

STUDIUL TEORETIC ȘI EXPERIMENTAL ASUPRA STABILITĂȚII UNOR 4-(4-CLOROFENIL)PIRIMIDINIU ILIDE

Ionel MANGALAGIU, profesor, dr.

Costel MOLDOVEANU, conf. univ., dr.

Gheorghiță ZBANCIOC, conf. univ., dr.

Dorina AMĂRIUCĂI-MANTU, lector univ., dr.

Violeta VASILACHE, lector univ., dr.

Universitatea "Al. I. Cuza", Facultatea de Chimie, Iași, România

Rezumat. Stabilitatea ilidelor derivați din 4-(4-clorfenil)pirimidiniu a fost studiată teoretic și experimental. Studiul s-a bazat pe metodele semiempirice ale mecanicii cuantice, aceasta fiind metoda PM3 a software-ului HYPERCHEM, precum și cele ale mecanicii moleculare folosind metoda MM2. Pentru a stabili o corelație între structura, stabilitatea și reactivitatea în seria 4-(4-clorfenil) pirimidinium-ilidelor, am realizat un studiu teoretic bazat pe utilizarea teoriei relativiste de perturbare a ordinii a doua, limitată la orbitale moleculare de frontieră. Ca și în cazul 4-(4-clorfenil)pirimidinei, s-a urmărit minimizarea energetică a moleculei prin metoda semiempirică PM3, fiecare structură fiind optimizată până când schimbarea de energie a fost mai mică de 0,001 kcal/mol. Creșterea rotației a fost de aproximativ 15°. Se calculează încărcătura atomică, coeficienții p_z ai orbitalilor atomici, precum și valorile energiei orbitalilor moleculare de frontieră HOMO și LUMO ale atomilor din 4-(4-clorfenil)pirimidinium-ilidele analizate utilizând metoda semiempirică PM3.

Faptul că încărcările atomice totale sunt subunitare indică o delocalizare avansată a încărcării negative din carbanionul ilidic pe substituenții săi și a încărcării pozitive de la atomul de azot N-ilidic pe întregul heterociclu. Structura compușilor a fost dovedită prin analize elementale și spectrale (IR, RMN și SM). Analiza elementală (C, H, N) și datele spectrale sunt în concordanță cu structura propusă.

Cuvinte cheie: azot-ilide, săruri de pirimidiniu, 4-(4-clorfenil)pirimidina, stabilitatea ilidelor.

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL STUDY ON THE STABILITY OF SOME 4-(4-CHLOROPHENYL)PYRIMIDINIUM YLIDES

Abstract. The stability of ylides derived from 4-(4-chlorophenyl)pyrimidinium was studied theoretically and experimental. The study was based on semiempirical methods of quantum mechanics, this is PM3 method of HYPERCHEM software, as well as those of molecular mechanics using MM2 method. In order to establish a correlation between structure, stability, and reactivity in 4-(4-chlorophenyl)pyrimidinium ylides series, we have achieved a theoretical study based on use of relativist disturbance theory of the second order limited to border molecular orbitals. As in the case of 4-(4-chlorophenyl)pyrimidine was aimed energetic minimization of the molecule by PM3 semiempirical method, each structure was optimized until the energy change was smaller than 0,001 kcal/mol. Increment of rotation was about 15°. Atomic charge, p_z atomic orbitals coefficients, as well as values of energy of border molecular orbitals HOMO and LUMO of atoms from analyzed 4-(4-chlorophenyl)pyrimidinium ylides were calculated using PM3 semiempirical method.

The fact that total atomic charges are sub-unitar indicates an advanced delocalization of negative charge from ylidic carbanione on its substituents and of positive charge from nitrogen *N*-ylidic atom on the entire heterocycle. The structure of compounds was proved by elemental and spectral (IR, RMN și SM) analysis. Elemental analysis (C, H, N) and spectral data are in accordance with the proposed structure.

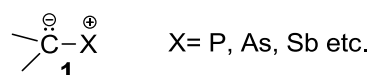
Keywords: nitrogen-ylides, pyrimidinium salts, 4-(4-chlorophenyl)pyrimidine, ylides stability.

Introducere

Domeniul *N*-ilidelor este unul de tradiție la Universitatea „Al. I. Cuza”, bazele acestui domeniu fiind puse în a II-a jumătate a secolului trecut de către profesorii Zugrăvescu și Petrovanu de la Catedra de Chimie Organică a Facultății de Chimie din cadrul aceleiași universități.

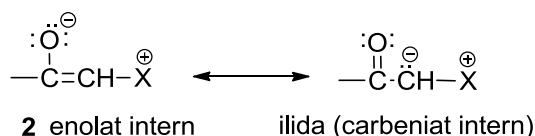
Deși este un domeniu atât de mult studiat, el reușește să rămână de actualitate, deoarece *N*-ilidele au un rol important în sinteza unor compuși *N*-heterociclici foarte greu sau imposibil de obținut pe alte căi de sinteză.

Termenul de “*ylid*” a fost introdus în anul 1944 de către G. Wittig [1] și definește în prezent combinațiile bipolare cu structura generală **1**:

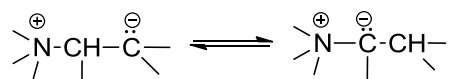


în care un carbanion este legat direct de un heteroatom ce poartă o sarcină pozitivă [2, 3]. O structură ilidică se caracterizează prin faptul că cei doi atomi purtători de sarcină sunt adiacenți, atomul de C având un orbital ocupat cu o pereche de electroni, neangajat în legătura covalentă.

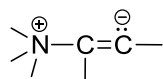
Din clasa compușilor ilidici fac parte și acele combinații organice pentru care una dintre structurile de rezonanță admite o formulare de tip **2**, cum ar fi enolații interni, de forma:



I. Zugrăvescu a propus extinderea denumirii de „*ilidă*” și la carbeniații interni care conduc, prin transfer de proton, la structuri cu sarcini adiacente [2]:



precum și la sistemele β-carbanion-vinilice:

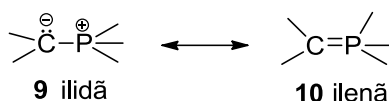


O primă clasificare a compușilor ilidici s-a făcut după natura heteroatomului legat covalent de carbanion în: fosfor-ilide, sulf-ilide, arsen-ilide, stibiu-ilide și azot-ilide [3]. Ilidele cu azot se pot clasifica după structura grupării “*oniu*” în [2]: amoniu-ilide **3**, cicloamoniu-ilide **4**, imoniu-ilide **5**, cicloimoniu-ilide **6**, nitril-ilide **7** și diazoniu-ilide **8**:



Un studiu comparativ privind stabilitatea ilidelor în funcție de natura hetroatomului a evidențiat că cele mai stabile ilide sunt cele cu P și S [4], ambele având electroni de valență în orbitalul 3p, electroni ce pot fi promovați în orbitali 3d; pentru

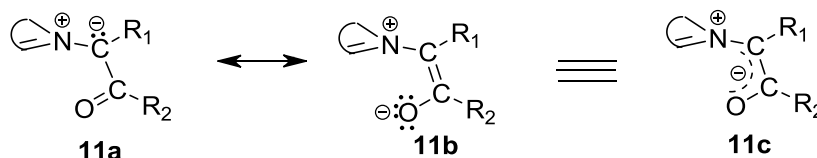
fosfor-ilide, se pot formula, deci, două structuri limită, ilidă **9** și ilenă **10**, ca rezultat al posibilității heteroatomului de a-și forma o configurație periferică de decet:



Spre deosebire de fosfor-ilide, în cazul azot-ilidelor nu pot fi formulate structuri de tip ilenă deoarece azotul ar trebui formulat ca pentacovalent. Stabilitatea relativ mare a azot-ilidelor se datorează altor cauze, următorii trei factori fiind mai importanți [2]:

- ✓ *Delocalizarea sarcinii carbanionice* se consideră a fi factorul esențial pentru stabilitatea cicloimoniului-ilidelor.

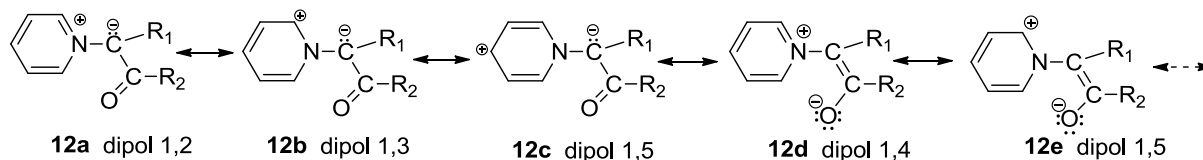
Astfel, datele existente în literatură [2], arată că substituenții cu efecte atrăgătoare de electroni stabilizează carbanionul ilidic, cu atât mai mult cu cât efectul electron acceptor este mai puternic. Autorii consideră că substituenții se conjugă cu carbanionul ilidic formând un sistem rezonant extins, astfel încât se pot scrie structurile rezonante **11a ÷ 11c**:



Așa cum indică datele din literatură [2, 5-7], delocalizarea sarcinii pozitive de pe N pe întregul nucleu heteroaromatic contribuie într-o manieră mai mică la stabilitatea cicloimoniului-ilidelor.

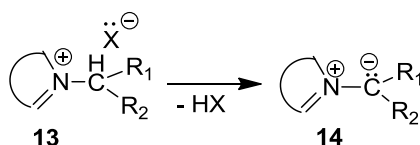
- ✓ *Forța de atracție coulombiană* între atomul de N pozitiv și carbanionul ilidic se consideră a fi de importanță secundară.
- ✓ *În ceea ce privește influența interacția de rezonanță între heterociclu și carbanion* s-a constatat experimental că cu cât delocalizarea sarcinii anionice și cationice este mai avansată cu atât ilidele sunt mai stabile.

Aceste argumente au permis să se admită că cicloimoniului-ilidele au o structură zwitterionică cu mai multe forme de rezonanță, cele mai reprezentative fiind cele de tip **12a÷e** prezentate mai jos în cazul piridiniului-ilidelor:

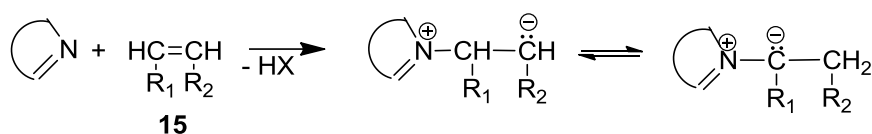


În prezent se cunosc cinci metode generale pentru sinteza cicloimoniului-ilidelor:

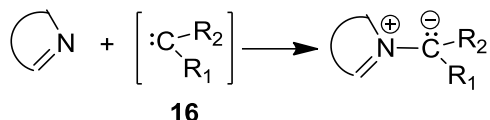
- ✓ *Metoda "sării"* [2,8,9] – ce constă în eliminarea de acid halogenat din sărurile cuaternare de cicloimoniului [10] **13**:



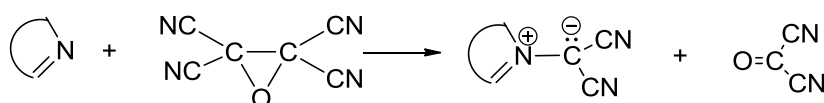
- ✓ a II-a metodă, mai puțin utilizată, constă în adiția unor agenți dienofili energetici **15** la atomul de azot heterociclic [11-13]:



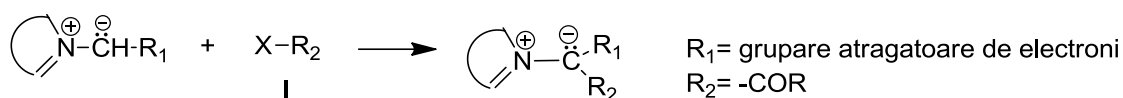
- ✓ A III-a metodă are la bază acțiunea carbenelor **16** asupra compușilor N-heterociclici [14,15]:



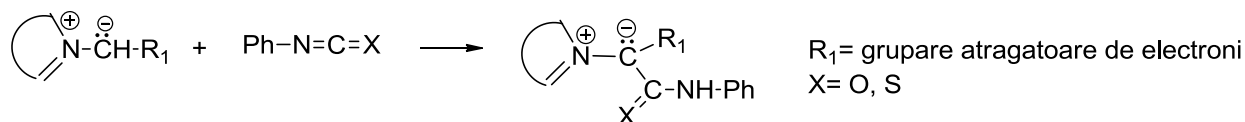
- ✓ A IV-a metodă are la bază acțiunea tetracianetilenoxidului asupra compușilor N-heterociclici [16,17]:



- ✓ A V-a metodă constă în acilarea ilidelor carbanion monosubstituite cu compuși de tipul **I**, [17]



sau cu compuși de tip izocianați sau izotiocianați [10].



Deși cicloimoniu ilidele au făcut obiectul a numeroase studii [3], în literatura de specialitate există mai puține date despre pirimidiniu ilide și nu existau indicații referitoare la 4-(4-clorofenil)pirimidiniu ilide.

De asemenea este cunoscut faptul că inelul pirimidinic intră în componența unor compuși de importanță vitală pentru organismele vii (acizi nucleici, proteine, vitamine, coenzime etc.) precum și în componența a numeroase clase de medicamente (antineoplazice, hipnotice și sedative, sulfamide, etc.). Prin urmare ne așteptăm ca măcar o parte din noii compuși obținuți să prezinte activitate biologică.

Din aceste considerații noi ne-am propus să realizăm un studiu experimental și teoretic, cu privire la sinteza, structura și stabilitatea 4-(4-clorofenil)pirimidiniu ilidelor.

Partea experimentală

Material

Punctele de topire au fost înregistrate cu un aparat *MelTemp II* și sunt necorectate. Spectrele de IR au fost înregistrate în KBr cu un spectrometru FTIR *Shimadzu-8400S*. Spectrele de RMN au fost înregistrate cu un aparat *Bruker Avance 400*. Spectrele de masă au fost înregistrate cu un aparat *Shimadzu GCMS QP2010*.

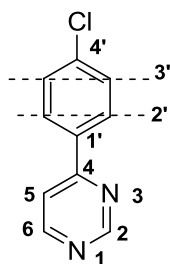
Procedeu de obținere al 4-(4-clorofenil)pirimidinei

Într-un balon cu trei găuri, prevăzut cu termometru, capilară și un refrigerent ascendent legat la vacuum se amestecă 4 moli (150 mL) formamidă și 0,4 moli (38 mL) dimetil sulfat. Amestecul de reacție se încălzește două ore sub vacuum la 80-90°C, timp în care se îndepărtează sub vacuum formiatul de metil.

După acest interval de timp se întrerupe încălzirea și vacuumul, și se înlocuiește capilara cu un dop. În balon se adaugă 0,1 moli p-cloroacetofenonă și circa 1 g acid p-toluen sulfonic. Amestecul de reacție se încălzește timp de 5 – 8 ore la temperatura de 150 - 160°C. După răcire, masa de reacție se tratează cu 250 – 300 mL NaOH 1N și se extrage de mai multe ori cu porții mici de cloroform.

Extractele cloroformice se usucă pe Na₂SO₄ anh. și după îndepărtarea prin distilare la presiune atmosferică a cloroformului rămâne o masă ceroasă portocalie – 4-(4-clorofenil)pirimidina.

4-(4-clorofenil)pirimidina cristalizează prin coprecipitare din cloroform cu eter de petrol. Se obțin cristale galben-portocalii. Dacă se realizează o recrystalizare din apă a 4-(4-clorofenil)pirimidinei, aceasta se obține sub formă de cristale aciculare albe, dezavantajul acestei purificări constă însă în solubilitatea mică a 4-(4-clorofenil)pirimidinei în apă, chiar și la temperaturi foarte ridicate.



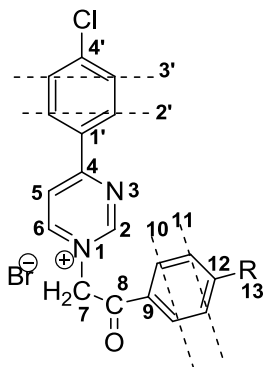
4-(4-clorofenil)pirimidina, **6**.

Se obține prin procedeu general din 15,45 g (13 mL) p-cloroacetofenonă. Se obțin cristale aciculare, albe, p.t. = 82 - 83°C. Randament 88,5%. Analize pentru C₁₀H₇ClN₂, M = 190,5 Calculat: C, 63.00; H, 3.70; N, 14.69. Găsit: C, 62.95; H, 3.69; N, 14.58%. **IR** (KBr, ν, cm⁻¹): 3100-3035 (=C-H), 1678, 1577, 1536, 1490 (C=C, C=N), 487 (C-Cl). **¹H RMN** (CDCl₃, δ, ppm): 9,29 (1H₂, s), 8,78-8,77 (1H₆, d, J=5,6 Hz), 8,05-8,03 (2H_{2'}, d, J=8,0 Hz), 7,69-7,68 (1H₅, d, J=5,6 Hz), 7,50-7,47 (2H_{3'}, d, J=8,0 Hz). **¹³C RMN** (CDCl₃, δ, ppm): 162,66 (C₄), 159,13 (C₂), 157,64 (C₆), 137,42 (C_{4'}), 134,87 (C_{1'}), 129,30 (C_{3'}), 128,42 (C_{2'}), 116,74 (C₅). **SM** (m/z, I%): 190 (100, **PB**, **M**⁺); 191 (12.91,

M+1); 192 (32.23, **M+2**); 163 (41.75); 155 (30.51); 136 (46.59); 128 (13.42); 101 (19.33); 75 (27.37).

Procedeu general pentru obținerea sărurilor de cicloimoniu

Se dizolvă la cald, 0,010 moli ω -bromo-4-R-acetofenonă (R= -H, NO₂, CH₃) în 20 mL toluen anhidru, iar în soluția obținută se adaugă 0,010 moli (1,905 g) 4-(4-clorofenil)pirimidină. Amestecul de reacție se refluxează timp de 5 zile, timp în care precipită sarea de cicloimoniu. Soluția se lasă în repaus 24 ore la temperatura camerei, după care precipitatul se filtrează la vid, se spală pe filtru cu eter etilic anhidru și se usucă la vid.



Bromura de N-fenacil-4-(4-clorofenil)pirimidiniu, 8.

Se obține conform procedurii generale din 1,99 g ω -bromoacetofenonă. Se obțin cristale aciculare, crem, p.t. = 204-205°C. Randament 81,08%. Analize pentru C₁₈H₁₄BrClN₂O, M = 389,5 Calculat: C, 55.48; H, 3.62; N, 7.19. Găsit: C, 55.23; H, 3.68; N, 7.21%. **IR** (KBr, v, cm⁻¹): 3100-3035 (=C-H), 2926 (-C-H), 1693 (C=O), 1625, 1590, 1546, 1463 (C=C, C=N). **¹H RMN** ((D₆)DMSO, δ , ppm): 9,85 (1H₂, s), 9,48-9,46 (1H₆, d, J=6,8 Hz), 9,06-9,05 (1H₅, d, J=6,8 Hz), 8,25-8,49 (2H_{2'}, d, J=8,2 Hz), 8,13-8,11 (2H₁₀, d, J=7,8 Hz), 7,83-7,78 (3H, m, 1H₁₂, 2H_{3'}), 7,70-7,67 (2H₁₁, t, J=7,8 Hz, J=7,6 Hz), 6,55 (2H₇, s). **¹³C RMN** ((D₆)DMSO, δ , ppm): 190,24 (CO), 167,62 (C₄), 154,46 (C₂), 153,33 (C₆), 139,92 (C₉), 134,85 (C₁₂), 133,36 (C_{1'}), 131,77 (C_{4'}), 131,02 (C_{2'}), 129,90 (C_{3'}), 129,20 (C₁₁), 128,36 (C₁₀), 118,24 (C₅), 62,53 (C₇).

Bromura de N-(p-nitrofenacil)-4-(4-clorofenil)pirimidiniu, 9.

Se obține conform procedurii generale A din 2,44 g ω -bromo-p-nitroacetofenonă. Se obțin cristale aciculare, alb-crem, p.t. = 215-216°C. Randament 75,43%. Analize pentru C₁₈H₁₃BrClN₃O₃, M = 434,5 Calculat: C, 49.74; H, 3.01; N, 9.67. Găsit: C, 49.63; H, 2.98; N, 9.61%. **IR** (KBr, v, cm⁻¹): 3103-3036 (=C-H), 2947 (-C-H), 1708 (C=O), 1626, 1589, 1448, 1341 (C=C, C=N), 1531, 1307 (NO₂), 485 (C-Cl). **¹H RMN** (DMSO-d₆, δ , ppm): 9,93 (1H₂, s), 9,56-9,54 (1H₆, d, J=6,8 Hz), 9,12-9,10 (1H₅, d, J=6,8 Hz), 8,50-8,45 (4H, m, 2H₁₁, 2H_{2'}), 8,36-8,34 (2H₁₀, d, J=8,4 Hz), 7,76-7,74 (2H_{3'}, d, J=8,4 Hz), 6,71 (2H₇, s). **¹³C RMN** (DMSO-d₆, δ , ppm): 189,43 (CO), 167,45 (C₄), 154,07 (C₂), 152,96 (C₆), 150,28 (C₁₂), 139,69 (C₉), 137,82 (C_{1'}), 131,41 (C_{4'}), 130,73 (C_{2'}), 129,61 (C₁₀), 129,57 (C_{3'}), 123,86 (C₁₁), 118,00 (C₅), 62,54 (C₇).

Bromura de N-(p-metilfenacil)-4-(4-clorofenil)pirimidiniu, 15.

Se obține conform procedurii general A din 2,13 g ω -bromo-p-metilacetofenonă. Se obțin cristale aciculare, galbene, p.t. = 216-217°C. Randament 73,54%. Analize pentru C₁₉H₁₆BrClN₂O, M = 403,5 Calculat: C, 56.53; H, 3.99; N, 6.94. Găsit: C, 56.48; H, 3.96; N, 6.98%. **IR** (KBr, ν , cm⁻¹): 3107-3029 (=C-H), 2906 (-C-H), 1676 (C=O), 1625, 1589, 1573, 1463 (C=C, C=N), 482 (C-Cl). **¹H RMN** (DMSO-d₆, δ , ppm): 9,80 (1H₂, s), 9,43-9,41 (1H₆, d, $J=6,0$ Hz), 9,03-9,01 (1H₅, d, $J=6,0$ Hz), 8,52-8,49 (2H_{2'}, d, $J=8,8$ Hz), 8,02-8,00 (2H₁₀, d, $J=8,0$ Hz), 7,81-7,79 (2H_{3'}, d, $J=8,8$ Hz), 7,50-7,48 (2H₁₁, d, $J=8,0$ Hz), 6,46 (2H₇, s), 2,46 (3H, s, CH₃). **¹³C RMN** (DMSO-d₆, δ , ppm): 189,00 (CO), 167,60 (C₄), 154,44 (C₂), 153,31 (C₆), 145,60 (C₁₂), 139,90 (C_{4'}), 131,78 (C_{1'}), 130,98 (C_{2'}), 130,85 (C₉), 129,88 (C_{3'}), 129,69 (C₁₁), 128,42 (C₁₀), 118,17 (C₅), 62,35 (C₇), 21,33 (CH₃).

Rezultate și discuții

Mai întâi am avut în vedere sinteza unui nou derivat pirimidinic și anume **4-(4-clorofenil)pirimidina** precum și stabilirea unei corelații între structura și reactivitatea noului derivat pirimidinic.

Considerații teoretice asupra structurii și reactivității 4-(4-clorofenil)pirimidinei

Pentru început ne-am propus realizarea unui studiu teoretic cu privire la structura și reactivitatea 4-(4-clorofenil)pirimidinei **6**. Studiul s-a bazat pe metodele semiempirice ale mecanicii cuantice, este vorba de metoda PM3 [19,20] din pachetul de programe HYPERCHEM [21], precum și cele ale mecanicii moleculare utilizând metoda MM2 [22].

S-a urmărit minimizarea energetică a moleculei prin metoda semiempirică PM3, structura a fost optimizată până ce schimbarea de energie a fost mai mică de 0,001 kcal/mol. Incrementul de rotație a fost de 15°.

În Figura 1 și Tabelul 1 sunt prezentate principalele date referitoare la geometria 4-(4-clorofenil) pirimidinei, **6**.

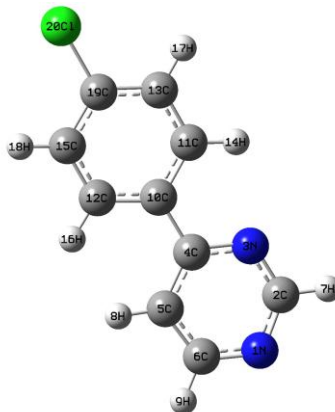


Figura 1. Geometria 4-(4-clorofenil) pirimidinei

Tabelul 1. Principalele date referitoare la geometria 4-(4-clorofenil)pirimidinei, 6

Distanțe interatomice, Å	Unghiuri de legătură, Grade	Unghiuri diedre, grade	
N1-C2	1,33	N1-C2-N3=127.497	H9-C6-N1-C2=-179,984
N1-C6	1,33	C2-N3-C4=117.4733	H7-C2-N1-C6=-179,930
C2-N3	1,33	N3-C4-C5=119.6876	N3-C2-N1-C6=-0,030
C2-H7	1,08	C2-N1-C6=114.7917	N1-C2-N3-C4=0,032
N3-C4	1,34	N1-C6-C5=123.0284	C2-N3-C4-C5=-0,005
C4-C5	1,40	C4-C5-C6=117.5219	N3-C4-C5-C6=-0,018
C4-C10	1,48	N1-C2-H7=116.3376	C4-C5-C6-N1=0,019
C5-C6	1,36	N3-C2-H7=116.1653	H8-C5-C6-H9=-0,016
C5-H8	1,08	C4-C5-H8=122.4616	C5-C4-C10-C12=0,213
C6-H9	1,08	C6-C5-H8=120.0165	C5-C4-C10-C11=-179,790
C10-C11	1,40	N1-C6-H9=116.3869	C10-C11-C13-C19=0,004
C10-C12	1,40	C5-C6-H9=120.5846	C4-C10-C11-H14=-0,006
C12-C15	1,39	N3-C4-C10=116.7933	C4-C10-C12-H16=-0,023
C12-H16	1,08	C5-C4-C10=123.5191	C10-C12-C15-C19=0,000
C15-C19	1,39	C4-C10-C11=119.45	H16-C12-C15-H18=-0,013
C15-H18	1,08	C4-C10-C12=122.3063	C12-C15-C19-C120=180,000
C19-C13	1,39	C11-C10-C12=118.2437	H18-C15-C19-C120=-0,007
C19-C120	1,75	C10-C11-C13=121.1872	H14-C11-C13-H17=0,004
C13-C11	1,39	C10-C11-H14=118.5108	H17-C13-C19-C120=0,000
C13-H17	1,08	C13-C11-H14=120.3019	
C11-H14	1,08	C10-C12-C15=121.2142	
		C10-C12-H16=120.7072	
		C15-C12-H16=118.0786	
		C11-C13-H17=120.6595	
		C12-C15-H18=120.6486	
		C11-C13-C19=119.2448	
		C12-C15-C19=119.1922	
		C13-C19-C15=120.9178	
		H17-C13-C19=120.0957	
		H18-C15-C19=120.1592	
		C13-C19-C120=119.6167	
		C15-C19-C120=119.4654	

Analiza datelor din Tabelul 1 ne arată că lungimile legăturilor carbon-carbon și carbon-azot din ciclul pirimidinic sunt intermediare între legăturile simple și duble, ceea ce constituie o dovadă a caracterului aromatic. De asemenea, se observă că unghiurile de legătură C-C-C și C-N-C sunt aproximativ egale cu 120 grade, ceea ce demonstrează că atât ciclul clorofenilic cât și cel pirimidinic sunt plane. Mai mult, din valorile unghiurilor diedre, se observă că cele două inele sunt coplanare, prin urmare se poate manifesta fenomenul de conjugare între ciclul fenilic și cel pirimidinic.

Datorită caracterului lor electronegativ, atomii de azot din 4-(4-clorofenil)pirimidină determină o scădere a densității electronice de sarcină la atomii

de carbon din poziția α - față de ei, așa după cum rezultă și din structurile limită **6a-h** prezentate în Figura 2.

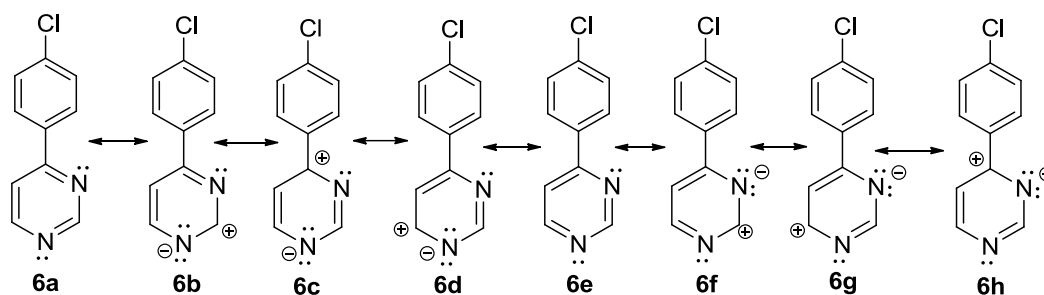


Figura 2. Structuri limită ale 4-(4-clorofenil)pirimidinei.

Atât valorile sarcinilor atomice totale (prezentate în Tabelul 2 și Figura 3), cât și momentul de dipol mare al compusului ($\mu= 1,7404$ Debye), confirmă aceste considerații teoretice, indicând, de asemenea o scădere considerabilă a densității de sarcină la atomii de carbon din poziția α - față de atomii de azot precum și o densitate electronică crescută la nivelul atomilor de azot.

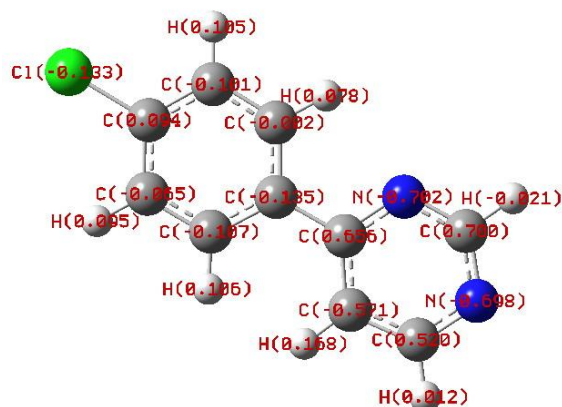


Figura 3. Distribuția totală de sarcină pentru 4-(4-clorofenil)pirimidină

Tocmai acest din urmă fapt, nucleofilitatea crescută a atomilor de azot, va fi exploatată de noi în continuare cu scopul de a realiza cuaternizarea 4-(4-clorofenil)pirimidinei, și apoi pentru obținerea de ilide din sărurile corespunzătoare.

Tabelul 2. Sarcinile atomice totale ale atomilor din 4-(4-clorofenil)pirimidină

Atom	Z	Sarcină	Masă
N1	7	-0.698076	14.00307
C2	6	0.699946	12.00000
N3	7	-0.702141	14.00307
C4	6	0.655883	12.00000
C5	6	-0.571041	12.00000
C6	6	0.520275	12.00000
H7	1	-0.021155	1.00783
H8	1	0.168088	1.00783
H9	1	0.011782	1.00783
C10	6	-0.135286	12.00000

Considerații teoretice asupra structurii și stabilității 4-(4-clorofenil)pirimidiniu ilidelor carbanion monosubstituite

Pentru a stabili o corelație între structură, stabilitate, și reactivitate în seria 4-(4-clorofenil)pirimidiniu ilidelor, am realizat un studiu teoretic bazat pe utilizarea teoriei perturbației generalizate de ordinul doi limitată la orbitalii moleculari de frontieră [28-30].

În acest scop s-au ales drept compuși reprezentativi un număr de 3 ilide: 4-(4-clorofenil)pirimidiniu-benzoilmetilida (**11**, R = H), 4-(4-clorofenil)pirimidiniu-(p-nitrobenzoil)-metilida (**12**, R = NO₂), 4-(4-clorofenil)pirimidiniu-(p-metilbenzoil)-metilida (**13**, R = CH₃).

La fel ca și în cazul 4-(4-clorofenil)pirimidinei s-a urmărit minimizarea energetică a moleculei prin metoda semiempirică PM3 [19,31,32], fiecare structură a fost optimizată până ce schimbarea de energie a fost mai mică de 0,001 kcal/mol. Incrementul de rotație a fost de 15°. Sarcinile atomice, coeficienții orbitalilor atomici p_z, precum și valorile energiilor orbitalilor moleculari de frontieră HOMO și LUMO ale atomilor din 4-(4-clorofenil)pirimidiniu ilidele analizate au fost calculate utilizând metoda semiempirică PM3.

Principalele date cu privire la geometria 4-(4-clorofenil)pirimidiniu benzoilmetilidei (**16**, R = H), considerată ca și compus reprezentativ în seria 4-(4-clorofenil)pirimidiniu ilidelor studiate, sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Principalele date referitoare la geometria 4-(4-clorofenil)pirimidiniu benzoilmetilidei

Distanțe interatomice, Å		Unghiuri de legătură, grade	Unghiuri diedre, grade
N1-C2	1,39	N1-C2-N3=123,733	N1-C2-N3-C4=0,272
N1-C6	1,37	C2-N3-C4=121,567	N1-C6-C5-C4=0,017
C2-N3	1,30	N3-C4-C5=117,969	C6-N1-C2-N3=-0,447
N3-C4	1,35	C2-N1-C6=115,481	C2-N1-C6-C5=0,291
C4-C5	1,40	N1-C6-C5=121,594	C6'-C1'-C4-C5=0,625
C4-C1'	1,47	C4-C5-C6=119,654	C2'-C1'-C4-N3=0,628
C5-C6	1,37	N1-C2-H (C2)=114,163	C6'-C1'-C2'-C3'=-0,052
C1'-C2'	1,40	N3-C2-H (C2)=122,104	C6-N1-C7-H (C7)=-1,674
C1'-C6'	1,40	C4-C5-H (C5)=122,433	C6-N1-C7-C8=-178,408
C2'-C3'	1,39	C6-C5-H (C5)=117,913	C2-N1-C7-C8=1,660
C3'-C4'	1,39	N1-C6-H (C6)=115,564	O9-C8-C7-N1=2,205
C4'-C5'	1,39	C5-C6-H (C6)=122,842	N1-C7-C8-O9=2,205
C5'-C6'	1,39	N3-C4-C1'=117,688	C2-N1-C7-C8=1,660
N1-C7 (ilidic)	1,37	C5-C4-C1'=124,342	C8-C10-C11-C12=-179,871
C7-C8	1,42	C4-C1'-C2'=119,653	C8-C10-C11-H (C11)=-0,120

C8-O9	1,25	C4-C1'-C6'=122,335	C7-C8-C10-C15=22,794
C8-C10	1,50	C2'-C1'-C6'=118,011	H (C7)-C7-C8-C10=4,187
C10-C11	1,40	C6-N1-C7=120,347	O9-C8-C10-C11=19,918
C10-C15	1,40	C2-N1-C7=124,172	
C11-C12	1,38	N1-C7-H (C7)=113,635	
C12-C13	1,38	H (C7)-C7-C8=121,507	
C13-C14	1,38	N1-C7-C8=124,775	
C14-C15	1,38	C7-C8-O9=124,506	
C4'-C1	1,75	C7-C8-C10=116,720	
Toate legăturile		O9-C8-C10=118,757	
C-H	1,08	C8-C10-C11=117,213	
		C8-C10-C15=124,083	
		C11-C10-C15=118,689	

Datele prezentate în Tabelul 3 ne arată că atomii de carbon ilidici C₇, atomii de azot ilidici N₁ și atomii de carbon α - endociclici sunt aproape coplanari (abaterea de la coplanaritate fiind mai mică de 2 grade), unghiurile de valență fiind în jur de 120 grade, iar valoarea unghiurilor diedre C₆-N₁-C₇-C₈ și C₂-N₁-C₇-C₈ fiind de -178,408 și respectiv 1,660 grade. Aceste fapte coroborate cu faptul că lungimea legăturilor C₇-N₁, C₂-N₁, C₆-N₁ este în jur de 1,38Å, deci intermediară între lungime legăturii simple și a legăturii duble, indică o hibridizare de tip sp² a atomului de carbon ilidic, C₇.

Având în vedere aceste considerente, 4-(4-clorofenil)pirimidiniu benzoilmetilidei i s-a atribuit structura din Figura 4.

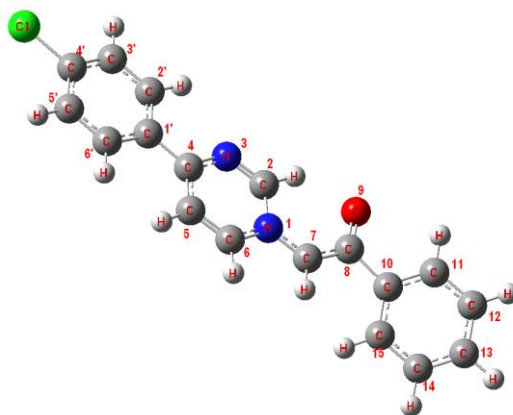


Figura 4. Geometria 4-(4-clorofenil)pirimidiniu benzoilmetilidei.

La concluzii asemănătoare s-a ajuns și în cazul altor cicloimoniu ilide [33-35]. Considerăm că toate celelalte 4-(4-clorofenil)pirimidiniu-(p-R-benzoil)-metilide au o structură asemănătoare.

În Tabelul 4 sunt prezentați coeficienții orbitalilor atomici (p_z), sarcinile atomice totale (în coulombi), și valorile energiilor (în electroni volți) orbitalilor moleculari de

frontieră HOMO și LUMO ale atomilor posibili centri de reacție din 4-(4-clorofenil)pirimidiniu ilidele analizate.

Tabelul 4. Coeficienții orbitalilor atomici (p_z), sarcinile atomice totale (în coulombi), și valorile energiilor (în electroni volți) orbitalilor moleculari de frontieră HOMO și LUMO ale atomilor posibili centri de reacție din 4-(4-clorofenil)pirimidiniu ilidele

Ilida	Orbital si sarcina atomica	E (eV)	Coeficientii orbitalilor atomici p_z						
			N ₁	C ₂	C ₆	C ₇ (ilidic)	N ₃	C ₈	O ₉
11	LUMO	-1,34616	-0,35288	0,24311	0,18548	0,23964	-0,26685	-0,22775	0,25121
	HOMO	-8,20457	-0,08125	-0,33542	-0,34732	0,61908	0,08740	0,06713	-0,24162
	Q		+0,8096	-0,1254	-0,2528	-0,5306	+0,0354	+0,4625	-0,4032
12	LUMO	-1,74835	0,46915	-0,17089	-0,25287	-0,21277	-0,22649	-0,25302	0,28241
	HOMO	-8,52948	-0,10007	-0,32170	-0,32451	0,61735	0,09877	0,07713	-0,25886
	Q		+0,8025	-0,1137	-0,2316	-0,5404	+0,0301	+0,4504	-0,3971
13	LUMO	-1,30942	0,53069	-0,16495	-0,24333	-0,31634	-0,26761	-0,22570	0,24830
	HOMO	-8,16348	-0,07830	-0,33625	-0,34904	0,61812	0,08541	0,06519	-0,23142
	Q		+0,8103	-0,1267	-0,2552	-0,5296	+0,0358	+0,4697	-0,4081

Din analiza datelor din Tabelul 4 rezultă următoarele:

- atomii de carbon C₇, ilidici (evidențiați cu galben), au sarcini atomice totale negative, subunitare, dar semnificative (-0,5 coulombi);
- atomii de azot N₁, ilidici (evidențiați cu albastru), au sarcini atomice totale pozitive, subunitare, dar mai mari în valoare absolută decât sarcinile atomilor de C ilidici (+0,8 coulombi);
- atomii de carbon α - endociclici (evidențiați cu verde), vecini atomilor de N ilidici (C₂ și C₆) au sarcini atomice totale negative, subunitare, destul de mici (-0,1 coulombi).

Faptul că sarcinile atomice totale sunt subunitare indică o delocalizare avansată a sarcinii negative de pe carbanionul ilidic pe substituenții acestuia și a sarcinii pozitive de pe atomul de azot N_{ilidic} pe întreg heterociclul.

În plus, valorile sarcinilor atomice totale pentru ilida **12** sunt mai mici comparativ cu cele din ilida **11**, ceea ce indică o delocalizare extinsă a sarcinii anionice datorită efectului electron atrăgător -E al grupării nitro (-NO₂), deci o stabilitate crescută a acestei ilide **12** în comparație cu **11**. Pentru 4-(4-clorofenil)pirimidiniu-1-(p-nitrobenzoil)-metilida **12** se pot scrie structuri limită suplimentare.

Spre deosebire de ilidele **12**, 4-(4-clorofenil)pirimidiniu-1-(p-metilbenzoil)-metilida **13** prezintă valori ale sarcinilor atomice mai mari decât ilida **11**, valori care sugerează o stabilitate mai mică a ilidei **13** datorită efectului electromer respingător de electroni, +I, al grupării metil. În consecință, ne așteptăm ca stabilitatea acestei ilide să fie mai mică.

Urmărind în continuare datele obținute prin studiul teoretic anterior, se observă că existența sarcinii negative pe carbanionul ilidic face posibilă utilizarea ilidelor monosubstituie derivate de la 4-(4-clorofenil)pirimidină ca agenți nucleofili, apariția dipolilor 1-3 conform structurilor de rezonanță, îndreptând utilizarea acestor ilide în reacții de cicloadiție 3+n dipolare.

Obținerea de 4-(4-clorofenil)pirimidiniu ilide carbanion monosubstituie

În vederea obținerii 4-(4-clorofenil)pirimidiniu ilidelor monosubstituie am utilizat o adaptare a metodei sării a lui Kröhnke [9] ce decurge în două etape distincte: cuaternizarea unuia dintre atomii de azot din nucleul pirimidinic cu formarea de săruri cuaternare, urmată de dehidrohalogenarea acesteia când se obține ilida corespunzătoare.

În cazul 4-(4-clorofenil)pirimidinei cuaternizarea ar putea avea loc teoretic la ambii atomi de azot, atât azotul N₁ cât și la azotul N₂, fapt întărit și de rezultatele calculelor mecano-cuantice prezentate anterior. Însă împiedicarea sterică exercitată de substituentul p-clorofenil din poziția 4 va direcționa cuaternizarea la atomul N₁.

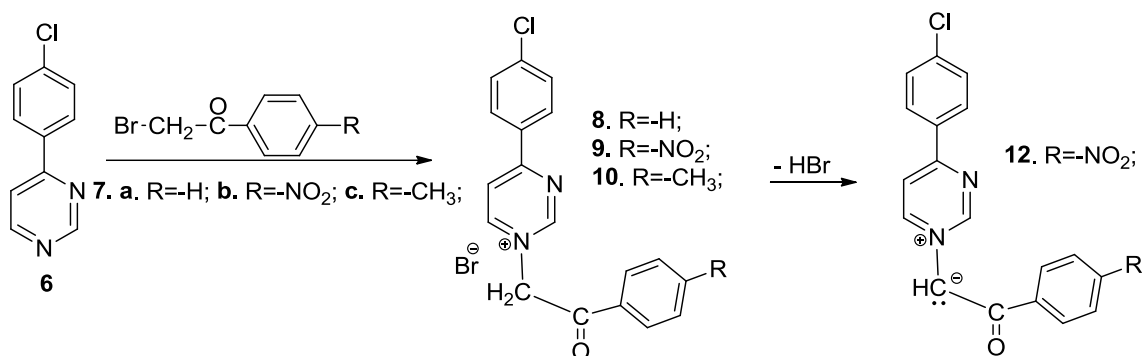
În vederea obținerii de **4-(4-clorofenil)pirimidiniu-(p-R-benzoil)-metilide**, s-a tratat 4-(4-clorofenil)pirimidina **6** cu bromurile de p-R-fenacil **7a-c** și s-au obținut sărurile de cicloimoniu corespunzătoare **8-10** [24,25]:

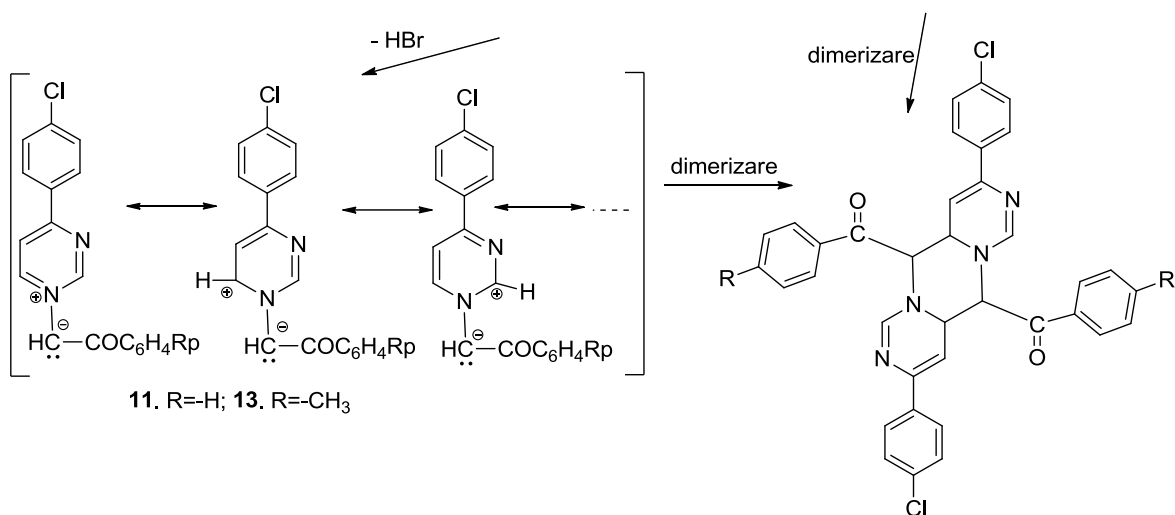
- bromură de N-fenacil-4-(4-clorofenil)pirimidiniu (**8**, R = H);
- bromură de N-(p-nitrofenacil)-4-(4-clorofenil)pirimidiniu (**9**, R = NO₂);
- bromură de N-(p-metilfenacil)-4-(4-clorofenil)pirimidiniu (**10**, R = CH₃).

Sărurile de cicloimoniu **8-10** prin dehidrohalogenare în mediu bazic (soluție apoasă 40% de K₂CO₃) conduc la ilidele corespunzătoare **11-13**:

- 4-(4-clorofenil)pirimidiniu-benzoilmetilida (**11**, R = H);
- 4-(4-clorofenil)pirimidiniu-(p-nitrobenzoil)-metilida (**12**, R = NO₂);
- 4-(4-clorofenil)pirimidiniu-(p-metilbenzoil)-metilida (**13**, R = CH₃).

Conform următoarei scheme de reacții:





Urmărindu-se stabilitatea sărurilor și a ilidelor, s-a observat că sărurile de 4-(4-clorofenil)pirimidiniu **8-10** se pot conserva în condiții anhidre. Păstrate în atmosferă cleifică, trecând treptat într-un amestec sare-ilidă-dimer.

În ceea ce privește stabilitatea 4-(4-clorofenil)pirimidiniu ilidelor **11-13**, experimental s-au observat următoarele:

- ✓ Ilida **12** (R = NO₂) este cea mai stabilă, rămânând activă aproximativ 2 zile. Stabilitatea mare a acestei ilide a fost explicată prin delocalizarea avansată a sarcinii carbanionice;
- ✓ Ilidele **11** (R = H) și **13** (R = CH₃) sunt instabile, inactivându-se imediat după preparare prin reacții de cicloadiție 3+3 dipolare, trecând astfel în amestecuri de ilidă-dimeri. Stabilitatea redusă a acestor ilide a fost explicată prin delocalizarea redusă a sarcinii carbanionice datorită efectului electronic al substituenților din poziția para a restului fenacilidic: fie +I [ilida **13** (R = CH₃)], fie datorită lipsei acestor substituenți [ilida **11** (R = H)];
- ✓ În timp și ilida relativ stabilă **12** se inactivează, formând amestec ilidă-dimer;
- ✓ **4-(4-clorofenil)pirimidiniu-(p-R-benzoil)-metilidele** sunt substanțe frumos colorate, de la roșu-portocaliu la vișiniu.

Concluzii

Un studiu teoretic și experimental a fost realizat pentru a determina reactivitatea și stabilitatea ilidelor derivate de la 4-(4-clorofenil)pirimidină. Analiza datelor teoretice arată pentru 4-(4-clorofenil)pirimidină că lungimile legăturilor carbon-carbon și carbon-azot din ciclul pirimidinic sunt intermediare între legăturile simple și duble, ceea ce constituie o dovadă a caracterului aromatic. De asemenea, se observă că unghiurile de legătură C-C-C și C-N-C sunt aproximativ egale cu 120 grade, ceea ce demonstrează că atât ciclul clorofenilic cât și cel pirimidinic sunt plane. Mai mult, din valorile unghiurilor diedre, se observă că cele două inele sunt coplanare, prin urmare se poate manifesta fenomenul de conjugare între ciclul fenilic și cel pirimidinic. Datorită caracterului lor

electronegativ, atomii de azot din 4-(4-clorofenil)pirimidină determină o scădere a densității electronice de sarcină la atomii de carbon din poziția α - față de ei.

Faptul că sarcinile atomice totale pentru 4-(4-clorofenil)pirimidiniu ilide sunt subunitare indică o delocalizare avansată a sarcinii negative de pe carbanionul ilidic pe substituenții acestuia și a sarcinii pozitive de pe atomul de azot N_{ilidic} pe întreg heterociclul.

În plus, valorile sarcinilor atomice totale pentru ilida **12** sunt mai mici comparativ cu cele din ilida **11**, ceea ce indică o delocalizare extinsă a sarcinii anionice datorită efectului electron atrăgător $-E$ al grupării nitro ($-NO_2$), deci o stabilitate crescută a acestei ilide **12** în comparație cu **11**.

Experimental s-a observat că ilida **12** ($R = NO_2$) este cea mai stabilă, rămânând activă aproximativ 2 zile. Stabilitatea mare a acestei ilide a fost explicată prin delocalizarea avansată a sarcinii carbanionice. Ilidele **11** ($R = H$) și **13** ($R = CH_3$) sunt instabile, inactivându-se imediat după preparare prin reacții de cicloadiție 3+3 dipolare, trecând astfel în amestecuri de ilidă-dimeri. În timp și ilida relativ stabilă **12** se inactivează, formând amestec ilidă-dimer.

Bibliografie

1. Wittig G., Felletschin G. *Ann.*, 555, 133, 1944.
2. Zugrăvescu I., Petrovanu M. „N-Ylid Chemistry”, Mc Grow-Hill, London, 1976.
3. Johnson A.W. „Ylid Chemistry”, Academic Press, New York, London, 1966.
4. Doering W.E. *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 509, 1955.
5. Phillips W.G., Ratts K.W. *Tetrahedron Lett.*, 1383, 1969.
6. a) Phillips W.G., Ratts K.W. *J. Org. Chem.*, 35(9), 3144, 1970; b) Caproșu M., Roman M., Olariu I., Dima St., Mangalagiu I. and Petrovanu M. *J. of Heterocyclic Chemistry*, 38, 495, 2001.
7. Houben-Weyl. „Methoden der Organischen Chemie”. Organische Stickstoff-Verbindungen mit einer C,N- Doppelbbildung, Georg varlag, Stuttgart-N.Y., E.14-b, 99-1546, 1990.
8. Zugrăvescu I. *Rev. Chim., București*, 21, 669, 1970.
9. Kröhnke F. *Chem. Ber.*, 68, 1177, 1935.
10. Stewart J.J.P. *Journal Comp. Chem.*, 10, 221, 1989.
11. Cookson R.C., Isacs N.S. *Tetrahedron*, 19, 1237, 1963.
12. Zugrăvescu I., Petrovanu M., Caraculacu A., Sauciuc A. *Rev. Roum. Chim.*, 12, 109, 1967.
13. Diels O., Alder K. *Ann.*, 498, 16, 1932.
14. Huisgen R., Herbig K., Morikacia M. *Chem. Ber.*, 800, 1077, 1967.
15. King L.C., Milles F.M. *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 4156, 1948.
16. Linn W.J., Webster O.W., Benson R.E. *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2032, 1965.

17. Linn W.J., Webster O.W., Benson R.E. *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 3652, 1965.
18. Kröhnke F. *Chem. Ber.*, 70, 114, 1937.
19. Henrick C.A., Ritchie E., Taylor W.C. *Aust. J. Chem.*, 20, 2441, 1967.
20. Stewart J.J.P. *J. Comp. Chem.*, 10, 209, 1989.
21. HyperChem 5.02, Molecular Visualization and Simulation Program Package, Hypercube, Inc., Gainesville, Florida 32601, 1997.
22. Alinger N.L., Li Y.H. *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8551, 1989.
23. Bredereck H., Gompper R., Rempfer H., Klemm K., Keck H. *Chem. Ber.*, 92, 329, 1959.
24. Moldoveanu C., Mangalagiu G., Zbancioc Ghe., Drochioiu G., Caprosu M., Mangalagiu I. *Arkivoc*, (i), 7, 2005.
25. Moldoveanu C. Mangalagiu I. *Helvetica Chimica Acta*, 88 (10), 2747m 2005.
26. Zugrăvescu I., Petrovanu M. „Cicloadiții 3+2 dipolare”, Ed. Acad. R.S.R., București, 1987.
27. Pople A., Beveridge D.L. „Approximate Molecular Orbital Theory”, Mc. Graw-Hill, New-York, 1970.
28. Fleming J. „Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions”, J. Wiley&Sons, London, 1976.
31. Mangalagiu I. *Acta Chim. Scand.*, 49 (10), 778, 1995.
32. Dima St., Mangalagiu I., Caprosu M., Humelnicu I., Roman M., Petrovanu M. *Anall. Sci. Univ. Iassi*, 7 (s1c), 131, 1999.
33. Dima Șt., Mangalagiu I., Caproșu M., Constantinescu M., Humelnicu I., Petrovanu M. *J. Serb. Chim. Soc*, 62, 105, 1997.
34. Caproșu M., Olariu I., Mangalagiu I., Constantinescu M., Petrovanu M. *Eur. J. Org. Chem.*, 3501. 1999.
35. Woisel P., Surpățeanu G., Delatre F., Bria M. *Eur. J. Org. Chem.*, 1407, 2001.