

Ministerul Educației și Invățămîntului  
INSTITUTUL POLITEHNIC "TRAIAN VUIA", TIMISOARA  
Facultatea de Inginerie Chimică

ing. Florea C. Neamțiu

STUDII IN DOMENIUL GUANIDELOR (2-AMINO-4-ARIL-6-OXO-1H-  
-1,3,5-TRIAZINELOR) SI AL DIHIDRODERIVATILOR CORESPUNZATO-  
TORI (ARALCHILIDEN-1,5-GUANILUREE).

- TEZA DE DOCTORAT -

Conducător științific :  
Prof.emer.cons.Dr.doc.George Ostrogovich  
m.c. al Academiei R.S.R.

BIBLIOTECA CENTRALĂ  
UNIVERSITATEA "POLITEHNICA"  
TIMIȘOARA

I 9 7 5

INSTITUTUL	TIMISOARA
Volum	311.574
Data	164 D

Lucrarea a fost efectuată sub conducerea Prof.emer.Dr.docent G.Ostrogovich m.c. al Academiei R.S.R. , căruia îi exprim , cu sentiment de admirație , viile mele mulțumiri.

## C U P R I N S U L

=====

1. <u>INTRODUCERE</u> . . . . .	1
2. <u>DESPRE GUANIDE SI 1'-ARIL-ALCHILIDEN-1,5-GUANIL-UREE:</u> <u>SINTEZA A DATELOR LITERATURII</u>	
2.1. Guanide : istoric, nomenclatură, preparare, structu- ră, mezomerie și tautomerie, proprietăți fizice și proprietăți chimice . . . . .	4
2.1.1. Istoric și nomenclatură . . . . .	4
2.1.2. Metode de sinteză a guanidelor . . . . .	6
2.1.2.1. Sinteze nucleare ( ciclizări ) . . . . .	6
2.1.2.1.1. Reacția dintre acetil-uretan și carbonat de guanidiniu . . . . .	6
2.1.2.1.2. Ciclizarea derivaților monoacilici ai guanil- ureei . . . . .	9
2.1.2.1.2.1. Acilarea directă a guanilureei sub forma unor săruri ale sale . . . . .	9
2.1.2.1.2.2. Sinteza unor acil-guanil-uree prin interme- diul acil-cianguanidinelor . . . . .	11
2.1.2.1.2.3. Sinteza unor derivați acilici ai guanil- ureei din cianguanidină fără izolarea 1- -acil-3-cianguanidinelor intermediare . . . . .	13
2.1.2.1.3. Sinteza directă a formoguanidei și a unor de-	

rivați N-alchilați ai săi din guanil-ureele corespunzătoare (baze libere ) și agenții moderni de formilare.	
Extensibilitatea metodei pentru obținerea unor homologi ai formoguanidei în cazul folosirii orto-esterilor carboxilici corespunzători ca agenți de acilare . . . . .	14
2.1.2.1.4. Izomerizarea 1-acil-3-cianguanidinelor (ciclizarea lor nemijlocită) . . . . .	16
2.1.2.1.5. Sinteza nucleară directă din acizi carboxilici și cianguanidină . . . . .	17
2.1.2.1.6. Sinteza formoguanidei <u>1</u> , din formiat de guanil-uree . . . . .	17
2.1.2.2. Metode de sinteză bazate pe reacții de substituție . . . . .	18
2.1.3. Structură. Mezomerie și tautomerie . . . . .	22
2.1.4. Proprietăți fizice . . . . .	26
2.1.5. Proprietățile chimice ale guanidelor . . . . .	27
2.1.5.1. Caracterul amfoter . . . . .	27
2.1.5.2. Reacții de acilare . . . . .	28
2.1.5.3. Hidroliza acetoguanidei . . . . .	28
2.1.5.4. Reacția de bromurare . . . . .	28
2.1.5.5. Reacția acetoguanidei cu acidul clorsulfonic	29
2.1.5.6. Reacția de condensare a acetoguanidei cu aldehidele . . . . .	29
2.2. 1'-Aril-alchiliden-1,5-guanil-uree : istoric, nomenclatură, preparare, structură, tautomerie, proprietăți fizice și proprietăți chimice . . . . .	30
2.2.1. Istoric și nomenclatură . . . . .	30
2.2.2. Metode de sinteză . . . . .	31

2.2.3. Tautomerie . . . . .	33
2.2.4. Proprietăți fizice . . . . .	33
2.2.5. Proprietăți chimice . . . . .	34
3. <u>CONTRIBUTII ORIGINALE</u>	
3.1. Studii în domeniul 1'-aril-alchiliden-guanil-uree- lor substituite la nucleul arilic (4-amino-2-aril- -6-oxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor) (IV A) . . . . .	36
3.1.1. Sinteza unor benziliden-1,5-guanil-uree mono- și disubstituite la nucleul fenilic, prin reacția guanil-ureei cu benzaldehidele corespunzătoare	36
3.1.2. Dozarea guanil-ureei în mediul de reacție . . .	42
3.1.3. Studiul spectroscopic în infraroșu al compușilor benziliden-1,5-guanil-ureici (4-amino-2-fenil-6- -oxo-1H,3H-1,3,5-triazinici) (IV A <sup>1</sup> ) . . . . .	44
3.1.3.1. Interpretarea spectrelor de absorbție în infra- roșu al bazelor libere . . . . .	44
3.1.3.2. Interpretarea spectrelor de absorbție în infra- roșu ale compușilor monoprotonați (sulfatați) . . . . .	50
3.1.4. Dedublarea în enantiomeri a benziliden-1,5-guanil- -ureei . . . . .	54
3.1.5. Acetilarea benziliden-1,5-guanil-ureei . . . . .	57
3.1.6. Oxidarea benziliden-1,5-guanil-ureei . . . . .	60
3.1.7. Metodă cromatografică în strat subțire, de sepa- rare, recunoaștere și dozare a benziliden-1,5- guanil-ureelor și benzoguanidelor . . . . .	61
3.2. Studii în domeniul guanidelor (2-amino-4-R-6-oxo- -1H-1,3,5-triazinelor), III. . . . .	67

3.2.1. Sinteza unor benzoguanide (2-amino-4-aril-6-oxo- -1,3,5-triazine), III A . . . . .	67
3.2.2. Spectrele în infraroșu ale benzoguanidelor .	70
3.2.3. Calcule de orbitali moleculari prin metoda Hückel . . . . .	76
3.2.3.1. Energia $\pi$ totală. Energia de legătură și tau- tomeria . . . . .	80
3.2.3.2. Energiile de tranziție și spectrele în ultra- violet . . . . .	85
3.2.3.3. Densitățile electronice și ordinul de legătură . . . . .	88
3.2.4. Reducerea polarografică în clasa benzoguanidelor (III A) . . . . .	93
3.2.4.1. Reducerea polarografică a compusului fundamen- tal nesubstituit (benzoguanida III A <sub>1</sub> ) : me- canismul de reacție . . . . .	93
3.2.4.1.1. Fenomenele de adsorbție . . . . .	94
3.2.4.1.2. Dependența curentului de concentrația depola- rizantului . . . . .	97
3.2.4.1.3. Dependența curentului de înălțimea coloanei de mercur . . . . .	101
3.2.4.1.4. Influența temperaturii asupra curentului de difuziune . . . . .	103
3.2.4.1.5. Determinarea numărului de electroni (n) .	106
3.2.4.1.6. Electroliza la potențial controlat . . .	110
3.2.4.1.7. Dependența de pH a potențialelor de semiundă . . . . .	120
3.2.4.1.8. Analiza logaritmică a curbelor polarografice . . . . .	120

3.2.4.1.9. Discuție . . . . .	125
3.2.4.2. Reducerea polarografică a unui număr de benzo- guanide meta- și para-substituite (III A <sub>n</sub> cu X ≠ H în pozițiile 3' și 4'). Aplicabilitatea ecuației Hammett - Zuman la variația potenția- lelor de semiundă în funcție de natura și pozi- ția substituenților . . . . .	129
3.2.4.2.1. Efectul exercitat în mediu acid (pH=1,85) de substituenți din pozițiile meta și para . .	135
3.2.4.2.2. Efectul exercitat în mediu bazic (pH=8,35) de substituenți din pozițiile meta și para .	138
3.2.5. Corelarea potențialelor de semiundă cu calculele HMO . . . . .	141
4. <u>PARTEA EXPERIMENTALA</u>	
4.1. Asupra benziliden-1,5-guanil-ureelor (IV A) . . .	145
4.1.1. Prepararea sulfatului de guanil-uree . . . . .	145
4.1.2. Procedul de preparare al benziliden-1,5-guanil- -ureelor (IV A) . . . . .	146
4.1.3. Determinarea cantitativă a guanil-ureei în mediul de reacție . . . . .	147
4.1.4. Studiul spectroscopic în infraroșu . . . . .	150
4.1.5. Dedublarea în enantiomeri a (+)-benziliden-1,5- guanil-ureei (IV A <sub>1</sub> ) . . . . .	150
4.1.6. Acetilarea benziliden-1,5-guanil-ureei . . .	152
4.1.6.1. Monoacetil-derivatul (prezumtiv 2-fenil-4-ace- tilamino-6-oxo-1H,3H-1,3,5-triazina) . . . .	152

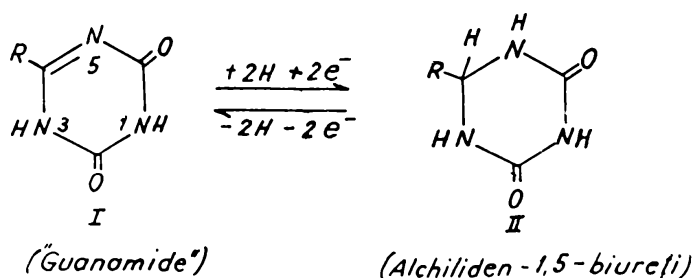
4.1.6.2. Triacetil-derivatul (1,3-diacetil-2-fenil-4-acetil- -amino-6-oxo-1,3,5-triazina) . . . . .	153
4.1.7. Oxidarea benziliden-1,5-guanil-ureei la benzogua- nidă . . . . .	153
4.1.8. Metodă cromatografică în strat subțire de separare recunoaștere și dozare a benziliden-1,5-guanil- -ureelor și benzoguanidelor . . . . .	154
4.1.8.1. Prepararea compușilor puri . . . . .	154
4.1.8.2. Cromatografia în strat subțire . . . . .	155
4.2. Asupra guanidelor III A (2-amino-4-ârl-6-oxo-1H-1,3,5- -triazinelor) . . . . .	156
4.2.1. Sinteza unor benzoguanide . . . . .	156
4.2.1.1. Procedeu după D.Nagy . . . . .	157
4.2.1.2. Oxidarea aralchiliden-1,5-guanil-ureelor . . . . .	157
4.2.2. Spectrele în infraroșu . . . . .	157
4.2.3. Spectrele UV . . . . .	158
4.2.4. Reducerea polarografică în seria benzoguanidelor III A . . . . .	158
4.2.4.1. Comportarea polarografică a benzoguanidei ( III A <sub>1</sub> ) . . . . .	158
4.2.4.2. Comportarea polarografică a benzoguanidelor meta- și para-substituite . . . . .	159
<u>REZUMAT CONCLUZIV</u> . . . . .	161
<u>BIBLIOGRAFIE</u> . . . . .	169



## 1.- I N T R O D U C E R E

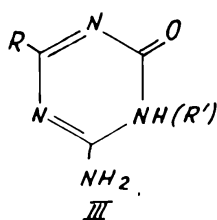
Cercetările din prezenta lucrare își au originea în anumite observații mai vechi, făcute pentru prima oară de către A. Ostrogovich și G. Ostrogovich <sup>1</sup> care au constatat că așa zisele "guanamide" (4-R-2,6-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine : formula generală I de mai jos), se lasă ușor trecute prin hidrogenare atât catalitică cât și cu hidrogen în stare născîndă, în 1,2-dihidro-derivații corespunzători II care pot fi numiți mai comod alchiliden-1,5- respectiv 1'-arilalchiliden-1,5-biureți.

În continuare, G. Ostrogovich a realizat, tot pentru prima oară și trecerea inversă prin oxidare pe cale umedă cu reactiv Tollens sau cu hipobromit de potasiu, obținînd astfel, cu randamente foarte bune, aceto- și benzoguanamida (I, R = Me, respectiv Ph), din etiliden- respectiv benziliden-1,5-biuret (II, R = Me, respectiv Ph) <sup>2</sup> :

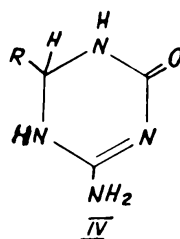


A apărut astfel interesant a elucida bunăoară în ce măsură, respectiv în ce condiții procese analoge de hidrogenare-dehidrogenare s-ar lăsa comod înlăptuite și în clasa

similară a așa ziselor "guanide" (III), respectiv 1'-R-  
-alchiliden-1,5-guaniluree (IV), cunoscute și ele destul  
de bine, întrucât explorarea lor preparativă a permis a  
sintetiza pe alte căi mai mult sau mai puțin avantajoase  
o seamă de reprezentanți ai fiecăreia dintre aceste două  
clase, precum se va arăta mai departe.

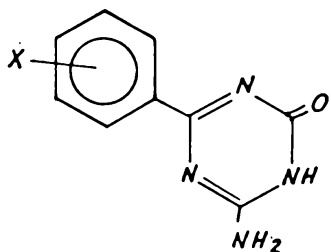


(Guanide" = 2-Amino-4-R-  
-6-Oxo-1H-1,3,5-triazine)



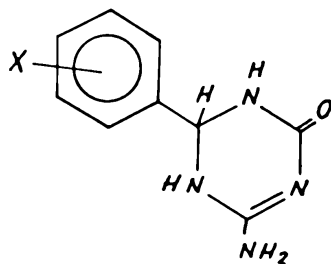
(1'-R-Alchiliden-1,5-  
-guanil-uree)

Dat fiind că, printre derivații de tipul general IV  
numai cei 1'-aril-alchilidenici (R = Ar) s-au dovedit ușor  
accesibili prin reacția dintre aldehide aromatice și guanil-  
uree în mediu de  $H_2SO_4$  conc.,<sup>3-6</sup> atenția noastră s-a în-  
dreptat mai întâi limitativ asupra compușilor arilați de  
tipurile III și IV (R = Ar, respectiv  $C_6H_4-X$ ), așadar asupra  
"benzoguanidelor" și 1'-aril-alchiliden-1,5-guanilureelor,  
variat substituie la nucleul benzenic (III A și IV A).



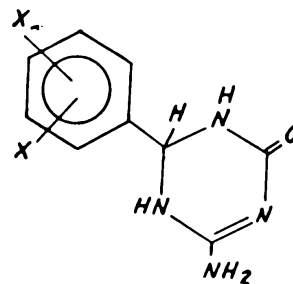
III A

(\*Benzoguanide)



IV A'

(1'-Aril-alchiliden-1,5-guanil-uree)



IV A''

Pe lângă aspectul de un anumit interes stereochemic  
pe care îl prezintă întreaga clasă a alchiliden-1,5-guanil-

-ureelor (IV) datorită naturii lor previzibile și prevăzute de substanțe racemice, așadar susceptibile principial de scindare în antipozii optici <sup>4</sup>, o lărgire a gamei compușilor arilați din ambele clase III A și IV A s-a arătat demnă de urmărit prin aplicarea metodei preparative de mai sus în cazul IV A respectiv a unei metode convenabile dintre diversele care s-au descris în cazul III A. O astfel de lărgire constituia în adevăr premiza unui studiu sistematic al influenței substituenților X de pe nucleul benzenic asupra vitezei procesului de formare a compușilor IV A din guaniluree și aldehide aromatice (în ipoteza unei reușite a străduinței de a pune la punct o metodă analitică adecvată pentru măsurători cinetice), dar mai ales și anume cu șanse mult mai mari de succes asupra ușurinței de hidrogenare a benzoguanidelor (III A) respectiv de dehidrogenare a 1'-aril-alkiliden-1,5-guanilureelor (IV A).

De altfel, un studiu mai avansat al ambelor clase de combinații, din punctele de vedere sumar conturate în cele ce preced (astfel încât să ducă în ultimă analiză la o mai largă și temeinică caracterizare fizico-chimică a lor și pe cât posibil la precizarea condițiilor de obținere a reprezentanților fiecărei clase, tocmai prin trecerea de la una la alta pe calea procesului de hidro-dehidrogenare în chestiune), a devenit în ultima vreme cu atât mai atrăgător cu cât s-a constatat că reprezentantul cel mai simplu al clasei guanidelor, anume formoguanida (III R = H) prezintă ca și alți analogi triazinici sau "azaanalogi" ai bazelor

pirimidinice din acizii nucleici proprietăți citostatice (bacteriostatice sau antitumorale) <sup>7,8</sup> și mutagenice <sup>9</sup> demne de atenție. Totodată, numeroase publicații relativ recente semnalează diverse efecte biologice ale acestor compuși  $10^{-34}$ , printre care este suficient a aminti aici ca exemplu, utilizarea 1-glicozil-formoguanidei (-azacito-sinei) (III cu R = H, R' = glicozil) în tratamentul leucemiei ; substanța fiind acoperită de mai multe brevete. <sup>29-34</sup>

Din cuprinsul prezentei lucrări se pot vedea direcțiile de cercetare care s-au concretizat în sensul preocupărilor schițate mai sus, ca unele ce au dus la o seamă de noi reprezentanți și de precizuni privind obținerea și proprietățile lor.

## 2.- DESPRE GUANIDE SI 1'-ARIL-ALCHILIDEN-

### -1,5-GUANIL-UREE : SINTEZA A DATELOR

#### LITERATURII

### 2.1.- Guanide : istoric, nomenclatură, preparare, structură, mezomerie și tautomerie, proprietăți fizice și proprietăți chimice.

#### 2.1.1.- Istoric și nomenclatură

Compușii cu formula structurală generală III, sînt

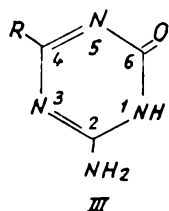
denumiți "guanide" în cea mai mare parte a literaturii din trecut și prezent. Denumirea generică de "guanide" a fost dată de către Nencki <sup>35</sup> compușilor de tipul 2-amino-6-oxo-1H-1,3,5-triazinic, III, substituiți în poziția 4 cu un rest hidrocarbonat R. Acesta este determinant pentru denumirea specifică a fiecărui reprezentant, construită prin afectarea numelui generic cu un prefix dat de denumirea acidului carboxilic cu același rest R deci R-COOH. Astfel primul compus obținut de Nencki a fost acetoguanida (2-amino-4-metil-6-oxo-1H-1,3,5-triazina), 2, prin hidroliza alcalică a acetoguanaminei (2,4-diamino-6-metil-1,3,5-triazinei), reacția (14), pe care același autor o preparase tot pentru prima oară supunând distilării uscate acetatul de guanidă. <sup>36</sup>

În tabela 1 sînt cuprinse atît denumirile istorice cît și cele raționale, mai frecvente, ale acestor compuși.

În cele ce urmează vom folosi primele denumiri pentru motive de simplitate, iar dintre denumirile raționale, numai pe cele conforme regulilor IUPAC, <sup>37</sup> pentru motive de unitate.

### T a b e l a 1

#### Nomenclatura guanidelor



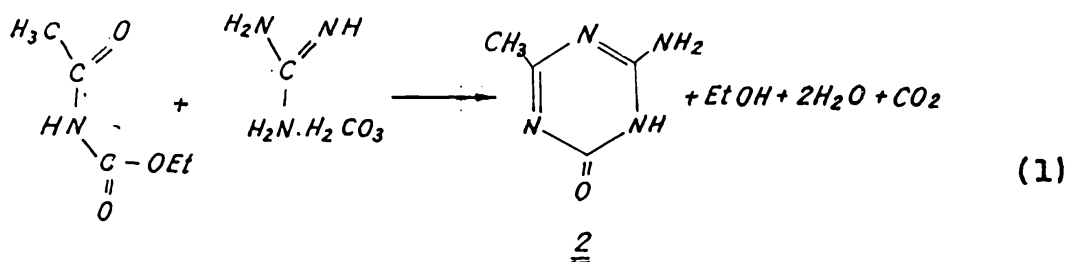
R	Denumiri istorice		Denumiri raționale	
			Franceză	IUPAC
H-	Formo- guanidă	5-Aza- citosină	Amino-2- dihydro-1,6- triazine- -1,3,5-one-6	2-Amino-6- oxo-1H-1,3,5- triazina
CH <sub>3</sub> -	Aceto- guanidă	6-Metil- 5-aza- citosină	Amino-2- methyl-4- dihydro-1,6- triazine-1,3,5- one-6	2-Amino-4- metil-6-oxo- 1H-1,3,5- triazina .
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	Benzo- guanidă	6-Fenil- 5-aza- citosină	Amino-2- phenyl-4- dihydro-1,6- triazine- 1,3,5-one-6	2-Amino-4- fenil-6-oxo- 1H-1,3,5- triazina

### 2.1.2.- Metode de sinteză a guanidelor

#### 2.1.2.1.- Sinteze nucleare (ciclizări)

##### 2.1.2.1.1.- a) Reacția dintre acetil-uretan și carbonat de guanidiniu

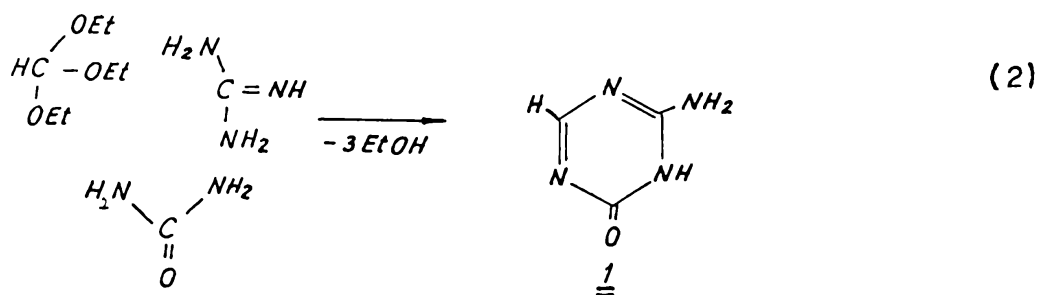
A. Ostrogovich a realizat pentru prima oară o sinteză nucleară directă a acetoguanidei 2, făcînd să reacționeze la 135 - 140<sup>0</sup>C timp de 6 ore acetil-uretanul asupra bicarbonatului de guanidiniu /schema (1)/ <sup>38</sup> :



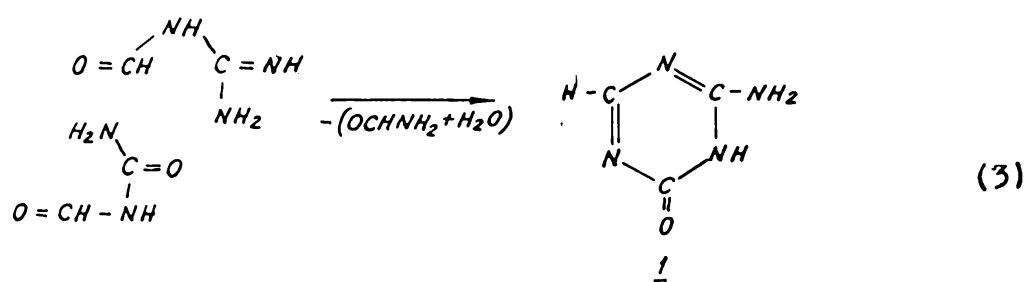
Din amestecul complex pe care îl constituie masa solidă a produsului de reacție, acetoguanida a fost izolată mai întâi sub forma carbonatului din care 2 a fost obținută prin dizolvare în acid mineral apos. Randament în substanță pură 20%.

b) Pentru obținerea capului de serie al guanidelor (formoguanida sau 2-amino-6-oxo-1H-1,3,5-triazina) (1) s-au realizat mai recent diverse variante procedurale, care pornesc de la amestecul echimolar de uree și guanidină, probabil bicarbonat, prin încălzirea lui cu un agent de formilare ca esterul ortoformic  $\text{HC}(\text{OEt})_3$  sau formamida  $\text{O}=\text{CH}-\text{NH}_2$ <sup>39</sup> (2), precum și de la amestecuri echimolare ale derivaților formilați corespunzători, preformați.<sup>39</sup>

În primul caz, formoguanida a putut fi sintetizată cu un randament de 40% :



În cel de al doilea caz, când s-a încălzit 5 ore la 140° un amestec echimolar de formiluree și formil-guanidină, este remarcabil faptul că din cele trei combinații teoretic susceptibile de a lua naștere ca produse de reacție (formo-guanamină -guanidă și -guanamidă) nu s-a obținut decât formo-guanamida 1, cu un randament de 60% /schema (3)/ :

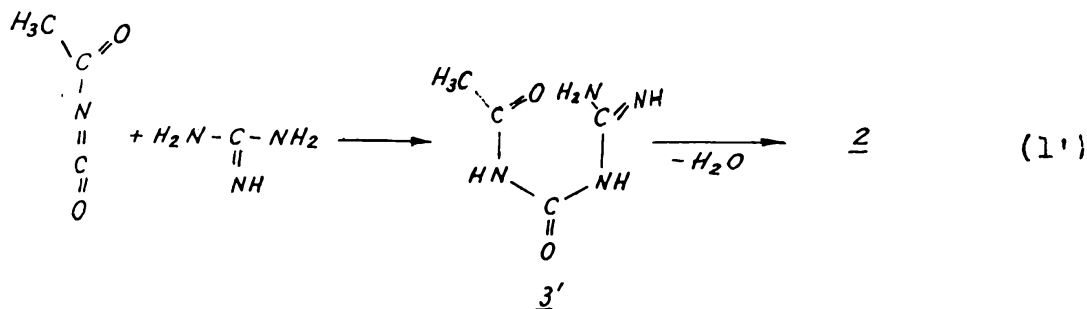


Aptitudinea derivaților amidici ai acidului carbonic și a acizilor policarbonici de a suferi la încălzire fie în topitură, fie în medii organice, transformări termolitice care dau naștere la acid cianic respectiv la izocianat de acil - aptitudine care este o consecință a naturii lor de combinații cu funcție quadruplă și care a fost evidențiată tocmai în cazul unor derivați acilici îndeosebi de Prof. G. Ostrogovich și colaboratori <sup>40</sup> - face să apară extrem de probabil că reacțiile de mai sus asumă și ele același mecanism general.

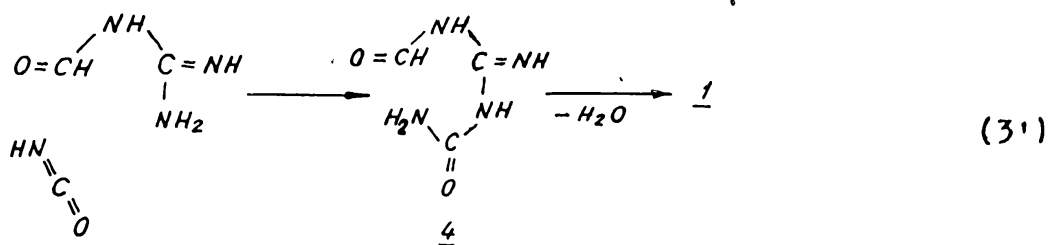
Astfel, în vechea sinteză a acetoguanidei 2, după A. Ostrogovich (1) este de presupus că procesul debutează prin termoliza acetiluretanului la etanol și izocianat de acetil, care adăunează imediat guanidina generînd acetil-



carbamoilguanidina (5-acetil-guanilureea) 3'. Aceasta ar fi deci precursorul imediat al produsului final care rezultă prin ciclizare cu eliminare de apă:



De asemenea, în cazul reacției (3) apare clar că formil-ureea se descompune în formamidă și acid izocianic care, cu formilguanidina, generează 1-formil-guanilureea 4, iar aceasta trece prin ciclizare cu eliminare de apă în 1, explicându-se astfel și decursul selectiv al procesului :



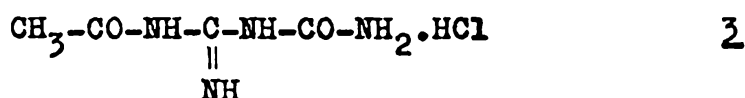
#### 2.1.2.1.2.- Ciclizarea derivaților monoacilici ai guanilureei

##### 2.1.2.1.2.1.- Acilarea directă a guanilureei sub forma unor săruri ale sale

Primul produs de acilare directă a guanil-ureei a

fost obținut de A. Ostrogovich <sup>3</sup> supunând sulfatul de guanil-uree  $H_2SO_4(C_2H_6ON_4)_2$  sau încă mai bine acetatul acestei baze  $CH_3.COOH.C_2H_6ON_4$  la acțiunea unui oarecare exces de clorură de acetyl în tub închis la  $100^\circ$ . Produsul s-a dovedit a fi clorhidratul unui mono-acetyl-derivat al guanil-ureei.

A. Ostrogovich și-a pus problema constituției mono-acetyl-derivatului în cauză, întrebându-se dacă restul acetyl este atașat de capătul guanidic sau la cel ureic al guanil-ureei. Rezervându-și să încerce a rezolva dilema printr-o sinteză indirectă din izocianat de acetyl și guanidină, autorul a optat ipotetic pentru prima alternativă, atribuind produsului constituția unui clorhidrat al l-acetyl-guanil-ureei 3,

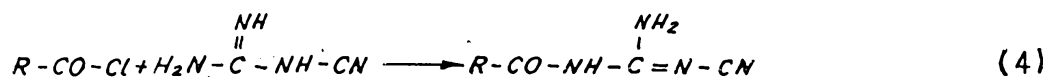


pe baza considerentului că acetylarea trebuie să fi decurs preferențial la capătul mai bazic al guanil-ureei.

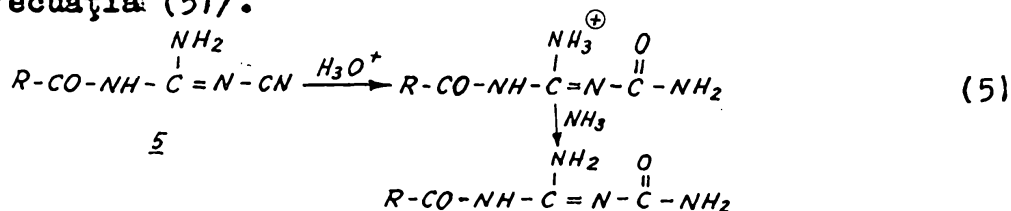
La încercarea de a izola această presupusă acetyl-guanil-uree ca bază liberă (prin tratarea soluției apoase a clorhidratului 3 cu un echivalent de  $NH_3$ ,  $Na_2CO_3$  sau chiar  $NaOH$ ), A. Ostrogovich a constatat imposibilitatea obținerii acestei baze ca atare, întrucât din soluție se separă în locul ei însăși acetoguanida 2, evidențiindu-se astfel faptul că acetyl-derivatul în chestiune nu este stabil în stare liberă, ci se ciclizează spontan cu eliminarea unei molecule de apă.

2.1.2.1.2.2.- Sinteza unor acil-guanil-uree prin intermediul acil-cianguanidinelor

Derivați monoacilici ai guanil-ureei, în care restul acilic este neîndoielnic legat de partea guanidinică a moleculei fundamentale - structura lor de acil-guanil-uree propriu zise (și anume mai precis, l-acil-guanil-ureei) fiind dovedită prin sinteză - au fost obținute mai târziu de Kaiser și Thurston <sup>41,42</sup>, prin intermediul l-acil-3-cianguanidinelor ușor accesibile din cianguanidină sub acțiunea clorurilor de acil sau anhidridelor (4) :



Compuși acilici de tipul 5 suferă cu ușurință, în câteva minute, la încălzire cu acizi minerali apoși hidroliză la l-acil-guanil-ureele corespunzătoare, care se obțin astfel sub forma sărurilor lor cu acizii respectivi /ecuația (5)/.



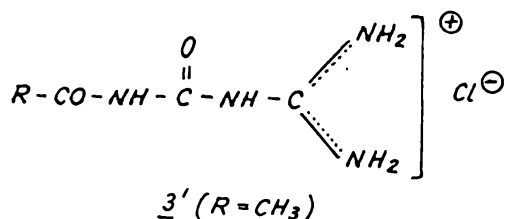
Intr-o publicație ulterioară, P. Adams și colab. (printre care și cei din autorii de mai sus) <sup>43</sup> socotesc a putea rectifica vechea afirmație a lui A. Ostrogovich privind imposibilitatea izolării derivaților mono-acilici ai guanil-ureei ca baze libere.

De fapt, compușii de tipul 6 se lasă izolați din sărurile lor cu baze libere care nu suferă ciclizare

decît la încălzire sau și la rece în cataliză bazică.

S-a scăpat astfel din vedere că acil-guanil-ureele 6, obținute ca produse de hidroliză ale l-acil-cian-guanidinelor 5 și cu produsele acilării nemijlocite a sărurilor guanil-ureei (cum este cel descris sub 2.1.2.1.2.1.), nu sînt identice ci izomere de constituție.

În adevăr, G. Ostrogovich și A. Nemeș <sup>44</sup> au scos recent în evidență, că ceea ce trebuie rectificat în vechea lucrare a lui A. Ostrogovich <sup>3</sup> nu este afirmația amintită, ci însăși constituția atribuită produsului de acetilare a sulfatului de guanil-uree, care în realitate nu corespunde formulei 3 de mai sus, ci formulei 3', fiind așadar clorhidratul acetil-carbamoil-guanidinei (5-acetil-guanil-ureei) :



De fapt, a devenit între timp evident ceea ce nu era clar previzibil în 1909 și anume, că în sulfatul de guanil-uree nu este accesibil acilării directe decît capătul ureic, al moleculei (cel guanidinic fiind blocat prin protonare și deci inactiv ca partener nucleofil), astfel că produsul acilării trebuie să aibe constituția unei sări de acil-carbamoil-guanidină (tip 3').

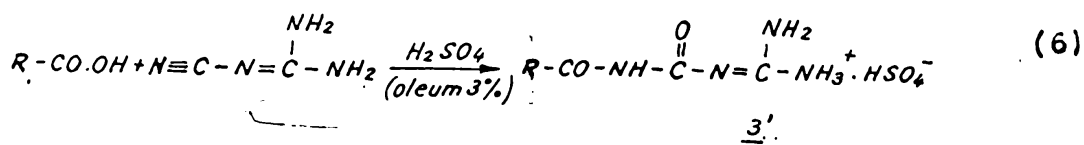
Se înțelege totodată, că între 3' și 3 trebuie să subsiste tocmai diferența de comportare care se desprinde din cele de mai sus, baza liberă corespunzătoare lui 3' nefiind susceptibilă de existență ca atare, întrucît

capătul guanidinic extrem de nucleofil determină ciclizarea spontană la guanida corespunzătoare III (prin atac nucleofil intramolecular la grupa CO din restul acilic, urmat de eliminarea unei molecule de H<sub>2</sub>O), pe când derivații izomeri de tipul 6 sînt izolabili ca și compuşii 1-acil-biuretici. Ciclizarea lor care duce la aceleași guanide III, are loc numai la încălzire ca atari sau și la rece, dar numai în mediu bazic.

Mai tîrziu procedeul a fost folosit și pentru sinteza metacril-guanidei. <sup>45</sup>

2.1.2.1.2.3.- Sinteza unor derivați acilici ai guanilureei din cianguanidină fără izolarea 1-acil-3-cianguanidinelor intermediare

O variantă care se arată foarte larg și avantajos practicabilă, este cea dată de Nagy <sup>46</sup>. Ea constă în reacția acizilor carboxilici liberi cu cianguanidina în mediu de oleum 3% la temperatura de 20 - 30°, care se menține prin răcire exterioară sub agitare puternică. Derivații monoacilici ai guanilureei (care rezultă în aceste condiții după turnarea amestecului de reacție peste gheață) se precipită sub forma sulfaților respectivi. Mecanismul reacției nu este clarificat. Cel formulat în literatură <sup>47</sup> implică adiția acizilor carboxilici la grupa CN cu formarea sulfaților acil-carbamoil-guanidinelor (5-acil-guanilureelor) :



Literatura afirmă că prin neutralizarea și încălzirea succesivă a soluției (sau suspensiei) apoase a compușilor 3' rezultă guanidele corespunzătoare III.

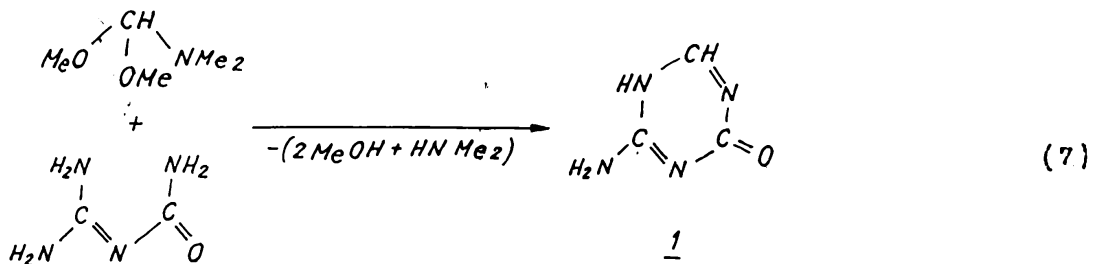
Intrucât încălzirea ar fi efectiv necesară (ceea ce ar însemna că derivații mono-acilici ai guanil-ureei astfel obținuți sînt stabili și izolabili ca baze libere), această comportare n-ar fi compatibilă cu structura 2' ci numai cu structura 2 de 1-acil-guanil-uree. Ar urma deci, ca în mediu de oleum, acizii carboxilici să acileze cianguanidina în partea guanidinică a moleculei, ceea ce de fapt, apare puțin plauzibil, de vreme ce în astfel de condiții această constelație trebuie să fie și ea protonată.

În realitate, încălzirea este foarte probabil superfluă ceea ce în lucrările noastre preparative (în care am utilizat această metodă) n-am avut în vedere să controlăm.

2.1.2.1.3.- Sinteza directă a formoguanidei și a unor derivați N-alchilați ai săi din guanil-ureele corespunzătoare (baze libere !) și agenții moderni de formilare. Extensibilitatea metodei pentru obținerea unor homologi ai formoguanidei în cazul folosirii orto-esterilor carboxilici corespunzători ca agenți de acilare

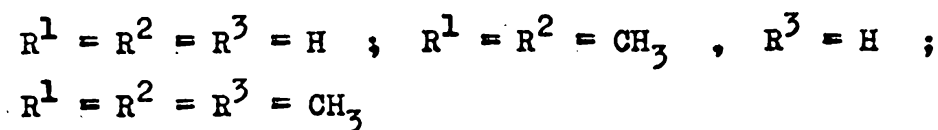
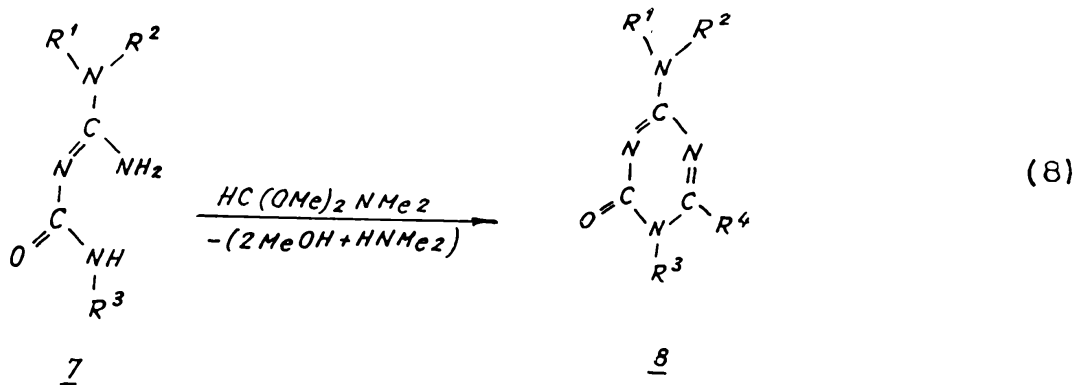
Guanil-ureea (bază liberă) trece direct, cu randament de 91%, în formoguanida 1,<sup>48</sup> la tratarea soluției sale metanolice absolute, cu un mic exces de dimetil-formamida-dimetil-acetal

(ortoformodimetilamido-dimetil-diester  $\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}(\text{OMe})_2$ )<sup>49</sup>



Spre deosebire de reacția similară cu biuretul, când produsul inițial este 1-(N,N-dimetilamino-metilen)-biuret (format printr-o dimetilamido-formilare unilaterală)<sup>50</sup>, în cazul de față nu s-a putut detecta apariția intermediară a compusului similar.

Reacția guanil-ureelor N-alchilate 7 cu același agent, în condiții practice identice, duce la formoguanidele 8, dar mai lent decât în cazul guanil-ureei nesubstituite :



Si cu  $\text{HC}(\text{OEt})_3$  în dimetilformamidă la 155°C timp de 90' , guanil-ureea trece în 1 cu randament de aproximativ 86% .

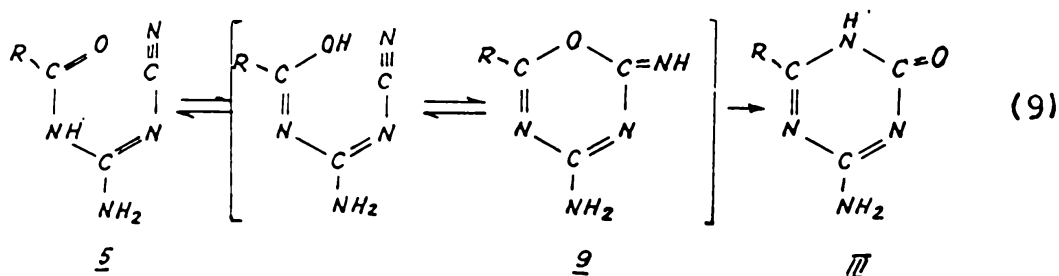
Folosirea  $\text{CH}_3\text{-C(OEt)}_3$  precum și a  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(OEt)}_3$  în condițiile descrise în aliniatul precedent, duce la formarea aceto-guanidei (randament 82%, respectiv a propio-guanidei (randament 70%).

Alți derivați funcționali ai acidului formic reacționează în mod similar, dar cu randamente considerabil mai scăzute.

#### 2.1.2.1.4.- Izomerizarea 1-acil-3-cianguanidelor (ciclizarea lor nemijlocită)

Observată pentru prima oară în cazul reacției cian-guanidinei cu anhidrida acetică<sup>51</sup> și cu anhidrida benzoică,<sup>52</sup> când s-a obținut direct aceto-guanida 2, respectiv benzo-guanida III A ( $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ ) - ulterior s-a mai obținut la fel și 2-izopropilamino-4-metil-6-oxo-1H-1,3,5-triazina<sup>53</sup> - această izomerizare a fost reluată în studiu de Adams și colab. în lucrarea deja citată.<sup>43</sup>

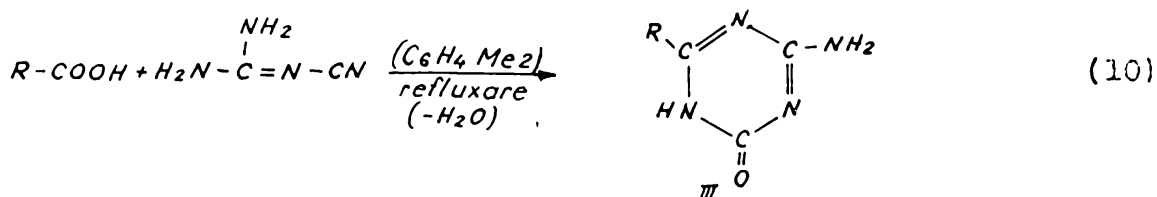
Adams și colaboratori admit că izomerizarea ar implica apariția unui intermediar 1-oxa-3,5-diazinic neizolabil 9, care ar subsista în proporție redusă în soluțiile cian-guanidinelor 5, în virtutea unui echilibru tautomer :





2.1.2.1.5.- Sinteza nucleară directă din acizi  
carboxilici și cianguanidină

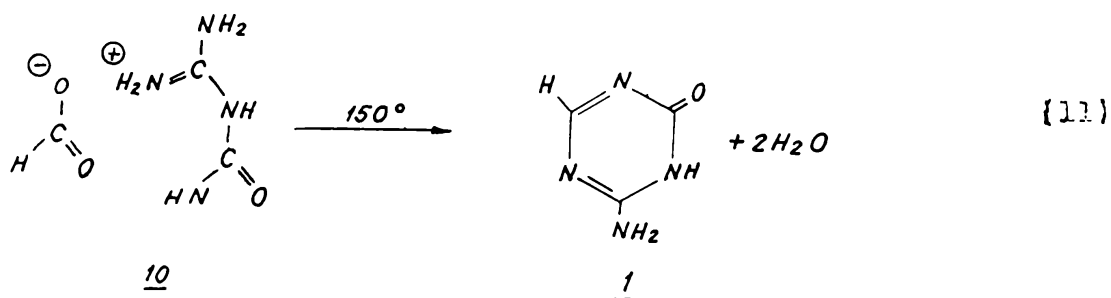
Primele observații relative la o astfel de sinteză se datorează lui M.T. Danghian <sup>54-56</sup> care a obținut cu bune randamente o serie de guanide prin ciclizarea acizilor carboxilici corespunzători, cu cianguanidina în mediu de xilen la reflux timp de mai multe ore :



Metoda a fost utilizată ulterior cu succes de Davidov și colab. <sup>57</sup>, folosind acizii trifluor-, difluor-, fluoro-clor- și monofluor-acetic, de asemenea și cu homologi perfluorurați ai acidului acetic.

2.1.2.1.6.- Sinteza formoguanidei 1, din formiat de guanil-uree

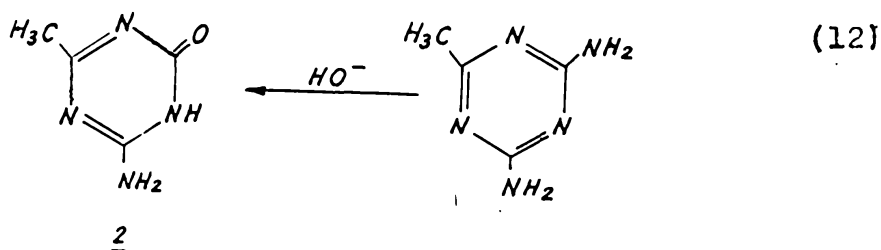
Prin încălzire la reflux a dician-diamidei cu acid formic uscat, se formează în prima etapă formiatul de guanil-uree 10, care prin încălzire la 150°C, trece în formoguanida 1, <sup>58</sup> reacția (11) :



Înainte ca Hartenstein și Fridovich <sup>58</sup> să clarifice acest mecanism de reacție, unii autori au susținut că produsul (formoguanida), conține fie apă de cristalizare, <sup>59</sup> fie impurități volatile, <sup>48</sup> care prin încălzire la 150° se pierd, rămânând produsul pur. Alți autori <sup>60</sup> însă care nu atingeau această temperatură, obțineau ca singur produs de reacție, ceea ce autorii citați <sup>58</sup> au dovedit a fi formiatul de guanil-uree. Aceiași autori arată că procesul implică mai întâi hidroliza cianguanidinei la guanil-uree, reacție pentru care apa necesară provine din descompunerea acidului formic.

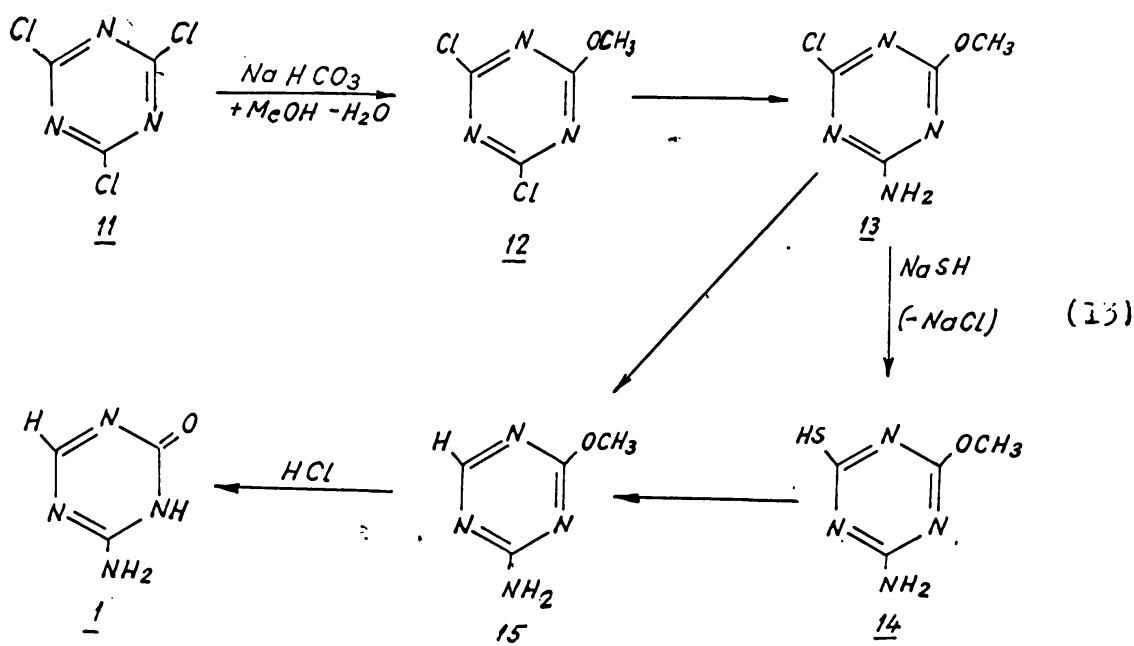
#### 2.1.2.2.- Metode de sinteză bazate pe reacții de substituție

2.1.2.2.1.- Guanaminele prin încălzire cu o soluție concentrată cu o soluție de hidroxid de sodiu, trec în guanide, <sup>35</sup> reacția (12) :



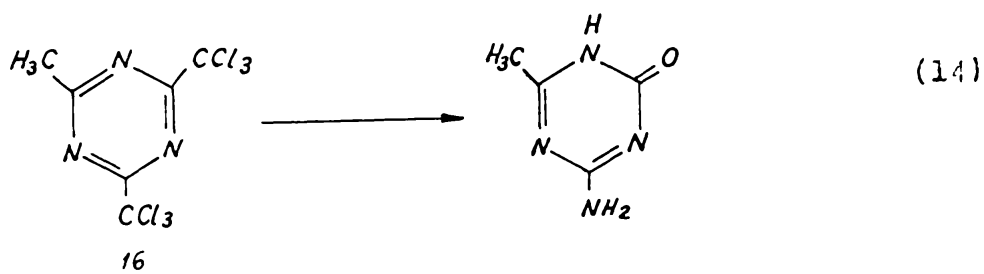
În aceleași condiții, hidroliza capului de serie al guanaminelor nu are loc, condițiile mai drastice ducând la distrugerea inelului triazinic.

2.1.2.2.2.- Formoguanida 1, se poate prepara cu randament bun, plecând de la clorura de cianuril, conform schemei (13) <sup>61</sup> :

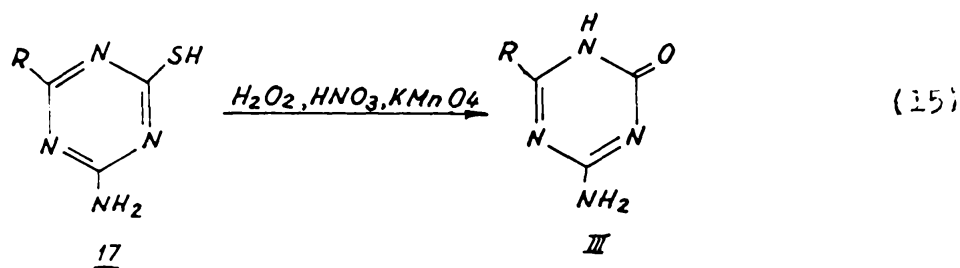


Monometoxilarea 2,4,6-triclor-1,3,5-triazinei 11, are loc în condițiile descrise de P. Adams și colaboratori.<sup>62</sup> Amonoliza selectivă a 2,4-diclor-6-metoxi-1,3,5-triazinei 12, se efectuează la temperatură mai ridicată, în soluție metanolică ducând la formarea 2-amino-4-clor-6-metoxi-1,3,5-triazinei 13.<sup>63</sup> Înlocuirea cu hidrogen a atomului de clor restant, se face fie direct prin hidrogenare catalitică, fie prin intermediul unui produs de substituție, a aceluiași atom de clor cu grupa SH, care se obține cu randament de 82%, la tratarea compusului 13, cu hidrosulfură de sodiu. Urmează desulfurarea reductivă cu Ni Raney a 2-amino-4-mercapto-6-metoxi-1,3,5-triazinei 14, care constituie o bună alternativă. 2-Amino-4-metoxi-1,3,5-triazina 15 a fost transformată în 2-amino-6-oxo-1H-1,3,5-triazina 1, prin tratarea cu acid clorhidric concentrat. Randament global : 45%.

2.1.2.2.3.- 2-Metil-4,6-bis(triclorometil)-1,3,5-triazina 16, prin tratare cu amoniac la temperatură ridicată, duce cantitativ la formoguanidă 1, /schema globală (14)/ : <sup>64</sup>



2.1.2.2.4.- După cum a arătat A. Ostrogovich <sup>65,66</sup> 2-amino-4-alkil(aril)-6-mercapto-1,3,5-triazinele 17, duc pe cale oxidativă la guanidele corespunzătoare III, (15) :

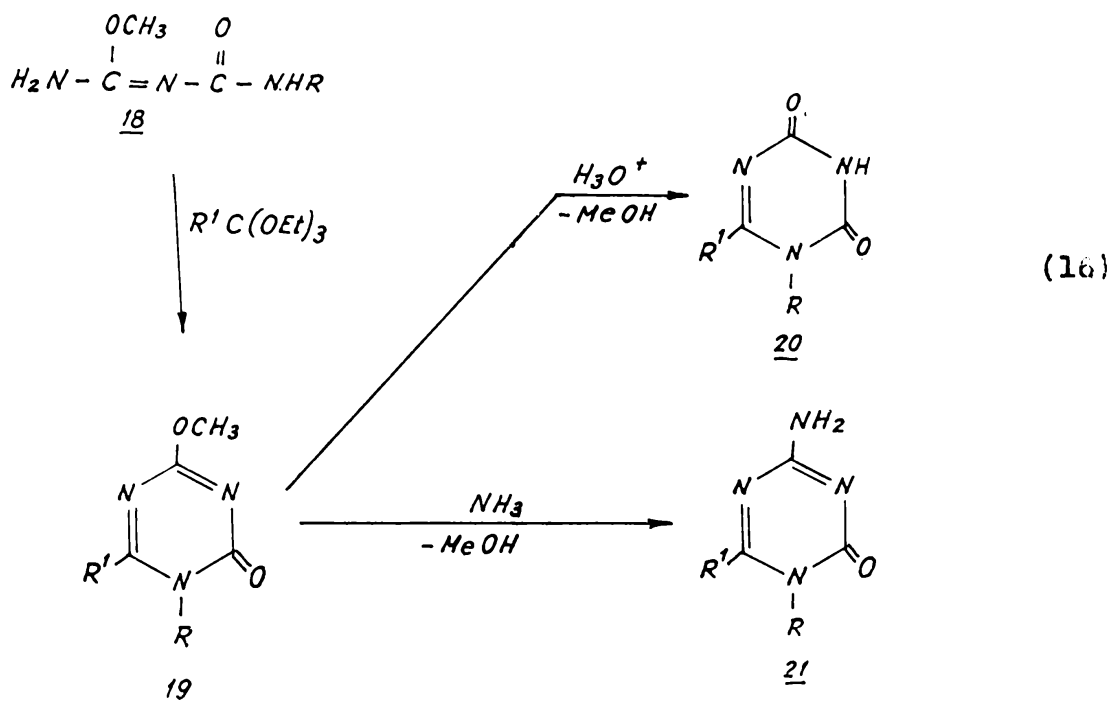


Oxidarea are loc cel mai avantajos în soluție apoasă de hidroxid de potasiu cu apă oxigenată. Prin acest procedeu au fost preparați mai mulți omologi ai formoguanidei cu randamente foarte bune.

2.1.2.2.5.- Reacția metilizobiureților cu ortoesterii acizilor alifatici

Prin refluxarea metilizobiureților 18, cu ortoesterii acizilor alifatici, se formează cu randamente bune 2-R<sup>1</sup>-4-metoxi-6-oxo-1H(R)-1,3,5-triazinele corespunzătoare 19.

Prin hidroliza grupei  $-OCH_3$  a acestora, se obțin  $4-R^1-$   
 $-2,6-dioxo-1H,3H(R)-1,3,5-triazinele$  (5-aza-uracilii substi-  
 tuiți) 20, iar prin tratarea lor cu soluție de amoniac în  
 metanol  $2-amino-4-R^1-6-oxo-1H(R)-1,3,5-triazinele$  21,  
 conform schemei (16) : <sup>67</sup>

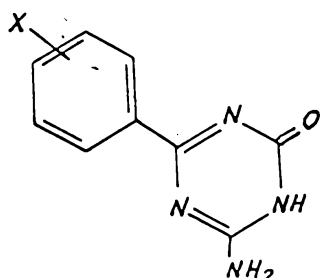


Reacția metilizobiuretului cu ortoformiatul, duce astfel nu numai la atacul așteptat asupra atomului de azot mai bazic, ci duce, de asemenea, simultan la o închidere a nucleului triazinic.

Acest procedeu a fost extins la prepararea 5-aza-citosin-1-glicozil derivaților. <sup>33,68</sup>

În tabelul 2 sînt cuprinse benzoguanidele și caracterizarea lor, cunoscute în literatură.

T a b e l a 2

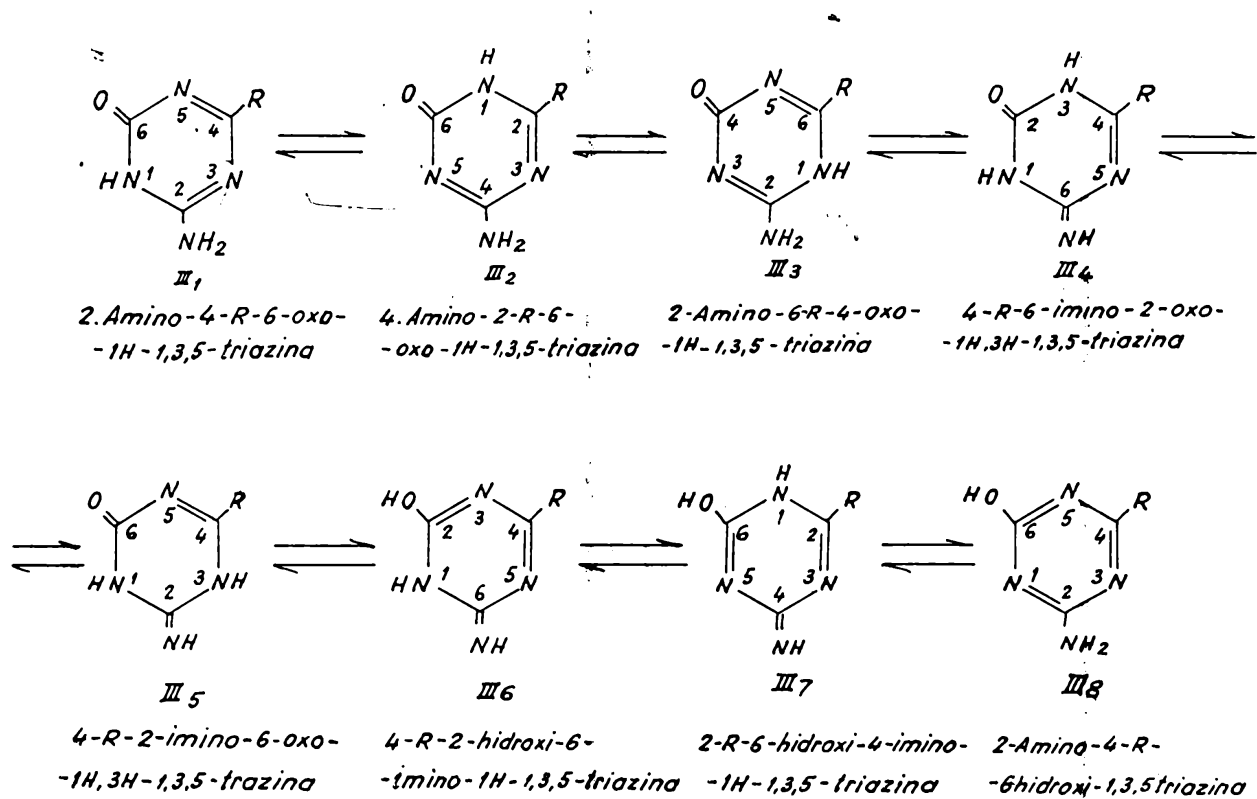


2-Amino-4-aryl-6-oxo-1H-  
-1,3,5-triazine. (III A<sub>n</sub>)

n	X	P.t. °C	Ref.	Sare sau derivat	P.t. °C	Ref.
1.	H	334-5	43	Clorhidrat	295-296	
			69	Picrat	296-297	69
2.	o-CH <sub>3</sub>	292-3	69	Picrat	255-256	69
3.	m-CH <sub>3</sub>	217-9	69	Picrat	297-298	69
4.	p-CH <sub>3</sub>	333-4	69	Clorhidrat	94-6(desc)	
			52	Picrat	304-5(desc)	69
5.	p-OCH <sub>3</sub>	327-8	69	Clorhidrat	290-192	
				Picrat	308-9	69
6.	p-Cl	-	52			
7.	p-NO <sub>2</sub>	300	42			
8.	p-NH <sub>2</sub>	320-5	42			
9.	o-COOH	295	42			
10.	m-OH	235-240	42			
11.	p-OH	326	42			

2.1.3.- Structură. Mezomerie și tautomerie

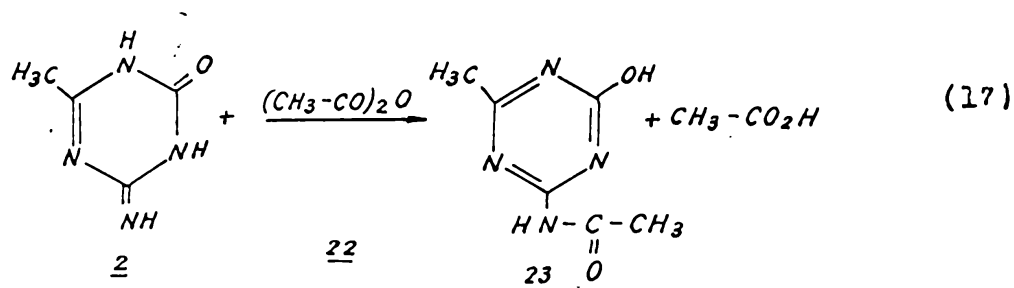
Pentru guanide sînt posibile următoarele structuri  
tautomere :



Dintre acești tautomeri posibili A. Ostrogovich <sup>70</sup> a sprijinit structura oxo-imino ca cea mai reprezentativă pentru reacțiile și proprietățile acetoguanidei, în perspectiva vremii sale. Astfel, acest compus nu dă testul cu clorura ferică și nu formează cu NH<sub>3</sub> uscat o sare de amoniu stabilă. De asemenea, derivatul benzoilic nu a fost obținut prin procedeul Schotten-Bauman cu clorura de benzoil, iar această triazină nu reacționează cu benzensulfoclorura. Toate aceste fapte au fost interpretate în sensul excluderii structurilor cu grupă hidroxi (lactimică).

Cînd acetoguanida 1 a fost acetilată cu anhidridă acetică 22, monoacetyl-derivatul 23 rezultat a arătat o creștere în proprietățile acide față de compusul inițial

și s-a crezut că are o structură enolică (17) :



Recent însă, Martin și colaboratorii <sup>61</sup>, printr-un studiu spectroscopic în infraroșu, au ajuns la concluzia că 5-azacitosina (formoguanida sau 4-amino-6-oxo-1H-1,3,5-triazina), atât în soluție cât și în stare solidă, asumă structura tautomeră III<sub>2</sub> (R = H). Spectrul infraroșu executat în pastilă de bromură de potasiu, prezintă o bandă intensă de absorbție, situată la 1715 cm<sup>-1</sup>. Aceasta este cuprinsă în domeniul de absorbție C=O a 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei, <sup>71,72</sup> precum și a 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei <sup>73</sup> (1690 la 1750 cm<sup>-1</sup> în dioxan). Spectrele în infraroșu în cloroform ai unor derivați ai 4-amino-6-oxo-1H-1,3,5-triazinei, substituiți în poziția 1, prezintă benzi de absorbție la 3544 cm<sup>-1</sup>, în regiunea cuprinsă între 3150 și 3550 cm<sup>-1</sup>, care indică prezența grupei amino. <sup>74</sup>

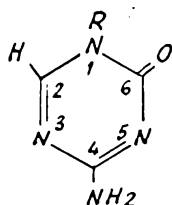
La aceeași concluzie s-a ajuns și în cazul altor derivați de tip guanidinic (amino-oxo-1,3,5-triazinic). <sup>57</sup>

Tabela 3 cuprinde maximele de absorbție din spectrele în ultra-violet a derivaților 5-aza-citosinei 1 substituiți (I A) și a derivatului 1,3-dimetilat (III<sub>4</sub>, R = H), măsurate în 0,15 mol.l<sup>-1</sup>, la diferite valori de pH folosind soluție tampon de borat la 37°C, <sup>74</sup> :



T a b e l a 3

Maximale de absorbție ale derivaților 5-aza-  
-citosinei substituiți în poziția 1



Compu s u l	pH	max. nm
1 Ab , R = CH <sub>3</sub>	1 - 2	257
	4 - 12	245
1 Ac , R = -D-ribofuranosil	1,	257
	2	251
	3 - 8	244
1 Ad , R = 2-desoxi- -D- ribofuranosil	1	256
	2	253
	3 - 8	245
1 Ae , R = -D-ribofuranosil	6,6	244
1 Af , R = -D-ribofuranosil	6,6	243 *
1-Metil-4',4'-dimetil-5-aza- citosina :	6,6	261
1,3-Dimetil-5-azacitosina (III , R = H)	6,6	255 260 **

\* Umăr ,      \*\* în etanol

Rezultatele studiului spectroscopic în ultra-  
violet sînt în concordanță cu rezultatele măsurărilor  
spectrale în infraroșu.

În conformitate cu calculele de orbitali moleculari

prin metoda Hückel <sup>74</sup>, 4-amino-6-oxo-1H-1,3,5-triazina forma tautomeră III<sub>2</sub>, (R = H) este mai stabilă decât forma imino III<sub>4</sub>, ceea ce este în concordanță cu rezultatele spectroscopice.

Pullman și Pullman <sup>75-79</sup>, au aplicat metoda Hückel în cercetarea comportării biochimice a 5-azacitosinei și derivaților ei. Din aceste calcule rezultă că formarea perechii 5-azacitosină-guanină, este mai puțin favorizată decât în cazul perechilor naturale (exemplu citosină-guanină) și că proprietățile mutagenice nu sînt cauzate de tautomeria amino-imino.

Pithova și colaboratori <sup>80</sup> tot prin calcule Hückel au ajuns la concluzia că cea mai remarcabilă diferență dintre citosină și 5-azacitosină constă în caracterul poziției 6, important pentru reactivitatea heterociclică față de agenții nucleofili.

#### 2.1.4.- Proprietăți fizice

În general, guanidele sînt substanțe solide cristalizate, care nu prezintă puncte de topire definite, întrucît se descompun la temperaturi ridicate (în jur de 300°C formoși acetoguanida, respectiv pe la 270°C, ceilalți reprezentanți). Acești compuși în mod obișnuit se solvă numai foarte puțin în apă fierbinte, spre deosebire de cei corespunzători 2,4-diamino- și 2,4-dioxo-(guanaminele și guanamidele). Este vorba despre o comportare similară cu a "bazelor" cianurice

intermediare amelina și amelida, considerate comparativ cu acidul cianuric și melanina (respectiv 2,4,6-trioxo-1H, 3H; 5H-1,3,5-triazina și 2,4,6-triamino-triazina). După cum s-a arătat de către G. Ostrogovich și R. Bacaloglu<sup>81</sup> în cazul acidului și al "bazelor" cianurice fenomenul se datorează posibilităților suplimentare de contractare a unor legături de hidrogen asociative, care determină o asociație moleculară mult mai puternică decât în cazul compușilor simetrici.

#### 2.1.5.- Proprietățile chimice ale guanidelor

2-Amino-4-metil-6-oxo-1H-1,3,5-triazina (aceto-guanida), 2, este compusul cel mai studiat din această clasă. O descriere completă a proprietăților și reacțiilor chimice ale acestuia, va indica și totodată și ceea ce se poate aștepta în această privință de la omologii săi.

##### 2.1.5.1.- Caracterul amfoter

Guanidele au caracter amfoter, înclint, sînt ușor solubile în acizii anorganici tari și în baze cu formare de săruri. Astfel au fost preparate, sărurile de sodiu, potasiu și argint, precum și clorhidratul și sulfatul neutru a acetoguanidei. Formează de asemenea, picrați care se pretează cel mai bine dintre toți derivații la identificarea compusului de bază.<sup>47</sup>

Hirt și colaboratori,<sup>82</sup> au determinat spectrofotometric constantele de ionizare a acetoguanidei și

benzoguanidei (printre ale unei serii de alți compuși s-triazinici) :

Acetoguanida :  $pK_a = 9,2$  ;  $pK_b = 10,9$

Benzoguanida :  $pK_a = 8,1$  ;  $pK_b = 11,0$

#### 2.1.5.2.- Reacții de acilare

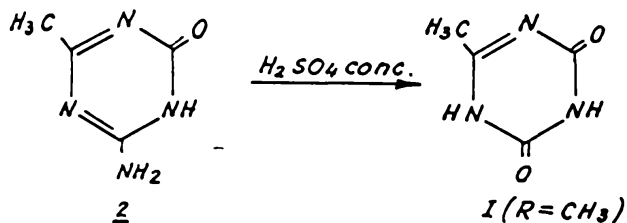
Acetoguanida formează un monoacetyl derivat,<sup>3</sup> conform reacției (17), și un monobenzoil derivat.<sup>83</sup>

Prin benzoilarea benzoguanidei se obține cu ușurință un monobenzoil derivat.<sup>70</sup> Incercările de a obține un dibenzoil au rămas infructuoase.<sup>83</sup>

#### 2.1.5.3.- Hidroliza acetoguanidei

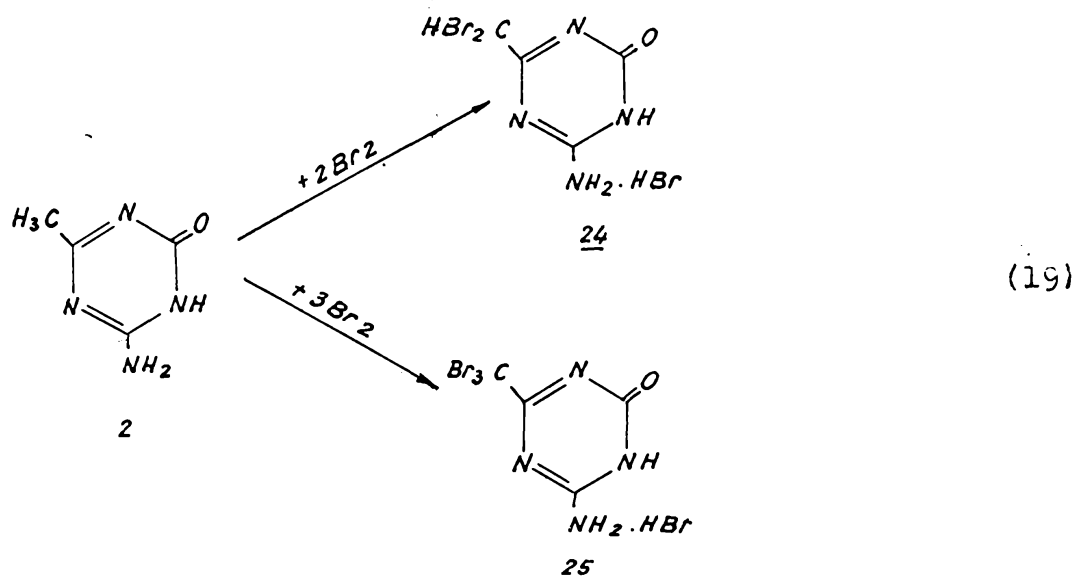
Prin hidroliza acetoguanidei 2, cu acid sulfuric concentrat, se obține 4-metil-2,6-<sup>dioxo</sup>-1H,3H-1,3,5-triazina,<sup>51</sup>

I (R = CH<sub>3</sub>), reacția (18) :



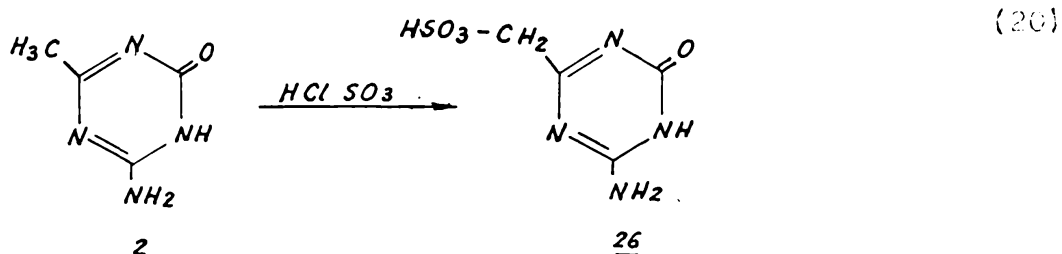
#### 2.1.5.4.- Reacția de bromurare

Bromurarea acetoguanidei 2, are loc cu formarea dibromo- și tribromo-derivaților și sub formă de bromhidrați,<sup>70</sup> (19) :



2.1.5.5.- Reacția acetoguanidei cu acidul clor-sulfonic

Reacția dintre acetoguanidă și acidul clorsulfonic duce la formarea derivatului sulfonic la grupa metilică 26 (acidul 2-amino-6-oxo-1H-1,3,5-triazinil-4-metan-sulfonic)<sup>51</sup> reacția (20) :

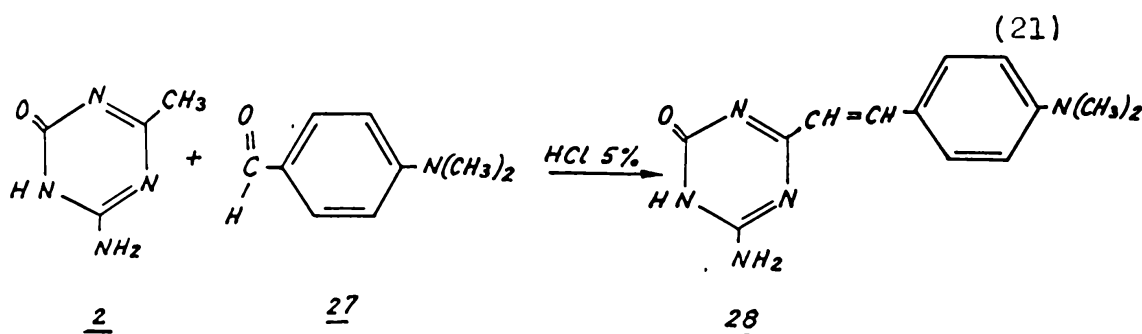


2.1.5.6.- Reacția de condensare a acetoguanidei cu aldehydele

Reactivitatea grupării metil grefată pe inelul 1,3,5-triazinic a fost studiată prin folosirea în acest scop a dioxo-, amino-oxo-, diamino- și dimetoxi-metil-1,3,5-triazinelor, pe de o parte și a benzaldehidei, orto, meta, p-nitro-benzaldehidei și p-dimetilamino-benzaldehidei, pe de altă parte.<sup>84</sup>

Reacția dintre acetoguanidă și orto, meta sau p-nitro-benzaldehidă, decurge anevoios, iar produșii formați sînt foarte dificil de purificat. In schimb, reacția p-dimetil-amino-benzaldehidei decurge cu toate metil-1,3,5-triazinele luate în studiu foarte ușor, astfel că prin această reacție nu s-a putut atinge scopul inițial propus de stabilire a gra-dului de reactivitate a grupării metil din 1,3,5-triazinele diferit substituite.

Redăm, pentru exemplificare, reacția dintre acetogua-nidă 2, și p-dimetilamino-benzaldehidă 27, cu formarea a 2-amino-4(p-dimetilamino-β-stiril)-6-oxo-1H-1,3,5- triazi-nei, 28, (21) :



## 2.2.- 1'-Aril-alchiliden-1,5-guanil-uree :

istoric, nomenclatură, preparare, structură,  
tautomerie, proprietăți fizice și proprietăți  
chimice

### 2.2.1.- Istoric și nomenclatură

In 1909, A. Ostrogovich, <sup>3</sup> a obținut pentru prima dată, conform reacției (22) benziliden-1,5-guanil-ureea, ca oel

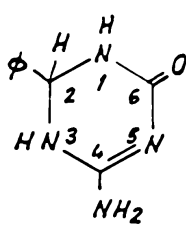
mai simplu reprezentant al clasei 1'-aryl-alkiliden-guanil-ureelor corespunzătoare formulei generale IV A (X = H) .

Ulterior, același autor în colaborare cu V. Bena Medean <sup>4</sup> a extins cu succes sinteza, la cazurile celor trei nitro și al p-dimetilamino-benzaldehidei.

Denumirile mai uzuale ale acestor compuși sînt cuprinse în tabela 4. În prezenta lucrare vom folosi de preferință denumirea genetică mai simplă și alături de ea, cînd va apare oportun, cea prescrisă de IUPAC,<sup>37</sup>

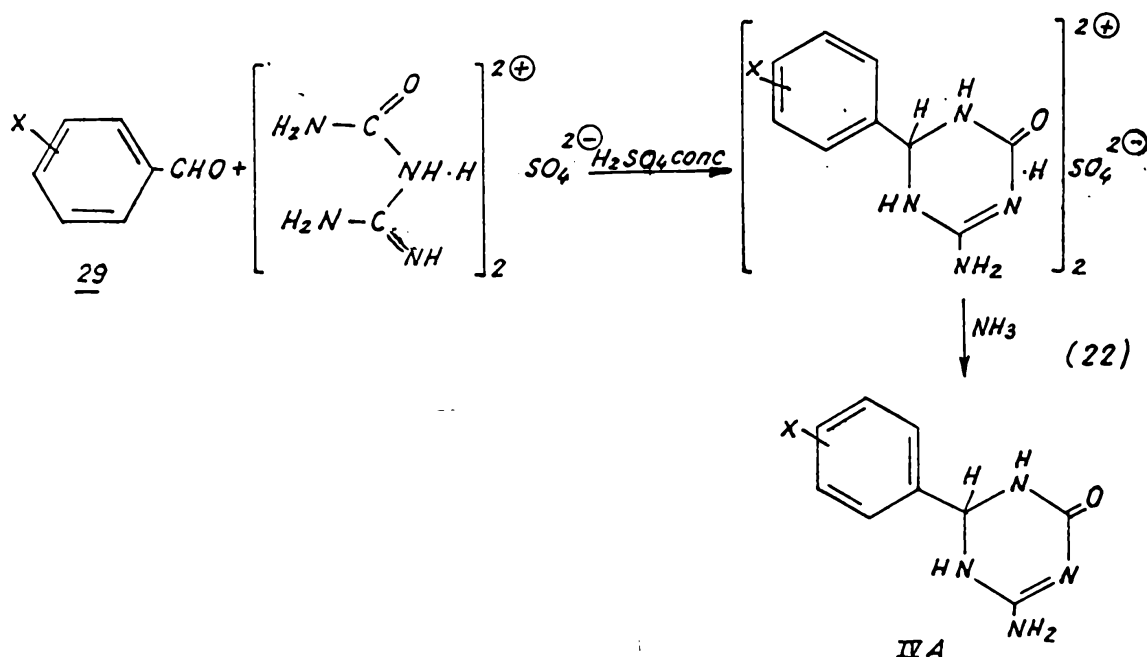
T a b e l a 4

Nomenclatura 1'-aryl-alkiliden-guanil-ureelor .

Formula	Denumire genetică	Denumiri normale	
		Franceză	IUPAC
	Benziliden- -1,5-guanil- -ureea	Amino-4- phenyl-2- tétrahydro- 1,2,3,6- triazine- 1,3,5-one-6.	4-Amino-2- fenil-6-oxo- 1H,3H-1,3,5- triazina .

#### 2.2.2.- Metode de sinteză

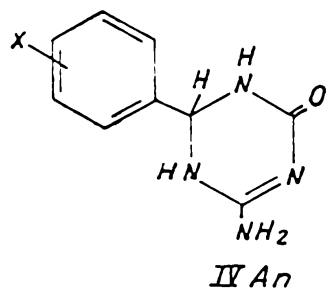
Pentru acești compuși nu se cunoaște decît o singură metodă de sinteză, anume aceea care are la bază reacția guanil-ureei cu aldehidele arilice, la temperatura camerei în mediu de acid sulfuric concentrat, <sup>3</sup> (22) :



Aldehida 29, se folosește într-un mic exces față de guanil-uree. Reacția durează 2 - 3 zile.

Așa după cum rezultă din reacția (22), inițial se formează sulfatul neutru al 1'-aril-2-lichiliden-guanil-ureei, care prin neutralizare cu amoniac trece sub forma bazei libere.

Toți compușii de acest tip cunoscuți pînă acum în literatură <sup>3,4</sup>, sînt cuprinși în tabela 5 :



T a b e l a 5

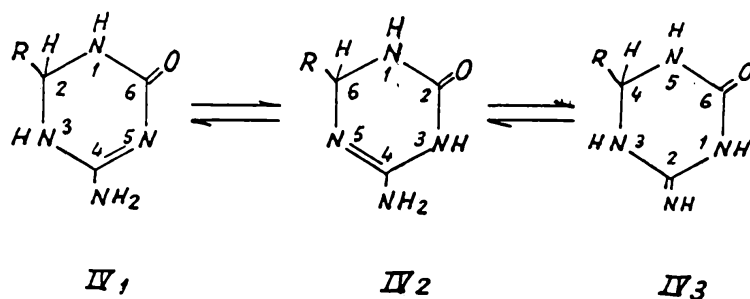
4-Amino-2-aril-6-oxo-1H,3H-  
-1,3,5-triazine .

n	X	P.t. °C	Clorhidrați P.t. °C	Picrați P.t. °C	Ref.
1.	H	183-4	-	211-12	3
2.	o-NO <sub>2</sub>	208-9	235-6	213-15	4
3.	m-NO <sub>2</sub>	222	268	210-11	4
4.	p-NO <sub>2</sub>	180	250	212-13	4
5.	p-Me <sub>2</sub>	220-221	212	220	4



### 2.2.3.- Tautomerie

Pentru 1'-aril-alchiliden-guanil-uree sînt de luat în considerație pe baza datelor cunoscute cu privire la constituția compușilor de tip carbonamidic, doar următoarele trei forme tautomere :



A. Ostrogovich<sup>3,4</sup>, bazat pe unele reacții chimice a presupus că forma tautomeră oxo-iminică este predominantă.

Pînă în prezent însă, nu se cunosc studii de precizare a structurii tautomere a 1'-aril-alchiliden-guanil-ureelor.

### 2.2.4.- Proprietăți fizice

1'-Aril-alchiliden-guanil-ureele, la fel ca și guanidele, sînt în general substanțe solide cristalizate care

se topesc la temperaturi relativ ridicate. Acești compuși se solvă numai în cantități foarte mici în apă fierbinte sau în solvenții organici.

o- și p-Nitro, precum și p-dimetilaminobenziliden-1,5-guanil-ureea, se colorează intens la lumina solară : o-nitro- în roșu brun, p-nitro- în portocaliu aprins și p-dimetilaminobenziliden-1,5-guanil-ureea în galben ocru. m-Nitro-benziliden-1,5-guanil-ureea este aproape insensibilă la lumina solară.

p-Dimetilaminobenziliden-1,5-guanil-ureea, conține o moleculă de apă de cristalizare, care se elimină numai la 140°C în vid uscat și se resorbse cantitativ la aer.

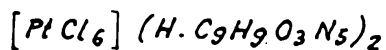
Toți acești compuși obținuți prin reacția guanil-ureei cu aldehidele aromatice avînd un atom de carbon asimetric, sînt racemici.

#### 2.2.5.- Proprietăți chimice

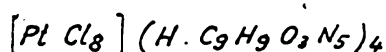
Toți compușii au caracter bazic.

Benziliden-1,5-guanil-ureea precum și o-, m- și p-nitrobenziliden-1,5-guanil-ureele, formează săruri cu un echivalent de acid. Numai cu acidul picric formează dipicrați care pot fi ușor hidrolizați transformîndu-se în monopicrații corespunzători.

Interesant este faptul <sup>6</sup> că atât o-nitro-, cît și p-nitro-benziliden-1,5-guanil-ureea formează pe lîngă un hexacloroplatinat portocaliu 30, și cîte un octocloroplatinat 31.



30



31

Soluția apoasă a octocloroplatinatului de o-nitrobenziliden-1,5-guanil-urce nu prezintă reacție pentru  $Cl^-$  nici la cald, pe cînd cel al izomerului p-nitro- este stabil doar la rece, reacția devenind pozitivă în soluție fierbinte. Conductibilitatea molară a soluțiilor, relevă formarea a 5 ioni în loc de 3, ca în cazul hexacloroplatinaților respectivi.

Formarea octo-cloroplatinaților necesită în ambele cazuri, concentrații sporite de HCl în mediul de reacție.

m-Nitro-benziliden-1,5-guanil-ureea nu formează decît hexacloroplatinatul normal.

p-Dimetilaminobenziliden-1,5-guanil-ureea în soluție apoasă fierbinte, dă o reacție net alcalină. Această bază formează săruri cu acizii anorganici și organici ca acidul formic și acetic, care sînt perfect stabile în contact cu apa rece sau caldă.

Tot de la această bază se pot obține o seamă de picrați (semi-, mono-, di- și tripicrat) și de picro-clorhidrați. 4,5

### 3.- C O N T R I B U T I I O R I G I N A L E

#### 3.1.- Studii în domeniul 1'-aril-alchiliden- -guanil-ureelor substituite la nucleul arilic (4-amino-2-aril-6-oxo-1H,3H- -1,3,5-triazinelor) (IV A)

##### 3.1.1.- Sinteza unor benziliden-1,5-guanil-uree mono- și disubstituite la nucleul fenilic, prin reac- ția guanil-ureei cu benzaldehidele corespunză- toare <sup>85</sup>

S-au sintetizat, conform reacției (22), noi reprezen-  
tanți ai clasei benziliden-1,5-guanil-ureelor (4-amino-2-  
-aril-6-oxo-1H,3H-1,3,5-triazinei), IV A , corespunzând cîtor-  
va aldehide benzoice variat substituite în nucleu.

Pe lîngă banzaldehidele mono-substituite  $X-C_6H_4-CHO$   
au fost folosite și trei diclorbenzaldehyde  $Cl_2-C_6H_3-CHO$   
izomere de poziție (2,4- , 2,6- și 3,4- ).

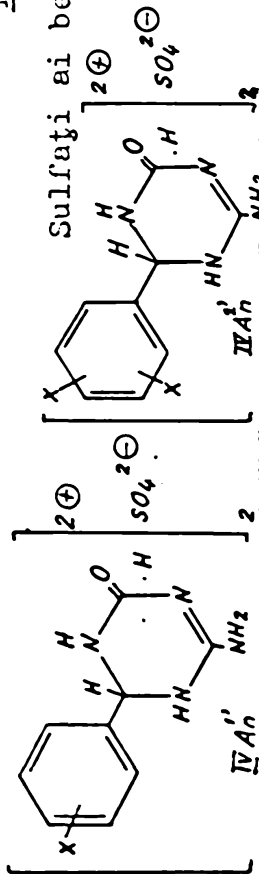
Sulfatul de guanil-uree preparat prin metoda descrisă  
în literatură, <sup>86</sup> se introduce în acid sulfuric concentrat,  
iar după dizolvare completă se adaugă aldehida arilică. Am  
folosit cu rezultate bune raportul mol:mol între reactanți,  
spre deosebire de indicațiile din literatură, <sup>3</sup> conform  
cărora aldehida arilică trebuia luată în mic exces față de

guanil-uree. Amestecul de reacție se păstrează într-un vas închis, la temperatura camerei. Reacția are loc în maximum două zile, așa după cum a rezultat din analiza efectuată conform 3.1.2. Prin turnarea soluției sulfurice în apă rece, precipită o substanță de culoare alb-murdar. După filtrare aceasta se spală cu puțină apă rece. În literatură,<sup>3</sup> se prevede agitarea cu eter etilic pentru îndepărtarea aldehidei. Această fază este eliminată în cazul nostru deoarece, nu folosim aldehydă în exces. Prin recristalizare din apă fierbinte cu adăugare de cărbune activ se obțin în stare pură benziliden-1,5-guanilureele sub formă de sulfați, aproape insolubili în apă rece.

Încercările de a obține bazele libere în stare pură prin neutralizarea acestor soluții de sulfați, au rămas fără rezultat. Bazele libere se pot obține numai din soluții rezultate prin dizolvarea sulfatilor puri corespunzători în apă fierbinte și tratarea acestora cu amoniac pentru neutralizare, eventual se face încă o recristalizare (vezi tabela 7).

Toți compușii obținuți pe această cale, sînt caracterizați sub formă de sulfați, tabela 6, și sub formă de baze libere, tabela 7.

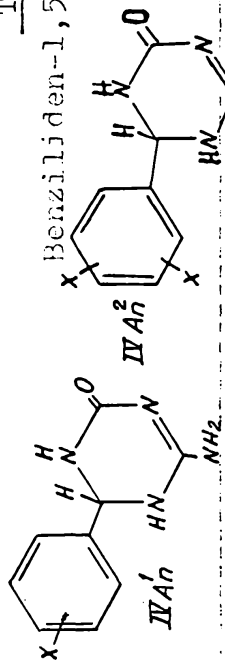
Compușii sub formă de sulfați se topesc în jur de 250°C cu descompunere.



Com- pusul	X	Formula moleculară	Gr. mol.	Găsit / calculat	N %	Randa- ment %	P.F. °C
IV A'' 6	o-Me	(C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	506	18,7/18,97	22,3/22,13	40	252-3
" 7	m-Me	(C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	506	18,8/18,97	22,4/22,13	55	257
" 8	p-Me	(C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	506	19,2/18,97	22,2/22,12	70	249
" 9	o-Cl	(C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	547	17,3/17,5	20,4/20,5	87	248-9
" 10	m-Cl	(C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	547	17,3/17,5	20,6/20,5	75	259-60
" 11	p-Cl	(C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	547	17,2/17,5	20,3/20,5	72	246-7
" 12	o-Br	(C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	635,8	14,9/15,09	17,4/17,61	70	246
" 13	m-Br	(C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	635,8	15,0/15,09	17,4/17,61	74	262
" 14	o-F	(C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	514	18,4/18,66	21,3/21,73	70	256
" 15	m-F	(C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	514	18,3/18,66	21,2/21,73	75	265
" 16	p-F	(C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	514	18,5/18,66	21,3/21,73	85	261
IV A'' 17	2,4-Cl <sub>2</sub>	(C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	614	15,3/15,62	18,2/18,18	88	258
" 18	2,6-Cl <sub>2</sub>	(C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	614	15,4/15,52	17,9/18,18	77	253
" 19	3,4-Cl <sub>2</sub>	(C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OH) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>					

T a b e l a 7

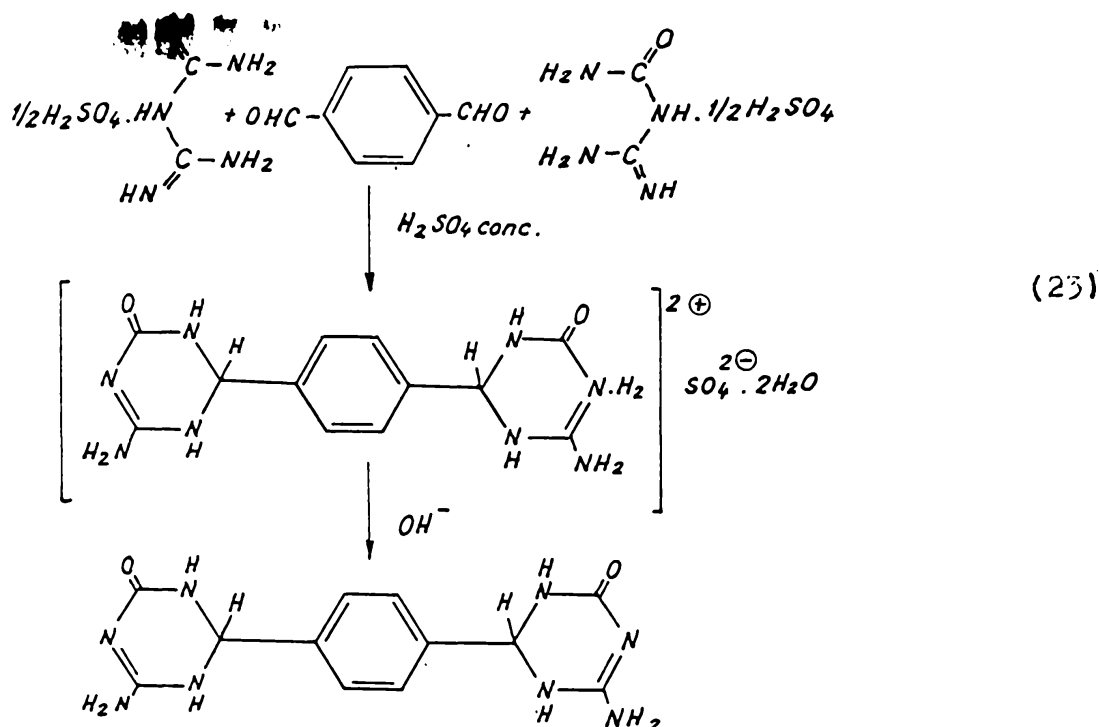
Benziliden-1,5-guanil-uree substituite



Compusul	X	Formula moleculară NH <sub>2</sub>	Gr. mol.	N %	H <sub>2</sub> O (alcool) P.t.	Solvent de
					recristalizare	
				Găsit/calculat	moli	°C
IV An 1	o-Me	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	204	27,3/27,45	-	190-1 Apă
"	m-Me	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	204	27,2/27,45	-	189-90 Apă
"	p-Me	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	204	27,4/27,45	-	205-6 Alcool etilic
"	o-Cl	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> O · 0,5 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	270,5	20,9/20,7	0,96/1	212-3 Alcool etilic
"	m-Cl	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> O · 0,5 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	270,5	21,0/20,7	0,99/1	154-5 Alcool etilic
"	p-Cl	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>4</sub> O · 0,5 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	270,5	21,1/20,7	0,98/1	200-1 Alcool etilic
"	o-Br	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>4</sub> O	268,9	20,6/20,82	-	229-30 Apă
"	m-Br	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>4</sub> O	268,9	20,5/20,82	-	176-8 Apă
"	o-F	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>4</sub> O · H <sub>2</sub> O	226	24,6/24,78	0,98/1	149-50 Apă
"	m-F	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>4</sub> O	208	26,6/26,92	-	147-8 Apă
"	p-F	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>4</sub> O	208	26,7/26,92	-	148-9 Apă
IV An 2	2,4-Cl <sub>2</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O · H <sub>2</sub> O	277	20,3/20,21	0,96/1	162-3 Apă
"	2,6-Cl <sub>2</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O	259	21,2/21,62	-	155-7 Apă
"	2,4-Cl <sub>2</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O	259	21,4/21,62	-	173-4 Apă

Toți acești compuși sînt foarte puțin solubili în apă fierbinte și în solvenții organici. Unele dintre baze au proprietatea de a recristaliza din mediu apos sub formă de monohidrați (tabela 7).

În această reacție am folosit și unele dialdehide, anume tereftalaldehida și izoftalaldehida. Tereftalaldehida luată în raport molar 1:2 față de guanil-uree, reacționează cu ambele grupări carbonilice, conform schemei (23). Izoftalaldehida sub același raport molar față de guanil-uree, reacționează în mod identic.

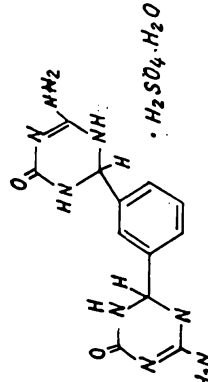
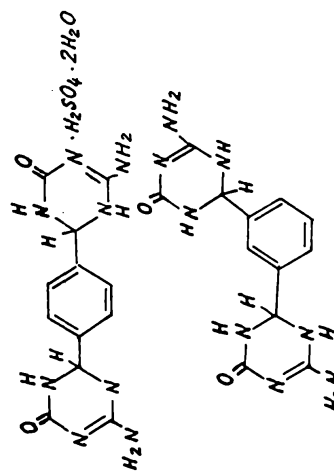
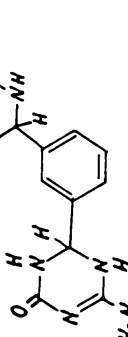
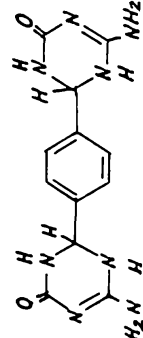


Compușii obținuți, caracterizați ca sulfatați și ca baze libere, sînt cuprinși în tabela 8. Compușul  $A_{20}'$  recristalizează din mediu apos ca monohidrat, iar  $A_{21}'$  ca dihidrat.

Încercarea de a obține 4-amino-2(4'-formil-fenil)-6-oxo-1H,3H-1,3,5-triazina prin reacția dintre tereftalaldehidă și guanil-uree în raport molar 1:1, precum și a compusului



Table 8

Compound	Formula	Gr. mol.	P.t. °C	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> %	N %	Calculated	Found	Solvent
						H <sub>2</sub> O	ment	reerist.
						molli	%	
IV A <sub>n</sub> <sup>1</sup>		418	*)	22,7/22,96	26,9/26,79	103/11	85	H <sub>2</sub> O
20								
21		436	*)	21,8/22,02	25,5/25,7	197/2	90	H <sub>2</sub> O
IV A <sub>n</sub> <sup>1</sup>		302	*)	-	36,9/37,08	-	-	DMF:apă 1:1
20								
21		302	*)	-	37,0/37,08	-	-	Alcool etilic + apă 1:1

\*) Compuzii nu se topesc pînă la 360°C

analog, folosind în reacție izoftalaldehida, nu a fost încununată de succes, deoarece și în aceste condiții dialdehidele reacționează mai degrabă cu ambele grupări carbonilice.

Puritatea compușilor sintetizați de noi a fost controlată în prealabil, prin cromatografie în strat subțire, conform 3.1.7., apoi prin puncte de topire și determinarea conținutului de azot, anion sulfat și, la nevoie,  $H_2O$  sau alcool de cristalizare.

Studiul spectroscopic în infraroșu conform 3.1.3., a urmărit precizarea structurii și a tautomeriei acestor combinații.

### 3.1.2.- Dozarea guanil-ureei în mediul de reacție <sup>87</sup>

Intenția inițială de a studia reacția dintre sulfatul de guanil-uree și diversele benzaldehide substituie (comparativ cu benzaldehida însăși) implica rezolvarea problemei unei metode adecvate pentru determinarea guanil-ureei în mediul de reacție, astfel încât metoda să permită a urmări scăderea concentrației sale în funcție de timp.

În studiul cinetic al hidrolizei acide a cian-guanidinei la sulfat de guanil-uree (hidroliza catalizată de acidul sulfuric) Lidholm <sup>88</sup> a realizat cu destulă precizie determinarea guanil-ureei rezultate, folosind titrarea alcalimetrică a  $H_2SO_4$  N/l în prezență de metil-orange, titrare efectuată după ce acidul sulfuric din mediul de reacție a fost îndepărtat cu  $Ba(OH)_2$ , iar excesul acestuia cu  $CO_2$ . În acest caz, titrarea s-a făcut deci asupra carbonatului de

guanil-uree, ceea ce este posibil în prezența cianguanidinei nereacționate, întrucât ultima este o bază considerabil mai slabă.

Se înțelege că, această metodă de determinare nu putea fi luată în considerare pentru sistemul nostru, dat fiind că aici produsul rezultat (benziliden-1,5-guanil-ureca substituită) posedă o bazicitate foarte apropiată de a guanil-ureei însăși.

În literatură sînt descrise și metode gravimetrice de dozare a guanil-ureei, fie sub formă de picrat <sup>89</sup>, fie sub forma complexului bine cunoscut cu  $Ni^{2+}$ , în mediu apos. <sup>90</sup>

Ne-am oprit la această reacție de complexare cu  $Ni^{2+}$ , uzilizînd-o însă cu scop analitic cantitativ nu în forma gravimetrică directă care n-ar fi fost aplicabilă în cazul nostru, din cauza insolubilității produsului de reacție în mediu apos chiar alcalic. Am adoptat de aceea o metodă volumetrică indirectă analoagă celei elaborate de G. Ostrogovich și R. Bacaloglu pentru dozarea biuretului. <sup>91</sup>

Ea constă în precipitarea guanil-ureei nicheloase în mediu alcalic cu o soluție de ioni  $Ni^{2+}$  cu titru cunoscut și dozarea excesului de  $Ni^{2+}$  prezent în soluție prin titrare cu o soluție de complexon III în prezență de murexid ca indicator. <sup>87</sup>

Aplicabilitatea procedurii a fost verificată pe sulfat de guanil-uree pur. Rezultatele sînt în medie deficitare cu  $\sim 1,3\%$ , precizia metodei fiind de

$\pm 1,54\%$ . Detaliile operative și rezultatele numeroaselor determinări efectuate, sînt date în partea experimentală.

3.1.3.- Studiul spectroscopic în infraroșu al compușilor benziliden-1,5-guanil-ureici (4-amino-2-fenil-6-oxo-1H,3H-1,3,5-triazinici)  
IV A<sup>1</sup> . 92

3.1.3.1.- Interpretarea spectrelor de absorbție în infraroșu al bazelor libere

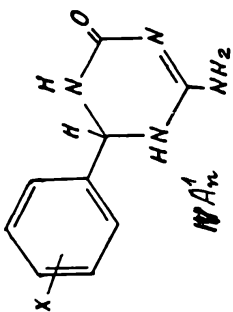
În tabelul 9 se prezintă interpretarea dată celor mai semnificative benzi din spectrele infraroșii ale unei serii de combinații benziliden-1,5-guanil-ureice. În figurile 1 și 2 se dau cu titlu ilustrativ, două din spectrele înregistrate. După cum se vede, banda care apare în domeniul  $1630 - 1720 \text{ cm}^{-1}$  a fost atribuită vibrației de valență a grupării carbonilice. Acestei vibrații i se atribuie domeniile  $1690 - 1780 \text{ cm}^{-1}$ , pentru unele 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine (guanamide),<sup>71,73,93,94</sup>  $1680 - 1740 \text{ cm}^{-1}$  pentru unele 2,4-dioxo-1H,3H,5H-1,3,5-triazine (alchiliden-1,5-biureți)<sup>71</sup> și  $1690 - 1800 \text{ cm}^{-1}$  pentru acidul cianuric și derivatul său tri-N-metilat. 95-100

Amelina și amelida prezintă banda corespunzătoare vibrației de valență a carbonilului în intervalul  $1710 - 1740 \text{ cm}^{-1}$ . 100

În domeniul  $1570 - 1660 \text{ cm}^{-1}$  apare o altă bandă la aceiași compuși ca și mai sus, pe care o atribuim în

T a b e l a 2

Benzile caracteristice ale benziliden-1,5-guanil-ureelor  
substituite în nucleul benzenic (cm<sup>-1</sup>)



Nr. Substi- tuent	C=O valența	C=N valența	NH <sub>2</sub>		NH dintr valența	NH dintr valența	C-N deformație	Valența și deformație				
			forfe- care	torsió- nere					asim. sim.	ureic N-H cuplate		
17 A <sub>1</sub> 5 p-NMe <sub>2</sub> *	1630	1570	1550	1025	3370	3270	3100	3150	1460	1370	1280	1280
8 p-Me	1650	1620	1560	1025	3320	3230	3080	3150	1440	1380	1280	1280
1 -H	1670 1700	1630 1650	1590 1560	1025 1050	3300	3170	2900	3140	1420 1470	-	1290	1290
11 p-Cl**	1685 1710	1625 1655	1595 1560	1020 1045	3300	3190	2900	3160	1450 1420	1390 1370	1275 1290	1290
10 m-Cl**	1690 1720	1635 1660	1590 -	1030 1045	3250	3180	2900	3130	1420 1440	1350 1390	1265 -	1265
9 o-Cl**	1680 1710	1635 1660	1595 1560	1040 1050	3300	3170	2900	3150	1450 1480	1375 -	1280	1280
4 p-NO <sub>2</sub>	1670 1720	1630 1660	1590 -	1020 -	3370	3250	2800	3180	1410 1440	1390 -	1290 1270	1290
3 m-NO <sub>2</sub>	1660	1630	1560	1020	?	?	3000	3240	1415	1380	1260	1260
2 o-NO <sub>2</sub>	1650	1620	1560	1030	3340	3260	3050	3050	1420	1395	1280	1280

\* Conține o moleculă de apă de cristalizare

\*\* Conține o moleculă de alcool de cristalizare

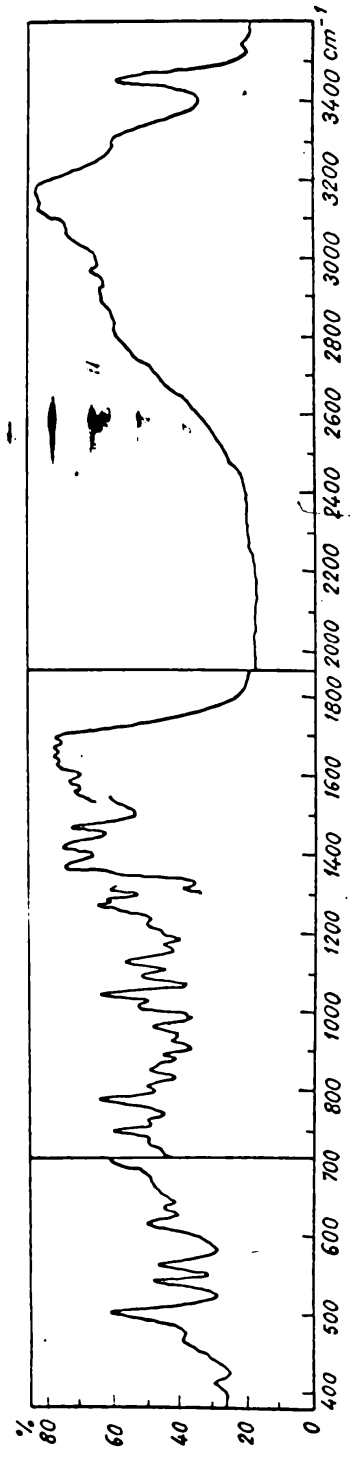


Fig. 1 Spectrul în infraroșu al benziliden-1,5-guanilureei  
(suspensie în nujol și hexaclorbutadienă)

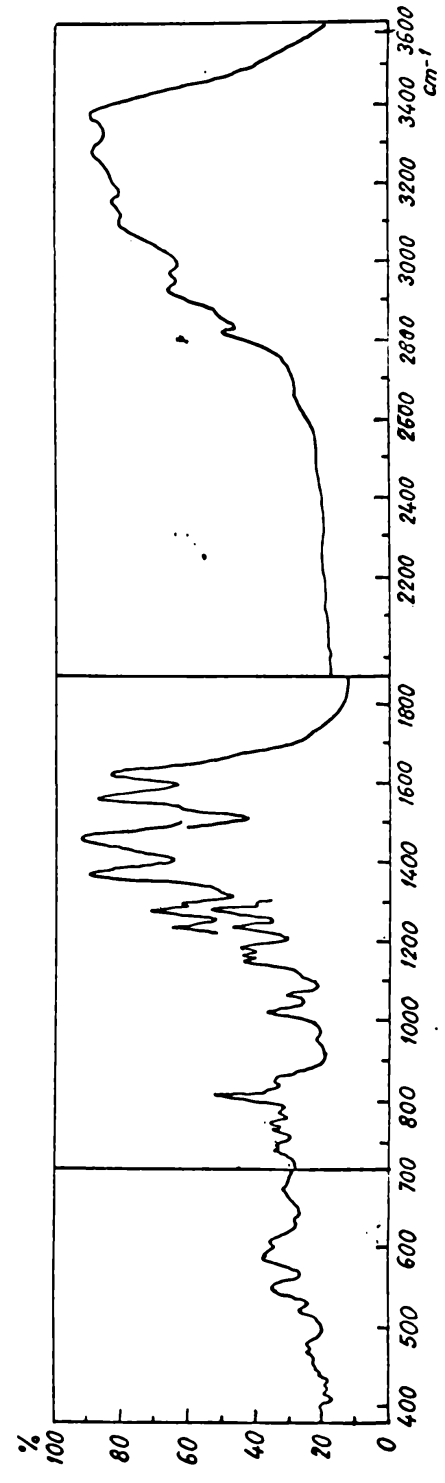
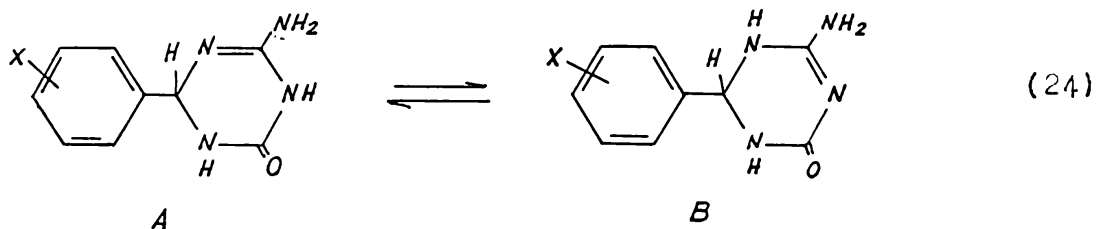


Fig. 2 Spectrul în infraroșu al p-dimetilaminobenziliden-1,5-

acord cu datele din literatură, vibrației de valență a unei legături C=N . Intr-adevăr, această bandă apare în domeniile 1530 - 1690  $\text{cm}^{-1}$  la guanidine, <sup>101-105</sup> 1655 - 1672  $\text{cm}^{-1}$  la trialchilizouree <sup>103</sup> și 1580 - 1620  $\text{cm}^{-1}$  la amidine diferit substituite. <sup>106,107</sup>

Este remarcabil faptul semnalat mai sus, că pentru combinațiile  $n: 1,4,9,10,11$  (vezi și figura 1), ambele benzi despre care a fost vorba, apar sub forma unor dublete clar profilate. Acest lucru nu poate fi explicat decât dacă admitem că în rețeaua cristalină subsistă două grupări carbonilice, respectiv carbiminice neechivalente. Dublarea similară a altor benzi ( tabela 9 ), ne îndreptățește să considerăm că nu poate fi vorba despre două moduri de implicare a acestor grupări în asociație prin legături de proton, ci mai degrabă despre doi tautomeri (A și B), existenți probabil în cantități egale în rețeaua cristalină, (24) :



Pentru precizarea structurii acestor tautomeri , este importantă identificarea vibrațiilor grupării  $\text{NH}_2$  . In guanidine substituite a putut fi demonstrat <sup>104,105,108</sup> că vibrația de deformare prin forfecare a grupării  $\text{NH}_2$  apare în domeniul 1590 - 1660  $\text{cm}^{-1}$ , iar cea de torsionare în domeniul 1040 - 1100  $\text{cm}^{-1}$  . In amidinele monosubsti-

tuite sau nesubstituite, <sup>107</sup> prima apare între 1570 - 1610  $\text{cm}^{-1}$ , iar în 2,4-diamino-1,3,5-triazine <sup>109</sup> între 1610 - 1680  $\text{cm}^{-1}$ . O analiză completă <sup>110</sup> a spectrului melaminei a permis a se atribui deformațiilor în cauză următoarele benzi : 1627 și 1653  $\text{cm}^{-1}$ , respectiv 1178 și 1194  $\text{cm}^{-1}$ . În spectrele combinațiilor cercetate de noi se găsesc benzi de intensitate importantă între 1530 - 1590  $\text{cm}^{-1}$  și unele de intensitate medie între 1020 - 1050  $\text{cm}^{-1}$ , care pot fi atribuite unor astfel de vibrații.

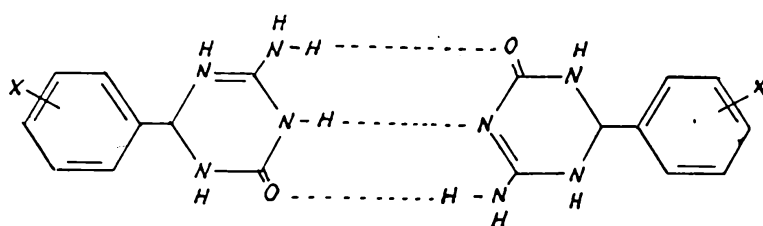
Vibrațiile de valență antisimetrică și simetrică  $\text{NH}_2$ , care apar în spectrul infraroșu al guanidinelor între 3200 - 3400  $\text{cm}^{-1}$  <sup>101,103</sup> în cel al amidinelor între 3300 - 3500  $\text{cm}^{-1}$  <sup>106,107,111</sup> și cel al amino-1,3,5-triazinelor între 3000 - 3400  $\text{cm}^{-1}$  <sup>100,105,109,110</sup> sînt mai dificil de identificat în cazul acestor combinații datorită suprapunerii cu alte vibrații NH existente, precum și cu vibrațiile OH ale alcoolului de cristalizare. În cazul compușilor *n*: 5, 8, 1, 11, 10 și 9 au fost atribuite acestor două benzi sau umeri în domeniul 3250 - 3370 și 3170 - 3270  $\text{cm}^{-1}$ .

Vibrației de valență NH care apare în amidine între 3100 - 3250  $\text{cm}^{-1}$  <sup>106,107,111</sup>, în acidul cianuric și bazele cianurice între 3000 - 3200  $\text{cm}^{-1}$  <sup>95-100</sup> și atribuim cele două benzi între 3120 - 3240  $\text{cm}^{-1}$  și 2800 - 3100  $\text{cm}^{-1}$ . Ambele, dar mai cu seamă ultima, trădează în cazul compușilor *n*: 1, 11, 10, 9, 4, 3 și 2 atât prin poziția cât și prin lărgimea ei o foarte puternică



asociere prin legături de proton ( figura 1 ) .

Avînd în vedere cele de mai sus, admitem că în rețeaua cristalină compușii *n*: 1, 11, 10, 9 și 4 se găsesc sub forma unui asociat echimolecular al celor două structuri tautomere A și B prin trei legături de proton



32

O astfel de asociere a fost demonstrată <sup>112</sup> în cazul combinațiilor echimoleculare dintre acid cianuric și melamină și dintre amelidă și amelină drept cauză a proprietăților lor. În mod evident, fiecare din cei doi tautomeri nu este capabil să dea loc singur unei asemenea asocieri prin legături de hidrogen.

Tautomerului B trebuie să-i atribuim frecvențele mai scoborîte ale benzilor corespunzătoare vibrațiilor de valență, atât ale grupei C=O cît și ale grupei C=N , dată fiind conjugarea lor nemijlocită. Examinînd frecvențele vibrațiilor de alungire C=O și C=N ale compușilor *n*: 5, 8, 3 și 2 , este firesc să admitem că spre deosebire de combinațiile anterior enumerate, ele se găsesc numai în forma tautomerului B. În tabela 9 sînt cuprinse, de asemenea, cîteva vibrații cuplate de valență C-N și de deformare N-H . Ele se situează în domeniul îndeobște atribuit unot vibrații de acest gen (de

exemplu la amidine domeniul  $1200 - 1570 \text{ cm}^{-1}$  .106,107,111  
Ele sînt, fără îndoială, caracteristice sistemului amino-  
-oxo-1,3,5-triazinic în forma tautomeră respectivă și în  
consecință, mai greu de comparat cu cele ale unor sisteme  
înrudite.

3.1.3.2.- Interpretarea spectrelor de absorbție în  
infraroșu ale compușilor monoprotonați  
( sulfatii )

Tabela 10 conține interpretarea dată celor mai semni-  
ficative benzi din benziliden-1,5-guanil-ureele monoprototo-  
nate (vezi pentru exemplificare figura 3) . Vibrația de  
valență a grupei carbonilice a suferit, datorită pozitivării  
atomului de azot din imediata sa vecinătate, o deplasare  
spre numere de undă mai mari.

În domeniul vibrațiilor de valență NH (  $2700 - 3300$   
 $\text{cm}^{-1}$  ) apare o bandă deosebit de largă, care trădează pe  
lîngă o asociere foarte puternică prin legături de proton  
și o pozitivare importantă a atomilor de azot. Pe această  
bandă se pot recunoaște totuși cîteva maxime, uneori mai  
pronunțate, corespunzătoare diverselor grupări NH din mole-  
culă . O atribuire este, firește, mai dificilă , dar dacă  
se admite că gruparea NH ureică nu își schimbă considera-  
bil în săruri poziția față de cea din bazele libere  
(rămînînd în jur de  $3100 - 3200 \text{ cm}^{-1}$ ) și dacă se ține  
cont că banda cea mai joasă ( $2780 - 2840 \text{ cm}^{-1}$  ) trebuie  
să corespundă grupei NH guanidinice puternic pozitivată,  
rămîn două maxime  $3200 - 3300 \text{ cm}^{-1}$  și  $3020 - 3150 \text{ cm}^{-1}$

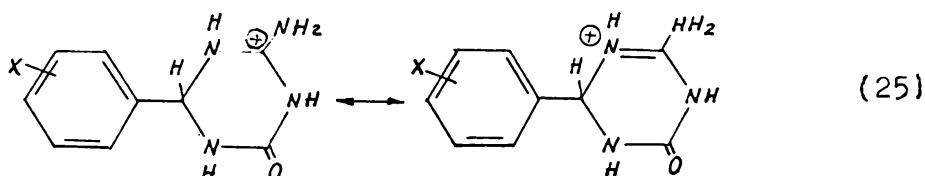
care pot fi atribuite grupării  $\text{NH}_2$  .

În domeniul  $1650 - 1720 \text{ cm}^{-1}$  toate combinațiile studiate prezintă un grup de două benzi. Ele trebuie să fie evidente, legate de sistemul de guanidiniu, dar o atribuire amănunțită este, de asemenea, dificilă. Benzile  $1700 - 1715 \text{ cm}^{-1}$  pot să corespundă așa numitelor "benzi de "guanidină I și II" din spectrele sărurilor de guanidiniu substituit <sup>113</sup> și care se datoresc probabil unor vibrații CN.

Vibrației de deformare  $\text{NH}_2$  (forfecare) i s-a atribuit o bandă între  $1650 - 1670 \text{ cm}^{-1}$  în mod analog cu banda atribuită aceluiași vibrații în sărurile de diamino-1,3,5-triaziniu ( $1640 - 1680 \text{ cm}^{-1}$ ). <sup>109</sup>

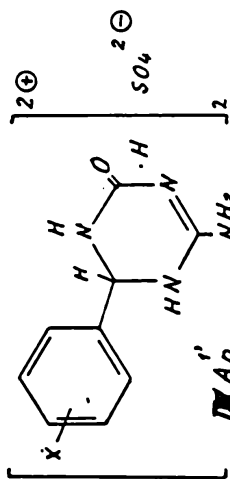
În domeniul  $1200 - 1500 \text{ cm}^{-1}$ , s-au atribuit trei benzi unor vibrații cuplate de valență CN și de deformare NH în acord cu unele date privind sărurile de amidiniu. <sup>111</sup>

Din cele de mai sus, reiese că protonarea benziliden-1,5-guanil-ureelor are loc la atomul de azot purtător al dublei legături endociclice, (25) :



T a b e l a 10

Benzile caracteristice ale sulfazilor de benziliden-1,5-guanil-uree substituite în nucleul benzeinic (cm<sup>-1</sup>)



Nr.	Substi-	C=O	NH	NH	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	Benzi	C-N	Valența				
	tuent	valența	ureic	valența	forfecare	guanidinică	N-H	deformație					
		valența	valența	sim.	I	II		cuplate					
IM	1, n	1740	2820	3200	3100	3300	1670	1710	1705	1450	1370	1280	
--	8	p-Me	1735	2840	3170	3050	3300	1670	1715	1700	1470	1390	1290
--	1	-H	1735	2780	3170	3080	3220	1655	1700	1685	1460	1390	1280
--	11	p-Cl	1730	2830	3150	3100	3220	1650	1720	1695	1450	1390	1280
--	10	m-Cl	1735	2840	3130	3030	3210	1670	1710	1700	1480	1410	1290
--	9	o-Cl	1730	2830	?	3050	3280	1660	1715	1690	1480	1380	1290
--	4	p-NO <sub>2</sub>	1730	2800	3200	3080	3300	1650	1720	1695	1460	1385	1260
--	3	m-NO <sub>2</sub>	1730	2830	3220	3150	3300	1670	1710	?	1470	?	1280
--	2	o-NO <sub>2</sub>	1745	2790	?	3090	3300	1650	1715	1690	1430	1360	1270

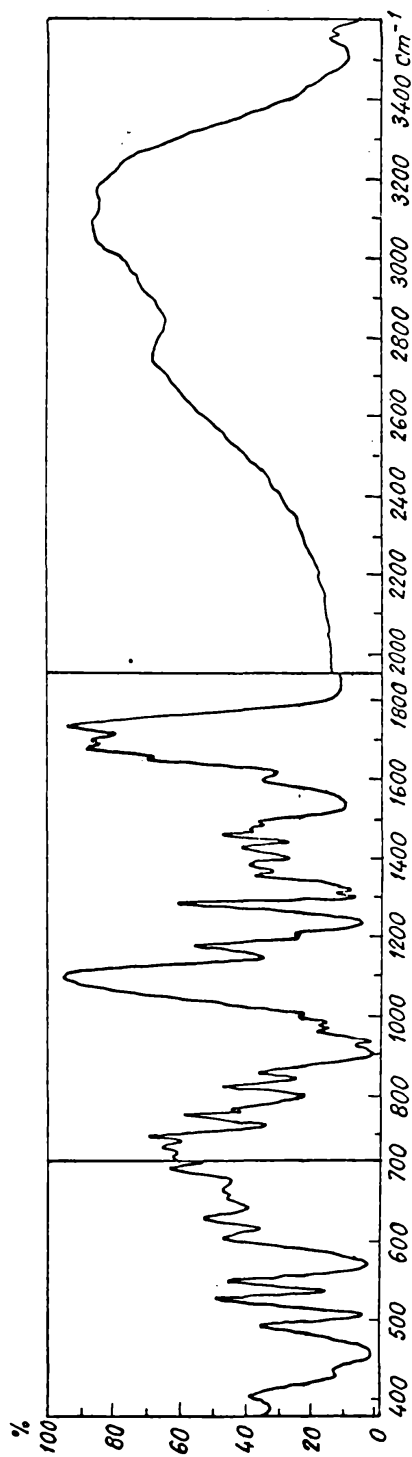


Fig. 3 - Spectral în infraroșu al sulfatului benzilic acid 1,5-difenil-areei  
(pastila - bromură de potasiu) .

3.1.4.- Dedublarea în enantiomeri a benziliden-  
-1,5-guanil-ureei 114

Așa cum a fost semnalat de A. Ostrogovich, <sup>4</sup> compușii rezultați în reacția dintre guanil-uree și aldehide arilice trebuie să fie racemici, avînd un atom de carbon asimetric și rezultînd dintr-o sinteză care pornește de la molecule optic inactive.

Separarea în antipozii a ( + ) benziliden-1,5-guanil-ureei de sinteză, s-a făcut prin transformare în diastereoizomeri, folosind în acest scop doi dintre acizii optic activi, acidul (+)-tartric și acidul (+)-camfor-10-sulfonic.

Astfel, unei soluții de acid (+)-tartric , la 70°C s-a adăugat o cantitate de (+)-benziliden-1,5-guanil-uree în raport molar 1:2 (acid tartric : benziliden-1,5-guanil-uree). Acidul (+)-tartric formează cu (-)-benziliden-1,5-guanil-ureea diastereoizomerul mai puțin solubil, pe care l-am separat prin cristalizări fracționate din apă.

Separarea (+)-enantiomerului s-a putut realiza în urma observației, că el este cel care formează cu acidul (+)-camfor-10-sulfonic sarea diastereoizomeră mai puțin solubilă decît cea a acestui acid cu (-)-benziliden-1,5-guanil-ureea. Primei soluții obținute ca mai sus, după filtrare i s-a adăugat o cantitate de acid (+)-camfor-10-sulfonic, corespunzătoare raportului molar 1:1 față de cantitatea de (+)-benziliden-1,5-guanil-uree rămasă

în soluție sub formă de (+)-tartrat. Diastereoizomerul (+)-(+)<sup>115</sup> a fost obținut în stare pură după câteva recrystalizări fracționate din apă.

Așadar, pentru a obține enantiomerii puri, s-a procedat conform recomandării cunoscute, <sup>115</sup> a efectuând recrystalizări fracționate succesive pînă ce puterea rotatorie a fiecărui diastereoizomer în parte rămîne neschimbată față de cea a preparatului obținut prin recrystalizarea precedentă.

Proprietățile celor doi diastereoizomeri sînt cuprinse în tabela 11.

T a b e l a 11

Proprietățile diastereoizomerilor

Nr. crt.	Azot % găsit/calculat	$[\alpha]_D^{20}$ în apă	P.t. °C	Randa- ment, %
33.	20,2/19,78	-25°	178	59
34.	13,0/13,27	+37,5°	254,5	72

33. = /(+)-acid tartric + 2(-)-benziliden-1,5-guanil-uree/.2H<sub>2</sub>O

34. = (+)- acid camfor-10-sulfonic + (+)-benziliden-1,5-guanil-uree

Pentru izolarea enantiomerului levogir al benziliden-1,5-guanil-ureei, soluția apoasă a diastereoizomerului 33, a fost neutralizată cu amoniac sau cu o

soluție diluată de hidroxid de sodiu, când are loc cristalizarea enantiomerului în chestiune.

(+)-Benziliden-1,5-guanil-ureea se poate obține din soluția apoasă a diastereoizomerului 34, prin neutralizarea cu o soluție de hidroxid de sodiu, urmată de cristalizarea enantiomerului. Cristalele enantiomerului și într-un caz și în altul, după separare se spală bine cu apă rece.

Ambii enantiomeri cristalizează cu un mol de apă de cristalizare. Puterea rotatorie a acestora s-a determinat în soluție, folosind N,N-dimetilformamida (DMF), ca solvent, iar citirea s-a făcut la un polarimetru Carl Zeiss Jena.

Proprietățile enantiomerilor sînt redată în tabela 12.

T a b e l a 12

Proprietățile enantiomerilor

Nr. crt.	Azot, % găsit/calculat	$[\alpha]_D^{20}$ în DMF	P.t. °C	Randament, %
35.	26,6/26,92	-37,5	151-2	81,6
36.	26,8/26,92	+37,5	151-2	77,5

35 = (-)-benziliden-1,5-guanil-uree.H<sub>2</sub>O

36 = (+)-benziliden-1,5-guanil-uree.H<sub>2</sub>O

Faptul că ambii enantiomeri ai benziliden-1,5-guanil-ureei obținuți au putere rotatorie egală, dar de semn contrar, confirmă puritatea acestora.

Studiul comparativ al spectrelor în infraroșu în stare solidă al enantiomerilor benziliden-1,5-guanil-



ureei, a dus la o concluzie ambiguă. Aceste spectre nu se suprapun ca în cazul unui amestec racemic ( conglomerat ), dar nici nu prezintă o diferență netă ca în cazul unui compus racemic ( racemat ).<sup>116</sup> Din această cauză, s-a apelat la diagrama punctelor de topire.<sup>115 b</sup> În acest caz, diagrama punctelor de topire cu un maxim, fără eutectic (figura 4), demonstrează existența unei soluții solide "pseudoracemat" a celor doi enantiomeri.

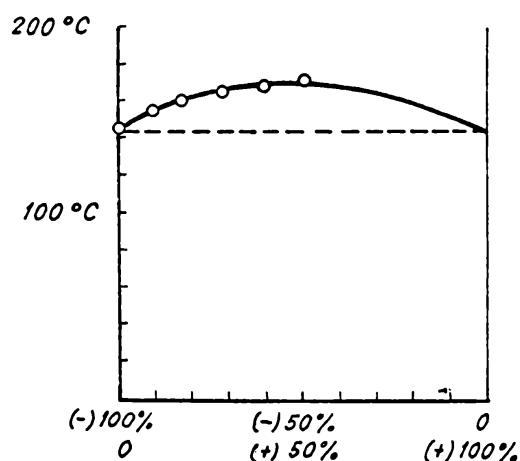


Fig. 4 - Diagrama punctelor de topire

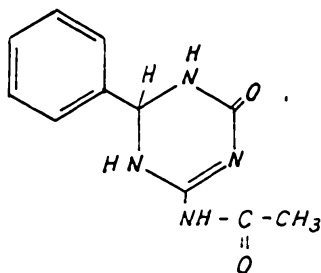
### 3.1.5.- Acetilarea benziliden-1,5-guanil-ureei<sup>85</sup>

Considerînd interesant din punct de vedere teoretic, obținerea unei combinații care să prezinte un sistem mixt de izomerie și anume doi izomeri optic activi datorită atomului de carbon asimetric și alți doi atropizomeri, s-a efectuat acetilarea benziliden-1,5-

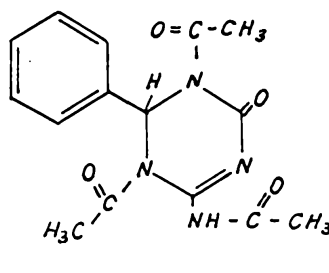
-guanilureei .

In literatură sînt descrise unele acetilări asupra unor compuși cu structură apropiată, ca de exemplu acetilarea 4,6-dioxo-1H,3H,5H-1,3,5-triazine, în care caz s-a obținut diacetil-derivatul ( 1,5-diacetil-4,6-dioxo-2H,3H-1,3,5-triazine ), <sup>117</sup> precum și asupra acetoguanidei , în care caz s-a obținut 4-metil-2-acetil-amino-6-oxo-1H-1,3,5-triazina . <sup>118</sup>

In acetilarea benziliden-1,5-guanil-urcei s-a folosit anhidridă acetică ca agent de acetilare și piridină drept catalizator . Lucrîndu-se în condiții diferite de temperatură și cu diferite raporturi molare între reactanți, s-au obținut doi produși de acetilare, anume un monoacetil și un triacetil-derivat .



37 Monoacetil-derivatul, prezumtiv (2-fenil-4-acetilamino-6-oxo-1H,3H,5-triazina)



38 1,3-diacetil-2-fenil-4-acetilamino-6-oxo-1,3,5-triazina.

Un amestec de anhidridă acetică și benziliden-1,5-guanil-uree, în raport molar 4:1 , s-a încălzit la 50°C cînd s-a adăugat piridină. Încălzirea la aceeași temperatură ( 50°C ) , a continuat apoi încă două ore. Cristalele formate după răcire, au fost separate și spălate cu acetat de etil . După o recristalizare din apă se

se obțin cristale aciculare incolore de monoacetil-derivat 37 .

Un amestec de benziliden-1,5-guanil-urce și anhidridă acetică în raport molar 1:8 ; s-a încălzit pe baia de apă la fierbere, cu o picătură de piridină, timp de 6 ore. După filtrare și spălare a cristalelor formate după răcire, s-a făcut o recristalizare din benzen . A rezultat în stare pură triacetil-derivatul 38 .

Deoarece nu se obține un diacetil-derivat așa după cum a fost verificat și cromatografic (nu apare un produs intermediar între mono- și triacetil-derivat) , se deduce că vitezele de acetilare în pozițiile 1, 3, conform cu structurile propuse de noi, sînt foarte apropiate .

Caracterizarea produșilor de acetilare este re-dată în tabela 13 .

T a b e l a 13

A c e t i l - d e r i v a ț i

Com- pus	Azot % găsit/calculat	Acetil % găsit/calculat	P.t. °C	Randa- ment %
37.	24,3/24,13	1,02/1	230-1	77
38.	17,7/17,78	2,7/3	110-1	50

37 = monoacetil-derivat

38 = triacetil-derivat

Pînă în prezent nu s-au efectuat încercări de separare a izomerilor optic activi asupra triacetil-derivatului .

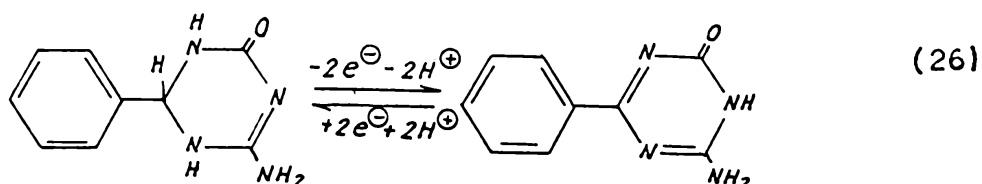
### 3.1.6.- Oxidarea benziliden-1,5-guanil-ureei <sup>85</sup>

Tot din punct de vedere teoretic, s-a considerat interesant de a se încerca posibilitatea oxidării benziliden-1,5-guanil-ureei la benzoguanidă .

În acest scop, o soluție apoasă de benziliden-1,5-guanil-uree acidulată cu acid sulfuric, s-a tratat cu o soluție de permanganat de potasiu la temperatura de aproximativ 80°C . Amestecul s-a menținut la această temperatură pînă ce soluția a devenit incoloră . Apoi , s-a filtrat întreaga soluție, iar prin răcirea acesteia s-au obținut cristale aciculare perfect incolore de benzoguanidă foarte pură ( randament 63,7 % ) .

Procesul contrar, al reducerii benzoguanidei la benziliden-1,5-guanil-uree, a fost studiat în această teză pe cale polarografică . 119

Cele două procese se prezintă astfel :



3.1.7.- Metodă cromatografică în strat subțire,  
de separare, recunoaștere și dozare a  
benziliden-1,5-guanil-ureelor și benzo-  
guanidelor 120

Studiul celor două procese contrare (26), al oxido-reducerii a benziliden-1,5-guanil-ureei la benzo-guanidă<sup>85</sup> și invers,<sup>119</sup> a ridicat inevitabil problema analizei amestecurilor de reacție. În acest scop, s-a folosit tehnica cromatografiei în strat subțire.

În vasta literatură privind compușii 1,3,5-triazinici, sînt cuprinse unele lucrări de analiză cromatografică fie în strat subțire, fie pe hîrtie, cum sînt cele referitoare la unele ierbicide 1,3,5-triazinice,<sup>121-127</sup> acidul cianuric și melamina,<sup>128,129</sup> sau trifenil-1,3,5-triazina,<sup>130</sup> dar pînă în prezent nu se indică nici o metodă de analiză pentru compușii de tipul celor din prezenta teză.

Experiențele preliminare au avut drept scop găsirea unui reactiv sensibil de recunoaștere pentru acești compuși. Astfel, au fost încercați reactivii cei mai sensibili folosiți pentru identificarea triazinelor în metoda cromatografică. Cele mai bune rezultate ale acestor încercări sînt rezumate în tabela 14.

T a b e l a 14

Sensibilitatea reacției de identificare a benziliden-  
-1,5-guanil-ureelor și benzoguanidelor, față de  
reactivii folosiți

Nr. crt.	R e a c t i v u l	Sensibilitatea compușilor:		Ref.
		IV A	III A	
1.	Acetat mercuric + difetil-carbazonă	0,4	0,3	129
2.	Briliant verde* + brom gazos	1,2	1,2	121
3.	Clor gazos + IK 1% + amidon solubil 5% (1:1)	0,1	0,1	131

\*Briliant verde = (4,4'-bis-(dimetilamino)-  
-trifenilmetan) în acetonă (0,5 %)

Metoda de identificare cu ajutorul clorului sub  
formă gazoasă și a amestecului de iodură de potasiu 1%  
cu amidon solubil 5% , a fost indicată pentru compușii  
cu hidrogen activ la atomul de azot. <sup>131</sup> Aplicarea aces-  
tui procedeu la compușii de tipul III A și IV A , a dat  
rezultate bune, spoturi violet-brune pe un fond alb.

Dintre toți dezvoltanții încercați, unul a dat cele  
mai bune rezultate anume amestecul de benzen : acetonă :  
metanol ( 8 : 2,5 : 2,5 ) .

S-au folosit plăci 20x20 cm , cu un strat de 0,250 mm  
(Silica Gel G, to Stahl for TLC, E. Merck A. Darmstadt ) și

metoda ascendentă de dezvoltare . Valorile aproximative ale  $R_F$  sînt cuprinse în tabelele 15 și 16 . Separarea benziliden-1,5-guanil-ureei și benzoguanidei, este arătată în figura 5 :

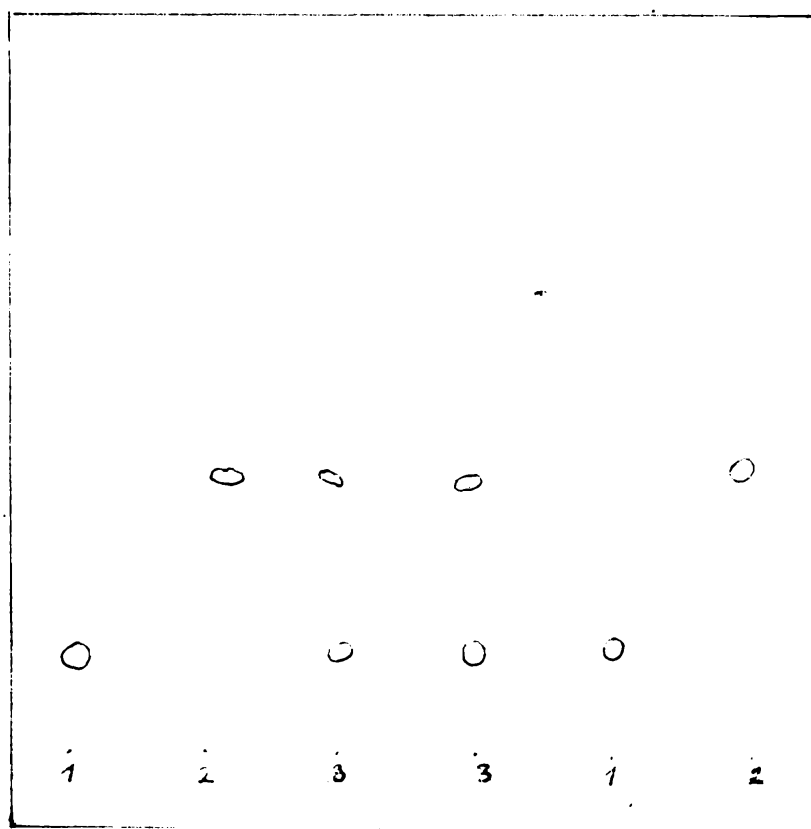
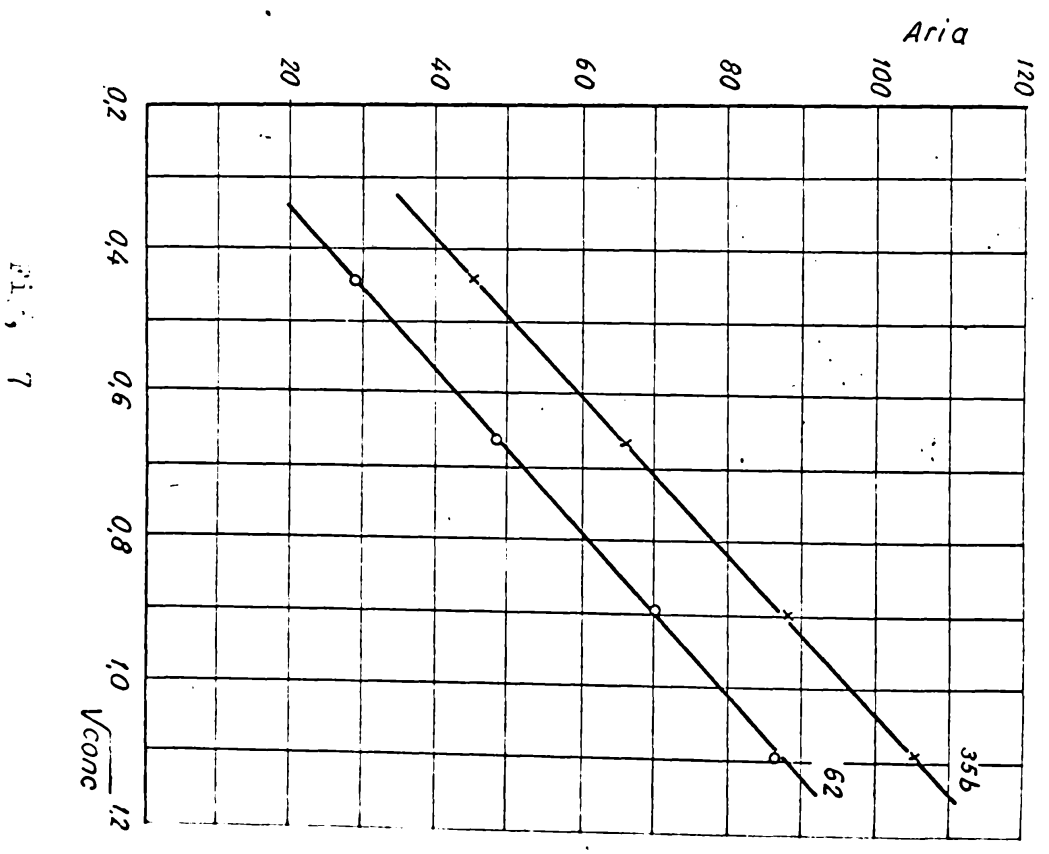
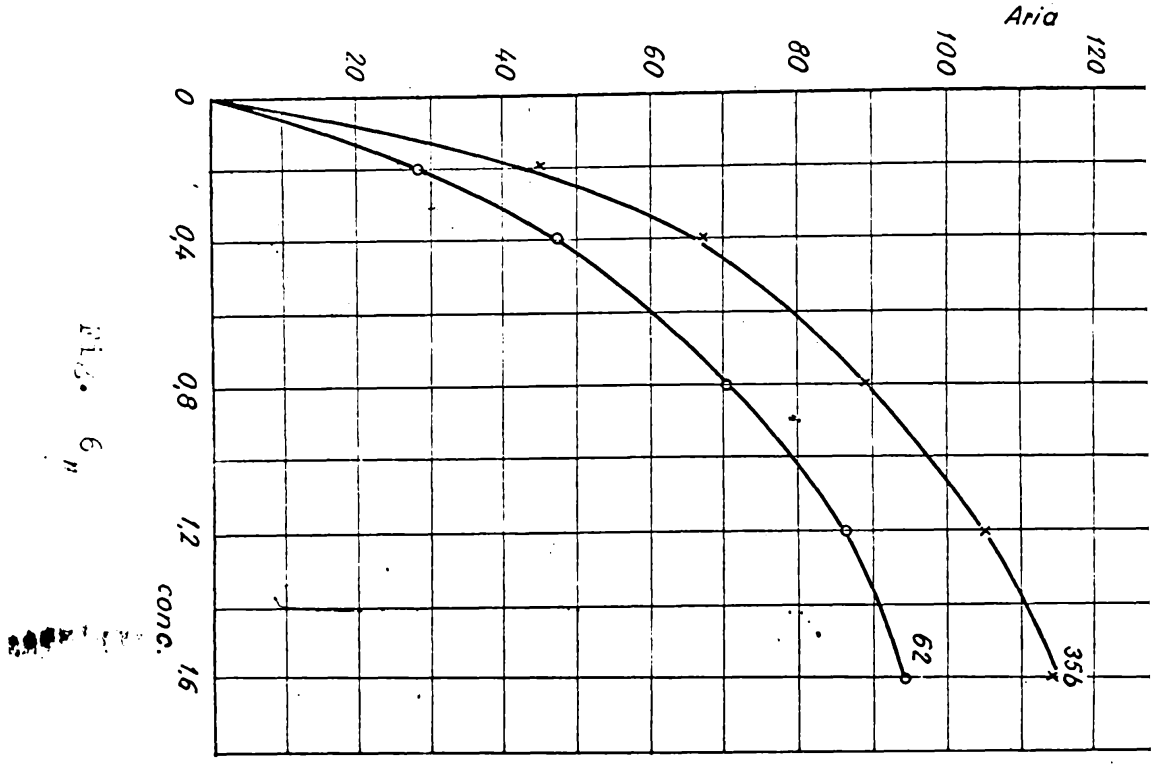


Fig. 5 - 1 = Benziliden-1,5-guanil-uree ( $IV A_1^0$ )  
2 = Benzoguanidă ( $III A_1$ )  
3 = Amestec sintetic de  $IV A_1^0$  și  $III A_1$

Curbele de calibrare privind dozarea cantitativă prin densitometrie optică folosind un aparat "Cromoscan" de tip Joece Loebel , sînt prezentate în figurile 6 și 7.





Rezultatele calculelor, <sup>132</sup> obținute cu ajutorul acestor curbe de calibrare, sînt prezentate în tabela 15.

T a b e l a 15

Dozarea compușilor IV A<sub>1</sub><sup>1</sup> și III A<sub>1</sub> prin metoda densitometrică . Sistemul cromatografic : silica-gel/benzen-acetonă-metanol (8 : 2,5 : 2,5) .

Filtru 575 . Apertura 1005 . Metoda : reflectanță.

Com- pusul	Valoarea R <sub>F</sub> aprox.	Adăugat g.	Găsit g	Eroare relativă %
IVA <sub>1</sub> <sup>1</sup>	0,12	0,8	0,75	-5,5
		0,8	0,71	-11,2
		1,0	0,92	-8,0
		1,0	1,04	+4,0
		1,2	1,10	-8,3
		1,2	1,25	+4,0
IIIA <sub>1</sub>	0,33	0,8	0,72	-10,0
		0,8	0,85	+6,2
		1,0	1,04	+4,0
		1,0	0,94	-6,0
		1,2	1,12	-6,7
		1,2	1,03	-11,6

In același timp au fost efectuate determinări în conformitate cu relația Purdy și Truter. <sup>133</sup> Curbele de calibrare după această metodă sînt arătate în

figura.8 . Rezultatele calculelor obținute cu ajutorul acestei curbe sînt cuprinse în tabela 16 .

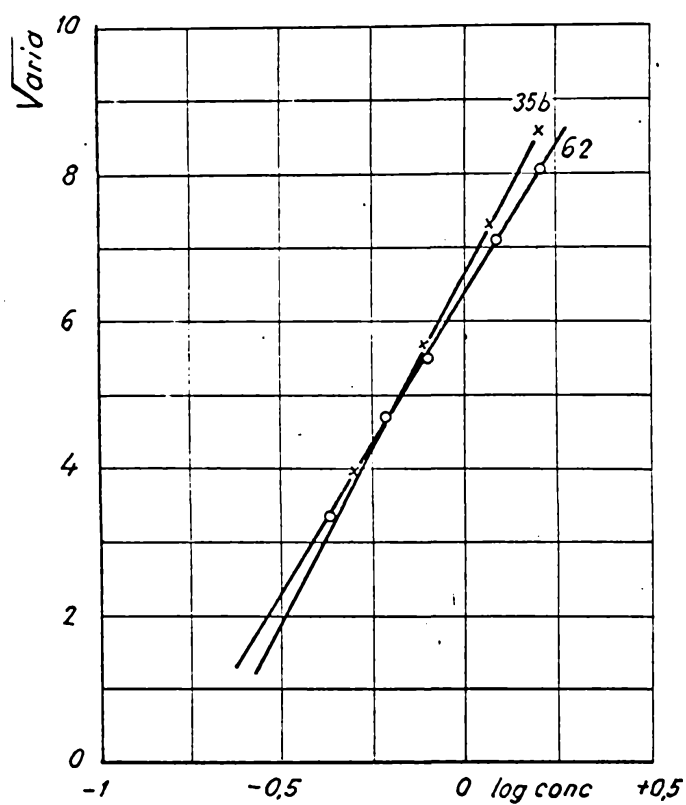


Fig. 3

Fig. 8

Se constată că ambele metode dau rezultate satisfăcătoare , în domeniul 0,6 - 1,4  $\mu\text{g}/\text{spot}$  și pot fi folosite pentru dozări semicantitative .

T a b e l a 16

Dozarea compușilor IV A<sub>1</sub><sup>1</sup> și III A<sub>1</sub> prin metoda Purdy și Truter. Sistemul cromatografic : silica-gel/benzen-acetonă-metanol (8 : 2,5 : 2,5 )

Com- pusul	Valoarea R <sub>F</sub> aprox.	Adăugat g	Găsit g	Eroare relativă %
IV A <sub>1</sub> <sup>1</sup>	0,12	0,8	0,88	+10,0
		0,8	0,72	-10,0
		1,0	0,89	-11,0
		1,0	0,91	-9,0
		1,2	1,11	-7,5
		1,2	1,09	-9,1
III A <sub>1</sub>	0,33	0,8	0,71	-11,2
		0,8	0,86	+7,5
		1,0	0,91	-9,1
		1,0	0,89	-11,0
		1,2	1,08	-10,0
		1,2	1,07	-10,8

3.2.- Studii în domeniul guanidelor (2-amino-4-R-6-oxo-1H-1,3,5-triazinelor). III

3.2.1.- Sinteza unor benzoguanide (2-amino-4-aril-6-oxo-<sup>1H</sup>-1,3,5-triazine ). III A

S-a sintetizat o serie de 2-amino-4-aryl-6-oxo-1H-1,3,5-triazine, în scopul precizării structurii, inclusiv a tautomeriei acestora, prin determinări spectroscopice în infraroșu și ultraviolet, precum și calcule de orbitali moleculari prin metoda Hückel. Un alt scop a fost elucidarea mecanismului reducerii polarografice la electrodul de mercur picurător și exprimarea sub o formă cantitativă a efectelor de substituent pe această cale a compușilor meta și para substituiți. Sinteza acestor compuși se bazează fie pe reacția cianguanidinei cu acid benzoic variat substituit,<sup>46</sup> fie pe reacția de oxidare a benziliden-1,5-guanil-ureelor,<sup>85</sup> (26).

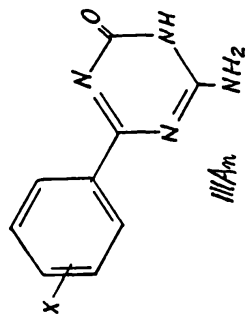
Un mol cianguanidină se adaugă treptat și sub agitare puternică, unei soluții de acid benzoic substituit (0,88 moli), în 9,1 moli oleum 3%. Temperatura se menține prin răcire cu gheață între 20 - 30°C. Prin turnarea masei de reacție peste gheață, se obțin sărurile acil-guanil-ureelor sub formă de precipitat, care ciclizează ușor la benzoguanide, prin neutralizare și încălzire în soluție apoasă.<sup>46</sup>

Oxidarea benziliden-1,5-guanil-ureelor are loc în soluție apoasă acidulată cu acid sulfuric, prin tratare cu o soluție de permanganat de potasiu, la aproximativ 80°C. Din soluția incoloră obținută după reacție și filtrare, cristalizează benzoguanidele într-o stare foarte pură.<sup>85</sup>

Compușii sintetizați și caracterizarea lor, sînt cuprinși în tabelul 17.

T a b e l a " 17

Benzoguanide substituite în nucleul benzenic



Compuș nr.	X	Formula moleculară	Br. mol.	N %	P.t.* °C	Metodă prep. Ref.
III A <sub>n</sub> 1	H	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O.H <sub>2</sub> O	206	27,5/27,19	327-8	85
" 4	plie	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O.H <sub>2</sub> O	220	25,6/25,46	329-30	46 *)
" 3	mme	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O	202	27,6/27,73	323-4	46 *)
" 13	pF	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> FN <sub>4</sub> O	206	27,1/27,19	341-2	46 *)
" 12	mF	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> FN <sub>4</sub> O	206	27,3/27,19	330-1	46 *)
" 6	pCl	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>4</sub> O.H <sub>2</sub> O	240,5	23,2/23,28	349-50	46
" 14	mCl	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> ClN <sub>4</sub> O	222,5	25,3/25,17	340,1	46
" 16	pBr	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> BrN <sub>4</sub> O.H <sub>2</sub> O	284,9	19,3/19,64	354-5	46 *)
" 15	mBr	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> BrN <sub>4</sub> O	266,9	21,1/20,93	326-7	46 *)
" 5	pMeO	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	218	25,6/25,69	356-7	46 *)
" 17	pMe <sub>2</sub> N	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	231	30,2/30,30	**)	46 *)
" 7	pAc	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> FN <sub>4</sub> O	233	29,9/30,04	353-4	85

\* Compușii se topesc cu descompunere

\*\* Compușii necunoscuți până în prezent în literatură

nu se lei la 360°C

Puritatea acestor compuși a fost urmărită în prealabil la microscop și prin cromatografie în strat subțire, conform 3.1.7. , apoi prin puncte de topire și determinarea conținutului de azot.

### 3.2.2.- Spectrele în infraroșu ale benzoguanidelor<sup>134</sup>

Spectrele în infraroșu ale benzoguanidelor au fost executate în pastile de bromură de potasiu, folosind un spectrofotometru de tip UR-10 , Carl Zeiss Jena, iar interpretarea benzilor mai semnificative, sînt prezentate în tabela 18 .

Luînd în considerare structura relativ complicată a compușilor studiați , o atribuire exhaustivă a benzilor nu este posibilă.

În spectrul tuturor compușilor există o absorbție largă, intensă, în regiunea dublei legături ( $1640 - 1690 \text{ cm}^{-1}$ ), obișnuit despărțită în două benzi distincte una între  $1635 - 1640 \text{ cm}^{-1}$  și cealaltă între  $1670 - 1690 \text{ cm}^{-1}$  .

În citosină (4-amino-6-oxo-1H,3H-pirimidină) și 1-metil derivații acesteia există de asemenea, două benzi la  $1626$  și  $1667 \text{ cm}^{-1}$  , a doua fiind deplasată prin deuterare (deutero citosina  $1637 \text{ cm}^{-1}$ ), sau prin substituirea grupei amino (ca exemplu 6-oxo-1H,3H-pirimidina  $1644 \text{ cm}^{-1}$  , 1-metil-4-dimetilamino-6-oxo-3H-pirimidina  $1645 \text{ cm}^{-1}$ ). Aceasta a fost interpretată,<sup>135</sup> atribuind carbonilului banda la aproximativ  $1640 \text{ cm}^{-1}$  și vibrației de deformare  $\text{NH}_2$  o frecvență

mai înaltă. Într-o serie de 2,4-diamino-1,3,5-triazine cu substituenți diferiți în poziția 6 (H, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> și OH), G. Morimoto <sup>109</sup> a atribuit pentru vibrația de deformare NH<sub>2</sub> o bandă între 1615 și 1670 cm<sup>-1</sup>. În melamină (2,4,6-triamino-1,3,5-triazină) și unele 2-alcoxi-4,6-diamino-1,3,5-triazine, vibrațiile de deformare NH<sub>2</sub> sînt între 1640 și 1695 cm<sup>-1</sup>. <sup>100</sup> O analiză completă, <sup>110</sup> a spectrului melaminei a permis atribuirea benzilor de la 1653 și 1627 cm<sup>-1</sup>, vibrației de deformare NH<sub>2</sub>.

Noi, de asemenea, am atribuit banda 1670 - 1690 cm<sup>-1</sup> vibrației de deformare NH<sub>2</sub>, astfel încît banda de la 1635 - 1640 cm<sup>-1</sup> rămîne pentru vibrația de valență CO. Pentru aceste vibrații de obicei este atribuit un domeniu mai înalt (1690 - 1780 cm<sup>-1</sup>). Ca exemplu pot fi considerate 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinele (1680 - 1740 cm<sup>-1</sup>), <sup>71,73</sup> 2,4-dioxo-1H,3H,5H-1,3,5-triazinele (1680 - 1740 cm<sup>-1</sup>) <sup>71</sup> acidul cianuric și tri-N-metil-derivatul său, <sup>71,96,98,99</sup> amelida și amelina (1710 - 1740 cm<sup>-1</sup>), de asemenea și 4-amino-2-aryl-6-oxo-1H,3H-1,3,5-triazinele (1630 - 1720 cm<sup>-1</sup>), <sup>92</sup> Frecvențele relativ joase pentru vibrația de valență a carbonilului în acești compuși, pot fi explicate printr-o importantă conjugare cu restul moleculei, la fel ca și printr-o asociere puternică prin legături de hidrogen în rețeaua cristalină.

În regiunea 1600 cm<sup>-1</sup>, toți compușii triazinici incluzînd derivații lor carbonilici, prezintă o bandă

T a b e l a 16

Benzile în infraroșu caracteristice 2-amino-4-aryl-6-oxo-1H-1,2,5-triazinelor

Compușul IIIA <sub>n</sub> Substituentul	n:	1	4	3	13	12	6	16	15	5	17	7
	H	pme	nmf	pr	mf	pcl	el	pbr	mbr	pmeO	pme <sub>2</sub> N	pNO <sub>2</sub>
Atribuiri benzii												
Nu valență												
NH <sub>2</sub> asimetric	3400	3350	3330	3320	3320	3360	3340	3300	3340	3360	3375	3310
NH <sub>2</sub> simetric	3150	3160	3180	3070	3140	3130	3150	3140	3150	3140	3170	3120
NH	2880	2850	2860	2870	2900	2850	2850	2980	2850	2920	2860	2900
C=O valență	1640	1642	1635	1635	1635	1640	1640	1630	1640	1635	1640	1680
NH <sub>2</sub> deformate	1680	1680	1690	1680	1695	1680	1670	1690	1670	1690	1690	1690
C=N valență (nucleu triazinic schelet)	1600	1595	1595	1580	1590	1585	1595	1590	1595	1595	1585	1600
nucleu benzenic	1600	1595	1610	1605	1505	1600	1595	1600	1595	1605	1595	1615
cuadrat)	1600	1595	1575	1580	1580	1585	1570	1580	1585	1585	1595	1585
NH deformate în plan	1545	1550	1555	1550	1555	1550	1550	1550	1550	1550	1552	1570
nucleu benzenic (nucleu s-triazinic)	1480	1480	1497	1510	1495	1470	1470	1480	1470	1480	1482	1490



(valență semicerc)	1430	1430	1420	1465	1430	1440	1420	1440	1450	1410	1410	1435
					1462							
deformări CH în	1027	1020	1050	1015	1080	1015	1080	1011	1075	1030	1010	1010
plan la nucleul	1090	1115	1090	1130	1120	1090	1157	1070	1160	1170	1125	1110
benzenic	1156	1180	1165	1170	1200	1170	1270	1175	1270	1260	1160	1175
	1180	1270	1275	1300	1275	1220		1270			1270	1275
	1210											
deformări CH în	785	800	795	810	790	805	790	810	790	800	805	810
afara plan. la			680		735		730		730			
nucleul benzenic												
deformări NH în	820	840	825	860	830	850	830	850.	830	830	830	830
afara planului												

---

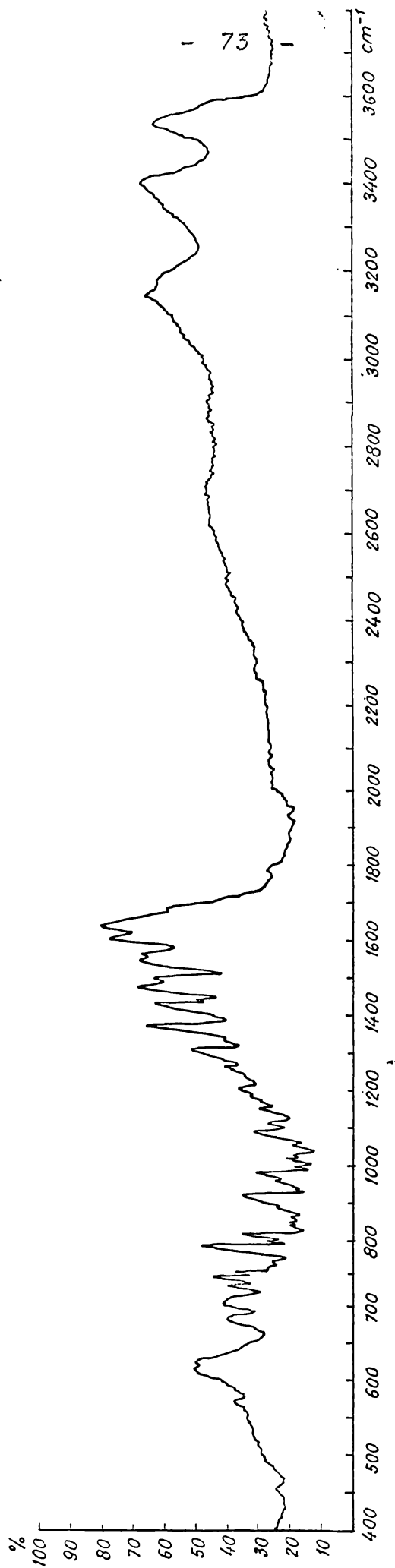


Fig. 9 - Spectrul în infraroșu al benzoatului de potasiu (pastilă de bromură de potasiu) .

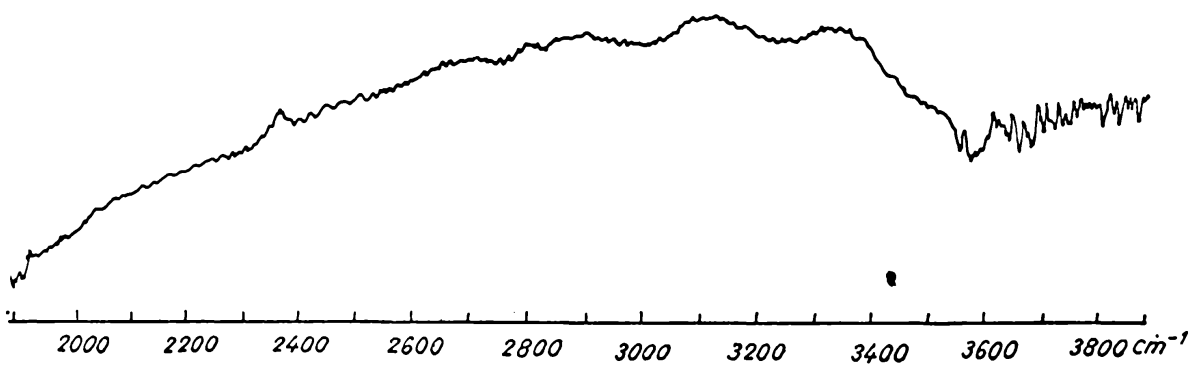


Fig. 10 - Spectrul în infraroșu al  
p-dimetilamino-benzoguanidăi  
(pastilă de bromură de potasiu)

care obișnuit este atribuită unei vibrații de schelet (probabil cuplată cu C=N) . Ca exemplu pot fi considerate 2,4-dioxo-1,3,5-triazinele și derivații acestora ( $1620 - 1635 \text{ cm}^{-1}$ ), <sup>73</sup> melamina și derivații substituiți ( $1560 - 1590 \text{ cm}^{-1}$ ), <sup>100</sup> 2,4-diamino-1,3,5-triazine cu substituenți variați în poziția 6 ( $1537 - 1592 \text{ cm}^{-1}$ ), <sup>109</sup> sau citosina și derivații ei ( $1600 - 1640 \text{ cm}^{-1}$ ). <sup>135</sup>

În cazul compușilor studiați de noi, aceste benzi sînt suprapuse cu benzile datorită vibrațiilor de schelet în quadrat al inelului benzenic. <sup>136</sup>

În regiunea  $1540 - 1570 \text{ cm}^{-1}$ , compușii noștri arată o bandă intensă. Această bandă pare să fie caracteristică structurii oxo-pirimidinei, apărînd în cei mai mulți compuși de acest tip, ca 2,4-dioxo-1H,3H-pirimidine ( $1541 - 1545 \text{ cm}^{-1}$ ), <sup>135</sup> sau derivații citosinei ( $1535 - 1550 \text{ cm}^{-1}$ ). <sup>135</sup> Această bandă este deplasată din spectrul citosinei prin deuterare sau substituția hidrogenului la N-1 și a fost atribuită unei vibrații de deformare NH în plan. <sup>135</sup>

În regiunea  $820 - 850 \text{ cm}^{-1}$ , banda intensă a fost atribuită unei vibrații de deformare în afara planului. Ea apare în regiunea  $780 - 800 \text{ cm}^{-1}$ , pentru derivații citosinei și poate fi deplasată prin deuterare sau metil-substituție. <sup>135</sup>

Vibrațiile  $\text{NH}_2$  de valență simetrice și asimetrice, care apar în spectrul infraroșu al amino-1,3,5-triazinelor între  $3000 - 3400 \text{ cm}^{-1}$ , <sup>100,109,110</sup> citosinei

și derivaților ei între 3100- 3370  $\text{cm}^{-1}$  <sup>135</sup> sau 4-amino-2-aril-6-oxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor între 3100 - 3370  $\text{cm}^{-1}$  au fost atribuite două benzi în regiunile 3310 - 3400  $\text{cm}^{-1}$  și 3070 - 3180  $\text{cm}^{-1}$  .

Vibrațiile de valență NH apar la amidine între 3100 - 3250  $\text{cm}^{-1}$  <sup>106,107,111</sup> și la acidul cianuric și bazele cianurice între 3000 - 3200  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>96,98,99,100</sup> Domenii mai joase pentru aceste vibrații au fost propuse pentru grupe NH puternic asociate prin legături de hidrogen (2810 - 3100  $\text{cm}^{-1}$ ), pentru 4-amino-2-aril-6-oxo-1H,3H-1,3,5-triazine <sup>92</sup> sau derivații citosinei. <sup>135</sup>

În baza celor discutate, noi putem admite că în rețeaua cristalină compușii studiați sînt în forma unui amino-oxo-tautomer puternic asociat prin legături de hidrogen .

### 3.2.3.- Calculul de orbitali moleculari prin metoda Hückel <sup>134</sup>

Structurile electronice a heterociclicilor cu azot cu caracter aromatic au fost studiate de mai mulți autori folosind fie metode de orbitali moleculari simple, fie unele metode mai sofisticate. Aceste studii sînt fără

doar și poate datorate importanței teoretice a problemei precum și faptului că heterociclii cu azot sînt cunoscuți ca molecule de un interes biochimic special. <sup>137-140</sup>

Este unanim recunoscut, că calculele de orbitali moleculari prin metoda Hückel (HMO), furnizează informații teoretice foarte folositoare pentru precizarea proprietăților stării fundamentale ale unor variate molecule conjugate, în ciuda simplificărilor ei drastice.

Au fost obținute corelări bune între energiile orbitalilor moleculari prin metoda Hückel și lungimile de undă ale benzilor de absorbție în ultraviolet-vizibil, pentru hidrocarburi aromatice șiazine <sup>141,142</sup>, deși această teorie nu ia în considerație explicit ci numai implicit, repulsiile electronice. Potențialele de semiundă ale azinelor au fost cu succes corelate cu energiile primilor orbitali liberi. <sup>143</sup> Lungimile legăturilor pot fi calculate folosind relațiile Coulson între lungimile de legătură și ordinul de legătură pentru hidrocarburi șiazine. <sup>144</sup>

O simplă parametrizare a energiilor orbitalilor, bazate pe modele de tip HMO pentru combinațiile liniare de orbitali  $\pi$  și electronii neparticipanți este în excelentă concordanță cu pozițiile benzilor în spectrele fotoelectronice al unor azabenzeni și azanaftalene. <sup>145</sup>

Factorii care afectează echilibrul tautomer al hidroxi-azo-derivaților aromatici, <sup>146</sup> ca și al hidroxi- și amino-azinelor, <sup>147,148</sup> au fost tratați

prin metoda HMO folosind diferența energiilor de legătură ca un criteriu al stabilității tautomerilor. Rezultatele sînt în bună concordanță cu datele experimentale pentru toți compușii studiați.

În prezenta teză calculele de orbitali moleculari prin metoda Hückel, au fost făcute pentru cei mai probabili tautomeri ai 2-amino-4-aril-6-oxo-1H-1,3,5-triazinelor în vederea discuției echilibrelor tautomere, interpretării spectrelor de absorbție în UV și a stabilirii unor corelații cu potențialele de semiundă.

Calcululele Hückel înlocuiesc includerea formală a repulsii interelectronice în hamiltonieni din metoda SCF cu valori empirice pentru integralele Coulombiene și de rezonanță.<sup>137-140</sup> Astfel valorile empirice sînt exprimate ca funcții ale lui  $\alpha_0$  și respectiv  $\beta_0$  (integrala coulombiană și integrala de rezonanță a unui carbon  $sp^2$  în benzen pentru o legătură aromatică C-C de o lungime aproximativă de 1,39 Å ).

Funcțiile sînt date ca :

$$\alpha_x = \alpha_0 + h_x \beta_0 \quad /1/$$

$$\beta_{cx} = k_{cx} \beta_0 \quad /2/$$

unde  $h_x$  și  $k_{cx}$  sînt parametri determinați empiric ai atomului și respectiv legăturii .

În calculele prezente au fost folosiți parametri empirici  $h_x$  și  $k_{cx}$  a lui G. Derflinger și H.Lischka.<sup>149</sup>

Acești parametri au fost obținuți prin procedeul iterativ al celor mai mici pătrate din spectrele ultraviolete a 88 compuși aromatici monociclici cu toate cele 146 de benzi electronice, iar valorile lor sînt prezentate în tabela 19 .

T a b e l a 1 9

Parametrii folosiți  $h_x$  și  $k_{C-X}$  determinați empiric

$h_x$		$k_{C-X}$	
$h_F$	2,84	$k_{C-F}$	0,68
$h_{Cl}$	1,45	$k_{C-Cl}$	0,57
$h_{Br}$	1,16	$k_{C-Br}$	0,38
$h_O$	1,20	$k_{C=O}$	1,93
$h_{O-CH}$	1,96	$k_{C-O}$	1,31
$h_N$	0,83	$k_{C=N}$	1,06
$h_N$	1,47	$k_{C-N}$	1,30
$h_{CH_3}^*)$	0,88	$k_{C-CH_3}$	0,18
		$k_{N-O}$	1,95

\* $CH_3$  este efectiv înlocuit de un singur heteroatom care donează doi electroni sistemului  $\pi$  .



Soluții ale matricolor Hückel, care neglijează între-  
pătrunderea, au fost obținute cu ajutorul unui calculator  
numeric, folosind un program scris în fortran 63 (QCPE -  
110) . Acest program efectuează calcule Hückel standard  
cum sînt energiile orbitalilor, funcțiile proprii, ener-  
gia totală, energia de delocalizare, ordinele de legătură,  
lungimile de legătură și densitățile electronice. Progra-  
mul mai calculează și noi integrale Coulombiene  $\alpha$  din  
densitățile de electroni prin tehnica  $\omega$  folosind relația:

$$\alpha_r = \alpha_0 + (1 - g_r) 1,4 \beta_0 \quad /3/$$

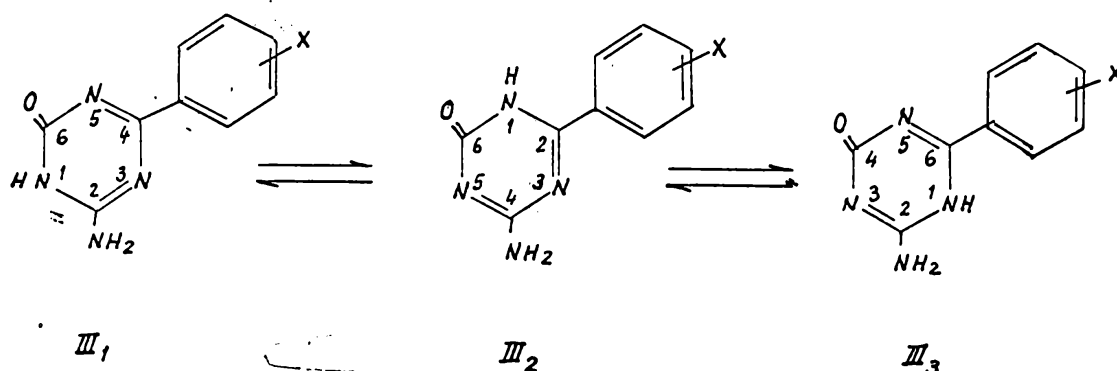
unde  $g_r$  sînt densitățile de electroni.

Mărimile de mai sus pot fi apoi calculate din nou  
prin iterații pînă se ajunge la o self- consistență.

### 3.2.3.1.- Energia $\pi$ totală, Energia de legătură și tautomeria, 134

Așa cum a fost arătat la interpretarea spectrelor în  
infraroșu, compuşii studiați adoptă în rețeaua cristalină  
structura amino-oxo- .

In soluție există probabil un echilibru între urmă-  
torii tautomeri :



Pentru a preciza stabilitatea relativă a formelor tautomere în cadrul metodei HMO , s-a făcut uz de noțiunea energiei de legătură, definită prin ecuația /4/ 150 :

$$E_B = E_{\pi} - E'_{\pi} \quad /4/$$

unde  $E_{\pi}$  este energia totală a electronilor  $\pi$  calculată de program și  $E'_{\pi}$  este energia electronilor  $\pi$  localizați pe orbitalii p atomici. Aceasta este :

$$E'_{\pi} = \sum_1^n S_i \alpha_i \quad /5/$$

unde  $n$  este numărul atomilor,  $S_i$  este numărul electronilor dați de atomul  $i$  sistemului  $\pi$  și  $\alpha_i$  este integrala Coulomb pentru atomul  $i$ .

Energia de legătură apare mai bine justificată 146,150-152, decât energia de delocalizare folosită frecvent 137 pentru caracterizarea tautomerilor, dată fiind nesiguranța în definirea structurilor corecte de rezonanță . Pentru o pereche dată de tautomeri, este suficient

să se compare energiile de legătură a celor doi tautomeri pentru a stabili care dintre ei este mai stabil.

Tabela 20 prezintă energiile  $\mathcal{T}$  totale, energiile localizate și energiile de legătură, precum și diferențele dintre energiile de legătură a tautomerilor calculați prin metoda HMO simplă și HMO  $\omega$ .

Așa cum poate fi văzut, diferențele dintre energiile  $\mathcal{T}$  totale, calculate prin metodele HMO simple și HMO sînt destul de mici ( $\sim 0,1 + 0,3 \beta_0$ ).

Conform ambelor metode, HMO simplă și HMO  $\omega$ , tautomerul III<sub>1</sub> este cel mai stabil. Diferențele de energie sînt mai mici prin calculele HMO (III<sub>1</sub> - III<sub>2</sub>  $\sim 0,015 \beta_0 \sim 0,45$  kcal/mol, III<sub>1</sub> - III<sub>3</sub>  $\sim 0,005 \beta_0 \sim 0,15$  kcal/mol \*) decît prin cele HMO  $\omega$  (III<sub>1</sub> - III<sub>2</sub>  $\sim 0,066 \beta_0$  <sup>(\*)</sup> se ia  $\beta_0 = -30$  kcal/mol (vezi discuția de la 3.2.5.1)  $\sim 1,98$  kcal/mol, III<sub>1</sub> - III<sub>3</sub>  $\sim 0,092 \beta_0 \sim 2,76$  kcal/mol). Bineînțeles, tautomerii III<sub>1</sub> sînt, de asemenea, mai apti să dea asociații moleculare (vezi spectrele infraroșii), precum și asociații cu moleculele de solvent prin legături de hidrogen decît ceilalți tautomeri (energia legăturii de hidrogen fiind de  $1 + 2$  kcal/mol pentru legătura N-H...O, respectiv  $5 + 6$  kcal/mol pentru legături de hidrogen chelatrice duble în acizii carboxilici).<sup>153</sup> Este evident că în soluție tautomerul III<sub>1</sub> predomină net.

T a b e l a 20

Energile de legătură a celor mai probabili tautomeri

Compus	Ar.	H	pMe	mMe	pF	mF	pCl	mCl	pBr	mBr	pMeO	pMe <sub>2</sub>	pAcO <sub>2</sub>
subst.	16	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	20
n	=====												
Tautomer III <sub>1</sub> HMO	29,165	30,941	3,940	34,964	34,957	32,193	32,184	31,549	31,544	33,658	32,766	40,142	
E <sub>A</sub> <sup>*)</sup>													
E <sub>A</sub> <sup>*)</sup>	8,72	10,48	10,48	14,40	14,40	11,60	11,62	11,04	11,04	12,64	11,66	14,02	
E <sub>B</sub>	20,445	20,461	20,460	20,564	20,557	20,573	20,564	20,509	20,504	21,018	21,106	25,122	
ω HMO E <sub>A</sub> <sup>*)</sup>	28,922	30,709	30,707	34,754	34,751	32,004	31,998	31,339	31,335	33,543	32,677	39,415	
E <sub>A</sub> <sup>*)</sup>	9,482	11,246	11,253	15,205	15,202	12,449	12,443	11,844	11,839	13,603	12,682	15,675	
E <sub>B</sub> <sup>*)</sup>	19,440	19,463	19,454	19,549	19,549	19,555	19,555	19,495	19,496	19,940	19,995	23,790	
Tautomer III <sub>2</sub>	=====												
HMO	29,150	30,927	30,925	34,950	34,943	32,180	32,169	31,505	31,530	33,645	32,753	40,127	
E <sub>A</sub>	8,72	10,48	10,48	14,40	14,40	11,62	11,62	11,04	11,04	12,64	11,66	14,02	
E <sub>B</sub>	20,430	20,447	20,445	20,550	20,543	20,560	20,549	20,495	20,490	21,005	21,093	26,107	
ω HMO E <sub>A</sub> <sup>*)</sup>	28,850	30,638	30,635	34,684	34,680	31,936	31,928	31,270	31,264	33,480	32,616	39,545	
E <sub>A</sub> <sup>*)</sup>	9,476	11,248	11,245	15,195	15,198	12,439	12,440	11,838	11,831	13,597	12,671	15,824	
E <sub>B</sub>	19,374	19,390	19,391	19,489	19,482	19,497	19,498	19,432	19,433	19,883	19,945	23,721	

Tabel a 20  
( c o n t i n u a r e )

Compuș Nr.	H	pMe	mMe	pR	mR	pCl	mCl	pBr	mBr	pMeO	pMe <sub>2</sub> O	pAc <sub>2</sub> O
subst.	16	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	20
n												
=====												
Tetramer												
III <sub>3</sub>												
HMO	E <sub>A</sub>	29,160-30,937	30,936	34,260	34,953	32,190	32,180	31,545	31,540	33,655	32,773	40,138
E <sub>I</sub>		8,72	10,48	14,40	14,40	11,62	11,62	11,04	11,04	12,64	11,66	14,02
E <sub>B</sub>		20,440	20,457	20,456	20,553	20,570	20,560	20,505	20,500	21,015	21,113	26,118
ω HMO	E <sub>A</sub> **)	28,864	30,652	30,650	34,696	34,691	34,947	31,941	31,283	33,490	32,635	39,558
	E <sub>A</sub> **)	9,516	11,286	11,287	15,235	12,476	12,471	11,870	11,870	13,634	12,711	15,805
	E <sub>B</sub>	19,348	19,366	19,363	19,461	19,471	19,470	19,413	19,408	19,856	19,924	23,753
E <sub>B</sub> · 10 <sup>-3</sup>												
HMO III <sub>1</sub> -III <sub>2</sub>		15	14	15	14	13	15	14	14	13	13	15
III <sub>1</sub> -III <sub>3</sub>		5	4	5	4	3	5	4	4	3	3	5
ω HMO III <sub>1</sub> -III <sub>2</sub>		66	73	63	60	58	67	63	63	57	50	69
III <sub>1</sub> -III <sub>3</sub>		92	97	91	88	94	85	81	88	84	71	101

\*) E<sub>A</sub> , E<sub>I</sub> și E<sub>B</sub> sînt exprimate în valori β<sub>0</sub> .

\*\*) E<sub>I</sub> au fost constante după 6 iterații cu valori β<sub>0</sub> 0,0002 .

3.2.3.2.- Energiile de tranziție și spectrele  
în ultraviolet <sup>134</sup>

Spectrele în ultraviolet a 2-amino-4-aryl-6-oxo-1H-1,3,5-triazinelor substituite, au fost obținute în metanol ( $1 \cdot 10^{-4}$  mol/l), cu un spectrograf UV Unicam SP 800, de la 200 la 800 nm. Tabela 21 cuprinde frecvențele de absorbție pentru toți compușii studiați. Nivelele de energie, în unități  $\beta_0$ , calculate prin metoda Hückel pentru orbitalul ocupat de energia cea mai înaltă (Nr 0), orbitalul penultim ocupat (Nr 1) și orbitalul liber de cea mai joasă energie (Nr.-1), sînt de asemenea, date în tabela 21.

Tranziția  $\pi - \pi^*$  cea mai joasă, este considerată a corespunde trecerii unui electron al orbitalului ocupat de energia cea mai înaltă, la orbitalul liber de energia cea mai joasă ( $0 \rightarrow -1$ ) și se presupune că reprezintă banda p. <sup>137,142,154</sup> Similar, o trecere a unui electron de pe orbitalul penultim ocupat pe orbitalul liber de energie cea mai joasă ( $1 \rightarrow -1$ ), se presupune că reprezintă banda  $\beta$ . <sup>137,142</sup> Energiile în eV au fost calculate folosind relația Wohl <sup>142</sup>:

$$\Delta E_{\beta} = 2,5550 \Delta\beta (1 \rightarrow -1) + 1,4111 \text{ pentru banda } \beta/6/$$

$$\Delta E_p = 2,6582 \Delta\beta (0 \rightarrow -1) + 0,9062 \text{ pentru banda p } /7/$$

și lungimea de undă a absorbției :

T a b e l a 21

nivelele energetice (in  $\sigma_0$ ) calculate și valori experimentale pentru tranzițiile electronice (in nm.)

Compus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Subst.	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX
	plac	maie	PF	ur	PCl	PCl	PCl	PCl	PCl	PCl	PCl	PCl	PCl	PCl	PCl	PCl	PCl	PCl	PCl
Tautomer III <sub>1</sub>																			
Nivel +1	-0,572	-0,575	-0,572	-0,593	-0,574	-0,597	-0,573	-0,585	-0,573	-0,666	-0,683	-0,466							
0	0,954	0,825	0,823	0,915	0,919	0,844	0,834	0,856	0,851	0,667	0,575	0,955							
-1	0,994	0,959	0,955	0,966	0,957	0,963	0,955	0,963	0,955	00,962	0,961	1,000							
Tautomer III <sub>2</sub>																			
Nivel +1	-0,575	-0,578	-0,575	-0,596	-0,576	-0,600	-0,577	-0,588	-0,576	-0,672	-0,687	-0,466							
0	0,940	0,826	0,823	0,901	0,913	0,840	0,834	0,853	0,850	0,674	0,582	0,946							
-1	1,000	0,970	0,944	1,000	0,955	1,000	0,947	1,000	0,947	1,000	1,000	1,000							
Tautomer III <sub>3</sub>																			
Nivel +1	-0,573	-0,576	-0,573	-0,594	-0,574	-0,598	-0,575	-0,586	-0,573	-0,667	-0,685	-0,466							
0	0,968	0,825	0,822	0,918	0,918	0,841	0,834	0,855	0,851	0,670	0,576	0,978							
-1	1,000	1,000	0,973	1,000	0,976	1,000	0,974	1,000	0,974	1,000	1,000	1,000							
Tranziții p																			
Experimental	252	267	257	270	256	268	273	265	275	288	348	274							
Tautomer III <sub>1</sub>	250	269	269	267	255	264	268	262	275	279	282	266							
Tautomer III <sub>2</sub>	252	267	269	254	255	262	268	262	266	278	290	268							
Tautomer III <sub>3</sub>	249	269	269	253	255	264	268	263	265	279	292	262							
Tranziții β																			
Experimental	(211)*	(212)*	(219)*	(212)*	248	(208)*	250	(208)*	252	220	230	(205)*							
Tautomer III <sub>1</sub>	230	233	235	230	233	230	235	232	235	224	221	242							
Tautomer III <sub>2</sub>	229	232	235	226	232	226	228	227	234	218	217	240							
Tautomer III <sub>3</sub>	229	228	231	226	231	226	231	227	228	211	217	238							

\* Nu este sigur din cauza absorbției solventului

$$\lambda = \frac{1242}{\Delta E} \quad /8/$$

Toate aceste rezultate calculate prin metoda HMO simplă, sînt prezentate în tabela 21 pentru cei trei tautomeri studiați. Rezultatele similare obținute prin tehnica HMO  $\omega$  nu sînt într-o astfel de bună concordanță cu valorile experimentale, așa că ele nu sînt date.

Intre cei trei tautomeri nu sînt diferențe importante privind tranzițiile UV calculate, toți fiind în foarte bună concordanță cu rezultatele experimentale, cel puțin pentru tranzițiile p . O excepție o constituie 2-amino-4-(4'-dimetilamino-fenil)-6-oxo-1H-1,3,5-triazina, care pare să aibă o structură diferită de a celorlalte.

Pentru exemplificare, redăm mai jos spectrul de absorbție în ultra violet a 2-amino-4-fenil-6-oxo-1H-1,3,5-triazinei, în mediu acid, neutru și bazic , figura 11 .



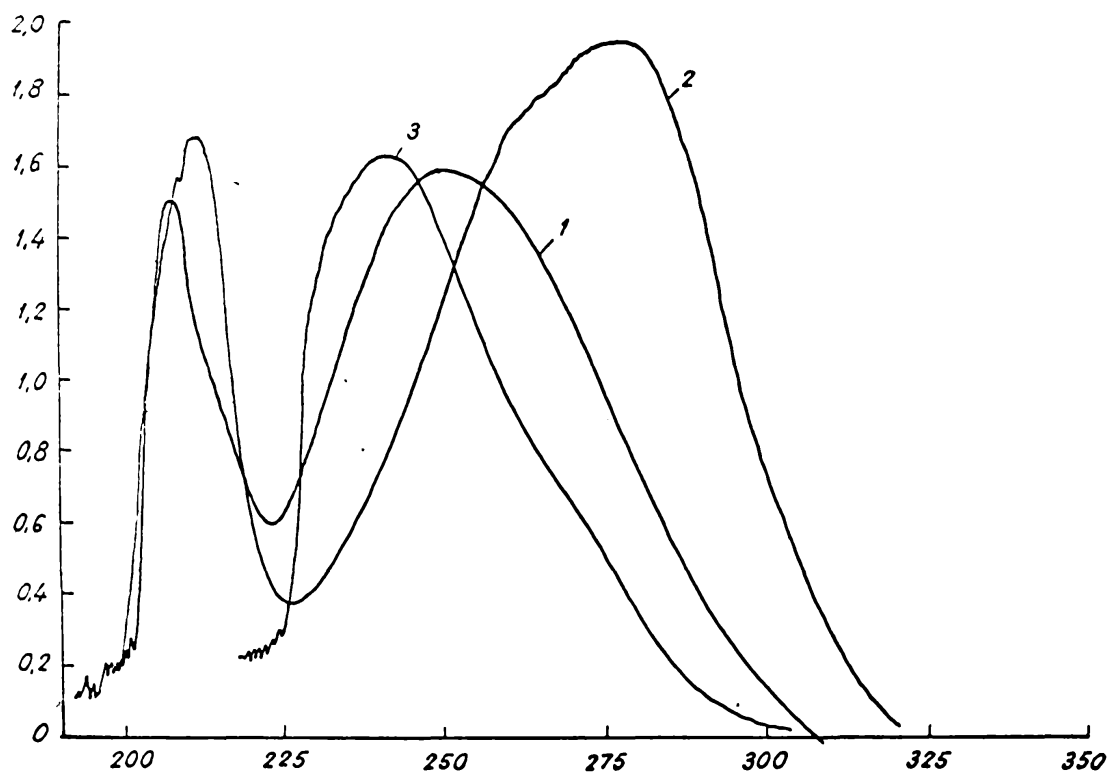
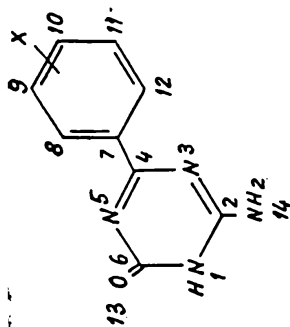


Fig. 11 - Spectrele de absorbție în ultra violet a  
2-amino-4-fenil-6-oxo-1,3,5-triazinei :  
1 - în soluție metanolică ; 2 - în solu-  
ție metanolică de acid clorhidric 2 N ;  
3 - în soluție metanolică cu 40% apă și  
hidroxid de sodiu 2N .

3.2.3.3.- Densitățile electronice și ordinul  
de legătură <sup>134</sup>

Tabela 22 prezintă densitățile electronice pentru  
2-amino-4-aryl-6-oxo-1H-1,3,5-triazine și tabela 23  
ordinul de legătură pentru unii din acești compuși.



T a b e l a 22

Densitățile de sarcină pentru 2-amino-4-aryl-6-oxo-1H-1,3,5-triazine calculate prin metoda Hückel

Compus nr.	1	2	3	4	5	6	12	13	14	15	16	17	7
Substituent	H		mMe	pMe	mMe	pCl	mF	pF	mCl	mBr	pBr	pMeO	pNO <sub>2</sub>
Densități de sarcină pe atom													
1	1,621	0,697	1,622	1,622	1,622	1,623	1,622	1,522	1,622	1,622	1,622	1,624	1,621
2	0,697	0,697	0,697	0,697	0,697	0,697	0,697	0,697	0,697	0,697	0,697	0,698	0,696
3	1,498	1,499	1,499	1,499	1,501	1,501	1,498	1,501	1,498	1,498	1,500	1,509	1,496
4	0,740	0,741	0,740	0,742	0,743	0,743	0,740	0,742	0,740	0,740	0,742	0,750	0,740
5	1,515	1,516	1,515	1,518	1,519	1,519	1,515	1,518	1,515	1,515	1,517	1,529	1,511
6	0,769	0,769	0,769	0,769	0,769	0,769	0,769	0,769	0,769	0,769	0,769	0,769	0,768
7	1,021	0,959	1,021	1,035	1,020	1,039	1,020	1,035	1,020	1,020	1,031	1,085	0,999
8	0,959	0,959	0,963	0,958	0,982	0,958	0,982	0,958	0,986	0,973	0,959	0,955	0,962
9	1,001	1,005	0,999	1,023	0,971	1,027	0,976	1,023	0,976	0,990	1,015	1,093	0,971
10	0,965	0,963	0,969	0,934	0,937	0,940	0,937	0,934	0,991	0,979	0,954	0,862	0,982
11	1,001	1,005	1,001	1,023	1,000	1,027	1,000	1,023	1,000	1,001	1,015	1,092	0,971
12	0,959	0,959	0,962	0,958	0,974	0,958	0,974	0,958	0,978	0,970	0,958	0,955	0,962

T a b e l a 22  
(c o n t i n u a r e)

Compuș nr. Substituent Densități de sarcină pe atom	H	psie	mle	pr	mf	pCl	mBr	pMeO	pMe <sub>2</sub>	pNO <sub>2</sub>	
13	1,514	1,514	1,515	1,514	1,514	1,515	1,514	1,515	1,515	1,514	
14	1,737	1,737	1,737	1,737	1,737	1,737	1,737	1,737	1,737	1,737	
Total 1-6	6,840	6,843	6,849	6,841	6,841	6,852	6,841	6,879	6,889	6,832	
Total 7-12	5,906	5,915	5,931	5,934	5,949	5,951	5,953	6,042	6,088	5,947	
Total 1-1415,994	16,009	16,008	16,032	16,026	16,053	16,043	16,025	16,173	16,230	15,930	
$\Delta q$ *)	0	+0,015	+0,014	+0,038	+0,032	0,069	+0,049	+0,037	+0,179	+0,236	-0,064

\*)  $\Delta q$  este diferența dintre densitatea de sarcină totală a compușilor substituți și compusul nesubstituit.

T a b e l a 23

Ordinul de legătură pentru unele 2-amino-4-  
-fenil-6-oxo-1H-1,3,5-triazine calculat prin metoda

Hückel

Compusul nr. IIIA <sub>n</sub> n: 1	5	7	
Substituent	H	pMeO	pNO <sub>2</sub>
Legătura			
1 - 2	0,533	0,532	0,533
2 - 3	0,493	0,496	0,493
3 - 4	0,578	0,567	0,579
4 - 5	0,619	0,607	0,622
5 - 6	0,400	0,403	0,400
6 - 1	0,423	0,423	0,424
4 - 7	0,373	0,403	0,368
7 - 8	0,617	0,597	0,615
8 - 9	0,677	0,705	0,683
9 - 10	0,659	0,584	0,619
10 - 11	0,659	0,584	0,619
11 - 12	0,677	0,705	0,683
12 - 7	0,617	0,597	0,615
6 - 13	1,765	1,764	1,765
2 - 14	0,580	0,579	0,580

Simetria repartiției electronice și caracterul de  
dublă legătură al tuturor legăturilor în sistemul tria-  
zinic, dovedește un caracter aromatic important în ciuda

asimetriei sale structurale a întregului sistem, datorită diversității resturilor atașate atomilor de carbon 2, 4 și 6 .

Densitatea totală de electroni a inelului benzenic este mai mică decât 6 și a inelelor 1,3,5-triazinice este 6,8 - 6,9 . Sistemul 1,3,5-triazinic este atrăgător de electroni, față de cel benzenic, deși transferul de electroni nu poate să fie prea important, avînd în vedere slabul caracter de dublă legătură al legăturii dintre cele două inele ( $C^4 - C^7$ ) .

Densitatea de electroni la atomul de oxigen (atomul 13 ) și ordinul de legătură al grupului carbonilic (legătura 6 - 13 ) sînt foarte importante . Densitatea electronică a grupului amino ( atomul 14 ) este mai mică decât 2 și legătura C-N ( legătura 2 - 14 ) are un ordin de legătură corespunzînd unei importante rezonanțe între acest grup și sistemul triazinic .

În consecință, poate fi admis că densitatea de electroni în sistemul 1,3,5-triazinic, este determinată, în principal, de efectul atrăgător al oxigenului carbonilic și de cel respingător al azotului aminic și numai în subsidiar de inelul benzenic și de substituenții lui .

Cele mai mici densități electronice sînt la atomii de carbon de la sistemul 1,3,5-triazinic , în special la atomii 2 și 4 , ceea ce presupune că acești atomi ar accepta primul electron în procesul de reducere .

3.2.4.- Reducerea polarografică în clasa  
benzoguanidelor (III A)

3.2.4.1.- Reducerea polarografică a compusului  
fundamental,<sup>ne</sup> substituit (benzoguanida  
III A<sub>1</sub>) : mecanismul de reacție 119

Deși se cunosc din literatură foarte multe lucrări de electrochimie, privind compușii heterociclici cu azot, 155-160 1,3,5-triazinele sub acest aspect au fost mult prea puțin studiate în contrast cu interesul mare pe care în mod notoriu, îl prezintă acest tip de compuși heterociclici sub ambele raporturi, teoretic și aplicativ.<sup>7-34</sup> Astfel, sînt descrise doar unele lucrări analitice<sup>161-166</sup> sau fenomene de adsorbție pe electrod a unor 1,3,5-triazine, fie cu structură mai simplă, <sup>167</sup> fie cu una mai complexă <sup>168-173</sup> sau studiul unor izomeri cis-trans din această clasă. <sup>174</sup> Doar unele lucrări privind studii de mecanisme de reacție sau corelări ale proprietăților electrochimice cu structura și reactivitatea, au folosit, printre diverse alte azine și 1,3,5-triazina nesubstituită. <sup>143,175,176</sup> În sfîrșit, o singură lucrare tratează, foarte în treacăt și sumar, reducerea electrochimică a 5-azauracilului (formoguanamidei) și a 5-azacitosinei (formoguanidei), pe lîngă studiul comportării polarografice a unei serii de 6- și 5-aza-analogi ai

pirimidinelor. <sup>177</sup> La pH = 7 față de electrodul de KCl 1 N la 25°C autorul constată pentru aceasta o reducere bielectronică în primul caz și una tetraelectronică (cu eliminare de NH<sub>3</sub>), în cel de al doilea.

În prezenta teză s-a studiat reducerea polarografică a benzoguanidei la electrodul de mercur picurător, în soluție tampon după Britton și Robinson (curent folosită în astfel de studii) cu adăugare de 10% N,N-dimetil-formamidă pentru dizolvarea substanței. S-a operat de regulă la temperatura camerei. Când a fost necesar (vezi mai departe), s-a recurs la termostatare (25,0 ± 0,1°C).

În vederea elucidării mecanismului de reacție, s-au executat, de asemenea, determinări colorimetrice, electrofiză la potențial de electrod controlat, suplimentate de analiza cromatografică în strat subțire a soluției electrolizate, precum și de studiul spectroscopic în ultraviolet a soluției inițiale.

#### 3.2.4.1.1.- Fenomenele de adsorbție

Fenomenele de adsorbție ce au loc pe suprafața electrodului, pot fi studiate calitativ și cantitativ prin măsurarea tensiunii superficiale între electrodul de mercur picurător și electrolitul suport. <sup>178</sup> Metoda uzuală adecvată pentru urmărirea schimbării tensiunii superficiale, constă în examinarea curbei electrocapilare

a mercurului în prezența substanței superficial active 178-180 S-a demonstrat că filmul de adsorbție format pe suprafața electrodului din moleculele adsorbite ale formei oxidate sau reduse ale depolarizantului, poate să exercite diferite efecte asupra desfășurării normale a procesului de electrod. 181-187

Pentru a urmări și interpreta fenomenele de adsorbție, în cazul benzoguanidei, s-au trasat curbele electrocapilare la valori ale pH-ului de 2,12 și 9,7, figurile 12 și 13.

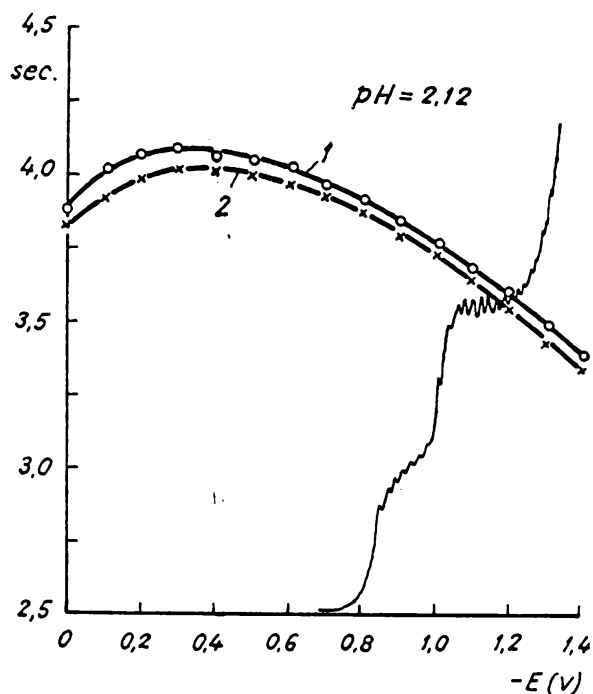


Fig. 12 - Adsorbția la pH = 2,12 ( $C = 5 \cdot 10^{-4} \text{ M.l}^{-1}$ )

Curba 1 - fără depolarizant ,

Curba 2 - cu depolarizant .



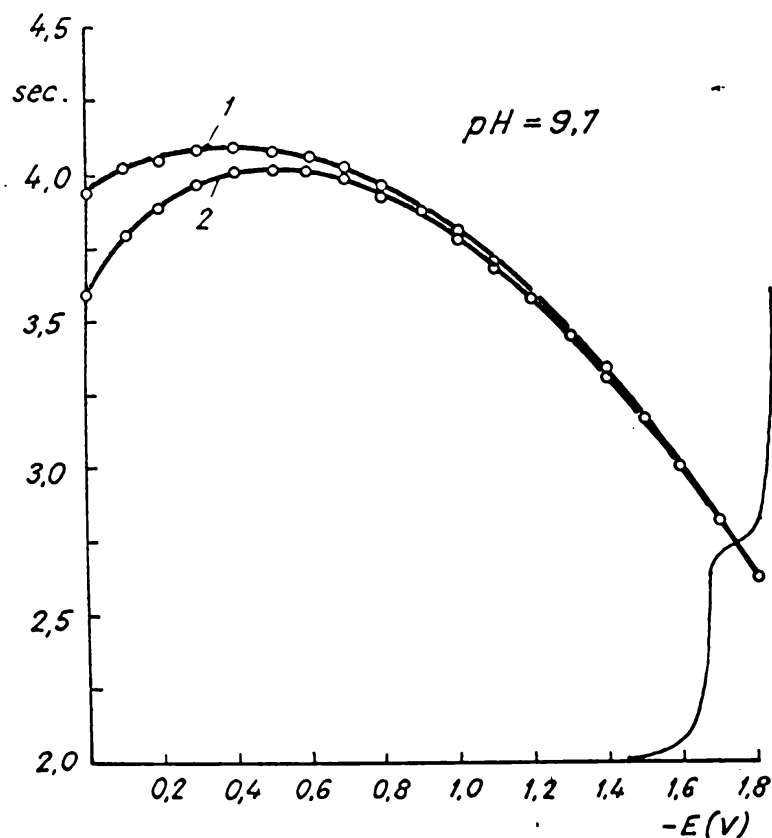


Fig. 13 - Adsorbția la  $pH = 9,7$   
( $C = 5 \cdot 10^{-4} \text{ Mol.l}^{-1}$ )  
Curba 1 - fără depolarizant  
Curba 2 - cu depolarizant

Pentru a se oferi posibilitatea unei comparări pe aceste figuri, lângă curbele electrocapilare sînt reprezentate și polarogramele obținute în aceleași condiții.

Din examinarea comparativă a curbelor electrocapilare cu (2) și fără depolarizant (1), la cele două valori de pH, reiese că o adsorbție sesizabilă se constată doar în mediu acid, la concentrații egale sau mai mari decât  $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol.l}^{-1}$ . Dar nici această adsorbție la  $\text{pH} = 2,12$ , nu joacă nici un rol în ceea ce privește natura undelor polarografice, deoarece curba electrocapilară cu depolarizant (2) nu prezintă nici un salt. 179,187 Pe de altă parte și la concentrații mai mici (exemplu  $2 \cdot 10^{-4} \text{ mol.l}^{-1}$ ) forma polarogramei este aceeași (două unde la  $\text{pH} = 2,12$ ), deși la această concentrație nu apar fenomene de adsorbție pe curba electrocapilară.

#### 3.2.4.1.2.- Dependența curentului de concentrația depolarizantului

Din ecuația lui Ilkovic, care exprimă mărimea curentului de difuziune  $\bar{i}_d / A$  :

$$\bar{i}_d = 0,627 \cdot n \cdot F \cdot c \cdot D^{1/2} \cdot \omega^{2/3} \cdot t_1^{1/6} \quad /9/$$

în funcție de :

$n$  = numărul de electroni participanți la reacție

F = constanta Faraday

c = concentrația/mol.cm<sup>-3</sup>/

D = coeficientul de difuziune /cm<sup>2</sup>.sec<sup>-1</sup>/

m = viteza de scurgere /g.sec<sup>-1</sup>/

t<sub>1</sub> = timpul de picurare /sec/

se constată că lucrând cu aceeași capilară și folosind aceeași înălțime a rezervorului de mercur, toți factorii din mebrul drept sînt constanți în afară de concentrație. In acest caz relația /9/ , devine :

$$\bar{i}_d = \bar{K} \cdot c \quad /10/$$

unde :

$$\bar{K} = 0,627 \cdot n \cdot F \cdot D^{1/2} \cdot m^{2/3} \cdot t_1^{1/6}$$

este constanta lui Ilkovič ; sau cu alte cuvinte, curentul de difuziune este direct proporțional cu concentrația pentru un compus dat. 184 b

In cadrul lucrării am studiat dependența curentului limită, față de concentrația benzoguanidei (  $5 \cdot 10^{-5}$  +  $5 \cdot 10^{-4}$  mol.l<sup>-1</sup> ) , la pH = 2,25 , 6,75 și 9,90 .

In mediu acid , pH = 2,25 , reducerea benzoguanidei are loc în două trepte . Intensitatea curentului limită pentru fiecare undă luată în parte, este funcție liniară de concentrația depolarizantului, așa după cum se vede

din figura 14 .

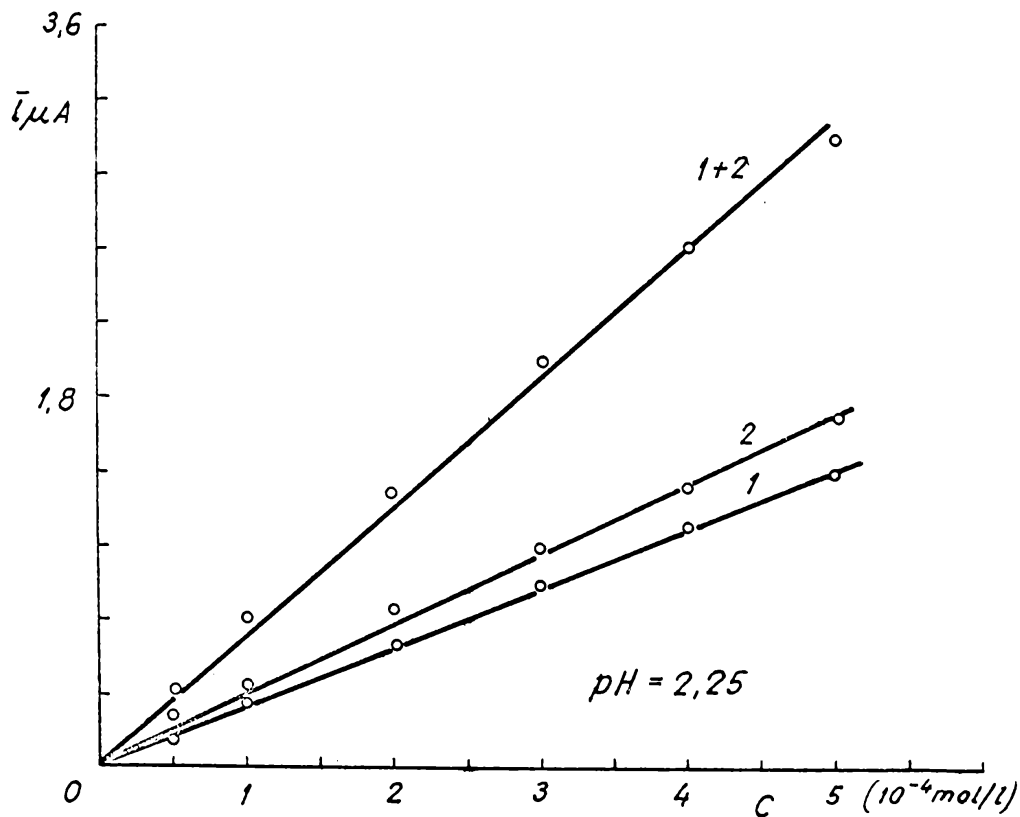


Fig. 14 - Dependența curentului de difuziune de concentrația depolarizantului

La celelalte valori de  $pH = 6,75$  și  $9,90$  reducerea polarografică are loc într-o singură treaptă. Si în aceste cazuri valorile curenților limită luate separat pentru fiecare polarogramă, se înscriu pe o dreaptă în funcție de concentrația depolarizantului

conform figurii 15 .

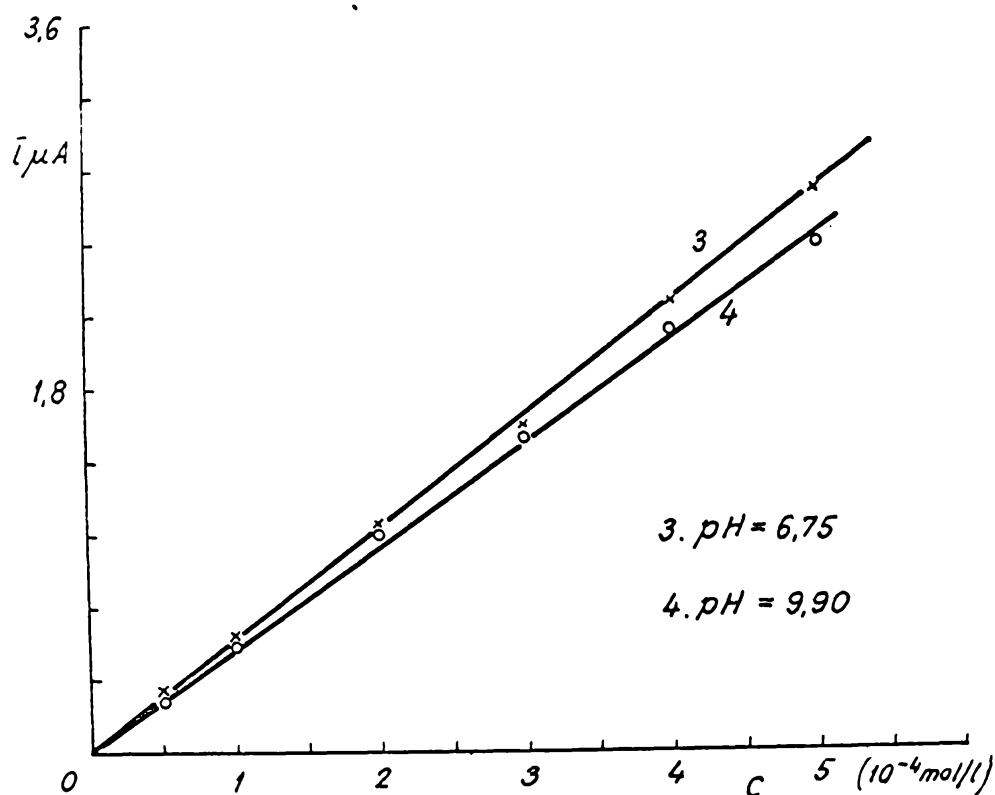


Fig. 15 - Dependența curentului de difuziune de concentrația depolarizantului

Se constată deci, că în toate cele trei medii, acid, neutru și alcalin, ecuația lui Ilkovič în forma /10/ se verifică ; cu alte cuvinte, curentul la reducerea benzo-guanidei este controlat sau reglat de difuziune, este un curent de difuziune .

### 3.2.4.1.3.- Dependența curentului de înălțimea coloanei de mercur

Dacă menținem constantă concentrația substanței și variăm înălțimea coloanei de mercur, în mod simultan se schimbă valoarea constantelor  $m$  și  $t_1$  ale capilarei. Însemnând cu  $h$  înălțimea coloanei,  $m$  este direct proporțional, iar  $t_1$  invers proporțional cu  $h$  :

$$m = k' \cdot h \quad /11/$$

$$t_1 = k'' \cdot \frac{1}{h} \quad /12/$$

Făcînd substituțiile convenite, ecuația lui Ilkovič devine <sup>184</sup> c :

$$\bar{i}_d = k \sqrt{h} \quad /13/$$

Această relație a stat la baza studiului influenței înălțimii coloanei de mercur asupra curentului limită în cazul reducerii benzoguanidei .

Așa după cum rezultă din figura 16 (pH = 2,25) și din figura 17 ( pentru pH = 6,75 și 9,9 ) , curentul limită este direct proporțional cu rădăcina pătrată a înălțimii coloanei de mercur . Astfel din nou se verifică valabilitatea ecuației lui Ilkovic în cazul

reducerii benzoguanidei și implicit caracterul de difuziune al curentului .

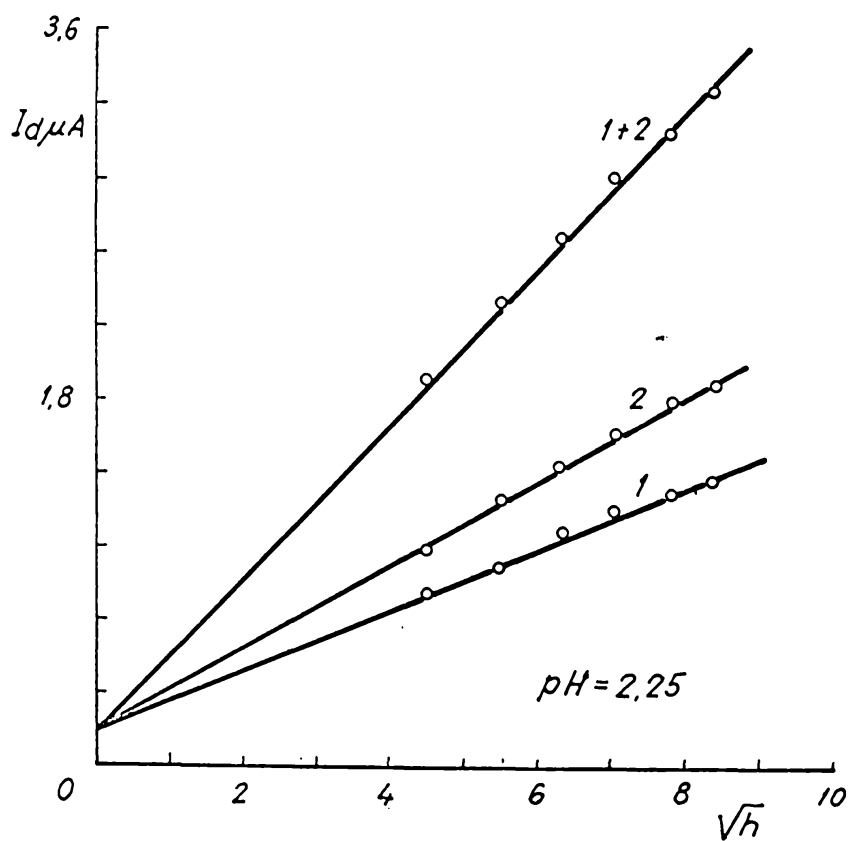


Fig. 16 - Dependența curentului de difuziune de înălțimea coloanei de mercur

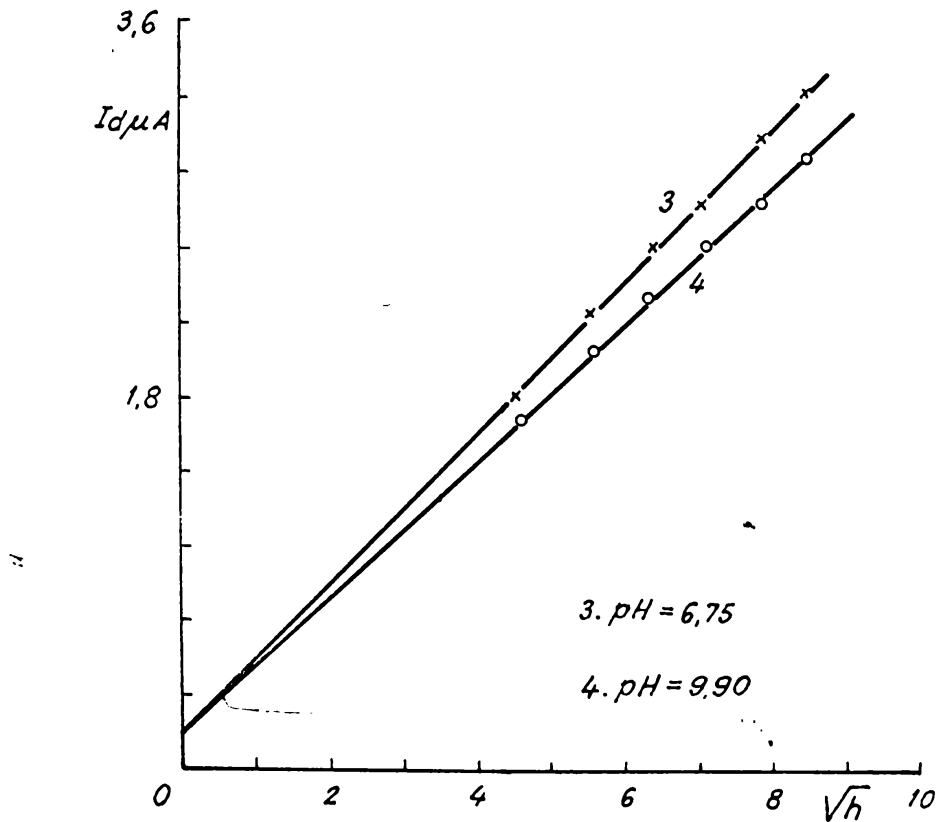


Fig. 17 - Dependența curentului de difuziune de înălțimea coloanei de mercur

#### 3.2.4.1.4.- Influența temperaturii asupra curentului de difuziune

Studiul influenței temperaturii asupra curentului limită, în cazul reducerii benzoguanidei, se bazează pe următoarea relație 184 b :



$$\omega = \frac{2,303}{\Delta T} \log \frac{\bar{i}_2}{i_1} \quad /14/$$

unde :  $\omega$  - este coeficientul de temperatură / %/°C /

$\bar{i}_1$  - este curentul la temperatura inițială

$\bar{i}_2$  - este curentul la temperatura mărită

Din figurile 18 și 19 se poate vedea dependența curentului limită față de temperatură .

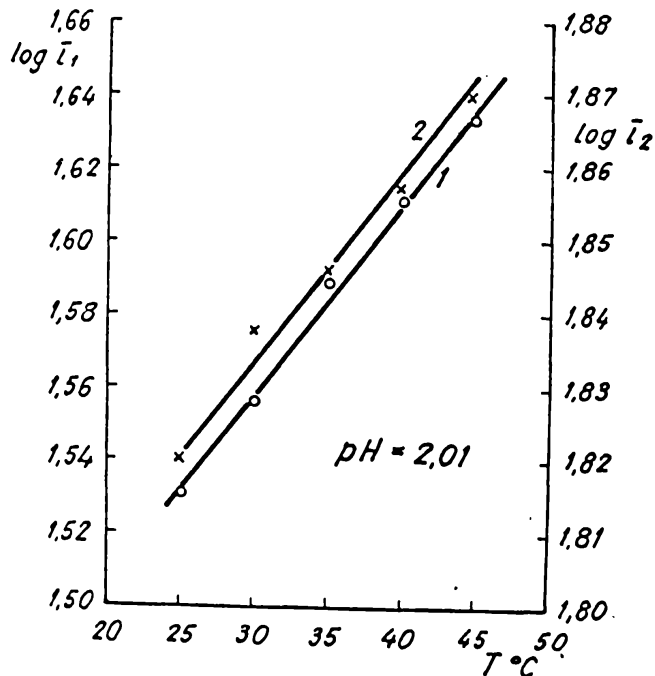


Fig. 18 - Dependența curentului de difuziune față de temperatură .

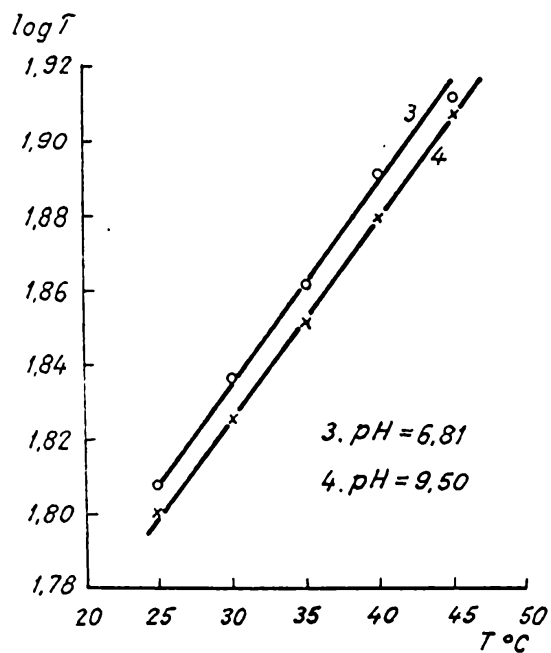


Fig. 19 - Dependența curentului de difuziune față de temperatură .

Valorile coeficienților de temperatură în cele trei medii sînt următoarele :

$$\text{pH} = 2,01 \quad \omega_{d_1} = 1,17 \text{ \%}/^{\circ}\text{C} \ ;$$

$$\omega_{d_2} = 0,56 \text{ \%}/^{\circ}\text{C} \ ; \quad \text{pH} = 6,81 \quad \omega_{d_3} = 1,17 \text{ \%}/^{\circ}\text{C} \ ;$$

$$\text{iar pentru } \text{pH} = 9,50 \quad \omega_{d_4} = 1,25 \text{ \%}/^{\circ}\text{C} \ .$$

Se observă că la cea de a doua undă polarografică ( pH = 2,01 ) , curenul limită depinde doar puțin de temperatură ( coeficientul de temperatură este +0,56 %/°C ) . In literatură se mai cunosc cazuri similare de coeficient de temperatură subunitar și la alți heterociclii cu azot.<sup>188</sup> In toate celelalte cazuri ( pH = 6,81 și 9,5 ) , valorile coeficienților de temperatură variază între 1,17 - 1,25 %/°C .

Prin aceste determinări avem o dovadă în plus a caracterului de difuziune al curenului limită în cazul reducerii polarografice a benzoguanidei .

### 3.2.4.1.5.- Determinarea numărului de electroni ( n )

Determinarea numărului de electroni ( n ) , participanți la procesul de reducere al benzoguanidei s-a făcut prin metoda colorimetrică, folosind un electrod de mercur cu suprafață mare, la potențial controlat . Formula de calcul are la bază legea lui Faraday <sup>184</sup> d :

$$n = \frac{C_S - C_E}{\left(1 - \frac{h_2}{h_1}\right) C_1 VF} \quad /15/$$

unde :

$C_S$  = coulombi , pentru soluția cu depolarizant

$C_E$  = coulombi , pentru electrolitul de bază

$C_1$  = concentrația soluției /mol.l<sup>-1</sup>/

$h_1$  = curentul limită după electroliză /mA /

$V$  = volumul soluției (în litri)

Pentru electroliză s-a folosit câte 1 ml soluție de benzoguanidă  $5 \cdot 10^{-4}$  mol.l<sup>-1</sup> în tampon , după Britton și Robinson , cu 10 % DMF .

La pH = 2,25 , valorile curenților limită au fost măsurate după polarogramele din figura 20 .

$$n = \frac{0,050 - 0,012}{\left(1 - \frac{69}{128}\right) 5 \cdot 10^{-4} \cdot 10^{-3} \cdot 9,65 \cdot 10^4}$$

$$n = 1,71$$

adică pentru fiecare undă un electron .

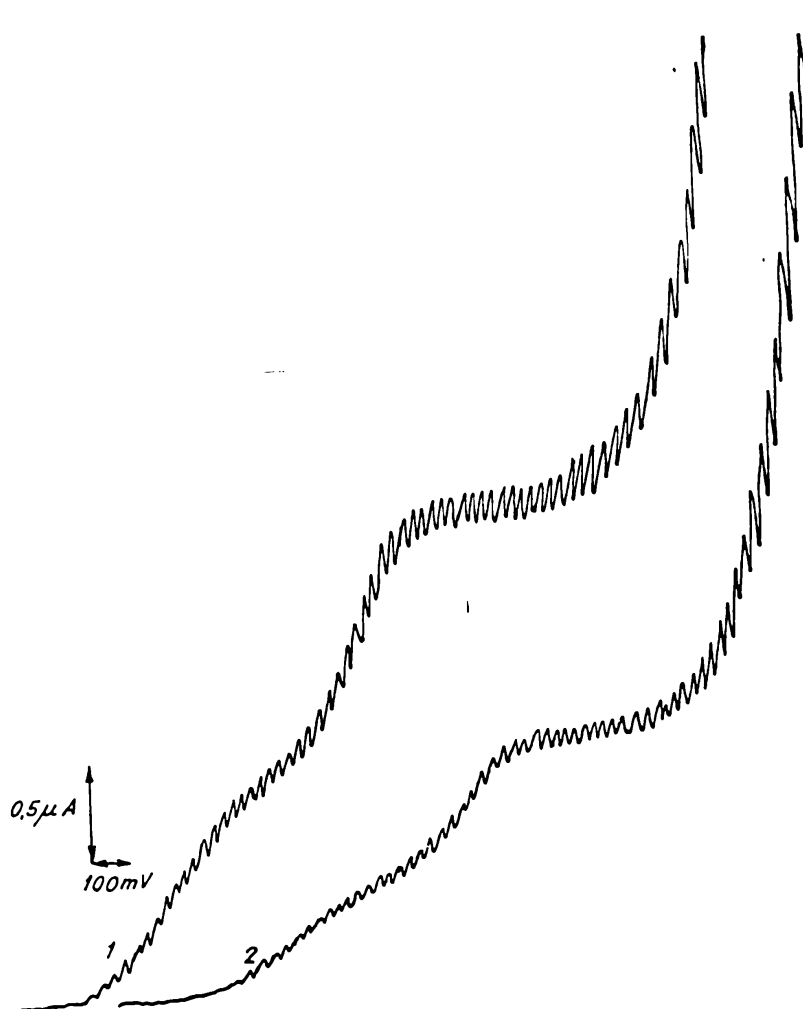


Fig. 20 - 1. Polarograma înainte de electroliză .  
2. Polarograma după electroliză .

La valoarea  $pH = 9,9$  măsurarea curenților limită a fost făcută după polarogramele din figura 21 .

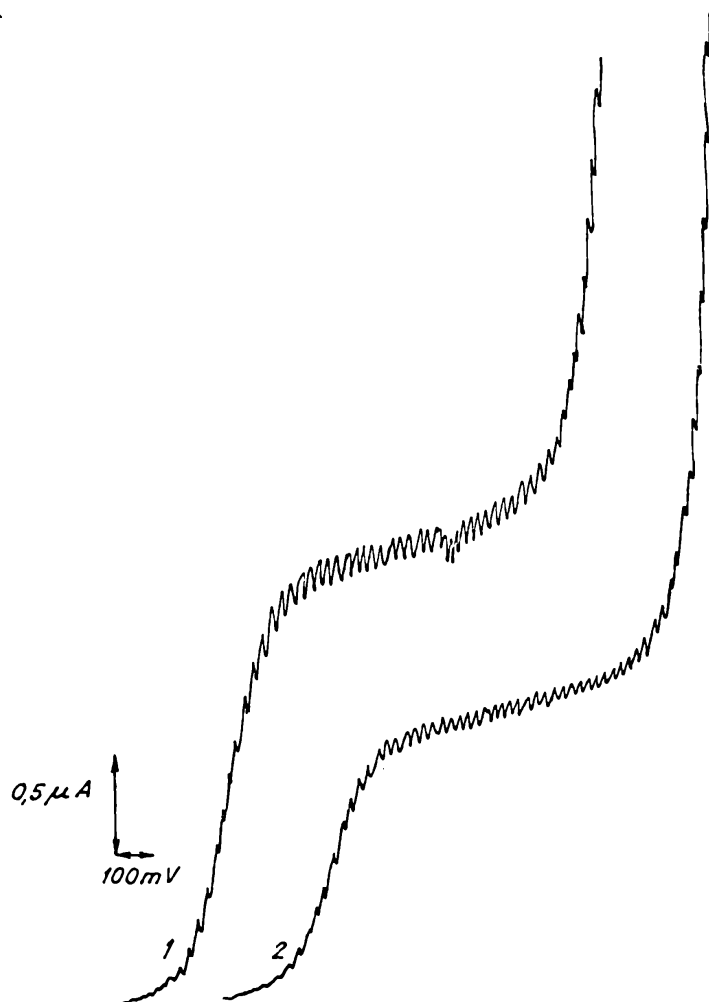


Fig. 21 - 1. Polarogramele înainte de electroliză.  
2. Polarogramele după electroliză .

$$n = \frac{0,050 - 0,013}{\left(1 - \frac{67}{114}\right) \cdot 5 \cdot 10^{-4} \cdot 10^{-3} \cdot 9,65 \cdot 10^4}$$

$$n = 1,82$$

deci, doi electroni pentru această unică undă polarografică la  $\text{pH} = 9,9$  .

#### 3.2.4.1.6.- Electroliza la potențial controlat

Electroliza la potențial controlat furnizează informații valoroase pentru elucidarea mecanismului procesului de electrod. 189,190

Electroliza benzoguanidei la potențial controlat s-a efectuat cu ajutorul unui electrod de mercur picurător.

Electroliza în mediu de acid sulfuric 0,1 M cu 10% DMF , la potențial corespunzător curentului limită al primei unde ,  $i_I$  , duce la descreșterea în același timp și a curentului limită a celei de a doua unde polarografice ,  $i_{II}$  , figura 22 .

Din figura 23 se constată că logaritmul curentului limită al primei unde, este funcție liniară de timp și că descreșterea curentului limită a celei de a doua unde este paralelă cu descreșterea curentului limită al primei ; cu alte cuvinte, că raportul  $i_{II}/i_I$  rămâne constant pe tot timpul electrolizei .

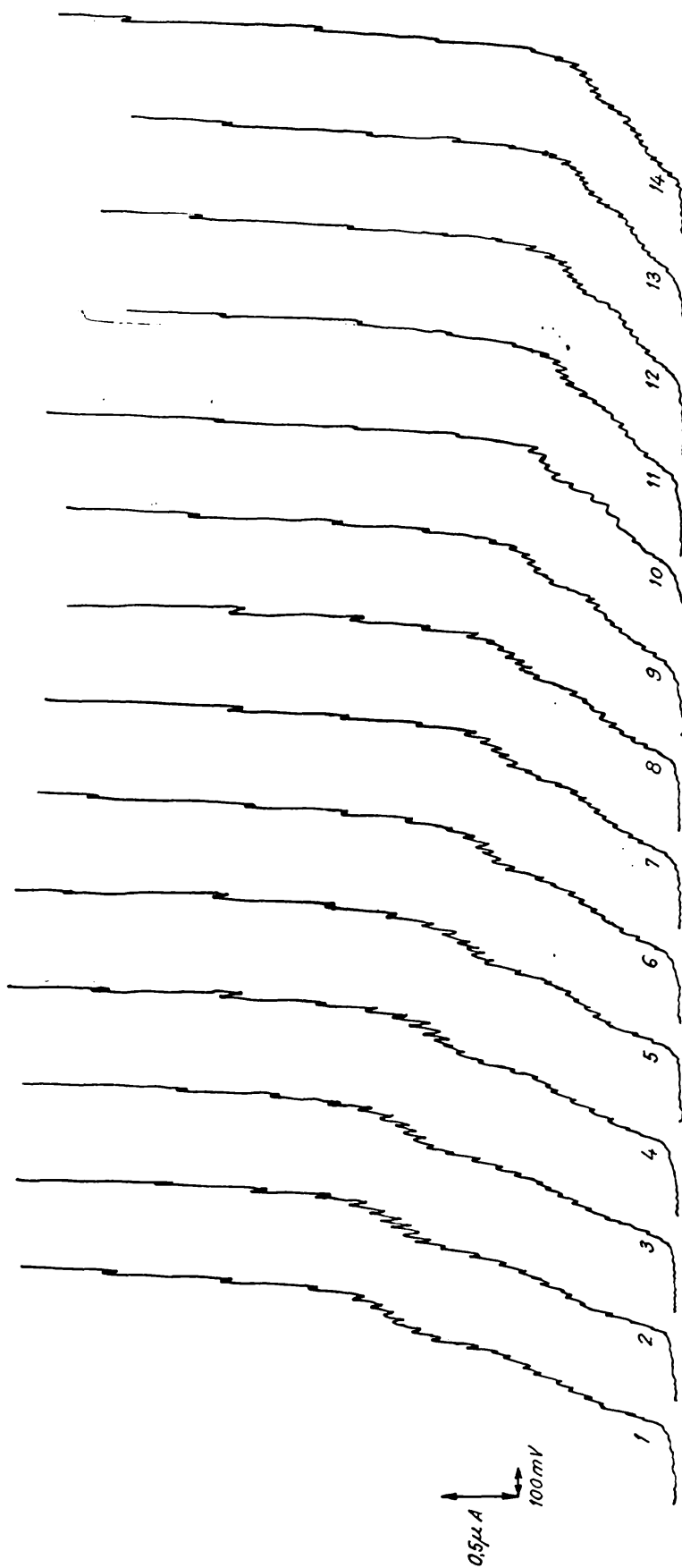


Fig. 22 Variația înălțimii undelor în timpul electroлізуei. 1 ml  $2 \cdot 10^{-4}$  M benzoguanidă în acid sulfuric 0,1 M cu 10% DMF. Electroлізуa a fost efectuată la -0,9 V, care este potențialul corespunzător curentului limită al primei unde (1). Timpul de electroлізуă în ore : 1(0); 2(0,5); 3(1); 4(2); 5(3); 6(4); 7(5); 8(6); 9(7); 10(8); 11(9); 12(10) și 13(11) și 14(12). Start -0,5V față de electrodul saturat de calomel, capilara 2 (v.parte experimentală).



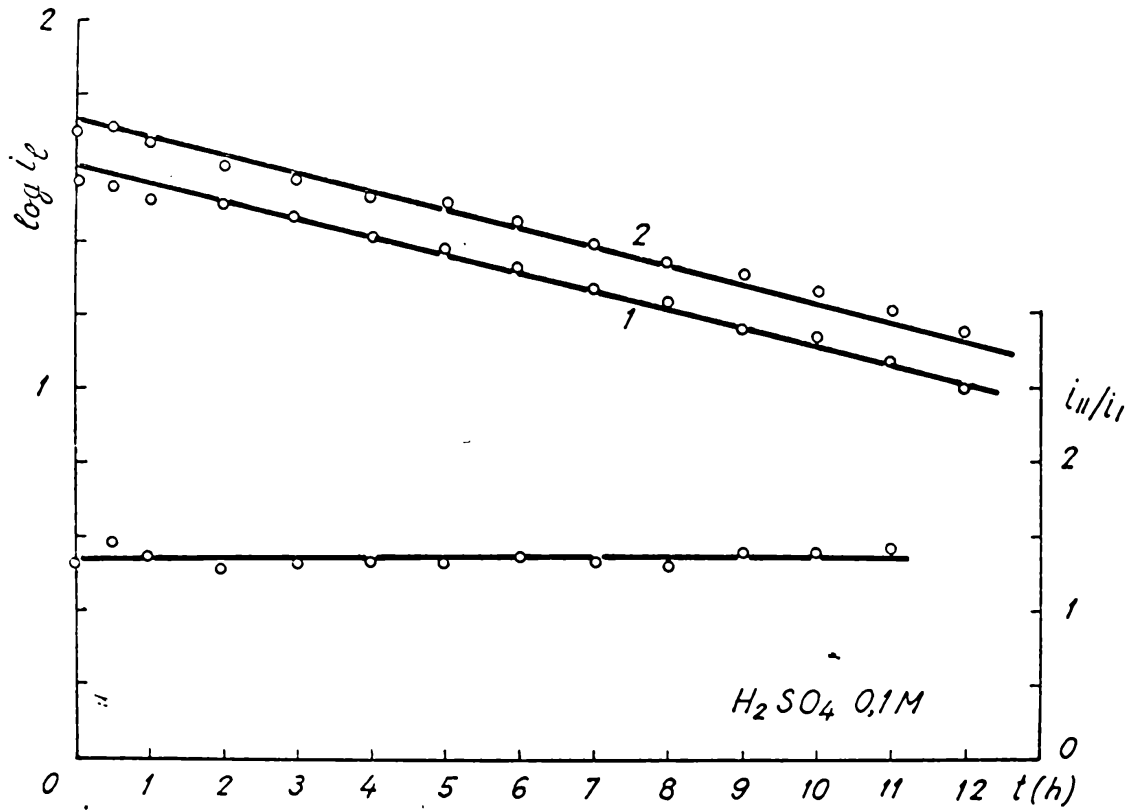
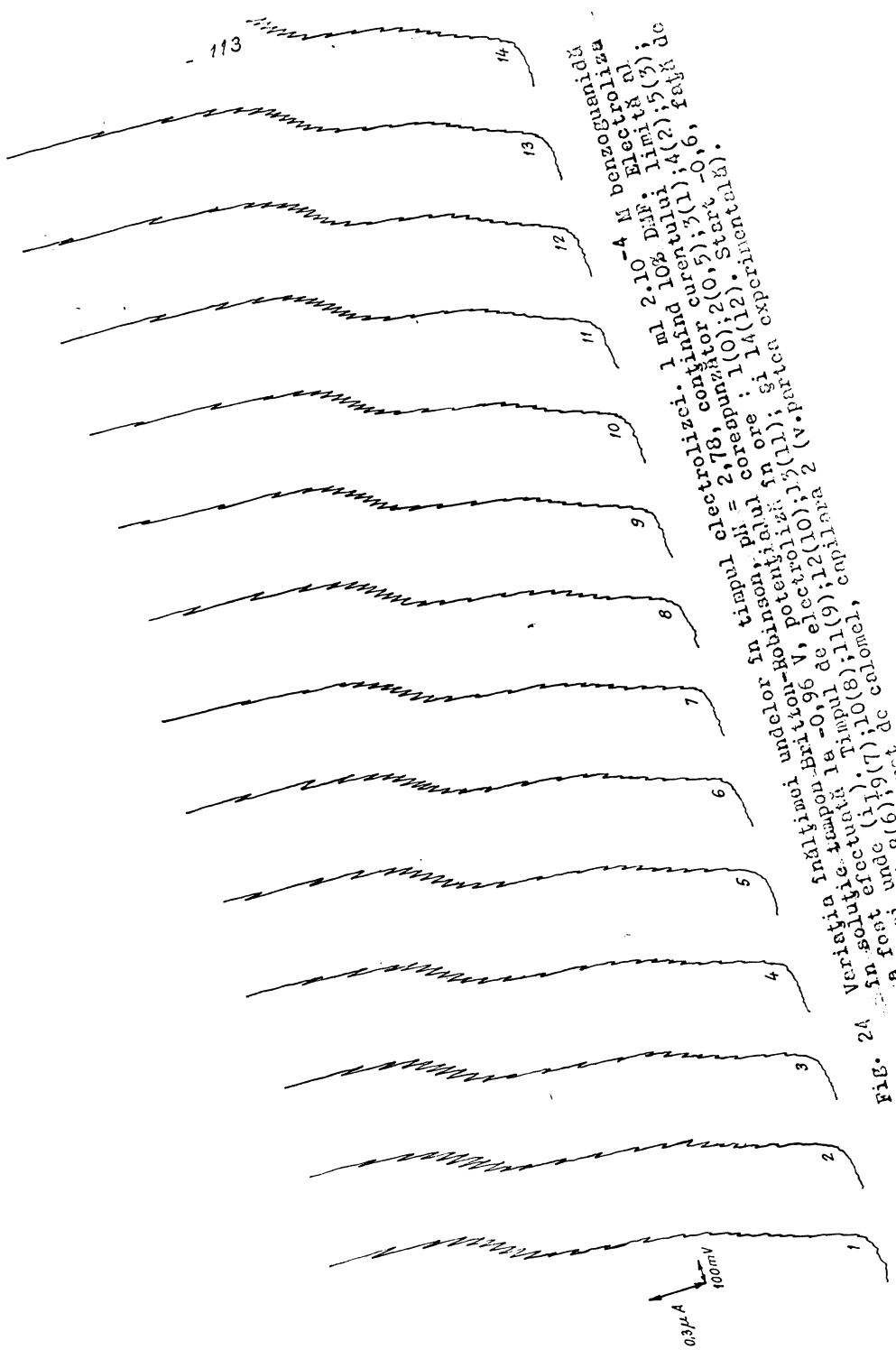


Fig. 23 - Electroliza în mediu de acid sulfuric 0,1 M cu 10% DMF , la potențialul corespunzător curentului limită al primei unde .



14  
13  
12  
11  
10  
9  
8  
7  
6  
5  
4  
3  
2

1 ml 2.10<sup>-4</sup> M benzo Guanidă  
Electroliza  
Electroliza  
Limită al  
10% D.F. Limită al  
conținutului 4(2); 5(3);  
curentului 3(1); 4(2); 5(3);  
fașă de  
2(0,5); 3(1); 4(2); Start -0,6,  
unghi = 2,78, unghi de  
electroliză în ore: 1(0); 2(12).  
Start experimentală).

FIG. 2A Veriștia înălțimii undelor în timpul electrolizei. 1 ml 2.10<sup>-4</sup> M benzo Guanidă  
Electroliza  
Electroliza  
Limită al  
10% D.F. Limită al  
conținutului 4(2); 5(3);  
curentului 3(1); 4(2); 5(3);  
fașă de  
2(0,5); 3(1); 4(2); Start -0,6,  
unghi = 2,78, unghi de  
electroliză în ore: 1(0); 2(12).  
Start experimentală).



Electroliza benzoguanidei în soluție tampon, după Britton și Robinson , cu 10 % DMF la pH = 2,78 la potențialul corespunzător curentului limită al primei unde, are loc în același mod ca mai sus, figura 24 și figura 25 .

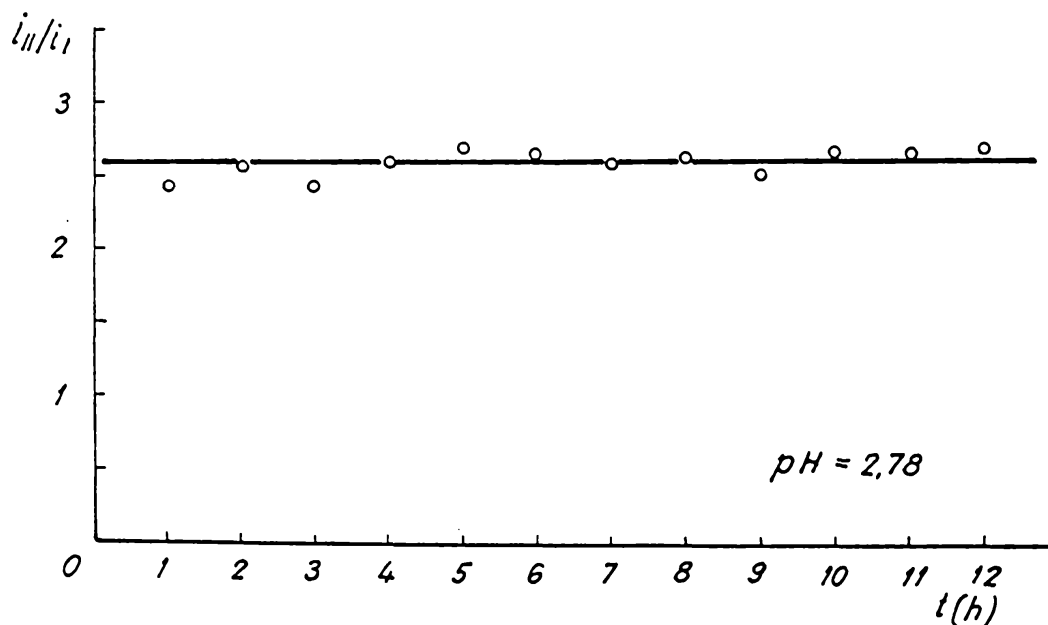


Fig. 25 - Dependența raportului celor două unde  $i_{II}/i_I$  , față de timp în electroliza benzoguanidei, folosind soluție tampon Britton - Robinson cu un conținut de 10% DMF , la pH = 2,78 .

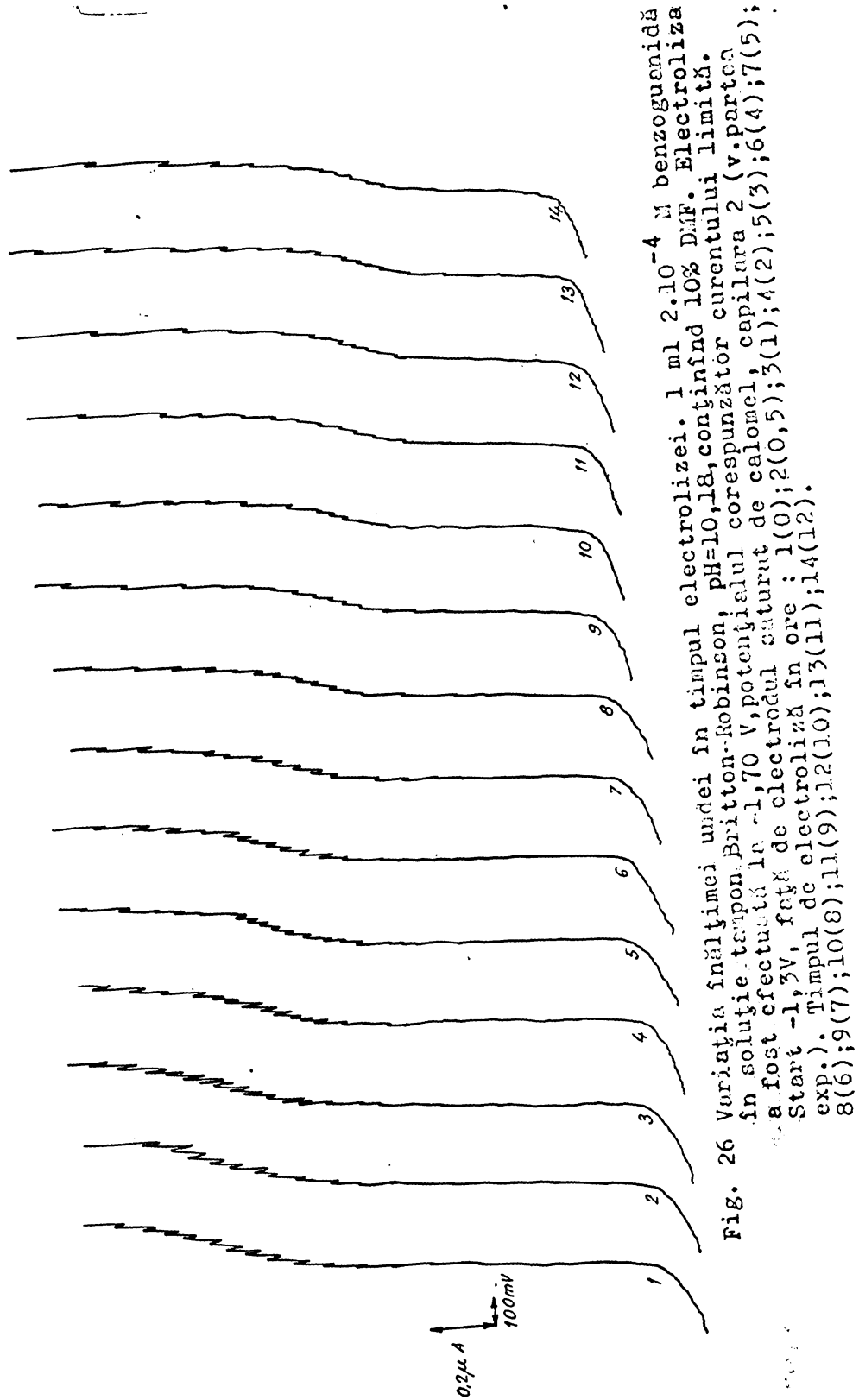


Fig. 26 Variația înălțimei unde în timpul electrolizei. 1 ml  $2 \cdot 10^{-4}$  M benzoguanidă în soluție tampon Britton-Robinson, pH=10,18, conținând 10% DMF. Electroliza a fost efectuată la -1,70 V, potențialul corespunzător curentului limită. Start -1,5V, față de electrodul saturat de calomel, capilara 2 (v.parte exp.). Timpul de electroliză în ore : 1(0);2(0,5);3(1);4(2);5(3);6(4);7(5);8(6);9(7);10(8);11(9);12(10);13(11);14(12).

Astfel de sisteme în care are loc o descreștere a ambelor unde sub același raport, au mai fost observate și la reducerea calconelor, <sup>191</sup> p-cianobenzofenonei în mediu acid <sup>192</sup> și la unii derivați ai 5-azauracilului, <sup>193</sup>

La pH = 10,18 electroliza benzoguanidei la potențialul corespunzător curentului limită (fig. 26), a dus la aceeași dependență liniară dintre logaritmul curentului limită și timpul de electroliză (fig. 27).

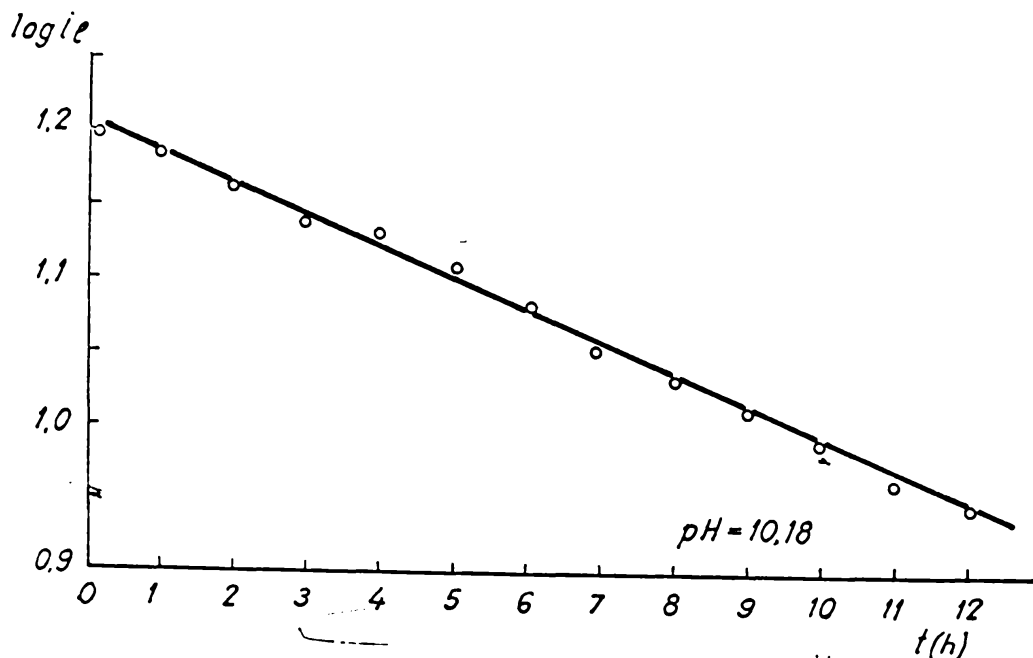


Fig. 27

Prin analiza soluției electrolizate, atât în mediu acid, cât și în mediu bazic, prin metoda cromatografiei în strat subțire, <sup>120</sup> (3,1.7.), s-a identificat ca produs unic de reacție, benziliden-1,5-guanil-ureea, figura 28 și figura 29.

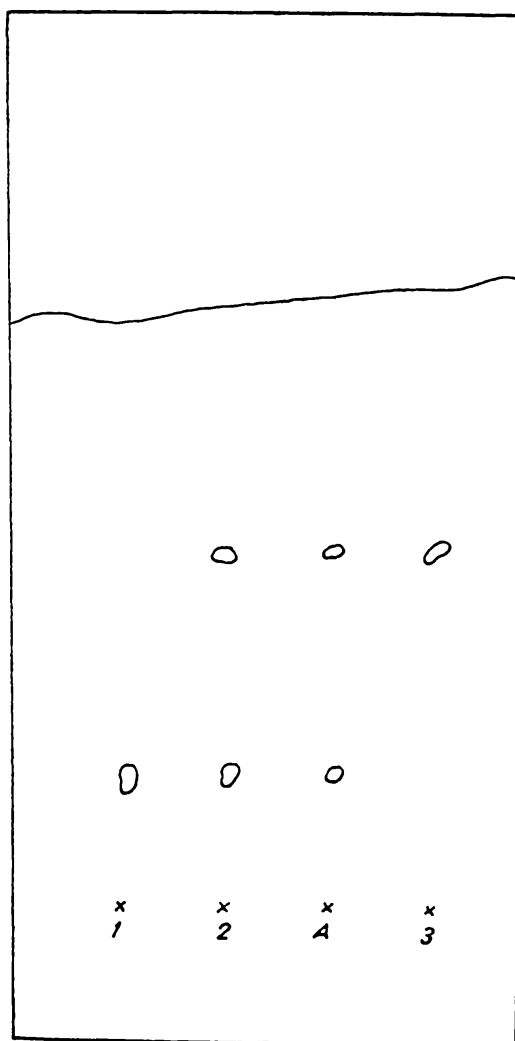


Fig. 28 - Analiza cromatografică a soluției  
electrolizate la pH = 2,78 :

1 = benziliden-1,5-guanil-uree (IV A<sub>1</sub><sup>2</sup>),

2 = amestec sintetic de IV A<sub>1</sub><sup>0</sup> și benzo-  
guanidă III A<sub>1</sub> (1:1) ; A = amestecul

de reacție ; 3 = III A<sub>1</sub> .

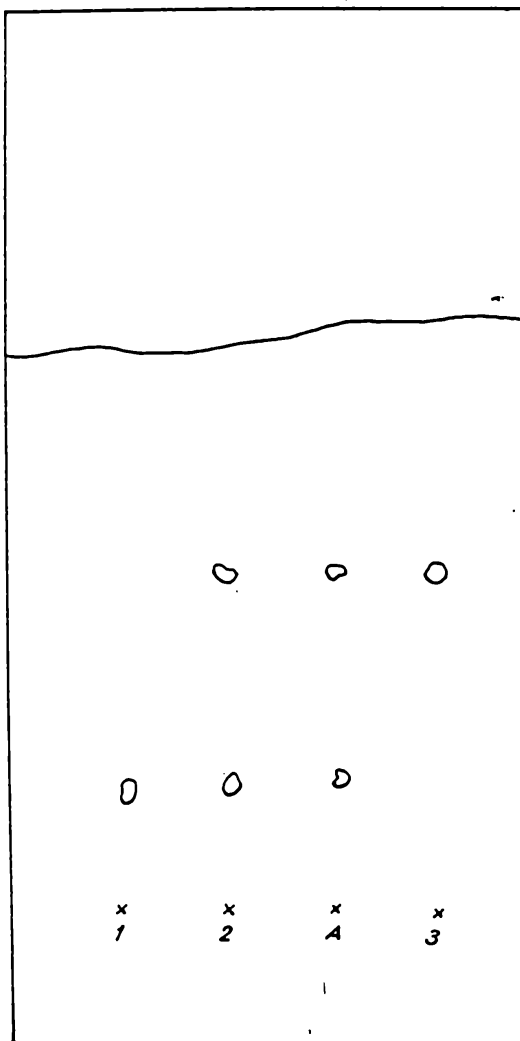


Fig. 29 - Analiza cromatografică a soluției  
electrolizate la pH = 10,18 :

1 = IV A<sub>1</sub><sup>0</sup> ; 2 = IV A<sub>1</sub><sup>0</sup> + III A<sub>1</sub> (1:1),

A = amestec de reacție :, 3 = III A<sub>1</sub> .

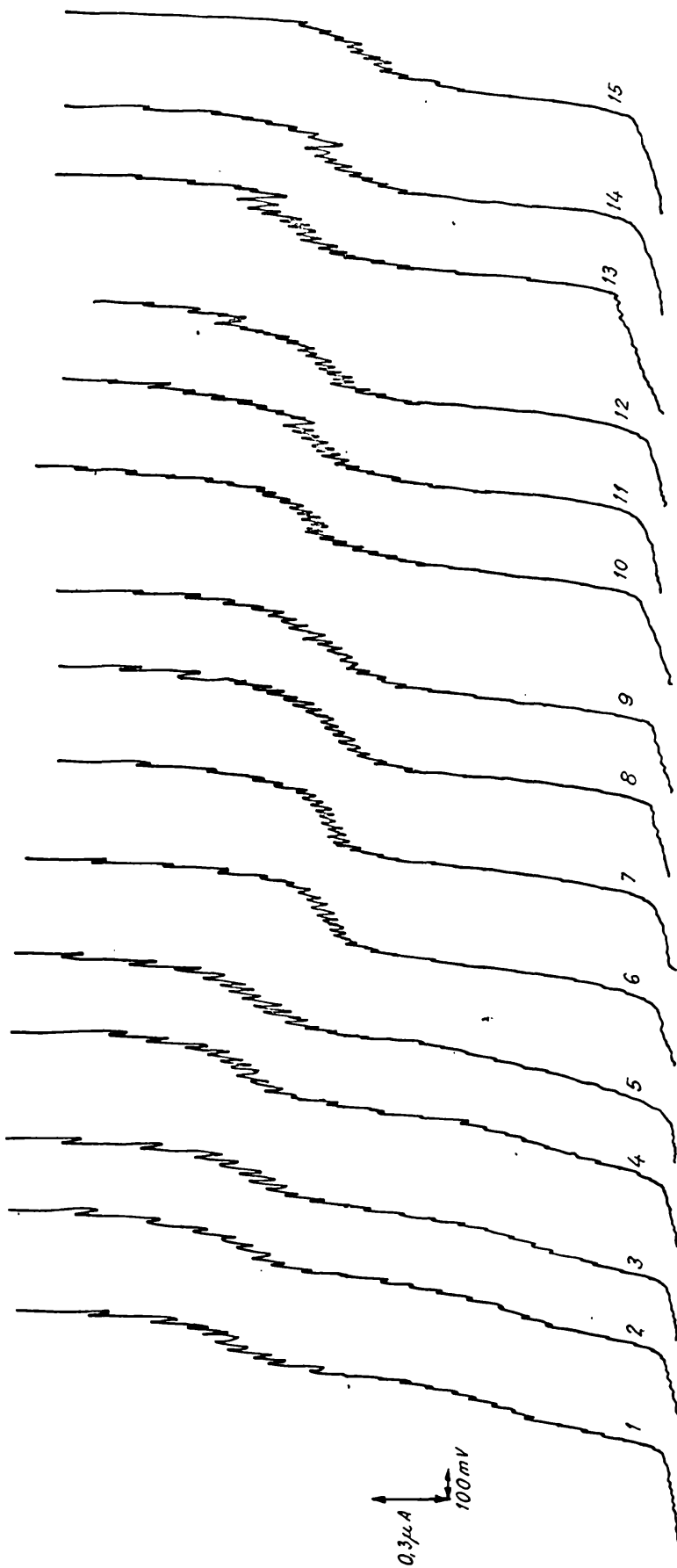


Fig. 30 Dependența undelor de reducere de pH. 2.10<sup>-4</sup> M, benzoguenidă în soluție tampon Britton-Robinson conținând 10% DMF. Valorile pH : 1(1,68); 2(1,82); 3(2,15); 4(2,67); 5(3,19); 6(5,98); 7(6,23); 8(7,08); 9(7,50); 10(8,07); 11(8,39); 12(9,19); 13(9,70); 14(10,01); 15(10,55). Start (-2), -0,5; (3-4), -0,6; (5), -0,7; (6-7), -0,9; (8), -1,0; (9-10), -1,10; (11), -1,2; (11-13), -1,2; (14-15), -1,3V, față de electrodul saturat de calomel, capilara 2.



### 3.2.4.1.7.- Dependența de pH a potențialelor de semiundă

În mediu acid, la  $\text{pH} \leq 3$ , polarogramele benzoguanidei prezintă, după cum s-a mai arătat (3.2.4.1.5.), două unde monoelectronice, iar în mediu slab acid, neutru și alcalin ( $\text{pH} = 5 \div 11$ ) o singură undă bielectronică, figura 30.

Potențialele de semiundă sînt dependente de pH pe întreg domeniul studiat: în intervalul  $\text{pH} = 1,5 \div 3$  valorile sînt de 65 mV/pH pentru unda întâia și 67 mV/pH pentru unda a doua; în intervalul  $\text{pH} = 5 \div 8,5$ , 140 mV/pH constatîndu-se aci cea mai mare variație a potențialului de semiundă, spre valori mai negative; în sfîrșit, în intervalul  $\text{pH} = 8,5 \div 11$ , 70 mV/pH (fig. 31).

### 3.2.4.1.8. - Analiza logaritmică a curbelor polarografice

Pentru verificarea reversibilității procesului de reducere catodică, studiat la electrodul de mercur picurător, am făcut uz de așa numita analiză logaritmică a curbelor polarografice (curent - tensiune).

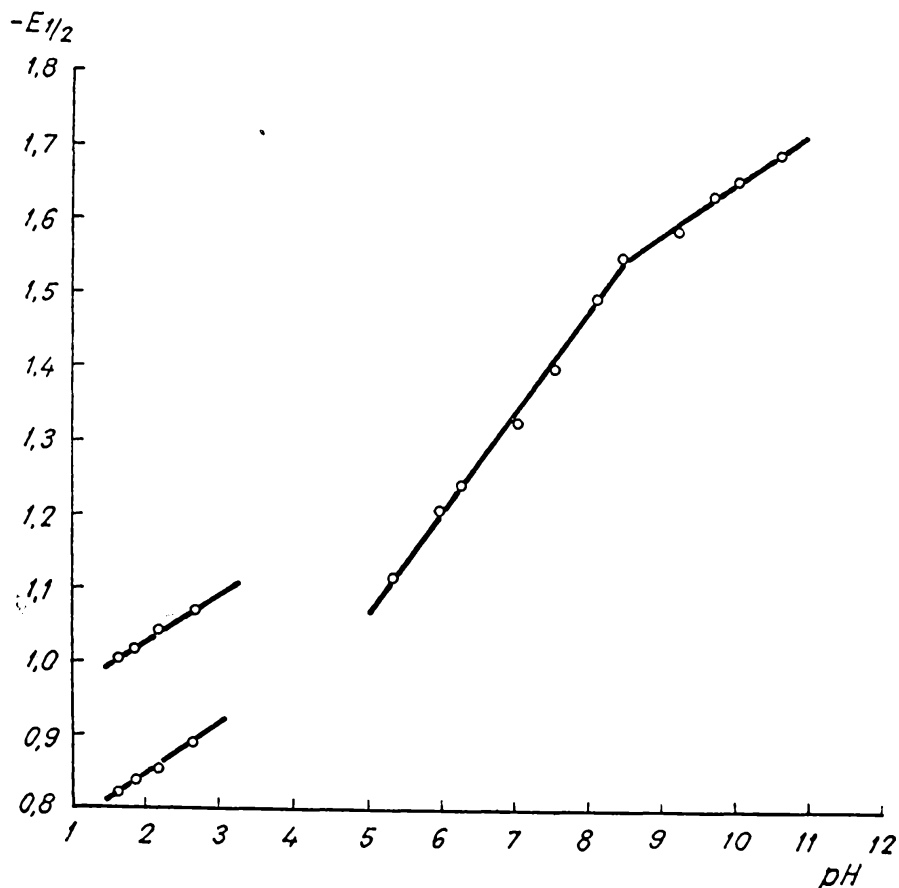


Fig. 31 - Dependența potențialelor de semiundă de pH , la reducerea benzoguanidei (III A<sub>1</sub>) .

Ecuția curbei polarografice, în acest caz, poate fi scrisă sub forma /16/ :

$$\frac{n}{0,058} (E_{1/2} - E) = \log \frac{\bar{i}}{\bar{i}_d - \bar{i}} \quad /16/$$

unde :

- n - număr de electroni ,
- $E_{1/2}$  - potențialul de semiundă ,
- E - potențialul aplicat la electrod ,
- $\bar{i}_d$  - curentul de difuziune ,
- $\bar{i}$  - curentul instantaneu .

Din această ecuație reiese că, dependența :

$$\log \frac{\bar{i}}{i_d - i}$$

față de potențialul E trebuie să fie o dreaptă al cărui coeficient unghiular este :

$$\frac{n}{0,058 \text{ V}}$$

Analiza logaritmică a curbelor polarografice aplicate în cazul nostru, figura 32 , arată că fiecare dreaptă corespunzătoare primei unde monoelectronice (  $\text{pH} = 1,5 + 3$  ), are coeficientul unghiular cuprins între 55 + 60 mV , aproape de valoarea teoretică de 58 mV a unei adiții monoelectronice reversibile .

Pentru cea de a doua undă momoelectronică, în același domeniu de pH , valoarea coeficientului unghiular

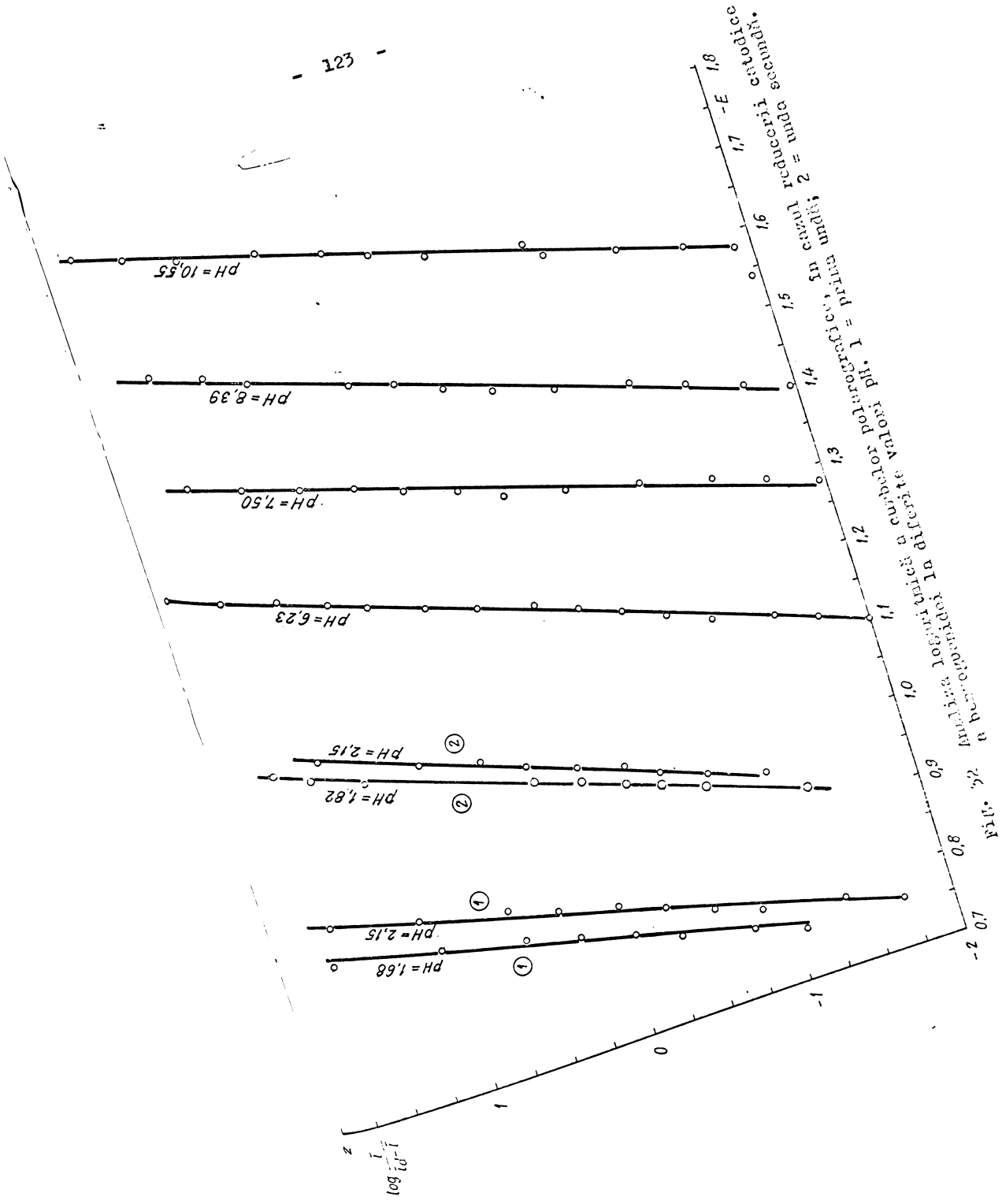
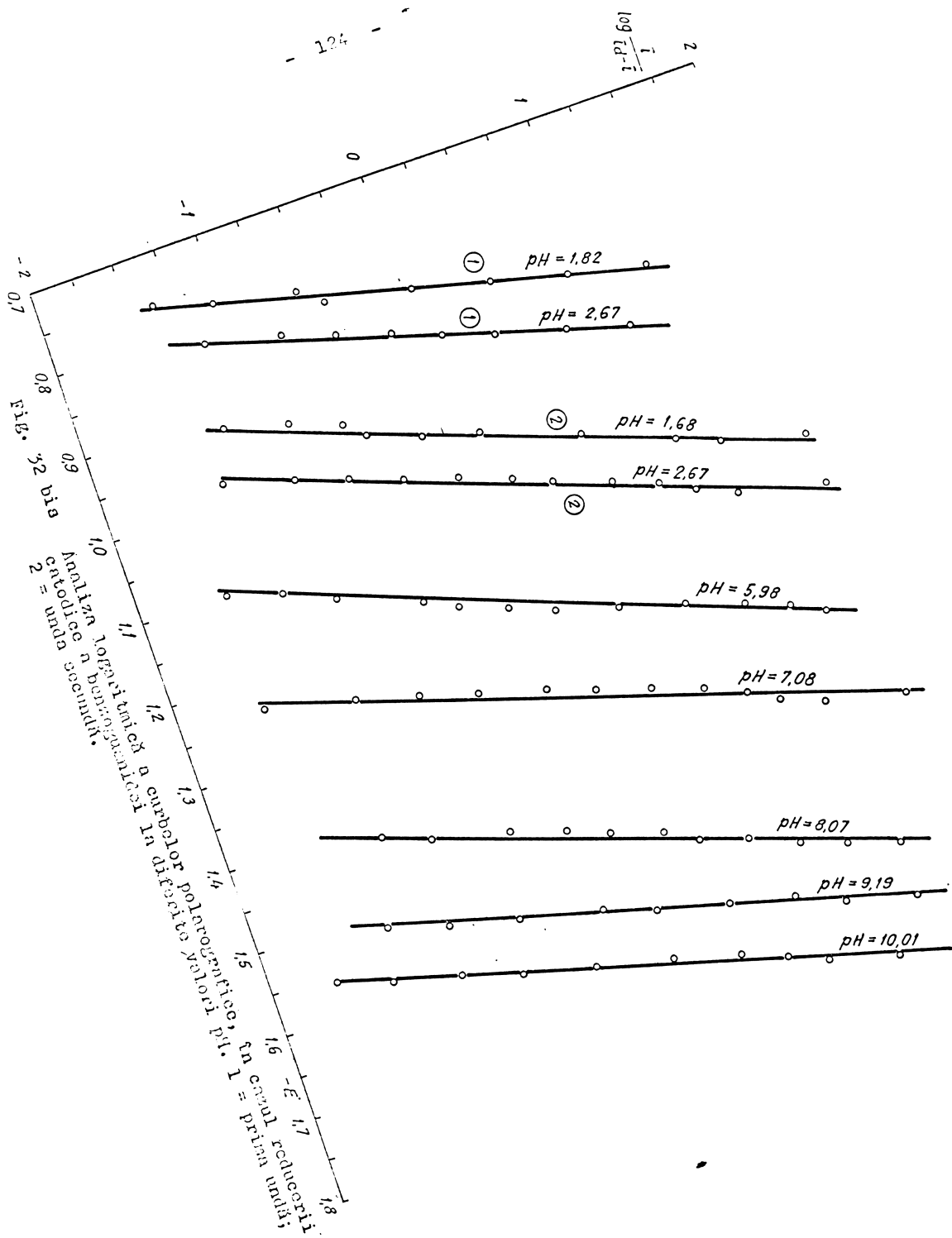


Fig. 52. Analysis of the results of the experiment on the dependence of the rate of the reaction on the concentration of the reactants. The curves correspond to different values of the parameter  $p$ . The values of  $p$  are indicated on the curves.



este în jur de 75 mV , indicînd astfel ireversibilitatea pentru transferul celui de al doilea electron.

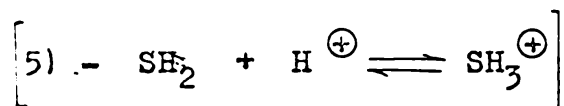
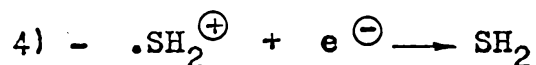
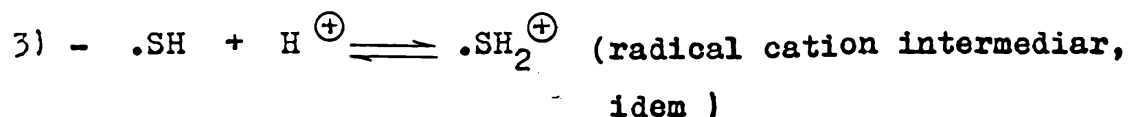
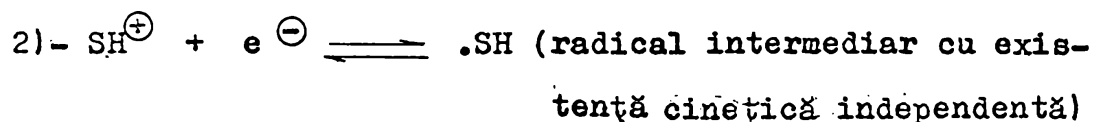
Peste întreg domeniul de pH , în care reducerea are loc într-o singură treaptă bielectronică, transferul de sarcină este ireversibil (valorile coeficientului unghiular sînt  $\geq 60$  mV față de valoarea teoretică care este de 30 mV ) .

#### 3.2.4.1.9.- Discuție

În lumina rezultatelor de mai sus și ținînd seama că, în funcție de pH-ul mediului, moleculele substratului, precum și ale produselor reducerii electrochimice, sînt angajate totodată în echilibre de tautomerie, precum și în echilibre protolitice (care de fapt le condiționează catalitic pe cele tautomere) ne putem face o imagine plauzibilă a mecanismului reacției de acceptare a electronilor de la catod .

Experiența a arătat că, în mediu mai puternic acid ( pH = 1 + 3 ) în care este evident că benzoguanida subsistă predominînd în stare protonată, procesul de reducere decurge în două trepte monoelectronice bine distincte, prima dintre ele fiind reversibilă, pe cînd a doua este dimpotrivă ireversibilă (astfel încît determină caracterul global de ireversibilitate al hidro-

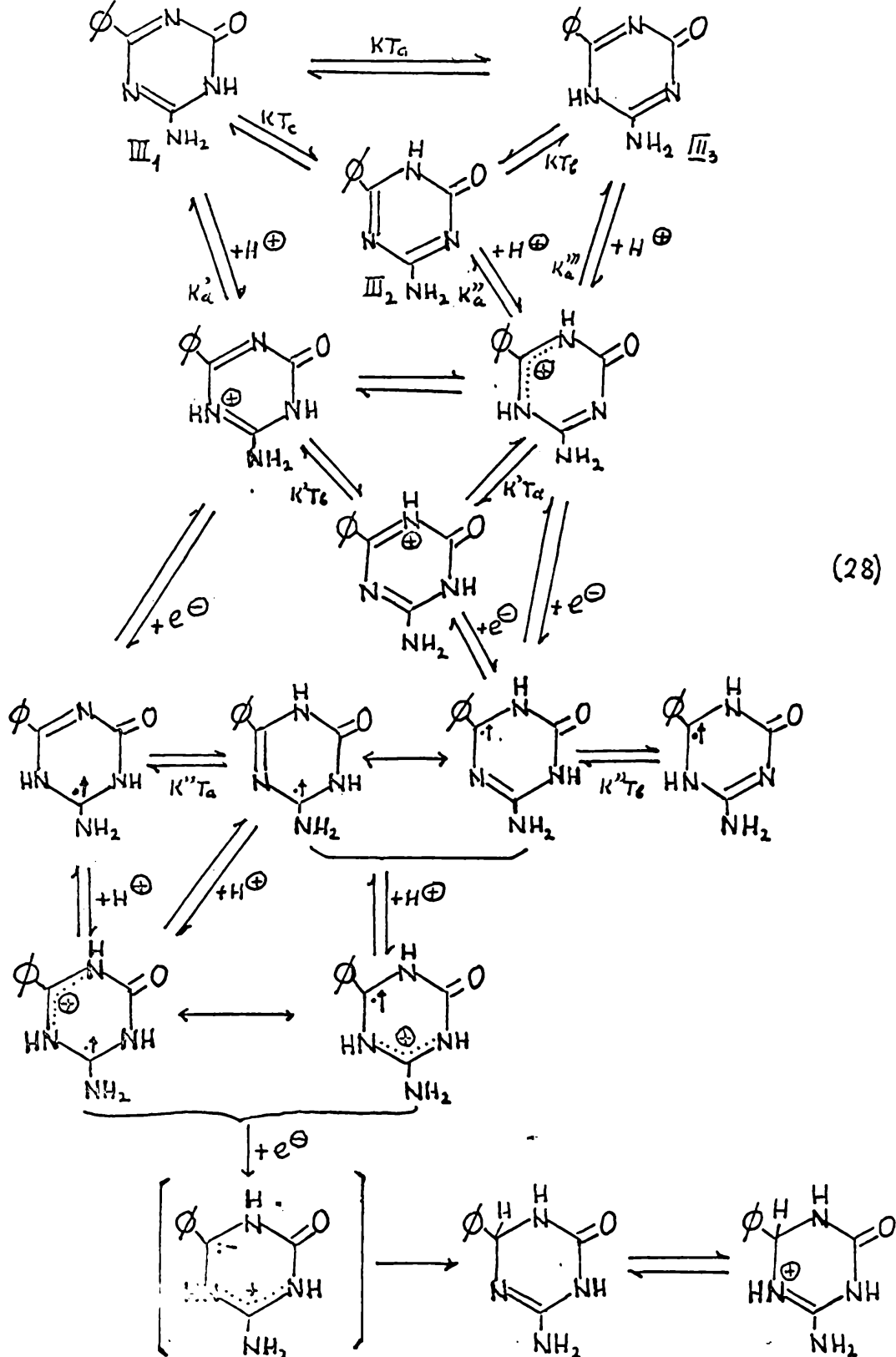
genării în condițiile date ) . Se impune, așadar, concluzia că, în domeniul de  $\text{pH} = 1 \div 3$  mecanismul procesului implică următoarele patru etape esențiale, dintre care etapa 2) păstrează caracterul de proces de reducere și la care se mai poate adăuga la  $\text{pH} = 1 \div 2$  o a cincea etapă subsidiară, constând în protonarea finală a produsului de reducere .



Conform acestor succesiuni de reacții, întreaga transformare poate fi reprezentată de următorul tablou schematic, în care figurează implicarea multiplexelor echilibre tautomere și protolitice (v. schema (28) / .

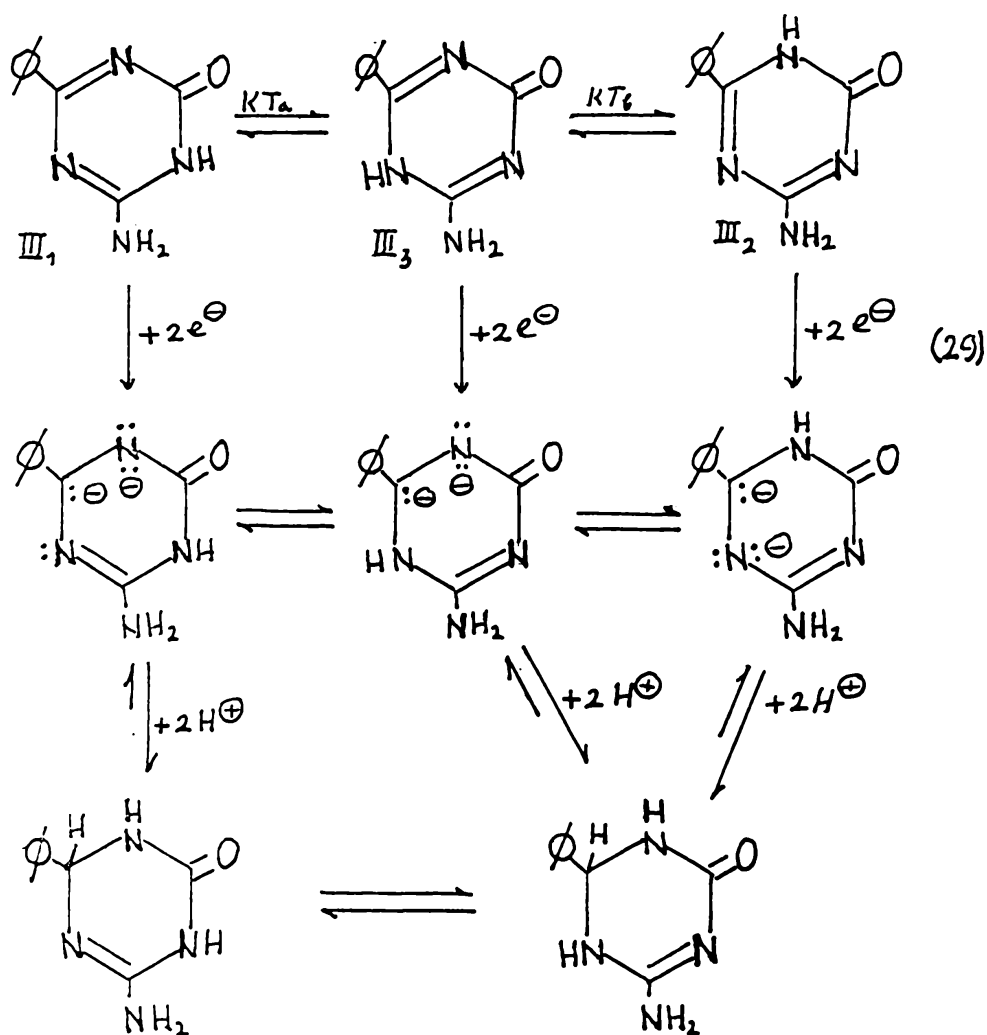
În domeniul de  $\text{pH} > 3$  nu se mai pot distinge

Reducerea în două trepte monoelectronice la pH = 1 + 3 afectează molecule protonate decurgînd cu mecanismul :  $+H^+ + e^- + H^+ + e^- ; H^+$





Reducerea într-o singură treaptă bielectronică la  $\text{pH} > 3$ . În domeniul de  $\text{pH}$  slab acid ( $3 < \text{pH} \leq 7$ ) și în cel slab alcalin ( $7 < \text{pH} \leq 10$ ) reducerea afectează molecula neutră de benzoguanidă, decurgând cu mecanismul  $+2e^- + 2H^+$ . Pentru domeniul de  $\text{pH}$  puternic alcalin ( $\text{pH} > 10$ ) procesul afectează în măsură crescândă pînă la una totalitară molecule anionice de benzoguanidă, potențialul necesar fiind firește tot mai mare iar mecanismul  $+ 2e^- + H^+$ .



două etape de reducere, procesul decurgînd practic cu acceptarea simultană a doi electroni . Cum în intervalul  $3 \leq \text{pH} \leq \sim 10$  substratul, intermediari nesezisabili și produsul final, se află predominant sau practic exclusiv în stare neprotonată, sîntem obligați să admitem că în aceste condiții procesul debutează cu acceptarea neșeparabilă a ambilor electroni, după care se produce instantaneu, protonarea dianionului rezultat conform schemei . (29) .

3.2.4.2.- Reducerea polarografică a unui număr de benzoguanide meta- și para-substituite (III A<sub>1</sub> cu X ≠ H în pozițiile 3' și 4').  
Aplicabilitatea ecuației Hammett - Zupan la variația potențialelor de semiundă în funcție de natura și poziția substituenților

La fel ca și compusul cel mai simplu, benzoguanida III A<sub>1</sub> , majoritatea celorlalți reprezentanți ai acestei clase, variat substituiți în pozițiile meta și para (vezi tabela 17 ), dau în mediu mai acid și anume în domeniul de  $\text{pH} = 1,5 + 3$  polarograme care prezintă două unde monoelectronice (v. tabela 24), iar în mediul slab alcalin o singură undă bielectronică (v. tabela 25). Excepție fac , în primul caz, după cum se vede din tabela

24 , compușii  $III A_n; n=5, 7$  și 7 care și în mediu mai pronunțat acid sînt reduși într-o singură treaptă bielectronică la nivelul inelului triazinic. (Cu privire la obținerea datelor din cele două tabele a se vedea partea experimentală).

Compusul  $III A_7$  se distinge printr-o comportare cu totul specială, în mod evident existenței în moleculă sa a două grupe polarografic active, dubla legătură  $C^4-N^5$  din inelul 1,3,5-triazinic și grupa nitro . Acestea determină, după cum se vede, apariția a trei unde polarografice (fig. 33) .

Pentru a putea elucida proveniența fiecăruia dintre aceste trei unde, am efectuat în aceleași condiții, reducerea polarografică a 4'-nitro-benziliden-1,5-guanil-ureei, care constituie forma redusă la inelul triazinic a p-nitro-benzoguanidei (compusul  $III A_7$  ). Am constatat astfel că, 4'-nitro-benziliden-1,5-guanil-ureea  $IV A'_7$  se reduce în două trepte care nu pot fi datorate, evident, decît grupei  $NO_2$  . În baza ecuației lui Ilkovic /9/ , folosind constanta de difuziune calculată în cazul benzoguanidei (  $D = 8,4 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1}$  ), prima din aceste două unde corespunde acceptării a 4  $e^-$  , iar a doua acceptării ultimilor 2  $e^-$  .

Pe de altă parte, se constată din figura 33 că, potențialul de semiundă a celei de a treia trepte de reducere a 4-nitro-benzoguanidei, este practic identic cu potențialul de semiundă a celei de a doua trepte de reducere a 4'-nitro-benziliden-1,5-guanil-ureei . Urmează că, reducerea bielectronică a inelului triazinic din 4-nitro-benzoguanidă , este marcată, în cazul respectiv, de cea de a

doua treaptă polarografică .

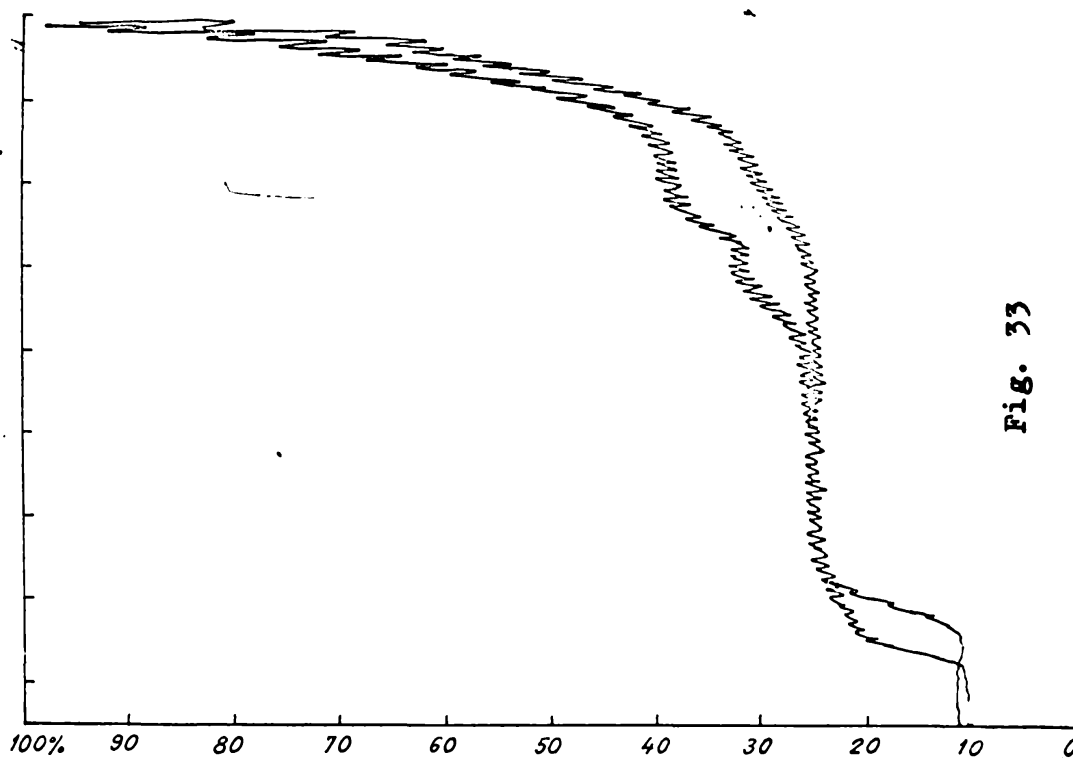


Fig. 33

Fig. 33 - Reducerea p-nitro-benzoguanidei .  
și a p-nitro-benziliden<sup>15</sup>-guanil-ureei

Reiese, cu alte cuvinte, că în ansamblu, procesul de reducere a 4-nitro-benzoguanidei decurge astfel : într-o primă etapă, quadrielectronică, se reduce grupa  $\text{NO}_2$  la grupa  $-\text{NHOH}$  ; are loc apoi, acceptarea a 2 e<sup>-</sup> la nivelul nucleului triazinic, iar în ultimă etapă grupa  $-\text{NHOH}$  se reduce tot bielectronic la  $-\text{NH}_2$  , rezultând astfel 4'-amino-benziliden-1,5-guanil-ureea , care însă nu a fost izolată ca atare.

Pentru a stabili în ce măsură se poate conta pe intervenția unuia și aceluiași mecanism al acceptării electronilor la reducerea diverselor benzoguanide substituite în poziția meta și para , am procedat la verificarea aplicabilității ecuației lui Hammett <sup>195</sup> la variația potențialelor de semiundă în funcție de natura și poziția substituenților, folosind în acest scop, forma adecvată a proceselor de reducere catodică, pe care ecuația în chestiune o ia, după cum s-a arătat îndeosebi de către Zuman <sup>155,196-198</sup> și anume :

$$\Delta E_{1/2} = \rho_{\pi R} \sigma_X \quad /17/$$

unde :

$\Delta E_{1/2}$  = diferența dintre potențialul de semiundă al unui compus care poartă un substituent X oarecare și potențialul de semiundă al compusului corespunzător nesubstituit (X = H) considerat ca termen de referință sau "standard" ;

$S_{\tilde{R}}$  = constanta de reacție polarografică (de unde notația cu indicele  $\tilde{R}$ ), constantă care exprimă susceptibilitatea centrului de reacție (respectiv a grupei polarografice active)  $R$ , față de efectele substituenților  $X$ , în cazul procesului de electrod considerat și este în principiu, precum se știe, independentă de natura lui  $X$ .

$\sigma_X$  = "Constanta de substituent", caracteristică pentru fiecare grupă  $X$  și deci variabilă de la o grupă la alta, exprimând tocmai mărimea efectului exercitat asupra centrului de reacție de către substituentul în cauză, în funcție și de poziția sa în nucleul benzenic.

În seria compușilor studiați, potențialele de semi-undă al acestora sînt dependente de pH și pot fi exprimate prin relația /18/, în domeniile de pH = 1,6 ÷ 2,7 și respectiv pH = 6,8 ÷ 8,6.

$$E_{1/2} = a /pH/ + b \quad /18/$$

Valorile  $a$  și  $b$  sînt cuprinse în tabelele 24 și 25.

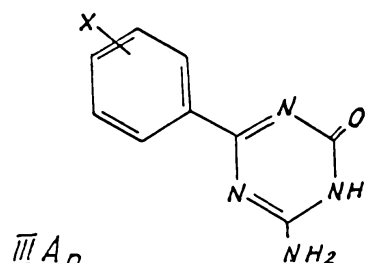
În tabela 24  $a$  și  $b$  sînt parametri ecuației :

$$-E_{1/2} = a(pH) + b$$

la pH = 1,6 - 2,7.

T a b e l a 24

Rezultatele experimentale privind reduerea  
benzoguanidelor la pH = 1,85



n	X	$\sigma_X$	U n d a I			U n d a II		
			$E_{1/2}$ (volți)	a	b	$E_{1/2}$ (volți)	a	b
1	H	0,0	-0,830	0,087	0,66	-1,020	0,069	0,89
4	p-Me	-0,17	-0,865	0,086	0,69	-1,060	0,059	0,93
3	m-Me	-0,07	-0,820	0,085	0,56	-1,020	0,063	0,82
13	p-F	+0,06	-0,860	0,090	0,60	-1,050	0,055	0,87
12	m-F	+0,34	-0,765	0,063	0,61	-0,960	0,065	0,78
6	p-Cl	+0,23	-0,780	0,046	0,67	-0,985	0,060	0,85
14	m-Cl	+0,37	-0,745	0,05	0,65	-0,950	0,070	0,82
16	p-Br	+0,23	-0,770	0,060	0,73	-0,980	0,060	0,93
15	m-Br	+0,39	-0,740	0,035	0,75	-0,950	0,030	0,96
5	p-MeO	-0,27	-1,00					
17	p-NMe <sub>2</sub>	-0,83	-0,935					
			Unda I	Unda II	Unda III			
7	p-NO <sub>2</sub>	+0,78	-0,1	-0,700	-0,94			

N.B. Compușii 5 , 7 și 8 , la pH = 1,85 , prezintă o singură undă bielectronică de reducere polarografică la nivelul nucleului triazinic .

3.2.4.2.1.- Efectul exercitat în mediu acid (pH = 1,85) de substituenți din pozițiile meta și para.

Dreptele de corelație sînt prezentate în figura 34, pentru ambele unde de reducere .

Coefficienții de corelație sînt  $r = 0,922$  pentru prima undă, respectiv  $r = 0,937$  pentru cea de a doua . Dacă se lasă valoarea punctului de corelare corespunzător compusului  $III A_{13}$  (  $X = p-F$  ) pe dinafară, ecuațiile liniilor de regresie (care au fost deduse cu ajutorul calculatorului Hewlett - Packard 9810 ), sînt următoarele :

$$1) \hat{A}_i = 0,823 + (0,201 \pm 0,039) \sigma_i$$

$$n = 8$$

$$r = 0,978$$

$$s = 0,009$$

$$F. = 54,34$$



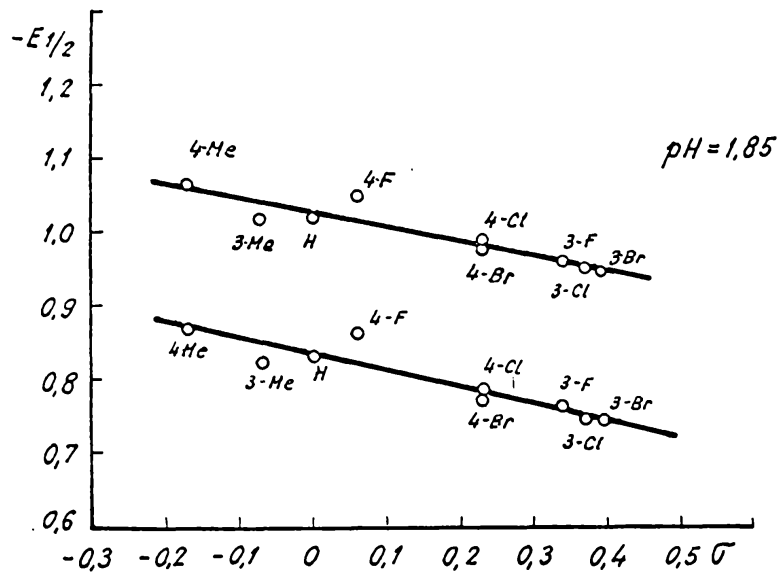


Fig. 34 - Corelarea potențialelor de semiundă cu constantele de substituent Hammett .  
Dreptele 1 și 2 corespund respectiv primei și celei de a doua unde mono-electronice .

$$2) \hat{A}_1 = 1,020 + (0,180 \pm 0,029) \sigma_1$$

$$n = 8$$

$$r = 0,986$$

$$s = 0,008$$

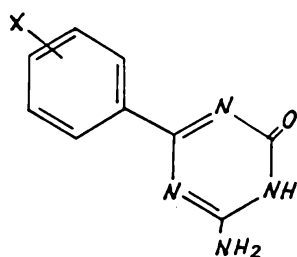
$$F = 86,79$$

Coeficienții de corelație în acest caz devin  $r = 0,978$  pentru prima undă și  $r = 0,986$  pentru cea de a doua, atestând existența unei relații liniare de energii libere foarte bună pentru  $E_{1/2}$  și  $\sigma_X$ , pentru acești compuși meta și para substituiți în mediu acid.

Valorile constantelor de reacție sînt ambele pozitive  $\rho_1 = + 0,201$  și  $\rho_2 = + 0,180$ , ceea ce corespunde, bineînțeles, faptului că în procesul acceptării de electroni, centrul de reacție este mai negativ în stare de tranziție decît în starea inițială.

T a b e l a 25

Rezultatele experimentale privind reducerea benzoguanidelor (III A<sub>n</sub>) la pH = 8,35



III A<sub>n</sub>

Tabela 25 (continuare)

<i>n</i>	X	$\sigma$	$E_{1/2}$ (V)	a	b
1	H	0,0	-1,522	0,130	0,41
4	p-Me	-0,17	-1,540	0,173	0,1
3	m-Me	-0,07	-1,515	0,106	0,52
13	p-F	+0,06	-1,555	0,133	0,33
12	m-F	+0,34	-1,460	0,144	0,22
6	p-Cl	+0,23	-1,465	0,170	0,00
14	m-Cl	+0,37	-1,434	0,167	0,01
16	p-Br	+0,23	-1,429	0,174	0,08
15	m-Br	+0,39	-1,404	0,157	0,17
5	p-MeO	-0,27	-1,622	0,113	0,39
17	p-NMe <sub>2</sub>	-1,05	-1,446	0,121	0,58
7bis	p-NHOH	-0,34	-1,344	0,098	0,61

3.2.4.2.2.- Efectul exercitat în mediu bazic  
(pH = 8,35) de substituenți din  
pozițiile meta și para

La acest pH , după cum s-a arătat mai sus, toți  
compușii 1,3-6,7bis și 12-17 , prezintă o undă de reducere  
bioelectronică, corespunzând reducerii dublei legături  
C<sup>4</sup>-N<sup>5</sup> din inelul 1,3,5-triazinic.

Așa fiind, putem spune că și cei trei compuși care prezintă comportare aberantă în mediu acid, reintră aici în cadrul analogiei generale. Se înțelege că în locul p-nitro-benzoguanidei IIIA<sub>7</sub>, am introdus în verificarea corelării p-hidroxil-amino-benzoguanida IIIA<sub>7</sub> bis, cu constante de substituent pentru grupa -NHOH așa cum a rezultat din identificarea semnificației treptelor de reducere în cazul nitro-derivatului IIIA<sub>7</sub>.

Valorile potențialelor de semiundă,  $E_{1/2}$ , determinate în aceste condiții și ale constantelor de substituent  $\sigma_X$  sînt cuprinse în tabela 25.

Dreapta de corelație este prezentată în figura 35.

Remarcabil este faptul că, punctele de corelație  $E_{1/2} - \sigma$  pentru compușii IIIA<sub>7</sub> și IIIA<sub>7</sub>bis, cad mult în afara drepte de corelare. Deviația grupei amino și a derivaților ei de la relațiile liniare de energii libere ale proceselor de electrod, a mai fost constatată și discutată de alți autori<sup>155,199</sup> dar fără a se fi găsit pînă în prezent o explicație, satisfăcătoare a acestei abateri.

Ecuția liniei de regresie, în acest caz, este următoarea:

$$\begin{aligned} 3) \quad \hat{A}_1 &= 1,524 + (0,264 \pm 0,071) \sigma_1 \\ n &= 10 \\ r &= 0,916 \\ s &= 0,033 \\ F &= 18,10 \end{aligned}$$

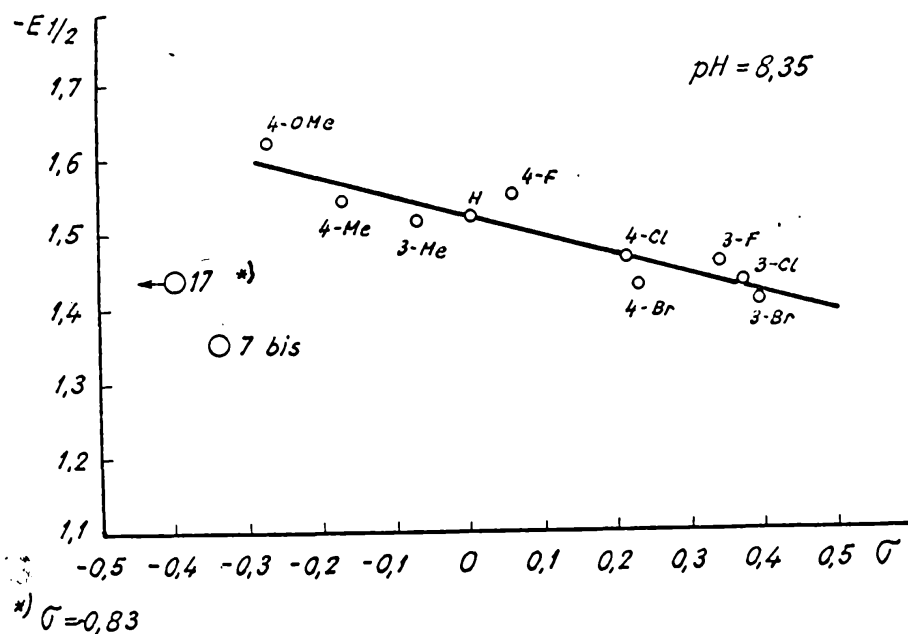


Fig. 35 - Corelarea potențialelor de semiundă cu constantele de substituent Hammett .

Valoarea coeficientului de corelație denotă o corelație moderată .

Valoarea constantei de reacție este și în acest caz pozitivă :

$$\rho = + 0,264$$

3.2.5.- Corelarea potențialelor de semiundă  
cu calculele HMO <sup>134</sup>

Maccoll,<sup>200</sup> a arătat pentru prima dată că, pentru o serie de compuși similari există o relație liniară între potențialul de semiundă și energia celui mai de jos orbital molecular liber, calculat prin metoda Hückel.<sup>137</sup>

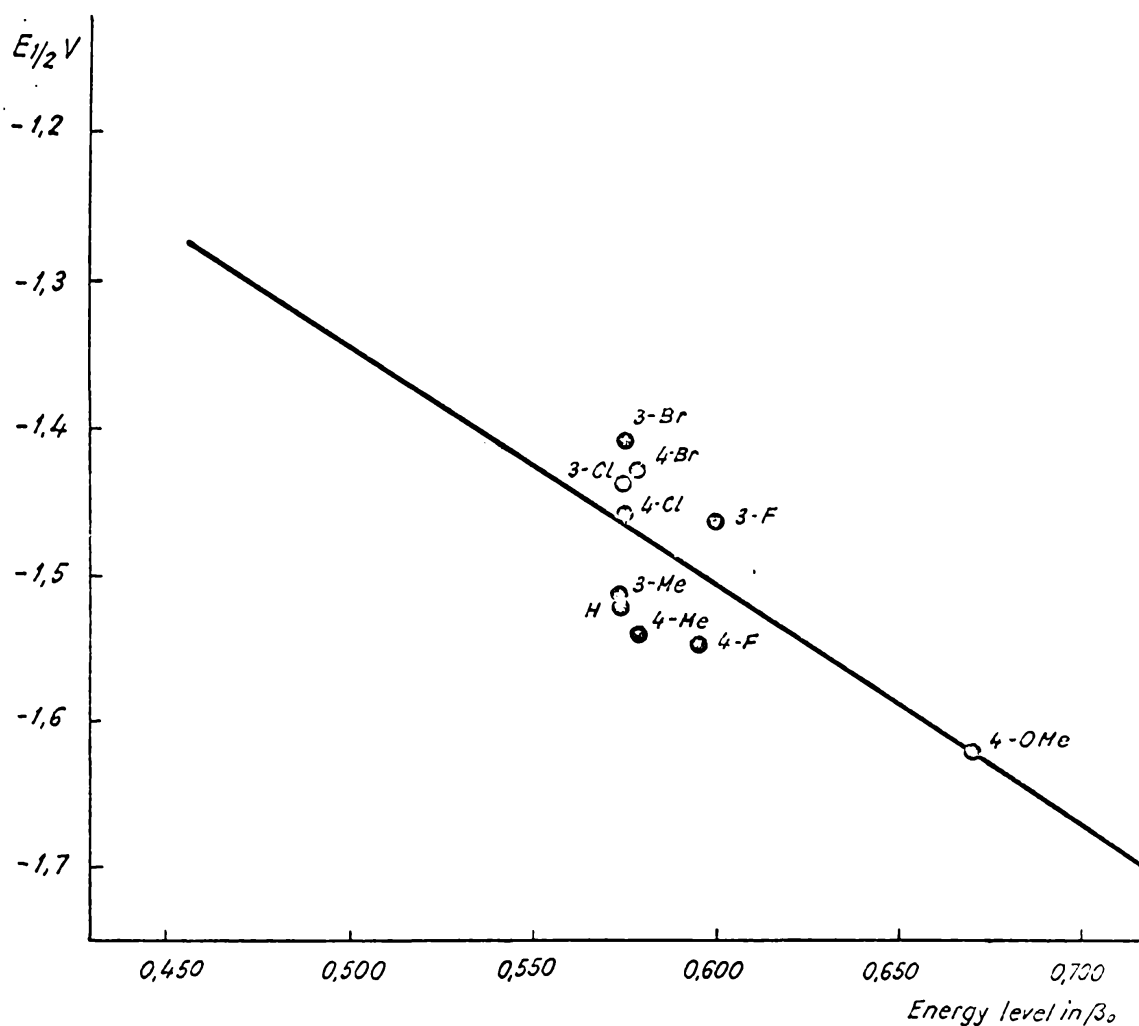


Fig. 36

Diverși alți autori au găsit apoi corelații similare pentru un mare număr deazine . 143,201-204

Figura 36 prezintă corelația dintre potențialele de semiundă ale benzoguanidelor meta și para substituite și energia celor mai joși orbitali moleculari  $\pi$  liberi , respectivi (tabelul 21 nivelul +1 , în cazul tautomerului III<sub>1</sub> ) . Deși diferențele dintre valorile cele mai mari și cele mai mici ale potențialelor de semiundă , precum și dintre cele ale energiilor , sînt prea mici pentru o corelație bună , înclinarea de 1,29 eV (30 kcal/mol) , este rezonabilă 137,203,204 și poate fi folosită ca o valoare experimentală pentru  $\beta_0$  în cazul compușilor studiați în lucrarea de față , precum s-a și făcut în paragraful 3.2.3.1.

Potențialul de semiundă al p-dimetil-amino-benzoguanidei IIIA<sub>17</sub> , este mult prea mic pentru a putea fi prezis pe baza acestei corelații. Avem aici un nou indiciu că acest compus posedă, foarte probabil, o altă structură tautomeră, ceea ce ar putea fi de natură să ofere o explicație a comportării sale aberante la reducerea polarografică, unde am constatat că, în mediu acid procesul acceptării de electroni decurge cu alt mecanism, iar în mediu alcalin iese din corelația liniară verificată pentru ceilalți compuși (fig. 35) .

A fost arătat că, în unele cazuri există corelații între potențialele de semiundă și densitatea electronilor

la grupele polarografic active. <sup>205</sup> O asemenea corelație nu pare a fi posibilă la acești compuși. Densitatea electronică la atomii 2 și 4 este practic constantă și nu depinde de natura substituenților.

Se poate constata că o corelație destul de bună, subsistă totuși între potențialele de semiundă și densitatea electronică totală a întregului sistem 2-amino-4-amil-6-oxo-1H-1,3,5-triazinic , figura 37 .

Faptul denotă că, procesul acceptării de electroni are un caracter complicat , ceea ce vine în sprijinul mecanismului propus în paragraful 3.2.4.1.9. din care rezultă că și atomul C<sup>4</sup> poate fi acceptor de electroni alături de C<sup>2</sup> .



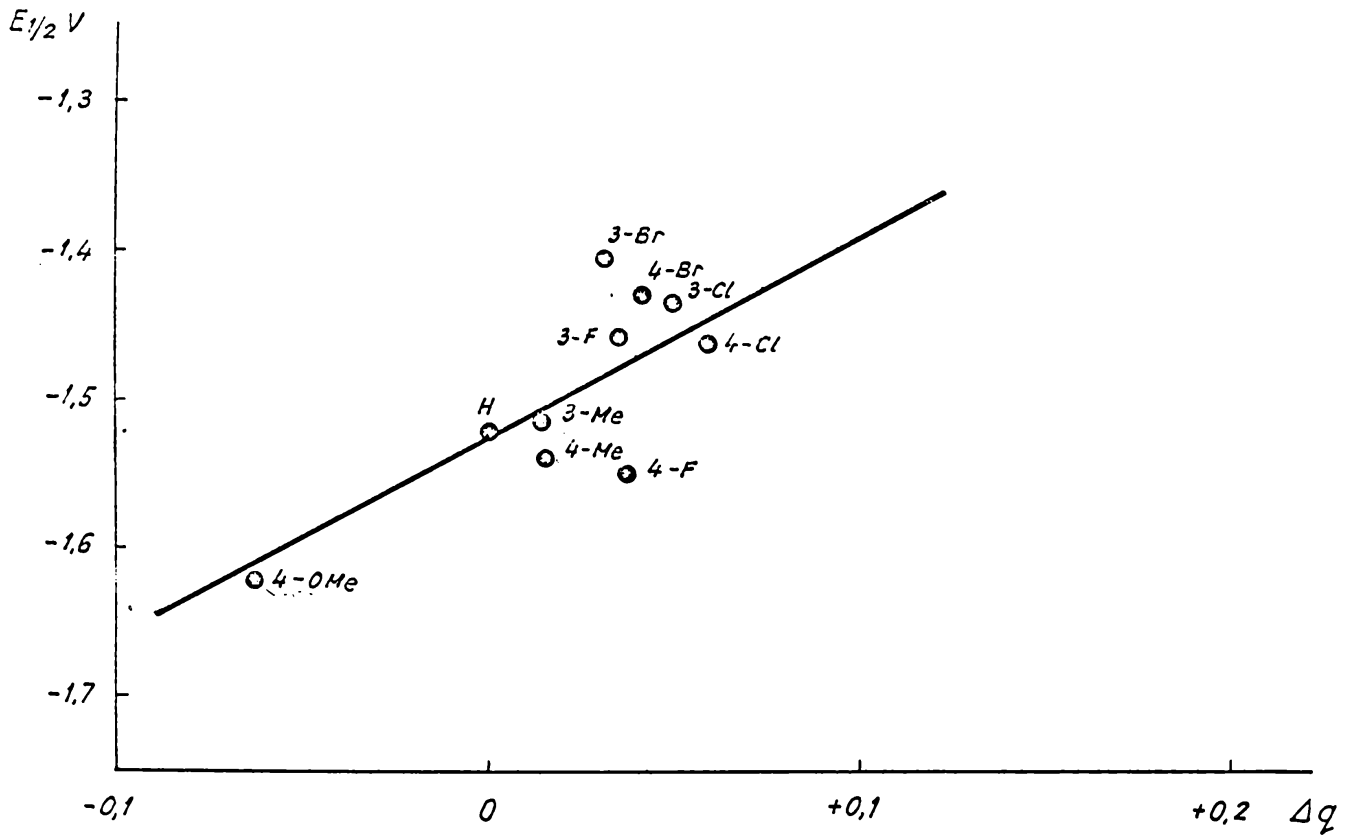


Fig. 37 - Corelarea potențialelor de semiundă cu densitatea electronică totală a nucleelor 1,3,5-triazinic și benzenic .

#### 4.- P A R T E A   E X P E R I M E N T A L A

Punctele de topire au fost determinate cu ajutorul aparatului Mikro - Heiztisch "Boetius" tip E Sp 4 și în consecință sînt corectate .

Determinările de N % au fost executate după metoda semi-micro Parnas - Wagner .

##### 4.1.- Asupra benziliden-1.5-guanil-ureelor

##### ( IV A )

##### 4.1.1.- Prepararea sulfatului de guanil-uree <sup>86</sup>

Cianguanidina se dizolvă într-un mic exces de acid sulfuric 2 N , încălzit la aproximativ 80°C, cînd reacția exotermă începe să aibă loc, temperatura se ridică la 100°C . Se menține la această temperatură timp de o oră și apoi se filtrează , iar filtratul se lasă să se răcească peste noapte. Sulfatul de guanil-uree se separă sub formă de cristale. Randamentul este aproape cantitativ și apa mămă rezultată poate fi întrebuințată la șarja următoare .

4.1.2.- Procedeul de preparare al benziliden-  
-1,5-guanil-ureelor (IV A)

Sulfatul de guanil-uree, preparat ca mai sus, sub formă de pulbere fină, se introduce în acid sulfuric concentrat și se agită cu o baghetă, pînă ce se face o soluție limpede, în care se adaugă apoi o cantitate stochiometric calculată de aldehydă benzoică substituită.

Se agită din nou și se lasă la temperatura camerei în vas închis, timp de 2 zile.

Soluția sulfurică se varsă în apă rece, unde precipită o substanță de culoare alb-murdar.

Se filtrează și se spală cu apă rece.

Se face apoi o recristalizare din apă fierbinte cu adaos de cărbune activ, obținându-se astfel în stare pură benziliden-1,5-guanil-ureea sub formă de sulfat, aproape insolubil în apă rece.

Bazele libere pure nu au putut fi obținute prin neutralizarea acestor soluții. Ele au fost obținute în stare pură numai din soluțiile rezultate prin dizolvarea sulfatilor puri corespunzători în apă fierbinte și neutralizarea acestora cu amoniac. Eventual se face încă o recristalizare ( tabela 7 ).

Compușii preparați după acest procedeu sînt cuprinși în tabelele 6, 7 și 8, atît sub formă de sulfați, cît și sub formă de baze libere.

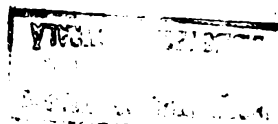
N.B. Aldehidele arilice folosite în această reacție sînt provenite din comerț, la fel ca și acidul sulfuric, fiind toate de puritate "chimic pur" sau p.a.

4.1.3.- Determinarea cantitativă a guanil-ureei în mediul de reacție

Reactivi :

- 1.- Soluție amoniac 2% saturată cu complex nichel-guanil-ureic (75 ml amoniac concentrat/1) .
- 2.- 100 g manitol adus la 1000 ml cu soluție 1.
- 3.- 40 g azotat de nichel cu 6 molecule de apă, 2 g azotat de amoniu, 100 ml soluție 1 .
- 4.- Hidroxid de sodiu 20% .
- 5.- Amoniac diluat (5 ml amoniac concentrat/1) .

Proba conținând 0,1 - 0,4 g sulfat de guanil-uree în 50 ml soluție 2 , ce conține 3 ml soluție 3 (amortecul se face înainte de întrebuintare) , i se adaugă o cantitate suficientă de soluție 20% hidroxid de sodiu încît să se obțină o soluție galben - verzuie în probă. Usual 2 - 4 ml . Trebuie împiedecată evaporarea amoniacului, ceea ce ar duce la precipitarea hidroxidului de nichel. Soluția se lasă peste noapte . Se filtrează apoi printr-un creuzet  $G_4$  și se spală cu 5 ml soluție 5. Filtratul cantitativ se aduce într-un balon cotat de 250 ml ; din



această soluție se prelevă o cantitate care să conțină  
1 . . . .  $3 \cdot 10^{-4}$  atom-grame Ni ( eventual prin folosirea  
unei scări etalon pentru comparație ) . Se dozează apoi  
nichelul chelatometric, cu o soluție de complexon III  
0,01 molară , în prezență de murexid. <sup>206</sup>

Se face o probă oarbă pentru reactivi .

Tabela 26 , cuprinde o serie de determinări din  
care se poate desprinde precizia metodei .

T a b e l a 26

Determinarea cantitativă a  
guanil-ureei

Nr. crt.	Cantitatea de sulfat guanilureic reală %	Cantitatea de sulfat guanilureic găsită %	Cantitatea de sulfat guanilureic găsită %	$\bar{X}-X_i$
1	2	3	4	5
1.	0,2004	0,1950	97,30	-1,42
2.	0,2501	0,2488	99,47	+0,75
3.	0,3006	0,2991	99,50	+0,78
4.	0,3507	0,3532	100,71	+1,99
5.	0,1987	0,1949	98,09	-0,63
6.	0,2235	0,2124	95,03	-3,69
7.	0,2484	0,2479	99,80	+1,08
8.	0,2732	0,2699	98,79	+0,07

Tabela 26 (continuare)

1	2	3	4	5
9.	0,2980	0,2937	98,56	-0,16
10.	0,3229	0,3212	99,47	+0,75
11.	0,3477	0,3524	101,40	+2,68
12.	0,1986	0,1956	98,54	-0,18
13.	0,2233	0,3360	101,20	+2,48
14.	0,2481	0,2476	99,80	+1,08
15.	0,2729	0,2732	100,10	+1,38
16.	0,2978	0,2951	99,10	+0,38
17.	0,3226	0,3205	99,35	+0,65
18.	0,3474	0,3407	98,07	-0,65
19.	0,2050	0,2007	97,90	-0,82
20.	0,2306	0,2226	96,53	-2,19
21.	2,2563	0,2513	98,05	-0,67
22.	0,2819	0,2749	97,51	-1,21
23.	0,3075	0,3053	99,28	+0,56
24.	0,3331	0,3390	101,80	+3,08
25.	0,3587	0,3542	98,74	+0,02
26.	0,2001	0,1973	98,60	-0,12
27.	0,2501	0,2479	99,12	+0,40
28.	0,3001	0,2952	98,37	-0,35
29.	0,3250	0,3137	96,52	-2,20
30.	0,1002	0,0987	98,50	-0,22
31.	0,1503	0,1437	95,61	-3,11

Media  $\bar{X} = 98,72$

$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(x-\bar{x})^2}{n}} = \pm 1,54$

#### 4.1.4.- Studiul spectroscopic în infraroșu <sup>92</sup>

Parte din compușii supuși acestui studiu, au fost reproduse din literatură <sup>3,5</sup>, iar parte sînt compuși noi sintetizați. <sup>85</sup>

Spectrele în infraroșu au fost executate cu ajutorul unui spectrofotometru tip UR - 10 ( Carl Zeiss Jena ), în pastile de bromură de potasiu (domeniu 400 - 4000  $\text{cm}^{-1}$ ), pentru compușii benziliden-1,5-guanil-ureici sub formă de sulfatați și în nujol ( 400 - 1300 și 1500 - 2000  $\text{cm}^{-1}$  ), respectiv hexaclorbutadienă ( 1200 - 1500 și 2000 - 4000  $\text{cm}^{-1}$  ) pentru bazele libere .

#### 4.1.5.- Dedublarea în enantiomeri a (+)-benziliden- -1,5-guanil-ureei (IV A<sub>1</sub>)

La 5 g (+)-acid tartric în 250 ml apă la 70°C , se adaugă 12,5 g (+)-benziliden-1,5-guanil-uree (1:2 molar) . După 4 zile se obțin 7,5 g tartrat neutru de benziliden-1,5-guanil-uree . Acesta se recrystalizează din 250 ml apă și rezultă 5,2 g diastereoizomer . Randamentul este de 59 % . Acest diastereoizomer cristalizează din mediu apos cu două molecule de apă de cristalizare. Determinarea de N % : găsit/ calculat : 20,2/19,78 . P.t. = 178°C . Puterea rotatorie  $[\alpha]_D^{20} = -25$  , a fost determinată în soluție apoasă, folosind un polarimetru tip Carl Zeiss Jena .

Prima soluție obținută mai sus, se aduce prin diluare cu apă, la un volum de 600 ml . Apoi i se adaugă 9 g (+)-acid camfor-10-sulfonic , la 75 - 80°C .

După 24 de ore, rezultă 7,5 g cristale aciculare care după filtrare se spală cu apă rece. Randament 72 % . Determinarea de N % : găsit/calculat : 13/13,27 . P.t. = 254,5°C . Puterea rotatorie determinată în soluție apoasă cu ajutorul unui polarimetru tip Carl Zeiss Jena ,  $[\alpha]_D^{20} = +37,5$  .

(-)-Benziliden-1,5-guanil-ureea , se obține din / (+)-acid tartric + 2(-)-benziliden-1,5-guanil-uree/.2H<sub>2</sub>O, prin tratarea unei soluții a acestuia cu amoniac . Din această soluție neutralizată (-)-benziliden-1,5-guanil-ureea cristalizează sub formă de monohidrat , cu un randament de 81,6 % . P.t. = 151 - 2°C . Determinarea de N % : găsit/calculat : 26,6/26,92 . Puterea rotatorie determinată în soluție de N,N-dimetil-formamidă  $[\alpha]_D^{20} = -37,5$  , cu ajutorul unui polarimetru Carl Zeiss Jena .

(+)-Benziliden-1,5-guanil-ureea poate fi obținută din soluția diastereoisomerului / (+)-acid camfor-10-sulfonic + (+)benziliden-1,5-guanil-uree / , numai prin neutralizare cu o soluție diluată de hidroxid de sodiu . Din această soluție (+)-enantiomerul cristalizează cu un mol de apă de cristalizare . Randament



77,5 % . P.t. = 151 - 2°C . Puterea rotatorie s-a determinat cu un polarimetru Carl Zeiss Jena în soluție DMF .  $[\alpha]_D^{20} = +37,5$  .

#### 4.1.6.- Acetilarea benziliden-1,5-guanil-ureei <sup>85</sup>

##### 4.1.6.1.- Monoacetil-derivatul (prezuntiv 2-fenil-4-acetilamino-6-oxo-1H,3H-1,3,5-triazina)

Intr-o eprubetă se introduce 1,1 g benziliden-1,5-guanil-uree și 2,4 ml anhidridă acetică ( 1:4 moli ) . Amestecul se încălzește pe baie de apă la 50°C . După 15 minute , benziliden-1,5-guanil-ureea se solvă complet și în acest moment se introduce una picătură de piridină . Se încălzește apoi , în continuare , la aceeași temperatură 50°C , timp de 2 ore .

După răcire cristalele formate se filtrează și se spală pe filtru de două ori cu câte 3 ml acetat de etil . După o recristalizare din apă , se obțin cristale aciculare incolore .

Randament 77 % , P.t. = 230 - 1°C . Determinarea de N % : găsit/calculat : 24,3/24,1 . Analiza grupei acetil, moli : găsit/calculat : 1,02/1,0 .

4.1.6.2.- Triacetil-derivatul (1,3-diacetil-  
-2-fenil-4-acetil-amino-6-oxo-1,3,5-  
-triazina )

Intr-o eprubetă se introduc 1,1 g benziliden-1,5-guanil-uree și 4,8 ml anhidridă acetică ( raport molar 1:8 ) . Amestecul se încălzește pe baia de apă la fierbere . La solvirea completă a benziliden-1,5-guanil-ureei , se introduce o picătură de piridină . Incălzirea continuă la temperatura băii de apă timp de 6 ore . După răcire, se prinde în masă . Această masă se sparge și se filtrează . Se spală de două ori cu câte 3 ml acetat de etil . Apoi se recristalizează din benzen , rezultând produsul sub formă de cristale incolore .

Randament 50% , P.t. = 110 - 111°C . Determinarea de N % : găsit/calculat : 17,7/17,78 . Analiza grupei acetil , moli , găsit/calculat : 2,7/3 .

4.1.7.- Oxidarea benziliden-1,5-guanil-ureei  
la benzoguanidă 85

Se face o soluție din 1,7 g  $\simeq 0,9 \cdot 10^{-2}$  moli benziliden-1,5-guanil-uree în 250 - 300 ml apă , care se acidulează cu 1 ml acid sulfuric conc. =  $2 \cdot 10^{-2}$  moli și se încălzește pînă la dizolvarea completă ( aproximativ 80°C ) , cînd se adaugă o soluție fierbinte de 1,1 g permanganat de potasiu în aproximativ 200 ml apă, ceea ce reprezintă un excedent de 17 % față de can-

titatea calculată pentru 3 echivalenți de oxigen ( 0,94 g ) . Se menține amestecul la temperatura de 80°C , pînă ce filtratul devine incolor ( se fac probe ) . Se filtrează apoi toată soluția pentru îndepărtarea bioxidului de mangan format .

Benzoguanida , cristalizează din această soluție , după răcire , ca bază liberă , cu un mol apă de cristalizare , sub formă de cristale aciculare , perfect incolore (P.t. = 327 - 8°C ) . Randament 63,7 % . Nu s-a mai prelucrat soluția mămă în vederea izolării restului de benzoguanidă , care nu s-a separat în condițiile date . Determinarea N % : găsit/ calculat : 27,3/27,05 .

4.1.8.- Metodă cromatografică în strat subțire de separare . Recunoașterea și dozarea benziliden-1,5-guanil-ureelor și benzoguanidelor <sup>120</sup>

Testarea metodei s-a făcut cu toată acuratețea în cazul reprezentanților celor mai simpli (nesubstituiți la nucleul benzenic) .

4.1.8.1.- Prepararea compusilor puri

Benziliden-1,5-guanil-ureea , a fost preparată prin

reacția dintre guanil-uree și aldehida benzoică în mediu de acid sulfuric concentrat .<sup>3</sup>

Benzoguanida a fost obținută în stare pură , prin oxidarea cu permanganat de potasiu a unei soluții apoase de benziliden-1,5-guanil-uree , acidulată cu acid sulfuric. 85

Pentru scop analitic , au fost preparate soluții metanolice ale acestor doi compuși, cu o concentrație pentru fiecare de  $2 \cdot 10^{-1} \text{ g.l}^{-1}$  .

#### 4.1.8.2.- Cromatografia în strat subțire

Plăcile de 20.20 cm , cu un strat de 250 microni (Silica Gel G. to Sthal for TLC ; E. Merck Ag. Darmstadt) au fost preparate prin folosirea unui aplicator CAMAG . Uscarea lor s-a făcut la temperatura camerei .

Amestecul de solvenți folosit este : benzen - acetona - metanol ( 8 : 2,5 : 2,5 ) , iar pentru detecție s-a folosit clor gazos + iodură de potasiu 1% și amidon solubil 5% în amestec (1:1) .

Soluțiile compușilor puri, sau amestecul acestora ( 1 - 1  $\mu\text{l}$  ) , au fost aplicate pe plăci de 20.20 cm , cu ajutorul unei seringi Hamilton de 10  $\mu\text{l}$  . La fel s-a procedat și cu soluțiile de analizat . Plăcile au fost plasate într-un vas ( 22.22.9,5 cm ) și dezvoltate prin

metoda ascendentă . După aproximativ 40 de minute , plăci-  
le au fost scoase , uscate la temperatura camerei și apoi  
expuse pentru 5 minute ( într-un vas închis , în care exis-  
tau două pănărele conținând permanganat de potasiu și acid  
clorhidric apos ) , la acțiunea unei atmosfere de clor și  
apoi pulverizate cu un amestec de iodură de potasiu 1%  
și amidon solubil 5% ( 1:1 ) , pentru detectare .

Dozările cantitative au fost făcute prin două me-  
tode : densitometrică , în care caz s-a folosit un aparat  
Cromoscan de tip Joyce Loebler, <sup>132</sup> și metoda de evaluare  
a spoturilor , după Purdy și Truter. <sup>133</sup>

#### 4.2.- Asupra guanidelor II A (2-amino-4- -aril-6-oxo-1H-1,3,5-triazinelor)

##### 4.2.1.- Sinteza unor benzoguanide

Benzoguanidele luate în studiu au fost reproduse în  
parte din literatură , iar în parte au fost sintetizate  
ca produși noi .

In acest scop au fost folosite două procedee .

#### 4.2.1.1.- Procedeul după D. Nagy <sup>46</sup>

Un mol cianguanidină , se adaugă treptat și sub agitare puternică, unei soluții de acid benzoic substituit ( 0,88 moli ) , în 9,1 moli oleum 3% . Temperatura se menține între 20 - 30°C , prin răcire cu gheață . Masa de reacție se toarnă apoi peste gheață, când precipită sărurile acil-guanil-ureelor . Aceste săruri ale acil-guanil-ureelor ciclizează ușor la benzoguanide , prin neutralizare și încălzire în soluția apoasă .

Cianguanidina și acizii benzoici substituiți , au fost proveniți din comerț . Acidul p-dimetilamino-benzoic a fost preparat după literatură. <sup>207</sup>

#### 4.2.1.2.- Oxidarea anilchiliden-1,5-guanil-ureelor <sup>85</sup>

2-Amino-4-fenil-6-oxo-1H-1,3,5-triazina și 2-amino-4(4'-nitro-fenil)-6-oxo-1H-1,3,5-triazina , au fost obținute în stare foarte pură , prin procedeul descris la punctul 4.1.6.

#### 4.2.2.- Spectrele în infraroșu <sup>134</sup>

Spectrele în infraroșu a benzoguanidelor au fost executate în pastile de bromură de potasiu , folosind un spectrofotometru de tip UR - 10 (Carl Zeiss Jena ) .

#### 4.2.3.- Spectrele UV 134

Spectrele de absorbție în UV ale 2-amino-4-aryl-6-oxo-1H-1,3,5-triazinelor substituie , au fost obținute în metanol (  $1 \cdot 10^{-4}$  mol.l<sup>-1</sup> ) , cu ajutorul unui spectrograf UV Unicam SP - 800 , de la 200 la 800 nm .

#### 4.2.4.- Reducerea polarografică în seria benzoguanidelor (III A)

##### 4.2.4.1. - Comportarea polarografică a benzoguanidei (III A) 119

Polarogramele au fost înregistrate cu următoarele două tipuri de polarografe : LP 60 ( Laboratori. pristroje , Prague ) și PO<sub>4</sub> ( Radiometer , Kjøbenhavn ) .

Soluția tampon , după Britton și Robinson , folosită , se compune dintr-un amestec format din 0,04 moli acid acetic , 0,04 moli acid ortofosforic și 0,04 moli acid boric , care se neutralizează cu soluție de 0,2 NaOH .

Valorile pH au fost măsurate cu ajutorul unui electrod de sticlă folosind următoarele tipuri de pH-metre : PHM - 4 ( Radiometer , Kjøbenhavn ) și MV 11 S ( pH-Messengerät Clamann & Grahnert , Dresden ) .

Pentru determinările culometrice , s-a folosit un înregistrator Amel 558 ( Milano ) , și un potențostat

Wenking ( Gerhard Bank Elektronik , Göttingen ) .

Măsurătorile polarografice normale , au fost făcute cu o celulă Kalousek , avînd separat un electrod de calomel saturat .

În electroliza la potențial controlat , pentru determinări culometrice , s-a folosit o celulă de volum mic , cu un electrod de mercur cu suprafață mare și o celulă de volum mic după Manousek <sup>208</sup> , în care caz a fost folosit electrodul de mercur picurător .

Electrozii de mercur picurători - capilare normale verticale - au posedat următoarele caracteristici :

1)-  $m = 1,523 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$  ,  $t_1 = 3,76 \text{ s}$  (  $h = 70 \text{ cm}$  ) și

2)-  $m = 2,19 \text{ mg}\cdot\text{s}^{-1}$  ,  $t_1 = 4,2 \text{ s}$  (  $h = 70 \text{ cm}$  ) .

Timpul de picurare ,  $t_1$  , se referă la apă și circuit deschis .

#### 4.2.4.2.- Comportarea polarografică a benzo- guanidelor meta- și para-substituite 194

Toate polarogramele su fost înregistrate cu un polarograf PO<sub>4</sub> ( Radiometer - København ) . Valorile pH au fost măsurate cu ajutorul unui electrod de sticlă , folosind pH-metru MV 11 S ( Dresden ) .



Capilara folosită pentru electrodul de mercur picură -  
tor , a avut următoarele valori pentru  $m$  și  $t_1$  în apă  
și în circuit deschis :

$$m = 2,19 \text{ mg}\cdot\text{sec}^{-1} \quad \text{și} \quad t_1 = 4,2 \text{ s}$$

la  $H = 70 \text{ cm}$  .

S-au înregistrat cîte nouă polarograme pentru fiecare  
compus .

Toate aceste determinări au fost efectuate la  
 $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$  , folosind concentrații de  $2 \cdot 10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$  în  
soluție tampon, după Britton și Robindon , cu 10% DMF .

## REZUMAT CONCLUZIV

Principalele rezultate ale prezentei lucrări , fie de ordin preparativ fie de ordin fizico - chimic și teoretic , pot fi rezumate după cum urmează.

1.- S-a pus în valoare metoda găsită de A. Ostrogovich <sup>3</sup> pentru obținerea benziliden-1,5-guanil-ureei și extinsă de acelaș autor împreună cu V. Bena - Medean <sup>4</sup> la alte câteva aldehide benzoice mono-substituite , incluzînd în cercetările de ordin preparativ relative la obținerea de noi compuși benziliden-1,5-guanilureici o seamă de alte aldehide aromatice cu nucleu benzenic. In afara unor benzaldehide mono-substituite care nu au fost încercate mai înainte , metoda preparativă a fost extinsă și la trei diclor benzaldehide ( 2,4- , 2,6- și 3,4- ) , deasemenea la două din cele trei ftalaldehide , anume la izo- și la tereftalaldehida. In cazul acestor compuși dialdehidici s-a constatat că ambele grupe carbonilice reacționează practic deopotrivă de repede cu sulfatul de guanil-uree

în condițiile procesului obișnuit care decurge în mediu de  $H_2SO_4$  conc. , la temperatura ordinară , astfel că nu se pot obține decât derivații corespunzători p- și m-  
-fenil-bis-1,3,5-triazinici.

S-au obținut astfel cu bune randamente ce caracterizează în general metoda 16 noi reprezentanți ai clasei benziliden-1,5-guanil-ureelor ( IV A ) , dintre care cei doi corespunzători tere- și izo-ftalaldehidei pot fi incluși deasemenea în aceeaș clasă , dacă se consideră unul din cele două sisteme triazinice cu structură R-~~metil~~-1,5-guanilureică drept substituent X în formula generală IV A .

Toți acești compuși au fost caracterizați atât sub forma sulfaților neutri care constituie produsul imediat al sintezei cât și sub forma bazelor libere ( astfel că numărul combinațiilor nou preparate se ridică efectiv la 32 ).

2.- În perspectiva unui eventual studiu privind cinetica reacției de formare a compușilor IV A amintiți la punctul 1.- s-a elaborat o metodă volumetrică indirectă , principial convenabilă pentru determinarea cantitativă a guanil-ureei nereacționate în mediul de reacție , metodă bazată pe formarea complexului de  $Ni^{2+}$  și pe titrarea complexometrică a excesului de Ni în prezență de murexid ca indicator.

3.- S-a verificat caracterul de substanțe racemice al compușilor benziliden-1,5-guanil-ureici IV A

( caracter sezisat de A. Ostrogovich ) realizându-se de-dublarea reprezentantului celui mai simplu (IVA cu X=H , respectiv IV A<sub>1</sub>).

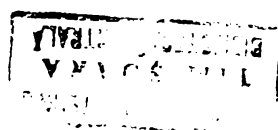
Cei doi enantiomeri au fost preparați în stare pură și caracterizați fizico - chimic prin determinarea puterii rotatorii specifice  $[\alpha]_D^{20}$ .

S-a efectuat deasemenea analiza termică a amestecului de enantiomeri puri în diverse proporții , diagrama punctelor de topire scoțind în evidență caracterul de pseudo - racemic al ( ± )-benziliden-1,5-guanil-ureei.

4.- Prin reacția de acetilare a benziliden-1,5-guanil-ureei ( IV A<sub>1</sub> ) cu anhidridă acetică în prezență de piridină , s-a putut prepara atât un derivat mono-acetilic ( prezumtiv 2-fenil-4-acetil-amino-6-oxo-1H,3H-1,3,5-triazina) cât și - la temperatură mai ridicată și cu un exces mai mare de anhidridă - triacetil-derivatul corespunzător.

5.- Prin oxidarea benziliden-1,5-guanilureei IV A<sub>1</sub> , cu KMnO<sub>4</sub> în mediu de acid sulfuric diluat s-a obținut cu randament de 63,7% benzoguanida III A<sub>1</sub> , realizându-se astfel pentru prima oară trecerea de la o clasă la alta , ca proces preparativ pe cale chimică. Reacția a fost extinsă cu succes și la obținerea p-nitr-benzoguanidei.

6.- S-a efectuat un studiu spectroscopic în IR privind benziliden-1,5-guanil-ureea IV A<sub>1</sub> și un număr de derivați mono-substituiți ai săi în nucleul benzenic



atît ca baze libere cît și ca sulfați neutri , făcîndu-se astfel cunoscute principalele caracteristici vibraționale ale clasei respective încă necercetate din acest punct de vedere și aducîndu-se totodată un nou aport la cunoașterea spectrelor infraroșii în domeniul derivațiilor acidului carbonic ( precum trebuie priviți și compușii în cauză ca derivați guanil - ureeici ) . Pe baza acestui studiu s-a putut conchide că :

a) În rețeaua cristalină bazele libere subsistă foarte probabil sub forma de asociați echimoleculari a doi tautomeri legați reciproc prin triple punți de hidrogen.

b) Protonarea benziliden-1,5-guanil-ureelor are loc la atomul de azot angajat în dubla legătură endociclică ( aparținînd așdar grupării guanidice ) .

7.- Punînd în valoare metoda preparativă găsită de Nagy<sup>46</sup> ( sinteza directă a benzoguanidelor III A din cianguanidină și acizi benzoici în mediu de oleum 3% ) s-au sintetizat un număr de 12 benzoguanide variat substituie în nucleul benzenic , dintre care 5 reprezentanți încă nedescrși în literatură.

8.- Benzoguanidele disponibile au fost și ele supuse studiului spectroscopic în IR din care s-a putut conchide că aceste combinații 1,3,5-triazinice asumă în rețeaua cristalină structura unui tautomer amino-oxo- puternic asociat prin legături de hidrogen.

9.- Acelcași benzoguanide III A au fost ca-

racterizate prin spectrele lor în UV.

10.- S-a adus o contribuție teoretică de ordin quanto-chimică la elucidarea structurii benzoguanidelor III A , evaluându-se pe baza calculelor după metoda Hückel ( atît cu varianta HMO propriu zisă cît și cu varianta  $\omega$ -HMO ) stabilitatea relativă a celor trei tautomeri amino-oxo- principală posibili , precum și energiile de tranziție observate în spectrele electronice.

Aceste calcule quanto - chimice au dus la următoarele concluzii :

a) Tautomerul comparativ cel mai stabil este cel notat în lucrare cu III<sub>1</sub> ( 2-amino-4-R-6-oxo-1H-1,3,5-triazina ) .

b) Intre cei trei tautomeri cu stabilitate apropiată ( III<sub>1</sub> , III<sub>2</sub> și III<sub>3</sub> ) nu există diferențe importante privind energiile tranzițiilor electronice calculate , toți trei fiind în bună concordanță cu rezultatele experimentale cel puțin pentru tranzițiile p.

Doar p-dimetil-amino-benzoguanida constituie o excepție care sugerează că acest compus are o structură diferită de a celorlalți reprezentanți ai clasei.

c) In ciuda nesimetriei constituționale a sistemului 1,3,5-triazinic din acești compuși , datorită diversității resturilor atașate inelului , acest sistem se caracterizează prin simetria repartiției electronice în legăturile endociclice care posedă toate

un caracter parțial de dublă legătură , încît caracterul aromatic al inelului se menține.

d) Densitatea electronică la atomii inelului 1,3,5-triazinic este determinantă dominant de efectul atrăgător de electroni al atomului de oxigen carbonilic și <sup>de cel respingător de electroni</sup> și al azotului grupei amino și numai în subsidiar de inelul benzenic ( respectiv mai cu osebire de substitu-entul X ) .

11.- S-a efectuat pe cale polarografică un studiu amănunțit al procesului de reducere al benzoguanidei III ~~în~~ în mediu mai pronunțat acid ( pH = 1 + 3 ) cît și în mediu slab acid și slab alcalin ( pH = 5 + 8,5 ). Acest studiu a permis a elucidă în bună măsură mecanismul acceptării electronilor și dependența sa de pH , stabilindu-se că :

a) In mediu mai pronunțat acid reducerea decurge în două trepte mono-electronice din care prima trebuie privită ca reversibilă.

b) In tot domeniul concentrațiilor joase de hidrogen ioni , acceptarea ambilor electroni are loc simultan și ireversibil.

c) Tinînd cont de aceste date s-au putut trage concluzii cu privire la mecanismul complex al procesului de hidrogenare în ansamblu în cele două domenii de pH ( schemele 28 pag. 127 și 29 pag. 128 ) .

12.- Cercetările polarografice au fost extinse asupra tuturor benzoguanidelor disponibile , variat sub-

stituite în pozițiile 3 și 4 ale nucleului benzenic. S-a stabilit astfel că :

a) În mediu mai acid p-metoxi- , p-dimetil-amino- și p-nitro-benzoguanida se reduc spre deosebire de celelalte într-o singură treaptă bielectronică.

b) În cazul p-nitro-benzoguanidei care prezintă două centre polarografic active și în consecință se caracterizează printr-o polarogramă cu trei trepte , s-a putut demonstra că prima treaptă quadri - electronică marchează reducerea grupei  $-NO_2$  la  $-NHOH$  , pe când hidrogenarea dublei legături din inelul triazinic este marcată de treapta a 2-a bielectronică căreia îi urmează în treapta 3-a reducerea bielectronică a grupei  $-NHOH$  la  $NH_2$  .

13.- Pe baza datelor obținute prin aceste cercetări polarografice s-a verificat valabilitatea ecuației Hammett - Zuman pentru mai toți compușii în cauză, constatându-se existența unei bune respectiv satisfăcătoare corelări a potențialelor de semiuandă cu constantele Hammett ale substituenților din pozițiile meta și para (  $r = 0,978$  și  $r = 0,986$  în mediu mai acid și  $r = 0,916$  în mediu slab alcalin ).

Excepție fac doar p-dimetil-amino- și p-hidroxilamino-benzoguanida , ceea ce corespunde constatărilor făcute de alți autori în privința abaterii acestor grupe de la corelația liniară în diverse alte combinații.



14.- Rezultatele de mai sus au fost confruntate pentru toate benzoguanidele luate în studiu cu cele ale calculelor mecanic cuantice. A reieșit astfel :

a) Existența unei oarecari corelații între potențialele de semiundă și energiile celor mai joși orbitali moleculari  $\pi$  liberi în toate cazurile în care s-a găsit a fi valabilă ecuația Hammett - Zuman . Inclinația drepte de corelare cu valoarea de 1,29 eV ( 30 Kcal/mol ) se arată rezonabilă și tocmai de aceea a și fost folosită ca valoare experimentală pentru  $\beta_0$  în cazul compușilor studiați.

b) O oarecare corelație a mai putut fi sugerată ca existentă și între potențialele de semiundă pe de o parte și densitatea electronică totală a întregului sistem 2-amino-4-aryl-6-oxo-1H-1,3,5-triazinic pe de altă parte , dar nu între primele și densitatea electronică a grupei polarografic active , aflate sub influența substituentului X , densitate care se arată practic constantă pe baza calculelor. Acest aspect denotă că procesul acceptării de electroni are un caracter complicat , ceea ce vine în sprijinul mecanismului propus din care reiese că și atomul C<sup>4</sup> poate fi acceptor de electron alături de C<sup>2</sup>.

c) În ambele corelări cu aceste mărimi cantitative se regăsește abaterea deja observată în cadrul corelării Hammett - Zuman pentru p-dimetil-amino-benzoguanidă. Astfel calculul mecanic cuantic sugerează

în concordanță cu datele experimentale că acest compus asumă probabil altă constituție tautomeră și deci că mecanismul procesului de reducere este deasemenea diferit în cazul său.

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

1. A.Ostrogovich și G.Ostrogovich, Gazz.chim.ital., 66, 48 (1936); 68, 688 (1938)
2. G.Ostrogovich : rezultate inedite
3. A.Ostrogovich, Gazz.chim.ital., 39, 540 (1909)
4. A.Ostrogovich și V.B.Medean, Gazz.chim.ital., 59, 101 (1929)
5. A.Ostrogovich și V.B.Medean, Gazz.chim.ital., 59, 198 (1929)
6. A.Ostrogovich și V.B.Medean, Gazz.chim.ital., 64, 792 (1934)
7. F.Sorm, A.Piskala, A.Cihak și J.Vesely, Experientia, 20, 202 (1964)
8. F.Sorm și J.Vesely, Neoplasma, 11, 123 (1964)
9. V.Fucik, S.Zadrazil, Z.Sormova și F.Sorm, Coll.Czech.Chem.Comm., 30, 2883 (1965)
10. F.Sorm, J.Vesely și A.Cihak, Acta Biochim. Pol., 3, 385 (1966)
11. A.Cihak, R.Tykva și F.Sorm, Coll.Czech.Chem.Comm., 31, 3015 (1966)
12. F.Sorm, Z.Sormova, K.Raska, Jr. și M. Jurčvrik, Rev. Roumaine Biochim., 3, 139 (1966)
13. J.Vesely, J.Seifert, A.Cihak și F.Sorm, Internat.J.Cancer, 1, 31 (1966)
14. A.Cihak, J.Vesely și F.Sorm, Biochim.Biophys.Acta, 108, 516 (1965)
15. F.Sorm și J.Vesely, Experientia, 21, 581 (1965)
16. A.Cihak și F.Sorm, Coll.Czech.Chem.Comm., 30, 2091 (1965)
17. A.Cihak și F.Sorm, Coll.Czech.Chem.Comm., 30, 2137 (1965)
18. J.Vesely și F.Sorm, Neoplasma, 12, 3 (1965)
19. J.Vesely, A.Cihak și F.Sorm, Biochem.Pharmacol., 11, 9 (1968)
20. J.Vesely, A.Cihak și F.Sorm, Coll.Czech.Chem.Comm., 33, 341 (1968)
21. A.Cihak, J.Vesely și F.Sorm, Coll.Czech.Chem.Comm., 32, 3427 (1967)

22. A.Cihak, J.Vesely și F.Sorm, Biochim.Biophys.Acta, 134, 486 (1967)
23. A.Cihak, J.Vesely și F.Sorm, Coll.Czech.Chem.Comm., 34, 1060 (1969)
24. A.Cihak și J.Vesely, Coll.Czech.Chem.Comm., 34, 910 (1969)
25. A.Cihak, H.Vesela și F.Sorm, Biochim.Biophys.Acta, 166, 277 (1968)
26. J.Vesely, A.Cihak și F.Sorm, Internat.J.Cancer, 2, 639 (1967)
27. F.Sorm și J.Vesely, Neoplasma, 15, 339 (1968)
28. J.Vesely, A.Cihak și F.Sorm, Cancer Res., 30, 2180 (1970)
29. A.Piskala și F.Sorm, Ger.Offen 1.935.027 (Cl C 07d) 04 iun 1970
30. A.Piskala și F.Sorm, Ger.Offen 1.935.028 (Cl C 07d) 04 iun 1970
31. F.Sorm și A.Piskala, Ger.Offen 1.922.702 (Cl C 07d) 20 nov 1969
32. A.Piskala și F.Sorm, Ger.Offen 2.105.468 (Cl C 07d) 18 nov.1971
33. F.Sorm și A.Piskala, Czech. 116.297 (Cl C 07d) 15 oct.1965
34. F.Sorm și A.Piskala, Czech. 114.716 (Cl C 07d) 15 mai 1965
35. M.Nencki, Ber.disch.chem.Ges., 9, 232 (1876)
36. M.Nencki, Ber.disch.chem.Ges., 7, 775 (1874)
- 37. International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) "Nomenclature of Organic Chemistry" Sections A, B & C, Butterworths, London 1969.
38. A.Ostrogovich, Gazz.chim.ital., 27, 222 (1897)
39. H.Bredereck, F.Effenberger și H.Hofmann, Chem.Ber., 97, 61 (1964)
40. G.Ostrogovich, I.Iorga și Maria Nuțiu, Bull.st.tehn.al I.P. "Traian Vuia", Timișoara, Știința Chimie, 17(31), 89 (1972)
41. D.Kaiser și J.Thurston, U.S. 2.397.667 (1946)
42. D.Kaiser și J.Thurston, U.S. 2.418.944 (1947)
43. P.Adams, D.W.Kaiser, D.E.Nagy, G.A.Peters, R.L.Spetry și J.T.Thurston, J.Org.Chem., 17, 1162 (1952)
44. G.Ostrogovich și A.Nemeș, rezultate inedite
45. H.Bayer și W.Lemke, Chem.Ber., 99, 2123 (1966)
46. D.E.Nagy, U.S. 2.481.526 (1949)
47. E.M.Smolín și L.Rapoport "s-Triazines and Derivatives" (Ed.A. Weissberger) Interscience, New York 1959 p.193
48. A.Piskala, Coll.Czech.Chem.Comm., 32, 3966 (1967)
49. Z.Arnold și M.Kornilov, Coll.Czech.Chem.Comm., 29, 645 (1964)
50. A.Holly, Coll.Czech.Chem.Comm., 31, 2973 (1966)
51. R.Andreasch, Monatsh., 48, 145 (1927)
52. W.Hentrich și M.Hardtman, Ger. 543.112 (19307)
53. F.E.King, R.M.Acheson și P.C.Spensley, J.Chem.Soc., 1948, 1366
54. M.T.Danghian, Doklady Akad.Nauk.Armyan SSR, 5, 107 (1946)
55. M.T.Danghian, Doklady Akad.Nauk.Armyan SSR, 8, 15 (1948)
56. M.T.Danghian și S.G.Titanian, Nauk Trudu Erevan Gosudarst. Univ.Ser.Chim.Nauk., 53, 27 (1956)
57. A.V.Davidov, A.J.Nickelstein, E.K.Scerbakov, A.V.Fokin și T.N.Roginskii, Zhur.obshch.Khim., 38, 2499 (1968)

58. R.Hartenstein și I.Fridovich, J.Org.Chem., 32, 1653 (1967)
59. C.Grundmann, C.Schwennicke și E.Bayer, Chem.Ber., 87, 19 (1954); Deutsche Hydrierwerke, AG, German Patent 861.384 (1941); C.Grundmann, Chem.Zentr., 124, 3152 (1953)
60. F.E.King, R.M.Acheson și P.C.Spensley, J.Chem.Soc. 1948, 1366
61. I.Flament, R.Promel și R.H.Martin, Bull.Soc.chim.belges, 72, 585 (1964)
62. J.R.Dudley, J.T.Thurston, F.C.Schaefer, D.Holm-Hansen, C.J.Hull și P.Adams, J.Amer.chem.Soc., 73, 2986 (1951)
63. W.W.Cuthbertson și J.S.Moffatt, J.Chem.Soc., 1948, 561
64. A.Kreutzberger, J.Amer.Chem.Soc., 79, 2629 (1957)
65. A.Ostrogovich, Bull.Soc.Stiinte Buc., 21, 27 (1912)
66. A.Ostrogovich, Rend.Acad.Lincei, 21, 213 (1912)
67. A.Piskala și J.Gut, Coll.Czech.Chem.Comm., 28, 1681 (1963)
68. A.Piskala și F.Sorm, Coll.Czech.Chem.Comm., 29, 2060 (1964)
69. A.Ostrogovich și V.Galea, Gazz.chim.ital., 65, 357 (1935)
70. A.Ostrogovich, Bul.Soc.Stiinte Buc., 14, 288 (1905)
71. I.Flament, R.Promel și R.H.Martin, Helv.chim.Acta, 42, 485 (1959)
72. I.Flament, R.Promel și R.H.Martin, Helv.chim.Acta, 43, 1163 (1960)
73. J.Jonas, M.Horak, A.Piskala și J.Gut, Coll.Czech.Chem.Comm. 27, 2754 (1962)
74. P.Pithova, A.Piskala, J.Pitha și F.Sorm, Coll.Czech.Chem. Comm., 30, 1626 (1965)
75. A.Pullman, Biochim.Biophys.Acta, 87, 365 (1964)
76. A.Pullman și B.Pullman "Quantum Biochemistry" Interscience Publishers, New York 1963
77. A.Pullman și B.Pullman, Biochim.Biophys.Acta, 38, 343 (1959)
78. B.Pullman, Israel J.Chem., 1, 412 (1964)
79. B.Pullman, Biopolymers, Symposia Nr.1, 141 (1964)
80. P.Pithova, A.Piskala, J.Pitha și F.Sorm, Coll.Czech.Chem. Comm., 30, 2801 (1965)
81. G.Ostrogovich și R.Bacaloglu, Studii și Cercetări Sti., Chim.Baza Cercetări Sti., Timisoara, 9, 273 (1962); Id., 59, 8127e (1963)
82. R.C.Hirt, R.E.Schmidt, H.C.Straus și J.G.Koren, J.Chem. and Eng.Data, 6, 610 (1961)
83. A.Ostrogovich și I.Cădariu, Stud.Univ.Babeș-Bolyai, Chem., 2, 19 (1963)

84. N.V.Hromov-Borisov și E.V.Kisareva, Zhur.obshchei Khim., 29, 3010(1959)
85. G.Ostrogovich și Fl.Neamțiu, A 3-a Conferință Republicană de Chimie, Timișoara, 1966.
86. S.Sankaranarayanan, Proc.Nat.Instit.Sci., India, 1943, 77
87. G.Ostrogovich și Fl.Neamțiu, Bul.st. și tehnic al IPT Seria Chimie, Tom 18, 55(1973)
88. Hj.Lidholm, Ber.disch.Chem.Ges., 46, 156(1913)
89. G.H.Buchanan și G.Barsky, J.Amer.Chem.Soc., 52, 195(1930)
90. C.D.Garby, Ind. and Engin.Chem., 17, 266(1925)
91. G.Ostrogovich și R.Bacaloglu, Studii și Cercetări St. Chim.Baza Cercetări St.Timișoara, 7, 273(1962)
92. R.Bacaloglu, Fl.Neamțiu, Ilse Bacaloglu și G.Ostrogovich Rev.Roumaine Chem., 17, 747(1972)
93. A.Piskala, Coll.Czech.Chem.Comm., 28, 2365(1963)
94. G.Ostrogovich, Ilse Bacaloglu, M.Safta și R.Bacaloglu, date nepublicate.
95. A.Rosens, Bull.Soc.chim.belges, 59, 377(1950)
96. R.Newman și R.M.Badger, J.Amer.Chem.Soc., 74, 3545(1952)
97. A.L.Finkelstein, Optica i spectr., 5, 264(1958)
98. G.Ostrogovich, R.Bacaloglu și E.Catalina, Studii și Cercetări Sti.Chim., Baza Cercetări Sti., Timișoara, 10, 143(1963)
99. M.Cignitti și E.Paoloni, Rend.Inst.Sup.Sanita, 23, 1037(1960)
100. W.M.Padgett și W.F.Hamner, J.Amer.Chem.Soc., 80, 803(1958)
101. E.Lieber, D.R.Levering și L.J.Patterson, Analyt.Chem., 23, 1594(1951)
102. P.L.Pickard și E.W.Pooly, J.Amer.Chem.Soc., 76, 5169(1954)
103. J.Fabian, M.Legrand și Poirier, Bull.Soc.chim.France, 1956, 1499
104. K.S.Suresh, J.Ramachadran și CNR Rao, J.Sci.Ind.Res. India, 20b, 203(1961)
105. M.Takimoto, Nippon Kagaku Zasshi, 85, 168(1964)
106. D.Prevozsek, Bull.Soc.chim.France, 1958, 788
107. D.Prevozsek, J.Phys.Chem., 66, 769(1962)
108. C.L.Angell, N.Sheppard, A.Yamaguchi, T.Miyazawa și S.Mizushima, Trans.Faraday Soc., 53, 589(1957)
109. G.Morimoto, Nippon Kagaku Zasshi, 87, 797(1966)

110. W.Sawodny, K.Niedenth și J.W.Dawson, J.Chem.Phys., 45, 3155(1966)
111. D.Prevorsek, Compt.rend., 244, 2599(1957)
112. G.Ostrogovich și R.Bacaloglu, Studii și Cercet.Sti. Chim., Baza Cercetări Sti., Timisoara, 9, 273(1962)
113. T.Goto, K.Nakanishi și M.Ohashi, Bull.Chem.Soc.Japan, 30, 723(1957)
114. G.Ostrogovich și Fl.Neamțiu, Lucrare în curs de publicare.
115. G.Hallas, "Organic Stereochemistry, Mc.Graw-Hill, Publishing Company Limited, London, 1965 p.:a, 58; b, 37.
116. A.Collet, M.J.Brienne și J.Jacques, Bull.Soc.chim., France, 1972, 127
117. A.Piskala și J.Gut, Coll.Czech.Chem.Comm., 27, 1562 (1962)
118. G.Ostrogovich, R.Vidac și E.Catalina, Rev.Chim.(București), 22, 606(1969)
119. G.Ostrogovich și Fl.Neamțiu, A 2-a Conferință Republicană de Chimie fizică generală și aplicată, București. sept.1970.
120. Fl.Neamțiu și G.Ostrogovich, Rezultate nepublicate
121. D.C.Abbott, Dna J.A.Bunting și J.Thomson, Analyst, 90 356(1965)
122. R.W.Frei și C.D.Freeman, Mikrochim.Acta (Wien), 1968, 1214
123. J.Perkovec, M.Perpar și D.Brodnik, Mikrochim.Acta (Wien), 1969, 1224
124. R.J.Hance, J.Chromatog., 44, 419(1969)
125. P.E.Belliveau, V.Mallet și R.W.Frei, J.Chromatog., 48, 478(1970)
126. S.Koudela, J.Chromatog., 53, 589(1971)
127. W.Ebig, J.Chromatog., 65, 533(1972)
128. J.C.Brown, J.Soc.Dyers and Colourist, 80, 185(1964)
129. A.Cee și J.Gasparic, J.Chromatog., 56, 342(1971)
130. R.D.Spencer și B.H.Beggs, J.Chromatog., 21, 52(1966)
131. I.M.Hais și K.Macek, "Cromatografia pe hîrtie", Editura Tehnică, București 1960, p.728 D7a.
132. E.J.Shellard, "Quantitative Paper and Thin-Layer Chromatography", Academic Press London and New York, 1968 p.51-70
133. S.J.Purdy și E.V.Truter, Analyst, 87, 802(1962)
134. Fl.Neamțiu, R.Bacaloglu și G.Ostrogovich, Z.phys. Chem.(Leipzig), sub' tipar.

135. C.L. Angell, J.Chem.Soc., 1961, 504
136. N.B. Colthup, L.H. Daly și S.E. Wiberly, "Introduction to infrared and Raman spectroscopy, Academic Press, New York (1964)
137. A. Streitwieser, "Molecular Orbital Theory for Organic Chemistry," J. Wiley, New York, 1961
138. L. Salem "The Molecular Orbital Theory of Conjugated Systems, W.A. Benjamin Inc. New York, 1966.
139. E. Heilbronner și H. Bock, "Das HMO-Modell und seine Anwendung", Verlag Chemie GmbH Weinheim, 1968.
140. M.J.S. Dewar, "The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry", Mc.Graw Hill Book Company, New York 1969.
141. K. Nishimoto, Bull.Chem.Soc.Japan, 39, 645 (1966)
142. A.J. Wohl, Tetrahedron, 24, 6889 (1968)
143. B.J. Tabner și J.R. Yandle, J.Chem.Soc.A, 1968, 381
144. C.A. Coulson, Proc.Roy Soc., A, 169, 413 (1939)
145. ~~W. Pfeiffer~~, E. Heilbronner și V. Hornung, Helv.Chim. Acta, 55, 255 (1972)
146. J.E. Kuder, Tetrahedron, 28, 1981 (1973)
147. R. Zahradnik, J. Koutecky, J. Louas și J. Gut, Coll.Czech. Chem.Comm., 28, 1499 (1963)
148. T.N. Roghinskaia și A.I. Finkelstein, Zhur.Fiz.Khim. 45, 1609 (1971)
149. G. Derflinger și H. Lischka, Monats. 100, 1003 (1969)
150. N.C. Baird, M.A. Whitehead, Can.J.Chem., 45, 2059 (1967)
151. J. Kuthan, Coll.Czech.Chem.Comm., 34, 2942 (1969)
152. H.J. Gold, J.Amer.Chem.Soc., 90, 3402 (1968)
153. L.N. Ferguson "The Modern Structural Theory of Organic Chemistry", Prentice-Hall Inc. Englewoods 1963
154. H.C. Longuet-Higgins, Trans.Farad.Soc, 45, 173 (1949)
155. P. Zuman "Substituent Effects in Organic Polarography" Plenum Press, New York, 1967
156. I.S. Longmuir "Advances in Polarography", Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris, 1960, vol. 2 și 3.
157. A.R. Katritzky "Physical Methods in Heterocyclic Chemistry", Academic Press, New York and London, 1963, vol. 1.
158. J. Volke, Talanta, 12, 1081 (1965)
159. J. Tirouflet și E. Laviron, Ricerca Sci., 29, 3 (1959)

160. D.J.Pietrzyk, Analyt.Chem., 38,278R(1966), 40,194R(1968)  
42,139R(1970), 44,457R(1972)
161. K.Suchy, Sbornik Mezinarod.Polarog.Sjezdu Praze, 1st.  
Congr., 1951, Pt. 1 Proc. 718, cf. Chem.Abstr., 46,  
10959(1952)
162. B.P.Jantalai și V.P.Slisarenko, Zavodskaya Lab., 39,  
6(1973)
163. M.H.B.Hayes, M.Stacey și J.M.Thompson, Chem. and Ind.,  
1967,1222
164. O.V.Meskova, V.D.Bezuglfi și V.N.Dmitrieva, Zhur.  
analit.Khim., 26,1665(1971)
165. G.Palyi, Magyar Kem.Lapja, 23,160(1968)
166. S.Marchidan, A 4-a Conferință de Chimie fizică gene-  
rală și aplicată, București, 1974.
167. G.Palyi, M.Lelkes și A.Lorinc, Koloriszt Ertesito, 8,  
35(1966)
168. G.Palyi, Magyar Kem.Folyoirat, 71,120(1965)
169. G.Palyi "Polarography 1964, Proceedings of the Third  
International Congres Southampton" G.J.Hills, Ed.,  
vol. 2, Macmillan, London England, 1964 p.747
170. G.Palyi și H.Jehring, Magyar Kem.Folyoirat, 72,97(1966)
171. G.Palyi și A.Kiss, Koloriszt.Ertesito, 9,99(1967)
172. G.Palyi, H.Jehring și L.Molnar, Magyar Kem.Foyoirat,  
73,98(1967)
173. G.Palyi și H.Jehring, Magyar Kem.Folyoirat, 74,204/1968)
174. G.Palyi, Z.Balthazar și A.Merenyi, Magyar Kem.Folyoi-  
rat, 73,113(1967)
175. K.B.Wiberg și T.P.Lewis, J.Amer.Chem.Soc., 92,7154(1970)
176. J.E.O'Reilly și P.J.Elving, J.Amer.Chem.Soc., 94,7941
177. L.Kittler și H.Berg, J.Electroanalyt.Chem, 16,251(1968)
178. S.Bordi și G.Papeschi, J.Electroanalyt.Chem., 20,297  
(1969)
179. E.Laviron, Bull.Soc.Chim.France, 1962, 418
180. B.E.Conway, R.G.Baradas, P.G.Hamilton și J.M.Parry,  
J.Electroanalyt.Chem., 10,485(1965)
181. P.Delahay și Trachtenberg, J.Amer.Chem.Soc., 80,2094  
(1958)
182. S.G.Mairanovskii, Doklady Akad.Nauk SSSR, 154,683(1964)
183. L.Meites, "Polarographic Techniques", Second Edition  
Interscience Publishers, A Division of John Wiley &  
Sons, New York, London, Sydney, 1965, a:187 ,b:138



184. J. Heyrovsky și J. Kuta, "Principles of Polarography" Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences, Prague 1965 a:295, b:83, c:86, d:272
185. E. Laviron, Bull. Soc. Chim. France, 1967, 3717
186. E. Laviron, Coll. Czech. Chem. Comm., 36, 363 (1971)
187. J. Proszt, V. Cielešzky și K. Györbiro "Polarography" Akadémiai Kiado, Budapest, 1967, p.174
188. J. Volke și A.M. Kardos, Coll. Czech. Chem. Comm., 33, 2560 (1968)
189. P. Zuman, J. Polarog. Soc., 13, 53 (1967)
190. L. Meites, Pure Appl. Chem., 18, 35 (1969)
191. A. Ryvolova-Kejharova și P. Zuman, J. Electroanal. Chem. 21, 197 (1969)
192. O. Manousek și P. Zuman, Chem. Comm. (London), 1965, 158
193. O. Manousek, J. Krupicka, J. Gut și P. Zuman, rezultate ne-publicate, cf. P. Zuman, J. Polarog. Soc., 13, 53 (1967)
194. Fl. Neamțiu și G. Ostrogovich, A 4-a Conferință Republicană de Chimie fizică generală și aplicată, București, 1974.
195. L.P. Hammett "Physical Organic Chemistry" Mc Graw-Hill Book Company Inc. N.Y. (1940) p.186
196. P. Zuman, Coll. Czech. Chem. Comm., 27, 630 (1962)
197. P. Zuman, Coll. Czech. Chem. Comm., 27, 648 (1962)
198. P. Zuman, Coll. Czech. Chem. Comm., 27, 2035 (1962)
199. P. Zuman, O. Exner, R.F. Rekker și W.Th. Nauta, Coll. Czech. Chem. Comm., 33, 3213 (1968)
200. A. Maccoll, Nature, 163, 178 (1949)
201. J. Anthoine, G. Coppen, J. Nasielski, Bull. Soc. chim. belges, 73, 57 (1964)
202. V. Zanker, H. Schmidt, Chem. Ber., 92, 2210 (1959)
203. D. van der Meer și D. Feil, Rec. Trav. Chim., 87, 746 (1968)
204. D. van der Meer, Rec. Trav. Chim., 88, 1361 (1969)
205. L.I. Lagutskaja și V.A. Dodali, Teoret. Exper. Khim., 8 97 (1972)
206. C. Liteanu, "Chimia Analitică Cantitativă, Volumetria Ed.3 Editura Tehnică, București 1962 p.488
207. W. Schmidt, Disertație, Timișoara, f,e, 1963, 128.289; 128.290/212D; (IPT, Fac. Chim. Ind.).
208. O. Manousek, Comunicări personale