

INSTITUTUL POLITEHNIC "TRAIAN VULIA" DIN TIMISOARA
FACULTATEA DE TEHNOLOGIE CHIMICA

Ing. Aurelia Boldea

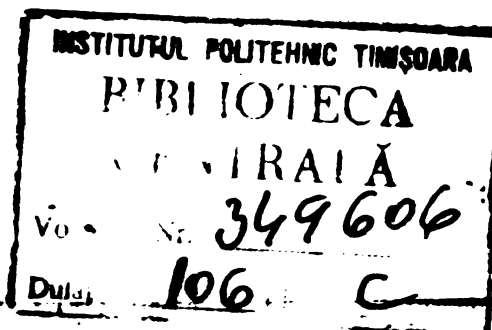
"SINTETIZAREA SI CARACTERIZAREA UNOR UREE SI TIUREE
SUBSTITUITE, CU ACTIUNE FIZIOLOGICA"

TEZA DE DOCTORAT

BIBLIOTECA CENTRALĂ
UNIVERSITATEA "POLITEHNICA"
TIMIȘOARA

Prof. univ. emerit. dr. doc.
George Ostrogovich
M.C. al Academiei R.S.R.

Timișoara 1978



C U P R I N S

Introducere	1
1. UREE SI TIOUREE SUBSTITUITE	3
1.1. Constituția ureelor și tioureeilor	3
1.1.1. Geometria moleculei	3
1.1.2. Structura electronică	5
1.1.3. Spectrele electronice	9
1.1.4. Spectrele de vibrație	17
1.1.5. Spectrele de rezonanță magnetică nucleară	23
1.1.6. Momente dipol	28
1.2. Conformația ureelor și tioureeilor	31
1.2.1. Conformația derivaților alchilici ai ureei și tioureeii.	32
1.2.2. Conformația derivaților arilici ai ureei și tioureeii	38
1.2.3. Bariere energetice de rotație.	42
1.3. Mecanismul reacției iso(tio)cianatilor cu amine.	45
2. PARTEA ORIGINALA	51
2.1. Sinteza și proprietățile unor noi derivați de uree și tiouree.	51
2.1.1. Clasificarea noilor derivați	51
2.1.2. Modul de obținere, condiții de reacție și purificare	53
2.1.3. Proprietăți fizice	53
2.2. Calcule de orbitali moleculari și spectre electronice	67
2.2.1. Calcule de orbitali moleculari prin metoda ω -HMO și Del Ré	67

2.2.2. Analiza spectrelor electronice ale noilor derivați (tio)ureidici	80
2.2.2.1. Influența substituenților asupra spectrelor electronice ale noilor derivați	85
2.2.2.2. Influența solvenților asupra spectrelor electronice ale noilor derivați	87
2.3. Spectrele de vibrație ale derivaților sintetizați	97
2.3.1. Analiza vibrațiilor IR caracteristice în domeniul 3500-2500 cm^{-1}	97
2.3.1.1. Vibrații de valență ale legăturilor NH	97
2.3.1.1.1. Influența substituenților asupra frecvențelor vibrațiilor ν_{NH}	108
2.3.1.1.2. Influența solvenților asupra frecvențelor vibrațiilor ν_{NH}	109
2.3.1.1.3. Considerații privind conformația noilor derivați	109
2.3.1.2. Alte vibrații	111
2.3.2. Analiza vibrațiilor IR caracteristice, în domeniul 1500-1800 cm^{-1}	111
2.3.2.1. Vibrații de valență $\nu_{\text{C=O}}$ din grupele car- boxil și ester	117
2.3.2.2. Vibrații de valență $\nu_{\text{C=O}}$ din grupa ureidică. Bandă amidă I	117
2.3.2.3. Vibrații de valență $\nu_{\text{C=O}}$ ale grupei amidice secundare. Bandă amidă I	120
2.3.2.4. Bandă amidă II și bandă tioamidă I	120
2.3.2.5. Alte vibrații	121
2.3.3. Analiza vibrațiilor IR caracteristice în domeniul 1400-1200 cm^{-1} . Bandă amidă III și benzi tioamidă II și III	121

2.3.4. Vibrații IR caracteristice, la frecvența de 700-760 cm ⁻¹	125
2.4. Spectrele de rezonanță magnetică nucleară ale noilor derivați	126
2.4.1. Identificarea protonilor NH ₂ CXNH, CONH și NH ₂ . . .	126
2.4.2. Identificarea protonilor C-H aromatici și alchilici	139
2.5. Momente dipol	142
2.5.1. Rezultate experimentale	142
2.5.2. Calculul teoretic al momentului dipol.	146
2.6. Acțiunea antimicrobiană a noilor derivați	151
Concluzii	154
Bibliografie	157

I N T R O D U C E R E

Derivații substituiți ai ureei și tioureei și-au găsit importante utilizări în diverse domenii: medicină, agricultură (acțiune ierbicidă, stimulantă de creștere), industria maselor plastice (antioxidanți, poliuree), sinteze organice (intermediari).

Asocierea efectelor fiziologice ale grupei ureidice și tioureidice cu cele ale substituenților, a avut ca rezultat obținerea unor substanțe medicamentoase cu cele mai diferite acțiuni: hipno-sedativă, anestezică, hipoglicemiantă, antimicrobiană, antiinflamatorie, tuberculostatică, antihelmintică, bronhodilatatorie.

În această lucrare s-au sintetizat și s-au studiat din punct de vedere fizico-chimic 62 de noi derivați ai ureei și tioureei, cu substituenți proveniți din acidul p-aminohipuric și esterii săi alchilici (C_1-C_6), precum și din sulfafenazol și sulfametazină.

Scopul acestor sinteze a fost obținerea unor noi substanțe fiziologic active prin asocierea efectelor hipno-sedative și tuberculostatice (ale grupei ureidice și tioureidice) cu cele ale substituenților la azot.

S-au obținut astfel 10 serii noi de compuși ai ureei și tioureei, prin condensarea iso(tio)cianatilor de fenil, de 4-clorfenil și 3-clorfenil, precum și a isotiocianatilor de benzil și de β -feniletil cu amine primare fiziologic active: sulfafenazol și sulfametazină (hipoglicemiante), acid paraaminohipuric (PAH) și esterii săi (PAR).

Derivații de urce și tiouree cu substituenți proveniți din PAH și PAR, conțin acidul paraaminobenzoic (vitamina H') legat peptidic cu glicocolul (amino-acid natural ce apare în constituția proteinelor).

S-au ales câțiva compuși reprezentativi din cele 10 serii de noi derivați și s-a testat acțiunea lor antimicrobiană.

1.UREE SI TIOUREE SUBSTITUITE

1.1.CONSTITUTIA UREELOR SI TIOUREELOR

1.1.1.Geometria moleculei

Analiza de raze X a ureei și tioureei în stare cristalină demonstrează că atomii grei ai grupei (tio)ureidice sînt aproape coplanari/1,2/.

Date cu privire la parametrii structurali ai acestora sînt prezentate în figurile 1a și 1b /3,4/ și în tabela 1/5-10/.

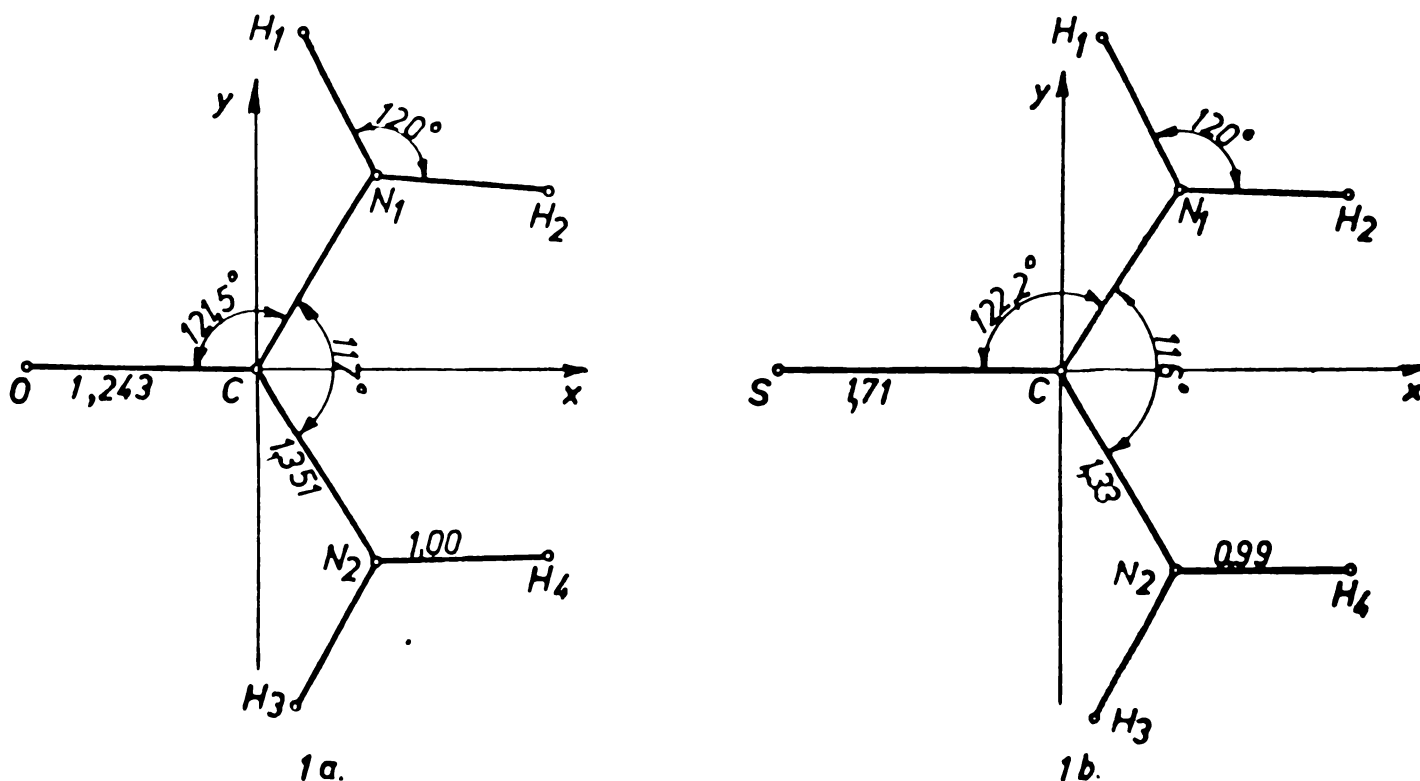


Figura 1. Parametrii structurii geometrice ai ureei (1a) și tioureei (1b).

În studiile teoretice ale amidelor și ureelor se consideră de obicei că toți atomii din figura 1 sînt coplanari, avînd conjugarea maximă a electronilor π din legătura C=O cu electronii neparticipanți ai grupei NR_2 , ceea ce ar presupune o hibridizare sp^2 la atomul de N. În fapt hibridizarea la atomul de azot este intermediară între sp^2 și sp^3 , corespunzătoare unei configura-

rații neplanare, confirmată mai recent prin spectrele de microunde în cazul formamidei la care s-a găsit că hidrogenii NH₂ sînt cu 0,15 Å în afara planului NCO /11/.

Substituția 1,3 a derivaților ureei și tioureei determină o deviere de la planaritate, datorită împiedicării sterice între substituenți, tendință observată prin studiul RMN al di, tri și tetrametiltioureei /12/.

Un studiu prin difracție de neutroni al 1,3-dimetil-1,3-di(4-nitrofenil)ureei și 1,3-dimetil-1,3-di(2,4-dinitrofenil)ureei demonstrează în aceste cazuri o puternică deviere de la planaritate a grupei ureidice /13/.

Din studiile structurale reiese totuși o apreciabilă conjugare a grupării ureidice și în consecință un apreciabil caracter de dublă legătură C=N, ceea ce se poate exprima prin structurile:

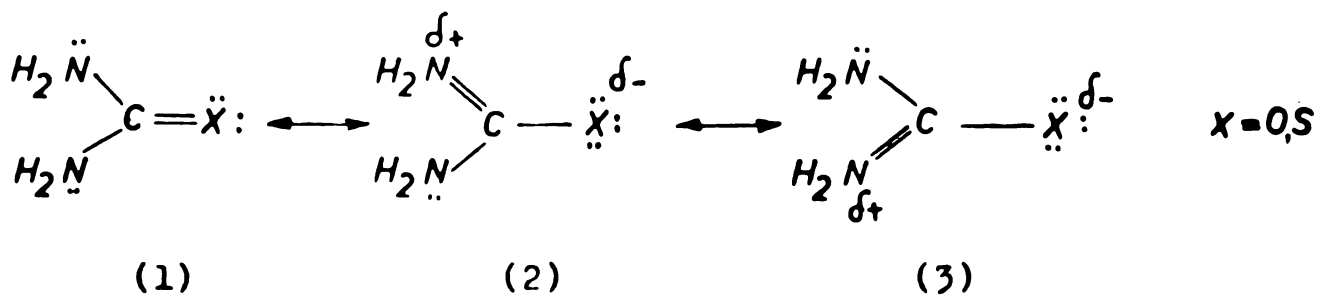


Tabela 1. Parametrii structurali pentru cîteva (tio)uree ($r = \overset{\circ}{\text{Å}}$; $\chi = ^\circ$).

Compus	C=X	C-N	N-H sau N-C	$\widehat{\text{XCN}}$	$\widehat{\text{NCN}}$	$\widehat{\text{HNH}}$	$\widehat{\text{CNC}'}$	$\widehat{\text{CNH}}$	Lit.
Uree	1,24	1,35	0,99	-	117	122	-	-	/1/
	1,243	1,351	1,00	121,5	117	120	-	120	/5/
1,3-Dimetil-uree	1,262	1,335	1,00	120	120	-	120	109°	/6/
			1,47				28'		
Tetrametiluree	1,215	1,338	1,47	120	120	-	117,5	-	/7/
Tiouree	1,71	1,33	0,99	122,2	116	120	-	120	/2,4/
1,3-Dimetil-tiouree	1,68	1,37	1,00	120	120	-	120	120	/8/
			1,47						
Aliltiouree	1,656	1,366	-	120,6	119,5	-	-	-	/9,10/
		1,354			119,9				

Se observă că lungimile legăturilor C-N pentru derivații ureei sînt intermediare între simpla legătură C-N (1,47 Å) și dubla legătură C=N (1,24 Å), iar lungimile legăturii C=O sînt mai mari decît legăturile C=O carbonilice (1,19 Å cetone) /14,15/. Caracterul de dublă legătură al grupei C=X în CX.N descrește în ordinea X=O > S > Se, datorită descreșterii întrepătrunderii orbitalului 2p al carbonului cu orbitalii 3p sau 4p ai sulfului și respectiv seleniului, ceea ce corespunde cu o creștere a contribuției structurilor polare (2) și (3). Aceasta este în acord și cu momentele dipol ale acestor combinații (uree: 4,56 D, tiouree: 5,0 D).

Caracterul de dublă legătură XC=N face posibilă o izomerizare conformațională în jurul acestei legături.

1.1.2. Structura electronică

Ipoteza conjugării extinse a moleculelor de uree și tiouree este în concordanță cu configurația aproape planară a acestor molecule.

Atomul de carbon central posedă o hibridizare sp^2 și orbitalul său 2pz se interpătrunde cu orbitalul 2pz și 3pz al oxigenului, respectiv sulfului, formînd o legătură π . Dacă atomul de azot adoptă cu precădere o hibridizare sp^2 , o pereche de orbitali 2pz, ocupați cu electroni neparticipanți, sînt perpendiculari pe planul HNH. Este de presupus că în cazul unei structuri plane orbitalii pz ai azotului se interpătrund cu orbitalul 2pz al carbonului, conferind legăturii C-N un caracter parțial de dublă legătură.

Aceste ipoteze sînt confirmate de indicii structurali derivați din calculele de orbitali moleculari.

Pentru elucidarea structurii electronice a ureei și tioureei s-au efectuat o serie de investigații bazate pe metode semi-empirice: metoda Pople /16/, metoda Pariser-Parr-Pople /17-19/ CNDO/2 /20,21/.

Un calcul teoretic, mai complet, a fost efectuat de Elbert și Davidson pentru molecula de uree /22/.

Pentru starea fundamentală și stările de valență excitate s-au construit: o funcție de undă self-consistentă folosind ca set de bază funcțiile Gaussiene de lob contractat, și o funcție de undă CI utilizând drept configurații de bază orbitalii moleculari ICSCF de cea mai joasă energie.

În tabela 2 se prezintă comparativ rezultatele acestor calcule (ICSCF și CI) alături de cele obținute din calculele semiempirice, cu privire la populațiile orbitalilor atomici, momentul dipol (μ), energia de legătură (D_0) și ordinul legăturilor π .

Se observă că valoarea CNDO/2 modificată, privind energia de legătură este mai bună decât valoarea obținută prin metodele ICSCF, CNDO/2 și INDO; dar parametrii aleși influențează în mod negativ valoarea momentului dipol și ordinul legăturii CO.

Ordinul π al legăturii CN se apropie ca valoare de cel al legăturii CO, ceea ce demonstrează caracterul parțial de dublă legătură CN și conjugarea extinsă a sistemului ureidic.

Calculul populațiilor suprapuse între atomii legați a dat valori cuprinse între 0,35-0,45, cu cea mai mare populație suprapusă între carbon și oxigen, care au o dublă legătură.

Natura orbitalilor calculați după metoda ICSCF nu diferă prea mult de natura orbitalilor naturali. Din formele acestor orbitali, trasate după un program L.Mc.Murchie modificat /22/, rezultă că mai mulți orbitali au aspect triunghiular, fiind echivalenți cu orbitalii de tip sp^2 ai moleculei NH_3 , o dovadă privind hibridizarea sp^2 a atomilor de azot din uree.

Calcululele ICSCF și CI privind energiile de excitare cele mai joase sînt date în tabela 3. Stările excitate de cea mai scăzută energie implică promovarea unui electron pe orbitalul de antilegătură de energie cea mai joasă π^* ($3b_1$), incluzînd cel puțin o tranziție pentru fiecare tip de simetrie.

Tabela 2. Comparația rezultatelor funcțiilor de undă teoretice și semiempirice /22/.

Mărimi	ICSCF	CI ^a	CI ^b	HMO	CNDO/2 ^c	CNDO/2 ^d	INDO
Populații atomice nete							
C	5,020 ^e	5,116	5,110				
	5,268 ^f	5,354	5,345	-	5,510	5,485	5,437
N	8,686	8,601	8,604				
	8,575	8,493	8,496	-	8,433	8,147	8,489
O	7,781	7,731	7,729				
	7,480	7,438	7,437	-	7,260	7,419	7,263
Populații totale	31,670	31,619	31,614				
	31,675	31,617	31,613	-	31,999	32,000	32,000
$\mu_0(D)$	4,794	4,630	4,676	-	4,703	1,355	4,656
$D_0(u.a)$	0,751	-	-	-	2,799	1,157	2,547
Ordinul legăturii π							
CO	0,704	0,692	0,690	0,614	0,724	0,354	0,712
CN	0,469	0,462	0,462	0,500	0,454	0,603	0,468
NO	-0,262	-0,275	-0,271	-0,228	-0,262	-0,154	-0,270
NN	-0,176	-0,184	-0,181	-0,186	-0,164	-0,263	-0,177

a)-primul calcul CI folosind toate excitațiile simple plus cele duble selectate pe baza energiilor Rayleigh-Schrödinger de perturbație, $-E_{RS} > 1,0 \times 10^{-4}$;

b)-funcția de undă CI după trei iterații de orbitali naturali, cu $-E_{RS} > 1,0 \times 10^{-4}$;

c)-metoda CNDO/2 normală; d)-CNDO/2 modificată; e)-metoda Müliken, folosind pentru populații, orbitali neortogonali; f)-populații folosind orbitali Löwdin ortogonalizați.

D_0 experimentală = 1,16 u.a.

Tabela 3. Energiile de tranziție pentru uree (u.a)/22/.

Simetria	Triplet			Singlet		
	CI ^a	ICSCF	CI ^b	CI ^a	ICSCF	CI ^b
A ₂ (5b ₂ → 3b ₁ , n → π*)	0,28	0,217	0,264	0,29	0,225	0,273
A ₁ (2b ₁ → 3b ₁ , π → π*)	0,28	0,223	0,271	0,41	0,372	0,377
B ₂ (1a ₂ → 3b ₁)	0,37	0,321	0,321	0,43	0,375	0,387
B ₁ (8a ₁ → 3b ₁)	0,44	0,368	0,417	0,48	0,397	0,445

a) calcule CI folosind două configurații ICSCF, excepție ¹A₁ care folosesc 6 configurații; b) calcule CI acceptând dublele excitații cu $-\Delta E_{RS} > 1,0 \times 10^{-4}$.

Din tabela 3 se observă că stările excitate de cea mai joasă energie, sînt cele de simetrie A₁ și A₂, stările triplet ale acestor simetrii fiind degenerate.

Orbitalul 3b₁ (π*) implicat în tranzițiile de cea mai joasă energie este localizat în legătura C=O, fiind un orbital de antilegătură. Orbitalul 5b₂(n) este aproape pur 2px oxigen și reprezintă un orbital de nelegătură al perechii de electroni neparticipanți, iar 2b₁(π) este un orbital C=O de legătură.

Starea singlet de cea mai joasă energie este o tranziție n → π*, ¹A₂, interzisă din motive de simetrie, dar se observă totuși în uree ca o tranziție foarte slabă, datorită interacțiunii vibraționale.

Starea singlet π → π*, de simetrie ¹A₁, este mai mult o tranziție carbonil, decît o tranziție amidă.

Energiile calculate pentru cele două tranziții sînt în concordanță cu cele determinate experimental din benzile UV de la 7,2 eV (0,26 u.a.), respectiv 9 eV (0,33 u.a.).

Diferența între indicii structurali ai ureei și tioureei,

obținuți printr-un calcul Pariser-Parr-Pople /17/, explică diferența de comportare a celor două clase de substanțe, în spectroscopia UV, IR, RMN.

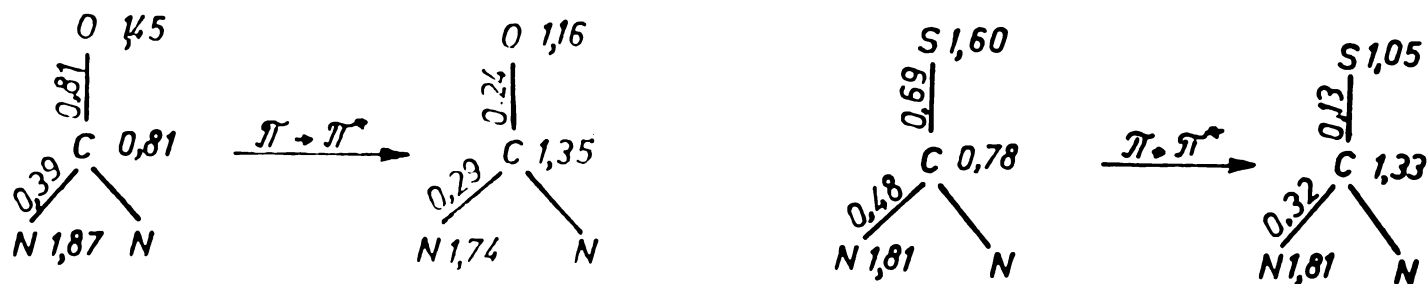


Figura 2. Sarcina electronică și ordinul de legătură în starea fundamentală și excitată pentru uree și tiouree /17/.

Energiile tranzițiilor în tiouree sînt mai mici, dat fiindcă orbitalii 3p ai sulfurii sînt situați mult mai sus decît orbitalii 2p ai oxigenului, iar nivelul π^* nu este atît de ridicat ca al perechii de electroni neparticipanți.

Astfel din calculul PPP au rezultat energiile de tranziție de 5,23 eV și 7,17 eV pentru tiouree, comparativ cu valorile de 6,93 eV și 8,02 eV pentru uree /17/.

1.1.3. Spectre electronice

Din calculele de orbitali moleculari pentru uree și tiouree, care sînt în concordanță cu datele experimentale rezultă că stările excitate de cea mai joasă energie corespund unor tranziții $n \rightarrow \pi^*$ (interzisă, dar probabilă) și $\pi \rightarrow \pi^*$ /17,22/.

Benzile corespunzătoare acestor tranziții apar pentru derivații tioureei, la lungimi de undă mai mari decît pentru derivații ureei, fiindcă energiile de excitare corespunzătoare, așa cum s-a menționat mai sus, sînt mai mici (tabela 4).

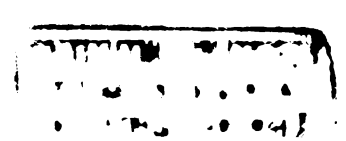


Tabela 4. Tranziții $n \rightarrow \pi^*$ și $\pi \rightarrow \pi^*$ în compuși (tio)carbonilici simpli.

Compus	$\pi \rightarrow \pi^*$ λ_{\max}	$n \rightarrow \pi^*$ λ_{\max}
Formaldehidă	185	270
Acid acetic	-	204
Acetaldehidă	-	204
Uree	<186	229
Tiouree	240	280

Aspectul și poziția benzilor în spectrele UV ale derivațiilor ureei și tioureei depind de natura substituenților la azot.

După cum era de așteptat, substituirea hidrogenului cu grupe alchil, provoacă mici deplasări batocrome, absorbțiile situându-se într-un domeniu greu accesibil cercetărilor experimentale, motiv pentru care a fost mai puțin studiat.

Efectul inductiv donor al grupelor alchil produce o creștere netă a densității electronice în grupa (tio)ureidică, având ca rezultat creșterea energiei tuturor orbitalilor acestei grupe. Direcția și mărimea relativă a deplasărilor de frecvență a absorbțiilor, indică schimbarea energiei orbitalilor în următoarea ordine : $\Delta n > \Delta \pi > \Delta \pi^*$

Se pare însă că creșterea în energie a orbitalului π^* , determinată de efectul +I al grupei alchil, este oarecum compensată de interacțiunile $\sigma - \pi$ ale substituentului alchil cu sistemul (tio)ureidic, ceea ce explică și deplasările mai mari observate la creșterea numărului de substituenți alchil /25,26/.

Pentru derivații alchiltioureei s-au încercat corelări între frecvențele tranzițiilor $n \rightarrow \pi^*$ și $\pi \rightarrow \pi^*$ cu suma constan-

telor polare de substituent, ale lui Taft, $\Sigma\sigma^*$ /26,27,28/. S-a obținut o relație liniară acceptabilă pentru 1,3 dialchiltioureă, devierile de la liniaritate ale monoalchiltioureelor și 1-benzil, 3-metiltioureii explicându-se prin schimbarea de simetrie, respectiv efectul $\sigma-\pi$ al grupei metilen împărțit între grupele adiacente: fenil și tioureidică /26/.

Substituirea hidrogenului de la azot cu nuclee aromatice complică spectrul prin intervenția benzilor „benzenoide”, dar îl deplasează într-un domeniu mai accesibil și mai intens studiat.

Derivații aromatici prezintă benzi specifice și anume: banda E (rezultată din suprapunerea a două tranziții permise $\tilde{\pi}\rightarrow\tilde{\pi}^*$) și banda B (tranziție interzisă, dar de probabilitate finită), în domeniile 180-220 nm ($\epsilon = 2,6-6,0 \times 10^3$), respectiv 250-290 nm ($\epsilon = 10^2-10^3$).

Introducerea, în nucleul aromatic, a unui substituent capabil de conjugare, produce deplasarea batocromă a benzilor E și B.

Principalele caracteristici spectrale ale derivaților aril(tio)ureei au fost atribuite prin comparare cu cele ale unor derivați aromatici cu cromofori asemănători. Drept sisteme de referință s-au ales aminele aromatice, considerându-se ca derivați de N-(tio)carbamoilare sau de N-fenil-(tio)carbamoilare, ai acestora /29-40/.

N-(tio)carbamoilarea anilinei provoacă o deplasare hipso-cromă a benzii B și batocromă a benzii E.

Spectrul UV al monoaril(tio)ureelor se caracterizează prin existența a trei benzi de absorbție (B, E și C), care apar în domeniul 200-350 nm /41/.

Pe baza studiilor spectrale ale acestui tip de derivați, se atribue prima bandă din spectru, banda B, unor tranziții $\tilde{\pi}\rightarrow\tilde{\pi}^*$, în nivelele perturbate ale benzenului /29-41/.

Unii autori, atribuie această bandă unor tranziții $\pi-\pi^*$ ale grupei (tio)ureidice, argumentînd această presupunere astfel /26/:

-Asemănarea generală a spectrelor ariltioureelor cu spectrele alchiltioureelor.

-Lungimea de undă mare la care apare această bandă ar fi rezultatul unor interacțiuni puternice între grupa tioureidică și inelul benzenic, cu schimbări importante în structura electronică a acestui sistem. Posibilitatea apariției acestor schimbări este infirmată de deplasările chimice mici, în RMN, ale protonilor aromatici.

Aceste argumente nu par rezonabile, dat fiindcă spectrele RMN privesc starea electronică fundamentală, nu cea excitată. De asemenea un studiu comparativ (tabelele 5,6) al spectrelor monoarilureelor și 1 aril,3 alchilureelor nu relevă deplasări apreciable ale benzii B, pe cînd substituenții alchili greșiți pe nucleul benzenic afectează sensibil această bandă, deplasînd-o batocrom, ceea ce reprezintă o dovadă a naturii sale „benzenoide”.

A doua bandă din spectru, denumită E (sau K), este o bandă de conjugare sau transfer de sarcină intramolecular, rezultată în urma tranziției unui electron din cel mai înalt orbital simetric ocupat, π , al benzenului, pe orbitalul cel mai scăzut, vacant al substituentului /42,43/.

Spectrul UV al 1,3 diaril(tio)ureelor se caracterizează printr-un efect batocrom și hipercrom puternic asupra benzii E și probabil hipsocrom al benzii B, astfel că deplasarea substanțială a benzii E maschează banda B, și apare de obicei un singur maxim, asimetric și lărgit.

Pe lîngă cele două benzi, în domeniul 200-220 nm, apare și o a treia bandă, denumită de unii autori bandă C și atribuită unor legături etilenice /39,41/. Se pare că această bandă este mai

degrabă o bandă „benzenoidă”, de tip E, asimilându-se însă în lucrarea de față sub denumirea de bandă C.

Tabela 5. Spectrele UV ale unor aril(tio)uree și ale unor derivați aromatici cu cromofori asemănători.

Compus	Tipul benzii						Lit.
	C		E		B		
	λ_{max} (nm)	$lg\epsilon$	λ_{max} (nm)	$lg\epsilon$	λ_{max} (nm)	$lg\epsilon$	
C_6H_6	-	-	198	3,9	255	2,35	46
$C_6H_5NH_2$	-	-	230	3,9	280	3,15	46
$C_6H_5NHCONH_2$	-	-	235	4,25	267-274	2,8	47
$C_6H_5NHCSNH_2$	-	-	236	3,95	266	4,13	47
$C_6H_5NHCONHC_6H_5$	-	-	-	-	254*	4,57	48
$C_6H_5NHCSNHC_6H_5$	-	-	-	-	275*	4,19	48
$(C_6H_5)_2NCONH_2$	-	-	-	-	240	4,00	42
$(C_6H_5)_2NCSNH_2$	-	-	-	-	254	4,60	26
$(C_6H_5)_2NCON(C_6H_5)_2$	-	-	-	-	265	4,25	25
$C_6H_5NHCONHC_2H_5$	-	-	240	4,3	275	3,02	39
$4-CH_3C_6H_4NHCONH_2$	-	-	240	4,22	280	2,97	39
$4-CH_3C_6H_4NHCONHC_2H_5$	-	-	243	4,37	281	3,11	39

* Maxim rezultat din suprapunerea benzilor E și B.

Aspectul și poziția benzilor de absorbție în UV este influențată de poziția și natura substituenților la azotul (tio)ureidic sau la nucleul aromatic (tabela 6), în măsura în care aceștia afectează sistemul conjugat al monoaril(tio)ureei sau al 1,3-diaril(tio)ureei, conform structurilor (4) și (5)-(6).

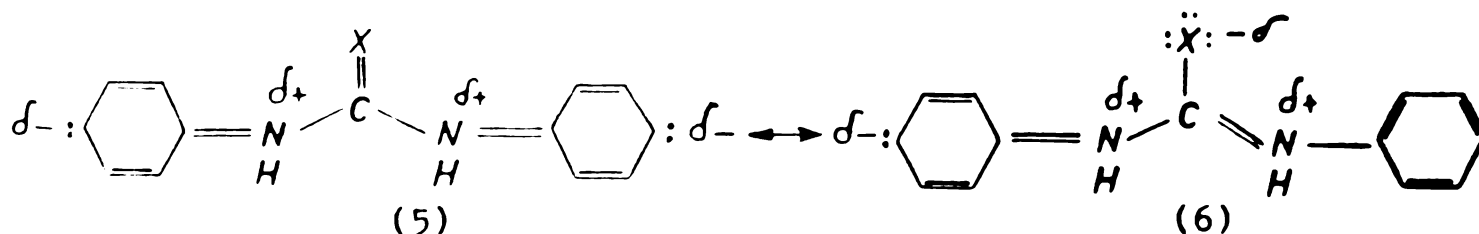
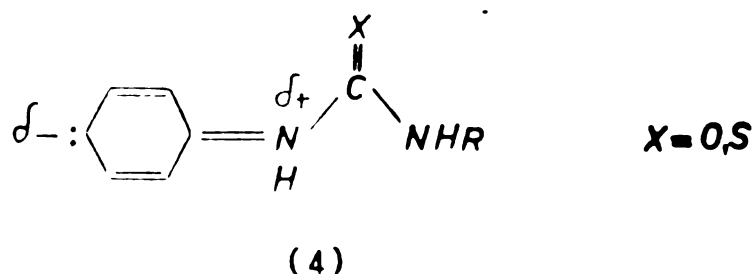
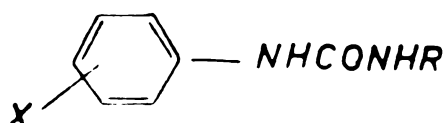


Tabela 6. Influența unor substituenți ai nucleului aromatic asupra spectrelor UV ale arilurelor.



X	R	Efecte	Tipul benzil						Lit.
			C		E		B		
			λ_{max} (nm)	$\lg \epsilon$	λ_{max} (nm)	$\lg \epsilon$	λ_{max} (nm)	$\lg \epsilon$	
2-CH ₃	H	+I	-	-	236	3,90	268	2,90	41
3-CH ₃	H	+I	205	4,5	240	4,15	275	2,95	41
4-CH ₃	H	+I	-	-	240	4,22	280	2,97	41
2-Cl	H	-I(+E)	206	4,5	240	4,15	283	3,00	41
3-Cl	H	-I(+E)	208	4,5	242	4,40	280	3,00	41
4-Cl	H	-I(+E)	201	4,4	249	4,50	283	3,00	41
2-CH ₃ O	H	+E(-I)	207	4,55	240	4,10	280	3,55	41
4-CH ₃ O	H	+E(-I)	-	-	243	4,21	289	3,23	41
4-COOH	H	-E(-I)	213	4,05	270	4,30	310	3,60	34
4-NO ₂	H	-E(-I)	-	-	332	4,12	-	-	34
2-OCH ₃	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	+E(-I)	-	-	260	4,49	288	4,25	35
2-NO ₂	2-NO ₂ C ₆ H ₄ -	-E(-I)	-	-	240	4,45	364	3,75	35
4-OCH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	+E(-I)	-	-	258	4,51	inflexiune		35
4-NO ₂	4-NO ₂ C ₆ H ₄ -	-E(-I)	-	-	341	4,55	-	-	35

S-a observat că există o bună corelație liniară între frecvențele benzii 1,3 difeniltioureelor-4,4'disubstituite și valoarea constantelor de substituent σ^- Hammet (figura 4) /26,44,45/.

Abaterile de la liniaritate în cazul 1,1 difeniltiureei, tetrafeniltiureei și al 1,3 difeniltiureei-2,2'-CH₃-disubstituite, se atribuie unor efecte sterice care reduc considerabil conjugarea inelului aromatic cu grupa tioureidică.

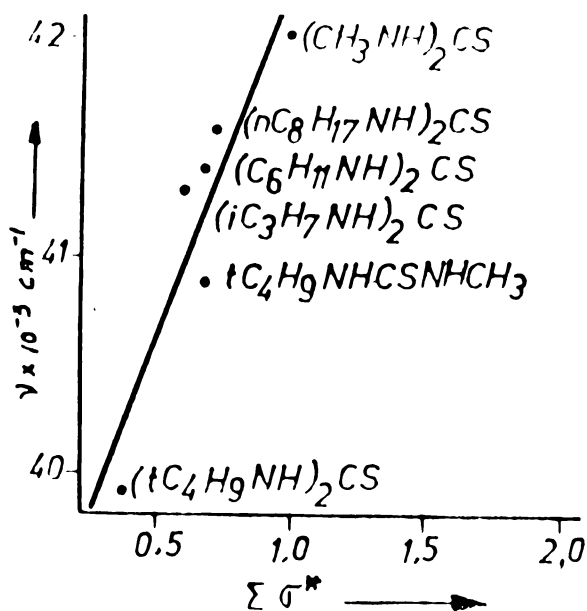


Figura 3. Corelarea $\nu_{\max}(\pi-\pi^*)$ cu constanta Taft $\epsilon\sigma^*$ în alchiltioure.

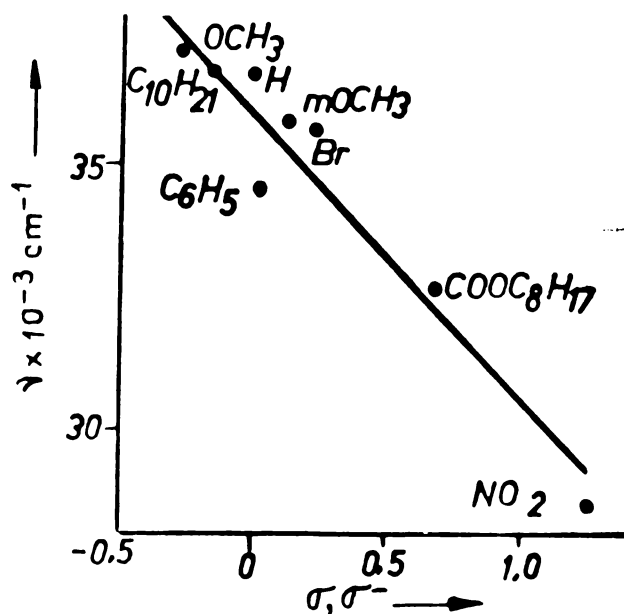


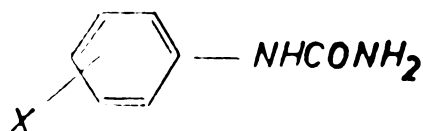
Figura 4. Corelarea $\nu_{\max}(\pi-\pi^*)$ cu constantele Hammet $\sigma\sigma^-$ în 1,3 difeniltioure.

Poziția și aspectul benzilor de absorbție în spectrele UV ale derivaților ureei și tiureei sînt influențate și de solvenții utilizați (tabela 7).

Din datele existente în literatură privind comportarea lor în diferiți solvenți rezultă /49-53/ :

-Maximele de absorbție corespunzătoare tranzițiilor $\pi-\pi^*$ se deplasează hipsocrom odată cu creșterea polarității solventului. Această comportare este caracteristică compușilor la care momentul dipol al stării fundamentale este mai mare decît al stărilor excitate. Asociațiile solvent-substanță dizolvată stabilizează mai puternic, în acest caz, starea fundamentală și cresc astfel energiile tranzițiilor /54/.

Tabela 7. Spectrele UV ale unor derivați de feniluree în diferiți solvenți /51,52/.



X	Solvent	Bandă E		Bandă B	
		λ_{max} (nm)	$lg\epsilon$	λ_{max} (nm)	$lg\epsilon$
H	Apă	234	3,81	-	-
	Etanol	237	4,27	274	3,08
	Eter	237,5	4,28	275	3,06
4-CH ₃ O	Apă	235	4,11	279	3,30
	Etanol	237	4,25	284,5	3,27
	Eter	242	4,27	293,5	3,43
4-CH ₃	Apă	236	4,09	272	2,81
	Etanol	240	4,26	281	3,05
	Eter	241,5	4,30	281	3,11

-Intensitatea maximelor de absorbție ale benzilor E și B crește considerabil cu scăderea polarității solventului, comportare caracteristică substanțelor la care există posibilitatea unei tautomerii. Părerile privind existența unui echilibru tautomer la acești compuși sînt controversate, majoritatea autorilor consideră că atît în stare solidă cît și în soluții (tio)ureele se află în starea (tio)onă, confirmată de studiile IR și RMN. Cîteva observații experimentale, însă, ale spectrelor UV pentru monoariluree și 1 aril,3 piridil tiouree, sînt în concordanță cu rezultatele obținute pentru echilibrul ceto-enolic /51,52/,55/ :

-solvenții nepolari deplasează echilibrul către formele pseudoacide, (8), care absorb mai intens decît forma (7).

INSTITUTUL POLITECNIC
TIMIȘOARA
BIBLIOTECA CENTRALĂ

-substituentul OH, în poziția para la feniluree deplasează banda β heterom în solvenți nepolari, fiindcă forma pseudo-acidă (8) este în concentrație mai mare și e posibilă o conjugare mai intensă cu grupa alcoxi.

-prezența unui hidrogen acid este susținută și de solubilitatea mai mare a acestor derivați în soluții bazice (comparativ cu apa).



1.1.4. Spectre de vibrație

Spectrele IR ale ureei și tioureei au fost studiate și interpretate încă din 1950, când Keller /56/ și Waldron /57/ au stabilit conformația plană a acestor molecule, prin examinarea spectrelor IR cu radiații polarizate.

Cu toate acestea sînt surprinzător de puține date privind absorbția în IR a derivaților de uree și tiouree și acestea referindu-se mai ales la cei alifatici /69-81/. Derivații mono- și diaril(tio)ureici au fost foarte puțin studiați, cunoscîndu-se în acest sens doar cîteva studii /82,83-84/.

Spectrele IR ale (tio)ureei /56-68/ și a derivaților săi N-substituiți /68-84/ prezintă aspecte comune cu ale (tio)amidelor primare, secundare și terțiare /85-87/, dar nu similare, datorită deosebirilor în ce privește structura electronică.

Principalele elemente din spectrul IR, caracteristice ureelor și tioureeilor sînt :

1) benzile de absorbție ale legăturilor N-H :

-cele de valență ν_{NH_2} , ν_{NH} .

-cele de deformație δ_{NH} , ce apar în benzile amidă I, II, III.

349 606

- 2) benzile de absorbție ale legăturii C=X
-cele de valență ν C=X, ce apar în benzile amidă I
-cele de deformare δ X=C-N.

3) benzile caracteristice vibrațiilor de schelet:

- δ N₂-C=X (bandă amidă IV)
- δ N₂-C=X (bandă amidă VI).

Deosebirile de comportare ale derivaților ureei și tioureei în spectrometria IR se datoresc diferențelor în structura electronică a acestor compuși.

Domeniul apariției benzilor de absorbție în uree și tiouree reflectă repartitia sarcinilor electronice și ordinele de legătură din diagramele moleculare rezultate din calculele MO.

În tabela 8 se prezintă comparativ, pe domenii de absorbție caracteristice, atribuirile acceptate în literatură, privind natura benzilor în amide, uree și tiouree.

Calculele vibrațiilor normale ale ureei și tioureei au fost efectuate de Yamaguchi și al./6,65,80/, de Aitken și al./15/ și de Rao și al./66,81/, considerând un model cu simetrie C_{2v}, folosind o funcție de tip Urey-Bradley.

-Vibrații de valență, ν NH.

În tabela 9 sînt prezentate cîteva date din literatură privind benzile de absorbție caracteristice vibrațiilor ν NH în derivații ureei și tioureei.

Din studiul benzilor de absorbție ν NH se poate conchide că poziția și aspectul acestora este determinat de următorii factori:

1. Înlocuirea grupei C=O cu C=S determină o descreștere a densității de electroni la azot, ceea ce se reflectă și în descreșterea frecvenței vibrațiilor ν NH. Aceeași influență o manifestă și substituenții la atomul de azot care au capacitatea de a con-

Tabela 8. Atribuirea benzilor de absorbție în IR.

Amide /85-87/		Uree /85,88-90/		Tiouree/66,81,91-94/	
Domeniu de absorbție (cm ⁻¹)	Originea benzii	Domeniu de absorbție (cm ⁻¹)	Originea benzii	Domeniu de absorbție (cm ⁻¹)	Originea benzii
3500-3200	νNH ₂ sim νNH ₂ asim νNH	3450-3200	νNH ₂ sim νNH ₂ asim νNH	3450-3200	νNH ₂ sim νNH ₂ asim νNH
1650-1715 (amide primare)	Vibrația de valență νC=O	1600-1650	νC=O+(δNH) Bandă a- midă I	1600-1650 1500-1550	νNH ₂ sim(a ₁) νCN+ δ NH Bandă tio- amidă I
1640-1650 (amide sec)	Bandă a- midă I				
1550-1650 (amide terțiare)					
1580-1650 (amide primare)	δNH+ νCN Bandă amidă II	1560-1590	(νC=O)+ +δNH+(νCN) Bandă a- midă II	1300-1470	δNH+νCN+ +νC=S Bandă tio- amidă II
1475-1580 (amide secundare)					
1290-1300	δO-C-N+ δNH Bandă a- midă III	1250-1300	(δNH)+ +νCN+(νC=O) Bandă a- midă III	1080-1400	δNH+νCN+ +νC=S Bandă tio- amidă III
600-620	δN-C=O(IV) τN-C=O(VI)	625 770-780	δN ₂ -C=O(IV) τN ₂ -C=O(VI)	700-900 470-660	νC=S+(νN-CN) (IV) δNCS+ δN-CN (V)
720	τNH(V)	599-617	τNH (V)		

Tabela 9. Frecvențe ale vibrațiilor ν_{NH} în (tio)uree,
(cm^{-1}).

Compus	Stare solidă ν_{NH}	CCl_4 ν_{NH} mono	CHCl_3		Lit.
			ν_{NH} mono	ν_{NH} asoc.	
uree	3437 3344	-	-	-	63
metiluree	-	3516a 3464 3419b	-	-	75
etiluree	-	3518a 3452 3419b	-	-	75
n-butiluree	-	3516a 3451 3417b	-	-	75
t-butiluree	-	3512a 3442 3414b	-	-	75
1,1-dimetiluree	-	3520 3420	-	-	75
1,3-dimetiluree	3360	3461	3460	3390	75
1,3-dietiluree	3342	3449	3466	3376	75
1,3-dipropiluree	3338	3453	3445	3380	75
1-metil,3-t-butil uree	3376	3433 3456*	3435 3457*	3391	75
1,3-diterț-butil- uree	3355	3437 3469*	3446 3475*	3393	75
1,3-di-sec-butil- uree	3327	3438	3436	3369	75
1,3-di-t-amiluree	3362	3440 3471*	3439 3474*	3394	75
1,3-difeniluree	3325 3280	-	-	-	97
1,3-dimetiluree	-	-	3440	3335	81
1,3-difeniltiouree	-	-	3414	3382	98
1,1-dimetil-3-fenil- tiouree	-	-	3428 3392	-	99

*-bandă adițională de intensitate mică a cărei natură
n-a fost elucidată; a) ν_{NH_2} antisimetrică; b) ν_{NH_2}
simetrică.

juga cu electronii neparticipanți ai acestuia.

2. Derivații cu grupe alchil voluminoase au cele mai joase frecvențe corespunzătoare vibrațiilor ν_{NH} .

3. Vibrațiile ν_{NH} de frecvență mai joasă s-au atribuit izomerului NH-trans, iar cele de frecvență mai înaltă NH-cis, pe baza considerentelor relatate în secțiunea 1.7.

4. Asociațiile intermoleculare (autoasociații și solvent-substanță dizolvată) și intramoleculare ($\text{NH}\dots\text{X}=\text{C}$) prin legături de hidrogen deplasează vibrațiile $\nu_{\text{N-H}}$ spre frecvențe mai joase, sau cauzează apariția unor benzi adiționale. S-a stabilit chiar o relație liniară între frecvența vibrației ν_{NH_2} implicată în asociații și lungimea legăturii de proton /88,95/

De obicei în stare solidă benzile largi și intense ν_{NH} nu pot fi scindate în două componente (specifice moleculelor cu simetrie C_{2v}) decât prin deuterare, când are loc și o deplasare a acestor benzi în domeniul $2400\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$.

-Benzi amidă și tioamidă I, II, III.

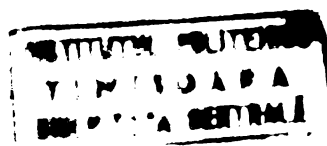
Denumirea de benzi amidă, utilizată pentru derivații de uree, a fost extinsă într-o oarecare măsură și pentru derivații de tiouree (benzi tioamidă).

O contribuție importantă la elucidarea naturii acestor benzi au adus-o studiile efectuate de G. Ostrogovich și colab./88-96/. Localizarea și natura benzilor (tio)amidă este prezentată în tabela 8.

-Banda amidă I provine din contribuția vibrației fundamentale $\nu_{\text{C=O}}$ cu o mică contribuție a δ_{NH} , demonstrată de o slabă deplasare spre frecvențe mai joase, la deuterare.

Această bandă se caracterizează prin :

-sensibilitate la poziția și caracteristicile electronice ale substituenților, în măsura în care aceștia modifică



ordinul legăturii C=O.

-deplasare spre frecvențe mai înalte la trecerea din stare solidă în soluție, prin creșterea caracterului de dublă legătură la scăderea ponderii legăturilor de hidrogen în care a fost implicată.

Tabela 10. Benzile amidă I, II, III în derivați de (tio)uree, (cm^{-1}). $\text{R}_1\text{R}_2\text{NCXNR}_3\text{R}_4$.

X	R_1	R_2	R_3	R_4	Bandă amidă I		Bandă amidă II		Bandă amidă III	Lit.
					Stare solidă	CCl_4	KBr	CHCl_3		
O	H	H	H	H	1686 1606	-	1631	-	1153 1064	6
	i-C ₄ H ₉	H	H	H	1610 1608*	-	1661 1550 1493*	-	1344 1010*	82
	t-C ₄ H ₉	H	H	H	1618 1608*	-	1661 1563 1496*	-	1348	82
	CH ₃	H	CH ₃	H	1622 1613	1694	1580 1435	1552	1275 9927	76- 78
	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	H	1626	1625	1590	1537	1260	"
	t-C ₄ H ₉	H	t-C ₄ H ₉	H	1640	1694	1562	1518	1210	"
	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	H	1645	-	1550	-	1315 1300	"
	H	H	H	H		δNH_2	Bandă tioamidă			
							I	II	II	
S	H	H	H	H	1610	-	-	1417	1183	65
	CH ₃	H	H	H	1634	-	-	1550	1296	80
	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	H	-	-	1550	1340	1280 1091	81
	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	H	-	-	1550	1343	1244	83

*)Se referă la compuși deuterati.

-Banda amidă II. La apariția acestei benzi contribuie în mare măsură vibrațiile δ_{NH} . Această contribuție este pusă în evidență prin deplasarea benzii amidă II spre frecvențe mai joase, la deuterare.

Poziția sa depinde de starea de asociație a moleculelor cât și de conformația acestora /89/.

-Banda amidă III provine mai ales din combinarea vibrațiilor $\nu_{C-N} + \delta_{NH}$, combinare confirmată de deplasarea sa spre frecvențe mai joase la deuterare. Substituenții care influențează ordinul legăturii $C-N$, modifică și poziția acestei benzi în spectru.

-Banda tioamidă I conține o contribuție importantă a vibrației de valență a legăturii $C-N$, care are un caracter ν mai mare ca în derivații ureei. Această bandă tioamidică este cea mai sensibilă la schimbări structurale, dând indicații cu privire la conformația și conjugarea sistemului tioureidic.

-Benzile tioamidă II și III din domeniul $1080-1470 \text{ cm}^{-1}$, reprezentând o contribuție importantă a modurilor de vibrație a grupei tioureidice au fost puse în evidență de Ritchie și colab. printr-o analiză a vibrațiilor normale ale dimetiltioureii și difeniltioureii, folosind câmpul de forțe quadratic /83/.

-Banda tioamidă IV este cea mai caracteristică pentru grupa tioureidică, deoarece conține cea mai mare contribuție a vibrației $\nu_{C=S}$ /81,83,96/.

1.1.5. Spectre de rezonanță magnetică nucleară

Datele din literatură privind spectroscopia RMN a derivaților ureei și tioureii sînt foarte sumare, spre deosebire de (tio)amide, clasă care a fost detaliat studiată în RMN, și care prin asemănarea structurală constituie un punct de sprijin pentru

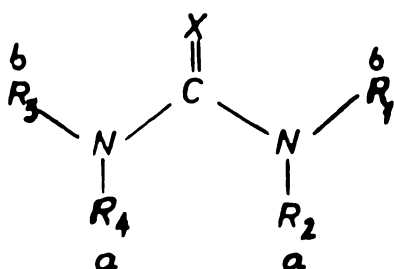
studiul (tio)ureelor /100/.

Multe din studiile existente se ocupă de caracterul parțial de dublă legătură al grupei C(X)-N, care are drept consecință în RMN, neechivalența magnetică a protonilor substituenților legați la azot (R₁ și R₂).

Analiza și interpretarea datelor RMN, precum și corelarea lor cu informațiile furnizate de spectroscopia optică permit un răspuns de cele mai multe ori concludent, cu privire la aspectele structurale și conformaționale.

-Studiul rezonanței RMN a substituenților la atomul de azot

Diferența între deplasările chimice ale protonilor substituenților cis și trans la grupa C=X, este determinată în principal de anizotropia grupei (tio)ureidice.



a-trans

b-cis

(11)

Efectul anizotropiei diamagnetice a grupei ureidice este analog cu al amidelor, la care diamagnetismul grupei C=O este repartizat, după unii autori, conform modelului din figura 5 /11/.

În volumul marcat „+”, grupa amidă exercită un efect de ecranare, iar în volumul „-” un efect de dezecranare, cele două efecte micșorându-se spre suprafața conică nodală.

Ca urmare a acestui fapt protonii din poziția cis la grupa C=O prezintă benzi la un câmp mai înalt decât protonii din poziția trans.

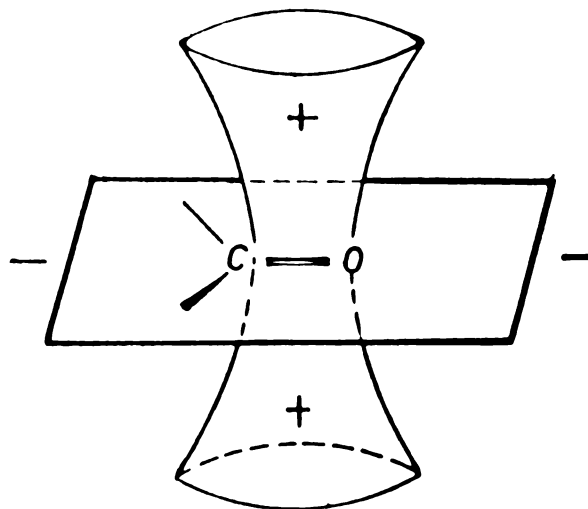
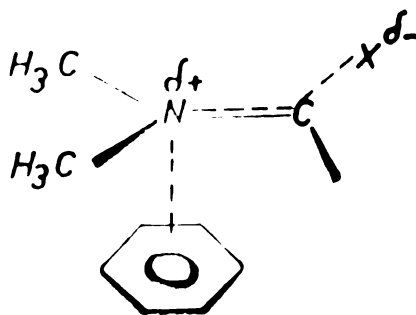


Figura 5. Repartizarea anizotropiei diamagnetice a grupei C=O („+“-ecranare, „-“-dezecranare).

Inversarea acestor deplasări chimice la unii derivați ai ureei și tioureei implică a se lua în considerare și alte criterii în atribuirea semnalelor, cum ar fi :

-Inegalitatea constantelor de cuplaj cis și trans. Astfel, studiul RMN al metiltioureei indică o valoare $J(\text{CH}_3\text{-NH})$ mai mare pentru CH_3 în poziția cis la grupa C=S, decât în poziția trans /101-105/.

-Deplasările diferențiate ale semnalelor protonilor NH sau NR, datorite unor efecte de solvatare, inclusiv legăturilor de protoni /91,106-108/. Astfel, după cum rezultă din tabela 11, protonii grupei NH implicați în legături de hidrogen (solvent-substanță dizolvată sau autoasociații în solvenți inerți) sînt deplasați la cîmp mai jos, datorită unei dezecranări marcate a acestor protoni. Deplasările chimice observate în solvenți aromatici sînt cauzate de interacțiunea specifică între electronii π ai inelului benzenic și sarcina parțial pozitivă pe azotul (tio)ureidic. În complexul format (12), benzenul este situat cît mai departe de sarcina parțial negativă a atomului X din grupa C=X, cu planul inelului aromatic paralel cu al grupei (tio)ureidic /100/.



(12)

Grupa CH_3 din poziția trans la $C=X$ este mai aproape de centrul nucleului benzenic, care exercită un efect diamagnetic de ecranare, deplasând protonii acestei grupe la un câmp mai înalt.

-Deplasările datorită asociațiilor dipol-dipol, observate în (tio)amide, dar care n-au fost abordate pentru (tio)uree.

-Deplasările induse de alte grupe anizotropice din moleculă. De exemplu un inel aromatic $N_1-C_6H_5$, în poziția trans la grupa $C=X$, va deplasa protonii din grupa N_2-R trans spre un câmp mai înalt.

Cu toate aceste influențe menționate, dat fiindcă poziția benzilor NH depinde de sarcinile electronice π pe atomii de azot /110/, s-a încercat o corelare liniară a deplasărilor chimice, δ_{NH} , ale ariltioureelor cu constantele de substituent σ Hammet. /111/.

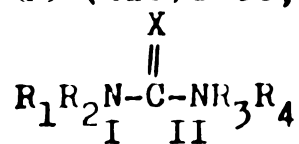
O caracteristică a spectrelor RMN ale derivațiilor ureei și tioureei constă în benzile largi ale protonilor legați direct de atomul de azot.

Aspectul larg al acestor benzi este determinat de următorii factori:

-Protonii legați direct de atomul de azot ar trebui să prezinte un triplet datorită cuplajului spin-spin cu acest atom, având în vedere numărul de spin 1 al nucleului N_1^{14} , dar momentul cuadrupolar al N_1^{14} tinde să suprimă cuplarea $N_1^{14}-H$ și colapsează complet tripletul.

-Schimbul intermolecular rapid de protoni este o altă cauză a lărgimii liniilor de rezonanță. Semnalele protonilor legați direct de azot se pot înregistra în condiții mult mai bune utili-

Tabela 11. Deplasări chimice caracteristice derivaților de (tio)uree, δ ppm.



X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Proton I		Proton II		Temp. (°K)	Solvent	Lit.	
					R ₁	R ₂	R ₃	R ₄				
					8,00		8,00		213	DMFd ₇ ⁺ act.d ₆	108	
	H	H	H	H	9,37		9,37		208	"		
					12,25		12,25		203	"		
0	CH ₃	H	H	H	4,20	D 10,00	9,00		-	-	109	
	CH ₃	H	CH ₃	H	4,00 4,12	D 9,12	4,00 4,12	D 9,12	-	-		
	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2,95		2,95		223	CDCl ₃	112	
	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2,93		2,93		233	CDCl ₃	112	
					6,25		6,25		233	DMFd ₇ ⁺ act.d ₆		
	H	H	H	H	9,50		9,50		213	"	108	
					12,00		12,00		193	"		
S	CH ₃	H	H	H	3,37 3,12	D 9,38 10,10	9,10 10,07 8,69 9,61	Q	215	py-d ₅	12	
	CH ₃	H	CH ₃	H	3,00 276	7,58 7,05 7,36	3,00 2,76	D 7,58 7,05 7,30	T	-	CH ₃ OH	113
	CH ₃	CH ₃	H	H	3,38 3,45 3,10 3,11		7,73 7,33	D	268	act.	113	

D-dublet; T-triplet; Q-cuadruplet;

zînd solvenți capabili de a forma legături puternice de hidrogen cu protonii NH, împiedicînd astfel schimburile intermoleculare prea rapide. Astfel, se pune în evidență structura fină și multiplicitatea acestor semnale, obținute prin cuplarea spin-spin cu protonii adiacenți /107/.

-La temperaturi foarte mari sau foarte joase benzile NH se lărgesc foarte mult, ca urmare a creșterii vitezei schimbului de protoni cu mediul, și respectiv datorită creșterii viscozității soluției /107/.

1.1.6. Momente dipol

Momentele dipol observate pentru uree și tiouree sînt mai mari decît cele calculate din incrementele de legătură, ceea ce se explică prin contribuția formelor de rezonanță la starea fundamentală.

Studiile existente în legătura de specialitate sînt direcționate pe două căi principale și anume: fie că dau unele informații cu privire la izomeria de rotație, fie că urmăresc influența substituenților și a solvenților asupra momentului dipol /114-119/.

Determinînd momentele dipol pentru cîteva uree substituite, în dioxan, Béguin și al. /114/ au făcut următoarele aprecieri:

-Scăderea momentului dipol, în monoalchiluree, de la CH₃ la t-C₄H₉, este determinată de efectul inductiv al substituentului.

-Valoarea mai mică a dipolmomentului în 1,1 dialchiluree, comparativ cu 1,3 dialchiluree, se datorește devierii de la planaritate, care împiedică formarea structurilor mezomere.

Acest fapt e pus în evidență mai clar la derivații tetraalchilici, la care momentele dipol observate coincid cu cele obținute prin simpla însumare a incrementelor de legătură.

-Devierea de la planaritate a arilureelor nu permite cal-

Tabela 12. Momentele dipol ale derivaților de (tio)uree.

Compus	Solvent	$\mu_{(D)}$	Lit.
uree	Dioxan	4,56	114
metiluree	"	4,42	"
etiluree	"	4,40	"
propiluree	"	4,1	"
izopropiluree	"	4,38	"
terț-butiluree	"	4,25	"
feniluree	"	4,46	"
orto-toliluree	"	4,27	"
para-toliluree	"	4,34	"
1,3-dimetiluree	"	4,60	"
	"	4,8	117
	benzen	5,1	118
1,3-dietiluree	dioxan	4,9	118
1,1-dietiluree	"	4,08	114
1,3-difeniluree	"	4,41	114
1,1-difeniluree	"	2,7	116
1,1-dietil-3-feniluree	"	3,2	117
tetrametiluree	"	3,3	117
	"	3,47	114
tetraetiluree	"	3,45	"
tetrabutiluree	"	3,43	"
1,3-dimetil,1,3-difeniluree	"	3,27	"
tiouree	benzen	5,0	"
	dioxan	5,07	120
butiltiouree	"	5,69	115
1,3 dibutiltiouree	"	5,68	115
feniltiouree	"	5,16	"
1,3 difeniltiouree	"	5,05	"
para-toliltiouree	"	5,62	"

cularea momentului dipol și ca stare stabilirea poziției inelului fenilic funcție de grupa C=O.

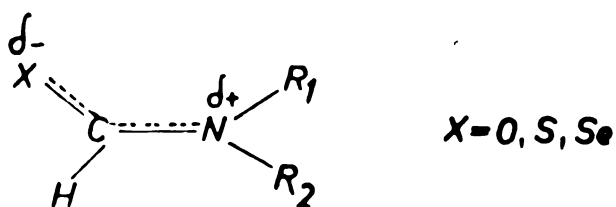
-Măsurătorile efectuate pentru tetrametiltiouree în diferiți solvenți pun în evidență o corelare liniară între momentele dipol obținute și constantele dielectrice ale solventului, cu excepția CCl_4 și a dioxanului.

Momentele de dipol ale derivaților tioureei sînt mai mari decît ale analogilor lor cu oxigen, datorită creșterii contribuției structurilor polare la starea fundamentală.

1.2.CONFORMATIA UREELOR SI TIOUREELOR

Caracterul parțial de dublă legătură C N în clasa (tio)-formamidelor are drept consecință împiedecarea rotației libere în jurul acestei legături și apariția izomerilor de conformație (E) și (Z) sau cis și trans față de C=X.

În lucrare se adoptă ultima notație deoarece este mai uzuală.



(13)

În cazul ureei și analogilor săi cu S și Se situația este puțin diferită, datorită unor influențe care tind să scadă bariera energetică de rotație /108/:

a) Înlocuirea hidrogenului formil cu o grupă NH₂ crește împiedecarea sterică în configurația plană.

b) Perechile de electroni neparticipanți ai celor doi atomi de azot concurează în interacțiunea mezoimeră cu orbitalii C=X, producând în fiecare jumătate a moleculei o legătură parțial dublă, mai slabă ca în (tio)formamidă.

Grupa tiocarbonil, față de grupa carbonil, mărește delocalizarea electronilor neparticipanți ai azotului peste legătura CN, datorită polarizării mai avansate a legăturii C=S, ceea ce are ca rezultat creșterea barierei energetice de rotație în jurul legăturii N-CS, comparativ cu N-CO.

Raza atomică a sulfului (1,85 Å) mai mare ca cea a oxigenului (1,4 Å), duce la interferențe sterice mai mari între grupa C=S

și substituenții de la atomii de azot, ceea ce determină diferențe între cele două clase, privind preferințele conformaționale.

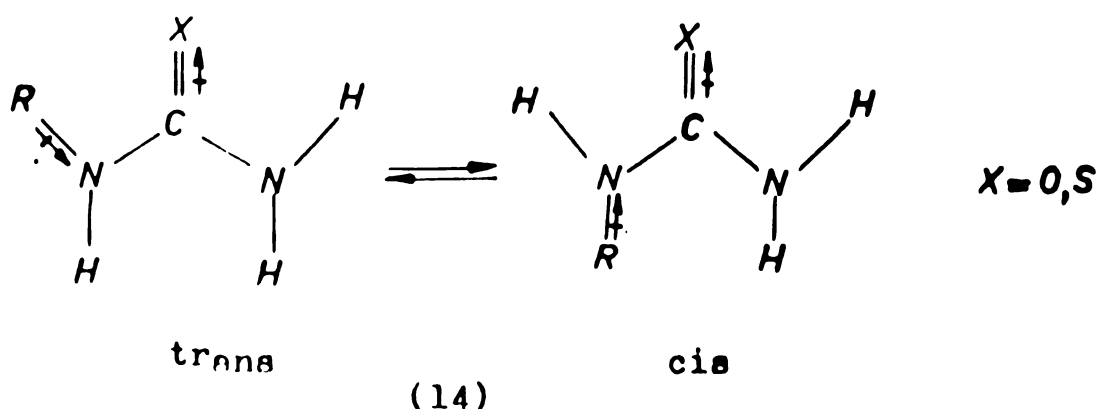
În studiile de conformație și bariere energetice de rotație s-au folosit alături de tehnica RMN și măsurătorile IR, UV și de dipolmoment.

1.2.1. Conformația derivaților alchilici ai ureei

și tioureei

Studiile RMN privind izomeria de conformație a derivaților ureei întâmpină dificultăți importante, prin faptul că împiedecarea rotației libere în jurul legăturii N-CO este pusă în evidență numai în domeniul temperaturilor foarte joase, la care solubilitatea acestor compuși este relativ mică.

Astfel, în ureele monosubstituite, prezența celor doi conformeri, trans și cis, în proporție de 3:1, a fost pusă în evidență prin apariția a doi dubleți N-CH₃, de intensități diferite, la temperatura de -120°C /121/.



În metiltiouree, interferența sterică S...CH₃ mai mare decât O...CH₃, favorizează conformația cis (tabela 13)/12,121-124/.

Creșterea caracterului de dublă legătură CN în derivații tioureei, a permis studiul influenței dimensiunii substituentului precum și a naturii solventului asupra raportului de conformeri în această clasă.

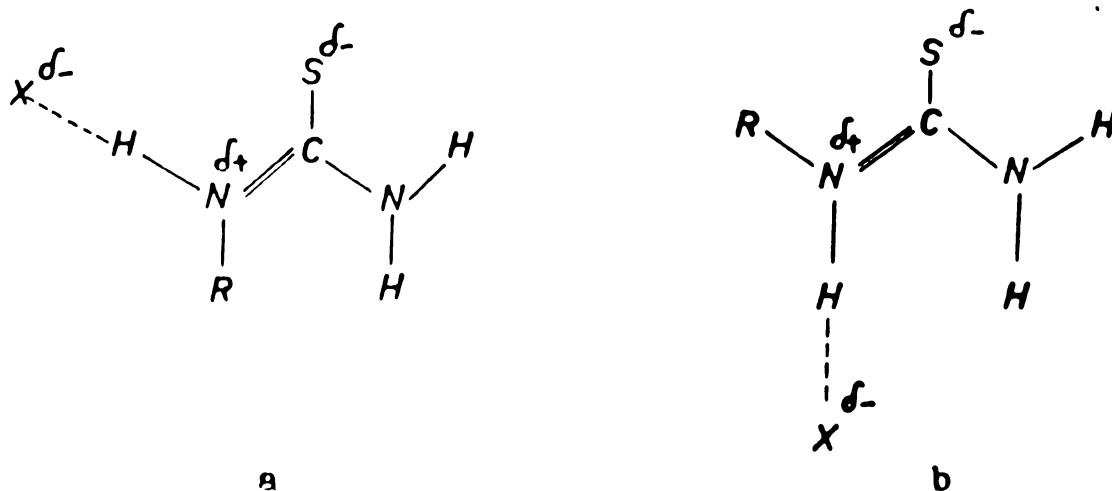
Din tabela 13 se observă că creșterea dimensiunii subs-

tituentului alchilic deplasează echilibrul în favoarea izomerului cis.

Urmărind proporția izomerilor de conformație funcție de natura solvenților și concentrația soluțiilor, s-au pus în evidență următoarele influențe /124/ :

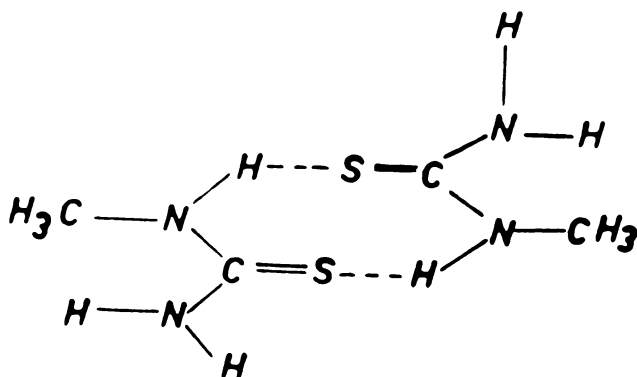
-Solvenții nepolari favorizează forma trans, iar solvenții polari forma cis, care este mai polară.

-In solvenții care acționează ca acceptori de punți de hidrogen este preferată asocierea corespunzătoare conformerului trans, pentru că în aceste asociații molecula solventului se situează într-o poziție mai îndepărtată de sarcina parțial negativă a S din grupa C=S.



(15)

-Raportul izomerilor depinde de concentrația soluțiilor. Benzile RMN ale protonilor NH se deplasează la creșterea diluției soluțiilor spre un câmp mai înalt, ceea ce se explică prin faptul că forma cis solvatată, care se asociază ca dimer, este mai stabilă din punct de vedere termodinamic decât forma solvatată trans.

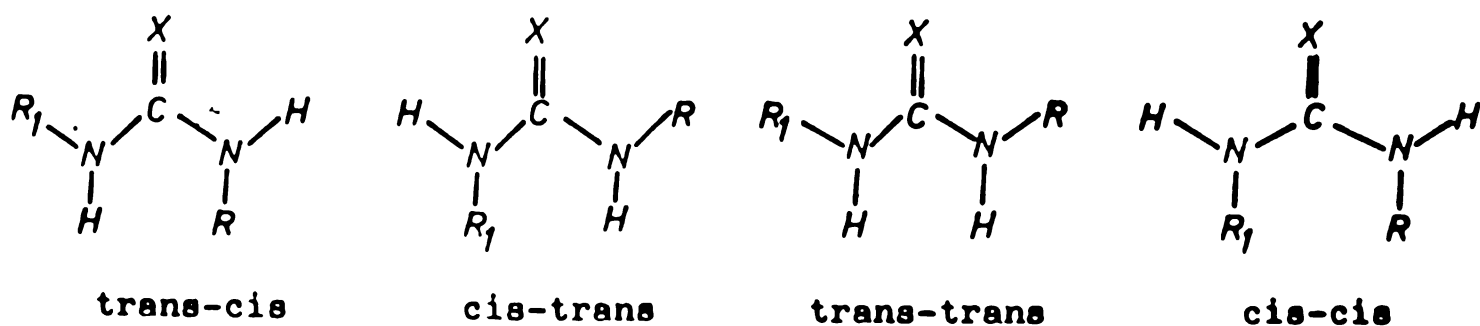


(16)

Tabela 13. Raportul de izomeri cis/trans în monoalchiltiourăe.

Compus	Solvent	Conc. (m/l)	Temp. (°K)	Semnal RMN	$\delta\nu$ (Hz)	Raport cis/trans	Lit.
metiltiourăe	piridină	-	263	-	-	0,60	122
	-	-	283	-	-	1,22	123
	piridină	1,0	247	N-CH ₃	15,5	1,43	124
	CD ₃ CN	1,0	273	N-CH ₃	11,4	0,96	"
	CD ₃ CN/DMSO (10:1)	0,55	273	N-CH ₃	11,7	0,56	"
	D ₂ O	1,1	275	N-CH ₃	12,0	2,33	"
etiltiourăe	piridină-d ₅	1,0	215	N-CH ₂	27,26	1,92	"
t-butiltiourăe	piridină-d ₅	0,5	215	C(CH ₃) ₃	13,2	2,02	"

Introducerea unui al doilea substituent alchil are ca rezultat, în 1,3 dialchil(tio)urăe, existența a 4 izomeri de conformație:



(17)

Forma cis-cis este exclusă ca fiind defavorizată din punct de vedere steric [12].

Studiul detaliat al vibrațiilor caracteristice IR, cu pri-

vire la structura conformațională a 1,3 dialchilureelor, a dus la concluzia că acestea adoptă conformația trans-trans /73-77/.

Astfel, atât în stare solidă, (KBr), cât și în soluție, (CCl_4), dialchilureele 1,3 simetric disubstituite dau o singură bandă ν_{NH} neasociată, intensă și largă (tabela 9).

Banda ν_{NH} neasociată, de cea mai mare intensitate (contrar afirmațiilor lui Rao și colab. /125, 126/) s-a atribuit conformației trans-trans pe baza următoarelor argumente /75/:

a) Frecvențele vibrațiilor ν_{NH} neasociate sînt influențate de substituenții alchil, similar cu vibrațiile ν_{NH} în trans-alchil-acetamide.

b) În etilenuree, la care conformația cis este inevitabilă, frecvența de vibrație a benzii ν_{NH} neasociate (3470 cm^{-1}) este mai înaltă decît orice frecvență a benzilor intense ν_{NH} ale 1,3 dialchilureelor.

1,3 Dialchilureele, care conțin o grupă tert-alchil, sînt autoasociate în proporție mică, ceea ce demonstrează că împiedecarea sterică nu este suficient de mare pentru a converti conformația trans în cis, mai capabilă de a forma autoasociații /77/.

În sprijinul afirmațiilor anterioare, informații utile sînt furnizate și de vibrațiile ν_{CO} , ν_{CN} , δ_{NH} , corespunzătoare benzilor amidă I, II (tabela 14).

Apariția vibrațiilor $\nu_{\text{C=O}}$, în cazul 1,3 dialchilureelor, la frecvențe mici, invariabile (1694 cm^{-1}), comparativ cu vibrația $\nu_{\text{C=O}}$ din etilenuree (1740 cm^{-1}), indică faptul că acești derivați adoptă configurația trans-trans.

De remarcat că în soluție de CHCl_3 frecvența benzii $\nu_{\text{C=O}}$ neasociate a 1,3 di-tert-butilureei este mult mai înaltă decît ale altor derivați ai ureei, efect care se poate explica pe baza interferenței sterice mai mari $\text{C=O} \cdots \cdots \text{tert-C}_4\text{H}_9$, un argument în

plus pentru conformația trans-trans.

Banda amidă II (ν C-N combinată cu δ N-H) din dialchiluree apare în domeniul $1600-1500 \text{ cm}^{-1}$ (tabela 14), în care etilenureea nu prezintă nici o bandă. Din analiza vibrațiilor normale ale amidelor cis și trans, reiese că banda amidă II corespunzătoare conformației cis conține o mai mare contribuție a vibrațiilor ν C-N decât banda amidă II trans, și în consecință are o frecvență mai joasă.

Tabela 14. Frecvențe ale vibrațiilor benzilor amidă I și II (cm^{-1}).

Compus	Bandă amidă I			Bandă amidă II			Lit.
	KBr	$\text{CCl}_4^{\text{a)}}$	$\text{CHCl}_3^{\text{b)}}$	KBr	$\text{CCl}_4^{\text{a)}}$	$\text{CHCl}_3^{\text{b)}}$	
1,3 dimetiluree	1622	1694	1674	1578	1580	1552	76-78
1 metil,3-t-butiluree	1626	-	1672	1563	-	1530	"
1,3 di-t-butiluree	1640	1694	1685	1564	1562	1528	"
etilenuree	-	1740	1715	>1500	-	-	"

a) conc. $1 \cdot 10^{-3}$ m; b) conc. $5 \cdot 10^{-2}$ m.

În 1,3 dialchiluree interacțiunea sterică S.....R mai mare ca O.....R, are ca rezultat apariția a doi izomeri: cis-trans și trans-trans, în proporții diferite (tabela 15). Aceste afirmații sînt demonstrate de studiile RMN privind deplasările chimice ale protonilor NH și NR /12,81,98/, precum și de studiul pozițiilor și intensităților vibrațiilor ν NH /125,127/.

În trialchiluree este de așteptat să predomine conformația (18a) asupra conformației (18b), fapt confirmat de măsurătorile de dipolmoment și RMN efectuate pentru 1,1 dimetil,3 i-propiluree /128/.

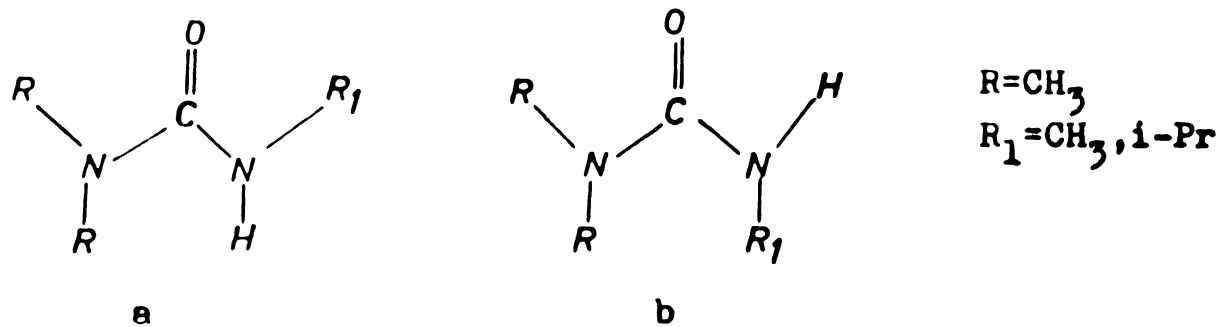


Tabela 15. Deplasări chimice și proporții de izomeri ale 1,3 dialchiltioureii în Py-d₅ la 60 MHz față de TMS

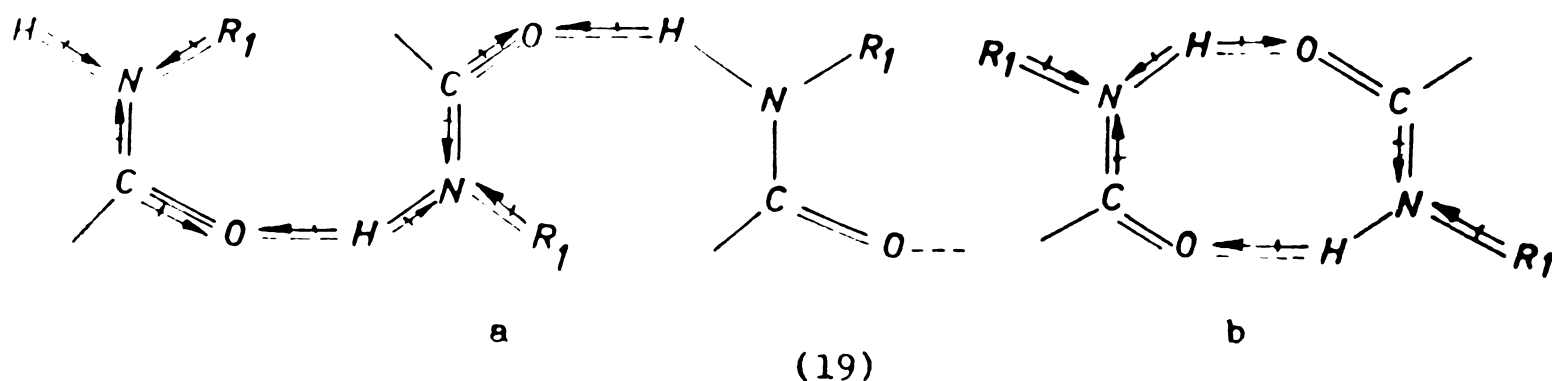
Compus	Temp. (°K)	Semnal RMN	∫ (ppm)	K*	Izomer cis-trans (%)	Lit.
1,3 dimetiltioureă	215	trans-CH ₃	3,02	4,38	81	12
		cis-CH ₃	3,43			
		trans-NH	8,82			
		cis-NH	9,80			
1,3 dietiltioureă	215	trans-CH ₂	3,40	2,65	73	12
		cis-CH ₂	4,05			
		trans-NH	8,76			
		cis-NH	9,58			
1,3 di-iso-propil-tioureă	224	trans-CH	4,28	0,63	39	12
		cis-CH	-			
		trans-NH	8,10			
		cis-NH	9,13			

K*-echilibrul între formele cis-trans/trans-trans.

Dipolmomentul experimental al 1,1 dimetil-3-i-propilureei este de 3,95 D. Din însumările momentelor de legătură rezultă pentru forma (18a) o valoare de 3,3 D, mai apropiată de cea experimentală decât 2,1 D, pentru forma (18b).

Odată cu creșterea concentrației soluției crește și polarizația molară, P_{2M}, care se poate interpreta ca o consecință a autoasociațiilor.

Forma (18b) se asociază ca dimer (19b), iar forma (18a) ca un agregat mai mare sau catenă (19a).

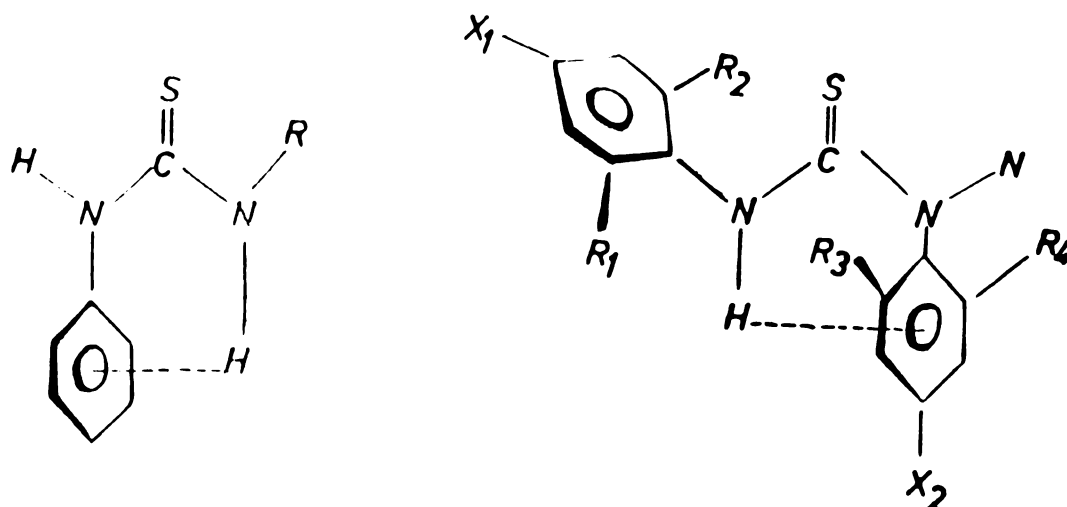


Creșterea polarizației molare P_{2M} în asociațiile de tipul (19a), se datorește polarității legăturilor de hidrogen și probabil participării în proporție mai mare a formei polare $-(O^-)C=N^+$. Acest ultim efect este confirmat de valorile barierelor energetice de rotație mai mari decât în moleculele neasociate.

1.2.2. Conformația derivaților arilici ai ureei și tioureei

Inlocuirea grupei alchil cu un radical fenil mărește foarte mult interferența sterică $C=X \cdots C_6H_5$, astfel că, aril(tio)ureele monosubstituite vor adopta conformația cis, iar cele 1,3-disubstituite conformația cis-trans, cu inelele aromatice aproape ortogonale la planul grupei (tio)ureidice (20) /98,129-131/.

Acești izomeri sînt stabilizați printr-o punte de hidrogen intramoleculară /98,124/, care se formează datorită capacității nucleului fenilic de a funcționa ca acceptor de punți de hidrogen. Prezența acestei legături de hidrogen este confirmată de apariția în domeniul IR al vibrațiilor ν_{NH} , a unei benzi ν_{NH} asociate. Intensitatea acestei benzi nu variază cu concentrația soluțiilor și frecvența sa depinde de natura substituenților la nucleul aromatic (tabela 16) /98/.

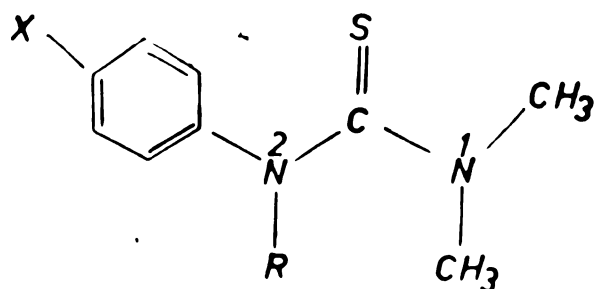


(20)

Tabela 16. Vibrațiile ν_{NH} ale 1,3-diariltioureii în CCl_4 (cm^{-1}), /98/.

R_1	R_2	R_3	R_4	X_1	X_2	ν_{NH} cis	ν_{NH} trans
H	H	H	H	H	H	3414	3382
H	H	H	H	H	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	3415	3369
H	H	H	H	CH_3	CH_3	3415	3379
H	H	CH_3	CH_3	H	H	3410	3367
H	H	CH_3	CH_3	H	OCH_3	3404	3362
H	H	iso- C_3H_7	iso- C_3H_7	H	H	3412	3364

Cazul 1,1-dialchil-3-ariltioureelor (21), este complicat de prezența mai multor conformeri /99,132/.

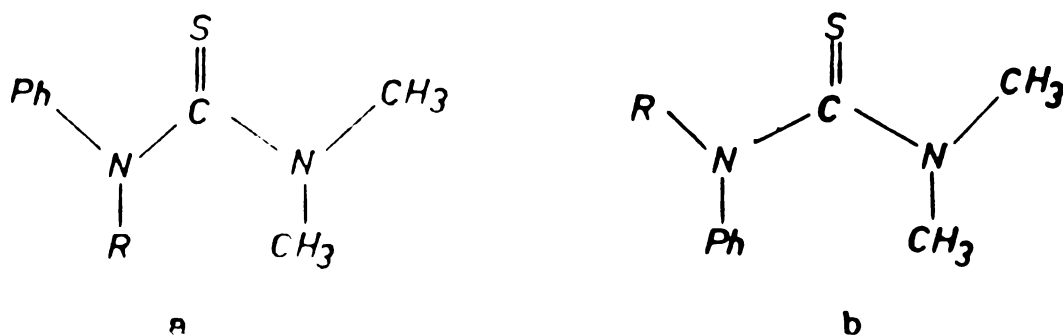


(21)

- a.) $R = \text{H}$
 $X = \text{H}, \text{CH}_3, \text{F}, \text{Cl}, \text{NO}_2, \text{OCH}_3, \text{CH}_3\text{CO}, \text{N}(\text{CH}_3)_2$
- b.) $R = \text{CH}_3$
 $X = \text{H}, \text{NO}_2$

Astfel, compușii din seria (21a), în soluții diluate, adoptă ca predominantă, conformația cu inelul fenil în poziția cis la grupa $\text{C}=\text{O}$, (22a), formele asociate deplasând echilibrul spre confor-

mația trans-fenil (22b). În compușii seriei (21b), echilibrul este favorabil conformației trans-fenil, în orice condiții.



(22)

Aceste observații rezultă din măsurătorile RMN și IR.

Prezența în spectrele IR ale compușilor (21a), a unei benzi adiționale ν_{NH} asociate, a cărei intensitate crește cu mărirea concentrației, reprezintă un argument pentru existența formelor asociate în acești compuși.

În formele asociate ale compușilor (21a), echilibrul este favorabil formei (22b), deoarece la mărirea concentrației soluțiilor banda RMN a protonilor trans- CH_3 se deplasează la un câmp mai înalt, singura sursă de efecte diamagnetice, în acest caz, fiind inelul aromatic.

Între deplasările chimice ale protonilor aromatici din cele două clase (21a) și (21b), există o diferență de $\nu_{\text{meta-orto}}/_{\text{b}} - \nu_{\text{meta-orto}}/_{\text{a}} = 29 \text{ Hz}$, care este în concordanță cu cea corespunzătoare formelor trans și cis-fenil din formanilide.

Bariera energetică de rotație C-N_1 pentru derivații (21b), mai mică cu 3 kcal/mol, decât pentru derivații (21a), este determinată de o deviere mai mare de la planaritate, corespunzătoare formei (22b), care predomină la primii compuși.

În 1,3-dialchil, 1,3-diariluree pozițiile inelelor fenil sînt trans la grupa C=O , cu fețele parțial acoperite, aproape paralele una cu alta și ortogonale la planul grupei ureidice/13,43/.

Protonii aromatici în 1,3-difeniluree și 1,3-dianisiluree-

1,3 dialchilsubstituite, sînt mai uniform deplasați la un cîmp mai înalt față de monoarilurile (tabelă 17). Aceasta sugerează faptul că cele două inele sînt localizate unul lîngă altul și orientate astfel încît protonii fiecărui nucleu aromatic să fie deasupra celui-lalt, ceea ce induce un curent de inel, care are ca rezultat deplasarea protonilor aromatici la un cîmp mai înalt.

Spre deosebire de acești compuși, în 1,3(4,4'-dinitrofeniluree)1,3 dialchil substituită, protonul orto la grupa NO₂ prezintă o mică deplasare la un cîmp înalt, iar protonul meta la NO₂, e deplasat la cîmp mai mic, ca rezultat al acțiunii atrăgătoare de electroni a grupei NO₂.

Tabelă 17. Deplasări chimice ale protonilor aromatici pentru arilurile δ (ppm) /43/.

Y	Y-C ₆ H ₄ -NRCON(R) ₂		(Y-C ₆ H ₄ -NR) ₂ CO	
	H orto la Y	H meta la Y	H orto la Y	H meta la Y
H	7,09	7,32	6,79 $\Delta\delta = -0,30$	7,02 $\Delta\delta = -0,30$
NO ₂	8,11	6,93	8,02 $\Delta\delta = 0,09$	7,02 $\Delta\delta = +0,14$
OCH ₃	6,82	6,95	6,56 $\Delta\delta = -0,26$	6,65 $\Delta\delta = -0,30$

Faptul că variația temperaturii nu provoacă schimbări în deplasările chimice și în constantele de cuplaj, se datorește unei bariere energetice de rotație mică, sau preponderenței izomerului trans-fenil față de cis-fenil.

Studiul spectrelor UV în regiunea 325-365 nm și dependența lor de temperatură și solvenți au dus la concluzia că λ_{max} din acest domeniu poate fi atribuit unui transfer de sarcină, ceea

ce exclude completa ortogonalitate a inelelor aromatice la grupa ureidică, pentru că în caz contrar interacțiunile transferului de sarcină ar fi interzise.

1.2.3. Bariere energetice de rotație

Caracterul parțial de dublă legătură $C=N$ în (tio)uree are drept urmare împiedecarea rotației în jurul acestei legături, pusă în evidență prin neechivalența magnetică a protonilor substituenților la azot și ca atare apariția semnalelor RMN distincte.

Din coalescența semnalelor la temperaturi joase se pot obține cu ajutorul analizei „formă-semnal”, energiile libere de activare pentru rotația împiedecată /137-139/.

Cîteva date privind barierele energetice de rotație sînt prezentate în tabela 18, din care rezultă următoarele observații:

1) În seria $X=O, S, Se$ valoarea ΔG^\ddagger crește prin mărirea populației π a legăturii $C=N$ /136/.

2) Variația valorilor ΔG^\ddagger în seria derivaților de tiouree permite a se studia influența poziției, mărimii, numărului și a naturii substituenților asupra barierele energetice de rotație:

a) -Astfel, în seria monoalchiltioureelor se observă că bariera energetică de rotație C_2-N_3 a izomerului cis-alchil este mai mică decît a izomerului trans-alchil, datorită legăturilor de hidrogen care stabilizează mai puternic izomerul trans-alchil.

b) -În aceeași serie se remarcă o creștere a barierele energetice de rotație în jurul legăturii C_2-N_1 , pentru l-metil- și l-etiltiouree, comparativ cu tioureea, dar o descreștere a acesteia în t-butiltiouree. Substituția unei grupe alchil la azot crește prin efect +I delocalizarea de electroni peste legătura $C=N$ și mărește astfel bariera energetică de rotație față de tioureeane-

Tabela 18-Baricere energetice de rotație în derivați
de tiouree (kcal/ml).

X	Compus ^{a)} $\begin{array}{c} >N-CX-N< \\ \quad \quad \\ 1 \quad 2 \quad 3 \end{array}$	Solv. ^{b)}	$T_{C_2-N_1}$	$\theta_{C_2-N_1}$	$T_{C_2-N_3}$	$\theta_{C_2-N_3}$	Lit.
			(°K)		(°K)		
O	H ₂ N-CO-NH ₂	DMF/oct	225	11,0	225	11,0	108
	-	-	-	11,3	-	11,3	133
	(CH ₃) ₂ N-CO-NH(i-C ₃ H ₇)	-	-	9,7	-	-	128
	(C ₂ H ₅) ₂ N-CO-NHCOC ₆ H ₅	-	239	12,6	-	-	134
S	H ₂ N-CS-NH ₂	py-d ₅	-	13,7	-	13,7	12
	-	CH ₃ -OH	240	12,0	240	12,0	108
	-	DMF-d ₇	264	13,0	264	13,0	108
	-	oct-d ₆	262	13,1	262	13,1	108
	CH ₃ NH-CS-NH ₂	py-d ₆	294	14,7	273	13,3*	12
	-	-	-	-	223	10,8**	-
	-	CH ₃ OH	285	15,1	203	10,2	113
	C ₂ H ₅ NH-CS-NH ₂	py-d ₅	283	14,3	270	13,2*	12
	-	-	-	-	230	11,2**	-
	t-C ₄ H ₉ NH-CS-NH ₂	"	248	12,8	251	11,9*	12
	-	-	-	-	228	10,9**	-
	(CH ₃) ₂ N-CS-NH ₂	py-d ₅	-	12,6	-	12	12
	(CH ₃ NH-CS-NHCH ₃	"	-	12,7	-	12,7	12
	C ₂ H ₅ NH-CS-NHC ₂ H ₅	"	-	11,7	-	11,7	12
	(CH ₃) ₂ N-CS-NHCH ₃	"	-	10,7	-	10,7	12
	(CH ₃) ₂ N-CS-N(CH ₃) ₂	py-d ₅	protonii N-CH ₃ dau un singlet				12
	CH ₃ CONH-CS-NH ₂	CH ₃ OH	-	-	>403	>19,7	113
	C ₆ H ₅ NH-CS-NH ₂	act.	-	-	253	12,4	113
	C ₆ H ₅ NH-CS-NHC ₆ H ₅	CDCl ₃	215	10,5	-	10,5	131
	(3-CH ₃ -C ₆ H ₄ NH) ₂ CS	"	231	11,6	-	11,6	"
	(3,5-CH ₃ -C ₆ H ₃ NH) ₂ CS	"	223	16,8	-	16,8	"
	4-Cl-C ₆ H ₄ NHCSN(R) ₂	"	-	-	215,7	10,7	132
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ NHCSN(R) ₂	"	-	-	213,5	11,2	"	
4-NO ₂ C ₆ H ₄ NHCSN(R) ₂	"	-	-	222,3	11,5	"	
PhCO-NHCSN(CH ₂ Ph) ₂	"	-	-	231	11,3	135	
Se	H ₂ N-CSe-NH ₂	DMF-d ₇	257	12,8	257	12,8	108
	(CH ₃) ₂ N-CSe-NH ₂	-	298,2	14,58	-	-	136

a)R=CH₃; b)act-acetonă; py-piridină; DMF-dimetilformamidă;

*)C₂-N₃ pentru izomerul trans-ahil; **)C₂-N₃ pentru izomerul cis-ahil.

substituită. Gruparea t-butil, însă, determină prin efect steric secundar o deviere de la coplanaritate a moleculei N_1CSN_3 , ceea ce micșorează populația π peste legătura $C=N$.

c)-Creșterea numărului de substituenți mărește interferența sterică între substituenți și forțează scheletul N_1CSN_3 să devieze tot mai mult de la planaritate. Această tendință este confirmată de scăderea barierelor energetice în ordinea: tiouree > 1,3dimetiltiouree > 1,1,3trimetiltiouree > tetrametiltiouree.

Completa substituie cu grupe metil a hidrogenilor de la azot, produce o configurație neplanară și aparent nu există nici o delocalizare de electroni, astfel că tetrametiltioureea dă un singur semnal RMN pentru protonii $N-CH_3$.

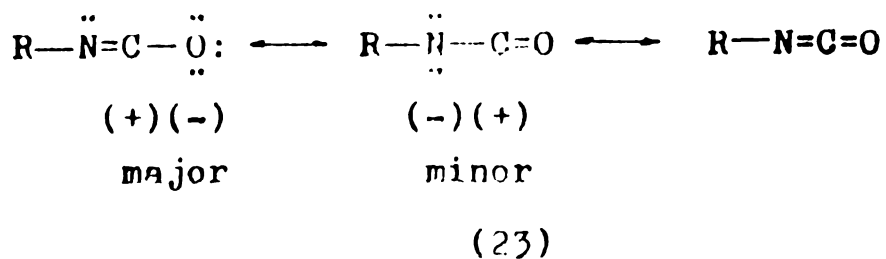
d)-Valorile $\Delta G_{C_2-N_3}^\ddagger$ cresc sensibil prin substituția la N_1 cu grupe acceptoare de electroni ($-COCH_3$, $-COC_6H_5$) care tind să conjuge cu electronii neparticipanți ai N_1 , accentuând interacțiunea între $C=S$ și N_3 .

Aceeași tendință se observă și în cazul 1,1dimetil-3-feniltioureei substituită în poziția para cu grupa NO_2 , care mărește prin efect $-E(-I)$, capacitatea de conjugare a fenilului cu electronii neparticipanți ai azotului, comparativ cu substituenții Cl și OCH_3 ($+E, (-I)$).

3) Comparând barierele energetice de rotație pentru tiouree în diferiți solvenți, se observă că în DMF și acetonă valorile lor sînt mai mari ca în CH_3CN , datorită asocierii prin legături de proton, care mărește densitatea de electroni la azot și astfel crește populația π a legăturii CN .

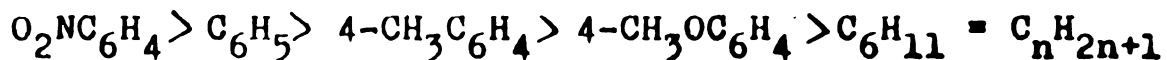
1.3. MECANISMUL REACTIEI ISO(TIO)CIANATILOR CU AMINE

Structura electronică a grupării izocianice poate fi reprezentată prin următoarele structuri limită /140/ :



Atomii de oxigen și azot prezintă o densitate mărită de electroni, deci un caracter nucleofil, spre deosebire de cei de carbon, care prezintă un caracter electrofil.

Intrucât etapa lentă a reacțiilor de adiție la izocianati este în mod obișnuit atacul nucleofil la atomul de carbon, radicalii donori de electroni micșorează viteza de reacție. Astfel în seria următoare viteza de reacție scade :



Luând în considerare o reacție simplă dintre izocianati și amine :



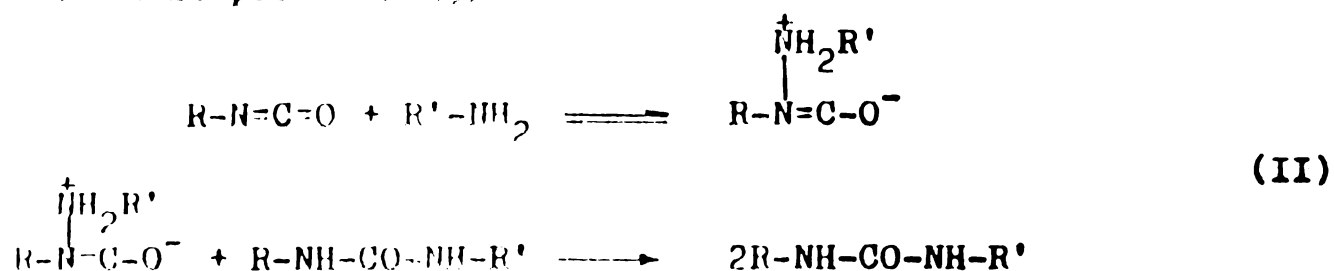
s-a propus /141-142/ o cinetică de ordinul doi de forma :

$$\frac{dx}{dt} = k_1(a-x)(b-x) \quad (1)$$

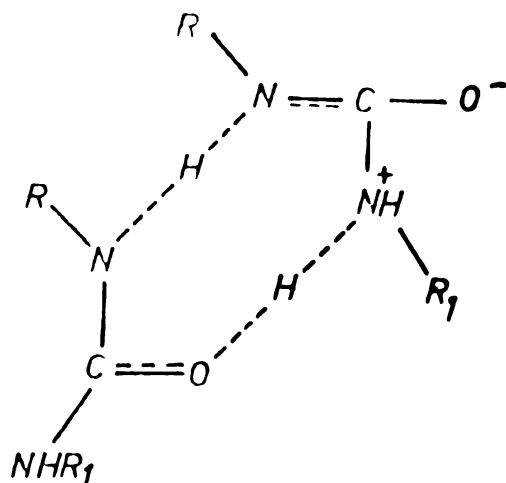
unde: a-concentrația inițială a aminei; b-concentrația inițială a izocianetului; x-concentrația ureei și k_1 - constanta vitezei de reacție de ordinul doi.

Rezultatele experimentale nu au concordat însă cu acest model cinetic, valorile k_1 nefiind constante. Graficul conversiei în funcție de timp, are în acest caz forma de S, caracteristică reacțiilor autocatalitice.

Prin urmare în paralel cu reacția (I) are loc și o reacție catalizată de produs /143/ :



Cataliza produsului de reacție este probabil o cataliză bifuncțională, formînd un complex de tipul /143/ :



(24)

În acest caz viteza globală a procesului este dată de expresia cinetică :

$$\frac{dx}{dt} = k_1(a-x)(b-x) + k_c(a-x)(b-x)x \quad (2)$$

unde k_c - este constanta de viteză a reacției autocatalizate.

Valoarea constantei de viteză, aparent de ordinul doi, k' , ar trebui să varieze liniar cu concentrația ureei :

$$k' = k_1 + k_c x \quad (3)$$

Rezultatele experimentale obținute pentru reacția metil-anilinei cu fenilisocianat, prezentate în figura 6 /142/, confirmă această dependență liniară, însă, după cum indică ordonata la origine, constanta de viteză de ordinul doi, k_1 , variază cu concentrația inițială a aminei.

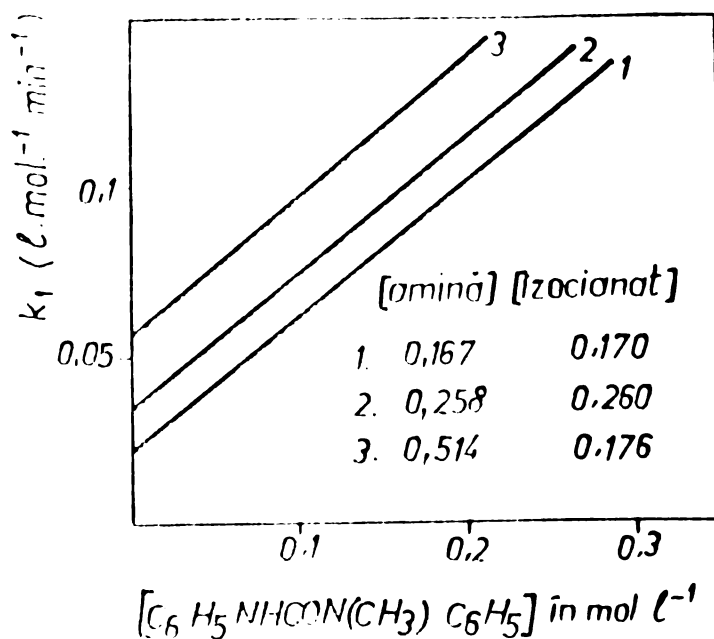
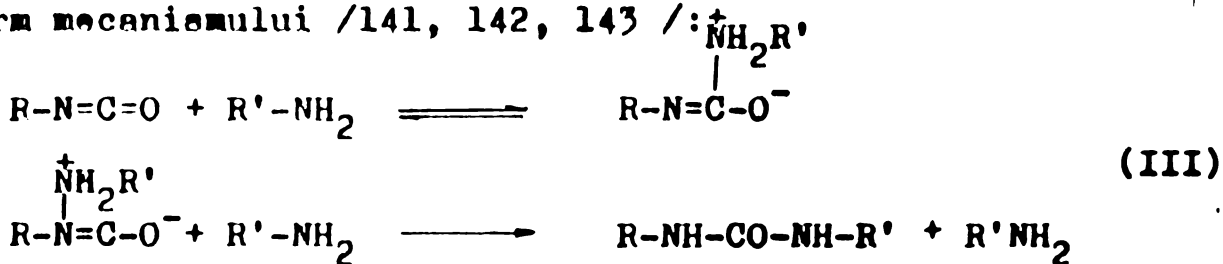
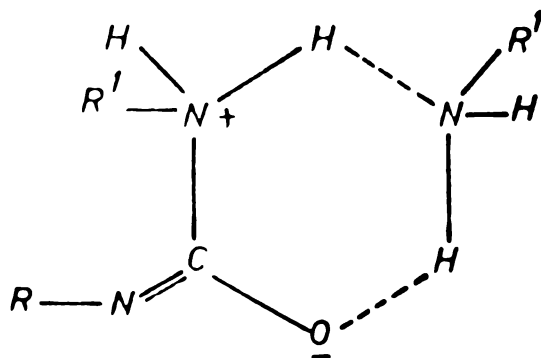


Figura 6. Variația constantei de viteză, aparent de ordinul doi, k' , cu concentrația ureei, pentru reacția dintre metilanilină și fenilizocianat.

Aceasta presupune că în paralel cu cele două reacții luate în considerare, are loc și o a treia reacție, catalizată de amină, conform mecanismului /141, 142, 143 /:



Cataliza aminei este de tip bazic, dând complecși de tipul /144/ :



Ca atare viteză globală a procesului se poate scrie /142,143,145/ :

$$\frac{dx}{dt} = k_1(a-x)(b-x) + k_a(a-x)^2(b-x) + k_c(a-x)(b-x)x \quad (4)$$

unde : k_1 -constantă de viteză a etapei necatalizate;
 k_a și k_c -constantele de viteză ale etapelor catalizate de amină,
 respectiv de produs.

Valorile experimentale ale constantelor de viteză, k_1 , k_a și k_c , determinate pentru diferite concentrații inițiale ale unui sistem de reactanți, se mențin stabile, în concordanță cu ecuația cinetică (4) (tabela 19).

Tabela 19. Constante de viteză k_1 , k_a și k_c , determinate pentru trei sisteme de reactanți /142/.

Amină	Reactanți Izocianat	Solvent	Temp. (°C)	k_1 l.mol. ⁻¹ min. ⁻¹	k_a l. ² .mol. ⁻² min. ⁻²	k_c l. ² .mol. ⁻² min. ⁻²
4-CH ₃ C ₆ H ₄ NHC ₂ H ₅	C ₆ H ₅ NCO	benzen	25	0,12	1,20	-
C ₆ H ₅ -NHCH ₃	"	"	"	0,020	0,07	0,35
C ₆ H ₅ NH ₂	"	nitro- benzen	85	-	-	40,0

Viteza reacției izocianat-amină depinde de natura reactanților. Intrucît această reacție are loc prin atac nucleofil asupra atomului de carbon al grupei izocianice, substituenții atrăgători de electroni măresc reactivitatea izocianatilor (tabela 20).

În ce privește aminele, viteza de reacție este cu atât mai importantă, cu cît crește densitatea de electroni la atomul de azot, deci în paralel cu bazicitatea lor (tabela 19 și 20).

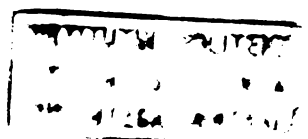


Tabela 20. Constantele de viteză, k , ale reacției aril-izotiocanaților cu diferiți aminoacizi în soluție tampon 0,1 M borat, pH=9,8, cu 2% dioxan; conc.aminoacid= $1 \cdot 10^{-3}$ M, conc.R-NCS= $1 \cdot 10^{-5}$ M.

Aminoacid	pK _a apă 25°C	k ₂₅ (l.mol ⁻¹ .min ⁻¹) pentru R=				Lit.
		4-acetil- fenil	fenil	4-dimetil- aminofenil	benzil	
Glicină	9,778	42,2	14,6	5,9	4,7	146'
Leucină	9,744	29,6	9,6	3,7	-	"
Acid glutamic	9,470	21,3	6,6	2,3	-	"
Serină	9,150	17,3	5,0	1,8	-	"

Efectul solvenților se datorează probabil formării complexilor activați de tipul /147/:

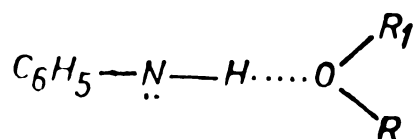


Tabela 21. Valorile constantelor de viteză, k , ale reacției dintre anilină și *m*-clorfenilizocianat, în diferiți solvenți, la 25°C; conc. inițială=0,01 M.

Solvent	k l.mol ⁻¹ .min ⁻¹ .	Solvent	k l.mol ⁻¹ .min ⁻¹ .	Lit.
benzen	4,1	nitrobenzen	62	145
toluen	2,9	etilacetat	170	"

Viteza reacției dintre izocianați și amine poate fi mărită și prin adăugarea de catalizatori străini: amine terțiare, amide, uree, alcooli, fenoli, acizi carboxilici, și chiar acizi Lewis /142, 148, 149/.

Tabela 22. Acțiunea catalitică a catalizatorilor străini
naupra reacției $\text{CH}_3\text{NHC}_6\text{H}_5 - \text{C}_6\text{H}_5\text{NCO}$ /142/.

Catalizator	conc. m/l	k $1.\text{mol}^{-1}.\text{min}^{-1}$	Catalizator	conc. m/l	k $1.\text{mol}^{-1}.\text{min}^{-1}$
$(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{N}$	0,0051	0,063	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	0,017	0,50
	0,0255	0,78	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCONH}_2$	0,005	0,6
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$	0,0350	0,81	$(\text{C}_6\text{H}_5\text{NH})_2\text{CO}$	0,01	0,25

Mărimea constantei de viteză depinde de natura catalizatorului cât și de cantitatea introdusă în reacție (tabela 22).

2. PARTEA ORIGINALA

2.1. SINTEZA SI PROPRIETATILE UNOR NOI DERIVATI DE UREE SI TIOUREE

Avind in vedere faptul că grupele ureidică și tioureidică sînt fiziologic active și intră în compoziția a numeroși heterociclii naturali și sintetici, s-au sintetizat 62 de noi compuși de (tio)-uree asimetrice disubstituiți /150, 151, 152 /.

S-a urmărit un sinergism de acțiune la acești compuși prin asocierea efectelor general stabilite pentru grupele ureei și tioureei (hipno-sedativ și respectiv anticancerigen și tuberculostatic) cu efectele substituenților:

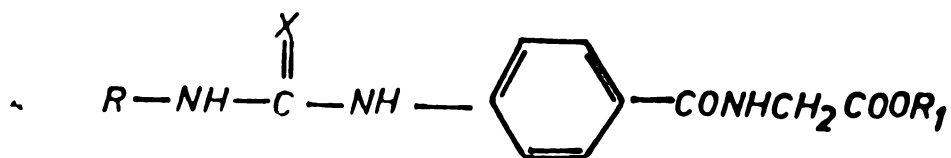
-analgezic, anestezic- pentru substituenții proveniți din acidul para-aminohipuric și esterii săi.

-hipoglicemiant- pentru substituenții proveniți de la sulfonamide (sulfafenazol și sulfametazină).

2.1.1. Clasificarea noilor derivați

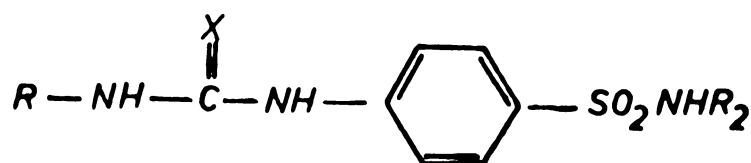
Pentru o prezentare mai sistematică a studiului fizico-chimic , aceste substanțe s-au clasificat în 10 serii noi :

I.uree și tiouree cu grupări p-amidofenilice:



Seriile A → H

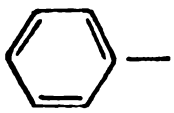
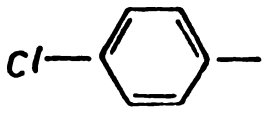
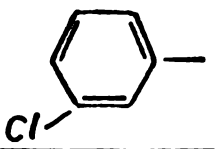
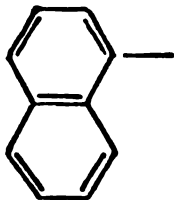
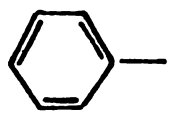
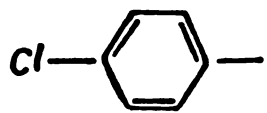
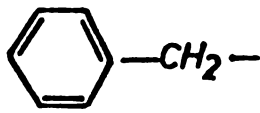
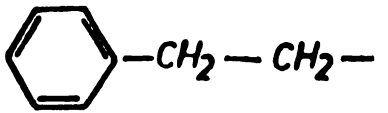
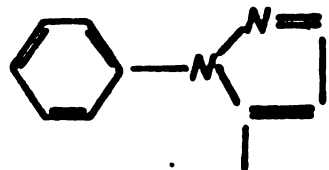
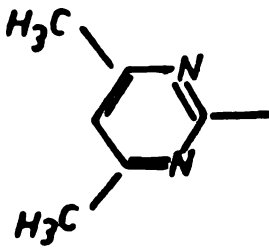
II.uree și tiouree cu grupări p-sulfonamidofenilice:



Seriile I, J

Significațiile pentru : X, R₁, R și R₂ sînt date în tabela 23.

TABELA 23. Gruparea noilor derivați sintetizați

Clasa	Seria	R	X	R ₁	R ₂
I	A		O	H; CH ₃ ; C ₂ H ₅ C ₃ H ₇ ; C ₄ H ₉ ; C ₅ H ₁₁ ; C ₆ H ₁₃	-
	B		O	"	-
	C		O	"	-
	D		O	"	-
	E		S	"	-
	F		S	"	-
	G		S	"	-
	H		S	"	-
II	I	C ₆ H ₅ — p-Cl-C ₆ H ₄ —	O, S O	-	
	J	C ₆ H ₅ — p-Cl-C ₆ H ₄ —	O, S O	-	

2.1.2. Modul de obținere, condiții de reacție

și purificare

Derivații ureei și tioureei au fost obținuți prin reacția aminelor aromatice cu izo(tio)cianați, în prezența unui mic exces de amină (10%) /150-152/.

S-au folosit solvenți anhidri, potriviți fiecărui caz în parte: cloroformul (isocianați cu esterii acidului p-aminohipuric), acetona (isocianați cu acid p-aminohipuric, sulfafenazol și sulfametazină) și metanolul (pentru sinteza tioureei).

Temperatura și timpul de reacție a depins de reactivitatea aminelor și iso(tio)cianaților respectivi (tabela 24).

Aminele cu reactivitatea cea mai scăzută sînt sulfafenazolul și sulfametazina, la care grupa atrăgătoare de electroni din poziția para la NH_2 , reduce mult caracterul lor nucleofil.

În ce privește reactivitatea isotiocianaților, grupele $-\text{CH}_2-$ și $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ din benzilisotiocianat și feniletilisotiocianat, prin efectul +I, măresc densitatea de electroni la atomul de carbon, reducînd reactivitatea grupei $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$.

Separarea produsilor de reacție s-a realizat fie prin precipitarea acestora pe parcursul reacției, datorită solubilității reduse în amestecul reactant, fie prin distilarea solventului și purificarea produsului prin spălare cu solvenți selectivi.

Purificarea s-a efectuat prin recristalizări repetate din etanol și isopropanol pentru derivații de uree, sau dintr-un amestec etanol:apă, pentru derivații tioureei (tabela 24).

2.1.3. Proprietăți fizice

Produsii obținuți sînt solizi, cristalini, incolori sau slab gălbui, cu puncte de topire ridicate (tabela 25).

Punctele de topire ridicate se datoresc formării de aso-

Tabela 24. Condiții de reacție și purificare

Parteneri de reacție		Solvent	Temp de reacție	anhidru reacție	Separarea Solvenți de apălar;		
Seria Iso(tio) cianaji	Amine aromatice		anhidru reacție	reacție	și recristalizare lor		
0,01 M	0,011 M	(100ml)	(ore)	(°C)			
1	2	3	4	5	6	7	8
A							
C_6H_5NCO	$H_2N-C_6H_4CONHCH_2COOH$ (PAH)	acetona	5	50	precipita	acetona+teter(AC); E 60	
fenil-isocianat	$H_2N-C_6H_4CONHCH_2COOR_{1-6}$ (PAR)	cloroform	2	temp. camerei	precipita	cloroform (R); i-propanol	
$R_{1-6} = CH_3 + C_6H_{13}$							
B							
$p-ClC_6H_4NCO$	PAH	acetona	5	50	precipita	acetona+teter(AC); E 100	
p-clorfenil-isocianat	PAR_{1-6}	cloroform	2	temp. camerei	precipita	cloroform (R); i-propanol	
C							
$m-ClC_6H_4NCO$	PAH	acetona	5	50	precipita	acetona+teter(AC); E 100	
m-clorfenil-isocianat	PAR_{1-6}	cloroform	2	temp. camerei	precipita	cloroform (R); i-propanol	
D							
$C_{10}H_7NCO$	PAH	acetona	2	temp. camerei	precipita	acetona+teter(AC); E 100	
1-naftil-isocianat	PAR_{1-6}	cloroform	1	temp. camerei	precipita	cloroform (AC); E 100	

Tabela 24 continuare.

1	2	3	4	5	6	7	8
E	C ₆ H ₅ NCS	PAH	metanol	2; 48 post-temp. reacție camerei	10;	precipită și apă (C);	consecutiv etar 3) E 100
		PAR ₁₋₆	metanol	2; 48 post-temp. reacție camerei	25;	precipită	- E 100
F	p-clorfenil-isocianat	PAH	metanol	2; 48 post-temp. reacție camerei	10;	precipită și apă (C);	consecutiv etar 3) E 100
		PAR ₁₋₆	metanol	2; 48 post-temp. reacție camerei	25;	precipită	- E 100
G	C ₆ H ₅ CH ₂ -NCS	PAH	metanol	2; 72 post-temp. reacție camerei	30;	distilarea solventului	- E 60
		PAR ₁₋₆	metanol	2; 72 post-temp. reacție camerei	30;	distilarea solventului	- E 60
H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ NCS	PAH	metanol	"	"	"	"
		PAR	metanol	"	"	"	"

Tabela 24 continuare.

1	2	3	4	5	6	7	8
C_6H_5NCO	2-sulfanilamido- 1-fenil-pirazol (sulfafenazol)	3	acetona	3	reflux	dist.solv., dizolv. Na_2CO_3 20%, repre- cip. HCl pH=6	etanol+eter(AC) E 100
I $p-ClC_6H_4NCO$	sulfafenazol		acetona	3	reflux	"	"
C_6H_5NCS	sulfafenazol		metanol	12;	10;	dist.solv., dizolv. consecutiv eter 60 post-temp. Na_2CO_3 20%, repre- reactie camerei cip. HCl pH=6	(C) si apa (C); E 100
C_6H_5NCO	2-sulfanilamido- 4,6-dimetil-piri- midina (sulfametazina)		acetona	3	reflux	"	etanol+eter(AR); E 100
J $p-ClC_6H_4NCO$	sulfametazina		acetona	3	reflux	"	"
C_6H_5NCS	sulfametazina		metanol	12;	10;	60 post-temp. reactie camerei	consecutiv eter (C) si apa (C); E 100

a) AC-amestec cald; AR-amestec rece; C-cald; R-rece.

b) E 60-etanol 60 % ; E 100- etanol 100%.

Tabela 25. Date analitice și proprietăți ale noilor derivați.

Seria	Denumirea	Formula brută G.M.	Ran- da- ment (°C)	Aspect	Ana.eleem. gisit										Solubilitate*)
					C	H	N	Apă Al.	Act.	Eter.	Clf.	Bz.			
1	2		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
A1	N-fenil-N'(p-benzoil glicin) uree	$C_{16}H_{15}N_3O_4$ 313,31	75	220 desc.	cristale solzoase alb-beige	61,33	4,82	13,41	gs	sc	gs	i	i	i	
A2	N-fenil-N'(p-benzoil glicin metil ester) uree	$C_{17}H_{17}N_3O_4$ 327,34	90	203	plăci prismati- ce incolore	63,30	5,23	12,86	i	sc	s	i	i	i	
A3	N-fenil-N'(p-benzoil glicin etil ester) uree	$C_{18}H_{19}N_3O_4$ 341,37	92	208- 209	plăci fine	63,33	5,61	12,30	i	sc	s	i	i	i	
A4	N-fenil-N'(p-benzoil glicin propil ester) uree	$C_{19}H_{21}N_3O_4$ 355,40	87	207,5	prisme	64,21	5,95	11,82	i	sc	s	i	i	i	
A5	N-fenil-N'(p-benzoil glicin butil ester) uree	$C_{20}H_{23}N_3O_4$ 369,42	85	198- 199	prisme pătratic	65,03	6,27	11,37	i	sc	s	i	i	i	
A6	N-fenil-N'(p-benzoil glicin pentil ester) uree	$C_{21}H_{25}N_3O_4$ 383,45	85	181	pulbere micro- cristal.	65,70	6,57	10,95	i	sc	s	i	i	i	
A7	N-fenil-N'(p-benzoil glicin hexil ester) uree	$C_{22}H_{27}N_3O_4$ 397,48	85	188	pulbere micro- cristal.	66,21	6,84	10,57	i	sc	s	i	i	i	

Tabela 25 continuare.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
B ₁	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin)uree	C ₁₆ H ₁₄ CLN ₃ O ₄ 347,76	85	242 desc.	242 pulbere micro-cristal.	55,26 55,32	4,05 4,22	12,03 12,25	i i	sc i	i i	i i	i i	i
B ₂	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin metil ester) uree	C ₁₇ H ₁₆ CLN ₃ O ₄ 361,79	95	239	239 prisme rombice	56,44 56,51	4,45 4,57	11,61 11,57	i i	sc s	i i	i i	i i	i
B ₃	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin etil ester)uree	C ₁₈ H ₁₈ CLN ₃ O ₄ 375,81	85	240- 241	240- prisme 241	57,53 57,52	4,82 4,94	11,13 11,23	i i	sc s	i i	i i	i i	i
B ₄	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin propil ester)uree	C ₁₉ H ₂₀ CLN ₃ O ₄ 389,84	90	242	242 prisme pãtratic	58,79 58,80	5,17 5,20	10,77 10,73	i i	sc s	i i	i i	i i	i
B ₅	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin butil ester) uree	C ₂₀ H ₂₂ CLN ₃ O ₄ 403,87	90	212	212 prisme	59,48 59,92	5,40 5,60	10,44 10,40	i i	sc s	i i	i i	i i	i
B ₆	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin pentil ester) uree	C ₂₁ H ₂₄ CLN ₃ O ₄ 417,90	90	215	215 plãci	60,33 60,40	5,76 5,82	10,05 9,89	i i	sc s	i i	i i	i i	i
B ₇	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin hexil ester) uree	C ₂₂ H ₂₆ CLN ₃ O ₄ 431,92	90	210,5	210,5 plãci	61,18 61,07	6,05 6,21	9,72 9,67	i i	sc s	i i	i i	i i	i
C ₁	N-m-clorfenil-N'(p-benzoilglicin)uree	C ₁₆ H ₁₄ CLN ₃ O ₄ 347,76	85	216 desc.	216 pulbere micro-cristal.	55,26 55,30	4,05 4,10	12,03 12,15	i i	sc i	i i	i i	i i	i

Tabela 25 continuare.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
C ₂	N-m-clorfenil-N' (p-benzoilglicin metil ester) uree	C ₁₇ H ₁₆ CLN ₃ O ₄ 361,79	95	198,9	prisme pătratică	56,44 56,40	4,45 4,52	11,61 11,58	i	sc	s	i	i	i
C ₃	N-m-clorfenil-N' (p-benzoilglicin etil ester) uree	C ₁₈ H ₁₈ CLN ₃ O ₄ 375,81	95	205,5	prisme pătratică	57,53 57,39	4,82 4,87	11,18 11,07	i	sc	s	i	i	i
C ₄	N-m-clorfenil-N' (p-benzoilglicin propil ester) uree	C ₁₉ H ₂₀ CLN ₃ O ₄ 389,84	95	211	plăci prismati- ce	58,79 58,71	5,17 5,26	10,77 10,69	i	sc	s	i	i	i
C ₅	N-m-clorfenil-N' (p-benzoilglicin butil ester) uree	C ₂₀ H ₂₂ CLN ₃ O ₄ 403,87	90	203	plăci prismati- ce	59,48 59,41	5,49 5,58	10,44 10,43	i	sc	s	i	i	i
C ₆	N-m-clorfenil-N' (p-benzoilglicin pentil ester) uree	C ₂₁ H ₂₄ CLN ₃ O ₄ 417,90	90	177	plăci	60,33 60,46	5,76 9,91	10,05 9,95	i	sc	s	i	i	i
C ₇	N-m-clorfenil-N' (p-benzoilglicin hexil ester) uree	C ₂₂ H ₂₆ CLN ₃ O ₄ 431,92	90	170	plăci	61,18 61,28	6,05 6,14	9,72 9,80	i	sc	s	i	i	i
D ₁	N-1-naftil-N' (p-benzoilglicin) uree	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄ 363,38	95	230	cristale desc. beige	66,04 66,05	4,67 4,91	11,55 11,50	i	sc	i	i	i	i
D ₂	N-1-naftil-N' (p-benzoilglicin metil ester) uree	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ 377,40	98	225	cristale beige	66,70 66,57	5,03 5,21	11,12 11,10	i	sc	sc	i	i	i

Tabela 25 continuare.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
D ₃	N-1-naftil-N'(p-ben- zoilglicin etil es- ter) uree	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄ 391,43	98	208	cristale beige	67,44 5,36 67,48 5,53	10,72	i	sc	sc	i	i	i	i
D ₄	N-1-naftil-N'(p-ben- zoilglicin propil ester) uree	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄ 405,46	98	200	cristale beige	68,07 5,67 68,20 5,35	10,35	i	sc	sc	i	i	i	i
D ₅	N-1-naftil-N'(p-ben- zoilglicin butil es- ter) uree	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄ 419,48	95	185	cristale beige	68,65 5,95 68,35 6,22	10,01	i	sc	sc	i	i	i	i
D ₆	N-1-naftil-N'(p-ben- zoilglicin pentil ester) uree	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₄ 433,51	95	190	cristale beige	69,20 6,22 69,08 6,46	9,68	i	sc	sc	i	i	i	i
D ₇	N-1-naftil-N'(p-ben- zoilglicin hexil es- ter) uree	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₄ 447,54	95	212	cristale beige	69,71 6,47 69,57 6,72	9,38	i	sc	sc	i	i	i	i
E ₁	N-fenil-N'(p-benzoil glicin)tiouree	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ S 329,4	80	210	paiete desc solzoaze	58,34 4,59 58,23 4,65	12,75	gsc	sc	sc	i	i	i	i
E ₂	N-fenil-N'(p-benzoil glicin metil ester) tiouree	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ S 343,41	95	162	plăci fine	59,45 4,99 59,24 5,12	12,23	i	sc	s	i	gs	i	
E ₃	N-fenil-N'(p-benzoil glicin etil ester) tiouree	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ S 357,43	95	163	plăci fine	60,48 5,35 60,09 5,15	11,75	i	sc	s	i	gs	i	

Tabela 25 continuare.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
E4	N-fenil-N'(p-benzoil glicin propil ester) tiouree	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S 371,46	95	160	plăci fine	60,43 61,62	5,69 5,76	11,31 11,53	i	sc	s	i	gs	i
E5	N-fenil-N'(p-benzoil glicin butil ester) tiouree	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃ S 385,49	92	154	plăci	62,31 62,22	6,01 6,30	10,90 11,11	i	sc	s	i	gs	i
E6	N-fenil-N'(p-benzoil glicin pentil ester) tiouree	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ S 399,50	92	150	plăci	63,13 63,31	6,30 6,53	10,51 10,72	i	sc	s	i	gs	i
E7	N-fenil-N'(p-benzoil glicin hexil ester) tiouree	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₃ S 413,53	90	155	plăci	63,89 64,05	6,58 6,67	10,16 10,24	i	sc	s	i	gs	i
F1	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin)tiouree	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S 363,83	87	206	plăci micro-crist.	52,81 53,00	3,87 4,01	11,54 11,42	i	sc	s	i	i	i
F2	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin metil ester) tiouree	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ S 377,86	97	181	plăci fine	54,03 54,08	4,26 4,02	11,12 11,33	i	sc	s	i	gs	i
F3	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin etil ester) tiouree	C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ S 391,90	95	180	plăci fine	55,16 54,99	4,63 4,56	10,72 10,93	i	sc	s	i	gs	i
F4	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin propil ester)tiouree	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ S 405,92	95	178	plăci fine	56,22 56,50	4,96 4,87	10,35 10,56	i	sc	s	i	gs	i

Tabela 25 continuare.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
F5	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin butil ester)tiouree	C ₂₀ H ₂₂ ClN ₃ O ₃ S 419,94	95	177,5	plăci pătratică	57,70 56,85	5,28 5,50	10,00 10,15	i	sc	s	i	gs	i
F6	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin pentil ester)tiouree	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₃ O ₃ S 433,97	94	176	plăci rombice	58,12 57,92	5,57 5,50	9,68 9,73	i	sc	s	i	gs	i
F7	N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin hexil ester)tiouree	C ₂₂ H ₂₅ ClN ₃ O ₃ S 447,99	92	179	plăci	58,97 59,08	5,85 5,72	9,37 9,47	i	sc	s	i	gs	i
G1	N-benzil-N'(p-benzoilglicin)tiouree	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ S 343,43	78	190	plăci fine	59,45 59,70	4,99 5,04	12,23 12,40	i	s	s	i	gs	i
G2	N-benzil-N'(p-benzoilglicin metil ester)tiouree	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ S 357,46	87	167,5	plăci fine	60,48 60,71	5,35 5,20	11,75 11,82	i	s	s	gs	s	i
G3	N-benzil-N'(p-benzoilglicin etil ester)tiouree	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S 371,49	87	129	plăci fine	61,43 61,09	5,69 5,40	11,31 11,10	i	s	s	gs	s	i
G4	N-benzil-N'(p-benzoilglicin propil ester)tiouree	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃ S 385,51	85	131,5	plăci fine	62,31 62,10	6,01 6,20	10,90 10,60	i	s	s	gs	s	i
G5	N-benzil-N'(p-benzoilglicin butil ester)tiouree	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ S 399,54	85	123	plăci	63,13 63,20	6,30 6,36	10,51 10,70	i	s	s	gs	s	i

Tabela 25 continuare.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
G6	N-benzil-N'(p-benzoil glicin pentil ester) tiouree	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₃ S 413,57	82	120	plăci	63,89 64,00	6,58 6,41	10,16 10,10	i	s	s	g	s	i	
G7	N-benzil-N'(p-benzoil glicin hexil ester) tiouree	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₃ S 427,60	82	114,5	plăci fine	64,61 64,80	6,83 6,72	9,32 10,10	i	s	s	g	s	i	
H1	N-β-feniletil-N'(p- benzoilglicin)tiouree	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₃ S 357,43	78	187	plăci fine	50,43 60,62	5,36 5,52	11,75 11,92	i	s	s	i	g	s	i
H2	N-β-feniletil-N'(p- benzoilglicin metil ester) tiouree	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S 371,46	85	128	plăci	61,43 61,70	5,09 5,58	11,31 11,20	i	s	s	g	s	i	
H3	N-β-feniletil-N'(p- benzoilglicin etil ester) tiouree	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃ S 385,49	85	130	plăci	62,31 62,54	6,01 6,22	10,90 10,75	i	s	s	g	s	i	
H4	N-β-feniletil-N'(p- benzoilglicin pro- pil ester)tiouree	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ S 399,51	85	120	plăci fine	63,13 63,36	6,30 6,41	10,51 10,63	i	s	s	g	s	i	
H5	N-β-feniletil-N'(p- benzoilglicin butil ester)tiouree	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₃ S 413,54	83	114	plăci pris- matice	63,89 63,93	6,58 6,67	10,16 10,00	i	s	s	g	s	i	
H6	N-β-feniletil-N'(p- benzoilglicin pentil ester) tiouree	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₃ S 427,57	81	113	"	64,61 64,47	6,33 6,72	9,82 9,62	i	s	s	g	s	i	

Tabela 25 continuare.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
H7	N-β-feniletil-N' (p-benzoilglicin hexil ester) tiouree	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₃ S 441,60	81	109,5	plăci micro- cristal.	65,27 65,42	7,07 7,15	9,51 9,29	i	s	s	gs	s	i.
I1	N-fenil-N' [p-fenilen (5-sulfonamido-l-fenil-pirazol)] uree	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₃ S 433,49	70	194	cristale solzoase sidefii	60,95 61,43	4,41 4,56	16,14 16,30	i	gs	s	i	gsc	i
I2	N-p-clorfenil-N' [(p-fenilen(5-sulfonamido-l-fenil-pirazol)] uree	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₅ O ₃ S 467,90	70	209	cristale prisma- tice	56,47 56,30	3,83 3,95	14,96 14,78	i	sc	s	i	gsc	i
I3	N-fenil-N' [p-fenilen (5-sulfonamido-l-fenil-pirazol)] tiouree	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂ 449,56	70	168	prisme hexago- nale	58,78 58,80	4,26 4,32	15,57 15,45	i	s	s	i	gsc	i
J1	N-fenil-N' [p-fenilen (2-sulfonamido-4,6-dimetil-pirimidin)] uree	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃ S 397,46	75	219,5	pudră micro- cristal.	57,41 57,56	4,81 4,90	17,62 17,48	i	gs	s	i	gsc	i
J2	N-p-clorfenil-N' [p-fenilen(2-sulfonamido-4,6-dimetil-pirimidin)] uree	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₃ S 431,90	75	216	"	52,84 52,71	4,20 4,34	16,20 16,15	i	sc	s	i	gsc	i
J3	N-fenil-N' [p-fenilen (2-sulfonamido-4,6-dimetil-pirimidin)] tiouree	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₂ S ₂ 413,52	75	172	pulbere micro- cristal. alb-lăp- toasă	55,19 55,10	4,62 4,72	16,92 16,80	i	s	s	i	gsc	i

* Al.-alcool etilic; act.-acetona; Clf.-cloroform; Bz.-benzen; s-solubil; i-insolubil; sc-solubil la cald; gs-greu solubil; gsc-greu solubil la cald.

ciații intermoleculare prin punți de hidrogen. Conjugarea nucle-
lor aromatice cu electronii neparticipanți ai azotului conferă
o aciditate mai mare hidrogenilor NH și deci o capacitate mai ma-
re de a forma legături de protoni. Astfel se explică punctele de
topire mai scăzute ale derivaților de tiouree proveniți din benzil-
isotiocianat și β -feniletilisotiocianat.

Capacitatea mai mare de a accepta legături de protoni a
grupeii C=O, comparativ cu C=S, compensează aciditatea mai mare a
tioureeilor față de uree și în consecință, asocierea ureelor este mai
importantă și punctele de topire mai ridicate.

In cadrul aceleiași serii derivații proveniți din acidul

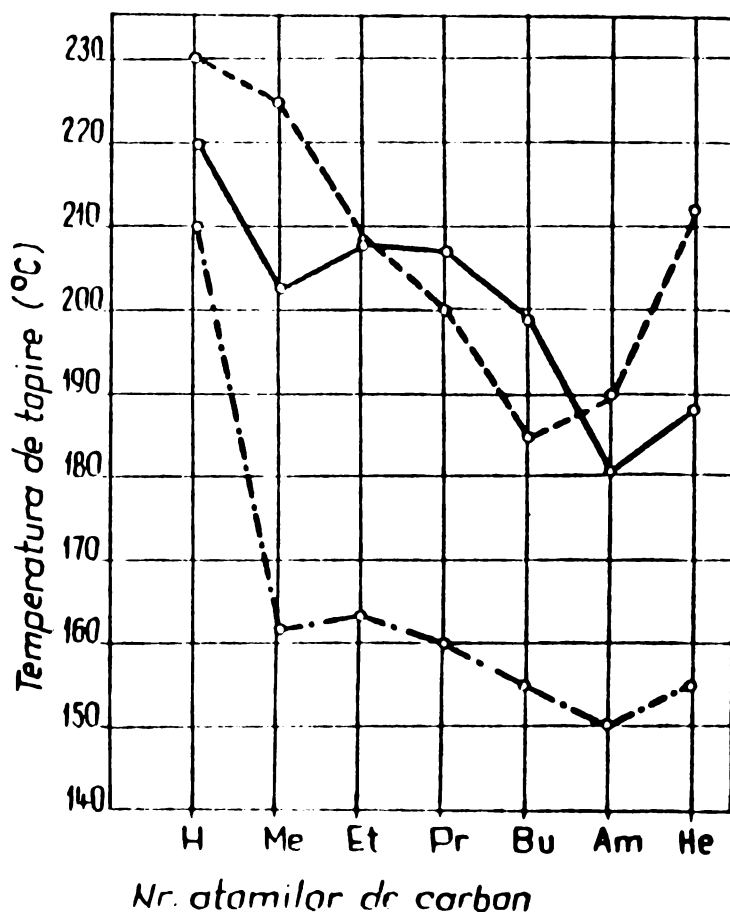
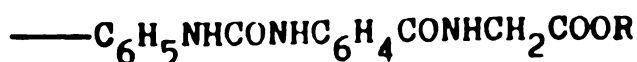


Figura 7. Variația punctelor de topire ale noilor derivați
de uree și tiouree, cu substituenți proveniți din seria
omoloagă a esterilor acidului p-aminohipuric :



p-aminohipuric, datorită prezenței grupei COOH, au temperaturile de topire cele mai înalte, însoțite chiar de descompunere.

Din figurile 7,8,9, rezultă că derivații de uree și tiouree N-fenil-N'-substituiți cu radicali proveniți din acidul p-aminohipuric și esterii săi, precum și derivații N-benzil-N'- și N-β-feniletil-N'- substituiți cu aceeași radicali, au structuri cristaline asemănătoare. Se observă că punctele de topire scad în general, considerabil, începând cu lanțul C₄H₉ din grupa esterică.

Toți derivații noi sintetizați se caracterizează printr-o solubilitate redusă, fapt care a dus la serioase dificultăți în studiul spectroscopic al acestora.

Derivații de uree sînt solubili în alcool și acetonă, iar derivații tioureei se dizolvă și în cloroform și eter (tabela 25).

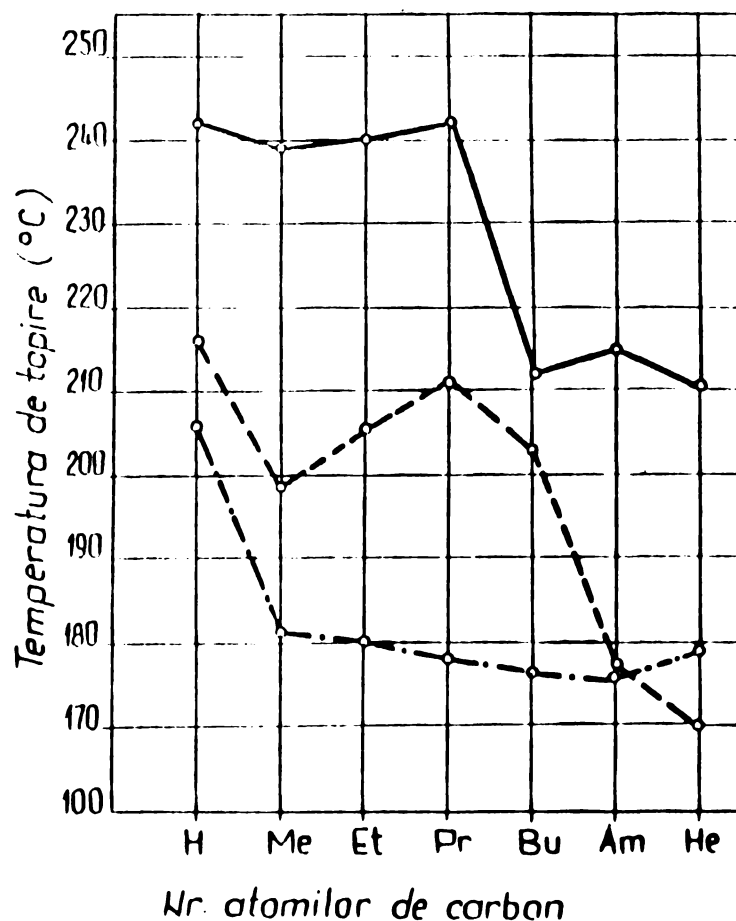


Figura 8. — p-Cl-C₆H₄NHCONHC₆H₄CONHCH₂COOR
 --- m-Cl-C₆H₄NHCONHC₆H₄CONHCH₂COOR
 - · - · - p-Cl-C₆H₄NHCSNHC₆H₄CONHCH₂COOR

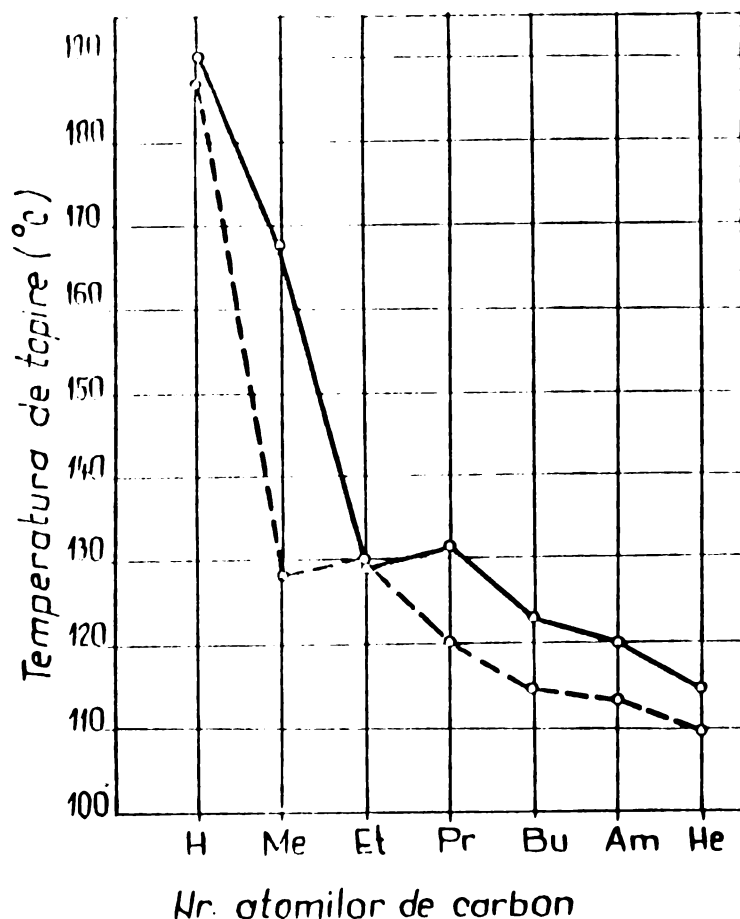


Figura 9. ——— $C_6H_5CH_2NHCSNHC_6H_4CONHCH_2COOR$
 - - - - $C_6H_5CH_2CH_2NHCSNHC_6H_4CONHCH_2COOR$.

2.2.CALCULE DE ORBITALI MOLECULARI SI SPECTRE ELECTRONICE

2.2.1. Calcule de orbitale moleculare prin metoda ω -HMO și Del Ré.

S-au efectuat calculele de orbitale moleculare prin metoda ω -HMO și Del Ré, pentru patru din compuşii noi sintetizați și pentru alți 9 derivați mai simpli ai ureei și tioureei /153/.

Lucrările din ultimul timp, în special ale grupei Pullman /154/ și ale grupei Cammarata /155/ au arătat importanța acestui tip de calcule pentru înțelegerea acțiunii biologice.

Rezultatele calculelor ω -HMO sînt utilizate pentru calculul sarcinilor atomice totale, în care sarcinile provenite de la sistemul de legătură σ , sînt calculate prin metoda Del Ré; acest procedeu dă o concordanță bună cu momentele de dipol experimentale și sarcinile atomice calculate prin metode avansate /156/.

Metoda de calcul și rezultate

Pentru sistemele de electroni $\tilde{\pi}$ ale moleculelor studiate s-a utilizat metoda orbitalelor moleculare după Hückel, metoda HMO și metoda iterativă ω -HMO. Metoda iterativă ω -Hückel este cea preconizată de Wheland și Mann /156/, cu valoarea $\omega = 1,4$, recomandată de Streitweiser /157/. Ca orice metodă iterativă și metoda ω -HMO, nu este întotdeauna convergentă, chiar dacă s-ar utiliza îmbunătățirile propuse de Cantone, Grasso și Pignatoro /158/, fapt menționat chiar de acești autori. Din acest motiv pentru a nu lungi timpul de calcul s-a considerat că 10 iterații sînt suficiente pentru a atesta gradul de convergență pentru fiecare sistem în parte.

Parametrii δ și η sînt cei recomandați de Streitweiser /157/ (tabela 26), și utilizați în mod curent de grupa de cercetători Z. Simon /159/.

Tabela 26. Parametrii utilizați în calculele HMO/157,159/.

Atom*	δ	Legătură	η
$\overset{\cdot}{\text{C}}$	0	$\text{C} \cdots \cdots \text{C}$	1
		$\text{C} \cdots \cdots \text{O}$	1
$\ddot{\text{N}}$	1,5	$\ddot{\text{N}} - \text{C}$	1
$\overset{\cdot}{\text{N}}$	0,5	$\overset{\cdot}{\text{N}} \cdots \cdots \text{C}$	1
		$\ddot{\text{N}} - \text{N}$	0,8
$\overset{\cdot}{\text{O}}$	1	$\text{O} = \text{C}$	1
$\ddot{\text{O}}$	2	$\text{O} - \text{C}$	0,8
$\overset{\cdot}{\text{S}}^{**}$	0	$\text{S} = \text{C}$	0,6

*) Numărul punctelor indică electronii $\tilde{\pi}$ per atom.

**) S-a considerat că gruparea SO_2 intrerupe conjugarea, dar mărește electronegativitatea centrelor adiacente. În calcul pentru heteroatomii adiacenți grupării SO_2 s-a luat $\Delta\alpha_x = 0,2\beta$.

Metoda Del R6 s-a folosit cu parametrii recomandați de Del R6 și Pullman /160/,prezentați în tabela 27.

Tabela 27.Parametrii utilizați în calculele Del R6 /159,160/.

Atom	\int_x^0	Tipul legăturii	ϵ_{x-y}	Tipul vecinătății	$\eta_{x(y)}$
H	0			H(C)	0,4
				H(N)	0,4
				H(O)	0,4
C(alifatic)	0,07	C-H	1,00	C(H)	0,3
		C-C	1,00	C(C)	0,1
		C-N	0,7	C(N)	0,1
				C(O)	0,1
				C(S)	0,1
C(-C=)	0,12	-C=O	0,7		
O(-O-)	0,4	O-H	0,45	O(H)	0,3
		O-C	0,95	O(C)	0,1
				O(S)	0,1
N(-N<)	0,24	N-H	0,45	N(H)	0,3
				N(C)	0,1
N(-N=)	0,38	N-N	0,70	N(N)	0,1
N(pirolitic)					
S	0,07	S-C	0,5	S(O)	0,4
		S-O	0,5	S(C)	0,4

Calculele s-au efectuat pe calculatorul FELIX C-256 al Centrului Teritorial de Calcul Timișoara cu programe pentru calculele HMO și ω -HMO, adaptate la acest tip de calculator și un program pentru metoda Del R6 scris de S.Raduly.

Rezultatele calculelor HMO și ω -HMO se dau în tabela 28. Pentru ambele metode de calcul se dau, în unități β , energia celei mai înalte orbitale ocupate, ϵ_{HO} , energia celei mai joase orbitale libere, ϵ_{LE} , și energia calculată pentru prima tranziție $\Delta\epsilon_1 = \epsilon_{LE} - \epsilon_{HO}$.

Tabela 28. Rezultatele calculului HMO și ω -HMO.

Molecula	Metoda HMO (unit. β)			Metoda ω -HMO (unit. β)		
	ϵ_{LE}	ϵ_{HO}	$\Delta\epsilon_1$	ϵ_{LE}	ϵ_{HO}	$\Delta\epsilon_1$
Uree	-1,008	+1,189	2,197	-0,959	+0,895	1,854
Tiouree	-0,768	+1,068	1,836	-0,711	+0,799	1,510
Feniluree	-0,917	+0,707	1,624	-0,896	+0,732	1,628
Feniltiouree	-0,719	+0,872	1,591	-0,671	+0,733	1,404
Difeniluree	-0,865	+0,744	1,609	-0,854	+0,711	1,565
Difeniltiouree	-0,679	+0,744	1,423	-0,636	+0,724	1,360
Acid barbituric	-0,618	+1,751	1,769	-0,197	+1,085	1,282
N-fenil-N'(p-benzil dietilamino- etanol)uree	-0,507	+0,757	1,264	-0,506	+0,705	1,211
N-fenil-N'(p-benzil dietilamino- etanol)tiouree	-0,484	+0,760	1,244	-0,478	+0,757	1,235
N-fenil-N'(p-benzilglicin)uree	-0,527	+0,757	1,284	-0,526	+0,701	1,227
N-fenil-N'(p-benzilglicin)tiouree	-0,502	+0,760	1,262	-0,498	+0,713	1,211
N-fenil-N'[p-fenilen(5-sulfonamido-1-fenilpirazol)]uree	-0,592	+0,386	1,607	-0,629	+0,455	1,607
N-fenil-N'[p-fenilen(2-sulfonamido-4,6-dimetilpirimidin)]uree	-0,849	+0,758	1,607	-0,849	+0,758	1,607

Cifrele obținute prin metodele HMO și ω -HMO sînt în concordanță satisfăcătoare, cu excepția valorii ϵ_{LE} pentru acidul barbituric. Cum după a 10-a iterație, în metoda ω -HMO, energia totală este suficient de departe de o constantă, parametrii energetici cal-

culați după metoda HMO simplă pot fi considerați mult mai exacti.

Pentru toate moleculele prezentate în tabela 28, prima tranziție în spectrele electronice are un coeficient de extincție ϵ_{\max} de cca 10^4 - 10^5 , și poziția primei benzi crește destul de monoton cu mărimea moleculei, indicând o tranziție $\epsilon_{HO} \rightarrow \epsilon_{LE}$ în sistemele π -electronice (exceptând ureea și tioureea).

Tabela 29 prezintă lungimile de undă experimentale, λ_{exp} , și cele calculate, λ_{calc} , (cu $\beta = 2,81 \text{ eV}/161$), precum și diferențele între lungimile de undă calculate și cele experimentale, $\Delta\lambda$. Sînt date de asemenea diferențele între pozițiile maximelor de absorbție experimentale și calculate ale derivaților de uree și tiouree,

$\Delta\lambda_{\text{exp } S, O}$ și $\Delta\lambda_{\text{calc } S, O}$.

Concordanța între λ_{exp} și λ_{calc} , nu e mai bună decît cea care se obține de obicei prin metoda HMO, după cum se observă din figura 10.

O concordanță suficient de bună rezultă dacă diferențele, $(\Delta\lambda_{\text{exp } S, O})$, între maximele experimentale ale derivaților de uree și tiouree, sînt comparate cu cele calculate, $(\Delta\lambda_{\text{calc } S, O})$ (tabela 29). Metoda HMO explică astfel efectul batocrom al grupei C=S față de grupa C=O.

Valorile λ_{calc} ale derivaților de uree care conțin grupări p-sulfonamidice (I_1 și J_1), obținute în ipoteza că gruparea SO_2 întrerupe conjugarea, sînt identice cu ale difenilureei. După cum se observă, însă, din tabela 29, λ_{exp} diferă, indicînd o oarecare interacție între sistemele π -electronice ale difenilureei cu heterociclii din aceste molecule.

Diagramele moleculare calculate după metoda ω -HMO sînt prezentate în figura 11, în care cifrele din dreptul atomilor sînt sarcinile π -electronice ale atomilor corespunzători, iar cele din dreptul legăturilor sînt ordinele legăturii π -electronice.

Tabela 29. Lungimile de undă ale maximele calculate, λ_{calc} , și experimentale, λ_{exp} .

Derivați de uree	λ_{exp} (nm)	$\Delta\lambda^1$ (nm)	Derivați de tiouree	λ_{exp} (nm)	λ_{calc} (nm)	$\Delta\lambda^2$ (nm)	$\lambda_{calc.S.O}$ (nm)
Uree	229	-27	Tiouree	280	241	+39	+39
Feniluree	266	+6	Feniltiouree	267	278	+11	+6
Difeniluree	254	+21	Difeniltiouree	275	309	+34	+34
N-fenil-N'(p-ben-zoil dietilamino- etanol)uree	290	+61	N-fenil-N'(p-benzoil- dietilaminoetanol)tio- uree	299	356	+57	+5
N-fenil-N'(p-ben-zoilglicin)uree	282	+62	N-fenil-N'(p-benzoil- glicin)tiouree	290	352	+61	+8
Acid barbituric	264	-13	-	-	-	-	-
N-fenil-N'[p-fenilen(5-sulfonamido-1-fenil-1-fenil-pi-razol)] uree	263	+12	N-fenil-N'[p-fenilen (5-sulfonamido-1-fe- nil-pirazol)] tiouree	264	-	-	+1
N-fenil-N'[p-fenilen(2-sulfonamido-4,6-mido-4,6-dimetil-pirimidin)] uree	271	+4	N-fenil-N'[p-fenilen (2-sulfonamido-4,6- dimetilpirimidin)] tio- uree	273	-	-	+2

1) $\Delta\lambda = \lambda_{calc} - \lambda_{exp}$; 2) $\Delta\lambda_{exp.S.O} = \lambda_{exp}(\text{derivați de tiouree}) - \lambda_{exp}(\text{derivați de uree})$.

3) $\Delta\lambda_{calc.S.O} = \lambda_{calc}(\text{derivați de tiouree}) - \lambda_{calc}(\text{derivați de uree})$.

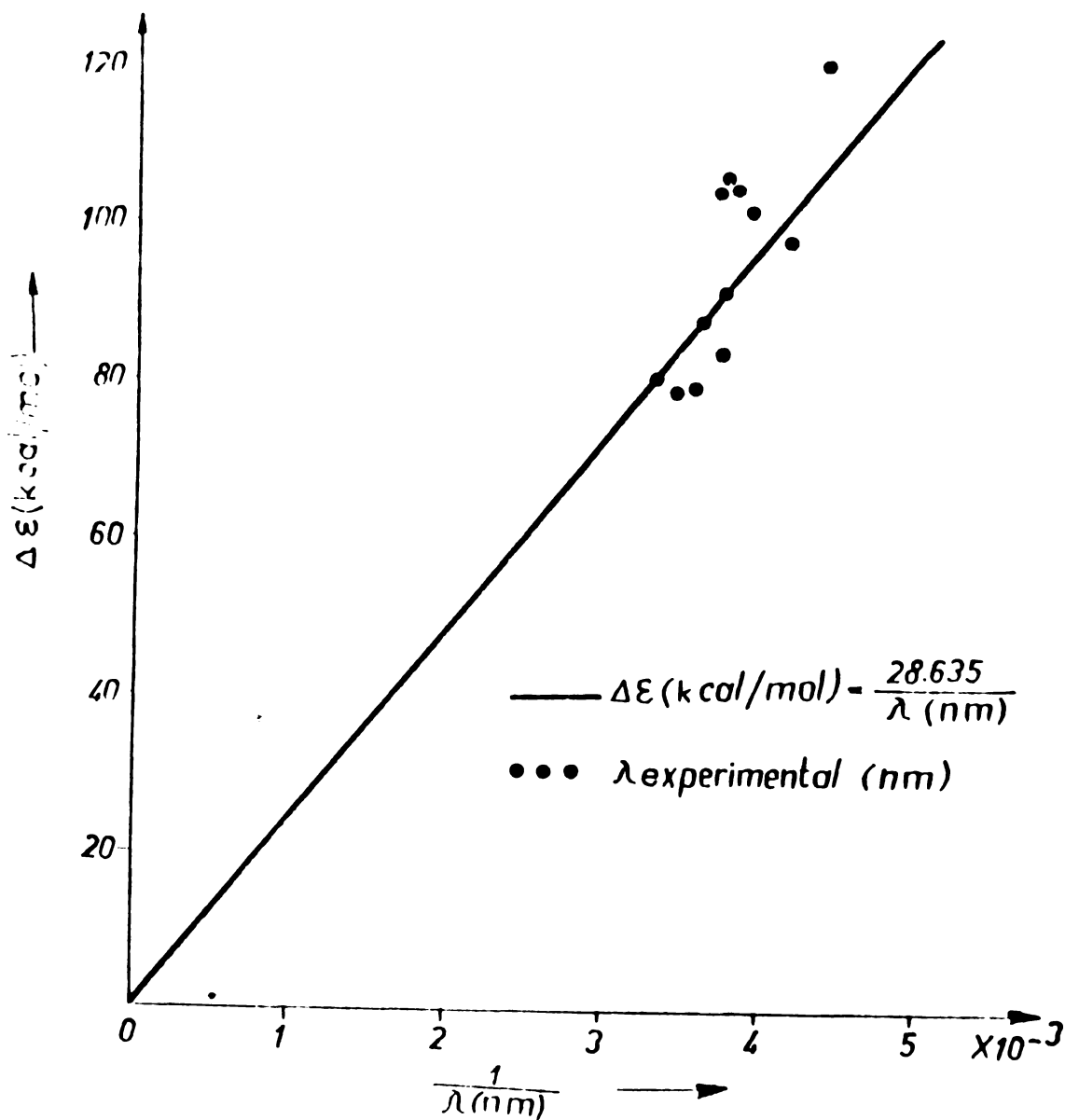
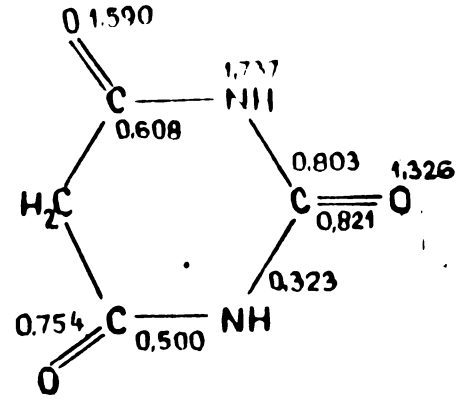
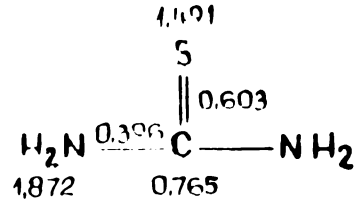
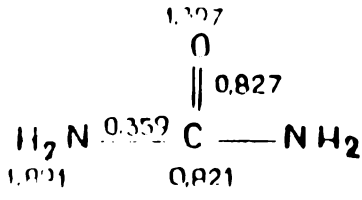


Figura 10. Variația energiei de tranziție, ΔE , în funcție de numărul de undă $\frac{1}{\lambda}$.

Sarcinile atomice totale calculate prin însumarea sarcinilor atomice- π , după metoda ω -HMO, cu sarcinile atomice- σ , după metoda Del R \acute{e} , sînt prezentate în figura 12.

Ordinul de legătură, p_{rs} , corelează cu lungimea de undă la care apare banda corespunzătoare legăturilor respective, în spectrele IR, iar sarcinile atomice, f_q , cu deplasările chimice ale protonilor legați de acești atomi, în spectrele RMN (cap.2.4.).

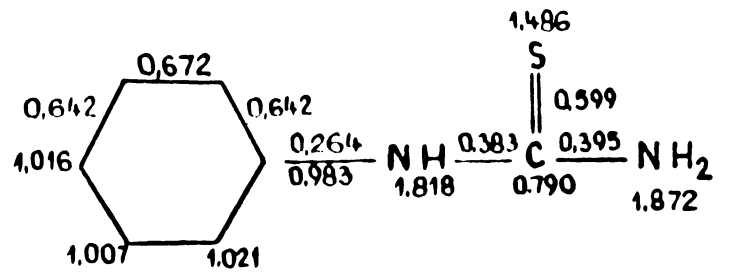
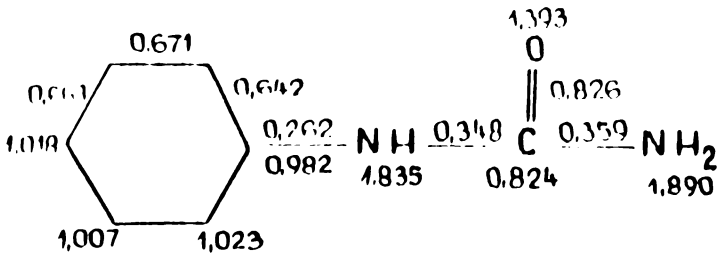
Soții Pullman au stabilit importanța sistemelor conjugate în activitatea biologică [161]. Astfel, caracterul pronunțat hidrofil al unor substanțe cu efect hipnotic și sedativ sugerează că la acest efect biologic ar contribui particularități ale sistemului de electroni π .



1

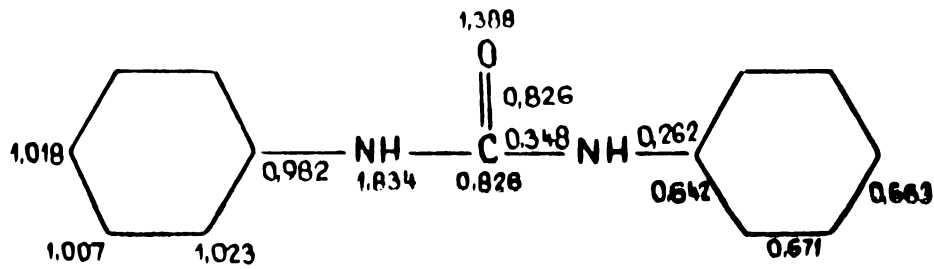
2

3

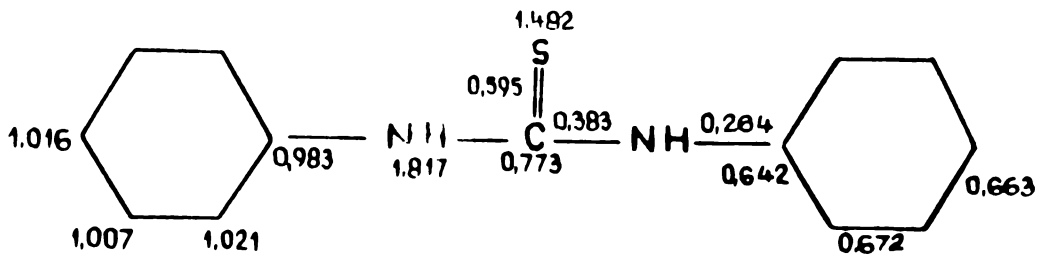


4

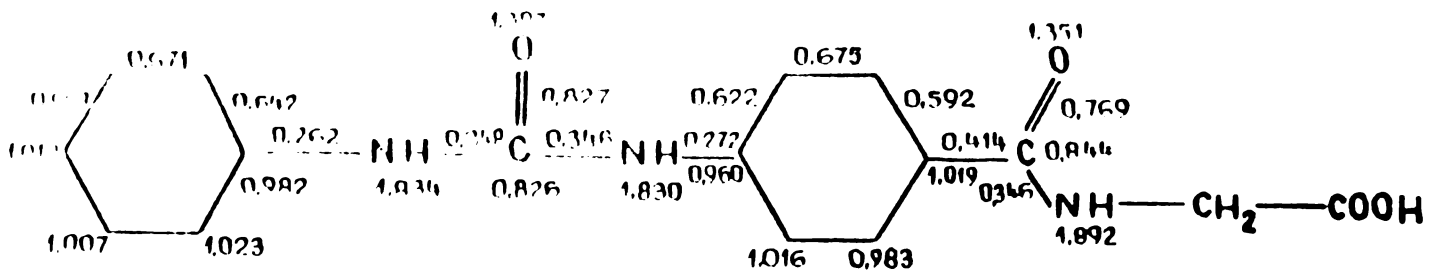
5



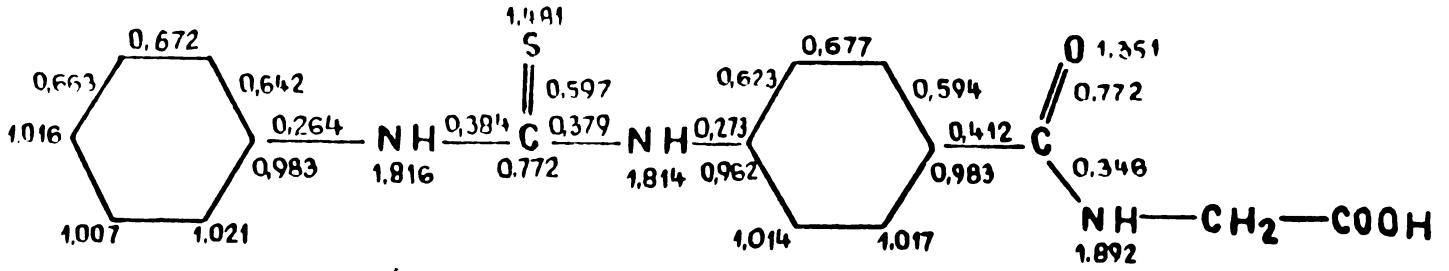
6



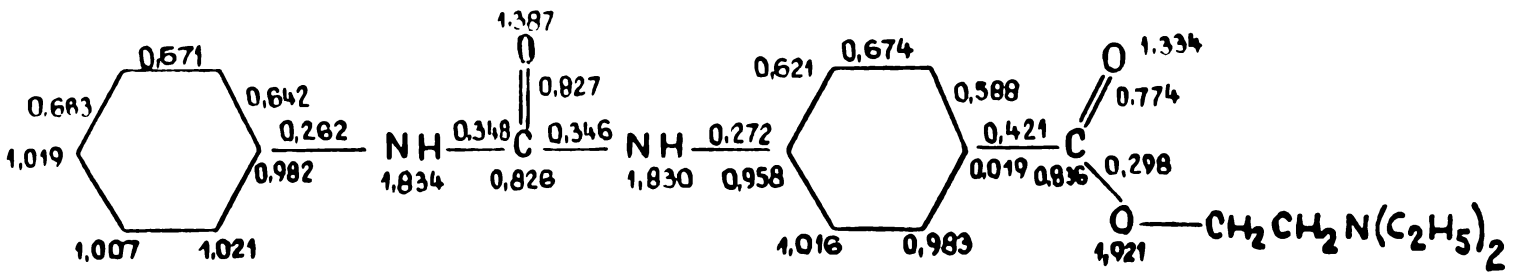
7



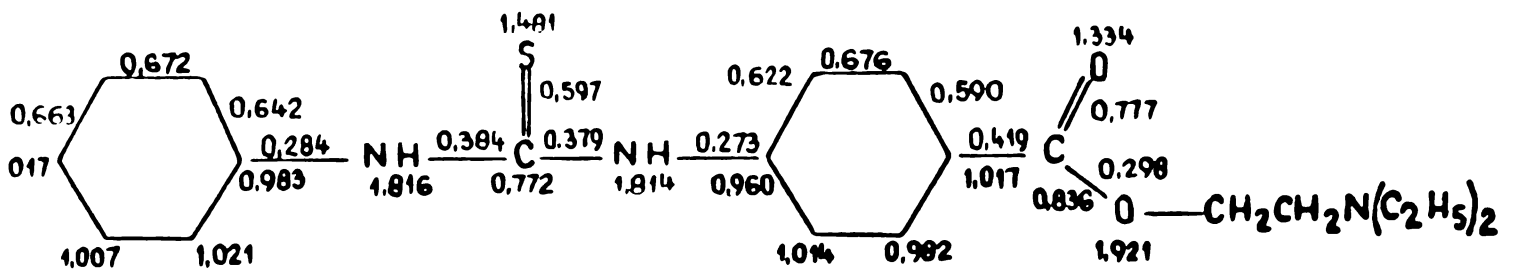
8



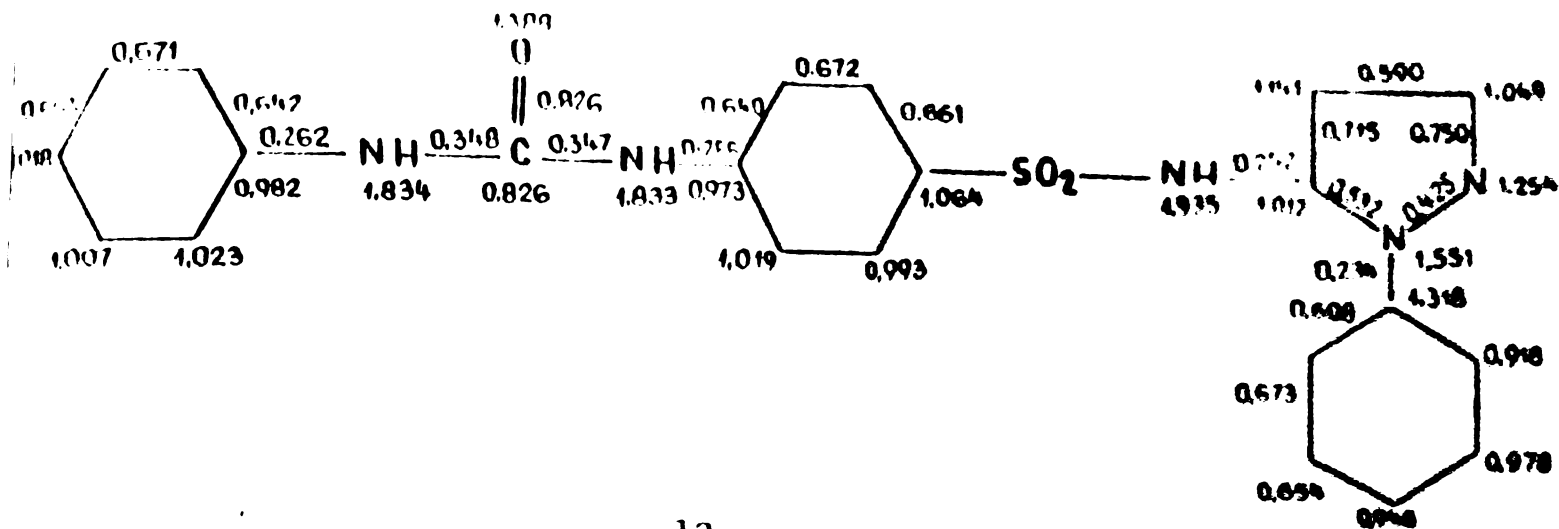
9



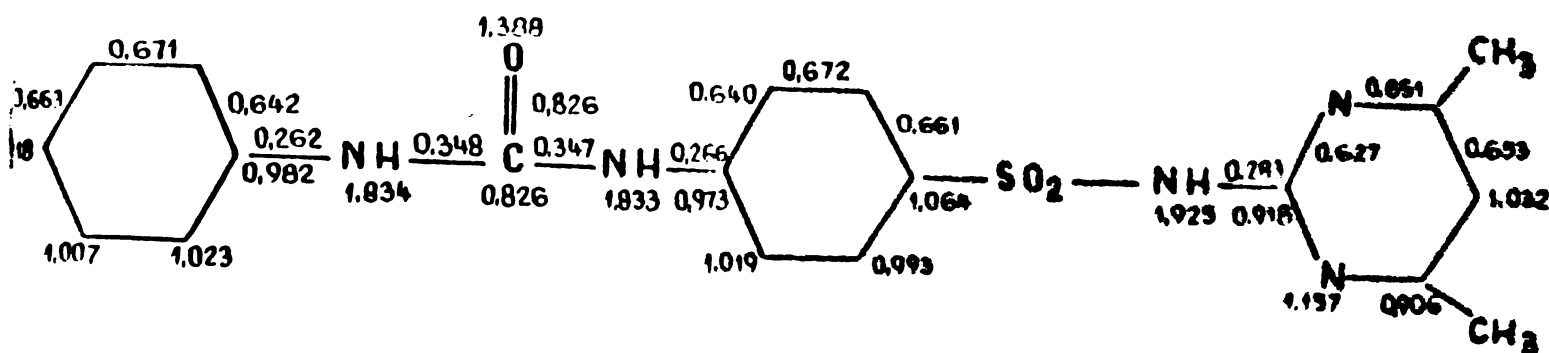
10



11



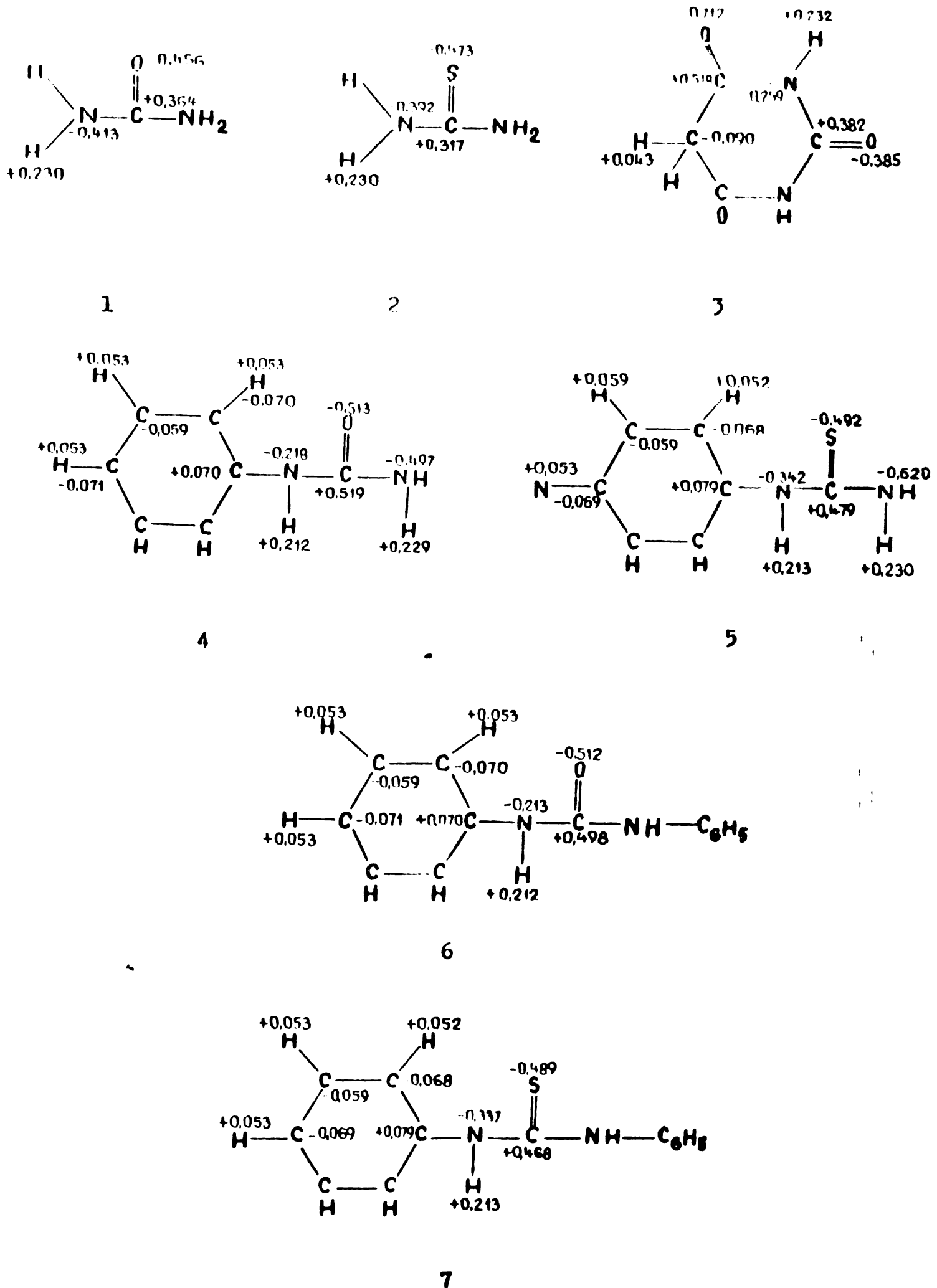
12

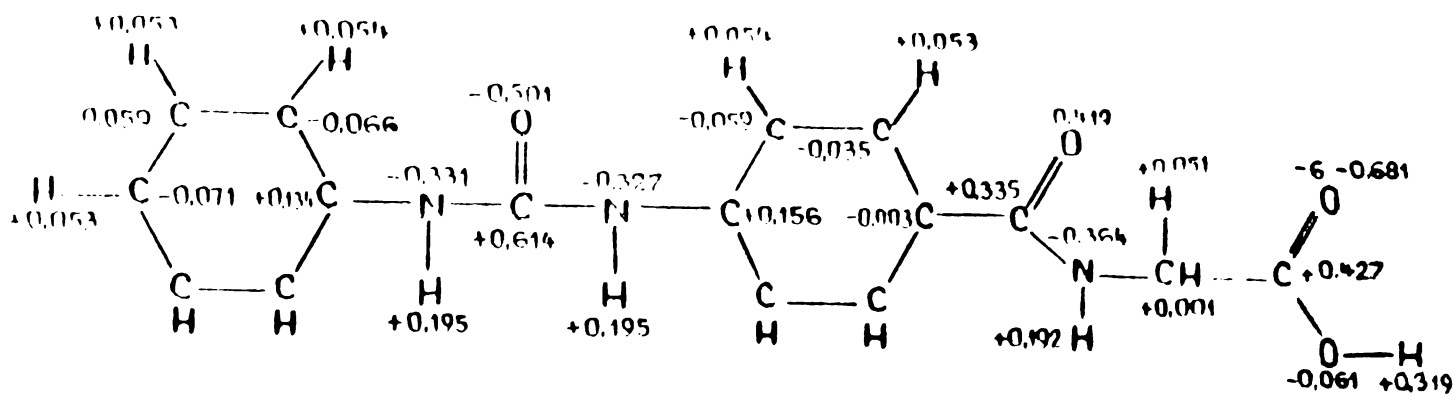


13

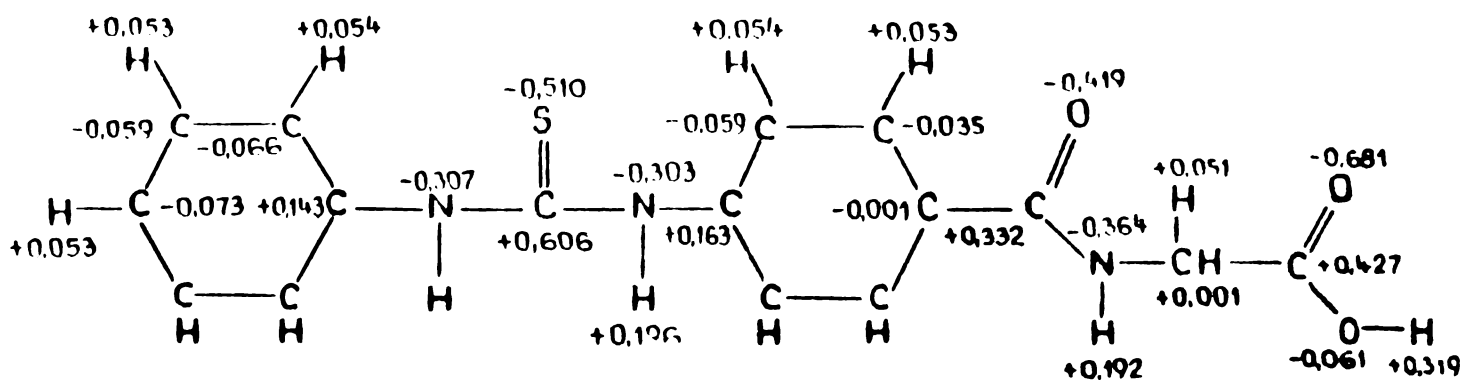
Figura 11. Diagramele moleculare calculate după metoda ω-HMO.

- 1.Uree. 2.Tiouree. 3.Acid barbituric. 4.Feniluree. 5.Feniltiouree. 6.Difeniluree. 7.Difeniltiouree. 8.N-fenil-N'(p-benzoil glicin)uree. 9.N-fenil-N'(p-benzoil glicin)tiouree. 10.N-fenil-N'(p-benzoil dietilaminoetanol)uree. 11.N-fenil-N'(p-benzoil dietilaminoetanol)tiouree. 12.N-fenil-N'[p-fenilen(5-sulfonamido-1-fenil-pirazol)] uree. 13.N-fenil-N'[p-fenilen(2-sulfonamido-4,6-dimetil-pirimidin)] uree.

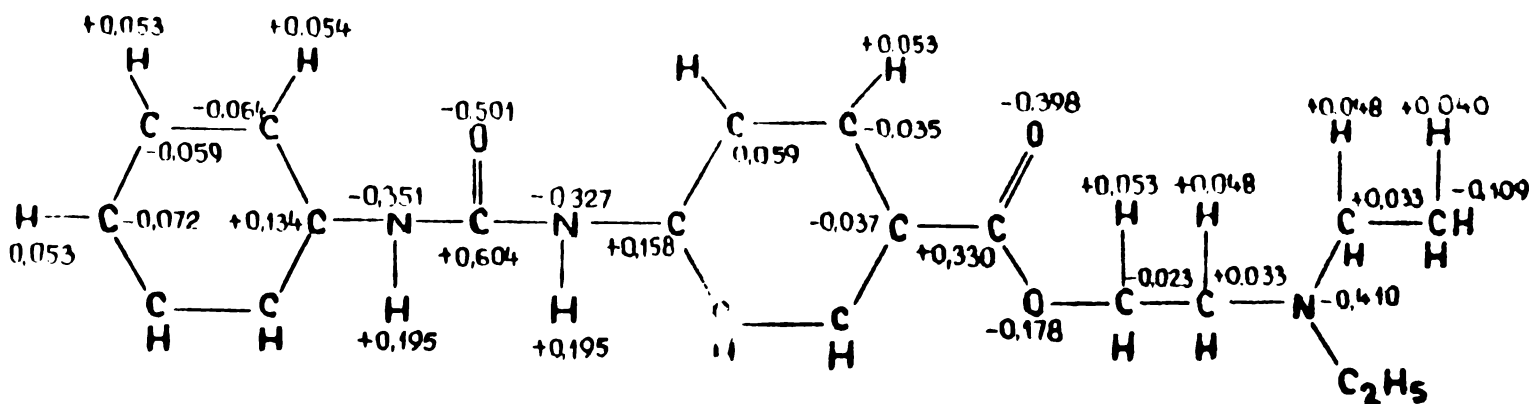




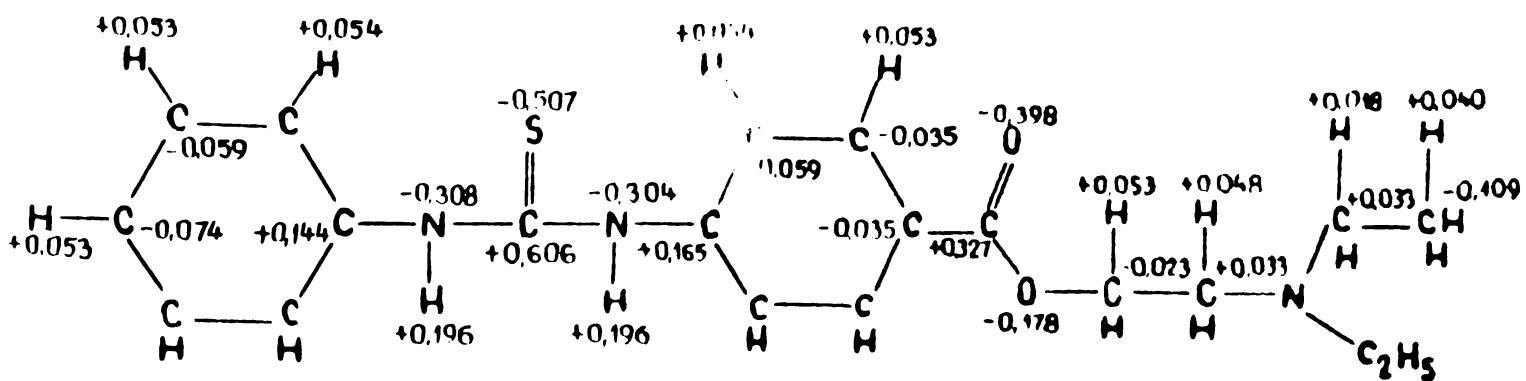
8



9



10



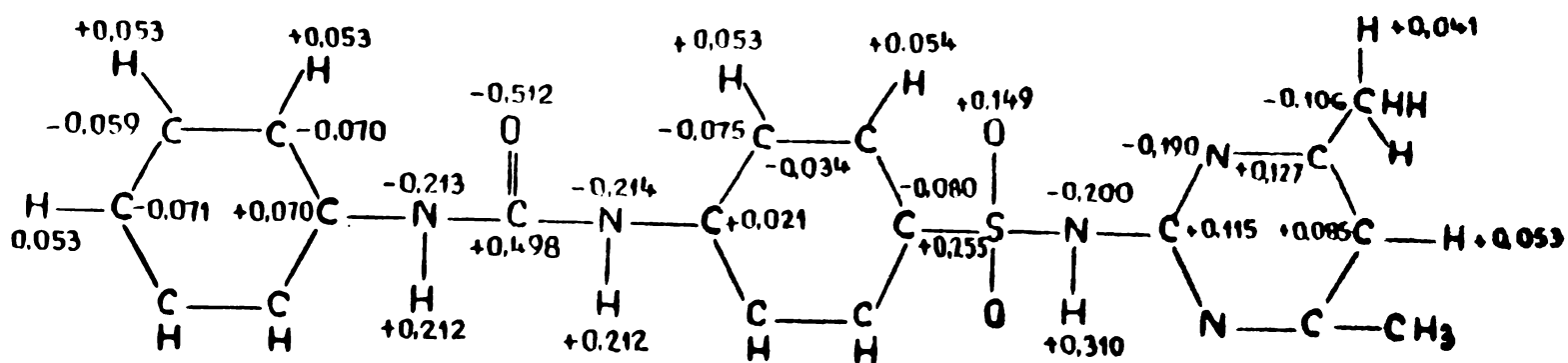
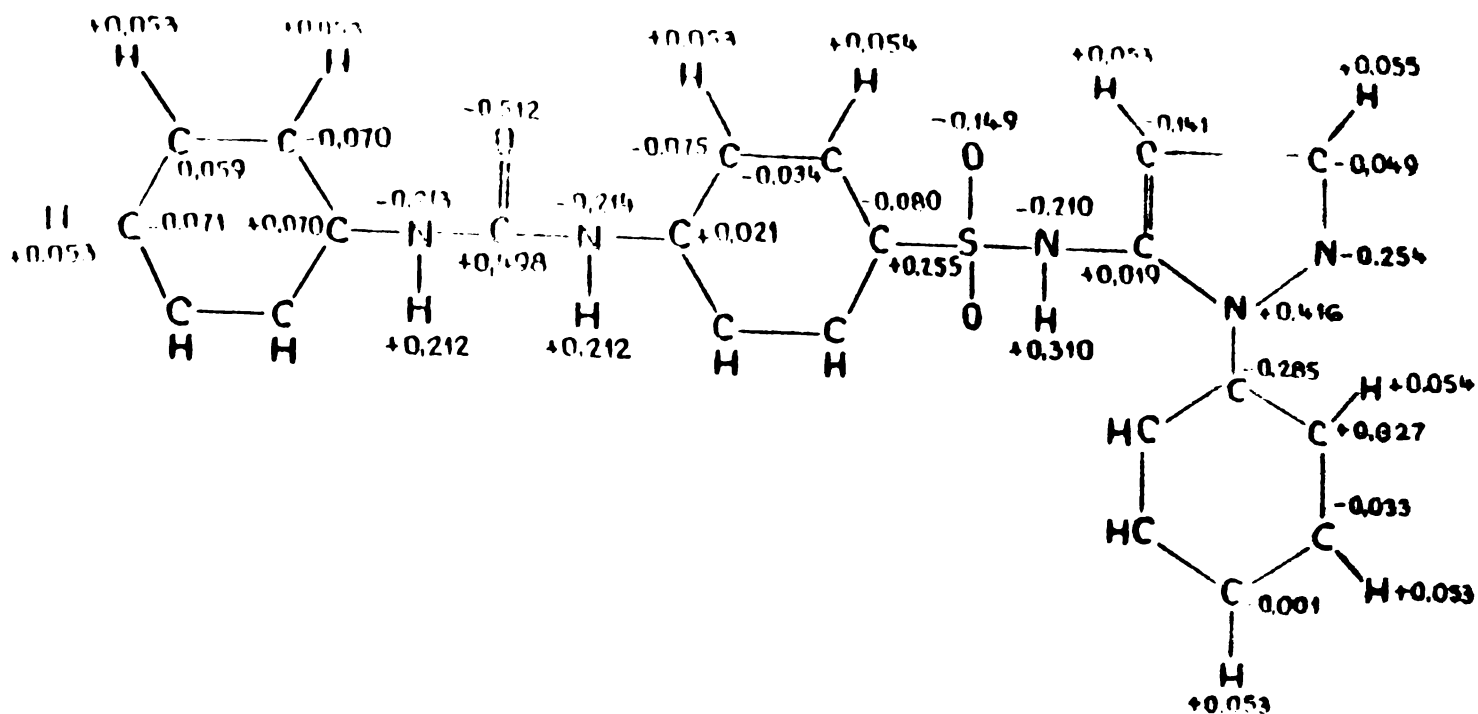


Figura 12. Diagramele moleculare calculate prin metoda Del Ré.

1. Uree. 2. Tiouree. 3. Acid barbituric. 4. Feniluree.
5. Feniltiouree. 6. Difeniluree. 7. Difeniltiouree. 8. N-fenil-N'(p-benzoilglicin)uree. 9. N-fenil-N'(p-benzoilglicin)tiouree. 10. N-fenil-N'(p-benzoil dietilaminoetanol)uree. 11. N-fenil-N'(p-benzoil dietilaminoetanol)tiouree. 12. N-fenil-N'[p-fenilen(5-sulfonamido-1-fenil-pirazol)] uree. 13. N-fenil-N'[p-fenilen(2-sulfonamido-4,6-dimetil-pirimidin)] uree.

Amplasarea ultimei din diagramele moleculare $\pi \rightarrow \pi^*$ (figura 11), sarcina π -electronică a oxigenilor carbonilici din acidul barbituric, (1,59 u.e.), depășește cu mult cea a carbonilului din derivații noi ai ureei (1,38-1,40 u.e.), astfel că pentru acceția din urmă efectul sedativ va fi probabil mai scăzut.

2.2.2. Analiza spectrelor electronice ale noilor derivați

(tio)ureidici

Spectrele soluțiilor în alcool etilic, de concentrații cuprinse între $1-5 \cdot 10^{-5}$ M au fost obținute cu spectrometrul Specord UV-VIS și SP-800.

Pozițiile maximelor de absorbție (λ_{\max}) și coeficienții molari de extincție corespunzători ($\lg \epsilon$) se prezintă în tabela 31.

În general derivații N-fenil-N'-substituiți (tio)ureidici, aparținând seriile A, B, C, E, F, prezintă două maxime de absorbție în domeniul 200-210 nm și respectiv 280-300 nm, iar spectrele compuşilor N-benzil-N'- și N- β -feniletil-N'-substituiți (seriile G și H) au trei maxime corespunzând la cca. 210 nm; 260 nm și 297 nm /162,163/.

Pentru o atribuire mai exactă a acestor absorbții se va face o privire comparativă a spectrelor obținute cu spectrele unor derivați, conținând grupe cromofore asemănătoare, descriși în literatură (tabela 5 și 30).

În lumina celor discutate anterior la capitolul 1.1.2. privind rezultatele obținute prin calculele de orbitali moleculari și prin comparație cu spectrele unor compuşii aromatici, benzile din spectrele electronice ale noilor compuşii, se atribuie după cum urmează /162/ :

-Prima bandă, λ_1 , din spectrele compuşilor aparținând seriilor A, B, C, D, E, F, apare din suprapunerea benzilor de tip E și B, în domeniul 280-300nm. Așa cum s-a mai menționat la discutarea

Tabela 30. Spectrele UV ale unor derivați aromatici
(soluție etanolică).

Compuș	Bandă G		Bandă b(K)		Bandă B		Lit.
	$\lambda_{3\max}$	$\lg \epsilon_3$	$\lambda_{2\max}$	$\lg \epsilon_2$	$\lambda_{1\max}$	$\lg \epsilon_1$	
	(nm)		(nm)		(nm)		
C_6H_5COOH	-	-	230	4,00	270	2,90	44
$H_2NC_6H_4CONHCH_2COOH$	210	4,11	-	-	281*	4,25	47
$H_2NC_6H_4CONHCH_2COOCH_3$	204	4,10	-	-	288*	4,26	
	218	4,06					
$HO_2CC_6H_4NHCONH_2$	213	4,05	270	4,30	310	3,60	36
$HO_2CC_6H_4NHCONHC_6H_5$	-	-	-	-	284*	4,55	36
$ClC_6H_4NHCONHCH_2C_6H_5$	-	-	248	4,46	260	3,13	31
$C_{10}H_7NH_2$	-	-	239	4,35	325	3,55	44

*¹) Benzi provenite din suprapunerea benzilor de tip E cu cele de tip B.

spectrelor UV ale derivaților de (tio)uree, banda de tip E corespunde unui transfer de sarcină intramolecular, și rezultă în urma tranziției unui electron din cel mai înalt orbital simetric, ocupat, π , al benzenului, pe orbitalul cel mai scăzut, vacant al substituentului.

Datorită formării unui sistem conjugat extins, corespunzător structurilor (5), (6), această bandă este puternic deplasată batocrom, astfel că se suprapune cu banda de tip B (transiție $\pi \rightarrow \pi^*$, în nivelele benzenice perturbate). Maximul rezultat în urma acestei suprapuneri este foarte intens ($\lg \epsilon_1 = 4-5$), asimetric și lărgit.

Grupările metilen și etilen, interpușe între grupa tioureidică și nucleul aromatic, în derivații N-benzil-N'-, respectiv N- β -feniletil-N'- substituiți (seriile G, H), reduc considerabil conjugarea, astfel că banda E, apare în acest caz la o lungime de

Tabela 31. Poziția maximelor de absorbție (λ_{max}) și coeficientul molar de extincție ($lg\epsilon$) în spectrele electronice (solvent: etanol).

Nr. Compu- crt. sul		λ_{3max} (nm)	$lg\epsilon_3$	λ_{2max} (nm)	$lg\epsilon_2$	λ_{1max} (nm)	$lg\epsilon_1$
1	2	3	4	5	6	7	8
1	A ₁	209	5,64	-	-	282,0	5,89
2	A ₂	206,0	4,595	-	-	286,5	4,572
3	A ₃	"	4,592	-	-	"	4,577
4	A ₄	"	4,593	-	-	"	4,577
5	A ₅	"	4,60	-	-	"	4,580
6	A ₆	"	4,596	-	-	"	4,580
7	A ₇	"	4,593	-	-	"	4,578
8	B ₁	212	4,91	-	-	285,0	5,02
9	B ₂	206,5	4,558	-	-	286,6	4,645
10	B ₃	"	4,556	-	-	"	4,640
11	B ₄	"	4,545	-	-	"	4,639
12	B ₅	"	4,545	-	-	"	4,639
13	B ₆	"	4,547	-	-	"	4,640
14	B ₇	"	4,547	-	-	"	4,640
15	C ₁	213	4,95	-	-	281,0	5,90
16	C ₂	212,8	4,64	-	-	285,5	4,62
17	C ₃	"	4,63	-	-	"	4,62
18	C ₄	"	4,64	-	-	"	4,62
19	C ₅	"	4,64	-	-	"	4,62
20	C ₆	"	4,64	-	-	"	4,63
21	C ₇	"	4,64	-	-	"	4,62

Tabela 31 continuare

1	2	3	4	5	6	7	8
22	D ₁	206 213	-	221	4,75	290,0	4,43
23	D ₂	206,1 213	umăr umăr	221,5	4,67	291,5	4,37
24	D ₃	"	-	"	4,68	"	4,38
25	D ₄	"	-	"	4,67	"	4,37
26	D ₅	"	-	"	4,68	"	4,37
27	D ₆	"	-	"	4,67	"	4,37
28	D ₇	"	-	"	4,67	"	4,37
29	E ₁	-	-	219,0	5,34	290,0	5,22
30	E ₂	204,6	4,450	218,1	umăr	298,0	4,389
31	E ₃	"	4,440	"	"	"	4,388
32	E ₄	"	4,440	"	"	"	4,388
33	E ₅	"	4,440	"	"	"	4,385
34	E ₆	"	4,450	"	"	"	4,390
35	E ₇	"	4,450	"	"	"	4,380
36	F ₁	206,5	4,610	219,5	-	294	4,470
37	F ₂	207	4,440	218,1	inflex	297,5	4,450
38	F ₃	"	4,430	"	"	"	4,440
39	F ₄	"	4,440	"	"	"	4,450
40	F ₅	"	4,440	"	"	"	4,450
41	F ₆	"	4,440	"	"	"	4,440
42	F ₇	"	4,430	"	"	"	4,440
43	G ₁	209,3	4,50	260	4,3	293,0	4,29
44	G ₂	209,3	4,49	261,5	4,28	295,5	4,16
45	G ₃	"	4,50	"	4,28	"	4,17

Tabela 31 continuare.

1	2	3	4	5	6	7	8
46	G ₄	209,3	4,50	261,5	4,28	295,5	4,16
47	G ₅	"	4,49	"	4,27	295,5	4,16
48	G ₆	"	4,49	"	4,28	"	4,16
49	G ₇	"	4,49	"	4,27	"	4,16
50	H ₁	210	4,49	260,5	4,26	296,1	4,29
51	H ₂	211	4,49	261,3	4,25	296,5	4,25
52	H ₃	"	4,49	"	4,25	"	4,25
53	H ₄	"	4,49	"	4,25	"	4,25
54	H ₅	"	4,48	"	4,24	"	4,25
55	H ₆	"	4,49	"	4,24	"	4,25
56	H ₇	"	4,48	"	4,24	"	4,24
57	I ₁	204	4,93	-	-	263	5,00
58	I ₂	208	4,91	-	-	264	5,08
59	I ₃	214	3,69	-	-	278	3,77
60	J ₁	207,5	4,85	-	-	271	4,99
61	J ₂	218	5,06	-	-	273	5,31
62	J ₃	221,5	5,34	-	-	275	5,22

undă , λ_2 , mult mai mică , cca. 260 nm , și ca stare prima bandă din spectrul UV corespunde unei tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$ în nivelele benzenice perturbate.

In ce privește derivații proveniți din sulfonamide (I,J),

această prezintă λ_{1max} în domeniul 263 - 278 nm, cu aceeași proveniență ca în difenil(tio)uree.

-Banda de la lungimea de undă cea mai mică, λ_3 , are un aspect asimetric, determinat de faptul că ea provine din suprapunerea unor benzi generate de tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$ în nivelele perturbate ale benzenului (benzi E "benzenoide") și ale cromoforilor C=O, din grupele COOH și COOR. Maximul acestei benzi, λ_{3max} , apare la cea. 205-215 nm și are un coeficient de extincție, $lg\epsilon_3$, de același ordin de mărime cu $lg\epsilon_1$.

Banda λ_3 din spectrele derivațiilor sulfonamidici este determinată de tranziții $\pi \rightarrow \pi^*$ în nivelele benzenice și ale heterociclicilor, perturbate prin conjugare.

2.2.2.1. Influența substituenților asupra spectrelor electronice ale noilor compuși

Rezultatele calculului de orbitali moleculari, în bună concordanță cu observațiile experimentale, demonstrează că energia primei tranziții, în derivații ureidici, este mai mare decât în derivații tioureidici.

Prima bandă din spectru este, astfel, considerabil deplasată batocrom la derivații de tiouree (cea. 298 nm față de 286nm).

După cum se observă din tabela 31 și din figurile 16-17, aspectul asimetric al benzii λ_3 , este mai pronunțat la seriile compușilor tioureidici N-fenil-N'- și N-p-clorfenil-N'- substituiți cu radicali ai acidului para-aminohipuric și ai esterilor săi, prezentînd un umăr, respectiv o inflexiune la 219 nm. Această asime-

ție și deplasarea batocromă, comparativ cu derivații ureici de uree (cca. 210 nm) este explicată de contribuția tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$ armonice, perturbate la primii compuși de conjugarea mai puternică cu grupa tioureidică, și reprezintă o dovadă în plus a provenienței acestei benzi.

Reducerea conjugării în derivații de tiouree N-benzil-N'- și N- β -feniletil-N'- substituiți cu grupe p-amidofenilice (4,H) deplasează hipsocrom maximul de absorbție, λ_{3max} , cam la aceeași lungime de undă, de cca. 209 nm, ca și cel al derivaților ureidici (206-213 nm).

Deplasările batocrome ale celor două benzi din spectrul derivaților de uree ai PAH și FAR, care conțin nucleul aromatic naftil (221 nm și 291,5 nm) se explică prin contribuția sistemului de electroni π al acestuia la proveniența celor două benzi.

Substituția nucleului aromatic cu clor în pozițiile meta și para, are ca efect o slabă deplasare batocromă și hiperromă a celor două maxime din spectru. După cum se observă din tabela 31 deplasarea batocromă a primei benzi, λ_1 , crește în ordinea $p > m$, dar este inversată în cazul benzii λ_3 , efect menționat și în literatura de specialitate /36,41/.

În cadrul aceleiași serii de compuși se observă diferențe între maximele de absorbție ale celor două benzi din spectru. Astfel, maximul primei benzi, λ_1 , pentru toți derivații (tio)ureidici proveniți din acidul p-aminohipuric este deplasat hipsocrom față de compușii analogi proveniți din esterii acestuia. Această deplasare se explică prin influența solventului, după cum se va vedea în continuare.

Maximul benzii, λ_3 , al derivaților care conțin restul de acid p-aminohipuric este deplasat în general batocrom comparativ cu al celor care conțin restul PAR. Deplasarea este explicabilă prin contribuția tranzițiilor $\pi \rightarrow \pi^*$ din grupe C=O (COOH respectiv

COOH) la proveniența acestei benzi.

Datorită efectului +I al lanțului alchilic, legătura C=O din grupa esterică dobândește un oarecare caracter de legătură σ (mai pronunțat decât în grupa carboxil), care absoarbe la lungimi de undă mai mici.

2.2.2.2. Influența solvenților asupra spectrelor electrodinice ale noilor derivați

Din tabela 32 și figurile 13-18, se observă că creșterea polarității solventului provoacă, în general, deplasarea maximelor benzilor de absorbție hipsocrom, și micșorează intensitatea acestora. Acest efect al solvenților este caracteristic substanțelor al căror dipolmoment este mai mare în stare fundamentală decât în stările excitate. Solventul polar, în acest caz, stabilizează mai puternic starea fundamentală, măriră energiile tranzițiilor electronice $\pi \rightarrow \pi^*$.

Datele existente în literatura de specialitate confirmă același efect al solvenților și asupra spectrelor UV ale monoarilureelor substituite /51,52/, cît și asupra tioureelor /26/.

Maximul primei benzi din spectrul derivaților tioureidici proveniți din acidul p-aminohipuric este deplasat hipsocrom față de derivații analogi ai esterilor săi, dat fiindcă gruparea COOH are o capacitate mai mare de a forma legături de hidrogen cu solvenții, stabilizînd mai puternic starea fundamentală a moleculelor care o conțin.

Maximul primei benzi, λ_{1max} , din spectrele compuşilor studiați suferă o deplasare hipsocromă odată cu creșterea polarității solventului (tabela 32 și 33).

Tablă 32. Spectrele UV ale noilor derivați în diferiți solvenți.

nr. Com- rt. puă	Solvent*	λ_{1max} (nm)	$lg\epsilon_1$	λ_{2max} (nm)	$lg\epsilon_2$	λ_{3max} (nm)	$lg\epsilon_3$
2	3	4	5	6	7	7	9
A ₁	C ₂ H ₅ OH	209	5,64	-	-	282	5,86
	i-C ₃ H ₇ OH	208,2	4,59	-	-	285,6	4,63
	(CH ₃) ₂ SO:H ₂ O 75:25	-	-	-	-	290	4,60
A ₂	CH ₃ OH	208	4,62	-	-	283,7	4,58
	CH ₃ OH:H ₂ O 50:50	-	-	-	-	282	4,53
	C ₂ H ₅ OH	206	4,59	-	-	286,5	4,57
	C ₂ H ₅ OH:H ₂ O 90:10	205,3	4,59	-	-	285	4,62
	C ₂ H ₅ OH:H ₂ O 75:25	204,8	4,52	-	-	285,3	4,49
	C ₂ H ₅ OH:H ₂ O 50:50	-	-	-	-	283,5	4,598
	i-C ₃ H ₇ OH	208,2	4,53	-	-	288	4,56
	Dioxan:H ₂ O 80:20	-	-	-	-	288	4,60
	Dioxan:H ₂ O 50:50	-	-	-	-	285	4,59
	(CH ₃) ₂ SO	-	-	-	-	290	4,61
	(CH ₃) ₂ SO:H ₂ O 75:25	-	-	-	-	288,6	4,56
	B ₂	C ₂ H ₅ OH	206,5	4,55	-	-	286,6
i-C ₃ H ₇ OH		207,6	4,57	-	-	288,6	4,64
(CH ₃) ₂ SO:H ₂ O 75:25		-	-	-	-	290	4,60

*) Concentrația amestecului solvent : apă se dă în procente volumetrică

Tabela 32 continuare.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
16	G ₂	C ₂ H ₅ OH	212,8	4,64	-	-	285,5	4,62
		i-C ₃ H ₇ OH	213,3	4,65	-	-	286	4,63
		(CH ₃) ₂ SO:H ₂ O 75:25	-	-	-	-	289,3	4,63
29	E ₁	C ₂ H ₅ OH	-	-	219	5,35	290	5,22
		i-C ₃ H ₇ OH	207,9	4,42	217,7	4,41	294,0	4,40
		(CH ₃) ₂ SO:H ₂ O 75:25	-	-	-	-	298,5	4,39
30	E ₂	CH ₃ OH	209,5	4,53	-	-	296,0	4,32
		C ₂ H ₅ OH	204,6	4,45	218,1	umär	298,0	4,389
		C ₂ H ₅ OH:H ₂ O 50:50	-	-	217,7	umär	295,0	4,40
		i-C ₃ H ₇ OH	206,9	4,51	-	-	299,0	4,49
		(CH ₃) ₂ SO:H ₂ O 75:25	-	-	-	-	302,5	4,42
37	F ₂	C ₂ H ₅ OH	207,0	4,44	218,1	inflex	297,5	4,45
		i-C ₃ H ₇ OH	207,9	4,57	217,7	"	300,0	4,50
44	G ₂	CH ₃ OH	206,3	4,52	261,0	4,21	293,0	4,28
		CH ₃ OH:H ₂ O 50:50	-	-	257,0	4,21	292,0	4,25
		C ₂ H ₅ OH	211,0	4,48	261,5	4,28	295,5	4,16
		C ₂ H ₅ OH:H ₂ O 80:20	-	-	260,5	4,23	294,0	4,25
		C ₂ H ₅ OH:H ₂ O 50:50	-	-	258,0	4,28	292,0	4,30
		i-C ₃ H ₇ OH	213,0	4,51	262,4	4,24	295,5	4,20
		CHCl ₃	-	-	263,5	umär	298	4,34

Tabela 3. Indici de polaritate, E_T , ai unor solvenți și amestecuri de solvenți: apă, după Reichardt

Solvent	$E_T(25^\circ\text{C})$ (kcal/mol)	Solvent	$E_T(25^\circ\text{C})$ (kcal/mol)	Lit.
CH_3OH	55,5	$i\text{-C}_3\text{H}_7\text{OH}$	48,6	164,
$\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}; 50:50$	58,3	CHCl_3	39,1	165,
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	51,9	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	45,0	166
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{H}_2\text{O}; 90:10$	52,9	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}:\text{H}_2\text{O}; 75:25$	-	
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{H}_2\text{O}; 80:20$	53,7	Dioxan: H_2O ; 80:20	49,0	
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{H}_2\text{O}; 75:25$	54,0	Dioxan: H_2O ; 50:50	53,6	
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{H}_2\text{O}; 50:50$	55,6			

In figura 19 se prezintă variația lungimii de undă a acestui maxim, $\lambda_{1\text{max}}$, în funcție de polaritatea solventului, exprimată prin constanta E_T (kcal/mol), un indicator de polaritate al solventului după Reichardt /164,165,166/.

Se observă o corelare liniară a maximului de absorbție, $\lambda_{1\text{max}}$, cu E_T la toți compușii studiați. Ecuațiile dreptelor sînt de forma: $\lambda_{1\text{max}}(\text{nm}) = n - mE_T$

Astfel, se obțin pentru :

a) N-fenil-N'(p-benzoil glicin metil ester)uree,

$$\lambda_{1\text{max}} = 317,745 - 0,607 E_T$$

b) N-fenil-N'(p-benzoil glicin metil ester)tiouree,

$$\lambda_{1\text{max}} = 329,0 - 0,6 E_T$$

c) N-feniletil-N'(p-benzoil glicin metil ester)tiouree,

$$\lambda_{1\text{max}} = 312 - 0,357 E_T$$

Maximul benzii, λ_3 , se comportă la fel, cu excepția compușilor care conțin gruparea COOH , mai afectată decît gruparea COOR , de polaritatea solvenților, cu care formează legături de hidrogen.

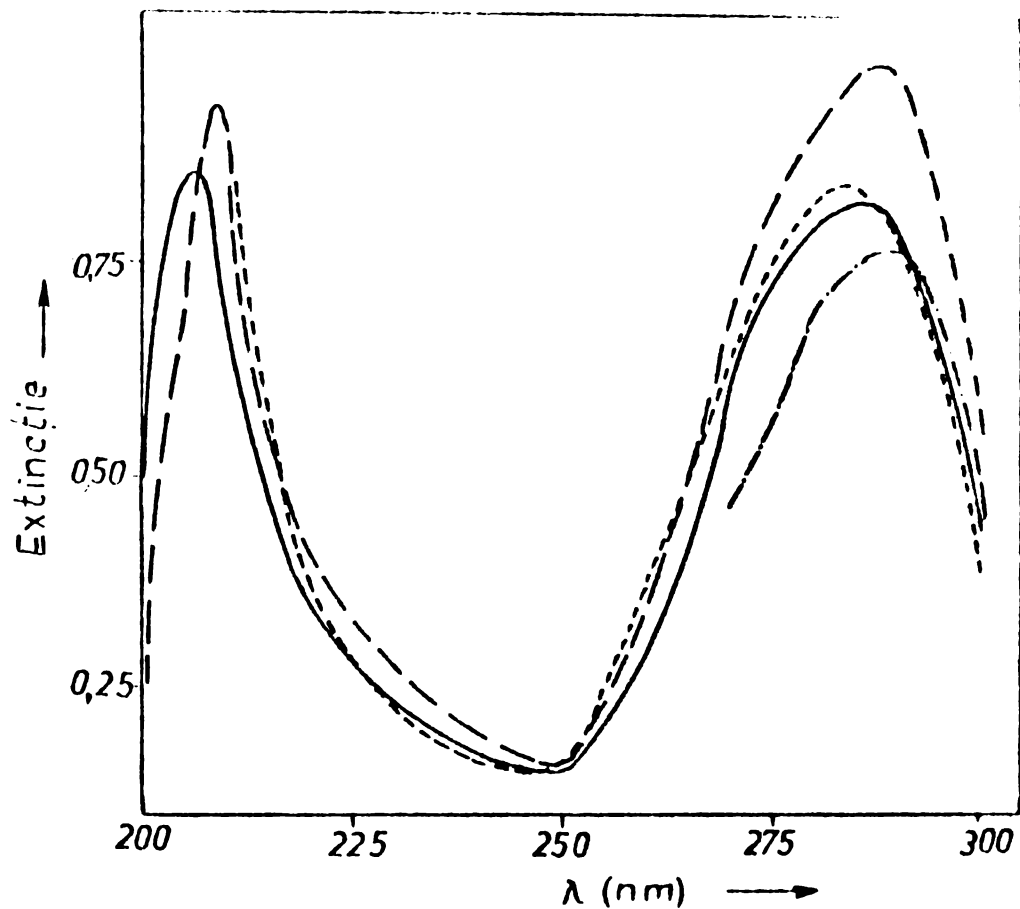


Figura 13. Spectrele electronice ale N-fenil-N'(p-benzilglicin metil ester)ureei în :

- etanol ($2,2 \times 10^{-5} \text{M}$);
- isopropanol ($2,72 \times 10^{-5} \text{M}$);
- metanol ($2,2 \times 10^{-5} \text{M}$);
- .-.- dimetilsulfoxid ($1,89 \times 10^{-5} \text{M}$).

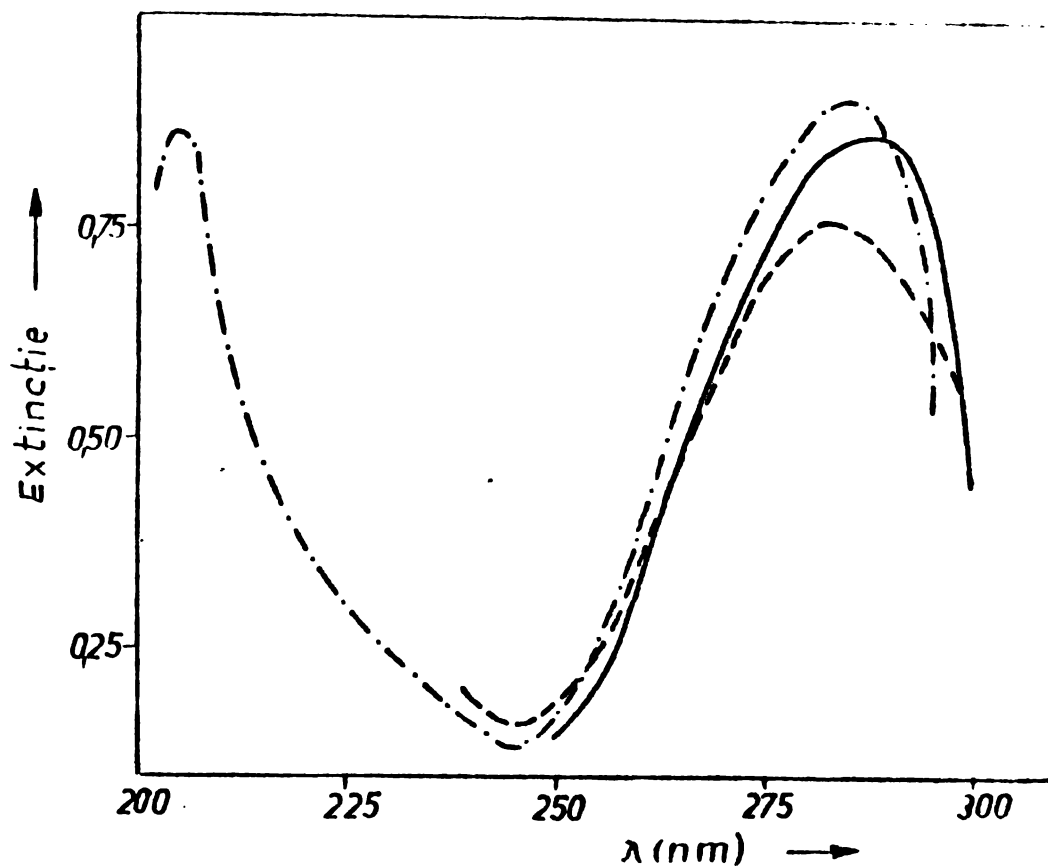


Figura 14. Spectrele electronice ale N-fenil-N'(p-benzoil glicin metil ester)ureei în diferite amestecuri de solvenți cu apă :

- dioxan:H₂O (80:20), conc. $2,16 \times 10^{-5}$ M;
- CH₃OH:H₂O (50:50) conc. $2,2 \times 10^{-5}$ M;
- · - · - C₂H₅OH:H₂O (90:10) conc. $2,14 \times 10^{-5}$ M.

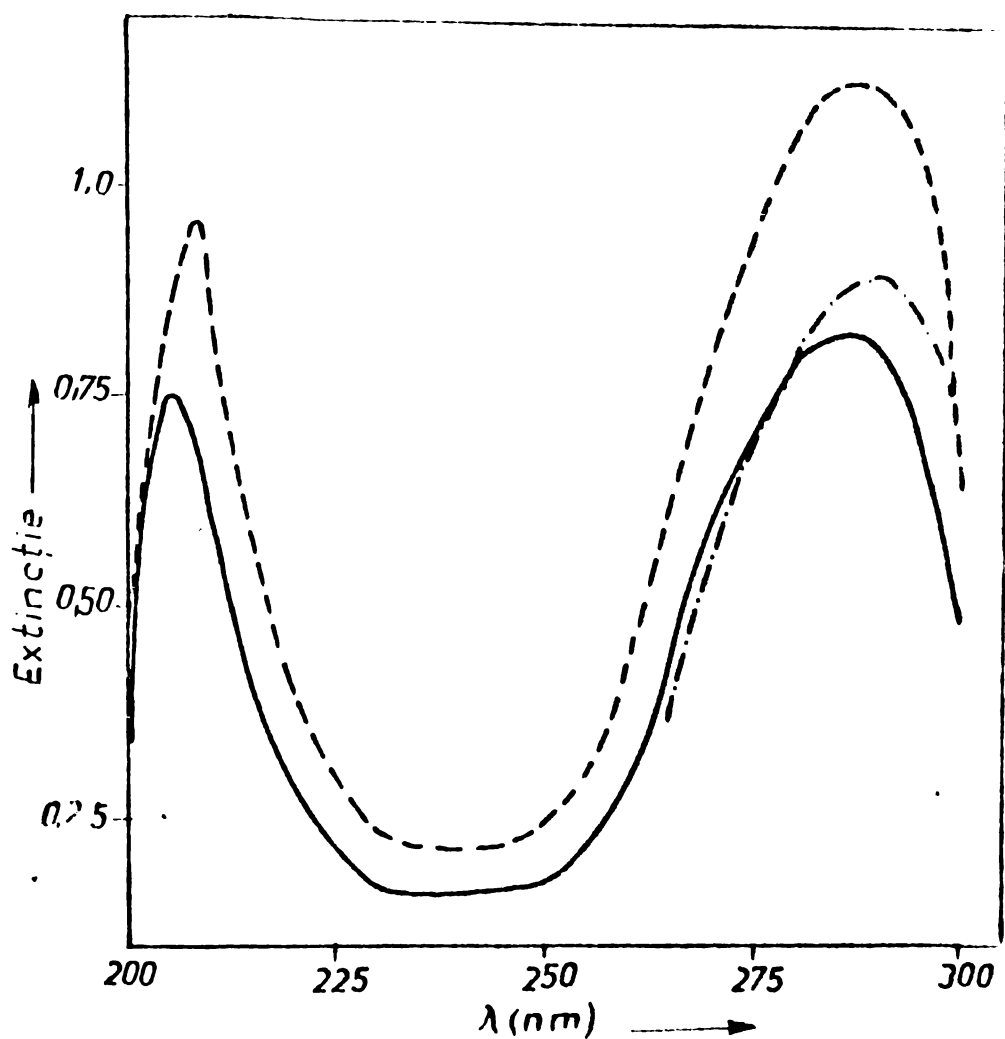


Figura 15. Spectrele electronice ale N-p-clorfenil-N'(p-benzoilglicin metil ester) ureei in solutii :
— etanol ($1,9 \times 10^{-5}$ M);
---- isopropanol ($2,58 \times 10^{-5}$ M);
- · - · - dimetilsulfoxid:H₂O(75:25) conc. $2,47 \times 10^{-5}$ M.

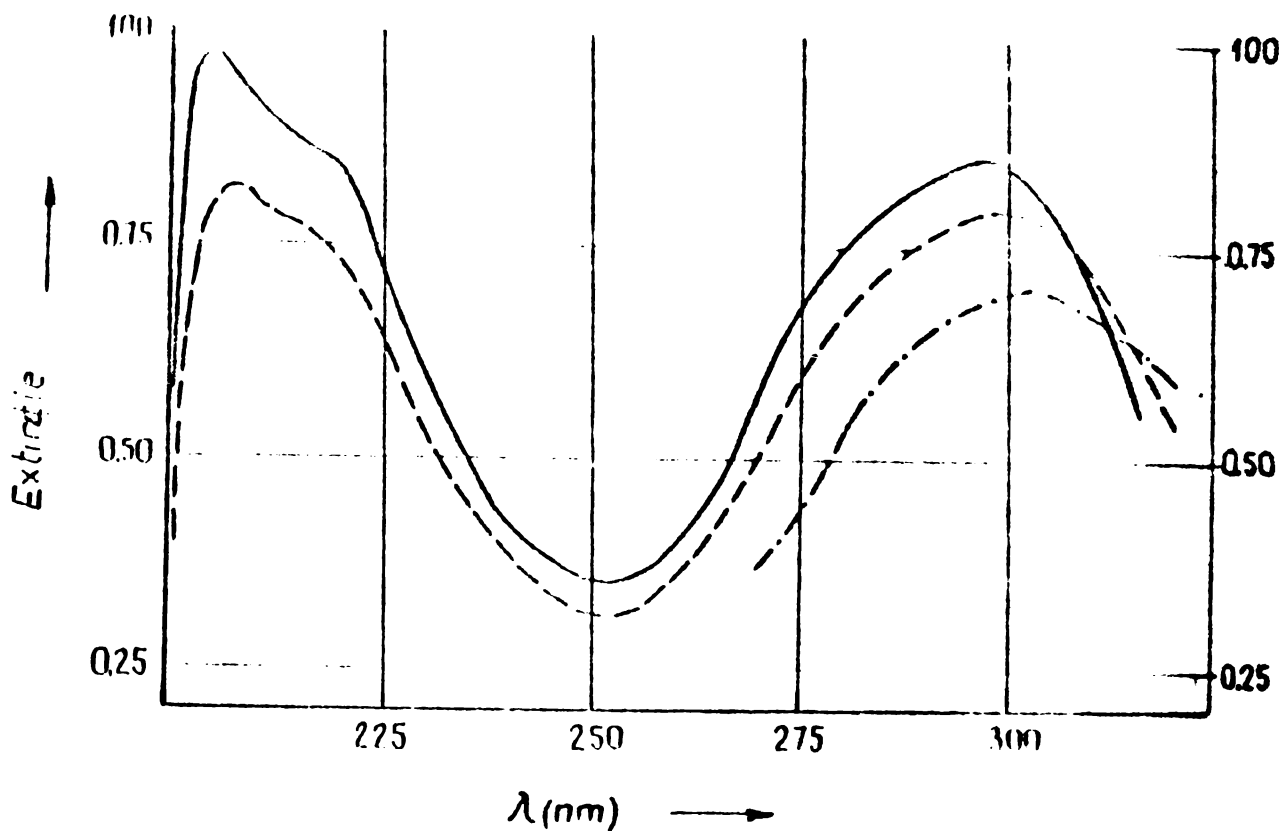


Figura 16. Spectrele electronice ale N-fenil-N'(p-benzoilglicin metil ester)tioureei în :
 — etanol ($3,5 \times 10^{-5}$ M); --- isopropanol ($2,5 \times 10^{-5}$ M); - · - · - dimetilsulfoxid:H₂O (75:25) conc. $2,6 \times 10^{-5}$ M.

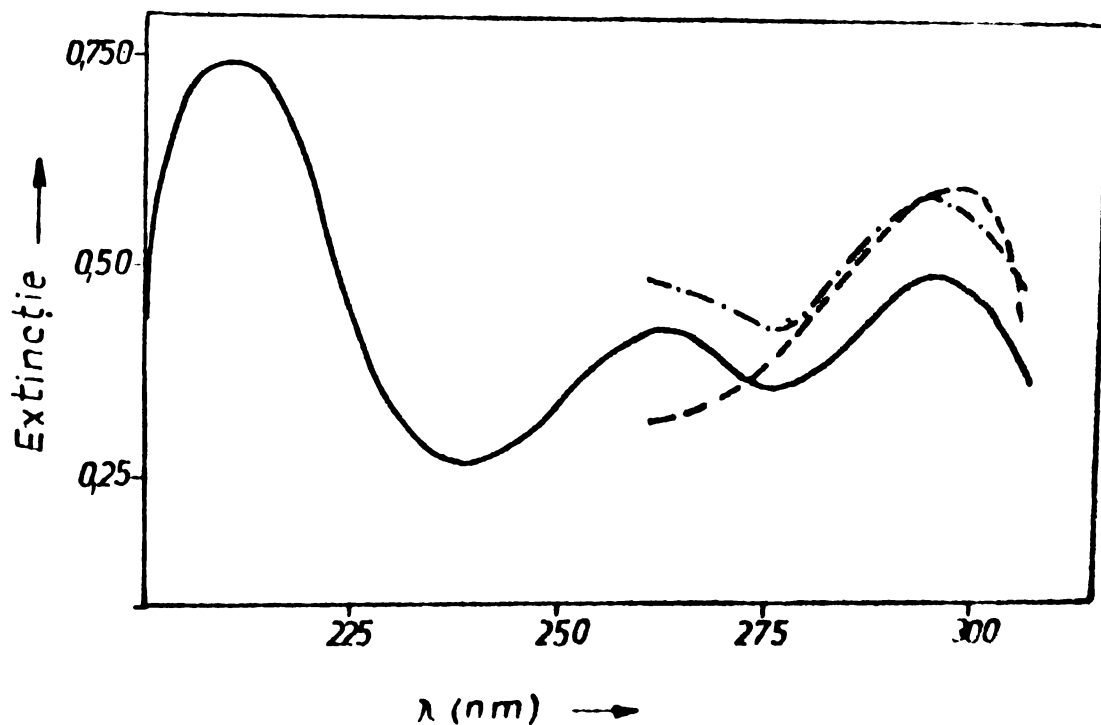


Figura 17. Spectrele electronice ale N-feniletil-N'(p-benzoilglicin metil ester) tioureei în :
 — etanol ($2,4 \times 10^{-5}$ M); --- cloroform ($2,74 \times 10^{-5}$ M); - · - · - metanol ($3,04 \times 10^{-5}$ M).

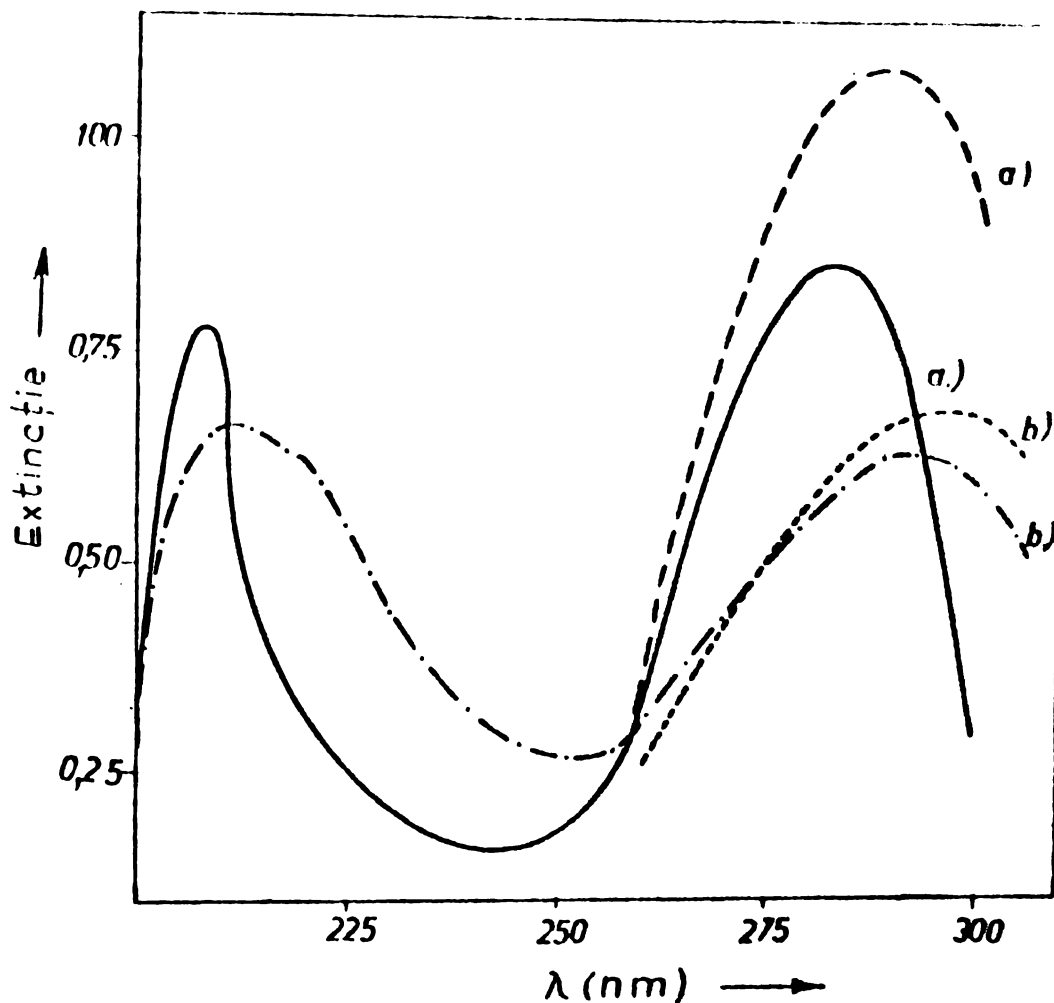


Figura 18. Spectrele electronice ale :

a) N-phenil-N'(p-benzoilglicin)ureei in :

— isopropanol ($1,99 \times 10^{-5}$ M)

---- DMSO:H₂O(75:25) conc. $2,74 \times 10^{-5}$ M.

b) N-phenil-N'(p-benzoilglicin) tioureei in :

-.-.- isopropanol ($2,54 \times 10^{-5}$ M);

..... DMSO:H₂O(75:25) conc. $2,8 \times 10^{-5}$ M.

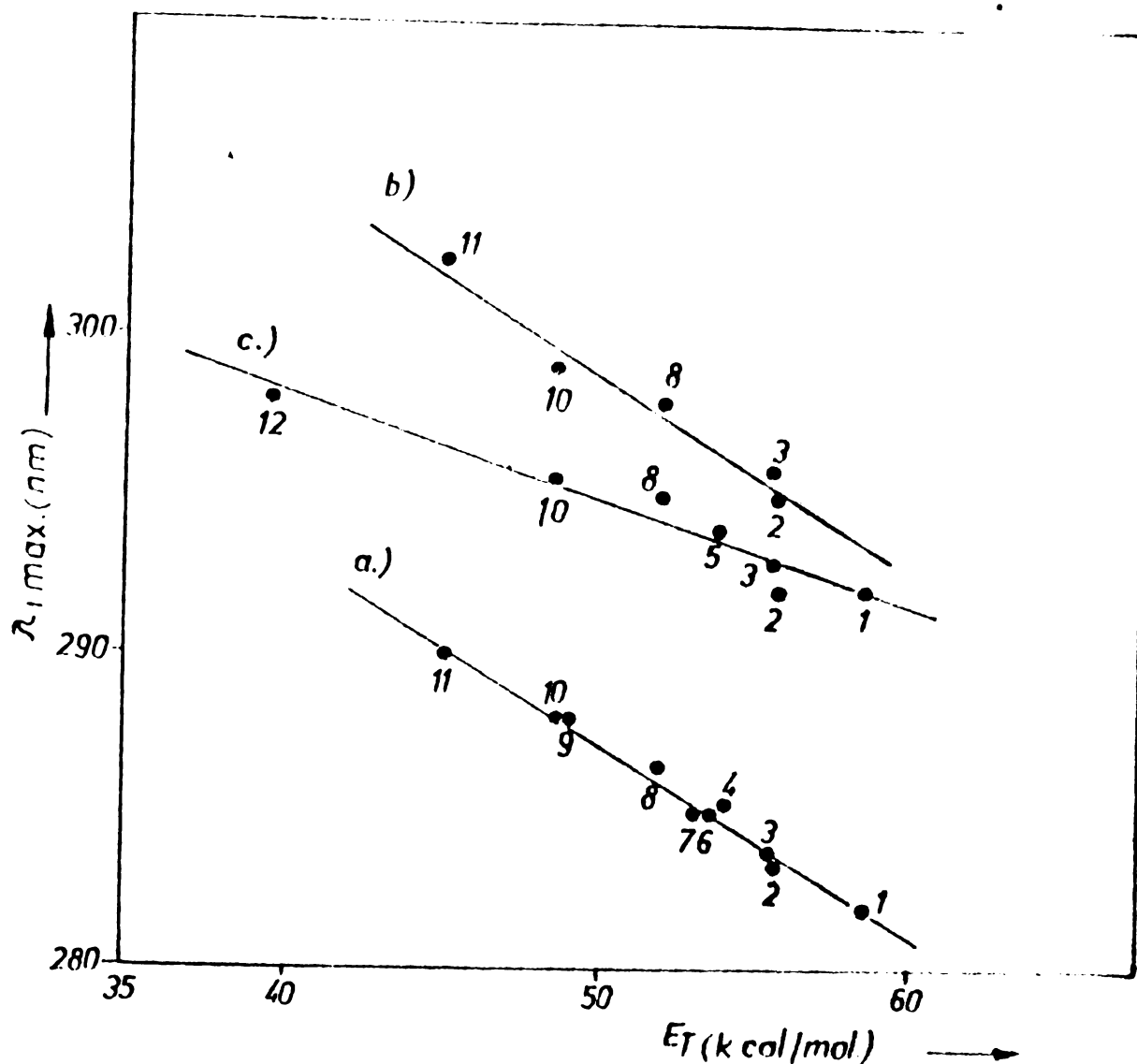


Figura 19. Variația maximului de absorbție (λ_{1max}) cu polaritatea solventului (E_T).

a) N-fenil-N'(p-benzoilglicin metil ester)uree

b) N-fenil-N'(p-benzoilglicin metil ester)tiouree

c) N- β -feniletil-N'(p-benzoilglicin metil ester)tiouree.

1. $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (50:50); 2. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (50:50); 3. CH_3OH ;

4. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (75:25) ; 5. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (80:20); 6. Dioxan: H_2O

(50:50); 7. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ (90:10); 8. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; 9. Dioxan: H_2O

(80:20); 10. $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{OH}$; 11. $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$; 12. CHCl_3 .

2.3. SPECTRELE DE VIBRAȚIE ALE DERIVATILOR NITETIZATI

Spectrele IR s-au efectuat în pastilă de bromură de potasiu, în suspensie de nujol (pentru produșii nedeuterati și deuterati), în soluții de dimetilsulfoxid și cloroform și s-au înregistrat cu spectrometrele IR 1971 și IR 1972.

Dată fiind structura complicată a acestor compuși interpretarea spectrelor IR a întâmpinat serioase dificultăți, cu atât mai mult cu cât solubilitatea redusă a acestora n-a permis înregistrarea spectrelor în soluție.

Pentru o atribuire mai exactă a vibrațiilor din acest domeniu, am considerat oportună o privire comparativă a spectrelor IR pentru derivații aminelor de la care s-a pornit în sinteză și derivații (tio)ureidici corespunzători, atât în stare nedeuterată cât și parțial deuterată /153,162/.

Pentru o prezentare mai sistematică a rezultatelor și discuțiilor spectrelor IR, domeniul investigat s-a împărțit pe regiuni de frecvență caracteristice :

1. 2500-3500 cm^{-1} ; 2. 1500-1800 cm^{-1} ; 3. 700-1400 cm^{-1} .

2.3.1. Analiza vibrațiilor IR caracteristice, în dome-

niul 2500-3500 cm^{-1}

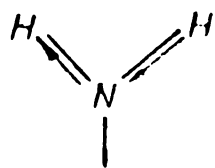
2.3.1.1. Vibrații de valență ale legăturilor NH

În acest domeniu apar vibrațiile de valență ale legăturilor NH_2 din grupa aminică și NH din grupele: amidică, ureidică și tioureidică.

După cum se observă din tabela 34, acidul p-aminohipuric și esterii săi $\text{C}_1 + \text{C}_3$ (în pastilă de KBr), prezintă în acest dome-

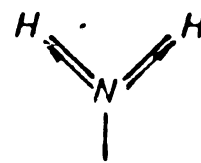
niu 4 benzi corespunzătoare vibrațiilor ν_{NH} și anume :

-două benzi ale vibrațiilor de valență NH_2 -aminică, asociată prin legături de proton :



ν_{NH} asim

cca. 3410 cm^{-1}



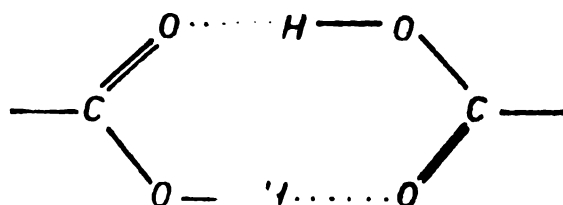
ν_{NH} sim

cca. 3350 cm^{-1}

-o bandă a vibrațiilor de valență NH amidică asociată, la cca. 3300 cm^{-1} .

-o bandă de tip armonică superioară a benzii amidă II, la 3200 cm^{-1} .

Din tabela 34 se observă că frecvențele vibrațiilor ν_{NH_2} ale grupei aminice scad de la acidul p-aminohipuric la esterii săi, astfel încât ν_{NH} sim se cuplează cu vibrația ν_{NH} amidă și esterii $\text{C}_4 + \text{C}_6$ prezintă în acest domeniu doar trei benzi. Aceste deplasări sînt explicate de faptul că în acidul p-aminohipuric grupările carboxilice sînt asociate între ele, pe cînd în esterii are loc asocierea cu grupele aminice.



Derivații (tio)ureidici, noi, sintetizați din acidul p-aminohipuric și esterii săi, conțin o bandă scindată, la cca. 3300 cm^{-1} și 3250 cm^{-1} , foarte intensă și foarte largă, care caracterizează vibrațiile ν_{NH} ale grupelor amidică și (tio)ureidică. Frecvența joasă la care apare această bandă se explică prin formarea legăturilor de proton $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ intermoleculare (autoasociații).

Tabela 34. Valorile analitice ale vibrațiilor IR în regiunea 2500-3500 cm⁻¹.

Nr. Compu- ert. sul	Pastilă KBr									Soluție CHCl ₃ 5x10 ⁻² M c.0,5mm
	νN-Has amină	νN-Ha amină	νN-H amidă	Ban- dă* adiț.matic	νC-H aro-	νC-H(CH ₃ ;CH ₂) νOH νC-Has νC-Ha	8	9	10	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
FAH	3480	3390	3300	3200s	3010s	2930s	2850s	2580s	-	-
PACH ₃	3415	3350	3300	3200	3010s	2950	2860m	-	-	-
						2920m				
PAC ₂ H ₅	3415	3350	3300	3200	3010s	2960	2860m	-	-	-
						2920m				
PAC ₃ H ₇	3405	3340	3300	3200	3010	2960	2860	-	-	-
						2920				
PAC ₄ H ₉	3380	3310	3200	3010	2960	2860	-	-	-	-
						2920				
PAC ₅ H ₁₁	3370	3280	3200	3010	2960	2860	-	-	-	-
						2920				
PAC ₆ H ₁₃	3370	3280	3200	3010	2960	2860i	-	-	-	-
						2920i				
SF	3480	3450	-	-	3100	-	-	-	-	-
					3060					
					3010					
SM	3480	3450	-	-	3100	2950s	2880s	-	-	-
					3060					
1	A ₁	-	-	3350	3150	3060s	2930s	2850u	2580	-
				3280		3010u				
2	A ₂	-	-	3340	3150	3060	2960i	2850m	-	-
				3280		3010u	2920m			
3	A ₃	-	-	3340	3150	3060	2960i	2850m	-	-
				3280		3020u	2920m			

*) Bandă de tip armonică superioară; i-intens; m-mediu; s-slab; u-umăr.

Tabeln 34 continue

1	2	5	6	7	8	9	10	11
4	A ₄	3340 3280	3150	3060 3020u	2960i 2920m	2850m	-	-
5	A ₅	3340 3280	3150	3060 3020u	2960i 2925i	2860i	-	-
6	A ₆	3340 3280	3150	3060	2960i 2930i	2860i	-	-
7	A ₇	3340 3280	3150	3060	2960i 2930i	2860i	-	-
8	B ₁	3330 3280	3200u	3100 3060	2930e	2850e	2650 2580	-
9	B ₂	3320 3270	3200	3100 3060	2960i 2920m	2860m	-	-
10	B ₃	3320 3270	3200	3100 3060	2960i 2920m	2860m	-	-
11	B ₄	3320 3270	3200	3100 3060	2960i 2920m	2860i	-	-
12	B ₅	3220 3270	3200	3100 3060	2960i 2920i	2860i	-	-
13	B ₆	3320 3270	3200	3100 3060	2960i 2930i	2860i	-	-
14	B ₇	3320 3270	3200	3100 3060	2960i 2930i	2860i	-	-
15	C ₁	3340 3280	3200u	3100 3050	2930e	2850u	2650 2580	-
16	C ₂	3330 3280	3200u	3100 3050	2960i 2920m	2850m	-	-
17	C ₃	3330 3280	3200u	3100 3050	2960i 2920m	2850m	-	-
18	C ₄	3330 3280	3200u	3100 3050	2960i 2920m	2850m	-	-

Tabela 34 continuada

1	2	5	6	7	8	9	10	11
19	C ₅	3330 3280	3200u	3100 3050	2960i 2920i	2860i	-	-
20	C ₆	3330 3280	3200u	3100 3050	2960i 2930i	2860i	-	-
21	C ₇	3330 3280	3200u	3100 3050	2960i 2930i	2860i	-	-
22	D ₁	3300 3250	3180u	3100 3040	2930s	2850u	2650 2580	-
23	D ₂	3300 3250	3180u	3100 3040	2960i 2920m	2850m	-	-
24	D ₃	3300 3250	3180u	3100 3040	2960i 2920m	2850m	-	-
25	D ₄	3300 3250	3180u	3100 3040	2960i 2925m	2850m	-	-
26	D ₅	3300 3250	3180u	3100 3040	2960i 2930i	2860i	-	-
27	D ₆	3300 3250	3180u	3100 3040	2960i 2930i	2860i	-	-
28	D ₇	3300 3250	3180u	3100 3040	2960i 2930i	2860i	-	-
29	E ₁	3290 3230	-	3040 3010	2920s	2860s	2650 2580	-
30	E ₂	3290 3225	-	3040 3010	2960s 2930s	2860s	-	-
31	E ₃	3290 3225	-	3040 3010	2960i 2920s	2860m	-	-
32	E ₄	3290 3225	-	3040 3010	2960i 2920m	2860m	-	-
33	E ₅	3290 3225	-	3040 3010	2960i 2930i	2860m	-	-

Tabela 34 continuare

1	2	5	6	7	8	9	10	11
34	E ₆	3290	-	3040	2960i	2860i	-	-
		3225		3010	2930i			
35	E ₇	3290	-	3040	2960i	2860i	-	-
		3225		3010	2930i			
36	F ₁	3290	-	3040	2920s	2850u	2660	-
		3230		3010			2580	
37	F ₂	3280	-	3040	2960s	2860s	-	-
		3220		3010	2920s			
38	F ₃	3280	-	3040	2960i	2860m	-	-
		3220		3010	2920s			
39	F ₄	3280	-	3040	2960i	2860m	-	-
		3220		3010	2920m			
40	F ₅	3280	-	3040	2960i	2860i	-	-
		3220		3010	2925i			
41	F ₆	3280	-	3040	2960i	2860i	-	-
		3220		3010	2925i			
42	F ₇	3280	-	3040	2960i	2860i	-	-
		3220		3010	2925i			
43	G ₁	3300	-	3060i	2960s	2860s	2660	-
		3250		3040u	2920s		2580	
44	G ₂	3300	-	3060i	2960m	2860m	-	3360
		3240		3040m	2920m			
45	G ₃	3300	-	3060i	2960i	2860i	-	-
		3240		3040u	2920i			
46	G ₄	3300	-	3060i	2960i	2860i	-	-
		3240		3040u	2920i			
47	G ₅	3300	-	3060i	2960i	2860i	-	-
		3240		3040u	2920i			
48	G ₆	3300	-	3060i	2960i	2860i	-	-
		3240		3040u	2920i			

Tabela 34 continuare

1	2	5	6	7	8	9	10	11
49	G ₇	3300 3240	-	3060i 3040u	2960i 2920i	2860i	-	-
50	H ₁	3300 3240	-	3060i 3040u	2960s 2920i	2850i	2660 2570	-
51	H ₂	3300 3235	-	3060 3040u	2960i 2920i	2850i	-	3370
52	H ₃	3300 3235	-	3060i 3040u	2960i 2920i	2850i	-	3370
53	H ₄	3300 3235	-	3060i 3040u	2960i 2920i	2850i	-	3370
54	H ₅	3300 3235	-	3060i 3040u	2960i 2920i	2850i	-	-
55	H ₆	3300 3235	-	3060i 3040u	2960i 2920i	2850i	-	-
56	H ₇	3300 3235	-	3060i 3040	2960i 2920i	2850i	-	-
57	I ₁	3370 3300	3200u	3100 3060 3010	-	-	-	-
58	I ₂	3370 3300	3200u	3100 3060 3010	-	-	-	-
59	I ₃	3340 3300	3200u	3100 3060 3010	-	-	-	-
60	J ₁	3370 3300	3200u	3100i 3060u	2950s	2880s	-	-
61	J ₂	3370 3300	3200u	3100i 3060u	2950s	2880s	-	-
62	J ₃	3340 3300	3200u	3100i 3060u	2950s	2880s	-	-

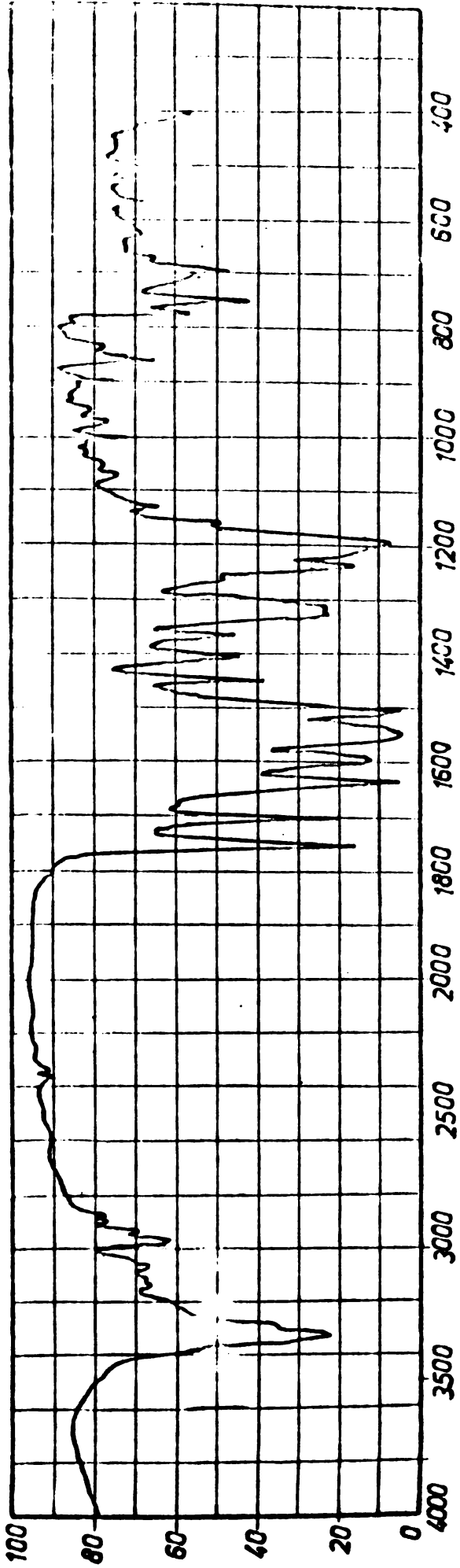


Figura 20. Spectrul IR al N-fenil-N'(p-benzoil glicin propil ester)ureei (KBr).

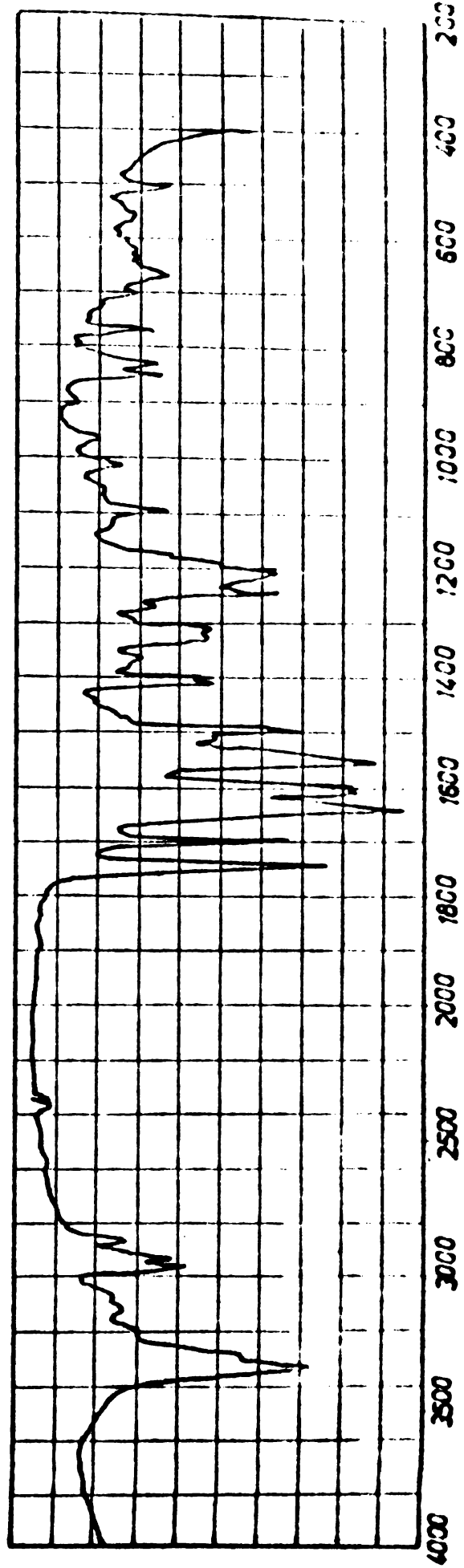


Figura 21. Spectrul IR al N-p-clorfenil-N'(p-benzoil glicin pentil ester)ureei (KBr).

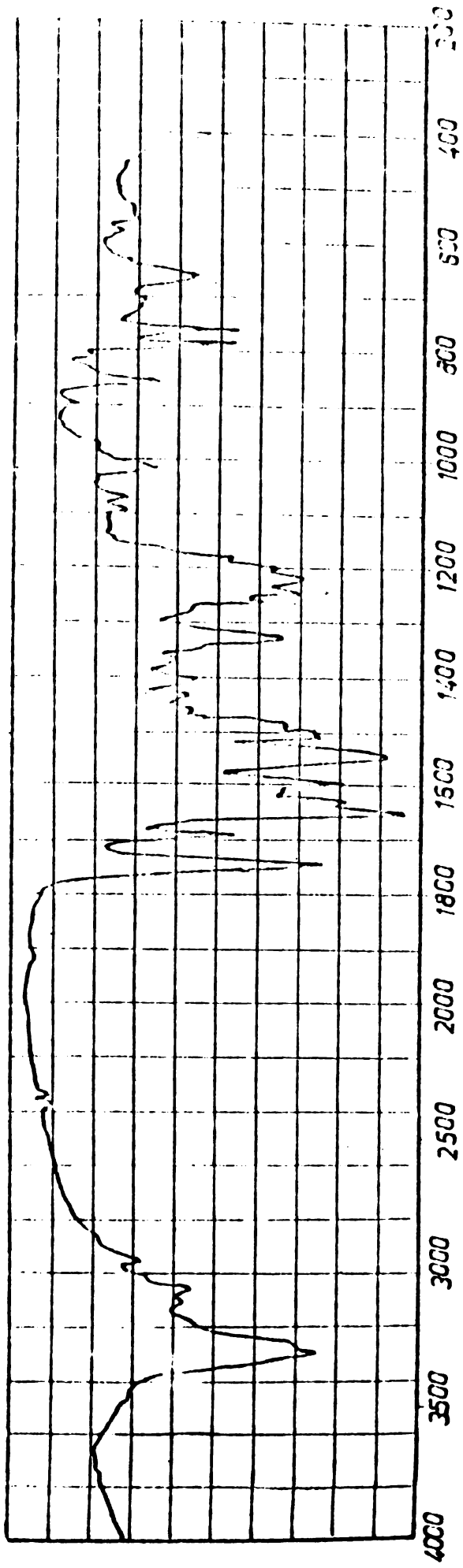


Figura 22. Spectrul IR al N-L-naftil-N' (p-benzoylglicin metil ester) ureei (KBr).

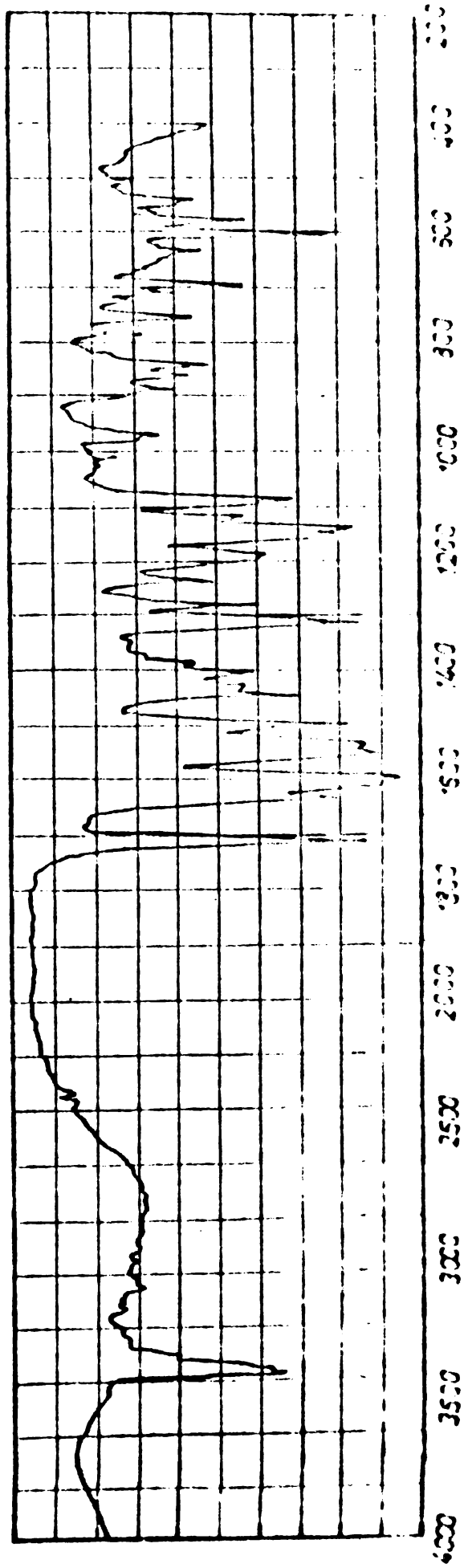


Figura 23. Spectrul IR al N-phenil-N'[(p-phenilen(5-sulfonamido-1-phenil-pirazol)] ureei (KBr).

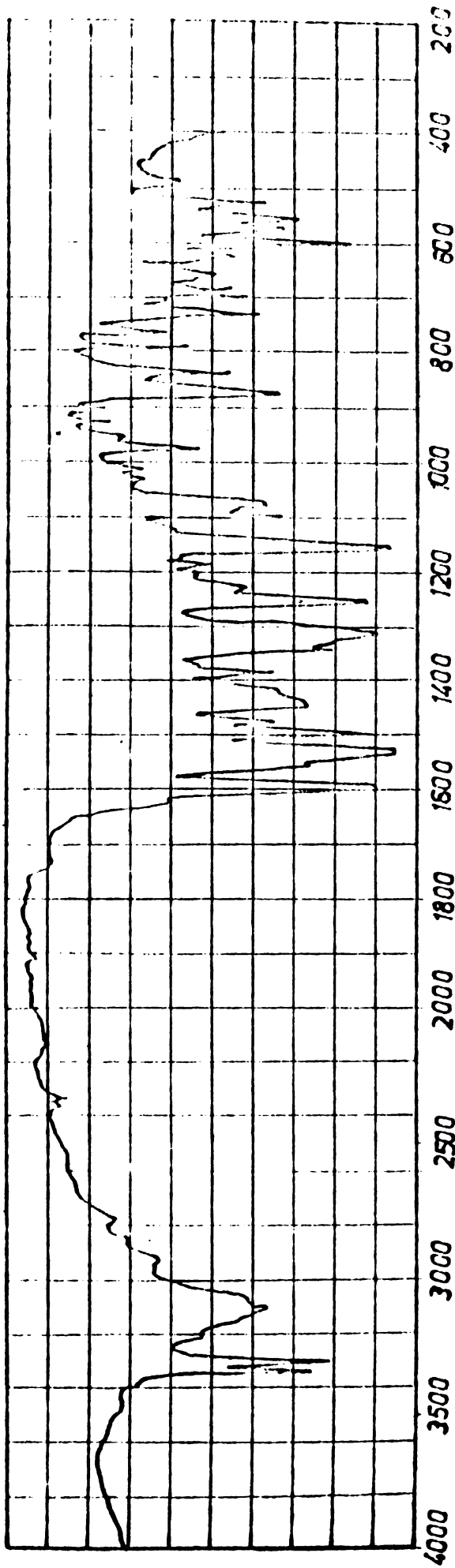


Figura 24. Spectrul IR al N-fenil-N' [p-fenilen(2-sulfonamido-4,6-dimetil-pirimidin)] tioureei (KBr).

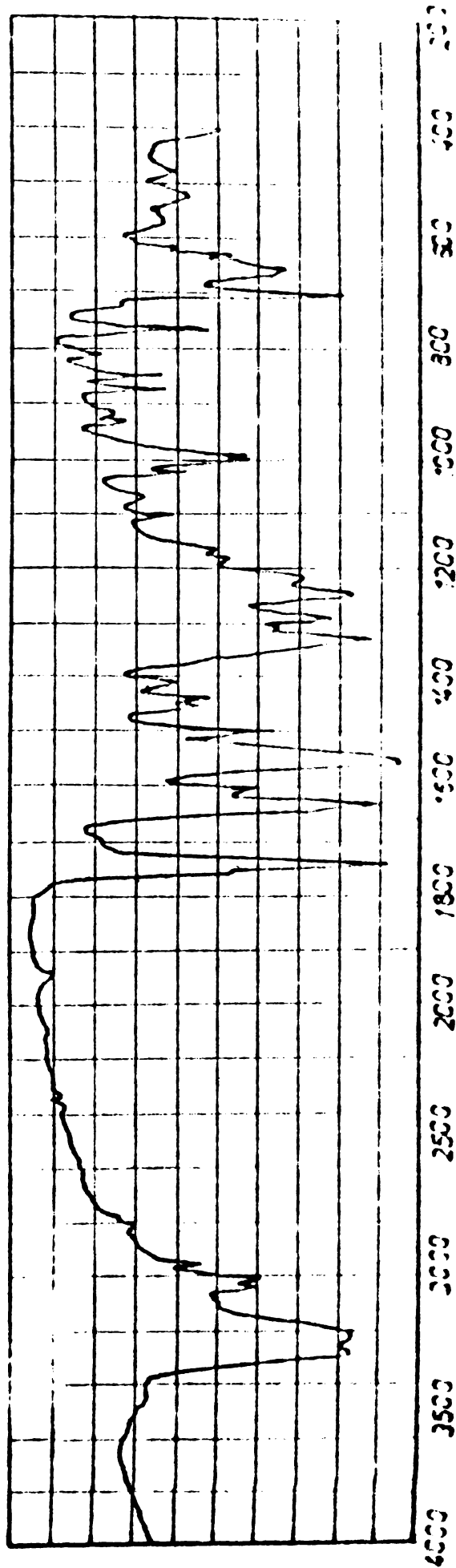


Figura 25. Spectrul IR al N-fenil-N' (p-benzoil-glicin metil ester) tioureei (KBr).

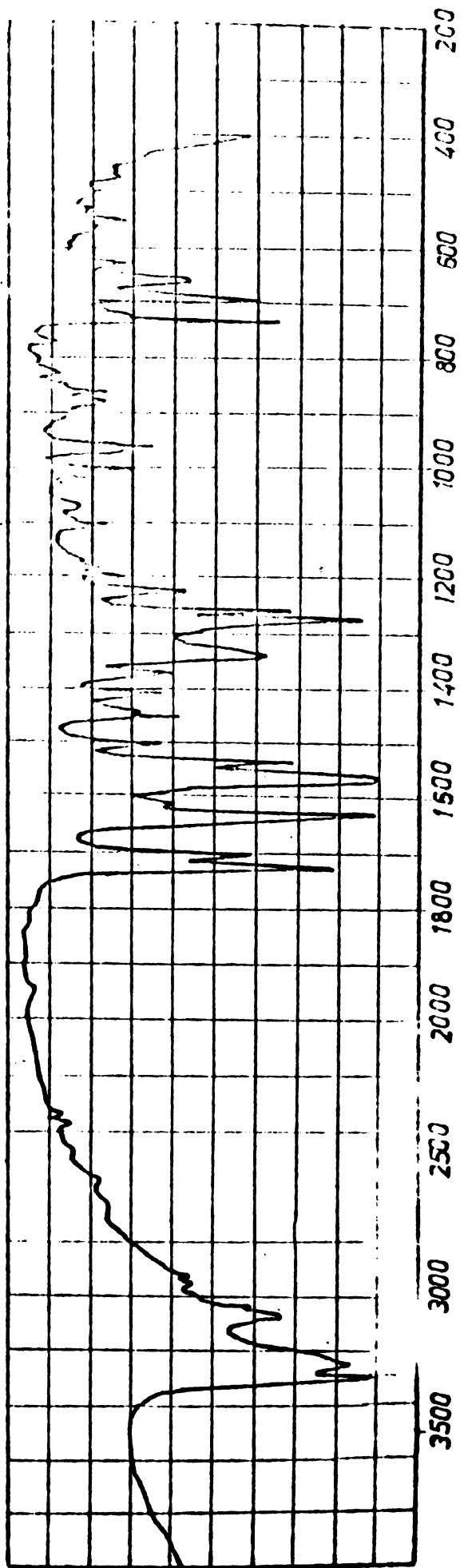


Figura 26. Spectrul IR al N-benzil-L-tioursei (p-benzoil glicin) tioursei (KBr).

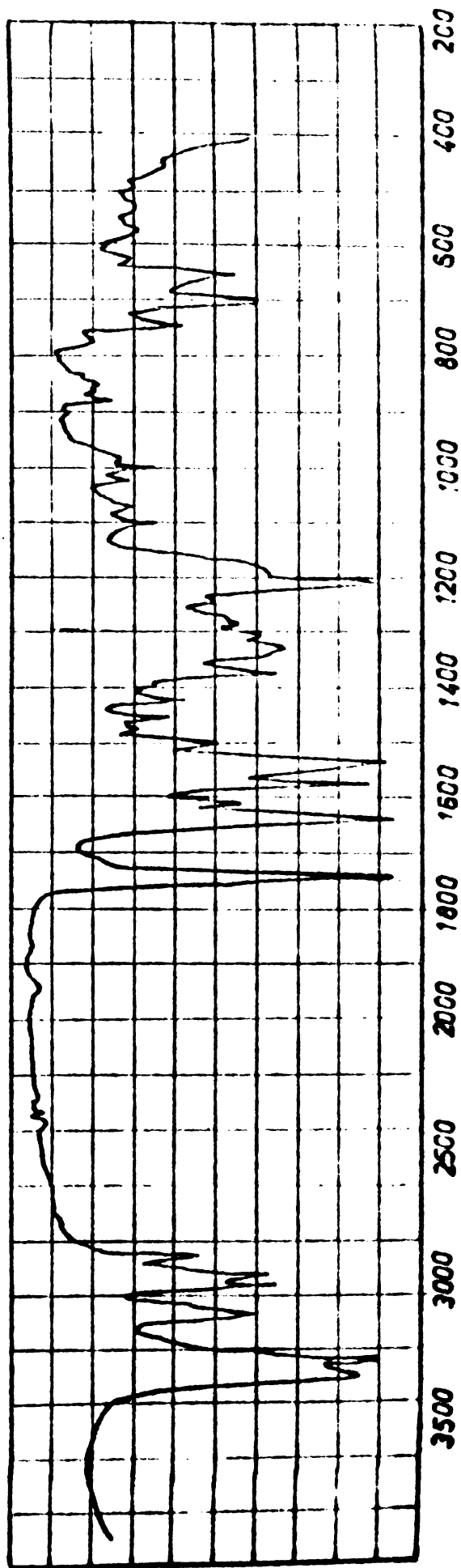


Figura 27. Spectrul IR al N-β-feniletil-L-tioursei (p-benzoil glicin pentil ester) tioursei.

2.3.1.1.1. Influența substituenților asupra frecven-
țelor vibrațiilor νNH

Dat fiindcă acești compuși au o solubilitate redusă în CCl_4 și $CHCl_3$, nu s-au putut pune în evidență benzile corespunzătoare vibrațiilor νNH neasociate, astfel că studiindu-se influența substituenților asupra vibrațiilor νNH asociat, s-ar putea vorbi mai degrabă de influența acestora asupra legăturilor de proton în care aceste grupe sînt implicate.

În derivații (tio)ureici proveniți din PAR, benzile corespunzătoare νNH apar la frecvențe ceva mai înalte ($3350-3230\text{cm}^{-1}$), comparativ cu cele ale derivaților proveniți din PAR ($3340-3220\text{cm}^{-1}$), pentru că la primii în legăturile de proton sînt implicate și grupele OH din carboxil.

Toți compușii sintetizați ce conțin grupa tioureidică, prezintă banda νNH la frecvențe mai mici, datorită scăderii densității de electroni la azot și a legăturilor de hidrogen mai puternice.

Prezența grupei metilen și etilen în derivații N-benzil-N'- și respectiv N-β -feniletil-N'-substituiți (seriile G și H) mărește prin efect +I densitatea de electroni la azotul corespunzător, micșorînd și aciditatea hidrogenului NH adiacent, astfel că relativ la derivații difeniltioureidici (seriile E și F) frecvențele vibrațiilor νNH vor fi puțin mai înalte ($3300-3235\text{cm}^{-1}$ față de $3280-3220\text{cm}^{-1}$).

Substituirea nucleului aromatic în pozițiile m și p cu clor, provoacă o ușoară deplasare a vibrației νNH spre frecvențe mai joase ($m < p$). Efectul -I al halogenului micșorează puțin densitatea de electroni la nucleul aromatic și în consecință și la

scutului grupului HNCXNH, mărind în aceeași măsură aciditatea hidrogenului adiacent.

2.3.1.1.2. Influența solventilor asupra frecvențelor vibrațiilor ν_{NH}

În soluție de dimetilsulfoxid (DMSO) vibrațiile ν_{NH} apar cam la aceleași frecvențe ca și în stare solidă (3280 cm^{-1}), pentru că grupele NH sînt implicate în asocieri solvent-substanță dizolvată, de tipul $(\text{CH}_3)_2\text{S} \rightarrow \text{O} \cdots \text{H}-\text{N} <$.

În soluție diluată de cloroform banda ν_{NH} apare la frecvențe de cca. 3380 cm^{-1} și corespunde benzii NH neasociate (numai pentru noii derivați ai benziltiourăei și β -feniletiltiourăei, cu substituenți proveniți din esterii acidului p-aminohipuric).

2.3.1.1.3. Cîteva considerații privind conformația noilor derivați

Solubilitatea redusă a acestor produși a împiedecat studiul vibrațiilor ν_{NH} în diferiți solventi și scindarea ν_{NH} neasociat în benzile corespunzătoare izomerilor de conformație.

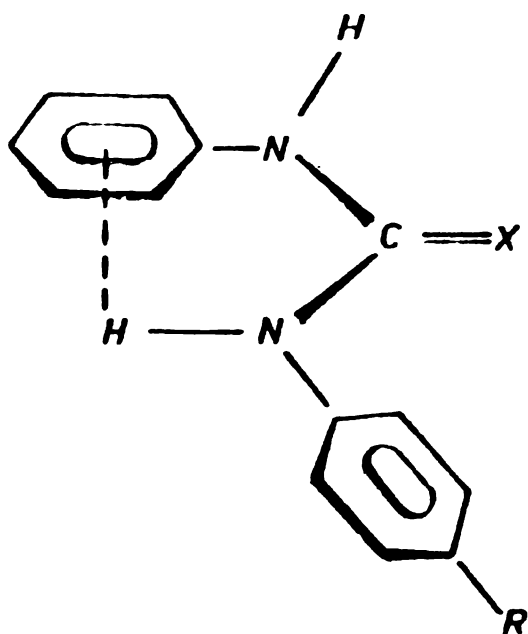
Din acest motiv s-au înregistrat spectrele IR ale citorva derivați noi, deuterăți, precum și ale aminelor deuterate corespunzătoare.

După cum se observă din tabela 35, derivații ureei prezintă două benzi ν_{ND} , la aceleași frecvențe cu benzile ν_{ND} amidă ale aminei din care provin, dar de intensități diferite.

Din datele existente în literatura de specialitate rezultă că N-alkilbenzamide adoptă cu preponderență conformația trans, deci banda intensă ν_{ND} de la 2450 cm^{-1} corespunde izomerului trans,

Tabela 35. Frecvențele IR corespunzătoare vibrațiilor VND în produții deuterati (cm^{-1}).

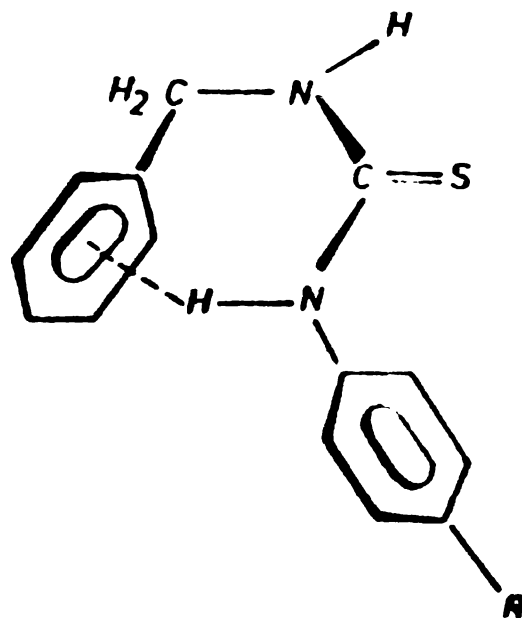
Compus	VND ₂ asim	VND ₂ sim	VND trans	VND cis	VND trans	VND cis
			CONH NHCONH	CONH NHCONH	NHCSNH	NHCSNH
$\Gamma\text{AC}_2\text{H}_5$	2580	2480	2450	2400u	-	-
A ₃	-	-	2450	2400	-	-
B ₃	-	-	2450	-	2380	2340
G ₃	-	-	2450	-	2380	2340



X=O,S

cis-trans

(27)



R=CONHCOOR'

cis-trans

(28)

iar umărul VND de la 2400cm^{-1} aparține izomerului cis /100%.

În derivații ureidici banda VND-cis de la 2400cm^{-1} devine mai intensă. Din evaluarea ariilor celor două benzi se obține un raport de 2:1. Banda VND de la frecvență mai înaltă, fiind de

de două ori mai intensă, provine din suprapunerea vibrațiilor ν_{ND} trans ale grupelor ureidice cu vibrațiile ν_{ND} -trans ale grupelor amidă.

Derivații deuterati ai tioureei prezintă 3 benzi ν_{ND} , având cam aceeași intensitate, care corespund vibrațiilor: ν_{ND} trans amidă (2450 cm^{-1}), ν_{ND} -trans tioureidică (2380 cm^{-1}) și ν_{ND} -cis tioureidică (2340 cm^{-1}).

Aceste observații sînt în concordanță cu datele existente în literatura de specialitate privind conformația cis-trans a 1,3-diaril (tio)ureelor.

2.3.1.2. Alte vibrații

Conform tabelii 34 în această regiune mai apar și benzile corespunzătoare vibrațiilor $\nu_{\text{C-H}}$ ale nucleelor aromatice (cca. $3100-3010 \text{ cm}^{-1}$), și ale grupelor CH_2 și CH_3 ($2960-2850 \text{ cm}^{-1}$) precum și ν_{OH} asociat din gruparea carboxil a radicalilor acidului p-aminohipuric ($2650-2580 \text{ cm}^{-1}$).

2.3.2. Analiza vibrațiilor IR caracteristice, în domeniul

$1500-1800 \text{ cm}^{-1}$

Substanțele noi sintetizate precum și aminele din care s-au preparat prezintă în acest domeniu următoarele benzi caracteristice grupelor pe care le conțin (tabela 36):

- $\nu_{\text{C=O}}$ carboxil, ester: $1700-1720 \text{ cm}^{-1}$.
- $\nu_{\text{C=O}}$, bandă amidă I din grupa ureidică: cca. 1700 cm^{-1} .
- $\nu_{\text{C=O}}$, bandă amidă I din grupa amidică: cca. 1635 cm^{-1} .
- δ_{NH_2} amină: cca. 1650 cm^{-1} .
- $\delta_{\text{NH}^+ \nu_{\text{CN}}}$, bandă amidă II, din grupele ureidică și amidică, precum și bandă tioamidă I, la cca. 1550 cm^{-1} .
- vibrații ale scheletului nucleului aromatic la cca. 1600 și 1500 cm^{-1} .

Tabela 36. Valorile calitative ale vibrațiilor IR în regiunea 1800-1500 cm⁻¹.

Nr.	Com- ent. puș	VC=O (carbo- xil, es- ter).	VC=O (ureidic) Bandă amidă I	C=O (amidică) Bandă amidă I	δN-H+VC-N Bandă amidă II +tioamidă I	Vibrații ale scheletului nucleului aroma- tic	
1	2	3	4	5	6	7	
	PAH		1720	1610	1535	1610;	1500 } 1490 } D
	PACH ₃	1730	1730	1610	1535	1610;	1500 } 1490 } D
	PAC ₂ H ₅	1730	1730	1610	1535	1610;	1500 } 1490 } D
	PAC ₃ H ₇	1730	1730	1610	1535	1610;	1500 } 1490 } D
	PAC ₄ H ₉	1730	1730	1610	1535	1610;	1500 } 1490 } D
	PAC ₅ H ₁₁	1730	1730	1610	1535	1610;	1500 } 1490 } D
	PAC ₆ H ₁₃	1730	1730	1610	1535	1610;	1500 } 1490 } D
1	A ₁		1720	1650	1550	1610 } 1590 }	D; 1500
2	A ₂	1750	1700	1630	1550	1610 } 1580 }	D; 1500 } 1490 } D
3	A ₃	1750	1700 1690*	1630 1625*	1550	1610 } 1580 }	D; 1500 } 1490 } D
4	A ₄	1750	1700	1630	1550	1610 } 1580 }	D; 1500 } 1490 } D
5	A ₅	1750	1700	1630	1550	1610 } 1580 }	D; 1500 } 1490 } D

Tabela 36 continuare

1	2	3	4	5	6	7		
6	A ₆	1750	1700	1630	1550	1610 1580	D; 1500 1490	D
7	A ₇	1750	1700	1630	1550	1610 1580	D; 1500 1490	D
8	B ₁	1710		1645	1540	1610 1580	D; 1510 1490	D
9	B ₂	1740	1695	1640	1545	1610 1580	D; 1510 1490	D
10	B ₃	1740	1695	1640	1545	1610 1580	D; 1510 1490	D
11	B ₄	1740	1695	1640	1545	1610 1580	D; 1510 1490	D
12	B ₅	1740	1695	1640	1545	1610 1580	D; 1510 1490	D
13	B ₆	1740	1695	1640	1545	1610 1580	D; 1510 1490	D
14	B ₇	1740	1695	1640	1545	1610 1580	D; 1510 1490	D
15	C ₁	1710		1650	1550	1600 1590	D; 1500	
16	C ₂	1745	1700	1635	1540	1600 1590	D; 1510 1480	D
17	C ₃	1745	1700	1635	1545	1600 1590	D; 1510 1480	D
18	C ₄	1745	1700	1635	1545	1600 1590	D; 1510 1480	D
19	C ₅	1745	1700	1635	1545	1600 1590	D; 1510 1480	D

Tabela 36 continuare

1	2	3	4	5	6	7			
20	C ₆	1745	1700	1635	1545	1600 1590	D;	1510 1480	D
21	C ₇	1745	1700	1635	1545	1600 1590	D;	1510 1480	D
22	D ₁	1725		1635	1540	1610		1500	
23	D ₂	1745	1680	1640	1540	1600		1510 1480	D
24	D ₃	1745	1680	1640	1540	1600		1510 1480	D
25	D ₄	1745	1680	1640	1540	1600		1510 1480	D
26	D ₅	1745	1680	1640	1540	1600		1510 1480	D
27	D ₆	1745	1680	1640	1540	1600		1510 1480	D
28	D ₇	1745	1680	1640	1540	1600		1510 1480	D
29	E ₁	1720	-	1635	1545	1600 1590	D;	1500 1490	D
30	E ₂	1735	-	1635 1630*	1550	1610 1590	D;	1500 1490	D
31	E ₃	1735	-	1635	1550	1610 1590	D;	1500 1490	D
32	E ₄	1735	-	1635	1550	1610 1590	D;	1500 1490	D
33	E ₅	1735	-	1635	1550	1610 1590	D;	1500 1490	D
34	E ₆	1735	-	1635	1550	1610 1590	D;	1500 1490	D

Table 26 continued

1	2	3	4	5	6	7		
35	F ₇	1735	-	1635	1550	1610 1590	D; 1500 1490	D
36	F ₁	1715	-	1640	1550	1610	1510 1490	D
37	F ₂	1730	-	1640	1540	1610	1510 1490	D
38	F ₃	1730	-	1640	1540	1610	1510 1490	D
39	F ₄	1730	-	1640	1540	1610	1510 1490	D
40	F ₅	1730	-	1640	1540	1610	1510 1490	D
41	F ₆	1730	-	1640	1540	1610	1510 1490	D
42	F ₇	1730	-	1640	1540	1610	1510 1490	D
43	G ₁	1720 1700	D	-	1635	1560 1540	1610	1500
44	G ₂	1740	-	1635 1630*	1560 1540	1610	1500	
45	G ₃	1740	-	1635	1560 1540	1610	1500	
46	G ₄	1740	-	1635	1560 1540	1610	1500	
47	G ₅	1740	-	1635	1560 1540	1610	1500	
48	G ₆	1740	-	1635	1560 1540	1610	1500	
49	G ₇	1740	-	1635	1560 1540	1610	1500	

Tabela 35 continuare

1	2	3	4	5	6	7	
50	H ₁	1715	-	1640	1570 1530	1600	1500
51	H ₂	1740	-	1635	1570 1530	1600	1500
52	H ₃	1740	-	1635	1570 1530	1600	1500
53	H ₄	1740	-	1635	1570 1530	1600	1500
54	H ₅	1740	-	1635	1570 1530	1600	1500
55	H ₆	1740	-	1635	1570 1530	1600	1500
56	H ₇	1740	-	1635	1570 1530	1600	1500
57	I ₁	-	1710	-	1550 1535	1630 1600 1580	T 1500
58	I ₂	-	1710	-	1550 1530	1630 1600 1580	T 1500
59	I ₃	-	-	-	1550	1600	1500
60	J ₁	-	1725	-	1550 1535	1610 1580	1500
61	J ₂	-	1725	-	1550 1535	1610 1580	1500
62	J ₃	-	-	-	1550	1610 1580	1500

D-dublet; T-triplet; *)-produs deuterat in suspensie de nujol.

2.3.2.1. Vibrații de valență $\nu_{C=O}$ din grupule carboxil
și ester

Banda corespunzătoare acestei vibrații apare în spectrul acidului p-aminohipuric și a derivaților săi (tio)ureidici la cca. 1710 cm^{-1} , iar în esterii săi precum și în derivații (tio)ureici ai acestora la cca. 1740 cm^{-1} (în pastilă de KBr). Legăturile de protoni puternice $C=O \cdots HO$ din grupa carboxil micșorează constanta de forță a legăturii $C=O$, deplasând-o la frecvențe mai joase.

Frecvența benzii $\nu_{C=O}$ este mai mică în esterii acidului p-aminohipuric crescând la derivații de tiouree, și mai mult la cei de uree, se datorește legăturilor de proton $C=O \cdots NH : NH_2$ (aminic) $> NH$ (tioureidic) $> NH$ (ureidic).

În soluție de cloroform nu se constată nici o deplasare a benzii $\nu_{C=O}$ esterică datorită asociațiilor solvent-substanță dizolvată de tipul $Cl_3CH \cdots O=C$, dar în dimetilsulfoxid la care se poate considera că gruparea $C=O$ nu mai este angajată în legături de proton (deoarece după cum s-a menționat mai înainte apar asociații $(CH_3)_2S \rightarrow O \cdots H-N$), frecvența acestei benzi se deplasează cu $+10\text{ cm}^{-1}$, (tabela 37 și figura 28).

2.3.2.2. Vibrații de valență $\nu_{C=O}$ din grupa ureidică.

Bandă amidă I

La derivații de uree apare o bandă suplimentară față de aminele de bază și derivații analogi de tiouree, atribuită vibrației $\nu_{C=O}$ ureidică, sau bandă amidă I. Frecvența acestei vibrații este de cca. 1700 cm^{-1} în pastilă de KBr.

În produșii deuteriați această bandă este foarte puțin deplasată spre frecvențe mai joase (1690 cm^{-1} față de 1700 cm^{-1}),

Tabela 37. Valorile analitice ale vibrațiilor IR în soluții (regiunea $1800-1500\text{ cm}^{-1}$)

		Soluție de dimetilsulfoxid, conc. 1 M, cuvă 0,04 mm				Soluție de cloroform, 5×10^{-2} M, cuvă 0,5 mm		
1	2	3	4	5*	6	3	4	5
2	A ₂	1750	1715		1539	-	-	-
30	E ₂	1750	-		1535	-	-	-
44	G ₂	-	-		-	1740	-	1665
51	H ₂	1750	-		1540	1740	-	1665

Rubricile 1-6 au aceleași semnificații ca în tabela 36.

*)-zonă în care absorbția solventului nu permite studiul altor vibrații IR.

ceea ce dovedește că ea conține și o oarecare contribuție a vibrațiilor de deformare δ NH.

Frecvența înaltă a acestei vibrații este explicată de conjugarea nucleelor aromatice cu electronii neparticipanți ai azotului din grupa ureidică, ce are ca rezultat și mărirea ordinului legăturii C=O (0,127, după calculele de orbitali moleculare prin metoda ω HMO).

În derivații de uree ai PAH benzile ν C=O carboxil și uree apar împreună la 1720 cm^{-1} .

Frecvența cea mai joasă a acestei benzi (1680 cm^{-1}) corespunde derivaților ureidici ai acidului p-aminohipuric și esterilor substituiți N-1-naftil, datorită conjugării p- π mai puțin intense între nucleul naftil și grupele NH ureidice și deci a micșorării constantei de forță a legăturii C=O.

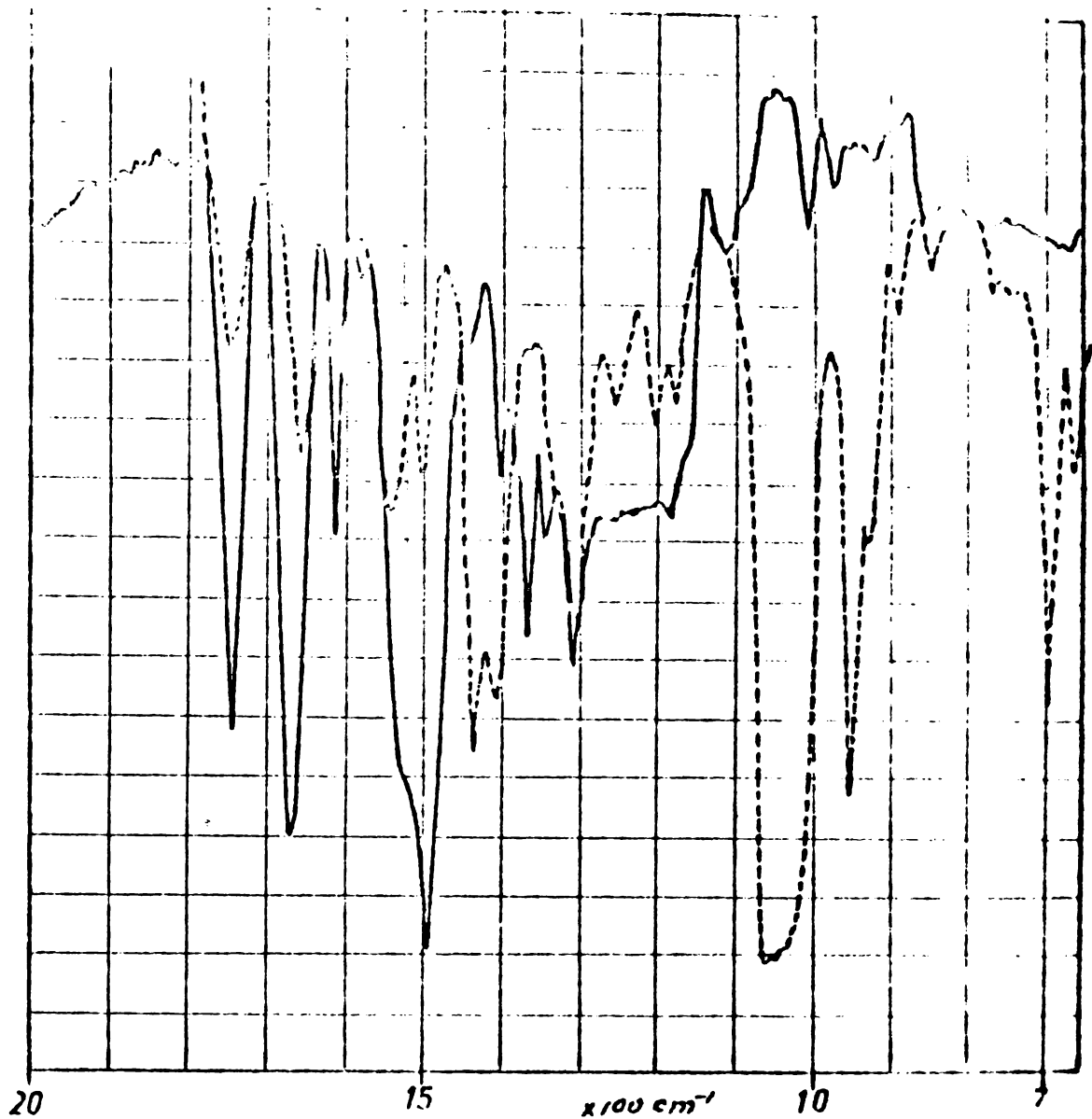


Figura 28. Spectrele IR ale N- β -feniletil-N'(p-benzoil glicin metil ester)tioureei în regiunea 2000-700 cm^{-1} .

— CHCl_3 , conc. 5×10^{-2} M, cuvă 0,5 mm;

--- DMSO, 1M, cuvă 0,04 mm.

Substituirea cu clor în poziția para a nucleului aromatic deplasează frecvența vibrațiilor $\text{VC}=\text{O}$ ureidică în același sens, 1695 cm^{-1} , probabil datorită legăturilor de hidrogen mai puternice $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$, în care această grupă este implicată.

În soluție de dimetil sulfoxid banda $\text{VC}=\text{O}$ se deplasează la 1715 cm^{-1} , față de 1700 cm^{-1} în stare solidă.

2.3.2.3. Vibrații de valență $\nu_{C=O}$ a grupii amidice

secundare. Bandă amidă I.

Atribuirea corectă a frecvenței corespunzătoare acestei benzi a fost efectuat pe baza studiului comparativ al acestei vibrații în amine și în derivații (tio)ureidici corespunzători, a diferenței de comportare la trecerea din stare solidă în soluție, precum și pe baza deplasărilor care apar la deuterare.

În spectrele acidului p-aminohipuric și ale esterilor săi, acestei benzi i se atribuie frecvența de 1610 cm^{-1} , suprapusă cu frecvența vibrației de schelet aromatic. Derivații (tio)ureidici prezintă vibrația $\nu_{C=O}$ amidică la o frecvență mai înaltă, de cca. 1640 cm^{-1} . Aceasta se datorește în primul rând faptului că grupa NH_2 formează legături de proton mai intense de tip $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$, și în al doilea rând pentru că grupa $\text{NH}\text{C}\text{X}\text{NH}$ se conjugă mai puternic cu nucleul aromatic, mărirind astfel ordinul legăturii $\text{C}=\text{O}$ amidică din poziția para a acestuia.

Din diagramele calculelor de orbitali moleculari se observă că ordinul legăturii $\text{C}=\text{O}$ amidă este mai mare în derivații tioureidici comparativ cu analogii lor ureidici (0,772 față de 0,769), dar acest efect se pare că este contracarat de legăturile de proton mai intense la primii, astfel că frecvența acestei vibrații devine egală sau chiar mai mică în compuşii tioureidici.

2.3.2.4. Bandă amidă II și bandă tioamidă I.

Originea acestei benzi ca de altfel și extinderea denumirii de „benzi amidă”, la derivații de uree este încă controversată /85-87/.

Se pare totuși că proveniența acestei benzi ar fi de-

derivată de o combinație a vibrațiilor $\delta \text{NH} + \nu \text{CN}$, cu o mică contribuție a vibrației $\nu \text{C}=\text{O}$ (tabela 8) la derivații de uree.

Derivații ureidici prezintă banda amidă II la cca. 1545 cm^{-1} . În derivații fenil- și p-clorfeniltioureidici substituiți cu grupe p-amidofenilice (E și F), banda amidă II se suprapune cu banda tioamidă I, cam la aceeași frecvență, dar cele două benzi apar distincte în derivații analogi ai benziltioureii și β -feniltioureii, la cca. 1560 cm^{-1} banda tioamidă I și la 1530 cm^{-1} banda amidă II.

La deuterare parțială se observă o micșorare remarcabilă a intensităților acestor benzi.

În soluție de dimetilsulfoxid frecvența benzii amidă I se deplasează spre frecvențe mai mici cu cca. 10 cm^{-1} .

Deplasările mici care apar la trecerea din stare solidă în soluție, confirmă contribuția vibrațiilor de valență ale legăturilor CN, la proveniența benzii amidă II /85-87/.

2.3.2.5. Alte vibrații

După cum s-a menționat înainte, în acest domeniu mai apar și alte benzi, corespunzătoare vibrației de deformare δNH_2 amină (1650 cm^{-1}) și de asemenea vibrațiilor de schelet al nucleului aromatic (cca. 1600; 1580; 1512 și 1490 cm^{-1}), a căror frecvență și intensitate depinde de natura și poziția substituenților (tabela 36). Frecvențele vibrațiilor de schelet nu se deplasează prin deuterare și nici la trecerea din fază solidă în soluție.

2.3.3. Analiza vibrațiilor IR caracteristice, în domeniul

1400-1200 cm^{-1} . Bandă amidă III și benzi tioamidă

II și III.

În acest domeniu apar banda amidă III și benzile tioamidă II și III, a căror natură nu este complet elucidată. După

cu privire din datele bibliografice /85-98/ acestor benzi li se atribuie în general o combinație a vibrațiilor $\delta\text{NH} + \nu\text{CH} + \nu\text{C-X}$, atribuire confirmată și de studiile efectuate în această lucrare.

Derivații de uree, tiouree, acidul p-aminohipuric și esterii săi prezintă în acest domeniu câte 2 benzi caracteristice grupelor: amină, amidă, uree și tiouree, pe lângă alte benzi corespunzătoare δCH_3 , δCH_2 , $\delta\text{C-O}$, etc. (tabela 38 și 39).

-Cele două benzi ale esterilor acidului p-aminohipuric, sînt situate la: 1300 cm^{-1} și 1210 cm^{-1} , prin deuterare se deplasează la 960 cm^{-1} , și respectiv la 860 cm^{-1} , și aparțin probabil benzii amidă III și respectiv δNH_2 (tabela 39).

-Banda amidă III apare în toți derivații noi sintetizați la frecvența de cca. 1325 cm^{-1} , cuplîndu-se cu banda tioamidă II în derivații tioureei. Prin deuterare această bandă se deplasează la 1030 cm^{-1} , dovadă a participării δNH la vibrațiile corespunzătoare.

Derivații noi ai ureei prezintă la 1240 cm^{-1} o bandă care aparține unor vibrații νCN , deoarece nu-și modifică frecvența la deuterare sau la trecerea în soluție.

Banda de la 1240 cm^{-1} ce apare în derivații de tiouree corespunde benzii tioamidă III. În soluție această bandă se deplasează spre frecvențe mai înalte (tabela 38), iar în compuşii deuterati apare la 960 cm^{-1} (tabela 39), ceea ce dovedește contribuția vibrațiilor δNH la apariția acestei benzi.

În intervalul $1400-1200\text{ cm}^{-1}$ mai apar vibrațiile de deformare ale legăturilor CH din lanțurile alchilice: ωCH , $\nu\text{CH}(\text{CH}_2)$, δCH_3 și vibrațiile de valență $\nu\text{C-O}$ ester, care nu se deplasează prin deuterare sau la trecerea în soluție.

Tabela 38. Frecvențele corespunzătoare benzilor amidă III, amidă VI și frecvențele corespunzătoare contribuțiilor $\nu_{C=S}$ (cm^{-1}).

Nr. crt.	Compus	Bandă a-	Bandă a-	Nr. crt.	Com- pus	Bandă a-	Bandă	Bandă
		midă III ($\delta_{N-H} + \nu_{CN} + \nu_{C=O}$)	midă VI (δ_{N_2CO})			midă III+ tionmidă II($\delta_{NH} + \nu_{CN} + \nu_{C=X}$)	tionmidă III($\nu_{C-S} + \delta_{NH} + \delta_{NCS}$)	>NCS ($\nu_{C=S} + \nu_{CN}$)
1	2	3	4	1	2	3'	4°	5
	FAH	1300m	618	29	E ₁	1330	1250	705
	FAH ₃	1320s	618	30	E ₂	1330	1245 1255**	705
	FAH ₂	1320s	618	31	E ₃	1330	1245	705
	FAH ₃	1320s	618	32	E ₄	1330	1245	705
	FAH ₄	1320s	618	33	E ₅	1330	1245	705
	FAH ₅	1320s	618	34	E ₆	1330	1245	705
	FAH ₆	1320s	618	35	E ₇	1330	1245	705
1	A ₁	1325	750	36	F ₁	1330	1245	710
2	A ₂	1325	750	37	F ₂	1330	1245	710
3	A ₃	1325	750	38	F ₃	1330	1245	710
4	A ₄	1325	750	39	F ₄	1330	1245	710
5	A ₅	1325	750	40	F ₅	1330	1245	710
6	A ₆	1325	750	41	F ₆	1330	1245	710
7	A ₇	1325	750	42	F ₇	1330	1245	710
8	B ₁	1330	766	43	G ₁	1325	1230	705
9	B ₂	1330	766	44	G ₂	1325 1340*	1230	705
10	B ₃	1330	766	45	G ₃	1325	1230	705

Tabela 5B continuare.

1	2	3	4	1	2	3'	4'	5
11	B ₄	1330	766	46	G ₄	1325	1230	705
12	B ₅	1330	766	47	G ₅	1325	1230	705
13	B ₆	1330	766	48	G ₆	1325	1230	705
14	B ₇	1330	766	49	G ₇	1325	1230	705
15	C ₁	1325	760	50	H ₁	1325	1235	700
16	C ₂	1325	760	51	H ₂	1325 1345*	1235 1255**	700
17	C ₃	1325	760	52	H ₃	1325	1235	700
18	C ₄	1325	760	53	H ₄	1325	1235	700
19	C ₅	1325	760	54	H ₅	1325	1235	700
20	C ₆	1325	760	55	H ₆	1325	1235	700
21	C ₇	1325	760	56	H ₇	1325	1235	700
22	D ₁	1325	760	59	I ₃	1310	1267	-
23	D ₂	1325	760	62	J ₃	1315	1255	-
24	D ₃	1325	760					
25	D ₄	1325	760					
26	D ₅	1325	760					
27	D ₆	1325	760					
28	D ₇	1325	760					
57	I ₁	1320	-					
58	I ₂	1310	-					
60	J ₁	1315	-					
61	J ₂	1315	-					

*)-soluție CHCl₃, conc. 5×10^{-2} M,
cuvă 0,5 mm.

**) -soluție DMSO, conc. 1 M,
cuvă 0,04 mm.

Tabela 39. Vibrații IR caracteristice în domeniul 800-1400 cm^{-1} , pentru produși deuterati și nedeuterati, în suspensie de nujol.

Compuș	Bandă amidă III + tiomidă II		δNH_2		νCN		Bandă tiomidă III	
	a	b	a	b	a	b	a	b
C_6H_5	1300	1020	1210	850	-	-	-	-
Λ_3	1315	1030	-	-	1235	1235	-	-
E_3	1340	1030	-	-	-	-	1245	960
G_2	1340	1070	-	-	-	-	1240u	-

a-produs nedeuterat; b-produs deuterat; u-umăr.

2.3.4. Vibrațiile IR caracteristice la frecvența de 700-760 cm^{-1}

Benzile amidă IV, V, și VI, de importanță analitică mai mică, au fost mai puțin studiate în literatura de specialitate.

Prin studiul noilor derivați de uree s-a identificat banda amidă VI, (tabela 38), la frecvența de 760 cm^{-1} , corespunzătoare unei vibrații de deformare în afara planului N_2CO , a grupei C=O .

Așa cum reiese și din literatură poziția acestei benzi este surprinzător de constantă pentru toți derivații ureei/74,82/.

Derivații de tiouree studiați în această lucrare prezintă la frecvența de 710 cm^{-1} (tabela 38) o bandă intensă, care nu se regăsește în analogii lor cu oxigen și nici în aminele din care provin. Această bandă conform datelor bibliografice /81/ conține cea mai mare contribuție a vibrației C=S , de cca. 83%.

2.4. SPECTRELE DE REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ ALE NOILOR DERIVATI

Spectrele RMN ale noilor substanțe și ale aminelor de bază, precum și ale unor derivați (tio)ureici mai simpli, s-au înregistrat cu un spectrometru de înaltă rezoluție TESLA BS48C, cu frecvența de lucru 80 MHz, folosindu-se ca semnal etalon HMDS. Drept solvenți s-au utilizat dimetilsulfoxid- d_6 și $CDCl_3$, cu etalon extern. Valorile experimentale sînt date în tabelele 40 și 41 /167-169/. Studiul spectrelor RMN, pentru noii derivați, cuprinde următoarele aspecte:

-identificarea absorbției protonilor legați de azotul (tio)ureidic, amidic și aminic, influența solvenților și a temperaturii asupra deplasărilor chimice ale acestor protoni.

-identificarea absorbțiilor protonilor aparținînd celorlalte specii nucleare din moleculă.

2.4.1. Identificarea protonilor $NHCHNH$, $CONH$, NH_2

Acidul p-aminohipuric și esterii săi prezintă un semnal corespunzător grupei NH_2 (amină) la 5,93 ppm și un triplet la 8,75 ppm (spectru de tip A_2X , cu constanta de cuplaj $J_{AX}=6Hz$), corespunzător protonului din grupa amidă $-CONHCH_2-$.

Acest triplet se regăsește în toți derivații de (tio)uree sintetizate, dar deplasat la o valoare mai mică a câmpului aplicat, de 8,97 ppm, ca urmare a înlocuirii NH_2 din poziția para a nucleului aromatic cu grupa $NHCHNH$. Efectul +E mai redus al acesteia din urmă are drept consecință micșorarea densității de electroni la atomul de azot al grupei amidice și deplasarea semnalului

Tabela 40. Valorile deplasăriilor chimice (δ_{ppm}) în soluție de apă.

Compus	$H_2N-C_6H_4-CO-NH-CH_2-COOR'$												
	q	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
PAH	6,37	6,82	8,72	4,12	3,78	-	-	-	-	-	-	-	-
PAC ₂ H ₃	5,93	6,82	8,75	4,23	-	3,90	-	-	-	-	-	-	-
PAC ₂ H ₅	5,93	6,82	8,75	4,07	-	-	4,38	-	-	-	-	-	1,48
PAC ₃ H ₇	5,93	6,82	8,70	-	-	-	-	4,25	1,75	-	-	-	1,17
PAC ₄ H ₉	5,93	6,82	8,70	-	-	-	-	4,25	-	1,75	-	-	1,15
PAC ₄ H ₉	5,93	6,82	8,70	-	-	-	-	4,25	-	-	1,50	-	1,15
PAC ₆ H ₁₃	5,33	6,32	8,70	-	-	-	-	4,25	-	-	-	1,50	1,15

Tabela 40 continuada.

Com- X;R;K'; *)		X'-R-Y-Z - NH-CK-NH - J ₃ H ₁ - J ₃ H ₂ - J ₃ H ₃ - COOR'																	
pus	Z;Z;	R'	L	M	N	W	W'	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
A ₁	X=O	H	7,80	-	-	8,97	9,17	7,90	8,97	4,12	3,78	-	-	-	-	-	-	-	-
A ₂	R=C ₆ H ₄	Me	7,80	-	-	8,97	9,17	7,90	8,97	4,23	-	3,90	-	-	-	-	-	-	-
A ₃	X'=H	Et	-	-	-	8,97	9,17	7,90	8,97	4,07	-	-	4,38	-	-	-	-	-	1,49
A ₄	Y=-	Pr	7,80	-	-	8,97	9,17	7,90	8,97	-	-	-	-	4,25	1,75	-	-	-	1,17
A ₅	Z=-	Bu	7,80	-	-	8,97	9,17	7,90	8,97	-	-	-	-	4,25	-	1,75	-	-	1,15
A ₆	X=O	Am	7,80	-	-	8,97	9,17	7,90	8,97	-	-	-	-	4,25	-	-	1,50	-	1,15
A ₇	Z=-	He	7,80	-	-	8,97	9,17	7,90	8,97	-	-	-	-	4,25	-	-	-	1,50	1,15
B ₁	X=O	H	7,86	-	-	9,07	9,20	7,90	8,97	4,12	3,78	-	-	-	-	-	-	-	-
B ₂	R=C ₆ H ₄	Me	7,86	-	-	9,07	9,20	7,90	8,97	4,23	-	3,90	-	-	-	-	-	-	-
B ₃	X'=pCl	Et	7,86	-	-	9,07	9,20	7,90	8,97	4,07	-	-	4,38	-	-	-	-	-	1,43
B ₄	Y=-	Pr	7,86	-	-	9,07	9,20	7,90	8,97	-	-	-	-	4,25	1,75	-	-	-	1,17
B ₅	Z=-	Bu	7,86	-	-	9,07	9,20	7,90	8,97	-	-	-	-	4,25	-	1,75	-	-	1,15
B ₆	X=O	Am	7,86	-	-	9,07	9,20	7,90	8,97	-	-	-	-	4,25	-	-	1,50	-	1,15
B ₇	Z=-	He	7,86	-	-	9,07	9,20	7,90	8,97	-	-	-	-	4,25	-	-	-	1,50	1,15

Tabela 40 continuare.

L	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
C ₁	X=O	H	7,86	-	-	9,15	9,20	7,90	8,97	4,12	3,78	-	-	-	-	-	-	-	
C ₂	R=C ₆ H ₄	Me	7,86	-	-	9,15	9,20	7,90	8,97	4,23	-	3,90	-	-	-	-	-	-	
C ₃	X'=mCl	Et	7,36	-	-	9,15	9,20	7,90	8,97	4,07	-	-	4,38	-	-	-	-	1,43	
C ₄	Y=-	Pr	7,86	-	-	9,15	9,20	7,90	8,97	-	-	-	-	4,25	1,75	-	-	1,17	
C ₅	Z=-	Bu	7,86	-	-	9,15	9,20	7,90	8,97	-	-	-	-	4,25	-	1,75	-	1,15	
C ₆		Am	7,86	-	-	9,15	9,20	7,90	8,97	-	-	-	-	4,25	-	-	1,50	-	1,15
C ₇		He	7,86	-	-	9,15	9,20	7,90	8,97	-	-	-	-	4,25	-	-	-	1,50	1,15
D ₁	X=O	H	3,00	-	-	9,75	9,17	8,00	8,97	4,12	3,78	-	-	-	-	-	-	-	-
D ₂	R=C ₁₀ H ₇	Me	3,00	-	-	9,75	9,17	8,00	8,97	4,23	-	3,90	-	-	-	-	-	-	-
D ₃	X'=H	Et	3,00	-	-	9,75	9,17	8,00	8,97	4,07	-	-	4,38	-	-	-	-	-	1,43
D ₄	Y=-	Pr	3,00	-	-	9,75	9,17	8,00	8,97	-	-	-	-	4,25	1,75	-	-	-	1,17
D ₅	Z=-	Bu	3,00	-	-	9,75	9,17	8,00	8,97	-	-	-	-	4,25	-	1,75	-	-	1,15
D ₆		Am	3,00	-	-	9,75	9,17	8,00	8,97	-	-	-	-	4,25	-	-	1,50	-	1,15
D ₇		He	3,00	-	-	9,75	9,17	8,00	8,97	-	-	-	-	4,25	-	-	-	1,50	1,15

Tabela 40 continue.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
E ₁	X=S	H	7,80	-	-	10,22	10,30	7,98	9,00	4,12	3,78	-	-	-	-	-	-	-	-
E ₂	R=C ₆ H ₄	Me	7,80	-	-	10,22	10,30	7,98	9,00	4,23	-	3,90	-	-	-	-	-	-	-
E ₃	X'=H	Et	7,80	-	-	10,22	10,30	7,98	9,00	4,07	-	-	4,38	-	-	-	-	-	1,15
E ₄	Y=-	Pr	7,80	-	-	10,22	10,30	9,98	9,00	-	-	-	-	4,25	1,75	-	-	-	1,17
E ₅	Z=-	Bu	7,80	-	-	10,22	10,30	7,98	9,00	-	-	-	-	4,25	-	1,75	-	-	1,15
E ₆		Am	7,80	-	-	10,22	10,30	7,98	9,00	-	-	-	-	4,25	-	-	1,50	-	1,15
E ₇		He	7,80	-	-	10,22	10,30	7,98	9,00	-	-	-	-	4,25	-	-	-	1,50	1,15
F ₁	X=S	H	7,86	-	-	10,17	10,22	7,98	9,00	4,12	3,78	-	-	-	-	-	-	-	-
F ₂	R=C ₆ H ₄	Me	7,86	-	-	10,17	10,22	7,98	9,00	4,23	-	3,90	-	-	-	-	-	-	-
F ₃	X'=pCl	Et	7,86	-	-	10,17	10,22	7,98	9,00	4,07	-	-	4,38	-	-	-	-	-	1,43
F ₄	Y=-	Pr	7,86	-	-	10,17	10,22	7,98	9,00	-	-	-	-	4,25	1,75	-	-	-	1,17
F ₅	Z=-	Bu	7,86	-	-	10,17	10,22	7,98	9,00	-	-	-	-	4,25	-	1,75	-	-	1,15
F ₆		Am	7,86	-	-	10,17	10,22	7,98	9,00	-	-	-	-	4,25	-	-	1,50	-	1,15
F ₇		He	7,86	-	-	10,17	10,22	7,98	9,00	-	-	-	-	4,25	-	-	-	1,50	1,15

Tabela 40 continuare.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
G ₁	X=S	H	7,52	-	5,00	3,23	10,02	7,90	9,05	4,12	3,78	-	-	-	-	-	-	-	-
G ₂	R=C ₆ H ₄ X'=H	Me	7,52	-	5,00	8,88	10,02	7,90	9,05	4,23	-	3,90	-	-	-	-	-	-	-
			7,50**	-	5,07	-	8,56	7,60	-	4,37	-	4,02	-	-	-	-	-	-	-
G ₃	Y=-	Et	7,52	-	5,00	8,88	10,02	7,90	9,05	4,07	-	-	4,38	-	-	-	-	-	1,43
G ₄	Z=CH ₂	Pr	7,52	-	5,00	8,88	10,02	7,90	9,05	-	-	-	-	4,25	1,75	-	-	-	1,17
G ₅		Bu	7,52	-	5,00	8,88	10,02	7,99	9,00	-	-	-	-	4,25	-	1,75	-	-	1,15
G ₆		Am	7,52	-	5,00	8,88	10,02	7,97	9,00	-	-	-	-	4,25	-	-	1,50	-	1,15
G ₇		He	7,52	-	5,00	8,88	10,02	7,92	9,00	-	-	-	-	4,25	-	-	-	1,50	1,15
H ₁	X=S	H	7,47	3,01	4,00	8,18	9,95	7,83	9,00	4,12	3,78	-	-	-	-	-	-	-	-
H ₂	R=C ₆ H ₄ X'=H	Me	7,47	3,01	4,00	8,18	9,95	7,83	9,00	4,25	-	3,87	-	-	-	-	-	-	-
H ₃	Y=CH ₂	Et	7,47	3,01	3,93	8,18	9,95	7,83	9,00	4,07	-	-	4,38	-	-	-	-	-	1,43
H ₄	Z=CH ₂	Pr	7,47	3,01	3,93	8,18	9,95	7,83	9,00	-	-	-	-	4,25	1,75	-	-	-	1,17
H ₅		Bu	7,47	3,01	3,93	8,18	9,95	7,83	9,00	-	-	-	-	4,25	-	1,75	-	-	1,15
H ₆		Am	7,47	3,01	3,93	8,18	9,95	7,83	9,00	-	-	-	-	4,25	-	-	1,50	-	1,15
H ₇		He	7,47	3,01	3,93	8,18	9,95	7,83	9,00	-	-	-	-	4,25	-	-	-	1,50	1,15

^{*)} Me-CH₃; Et-C₂H₅; Pr-C₃H₇; Bu-C₄H₉; Am-C₅H₁₁; He-C₆H₁₃.

^{***)} Valori ale deplasărilor chimice, δ (ppm), în soluție de CDCl₃.

corespunzător la un câmp mai scăzut.

Ponda NH a grupei NH_2 dispare la compuşii nintetizați, dar apar două benzi noi w și w' (tabela 40), aparținând absorpțiilor protonilor NH din grupa (tio)ureidică, la cca. 9,10 ppm.

În spectrele derivaților de uree din seria A, linia de rezonanță $\text{NH}(w)$ a grupei ureidice se suprapune cu linia de rezonanță $\text{NH}(b)$ a grupei amidice, la valoarea de 8,97 ppm.

Elucidarea acestei suprapunerii în două semnale, s-a realizat prin deuterare și prin înregistrarea spectrelor corepunzătoare la temperaturi între 35-65°C (tabela 42 și figura 29).

Comparând spectrele derivaților: uree, tiouree, 1,3-difenil uree, 1,3 difeniltiouree, N-fenil-N'(p-benzoilglicin)uree și N-fenil-N'(p-benzoilglicin)tiouree, se observă o corelare liniară a deplasărilor chimice ale protonilor NH cu sarcina π -electronică pe atomul de azot, calculată prin metoda ω -HMO, corelare redată în figura 32 /170/; δ (ppm) = 68ρ (u.e) + 133,2. Deplasările chimice NH pentru acești derivați și sarcinile π -electronice ale atomilor de azot sînt prezentate în tabela 41.

Substituția unui nucleu aromatic al 1,3 difenil(tio)ureei, cu CONH , în poziția para la grupa NHCXNH , provoacă deplasarea chimică a semnalului NH legat de acest nucleu aromatic spre o valoare mai înaltă a câmpului, 9,17 ppm față de 8,77 ppm. Această deplasare este explicată de efectele -I, -E ale grupei CONH , care formează un sistem conjugat extins cu nucleul aromatic, mărește capacitatea de conjugare a acestuia cu electronii neparticipanți ai azotului de care e legat, micșorînd astfel și densitatea de electroni pe acest atom. Ca urmare crește și conjugarea competitivă a celuilalt atom din grupa ureidică cu un efect similar (8,97 ppm).

Substituția cu clor în poziția para și meta a nucleului

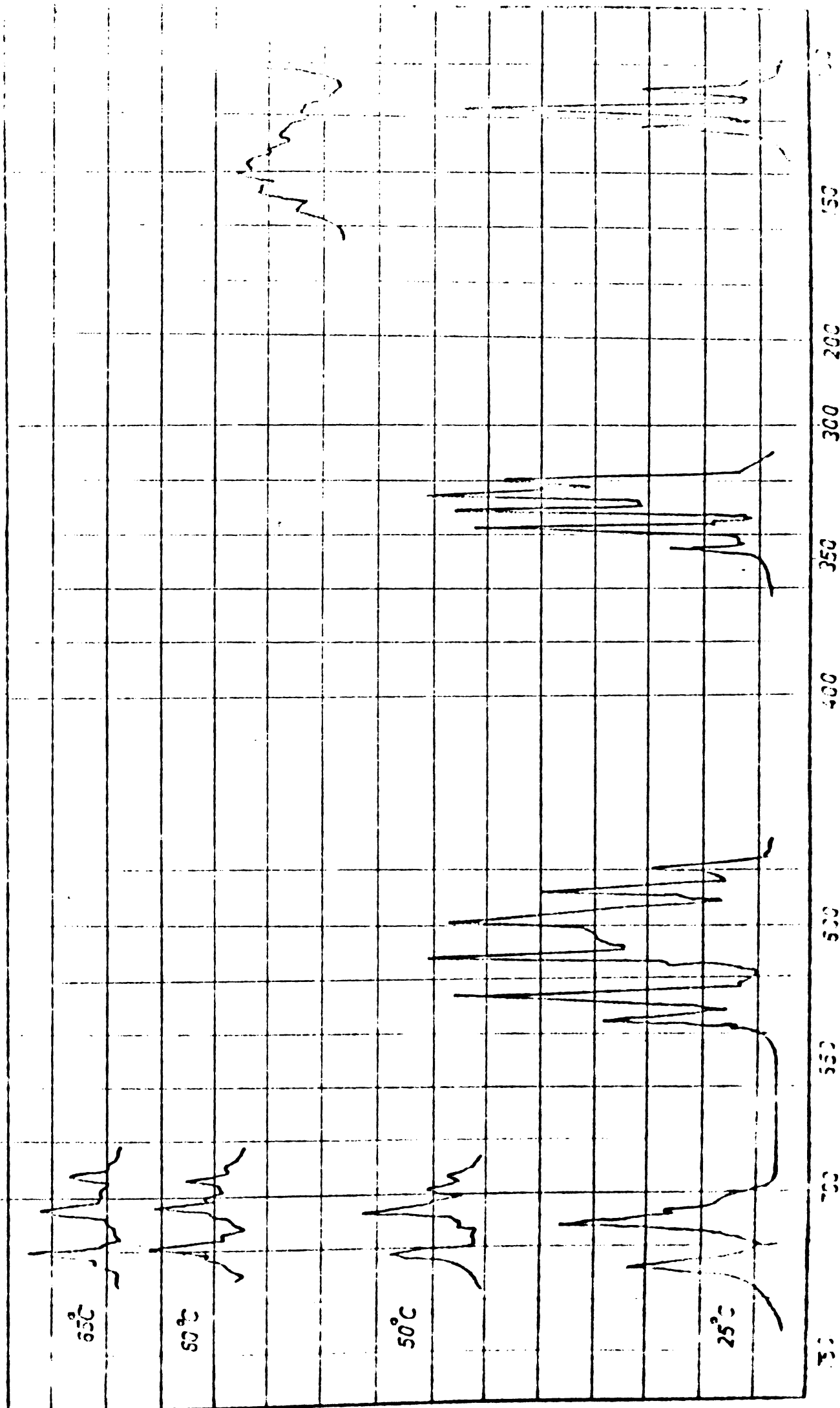


Figura 29. Spectrul RMN al N-2enil-N'-(p-2enil)glicin etil ester)ureei in (CD₃)₂SO.

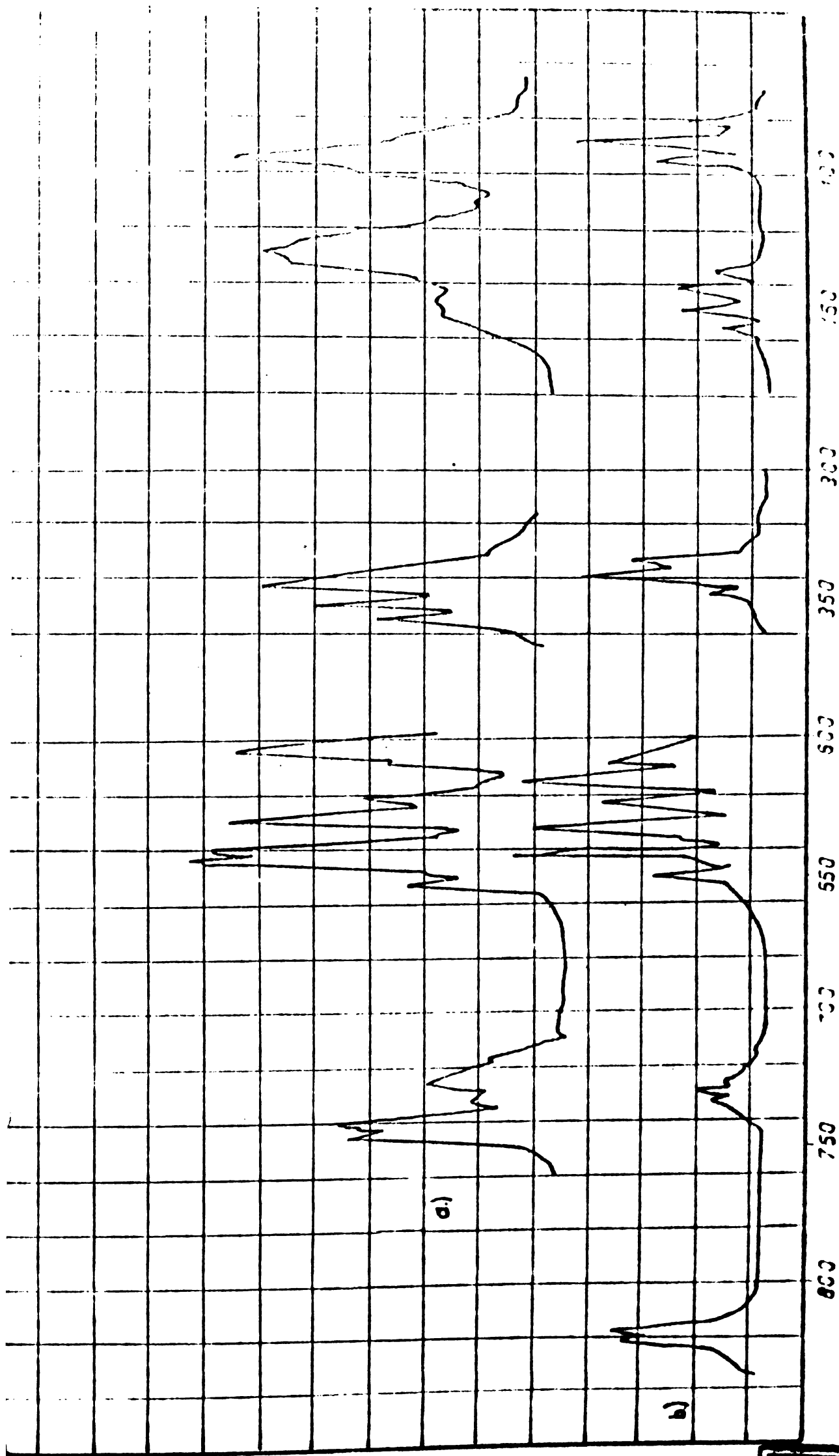
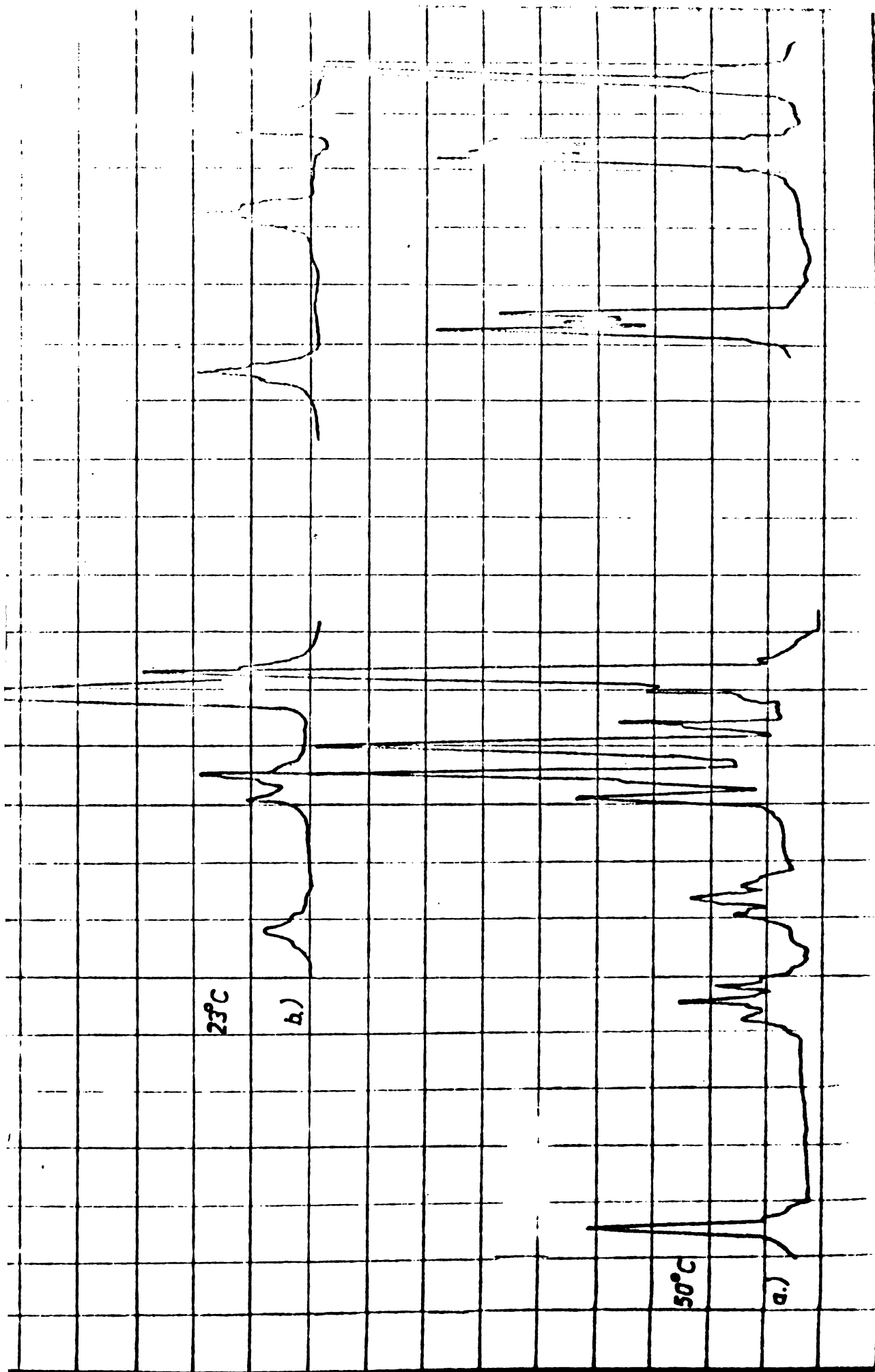


Figura 30. Spectrele RMN in $(CD_3)_2SO$ la temperatura de $23^\circ C$ ale :
a) N-m-chlorfenil-N'(p-benzoilglicin hexil ester)ureei;
b) N-phenil-N'(p-benzoilglicin propil ester)tioureei.

INSTITUTUL ROMAN DE
FIZICIA ATOMICA
BUCURESTI



800 750 700 650 500 400 300
Figure 31. Spectrele RMN ale N-benzil-N'-(p-benzoylglicina metil ester)carbamate la:
a) $(CD_3)_2SO$; b) $CDCl_3$.

Tabela 41. Deplasările chimice (δ_{ppm}) și sarcinile π -electronice (ρ) pentru protonii NH din câțiva derivați ureidici și tiouridici.

Compuș	δ_{ppm}		$\rho_{w,w'}$ (ue)	Compuș	δ_{ppm}		$\rho_{w,w'}$ (ue)
	w	w'			w	w'	
H_2NCONH_2	6,07	6,07	1,891	H_2NCSNH_2	7,42	7,42	1,872
$C_6H_5NHCONHC_6H_5$	8,77	8,77	1,834	$C_6H_5NHCSNH_2$	10,00	10,00	1,817
$C_6H_5NHCONHC_6H_4R$	8,97	9,17	1,834 1,830	$C_6H_5NHCSNH_2C_6H_4R$	10,22	10,33	1,816 1,814

R= -CONHCH₂COOH.

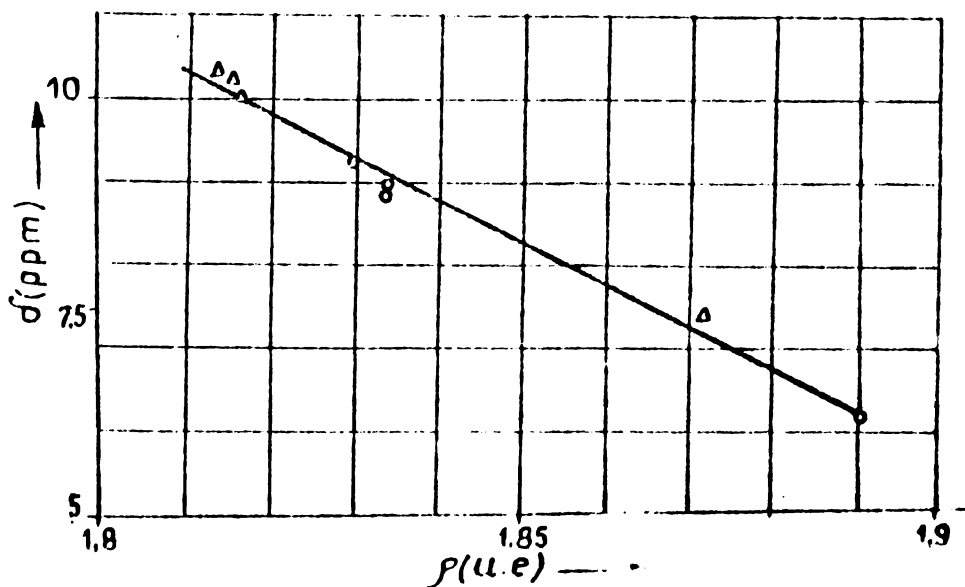


Figura 32. Variația deplasărilor chimice NH cu sarcina π -electronică (ω -HMO).

... va avea același efect asupra deplasărilor chimice NH, datorită efectului -I, care micșorează sarcina electronică pe atomii de azot (9,15 ppm față de 8,97 ppm).

Capacitatea de conjugare p- π a grupei tioureidice mai mare se manifestă prin deplasările chimice NH ale acestor substanțe spre cîmpuri mai joase comparativ cu derivații de uree (10,33 ppm față de 9,17 ppm).

În tioureele N-benzil și N- β -feniletil, grupările alchilice măresc prin efect +I densitatea de electroni pe atomii de azot ai grupei tioureidice, deplasînd benzile RMN ale protonilor NH spre un cîmp mai înalt. Deplasarea cea mai mare corespunde protonului de la atomul de azot adiacent (N_1H), rezultînd o diferență $\Delta(\delta_{N_1H} - \delta_{N_3H})$ de 1,14 ppm pentru derivații N-benzil și respectiv 1,77 ppm pentru derivații N- β -feniletil substituiți.

Din spectrele RMN înregistrate la diferite concentrații în $(CD_3)_2SO$ nu se observă nici o modificare a deplasărilor chimice ale absorbțiilor NHCKNH, de unde rezultă că în soluție de dimetilsulfoxid substanțele nu sînt autoasociate.

În soluție de cloroform, $CDCl_3$, benzile RMN ale protonilor NH se deplasează mult la un cîmp mai înalt, deoarece legăturile NH nu sînt implicate în asociații de tip solvent-substanță dizolvată. Astfel că nu se poate pune în evidență decît semnalul protonului NH legat de grupa $-CH_2-C_6H_5$, benzile RMN corespunzătoare celorlalți protoni NH suprapunîndu-se cu spectrele protonilor aromatici, după cum reiese din curba de integrare.

Solubilitatea redusă a acestor substanțe n-a permis înregistrarea spectrelor acestora sub temperatura de $+10^\circ C$, deci nici punerea în evidență a izomerilor de conformație, prin dedublarea semnalelor caracteristice protonilor NH.

Din spectrele ^1H obținute între 303-338 $^{\circ}\text{K}$, în $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, se observă o deplasare a benzilor NH spre valori mai înalte ale câmpului, odată cu creșterea temperaturii (tabelă 42, figura 29), și cum $\Delta\delta(\text{NH amidă}) > \Delta\delta(\text{NH ureidică})$.

Accente deplasări se datoresc ruperii legăturilor de proton din asociațiile de tipul $\text{NH} \cdots \text{O} \leftarrow \text{S} <$, care sînt mai puțin intense. Astfel, după cum reiese din diagramele Del R6 protonul -CONH- are sarcina atomică totală +0,192, comparativ cu +0,196 a protonilor NHCSNH, care au o aciditate mai mare și formează legături de proton ceva mai intense.

Tabelă 42. Deplasările chimice (δ_{ppm}) ale protonilor NH funcție de temperatură ($^{\circ}\text{K}$).

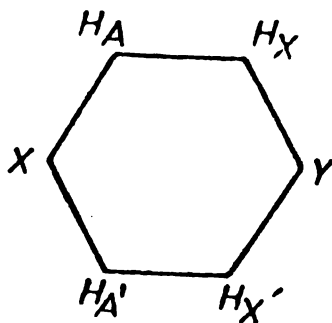
Nr. crt.	Com-pus	Tempe-ratură ($^{\circ}\text{K}$)	δ_{ppm}			Nr. crt.	Com-pus	Tempe-ratură ($^{\circ}\text{K}$)	δ_{ppm}		
			w	w'	b				w	w'	b
3	A ₃	304	8,90	9,10	8,82	44	G ₂	303	8,46	9,93	8,93
"	"	313	8,86	9,06	8,77	"	"	308	8,43	9,90	8,91
"	"	318	8,84	9,05	8,73	"	"	313	8,42	9,87	8,88
"	"	323	8,82	9,02	8,72	"	"	318	8,40	9,86	8,85
"	"	328	8,80	9,01	8,68	"	"	328	8,37	9,85	8,84
"	"	333	8,79	9,00	8,66	"	"	338	8,36	9,81	8,78
3	A ₃ [*]	308	8,92	9,20	8,80	*)-compusul A ₃ parțial deuterat.					
"	"	313	8,90	9,08	8,78						
"	"	323	8,87	9,02	8,75						
"	"	333	8,82	9,01	8,67						
"	"	338	8,80	9,00	8,65						

2.4.2. Identificarea absorbțiilor protonilor OH din nucleele aromatice și din lanțurile alchilice

2.4.2.1. Protonii aromatici

Protonii nucleelor aromatice monosubstituite dau cîte un semnal la 7,72 ppm, pentru seriile A și E, la 7,52 ppm pentru seria G, și la 7,47 pentru seria H.

Fenilii disubstituiți prezintă un quartet la cca. 7,90ppm, datorat protonilor, care sînt neechivalenți din punct de vedere magnetic și care dau un spectru de tip AA'XX' /171,172/.



Valoarea constantei de cuplaj(orto) $J_{AX}=8\text{Hz}$, în concordanță cu datele din literatură, permite încadrarea spectrului în tipul de spectre AB. Din suprapunerea absorbțiilor protonilor nucleelor aromatice mono și disubstituite rezultă un multiplet

de linii de rezonanță, a cărui formă este dată în figura 33, și este caracteristică pentru fiecare clasă de compuși. Clorul influențează deplasarile chimice ale protonilor din nucleul aromatic numai prin efectul său electronegativ de dezecranare /173/ nu și prin poziția pe care o ocupă (meta sau para).

2.4.2.2. Protonii grupărilor $-\text{CH}_2-$

În acidul p-aminohipuric și esterul său metilic precum și în derivații de uree și tiouree provenind de la acești compuși, grupa $\text{CH}_2(c)$ prezintă un dublet la valoarea de cca. 4,2 ppm, datorită

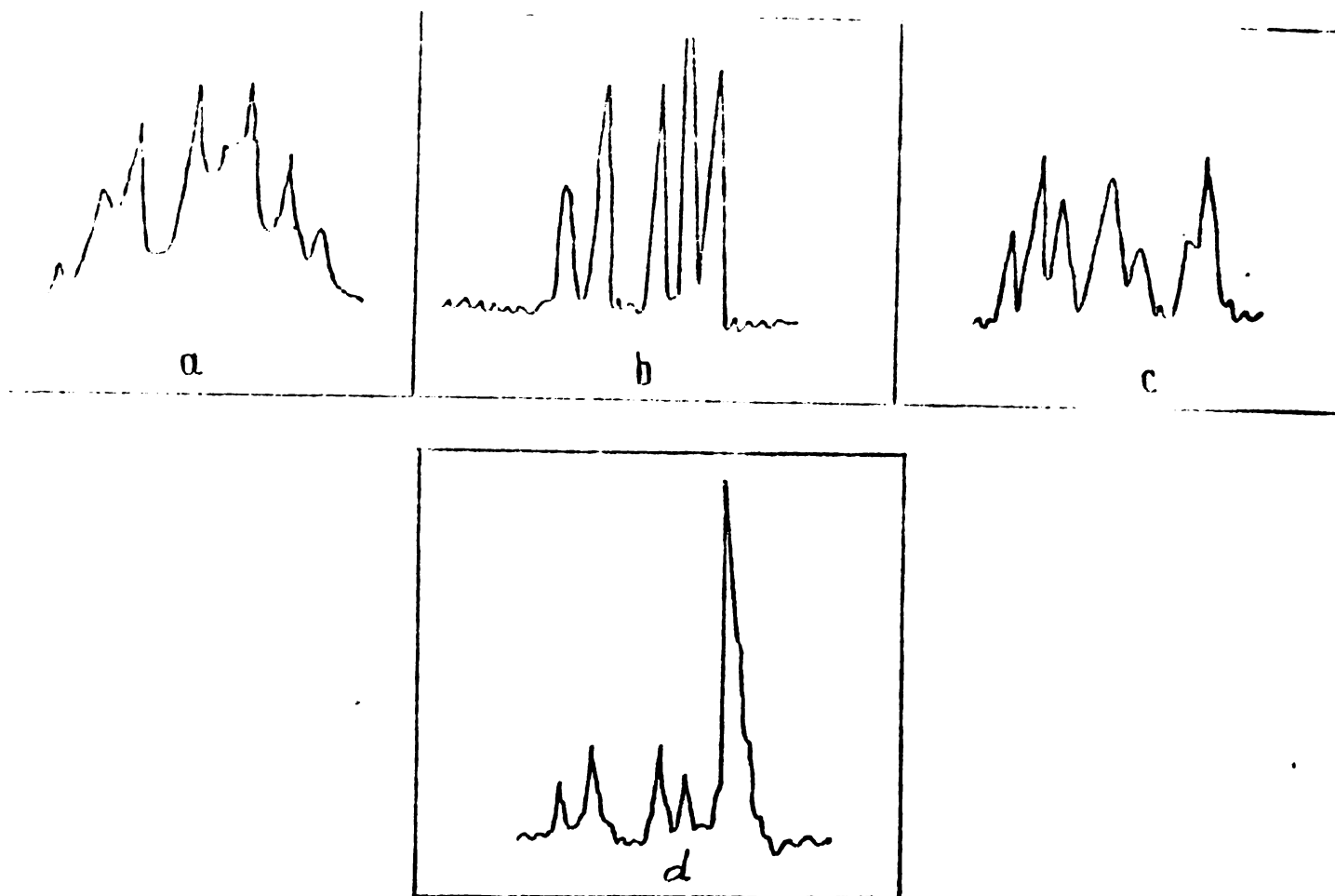


Figura 33. Forma spectrelor RMN ale fenililor în seriile:
 a) N-fenil-N' (p-benzoilglicin) (tio)ureei;
 b) N-p-clorfenil-N' (p-benzoilglicin) (tio)ureei;
 c) N-m-clorfenil-N' (p-benzoilglicin) ureei;
 d) N-benzil-N' (p-benzoilglicin) tioureei.

tă vecinătății protonului CONH. Spectrul este de tip A_2X (figura 34 a) cu constanta de cuplaj $J_{AX} = 6\text{Hz}$. Esterul etilic al acidului p-aminohipuric și derivații săi de uree și tiouree prezintă un multiplet la valoarea de 4,25 ppm, rezultat din suprapunerea semnalelor grupelor metilen $-\text{CONHCH}_2\text{COOCH}_2-$ (figura 34b). Pentru elucidarea acestui multiplet s-au deuterat derivații proveniți din esterul etilic al acidului p-aminohipuric și s-au pus în evidență două semnale distincte la 4,07 ppm (c) și la 4,38 ppm (f), corespunzătoare grupărilor metilen din $-\text{CONHCH}_2-$ și respectiv $-\text{COOCH}_2-$.

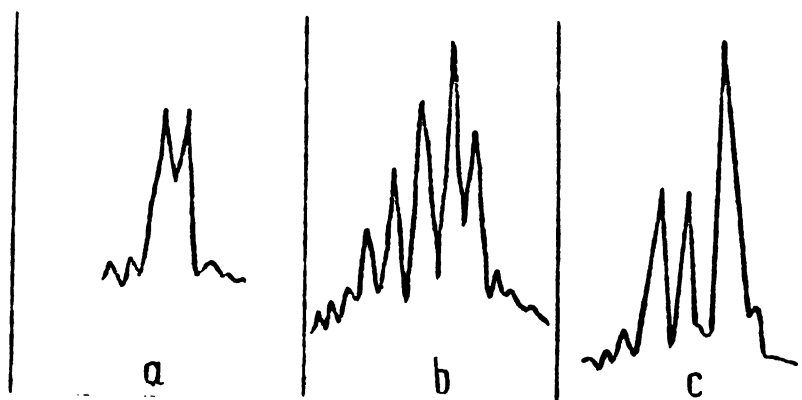


Figura 34. Forma spectrelor RMN pentru grupele

$-\text{CH}_2-$: a) $-\text{CONHCH}_2\text{COOCH}_3$;

b) $-\text{CONHCH}_2\text{COOR}$ ($R=\text{C}_2 + \text{C}_6$);

c) $-\text{CONDCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$.

Creșterea lanțului alchilic $\text{C}_3 + \text{C}_6$ și accentuarea influențelor reciproce provoacă apariția unor spectre suprapuse la ca. 4,25 ppm foarte dificil de separat.

Grupele metilen din radicalii benzil și β -feniletii prezintă absorbții la valori ale cimpului de 5,00 ppm și respectiv 3,01 ppm și 3,93 ppm.

2.4.2.3. Protonii CH_3 din grupa esterică

În spectrul esterului metilic și al derivaților săi apare un singlet la 3,90 ppm, corespunzător $-\text{COOCH}_3$. Metilul grupei $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ dă un triplet la 1,48 ppm, corespunzător unui spectru de tip A_3X_2 , cu constanta de cuplaj $J_{AX} = 7\text{Hz}$.

Creșterea lanțului alchilic $\text{C}_3 + \text{C}_6$ provoacă schimbarea formei acestui triplet și deplasarea sa spre valori mai mici ale cimpului (figura 35). Numărul protonilor s-a determinat cu ajutorul curbelor de integrare.

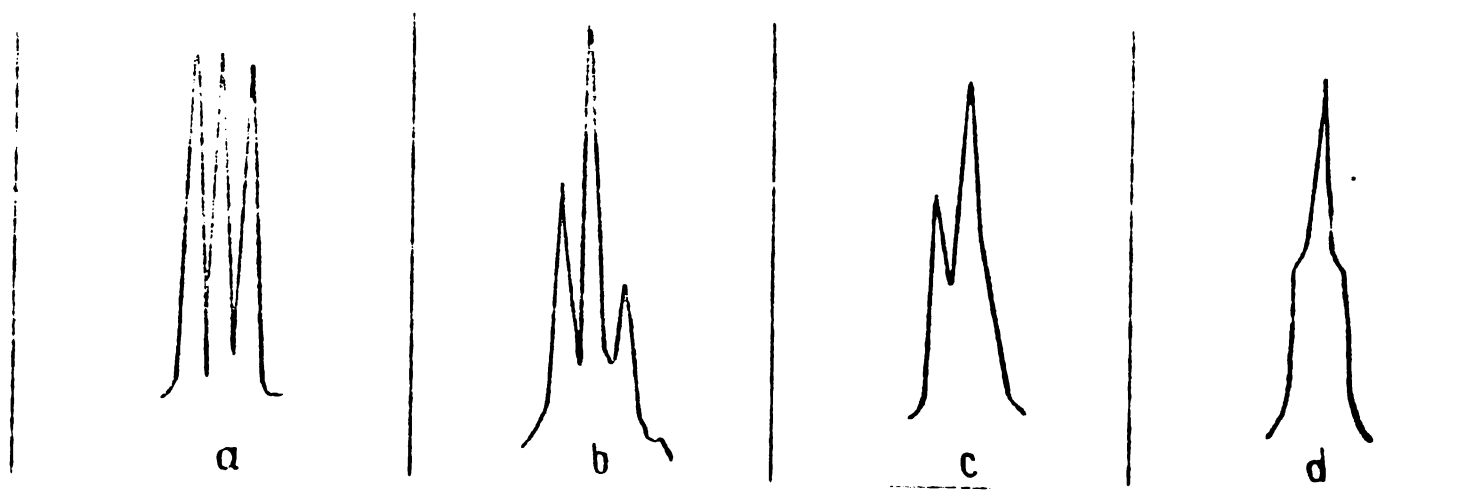


Figura 35. Spectrele RMN ale grupei CH_3 :

- a) $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$;
- b) $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- c) $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- d) $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

2.5. MOMENT DIPOL

2.5.1. Rezultate experimentale

Determinările s-au efectuat în soluție de dioxan la temperatura de 20°C ($\pm 0,05^\circ$). Pentru calculul polarizăției specifice, p_2^∞ , a substanței dizolvate la diluție infinită, când $w_2 \rightarrow 0$, $\epsilon_{12} \rightarrow \epsilon_1$, $f_{12} \rightarrow f_1$, $w_1 \rightarrow 1$, iar $p_2 \rightarrow p_2^\infty$, s-au folosit ecuațiile lui Le Fevré și Vine /174/:

$$p_2^\infty = p_1 (1 - \beta) + K \alpha \epsilon_1 \quad (5)$$

$$\beta = \frac{f_{12} - f_1}{w_2 f_1} = \frac{\Delta f}{w_2 f_1} \quad (6)$$

$$\alpha \epsilon_1 = \frac{\epsilon_{12} - \epsilon_1}{w_2} = \frac{\Delta \epsilon}{w_2} \quad (7)$$

unde : $p_{2\infty}$ -polarizarea specifică a substanței dizolvate, la diluție infinită;

p_1 -polarizația specifică a solventului ;

$\epsilon_1, \epsilon_{12}$ -constante dielectrice a solventului, respectiv a soluției cercetate, determinate cu DK-metru tip OK 68 ;

ρ_1, ρ_{12} -densitatea solventului și respectiv a soluției, obținută cu metoda picnometrului ;

w_2 -fracția în greutate a substanței dizolvate.

Pentru calculul momentului electric s-a folosit ecuația:

$$\mu = 0,01273 \sqrt{M(p_{2\infty} - p_1) T} \quad (8)$$

unde : μ -momentul electric exprimat în Debye ;

$r_{2\infty}$ -refracția specifică a substanței dizolvate la diluție infinită;

T -temperatura absolută.

Pentru evaluarea polarizației electronice s-a utilizat

ecuația :

$$r_{2\infty} = r_1(1 - \beta) + K' T n_1^2 \quad (9)$$

$$K' = \frac{3}{f(n_1^2 + 2)^2} \quad (10)$$

$$T n_1^2 = \frac{n_{12} - n_1^2}{w_2} = \frac{\Delta n^2}{w_2} \quad (11)$$

unde: r_1 -refracția specifică a solventului ;

n_1, n_{12} -indicele de refracție al solventului și respectiv al soluției, pentru linia D a sodiului.

Tabela 43. Rezultatele experimentale obținute la calculul momentului dipol.

Nr. Com- ert.pus	w_2	f_{12}	ϵ_{12}	β	$\alpha\epsilon_1$	r_{a1}^2	r_{12}^2	r_{200}	r_{200}	μ
1	A ₃	0	1,034661	2,240471						
2		0,000530	1,035249	2,246176	1,072	10,39	2,146	669,32		
3		0,000592	1,035303	2,247520	1,048	11,50	1,922	679,35		
4		0,000944	1,035769	2,252231	1,134	12,03	1,506	715,36		
5		0,001110	1,035836	2,254584	1,014	12,16	1,524	716,25	1,33	0,301
										4,97 ± 0,17
6	E ₃	0,000466	1,035171	2,247526	1,095	15,14	1,220	894,46		
7		0,000677	1,035390	2,245043	1,042	14,20	1,260	909,92		
8		0,000953	1,035696	2,255399	1,049	15,12	1,492	942,99		
9		0,000978	1,035725	2,256474	1,052	15,50	1,745	963,04	2,27	0,240
										5,87 ± 0,05
10	G ₃	0,000165	1,034917	2,242822	1,536	14,16	3,426	1040,71		
11		0,000235	1,034947	2,243998	1,214	15,00	3,630	1102,62		
12		0,000323	1,035014	2,245774	1,091	15,86	3,395	1127,41		
13		0,000375	1,035073	2,246327	1,096	17,28	3,792	1149,11	2,40	0,531
										5,50 ± 0,24

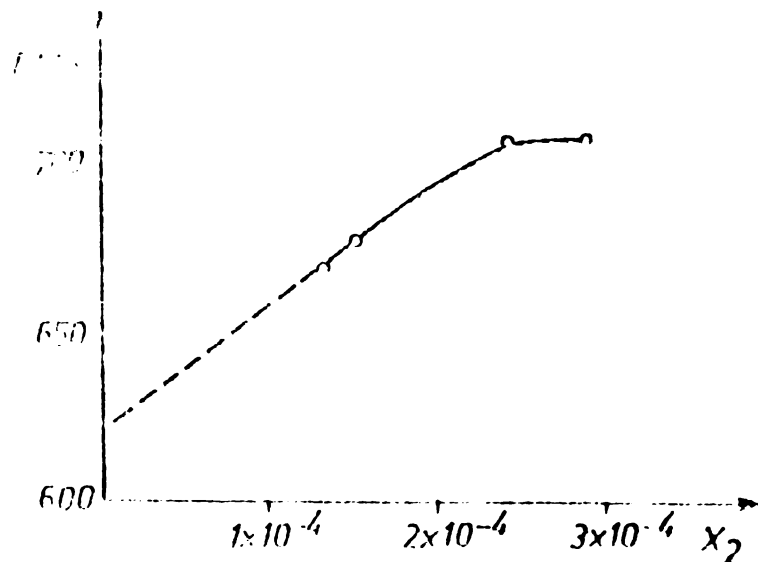


Figura 36. Variația polarizației moleculare (PM_{12}) a N-fenil-N'(p-benzoilglicin etil ester)ureei în dioxan, funcție de fracția sa molară (X_2).

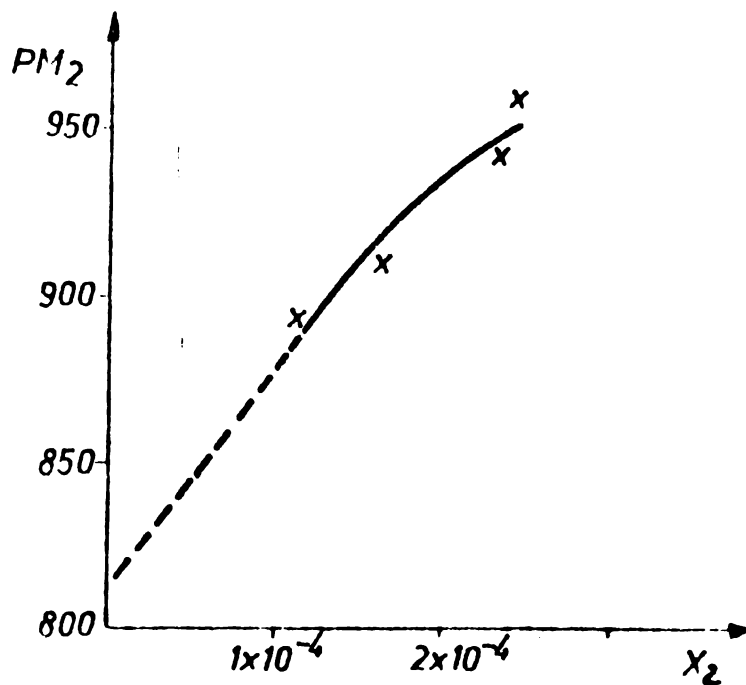


Figura 37. Variația polarizației moleculare (PM_{12}) a N-fenil-N'(p-benzoilglicin etil ester)tioureei în dioxan, funcție de fracția sa molară (X_2).

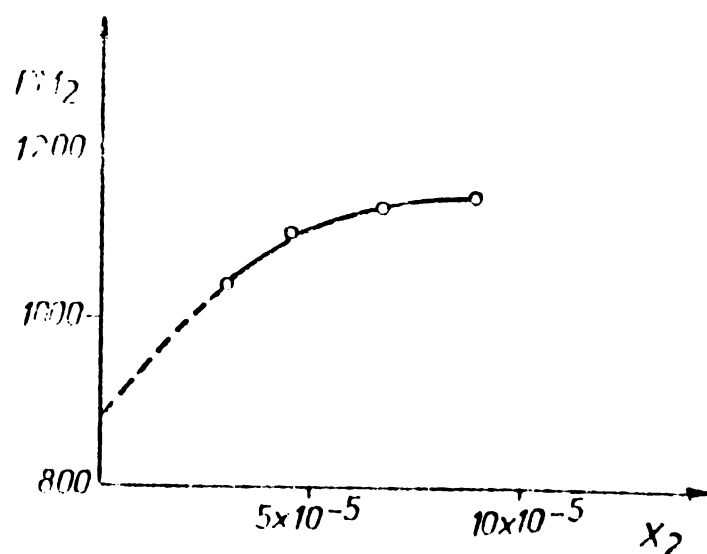
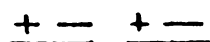


Figura 38. Variația polarizației moleculare (P_{12}) a N-benzoil-N'(p-benzoilglicin etil ester)tioureei în dioxan, funcție de fracția sa molară (X_2).

În tabela 43 sînt prezentate rezultatele experimentale obținute pentru cei trei derivați cercetați.

Din figurile 36,37,38 se observă că polarizația moleculară crește odată cu fracția molară a substanței dizolvate, ceea ce sugerează asocieri catenare de tipul :



unde: $\mu_A > \mu$.

2.5.2. Calculul teoretic al momentului de dipol

Folosind valorile momentelor de legătură și de grup din tabela 44 s-au calculat, prin însumare vectorială, momentele de dipol pentru compușii : N-fenil-N'(p-benzoilglicin etil ester) uree, (A_3), N-fenil-N'(p-benzoilglicin etil ester)tiouree, (E_3) și N-benzil-N'(p-benzoilglicin etil ester)tiouree, (U_3).

Tabela 44. Valorile momentelor de legătură și de grup utilizate în calcul /175/.

Legătura	Moment	Legătura	Moment
$H \rightleftharpoons C$	0,40	$C \rightleftharpoons S$	3,40
$H \rightleftharpoons N$	1,31	$C \rightleftharpoons O$	0,74
$C \rightleftharpoons N$	1,00	$al-CH_3$	0
$C \rightleftharpoons O$	2,70		

Pentru calculul vectorial al momentului de dipol s-au făcut următoarele considerații cu privire la configurația moleculelor studiate :

- grupele amidă, ureidică și tioureidică sînt plane /1,2/;
- inelele aromatice sînt ortogonale la planul grupei (tio) ureidice și în poziție cis-trans la grupa C=X /98,124,131/;
- grupa amidă este coplanară cu fenilul, de care se leagă, izomerul trans este predominant /100/;
- sistemul de referință s-a ales astfel ca grupa tioureidică să se afle în planul XOY, inelele aromatice din poziție trans la grupa C=X să fie paralele cu planul YOZ, iar fenilii din poziție cis la C-X, în planul XOZ;
- pentru fiecare din acești compuși se calculează momentele dipol așezînd planul grupei ester ($>COOC<$) în cele trei planuri de referință ;
- inelul fenil din grupa benzil formează o legătură intramoleculară cu hidrogenul trans la grupa tioureidică, și se află în poziția cea mai apropiată de hidrogen.

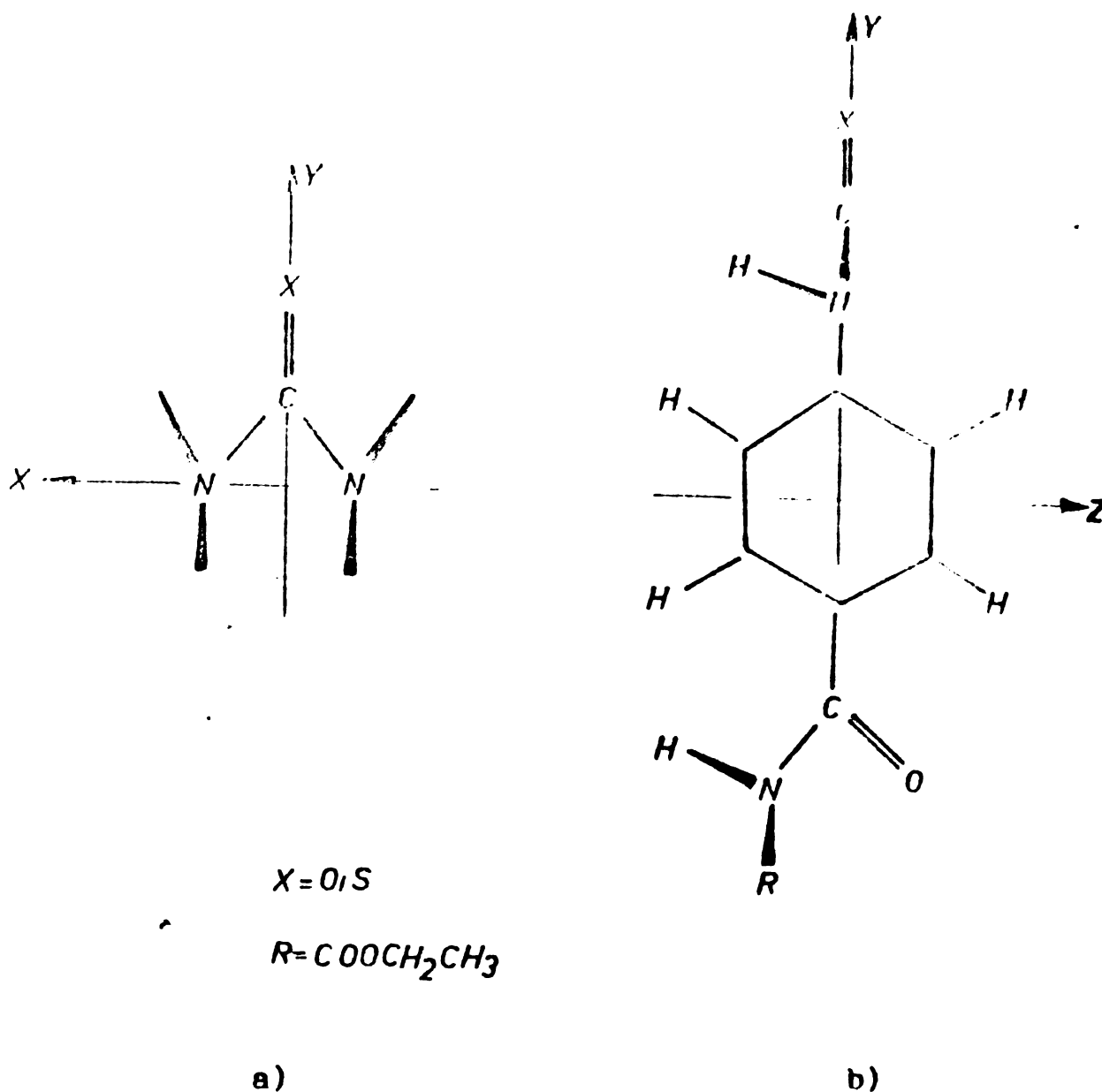


Figura 39. Sistemul de referință pentru calculul vectorial al momentului dipol:

a) -grupa tioureidică;

b) -fenilul din poziția cis la grupa C=X.

În tabela 45 sînt prezentate rezultatele calculului vectorial al momentului de dipol pentru cele trei substanțe studiate.

Din compararea grafică /176,177/, a momentelor dipol calculate și experimentale se observă că valoarea determinată experimental corespunde conformației cu grupa esterică în planul YOZ, pentru toți cei trei derivați luați în considerare.

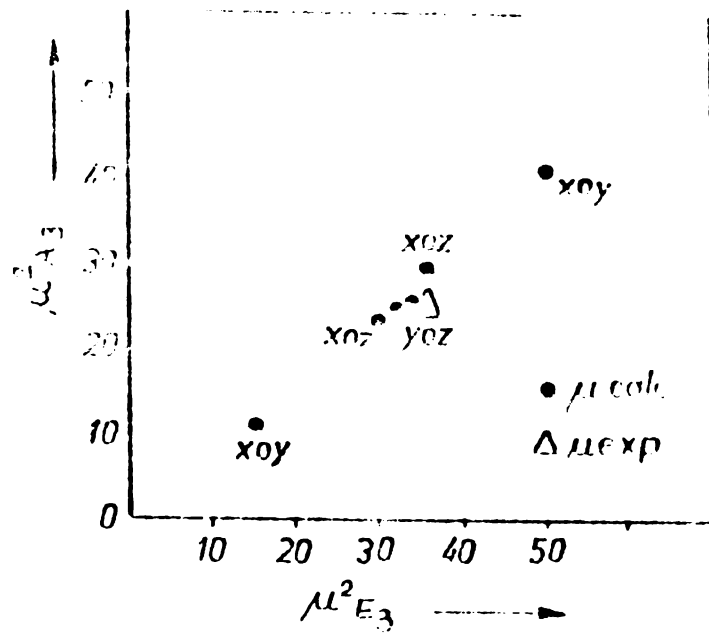


Figura 40. Comparația grafică a momentelor dipol calculate și experimentale pentru N-fenil-N'(p-benzoilglicin etil ester)uree (A_3) și N-fenil-N'(p-benzoilglicin etil ester)tiouree (E_3).

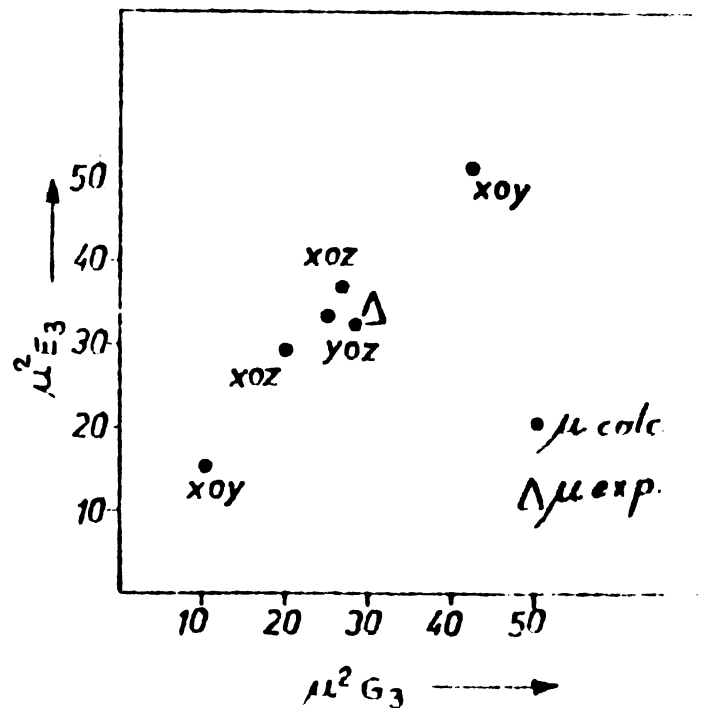


Figura 41. Comparația grafică a momentelor dipol calculate și experimentale pentru N-fenil-N'(p-benzoilglicin etil ester)tiouree (E_3) și N-benzil-N'(p-benzoilglicin etil ester)tiouree (G_3).

Tabela 45. Rezultatele calculului vectorial pentru
momentul de dipol.

Com- puș	Poziția grupelor -COOC<		μ_x	μ_y	μ_z	μ_{total}
	Planul	(ester) Senaul $\mu_{C=O}$ spre axa				
A ₃	XOY	+OY	1,390	6,275	0	6,427
		-OY	1,390	2,875	0	3,309
	YOZ	+OZ	1,390	4,575	1,540	5,020
		-OZ	1,390	4,575	-1,860	5,130
	XOZ	+OX	2,154	3,810	-2,210	4,900
		-OX	2,154	4,510	-2,210	5,460
E ₃	XOY	+OY	1,390	6,975	0	7,112
		-OY	1,390	3,575	0	3,875
	YOZ	+OZ	1,390	5,275	1,540	5,668
		-OZ	1,390	5,275	-1,860	5,763
	XOZ	+OX	2,154	4,510	-2,210	5,464
		-OX	2,154	5,210	-2,210	6,038
G ₃	XOY	+OY	0,360	6,460	0,660	6,503
		-OY	0,360	3,060	0,660	3,160
	YOZ	+OZ	0,360	4,760	2,200	5,256
		-OZ	0,360	4,760	-1,200	4,922
	XOZ	+OX	1,120	3,995	-1,560	4,430
		-OX	1,120	4,695	-1,560	5,072

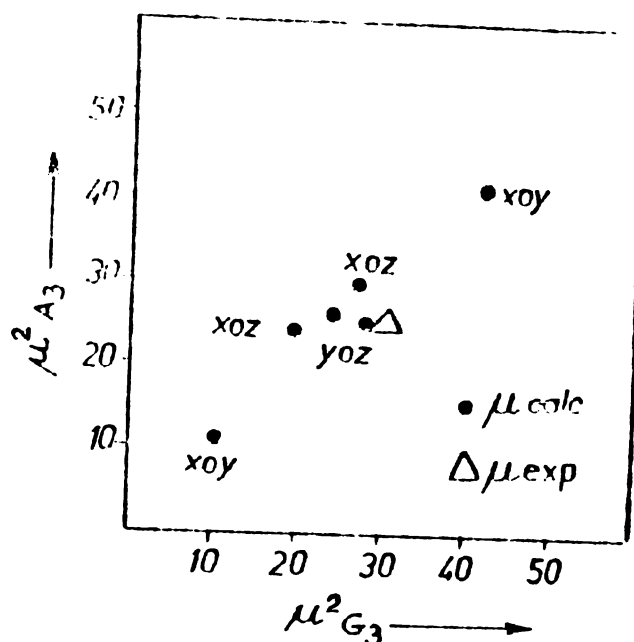


Figura 42. Comparația grafică a momentelor dipol calculate și experimentale pentru N-fenil-N'(p-benzoilglicin etil ester)uree (A_3) și N-benzil-N'(p-benzoilglicin etil ester)tiouree (G_3).

2.6. ACTIUNEA ANTIMICROBIANA A NOILOR DERIVATI

Spectrul de acțiune asupra bacteriilor s-a efectuat după metoda antibiogrammei pe agar-agar.

Substanțele au fost dizolvate în alcool, cloroform și DMSO, în soluții de concentrații progresive, cuprinse între 0,1-15 mg/ml.

Rondelele din hirtie de filtru sterilizată au fost îmbibate în soluție și așezate pe plăcuțe Petrie, însemnate cu tulpini standard de bacterii : Staphylococcus Aureus Oxford și Bacillus Cereus, culturi de 24 ore, pe agar-agar și emulsionate în ser fiziologic steril.

Concomitent s-a verificat cu randele portor și acțiunea solventului folosit, iar pentru a avea posibilitatea de comparație a spectrului de acțiune a substanțelor, pe aceleași plăci au fost folosite și bioteste de penicilină și streptomycină.

Plăcile înămînțate s-au menținut la 37°C, timp de 24-48 ore după care s-au efectuat citirile, prezentate în tabela 46.

Din tabelă se observă că cea mai bună acțiune antimicrobiană corespunde derivaților proveniți din esterii metilici și etilici ai acidului p-aminohipuric, estfel înct N-fenil-N'(p-benzoil-glicin etil ester) ureea are o acțiune antimicrobiană mai bună ca penicilina și comparabilă cu streptomicina.

Această acțiune scade la derivații ureidici cu substituenți proveniți din esterul hexilic al acidului p-aminohipuric.

Derivații tioureidici sînt mai puțin activi decît analogii lor cu oxigen, iar compușii substituiți cu clor în pozițiile para și meta ale nucleului aromatic se dovedesc inactivi față de ambele tulpini antimicrobiene.

Dintre derivații sulfonamidici cel mai activ este feniltiorea substituită cu radicalul provenit din sulfametazină, avînd acțiune comparabilă cu streptomicina.

În ceea ce privește concentrația optimă a soluțiilor utilizate, aceasta pare a fi cuprinsă între 0,1-0,5 mg/ml.

Tabela 46. Spectrul de acțiune antimicrobian al citorva derivați noi.

Compuș	Solvent	Concentra- ție mg/ml	Staphylococcus Aureus Oxford	Bacillus Cereus
1	2	3	4	5
Penicilina			+	+
Strepto- micina			+	+

Tabela 46 continuata

1	2	3	4	5
C ₂ H ₅ OH			-	-
DMSO			-	
CHCl ₃			-	
A ₁	alcool	0,1	+ -	-
		0,5	+	-
		1,0	-	-
	dimetil-sulfoxid	14,00	-	-
A ₃	alcool	0,15	++	+
		1,00	+ -	+ -
	DMSO	5,8	-	+
A ₇	alcool	0,20	-	+ -
		1,00	-	+ -
C ₂	alcool	0,1	-	-
		1,00	-	-
E ₂	alcool	0,25	+ -	+ -
		1,00	-	+ -
		1,75	-	-
F ₂	alcool	0,20	-	-
		2,00	-	+ -
G ₂	alcool	0,35	+ -	-
		2,00	+ -	-
		2,50	+ -	-
	dimetil-sulfoxid	3,88	+	
H ₂	alcool	0,35	-	+ -
		2,00	-	+ -
	dimetil-sulfoxid	14,00	+	
	cloroform	1,50	+	
I ₁	alcool	0,50	-	+ -
		2,00	-	-
I ₃	alcool	1,00	-	-
J ₃	alcool	2,00	++	+ -

C O N C L U Z I I

În cadrul tezei s-au studiat 62 de noi derivați ureidici și tioureidici.

Sinteza noilor compuși urmărește un sinergism al efectelor fiziologice ale grupei (tio)ureidice cu ale substituenților la azot.

Metodele de obținere și studiul proprietăților fizico-chimice ale noilor derivați sînt obiectul a 7 lucrări publicate.

Rezultatele acestei lucrări pot fi rezumate după cum urmează:

1.S-au sintetizat 62 de noi compuși (tio)ureidici, conținînd grupări p-amidofenilice și p-sulfonamidofenilice, care s-au clasificat în 10 serii noi.

Acești derivați s-au obținut prin reacția iso(tio)cianatilor cu următoarele amine : acid p-aminohipuric, esterii săi alchilici C₁-C₆, sulfafenazol și sulfametazină /150-152/.

Condițiile de reacție, de separare, purificare și rezultatele analizei elementare (C,H,N,%) se prezintă sub forma de tabele, compușii caracterizîndu-se într-o primă etapă prin aspect, puncte de topire, solubilități.

2.S-au efectuat calculele de orbitali moleculari prin metodele: HMO, ω -HMO și Del R  pentru patru compuși noi sintetizați și pentru alți 9 derivați (tio)ureidici mai simpli /153/.

S-a calculat astfel energia celei mai înalte orbitale ocupate, ϵ_{HO} , energia celei mai joase orbitale libere, ϵ_{LB} , și energia primei tranziții $\Delta\epsilon_1 = \epsilon_{LB} - \epsilon_{HO}$. Comparînd rezultatele exper-

rimentale cu cele calculate se obține o concordanță suficient de bună între λ_{exp} și λ_{calc} (coeficient de corelare liniară $r = 0,996$).

Ordinile de legătură, P_{RS} , sarcinile π -electronice ale atomilor, f_{π} , și sarcinile atomice totale, ($f = f_{\sigma} + f_{\pi}$), obținute prin metodele ω -HMO și Del R   sînt prezentate sub formă de diagrame.

Analiza spectrelor electronice ale noilor derivați a pus în evidență influența substituenților și a solvenților asupra maximelor de absorbție, obținindu-se o corelare liniară a lungimii de undă, λ_{1max} , cu indicele de polaritate, E_T , al solvenților.

3. Studiul spectroscopic în infraroșu a evidențiat benzi-le caracteristice ale noilor compuși, estim nd efectele substituenților asupra acestora /153,162/. Analiza vibrațiilor ν_{NH} și ν_{C-X} , at t în stare solidă c t și în soluție, a pus în evidență existența legăturilor de proton intermoleculare (solvent-substanță dizolvată și autoasociații).

Pe baza scindării benzilor corespunzătoare vibrațiilor ν_{ND} s-a studiat posibilitatea unei izomerii geometrice determinată de  mpiedecerea rotației în jurul legăturii C-N.

4. Studiul spectrelor RMN ale noilor derivați în diferiți solvenți și la diferite temperaturi a permis identificarea absorbțiilor protonilor CH și NH și implicarea acestora în urmă în legături de proton de tipul solvent-substanță dizolvată /167-169/.

Deplasările chimice ale semnalelor NH sînt corelate liniar cu sarcina electronică $-\pi$ pe atomul de azot, calculată prin metoda ω -HMO.

5. S-au calculat momentele de dipol prin metoda vectorială

pentru trei noi derivați, în ipoteza că aceștia adoptă conformația cis-trans, și s-au comparat grafic cu valorile obținute experimental.

Aceste date confirmă puritatea și permit stabilirea structurii noilor derivați.

Din comportarea spectroscopică și din valoarea momentelor de dipol a acestor compuși s-a putut conchide că ei adoptă, conformația cis-trans, cu inelele aromatice aproape ortogonale la planul grupei (tio)ureidice.

S-a testat spectrul acțiunii antimicrobiene a citorva derivați reprezentativi, după metoda antibiogrammei pe agar-agar, folosind două tulpini standard de bacterii : Staphylococcus Aureus Oxford și Bacillus Cereus.

Rezultatele au demonstrat că noii derivați (exceptând cei substituiți cu clor) au o acțiune antimicrobiană comparabilă cu a penicilinei și streptomisinei, cel mai activ dovedindu-se a fi N-fenil-N'(p-benzoilglicin etil ester)ureea.

B I B L I O G R A F I E

- /1/. J. E. Warshaw, Jr., H. A. Levy, S. W. Peterson, *Acta Cryst.* 10, 319 (1957).
- /2/. H. R. Kunchur, M. R. Truter, *J. Chem. Soc.*, 2551 (1958).
- /3/. J. L. Duncan, *Spectrochim. Acta*, 27A, 1197 (1971).
- /4/. L. N. Mazalov, A. P. Sedovskin, V. J. Baranovski, A. J. Spen'ko, H. Kukuglin, N. S. Papin, G. K. Parighin, S. V. Larionov, *Jurnal Struct. Him.*, 15(5), 805 (1974).
- /5/. J. E. Stewart, *J. Chem. Phys.*, 26, 248 (1957).
- /6/. A. Jemaguchi, T. Miyazawa, T. Simanouchi, S. Mizushima, *Spectrochim. Acta*, 10, 170 (1957).
- /7/. L. V. Vil'kov, P. A. Akisin, J. V. Litovčeva, *Jurnal Struct. Him.*, 7(1), 3 (1966).
- /8/. Z. V. Zvonkova, L. I. Astakhova, V. P. Glashkova, *Kristallografiya*, 5, 547 (1960).
- /9/. G. A. Kitaev, J. H. Makurin, V. I. Dvoinin, V. R. Miroliobov, *Jurnal Fiz. Him.*, 4, 1011 (1975).
- /10/. K. S. Dragonette, I. L. Korbe, *Acta Cryst.*, 19(6), 978 (1965).
- /11/. J. Zabicky, "The Chemistry of Amides", J. Wiley and Sons, Inc., New York, (1970).
- /12/. R. H. Sullivan, E. Price, *Org. Magn. Reson.*, 7, 143 (1975).
- /13/. U. Lepore, C. G. Lepore, P. Ganis, H. Goodman, *Cryet. Struct. Commun.*, 4(2), 351 (1971).
- /14/. E. L. Wu, G. Zerbi, S. Califano, B. Crawford, *J. Chem. Phys.*, 35, 2060 (1961).
- /15/. G. B. Aitken, J. L. Duncan, *J. Chem. Soc.*, A16, 2695 (1971).
- /16/. V. J. Donilova, Y. Ia. Belomittev, *Izv. Vish. Uceb. Zaved.*, 4(59), 145 (1967).

- /17/. A. Azman, M. Drogenik, D. Hadzi, B. Lukman, *J. Mol. Struct.*, 1, 181 (1967).
- /18/. B. Y. Ainbinder, V. Y. Krivnov, *Teor. Exper. Himia.*, 1, 707 (1965).
- /19/. E. M. Monzerhrj, A. J. Finkel'stein, *Jurnal Struct. Him.*, 15(4), 752 (1974).
- /20/. A. Julg, P. Charles, *Theoret. Chim. Acta.*, 1, 140 (1963).
- /21/. G. A. Kitaev, I. H. Makurin, V. J. Dvoinin, V. R. Mirolilobov, *Jurnal Fiz. Him.*, XLIX (4), 1011 (1975).
- /22/. S. T. Elbert, E. T. Davidson, *Int. J. Quant. Chem.*, 8, 857 (1974).
- /23/. H. Basch, M. B. Robin, N. A. Kuebler, *J. Chem. Phys.*, 47, 1201 (1967).
- /24/. D. L. Yeager, V. Mc Koy, *J. Chem. Phys.*, 60, 2714 (1974).
- /25/. J. A. Pople, M. Gordon, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 4253 (1967).
- /26/. R. K. Ritchie, H. Spedding, *Spectr. Acta.*, 26A, 9 (1970).
- /27/. R. K. Gosavi, C. N. R. Rao, *Can. J. Chem.*, 45, 1897 (1967).
- /28/. C. N. R. Rao, K. Goddman, A. Belasubramanian, *Can. J. Chem.*, 38, 2508 (1960).
- /29/. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, 16, 134 (1949).
- /30/. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, 220 (1951).
- /31/. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, 534 (1951).
- /32/. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, 825 (1953).
- /33/. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, 865 (1953).
- /34/. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, 690 (1950).
- /35/. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, 1559 (1959).
- /36/. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, 487 (1962).
- /37/. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, 924 (1964).
- /38/. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, 848 (1965).
- /39/. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, 1057 (1968).
- /40/. P. Grammaticakis, *Bull. Soc. Chim. France*, 84 (1967).
- /41/. J. P. Picard, A. F. Mc Kay, *Can. J. Chem.*, 31(10), 896 (1953).

- /42/. H. G. Jermann, K. Stich, J. Grönder, A. Lindenmann, *Helv. Chim. Acta*, **46**, 1148 (1963).
- /43/. G. Lepore, S. Migdal, D. Blagdon, M. Goodman, *J. Org. Chem.*, **38**, 15 (1973).
- /44/. H. H. Jaffé, *Chem. Rev.*, **53**, 191 (1953).
- /45/. R. W. Taft, jr., *J. Amer. Chem. Soc.*, **79**, 1045 (1957).
- /46/. H. H. Jaffé, M. Orchin, *Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy*, John Wiley and Sons, Inc., New-York and London (1962), p. 108, 179.
- /47/. I. Long, *Absorptionspektren im ultravioletten und im sichtbaren Bereich*, Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest (1959).
- /48/. *Organic Electronic Spectral Data*, vol. V, Intersco. Publ., Inc., New York (1957) p. 15.
- /49/. A. K. Chibişov, YU. A. Pentin, *Jurnal Obşcei Him.*, **31**, 11 (1961).
- /50/. A. K. Chibişov, YU. A. Pentin, *Jurnal Obşcei Him.*, **31**, 359 (1961).
- /51/. Y. Suzuki, S. Motoki, K. Migita, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **32**, 1189 (1959).
- /52/. Y. Suzuki, S. Motoki, R. Tanese, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **33**, 1335 (1960).
- /53/. L. N. Ferguson, *Chem. Rev.*, **43**, 394 (1948).
- /54/. M. Răileanu, *Rolul solvenţilor în reacţiile compuşilor organici*, Ed. Scrisul Românesc, Craiova (1976) p. 102, 120.
- /55/. C. S. O. Prasad, A. D. Taneja, S. K. Banerji, *Bull. Acad. Pollon. Science*, **23**(5), 389 (1975).
- /56/. W. E. Keller, *J. Chem. Phys.*, **16**, 1003 (1948).
- /57/. R. D. Waldron, R. M. Badger, *J. Chem. Phys.*, **18**, 566 (1950).
- /58/. R. M. Badger, R. D. Waldron, *J. Chem. Phys.*, **26**, 255 (1957).
- /59/. E. Spinter, *Spectrochim. Acta*, **12**, 951 (1959).
- /60/. P. H. H. Fischer, C. A. Dowel, *Can. J. Chem.*, **38**, 187 (1960).
- /61/. Z. Fianek, T. Urbanski, *Bull. Acad. Pollon. Science*, **10**(3), 113 (1962).
- /62/. A. Lipidot, S. Pinchas, D. Samuel, *J. Chem. Soc.*, 1128 (1963).

- /63/. J. Faulicht, S. Finches, E. Fetreanu, D. Samuel, *Spectrochim. Acta*, 21, 1407 (1965).
- /64/. Y. Saito, K. Machida, T. Uno, *Spectrochim. Acta*, 27A, 991 (1971).
- /65/. A. Yamaguchi, R. B. Fenland, S. Mizushima, T. J. Lane, C. Curren, J. V. Quagliano, *J. Amer. Chem. Soc.*, 80, 527 (1958).
- /66/. C. N. R. Rao, R. Venkataraghavan, T. R. Kasturi, *Can. J. Chem.*, 42, 36 (1964).
- /67/. Yu. Ya. Karitonov, V. D. Brega, A. V. Ablov, *Jurnal Neorg. Him.*, 15(11), 3163 (1970).
- /68/. D. Hadzi, J. Kichic, B. Barlic, Z. V. Knezevic, *Spectrochim. Acta*, 32A(4), 693 (1976).
- /69/. J. L. Boivin, P. A. Boivin, *Can. J. Chem.*, 32, 561 (1954).
- /70/. R. Stewart, L. J. Munster, *Can. J. Chem.*, 39, 404 (1961).
- /71/. Y. Mido, H. Murata, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 42, 3372 (1962).
- /72/. C. J. Jose, P. R. Pabrai, *Spectrochim. Acta*, 23A, 734 (1967).
- /73/. T. Uno, K. Machida, K. Hanai, J. Saito, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 42, 619 (1969).
- /74/. Y. Mido, *Spectrochim. Acta*, 28A, 1503 (1972).
- /75/. Y. Mido, *Spectrochim. Acta*, 29A, 1 (1973).
- /76/. Y. Mido, *Spectrochim. Acta*, 29A, 431 (1973).
- /77/. Y. Mido, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 47(8), 1833 (1974).
- /78/. Y. Mido, T. Gohda, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 48(10), 2704 (1975).
- /79/. Y. Mido, *Spectrochim. Acta*, 32A, 1105 (1976).
- /80/. J. Lane, A. Yamaguchi, J. V. Quagliano, J. A. Ryan, S. Mizushima, *J. Amer. Chem. Soc.*, 81, 3824 (1959).
- /81/. R. K. Goenavi, U. Agarwala, C. N. R. Rao, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89(2), 235 (1967).
- /82/. C. J. Jose, *Spectrochim. Acta*, 25A, 111 (1969).
- /83/. R. K. Ritchie, H. Spedding, D. Stelle, *Spectrochim. Acta*, 27A, 1597 (1971).

- /84/. A. Mahsen, M. E. Omar, S. Osman, *Pharmazie*, 28(1), 30 (1973).
- /85/. M. Avram, G. D. Mateescu, *Spectroscopia in Infraroșu. Aplicații în Chimia Organică*, Editura tehnică București, 1966, p. 498-507.
- /86/. R. Silverstein, G. C. Bassler, T. C. Morill, *Spectrometric Identification Organic Compounds*, Ed. III-a, John Wiley and Sons. Interscience Publ. Inc., New York, London, Toronto (1971), p. 104, 113.
- /87/. J. C. P. Schwartz, *Physical methods in organic chemistry*, Oliver and Boyd, Ltd., Edinburgh, (1964), p. 98-104.
- /88/. G. Ostrogovich, R. Bacaloglu, A. Nemeș, E. Catalina, M. Nuțiu, *Studii Cerc. Științe Chim.*, Baza Cerc. Științe, Timișoara 10, 71 (1963).
- /89/. G. Ostrogovich, R. Bacaloglu, E. Catalina, *Studii Cerc. Științe Chim.*, Baza Cerc. Științe, Timișoara 10, 143 (1963).
- /90/. R. Bacaloglu, E. Catalina, G. Ostrogovich, *Spectrochim. Acta*, 23A, 1571 (1967).
- /91/. C. Dăescu, R. Bacaloglu, G. Ostrogovich, *Bul. șt. și tehn. Inst. Polit. Timișoara*, Seria Chimie 18(32), 121 (1973).
- /92/. C. Dăescu, R. Bacaloglu, G. Ostrogovich, *Bul. șt. și tehn. Inst. Polit. Timișoara*, Seria Chimie, 17(31), 103 (1972).
- /93/. C. Dăescu, R. Bacaloglu, *Bul. șt. și tehn. Inst. Polit. Timișoara*, Seria Chimie, 21(35), 115 (1976).
- /94/. R. Falca, C. Dăescu, R. Bacaloglu, *Bul. șt. și tehn. Inst. Polit. Timișoara*, Seria Chimie, 21(35), 118 (1976).
- /95/. K. Nakamoto, M. Margoshes, R. E. Rundle, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6481 (1955).
- /96/. K. A. Jensen, B. M. Dahl, P. H. Nielsen, A. Booch, *Acta Chem. Scand.*, 25, 2029 (1971).
- /97/. A. R. Katritzky, H. J. Keogh, K. Lempert, J. Pușkag, *Tetrahedron*, 25, 2265 (1969).
- /98/. W. Walter, K. P. Reuss, *Liebigs Ann. Chem.*, 746, 54 (1971).
- /99/. W. Walter, K. P. Reuss, *Chem. Ber.*, 102, 2640 (1969).

- /100/. T. F. Stewart, T. H. Siddal, Chem. Rev., 70(5), 517 (1970).
- /101/. L. Sundstrom, U. Uppaom, Acta Chem. Scand., 21, 2254 (1967).
- /102/. M. Frucht, A. H. Lewin, F. A. Povey, Tetrahedron Letters, 22, 3707 (1970).
- /103/. A. H. Lewin, Tetrahedron Letters, 5, 535 (1968).
- /104/. E. Tetter, R. F. Becker, J. Thiem, Tetrahedron Letters, 42, 1971 (1971).
- /105/. A. Ribera, Tetrahedron Letters, 5, 535 (1968).
- /106/. A. Bloodworth, A. Davies, J. Chem. Soc., 125B, 1 (1966).
- /107/. M. A. Arseneault, C. D. Freeman, D. L. Hooger, Applied Spectry., 28, 197 (1974).
- /108/. W. Walter, E. Schauman, H. Rose, Tetrahedron, 28, 3233 (1972).
- /109/. R. H. Barker, G. J. Boudreaux, L. S. Vail, Applied Spectry., 20, 414 (1966).
- /110/. D. Hadzi, J. Jan, A. Azman, S. Oblak, Rev. Roumaine Chim., 10, 1163 (1965).
- /111/. R. K. Ritchie, H. Speeding, Spectrochim. Acta, 26A, 1 (1970).
- /112/. P. F. Wiley, V. Hsiung, Spectrochim. Acta, 26A, 2229 (1970).
- /113/. M. L. Filleux-Blanchard, A. D. Couturier, Bull. Soc. Chim. France, 4710 (1972).
- /114/. C. L. Béguin, T. G. Hüman, Helv. Chim. Acta, 41, 1971 (1958).
- /115/. L. Cavallaro, L. Felloni, Ann. Chim., 49, 579 (1959).
- /116/. T. G. Hüman, Helv. Chim. Acta, 41, 1951 (1958).
- /117/. C. L. Béguin, T. G. Hüman, Helv. Chim. Acta, 41, 1956 (1958).
- /118/. J. Hoigné, T. G. Hüman, Helv. Chim. Acta, 41, 1933 (1958).
- /119/. W. D. Kumler, G. M. Fohlen, J. Amer. Chem. Soc., 64, 1944 (1942).
- /120/. G. K. Estok, S. P. Sood, J. Phys. Chem., 66, 1372 (1962).
- /121/. M. L. Filleux-Blanchard, A. Durand, Org. Magn. Reson., 3, 187 (1971).
- /122/. A. S. Tompa, R. D. Barefoot, E. Price, J. Phys. Chem., 73, 435 (1969).
- /123/. M. L. Filleux-Blanchard, G. Bignebat, F. Cleese, G. J. Martin, Tetrahedron Letters, 12, 981 (1969).

- /124/.S. Allen, F.F. Reuss, Liebigs Ann.Chem., 743, 167 (1971).
- /125/.C.H.R. Rao, K.G. Rao, A.Goel, D.Balasubramanian, J.Chem.Soc., (A), 3077 (1971).
- /126/.C.H.R. Rao, G.C.Chaturvedi, R.K.Gosavi, J.Mol.Spectroscop., 28(4), 526 (1968).
- /127/.M.K. Dabina, B.G. Ruzhko, A.P. Terent'ev, Jurnal Obşcei Him., 12, 2565 (1972).
- /128/.P. Stilbs, Acta Chem.Scand., 25, 2635 (1971).
- /129/.T.H. Siddall, J.Org.Chem., 31, 3719 (1966).
- /130/.T.H. Siddall, W.E. Stewart, J.Org.Chem., 32, 3261 (1967).
- /131/.H. Kessler, D. Leibfritz, Tetrahedron Letters, 19, 1595 (1970).
- /132/.G. Laakson, J. Sandström, Acta Chem.Scand., 24, 2565 (1970).
- /133/.P. Stilbs, S. Forsén, J. Phys. Chem., 75, 1901 (1971).
- /134/.E. Kleinpeter, L. Beyer, J.prakt.Chem., 317(6), 838 (1975).
- /135/.B.T. Brown, G.F. Katekar, Tetrahedron Letters, 28, 2343 (1969).
- /136/.L.W. Reeve, R.C. Shadick, K.N. Shaw, P. Phys. Chem., 75, 3372 (1971).
- /137/.H.S. Gutowsky, C.H. Holm, J. Chem. Phys., 25, 1228 (1956).
- /138/.H.M. McConnell, J. Chem. Phys., 28, 430 (1958).
- /139/.H.S. Gutowsky, D.W. McColl, C.P. Slichter, J. Chem. Phys., 21, 279 (1953).
- /140/.R.G. Arnold, J.A. Nelson, J.I. Verbanc, Chem. Rev., 57(1), 47 (1957).
- /141/.J.W. Baker, D.N. Bailey, J. Chem. Soc., 4649 (1957); 4652 (1957); 4663 (1957).
- /142/.I. de Aquire, J. Ch. Jungers, Bull. Soc. Chim. France, 5, 1316 (1965).
- /143/.J.M. Briody, D. Narinesingh, Tetrahedron Letters, 44, 4143 (1971).
- /144/.K. Sauer, M.H. Kasparian, J. Org. Chem., 26, 3498 (1961).
- /145/.H.K. Vorob'ev, N.K. Stepanova, Izv. Vussh. Uceb. Zaved., Him. Him. Tehnolog., 15(2), 210 (1972).
- /146/.L. Drobnice, J. Augustin, Collection. Czechoslov. Chem. Commun., 30, 99 (1965); 30, 1221 (1965).

- /147/. H. K. Vorob'ev, L. V. Kurişin, Izv. Vuzsh. Uceb. Zaved., Him. Him. Tehnolog., 8(6), 930 (1964).
- /148/. O. J. Fedotova, A. G. Grozdov, G. S. Kolesnikov, Visokomolec. Soed., 5, 992 (1963); 7, 2068 (1965); 10(2), 80 (1968); 10(2), 83 (1968).
- /149/. W. H. Daly, H. J. Höbe, F. M. Foward, J. Org. Chem., 39(11), 1602 (1974).
- /150/. C. Drugărin, A. Boldea, Pharmazie, 31(3), 151 (1976).
- /151/. C. Drugărin, A. Boldea, Pharmazie, 31(3), 192 (1976).
- /152/. C. Drugărin, A. Boldea, Pharmazie, 32(2), 128 (1977).
- /153/. M. Mracec, S. Raduly, Z. Simon, A. Boldea, C. Drugărin, Rev. Roumaine Chim., 22(3), 401 (1977).
- /154/. A. Pullman, Modern Quantum Chemistry, 3, 283 (1965).
- /155/. A. Cammarata, Molecular Orbital Stud. Chem. Pharmacol., Symp. Edit., L. B. Kier, B. Lemont, Springer, New York, (1970), p. 156.
- /156/. G. W. Weland, D. E. Mann, J. Chem. Phys., 17, 264 (1949).
- /157/. A. Streitwieser jr., Molecular Orbital Theory for Organic Chemists, John Wiley, Intersc. Publ. Inc., New York, (1961).
- /158/. B. Cantone, E. Grasso, S. Pignatoro, Mol. Phys., 11, 221 (1966).
- /159/. Z. Simon, Biochimie cuantică şi interacţii specifice, Editura şti., Bucureşti, (1973), cap. 2, tab. 1.
- /160/. G. Del Ró, B. Pullman, J. Chem. Phys., 62, 942 (1965).
- /161/. B. Pullman, A. Pullman, Quantum Biochemistry, John Wiley, Intersc. Publ., Inc. New York, 1963.
- /162/. A. Boldea, C. Drugărin, M. Mracec, Z. Simon, Rev. Roumaine Chim., 21(10), 1345 (1976).
- /163/. Z. Simon, M. Mracec, A. Boldea, C. Drugărin, Conferinţa naţională de chimie fizică, Bucureşti, 1974.

- /164/.C.Reichardt, Lösungsmittel-Effekte in der organischen Chemie, Verlag Chemie, GmbH, Weinheim, Bergstr.,(1969), p.142.
- /165/.K.Dimroth,C.Reichardt, Liebigs Ann.Chem., 661, 1 (1963).
- /166/.C.Reichardt,K.Dimroth, Fortschr.chem.Forsch.,11,1(1968).
- /167/.C.Drugărin,D.Andru,A.Boldea, Ann.Univ.Timișoara,Seria Chimie, 1, 1977.
- /168/.C.Drugărin,D.Andru,A.Boldea, Ann.Univ.Timișoara,Seria Chimie, 2, 1977.
- /169/.C.Drugărin,D.Andru,A.Boldea, Conferința națională de fizică, București, 1976.
- /170/.N.B.Chapman,J.Shorter, Advances in Linear Free Energy Relationships, Plenum Press,Inc.,London and New York,(1972),p.147.
- /171/.E.D.Becker, High Resolution NMR,Academic Press,New York and London,1970, p.169.
- /172/.M.L.Martin,G.J.Martin, Manuel de Résonance Magnétique Nucléaire, Edit.Azoulay,Paris, (1971), p.111.
- /173/.R.H.Bible,jr., Interpretation of NMR Spectra,Plenum Press,Inc., New York, (1965), p.22.
- /174/.Lucrări practice de Chimie Fizică,traducere din limba polonă, Editura tehnică,București, (1958), p.201.
- /175/.J.Pogany,M.Banciu, Metode fizice în chimia organică,Editura științ.,București,(1972), p.215.
- /176/.M.Dzurilla,P.Kristian,G.Suchar, Collection Czechoslov.Chem. Commun., 41, 742 (1976).
- /177/.O.Exner, Collection Czechoslov.Chem.Commun., 30,652 (1965).