

Disciplina de chimie farmaceutică (cond.: conf. Zenaida Cojocaru, doctor farmacist) a I.M.F. Tirgu Mureş și Institutul Oncologie din Cluj (cond.: prof. dr. I. Chiricuță, doctor-docent)

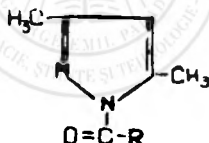
CERCETARI ÎN SERIA UNOR HETEROCICLI PENTAGONALI CU AZOT

Nota IV: Date spectrale I.R. ale unor 1-acil-3,5-dimetil-pirazoli și corelarea lor cu capacitatea de reacție

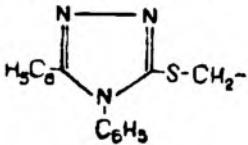
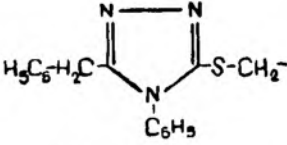
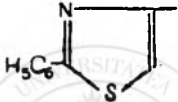
dr. Zenaida Cojocaru, D. Postescu, Doina Ghiran

În lucrările anterioare am arătat importanța 1-acil-3,5-dimetilpirazolilor ca substanțe cu acțiune hipoglicemiantă (1, 2) și ca agenți de acilare, pentru obținerea unor N,N'-diacil-hidrazine (3, 4).

Stasb (5, 8) studiind hidroliza și respectiv aminoliza unor N-acetil-heterocicli, ajunge la concluzia că există un paralelism între capacitatea de reacție a acestor compuși și deplasarea benzii de absorbție atribuită vibrației de valență $\nu_{C=O}$. Astfel N-acetil-tetrazolul prezintă maximum de absorbție cel mai ridicat (1779 cm^{-1}), în mod succesiv urmează N-acetil-1, 2, 4-triazolul (1765 cm^{-1}), N-acetil-imidazolul (1747 cm^{-1}) și în sfârșit 1-acetil-3,5-dimetilpirazolul (1733 cm^{-1}), în concordanță cu capacitatea lor de hidroliză, care scade de la primul către ultimul.

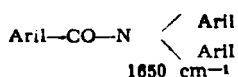
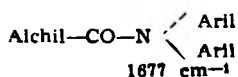
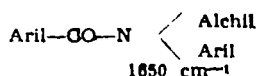
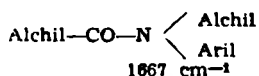
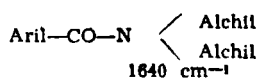
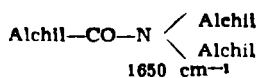


Nr. subst.	R	$\nu_{(C=O)}$ cm^{-1}
I.	$-\text{CH}_3$	1733
II.	$\text{Cl}-\text{CH}_2-$	1760
III.	$\text{NC}-\text{CH}_2-$	1747
IV.	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	1725
V.	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{CH}_2-$	1757
VI.	(p) $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-$	1746
VII.	(o) $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-$	1749

VIII.	(2, 4) $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3-\text{O}-\text{CH}_2-$	1752
IX.	(2, 4, 5) $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$	1732
X		1748 cu umăr mic la 1708
XI.		1750
XII.	C_6H_5-	1700
XIII.		1702
XIV.	$\gamma\text{NC}_5\text{H}_4-$	1707
XV.	$\beta\text{NC}_5\text{H}_4-$	1707

Spectrele au fost efectuate în suspensii de Nujol, la Institutul Oncologic — Cluj. Ca urmare, am efectuat spectre în I.R. ale unor 1-acil-3,5-dimetil-pirazoli, prezentați într-o lucrare anterioară (1), pentru a vedea dacă în cazul hidrazidolizei se poate stabili această relație, cu atât mai mult cu cât în cazul nostru heterociclul este constant, fiind variat doar acilul.

Din datele prezentate în tabel, se poate observa că în toate cazurile, poziția benzii $\nu\text{C}=\text{O}$ este deplasată spre frecvențe mai înalte (1760—1700 cm^{-1}), decât a amidelor N-disubstituite ale acizilor carboxilici (9, 10).



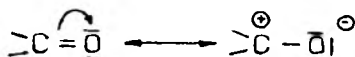
Poziția benzii $\nu\text{C}=\text{O}$ este influențată atât de radicalul acilului, cât și de radicalii legați de azot. Când radicalul grefat pe gruparea carbonil este arilic, conjugarea nucleului aromatic cu gruparea $\text{C}=\text{O}$, duce la o micșorare a frecvenței $\nu\text{C}=\text{O}$.

Arilul grefat pe azot, datorită conjugării cu electronii p ai atomului de azot, favorizează structura carbonilică.

Poziția benzilor $\nu C=O$, în cazul nostru la frecvențe mai înalte, confirmă faptul că perechea de electroni neparticipanți ai azotului din ciclu, pe care este grefat acilul, participă la formarea sextetului acestui heterociclu și implicit dezavantajează existența formei dipolare a amidei.

Faptul că poziția benzii $\nu C=O$ în general se situează la frecvențe mai mari decât în cazul cetonelor saturate obișnuite (1715—1705 cm^{-1}) (11) și uneori cade în domeniul acestora, înseamnă că poziția acesteia este influențată nu numai de caracterul atrăgător de electroni al nucleului pirazolic, ci și de natura radicalului acilic.

Caracterul atrăgător de electroni al nucleului pirazolic duce la o sărăcire în electroni, însăși a carbonului din gruparea $C=O$, ceea ce face ca existența structurii polare a grupării carbonilice să fie micșorată, ea putând fi influențată de natura radicalului.



În cazul compusului (I) în care $R = -CH_3(+I)$, cele două efecte se pare că se compensează și frecvența apare oarecum intermediară (1733 cm^{-1}) în comparație cu (XII) $R = -C_6H_5$, unde are loc o conjugare între $C=O$ și nucleul benzenic, ceea ce duce la o scădere a frecvenței $\nu C=O$ (1700 cm^{-1}).

Introducerea de grupe atrăgătoare de electroni ($-Cl$, $-CN$), prin substituirea unui atom de hidrogen din gruparea $-CH_3$ (II, III), are ca rezultat o creștere a frecvenței $\nu C=O$ (1760 cm^{-1} și respectiv 1747 cm^{-1}). Se pare că, din acest punct de vedere, există o analogie cu cetonile halogenate.

Împiedicarea conjugării fenilului cu gruparea $C=O$, prin intermediul unei grupe $-CH_2-$ (IV) sau a unei grupe $-O-CH_2-$ (V—IX) are ca rezultat o creștere a frecvenței $\nu C=O$.

Un fapt asemănător se constată și în cazul în care un heterociclu aromatic este separat de gruparea $C=O$ prin $-S-CH_2-$ (X, XI).

Din aceste date rezultă că gruparea $C=O$ a 1-acil-3,5-dimetil-pirazolilor, nu poate fi comparată cu $C=O$ amidic disubstituit veritabil, dar nici cu un $C=O$ cetonic, având un caracter special, fapt care dă naștere la un ordin de legătură și constante de forță diferite și are ca urmare o exaltare a frecvenței $\nu C=O$.

Migrarea acilului pe o componentă mai nucleofilă, depinde de nucleofilitatea reactantului atacant și de influența radicalului acilic.

Nucleofilitatea azotului terminal al hidrazidei depinde de natura R-ului legat de $C=O$ hidrazidic.

Hidrazidoliza sub acțiunea hidrazidelor aromatice este mai anevoioasă când în poziția para se găsesc substituenți atrăgători de electroni și este mult facilitată, când se găsesc substituenți electrono-donori.

Reacția de transacilare are loc mai ușor sub acțiunea hidrazidelor arilalchilice, decât sub acțiunea hidrazidelor arilice. Nu se constată diferență de comportament între benzhidrazidă și 2-aril-tiazolil-4-carbohidrazide în care există o conjugare de tip $\pi-\pi$.

Mentținând constant componenta hidrazidică, de remarcat este faptul că atunci când pe gruparea $-CH_2-$ a restului acil sînt grefați halogenul, cianul, fenilul, fenoxi, — reacția are loc cu mult mai mare ușurință.

Migrarea acilului are loc deosebit de ușor în mediu de acid acetic glacial, el jucînd pe de o parte rolul de dizolvant iar pe de altă parte, protonii existenți exercită o acțiune catalitică, astfel că potențialul de acilare a 1-acil-3,5-dimetil-pirazolilor este mărit în acid acetic.

Ușurința migrării acilului se datorește faptului că electronii p ai atomului de N pe care este grefată gruparea carbonil sînt mai puțin angajați în

conjugarea cu gruparea $C=O$ și mai cointeresați în sistemul conjugat aromatic, ceea ce duce la o slăbire a legăturii $C-N$ și la o scădere a densității de electroni la atomul de carbon din gruparea $C=O$, sărăcire care este influențată într-un sens sau altul și de natura radicalului.

Aceasta explică hidrazidoliza ușoară a acestor compuși, respectiv ușurința cu care acilul migrează pe o componentă mai nucleofilă.

Spectrele în I.R. a 1-acil-3,5-dimetil-pirazolilor confirmă comportamentul lor în reacția de hidrazidoliză, aceasta avînd loc cu atît mai ușor cu cît banda caracteristică vibrației de valență $\nu C=O$ este deplasată spre frecvențe mai înalte.

Concluzii

— Au fost efectuate spectre în I.R. pentru 15 1-acil-3,5-dimetil-pirazoli, în care radicalul acilic este alchil, aril, aril-alkil, heterociclu.

— În toate cazurile poziția benzii $\nu C=O$ se situează la frecvențe mai înalte decît cea caracteristică amidelor N-disubstituite ale acizilor carboxilici și în majoritatea cazurilor și decît cea caracteristică cetonelor obișnuite.

— Poziția benzii $\nu C=O$ este influențată atît de nucleul pirazolic cît și de natura radicalului acilic.

— Se constată în majoritatea cazurilor un paralelism între deplasarea benzii caracteristice vibrației de valență $\nu C=O$ și capacitatea de reacție.

Sosit la redacție: 16 decembrie 1972.

Bibliografie

1. COJOCARU Z., BICLEȘEANU C.: Rev. Med. (1971), 17, 3—4, 415; 2. BICLEȘEANU C., COJOCARU Z.: Rev. de Biochimie (în curs de apariție); 3. COJOCARU Z.: Congr. Naț. de Farmacie, București, 1968, 11; 4. COJOCARU Z., MOGA-IUGA M., CHINDRIȘ E., ABRAHAM M.: Rev. de Chimie (în curs de apariție); 5. STAAB H. A.: Liebigs Ann. Chem. (1959), 622, 31; 6. STAAB H. A.: Liebigs Ann. Chem. (1957), 609, 75; 7. STAAB H. A.: Angew. Chem. (1958), 70, 113; 8. STAAB H. A.: Chem. Ber. (1956), 89, 1927, 2088; 9. RICHARDS R. E., THOMPSON H. W.: J. Chem. Soc. (1947), 1248; 10. HARTWELL E. J., RICHARDS R. E., THOMPSON H. W.: J. Chem. Soc. (1948), 1436; 11. RIED W., KÖNIGSTEIN F. J.: Liebigs Ann. Chem. (1959), 53, 625.