

INSTITUTUL POLITEHNIC TIMIȘOARA

FACULTATEA DE CHIMIE INDUSTRIALA

Ing. Safta Marius

TEZA DE DOCTORAT

Asupra sistemelor 6-metil- și 6-(p-X- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3,5-  
-1,3,5-triazinice ca atari și N-metilate: Contribuții de ordin  
preparativ și studii fizico-chimice privind aciditatea grupului  
C<sup>(6)</sup>-metilice, respectiv echilibrele de protonare ale nucleului  
s-triazinic.

BIBLIOTECA CENTRALĂ  
UNIVERSITATEA "POLITEHNICA"  
TIMIȘOARA

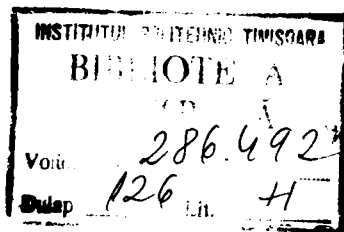
Conducător științific :

Prof.Cons.Emer. Dr. Doc. George Ostrogoviță

m.c.-al Academiei R.S.România

Timișoara

1974



BUPT

Părinților mei ;

Familiei mele :

## C U P R I N S

### A.PARTEA. TEORETICA

#### 1. INTRODUCERE. DESPRE COMPUSII GUANAMIDICI (2,4-DIOXO-1H,3H-1,3,5

##### TRIAZINICI)

1.1 Istoric	1
1.2 Structura	3
1.3 Nomenclatura	14
1.4 Sinteze	16
1.5 Proprietăți fizice	29
1.6 Proprietăți chimice	31
1.6.1 Reacții la nivelul nucleului triazinic	31
1.6.1.1 Bazicitatea	31
1.6.1.2 Aciditatea	34
1.6.1.3 Alchilarea	39
1.6.1.4 Halogenarea în nucleu	57
1.6.1.5 Hidrogenarea	59
1.6.1.6 Adiția de compuși olici	62
1.6.2 Reacții la nivelul grupelor C <sup>(6)</sup> -metil sau alchil	64
1.6.2.1 Halogenarea. Reacții cu Au Cl <sub>3</sub>	65
1.6.2.2 Nitrozarea	67
1.6.2.3 Condensarea de tip aldolico-crotonic cu aldehydele	71

#### 2.CONTRIBUTII ORIGINALE

##### 2.1 CONTRIBUTII DE ORDIN PREPARATIV IN CLASA COMPUSILOR 2,4-DIOXO-1H,3H-1,3,5-TRIAZINICI

2.1.1 Cercetări privind N-metilarea "Acetoguanamidei"(6-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei)	84
2.1.1.1 Obiective urmărite	85
2.1.1.2 Sinteza 1,6-dimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei	86
2.1.1.3 Sinteza 1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei	87

2.1.1.4 Sinteza iodurii de 1,3,5,6-tetrametil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu	88
2.1.2 Cercetări privind condensarea "acetoguanamidei" și a derivaților săi N-alchilați cu aldehide benzoice: Sinteza compuşilor 6-(p-X-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei	89
<u>2.2. IDENTIFICAREA SI DETERMINAREA CANTITATIVA A ACETOGUANAMIDEI CU REACTIV EHRlich PRIN CROMATOGRAFIE PE HIRTIE SI DENSITOMETRIE OPTICA INTEGRALA DE REFLEXIE</u>	99
<u>2.3. CARACTERISTICI SPECTROSCOPICE ALE ACETOGUANAMIDEI SI ALE DERIVATILOR SAI N-METILATI</u>	103
2.3.1 Spectre IR	103
2.3.2 Spectre RMP	105
<u>2.4. STUDII FIZICO-CHIMICE PRIVIND ACIDITATEA GRUPEI C<sup>(6)</sup>-METILICE DIN ACETOGUANAMIDA SI DERIVATII SAI N-METILATI</u>	110
2.4.1 Studiul deuterării acetoguanamidei și a derivaților săi N-metilați	111
2.4.1.1 Considerațiuni privind schimbul hidrogen-deuteriu în compuşii heterociclici conținând grupe C-metil-active	111
2.4.1.2 Schimbul hidrogen-deuteriu în acetoguanamidă și derivații săi N-metilați	118
2.4.1.2.1 Obiective urmărite	118
2.4.1.2.2 Echilibrele de protonare	119
2.4.1.2.3 Cinetica schimbului	122
2.4.2 Punerea în evidență a bazei metilenice : 1,3,5-trimetil-6-metilen-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina	130
2.4.2.1 Obținerea bazei metilenice din unele săruri cuaternare C-metil-active	130
2.4.2.2 Echilibre protolitice în soluțiile sărurilor cuaternare C-metil-active	132
2.4.2.3 Punerea în evidență a 6-metilen-1,3,5-trimetil-2,4-dioxo-1H,3H-s-triazinei	134

2.5. STUDII FIZICO-CHIMICE PRIVIND COMPUSII 6-(p-X- $\alpha$ -STIRIL)-  
2,4-DIOXO-1H,3H-1,3,5-TRIAZINICI SI A DERIVATILOR N-METILATI

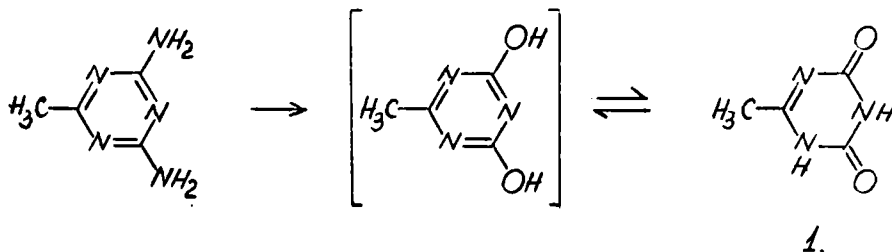
2.5.1 Spectrele electronice	140
2.5.1.1 Spectrele electronice ale E-și Z-stilbenului	140
2.5.1.2 Spectrele electronice ale unor compugi E-1,3-dimetil-6-(p-X- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici	142
2.5.2 Echilibre de protonare ale unor E-1,3-dimetil-6-(p-X- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine	148
2.5.2.1 Funcția de aciditate și utilizarea ei în scopul determinării valorilor $pK_a$	148
2.5.2.2 Determinarea spectrofotometrică a valorilor $pK_a$ a unor E-1,3-dimetil-6-(p-X- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine în soluție aquo-etanolică 50% vol. în prezența $H_2SO_4$	152
2.5.3 Echilibre de protonare și de tautomerie ale acizilor conjugați în prima treaptă ale unor E-6-(p-dialchilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine în soluții de etanol apos 50% vol. în prezența $H_2SO_4$	160
2.5.3.1 Aprecierea semicantitativă prin spectrofotometrie în ultraviolet-vizibil a echilibrelor protolitice ce se stabilesc în sol. aquo-etanolică 50% vol. de E-6-(p-dimetil-amino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine în prezența $H_2SO_4$	160
2.5.3.2 Determinări spectrofotometrice ale constantelor de aciditate și de tautomerie ale acizilor conjugați ai anumitor E-1,3-dimetil-6-(p-dialchilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine	170
2.5.4. Efectele substituenților și ale halocromismului asupra constantelor de aciditate ale unor E-1,3-dimetil-6-(p-X- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine	188
2.5.4.1 Efectele de substituent asupra constantelor de disociație	188
2.5.4.2 Efectele halocromismului asupra constantelor de disociație	190
2.6 <u>CONCLUZII GENERALE</u>	191

B.PARTEA EXPERIMENTALA

1. Sinteza derivațiilor N-metilați ai acetoguanamidei prin alchilare directă 198
- 2.Sinteza 1,3-dideutero-6-trideuterometil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei 202
- 3.Sinteza compuşilor E-6-(p-X-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici prin condensarea acetoguanamidei cu aldehide benzoice 202
- 4.Sinteza compuşilor E-1,3-dimetil-6-(p-X-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici prin condensarea 1,3-dimetil-acetoguanamidei cu aldehide benzoice 209

### 1.1. Istoric

Primul reprezentant din clasa compuşilor "guanidici" (2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici) şi anume "acetoguanamida" (6-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina) (1) a fost obţinută în 1876 de către Nencki<sup>1</sup> prin încălzirea "acetoguanaminei" (6-metil-2,4-diamino-1,3,5-triazinei) cu o soluţie apoasă de acid sulfuric (2:1 v/v) la 150-160°:



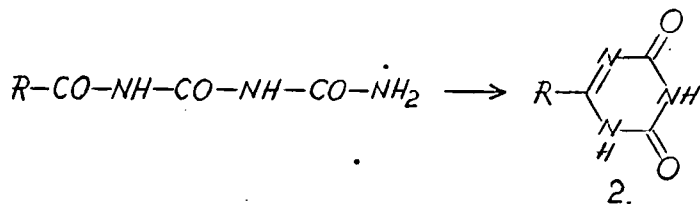
Denumirea de "acetoguanamidă" sugerează asemănarea cu materia primă "acetoguanamina" preparată de către Nencki prin descompunerea termolitică a acetatului de guanidiniu<sup>2</sup>.

Mai târziu şi anume în 1895 A. Ostrogovich<sup>3,4</sup> încălzind la 150° în tub închis, un amestec echimolecular de uree uscată şi acetil-uretan a obţinut un compus cărui i-a atribuit formula de structură 1b. El a dovedit că acesta este identic cu produsul lui Nencki.

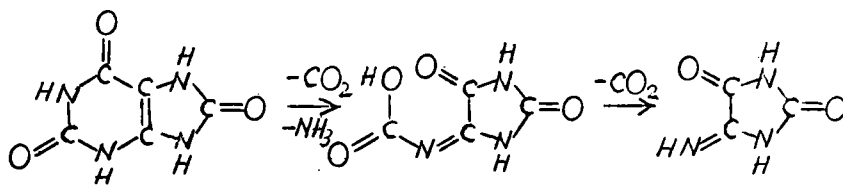


A. Ostrogovich a studiat în mod detaliat 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinele contribuind în cea mai mare măsură la cunoaşterea chimică a acestora. Dintre numeroasele căi de sinteză propuse de acest autor foarte convenabilă s-a dovedit cea bazată pe ciclizarea acil-dia-

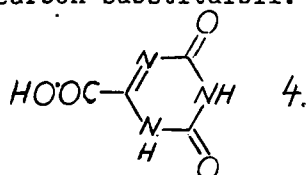
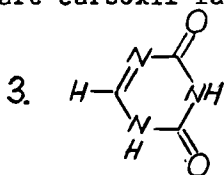
rețiilor. Reacția decurge în soluții apoase diluate de hidrați alcalini în cazul acil-biureților ( $R=Ar.$ )<sup>5</sup>:



Ulterior G. Ostrogovich<sup>6</sup> a găsit că și acil-biureții alifatici ( $R=Ac$ ) pot fi ciclizați în același mod dacă se utilizează soluții concentrate de alcalii. Dar compusul numă "formoguanamida" (2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina) (3) a rămas mult timp necunoscută, cu toate că ea fusese izolată încă din 1878, de către Ponomarev<sup>7</sup>, ca produs ce se formează la oxidarea acidului uric cu apă oxigenată în mediu alcalin. Cunoscută sub denumirea de "alantoxidină" era considerată de către Ponomarev și apoi de către Biltz și Roßl (1920)<sup>8</sup> ca fiind o imino-hidantoină și că obținerea ar fi avut loc conform reacțiilor :



Studiul oxidării acidului uric marcat cu  $C^{14}$ , datele spectroscopiei UV și IR, cât și unele reacții chimice efectuate pe produsul obținut i-au permis lui Brandenberger (1954)<sup>9-11</sup> să demonstreze că alantoxidina este de fapt formoguanamida (2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina) (3), iar "acidul oxonic" (4) derivatul său, ce conține o grupare carboxil la atomul de carbon substituibil.



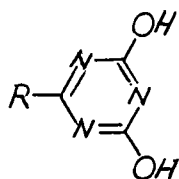


Datorită faptului destul de recent constatat că 3 se comportă cu un antagonist al unor purine și pirimidine<sup>12</sup>, chimia formoguanamidei a fost în ultimul timp amănunțit studiată și anume după 1960, în special de către A.Piskala și J.Güt. din cadrul colectivului Institutului de chimie organică și biochimie din Pragă.

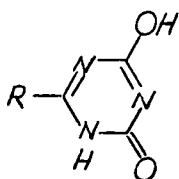
Studiile colectivului menționat au avut drept obiectiv chimia compușilor heterociclici ce intervin în constituția acizilor nucleici în special pirimidinici-precum și a unor "aza-derivați" ai acestora: 5-azauracilul (formoguanamida) și 6-azauracilul.

### 1.2. Structura

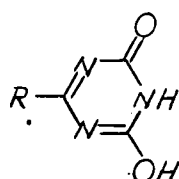
La compușii guanamidici (2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazinici) ne-substituiți la azot se observă tautomeria lactam-lactimică din care cauză ei pot principial să apară în una din următoarele patru forme :



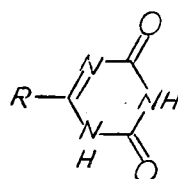
2a



2b



2c



2d

Ca și în alte cazuri de tautomerie, nu este posibil să se hotărască care dintre aceste formule corespunde structurii reale pe baza reacțiilor chimice, căci compușii guanamidici pot forma derivați corespunzători fiecăreia din aceste structuri, cum este cazul produșilor de alchilare.

Cea mai veche structură admisă, 2b, a fost propusă de către Ostrogovich<sup>3,4</sup> pe baza caracterului slab acid și tendinței acide de a da săruri cu un echivalent de bază.

Datele spectroscopiei UV<sup>13</sup>, IR<sup>13</sup>, ale calculului de orbitale moleculare<sup>14</sup>, precum și unele proprietăți fizico-chimice<sup>14</sup> au

însă că primul reprezentant al clasei, formoguanamida (2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina)(3) ca atare, precum și în soluții apoase sau de solvenți organici, posedă structura dilactamică 2d(R=H).

În cele ce urmează se redau dovezile care au stat la baza stabilirii structurii dilactamice a formoguanamidei pe baza lucrărilor amintite<sup>13,14</sup>.

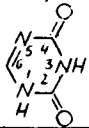
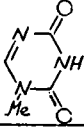
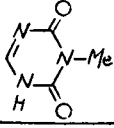
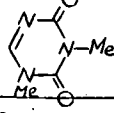
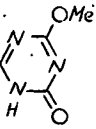
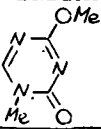
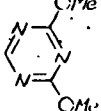
Dat fiind că formoguanamida este capabilă să existe sub forma tautomerilor 2a-d s-a încercat să se afle informații cu privire la structura sa reală pe baza comparării spectrului UV cu cea a derivațiilor săi N- și O-mono-precum și dimetilați. Aceste comparații nu au dus însă la rezultate concludente dat fiind că spectrele UV ale compuşilor metilați diferă puțin între ele, precum și faptul că compuşul mureș, fenomen care a fost observat și în cazul altor compuşii cu structură dilactamică (cum este spre exemplu ureidina<sup>15</sup>). Ușurința hidrolizei derivațiilor O-metilați a reprezentat un alt factor, care a determinat imprecizia măsurătorilor. Mult mai util în confirmarea structurii dilactamice s-a dovedit a fi deplasarea batocromă a maximului de absorbție determinată de ionizarea grupelor-NH-precum și deplasările batocrome manifestate de derivații N-monometilați.

În tabelul 1 se redau aceste deplasări ale derivațiilor N-metilați (a căror structură a fost dovedită fără echivoc, prin sinteză<sup>16</sup>), precum și deplasările benzilor determinate de ionizarea grupelor-NH-din pozițiile 1 și 3<sup>13</sup>.

După cum se observă grupa metil atașată la N<sup>1</sup> determină un efect batocrom asupra maximului de absorbție în timp ce grupa metil din poziția 3 nu exercită vre-o influență asupra poziției maximului de absorbție ( $\lambda_{max}$ ). Deplasarea batocromă a compuşului 1(2) metilat(5) se poate explica dacă admitem că banda de absorbție a

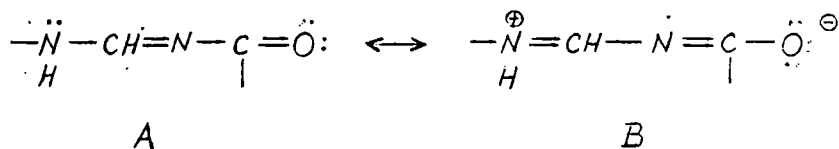
Tabloul 1

Spectrele UV ale formo- guanamidului (3) și ale unor compari N- și N,N-dialchil-1,3,5-triazina:  
 A=forma neutră, A<sup>-</sup>=monoanionul, A<sup>2-</sup>=dianionul; Et=etanol 96%<sup>13</sup>.

Denumirea și formula compusului	pKa	pH-ul soluției utilizat	Specia	$\lambda_{max}$ (nm.)	$\epsilon$	
2,4-Dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina 	6,73	2,4	A	235	3,7	
		12,2	9,2	A <sup>-</sup>	253	3,0
			13,0	A <sup>2-</sup>	247	3,0
			Et	A	235	3,4
1-Metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina 	6,15	2,4	A	244	3,7	
			9,2	A <sup>-</sup>	240	3,5
			13,0	A <sup>-</sup>	(220)	3,0
			Et	A	245	3,2
3-Metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina 	6,50	2,4	A	234	3,7	
			9,2	A <sup>-</sup>	252	3,5
			13,0	A <sup>-</sup>	252	3,7
			Et	A	235	3,0
Dimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina 	-	2,4	A	244	3,7	
			13,0	A	(230)	3,0
			Et	A	244	3,0
4-Metoxi-2-oxo-1H-1,3,5-triazina 	6,09	2,4	A	233	3,0	
			5,2	A	230	3,4
			9,2	A <sup>-</sup>	247	3,5
			13,0	A <sup>-</sup>	246	3,5
			Et	A	237	3,5
1-Metil-4-metoxi-2-oxo-1H-1,3,5-triazina 	-	2,4	A	245		
			6,0	A	245	
			13,0	A	(230)	
			Et	A		
2,4-Dimetoxi-1,3,5-triazina 	-	2,4	A	235	3,7	
			6,0	A	235	3,7
			13,0	A	(247)	3,7
			Et	A	235	3,4

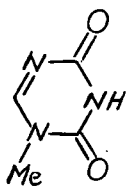
\* Valorile  $\lambda_{max}$  redute în paranteză aparțin produsului de reacție în absența solventului cu solventul.

formoguanamidei se datorește cromoforului reprezentat în schema 1. În starea fundamentală predomină forma A, în timp ce B este predominantă în stare excitată.

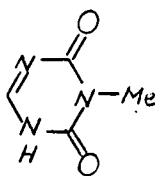


Schema 1.

Pe de altă parte prin compararea deplasărilor maximului de absorbție a compusului nemetilat cu cele corespunzătoare derivaților săi N-monometilați s-a conchis nu numai asupra structurii că a compusului nuană, dar s-a determinat ordinea cit și gradul de disociație a celor doi atomi de hidrogen de la N<sup>(1)</sup> și N<sup>(2)</sup>. Este stabilit astfel că primul echilibru de disociație are loc deoarece expulsarea protonului de la acest atom este însoțită de un efect batocrom identic în cazul compusului nemetilat(3) și al a derivatului N<sup>(3)</sup>-metilat(6), ca urmare a formării anionului comun, în care sarcina negativă este puternic extinsă. Dimpotrivă



5.



6.

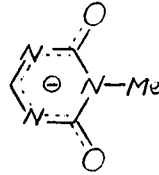
\* Valorile  $\lambda_{max}$ . redate în paranteză aparțin produsului de reacție al compusului cu solventul utilizat

\*\* Datorită instabilității compușilor în unele medii valorile lor max. sînt date cu o singură zecimală

în anionul 6A, ce rezultă prin eliminarea protonului de (3) efectul batocrom este micșorat, dat fiind că sarcina negativă este mai puțin extinsă.

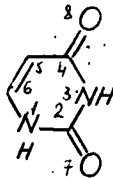


6A.

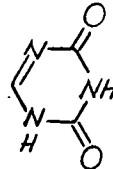


7.

Structura dilactamică a formoguanamidei (2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei)(3) și a uracilului(8)<sup>17</sup> a fost calculată de către Pullman și Pullman<sup>16-20</sup> prin metoda orbitalilor moleculari.

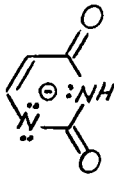


8.

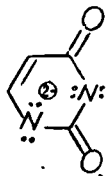


3.

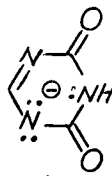
Zahradnik și col.<sup>14</sup> au efectuat calcule asemănătoare pentru compuşii 3 și 8, precum și pentru mono-și dianionii corespunzători (9-12):



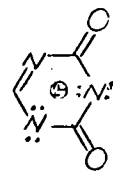
9.



11.



10.



12.

S-au folosit mai multe seturi de parametrii, cel mai bun dovădindu-se cel pentru care  $\alpha_{NH} = \alpha + d_{NH} \cdot \beta$ ;  $\alpha_O = \alpha + 2\beta$ ;  $\alpha_N = \alpha + 0,5\beta$ ;  $d/\beta_{CO} = \sqrt{2}\beta$

S-au calculat: energia totală a electronilor

(W), energia de delocalizare(DE), energia celor mai înalți orbitali

ocupăți (H<sub>0</sub>) și h, celor mai coborâți orbitali liberi (L<sub>0</sub>), și energia tranziției  $N \rightarrow V_1 (E_{N \rightarrow V_1})$ . Aceste valori sînt prezentate în tabelul 2.

Densitățile de electroni  $q_i$  și ordinul legăturilor  $p_{i-j}$ , și valența liberă a atomilor 5-8 sînt redată în tabelul 3 și compuşii 3 și 6.

Tabelul 2  
Mărimile energetice pentru uracil și formoguanamidă<sup>14</sup>

Compusul	W	H <sub>0</sub>	L <sub>0</sub>	$E(N \rightarrow V_1)$
8	20,6254	0,6454	-0,7143	1,5930
3	21,2244	1,0651	-0,6655	1,7506
9	19,1435	0,5881	-0,6400	1,4202
10	19,7597	0,7261	-0,6033	1,5294
11	19,0276	0,7399	-0,9001	1,6400
12	19,6390	0,7700	-0,8883	1,6671

Tabelul 3  
Indicii statici pentru uracil și formoguanamidă<sup>14</sup>

Compu- sul	Densitatea de electroni ( $q_i$ )							
	1	2	3	4	5	6	7	8
8	1,473	0,700	1,500	0,800	1,097	0,839	1,748	1,754
3	1,465	0,763	1,503	0,757	1,294	0,738	1,736	1,743

	Ordinul legăturii ( $p_{i-j}$ )							
	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	2-7	4-8
8	0,542	0,543	0,531	0,550	0,735	0,567	0,550	0,537
3	0,523	0,543	0,531	0,534	0,646	0,603	0,568	0,560

Figura 1 redă valorile calculate și experimentale ale energiilor de tranziție  $N \rightarrow V_1$ , corespunzătoare benzii celei mai deplasate înspre vizibil pentru compuşii 8,3, precum și cele ale anioniilor corespunzători. Ele sînt în concordanță cu datele experimentale

le, care au arătat că disociația în prima treaptă a compuşilor 6 și 3 se manifestă la  $K^{(1)}$  13, 15. Ținând cont, că atomul de hidrogen disociază cu atât mai ușor cu cât este mai mare scăderea energiei electronilor  $\bar{\pi}$ , la trecerea din forma neutră la anionul corespunzător a fost posibil să se prevadă ordinea de disociație corectă pentru ambii compuşii 6 și 3 pe baza rezultatelor de mai sus, ordine care este în concordanță cu datele experimentale.

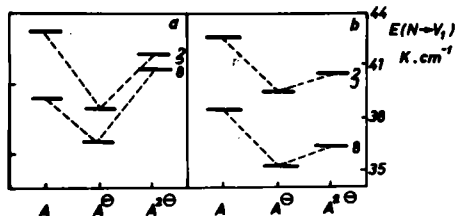


Fig.1 Valorile energiilor de tranziție pentru compuşii 3 și 8 precum și ale anionilor corespunzători  
 b = valori calculate; a = valori experimentale

Indicii statici ai tabelului 3 concordă cu unele proprietăți chimice<sup>14</sup>. Astfel formoguanamida (3) datorită densității de electroni foarte scăzute de la C<sup>(6)</sup>, ca urmare a efectului-M exercitat de N<sup>(5)</sup>, suferă cu ușurință la acest atom, atacul unor agenți nucleofili, ca ionul de hidroxil<sup>16</sup>, precum și a apei și alcoolilor primari<sup>23</sup>. Aceiași comportare față de reactanții nucleofili o prezintă și derivații săi N-metilati în 5 și 6, dat fiind că valorile lor  $q_5$  și  $q_6$  nu diferă sensibil de ale compusului mame (3) (ușor)

exceptie făcînd compusul 5); așa cum reiese din datele tabelului 4:

Tabelul 4\*

Densitatea de electroni  $\rho_5$ , ordinal legăturii  $\rho_{5-6}$ , valoarea  $\rho_{5-6}$  și  $F_{5-6}$  pentru formoguanamida (3) și derivații săi N-metilați (6) și (10) în comparație cu uracilul (5) și mononucleotidul (10)<sup>27</sup>.

Nr. Compusul denumire	$\rho_5$	$\rho_{5-6}$	$\rho_{5-6}$	$F_{5-6}$
5 2,4-Dioxo-1H,3H-pirimidina	1,219 <sup>a</sup>	0,894 <sup>a</sup>	0,819 <sup>a</sup>	0,494 <sup>a</sup>
3 2,4-Dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina	1,377 <sup>a</sup>	0,744 <sup>a</sup>	0,762 <sup>a</sup>	0,491 <sup>a</sup>
6 3-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina	1,377	0,740	0,762	0,491
5 6-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina	1,402	0,722	0,734	0,265
10 2,4-Dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (monoanion)	1,460 <sup>a</sup>	0,891 <sup>a</sup>	0,631 <sup>a</sup>	0,377 <sup>a</sup>

Spre deosebire de 3 uracilul este mai stabil în soluții de apă caldă, dar formează compuși de adiție cu apa și alcoolii, la nivelul legăturii 5-6, ca și formoguanamida (3). Uracilul suferă reacții de substituție la C(5), cum sînt nitrarea<sup>24</sup> și bromurarea<sup>25</sup>, deci numai cu reactanți electrofili energici. Dimpotrivă formoguanamida este stabilă în prezența acidului azotic<sup>23</sup> și nu formează un nitroderivat. În schimb ea dă săruri cuaternare la N(5)<sup>27</sup>.

Studiul spectrului IR al formoguanamidei și a derivaților săi N-metilați<sup>13</sup> dovedește structura dilactamică a acestora, ca atare sau în soluții dioxanice și etanolice. Ca și uracilul,<sup>26</sup> formoguanamida precum și derivații săi N-substituiți prezintă vibrațiile caracteristice grupeii carbonil în regiunea 1690-1700. Existența dubletului în regiunea de absorbție a grupeii carbonil arată că în acești compuși cele două grupe C=O manifestă în timpul vibrației un efect de cuplare.

\* Parametrii alegei<sup>14</sup> au fost identici cu cei utilizați de Pullman<sup>21,22</sup>.  
a Literatura 14.



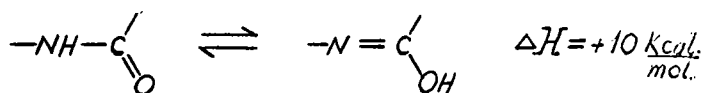
banda de la aprox. 1600  $\text{cm}^{-1}$  se datorează vibrației de valență a grupeii  $\text{C}=\text{N}$  cărei în compuşii hidrogenați această bandă dispăre (tabelul 6). De asemenea în formoguanamidă și derivații săi n-substituiți nu a fost observată vre-o bandă de absorbție datorată vibrației de schelet a inelului 1,3,5-triazinic la aprox. 1500  $\text{cm}^{-1}$  bandă care apare în schimb în 2,4-dimetoxi-1,3,5-triazină.

Tabelul 5

Spectrul IR al 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei(3) în amestecuri de dioxan-etanol în regiunea 1500-1600  $\text{cm}^{-1}$  13.

Dioxan, vol. %	0	25	50	75	100
$\nu_{\text{C}=\text{N}}, (\text{cm}^{-1})$	1630	1630	1631	1631	1633
$\nu_{\text{C}=\text{O}}, (\text{cm}^{-1})$	1711 <sup>a</sup>	1714 <sup>a</sup>	1725 1755	1725 1700	1721 1753

Datele spectroscopiei UV și IR precum și cele ale orbitalilor moleculari privind structura dilectamică a formoguanamidei sînt în concordanță și cu considerentele de ordin energetic. Astfel Branc și Calvin<sup>20</sup>, pe baza energiilor de legătură redată de Pauling au calculat că pentru sistemul tautomer amido-iminolic primul este mai stabil cu 10Kcal/mol, în timp ce forma amidică este mult mai



favorizată. Rezultă că în cazul formoguanamidei formarea tautomerului 2d(R=H) este însoțită de o energie de stabilizare egală cu 20 Kcal/mol, care este mai mult decît suficientă pentru a contrabalansa energia de rezonanță, care se formează prin conjugarea electronilor a inelului triazinic, în forma enolică. Pauling<sup>29</sup> a arătat, că forma lactamică a acidului cianuric(13a) este cu

<sup>a</sup>Bandă foarte asimetrică către partea lungimilor de undă mici

Tabelul 6

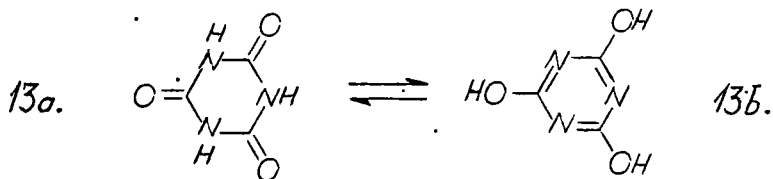
Spectrele IR ale 2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazinei(3) și ale unor compuși metilați 1,3,5-triazinici în regiunea 1500-1800  $\text{cm}^{-1}$ ,<sup>15</sup>

Denumirea compusului	$\nu_{\text{C}=\text{N}-1}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu_{\text{C}=\text{O}-1}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	Media $\nu_{\text{C}=\text{O}-1}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	
2,4-Dioxi-1H,3H-1,3,5-triazina	1633	1721	1753	1727
1-Metil-2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazina	1629	1721 <sup>a</sup>	1740	1733
3-Metil-2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazina	1635	1696	1749	1712
1,3-Dimetil-2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazina	1633	1692	1739	1715
1,3,6-Trimetil-2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazina	1631	1730 <sup>a</sup>	1753	1741
4-Metoxi-2-oxo-1H-1,3,5-triazina	1622	1713	-	-
1-Metil-4-metoxi-2-oxo-1H-1,3,5-triazina	1624	1713	-	-
2,4-Dimetoxi-1,3,5-triazina <sup>b</sup>	-	-	-	-
1-Metil-2,4-dioxi-1H,3H,5H,6H-1,3,5-triazina		1723 <sup>a</sup>	-	1723
3-Metil-2,4-dioxi-1H,3H,5H,6H-1,3,5-triazina		1695	1735	1715
1,3-Dimetil-2,4-dioxi-1H,3H,5H,6H-1,3,5-triazina		1686	1726	1706
6-Metil-2,4-dioxi-1H,3H,5H,6H-1,3,5-triazina		1727 <sup>a</sup>	-	1727

<sup>a</sup> Spectrul acestui compus prezintă o mică inflexiune pe partea benzii înspre lungimi de undă mari

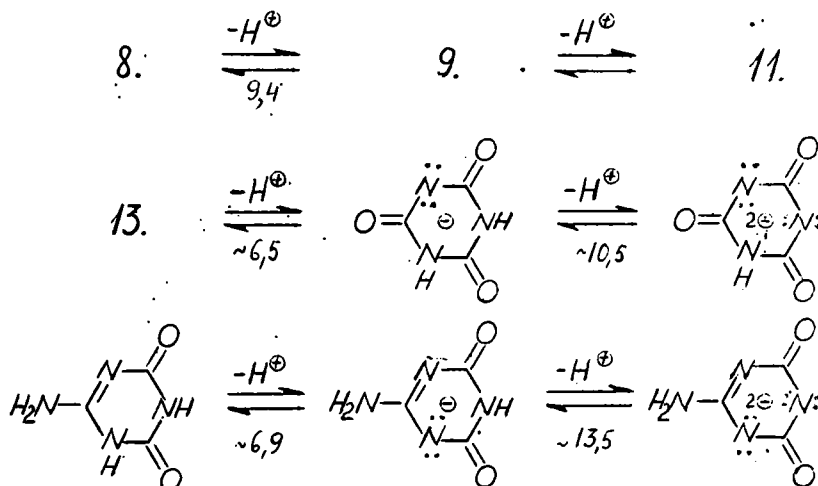
<sup>b</sup> Spectrul acestui compus manifestă benzile datorate vibrațiilor sistemului heterociclic 1,3,5,-triazinic și anume la : 1559, 1560, și 1501  $\text{cm}^{-1}$ .

10 Kcal/mol mai stabilă decît cea iminolică(13b).



Intradevăr cercetările cu ajutorul razelor  $\lambda^{30}$ , spectroscopiei IR<sup>31,32</sup>, UV<sup>33-35</sup>, cît și calculele prin metoda orbitalilor moleculari<sup>36</sup> au stabilit, că acidul cianuric se află atît în stare solidă, cît și în soluție apoasă sub forma tautomerului 13a.

După cum s-a spus mărimea valorilor  $pK_a$  privind expulzarea protonilor în cele două trepte atestă structura dilactamică a formoguanamidei (tab.1). Pentru comparație s-au mai redat, în schema 2 și valorile  $pK_a$  ale uracilului(8), acidului cianuric(13)<sup>37,38</sup>, precum și a amelidei(14)<sup>38,39</sup> după indicațiile articolului de sinteză<sup>40</sup> privind echilibrele protolitice ale unor derivați azotați ai acidului carbonic:



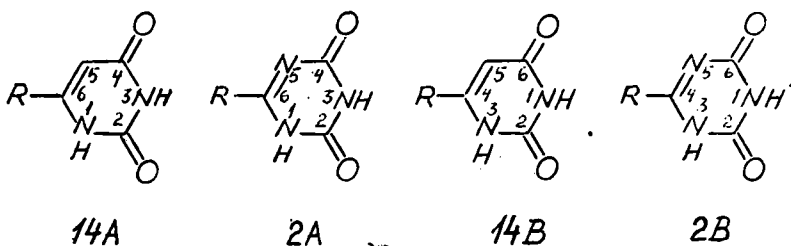
In ceea ce privește configurația inelului 2,4-dioxo-1H,3H-

1.3.5-triazinic el' trebuie să fie plan, întrucât ca și al celui alui cianuric(13) și al uracilului<sup>41-42</sup>. Distanțele interatomice nu au fost calculate încă, dar este de așteptat să fie, cu excepția legăturii C<sup>(6)</sup>=N-, probabil foarte apropiate de cele existente în acești compuși.

### 1.3 Nomenclatura.

#### Numerotarea ciclului

Este cunoscut faptul că numerotarea atomilor dintr-un heterociclu cu mai mulți heteroatomi se efectuează începând cu primul heteroatom astfel încât ceilalți să primească numerele de ordine cele mai mici posibile<sup>43</sup>. Pentru compușii de tip 2, care au două feluri de atomi de azot și anume doi atomi substituibili (-NH-) și unul nesubstituibil (=N-) aceeași regulă prevede că primul de ordine minim îl vor primi atomii de azot substituibili<sup>44</sup>. Prin urmare în cazul compușilor formoguanamidici C<sup>(6)</sup>-substituiți ca și în cazul compușilor din clasa uracilului(14) există două posibilități de numerotare, redată prin formulele 2A, 2B, 14A și 14B:



Dacă ne referim la primii reprezentanți ai clasei (R=H), atunci trebuie să admitem că numerotarea corectă este cea indicată prin 2A și 14A, căci doar ele respectă regula I.U.P.A.C. potrivit căreia grupele oxo primesc numerele de ordine cele mai mici posibile<sup>44</sup>. Dimpotrivă la derivații C<sup>(6)</sup>-substituiți (R≠H), conform ace-

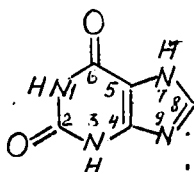
lei și reguli, numerotarea trebuie să se efectueze ca în 14B și 2B, dat fiind că se acordă prioritate numerotării substituenților de ordinul întâi (EX.-Alc) celor de ordinul doi (EX.=O). Această condiție este îndeplinită într-adevăr doar de numerotarea redată în 14B și 2B.

Rezultă că numerotarea primilor reprezentanți ai celor două categorii de compuși ar trebui efectuată în mod diferit de a derivațiilor corespunzători C<sup>(6)</sup>-substituiți (R≠H), ceea ce nu este posibil, căci nu se cunoaște un atare caz în nici o altă clasă de compuși.

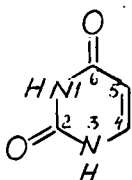
În sprijinul numerotării nucleului dioxo-s-triazinic ca în 2A intervin următoarele considerente:

-Este mai logic să se numereze compuşii R-substituiți plecând de la numerotarea primului reprezentant al clasei, așa cum se obișnuiește a se proceda în toate clasele compușilor heterociclici.

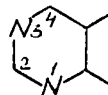
-În literatura de specialitate privind derivații uracilului s-a renunțat la vechea numerotare (14B), care nu ținea seamă că cel de al doilea atom de oxigen trebuie să primească numărul de ordine minim (4 și nu 6)<sup>45</sup> (În alte cazuri însă regula I.U.P.A.C nu a renunțat în întregime la unele numerotări vechi, cum ar fi spre exemplu aceea propusă de Wieland privind ciclul purinic, redată în cazul xantinei prin formula 15B<sup>46</sup>, această numerotare fiind menținută ca o excepție tocmai datorită numărului mare de derivați existenți în literatură). În alte clase de compuși heterociclici conținând un i-



15B



14B



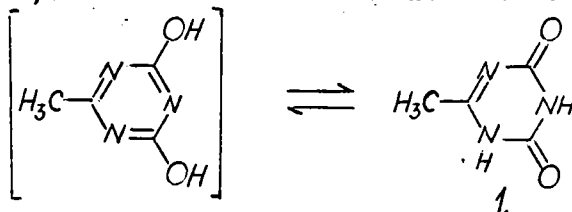
16A

nei pirimidinic, mai recent sintetizată, ca pteridinică<sup>45</sup>, nume-  
tarea se face însă actualmente ca în ICA.

-Toată literatura de specialitate privind compuşii de tip 2 a  
adoptat numerotarea descrisă în 2a (utilizată pentru prima dată de  
către A. Ostrogovich) astfel încât o renumerotare ca în 2b ar duce  
în mod inevitabil la confuzii.

### Nomenclatura

În literatura de specialitate există o fluctuație largă în  
ceea ce priveşte nomenclatura compuşilor de tip 2, fluctuație deter-  
minată şi de faptul că structura dilactamică a fost admisă de abia  
relativ recent. Literatura mai veche denumeşte adeseori compuşii  
de tip 2 plecând de la considerentul că structura lor reală ar co-  
respunde tautomerului 2a. Astfel spre exemplu compusul 1 s-a denu-  
mit 6-metil-2,4-dihidroxi-s-triazina. Această denumire, care nu o-



glindeşte structura reală (lactamică), s-a menţinut pentru motive de  
simplitate chiar în monografia compuşilor s-triazinici a lui  
Smolin şi Rapoport<sup>47</sup>, sau în unele lucrări na prea vechi.

O altă nomenclatură şi anume cea mai veche, introdusă de Lencki  
pleacă de la denumirea amino-derivatului-s-triazinic, din care re-  
zultă, prin hidroliză, aceşti compuşii. În acest sens se modifică su-  
fixul "ină" cu sufixul "idă". Exemple: formoguanamidă (2, R=H); ace-  
toganamidă (2, R=CH<sub>3</sub>).

Nomenclatura adoptată de Beilstein's Handbuch der Organischen  
Chemie se bazează pe relevarea nucleului tetrahidro-s-triazinic,  
motiv pentru care spre exemplu 1 este denumit 6-metil-2,4-dihidro-  
tetrahidro-s-triazină.

Nomenclatura adoptat de Chemical Abstracts pornește tot de la caracterul dilactamic (tetrahidrogenat) al nucleului triazinic, dar preferă indexarea lor sub denumirea de compuși "s-triazin-2,4(1H,3H)-dionici"<sup>40</sup>. Compușii C<sup>(6)</sup>-substituiți se denumesc punând numele radicalului de la C<sup>(6)</sup> ca prefix la cel al încluzii. De ex. 6-metil-s-triazin-2,4(1H,3H)-diona.

Nomenclatura după regulile I U P A C<sup>44</sup>

-Pentru compușii conținând atomul de oxigen legat de atomul de carbon al heterociclului printr-o dublă legătură se preconizează atât folosirea sufixului "on" cât și prefixului "oxo" (care se păstrează și în cazul compușilor heterociclici cu caracter lactamic).

-Se preferă folosirea denumirii de 1,3,5-triazină celei de s-triazină.

-Spre a releva caracterul tetrahidrogenat al nucleului s-triazinic se recomandă utilizarea prefixului -1H,3H- ce precede denumirea heterociclului propriu zis (spre exemplu în cazul lui 1 denumirea va fi 6-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina). Acelaș prefix (1H,3H) mai poate preceda și întreaga denumire a substanței (ex. 1H,3H-6-metil-2,4-dioxo-1,3,5-triazina).

-După cum se observă și din denumirea compusului 1, pentru derivații C<sup>(6)</sup>-substituiți se preconizează desemnarea acestui substituent monovalent înaintea substituentului "oxo" (de ordinul 2), dat fiind că primul este de ordinul întâi.

Conform acestor reguli IUPAC, ținând cont și de considerentele privind numerotarea ciclului formoguanamidic, compusul 1 se poate denumi:

6-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina sau

6-metil-1H,3H-s-triazin-2,4-diona

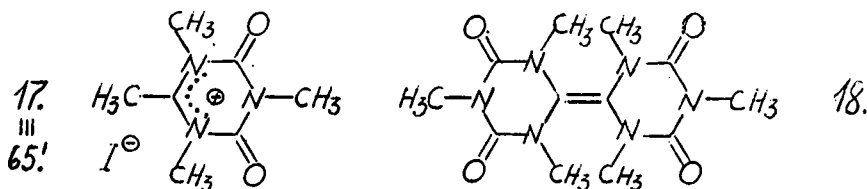
În felul acesta se ține cont atât de regula IUPAC, care preve-

de primordialitatea menționării substituenților în ordine alfabetică și de numerotarea unitărilor nucleului 1,3,5-triazinice.

Penultima denumire acordată compusului 1 pare mai adecvată din două motive:

a)-Se evită folosirea termenului "onă" caracteristic esterilor (căci compugii de tip 2 sînt dilactame).

b)-Folosirea termenului "triazină" ca sufix al denumirii substanței aduce unele avantagii în unele cazuri particulare, cum este spre exemplu cel al compusului cuaternar 17, sau a derivatului 18, a căror denumire de iodură de



1,3,5,6-tetrametil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu este preferabilă celei de iodură de 1,3,5,6-tetrametil-1H,3H-1,3,5-triaziniu-2,4-dionă, respectiv denumirea de bis-[(1,3,5-trimetil-2,4-dioxo-1H,3H,5H-1,3,5-triaziliden-(6)] este preferabilă celei de bis-[(1,3,5-trimetil-1H,3H,5H-1,3,5-triaziliden-(6)-2,4-diona)].

#### 1.4. Sinteze

Metodele pentru obținerea compugilor 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici se pot clasifica în două categorii:

a) Metode care pornesc de la compugi aciclici și folosesc o reacție adecvată de ciclizare,

b) Metode care folosesc drept materii prime compugi ciclici.

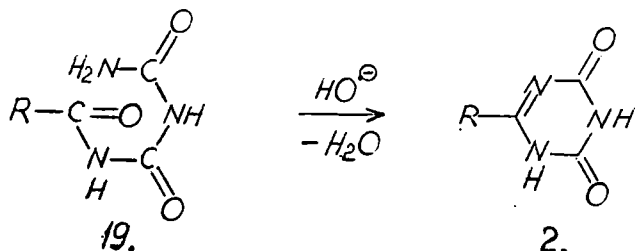
a) În această categorie se cuprind cele mai utilizate procedee și anume cele bazate pe ciclizarea acil- sau aroil-bisurajilor precum și a altor compugi.

Obținerea C<sup>(6)</sup>-alchil- sau aril-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici

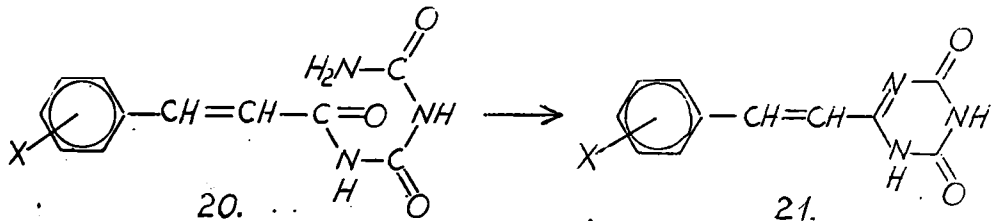


zincilor prin ciclizarea acil- sau aroil-biureților în condiții:

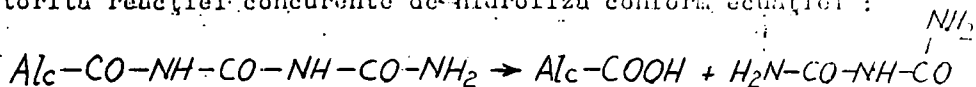
Constituie procedeul cel mai utilizat pentru prepararea compuşilor de tip 2. El a fost propus pentru prima dată de A.Ostrogovich în 1929<sup>5</sup> și are în scopul obținerii derivatului c<sup>(6)</sup>-fenilic(2, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>5, 49</sup>. Ulterior s-a obținut în mod similar și compuşul 2, în care R=-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>50</sup>.



Metoda a fost aplicată cu succes și în cazul ciclizării unor cinamoil biureți divers substituiți la nucleul fenilic(20) în care scop s-a operat într-o soluție apoasă de 3% KOH<sup>51</sup>:



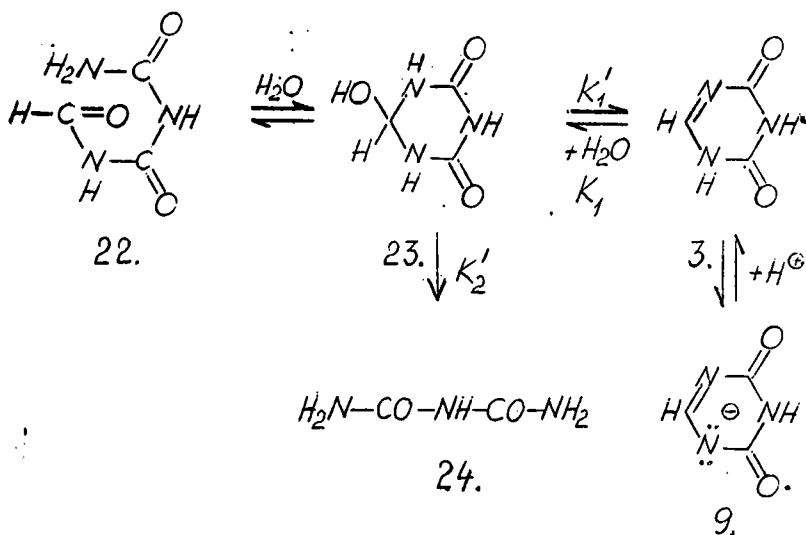
Acest procedeu de ciclizare are loc cu randament cantitativ în cazul aroil-biureților (și =60-70% în cazul cinamoil-biureților) chiar dacă se operează în soluție apoasă diluată de alcalii și decurge cu randamente mai scăzute în cazul acil-biureților(10-15%), datorită reacției concurente de hidroliză conform ecuației :



G.Ostrogovich<sup>6</sup> a adaptat metoda ciclizării și în cazul acil-biureților alifatici arătând că reacția decurge cantitativ, dacă se operează în soluții concentrate de alcalii(=30%) dat fiind că în aceste condiții reacția de hidroliză este împiedicată.

Metoda ciclizării în soluții de alcalii nu a putut fi utilizată în scopul obținerii primului reprezentant al clasei, formoguanamida(3), deoarece acest compus este instabil chiar în soluții diluate de alcalii apoase<sup>16</sup>. Mai mult, studiile spectrofotometrice efectuate asupra comportării formil-biuretelui(22) în soluții apoase, la diverse valori ale pH-ului<sup>23</sup> au arătat că randamentul maxim(de=15-16%) al ciclizării se atinge atunci când pH=6-7.

Pentru acest compus echilibrele ce se stabilesc sînt redată în schema 3<sup>23</sup>:

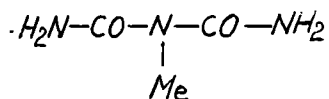


Schema 3 .

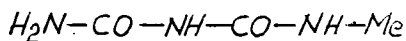
După cum se observă alături de produsul de ciclizare, formoguanamida(3), de anionul său(9) și de produsul de hidroliză, biuretul (24), în sistem mai apare produsul de adiție al apei(23). Determinările cinetice au arătat, că viteza inițială a descompunerii lui 3 crește odată cu creșterea valorii pH-ului. (pentru intervalul de pH=6-8). Compararea constantelor  $K'_1$  și  $K_1$  au arătat că la pH=6,7 (valoare egală cu  $pK'_a$ -ul compusului 3), în lipsa reacției de hidroliză, conversia  $23 \rightarrow 3$  ar trebui să fie de 50% (deoarece 9 nu poate

forma un hidrat ca urmare a unei densități de electroni prea mari la nivelul atomului C<sup>(6)</sup>. S-a constatat însă că datorită intervenției reacției concurente de hidroliză randamentul nu depășește valoarea de 17%.

În același studiu s-a cercetat și influența substituției la atomii de azot ai heterociclului asupra stabilității acestor compuși. Dat fiind că în cazul derivatului N-metilat substituția printr-o grupare metil nu influențează în mod sensibil densitatea de electroni de la C<sup>(6)</sup>, așa cum se observă din tabelul 4<sup>14</sup>, este de așteptat ca o comportare foarte similară cu cea a formoguanmidinei (2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei)(3) să o manifeste și derivații săi N-metilați. Experiențele au arătat, că substituția atomului de hidrogen din poziția 1 mărește viteza descompunerii hidrolitice a inelului dioxo-s-triazinic în timp ce substituția atomului de hidrogen din poziția 3 defavorizează o descompunere hidrolitică prea avansată. Spre a explica acest ultim efect neașteptat s-a ținut seamă de izomerii de configurație cis-trans determinați de legătura peptidică a formil-biuretului. Diferența energetică dintre compusul 23 și cel mai stabil rotamer este factorul energetic, care influențează viteza de reacție, precum și stabilitatea lui 3, sau a derivaților săi N-metilați. Astfel substituția 1-formil-biuretului(22) cu o grupare metil în poziția 3 descrește energia necesară spre configurația cis și ca atare cu cât ea devine mai închisă cu atât se stabilizează derivații ciclici 3,9 și 23. În concordanță cu această ipoteză stă observația că 3-metil-biuretul



25.

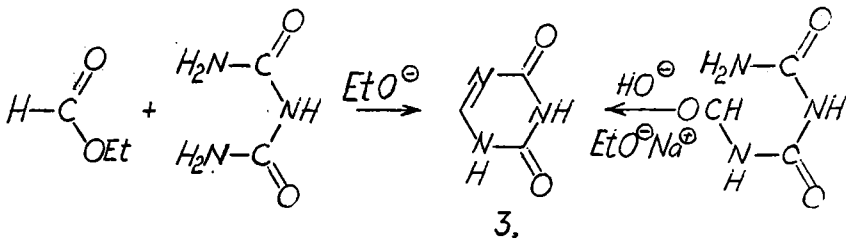


26.

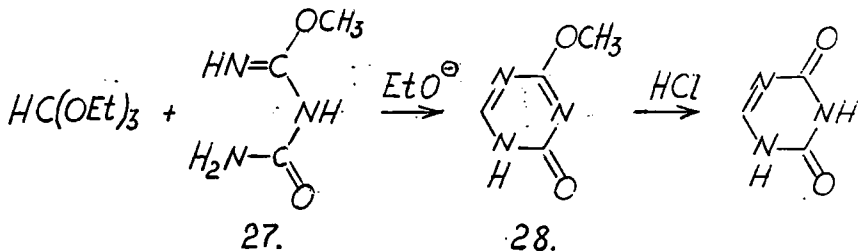
(sau mezo-metil-biuretul)(25) manifestă o comportare cu totul diferită în comparație cu cea a biuretului(24) și 1-metil-biuretului (ω-metil-biuretului)(26), în decursul reacțiilor de ciclizare: 3-etil-biuretul conduce direct la 3-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina(6), în timp ce biuretul(24) și 1-metil-biuretul(26) reacționează spre a forma formil-derivatului corespunzător.<sup>52,53</sup>

Obținerea formoguanamiei și a derivaților N-metilați prin ciclizarea formil-biuretului sau prin reacția directă a biuretului cu acetat (sau orto-acetat) de etil a putut fi efectuată doar în condiții anhidre și în prezența etoxidului de sodiu<sup>16</sup>. Această metodă a permis și prepararea unor N-alkil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine plecând de la N-metil-biureți<sup>54</sup>.

Dovada faptului că formil-biuretul(22) trebuie să fie produsul intermediar al acestei reacții a fost ulterior confirmată prin ciclizarea formil-biuretului sub influența alcaliilor în mediu anhidru<sup>55,56</sup>.

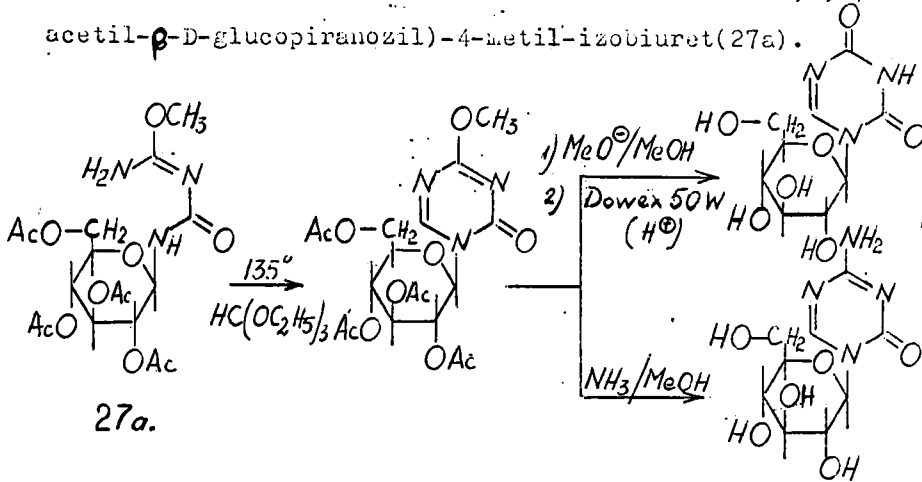


O variantă mai convenabilă se bazează pe ciclizarea O-metil-izobiuretului(27) cu ortoformiat de etil, reacție care conduce la

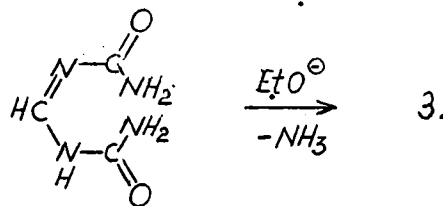


4-metoxi-2-oxo-1H-1,3,5-triazina(20), ce este apoi ușor convertită în formoguanamidă prin simplă hidroliză<sup>57</sup>. Datorită susceptibilității la hidroliză a formoguanamidei este necesar să se lucreze și aici, în condiții perfect anhidre.

Reacția cu ester ortoformic a permis sinteza glucopiranozil-ribopiranozil-și ribofuranozil derivaților formoguanamidei<sup>58</sup>. Mai jos se redă o asemenea sinteză plecând de la 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranozil)-4-metil-izobiuret(27a).



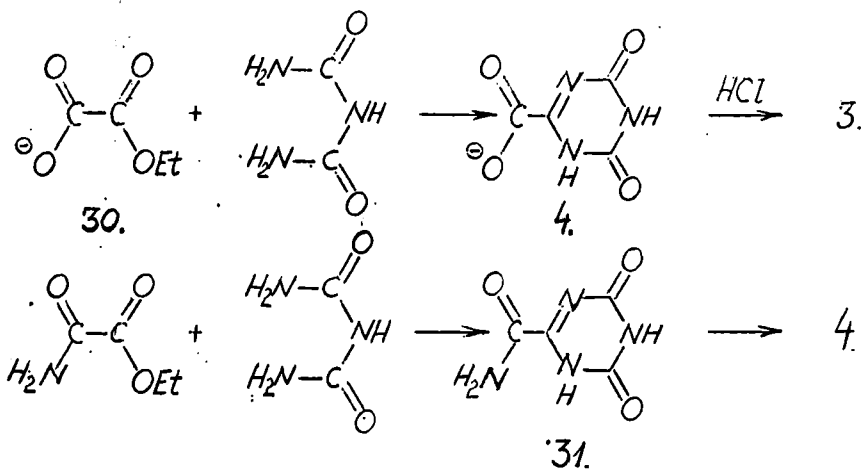
O altă sinteză a formoguanamidei constă în încălzirea N,N'-dicarboamil-formamidinei cu etoxid de sodiu(29)<sup>16</sup>:



Plecând de la derivați N-alchilați ai compuşilor 27 și 29 s-au sintetizat, în mod analog, derivați N-alchilați ai formoguanamidei<sup>16</sup>.

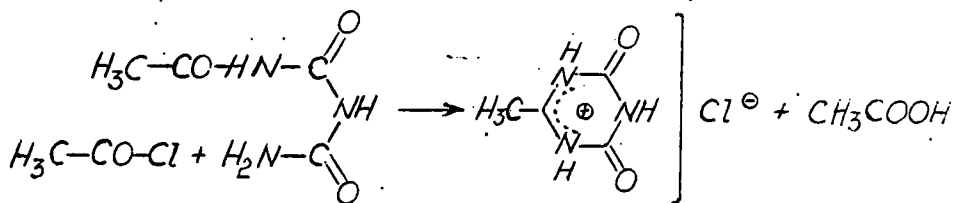
Condensarea biuretului cu esteri în prezența etoxidului de sodiu a permis și sinteza unor 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine conținând la C<sup>(6)</sup> grupe diferite de H sau Alc. Astfel prin reacția uretului cu etiloxalat de potasiu(30) se obține sarea de potasiu

a acidului oxonic(2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazin-6-carboxilic)(4), în timp ce aceeași reacție cu etil-oxalamida conduce la amida acidului oxonic(31). Ambii compuși(4) și (31) pot fi convertiți în formoguanamidă. Si dietil-oxalatul reacționează cu biuretul, dar nu formează esterul etilic al acidului oxonic, ci un amestec de uretan și acid parabanic.



Ciclizarea acil-derivaților în mediul acid

După cum s'a arătat pentru prima dată tot A.Ostrogovich, obținerea 6-alkil(aril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor se poate efectua și prin încălzirea directă în tuburi de presiune a biuretului cu cloruri de acil. Astfel a fost preparată și acetilbiuretul:

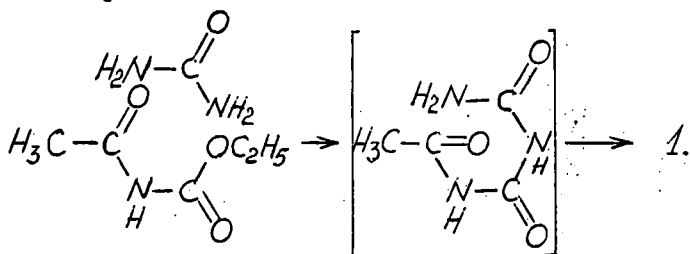


În acest scop se încălzește mai întâi amestecul de reacție timp de câteva ore la 100°, când are loc obținerea acetilbiuretului

compus, care este apoi ciclizat prin încălzire ulterioară timp de mai multe ore la temperaturi și mai ridicate. În condiții similare ciclizarea benzoil-biuretului nu are loc. Pentru obținerea lui se încălzește de la început clorura de benzoil cu biuretul la 130-135° 50, 50a. Runtti și colaboratorii<sup>62</sup> au ciclizat biuretul și ortoformiat în prezența acidului sulfuric.

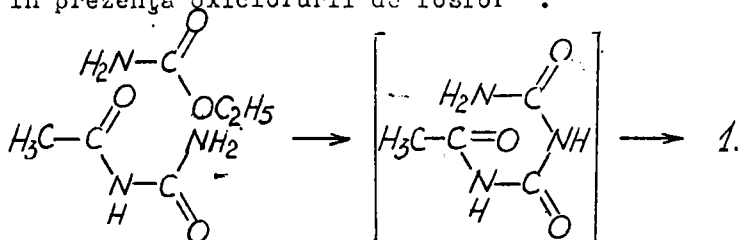
Obținerea compușilor 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici prin alte reacții de ciclizare

Din acetil-uretan(32) și uree<sup>3,4</sup> prin încălzire timp de mai multe ore în tub închis la 140-150° se obține acetoguanamida conform ecuației:



Produsul brut este impurificat cu acetil-uree și acetil-biuret de care se separă prin recristalizare din etanol.

Din acetil-uree(33) și uretan<sup>63</sup> prin încălzire timp de câteva ore la 120-125° sau din monoacetil-uree și acetamidă prin încălzire în prezența oxiclорurii de fosfor<sup>63</sup>.

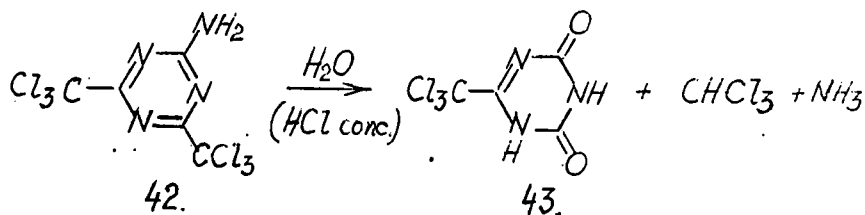


b) Metode care pornesc de la compuși ciclici

Hidroliza diamino-sau amino-1,3,5-triazinelor

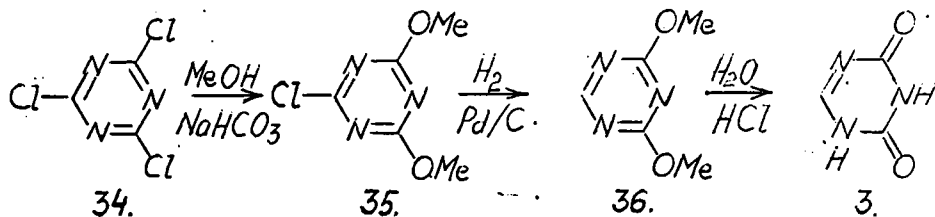
Cu toate că prima metodă de obținere a unui reprezentant din clasa 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor "acetoguanamida" (1), s-a efectuat prin încălzirea "acetoguanaminei", la 150-160° cu acid sulfuric apos (1:2 v/v)<sup>1</sup>, se mai cunoaște doar o singură sinteză analogă și anume a 6-izobutil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei<sup>64</sup>

Un alt derivat al clasei și anume 6-triclorometil-1H,3H-1,3,5-triazin-2,4-diona (43) a fost obținută prin hidroliza 2-amino-4,6-bis(triclorometil)-1,3,5-triazinei (42) cu HCl conc.<sup>65</sup>



Din clorură cianurică

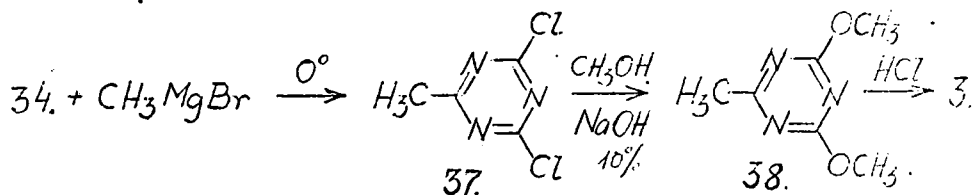
Flament și col.<sup>66</sup> au preparat "formoguanamida" (3) pornind de la clorură cianurică (34) prin intermediul clor-dimetoxi-1,3,5-triazinei (35) și 2,4-dimetoxi-1,3,5-triazinei (36), care se lasă ușor hidrolizată la 3 în prezența de HCl diluat.



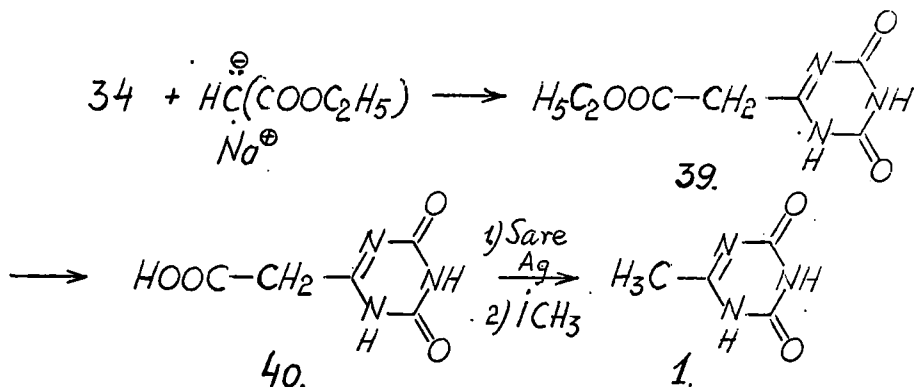
Și "acetoguanamida" (1) a putut fi obținută plecând tot de la clorură cianurică (34), compus care prin tratare cu bromură de metil-magneziu la 0° își substituie un singur atom de clor dând metil-diclor-1,3,5-triazina (37)<sup>67</sup>, din care apoi s-a preparat metil-



-dimetoxi-1,3,5-triazina(38)<sup>68</sup>, care se hidrolizează cu ușurință în prezența unei soluții diluate de HCl, la 3:



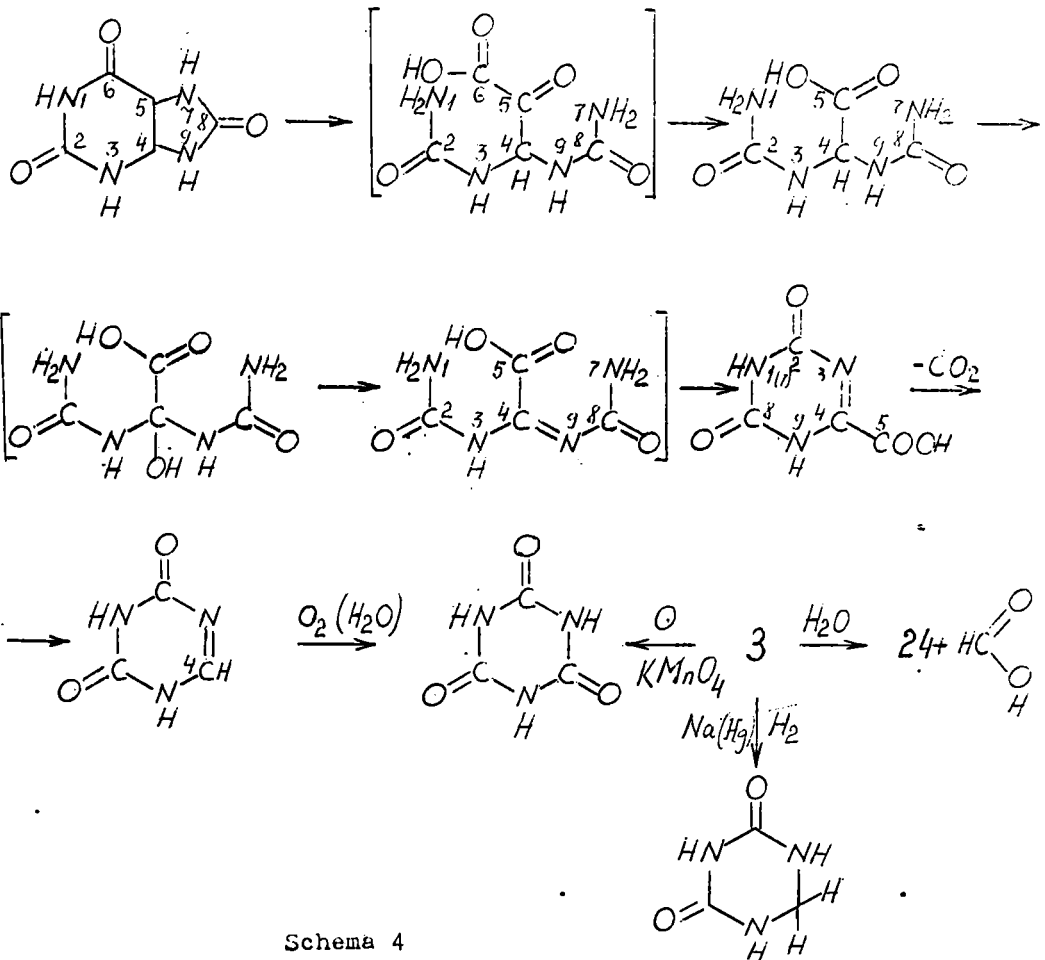
Kolbe<sup>69</sup> a reacționat clorura cianurică cu dietilalenoat sodic în soluție etanolică și a izolat compusul 39, care a putut fi hidrolizat și decarboxilat cu ușurință la acidul 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazin-6-metil-carboxilic(40). Tratarea sării de argint a acestui acid cu iodura de metil a permis obținerea "acetoguanamidinei"(1).



#### Din acid uric

Un alt compus 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinic și anume acidul oxonic(4) a fost preparat pentru prima dată prin oxidarea acidului uric cu apă oxigenată. El se decarboxilează cu ușurință la "alantoxaidină".<sup>7,8</sup> Ambii acești compuși au fost considerați ca fiind derivați ai hidantoinii<sup>7,8</sup>. Dar studiile privitoare la me-

canismul oxidării acidului uric conținând  $C^{14}$  efectuate de către Brandenberger<sup>9-11</sup> și apoi de către Canellakis și Cohen<sup>70</sup>, precum și de Martman și Felig<sup>71</sup> au arătat, că ea decurge așa cum s-a redat în schema 4:



Schema 4

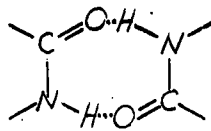
Unele reacții chimice ale produsului astfel obținut (3) ca, oxidarea la acid cianuric (13) și hidroliza la biuret (24) etc. precum și datele spectroscopiei IR și UV au stabilit că în fapt acidul oxonic și alantoxaidina posedă în fapt structura 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinică.

Prin condensarea acetoguanamidci(1) cu aldehide aromatice

Datorită activității deosebite a grupei C<sub>6</sub>-metilice din 1 acest compus poate suferi condensarea de tip crotonic cu formarea compuşilor 6- $\beta$ -stiril-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici, așa cum se descrie la capitolul 1.6.2.3.5.

1.5. Proprietăți fizice

Ca atare 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinele sînt substanțe cristaline, ce topesc la temperaturi ridicate datorită faptului, că moleculele din rețeaua cristalină sînt implicate în puternice legături de hidrogen de tipul :



Pe de altă parte datorită structurii lactamice-(puternic polare)- compuşii C<sup>(6)</sup>-alchil-substituiți sînt ușor solubili în apă sau solvenți aprotici polari (formamida=F, dimetil-formamida=DMF, dimetil-sulfoxid=DMSO), mai puțin solubili în alcooli la rece și ceva mai solubili la cald, insolubili în eter, cloroform, benzen. C<sup>(6)</sup>-aril-2,4-dioxo-s-triazinele sînt puțin solubile în apă, dar mai ușor solubile în alcooli, foarte solubile în solvenți aprotici polari, insolubile în eter, cloroform, benzen, iar compuşii C<sup>(6)</sup>- $\beta$ -stiril-2,4-dioxo-s-triazinici sînt soluțibili doar în solvenți aprotici polari.

Formoguanamida(2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina)(3), C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> 10,57: Cristalizează cu o moleculă de apă din soluții apoase concentrate. Formează cu alcoolii primari compuşii cristalini, care pierd molecula de etanol prin încălzire la 120°. Ca atare topesc la 204-205°(cor) cu descompunere (din MeOH) 57.

Acetoguanamida(6-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina)(1).

$C_{14}H_{15}O_2N_3$  <sup>1,133,153</sup>: Cristalină din soluții apoase condensate, ca prisme lipsite de apă de cristalizare, iar din soluții acidulate tot sub formă cristalină, ce conțin o moleculă de apă. Se poate recristaliza și din etanol apo sau etanol, sub formă de ac. Topește cu descompunere la 300-301° (cor) (din etor) <sup>57</sup>.

Propioguanamida(6-etil-2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazină) (2,R=Et),  $C_{15}H_{17}O_2N_3$  <sup>7</sup>: Sub formă cristalină cu p.t.=215-216° (cor.) cu desc.lă cristalizare, din etanol.

Benzoguanamida(6-fenil-2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazină) (2,R= $C_6H_5$ ),  $C_{19}H_{17}O_2N_3$  <sup>5,16,50,50a</sup>: La cristalizare lentă din apă (sol. 100°=1,67g/100; sol 20°=0,135g/100) sub formă de plăcuțe ortorombice incolore și transparente; la cristalizare mai rapidă sub formă de cristale aciculare. Ușor solubil la cald în metanol (din care cristalizează sub formă de prisme), etanol și acid acetic, puțin solubil în acetonă, foarte puțin solubil în acetat de etil, cloroform și insolubil în benzen. Topește la 293-294 (necor.) <sup>5</sup> cu înmuiere prealabilă la 291-292° și cu desc.

Fenil-acetoguanamida(6-benzil-2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazină) (2,R= $C_6H_5-CH_2$ ),  $C_{10}H_9O_2N_3$  <sup>50</sup>: Din etanol cristalizează sub formă de ace cu p.t.=251-252° (necor.) cu descompunere.

6-(p-Dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazină (2,R=p-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-),  $C_{13}H_{14}O_2N_4$  <sup>133,153</sup>: Obținută prin condensarea p-dimetil-aminobenzaldehidei cu 1, este de culoare galbenă portocalie cu p.t. 340-342° (din DMF sau etil-celosolv) <sup>133</sup> insolubilă în apă.

6-(p-Metoxi- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazină (2,R=p-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-),  $C_{12}H_{11}O_3N_3$  <sup>51</sup>: Obținută prin condensarea p-metoxibenzaldehidei cu 1 în sol.apoasă de HCl 5N ( $\eta$ =70%); topește la 205° (din F).

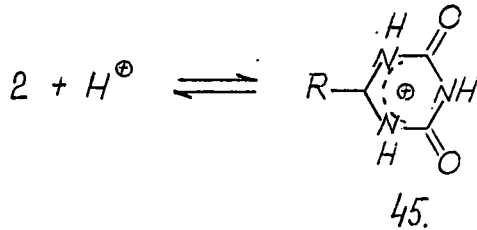
o- o-(m-sau p)-nitro- $\beta$ -stiril-2,4-dioxo-1H,3H,-1,3,5-triazina  
 (2, R=C-(m-sau p)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-), C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub><sup>51</sup>: Au fost obținute  
 prin ciclizarea nitro-cinamoil-biuretului. Posedă următoarele puncte  
 de topire : o-nitro=200°; m-nitro=205°; p-nitro=200°.

1.6. Proprietăți chimice

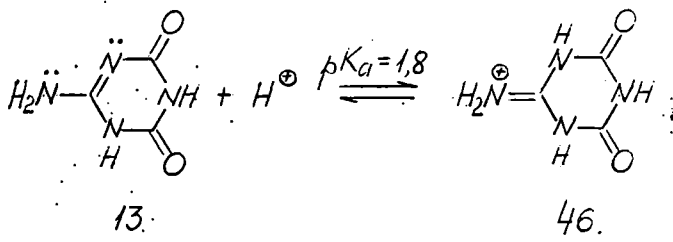
1.6.1 Reacții la nivelul nucleului triazinic

1.6.1.1 Bazicitatea

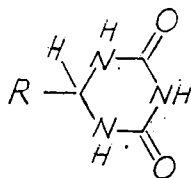
Compușii 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici pot funcționa ca  
 baze monovalente din care cauză dau săruri cu un echivalent de aci-  
 cid. În cationul 45 astfel format sarcina pozitivă este extinsă



pe sistemul amidinic N<sup>(1)</sup>-C<sup>(6)</sup>-N<sup>(5)</sup> al nucleului. Dacă fiindă stru-  
 tura amidinică la nivelul atomilor menționați ar fi de așteptat,  
 ca acești compuși să posede o bazicitate pronunțată, dar datorită  
 densității de electroni relativ scăzute la atomul N<sup>(5)</sup> (consecință  
 a densității scăzute pe întregul inel dioxo-s-triazinic)<sup>14</sup> și din  
 în fapt baze slabe, motiv pentru care formează săruri doar cu acizi  
 relativ tari. Din păcate nu sînt cunoscute valorile pKa ale acestor  
 compuși, cu excepția amelidei (6-amino-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-



triazinici)(13)<sup>30,39,72</sup>. Pentru reacția de mai sus marea  
 solubilitatea și stabilitatea acidului. Pe de altă parte  
 6-alehili-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici(17)<sup>44</sup>.



47.

slabe decât analogii lor, 2,4-dioxo-1H,3H-s-triazinici(2), care  
 formează săruri decât cu acizii minerali.<sup>73,74</sup>

Stabilitatea 2,4-dioxo-s-triazinilor este puternic influențată  
 de natura radicalului R. Acest aspect se poate desprinde quali-  
 tativ și din comportarea compuşilor menționați, diverși față de  
 acizi. Se observă că în timp ce compuşii C<sup>(6)</sup>-alchil-substituiți  
 dau săruri și cu acizii minerali de tărie medie, benzoguanamida  
 (R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) formează săruri numai cu HCl; chiar și sulfatul este fo-  
 arte ușor hidrolizabil și nestabil, dacă este păstrat la aer.

Sărurile cu acizii ale compuşilor C<sup>(6)</sup>-alchil(aril)-2,4-di-  
 oxo-1H,3H-1,3,5-triazinici:

Sărurile acetoguanamici(1):

Clorhidratul, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>·HCl<sup>3,4,57</sup> se obține prin cristalizare  
 dintr-o soluție fierbinte de HCl-apos(1:1)<sup>3</sup>, sau dintr-o soluție  
 metanolică saturată în HCl<sup>57</sup>. Se prezintă sub formă de ace lucii-  
 oase, foarte solubile în apă, puțin solubile în etanol sau alți sol-  
 venți organici. Intocmai ca toate celelalte săruri ale compuşilor  
 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici hidrolizează în apă și au un  
 punct de topire bine definit.

Bisulfatul, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>59,61</sup> anhidru se poate obține prin

digerarea la cald a unui amestec format dintr-un mol clorhidrat cu 2. moli  $H_2SO_4$  conc., pînă la îndepărtarea  $HCl$ ; prisme incolore, transparente. Dacă răcirea soluției sulfurice se face lent, atunci bisulfatul cristalizează cu 1 mol  $H_2O$ , sub forma unor prisme lungi, bine formate, monoclinice, care pierd cu ușurință apa de cristalizare devenind opace.

Sulfatul neutru,  $(C_4H_5N_3O_2)_2H_2SO_4$ <sup>61</sup> nu este cunoscut iar încercările efectuate pentru a-l izola au eșuat.

Biseleniatul  $C_4H_5O_2N_3 \cdot H_2SO_4 \cdot 1/2 H_2O$ <sup>61</sup> cristalizează ca prisme aciculare dintr-o soluție apoasă conținând un mic exces de acid selenic față de cel teoretic necesar.

Fosfomolibdatul<sup>61</sup> ? Rezultă sub forma unei pulberi de culoare galben-citrin, atunci cînd unei soluții de clorhidrat se adaugă fosfomolibdatul.

Cloroplatinatul,  $(C_4H_5O_2N_3 \cdot HCl)_2PtCl_6 \cdot 4H_2O$ <sup>1,61</sup> se obține sub formă de prisme de culoare oranj, prin concentrarea unui amestec de soluție de clorhidrat și clorură platinică.

Dicloroplatinatul  $(C_4H_4O_2N_3)_2 \cdot PtCl_2$ <sup>1,61</sup> rezultă prin încălzirea cloroplatinatului la  $120^\circ$ .

Sărurile propioguanamidei (2, R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

S-a descris doar clorhidratul  $C_5H_7O_2N_3 \cdot HCl$  de către Piskala și Gut<sup>57</sup>, care rezultă dintr-o soluție metanolică de bază saturată în  $HCl$ .

Sărurile benzoguanamidei (2, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-)<sup>71a</sup>

Clorhidratul,  $C_9H_7O_2N_3 \cdot HCl$  se obține prin saturarea unei soluții metanolice cu  $HCl$  gazos.

$C_9H_7O_2N_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ , la răcirea unei soluții calde sub formă de prisme mari, incolore și transparente.

$C_9H_7O_2N_3 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$  la cristalizarea succesivă a clorhidra-

tului cu 1 mol  $H_2O$ .

Sulfatul nu poate fi obținut ca un compus bine definit (cu o compoziție constantă), căci hidrolizează cu ușurință în aer.

Sărurile C-fenil-acetoguanamidei (2, R= $C_6H_5-CH_2$ )<sup>50</sup>:

Se cunoaște doar clorhidratul,  $C_{10}H_{12}O_2N_2 \cdot HCl$ : cristale cu p.t.=250-259°.

Sărurile cînămoil-guanamidei(21)<sup>153</sup>:

Clorhidratul 6-(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1,3,5-triazinei,  $C_{13}H_{14}O_2N_4 \cdot HCl$ <sup>153</sup>, obținut prin condensarea clorhidratului corespunzător compusului 1 cu p-dimetilaminobenzaldehida în soluție apoasă 5% în HCl; cristale aciculare, mătăsoase, de culoare mov cu p.t.=270-271° (cu descomp.)

Datele literaturii nu menționează nici o sare a formoguanamidei.

#### 1.6.1.2 Aciditatea

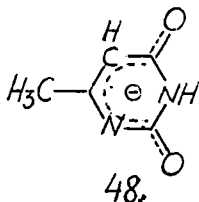
Datorită structurii lor dilactamice(2d) compușii 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici posedă un caracter acid. Această proprietate se poate evidenția prin ușurința sporită cu care ei se dizolvă în soluții apoase de alcalii comparativ cu apa pură. Sînt deci mono- sau bibazici dînd de aceea săruri cu unul sau doi echivalenți de alcalii, proprietate pe care se bazează posibilitatea titrării lor cu soluții apoase diluate de hidroxizalcalini<sup>61</sup>. Dar compușii 2,4-dioxo-1,3,5-triazinici funcționează ca acizi monobazici și în reacțiile cu sărurile metalelor alcalino-pămîntoase și a unor metale grele.

Ușurința reacției de înlocuire a primului atom de hidrogen l-a determinat pe A.Ostrogovich<sup>3,4</sup> să conchidă, că structura nucleoului s-triazinic corespunde formei enolice 2b.

Studiul spectrelor UV privind comportarea formoguanam...



și a derivaților săi N-metilați în soluție apoasă, la diverse valori ale pH-ului (tabelul 1, cap. 1.2), a arătat că în mod asemănător cu uracilul (6) disociația în prima treaptă are loc la  $N^{(1)}$ . După cum s-a amintit tot la capitolul 1.2, faptul că expulsarea primului proton se efectuează de la legătura  $N^{(1)}-H$ , se datorește repartiției mai extinse a sarcinii negative a anionului astfel format, 7, în comparație cu anionul 6. Aceeași deplasare batocromă manifestată la disocierea în prima treaptă a fost observată și în cazul 5-metil-uracilului. Datele spectroscopiei UV<sup>75</sup>, precum și ale spectrelor de fluorescență<sup>76</sup>, au permis să se conchidă că sarcina negativă a monoanionului este extinsă aproape pe întregul nucleu și că prin urmare structura reală a monoanionului 5-metil-uracilului (4b) este:



Si anionul formoguanamidei (7) trebuie să posedă aceeași repartiție extinsă.

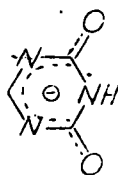
Variația energiei orbitalilor  $\pi$  la trecerea lui 3 și 6 în monoanionii lor s-a redat de asemenea în capitolul 1.2. Ordinea corectă privind disocierea formelor neutre 3 și 6 a putut fi prevăzută pe baza ipotezei, că legătura N-H se rupe cu atât mai ușor cu cât este mai mare descreșterea energiei orbitalilor la trecerea compusului neutru în anionul său (aceasta s-a stabilit utilizând toate seturile de indici posibili calculate prin metoda MÖLCAO). Ordinea astfel calculată s-a dovedit a fi identică cu cea stabilită pe baza datelor spectroscopiei UV.

Faptul că formoguanamida (3) ( $pK_{a1}=6,73$ ) este mai acid decât

uracilul(6) ( $pK_{a1}=9,43$ ) se datorează densității structurale la nivelul atomilor  $N^{(1)}-C^{(6)}-N^{(3)}$ , ceea ce permite obținerea ionului(7) cu o simetrie mai avansată decât cea a acidoanionului(5). Procesul este însoțit de o descădere mai scăzută a energiei sistemului  $3 \rightleftharpoons 7$  ( $\Delta E=0,22$ ) comparativ cu  $5 \rightleftharpoons 43$  ( $\Delta E=0,43$ ) (tab.2 și fig.1 cap.1.2).

Pe de altă parte aciditatea compușilor 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici este influențată de natura substituentului de la N<sup>(1)</sup> (Ex. acetoguanamida(2),  $pK_{a1}=7,21$ <sup>77</sup> este mai puțin acidă decât moguanamida(3)), precum și de natura grupeii de la N<sup>(1)</sup> (tab.1 și fig.1.2).

O ultimă remarcă mai trebuie făcută cu privire la valorile constantelor de aciditate ale lui 3: în timp ce în compusul 3 (nemetilat) valoarea  $pK_{a1}(=6,73)$  este aproximativ identică cu cea a derivatului său N<sup>(3)</sup>-metilic(6) (=6,58), valoarea  $pK_{a2}(=12,33)$  este sensibil de cea a derivatului său N<sup>(1)</sup>-metilic(5) (=8,15). În acest aspect trebuie pus pe seama repartiției extinse a sarcinii negative din monoanionul compusului număr 3 și anume pe întregul nucleu 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinic (inclusiv la N<sup>(3)</sup>), așa cum s-a reprezentat în formula 49, creșterea densității de electroni la N<sup>(3)</sup> îngreunând expulzarea hidrogenului legăturii N<sup>(3)-H</sup> (comparativ cu derivatul său N<sup>(1)</sup>-metilat).



49.

Sărurile cu metalele ale compuşilor 6-alkil(aryl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,2,3,4-tiazinici.

Sărurile acetruanamidei(1):

Sarea de sodiu,  $\text{NaC}_4\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ <sup>59,61</sup> rezultă sub formă de sare la tratarea unei soluții aquo-etanolice de 1 în prezența NaOH, foarte ușor solubilă în apă (cu reacție puternic alcalină), precum și în etanol apos la cald. Apa de cristalizare poate fi îndepărtată doar prin încălzire la 120-125°.

Sarea de potasiu,  $\text{KC}_4\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_3(\text{H}_2\text{O})^6$ : prisme (din soluții apos-se foarte concentrate) foarte ușor solubile în apă cu reacție puternic alcalină.

Sarea de argint,  $\text{AgC}_4\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_3$ <sup>3,4,7,8,61</sup>: Se obține prin tratarea soluției sării monosodice cu o cantitate echivalentă de AgNO<sub>3</sub>, are micrăcristaline, ce conțin 0,5 sau 1 mol H<sub>2</sub>O. Sare insolubilă în apă rece, solubilă în amoniac concentrat.

$\text{Ag}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_3 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ : precipitat cristalin foarte sensibil la lumină, se obține la tratarea unei soluții amoniacale de 1 cu un exces de AgNO<sub>3</sub>.

Sarea de bariu,  $\text{Ba}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_3)_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ <sup>59,61</sup>: sare ușor solubilă în apă, insolubilă în etanol.

Sarea bazică de plumb,  $\text{Pb}_2\text{O}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_3)_2 \cdot \text{OH}_2\text{O}$ <sup>61</sup>: precipitat colorat, solubil în apă la cald, puțin solubil la rece. Foarte ușor solubil în acid acetic diluat.

Sărurile benzoguanamici (2, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>71a</sup>:

Sarea monosodică,  $\text{NaC}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_3$ : poate cristaliza cu 1,7/3 sau 6 moli de apă. Se cunoaște și compusul cristalizat cu un mol de etanol, dacă se operează în metanol anhidru conținând metoxid de sodiu (2moli/1mol benzoguanamidă). Pulbere microcristalină solubilă în apă, foarte puțin solubilă în MeOH.

Sarea disodică,  $\text{Na}_2\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_3 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$  : se obține dintr-o soluție de etanol anhidru folosind un exces de etanol de sodiu. Pulbere microcristalină foarte solubilă în apă, insolubilă în etanol.

Sarea monoargentică,  $\text{AgC}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  : se obține ca precipitat foarte fin la tratarea soluției apoase reci a amidului monobenzoic cu o cantitate echivalentă de  $\text{AgNO}_3$ . Prin dispersarea acestui compus în apă fierbinte se obține sarea cu 1 mol  $\text{H}_2\text{O}$ .

Sarea diargentică,  $\text{Ag}_2\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  : rezultă la tratarea unei soluții amoniacale de benzoguanamidă cu un exces de azotat de argint (1 mol + 2,5 moli  $\text{AgNO}_3$ ).

Sarea de bariu,  $\text{Ba}(\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  : ace incoloră obținută prin tratarea benzoguanamidei cu acetat de bariu.

Sarea de magneziu,  $\text{Mg}(\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  : ace incoloră, lucioasă, ce se obțin prin tratarea unei soluții concentrate de sare de magneziu cu sarea monosodică a benzoguanamidei.

Sarea de plumb,  $\text{Pb}(\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_3)_2$  : ace minuscule, aglomerate, puțin solubile în apă rece.

Sarea tetraamino-diaquo-cuprică,  $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4 \cdot \text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  : prisme azurii, prin răcirea unei soluții de sulfat tetraamino-cupric tratată cu o soluție caldă de benzoguanamidă.

Sărurile C-fenil-acetoguanamidei ( $2, R = \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 -$ )<sup>50</sup>

Sarea de sodiu,  $\text{NaC}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_3)_4 \cdot 11\text{H}_2\text{O}$  : pierde la aer sau în exicator cea mai mare parte din apa de cristalizare trecând în  $\text{NaC}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Acesta cedează ultima moleculă în vacuum la 135-140°. Se înmoaie la 226° colorându-se închis. Topește cu desc. la 236-237° (necor.)

Sarea de argint,  $\text{AgC}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_3$  : ace microscopice, care se înmoaie la 235-240° și topesc la 264-265° (necor.) cu desc.

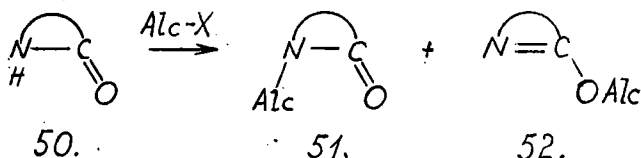
Sarea de bariu,  $Ba(C_{10}H_8O_2N_2)_2 \cdot 3H_2O$  : ace care topesc la 294-296° (neobr.) cu descomp.

Nu se cunoaște nici o sare a formoguanamidei.

### 1.6.1.3. Alchilarea

#### 1.6.1.3.1. Considerațiuni privind alchilarea compușilor heterociclici conținând grupe lactamice

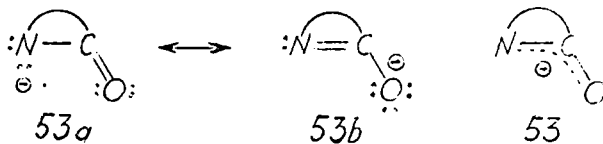
Alchilarea 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor este foarte asemănătoare cu cea pe care o manifestă și alți compuși heterociclici, ce conțin în inel două grupe lactamice, cum sînt spre exemplu uracilul(8) și xantina(15). Dat fiind că la rîndul său un compus de tip imidic(50) este capabil să dea naștere la două feluri de derivați și anume N-(51) sau O-alchilați(52), rezultă că



o dată cu introducerea a două grupări imidice în același inel numărul derivaților metilați prezumptivi este și mai mare. (În cazul formoguanamidei aceștia s-au redat în tabelul 1, cap. 1.2). Pentru aceste motive, cît și pentru faptul că la metilarea acetoguanamidei s-a urmărit găsirea unor metode, care să permită izolarea cu randament maxim a derivaților săi N-metilați, în cele ce urmează s-au redat unele aspecte privitoare la teoria alchilării sistemelor potențial tautomere<sup>78-81</sup>, cu aplicații asupra compușilor de tip amidic<sup>79,80</sup>.

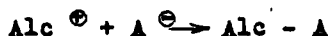
Agenții cei mai utilizați la alchilarea compușilor amidici sînt diazometanul, halogenii- sulfatați- sau tosilații de alchil, dar în toate cazurile substratul activ al reacției este anionul

53 în care are loc o conjugare de tip p- $\pi$ , extinsă pe întregul

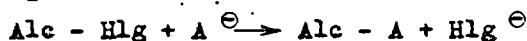


sistem imidic. El se comportă ca un reactant nucleofil bidentat, care poate suferi atacul electrolil al agenților de alchilare, fie la atomul de azot, fie la atomul de oxigen.

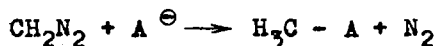
Mecanismul alchilării poate fi de tip  $SN_1$ ,



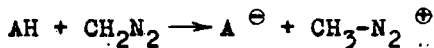
sau  $SN_2$ ,



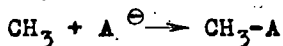
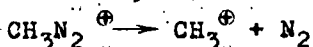
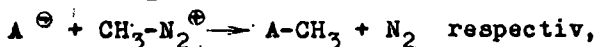
În cazul folosirii diazometanului reacția :



are loc în două trepte. În prima substratul AH supus metilării pierde un proton, care fiind preluat de diazometan dă naștere cationului de metil-diazoniu ( $CH_3-N_2^{\oplus}$ ), agentul de metilare propriu-zis,



În etapa a doua acesta poate reacționa cu anionul  $A^{\ominus}$  după un mecanism  $SN_2$  sau  $SN_1$ <sup>82-90</sup> conform ecuațiilor :



Faptul, că în reacțiile amintite, independent de natura agentului de alchilare, iau naștere produși diferiți și anume O- alchilați trebuie pus pe seama unor cauze diferite a reacțiilor

$SN_1$  sau  $SN_2$  : într-o reacție  $SN_1$  etapa determinantă de viteză implică creșterea ionilor (sau polarizarea puternică a legăturii carbon-halogen), care sînt stabili doar în stare solvatată. De aceea toți factorii care determină structura stratului de solvent în vecinătatea anionului și mai ales a cationului vor influența etapa de formare a produsului de reacție. Dintre acestea cel predominant, care controlează interacțiunea dintre ioni, deci formarea noii legături într-o reacție  $SN_1$ , este atracția electrostatică<sup>91</sup>: ea se manifestă la distanțe mai mari decît cele necesare formării legăturii covalente<sup>92</sup> și este cu atît mai mare cu cît densitatea electronică a anionului este mai mare și cea a cationului este mai mică. În mod opus, în reacțiile de tip  $SN_2$ , reprezentînd un proces într-o singură treaptă, etapa determinantă de viteză cu formarea noii legături depinde de nucleofilicitatea anionului<sup>93</sup>,<sup>94</sup>. Adeseori însă reacțiile de alchilare decurg prin mecanisme limitrofe  $SN_1 - SN_2$ , căci așa, cum s-a dovedit în cazul alchilării anionilor bidentați cu halogenuri de alchil, sub influența anionului legătura carbon-hidrogen se poate polariza, mai mult sau mai puțin. În funcție de această polarizabilitate a compusului halogenat poate lua naștere unul sau altul din cei doi meri, 51 sau 52.

Factorii care pot determina un mecanism sau altul, prin urmare cei care determină preponderența N- sau O-alchilării sînt<sup>95</sup>:

a)-Structura electronică a substratului și a agentului de alchilare,

b)-Natura solventului

c)-Alți factori ca : natura cationului aparținînd sării care se supune alchilării, factori sterici, concentrația, temperatura, prezența catalizatorilor.

a). Structura electronică a substratului precum și a agentului de halogenare

Alchilarea cu diazometan a sistemelor potențial tautomere de tip amidic<sup>79,80,96</sup> a arătat, că aciditatea minimă pentru ca un compus cu structură amidică să reacționeze cu diazometanul este de  $\ll 12$ . Dar aciditatea nu oferă informații decât asupra vitezei de reacție. Pentru a obține date informative și asupra gradului de participare a anionilor 53 (a și b) la starea de tranziție trebuie să se ia în considerare gradul de participare a celor două structuri limită 53a și 53b la starea reală a anionului 53. Un criteriu asupra gradului de participare este redat de ordinul legăturii C=O, o primă aproximație putându-se obține din spectrul IR pe baza frecvenței grupei carbonil. Deoarece se cunosc puține date privitoare la spectrele IR ale anionilor amidici, s-a încercat corelarea cu cele privind spectrele amidelor ca atare, pe baza cărora să se deducă relații asupra mezomerismului anionului 53 cu toate că participarea structurilor limită 53a și 53b nu este identică cu a tautomerilor corespunzători 51 și 52 (Alc=H).

Datele experimentale au confirmat ipoteza menționată demonstrând că există o relație între poziția benzii amidice ( $\nu_{C=O}$ ) și orientarea metilării (la O sau N). Astfel Gompper<sup>79</sup> a arătat că pot fi definite trei regiuni :

- |                               |   |
|-------------------------------|---|
| 1) 1620-1680 $\text{cm}^{-1}$ | O-metilare                              |
| 2) 1680-1720 $\text{cm}^{-1}$ | O- și N-metilare cu dependență cinetică |
| 3) 1730-1800 $\text{cm}^{-1}$ | N-metilare                              |

Deoarece frecvențele de vibrație  $\nu_{C=O}$  a 2,4-dioxo-s-triazinolor(2) se înscriu în regiunile 2) și 3) (tabelul 6, cap.1.2) este de așteptat ca în cazul alchilării cu diazometan, să rezulte un

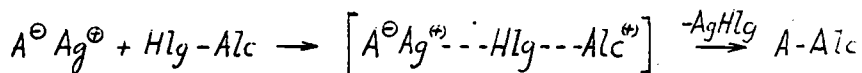


amestec de compuși O- și N-alchilați, așa cum s-a constatat și experimental.

Dependența cinetică este un fenomen, care se manifestă prin metilarea preponderentă la azot, atunci când substratul supus metilării se introduce într-un exces de soluție eterică de diazometan și la oxigen atunci când soluția eterică de diazometan se picură într-o soluție sau suspensie de amidă. Ea este determinată de faptul că viteza reacției  $SN_2$  este funcție de concentrația  $CH_2N_2$ , spre deosebire de viteza reacției  $SN_1$ <sup>97</sup>.

Alchilarea cu halogenuri de alchil a sărurilor compușilor bidentăți a fost studiată prima oară de Kornblum<sup>98</sup>. El a arătat că prin acțiunea halogenurilor de alchil asupra azotitului de argint se obține în principal derivatul O-alchilat. Dimpotrivă alchilarea azotiților metalelor alcaline determină o creștere bruscă a fracțiunii produșilor N-alchilați<sup>98,99</sup>. În mod asemănător la alchilarea sărurilor de argint a amidelor acizilor carboxilici, precum și a 2-piridonei se obține ca produs principal derivatul O-alchilat(52), în timp ce sărurile metalelor alcaline dau derivați N-alchilați(51). Totodată randamentul în compușii O-alchilați crește odată cu trecerea de la halogenuri de alchil primare la cele secundare, respectiv terțiare.

Această comportare se datorește faptului, că în sărurile de argint ale anionilor bidentăți ionul de argint, coordinat cu atomii de halogen ai halogenurii de alchil, polarizează legătura carbon-halogen determinând apariția unei sarcini pozitive fracționare la atomul de carbon, ceea ce mărește caracterul  $SN_1$  al stării de tranziție. Cum însă ușurința polarizării legăturii C-Hlg



crește în ordinea halogenuri primare < hlg. secundare < hlg. terțiare rezultă că în aceeași ordine va crește și caracterul carbocationic al stării de tranziție, deci implicit tendința de reacție a carbocationului cu anionul bidentat  $53$ , la atomul cu densitate electronică sporită. Bazat pe aceste observații, precum și pe faptul că reacția sărurilor de argint a anionilor bidentati decurge printr-un mecanism limită  $SN_2-SN_1$ , Kornblum a propus o lege, care poate fi formulată astfel: prin acțiunea ionilor bidentati asupra agenților electrofili mărirea caracterului  $SN-1$  a stării de tranziție mărește tendința de reacție la atomul cu densitate electronică sporită. Dimpotrivă creșterea caracterului  $SN-2$  al stării de tranziție determină creșterea tendinței de reacție la atomul cu densitate electronică micșorată.

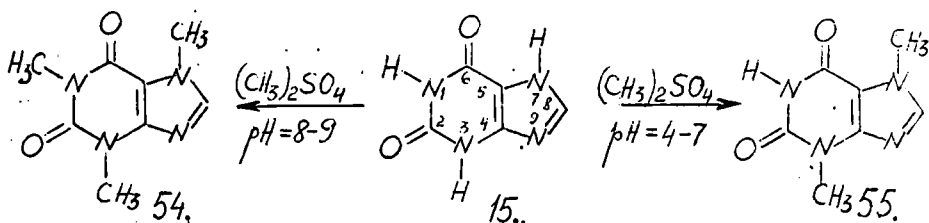
S-a constatat însă, că nu în toate cazurile folosirea sărurilor de Ag conduce la producția de alchilare în poziția cu densitate maximă de electroni, căci capacitatea de a reacționa într-un sens sau într-altul este înainte de toate o funcție a structurii halogenurii de alchil. Într-adevăr în cazul folosirii halogenurilor de alchil, care nu sînt capabili să sufere o polarizare considerabilă a legăturii C-Hlg. sub acțiunea ionilor de Ag, poate prevala reacția la centrul cu densitate electronică mai scăzută. Pe de altă parte s-a constatat (chiar în cazul reactanților electrofili cu tendință mare de a reacționa printr-un mecanism  $SN_2$ ), că mecanismul procesului poate fi influențat de o serie de alți factori, dintre care de obicei factorul determinant îl constituie natura solventului.

Este necesar de asemenea să se evite o înțelegere greșită a regulii lui Kornblum în sensul, că dacă o reacție decurge prin mecanism  $SN_2$  se formează întotdeauna în principal produsul prove-

nit prin atacul reactantului nucleofil la atomul mai puțin electro-negativ. Regula lui Kornblum arată doar că pentru anionul bidentat 53 trecerea de la mecanismul  $SN_2$  la mecanismul limită  $SN_2-SN_1$  (și în continuare la  $SN_1$ ) va fi însoțită de o creștere a fracției în produsul de alchilare la centrul cu densitate electronică sporită

Alchilarea cu dimetilsulfat.

Metoda alchilării directe cu dimetilsulfat a sărurilor conținând anioni bidentati de tip amidic este relativ veche și ea a fost introdusă pentru prima dată în scopul alchilării acidului uric și a xantinei<sup>100,101</sup>. Studii ulterioare privind metilarea xantinei efectuate de către Brederick<sup>102,103</sup> au arătat că acest compus(15) poate fi metilat la derivatul  $N^{(3)}$ -metilic, teobromina(54) sau până la derivatul  $N^{(1)},N^{(3)}$ -dimetilic, cafeina(55).



Tot Brederick a stabilit, că randamentul în 54 și 55 este dependent de pH-ul soluției. După cum se observă din tabelul 9, metilarea xantinei(15) pentru valori ale pH-lui cuprinse între 4-7 conduce la obținerea exclusivă a teobrominei, în timp ce la valorile ale pH-lui cuprinse în intervalul de pH =8-9 se obține aproape exclusiv cafeină. Se mai observă, că randamentul în cafeină scade cu creșterea pH-lui 9, ceea ce trebuie pus pe seama hidrolizei compusului 54.

Explicația acestor date trebuie căutată în ordinea de disociație a celor două legături  $N^{(1)}$ -H și  $N^{(3)}$ -H. Dat fiind că disociația în prima treaptă are loc la nivelul legăturii  $N^{(3)}$ -H( $pK_a$ =

7,7)- care este mai acidă decât  $N^{(1)}-H$  ( $pK_a=12$ )<sup>104</sup>, și alchilarea

Tabelul 7

Metilarea xantinei cu dimetilsulfat(sol.apoasă, 30-35°C)<sup>103</sup>

Valoarea pH-ului	Randament %	
	Cafeină	Teobromină
13-14	-	10-15
10-11	20	10-15
9-10	40	10
8-9	90	5-10
7-8	-	28
6-4	-	28
<4	metilarea nu are loc	

în prima treaptă va avea loc tot la  $N^{(3)}-H$ . Cum cele două valori  $pK_a$  diferă sensibil între ele, se înțelege ușor, care este motivul pentru care randamentul în cei doi produși de metilare 54 și 55 este sensibil influențat de modificarea pH-ului soluției. Dat fiind că diferența dintre aceste valori  $pK_a$  <sup>este mai</sup> puternic mărită atunci, când se lucrează în soluții acvo-alcoolice, s-a reușit ca efectu-  
ind metilarea în etanol-apos 50 % v/v, produsul 55 să se izoleze cu un randament de 70 %.

b) Influența solventului

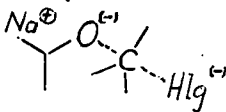
S-a constatat, în general, că creșterea polarității solventilor aprotici mărește tendința de alchilare la centrul cu densitate electronică mai mare. Cauza influenței solventilor aprotici constă în capacitatea acestora de a solvata cationii<sup>105-109</sup> (căci solventii aprotici solvatează de regulă foarte puțin anionii). Pe de altă parte dat fiind că în solventii organici sărurile formate din anionii bidentați și anionii lor sînt asociate în perechi ionice(sau în particole cu grad de asociație mai mare), este de ag-

teptat ca cationul să se coordoneze preponderent cu acel atom al anionului bidentat(53), care prezintă densitate electronică sporită. Dar prin asocierea anionului bidentat cu cationul său are loc o ecranare a centrului cu densitate electronică mărită, ceea ce îngreunează reacția la acest centru și determină creșterea reactivității relative a celuilalt centru nucleofil<sup>110</sup>. De aceea mărirea solvării cationului poate determina atât o slăbire a atracției electrostatice a cationului cu anionul, din interiorul perechii ionice, cât și o creștere a gradului de disociație a perechii ionice. Ambele efecte favorizează atacul la atomul cu densitate electronică sporită a anionului bidentat.

Influența solvenților protici se explică astfel<sup>111,112</sup>:

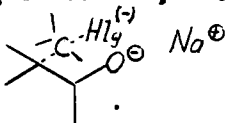
acești solvenți solvatează pe seama legăturilor de hidrogen, selectiv și eficace, centrul cu densitatea de electroni sporită. De aceea accesibilitatea la acest centru este intens micșorată, iar substituția la celălalt centru poate să concureze cu succes.

Dat fiind că alchilarea la oxigen trebuie să decurgă printr-o stare de tranziție neliniară<sup>113</sup>, în care transferul electronilor



de la atomul de oxigen la cel de halogen se exercită împotriva atracției cauzate de ionul de sodiu, O-alchilarea este împiedecată în solvenți cu constantă dielectrică scăzută. În schimb ea se poate manifesta în solvenți aprotici polari (care solvatează puternic cationii).

În cazul C-(sau N-) alchilării reacția decurge printr-o stare de tranziție neliniară de gaze centre, în care cationul este apro-



piat de atomul de halogen, deci în care ionul de halogenură "se solvatează" prin formarea perechii ionice cu ionul metalic. O astfel de stare de tranziție este favorizată din punct de vedere energetic, fiind relativ insensibilă la constanta dielectrică a mediului.

c) Influența celorlalți factori asupra poziției alchilării anionilor bidentate.

Influența naturii cationului constă în puterea lor diferită de ecranare a atomului cu densitate electronică sporită, capacitate ce crește în ordinea  $Li^+ < Na^+ < K^+ < Mg^{2+}$ .

Influența efectelor sterice. Acestea sînt adeseori preponderente. În cazul anionului 2-piridonei<sup>114</sup> și 2-pirimidonei<sup>115,116</sup> el se manifestă prin aceea, că trecînd de la iodura de metil la cea de izopropil, raportul O-alkil/N-alkil a produșilor de alchilare se mărește. Analiza pe modele sugerează că 2-piridonele și toți compușii 2-oxo-N-heterociclici manifestă "pretenții sterice" mai mari în cazul alchilării la azot decît în cazul O-alkilării. Cauza interacțiunii aparent sterice ia naștere datorită interferenței atomului de oxigen cu agentul de halogenare<sup>114</sup>.

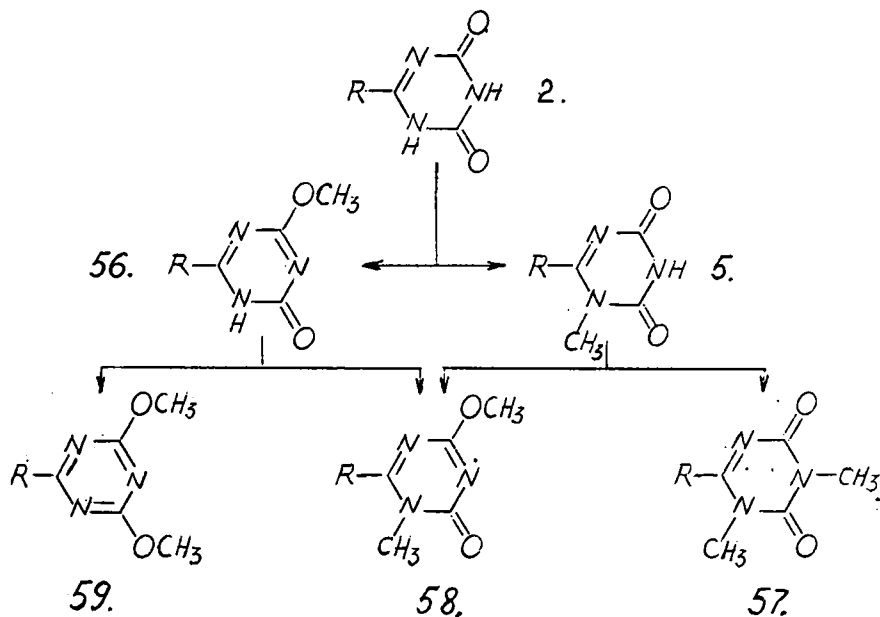
Influența concentrației<sup>81</sup>. S-a constatat, că micșorarea concentrației sării ambidente în mediu aprotic determină creșterea fracției de produs alchilat la centrul cu densitate electronică maximă. În solvenți aprotici polari acest fenomen se explică prin creșterea gradului de disociație a sării (ecranare mai puțin puternică a atomului cu densitate electronică maximă), iar în mediu aprotic el trebuie pus pe seama creșterii accesibilității centrului cu densitate maximă din agregatele ionice.

1.6.1.3.2 Alchilarea sistemelor 2,4-dioxo-1H,3H,1,3,5-triazinice

Obținerea compușilor O- sau N-alkilați se poate efectua, du-

pă cum s-a văzut, prin alchilarea directă a nucleului 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinic, cît și prin reacții de izomerizare; de asemenea, după cum s-a amintit în capitolul 1,4, pornind de la compuși O- sau N- alchilați aciclici, folosind o reacție adecvată de ciclizare.

Alchilarea directă a nucleului 1H,3H-1,3,5-triazin-2,4-dionic a fost efectuată prin reacția cu diazometan în cazul formoguanamidei, cît și prin reacția sării de argint (pentru acetoguanamidă) cu halogenuri de alchil. În schema 5 se redau derivații alchilați ce pot rezulta în diversele procedee de alchilare directă



Schema 5

Metilarea cu diazometan a formoguanamidei (2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei)3,(2,R=H) a fost studiată pentru prima dată de Biltz<sup>8,117</sup> prin reacția lui cu diazometan, iar Piskala în 1963 a efectuat un studiu sistematic privind acțiunea acestui agent de alchilare nu numai asupra compusului număr(3), dar și asupra deriva-

ților săi monometilați<sup>118</sup>. El a arătat, că formoguanamida reacționează cu o cantitate echimoleculară de diazometan (în soluție eterică) dând naștere la 1-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina(5). Ulterior tot Piskala<sup>118</sup> a observat, că această reacție este influențată de prezența solvenților polari, care favorizează obținerea 4-metoxi-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei(56,R=H). Nu a fost observată formarea 3-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei(6). Rezultatele studiului privitor la metilarea lui 2(R=H), cu un exces de diazometan, cât și a derivaților săi monometilați 5,6 și 56, în prezența metanolului, dimetilformamidei și a apei s-au redat în tabelul 8.

Tabelul 8

Metilarea formoguanamidei(2,R=H) și a derivaților săi monometilați 5,6 și 56 cu diazometan (în soluție eterică, timp de reacție 24 ore)<sup>118</sup>

Compusul supus reacției	Solventul polar adăugat (părți vol.)	Produs de reacție %			Compus de reacție recuperat %
		57(R=H)	58(R=H)	59(R=H)	
2 (R=H)	dimetilformamidă(1)	53	3	0	26
"	metanol(1)	58	4	0	21
"	apă(1)	34	7	0	0
"	dimetilformamidă(15)	54	12	2	0
"	metanol(15)	57	13	2	0
5(R=H)	metanol(15)	83	3	-	0
6	metanol(15)	-	45	25	0
6	metanol(15)	.95	-	-	0

După cum se observă din tabelul 8 metilarea lui 3 (2,R=H) conduce la un amestec de dimetil derivați, dintre care produsul principal este compusul 1,3-dimetilat 57(R=H), alături de care se obține 58(R=H) ca produs secundar și uneori, în urme, 2,4-dimetoxi-1,3,5-triazina 59(R=H). Metilarea 1-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei(5,R=H), precum și a 3-metil-2,4-dioxo-1,3,5-triazinei(6,R=H)



duc aproape exclusiv la derivatul 1,3-dimetilic 57. Pe de altă parte metilarea 4-metoxi-2-oxo-1H,1,3,5-triazinei(56,R=H) dă naștere unui amestec de compuși O-dimetilați (58 și 59,R=H).

Această comportare la metilare a derivaților monometilați a fost sesizată pentru prima oară în cazul derivaților metilați ai acidului cianuric<sup>119</sup> și este definită de regula empirică denumită "principiul simetriei". Conform acestei reguli O-metil-derivații dau naștere la O-dimetil-derivați (în cazul acidului cianuric la trimetil cianurat), iar N-metil derivații la N-metil-derivați (în cazul acidului cianuric la trimetilizocianurat) și ea se datorează unor factori sterici.

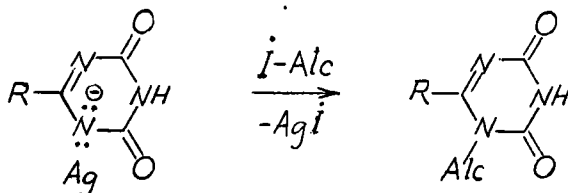
Metilarea cu diazometan a 6-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei(acetoguanamidei)(2,R=CH<sub>3</sub>) și a derivaților săi monometilați decurge în mod similar cu a formoguanamidei(2,R=H).Astfel reacționând cantități echimoleculare de acetoguanamidă(2,R=CH<sub>3</sub>) și diazometan se obține 1,6-dimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (5,R=CH<sub>3</sub>), alături de mici cantități de 6-metil-4-metoxi-1H-1,3,5-triazina (56,R=CH<sub>3</sub>). Tratarea acetoguanamidei (2,R=CH<sub>3</sub>) cu un exces de diazometan conduce la 1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina(57,R=CH<sub>3</sub>), alături de mici cantități de 1,6-dimetil-4-metoxi-1H-1,3,5-triazin-2,4-dionă(58,R=CH<sub>3</sub>) și 6-metil-2,4-dimetoxi-1,3,5-triazina(59,R=CH<sub>3</sub>). Metilarea 6-metil-4-metoxi-2,4-dioxo-1H,1,3,5-triazinei(58) a dat naștere compuşilor 58 și 59 (în care R=CH<sub>3</sub>).

Metilarea cu diazometan a 6-fenil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei(benzoguanamidei)(2,R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) se încadrează de asemenea în <sup>45</sup> schema de mai sus. Ea a fost cercetată de către Bloch și Sobotka.

Alchilarea sărurilor de argint ai compuşilor 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici(2).

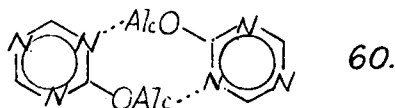
Sarea de Ag a formoguanamidei(2,R=H) suspendată în metanol,

reacționează cu iodurile de alchil la 100° și în tub închis dănd derivatul N<sup>(1)</sup>-alchilat. Această reacție a fost utilizată pentru prima dată de către Biltz și col.<sup>117</sup>, în scopul preparării derivatului N<sup>(1)</sup>-metilat(5,R=H). Acelaș compus(5,R=H)-considerat de Biltz ca fiind 1-metil-2,5-dioxo-4-imino-imidazolidina- a fost obținut tot de către el prin decarboxilarea acidului metil-oxonic<sup>117,120</sup>. A Ostrogovich<sup>63</sup> a arătat, că sarea de Ag a acetoguanamidei(2,R=CH<sub>3</sub>) reacționează de asemenea cu iodurile alchil în prezența metanolului prin încălzire în tub închis, formând compuși N<sup>(1)</sup>-alchilați. În felul acesta el a obținut N<sup>(1)</sup>-metil și N<sup>(1)</sup>-etil-acetoguanamida.

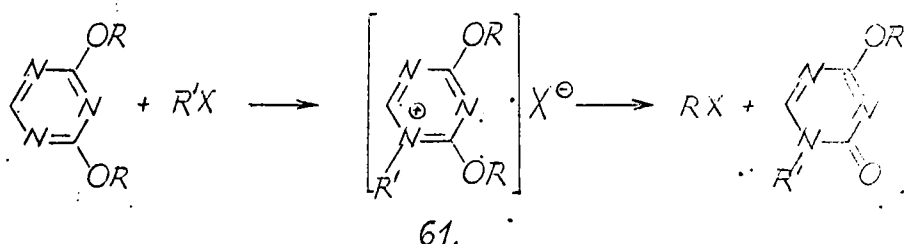


1.6.1.3.3. Izomerizarea compuşilor O-alchil-1,3,5-triazinici la N<sup>(1)</sup>-metil-2-oxo- și N<sup>(1)</sup>,N<sup>(3)</sup>-dialchil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine.

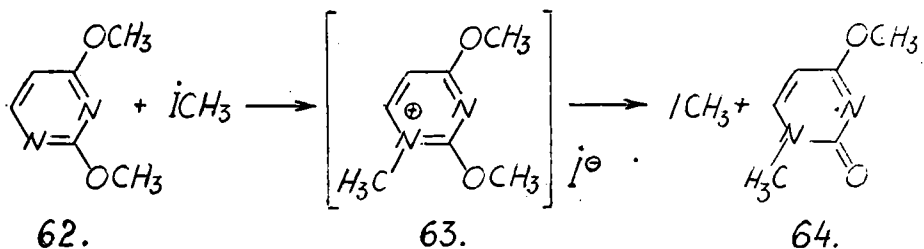
Compuşii O-alchil-1,3,5-triazinici suferă cu ușurință sub influența temperaturii sau a acțiunii halogenurilor de alchil rearanjarea grupelor O-alchil la grupe N-alchil.<sup>121</sup> Mecanismul reacției de migrare a grupei alchil în absența halogenurii de alchil este un mecanism de tip ionic intramolecular<sup>122</sup>. În intermediarul de reacție 60 atomi de azot aparținând nucleului s-triazinic, acționează drept centre nucleofile și facilitează ruperea legăturii -OAlc.



În prezența halogenurilor de alchil slăbirea legăturii -OR din intermediarul ionic de reacție 61 are loc datorită puternicei polarizări a acestei legături, ca urmare a efectului exercitat de sarcina pozitivă de la atomul de azot învecinat.



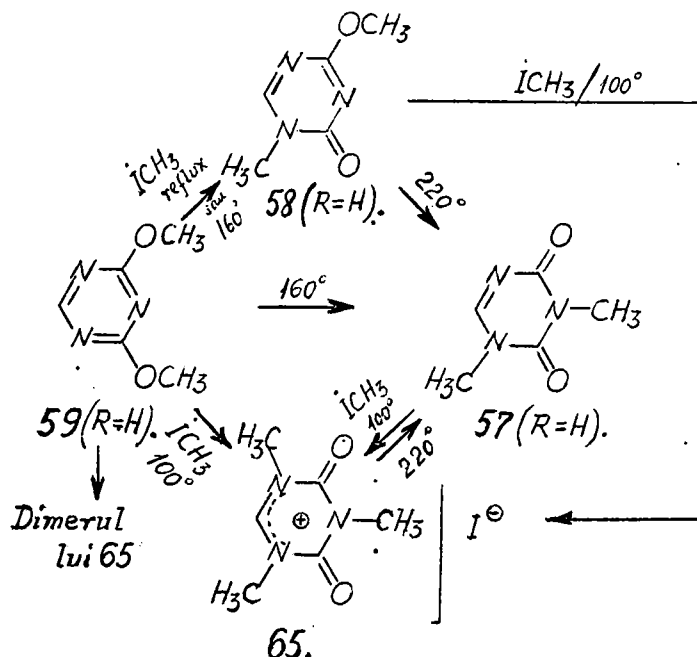
Rearanjarea O-metil- la N-metil- derivați în prezența halogenurilor de alchil este identică mecanismului de rearanjare a iminoeterilor<sup>123-125</sup> în care nucleofilitatea atomului de azot joacă un rol important. Astfel în cazul reacției 2,4-dimetoxi-pirimidinei (62)<sup>126</sup> cu iodura de metil cuaternizarea se va efectua la atomul de azot mai nucleofil și anume la cel din poziția 1. Sarcina cuaternară 63 astfel formată suferă apoi cu ușurință transformarea în produsul de reacție 64.



În cazul dimetoxi-1,3,5-triazinei (59, R=H)<sup>27</sup> cei doi atomi de azot din pozițiile 1 și 5 posedă aceeași reactivitate, din care cauză reacția cu iodura de metil la nivelul unuia din acești atomi duce la același produs de reacție (58, R=H). În etapa următoare este de așteptat, ca atomii de azot din poziția 3 și 5 să manifes-

te o viteză de reacție diferită cu iodura de metil. Totuși singurul produs de reacție izolat a fost sarea cuaternară 65, din care rezultă s-a admis ambilor atomi de azot, N<sup>(3)</sup> și N<sup>(5)</sup> o reactivitate identică.

Reacțiile pe care le suferă compuşii O-metil-s-triazinici sînt redată în schema 6<sup>27</sup>:



Schema 6.

1.6.1.3.4. Cuaternizarea 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor

Dat fiind că 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinele posedă la N<sup>(5)</sup> o pereche de electroni, care ocupă un orbital liber, aceştia pot forma o nouă legătură N-C prin care atomul de azot N<sup>(5)</sup> devine cuaternar.



Primul și unicul compus cuaternarizat existent în clasa compuşilor 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici și anume iodura de 1,3,5-

trimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu(65) a fost obținut în 1965 de către Piskala și Gut<sup>27</sup>, prin căile menționate în schema 6.

Toți derivații N-alchilați ai compuşilor 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici, precum și tautomerii lor O-alchilați, metodele de preparare, randamentele, punctele de topire și valorile  $R_F$  pe hîrtie Whatman Nr 1 (folosind ca dezvoltant n-BuOH:Acid acetic:apă= 4:1:1) s-au redat în tabelele 9 și 10.

Tabelul 9

Derivații N-alchilați ai formoguanamidei(2,R=H)și tautomerii lor O-alchilați

Nr	Formula	Metoda de preparare	$\gamma$ % p.t. <sup>o</sup> C	$R_F$ *	
5 R=H		Decarb.ac.oxonic <sup>120</sup>	-	-	
		ICH <sub>3</sub> +2(R=H), s.Ag. <sup>117</sup>	-	-	
		Cicliz.1-metil-biuret. <sup>16</sup>	-	209-210	
		" Me-dicarbamoil-formamidin. <sup>16</sup>	-	-	
		Demetilarea lui 58(R=H) <sup>57</sup>	90	212-214	0,56
		CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> + 2(R=H) <sup>118</sup>	58	EtOH 214-215	
6		Cicliz.3-metil-biuretului <sup>16</sup>	80	230-231 (EtOH)	
		Cicliz.Me-dicarbamoil-formamidinei <sup>16</sup>			
56 R=H		Cicliz.2-metil-izobiuret. <sup>57</sup>	71	178-180 (MeOH)	
58 R=H		CH <sub>2</sub> -N <sub>2</sub> + 2(R=H) <sup>118</sup>	-	203-204	
		Cicliz.1,4-dimetil-izobiuret. <sup>16</sup>	68	(Et-acet) 0,62	
		ICH <sub>3</sub> + 59(R=H) <sup>27</sup>	46	203-204	
		Din 59 (R=H)	6	203-204	
57 R=H		CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> + 2(R=H) <sup>8</sup>	-	164	
		CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> + 5(R=H) <sup>8</sup>	83	Et-acet.	
		CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> + 6 <sup>118</sup>	95	-	
		Demetilarea lui 65 <sup>27</sup>	71	164	0,64
		Din 59 (R=H) <sup>27</sup>	26	"	

\* Solvent = nBuOH:Ac.acet.:H<sub>2</sub>O = 4:1:1

59 Din clorura cianurică<sup>66</sup> 55-56 -  
 R=H  
 (36)

	ICH <sub>3</sub> + 59 (R=H) <sup>27</sup>	95	205-207
65	ICH <sub>3</sub> + 57 (R=H) <sup>27</sup>	88	"
	HI + dimerul lui 65 <sup>27</sup>	36	204-206
	HI +formil-trimetil-biuret <sup>27</sup>	84	"

Tabelul 10

Derivați N- și O- alchilați 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici substituți la C<sup>6</sup> cu grupe alchilice sau arilice

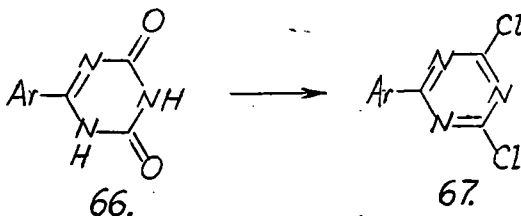
Nr	Formula	Metoda de preparare	γ%	p.t. °C	R <sub>F</sub>
5 R=CH <sub>3</sub>	ICH <sub>3</sub> +2, R=CH <sub>3</sub> (sare Ag) <sup>63</sup>		-		-
	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> +2, R=CH <sub>3</sub> <sup>118</sup>		57	221-222	0,46
	Demetil.lui 58(R=CH <sub>3</sub> ) <sup>57</sup>		90	(EtOH)	
5 R=CH <sub>3</sub>	Demetil.lui 58(R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sup>57</sup>		94	171-172 EtOH-Et-ac.	0,60
56 R=CH <sub>3</sub>	Cicliz.2-metil-izo-biuret. <sup>57</sup>		74	185-187 (EtOH)	0,65
56 R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cicliz.2-metil-izo-biuret. <sup>57</sup>		74	188-189 (EtOH)	
58 R=CH <sub>3</sub>	Cicliz.1,4-dimetilizobiuret <sup>16</sup>		73		
	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> +56(R=CH <sub>3</sub> ) <sup>118</sup>			109-110 Et-petr. Et.acet.	0,69
58 R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cicliz.1,4-dimetilizobiuret <sup>57</sup>		71	74-75 Et.-acet. Et.petr.	0,79

57 R=CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> +2(R=CH <sub>3</sub> ) <sup>118</sup>	64	98-99	0,82
			Acet. etil	
59 R=CH <sub>3</sub> (38)	Din clorură cianurică <sup>153</sup> CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> +56(R=CH <sub>3</sub> ) <sup>118</sup>	36	69-71 66-69	0,82
			Et. petr.	
57 R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> + 2(R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sup>121</sup>	-	132	
			(n-Bu-OH)	
58 R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> + 2(R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sup>121</sup>	-	183	
			Benzen	
56 R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Clorură benzil+59(R=H) <sup>16</sup>		165-166	0,80
			(EtOH)	
5 R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Demetil lui 58(R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sup>121</sup>		278-280	-
			(MeOH-H <sub>2</sub> O)	

\* Solvent = n-BuOH-Ac. acetic-H<sub>2</sub>O = 4:1:1

#### 1.6.1.4. Halogenarea la nucleu

Reacția 6-aryl-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor(66) cu oxidul de fosfor pentaclorură, pentaclorură de fosfor sau clorură de tionil duce cu randamente foarte bune la 6-aryl-2,4-diclor-1,3,5-triazinele corespunzătoare(67): 127,128,136



Metoda nu poate fi aplicată la compușii 6-alkil substituiți deoarece aceștia suferă concomitent și halogenarea grupei C<sup>(6)</sup>.

alchilice. Astfel 6-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina reacționează cu un amestec de  $\text{POCl}_3 + \text{PCl}_5$  dând 6-triclorometil-2,4-diclor-1,3,5-triazina<sup>129</sup>.

Reacția 6-p-x- $\beta$ -stiril-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor are loc cu randamente mai scăzute (tabelul 11), datorită faptului, că paralel cu halogenarea nucleului dioxo-s-triazinic are loc și aditia clorului la dubla legătură  $>C = C<$ . În ciuda acestui inconvenient în ultimul timp au apărut câteva date de literatură privind sinteza și utilizările compușilor  $\beta$ -stiril-diclor-s-triazinic 130-135. Ei pot fi utilizați sub formă de coloranți reactivi atunci, când la nucleul fenilic al restului stirilic se află grupe puternic auxochrome, cum este  $\text{Alc}_2\text{N}$ . Astfel 6-(p-dialchilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-diclor-1,3,5-triazinele (tabelul 11), colorate în galben, posedă aceeași afinitate față de fibra de celuloză, ca și coloranții obținuți prin reacția unui atom de clor din clorura cianurică cu compușii ce posedă o grupare amino<sup>130-132</sup>. Această proprietate se datorează reactivității deosebite a celor doi atomi de clor, capabili de a forma legături covalente (eterice) între grupele hidroxil ale celulozei și restul triazinic al colorantului. Dar tot compușii mai sus menționați sînt capabili să formeze dispersii apte de a reacționa și cu grupele amino terminale ale fibrelor poli-amidice<sup>133</sup>.

Tabelul 11

Compușii 2,4-diclor-s-triazinici obținuți din  $\text{C}^{(6)}$ -aril-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine (67)\*

Radicalul arilic	Agentul de halogenare	$\gamma\%$	p. t. °C	Bibl.
$\text{C}_6\text{H}_5^-$	$\text{PCl}_5 + \text{DMF}$	-	-	127 128 136

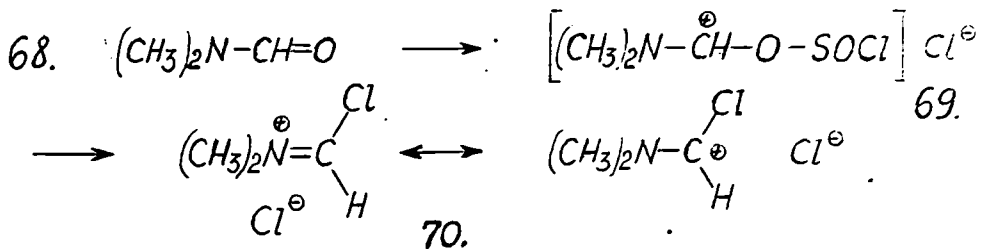
\* Utilizînd ca agent de halogenare  $\text{PCl}_5$  în  $\text{POCl}_3$  s-au mai sintetizat<sup>51</sup>: p-metoxi-stiril, o-, m- și p-nitrostiril-2,4-diclor-1,3,5-triazina



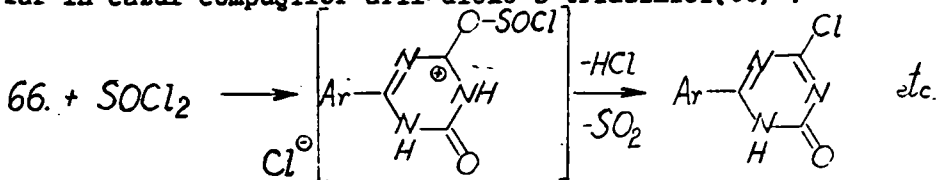
$m\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-}$	$\text{P Cl}_5$	76	147,5-149	129
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-}$	$\text{POCl}_3 + \text{diMe-anilină}$	-	-	134
$p\text{-Et}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-CH=CH-}$	$\text{POCl}_3 + \text{PCl}_3$	30	135-139	133
$p\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-CH=CH-}$	"	21	234-236	133
$p\text{-(ClCH}_2\text{CH}_2\text{)MeN-C}_6\text{H}_4\text{-CH=CH-}$	"	25	148-150	133

Pe de altă parte diclor-*s*-triazinele  $\text{C}^{(6)}$ -*aril*-sau *alchil* substituie pot servi ca intermediari la sinteza unor pesticide cu nucleu dimetoxi-*s*-triazinic.<sup>134,135</sup>

Mecanismul reacției este probabil foarte asemănător cu cel care se manifestă prin acțiunea agenților de halogenare amintii asupra dimetilformamidei(68), intermediarul nestabil 69 eliminând cu ușurință  $\text{SO}_2$  și  $\text{Cl}^\ominus$ , cu formarea produsului de clorurare  $70^{135}$



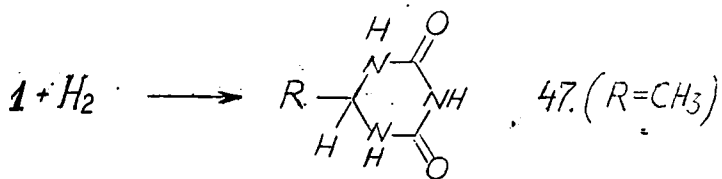
iar în cazul compușilor *aril*-dioxo-*s*-triazinici(66) :



1.6.1.5. Hidrogenarea compușilor 2,4-dioxo-1H,3H,-1,3,5-triazinici.

Cea dintâi reacție de hidrogenare în clasa compușilor 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici a fost realizată pe derivatul  $\text{C}^{(6)}$ -*me-*

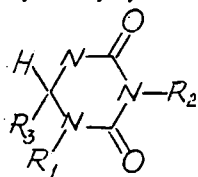
tilic, acetoguanamida(1) și anume în 1936 de către A.Ostrogovich și G.Ostrogovich<sup>74</sup>:



Produsul de hidrogenare(47, R=CH<sub>3</sub>), 6-metil-2,4-dioxo-1H,3H,5H-triazina s-a dovedit a fi identic cu așa numitul "acid trigenic" a lui Liebig și Wöhler<sup>137,138</sup>, pe care aceștia l-au obținut prin tratarea acidului cianic cu acetaldehidă.

Hidrogenarea lui 1 s-a efectuat cu randamente foarte bune, atât cu hidrogen în stare născindă (obținut din aluminiu-amalgamat, amalgam de sodiu sau staniu și acid clorhidric), cât și prin metoda hidrogenării catalitice<sup>74</sup>. Dimpotrivă încercările de reducere a formoguanamidei(3) cu amalgam de sodiu<sup>120</sup>, acid iodhidric sau zinc în acid acetic<sup>139</sup> au fost însoțite de ruperea hidrolitică a inelului. Reducerea cu amalgam de sodiu a reușit însă, când valoarea pH a soluției de reacție a fost menținută acidă<sup>71</sup>. Acest compus 1 nu a putut fi hidrogenat cu catalizator de tip Adams deoarece formoguanamida însăși acționează ca și o otrăvă a acestui catalizator, întocmai ca și acidul cianuric și derivații 1,3,5-triazinici<sup>140</sup>. Formoguanamida, precum și N-alchil și C<sup>(6)</sup>-alchil derivații săi pot fi însă ușor hidrogenați în prezența nichelului Raney<sup>16</sup>.

În tabelul 12 se redau randamentele și punctele de topire ale compuşilor 2,4-dioxo-1H,3H,5H-1,3,5-triazinici, obținuți prin hi-



drogenarea 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor (în soluții etanolice la 100°/50 atm. în prezența nichelului Raney)<sup>16</sup>.

Tabelul 12

Compușii 2,4-dioxo-1H,3H,5H-1,3,5-triazinici obținuți prin hidrogenarea compușilor de tip 2d, în prezența nichelului Raney<sup>16</sup>

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	p.t. <sup>o</sup> C (solvent)	γ%
H	H	H	291-292 <sup>71,*</sup> (apă)	91
H	H	CH <sub>3</sub>	272-273 <sup>140,*</sup> (apă)	93
H	H	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> .	327-328* (DMF)	90
H	CH <sub>3</sub>	H	245-246 (EtOH)	91
CH <sub>3</sub>	H	H	259-260 (EtOH)	94
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	168-169 (Et.Acet.)	92

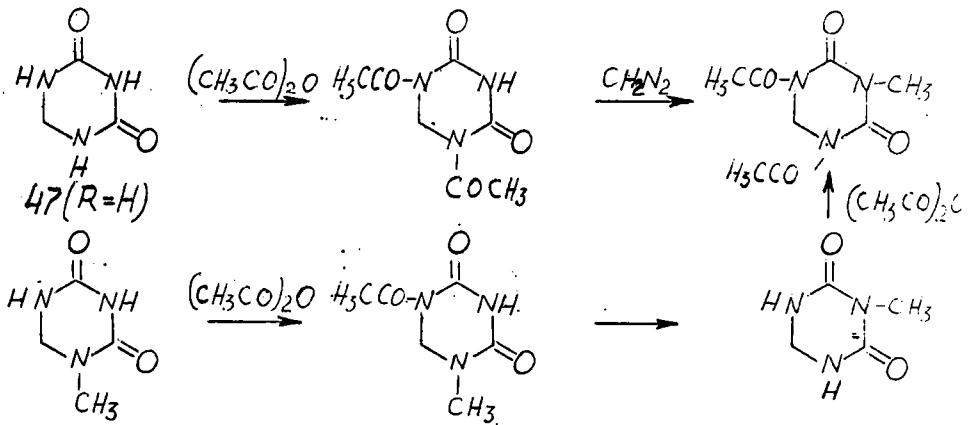
Proprietăți chimice ale compușilor de hidrogenare; 2,4-dioxo-1H,3H,5H-1,3,5-triazinele(47)

Hexahidro-2,4-dioxo-s-triazinele manifestă atât o aciditate cât și o bazicitate mai redusă decât tetrahidro-2,4-dioxo-s-triazinele. Această comportare diferită a compușilor 47 rezidă tocmai în lipsa sistemului amidinic  $N^{(1)}-C^{(6)}=N^{(5)}$ , proprie compușilor de tip 2d, după cum s-a văzut la cap:1.6.1.1 și 1.6.1.2. Dobândirea unei structuri mai simetrice în cazul monoanionului 10 și a cationului 45 aparținând compușilor de tip 2d măresc tendința de formare a acestor specii ionizate (deci ușurează expulzarea respectiv acceptarea protonului compusului neionizat 2 d).

\* Topire cu descompunere

Din soluții apoase s-au izolat doar sărurile de argint și mercur (în cazul compusului 47, R=CH<sub>3</sub>)<sup>74</sup>. Sînt cunoscute și sărurile cu unii acizi minerali tari ale lui 47(R=H); nu s-a reușit însă izolarea sulfatilor corespunzători.

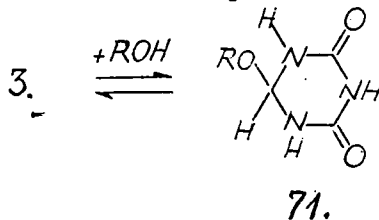
Spre deosebire de dioxo-1H,3H-s-triazine în cazul compușilor 47 s-au izolat și produșii de acilare<sup>16</sup>, redați în schema 7, ceea ce atestă caracterul mai slab acid al ultimilor.



Schema 7

1.6.1.6. Adiția de compuși "olici"

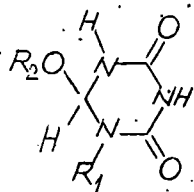
După cum s-a arătat la capitolul 1.2 (tab. 3 și 4), compușii 2,4-dioxo-1H,3H,-1,3,5-triazinici 2 posedă o densitate de electro-ni foarte scăzută la C<sup>(6)</sup>. De aceea ei suferă cu ușurință atacul agenților nucleofili la acest atom. Așa se explică ușoara adicție a apei și alcoolilor la dubla legătură C<sup>(6)</sup>-N<sup>(5)</sup> a formoguanamidei (3) cu formarea produsului de adicție 71<sup>23</sup>:



Hidratarea grupei C=N a fost observată și în alte clase de compuși heterociclici în care această legătură este puternic polarizată, cum sînt poliazanaftalenele<sup>141,142</sup>. În pofida faptului că în soluții alcoolice echilibrul  $3 \rightleftharpoons 71$  este deplasat înspre stînga și ca atare specia 3 predomină, 71 se depune la cristalizare, dat fiind că este mai puțin solubilă. În derivații N-substituiți cristalizarea produsilor de tip 71 decurge doar în cazul, cînd ei nu conțin substituenți în poziția 3. Pentru acest motiv doar 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina și derivatul său N<sup>(1)</sup>-metilic(5) formează produși de adiție cu n-alcoolii. Nu se obțin alcoxiderivați la cristalizarea 3-metil și a 1,3-dimetil-derivaților. Prin urmare izolarea alcoxi-derivaților 71(R=Alc) poate avea loc doar în cazul compuşilor ce conțin o grupă -NH- liberă în poziția 3. Prezența acestei grupe face posibilă stabilirea unei puternice legături de hidrogen, intramoleculare în rețeaua cristalină, stabilizează produsul de adiție 71 și descrește solubilitatea acestuia în comparație cu produșii N<sup>(3)</sup> substituiți.

În concordanță cu datele literaturii privind hidratarea poliazanaftalenelor o grupă alchil altoită pe carbonul implicat în legătura >C=N- împiedecă, din motive sterice, hidratarea acestei legături, deci stabilirea echilibrului  $3 \rightleftharpoons 71$ <sup>23</sup>.

Mai jos se redau formulele 6-alcoxi-2,4-dioxo-1H,<sup>5H</sup>3H-1,3,5-triazinelor izolate în stare cristalină<sup>23</sup>.



71.

- |                                  |                                     |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| a) $R_1 = H$ ; $R_2 = CH_3$      | f) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = CH_3$      |
| b) $R_1 = H$ ; $R_2 = C_2H_5$    | g) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = C_2H_5$    |
| c) $R_1 = H$ ; $R_2 = n-C_3H_7$  | h) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = n-C_3H_7$  |
| d) $R_1 = H$ ; $R_2 = n-C_4H_9$  | i) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = n-C_4H_9$  |
| e) $R_1 = H$ ; $R_2 = C_5H_{11}$ | j) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = C_5H_{11}$ |

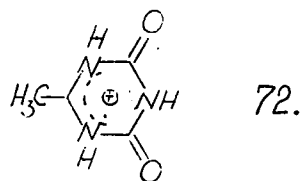
După cum se observă, formoguanamida(3) formează compuși de adiție doar cu alcoolii primari. Acești compuși sînt stabili și nu eliberează alcoolii decît prin încălzire la  $130^{\circ}$ , regenerînd 3. Nu se obțin produși de tipul 7l cu alcoolii secundari, iar hidratul lui 3 este un compus cristalin tipic, în care apa nu mai este chimic legată; hidratarea covalentă a lui 3 duce la l-formil-biuret (22).

Compararea tendinței de a suferi asemenea reacții de adiție în cazul lui 3 cu cel al uracilului(8) a arătat, că primul manifestă o tendință mai accentuată (indiciu redat și de descreșterea valenței libere F în poziția 6, așa cum se desprinde din tab.4, cap.1.2). Într-adevăr uracilul (și derivații lui) suferă reacții analoge numai în condiții mai energice și anume sub acțiunea luminii UV<sup>22</sup>. Cîștigul în energie de rezonanță privind reacția de deshidratare  $7l(R=H) \rightarrow 3$  atestă cele menționate mai sus, căci această valoare este sensibil mai scăzută în cazul formoguanamidei decît în cel al uracilului (egal cu 0,50 resp.0,79 unități $\beta$ )<sup>23</sup>.

#### 1.6.2. Reacții la nivelul grupelor C<sup>(6)</sup>-metil-sau alchil

Atomul de azot dintr-un heterociclu determină atragerea electronilor  $\pi$ , ceea ce are drept consecință scăderea densității de electroni pe întregul ciclu. Pentru motivul amintit dacă atomii de carbon sînt purtători de grupe metil (sau alchil), acestea devin activate ca urmare a polarizării legăturilor C-H. Numărul și poziția atomilor de azot din heterociclu fac ca acțiunea lor asupra activității grupeii  $CH_3$  să fie diferită; mobilitatea atomilor de hidrogen sporește odată cu creșterea numărului atomilor de azot și

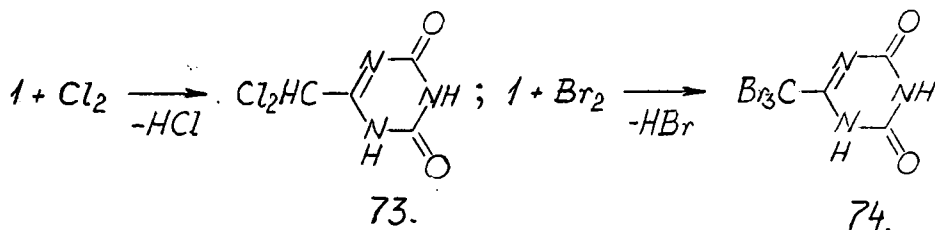
este mărită atunci, când metilul se află în  $\alpha$  sau  $\gamma$ . De aceea nucleul dioxo- $\alpha$ -triazinic determină o activare deosebită a grupei metil din acetoguanamidă(1), activare care este și mai mult mărită în sarea de triaziniu corespunzătoare(72).



Reacțiile datorate grupei C<sup>(6)</sup>-metil(-alchil) sînt: halogenarea, nitrozarea și condensarea de tip aldolico-crotonic cu aldehidele.

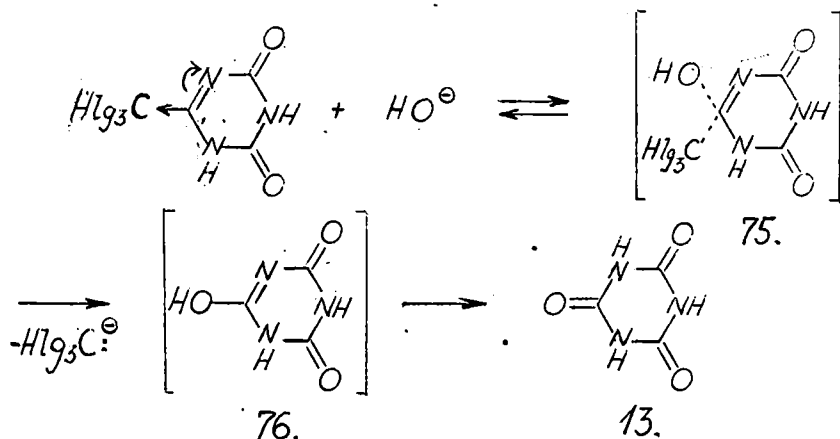
#### 1.6.2.1. Halogenarea

Halogenarea acetoguanamiei(1) a fost studiată de către Nencki<sup>1</sup> și apoi de către A.Ostrogovich<sup>3,4</sup>. Prin acțiunea clorului respectiv a bromului ei au obținut 6-diclorometil-(73) și 6-tribrom-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina(74).



Compușii 73 și 74 suferă cu ușurință reacția de scindare haloformă la încălzire în soluție apoasă, dînd bromoform (clorură de metilen) și acid cianuric(13). Reacția este catalizată de alcalii și are loc desigur prin atacul nucleofil al ionului de hidroxil la C<sup>(6)</sup> (consecință a densității scăzute de electroni la acest

atom, ca urmare a însumării efectelor -M și -I, exercitate de cele două grupe vecine : atomul N<sup>(5)</sup> și gruparea dihalogenă- sau trihalogeno-metil). Eliminarea anionului de haloform din starea de tranziție 75 conduce probabil la intermediarul 76, care suferă rearanjarea la tautomerul său -acidul cianuric(13).

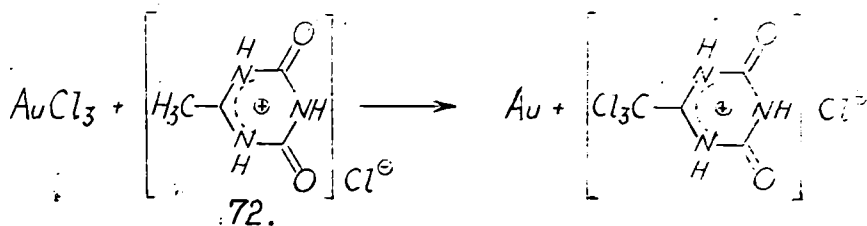


După cum s-a menționat la cap.1.6.1.4 halogenarea grupei metil din 1 reușește și prin încălzirea acestui compus cu un amestec de  $\text{SOCl}_2$  și  $\text{PCl}_5$ , când paralel mai are loc și halogenarea nucleului dioxo-s-triazinic<sup>129</sup>.

#### Reacția cu clorură aurică

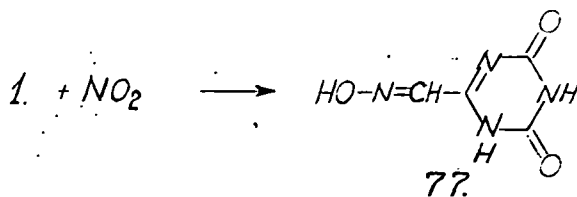
Incercând să prepare sarea acetoguanamiei cu acidul cloroauric, A.Ostrogovich<sup>61</sup> a arătat, că l reduce clorura aurică, încet la rece, dar rapid la cald, depunând aurul sub formă de paiete strălucitoare. Cauza reducerii se datorește ușurinței cu care atomii de hidrogen aparținând grupei metil din cationul acetoguanamiei (72) sînt substituiți cu cei de clor, precum și tendinței mari a clorurii aurice de a ceda clorul. Este vorba prin urmare de o reacție de oxido-reducere, în care oxidarea se manifestă la nivelul grupei C<sup>(6)</sup>-metil :



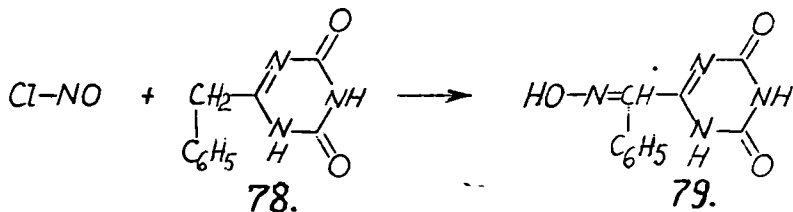


### 1.6.2.2. Nitrozarea

Prin acțiunea oxizilor de azot asupra acetoguanamidei sau a sărurilor acesteia, în soluție apoasă și la rece, se obține 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinil-6-formaldoxima(77):<sup>143,144</sup>



În mod asemănător prin acțiunea nitritului de amil, în soluție de acid acetic saturat cu HCl gazos, asupra benzoguanamidei (76), se obține 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinil-6-fenil-cetoxima (79)<sup>145</sup>.



Date fiind condițiile de reacție mai sus amintite rezultă, că în acestea forma activă a compusului 6-alkil-2,4-dioxo-s-triazinic este acidul său conjugat 72.

**Proprietăți :** Produsul 77 este solubil în apă; 79 este mai puțin solubil în apă și mai solubil în EtOH.

Dat fiind că oximele 77 conțin nemodificat restul dioxo-s-triazinic, ele își păstrează proprietățile amfotere, dar datorită influenței grupei oximice caracterul acid este mai accentuat, iar cel bazic mai slab în comparație cu compuşii mămă C<sup>6</sup>-alchilați.

Sărurile 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinil-6-formaldoximei(77)

143

Clorhidratul  $C_4H_4O_3N_4 \cdot HCl \cdot H_2O$  prin răcirea unei soluții apoase de HCl 1:1. Prisme ce hidrolizează în prezența apei. Poate cristaliza și cu  $H_2O$ .

Sulfatul  $C_4H_4O_3N_4 \cdot H_2SO_4$ , ace mici ce hidrolizează foarte rapid

Sarea monosodică  $NaC_4H_3O_3N_4 \cdot H_2O$  ace pulverulente.

Sarea disodică  $Na_2C_4H_2O_3N_4 \cdot 2H_2O$ , pulbere ce hidrolizează în stare umedă absorbind  $CO_2$  și trecând în sare monosodică.

Sarea trisodică  $Na_3C_4HO_3N_4 \cdot H_2O$ , pulbere cristalină ce absoarbe cu ușurință  $CO_2$  trecând în sare monosodică.

Sarea monopotasică  $KC_4H_3O_3N_4 \cdot H_2O$ , ace care pierd apa de cristalizare la 110-115°.

Sarea de amoniu  $NH_4C_4H_3O_3N_4$ , pierde la încălzire amoniac.

Sarea de argint  $AgC_4H_3O_3N_4 \cdot H_2O$ , pierde apa de cristalizare la 110°. Este puțin sensibilă la lumină.

Sarea de bariu  $Ba(C_4H_3O_3N_4)_2 \cdot 2H_2O$ , ace care prin încălzire pierd, în afară de apa de cristalizare și apa ce rezultă prin convertirea grupei oximice la cea nitrilică.

$Ba(C_4H_3O_3N_4)_2 \cdot 3H_2O$ , prisme.

Sarea de fier  $Fe(C_4H_3O_3N_4)_2 \cdot 2H_2O$ , prisme roșii. Servește la identificarea urmelor de oximă. Prin încălzire la 105° pierde apa de cristalizare devenind de culoare galben-ocru. Incălzită peste 130-140° se transformă în nitril.

Sărurile 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinil-6-fenil-cetoximei  
(78)<sup>145</sup>:

Sarea monosodică  $C_{10}H_7O_3N_4Na \cdot 3H_2O$ , ace incoloră cu p.t.=269-271°(necor.)

Sarea disodică  $C_{10}H_6O_3N_4Na_2 \cdot 1 \frac{1}{2} C_2H_5OH$  (din EtOH conținând etoxid de sodiu). Microcristale cu p.t.=264-265°(necor.)

Sarea monoargentică  $C_{10}H_7O_3N_4Ag \cdot H_2O$  și  $C_{10}H_7O_3N_4Ag$ , microcristale cu p.t.=300-302°(necor.) insol. în apă, solubile în amoniac apos.

Sarea monobarică  $(C_{10}H_7O_3N_4)_2Ba \cdot 3H_2O$ , topește la 252-253°(necor.) La tratare cu acizi minerali sau chiar cu acid acetic eliberează oxima.

Sarea monoferoasă  $(C_{10}H_7O_3N_4)_2Fe \cdot 4H_2O$ , cristale mov cu p.t.=228-230°C. Pierde 3 moli de apă prin încălzire la 100-110°, eliminarea totală a apei avînd loc prin încălzire la 150°(0,1 mm Hg).

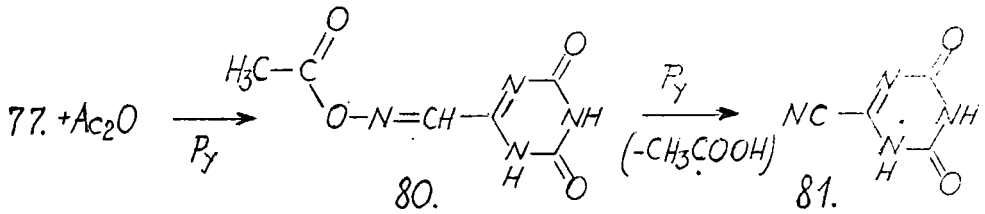
Sărurile de cupru  $C_{10}H_6O_3N_4Cu \cdot H_2O$  și  $(C_{10}H_6O_3N_4)_2Cu \cdot 4H_2O$  sînt colorate în verde.

+ + +

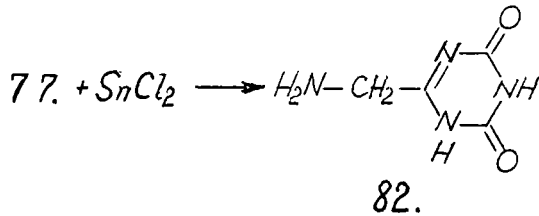
Oximele 2,4-dioxo-s-triazinelor se deosebesc de oximele aldehidelor aromatice, căci spre deosebire de acestea :

- nu dau reacția de culoare cu reactivul Liebermann (fenol +  $H_2SO_4$ ),
- nu dau colorație roșie cu ionul feric,
- nu hidrolizează.

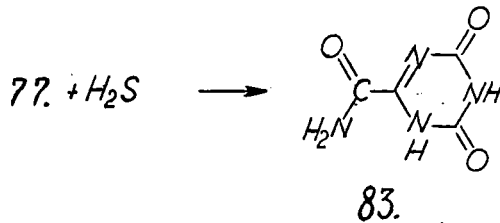
Cu anhidrida acetică<sup>144</sup> formează un acetat(80) și anume la nivelul grupei oximice în prezența pirimidinei. Prin încălzire în piridină acest compus poate fi transformat în 6-cian-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina(81) :



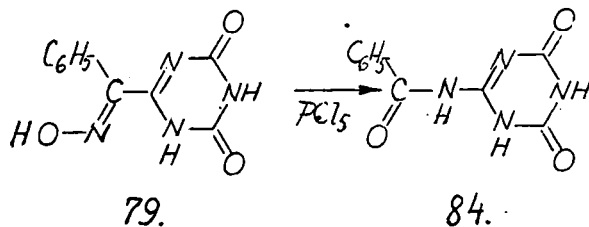
Cu clorură stanoasă oxima 77 a fost redusă la 6-amino-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina(82);



Prin acțiunea hidrogenului sulfurat asupra lui 77 s-a obținut tioamida 83;



Transpoziția Beckman a cetoximei 79<sup>146</sup> în prezența PCl<sub>5</sub> duce cu randament cantitativ la 6-benzoil-amino-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (N<sup>(6)</sup>-benzoil-amelida)(84), ceea ce demonstrează configurația anti a lui 79:

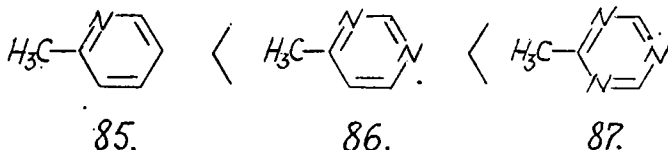


1.6.2.3 Condensarea de tip aldolico-crotonic cu aldehidele

1.6.2.3.1. Condensarea compușilor heterociclici C-metil-activi cu aldehidele, privită sub aspectul reactivității C-metilului

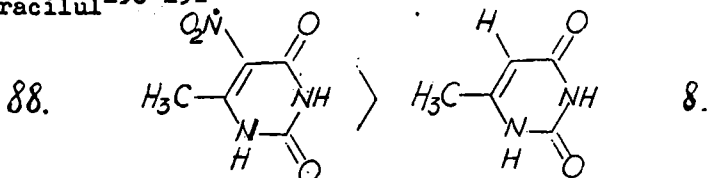
După cum s-a amintit la cap.1.6.2, în compușii heterociclici conținând grupe metil acestea devin activate atunci, când se află în  $\alpha$  sau  $\gamma$  în raport cu heteroatomul<sup>147</sup>. Unul dintre procedeele folosite pentru punerea în evidență a mobilității atomilor de hidrogen aparținând grupelor metil din asemenea compuși, constă tocmai în ușurința reacției de condensare cu aldehidele aromatice. S-a constatat, că mobilitatea atomilor de hidrogen și totodată ușurința reacției amintite crește cu ;

-creșterea numărului de heteroatomi conjugați cu grupa metil. Astfel spre exemplu  $\alpha$  sau  $\gamma$  picolina(85) este mai puțin reactivă decât 4-metil-pirimidina(86)<sup>148</sup>, care la rândul ei prezintă o reactivitate inferioară în comparație cu metil-1,3,5-triazina (87).



După Hromov-Borisov<sup>149</sup> fiecare atom de azot al heterociclului activează de 1,5 ori mai mult, decât grupa nitro din o- sau p-nitrotoluen.

Ușurința reacțiilor crește odată cu prezența unor grupări funcționale activante cât și prin contopirea heterociclului cu un inel benzenic. Spre exemplu <sup>6-metil</sup>5-nitrouracilul(88) este mai activ decât <sup>6-metil</sup>uracilul<sup>150-152</sup>.

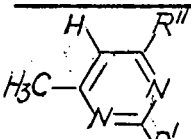
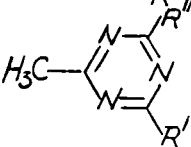


Un efect contrar, adică micșerarea mobilității atomilor de hidrogen, se obține prin înlocuirea grupei -CH=CH- din ciclurile de gaze atomi cu atomii bivalenți (oxigen sau sulf), precum și cu grupa -NH-. Efectul menționat este cauzat de prezența perechii de electroni neparticipanți ai oxigenului, sulfului sau ai grupei -NH-, care pot compensa deficitul de electroni de pe atomul de carbon, purtător al grupei metil. În mod asemănător prezența pe i nelul heterociclic (sau pe unul aromatic, condensat cu primul) al grupelor, ce conțin electroni neparticipanți, determină scăderea reactivității metilului.

În tabelul 13 se redă capacitatea de condensare a unor compuși 4-metil-pirimidinici și 4-metil-1,3,5-triazinici cu p-dimetilamino-benzaldehida.

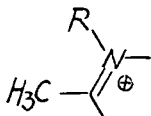
Tabelul 13

Capacitatea de condensare a unor 4-metil-pirimidine și 4-metil-1,3,5-triazine cu p-dimetilaminobenzaldehida<sup>153</sup>

Compusul	R' = R'' = OH*	R' = NH <sub>2</sub> , R'' = OH*	R' = R'' = NH <sub>2</sub>	R' = R'' = OCH <sub>3</sub>
	Se condensează	Nu se condensează	Nu se condensează	
	Se condensează	Se condensează	Se condensează	Se condensează

\* Se va ține seamă că structura reală a compușilor astfel notați este cea lactamică ("oxo")

Un efect pronunțat de creștere a reactivității grupei metil are loc prin trecerea la baze cuaternare prin săruri oniu:

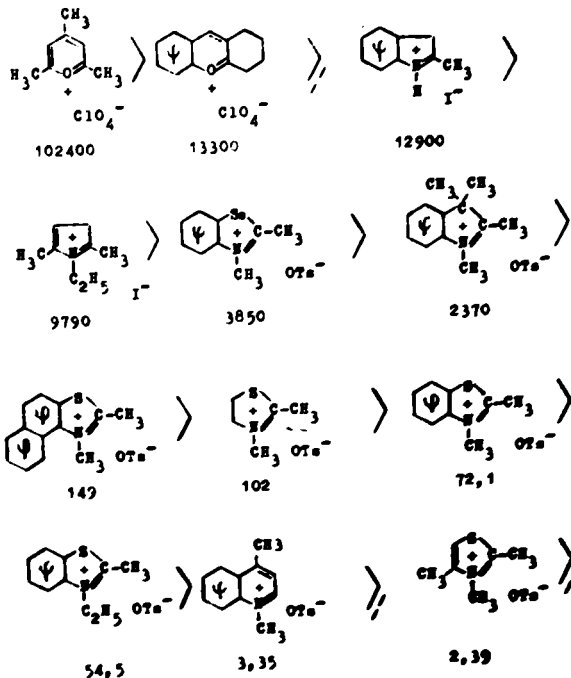


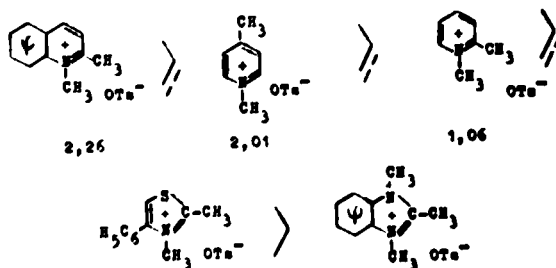
unde R=H sau Alc.

În acest caz datorită implicării perechii de electroni neparticipanți ai atomului de azot în legătura  $=\overset{\oplus}{N}-R$  are loc o scădere puternică a densității de electroni și prin urmare activarea și mai accentuată a metilului.

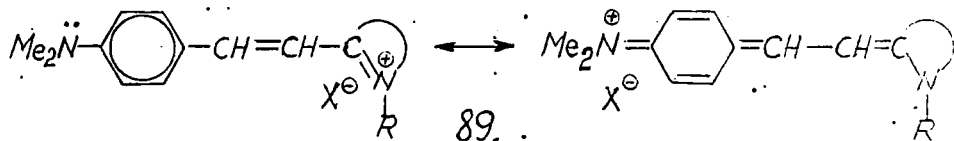
Pe baza datelor privind condensarea alchidelor aromatice și în special a p-dimetilaminobenzaldehidei<sup>154-160</sup>, cu săruri custer nare C-metil-active, Brooker<sup>161</sup> a postulat, că reactivitatea acestei grupe este cu atât mai mare cu cât mai mică este bazicitatea atomului de azot din compuşii necuaternarizați.

P. Etevenon<sup>162</sup> a efectuat un studiu cantitativ privind activitatea grupei metil dintr-o serie de compuși heteroarenici. Pe baza vitezei de condensare cu p-dimetilamino-benzaldehida (cinetică urmărită în etanol, la 50°C și pentru o concentrație de  $10^{-2}$  mol/l) a stabilit următoarea descreștere a reactivității (cifrele exprimând valorile  $k \cdot 10^4$ ):

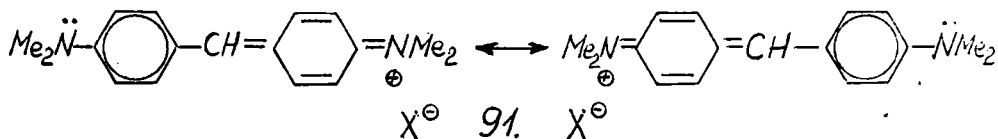
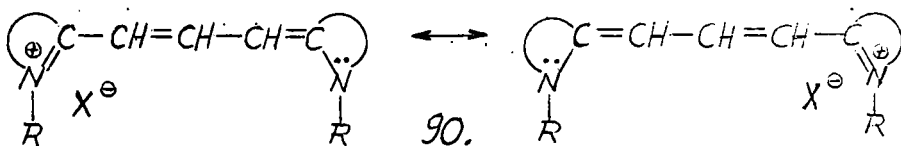




Datele cinetice astfel obținute, privind reactivitatea grupei metilice din compuşii menţionaţi corespund pe deplin celor rezultate din clasificarea lui Brooker și deduse din bazicitatea atomului de azot învecinat metilului activ<sup>159,163-166</sup>; după cum se știe Brooker<sup>159</sup> a considerat un colorant stililic asimetric, hemi-cianinic(89) cu un rezonator liniar hibrid între doi coloranți și



metrici: 90 și carbocianina "albastrul lui Michler" 91, care prezintă aceeași rezonanță de tip "amidinic", ca și colorantul stililic 89:





Apelînd la maximul lungimii de undă a benzii cele mai deplasate în vizibil și notînd această lungime de undă cu  $\lambda_{89}$ ,  $\lambda_{90}$  și  $\lambda_{91}$ , Brooker și col.<sup>163,167</sup> au definit "deviația" prin formula :

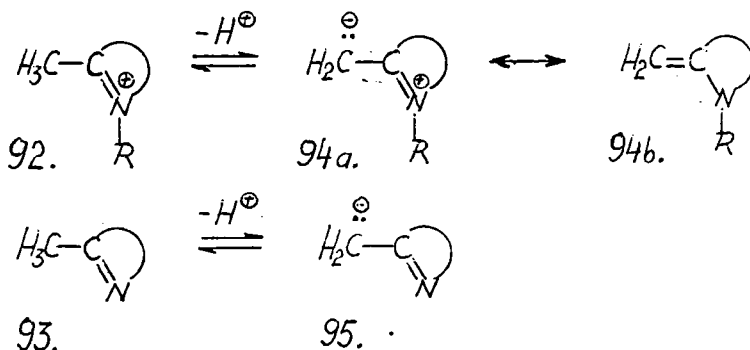
$$\Delta\lambda = \left( \frac{\lambda_{90} + \lambda_{91}}{2} \right) - \lambda_{89} = \lambda_{89_{teor(calcul)}} - \lambda_{89_{real(găsit)}}$$

Această deviație depinde de "bazicitatea" nucleului heterociclic, care exprimă de fapt capacitatea nucleofilă a colorantului. De aceea sărurilor cuaternare în chestiune le corespunde o capacitate electrofilă caracterizată prin pseudo-aciditatea atomilor de hidrogen aparținînd metilului activ. Clasamentul lui Brooker privind reactivitatea sărurilor cuaternare 92 se deduce din mărimea "devierilor  $\Delta\lambda$ ", aparținînd coloranților stirilici asimetrici (hemicianinici) considerați : pentru valori mici ale lui  $\Delta\lambda$ , o reactivitate mărită, iar pentru valori  $\Delta\lambda$  sporite o reactivitate scăzută.

### 1.6.2.3.2. Mecanismul formării compușilor stirilici

#### În cataliză bazică

Speciile active în reacțiile de condensare în cataliză bazică a compușilor heterociclici metil-activi 92 și 93 sînt bazele conjugate 94 și 95, care iau naștere prin eliminarea protonului aparținînd grupei metil.

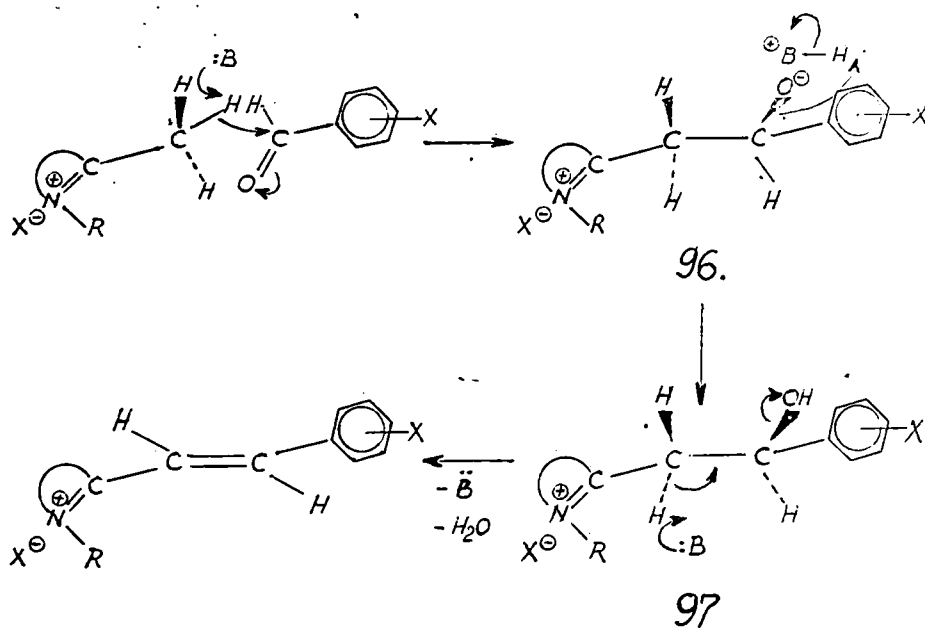


Existența bazei metilenice 94b, ca intermediar în reacția de condensare a compușilor de tip 92 (R=Alc) cu alchidele aromatice a fost sugerată încă din 1925 de către Mills și Raper<sup>168</sup>. Mai târziu Brooker<sup>169,170</sup> a confirmat această ipoteză pe baza observației, că randamentul în produsul de condensare sporește cu creșterea bazicității mediului de reacție.

Datele literaturii mai semnaleză și posibilitatea formării speciei 95 din 93 în prezența bazelor tari<sup>171-174</sup>.

În etapa următoare are loc adiția bazei metilenice 94b (sau 95) la gruparea carbonil a alchidei cu formarea bazei conjugate (96) a compusului de tip aldolic, iar apoi a aldolului propriu zis 97. Phillips și col.<sup>175,176</sup> au arătat, că aldolii de tip 97 sînt stabilizați de prezența, în nucleul aromatic a substituenților atrăgători de electroni, iar Stanek și col.<sup>177</sup> au izolat cîțiva aldoli intermediari.

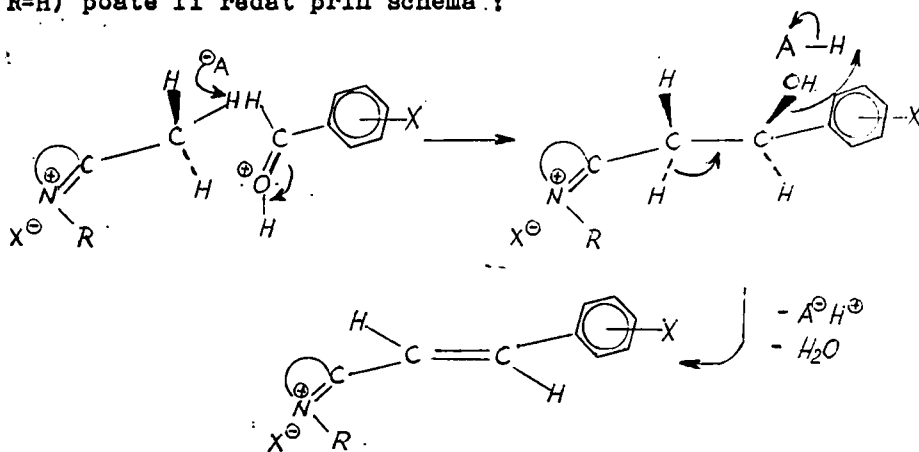
După Etevenon<sup>162</sup> schema mecanismului în cataliză bazică este:



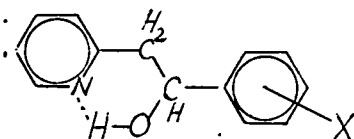
In cataliză acidă

Brooker<sup>169,170</sup> a presupus pentru prima dată, că specia activă a reacției de condensare cu aldehidele este baza metilenică 94b, care ia naștere prin expulzarea protonului de la metilul compusului cuaternar 89, căci randamentul în produsul de condensare cu aldehidele crește odată cu sporirea reactivității sării cuaternare. Stevenon și col.<sup>162,178</sup> au demonstrat, că reacția de condensare a sărurilor cuaternare metil-actieve 92 cu aldehidele aromatice este de ordinul doi. Ei au conchis, că 92 reacționează direct cu forma protonată a aldehidei spre a forma compusul de tip aldolic, demonstrând totodată, că viteza de reacție este influențată, în afară de reactivitatea grupei metil și de natura anionului acidului utilizat drept catalizator. Astfel anionul de acetat fiind o bază mai puternică decât anionul unui acid tare (HCl), constanta de viteză în prezența acidului acetic este superioară constantei de viteză în prezența acidului clorhidric.

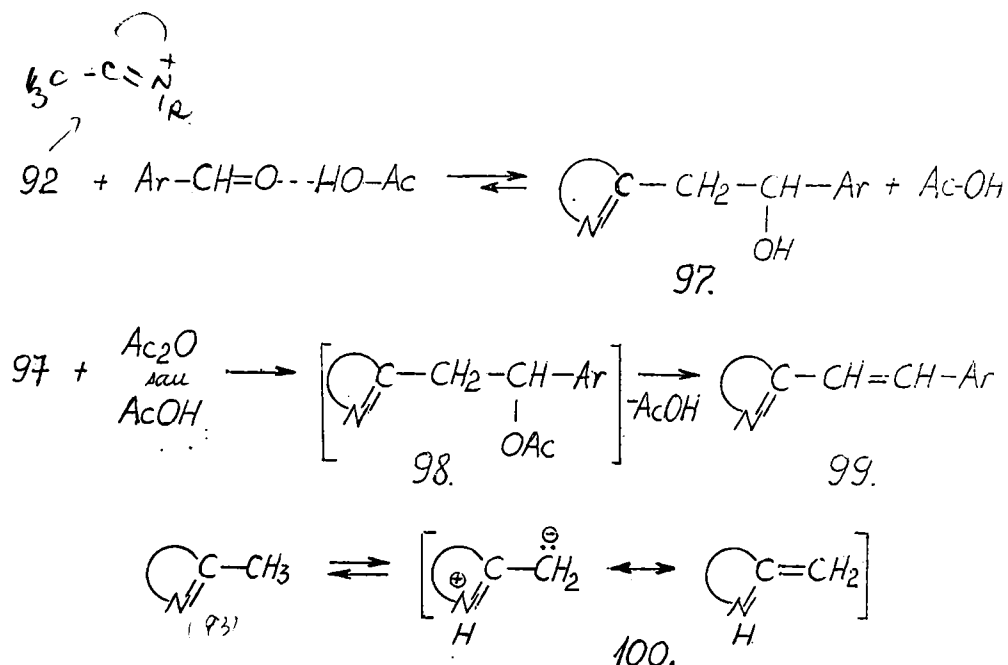
După Stevenon mecanismul reacției de condensare a sării cuaternare 92, sau a formei protonate corespunzătoare bazei 93 (92, R=H) poate fi redat prin schema :



Si acizii Lewis, datorită lacunei electronice, favorizează polarizarea puternică a legăturii carbonilice, ceea ce permite obținerea coloranților stirilici și în prezența clorurii de zinc sau de aluminiu, precum și a trifluorurii de bor<sup>162</sup>. Dar condensarea aldehydelor aromatice în prezența acizilor minerali sau de tip Lewis<sup>156,177,181</sup> poate avea loc cu succes și plecând de la compuși de tip 93. În același scop a fost folosită cu succes anhidrida acetică<sup>179,180,182-185</sup>. Operind cu acest solvent Ogata și col.<sup>186</sup> au arătat, că viteza de reacție este de ordinul trei și anume dependentă de concentrațiile partenerilor de reacție, dar și de a acidului acetic, ce rezultă în aceste condiții și care acționează drept catalizator prin intermediul anionului corespunzător. Cum etapa determinată de viteză o constituie formarea intermediarului aldolic, a cărui structură este :



rezultă, că viteza de reacție a bazei metilénice 95 cu componența carbonilică este puternic influențată de gradul de polarizare a acestei grupe și anume mărită de prezența, în nucleul aromatic, a substituenților atrăgători de electroni. Cât privește etapa de deshidratare a compusului aldolic, aceasta decurge mult mai rapid în anhidridă acetică, decât în acid acetic, ceea ce sugerează, că formarea compusului stirilic 99 nu are loc printr-o simplă deshidratare, ci prin intermediul acetatului 98, care suferă în acest sens eliminarea acidului acetic. De aceea după Ogata și col.<sup>186</sup> schema mecanismului de condensare în anhidridă acetică sau acid acetic este :



După cum se observă din această schemă, specia activă este baza metilenică 100, un tautomer a lui 93.

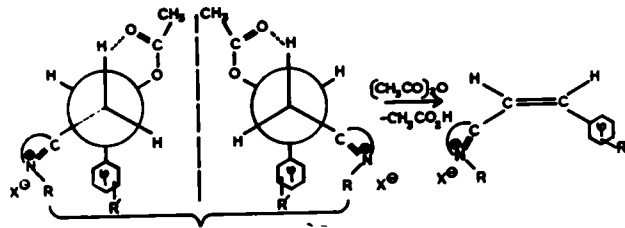
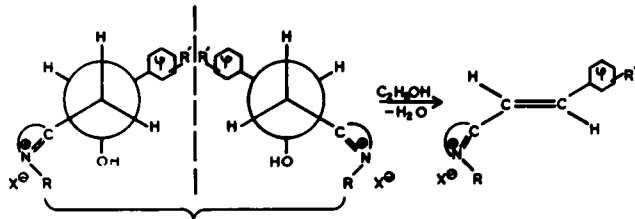
### 1.6.2.3.3. Stereochimia crotonizării

Schemele de reacție redată anterior arată, că în toate cazurile se obține un produs intermediar, compusul aldolic 97, care prezintă un atom de carbon asimetric.

Studiind stereochimia formării compușilor stirilici Horwitz<sup>187</sup> precum și Ito și Matsamura<sup>188</sup> au arătat, că dacă se operează în anhidridă acetică, se obține compusul stirilic în forma cis. Pe de altă parte Etevenon<sup>162</sup> operând în soluție etanolică a obținut compusul de condensare în forma trans.

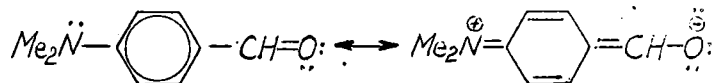
Formarea compușilor cis și trans poate fi ușor înțeleasă, dacă se face apel la reprezentarea Newman a celor doi stereozomeri ai aldolului ținând cont, că în prezența anhidridei acetice acest

compus este prezent sub forma derivatului acetilat.

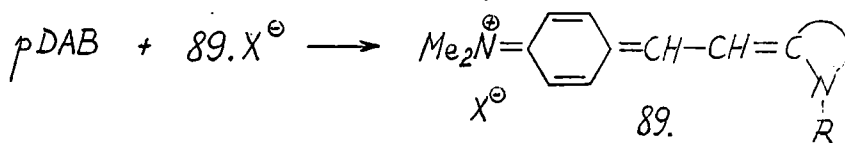


1.6.2.3.4 Comparație cu reacția lui Ehrlich

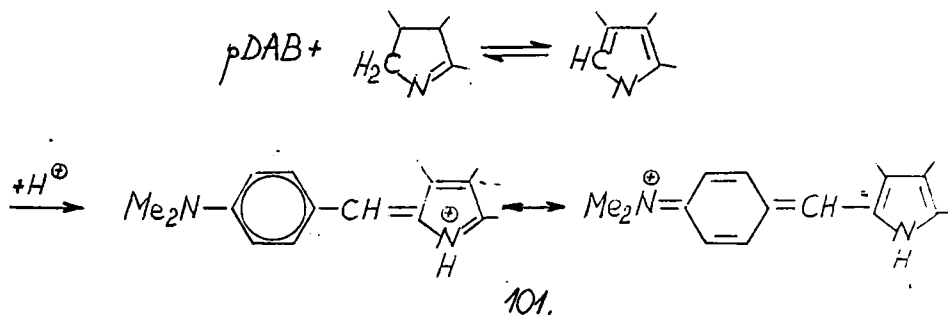
Datorită puternicei polarizări pe care o suferă grupa carbonil din p-dimetilamino-benzaldehidă (pDAB) acest compus reacțio-



nează cu ușurință la nivelul unei grupe metil- sau metilen-acti-  
v, formînd compuși de condensare de tip crotonic. Astfel prin acți-  
unea pDAB (în cataliză acidă sau bazică) asupra unei sări cuater-  
nare, metil-acti-ve, conținînd cationul corespunzînd formulei 92,  
rezultă compusul p-dimetil-amino-β-stirilic 89, de culoare roșie:



Această reacție este asemănătoare cu reacția lui Ehrlich<sup>189</sup>  
privind identificarea pirolilor, indolilor și izoindolilor, care

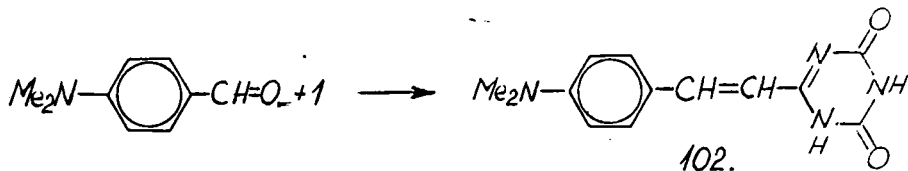


conduce, în prezența acizilor minerali, la compusul p-dimetil-a-  
mino-benziliden-piroleninic sau -indoleninic, de culoare roșie vi-

olacee 190-196.

1.6.2.3.5. Sinteza compușilor 6-(β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici prin reacții de condensare de tip aldolic-crotonic

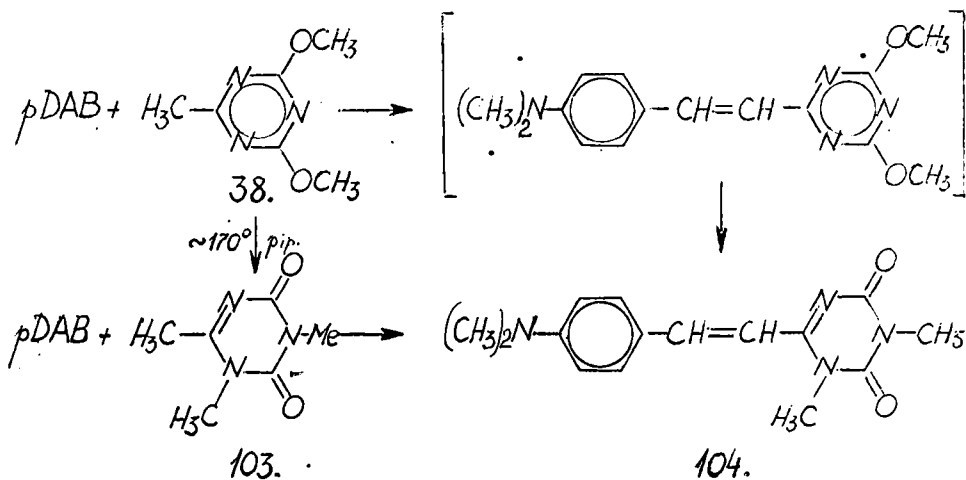
Compușii β-stiril-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici se mai pot obține, în afara metodei de ciclizare a cinamoil-biureților<sup>51</sup> și prin condensarea crotonică a acetoguanamidei cu aldehydele aromatice. În clasa stiril-1,3,5-triazinelor această metodă a fost mai de mult utilizată, consecință a reactivității deosebite a grupei metil din compușii C-metil-s-triazinici. S-au sintetizat astfel produșii de condensare ai aldehydelor aromatice cu acetoguananina (2,4-diamino-6-metil-1,3,5-triazina)<sup>197</sup>, ai benzaldehidăi cu trimetil-1,3,5-triazina<sup>198</sup> și cu 2,4-dimetil-6-fenil-1,3,5-triazina<sup>199</sup>, precum și a ultimului cu p-dimetilamino-benzaldehida<sup>200</sup>. Dar aplicarea acestei metode în clasa 6-(β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor este relativ recentă: după cum a arătat în 1959 Hromov-Borisov (care au operat în mediu apos și în cataliză cu HCl)<sup>153</sup>, iar mai recent Hickmott (care a utilizat acidul acetic glacial ca mediu de reacție)<sup>133</sup>, prin condensarea metilului activ din acetoguanamidă(2) cu p-dimetilamino-benzaldehida (pDAB) se obține compusul p-dimetilamino-β-stirilic corespunzător și anume în primul caz sub forma unui monoclorhidrat, iar în al doilea direct sub forma bazei libere, reprezentată prin formula 102 :



Hromov-Borisov au obținut și derivatul stirilic dimetilat la nucleul s-triazinic (104), în care scop au pornit de la 1,3,6-



trimetil-2,4-dioxi-1,3,5-triazina (103) (compus obținut prin izomerizarea 2,4-dimetoxi-6-metil-1,3,5-triazinei (38) în cataliză piperidinică), care a fost supus reacției cu pDAB în cataliză acidă. Dar acelaș compus (104) a fost obținut și prin condensarea lui 38 cu pDAB în cataliză piperidinică la 170-180°.



În 1968 Mur și col. au obținut și produsul de condensare crotonic a acëtoguanamidei cu p-metoxi-benzaldehidă<sup>51</sup>.

2. CONTRIBUTII ORIGINALE

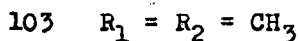
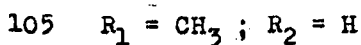
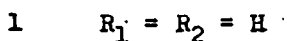
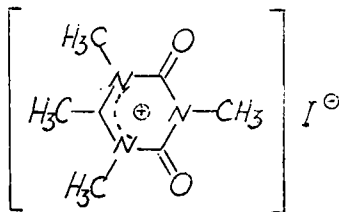
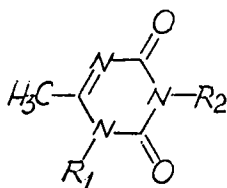
2.1. CONTRIBUTII DE ORDIN PREPARATIV IN CLASA COMPUSILOR

2,4-DIOXO-1H,3H-1,3,5-TRIAZINICI

2.1.1. Cercetări privind N-metilarea acetoguanamidei (6-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei)(1).

2.1.1.1. Obiective urmărite. Generalități.

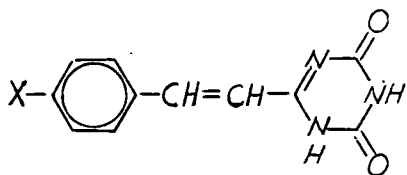
Cercetările privind N-metilarea acetoguanamidei(1)<sup>201</sup> au avut în vedere obținerea compușilor N-metilați 105,103 și 65' în scopul



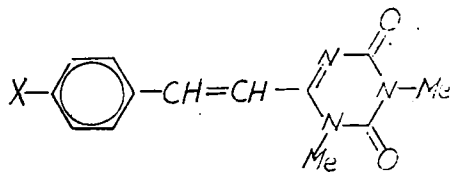
65'

- de a urmări în ce măsură substituția atomilor de hidrogen aparținând nucleului 2,4-dioxo-1,3,5-triazinic cu una sau două grupe metilice influențează bazicitatea atomului de azot din poziția 5 și ca stare activitatea grupei C<sup>(6)</sup>-metilice ( pentru un studiu privind schimbul H - D la nivelul grupei C<sup>(6)</sup>-metil)<sup>202</sup>,

- de a sintetiza produșii de condensare crotonică, 1,3-dimetil-6-(p-X-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici (107) care, datorită caracterului aprotic al restului 2,4-dioxo-s-triazinic, prezintă o solubilitate mai ridicată decât analogii lor nemetilați (106). Intr-adevăr compuşii mumă(106) prezintă o solubilitate redusă chiar într-un mediu aquo-etanolic 50%vol.<sup>203</sup> neutru sau s-



106.



107.

cid, ceea ce a împiedecat determinarea exactă a bazicității lor, precum și precizarea cantitativă a comportării lor ca indicatori, - de a sintetiza compușii metameri 127 și 128 în scopul caracterizării echilibrului tautomer, pe care îl manifestă acizii conjugăți de tip 108 și 109, proveniți prin monoprotonarea bazei 102, - de a sintetiza bazele hemicianinice 104 și 116, precum și hemicianina 128, dat fiind că ele trebuie să manifeste proprietăți de sensibilizatori fotografici, proprietăți caracteristice clasei compuşilor p-dialchilamino- $\beta$ -stiril-heterociclici<sup>160,204,205</sup>.

2.1.1.2. Sinteza 1-metil-acetoguanamidei(1,6-dimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei)(105)<sup>202</sup>.

Acest compus a fost sintetizat, după cum s-a menționat la cap.1.6.1.3.2, încă din 1897 de către A.Ostrogovich<sup>63</sup> prin încălzirea unei suspensii a sării de Ag a acetoguanamidei cu iodură de metil, în condițiile deja descrise. Reproducerea de către noi a acestei sinteze a arătat însă, că produsul astfel obținut este puternic impurificat cu derivatul O-metilat, iar randamentul în 105 pur este scăzut (~ 45 % după recristalizare din etanol). Pe de altă parte sinteza lui 105 din 1 și diazometan este neconvenabilă, ca urmare a faptului că metoda nu se pretează decât la obținerea unor cantități mici de produs, care se obține impurificat cu derivatul O-metilat<sup>118</sup>. Pentru aceste motive am efectuat încercări de N-monometilare a unor săruri ale anionului de acetoguanidiniu conținând diverși caționi ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Pb^{2+}$ ,  $Hg^{2+}$  și  $Ag^+$ ) utilizând totodată diferite medii de reacție și anume metanol, etanol, benzen, toluen, dioxan, DMF, precum și amestec de toluen:dioxan=2:1. Cât privește controlul purității produsului de reacție brut și după recristalizare, l-am efectuat prin metoda cromatografiei pe hîrtie, utilizând drept eluant n-butanol-acid acetic-apă=4:1:1,

iar ca revelator reactivul Ehrlich, preparat așa cum se va arăta la cap.2.2<sup>206</sup>.

Am constatat, în concordanță cu datele literaturii privind monoalchilarea cu iodură de metil a 6-azauracilului<sup>207</sup>, că rezultatele cele mai bune au fost obținute atunci, când s-a pornit de la sarea monoargentică și s-a operat în toluen-dioxan=2;1 prin refluxare cu un exces de iodură de metil. Cristalele, ce se izolează prin răcirea soluției de reacție, sînt destul de pure ca atare; după o recristalizare din etanol rezultă un produs cu p.t.= 223-224°C.

2.1.1.3. Sinteza 1,3-dimetil-acetoguanamidei(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei)(103)<sup>201</sup>

Acest compus a fost obținut pentru prima dată de către Piskala<sup>118</sup>, prin metilarea acetoguanamidei cu un exces de diazometan așa după cum s-a arătat la cap. 1.6.1.3.2.

Avînd în vedere unele inconveniente ale metodei de preparare descrise de autorul mai sus citat, inconveniente inerente procedeelor de metilare cu diazometan, care fac totodată dificilă obținerea unor cantități mai mari de produs, cît și faptul, că la metilarea lui 1 cu acest agent, alături de 103, mai rezultă și 6-metil-2,4-dimetoxi-1,3,5-triazina (38), precum și 1,6-dimetil-4-metoxi-1H-1,3,5-triazina(58, R=H) ca produși secundari, am făcut apel la folosirea dimetil-sulfatului în mediu alcalin, procedeu aplicat cu succes pentru metilarea xantinei<sup>100-103</sup>, dar și a uracilului<sup>207a</sup> și care ne-a permis să obținem produsul 103, cu un randament de 87 % brut. Acest randament atestă, că metoda este foarte adecvată pentru obținerea compusului 1,3-dimetilat. Dat fiind că diferența dintre cele două trepte de disociație a legăturilor  $N^{(3)}-H$  și  $N^{(1)}-H$  este neînsemnată( $pK_{a2}-pK_{a1} = \text{aprox.}1$ ) în cercările de metilare conduse la diverse valori ale pH-ului(cuprin

se între 3 și 9) nu au permis izolarea compusului 1-metilat, conducând exclusiv la derivatul 1,3-dimetilat(103), independent de raportul  $\text{Me}_2\text{SO}_4/1$  luat în lucru.

Am mai constatat cu această ocazie, că randamentul în 103 sporește odată cu creșterea valorii pH și atinge valoarea maximă la pH=8-9, când temperatura de reacție este egală cu 30-40°C. Dacă se operează la valori mai mari ale pH-ului are loc o descreștere a randamentului în 103, paralel cu impurificarea acestuia cu producții de hidroliză, dar și cu 1,6-dimetil-4-metoxi-2,4-dioxo-1H-1,3,5-triazină, ceea ce s-a dovedit recurgând la controlul produsului de reacție cu ajutorul cromatografiei pe hîrtie și utilizînd drept reactiv de culoare reactivul Ehrlich preparat conform indicațiilor noastre<sup>206</sup>.

În scopul purificării lui 103 (produs foarte solubil în solvenți polari, insolubil în eter de petrol) am recurs la cristalizarea acestuia dintr-o soluție de metil-etil-cetonă:eter de petrol=2:1, cristalizare ce are loc prin adăugare de eter de petrol la cald. Acest procedeu s-a dovedit a fi foarte convenabil și net superior celui din acetat de etil (în care 103 este foarte solubil), propus de autorii cehi<sup>118</sup>, care dă randamente de recristalizare foarte slabe.

În stare pură acest produs prezintă p.t.=99-100° (Piskala<sup>118</sup> 98-99°).

#### 2.1.1.4. Sinteza iodurii de 1,3,5,6-tetrametil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu(65)<sup>201</sup>

S-a efectuat lucrînd în condiții identice cu cele descrise în cazul 1,3-dimetil-formoguanamidei<sup>27</sup> și anume supunînd 1,3-dimetil-acetoguanamida la metilare cu iodură de metil, în tub închis pe baia de apă în fierbere, timp de mai multe ore. În aceste

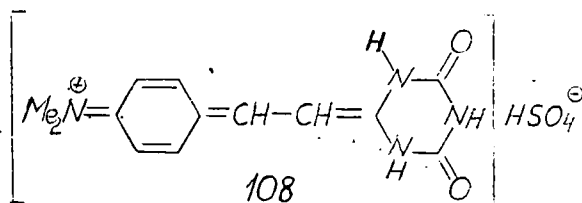
condiții compusul cuaternar 65<sup>1</sup>, încă nedescris pînă în prezent, se lasă izolat cu foarte bun randament, de aproximativ 90 %. Compusul 65<sup>1</sup> se prezintă sub formă de plăcuțe foarte solubile în apă, cu p.t.=185-187<sup>0</sup>. De remarcă, că el este homologul imediat superior (în poziția 6) a iodurii de 1,3,5-trimetil-formoguanamidă (2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triaziniu) obținut pentru prima oară tot cu iodură de metil de Gut și Piskala<sup>27</sup>.

2.1.2. Cercetări privind condensarea acetoguanamidei și a derivaților săi N-alchilați cu aldehyde benzoice : Sinteza compuşilor 6-(p-x- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazinici<sup>201,203</sup>

După cum s-a menționat la proprietățile chimice ale 2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazinelor, grupa metil a compusului C<sup>(6)</sup>-metilat(1), acetoguanamida, este relativ puternic activată, căci dă cu ușurință reacții de condensare.

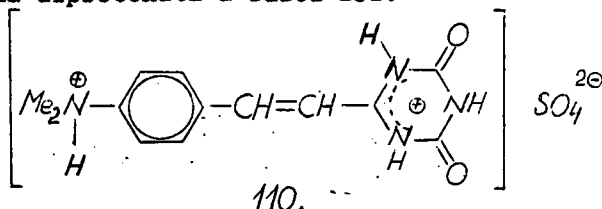
Spre a obține o imagine calitativă cît mai completă asupra reactivității acestui compus l-am supus condensării cu p-dimetilaminobenzaldehidă (p-DAB), dar și cu alte aldehyde aromatice operînd atît în cataliză acidă, cît și în cataliză slab bazică.

Am făcut cu acest prilej constatarea că efectuînd reacția în mediu de etanol 96 %, în loc de mediu apos și recurgînd la acțiunea catalitică a acidului sulfuric asupra unei soluții molare din cei doi parteneri (într-un raport molar H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:substrat=1,2:1), produsul de condensare 102 este accesibil în proporție de 96 % față de teorie<sup>203</sup> (autorii precedenți 36 %<sup>153</sup>, respectiv 50 %<sup>133</sup>), ca sare sulfurică mol la mol și anume (cu un randament de 60 %) ca bisulfat C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>·H<sup>⊕</sup> HSO<sub>4</sub><sup>⊖</sup> (108), deci sub aceeași formă mono-protonată, care a fost sintetizată de Hromov-Borisov ca clorhidrat<sup>153</sup>.



Bisulfatul 108 este ( ca și monoclorhidratul autorilor sovietici) o combinație de culoare roșie închisă, ceva mai solubilă decât baza 102 și care se separă din soluție, în condițiile arătate, ca un produs cristalin cu un randament de circa 80 %. Din soluția acvo-etanolică a acestui bisulfat (obținută prin acidularea suplimentară cu  $H_2SO_4$ ), baza 102 se precipită cantitativ prin deplasare cu amoniac apos, putându-se realiza astfel un randament de 96 %, cum s-a arătat.

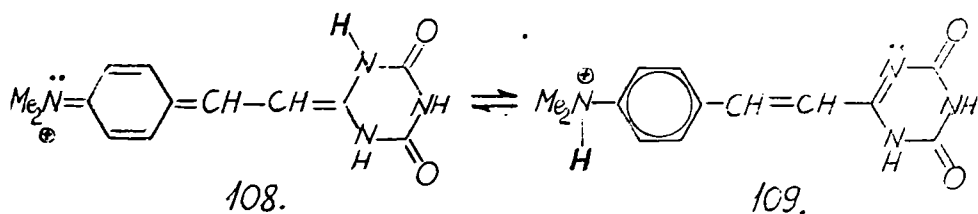
Pe de altă parte, ca un fapt nesemnlat de autorii precedenți, dar caracteristic pentru comportarea bazei 102 față de acizii tari, am găsit, că în prezența unui exces de  $H_2SO_4$  în concentrație mare sarea de culoare roșie trece în alta incoloră, ce se lasă izolată, în stare cristalină, la răcirea soluției apoase fierbinți, puternic acide și a cărei compoziție s-a dovedit a corespunde cu cea a unui tetrasulfat ( $C_{13}H_{14}O_2N_4 \cdot 2H$ )<sup>2+</sup> ( $HSO_4$ )<sub>2</sub><sup>-</sup> (110) conținând deci o formă diprotonată a bazei 102.



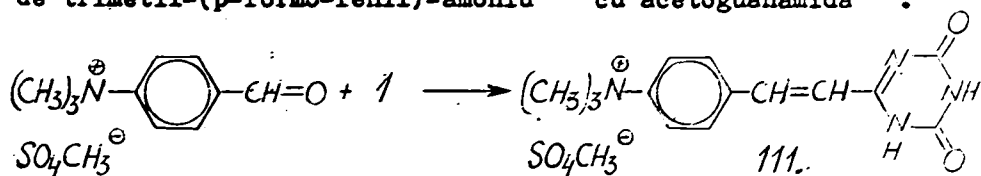
După cum am menționat, ni s-a părut oportun să lărgim intrucitva studiul aspectelor proprii ale acestui caz particular și anume în două sensuri : pe de o parte prin sinteza altor compuși  $\beta$ -stirilici corespunzători, care să poată servi drept termeni de comparație, iar pe de alta, printr-un studiu spectrofotometric me-



nit să ne ofere o cunoaștere pe cât de posibil exactă a echilibrelor protolitice (în prima și a doua treaptă) și eventual sesizarea echilibrului tautomer chinoido-benzoid  $108 \rightleftharpoons 109$ , principial previzibil.



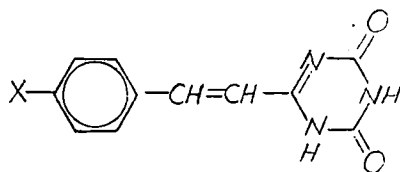
Pentru comparație am sintetizat mai întâi combinația amonică cuaternară 111, pe care am denumit-o metil-ester-sulfat de 6-(p-trimetilamonio- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazină. Acest compus nou l-am obținut prin condensarea metil-ester-sulfatului de trimetil-(p-formo-fenil)-amoniu<sup>208</sup> cu acetoguanamida<sup>203</sup>.



Condensarea are loc cu randament mare, dacă se ține amestecul echimolecular topit al celor două componente circa 15' la 160°. Combinația 111, cu structură corespunzătoare tautomerului prezumptiv 109 și pe care am izolat-o în stare pură (cu un randament de aprox. 50 %), prin recristalizarea masei după răcirea topiturii, este incoloră, conform așteptării.

În plus, prin același procedeu, s-a obținut compusul 112 cu grupa antiauxocromă  $-NO_2$  în poziția para, iar prin procedeul descris la început pentru obținerea bazei 102, combinațiile 113, 114, 115, dintre care ultimele conțin, ca și 102, grupe auxocrome în poziția para.

112	X = NO <sub>2</sub>	incolor
113	X = H	"
114	X = OH	gălbui
115	X = OCH <sub>3</sub>	"

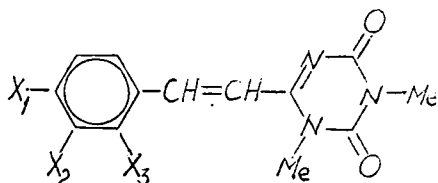
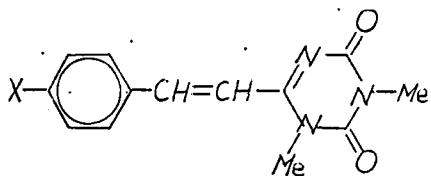


Tot în scop comparativ am preparat prin salificare cu H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și bisulfații bazelor 112, 113 și 115.

Am constatat că produșii de condensare stirilici, ca atare sînt foarte greu solubili în majoritatea solvenților (cu excepția celor aprotici polari) și insolubili în apă.

Pentru a putea efectua un studiu apectrofotometric privind spectrele electronice cît și protonarea bazei p-dimetilamino-stirilice 102, de asemenea a celorlalte baze 111-115, avînd în vedere alegerea unui solvent, care să fie transparent în tot domeniul vizibil și ultraviolet, am recurs la folosirea soluțiilor acvo-etanolice 50% în volume, solvent în care nu am reușit însă să atingem concentrații mai mari decît 4.10<sup>-5</sup> Mol/l și care ne-a permis de aceea doar realizarea unui studiu spectrofotometric calitativ<sup>203</sup>.

Pentru obținerea unor combinații similare mai solubile am procedat la sinteza compușilor 1,3-dimetilați corespunzători (aprotici în partea ș-triazinică a moleculei)<sup>201</sup>. În acest scop am efectuat mai întîi metilarea grupelor NH din așa zisa acetoguanamidă; preparînd astfel 1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (103), pe care am condensat-o cu o serie de aldehide benzoice mono și disubstituite obținînd compușii 6-β-stirilici corespunzători formulelor<sup>201</sup>:



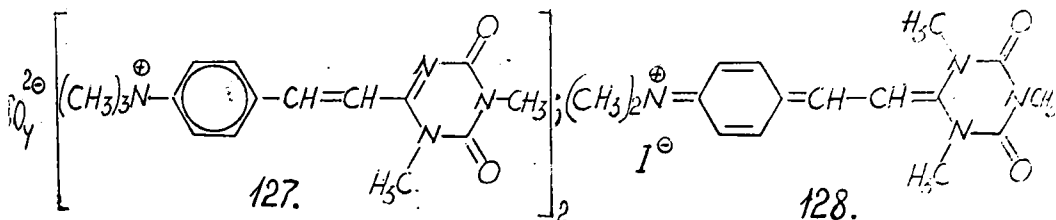
X	X	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>
116. NEt <sub>2</sub> <sup>209</sup>	120 Cl	124 OH	OMe	H
104 NMe <sub>2</sub>	121 Ip	125 O-CH <sub>2</sub> -O		H
117 NH <sub>2</sub>	122 H	126 Cl	H	Cl
118 OMe	123 NO <sub>2</sub>			
119 OH	121a CH <sub>3</sub>			

În toate cazurile condensarea decurge cu randamente bune, atât în cataliză acidă (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), prin refluxare pe baia de apă în fierbere și folosind drept solvent etanol 96 %, cât și în cataliză bazică (piperidinică), prin menținerea amestecului echimolecular al celor doi parteneri, la 150° în topitură, pe baia de soluție saturată de clorură de calciu.

Obținerea bazelor în cataliză acidă s-a efectuat fie prin izolarea sărurilor, dizolvare în soluție apoasă de acid sulfuric și neutralizarea acestuia cu amoniac la pH 2 ÷ 4, fie prin neutralizarea directă a amestecului de reacție, fără izolarea prealabilă a sărurilor.

Dat fiind că un studiu spectrofotometric semicantitativ<sup>203</sup> anterior ne-a permis să dovedim, că lucrând în soluții acvo-etanolice 50 % vol protonarea în prima treaptă a 6-(p-dimetilamino-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei (102) dă loc apariției unei tautomerii amoniu-triazinium și spre a trece la evaluarea cantitativă a echilibrelor, ce se stabilesc în soluții, a mai fost necesar de aceea să se sintetizeze și compusul amonic cu-

ternar 127, corespunzător bazei 104, precum și compusul triazinic cuaternar 128, care posedă structuri corespunzătoare tautomerilor 109 respectiv 108.



Sinteza combinației cuaternare 127, sulfatul de 1,3-dimetil-6-(p-trimetilamonio-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu a fost efectuat-o în mod asemănător cu cea a compusului număr 104, nezetilat la restul dioxo-s-triazinic (111), așadar prin condensarea metil-ester-sulfatului de trimetil-(p-formo-fenil)-amoniu cu 1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (103)<sup>209</sup>. După cum se observă compusul 127 este un sulfat, spre deosebire de 111. Acest fapt a fost confirmat nu numai prin analiza elementară, dar și prin determinarea greutății moleculare cu ajutorul metodei crioscopice, utilizând drept solvent apa. Valoarea calculată pe baza datelor experimentale ( $M=3.235=705$ ) este în concordanță foarte bună cu cea teoretică ( $M=698,77$ ), căci ea diferă de cea a metil-bisulfatului ipotetic pentru care  $M=412,44$ .

Compusul 127 se prezintă sub forma unor cristale afine, incolore, foarte solubile în solvenți polari.

În scopul obținerii hemicianinei 128-iodura de 1,3,5-trimetil-6-(p-dimetilamino-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu a fost condensată cu p-dimetil-aminobenzaldehidă atât prin încălzire în acid acetic glacial (timp de 30' la 90°), cât și prin refluxare în metanol, în prezența piperidinei. Hemicianina 128 se prezintă sub forma unor cristale aciculare de culoare

roșie închis, cu p.t.: 142-143°C (desc.) și foarte solubilă în solvenți polari<sup>201</sup>.

Compușii p-X-β-stiril-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici(106), derivații lor 1,3-dimetilați, precum și unele săruri cu acidul sulfuric, obținute de noi prin condensarea acetoguanamidei(1) cu aldehide aromatice, în cataliză acidă, sau slab bazică (piperidinică) s-au redat în tabelele 14,15,16 și 17.

Tabelul 14

Compuși 6-(p-X-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici (106)<sup>203</sup>

Nr	X	M	η%	Solv. recr.	p.t. °C	Analiza N%calc. N% găsit	
102	Me <sub>2</sub> N	258,27	96	F	340 (desc.)	21,7	21,6 21,5
115	CH <sub>3</sub> O	245,23	94	F	305-306	17,13	16,8 17,05
114	HO	231,21	96	DMF	330 (desc.)	18,18	17,95 18,0
113	H	215,21	80	F	299-300	19,52	19,3 19,45
112	O <sub>2</sub> N	260,2	50 <sup>a</sup>	DMF	330 (desc.)	21,53	21,8 21,7
111	Me <sub>3</sub> N <sup>⊕b</sup>	384,41	50 <sup>a</sup>	(EtOH) Etoxi-EtOH	180 (desc.)	14,57	14,4 14,6

<sup>a</sup>după recristalizare ; <sup>b</sup>sare cu SO<sub>4</sub>CH<sub>3</sub><sup>⊖</sup>

Dintre bazele redatăe în tabelul 14, cele notate cu 111, 113, și 114 sînt noi. Compusul 112 a mai fost obținut pe altă cale și anume prin ciclizarea p-nitro-cinamoil-biuretelui<sup>51</sup> și caracterizat ca avînd p.t. = 280° (produsul nostru topește la 330°).

Tabelul 15

Sărurile compuşilor 6-(p-X- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici (106) cu acidul sulfuric<sup>203</sup>

Nr.	X	M	CH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (pt. fecr.)	Analiza			
				N% calc.	N% găs.	SO <sub>4</sub> <sup>25</sup> calc.	SO <sub>4</sub> <sup>25</sup> găs.
108	Me <sub>2</sub> N	366,36	1M	15,72	15,6	26,96	26,8
110	Me <sub>2</sub> N	454,43	5,5M	12,32	12,1	14,28	41,9
-	CH <sub>3</sub> O	343,31	4M	12,24	12,1	27,98	28,0
-	H	313,29	6M	13,41	13,2	30,66	31,2
-	O <sub>2</sub> N	358,29	8M	15,64	15,5	26,81	26,9

Tabelul 16

Compuşii 1,3-dimetil-6- $\beta$ -stiril-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici diversi substituiţi la nucleul fenilic (107)<sup>201</sup>

Nr	X	M	$\eta$ % cataliză acid. baz.		Solv. recr.	p.t. °C	Analiza <sup>a</sup>	
							N% calc.	N% găsit
116	p-Et <sub>2</sub> N <sup>209</sup>	314,38	-	85	n-BuOH+ DMSO=1:1	273- 274	17,82	17,7 17,6
104	p-Me <sub>2</sub> N	286,33	100	84	"	271- 272	19,57	19,5 19,4
117	p-H <sub>2</sub> N	258,27	82	93	"	267- 269	27,12	27,0 26,9
118	p-MeO	273,28	59 <sup>b</sup>	66	n-BuOH+ F=1:1	247- 248	15,36	15,4 15,3
119	p-HO	259,26	70 <sup>b</sup>	42	Et-celosolv. + Apă=2:1	284- 286	16,21	16,1 16,2
120	p-Cl	277,71	72	57	n-PrOH	249- 250	15,13	14,9 14,8
121	p-I <sub>p</sub>	285,34	56	27	EtOH	214- 215	14,73	14,8 14,8
122	p-H	242,25	45	33	EtOH	202- 203	17,35	17,2 17,1

23	p-NO <sub>2</sub>	226,26	-	80	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	294- 296	19,09	19,1 19,0
27 <sup>209</sup>	p-Me <sub>3</sub> N <sup>⊕</sup> d	698,77	-	50 <sup>c</sup>	EtOH	-	16,03	15,8 16,0
24	p-OH m-OMe	290,29	77 <sup>b</sup>	76	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	desc.	14,48	14,5 14,4
25	p-O- CH <sub>2</sub> m-O-	288,87	-	66	n-BuOH+ DMSO=2;1	289- 290	14,58	14,8 14,6
26	p-Cl o-Cl	313,16	58 <sup>b</sup>	-	n-BuOH+ DMSO=1:1	291- 292,5	13,42	13,4 13,6

<sup>1</sup> S-au efectuat pe compușii obținuți în cataliză acidă

<sup>2</sup> Randament în bisulfat

<sup>3</sup> După cristalizare

<sup>4</sup> Ca sulfat (SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> % calc.13,74, găs.13,45

Tabelul 17

Sărurile compușilor 1,3-dimetil-6- $\beta$ -stiril-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici diversi substituiți la nucleul fenilic(107)cu acidul sulfuric

X	M	CH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> %	p.t.°C	Analiza				
				N% calc.	N% găs.	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> % calc.	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> % găs.	
Me <sub>2</sub> N	384,41	1,5M în EtOH	70	244-	14,58	14,6	24,98	24,6
		2M-apos	70	245		14,7		24,7
Me <sub>2</sub> N	482,48	5M în EtOH	33	desc.	11,61	11,5	39,82	39,6
						11,6		39,5
CH <sub>3</sub> O	371,36	1,5M în EtOH	59	261-	11,32	11,2	25,87	26,0
				263		11,3		24,0
HO	357,34	1,5M în EtOH	70	310	11,76	11,5	26,88	27,0
								26,8

Compușii 102<sup>153,133</sup> și 105<sup>51</sup> au fost de asemenea descriși în literatură. Aceștia au fost preparați tot prin condensarea lui 1

cu aldehidele aromatice corespunzătoare, dar în prezența de HCl-apos(acid acetic glacial)<sup>133</sup> și anume cu un randament de 36<sup>153</sup> (50 %)<sup>133</sup> respectiv 75 % și au fost caracterizați ca topind la 300<sup>153</sup>(340-342°) resp.285°.(Compușii noștrii topesc la 340 și 305°; obținându-se un randament mult mai bun, 96 resp.94 %).

Sărurile bazelor 102, 115, 113 și 112 cu acidul sulfuric, redate în tabelul 15 sînt noi, nedescrise în literatură. Ele nu se caracterizează prin puncte de topire nete, fapt pentru care au fost caracterizate numai prin analiză elementară. Izolarea lor s-a efectuat prin cristalizare din soluții apoase de acid sulfuric, a căror concentrații au fost de asemenea redate în acest tabel.

Bazele 1,3-dimetilate, redate în tabelul 16 sînt, exceptînd pe 104, în întregime noi și prin urmare nedescrise pînă în prezent. Baza 104 a mai fost obținută de Hromov-Borisov<sup>153</sup>-cu randamente mult mai slabe- prin condensarea 1,3-dimetil-acetoguanamidinei(103) cu pDAB în mediu acid(randament = 7 %), cît și prin condensarea 6-metil-2,4-dimetoxi-1,3,5-triazinei(38) cu pDAB în topitură și în prezența piperidinei (randament = 24%). Produsul astfel obținut topește la 257-259° (după recristalizare din dioxan), dovedindu-se a fi de asemenea mai puțin pur decît produsul nostru (p.t.=271-272°). Cît privește sărurile bazelor 1,3-dimetilate cu acidul sulfuric, ele sînt de asemenea noi. Si în cazul compusului stirilic 1,3-dimetilat 104 a fost izolat un bisulfat frumos cristalizat, sub formă de ace de culoare roșie închisă, puternic strălucitoare, precum și un tetrasulfat. Ultimul compus se prezintă sub formă de ace incolore, higroscopice, care hidrolizează cu ușurință în soluții apoase, dar chiar și prin păstrare la aer, reacție însoțită de colorare în roșu.



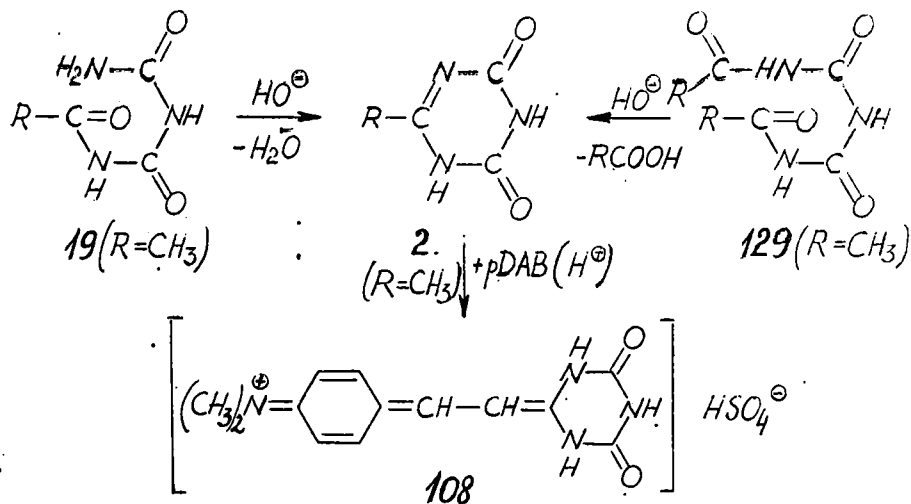
Cît privește încercările de cuaternizare directă a bazei p-dimetilamino- $\beta$ -stirilice 10% cu sulfat sau iodură de metil, metoda folosită cu succes în cazul unor compuși heterociclici, p-dialchilamino- $\beta$ -stirilici<sup>208,210</sup> și în special p-dialchilamino-fenilici<sup>211-222</sup>, în scopul obținerii unor compuși cu activitate antihelmintică<sup>219</sup>, acestea nu au permis obținerea vreunuia din cei doi metameri 127 sau 128. Cauza insuccesului se datorează probabil atât bazicității scăzute a celor două centre bazice (care necesită prin urmare folosirea unui mediu cît mai concentrat în agent de alchilare)<sup>223</sup>, cît și lipsei unui solvent, care să permită realizarea unei soluții suficient de concentrate, în care compușii de reacție să fie totodată stabili în condițiile de reacție.

2.2. Identificarea și determinarea cantitativă a acetoguanamidei cu reactiv Ehrlich prin cromatografie pe hîrtie și densitometrie optică integrală de reflexie<sup>206</sup>.

După cum au arătat Gut și Piskala<sup>27,57,118</sup> puritatea compușilor, ce rezultă la alchilarea 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor se poate realiza cu succes recurgînd la metoda cromatografiei pe hîrtie. Ca developanți ei au utilizat următoarele sisteme: acid acetic-n-butanol-apă = 4:1:1, n-butanol-etanol-acetat de amoniu 0,1 % (40:11:19) și n-butanol saturat cu acetat de amoniu 5%, iar vizualizarea spoturilor au efectuat-o prin expunerea cromatogramelor la o sursă de raze UV. Noi am constatat, că și reacția de formare a bisulfatului de 6-(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazină(108), sare colorată în roșu închis, poate servi atât ca procedeu pentru vizualizarea cît și pentru determinarea cantitativă a acetoguanamidei<sup>206</sup>. Aceeași reacție de culoare am utilizat-o pentru elaborarea unei metode de analiză cantitativă a amestecului de l-acetil- și 1,5-diacetil-biuret cu pro-

dusul ciclizării lor acetoguanamida<sup>206</sup>.

După cum s-a arătat la cap.1.4, acil-biureții alifatici pot fi ciclizați cu ușurință și cantitativ în mediu apos, dacă se operează în soluții de înaltă concentrații de alcalii:



Dat fiind că utilizarea unei soluții concentrate de hidroxid alcalin este contraindicată, din cauză că alterează hîrtia de filtru, am recurs la folosirea unei soluții mai diluate (aprox.7%) de hidroxid, în etanol, în loc de apă. Am constatat că procedînd astfel, în condițiile ce se realizează pe cromatogramă (implicînd și uscarea acesteia la 60<sup>0</sup>), reacția de ciclizare decurge cantitativ. Astfel spoturile de 19(R=CH<sub>3</sub>) și 129(R=CH<sub>3</sub>) sînt transformate integral în spoturi distincte de 2(R=CH<sub>3</sub>). Nu rămîne decît să se procedeze la revelarea celor din urmă, prin transformarea lor în derivatul colorat 108, după cum s-a indicat mai sus și să se determine densitatea optică integrală a fiecăruia, prin măsurarea suprafeței de sub curba extincției de reflexie.

În cele ce urmează se redă metoda pentru determinarea cantitativă a compusului 2(R=CH<sub>3</sub>)<sup>209</sup>:

Cu ajutorul unei micropipete de 10  $\mu$ l soluția apoasă de acetoguanamidă se depune pe hîrtia Schleicher - Schull 2043a (fîșii 28 x 4 cm după Matthias<sup>224</sup>) într-un spot eliptic de 6x8 mm. Volumul de soluție pipetată pe hîrtie trebuie să fie în așa fel încît spotul să conțină 10-50  $\mu$ g produs. După dezvoltarea în cromatografie ascendentă și îndepărtarea completă a solventului se efectuează revelarea spoturilor prin stropire cu o soluție etanolică de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1,0N, conținînd 3% p-DAB. În acest fel toate spoturile se colorează în roșu închis, după ce sînt menținute timp de cinci minute la 80° în etuvă (sau timp de cîteva ore la temperatura camerei). După revelare fîșiiile se introduc în densitometrul ERI-10 Carl Zeiss, Jena cu ajutorul căruia curba extincției de reflexie este înregistrată folosind filtrul verde și reglînd aparatul în prealabil la sensibilitatea maximă. Integrala acestei curbe de extincție dă cantitatea de substanță din spot pe baza unei curbe de etalonare. În fig.

2 se prezintă curba de etalonare folosind acetoguanamidă pură. Se exprimă, după cum se vede, dependența dintre extincția integrală (suprafața de sub curba extincției de reflexie determinată prin planimetrare) și cantitatea de acetoguanamidă depusă în spotul inițial. Se observă, că această dependență devine liniară începînd de la aproximativ 10  $\mu$ l. Explicația constă probabil în faptul, că pentru cantități inferioare se produce, în

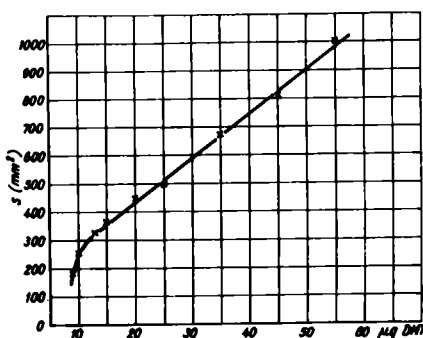


Fig.2 Dependența integralei de extincție de cantitatea de acetoguanamidă

cursul dezvoltării numai o adsorbție de suprafață, care determină o considerabilă împrăștiere superficială a substanței pe hîrtia de filtru cromatografică. De aceea factorul de proporționalitate S/G (unde S reprezintă suprafața spotului, iar G cantitatea absorbită de substanță) este relativ mare și variabil. Dimpotrivă, cînd cantitatea uneia din componente depășește 5-10  $\mu\text{g}$ , se produce, în cursul dezvoltării, o adsorbție de profunzime și în consecință spoturile finale ocupă suprafețe relativ mici: factorul de proporționalitate S/G scade, devenind constant.

Abaterile față de media a 9 determinări observate la măsurarea pe hîrtia milimetrică a suprafeței de sub curbă (ca mărime proporțională cu densitatea optică integrală de reflexie) sînt redate în tabelul 18.

Tabelul 18

Abaterile la determinarea acetoguanamidei prin cromatografie pe hîrtie (cromatograme conținînd cîte 20  $\mu\text{g}$  acetoguanamidă)

Nr	Suprafața $X_1$ ( $\text{mm}^2$ )	Diferența față de medie		Abaterile medii pat- ratică $S = \sqrt{\frac{(X_1 - X)^2}{n}}$ %
		$X_1 - X$ $\text{mm}^2$	%	
1	496	-25	-4,8	+ 14,2 $\text{mm}^2$ 2,7
2	530	+ 9	+1,7	
3	513	- 8	-1,5	
4	537	+16	+3,1	
5	500	-21	-4,0	
6	528	+7	+1,3	
7	536	+15	+2,9	
8	530	+ 9	+1,7	
9	518	- 3	-0,6	

Media(X) 521

### 2.3. Caracteristici spectroscopice ale acetoguanamidei și ale derivaților săi N-metilați

#### 2.3.1. Spectre IR

Studiul spectrelor IR efectuat asupra acetoguanamidei și a derivaților săi N-metilați (tab.19), operînd în pastilă de K Br, dovedește structura lactamică a acestora, deoarece ei manifestă, ca și formoguanamida și produșii de N-metilare corespunzători (tab.6, cap.1.2) benzile de absorbție caracteristice vibrației de valență  $\nu_{C=O}$  în regiunea  $1600-1800 \text{ cm}^{-1}$ .

Tabelul 19

Vibrațiile de valență  $\nu_{C=O}$  aparținînd acetoguanamidei și derivaților săi N-metilați

Nr	Compusul, denumire	$\nu_{C=O}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu_{C=O}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu_{C=O}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	Acetoguanamida	1695	1765	1730
105	1-Metil-acetoguanamida	1675	1735	1705
103	1,3-Dimetil-acetoguanamida	1675	1730	1702
45	Clorhidrat de acetoguanamidiu	1740 mediu	1792 f.intens	1766
65 <sup>1</sup>	Iodură de 1,3,5-trimetil-acetoguanamidiu	1730 umăr	1740 f.intens	1740

Si în acest caz apariția dubletului în regiunea de absorbție a grupei carbonil arată, că în compușii redați în tab.6, ca și în cei din tab.19 cele două grupe C=O se influențează reciproc, manifestînd în timpul vibrației un efect de cuplare. După cum au arătat Horak și Gut<sup>225</sup>, acest efect se datorește unirii grupelor C=O printr-un atom, ce posedă o pereche de electroni neparticipanți (deși există situații analoge în care, datorită unui efect de cu-

plare prea slab, se produce contopirea celor două benzi C=O, așa cum se întâmplă spre exemplu în cazul glutarimidei<sup>225</sup>. Dar vibrațiile de valență aparținând grupei C=O din acetoguanamidă diferă de cele manifestate de formoguanamidă prin deplasarea ambelor frecvențe spre valori ceva mai mici, aspect care se datorește polarizării mai puternice a legăturii C=O sub influența efectului electronic + I, manifestat de grupa C<sup>(6)</sup>-metilică. Cît despre faptul, că efectul menționat se regăsește în acelaș timp în ambele maxime aparținând grupei carbonil, acesta confirmă ipoteza lui Horak și Gut, că gruparea -CO-N<sup>(3)</sup>-CO- acționează ca un sistem intern compensat față de modificările din vecinătatea lor și că în consecință deplasările pot fi exprimate cel mai bine prin media lor aritmetică, valori care de asemenea s-au redat în tabelele 6 și 19.

Scăderea puternică a densității de electroni la N<sup>(3)</sup> determină suprimarea dubletului. Acest fenomen se traduce prin creșterea puternică a intensității benzii de la numere de undă mai mari de la 1792 cm<sup>-1</sup> pentru clorhidratul de acetoguanamidă<sup>45</sup>) pînă la unirea aproape completă a celor două benzi, în cazul sării cu aternare<sup>65</sup>. Dimpotrivă sporirea densității de electroni N<sup>(3)</sup> (așa cum se întâmplă la 1,3-dimetil-acetoguanamida<sup>103</sup>) determină creșterea intensității benzii de la numere de undă mai mici. În ultimul caz efectul este slab, dar sesizabil, în concordanță cu datele literaturii<sup>225</sup>. Într-adevăr în timp ce intensitățile benzilor pentru compușii 1 și 105 sînt aproximativ egale, în cazul compusului 103 banda cea mai intensă este cea de la 1675 cm<sup>-1</sup>.

Studiul spectrelor IR<sup>226</sup> a bazelor p-X-β-stiril-2,4-dioxo-1,3,5-triazinice corespunzătoare formulei 106, precum și al sărurilor cu acidul sulfuric, a arătat, că ele prezintă în forma tran:

deoarece manifestă, în afară de banda caracteristică dublei legături  $\nu_{C=C}$ , în intervalul  $1630-1650\text{ cm}^{-1}$ , vibrațiile de deformare  $\nu_{C-H}$  între  $1290-1305\text{ cm}^{-1}$ , precum și vibrația de deformare  $\nu_{C-H}$  în domeniul cuprins între  $970-990\text{ cm}^{-1}$ . Prezența ultimei benzi, care manifestă o absorbție puternică, a fost îndeosebi folosită pentru caracterizarea configurației trans a compușilor menționați, în concordanță cu observațiile literaturii privind derivații trans-stilbenici<sup>227-232</sup>. Au fost de asemenea identificate și vibrațiile de valență  $\nu_{C=N}$  și  $\nu_{C=O}$  în același domeniu, manifestat de formoși acetoguanamidă, fapt care atestă structura lor dioxo-1H,3H-s-triazinică.

### 2.3.2. Spectre R M P<sup>202</sup>

Figurile 3 a ÷ d reprezintă spectrele de rezonanță magnetică protonică ale compușilor 1, 105, 103 și 65<sup>1</sup> în  $D_2O$ . Ca standard intern am folosit bromura de tetrametilamoniu.

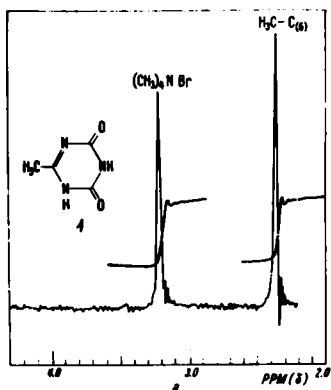


Fig.3a Spectrul RMP al compusului 1 în  $D_2O$

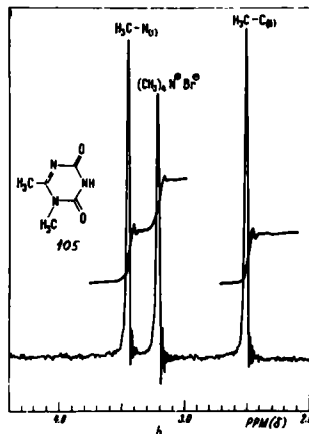


Fig.3b Spectrul RMP al compusului 105 în  $D_2O$

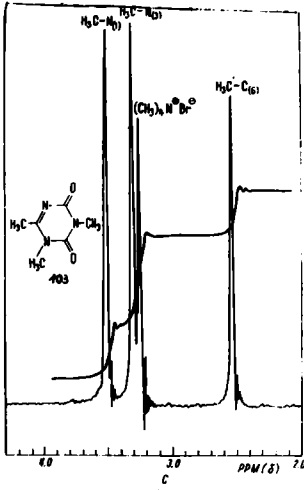


Fig.3c Spectrul RMP al compusului 103 in D<sub>2</sub>O

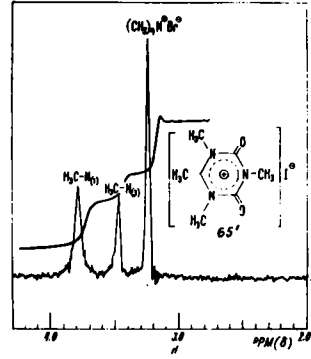


Fig.3d Spectrul RMP al compusului 65' in D<sub>2</sub>O

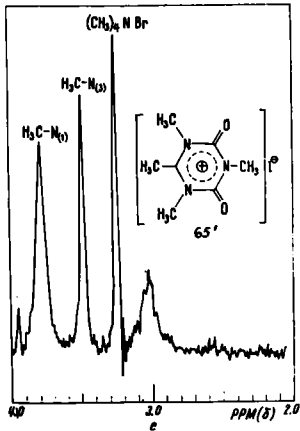


Fig.3e Spectrul RMP al compusului 65' in H<sub>2</sub>O

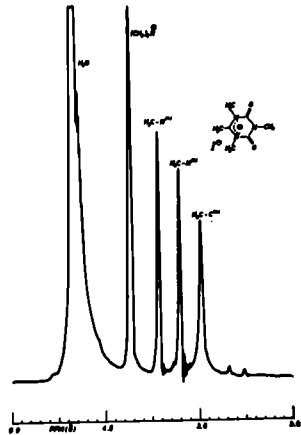
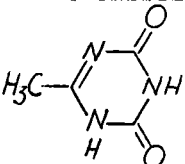
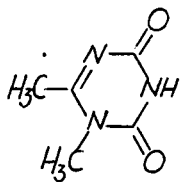
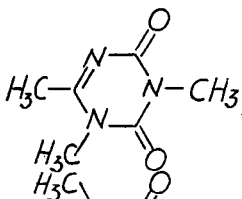
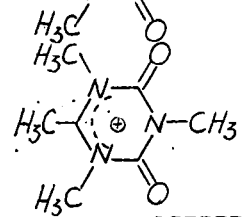


Fig.3f Spectrul RMP al compusului 65' in D<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> la -10°



Tabelul 20

Deplasările chimice ( $\delta_{p.p.m.}$ ) ale grupelor metil din compușii 1, 105, 103 și 65' (recalculate după valoarea  $\delta=3,24$  a bromurii de tetrametilamoniu, folosită ca etalon intern)<sup>202</sup>

Nr	Compusul Formula	$H_3C-C^{(6)}$	$H_3C-N^{(1)}$	$H_3C-N^{(3)}$
1		2,40	-	-
105		2,53	3,48	-
103		2,52	3,51	3,31
65'		3,02 <sup>a</sup>	3,79	3,48

<sup>a</sup> In apă

După cum se observă primii trei compuși prezintă semnalul grupei C(6)-metil la  $\delta=2,40$ , 2,53 respectiv 2,52 p.p.m. Pentru sarea 65 în  $D_2O$ , la temperatura ambiantă, acest semnal nu poate fi observat, ceea ce demonstrează că schimbul H-D este instantaneu. El poate fi sesizat în apă, sub forma unui semnal lat (datorită schimbului) la 3,02 p.p.m. (fig.3e), valoare la care apare și în

D<sub>2</sub>O atunci, cînd se lucrează în soluții tamponate cu D<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> la -10° (fig.3f). Deplasarea puternică, de 0,5 p.p.m. a semnalului grupei C-metilice aparținînd compusului 65' înspre valori mai mici ale cîmpului, față de grupa C<sup>(6)</sup>-metil din compuşii 1, 105 și 103 se datorește dezecranizării cauzate de sarcina pozitivă extinsă pe sistemul amidinic.

Atribuirea semnalelor RMP s-a efectuat ținîndu-se seama de picurile noi ce apar în seria 1, 105, 103 și 65'. Astfel baza 105 prezintă în plus față de 1 și semnalul metilului de la N<sup>(1)</sup>, anume la  $\delta = 3,48$  p.p.m., iar 103 și 65' în plus semnalul grupei N<sup>(3)</sup>-metilice, la  $\delta = 3,31$ , respectiv 3,48, p.p.m. (fig.3c și 3d). În cazul bazelor 105, 103, precum și a sării 65' atribuirea semnalului de la  $\delta = 3,48$ , 3,51 respectiv 3,79 ca aparținînd metilului de la N<sup>(1)</sup> și ca atare confirmarea acestei structuri pentru compusul, pe care l-am obținut prin metilarea sării de argint a lui 1, cu iodură de metil în toluen-dioxan, am efectuat-o prin compararea spectrului RMP cu al celui preparat după procedeul descris de Piskala prin metilarea lui 1 cu diazometan, compus căruia acest cercetător i-a stabilit, fără echivoc, structura (N<sup>(1)</sup>-metilică)<sup>118</sup>. Spectrele RMP ale celor doi compuşii N-monometilați s-au dovedit a fi identice. Pe de altă parte însăși datele din literatură privind caracterizarea grupelor N-metilice<sup>233-236</sup> au arătat, că aceste semnale apar la valori asemănătoare. Astfel în cazul derivaților N-metilați ai xantinei și anume a 1,3,7-trimetil-xantinei (cafeina)(54), în acid deuterioacetic, apar două semnale datorate celor doi metili legați la azot : metilul de la N<sup>(1)</sup> la  $\delta = 3,36$  p.p.m. iar cel de la N<sup>(3)</sup> la  $\delta = 3,53$  p.p.m. În 3,7-dimetil-xantină (teobromină)(55) semnalul grupei metil din poziția 3 apare la  $\delta = 3,51$  p.p.m. Cum semnalul grupei N<sup>(1)</sup>-metil apare la cîmpuri mai mici, înseamnă că el este

mai puțin ecranat decât metilul de la  $N^{(3)}$ , iar această deplasare apare în deplină concordanță cu datele literaturii pentru N-metil derivației xantinei. Cât privește confirmarea structurii atribuite sării 65', aceasta a fost obținută ținând cont și de curba integrală din spectrele RMP (efectuate în  $H_2O$  sau  $D_2O$  tamponat cu  $D_3PO_4$ , la  $-10^0$ ), care au arătat, că raportul semnalelor  $N^{(1)}$ -metil/  $N^{(3)}$ -metil = 2:1 (fig.3f). Se mai observă (tab.20), că toate semnalele grupelor metilice din compusul 65' apar deplasate la cîmpuri mai mici față de cele manifestate de compuşii 1,105 și 103.

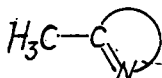
2.4. STUDII FIZICO-CHIMICE PRIVIND ACIDITATEA GRUPEI C<sup>(6)</sup>-METI-  
LICE DIN ACETOGUANAMIDA SI DERIVATII SAI N-METILATI

2.4.1. Studiul deuterării acetoguanamidei și a derivatilor săi N-metilati.

2.4.1.1. Considerațiuni teoretice privind schimbul hidrogen-deuteriu în compușii heterociclici conținând grupe C-metil-actice

În capitolul 1.6.2.3.1 privind reacțiile de condensare ale compușilor heterociclici metil-activi s-au amintit condițiile structurale pentru-ca legăturile C-H aparținând C-metilului să devină suficient de labile pentru a suferi reacții de substituție. S-a arătat cu acea ocazie, că un criteriu de apreciere a reactivității grupei metil îl constituie tocmai ușurința reacției de condensare cu aldehydele. Un alt criteriu pentru aprecierea reactivității C-metilului îl constituie schimbul hidrogen-deuteriu (H-D), din viteza acestui proces putându-se trage concluzii de ordin cantitativ.

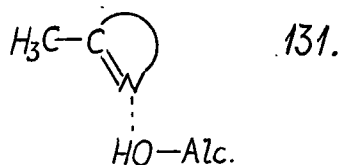
Pornind de la ideea, că viteza schimbului izotopic H-D în mediu bazic, poate servi drept măsură cantitativă a ușurinței cu care un compus C-metil activ pierde un proton de la grupa metil și că viteza reacțiilor de condensare a compușilor menționați este determinată de aceeași tendință, Abramovici și col.<sup>237</sup> au studiat -în clasa heterociclicilor- schimbul izotopic H-D comparativ cu capacitatea de condensare. Ei au arătat, că în cazul compușilor



130.

corespunzând formulei 130, între cele două reacții amintite nu există întotdeauna un paralelism riguros. Astfel operând în metanol deuterat și în prezența unei baze organice (trietilamina), ei

au constatat, că viteza schimbului H-D este cu atât mai mare, cu cât bazicitatea atomului de azot din compuşii de tip 130 este mai mare. Se ştie însă că uşurinţa reacţiei de condensare creşte odată cu scăderea bazicităţii atomului de azot. Autorii amintiţi au explicat această dependenţă inversă pe baza considerentului, că schimbul izotopic are loc prin intermediul unui complex (131), în care se stabilesc legături de hidrogen între atomul de azot al heterociclului şi hidrogenul hidroxilului alcoolic :

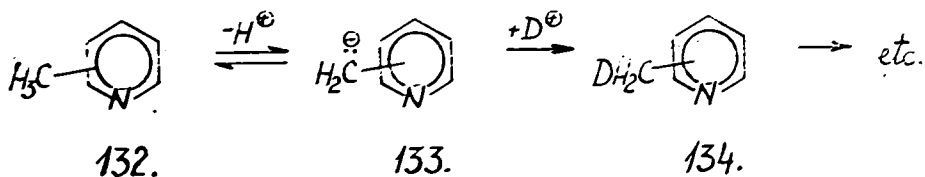


Formarea complexului 131 este favorizată de creşterea bazicităţii compusului heterociclic. Ca atare activitatea grupei metil în 131 este sporită, ca o consecinţă a micşorării densităţii de electroni de la atomul de azot. Din această cauză viteza schimbului H-D la nivelul grupei metil sporeşte proporţional cu creşterea tendinţei de a forma asemenea complecşi, deci paralel cu mărirea bazicităţii atomului de azot.

Lucrînd de asemenea în mediu etanolic, dar în prezenţa alcoolilor Zatssepina şi col. <sup>238,239</sup> au constatat o accelerare puternică a schimbului H-D comparativ cu viteza aceleiaşi reacţii în prezenţa bazelor organice. În aceste condiţii, datorită suprimării intermediarului 131 <sup>238,239</sup>, creşterea vitezei de reacţie are loc obişnuit şi anume proporţional cu mărirea mobilităţii legăturii C-H, datorită efectelor electronice -E şi -I, exercitate de nucleul heteroatomic.

Mecanismul reacţiei de schimb izotopic a fost redat de către

Zatsepina și col. prin schema :



Viteza globală a fost atribuită ca fiind determinată de viteza de formare a carbanionului 133.

Pentru a verifica această ipoteză, autorii mai sus citați au măsurat efectele izotopice cinetice în reacții de schimb izotopic H-D și H-T. Valoarea găsită (aprox.2) pentru izomerii  $\alpha$  și  $\gamma$  indică ruperea legăturii C-H drept etapă determinantă de viteză, iar lipsa efectului izotopic cinetic la  $\beta$ -picolină arată, că schimbul se produce printr-un mecanism diferit, care nu implică formarea carbanionului intermediar, ca în cazul izomerilor  $\alpha$  și  $\gamma$ . Aceiași autori au constatat, că drept măsură a capacității de schimb poate servi fie energia de delocalizare  $\Delta E$  (definită ca diferența între energiile electronilor  $\bar{v}$  în carbanion și moleculă neutră), fie mărimea  $Q_{\text{C}(\text{CH}_3)}$  a densității de electroni  $\bar{v}$  la atomul de carbon, de care este legată gruparea metil.

Calculule teoretice au fost confirmate experimental prin metoda rezonanței magnetice nucleare de înaltă rezoluție : valorile calculate pentru  $Q_{\text{C}(\text{CH}_3)}$  depind de mărimea deplasării chimice a grupării metil<sup>240</sup>.

Studii interesante asupra schimbului H-D s-au efectuat și în clasele unor compuși conținând nuclee pirimidinice, precum și în clasa sărurilor de pirilium. Astfel Batterham și col.<sup>241</sup> studiind deuterarea unor C-metil-pirimidine au arătat, că 1,2-dihidro-2-izomerul 1,4-dimetil-pirimidina (135) prezintă o dependență puternică

nică a vitezei schimbului H-D în funcție de valoarea pH-ului pentru ambele grupări C-metilice (din pozițiile 4 și 6). Această dependență redată în fig.4 ( $t_{1/2}$  în funcție de pH) arată, că schimbul protonilor, aparținând celor două grupe C-metilice suferă o cataliză acido-bazică. Umărul curbei din domeniul bazic corespunde

de conversiei monocationului

(136) în baza liberă (135)

( $pK_a = 11,56$ ). Pentru cataliză acidă ( $< 5$ ) specia activă trebuie să fie dicationul

(137), care pierde cu ușurință un proton de la una

din cele două grupări C-metilice, spre a forma tautomerii metilenici (140) sau

(141). Aceiași intermediari metilenici trebuie să apară și în cataliză slab acidă sau slab bazică ( $pH =$

$5-11$ ).

$=5-11$ ).

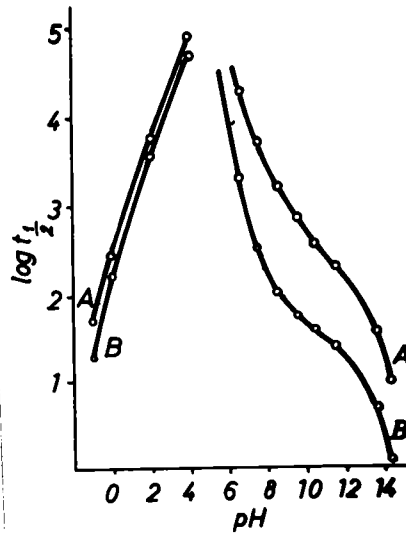
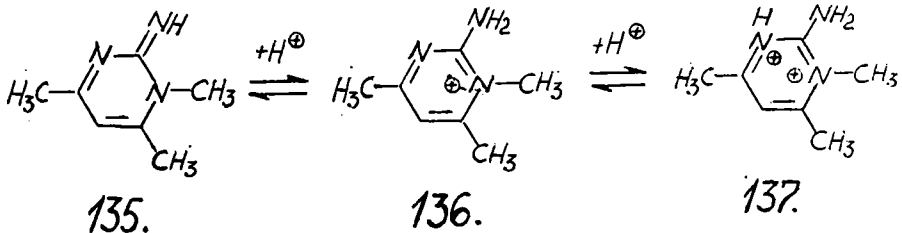
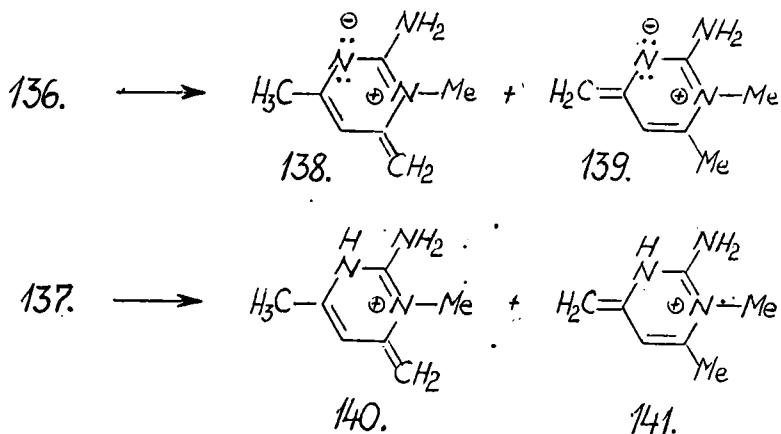


Fig.4 Dependența vitezei schimbului H-D în funcție de valoarea pH-ului pentru compusul 135

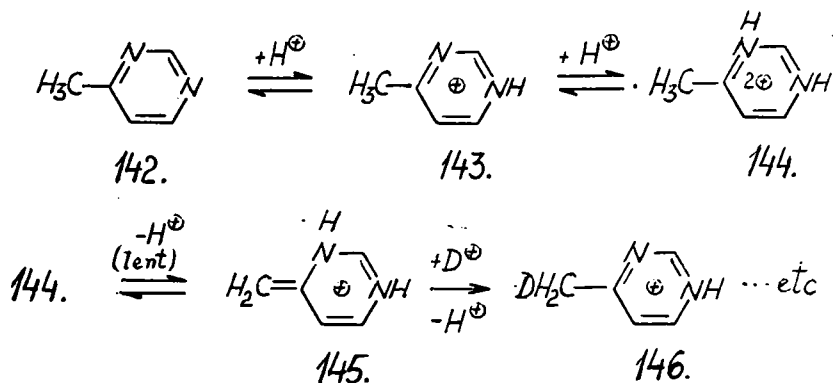




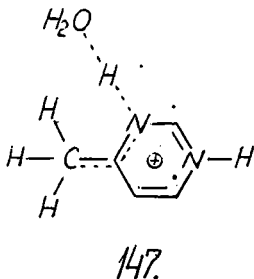


În fapt bazele metilenice de tip 138 și 139 trebuie să existe tot sub forma 140 și 141, dat fiind, că se lucrează în prezența unui solvent protic-apă.

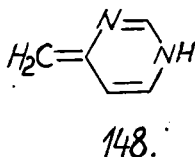
Dizabo și col.<sup>242</sup> studiind schimbul H-D asupra unor alchil- și amino-alchilpirimidine în mediu acid au confirmat mecanismul propus de Batterham și col.<sup>241</sup>, anume că specia activă-baza metilenică 145 ia naștere prin eliminarea unui proton de la gruparea metil, aparținând speciei diprotonate (144).



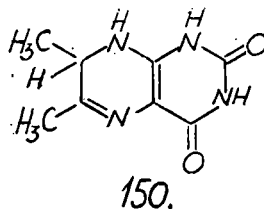
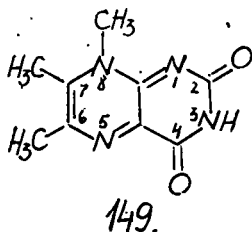
Deoarece baza metilenică (145) nu a fost decelată prin spectroscopie R M N, s-a dedus, că ea nu este prezentă în proporții identificabile. Cât privește complexul activat al dicationului 144, el trebuie să corespundă structurii 147:



Acest mecanism explică bine influența catalitică a acidității: toate etapele lente de eliminare a protonului sînt precedate de procese de protonare. Intradevăr autorii citați au arătat, că și forma monoprotionată 143 poate da naștere, în principiu, la o bază metilenică 148.



Mc Andless și Stewart<sup>243,244</sup> au studiat schimbul H-D în cîțiva derivați ai lumazinei. Acest schimb are loc la gruparea C<sup>(7)</sup> metil în cazul 6,7,8-trimetil-lumazinei(149) și la gruparea C<sup>(6)</sup> metil în cazul 1,7-dihidro-6,7,8-trimetil-lumazinei(150).



Pentru compusul 149 s-a efectuat studiul deuterării în domeniul de pH cuprins între 0,37 și 8,0, utilizând tamponi de fosfați. Variația lui  $k_1$  cu pH-ul arată, că schimbul este catalizat atât în mediu acid cât și în mediu bazic. Valoarea  $k_1$  observată la un anumit pH este dată de următoarea ecuație:

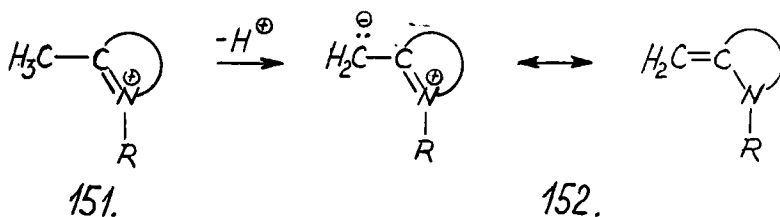
$$k_1 = k_0 + k_{H_3O^+} (H_3O^+) + k_{HA} (HA) + k_{A^-} (A^-) + k_{A^{2-}} (A^{2-}),$$

ceea ce arată, că este vorba de o cataliză complexă, alături de ionul de hidroniu și acidul fosforic intervenind și anionii  $PO_4H_2^-$  și  $PO_4^{2-}$ .

Mecanismul schimbului în cataliză acidă pentru compusul 149 implică protonarea la oxigenul din poziția 2, cu formarea unui cation, în care sarcina pozitivă este extinsă pe cele două nuclee, spre deosebire de 150, în care protonul se leagă la N<sup>(5)</sup>. Aceste forme monoprotonate suferă apoi conversia în bazele metilenice corespunzătoare, prin expulzarea protonului de la metilul aferent lui C<sup>(7)</sup> respectiv C<sup>(6)</sup>.

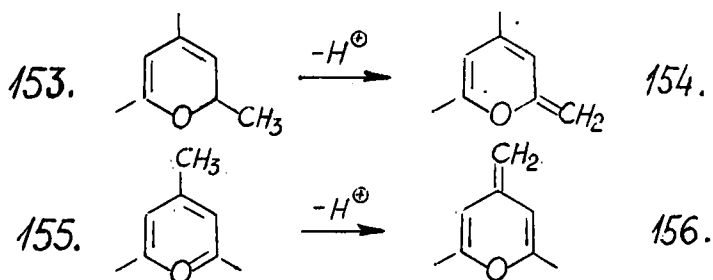
În cataliză bazică are loc expulzarea directă a protonului de la metilul aferent lui C<sup>(7)</sup> respectiv C<sup>(6)</sup> cu formarea intermediarilor activi-bazele metilenice corespunzătoare.

În cazul sărurilor cuaternare N-alkilate conversia cationului 151 în intermediarul activ (baza metilenică 152) decurge cu atât mai rapid, cu cât 152 este mai puțin bazic.



Dată fiind marea reactivitate a acestor compuși ei suferă schimbul H-D chiar și în lipsa catalizatorilor<sup>245</sup>.

Balaban și col.<sup>246-251</sup> au întreprins un studiu amplu privind schimbul H-D al grupelor metil din sărurile de piriliu. Densitatea de electroni, foarte scăzută din pozițiile  $\alpha$  și  $\gamma$  ale heterociclului este responsabilă pentru aciditatea foarte ridicată a atomilor de hidrogen aparținând grupelor metil, ceea ce determină posibilitatea formării cu ușurință a bazelor metilenice 154 și 156, care sînt intermediarii schimbului izotopic:



2.4.1.2. Schimbul hidrogen-deuteriu în acetoguanamidă (6-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina) și derivații ei N-metilați.

2.4.1.2.1 Obiective urmărite

Cercetările efectuate cu privire la condensarea acetoguanamidelor și a 1,3-dimetil-derivatului acesteia<sup>201</sup> cu alchidele aromatice au arătat, că reacția decurge cu ușurință și cu randamente bune atât în cataliză acidă cât și în cataliză bazică (piperidinică). Dat fiind, că indicațiile astfel obținute au fost doar de ordin calitativ, am urmărit găsirea unor parametrii cantitativi de expresie a reactivității grupei C<sup>(6)</sup>-metil din 6-metil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazină (acetoguanamidă), 1,6-dimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazină (105), 1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazină (103), precum și din iodura de 1,3,5,6-tetrametil-2,4-di-

oxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu(65<sup>1</sup>), prin schimbul hidrogen-deuteriu, în scopul corelării reactivității acestora cu reactivitatea altor compuși C-metil activi.

Având în vedere diferențele de bazicitate, care există între compușii 1, 105 și 103, precum și caracterul amfoter al primelor două baze, susceptibile de protoliză în primul rând la nivelul grupelor-NH-imidice și prezentând în consecință și un caracter acid (cap.1.6.1.2) ne-am pus întrebarea : care va fi dependența vitezei schimbului H-D la diferite valori ale pH-ului ținând seama și de faptul, că datele literaturii (așa cum rezultă și dintr-un articol de sinteză)<sup>252</sup> indică puține studii ale N-heterociclicilor cu grupe metil active, în care schimbul H-D a fost corelat cu pH-ul<sup>241-244</sup>.

#### 2.4.1.2.2 Echilibrele de protonare<sup>202</sup>

Fig.5 redă spectrul UV al compusului 1 la diverse acidități

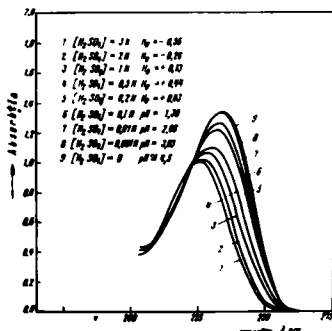
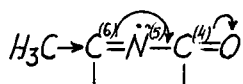


Fig.5 Spectrul de absorbție al compusului 1 ( $c=2 \cdot 10^{-5}$  mol/l) la diverse concentrații în  $H_2SO_4$  (grosimea cuvei = 0,5 cm)

în domeniul cuprins între pH=4,5 și  $H_0 = -0,56$ . Din figură rezultă, că protonarea este însoțită de un efect hipocromic și unul hipso-cromic, maximum de absorbție deplasându-se de la  $\lambda = 238$  nm, caracteristică bazei libere 1 la  $\lambda = 225$  nm, valoare ce caracterizează specia monoprotonată 1A.

Deplasarea hipsocromă ce rezultă la protonarea bazei 1 se datorează micșorării gradului de conjugare pe sistemul,



consecință a blocării electronilor neparticipanți de la  $N^{(5)}$ , datorită implicării acestora în creerea noii legături-NH=. Se mai poate remarca un punct izobestic la 222 nm, ce caracterizează echilibrul  $1 \rightleftharpoons 1A$ . La valori ale pH-ului  $> 3$ , specia 1A nu poate fi încă sesizată spectroscopic. În schimb prin scăderea pH-ului la 1,30 curba de absorbție diferă sensibil de aceea a bazei libere, semn al existenței unei concentrații apreciabile de 1A. Pentru valori ale acidității  $\gg 2N$  în  $H_2SO_4$  ( $H_0 \gg -0,26$ ) compusul 1 este practic complet protonat, căci o creștere ulterioară a concentrației în  $H_2SO_4$  determină o scădere neglijabilă a maximumului de absorbție.

Din tabelul 21 rezultă, că valorile  $pK_a$  ale celorlalți doi compuși 105 și 103 sînt foarte apropiate de valoarea  $pK_a$  a lui 1, ceea ce indică, că și spectrele lor în funcție de ( $H_2SO_4$ ) vor fi practic identice.

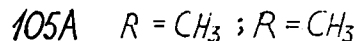
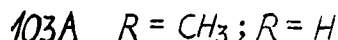
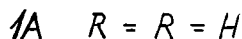
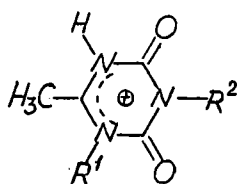
Pentru determinarea valorilor  $pK_a$  (exprimate ca valori  $pK_a$  ale acizilor conjugați bazelor 1, 105 și 103) s-a utilizat metoda pH-metrică descrisă de Albert și Serjeant<sup>253</sup>. Eroarea medie a măsurătorilor a fost de  $\pm 0,03$  unități de pH. După cum reiese din tab.21, toți cei trei compuși prezintă valori  $pK_a$  asemănătoare.

Tabelul 21

Valorile  $pK_a$  și maximele de absorbție ( $\lambda_{max.}$ ) în UV ale lui 1, 105 și 103 în apă, la 25° 202

Compusul	$pK_a$	$\lambda_{max.}$ (nm.)
1	1,15	238
105	1,21	243
103	1,18	241

Bazicitatea lor scade în ordinea 105 > 103 > 1. În concordanță cu așteptările compusul 1 este cel mai slab bazic, dar în comparație cu alte clase de heterociclii cu azot, care dau produși de N-alchilare diferența dintre valorile  $pK_a$  a bazelor N-metilate și nemetilate este mai redusă. Explicația rezidă în simetria mai ridicată a formei protonate corespunzătoare speciei nemetilate 1A, în comparație cu cea a speciilor metilate 103A și 105A:



Un caz principal asemănător se întâlnește la formele protonate ale guanidinei și a derivaților N-metilați ai acesteia<sup>40,254</sup>. Pentru compuşii noştri diferențele de simetrie sînt supracompensate de efectele +I exercitate de grupele N-metilice, motiv pentru care 103 și 105 sînt mai bazice decît 1. Pe de altă parte 105 este ceva mai bazic decît 103 și anume ca rezultat al unei conjugări ceva mai pronunțate pe sistemul  $-N^{(1)}(Me)-C^{(6)}(Me)=N^{(5)}-C^{(4)}=O$  a-

parținând inelului dioxo-s-triazinic, aspect ce rezultă și din spectrul UV ( $\lambda_{\text{max.105}} > \lambda_{\text{max.103}}$ ).

În concluzie se poate afirma că ordinea bazicității=105 > 103 > 1 rezultă din combinarea efectelor sterice și inductive ale grupelor metil, precum și a simetriei moleculelor.

#### 2.4.1.2.3. Cinetica schimbului hidrogen-deuteriu<sup>202</sup>

Dependența în timp a spectrului R M P a compușilor 1,105 și 103 în soluție neutră sau foarte slab acidă (pH=6-7) a arătat, că schimbul nu se produce în timp de 24 ore la 40°C. În schimb la valori ale pH-ului < 4 gruparea C<sub>6</sub>-metil se deuterează cu o viteză măsurabilă, așa după cum rezultă din fig. 6, unde pe o soluție de 1 în D<sub>2</sub>O la pH=3,3 s-a înregistrat din timp în timp semnalul de la 2,5 p.p.m.: tripletul se datorește grupei -CH<sub>2</sub>D, iar cvintetul grupei CHD<sub>2</sub>. Nu s-a observat schimbul la nivelul N-metililor, grupele-NH-deuterându-se instantaneu<sup>255</sup>.

Tabelul 22 redă parametrii cinetici pentru schimbul H-D

la nivelul grupei C<sup>(6)</sup>-metil în compușii 1,105 și 103. Acești parametri s-

au determinat la diverse temperaturi, utilizând soluții tamponate de D<sub>2</sub>O (cu acid deuterofosforic sau deuteroxid de sodiu 1N). Spre exemplificare în fig. 7 s-a reprezentat dependența în timp a logaritmului intensității integralei semnalului R M P aparținând C-

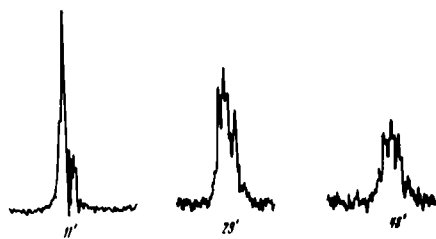


Fig.6 Semnalul grupei C<sup>(6)</sup>-metilice a compusului 1 în D<sub>2</sub>O la pH=3,3 și 38°C după 11'; 29' și 48'



metilului din compusul 103, ceea ce atestă, că reacția este de ordinul I în cursul întregului proces, motiv pentru care în tabelul 22 s-au redat de asemenea timpii de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ).

Tabelul 22

Datele cinetice pentru schimbul hidrogenului în compușii 1,105, și 103 în  $D_2O^{202}$

Compu- sul	t°C	pH	$k \cdot 10^{+5}$ sec. <sup>-1</sup>	$T_{1/2}$ sec.	$\Delta E$ kcal/mol	$\Delta H^{+298}$ kcal/mol	$\Delta S^{298}$ u.e.
1	87,5	3,95	161	430	16,1	15,6	-14,8
	59	3,95	23	3040			
		3,95	4,5	15400			
	38	3,5	9,8	7960			
	38	3,3	23	3020			
	38	2,07	147	471			
	38	1,4	400	173			
	38	1,07	1160	60			
105	87,5	3,95	394	176	13,7	13,1	-19,5
	72	3,95	189	366			
	59	3,95	62	1115			
	38	3,95	18	3770			
	38	3,3	114	608			
	38	2,07	597	116			
103	87,5	3,95	247	280	15,0	14,5	-16,8
	72	3,95	105	660			
	59	3,95	45	1600			
	38	3,95	9	7520			
	38	2,07	341	203			
	38	3,3	45	1540			
	38	4,5	6	11770			
	38	8,3	4,6	15000			
	38	9,5	52	1320			
	38	10,3	22	314			
38	10,6	400	171				

Din tabelul 22 rezultă, că pentru o anumită aciditate viteza

de schimb descrește în aceeași ordine, ca și bazicitatea,  $105 > 103 > 1$  (după cum se observă spre exemplu din valorile  $T_{1/2}$  la  $\text{pH}=3,95$  pentru aceleași temperaturi). Aceasta se datorește faptului, că schimbul decurge prin intermediul formelor protonate  $1A$ ,  $105A$  și  $103A$ , a căror concentrație, pentru o anumită valoare a  $\text{pH}$ -lui, este direct proporțională cu bazicitatea.

Intrădevăr dat fiind că reactivitatea maximă a grupe  $C(6)$ -metilice se manifestă în specia protonată, este de așteptat, ca viteza schimbului  $H-D$  să fie cu atât mai mare cu cât echilibrul  $1 \rightleftharpoons 1A$  (spre exemplu) va fi mai deplasat înspre dreapta. Se înțelege, că acest deziderat se realizează la acidități cu atât mai mici cu cât mai mare este bazicitatea formei neprotonate.

În fig.8 s-a redat influența acidității prin reprezentarea logaritmului constantei de viteză ( $\log.k$ ) la  $38^\circ$  față de  $\text{pH}$ . Se observă o relație aproximativ liniară în domeniul de  $\text{pH}$  cuprins între 1 și 5 pentru toți cei trei compuși 1, 105 și 103. Din aceeași figură mai rezultă, că în cataliză bazică doar compusul 103 manifestă schimbul la grupa  $C(6)$ -metil.

Deuterarea în cataliză acidă implică deuterarea... bazei libere 157

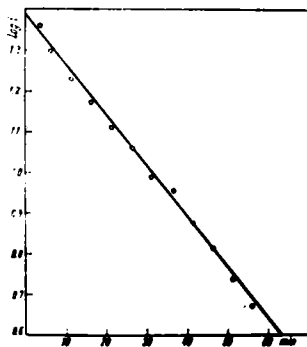


Fig.7 Dependența în timp a log. intensității semnalului RMP aparținând grupe  $C(6)$ -metilice pt.compusul 103

(1,105 și 103) cu formarea acidului conjugat 157A. Cedarea protonului grupei metil din cel de al doilea compus duce la formarea bazei metilenice 150, un tautomer al bazei inițiale 157, care este intermediarul activ în reacția de schimb hidrogen-deuteriu.

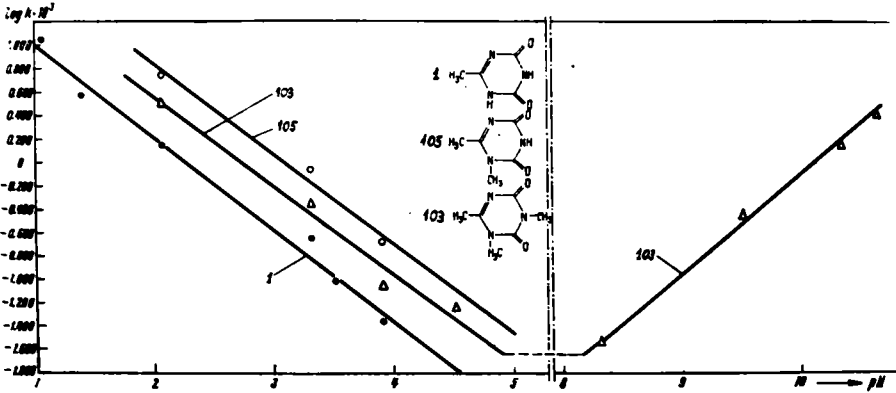


Fig.8 Logaritmul constantei de viteză la 30° în funcție de valoarea pH-ului pentru compuşii 1, 105 și 103

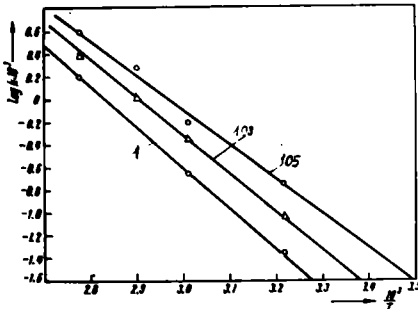
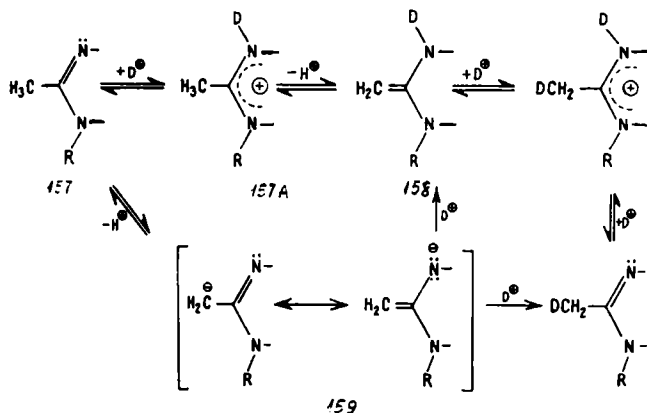
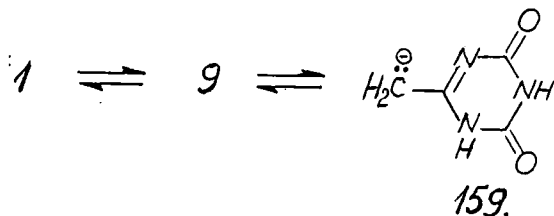


Fig.8 bis Diagrama Arrhenius a procesului de schimb H-D pentru compuşii 1, 105 și 103

Dat fiind că valorile  $pK_a$  ale lui 1,105 și 103 sînt foarte apropiate, relația lui Brönsted<sup>256</sup> nu a putut fi utilizată, pentru a conchide, dacă reacția decurge printr-o cataliză complexă, generală acido-bazică.



Incercările de schimb H-D, conduse în cataliză bazică, în soluție de  $D_2O$  tamponat cu NaOD, la valori ale pH-ului cuprinse între 8,3-10,6 au arătat, că dintre compușii 1, 105 și 103 doar 103 suferă deuterarea la nivelul grupei  $C^{(6)}$ -metil. Explicația acestei comportări trebuie atribuită faptului, că în mediu bazic compușii 1 și 105 suferă protoliza la nivelul atomilor de azot  $N^{(1)}$  respectiv  $N^{(3)}$ , generînd astfel speciile anionice 9 și 6 (cap.1.2) în care aciditatea grupei  $C^{(6)}$ -metil este anihilată. Intradevăr aceste specii anionice nu se mai rearanjează în structura 159, tautomeră.



Din tabelul 22 și fig.8 rezultă, că viteza de schimb sporește paralel cu creșterea bazicității mediului. Se mai observă, că panta  $\log k$  față de pH este apropiată de -1 pentru cataliza bazică și de +1 pentru cataliza acidă, în concordanță cu teoria catalizei acid-bază<sup>257</sup>.

Cît privește viteza de schimb H-D a sării 65', ea este instantanee, chiar și la 2°C, căci în spectrul R M N în D<sub>2</sub>O ridicat după aproximativ 30 secunde de la solvire nu a mai putut fi sesizat semnalul metilului de la C<sup>(6)</sup>, așa cum reiese din fig.3d. Spre a obține o măsură cantitativă a creșterii enorme a vitezei de schimb, datorită cuaternarizării am înregistrat spectrul R M P a lui 65' în soluții foarte acide și la temperatură coborâtă. Întradevăr este de așteptat, ca mărirea acidității soluției peste un anumit prag de aciditate, să determine micșorarea vitezei de schimb H-D, consecință a scăderii puternice a concentrației PO<sub>4</sub>H<sub>2</sub><sup>⊖</sup>, deci a concentrației bazei, care să accepte protonul cedat de cationul 65'.

Lucrînd la -10° în D<sub>2</sub>O + P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> s-au obținut următoarele valori ale timpului de înjumătățire : 2 minute pentru D<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 2,5 M și 3 minute pentru D<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 5 M.

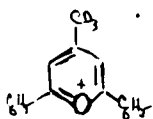
Aceste valori privitoare la deuterarea grupei C<sup>(6)</sup>-metil din sarea 65' indică o viteză mult superioară altor săruri cuaternare metil-active<sup>258</sup>, chiar și decît a sărurilor de metil-piriliu, com-

puși cunoscuți ca avînd printre cele mai active grupe metil. Parametrii de activare au fost de aceea calculați doar pentru compușii 1,105 și 103. În acest scop s-a utilizat ecuația lui Arrhenius la pH=3,95 și la temperaturile de 38,59,72 și 87,5°C ( $\pm 1^\circ\text{C}$ ). Și în acest caz mărimile valorilor parametrilor de activare, ca și vitezele de schimb (tab.22) arată de asemenea o reactivitate superioară a sărurilor de piriliu(160) și (163), tiopiriliu(161) și piridiniu(162), redată în tabelul 23.

Tabelul 23

Datele cinetice privitoare la schimbul izotopic în unele săruri de piriliu, tiopiriliu și piridiniu <sup>252</sup>

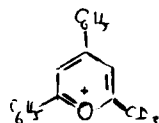
Compus	Temp. °C	Constanta de viteză $k \cdot 10^3, s^{-1}$	E kcal/mol	lg A	Constanta relativă de viteză la 30°
I	45	6,3	20,1	9,64	87
	35	2,2			
	25	0,75			
II	50	5,9	20,5	9,64	48
	40	2,2			
	30	0,72			
III	80	9,2	27,3	12,87	1
	65	1,9			
	50				
IV	25	14,0	18,6	9,85	1800
	15	4,7			
	30	7,2			
V	20	2,9	16,0	7,41	480



I X = O;

II X = S;

III X = NCH<sub>3</sub>



IV X = O;

V X = S.

Descrierea metodei și aparatura folosită

Spectrele R M N s-au efectuat cu ajutorul spectrografului V A R I A N A 60 A pe soluții de concentrație 5%, în  $D_2O$  (raport molar  $D_2O$ /substrat aprox. 50/1), folosind drept standard intern bromură de tetrametilamoniu ( $\gamma = 6,76$  p.p.m. față de semnalul tetrametilsilanului).

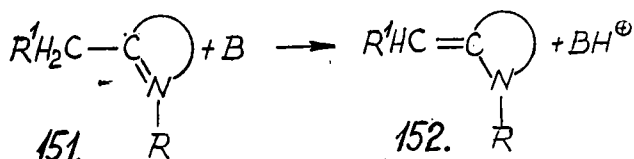
Spectrele U V s-au ridicat cu ajutorul spectrografului U N I - C A M SP 800. Determinarea exponenților de aciditate  $pK_a$  s-a efectuat cu pH-metrul "Radelkis" tip DP-205, prevăzut cu electrod de sticlă, iar valorile pH nu s-au transformat în valori pD.

Soluțiile tamponate în  $D_2O$  s-au preparat folosind drept soluții de plecare  $D_3PO_4$  aprox. 1N și NaOD aprox. 1N, preparate din  $D_2O$  și  $P_2O_5$ , respectiv Na metalic.

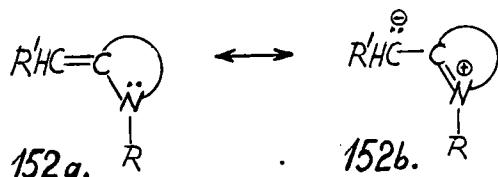
2.4.2. Punerea în evidență a bazei metilenice: 1,3,5-trimetilen-2,4-dioxi-1H,3H-1,3,5-triazina(178).

2.4.2.1. Obținerea bazelor metilenice din unele săruri cuaternare C-metil-active.

Unele săruri cuaternare C-metil-active (151) dau naștere prin tratare cu baze tari la compuși metilenici corespunzând formulei 152:



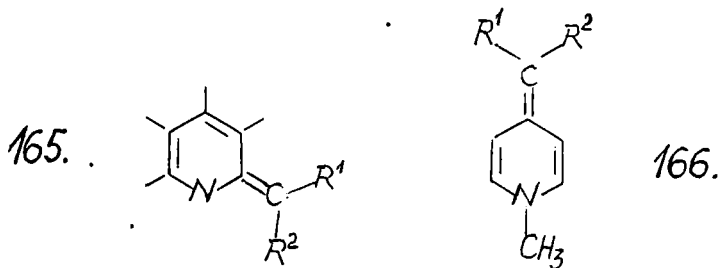
Bazele metilenice astfel formate sînt stabile, nu dimerizează și pot fi izolate din mediul de reacție doar în cazul cînd R' este o grupă atrăgătoare de electroni. Efectul -M exercitat de o asemenea grupă determină participarea exclusivă a structurii 152a la starea reală a moleculei 152, ceea ce are drept consecință scăderea reactivității acesteia comparativ cu cele ce nu conțin asemenea substituenți.<sup>259</sup>



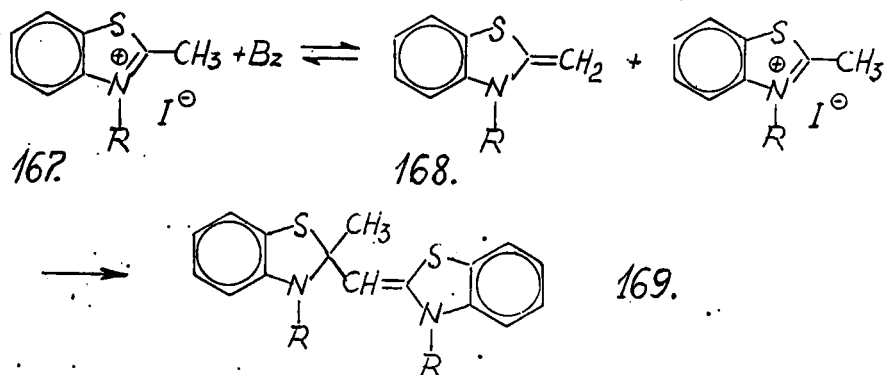
Prima bază metilenică (165, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) a fost preparată de către Decker în 1905<sup>260</sup> și anume prin adăugarea de alcalii peste o soluție apoasă a sării de 1-metil-2-benzil-piridiniu. Ulterior s-au descris o serie de baze metilenice corespunzînd formulelor 165 și 166 și stabilizate datorită radicalilor R<sup>1</sup> și R<sup>2</sup> (=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CN,



CO<sub>2</sub>R) <sup>261-265</sup>.

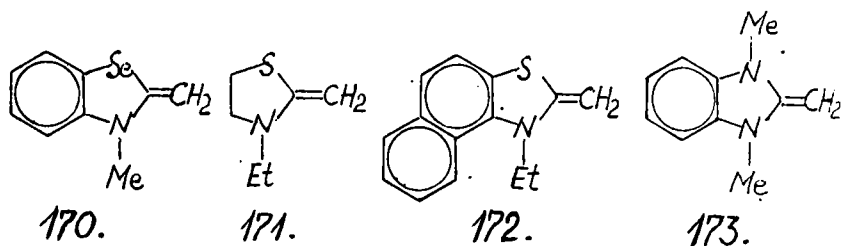


Cît privește compuşii metilenici de tip 165 și 166, în care R=H<sup>266,267</sup> sau derivînd de la sărurile de chinaldiniu<sup>268,269</sup>, aceștia nu au putut fi izolați ca atare, deoarece dimerizează cu ușurință<sup>270-272</sup>. Structura dimerilor, precum și mecanismul procesului de dimerizare a fost propus de către Larivé și Denilauler în 1961<sup>273</sup> și anume pentru cazul sării de 2-metil-benzotiazoliu(167):



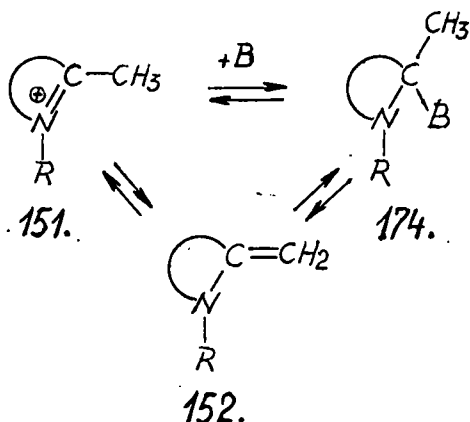
După cum se observă 169 ia naștere prin acțiunea sării cuaternare 167 asupra bazei metilenice 168 (care rezultă la rîndul ei prin deprotonarea lui 167). Corectitudinea mecanismului de dimerizare, după autorii amintiți, a fost dovedită de către Owen în 1969<sup>274</sup>, care generînd baza metilenică 168 în absența sării cuaternare 167 a împiedecat obținerea dimerului 169. Acest deziderat l-a realizat experimental prin tratarea lui 167 cu un exces de bază tare (tetrametilguanidină), utilizînd drept solvenți de reacție

benzenul sau ligroina, solvenți în care sarea cuaternară este foarte puțin solubilă. Prin același procedeu Owen a mai preparat câteva baze metilenice selena- și tiazolice (170-172), iar Bourson<sup>275</sup> baza metilenică 173 :



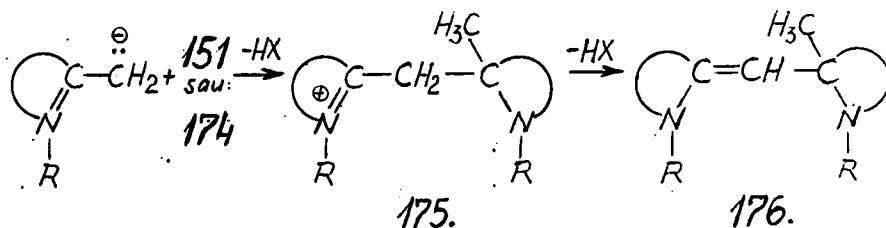
2.4.2.2. Echilibre protolitice în soluțiile sărurilor cuaternare C-metil-active

Datorită deficitului de electroni de la atomul de carbon purtător al grupei C-metil-active sărurile cuaternare heteroarenice de tip 151 sînt capabile să reacționeze cu ușurință nu numai la nivelul metilului, dar și la atomul de carbon învecinat acestuia cu reactanți nucleofili. De aceea, dacă se operează cu sarea cuaternară 151 în solvenți, ce manifestă proprietăți slab nucleofile, baza metilenică 152 coexistă în echilibru cu produsul de adiție al solventului (174):<sup>276a-279</sup>



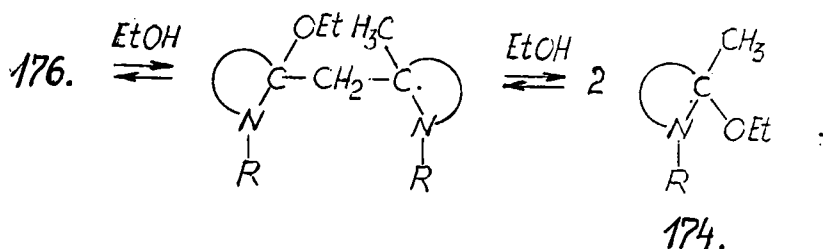
În soluții puternic alcaline subsistă însă și posibilitatea deschiderii ciclului heteroarenic<sup>280</sup>.

Conform acestei scheme pot reacționa o serie întreagă de reactanți nucleofili, protici sau aprotici, deplasarea echilibrelor într-un sens sau altul depinzând de electrofilicitatea sării cuaternare, de nucleofilicitatea reactivului nucleofil B, precum și de concentrația soluției. De aceea s-a admis, că în prezența solvenților cu proprietăți nucleofile, formarea dimerului 175 va avea loc fie prin reacția bazei metilenice cu sarea cuaternară, fie cu produsul de adiție 174<sup>277</sup>. Dimerul cuaternar 175 astfel format se stabilizează apoi prin eliminarea unui proton de la grupa metilen-activă dând naștere dimerului propriu zis 176<sup>277</sup>.



Identificarea reacției 2 moli monomer → 1 mol dimer a fost efectuată recent: apelând la metoda spectroscopiei UV Metzger, Larivé și Denilauler<sup>276</sup>, precum și Vorsanger<sup>277</sup> au arătat, că banda cea mai deplasată înspre vizibil a sărurilor cuaternare de 2-metil-benzotiazoliu suferă un puternic efect batocrom, dacă se operează în soluții de alcooli inferiori anhidrii sau apoși, dar și a altor solvenți. Compararea valorilor  $\lambda_{\max}$  și  $\epsilon_{\max}$  ale acestor soluții cu cele ale produșilor de adiție a solvenților cât și cu a dimerului<sup>162, 276, 277</sup> au confirmat schema deja redată, privitoare la reacțiile, ce se pot stabili în soluții. În studiul mai sus amintit Vorsanger<sup>277</sup> a arătat, că procesul de dimerizare este re-

versibil, deoarece dimerul 176 poate la rândul său reacționa cu etanolul spre a reforma produsul de adiție 174.



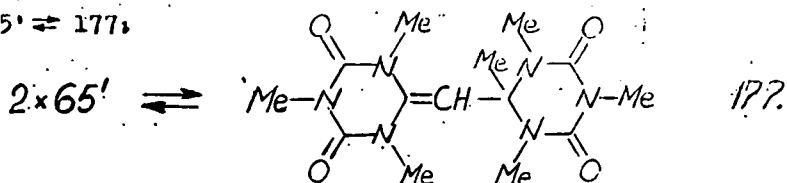
Dimpotrivă în prezența apei aceste echilibre sînt complet deplasate în favoarea sării cuaternare 151, ceea ce se traduce printr-un puternic efect hipsocrom, aspect sesizat și de Bourson<sup>279</sup> în cazul echilibrelor, ce se stabilesc în soluțiile cationului de 1,2,3-trimetil-benzimidazoliu. Această comportare se datorește instabilității formelor carbinolice(174) în soluții apoase<sup>279</sup>.

Evidențierea echilibrului  $176 \rightleftharpoons 174$  s-a mai efectuat și prin urmărirea creșterii molarității soluției în decursul procesului de dedimerizare<sup>278</sup>, ceea ce a confirmat anomaliiile mai de mult constatate privind masele moleculare ale " bazelor metilenice"<sup>270-272</sup>.

Dar evidențierea fărăechivoc a existenței bazelor metilenice a fost efectuată pe baza spectrului RMN, care s-a ridicat pe o probă de sare cuaternară solvită în tetrametilguanidină<sup>274</sup>.

2.4.2.2. Punerea în evidență a bazei metilenice 1,3,5-trimetil-6-metilen-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina(178)<sup>281</sup>.

Cercetările efectuate prin metoda spectroscopiei UV pe soluții de săruri cuaternare 65' în etanol, dioxan, acetonitril și acid acetic au arătat, că în acești solvenți se stabilește echilibrul  $2 \times 65' \rightleftharpoons 177$ ,



deoarece spre deosebire de spectrul lui 65' în apă, care indică  $\lambda_{\max.} = 225 \text{ nm}$ , spectrele aceluiaș compus în solvenții mai sus amintiți se caracterizează prin existența a trei benzi, puternic deplasate spre lungimi de undă mai mari, ale căror valori  $\lambda_{\max.}$  s-au redat în tabelul 24.

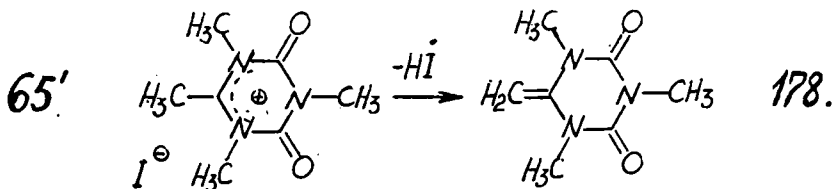
Tabelul 24

Valorile  $\lambda_{\max.}$  ale soluțiilor de 65' în unii solvenți

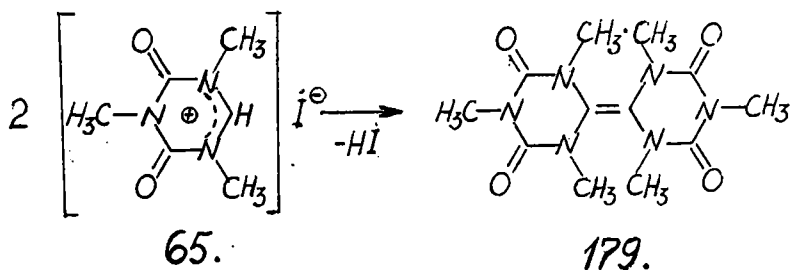
Solventul	$\lambda_{\max.}$ (nm.)			
Etanol	225	257	304	345 (umăr)
Dioxan	225	-	294	362
Cetonitril	-	247	293	350
Acid acetic	-	251	292	350 (umăr)
Apă	225	-	-	-

O confirmare a faptului, că valorile  $\lambda_{\max.}$  de la lungimi de undă mai mari (aprox. 290 și 300 nm) redată în tab. 24 aparțin dimerului 177, a fost obținută prin ridicarea spectrului aceluiaș compus (177) în solvenții mai sus amintiți: valorile  $\lambda_{\max.}$  astfel obținute s-au dovedit a fi identice cu cele redată în tabelul 24. Mai mult, spectrul compusului 177 în apă se caracterizează prin  $\lambda_{\max.} = 225 \text{ nm}$ , valoare identică cu a soluțiilor apoase de 65', ceea ce atestă reversibilitatea reacției  $2 \cdot 65' \rightleftharpoons 177$ .

Dar formarea dimerului 177 nu poate fi înțeleasă decât pe baza reacției sării cuaternare 65' cu baza metilenică corespunzătoare 1,3,5-trimetil-6-metilen-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (178), care trebuie să rezulte prin deprotonarea lui 65' :



Datorită acidității pronunțate a grupei C<sup>(6)</sup>-metilice din 65' (pK<sub>a1</sub> = 4,25 ) acceptarea protonului, ce se obține prin ruperea legăturii C-H, poate avea loc chiar de către moleculele solvenților organici redați în tabelul 24. Se înțelege însă că folosirea unor asemenea baze slabe nu va permite transformarea integrală a sării 65' în compusul metilenic 178, ci doar stabilirea unui echilibru mai mult sau mai puțin deplasat într-un sens sau altul. Pentru conversia integrală a lui 65' în 178 este necesară prezența unei baze de tăria bazelor organice curente. Intraidevăr cercetările lui Piskala și Gut privind dimerizarea iodurii de 1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu(65) au arătat, că reacția are loc integral, chiar la temperatura camerei, dacă se operează în soluție piperidinică și în prezența unui exces de N-etil-piperidină:



Spectrul RMN al unei soluții obținute prin dizolvarea lui 65' în tetrametilguanidină a arătat, că în afară de semnalele atomilor de hidrogen aparținând tetrametilguanidinei de la  $\delta = 2,6$  și 5,43 ppm, el mai prezintă semnalele grupei N<sup>(1)</sup>-metilice la 3,02 ppm, a grupelor N<sup>(3)</sup>-metilice la 3,08 ppm, precum și un semnal la 3,66 p.p.m. (fig. 9).

Compararea acestor valori, precum și a celor înregistrate pe soluții acetonitrilice de 65' conținând un exces de tetrametilguanidină (fig.10) cu cele arătate în tabelul 20 indică :

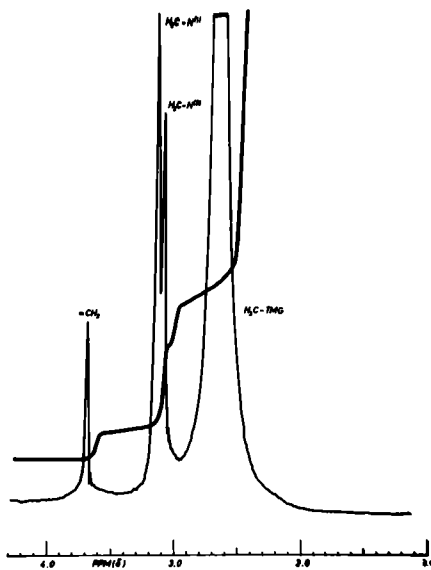


Fig.9 Spectrul RMP al compusului 65' în tetrametilguanidină

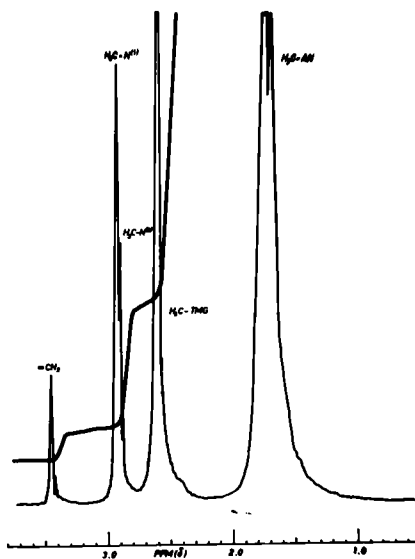


Fig.10 Spectrul RMP al compusului 65' în acetonitril conținând tetrametilguanidină

- o puternică deplasare înspre valori mai mari ale cîmpului a semnalelor grupelor N-metilice (efectul solventului)<sup>284a-b</sup>,
- lipsa semnalului grupei C<sup>(6)</sup>-metilice,
- apariția unui semnal la 3,66 ppm,
- raportul valorii înălțimii integralelor semnalelor de la 3,66/3,08/3,02 ppm=2/6/3.

Aceste date împreună cu cele privitoare la deplasările chimice ale grupelor metilenice din compușii 165(R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H)<sup>263</sup>, 168<sup>274</sup> și 173<sup>275</sup> au arătat, că semnalul de la 2,66 ppm trebuie atribuit grupei =CH<sub>2</sub> din baza metilenică 17c, ceea ce atestă, că ea este stabilă în soluții de tetrametilguanidină. Această concluzie va permite probabil trecerea la prepararea și izolarea acestui compus după tehnica indicată de Owen.



2.5. STUDII FIZICO-CHIMICE PRIVIND COMPUSII 6-(p-X- $\beta$ -STIRIL)-  
2,4-DIOXO-1H,3H-1,3,5-TRIAZINICI SI A DERIVATILOR N-METILATI.

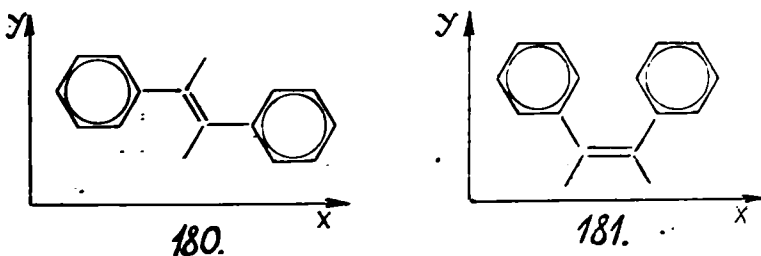
## 2.5.1. Spectrele electronice

### 2.5.1.1. Spectrele electronice ale E-și Z-stilbenului\*

Spectrul electronic al E-stilbenului\* prezintă trei benzi de absorbție. Banda cea mai deplasată înspre vizibil, denumită banda A, posedă o structură fină, vibratorie, cu maxime la 283; 294,1; 306,9; și 320,5 nm, mai intensă fiind cea de la 294,1 nm ( $\epsilon_{\max.} = 27.950$ ). Celelalte două benzi de absorbție manifestă valorile  $\lambda_{\max.}$  la 228,5 ( $\epsilon_{\max.} = 16.200$ ) și respectiv la 201,5 nm ( $\epsilon = 23.800$ )<sup>282,283</sup>.

Spectrul Z-stilbenului posedă benzile de absorbție la lungimi de undă mai mici. Astfel banda A posedă  $\lambda_{\max.}$  la 280 nm ( $\epsilon_{\max.} = 10.450$ ), iar banda B la 224 nm ( $\epsilon_{\max.} = 24.400$ )<sup>283,284</sup>. Banda C se află situată sub 200 nm.

Diferența pe care o manifestă spectrele celor doi izomeri se datorește simetriei lor diferite, precum și faptului, că în timp ce izomerul E este plan, forma Z este neplană (diferența energetică = 3 kcal/mol)<sup>285a</sup>. Astfel E-stilbenul (180) prezintă o simetrie de tip  $C_{2h}$  în timp ce Z-stilbenul (181) o simetrie de tip  $C_{2v}$ <sup>285b</sup>



Banda A se datorește unei tranziții polarizate în lungul axei moleculei (axa x), în timp ce banda B este corelată cu o tranzi-

\* În cele ce urmează s-a adoptat terminologia modernă prin care configurațiile trans și cis se notează cu E și Z (de la "entgegen" și "zusammen").

ție polarizată perpendicular pe axa x. Datorită faptului că în Z-stilben lungimea cromoforului în lungul axei moleculei (axa x) este mai mică decât în izomerul E, valoarea  $\xi_{\max}$  va fi mai puțin intensă în primul caz. Dimpotrivă lățimea cromoforului fiind mai mare în molecula de Z-stilben, rezultă că banda B va fi mai intensă în concordanță cu datele experimentale <sup>285a</sup>.

Datorită diferențelor de simetrie dintre cei doi izomeri este foarte dificil să se coreleze stările corespunzătoare cu tranzițiile asociate, ceea ce împiedecă și corelarea spectrelor respective. Pentru acest motiv tratarea tranzițiilor electronice din molecula de stilben prin metoda orbitalilor moleculari neglijează orice interacțiune între atomii învecinați și pornește de la considerarea unei singure structuri și anume a celei liniare 182 aparținând tipului de simetrie  $D_{2h}$ : <sup>285b</sup>

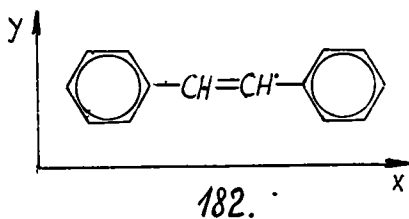
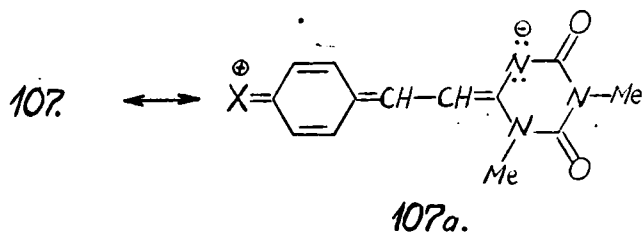


Diagrama orbitalilor moleculari <sup>286-288</sup> a arătat că de interes spectroscopic sînt patru orbitali superiori ocupați și patru orbitali inferiori neocupați. Acești orbitali se încadrează în două clase și anume simetrici și antisimetrici în raport cu axa x. Diversele configurații posibile ale stării fundamentale și excitate manifestă cinci tranziții permise dintre care trei polarizate paralel și două polarizate perpendicular față de axa x, precum și șase tranziții interzise <sup>285b, 289</sup>. Din cele cinci tranziții permise în spectrul stilbenului s-au regăsit patru tranziții, dintre care trei se evidențiază prin benzile A, B și C, a patra manifestându-se printr-o bandă, ce apare la lungimi de undă și mai mici <sup>289</sup>.

2.5.1.2. Spectrele electronice ale compușilor E-1,3-dimetil-6-(p-X-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici<sup>209</sup>

Spectrele electronice ale compușilor E-6-(β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor analoge cu ale E-stilbenilor<sup>282,283</sup> 285b,290-294 și ale E-2(4)-β-stiril-piridinelor<sup>295-298</sup> indicând faptul, că substituirea unui inel benzenic cu altul heterociclic nu modifică natura tranzițiilor electronice. De aceea toți compușii menționați, precum și derivații lor, ce conțin diverși substituenți la nucleul fenilic manifestă cele trei benzi de absorbție amintite. Maximele acestor benzi aparținând compușilor menționați în titlu (corespunzând formulei 107), în etanol apos 50% vol.sînt redate în tabelul 25.

Banda cea mai deplasată înspre lungimi de undă mari (banda A) este cea mai sensibilă la influența substituenților. Din valorile  $\epsilon_{\max}$  noi am conchis, în concordanță cu datele literaturii privind compușii stilbenici, că ei se prezintă în forma E<sup>203</sup>. Această bandă este deplasată spre lungimi de undă mai mari în cazul compușilor β-stiril-2,4-dioxo-s-triazinici comparativ cu β-stiril-piridinele și stilbenii, ceea ce atestă, că energia tranziției electronice N → V de pe cel mai înalt orbital ocupat ( $\bar{\pi}$ ) pe cel mai coborât orbital neocupat ( $\bar{\pi}^*$ ) posedă valoarea minimă în cazul derivaților dioxo-s-triazinici. Cu alte cuvinte energia necesară polarizării moleculei 107 la 107 a este minimă.



Tabelul 25

Valorile  $\lambda_{\max}$  și  $\epsilon_{\max}$  ale unor compuși E-1,3-dimetil-6-(p-X- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici(107) și ale speciilor protonate corespunzătoare<sup>209</sup>

Nr	Compusul X	Specia	Banda					
			$\lambda_{\max}$	$\epsilon_{\max} 10^{-4}$	$\lambda_{\max}$	$\epsilon_{\max} 10^{-4}$	$\lambda_{\max}$	$\epsilon_{\max} 10^{-4}$
104	p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	198	3,24	261	1,24	447	3,76
		BH <sup>⊕</sup>	198	-	-	-	524	0,86
		BH <sub>2</sub> <sup>2⊕</sup>	199	-	227	1,20	320	2,66
119	p-OH	B	198	-	243	1,02	357	2,72
		BH <sup>⊕</sup>	199	-	255	0,96	398	1,90
118	p-OCH <sub>3</sub>	B	198	-	242	1,00	354	2,74
		BH <sup>⊕</sup>	199	-	250	0,96	391	2,42
121	p-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	197	2,16	235	0,98	334	2,98
		BH <sup>⊕</sup>	198	2,60	225	0,98	352	2,54
121a	p-CH <sub>3</sub>	B	196	2,36	236	1,00	332	2,88
		BH <sup>⊕</sup>	197	3,36	241	0,84	353	2,48
122	p-H	B	196	2,24	231	0,92	320	2,26
		BH <sup>⊕</sup>	197	3,12	234	0,76	332	2,08
120	p-Cl	B	197	2,16	232	1,00	323	2,80
		BH <sup>⊕</sup>	197	3,40	233	1,12	329	2,48
123	p-NO <sub>2</sub>	B	199	-	255	-	324	-
		BH <sup>⊕</sup>	200	-	218	-	-	-
		BH <sup>⊕</sup>	200	-	-	-	322	-
127	p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>⊕</sup>	B	197	3,04	230	1,16	300	3,04
		BH <sup>⊕</sup>	197	4,00	223	1,28	314	2,76
124	-OH -OCH <sub>3</sub>	B	198	-	357	1,12	372	2,44
		BH <sup>⊕</sup>	199	-	260	1,00	416	2,00
125	-O-CH <sub>2</sub> -O-	B	198	-	259	1,12	367	2,24
		BH <sup>⊕</sup>	198	-	267	1,00	402	1,72

a Acest maxim aparține cationului tautomer ce rezultă prin protonarea atomului N(5) din nucleul s-triazinic.

Spre a compara energiile tranzițiilor electronice din stare fundamentală în primastare excitată am recurs la procedeul descris de Katritzky și col.<sup>296</sup> folosind în acest scop compușii 104, 118, 120, 121a, 123 și 127 (tab.25). Acest procedeu se bazează pe faptul cunoscut că energia tranziției este proporțională cu frecvența (sau numerele de undă) aparținând benzii celei mai deplasate înspre lungimi de undă mari.

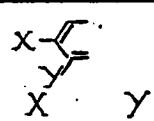
Valorile numerelor de undă ale compușilor 1,3-dimetil- $\beta$ -stiril-dioxo-s-triazinici s-au redat în tabelul 26 dimpreună cu ale E-4-(p-X- $\beta$ -stiril)-stilbenilor și a E-4-(p-X- $\beta$ -stiril)-piridinelor. Datele corespunzătoare ultimelor două tipuri de derivați s-au reprodus după Katritzky și col.<sup>296</sup>

Efectul substituenților în compușii stilbenici este exprimat prin diferența dintre valorile stilbenilor substituiți și nesubstituiți ( $\Delta\bar{\nu} = \bar{\nu}_{\text{x-Stilb}} - \bar{\nu}_{\text{Stilb}}$ ). Aceste diferențe sînt redată în tabelul 27 col.3 și ele sînt, fără nici o excepție, negative, ceea ce demonstrează că introducerea substituenților micșorează energia de tranziție în toate cazurile. Efectul depinde de puterea de conjugare a substituenților și este independent de caracterul atrăgător sau donor de electroni. El descrește în ordinea  $-\text{NO}_2 > -\text{N}(\text{CH}_3)_2 > -\text{OCH}_3 > -\text{Cl} > -\text{CH}_3 > -\text{N}(\text{CH}_3)_3^{\oplus}$

Efectul restului heterociclic din compuşii nesubstituiți la nucleul benzenic rezultă din diferența dintre frecvența compusului  $\beta$ -stiril-heterociclic și frecvența stilbenului ( $\Delta\bar{\nu} = \bar{\nu}_{\text{styr-het}} - \bar{\nu}_{\text{stilb}}$ ). Aceste diferențe s-au redat în primul rînd al tabelului 27 (compusul nr 122). Ele cresc în ordinea:  $\text{P}_y < \text{s-T}_2\text{H}^{\oplus} < \text{s-T}_2\text{H}^{\oplus} < \text{P}_y\text{H}^{\oplus}$  în care  $\text{P}_y$  = piridină,  $\text{s-T}_2$  = 1,3-dimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina, iar  $\text{T}_2\text{H}^{\oplus}$  și  $\text{P}_y\text{H}^{\oplus}$  sînt speciile protonate corespunzătoare.

Tabelul 26

Numerele de undă ale benzii cele mai deplasate în vizibil (banda A) pentru compuşii corespunzând formulei  $X-C_6H_4-CH=CH-R$ <sup>209</sup> :

Nr	Compusul X	R					
		Ph <sup>a</sup>	Py <sup>a</sup>	PyH <sup>⊕a</sup>	s-Tz	s-TzH <sup>⊕b</sup>	
104	p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	30.250	26.750	21.700	22.370	19.080	
119	p-OH	-	-	-	28.010	25.120	
118	p-OCH <sub>3</sub>	32.500	31.200	27.400	28.250	25.570	
121	p-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	-	-	29.940	38.410	
121a	p-CH <sub>3</sub>	33.000	32.000	28.760	30.120	28.330	
122	p-H	33.440	33.200	29.900	31.200	30.110	
120	p-Cl	32.800	32.630	29.400	30.960	30.410	
123	p-NO <sub>2</sub>	28.100	29.950	29.600	30.860	31.060	
127	p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	33.300	-	30.800	33.330	31.640	
							
124	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-	-	-	26.880	24.040
125	-O-CH <sub>2</sub> -O-	-	-	-	-	27.250	24.875

<sup>a</sup> După Katritzky și col.<sup>296</sup>

Tabelul 27

Interacțiunea dintre nucleul heterociclic și substituentul X ( $\Delta \bar{\nu}_{\text{int. cm}^{-1}}$ ) pentru compușii de tip  $X-C_6H_4-CH=CH-R$ <sup>209</sup>

Compu- sul Nr	X	R				
		Ph <sup>a</sup>	Py <sup>a</sup>	PyH <sup>⊕a</sup>	s-Tz	s-TzH <sup>⊕</sup>
122	p-H	0	-240	-3540	-2240	-3330
104	p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-3190	-3260	-5010	-5640	-7870
118	p-OCH <sub>3</sub>	-940	-1060	-1560	-2010	-3600
121a	p-CH <sub>3</sub>	-440	-760	-700	-640	-1420
120	p-Cl	-640	+70	+140	+400	+940
123	p-NO <sub>2</sub>	-5340	+2090	+5040	+5000	+6290
127	p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-140	-	+1040	+2270	+1670

<sup>a</sup>După Katritzky și col.<sup>296</sup>

Ordinea amintită corespunde descreșterii energiei tranzițiilor. După cum se observă din tabelul 3 nucleul 2,4-dioxo-s-triazinic manifestă un efect -M mult mai puternic decât al piridinei, devenind și mai puternic în speciile protonate.

Pentru compușii  $\beta$ -stiril-heterociclici interacțiunea dintre substituent (notat cu X) și sistemul heterociclic (R) se obține scăzând din frecvența observată, valoarea ce se datorește substituentului(X), atât pentru sistemul arenic cât și pentru cel heteroarenic.

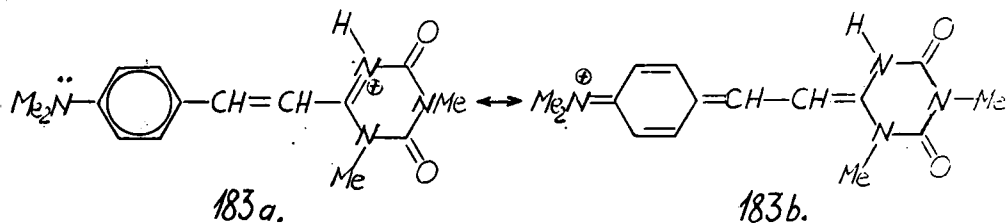
$$\bar{\nu}_{\text{int.}} = \bar{\nu}_{X\text{-Styr.het}} - (\bar{\nu}_{X\text{-Stilb}} - \bar{\nu}_{\text{Stilb.}}) - (\bar{\nu}_{\text{Styr.het}} - \bar{\nu}_{\text{Stilb.}}) - \bar{\nu}_{\text{Stilb.}}, \text{ din care rezultă :}$$

$$\bar{\nu}_{\text{int.}} = \bar{\nu}_{X\text{-Styr.het}} - \bar{\nu}_{\text{Styr.het}} - (\bar{\nu}_{X\text{-Stilb}} - \bar{\nu}_{\text{Stilb.}})$$



Valorile  $\bar{\nu}_{\text{interacțiune}}(\bar{\nu}_{\text{int.}})$  sînt redade în tabelul 27 col.4-7. Pentru grupele donoare de electroni (compuşii nr 104, 118 și 121a)  $\Delta\bar{\nu}_{\text{int.}}$  ele sînt negative demonstrînd cã interacțiunea micşorează energia de tranziție din starea inițială în starea excitată. Acest efect depinde de puterea donoare de electroni a substituentului și descrește în ordinea  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2 > -\text{OCH}_3 > -\text{CH}_3$ . Variația șirului de valori  $\Delta\bar{\nu}_{\text{int.}}$  odată cu trecerea de la sistemul stilbenic la cel stiril-piridinic este neglijabilă. Dimpotrivă prin trecerea de la sistemul stilbenic și 4- $\beta$ -stiril-piridinic la cel  $\beta$ -stiril-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinic valoarea lui  $\Delta\bar{\nu}_{\text{int.}}$  se mărește aproximativ de două ori, ceea ce demonstrează puternicul caracter atrăgător de electroni al ultimului heterociclu.

Este interesant de remarcat interacțiunea conjugativă maximă, care se manifestă în specia protonată 183. Ea se caracterizează prin cea mai puternică deplasare batocromă observată, deci printr-o valoare minimă a numărului de unde cît și a energiei de tranziție. De aceea contribuția formei chinoido(183b), corespunzătoare primei stări excitate, este maximă.



Pentru compuşii stirilici p-clor-substituiți interacțiunea este ușor defavorizată și anume în măsură mai accentuată în cazul stiril-dioxo-s-triazinelor, ceea ce arată cã efectul inductiv, atrăgător de electroni al atomului de clor este mai mare decît e-

fectul mezomer. In cazul derivaților ce conțin substituenți mai puternic atrăgători de electroni ( $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^{\oplus}$ ) energia de tranziție crește puternic, deoarece  $\Delta V_i$  dobîndesc valori pozitive. Valoarea lor este cu atît mai mare (energia de tranziție mai ridicată) cu cît caracterul -M al substituentului și al heterocicului sînt mai intense.

2.5.2. Echilibre de protonare ale unor E-1,3-dimetil-6-(p-X- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine.

2.5.2.1. Funcția de aciditate și utilizarea ei în scopul determinării valorilor  $\text{pK}_a$ .  
299,300,301a

Constanta de ionizare a unui acid  $\text{BH}^{\oplus}$  la concentrații scăzute (aprox.  $10^{-4}\text{M}$ ), în soluții tamponate de pH cunoscut este dată de ecuația:

$$K_a = (a_{\text{H}^{\oplus}} a_{\text{B}} / a_{\text{HB}}) = (a_{\text{H}^{\oplus}} C_{\text{B}} / C_{\text{BH}}) (\gamma_{\text{B}} / \gamma_{\text{HB}}) \quad (1)$$

Logaritmind această expresie, ținînd seamă că la concentrații de tărie ionică 0,1 M  $\text{pH} = -\log a_{\text{H}^{\oplus}}$ , de asemenea că  $-\log K_a = -\log K_{\text{BH}^{\oplus}} = \text{pK}_a = \text{pK}_{\text{BH}^{\oplus}}$  și separînd termenii obținem :

$$\text{pH} = \text{pK}_{\text{BH}^{\oplus}} - \log \left( \frac{C_{\text{BH}^{\oplus}}}{C_{\text{B}}} \right) - \log \left( \frac{\gamma_{\text{BH}^{\oplus}}}{\gamma_{\text{B}}} \right)$$

în care:

$-\text{pK}_{\text{BH}^{\oplus}}$  este constanta de aciditate a speciei  $\text{BH}^{\oplus}$

$-C_{\text{BH}^{\oplus}} / C_{\text{B}}$  este raportul de ionizare care poate fi determinat printre alte metode și pe cale spectrofotometrică<sup>253</sup> atunci, cînd  $\text{BH}^{\oplus}$  și B posedă spectre de absorbție electronică suficient de diferite,

$\gamma_{\text{B}}$  și  $\gamma_{\text{BH}^{\oplus}}$  reprezintă coeficienții de activitate a bazei libere și a formei sale monoprotonate. Valoarea lui  $\gamma_{\text{B}} = 1$ , în timp ce  $\gamma_{\text{BH}^{\oplus}}$  poate fi calculat pe baza ecuației lui Debye-Hückel :

$$\log \gamma_i = - \frac{0,5115 \cdot Z_i^2 \cdot I^{1/2}}{1 + I^{1/2}} + bI \quad (3)$$

unde:

I este tăria ionică, Z valența ionului, iar b o constantă.

Dat fiind că utilizarea scării pH-lui ca măsură cantitativă a acidității soluțiilor a căror tărie ionică 0,1 M este neadecvată, s-a ivit necesitatea găsirii unei alte scări. În anul 1932 Hammett și Deyrup<sup>299</sup> au arătat, că o măsură a acidității poate fi obținută prin determinarea spectrofotometrică a gradului de protonare ai unor indicatori slab bazici. Pentru o astfel de reacție



autorii mai sus citați au definit funcția de aciditate prin expresia

$$H_0 = pK_{BH^{\oplus}} - \log \left( \frac{C_{BH^{\oplus}}}{C_B} \right) \quad (4)$$

Cum pe de altă parte

$$pK_{BH^{\oplus}} = -\log \left( \frac{a_{H^{\oplus}} \cdot C_B \gamma_B}{C_{BH^{\oplus}} \gamma_{BH^{\oplus}}} \right) \quad (5)$$

unde  $a_{H^{\oplus}}$  = activitatea ionului de hidrogen.

Combinând ecuația 4 și 5 și notînd raportul  $(a_{H^{\oplus}} \cdot \gamma_B / \gamma_{BH^{\oplus}}) = h_0$  obținem ecuația 6

$$H_0 = -\log h_0 = -\log \left( \frac{a_{H^{\oplus}} \cdot \gamma_B}{\gamma_{BH^{\oplus}}} \right) \quad (6)$$

Rezultă, că funcția  $H_0$  este independentă de indicatorul particular utilizat cu condiția că  $(\gamma_B / \gamma_{BH^{\oplus}})$  să fie identic pentru orice indicator într-o soluție de aceeași aciditate. Deși această identitate pentru o serie de baze cu structuri similare, există adeseori abateri puternice între funcțiile de aciditate  $H_0$  ale bazelor a căror structuri diferă.

Dat fiind că la diluție infinită  $\gamma_B = \gamma_{BH^{\oplus}} = 1$  înseamnă că în aceste condiții  $a_{H^{\oplus}} = C_{H^{\oplus}}$  și prin urmare  $H_0 = -\log a_{H^{\oplus}} = pH$ .

De aceea funcția de aciditate  $H_0$  standard este raportată la o diluție infinită.

Determinarea scării  $H_0$  pentru o serie de soluții de aciditate crescândă se efectuează cu ajutorul ecuației 4, iar metoda spectrofotometrică constituie o metodă simplă și adecvată pentru măsurarea raportului  $(C_{BH^{\oplus}}/C_B)$  a unei baze slabe.

Aplicabilitatea ecuației lui Hammett pentru determinarea valorilor  $pK$  prin metoda spectrofotometrică se bazează tot pe ecuația 4 scrisă în forma :

$$pK = H_0 + \log \frac{C_{BH^{\oplus}}}{C_B} = H_0 + \log \frac{\epsilon - \epsilon_B}{\epsilon_{BH^{\oplus}} - \epsilon} \quad (7)$$

în care  $\epsilon$  și  $\epsilon_B$  și  $\epsilon_{BH^{\oplus}}$  reprezintă coeficienții molari de extincție ai amestecului respectiv ale celor două specii B și  $BH^{\oplus}$ .

Această metodă este dependentă de proprietățile substratului indicator și în speță de îndeplinirea următoarelor două condiții:

1) Să existe o regiune a spectrului în care absorbțiile speciilor B și  $BH^{\oplus}$  sînt destul de diferite,

2) Curbele de absorbție să fie independente de concentrația acidului mineral în mediu.

În timp ce prima condiție este satisfăcător realizată în marea majoritate a cazurilor, se constată că îndeplinirea celei de a doua constituie mai degrabă o excepție, îndeosebi cînd specia  $BH^{\oplus}$  prezintă o bandă de mare intensitate. <sup>302,303</sup>

În unele cazuri pentru mici deplasări laterale ale acestei benzi s-a arătat posibilitatea de a efectua corecții <sup>304,305</sup>. S-au propus cîteva metode de determinare a lui  $\lambda_{BH^{\oplus}}$  și  $\epsilon_{BH^{\oplus}}$  <sup>303,305-312</sup> dar numai unele din ele rezolvă problema acelor efecte de mediu, care implică, pe lîngă o importantă deplasare laterală a principalei benzi  $BH^{\oplus}$  și o creștere mai mult sau mai puțin pronunțată a lui  $\epsilon_{\max BH^{\oplus}}$  cu sporirea concentrației acidului mineral <sup>310-312</sup>.

Determinarea valorilor  $pK_a$  ale bazelor corespunzând formulei 107 a fost efectuată însă nu în soluții apoase, ci în soluție acuo-etanolică 50% vol.

Deși actualmente datele literaturii oferă numeroase exemple de determinări ale unor funcții  $H_0$  în soluții alcoolice sau aquo-alcoolice<sup>300,301b</sup>, nu am găsit decît un singur caz, în care autorii au folosit ca dizolvant etanol apos 50%vol. Este vorba despre lucrările lui Vetesnik și col.<sup>313</sup>, care au studiat din acest punct de vedere o serie de indicatori 2-hidroxi-azobenzenici (alături de 2-și 4-nitroanilină) operînd însă în prezența acidului perchloric. Ei au găsit, în concordanță cu datele lui Jaffé și col.<sup>314,315</sup> relative la o serie de azo-derivați aromatici în etanol apos 20% vol. față de  $H_2SO_4$ , că pentru toți compușii studiați, ca și pentru etaloanele nitranilinice primare în acelaș mediu subsistă un paralelism satisfăcător al dependenței  $\log C_{BH^+}/C_B$  versus  $C_{H_2SO_4}$ .

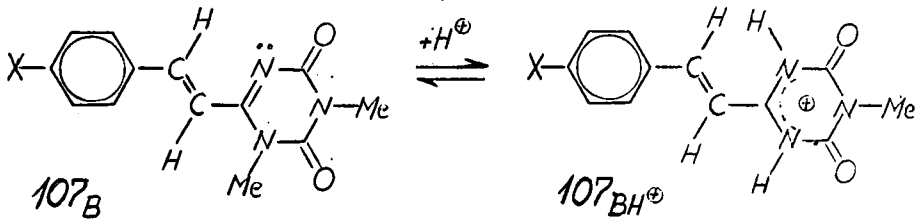
Este cunoscut că verificarea acestui paralelism reprezintă condiția primordială pentru construirea oricărei funcții de aciditate  $H_0$ , adică pentru ancorarea funcției determinate în cazul unui substrat organic la valoarea  $pK_{BH^+}$  a etalonului nitranilinic primar (care a fost determinată la valori bine definite ale pH-ului în acelaș mediu).

Spre a releva caracterul de bază Hammet (indicatori de  $H_0$ ) al compușilor azoici odată cu faptul, că determinările s-au efectuat într-un solvent aquo-alcoolic, autorii mai sus menționați au notat funcțiile astfel obținute cu simbolul  $H_0$ , notație care se va vedea în continuare, că a devenit justificată și în cazul compușilor noștri.

2.5.2.2. Determinarea spectrofotometrică a valorilor  $\lambda_{B}$  a unor E-1,3-dimetil-6-(p-X- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine în soluție aquo-etanolică 50%vol:cu acid sulfuric<sup>316</sup>.

Determinarea valorilor  $\lambda_{BH^{\oplus}}$ ,  $\epsilon_{BH^{\oplus}}$  și  $C_{BH^{\oplus}}/C_B$ .

Echilibrul protolitic pentru care am determinat constantele  $pK_{BH^{\oplus}}$  și funcția de aciditate  $H_0$  în mediu aquo-etanolic 50%vol. în prezența  $H_2SO_4$  este următorul<sup>316</sup>:



După cum arată fig.11 referitoare la cazul particular al compusului 121a<sub>B</sub> (tabelul 28) protonarea bazelor de tipul I comportă un puternic efect de mediu (în funcție de concentrația acidului sulfuric), cu o foarte sensibilă deplasare laterală și tot odată o continuă creștere a intensității benzii acidului conjugat 121a<sub>BH<sup>oplus</sup></sub>.

În consecință, pentru a putea obține valori corecte ale mărimilor  $\lambda_{BH^{\oplus}}$  și  $\epsilon_{BH^{\oplus}}$ , am recurs la metoda lui Haldna<sup>310</sup>, care implică reprezentarea dependenței  $\epsilon_{max.BH^{\oplus}} = f(C_{acid})$  nu doar în limitele curbei de titrare propriu-zise, ci și în domeniul concentrațiilor mai înalte decât cea minimă necesară pentru protonarea completă. Aceasta face posibilitatea determinarea celei din urmă datorită faptului, că de la valoarea respectivă curba de titrare cu alură sinusoidală devine liniară cu o pantă finită, ceea ce permite a se găsi punctul, care marchează începutul liniarizării și prin aceasta de a se alege dintre curbele de extincție

înregistrate succesiv la concentrații tot mai mari de acid mineral, pe acea care caracterizează specia  $BH^{\oplus}$  în momentul dispariției speciei B.

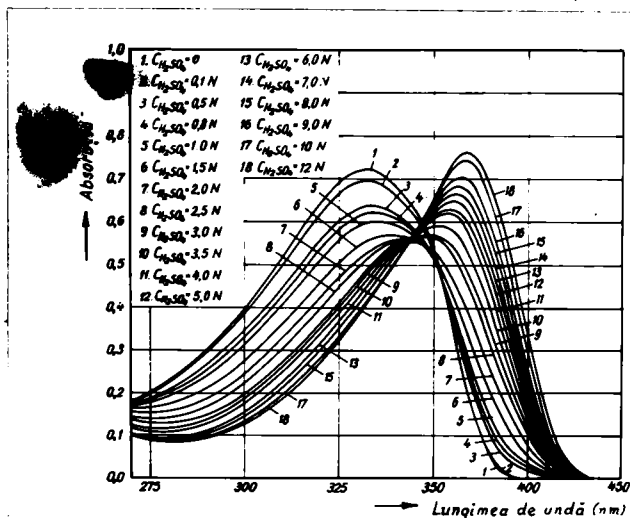
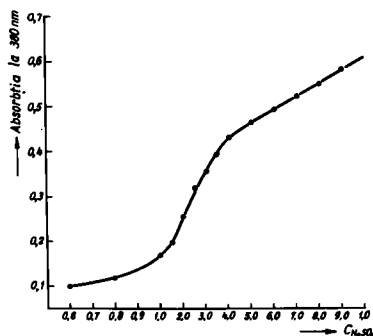


Fig.11 Modificările spectrelor compușilor 12la<sub>B</sub> și 12la<sub>BH<sup>⊕</sup></sub> în funcție de  $C_{H_2SO_4}$  în etanol apos 50 vol% ( $C = 2,5 \cdot 10^{-5}$  mol/l, grosimea cuvei = 1 cm)

În principiu apare evident din însăși ecuația 7, că cea mai exactă determinare a valorilor raportului  $C_{BH^{\oplus}}/C_B$  va putea fi realizată în domeniul de lungimi de undă în care diferența dintre  $\epsilon_{BH^{\oplus}}$  și  $\epsilon_B$  este maximă. Din figura 11 reiese, că în cazul particular respectiv, acest domeniu este axat pe  $\lambda = 300$  nm, deci mai mare chiar decât  $\lambda_{max}$  al benzii celei mai intense, care s-a înregistrat pentru acidul conjugat 107<sub>BH<sup>⊕</sup></sub> la o valoare  $C_{H_2SO_4} = 12 N$ .

Fig.12 redă pentru același caz particular din fig.11 aspect-

tul grafic al procedurii sus arătat după Haldna (l.c.) și anume variația absorbției în funcție de  $C_{H_2SO_4}$  la 380 nm. Se poate vedea, că liniarizarea curbei începe din momentul în care concentrația de  $H_2SO_4$  atinge valoarea  $C_{H_2SO_4} = 4$  N, așadar începând cu curba 11 din fig.11. Analiza atentă a fenomenelor și relațiilor, efectuată de Haldna a scos în evidență, că liniarizarea nu este altceva decât expresia unei variații monotone în starea de hidratare a speciei  $BH^{\oplus}$ .



Curba de titrare a bazei 121a la 380 nm.  
 în etanol apos 50 vol%( $c=2,5 \cdot 10^{-5}$  mol/l  
 cuva=1 cm)

Fig. 12

### Determinarea valorilor $pK_a$ și a scării $H_0'$

Determinări prealabile cu scop de orientare au arătat, că indicatorul cu bazicitatea cea mai apropiată de a compușilor noștri este p-nitroanilina (p-NA), pe care am adoptat-o deci ca indicator de referință. Mărimea  $pK_a$  a acidului său conjugat în etanol apos 50%vol. a fost determinată de Vetesnik, care a găsit  $pK_{a(p-NA)} = +0,239$  la  $20^\circ C^{317}$ . Calculul valorilor ( $pK_{BH^{\oplus}})_{107}$  are la bază ecuația :



$$(pK_{BH^+})_{p-NA} - (pK_{BH^+})_{107} = \log\left(\frac{C_{BH^+}}{C_B}\right)_{pNA} - \log\left(\frac{C_{BH^+}}{C_B}\right)_{107} + \log\left(\frac{f_B}{f_{BH^+}}\right)_{107} \left(\frac{f_{BH^+}}{f_B}\right)_{p-NA} \quad (8)$$

Fig.13 redă variația raportului  $C_{BH^+}/C_B$  în funcție de  $C_{H_2SO_4}$ . Se poate constata un paralelism foarte satisfăcător nu numai între diversele baze 107, ci și în comparație cu etalonul p-NA, pe întreg domeniul de acidități cuprinse în intervalul  $C_{H_2SO_4} = 0,1-5$  N.

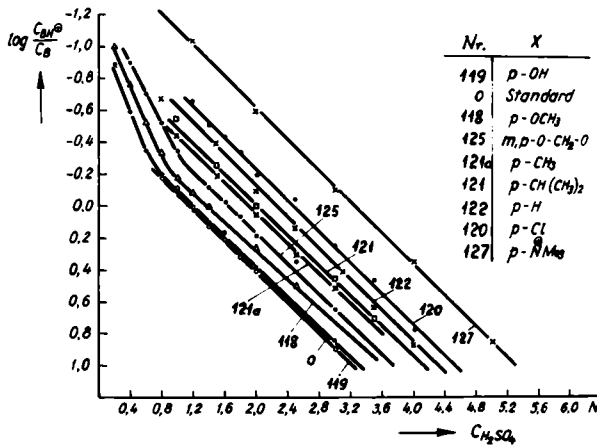


Fig. 13

Funcțiile  $\log C_{BH^+}/C_B$  "versus"  $C_{H_2SO_4}$  pentru diverși indicatori 107<sub>B</sub> și pentru etalonul p-NA

Fig. 14

Intrucît această alură denotă, că ambele specii B și BH<sup>+</sup> au în fiecare caz coeficienți de activitate practic egali, este jus-

tificat a socoti ultimul termen din membrul al doilea al ecuației 8 ca nul. In consecință la baza calculelor poate sta efectiv ecuația :

$$(pK_{BH^{\oplus}})_{p-NA} - (pK_{BH^{\oplus}})_{107} = \log \left( \frac{C_{BH^{\oplus}}}{C_B} \right)_{p-NA} - \log \left( \frac{C_{BH^{\oplus}}}{C_B} \right)_{107} \quad (9)$$

Valorile  $(pK_{BH^{\oplus}})_{107}$  astfel calculate figurează în tabelul 28

Introducându-le în ecuația 4 s-au obținut valorile  $(H'_0)_{107}$  (tab.29).

Tabelul 28

Valorile  $pK_a$  pentru cîțiva indicatori E-1,3-dimetil-6-(p-x-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici în etanol apos 50%vol la  $25 \pm 1^\circ C$  316

Nr	Indicatorul X	$pK_{a+0,02}$	$\lambda_{anal.}$ (nm)
119 <sub>B</sub>	p-OH	+0,25	410
118 <sub>B</sub>	p-OCH <sub>3</sub>	+0,12	410
125 <sub>B</sub>	m,p-O-CH <sub>2</sub> -O-	-0,01	430
121a <sub>B</sub>	p-CH <sub>3</sub>	-0,10	380
121 <sub>B</sub>	p-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,15	370
122 <sub>B</sub>	H	-0,26	360
120 <sub>B</sub>	p-Cl	-0,38	360
127 <sub>B</sub>	p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-0,77	330

Comparația scării  $(H'_0)_{107}$  cu alte scări  $H'_0$  în soluții aquo-etanolicе și cu scara  $(H'_0)_{NA}$

Fig.14 prezintă această comparație pentru tipurile de indicatori și mediile notate în legendă.

Precum se vede scara  $(H'_0)_{107}$  a compușilor noștri în mediu aquo-etic 50%vol. cu  $H_2SO_4$  coincide perfect cu scara  $H'_0$  deter-

minată de Vetesnik și col.<sup>313</sup> pentru compușii azoici în același sistem solvant însă cu  $\text{HClO}_4$ . Confirmând faptul cunoscut, că pînă la o anumită limită superioară a acidității tăria acizilor sulfuric și percloric este practic aceeași<sup>5</sup>, coincidența în chestiune denotă pe de altă parte, că deși diferă profund prin constituția lor și în special, drept consecință, prin modul protonării, atît bazele noastre de tipul 107 cît și cele din categoria compușilor azoici se comportă ca baze Hammett (scara  $H'_0$  dovedindu-se practic coincidentă cu cea a indicatorilor nitranilinici în același mediu și în tot domeniul de aciditate cercetat).

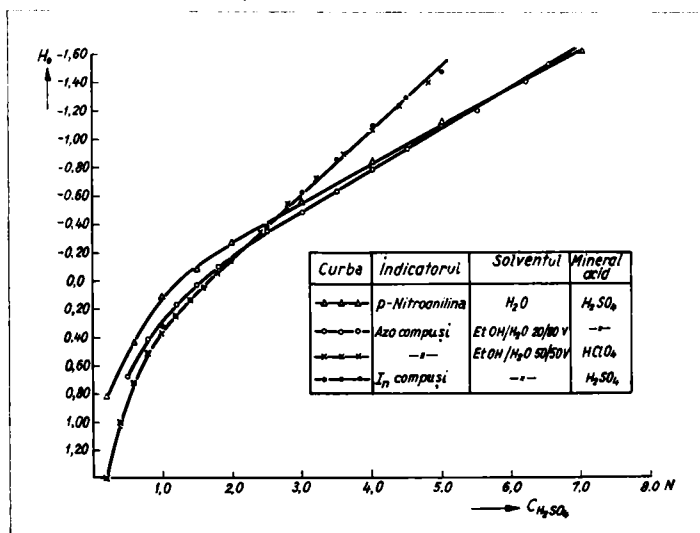
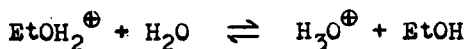


Fig.14 Scările  $H'_0$  (și  $H_0$ ) pentru diverse tipuri de indicatori în diverse medii

Din fig.14 mai rezultă de asemenea, că în domeniul unor concentrații scăzute în acid sulfuric valorile  $H_0$  pentru soluțiile aquo-etanolice conținând acid sulfuric sînt mai pozitive decît valorile  $H_0$  pentru soluțiile apoase de acid sulfuric. Acest fapt este în concordanță cu efectul general cunoscut, că adăugarea unei soluții apoase diluate de acid la solvenții organici (precum și etanolului<sup>318-325</sup>) reduce activitatea ionului de hidrogen<sup>325</sup>. La concentrații mai ridicate de acid ( $C_{H_2SO_4} > 3 N$ ) în cazul soluției de 50% vol. etanol-apos) funcția  $H_0$  în etanol apos crește liniar cu normalitatea în acid și anume mai accentuat decît în soluții apoase. Panta lui  $H_0$  crește proporțional cu procentul în etanol (0% etanol < 20 % EtOH < 50% EtOH). Acest fenomen se datorește faptului că în sistemul etanol-apă protonul este solvatat preferențial de către apă, cu alte cuvinte apa este o bază mai puternică decît etanolul<sup>304,318,326-328</sup> și echilibrul



este deplasat spre dreapta.

#### Descrierea metodei de măsurare a raportului $\log C_{BH^{\oplus}}/C_B$

O cantitate de 6,25 ml dintr-o soluție de stiril-dioxo-s-triazină ( $1,0 \cdot 10^{-4} M$ ) în etanol 96 % p.a. se picură într-un balon cotat de 25 ml și apoi se aduce aproape de cotă și de concentrația dorită cu soluție apoasă de acid sulfuric și apă bidistilată. S-au utilizat soluții de acid sulfuric de concentrație riguros egală cu 0,1; 1,0; 10 și 30 N. După răcire la temperatura ambiantă ( $25 \pm 1^{\circ} C$ ) se completează la cotă pipetînd apă distilată. Soluția se transferă într-o cuvă de silice avînd grosimea de 1 cm și se înregistrează spectrul în domeniul 200-600 nm, utilizînd un aparat UNICAM Sp-8000. În fascicolul de referință se pune o soluție oarbă.

Tabelul 29

Dependența ( $H'_0$ )<sup>107</sup> de concentrația în acid sulfuric în etanol-a-  
pos 50 %vol.<sup>316</sup>

Echiv./l $H_2SO_4$	$H'_0$	Indicatorul $I_n^*$ n
0,2	+ 1,40	118
0,4	+ 1,010	118,125
0,6	+ 0,735	118,121,125
0,8	+ 0,475	118,121,122,125
1,0	+ 0,325	118-122,125
1,2	+ 0,238	118-122,125
1,4	+ 0,140	" "
1,6	+ 0,051	" "
1,8	- 0,050	" "
2,0	- 0,150	" " 127
2,5	- 0,385	120-122,125,127
3,0	- 0,623	" "
3,5	- 0,86	120-125,127
4,0	- 1,09	120,122,127
4,5	- 1,29	120,127
5,0	- 1,45	127

\* Numerele corespund celor redată în tabelul 28

preparată în același mod cu soluția acidă corespondentă (utilizând acid sulfuric p.a.U.C.B.). Aceste soluții s-au preparat înaintea determinărilor păstrându-se la întunec pentru a se împiedeca fotoizomerizarea trans-cis. Utilizarea soluțiilor s-a efectuat în cameră întunecată la lumină roșie.

2.5.3. Echilibre de protonare și de tautomerie ale acizilor conjugăți în prima treaptă ale unor E-6-(p-dialchilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine în soluții de etanol apos 50% vol. în prezența H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

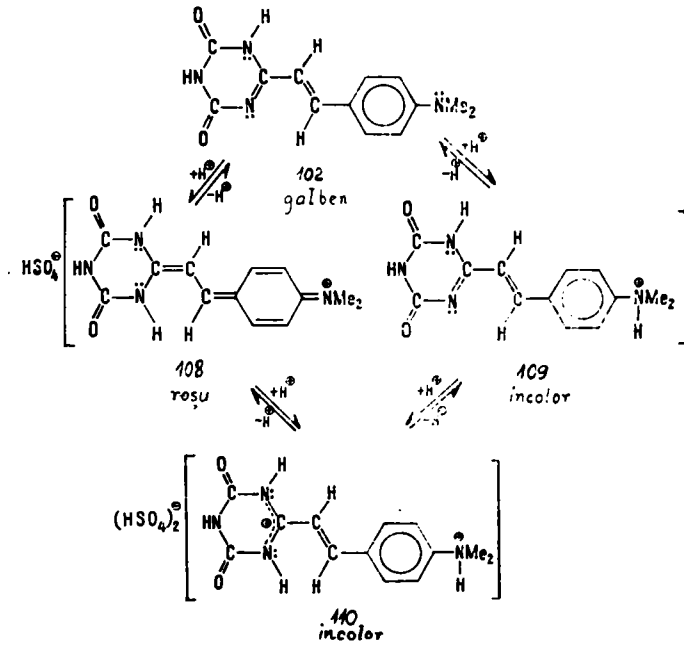
2.5.3.1. Aprecierea semicantitativă prin spectrofotometrie în ultraviolet-vizibil a echilibrelor protolitice, ce se stabilesc în soluții aquo-etanolice 50%vol. de E-6-(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazină în prezența acidului sulfuric<sup>203</sup>.

Un studiu spectrofotometric de ordin semicantitativ<sup>203</sup> a arătat, că în soluții aquo-etanolice 50% vol. și în prezența unui acid mineral E-6-(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina(102), bază colorată în galben portocaliu, dă naștere în prima treaptă de protonare la două tipuri de acizi conjugăți, unul incolor (109) și altul de culoare roșie închisă (108). La concentrații mai mari în acid mineral se stabilește echilibrul în cea de a doua treaptă de protonare, care conduce la specia diprotonată(110).

Tautomeria speciilor monoprotonate, amonium-triazinium, este esențialmente pe deplin similară tautomeriei amonium-azonium, pe care o prezintă sărurile p-amino-azoderivaților cu un echivalent de acid.

Descoperită de J.Thiele la clorhidrații p-amino-azobenzenu-  
lui<sup>329</sup> și categoric elucidată pentru prima oară, precum se știe, de A.Hantzsch et al.<sup>330</sup>, acest tip particular de tautomerie (care aparține pe lângă diverse altele genului destul de larg și multiform al tautomeriei "benzoido-chinoide") a constituit de la început și pînă în epoca actuală, nu fără repetate controverse<sup>331-334</sup> obiectul multor cercetări larg extinse asupra unei game foarte va-

riate de amino-azoderivați, cercetări minuțios aprofundate mai ales în ultima vreme, pînă la determinarea constantelor de aciditate ale perechilor de acizi conjugați, respectiv a constantelor echilibrului tautomere, ce se stabilesc între ei în soluție<sup>337b, 336-345</sup>. Echilibrele protolitice pentru derivații menționați pot fi reproduse prin schema :



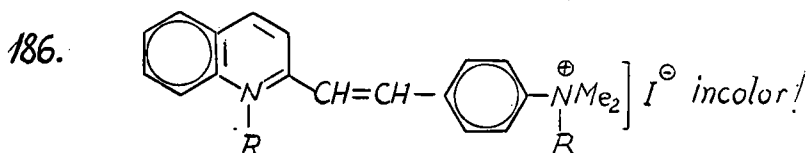
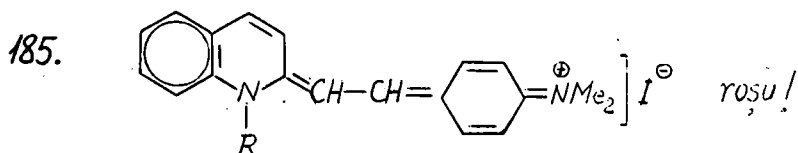
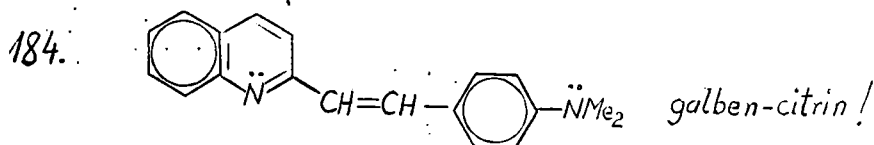
Interpretarea dată de noi prin formula 108 fenomenului de halocromie , pe care îl prezintă baza 102, tot astfel asumarea posibilității unei tautomerii benzoido-chinoide 108  $\rightleftharpoons$  109 în soluție și în sfârșit structura 110 pe care am atribuit-o formei diprotonate(110) a bazei 102, apar pe deplin justificate teoretic și se bazează pe studiul spectrofotometric menționat<sup>203</sup>, ca și pe datele de ordin preparativ.

Cît privește aspectele privind relațiile dintre structura sistemelor dimetilamino-stirilice și culoare, ele au fost mai de mult complet elucidate<sup>159,163-167,346</sup>, încît formula 108 a speciei de culoare roșie închisă se impune de la sine. Intradevăr în cazul bazei 102 ne găsim în prezența unui sistem cromofor cu structură azometinică tipică, aparținînd categoriei coloranților hemicianinici<sup>160,204,205</sup>. Pentru prima dată halocromia acestor sisteme a fost observată la compușii p-dimetilamino-benziliden-pirolenici sau -indolenici, ai căror acizi conjugați de culoare roșie violacee iau naștere la condensarea pirolilor, indolilor și izoindolilor cu p-dimetilaminobenzaldehida în prezența unui acid mineral<sup>189-196</sup>. Totuși analogia menționată este valabilă doar în sens mai larg, dat fiind că derivații anterior citați posedă un sistem benzilidenic și nu unul stirilic.

Un exemplu absolut analog și cu deosebire sugestiv îl constituie acel al  $\alpha$ -(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-chinolinei (184), colorată, ca atare în galben citrin. Această bază formează cu acizii tari o sare de culoare roșie intensă (185, R=H), a cărei structură, ca specie de sine stătătoare este dovedită prin faptul (observat pentru prima oară în acest caz), că produsul de condensare al iodurii de N-metil-chinaldiniu cu pDAB(185, R=CH<sub>3</sub>) are aceeași culoare roșie intensă și că, pe de altă parte condensarea



chinaldinei cu iodura de (p-formo-fenil)-trimetilamoniu dă naște-  
re izomerului 186, care este dimpotrivă incolor<sup>20a</sup>



Dat fiind că în sistemul conjugat al bazei 184 atomul de azot al nucleului chinolinic este mult mai bazic decât cel al grupei dimetil-amino, se înțelege că ea va accepta protonul la atomul de azot al nucleului chinolinic, iar culoarea roșie a speciei protonate 185 (R=H) se datorește desigur delocalizării mult mai intense a sistemului de electroni  $\pi$ . Intradevăr cuaternarizarea grupei dimetilamino, care suprimă conjugarea proprie sistemului de tip 184 duce la izomerul incolor 186.

Dacă însă între bazicitățile celor două centre acceptoare de proton nu există o diferență prea mare, este de așteptat-(în cazul unor sisteme asemănătoare celor menționate) dimpotrivă, ca în soluție, tautomerul incolor să substituie în echilibru cu cel colorat.

Studiul spectrofotometric în vizibil și ultraviolet.

În acest scop am înregistrat cu un spectrofotometru UNICAM SP 800, în cuvă de 2,00 cm grosime, mai întâi curbele de absorbție a 12 soluții acvo-etanolice 50% în volume, formând o serie cu concentrație constantă  $2 \cdot 10^{-5}$  mol/l în bază 102 și cu concentrația treptat crescândă de la 0 la 6 mol/l  $H_2SO_4$  (raportul molar acid/bază fiind astfel variat între limitele  $0 \div 300.000$ ).

Această familie de 12 curbe este redată în fig.15. Curba 1 este cea proprie bazei libere 102, iar celelalte aparțin sistemelor ce conțin și  $H_2SO_4$  în concentrație treptat mai mare. Este ușor de văzut, că spectrul bazei 102 prezintă 4 benzi, dintre care una intensă la 438 nm, responsabilă pentru culoarea galbenă a substanței, alte două mai slabe la 258 și aprox.202 nm și una foarte slabă la 325 nm. Ultima a putut fi sesizată cert numai la o concentrație dublă ( $4 \cdot 10^{-5}$  mol/l) și într-o grosime dublă de strat (4 cm, fig.18 curba 13).

Fig. 15 prezintă stabilirea succesivă a echilibrelor corespunzătoare celor două trepte de protonare, adică deplasarea celor care marchează prima treaptă în favoarea celor proprii treptei a doua, odată cu creșterea concentrației în acid.

Precum se vede, aceste fenomene își găsesc expresia într-o serie de 8 puncte izobestice situate la 486 nm( $Pi_1$ ), 342 nm( $Pi_2$ ), 308 nm( $Pi_3$ ), 266 nm( $Pi_4$ ), 247 nm( $Pi_5$ ), apr.235 nm( $Pi_6$ ), 231 nm ( $Pi_7$ ) și aprox.199 nm( $Pi_8$ ) (vezi și tab. 30). Concomitent cu slăbirea treptată până la dispariție a benzilor bazei 102 apar și se intensifică în același mod noi benzi cu maxime la 516 (curbele 4-6) ~ 305 (curbele 4-8), ~ 230 și ~ 223 nm (curbele 4-9). În mod evident banda de la 516 nm aparține cationului 108, fiind responsabilă în principal de culoarea roșie a acestuia. Eventuale alte benzi ale

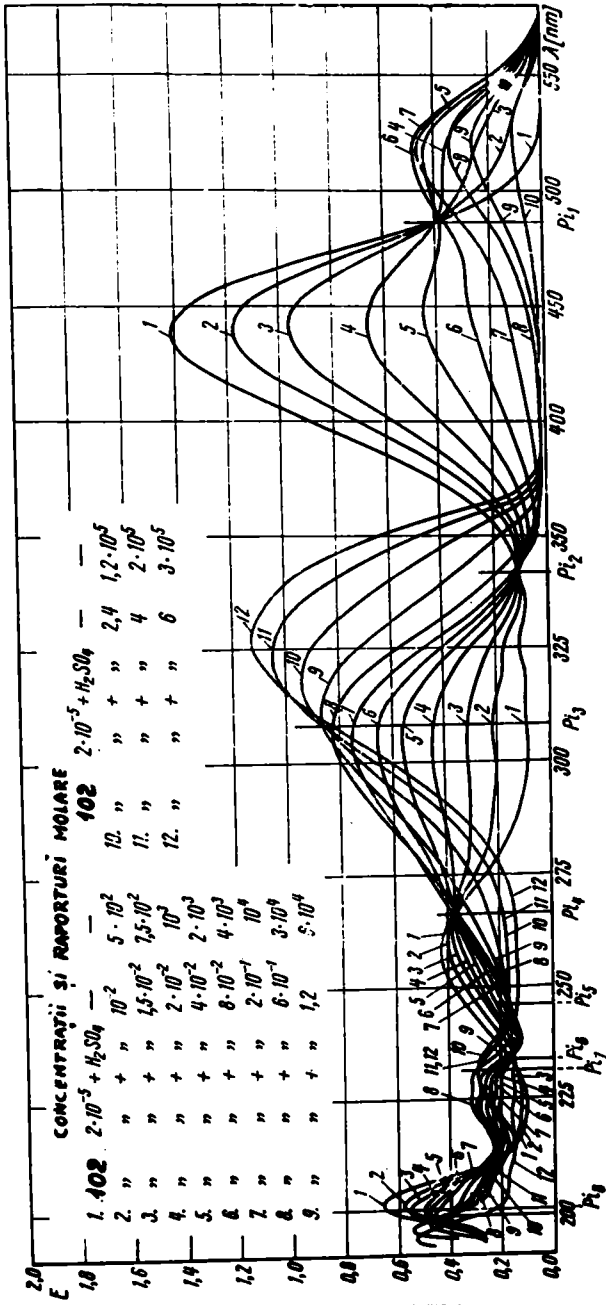
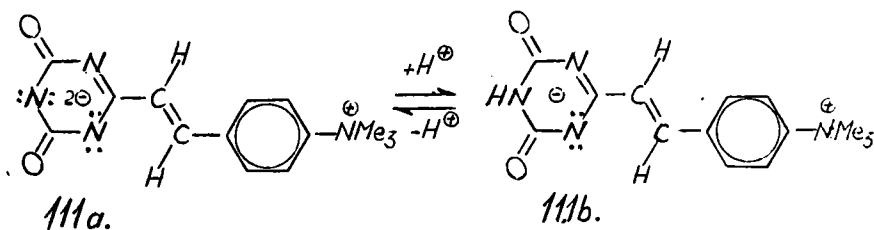


Fig. 10. Curbe de extincție a săruii 102 și ale speciilor sale protonate tauromera (100 și 100) și tirononati (110) în soluția aqueo-izotonică 500 VO.

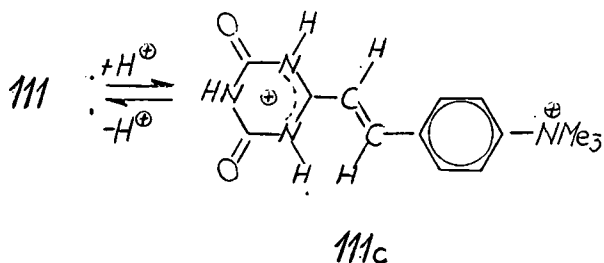
acestui cation în domeniul ultraviolet nu se lasă sesizate, foarte probabil pentru că sînt acoperite de absorbția celorlalte componente ale sistemului. În adevăr maximele de absorbție la 305, 230 și 223 nm trebuie atribuite formei tautomere 109, incoloră. Această concluzie se desprinde din studiul spectral al sării de amoniu cuaternare 111 în același solvent și la aceeași concentrație, ca și cea a bazei 102 pentru spectrele din fig.15.

Spectrul acestui ion de amoniu cuaternar a cărui structură corespunde cu cea a combinației monoprotonate tautomere 109 a bazei 102 s-a putut defini cu certitudine examinîndu-se modificarea absorbției lui 111, în funcție de aciditatea mediului, cu începere din domeniul alcalin ( $\text{KOH} = 5 \cdot 10^{-1} \text{ mol/l}$ ) (fig.16 și fig.17) și pînă în domeniul puternic acid ( $\text{H}_2\text{SO}_4 = 6 \text{ mol/l}$ ).

Din fig.16 reiese că punctul izobestic, situat la 273 nm (curbele 1-3) marchează echilibrul protolitic 108 109, iar punctele izobestice situate la 303 și 248 nm (curbele 3-5) echilibrul  $111_a \rightleftharpoons 111_b$ .



Pe de altă parte fig.17, care redă o familie de 6 curbe de absorbție ale unor soluții acide ( $\text{C}_6\text{H}_2\text{SO}_4 = 10^{-3} + 6 \text{ mol/l}$ ) ale lui 111 în concentrația sus amintită, arată (v.curbele 7+11) că, odată cu creșterea acidității în continuare, cationul 111 intră în echilibru cu un derivat monoprotonat al său la nucleul triazinic, întru totul corespunzător ca structură cu compusul diprotonat 110.



Acest echilibru este marcat prin punctele izobestice de la 308,231 și aprox.197 nm (fig.17,curbele 7-11). De notat că cele trei puncte izobestice coincid atât ca poziție cât și ca intensitate cu  $Pi_3$ ,  $Pi_7$  și aproximativ cu  $Pi_8$  din fig.15.

Urmează în mod neîndoielnic, că maximele 302,230 și 223 nm din fig.17 (curba 6) aparțin cationului III neprotonat și deci deopotrivă cationului III b, precum s-a arătat mai sus.

Tot din figurile 15 și 17 reiese, că creșterea ulterioară a acidității peste  $6 \cdot 10^{-1}$  mol/l  $H_2SO_4$  (curbele 9-12 din fig.15 și 7-11 din fig.17) determină o acoperire progresivă a benzii de la 302-305 nm printr-o nouă absorbție mai intensă și la  $\lambda$  mai mare, acest maxim deplasându-se și crescând în intensitate. Se conturează astfel treptat un nou maxim, situat la aprox. 325 nm, atunci când  $C_{H_2SO_4}$  atinge valoarea 4 mol/l. Totodată banda de la 230 nm se menține (slăbind ușor datorită intervenției protonării în treapta a 2-a) și în schimb dispare cea de la 223 nm. În mod evident primele două benzi (325 și 230 nm) aparțin cationului bivalent IIIc respectiv IIIc.

Pentru claritate s-au trasat în fig.18 trei curbe izolate, una (fig.15 nr 1) corespunzătoare bazei libere II, alta (fig.15 nr 6) corespunzătoare absorbției maxime în vizibil și deci concentrației maxime pe care o poate atinge forma monoprotonată la nucleul triazinic 108 (prezentînd firește și benzile tautomerului

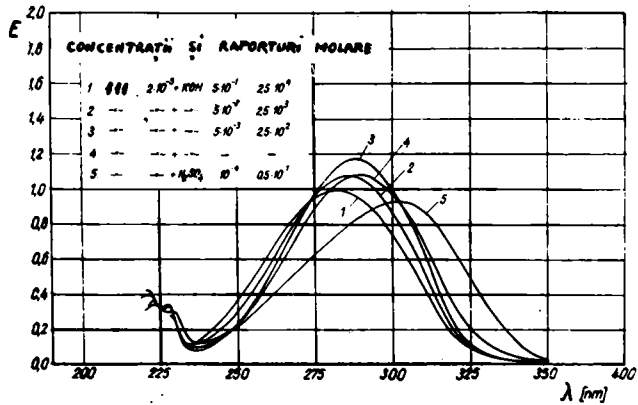


Fig.16 Curbe de extincție proprii ionului de amoniu cuaternar III și amfionilor corespunzători (IIIa și IIIb) în soluție aquo-etanolică 50% vol.

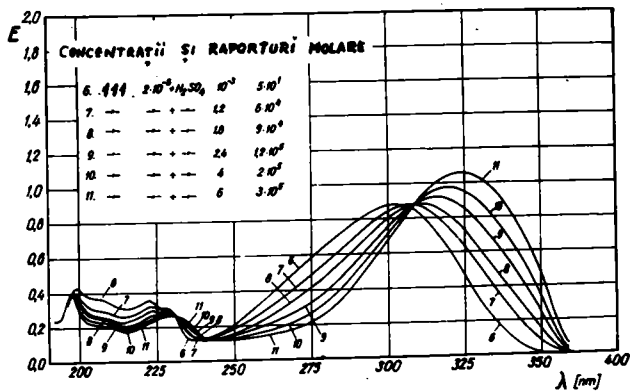


Fig.17 Curbe de extincție proprii ionului de amoniu cuaternar III și speciei sale monoprotonate IIIc în soluție aquo-etanolică 50% vol.

109), iar a treia (fig.15 nr 12) corespunzătoare compusului diprotonat în concentrația maximă atinsă de acesta.

Odată cu aspectele de mai sus reiese, că punctele izobestice  $Pi_1, Pi_2, Pi_4$  și  $Pi_6$  (fig.15) sînt determinate de stabilirea celor două echilibre de protonare în prima treaptă  $102 \rightleftharpoons (108 + 109)$ , primele două puncte fiind în mod evident proprii echilibrului protolitic particular  $102 \rightleftharpoons 108$  (fig.15 curbele 1-5), iar ultimele două echilibrului  $102 \rightleftharpoons 109$  (fig.15, curbele 1-7), dat fiind că el apare pe panta ascendentă a benzilor de la 258 nm și 230, aparținînd bazei 102 respectiv cationului 109. Rezultă că echilibrul particular  $102 \rightleftharpoons 109$  devine sesizabil, așa cum reiese din fig.15 (curbele 1-7) începînd cu o concentrație molară  $C_{H_2SO_4} 10^{-2}$ , ceea ce arată, că tautomerul 109 începe să apară concomitent cu 108.

Cît despre punctele izobestice  $Pi_3, Pi_7$  și  $Pi_8$  am subliniat mai sus coincidența poziției și intensității lor cu ale punctelor izobestice, ce apar în spectrul cationului monovalent 111 și al combinației sale monoprotionate 111c (fig.17). Aceasta denotă în mod evident, că nu este vorba de echilibrul de protonare în treapta a doua,  $109 \rightleftharpoons 110$ , care se stabilește, după cum s-a văzut, începînd de la o concentrație molară  $C_{H_2SO_4} > 0,6 \text{ mol/l}$  (curbele 9-12) Pe traseul acestor curbe se întîlnește și un punct izobestic, care trebuie atribuit echilibrului particular  $108 \rightleftharpoons 110$  și anume  $Pi_5$ . Absența altor eventuale puncte izobestice proprii acestui echilibru particular stă probabil în relație cu acoperirea benzilor cationului colorat 108, în domeniul ultraviolet al celorlalte componente (109 și 110).

Domeniile aproximative de concentrații molare în  $H_2SO_4$  în care sînt sesizabile diversele echilibre discutate mai sus, ca și punctele izobestice corespunzătoare sînt redată în tabelul 30.

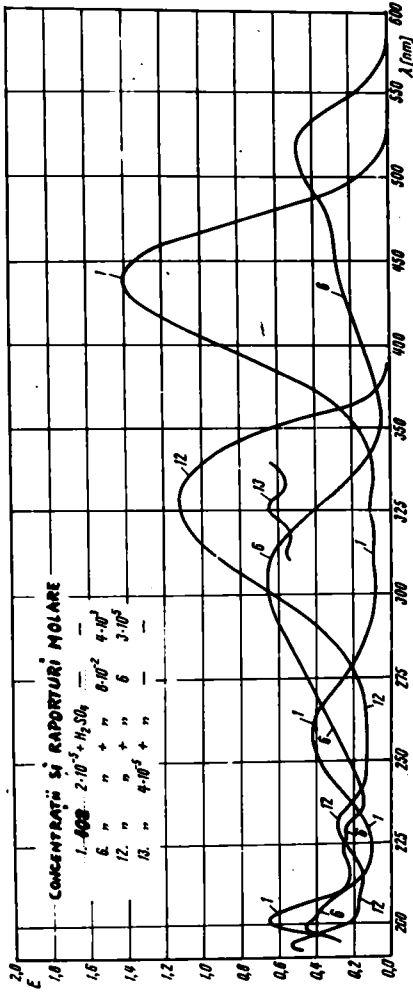


Fig. 18. Curba de extincție a bazei 102 comparativ cu cele ale speciilor sale monoprotonate 109 și 109 Ia, cea mai înaltă concentrație a acestora în volumul monocromatiză 500 vol.



Tabelul 30

Intervalele aproximative de concentrații molare  $H_2SO_4$  (raporturi molare  $H_2SO_4$ /Bază 102) și punctele izobestice corespunzătoare fiecăruia din echilibrele ce se stabilesc între speciile 102, 108, 109 și 110 în soluție aquo-etanolică 50%vol. (Concentrația molară a bazei 102 =  $2 \cdot 10^{-5}$  mol/l).

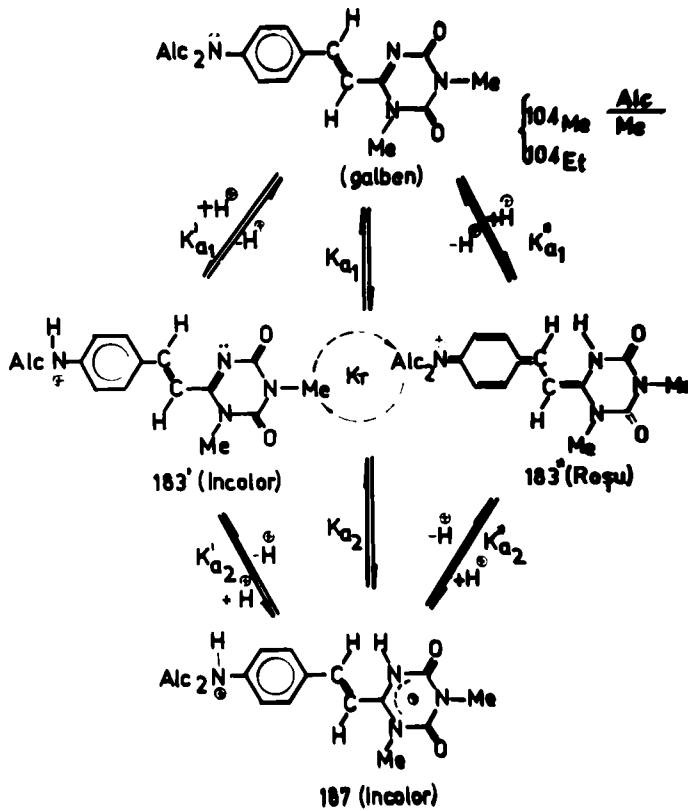
Echilibrul protolitic	Intervalul de $C_{H_2SO_4}$ (moli/l)	Intervalul raporturilor molare $H_2SO_4/102$	Puncte izobestice		
			$P_i$	$\lambda_i$	$\epsilon_i$
$2 \rightleftharpoons 3A$	$0-4 \cdot 10^{-2}$	$0-2 \cdot 10^3$	Pi1	486	10.100
			Pi2	342	2.620
			Pi4	266	9.500
$2 \rightleftharpoons 3B$	$0-2 \cdot 10^{-1}$	$0-3 \cdot 10^4$	Pi6	235	3.750
$3A$ și $3B$	$0-4$	$0-2 \cdot 10^5$	-	-	-
$3A \rightleftharpoons 4$	$2 \cdot 10^{-1}-4$	$10^4-2 \cdot 10^5$	Pi5	247	4.750
$3B \rightleftharpoons 4$	$1.2-4$	$6 \cdot 10^4-2 \cdot 10^5$	Pi3	308	21.500
			Pi7	231	7.500
			Pi8	199	10.500

2.5.3.2. Determinări spectrofotometrice ale constantelor de aciditate și de tautomerie ale acizilor conjugați ai anumitor E-1,3-dimetil-6-(p-dialchilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazine 347.

Dat fiind faptul că E-6-(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina(104) este greu solubilă chiar într-un mediu aquo-etanolic 50%vol, am efectuat sinteza derivatului 1,3-dimetilat la nucleul triazinic(104), care prezintă o solubilitate mai pronunțată în acest mediu, ceea ce a permis evaluarea tuturor constantelor echilibrului tautomer. În scopul studierii influenței naturii grupei alchil asupra valorii  $K_T$  am sintetizat și compusul

p-dietilamino-stiril-dioxo-s-triazinic.

Pentru derivații 1,3-dimetilați menționați, care constituie obiectul unui alt studiu<sup>347</sup>, schema echilibrilor, ce se stabilesc în soluție aquo-etanolică 50% vol. (care a stat la baza evaluării tuturor constantelor) este :

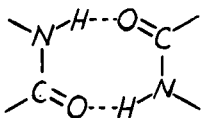


Spre deosebire de numeroasele cazuri cînd s-a putut izola în stare cristalină, ca indivizi "cromozomeri", ambele forme monoprotionate, tautomere ale unor amino-azoderivați<sup>330</sup>, în cazurile noastre<sup>201,203</sup> produsul care cristalizează din soluțiile apoase sau aquo-etanolice cu care s-a operat, este în mod constant numai tautomerul colorat de tipul 183 (obținut sub formă de bisulfat  $\text{BH}^{\oplus}\text{HSO}_4^{\ominus}$ ).

În afară de acesta și tot așa cum s-a reușit nu arareori în clasa compușilor amino-azoici, am putut obține în substanță și produsul de tipul 187, ce rezultă prin dubla protonare a bazei de tipul 104 și care este, conform așteptărilor, incolor.

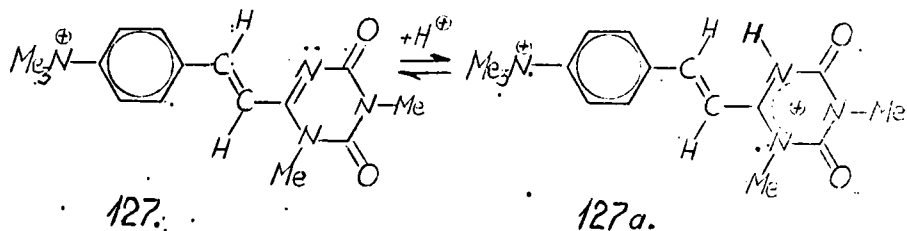
Intr-un articol inițial<sup>203</sup> unele argumente teoretice bazate pe efectul -M nefindoielnic al nucleului 2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinic (privind așadar halocromia legată de formarea speciei monoprotionate de tipul 183, precum și mezomeria care constituie, în mod evident cauza colorației galbene a bazei de tipul 104) au influențat interpretarea modificărilor pe care le suferă spectrul soluției în funcție de aciditatea mediului, modificări, firește, complicate prin intervenția consecutivă a echilibrelor de protonare în treapta a doua. Am fost astfel induși să considerăm "a priori" ca foarte probabil, că dintre cele două centre bazice ale moleculei-atomul N din poziția 5 a inelului triazinic și cel al grupeii dimetil-amino- primul prezintă o bazicitate superioară față de a celui de al doilea, cu alte cuvinte, că în soluție, echilibrul tautomer al celor două specii monoprotionate de tipurile 183' și 183" comportă o predominanță a celei colorate (183"). Bine înțeles aceasta putea fi privită drept cauză suficientă a faptului că cel care se separă din soluție la cristalizare (odată cu deplasarea corespunzătoare a tuturor echilibrelor) este tocmai tautomerul 183".

Rezultatele unui studiu ulterior<sup>347</sup> au arătat că în realitate atomul N al grupei dialchilamino este dimpotrivă mai bazic decât cel din poziția 5 a inelului triazinic și deci că tautomerul incolor de tipul 183' este predominant în soluție față de cel colorat (183"). În consecință faptul că cel care iese din sistem la cristalizare este totuși cel din urmă trebuie pus pe seama unei solubilități mult mai reduse față de a primului, cel puțin în mediu apos și în mediile aquo-etanolicе, probabil însă și în orice alt mediu, care ar mai putea eventual să joace rol de solvant al bazei și al acizilor săi conjugați. O explicație pe deplin plauzibilă a acestei constatări se oferă de la sine, observînd că specia colorată posedă o simetrie constitutivă mai înaltă decât cea incoloră, cu alte cuvinte că ea trebuie să fie aptă la o mai puternică asociație moleculară, care se întrevede imediat, că poate și trebuie să se stabilească printr-o rețea de legături de proton întru totul similară celei din dimerii acizilor carboxilici și îndeosebi a carboxilamidelor N-monosubstituite, conform schemei :

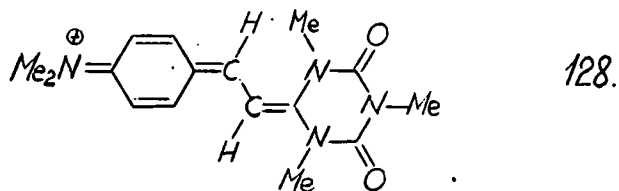


În lucrarea citată<sup>347</sup> am reușit să determinăm pe cale spectrofotometrică valoarea constantei de tautomerie  $K_T$  și cea a constantei globale de aciditate  $K_{a_1}$  din care s-au dedus prin calcul valorile constantelor individuale de aciditate  $K'_{a_1}$  și  $K''_{a_1}$ .

Cît despre echilibrele de protonare în treapta a doua, valoarea constantei  $K'_{a_2}$  a devenit cunoscută încă din lucrarea în care s-a studiat spectrofotometric echilibrul de protonare al compusului amonic cuaternar 127, corespunzător bazei 104 și anume:



Evaluarea constantelor de echilibru ale proceselor de mono-protonare a devenit posibilă din momentul în care am înregistrat spectrul cationului p-dimetil-amino- $\beta$ -stiril-hemicianinei- $\beta$ -triazinice 128, cation metamer cu 127 și pe care l-am sintetizat prin condensarea dimetilamino-benzaldehidei cu iodura de 1,3,5,6-tetrametil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu(65').



Se înțelege că ceea ce ne-a dat cheia problemei a fost confruntarea acestui spectru cu cele ale sistemului  $104 + H_2SO_4$  în același mediu.

Înainte de a prezenta rezultatele obținute este necesar să ne referim și la studiul foarte recent al autorilor japonezi Yamamoto et al.<sup>348</sup>, care au găsit, că valoarea constantei  $K_T$  în cazul acizilor conjugați ai p-dialchil-amino-azobenzenilor este considerabil influențată în solvenți hidroxilici de volumul grupărilor alchilice. Ei relevă că această influență nu poate fi pusă decât pe seama măririi anormal de accentuate a bazicității în cazul grupei  $Et_2N$  față de  $Me_2N$ , fapt a cărui cauză rezidă( după cum a re-

ieșit din studii anterioare asupra unei serii de N,N-dialchilaminiline<sup>349-351</sup>) în aceea că pe lângă efectul general de conjugare intervine în molecula bazei N,N-dietilaminice și un efect steric. Solvatarea acestei baze prin legături de proton cu moleculele solventului (solvatare încă foarte importantă la grupa Me<sub>2</sub>N) suferă o inhibiție practic totală prin efect steric în cazul grupei Et<sub>2</sub>N, astfel că energia liberă a procesului de protonare scade aici în mod corespunzător față de cazul grupei Me<sub>2</sub>N, determinând în consecință o bazicitate mult superioară a celei dintâi (cu alte cuvinte o foarte importantă diminuare a constantei K<sub>a</sub> a acidului conjugat). Aceste observații ne-au determinat să extindem studiul de față de la compusul 104, în care Alc=Me și asupra celui cu Alc=Et.

#### Manifestările spectroscopice ale proceselor de protonare.

Fig. 19 demonstrează cu toată claritatea, prin ea însăși, ca și prin confruntarea ei cu fig.20, că în soluție aquo-etanolică 50% vol. și în prezența H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, E-1,3-dimetil 1-6-(p-dimetilamino-s-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (104, Alc=Me) subsistă pînă la o concentrație C<sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></sub> = 0,4N în echilibru cu cele două specii protonate tautomere 183' și 183" (Alc=Me), dintre care 183' este caracterizată printr-o bandă în domeniul ultraviolet ( $\lambda = 300$  nm. v.fig.19, curbele nr.6-11 și fig.20, curba nr 1), pe cînd 128"<sub>Me</sub> se distinge printr-o bandă mai puțin intensă în domeniul vizibil ( $\lambda = 523$  nm, fig.19, curba nr 10).

Creșterea treptată a acidității pînă la nivelul sus arătat se traduce prin apariția și sporirea intensității acestor două benzi, odată cu scăderea intensității benzii caracteristice bazei 104<sub>Me</sub> situată la 447 nm (fig.19, curba nr 1). Concentrația acesteia

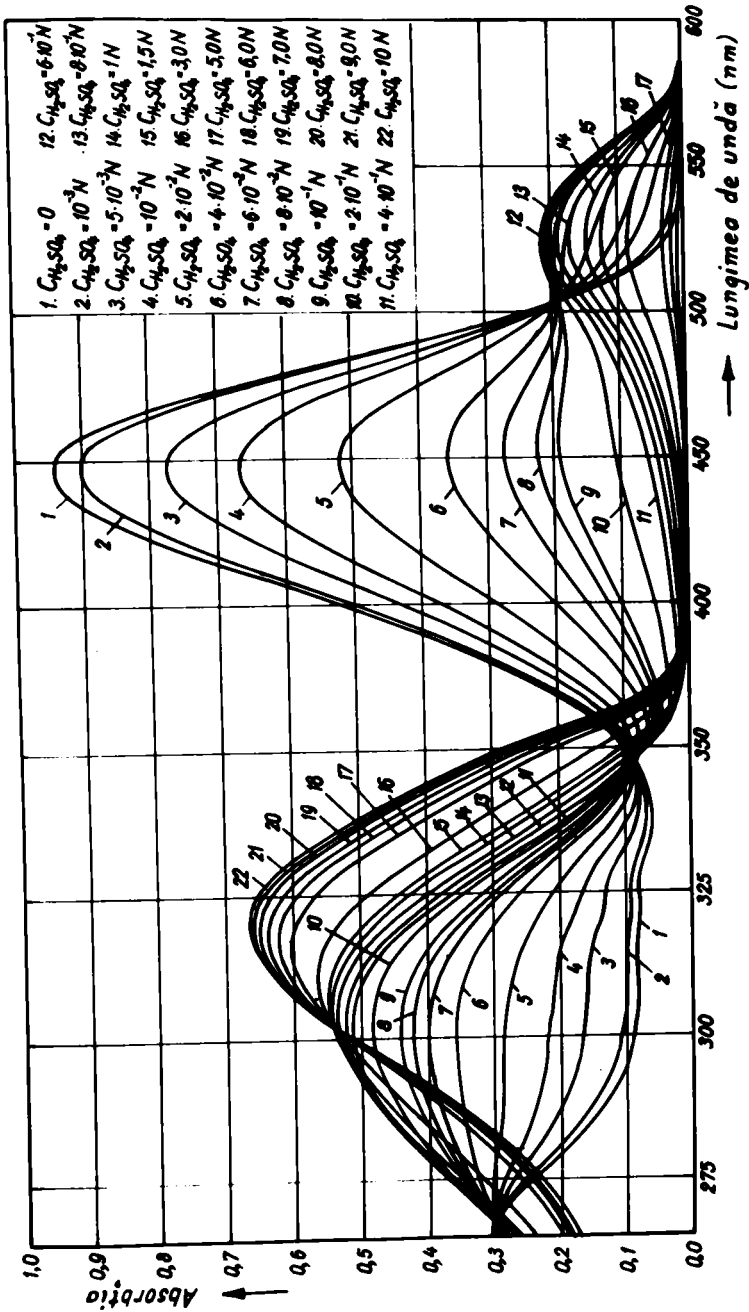


Fig. 10. Înălțimea absorbției maxime (exprimată prin normalitatea  $C_{H_2SO_4}$ ) asupra absorbției la o anumită distanță optică a soluțiilor de  $H_2SO_4$  în apă (c = 1 cm) în funcție de concentrația de  $H_2SO_4$  în soluție.

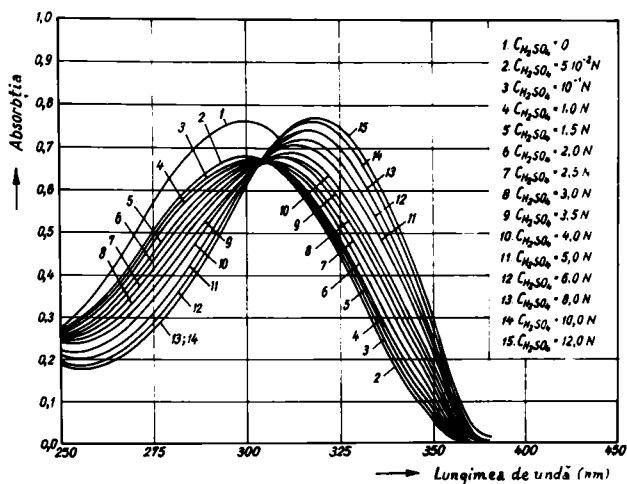


Fig.20 Manifestarea spectrală a deplasării echilibrului de protonare  $127 \rightleftharpoons 127 H^+$  cu creșterea normalității  $C_{H_2SO_4}$  în soluție de  $H_2O/EtOH$  50% vol.

devine neglijabilă tocmai cînd  $C_{H_2SO_4}$  atinge valoarea 0,4 N (fig. 19, curba nr 11). În intervalul de aciditate 0,4 N  $\ll C_{H_2SO_4} \ll$  1,5 N (fig.19, curbele nr 12-15) sînt prezente în sistem practic exclusiv speciile monoprotionate  $183'$  și  $183''$ , după care intervine cea de a doua protonare în proporție crescîndă cu aciditatea, stabilindu-se echilibrele  $(183'+183'') \rightleftharpoons 187$  (fig.19, curbele nr 16-22 și fig.20). Precum se vede specia diprotonată, incoloră ( $187_{me}$ ) este caracterizată printr-o bandă cu maximul la aprox. 320 nm (321 nm, fig.19, curba nr 22, respectiv 318 nm, fig.20, curba nr 18).

Cele două trepte succesive de protonare apar net individualizate în fig.21.

Procedeele de determinare a constantei  $K_T$

Constanta de tautomerie  $K_T$  a fost determinată prin două procedee, dintre care primul este cel elaborat de Si-Jung Yeh și H. H. Jaffé<sup>337b</sup>, iar al doilea de F. Gerson și A. Heilbronner<sup>339</sup>. Am



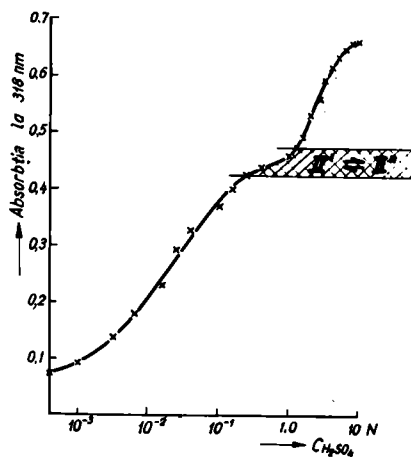


Fig.21 Dependența absorbției la 318 nm în funcție de normalitatea  $C_{H_2SO_4}$  în cazul sistemului format din Baza 104(Alc=Me) și  $H_2SO_4$  în soluție de  $H_2O/EtOH$  50% vol.

bele au dus în cazul nostru la acelaș rezultat.

Pentru a opera cu o mărime supraunitară vom exprima această constantă prin raportul  $K_T = C_A / C_{Tr}$  unde  $C_A = C_{183'}$ , și  $C_{Tr} = C_{183''}$  care reprezintă respectiv concentrația molară a tautomerului 183' (benzoido-amonium) și cea a tautomerului 183'' (chinoido-triazinium)

1.- În acord cu autorii citați<sup>337b</sup> este rațional a considera drept valabilă premiza că banda frontală de la 300 nm se caracterizează prin aceeași valoare a coeficientului molar de extincție în cazul speciei pure 183', ca și în cazul compusului 127, care diferă de primul numai prin înlocuirea unui atom de H cu un Me în grupa amoniu din poziția para a sistemului  $\beta$ -stirilic. De fapt această premiză apare teoretic justificată pe considerentul că cele două grupe  $Me_2NH^{\oplus}$  și  $Me_3N^{\oplus}$  trebuie să exercite practic acelaș efect electronic, după cum arată și valorile identice ale constan-

telor de substituent  $\sigma$ , determinate pentru grupele MeHN și Me<sub>2</sub>N  
( $\sigma_{p-NHMe} = -0,83$  și  $\sigma_{p-NMe_2} = -0,84$ )<sup>352</sup>

Astfel se pot determina pentru fiecare valoare a acidității  
C<sub>H</sub><sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrațiile C<sub>A</sub> și C<sub>Tr</sub> ale speciilor 183' și 183", măsurând la lungimea de undă analitică ( $\lambda_A = 300\text{nm}$  în cazul nostru) diferențele dintre cei doi coeficienți molarți de extincție  $\epsilon_{127}^{\lambda_A}$  și  $\epsilon_{128}^{\lambda_A}$  și compușilor 127 și 128 (la aceeași valoare a acidității în cazul speciei 127) față de extincția molară aparentă  $\epsilon^{\lambda_A}$  constatăată în cazul amestecului de echilibru 183'  $\rightleftharpoons$  183". Aceasta duce la relația

$$K_T = \frac{C_A}{C_{Tr}} = \frac{\epsilon^{\lambda_A} - \epsilon_{Tr}^{\lambda_A}}{\epsilon_A^{\lambda_A} - \epsilon_{\lambda_A}} \quad (10)$$

În baza faptului că specia 128 (corespunzătoare tautomerului 183") prezintă absorbție nulă la această lungime de undă ( $\epsilon_{128}^{\lambda_A} = 0$ ) rezultă că în tot intervalul de acidități în care sistemul nu conține practic decât cei doi tautomeri, avem și  $\epsilon_{Tr}^{\lambda_A} = 0$ , astfel că ecuația (10) se simplifică devenind:

$$K_T = \frac{\epsilon^{\lambda_A}}{\epsilon_A^{\lambda_A} - \epsilon^{\lambda_A}} \quad (11)$$

2.- Cel de al doilea procedeu<sup>339</sup> are la bază aditivitatea extincțiilor atât la lungime de undă a maximului benzii frontale a unui tautomer cât și la cea a maximului benzii frontale a celuilalt, aditivitate exprimată de ecuațiile :

$$\epsilon^{\lambda_A} = \epsilon_A^{\lambda_A} \cdot C'_A + \epsilon_{Tr}^{\lambda_A} \cdot C'_{Tr} \quad (12)$$

$$\epsilon^{\lambda_{Tr}} = \epsilon_{Tr}^{\lambda_{Tr}} \cdot C'_{Tr} + \epsilon_A^{\lambda_{Tr}} \cdot C'_A \quad (13)$$

î care  $C'_A$  și  $C'_{Tr}$  reprezintă fracțiile molare ale fiecărui tautomer, astfel că în locul relației  $C_A + C_{Tr} = C_{104}$  (unde  $C_{104}$  este concentrația molară inițială a bazei 104) subsistă relația:

$$C'_A + C'_{Tr} = 1 \quad (14)$$

Deducînd din ecuația (13) expresia mărimii  $C'_{Tr}$  și substituind-o în (12) se ajunge la ecuația:

$$K_T = \frac{C'_A}{C'_{Tr}} = \frac{(\varepsilon_{Tr}^{\lambda_A} \cdot \lambda_{Tr} - \varepsilon_{Tr}^{\lambda_{Tr}} \cdot \varepsilon_A^{\lambda_A}) \varepsilon_{Tr}^{\lambda_{Tr}}}{(\varepsilon_A^{\lambda_{Tr}} \cdot \varepsilon_A^{\lambda_A} - \varepsilon_A^{\lambda_A} \cdot \varepsilon_{Tr}^{\lambda_{Tr}}) (\varepsilon_{Tr}^{\lambda_{Tr}} - \varepsilon_{Tr}^{\lambda_A} \cdot C'_A)} \quad (15)$$

Dat fiind că nici una din speciile tautomere 183'=A și 183"=Tr (intocmai ca și acizii conjugați și p-amino-azoderivațiilor) nu absoarbe sensibil în domeniul maximului benzii frontale a celeilalte, membrul al doilea al ecuației (15) se simplifică foarte mult prin aceea, că avem numai  $\varepsilon_{Tr}^{\lambda_A} = 0$  și  $\varepsilon_A^{\lambda_{Tr}} = 0$ . Astfel expresia constantei  $K_T$  este față de ecuația :

$$K_T = \frac{\varepsilon_{Tr}^{\lambda_{Tr}} \cdot \varepsilon_A^{\lambda_A}}{\varepsilon_{Tr}^{\lambda_{Tr}} \cdot \varepsilon_A^{\lambda_A}} \quad (16)$$

Aci, pe lângă mărimile  $\varepsilon_A^{\lambda_A}$  și  $\varepsilon_{Tr}^{\lambda_{Tr}}$  direct citibile din curbăle de extincție ale soluției amestecului tautomer, este cunoscută din spectrul speciei 127 numai  $\varepsilon_A^{\lambda_A}$ . Valoarea raportului  $\varepsilon_{Tr}^{\lambda_{Tr}} / \varepsilon_{Tr}^{\lambda_A}$  este însă determinabilă indirect în baza ecuației (14') echivalentă cu (14):

$$\frac{\varepsilon_{Tr}^{\lambda_{Tr}}}{\varepsilon_{Tr}^{\lambda_{Tr}}} = 1 - \frac{\varepsilon_A^{\lambda_A}}{\varepsilon_A^{\lambda_A}} \quad (14')$$

Se poate vedea imediat, că atunci cînd simplificările de mai sus sînt legitime, acest procedeu trebuie să ducă la o valoare a

constantei  $K_T$  practic coincidentă cu cea determinată prin procedeul lui Jaffé și col. deoarece substituind inversa expresiei din membrul al doilea al ecuației (14') în ecuația (16) se ajunge tot mai la ecuația (11).

De remarcat că metoda grafică preconizată de Kaminski, Bernstein și Ghinzburg<sup>343a,b,c</sup> pentru determinarea coeficienților molarilor de extincție ai celor doi tautomeri, extrapolând pînă la axele de coordonate dreapta definită prin girul de valori ale coeficientului molar aparent al unuia înscrise în funcție de ale celuilalt-metodă aplicată cu succes și de autorii japonezi în cazurile p-amino-azoderivațiilor studiate de ei<sup>348</sup> - nu se lasă valorificată în cazurile noastre, deoarece intervalul de acidități în care poate fi trasată dreapta  $\epsilon^{\lambda_{Tr}} = \lambda \epsilon^{\lambda_A}$  este prea mic, astfel că extrapolarea devine foarte imprecisă.

3.- Din partea noastră am constatat, că în cazurile date este posibil a extinde măsurătorile spectrofotometrice și asupra domeniului de acidități mai joase, la care subsistă echilibrele protolitice  $104 \rightleftharpoons (183' + 183'')$  astfel că pe lîngă cei doi acizi conjugați sistemul mai cuprinde și baza  $104^*$ . Această extindere este practicabilă dat fiind că avem  $\epsilon_B^{\lambda_A} \ll \epsilon_A^{\lambda_A}$  și  $\epsilon_B^{\lambda_{Tr}} \ll \epsilon_{Tr}^{\lambda_{Tr}}$  (practic  $\epsilon_B^{\lambda_{Tr}} = 0$ ).

Scriind relația (17) valabilă în aceste condiții :

$$C'_A + C'_{Tr} + C'_B = 1 \quad (17)$$

unde

$$C'_B = \frac{\epsilon^{\lambda_B}}{\epsilon_B^{\lambda_B}} \quad \text{și} \quad C'_A = \frac{\epsilon^{\lambda_A}}{\epsilon_A^{\lambda_A}}$$

rezultă că

$$C'_{Tr} = \frac{\epsilon^{\lambda_{Tr}}}{\epsilon_{Tr}^{\lambda_{Tr}}} = 1 - \frac{\epsilon^{\lambda_B}}{\epsilon_B^{\lambda_B}} + \frac{\epsilon^{\lambda_A}}{\epsilon_A^{\lambda_A}}$$

de unde

\* Pentru comoditate în cele ce urmează baza 104 se va nota cu B

$$K_T = \frac{C'_A}{C'_{Tr}} \cdot \frac{\varepsilon^{\lambda_A} \cdot \varepsilon^{\lambda_B}}{\varepsilon^{\lambda_B} (\varepsilon^{\lambda_A} - \varepsilon^{\lambda_A}) - \varepsilon^{\lambda_A} \varepsilon^{\lambda_B}} \quad (17)$$

Precum se vede în expresia valorii lui  $K_T$  intră în acest caz patru mărimi diferite direct citibile :  $\varepsilon^{\lambda_A}$ ,  $\varepsilon^{\lambda_A}$ ,  $\varepsilon^{\lambda_B}$  și  $\varepsilon^{\lambda_B}$ .

Dat fiind că  $\varepsilon_B^{\lambda_A} = 0$  (fig.19) valorile  $\varepsilon^{\lambda_A}$ , pentru diverse acidități au fost corectate. În acest scop s-a ținut seama, că valoarea mărimii  $\varepsilon_B^{\lambda_A}$  scade proporțional cu creșterea concentrației în acid sulfuric, deci și cu creșterea concentrației în specia protonată 183'. Corecțiile astfel calculate și valorile  $\varepsilon_{cor}^{\lambda_A}$ , ce au permis calculul valorilor  $C'_A$  și  $C'_B$ , deci implicit și ale lui  $C'_{Tr}$ , s-au redat în tabelul 32.

c). Determinarea valorilor constantelor echilibrului tautomer și influența naturii grupei alchil.

Deoarece  $K_T$  este o măsură a diferenței dintre bazicitatea atomului de azot aparținînd grupei amino ( $pK'_{a_1}$ ) și cea a atomului de azot din nucleul dioxo-s-triazinic ( $pK''_{a_1}$ ) (ec.19) examinarea efectelor grupei N-alchil asupra valorilor  $pK'_{a_1}$  și  $pK''_{a_1}$  sînt necesare pentru interpretarea acestor efecte asupra valorilor  $K_T$ , deoarece :

$$K_T = \frac{K''_{a_1}}{K'_{a_1}} \quad (19)$$

Pe de altă parte din relațiile echilibrului tautomer în prima treaptă de protonare se poate demonstra<sup>285</sup> că:

$$\frac{1}{K_{a_1}} = \frac{1}{K'_{a_1}} + \frac{1}{K''_{a_1}} \quad (20)$$

și  $K'_{a_1} = K_{a_1} (1 + K_T)$  (21)

în care  $K_{a_1}$  este constanta de disociație aparentă, în prima treaptă de protonare.

Din ecuațiile (13) și (15) rezultă că dacă se cunoaște valoarea lui  $K_T$  și  $K_{a1}$  se pot calcula mărimile  $K'_{a1}$  și  $\lambda'_{a1}$ . Valoarea  $K_{a1}$  pentru cei doi compuși (Alc= $\text{CH}_3$  și  $\text{-C}_2\text{H}_5$ ) a fost determinat direct prin metoda grafică<sup>353,354</sup> și anume pe baza fig.22 unde  $\text{p}K_{a1} = \text{tg } \alpha$ .

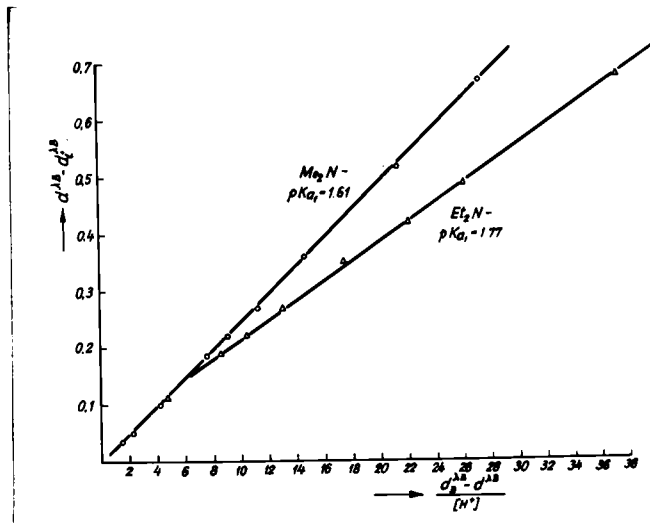


Fig.22 Dependența  $d^{\lambda_{104}} - d^{\lambda_{104}}$  față de  $\frac{d^{\lambda_{104}} - d^{\lambda_{104}}}{[H^+]}$  pt. calcularea valorilor  $\text{p}K_a = \text{tg } \alpha$

Cît privește valoarea  $K_T$  ea a fost determinată prin procedeele deja amintite pe baza ec.(11) sau (14'), cît și a ec.(10), iar rezultatele măsurătorilor sînt ilustrate în tabelele 31 și 32 pentru cazul cînd Alc= $\text{CH}_3$  și în tabelul 33 pentru cazul în care Alc= $\text{C}_2\text{H}_5$ .

În concordanță cu datele tabelului 32 valoarea medie a lui  $K_T (=3,66)$  obținută de noi (ec.10) este în concordanță cu cea dedusă pe baza ecuației (11) sau (14) ( $K_T = 3,59$ ), unde

Cunoscînd valoarea  $\text{p}K_{a2}$  și a lui  $K_T$  am calculat (pt. Alc= $\text{CH}_3$ ) constantele de disociație în treapta a doua,  $K'_{a2}$  și  $\lambda'_{a2}$  ut

Tabelul 31.

Constanta echilibrului tautomer a E-1,3-dimetil-6-(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei <sup>347</sup>

Curba	C <sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></sub> val/l.	$\epsilon \lambda_A$	$\epsilon_A \lambda_A$	K <sub>T</sub> (C <sub>A</sub> /C <sub>Tr</sub> )
11	0,4	20,500	26,800	3,26
12	0,6	20,800	26,800	3,47
13	0,8	21,000	26,800	3,62
14	1,0	21,200	26,800	3,79
15	1,5	21,200	26,800	3,79

Media = 3,59

Tabelul 33.

Constanta echilibrului tautomer a E-1,3-dimetil-6-(p-dietilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei <sup>347</sup>

C <sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></sub> (val/l)	$\epsilon \lambda_A$	$\epsilon_A \lambda_A$	K <sub>T</sub> (C <sub>A</sub> /C <sub>T</sub> )
0,4	21,800	21,800	(4,36)
0,6	22,720	26,800	5,57
0,8	22,720	26,800	5,57
1,0	22,720	26,800	5,57
1,5	22,720	26,800	5,57

Media = 5,57

următoarele ecuații :

$$K_{a_2} = \frac{K''}{K_{a_2}''} (K_T + 1) \quad (22)$$

și

$$K_T = \frac{K_{a_2}''}{K_{a_2}''} \quad (23)$$

Toate constantele de disociație menționate s-au redat în tabelul 34 sub forma valorilor pK<sub>a</sub>.

Curba	$C_{H_2SO_4}$ (val/l)	$\epsilon \lambda_A$	Cor.	$\epsilon \lambda_{A-corr.}$	$C'_A = \frac{\epsilon \lambda_{A-corr.}}{\epsilon \lambda_A}$	$\frac{\epsilon \lambda_B}{\epsilon}$	$C'_B = \frac{\epsilon \lambda_B}{\epsilon}$	$\frac{\epsilon \lambda_B}{\epsilon \lambda_A}$	$C'_A + C'_B$	$\frac{C'_{Tr}}{C'_A}$	$K_T$ ( $C_A/C_{Tr}$ )
3	$5 \cdot 10^{-3}$	6,680	2,920	3,760	0,140	30,800	0,820	0,960	0,040	3,50	
4	$10^{-2}$	8,400	2,520	5,880	0,220	26,680	0,717	0,937	0,063	3,50	
5	$2 \cdot 10^{-2}$	11,400	1,960	9,440	0,352	20,650	0,550	0,902	0,098	3,60	
6	$4 \cdot 10^{-2}$	14,400	1,360	13,040	0,497	14,300	0,390	0,867	0,133	3,66	
7	$6 \cdot 10^{-2}$	16,000	1,040	14,960	0,559	10,800	0,298	0,847	0,153	3,66	
8	$8 \cdot 10^{-2}$	17,000	800	16,200	0,605	8,800	0,234	0,839	0,161	3,76	
9	$10^{-1}$	17,720	720	17,000	0,635	7,400	0,197	0,832	0,168	3,78	
10	$2 \cdot 10^{-1}$	19,370	360	19,010	0,710	4,000	0,106	0,816	0,184	3,86	

Tab 32

Media = 3,66



Spre a cerceta cauza pentru care  $K_T$  prezintă o valoare mai mare cînd  $\text{Alc}=\text{C}_2\text{H}_5$  decît în cazul cînd  $\text{Alc}=\text{CH}_3$  am luat în considerare efectele electronice, care se manifestă în cele două baze de tip 104 (banda B). În tabelul 35 se redau maximele benzilor celor mai deplasate înspre lungimi de undă mari pentru speciile deja menționate, dimpreună cu cele aparținînd acizilor conjugați de tip 183' și 183" și a formelor metamere 127 și 128 (pentru  $\text{Alc}=\text{CH}_3$ ).

Tabelul 34.

Diverse constante de echilibru ale E-1,3-dimetil-6-(p-dialchilamino- $\beta$ -stiril)2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor<sup>347</sup>

$p\text{-N}(\text{Alc})_2$	$pK_{a_1}$	$K_T$	$pK'_{a_1}$	$pK''_{a_1}$	$pK_{a_2}$	$pK'_{a_2}$	$pK''_{a_2}$
$p\text{-N}(\text{CH}_3)_2$	1,61	3,60	1,50	0,94	-0,88	-0,77	-0,22
$p\text{-N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1,77	5,60	1,70	0,95	-	-	-

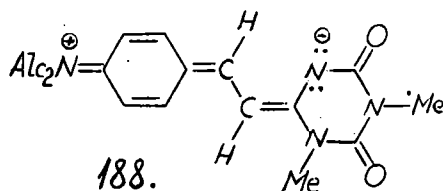
Tabelul 35

Maximele benzilor E-1,3-dimetil-6-(p-dialchilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor(104), ale acizilor conjugați 183' și 183", precum și a formelor metamere 127 și 128<sup>347</sup>

Specia	104 Banda B		183' Banda A		183" Banda Tr	
	$\lambda_{\text{max.}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	$\lambda_{\text{max.}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$	$\lambda_{\text{max.}}$	$\epsilon_{\text{max.}}$
104( $\text{Alc}=\text{Me}$ )	447	37.700	300	21.200	523	8.130
104( $\text{Alc}=\text{Et}$ )	458	42.200	302	22.700	530	1.520
127	-	-	300	26.800	-	-
128*)	-	-	-	-	520	16.800

\*) În  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,1 N.

Se observă că baza N,N-dietilată (dar și acidul său conjugat) absoarbe la o lungime de undă mai mare decât analogul ei N,N-dimetilic. Acest fapt demonstrează, că gradul de interacțiune mezo-mer dintre perechea de electroni neparticipanți ai atomului de azot și electronii  $\pi$  este mai mare în cazul primului compus. Cu alte cuvinte contribuția formei mezo-mer 188 la starea reală a moleculei este mai mare când  $\text{Alc} = -\text{C}_2\text{H}_5$ .



Pentru același motiv valorile  $\text{pK}'_{a_1}$  cresc în ordinea :dimetil-amino < dietil-amino (tab.34). Prin urmare valorile  $\text{pK}'_{a_1}$  trebuie să crească în ordine inversă și anume dietil-amino < dimetil-amino. Se constată însă că ordinea creșterii este : dietil-amino > dimetil-amino. Această ultimă ordine este aceeași ca și în cazul compușilor N,N-alchilați ai anilinei<sup>349-351</sup> și ai N,N-dialchilaminoazobenzenilor<sup>348</sup> și se datorește inhibării legăturilor de hidrogen dintre solventul hidroxilic și atomul de azot aminic aparținând bazei 104, în care  $\text{Alc} = -\text{C}_2\text{H}_5$ . Scăderea energiei de solvatare determină creșterea energiei libere a acestei baze și în consecință reduce diferența de energie dintre 104( $\text{Alc} = -\text{C}_2\text{H}_5$ ) și acidul său conjugat 183', mărind astfel bazicitatea acestui compus față de analogul său dimetil-amino. Același efect este responsabil pentru valoarea mărită a compusului dietilaminic în comparație cu analogul său dimetil-amino.

2.5.4. Efectele substituenților și ale halocromismului asupra constantelor de aciditate ale unor E-1,3-dimetil-6-(p-X-β-stiril)-2,4-dioxa-1H,3H-1,3,5-triazine<sup>355</sup>

Destul de recent s-au efectuat studii privind transmiterea efectelor electronice nu numai în stilbeni, dar și în câțiva compuși înrudiți, provenind prin înlocuirea unui inel fenilic cu altul heterociclic. Este vorba de β-stiril-piridine<sup>231,232,356-367</sup> stiril-tropone (tropolone)<sup>368-370</sup>. În același context s-au înscris și cercetările noastre privind transmiterea efectelor electronice în compușii menționați în titlu(107), în care scop am urmărit atât efectele substituenților asupra deplasării benzii de absorbție cele mai deplasate în vizibil (banda A), cât și asupra constantelor de aciditate. Pentru întregirea datelor obținute în cele ce urmează am corelat diferențele dintre numerele de undă ( $\lambda_{\bar{v}}$ ) aparținând unor compuși de tip 107 și formelor monoprotonate  $107.H^{\oplus}$ , precum și valorile  $pK_a$  corespunzătoare, cu constantele de substituent  $\sigma$ . Bazele menționate, valorile lor  $pK_a$ ,  $\bar{\nu}_B$ ,  $\bar{\nu}_{BH^{\oplus}}$ , precum și valorile constantelor de substituent  $\sigma$  și  $\sigma^{\oplus}$  asupra cărora s-au efectuat cercetările sînt redată în tabelul 36.

2.5.4.1. Efectele de substituent asupra constantelor de disociație

Reprezentînd valorile  $pK_a$  a E-1,3-dimetil-6-(p-X-β-stiril)-2,4-dioxa-1H,3H-1,3,5-triazinelor față de constantele de substituent  $\sigma$  și apelînd la metoda celor mai mici pătrate, se obține următoarea ecuație:

$$pK_a = -0,14 - 1,00\sigma \quad (r=0,955, n=8)$$

care atestă, că efectele electronice ale substituenților din nucleul fenilic se transmit prin dubla legătură etilenică înspre

Tabelul 36

Valorile  $pK_a$ , numerele de undă ale benzii cele mai deplasate în vizibil (banda A) ale bazelor de tip 107 ( $\bar{\nu}_B$ ), a formelor protonate corespunzătoare ( $\bar{\nu}_{BH^{\oplus}}$ ), diferențele  $\Delta\bar{\nu} = \bar{\nu}_B - \bar{\nu}_{BH^{\oplus}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ), precum și constantele de substituent  $\sigma_p$  și  $\sigma_p^{\oplus}$

Compusul							
Nr	X	$pK_a$ $\pm 0,02$	$\sigma_p^a$	$\sigma_p^{\oplus b}$	$\bar{\nu}_B$	$\bar{\nu}_{BH^{\oplus}}$	$\Delta\bar{\nu} \cdot 10^{-3}$
104	-NMe <sub>2</sub>	+0,94	-0,83	-1,7	22,370	19,080	3,29
119	-OH	+0,25	-0,37	-0,92	28,010	25,120	2,89
118	-OCH <sub>3</sub>	+0,12	-0,27	-0,78	28,250	25,570	2,68
121a	-CH <sub>3</sub>	-0,10	-0,17	-0,31	30,120	28,330	1,79
121	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,15	-0,15	-0,28	29,940	28,410	1,53
122	-H	-0,26	-	-	31,200	30,110	1,09
120	-Cl	-0,38	+0,23	+0,11	30,960	30,410	0,55
127	-N <sup>⊕</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-0,77	+0,82	+0,41	33,330	31,640	1,69

a) ref.bibl.371

b) ref.bibl.371

nucleul dioxo-*s*-triazinic și că ele se corelează cu valorile  $pK_a$ .

Considerînd însă că 104, 118 și 119 posedă grupe donoare, ai căror electroni neparticipanți „sînt prin urmare capabili să participe la o conjugare de tip  $n-\bar{\pi}$  cu electronii  $\bar{\pi}$  ai sistemului stirilic este de așteptat, ca acest efect să nu fie pur inductiv. Într-adevăr, dacă pentru acești compuși se reprezintă valorile  $\sigma_p^{\oplus}$  față de  $pK_a$  (fig.23) se obține o dependentă liniară îmbunătățită:

$$pK_a = -0,27 - 0,66\sigma_p^{\oplus} \quad (r=0,990, n=8)$$

în concordanță cu datele literaturii privind derivații  $\beta$ -stiril-piridinici și  $\beta$ -stiril-troponici (tropolonici).

Cît privește valorile  $\rho$  astfel obținute de 1,00 și 0,66, ele sînt mai mari decît cele găsite în cazul E-p-X- $\beta$ -stiril-piridinelor<sup>352,357,362</sup> ( $\rho=0,85$  resp.0,47) ceea ce dovedește, că interacțiunea este mai puternică în cazul compușilor de tip 107, în concordanță cu datele spectrelor electronice<sup>209</sup>.

2.5.4.2. Efectul halocromismului asupra constantelor de disociație.

Este cunoscut faptul, că în unii compuși aromatici, în particular 2,4-dinitrofenilhidrazinele<sup>372</sup>, 2-nitrofenolii<sup>373</sup>, azoderivații<sup>374-375</sup>, mărimea efectului halocrom, adică a diferenței dintre frecvența benzii de la lungimi de undă mari aparținînd unei baze date și frecvența acidului conjugat corespunzător, este corelată cantitativ cu constanta de disociație. O astfel de reprezentare efectuată pe compușii noștrii, de tip 107, pe baza valorilor redade în tabelul 36 s-a redat în figura 24, iar ecuația dreptei este :

$$pK_a = 1,21 - 1,38\Delta\bar{\nu} \quad (r = 0,993, n=6)$$

Se confirmă o corelare bună a valorilor  $pK_a = f(\Delta\bar{\nu})$ , cu excepția compușilor conținînd grupele p-N Me<sub>2</sub> și p-N Me<sub>3</sub> (104 respectiv 127), care nu s-au inclus de aceea pentru calculul dreptei.

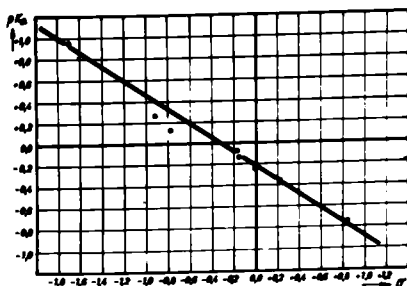


Fig 23

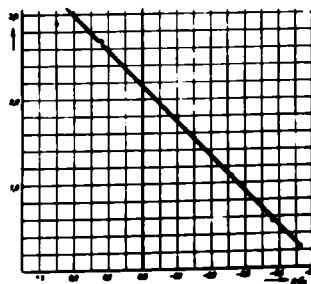


Fig 24

2.6 CONCLUZII GENERALE

Lucrarea de față cuprinde un studiu critic asupra datelor de literatură, precum și contribuții proprii în clasa 2,4-dioxo-1H, 3H-1,3,5-triazinelor. În legătură cu primul aspect menționat o remarcă trebuie făcută cu privire la faptul, că nomenclatura propusă în lucrare reflectă în modul cel mai adecvat structura acestor compuși, fiind totodată în concordanță cu actualele reguli IUPAC.

Contribuțiile de ordin preparativ au avut în vedere atât sinteza unor derivați N-metilați ai acetoguanamidei (6-metil-2,4-dioxo-1H,3H,-1,3,5-triazinei) pentru cercetarea activității grupei C<sup>(6)</sup>-metilice, cât și sinteza unor compuși  $\beta$ -stiril-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici divers substituiți la nucleul fenilic în vederea studierii echilibrelor protolitice, ce se stabilesc în soluții, a transmiterii efectelor electronice de la substituent la nucleul dioxo-s-triazinic, precum și în vederea sintezei unor compuși susceptibili de a găsi aplicații practice.

Dat fiind că  $\beta$ -stiril-dioxo-s-triazinele menționate prezintă o solubilitate prea slabă pentru a efectua măsurătorile fizico-chimice necesare, chiar în soluție aquo-etanolică 50% vol. am efectuat sinteza derivaților 1,3-dimetilați (aprotici în partea s-triazinică a nucleului), care prezintă o solubilitate ceva mai accentuată în acest mediu.

1. Recurgînd la alchilarea directă a acetoguanamidei s-a realizat sinteza a trei derivați N-metilați: 1-metil-acetoguanamida, prin metilarea sării de argint cu iodură de metil; 1,3-dimetil-acetoguanamida, prin tratare cu dimetil-sulfat în prezența de alcalii și iodura de 1,3,5-trimetil-acetoguanamidin (1,3,5,6-tetrametil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu), prin cuaternarizarea 1,3-dimetil-acetoguanamidei cu iodură de metil.

2. Condensarea acetoguanamidei, respectiv a derivatului său 1,3-dimetilat cu diverse benzaldehide, decurge cu ușurință și randament bun atât în cataliză acidă, cât și într-una slab bazică (piperidinică). S-au sintetizat astfel 6 baze p-X- $\beta$ -stiril-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinice și cinci săruri ale acestora cu acidul sulfuric, treisprezece baze 1,3-dimetil- $\beta$ -stiril-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinice, respectiv patru săruri cu acidul sulfuric, precum și iodura de 1,3,5-trimetil-6-(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu. Ultima a fost obținută prin reacția iodurii de 1,3,5-trimetil-acetoguanamidii cu p-dimetilamino-benzaldehida. Dintre acești compuși 26 sînt noi, nedescrși în literatură.

3. Datele spectrelor UV, IR și RMN au confirmat structura dioxo-s-triazinică pentru toți compușii obținuți și au arătat, că  $\beta$ -stiril-dioxo-s-triazinele sintetizate se prezintă sub forma izomerilor E(trans).

4. Pentru controlul purității și pentru determinarea cantitativă a acetoguanamidei și a derivatului mono- sau dimetilat s-a elaborat o metodă de analiză prin cromatografie pe hîrtie și densitometrie optică de reflexie. La baza acesteia a stat formarea colorației roșie-închis, aparținînd cationului de 6-(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu, care rezultă la revelarea cromatogramei conținînd unul din componentele menționate cu reactiv Ehrlich.

5. Datorită reactivității deosebite a grupei C<sup>(6)</sup>-metilice aparținînd acetoguanamidei și derivaților N-metilați ai acesteia, ei suferă cu ușurință schimbul hidrogen-deuteriu, ceea ce a permis și sinteza 1,3-dideutero-2,4-dioxo-6-trideuterometil-1H,3H-1,3,5-triazinei. Parametrii cinetici determinați prin metoda RMN, în ca-



taliză acidă și bazică, au arătat că viteza reacției de schimb este dependentă de valoarea pH-lui. În cataliză acidă viteza de schimb este invers proporțională cu bazicitatea. În cataliză bazică doar 1,3-dimetil-acetoguanamida suferă schimbul H-D; acetoguanamida și derivatul ei 1-metilat formează anioni în care gruparea C<sup>(6)</sup>-metilică își pierde activitatea. Iodura de 1,3,5,6-tetrametil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu suferă schimbul H-D prea rapid pentru a fi urmărit cinetic, ceea ce atestă aciditatea remarcabilă a grupei sale C<sup>(6)</sup>-metilice ( $pK_{a1} = 4,25$ ).

6. Cercetările prin spectroscopie UV au arătat, că soluțiile conținând iodură de 1,3,5,6-tetrametil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu în unii solvenți organici polari (etanol, dioxan, acid acetic, acetonitril) se află în echilibru cu compusul dimer. El ia naștere prin acțiunea sării menționate asupra produsului ei de adiție cu solventul. În prezența unei baze aceeași sare expulzează cu ușurință un proton de la grupa C<sup>(6)</sup>-metilică dând naștere derivatului metilenic 6-metilen-1,3,5-trimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina, care s-a evidențiat prin metoda RMN, atunci când s-a operat într-o soluție de tetrametil-guanidină.

7. Analiza spectrelor electronice a 1,3-dimetil-6-(p-X- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinelor și a speciilor protonate au arătat, că între substituentul X și restul dioxo-s-triazinic există o acțiune mai puternică decât în alte sisteme  $\beta$ -stiril-heterociclice și că mărimea interacțiunii depinde de tăria efectului donor, respectiv acceptor de electroni a substituentului X.

8. Pentru seria de compuși menționați la punctul 7 și operând în soluție aquo-etanolică 50% vol., în prezența acidului sulfuric s-au determinat spectrofotometric în UV-vizibil valorile  $pK_a$  și scara funcției de aciditate  $H'_0$ . Determinările s-au putut realiza

cu precizie satisfăcătoare datorită faptului, că la concentrații în  $H_2SO_4$  superioare celor minimale necesare monoprotonării acestor substraturi indicatoare, între  $C_{H_2SO_4}$  și efectul mediului subsistă o corelație liniară cu pantă finită, ceea ce a permis precizarea mărimii  $\log C_{BHO}/C_B$  corespunzătoare protonării complete. Se constată, că scara funcției  $H_0$  a sistemelor în cauză este practic identică cu a compuşilor azoici cu  $HClO_4$  în același mediu, precum și a etaloanelor nitranilinice, ceea ce dovedește, că aceste combinații  $\beta$ -stiril triazinice se comportă ca baze Hammett tipice (indicatori de  $H_0$ ).

9. Protonarea în prima treaptă a 6-(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinei în mediu aquo-etanolic 50% vol. dă naștere unui echilibru tautomer, care se stabilește între cei doi acizi conjugați și anume unul cu structură chinoido-triazinică de culoare roșie închis, iar altul benzoido-amoniu, incolor. La concentrații mai mari de acid mineral ambele specii dau naștere la forme diprotonate, incolore.

10. Confruntarea spectrelor cationului de 1,3-dimetil-6-(p-trimetilamonio- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazină cu a celui de 1,3,5-trimetil-6-(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo,1H,3H-1,3,5-triaziniu, dimpreună cu a sistemului format din 1,3-dimetil-6-(p-dimetil-amino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazină +  $H_2SO_4$  în același mediu a permis determinarea constantei de tautomerie  $K_T = (\text{ion de amoniu})/(\text{ion de triaziniu}) = K_{a_1}''(\text{triaz.})/K_{a_1}'(\text{amoniu})$  a acizilor conjugați corespunzători bazei mai sus amintite. Pe baza valorii  $K_T$  precum și a constantei de aciditate aparentă  $K_{a_1} = (K_{a_1}' \cdot K_{a_1}'')/(K_{a_1}' + K_{a_1}'')$  s-au calculat constantele de aciditate efectivă  $K_{a_1}'$  și  $K_{a_1}''$ .

11.S-au discutat modalitățile de aplicare a metodei pentru evaluarea valorii  $K_T$  după Si Jung Yeh și Gerson și se prezintă o nouă variantă de utilizare a datelor spectroscopice în același scop.

12.S-a constatat că substituția grupei Me prin Et din compusul dialchilaminic determină o creștere a ambelor constante, dar în măsură mult mai sporită a valorii  $K'_{a_1}$ . La baza acestui efect stă bazicitatea anormal de ridicată a compusului dietilic comparativ cu cel dimetilic, datorită intervenției efectului de inhibare a solvării în molecula bazei, care covârșește creșterea efectului conjugativ +M.

13.Corelarea valorilor  $pK_a$  ale bazelor E-1,3-dimetil-6-(p-X- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinice cu constantele de substituent  $\sigma$  arată o dependență liniară bună, dacă pentru compușii conținând grupe donoare de electroni (X=-NMe<sub>2</sub>-OMe,-OH) se utilizează valorile  $\sigma^+$ . Mărimea  $\rho$  obținută în acest mod și egală cu 0,66 este superioară celei găsite în cazul E-p-X- $\beta$ -stiril-piridinelor ( $\rho=0,47$ ), ceea ce dovedește o interacțiune conjugativă mai puternică. Această concluzie este în concordanță cu datele spectrelor electronice, motiv pentru care s-a constatat o corelare bună și a dependenței valorilor  $pK_a$  în funcție de diferențele frecvențelor ( $\Delta\bar{\nu}$ ) aparținând bazelor menționate și ale acizilor conjugați corespunzători.

B. PARTEA EXPERIMENTALA

În cele ce urmează se expun datele preparative și analitice privind combinațiile studiate. În vederea analizelor preparatele au fost menținute minimum 48 ore în exicator de vid (aprox. 20 mm coloană Hg). Determinările de N% s-au efectuat după procedeul semimicro-Kjeldahl-Parnas-Wagner, cele de  $\text{SO}_4^{2-}$ % gravimetric ca  $\text{BaSO}_4$ .

1. Sinteza derivaților N-metilați ai acetoguanamiei prin alchilare directă.

1,6-Dimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (1-metil-acetoguanamida, 105) :  $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_3$

Intr-un balon prevăzut cu agitator, refrigerent cu dublă manșetă și pîlnie de picurare se introduce un amestec de 300 ml toluen: dioxan=2:1. Se încălzește la reflux și se adaugă  $5 \cdot 10^{-2}$  moli (11,7 g) sare de argint a acetoguanamiei fin pulverizată și uscată în prealabil în exicator. Se pune în funcțiune agitatorul și sub agitare eficientă se adaugă din pîlnia de picurare  $4 \cdot 10^{-1}$  moli (57 g = 25 ml) iodură de metil în picături, timp de aprox. 30'. Se mai refluxează 1-2 ore sub agitare eficientă, iar apoi soluția de reacție se filtrează fierbinte printr-o pîlnie prevăzută cu frită G<sub>3</sub>. Prin răcire la temperatura camerei și apoi peste noapte în frigider se depun 2,5 g produs frumos cristalizat. Randamentul poate fi îmbunătățit dacă suspensia de pe pîlnia de filtrare și uscată se metilează din nou, după cum s-a descris mai sus, cînd se mai obține 1 g de 105.

Randament total = 3,5 g (aprox. 50 %).

Produsul se prezintă sub forma unor prisme incolore, insolubile în toluen, eter, acetonă, puțin solubil în etanol, solubil în apă.

Purificarea se efectuează prin recristalizare din 60 ml etanol 96%. După o nouă recristalizare din 30-40 ml etanol se obțin 1,5 g produs cu p.t.=223-224°.

Calculat : M=141,3	N%	29,74
Găsit :		29,6
		29,5

1,3,6-Trimetil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (1,3-dimetil-acetoguanamida,103) ; C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

În 100 ml soluție apoasă de hidroxid de potasiu conținând 0,2 moli (aprox.12 g) KOH, se adaugă 0,1 moli (=12,7 g) acetoguanamidă. Operația se execută într-un balon cu 3 gîturi, scufundat într-o baie de apă pentru răcire și prevăzut cu agitator, pîlnie de picurare și termometru.

După solvirea integrală a acetoguanamidei se introduc 0,30 moli (=30 ml) dimetilsulfat, se pornește agitatorul cu turație mare și se controlează valoarea pH, care se menține în limitele 8±0,5 prin picurarea unei soluții conținând 0,30 moli (aprox.18 g) KOH solvite în 150 ml apă. Temperatura optimă de reacție este cuprinsă între 40-45°. Controlul valorii pH se efectuează cu ajutorul unei hîrtii indicatoare speciale (pH=7,2+9,7). După 30-45 minute pH-ul rămîne practic invariabil, fără a mai fi necesară adăugare de KOH. Pentru desăvîrșirea reacției de metilare se mai adaugă 0,1 0,15 moli( = 15 ml) dimetilsulfat conducînd procesul ca mai sus timp de aproximativ o oră, temperatura menținîndu-se în limitele optime, fără a mai fi necesară răcirea.

În sfîrșit sistemul reactiv lăsat să ajungă la temperatura ambiantă se acidulează cu acid sulfuric diluat pînă la pH 5-6 și se concentrează în vid la 100-120 ml( pînă la apariția unei turbureli). La nevoie se redizolvă cristalele de sulfat de potasiu formate prin

adăugarea unei cantități minime de apă și apoi se extrage în 7-8 reprize cu 80 ml cloroform. Se usucă pe clorură de calciu, se filtrează și se distilă cloroformul.

Concentratul cloroformic se aduce într-un balon cu glif de 100 ml, apoi se procedează la o distilare în vid, pentru eliminarea cât mai avansată a solventului avînd grijă ca finalmente temperaturamasei să nu urce peste 60-70°C. La răcire aceasta se solidifică. Incălzind puțin balonul și sfărîmînd-o precaut cu o baghetă ea poate fi evacuată fără pierderi, după care se mărunțește și se menține cîtva timp în vacuum de 20 mm Hg peste parafină, pentru eliminarea ultimelor resturi de cloroform. Randament 13,5 g (87 %).

Purificarea se efectuează într-un balon cu glif de 1000 ml prevăzut cu refrigerent, după cum urmează:

Produsul brut se solvă pe baia de apă la 40-50° în volumul minim de amestec metil-etil-cetonă: eter de petrol = 2:1 (150+250 ml) și apoi se cristalizează prin adăugarea progresivă a 400+600 ml eter de petrol pînă ce acesta nu mai provoacă turbiditate. Se răcește la temperatura camerei și apoi cu gheață timp de 1 oră, se filtrează și se usucă la aer. Rezultă 10 g cu p.t. = 96-100°. După o nouă cristalizare se obține un produs cu p.t. = 99-100°.

Compusul 103 se prezintă sub formă de plăcuțe foarte subțiri, incolore, deosebit de solubile în orice solvent (mai ales polar) și insolubile în eter de petrol.

Calculat :	M = 155,2	N 27,08 %
Găsit :		N 26,9
		N 26,8

Controlul purității produsului, dar și urmărirea reacției de

alchilare s-au efectuat prin cromatografie pe hirtie folosind ca eluant n-butanol:acid acetic:apă = 4:1:1 (valoarea  $R_f$  a lui  $103 = 0,65$ ); iar drept revelator pentru controlul purității o soluție alcoolică 3% în p-dimetilaminobenzaldehidă și 1N în  $H_2SO_4$ . Am constatat astfel că lucrând în condițiile descrise mai sus ( $pH = 8,5$ ) din sinteză rezultă exclusiv  $103$ , acesta nefiind impurificat cu nici unul din tautomerii prezumptivi O-metilați.

Iodura de 1,3,5,6-tetrametil-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu (1,3,5-trimetil-acetoguanamidiu, 65') :  $C_7H_{12}O_3N_3I$

Intr-o fiolă de sticlă cu pereți groși (2,5 x 35 cm) închisă prin efilare în flacără se dizolvă  $5 \cdot 10^{-3}$  moli (=0,775 g) 1,3-dimetil-acetoguanamidă în  $2,4 \cdot 10^{-1}$  moli (=15 ml) iodură de metil, căruia i s-a adăugat o picătură de mercur. Se încălzește timp de 6 ore pe baia de apă în fierbere, lăsându-se apoi să stea peste noapte la temperatura camerei. Se răcește pe gheață și se filtrează pe frită  $G_3$ . Se usucă la aer. Randament = 2,7 g (91 %).

Purificarea se face prin recristalizare după cum urmează:

Dintr-o soluție etanolică concentrată preparată la rece (2,7 g/100 ml) se cristalizează produsul, sub forma unor ace incolore foarte subțiri, prin adaus de eter etilic (250 ml). Se păstrează la rece peste noapte. Rezultă 2,2 g produs cu p.t. =  $185-187^\circ$ .

Compusul este solubil în apă, puțin solubil în etanol, insolubil în acetonă, eter și hidrocarburi.

Calculat : M = 297,15	N% 14,14	I% 42,71
Găsit:	" 14,2	" 42,6
	" 14,4	" 42,7



2. Sinteza 1,3-Dideutero-2,4-dioxo-6-trideuterometil-1H,3H-1,3,5-triazinei (d<sub>5</sub>-acetoguanamidei) : C<sub>4</sub>D<sub>5</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

Intr-un tub efilat la flacără (15×1,7 cm) conținând 4 ml D<sub>2</sub>O se solvă la cald 5.10<sup>-3</sup> moli (=0,635 g acetoguanamidă avind p.t.= 294-295°), după ce în prealabil pH-ul soluției a fost adus la 2,5-3 prin adăugare de acid acetic (controlul pH-lui s-a făcut cu hirtie indicatoare Merck). Se lasă timp de 6 ore pe baia de apă în fierbere. Se răcește apoi treptat, iar peste noapte în frigider. Cristalele obținute se filtrează prin G<sub>3</sub> și se usucă în vid pe calce sodată. Randament = 0,4 g (62%).

Produsul obținut este pur și se prezintă sub formă de ace subțiri. Ca și acetoguanamida, este insolubil în eter, puțin solubil în alcool, ceva mai solubil la cald, foarte solubil în apă. P.t.= 296-297°.

Calculat : M = 132,14	N % 31,81
Găsit :	31,6
	31,5

3. Sinteza compușilor E-1,3-6-(p-X-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici prin condensarea acetoguanamidei cu aldehide benzoice.

Bisulfat de 6-(p-dimetilamino-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu (108) : C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>·H<sup>⊕</sup> HSO<sub>4</sub><sup>⊖</sup>

a. In 10 ml soluție de acid sulfuric în alcool 96%, conținând 0,66 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. se dizolvă la cald 10<sup>-2</sup> moli (1,27 g) acetoguanamidă și 10<sup>-2</sup> moli (=1,49 g) p-dimetilaminobenzaldehidă (p-DAB). Reiese din aceste cantități că se utilizează un exces de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> în proporție de 20% față de raportul molar 1:1 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/acetoguanamidă.

Operația se efectuează într-un balon cu fund rotund prevăzut cu refrigerent ascendent, pe baia de apă în fierbere. În prima fază a reacției are loc colorarea în roșu a soluției, după care încep să se depună pe fundul balonului cristale de bisulfat colorate în roșu. După 4 ore reacția este practic terminată. Se lasă să se răcească, se filtrează, iar produsul se usucă în exicator. Răndament în bisulfat = 2,05 g, adică 80%.

$C_{13}H_{16}O_6N_4S$	N%	$SO_4^{2-}$ %
Calculat: M = 366,36	15,72	26,96
Găsit:	15,5	26,6
	15,7	27,0

b. În stare foarte pură bisulfatul 108 a fost obținut în modul următor:

În aprox. 15 ml  $H_2SO_4$  5,5 M se dizolvă 2 g bază 102 și se adaugă treptat 65 ml apă fierbinte realizându-se o soluție de  $H_2SO_4$  = 1 M. Prin răcirea acestei soluții la temperatura ambiantă se separă aprox. 0,5 g 108 sub forma unor cristale aciculare de culoare roșu închis.

Concentrațiile în bază 102 și acid sulfuric specificate mai sus au fost stabilite ca optime prin tatonare. La concentrații superioare în  $H_2SO_4$  produsul rezultat conține mai mult  $SO_4^{2-}$  decât teoreticul, iar la concentrații inferioare nu se mai obțin cristale la fel de bine formate.

6-p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina

(102):  $C_{13}H_{14}O_2N_4$

a. Sinteza în cataliză acidă ( $H_2SO_4$ )

Masei de reacție rezultată la sinteza bisulfatului i se adaugă 200 ml  $H_2SO_4$  aprox. 1 M fierbinte, iar după solubilizare completă la cald se neutralizează cu amoniac diluat la pH=4, producându-

se astfel precipitarea bazei libere de culoare oranj. Este bine să se depășească acest pH, deoarece la valori superioare baza 102 se redizolvă în măsură crescândă funcționând ca acid, adică formând o sare de  $\text{NH}_4^+$ .

Se filtrează, se spală pe filtru de 2-3 ori cu câte 5 ml apă caldă apoi cu câte 2-3 ml etanol și se usucă în exicator. Randament = 2,48 g, adică 96%.

Se poate opera ceva mai rapid astfel: Masa de bisulfat 108 cristalizată din mediul de reacție se decantează și se dizolvă în ~ 20 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , aprox. 5 M. Se diluează cu puțină apă (aprox. 30 ml) și se lasă să se răcească. La această soluție se adaugă soluția mămă decantată și se neutralizează totul ca mai sus.

Produsul este suficient de pur pentru nevoile curente. În scopul unei purificări mai avansate se poate recristaliza din formamidă (0,3 g din 100 ml), ca plăcuțe rombice de culoare galbenă portocalie, infuzibile până la  $340^\circ$ , fuzibile cu descompunere la temperaturi superioare, insolubile în apă, foarte puțin solubile în alcool, celosolv, dioxan, ceva mai solubile în formamidă și acid acetic glacial.

	N%
Calculat : M = 258,27	21,7
Găsit :	21,6
	21,5

#### b. Sinteza în cataliză bazică (piperidinică).

În 10 ml formamidă conținând 0,1 ml piperidină se dizolvă, la cald,  $5 \cdot 10^{-3}$  moli (= 0,63 g) acetoguanamidă și  $5 \cdot 10^{-3}$  moli (= 0,745 g) p-DAB. Soluția rezultată se încălzește la  $120^\circ$  pe baia de glicerină. După 5-10' începe să cristalizeze baza 102. Se conține încă 2 ore, după care, prin păstrare la rece, se găsesc depuse în stare cristalină 0,8 g bază 102 (randament 62%).

Tetrasulfat de 6-(p-dimetilamino-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu (110) :  $C_{13}H_{14}O_2N_4 \cdot 2H^{2\oplus}(H_2SO_4)_2^{2\ominus}$

În 6 ml acid sulfuric 6 M se dizolvă  $5 \cdot 10^{-3}$  moli (=1,29 g) bază 102. Operația se conduce omogenizînd cît mai bine terciul format, într-un pahar Berzelius, la rece, după care conținutul acestuia se dizolvă la cald, obținîndu-se o soluție incoloră. Prin răcire cristalizează tetrasulfatul 110 sub forma unor ace incolor.

Se filtrează, îndepărtîndu-se cît mai bine excesul de  $H_2SO_4$ , după care cristalele se aduc pe o pîlnie de filtrare cu placă poroasă, uscată și se îndepărtează soluția mîmă aderentă la cristale prin spălare repetată (de 3-4 ori) cu cîte 5 ml acetonă anhidră. Se usucă în vid, peste  $H_2SO_4$ , căci sarea obținută este foarte higroscopică și ușor hidrolizabilă, transformîndu-se la aer în bisulfatul 108. Randament = 1,36 g, adică 60%.

$C_{13}H_{14}O_2N_4S_2$	N%	$SO_4^{2\ominus}$ %
Calculat : M = 454,43	12,32	42,28
Găsit :	12,0	41,8
	12,3	42,0

Metil-ester-sulfatul de 6-[p-(trimetil-amonio)-β-stiril]-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazină (111) :  $(C_{14}H_{17}O_2N_4)^{\oplus} (O-SO_2-OCH_3)^{\ominus}$

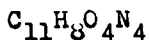
Într-o fiolă se încălzesc  $10^{-2}$  moli (=1,27 g) acetoguanamidă și  $10^{-2}$  moli (=2,75 g) metil-ester-sulfat de trimetil-(p-formo-fenil)-amoniu, preparat după Rupe și col. Operația se efectuează menținînd amestecul echimolecular topit timp de 15' la  $160^\circ$  pe baie de ulei.

Purificarea se obține prin recristalizarea topiturii răcite din 30 ml alcool apos 50% în vol. urmată de o nouă recristalizare din 15 ml amestec de etil-celosolv cu formamidă 1:1 în vol. produsul obținîndu-se sub forma unor cristale aciculare incolor. Ran-

dament final=1,92 g ( 50%), P.t. aprox. 180° cu desc.

$C_{15}H_{20}O_6N_4S$	N%
Calculat : M = 384,41	14,57
Găsit :	14,4
	14,6

6-(p-nitro-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (112):



Intr-o fiolă de sticlă, închisă prin efilare în flacără, se aduce la topire un amestec de  $5 \cdot 10^{-3}$  moli (50,635 g) acetoguanamidă cu  $5 \cdot 10^{-3}$  moli (10,75 g) p-nitrobenzaldehydă și se menține timp de 30' la 180° în baie de ulei. Topitura resolidificată prin răcire și colorată în brun se reia prin fierbere cu aprox. 5 ml dimetilformamidă, iar suspensia fierbinte se filtrează la cald, când impuritățile și substanțele inițiale nereacționate trec în soluție. Partea nedizolvată rămasă pe hirtia de filtru se recristalizează din 10 ml dimetilformamidă, baza 112 obținându-se sub forma unor prisme incolore. Randament final 0,65 g adică 50%. Nici această combinație nu topește pînă la 330°C. La temperaturi mai înalte este fuzibilă cu descompunere.

	N%
Calculat : M = 260,2	21,53
Găsit :	21,8
	21,7

Bisulfat de E-6-(p-nitro-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu (112 H<sup>⊕</sup>):  $(C_{11}H_8O_4N_4H)^{\oplus} HSO_4^{\ominus}$

In 5 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 8 M fierbinte se dizolvă 0,5 g 112. Prin răcire cristalizează bisulfatul 112H<sup>⊕</sup> sub formă de prisme slab colorate în galben brun.

$C_{11}H_9O_8N_4S$	N%	$SO_4^{2e}$
Calculat : M = 358,29	15,64	26,81
Găsit :	15,5	26,9

6-( $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (113):  $C_{11}H_9O_2N_3$

În 5 ml alcool 96 % conținând  $1,5 \cdot 10^{-2}$  moli (=0,83 ml)  $H_2SO_4$  conc. și  $1,5 \cdot 10^{-5}$  moli (=1,5 ml) benzaldehidă se suspendă  $10^{-2}$  moli (=1,27 g) acetoguanamidă. După 30' de încălzire pe baia de apă în treaga cantitate de acetoguanamidă trece în soluție. Se mai încălzește la reflux încă 1,5 ore, apoi se aduce cu amoniac la pH=4-5, când precipită baza 113 incoloră. Se filtrează, se spală cu puțină apă caldă (5 ml), apoi cu acetonă și eter (2-3 ml) și se usucă în exicator. Randament în bază liberă 1,7 g (80%).

Purificarea se efectuează prin recristalizare din 60 ml formamidă, când se obțin cristale aciculare incolore cu p.t. cor.= 299-300° cu desc. Baza 113 este puțin solubilă în apă, alcool și eter.

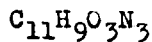
	N%
Calculat : M = 215,21	19,52
Găsit :	19,3
	19,45

Bisulfat de 6-( $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu (113  $H^{\oplus}$ ):  $(C_{11}H_9O_2N_3 \cdot H)^{\oplus} HSO_4^{\ominus}$

În 25 ml  $H_2SO_4$  5,5-6 M fierbinte se dizolvă 0,5 g 113. Prin răcire cristalizează bisulfatul 113 $H^{\oplus}$  sub formă de prisme gălbui.

$C_{11}H_{11}O_6N_3S$	N%	$SO_4^{2e}$
Calculat : M = 313,29	13,41	30,66
Găsit :	13,2	31,2

6-(p-hidroxi- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (114):

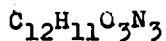


In 10 ml soluție de acid sulfuric în alcool 96% conținând 0,35 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (10<sup>-2</sup> moli) se dizolvă 5.10<sup>-3</sup> moli (=0,63 g) acetoguanamidă și 5.10<sup>-3</sup> moli (=0,61 g) p-hidroxi-benzaldehidă. Se refluexază pe baia de apă timp de 3 ore, iar apoi se neutralizează cu amoniac la pH=4-5. Se filtrează, se spală precipitatul cu puțină apă și alcool (1-2 ml) și se usucă în exicator. Randament 1,1 g, adică 96 %.

Se purifică prin recristalizare din 10 ml dimetil-formamidă, produsul izolându-se sub formă de cristale aciculare, slab colorate în galben, infuzibile pînă la 330° și topind cu descompunere la temperaturi superioare.

	N%
Calculat : M = 231,21	18,18
Găsit :	17,95
	18,0

6-(p-metoxi- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (115):



In 10 ml soluție de acid sulfuric în alcool 96% conținând 1,5.10<sup>-2</sup> moli H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (=0,63 ml) se dizolvă la cald 10<sup>-2</sup> moli (=1,27 g) acetoguanamidă și 1,2.10<sup>-2</sup> moli (=1,4 ml) p-metoxi-benzaldehidă. Soluția se refluexază timp de 2 ore pe baia de apă, după care se neutralizează cu amoniac la pH=4. Se răcește, se filtrează, apoi se usucă. Randament: 2,3 g (94%).

Purificarea se efectuează prin recristalizare din 40 ml formamidă. Produsul recristalizat se prezintă sub formă de prisme, colorate în galben citrin avînd p.t.=305-306°C.

Calculat : M = 245,23	N%	17,13
Găsit :	16,8	
	17,05	

Bisulfat de 6-(p-metoxi- $\alpha$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu (115H<sup>⊕</sup>) : (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>·H)<sup>⊕</sup> HSO<sub>4</sub><sup>⊖</sup>

In 30 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4 M se dizolvă 0,5 g 115. Prin răcire 115H<sup>+</sup> cristalizează în prisme colorate galben închis.

C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> O <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S	N%	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
Calculat : M = 343,31	12,24	27,98
Găsit :	12,1	28,0

4. Sinteza compușilor 6-1,3-dimetil-6-(p-X- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazinici prin condensarea 1,3-dimetil-acetoguanamidei cu aldehide benzoice

Bisulfat de 1,3-dimetil-6(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu (104H<sup>⊕</sup>) : C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>·H<sup>⊕</sup> HSO<sub>4</sub><sup>⊖</sup>

a. In 5 ml soluție de acid sulfuric în etanol 96% conținând 0,75 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. se dizolvă la cald 10<sup>-2</sup> moli (=1,55 g) 103 și 10<sup>-2</sup> moli (=1,49 g) p-dimetilaminobenzaldehidă (p-DAB). Reiese din aceste cantități că se utilizează un exces de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> în proporție de 35% față de raportul molar H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/bază 103.

Operația se efectuează într-un balon cu fund rotund prevăzut cu refrigerent ascendent pe baia de apă în fierbere.

După câteva minute de încălzire se obține o soluție colorată în roșu închis. După 3 ore reacția este practic terminată. Se lasă peste noapte, se răcește cu gheață, se filtrează și se spală în 2 reprize cu 1-2 ml amestec eter etilic (Et<sub>2</sub>O):etanol (EtOH) = 2:1. Randament = 2,7 g (70%), ace de culoare roșu închis cu reflec-



xe metalice strălucitoare.

b. In stare foarte pură bisulfatul a fost obținut astfel: 1 g bază 104 recristalizată (v.mai jos) se dizolvă la cald (reflux) în 2,5 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 M în apă-etanol(1:1 vol.) și se lasă să revină la temperatura camerei. Se filtrează a doua zi obținându-se 0,7 g 104H<sup>⊕</sup> cu p.t.=244-245°C.

	N%	SO <sub>4</sub> <sup>2⊖</sup>
Calculat : M = 384,41	14,58	24,98
Găsit :	14,6	24,6
	14,7	24,7

1,3-dimetil-6(p-dimetilamino-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazină (104) : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>

a.Sinteza în cataliză acidă

Bisulfatul 104H<sup>⊕</sup> obținut ca mai sus se solvă în 5 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M, se mai diluiază soluția astfel obținută cu 10 ml apă, apoi se neutralizează cu amoniac concentrat și în continuare cu amoniac diluat la pH=4, producându-se astfel precipitare completă a bazei de culoare oranj. Se răcește cu gheață și se filtrează. Randament= 2 g, adică practic 100 %.

In scopul unei purificări mai avansate se poate recristaliza din n-butanol:formamidă = 1:1 (1 g din 18 ml) sau din n-butanol : dimetilsulfoxid = 1:1. Se răcește lent păstrându-se peste noapte la temperatura camerei. Se filtrează pe frită G<sub>2</sub> și se spală cu amestec Et<sub>2</sub>O;EtOH=2:1 (3 reprize a 1 ml). Rezultă 0,8 g ace portocalii cu p.t.=271-272°C, insolubile în apă, puțin solubile în alcooli și acetonă, foarte solubile în dimetilsulfoxid (DMSO) și formamidă.

	N%
Calculat : M = 286,33	19,57
Găsit :	19,3
	19,4

b. Sinteza în cataliză bazică (piperidinică)

Intr-o fiolă de sticlă închisă prin efilare în flacăra se introduc  $10^{-2}$  moli (=1,49 g) pDAB și apoi  $10^{-2}$  moli (=1,55 g) 103, precum și 3 picături de piperidină proaspăt distilată. Totul se aduce la topire și se menține 30' la  $130^{\circ}$  pe baie de soluție saturată de clorură de calciu.

După câteva minute de încălzire la  $150^{\circ}$  topitura inițială se prinde într-o masă cristalină de culoare roșie-portocalie, semn că reacția a avut loc, dar pentru desăvârșirea ei se prelungeste încălzirea timp de 30'.

Topitura solidificată prin răcire se reia și se spală pe o frită  $G_2$  cu câte 2 ml amestec  $Et_2O:EtOH=2:1$  în trei reprize. Randament=2,8 g (84%).

Tetrasulfat de 1,3-dimetil-6(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu( $104 \cdot 2H^{\oplus}$ ):  $C_{12}H_{18}O_2N_4 \cdot 2H^{\oplus} (HSO_4)_2^{2\ominus}$

1,5 g bază 104 se dizolvă la cald în 3,5 ml  $H_2SO_4$  etanolic 5 M. Prin răcire lentă, păstrare peste noapte și apoi răcire cu gheață și filtrare se obțin ace incolore foarte higroscopice la aer (0,5 g).

	N%	$SO_4^{2\ominus}$
Calculat : M = 482,48	11,61	39,82
Găsit :	11,5	39,6
	11,6	39,5

1,3-Dimetil-6-(p-dimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (116) :

A fost obținută în cataliză piperidinică ca și 104, cu acelaș randament.

	N%
Calculat : M = 314,38	17,82
Găsit :	17,6
	17,7

1,3-Dimetil-6-(p-ămino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (117) :  $C_{13}H_{15}O_2N_3$

a.Sinteza în cataliză acidă ( $H_2SO_4$ )

În 4 ml soluție de acid sulfuric în etanol 96% conținând  $1,5 \cdot 10^{-2}$  moli  $H_2SO_4$  (=0,83 ml  $H_2SO_4$  conc,) se dizolvă la cald  $10^{-2}$  moli (1,55 g) bază 103 și  $10^{-2}$  moli (1,21 g) p-aminobenzaldehidă (Fluka). Se refluxează timp de 3 ore. Pentru separarea bazei din soluția roșie-brună, care conține bisulfatul respectiv, se diluiază cu 20 ml  $H_2SO_4$  1 M și se neutralizează cu atenție cu amoniac la pH=3. Se răcește, se filtrează și se usucă. Randament=2,1 g (82 %).

Recristalizarea acestui preparat din amestec dimetilsulfoxid -n-butanol=1:1 dă 0,5 g prisme brune cu p.t.=267-269°C, foarte solubile în apă. Soluțiile sînt mai mult sau mai puțin fluorescente

	N%
Calculat : M = 258,27	27,12
Găsit :	27,0
	26,9

b.Sinteza în cataliză bazică (piperidinică)

Se oprează cu aceleași proporții ale reactanților 2 și p-aminobenzaldehida și după acelaș procedeu descris pentru baza 104. Randament brut =2,4 g (93%).

Bisulfat de 1,3-dimetil-6-(p-metoxi- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu (118<sup>⊕</sup>):  $C_{14}H_{15}O_3N_3 \cdot H^{\oplus} HSO_4^{\ominus}$

În 4 ml soluție de  $H_2SO_4$  în etanol conținând  $1,5 \cdot 10^{-2}$  moli  $H_2SO_4$  se dizolvă la cald  $10^{-2}$  moli 103 și  $10^{-2}$  moli (1,2 ml) p-metoxibenzaldehidă și se refluxează timp de 3 ore. După cîteva minute se obține un precipitat de culoare galbenă. Masa de reacție se răcește și se filtrează prin frită  $G_2$ . Precipitatul se spală cu cf-

te 0,5 ml amestec  $\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOH}=2:1$  în 2 reprize. Randament=2,2 % (59%), prisme portocalii cu p.t.=261-263°C.

	N%	$\text{SO}_4^{2-}$
Calculat : M = 371,36	11,32	25,87
Găsit :	11,2	26,0
	11,3	24,0

1,3-Dimetil-6-(p-metoxi- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazină (118);  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$

a.Sinteza în cataliză acidă

În 3 ml apă se suspendă 2 g  $118\text{H}^{\oplus}$ , neutralizându-se cu amoniac. Se răcește și se filtrează. După uscare se obțin 1,4 g (96%):

Recristalizarea se efectuează din 15 ml n-butanol:formamidă=2:1, soluția răcindu-se lent și păstrindu-se peste noapte. Se spală cristalele galbene în 2 reprize cu 2 ml  $\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOH}=2:1$ . Randament 1,2 g (44%) cu p.t.=247-248°C. Produsul este foarte solubil în solvenți organici polari aprotici (DMSO, DMF, F), puțin solubil în apă și etanol.

	N%
Calculat : M = 273,28	15,36
Găsit :	15,4
	15,3

b.Sinteza în cataliză bazică (piperidinică)

Se ia în lucru  $5,10^{-2}$  moli (=0,78 g) 103 și  $5.10^{-3}$  moli (0,6 ml p-metoxibenzaldehidă) operându-se după procedeul descris pentru 104. După reluare cu 2-3 ml  $\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOH}=2:1$  și filtrare rezultă 0,9 g (randament 66 %).

Bisulfat de 1,3-dimetil-6-(p-hidroxi- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu (119H<sup>⊕</sup>):  $C_{13}H_{13}O_3N_3 \cdot H^{\oplus} HSO_4^{\ominus}$

Operînd după procedeul descris la prepararea lui 119H<sup>+</sup> și luînd în lucru 10<sup>-2</sup> moli din cei doi parteneri (1,22 g p-hidroxibenzaldehidă) rezultă 2,5 g sare 119H<sup>⊕</sup> (randament = 70%), prsine de culoare galbenă. Topește cu descompunere la 310°.

	N%	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
Calculat : M = 357,34	11,76	26,00
Găsit :		27,0
		26,8

1,3-Dimetil-6-(p-hidroxi- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazină (119):  $C_{13}H_{13}O_3N_3$

a. Sinteza în cataliză acidă

2,5 g sare 119H<sup>⊕</sup> se suspendă în 20 ml etanol: apă=1:9 (vol) neutralizîndu-se cu amoniac la pH=4. Randament=1,8 g (100%).

Se recristalizează prin răcire lentă din 160 ml amestec etilcelosolv: apă=2:1. Se lasă peste noapte să stea, se filtrează și se spală cu 3-4 ml Et<sub>2</sub>O: EtOH=2:1. Rezultă 0,9 g cristale mici, aciculare, de culoare galben-citrin cu p.t.=284-286°, foarte solubile în alcool, acetonă, insolubile în apă și eter etilic.

	N%
Calculat ; M = 259,26	16,21
Găsit :	16,1
	16,2

b. Sinteza în cataliză bazică (piperidinică)

Se operează după procedeul descris pentru compusul 104 folosînd tot 10<sup>-2</sup> moli. Reluarea masei de reacție se efectuează cu cîte 1 ml eter etilic: etanol=2:1 în trei reprize. Se eliberează cît mai

bine de lichidul brun vâscos prin filtrare pe G<sub>3</sub> și se spală o dată cu 1 ml Et<sub>2</sub>O:EtOH=2:1. Randament=1,1 g (42%).

1,3-dimetil-6-(p-clor-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (120):C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>Cl

a.Sinteza în cataliză acidă

Prin neutralizarea directă a masei de reacție obținută după procedeul descris la prepararea bazei 117, fără o diluare prealabilă cu H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 M, filtrare pe G<sub>2</sub> și spălare în două reprize cu 1-2 ml EtOH:Et<sub>2</sub>O=1:2 rezultă 2 g bază 120 (randament 72%).

Se poate recristaliza din n-propanol (150 ml).Rezultă 1,25 g ace de culoare galben deschis cu p.t.=249-250°, solubile în alcooli, insolubile în eter și apă.

	N%
Calculat : M = 277,71	15,13
Găsit :	14,9
	14,8

b.Sinteza în cataliză bazică (piperidinică)

Se operează după procedeul de preparare a bazei 104, luând în lucru 5.10<sup>-3</sup> moli din cei doi parteneri 103 și p-clorbenzaldehydă 0,705 g). Topitura rezultată se extrage la cald cu câte 1 ml acetonă, în 2 reprize. Se răcește cu gheață, se filtrează și se spală cu 1 ml acetonă. Randament=0,8 g (57%).

1,3-Dimetil-6-(p-izopropil-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (121):C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

Soluția de reacție obținută ca la sinteza compusului 117 (10<sup>-2</sup> moli cuminaldehydă(=1,5 ml) se diluiază cu 10-15 ml apă, apoi se neutralizează cu NH<sub>3</sub> la pH=2, când precipită baza 121.Se răcește și se filtrează spălându-se cu 4-5 ml Et<sub>2</sub>O:EtOH=2:1 în 2-3 reprize.Randament=1,6 g(56%).

Recristalizarea produsului brut din etanol (20 ml) dă 0,6 g ace incolore, insolubile în apă, solubile în etanol.

	N%
Calculat : M = 235,34	14,73
Găsit :	14,9
	14,7

b. Sinteza în cataliză bazică (piperidinică)

Se operează după procedeul de preparare descris la 10% dar conducând reacția timp de 2 ore.

Masă viscoasă rezultată după răcire se reia cu puțin etanol (15 ml), apoi se solvă în 15 ml etanol într-un balon prevăzut cu refrigerent, pe baia de apă la reflux. Din soluție cristalizează prin răcire produsul de reacție sub forma unor ace incolore. După păstrare la rece peste noapte, filtrare pe G<sub>2</sub> și spălare cu 1-2 ml eter:etanol=2:1 rezultă 0,8 g (randament=27%).

1,3-Dimetil-6-(p-metil-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (121a):

A fost preparată în mod analog și obținându-se cu acelaș randament ca și 121.

N%

Calculat : M =

Găsit :

1,3-Dimetil-6-(β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (122):

C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>

a. Sinteza în cataliză acidă

Se operează ca la sinteza compusului 117 (10<sup>-2</sup> moli benzaldehydă=1 ml). Soluția de reacție se neutralizează cu NH<sub>3</sub> la pH=2,5, se filtrează masa lipicioasă și se spală cu 1 ml acetonă. Randament 1,1 g (45%).

Prin recristalizare din etanol (14 ml) și răcire cu gheață se

obțin. 0,4 g. A doua recristalizare duce la un produs cu p.t.=202-203°, prisme incolore, foarte solubile în solvenți organici polari (etanol, acetonă etc.), insolubile în apă.

	N%
Calculat : M = 242,25	17,35
Găsit :	17,4
	17,2

#### b.Sinteza în cataliză bazică (piperidinică)

Se operează ca și la sinteza lui 121. Lichidul de reacție se reia la cald, pe baia de apă fierbinte, cu câte 2 ml etanol 96% în 3 reprize. Soluția limpede astfel obținută se lasă peste noapte, apoi se răcește cu gheață. Prin spălarea cristalelor obținute după filtrare cu câte 0,5 ml acetonă în două reprize rezultă 0,8 g (randament 33%) cu p.t.=201-203°C.

1,3-Dimetil-6-(p-nitro- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (123): C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>

#### b.Sinteza în cataliză bazică

Se lucrează după metoda de preparare descrisă pentru 117 cu 10<sup>-2</sup> moli din cei doi parteneri (=1,51 g p-nitrobenzaldehydă). Reacția decurge repede, în 5 minute. După încă 10' de încălzire se răcește, iar produsul de culoare brună obținut se reia în 2 reprize cu câte 2 ml acetonă, se filtrează spălându-se cu 2 ml acetonă. Randament=2,3 g (80%).

O purificare mai avansată se efectuează prin dispersarea produsului brut, fin mojarat, în 5-7 ml acetonă urmată de filtrare. Se poate cristaliza din nitrometan (50 ml). A doua recristalizare dă 0,5 g produs cu p.t.=294-296°, cristale rombice, galben brune, puțin solubile în acetonă și etanol.

	N%
Calculat : M = 288,26	19,09
Găsit :	19,1
	19,0



1,3-Dimetil-6-(3-metoxi-4-hidroxi- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (124):C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>

a. Sinteza în cataliză acidă

Se iau  $10^{-2}$  moli reactanți (1,52 g vanilină) operându-se ca pentru obținerea lui 118H<sup>⊕</sup>. După spălare pe G<sub>2</sub> a sării 121 astfel obținute cu 2-3 ml Et<sub>2</sub>O:EtOH=2:1 rezultă 3 g (77%).

Se suspendă produsul fin mojarat în 20 ml apă și se neutralizează la pH=4. În continuare se răcește cu gheață, se filtrează și se usucă. Randament=2,2 g (90%).

Baza 124 poate fi recristalizată din nitrometan (2,2 g/150 ml). Cristalele separate prin filtrare pe G<sub>2</sub> se spală cu 2-3 ml EtOH:Et<sub>2</sub>O=1:2. Rezultă 1,5 g plăcuțe galben închis cu p.t.=256-257,5<sup>o</sup>, insolubile în apă și eter, solubile în EtOH.

N%

Calculat : M = 290,29	14,48
Găsit :	14,5
	14,4

b. Sinteza în cataliză bazică (piperidinică)

Operându-se cu  $5 \cdot 10^{-3}$  moli din fiecare partener (0,76 g vanilină și 0,76 g 103) în condițiile descrise pentru obținerea lui 104, apoi spălând pe G<sub>2</sub> masa de reacție rezultată cu 1-2 ml Et<sub>2</sub>O:EtOH=2:1 se obține 1,1 g (76%).

1,3-Dimetil-6-(3,4-dioxi-metilen- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (125):C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>

b. Sinteza în cataliză bazică (piperidinică)

După procedeul descris la prepararea lui 104 se menține la 150<sup>o</sup> timp de 20 minute un amestec de  $10^{-2}$  moli (1,5 g) piperonal și  $10^{-2}$  moli 103. O încălzire mai îndelungată provoacă brunificare accentuată a topiturii și descreșterea randamentului.

Masa brună rezultată se reia în două reprize cu câte 3 ml acetonă se filtrează pe frită G<sub>3</sub>, unde se spală cu încă 2-3 ml acetonă pentru eliberarea cât mai completă a impurităților de culoare brună. Randament=1,9 g (66%).

Se poate recristaliza din DMSO:n-butanol=1:2 prin răcire lentă. După o nouă răcire rezultă 0,4 g plăcuțe galbene cu p.t.=200-290°, insolubile în apă, puțin solubile în etanol și acetonă, foarte solubile în DMSO.

	N%
Calculat : M = 288,87	14,50
Găsit :	14,8
	14,6

1,3-Dimetil-6-(2',4'-diclor- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triazina (126):C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>

2,4 g bisulfat 120H<sup>Ⓢ</sup> obținut cu un randament de 58 % din reacția a 10<sup>-2</sup> moli 103 și 10<sup>-2</sup> moli 2,4-diclorbenzaldehydă (=1,75 g) după procedeul descris la prepararea sării 118H<sup>Ⓢ</sup> și operînd în 3 ml soluție etanolică de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se mojarază foarte fin și se suspendă în 10 ml apă. Se aduce pH-ul soluției la 3, se filtrează și se usucă. Randament=1,8 g (100%).

Cristalizarea se efectuează din DMSO:n-butanol=1:1 (150 ml). Prin răcire lentă peste noapte rezultă 1,7 g cristale incolore, paralelipipedice cu p.t.=291-292,5°C.

	N%
Calculat : M = 313,16	13,42
Găsit :	13,4
	13,6

Sulfatul de 1,3-dimetil-6-(p-trimetilamino- $\beta$ -stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu (127):

Un amestec echimolecular de 103 și metil-ester-sulfat de p-

trimetil-(p-formo-fenil)-amoniu, preparat după Rupe și col. dinpreună cu câteva picături de piperidină se introduc într-un tub efilat. Amestecul se topește și se păstrează 30 minute la 160° pe soluție saturată de clorură de calciu. Topitura solidificată prin răcire se solvă în cantitatea minimă de etanol prin refluxare pe baie de apă. Produsul se păstrează o săptămână în răcitor. Se filtrează de soluția mură viscoasă și se spală pe frită G<sub>3</sub> cu un volum mic de soluție Et<sub>2</sub>O:EtOH=2:1. Produsul se dizolvă într-o cantitate minimă de etanol (EtOH) pe o baie de apă fierbinte. Se adaugă acetonă pînă cînd se observă o turbureală. Din această soluție produsul de condensare se lasă izolat sub formă de cristale în colore. Randament 40-50%.

	N%	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
Calculat : M = 690,77	16,03	13,74
Găsit :	15,8	13,5
	16,0	13,4

Determinarea crioscopică a greutății moleculare a fost efectuată în apă. Valoarea observată (3.235-705) corespunde formulei propuse mai sus și diferă de aceea a metil-bisulfatului (M=412,44)

Iodura de 1,3,5-trimetil-6-(p-dimetilamino-β-stiril)-2,4-dioxo-1H,3H-1,3,5-triaziniu (128): C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>I

a-Sinteza în cataliză acidă .

În 0,5 ml acid acetic glacial se solvă la cald, pe baie de apă și sub agitare 10<sup>-3</sup> moli (=0,297 g) iodură de 1,3,5-acetoguanamidiu (65') și 10<sup>-3</sup> moli (=0,147 g) pDAB. Soluția roșie astfel obținută se încălzește timp de 30 minute pe baie de apă la 90°. După răcire i se adaugă 2 ml soluție aquo-metanolică conținând 25% vol. metanol și 0,2 g KI. Se lasă 48 ore la rece, iar cristalele aciculare de culoare roșu-închis cu reflexe verzui depuse se filtrează și se usucă. Randament = 0,2 g (47%).

Produsul este ușor solubil în cloroform, acetonă, etanol și acid acetic, puțin solubil în apă. Topește cu descompunere la 142-143°C.

	N%	I%
Calculat : M = 428,28	13,09	29,63
Găsit :	12,9	29,5
	12,8	29,6

b. Sinteza în cataliză bazică (piperidinică)

În 0,5 ml etanol conținând o picătură de piperidină se solvă la cald  $10^{-3}$  moli (=0,297 g) și  $10^{-3}$  moli (=0,147 g) pDAB. Operația se efectuează într-un balon de 5 ml prevăzut cu refrigerent. Se refluxează apoi pe baia de apă la 75° timp de 30 minute. Se răcește, iar soluției de reacție astfel obținute i se adaugă 2 ml soluție apoasă de acid acetic (25% vol. acid acetic) conținând 0,2 g iodură de potasiu. Se lasă 48 ore la rece, se filtrează și se usucă. Randament = 0,2 g (47%).

## BIBLIOGRAFIE

1. M.Nencki, Ber., 9, 232 (1876)
2. M.Nencki, Ber., 7, 775 (1874)
3. A.Ostrogovich, Liebigs Ann.Chem., 288, 318 (1895)
4. A.Ostrogovich, Gazz.Chim.Ital., 25, 442 (1895)
5. A.Ostrogovich, Bul.Soc.St.Cluj, 4, 521 (1929)
6. G.Ostrogovich, date inedite
7. J.Pomomarev, Ber., 11, 2156 (1878)
8. H.Biltz și R.Robl, Ber., 53, 1967 (1920)
9. H.Brandenberger, Helv.Chim.Acta, 37, 641 (1954)
10. H.Brandenberger, Helv.Chim.Acta, 37, 2207 (1954)
11. H.Brandenberger, Experientia, 12, 208 (1956)
12. F.Sorm, J.Skoda și J.Kara, Experientia, 16, 304 (1964)
13. J.Jonas, M.Horak, A.Piskala și J.Gut, Coll.Czech.Chem.Comm., 27, 2754 (1962)
14. R.Zahradnik, J.Koutecky, J.Jonas și J.Gut, Coll.Czech.Chem. Comm., 28, 1499 (1963)
15. D.Shugar și J.J.Fox, Biochim.Biophys.Acta, 9, 199 (1952)
16. A.Piskala și J.Gut, Coll.Czech.Chem.Comm., 26, 2519 (1961)
17. J.Ladik, Acta Phys.Acad.Sci.Hung., 11, 239 (1960)
18. A.Pullman și B.Pullman, Compt.Rend., 246, 611 (1958)
19. B.Pullman și A.Pullman, Proc.Nat.Acad.Sci.USA, 44, 1197 (1958)
20. B.Pullman și A.Pullman, Bull.Soc.Chim.France, 594 (1959)
21. B.Pullman și A.Pullman, "Quantum Biochemistry", Interscience, New York, 1953
22. B.Pullman și A.Pullman, "Results of Quantum Mechanical Calculations of the electronic Structure of Biochemicals", vol.I.Univ.of Paris, Paris
23. P.Pithova, A.Piskala, J.Pitha și F.Sorm, Coll.Czech.Chem.Comm. 1, 90 (1965)
24. T.B.Johnson și I.Matsua, J.Amer.Chem.Soc., 41, 783 (1919)
25. G.E.Hilbert și E.F.Jansen, J.Amer.Chem.Soc., 56, 134 (1934)
26. A.R.Katritzky și P.J.Taylor "IR Spectroscopy of Heterocycles" in "Phys.Methodes in Heterocyclic Chem", (Ed.A.R.Katritzky) vol.IV, Acad.Press New York, London 1970.
27. A.Piskala și J.Gut, Coll.Czech.Chem.Comm., 29, 2794 (1964)
28. J.Branch și M.Calvin, "The Theory of Organic Chemistry" Prentice Hall, New York, 1941, pag.289
29. L.Pauling, "The Nature of Chemical Bond", Columbia Univ.Press, New York, 1940, pag.53 și 131.

30. E.W. Hughes, J. Amer. Chem. Soc., 63, 1737 (1941)
31. E.H. Wiebenga, J. Amer. Chem. Soc., 74, 6156 (1952)
32. R. Newman și R.M. Badger, J. Amer. Chem. Soc., 74, 3545 (1952)
33. J.M. Klotz și T. Askounis, J. Amer. Chem. Soc., 69, 801 (1947)
34. W.M. Padgett, J.M. Talbert și W.F. Hammer, J. Chem. Phys., 26, 959 (1957)
35. M. Cignitti și L. Paoloni, Spectrochim. Acta, 20, 211 (1964)
36. M. Cignitti și L. Paoloni, Gazz. Chim. Ital., 96, 413 (1966)
37. R.C. Hirt și R.G. Schmitt, Spectrochim. Acta, 12, 127 (1956)
38. E.N. Boitsov și A.I. Finkelstein, Optika i Spektroskopia, 9, 26 (1960)
39. J.K. Dixon, N.T. Woodbery și G.W. Costa, J. Amer. Chem. Soc., 69, 599 (1947)
40. M. Safta, Studii și Cerc. Chim. Acad. R.S.R., 17, 107 (1969)
41. R. Gerdil, Acta Cryst., 14, 333 (1961)
42. L.C. Snyder, R.G. Shulman și D.B. Neuman, J. Chem. Phys., 53, 256 (1970)
- 42a G.A. Coulson, J. Chem. Soc., 1963, 5893.
43. C.D. Nenițescu, Chimie Organică vol. II, Ed. VI, Ed. did. și pedag., 1966 pag. 722
44. I.U.P.A.C. "Nomenclature of Organic Chemistry", Sect. A, B and C Sec. Edition, Butterworths, 1971.
45. P. Karrer "Kurs Organiceskoi Himii", Gos. Naucino Tehn. Izd. Leningrad 1962, trad. din l. germ. după ed. 13, pag. 1050
46. I.U.P.A.C. "Nomenclature of Org. Chemistry" Sect. A and B, Sec. Ed. Butterworths, 1966.
47. E. Smolin și L. Rapoport "s-Triazines and Derivatives", Interscience Publishers Ltd. London, 1959 pag. 202.
48. J. Gut "Aza Analogs of Pyrimidine and Purine Bases of Nucleic Acids", în "Advances in Heterocyclic Chemistry" (Ed. A.R. Katritzky), vol. I, Academic Press New York, London 1963, pag. 189
49. E. Block și H. Sobotka, J. Amer. Chem. Soc., 60, 1656 (1938)
50. A. Ostrogovich și I. Tanislau, Gazz. Chim. Ital., 64, 824 (1934)
51. V.I. Mur și E.S. Levin, N.P. Vinogradova, Him. Geterotikl. Soedin., 4 739 (1967)
52. A. Holy, Coll. Czech. Chem. Comm., 31, 2973 (1966)
53. Z. Arnold și J. Zemlicka, Chem. Listy, 52, 459 (1958)
54. H. Biltz și A. Jeltsch, Ber., 56, 1914 (1923)
55. Badische Anilin u. Soda Fabrik, A.G. German Auslegeschrift 1110625 (1961)

56. H.Eilingsfeld, M.Seefelder și H.Weidinger, *Angew.Chem.*, 72, 836 (1960)
57. A.Piskala și J.Gut, *Coll.Czech.Chem.Comm.*, 20, 1601 (1963)
58. A.Piskala și F.Sorm, *Coll.Czech.Chem.Comm.*, 29, 2060 (1964)
- 58a A.Ostrogovich, *Gazz.Chim.Ital.*, 26, 536 (1896)
  - b A.Ostrogovich, *Liebig's Ann.Chem.*, 291, 377 (1896)
59. A.Ostrogovich, *Gazz.chim.Ital.*, 27, 420 (1897)
60. A.Ostrogovich, *Gazz.chim.Ital.*, 41, 70 (1911)
61. A.Ostrogovich, *Gazz.chim.Ital.*, 44, 562 (1914)
62. C.Runti, L.Sindellari și F.Ulian, *Ann.chim.(Rome)*, 50, 847 (1960)
63. A.Ostrogovich, *Gazz.chim.Ital.*, 27, 416 (1897)
64. E.Brandrowski, *Ber.*, 9, 242 (1876)
65. N.Tscherven-Iwanoff, *J.prkt.Chem.*, 46, 145 (1892)
66. I.Flament, R.Promel și R.H.Martin, *Helv.Chim.Acta*, 42, 485 (1959)
67. R.Hirt, H.Niedecker și R.Berchtold, *Helv.Chim.Acta*, 33, 1368 (1950)
68. Ch.Grundmann, H.Ulrich și A.Kreutzberger, *Chem.Ber.*, 86, 181 (1953)
69. W.Kolbe, *J.prakt.Chem.*, 49, 90 (1894)
70. E.S.Canellakis și P.P.Cohen, *J.Biol.Chem.*, 213, 379 (1955)
71. S.Hartman și J.Fellig, *J.Amer.Chem.Soc.*, 77, 1051 (1955)
- 71a. A.Ostrogovich, *Gazz.chim.Ital.*, 65, 229 (1935)
72. M.Takimoto, *Nippon Kagaku Zasshi*, 85, 159 (1964)
73. A.Piskala și J.Gut, *Coll.Czech.Chem.Comm.*, 27, 1562 (1962)
74. A.Ostrogovich și G.Ostrogovich, *Gazz.chim.Ital.*, 66, 48 (1936)
75. K.L.Wierzchowski, E.Litonska și D.Shugar, *J.Amer.Chem.Soc.*, 87, 4621 (1965)
76. K.Berens și K.L.Wierzchowski, *Photochem.and Photobiol.*, 9, 433 (1969)
77. A.Piskala și J.Gut, *Coll.Czech.Chem.Comm.*, 27, 716 (1962)
78. F.Arndt, B.Eistert, R.Gompper și W.Walter, *Chem.Ber.*, 94, 2125 (1961)
79. R.Gompper, *Chem.Ber.*, 93, 187 și 198 (1960)
80. R.Gompper "The Reactions of Diazomethane with Heterocyclic Compounds" in "Advances in Heterocyclic Chemistry" (Editor A.R. Katritzky), vol.2, Academic Press, New York, London, 1963, pag.245
81. S.A.Sevelov, *Uspehi Himii*, 70, 1773 (1970)

82. R.Huisgen și C.Rückardt, Liebig's Ann.Chem., 601, 1 și 21 (1957)
83. D.Y.Curtin și S.M.Gerber, J.Amer.Chem.Soc., 74, 4052 (1952)
84. J.D.Roberts, W.H.Watanabe și R.E.Mc Mahan, J.Amer.Chem.Soc., 73  
760 și 2521 (1951)
85. L.P.Hammett, "Physical Organic Chemistry", Mc.Graw Hill, New  
York, 1940 pag.288.
86. G.Bredig și P.Ripley, Ber., 40, 4015 (1907)
87. J.N.Brønsted și H.C.Duus, Z.physik.Chem., 117, 299 (1925)
88. F.C.Whitmore și D.P.Langlois, J.Amer.Chem.Soc., 54, 3441 (1932)
89. A.Streitwieser și W.D.Schaeffer, J.Amer.Chem.Soc., 79, 2000  
(1957)
90. A.Streitwieser jr, J.Org.Chem., 22, 861 (1957)
91. A.A.Frost și R.G.Pearson, "Kinetics and Mechanism", Wiley, New  
York, 1961, pag.123.
92. M.Bershon, J.Amer.Chem.Soc., 83, 2137 (1961)
93. C.G.Swain și C.B.Scott, J.Amer.Chem.Soc., 75, 141 (1953)
94. J.D.Edwards, J.Amer.Chem.Soc., 76, 1540 (1954); 78, 2770 (1956)
95. W.J.Le Noble, Synthesis, 1 (1970)
96. R.Gompper, Angew.Chem., 76, 412 (1964); Angew.Chem.Internat.  
Ed., 3, 560 (1964)
97. F.Klages, "Lehrbüch der organischen Chemie", vol.II, Verlag W.de  
Gruyter, Berlin, 1957, pag.232.
98. N.Kornblum, R.Smiley, R.Blackwood, D.Iffland, J.Amer.Chem.Soc.,  
77, 6268 (1955)
99. N.Kornblum, H.Larson, R.Blackwood, D.M.Mooberry, E.Oliveto, G.  
Graham, J.Amer.Chem.Soc., 78, 1497 (1956)
100. E.Fischer, Ber., 30, 3009 (1897) ; 32, 435 (1899)
101. H.Biltz, Liebig's Ann.Chem., 70, 431 (1932); J.prakt.Chem.,  
118, 206 (1928)
102. H.Bredereck, Chemie, 56, 328 (1943)
103. H.Brederek, Chem.Ber., 83, 201 (1950)
104. D.D.Perrin, "Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous  
Solution", Butterworths, London, 1965.
105. H.Zook, T.Russo, E.Ferrand, J.Org.Chem., 33, 2222 (1960)
106. E.Papadopoulos, K.Tabello, J.Org.Chem., 33, 1299 (1960)
107. A.L.Kurt, A.Masias, N.K.Ghenkina, I.P.Beletkaia, O.A.Reutov,  
Dokl.Akad.Nauk S.S.S.R., 187, 807 (1969)
108. W.Le Noble, H.F.Morris, J.Org.Chem., 34, 1969 (1969)
109. Ch.Hobbs, C.Mc Millin, E.Papadopoulos, C.Vander Werf, J.Amer.  
Chem.Soc., 84, 43 (1962)



110. A.N.Nesmeianov, M.I.Kabacinik, J.Organiceskoi Himii, 25, 41 (1955)
111. N.Kornblum, P.Berrigan, W.Le Noble, J.Amer.Chem.Soc., 82, 1257 (1960); 85, 1141 (1963)
112. A.Parker, Quart.Rev., 26, 163 (1962)
113. N.Kornblum, A.Lurie, J.Amer.Chem.Soc., 81, 2705 (1959)
114. G.Hopkins, J.Jonak, H.Minnemeyer și H.Tieckelmann, J.Org.Chem. 32, 4040 (1967)
115. Ibid. J.Org.Chem., 31, 3969 (1966)
116. Ibid. J.Org.Chem., 35, 2512 (1970)
117. H.Biltz și R.Robl, Ber., 54, 2448 (1921)
118. A.Piskala, Coll.Czech.Chem.Comm., 28, 2365 (1963)
119. A.Slotta, R.Tschesche, Ber., 60, 301 (1927)
120. H.Biltz și H.Hanis, J.prakt.Chem., 2, 112, 138 (1926)
121. F.Schaefer, J.Dudley, J.Thurston, J.Amer.Chem.Soc., 73, 2996 (1956)
122. D.J.Brown, R.V.Foster, J.Chem.Soc., 1965, 4911
123. O.A.Reutov, "Teoreticeskie problemf organiceskoi himii", Izd. Moskovskovo Universiteta, Moscova, 1956.
124. A.E.Arbuzov, V.E.Siskin, Dokladi Ak.Nauk S.S.S.R., 141, 611 (1961)
125. T.L.V.Ulbricht, J.Chem.Soc., 1961, 3345
126. G.E.Hilbert, J.Amer.Chem.Soc., 56, 190 (1934)
127. W.Hentrick, U.S.P. 1897, 420 (1933)
128. A.Joyce și W.Munro, U.S.P. 2.691.018 (1954)
129. V.I.Mur și L.S.Krasnorskaya, J.Vses.Khim.Obşestva D.I.Mendeleeva, 9, 714 (1964); C.A. 5640a (1963)
130. Imperial Chemical Industries Ltd., B.P. 797. 946
- 131a. T.Vickerstaff, J.Soc.Dyers Colour., 73, 237 (1957)  
b. E.Siegel, Angew.Chem., 83, 624 (1971)
132. I.D.Ratee, Endeavour, 20, 154 (1961)
133. P.W.Hickmott, J.appl.Chem., 16, 227 (1966)
134. V.I.Mur, M.D.Pukolcina, S.S.S.R. P. 210.865 (Cl.Co7d) 08 Feb. 1968; C.A. 69, 67436 g (1968).
135. C.K.Rober, G.Rembarz, E.Fischer, H.Chahner, R.Ohf, Brit.P. 1.180.346 (Cl C. 07d) 04.Febr.1970; C.A.72, 374 (1970)
136. Idem 56 (*indic. bibl. 56*).
137. J.Liebig și F.Wöhler, Ann., 59, 291 (1846)
138. J.Herzig, Monatsh., 2, 398 (1881)

139. H.Biltz și E.Giesler, Ber., 46, 3410 (1936)
140. H.Brandenberger și R.Schwyzer, Helv.Chim.Acta, 38, 1390 (1955)
141. A.Albert, J.Chem.Soc., 1952,
142. Y.Inoul, Tetrahedron, 20, 243 (1964)
143. A.Ostrogovich și V.Crasu, Gazz.chim.Ital., 64, 600 (1934)
144. A.Ostrogovich și V.Crasu, Gazz.chim.Ital., 66, 653 (1936)
145. A.Ostrogovich și I.Tanislaeu, Gazz.chim.Ital., 66, 662 (1936)
146. A.Ostrogovich și I.Tanislaeu, Gazz.chim.Ital., 66, 672 (1936)
147. I.Denes, "Despre mobilitatea atomilor de hidrogen ai grupelor metil din derivații 2-metil-benzoxazolului și 2-metil-benzotiazolului", teză de doctorat, Edit. Acad. R.S.R. București, 1955
148. G.Gabriel și J.Colleman, Ber., 36, 3303 (1903)
149. V.N.Hromov-Borisov, J.Obse.Him., 25, 2520 (1955); C.A., 50, 9492 (1956)
150. J.Ross, J.Chem.Soc., 1948, 1128
151. V.N.Hromov-Borisov și R.S.Karlinskaia, "Pamiatii A.E.Porai-Kogitza", Goshimizdat, Moscova-Leningrad, 1949, pag.121
152. V.N.Hromov-Borisov și A.M.Savcenko, J.Obse.Him., 22, 1680 (1952)
153. V.N.Hromov-Borisov și E.V.Kisareva, J.Obse.Him., 29, 3010 (1959)
154. W.König și O.Treichel, J.prakt.Chem., 102, 63 (1921)
155. W.H.Mills și W.J.Pope, J.Chem.Soc., 121, 946 (1922)
156. W.H.Mills și L.J.B.Smith, J.Chem.Soc., 121, 2724 (1922)
157. J.L.B.Smith, J.Chem.Soc., 1923, 2200
158. M.T.Bogert și H.Clarck, J.Amer.Chem.Soc., 46, 1294 (1924)
159. L.G.S.Brooker, H.Keyes, W.Williams, J.Amer.Chem.Soc., 64, 199, (1942)
160. Hamer, "The Cyanine Dyes and Related Compounds", Intersc.Publ., New York, London, 1964.
161. L.G.S.Brooker, S.G.Dent, D.W.Heseltine, E.Van Lare, J.Amer.Chem.Soc., 75, 4335 (1953)
162. P.Etevenon "Etude comparée de divers ammoniums et oxoniums cycliques a méthyle activé. Mécanisme et cinétique de l'accès aux colorants styryliques". Thèse pour obtenir le titre de docteur 3-e cycle, Fac.de Sciences, Paris, 1962.
163. L.G.S.Brooker și col. J.Amer.Chem.Soc., 67, 1875 (1945)
164. L.G.S.Brooker, R.H.Sprague și W.J.Cressman, J.Amer.Chem.Soc., 67, 1809 (1945)
165. L.G.S.Brooker, F.L.White și R.H.Sprague, J.Amer.Chem.Soc., 73, 1087 (1951)

166. L.G.S.Brooker și col., J.Amer.Chem.Soc., 73, 5332 (1951)
167. L.G.S.Brooker și col., Rev.Mod.Phys., 14, 275 (1942)
168. W.H.Mills și R.Raper, J.Chem.Soc., 1925, 2466.
169. L.G.S.Brooker și R.H.Sprague, J.Amer.Chem.Soc., 67, 1869 (1945)
170. L.G.S.Brooker, J.Amer.Chem.Soc., 75, 4335 (1953)
171. D.A.Brown și M.J.S.Dewar, J.Chem.Soc., 1953, 2406
172. H.C.Longuet-Higgins, Proc.Roy.Soc., Ser.A, 207, 121 (1951)
173. J.D.Roberts și M.C.Casario "Basic Principle of Organic Chemistry", W.A.Benjamin Inc., New York, 1964 pag.1003
174. L.A.Daquette, "Principle of Modern Heterocyclic Chemistry", W.A.Benjamin Inc., New York, 1968, pag.245 și 293
175. A.P.Philips, J.Org.Chem., 13, 622 (1948)
176. A.P.Philips și J.G.Murphy, J.Org.Chem., 16, 954 (1961)
177. J.Stanek, J.Hebky și A.Zverina, Chemike Listy, 46, 735 (1952)
178. P.Mastagli, H.Larivé și P.Etevenon, Compt.Rend., 252, 3702, (1961)
179. B.S.Shaw și E.A.Wagstaff, J.Chem.Soc., 1933, 77
180. G.Langer, Ber., 38, 3704 (1905)
181. M.D.Brown și G.A.R.Kon, J.Chem.Soc., 1948, 2147
182. R.Royer, J.Chem.Soc., 1949, 1803
183. D.Jerchel și H.E.Heck, Liebigs Ann.Chem., 613, 172 (1958)
184. W.Baker, K.M.Buggle, J.F.W.Mc Omie și D.A.M.Watkins, J.Chem.Soc., 1958, 3594
185. J.L.Williams, R.E.Adel, J.M.Carlson, G.A.Reynolds, D.G.Borden și J.A.Ford jr., J.Org.Chem., 28, 307 (1963)
186. Y.Ogata, A.Kawasaki și H.Hirota, J.Org.Chem., 35, 2199 (1970)
187. L.Horwitz, J.Amer.Chem.Soc., 77, 1607 (1955); J.Org.Chem. 21 1039 (1956)
188. M.Ito și K.Matsamura, J.Chem.Soc., 23, 86 (1958)
189. P.Ehrlich, Med.Woche, 1901, 151
190. H.Fischer și C.D.Nenițescu, Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem., 145, 295 (1925)
191. H.Fischer și H.Orth, "Die Chemie des Pyrrols" Bd.I, Akad.Verlagsgesells., Leipzig, 1934, pag.66
192. M.Strell și A.Kalojanoff, Chem.Ber., 87, 1025 (1954)
193. K.Dobeneck și H.Prietzl, Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem. 299, 214 (1955)
194. A.Treibs și E.Herrmann, *ibid.*, 299, 168 (1955)

195. M.Strell, A.Zocher și E.Kopp, Chem.Ber., 90, 1798 (1957)
196. M.Strell și S.Reindl, Archiv Pharm., 293, 904 (1960)
197. V.Humnicki, Chem.Zentr., II, 706 (1907)
198. C.Grundmann și G.Weise, Chem.Ber., 84, 604 (1951)
199. C.Grundmann, H.Ulrich și A.Kreutzberger, Chem.Ber., 86, 181 (1953)
200. F.C.Schaeffer și J.H.Ross, J.Org.Chem., 29, 1527 (1964)
201. G.Ostrogovich și M.Safta, Rev.Roumaine Chim., 12, 2043 (1972)
202. M.Safta, F.Chiraleu, A.T.Balaban și G.Ostrogovich, Rev.Roumaine Chim., 12, 2055 (1972)
203. G.Ostrogovich și M.Safta, Rev.Roumaine Chim., 5, 799 (1970)
204. I.M.Kogan, "Himie Krasitelei", Gos.him.izdatelstvo, Moscova, 1956, pag. 409
205. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie", Bd 5/1d, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1972, pag.231
206. M.Safta și G.Ostrogovich, J.Chromatog., 69, 219 (1972)
207. A.Piskala și J.Gut, Coll.Czech.Chem.Comm., 26, 974 (1961)
- 207 a. E.Wittenburg, Chem.Ber., 99, 2380 (1966)
208. H.Rupe, H.Hagenbach și A Collin, Helv.Chim.Acta, 18, 1395 (1935)
- 209 M.Safta și G.Ostrogovich, Bul.St.și Tehn.Inst.Politehnic Timișoara, 19(1)(1974), sub tipar.
210. M.T.Bogert, H.Clarck, J.Amer.Chem.Soc., 46, 1294 (1924); C.Z. II, 124 (1912)
211. A.Green, J.Chem.Soc., 55, 227 (1889)
212. M.T.Bogert și W.S.Taylor, Coll.Czech.Chem.Comm., 3, 480 (1951)
213. A.I.Kiprianov și V.A.Srubovici, J.Obse.Him., 26, 3215 (1956)
214. A.K.Seinkman, N.Z.Rudenko, F.Kazarinova și V.B.Lysenko, J. Obse.Him., 33, 1911 (1964)
215. E.Koenigs și E.Ruppelt, Liebigs Ann.Chem., 509, 142 (1934)
216. N.G.Luthy, F.W.Bergstrom și H.S.Mosher, J.Amer.Chem.Soc., 71, 1109 (1949)
217. A.E.Ciciban și R.A.Konovaleva, Ber., 59, 2055 (1926)
218. D.L.Garmaise și G.Y.Paris, Chem. and Ind., 9, 1645 (1967)
219. D.L.Garmaise, C.H.Chambers și R.C.Mc Cral, J.Med.Chem., 11, 1205 (1968)
220. D.L.Garmaise, G.Y.Paris, J.Komlossy, C.H.Chambers și R.C.Mc Crae, ibid., 12, 30 (1969)
221. G.Y.Paris, D.L.Garmaise, J.Komlossy și R.C.Mc Crae, ibid., 1, 122 (1970)

222. G.Y.Paris, D.L.Garmaise și J.Komlossy, J.Heterocyclic Chem., 8, 169 (1971)
223. A.Spiliadis, "Reacția de N-alchilare și cuaternarizare în sinteza coloranților cationici, azoici, heterociclici, pentru fibre poliacrilo-nitrilice", Teză de doctorat, Timișoara, 1970 (și literatura citată în lucr.)
224. W.Matthias, Naturwissenschaften, 41, 17 (1954); Züchter, 24, 313 (1954)
225. M.Horak și J.Gut, Coll.Czech.Chem.Comm., 26, 1600 (1961)
226. I.Bacaloglu, M.Safta, R.Bacaloglu și G.Ostrogovich, lucrare comunicată sesiunea științifică a I.P.T. din martie 1960
227. N.Sheppard și D.M.Simpson, Quart.Rev., 6, 1 (1952)
228. L.J.Bellamy, "The Infrared Spectra of Complex Molecules", Methuen, London, 1958 pag.34.
229. F.H.Clarke, G.A.Felock, G.B.Silverman și C.M.Watrik, J.Org. Chem., 27, 533 (1962)
230. T.Katsumoto, Bull.Chem.Soc.Japan, 33, 242 (1960)
231. A.R.Katritzky, A.J.Boulton și D.H.Short, J.Chem.Soc., 1960, 1519.
232. G.Cauzzo, G.Galiazzo, U.Mazzucato și N.Mongiat, Tetrahedron, 22, 589 (1966)
233. J.C.N.Ma și E.W.Warnhoff, Canad.J.Chem., 43, 1849 (1965)
234. V.S.Pansare, Microchem.J., 13, 544 (1968)
235. J.B.David, Chem.and Ind., 32, 1094 (1968)
236. A.J.H.Nollet, G.J.Koomen, W.F.A.Grose și U.K.Pandit, Tetrahedron Letters, 53, 4607 (1969).
237. T.I.Abramovici, I.P.Gragerov și V.V.Perekalin, Dokladi Akad. Nauk S.S.S.R., 121, 295 (1958); J.Obseai Him., 31, 1962 (1961)
238. N.N.Zatsepina, I.F.Tupitsin și L.S.Efros, J.Obseai Him., 33, 2705 (1963)
239. N.N.Zatsepina și I.F.Tupitsin, Isotopenpraxis, 3, 104 (1967)
240. N.N.Zatsepina, I.F.Tupitsin și L.S.Efros, J.Obseai Him., 34, 4071 (1964).
241. T.J.Batterham, D.J.Brown și M.N.Paddon-Row, J.Chem.Soc.B, 1967, 171.
242. P.Dizabo, J.C.Monier și A.Pompon, J.Labelled Comp., 4, 399, (1971).
243. J.M.Mc.Andless și R.Stewart, Canad.J.Chem., 48, 263 (1970)
244. R.Stewart și J.M.Mc. Andless, J.Chem.Soc.(Perkin Tr.II), 1972, 376.

245. M.Bologa, A.Olariu, V.I.Deneş și M.Fărcășanu, J.Labelled Comp 3, 390 (1967)
246. A.T.Balaban, G.D.Mateescu și M.Elian, Tetrahedron, 18, 1083 (1962).
247. A.T.Balaban, E.Gîrd și C.Rențea, Abh.Dtsch.Akad.Wisz.Berlin, Chemie,Geol.Biol., 1964, 659.
248. E.Gîrd, I.Bally, A.Vasilescu, A.Arsene și A.T.Balaban, J.Labelled Comp., 1, 182 (1965).
249. A.T.Balaban, E.Gîrd, A.Vasilescu și A.Barabaș, J.Labelled Comp., 1, 266 (1965).
250. E.Gîrd, A.Vasilescu, G.D.Mateescu și A.T.Balaban, J.Labelled Comp., 3, 196 (1967).
251. E.Gîrd, I.Stănoiu, A.T.Balaban și F.Chiraleu, Rev.Roumaine Chim., 14, 247 (1969).
252. M.Bologa și E.Gîrd, Studii și Cerc.Chim.Acad.R.S.R. 19, 1329, (1971).
253. A.Albert și E.F.Serjeant, "Ionization Constants of Acids and Bases; A Laboratory Manual", Methuen and Co., London, Wiley, New York, 1962.
254. S.J.Angyal și W.K.Warburton, J.Chem.Soc., 1951, 2492
255. V.K.Pogorelyi și I.P.Gragerov, Uspehi Him., 39, 1856 (1970)
256. R.P.Bell, "The Proton in Chemistry", Cornell.Univ.Press, 1941.
257. K.J.Laidler "Chemical Kinetics", Mc.Graw-Hill, London, 1965, pag. 450.
258. N.N.Zatsepina, Yu L.Kaminski și I.F.Tupitsin, Reakts.Sposobnost.Org.Soedin., 6, 442 (1969).
- 259a. J.Branch, Nature, 177, 671 (1956).  
b. J.Borrer, A.Haeberer, J.Org.Chem., 30, 243 (1965)
260. H.Decker, Ber., 38, 2493 (1905).
261. E.Koenigs, K.Köhler și K.Blindow, Ber., 58, 933 (1925).
262. A.E.Cicibabin și S.W.Benewolenskaia, Ber., 61, 547 (1928).
263. A.R.Katritzky, H.Z.Kucharska și J.D.Rowe, J.Chem.Soc., 1965, 3093.
264. S.Golding, A.R.Katritzky și H.Z.Kucharska, J.Chem.Soc., 1965, 3090.
265. G.V.Boyd și A.D.Ezekiel, J.Chem.Soc.C, 1967, 1866.
266. O. Mumm, Ann., 443, 206 (1925)
- 266a. O.Mumm și W.Hingst, Ber., 56, 2301 (1923).
267. O.Mumm și A.Petzold, Liebigs.Ann.Chem., 536, 1 (1938).
268. W.König, Ber., 55, 3293 (1922)

269. E.Rosenhauer, Ber., 59, 946 (1925).
270. O.Mumm, H.Hinz și J.Diederichsen, Ber., 72, 2107 (1939).
271. A.I.Kiprianov și F.S.Babicev, J.Obșc.Him., 20, 145 (1950)
272. F.S.Babicev, J.Obșc.Him., 20, 1904 (1950); Ukr.Him.J. 19, 405 (1953).
273. H.Larivé și R.Dennilauler, Chimia, 15, 115 (1961).
274. R.J.Owen, Tetrahedron Letters, 32, 2709 (1969).
275. J.Bourson, Bull.Soc.chim.France, 1971, 152 și 3541
- 276a. J.Metzger, H.Larivé, R.Dennilauler, R.Baralle, Cl.Gaurat ibid 11, 2857 și 2868 (1964).
- b. Ibid., 1, 40 (1967).
277. J.J.Vorsanger, Bull.Soc.chim.Fr., 3, 955 (1968)
278. Ibid., 3, 964 (1968)
279. J.Bourson, Bull.Soc.chim.Fr., 7-8, 2373 (1973)
280. D.Beke, "Heterocyclic Pseudo Bases" în "Advances in Heterocyclic Chemistry" (Editor A.R.Katritzky), vol.I., Academic Press, New York, London, 1963, pag.167.
281. M.Safta, date nepublicate.
- 281a. L.M.Jackmann și S.Sternhell, "Applications of N.M.R.Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, 1969, pag. 104.
- b. J.A.Elvidge și L.M.Jackmann, J.Chem.Soc., 1961, 859
282. H.Suzuki, Bull.Chem.Soc.Japan, 33, 379 (1960)
283. H.Suzuki, "Electronic Absorption Spectra and Geometry of Organic Molecules", Academic Press, New York, London, 1967, pag.307.
284. R.N.Beale și E.M.F.Roe, J.Chem.Soc., 1953, 2755.
- 285a. H.H.Jaffé și M.Orchin, "Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy", John Wiley and Sons, Inc., New York, London, 1964 pag.429.
- b. Ibidem pag.278.
286. H.H.Jaffé, S.J.Yeh și R.W.Gardner, J.Mol.Spectroscopy, 2, 120 (1958).
287. P.P.Birnbaum, J.H.Linford și D.W.G.Style, Trans.Faraday Soc., 49, 735 (1953)
288. W.Maier, A.Saupe și A.Englert, Z.physik.Chem., N.F., 10, 273 (1957).
289. T.E.Peacock, Trans.Faraday Soc., 70A, 654 (1957).
290. R.N.Beale și E.M.F.Roe, J.Amer.Chem.Soc., 74, 2302 (1952)
291. D.Schulte-Frohlinde, H.Blume and H.Güsten, J.Phys.Chem., 66, 2486 (1962).
292. L.Skulski, Bull.Acad.polon.Sci., Ser.Sci.chim., 4, 201 (1962)

293. S.Jerumanis și A.Bruylants, Bull.Soc.Chim.Belge, 72, 69 (1963)
294. O.H.Wheeler și H.N.Battle de Pabon, J.Org.Chem., 30, 1473(1965)
295. E.A.Blout și V.W.Eager, J.Amer.Chem.Soc., 67, 1315 (1945)
296. A.R.Katritzky, A.J.Boulton și D.J.Short, J.Chem.Soc., 1960, 2954.
297. S.P.Tandon și M.P.Bhurta, Z.Naturforsch., 256 (4) (1970)
298. Y.Y.Lee, D.G.Whitten și L.Pedersen, J.Amer.Chem.Soc., 93, 6330 (1971)
299. L.P.Hammett și A.L.Deyrup, J.Amer.Chem.Soc., 54, 2721 (1932)
300. M.A.Paul, A.F.Long, Chem.Rev., 57, 1(1957)
- 301a. C.H.Rochester, "Acidity Functions", Academic Press, London, New York, 1970, pag.1
- b. Ibidem pag.217.
302. L.A.Flexser, L.P.Hammett și A.Dingwall, J.Amer.Chem.Soc., 57, 2103 (1935).
303. D.S.Noyce și M.J.Jorgenson, J.Amer.Chem.Soc., 82, 4312 (1962)
304. E.A.Braude și E.S.Stern, J.Chem.Soc., 1948, 1976.
305. V.Gold și B.W.Hawes, J.Chem.Soc., 1951, 2102
306. J.C.D.Brand, J.Chem.Soc., 1950, 996
307. J.C.D.Brand, W.C.Borning și M.B.Thornley, J.Chem.Soc., 1952, 1374.
308. W.M.Schubert și H.K.Latourette, J.Amer.Chem.Soc., 74, 1829 (1952).
309. C.T.Davis și T.A.Geissman, J.Amer.Chem.Soc., 76, 3507 (1954)
310. Yu L.Haldna, Reakcionnaia Sposobnost Organiceskih Soedinonii 1(2), 180(1964).
311. R.L.Reeves, J.Amer.Chem.Soc., 88, 2240 (1966).
312. A.R.Katritzky, A.J.Waring și K.Yates, Tetrahedron, 19, 4651 (1951)
313. P.Vetesnik, K.Rotschein, J.Socha și M.Vecera, Coll.Czech.Chem Comm., 34, 1087 (1969); 35, 3120 (1970)
314. H.H.Jaffé și R.W.Gardner, J.Amer.Chem.Soc., 80, 319 (1958)
315. Si-Jung Yeh și H.H.Jaffé, J.Amer.Chem.Soc., 81, 3274 (1959).
316. M.Safta și G.Ostrogovich, Rev.Roumaine Chim., 19(9)(1974) sub tipar.
317. P.Vetesnik, comunicare personală.
318. P.Salomea, Acta Chem.Scand., 11, 125 (1957)
319. van Looy și L.P.Hammett, J.Amer.Chem.Soc., 81, 3872 (1959)
320. I.T.Oiwa, Sci.Repts., Tohoku Univ.I.Ser., XLI, 129 (1957).
321. E.Nachbauer, Monatsh., 91, 749 (1960).



322. Ch. Kalidas, R.P.Santi, J.Chem.Soc., 1961, 3390
323. E.M.Arnett, Ch.F.Douthy, J.Amer.Chem.Soc., 86, 409 (1964).
324. F.Hauptschein-Brychmann și B.Tremillon, Bull.Soc.Chim.France, 1937 (1965).
325. F.Strafelda și Z.Voznakova, Chem.Listy, 61, 451 (1967).
326. P.D.Barlett și J.D.Mc.Collum, J.Amer.Chem.Soc., 78, 1441(1956)
327. R.W.Gurney, "Ionic Processes in Solution", Mc.Graw-Hill, Inc., New York, 1953, pag.36 și 115.
328. H.Goldschmidt, Z.phys.Chem., 69, 129 (1914).
329. J.Thiele, Ber., 36, 3965 (1903).
330. A.Hantzsch și F.Hilscher, Ber., 41, 1171(1908); A.Hantzsch, Ber., 52, 509 (1919); A.Hantzsch și A. Burawoy, Ber., 63, 1760 (1930).
331. C.R.Bury, J.Amer.Chem.Soc., 57, 2115 (1935).
332. M.T.Rogers, T.W.Campbell și R.W.Maatman, J.Amer.Chem.Soc., 73 5122 (1951).
333. H.H.Jaffé, J.Chem.Phys., 23, 415 (1953)
334. I.M.Klotz, H.A.Fies, I.Y.Chen-Ho și M.Mellody, J.Amer.Chem. Soc., 76, 5316 (1954).
335. G.Cilento, E.C.Miler și J.A.Miler, J.Amer.Chem.Soc., 78, 1718, (1956).
336. E.Sawicky, J.Org.Chem., 21, 605 (1956); 22, 365, 621, 743 și 1084 (1957).
- 337 a. H.H.Jaffé și Si-Jung Yeh, J.Org.Chem., 22, 1281(1957);  
b. Si-Jung Yeh și H.H.Jaffé, J.Amer.Chem.Soc., 81, 3283 (1959);  
M.Isaks și H.H.Jaffé, ibid., 86, 2209(1964); M.Isaks, Diss. Abstr., 24, 4490 (1964); H.H.Jaffé și A.L.Miller, React.Sposobn.Org.Soedin., 2, vîp 4, 177 (1965); H.H.Jaffé și A.L.Miller, Tetrahedron Letters, 14, 1409 (1966).
338. J.Gränacher, H.Suhr și A.Zenhäusern, Helv.Chim.Acta, 44, 313 (1961).
339. F.Gerson și A.Heilbronner, Helv.Chim.Acta, 45, 42(1962).
340. A.Zenhäusern și H.Zollinger, Helv.Chim.Acta, 45, 180 (1962)
341. R.Tițeica, G.Palade, G.Bănățeanu și A.Strugaru, Bull.Inst.petrolog, gaze și geolog.(București), 9, 189 (1963).
342. G.M.Badger, R.G.Buttery și G.E.Lewis, J.Chem.Soc., 1954, 1000.
- 343a. Yu L.Kaminski, I.Ya Berstein și O.F.Ghinzburg, Dokladi Akad. Nauk S.S.S.R. 145, 330(1962)  
b. I.Ya.Berstein, Yu.L.Kaminski, Optica i Spectroscopia, 15, 705 (1963).

- c. I.Ya.Berstein și O.F.Ghinzburg, *J.Org.Him.*, 3, 2032 (1967),  
4, 1260 (1968); *ibid.*, *Dokladi Akad.Nauk S.S.S.R.*, 180, 93 (1968)  
*ibid.*, *Uspehi Him.*, 2, 5 (1972)
344. Y.Tanizaki, T.Kobayashi și T.Hoshi, *Bull.Chem.Soc. Japan*, 39,  
558 (1956).
345. B.A.Korolev și S.P.Tipova, *J.Org.Him.*, 6, 1188 (194)
346. L.G.S.Brooker, *Chem.Revs.*, 41, 1325 (1947)
347. M.Safta și G.Ostrogovich, *Rev.Roumaine Chim.*, 19(9), (1974),  
sub tipar.
348. S.Yamamoto, N.Nishimura și S.Hasegawa, *Bull.Chem.Soc. Japan*,  
46, 194 (1973)
349. H.C.Brown și A.Chan, *J.Amer.Chem.Soc.*, 72, 2939 (1950)
350. A.T.Botini și C.P.Nash, *J.Amer.Chem.Soc.*, 84, 734 (1962); C.P.  
Nash și G.W.Maciel, *J.Phys.Chem.*, 68, 832 (1964).
351. J.W.Yates și M.H.Aldridge, *J.Chem.Soc.*, 1969, 922.
352. D.H.Mc.Daniel și H.C.Brown, *J.Org.Chem.*, 23, 420 (1958)
353. S.Jerumanis și A.Bruylants, *Bull.Soc.Chim.Belge*, 72, 69 (1963)
354. E.Feytmans de Medicis și A.Bruylants, *Bull.Soc.Chim.Belge*, 72  
603 (1963).
355. M.Safta și G.Ostrogovich, date nepublicate.
356. A.R.Katritzky și P.Simmons, *J.Chem.Soc.*, 1960, 1511.
357. A.R.Katritzky, D.J.Short și A.J.Boulton, *J.Chem.Soc.*, 1960,  
1516.
358. J.L.R.Williams, *J.Org.Chem.*, 25, 1839 (1960)
359. J.L.R.Williams, S.K.Webster și J.A.van Allan, *J.Org. Chem.*,  
26, 4893 (1961).
360. J.L.R.Williams, R.E.Adel, J.M.Carlson, G.A.Reynolds, D.G.Bor-  
den și J.A.Ford jr., *J.Org.Chem.*, 28, 387 (1963)
361. J.L.R.Williams, *J.Amer.Chem.Soc.*, 84, 1323 (1962)
362. J.CDoty, J.L.R.Williams și P.J.Grisdale, *Canad.J.Chem.*, 47,  
2355 (1969).
363. L.Pentimalli, *Gazz.chim.Ital.*, 91, 991 (1961); *Tetrahedron*  
14, 151 (1961).
364. G.Favini, *Gazz.chim.Ital.*, 93, 635 (1963)
365. C.Cauzzo, G.Giacometti și U.Mazzucato, *Trans.Faraday Soc.*, 61,  
1406 (1965).
366. L.Pedersen. D.G.Whitten și M.T.Mc.Call, *Chem.Phys.Lett.*, 3,  
569 (1969).
367. G.Favaro și G.Beggiato, *Gazz.chim.Ital.*, 100, 326 (1970)
368. K.Imafuku, S.Nakama și H.Matsamura, *Tetrahedron*, 26, 1821  
(1970)

369. K.Hamada, S.Nakama, K.Imafuku, K.Kurosawa și H.Matsamura, Tetrahedron, 27, 337 (1971)
370. K.Imafuku și H.Matsamura, Bull.Chem.Soc.Japan, 46, 199(1973); 46, 544 (1973)
371. H.C.Brown, Y.Okamoto, J.Amer.Chem.Soc., 80, 4979 (1958).
372. L.A.Jones și C.K.Hancock, J.Org.Chem., 25, 226 (1960)
373. M.Rapoport, C.K.Hancock și E.A.Meyers, J.Amer.Chem.Soc., 83, 3489 (1961).
374. W.R.Brode și C.E.Cheyney, J.Org.Chem., 6, 341 (1941).
375. L.M.Yagupolski și L.Z.Gandelsman, J.Obse.Him., 35, 1252 (1965)  
37, 2101 (1967).

Țin să exprim pe această cale profun­da recunoștință ce o datorez  
D-lui Prof.Cons.Emer.Dr.Doc.George Ostrogovich, m.c.al Academiei  
R.S.România, conducătorul acestei teze.

+  
+                      +

Aduc cu această ocazie călduroase mulțumiri tuturor acelor­a care  
prin amabilitatea lor m-au sprijinit în realizarea lucrării de fa­  
ță.