم الحصول على الجدول 7 :

جدول 7 : أقطار التثبيط لميتيل فينيل كربامات والفلوكونازول تجاه فطر كانديدا

الفطر	العينة	التركيز	الوسط المستخدم	قطر منطقة التثبيط
Candida	فلوكونازول	100mg/L	MHA	13mm
	MPC	100µg/ml	MHA	14mm
		50µg/ml	MHA	12mm

4.الاستنتاجات:

1. أعطى إستخدام بروميد الصوديوم نتائج أفضل لاصطناع الكاربامات كهروكيميائياً مقارنتاً بكلوريد ويوديد الصوديوم وهذا يعود الى سهولة أكسدة البروم مقارنة بالكلور وكبر حجم ذرة اليود.
2. الطريقة المستخدمة في اصطناع ميتيل فينيل كربامات كانت أكثر اقتصاداً في استخدام الغرافيت كأنود والزنك كاتود بدلاً من البلاتين .
3. الطريقة المستخدمة في اصطناع ميتيل فينيل كربامات كانت سهلة باستخدام بروميد الصوديوم كوسيط في وجود الميتانول .
4. أعطى ميتيل فينيل كربامات فعالية متوسطة على الجراثيم مقارنةً بالجنتامايسين .
5. أعطى ميتيل فينيل كربامات فعالية أكبر على جراثيم سلبية الغرام مقارنتاً بجراثيم إيجابية الغرام.
6. أعطى ميتيل فينيل كربامات فعالية أعلى من فعالية المادة المرجعية الفلوكونازول على فطر الكانديدا عند تركيز 100µg/ml .
7. تم عزل كربامات الميتيل وتنقيتها عن طريق عمليتي الإستخلاص والعامود الكروماتوغرافي ثم إثبات هويتها بالمطيافيات (IR–^{1}HNMR–^{13}CNMR).

5.المراجع:

1- Gribble GW. 9 B12 H20. Name Reactions for Homologation, Part 2. 2009 May 4:164.

2- Senanayake CH, Fredenburgh LE, Reamer RA, Larsen RD, Verhoeven TR, Reider PJ. Nature of N-bromosuccinimide in basic media: the true oxidizing species in the Hofmann rearrangement. Journal of the American Chemical Society. 1994 Aug;116(17):7947-8.

3- Zagulyaeva AA, Banek CT, Yusubov MS, Zhdankin VV. Hofmann rearrangement of carboxamides mediated by hypervalent iodine species generated in situ from iodobenzene and oxone: Reaction scope and limitations. Organic Letters. 2010 Oct 15;12(20):4644-7.

4 - Borah AJ, Phukan P. Efficient synthesis of methyl carbamate via Hofmann rearrangement in the presence of TsNBr2. Tetrahedron Letters. 2012 Jun 13;53(24):3035-7.

5 - Bastos GA, de Mattos MC. A convenient Hofmann reaction of carboxamides and cyclic imides mediated by trihaloisocyanuric acids. Tetrahedron Letters. 2021 Oct 26;83:153422.

6 - Jevtić II, Došen-Mićović L, Ivanović ER, Ivanović MD. Hofmann rearrangement of carboxamides mediated by N-bromoacetamide. Synthesis. 2016 Mar 11:1550-60.

7- Nishikawa T, Urabe D, Tomita M, Tsujimoto T, Iwabuchi T, Isobe M. One-pot transformation of trichloroacetamide into readily deprotectable carbamates. Organic Letters. 2006 Jul 20;8(15):3263-5.

8- Miranda LS, da Silva TR, Crespo LT, Esteves PM, de Matos LF, Diederichs CC, de Souza RO. TBCA mediated microwave-assisted Hofmann rearrangement. Tetrahedron letters. 2011 Apr 6;52(14):1639-40.

9- Matsumura Y, Satoh Y, Maki T, Onomura O. The electrochemically induced Hofmann rearrangement and its comparison with the classic Hofmann rearrangement. Electrochimica acta. 2000 Jun 9;45(18):3011-20