

**UNIVERSITATEA "POLITEHNICA" TIMIȘOARA
FACULTATEA DE CHIMIE INDUSTRIALĂ ȘI
INGINERIA MEDIULUI**

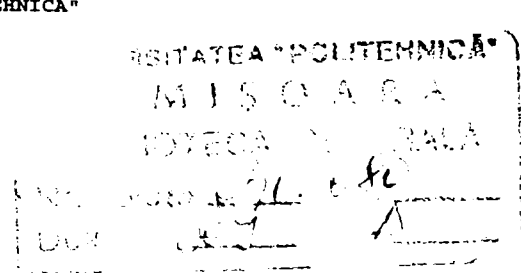
Ing. MIRABELA – AURORA PĂDURE

TEZĂ DE DOCTORAT

**STUDII PENTRU OBTINEREA DE NOI DERIVAȚI AI ACIDULUI
SALICILIC CU APLICAȚII ÎN INDUSTRIA ORGANICĂ DE SINTEZĂ
FINĂ**

**Conducător științific
Prof. dr. ing. ALFA XENIA LUPEA**

BIBLIOTECA CENTRALĂ
UNIVERSITATEA "POLITEHNICA"
TIMIȘOARA



**TIMIȘOARA
2003**

*Familiei mele, cu dragoste
Profesorilor și mentorilor mei, cu respect*

CUPRINS

Introducere. Obiectivele tezei	1
I. ACID SALICILIC, DERIVAȚI. APLICAȚII	2
I.1. Acidul salicilic și derivații săi: chimie și utilizări	2
I.1.1. Acidul salicilic: istoric, proprietăți, importanță	2
I.1.2. Derivați ai acidului salicilic	3
I.1.2.1. Sărurile acidului salicilic: salicilații	3
I.1.2.2. Derivați funcționali ai acidului salicilic la gruparea hidroxil	5
I.1.2.3. Esteri ai acidului salicilic la grupa carboxil	9
I.1.2.4. Amide – derivați ai acidului salicilic cu acțiune fiziologică	10
I.2. Considerații teoretice asupra obținerii amidelor acidului salicilic	36
I.2.1. Metode generale de sinteză ale amidelor în seria acidului salicilic	36
I.2.2. Ipoteze privind mecanismul de obținere a amidelor acidului salicilic prin reacția directă dintre acid și amină în prezența triclorurii de fosfor	39
I.3. Considerații teoretice asupra reacției de azocuplare (aplicații ale acidului salicilic ca și componentă de cuplare)	44
II. CONTRIBUȚII ORIGINALE	48
II.1. Obținerea amidelor N-substituite ale acidului salicilic.....	48
II.1.1. Prezentarea metodei generale de sinteză	48
II.1.2. Obținerea amidelor N-substituite ale acidului salicilic utilizând diferite amine	49
II.2. Obținerea amidelor N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2- hidroxibenzoic (p-benzoil-aminosalicilic).....	63
II.2.1. Sinteza acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic (p-benzoil- aminosalicilic, BzPAS)	63
II.2.2. Sinteza amidelor N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2- hidroxibenzoic (p-benzoil-aminosalicilic, BzPAS)	65
II.3. Obținerea amidelor N-substituite ale acidului 5-clorosalicilic.....	77
II.4. Obținerea unor amide N-substituite în seria acidului salicilic folosind drept amine primare baze purinice și pirimidinice	84
II.5. Încercări privind efectul biologic potențial al amidelor acidului salicilic, respectiv 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu sulfanilamidă și sulfatiazol ...	85
II.6. Sinteza unor coloranți folosind drept componente de cuplare amide substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic.....	88
II.6.1. Sinteza coloranților folosind drept componentă de diazotare p-nitroanilina. II.6.1.1. Sinteza sării de diazoniu a p-nitroanilinei (PNA)	88
II.6.1.2. Reacția de cuplare	88
II.6.2. Sinteza coloranților folosind drept componentă de diazotare acidul sulfanilic	90
II.6.2.1. Sinteza sării de diazoniu a acidului sulfanilic (SAN)	90
II.6.2.2. Reacția de cuplare	91
II.6.3. Aplicații ale coloranților sintetizați pe diferite suporturi textile	93
II.7. Studii privind sinteza și proprietățile unor coloranți azoici de tip stilbenic, derivați ai 4-(trifluorometilfenil)salicilamidelor.....	94
II.7.1. Prezentarea problemei	94

II.7.2. Premize generale	94
II.7.2.1. Materiale inteligente.....	94
II.7.2.2. Date generale.....	96
II.7.2.3. De ce compuși stilbenici ?.....	97
II.7.3. Sinteza coloranților stilbenici	97
II.7.3.1. Obținerea sării de diazoniu a acidului 4,4'-diaminostilben-2,2'- disulfonic.....	98
II.7.3.2. Reacția de cuplare	98
II.7.3.3. Purificarea coloranților de tip (VIII)	98
II.7.3.4. Determinarea conținutului în metale grele	98
II.7.4. Caracterizarea coloranților stilbenici	102
II.7.4.1. Spectre IR	102
II.7.4.2. Caracterizarea prin spectre ¹ H-RMN a coloranților de tip (VIII)	102
II.7.4.3. Determinări spectrale cu prealabilă separare prin HPLC	103
II.7.4.4. Analiza spectrală a colorantului (VIII) izomerul orto	109
II.7.4.5. Determinarea spectrofotometrică a constantei de ionizare a colorantului (VIII) izomerul orto	111
II.7.4.6. Analiza cromatografică și spectrală a colorantului (VIII) izomerul meta	114
II.7.4.7. Analiza spectrală a colorantului (VIII) izomerul meta	118
II.7.4.8. Determinarea constantelor de ionizare pentru colorantul (VIII) izomerul meta	120
II.7.4.9. Analiza cromatografică și spectrală a colorantului (VIII) izomerul para	124
II.7.4.10. Analiza spectrală a colorantului (VIII) izomerul para	127
II.7.4.11. Determinarea constantelor de ionizare pentru colorantul (VIII) izomerul para	130
II.7.5. Studiul microbiologic	134
II.7.5.1. Transferul de energie ($M^*_{cis} \rightarrow S^{\circ} \Rightarrow M^{\circ}_{trans} \rightarrow S^*$).....	134
II.7.5.2. Studiul alternativelor de transfer ciclic	134
III. PARTEA EXPERIMENTALĂ	137
III.1. Metode de analiză utilizate	137
III.2. Reactivii utilizați	137
III.3. Sinteze de amide N-substituite ale acidului salicilic	138
III.3.1. Sinteza amidei acidului salicilic cu anilină	138
III.3.2. Sinteza amidei acidului salicilic cu p-cloranilină	138
III.3.3. Sinteza amidei acidului salicilic cu 2-triflorometilanilină	139
III.3.4. Sinteza amidei acidului salicilic cu 3-triflorometilanilină	140
III.3.5. Sinteza amidei acidului salicilic cu 4-triflorometilanilină	140
III.3.6. Sinteza amidei acidului salicilic cu 2-aminobenzotiazol	140
III.3.7. Sinteza amidei acidului salicilic cu 3-amino-1H-1,2,4-triazolul	141
III.3.8. Sinteza amidei acidului salicilic cu sulfanilamidă	141
III.3.9. Sinteza amidei acidului salicilic cu sulfatiazol	142
III.3.10. Sinteza amidei acidului salicilic cu 4-amino-antipirină	142
III.3.11. Sinteza amidei acidului salicilic cu 2-amino-6-metoxi-benzotiazol	143
III.4. Obținerea amidelor N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2- hidroxibenzoic	143

III.4.1. Sinteza acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic (p-benzoil-aminosalicilic, BzPAS)	143
III.4.2. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu anilină	144
III.4.3. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu p-cloranilină	144
III.4.4. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu 2-trifluorometilanilină	144
III.4.5. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu 3-trifluorometilanilină	145
III.4.6. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu 4-trifluorometilanilină	145
III.4.7. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu 2-aminobenzotiazol	146
III.4.8. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu 3-amino-1H-1,2,4-triazolul	146
III.4.9. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu sulfanilamidă	146
III.4.10. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu sulfatiazol	147
III.4.11. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu 4-aminoantipirină	147
III.4.12. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu 2-amino-6-metoxi-benzotiazol	148
III.5. Obținerea amidelor N-substituite ale acidului 5-clorosalicilic.....	148
III.5.1. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu anilină	148
III.5.2. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu p-cloranilină	148
III.5.3. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu 2-trifluorometilanilină	149
III.5.4. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu 3-trifluorometilanilină	149
III.5.5. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu 4-trifluorometilanilină	149
III.5.6. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu 2-aminobenzotiazol	150
III.5.7. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu 3-amino-1H-1,2,4-triazol.....	150
III.5.8. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu sulfanilamida	150
III.5.9. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu sulfatiazol	151
III.5.10. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu 4-aminoantipirină	151
III.6. Studii privind efectul potențial biologic al amidelor acidului salicilic și 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic	151
III.7. Încercări de sinteză a amidelor N-substituite ale acidului salicilic, p-benzoilaminosalicilic și 5-clorosalicilic folosind drept amine primare baze purinice și pirimidinice	154
III.8. Studii privind sinteza unor coloranți folosind drept componentă de cuplare amidele acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic sintetizate	155
III.8.1. Sinteza coloranților folosind drept componentă de diazotare p-nitroanilina	155
III.8.1.1. Sinteza sării de diazoniu a p-nitroanilinei	155
• III.8.1.2. Sinteza colorantului BzPAS-An cu p-nitroanilină	155
III.8.1.3. Sinteza colorantului BzPAS-ClAn cu p-nitroanilină	155
III.8.1.4. Sinteza colorantului BzPAS-2CF ₃ An cu p-nitroanilină	156
III.8.1.5. Sinteza colorantului BzPAS-3CF ₃ An cu p-nitroanilină	156

III.8.1.6. Sinteza colorantului BzPAS-4CF ₃ An cu p-nitroanilină	156
III.8.1.7. Sinteza colorantului BzPAS-2BT cu p-nitroanilină	157
III.8.1.8. Sinteza colorantului BzPAS-T cu p-nitroanilină	157
III.8.1.9. Sinteza colorantului BzPAS-SA cu p-nitroanilină	157
III.8.1.10. Sinteza colorantului BzPAS-ST cu p-nitroanilină	158
III.8.1.11. Sinteza colorantului BzPAS-Aa cu p-nitroanilină	158
III.8.2. Sinteza coloranților folosind drept componentă de diazotare acidul sulfanilic	159
III.8.2.1. Sinteza sării de diazoniu a acidului sulfanilic	159
III.8.2.2. Sinteza colorantului BzPAS-An cu acid sulfanilic	159
III.8.2.3. Sinteza colorantului BzPAS-ClAn cu acid sulfanilic.....	159
III.8.2.4. Sinteza colorantului BzPAS-2CF ₃ An cu acid sulfanilic.....	160
III.8.2.5. Sinteza colorantului BzPAS-3CF ₃ An cu acid sulfanilic.....	160
III.8.2.6. Sinteza colorantului BzPAS-4CF ₃ An cu acid sulfanilic.....	160
III.8.2.7. Sinteza colorantului BzPAS-2BT cu acid sulfanilic.....	161
III.8.2.8. Sinteza colorantului BzPAS-T cu acid sulfanilic.....	161
III.8.2.9. Sinteza colorantului BzPAS-SA cu acid sulfanilic.....	162
III.8.2.10. Sinteza colorantului BzPAS-ST cu acid sulfanilic.....	162
III.8.2.11. Sinteza colorantului BzPAS-Aa cu acid sulfanilic.....	162
III.8.3. Aplicații ale coloranților sintetizați pe diferite suporturi textile	163
III.9. Sinteza coloranților stilbenici	164
III.9.1. Diazotarea acidului 4,4'-diaminostilben-2,2'-disulfonic	164
III.9.2. Reacția de cuplare	164
III.9.3. Purificare (1)	164
III.9.4. Purificarea (2) aplicată izomerilor (VIII) meta și para.....	164
IV. CONCLUZII	166
BIBLIOGRAFIE	170

Anexa 1

Anexa 2

INTRODUCERE. OBIECTIVELE TEZEI

Acidul salicilic și derivații săi, atât la grupele funcționale cât și cei obținuți prin substituția la nucleul benzenic, au constituit subiectul a numeroase cercetări datorită potențialului lor imens de utilizare, care cuprinde atât domeniul sintezei chimice organice, cât și cel al medicinei umane și veterinare, cel agricol sau industrial.

Deși cunoscut și utilizat de mult timp, acidul salicilic și derivații săi au rămas în actualitate și în prezent, tocmai datorită numeroaselor căi de valorificare.

Scopul prezentei teze este de a diversifica marea familie a acestor derivați ai acidului salicilic prin sinteza de noi compuși, potențiale medicamente, materii prime sau intermediari pentru obținerea de coloranți etc. În acest sens ne-am orientat spre amidele N-substituite ale acidului salicilic la gruparea carboxil.

1. Sinteza a trei serii de astfel de compuși și anume: amide N-substituite ale acidului salicilic, amide N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic (sau p-benzoil-aminosalicilic), respectiv amide N-substituite ale acidului 5-clorosalicilic. Drept metodă generală de sinteză s-a optat pentru reacția directă dintre acidul respectiv și amina primară aleasă în solvent organic inert la reflux, în prezență de tricolorură de fosfor. Drept amine au fost alese amine primare aromatice și heterociclice, aceleași pentru toate cele trei serii de amide sintetizate. Funcție de structurile partenerilor de reacție, parametri de lucru au fost modificați în ideea creșterii randamentelor în produs util. Compușii obținuți au fost caracterizați prin metode spectroscopice (spectroscopie IR, UV-VIS, SM, RMN), cromatografice și analiză elementară. Astfel în cazul compușilor menționați în literatură s-a realizat o caracterizare completă cu metode moderne care nu au fost întâlnite în literatura consultată, iar pentru unii s-a realizat pentru prima dată sinteza prin varianta menționată în teză. În cazul amidelor N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic, întrucât nu am avut la dispoziție acidul ca atare el a fost sintetizat conform metodelor descrise în literatura de specialitate, prin reacția dintre p-amino-salicilatul de sodiu și clorura de benzoil în mediu apos alcalin; produsul obținut a fost caracterizat din punct de vedere fizico-chimic. Întreaga serie a amidelor N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cuprinde compuși noi, nementionați în literatura consultată.
2. Pornind de la proprietățile biologice cunoscute ale acidului salicilic și derivaților săi, unul din capitolele tezei cuprinde o serie de încercări de verificare a potențialei activități bacteriostatice și bactericide a unor amide substituite în seria acidului salicilic și 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic în care substituenții grupării amidice provin de la sulfanilamidă și sulfatazol.
3. Întrucât este cunoscută utilizarea acidului salicilic în chimia coloranților, a fost realizată sinteza unor coloranți azoici folosind drept componentă de cuplare amide ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic, iar drept componente de diazotare p-nitroanilina, respectiv acidul sulfanilic. Compușii obținuți au fost caracterizați prin spectroscopie IR și UV-VIS și prin cromatografie în strat subțire. De asemenea au fost efectuate o serie de vopsiri prin metode standard utilizând coloranții sintetizați și diferite suporturi textile.
4. Au fost sintetizați 3 coloranți azoici, folosind drept componentă de diazotare acidul 4,4'-diaminostilben-2,2'-disulfonic, iar drept componente de cuplare amidele acidului salicilic cu cele trei trifluorometilaniline izomere. Compușii obținuți (necunoscuți în literatură) au fost caracterizați prin spectre IR, ¹H-RMN UV-VIS, cromatografie HPLC. Au fost determinate constantele de ionizare și a fost testată o nouă alternativă de efect fotodinamic prin transfer de energie de la colorant la substrat prin trecerea unui diastereoizomer mai bogat în energie (cis) în diastereoizomerul stabil (trans). În studiile microbiologice experimentale au fost studiate șapte tulpini, gram-pozitive și gram-negative. Rezultatele studiilor au confirmat proprietățile bacteriostatice ale compușilor studiați.

I. ACID SALICILIC, DERIVAȚI. APLICAȚII

I.1. ACIDUL SALICILIC ȘI DERIVAȚII SĂI: CHIMIE ȘI UTILIZĂRI

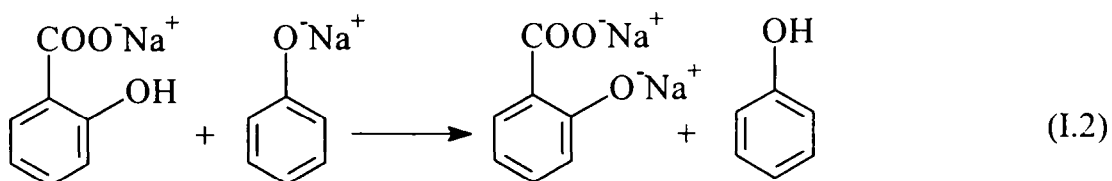
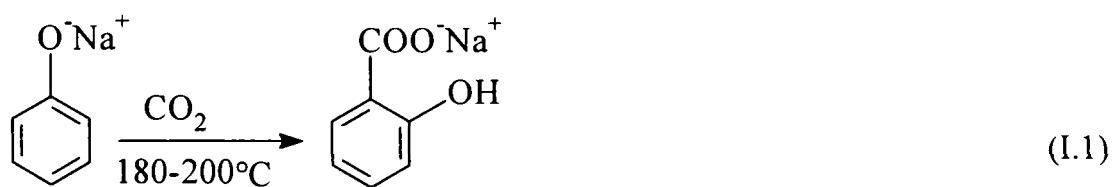
I.1.1. ACIDUL SALICILIC: ISTORIC, PROPRIETĂȚI, IMPORTANȚĂ

Acidul salicilic, 2-hidroxi-benzoic sau *o*-hidroxi-benzoic se găsește în stare liberă în frunzele de siminichie, în florile de mușetel și de crețușcă (*Spirea ulmaria*) și sub formă de ester metilic în multe uleiuri eterice cum sunt uleiul de Wintergrün (din *Gaultheria procumbens*, planta nord-americană), uleiul de cuișoare, tuberoze etc. În diferite plante se găsește sub formă de glicozide esterul metilic al acidului salicilic în combinație cu zaharuri [1].

Deși descoperit și cunoscut cu mult timp în urmă, acidul salicilic și derivații săi au rămas în actualitate și în prezent, datorită variațiilor lor proprietăți cu multiple aplicații practice.

În anul 1827 Leroux extrage din *Salix alba vulgaris* o substanță destul de toxică cu acțiune antiinflamatoare și antipiretică slabă, numită *salcină*. În 1833 Piria obține pentru prima dată *acidul salicilic*, ingredientul activ din coaja de salcie, numit la început și *acid piric* [2]. Prima substanță antiinflamatoare mai puțin toxică și mai activă a fost salicilatul de sodiu, folosit de Buss în 1875 în tratamentul febrei reumatice. În 1866, Nenki utilizează salicilatul de fenil, iar Dreser introduce în 1899 acidul salicilic care a devenit unul dintre cele mai folosite medicamente.

Prima variantă de obținere a acidului salicilic a fost realizată de Kolbe în 1860 și presupune tratarea fenolatului de sodiu cu dioxid de carbon în exces la presiune atmosferică [2, 3]:



Deoarece în această variantă randamentele de transformare în acid salicilic erau mici, în 1885 Schmidt ameliorează procesul lucrând sub presiune, condiții în care procesul decurge în principal după reacția (I.1.) [2, 3].

Acidul salicilic este un acid destul de tare, cu acțiune iritantă asupra tractului intestinal și relativ toxic. Este un bun antireumatic, dar datorită toxicității se recomandă folosirea sa ca atare doar pentru uz extern. Pentru administrare internă se recomandă folosirea diverselor sale

combinații. Prezintă proprietăți antipiretice, analgezice, antigutoase, antiinflamatorii, de antiseptic și dezinfectant slab, cheratolitic în concentrații mici, oarecari efecte antisudoripare, antifermentescibil (bacteriostatic – blochează sinteza acidului pantotenic, factor esențial pentru creșterea microorganismelor; se utilizează ca și conservant în industria alimentară.)[4].

Datorită numeroaselor efecte secundare, în terapie s-a urmărit obținerea unor derivați ai acidului salicilic care să evite efectele sale secundare nedorite, dar să-și exercite acțiunea prin proprietățile specifice restului salicil.

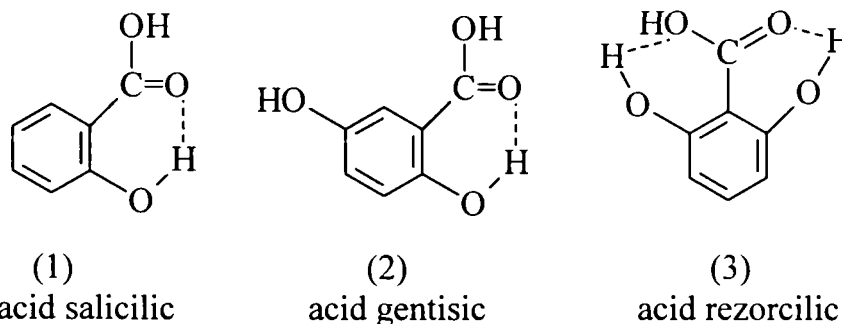
Astfel prin înlocuirea grupei OH cu SH se obțin acidul tiosalicilic și sărurile sale, cu proprietăți superioare acidului salicilic și aspirinei. Sarea de magneziu a acidului tiosalicilic este activă în tratamentul artritei reumatoide.

I.1.2. DERIVAȚI AI ACIDULUI SALICILIC

I.1.2.1. SĂRURILE ACIDULUI SALICILIC: SALICILAȚII

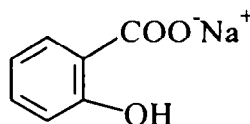
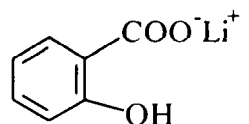
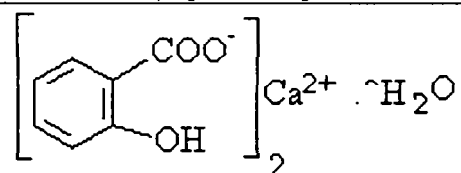
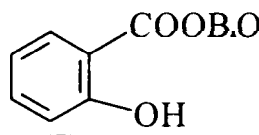
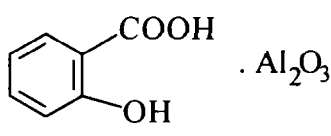
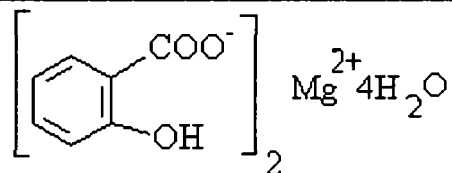
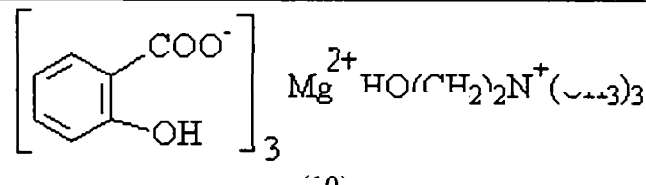
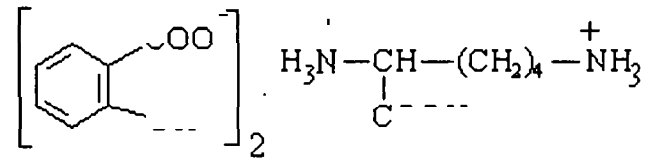
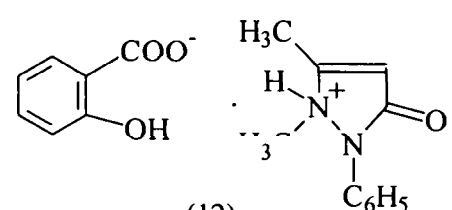
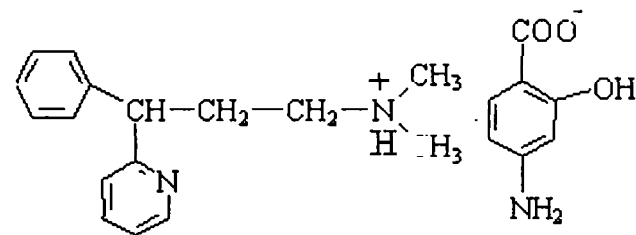
Sunt în general medicamente simptomatice (Tabelul I.1), capabile se pare să inhibe enzima *hialuronidază* care depolimerizează acidul hialuronic și a cărei activitate este crescută în afecțiunile reumatismale. Conform altor date experimentale, aceste substanțe sunt capabile să stimuleze activitatea sistemului hipofizo-corticosuprarenal, de fapt activitatea antireumatică și antiinflamatorie datorându-se cortizonului secretat de glanda corticosuprarenală. Ipoteza este însă contrazisă de faptul că efectele salicilaților diferă în multe privințe de cele ale cortizonului și sunt prezente chiar și în absența hipofizei și corticosuprarenalei.

Alte mecanisme presupun că activitatea antireumatică se datorează formării de legături de hidrogen intramoleculare și a complexilor cu metale grele, explicându-se astfel inhibiția unor enzime, în special a dehidrogenazelor (izomerii în meta și para nu pot forma aceste legături):



Se sugerează astfel că salicilații dar și alți derivați ai acidului salicilic (cum ar fi aspirina) ar chelata metale importante pentru activitatea unor enzime. S-a studiat posibilitatea de a crește activitatea antireumatică prin mărirea posibilității de formare a legăturilor chelative. Acidul rezorcilic s-a dovedit a fi de 10 ori mai activ decât acidul salicilic (nu dă reacția cu clorura ferică). Astfel, în 1960 γ -rezorcilatul de sodiu a fost introdus în terapia reumatismului acut pentru a verifica ipoteza că acțiunea acidului salicilic și a derivaților săi în febra reumatică depinde de formarea unui inel chelat. Compusul s-a dovedit însă și mult mai toxic.

Tabelul I.1. Principalii salicilați utilizați în scop terapeutic

Structura și denumirea compusului, utilizări	Structura și denumirea compusului, utilizări
 <p>(4)</p> <p>Salicilatul de sodiu: analgezic slab, antipiretic moderat, antiinflamator; antiseptic și colagog în litiiza biliară (COLEBIL); are proprietăți uricosurice; la administrare îndelungată apar fenomene secundare – dozele mari provoacă iritații severe ale mucoasei gastrice, chiar ulceratii [2, 4, 5, 6]</p>	 <p>(5)</p> <p>Salicilatul de litiu: folosit în reumatismul subacut și cronic, în artrism; are și proprietăți antigutoase [2]</p>
 <p>(6)</p> <p>Salicilat de calciu (CALMOPIRIN, CALCIPIRIN), previne decalcefiera, mai ales la copii [6]</p>	 <p>(7)</p> <p>Salicilat bazic de bismut: proprietăți de antiseptic intestinal, antisifilitic [2]</p>
 <p>(8)</p> <p>Salicilat de aluminiu (SUPERPIRIN), potențează acțiunea de apărare a organismului la bolnavii de gripă [2, 6, 7]</p>	 <p>(9)</p> <p>Salicilat de magneziu: proprietăți antiseptice, colagoge, laxative [2, 6]</p>
 <p>(10)</p> <p>Trisalicilat de colină și magneziu (TRISILAT), proprietăți superioare acidului salicilic, fără efectele secundare ale acestuia [8]</p>	 <p>(11)</p> <p>Salicilat de lizină: în pediatrie sub formă de supozitoare, are proprietăți superioare acidului salicilic, fără efectele sale secundare [9]</p>
 <p>(12)</p> <p>Salicilat de fenazonă (SALPIRINĂ): analgezic, antipiretic puternic în reumatismul articular subacut sau cronic, nevralgii, dureri reumatice, gripă, antinevralgic în migrene, nevralgii, dureri reumatice, hemostatic intern în metroragii; prin asociere cu derivați barbiturici crește acțiunea analgezică; este contraindicat bolnavilor cu afecțiuni renale [6]</p>	 <p>(13)</p> <p>1-(N,N-dimetilamoniu)-3-fenil-3-(2-piridil)-propan-p-aminosalicilat (FENIRAMIN, AVIL, TRIMETONA) antihistaminic cu durată medie de acțiune, fără efecte sedative asupra SNC</p>

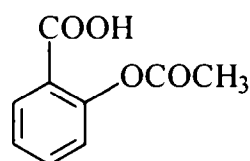
Acidul gentisic (2) este forma activă de metabolizare a derivaților salicilici, foarte ușor de tolerat; gentisatul de sodiu intră în compoziția unor medicamente antireumatice. Se poate obține prin reacție Kolbe-Schmidt, din hidrochinonă în soluție apoasă de carbonat, sau din acid salicilic prin bromurare și hidroliză sau oxidare cu persulfat de sodiu.

Derivații acidului gentisic, cum sunt esterul metilic, sarea cu antipirină și alți esteri alchilați au acțiuni analgezică, antipiretică și antiinflamatoare.

I.1.2.2. DERIVAȚI FUNCȚIONALI AI ACIDULUI SALICILIC LA GRUPAREA HIDROXIL

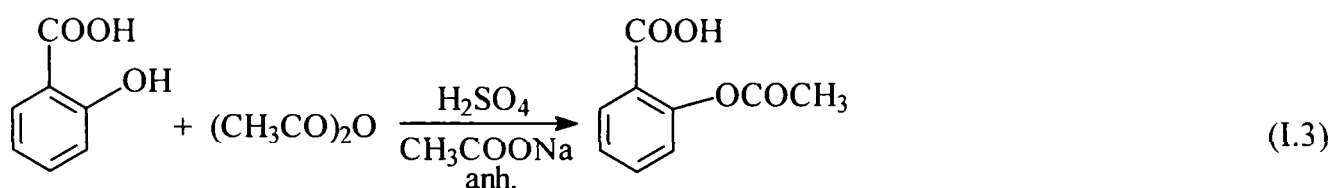
ASPIRINA

În 1899 a fost realizată acetilarea acidului salicilic pentru a obține O-acil derivați mai puțin iritanți. Acesta a constituit un exemplu clar de modificări structurale în chimia medicală și începutul folosirii aspirinei (acidul 2-acetoxibenzoic, (14)) în tratamentul artritelor:

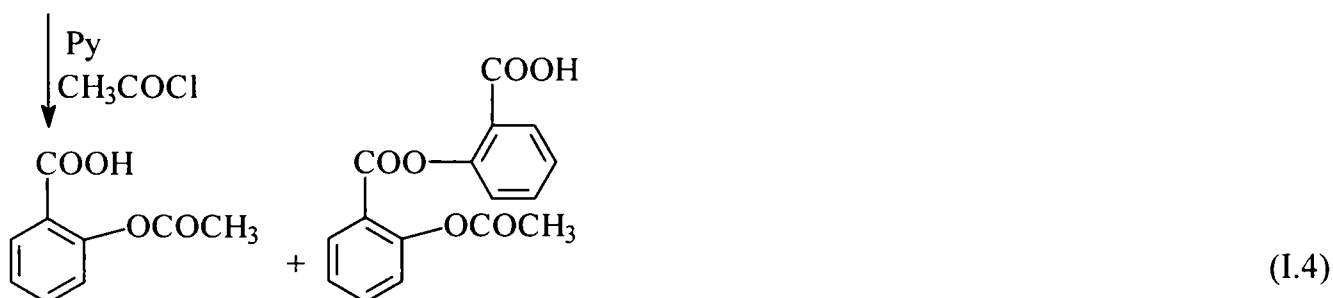


(14)

Metode de obtinere:

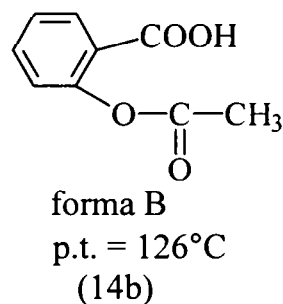
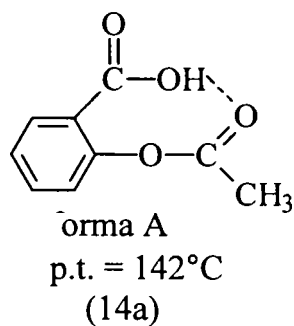


(I.3)



(I.4)

În varianta modernă se preferă prima metodă. Se lucrează în benzen la 85-95°C, presiune ridicată și eliminarea în vid a excesului de solvent. Oricum este necesară o cristalizare foarte atentă datorită fenomenului de polimorfism:



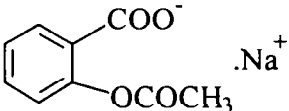
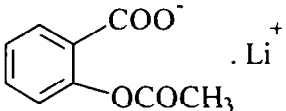
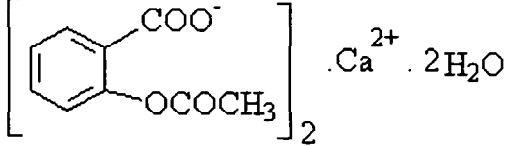
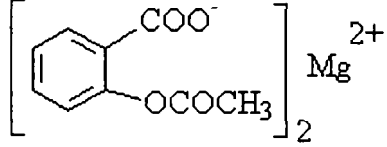
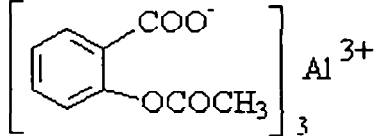
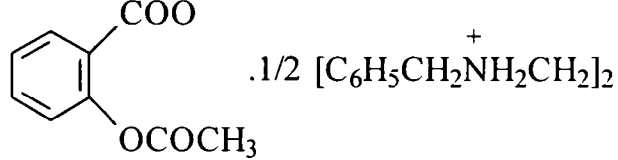
Astfel, la recristalizare din etanol se obține forma A, iar la recristalizare din heptan forma B, cea mai activă, dar și mai puțin stabilă.

Din punct de vedere al activității, aspirina este un analgezic, antipiretic și antiinflamator de intensitate moderată. Efectul său *analgezic* este superior celui unui placebo și comparabil cu cel al codeinei. Acțiunea analgezică se pare că s-ar datora influențării hipotalamusului și interferării unor mecanisme periferice care generează durerea. Acțiunea *antiinflamatoare* este evidentă în bolile reumatice, ea fiind capabilă să liniștească fenomene exudative acute. În reumatismul poliarticular acut, dozele terapeutice reduc mult inflamația articulară, diminuează durerea, scad febra, ameliorează starea generală [10].

Aspirina este un *antipiretic* cu acțiune promptă. Are acțiune de stimulare a SNC, prezentând și o serie de efecte metabolice și endocrine. Favorizează eliberarea de ACTH, fără ca acțiunea antiinflamatoare să fie mediată prin glucocorticoizi. Inhibă puternic sinteza hepatică de protrombină. Este antiagregant plachetar, inhibând sinteza de prostaglandină, ce favorizează acest fenomen și prelungește timpul de sângerare. Durata lungă a efectului antiagregant se datorează inactivării enzimei ciclooxigenază (aspirina are capacitatea de a inactiva ireversibil enzima ciclooxigenază prin transacetilarea grupării aminice din restul de lizină al enzimei) [10]. Doze mici (1-2g/zi) pot diminua excreția urinară a uraților. Are și efect hipoglicemiant și hipocolesterolemiant.

Aspirina sub forma diverselor specialități medicamentoase este indicată în majoritatea afecțiunilor dureroase (reumatism articular acut, sciatică, lumbago, migrene, dureri de cap, gripă) sub formă de comprimate, comprimate efervescente, comprimate tamponate etc.

Tabelul I.2. Săruri ale aspirinei

Compusul, caracteristici, utilizări	Compusul, caracteristici, utilizări
 <p>(15) Acetilsalicilat de sodiu (CATALGINE) [2, 6]</p>	 <p>(16) Acetilsalicilat de litiu (LITMOPYRIN) [2, 6]</p>
 <p>(17) Acetilsalicilat de calciu (CALCIPIRIN, CALMOPIRIN), folosit pentru evitarea decalcefierii, mai ales la copii [2, 6]</p>	 <p>(18) Acetilsalicilat de magneziu (MAGISAL, MAGASPIRIN) [2, 6]</p>
 <p>(19) Acetilsalicilat de aluminiu (ALOXIPIRIN) [6]</p>	 <p>(20) N,N'-dibenzil-etilendiaminoacetil-salicilat, acțiune analgezică, antipiretică, spasmolitică, antiinflamatoare foarte eficientă [11]</p>

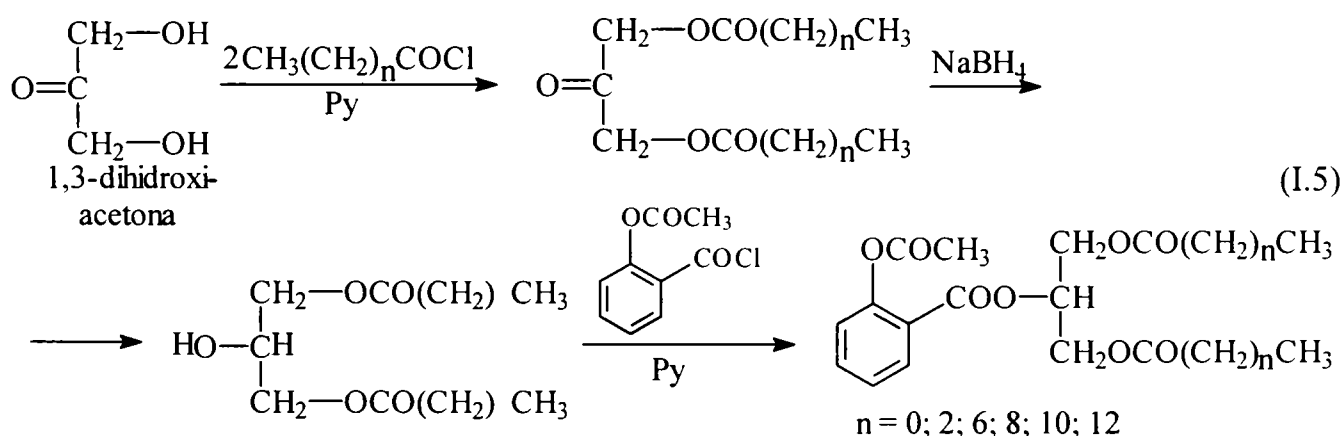
Analogii de sinteză ai aspirinei prezintă în general toate proprietățile farmacologice ale acesteia uneori chiar îmbunătățite și diminuarea efectelor secundare, în special evitarea producerii iritației gastrice la administrarea orală. În Tabelul I.2 sunt prezentate săruri ale aspirinei cu diverse metale.

Dintre efectele secundare, cele mai importante se referă la disconfortul și iritația gastrică, determinată de faptul că în mediul gastric aspirina există în parte sub formă liposolubilă, a cărei absorbție determină lezarea celulelor mucoasei gastrice și desfacerea legăturilor conjunctive dintre celule cu producerea de leziuni ulcerative și hemoragice. Mai poate provoca reacții alergice, o ușoară hipertensiune arterială, iar la administrare îndelungată decalcifiere.

Prodruguri și analogi ai aspirinei

Constituie o categorie de compuși, analogi ai aspirinei care au fost sintetizați în ideea obținerii la administrare de concentrații adecvate în sânge, fără producerea de iritații gastrice.

Au fost sintetizate astfel acilgliceroli ai aspirinei [12]:

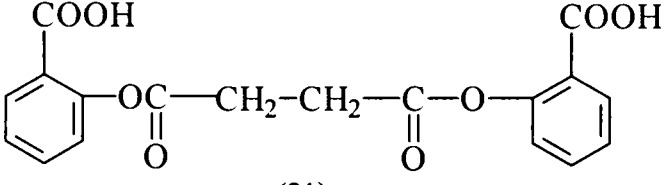
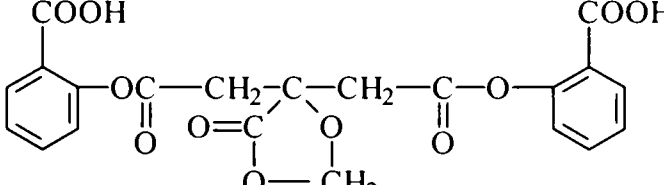
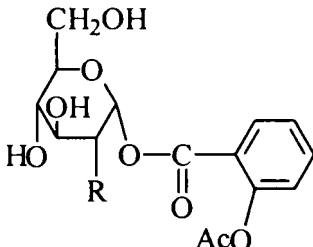
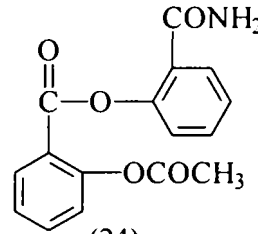
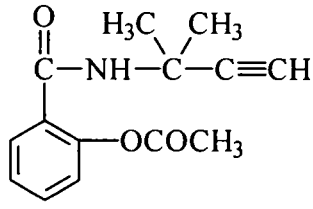
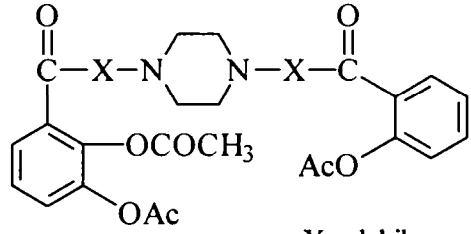
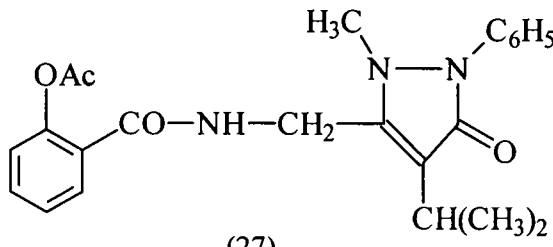
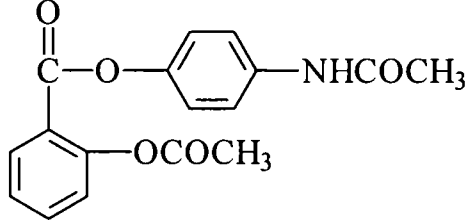


Acești acilgliceroli au fost testați pentru activitatea antipiretică și antiedematoasă: membrii seriei în care acizii grași au catena C₄-C₁₂ au în esență toată activitatea sistemică asociată aspirinei din moleculă; deoarece în stomac sunt puse în libertate cantități mici de aspirină sau salicilat ulcerările sunt rare; acilglicerolii trec prin stomac fără hidroliză, aspirina eliberându-se succesiv fie în intestin, fie în urma absorbției în plasmă, iar diacilglicerolii rezultați sunt metabolizați ca și cei naturali cu catenă medie.

În mod analog s-au sintetizat și acilglicerolii ciclici, testați pentru activitatea antiinflamatorie și ulcerogenitate [13]. Ei s-au dovedit la fel de activi ca și aspirina, dar mult mai puțin iritanți. De asemenea testele au arătat că lungimea catenei acizilor grași influențează puțin activitatea antiinflamatorie.

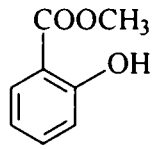
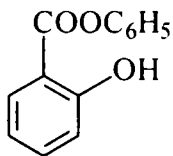
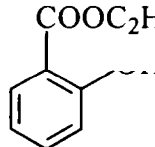
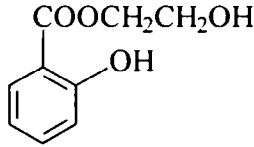
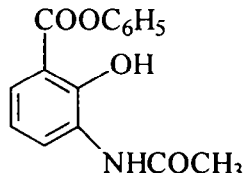
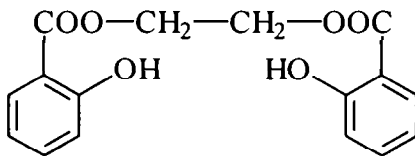
În același scop au fost sintetizați esterul fenilic, respectiv esterii fenilici substituiți la nucleul salicilic cu halogeni, grupe metil sau metoxi, esteri la gruparea carboxil (Tabelul I.3).

Tabelul I.3. Analozi și prodruguri ai aspirinei

Compusul, caracteristici, utilizări	Compusul, caracteristici, utilizări
 <p>(21)</p> <p>Succinildisalicilat (DIASPIRINA) [2]</p>	 <p>(22)</p> <p>Acid anhidrometilencitril-disalicilic (NOVASPIRINA) [2]</p>
 <p>(23)</p> <p>Derivații de 2-dezoxiglucoză generează aspirină indiferent de pH; astfel se ating concentrații mari de aspirină în sânge fără a irita căile gastrointestinale [14, 15]</p>	 <p>(24)</p> <p>2-carbamoil-fenil-2-acetoxi-benzoat Compus cu activitate analgezică, antipiretică, antiinflamatorie [16]</p>
 <p>(25)</p> <p>1,1-dimetil-propargil-1-eno-2-aceilsalicilat: compus cu activitatea analgezică și de antiagregant plachetar [17]</p>	 <p>(26)</p> <p>Compuși cu activitate analgezică, antiinflamatorie, antipiretică, antihistaminică [18]</p> <p>X=alchilen</p>
 <p>(27)</p> <p>N-4-propilfenazon-5-il-2-acetoxi-benzamida (ASPIRIN-IZOPROPIL-ANTIPIRINA), compus cu activitate asemănătoare aspirinei, dar cu toxicitate mai redusă [19]</p>	 <p>(28)</p> <p>BENORILAT – esterul acidului acetilsalicilic cu paracetamol; compusul însumează proprietățile celor două substanțe, având absorbție mai lentă ca a aspirinei (este un exemplu clar de sinergism de acțiune); se folosește în tratamentul artritei reumatoide, dând reacții secundare mai reduse [20, 21, 22]</p>

I.1.2.3. ESTERI AI ACIDULUI SALICILIC LA GRUPA CARBOXIL

Tabelul I.4. Esteri ai acidului salicilic

Compusul, caracteristici, utilizări	Compusul, caracteristici, utilizări
 <p>(29)</p> <p>Salicilat de metil (SALIFORM – unguent; SALIROM – soluție alcoolică pentru uz extern): este constituentul principal al uleiului esențial al unor plante și produsul de hidroliză al unor glicozide [1]. Se poate obține prin esterificare directă [5]; are proprietăți antiinflamatoare și analgezice, folosindu-se în tratamentul local al durerilor reumatice sub formă de loțiuni, pomezi, unguente de diferite concentrații. Are absorbție percutanată limitată, dar suficientă pentru producerea efectelor terapeutice (în organism se transformă în salicilat de sodiu) [2, 23]</p>	 <p>(30)</p> <p>Salicilat de fenil (SALOL): obținut fie prin esterificare directă, fie prin încălzirea acidului salicilic la temperaturi ridicate; în organism, în mediul alcalin al intestinului este scindat în acid salicilic și fenol. Deoarece prin stomac trece nealterat se folosește la "salolarea drajeurilor". Are acțiune antireumatică, antipiretică, și de antiseptic de uz extern [2, 5]</p>
 <p>(31)</p> <p>Salicilat de etil: folosit în tratamentul reumatismului, al nevralgiilor și sub formă de frecții, deoarece nu irită pielea [2, 6]</p>	 <p>(32)</p> <p>Glicolmonosalicilat (SPIROSAL): compus cu proprietăți analgezice, ai cărui metaboliți majori sunt acidul salicilic și salicil-uric [2, 6]</p>
 <p>(33)</p> <p>3-acetamido-salicilat de fenil: are acțiune analgezică comparabilă cu a aspirinei și a fenacetinei, dar toxicitate mai mică [24]</p>	 <p>(34)</p> <p>Disalicilat de etilenglicol (SALSALAT, DIPLOSAL, SALYRAL): compus cu acțiune analgezică și antiinflamatoare, bine tolerat, nu produce intoleranță gastrică, realizează synergism de acțiune cu p-acetilaminofenol (Acetaminofen) [2, 13, 25, 26]</p>

I.1.2.4. AMIDE – DERIVAȚI AI ACIDULUI SALICILIC CU ACȚIUNE FIZIOLOGICĂ

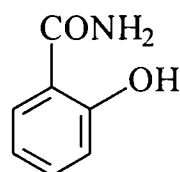
Amidele acidului salicilic, respectiv ale derivaților acestuia, constituie o clasă specială de compuși. Deși pornită de la niște compuși relativ simpli, interesul pentru lărgirea și varierea structurilor posibile a crescut, ajungându-se astfel la substanțe mult mai complicate din punct de vedere structural și care în multe situații nu mai au nimic în comun - din punct de vedere al domeniului de utilizare - cu substanțele relativ simple de la care s-a pornit. Se cunosc astfel amide ale acizilor salicilici fiziologic active, dar și amide utilizate doar ca și componente de cuplare în obținerea diversilor coloranți sau pigmenți, ca atare sau ca polimeri ai acidului salicilic [27].

Se poate spune că amidele fiziologic active ale acizilor salicilici acoperă un spectru foarte larg al acțiunii lor: de la cele cu proprietăți bacteriostatice, antifungice, antiseptice (considerate oarecum clasice), la cele cu proprietăți anestezice, antidepresive, antiparazitare sau antiemetice, de stimulanți ai activității gastrointestinale. Diferența față de acid salicilic și aspirină constă în aceea că amidele nu se descopun în organism, sunt active ca atare, deci au toleranță circulatorie bună și o iritare scăzută a mucoasei gastrice.

Există de asemenea derivați cu utilizări în cosmetică, zootehnie, agricultură, în diverse ramuri ale industriei, ca adausuri în uleiuri, vopsele (pentru stabilizare, condiționare, efect antioxidant). Amidele din aceste categorii pot prezenta - funcție de particularitățile structurale - activitate colagocă [28], pot fi folosite ca stabilizatori în reacția de polimerizare a trioxidului de sulf lichid [29], în polimeri pentru absorbția luminii UV [30] și exemplele ar putea continua.

În continuare este prezentată o clasificare a acestor compuși funcție de particularitățile lor structurale. Criteriul adoptat are un caracter aleator, întrucât din acest punct de vedere în aceeași clasă se vor găsi compuși cu proprietăți - deci și utilizări - foarte diverse. Acest dezavantaj ar însoți însă orice alt tip de încercare (de exemplu o clasificare funcție de tipul acțiunii exercitate ar grupa compuși extraordinar de diverși ca structură).

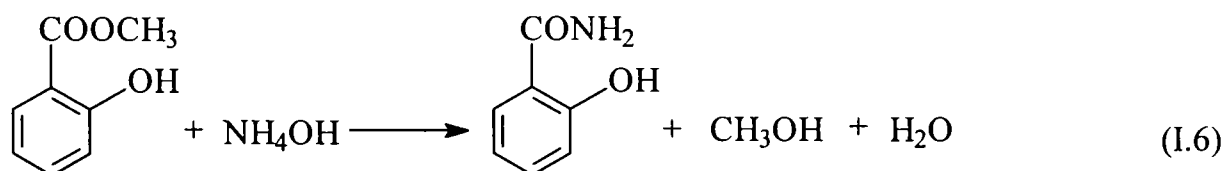
Înainte însă de această analiză detaliată se vor prezenta ceea ce s-ar putea numi "capii de serie", cei doi compuși de bază ce au deschis seria cercetărilor în domeniu: **salicilamida** și **salicilanilida**.

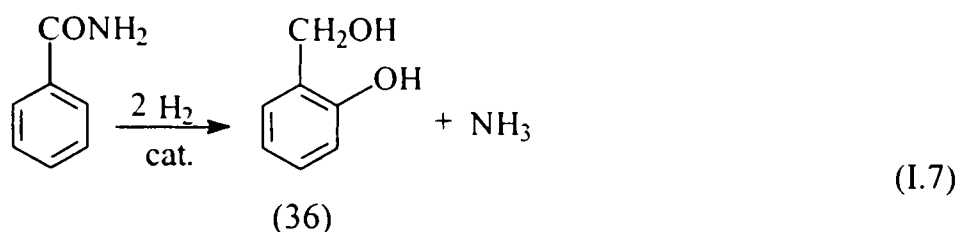
SALICILAMIDA (2-hidroxibenzamida)

(35)

Se prezintă sub forma unor cristale incolore sau pulbere cristalină aproape albă, fără miros, cu gust slab amar. Este greu solubilă în apă la rece, solubilă în apă fierbinte, în alcool, eter, cloroform, soluții diluate de hidroxizi alcalini [31]. Are acțiune analgezică, antipiretică antiinflamatoare [23, 41].

Obținere:





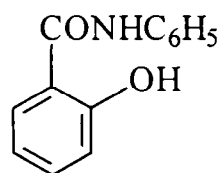
Saligenina (36) obținută prin hidrogenarea salicilamidei are acțiune antireumatică și antipiretică.

Salicilamida are acțiune asemănătoare cu salicilatul de sodiu și poate înlocui alți derivați salicilici când bolnavii nu-i suportă. Se elimină mai repede decât **aspirina**, ca atare sau sub formă de glucuronid, este rapid inactivată în ficat, având proprietăți inductoare enzimatică. Poate înlocui **aspirina** în componența **antinevralgicelor**, mărindu-le toleranța gastrică (are și activitate analgezică [32]). Tulburările digestive apar mai rar și mai puțin intens. Ca efecte secundare pot apărea amețeli și somnolență, care se neutralizează prin administrare de cafea sau cofeină.

Este important că **Salicilamida** acționează în mod direct, nu prin intermediarii de metabolism. Este hidrolizată foarte puțin în organism și de aceea lipsesc tulburările gastrice și renale. Se elimină de trei ori mai rapid decât salicilatul de sodiu. Se administrează sub formă de comprimate: **Salicilamid**, **Antinevralgic S**.

Pentru potențarea activității au fost preparați derivații substituiți la gruparea amino, hidroxil sau nucleul aromatic. Asocierea cu **Paracetamol**, **Cofeină** sau **Maleat de Clorfeniramină** duce la potențarea proprietăților farmacologice. **Salicilamida** administrată intravenos sau intramuscular are acțiune diuretică mai slabă comparativ cu salicilatul de sodiu și o acțiune coleretică aproximativ identică [33].

SALICILANILIDA



(37)

Este o substanță solidă, greu solubilă în apă, solubilă în alcool și solvenți nepolari. În ceea ce privește metodele de obținere ale salicilanilidei, utilizând diferite materii prime – acidul salicilic, esterul metilic sau etilic, tionilarea etc. [34, 35, 36], acestea permit sinteza cu randamente ce variază în limite largi și vor fi detaliate în capitolul I.2.

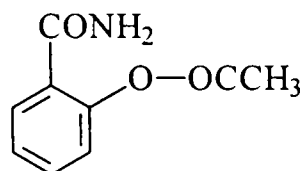
Salicilanilida și derivații săi halogenați au efect negativ asupra respirației microorganismelor, producând deteriorarea respirației celulare, ceea ce joacă un rol important în mecanismul acțiunii antimicrobiene a acestora. **Salicilanilida** are toxicitate foarte redusă, putând fi administrată și parenteral și “per os” fără efecte adverse în concentrațiile terapeutice. Fenomenele de rezistență la bacterii și ciuperci față de **Salicilanilidă** sunt rare și se instalează foarte lent. Sub formă de unguent sau pulbere de diverse concentrații, salicilanilida se folosește pentru tratamentul unor afecțiuni dermatologice, inclusiv datorită acțiunii antimicotice specifice în tratamentul tricofitiei [37]. Derivați ai salicilanilidei se utilizează în obținerea materialelor termoînregistratoare, care se întrebuințează la tratarea hârtiei. Aceasta

va prezenta o strălucire mărită și o stabilitate mai mare a imaginii (se reduce voalarea) [37, 38, 39].

I.1.2.4.1. Amide simple

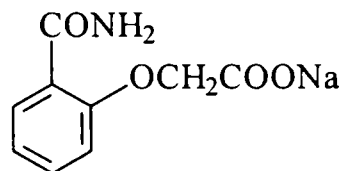
Din această categorie fac parte o serie de amide cu structură relativ simplă, derivate de la salicilamidă și salicilanilidă, ce vor fi prezentate din punct de vedere structural și al modului de acțiune (domeniului de utilizare). De menționat că atunci când va fi necesar vor fi făcute și abateri de la acest mod de clasificare.

O-Acetilsalicilamida



(38)

Salicilamid-O-acetatul de sodiu

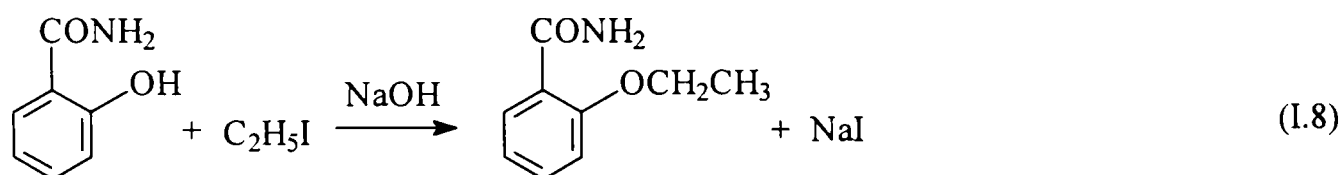


(39)

Cei doi compuși au aceleași proprietăți și utilizări ca și **salicilamida**. În plus, al doilea compus este solubil, deci se poate administra parenteral.

Etenzamida (40) (Baralgin, Compralgyl, Algoblat, Diardin):

Obținere:



(40)

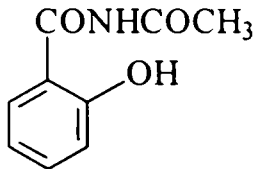
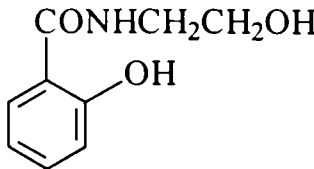
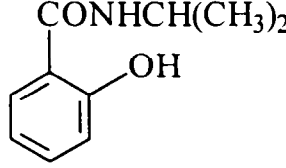
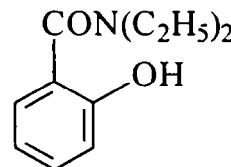
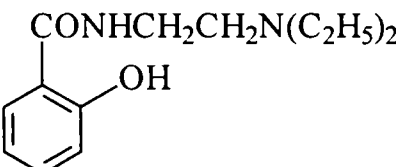
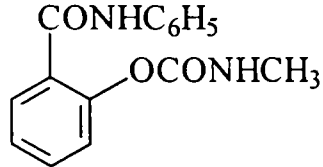
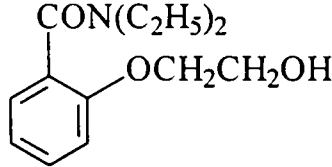
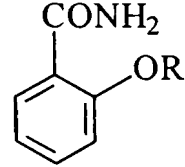
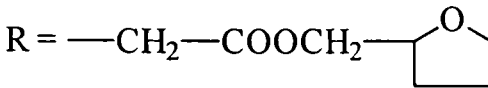
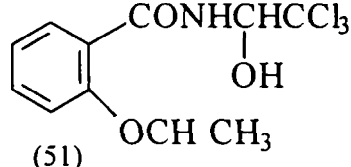
Se prezintă sub formă de cristale incolor sau pulbere cristalină albă, fără miros. Este foarte greu solubilă în apă rece, solubilă în apă la fierbere, solubilă în cloroform, acetonă, metanol, greu solubilă în eter [6, 40, 41]. Se utilizează ca atare sau în asocieră cu alte substanțe medicamentoase cu efect sinergic sau complementar, pentru acțiune analgezică, antipiretică, antiinflamatoare, cu proprietăți superioare **salicilamidei**.

Ulterior au fost sintetizați o serie de derivați ai **Etenzamidei** [40, 41]:

Tabelul I.5. Derivați ai Etenzamidei

<p>(41)</p> <p>R=H, R₁=CH₃ - are activitate antiartritică bună (șoareci) R=(CH₂)₃ - activitate similară cu fenilbutazona.</p>	<p>(42)</p> <p>Propenzamida, cu proprietăți asemănătoare Salicilamidei</p>
---	---

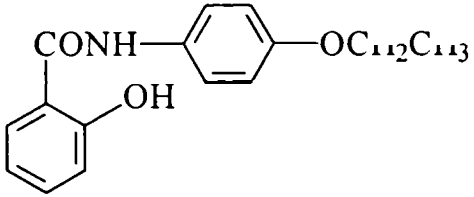
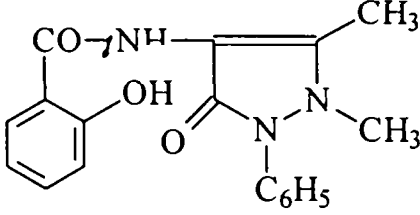
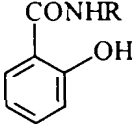
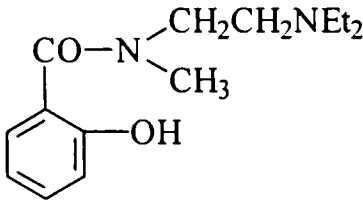
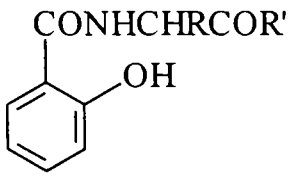
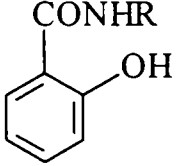
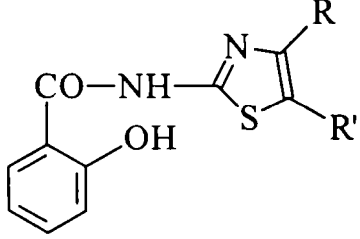
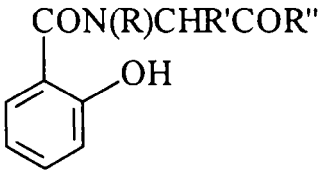
Tabelul I.5. (continuare)

<div style="text-align: center;">  <p>(43)</p> </div> <p>N-acetil-salicilamida, cu aceleași proprietăți și indicații</p>	<div style="text-align: center;">  <p>(44)</p> </div> <p>2-Hidroxi-N-(2-hidroxietyl)benzamidă activ ca agent coleretic, dar toxic</p>
<div style="text-align: center;">  <p>(45)</p> </div> <p>Lopirin Izopropilsalicilamidă, substanță cristalină alb-gălbuie, cu gust caracteristic, greu solubilă în apă, ușor solubilă în eter, cloroform, alcool, soluție de NaOH. Are acțiune antireumatismală și antipiretică superioară salicilamidei și aspirinei (unii pacienți îl suportă mai bine, alții rămân la aspirină). Are toleranța cea mai bună la animale și o concentrație sanguină superioară celei obținute cu amida simplă. Se recomandă în reumatismul articular și acut, stări febrile (în special la pacienții cu sensibilitate gastrică)</p>	<div style="text-align: center;"> <p>Dietilsalicilamidă</p>  <p>(46)</p> <p>Saletamidă</p>  <p>(47)</p> </div>
<div style="text-align: center;">  <p>(48)</p> </div> <p>Anilamat, testat pentru același domeniu de acțiune ca și salicilanilida</p>	<div style="text-align: center;">  <p>(49)</p> </div> <p>O-(hidroxietyl)-N,N-dietil-salicilamidă, depresant al SNC, cu toxicitate scăzută și acțiune analgezică</p>
<div style="text-align: center;">  <p>(50)</p> </div> <p>R = -CH₂CH=CHPh; -CH₂C(CH₃)=CHPh; -CH₂C(CH₃)=CH₂; -CH₂CH=CHCH₃ Se obțin din salicilamidă și clorurile respective de alil la reflux în mediu de acetonă și carbonat de potasiu. Au fost testați ca agenți antiinflamatori și analgezici [42]</p> <div style="text-align: center;">  <p>R = —CH₂—COOCH₂—</p> </div> <p>Fenamidofuril, compus cu proprietăți analgezice și de anestezic local [6]</p>	<div style="text-align: center;">  <p>(51)</p> </div> <p>Cloralsalicilamidă, O-etil-N-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietyl)salicilamidă, intră în categoria derivaților de cloralhidrat cu rol de hipnotice și sedative. S-au sintetizat doar ca o încercare de a evita proprietățile fizice nedorite ale cloralhidratului și pentru a nu produce iritații gastrice. Nu s-au impus în practică.</p>

I.1.2.4.2. Amide substituie la componenta amidică

Cuprind un număr ridicat de compuși, cu un spectru larg de utilizări.

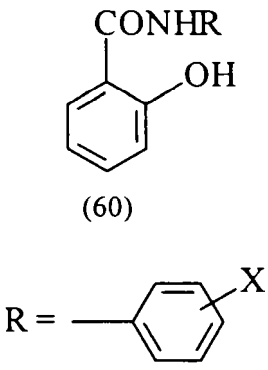
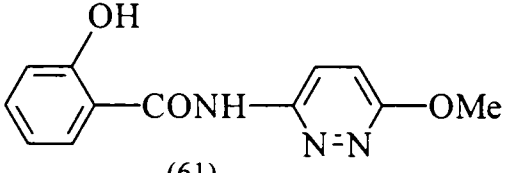
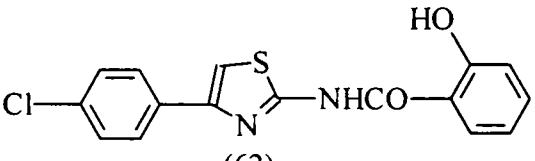
Tabelul I.6. Amide substituie la componenta amidică

 <p>(52)</p> <p>Salicilfenetidină</p>	 <p>(53)</p> <p>Salicilamidofenazona, o încercare de a realiza un synergism de acțiune între cea ce realizează Salicilamida, respectiv Aminofenazona [43]</p>
 <p>(54)</p> <p>Radicalul R este în general format din etilamine substituie la azotul aminic cu radicali alchil, morfolinil, piperazinil, obținându-se compuși cu acțiune antireumatică. Metoda de obținere constă în reacția dintre esterul metilic al acidului salicilic și etilendiamina substituie respectivă. Unii din acești compuși au dovedit în alte serii de testări și proprietăți analgezice [44]</p>	 <p>(55)</p> <p>Compuși cu proprietăți antireumatice, obținuți prin reacția dintre clorura acidă corespunzătoare și etilendiamina dorită în eter etilic</p>
 <p>(56)</p> <p>R=H, rar Me; R' provine de la dimetil- sau dietil-amină, morfolină, piperazină. Se obțin compuși cu activitate analgezică</p>	 <p>(57)</p> <p>R - resturi de acizi acetici cu catena ramificată cu resturi alchil, izoalchil, benzil, indolil substituie etc. Se obțin compuși cu acțiune analgezică, antiinflamatoare, antipiretică și care sunt practic netoxici [45]</p>
 <p>(58)</p> <p>Derivați salicilici de 2-aminotiazol: R= alchil, Ph; R'=H, alchil Se obțin din reacția esterului acidului salicilic cu tiazolul corespunzător, fiind compuși cu o puternică acțiune fungică [46]</p>	 <p>(59)</p> <p>R=Ph, 4-EtOC₆H₄, H; R'=H; R''=NHMe, NMe₂ Sunt agenți antipiretici, analgezici, antiflogistici</p>

Salicilanilide substituie

Acestea ar putea forma ele însele un capitol aparte, datorită multitudinii de posibilități existente din punct de vedere structural și - în consecință - a numărului mare de compuși sintetizați. O atenție deosebită le-a fost acordată de către cercetători în deceniile șase-șapte ale secolului trecut, perioada cea mai bogată în date din literatura de specialitate în ceea ce privește obținerea de noi clase de compuși și testarea acestora. La început s-a insistat asupra efectelor bacteriostatice, antiseptice și fungistatice ale salicilanilidelor substituie noi [47]. Cel mai mare număr de compuși cu aplicabilitate practică largă au fost salicilanilidele halogenate (-poli-) în diverse poziții (la nucleul salicilic sau al anilinei). Pentru acești compuși au fost efectuate și numeroase studii privind relația structură-activitate. Concluziile acestor studii vor fi prezentate și în cele ce urmează.

Tabelul I.7. Salicilanilide substituie

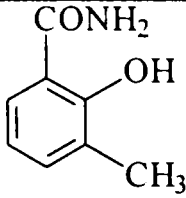
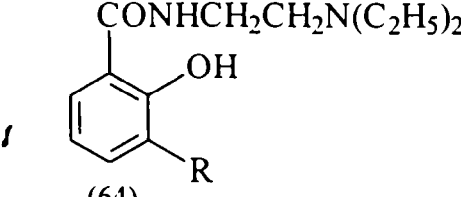
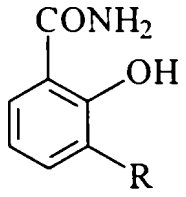
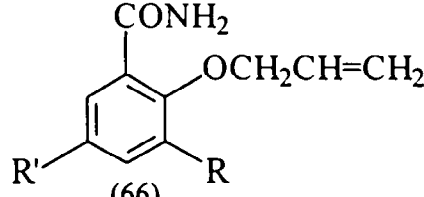
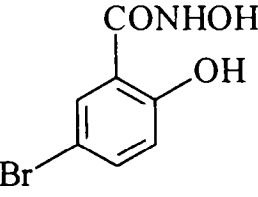
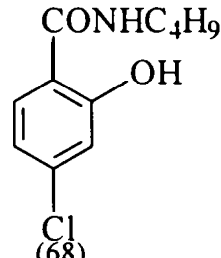
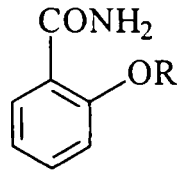
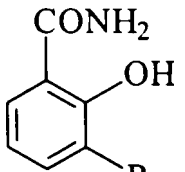
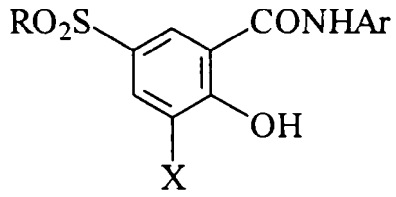
 <p>(60)</p> <p>Unde X = Me, Hal, MeO, COOR', OH etc.</p>	<p>R = fenil substituit cu grupări Me, Hal, MeO, COOR', OH</p> <p>Compușii inhibă cu succes dezvoltarea mucegaiurilor. În perioada cu atât mai lungă, cu cât se asociază cu alte substanțe anti-... Mai activi sunt derivații metilați și halogenați (3-Cl și 4-Cl sunt mai activi decât salicilanilida [48]), care au și toxicitate destul de redusă [49, 50].</p> <p>R= p-hidroxifenil, compus foarte eficient ca agent coleretic [51, 52]</p> <p>Și derivații nitrofenil au activitate antifungică [48]</p> <p>R=piperidinil, hexametilenimino, piridil, derivați de anisidină, aminofenil-alchil eteri, benzilimine - compuși testați pentru activitatea lor analgezică. Activitate bună au dovedit p-alcoxianilidele, salicilanilidele heterociclice și mai ales compusul cu piperidina [53]</p> <p>R=nucleu triazolic, compuși utilizați pentru stabilizarea agenților de înălbire [54]</p>
 <p>(61)</p>	<p>Derivat de piridazină, produs biologic activ din grupa "sulfa-drug" - urilor [55]</p>
 <p>(62)</p>	<p>N-4[(p-clorfenil)-2-tiazolil]salicilamida, una dintre cele peste 155 N-tiazolil și halotiazolil-amide ale acizilor salicilici simpli sau halogenați, testați în ceea ce privește activitatea fungică asupra a trei specii de fungi patogeni. Compusul controlează dezvoltarea <i>Helminthosporium oryzae</i> și a <i>Piricularia oryzae</i> [56]</p>

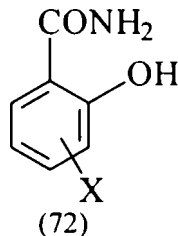
S-a căutat găsirea unor legături între capacitatea de a forma legături de hidrogen, respectiv de chelatizare cu diverși ioni metalici a salicilanilidelor și derivaților lor clorurați și s-au testat produșii astfel obținuți asupra *Trichophyton rubrum* și *T. metagrophytes*, dar nu au avut efect [57].

Amidele acidului salicilic cu izopropilamina, 2-aminobutan, 3,3-dimetil-2-aminobutan, ciclohexilamina, 2-aminoheptan, 2-aminooctan, sunt utilizate ca antioxidanți pentru uleiuri și grăsimi [58].

I.1.2.4.3. Amide ale acidului salicilic substituite la nucleu

Tabelul I.8. Amide ale acidului salicilic substituite la nucleul aromatic

 <p>(63)</p> <p>3-metil-salicilamida, efecte similare cu ale salicilamidei</p>	 <p>(64)</p> <p>salicilamide 3-substituite cu radicali alchil, alcoxi, izoalchil, alil; în general au activitate analgezică [59]</p>
 <p>(65)</p> <p>R=-CH(Ph)-C(CH₃)=CH₂; -CH(Ph)-CH=CH₂; -CH(CH₃)-CH=CH₂; testați ca agenți antiinflamatori și analgezici</p>	 <p>(66)</p> <p>R=H, alil; R'=NHAc, H, Me; testați ca agenți antiinflamatori și analgezici [60]</p>
 <p>(67)</p> <p>Acid 5-bromosalicilhidroxamic - reduce colesterolul plasmatic la subiecții umani, este cel mai eficient din seria acizilor salicilhidroxamici [61]</p>	<p>Buclosamid (Yadit): N-butil-4-clor-salicilamida</p>  <p>(68)</p> <p>Substanță solidă cristalină insolubilă în apă, solubilă în alcool 1:3, cloroform, tetraclorură de carbon. Se folosește în tratamentul infecțiilor cu ciuperci patogene, fiind activ față de <i>Microsporon (foliculare)</i>, <i>Epidermophyton</i> (ale pielii, glabie), unele tulpini de <i>Candida albicans, tropicalis</i>. Se administrează extern în terapie combinată cu glucocorticoizi [40, 41].</p>
<p>Salicilamide ce conțin radicali alil</p>  <p>(69)</p>  <p>(70)</p> <p>R=radicali alil simplii sau substituiți cu fenil sau metil, compuși testați ca potențiali agenți analgezici și antiinflamatori[42].</p>	<p>Salicilanilide polisubstituite</p>  <p>(71)</p> <p>Ar=-C₆H₄-p-CF₃, R=n-C₁₀H₂₁, X=H Ar=fenil substituit; R=alchil; X=H, Hal, haloalchil, alchil, nitro, nitril. Compușii sunt utilizați ca antiseptice față de <i>S.mutans</i>[67].</p>

Salicilamide halogenate la nucleul salicilic

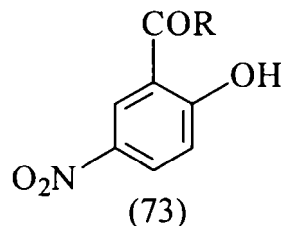
Salicilamidele substituie cu clor în poziția 3-, 5-, respectiv 3,5- sunt folosite în obținerea compozițiilor fungicide, pentru tratamente topice; pot fi tratate hale industriale, plante, fructe, pielea viețuitoarelor și multe alte zone pasibile de apariția fungilor [62]. S-a constatat însă că la concentrațiile fitotoxice nici un compus nu este mai activ ca Salicilanilida [63]. Compusul 3,5-diclorurat a fost testat și pentru acțiunea moluscicidă [64]. De asemenea, salicilamidele halogenate au acțiune bacteriostatică și bactericidă asupra germenilor gram pozitivi (coci), bacterii sporogene și acțiune fungicidă asupra dermatofitelor miceliene la concentrații de ordinul 10⁻⁶, împiedicând dezvoltarea stafilococilor rezistenți la peniciline, streptomycină și clortetracilină. Sunt puțin toxici, nu produc iritații ale mucoasei și pielii [65].

Tot din această categorie fac parte salicilamidele trifluorometil-substituie, compuși conținând un substituent trifluorometil în poziția 4 a nucleului salicilic fiind folosiți pentru impregnarea fibrelor de bumbac sau a materialelor celulozice pentru mărirea rezistenței acestora la acțiunea fungilor [66].

I.1.2.4.4. Amide ale acidului salicilic substituie atât la componenta amidică, cât și la nucleul salicilic**Salicilanilide halogenate, polisubstituie**

Sunt compuși ceva mai complecși, substituie atât la nucleul salicilic, cât și la cel fenilic al anilinei și eventual și la gruparea hidroxil salicilică. Substituieții simpli, de tip halogen, metil, trifluorometil pentru nucleele benzenice, respectiv tip acil pentru gruparea OH, duc la produși cu acțiune antipiretică, antiinflamatoare și antifungică.

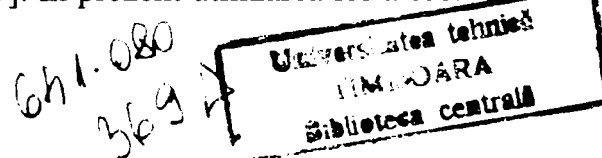
Când nucleul anilinei este substituie cu diverși halogeni (polisubstituie cu F, Cl, Br, I), iar cel salicilic cu 5-NO₂, 3-NO₂, 3,5-dinitro, se obțin compuși cu activitate antimicrobiană, bacteriostatică (față de diferite specii [68]) și antifungică puternică [69, 70, 71, 72, 73].



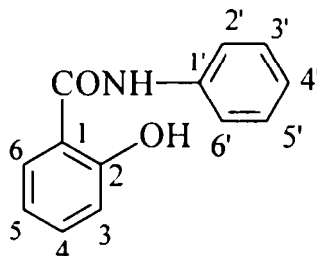
R=aniline substituie (3-CF₃, 3-COOH), morfolino, -N(CH₃)Ph, -N(Ph)-tiazolil.

Proprietăți asemănătoare prezintă salicilanilidele halogenate la nucleul anilinei și substituie cu gruparea -NHAc la nucleul salicilic în poziția 3-, sau 5-, respectiv cu 5-SO₂NH₂.

Salicilanilidele polisubstituie cu brom atât la nucleul salicilic, cât și la cel anilinic, cunoscute sub denumirea generică de **bromsalani** (monobrom-, dibrom-, tribrom-, fluoro-) [40] au fost utilizate ca antiseptice și dezinfectante singure sau în combinație în săpunuri, 'etergenți', agenți de înmuiere și în cosmetică [74, 75]. În prezent utilizarea lor a fost restrânsă



datorită proprietăților de a induce fotosensibilitate și deoarece pot interfera cu alți agenți. Relațiile structură-activitate au dus la concluzia că activitatea antibacteriană optimă se obține când ambele inele sunt halogenate și când un halogen este situat în para față de gruparea OH fenolică [50]:



4',5-Diclorosalicilanilida are activitate bactericidă foarte puternică față de *M.tuberculosis* [76, 77, 78, 79], nemanifestând sinergism de acțiune cu alte tuberculostatice [80]. În asociere cu **Streptomycină** scade mult probabilitatea apariției mutațiilor rezistenți la aceasta[81]. Această halosalicilanilidă a fost intens studiată din punct de vedere al proprietăților biologice. Compusul este foarte activ față de *Staphylococcus aureus* și *Escherichia Coli* (comparabilă cu a 4'-clorosalicilanilidei [82, 83, 84]) și se pare că determinantă pentru activitate este prezența câte unui atom de clor în fiecare dintre nucleele fenilice [82, 84, 85]. S-ar părea că activitatea antimicrobiană [60, 86, 87, 88] s-ar datora și faptului că produce creșterea permeabilității peretilor celulelor bacteriene [89]. **4',5-Diclorosalicilanilida** are și activitate moluscicidă [90, 91, 92] și antitricofitică [93], fungistatică [94, 95].

Salicilanilidele ce conțin doi atomi de clor în nucleul salicilic în pozițiile 3,5- respectiv în nucleul anilinei în poziția 2'- sau 4'-, sunt mult utilizate în tratamentul dermatomicozelor, deoarece nu irită pielea la concentrații de 2% [96].

5-Bromo-4'-clorosalicilanilida este un agent chemoterapeutic cu acțiune bacteriostatică, eficient față de *S.aureus*, *E.coli*, *Epidermophyton*. Este bine tolerat, fără riscul apariției unor reacții secundare [97].

Policlorosalicilanilidele divers substituie se folosesc în săpunurile de toaletă cu efect inhibitor asupra creșterii *S.aureus* [98, 99, 100]. Pot fi utilizate împreună cu halofenoli și halocarbanilide, realizându-se sinergism de acțiune. Compușii se pot folosi și în obținerea compozițiilor fungicide utilizate pentru tratamente topice. Pot fi tratate hale industriale dar și plante, fructe sau pielea animalelor, ca și diverse alte zone pasibile de apariția fungilor [62, 101]. Substanțele din această categorie pot constitui și intermediari în obținerea altor compuși cu rol terapeutic sau dezinfectant [102]. Au fost de asemenea utilizate la impregnarea materialelor permeabile (hârtie, pânză, piele) ca agenți cu acțiune bacteriostatică [103].

Halo-salicilanilidele au activitate bună și toxicitate scăzută față de unele specii de protozoare saprofite și patogene[104].

Halogen-salicilanilidele substituie exercită un efect bacteriostatic asupra stafilococilor și efect fungistatic asupra dermatofitelor filamentoase. Influența asupra bacteriilor gram-pozitive este mult mai mare decât cea asupra celor gram-negative. Nu au efect asupra *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Penicillium* și *Aspergillum*. Înlocuirea grupei $-CO-NH$ cu $-CH=NH-CH=NNH-$, $-CH=C(CN)H$, $-CH=C(CN)CONH-$ sau $-CH=NNHCSNH-$ și mutarea grupei OH în para, reduce activitatea biologică. Dacă cele două nucleee benzenice sunt legate direct, apare o scădere a activității [105].

o-Hidroxibenzanilidele cu unul sau doi atomi de halogen în inelul anilinei sunt foarte active împotriva *S.aureus* (4-bromoanilida, 2,4-dicloroanilida). Prezența grupei o-hidroxi, are o mare influență asupra proprietăților bacteriostatice (compușii cu grupări m-hidroxi sunt practic netoxici). Când gruparea OH este situată în para, efectul antibacterial este sporit prin prezența a doi atomi de clor în inelul salicilic (2,3- sau 2,4-). Influența poziției halogenului este mai mică pentru un singur halogen și notabilă în cazul prezenței a doi atomi de halogen. Cea mai favorabilă este poziția 2,4- [106].

N-(2'-cloro-4'-nitrofenil)-5-clorosalicilamida are efect cestocid [64], moluscicid [107, 108], fiind de aproximativ 10 ori mai activă decât pentaclorfenolul (foarte activă chiar și la diluții de 10^{-6}). În general, halosalicilanilidele compușilor heterociclici cu grupe nitro manifestă astfel de proprietăți. S-a constatat că pentru activitatea maximă sunt necesari 2-3 atomi de clor care nu pot fi substituiți cu alți halogeni, prezența grupei OH în poziția 2 și a grupei NO₂ în poziția 4' fiind obligatorie. De asemenea acilarea grupei OH diminuează activitatea antimicrobiană [109, 110, 111].

Trifluorometil-halosalicilanilidele ce conțin în nucleu între 1 și 3 atomi de halogen, alții decât cei din gruparea trifluorometil și nu în poziții adiacente față de aceasta, au fost utilizate ca agenți germicizi în detergenți și pentru impregnarea textilelor, hârtiei, materialelor plastice și cauciucului [112, 113]. Tot ca agent antimicrobian în băile de tratare a fibrelor textile naturale și sintetice a fost utilizată și **2',3'-diclorosalicilanilida** [114]. Alte salicilanilide polisubstituie sunt utilizate ca agenți de albire [115].

2'- și 3'- Trifluorometilsalicilanilidele au fost testate și din punct de vedere al activității spasmolitice [116, 117], obținându-se rezultate încurajatoare.

O serie de **3,5-diclorosalicilanilide** și compușii înrudiți au fost testați în ceea ce privește implicarea lor în metabolismul celulelor. În general, toți compușii se găsesc neionizați în domeniul pH-ului fiziologic și cea mai activă s-a dovedit a fi **3,4',5'-triclorosalicilanilida**. Modul de acțiune al salicilanilidelor este puțin influențat de deplasările electronilor sau substituenților la nucleul anilinei, dar diferențele în ceea ce privește modul de acțiune sugerează legarea diferită a compușilor funcție de aranjamentele sterice specifice. Inelul aromatic necesită menținerea coplanarității în structura anionului salicilanilidei prin delocalizarea electronilor, modul de acțiune fiind strâns legat de schimbările din structura anionului [118].

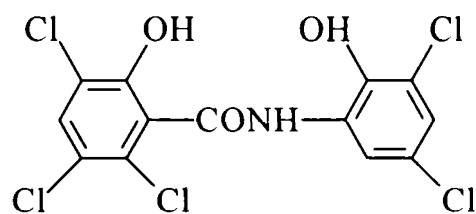
Sarea de sodiu a **Fenasalului (2',5-dicloro-4'-nitro-salicilanilida)** are o puternică activitate moluscicidă împotriva *Bithynia inflata*, mai puternică decât a **Fenasalului** ca atare sau a sărurilor acestuia cu piperazină, etanolamină și morfolină. Fenasalul este de asemenea mai activ decât **5-cloro-N-(2-clorofenil)salicilamida** [119].

2',3,5-tricloro-4'-nitrosalicilanilida, 2-cloro-3,5-dibromo-4'-nitrosalicilanilida și 2'-cloro-3,5-diiodo-4'-nitrosalicilanilida sunt cele mai eficiente moluscicide (mai eficiente decât **Fenasal**) [120, 121]. Compușii de acest tip au fost testați și pentru activitatea față de *E.coli*, *B.subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, cel mai activ dovedindu-se **N-(4-nitrofenil)salicilamida**, practic netoxic [122, 123]. Salicilanilidele 3-, respectiv 3,5-clorurate la nucleul salicilic și substituite cu metil sau nitro în poziția para a nucleului anilinei sunt utilizate ca insectofungicide [124, 125].

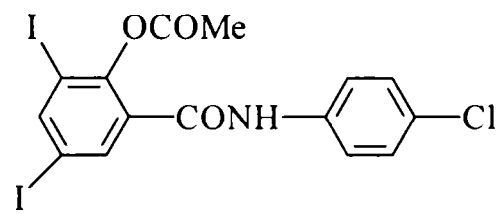
Agenți antihelmintici

Compușii aparținând acestui grup sunt agenți antihelmintici foarte activi și nu se știe dacă ele nu sunt cumva o extensie a compușilor bifenolici în care puntea de legătură este -CONH- în loc de -CH₂- sau -S-. Cei prezentați mai jos sunt cei mai activi compuși și cu

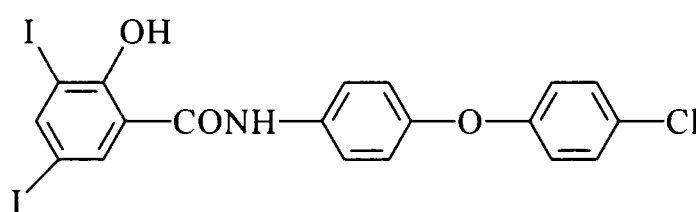
excepția **Rafoxanidului** (76) sunt activi împotriva paraziților interni maturi, situați în canalul biliar. **Rafoxanidul**, deși are unele limite (nu poate fi utilizat la tratarea vacilor de lapte), are însă avantajul că posedă un spectru mai larg de activitate decât celelalte fasciolicide din acest grup [40].



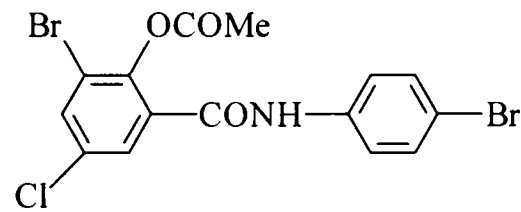
Oxyclozanid
(74)



Clioxanid
(75)



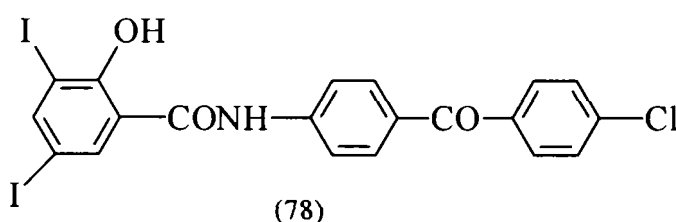
Rafoxanid
(76)



Brotianid
(77)

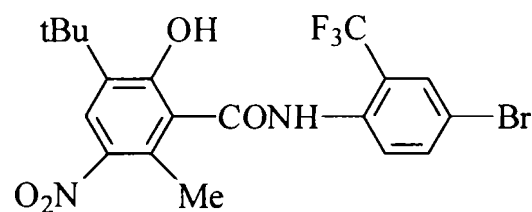
În cazul **Oxyclozanidului** (74), studiile structură-activitate sugerează că activitatea este funcție de abilitatea compusului de a forma sisteme redox (ca și ruda îndepărtată **Hexaclorofen**); s-a indicat că un mod primar de acțiune poate fi acțiunea directă sau indirectă asupra sistemului nervos al parazitului, posibil prin interferența cu metabolismul energetic.

Salantel:



(78)

Bromoxanid:

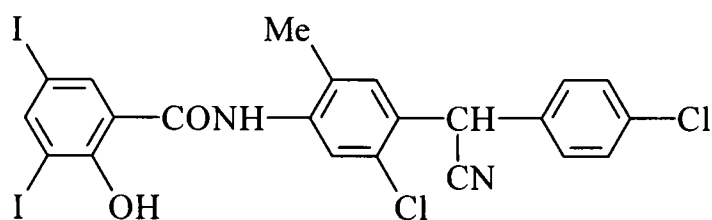


(79)

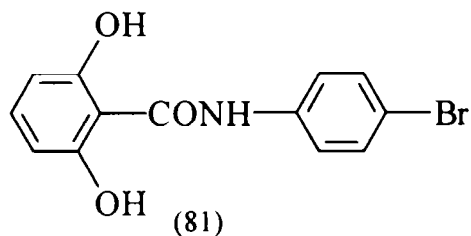
- este un analog experimental al **Rafoxanidului**, în care partea clorofenoxi a fost înlocuită de clorobenzoil.

- activ la concentrații mici față de *F.hepatica* și *H.contortus* (nematod).

Closantel [126]:



(80)

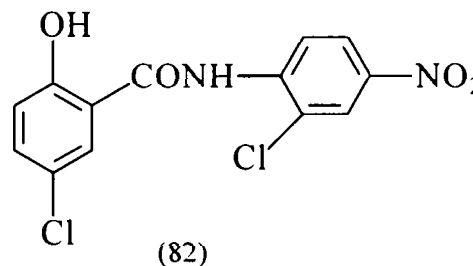
Medicamente active împotriva cestodelor (viermi intestinali, tenii)**Resorantel (Terenol):****4'-bromo-2,6-dihidroxibenzanilida**

Are activitate anticestodică optimă, utilizându-se în medicina veterinară.

În general salicilanilidele halogenate (ca și bifenolii) sunt active atât împotriva cestodelor, cât și a trematodelor, dar nu și asupra schistozomilor.

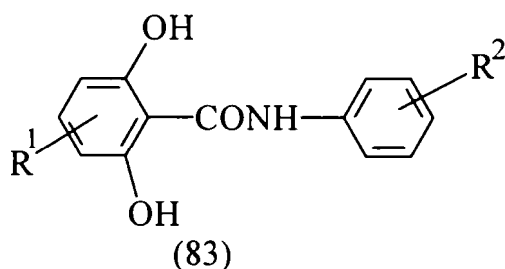
Niclosamid

(Yomesan, Radevern, Devermin):

N-(2'-clor-4'-nitrofenil)-5-clorosalicilamida

Este o benzanilidă polisubstituită, foarte activ în teniază, ușor suportată de organism, chiar și la administrarea în doze mari. Pentru activitate este obligatorie prezența grupei OH în poziția 2. Prezența grupei OH și Cl alături de -COOH rezultată la hidroliză, sugerează și un efect antiseptic asupra tubului digestiv.

În ceea ce privește relațiile structură-activitate pentru diverse 2,6-dihidroxibenzanilide:

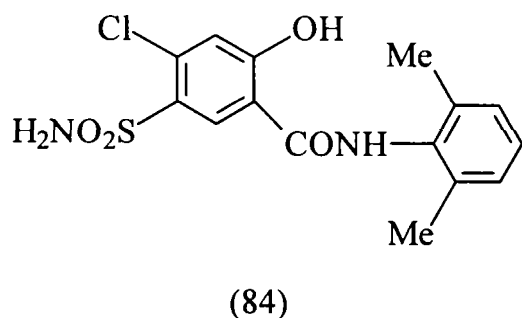


R_1 =acil, halogen, nitro; R_2 =halogen, hidroxil

Pentru R_1 foarte lipofil și R_2 hidrofil sau foarte slab lipofil, se obțin inhibitori activi și selectivi. Unul dintre cei mai activi analogi este **2,6-dihidroxi-3,4',5-triclorobenzanilida**.

Agenti diuretici

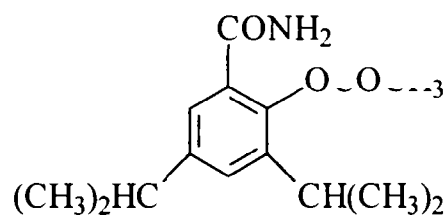
Acidul 4-cloro-5-sulfamoilsalicilic (Xipamida, Aquafor) este un diuretic de atac [40, 41]. Au mai fost investigați esteri, amide (alifatică, cicloalifatică, aromatică și heterociclice), ureide, hidrazide. Cel mai activ s-a dovedit a fi **4-cloro-2',6'-dimetil-5-sulfamoilsalicilanilida**.



Înlocuind clorul cu brom, fluor sau trifluorometil se obțin compuși cu activitate mai scăzută. De asemenea, compușii metilați la oxigen sau azot sunt mai puțin activi.

Efectul diuretic apare la 40 minute după administrare și chiar după 24 de ore poate fi detectat un slab efect diuretic. Are și un ușor efect antihipertensiv. Este inhibitor slab al anhidrazei carbonice, comparabil cu sulfanilamida și hidroclorotiazida.

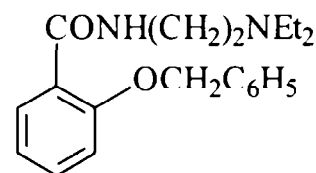
**Amide polisubstituite derivate de la aspirină:
2-acetoxi-3,5-diizopropilbenzamida**



(85)

- mai puțin toxic decât aspirina, cu acțiune analgezică și antipiretică

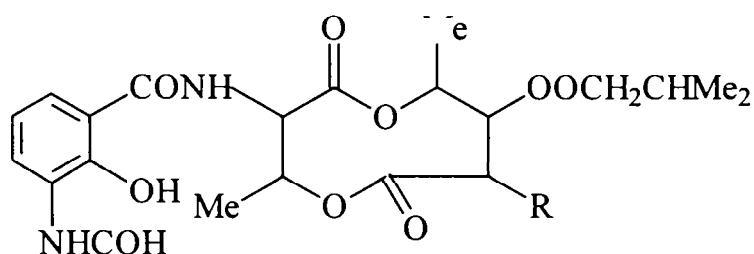
Derivați de etilendiamină:



(86)

- compus cu proprietăți antireumatice

Antimicina:

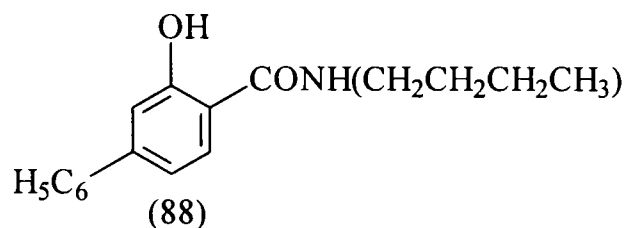


(87) R= Bu, hexil

este o amidă substituită a acidului 3-formamidosalicilic [127].

A fost testată activitatea analogilor asupra reducerii coenzimei Q citocrom-reductazei: s-a constatat că omologii superiori ai N-alchilamidelor au jumătate din activitatea **Antimicinei A**; nu au acțiune semnificativă antibacterială, antivirală și antifungică, ceea ce duce la concluzia că activitatea este localizată în porțiunea aromatică a antimicinei, porțiunea lactonică fiind importantă în ceea ce privește contribuția la solubilitatea compusului.

N-butil-3-fenil-salicilamida (Bynamid):



(88)

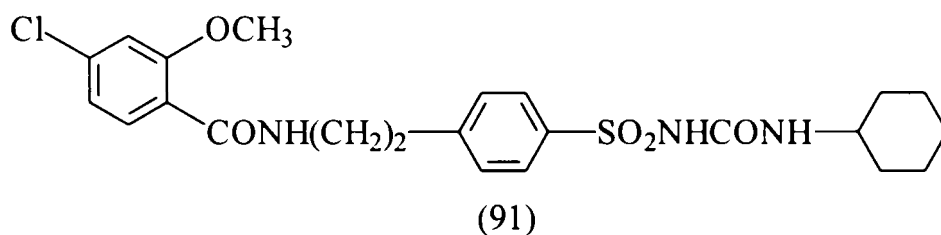
Analiza activității fungistatice a unor astfel de derivați de 3-, 4-, 5-fenilsalicilamidă a dus la următoarele concluzii:

- prezența grupeii fenil în poziția 3- este esențială pentru activitate; substituenții în pozițiile 4- și 5- sunt inactivi

- substituenții alifatici la azotul amidic cresc activitatea, maximul fiind atins de derivatul N-butil; cei fenil și 4-hidroxifenil în această poziție au efect favorabil, în timp ce substituenții 4-carboxifenil, 4-nitrofenil și 4-aminofenil au activitate redusă sau sunt inactivi [40]
- gruparea hidroxifenilică în poziția 2 a salicilamidei este esențială pentru activitate. **N-(4-hidroxifenil)-3-fenilsalicilamida** și **5-bromo-3-fenil-salicilamida** sunt fungicide pentru *T.mentagrophytes*.

Glibenclamid (MANINIL):

5-Cloro-N-[2-[4-[[[(ciclohexilamino)carbonil]amino]sulfonil]-fenil]etil]-2-metoxibenzamida

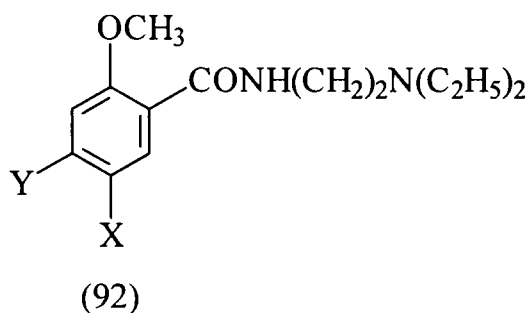


Este un antidiabetic din generația a doua, ce conține un rest de acid 5-clor-2-metoxibenzoic [40,41].

Este o substanță cristalină de culoare albă, greu solubilă în apă, solubilă ca derivat sodat, în general insolubilă în alcool.

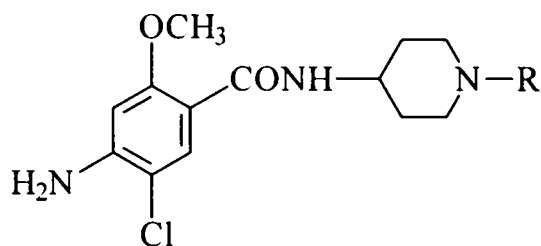
Se folosește în diabetul adultului pentru a stimula celulele β în producerea de insulină, dar tratamentul este posibil numai dacă acestea mai secretă insulină.

Agenți antipsihotici: benzamide și compuși înrudiți



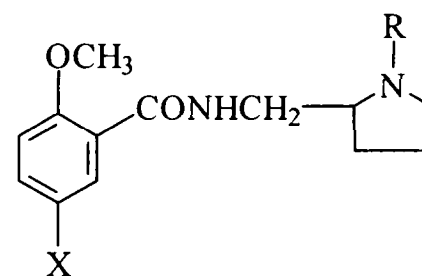
X	Y	Denumire
Cl	NH ₂	METOCLOPRAMID
Br	NH ₂	BROMOPRID
SO ₂ CH ₃	H	TIAPRIDE

Metoclopramid: are activitate antiemetică și în doze mai mari are acțiune neuroleptică. Se utilizează în diagnosticări gastrointestinale, tratarea diverselor tipuri de vome, disfuncționalități gastrointestinale de natură organică. La unii pacienți s-a constatat ca efect secundar sindromul extrapiramidal (EPS). Farmacologic etalează un număr de activități, de exemplu antagonismul amfetamină-apomorfină indus în rozătoare, general asociat cu neurolepticele. Activitatea antipsihotică este neglijabilă [40].


 (93) R=CH₂C₆H₅ **Cleboprid**

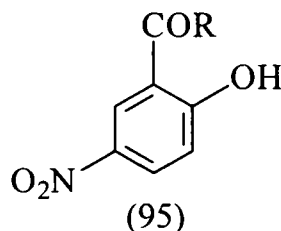
Este cel mai activ din seria piperidilbenzamidelor; blochează receptorii cerebrali ai dopaminei. Metabolitul major - debenzilat, este inactiv [40].

X	R	Denumire
SO ₂ NH ₂	C ₂ H ₅	SULPIRID este un potențial antiemetic, inhibă stereotipia apomorfîn-indusă; antipsihotic eficient. Se utilizează la pacienții fără nivele ridicate ale prolactinei serice, are câteva efecte secundare adverse [40, 41].
SO ₂ C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	SULTOPRID are acțiune neuroleptică și antiemetică, antipsihotic eficient, cauzează EPS; se folosește în tratamentul delirium tremens [40, 41].



(94)

Nitro- și sulfamoil-salicilanilide substituie

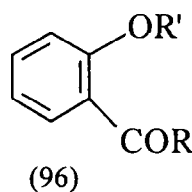


(95)

R= aniline substituie, radicali morfolinil, piperidinil, tiazolil, ca amide secundare sau terțiare

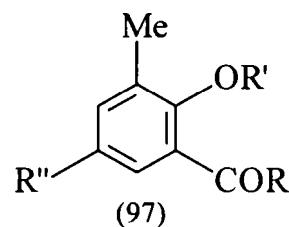
Compușii au fost testați pentru activitatea antimicrobiană față de *S.aureus* și *Epidermophyton floccosum* pe mediu de agar-agar [128].

Alți compuși:



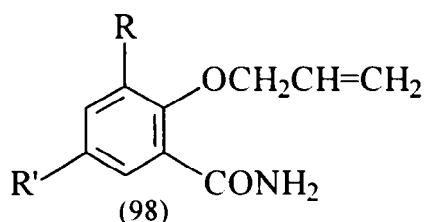
(96)

R,R'=-NHMe, -CH₂COOH, -NH₂, -CH(Me)COOH, morfolinil
Toți acești compuși au fost testați ca agenți analgezici și antiinflamatori potențiali [42].

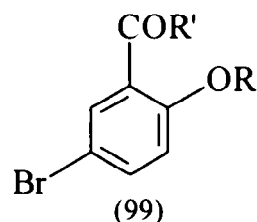


(97)

R - provine de la o amină primară sau substituie cu radicali metil sau etil (rar butil), eventual de la morfolină; R' - poate fi un radical alil sau alil substituie (rar hidrogen); R'' - grupare amino acilată, hidrogen, mai rar metil sau alil. Toți acești compuși au fost testați ca agenți analgezici și antiinflamatori potențiali [42].



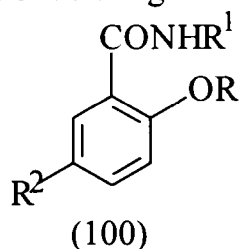
R, R' = H, NHAc; alil, H; H, Me
Toți acești compuși au fost testați ca agenți analgezici și antiinflamatori potențiali [42].



R, R'=H, 2,4-dicloroanilino; H, 4-metoxi-anilino; H, 4-etoxianilino; H, NHNH₂; H, NHNHCH₂SO₃Na; -CH=CHCH₂, β-morfolinoetilamino; iPr, p-morfolinoetilamino; H, β-morfolinoetilamino; Et, β-N-metilmorfolinoetilamino; Et, p-N-etilmorfolinoetilamino

Compușii prezentați inhibă dezvoltarea *Mycobacterium avium*, *M.bovis*, *M.smegmatis*, *B.subtilis*, *S.aureus* în concentrații destul de scăzute [129].

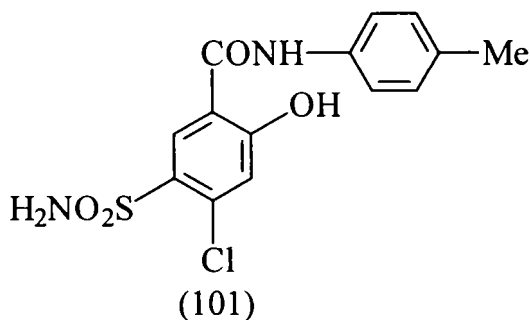
Salicilamide substituie, în care componenta aminică mai conține cel puțin o grupare carboxil, cu structura generală:



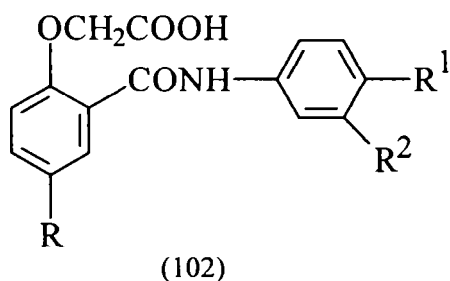
unde R - H sau alchil C₁₋₄; R' - aniline substituie cu grupări -COOH sau derivați ai acesteia; R² - H, NO₂, Cl, mai rar etoxi

Compușii au fost testați pentru proprietățile lor analgezice [130].

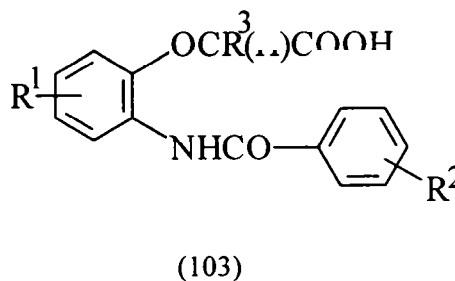
Alte sulfamide diuretice [131]



Compuși utilizați ca agenți antiinflamatori și analgezici



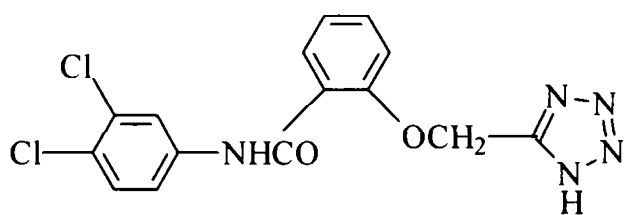
R, R¹, R² = Me, H, CF₃; H, MeO, H; H, H, CF₃; Me, Cl, Cl; Cl, Me, H; Cl, Cl, Cl - compuși utilizați ca agenți antiinflamatori și analgezici [132].



R¹, R², R³ = 4-Cl, 3-CF₃, Et; H, 3,4-dicloro, Me; H, 4-Me, Me; 4-Me, 3,4-dicloro, Me; 4-Me, 3-CF₃, Et; 4-Cl, 3,4-dicloro, Me

O serie de acizi o-benzamidofenoxiacetici au fost testați ca agenți antiinflamatori. S-a constatat că m- și p- substituirea inelului benzamidic crește solubilitatea lipidelor, deci potențează activitatea, pe când substituirea cu grupări polare o reduce. Substituirea inelului fenilic (de exemplu în acidul 2-(3,4-diclorobenzamido)fenoxiacetic) influențează foarte puțin. Modificarea catenei laterale nu influențează activitatea în acizii 3-fenoxiacetici substituiți [133].

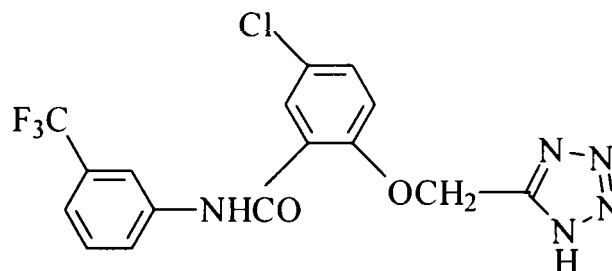
N-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(1H-tetrazol-5-il)propil]amina



(104)

- compus cu activitate antiinflamatoare

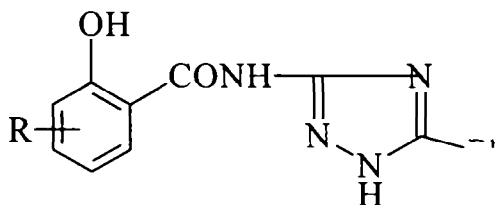
5-[4-cloro-2-(3-trifluorometil fenilcarbamoil)fenoximetil]tetrazol



(105)

Introducerea substituenților în nucleele benzenice ale seriei o-fenoxicarbamoil substituenților, duce la schimbări complexe. Când inelul fenoxi este nesubstituit, introducerea în p- și m- a substituenților în inelul o-fenoxicarbamoil crește activitatea și fiecare derivat tetrazolic este mai activ decât acidul corespunzător. Când nucleul o-fenilcarbamoil este nesubstituit, introducerea substituenților în m- și p- la inelul fenoxi crește activitatea în seria acizilor (nu și în cea a tetrazolilor) [134].

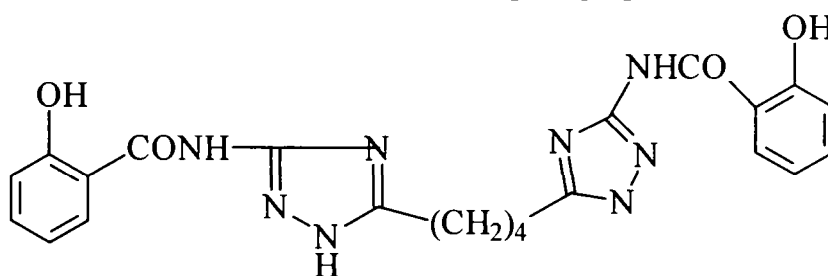
Salicilanilide cu nucleu triazolic



(106)

R, R' = 4-Cl, H; 4-, sau 5-fenil, H; H, PhOCH₂; H, Me; H, H; 4-OH, Et

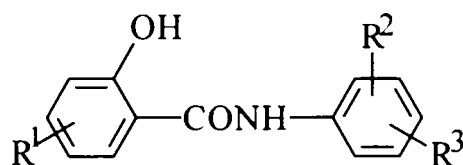
Compușii sunt utilizați ca ierbicide, aditivi pentru coloranți, inhibitori ai degradării poliolefinelor sub acțiunea metalelor grele [135, 136, 137]. Amida simplă cu triazol (R = R' = H) intră în compoziția cauciucurilor folosite pentru protejarea cablurilor electrice din cupru [138]. Pot fi și substanțe cu structuri mai complicate, conținând unul sau două nuclee benzenice și unul sau două triazolice, unite între ele prin grupări amido sau punți -(CH₂)_n-:



(107)

3-Salicilamido- și **3-benzosalicilamido-1,2,4-triazolii** se adaugă în asociere cu alte substanțe în vederea măririi rezistenței polimerilor olefinici sau a hidrocarburilor lichide la oxidarea catalizată de metale grele. Astfel, un film de polipropilenă tratat cu 3-saliciloilamido-5-metil-1,2,4-triazol în prezența pigmentilor ce conțin metale grele își mărește rezistența în timp cu peste 60% față de o probă netratată [139].

Izotiocianații salicilanilidelor

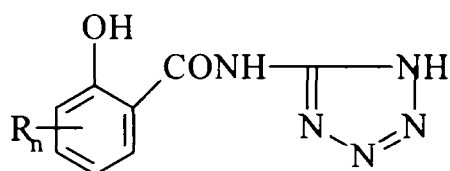


(108)

$R^1 = 4\text{-NCS}, 5\text{-NCS}, \text{H}, 4\text{-Cl}, 5\text{-Cl}$; $R^2 = 3\text{-NCS}, \text{H}, 2\text{-Cl}$; $R^3 = 3\text{- și } 4\text{-NCS}, 4\text{-Cl}$.

Unii dintre acești compuși pot trece în tiouretani sub acțiunea CSCl_2 , ClCOOEt și EtOH . Și unii și ceilalți au bune proprietăți cestocide [140].

Tetrazolbenzamide



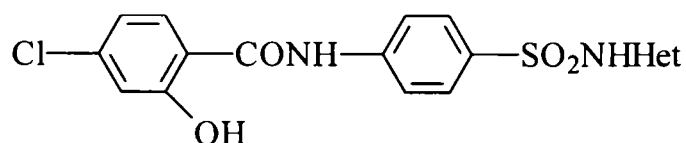
(109)

$R = \text{halogeni}, \text{alcoxi}, \text{alchilio}, \text{carbamoil}, \text{alchilamino}, \text{sulfamoil}, \text{achilciano}, \text{OH}, \text{CN}, \text{NO}_2, \text{CHO}$, se folosesc în tratamentul afecțiunilor respiratorii, de exemplu astm bronșic alergic [141].

Tetrazolbenzamidele în care nucleu tetrazolic este substituit cu metil, iar cel salicilic cu halogeni, nitro, acili sau alchil respectiv alcoxi C_{1-4} sunt compuși cu acțiune antialergică, inhibând reacțiile anafilactice în proporție de 94% [142, 143, 144].

Salicilamide heterociclice

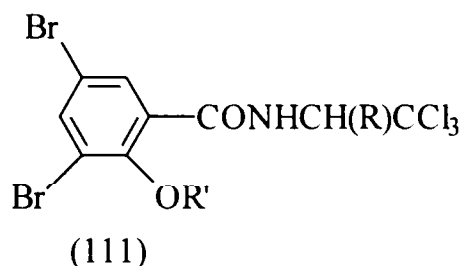
Sunt structuri complicate, conținând trei sau chiar patru heterociclii de tipul benzoxazolilor sau tiadiazolilor și au fost testați pentru acțiunea lor insecticidă față de diverse specii [145].



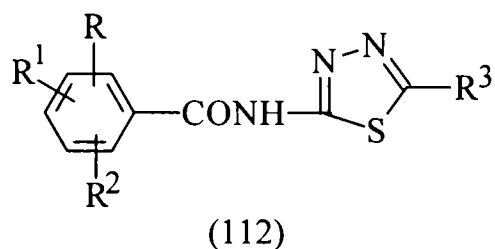
(110)

Het = 4-tiazolil, 3,4-dimetil-5-izoxazolil, 5-metoxi-2-pirimidinil, 1-fenil-5-pirazolil

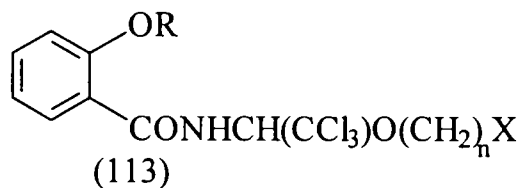
Compușii au fost testați pentru activitatea lor fungică [146].

Derivați utilizați în tratamentul plantelor

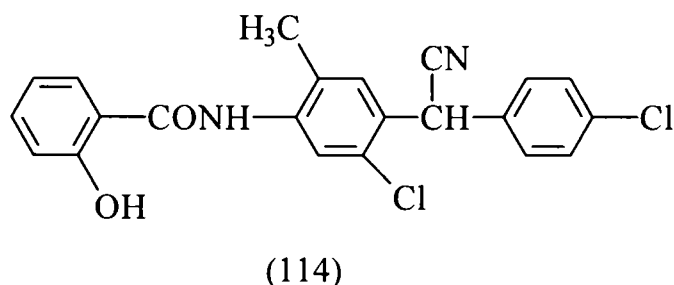
R = 2-haloetoxi, 3-bromopropoxi, 3-cloropropoxi, 4-clorobutoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-propiniloxi; R' = H, Ac - compușii sunt activi împotriva mușgaiului castraveților la concentrații de 500ppm [147].



R = H, alcoxi; R¹ = alcoxi, alchilio; R² = alchil, R¹; R³ = alchil, cicloalchil substituiți - compușii eficienți ca ierbicide de uz agricol [148].

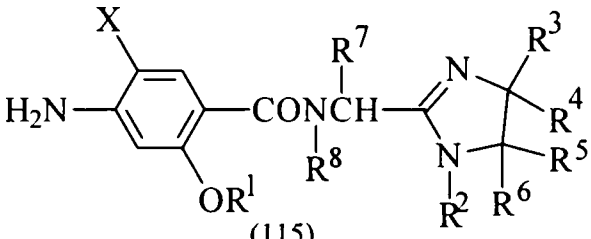
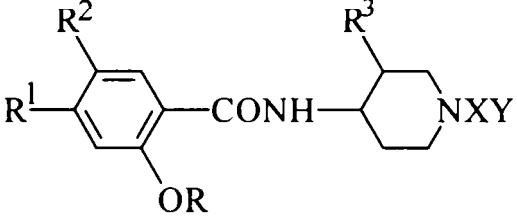
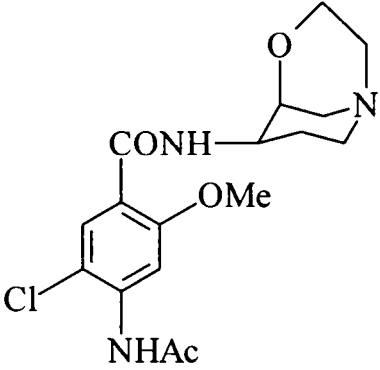
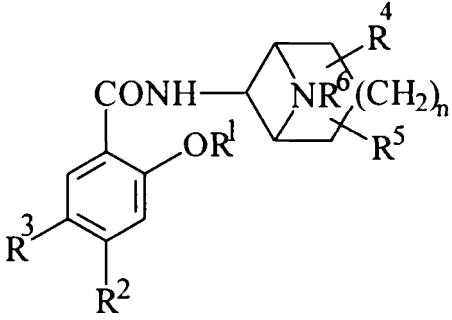
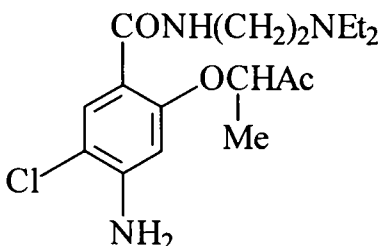


R = H, Me₂CHCO, hexanoil, COCH₂OMe, 2-furoil; n = 2,3,4; X = Cl, Br, I - compușii eficienți împotriva ciupercilor patogene ale plantelor, rezistente la Benomil sau Metiltiofanat [149].



- sterilizant al insectelor, utilizat pentru sterilizarea masculilor și femelelor de Musca domestica [150].

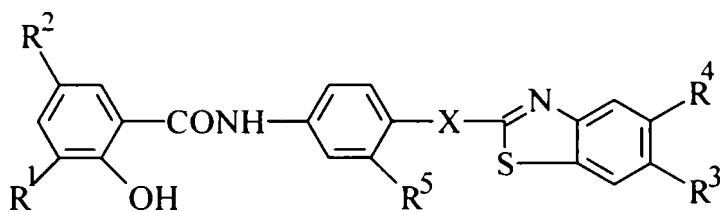
Tabelul I.9. Compuși utilizați în tratarea unor afecțiuni gastrointestinale, antiemetice

 <p>(115)</p> <p>$R^1 = \text{H, alchil, alchenil}; R^2 = \text{H, alchil, cicloalchenil, PhCH}_2; R^{3-8} = \text{H, alchil}; X = \text{Hal}$</p> <p>Compușii prezentați împreună cu sărurile lor acceptate farmaceutic au fost testați ca stimulanti ai motilității gastrice. Se obțin prin amidarea acidului salicilic corespunzător, urmată de tratarea cu cloroformiat de etil și $\text{EtNHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ [151].</p>	 <p>(116)</p> <p>$R = \text{C}_{1-7} \text{ alchil, alchenil, alchinil}; R^1 = \text{H, NR}^4\text{R}^5, \text{NR}^6\text{COR}^7; R^4, R^5, R^6 = \text{H, alchil}; R^7 = \text{CF}_3, \text{alchil}; R^2 = \text{H, Hal, NO}_2, \text{H}_2\text{NSO}_2; R^3 = \text{H, Me, MeO}; X = \text{catenă hidrocarbonată C}_{1-4}, \text{dintre care unul poate fi înlocuit cu O}; Y = \text{eteri nearomatici sau tioeteri ciclici.}$</p> <p>Compușii au fost folosiți în tratamentul unor afecțiuni gastrointestinale [152].</p>
 <p>(117)</p> <p>Compusul se obține prin reacția dintre acidul salicilic respectiv și amina corespunzătoare și împreună cu sărurile sale acceptate farmaceutic prezintă activitate antiemetică și de antagonizare a receptorilor 5-hidroxitriptaminei și de creștere a motilității gastrice [153].</p>	 <p>(118)</p> <p>$R^1 = \text{alchil C}_{1-6}; R^2 = \text{NH}_2, \text{acilamino}; R^3 = \text{Hal, alchil, tio C}_{1-6}; R^4, R^5 = \text{H, alchil C}_{1-6}, \text{Ph, aralchil}; R^6 = \text{alchil C}_{1-6}, \text{cicloalchil}; n = 0-3$</p> <p>Compușii sunt utilizați ca antiemetici, îmbunătățind contractia ritmică a stomacului [154].</p>
<p>BMY-25801:</p>  <p>(119)</p> <p>Agent antiemetic, fără însă a fi antagonist al receptorilor D_2-dopaminei. Poate fi diferențiat de Metoclopramid, care acționează neselectiv și de Domperidon care acționează asupra amețelilor induse de apomorfina, deși modul clar de acțiune nu este încă pe deplin cunoscut [155].</p>	<p>4-Amino-5-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-2-(2-oxoalcoxi)benzamida se folosește în soluții injectabile stabilizate cu solvenți organici miscibili cu apa conținând grupe OH, pentru efectul lor antiemetic [156].</p>

Seria compușilor utilizați drept antiemetice, care cresc motilitatea gastrică, presiunea intragastrică, respectiv care manifestă atât acțiune antiemetică cât și de antipsihotic pot avea și

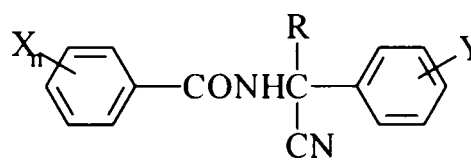
structuri mult mai complexe, astfel încât la prima vedere abia se mai sesizează faptul că în componența lor intră structura salicilică, substituită sau nu [157, 158, 159, 160, 161].

Derivați cu structuri mult mai complexe, cu proprietăți antihelmintice, nematocide



(120)

$R^1, R^2 = \text{Hal}$; $R^3 = \text{Hal}, \text{CF}_3, \text{OCF}_3, \text{SCF}_3$; $R^4 = \text{H}, \text{Hal}$; $R^5 = \text{H}, \text{Hal}, \text{alchil}, \text{alcoxi}$; $X = \text{O}, \text{S}$ - compuși utilizați drept antihelmintice [162].



(121)

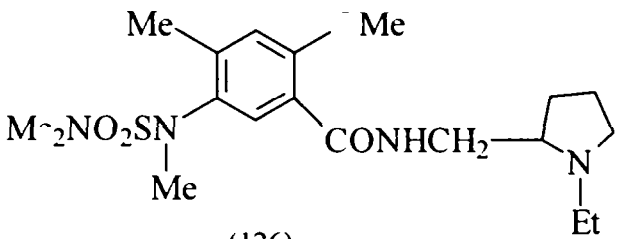
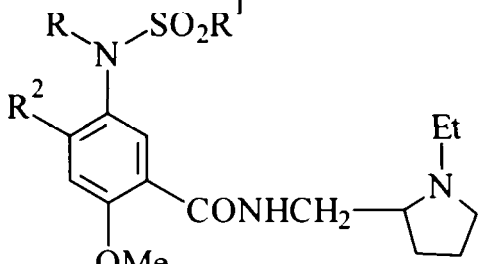
$X = \text{Hal}, \text{alchil}, \text{alchiltio}, \text{NO}_2, \text{trihalometil}, \text{NH}_2, \text{CONH}_2, \text{aril}$; $Y = \text{H}, \text{Hal}$; $R = \text{H}, \text{alchil}$; $n = 1-4$

Compușii sunt utilizați ca nematocide, fiind obținuți prin condensarea clorurii respective de benzoil cu amina corespunzătoare în soluție alcoolică de carbonat de potasiu [163].

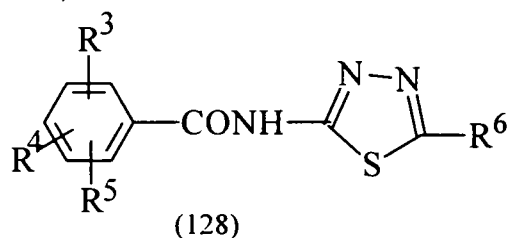
Tabelul I.10. Compuși cu acțiune asupra sistemului nervos

<p>(122)</p> <p>$R = \text{H}, \text{alchil}, \text{hidroxialchil}, \text{cicloalchil}, \text{alil}$; $n = 0, 1, 2, 3$ - utilizați ca antipsihotice, se obțin prin amidarea acidului respectiv cu amina corespunzătoare [164].</p>	<p>(123)</p> <p>$R^1, R^2 = \text{H}, \text{alchil}, \text{alchenil}$; $R^{3-6} = \text{H}, \text{alchil}$; $A = \text{alchil}, \text{alchenil}, \text{dietilaminoetil}, \text{piperidinilmetil}$; $X = \text{Hal}$; $Y = \text{H}, \text{Hal}$; $Z = \text{O}, \text{S}, \text{NH}$</p> <p>Compușii și izomerii lor optici precum și sărurile lor acceptate fiziologic sunt folosiți ca antidepresanți și stimulanți ai SN [165].</p>
<p>(124)</p> <p>$R = \text{H}, \text{Cl}, \text{OH}, \text{OMe}, \text{SO}_3\text{H}$; $R^1 = \text{H}, \text{Cl}, \text{OMe}, \text{NHAc}$; $R^2 = \text{H}, \text{Me}, \text{OMe}$; $R^3 = \text{H}, \text{OH}, \text{OMe}, \text{Cl}, \text{NO}_2, \text{PhOCH}_2, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}$ - compuși cu acțiune psihotropă [166].</p>	<p>(125)</p> <p>- compusul și izomerii săi N-oxigenați și sărurile lor sunt antidepresanți, acționând prin blocarea receptorilor dopaminergici centrali, având activitate mai bună decât Indapamina în tratarea depresiilor [167].</p>

Tabelul I.10. (continuare)

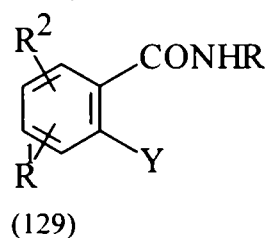
 <p>(126)</p> <p>- mai activ decât Sulpiridul ca blocatori ai receptorilor dopaminei [168].</p>	 <p>(127)</p> <p>R = H, alchil; R¹ = alchil, alchilamino, dialchilamino; R² = H, Hal, alchil - compușii sunt activi ca psihotropice, au activitate antiapomorfină [169].</p>
---	---

Și aici putem vorbi despre substanțe cu același tip de proprietăți, dar structuri mult mai complicate [170, 171, 172, 173].

Derivați ai tiadiazolilor


R³ = H, alcoxi; R⁴ = alchiltio, alcoxi; R⁵ = alchil, alchiltio, alcoxi; R⁶ = H, Hal, alchil

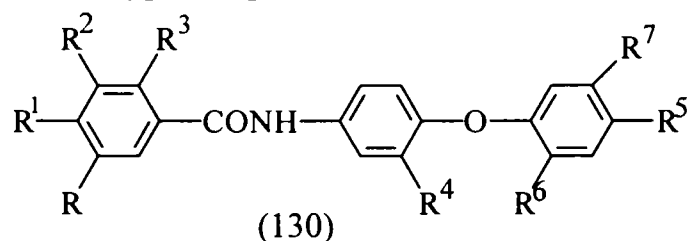
Compușii sunt activi în compoziții ierbicide alături de tiocarbamați [174].

Derivați heterociclici de tipul:


R¹, R² = H, alchili (substituiți sau ciclici), heteroaril;
R³ = tiazol-2-il, benzotiazol-2-il, fenili substituiți, CH₂R¹; Y = OH, ester

Compușii sunt utilizați în tratamentul inflamațiilor dermatologice fiind mai activi decât polihalosalicilanilidele [175].

O serie de cercetări în direcția obținerii de medicamente psihotropice au fost făcute și de colectivul de cercetători al Institutului de Cercetări Chimico-Farmaceutice în anii '80 [109, 110, 176, 177, 178, 179] pe compuși cu următoarea structură generală:

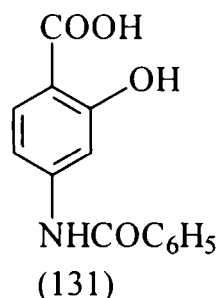


unde: R = H, Cl, OH, OMe, SO₃H; R¹ = H, Cl, OMe, NHAc; R² = H, Me, OMe; R³ = H, Cl, OH, OMe, NO₂, CH₂OPh, 4-MeC₆H₄SO₂NH, NH₂; R⁴ = Cl; R⁵ = Cl, CMe₃; R⁶ = H, CHMeEt, CMe₃; R⁷ = H, Me.

I.1.2.5. DERIVAȚI AI ACIDULUI P-AMINOSALICILIC

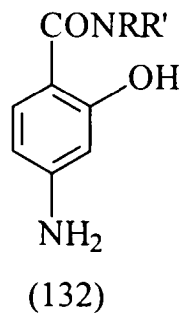
Observația că benzoații și salicilații au un efect stimulator asupra respirației micobacteriilor a sugerat că analogii acidului benzoic pot interfera cu metabolismul oxidativ al bacililor. Au fost astfel testați diverși compuși derivați structural de la acidul benzoic. S-a constatat astfel că cel mai activ este **acidul p-aminosalicilic (PAS)**, activ față de

Mycobacterium tuberculosis, primul tuberculostatic de sinteză). Această descoperire a stimulat sinteza și testarea multor derivați, dar fără a obține derivați mai activi. În general s-au dovedit activi derivații funcționali cum ar fi **acidul 4-N-benzoilamino-2-hidroxi-benzoic** (131) (BzPAS), care *in vivo* se transformă în molecula activă de acid *p*-aminosalicilic. Studiile au arătat că *in vitro* PAS este de 75 de ori mai activ decât BzPAS, dar *in vivo* activitățile lor sunt aproape egale [180, 181] și ambii îmbunătățesc modul de absorbție al *izoniazidei* [182].



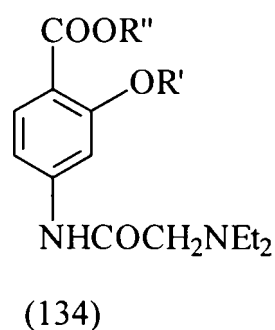
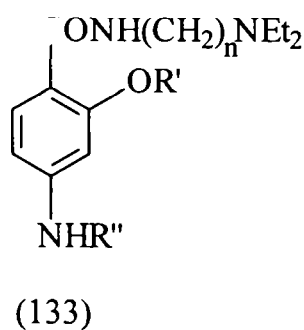
Cercetările au dus la sintetiza a numeroși derivați ai PAS substituiți la gruparea amino. Dintre aceștia, doar cei derivați de la acizi acetici halogenați au activitate comparabilă cu a PAS, restul fiind inactivi sau foarte puțin activi [183, 184]. Nici funcționalizarea multiplă nu a dat rezultate mai bune [185]. Totuși, la nivelul anilor '50 o serie de săruri cu amine organice ale PAS cu caracter bazic, mai puțin toxice, au reprezentat o îmbunătățire în tratamentul parenteral al tuberculozei [186].

Amide ale PAS active împotriva *Mycobacterium tuberculosis*



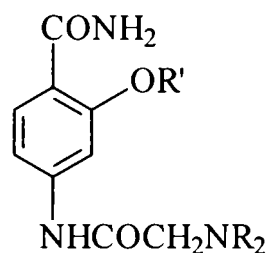
unde: R = H, Et; R' = Et, Ph, C₆H₄SO₂NH₂-4

Practic s-a constatat că derivații de N-(dialchilaminoalchil)-4-amino-2-hidroxi-benzamidă și derivații 2-alcoxi-, respectiv 4-alchilamino corespunzători sunt activi ca agenți antifibrilatori. 4-Dialchilaminoacetilamino-2-alcoxibenzoații și derivații corespunzători sunt anestezici locali slabi, dar cu substanțiale proprietăți analgezice. Seria 4-amino-2-alcoxibenzamidelor sunt potențiale analgezice orale [187].



În mare măsură activitatea de anestezic local a fost asociată cu unii esteri bazici și esteri tiolici derivați ai acidului 4-amino-2-hidroxibenzoic și 2-alcoxibenzoic, de aceea au fost extinse cercetările în vederea sintezei unor amide bazice cu structurile (133), (134). Cercetări precedente asupra unor N- ω -dialchilaminoalchilbenzamide au arătat că amidele simple sunt mult mai puțin active ca anestezice locale decât esterii corespunzători, respectiv substituția 3-alcoxi sau 4-alcoxi nu dă rezultate mai bune decât esterii. Oricum, creșterea stabilității legăturii amidice față de hidroliză poate fi favorabilă proprietăților fiziologice. Sinteza amidelor (133) a pornit de la faptul că toxicitatea scăzută a Nirvaninei (5-dietilaminoacetilamino-2-hidroxibenzoat de metil) poate fi menținută în seria 4-dialchilaminoacetilamino, simultan cu reducerea fenomenelor iritative. Testele farmacologice asupra N-dialchilaminoalchil-benzamidelor (133) au indicat o creștere a activității anestezice locale pentru compușii unde $R' > Et$. În general această activitate este mai slabă decât cea a esterilor corespunzători, iar toxicitatea și acțiunea iritantă este comparabilă. Câțiva compuși, mai ales N-(2-dietilaminoetil)-4-amino-2-hexoxibenzamida au proprietăți de agenți antifibrilatori [187].

Au fost sintetizate astfel o serie de N-dietilaminoalchil-4-amino-2-alcoxi- sau 2-hidroxibenzamide (133), 10 compuși în care $R'' = H$, $n = 2-4$, iar $R' =$ diverși alchil, respectiv o serie de 4-(dietilaminoacetilamino)-2-alcoxi- sau 2-hidroxibenzamide (135), 6 compuși în care radicalii sunt diverși alchil sau benzil. Acest tip de compuși posedă o activitate anestezică locală relativ scăzută, comparabilă cu a Procainei. În schimb posedă bune proprietăți analgezice, fiind testate ca și analgezice orale [187].



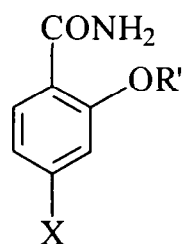
(135)

În compușii (133) și (134) au fost variați substituenții R, R', R'' pentru a asigura realizarea unui domeniu larg al activității de anestezic local; pentru esterii alchilici (134) au fost sintetizate benzamidele și acizii benzoici corespunzători pentru comparație.

Benzamidele (133) pot fi obținute prin aminoliza esterilor 4-nitrosalicilici corespunzători, sau prin reacția dintre clorura acidului alcoxinitrobenzoic respectiv și o amină, urmată de reducerea convenabilă la 4-aminobenzamida corespunzătoare și apoi alchilarea la 4-alchilaminobenzamidă.

Observația inițială că 4-amino-2-alcoxibenzamidele au activitate analgezică orală comparabilă cu a aminopirinei a dus la sinteza unui mare număr de derivați:

■ benzamide 2,4-disubstituie:

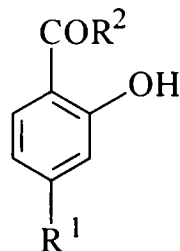


(136)

Au fost astfel sintetizați și testați pentru acțiunea analgezică un număr de 14 compuși, în care $X = \text{NO}_2, \text{NH}_2$; $R = \text{alchil, benzil}$ [187].

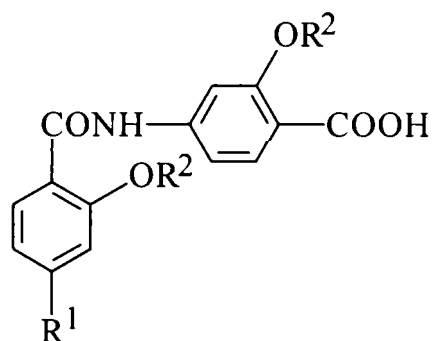
Amide derivate de la acidul p-nitro și p-amino salicilic

Compușii următori au fost sintetizați și testați din punct de vedere al activității bacteriostatice [188]:



(137)

unde $R^1 = \text{NO}_2$ sau NH_2 ; R^2 - rest de piperidină, morfolină sau ciclohexilamină

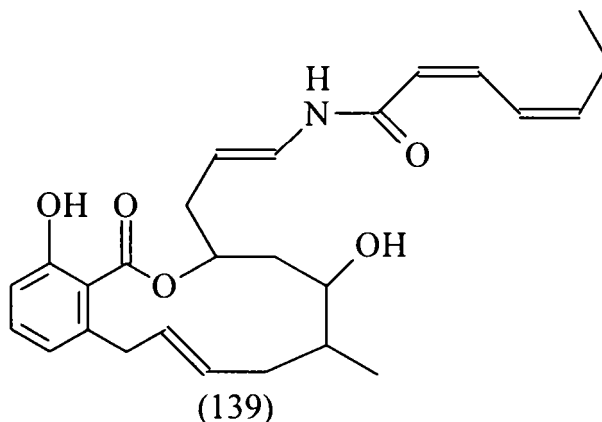


(138)

unde $R^1 = \text{NO}_2, \text{NH}_2$; $R^2 = \text{acetil, H}$.

Deși cercetările cu cele mai spectaculoase rezultate în clasa acidului salicilic și a derivaților săi se situează la nivelul anilor '70-'80, această clasă de compuși nu a fost abandonată. Direcțiile abordate sunt însă mult mai variate și complexe.

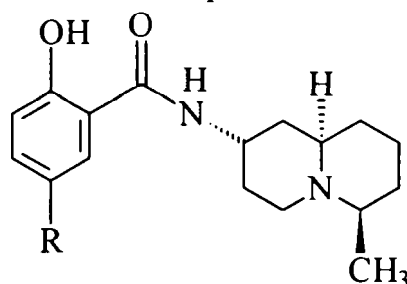
Studii recente în ceea ce privește acidul salicilic și derivații săi au dus la sinteza de noi compuși, cu structură și activitate biologică deosebit de interesantă. Astfel, pornind de la un ester natural macrociclic al acidului salicilic izolat din animale marine, s-a pus la punct sinteza unor analogi ai acestuia, compuși optic activi și care se pare că posedă activitate antitumorală [189]:



(139)

Pornind de la proprietățile antibacteriene ale derivaților de acid salicilic, unele salicilamide polisubstituite ale acestuia au servit ca intermediari în obținerea unor 1,3-

benzoxazin-4-one ce s-au dovedit foarte promițătoare din punct de vedere al efectului antibacterian [190]. O serie de amide derivate de la acidul 5-metil și 5-clorosalicilic, cu un rest ciclohexil sau aromatic substituit sunt se pare foarte interesante ca și agenți antivirali [191]:

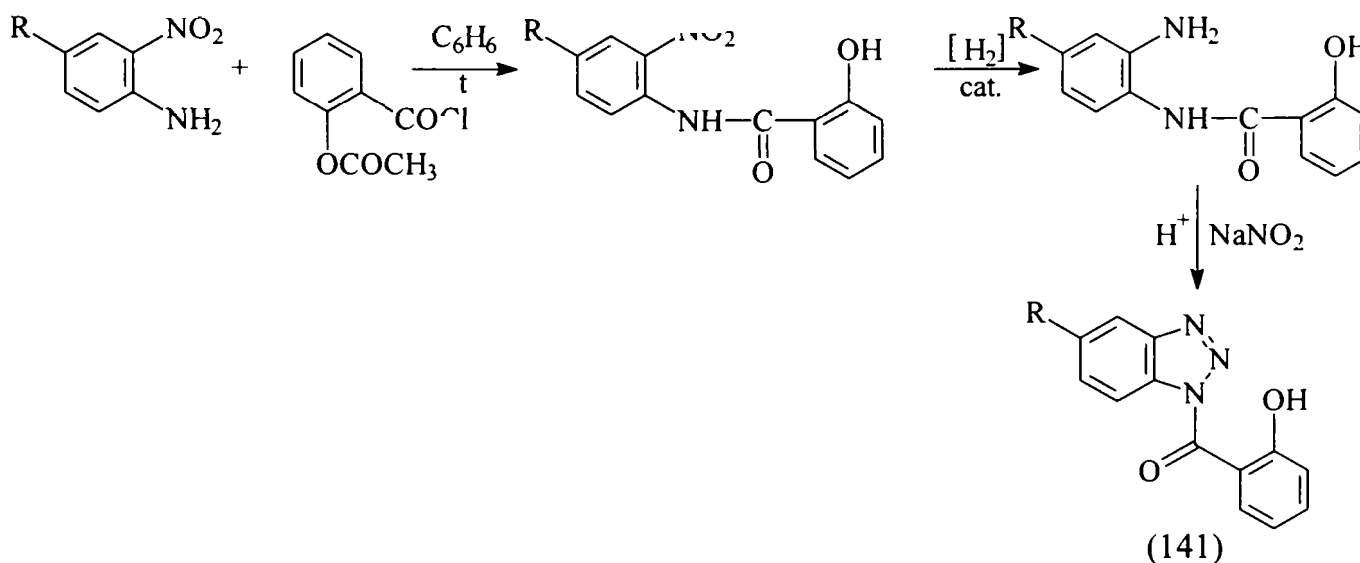


(140)

Este cunoscută activitatea antiparazitară și moluscicidă a unor salicilamide substituite. Noii derivați în această clasă de compuși conțin în moleculă resturi de aminoacizi (glicină etc.) sau de piran [192].

Una dintre proprietățile aspirinei este aceea de antiagregant plachetar. Cercetări recente au relevat același efect în cazul unor salicilamide corespunzător substituite cu resturi de etanolamină [193].

Alt aspect foarte interesant îl reprezintă obținerea unor 1-(2-hidroxi-benzoyl)benzotriazoli 5-substituiți cu potențială activitate vasodilatatoare și cardioprotectoare, mai ales sub aspectul sintezei în sine. Aceasta presupune reacția sării de sodiu a aspirinei cu clorura de tionil, urmată de reacția cu o-nitroaniline substituite (alese pentru proprietățile lor vasodilatatoare) în mediu de benzen. Ulterior are loc reducerea grupei nitro și ciclizarea [194]:



După cum se observă, există destule argumente în sprijinul ideii enunțate la începutul prezentului capitol, de prezentare a derivaților de acid salicilic ca fiind o clasă extrem de complexă de compuși, cu certe posibilități de diversificare.

I.2. CONSIDERAȚII TEORETICE ASUPRA OBȚINERII AMIDELOR ACIDULUI SALICILIC

I.2.1. METODE GENERALE DE SINTEZĂ ALE AMIDELOR ÎN SERIA ACIDULUI SALICILIC

Amidele acidului salicilic sau ale derivaților săi, cunoscute în literatura de specialitate au fost sintetizate în general pornind de la metodele clasice, specifice chimiei organice de obținere a amidelor. Bineînțeles că în funcție de natura derivaților obținuți, aceste metode au suferit uneori modificări.

Metodele și mecanismul reacțiilor de obținere a amidelor în general este prezentat în tratatele de specialitate clasice [1, 195, 196]. De aceea nu va fi detaliat acest aspect, ci vor fi discutate doar aspectele referitoare strict la mecanismul de obținere al amidelor acidului salicilic dedus în concordanță cu datele din literatura de specialitate.

Din studiile de literatură se evidențiază ca pentru obținerea amidelor acidului salicilic au fost utilizate diferite variante.

Metoda care presupune reacția dintre esteri ai acidului salicilic (îndeosebi esterul fenilic – salol) și amină: reacția necesită în general temperaturi ridicate (150-180°C) și poate avea loc în prezența unui solvent inert (xilen) [197] sau în absența acestuia [46, 198]. O variantă, presupune carboxilarea în primă fază a fenolilor respectivi urmată de esterificare și amonoliză [59]. Folosirea esterului este menționată în literatură și pentru obținerea amidelor acidului salicilic cu 3-amino-1,2,4-triazol [135, 136], a acidului p-aminosalicilic cu sulfanilamida [199], a acidului salicilic cu aniline halogenate [122, 200]

Metoda folosind clorurile acide ale acidului salicilic sau derivaților săi și aminele corespunzătoare, în diferite condiții. În general se practică obținerea clorurii acide din acidul corespunzător și clorură de tionil, distilarea excesului de clorură de tionil și efectuarea imediată a reacției cu amina [129, 143, 194]. Se poate lucra în prezența solvenților - eter etilic, benzen – ca pentru obținerea amidelor acidului salicilic cu unele halogenoaniline de exemplu [53, 128, 129], sau în absența lor, ca în cazul amidei acidului p-aminosalicilic cu sulfanilamida [201] [107, 202], la temperatura mediului [53] sau la cald. Pentru obținerea unor amide ale acidului p-aminosalicilic se practică în prealabil protejarea grupei p-amino [203]. Unele variante [116, 117] indică folosirea în reacție cu amina a clorurii acide a aspirinei, și îndepărtarea în final a grupei acetyl prin hidroliză alcalină.

Metoda care presupune reacția directă dintre acidul liber și aminele corespunzătoare în condiții variate: în absența triclorurii de fosfor și la temperatură ridicată [69, 198, 204,], sau în prezența triclorurii de fosfor, cu varierea raportului acid : amină : PCl_3 . Unele variante lucrează și în prezența unei baze (de exemplu piridina) pentru legarea acidului clorhidric format în reacție [69], sau cu un exces de triclorură de fosfor [102, 161].

În ceea ce privește raportul reactanților, în literatura de specialitate există mai multe variante [84]. Astfel, pentru obținerea salicilanilidei s-a lucrat la următoarele rapoarte molare acid : amină : PCl_3 : 1:1:0,3 [205]

1:1:0,5 [108]

1:2:0,4 [107]

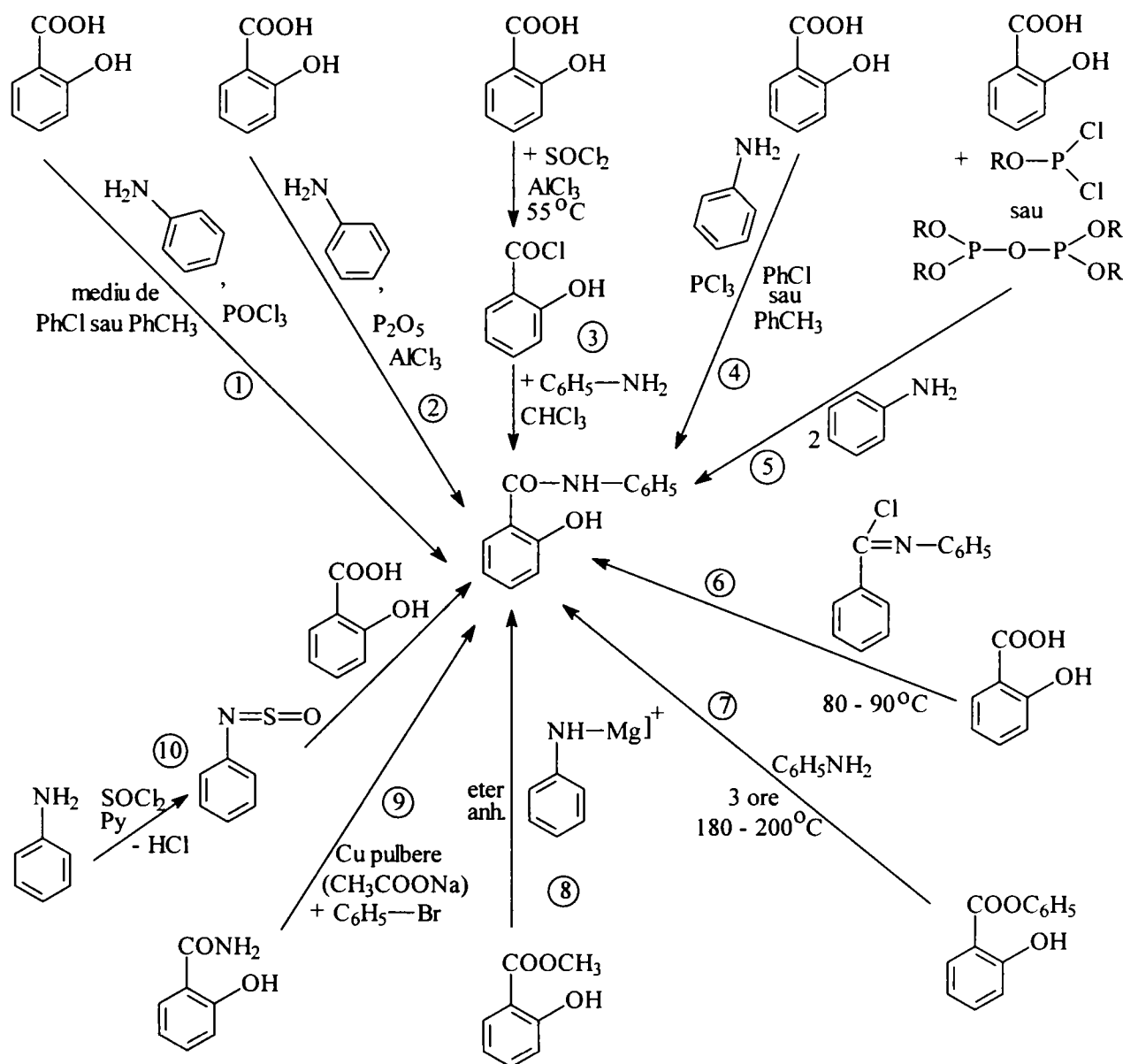
1:1:0,2 [206]

În general pentru această ultimă variantă randamentele variază, fiind mai mici pentru aminele cu structuri mai complicate. Se preferă folosirea drept solvenți a omologilor superiori ai benzenului datorită punctelor de fierbere ce depășesc 100°C.

Interesantă este calea propusă pentru obținerea amidei acidului 5-clorsalicilic cu p-cloranilina: acidul salicilic reacționează cu p-cloranilina în prezența PCl_3 sau a SOCl_2 , iar apoi are loc clorurarea nucleului salicilic cu clor gazos [60].

Varianta obținerii amidelor în prezența tricolorurii de fosfor a constituit și obiectul cercetărilor chimiștilor români de la Institutul de Cercetări Chimico-Farmaceutice (Ștefan Bibianu-Cilian și colab.), în vederea lărgirii paletei de medicamente cu proprietăți psihotrope [110, 111, 177, 178, 179].

După cum a fost prezentat în capitolul I.1.2, în examinarea ca și clasă de compuși a amidelor acidului salicilic, amida N-substituită a acestuia cu un rest fenil – salicilanilida – a fost privită drept cap de serie, atât din punct de vedere preparativ, cât și al proprietăților biologice și deci al domeniilor de utilizare. Din acest motiv, studiile teoretice asupra variantelor de obținere pentru amide ale acidului salicilic au pornit de la salicilanilidă. După cum este redat în Schema I.1 salicilanilida poate fi sintetizată – cu randamente variind în limite largi – prin oricare din variantele prezentate:



Schema I.1. Variante de sinteză ale salicilanilidei

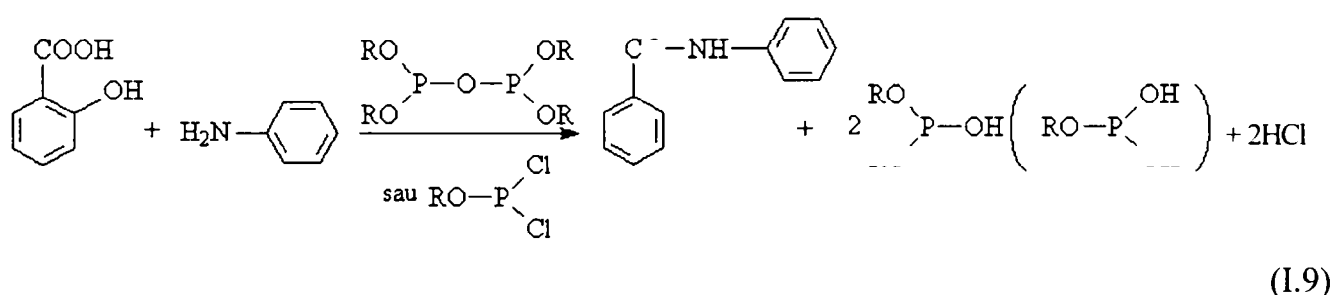
Varianta 1 prezintă o metodă de sinteză cu randament destul de ridicat ($\approx 76\%$), prin condensarea anilinei (sau a derivaților săi substituiți la nucleu) cu acid salicilic în prezența oxiclururii de fosfor în solvent organic inert (toluen sau clorbenzen) [207].

Folosirea ca agent de condensare a pentoxidului de fosfor în xilen (conform variantei 2) și a clorurii de aluminiu drept catalizator, conduce la salicilanilidă cu randament de până la 72%. Metoda are însă marele dezavantaj al unui consum ridicat de P_2O_5 (0,5 moli P_2O_5 : 1 mol acid salicilic) [208, 209].

Datorită reactivității ridicate față de nucleofili a clorurilor acide, metodele bazate pe folosirea acestora, ar trebui să aibe randamente ridicate. Contrar așteptărilor însă, în aceste cazuri randamentul se situează în jurul valorii de 37% [210] (variante 3). Astfel, dacă se lucrează cu acid salicilic și clorură de tionil în raport molar de 1:2 în eter de petrol la 55 °C și în prezență de triclорură de aluminiu, clorura acidului salicilic se obține cu un randament de 65% [211]. Obținerea separată a acestuia nu favorizează însă randamentul global în salicilanilidă.

Una din metodele comerciale de obținere a salicilanilidei (variante 4) o constituie sinteza directă din acid salicilic și anilină în prezența triclорurii de fosfor în mediu de solvent organic inert (clorbenzen, toluen), cu sau fără un adaos ulterior de anilină în vederea obținerii cu un randament superior a salicilanilidei prin deplasarea echilibrului [205, 212, 213, 214, 215, 216].

Un procedeu mai puțin obișnuit (variante 5) îl constituie sinteza salicilanilidei prin condensare directă a acidului salicilic cu anilina la 95 °C în prezența tetraetilpirofosfatului sau a esterului acidului diclorfosforos [217]:



Deși izolarea și prelucrarea ulterioară a produsului nu presupune operații dificile, metoda nu este competitivă și nu are aplicații industriale, întrucât manipularea cantității mari de compuși organofosforici necesari (se lucrează la un raport molar derivat fosforic : acid salicilic : anilină = 1 : 1 : 1) ridică probleme deosebite.

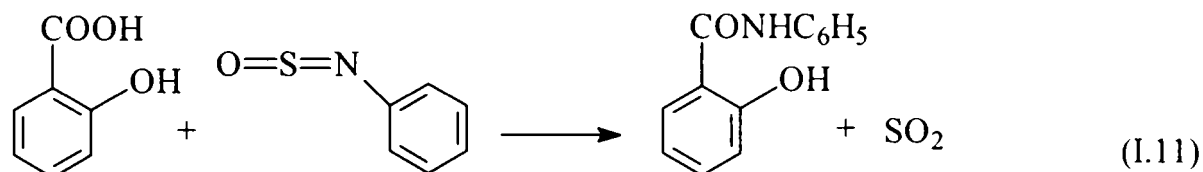
O alternativă interesantă o constituie reacția acidului salicilic cu clorura de N-fenilbenzimidă (variante 6) în mediu de DMF la 80-90 °C [218]. Din păcate, datorită randamentului scăzut, metoda este necompetitivă.

Reacția de amidare ale esterilor acidului salicilic – salicilatul de fenil, respectiv de metil (variantele 7, 8) – cu amine aromatice [219, 220, 221, 222] decurg cu randamente acceptabile (62-81%). Ele permit obținerea N-fenil-salicilamidei și a derivaților substituiți ai acesteia, N-p-toluil-salicilamida, N-o-toluil-salicilamida, N-p-anisol-salicilamida, dar au dezavantajul regimului termic destul de ridicat (180-200 °C).

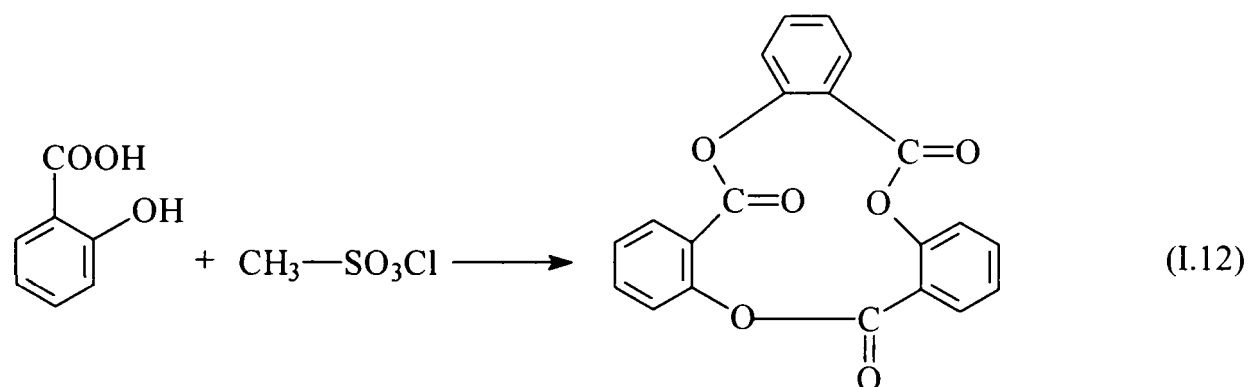
S-a încercat obținerea salicilanilidei și prin încălzirea salicilamidei cu brombenzen în raport molar 1 : 1,7, în prezența acetatului de sodiu și a cuprului fin divizat [222] (variante 9).

Metoda “tionilării” (variante 10) este o metodă simplă, cu randamente acceptabile, dar destul de scumpă datorită materiilor prime folosite. Intermediarul activ în această sinteză îl

reprezintă o sulfenilamină obținută la tratarea componentei aminice cu clorură de tionil în prezența unei baze organice terțiare (piridină sau trialchilamină) [223, 35]:



În sfârșit, o variantă neinclusă în Schema I.1 presupune tratarea acidului salicilic cu clorură de metilsulfonil cu obținerea unui ester ciclic ca intermediar în sinteza salicilanilidei [224]:



Prin încălzirea esterului ciclic la reflux cu anilină, rezultă salicilanilida cu randament de aproximativ 82 %.

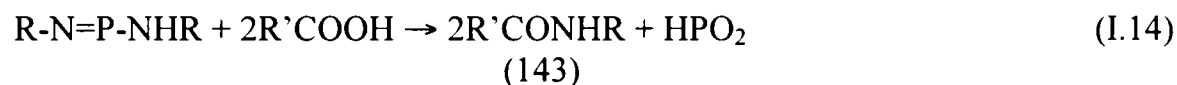
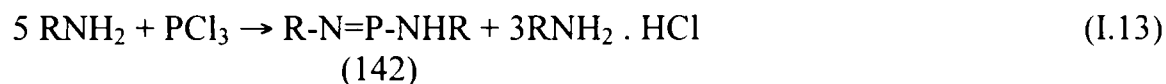
I.2.2. IPOTEZE PRIVIND MECANISMUL DE OBȚINERE A AMIDELOR ACIDULUI SALICILIC PRIN REACȚIA DIRECTĂ DINTRE ACID ȘI AMINĂ ÎN PREZENȚA TRICLORURII DE FOSFOR

Deoarece în capitolul de contribuții originale a fost folosită pentru obținerea amidelor acidului salicilic, metoda de sinteză prin reacția directă între acid și amină în prezența PCl_3 în solvent organic inert la temperatură ridicată, în continuare sunt expuse considerațiile privind mecanismul acestei reacții.

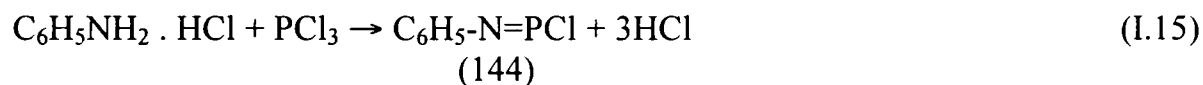
Una dintre cele mai uzuale metode de obținere a amidelor presupune reacția aminelor primare cu clorura acidă corespunzătoare și deoarece aceasta din urmă se obține prin reacția dintre acidul carboxilic și PCl_3 [1, 195], s-a postulat inițial ideea că aceste două etape ar putea fi convertite într-una singură. Metoda a fost aplicată cu succes în cazul reacției dintre unii derivați de acid naftoic și amine primare aromatice [206]. Formarea amidelor prin această metodă combinată a fost mult timp asumată ca trecând prin clorura acidă, dar rezultatele experimentale au pus la îndoială formarea acestui intermediar, astfel că au fost investigate mecanisme alternative pentru această reacție.

Toate cercetările și propunerile de mecanisme de reacție presupun formarea ca intermediar a unor fosfazoderivați, combinații ale fosforului trivalent. Elucidarea acestui mecanism a fost făcută mai ales prin prisma sintezei de peptide și proteine ce presupun activarea grupării aminice și fosfazoderivat [225, 226, 227].

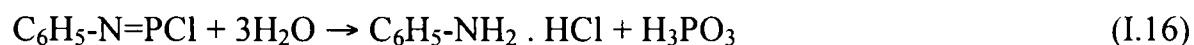
Astfel, alternativa pentru mecanismul reacției de obținere a amidelor la adăugarea PCl_3 într-o soluție de amidă primară și acid carboxilic într-un solvent organic inert, presupune inițial interacțiunea aminei cu PCl_3 cu formarea fosfazoderivatului, care la cald reacționează cu acidul carboxilic pentru a forma amida N-substituită [206, 228]:



Fosfoazoderivații aromatici (142) au fost descriși pentru prima dată de Michaelis [229]. Acesta a stabilit că la încălzirea clorhidratului anilinei cu PCl_3 se obține în prima etapă fenilfosforazoclorura (144):



La momentul respectiv, produsul acestei reacții a fost izolat sub forma unei substanțe solide cristaline, cu formula moleculară $\text{C}_6\text{H}_5\text{NPCl}$, a cărei structură nu a putut fi elucidată complet. Totuși a fost acceptată ca fiind cea mai probabilă formă (144), deoarece în prezența apei, produsul reacției (I.15) a dat prin descompunere anilină, H_3PO_3 și HCl [229]:

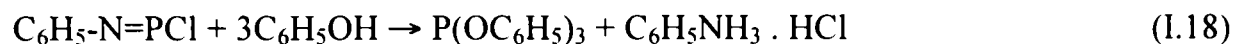
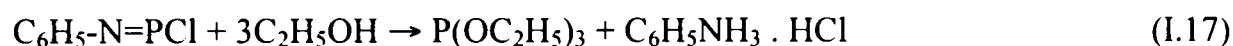


reacția având loc chiar și în prezența umidității din aer.

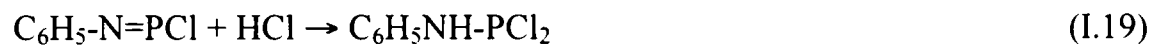
Denumirea de fosfazobenzoclorură a fost atribuită de Michaelis compusului (144) prin analogie cu tioanilina ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH}_2 \cdot \text{HCl} + \text{SOCl}_2 \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{-N=SO} + 3\text{HCl}$).

În prezent se cunosc un mare număr de fosfazoderivați obținuți prin interacțiunea dintre PCl_3 și amine primare. Toți aceștia au o mare capacitate de reacție, fiind utilizați în sinteze de amide [206], peptide și derivați de uree [226]. Obținerea acestor fosfazoderivați este o reacție analoagă celei dintre PCl_3 și NH_3 constând în înlocuirea treptată a atomilor de clor cu fragmentul de amină, cu eliminare de HCl . Nici în reacția compușilor anorganici însă, nici în a celor organici nu au putut fi identificate și separate etapele intermediare, pe de-o parte datorită vitezei mari de reacție a primilor intermediari formați, iar pe de altă parte, a variatelor trepte de reacție, desfășurate uneori în paralel și ducând la amestecuri foarte greu, dacă nu imposibil de separat (substanțele sunt nedistilabile în vid, iar cristalizarea se bazează în general pe solubilitatea foarte scăzută în solvenți organici inerti cu suprasaturarea rapidă a soluției respective) [228].

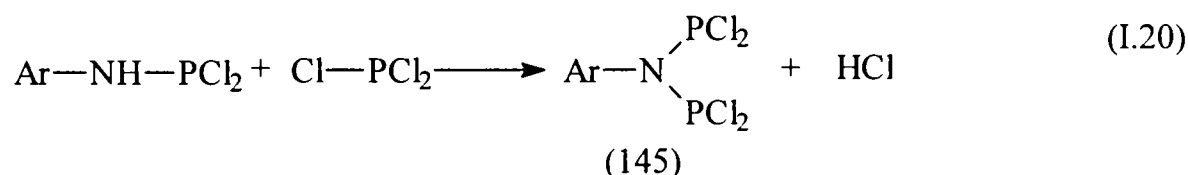
Studiind comportamentul chimic al intermediarului (144) propus de el, Michaelis stabilește că acesta reacționează rapid cu alcoolii (etanol, fenol) cu formarea esterilor corespunzători ai acidului fosforos [229]:



La tratarea soluției benzenice a fosfazoclorurii (144) cu HCl gazos se formează un precipitat abundent de clorhidrat de anilină, Michaelis presupunând că reacția are loc în 2 etape:



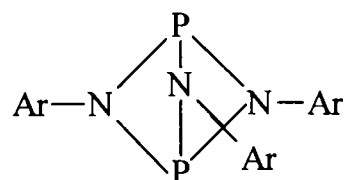
Cercetările mai recente, pornite de la ideea înlocuirii treptate a atomilor de clor din PCl_3 cu fragmente de amină [228], au ajuns la concluzia că primul intermediar presupus a se forma, Ar-NH-PCl_2 nu poate fi izolat, deoarece reacționează foarte rapid cu amina, pentru a forma fosfazoderivatul de tip (142) Ar-N=P-NH-Ar . Contrar ipotezei lui Michaelis legate de formarea intermediarului (144), în acest caz a fost identificat un intermediar cu formula brută ArNP_2Cl_4 (145) (deci cu un PCl_3 în plus în moleculă) [228]. Această arilamino-N-bis(diclorfosfină) (145) până acum nedescrisă, este un monomer cristalin, extraordinar de reactiv, a cărui formare are loc probabil astfel:



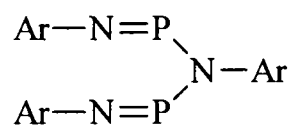
Conform lui Michaelis, descompunerea termică a arilamino-N-bis(diclorfosfinei) în vid înaintat ar duce la fosfazoclorura Ar-N=P-Cl . Practic are loc o degajare continuă de PCl_3 în cantitate mai mare decât 1 mol PCl_3 / 1 mol compus (145), independent de temperatura la care are loc descompunerea. Din reziduuul sticlos a fost izolat un compus cu formula moleculară $\text{Ar}_3\text{N}_2\text{P}_2$ (146), a cărui formare are loc probabil conform reacției [228]:



Compusul (146) necunoscut până acum, a putut fi izolat pentru $\text{Ar=p-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ sub forma unor cristale strălucitoare, destul de stabile termic și în prezența umidității. Pentru structura sa au fost propuse 2 forme:



(146a)

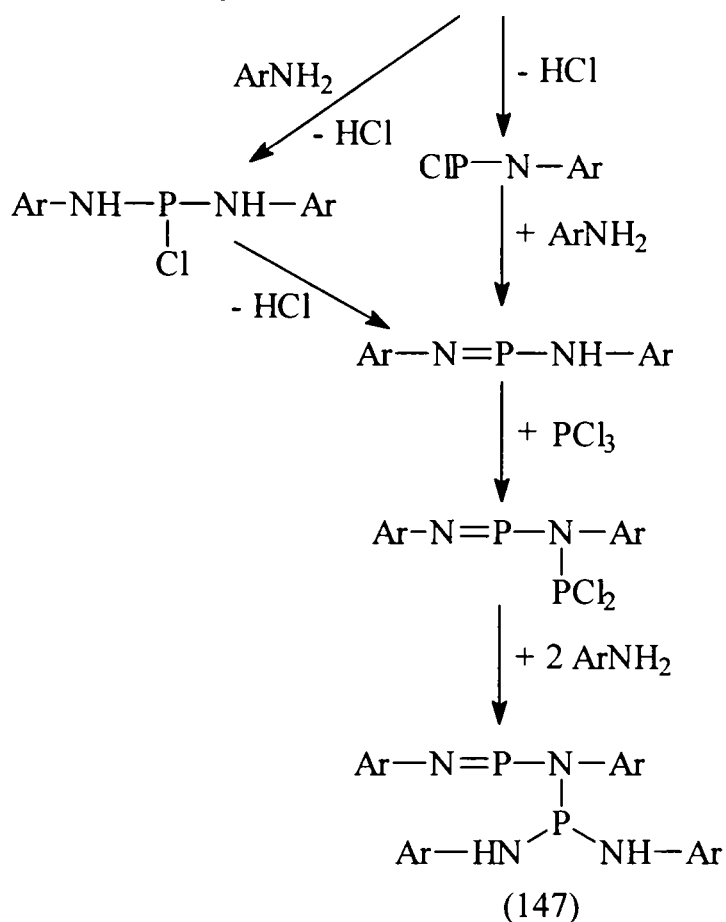


(146b)

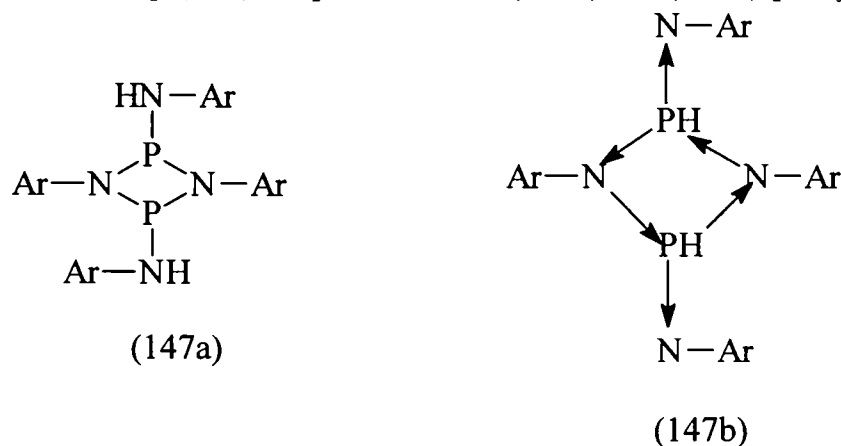
Structura (146a) este un fel de “colivie” cu 3 cicluri de câte 4 atomi (PNPN) condensate. Structura (146b) este un analog formal al hidrobenzamidei. Această structură suscită cel mai mare interes, datorită reprezentării – în mod obișnuit nepermise – a unei duble legături N=P . Datorită simetriei ridicate, pentru structura (146a) este de așteptat să prezinte

moment dipol nului, pe când structura (146b) ar trebui să prezinte moment dipol. Determinările experimentale au confirmat aceste ipoteze [228]. Structura (146a) prezintă în "colivie" 5 perechi de electroni liberi fiind posibilă formarea de complecși cu un atom central acceptor al acestor electroni liberi, ipoteză neconfirmată.

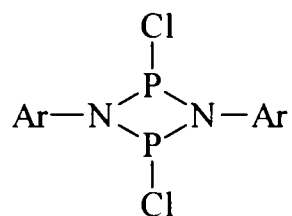
În ceea ce privește obținerea fosfazoderivatului de tip (142) – de fapt o arilaminofosfină - tot Michaelis l-a descris primul [229], ca formându-se la cald din anilină și PCl_3 într-un raport molar de 1 : 0,5. Grimmel studiază formarea acestor combinații conform reacției (I.9) [206] pentru diferite amine primare aromatice și heterociclice, la un raport molar amină : $\text{PCl}_3 = 1 : 0,2$. Structura acestor fosfazoderivați (142) poate fi atât o formă monomeră, cât și un dimer, a cărui formare poate fi descrisă astfel:



Structura acestor fosfazoderivați poate presupune atât o formă monomeră (142), cât și una dimeră aciclică tip (147), respectiv ciclică (147a) sau (147b) [228]:



Michaelis [229] și mai târziu Grimmel [206] menționează și posibilitatea formării fosfazoderivatului (147) și pornind de la dimerul fosfazoclorurii $C_6H_5-N=P-Cl$ (cu structura de mai jos), dar cu randamente mult mai mici, datorită probabil instabilității acestuia:

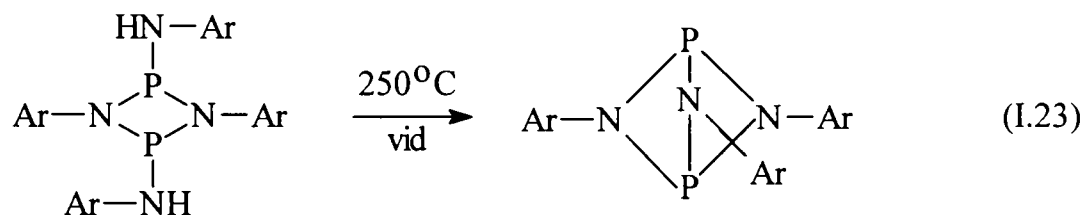
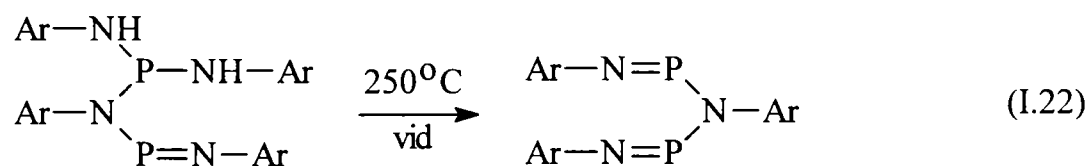


Asupra situării celor 2 atomi de H în structuri ciclice (147a) și (147b) s-a căutat un răspuns prin înlocuirea lor cu gruparea CH_3 prin intermediul compusului Grignard, urmată de hidroliză. Experimentele au dus la obținerea de $Ar-NH-CH_3$ alături de $Ar-NH_2$, demonstrând astfel existența unor grupări NH față în față.

Datorită dificultăților întâmpinate cu metodele generale de studiu al structurii, s-a încercat lămurirea aspectelor structurale ale compușilor (142) respectiv (147) prin comportamentul lor chimic.

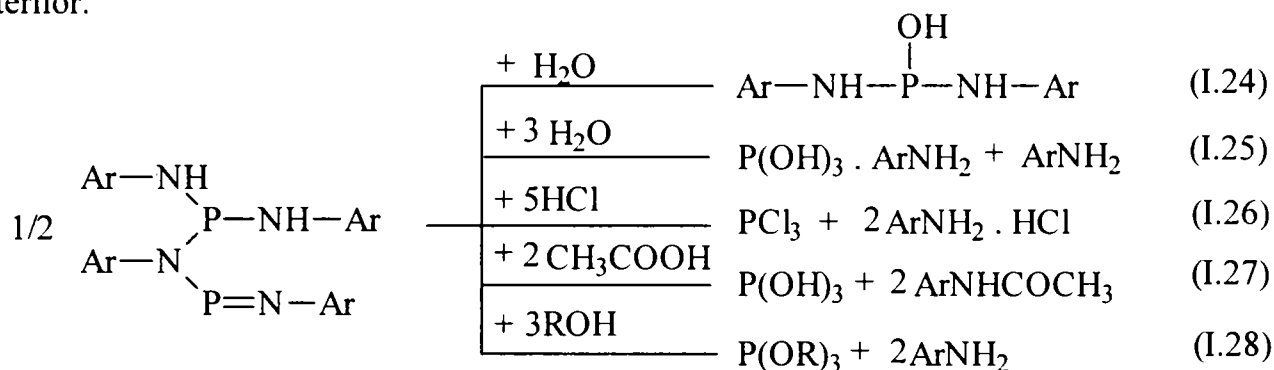
Astfel, când fosfazoderivatul (142) se obține prin picurarea soluției aminei primare în soluția de PCl_3 , se formează ca și produs intermediar o cantitate mică de arilamino-N-bis(arilamino)-fosfină (146). O examinare folosind metode generale și un exces de PCl_3 la formarea produsului principal și secundar indică formarea pentru structura ciclică (147a) a unui produs secundar cu structură ciclică (146a), iar pentru structura aciclică (147b) a unui produs secundar cu structură (146b) [228].

Un indiciu în plus pentru posibilitatea existenței structurilor ciclice, respectiv aciclice ale fosfazoderivatului (147) a fost oferit la descompunerea sa în vid înaintat la $250^\circ C$ cu eliminarea de amină și formare de arilamino-N-bis(arilamino)-fosfina (146). Acest comportament impune acceptarea tipului de structură funcție de produsul obținut (reacțiile I.22 și I.23). Reacția inversă ar putea avea loc doar în ipoteza că amina primară s-ar putea adăuna la compusul (146), cu condiția ca de data aceasta produsul (147) să nu se descompună imediat, lucru nerealizat însă.



Marea reactivitate a acestor fosfazoderivați (datorită căreia sunt folosiți la obținerea de amide, peptide, derivați de uree) nu poate fi explicată fără a accepta existența unei nesaturări la atomul de fosfor. Acest tip de legătură este confirmată în compusul (146) prin comportamentul său chimic. Unele cercetări asupra reacțiilor fosfazoderivaților (147) cu acid

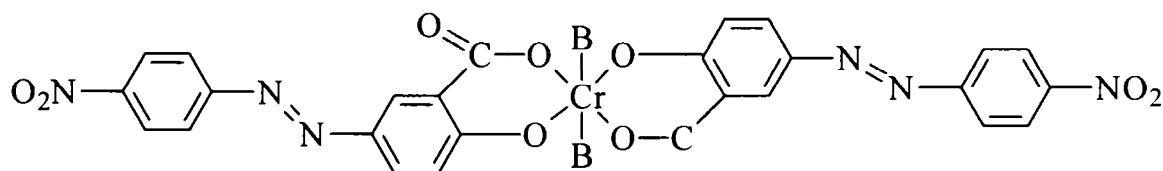
clorhidric gazos cu formare de tricolorură de fosfor și clorhidratul aminei, ca și asupra solvolizei ce duce la acid fosforos sau esterii acestuia (reacțiile I.24 - I.28), arată însă că cel mai convenabil este acceptarea unui mecanism criptoionic, în care legătura polară $P^{\delta+} - N^{\delta-}$ se desface într-un fragment ce conține atomul de fosfor electropozitiv și altul ce conține azotul electronegativ, astfel că pentru formarea amidei acidul reacționează analog cu cazul formării esterilor.



Dacă în sinteza amidelor prin metoda folosind tricolorura de fosfor se izolează întâi fosfazoderivatul și ulterior acesta este pus în contact cu acidul carboxilic respectiv, poate fi eventual observată formarea acidului fosforos, ca un precipitat oranj cu aspect gumos [206].

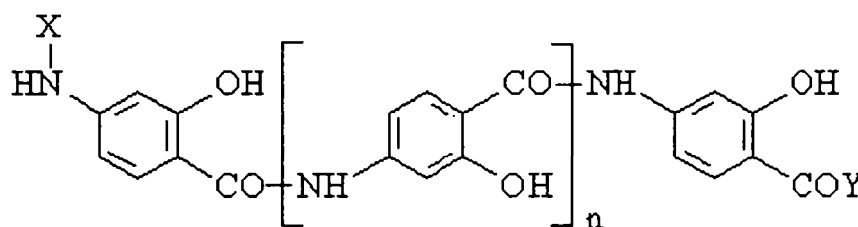
I.3. CONSIDERAȚII TEORETICE ASUPRA REACȚIEI DE AZOCUPLARE (APLICAȚII ALE ACIDULUI SALICILIC CA ȘI COMPONENTĂ DE CUPLARE)

Unul dintre primii coloranți utilizați în secolul XIX pentru obținerea coloranților azoici complexabili, deci capabili să formeze cu metale complecși care să posede proprietăți tinctoriale superioare, a fost un colorant azoic bidentat conținând acid salicilic drept componentă de cuplare, numit *Alizarin Yellow R* [230]:



Unde B = $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, etc. provenind din fibra textilă

De-a lungul timpului, simplitatea tehnologiei de fabricație, comportările tinctoriale bune, posibilitățile practic nelimitate de sinteză prin varierea componentei de diazotare, respectiv a celei de cuplare au menținut coloranții azoici în atenția chimiștilor prin avantajele pe care le oferă. Este de așteptat ca și în cazul amidelor N-substituite ale acidului salicilic și derivaților săi (reprezentând de fapt o funcționalizare a acidului salicilic folosit inițial) să existe posibilitatea lărgirii numărului și varietății coloranților azoici cu structuri complexe. De exemplu, H.Z. Lecher și colab. [231] au sintetizat coloranți azoici folosind drept componentă de cuplare produși de condensare ai acidului p-aminosalicilic cu următoarea structură:



(148)

Succesul coloranților azoici în general se datorează unei tehnologii simple de sinteză, ce presupune două etape: diazotarea și azocuplarea.

Mecanismul reacției de diazotare cu toate considerentele legate de mediul de reacție și parametri care o influențează, a fost intens studiat iar pentru componentele clasice cum sunt p-nitroanilina și acidul sulfanilic ce vor fi utilizate în continuare în lucrare este prezentat detaliat în monografia și literatura de specialitate [3, 230].

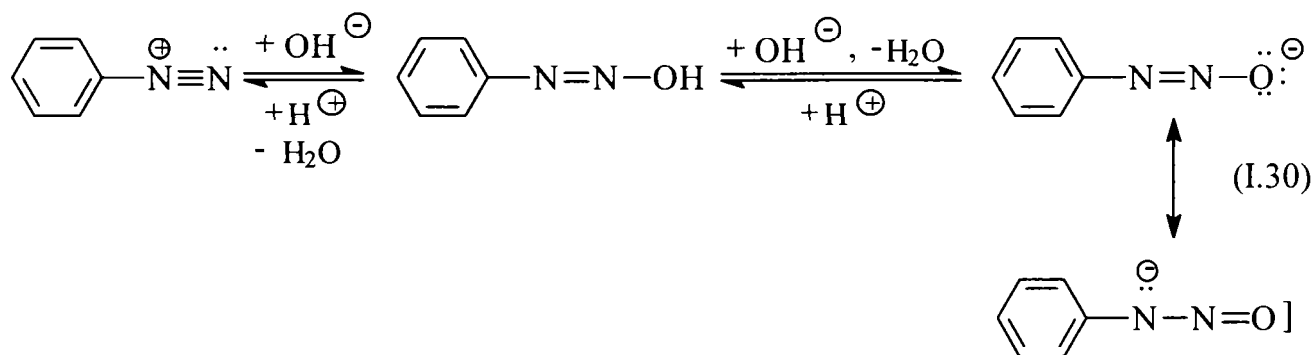
Interesantă din punct de vedere al mecanismului și al particularităților determinate de structura chimică a componentelor de cuplare folosite și de condițiile de lucru, este azocuplarea.

Conform accepțiunii generale, azocuplarea presupune atacul ionului de diazoniu printr-o substituție electrofilă aromatică la un substrat nucleofil numit componentă de cuplare. Deoarece ionii de diazoniu sunt electrofili slabi, doar componentele aromatice cu substituenți donori de electroni (OH, NH₂, NHR etc.) ce accentuează nucleofilitatea, pot fi componente de cuplare.

În concordanță cu regulile conform cărora nucleofilitatea crește cu bazicitatea, ionul ArO⁻ (reacția I.29) ar trebui să reacționeze mai rapid decât fenolul liber, fapt demonstrat experimental de dependența vitezei de reacție de pH-ul mediului:



În general, pentru hidroxiderivați aromatici, viteza reacției de cuplare crește direct proporțional cu pH-ul până în jurul valorii de 9 când echilibrul reacției este deplasat spre forma ArO⁻. La pH net bazic viteza reacției de cuplare scade datorită transformării ionului de diazoniu în diazotat, izomerul sin-(Z) [1, 195, 230]:

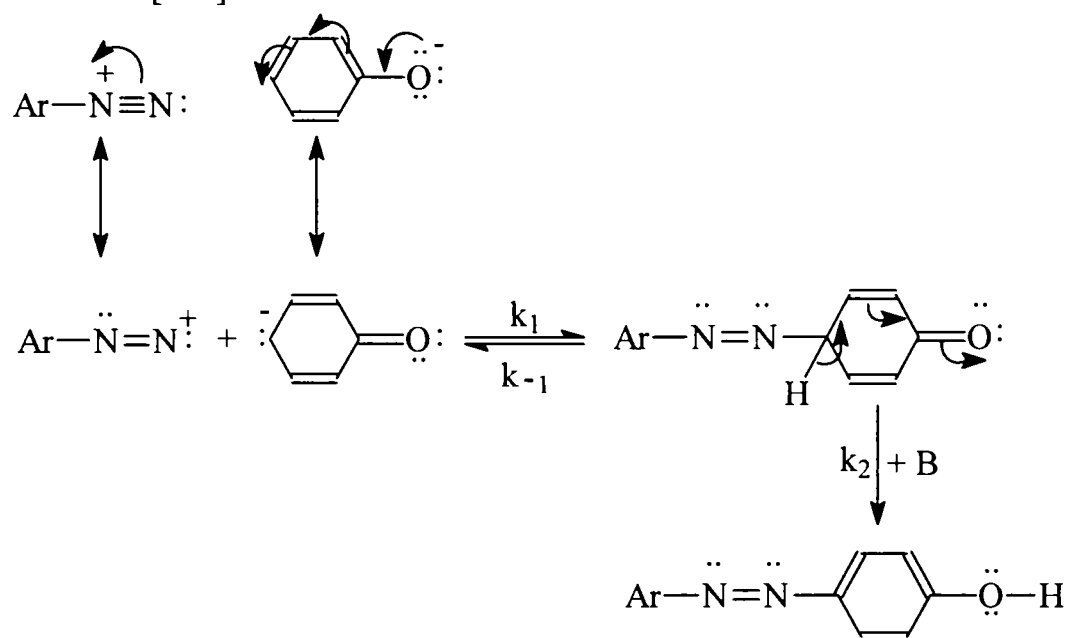


Oricum, este evident faptul că în funcție atât de natura componentei diazotate, cât și de cea a componentei de cuplare, pentru fiecare caz în parte de cuplare azoică există un pH optim la care aceasta are o viteză maximă și un randament convenabil în produs util. Astfel, majoritatea cuplărilor cu hidroxiderivați aromatici au o viteză optimă de cuplare în mediu slab alcalin, presupunând de fapt deplasarea aproape completă a echilibrelor implicate spre forma

ionului de diazoniu, respectiv a fenolatului [230]. pH-ul poate determina în anumite cazuri și poziția în care are loc cuplarea.

Creșterea temperaturii nu exercită un efect favorabil, datorită riscului de descompunere a componentei diazo, descompunere a cărei viteză o depășește la un moment dat pe cea a cuplării propriu-zise.

Reacția generală de cuplare constă în substituția unui proton de la atomul de carbon reactiv al componentei de cuplare cu o grupare arilazo Ar-N=N- , mecanismul fiind identic cu cel al majorității substituțiilor aromatice electrophile [1, 195, 196]. Toate aceste substituții urmează un mecanism de tip SE_2 (sau conform IUPAC $\text{A}_e + \text{A}_{\text{Xh}}\text{D}_\text{H}$) în care în prima etapă (Schema I.2) reactantul electrophil formează o legătură covalentă cu carbonul din centrul reactiv al substratului. Intermediarul format se numește complex- σ , datorită legăturii covalente tip σ între partenerii de reacție. În etapa următoare protonul este transferat unui acceptor de protoni, deci o bază. Mecanismul a fost postulat de C.K. Ingold în 1920 și a fost coroborat experimental cu investigațiile cinetice făcute pe o serie de reacții de azocuplare cu acizi naftol-sulfonici [230].



Schema I.2. Mecanismul azocuplării

Dacă complexul σ este prezent în reacție în concentrații foarte mici relativ cu cele ale reactanților și produșilor, mecanismul va urma așa-numita ecuație de stare a lui Bodenstein [230]:

$$-\frac{d[\text{Ar-N}_2^+]}{dt} = [\text{Ar-N}_2^+][\text{naftolat}] \frac{k_1 k_2 [\text{B}]}{k_{-1} + k_2 [\text{B}]} \quad (\text{I.31})$$

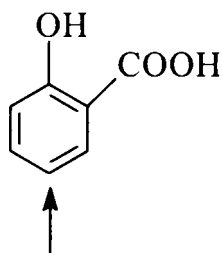
Dacă etapa a doua este mult mai rapidă decât k_{-1} , adică $k_2[\text{B}] \gg k_{-1}$, coeficientul din relația (I.31) este aproximativ egal cu k_1 . Astfel, constanta de viteză k este independentă de k_2 , k_{-1} și $[\text{B}]$. În caz contrar, viteza devine proporțională cu concentrația bazei $[\text{B}]$ și cu constanta k_2 și invers proporțională cu k_{-1} , când $k_2[\text{B}] \ll k_{-1}$. Deci vor exista reacții de azocuplare catalizate de prezența bazelor și altele neafectate de concentrația bazei.

Toți posibili acceptori de protoni pot servi ca bază B în Schema I.2, influențând viteza transferului de proton. Adăusul de bază influențează viteza de reacție, chiar dacă valoarea pH-ului rămâne neschimbată. Acesta este astfel un exemplu tipic de ceea ce se cheamă *cataliză bazică generală*, pe când efectul concentrației ionilor de hidroxil asupra preechilibrelor tratate mai sus este caracteristic *catalizei bazice specifice*. Aici, adăusul unei alte baze fără modificarea pH-ului nu influențează preechilibrul; va cataliza cuplarea numai dacă k_2 aparține etapei determinante de viteză [230].

Toate discuțiile precedente referitoare la mecanismul reacției de azocuplare se referă la solvenți protici (apă etc.). În solvenți polari aprotici etapele pot diferi. Mecanismul SE2 prezentat a putut fi confirmat și în soluție apoasă etanolică [230].

În ceea ce privește influența substituenților din nucleul aromatic, prezența în pozițiile *orto* sau *para* față de grupa diazo a unor substituenți atrăgători de electroni (NO_2 , SO_3H etc.) mărește electrofilicitatea azocomponentei. Relativ la *componenta de cuplare* de natură fenolică (dar și aminică), prezența în molecula acesteia a unor substituenți electronodonori în special în *meta*, mărește viteza de cuplare în poziția *para* prin mărirea densității de electroni la nucleu; prezența lor în *orto* sau *para* față de grupa hidroxi, are efect opus [3].

Astfel, având în vedere substituenții deja existenți din nucleul acidului salicilic (149)



(149)

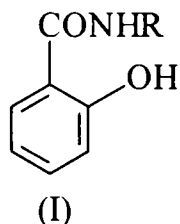
și toate considerentele legate de mecanismul azocuplării prezentate anterior, este evident că *acidul salicilic* cuplează de regulă încet, în poziția *para* față de gruparea hidroxi. Același comportament și reactivitate în reacțiile de cuplare este așteptat și pentru derivații săi.

II. CONTRIBUȚII ORIGINALE

II.1. OBȚINEREA AMIDELOR N-SUBSTITUITE ALE ACIDULUI SALICILIC

II.1.1. PREZENTAREA METODEI GENERALE DE SINTEZĂ

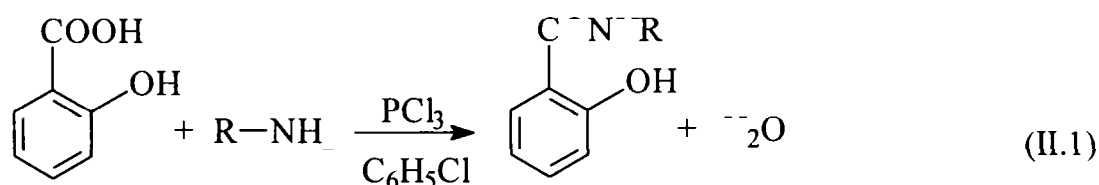
Amidele acidului salicilic constituie o clasă complexă de compuși organici cu multiple utilizări practice. Acest aspect a fost detaliat în paragraful I.1.2.4. În prima fază a lucrărilor experimentale s-a urmărit sinteza și caracterizarea unei serii de amide N-substituite ale acidului salicilic cu următoarea structură generală:



unde radicalul R provine de la amine primare aromatice și heterociclice.

Primul termen al seriei este considerat *salicilanilida* (anilida acidului salicilic, N-fenil-salicilamida, 2-hidroxi-N-fenil-benzamida, R=C₆H₅). Compusul este o substanță bine cunoscută, studiată în literatura de specialitate și cu multiple utilizări practice. Ea a constituit substanța model în cadrul acestor sinteze și implicit capul de serie. Astfel, ea va fi prezentată alături de ceilalți compuși sintetizați, fără a constitui o noutate în acest sens.

Dintre variantele de sinteză folosite și prezentate în capitolul anterior (I.2), s-a adoptat metoda ce presupune reacția directă dintre acidul salicilic și aminele primare în prezența tricolorurii de fosfor conform reacției:



metodă modificată pentru salicilanilidă în ceea ce privește modul de separare al produsului din masa de reacție [205]. Mecanismul acestei reacții a fost expus în capitolul I.2.

Metoda generală de sinteză, utilizată în lucrare pentru toate amidele acidului salicilic (respectiv 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic și 5-clorosalicilic) presupune reacția directă dintre acidul salicilic și amina corespunzătoare într-un solvent organic inert la reflux în prezența tricolorurii de fosfor. Literatura consultată (prezentată în capitolul I.3) prezintă această variantă de obținere utilizând ca solvent organic inert fie clorbenzen, fie toluen. Deși la folosirea aminelor cu o structură mai simplă pentru obținerea amidelor N-substituite ale acidului salicilic și 5-clorosalicilic este posibilă și folosirea toluenului, s-a optat pentru utilizarea clorbenzenului în toate sintezele efectuate datorită punctului de fierbere mai ridicat. Aceasta întrucât este verificat efectul favorabil al menținerii la temperaturi mai ridicate asupra

randamentului final al reacției [206], în special când se lucrează cu amine primare cu structuri mai complicate. S-a optat pentru clorbenzen ca solvent, datorită punctului de fierbere mai ridicat. Raportul reactanților a fost acid: amină: $\text{PCl}_3 = 1:1:0,3$. Practic, acidul și amina au fost suspendate în solvent, după care a fost adăugată tricolorura de fosfor în picături sub agitare la temperatura mediului. După terminarea adausului de tricolorură, masa de reacție a fost încălzită (la început lent) până la refluxul solventului, perfectarea reacției având loc timp de câteva ore. Produsul brut s-a obținut sub formă solidă la răcirea masei de reacție și a fost prelucrat astfel: a fost supus la trei spălări succesive în porțiuni cu apă fierbinte ($80-90^\circ\text{C}$) în vederea îndepărtării urmelor de amină nereacționată dar și eventualele urme de acid clorhidric și acid fosforos [232], urmate de trei spălări succesive în porțiuni cu soluție de carbonat de sodiu 10% pentru îndepărtarea acidului salicilic nereacționat sub formă de sare de sodiu solubilă. Produsul brut astfel obținut a fost purificat prin dizolvare în dimetilformamidă la cald, tratare cu cărbune activ, filtrare și precipitare din filtratul rece prin adaus de apă distilată în picături (eventual și de acid clorhidric diluat 15%) [233].

Stabilirea condițiilor de reacție – timp de reflux, raportul reactanților, pentru toate sintezele, a fost făcută pe de o parte ținând cont de datele din literatură care indică pentru salicilanilidă același raport [205] și de rezultatele obținute pentru alte sinteze similare [206, 226]. În același scop au fost realizate o serie de sinteze pentru obținerea amidei N-substituite a acidului salicilic cu p-cloroanilină (AS-ClAn) modificând atât raportul reactanților, cât și timpul de reacție. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul II.1.

Tabelul II.1. Sinteza amidei N-substituite a acidului salicilic cu p-cloroanilină (AS-ClAn)

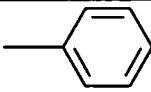
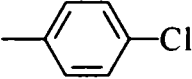
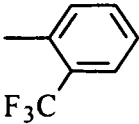
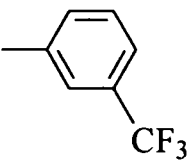
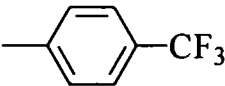
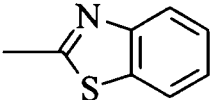
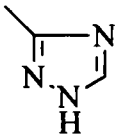
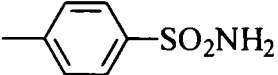
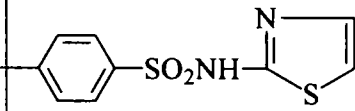
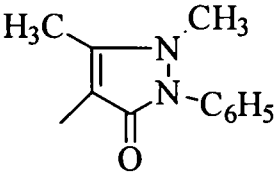
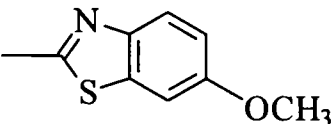
Nr. sinteză	Raport molar AS:ClAn: PCl_3	Timp de reflux (ore)	Randament (%)
1	1:1:0,2	4	58
2	1:1:0,3	4	68
3	1:1:0,5	4	51
4	1:1:0,3	5	70
5	1:1:0,3	6	71
6	1:1:0,3	7	72

Rezultatele obținute indică drept raport optim al reactanților acid:amină: $\text{PCl}_3 = 1:1:0,3$. Timpul de reflux ales pentru care se obține randamentul cel mai convenabil este de 5 ore. Diferențele înregistrate la timpuri de reacție de 6, respectiv 7 ore sunt mici și nu justifică prelungirea refluxului. Totuși, în cazul unor amine cu structuri mai complicate se va prelungi timpul de reflux până la 6,5-7 ore.

II.1.2. OBȚINEREA AMIDELOR N-SUBSTITUITE ALE ACIDULUI SALICILIC UTILIZÂND DIVERSE AMINE

Au fost sintetizați o serie de 11 compuși, utilizând amine primare aromatice și heterociclice. Compușii au primit o notație prescurtată ce va folosită ulterior pentru simplificare. Structura radicalilor R conform formulei generale (I), precum și rezultatele sintezelor sunt prezentate în Tabelul II.2.

Tabelul II.2. Sinteza amidelor N-substituite ale acidului salicilic

Nr.compus Simbol	Structura Radicalului R	Formula molec. Masa	Timpul de reacție (ore)	Randamentul %	Punctul de topire (°C)
1. AS-An		$C_{13}H_{11}NO_2$ 213,238	5	72	133-133,5
2. AS-ClAn		$C_{13}H_{10}ClNO_2$ 247,683	5	70	187-189,5
3. AS-2CF ₃ An		$C_{14}H_{10}F_3NO_2$ 281,102	5	58	224-226
4. AS-3CF ₃ An		$C_{14}H_{10}F_3NO_2$ 281,102	5	68	190-192
5. AS-4CF ₃ An		$C_{14}H_{10}F_3NO_2$ 281,102	5	57	204-206
6. AS-2BT		$C_{14}H_{10}N_2O_2S$ 270,312	6,5	62	311-313
7. AS-T		$C_9H_8N_4O_2$ 204,19	5	52	275-277
8. AS-SA		$C_{13}H_{12}N_2O_4S$ 292,316	6	66	280-281
9. AS-ST		$C_{16}H_{13}N_3O_4S_2$ 375,364	6,5	64	285-286
10. AS-Aa		$C_{18}H_{17}N_3O_3$ 323,354	6	71	204-208
11. AS-MBT		$C_{15}H_{12}N_2O_3S$ 300,338	6,5	56	260-262

A fost verificată solubilitatea compușilor sintetizați în diferiți solvenți. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul II.3.

Tabelul II.3. Datele de solubilitate ale amidelor sintetizate

Compusul	Datele de solubilitate*
AS-An	1c, 2b, 3b, 4e, 5f, 6b, 7c, 8f, 9f, 10c
AS-ClAn	1d, 2c, 3b, 4e, 5f, 6b, 7b, 8f, 9e, 10c
AS-2CF ₃ An	1d, 2e, 3d, 4e, 5e, 6c, 7e, 8f, 9f, 10d
AS-3CF ₃ An	1d, 2c, 3c, 4f, 5e, 6b, 7f, 9f, 10b
AS-4CF ₃ An	1c, 2d, 3d, 4d, 5e, 6b, 7d, 8f, 9f, 10c
AS-2BT	1f, 2f, 3d, 4f, 5f, 6c, 7f, 8f, 9f, 10f
AS-T	1f, 2f, 3b, 4f, 5f, 6d, 7f, 8f, 9f, 10f
AS-SA	1f, 2c, 3c, 4d, 5f, 6b, 7c, 8f, 9f, 10c
AS-ST	1d, 2d, 3b, 4e, 5e, 6b, 7e, 8f, 9f, 10f
AS-Aa	1d, 2d, 3c, 4d, 5f, 6b, 7d, 8f, 9f, 10d
AS-MBT	1f, 2f, 3d, 4f, 5f, 6c, 7f, 8f, 9f, 10f

* *Solvenții utilizați:* 1 – cloroform; 2 – etanol; 3 – dimetilsulfoxid; 4 – dioxan; 5 – toluen; 6 – dimetilformamidă; 7 – acetona; 8 – hexan; 9 – tetraclorură de carbon; 10 – metil-etil-cetonă.

Datele de solubilitate: a-miscibil; b-ușor solubil; c-moderat solubil; d-puțin solubil; e-greu solubil; f-insolubil

Din tabel se observă că solubilitatea amidelor scade în general la cele cu structură complexă și cu polaritate scăzută. Solvenții în care prezintă cea mai ridicată solubilitate sunt dimetilsulfoxidul și dimetilformamida, în general pentru toate amidele. Cele mai polare, cum sunt amidele cu aniline halogenate (As-An, AS-ClAn, AS-2CF₃An, AS-3CF₃An, AS-4CF₃An) sunt mai solubile în etanol, acetona sau metil-etil-cetonă. Oricum, în toate cazurile, amidele nu sunt solubile în solvenți nepolari. Aceste considerente au constituit o informație în plus în alegerea solvenților utilizați în CSS, dar și a celor pentru purificare.

Amidele obținute au fost caracterizate prin punct de topire, analiză elementală cantitativă (Tabelul II.4.), cromatografie în strat subțire, spectroscopie IR și UV-VIS, spectroscopie de masă, spectroscopie ¹H-RMN și ¹³C-RMN.

Tabelul II.4. Rezultatele analizei cantitative pentru amidele sintetizate

Compusul	Teoretic				Experimental			
	%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
AS-ClAn	63,03	4,04	5,65		62,52	4,12	5,47	
AS-2CF ₃ An	59,78	3,56	4,98		59,33	3,17	4,38	
AS-T	52,94	3,92	27,45		52,48	3,65	27,92	
AS-SA	53,42	4,14	9,58	10,97	53,32	4,25	9,60	11,13
AS-ST	51,19	3,49	11,19	17,08	50,86	3,67	11,06	17,07
AS-Aa	66,87	5,76	13,00		66,75	5,31	13,10	
AS-MBT	60,00	4,00	9,33	10,67	59,86	3,87	9,42	10,58

Rezultatele cromatografiei în strat subțire pe plăci cu fluorescență sunt prezentate selectiv în Tabelul II.5. Se observă că cea mai scăzută valoare R_f o prezintă amida cu p-cloranilină, similar cu observațiile lui M. Covello și colab. [234, 235] pentru valorile R_f ale unor 2-hidroxibenzamide în sistemul de solvenți metanol : dimetilformamidă.

Tabelul II.5. Cromatografia în strat subțire a amidelor sintetizate

Compusul	Caracterizarea CSS
AS-ClAn	$R_f = 0,25$; spot galben brun*
AS-2CF ₃ An	$R_f = 0,81$; spot brun deschis**
AS-SA	$R_f = 0,71$, spot brun-mov**
AS-ST	$R_f = 0,47$, spot brun*
AS-Aa	$R_f = 0,71$, spot alungit slab mov**

*- sistemul de solvenți toluen:etanol:dimetilsulfoxid=10:2,5:0,5

** - sistemul de solvenți toluen:etanol:dimetilformamidă=10:2,5:0,5

Spectrele UV-VIS ale compușilor de tip (I) au fost realizate în soluție de NaOH 0,1N, pe un aparat UV/VIS SPECORD M40, Carl-Zeiss Jena (Tabelul II.6).

Tabelul II.6. Spectrele UV-VIS ale amidelor tip (I) sintetizate

Compusul	Spectrul UV-VIS (λ , nm; ϵ mol ⁻¹ .L.cm ⁻¹)
AS-An	225 268 299
AS-ClAn	224 242u 267 299u
AS-2CF ₃ An	224 240u 266u 340
AS-T	228 309
AS-SA	224 244u 278u 284 300u 342 (ϵ_{342} 8487,56)
AS-ST	224 243 278 287u 345 (ϵ_{345} 12197,24)
AS-Aa	223 244u 269u 333 (ϵ_{333} 6373,44)
AS-MBT	226 269 305

Spectrele IR au fost înregistrate în pastilă de bromură de potasiu și în cazul tuturor amidelor prezintă frecvențele caracteristice grupării amidice secundare, anume: ν_{NH} amidic între 3400-3300 cm⁻¹. În general însă este o bandă de intensitate mai scăzută și este acoperită (se suprapune) de banda ν_{OH} fenolic, de obicei mai intensă (amida AS-T ν_{NH} (cm⁻¹) 3400 l, neasociat; AS-2BT ν_{NH} (cm⁻¹) 3400 l; AS-ST ν_{NH} (cm⁻¹) 3260m-i; AS-6MBT ν_{NH} (cm⁻¹) 3240s).

Vibrațiile $\nu_{CN} + \delta_{NH}$ apar ca benzi intense între 1540-1560 cm⁻¹; vibrațiile $\nu_{NH} + \delta_{CN}$ apar ca benzi de intensitate medie sau mare între 1220-1260 cm⁻¹. Vibrația de valență ν_{CO} amidic apare în domeniul 1620-1680 cm⁻¹. Se observă, în cazul amidelor provenite de la aniline orto-substituite deplasarea acestei benzi comparativ cu anilidele substituite în alte poziții, datorită probabil împiedicării în primul caz a conjugării electronilor π din nucleul aromatic orto-substituit cu cei ai azotului amidic (pentru AS-2CF₃An ν_{CO} (cm⁻¹) 1654i; AS-3CF₃An ν_{CO} (cm⁻¹) 1620i; AS-4CF₃An ν_{CO} (cm⁻¹) 1630i; AS-ClAn ν_{CO} (cm⁻¹) 1630i. Valori mai mari se înregistrează și pentru amidele AS-2BT ν_{CO} (cm⁻¹) 1670i; AS-Aa ν_{CO} (cm⁻¹) 1680i.

Apar de asemenea benzile caracteristice grupei OH fenolice: ν_{OH} fenolic între 3300-3400 cm⁻¹, benzi largi de intensitate medie; ν_{C-O} fenolic între 1180-1230 cm⁻¹, intense; δ_{O-H} fenolic între 1300-1400 cm⁻¹, benzi mai largi.

În rest, toți compușii prezintă benzile caracteristice nucleului benzenic disubstituit în pozițiile 1,2- 1,3- respectiv 1,4- precum și banda "3050" specifică vibrațiilor C_{arom}-H (practic între 3000-3050-3080, ca benzi slabe).

Pentru amidele halogenate este mai dificil de apreciat poziția vibrațiilor caracteristice legăturii C-Hal, datorită numeroaselor benzi ce se suprapun.

Alte benzi caracteristice:

- amida AS-T, benzile caracteristice nucleului triazolic: 1535 cm^{-1} , 1445 cm^{-1} , 1400 cm^{-1} , 1300 cm^{-1}
- amida AS-2BT, benzile caracteristice nucleului benzotiazolic: 1530 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 710 cm^{-1}
- amida AS-SA benzile sulfonamidice ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) caracteristice: ν^{as} 1350s-m cm^{-1} ; ν^{s} 1170i cm^{-1} ; δ_{NH_2} 1520i cm^{-1} (suprapunere cu banda amidică II); $\nu_{\text{S-N}}$ 910i cm^{-1}
- amida AS-ST benzile caracteristice grupării sulfonamidice substituie ($-\text{SO}_2\text{NHR}$): ν^{as} 1340i cm^{-1} ; ν^{s} 1170i cm^{-1} ; δ_{NH_2} 1520i cm^{-1} ; $\nu_{\text{S-N}}$ 905m cm^{-1} ; benzile caracteristice nucleului tiazolic în domeniul $1535\text{-}1625\text{ cm}^{-1}$ (1560 , 1595 , 1620i); $1475\text{-}1535\text{ cm}^{-1}$ (1470m , 1495 , 1505s-m); $1385\text{-}1445\text{ cm}^{-1}$ (1410m); $1290\text{-}1345\text{ cm}^{-1}$ (1310 , 1330i)
- amida AS-Aa benzile caracteristice antipirinei: $\nu^{\text{as}}_{\text{CH}_3}$ (heterociclu aromatic) 2930s cm^{-1} ; $\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_3}$ (heterociclu aromatic) 2845s cm^{-1} ; $\delta^{\text{as}}_{\text{CH}}$ 1460i cm^{-1} ; $\delta^{\text{s}}_{\text{CH}}$ 1375m cm^{-1} ; $\nu_{\text{N-C ar}}$ 1305i cm^{-1} (suprapus probabil cu δ_{OH}); $\nu_{\text{N-C alif}}$ (din CH_3) 1230m-i cm^{-1} (suprapus probabil cu banda amidă I și cu $\nu_{\text{C-O fenolic}}$)
- amida AS-6MBT benzile caracteristice nucleului benzotiazolic: 1530l , 1460s și pentru restul $\text{CH}_3\text{-O-}$: $\nu^{\text{as}}_{\text{CH}}$ 2935 cm^{-1} , $\nu^{\text{s}}_{\text{CH}}$ 2830 cm^{-1} , $\delta^{\text{as}}_{\text{CH}}$ $1450\text{i} + 1430\text{u cm}^{-1}$, $\delta^{\text{s}}_{\text{CH}}$ 1360s cm^{-1} ; vibrațiile $\nu_{\text{CH}_3\text{-O-C ar}}$ în domeniul $1220\text{-}1280\text{ cm}^{-1}$ suprapuse peste alte benzi

Spectrele $^1\text{H-RMN}$, au fost înregistrate în DMSO-d_6 și sunt prezentate în Anexa 1. Pentru o înțelegere mai ușoară a atribuirilor spectrul conține structura compusului respectiv model cu numerotarea atomilor pentru care s-au făcut atribuirile.

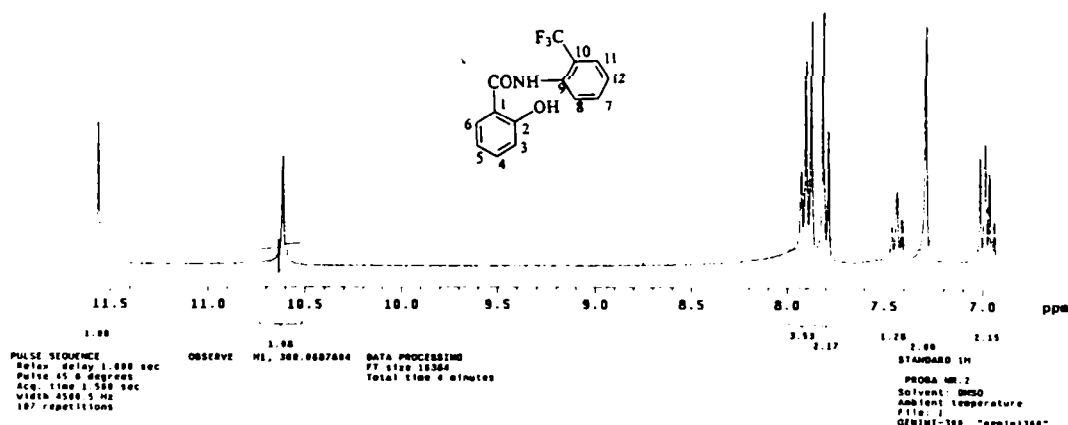
Tabelul II.7. Spectrele $^1\text{H-RMN}$ ale unora dintre amidele tip (I) sintetizate

Compusul	Spectrul $^1\text{H-RMN}$
AS-2CF ₃ An	dublet 6,95ppm, J(3,4)=7,58Hz – H ₃ ; dublet 7,00ppm, J(5,6)= 7,96Hz – H ₅ ; singlet 7,29ppm – NH ₂ ; triplet 7,44ppm, J(4,3)=7,60Hz – H ₄ ; dublet 7,80ppm, J(8,7)=8,70Hz – H ₈ , H ₁₀ ; dublet 7,89ppm, J(7,8)=8,70Hz – H ₇ , H ₁₁ ; dublet scindat 7,92ppm; J(6,5)=7,99Hz – H ₆ ; singlet 10,61ppm – NH-; singlet 11,58ppm – OH (Figura II.1a, sau în Anexa 1, Figura 1a)
AS-SA	triplet 6,99ppm, J(3,4)=7,70Hz, J(1,18) – H ₃ ; dublet 7,01ppm, J(5,6)=8,23Hz – H ₅ ; triplet 7,40ppm, J(4,3)=7,70Hz – H ₄ ; triplet 7,45ppm, J(11,10)=7,55Hz, J(11,7)=1,74Hz – H ₁₁ ; dublet 7,71ppm, J(12,7)=7,93Hz – H ₁₂ ; dublet 7,76ppm, J(7,12)=7,93Hz – H ₇ ; dublet scindat 8,02ppm, J(6,5)=8,01Hz, J(6,4)=1,77Hz – H ₆ ; dublet 8,18ppm, J(10,11)=8,20Hz – H ₁₀ ; singlet 10,77ppm – NH-; singlet 11,93ppm – OH (Anexa 1, Figura 2a)

Tabelul II.7. Spectrele ^1H -RMN ale unora dintre amidurile tip (I) sintetizate (continuare)

AS-ST	dublet 6,87ppm, $J(14,13)=4,50\text{Hz}$ – H_{14} ; singlet 6,91ppm; singlet scindat 7,33ppm, $J(5,3)=2,14\text{Hz}$ – H_5 ; dublet 7,37ppm, $J(13,14)=4,50\text{Hz}$ – H_{13} ; multiplet 7,50-7,62ppm – H_b, H_c ; singlet 7,66ppm – H_3 ; dublet 7,81ppm, $J(8,7)=8,70\text{Hz}$ – $\text{H}_8, \text{H}_{10}$; dublet 7,86ppm, $J(7,8)=8,70\text{Hz}$ – $\text{H}_7, \text{H}_{11}$; dublet 7,95ppm, $J(6,5)=8,17\text{Hz}$ – H_6, H_a ; singlet 10,46ppm, -NH-; singlet 10,53ppm – NH-; singlet 11,88ppm – OH (Anexa 1, Figura 3a)
AS-Aa	dublet 7,00ppm; $J(3,4)=8,84\text{Hz}$, $J(3,6)=0,84\text{Hz}$ – H_3 ; multiplet 7,29-7,40ppm doi dubleți, $J=7,57\text{Hz}$; multiplet 7,45-7,55ppm; singlet scindat 8,05ppm, $J(6,4)=2,37\text{Hz}$ – H_6 ; singlet 9,83ppm – NH-; singlet 12,22ppm – OH; singlet 2,20ppm – grupa CH_3 ; singlet 3,09ppm – grupa $\text{CH}_3\text{-N}$ semnalele de la 7,29-7,40ppm și de la 7,45-7,55ppm aparțin nucleului benzenic din aminoantipirină; H_4 este suprapus peste semnalele de la 7,45-7,55ppm (Anexa 1, Figura 4a)

În Tabelul II.7. sunt prezentate valorile și atribuirile specifice pentru spectrele ^1H -RMN ale amidurilor N-substituite ale acidului salicilic. Se observă existența la o valoare joasă a câmpului a semnalului caracteristic protonului N-H (10,5-10,9ppm) amidic și sulfonamidic și al celui N-H din nucleul aminoantipirinei la 9,83ppm; cele ale protonului grupei OH fenolice (11,5-12,2ppm); grupul de semnale specifice pentru rezonanța protonilor aromatici apare între 6,7-8,7ppm. La o valoare înaltă a câmpului apar semnalele caracteristice grupărilor metilice de tipul $\text{CH}_3\text{-C}$ (2,20ppm) și $\text{CH}_3\text{-N}$ (3,09ppm) din nucleul antipirinei – amida AS-Aa.



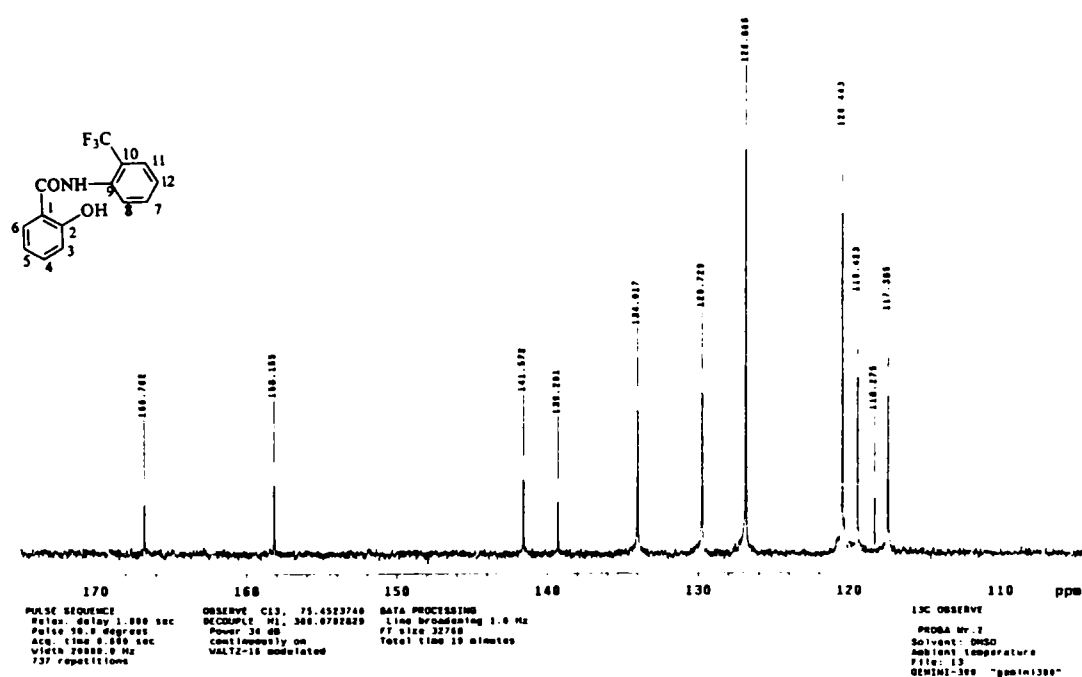
Spectrul ^1H -RMN (ppm): dublet 6,95, $J(3,4)=7,58\text{Hz}$, 1H; dublet 7,00, $J(5,6)=7,96\text{Hz}$, 1H; singlet 7,29; triplet 7,44, $J(4,3)=7,60\text{Hz}$, 1H; dublet 7,80, $J(8,7)=8,70\text{Hz}$, 2H; dublet 7,89, $J(7,8)=8,70\text{Hz}$, 2H; dublet scindat 7,92, $J(6,5)=7,99\text{Hz}$, 1H; singlet 10,61; singlet 11,58.

Figura II.1a. Spectrul ^1H -RMN al compusului AS-2CF₃An

În Tabelul II.8. sunt prezentate valorile și modul de atribuire al spectrelor ^{13}C -RMN pentru amide N-substituite ale acidului salicilic.

Tabelul II.8. Spectrele ^{13}C -RMN ale amidelor sintetizate

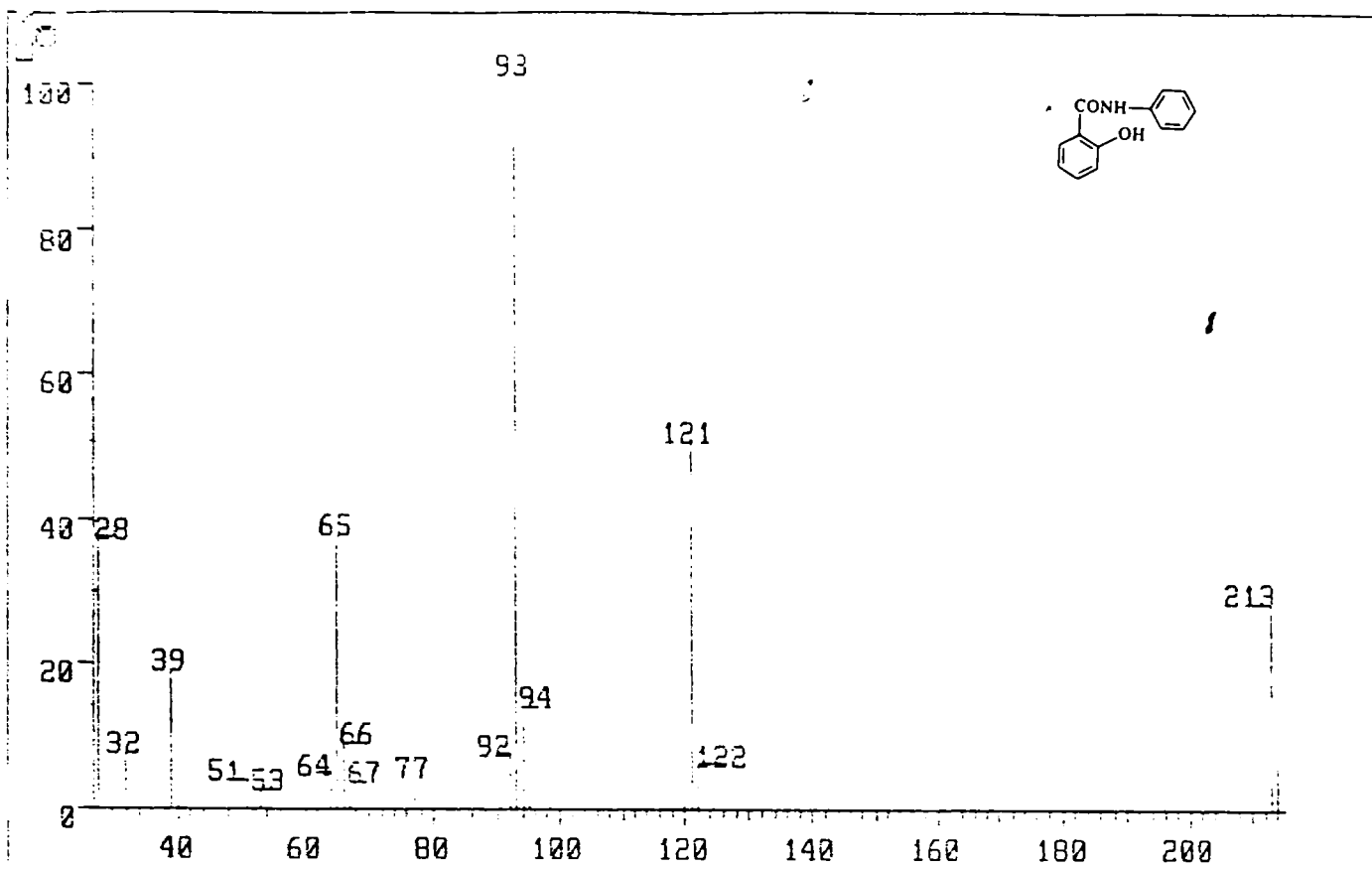
Compusul	Spectrul ^{13}C RMN
AS-2CF ₃ An	117,385ppm-C ₃ ; 119,423ppm-C ₅ ; 120,443ppm-C ₈ , C ₁₀ ; 126,866ppm-C ₇ , C ₁₁ ; 129,729ppm-C ₄ ; 134,017ppm-C ₆ ; (Figura II.1b, sau Anexa 1 Figura 1b)
AS-SA	117,239ppm-C ₃ ; 119,909ppm-C ₅ ; 125,426ppm-C ₁₁ ; 126,413ppm-C ₁₂ ; 126,477ppm-C ₇ ; 130,781ppm-C ₄ ; 133,483ppm-C ₆ ; 134,292ppm-C ₁₀ ; (Anexa 1, Figura 2b)
AS-ST	107,700ppm-C ₅ ; 108,396ppm-C ₁₄ ; 111,373ppm-C _b ; 120,482ppm-C ₈ , C ₁₀ ; 127,115ppm-C ₇ , C ₁₁ ; 127,341ppm-C ₁₃ ; 128,053ppm-C _c ; 128,701ppm-C ₃ ; 130,189ppm-C _a ; 132,163ppm-C ₆ ; (Anexa 1, Figura 3b)
AS-Aa	11,155ppm-CH ₃ ; 35,892ppm-N-CH ₃ ; 119,504ppm-C ₃ ; 123,889ppm; 126,623ppm; 128,403ppm- C ₄ ; 129,341ppm; 133,822ppm-C ₆ ; (Anexa 1, Figura 4b)



Spectrul ^{13}C -RMN(ppm): 117,385; 119,423; 120,443; 126,866; 129,729; 134,017

Figura II.1b. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului AS-2CF₃An

Spectrele de masă pentru amidurile sintetizate au fost înregistrate pe un sistem GS/MS MAT 212 cu un spectrometru de masă "Varian Finnigan MAT 312". Ca tehnică de lucru spectrele au fost înregistrate pe compuși purificați, sub formă de probe solide. Ele sunt prezentate selectiv astfel: în Figura II.2 spectrul de masă al compusului AS-An cu atribuirea picurilor de masă conform Tabelului II.9, iar în Anexa 1 spectrele de masă pentru: AS-ClAn (Figura 6), AS-2CF₃ (Figura 7), AS-SA (Figura 8), AS-ST (Figura 9), AS-Aa (Figura 10) și AS-6MBT (Figura 11). Atribuirile picurilor de masă corespunzătoare spectrelor sunt redată în Tabelele II.9 – II.15.



MS (m/e, (abundență relativă, %)): 213 (27), 122 (5), 121 (50), 94 (16), 93 (100), 92 (5), 77 (4), 67 (3), 66 (6), 65 (38), 64 (4), 53 (2), 51 (3), 39 (19), 32 (9), 28 (39)

Figura II.2. Spectrul de masă al amidei AS-An și atribuirile picurilor de masă

Tabelul II.9. Atribuirea picurilor de masă în spectrul amidei AS-An (și în Anexa 1, Figura 5)

m/e	Abundența %	Atribuire
213	27	M ⁺ , pic de masă
121	50	
93	100	
94	16	
66	6	
65	38	
39	19	
121	50	
77	4	

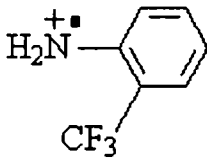
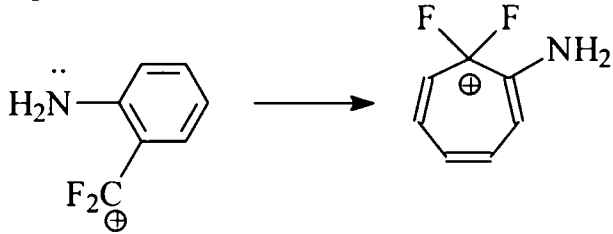
Tabelul II.10. Atribuirea picurilor de masă în spectrul amidei AS-ClAn (Anexa 1, Figura 6)

m/e	Abundența %	Atribuire
249	11	Picul molecular M ⁺ , 247; 249, două picuri în raport de 1:3 (M-Cl ³⁷)
247	29	
121	90	<p>121 (fragmentul C₇H₅O₂⁺) 120 = 121 - H</p>
93	42	
66	4	
65	77	
39	41	
120	3	
127	100	<p>PB (picul de bază): 127 (fragmentul C₆H₆ClN⁺•; 129 - fragmentul conține ³⁷Cl)</p>
129	62	

 Tabelul II.11. Atribuirea picurilor de masă în spectrul amidei AS-2CF₃An (Anexa 1, Figura 7)

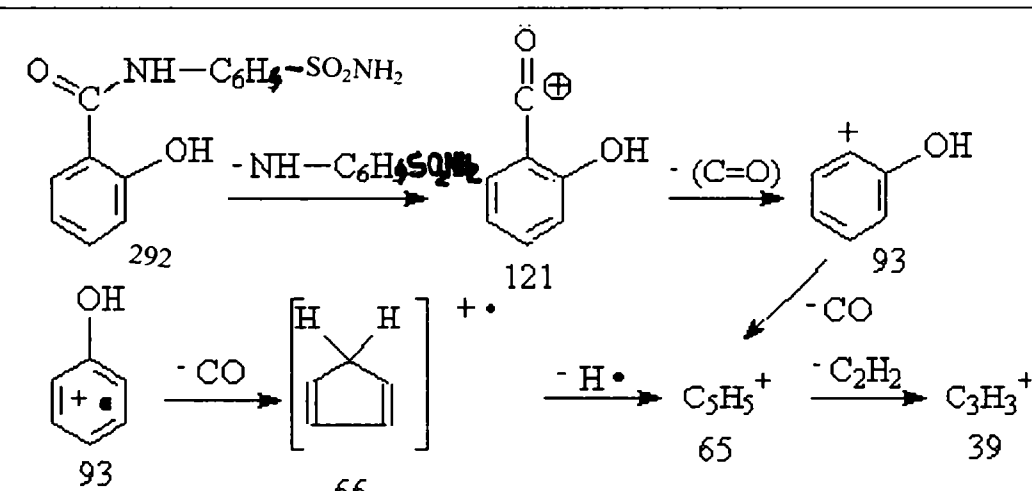
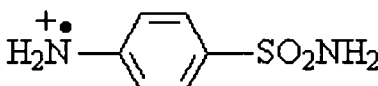
m/e	Abundența %	Atribuire*
281	41	Picul molecular M ⁺ . (¹⁹ F - monoizotopic)
121	100	<p>121 (fragmentul C₇H₅O₂⁺) - picul de bază 120 = 121 - H</p>
93	28	
65	40	
39	17	
120	17	

Tabelul II.11. (continuare)

161	88	Fragment de 2-trifluorometilanilină: 
142 141	2 17	Este posibilă apariția unui fragment de tipul (un fel de carbocation de tropiliu – cicloheptatrienil):  $M^+ \cdot - C_7H_5O_2^+ (121) - F \cdot = C_7H_5NF_2]^+ (141)$

* - în mod analog se fac atribuirile și pentru spectrele de masă ale amidelor AS-3CF₃An și As-4CF₃An

Tabelul II.12. Atribuirea picurilor de masă în spectrul amidei AS-SA (Anexa 1, Figura 8)

m/e	Abundența %	Atribuire
292	20	Picul molecular M ⁺ ·
122	15	 121 (fragmentul C ₇ H ₅ O ₂ ⁺) – picul de bază; 122 același fragment cu ¹³ C
121	100	
93	19	
65	30	
39	9	
93	9	
174	2	172 – fragmentul de p-aminosulfonamidă:
173	9	 173 – fragmentul cu un ¹³ C 174 – fragmentul cu ³⁴ S
172	43	
156	16	Fragmentul H ₂ NC ₆ H ₄ SO ₂ ⁺
64	3	SO ₂ ⁺ din sulfonamidă

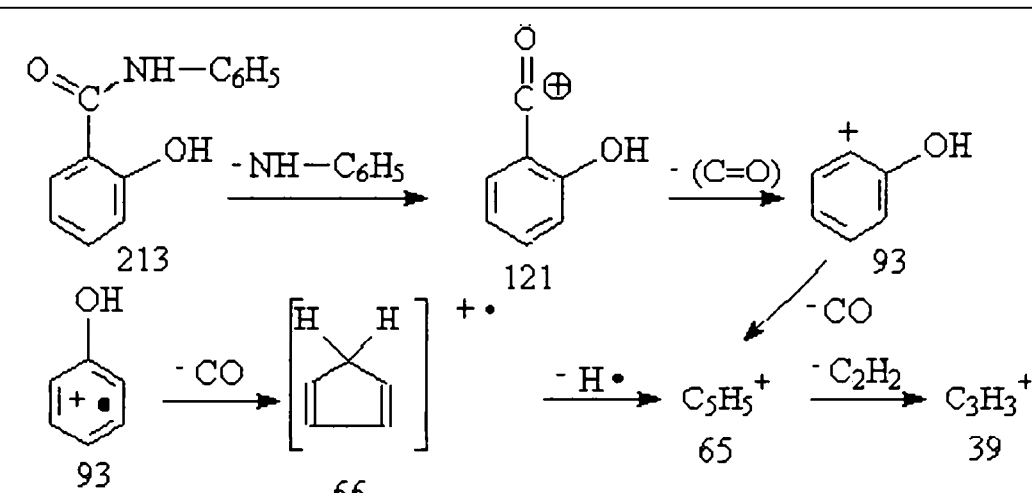
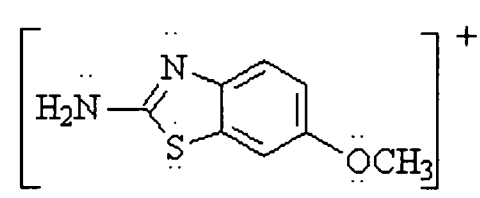
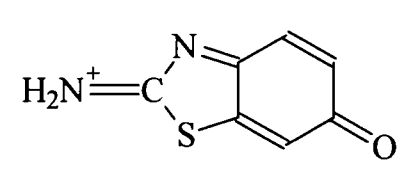
Tabelul II.13. Atribuirea picurilor de masă în spectrul amidei AS-ST (Anexa 1, Figura 9)

m/e	Abundența %	Atribuire
375	5	Picul molecular M^+ .
122	7	<p style="text-align: right;">R – rest sulfatiazol</p>
121	100	
93	31	
65	31	
39	2	
276	2	Fragmentul $M^+ - C_3H_3N_2S]^+$ (rest aminotiazol):
255	6	Fragment de sulfatiazol:
156	47	Fragmentul $H_2NC_6H_4SO_2]^+$

Tabelul II.14. Atribuirea picurilor de masă în spectrul amidei AS-Aa (Anexa 1, Figura 10)

m/e	Abundența %	Atribuire
324	24	Picul molecular M^+ ; $324 = M + 1$ (cu ^{13}C sau ^{15}N în moleculă)
323	30	
122	3	<p>121 - fragmentul $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2^+$; 122 același fragment cu ^{13}C</p>
121	37	
93	13	
65	16	
204	18	
203	54	<p>202 = 203 – H</p> <p>204 – fragmentul de aminoantipirină cu un ^{13}C sau ^{15}N în moleculă</p>
202	6	
84	99	Resturi de fragmentare din aminoantipirină: $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{O}$ respectiv $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2\text{O}$
83	36	
77	3	Fragmentul C_6H_5^+
57	36	Rest de CHN_2O din aminoantipirină
56	100	Picul de bază, fragmentul $\text{CON}_2]^+$ obținut din fragmentul de aminoantipirină din care se fragmentează: CH_3 (15); C_6H_5 (77) și un rest $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{NH}_2$ (55)

Tabelul II.15. Atribuirea picurilor de masă în spectrul amidei AS-MBT (Anexa 1, Figura 11)

m/e	Abundența %	Atribuire
300	59	Picul molecular M ⁺ .
121 93 65	85 37 61	
182 181 180	20 55 100	<p>Picul de bază – 180, fragmentul 6-metoxi-2-amino-benzotiazolic:</p>  <p>181 – picul de bază cu un ¹³C sau ¹⁵N în moleculă 182 – picul de bază cu un ³⁴S în moleculă</p>
165 166 167	96 19 5	<p>Picul de bază fără un fragment • CH₃ (180 - • CH₃):</p>  <p>166 – același fragment cu un ¹³C sau ¹⁵N în moleculă 167 – același fragment cu un ³⁴S în moleculă</p>

În concluzie, au fost sintetizate și caracterizate un număr de 11 amide N-substituite ale acidului salicilic. Conform Tabelului II.1. se observă că folosirea raportului de reactanți stabilit permite obținerea de randamente multumitoare în produs purificat. Randamentele depind de tipul aminei folosite. În cazul aminelor primare cu structuri mai complexe (compușii 6, 8, 9, 10, 11 din Tabelul II.1) timpii de reacție au fost prelungiți până la 6,5 ore.

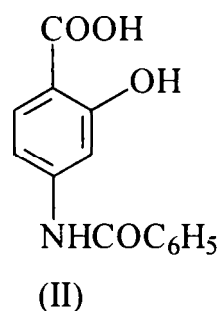
Foarte important este faptul că aceste condiții de reacție permit obținerea prin metoda prezentată a amidelor N-substituite ale acidului salicilic cu sulfanilamida (AS-SA), respectiv cu sulfatazolu (AS-ST). K.A. Jensen și S.C. Linholt, indică obținerea lor [236] prezentând însă o metodă mult mai complicată, pornind de la clorura acidului acetilsalicilic și amină în mediu de piridină, cu timpi lungi de reacție, separare greoaie și randamente mici. Amidele AS-2BT și AS-6MBT sunt compuși complet noi, neîntâlniți în literatura de specialitate consultată.

Analizele efectuate (analiza cantitativă, spectrele RMN, IR, de masă) confirmă structurile amidelor sintetizate. Dintre acestea, cele halogenate, trifluorurate, sunt menționate în literatură [50, 112], ele făcând parte din grupul *salicilanilidelor halogenate* cu proprietăți antiseptice, antifungice, antibacteriene, prezentate în capitolul I.1.2.4. Obținerea lor s-a înscris în seria încercărilor de lărgire a clasei de derivați ai acidului salicilic biologic activi dar fără folosirea variantei de lucru prezentate în acest capitol. În mod asemănător, în literatură a fost descrisă obținerea amidei N-substituite a acidului salicilic cu 3-amino-1H-1,2,4-triazol, dar folosind drept materii prime salicilatul de fenil și amina corespunzătoare [135]. Pentru compușii cunoscuți, caracteristicile fizico-chimice au fost completate cu date noi, furnizate de spectroscopia de masă și RMN, neîntâlnite în literatura referitoare la aceștia.

II.2. OBȚINEREA AMIDELOR N-SUBSTITUITE ALE ACIDULUI 4-N-BENZOILAMINO-2-HIDROXIBENZOIC (P-BENZOIL-AMINOSALICILIC)

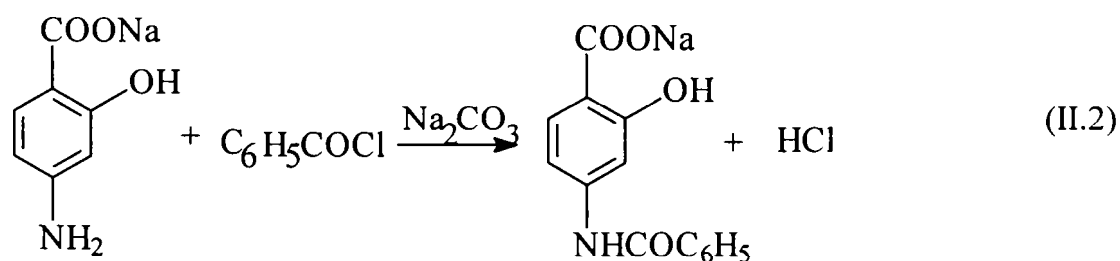
Sinteza acestei serii de compuși a pornit de la *acidul p-aminosalicilic* drept substanță model. *Acidul p-aminosalicilic (PAS)* a fost unul dintre primele tuberculostatice de sinteză [40, 237] și succesul său inițial a determinat încercări de obținere a unor derivați care să posede proprietăți cel puțin asemănătoare dacă nu superioare, eventual fără instalarea rezistenței microorganismelor la administrarea mai îndelungată. Dintre aceștia însă, singurul care a avut efect comparativ cu PAS-ul a fost derivatul benzoilat la gruparea aminică, *acidul 4-N-benzoilamino-2-hidroxi-benzoic (p-benzoil-aminosalicilic, BzPAS)* [40] (II).

Întrucât obținerea sa este relativ facilă, ne-am propus în primă etapă sinteza acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxi-benzoic, iar apoi sinteza unor amide N-substituite ale acestuia la gruparea carboxil – cu structura generală (III) – unde radicalul R provine de la amine primare și heterociclice.



II.2.1. SINTEZA ACIDULUI 4-N-BENZOILAMINO-2-HIDROXIBENZOIC (P-BENZOIL-AMINOSALICILIC, BzPAS)

În literatura de specialitate sunt descrise mai multe variante de obținere a acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxi-benzoic, fie în forma acidă liberă, fie ca sare de sodiu sau calciu [238, 239, 240]. În lucrare s-a optat pentru obținerea BzPAS pornind de la sarea de sodiu a acidului p-aminosalicilic (PASNa) și clorură de benzoil în mediu slab bazic, conform reacției:



Modul de lucru presupune suspendarea sării de sodiu a acidului p-aminosalicilic într-o soluție apoasă de carbonat de sodiu, urmată de încălzire pe baia de apă pentru solubilizare completă. Masa de reacție este răcită până la 70-80°C, când începe adăugarea în picături a clorurii de benzoil (timp de 25-30 minute). Se lucrează la un raport al reactanților PASNa: C₆H₅COCl = 1: 1,25. Reacția se perfectează pe baia de apă la fierbere timp de 40 minute, când se formează un precipitat abundent de sare de sodiu a acidului p-benzoil-aminosalicilic. Masa de reacție este răcită și diluată cu multă apă până la dizolvarea aproape completă a precipitatului. Din soluția limpede, obținută după filtrare, acidul liber este precipitat prin adaos de acid clorhidric soluție 15% sub agitare. Randamentul reacției a fost de aproximativ 72%, obținându-se un produs solid alb-roz cu p.t. = 248-250°C, care a fost caracterizat prin spectru IR și de masă.

Spectrul IR a fost înregistrat în pastilă de bromură de potasiu și prezintă benzile caracteristice vibrațiilor grupei carboxil aromatic: ν_{OH} (cm⁻¹) 3000s, asociat, bandă largă; δ_{O-H} (cm⁻¹) 1395I; γ_{OH} asociat (cm⁻¹) 900m; ν_{C-O} (cm⁻¹) 1305i.

Apar de asemenea benzile caracteristice grupei OH fenolice: ν_{OH} fenolic 3400m cm⁻¹; ν_{C-O} fenolic 1240 cm⁻¹, intensă; δ_{O-H} fenolic 1490 cm⁻¹, bandă ceva mai largă, intensă și medie.

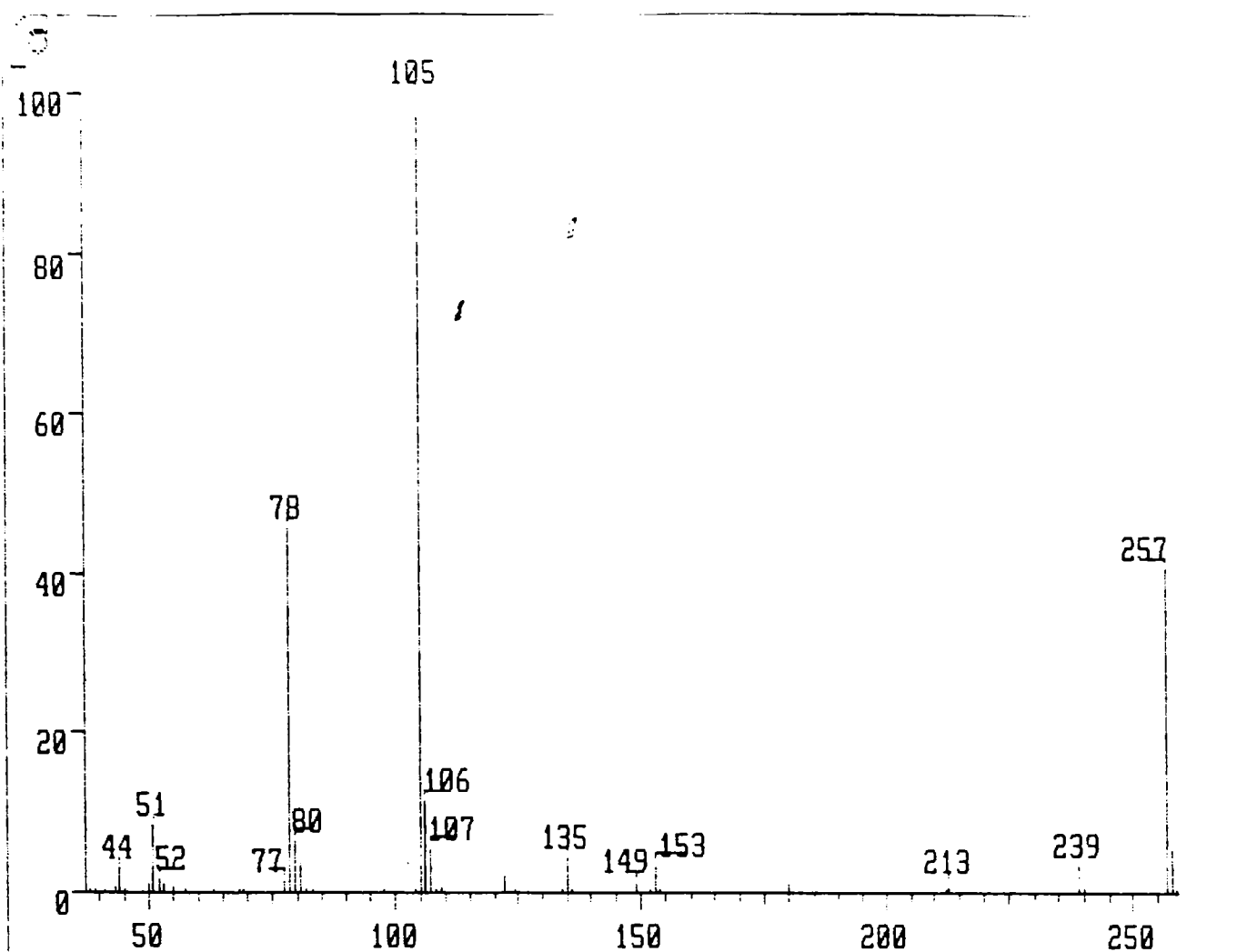
În rest, compusul prezintă benzile caracteristice nucleului benzenic trisubstituit în pozițiile 1,2,4-: 460s-m cm⁻¹; 825m cm⁻¹; 880m cm⁻¹; 970s cm⁻¹; 995m cm⁻¹; 1040s-m cm⁻¹; 1180I; 1240I; 1270m; precum și banda "3050" specifică vibrațiilor C_{arom}-H

De asemenea apar vibrațiile caracteristice grupării amidice substituie: ν_{NH} amidic 3400 cm⁻¹ suprapusă peste vibrația ν_{OH} fenolic; banda $\nu_{CN} + \delta_{NH}$ 1520I; vibrația $\nu_{NH} + \delta_{CN}$ 1270m; ν_{CO} amidic 1640i.

Spectrul de masă este prezentat în Figura II.3, iar atribuirea picurilor de masă în Tabelul II.16.

Tabelul II.16. Atribuirea picurilor de masă în spectrul acidului 4-N-benzoilamino-2-Hidroxibenzoic

m/e	Abundență %	Atribuire
257	41	Picul molecular M ⁺ .
106	10	Picul de bază – 105, fragment benzoil: $C_6H_5-C=O^{\oplus}$
105	100	
		106 – același fragment cu un ¹³ C
78	46	77 - C ₆ H ₅ ⁺
77	2	78 – același fragment cu un ¹³ C
52	2	Rest C ₄ H ₃ ⁺ obținut din fragmentul C ₆ H ₆ ⁺ prin îndepărtarea H• și a unui fragment C ₂ H ₂ ; 52 - același fragment cu un ¹³ C
51	8	

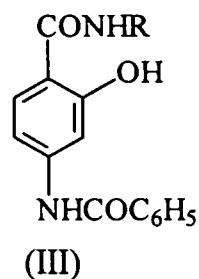


MS (m/e, (abundența relativă, %)): 257 (41), 239 (2), 213 (2), 153 (3), 149 (2), 135 (4), 107 (5), 106 (10), 105 (100), 80 (6), 78 (46), 77 (2), 52 (2), 51 (8), 44 (4)

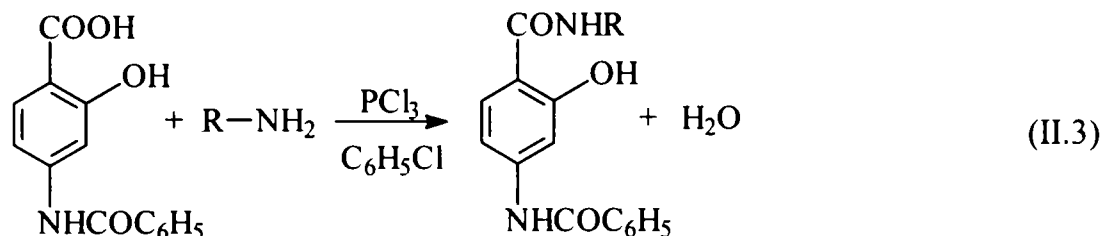
Figura II.3. Spectrul de masă al acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic și atribuirea picurilor de masă

II.2.2. SINTEZA AMIDELOR N-SUBSTITUITE ALE ACIDULUI 4-N-BENZOILAMINO-2-HIDROXIBENZOIC (P-BENZOIL-AMINOSALICILIC, BzPAS)

Amidele N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic, cu formula generală (III) constituie o clasă complet nouă de compuși.



La obținerea lor a fost folosită aceeași metodă generală de sinteză ca și pentru amidele N-substituite al acidului salicilic, prezentată detaliat în capitolul II.1.1 (reacția II.3). Aminele primare folosite sunt aceleași ca și în cazul amidelor acidului salicilic [241].


Tabelul II.17. Sinteza amidelor N-substituite ale BzPAS

Nr.compous Simbol	Structura Radicalului R	Formula molec. Masa	Timp de reacție (ore)	Randament %	Punctul de topire (°C)
1. BzPAS-An		C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ 332,362	6	70	232-235
2. BzPAS-ClAn		C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ 366,807	6,5	61	275-278
3. BzPAS-2CF ₃ An		C ₂₁ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃ 400,359	6,5	67	204-20
4. BzPAS-3CF ₃ An		C ₂₁ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃ 400,359	6,5	58	239-240
5. BzPAS-4CF ₃ An		C ₂₁ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃ 400,359	6,5	59	236-238
6. BzPAS-2BT		C ₂₁ H ₁₅ N ₃ O ₃ S 389,436	7	64	287-289*
7. BzPAS-T		C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃ 323,324	7	73	267-270*
8. BzPAS-SA		C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₅ S 411,436	7	61	243-246
9. BzPAS-ST		C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₅ S ₂ 494,551	7	73	315-317*
10. BzPAS-Aa		C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₄ 442,480	7	73	156-159*
11. BzPAS-MBT		C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₄ S 419,462	7	66	249-252*

* - punct de topire cu descompunere

A fost verificată solubilitatea compușilor sintetizați în diferiți solvenți. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul II.18.

Tabelul II.18. Datele de solubilitate ale amidelor sintetizate

Compusul	Datele de solubilitate*
BzPAS-An	1f, 2e, 3d, 4f, 5f, 6c, 7f, 8f, 9f, 10f
BzPAS-ClAn	1f, 2e, 3d, 4f, 5f, 6c, 7f, 8f, 9f, 10f
BzPAS-2CF ₃ An	1f, 2c, 3b, 4c, 5f, 6b, 7b, 8f, 9f, 10b
BzPAS-3CF ₃ An	1f, 2b, 3b, 4b, 5f, 6b, 7c, 9f, 10b
BzPAS-4CF ₃ An	1f, 2d, 3c, 4d, 5f, 6c, 7b, 8f, 9f, 10b
BzPAS-2BT	1f, 2f, 3b, 4e, 5f, 6b, 7f, 9f, 10e
BzPAS-T	1f, 2f, 3b, 4f, 5f, 6d, 7f, 8f, 9f, 10f
BzPAS-SA	1f, 2c, 3c, 4d, 5f, 6b, 7c, 8f, 9f, 10d
BzPAS-ST	1d, 2d, 3b, 4e, 5e, 6b, 7e, 8f, 9f, 10e
BzPAS-Aa	1d, 2d, 3c, 4d, 5f, 6b, 7d, 8f, 9f, 10d
BzPAS-MBT	1f, 2f, 3d, 4f, 5f, 6c, 7f, 8f, 9f, 10f

* *Solvenții utilizați:* 1 – cloroform; 2 – etanol; 3 – dimetilsulfoxid; 4 – dioxan; 5 – toluen; 6 – dimetilformamidă; 7 – acetonă; 8 – hexan; 9 – tetraclorură de carbon; 10 – metil-etil-cetonă.

Datele de solubilitate: a-miscibil; b-ușor solubil; c-moderat solubil; d-puțin solubil; e-greu solubil; f-insolubil

Se observă că solvenții în care acești compuși prezintă solubilitatea cea mai ridicată sunt dimetilsulfoxidul și dimetilformamida. Și în acest caz amidele substituie cu halogeni prezintă solubilitate ceva mai ridicată în etanol și acetonă. Nici unul dintre compuși nu este solubil în solvenți nepolari.

Amidele obținute au fost caracterizate prin punct de topire, analiză elementală cantitativă (Tabelul II.19.), cromatografie în strat subțire, spectroscopie IR și UV-VIS, spectroscopie de masă, spectroscopie ¹H-RMN și ¹³C-RMN.

Tabelul II.19. Rezultatele analizei cantitative pentru amidele sintetizate

Compusul	Teoretic				Experimental			
	%C	%H	%N	%S	%C	%H	%N	%S
BzPAS-An	72,29	4,82	8,43		71,82	5,01	8,56	
BzPAS-2CF ₃ An	63,00	3,75	7,00		63,81	4,04	6,81	
BzPAS-4CF ₃ An	63,00	3,75	7,00		63,76	4,09	7,21	
BzPAS-ST	55,87	3,64	11,34	12,95	56,27	4,39	10,69	12,58
BzPAS-Aa	67,87	4,98	12,67		66,68	5,31	12,14	

Rezultatele cromatografiei în strat subțire pe plăci cu fluorescență sunt prezentate în selecție în Tabelul II.20.

Tabelul II.20. Cromatografia în strat subțire a amidelor sintetizate

Compusul	Caracterizarea CSS
BzPAS-2CF ₃	R _f = 0,30, spot slab mov**
BzPAS-3CF ₃	R _f = 0,68, spot galben-brun*
BzPAS-4CF ₃	R _f = 0,71, spot galben-pal*
BzPAS-ST	R _f = 0,26, spot brun*
BzPAS-Aa	R _f = 0,78, spot brun**

*- sistemul de solvenți toluen:etanol:dimetilsulfoxid=10:2,5:0,5

** - sistemul de solvenți toluen:etanol:dimetilformamidă=10:2,5:0,5

Spectrele UV-VIS ale compușilor de tip (III) au fost realizate în soluție de NaOH 0,1N, pe un aparat UV/VIS SPECORD M40, Carl-Zeiss Jena (Tabelul II.21).

Tabelul II.21. Spectrele UV-VIS ale amidelor tip (III) sintetizate

Compusul	Spectrul UV-VIS (λ, nm; ε mol ⁻¹ .L.cm ⁻¹)
BzPAS-An	233 299
BzPAS-2CF ₃ An	222 265 308u
BzPAS-3CF ₃ An	228 267 302u
BzPAS-4CF ₃ An	220 240 295 350
BzPAS-2BT	225 265
BzPAS-T	227 278 312 (ε ₃₁₂ 12794,08)
BzPAS-SA	220 276 310u (ε ₂₇₆ 27520,1)
BzPAS-ST	220u 240 298 350 (ε ₂₉₈ 33806,48)
BzPAS-Aa	232 280 340 (ε ₂₈₀ 25804,4)
BzPAS-MBT	226 270 310

Spectrele IR au fost înregistrate în pastilă de bromură de potasiu și în cazul tuturor amidelor prezintă frecvențele caracteristice grupării amidice secundare, anume: ν_{NH amidic} între 3400-3300 cm⁻¹. În general însă este o bandă de intensitate mai scăzută și în cazul amidelor BzPAS-ClAn, BzPAS-T, BzPAS-2BT, BzPAS-MBT este acoperită (se suprapune) de banda ν_{OH fenolic}, de obicei mai intensă (amida BzPAS-An ν_{NH}(cm⁻¹) 3350s; BzPAS-2CF₃An ν_{NH} (cm⁻¹) 3298m; BzPAS-3CF₃An 3300s, 1 ν_{NH} (cm⁻¹) 3260m-i; BzPAS-4CF₃An ν_{NH} (cm⁻¹) 3400m;BzPAS-ST ν_{NH} (cm⁻¹) 3329m; BzPAS-Aa ν_{NH} (cm⁻¹) 3389s.

Vibrațiile ν_{CN} + δ_{NH} apar ca benzi intense sau medii între 1500-1540 cm⁻¹; vibrațiile ν_{NH} + δ_{CN} apar ca benzi de intensitate medie sau mare între 1240-1280 cm⁻¹. Vibrația de valență ν_{COamidic} apare în domeniul 1620-1680 cm⁻¹. Se observă și în seria amidelor BzPAS că în cazul celor provenite de la aniline orto-substituite această bandă este deplasată față de cea a anilidelor substituite în alte poziții, datorită probabil împiedicării în primul caz a conjugării electronilor π din nucleul aromatic orto-substituit cu cei ai azotului amidic (pentru BzPAS-2CF₃An ν_{CO} (cm⁻¹) 1674m; BzPAS-3CF₃An ν_{CO} (cm⁻¹) 1620m; BzPAS-4CF₃An ν_{CO} (cm⁻¹) 1630i; BzPAS-ClAn ν_{CO} (cm⁻¹) 1620i. Valori mai mari se înregistrează și pentru amidele BzPAS-2BT ν_{CO} (cm⁻¹) 1650i; BzPAS-T ν_{CO} (cm⁻¹) 1650i; BzPAS-Aa ν_{CO} (cm⁻¹) 1658i.

Apar de asemenea benzile caracteristice grupei OH fenolice: $\nu_{\text{OH fenolic}}$ între 3200-3450 cm^{-1} , benzi largi de intensitate slabă și medie; $\nu_{\text{C-O fenolic}}$ între 1190-1260 cm^{-1} , intense; $\delta_{\text{O-H fenolic}}$ între 1300-1500 cm^{-1} , benzi mai largi, intense și medii.

În rest toți compușii prezintă benzile caracteristice nucleului benzenic disubstituit în pozițiile 1,2- 1,3- respectiv 1,4- și trisubstituit 1,2,4- precum și banda "3050" specifică vibrațiilor $\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$ (între 3000-3050-3080, ca benzi slabe).

Pentru amidele halogenate este mai dificil de apreciat poziția vibrațiilor caracteristice legăturii C-Hal, datorită numeroaselor benzi ce se suprapun.

Alte benzi caracteristice:

- amida BzPAS-T, benzile caracteristice nucleului triazolic: 1600 cm^{-1} , 1520 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 1310 cm^{-1}
- amida BzPAS-2BT, benzile caracteristice nucleului benziazolic: 1520 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 708 cm^{-1}
- amida BzPAS-SA benzile sulfonamidice ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) caracteristice: ν^{as} 1345s cm^{-1} ; ν^{s} 1166i cm^{-1} ; δ_{NH_2} 1600i cm^{-1} (suprapunere cu banda amidică II); $\nu_{\text{S-N}}$ 907m cm^{-1}
- amida BzPAS-ST benzile caracteristice grupării sulfonamidice substituite ($-\text{SO}_2\text{NHR}$): ν^{as} 1323i cm^{-1} ; ν^{s} 1157i cm^{-1} ; δ_{NH_2} 1600i cm^{-1} ; $\nu_{\text{S-N}}$ 900s cm^{-1} ; benzile caracteristice nucleului triazolic în domeniul 1535-1625 cm^{-1} (1536i, 1600i, 1620m); 1475-1535 cm^{-1} ; 1385-1445 cm^{-1} (1402m, 1428i); 1290-1345 cm^{-1} (1323i)
- amida BzPAS-Aa benzile caracteristice antipirinei: $\nu^{\text{as}}_{\text{CH}_3}$ (heterociclu aromatic) 3105s cm^{-1} ; $\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_3}$ (heterociclu aromatic) 2920s cm^{-1} ; $\delta^{\text{as}}_{\text{CH}}$ 1456s cm^{-1} ; $\delta^{\text{s}}_{\text{CH}}$ 1371s cm^{-1} ; $\nu_{\text{N-C ar}}$ 1309i cm^{-1} ; $\nu_{\text{N-C alif}}$ (din CH_3) 1257m-i cm^{-1} (suprapus probabil cu banda amidă I și cu $\nu_{\text{C-O fenolic}}$)
- amida BzPAS-MBT benzile caracteristice nucleului benziazolic: 1530i, 1460s și pentru restul $\text{CH}_3\text{-O-}$: $\nu^{\text{as}}_{\text{CH}}$ 2840 cm^{-1} , $\nu^{\text{s}}_{\text{CH}}$ 2810 cm^{-1} , $\delta^{\text{as}}_{\text{CH}}$ 1450m cm^{-1} , $\delta^{\text{s}}_{\text{CH}}$ 1300s cm^{-1} ; vibrațiile $\nu_{\text{CH}_3\text{-O-C ar}}$ în domeniul 1220-1280 cm^{-1} suprapuse peste alte benzi

Spectrele $^1\text{H-RMN}$, au fost înregistrate în DMSO-d_6 și sunt prezentate în Anexa 1. În Tabelul II.22 sunt prezentate valorile și atribuirile specifice pentru spectrele $^1\text{H-RMN}$ ale amidelor N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic. Se observă existența la o valoare joasă a câmpului a semnalului caracteristic protonului N-H (10,4-10,7ppm) amidic și sulfonamidic și al celui N-H din aminoantipirină la 9,68ppm; cele ale protonului grupei OH fenolice (11,3-12,4ppm); grupul de semnale specifice pentru rezonanța protonilor aromatici apare între 6,7-8,7ppm. La o valoare înaltă a câmpului apar semnalele caracteristice grupărilor metilice de tipul $\text{CH}_3\text{-C}$ (2,20ppm) și $\text{CH}_3\text{-N}$ (3,90ppm) din nucleul antipirinei – amida BzPAS-Aa.

Tabelul II.22. Spectrele $^1\text{H-RMN}$ ale unora din amidele tip (III) sintetizate

Compusul	Spectrul $^1\text{H RMN}$
BzPAS-2CF ₃ An	dublet scindat 7,33ppm, $J(12,7)=8,76\text{Hz}$, $J(12,10)=1,89\text{Hz}$ – H ₁₂ ; multiplet 7,48-7,65ppm – H ₃ +H ₅ , H ₁₁ +H ₁₀ ; dublet 7,75ppm, $J(7,12)=8,76\text{ Hz}$ – H ₇ ; dublet 7,93ppm, $J(2,3)=7,97\text{Hz}$ – H ₂ , H ₆ ; singlet 10,47ppm - -NH-; coalescență – 11,37ppm; semnalele nucleului fenilic (a, b, c): 7,48-7,65ppm și 7,93ppm, suprapuse peste semnalele deja alocate (Figura II.4a, sau în Anexa 1 Figura 12a)

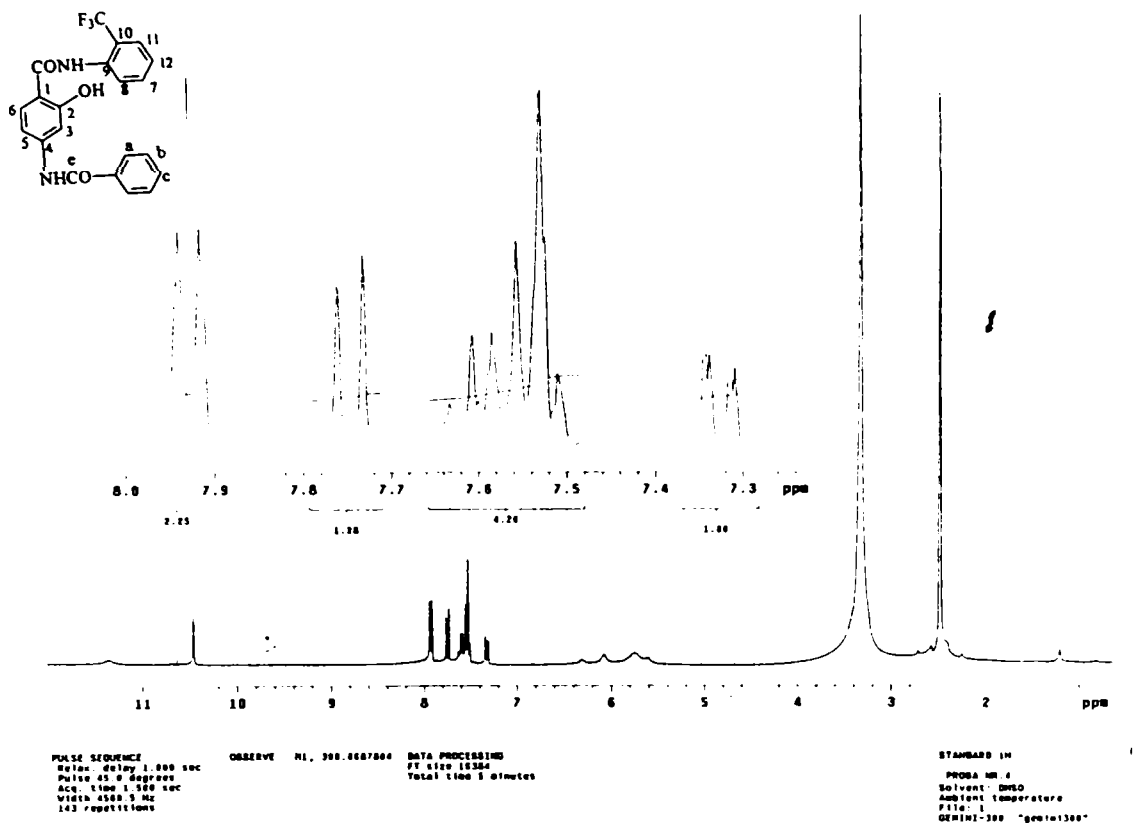
Tabelul II.22. Spectrele ^1H -RMN ale unora din amidele tip (III) sintetizate (continuare)

BzPAS-SA	singlet 7,30ppm – NH_2 ; dublet 7,36ppm, $J(5,6)=8,75\text{Hz}$ – H_5 ; multiplet 7,50-7,62ppm – H_b, H_c ; singlet 7,68ppm – H_3 ; dublet 7,81ppm, $J(8,7)=8,70\text{Hz}$ – $\text{H}_8, \text{H}_{10}$; dublet 7,89ppm, $J(7,8)=8,70\text{Hz}$ – $\text{H}_7, \text{H}_{11}$; multiplet 7,92-8,00ppm – H_6, H_a ; singlet 10,47ppm – NH -; singlet 10,54ppm – NH -; semnal coalescent 11,91ppm – OH (Anexa 1, Figura 13a)
BzPAS-ST	dublet 6,87ppm, $J(14,13)=4,50\text{Hz}$ – H_{14} ; singlet 6,91ppm; singlet scindat 7,33ppm, $J(5,3)=2,14\text{Hz}$ – H_5 ; dublet 7,37ppm, $J(13,14)=4,50\text{Hz}$ H_{13} ; multiplet 7,50-7,62ppm H_b, H_c ; singlet 7,66ppm H_3 ; dublet 7,81ppm, $J(8,7)=8,70\text{Hz}$ – $\text{H}_8, \text{H}_{10}$; dublet 7,86ppm, $J(7,8)=8,70\text{Hz}$ – $\text{H}_7, \text{H}_{11}$; dublet 7,95ppm, $J(6,5)=8,17\text{Hz}$ – H_6, H_a ; singlet 10,46ppm – NH -; singlet 10,53ppm – NH -; singlet 11,88ppm – OH (Anexa 1, Figura 14a)
BzPAS-Aa	multiplet 7,29-7,40ppm – H_3+H_5 ; multiplet 7,45-7,66ppm; dublet 7,94ppm, $J(6,5)=7,70\text{Hz}$ – H_6 ; dublet 7,99ppm, $J=8,73\text{Hz}$; singlet 9,68ppm – NH -; singlet 10,44ppm – NH -; singlet 12,38ppm – OH ; singlet 2,20ppm – grupa CH_3 ; singlet 3,90ppm – grupa $\text{CH}_3\text{-N}$; raportul celor trei tipuri de semnale în zona de deplasare chimică 7,20-8,10ppm este 1:2:1; protonii celor două nuclee fenilice se pot regăsi suprapuși în cele două tipuri de semnale nealocate mai sus (Anexa 1, Figura 15a)

În Tabelul II.23. sunt prezentate valorile și modul de atribuire al spectrelor ^{13}C -RMN pentru amide N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic.

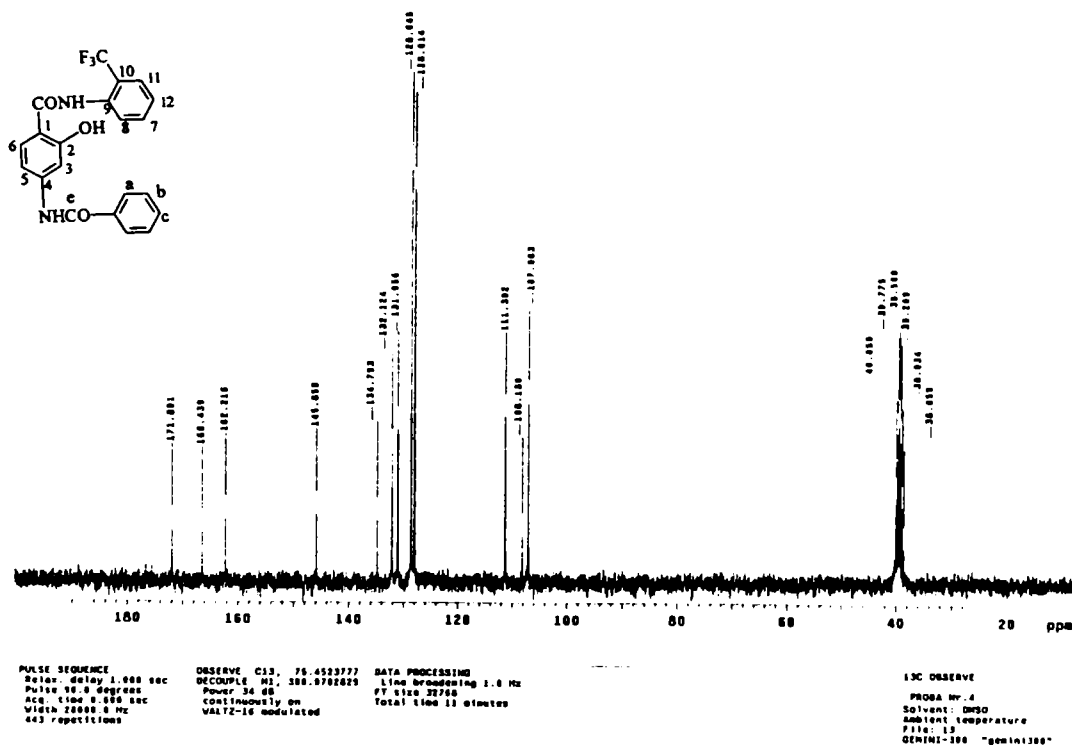
Tabelul II.23. Spectrele ^{13}C -RMN ale amidelor tip (III) sintetizate

Compusul	Spectrul ^{13}C -RMN
BzPAS-2CF ₃ An	107,063ppm – C_{12} ; 111,302ppm – C_7 ; 128,014ppm – C_3, C_5 ; 128,645ppm – $\text{C}_{10}, \text{C}_{11}$; 131,056ppm – C_2 ; 132,124ppm – C_6 ; 162,216ppm; 166,439ppm- C_d, C_e (Figura II.4b, sau în Anexa 1 Figura 12b)
BzPAS-SA	107,710ppm C_5 ; 111,399ppm C_b ; 120,540ppm $\text{C}_8, \text{C}_{10}$; 126,930ppm $\text{C}_7, \text{C}_{11}$; 128,095ppm C_c ; 128,710ppm C_3 ; 130,231ppm C_a ; 132,172ppm C_6 ; 166,455ppm; 166,601ppm- C_d, C_e (Anexa 1, Figura 13b)
BzPAS-ST	107,700ppm C_5 ; 108,396ppm C_{14} ; 111,373ppm C_b ; 120,482ppm $\text{C}_8, \text{C}_{10}$; 127,115ppm $\text{C}_7, \text{C}_{11}$; 127,341ppm C_{13} ; 128,053ppm C_c ; 128,701ppm C_3 ; 130,189ppm C_a ; 132,163ppm C_6 ; 166,423ppm; 166,536ppm- C_d, C_e (Anexa 1, Figura 14b)
BzPAS-Aa	11,115ppm – CH_3 ; 35,989ppm – N-CH_3 ; 107,645ppm C_5 ; 110,994ppm; 123,840ppm; 126,574ppm; 128,014ppm; 128,661ppm C_3 ; 129,357ppm; 132,075ppm C_6 ; 166,342ppm; 168,008ppm- C_d, C_e (Anexa 1, Figura 15b)



Spectrul ¹H-RMN (ppm): dublet scindat 7,33, J(12,7)=8,76Hz, J(12,10)=1,89Hz, 1H; multiplet 7,48-7,65; dublet 7,75, J(7,12)=8,76 Hz, 1H; dublet 7,93, J(2,3)=7,97Hz, 2H; singlet 10,47; coalescență – 11,37; 7,48-7,65; 7,93

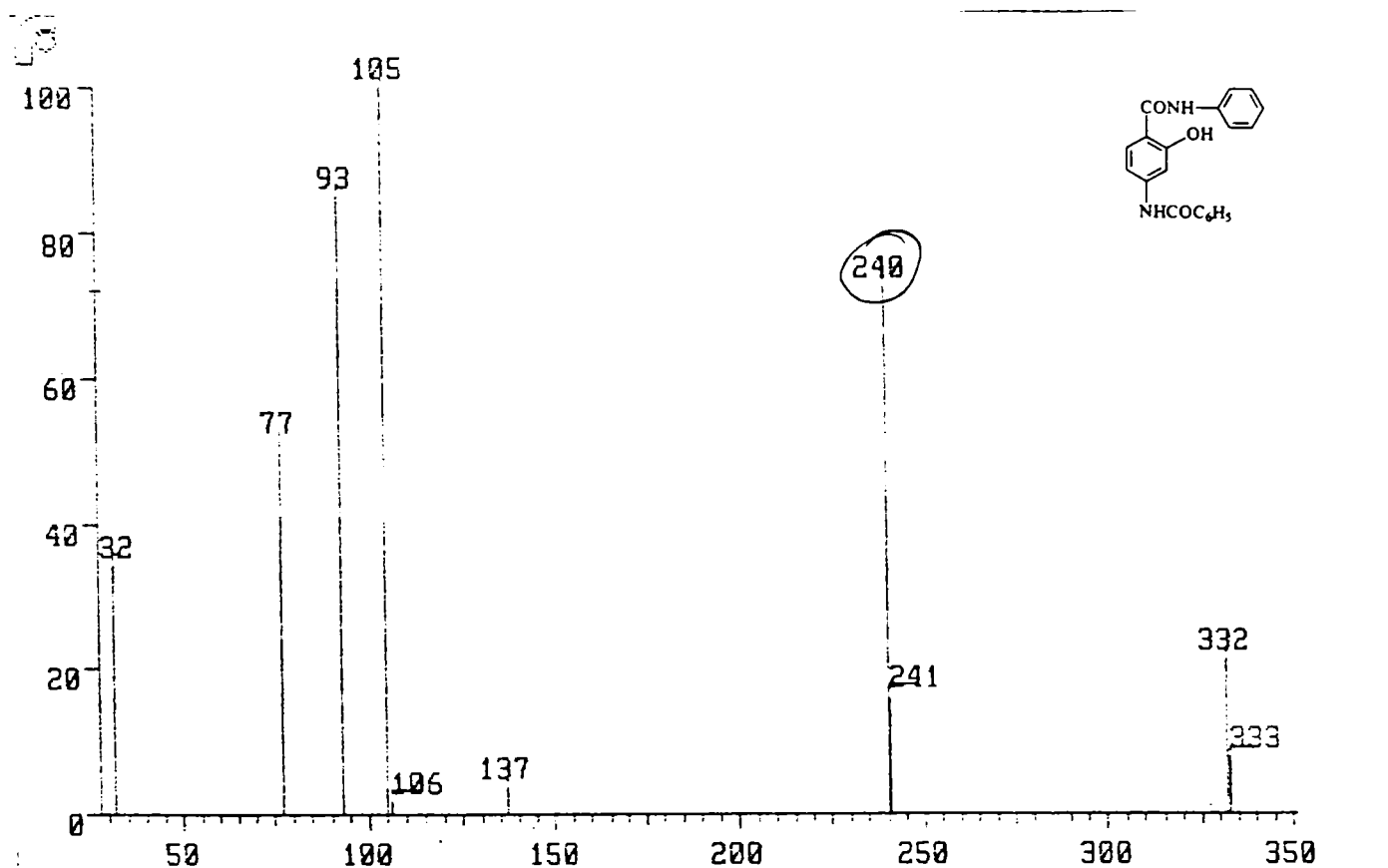
Figura II.4a. Spectrul ¹H-RMN al amidei BzPAS-2CF₃An



Spectrul ¹³C-RMN(ppm): 107,063; 113,302; 128,014; 128,645; 131,056; 132,124; 162,216; 166,439.

Figura II.4b. Spectrul ¹³C-RMN al amidei BzPAS-2CF₃An

Spectrele de masă pentru amidele acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic sintetizate au fost înregistrate pe un sistem GS/MS MAT 212 cu un spectrometru de masă "Varian Finnigan MAT 312". Ca tehnică de lucru spectrele au fost înregistrate pe compuși purificați sub formă de probe solide. Ele sunt prezentate selectiv astfel: în Figura II.5. spectrul de masă al compusului BzPAS-An cu atribuirea picurilor de masă conform Tabelului II.24., iar în Anexa 1 spectrele de masă pentru: BzPAS-ClAn (Figura 17), BzPAS-4CF₃An (Figura 18), BzPAS-Aa (Figura 19) și BzPAS-6MBT (Figura 20). Atribuirile picurilor de masă aferente acestor spectre este prezentată în Tabelele II.24-II.28.



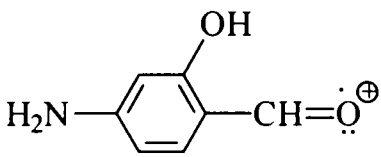
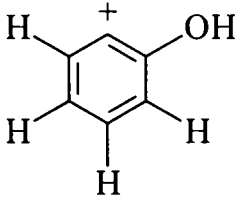
MS (m/e, (abundența relativă, %)): 333 (10), 332 (21), 241 (18), 240 (72), 137 (4), 106 (2), 105 (100), 93 (86), 77 (52), 32 (38)

Figura II.5. Spectrul de masă al amidei BzPAS-An și atribuirea picurilor de masă

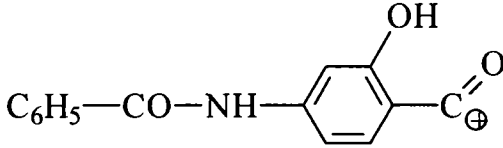
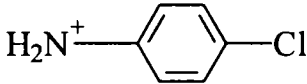
Tabelul II.24. Atribuirea picurilor de masă pentru amida BzPAS-An (în Anexa 1, Figura 16)

m/e	Abundență %	Atribuire
333	10	Picul molecular M ⁺ (332)
332	21	333 – același fragment cu un ¹³ C în moleculă
241	18	240 – fragmentul p-benzoil-aminosaliciloi:
240	72	$\text{C}_6\text{H}_5\text{—CO—NH—} \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3\text{—} \\ \\ \text{C}=\text{O}^{\oplus} \end{array}$ 241 – același fragment cu un ¹³ C

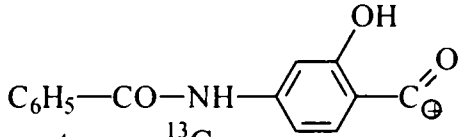
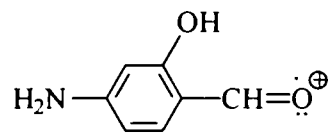
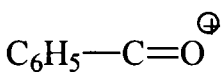
Tabelul II.24. (continuare)

137	4	Fragment de tipul: 
106 105	2 100	Picul de bază – 105, fragment benzoil: $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{O}^{\oplus}$ 106 – același fragment cu un ^{13}C
93	86	$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^+$ - rest fenolic: 
77	52	C_6H_5^+

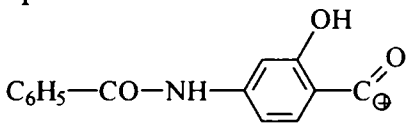
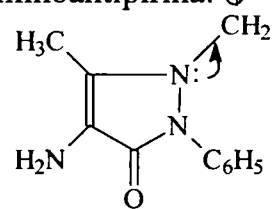
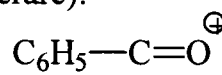
Tabelul II.25. Atribuirea picurilor de masă pentru amida BzPAS-ClAn (Anexa 1, Figura 17)

m/e	Abundență %	Atribuire
368 366	11 29	Picul molecular M^+ - 366 368 – $\text{M} + 2$ (conține izotopul ^{37}Cl)
241 240	18 100	Picul de bază: 240 – fragmentul p-benzoil-aminosalicilic:  241 – același fragment cu un ^{13}C
129 127	12 36	127 – rest de p-cloranilină:  129 – același fragment ce conține ^{37}Cl
106 105	10 85	105, fragment benzoil: $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}=\text{O}^{\oplus}$ 106 – același fragment cu un ^{13}C
78	46	$\text{C}_6\text{H}_6^{+*}$ din fragmente de tip $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}$ sau $\text{XC}_6\text{H}_5\text{Y}$
51	5	Rest C_4H_3^+ obținut din fragmentul $\text{C}_6\text{H}_6^{+*}$ prin îndepărtarea H^\bullet și a unui fragment C_2H_2

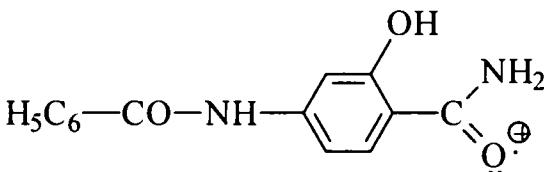
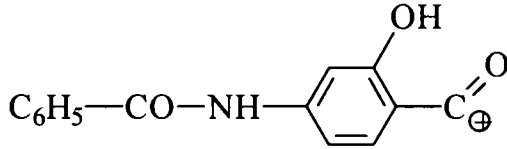
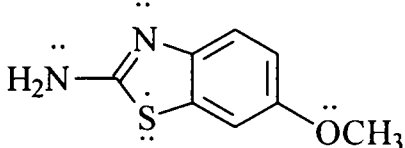
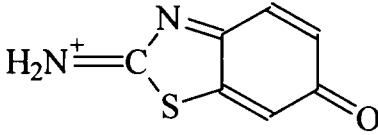
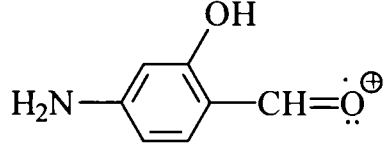
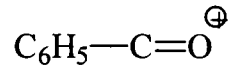
Tabelul II.26. Atribuirea picurilor de masă pentru amida BzPAS-4CF₃An (Anexa 1, Figura 18)

m/e	Abundență %	Atribuire
400	8	Picul molecular M ⁺ .
241	19	240 – fragmentul p-benzoil-aminosaliciloil:  241 – același fragment cu un ¹³ C
240	59	
137	2	Fragment de tipul: 
106	4	Picul de bază – 105, fragment benzoil:  106 – același fragment cu un ¹³ C
105	100	
77	42	C ₆ H ₅ ⁺

Tabelul II.27. Atribuirea picurilor de masă pentru amida BzPAS-Aa (Anexa 1, Figura 19)

m/e	Abundență %	Atribuire
441	5	Picul molecular: M ⁺ - 1
240	4	240 – fragmentul p-benzoil-aminosaliciloil: 
204	9	203 – fragment de aminoantipirină:  204 – fragmentul de aminoantipirină cu un ¹³ C sau ¹⁵ N în moleculă
203	35	
106	4	105, fragment benzoil (se poate considera picul de bază, întrucât în spectru abundență de 100% are picul de 28, reprezentând N ₂ ⁺ - aer în aparat și nu se ia în considerare):  106 – același fragment cu un ¹³ C
105	44	
84	37	Resturi de fragmentare din aminoantipirină: C ₃ H ₄ N ₂ O respectiv
83	10	C ₃ H ₃ N ₂ O
77	19	C ₆ H ₅ ⁺
57	17	Rest de CHN ₂ O din aminoantipirină
56	42	Picul de bază, fragmentul CON ₂ J ⁺ obținut din fragmentul de aminoantipirină din care se fragmentează: CH ₃ (15); C ₆ H ₅ (77) și un rest H ₃ C-C=C-NH ₂ (55)

Tabelul II.28. Atribuirea picurilor de masă pentru amida BzPAS-MBT (Anexa 1, Figura 20)

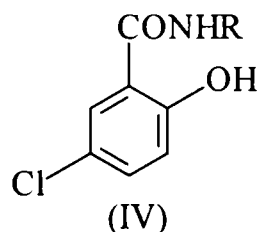
m/e	Abundență %	Atribuire
419	24	Picul molecular M^+ .
314	4	Rest de la compusul de bază: $M^+ - C_6H_5-C^+O$
257	4	
241	2	240 – fragmentul p-benzoil-aminosalicilicil:
240	17	
		241 – același fragment cu un ^{13}C
182	6	Picul de bază – 180, fragmentul 6-metoxi-2-amino-benzotiazolic:
181	12	
180	100	
		181 – picul de bază cu un ^{13}C sau ^{15}N în moleculă
		182 – picul de bază cu un ^{34}S în moleculă
165	29	Picul de bază fără un fragment $\bullet CH_3$:
166	2	
167	1	
		166 – același fragment cu un ^{13}C sau ^{15}N în moleculă
		167 – același fragment cu un ^{34}S în moleculă
138	4	137 - fragment de tipul:
137	7	
		138 – același fragment cu un ^{13}C
135	4	Fragment provenit de la benzotiazol cu ^{34}S
106	7	105, fragment benzoil:
105	68	
		106 – același fragment cu un ^{13}C
78	46	$C_6H_6^{+}$ din fragmente de tip C_6H_5X sau XC_6H_5Y
51	5	Rest $C_4H_3^+$ obținut din fragmentul $C_6H_6^{+}$ prin îndepărtarea $H\bullet$ și a unui fragment C_2H_2

În concluzie, au fost sintetizate și caracterizate un număr de 11 amide N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxi-benzoic. Conform Tabelului II.17. se observă că folosirea raportului de reactanți stabilit permite obținerea de randamente mulțumitoare în produs purificat, comparabile cu cele obținute pentru amidele N-substituite ale acidului salicilic. Randamentele depind de tipul aminei folosite. Timpii de reacție au fost mai mari decât în cazul amidelor acidului salicilic (6,5-7 ore). În cazul folosirii aminelor primare cu structuri mai complexe (compuși 6-11 din Tabelul II.17) timpii de reacție au fost prelungiți până la 7 ore.

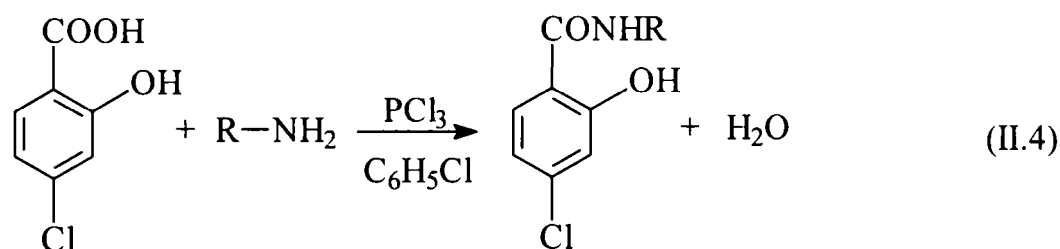
Foarte important este faptul că aceste condiții de reacție permit obținerea de amide N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxi-benzoic prin aceeași metodă ca și în capitolul II.1.2. Aceștia sunt compuși noi; în cazul amidei BzPAS-SA au existat unele încercări mai vechi de sinteză prin metoda clorurilor acide [201], dar cu randamente nesatisfăcătoare (literatura mai menționează pe linia încercărilor de obținere a derivaților de acid p-aminosalicilic amida acestuia cu sulfanilamida [203, 242]). Analizele efectuate (analiza cantitativă, spectrele RMN, IR, de masă) confirmă structurile amidelor sintetizate.

II.3. OBȚINEREA AMIDELOR N-SUBSTITUITE ALE ACIDULUI 5-CLOROSALICILIC

Amidele N-substituite ale acidului 5-clorosalicilic la cu formula generală (IV) au fost obținute prin aceeași metodă generală de sinteză ca și amidele N-substituite al acidului salicilic, prezentată detaliat în capitolul II.1.2 (reacția II.4.).



Aminele primare folosite sunt aceleași ca și în cazul amidelor acidului salicilic. În acest grup au fost incluse și amidele polihalogenate, compuși menționați pentru proprietățile lor biologice în capitolul I.1.2.4.

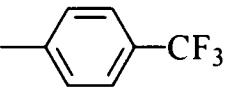
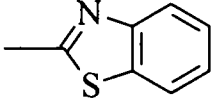
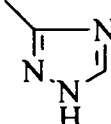
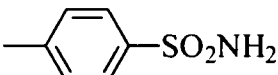
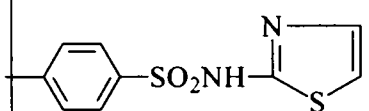
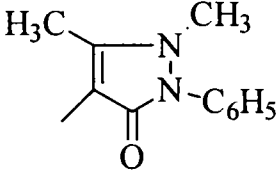


Rezultatele practice ale sintezelor efectuate sunt prezentate în Tabelul II.29. În acest tabel sunt menționate și simbolurile prescurtate atribuite compușilor și care pentru simplificare vor fi folosite și în continuare pentru această serie.

Tabelul II.29. Sinteza amidelor N-substituite ale acidului 5-clorosalicilic

Nr.compus Simbol	Structura Radicalului R	Formula molec. Masa	Timp de reacție (ore)	Randamentul %	Punctul de topire (°C)
1. CIAS-An		C ₁₃ H ₁₀ ClNO ₂ 247,683	6	68	222-225
2. CIAS-ClAn		C ₁₃ H ₉ Cl ₂ NO ₂ 282,128	6	57	235-237
3.CIAS-2CF ₃ An		C ₁₄ H ₉ ClF ₃ NO ₂ 315,547	6	64	159-161
4.CIAS-3CF ₃ An		C ₁₄ H ₉ ClF ₃ NO ₂ 315,547	6	59	198-200

Tabelul II.29. Sinteza amidelor N-substituite ale acidului 5-clorosalicilic (continuare)

5. CIAS-4CF ₃ An		C ₁₄ H ₉ ClF ₃ NO ₂ 315,547	6	53	217-220
6. CIAS-2BT		C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O ₂ S 304,757	7	58	278-280*
7. CIAS-T		C ₉ H ₇ ClN ₄ O ₂ 238,65	7	55	287-290*
8. CIAS-SA		C ₁₃ H ₁₁ ClN ₃ O ₄ S 326,777	7	70	258-260
9. CIAS-ST		C ₁₆ H ₁₂ ClN ₃ O ₄ S ₂ 409,809	7	56	262-265
10. CIAS-Aa		C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ 357,794	7	67	274-277

A fost verificată solubilitatea compușilor sintetizați în diferiți solvenți. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul II.30.

Tabelul II.30. Datele de solubilitate ale amidelor sintetizate

Compușul	Datele de solubilitate*
CIAS-An	1f, 2b, 3b, 4b, 5d, 6b, 7b, 9f, 10b
CIAS-ClAn	1f, 2b, 3b, 4b, 5e, 6b, 7b, 9f, 10b
CIAS-2CF ₃ An	1c, 2b, 3b, 4b, 5c, 6b, 7b, 9c, 10b
CIAS-3CF ₃ An	1f, 2b, 3b, 4b, 5b, 6b, 7b, 9f, 10b
CIAS-4CF ₃ An	1f, 2b, 3b, 4b, 5c, 6b, 7b, 9f, 10c
CIAS-2BT	1f, 2f, 3c, 4f, 5f, 6c, 7f, 9f, 10c
CIAS-T	1f, 2f, 3b, 4f, 5f, 6b, 7f, 9f, 10f
CIAS-SA	1f, 2c, 3c, 4e, 5f, 6c, 7f, 9f, 10f
CIAS-ST	1f, 2e, 3b, 4f, 5f, 6b, 7f, 9f, 10f
CIAS-Aa	1f, 2d, 3b, 4d, 5f, 6c, 9f, 10f

* Solvenții utilizați: 1 – cloroform; 2 – etanol; 3 – dimetilsulfoxid; 4 – dioxan; 5 – toluen; 6 – dimetilformamidă; 7 – acetona; 8 – hexan; 9 – tetraclorură de carbon; 10 – metil-etil-cetona.

Datele de solubilitate: a-miscibil; b-ușor solubil; c-moderat solubil; d-puțin solubil; e-greu solubil; f-insolubil

Se observă din tabel că solubilitatea amidelor acidului 5-clorosalicilic respectă aceleași reguli ca în seriile (I) și (III) și anume scade la cele cu structură complexă și cu polaritate scăzută. În general, pentru toate amidelor, solvenții în care prezintă cea mai ridicată

solubilitate sunt dimetilsulfoxidul și dimetilformamida. Primii cinci termeni ai seriei sunt solubili și în etanol și metil-etil-cetonă. În toate cazurile amidele nu sunt solubile în solvenți nepolari. Aceste considerente au constituit o informație în plus în alegerea solvenților utilizați în CSS, dar și a celor pentru purificare.

Amidele obținute au fost caracterizate prin punct de topire, cromatografie în strat subțire, spectroscopie IR și UV-VIS, spectroscopie $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$.

Rezultatele cromatografiei în strat subțire pe plăci cu fluorescență sunt prezentate selectiv în Tabelul II.31.

Tabelul II.31. Cromatografia în strat subțire a amidelor sintetizate

Compusul	Caracterizarea CSS
CIAS-CIAn	$R_f = 0,45$; spot galben brun*
CIAS-2CF ₃ An	$R_f = 0,81$; spot brun deschis**
CIAS-SA	$R_f = 0,80$, spot brun-mov**
CIAS-ST	$R_f = 0,49$, spot brun*
CIAS-Aa	$R_f = 0,72$, spot alungit slab mov**

*- sistemul de solvenți toluen:etanol:dimetilsulfoxid=10:2,5:0,5

*- sistemul de solvenți toluen:etanol:dimetilformamidă=10:2,5:0,5

Spectrele UV-VIS ale compușilor de tip (IV) au fost realizate în soluție de NaOH 0,1N, pe un aparat UV/VIS SPECORD M40, Carl-Zeiss Jena (Tabelul II.32).

Tabelul II.32. Spectrele UV-VIS ale amidelor tip (IV) sintetizate

Compusul	Spectrul UV-VIS (λ , nm; ϵ mol ⁻¹ .L.cm ⁻¹)
CIAS-An	225 268 299
CIAS-CIAn	222 242u 299u
CIAS-2CF ₃ An	222 240u 340
CIAS-T	262 (ϵ 10282,55)
CIAS-SA	290 (ϵ 18693,01)
CIAS-ST	287 (ϵ 38215,0)
CIAS-Aa	278 (ϵ 13678,78)

Spectrele IR au fost înregistrate în pastilă de bromură de potasiu și în cazul tuturor amidelor prezintă frecvențele caracteristice grupării amidice secundare, anume: ν_{NH} amidic între 3400-3100 cm⁻¹. În general însă este o bandă de intensitate mai scăzută și este acoperită (se suprapune) de banda ν_{OH} fenolic, de obicei mai intensă (amida CIAS-An ν_{NH} (cm⁻¹) 3324s; CIAS-T ν_{NH} (cm⁻¹) 3400m; CIAS-SA ν_{NH} (cm⁻¹) 3361m; CIAS-Aa ν_{NH} (cm⁻¹) 3341s.

Vibrațiile $\nu_{\text{CN}} + \delta_{\text{NH}}$ apar ca benzi intense sau medii între 1530-1570 cm⁻¹; vibrațiile $\nu_{\text{NH}} + \delta_{\text{CN}}$ apar ca benzi de intensitate medie sau mare pe un domeniu mai larg, între 1200-1300 cm⁻¹. Vibrația de valență ν_{CO} amidic apare în domeniul 1600-1650 cm⁻¹. Se observă și în seria amidelor CIAS că în cazul celor provenite de la aniline orto-substituite această bandă apare la valori mai mari decât la anilidele substituite în alte poziții, datorită probabil împiedicării în primul caz a conjugării electronilor π din nucleul aromatic orto-substituit cu cei ai azotului amidic (pentru CIAS-2CF₃An ν_{CO} (cm⁻¹) 1651i; CIAS-3CF₃An ν_{CO} (cm⁻¹)

1600m; CIAS-4CF₃An ν_{CO} (cm⁻¹) 1600i; CIAS-ClAn ν_{CO} (cm⁻¹) 1600i. Valori comparativ mai mari se înregistrează și pentru amida CIAS-2BT ν_{CO} (cm⁻¹) 1640i.

Apar de asemenea benzile caracteristice grupei OH fenolice: ν_{OH} fenolic între 3250-3600 cm⁻¹, benzi largi de intensitate slabă și medie; ν_{C-O} fenolic între 1170-1290 cm⁻¹, intense; δ_{O-H} fenolic între 1300-1450 cm⁻¹, benzi mai largi, intense și medii.

În rest, toți compușii prezintă benzile caracteristice nucleului benzenic disubstituit în pozițiile 1,2- 1,3- respectiv 1,4- și trisubstituit 1,2,5- precum și banda "3050" specifică vibrațiilor C_{arom}-H (practic între 3000-3050-3080, ca benzi slabe).

Pentru amidele halogenate este mai dificil de apreciat poziția vibrațiilor caracteristice legăturii C-Hal, datorită numeroaselor benzi ce se suprapun.

Alte benzi caracteristice:

- amida CIAS-T, benzile caracteristice nucleului triazolic: 1595 cm⁻¹, 1530 cm⁻¹, 1400 cm⁻¹, 1300 cm⁻¹
- amida CIAS-2BT, benzile caracteristice nucleului benzotiazolic: 1550 cm⁻¹, 1450m cm⁻¹, 700 cm⁻¹
- amida CIAS-SA benzile sulfonamidice (-SO₂NH₂) caracteristice: ν^{as} 1338m cm⁻¹; ν^s 1166i cm⁻¹; δ_{NH_2} 1618i cm⁻¹; ν_{S-N} 907i cm⁻¹
- amida CIAS-ST benzile caracteristice grupării sulfonamidice substituite (-SO₂NHR): ν^{as} 1328i cm⁻¹; ν^s 1146i cm⁻¹; δ_{NH_2} 1637s-m cm⁻¹; ν_{S-N} 938i cm⁻¹; benzile caracteristice nucleului tiazolic în domeniul 1535-1625 cm⁻¹ (1570, 1591); 1475-1535 cm⁻¹ (1475, 1498); 1385-1445 cm⁻¹ (1417); 1290-1345 cm⁻¹ (1328i)
- amida CIAS-Aa benzile caracteristice antipirinei: $\nu^{as}_{CH_3}$ (heterociclu aromatic) 3105s cm⁻¹; $\nu^s_{CH_3}$ (heterociclu aromatic) 2920s cm⁻¹; δ^{as}_{CH} 1458s cm⁻¹; δ^s_{CH} 1373s cm⁻¹; ν_{N-C} ar 1323i cm⁻¹; ν_{N-C} alif (din CH₃) 1231m-i cm⁻¹ (suprapus probabil cu banda amidă I)

Spectrele ¹H-RMN, au fost înregistrate în DMSO_d₆ și sunt prezentate în Anexa 1. În Tabelul II.33 sunt prezentate valorile și atribuirile specifice pentru spectrele ¹H-RMN ale amidelor N-substituite ale acidului 5-clorosalicilic. Se observă existența la o valoare joasă a câmpului a semnalului caracteristic protonului N-H (9,8-10,7ppm) amidic și sulfonamidic; cele ale protonului OH (11,60-12,20ppm); grupul de semnale specifice pentru rezonanța protonilor aromatici apare între 6,7-8,7ppm. La o valoare înaltă a câmpului apar semnalele caracteristice grupărilor metilice de tipul CH₃-C (2,20ppm) și CH₃-N (3,09ppm) din nucleul antipirinei – amida CIAS-Aa.

Tabelul II.33. Spectrele ¹H-RMN ale unora din amidele tip (IV) sintetizate

Compusul	Spectrul ¹ H RMN
CIAS-An	dublet 7,00ppm, J(3,4)=8,80Hz – H ₃ ; dublet 7,42ppm, J(8,7)=9,00Hz – H ₈ ,H ₁₀ ; dublet scindat 7,46ppm, J(4,3)=8,80Hz, J(4,6)=2,67Hz – H ₄ ; dublet 7,73ppm, J(7,8)=9,00Hz – H ₇ , H ₁₁ , H ₁₂ ; singlet scindat 7,89ppm, J(6,4)=2,67Hz – H ₆ ; singlet 10,47ppm – NH-; singlet 11,68ppm – OH (Figura II.6a, sau în Anexa 1 Figura 21a)

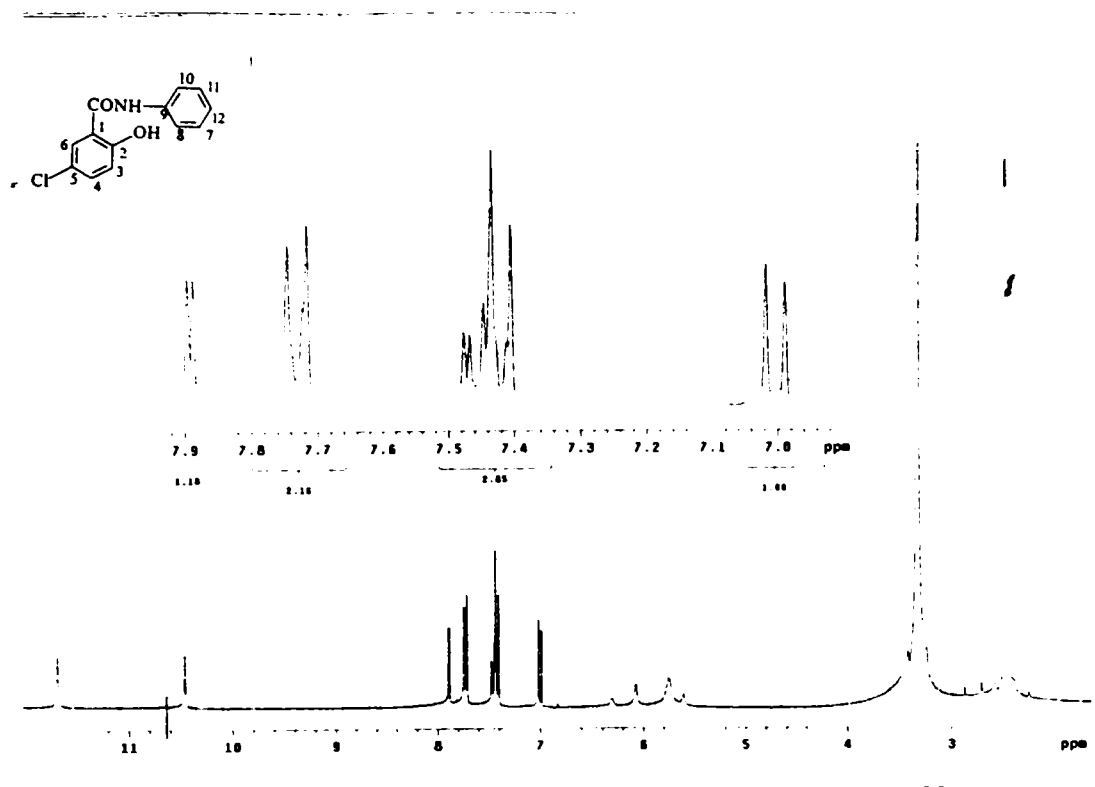
Tabelul II.33. Spectrele ^1H -RMN ale unora din amidele tip (IV) sintetizate (continuare)

CIAS-2CF ₃ An	dublet scindat 7,02ppm, J(5,6)=8,81Hz, J(3,5)=1,61Hz – H ₃ , H ₅ ; multiplet 7,48ppm – H ₁₁ , H ₁₂ ; triplet 7,61ppm, J(4,5)=7,96Hz – H ₄ ; singlet scindat 7,88ppm – H ₁₀ ; dublet 7,93ppm, J(6,5)=8,00Hz – H ₆ ; singlet 8,20ppm – H ₈ ; singlet 10,63ppm – NH-; semnal coalescent 11,58ppm – OH (Anexa 1, Figura 22a)
CIAS-SA	dublet 7,02ppm, J(3,4)=8,90Hz – H ₃ ; dublet scindat 7,47ppm, J(4,3)=8,90Hz, J(4,6)=2,80Hz – H ₄ ; dublet 7,73ppm, J(7,8)=8,40Hz – H ₇ , H ₁₁ ; singlet scindat 7,87ppm, J(7,8)=8,40Hz – H ₆ ; dublet 7,93ppm, J(8,7)=8,40Hz – H ₈ , H ₁₀ , H ₂ ; singlet 10,64ppm – NH-; singlet 11,57ppm – OH (Anexa 1, Figura 23a)
CIAS-ST	dublet 6,81ppm, J(14,13)=4,46Hz – H ₁₄ ; dublet 7,01ppm, J(3,4)=8,96Hz – H ₃ ; dublet 7,24ppm, J(13,14)=4,46Hz – H ₁₃ ; dublet scindat 7,45ppm, J(4,3)=8,90Hz, J(4,6)=2,57Hz – H ₄ ; multiplet 7,75-7,95ppm, coresp. la șase protoni – H ₂ , H ₆ , H ₇ , H ₁₁ , H ₈ , H ₁₀ singlet 10,61ppm – NH-; semnal coalescent 11,60ppm – OH (Anexa 1, Figura 24a)
CIAS-Aa	dublet 6,93ppm, J(3,4)=8,20Hz – H ₃ ; dublet 6,95ppm, J(5,6)=8,20Hz – H ₅ ; multiplet 7,29-7,40ppm; doi dubleți, J=7,57Hz; dublet 7,43ppm, J(4,3)=7,57Hz – H ₄ ; triplet 7,51ppm, J=7,57Hz; dublet 8,00ppm, J(6,5)=8,20Hz – H ₆ ; singlet 9,79ppm – NH-; singlet 12,20ppm – OH; singlet 2,20ppm – grupa CH ₃ ; singlet 3,09ppm – grupa N-CH ₃ semnalele de la 7,29-7,40ppm și de la 7,51ppm aparțin nucleului fenilic din aminoantipirină (Anexa 1, Figura 25a)

În Tabelul II.34. sunt prezentate valorile și modul de atribuire al spectrelor ^{13}C -RMN pentru amide N-substituite ale acidului salicilic.

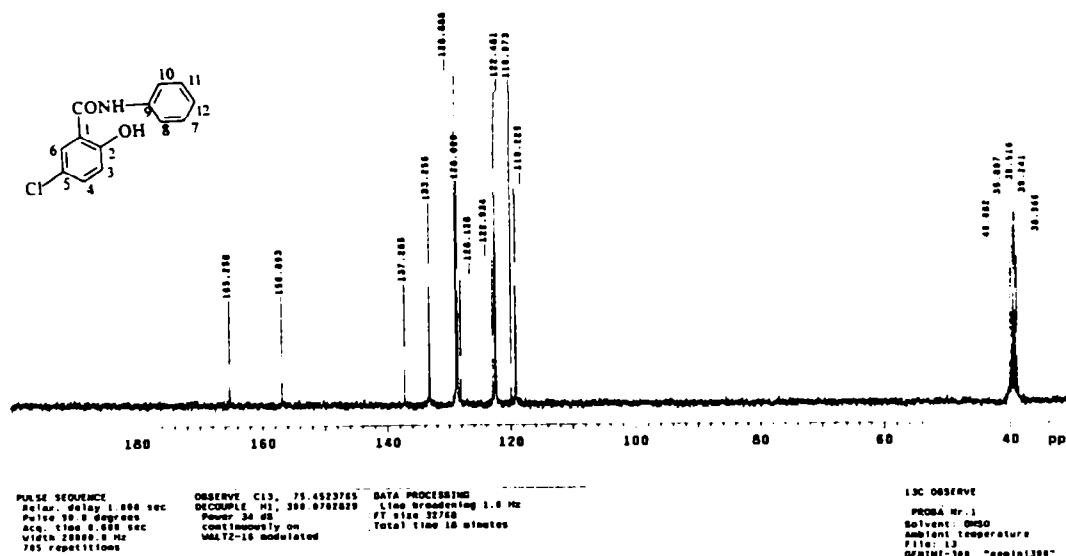
Tabelul II.34. Spectrele ^{13}C -RMN ale amidelor tip (IV) sintetizate

Compusul	Spectrul ^{13}C RMN
CIAS-An	119,229ppm-C ₃ ; 122,481ppm-C ₈ , C ₁₀ ; 128,629ppm-C ₄ ; 128,888ppm – C ₇ , C ₁₁ , C ₁₂ ; 133,256ppm- C ₆ ; 165,258ppm-C _{amidic} (Figura II.6b, sau în Anexa 1 Figura 21b)
CIAS-2CF ₃ An	116,948ppm-C ₃ ; 116,996ppm-C ₁₁ ; 119,262ppm-C ₅ ; 120,669ppm-C ₈ ; 120,718ppm-C ₁₀ ; 124,439ppm-C ₁₂ ; 128,694ppm-C ₄ ; 130,166ppm-C ₆ ; 133,353ppm; 165,614ppm-C _{amidic} (Anexa 1, Figura 22b)
CIAS-SA	119,213ppm-C ₃ ; 120,523ppm-C ₄ ; 120,653ppm- C ₇ , C ₁₁ ; 26,251ppm-C ₈ , C ₁₀ ; 128,872ppm-C ₂ ; 133,305ppm-C ₆ ; 165,371ppm-C _{amidic} (Anexa 1, Figura 23b)
CIAS-ST	108,406ppm-C ₃ ; 119,245ppm-C ₄ ; 120,394ppm-C ₈ , C ₁₀ ; 124,730ppm- C ₁₄ ; 127,173ppm-C ₇ , C ₁₁ ; 128,904ppm-C ₂ ; 133,353ppm-C ₆ ; 135,380ppm-C ₁₃ ; 165,290ppm-C _{amidic} (Anexa 1, Figura 24b)
CIAS-Aa	11,090ppm-CH ₃ ; 35,941ppm-CH ₃ -N; 117,563ppm-C ₃ ; 119,116ppm-C ₅ ; 123,824ppm; 126,574ppm; 128,888ppm; 129,325ppm-C ₄ ; 134,340ppm-C ₆ ; 168,251ppm-C _{amidic} (Anexa 1, Figura 25b)



Spectrul ¹H-RMN (ppm): dublet 7,00, J(3,4)=8,80Hz, 1H; dublet 7,42, J(8,7)=9,00Hz, 2H; dublet scindat 7,46, J(4,3)=8,80Hz, J(4,6)=2,67Hz, 1H; dublet 7,73, J(7,8)=9,00Hz, 3H; singlet scindat 7,89, J(6,4)=2,67Hz, 1H; singlet 10,47; singlet 11,68.

Figura II.6a. Spectrul ¹H-RMN al amidei ClAS-An



Spectrul ¹³C-RMN(ppm): 119,229; 122,481; 128,629; 128,888; 133,256; 165,258.

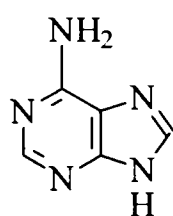
Figura II.6b. Spectrul ¹³C-RMN al amidei ClAS-An

În concluzie, au fost sintetizate și caracterizate un număr de 10 amide N-substituite ale acidului 5-clorosalicilic [243]. Conform Tabelului II.29. se observă că folosirea raportului de reactanți stabilit permite obținerea de randamente mulțumitoare în produs purificat. Randamentele depind de tipul aminei folosite. În cazul aminelor primare cu structuri mai complexe (compușii 6-10 din Tabelul II.29) timpii de reacție au fost prelungiți până la 7 ore.

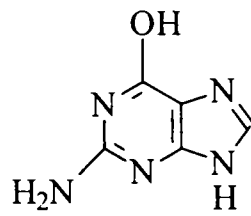
Analizele efectuate (spectrele RMN, IR) confirmă structurile amidelor sintetizate. Dintre acestea, doar cele cu anilină, p-cloranilină, 3-trifluorometilanilină, sunt menționate în literatură [50, 62, 63, 74, 79, 86, 113] ele făcând parte din grupul *salicilanilidelor halogenate* cu proprietăți antiseptice, antifungice, antibacteriene, prezentate în capitolul I.1.2.4. în seria de noi derivați ai acidului salicilic la gruparea carboxil cu proprietăți similare (în acest sens o atenție aparte a suscitat amida acidului 5-clorosalicilic cu p-cloroanilină pentru proprietățile sale de tuberculostatic). Și în acest caz, caracteristicile lor fizico-chimice au fost completate cu datele furnizate de spectroscopia RMN, neexistente în literatura consultată.

II.4. OBTINEREA UNOR AMIDE N-SUBSTITUITE ÎN SERIA ACIDULUI SALICILIC FOLOSIND DREPT AMINE PRIMARE BAZE PURINICE ȘI PIRIMIDINICE

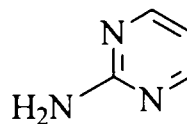
Pornind de la aceeași metodă generală de sinteză prezentată în capitolul II.1.1, s-a încercat sinteza unor amide N-substituite ale acidului salicilic cu structura (I), p-benzoilaminosalicilic – structura (III), respectiv 5-clorosalicilic cu structura (IV) folosind drept amine primare baze purinice și pirimidinice, radicalii R corespunzători structurilor (I), (III), (IV) provenind de la:



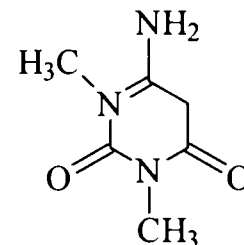
adenină



guanină



2-aminopirimidină



4-amino-1,3-dimetil-uracil

Timpul de reacție pentru toate sintezele a fost de 7 ore. Producții sintetizați nu au putut fi caracterizați din următoarele motive:

- la sinteza amidelor substituie utilizând drept amină primară *adenina*, randamentul în produsul brut a fost scăzut. În urma operațiilor de spălare a rezultat o turtă cu aspect uleios, plastic, care la uscare în etuvă s-a transformat într-o masă uleioasă foarte vâscoasă, iar la uscare la temperatura mediului a devenit foarte dură și casantă, neputând fi prelucrată în continuare
- la sinteza amidelor N-substituite folosind drept amină primară *guanina*, masa de reacție a fost aproape omogenă la refluxul solventului. La rece s-a obținut un produs cu aspect gumos, de culoare alb-murdar care în timpul spălărilor cu apă fierbinte nu și-a schimbat aspectul. La spălarea cu soluție de Na₂CO₃ 10% s-a renunțat deoarece la primele încercări s-a constatat că produsul se dizolvă aproape complet. Produsul brut a fost uscat la temperatura mediului, deoarece la cald devine o masă vâscoasă. După uscare s-a obținut în toate cazurile o masă compactă foarte dură cu aspect plastic, care nu a mai putut fi prelucrată în continuare.
- la sinteza amidelor N-substituite folosind drept amină primară *2-amino-pirimidina*, în timpul perfectării reacției s-a obținut o masă gumoasă de culoare brună, a cărei recuperare a fost foarte dificilă. Produsul nu a putut fi spălat nici cu apă fierbinte, nici cu soluție de Na₂CO₃ 10% deoarece se depunea pe pereții recipientelor sub forma unei gume. Încercările de uscare a produsului brut ca atare la temperatura mediului au dus la o masă brună foarte dură și casantă care nu a putut fi prelucrată.
- la sinteza amidelor N-substituite folosind drept amină primară *4-amino-1,3-dimetil-uracilul*, în timpul perfectării reacției pe pereții balonului s-a format în toate cazurile un produs gumos de culoare galbenă, a cărui izolare s-a făcut destul de dificil, prin spălări repetate cu apă fierbinte în porțiuni. Produsul brut a fost uscat la temperatura mediului, dar s-a obținut o masă dură și casantă de culoare galbenă care nu a mai putut fi prelucrată ulterior.

În concluzie, încercările de sinteză a compușilor menționați mai sus nu au condus la produși care să poată fi separați și caracterizați corespunzător.

II.5. ÎNCERCĂRI PRIVIND EFECTUL BIOLÓGIC POTENȚIAL AL AMIDELOR ACIDULUI SALICILIC, RESPECTIV 4-N-BENZOILAMINO-2-HIDROXIBENZOIC CU SULFANILAMIDĂ ȘI SULFATIAZOL

Au fost efectuate o serie de încercări privind determinarea efectului antibacterian potențial al amidelor N-substituite ale acidului salicilic cu sulfanilamidă și sulfatiazol (AS-SA, respectiv AS-ST) și a celor similare ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic (BzPAS-SA, BzPAS-ST). Determinările s-au efectuat prin metoda diluțiilor în serie [244, 245] față de șase specii bacteriene:

- Escherichia Coli – tulpina O88
- Salmonella Cholerae seris
- Pseudomonas Aeruginosa
- Bacillus Cereus
- Staphylococcus Aureus – tulpina Wood
- Streptococcus Pyogenas

Cultivarea speciilor a fost făcută pe mediu lichid (bulion), astfel încât să se obțină o cultură pură în vârstă de 24 ore, mediile însămânțate fiind termostatate la 37°C timp de 24 ore.

Amidele studiate au fost pregătite sub formă de soluții ~ 0,5% în apă distilată cu adăugare de NaOH soluție 0,1N în picături pentru solubilizare. Din aceste soluții ulterior s-a făcut diluții zecimale în eprubetele cu mediul de cultură. Pentru fiecare substanță s-a cercetat în paralel și o probă martor care a conținut NaOH 0,1N și apă distilată în același raport, în scopul aprecierii efectului asupra creșterii și multiplicării bacteriilor.

Însămânțările cu soluțiile de testat au fost făcute cu ansă bacteriologică calibrată, astfel încât inoculul să fie identic pentru fiecare eprubetă din serie.

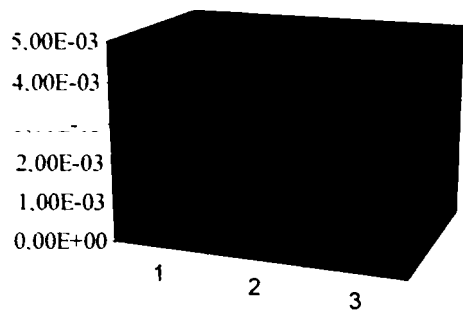
Pentru fiecare amidă analizată s-au efectuat câte șase serii a nouă eprubete și una conținând martorul. Eprubetele însămânțate au fost termostatate la 37°C timp de 24 ore, după care s-a apreciat efectul bacteriostatic (CMI-concentrația minimă inhibantă) după diluția maximă în care nu s-a mai dezvoltat cultura. Aprecierea s-a făcut microscopic, având în vedere caracterul culturilor cercetate în mediu lichid.

Efectul bactericid (CMB-concentrația minimă bactericidă) s-a determinat prin însămânțarea din fiecare eprubetă din seria de diluții a fiecărei substanțe, cu ajutorul ansei bacteriologice, a unei eprubete cu geloză nutritivă, care este un mediu solid și care nu a conținut substanțele studiate (amidele plus probele martor). Eprubetele cu geloză nutritivă însămânțate au fost introduse în termostat pentru incubare timp de 24 ore la 37°C. Pentru determinarea CMB s-a avut în vedere proprietatea bacteriilor de a forma prin multiplicare pe suprafața mediului formațiuni caracteristice denumite **colonii**.

La aprecierea efectului bactericid s-a avut în vedere diluția minimă în care specia bacteriană nu s-a multiplicat.

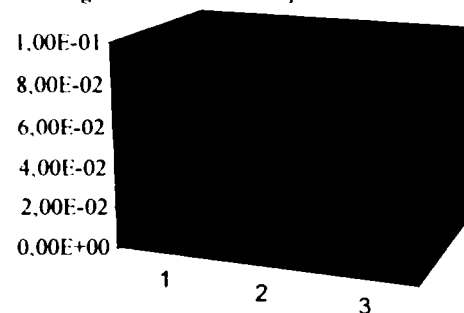
Rezultatele studiilor sunt prezentate în graficele din Figurile II.7 – II.13.

Figura II.7. Valonle CMB pentru AS-SA



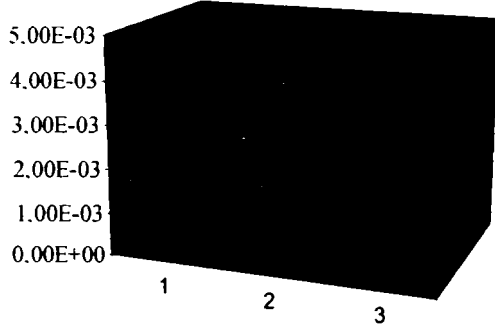
■ Specii gram pozitive ■ Specii gram negative

Figura II.8. Valonle CMI pentru AS-ST



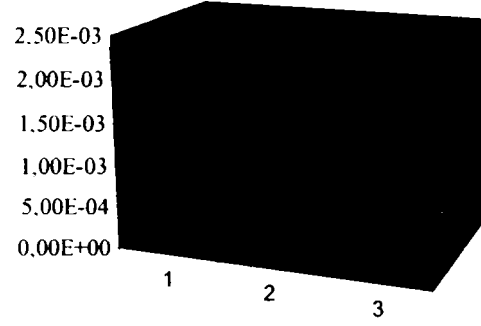
■ Specii gram pozitive ■ Specii gram negative

Figura II.9. Valonle CMB pentru BzPAS-SA



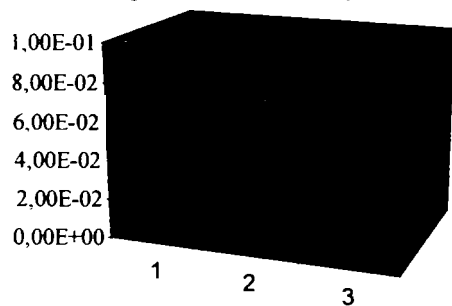
■ Specii gram pozitive ■ Specii gram negative

Figura II.10. Valonle CMB pentru BzPAS-ST



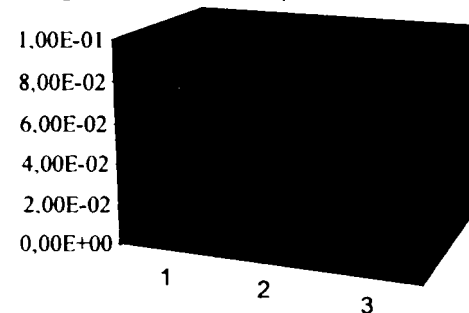
■ Specii gram pozitive ■ Specii gram negative

Figura II.11. Valonle CMI pentru AS-SA



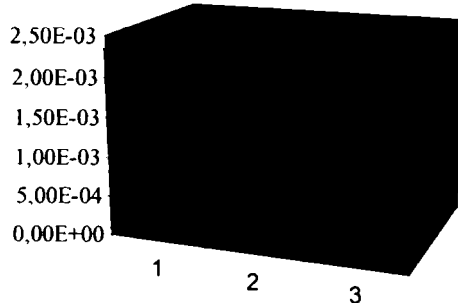
■ Specii gram pozitive ■ Specii gram negative

Figura II.12. Valonle CMI pentru BzPAS-SA



■ Specii gram pozitive ■ Specii gram negative

Figura II.13. Valonle CMI pentru BzPAS-ST



■ Specii gram pozitive ■ Specii gram negative

Rezultatele obținute privind efectul bacteriostatic și bactericid al celor patru compuși evidențiază un comportament diferit în funcție de specia bacteriană luată în studiu.

Amida AS-SA acționează predominant asupra speciilor bacteriene Gram-pozitive (*Bacillus Cereus*, *Streptococcus Pyrogenes*, *Staphylococcus Aureus-tulpina Wood*), probabil datorită structurii peretelui bacterian care este mai bogat în polipeptidoglicani.

CMB (efectul bactericid) a fost cuprins între $82,01 \times 10^{-7}$ – $18,22 \times 10^{-5}$ g/ml substanță activă, cu mențiunea că efectul cel mai pronunțat a fost față de *Bacillus Cereus*.

CMI a fost în medie pentru toate cele trei bacterii Gram-pozitive de $4,05 \times 10^{-5}$ g/ml substanță activă.

În cazul bacteriilor Gram-negative a căror perete bacterian conține o cantitate mai mică de polipeptidoglicani (*Escherichia Coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas Aeruginosa*), atât concentrația de substanță activă minim inhibantă cât și cea bactericidă a fost mai mare decât în cazul bacteriilor Gram-pozitive.

Menționăm că soluția de NaOH cu care s-a făcut dizolvarea produsului în scopul diluției nu a influențat creșterea și dezvoltarea bacteriilor la concentrațiile utilizate pentru obținerea soluțiilor finale.

În cazul *amidei AS-ST* nu s-a reușit determinarea CMB deoarece în faza finală a acesteia concentrația de substanță activă nu a determinat moartea celulelor bacteriene. Acest fapt presupune că activitatea bactericidă a acestei substanțe se realizează la concentrații mai mari de 9×10^{-2} g/ml substanță activă.

În ceea ce privește *amida BzPAS-ST*, datele obținute cu privire la activitatea antibacteriană relevă că acesta prezintă un efect mai pronunțat decât celelalte substanțe. Activitatea inhibantă se manifestă la o concentrație de $4,05 \times 10^{-3}$ g/ml față de *Escherichia Coli* și *Salmonella*, dar de $2,025 \times 10^{-3}$ g/ml față de *Pseudomonas Aeruginosa*, deși acesta este tot Gram-negativ. Amida este activă față de speciile Gram-pozitive luate în studiu, CMB-ul fiind de $9,11 \times 10^{-5}$ g/ml. De asemenea este prezentă și activitatea bactericidă.

Amida BzPAS-SA prezintă atât efect bacteriostatic, cât și bactericid. Efectul bacteriostatic este mai important față de *Escherichia Coli*, iar cel bactericid față de speciile Gram-pozitive. Menționăm că *Escherichia Coli* se comportă față de această substanță ca și speciile Gram-pozitive. Și în cazul acestei substanțe proba martor nu a influențat rezultatele determinărilor.

Rezultatele obținute au dus la concluzia că toate cele patru amide testate prezintă efect bactericid și bacteriostatic, comportamentul lor fiind diferit funcție de grupa din care au făcut parte cele șase specii bacteriene. Astfel cele Gram-pozitive s-au dovedit a fi mai sensibile. Dintre cei patru compuși testați, amidele N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic prezintă proprietăți bacteriostatice și bactericide mai pronunțate.

II.6. SINTEZA UNOR COLORANȚI FOLOSIND DREPT COMPONENTE DE CUPLARE AMIDE SUBSTITUITE ALE ACIDULUI 4-N-BENZOILAMINO-2-HIDROXIBENZOIC

S-au sintetizat un număr de 20 de coloranți, folosind drept componente de cuplare amidele N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxi-benzoic sintetizate (Tabelul II.17). Pentru una din seriile sintetizate s-a folosit drept componentă de diazotare p-nitroanilina, iar pentru cealaltă serie acidul sulfanilic.

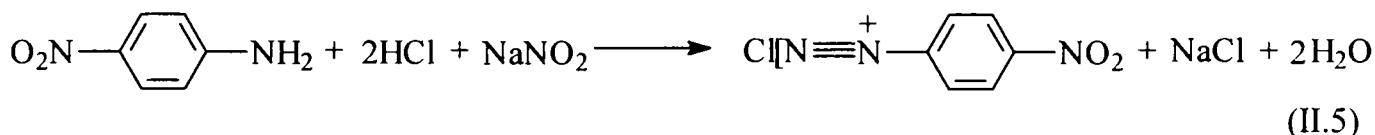
De menționat că în cadrul cercetării anterioare tezei am realizat sinteza unor disazopigmenți folosind drept componente de cuplare salicilamide substituie: N(α -naftil)-salicilamida, N(p-sulfanilamidofenil)-salicilamida (AS-SA), N(2-benzotiazolil)-salicilamida (AS-2BT). Drept componente de diazotare au fost folosite benzidina, o-toluidina, o-dianisidina și 3,3'-diclorobenzidina [246]. Pigmenții astfel obținuți au nuanțe ce variază de la galben la brun și au fost caracterizați prin puncte de topire, spectre UV-VIS și cromatografie în strat subțire. Încercările preliminare au arătat compatibilitate și stabilitate în spumele poliuretanică.

De asemenea au fost sintetizați coloranți azoici folosind drept componente de cuplare amide N-substituie ale acidului salicilic iar drept componente de cuplare derivați de benzidină [247], dar ulterior această cale – datorită toxicității sării de diazoniu - a fost abandonată.

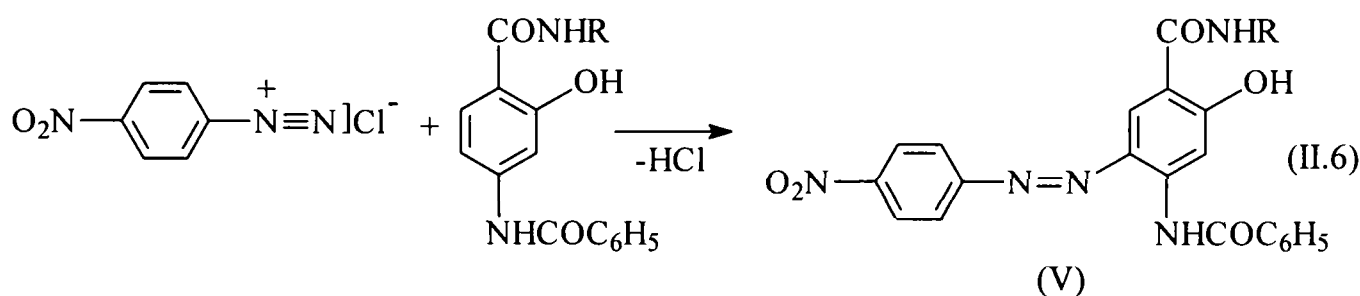
II.6.1. Sinteza coloranților folosind drept componentă de diazotare p-nitroanilina

II.6.1.1. Sinteza sării de diazoniu a p-nitroanilinei (PNA)

Sarea de diazoniu a p-nitroanilinei a fost sintetizată (reacția II.5) folosind metoda diazotării directe. p-Nitroanilina a fost dizolvată într-o soluție apoasă de acid clorhidric la cald, apoi turnată peste un amestec de apă și gheață pentru precipitarea clorhidratului aminei. Diazotarea a presupus adăugarea în picături a soluției de azotit de sodiu peste suspensia clorhidratului p-nitroanilinei, sub agitare, în baie de gheață. Pe tot parcursul reacției pH-ul se menține net acid (~1,5-2). Se lucrează cu un exces de azotit. De asemenea pe tot parcursul diazotării în mediul de reacție trebuie să existe un exces de azotit, verificabil cu hârtie iodamidonată. Dacă la sfârșitul diazotării în mediu mai există un exces de azotit, acesta este distrus prin adăugare de uree, în porțiuni, sub agitare. Întrucât sarea de diazoniu nu este stabilă, pe tot parcursul reacției de cuplare este păstrată în baie de gheață.



II.6.1.2. Reacția de cuplare



Pregătirea componentei de cuplare

Componenta de cuplare este suspendată într-un volum minim de alcool etilic cu adaus de hidroxid de sodiu soluție 20% în picături pentru solubilizare (pH~11).

Reacția de cuplare

Reacția de cuplare a presupus adausul în picături, sub agitare, al sării de diazoniu la soluția de componentă de cuplare în baie de gheață. S-a lucrat la un raport molar sare de diazoniu : componentă de cuplare = 1:1. pH-ul mediului a fost menținut pe tot timpul reacției de cuplare la aproximativ 8,5-9, iar temperatura nu a depășit 10°C. În mediul de reacție trebuie să existe în permanență un exces de componentă de cuplare, verificat în aureolă. De asemenea s-a urmărit evoluția reacției prin cromatografie în strat subțire, pe plăci cromatografice cu silicagel și fluorescență [248, 249]. Pe placa cromatografică s-au aplicat probă din masa de reacție și din soluția componentei de cuplare. Sistemul de solvenți de eluție folosit a fost *toluen:metanol* = 10:4. S-a urmărit formarea colorantului – spot vizibil - comparativ cu cel al materiei prime (vizualizat în UV) și eventual și a unor produși secundari.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care colorantul a fost separat prin diluare cu apă, ajustarea pH-ului la 6,5-7, filtrare, spălare și uscare. Compușii se prezintă sub forma unor pulberi brun-închis și fac parte din clasa pigmentilor. Ei au fost caracterizați prin cromatografie în strat subțire, spectre UV-VIS și IR.

Rezultatele CSS sunt prezentate în Tabelul II.35. S-a urmărit obținerea în final (după separare, filtrare și spălări) a unui spot unic, bine definit al colorantului, fără urme de materie primă sau produși secundari. Simbolizarea coloranților a păstrat simbolul componentei de cuplare plus cel al sării de diazoniu.

Tabelul II.35. Sinteza compușilor seriei (V) folosind drept componentă de diazotare p-nitroanilină

Nr.	Denumire colorant	Randament %	Spectru UV-VIS (λ , nm)	Valoarea R_f^*	Culoarea
1	BzPAS-An-PNA	84	291 333u 377u 497	0,49	portocaliu
2	BzPAS-ClAn-PNA	79	293 333u 496	0,48	galben-brun
3	BzPAS-2CF ₃ An-PNA	65	290 333u 499	0,54	galben-brun
4	BzPAS-3CF ₃ An-PNA	65	290 338u 494	0,51	brun
5	BzPAS-4CF ₃ An-PNA	77	282p 421 480	0,51	galben-brun
6	BzPAS-2BT-PNA	83	292p 411 492	0,44	brun-deschis
7	BzPAS-T-PNA	88	310p 406u 419 487	0,36	brun-deschis
8	BzPAS-SA-PNA	80	300 333u 496	0,51	portocaliu-deschis
9	BzPAS-ST	77	297 385u 492	0,40	portocaliu-deschis
10	BzPAS-Aa-PNA	88	280 333u 495	0,41	portocaliu-intens

* - sistemul de solvenți folosit a fost toluen : metanol = 10:4

Spectrele UV-VIS au fost efectuate în soluție de etanol 96%. Din tabel se observă că toți coloranții prezintă un maxim clar de absorbție în domeniul 480-500nm.

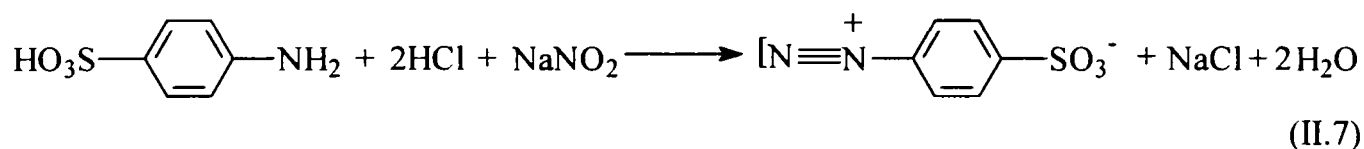
Spectrele IR au fost efectuate pe probe solide, în pastilă de KBr. În spectrul fiecărui compus din seria (V) apar vibrațiile caracteristice componentelor de cuplare folosite și care au fost detaliate în capitolul II.2.2. La acestea se adaugă vibrațiile caracteristice grupării $-N=N-$ din azoderivați, precum și cele ale grupei nitro provenită de la sarea de diazoniu (p-nitroanilina). Astfel, vibrațiile de valență ale grupei $-N=N-$ ν^{as} apar în domeniul $1500-1520\text{ cm}^{-1}$, suprapuse cu vibrațiile de valență ν^{as} ale grupei nitro și de aceea sunt de intensitate ceva mai mare (mediu-intens). Vibrațiile ν^s ($1400-1420\text{ cm}^{-1}$) sunt foarte slabe și mai dificil de decelat. Pentru gruparea nitro ($-NO_2$) apar frecvențele caracteristice vibrațiilor: ν^{as} în domeniul $1500-1520\text{ cm}^{-1}$, intense, suprapuse peste cele ale grupei azo; ν^s în domeniul $1330-1345\text{ cm}^{-1}$, mediu și intens; δ_{NO_2} în domeniul $850-860\text{ cm}^{-1}$, slab spre mediu.

În concluzie, folosind drept componentă de diazotare p-nitroanilina și drept componente de cuplare 10 amide din seria BzPAS (menționate în Tabelul II.35) au fost sintetizați un număr de 10 pigmenți, cu randamente mulțumitoare în urma operațiilor de separare. Ținând cont de condițiile de lucru: pH-ul de aproximativ 9 la care conform datelor din literatură [3, 230] predomină forma de fenolat, de structura componentei de cuplare, raportul reactanților și de considerațiile legate de mecanismul reacțiilor de cuplare prezentat în capitolul I.1.4., structura propusă pentru compușii sintetizați este (V), unde radicalii R sunt cei corespunzători amidelor folosite, conform Tabelului II.17.

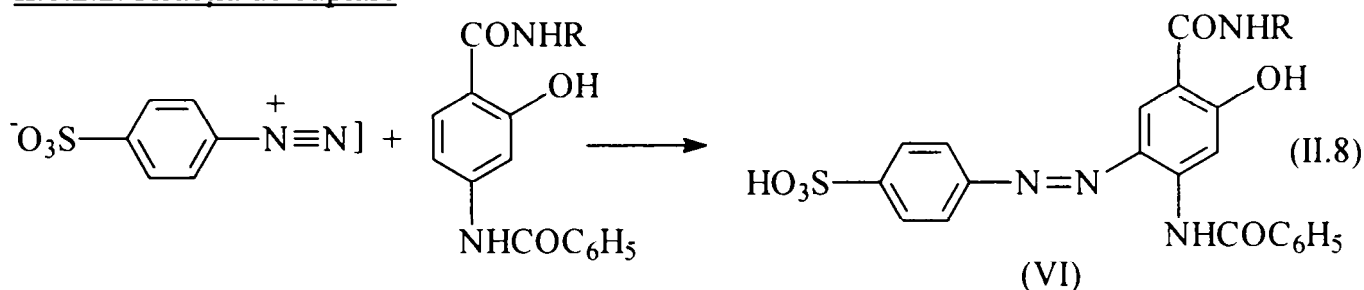
II.6.2. Sinteza coloranților folosind drept componentă de diazotare acidul sulfanilic

II.6.2.1. Sinteza sării de diazoniu a acidului sulfanilic (SAN)

Sarea de diazoniu a acidului sulfanilic a fost sintetizată (reacția II.6) folosind metoda diazotării directe. Acidul sulfanilic a fost solubilizat sub forma sării de sodiu într-o soluție apoasă diluată de carbonat de sodiu, după care a fost precipitat ca acid liber prin adăugarea de gheață și acid clorhidric concentrat. Diazotarea a presupus adăugarea în picături a soluției de azotit de sodiu peste suspensia de acid sulfanilic, sub agitare în baie de gheață. Pe tot parcursul reacției pH-ul se menține net acid ($\sim 1,5-2$). Se lucrează cu un exces de azotit. De asemenea pe tot parcursul diazotării în mediul de reacție trebuie să existe un exces de azotit, verificabil cu hârtie iod-amidonată. Dacă la sfârșitul diazotării în mediu mai există un exces de azotit, acesta este distrus prin adăugarea de uree în porțiuni sub agitare. Întrucât sarea de diazoniu nu este stabilă, pe tot parcursul reacției de cuplare este păstrată în baie de gheață.



II.6.2.2. Reacția de cuplare



Pregătirea componentei de cuplare

Componenta de cuplare este suspendată într-un volum minim de alcool etilic cu adaos de NaOH soluție 20% în picături pentru solubilizare (pH~11).

Reacția de cuplare

Reacția de cuplare a presupus adausul în picături sub agitare al sării de diazoniu la soluția componentei de cuplare în baie de gheață. S-a lucrat la un raport molar sare de diazoniu : componentă de cuplare = 1:1. pH-ul mediului a fost menținut pe tot timpul reacției de cuplare la aproximativ 8,5-9, iar temperatura nu a depășit 10°C. În mediul de reacție trebuie să existe în permanență un exces de componentă de cuplare, verificat în aureolă. De asemenea s-a urmărit evoluția reacției prin cromatografie în strat subțire, pe plăci cromatografice cu silicagel și fluorescență. Pe placa cromatografică s-au aplicat probă din masa de reacție și din soluția componentei de cuplare. Sistemul de solvenți de eluție folosit pentru fiecare dintre coloranții sintetizați a fost același cu cel utilizat pentru CSS conform Tabelului II.36. S-a urmărit formarea colorantului – spot vizibil - comparativ cu cel al materiei prime (vizualizat în UV) și eventual și a unor produși secundari.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care colorantul a fost separat prin diluare cu un volum mic de apă datorită solubilității mai mari comparativ cu coloranții din seria (V), eventual acidulare cu HCl soluție 15%, filtrare, spălare și uscare. Coloranții au fost obținuți sub forma unor pulberi de culoare galbenă de diferite nuanțe.

Coloranții obținuți au fost caracterizați prin cromatografie în strat subțire, spectre UV-VIS și IR.

Rezultatele CSS sunt prezentate în Tabelul II.36. S-a urmărit obținerea în final (după separare, filtrare și spălări) a unui spot unic, bine definit al colorantului, fără urme de materie primă sau produși secundari. Simbolizarea coloranților a păstrat simbolul componentei de cuplare plus cel al sării de diazoniu.

Spectrele UV-VIS au fost efectuate în soluție de alcool etilic 96%. Se observă din tabel că toți coloranții prezintă un maxim clar de absorbție în domeniul 440-450nm; deoarece predomină componenta galbenă valoarea lungimii de undă este mai mică decât în cazul celor din seria (V), unde maximele sunt deplasate spre domeniul nuanțelor de portocaliu-roșu.

Tabelul II.36. Sinteza coloranților folosind drept componentă de diazotare acidul sulfanilic

Nr.	Denumire colorant	Randament %	Spectru UV-VIS (λ , nm)	Valoarea R_f	Culoarea
1	BzPAS-An-SAN	57	288 333u 449	0,58**	galben
2	BzPAS-ClAn-SAN	54	292 333u 440	0,59*	galben
3	BzPAS-2CF ₃ An-SAN	70	293 333u 448	0,54*	galben-deschis
4	BzPAS-3CF ₃ An-SAN	59	291 316 448	0,21*	galben-deschis
5	BzPAS-4CF ₃ An-SAN	77	292 333u 367u 445	0,67**	galben
6	BzPAS-2BT-SAN	52	250u 261u 316 449	0,79**	galben-deschis
7	BzPAS-T-SAN	50	284u 333 448	0,67**	galben
8	BzPAS-SA-SAN	57	313 378u 446	0,68**	galben
9	BzPAS-ST-SAN	72	320 333 440	0,65**	galben
10	BzPAS-Aa-SAN	55	284 333u 448	0,67**	galben

*- sistemul de solvenți: toluen : metanol = 10:4

** - sistemul de solvenți: toluen : metanol = 1:1

Spectrele IR au fost efectuate pe probe solide, în pastilă de KBr. În spectrul fiecărui colorant apar vibrațiile caracteristice componentelor de cuplare folosite și care au fost detaliate în capitolul II.2.2. La acestea se adaugă vibrațiile caracteristice grupării $-N=N-$ din azoderivați, precum și cele ale grupării sulfonice ($-SO_3H$) provenită de la sarea de diazoniu (acidul sulfanilic). Astfel, vibrațiile de valență ale grupei $-N=N-$ ν^{as} apar în domeniul $1490-1500\text{ cm}^{-1}$ de intensitate slabă spre medie. Vibrațiile ν^s apar în domeniul $1400-1420\text{ cm}^{-1}$, de intensitate slabă sau medie. Pentru gruparea sulfonică ($-SO_3H$) apar frecvențele caracteristice vibrațiilor: ν^{as} în domeniul $1320-1370\text{ cm}^{-1}$ intense sau medii; ν^s în domeniul $1120-1190\text{ cm}^{-1}$, mediu, mai rar intens; vibrația de valență ν_{OH} apare în zona 2900 cm^{-1} ca o bandă largă și de intensitate slabă.

În concluzie, folosind drept componentă de diazotare acidul sulfanilic și drept componente de cuplare 10 amide din seria BzPAS (menționate în Tabelul II.36), au fost sintetizați un număr de 10 coloranți, cu randamente mulțumitoare în urma operațiilor de separare. Ținând cont de condițiile de lucru: pH-ul de aproximativ 9 la care conform datelor din literatură [3, 230] predomină forma de fenolat, de structura componentei de cuplare, raportul reactanților și de considerațiile legate de mecanismul reacțiilor de cuplare prezentat în capitolul I.1.4., structura propusă pentru coloranții sintetizați este (VI), unde radicalii R sunt cei corespunzători amidelor folosite, conform Tabelului II.17.

II.6.3. Aplicații ale coloranților sintetizați pe diferite suporturi textile

Toți coloranții obținuți, atât cei din seria cu p-nitronilină drept componentă de diazotare (V), cât și cei din seria cu acid sulfanilic drept diazotantă (VI), au fost aplicați pe suporturi textile aparținând la diferite categorii [250, 251].

Pentru vopsire a fost folosită metoda generală standard [252], metodă ce implică în prima etapă ampastarea colorantului, apoi vopsirea propriu-zisă. Procedul de vopsire ales a fost vopsirea prin epuizare în mediu neutru [252]. Metoda a fost aceeași pentru toți coloranții sintetizați. S-au testat următoarele suporturi textile: de tip celulozic (bumbac, in), tip celuloză regenerată (celofibră, viscoză) și de tip sintetic (poliamidă, fibre acrilice, poliester).

Rețeta de lucru folosită a fost: 2% colorant, 15% NaCl, temperatura de vopsire 98°C, timpul de vopsire 60 minute, la un raportul de flotă 1:30.

Pentru suport textil de tip lână și poliamidă rețeta de lucru a fost: 2% colorant, 10% sulfat de sodiu, 2% acid acetic 60% (pH 5,5-6), temperatura de vopsire 98°C, timpul de vopsire 60 minute, la un raportul de flotă 1:50.

Soluția de colorant a fost introdusă în recipientul de vopsire. Vopsirea a început la 40°C introducându-se materialul pregătit în prealabil conform indicațiilor de literatură [252]. Temperatura flotei s-a adus treptat (în 30 minute) la 98°C. La această temperatură s-a introdus jumătate din cantitatea de clorură de sodiu. Durata vopsirii la 98°C a fost de 60 minute, după care s-a trecut la răcirea flotei. S-a adăugat restul cantității de clorură de sodiu răcirea făcându-se lent, în aproximativ 30 minute, după care a urmat o clătire a probei vopsite cu apă caldă și una cu apă rece.

În cazul pigmentilor cu p-nitroanilină din seria (V), prin vopsire au fost obținute nuanțe de brun de diferite intensități. Astfel s-a constatat că acești coloranți vopsesc mulțumitor substratul textil de tip celulozic (bumbac, in) și celuloză regenerată – celofibră, obținând rezultate bune pentru viscoză. Dintre fibrele proteice, acești compuși vopsesc bine lâna (nuanțe de brun-roșcat intens). Pe substrat textil de fibre sintetice, compușii seriei (V) vopsesc bine fibrele poliamidice (nuanțe de brun roșcat-intens).

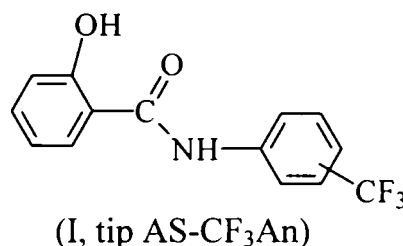
În cazul coloranților cu acid sulfanilic din seria (VI), prin vopsire au fost obținute nuanțe de galben de diferite intensități, funcție de natura suportului textil folosit. Astfel toți coloranții seriei vopsesc mulțumitor substraturi textile de tip celulozic (bumbac, in), respectiv de celuloză regenerată – celofibră, rezultate mai bune obținându-se pentru viscoză. Dintre fibrele proteice, lâna a fost vopsită mulțumitor. În cazul substratului textil de fibre sintetice, au fost vopsite bine fibrele tip poliamidă (nuanțe de galben-intens).

II.7. STUDII PRIVIND SINTEZA ȘI PROPRIETĂȚILE UNOR COLORANȚI AZOICI DE TIP STILBENIC, DERIVATI AI N-(TRIFLUOROMETILFENIL)SALICILAMIDELOR

II.7.1. PREZENTAREA PROBLEMEI

Datele preliminare prezentate în acest capitol sunt rezultatul unor cercetări interdisciplinare la care au participat **chimiști** (Universitatea “Politehnica” Timișoara, Universitatea “Politehnica” București), **biologi și farmaciști** (Universitatea OVIDIUS Constanța), **medici** (Centrul de Cercetări Științifice Medico-Militare București) și **electroniști** (Institutul Național de Dezvoltare pentru Micro-tehnologii București). Aceste cercetări coordonate de prof.dr. ing. C.Tărăbășanu-Mihăilă și prof.dr.ing. A.X.Lupea vizează studii privind utilizări neconvenționale ale coloranților, aplicații ale acestora în medicină, biologie, tehnici de calcul și detecție etc.

Obiectivul pe care ni l-am propus în lucrarea de față a fost acela de a sintetiza niște **MATERIALE INTELIGENTE**, utilizabile în terapii fotodinamice folosind ca materii prime amide ale acidului salicilic. Deși cercetările noastre se află la început, rezultatele preliminare sunt mai mult decât încurajatoare. Din numărul mare de amide sintetizate de noi, ne-am oprit în această primă etapă la compuși cu structura generală (I, tip AS-CF₃An), fiind cunoscut faptul că activitatea biologică (bacteriostatică, antihelmintică, antifungică etc.) a derivaților acidului salicilic crește atunci când pe molecula acestora se află grefate grupări trihalogenometil [119, 122, 123].



II.7.2. PREMISE GENERALE

II.7.2.1. Materiale inteligente

Deși termenul este unanim acceptat în literatura de specialitate el este doar rareori definit. În accepția prezentelor studii, materialele “**inteligente**” pe care ne propunem să le utilizăm trebuie să fie capabile să transmită univoc energie spre un substrat, ca urmare a capacității lor de a forma complecși cu transfer de energie ai acestora (Figura II.14.)

Procesul prezentat în Figura II.14. poate fi rezumat astfel:

- Colorantul M° conduce în prezența substratului S° la formarea unui complex cu transfer de energie (M° → S°)
- În prezența unor radiații din domeniul vizibil (hv) are loc trecerea colorantului din starea fundamentală M° într-o stare excitată M*
- În cadrul complexului cu transfer de energie are loc o redistribuție energetică (M* → S°) ⇔ (M° → S*) colorantul revenind în starea fundamentală în timp ce substratul se îmbogățește în energie (S° → S*)

- În urma unui proces ciclic de transfer de energii substratul atinge energia necesară scindării sale homolitice $S^{***} \dots \rightarrow S_1\bullet + S_2\bullet + \dots + S_n\bullet$ când are loc distrugerea sa cu formare de radicali ($S_n\bullet$)

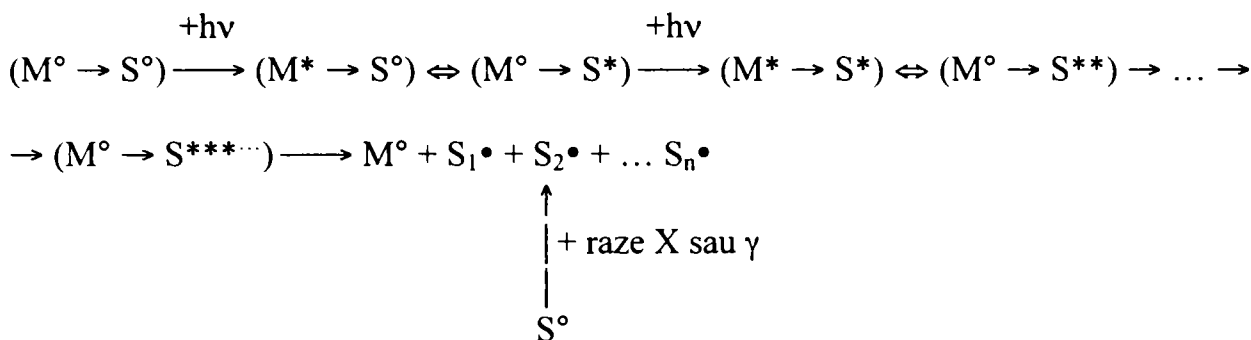


Figura II.14. Implicarea dirijată a unor coloranți organici (M°) în transferul de energie spre substraturi biologice (S°) ca urmare a formării unor complecși cu transfer de energie ($M^\circ \rightarrow S^\circ$)

Etapele prezentate anterior reprezintă schema de principiu a terapiilor de tip fotodinamic [253]. Acestea au marele avantaj că aduc energie “cu picătura” nedegradând țesuturile adiacente substratului (S°), mai ales în cazul unor terapii ale cancerului. Efectele globale sunt comparabile cu cele obținute prin iradierea substratului S° cu radiații X sau γ , mult mai nocive.

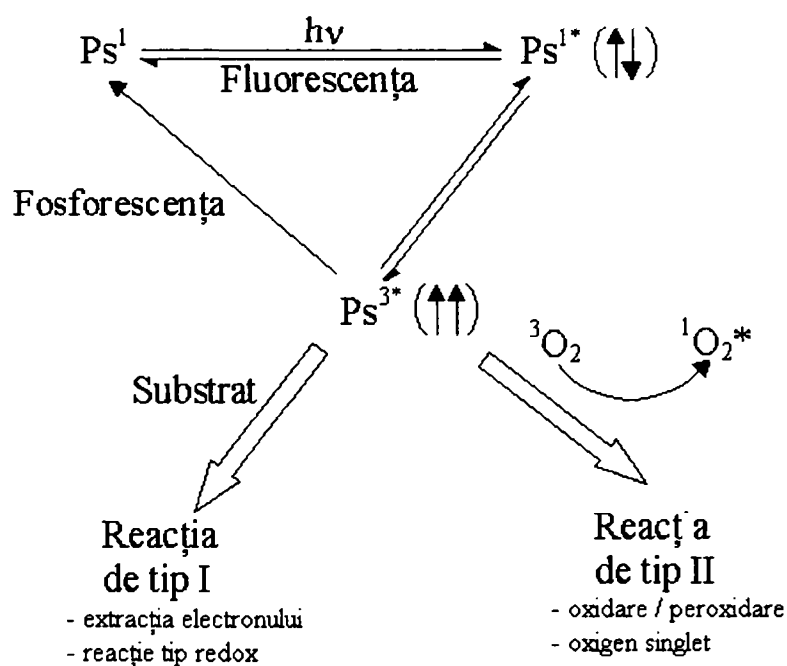


Figura II.15. Procesul de fotosensibilizare

Procesul de fotosensibilizare redat în Figura II.14, dacă expunerea are loc în prezența oxigenului poate fi detaliat conform Figurii II.15 [254]. Frecvent pentru excitație se utilizează surse de lumină cu emisie preferențială în domeniul vizibil (Tabelul II.37) [255]. Literatura de specialitate [256] menționează o gamă largă de sensibilizatori, precizând domeniile de excitație pentru aceștia (Tabelul II.38).

Tabelul II.37. Surse de lumină utilizabile în terapia fotodinamică antimicrobiană

Sursa	Lungimea de undă (nm)	Puterea (W)	Densitatea de putere (mW/cm ²)
Laseri			
Argon	488-514	20	
Argon și colorant	585 sau 630	3-4	
Colorant	400-1000	20	
Lămpi cu filtru pentru lungimea de undă			
250W cuarț halogen	620-640		40 (16 cm ²)
500W cu filament de tungsten	>600		7-10 (25 cm ²)
1-5W arc xenon	600-700		150 (20 cm ²)

Tabelul II.38. Tipuri de fotosensibilizatori

Fotosensibilizatorul	λ_{\max} (nm)
Fenotiazine	620-660
Fenazine	500-550
Acridine	400-500
Cianine	500-600
Porfirine	600-650
Ftalocianine	660-700
Psoralen	300-380
Perilenchinone	600-650

II.7.2.2. Date generale

Paul Ehrlich a fost primul care a menționat explicit polifuncționalitatea compușilor organici [257], sugerând desființarea barierelor convențional-didactice impuse în clasificarea acestora și exemplificând faptul în cazul coloranților organici.

Părinte al *chemioterapiei*, P. Ehrlich precizează că “pentru un medicament constituția chimică trebuie studiată în relație cu modul de obținere și afinitatea sa”. Tot Ehrlich este autorul celebrului dicton “*Fiecare microb este omorât de o culoare*” (n.b. nu de un colorant!), înscriindu-se prin aceasta drept părinte al terapiilor fotodinamice, fiind laureat al Premiului Nobel pentru fiziologie și medicină în 1908.

Nu ne-am propus în acest paragraf o trecere în revistă nici măcar a marilor etape pe care fototerapia le-a parcurs. Ne-am referit totuși la Paul Ehrlich pentru a sublinia intuiția sa concretizată și prin aceea că a precizat pentru prima dată corect etapele pe care aceasta trebuie să le parcurgă:

- **Selectarea** după administrare, a locului de fixare al fotosensibilizatorului (*glonț-țintă*). De exemplu la injectarea sa intravenoasă acesta să se regăsească la scurt timp în țesutul bolnav
- **Interacția** “*glonțului-țintă*” cu țesutul bolnav sau cu agresorul biologic
- **Dezintegrarea fotochimică** a țesutului bolnav sau a agresorului

Din păcate nici până astăzi nu a putut fi realizată o corelare a structurii colorantului utilizat în terapii fotodinamice cu comportarea / implicarea sa în cele trei etape menționate anterior. Din acest motiv și cercetările noastre viitoare vor testa strict experimental fiecare etapă pe care un tratament fotodinamic impune să fie parcursă.

În cazul datelor pe care le vom prezenta în continuare, care vizează strict efectul antimicrobian, lucrurile sunt mai simple deoarece fotosensibilizatorul poate fi introdus direct în mediul de cultură / suprafața infectată.

II.7.2.3. De ce compuși stilbenici?

Întrebarea din titlul paragrafului este firească, ținând seama că în Tabelul II.38 compușii stilbenici nu sunt nici măcar menționați. Răspunsul constă în dorința noastră de a testa o alternativă de amplificare a efectului fotodinamic printr-un aport suplimentar de energie către substrat datorită echilibrului între cei doi diastereoizomeri cis-trans ai restului stilbenic (Figura II.16)

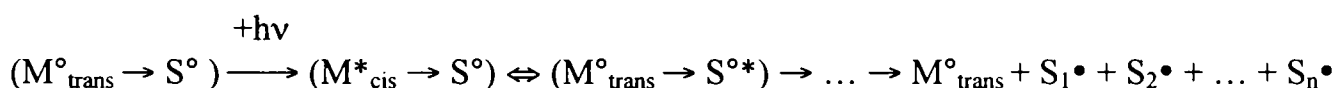
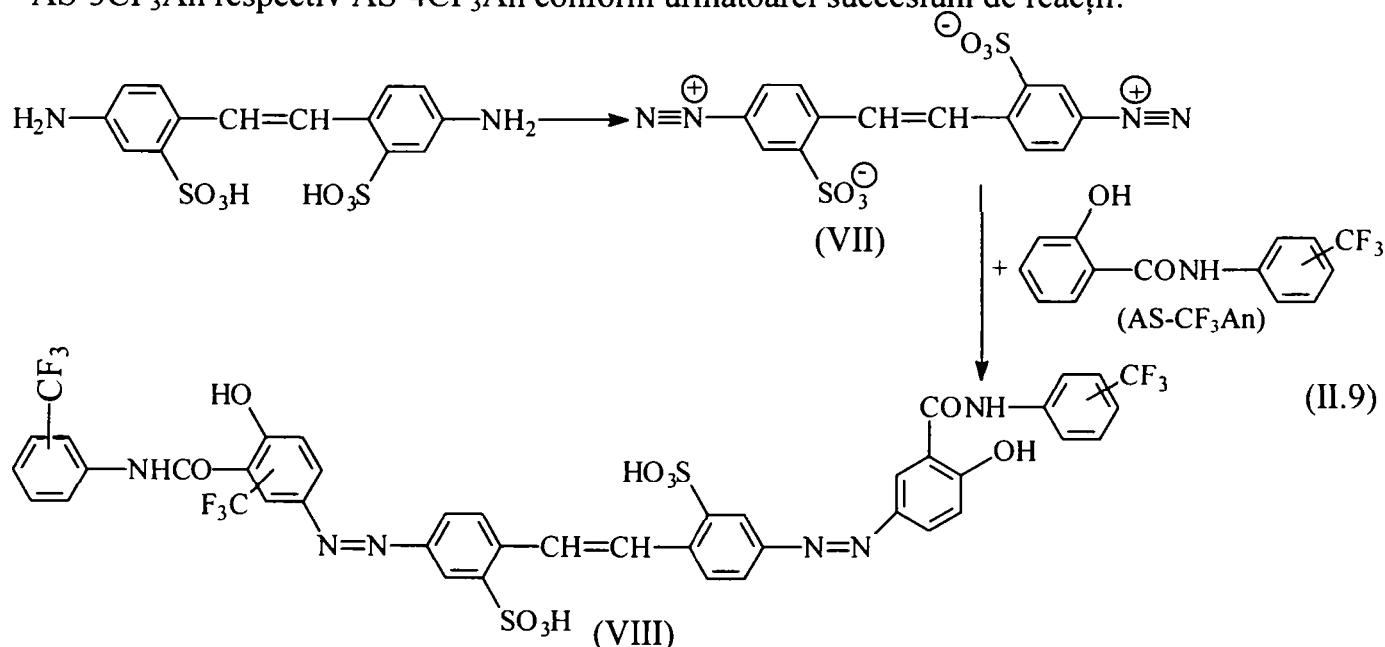


Figura II.16. Izomeria cis-trans, o nouă alternativă prezumtivă de transfer de energie (semnificația simbolurilor este cea din Figura II.14)

Anticipând puțin, menționez că această alternativă de efect fotodinamic necităată de literatura de specialitate s-a dovedit a fi deosebit de eficace, conform testelor noastre experimentale efectuate pe o gamă largă de bacterii / tulpini.

II.7.3. SINTEZA COLORANȚILOR STILBENICI

La prepararea compușilor azoici cu rest stilbenic, așa cum s-a menționat, au fost utilizate ca materii prime amidurile acidului salicilic corespunzătoare seriei (I) AS-2CF₃An, AS-3CF₃An respectiv AS-4CF₃An conform următoarei succesiuni de reacții:



II.7.3.1. Obținerea sării de diazoniu a acidului 4,4'-diaminostilben-2,2'-disulfonic

Sarea de diazoniu a acidului 4,4'-diaminostilben-2,2'-disulfonic a fost obținută prin metoda uzuală [250], în soluție apoasă, în prezența acidului clorhidric, prin tratare cu azotit de sodiu solid la temperatura de 5°C în decurs de două ore. Sarea de diazoniu (VII) obținută sub formă de suspensie se filtrează pe un filtru nuce răcit cu apă cu gheață ($t \leq 5^\circ\text{C}$) și se spală cu apă bidistilată rece până când în filtrat nu se mai pune în evidență anionul clorură (prin tratare cu soluție de azotat de argint).

II.7.3.2. Reacția de cuplare

Reacția de cuplare a sării de diazoniu (VII) cu amidelle de tip (AS-CF₃An) s-a realizat după o metodă originală, în solvent organic. Etapele principale ale sintezei sunt:

- dizolvarea amidelor (AS-CF₃An) în dimetilformamidă în raport molar de 1 : 20
- suspendarea sării de diazoniu (VII) în etanol (0,01 moli la 20ml etanol)
- cuplarea la temperatura de 5°C prin adaosul suspensiei sării de diazoniu (0,022 moli) la componenta de cuplare
- perfectarea reacției timp de 48 ore la temperatura de 5 - 10°C
- izolarea coloranților (VIII) prin precipitare la adaos de dioxan (80ml solvent / 0,01 moli colorant)
- spălare pe filtru cu dioxan, urmată de uscare.

Randamentul în colorant brut se situează în jurul valorii de 70-75%.

II.7.3.3. Purificarea coloranților de tip (VIII)

O analiză cromatografică în strat subțire a compușilor (VIII) nu a avut nici un fel de relevanță. Practic toți eluenții testați (amestecuri binare și ternare conținând alcoolii, benzen, cetone, piridină) au tendința de a separa izomerii cis-trans atât pe substraturi de silicagel cât și de celuloză, dar fără o departajare netă chiar la eluții pe distanțe relativ mari (până la 300mm). Din acest motiv, fără o identificare a tipului și numărului de impurități s-au realizat 3 recristalizări succesive din amestec dioxan : piridină (99 : 1 în volume) utilizând 15ml solvent la 0,5g colorant.

La alegerea solventului pentru recristalizare s-a pornit de la ideea că produsul de bază este foarte greu solubil în dioxan și foarte ușor solubil în piridină la cald.

II.7.3.4. Determinarea conținutului în metale grele

Conținutul în metale grele a fost determinat prin metoda EDAX.

Acest tip de analiză (acronim din limba engleză de la *Energy Dispersive X-ray Analysis*) reprezintă una dintre metodele cele mai performante în microscopia electronică analitică. Se utilizează pentru a discrimina între regiuni cu elemente ce au numere atomice diferite: elementele cu număr atomic mai mare dau naștere unui număr mai mare de electroni secundari și pe imagine apar mai strălucitoare decât elementele cu numere atomice mai mici.

Contactul fluxului de electroni cu proba, generează, într-un microscop electronic, mai multe tipuri de semnale, ce pot fi exploatate pentru a obține informații analitice despre preparat. În microscopia electronică de transmisie (în care electronii traversează preparatul) unii electroni pot trece fără pierdere de energie. Alții, însă, pot pierde o parte din energie. Ei sunt denumiți electroni transmiși, dispersați inelastic. Cu ajutorul unui spectrometru de

pierdere a energiei electronilor (EELS = Electron Energy Loss Spectrometer) ei pot fi separați și în funcție de cantitatea de energie pe care au pierdut-o pot oferi informații despre compoziția elementală a probei.

În afara acestui tip de electroni (transmiși), alții pot să nu piardă energie, sau pierderea să fie minimă, astfel încât pot urma două căi:

- fie traversează proba
- fie sunt dispersați, în direcția fasciculului, reprezentând electronii dispersați retrograd (*backscattered electrons*). Ei pot fi înregistrați cu detectori montați în microscopie de transmisie sau în microscopie de baleiaj. Acești electroni pot fi folosiți pentru a discrimina între regiuni cu elemente atomice cu numere diferite: elementele cu număr atomic mai mare dau naștere unui număr mai mare de electroni secundari, și pe imagine apar mai strălucitoare decât elementele atomice cu număr mai mic. Electronii secundari cu energii sub 50 eV sunt electroni dispersați inelastic și sunt utilizați pentru a da informații asupra detaliilor topografice în microscopia de baleiaj și participă la formarea imaginii. Oferă informații asupra cristalinității materialelor.

Detectoarele EDAX oferă informații privind proba prin realizarea unui grafic în care pe abscisă este reprezentată energia (în kiloelectron volți) iar pe ordonată intensitatea energiei eliberate din proba examinată. Aparatele moderne posedă o bibliotecă de valori ale energiei ce se eliberează în funcție de dislocarea orbitalilor de pe straturile K, L, M, pentru fiecare element chimic.

Spectrele EDAX pot fi înregistrate cu detectori montați în microscopie electronice de transmisie sau de baleiaj. Ele oferă informații despre compoziția elementală a probei. Electronii diferitelor elemente chimice vor ocupa orbitali liberi în mod diferit. Deoarece fiecare element chimic va genera o serie de peak-uri, acest spectru se poate utiliza pentru a identifica diferite elemente.

Rezultate proprii.

Analizele s-au efectuat cu ajutorul microscopului STEM, dotat cu sistem de analiză de tip EDAX – tip Leo 912 Omega. Aparatul pe care s-a realizat examinarea preparatelor în cadrul prezentei lucrări, permite cuantificări semicantitative pentru elemente chimice cu număr atomic egal sau mai mare cu al sodiului.

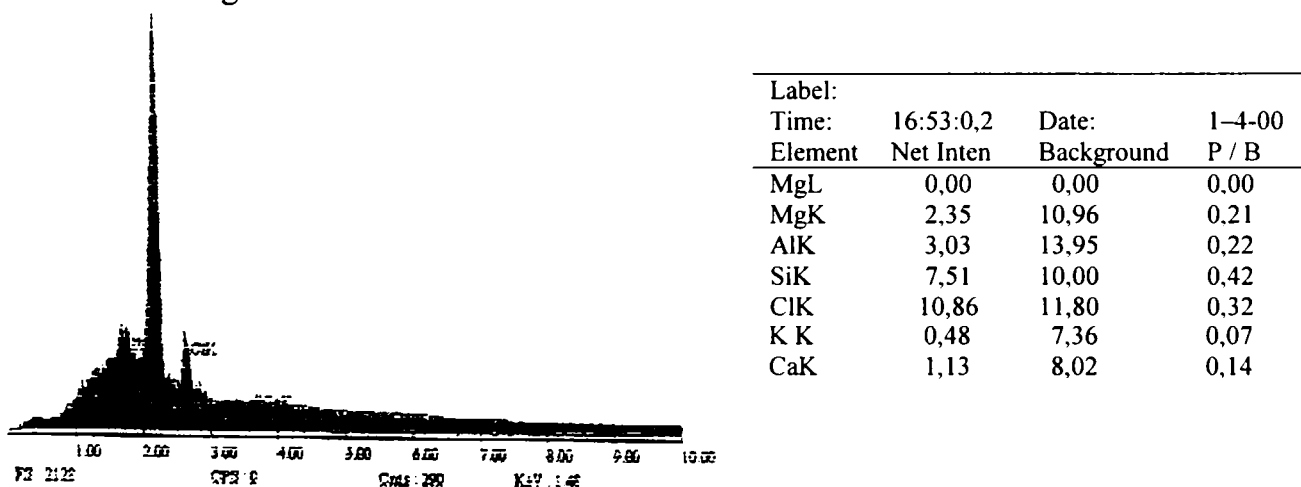


Figura II.17. Rezultatele analizei EDAX pentru colorantul de tip (VIII), izomerul orto

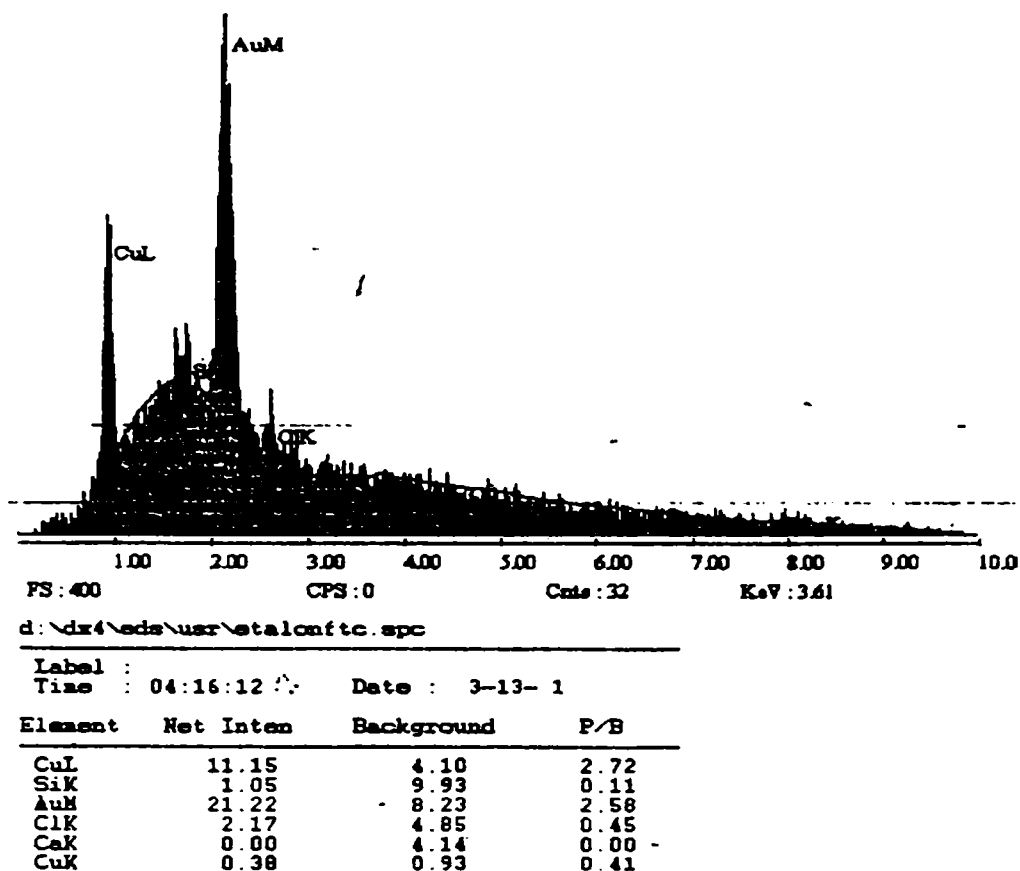


Figura II.18. Rezultatele analizei EDAX pentru colorantul de tip (VIII), izomerul para

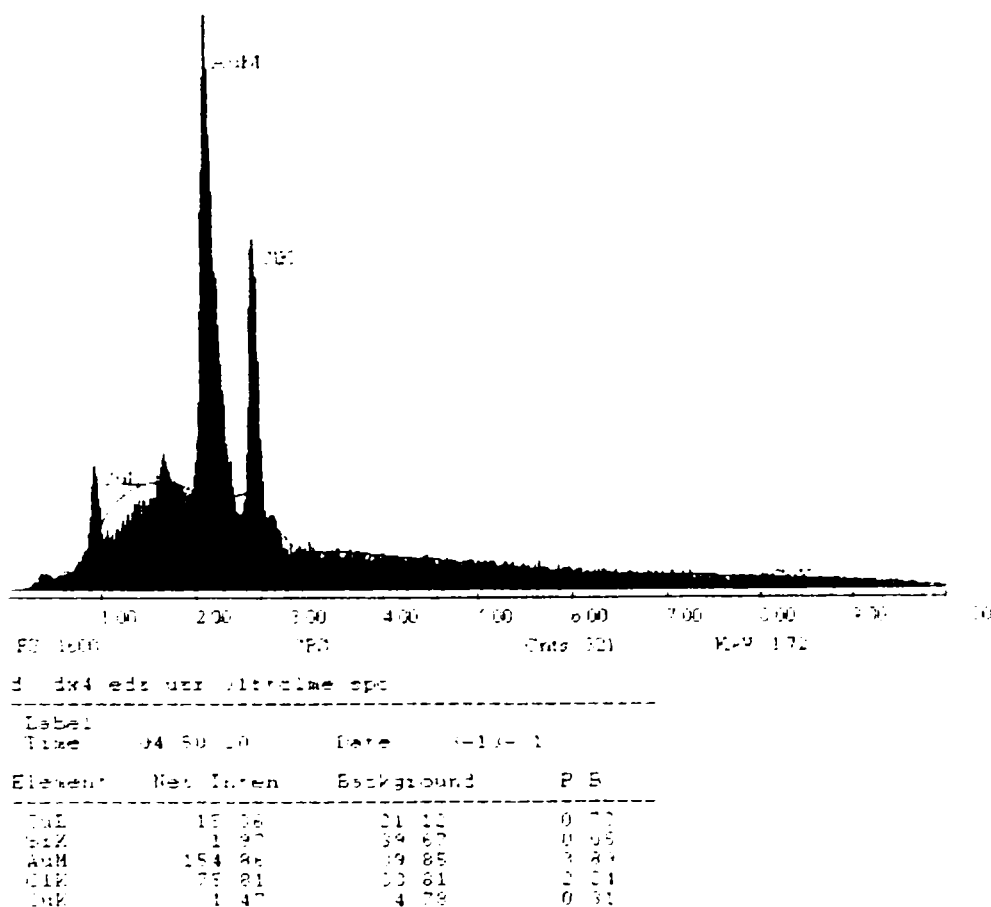
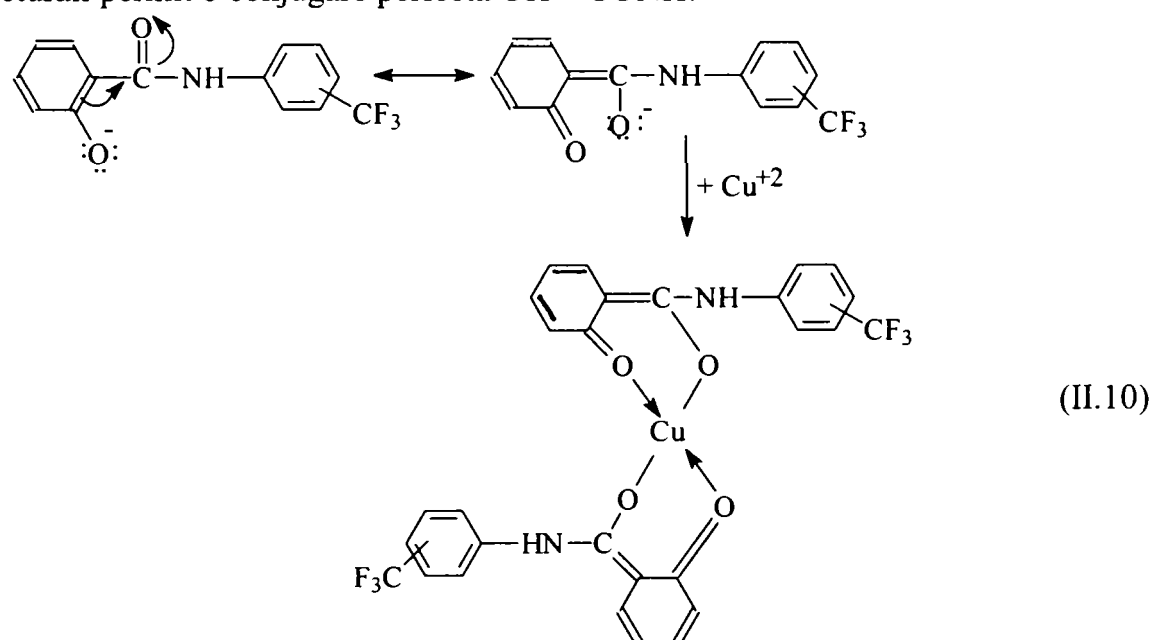


Figura II.19 Rezultatele analizei EDAX pentru colorantul de tip (VIII), izomerul meta

Spectrele EDAX obținute atestă puritatea compușilor obținuți precum și gradul de cristalinitate ridicat. Puritatea coloranților a fost confirmată și prin analiză EDAX (Figura II.17, II.18, II.19. Cu excepția picului corespunzător aurului (metal care se depune peste probe), se înregistrează ca impuritate semnificativă cuprul în cazul izomerilor meta și para, izomerul orto neconținând impurități metalice semnificative.

După cum se observă, analizele atestă absența unor impurități (ioni metalici) majore în izomerul orto (Figura II.17). Izomerii meta și para conțin cantități crescătoare de ioni de cupru (Figura II.18 și II.19). O explicație posibilă, care urmează să fie verificată de noi prin studii viitoare este aceea că amidele acidului salicilic pot complexa ionul de Cu^{+2} , atunci când parametri structurali permit o conjugare perfectă OH – CONH:

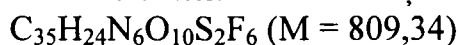


Acest lucru, din considerente sterice este puțin probabil în cazul izomerului orto. Prezența cuprului face imposibilă testarea biologică corectă a izomerilor meta și para, fiind cunoscut efectul puternic fungicid și bacteriostatic al cuprului bivalent.

Sursa ionilor de cupru pot fi în principal substanțele anorganice utilizate în sinteze. S-a constatat de asemenea faptul că produsul (VIII) meta conține și clor. Aceasta se datorează prezenței clorurii de sodiu care impurifică colorantul (sodiul nu apare în spectrul EDAX) sau formării unui complex (1 : 1) de tipul **Amida . Cu^{+2} . Cl**. Clarificarea acestei probleme va constitui obiectul unor cercetări viitoare.

Purificarea în continuare a coloranților în vederea îndepărtării totale a ionilor metalici s-a realizat prin precipitarea acestora cu acid sulfuric din soluții 0,3% colorant în apă bidistilată. După îndepărtarea sulfurilor și concentrarea în vid a solvenților se obțin coloranții (VIII) izomerii meta și para purificați. Rezultatele analizei elementale a coloranților tip (VIII) sunt prezentate în Tabelul II.39.

Tabelul II.39. Date privind analiza elementală a coloranților cu structura generală (VIII):



Structura (VIII) în care restul CF_3 se află în:	% C		% H		% F		% S		% N	
	calculat	găsit	calculat	găsit	calculat	găsit	calculat	găsit	calculat	găsit
orto	51,89	51,71	2,96	3,08	4,69	4,56	7,91	7,69	10,38	10,26
meta	51,89	52,00	2,96	2,78	4,69	4,88	7,91	7,89	10,38	10,22
para	51,89	52,11	2,96	3,10	4,69	4,82	7,91	8,08	10,38	10,49

II.7.4. CARACTERIZAREA COLORANȚILOR STILBENICI

II.7.4.1. Spectre IR

În Anexa 1, Figurile 26, 27 și 28 sunt prezentate spectrele IR efectuate în pastilă de KBr pentru cei trei coloranți stilbenici luați în discuție. Se regăsesc în toate cazurile benzile caracteristice componentelor de cuplare, conform capitolului II.2.2. Nu ne propunem aici o reluare a discuției. Totuși vom analiza plasarea benzii amidice pentru coloranții (VIII) izomerii orto, meta și para. Pentru analiza comportării grupei amidice, literatura de specialitate [258] propune analiza benzilor situate la:

- 3400 – 3500 cm^{-1} corespunzătoare frecvenței ν_{NH} și care apare la valori mai mici atunci când spectrele se efectuează în pastilă de KBr, ceea ce implică asocieri moleculare prin legături de hidrogen;
- 1555 – 1570 cm^{-1} , banda amidă II și are o valoare mai scăzută cu cât efectul donor de electroni al substituenților din restul aromatic este mai mare. Stabilirea originii acestei benzi este încă neclară [258, 259]. Ea a fost atribuită fie unei vibrații de valență C-N sau C=N, sau unei vibrații N-H;
- 1285 – 1300 cm^{-1} , banda amidă III atribuită unor vibrații care implică legăturile O-C-N și N-H [260, 261].

Banda amidă I corespunzătoare ν_{CO} este situată în jur de 1600 – 1700 cm^{-1} .

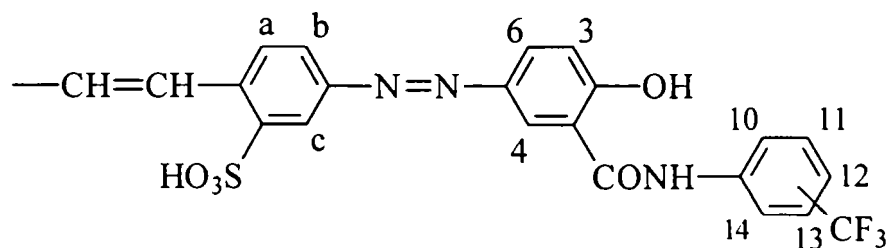
Tabelul II.40. Poziția benzilor amidice în spectrele IR ale compușilor de tip (VIII)

Banda	Izomerul (VIII) orto	Izomerul (VIII) meta	Izomerul (VIII) para
$\nu_{\text{NH as}}$ $\nu_{\text{NH sim}}$	3454,2	3442,2	3454,5
Banda amidică I ν_{CO}	1649,6	1645,1	1638,6
Banda amidică II	1561,7	1564,5	1544,2
Banda amidică III	1319,2	1334,4	1324,6

În Tabelul II.40 se prezintă poziția benzilor amidice în spectrele IR ale compușilor de tip (VIII); se constată valori foarte apropiate pentru cei trei izomeri. Regăsirea benzilor amidice în spectrele coloranților azoici studiați, alături de analiza elementală, constituie un argument pentru atribuirea structurii coloranților studiați.

II.7.4.2. Caracterizarea prin spectre $^1\text{H-RMN}$ a coloranților de tip (VIII)

Pentru înțelegerea mai ușoară a atribuirilor, numerotarea atomilor din moleculă a fost următoarea:



În Anexa 1, Figurile 29, 30 și 31 sunt prezentate spectrele $^1\text{H-RMN}$ pentru compușii (VIII), izomerii orto, meta și para. Atribuirile picurilor caracteristice este prezentată în Tabelul II.41

Tabelul II.41. Atribuirile picurilor caracteristice pentru spectrele $^1\text{H-RMN}$ ale compușilor de tip (VIII)

Compusul	Spectrul $^1\text{H-RMN}$
(VIII) izomerul orto	dublet 7,05ppm, $J=8,39\text{Hz}$ – H_3 ; multiplet 7,42ppm, $J=7,49\text{Hz}$ – $\text{H}_{11}, \text{H}_{12}, \text{H}_{13}, \text{H}_{14}$; dublet 7,64ppm, $J=7,76\text{Hz}$; dublet 7,70ppm, $J=7,76\text{Hz}$; dublet 7,76ppm, $J=8,84\text{Hz}$ – $\text{H}_a, \text{H}_b, \text{H}_4$; singlet 8,28ppm – H_6 ; singlet scindat 8,49ppm, $J=2,15\text{Hz}$ – H_c ; singlet 10,85ppm – H din gruparea –CONH-; singlet 11,22ppm – OH (Anexa 1, Figura 29)
(VIII) izomerul meta	dublet 7,03ppm, $J=8,23\text{Hz}$ – H_3 ; dublet 8,24ppm, $J=7,67\text{Hz}$ – H_6 ; singlet 8,61ppm – H_c ; dublet 7,22ppm; suprapunere semnale 7,39-7,65ppm – $\text{H}_{10}, \text{H}_{12}, \text{H}_{13}, \text{H}_{14}$ suprapunere semnale 7,85-8,11ppm – $\text{H}_a, \text{H}_b, \text{H}_4$; singlet 11,61ppm – H din gruparea –CONH-; singlet 12,34ppm – OH (Anexa 1, Figura 30)
(VIII) izomerul para	dublet 7,27ppm, $J=8,84\text{Hz}$ – H_3 ; multiplet 7,75-7,91ppm – $\text{H}_{10}, \text{H}_{11}, \text{H}_{13}, \text{H}_{14}$; singlet 8,54ppm – H_6 ; singlet 8,54ppm – H_c ; singlet 10,85ppm – H din gruparea –CONH-; singlet 10,85ppm – OH (Anexa 1, Figura 31)

Faptul că spectrele RMN sunt anormal de complicate, poate fi atribuit izomeriei cis – trans. Elucidarea acestei probleme va fi posibilă după ce vom reuși experimental să obținem fracțiuni cu mult îmbogățite în unul din izomeri.

Încercările de a simula comportarea spectrală a izomerilor cis și trans printr-un program gNMR-4 nu au condus la rezultate favorabile, programele nedecelând particularitățile spectrale ale celor doi izomeri (Anexa 1, Figurile 32, 33, 34).

II.7.4.3. DETERMINĂRI SPECTRALE CU PREALABILĂ SEPARARE PRIN HPLC

În Anexa 2 sunt prezentate o serie de date tehnice referitoare la cromatograful (HPLC) utilizat. Menționăm că pentru separare s-au utilizat coloane 150 x 4,6 mm SILICA folosind ca solvent de eluare un amestec 50% metanol și 50% apă la un debit de 1ml/min., timp de eluare 5 minute la 30°C. Intervalul de lungime de undă pe care au fost examinate probele a fost 200-650nm.

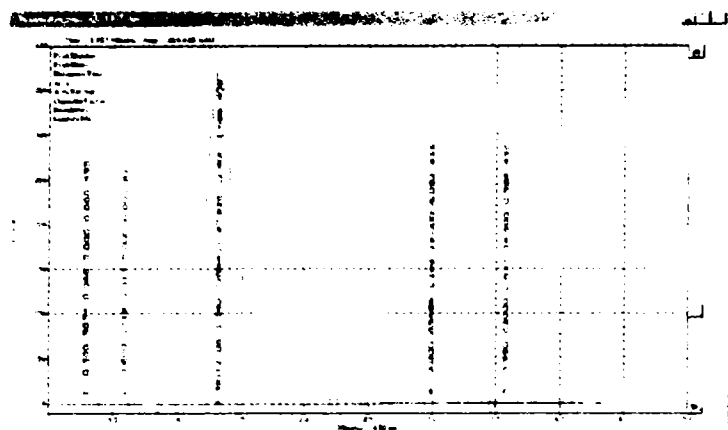
Prezentăm în continuare rezultatele analizei cromatografice pentru colorantul (VIII) izomerul orto. Simbolurile folosite sunt:

SINT 2 – colorantul (VIII) izomerul orto

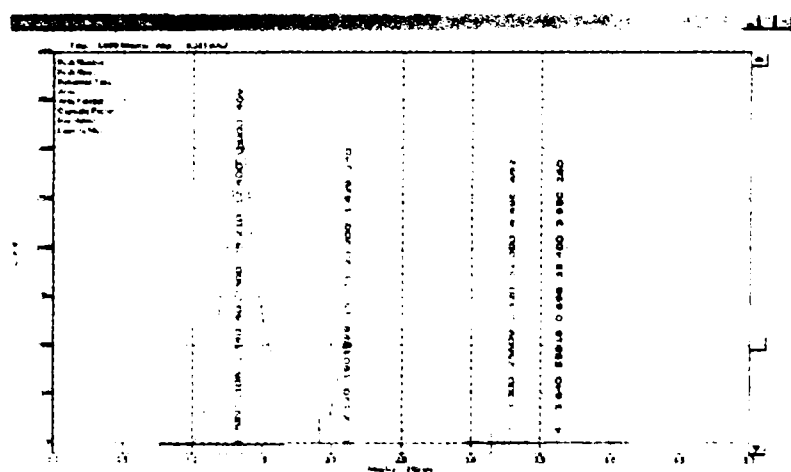
Prec 2 – (N-o-trifluorometil-fenil)-o-hidroxibenzamida (AS-2CF₃An)

AASS – acid diaminostilben-disulfonic

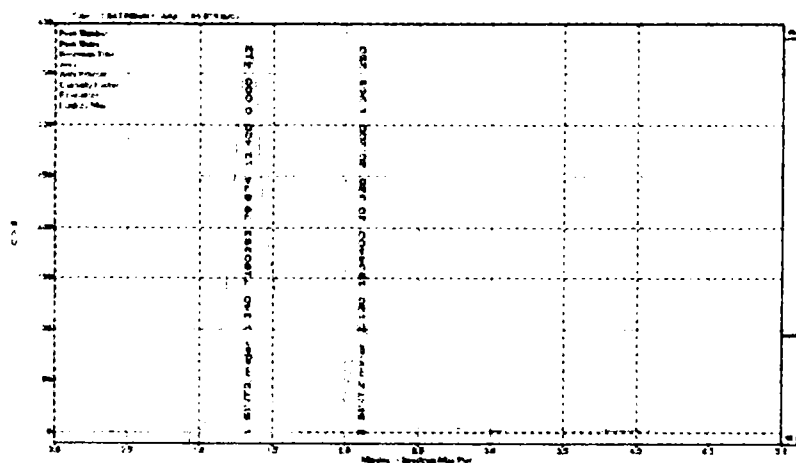
Analiza cromatografică



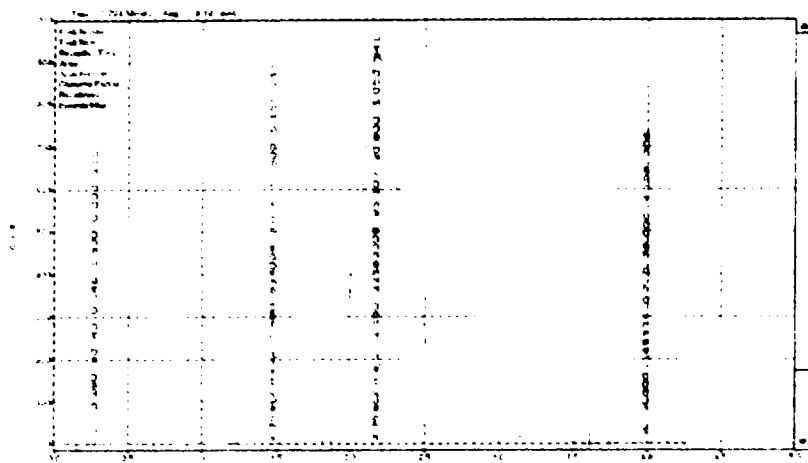
SINT2 Cromatograma la 410 nm. Soluție etalon SINT2106 (C=105 ppm în metanol 50%). Eluare 50% metanol, 50% apă



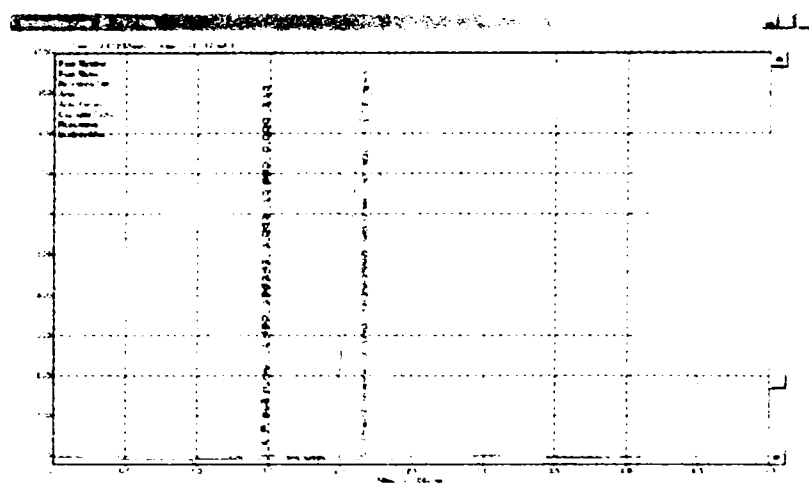
SINT2 Cromatograma la 250 nm. Soluție etalon SINT2106 (C=105 ppm în metanol 50%). Eluare 50% metanol, 50% apă



SINT2 Spectrum Max Plot. Soluție etalon SINT2106 (C=105 ppm în metanol 50%). Eluare 50% metanol, 50% apă



Prec2 Spectrum Max Plot. Soluție etalon Prec2
(C=0,101 mg/mL în metanol 50%). Eluare 50% metanol, 50% apă

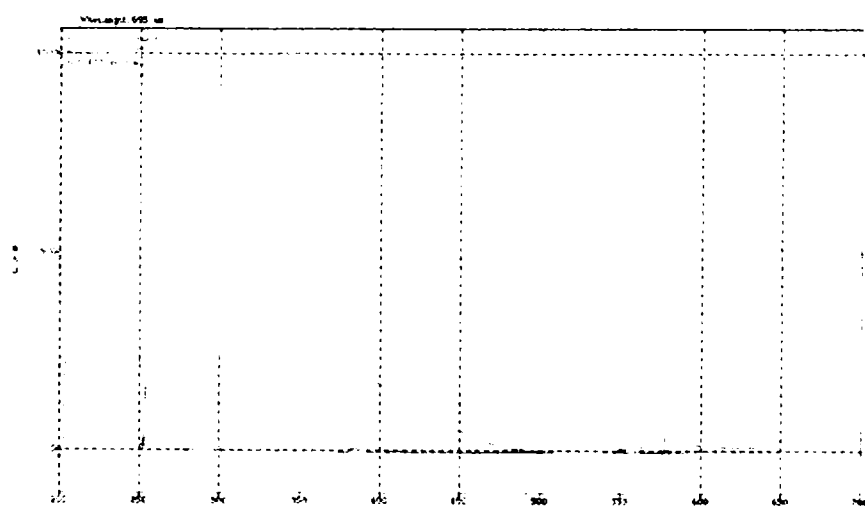


Prec2 Cromatograma la 242 nm. Soluție etalon Prec2
(C=0,101 mg/mL în metanol 50%). Eluare 50% metanol, 50% apă

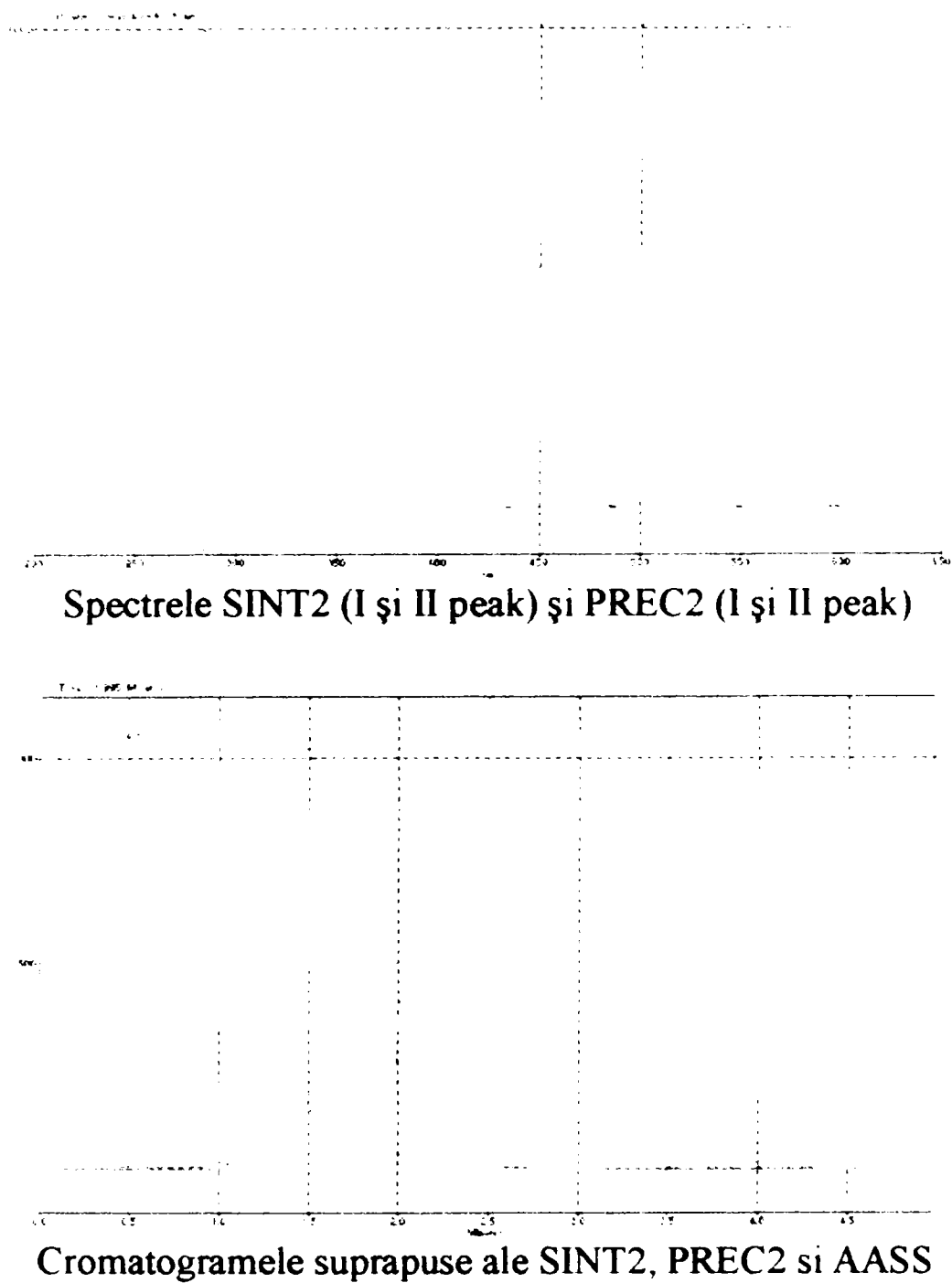
SINT 2106 spectrul peak major(I)	SINT2106 spectrul peak minor (II)

Comparatie intre spectrele SINT2 peak major (I) si minor (II) si AASS peak major (I)	Comparatie intre spectrele SINT2 peak major (I) si minor (II) si AASS peak minor (II)

PREC2 spectru	Comparatie intre spectrele SINT2 peak major (I) si minor (II) si PREC2



Spectrele suprapuse SINT2 (I și II peak) și AASS (I și II peak)



Spectrele SINT2 (I și II peak) și PREC2 (I și II peak)

Cromatogramele suprapuse ale SINT2, PREC2 și AASS

Figura II.20 a) Suprapunerea spectrelor UV-VIS ale colorantului (VIII) izomerul orto și al componentei de cuplare (AS-2CF₃An); b) Cromatogramele suprapuse ale colorantului (VIII) izomerul orto (SINT 2), al componentei de cuplare (AS-2CF₃An, Prec 2) și al componentei de diazotare (AASS)

Rezultatele analizei cromatografice.
Soluție etalon SINT 2 (C = 105 ppm)
Eluare: 50% metanol, 50% apă

Descriere		SINT 2106 Peak I	SINT2106 Peak II
Component		SINT2 major	SINT2 minor
t_R (min)		1,34	2,12
%		79,674	20,326
Indice de similitudine	AASS I peak-major	0,5884	0,7237
	AASS II peak-minor	0,2028	0,2766
	Prec 1	0,3221	0,8171
Factor de capacitate		12,400	20,200
Rezoluția		0	1,365
λ_{max1} (nm)		412	250
$A_{\lambda_{max1}}$ (mAU)		380	100
λ_{max2} (nm)		260	260
$A_{\lambda_{max2}}$ (mAU)		300	100
λ_{max3} (nm)		400-430	320
$A_{\lambda_{max3}}$ (mAU)		280	25

Concluziile analizei cromatografice:

Colorantul SINT2 conține doi componenți, așa cum rezultă din cromatograma Spectrum Max Plot.

Precursorii de sinteză: componenta de diazotare acidul p,p'-diaminostilben-o,o'-disulfonic (AASS) și componenta de cuplare (N-o-trifluorometil-fenil)-o-hidroxibenzamida (Prec2) nu s-au identificat în soluția etalon SINT2, așa cum rezultă din compararea spectrelor fiecărui peak al colorantului cu spectrele fiecărui precursor.

Se poate concluziona că cei doi componenți ai colorantului SINT2 sunt izomerii trans și cis.

Compararea spectrelor celor doi izomeri arată că la 412nm componentul major prezintă un maxim de absorbție, în timp ce componentul minor are absorbanță neglijabilă. Această proprietate permite determinarea parametrilor spectrali ai componentului major prin analiza spectrofotometrică la această lungime de undă.

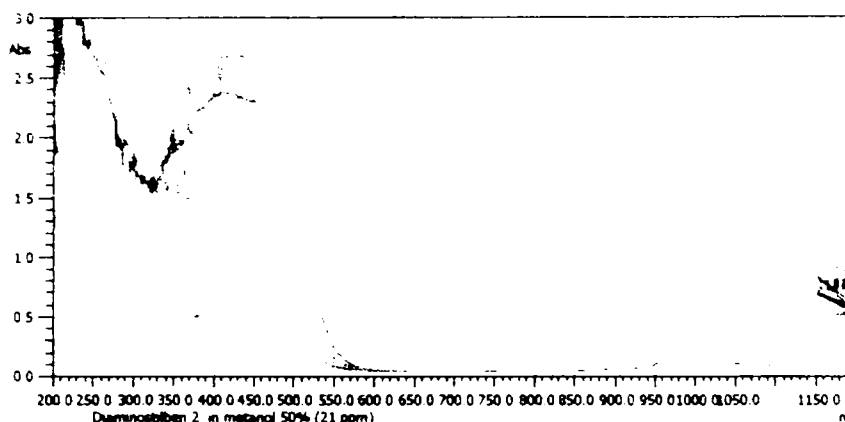
Efectele electronice din moleculele izomerilor cis și trans arată că în izomerul trans este favorizată conjugarea grupelor cromofore și auxocrome. Această proprietate corelată cu rezultatele analizei cromatografice permite concluzia că izomerul trans cu maximul de absorbție în vizibil este componentul major.

II.7.4.4. Analiza spectrală a colorantului (VIII) izomerul orto

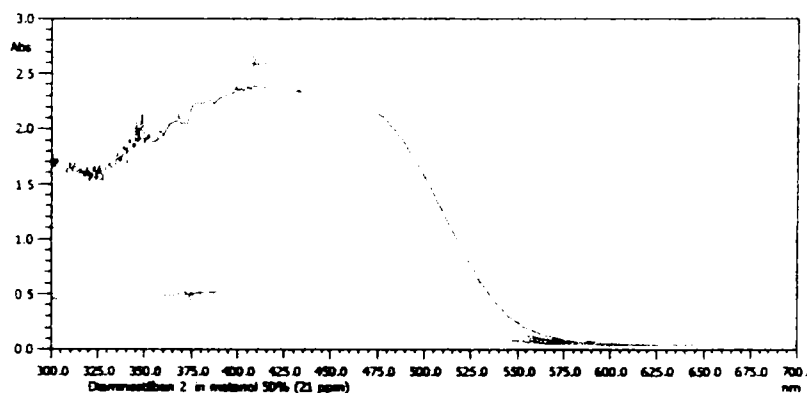
Au fost studiate spectrele UV-VIS ale colorantului (VIII) izomerul orto, folosind soluții de concentrații diferite și de același pH, preparate conform Tabelului II.42.

Tabelul II.42 Soluții etalon SINT 2 pentru analiza spectrală (10-100 ppm)

COD	V_{SINT2} 0,206 mg/mL 0,2655 mM/mL	V_{solvent} metanol 50% mL	V_f mL	C_f SINT2 $\mu\text{g/mL}$ ppm	$C_{f,m}$ SINT2 μM	pH	Culoare
SINT2001	0,50	9,50	10	10,5	12,97	7,74	galben portocaliu
SINT2002	1	9	10	21	25,94	7,00	galben portocaliu
SINT2003	2	8	10	42	51,88	6,94	galben portocaliu
SINT2004	3	7	10	63	77,82	6,93	galben portocaliu
SINT2005	4	6	10	84	103,76	6,58	galben portocaliu
SINT2006	5	5	10	105	129,7	6,88	galben portocaliu
V_t (mL)	15,50	44,50	-	-	-	-	-



Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT2 în intervalul 200-1200 nm
(C=10-100 ppm)



Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT2 în intervalul 300-700 nm
(C=10-100 ppm)

Rezultatele analizei spectrale sunt prezentate în Tabelul II.43.

Tabelul II.43 Rezultatele analizei spectrale

COD	Conc. ppm	Peak	λ (nm)	Abs. AU	COD	Conc. ppm	Peak	λ (nm)	Abs. AU
SINT2001	10,5	1	367,3	0,2711	SINT2005	84	1	205,6	4,474
		2	420,7	0,2904			2	215,3	4,894
		3	912,2	0,0757			3	286,5	1,580
		4	989,8	0,1724			4	309,1	1,366
		5	1183,8	0,5466			5	323,7	1,370
		6	1188,7	0,5602			6	339,8	1,503
SINT2002	21	1	411,0	0,5422			7	401,3	2,007
		2	912,2	0,0768			8	912,2	0,077
		3	989,8	0,1732			9	989,8	0,174
		4	1185,4	0,5494			10	1185,4	0,544
		5	1191,9	0,5809	SINT2006	105	1	207,3	4,558
SINT2003	42	1	208,9	3,860			2	217,0	4,945
		2	412,6	1,025			3	242,8	2,853
		3	912,2	0,078			4	286,5	2,007
		4	989,8	0,174			5	299,4	1,948
		5	1185,4	0,535			6	347,9	2,172
SINT2004	63	1	207,3	4,556			7	367,3	2,143
		2	346,3	1,278			8	404,5	2,386
		3	411,0	1,482			9	407,7	2,400
		4	912,2	0,076			10	912,2	0,075
		5	989,8	0,173			11	989,8	0,174
		6	1187,1	0,541			12	1188,7	0,558

Analiza cromatografică arată că la 400 nm componentul major are o bandă importantă de absorbție, iar componentul minor prezintă absorbanta neglijabilă. Această proprietate permite calculul parametrilor spectrali (absorbivitatea a , absorbanta specifică $A_{1\text{cm}}^{1\%}$, absorbivitatea molară ϵ) pentru componentul major la 400 nm, folosind curbele de calibrare (Figure II.21). Aceasta va da posibilitatea unei eventuale dozări spectrofotometrice a coloranților (necesară în testări biologice ulterioare).

Rezultatele analizei spectrale cantitative sunt prezentate în continuare:

COD	Conc. ppm	Absobanța la 400 nm (AU)
SINT2001	10,5	0,2855
SINT2002	21,0	0,5384
SINT2003	42,0	1,0189
SINT2004	63,0	1,4666
SINT2005	84,0	1,9947
SINT2006	105,0	2,3524

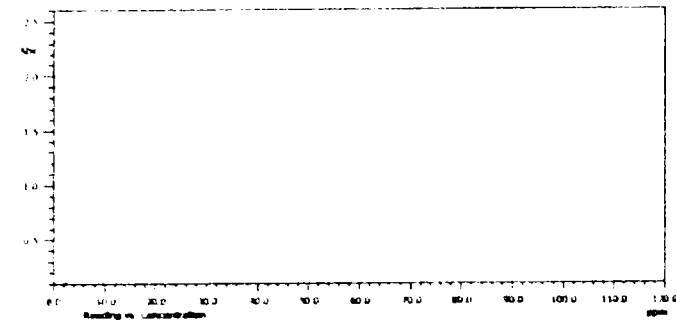
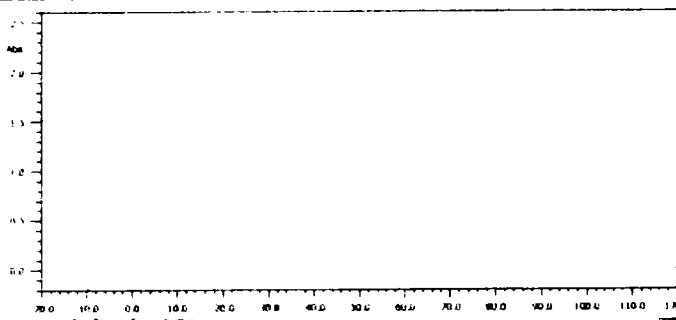
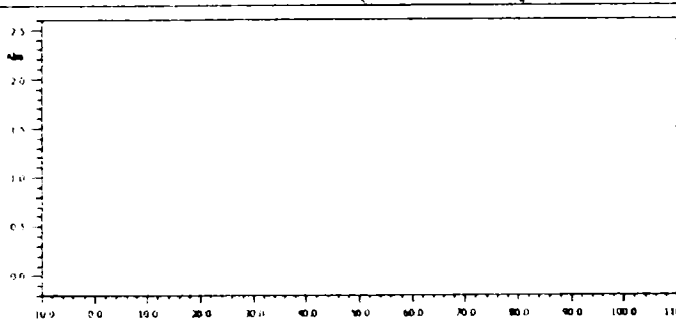
Dependența absorbantei A de concentrația C, la 400 nm Soluții etalon SINT2 cu același pH	Ecuația de calibrare la 400 nm
 <p data-bbox="384 630 1097 660">Curba de calibrare la 400 nm (fără folosirea punctului 0,0)</p>	<p data-bbox="1142 305 1264 335">Ignor 0,0</p> <p data-bbox="1142 340 1430 369">$C = -3,199 + 45,02 * A$</p> <p data-bbox="1142 374 1308 404">$r = 0,999013$</p> <p data-bbox="1142 443 1456 473">$A = 0,07105 + 0,0222 * C$</p> <p data-bbox="1142 478 1430 507">$a = 0,0222 \text{ L/mg*cm} =$</p> <p data-bbox="1142 512 1308 542">$22,2 \text{ L/g*cm}$</p> <p data-bbox="1142 547 1419 576">$A_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 10 * a = 222$</p> <p data-bbox="1142 581 1467 611">$\epsilon = a * M = 22,2 * 809,34 =$</p> <p data-bbox="1142 616 1411 645">$17.967,35 \text{ L/mol*cm}$</p>
 <p data-bbox="384 992 1097 1022">Curba de calibrare la 400 nm (cu folosirea punctului 0,0)</p>	<p data-bbox="1142 667 1245 697">Use 0,0</p> <p data-bbox="1142 736 1467 766">$C = -1,928 + 44,27E1 * A$</p> <p data-bbox="1142 805 1308 835">$r = 0,998949$</p>
 <p data-bbox="384 1355 1097 1384">Curba de calibrare la 400 nm (trecând prin punctul 0,0)</p>	<p data-bbox="1142 1029 1264 1059">Force 0,0</p> <p data-bbox="1142 1098 1448 1128">$C = +0,000 + 43,15 * A$</p> <p data-bbox="1142 1167 1308 1197">$r = 0,998442$</p>

Figura II.21 Curbele de calibrare ale colorantului (VIII) izomerul orto

II.7.4.5. Determinarea spectrofotometrică a constantei de ionizare a colorantului (VIII) izomerul orto

Studiul spectrofotometric al speciilor chimice care absorb radiația UV-VIS poate fi aplicat la determinarea constantelor analitice (constanta de stabilizare și de ionizare, constanta de hidroliză și gradul de hidroliză).

În acest sens se procedează la studiul spectrofotometric al unor soluții etalon din substanța de analizat, cu aceeași concentrație analitică, preparate în soluții tampon de diferite valori ale pH-ului. Se determină absorbanta fiecărei soluții, iar punctul în care spectrele de absorbție obținute se intersectează se numește punct izosbestic. Punctul izosbestic reprezintă lungimea de undă la care absorbanta, respectiv absorbivitatea este independentă de pH. Prezența punctului izosbestic dovedește prezența în soluție a două specii chimice ale aceluiași compus, aflate în echilibru (când spectrele de absorbție nu se intersectează, aceasta dovedește prezența în soluție a unei singure specii chimice).

Pe spectrele de absorbție se identifică lungimea de undă corespunzătoare absorbției maxime și se determină valoarea ei pentru fiecare soluție, reprezentându-se grafic valoarea absorbției determinate funcție de pH. Se obține o curbă cu profilul curbei de titrare acidobazică, numită curbă de calibrare de ordinul III (se prelucrează datele corespunzător polinomului de ordinul III). Din această curbă se poate determina pK_a prin metoda grafică, dar aceasta este afectată de erori foarte mari. De aceea datele se prelucrează matematic prin calculul derivatelor. Acest procedeu nu este prezentat în literatura de specialitate la determinarea pK_a (ea se folosește la determinarea cu precizie a punctului de echivalență prin prelucrarea datelor titrării).

Astfel, prima derivată a curbei prezintă un maxim; abscisa corespunzătoare maximului reprezintă pK_a . A doua derivată a curbei intersectează abscisa marcând cu mare exactitate valoarea pK_a .

Pentru colorantul (VIII) izomerul orto, determinarea constantelor de ionizare prin metoda descrisă mai sus a presupus prepararea soluțiilor etalon conform Tabelului II.44.

Tabelul II.44. Prepararea soluțiilor etalon SINT2 de aceeași concentrație analitică ($C=21$ ppm) în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului

COD	pH	Culoarea	COD	pH	Culoarea
SINT201	0,36	roz cenușiu	SINT215	5,52	portocaliu
SINT202	1,25	roz cenușiu	SINT216	5,78	portocaliu
SINT203	2,25	galben	SINT217	6,05	portocaliu
SINT204	3,93	galben	SINT218	5,21	portocaliu
SINT205	4,06	galben	SINT219	6,37	portocaliu
SINT206	5,01	galben			
SINT207	6,41	portocaliu	SINT230	0,42	roz cenușiu
SINT208	7,80	portocaliu	SINT231	0,58	roz cenușiu
SINT209	8,30	portocaliu	SINT232	0,68	roz cenușiu
SINT210	8,72	portocaliu	SINT233	1,11	galben
SINT211	9,13	portocaliu	SINT234	1,39	galben
SINT212	12,68	portocaliu	SINT235	9,31	portocaliu
SINT213	0,0	portocaliu	SINT236	10,61	portocaliu
SINT214	5,30	portocaliu	SINT237	11,28	portocaliu

Determinarea constantei de ionizare în mediu puternic acid

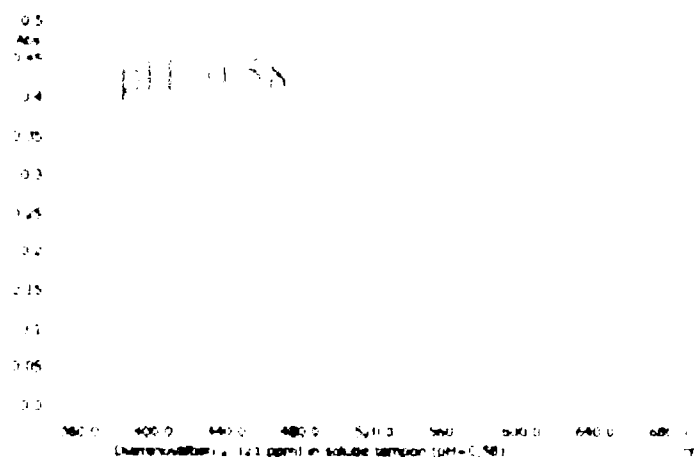


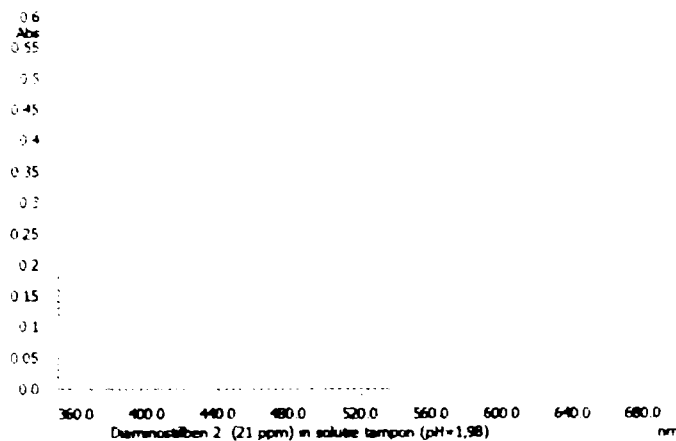
Figura II.22. Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT2 în intervalul 300-700 nm în soluții tampon cu pH-ul cuprins între 0,4 – 1.

Tabelul II.45. Rezultatele analizei spectrale corespunzătoare Figurii II.22.

COD	pH	Absorbanta 392,8 nm
SINT220	0,96	0,441081
SINT222	0,58	0,410867
SINT224	0,42	0,389447

Conform metodologiei prezentate, s-a determinat punctul izosbestic la 480 nm iar $pK_{a,1} = 0,96$

Determinarea constantei de ionizare în mediu acid



Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT2
cu aceeași concentrație analitică ($C=21$ ppm)

în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului între 1,4-1,75 în intervalul 300-700 nm

Rezultatele analizei spectrale sunt prezentate în Tabelul II.46.

Tabelul II.46. Rezultatele analizei spectrale corespunzătoare Figurii II.23.

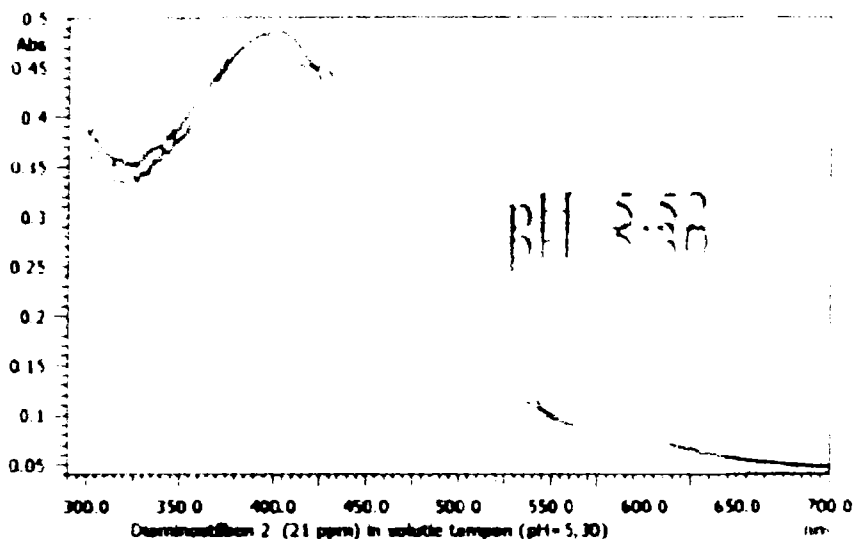
COD	pH	Absorbanta 391,18 nm
SINT225	1,42	0,427228
SINT226	1,58	0,477711
SINT227	1,75	0,461549

Conform metodologiei prezentate, s-a determinat punctul izosbestic la 500 nm și $pK_{a,II} = 1,355$

Determinarea constantei de ionizare în mediu cvasineutru a parcurs aceleași etape (Figura II.24, Tabelul II.47)

Tabelul II.47. Rezultatele analizei spectrale corespunzătoare Figurii II.24.

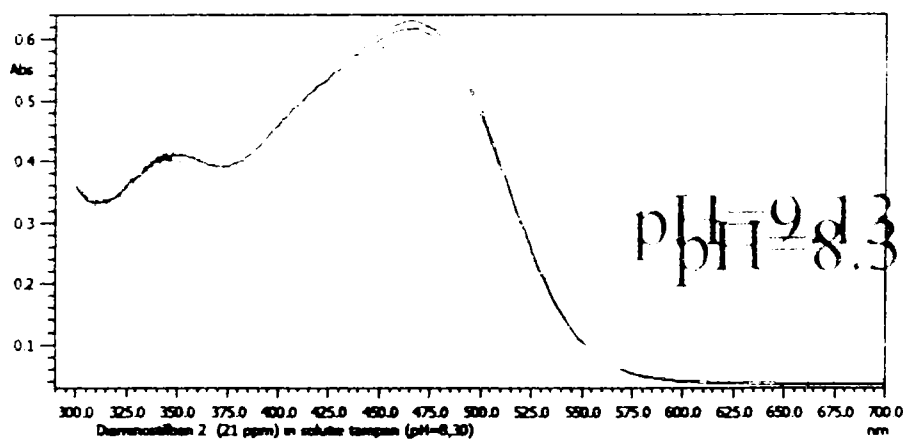
COD	pH	Absorbanta 400 nm
SINT214	5,30	0,48075
SINT215	5,52	0,4914
SINT216	5,78	0,4873
SINT217	6,05	0,4860
SINT218	6,21	0,4634
SINT219	6,37	0,4500

Determinarea constantei de ionizare în mediu cvasineutru

**Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT2
cu aceeași concentrație analitică (C=21 ppm)**

în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului între 5,3-6,3 în intervalul 300-700 nm
Punctul izosbestic la 550 nm

Valoarea $pK_{a,III}$ determinată a fost 6,95.

Determinarea constantei de ionizare în mediu alcalin

**Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT2
cu aceeași concentrație analitică (C=21 ppm)**

în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului între 8-12 în intervalul 300-700 nm
Punctul izosbestic la 475 nm; $pK_{a,IV} = 10,25$

Analiza spectrală a pus în evidență patru trepte de ionizare: $pK_{a,I} = 0,96$; $pK_{a,II} = 1,355$; $pK_{a,III} = 6,95$; $pK_{a,IV} = 10,25$.

II.7.4.6. Analiza cromatografică și spectrală a colorantului (VIII) izomerul meta

S-au folosit următoarele simboluri:

SINT 4 – colorantul (VIII) izomerul meta

Prec 4 – (N-m-trifluorometil-fenil)-o-hidroxibenzamida (AS-3CF₃An)

AASS – acid diaminostilben-disulfonic

Rezultatele analizei cromatografice pentru colorantul (VIII) izomerul meta:

Analiza cromatografică
 Soluție etalon SINT4. Sint3.met
 SINT4106 (C=104 ppm). Eluare 50% metanol, 50% apă

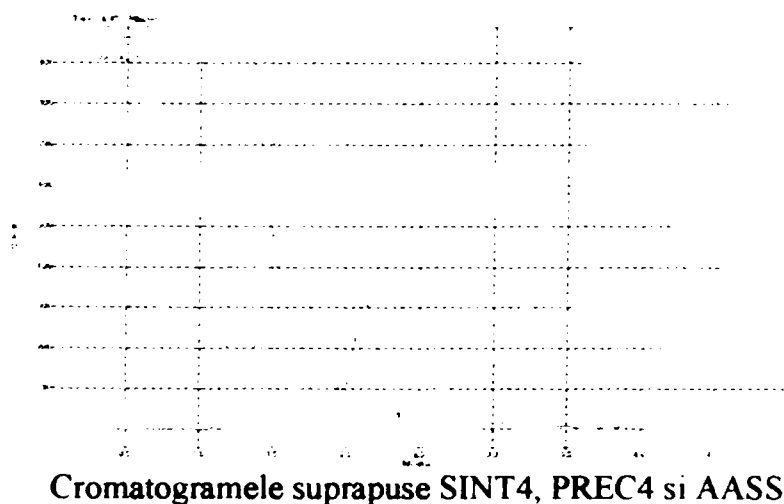
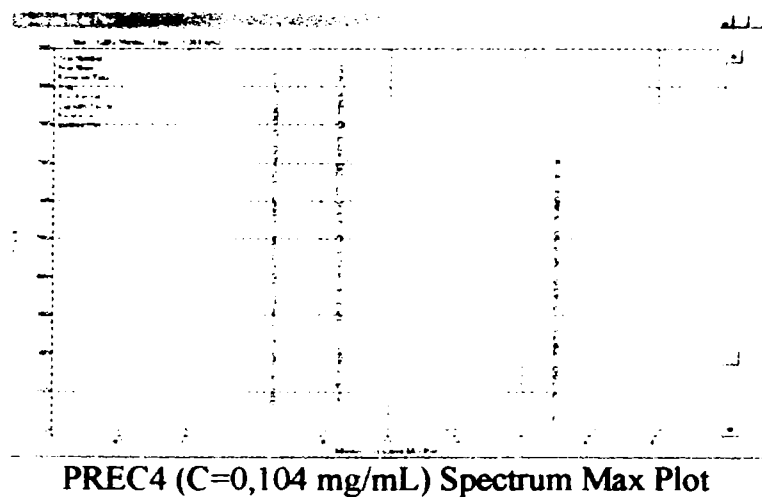
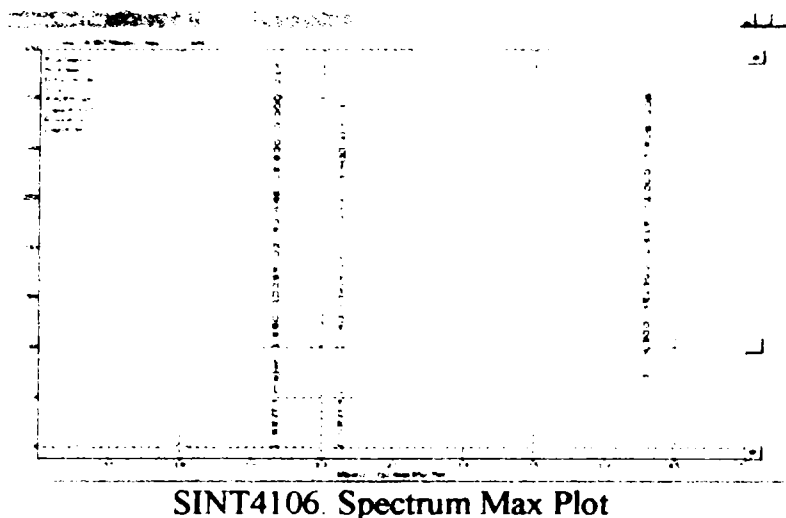


Figura II.26. Analiza cromatografică a colorantului (VIII) izomerul meta

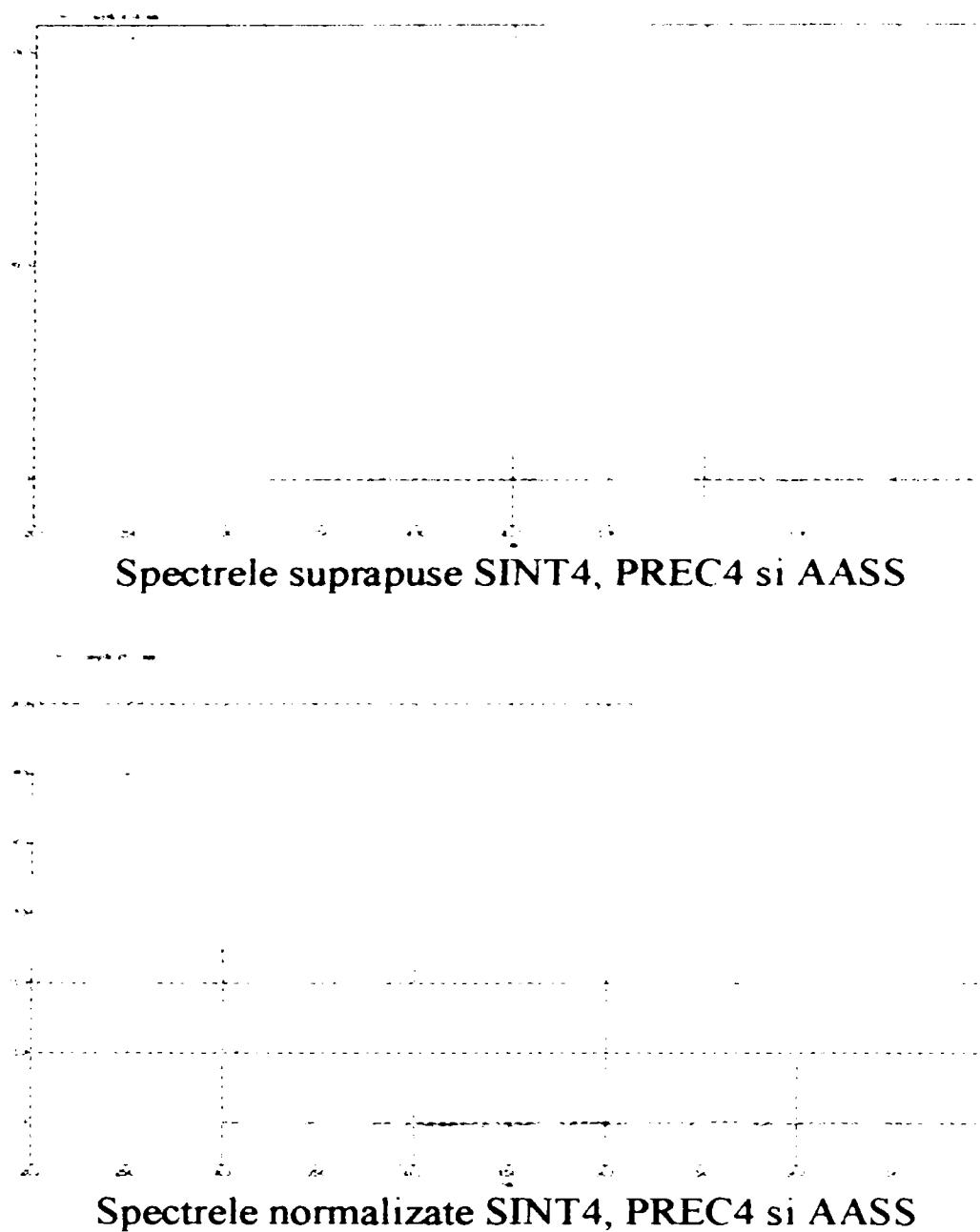


Figura II.27. Reprezentarea spectrelor suprapuse și normalizate ale colorantului (VIII) izomerul meta, componentei de cuplare amida AS-3CF₃An și ale componentei de diazotare acidul diaminostilben-disulfonic

Rezultatele analizei cromatografice sunt prezentate în Tabelul II.48.

Tabelul II.48. Rezultatele analizei cromatografice.

Soluție etalon SINT4 (C = 104 ppm)

Eluare: 50% metanol, 50% apă

Descriere Sint2.met		SINT4 Peak I	SINT4 Peak II
Component		SINT4 major	SINT4 minor
t_R (min)		1,68	2,14
%		59,446	37,939
Indice de similitudine	AASS I peak-major	0,7889	0,5438
	AASS II peak-minor	0,6140	0,9125
	AASS II peak-major	0,8374	0,9262
Factor de capacitate		15,800	20,400
Rezoluția		0	0,621
λ_{max1} (nm)		214	266
$A_{\lambda_{max1}}$ (mAU)		360	310
λ_{max2} (nm)		275	210
$A_{\lambda_{max2}}$ (mAU)		250	200
λ_{max3} (nm)		320-390	-
$A_{\lambda_{max3}}$ (mAU)		200	-

Concluziile analizei cromatografice

Colorantul SINT4 conține doi componenți așa cum rezultă din cromatograma Spectrum Max Plot.

Precursorii de sinteză, componenta de diazotare acidul p,p'-diaminostilben-o,o'-disulfonic (AASS) și componenta de cuplare (N-m-trifluorometil-fenil)-o-hidroxibenzamida (AS-3CF₃An) conțin fiecare câte doi componenți.

Compararea spectrelor fiecărui peak al colorantului cu spectrele fiecărui precursor arată că SINT4 nu conține precursori de sinteză.

Se poate concluziona că cei doi componenți ai colorantului SINT4 sunt izomerii trans și cis.

Compararea spectrelor celor doi izomeri arată că la 320-380 nm componentul major prezintă o bandă de absorbție, în timp ce celălalt component are absorbantă neglijabilă. Această proprietate permite determinarea parametrilor spectrali ai componentului major prin analiza spectrofotometrică la o lungime de undă situată în acest interval.

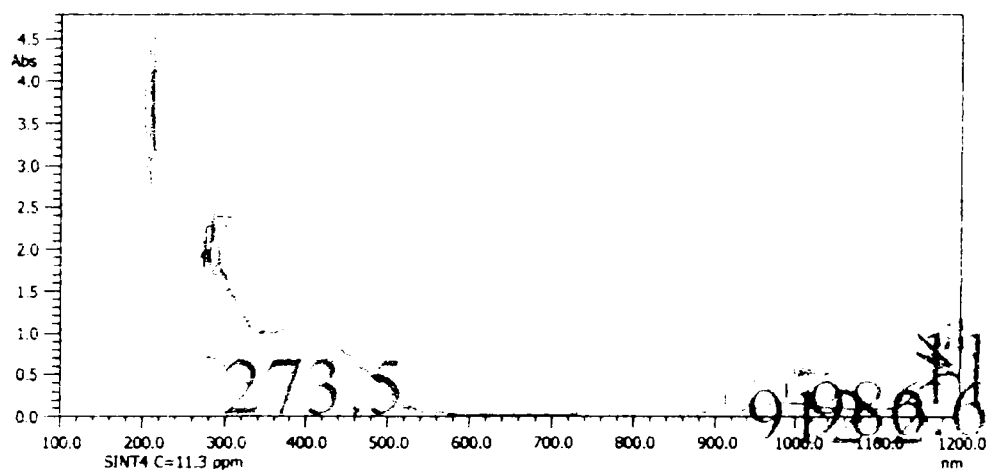
Efectele electronice din moleculele izomerilor cis și trans arată că în izomerul trans este favorizată conjugarea grupelor cromofore și auxcrome. Această proprietate corelată cu rezultatele analizei cromatografice permite concluzia că izomerul trans cu maximul de absorbție în vizibil este componentul major.

II.7.4.7. Analiza spectrală a colorantului (VIII) izomerul meta

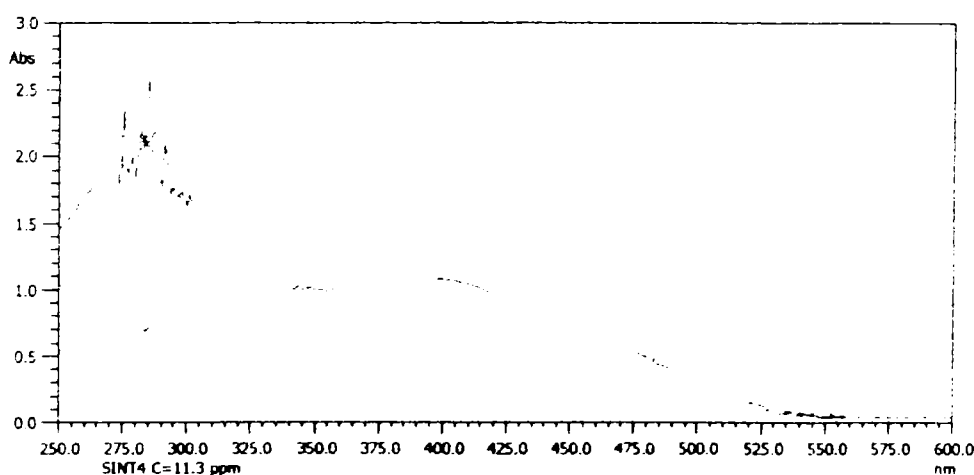
Au fost studiate spectrele UV-VIS ale colorantului (VIII) izomerul meta, folosind soluții de concentrații diferite și de același pH, preparate conform Tabelului II.48.

Tabelul II.48 Soluții etalon SINT 4 pentru analiza spectrală (10-100 ppm)

COD	V_{SINT4} 0,113 mg/mL 0,1377 mM/mL	V_{solvent} metanol 50%	V_f mL	C_f SINT4 $\mu\text{g/mL}$ ppm	$C_{f,m}$ SINT4 μM	pH	Culoare
SINT4001	1	9	10	11,3	13,77	5,68	galben pal
SINT4002	2	8	10	22,6	27,54	6,53	galben pal
SINT4003	3	7	10	33,9	41,31	5,95	galben pal
SINT4004	4	6	10	45,2	55,08	6,43	galben pal
SINT4005	5	5	10	56,5	68,85	5,58	galben pal
SINT4006	6	4	10	67,8	82,62	5,23	galben auriu
V_t (mL)	21	39	-	-	-	-	-



Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT4 în intervalul 200-1200 nm



Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT4 în intervalul 250-600 nm

Rezultatele analizei spectrale sunt prezentate în Tabelul II.49.

Tabelul II.49. Rezultatele analizei spectrale pentru colorantul (VIII) izomerul meta

COD	Conc. ppm	Peak	λ (nm)	Abs. AU	COD	Conc. ppm	Peak	λ (nm)	Abs. AU
SINT4001	11,3	1	273,5	0,4197	SINT4004		6	1179,0	0,533
		2	912,2	0,0753			7	1185,4	0,569
		3	986,6	0,1722	SINT4005	56,5	1	202,4	4,244
		4	1185,4	0,5516			2	275,2	1,857
		5	1191,9	0,5593			3	283,3	1,753
SINT4002	22,6	1	278,4	0,7360			4	394,8	0,897
		2	913,8	0,0744			5	913,8	0,078
		3	989,8	0,1715			6	989,8	0,176
		4	1188,7	0,5489			7	1177,4	0,525
SINT4003	33,9	1	276,8	1,088			8	1190,3	0,562
		2	913,8	0,081	SINT4006	67,8	1	212,1	4,759
		3	988,2	0,178			2	270,3	1,981
		4	1175,7	0,525			3	284,9	2,641
		5	1187,1	0,563			4	343,1	1,038
SINT4004	45,2	1	207,3	4,536			5	394,8	1,086
		2	275,2	1,411			6	912,2	0,075
		3	406,1	0,696			7	986,6	0,173
		4	913,8	0,082			8	1187,1	0,546
		5	988,2	0,180					

Pentru analiza spectrală cantitativă a colorantului (VIII) izomerul meta se iau în considerare rezultatele analizei spectrale la două lungimi de undă, prezentate în continuare, care vor fi folosite la trasarea curbelor de calibrare.

COD	Conc. ppm	Absorbanta la 275 nm (AU)	Absorbanta la 395 nm (AU)	Factor
SINT4001	11,3	0,414283	0,200227	1,0
SINT4002	22,6	0,728346	0,353228	1,0
SINT4003	33,9	1,065485	0,527007	1,0
SINT4004	45,2	1,396710	0,689798	1,0
SINT4005	56,5	1,712126	0,898175	1,0
SINT4006	67,8	2,019199	1,086252	1,0

Din analiza cromatografică se observă că la 320 – 390 nm, componentul major are o bandă importantă de absorbție iar componentul minor prezintă absorbanta neglijabilă. Această proprietate permite calculul parametrilor spectrali pentru componentul major la 395 nm în mod asemănător calculului efectuat pentru colorantul (VIII) izomerul orto:

$$A = 0,001436 + 0,0158 \cdot C$$

$$a = 0,0158 \text{ L/mg}\cdot\text{cm} = 15,8 \text{ L/g}\cdot\text{cm}$$

$$A_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 10 \cdot a = 158$$

$$\epsilon = a \cdot M = 15,8 \cdot 820,40 = 12.962,32 \text{ L/mol}\cdot\text{cm}$$

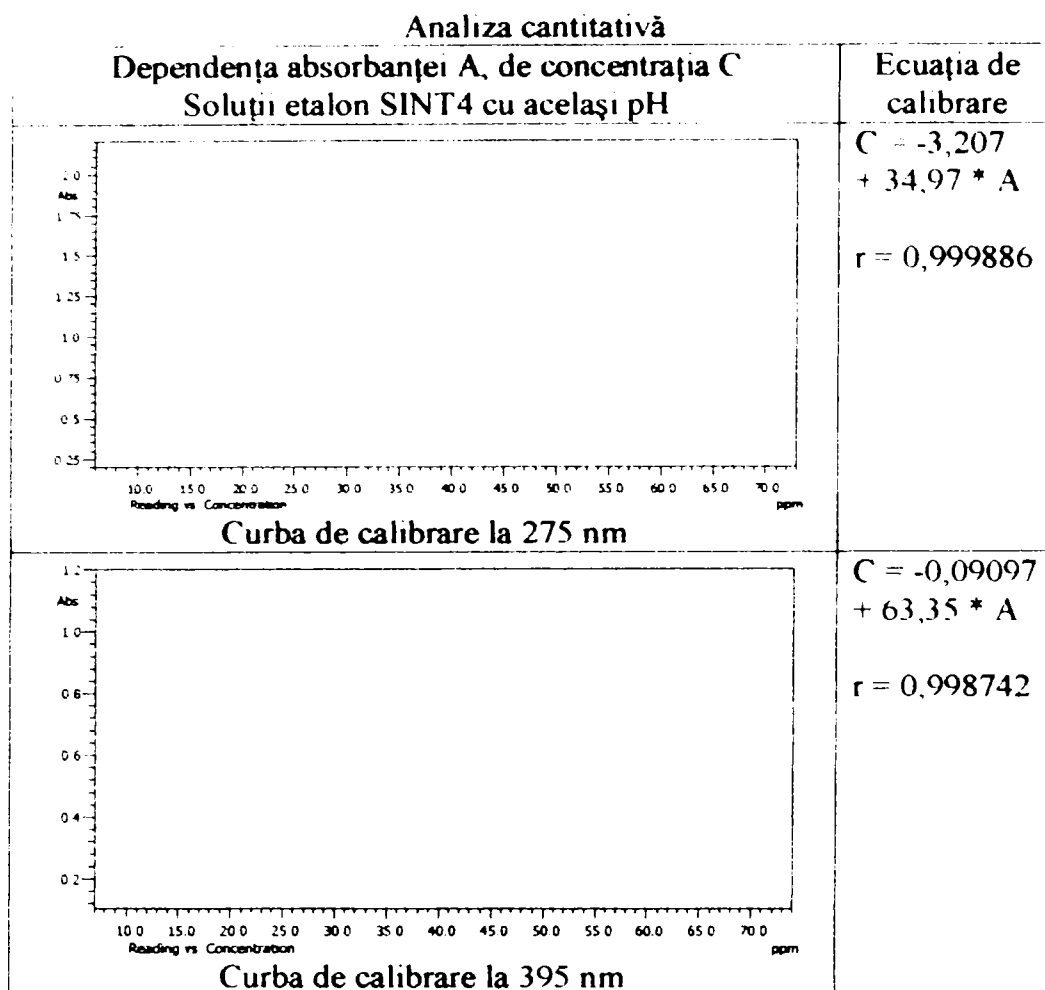


Figura II.28. Trasarea curbelor de calibrare pentru colorantul (VIII) izomerul meta

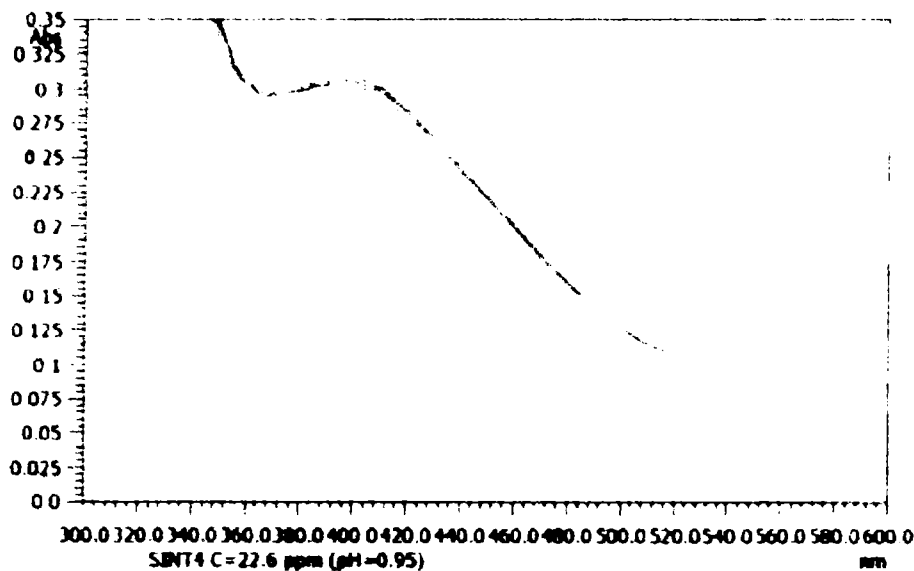
II.7.4.8. Determinarea constantelor de ionizare pentru colorantul (VIII) izomerul meta

Metodologia folosită a fost aceeași ca și pentru colorantul (VIII) izomerul orto. În Tabelul II.50 este prezentată modul de preparare al soluțiilor tampon de concentrație constantă și diferite valori ale pH-ului.

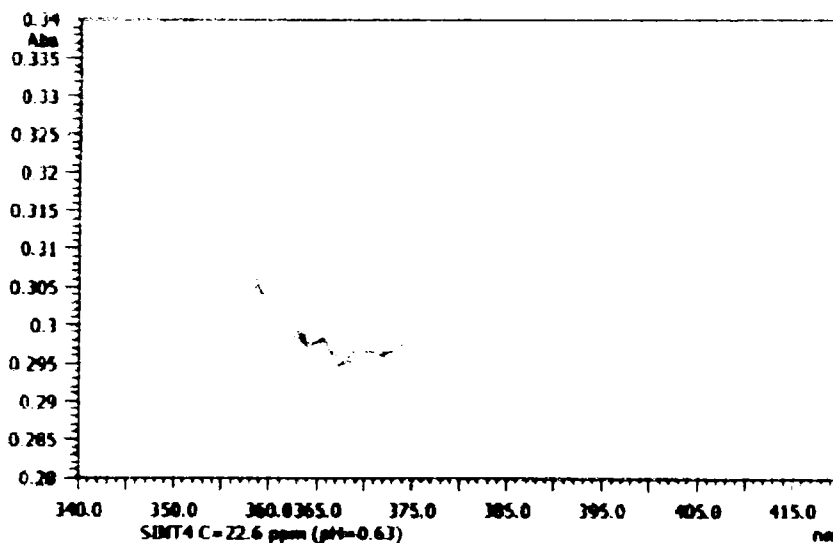
Tabelul II.50. Soluții etalon SINT4 (C=22,6 ppm) în soluții tampon de pH diferit

COD	pH	Culoarea	COD	pH	Culoarea
SINT401	0,38	roz cenușiu	SINT416	8,75	portocaliu
SINT402	0,47	roz cenușiu	SINT417	8,85	portocaliu
SINT403	0,50	roz cenușiu	SINT418	9,43	portocaliu
SINT404	0,63	roz cenușiu	SINT419	9,83	portocaliu
SINT405	0,95	roz cenușiu	SINT420	10,10	portocaliu
SINT406	1,32	roz cenușiu	SINT421	10,43	portocaliu
SINT407	1,55	galben	SINT422	10,65	portocaliu
SINT408	1,76	galben	SINT423	11,00	portocaliu
SINT409	1,92	galben	SINT424	11,16	portocaliu
SINT410	2,52	galben	SINT425	11,77	portocaliu
SINT411	4,05	galben	SINT426	11,95	portocaliu
SINT412	5,17	galben	SINT427	12,31	portocaliu
SINT413	7,62	portocaliu	SINT428	12,25	portocaliu
SINT414	7,66	portocaliu	SINT429	12,47	portocaliu
SINT415	8,36	portocaliu	SINT430	13,02	roz cenușiu

Determinarea constantei de ionizare în mediu puternic acid



Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT4 (C=22.6 ppm) în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului între 0,3-1 în intervalul 300-600 nm



**Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT4 (C=22,6 ppm) în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului între 0,3-0,7 în intervalul 340-430 nm
Punctul izosbestic la 364 nm**

Tabelul II.51. Rezultatele analizei spectrale

COD	pH	Absorbanta 394,661 nm
SINT401	0,38	0,302890
SINT402	0,47	0,305895
SINT403	0,50	0,307727
SINT404	0,63	0,310548
SINT405	0,95	0,314682

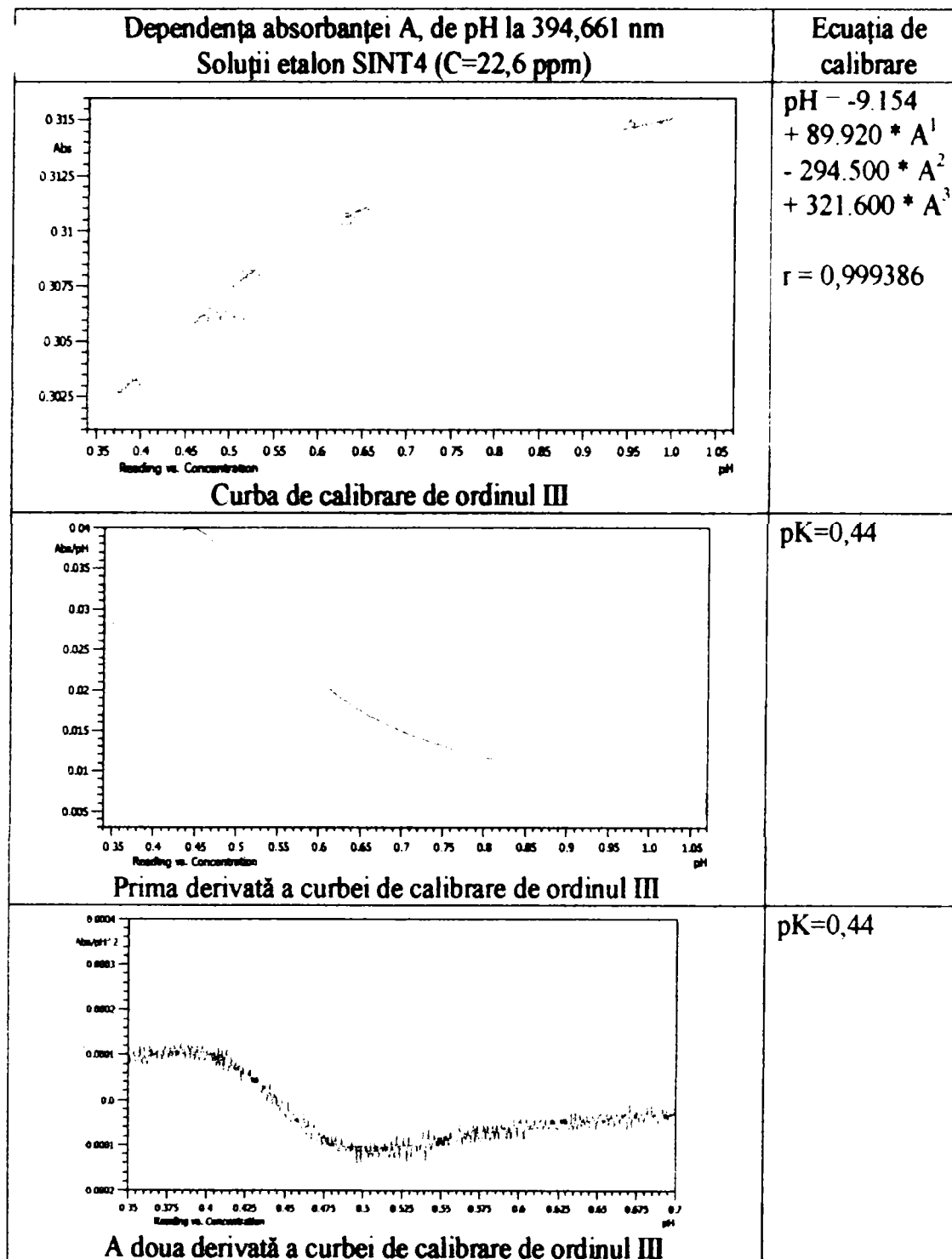
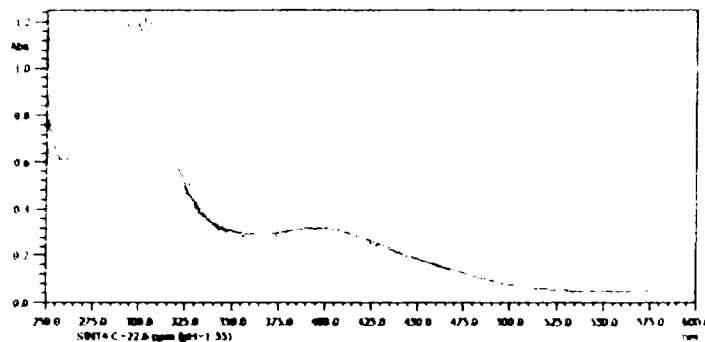
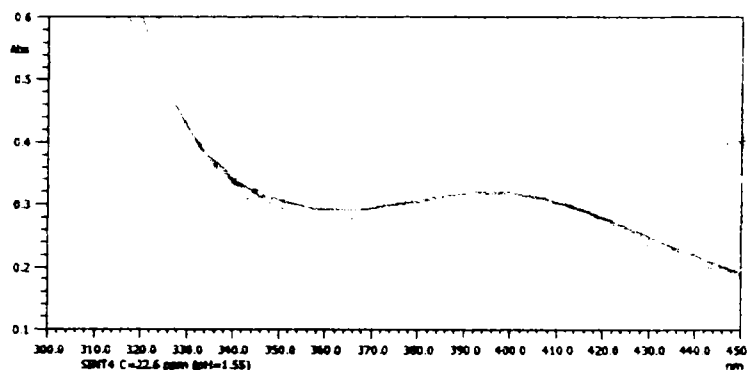


Figura II.31. Determinarea pK_a în mediu puternic acid

Determinarea constantei de ionizare în mediu acid



Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT4 (C=22,6 ppm) în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului între 1,3-2,5 în intervalul 250-600 nm



Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT4 (C=22,6 ppm) în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului între 1,3-2,5 în intervalul 300-450 nm
Punctul izosbestic la 364 nm

Tabelul II.52. Rezultatele analizei spectrale

COD	pH	Absorbanța 396,278 nm	Absorbanța 294,4 nm
SINT406	1,32	0,301569	1,170970
SINT407	1,55	0,322135	0,923159
SINT408	1,76	0,319841	0,828912
SINT409	1,92	0,318188	0,716024
SINT410	2,52	0,328655	0,558310

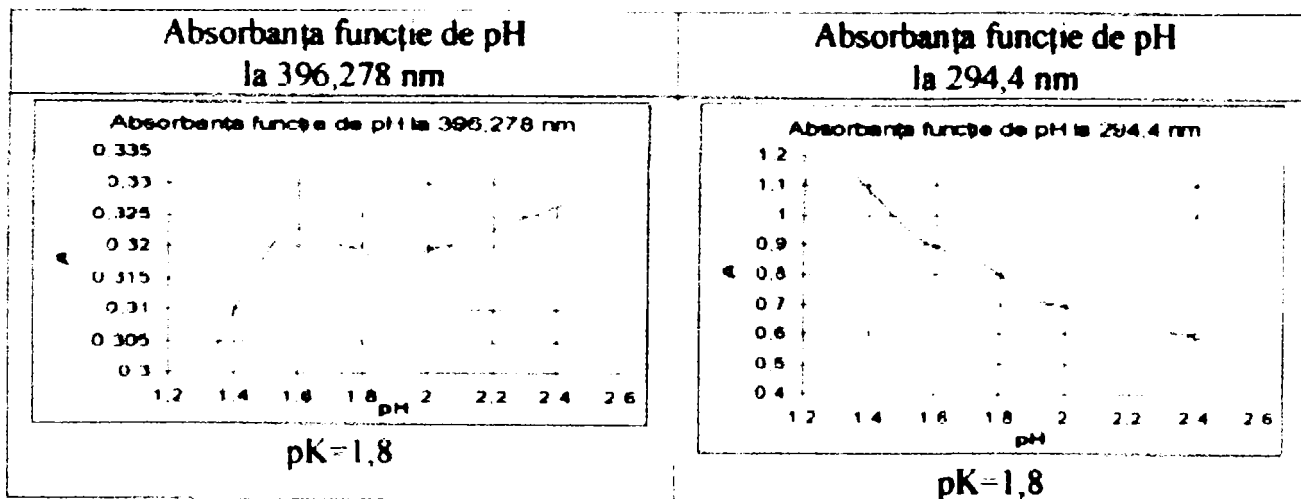
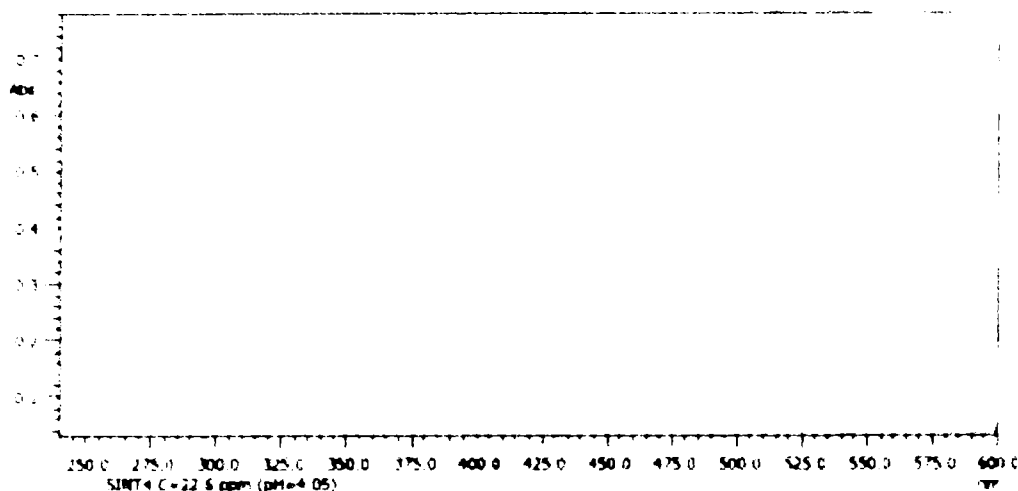


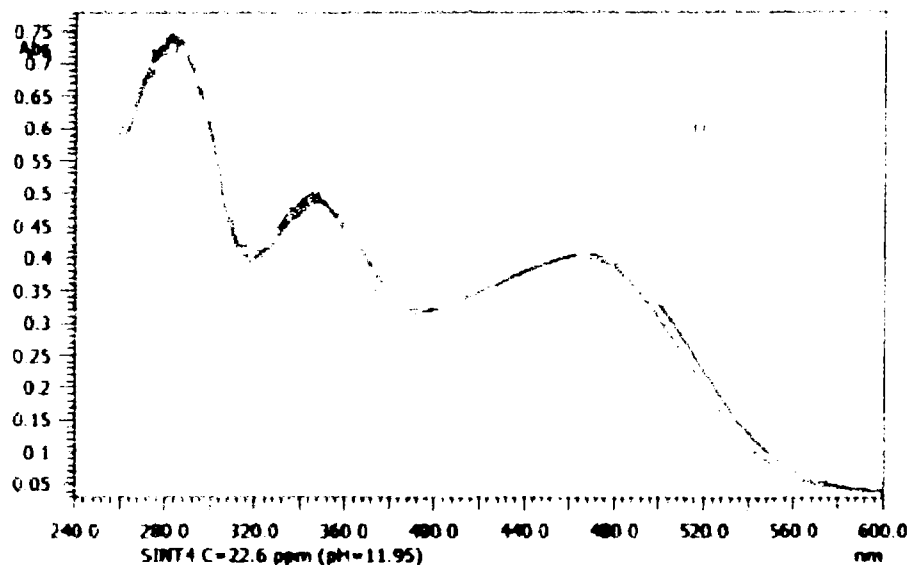
Figura II.32. Reprezentarea absorbanței funcție de pH la cele două lungimi de undă

Determinarea constantei de ionizare în mediu neutru



Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT4 (C=22,6 ppm)
în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului între 4-8 în intervalul 250-600 nm
Punctul izosbestic la 325 și la 400 nm

Determinarea constantei de ionizare în mediu alcalin



Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT4 (C=22,6 ppm)
în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului între 8-12 în intervalul 250-600 nm
Punctul izosbestic la 390 nm

Analiza spectrofotometrică a colorantului (VIII) izomerul meta a pus în evidență două trepte de ionizare: $pK_{I} = 0,44$ și $pK_{II} = 1,80$. Spectrele de absorbție ale compusului în mediu neutru și alcalin dovedesc prezența în soluție a mai multor specii chimice rezultate din mai multe procese de ionizare.

II.7.4.9. Analiza cromatografică și spectrală a colorantului (VIII) izomerul para

S-au folosit următoarele simboluri:

SINT 10501 – colorantul (VIII) izomerul para

Prec 10 – (N-p-trifluorometil-fenil)-o-hidroxibenzamida (AS-4CF₃An)

AASS – acid diaminostilben-disulfonic

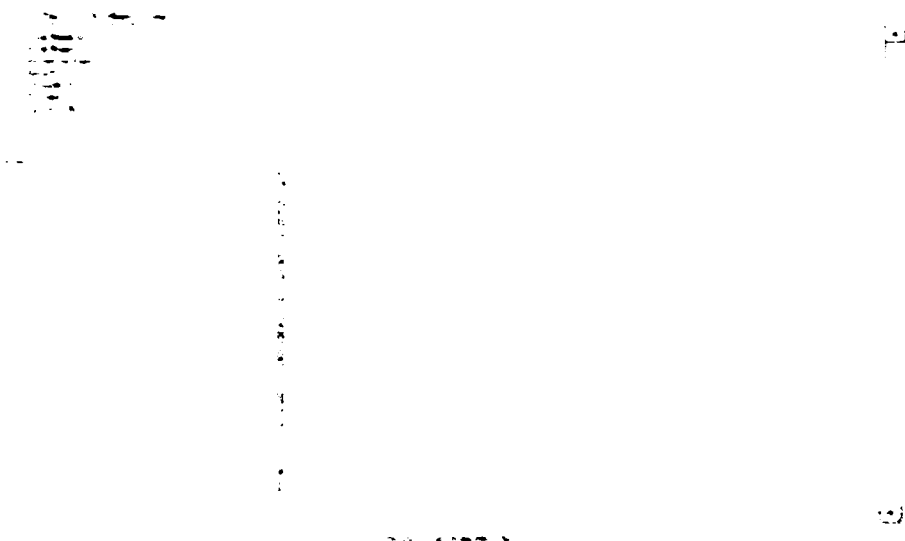
Rezultatele analizei cromatografice pentru colorantul (VIII) izomerul para:

Soluție etalon SIN10501 (C = 0,147 mg/mL)

Sint7 met



SIN10501 Spectrum Max Plot



Prec 10 (C = 0,1 mg/mL)

Figura II.33. Rezultatele analizei cromatografice pentru colorantul (VIII) izomerul para

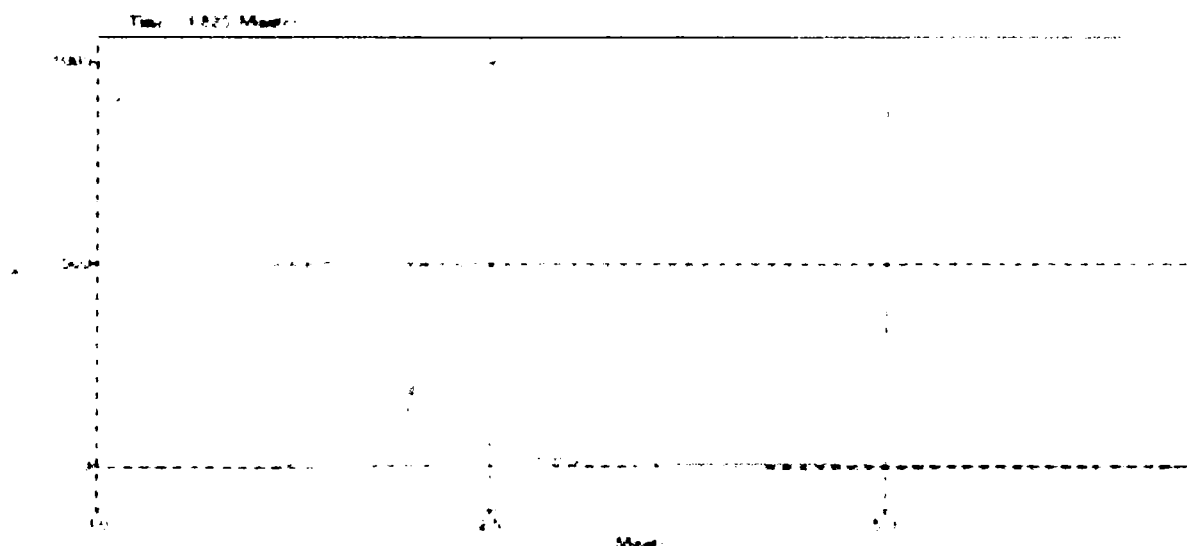


Figura II.34. Cromatogramele suprapuse ale SINT 10, Prec 10, AASS

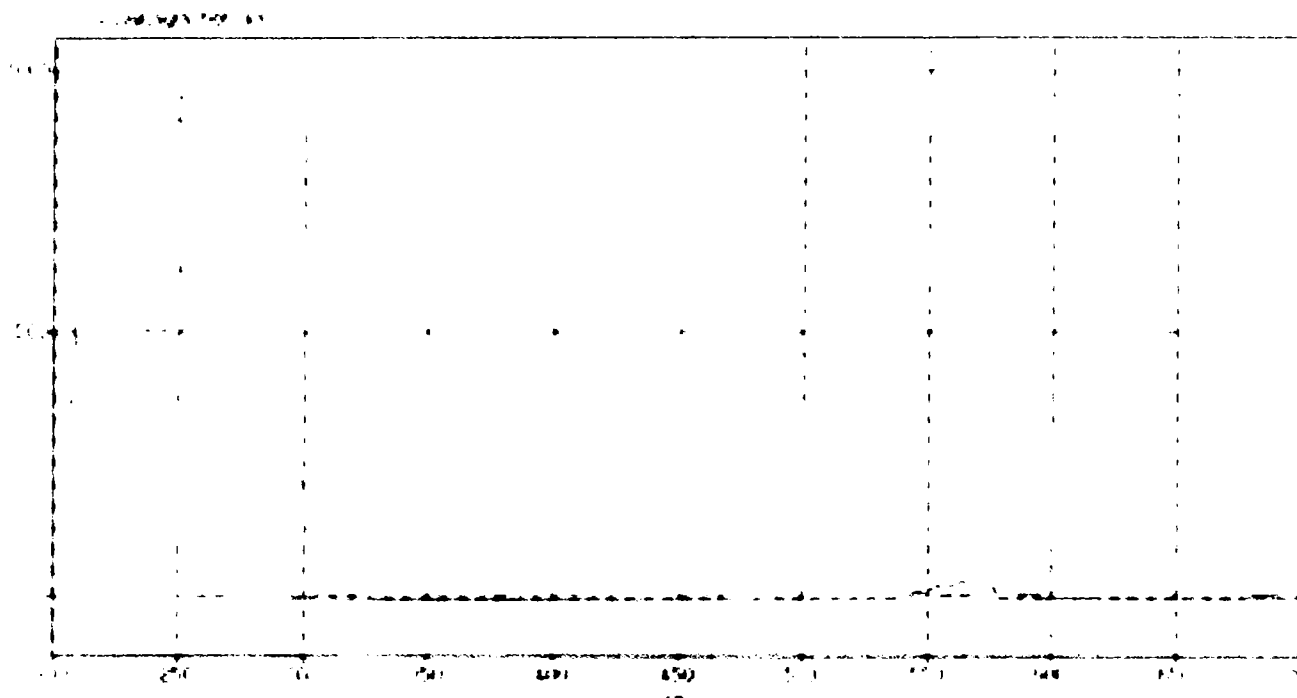


Figura II.35. Spectrele suprapuse ale SINT 10, Prec 10, AASS

Rezultatele analizei cromatografice sunt prezentate în Tabelul II.53.

Tabelul II.53. Rezultatele analizei cromatografice pentru soluția etalon SINT10 (C=147 ppm)
Soluție etalon SINT4 (C = 147 ppm)

Descriere		SINT10 Peak I	SINT10 Peak II
Component		SINT10 major	SINT10 minor
t_R (min)		1,40	2,12
%		56,126	43,674
Indice de similitudine	AASS I peak-major	0,5798	0,5435
	AASS II peak-minor	0,6206	0,9746
	Prec 10	0,5757	0,9996
Factor de capacitate		13,000	20,200
Rezoluția		0	1,097
λ_{max1} (nm)		366	212
$A_{\lambda_{max1}}$ (mAU)		740	300
λ_{max2} (nm)		210	-
$A_{\lambda_{max2}}$ (mAU)		500	-
λ_{max3} (nm)		260	260
$A_{\lambda_{max3}}$ (mAU)		400	180

Concluziile analizei cromatografice

Colorantul SINT4 conține doi componenți așa cum rezultă din cromatograma Spectrum Max Plot.

Precursorii de sinteză: componenta de diazotare acidul p,p'-diaminostilben-o,o'-disulfonic (AASS) și componenta de cuplare (N-p-trifluorometil-fenil)-o-hidroxibenzamida (AS-4CF₃An) conțin fiecare câte unul singur.

Compararea spectrelor fiecărui peak al colorantului cu spectrele fiecărui precursor arată că SINT10 conține precursori de sinteză.

Spectrul componentului major arată că în intervalul 360-400nm prezintă o bandă de absorbție, în timp ce celălalt component are absorbantă neglijabilă. Această proprietate permite determinarea parametrilor spectrali ai componentului major prin analiza spectrofotometrică.

Efectele electronice din moleculele izomerilor cis și trans arată că în izomerul trans este favorizată conjugarea grupelor cromofore și auxocrome. Această proprietate corelată cu rezultatele analizei cromatografice, permite concluzia că izomerul trans cu bandă de absorbție în intervalul 360-400 nm, este componentul analizat.

II.7.4.10. Analiza spectrală a colorantului (VIII) izomerul para

Au fost studiate spectrele UV-VIS ale colorantului (VIII) izomerul para, folosind soluții de concentrații diferite și de același pH, preparate conform Tabelului II.54.

Tabelul II.54 Soluții etalon SINT 4 pentru analiza spectrală

COD	V _{SINT10} 0,147 mg/mL 0,1816 mM/mL	V _{solvent} metanol 50% mL	V _f mL	C _f SINT10 μg/mL ppm	C _{f,m} SINT10 μM	pH	Culoare
SINT10051	1	9	10	14,7	18,2	6,47	galben portocaliu pal
SINT10052	2	8	10	29,4	36,3	6,47	galben portocaliu pal
SINT10053	3	7	10	44,1	54,48	6,33	galben portocaliu
SINT10054	4	6	10	58,8	72,64	6,22	galben portocaliu
SINT10055	5	5	10	73,5	90,8	6,12	galben port. intens
SINT10056	6	4	10	88,2	109,0	5,95	galben port. intens
V _t (mL)	21	39	-	-	-	-	-

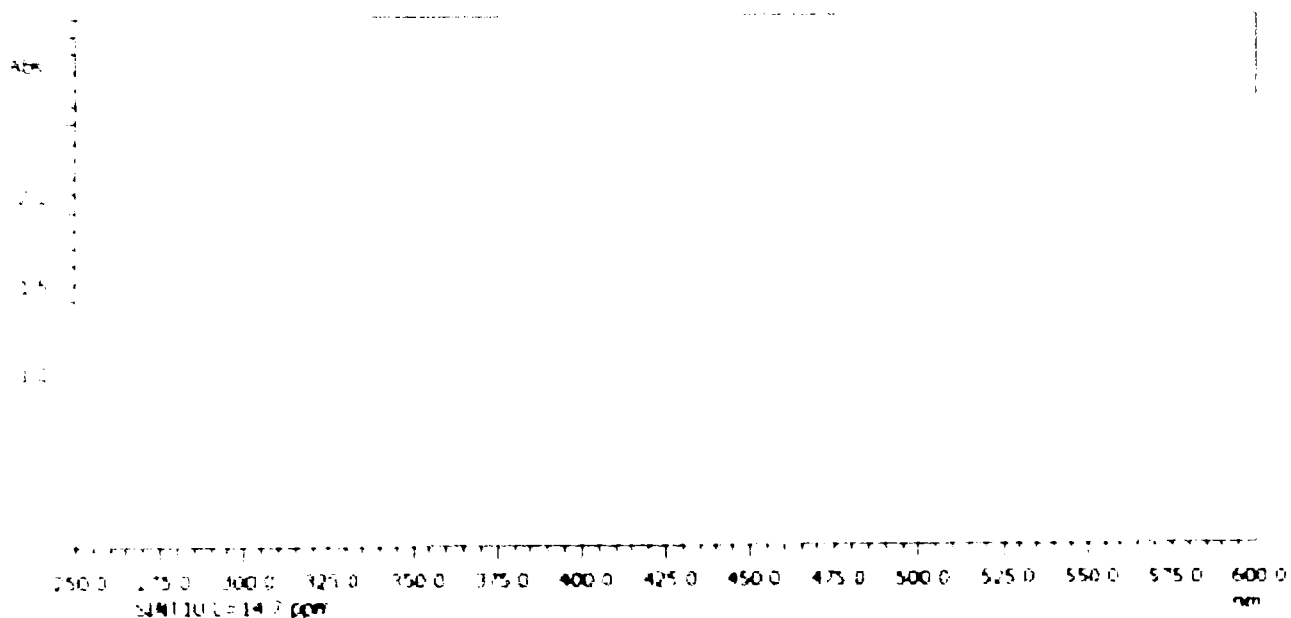


Figura II.36 Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalot SINT 10 în intervalul 250-600 nm

Rezultatele analizei spectrale sunt prezentate în Tabelul II.55.

Tabelul II.55. Rezultatele analizei spectrale pentru colorantul (VIII) izomerul para

COD	Conc. ppm	Peak	λ (nm)	Abs. AU	COD	Conc. ppm	Peak	λ (nm)	Abs. AU
SINT10051	14,7	1	259,0	0,6594	SINT10054	58,8	1	210,5	4,711
		2	420,7	0,5015			2	260,6	1,892
		3	912,2	0,0877			3	330,1	0,969
		4	988,2	0,1831			4	406,1	1,770
		5	1180,6	0,5428			5	912,2	0,082
		6	1191,9	0,5751			6	989,8	0,179
							7	1182,2	0,544
SINT10052	29,4	1	204,0	2,440	SINT10055	73,5	1	217,0	3,384
		2	262,2	1,057			2	263,8	3,324
		3	415,8	0,901			3	278,4	3,021
		4	912,2	0,084			4	406,1	2,284
		5	989,8	0,180			5	912,2	0,082
		6	1185,4	0,541			6	989,8	0,179
							7	1191,9	0,585
SINT10053	44,1	1	207,3	4,555	SINT10056	88,2	1	210,5	4,708
		2	262,2	1,488			2	217,0	4,942
		3	326,9	0,776			3	262,2	2,882
		4	411,0	1,344			4	275,2	3,965
		5	912,2	0,086			5	347,9	1,917
		6	989,8	0,181			6	402,9	2,785
		7	1183,8	0,553			7	912,2	0,081
		8	1191,9	0,583			8	989,8	0,177
							9	1185,4	0,555

Pentru analiza spectrală cantitativă a colorantului (VIII) izomerul para se iau în considerare rezultatele analizei spectrale la două lungimi de undă – 260 și 410 nm, pentru soluțiile etalon SINT 10051+SINT 10056 (Tabelul II.56) și pentru care se trasează curbele de calibrare conform Figurii II.37.

Tabelul II.56. Rezultatele spectrale cantitative pentru soluțiile etalon SINT 10

COD	Conc. ppm	Absorbanta la 260 nm (AU)	Absorbanta la 410 nm (AU)	Factor
SINT10051	14,7	0,659163	0,493777	1,0
SINT10052	29,4	1,055809	0,897258	1,0
SINT10053	44,1	1,480988	1,342025	1,0
SINT10054	58,8	1,877223	1,763399	1,0
SINT10055	73,5	2,312824	2,250150	1,0
SINT10056	88,2	2,725908	2,734384	1,0

Analiza cantitativă

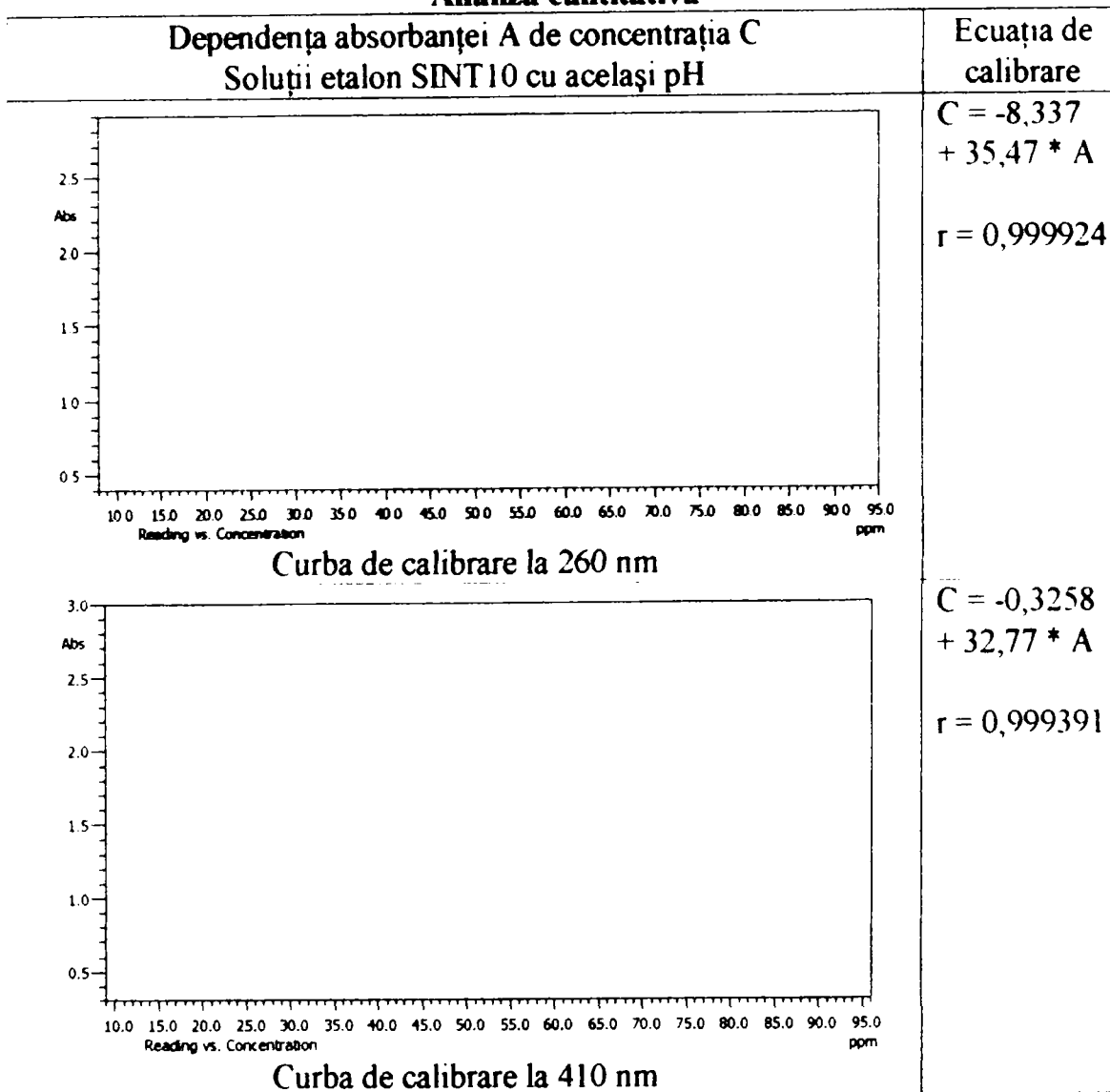


Figura II.37. Curbele de calibrare pentru soluțiile etalon SINT 10

Calculul parametrilor spectrali la 410 nm:

$$A = 0,01 + 0,0305 \cdot C$$

$$a = 0,305 \text{ L/mg}\cdot\text{cm} = 30,5 \text{ L/g}\cdot\text{cm}$$

$$A_{1 \text{ cm}}^{1\%} = 10 \cdot a = 305$$

$$\epsilon = a \cdot M = 30,5 \cdot 809,411 = 24.687 \text{ L/mol}\cdot\text{cm}$$

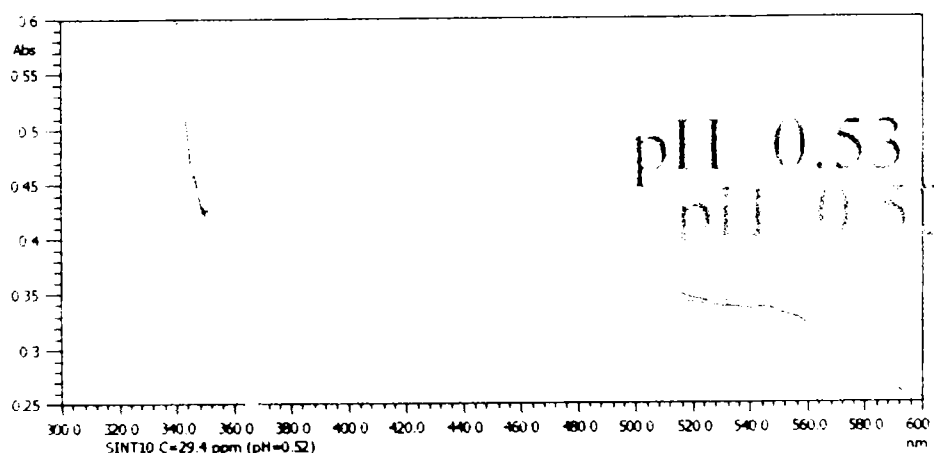
II.7.4.11 Determinarea constantelor de ionizare pentru colorantul (VIII) izomerul para

Metodologia folosită a fost aceeași ca și pentru colorantul (VIII) izomerii orto și meta. În Tabelul II.57 este prezentată modul de preparare al soluțiilor tampon de concentrație constantă și diferite valori ale pH-ului.

Tabelul II.57. Soluții etalon SINT10 (C=29,4 ppm) în soluții tampon de pH diferit

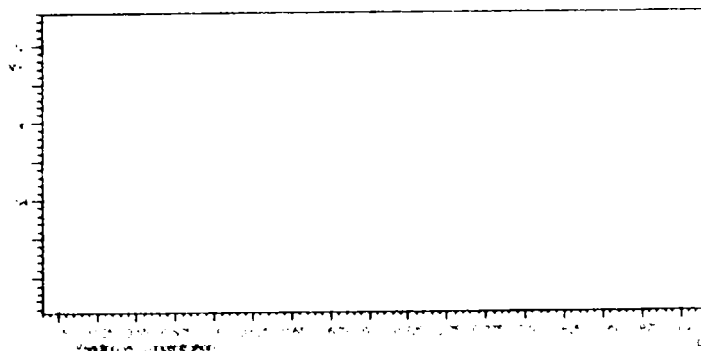
COD	pH	Culoarea	COD	pH	Culoarea
SINT10001	0,52	roz cenușiu	SINT10017	6,19	galben verzui
SINT10002	0,53	roz cenușiu	SINT10018	6,77	portocaliu
SINT10003	0,62	roz cenușiu	SINT10019	7,11	portocaliu
SINT10004	0,68	roz cenușiu	SINT10020	7,68	portocaliu
SINT10005	0,80	roz cenușiu	SINT10021	8,39	portocaliu
SINT10006	1,00	roz cenușiu	SINT10022	9,04	portocaliu
SINT10007	1,09	verde cenușiu	SINT10023	9,27	portocaliu
SINT10008	1,27	verde cenușiu	SINT10024	9,60	portocaliu
SINT10009	1,40	verde cenușiu	SINT10025	9,87	portocaliu
SINT10010	1,62	verde cenușiu	SINT10026	10,27	portocaliu
SINT10011	2,32	verde cenușiu	SINT10027	10,78	portocaliu
SINT10012	3,27	verde cenușiu	SINT10028	10,93	portocaliu
SINT10013	4,10	verde cenușiu	SINT10029	11,41	portocaliu
SINT10014	4,91	verde cenușiu	SINT10030	11,77	portocaliu
SINT10015	5,17	verde cenușiu	SINT10031	12,21	portocaliu
SINT10016	6,05	galben verzui	SINT10032	12,32	portocaliu

Determinarea constantei de ionizare în mediu puternic acid



Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT10 cu aceeași concentrație analitică (C=29,4 ppm) în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului între 0,5-0,8 în intervalul 300-600 nm

Reprezentând grafic dependența absorbantei A de pH la 420,53 nm (maximul) se obține curba de calibrare de ordinul III, ecuația de calibrare, respectiv valoarea pK:



Dependența absorbantei A de pH la 420,53 nm

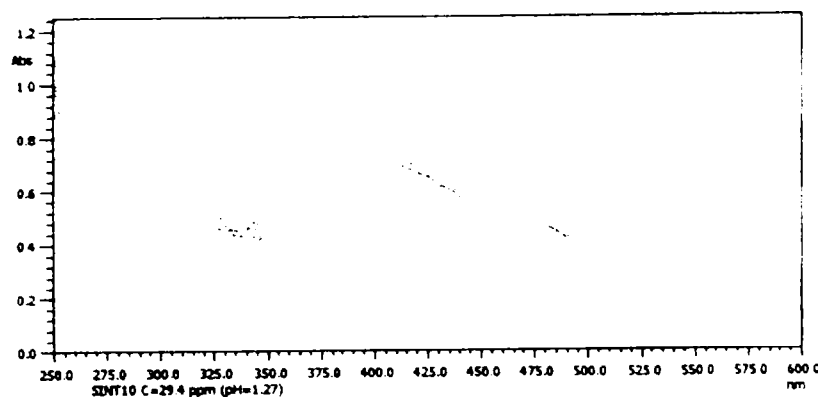
Curba de calibrare de ordinul III

Ecuția de calibrare

$$\text{pH} = -465,5 + 2.608 * A^1 - 4.864 * A^2 + 3.023 * A^3$$

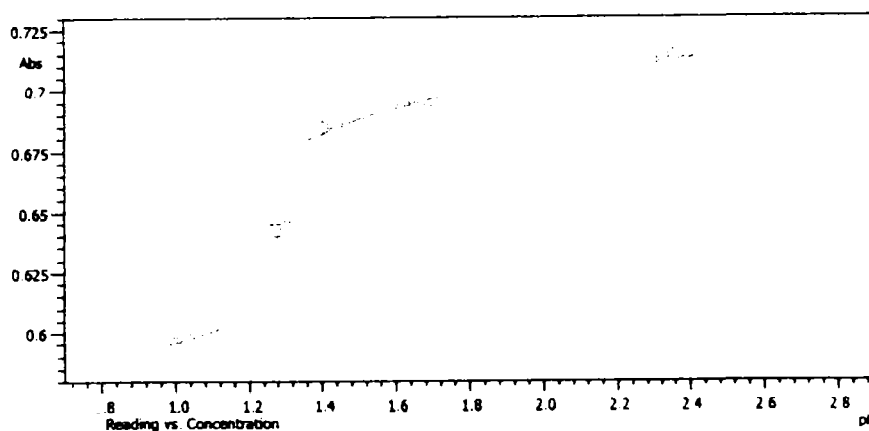
$$r = 1,000000; \text{pK}=0,6$$

Determinarea constantei de ionizare în mediu acid



Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT10 cu aceeași concentrație analitică (C=29,4 ppm) în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului între 1-2,3

în intervalul 250-600 nm
Punctul izosbestic la 330 nm



Dependența absorbantei A de pH la 399,512 nm

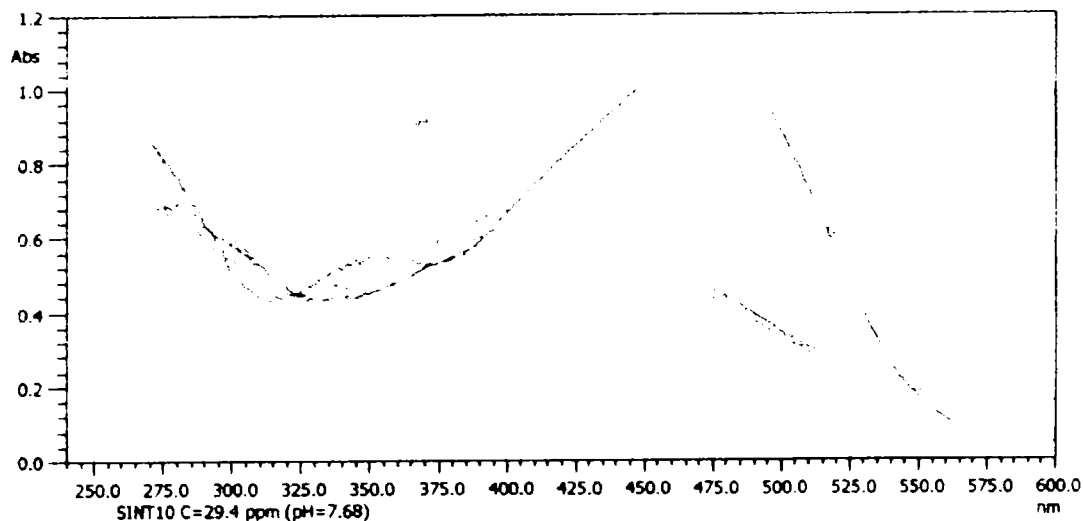
Curba de calibrare de ordinul III

Ecuția de calibrare

$$\text{pH} = -999,9 + 4.676 * A^1 - 7.275 * A^2 + 3.771 * A^3$$

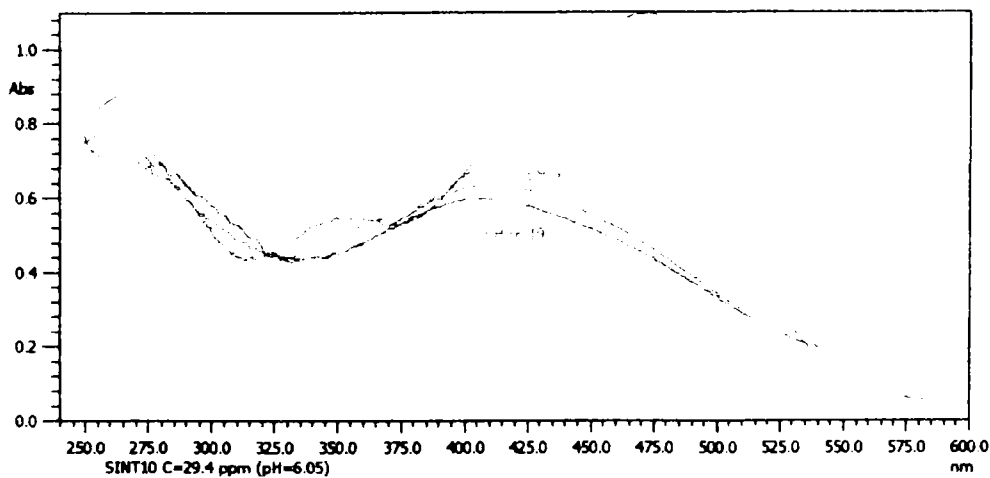
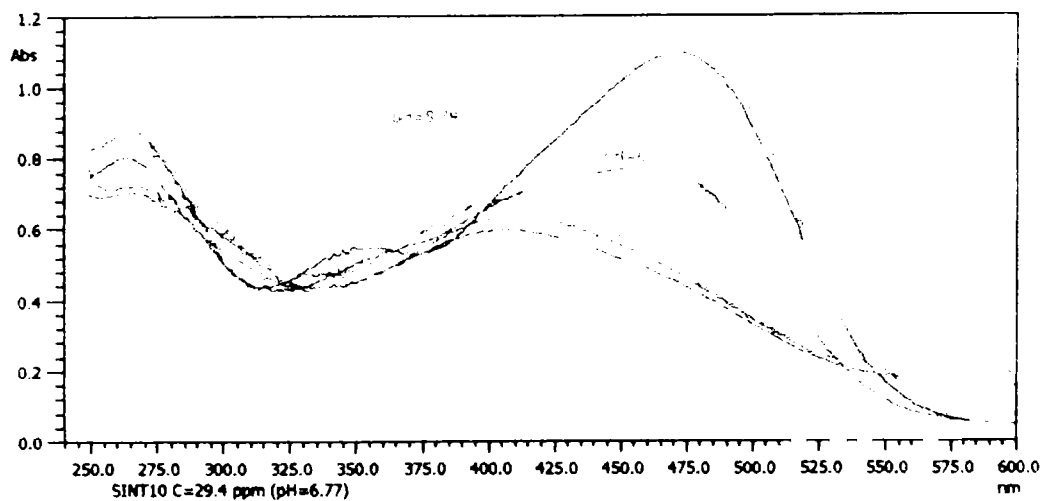
$$r = 0,999676 \text{ pK}=1,5$$

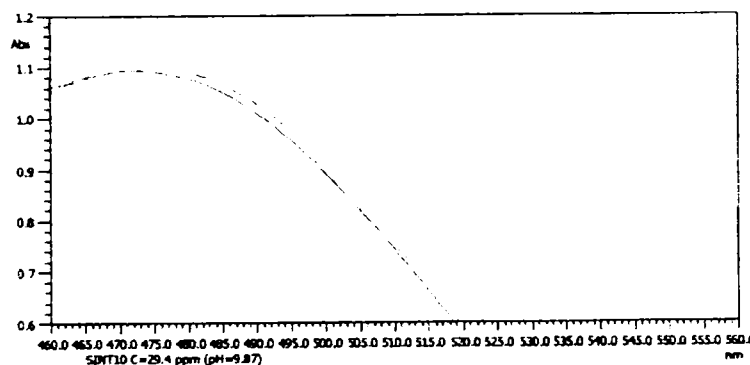
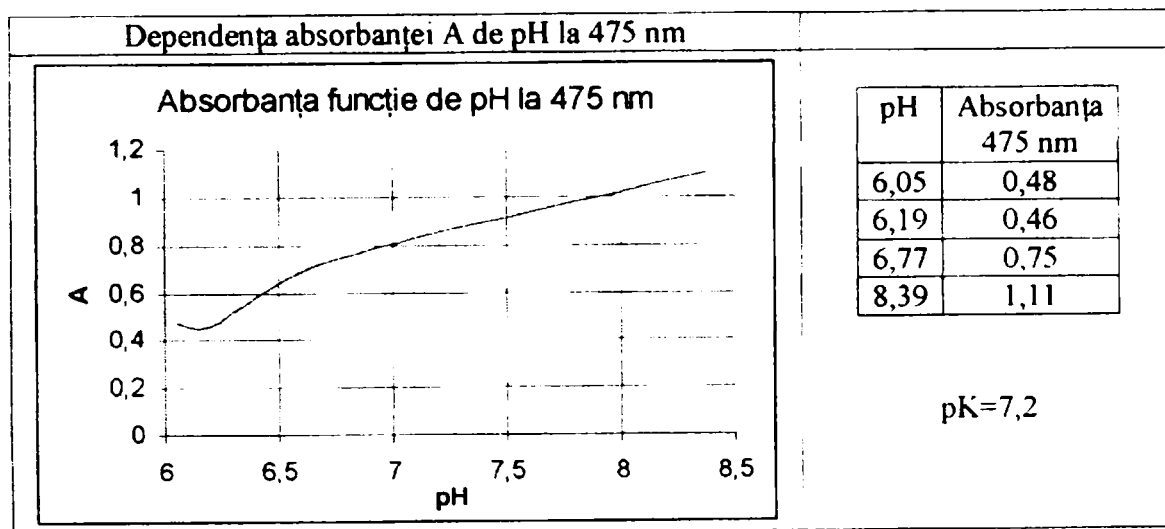
Determinarea constantei de ionizare în mediu neutru



Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT10 cu aceeași concentrație analitică (C=29,4 ppm) în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului între 5-8 în intervalul 250-600 nm

Profilul spectrelor de absorbție indică prezența mai multor specii chimice în soluție.





**Spectrele de absorbție ale soluțiilor etalon SINT10 cu aceeași concentrație analitică (C=29,4 ppm) în soluții tampon cu diferite valori ale pH-ului între 9-12 în intervalul 460-600 nm
Punctul izosbestic la 470 nm**

Analiza spectrofotometrică a pus în evidență existența a două trepte de ionizare: $pK_I=1,5$ și $pK_{II} = 7,2$. Profilul spectrelor de absorbție în mediu alcalin indică prezența mai multor specii chimice.

În concluzie, numărul mare de etape de ionizare înregistrate pot fi atribuite:

- grupelor sulfonice (una)
- grupărilor hidroxil (una)
- celor doi atomi de hidrogen din secvența centrală, fiind cunoscut faptul că stilbenul se comportă ca un acid bibazic.

Acest studiu foarte amănunțit al comportării spectrofotometrice în cazul coloranților (VIII) a fost efectuat, așa cum s-a mai amintit, în vederea găsirii unor alternative de separare și identificare a acestora la utilizarea lor în amestecuri biologice complexe, rezultate al testării lor în procese fotodinamice.

II.7.5. STUDIUL MICROBIOLOGIC

II.7.5.1. Transferul de energie ($M^*_{cis} \rightarrow S^{\circ} \Rightarrow (M^{\circ}_{trans} \rightarrow S^*)$)

În determinările experimentale au fost studiate șapte tulpini în raport cu colorantul (VIII), izomerul orto. Tulpinile testate au fost:

- coci gram-pozitivi: *Stafilococ* și *Streptococ*
- coci gram-negativi: *Neisseria*
- bacili gram-pozitivi: *Eccherichia coli*, *Klepsiella*, *Proteus*, *Piocianic*

Drept sursă de radiații electromagnetice s-a folosit o lampă Zepter BIOPTRON – Light Therapy System ca sursă de lumină coerentă, cu lungimea de undă 480-3400 nm.

Timpul de iradiere a fost ales arbitrar 12 minute.

Volumul de soluție adăugat a fost de 20 μ l.

Soluțiile de colorant au fost preparate în ser fiziologic steril, 0,9% (m/vol.). Concentrațiile au variat între 0,2-0,3 mg/ml.

Au fost efectuate două tipuri de experimente:

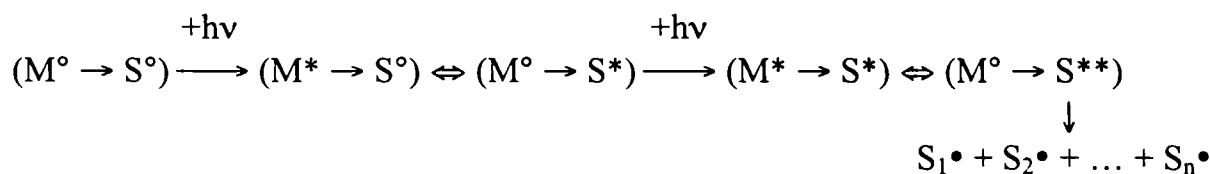
- În primul experiment soluția de colorant a fost iradiată 2 minute. Apoi rondele impregnate cu soluție de colorant iradiat s-au adăugat substratului conținând tulpina. În paralel s-au efectuat experimente martor cu o soluție de colorant neiradiată. După 24 ore de incubare la 37°C s-au examinat plăcuțele și s-au notat “ariile” de inhibiție (diametrul în cm).
- În al doilea experiment s-a procedat similar, dar după 6 ore de la prima adăugare s-a efectuat o a doua pipetare cu soluție iradiată. După 24 ore de incubare la 37°C s-au citit “ariile” de inhibiție.

În urma efectuării acestor experimente s-au obținut următoarele rezultate:

- În primul experiment cu soluții neiradiate de colorant s-au înregistrat “arii” de inhibiție de 0,25-0,5cm doar la *E.coli*, *Proteus*, *Piociani*, *Neisseria*, *Klebsiella*.
- În al doilea experiment “ariile” de inhibiție au fost de 3-4,5cm pentru tulpinile: *E.coli*, *Piocianic*, *Proteus*, *Neisseria*, *Klebsiella* și de 1-2cm pentru toate celelalte.

Se constată deci că iradierea soluțiilor de colorant conduce la creșterea efectului bacteriostatic al acestora. Probabil în acest caz apar procese de cedare a energiei de tipul ($M^{\circ}_{cis} \rightarrow S^{\circ} \Rightarrow (M^{\circ}_{trans} \rightarrow S^*)$) care potențează transferul energetic global, măbind astfel efectul de inhibare a dezvoltării unor microorganisme.

II.7.5.2. Studiul alternativelor de transfer ciclic



Experimentele au fost realizate pe aceleași șapte tulpini, dar la culturile acestora (V = 3 ml) anterior iradierii cu sursa BIOPTRON s-au adăugat 15 μ l soluție 0,265mg colorant/ml ser fiziologic. Rezultatele înregistrate sunt prezentate în Tabelul II.58.

Tabelul II.58. Comportarea unor tulpini vii în prezența colorantului (VIII) la iradiere cu radiații electromagnetice cu lungimi de undă cuprinse între 480-3400 nm (BIOPTRON)

T₁ – timp în minute la care doar 50% din tulpini își mai păstrează mobilitatea;
 T₂ – timp în minute la care toate tulpinile își pierd mobilitatea;
 N - nu se înregistrează nici un efect al factorilor de mediu asupra culturii biologice,
 *Examinarea la microscop pe preparat proaspăt între lamă și lamelă s-a realizat din 15 în 15 minute primele două ore, din 30 în 30 minute în următoarele două ore, din oră în oră în următoarele 6 ore, din două în două ore în următoarele 14 ore (total 24 ore).

P – cultură biologică, fără colorant, iradiată;
 M – cultură biologică + colorant, neiradiată;
 I – cultură biologică + colorant, iradiată;

Timp (min) / Col.VIII	Coci gram +						Coci gram -						Bacili gram -									
	Stafilococ			Streptococ			Neisseria			Coli			Klepsiella			Proteus			Ptiocianic			
	P	M	I	P	M	I	P	M	I	P	M	I	P	M	I	P	M	I	P	M	I	
T ₁	orto	N	N	15	N	15	N	N	15	N	15	N	15	N	15	N	15	N	15	N	15	15
	meta	N	N	30	N	30	N	N	15	N	30	N	30	N	15	N	30	N	15	N	15	15
	para	N	N	30	N	45	N	N	15	N	30	N	30	N	15	N	45	N	15	N	15	15
T ₂	orto	N	N	45	N	60	N	N	30	N	45	N	45	N	30	N	60	N	45	N	45	30
	meta	N	N	60	N	60	N	N	30	N	45	N	45	N	30	N	60	N	60	N	60	30
	para	N	N	60	N	60	N	N	45	N	50	N	45	N	120	N	120	N	60	N	60	30

Analiza datelor prezentate în Tabelul II.58 permit desprinderea următoarelor concluzii:

- Toate tulpinile studiate nu sunt afectate de iradierea cu radiații electromagnetice cu lungimi de undă situate între 480-3400 nm, chiar la timpi lungi de expunere (24 ore).
- O serie de tulpini sunt sensibile la acțiunea coloranților chiar în absența unui efect fotodinamic (coloranții cu efect antibacilar respectiv anticocic). Mai sensibile s-au dovedit a fi tulpinile: *E.coli*, *Proteus*, *Piocianic*, *Neisseria* și *Klebsiella*, aceleași tulpini pentru care s-a putut dovedi și un transfer de energie ($M^{\circ}_{cis} \rightarrow S^{\circ} \Rightarrow (M^{\circ}_{trans} \rightarrow S^*)$). Efectul bacteriostatic crește în seria coloranților (VIII) astfel: para < meta < orto, tulpina cea mai afectată de efectul bacteriostatic al colorantului fiind *bacilul piocianic*.
- Se constată că tulpini neafectate de prezența coloranților tip (VIII) în absența iradierii sunt distruse prin efect fotodinamic cu viteză mare: cocii gram-pozitivi și gram-negativi. Efectul bacteriostatic este potențat pentru toate tulpinile de apariția efectului fotodinamic.

Ne propunem ca cercetări viitoare:

- Extinderea paletei tulpinilor și coloranților stilbenici luați în studiu
- Testarea efectului fotodinamic al coloranților tip (VIII) în terapii fotodinamice ale cancerului, cercetări în curs de desfășurare la Centrul de Cercetări Științifice Medico-Militar București.

CAPITOLUL III

PARTEA EXPERIMENTALA

III.1. METODE DE ANALIZĂ UTILIZATE

Punctele de topire au fost determinate pe un aparat Bötius “Carl-Zeiss Jena”.

Analizele elementale au fost realizate pe un aparat Vario EL.

Spectrele în infraroșu au fost înregistrate prin tehnica în pastilă, folosind un spectrofotometru “Specord IR 75 Carl-Zeiss Jena” și un spectrofotometru “JascowFT/IR-430” (notațiile: I – intens, m – mediu, s – slab, l – bandă largă).

Spectrele $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$ au fost înregistrate pe un aparat “Gemini-300” în dimetilsulfoxid deuterat.

Spectrele de masă au fost înregistrate pe un sistem GS/MS MAT 212 cu un spectrometru de masă “Varian Finnigan MAT 312” cuplat cu un cromatograf de gaze cu coloană capilară “Carlo Erba HRGC 5160” cu programator de temperatură “Carlo Erba MFC 500”.

Spectrele UV-VIS au fost efectuate pe un aparat UV/VIS SPECORD M40, Carl-Zeiss Jena

Cromatografia în strat subțire atât pentru amidele sintetizate cât și pentru coloranți au fost efectuate folosind plăci cromatografice cu fluorescență 10 x 20 furnizate de firma Merck, DC-Fertigplatten Kieselgel 60F₂₅₄.

Testele de solubilitate au fost efectuate conform procedurii standard [31]. Semnificația notațiilor utilizate este:

Solvenții utilizați: 1 – cloroform; 2 – etanol; 3 – dimetilsulfoxid; 4 – dioxan; 5 – toluen; 6 – dimetilformamidă; 7 – acetonă; 8 – hexan; 9 – tetraclorură de carbon; 10 – metil-etil-cetonă.

Datele de solubilitate: a-miscibil; b-ușor solubil; c-moderat solubil; d-puțin solubil; e-greu solubil; f-insolubil.

Drept sursă de radiații electromagnetice a fost folosită o lampă Zepter BIOPTRON-Light Therapy System ca sursă de lumină coerentă cu lungimea de undă 480 – 3400 nm.

Cromatograful HPLC utilizat pentru determinările și studiile cromatografice are caracteristicile tehnice prezentate în Anexa 2. Pentru separare s-au utilizat coloane 150 x 4,6 mm SILICA, folosind ca solvent de eluare un amestec 50% metanol + 50% apă la un debit de 1 mL/min, timp de eluare 5 minute la 30 °C.

Pe parcursul descrierii părții experimentale au fost făcute o serie de prescurtări indicate în paranteze și care ulterior vor fi folosite ca atare pentru ușurință.

III.2. REACTIVII UTILIZAȚI

Solvenții folosiți: clorbenzen p.a., dimetilsulfoxid p.a., dioxan p.a., hexan p.a. de la firma Merck; toluen p.a., metanol p.a., cloroform p.a., etanol p.a., tetraclorură de carbon p.a., acetonă p.a., metil-etil-cetonă p.a. toți de la “Reactivul” București; dimetilformamida p.a. Loba Chemie Fischamend.

Triclorură de fosfor p.a. furnizată de firma Merck.

Acidul salicilic, sulfanilamida și sulfatiazolul au fost reactivi de puritate farmaceutică.

Aminele primare folosite: anilina – “Reactivul” București; p-cloranilina, 2-trifluorometilanilina, 3-trifluorometilanilina, 4-trifluorometilanilina, 2-aminobenzotiazolul, 3-amino-1H-1,2,4-triazolul, 4-aminoantipirina, adenina, guanina, 2-aminopirimidina, 4-amino-1,3-dimetiluracilul au fost de proveniență de la firma Merck, calitatea p.a.

Acidul 5-clorsalicilic, p-aminosalicilatul de sodiu și clorura de benzoil au fost de proveniență de la firma Merck, calitatea p.a.

p-Nitro-anilina și acidul sulfanilic au fost de proveniență de la firma Fluka, calitatea p.a.

Carbonatul de sodiu anhidru, acidul clorhidric 32%, hidroxidul de sodiu p.a. au provenit de la “Reactivul” București.

III.3. SINTEZE DE AMIDE N-SUBSTITUITE ALE ACIDULUI SALICILIC

Sintezele au fost efectuate folosind metoda generală de sinteză descrisă principal în paragraful II.1.1. cu particularizări funcție de amina primară folosită.

III.3.1. Sinteza amidei acidului salicilic cu anilină

4,1g (0,03 moli) acid salicilic și 2,8ml (0,03 moli) anilină se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6,5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (paragraful II.1.1.). S-a obținut o pulbere galben-verzuie (4,6g, $\eta = 71\%$) cu p.t. = 133-135°C.

Analiza elementală: teoretic %C 73,23; %H 5,16; %N 6,57; experimental %C 72,21; %H 5,25; %N 6,43.

Datele de solubilitate: 1c, 2b, 3b, 4e, 5f, 6b, 7c, 8f, 9f, 10b.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3300s,l, 3000s,l, 1600i, 1540i, 1490i, 1430i, 1380m-i, 1300i, 1220i, 1195m, 1160s, 1140s, 1100s, 1070s, 940s, 895m, 870s, 730i, 700m, 690m-i, 590s, 530s-m, 500m, 430s

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 225 268 299.

Spectrul de masă (m/e, (abundență relativă, %)): 213 (27), 122 (5), 121 (50), 94 (16), 93 (100), 92 (5), 77 (4), 67 (3), 66 (6), 65 (38), 64 (4), 53 (2), 51 (3), 39 (19), 32 (9), 28 (39)

CSS(vizualizare în UV): $R_f = 0,50$, spot slab mov, sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMF = 10:2,5:0,5.

III.3.2. Sinteza amidei acidului salicilic cu p-cloranilină.

Au fost realizate o serie de cinci sinteze, pentru a stabili influența raportului reactanților și a timpului de reflux asupra randamentului. Modul de lucru particular și rezultatele sunt prezentate în Tabelul III.1.

Tabelul III.1. Sinteza amidei acidului salicilic (AS) cu p-cloranilină(CIAn)

Sinteza	Acid salicilic (g, moli)	p-Cloranilină (g, moli)	PCl ₃ (ml, moli)	Clor- benzen (ml)	Raportul molar AS:CIAn:PCl ₃	Reflux (ore)	Randament (%)
1	16,6(0,12moli)	15,4(0,12moli)	2,1ml (0,024moli)	100	1:1:0,2	4	58
2	16,6(0,12moli)	15,4(0,12moli)	2,9ml (0,04moli)	100	1:1:0,3	4	68
3	16,6(0,12moli)	15,4(0,12moli)	5,2ml (0,06moli)	100	1:1:0,5	4	51
4	16,6(0,12moli)	15,4(0,12moli)	2,9ml (0,04moli)	100	1:1:0,3	5	70
4	16,6(0,12moli)	15,4(0,12moli)	2,9ml (0,04moli)	100	1:1:0,3	6	71
5	16,6(0,12moli)	15,4(0,12moli)	2,9ml (0,04moli)	100	1:1:0,3	7	72

Produsul brut obținut a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 50ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 50ml Na₂CO₃ soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1.). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie cu p.t. = 187-189,5°C.

Analiza elementală: teoretic %C 63,03; %H 4,04; %N 5,65; experimental %C 62,52; %H 4,12; %N 5,47.

Datele de solubilitate: 1d, 2c, 3b, 4e, 5f, 6b, 7b, 8f, 9e, 10c.

Spectrul IR (cm⁻¹, pastilă KBr): 3300m, 1620i, 1550i, 1230i, 1200i, 1180s, 1130s, 1050s, 1010m, 950s, 820i, 800s, 750i, 440m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 224 242u 267 299u 340.

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 249 (11), 247 (29), 130 (5), 129 (62), 127 (100), 121 (90), 120 (3), 99 (5), 93 (42), 92 (19), 91 (2), 75 (5), 66 (4), 65 (77), 63 (10), 53 (5), 51 (2), 39 (41), 32 (5), 28 (28)

CSS (vizualizare în UV): R_f = 0,25; spot galben brun; sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMSO = 10:2,5:0,5.

III.3.3. Sinteza amidei acidului salicilic cu 2-trifluorometilanilină (2CF₃An)

16,6g (0,12 moli) acid salicilic și 15ml (0,12 moli) 2-trifluorometilanilină se suspendă în 100ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 2,9ml (0,04 moli) PCl₃. Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 50ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 50ml Na₂CO₃ soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (19,5g, η = 58%) cu p.t. = 224-226°C.

Analiza elementală: teoretic %C 59,78; %H 3,56; %N 4,98; experimental %C 59,33; %H 3,17; %N 4,38.

Datele de solubilitate: 1d, 2e, 3d, 4e, 5e, 6c, 7e, 8f, 9f, 10d.

Spectrul IR (cm⁻¹, pastilă KBr): 3200i, 1971s, 1924s, 1813s, 1746s, 1650i, 1556i, 1503m, 1325m, 1270m, 1238i, 1169i, 1121m, 1060i, 1037i, 990s, 750i, 510m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 224 240u 266u 340.

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 281 (41), 262 (2), 162 (17), 161 (88), 142 (2), 141 (17), 122 (18), 121 (100), 120 (17), 114 (5), 93 (28), 92 (10), 65 (40), 64 (4), 53 (3), 39 (17), 32 (8), 27 (41)

Spectrul $^1\text{H-NMR}$ (ppm): dublet 6,95, $J(3,4)=7,58\text{Hz}$, 1H; dublet 7,00, $J(5,6)=7,96\text{Hz}$, 1H; singlet 7,29; triplet 7,44, $J(4,3)=7,60\text{Hz}$, 1H; dublet 7,80, $J(8,7)=8,70\text{Hz}$, 2H; dublet 7,89, $J(7,8)=8,70\text{Hz}$, 2H; dublet scindat 7,92, $J(6,5)=7,99\text{Hz}$, 1H; singlet 10,61; singlet 11,58.
Spectrul $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm): 117,385; 119,423; 120,443; 126,866; 129,729; 134,017; 166,762.
CSS(vizualizare în UV): $R_f = 0,81$; spot brun deschis; sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMF = 10:2,5:0,5.

III.3.4. Sinteza amidei acidului salicilic cu 3-trifluorometilanilină ($3\text{CF}_3\text{An}$)

8,3g (0,06 moli) acid salicilic și 7,5ml (0,06 moli) 3-trifluorometilanilină se suspendă în 70ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,5ml (0,02 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 25ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (11,4g, $\eta = 68\%$) cu p.t. = 190-192°C.

Datele de solubilitate: 1d, 2c, 3c, 4f, 5e, 6b, 7f, 9f, 10b.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3300m, 3030s, 1620i, 1560i, 1490m, 1380m, 1320i, 1220i, 1110i, 1060m, 1030s, 790i, 750i, 705m, 690m, 650s

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 224 240u 266u 340.

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 281 (35), 162 (17), 161 (78), 142 (5), 122 (17), 121 (100), 120 (10), 93 (27), 92 (5), 65 (23), 64 (5), 53 (3), 39 (8), 32 (7), 27 (37)

III.3.5. Sinteza amidei acidului salicilic cu 4-trifluorometilanilină ($4\text{CF}_3\text{An}$)

16,6g (0,12 moli) acid salicilic și 15ml (0,12 moli) 4-trifluorometilanilină se suspendă în 100ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 2,9ml (0,04 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 50ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 50ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (19,0g, $\eta = 57\%$) cu p.t. = 204-206°C.

Analiza elementală: teoretic %C 59,78; %H 3,56; %N 4,98; experimental %C 59,26; %H 3,23; %N 4,27.

Datele de solubilitate: 1c, 2d, 3d, 4d, 5e, 6b, 7d, 8f, 9f, 10c.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3300m, 3050s, 2940s,l, 1630i, 1560m, 1460m, 1380s, 1320i, 1220i, 1170m, 1100i, 1015m, 840i, 760i, 710m, 690m, 520s

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 281 (23), 162 (3), 161 (30), 142 (3), 122 (10), 121 (100), 120 (8), 93 (14), 92 (3), 65 (19), 64 (2), 39 (6), 32 (11)

III.3.6. Sinteza amidei acidului salicilic cu 2-aminobenzotiazol (2BT)

16,6g (0,12 moli) acid salicilic și 18,0g (0,12 moli) 2-aminobenzotiazol se suspendă în 120ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 2,9ml (0,04 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6,5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 70ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 50ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (20,0g, $\eta = 62\%$) cu p.t. = 311-313°C.

Datele de solubilitate: 1f, 2f, 3d, 4f, 5f, 6c, 7f, 8f, 9f, 10f.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3400m.l, 3200s.l, 3060s, 1680i, 1630m, 1600i, 1520i, 1440i, 1300i, 1290m, 1220m, 1160s, 1070s, 1030s, 1010s, 880i, 750i, 710s, 640s, 500m

III.3.7. Sinteza amidei acidului salicilic cu 3-amino-1H-1,2,4-triazolul (T)

4,2g (0,03 moli) acid salicilic și 2,6g (0,03 moli) 3-amino-1H-1,2,4-triazolul se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 20ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere gălbuie (3,2g, $\eta = 52\%$) cu p.t. = 275-277°C.

Analiza elementală: teoretic %C 52,94; %H 3,92; %N 27,45; experimental %C 52,49; %H 3,65; %N 27,92.

Datele de solubilitate: 1f, 2f, 3b, 4f, 5f, 6d, 7f, 8f, 9f, 10f.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3620i, 3400s, 1600m, 1540m, 1400m, 1300m, 1210i, 1160s, 1060s, 1020s, 750i, 660m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 228 309.

III.3.8. Sinteza amidei acidului salicilic cu sulfanilamidă (SA)

33,2g (0,24 moli) acid salicilic și 41,3g (0,24 moli) sulfanilamidă (4-amino-benzensulfonamida) se suspendă în 200ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 5,8ml (0,08 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 80ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 80ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (paragraful II.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (47g, $\eta = 66\%$) cu p.t. = 280-281°C.

Analiza elementală: teoretic %C 53,42; %H 4,138; %N 9,583; %S10,97; experimental %C 53,32; %H 4,25; %N 9,60; %S 11,126.

Datele de solubilitate: 1f, 2c, 3c, 4d, 5f, 6b, 7c, 8f, 9f, 10c.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3400i, 3060s, 3020s, 1910s, 1650i, 1520i, 1350s, 1310i, 1250i, 1180i, 1110s, 1090s, 1040s, 1010s, 980s, 910m, 820m, 780m, 700i, 690i, 550m, 500m, 480s

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 224 244u 278u 284 300u 342 (ϵ 8487,5 mol^{-1} . $\text{L}\cdot\text{cm}^{-1}$).

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 292 (20), 174 (2), 173 (9), 172 (43), 156 (16), 122 (15), 121 (100), 108 (3), 93 (19), 92 (10), 65 (30), 64 (3), 39 (9), 32 (9), 27 (49)

Spectrul $^1\text{H-NMR}$ (ppm): triplet 6,99, $J(3,4)=7,70\text{Hz}$, $J(1,18)=1,18\text{Hz}$, 1H; dublet 7,01, $J(5,6)=8,23\text{Hz}$, 1H; triplet 7,40, $J(4,3)=7,70\text{Hz}$, 1H; triplet 7,45, $J(11,10)=7,55\text{Hz}$, $J(11,7)=1,74\text{Hz}$, 1H; dublet 7,71, $J(12,7)=7,93\text{Hz}$, 1H; dublet 7,76, $J(7,12)=7,93\text{Hz}$, 1H; dublet scindat 8,02, $J(6,5)=8,01\text{Hz}$, $J(6,4)=1,77\text{Hz}$, 1H; dublet 8,18, $J(10,11)=8,20\text{Hz}$, 1H; singlet 10,77; singlet 11,93.

Spectrul $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm): 117,239; 119,909; 125,426; 126,413; 126,477; 130,781; 133,483; 134,292; 165,064.

CSS(vizualizare în UV): $R_f = 0,71$, spot brun-mov, sistemul de eluenți toluen:EtOH:DMF = 10:2,5:0,5.

III.3.9. Sinteza amidei acidului salicilic cu sulfatazazol (ST)

16,6g (0,12 moli) acid salicilic și 30,7g (0,12 moli) sulfatazazol se suspendă în 120ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 2,9ml (0,04 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6,5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 70ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 50ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (28,8g, $\eta = 64\%$) cu p.t. = 285-286°C.

Analiza elementală: teoretic %C 51,19; %H 3,49; %N 11,19; %S 17,08; experimental %C 50,86; %H 3,67; %N 11,06; %S 17,07.

Datele de solubilitate: 1d, 2d, 3b, 4e, 5e, 6b, 7e, 8f, 9f, 10f.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3460m, 3370m, 3080s, 1640i, 1620m, 1600m, 1560i, 1500s, 1460m, 1405m, 1340m, 1310s, 1260s, 1240m, 1170i, 1100m, 900m, 760m, 695s, 650s

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 224 243 278 287u 345 ($\epsilon = 12197,2 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 375 (5), 312 (10), 311 (22), 276 (2), 255 (6), 212 (5), 191 (12), 157 (4), 156 (47), 122 (7), 121 (100), 108 (7), 93 (31), 92 (30), 65 (31), 55 (2), 39 (2), 32 (22)

Spectrul $^1\text{H-NMR}$ (ppm): dublet 6,87ppm, $J(14,13)=4,50\text{Hz}$, 1H; singlet 6,91; singlet scindat 7,33, $J(5,3)=2,14\text{Hz}$, 1H; dublet 7,37, $J(13,14)=4,50\text{Hz}$, 1H; multiplet 7,50-7,62ppm: singlet 7,66, 1H; dublet 7,81, $J(8,7)=8,70\text{Hz}$, 2H; dublet 7,86, $J(7,8)=8,70\text{Hz}$, 2H; dublet 7,95, $J(6,5)=8,17\text{Hz}$, 2H; singlet 10,46ppm; singlet 10,53; singlet 11,88.

Spectrul $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm): 107,700; 108,396; 111,373; 120,482; 127,115; 127,341; 28,053; 128,701; 130,189; 132,163; 166,795.

CSS(vizualizare în UV): $R_f = 0,47$, spot brun, sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMSO = 10:2,5:0,5.

III.3.10. Sinteza amidei acidului salicilic cu 4-amino-antipirină (Aa)

16,6g (0,12 moli) acid salicilic și 24,4g (0,12 moli) 4-amino-antipirină se suspendă în 120ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 2,9ml (0,04 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 70ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 50ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (27,5g, $\eta = 71\%$) cu p.t. = 204-208°C.

Analiza elementală: teoretic %C 66,87; %H 5,76; %N 13,00; experimental %C 66,75; %H 5,31; %N 13,10.

Datele de solubilitate: 1d, 2d, 3c, 4d, 5f, 6b, 7d, 8f, 9f, 10d.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3330i, 3020s, 2920m, 1680i, 1620m, 1600m, 1580m, 1495m, 1460i, 1380i, 1300i, 1220m, 1160m, 1110s, 1090s, 1020s, 960s, 760i, 710i, 650m, 530m, 470m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 223 244u 269u 333 ($\epsilon = 6373,4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$).

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 324(24), 323 (30), 204 (18), 203 (54), 202 (6), 122 (3), 121 (37), 93 (13), 84 (99), 83 (36), 77 (3), 65 (16), 57 (36), 56 (100), 42 (9), 31 (9), 27 (57)

Spectrul $^1\text{H-NMR}$ (ppm): dublet 7,00, $J(3,4)=8,84\text{Hz}$, $J(3,6)=0,84\text{Hz}$, 1H; multiplet 7,29-7,40 doi dubleți, $J=7,57\text{Hz}$; multiplet 7,45-7,55; singlet scindat 8,05, $J(6,4)=2,37\text{Hz}$, 1H; singlet 9,83; singlet 12,22; singlet 2,20; singlet 3,09.

Spectrul $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm): 11.155; 35.892; 119.504; 123.889; 126.623; 128.403; 129.341; 133.822; 166.568.

CSS(vizualizare în UV): $R_f = 0.71$, spot alungit slab mov, sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMF = 10:2.5:0.5.

III.3.11. Sinteza amidei acidului salicilic cu 2-amino-6-metoxi-benziazol (MBT)

16.6g (0.12 moli) acid salicilic și 21.2g (0.12 moli) 2-amino-6-metoxi-benziazol se suspendă în 120ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 2.9ml (0.04 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6,5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 70ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 50ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (28.1g, $\eta = 56\%$) cu p.t. = 260-262°C.

Analiza elementală: teoretic %C 60,00; %H 4,00; %N 9,33; %S 10,67; experimental %C 59,86; %H 3,87; %N 9,42; %S 10,58.

Datele de solubilitate: 1f, 2f, 3d, 4f, 5f, 6c, 7f, 8f, 9f, 10f.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 2830s, 3390m,l, 3080s, 1630m, 1520i, 1450i, 1260m, 1220m, 1110m, 1010m, 740m, 670m, 500s

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 226 269 305.

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 300 (59), 182 (20), 181 (55), 180 (100), 167 (5), 166 (19), 165 (96), 121 (85), 110 (3), 94 (2), 93 (37), 92 (4), 66 (3), 65 (61), 63 (4), 53 (5), 39 (21), 32 (10), 27 (40)

III.4. OBȚINEREA AMIDELOR N-SUBSTITUITE ALE ACIDULUI 4-N-BENZOILAMINO-2-HIDROXIBENZOIC

III.4.1. Sinteza acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic (acid benzoil-p-aminosalicilic, BzPAS)

5,1g (0,03 moli) p-aminosalicilat de sodiu și 10,0g (0,09 moli) carbonat de sodiu anhidru s-au suspendat în 50ml apă distilată. Amestecul s-a încălzit sub agitare pe baie de apă la fierbere pentru solubilizarea completă, după care s-a răcit la 70-80°C când a început picurarea a 5,5ml (6,7g, 0,05 moli) clorură de benzoil (timp de 15 minute). Reacția s-a perfectat pe baia de apă la fierbere timp de 40 minute. După răcire, suspensia de BzPAS a fost diluată cu multă apă până la dizolvare aproape completă. Din soluția limpede de culoare roz-brun BzPAS a fost precipitat prin adaus de HCl soluție 15%, în picături, sub agitare. S-au obținut 5,6g ($\eta = 72\%$) produs, un precipitat alb-roz cu p.t. 248-250°C.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3400m-i, 3100s-l, 2980s, 2580s, 2320s, 1920s, 1680i, 1640i, 1610m, 1600i, 1520i cu umăr la 1500, 1480i, 1390i, 1340s-m, 1305i, 1270m, 1240i, 1180i, 1105s, 1095s, 1090s, 1040s-m, 995m, 970s, 900m, 880m, 825m, 800m, 795i, 770s-m, 700i, 690i, 630s, 600m, 540s, 500s, 460s

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 257 (41), 239 (2), 213 (2), 153 (3), 149 (2), 135 (4), 107 (5), 106 (10), 105 (100), 80 (6), 78 (46), 77 (2), 52 (2), 51 (8), 44 (4)

III.4.2. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu anilină (An)

7,8g (0,03 moli) acid 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic și 2,8ml (0,03 moli) anilină se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere galben-verzuie (7,0g, $\eta = 70\%$) cu p.t. = 232-235°C.

Analiza elementală: teoretic %C 72,29; %H 4,82; %N 8,43; experimental %C 71,82; %H 5,01; %N 8,56.

Datele de solubilitate: 1f, 2e, 3d, 4f, 5f, 6c, 7f, 8f, 9f, 10f.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3380s, 3350s, 1680m, 1640m, 1500m, 1350i, 1280m, 1195m, 1140s, 1110s, 1070s, 1020s, 980m, 890m, 810m, 700m, 690i, 500m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 233 299

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 333 (10), 332 (21), 241 (18), 240 (72), 137 (4), 106 (2), 105 (100), 93 (86), 77 (52), 32 (38)

III.4.3. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu p-cloranilină (ClAn)

7,8g (0,03 moli) acid 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic și 3,9g (0,03 moli) p-cloranilină se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6,5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere galben-verzuie (6,7g, $\eta = 61\%$) cu p.t. = 275-278°C.

Datele de solubilitate: 1f, 2e, 3d, 4f, 5f, 6c, 7f, 8f, 9f, 10f.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3300m, 1620i, 1550i, 1230i, 1200i, 1180s, 1130s, 1050s, 1010m, 960s, 820i, 800s, 440m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 224 242u 267

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 368 (11), 366 (29), 241 (18), 240 (100), 231 (3), 129 (12), 127 (36), 108 (5), 106 (10), 105 (85), 99 (2), 80 (5), 78 (46), 74 (3), 51 (5), 44 (5)

III.4.4. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu 2-trifluorometilanilină ($2\text{CF}_3\text{An}$)

7,8g (0,03 moli) acid 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic și 3,8ml (0,03 moli) 2-trifluorometilanilină se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6,5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere galben-verzuie (8,0g, $\eta = 67\%$) cu p.t. = 204-206°C.

Analiza elementală: teoretic %C 63,00; %H 3,75; %N 7,00; experimental %C 63,81; %H 4,04; %N 6,81.

Datele de solubilitate: 1f, 2c, 3b, 4c, 5f, 6b, 7b, 8f, 9f, 10b.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3393m, 3298m, 1904s, 1674m, 1646i, 1530m, 1409m, 1370i, 1285i, 1191m, 1166m, 1153m, 1034m, 1002s, 972m, 897s, 823m, 780i, 680i, 490s

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 222 265 308.

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 401 (3), 400 (98), 258 (9), 257 (41), 239 (5), 107 (3), 106 (15), 105 (100), 80 (8), 78 (50), 77 (2), 51 (10)

Spectrul $^1\text{H-NMR}$ (ppm): dublet scindat 7,33, $J(12,7)=8,76\text{Hz}$, $J(12,10)=1,89\text{Hz}$, 1H; multiplet 7,48-7,65; dublet 7,75, $J(7,12)=8,76\text{ Hz}$, 1H; dublet 7,93, $J(2,3)=7,97\text{Hz}$, 2H; singlet 10,47; coalescență – 11,37; 7,48-7,65; 7,93;

Spectrul $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm): 107,063; 11,302; 128,014; 128,645; 131,056; 132,124; 162,216; 166,439.

CSS(vizualizare în UV): $R_f = 0,30$, spot slab mov, sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMF = 10:2,5:0,5.

III.4.5. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu 3-trifluorometilanilină ($3\text{CF}_3\text{An}$)

7,8g (0,03 moli) acid 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic și 3,8ml (0,03 moli) 3-trifluorometilanilină se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6,5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere galben-verzuie (7,0g, $\eta = 58\%$) cu p.t. = 239-240°C.

Datele de solubilitate: 1f, 2b, 3b, 4b, 5f, 6b, 7c, 9f, 10b.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3400m, 3300s,l, 3100s,l, 1620m, 1530m, 1320i, 1240i, 1170m, 1100m, 1070m, 980s, 870m, 820s, 790m, 700m, 640s

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 228 267 302u

CSS(vizualizare în UV): $R_f = 0,68$, spot galben-brun, sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMSO = 10:2,5:0,5.

III.4.6. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu 4-trifluorometilanilină ($4\text{CF}_3\text{An}$)

7,8g (0,03 moli) acid 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic și 3,8ml (0,03 moli) 4-trifluorometilanilină se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6,5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere gălbuie (7,1g, $\eta = 59\%$) cu p.t. = 236-238°C.

Analiza elementală: teoretic %C 63,00; %H 3,75; %N 7,00; experimental %C 63,76; %H 4,09; %N 7,21.

Datele de solubilitate: 1f, 2d, 3c, 4d, 5f, 6c, 7b, 8f, 9f, 10b.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3400m, 3100l, 1680i, 1630i, 1520i, 1390i, 1260s, 1240i, 1100m, 1070s, 1020s, 980m, 870s, 810s, 700i, 690i, 495s, 450s

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 240 220u 295 350

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 400 (8), 241 (19), 240 (59), 137 (2), 106 (4), 105 (100), 77 (42)

CSS(vizualizare în UV): $R_f = 0,71$, spot galben-pal, sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMSO = 10:2,5:0,5.

III.4.7. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic cu 2-aminobenzotiazol (2BT)

7,8g (0,03 moli) acid 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic și 4,5g (0,03 moli) 2-aminobenzotiazol se suspendă în 70ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 7 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere gălbuie (7,5g, $\eta = 64\%$) cu p.t. = 287-289°C (desc.)

Datele de solubilitate: 1f, 2f, 3b, 4e, 5f, 6b, 7f, 9f, 10e.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3300s, 3100s, 1650i, 1520i, 1450m, 1300s, 1280m, 1250i, 1120s, 1070s, 1020s, 970s, 890m, 820m, 700i, 690i

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 225 265

III.4.8. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic cu 3-amino-1H-1,2,4-triazolul (T)

7,8g (0,03 moli) acid 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic și 2,6g (0,03 moli) 3-amino-1H-1,2,4-triazol se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 7 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere gălbuie (7,1g, $\eta = 73\%$) cu p.t. = 267-270°C (desc.)

Datele de solubilitate: 1f, 2f, 3b, 4f, 5f, 6d, 7f, 8f, 9f, 10f.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3394m, 1650i, 1528m, 1432m, 1244i, 1131s, 1057s, 1026s, 885s, 816m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 227 278 312 ($\epsilon = 12794,1 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$)

III.4.9. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic cu sulfanilamida (SA)

7,8g (0,03 moli) acid 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic și 5,2g (0,03 moli) sulfanilamidă se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 7 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (7,5g, $\eta = 61\%$) cu p.t. = 243-246°C.

Datele de solubilitate: 1f, 2c, 3c, 4d, 5f, 6b, 7c, 8f, 9f, 10d.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3402i, 3128s, 3060s, 1640i, 1600i, 1526i, 1389i, 1345s, 1247i, 1198s, 1179m, 1166i, 1075m, 1030m, 982m, 960s, 907m, 872m, 819m, 800m, 700i, 690i, 550s, 470m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 220 276 ($\epsilon = 27520,1 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$) 310u

Spectrul $^1\text{H-NMR}$ (ppm): singlet 7,30; dublet 7,36, $J(5,6)=8,75\text{Hz}$, 1H; multiplet 7,50-7,62, 2H; singlet 7,68, 1H; dublet 7,81, $J(8,7)=8,70\text{Hz}$, 1H; dublet 7,89, $J(7,8)=8,70\text{Hz}$, 2H; multiplet 7,92-8,00, 2H; singlet; singlet; semnal coalescent 11,91.

Spectrul $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm): 107,710; 111,399; 120,540; 126,930; 128,095; 128,710; 130,231; 132,172; 166,455; 166,601.

III.4.10. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic cu sulfatiazol (ST)

7,8g (0,03 moli) acid 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic și 7,7g (0,03 moli) sulfatiazol se suspendă în 70ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 7 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (10,8g, $\eta = 73\%$) cu p.t. = 315-317°C (desc.).

Analiza elementală: teoretic %C 55,87; %H 3,64; %N 11,34; %S 12,95; experimental %C 56,27; %H 4,39; %N 10,69; %S 12,58.

Datele de solubilitate: 1d, 2d, 3b, 4e, 5e, 6b, 7e, 8f, 9f, 10e.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3329m, 1643i, 1600i, 1536i, 1428i, 1402m, 1323i, 1246m, 1184s, 1157i, 1097m, 1029s, 987s, 900s, 890s, 866s, 830m, 695m, 690m, 520m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 220u 240 298($\epsilon = 33806,5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$) 350.

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 374 (12), 276 (4), 255 (8), 241 (12), 240 (65), 135 (7), 106 (17), 105 (100), 93 (28), 78 (47), 32 (19)

Spectrul $^1\text{H-NMR}$ (ppm): dublet 6,87, $J(14,13)=4,50\text{Hz}$, 1H; singlet 6,9; singlet scindat 7,33, $J(5,3)=2,14\text{Hz}$, 1H; dublet 7,37, $J(13,14)=4,50\text{Hz}$, 1H; multiplet 7,50-7,62ppm; singlet 7,66, 1H; dublet 7,81, $J(8,7)=8,70\text{Hz}$, 2H; dublet 7,86, $J(7,8)=8,70\text{Hz}$, 2H; dublet 7,95, $J(6,5)=8,17\text{Hz}$, 2H; singlet 10,46; singlet; singlet 11,88.

Spectrul $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm): 107,700; 108,396; 111,373; 120,482; 127,115; 127,341; 28,053; 128,701; 130,189; 132,163; 166,423; 166,536.

CSS(vizualizare în UV): $R_f = 0,26$, spot brun, sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMSO = 10:2,5:0,5.

III.4.11. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic cu 4-aminoantipirină (Aa)

7,8g (0,03 moli) acid 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic și 6,1g (0,03 moli) 4-aminoantipirină se suspendă în 70ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 7 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (9,7g, $\eta = 73\%$) cu p.t. = 156-159°C (desc.).

Analiza elementală: teoretic %C 67,87; %H 4,98; %N 12,67; experimental %C 66,68; %H 5,31; %N 12,14.

Datele de solubilitate: 1d, 2d, 3c, 4d, 5f, 6b, 7d, 8f, 9f, 10d.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3528m, 3105s, 2920m, 1658i, 1519m, 1456s, 1426i, 1371s, 1310i, 1257m, 1193s, 1133s, 1075s, 1026s, 990s, 873m, 820m, 770m, 700i, 690m, 540s

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 232 280($\epsilon = 25804,4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$) 340.

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 441 (5), 240 (4), 204 (9), 203 (35), 106 (4), 105 (44), 84 (37), 83 (10), 77 (19), 57 (17), 56 (42), 42 (4), 32 (19), 28 (100)

Spectrul $^1\text{H-NMR}$ (ppm): multiplet 7,29-7,40; multiplet 7,45-7,66; dublet 7,94, $J(6,5)=7,70\text{Hz}$, 1H; dublet 7,99, $J=8,73\text{Hz}$; singlet 9,68; singlet 10,44; singlet 12,38; singlet 2,20; singlet 3,90ppm;

Spectrul $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm): 11,115; 35,989; 107,645; 110,994; 123,840; 126,574; 128,014; 128,661; 129,357; 132,075; 166,342; 168,008.

CSS(vizualizare în UV): $R_f = 0,78$, spot brun, sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMF = 10:2,5:0,5.

III.4.12. Sinteza amidei acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic cu 2-amino-6-metoxi-benzotiazol (MBT)

7,8g (0,03 moli) acid 4-N-benzoilamino-2-hidroxi benzoic și 5,4g (0,03 moli) 2-amino-6-metoxi-benzotiazol se suspendă în 70ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 7 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbui (8,3g, $\eta = 66\%$) cu p.t. = 249-252°C (desc.).

Datele de solubilitate: 1f, 2f, 3d, 4f, 5f, 6c, 7f, 8f, 9f, 10f.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3300s, 3100s, 2840s, 2810s, 1640i, 1530i, 1450m, 1300s, 1280m, 1250i, 1240m, 1110s, 1070s, 1010s, 970s, 890m, 820m, 700i, 680i, 650m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 226 270 310u.

Spectrul de masă (m/e, (abundența relativă, %)): 419 (24), 314 (4), 257 (4), 241 (2), 240 (17), 182 (6), 181 (12), 180 (100), 167 (1), 166 (2), 165 (29), 138 (4), 137 (7), 135 (4), 106 (7), 105 (68), 80 (4), 78 (30), 51 (4)

III.5.OBTINEREA AMIDELOR N-SUBSTITUITE ALE ACIDULUI 5-CLOROSALICILIC

III.5.1. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic(CIAS) cu anilină (An)

5,2g (0,03 moli) acid 5-clorosalicilic și 2,8ml (0,03 moli) anilină se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbui (5,0g, $\eta = 68\%$) cu p.t. = 222-225°C.

Datele de solubilitate: 1f, 2b, 3b, 4b, 5d, 6b, 7b, 9f, 10b.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3443m, 3324s, 3073s, 1628i, 1548i, 1325i, 1292m, 1223i, 1173s, 1037s, 1012s, 740m, 700m, 690m, 530s, 500s

Spectrul 1H -NMR (ppm): dublet 7,00, $J(3,4)=8,80Hz$, 1H; dublet 7,42, $J(8,7)=9,00Hz$, 2H; dublet scindat 7,46, $J(4,3)=8,80Hz$, $J(4,6)=2,67Hz$, 1H; dublet 7,73, $J(7,8)=9,00Hz$, 3H; singlet scindat 7,89, $J(6,4)=2,67Hz$, 1H; singlet 10,47; singlet 11,68.

Spectrul ^{13}C -NMR(ppm): 119,229; 122,481; 128,629; 128,888; 133,256; 165,258.

III.5.2. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu p-cloranilină (ClAn)

5,2g (0,03 moli) acid 5-clorosalicilic și 3,9g (0,03 moli) p-cloranilină se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbui (4,8g, $\eta = 57\%$) cu p.t. = 235-237°C.

Datele de solubilitate: 1f, 2b, 3b, 4b, 5e, 6b, 7b, 9f, 10b.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3300m, 3030m, 1600i, 1530, 1400m, 1280m, 1200i, 1000s, 700i, 690m, 500m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 212 247 275 317u 333.

CSS (vizualizare în UV): $R_f = 0,45$ spot galben-brun, în sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMSO = 10:2,5:0,5.

III.5.3. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu 2-trifluorometilanilină (2CF₃An)

5,2g (0,03 moli) acid 5-clorosalicilic și 3,8ml (0,03 moli) 2-trifluorometilanilină se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl₃. Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na₂CO₃ soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere gălbuie (6,0g, $\eta = 64\%$) cu p.t. = 159-161°C.

Datele de solubilitate: 1c, 2b, 3b, 4b, 5c, 6b, 7b, 9c, 10b.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3266i, 3111s, 1941s, 1892s, 1825s, 1791s, 1767s, 1651i, 1561i, 1418i, 1351s, 1268i, 1226i, 1177i, 1166s, 1144i, 1063i, 989s, 823i, 750m, 630m

Spectrul ¹H-NMR (ppm): dublet scindat 7,02, J(5,6)=8,81Hz, J(3,5)=1,61Hz, 2H; multiplet 7,48, 2H; triplet 7,61, J(4,5)=7,96Hz, 1H; singlet scindat 7,88, 1H; dublet 7,93, J(6,5)=8,00Hz, 1H; singlet 8,20, 1H; singlet 10,63; semnal coalescent 11,58.

Spectrul ¹³C-NMR(ppm): 116,948; 116,996; 119,262; 120,669; 120,718; 124,439; 128,694; 130,166; 133,353; 165,614.

CSS (vizualizare în UV): $R_f = 0,81$ spot brun-deschis, sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMF = 10:2,5:0,5.

III.5.4. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu 3-trifluorometilanilină (3CF₃An)

5,2g (0,03 moli) acid 5-clorosalicilic și 3,8ml (0,03 moli) 3-trifluorometilanilină se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl₃. Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na₂CO₃ soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere gălbuie (5,6g, $\eta = 59\%$) cu p.t. = 198-200°C.

Datele de solubilitate: 1f, 2b, 3b, 4b, 5b, 6b, 7b, 9f, 10b.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3320s, 3120s, 1600m, 1560i, 1340m, 1310s, 1210i, 1170i, 1100i, 1070s, 810s, 790m, 660i, 580s, 510s

III.5.5. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu 4-trifluorometilanilină (4CF₃An)

5,2g (0,03 moli) acid 5-clorosalicilic și 3,8ml (0,03 moli) 4-trifluorometilanilină se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl₃. Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 6 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na₂CO₃ soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere gălbuie (5,0g, $\eta = 53\%$) cu p.t. = 217-220°C.

Datele de solubilitate: 1f, 2b, 3b, 4b, 5c, 6b, 7b, 9f, 10c.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3300s,l, 3000s, 1900s, 1600i, 1550m, 1400m, 1300i, 1200i, 1160m, 1070s, 1010s, 810i, 700i, 650s, 590s, 530s, 500s

III.5.6. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu 2-aminobenzotiazol (2BT)

5,2g (0,03 moli) acid 5-clorosalicilic și 4,5g (0,03 moli) 2-aminobenzotiazol se suspendă în 70ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 7 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere gălbuie (5,3g, $\eta = 58\%$) cu p.t. = 278-280°C (desc.).

Datele de solubilitate: 1f, 2f, 3c, 4f, 5f, 6c, 7f, 9f, 10c.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3300s, 3100s, 1640i, 1550i, 1450m, 1300s, 1280m, 1260m, 1220m, 1140m, 1070s, 1020s, 970s, 890m, 820m, 700i, 640m

III.5.7. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu 3-amino-1H-1,2,4-triazol (T)

5,2g (0,03 moli) acid 5-clorosalicilic și 2,6g (0,03 moli) 3-amino-1H-1,2,4-triazol se suspendă în 50ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 7 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere gălbuie (4,0g, $\eta = 55\%$) cu p.t. = 287-290°C (desc.).

Datele de solubilitate: 1f, 2f, 3b, 4f, 5f, 6b, 7f, 9f, 10f.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3600i, 3400s, 1600m, 1550m, 1450m, 1220m, 1150s, 1060s, 1010s, 820s, 750i, 660m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 262($\epsilon = 10282,5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$)

III.5.8. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu sulfanilamida (SA)

5,2g (0,03 moli) acid 5-clorosalicilic și 5,2g (0,03 moli) sulfanilamidă se suspendă în 70ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 7 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (4,0g, $\eta = 70\%$) cu p.t. = 258-260°C.

Datele de solubilitate: 1f, 2c, 3c, 4e, 5f, 6c, 7f, 9f, 10f.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3361m, 3261m, 3131s, 1913s, 1777s, 1636i, 1578s, 1556i, 1417i, 1338m, 1283s, 1217i, 1187s, 1166i, 1015s, 948s, 907i, 856s, 827i, 780s, 670i, 520m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 290($\epsilon = 18693,1 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$)

Spectrul $^1\text{H-NMR}$ (ppm): dublet 7,02, $J(3,4)=8,90\text{Hz}$, 1H; dublet scindat 7,47, $J(4,3)=8,90\text{Hz}$, $J(4,6)=2,80\text{Hz}$, 1H; dublet 7,73, $J(7,8)=8,40\text{Hz}$, 2H; singlet scindat 7,87, $J(7,8)=8,40\text{Hz}$, 1H; dublet 7,93, $J(8,7)=8,40\text{Hz}$, 3H; singlet 10,64; singlet 11,57.

Spectrul $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm): 119,213; 120,523; 120,653; 126,251; 128,872; 133,305; 165,371.

CSS (vizualizare în UV): $R_f = 0,80$ spot brun-mov, sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMF = 10:2,5:0,5.

III.5.9. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu sulfatazazol (ST)

5,2g (0,03 moli) acid 5-clorosalicilic și 7,7g (0,03 moli) sulfatazazol se suspendă în 70ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 7 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (6,9g, $\eta = 56\%$) cu p.t. = 262-265°C.

Datele de solubilitate: 1f, 2e, 3b, 4f, 5f, 6b, 7f, 9f, 10f.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3105s, 1906s, 1637m, 1591s, 1570s, 1530i, 1417i, 1328i, 1283i, 1223m, 1146i, 1035s, 1014s, 938i, 857m, 824i, 710s, 650i, 620s, 550m

Spectrul $^1\text{H-NMR}$ (ppm): dublet 6,81, $J(14,13)=4,46\text{Hz}$, 1H; dublet 7,01, $J(3,4)=8,96\text{Hz}$, 1H; dublet 7,24, $J(13,14)=4,46\text{Hz}$, 1H; dublet scindat 7,45, $J(4,3)=8,90\text{Hz}$, $J(4,6)=2,57\text{Hz}$, 1H; multiplet 7,75-7,95 6H; singlet 10,61; semnal coalescent 11,60.

Spectrul $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm): 108,406; 119,245; 120,394; 124,730; 127,173; 128,904; 133,353; 135,380; 165,290.

CSS (vizualizare în UV): $R_f = 0,49$ spot brun, sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMSO = 10:2,5:0,5.

III.5.10. Sinteza amidei acidului 5-clorosalicilic cu 4-aminoantipirină (Aa)

5,2g (0,03 moli) acid 5-clorosalicilic și 6,1g (0,03 moli) 4-aminoantipirină se suspendă în 70ml clorbenzen (PhCl). Sub agitare la rece are loc picurarea a 1,0ml (0,01 moli) PCl_3 . Amestecul de reacție se încălzește la refluxul solventului, unde se menține timp de 7 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 25ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 20ml Na_2CO_3 soluție 10%. Purificarea a fost făcută conform metodei generale (II.1.1). S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (7,3g, $\eta = 67\%$) cu p.t. = 274-277°C.

Datele de solubilitate: 1f, 2d, 3b, 4d, 5f, 6c, 9f, 10f.

Spectrul IR (cm^{-1} , pastilă KBr): 3459i, 3341s, 1627i, 1570i, 1487i, 1460s, 1431i, 1373s, 1323i, 1285i, 1231m, 1075s, 1054s, 1024s, 917s, 770m, 690m, 630m, 570m

Spectrul UV-VIS (soluție NaOH 0,1N; nm): 278($\epsilon = 13678,8 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$)

Spectrul $^1\text{H-NMR}$ (ppm): dublet 6,93, $J(3,4)=8,20\text{Hz}$, 1H; dublet 6,95, $J(5,6)=8,20\text{Hz}$, 1H; multiplet 7,29-7,40p, doi dubleți, $J=7,57\text{Hz}$; dublet 7,43, $J(4,3)=7,57\text{Hz}$, 1H; triplet 7,51, $J=7,57\text{Hz}$; dublet 8,00, $J(6,5)=8,20\text{Hz}$, 1H; singlet 9,79; singlet 12,20; singlet 2,20; singlet 3,09.

Spectrul $^{13}\text{C-NMR}$ (ppm): 11,090; 35,941; 117,563; 119,116; 123,824; 126,574; 128,888; 129,325; 134,340; 168,251.

CSS (vizualizare în UV): $R_f = 0,72$ spot alungit slab-mov, sistemul de solvenți toluen:EtOH:DMF = 10:2,5:0,5.

III.6. STUDII PRIVIND EFECTUL POTENȚIAL BIOLOGIC AL AMIDELOR ACIDULUI SALICILIC ȘI 4-N-BENZOILAMINO-2-HIDROXIBENZOIC

Au fost luate în studiu din punct de vedere al efectului antibacterian potențial amidele N-substituite ale acidului salicilic (AS) și 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic (BzPAS) cu sulfanilamidă (AS-SA, respectiv BzPAS-SA), respectiv sulfatazazol (AS-ST, respectiv BzPAS-

ST). Determinările au fost efectuate prin metoda diluțiilor seriate față de șase specii bacteriene:

- Escherichia Coli – tulpina O88
- Salmonella Cholerae seris
- Pseudomonas Aeruginosa
- Bacillus Cereus
- Staphylococcus Aureus – tulpina Wood
- Streptococcus Pyogenas

Speciile bacteriene au fost cultivate în mediu lichid (bulion), astfel încât să se obțină o cultură pură în vârstă de 24 ore. În acest sens, tulpină în eprubete cu 9ml bulion, s-au făcut însămânțări din fiecare tulpină cu ansa bacteriologică. Mediile însămânțate au fost introduse în termostat și incubate timp de 24 ore la 37°C.

Amidele studiate au fost pregătite ca soluții astfel: în jur de 1,0g amidă cântărită la balanța analitică, au fost suspendate în aproximativ 50ml apă distilată într-un balon cotat de 200ml. S-a adăugat soluție NaOH 0,1N în picături până la dizolvare completă (notându-se volumul folosit) și s-a adus balonul la semn cu apă distilată. Din fiecare soluție de analizat s-au făcut apoi diluții zecimale în eprubete cu mediul de cultură lichid (bulion).

În paralel cu probele, pentru fiecare substanță s-a cercetat și o probă martor ce a conținut soluție NaOH 0,1N și apă distilată în același raport, pentru aprecierea corectă a efectului substanțelor analizate asupra creșterii și multiplicării bacteriilor.

S-au efectuat însămânțări în serii de eprubete cu diluțiile substanțelor studiate cu ansa bacteriologică calibrată, astfel încât inoculul (cantitatea de cultură calibrată) să fie identic pentru fiecare eprubetă din serie. Pentru fiecare substanță studiată s-au pregătit câte șase serii a nouă eprubete și o serie conținând martorul:

Proba martor 1 – 15ml soluție NaOH 0,1N la care s-au adăugat 85ml apă distilată

Proba martor 2 – 12ml soluție NaOH 0,1N la care s-au adăugat 88ml apă distilată

Proba martor 3 – 6,5ml soluție NaOH 0,1N la care s-au adăugat 93,5ml apă distilată

Proba martor 4 – 4,5ml soluție NaOH 0,1N la care s-au adăugat 95,5ml apă distilată

Toate eprubetele astfel însămânțate au fost introduse în termostat la 37°C timp de 24 ore, după care s-a apreciat efectul bacteriostatic (CMI-concentrația minimă inhibantă) după diluția maximă în care nu s-a mai dezvoltat cultura. Aprecierea s-a făcut microscopic, având în vedere caracterul culturilor cercetate în mediu lichid.

Pentru fiecare substanță s-a verificat sterilitatea mediului de cultură, incubând alături de probele de cercetat și 5 eprubete cu 4,5ml bulion.

Efectul bactericid (CMB-concentrația minimă bactericidă) s-a determinat prin însămânțarea din fiecare eprubetă din seria de diluții a fiecărei substanțe, cu ajutorul ansei bacteriologice a unei eprubete cu geloză nutritivă înclinată, care este un mediu solid și care nu a conținut substanțele studiate (amidele plus probele martor). Eprubetele cu geloză nutritivă însămânțate au fost introduse în termostat pentru incubare timp de 24 ore la 37°C.

La aprecierea efectului bactericid s-a avut în vedere diluția minimă în care specia bacteriană nu s-a multiplicat.

Rezultatele studiilor sunt prezentate în Tabelul III.2.

Tabelul III.2. Rezultatele testelor pentru aprecierea efectului bacteriostatic și bactericid

Specia bacteriană	AS-SA		AS-ST		BzPAS-SA		BzPAS-ST	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Escherichia Coli	9×10^{-2}	$4,04 \times 10^{-3}$	9×10^{-2}	-	$4,05 \times 10^{-3}$	$18,22 \times 10^{-3}$	$4,05 \times 10^{-3}$	$2,025 \times 10^{-3}$
Salmonella	9×10^{-2}	$4,05 \times 10^{-3}$	9×10^{-2}	-	9×10^{-2}	$4,05 \times 10^{-3}$	$4,05 \times 10^{-3}$	$2,025 \times 10^{-3}$
Cholerae seris								
Pseudomonas Aeruginosa	9×10^{-2}	$4,05 \times 10^{-3}$	9×10^{-2}	-	9×10^{-2}	$4,05 \times 10^{-3}$	$2,025 \times 10^{-3}$	$9,11 \times 10^{-5}$
Bacillus cereus	$4,05 \times 10^{-3}$	$82,01 \times 10^{-7}$	$4,05 \times 10^{-3}$	-	$4,05 \times 10^{-3}$	$4,05 \times 10^{-3}$	$2,025 \times 10^{-3}$	$9,11 \times 10^{-5}$
Streptococcus Piogenas	$4,05 \times 10^{-3}$	$18,022 \times 10^{-5}$	$4,05 \times 10^{-3}$	-	$4,05 \times 10^{-3}$	$18,22 \times 10^{-5}$	$2,025 \times 10^{-3}$	$9,11 \times 10^{-5}$
Staphylococcus Aureus	$4,05 \times 10^{-3}$	$18,022 \times 10^{-3}$	$4,05 \times 10^{-3}$	-	$4,05 \times 10^{-3}$	$18,22 \times 10^{-3}$	$2,025 \times 10^{-3}$	$9,11 \times 10^{-5}$

III.7. ÎNCERCĂRI DE SINTEZĂ A AMIDELOR N-SUBSTITUITE ALE ACIDULUI SALICILIC, P-BENZOILAMINOSALICILIC ȘI 5-CLORSALICILIC FOLOSIND DREPT AMINE PRIMARE BAZE PURINICE ȘI PIRIMIDINICE

Au fost efectuate încercări în vederea obținerii amidelor N-substituite ale acizilor salicilic, p-benzoilaminosalicilic și 5-clorsalicilic folosind baze purinice și pirimidinice. S-a folosit metoda generală de sinteză prezentată în paragraful II.1.1.

Modul practic de lucru pentru cele trei serii este prezentat în Tabelele III.3, III.4, III.5.

Tabelul III.3. Sinteza amidelor N-substituite ale acidului salicilic cu baze purinice și pirimidinice

Amina		Acid salicilic (g, moli)	PCl ₃ (ml, moli)	Clorbenzen (ml)	Timp de reflux (ore)
Denumire	Cantitate (g, moli)				
Adenină	16,2g 0,12moli	16,6g 0,12moli	2,9ml 0,04moli	100	7
Guanină	4,6g 0,03moli	4,2g 0,03moli	1,0ml 0,01moli	50	7
2-Aminopirimidină	2,9g 0,03moli	4,2g 0,03moli	1,0ml 0,01moli	50	7
4-Amino-1,3-dimetiluracil	4,7g 0,03moli	4,2g 0,03moli	1,0ml 0,01moli	50	7

Tabelul III.4. Sinteza amidelor N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic cu baze purinice și pirimidinice

Amina		Acid p-benzoil-aminosalicilic (g, moli)	PCl ₃ (ml, moli)	Clorbenzen (ml)	Timp de reflux (ore)
Denumire	Cantitate (g, moli)				
Adenină	4,1g 0,03moli	7,7g 0,03moli	1,0ml 0,01moli	100	7
Guanină	4,6g 0,03moli	7,7g 0,03moli	1,0ml 0,01moli	50	7
2-Aminopirimidină	2,9g 0,03moli	7,7g 0,03moli	1,0ml 0,01moli	50	7
4-Amino-1,3-dimetiluracil	4,7g 0,03moli	7,7g 0,03moli	1,0ml 0,01moli	50	7

Tabelul III.5. Sinteza amidelor N-substituite ale acidului 5-clorsalicilic cu baze purinice și pirimidinice

Amina		Acid p-benzoil-aminosalicilic (g, moli)	PCl ₃ (ml, moli)	Clorbenzen (ml)	Timp de reflux (ore)
Denumire	Cantitate (g, moli)				
Adenină	4,1g 0,03moli	5,2g 0,03moli	1,0ml 0,01moli	100	7
Guanină	4,6g 0,03moli	5,2g 0,03moli	1,0ml 0,01moli	50	7
2-Aminopirimidină	2,9g 0,03moli	5,2g 0,03moli	1,0ml 0,01moli	50	7
4-Amino-1,3-dimetiluracil	4,7g 0,03moli	5,2g 0,03moli	1,0ml 0,01moli	50	7

III.8. STUDII PRIVIND SINTEZA UNOR COLORANȚI FOLOSIND DREPT COMPONENTĂ DE CUPLARE AMIDELE ACIDULUI 4-N-BENZOILAMINO-2-HIDROXIBENZOIC SINTETIZATE

III.8.1. Sinteza coloranților folosind drept componentă de diazotare p-nitroanilina

III.8.1.1. Sinteza sării de diazoniu a p-nitroanilinei (PNA)

0,6g (0,0044moli) p-nitroanilină, 1,3ml soluție HCl 30% (0,0127moli HCl) și 4ml apă distilată se încălzesc pentru solubilizare după care soluția fierbinte se toarnă peste un amestec de gheață și apă (2g + 5ml) pentru precipitarea clorhidratului aminei. Suspensiei obținute i se adaugă sub agitare în picături (se lucrează în baie de gheață neadmițându-se creșterea temperaturii peste 10°C) 1,5ml NaNO₂ soluție 20% (0,045moli NaNO₂). Se verifică în permanență excesul de azotit cu hârtie iod-amidonată. pH-ul mediului de reacție trebuie să rămână în permanență net acid (pH 1,5-2). După terminarea adăugării de azotit suspensia se mai agită încă 15-20 minute. Dacă în soluție persistă un exces de azotit, acesta se distruge prin adăugare de uree în porțiuni mici. Sarea de diazoniu se folosește imediat după preparare și în timpul cuplării se păstrează în baie de gheață.

III.8.1.2. Sinteza colorantului BzPAS-An cu p-nitroanilină

Pregătirea componentei de cuplare: 0,9g (0,0022moli) amida BzPAS-An se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă, sub agitare în baie de gheață, se începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20% sau soluție HCl 15%.

Pe tot parcursul reacțiilor de cuplare efectuate (atât cu p-nitroanilină diazotată cât și cu sarea de diazoniu a acidului sulfanilic) s-a urmărit existența excesului uneia din componente în aureolă. De asemenea s-au prelevat probe din masa de reacție la începutul cuplării și apoi pe tot parcursul ei și s-a urmărit evoluția reacției prin cromatografie în strat subțire astfel: pe placa cromatografică s-au aplicat proba din masa de reacție și din soluția de cuplantă. Sistemul de solvenți de eluție folosit a fost *toluen:metanol = 10:4*. S-a urmărit formarea colorantului – spot vizibil - comparativ cu cel al materiei prime (vizualizat în UV) și eventual și a unor produși secundari.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu apă, ajustare pH la 6,5-7, filtrare și uscare ($\eta = 84\%$).

CSS: spot portocaliu, $R_f = 0,49$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 10:4.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 291 333u 377u 497.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3443i, 2926s, 1665m, 1630m, 1519s, 1446s, 1341m, 1316m, 1180s, 1150s, 1106m, 858s, 700s

III.8.1.3. Sinteza colorantului BzPAS-ClAn cu p-nitroanilină

Pregătirea componentei de cuplare: 0,8g (0,0022moli) amida BzPAS-ClAn se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de

diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu apă, filtrare și uscare ($\eta = 79\%$).

CSS: spot galben-brun, $R_f = 0,48$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 10:4.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 293 333u 496.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3430l, 1650m, 1540i, 1515s, 1495m, 1340m, 1316i, 1271m, 1180i, 1150i, 1104i, 1010s, 855m, 824s, 790i, 710s, 650m, 550s, 420m

III.8.1.4. Sinteza colorantului BzPAS-2CF₃An cu p-nitroanilină

Pregătirea componentei de cuplare: 0,9g (0,0022moli) amida BzPAS-2CF₃An se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu apă, salefier, filtrare și uscare ($\eta = 65\%$).

CSS: spot galben-brun, $R_f = 0,54$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 10:4.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 290 333u 499.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3444i, 1666i, 1513i, 1375s, 1342i, 1291s, 1168m, 1150m, 1109i, 1058m, 1036m, 857m, 824s, 720m, 700m, 590m, 450s

III.8.1.5. Sinteza colorantului BzPAS-3CF₃An cu p-nitroanilină

Pregătirea componentei de cuplare: 0,9g (0,0022moli) amida BzPAS-3CF₃An se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu apă, filtrare și uscare ($\eta = 65\%$).

CSS: spot brun, $R_f = 0,51$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 10:4.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 290 338u 494.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3408m, 1710s, 1653m, 1520m, 1447i, 1317i, 1260s, 1150i, 1104i, 1030s, 856s, 770s, 710s, 570s, 490s

III.8.1.6. Sinteza colorantului BzPAS-4CF₃An cu p-nitroanilină

Pregătirea componentei de cuplare: 0,9g (0,0022moli) amida BzPAS-4CF₃An se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu apă, salefier, filtrare și uscare ($\eta = 77\%$).

CSS: spot galben-brun, $R_f = 0,51$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 10:4.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 282p 421 480.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3427m, 1653m, 1579m, 1512i, 1390m, 1344i, 1180i, 1151m, 1105m, 1080s, 860i, 790m, 520m, 500s

III.8.1.7. Sinteza colorantului BzPAS-2BT cu p-nitroanilină

Pregătirea componentei de cuplare: 0,9g (0,0022moli) amida BzPAS-2BT se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu apă, filtrare și uscare ($\eta = 83\%$).

CSS: spot brun-deschis, $R_f = 0,44$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 10:4.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 292p 411 492.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3434i, 1666i, 1514i, 1447m, 1340i, 1180m, 1266m, 1153m, 1106m, 857m, 720m, 700m, 680m, 520s, 420s

III.8.1.8. Sinteza colorantului BzPAS-T cu p-nitroanilină

Pregătirea componentei de cuplare: 0,7g (0,0022moli) amida BzPAS-T se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu apă, salefier, filtrare și uscare ($\eta = 88\%$).

CSS: spot brun-deschis, $R_f = 0,36$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 10:4.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 310p 406u 419 487.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3338m, 1667i, 1603i, 1515i, 1342i, 1260m, 1181m, 1152m, 1103i, 855i, 790i, 720s, 680m, 520s, 480s

III.8.1.9. Sinteza colorantului BzPAS-SA cu p-nitroanilină

Pregătirea componentei de cuplare: 0,9g (0,0022moli) amida BzPAS-SA se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu apă, salefier, filtrare și uscare ($\eta = 80\%$).

CSS: spot portocaliu-deschis, $R_f = 0,51$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 10:4.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 300 333u 496.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3452i, 3443i, 1665i, 1625i, 1541m, 1455m, 1343m, 1319m, 1180s, 1152s, 1106s, 1033s, 858s

III.8.1.10. Sinteza colorantului BzPAS-ST cu p-nitroanilină

Pregătirea componentei de cuplare: 1,1g (0,0022moli) amida BzPAS-ST se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu apă, filtrare și uscare ($\eta = 77\%$).

CSS: spot portocaliu-deschis, $R_f = 0,40$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 10:4.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 297 385u 492.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3437i, 2925s, 1666i, 1623i, 1514m, 1447m, 1389s, 1339i, 1267m, 1180m, 1152m, 1107m, 857m, 720s, 690s, 500s

III.8.1.11. Sinteza colorantului BzPAS-Aa cu p-nitroanilină

Pregătirea componentei de cuplare: 1,0g (0,0022moli) amida BzPAS-Aa se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu apă, salefier, filtrare și uscare ($\eta = 88\%$).

CSS: spot portocaliu-închis, $R_f = 0,41$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 10:4.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 280 333u 495.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3443i, 2923m, 1644m, 1514i, 1340i, 1316i, 1180i, 1150i, 1105i, 856m, 700m, 560s, 550s

III.8.2. Sinteza coloranților folosind drept componentă de diazotare acidul sulfanilic (SAN)

III.8.2.1. Sinteza sării de diazoniu a acidului sulfanilic

1,0g acid sulfanilic (0,006 moli) se solubilizează într-un amestec format din 2,5ml soluție Na_2CO_3 20% și 6ml apă distilată. La soluția astfel obținută se adaugă în jur de 4g gheață și 1,6ml soluție HCl 30% (0,015 moli HCl) pentru precipitarea acidului sulfanilic liber. Peste suspensia astfel obținută se adaugă în picături sub agitare în baie de gheață 2,5ml soluție NaNO_2 20% (0,5g NaNO_2 , 0,007 moli). Se verifică în permanență excesul de azotit cu hârtie iod-amidonată. pH-ul mediului de reacție trebuie să rămână în permanență net acid (pH 1,5-2). După terminarea adăugării de azotit suspensia se mai agită încă 15-20 minute. Dacă în soluție persistă un exces de azotit, acesta se distruge prin adăugare de uree în porțiuni mici. Sarea de diazoniu se folosește imediat după preparare și în timpul cuplării se păstrează în baie de gheață.

III.8.2.2. Sinteza colorantului BzPAS-An cu acid sulfanilic

Pregătirea componentei de cuplare: 1,0g (0,003moli) amida BzPAS-An se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediul este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20% sau soluție HCl 15%.

Evoluția reacțiilor de cuplare a fost urmărită în modul descris în paragraful III.8.1.2. Sistemul de solvenți de eluție folosit a fost *toluen:metanol* = 1:1. S-a urmărit formarea colorantului – spot vizibil - comparativ cu cel al materiei prime (vizualizat în UV) și eventual și a unor produși secundari.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu un volum mic de apă, filtrare și uscare ($\eta = 57\%$).

CSS: spot galben, $R_f = 0,58$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 1:1.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 288 333u 449.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3441i, 1635i, 1500m, 1370i, 1271s, 1215i, 1186i, 1122i, 1036i, 1007s, 843s, 770s, 560m

III.8.2.3. Sinteza colorantului BzPAS-ClAn cu acid sulfanilic

Pregătirea componentei de cuplare: 1,1g (0,003moli) amida BzPAS-ClAn se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

Sistemul de solvenți de eluție folosit pentru urmărirea reacției prin CSS a fost *toluen:metanol* = 10:4.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin precipitare la pH~7, diluare cu un volum mic de apă, filtrare și uscare ($\eta = 54\%$).

CSS: spot galben, $R_f = 0,59$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 10:4.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 292 333u 440.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3327m, 3070s, 1890s, 1637i, 1534i, 1493i, 1363i, 1316i, 1243i, 1145s, 1212s, 1188s, 1120m, 1091m, 1033m, 1014m, 875m, 827i, 750m, 700i, 510m

III.8.2.4. Sinteza colorantului BzPAS-2CF₃An cu acid sulfanilic

Pregătirea componentei de cuplare: 1,2g (0,003moli) amida BzPAS-2CF₃An se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

Sistemul de solvenți de eluție folosit pentru urmărirea reacției prin CSS a fost toluen:metanol = 10:4.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin precipitare la pH~7, diluare cu un volum mic de apă, filtrare și uscare ($\eta = 70\%$).

CSS: spot galben-deschis, $R_f = 0,54$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 10:4.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 293 333u 448.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3444i, 1665i, 1541i, 1490m, 1371m, 1320i, 1280m, 1172m, 1123i, 1057s, 1036i, 1006s, 842s, 770m, 560s

III.8.2.5. Sinteza colorantului BzPAS-3CF₃An cu acid sulfanilic

Pregătirea componentei de cuplare: 1,2g (0,0032moli) amida BzPAS-3CF₃An se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

Sistemul de solvenți de eluție folosit pentru urmărirea reacției prin CSS a fost toluen:metanol = 10:4.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin precipitare în mediu acid (pH 2-2,5), diluare cu un volum mic de apă, filtrare și uscare ($\eta = 59\%$).

CSS: spot galben-pal, $R_f = 0,21$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 10:4.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 291 316 448.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3456i, 3100s, 1643i, 1554i, 1494m, 1336i, 1251i, 1185m, 1120i, 1070m, 1035s, 1003s, 868s, 805m, 700m

III.8.2.6. Sinteza colorantului BzPAS-4CF₃An cu acid sulfanilic

Pregătirea componentei de cuplare: 1,2g (0,0032moli) amida BzPAS-4CF₃An se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

Sistemul de solvenți de eluție folosit pentru urmărirea reacției prin CSS a fost *toluen:metanol = 1:1*.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu un volum mic de apă, filtrare și uscare ($\eta = 77\%$).

CSS: spot galben, $R_f = 0,67$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 1:1.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 292 333u 367u 445.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3448s,l, 3345m, 2925s, 1660i, 1533i, 1490s, 1324i, 1248s, 1185m, 1158s, 1116i, 1069i, 1034s, 1016s, 837m, 690s, 520s

III.8.2.7. Sinteza colorantului BzPAS-2BT cu acid sulfanilic

Pregătirea componentei de cuplare: 1,2g (0,003moli) amida BzPAS-2BT se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

Sistemul de solvenți de eluție folosit pentru urmărirea reacției prin CSS a fost *toluen:metanol = 1:1*.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu un volum mic de apă, filtrare și uscare ($\eta = 52\%$).

CSS: spot galben-pal, $R_f = 0,70$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 1:1.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 250u 261u 316 449.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3435i, 1665i, 1558s, 1520m, 1490s, 1448m, 1318s, 1292s, 1258s, 1184s, 1123m, 1034s, 848s, 700s

III.8.2.8. Sinteza colorantului BzPAS-T cu acid sulfanilic

Pregătirea componentei de cuplare: 1,0g (0,003moli) amida BzPAS-T se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

Sistemul de solvenți de eluție folosit pentru urmărirea reacției prin CSS a fost *toluen:metanol = 1:1*.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu un volum mic de apă, filtrare și uscare ($\eta = 50\%$).

CSS: spot galben, $R_f = 0,67$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 1:1.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 284u 333 448.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3444i, 1666i, 1532m, 1473m, 1395s, 1269m, 1223m, 1190m, 1126i, 1057s, 1036i, 1009s, 920s, 832s, 700m, 570s

III.8.2.9. Sinteza colorantului BzPAS-SA cu acid sulfanilic

Pregătirea componentei de cuplare: 1,3g (0,003moli) amida BzPAS-SA se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

Sistemul de solvenți de eluție folosit pentru urmărirea reacției prin CSS a fost *toluen:metanol = 1:1*.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin precipitare în mediu acid (pH 1,5-2), diluare cu un volum mic de apă, filtrare și uscare ($\eta = 57\%$).

CSS: spot galben, $R_f = 0,68$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 1:1.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 313 378u 446.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3452i, 1650i, 1533i, 1423s, 1320m, 1188s, 1159m, 1124m, 1036m, 1008m, 836s, 550s

III.8.2.10. Sinteza colorantului BzPAS-ST cu acid sulfanilic

Pregătirea componentei de cuplare: 1,5g (0,003moli) amida BzPAS-ST se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

Sistemul de solvenți de eluție folosit pentru urmărirea reacției prin CSS a fost *toluen:metanol = 1:1*.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin diluare cu apă, filtrare și uscare ($\eta = 72\%$).

CSS: spot galben, $R_f = 0,65$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 1:1.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 320 333 440.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3445i, 2925s, 1663i, 1592m, 1530i, 1447s, 1403m, 1322m, 1287s, 1144i, 1187m, 1144m, 1037m, 1006m, 856s, 837s, 700m, 570m

III.8.2.11. Sinteza colorantului BzPAS-Aa cu acid sulfanilic

Pregătirea componentei de cuplare: 1,4g (0,003moli) amida BzPAS-Aa se suspendă în 10-15ml etanol și se adaugă NaOH soluție 20% în picături până la solubilizarea completă (pH 10-11).

Reacția de cuplare: în soluția de cuplantă sub agitare în baie de gheață începe adăugarea în picături a sării de diazoniu, la intervale de 5-10 minute. După terminarea adăugării de diazotantă, reacția se perfectează încă 3 ore sub agitare în baie de gheață. În timpul reacției pH-ul mediului este menținut între 8,5-9, fiind ajustat de câte ori este cazul cu soluție NaOH 20%, sau soluție HCl 15%.

Sistemul de solvenți de eluție folosit pentru urmărirea reacției prin CSS a fost *toluen:metanol = 1:1*.

După perfectarea reacției amestecul a fost lăsat în repaus timp de 24 ore, după care a fost separat prin precipitare în mediu acid (pH 2-2,5), diluare cu un volum mic de apă, filtrare și uscare ($\eta = 55\%$).

CSS: spot galben, $R_f = 0,67$; sistemul de solvenți toluen: metanol = 1:1.

Spectrul UV-VIS (referință etanol 96%): 284 333u 448.

Spectrul IR (pastilă KBr): 3446i, 2925m, 1662i, 1542m, 1489i, 1368i, 1274s, 1123i, 1073s, 1037i, 1008s, 836s, 700m

III.8.3. Aplicații ale coloranților sintetizați pe diferite suporturi textile

Toți coloranții obținuți, atât cei din seria cu p-nitronilină, cât și cei din seria cu acid sulfanilic drept componentă de diazotare, au fost aplicați pe suporturi textile aparținând la diferite categorii [250, 251].

Pentru vopsire a fost folosită metoda generală standard [252]: S-au cântărit la balanța analitică în jur de 1g colorant care s-a ampastat cu 100ml apă fierbinte. Soluția obținută se răcește, se trece într-un balon cotat de 250ml se aduce la semn cu apă și se agită energic pentru omogenizare.

Procedeul de vopsire ales a fost vopsirea prin epuizare în mediu neutru [252] și metoda a fost aceeași pentru toți coloranții sintetizați. S-au testat următoarele suporturi textile: de tip celulozic (bumbac, in), tip celuloză regenerată (celofibră, vâscoză) și de tip sintetic (poliamidă, fiber acrilice, poliester).

Rețeta de lucru folosită: 2% colorant

15% NaCl

temperatura $T = 98^\circ\text{C}$

timpul = 60 minute

raportul de flotă = 1:30

Pentru suport textil de tip lână și poliamidă rețeta de lucru a fost:

2% colorant

10% sulfat de sodiu

2% acid acetic 60% (pH 5,5-6)

temperatura $T = 98^\circ\text{C}$

timpul = 60 minute

raportul de flotă = 1:50

Soluția de colorant a fost introdusă în recipientul de vopsire. Vopsirea a început la 40°C introducându-se materialul pregătit în prealabil conform literaturii [252]. Temperatura flotei s-a adus treptat (în 30 minute) la 98°C . La această temperatură s-a introdus jumătate din cantitatea de clorură de sodiu. Durata vopsirii la 98°C a fost de 60 minute, după care s-a trecut la răcirea flotei. S-a adăugat restul cantității de clorură de sodiu răcirea făcându-se lent, în aproximativ 30 minute, după care a urmat o clătire a probei vopsite cu apă caldă și una cu apă rece.

III.9. SINTEZA COLORANȚILOR STILBENICI

III.9.1. Diazotarea acidului 4,4'-diaminostilben-2,2'-disulfonic

3,7g (0,01 moli) acid diaminostilbendisulfonic și 1,1g (0,01 moli) Na_2CO_3 în 20ml apă la 60-80°C. Se răcește soluția rezultată la 10°C, când se adaugă 0,5ml soluție HCl 32% pentru precipitarea fină a acidului diaminostilbendisulfonic. La suspensia rezultată se adaugă 30g gheață fin mărunțită, obținută din apă bidistilată. La amestecul astfel obținut se adaugă brusc 1,39g (0,0202 moli) NaNO_2 . Se menține amestecul sub agitare la 0-5°C timp de două ore. Sarea de diazoniu rezultată ca suspensie se filtrează pe un filtru nuce răcit cu apă cu gheață și se spală cu 200ml apă bidistilată la 3°C în porțiuni, până când în filtrat nu se mai pune în evidență anionul Cl^- cu soluție de AgNO_3 1N.

III.9.2. Reacția de cuplare

- 6,18g (0,022 moli) trifluorometil-anilidă a acidului salicilic se dizolvă în 125g dimetilformamidă (soluția A).
- 0,01 moli sare de diazoniu umedă se suspendă în 45ml etanol (suspensia B)
- soluțiile A și B se răcesc la 1-3°C, și se introduce sub agitare energetică suspensia B peste soluția A. Masa de reacție se agită la 0-5°C timp de 4 ore, apoi pentru perfectarea reacției se menține 48 ore la 5-10°C (frigider)
- izolarea colorantului are loc prin filtrare după o prealabilă precipitare prin adaos de 80ml dioxan la masa de reacție. După spălare pe filtru cu dioxan, colorantul se usucă (η 70-75%).

III.9.3. Purificare (1)

Se prepară 100ml amestec dioxan : piridină în raport volumetric 99 : 1 (soluția C). În 15ml soluție C se dizolvă 0,5g colorant, la reflux timp de 3 ore. Se adaugă apoi 0,1g cărbune activ, se filtrează pe filtru cutat și se spală pe filtru cu 10ml soluție C fierbinte. Se evaporă apoi 10ml solvent din soluția rezultată. Prin menținerea acesteia timp de 12 ore la 5-10°C (frigider) precipită colorantul (aproximativ 0,35g). Procesul de purificare se reia de trei ori. Din 0,5g colorant brut se obțin în final aproximativ 0,175g colorant pur.

III.9.4. Purificarea (2) aplicată izomerilor (VIII) meta și para

0,15g colorant se dizolvă în 33ml apă bidistilată. La soluția rezultată se barbotează cu debit mic acid sulfhidric timp de 3 ore (acidul sulfhidric rezultă prin încălzirea unui amestec solid de parafină și sulf). Soluția devine opalescentă. La încetarea barbotării se depune un precipitat brun-gri de CuS care se izolează prin filtrare pe filtru cutat după un adaos prealabil de 0,1g cărbune activ la rece. Soluția rezultată se evaporă la sec sub vid (40mm coloană Hg, $t \leq 40^\circ\text{C}$), când rezultă 0,88g colorant pur.

Coloranții obținuți au fost caracterizați prin:

- analiza elementală: teoretic %C 51,89; %H 2,96; %F 4,69; %S 7,91; %N 10,38.
- izomerul (VIII) orto: găsit %C 51,71; %H 3,08; %F 4,56; %S 7,69; %N 10,26
- izomerul (VIII) meta: găsit %C 52,00; %H 2,78; %F 4,88; %S 7,89; %N 10,22

- *izomerul (VIII) para*: găsit %C 52,11; %H 3,10; %F 4,82; %S 8,08; %N 10,49
- spectre IR (cm^{-1} , pastilă KBr):
- *izomerul orto*: 3473i, 3454i, 1650m, 1593m, 1561s, 1319m, 1167m, 763m, 629s, 525s, 496s, 477s, 458s, 440s
- *izomerul meta*: 3442m-l, 3314s, 1645m, 1609m, 1564i, 1494m, 1451m, 1334i, 1183i, 1121m, 1072m, 1024m, 893s, 836s, 795m, 750s, 658m, 630m, 561s
- *izomerul para*: 3455i, 2361s, 1639m, 1544s, 1324m, 1186s, 1114s, 1067s, 1022s, 837s, 478s
- spectrele ^1H -RMN (ppm):
- *izomerul orto*: 6,93; 7,05; 7,29; 7,42; 7,64; 7,70; 7,76; 7,82; 8,01; 8,16; 8,23; 8,28; 8,36; 8,49; 10,82; 11,22
- *izomerul meta*: 6,96; 7,03; 7,22; 7,39-7,65; 7,85-8,11; 8,24; 8,35; 8,61; 10,67; 10,86; 11,61; 12,34
- *izomerul para*: 7,27; 7,75; 7,91; 8,00; 8,05; 8,34; 8,54; 10,85.

Coloranții au fost studiați și separați prin tehnici HPLC, utilizând pentru separare coloane 150 x 4,6 mm SILICA folosind ca solvent de eluare un amestec 50% metanol și 50% apă la un debit de 1ml/min., timp de eluare 5 minute la 30°C. Intervalul de lungime de undă pe care au fost examinate probele a fost 200-650nm. De asemenea au fost studiate caracteristicile spectrale UV-VIS și pe baza acestora au fost stabilite ulterior curbele de calibrare și constantele de ionizare.

IV. CONCLUZII

1. SINTEZE DE AMIDE N-SUBSTITUITE ÎN SERIA ACIDULUI SALICILIC

În prima parte a lucrărilor experimentale a fost realizată sinteza unor amide N-substituie în seria acidului salicilic și a derivaților săi: acidul 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic, respectiv acidul 5-clorosalicilic. Toate sintezele au fost realizate conform metodei generale care a presupus reacția directă dintre acidul respectiv și amina primară aleasă în prezență de triclorură de fosfor, în clorbenzen la reflux. Raportul reactanților a fost acid : amină : $\text{PCl}_3 = 1 : 1 : 0,3$. Timpii de reacție au variat între 5-7 ore, funcție de particularitățile structurale ale reactanților. Cu mici excepții, randamentele finale au fost cuprinse între 60-80%. Producții obținuți au fost caracterizați din punct de vedere fizico-chimic. Pentru toate cele trei serii de amide au fost folosite drept componentă aminică în reacție aceleași amine primare aromatice și heterociclice: anilina (pentru a avea în fiecare caz compusul model cap de serie), p-cloranilina, 2-, 3-, și 4-trifluorometilanilina, 2-aminobenzotiazolul, 3-amino-1H-1,2,4-triazolul, sulfanilamida, sulfatiazolul, 4-aminoantipirina și 2-amino-6-metoxi-benzotiazolul. Pentru cele trei serii rezultatele obținute au fost:

- în seria amidelor N-substituie ale acidului salicilic, au fost obținuți 11 compuși, dintre care 2 neîntâlniți în literatura consultată (amidele cu 2-aminobenzotiazol, și 2-amino-6-metoxi-benzotiazol). Compușii au fost caracterizați prin metode spectroscopice: spectroscopie IR, UV-VIS, de masă și RMN ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$), analiză elementară cantitativă și cromatografie în strat subțire. Important este că și pentru compușii din serie menționați în literatură au fost completate datele existente cu cele ale spectroscopiei de masă și RMN. De asemenea metoda generală utilizată pentru sinteza lor a fost în unele cazuri folosită pentru prima dată în această lucrare. În cazul amidei N-substituie cu sulfanilamidă și sulfatiazol s-a reușit infirmarea datelor din literatură care susțineau imposibilitatea obținerii lor prin această variantă.
- în seria amidelor N-substituie ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxibenzoic, în prima etapă a fost realizată sinteza acidului ca atare prin reacția dintre p-amino-salicilatul de sodiu și clorura de benzoil în mediu apos alcalin la cald (metodă preluată din literatura consultată), produsul fiind caracterizat din punct de vedere fizico-chimic. În următoarea etapă au fost sintetizate, conform aceleiași metode generale, 11 amide N-substituie, compuși noi. Ele au fost caracterizate prin metode spectroscopice: spectroscopie IR, UV-VIS, de masă și RMN ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$), analiză elementară cantitativă și cromatografie în strat subțire, rezultatele finale confirmând structurile amidelor sintetizate.
- în seria amidelor N-substituie ale acidului 5-clorosalicilic, au fost obținuți 10 compuși, dintre care 6 nementionați în literatura consultată (amidele N-substituie cu sulfanilamidă, sulfatiazol, 2-amino-benzotiazol, 3-amino-1H-1,2,4-triazol și 4-aminoantipirină). Compușii au fost caracterizați prin metode spectroscopice: spectroscopie IR, UV-VIS și RMN ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) și cromatografie în strat subțire. Pentru compușii menționați în literatură datele existente au fost completate cu cele ale spectroscopiei RMN, iar pentru unii a fost realizată pentru prima dată sinteza prin metoda generală prezentată.

Tot în seria amidelor N-substituite au fost efectuate serii de sinteze (pentru aceiași acizi) în care drept amine primare au fost folosite baze purinice și pirimidinice: adenina, guanina, 2-amino-pirimidina și 4-amino-1.3-dimetil-uracil. În nici unul din cazuri însă compușii obținuți nu au fost izolabili și caracterizabili.

2. ÎNCERCĂRI PRIVIND EFECTUL BIOLOGIC POTENȚIAL AL AMIDELOR ACIDULUI SALICILIC, RESPECTIV 4-N-BENZOILAMINO-2-HIDROXIBENZOIC CU SULFANILAMIDĂ ȘI SULFATIAZOL

Pornind de la numeroasele date de literatură referitoare la proprietățile fiziologice ale acidului salicilic și derivaților săi, în această etapă a lucrărilor experimentale au fost efectuate o serie de încercări privind activitatea bacteriostatică și bacterică a amidelor N-substituite ale acidului salicilic și 4-N-benzoilamino-2-hidroxisbenzoic cu sulfanilamidă, respectiv sulfatiazol. Testele au fost efectuate pe culturi pure aparținând la șase specii bacteriene prin metoda diluțiilor în serie. A fost determinată pentru fiecare amidă în parte concentrația minimă inhibantă (CMI) respectiv concentrația minimă bacterică (CMB). Rezultatele obținute au dus la concluzia că toate cele patru amide testate prezintă efect bactericid și bacteriostatic, comportamentul lor fiind diferit funcție de grupa din care au făcut parte cele șase specii bacteriene. Astfel cele Gram-pozitive s-au dovedit a fi mai sensibile. Dintre cei patru compuși testați, amidele N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxisbenzoic prezintă proprietăți bacteriostatice și bactericide mai pronunțate.

3. SINTEZA UNOR COLORANȚI AZOICI FOLOSIND DREPT COMPONENTE DE CUPLARE AMIDE N-SUBSTITUITE ALE ACIDULUI 4-N-BENZOILAMINO-2-HIDROXIBENZOIC

Întrucât este cunoscută utilizarea acidului salicilic la obținerea de coloranți azoici, în lucrare au fost sintetizați două serii de coloranți azoici, folosind drept componente de cuplare amidele N-substituite ale acidului 4-N-benzoilamino-2-hidroxisbenzoic iar drept componentă de diazotare p-nitroanilina, respectiv acidul sulfanilic. În ambele serii obținerea sării de diazoniu a folosit metoda diazotării directe, iar reacția de cuplare a avut loc în mediu slab alcalin, prin adăugarea în porțiuni a sării de diazoniu peste soluția componentei de cuplare. Evoluția reacției de cuplare a fost urmărită prin cromatografie în strat subțire:

- în cazul utilizării p-nitroanilinei drept componentă de diazotare au fost obținuți un număr de 10 pigmenți, compuși complet noi, nemenționați în literatura consultată; caracterizarea a fost făcută prin spectroscopie IR, UV-VIS și cromatografie în strat subțire.
- în cazul utilizării acidului sulfanilic drept componentă de diazotare au fost obținuți un număr de 10 coloranți, compuși complet noi, nemenționați în literatura consultată; caracterizarea a fost făcută prin spectroscopie IR, UV-VIS și cromatografie în strat subțire.

În ambele serii, ținând cont de condițiile de reacție și de datele din literatura de specialitate referitoare la mecanismul reacției de cuplare în seria acidului salicilic, structura propusă pentru coloranții sintetizați reprezintă un compus monoazoic, în care cuplarea a avut loc în poziția para față de gruparea hidroxil fenolică.

În etapa următoare au fost efectuate o serie de vopsiri folosind coloranții sintetizați și diferite suporturi textile. Vopsirea a fost efectuată conform metodei standard. În seria coloranților cu p-nitroanilină s-au obținut nuanțe de brun de diferite intensități, funcție de natura suportului textil, iar în seria coloranților cu acid sulfanilic nuanțe de galben. Rezultatele obținute au arătat că în ambele serii coloranții vopsesc bine lâna (suport textil de natură proteică), vâscoza (celuloză regenerată) și fibrele poliamidice (din categoria suporturilor textile sintetice). Rezultate mulțumitoare s-au obținut în cazul fibrelor celulozice tip bumbac, în și al celor sintetice tip acrilic.

4. STUDII PRIVIND SINTEZA ȘI PROPRIETĂȚILE UNOR COLORANȚI AZOICI DE TIP STILBENIC, DERIVAȚI AI N-(TRIFLUOROMETILFENIL)SALICILAMIDELOR

Au fost sintetizați trei coloranți disazoici, necitați în literatura de specialitate, prin cuplarea sării de diazoniu a acidului 4,4'-diaminostilben-2,2'-disulfonic cu anilide trifluorometilate (orto, meta și para) ale acidului salicilic. Reacția de cuplare a avut loc în dimetilformamidă ca solvent, cu izolarea intermediară a sării de diazoniu la 0-5°C. Precipitarea coloranților s-a realizat prin adaos de dioxan ca nesolvent.

Coloranții sintetizați au fost caracterizați prin analiză elementală, spectre IR și ¹H-RMN după o purificare prin recristalizare. În spectrele IR au putut fi evidențiate picurile caracteristice grupărilor amidice din componenta de cuplare, precum și alte secvențe caracteristice. Datorită izomeriei cis-trans a coloranților sintetizați, spectrele ¹H-RMN sunt deosebit de complexe. O soluționare totală nu a fost posibilă nici prin simularea lor pe un program gNMR-4.

Prezența / absența metalelor tranziționale din coloranți a fost evidențiată prin tehnici de microscopie electronică (EDAX). S-a înregistrat o tendință de complexare a cuprului în cazul coloranților proveniți de la meta- și para-trifluorometilanilidele acidului salicilic. Analiza elementală confirmă structurile atribuite.

În perspectiva utilizării coloranților în studiul unor efecte fotodinamice ale acestora, aceștia au fost caracterizați / separați în izomeri prin tehnici performante HPLC.

S-au stabilit:

- cromatograme de eluție cu identificare la 420 respectiv 250 nm
- spectrul UV-VIS pentru componentele majore (izomeri trans) și minore (izomeri cis)
- au fost comparate spectrele (peak major respectiv minor) ale coloranților cu cele ale precursorilor. Se evidențiază astfel absența precursorilor în produsele finale
- pentru diverse concentrații ale coloranților în sistemul metanol-apă s-a stabilit pH-ul soluțiilor pentru a se evita domeniul de denaturare în cazul testelor biologice
- s-a stabilit domeniul de liniaritate ecuațiile de calibrare) pentru dozarea spectrofotometrică a coloranților: $c = f(A)$
- s-au determinat spectrofotometric constantele de ionizare ale coloranților la diverse pH-uri
- a fost testată o nouă alternativă de efect fotodinamic prin transfer de energie de la colorant la substrat prin trecerea unui diastereoizomer mai bogat în energie (cis) în diastereoizomerul stabil (trans). Faptul că preiradierea soluțiilor de colorant crește efectul bacteriostatic al acestora (izomerul cis – mai activ decât cel trans) constituie un argument pentru această nouă alternativă de efect fotodinamic, necitată în literatura de specialitate.

În studiile microbiologice experimentale au fost studiate șapte tulpini, gram-pozitive și gram-negative. Din analiza datelor experimentale se desprind următoarele concluzii:

- Toate tulpinile studiate nu sunt afectate de iradierea cu radiații electromagnetice cu lungimi de undă situate între 480-3400 nm, chiar la timpi lungi de expunere (24 ore).
- O serie de tulpini sunt sensibile la acțiunea coloranților chiar în absența unui efect fotodinamic (coloranții cu efect antibacilar respectiv anticocic). Mai sensibile s-au dovedit a fi tulpinile: *E.coli*, *Proteus*, *Piocianic*, *Neisseria* și *Klebsiella*, aceleași tulpini pentru care s-a putut dovedi și un transfer de energie ($M^{\circ}_{cis} \rightarrow S^{\circ}$) \Rightarrow ($M^{\circ}_{trans} \rightarrow S^*$). Efectul bacteriostatic crește în seria coloranților (VIII) astfel: para < meta < orto, tulpina cea mai afectată de efectul bacteriostatic al colorantului fiind *bacilul piocianic*.
- Se constată că tulpini neafectate de prezența coloranților tip (VIII) în absența iradierii sunt distruse prin efect fotodinamic cu viteză mare: cocii gram-pozitivi și gram-negativi. Efectul bacteriostatic este potențat pentru toate tulpinile de apariția efectului fotodinamic.

BIBLIOGRAFIE

1. C.D. Nenițescu, *Chimie Organică*, Editura Didactică și Pedagogică București, ed.VII, 1974, vol. I p. 593 și următ., p.788 și următ., vol. II, p.181, p.444 și următ.
2. P. Lebeau, M.-M. Janot, *Traité de Pharmacie Chimique*, Paris, 1955-56, vol. II p.1014 și următ., vol.III p.1442 și următ.
3. L. Floru, H.W. Langfeld, C. Tărăbășanu-Mihăilă, R. Palea, *Chimia și Tehnologia Intermediarilor Aromatici și a Coloranșilor Organici*, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1980
4. B. Cupărescu, *Farmacologie pentru medici*, Ed. Dacia, Cluj Napoca, 1978, vol.I, p.170 și următ.
5. V. Zotta, *Chimie Farmaceutică. Unele aspecte teoretice și practice*, Ed. Medicală, București, 1985
6. Negwer, M., *Organic Chemical Drugs and Their Synonyms*, Berlin, 1978
7. F. Hrubá și colab., *Cesk. Gastroenterol. Vyz.*, 1976, **30**(1), 9-15, CA 89, 173873c (1978)
8. A. Cohen, G.B. Thomas și colab., *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, 1978, **23** (3 sect 1) 358-64, CA 89, 190696q (1978)
9. E. Maturova și colab., *Cas. Lek. Cesk.*, 1980, **119** (31-32) 158-60, CA 94, 11046m (1981)
10. V. Stroescu, *Farmacologie*, Ed. ALL, București, 1994
11. I.Kasthur, Mandayam J. Thirumalachar și colab., US 2.184.445 (Cl. 424-230; A61 K31/60), 19 aug.1980, CA 94, 252228j (1981)
12. G.I. Paris și colab., *J.Med.Chem.*, 1979, **22**(6) p.683
13. A.C. Playle, *Med. Actuall.*, 1977 **13**(1) 34-7, CA 87, 95206e (1977)
14. A.A. Hussain și colab., US 4.241.055 (Cl.424-180, A61 K31/70), 23 Dec.1980
15. A.A. Hussain și colab., US 4.242.330 (Cl.424-180, A61 K31/70), 30 Dec.1980
16. A.F. Davis, G.J.A.Dixon, *Brit.* 1.545.361 (Cl. C07 C103/22), 23 May 1979
17. G. Mouzin, J.Dubois, H.Cousse, *Fr. Demande*, 2.327.791 (Cl. A61 K31/615) 13 May 1977
18. ***, Selvi e G.S.P.A Belg. 888.139 (Cl. C07D), 16 Jul.1981, CA 95, 203997q (1981)
19. S. Aonuma, Y. Kohama și colab., *Chem. Pharm. Bull.* 1980, **28**(4) 1237-44, CA 93, 88456g (1980)
20. M.Pina și colab., *Arch. Pharmacol. Toxicol.*, 1978, **4**(1) 120-2, CA 89, 173332a (1978)
21. M.Pina și colab., *Arch. Pharmacol. Toxicol.*, 1978, **4**(1) 183-6, CA 89, 173654g (1978)
22. P. Ortega și colab., *Arch. Pharmacol. Toxicol.*, 1978, **4**(1), 150-2, CA 89, 173450n (1978)
23. V. Arieșan, *Chimie Farmaceutică*, partea a-II-a, Lito IMF Timișoara, 1973
24. Khalid Razzak, A. Sabih, *J. Pharm. Sci.*, 1979, **68**(7) 693-6, CA 91, 192950u (1979)
25. I.W. French și colab., *Clin. Ther.*, 1978, **1**(5), 353-8, CA 89, 190770j (1978)
26. E.P. Zorian și colab., *PCT Int. Appl.*, CA 92, 11232c (1980)
27. Portnaya, B. S.; Levkoev, I.I.; *Zh. Organ. Khim.*, 1965, **1**(12), 2202-12, CA 64, 12845b-e (1966)
28. Vondersmissen, L; Charlier, R.; *Arch. Intern. Pharmacodynamie*, **107**, 465-72, 1956

29. Cornely, Richard W.; Hopper, Charles F.; US 3.148.025 (Cl. 23-167), 8 Sept.1964
30. ***, Aspro-Nicholas Ltd. Fr. 1.513.274 (Cl. C 07cd, C08k) 16 Feb. 1968
31. ***, *Farmacopeea Română*, Ed. X, Editura Medicală, București, 1993
32. Eduardo Rubio, Span.Esb 549.689 (Cl. C07D213/56) 1 Sept.1986, CA 107, 58869j (1987)
33. J. Delphaut, L. Bel, Compt. Rend. Soc. Biol., **146**, 1214-16, 1952
34. ***, *Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie*, Berlin, J., Springer Verlag, 1929, XII, 501, 587

35. ***, *Organic Synthesis Collective*, J.Wiley & Sons, London, 1965, vol.III, p.765
36. S.Pasquino, Boll.Chim.farm. 1957, **96**, 47-50, CA 51, 10425a (1957)
37. *** - Ricoh Co., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 59.124.885 (Cl. B41M5/18) 19 Jul.1984; CA 101, 201621f (1984)
38. *** - Ricoh Co., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 59.140.096 (Cl. B41M5/18) 11 Aug.1984, CA 101, 238254q (1984)
39. T. Minami, T. Nagai, K. Hamada, și colab., Eur. Pat. Appl. EP 699.662 (Cl. C07C311/51) 6 Mar.1996, CA 124, 328541k (1996)
40. *** - *Burger's Medicinal Chemistry*, 4th edition, edited by Manfred E. Wolff, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1980
41. Dăescu, C., *Chimia și tehnologia medicamentelor*, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1994
42. U. Valcavi, Ed. Sci. 1963, **18**(12), 990-1000; CA 60, 6778h (1964)
43. M.A.El.F. Ibrahim, H.A.El. Mangovri, Y.M. Abou-Zeid, Boll. Chim. Farm., 1962, **101**, 599-605 CA 59, 1617d (1963)
44. ***, Laboratories Biosedra, Belg. 625.146, 14 Mar., 1963
45. ***, A.E.C. Societe de Chimie org. et Biol., Fr. M2137 (Cl. A61k, C07c, C07d) 9 Dec.1963, CA 60, 10785g (1964)
46. S.I. Burmistrov, Z.A. Boboshko, USSR 154.861, 20 Jul. 1963
47. Seif, Dale; Arzneimittel-Forsch., **12**, 948-50, 1962
48. W.H. Schultz, J. Pharm. Sci. 1963, **52**, 503-5; CA 59, 5066d (1963)
49. F. Fujikawa, A. Tokuoka, S. Matsubara, E. Kometani, A. Hara, J. Pharm. Soc. Japan 1954, **74**, 308-9; CA 48, 7213g (1954)
50. N.D. Mikhnovskaya, M.N. Rotmistrov, A. Itetsenko, G.V. Kulik, Akad. Sel'kokhoz Nauk im. V.I. Lenina 1958, **23**, 35-8; CA 53, 4639h (1957)
51. R. Charlier, M. Prost, P. Bruckner, Arzneimittel-Forsch., **9**, 210-12, 1959
52. G. Sun, J. Li, X. Wang, Yiyao Gongye 1984(6), 44-5; CA 101, 210688k (1984)
53. E. Proffit, E. Hoegel, Pharmazie, **17**(12), 731-4, 1962
54. K. Yagi, M. Yamanaka, T. Fujino, Ger. Offen.2.622.761 (Cl. C11D3/39) 16 Dec. 1976
55. ***, Sangyo Meyto Co.Japan 24.386 15 Nov. 1963, CA 60, 5517d (1964)
56. H. Tripathy, D.G. Prodhan, B.C. Dash, G.N. Napatia, Agr. Biol. Chem. 1973, **37**(6), 1375-83; CA 79, 101522h (1973)
57. R.S. Baichwal, R.M. Baxter, G.C. Walker, Can. J. Microbiol. 1960, **6**, 595-7; CA 55, 5660b (1961)
58. W. Müller, R. Raue, Ger. 944.623 (Cl. 23c, 1₀₁) 21 Jun. 1956
59. R.N. Schut, H.E. Hartzler și colab., US 4.140.769 (Cl. 424-230; C07C103/76) 20 Feb. 1979
60. T. Syrowatka, W. Kostrzenski și colab., Pol. 50335, 1967
61. M.V. Sullivan, Nature, **170**, 753, 1952
62. L. Reiner, U. S. 2.731.386 16 Jan.1956, CA 50, 10349a (1956)

63. R.J. Smith, W.H. Reed, *Am. Appl. Biol.* 1961, **49**, 102-9; CA 56, 6411f (1962)
64. I.V. Komenskii, In: *Vses. Inst. Gel'mintol* 1969, **15**, 127-9; CA 75, 109143y (1971)
65. N.M. Rotmistrov, G.V. Kulik, D.F. Poshkovska, *Mikrobiol. Zh., Akad. Nouk. Ukr. RSR* 1965, **27**(4), 51-7; CA 63, 16823c (1965)
66. M. Hauptschein, U. S. 2.967.194 3 Jan.1961, CA 55, 11367i (1961)
67. R.A. Coburn, R.J. Evans și colab., *Eur. Pat. Appl. EP* 198.366, CA 106, 84180b (1987)
68. M.N. Rotmistrov, G.V. Kulik, I.A. Vasilevskaya, *Ger. Phys. Chim.* 1966, **12**, 145-55; CA 67, 20203e (1971)
69. R. Kimura, T. Yabuuchi, M. Hisaki și colab., *Chem. Pharm. Bull.(Tokyo)* 1962, **10**, 1226-32; CA 59, 5108e (1963)
70. W.E. Lang, J.C. Anderson, *J. Soc. Cosmetic Chemists* 1966, **17**, 355-60; CA 65, 5910h (1966)
71. M.N. Rotmistrov, G.V. Kulik, I.A. Vasilevskaya, *Antibiotiki*, **5**, 36-41, 1970
72. M.N. Rotmistrov, I.A. Vasilevskaya, L.D. Shpilevaya, E.M. Shrynik, *Antibiotiki*, **5**, 41-3, 1970
73. N.M. Rotmistrov, G.V. Kulik și colab., *Fiziol. Aktiv. Veshchetsva Respub. Mezhdedom. Sb.* 1971, **3**, 184-92; CA 75, 14767g (1972)
74. H.C. Stecker, U. S. 2.906.711, 29 Sept.1959, CA 54, 3873g (1957)
75. H. Lemaice, C.H. Schramm, A. Cahn, *J. Pharm. Sci.* 1971, **50**, 831-7; CA 56, 2514c (1962)
76. W. Kostrzenski, H. Paklerska-Pobratyn, T. Syrowatka, *Gruzlika* 1965, **33**(3), 203-7; CA 63, 955j (1966)
77. W. Kostrzenski, H. Paklerska-Pobratyn și colab., *Arch. Immunol. Therap. Exptl.* 1964, **12**(2), 242-51; CA 63, 7513e (1966)
78. W. Kostrzenski, H. Paklerska-Pobratyn, *Gruzlika* 1965, **33**(9), 785-92; CA 64, 1197a (1966)
79. W. Kostrzenski, M. Janowiec, *Gruzlika* 1965, **33**(7), 571-9; CA 64, 1218f (1966)
80. W. Kostrzenski, H. Paklerska-Pobratyn, *Gruzlika* 1965, **33**(11), 1197-202; CA 64, 16314e (1966)
81. W. Kostrzenski, H. Paklerska-Pobratyn, *Gruzlika* 1973, **41**(8), 819-24; CA 80, 66971a (1974)
82. G. Ciampa, C. Gricco, *Rend. Accad. Sci. Fis. Mat.* 1966 **33**, 386-95; CA 68, 95469a (1968)
83. M.B. Bak, *Farm. Polska* 1964, **20**(1-2), 27-32; CA 61, 6871d (1966)
84. T. Syrowatka, B. Jonezyk, M. Brzezicka, T. Iarkowska, *Roczniki Panstwowego Zakladu Hig* 1960, **11**, 571-4; CA 55, 13776c (1961)
85. M.N. Rotmistrov, I.A. Vasilevskaya și colab., *Mikrobiologiya* 1969, **38**(4), 624-8; CA 71, 110150x (1961)
86. N.M. Rotmistrov, N.F. Moglievich și colab., *Fiziol. Aktiv. Veshchetva* 1972, **4**, 52-5; CA 79, 38538a (1973)
87. M.N. Rotmistrov, S.S. Stavskaya, N.F. Mogilevich, *Mikrobiologiya* 1974, **43**(4), 645-8; CA 82, 11681s (1975)
88. L.N. Lysenko, L.P. Drobnohod, L. Cemeris, *Vopr. Biokhim. Fiziol. Kaca. Mikroorg.* 1974, **2**, 36-7; CA 85, 57399w (1976)
89. M.N. Rotmistrov, S.S. Stavskaya, *Mikrobiol. Zh.* 1972, **34**(1) 8-9; CA 76, 1494798q (1972)
90. *** Kaken Chemical Co.Ltd., *Brit.* 981.350 (Cl. A 61K), 27 Jan.1965
91. S.A. Beer, *Med. Parazitol.Parazit. Bolez.* 1969, **38**(3) 328-31; CA 72, 42168c (1970)

92. S.F. Bezuglyi, N.N. Melnikov, N.N. și colab., Ref. Zh. Khim. 1972, Abstr. No. 13N498
93. Kh. Kh. Abdullin, V.V. Titov, M.N. Nazypov și colab., Uch. Zap. Kazan. Vel. Inst. 1969, **102**, 244-7; CA 72, 89190u (1970)
94. N.M. Solyshin, M.A. Janin, L.A. Zinov`eva, Khim. Sel. Khoz. 1967, **5**(10) 740-6; CA 68, 38468a (1968)
95. N.D. Mikhnovskaya, M.N. Rotmistrov și colab., Doklady Vsesoyus Akad. Sel`kokhoz 1958, CA 53, 4369h-g (1959)
96. K. Okasaki, T. Kawaguchi, K. Matsui, J.Pharm.Soc.Japan 1952, **72**, 1040-1042, CA 46, 10430j (1947)
97. A. Kraushuar, Arzneimittel-Forsch., **4**, 548-51. 1954
98. D.R. Noel, R.E. Casely și colab., Appl. Microbiol. 1960, **8**, 1-4. CA 54, 12492a (1957)
99. H. Blaching, L. Werner, W. Schneider, Ger. Offen. 1.938.177 (Cl. C11d), 11 Feb. 1971. CA 74, 100913w (1971)
100. K. Langheinrich, H. Klesper și colab., Ger. 1.162.965 (Cl. C11d), 13 Feb. 1964, CA 61, 8530d (1966)
101. E. Wysacki, B. Borzynsko, Przegląd Epidemiol. 1960, **14**(1), 63-6; CA 54, 19829h (1960)
102. A. Knoll, Ger. 920.790 (Cl. 12o, 16), 29 Nov. 1954
103. ***, Armour & Co. Brit. 874.027, 11 Jun. 1959
104. M.N. Rotmistrov, G.V. Kulik, I.A. Vasilevskaya și colab., Mikrobiol. Zh. Akad. Nauk. Ukr 1961, **23**(4), CA 57, 968g (1962)
105. H. Schoenenberg, J. Holzhen-Eckardt și colab., Arzneimittel-Forsch, **13**, 936-9, 1963
106. H.A. Shoeb, Egypt. J. Chem. 1979, **22**(3) 245-54. CA 95, 24478z (1981)
107. S.K. Dubey, H. Singh și colab., Indian IN 150.719 (Cl. C07C103/20), 27 Nov. 1982, CA 100, 85422v (1984)
108. L. Ferenczy, A. Franko și colab., Abh. Akad. Wiss. DDR, Abt. Math., Naturwiss., Tech. 1982, 265-9, CA 99, 189599k (1983)
109. R.E. Bozga, Ș. Bibianu-Cilianu și colab., Rom. RO 77.313 (Cl. C07C103/22), 30 Aug. 1981, CA 100, 120700h (1984)
110. E.R. Bozga, F.I. Cunesco, Ș. Bibianu-Cilianu și colab., Rom. RO 83.980 (Cl. C07C103/75) 30 May 1984, CA 102, 148898u (1985)
111. H.C. Stecker, U. S. 3.041.236, 26 Jun. 1962
112. H.C. Stecker, Brit. 996.074 (Cl. A611 13/00), 23 Jun. 1965
113. H. Klesper, F. Steinfatt și colab., Belg. 671.898 1 March 1966/ Ger. Appl. 20 Nov. 1964
114. K. Yagi, Y. Nakagawa, Ger. Offen. 2.833.584 (Cl. D06L3/02), 15 Feb. 1979, 1979
115. J. Nordmann, G. Mattioda, G. Loiseau, 2.036.840 (Cl. A16k, C 07cd), 05 Febr. 1971. CA 75, 98333g (1971)
116. J. Nordmann, Joseph, G. Mattioda, Fr. M. 7531 (Cl. A6/k, 07c), 02. Febr. 1970, CA 75, 98334h (1971)
117. E. Jeney, T. Zsolnai, Zentralbl. Bakteriolog., Parasitenk., Infektionskr., Hyg., Abt. I. Orig. 1967, **202**(4), 547-62; CA 67, 41234j (1971)
118. B.T. Storey, D.F. Wilson și colab., FEBS Lett. 1975, **49**(3), 338-41; CA 82, 133435k (1975)
119. S-I. Chen, P-C. Kan și colab., Yao Hsueh Hsueh Pao 1963, **10**(11) 683-7; CA 60, 7326j (1964)
120. S.A. Beer, F.S. Mikhailltsin și colab., Med. Parazitolog. Parazit. Bolezni 1978, **47**(2), 16-74; CA 89, 192405t (1978)

121. I.M. Ghazi, Z.A. Mohamed și colab., Zentralbl. Mikrobiol. 1986, **141**(3), 225-32; CA 106, 32494n (1987)
122. I. Ozawa, I. Takeuchi, K. Yamamoto și colab., Chem. Pharm. Bull. 1984, **32**(1), 305-12; CA 104, 6765d (1984)
123. S.A. Baer, V.D. Zavoikin, Med. Parazitol. Parazit. Bolez. 1973, **42**(3), 354-6; CA 79, 74890t (1973)
124. S.M. Jvanova, M.N. Mel`nikov și colab., Biol. Aktion Soedin., Akad. Nauk SSSR 1965, 243-5; CA 64, 3410h (1966)
125. D. Kuhnt, K. Jelich, M. Hang și colab., Ger. Offen. DE 4.428.381 (Cl. C07C235/64), 15 Febr. 1996, CA 124, 289012s (1996)
126. R. Foguet Ambros, P. Axerio Agnesetti și colab., Span. E.S. 524.551 (Cl. C07C103/260), 16 Dec. 1984, CA 107, 23097d (1987)
127. J.P. Dickie, M.E. Loomans și colab., J. Med. Chem. 1963, **6**(4) 424-7, CA 59, 3827e (1963)
128. R.G. Jaborsky, R.J. Starkey, J. Pharm. Sci. 1963, **52**(6), 542-5; CA 59, 13872b-e (1963)
129. T. Kurihara, N. Jino, Tohoku Yakko Daigaku Kenkyu Nempo 1963, **10**, 71- 4; CA 61, 607f (1964)
130. M. Ghelardoni, F. Russo, Belg. 670.751, 31 Jan. 1966
131. ***, Beiesdorf, P. & Co; G. Neth. Appl. 6.607.680 (Cl. C 07c), CA 67, 21706h (1967)
132. D.E. Seymour, D.J. Drain, J.M. Scruton, Brit. 1.079.414 (Cl. C.07c), 16 Aug. 1967, CA 68, 2717s (1968)
133. D.J. Drain, J.M. Scruton, M.J. Daly, J. Pharm. Pharmacol., **22**(9),684-93, 1970
134. D.J. Drain, B. Davy, M. Harlington și colab., J. Pharm., Pharmacol., **23**(11), 857-64, 1971
135. M. Minagawa, M. Akutsu, K. Nakagawa, Ger. Offen. 2.164.234 (Cl. C 07d, C 08f, C 10l), 13 Jul. 1972
136. M. Minagawa, M. Akutsu, Japan Kokai 73 08.779 (Cl. 16E39/3), 03 Feb. 1972, CA 78, 147974q (1973)
137. Y. Hiraoka, T. Yoshido, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79 01.359 (Cl. C08L23/20), 08 Jan. 1979, CA 90, 169654k (1979)
138. D. Bharat, US 4.140.818, CA 90, 188207h (1979)
139. M. Minagawa, M. Akutsu, K. Nakagawa, US 3.907.517 (Cl. 44-63; C10 l), 23 Sept. 1975
140. H. Sigh, S. Sharma, R.N. Iyer, Indian J. Chem, Sect B 1977, **15**(1), 73-6; CA 87, 67949f (1977)
141. R.E. Ford, P. Knowles și colab., Ger. Offen. 2.749.518 (Cl. C07D257/06), 18 May 1978
142. E.H. Erickson, US 4.474.792 (Cl. 424-269; A61K31/41), 02 Oct. 1984; CA 102, 6503n (1985)
143. ***, Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 82 46.971 (Cl. C07D257/04), 17 Mar. 1982, CA 97, 23796f (1982)
144. R.E. Ford, P. Knowles, E. Lunt și colab., J. Med. Chem. 1986, **29**(4), 538-49; CA 105, 6459q (1986)
145. J.S. Ward, Ger. Offen. 2.834.945 (Cl. C07 D417/02), 01 Mar. 1979; CA 90, US Appl. 824.687, 15 Aug. 1977, 186960z (1979)
146. I. Cojocariu, M. Rusan, T. Iorga, Z. Cojocar, Zenaida; Rev. Chim. 1980, **30**(12), 1260-2

147. S. Shimizu, I. Shida, N. Sato și colab., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61.191.658 (Cl. C07C103/78), 26 Aug. 1986; CA 106, 84183e (1987)
148. Kenneth W. Burow, US 4.416.683 (Cl. 71-90; A01N 43/02), 22 Nov. 1983; CA 100, 121087a (1984)
149. ***, Kureha Chemical Industry Co, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 59.139.351 (Cl. C07C103/78), 10 Aug. 1984; CA 102, 5960x (1985)
150. J.F.E. Van Gestel, US 4.470.979 (Cl. 424-230; A01N371/36), 11 Sept. 1984; CA 101, 224841s (1984)
151. J. Franceschini, R. Gardaix-Luthereau, J. Margaut, Ger. Offen. DE 3.620.215 (Cl. C07D233/24), 08 Jan. 1987; CA 106, 156472y (1987)
152. A.V. Noverda, J.M.P. Goto, F.P. Noguera și colab., Eur. Pat. Appl. EP 213.775 (Cl. C07D405/06), 11 Mar. 1987; CA 106, 213581j (1987)
153. ***, Beecham Group PLC Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 6.235.785 (Cl. C07 D498/08), 09 Feb. 1987; CA 106, 213963k (1987)
154. ***, Beecham Group PLC Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 6.230.760 (Cl. C07D221/22), 09 Feb. 1987; CA 107, 7089x (1987)
155. J.A. Gylys, R.N. Wright, W.D. Nicolasi și colab., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988, **244**(3), 830-7; CA 108, 198237x (1988)
156. M.M. Nassar, S.N. Agharkar, J.B. Bogardus, Eur. Pat. Appl. EP 241.837 (Cl. A61 K31/165), 11 Oct. 1987, CA 108, 62498a (1988)
157. M.S. Hadley, Eur. Pat. Appl. EP 68.699 (Cl. C07 D215/38), 05 Jan. 1983. CA 99, 5521z (1983)
158. M.S. Hadley, F.D. King, Brit. UK Pat. Appl. GB 2.105.707 (Cl. C07 D487/04) 30 Mar. 1983, CA 99, 70747s (1983)
159. R. Foguert Ambras, J. Ortiz Hernandez și colab., Span. ES 516.729 (Cl. C07 C103/85), 1 Oct. 1983; CA 100, 174466e (1984)
160. J.H. Short, Eur. Pat. Appl. EP 105.599 (Cl. C07 D207/22), 18 Apr. 1984; CA 101, 54914y (1984)
161. L. Alonso Cires, Span. ES 550.123 (Cl. C07 C103/22), 1 Apr. 1986, CA 107, 58663n (1987)
162. P. Andrews, H. Boeschagen, H. Koelling, Ger. Offen. DE 3.526.441 (Cl. C07 D277/74), 5 Febr. 1987; CA 107, 7184z (1987)
163. I.T.Kay, M.D.Turnball, Brit. 2.177.394 UK Pat. Appl. G13 (Cl. C07 C103/75), 21 Jan. 1987
164. J.Epuran, Fr. Demande FR. 2.578.539 (Cl. C07 D207/09), 12 Sept. 1986, CA 107, 175877w (1987)
165. B. Costall, R. Naylor, J. Archer și colab., Ger. Offen. DE 3.643.103 (Cl. C07 D403/12), 25 Jun. 1987, CA 108, 37828a (1988)
166. Ș. Bibianu-Cilian, G. Funieru, G. Neubauer și colab., Rom. RO 79.285 (Cl. C07 C103/78), 30 Jul. 1982; CA 99, 104994n (1983)
167. M. Thominet, C. Laville, Ger. Offen. DE 3.300.187 (Cl. A61 K31/40), 28 Jul. 1983; CA 99, 116077d (1983)
168. M. Ogata, H. Matsumoto, S. Kida și colab., J. Med. Chem. 1984, **27**(9), 1137-41; CA 101, 90708t (1984)
169. ***, Shionagi and Co, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 59.186.915 (Cl. A61 K31/40), 23 Oct. 1984; CA 102, 131905w (1985)
170. M. Jalfre, B. Bucher, N. Dorme și colab., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1983, **264**(2), 232-56, CA 99, 152010k (1983)

171. F.D. King, Eur. Pat. Appl. EP 94.744 (Cl. C07 D471/04), 23 Nov. 1983; CA 100, 102964t (1984)
172. G. Neubauer, Ș. Bibianu-Cilian, G. Funieru și colab., Rom. RO 79.286 (Cl. C07 C103/78), 30 Jul. 1982; CA 100, 102967w (1984)
173. M.S. Hadley, E.A. Watts, Eur. Pat. Appl. EP 99.194 (Cl. C07 D451/04), 25 Jan. 1982; CA 100, 210240n (1984)
174. U. Hindersmann, J.C. Ballaux, Eur. Pat. Appl. EP 238.145 (Cl. A01 N47/12), 23 Sept. 1987, CA 108, 33628m (1988)
175. T.R. Ritchey, Eur. Pat. Appl. EP 221.221 (Cl. A61 K31/61), 13 May 1987, CA 108, 118967x (1988)
176. E.R. Bozga, Ș.P. Cilianu-Bibian, F.I. Cunescu și colab., Rom. RO. 88.536 (Cl. C07 C103/38), 28 Febr. 1986; CA 106, 66928x (1987)
177. G. Funieru, Ș. Cilianu-Bibian, E.R. Bozga și colab., Rom. RO. 79.284 (Cl. C07 C103/78), 30.07.1982, CA 99, 104995p (1983)
178. R.E. Bozga, Ș. Cilianu-Bibian, I.F. Cunescu și colab., Rom. RO. 77.316 (Cl. C07 C103/22), 30.08.1981, CA 99, 158042u (1983)
179. R.E. Bozga, Ș. Cilianu-Bibian, I.F. Cunescu și colab., Rom. RO. 77.314 (Cl. C07 C103/22), 30.08.1981, CA 99, 175407j (1983)
180. G. Schönholzer, G. Lauener, H. Hurni, Schweiz. Med. Wochschr. 1955, **85**, 222-8; CA 49, 8475h-I (1955)
181. G. Schönholzer, G. Lauener, H. Hurni, Beitr. Klin. Tuberk. 1957, **117**, 456-63; CA 55, 3818h (1961)
182. H. Lauener, G. Favez, Am. Rev. Respirat. Diseases 1959, **80**, 76-37; CA 55, 10551c (1961)
183. F.P. Carvalho, M. Taglianetti, Archiv. Biol.(Sao Paulo) 1949, **33**, 119-23; CA 44, 2954g (1950)
184. C. Van der Steit, Z.A.J. Voorspuij, W.Th. Nouta, Arzneimittel-Forsch., **4**, 544-8, 1954
185. L. Vargha, L. Toldy, S. Lendvay și colab., Acta Chim. Acad. Sci. Hung., **4**, 345-54, 1954
186. A. Wander, G. Brit. 765.018, 2 Jan. 1957, CA 51, 12152i (1957)
187. O. Clinton, S.C. Laskowski, U.J. Salvador și colab., J. Am. Chem. Soc. 1957, **79**(9), 2285-95
188. H. Moureu, P. Chovin, R. Sabourin, Bull. Soc. Chim. de France, oct.1955, fasc.10, p.1152-54
189. Z.Wu, O.R.Seguil, J.K. De Brabander, Org.Lett. 2000, **26**(2), 4241-4244
190. S. El-Din Nabayewa, Acta Pharm. 2000, **50**, 239-240
191. M.S.Desphande, J.Wei, G.Luo și colab., Bioorg.& Med.Chem.Lett. 2001, **11**(17), 2393-2396
192. G.A.M.Nawwar, Arch.Pharm. (Weinheim Ger.) 1994, **327**, 4201-4206
193. V.I.Kulekov, G.I.Muzya, Biochemistry (Moscow) 2001, **66**(6), 658
194. G.Biagi, I.Giorgi, O.Livi și colab., Il Farmaco 2001, **56**(11), 827-834
195. ***, *Organicum*, 21 ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2001, p.481 și următ., p.631 și următ., p.715, 721
196. J.B. Hendrickson, D.J. Cram, G.S. Hammond, *Chimie Organică*, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1976, p.552 și următ., p.586 și următ., p.698
197. J.A. Stephens, US 2.865.861 , 23.12.1958, CA 53, 9157h (1959)

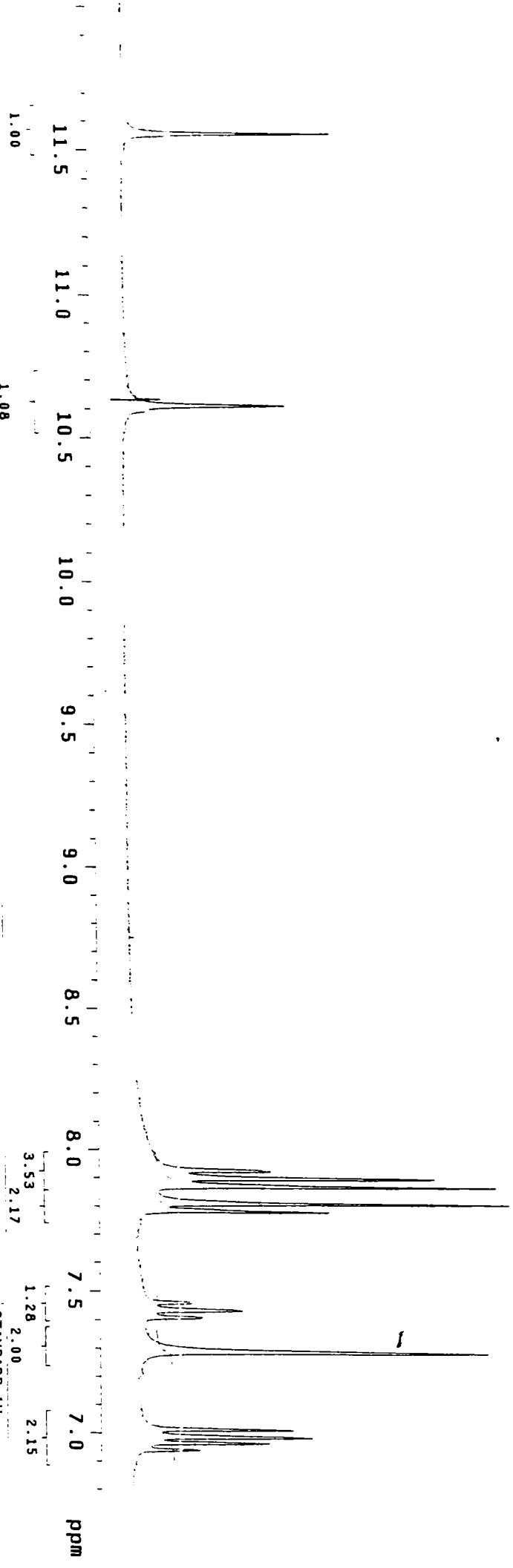
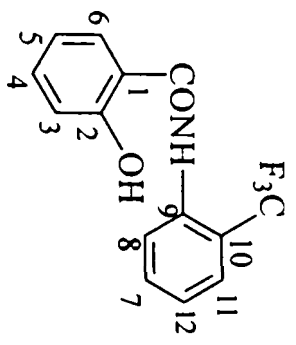
198. I.S. Ioffe, M.Z. Zal`manovich, Zhur.Obshchei Khim. 1959, **29**, 2682-5; CA 54, 10938b (1960)
199. S. Maruyama, H. Imamura, Japan 622, CA 49, 11009e-f (1955)
200. A.M. Islam, I.B. Hannout, E.A. Hassan, A.E. Ishan, J. Prakt. Chem., **314**(5-6), 727-34, 1972
201. K.A. Jensen, H.Ingvorsen, Acta Chem.Scand. 1952, **6**, 176-179, CA 47, 3820e (1952)
202. J. Sluka, J. Danek, P. Bedrnik, Z. Budesinsky, Collect. Czech. Chem. Commun. 1981, **46**(11) 2703-8, CA 96, 181195t (1982)
203. K.A. Jensen, Swed. 154.981, 26.06.1956, CA 51, 7431f-i (1957)
204. S.Ya. Sklyar, V.E. Antipova, M.F. Sharnina, Dokl. Neftekhim. Sekts.-Bashk. Resp. Pravl. Vses. Khim. O-va. Im. D.I. Mendeleeva 1976, 60-4, CA 91, 140497w (1979)
205. A.X. Lupea, D.Lucaciu, M.Pitzinger, Rom.Ro. 98.731, 1989
206. H.W. Grimmel, A. Guenther, J.F. Morgan, J. Am. Chem. Soc. 1946, **68**, 539-42
207. ***, BASF, Fr. 1.066.216, 01.08.1952, CZ 136, 9804 (1956)
208. R.Radmilovich, An. Fac. Quim. Farm. Univ. Chile, 1967, **19**, 80, CA 70, 114784j (1969)
209. V.B. Chippalkalli, K.Manevannan, Ind.Pat. 69.680, 31.03.1962, CA 57, 15031 (1962)
210. H.Schoenberger, Holzen-Eckardt, Arzneimittelforsch. 1964, **14**(4), 324-8, CA 61, 9430d (1964)
211. R.F.Goldstein, E.P. 375.883, 04.07.1931, CZ 164, 1765, 1933
212. E.Schraufstatter, R.Gonnert, US 3.079.279, (Cl. 167-31), 26.04.1963
213. L.Beman, E.C.Britton, US 2.763.683, 18.09.1965, CA 51, 5832i (1957)
214. T.E.Majewski, D.W.Tarkowski, US 3.221.052, (Cl. 260-559), 30.11.1965
215. M.N. Rotmistrov, G.V. Kulik, Antibiotiki **6**(2), 11-15, 1961
216. J.Mezer, US 2.764.614 (Cl. 260-559), 25.09.1956
217. G.W.Anderson, AP 2.691.010, 07.Oct.1951, CA 50, 1899e (1956)
218. P.Cramer, K.Baer, Chem.Ber. 1960, **93**, 1215, CZ 131, 13985 (1960)
219. J.Cahn, J.Prakt.Chem. 1900, **61**(2), 547, CZ 13, 476 (1930)
220. G.Wagner, D.Singer, W.Wenfen, Pharmazie 1966, **21**(3), 161, CA 65, 8900a (1966)
221. S.Liberman, G.Tsatas, R.Delaby, Bull.Soc.Chem.France 1965, 185, CZ 129, 10622 (1958)
222. A.Goldberg, Chem.Ber. 1906, **39**, 1602
223. L. Ferenczy, A. Franko, E. Hegedüs, A. Gagary, T. Pfliegel, *Systemische Fungizide und Antifungale Verbindungen*, Akademie Verlag, Berlin, 1983, p.264
224. J.N.Looker, C.H.Hayes, D.N.Tatcher, J.Am.Chem.Soc. 1957, **79**(5/2), 741-44, CA 51, 6553b (1957)
225. S. Goldschmidt, H. Lautenschlager, Liebig's Ann. Chem. 1953, **580**, 68
226. S.Goldschmidt, F.Obermeier, Liebig's Ann. Chem. 1954, **588**, 24
227. S.Goldschmidt, H.L.Krauss, Liebig's Ann. Chem. 1955, **595**, 193
228. A.J.Kirby, S.G.Warren, **The Organic Chemistry of Phosphorous**, Elsevier Publishing Co., New York, 1967
229. A. Michaelis, G. Schroeter, B. Deut. Chem. Gessel. 1894, **27**, 490-6
230. Heinrich Zollinger, *Syntheses, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments*, VCH New-York, 1987, p.86-150
231. H.Z. Lecher, B.G. Buell, U.S. 2.851.575; 01 July 1958
232. T.E.Majewski, W.C.Stoesser, E.S.Parsez, US 3.231.611 (Cl. 260-559), 25.01.1966

233. A.X. Lupea, **M. Pădure**, *Synthesis and Characterization of some N-Substituted Amides in Salicylic Acid Series*, Review of Research, Faculty of Sciences, Univ. of Novi Sad, 2003, in press (letter of acceptance 0303-860/9.09.2003)
234. M. Covello, G. Ciampa, M.I. La Rotonda, Rend. Accad. Sci. Fis. Mat. Naples 1968, **35**, 439-46; CA **74**, 45931g (1970)
235. M. Covello, Mario; M.I. La Rotonda, O. Shettino, Rend. Accad. Sci. Fis. Met. Naples 1971, **38**, 151-7; CA **78**, 135836h (1973)
236. K.A. Jensen, S.C. Linholt, Acta Chem. Scand. 1949, **3**, 205-6
237. T. Budizsz, I. Lenartowicz, Pol. 46.334, 27.12.1962
238. D.E. Seymour, D. Suddaby, G. Sumpter, Brit.pat. 711.163, CA **49**, 11710c (1955)
239. A. Wander, Brit.pat. 676.363, CA **47**, 3881d (1953)
240. D.J. Drain, D.D. Martin, B.W. Mitchell și colab., J. Chem. Soc. 1949, 1498-1503
241. A.X.Lupea, **M. Pădure**, C. Tărăbășanu, *Synthesis and Characterization of some N-Substituted Amides in 2-Hydroxy-4-Benzoylamino-Benzoic Acid Series*, "Debreceni Müszaki Közlemenyek", Univ. Debrecen, 2003, in press
242. J. Büchi, R. Lieberherr, M. Flury, Helv. Chim. Acta, **34**, 2076-83, 1951
243. A.X.Lupea, C.Tărăbășanu, **M.Padure**, *Synthesis and Characterization of some N-Substituted Amides in 5-Chlorosalicylic Series*, Rev. Chimie, **54** (9), p.752, 2003
244. D.Buiuc, M.Neguț, *Tratat de microbiologie clinică*, Ed.Medicală, București, 1999, p.435-466
245. R.Trif, *Bacteriologie specială*, Ed.Brumar, Timișoara, 1996, p.165-185
246. A.X. Lupea, I. Boc, I. Macarie, **M. Pădure**, *Disazopigments, derivates of Salicylanilides*, Bul. Șt. Univ. Tehn. Timișoara, Seria Chimie, **40**(54), 57-62, (1995)
247. A.X. Lupea, P. Spilca, **M.Pădure**, *Coloranți azoici, derivați ai unor amide N-substituite ale acidului salicilic*, Acad. Rom., Univ. Tehn. Timișoara, Zilele Academice Timișene, ed.IV, vol.II, Secția Științe Chimice, p.213-216, **1993**
248. B. Jin-Seok, H.S. Freeman, A. El-Shafei, Dyes Pigm. 2003, **57**, 121-9
249. Z. Shufen, C. Ziaodong, Y. Jinzong, Dyes Pigm. 1999, **43**, 167-72
250. L. Floru, H.W. Langfeld, C. Tărăbășanu-Mihăilă, *Coloranți azoici*, Ed. Tehnică, București, 1981
251. M. Dobrovăț, A.Grigoriu și colab., *Îndrumar teoretic și practic pentru vopsirea materialelor textile*, Ed. Certex, București, 1994
252. STAS 5777-88
253. A.V. Feovanof, I.G. Grichine, Biophysical Journal, **78**, 499, 2000
254. M.B. Vrouenraets, G.W.M. Visser, G.B. Snow, Cancer Research, **61**, 1970, 2001
255. W.S. Caughey, L.D. Raymond, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **95** 1998 / Biochemistry
256. C.E. Pauling, B. Leibovitz, Cancer Research, **39**, 661, 1978
257. L. Duska, R. Hamblin, Br. J. Cancer, **75**, 837, 1997
258. C.St.M. Flett, Spectrochim.Acta, **18**, 1537, 1962
259. R. Mecke, R. Mecke jr., Chem. Ber. **89**, 343, 1956
260. H.J. Becker, Chem. Ber. **89**, 1593, 1956
261. R.E. Richards, H.W. Thompson, J. Chem. Soc., **1947**, 1248

ANEXA 1

Figura 1a. Spectrul ¹H-RMN al amidei AS-2CF₃An

AS-2CF₃



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.500 sec
 Width 4500.5 Hz

OBSERVE H1, 300.0687804
 DATA PROCESSING
 FT size 16384
 Total time 4 minutes

AS-2CF₃An

PROBA NR.2
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: 1
 GEMINI-300 "gem1n1300"

Figura 1b. Spectrul ¹³C-RMN al amidei AS-2CF₃An

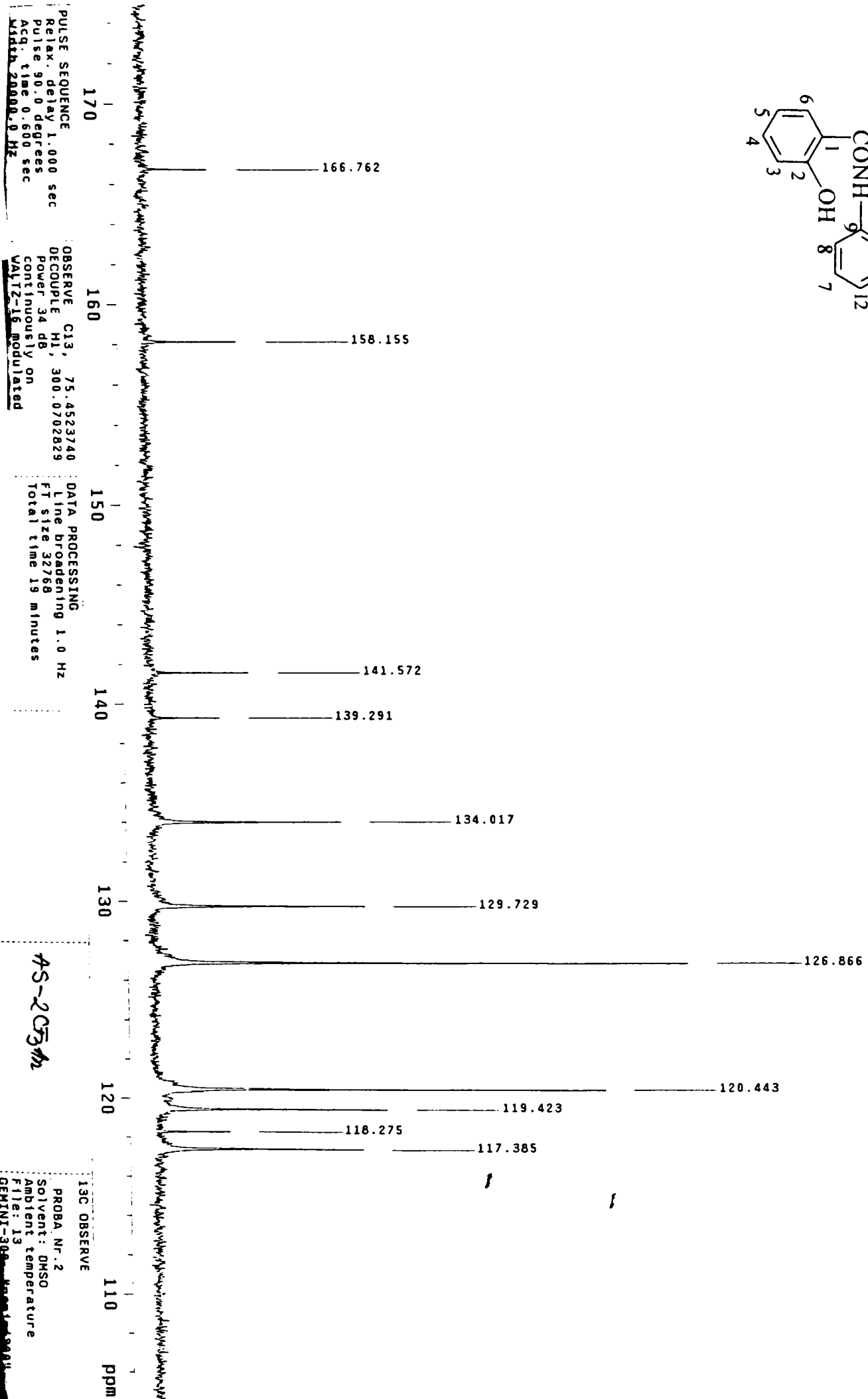
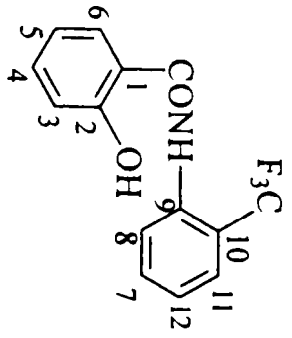


Figura 2a. Spectrul ¹H-NMR al compusului AS-SA

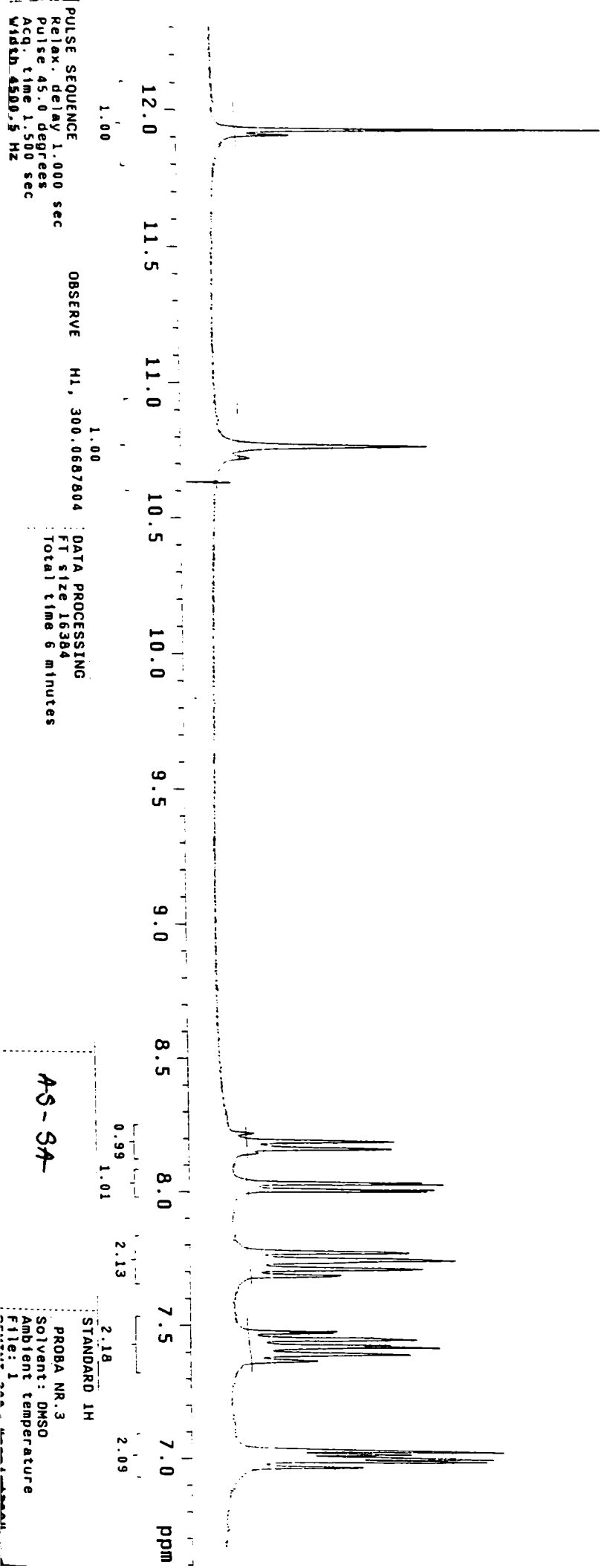
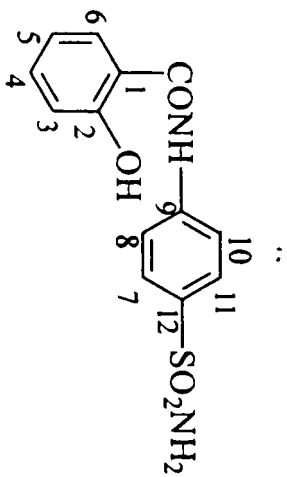
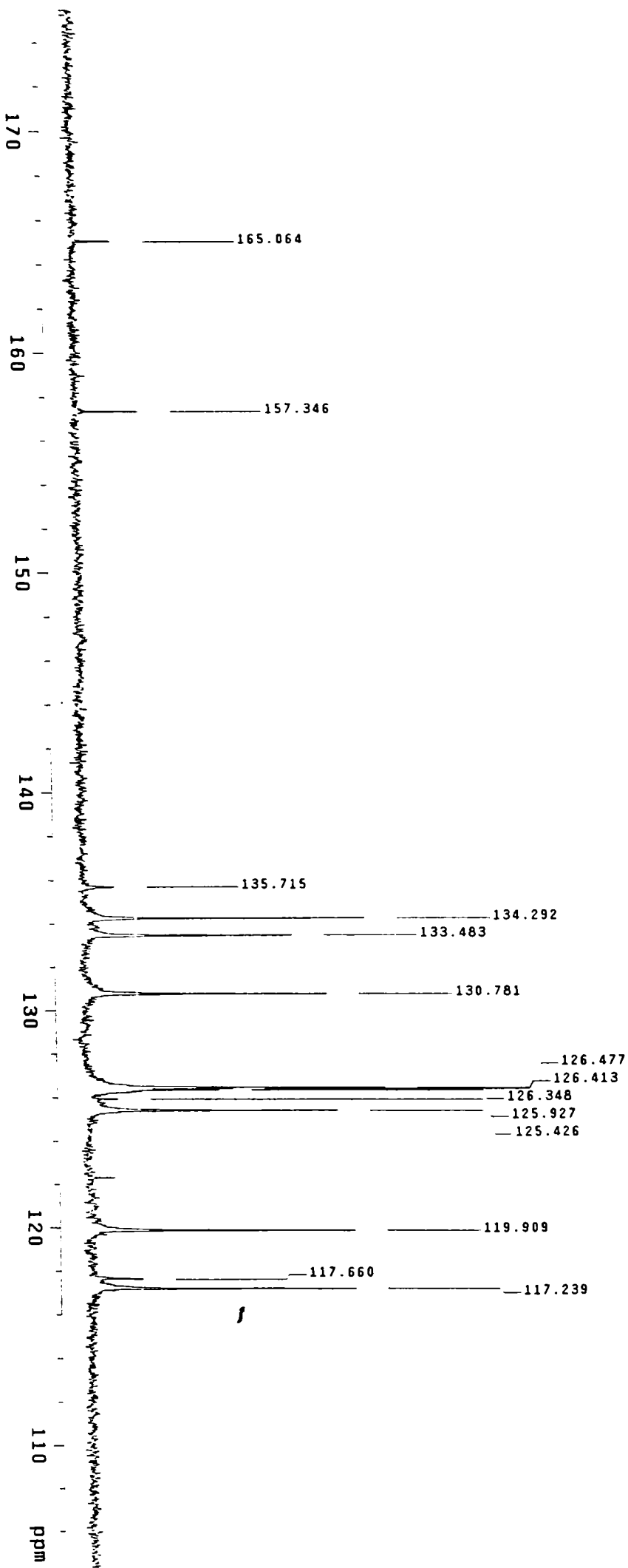
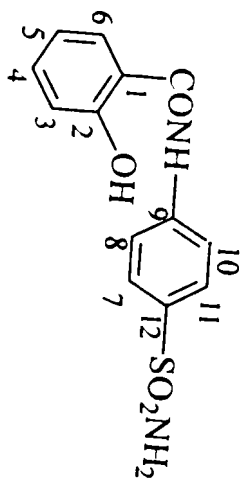


Figura 2b. Spectrul ¹³C-NMR al compusului AS-SA



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.600 sec
 Width 20000.0 Hz

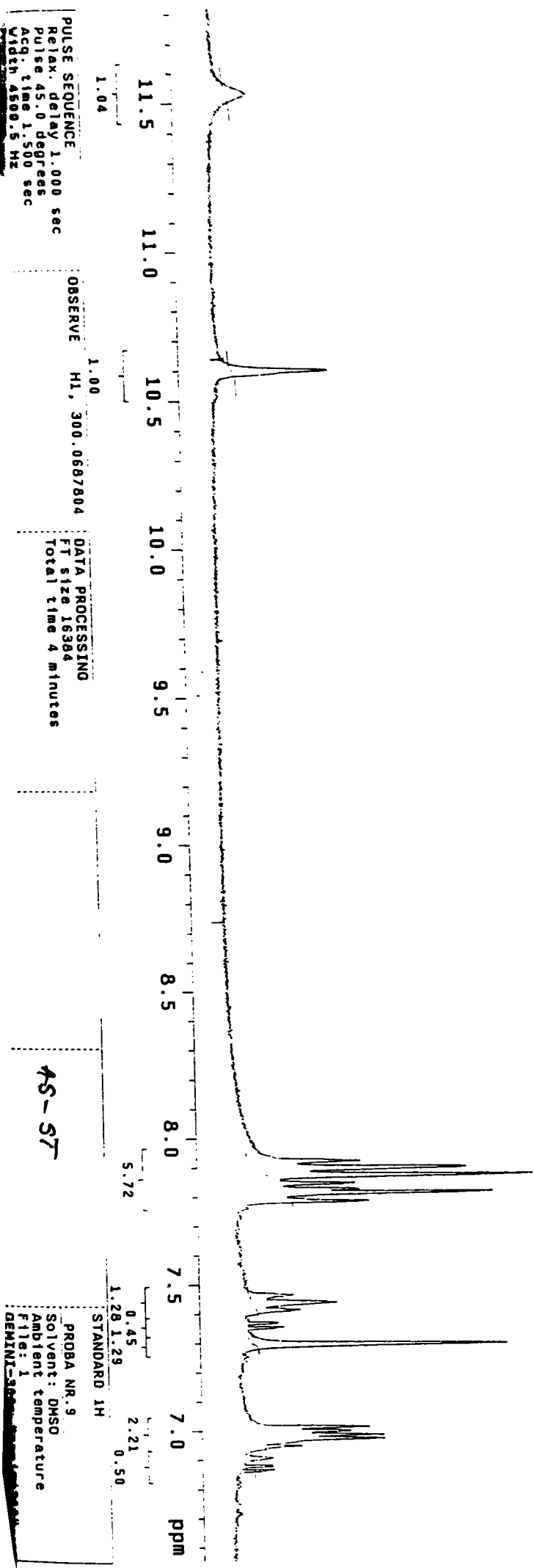
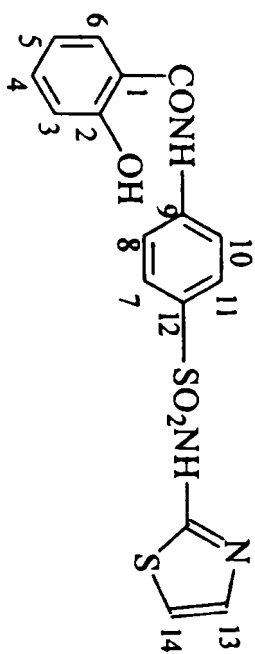
OBSERVE C13, 75.4523740
 DECOUPLE H1, 300.0702629
 Power 34 dB
 continuously on
 WALTZ-16, modulated

DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 12 minutes

AS-SA

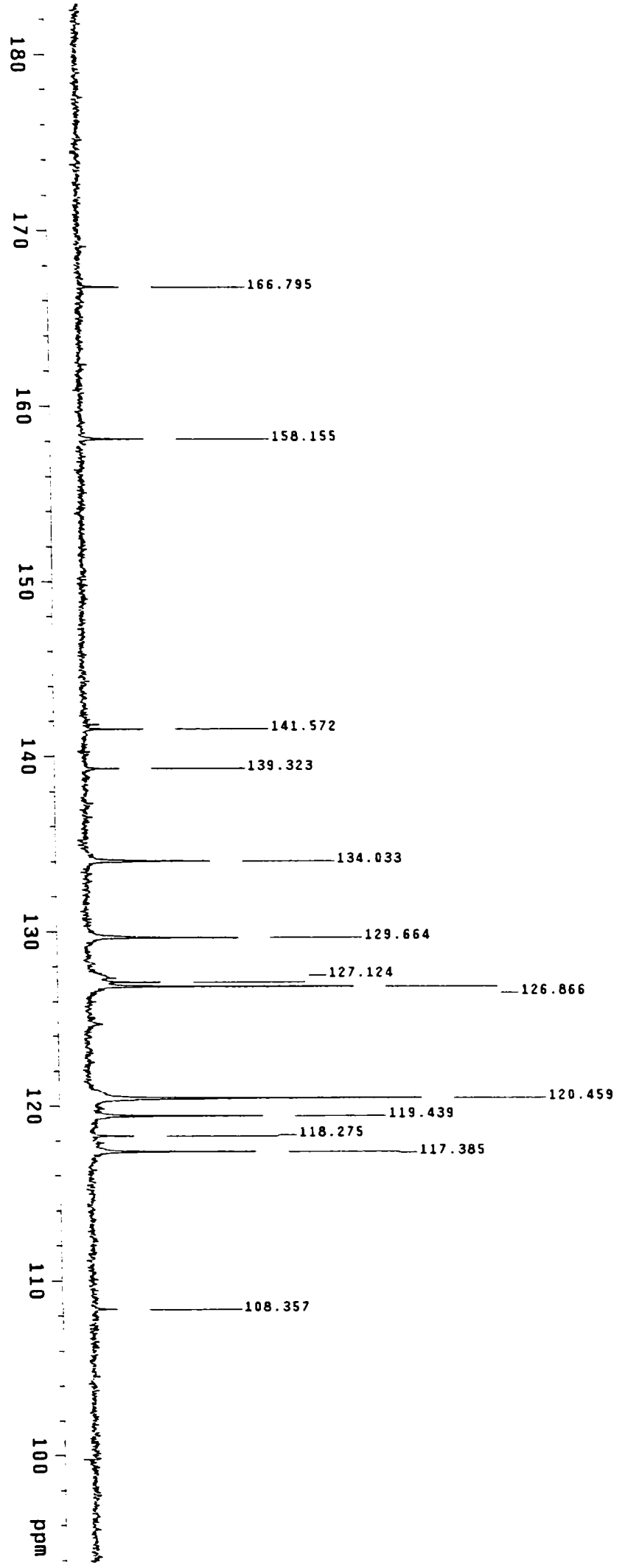
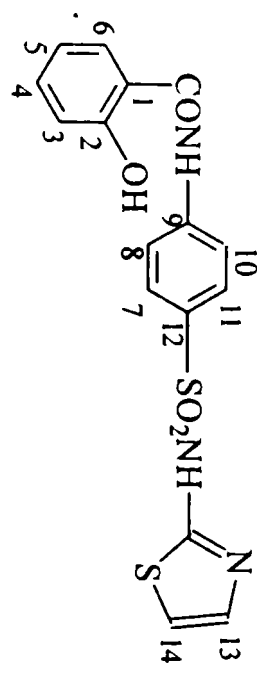
13C OBSERVE
 PROBA Nr. 3
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: 13

Figura 3a. Spectrul ¹H-NMR al com. usului AS-ST



14

Figura 3b. Spectrul ¹³C-NMR al compusului AS-ST



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.600 sec
 Width 20000.0 Hz

OBSERVE C13, 75.4523740
 DECOUPLE H1, 300.0702829
 Power 34 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated

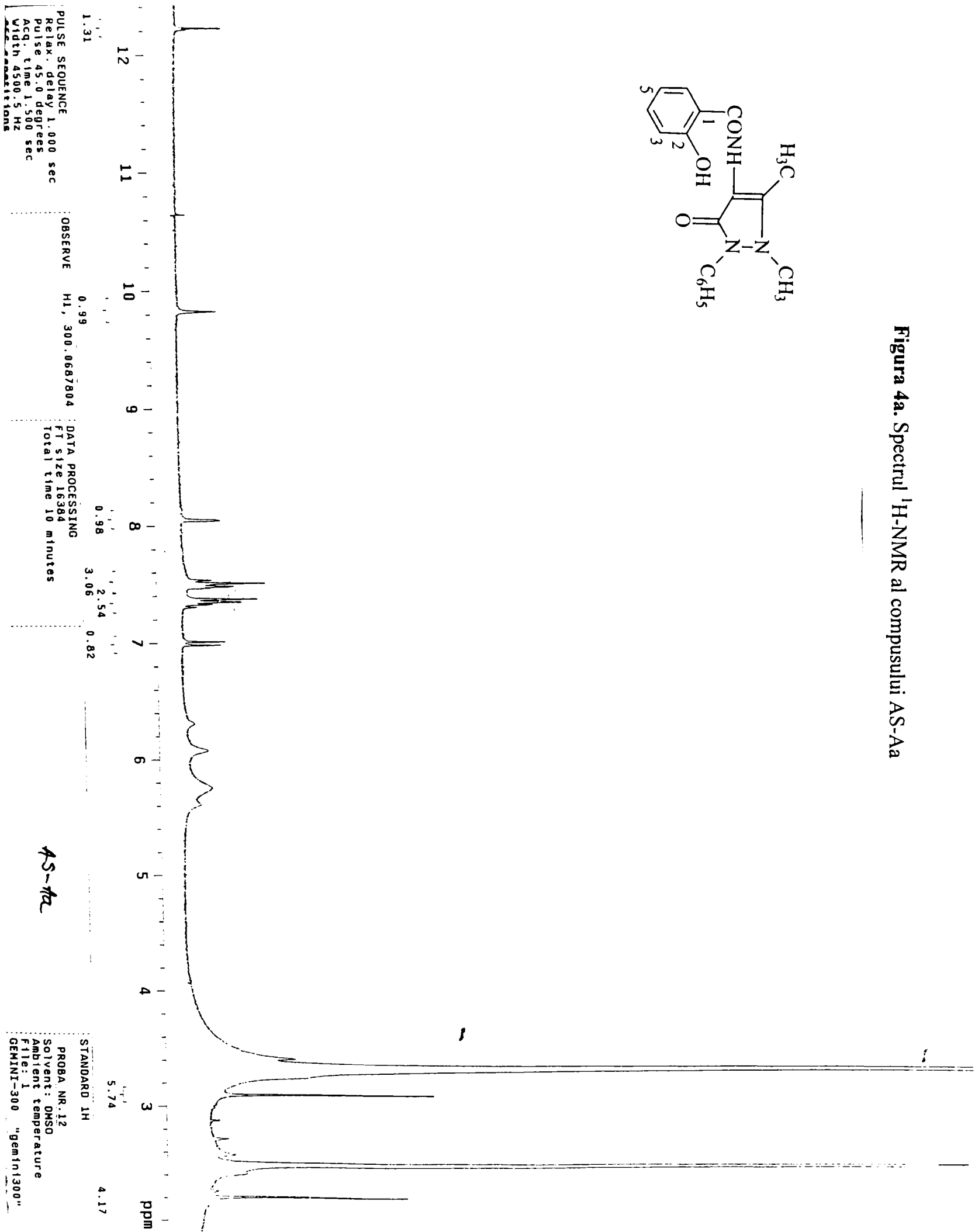
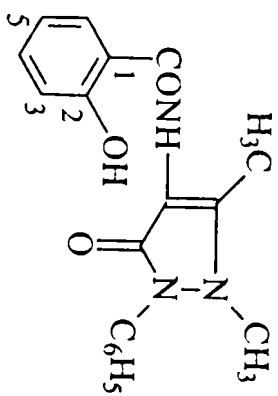
DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 23 minutes

AS-ST

¹³C OBSERVE
 PROBA Nr. 9
 Solvent: DMS
 Ambient temp. rature
 GEMINI-300 "gemini300"

AS-ST

Figura 4a. Spectrul ¹H-NMR al compusului AS-Aa



AS-Aa

AS-

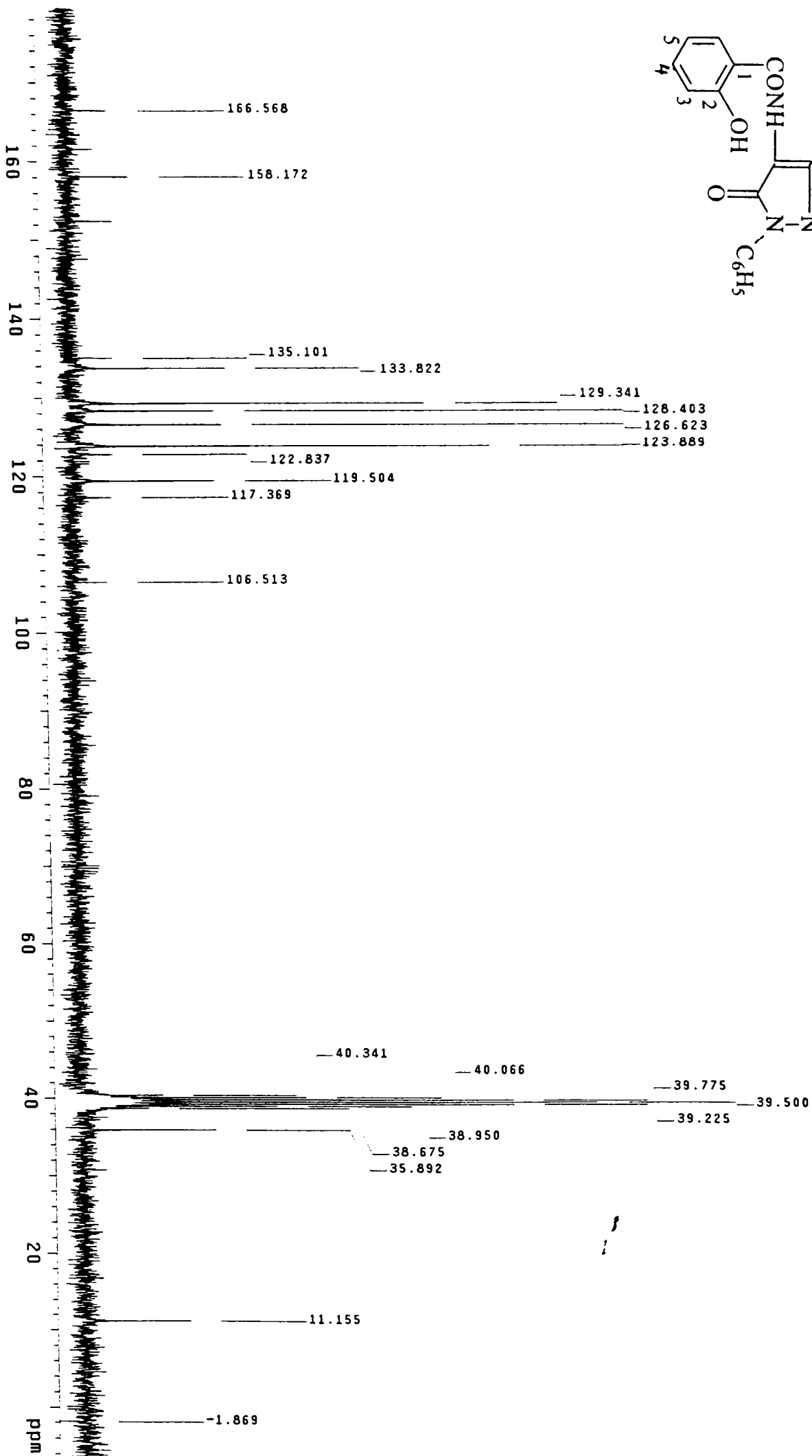
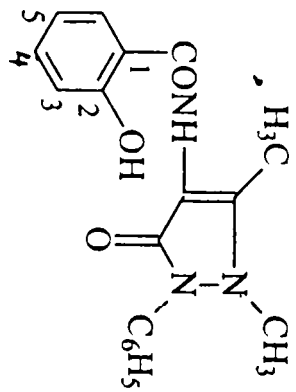


Figura 41 . Spectrul ¹³C-NMR al compusului AS-Aa

PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.680 sec
 000000 0 Hz

OBSERVE C13, 75.4523789
 DECOUPLE H1, 300.0702829
 Power 34 db
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING
 Line Broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 56 minutes

AS-Aa

13C OBSERVE
 PROBA Nr.12
 Solvent: MSO
 Ambient temperature
 File: 13

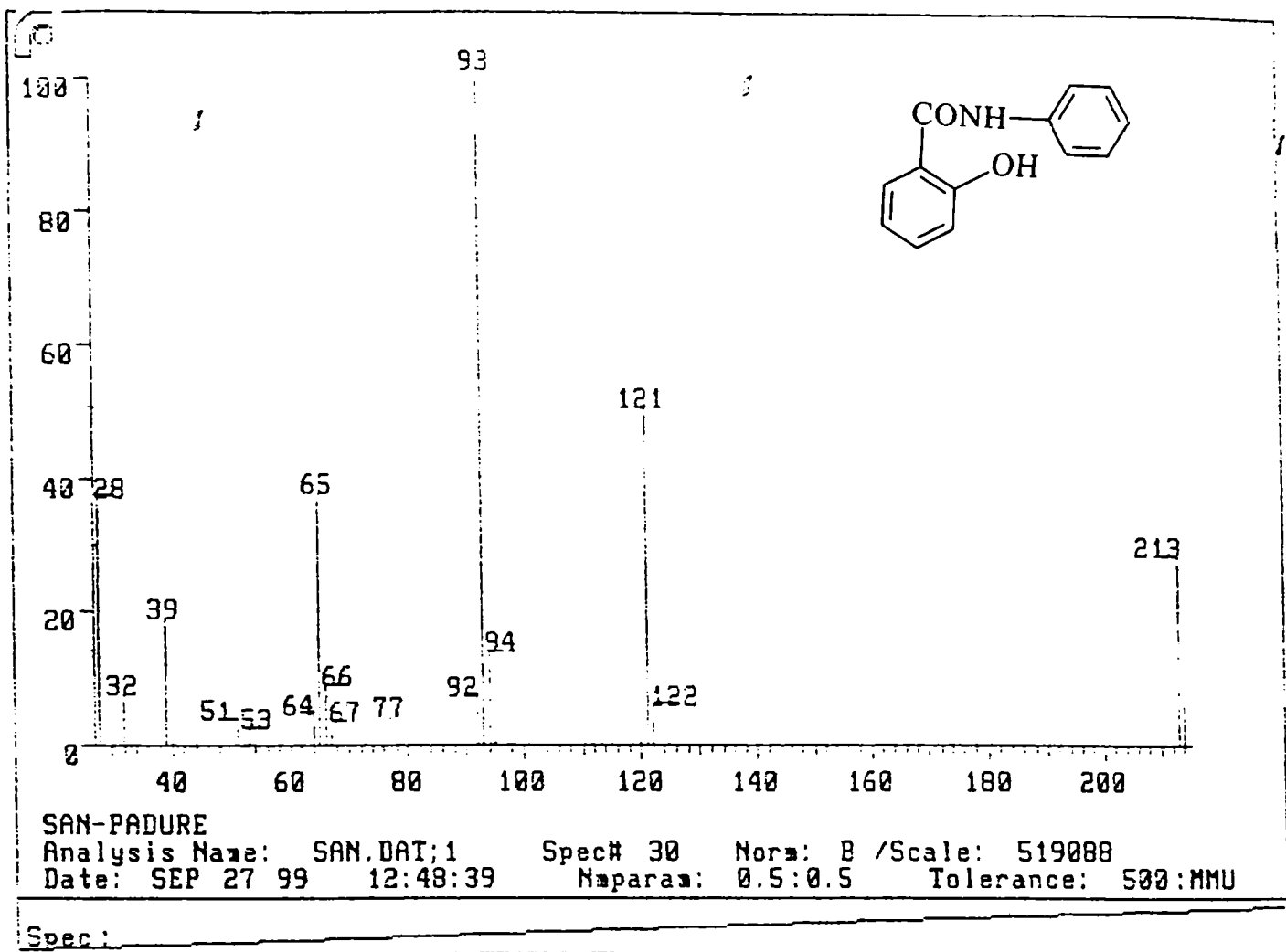
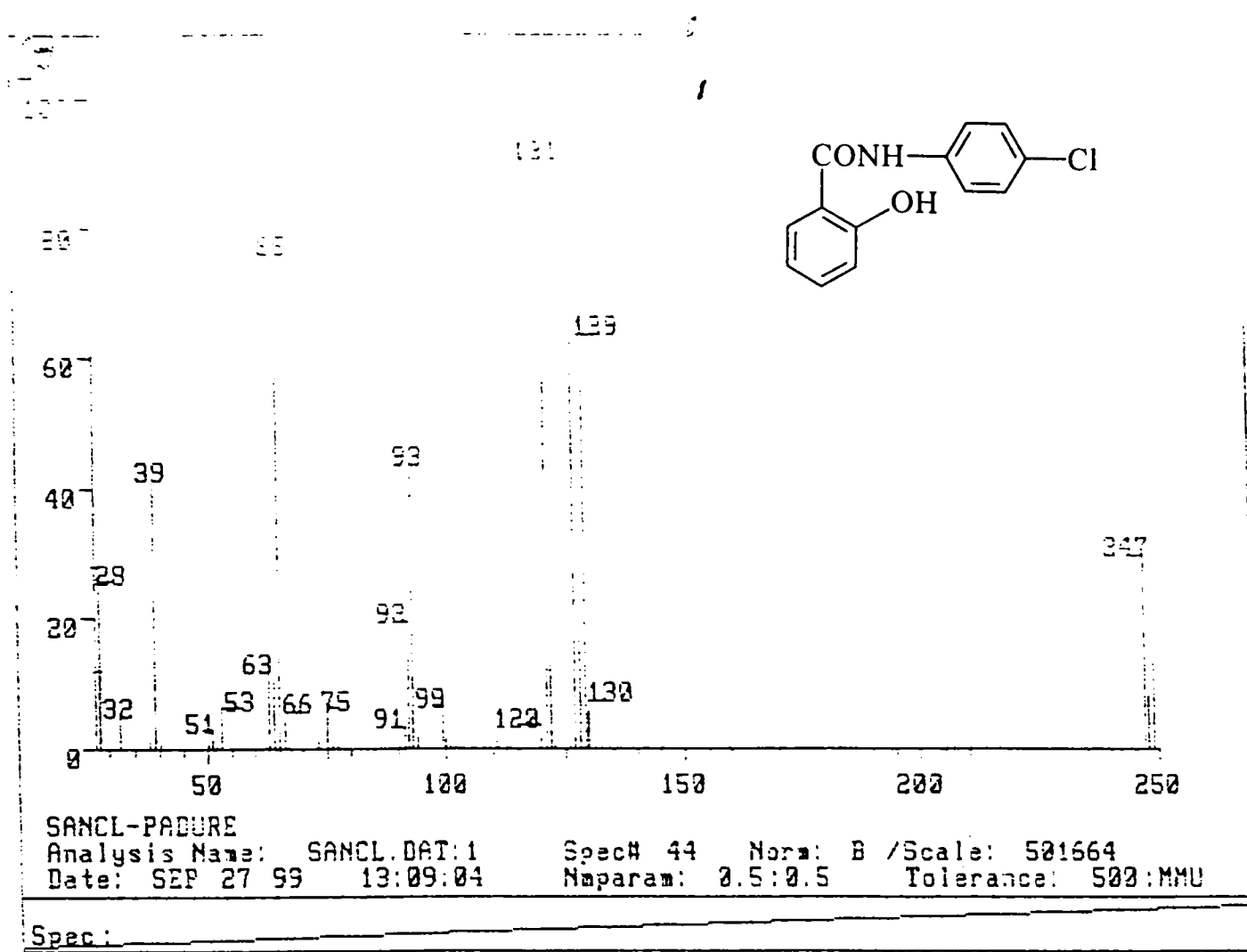
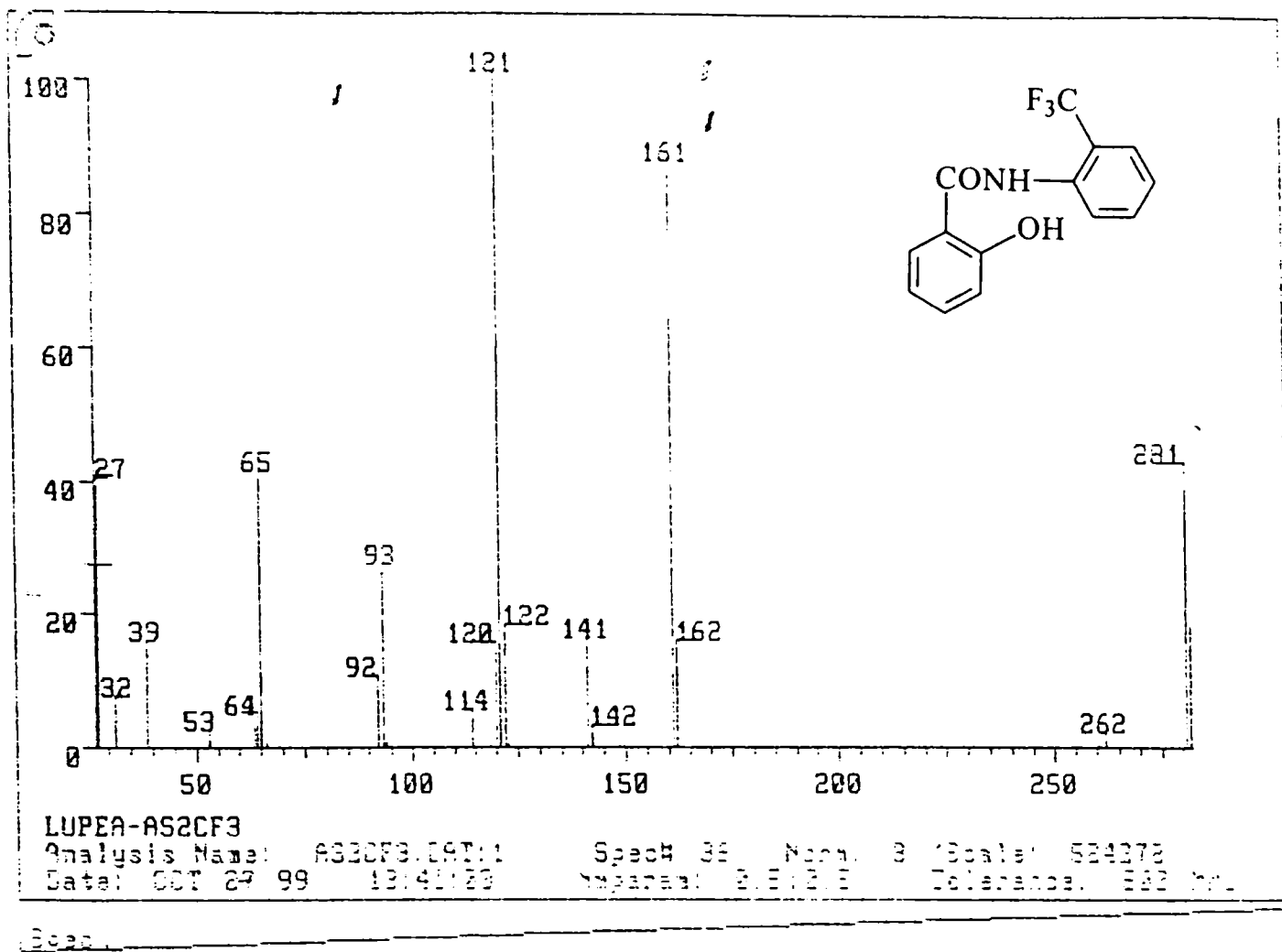


Figura 5. Spectrul de masă al amidei AS-An.



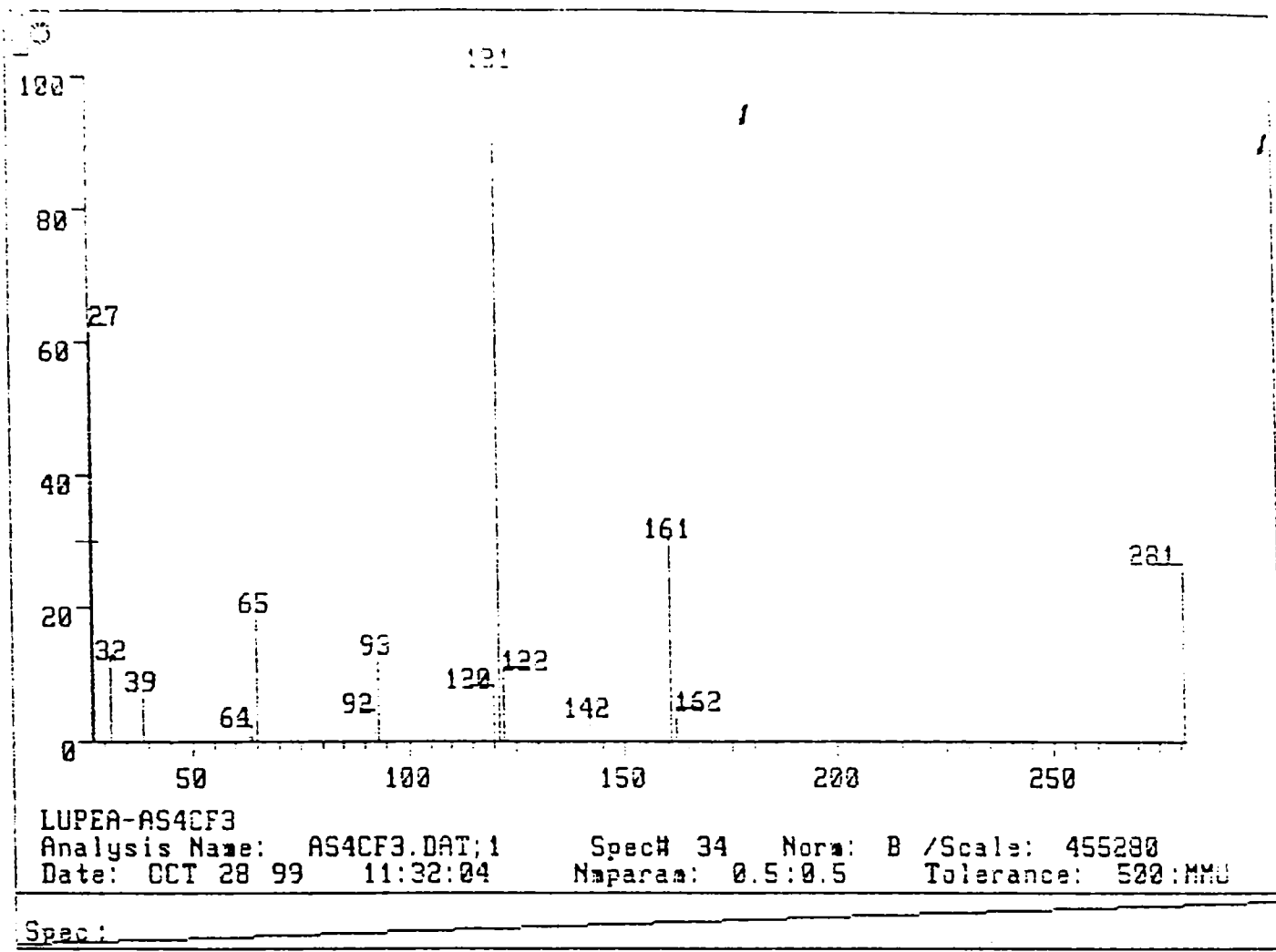
MS (m/e, (abundența relativă, %)): 249 (11), 247 (29), 130 (5), 129 (62), 127 (100), 121 (90), 120 (3), 99 (5), 93 (42), 92 (19), 91 (2), 75 (5), 66 (4), 65 (77), 63 (10), 53 (5), 51 (2), 39 (41), 32 (5), 28 (28)

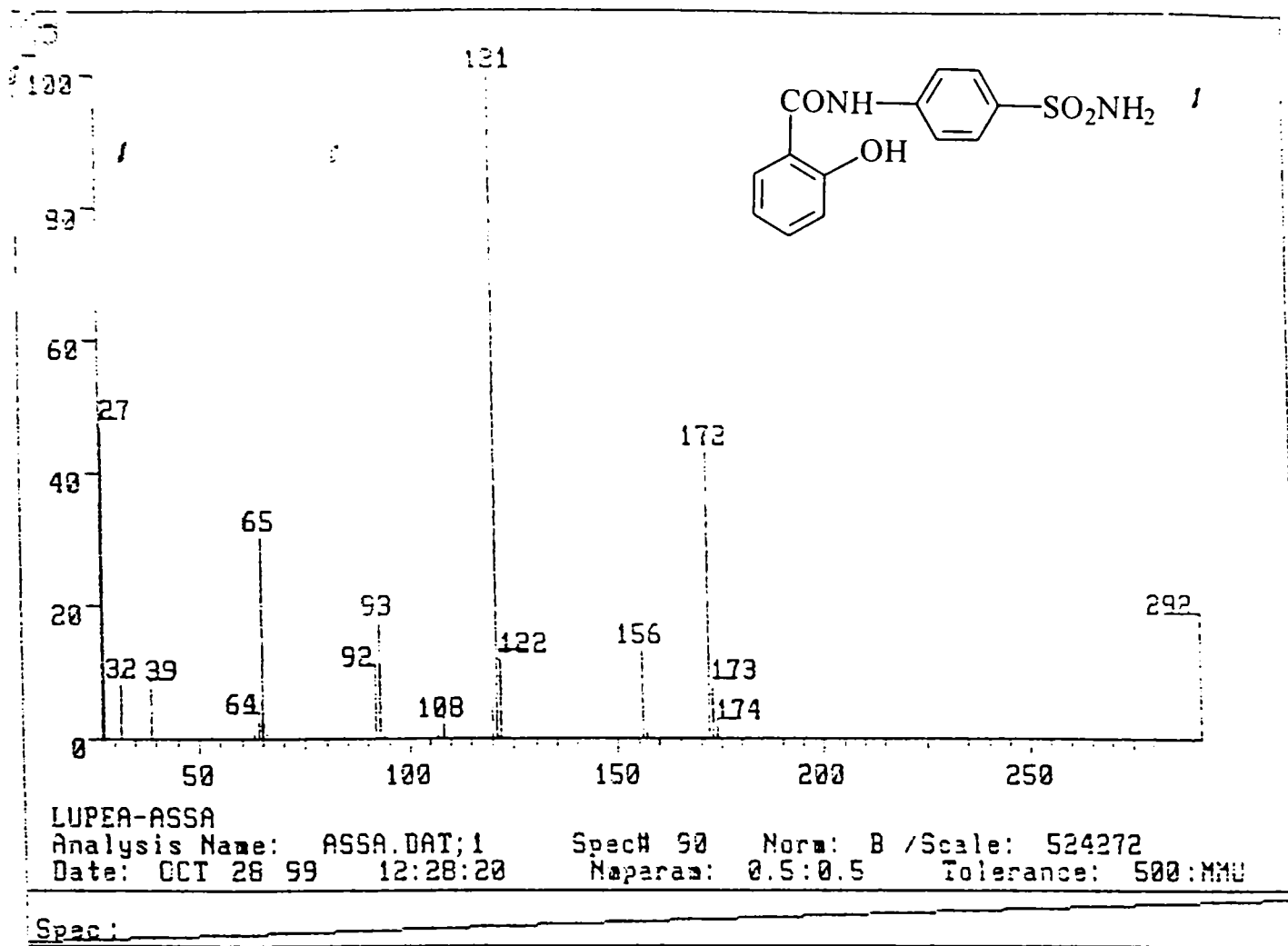
Figura 6. Spectrul de masă al amidei AS-ClAn și atribuirile picurilor de masă



S (m/e, (abundența relativă, %)): 281 (41), 262 (2), 162 (17), 161 (88), 142 (2), 141 (17), 122 (18), 121 (100), 120 (17), 114 (5), 93 (28), 92 (10), 65 (40), 64 (4), 53 (3), 39 (17), 32 (8), 27 (41)

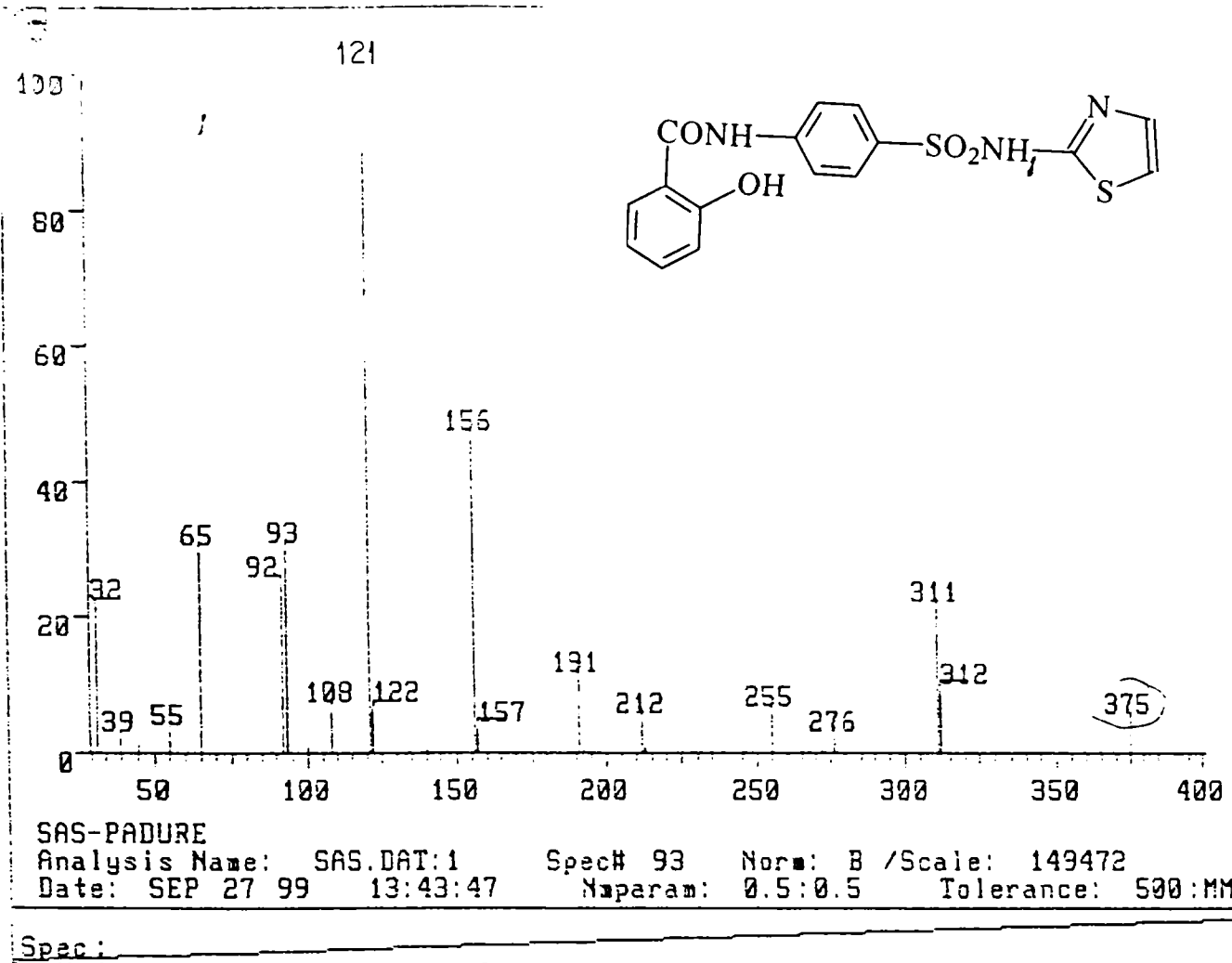
Figura 7. Spectrul de masă al amidei AS-2CF₃An și atribuirile picurilor de masă





MS (m/e, (abundența relativă, %)): 292 (20), 174 (2), 173 (9), 172 (43), 156 (16), 122 (15), 121 (100), 108 (3), 93 (19), 92 (10), 65 (30), 64 (3), 39 (9), 32 (9), 27 (49)

Figura 8. Spectrul de masă al amidei AS-SA și atribuirile picurilor de masă



MS (m/e, (abundența relativă, %)): 375 (5), 312 (10), 311 (22), 276 (2), 255 (6), 212 (5), 191 (12), 157 (4), 156 (47), 122 (7), 121 (100), 108 (7), 93 (31), 92 (30), 65 (31), 55 (2), 39 (2), 32 (22)

Figura 9. Spectrul de masă al amidei AS-ST și atribuirile picurilor de masă

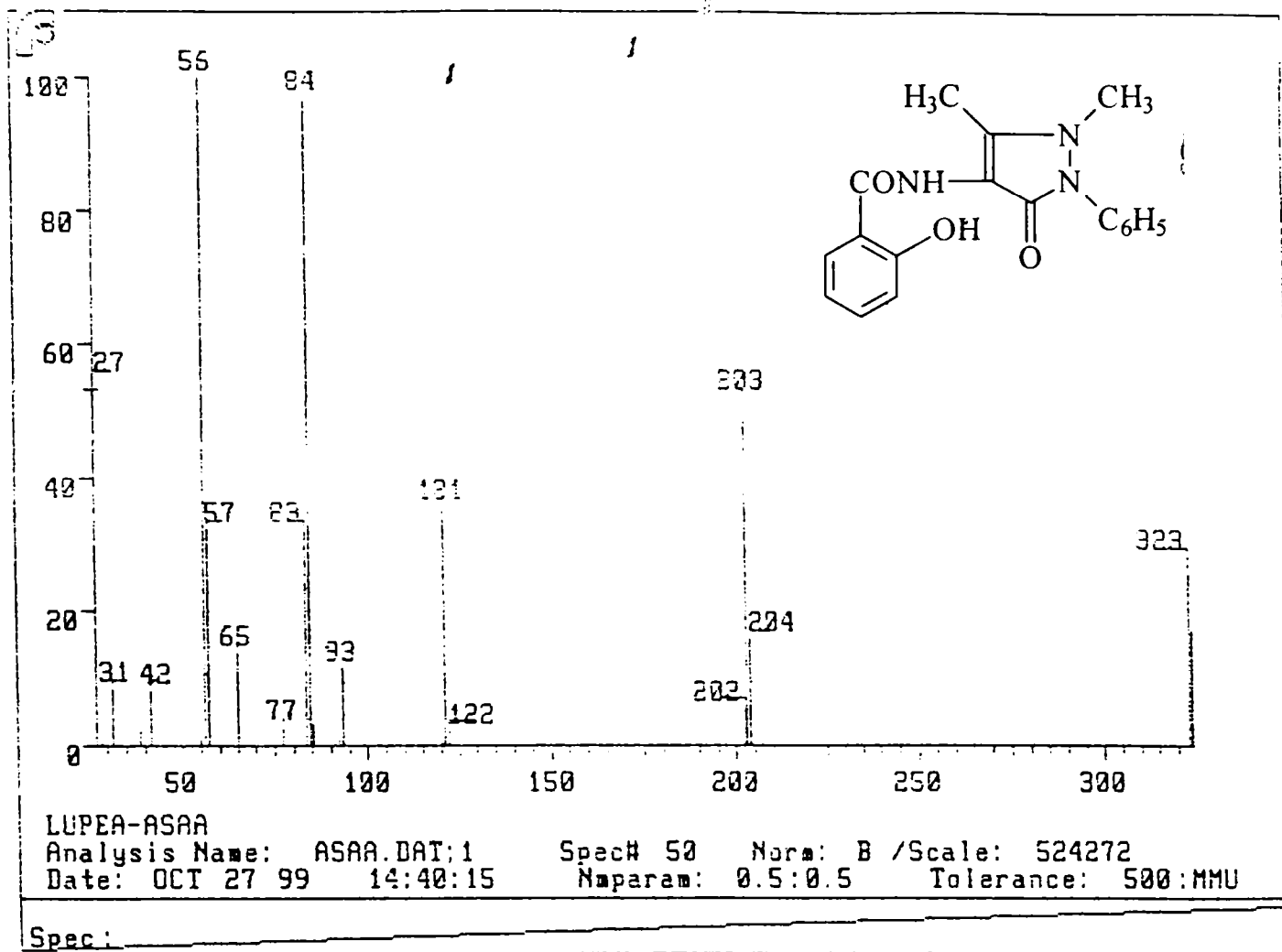
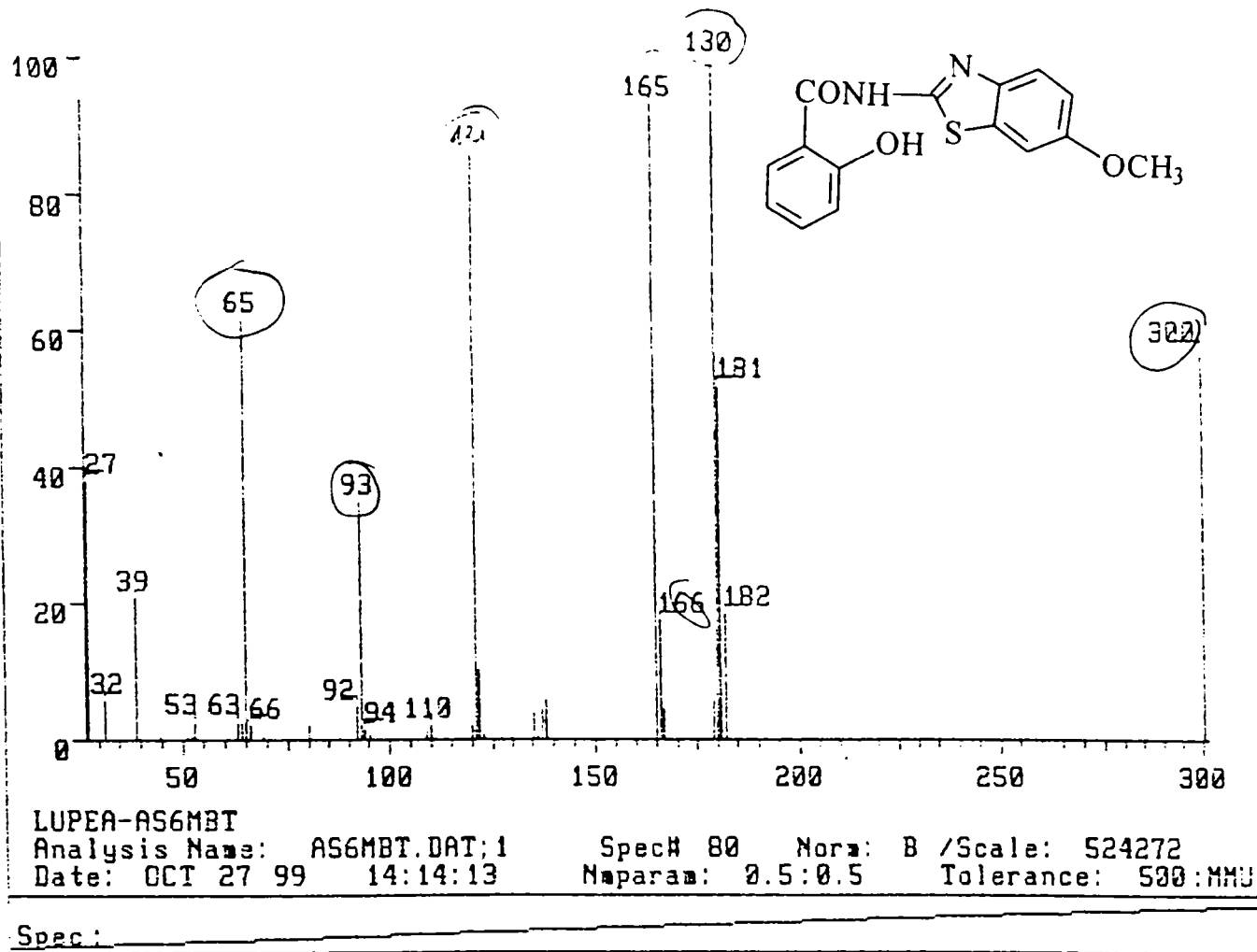


Figura 10. Spectrul de masă al amidei AS-Aa.

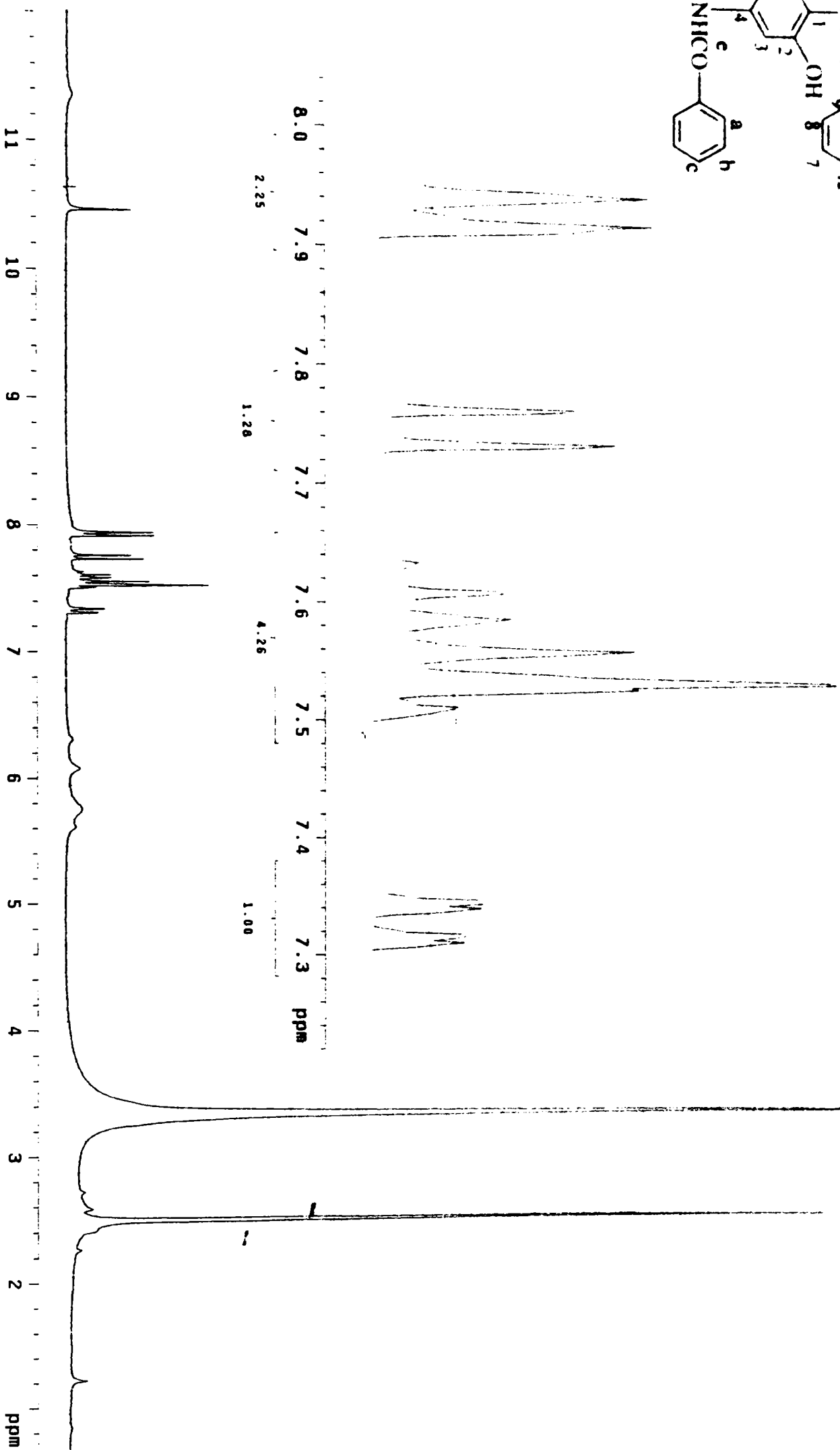
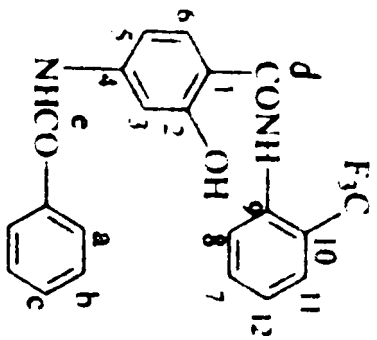


MS (m/e, (abundența relativă, %)): 300 (59), 182 (20), 181 (55), 180 (100), 167 (5), 166 (19), 165 (96), 121 (85), 110 (3), 94 (2), 93 (37), 92 (4), 66 (3), 65 (61), 63 (4), 53 (5), 39 (21), 32 (10), 27 (40)

Figura 11. Spectrul de masă al amidei AS-6MBT și atribuirile picurilor de masă

Figura 12a. Spectrul ¹H-RMN al amidei BzPAS-2CF₃An

BzPA



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.500 sec
 Width 4500.5 Hz

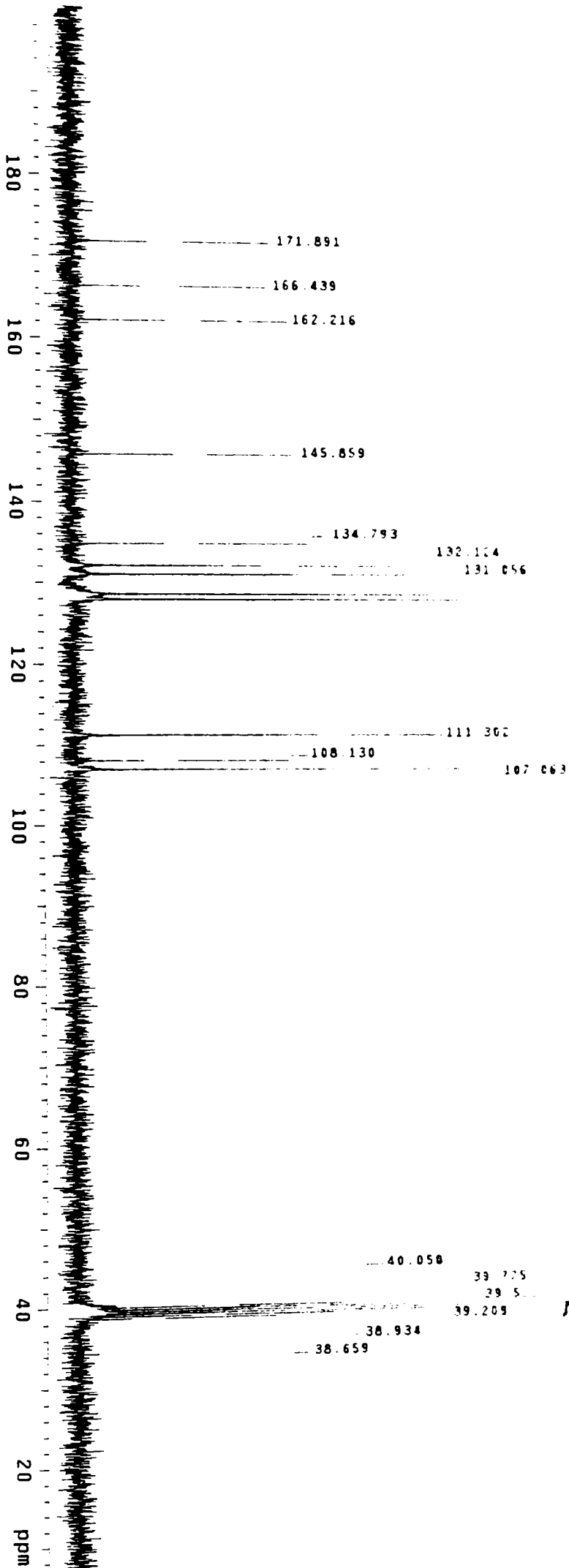
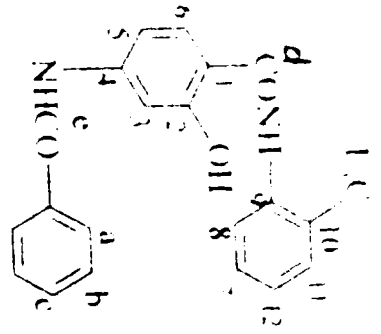
OBSERVE H1, 300.0687804

DATA PROCESSING
 FT size 16384
 Total time 5 minutes

BzPAS-2CF₃An

STANDARD 1H
 PROBA NR.4
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: 1
 GEMINI-300 "gemin1300"

Figura 12b. Spectral ^{13}C -RMN al amidei BzPAS-2C3An



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.00 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.600 sec
 Width 20000.0 Hz

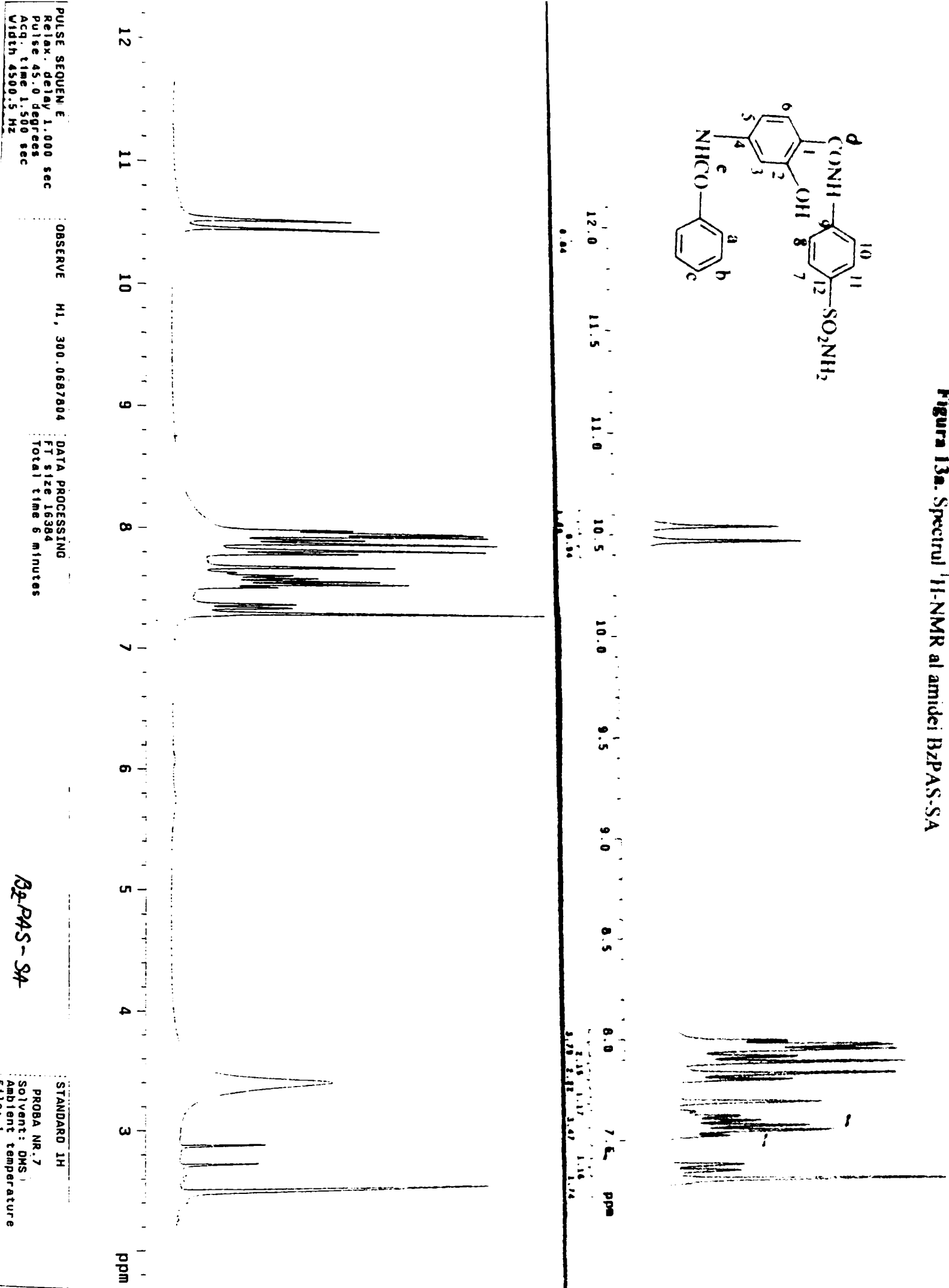
OBSERVE C13, 75.4523777
 DECOUPLE H1, 300.0702829
 Power 34 dB
 continuously on
 VOLTZ-16 modulated

DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 11 minutes

BzPAS-2C3An

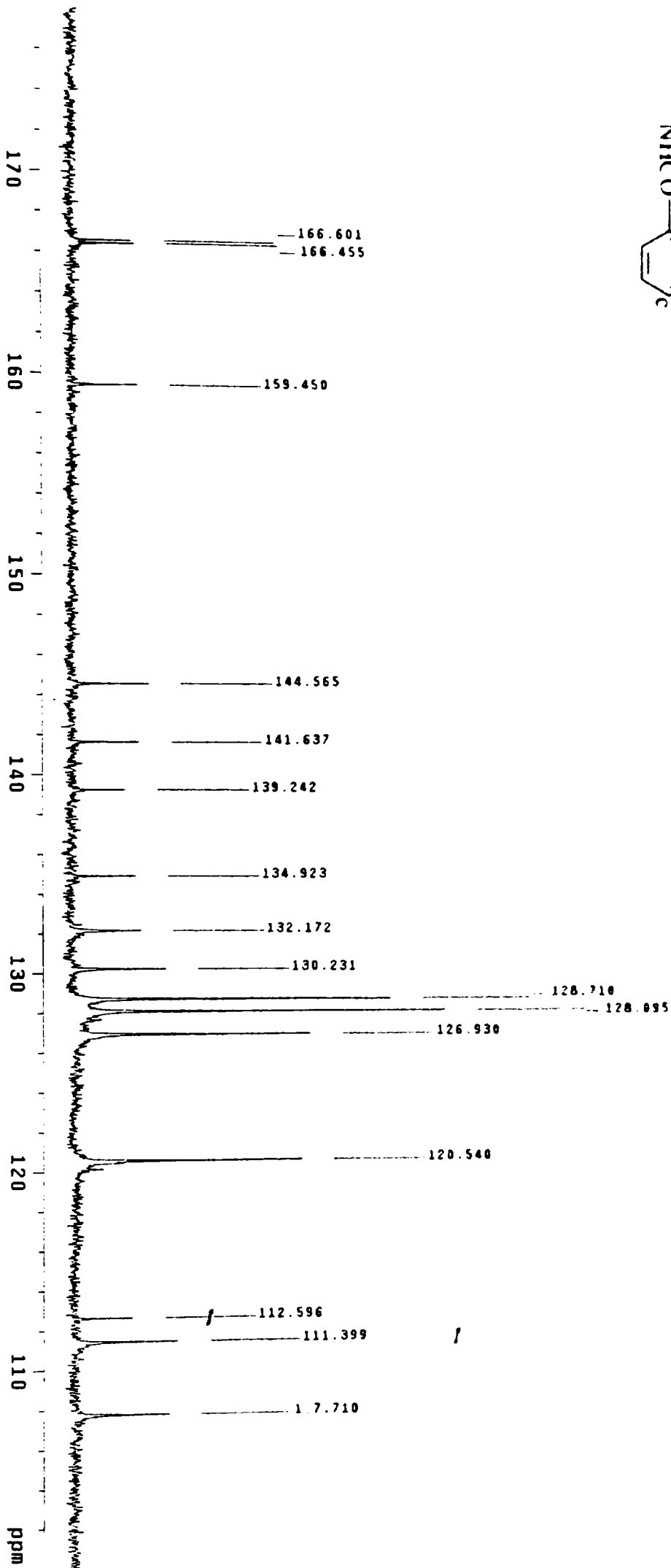
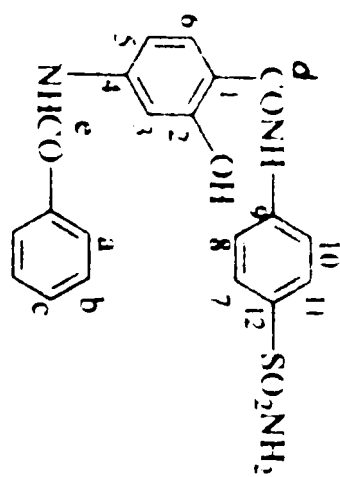
13C OBSERVE
 PROBA Nr. 4
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: 13
 GEMINI-300 "osain1300"

Figura 13a. Spectrul ¹H-NMR al amidei BzPAS-SA



BzPAS-SA

Figura 13b. Spectrul ^{13}C -NMR al amidei BzPAS-SA



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.00 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.600 s/c
 Width 20000.0 Hz

OBSERVE C13, 75.4523716
 DECOUPLE H1, 300.0702629
 Power 34 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated

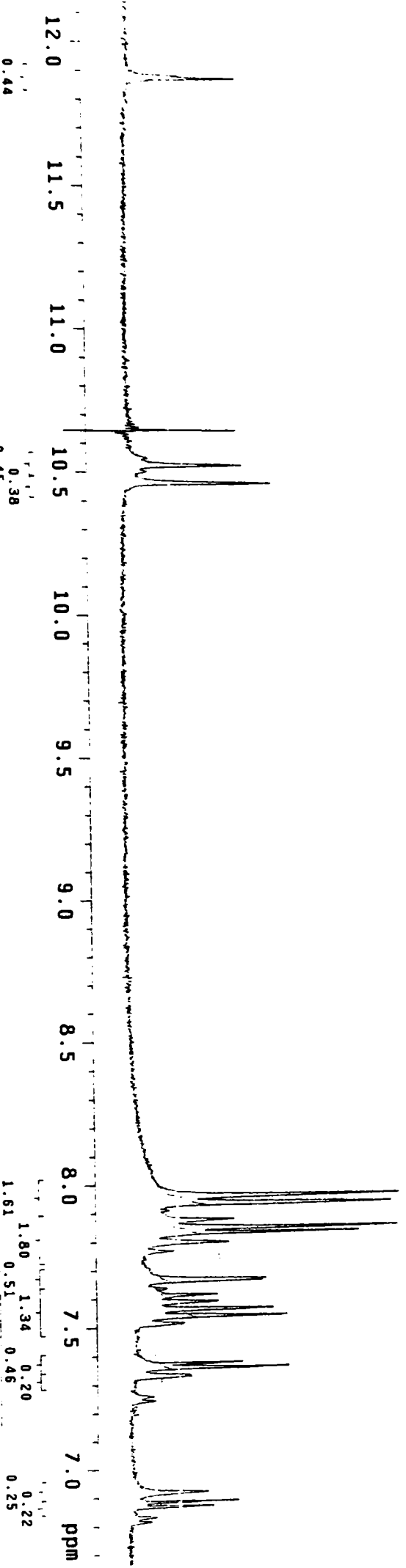
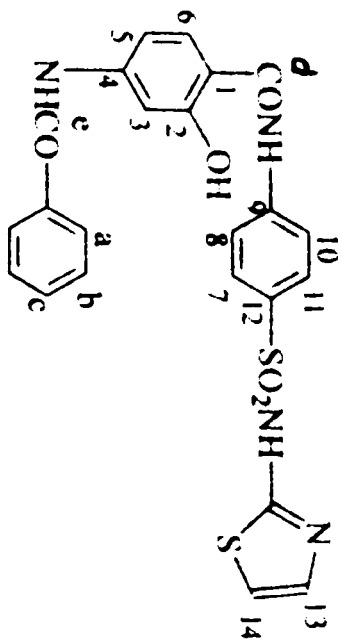
DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 5 minutes

BzPAS-SA

13C OBSERVE
 PROBA NR. 7
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: 13
 GEMINI-300 "gemin1300"

BzPAS

Figura 14a. Spectrul ¹H-NMR al amidei BzPAS-ST



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.500 sec
 Width 6600 Hz

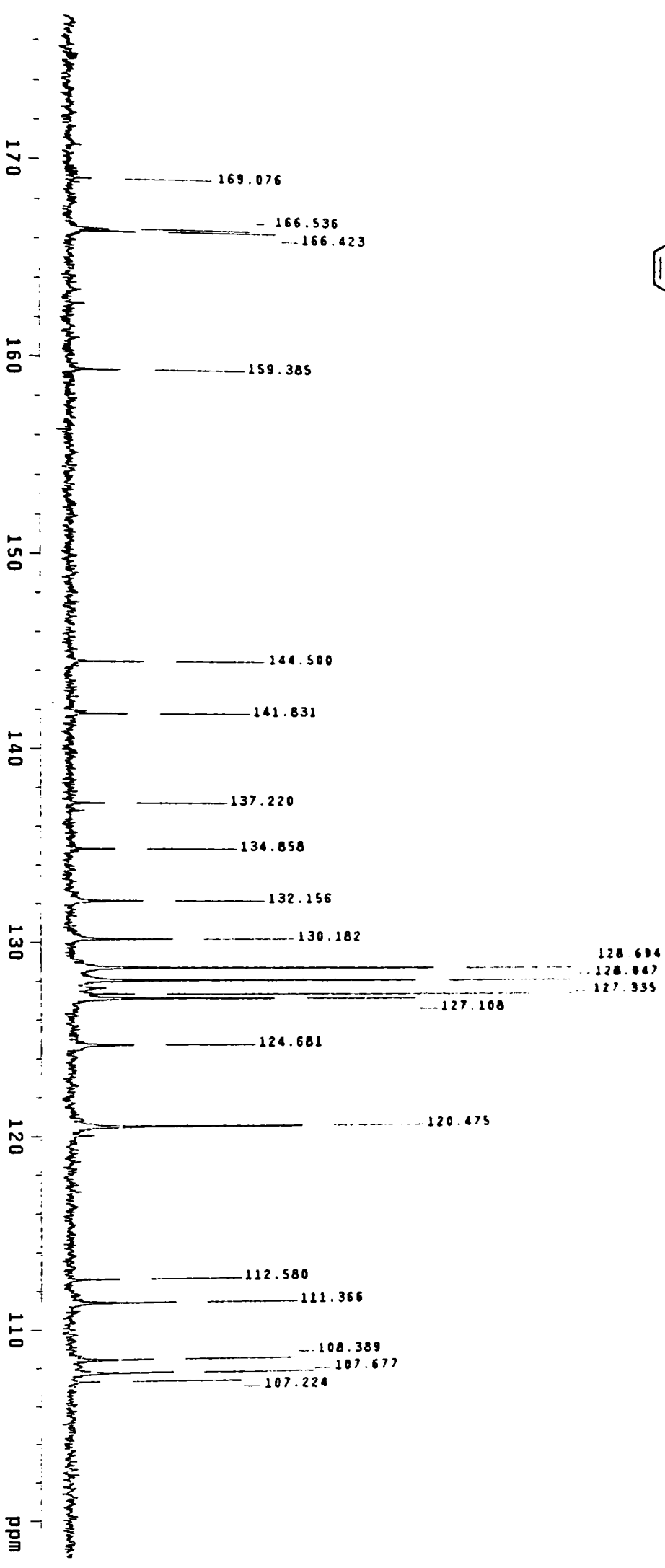
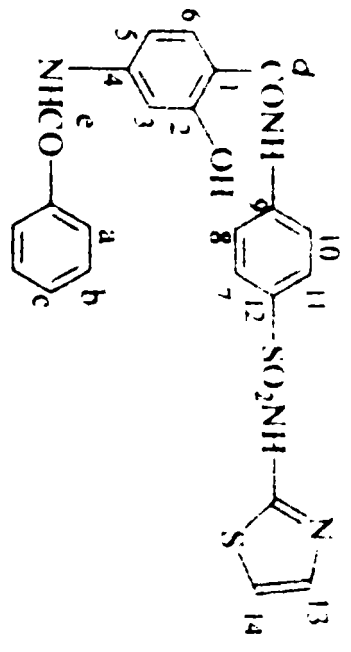
OBSERVE H1, 300.0687804
 DATA PROCESSING
 FT size 16384
 Total time 6 minutes

BzPAS-ST

PROBA NR. 8
 Solvent: DMSO
 Ambient temp rature
 File: 1
 300.0687804

BzPAS-ST

Figura 14b. Spectrul ¹³C-NMR al amidei BzPAS-ST



PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.000 sec
 Pulse 30.0 degrees
 Acq. time 0.600 sec
 Width 20000.0 Hz

OBSERVE C13, 75.4523740
 DECOUPLE H1, 300.0702629
 POWER 34 dB
 CONTINUOUSLY ON
 WALTZ-16 modulated

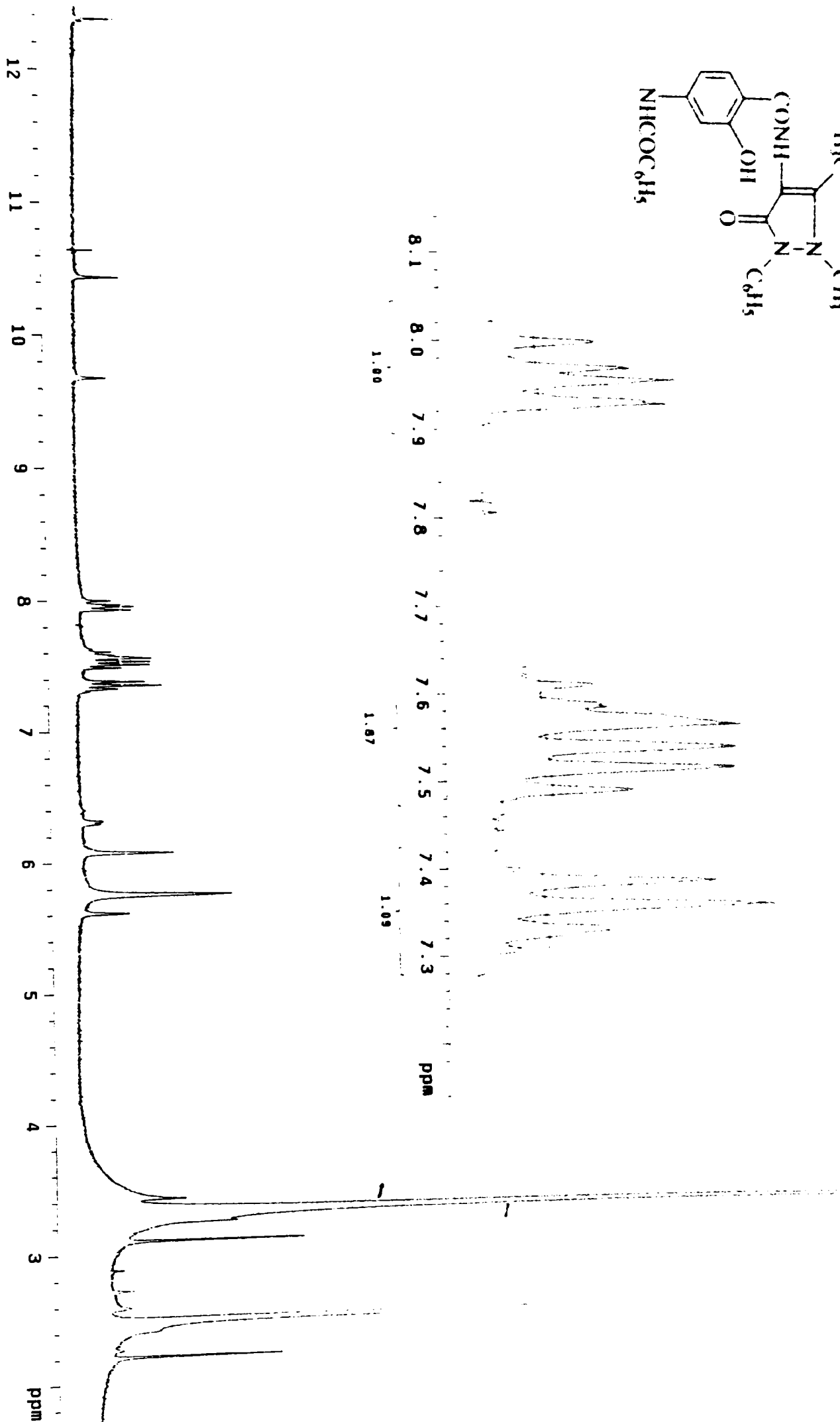
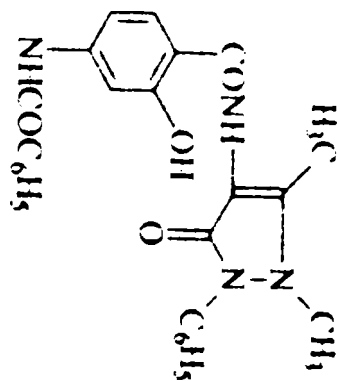
DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 28 minutes

BzPAS-ST

¹³C OBSERVE
 PROBA Nr. 8
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 GEMINI-300 "gemini300"

Figura 15a. Spectrul ¹H-NMR al amidei BZPAS-Aa

BZP



PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.500 sec
Width 4500.5 Hz

OBSERVE H1, 300.0687004

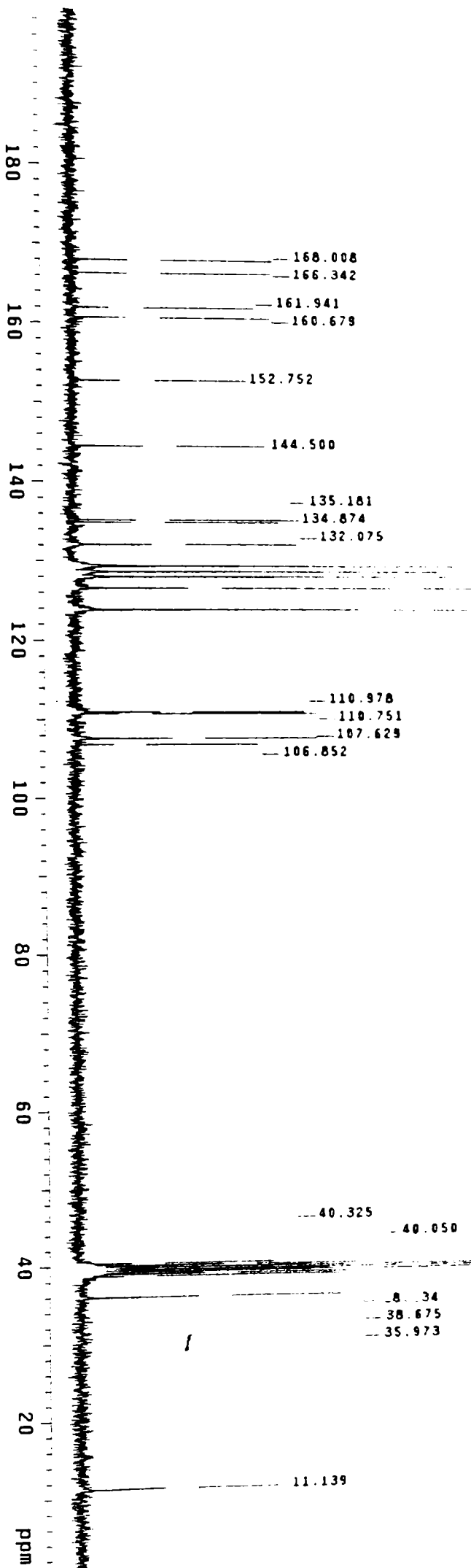
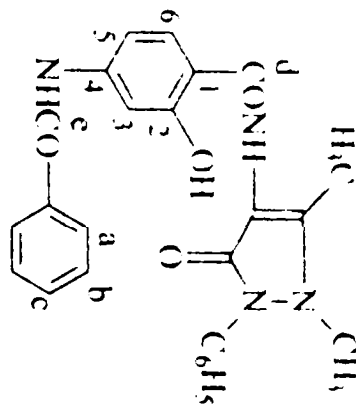
DATA PROCESSING
FT size 16384
Total time 6 minutes

BZPAS-Aa

STANDARD 1H

PROBA NR.13
Solvent: DMSO
Ambient temperature
File: 1
RFMT: 1500 "000101000"

Figura 15b Spectral ¹³C-NMR al amidei B2PAS-Aa



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.600 sec
 Width 20000.0 Hz

OBSERVE C13, 75.4523777
 DECOUPLE H1, 300.0702829
 Power 34 dB
 Continuously on
 VOLT-16 modulated

DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 28 minutes

B2PAS-Aa

13C OBSERVE

PROBA Nr. 13
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: 13
 GEMINI-300, "gpr101300"

B2PAS-Aa

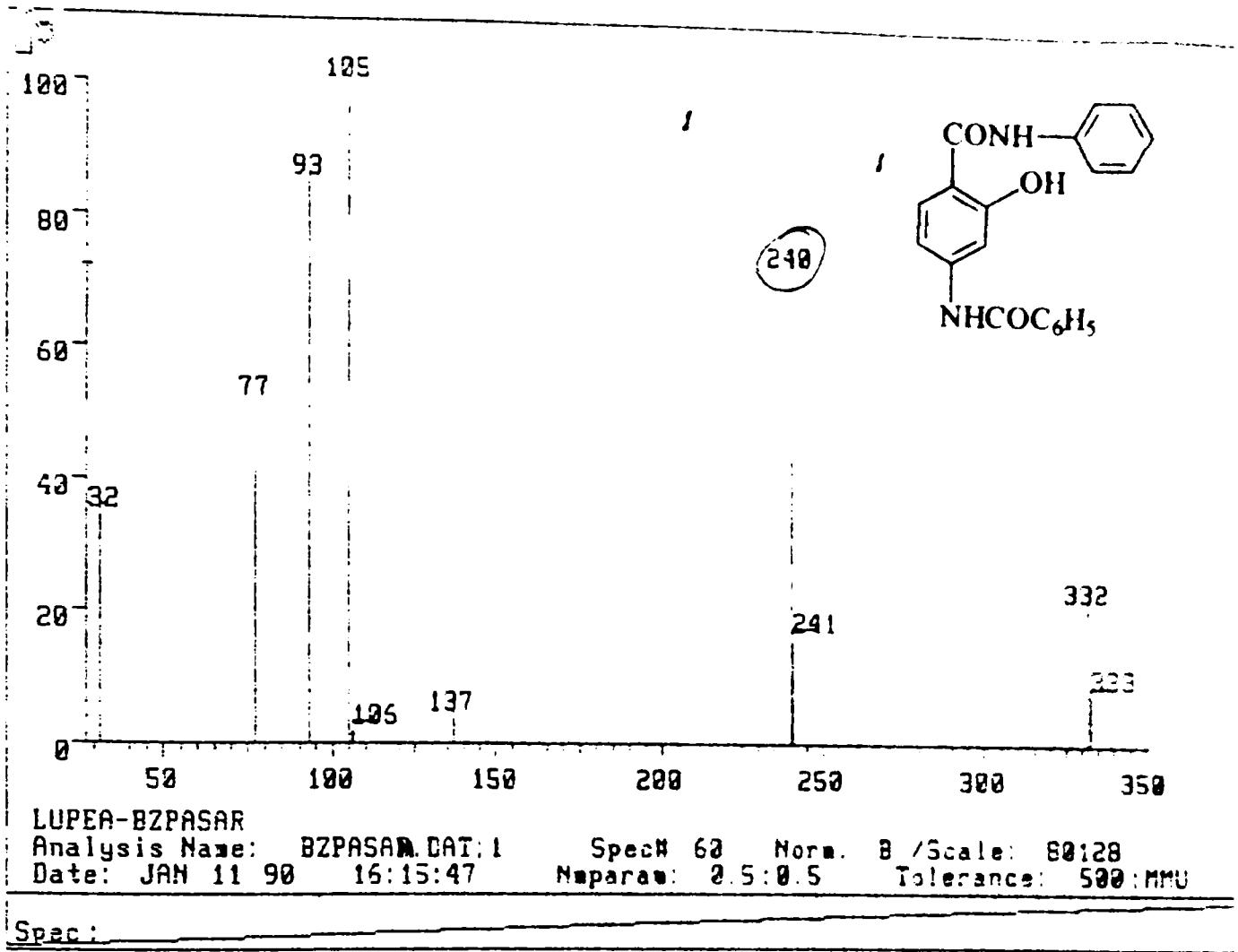
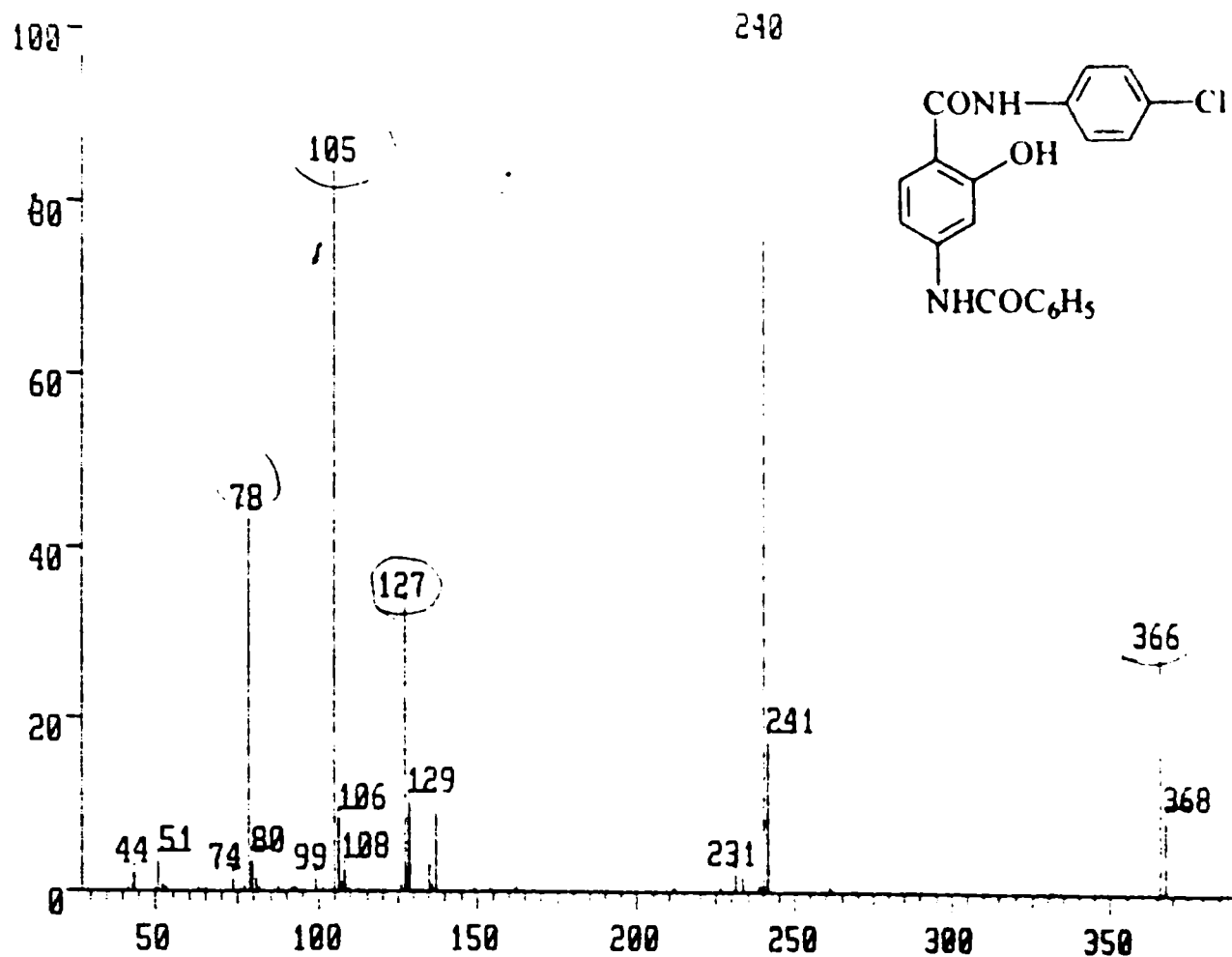


Figura 16. Spectrul de masă al amidei. Bz Pas-An.



BZPACLAR-M. PADURE

Analysis Name: BZPACLAR.DAT;1

Spec# 42 Norm: B /Scale: 82624

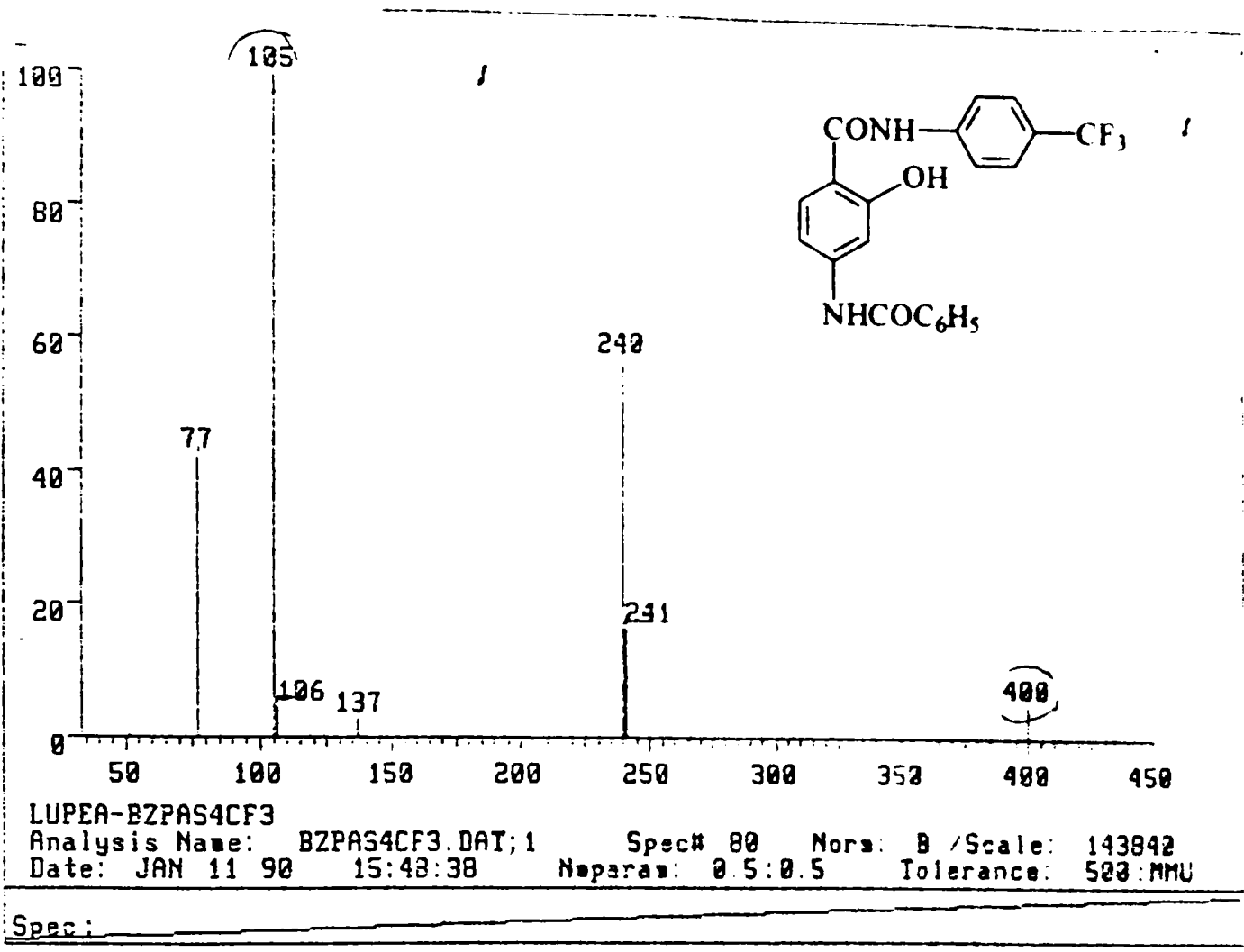
Date: MAY 11 01 14:18:16

Numaram: 0.5:0.5 Tolerance: 500:MMU

Spec:

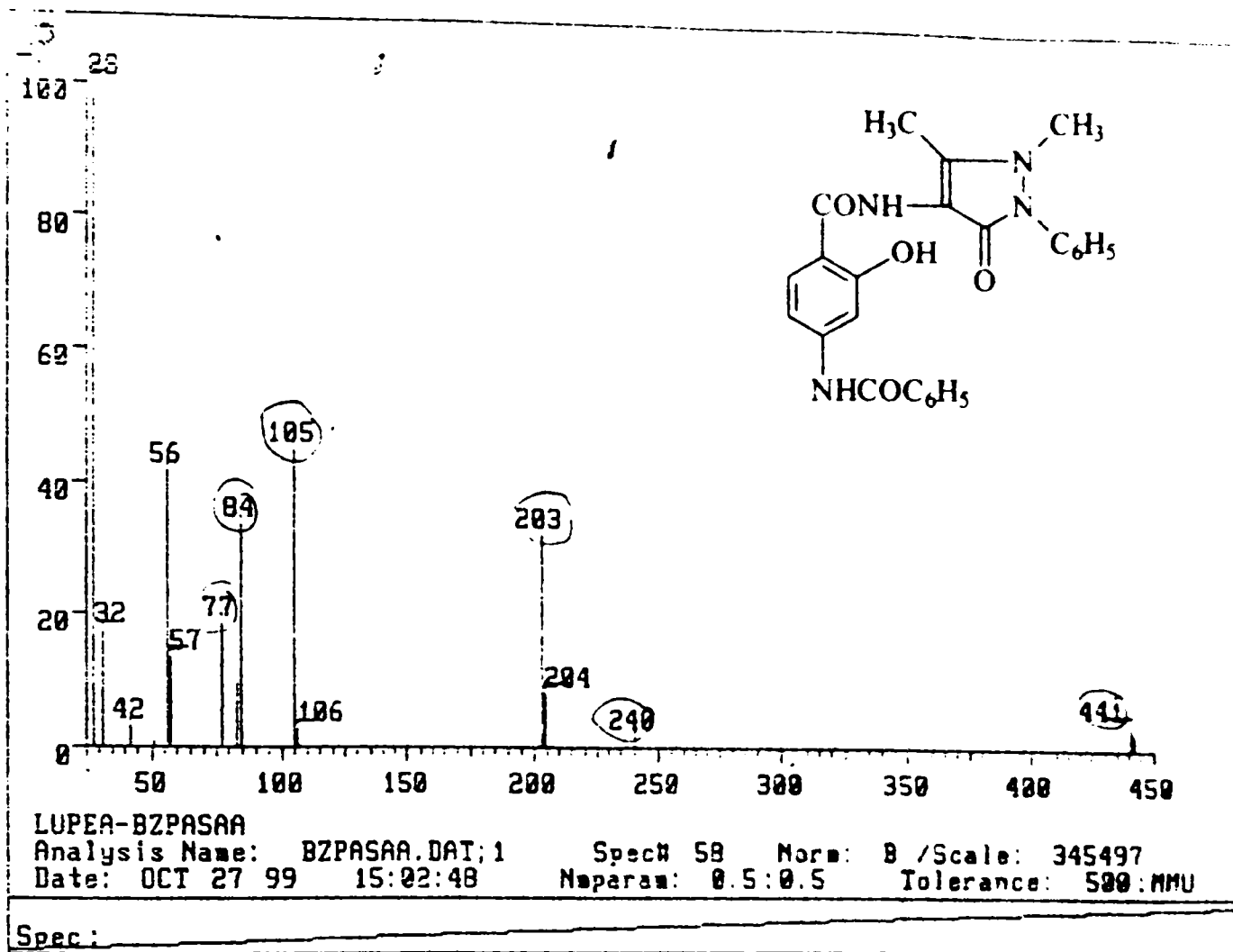
MS (m/e, (abundența relativă, %)): 368 (11), 366 (29), 241 (18), 240 (100), 231 (3), 129 (12), 127 (36), 108 (5), 106 (10), 105 (85), 99 (2), 80 (5), 78 (46), 74 (3), 51 (5), 44 (5)

Figura 17. Spectrul de masă al amidei BzPAS-ClAN și atribuirea picurilor de masă



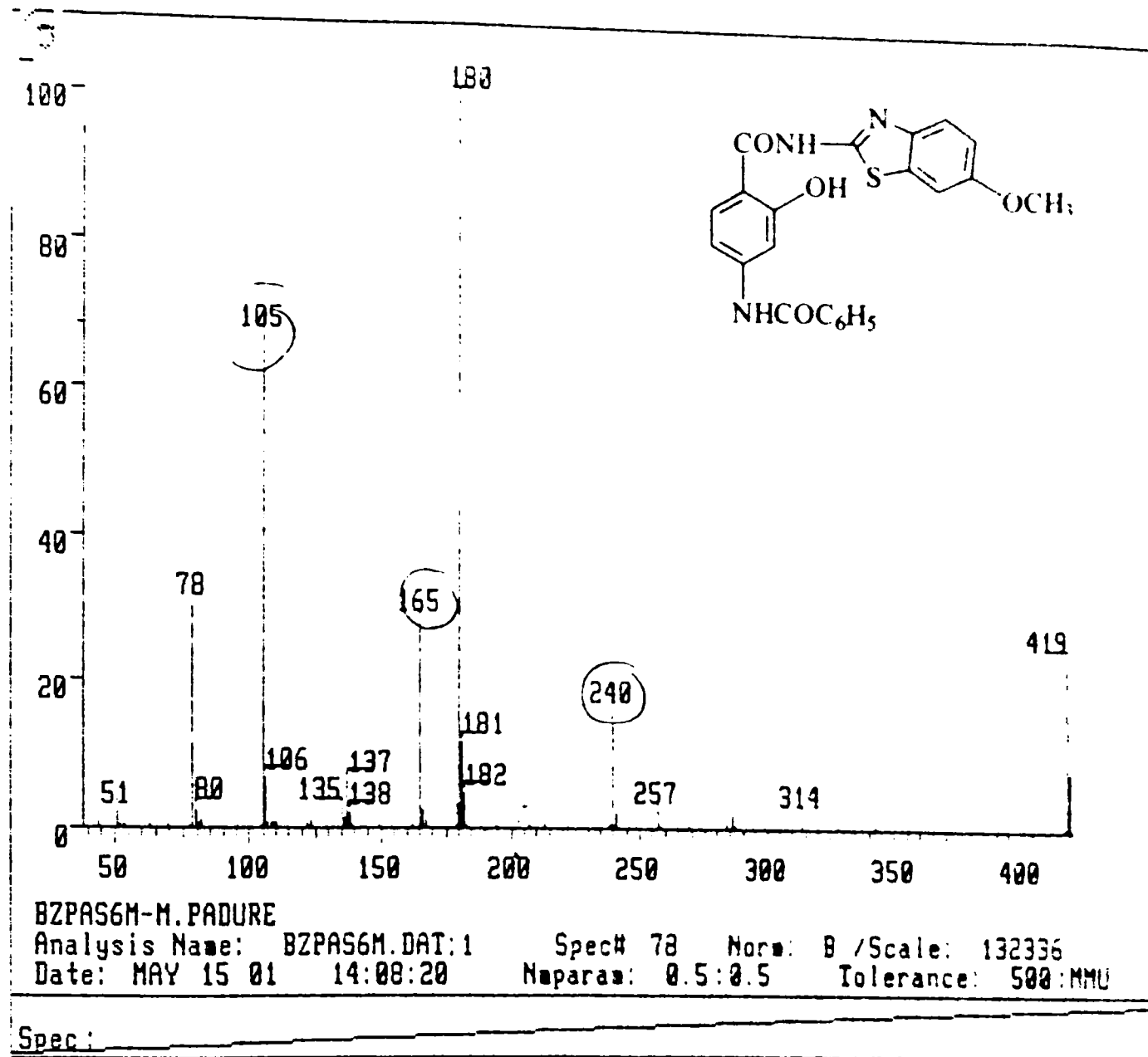
MS (m/e, (abundența relativă, %)): 400 (8), 241 (19), 240 (59), 137 (2), 106 (4), 105 (100), 77 (42)

Figura 18. Spectrul de masă al amidei BzPAS-4CF₃An și atribuirea picurilor de masă



MS (m/e, (abundența relativă, %)): 441 (5), 240 (4), 204 (9), 203 (35), 106 (4), 105 (44), 84 (37), 83 (10), 77 (19), 57 (17), 56 (42), 42 (4), 32 (19), 28 (100)

Figura 19. Spectrul de masă al amidei BzPAS-Aa și atribuirea picurilor de masă

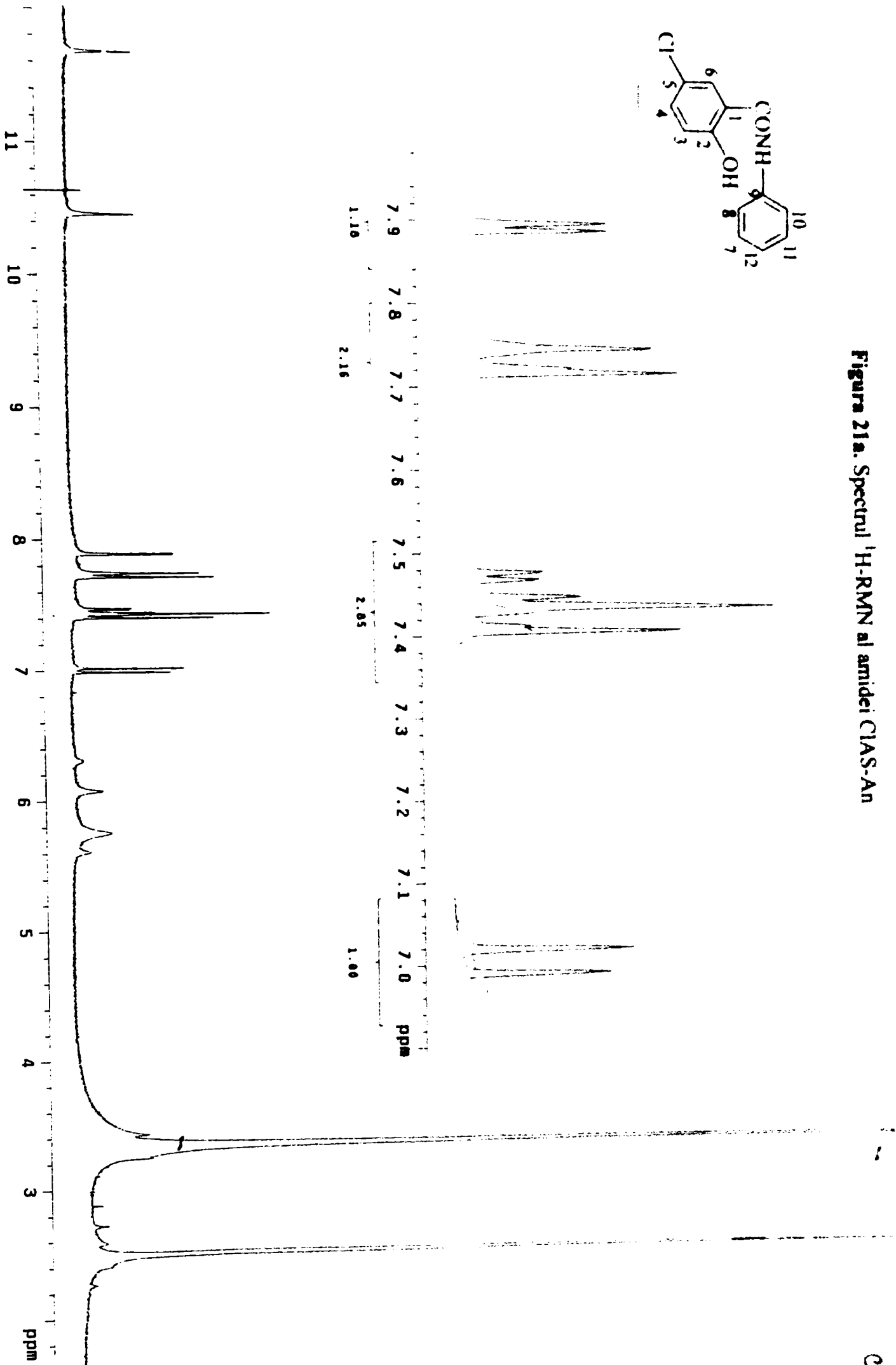
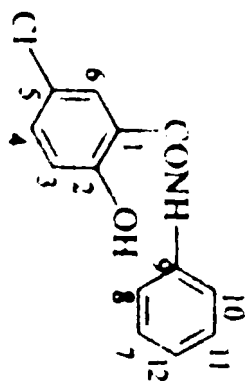


MS (m/e, (abundența relativă, %)): 419 (24), 314 (4), 257 (4), 241 (2), 240 (17), 182 (6), 181 (12), 180 (100), 167 (1), 166 (2), 165 (29), 138 (4), 137 (7), 135 (4), 106 (7), 105 (68), 80 (4), 78 (30), 51 (4)

Figura 20. Spectrul de masă al amidei BzPAS-MBT și atribuirea picurilor de masă

Figura 21a. Spectrul ¹H-RMN al amidei CIAS-An

CIAS-An



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.500 sec
 Width 4500.5 Hz

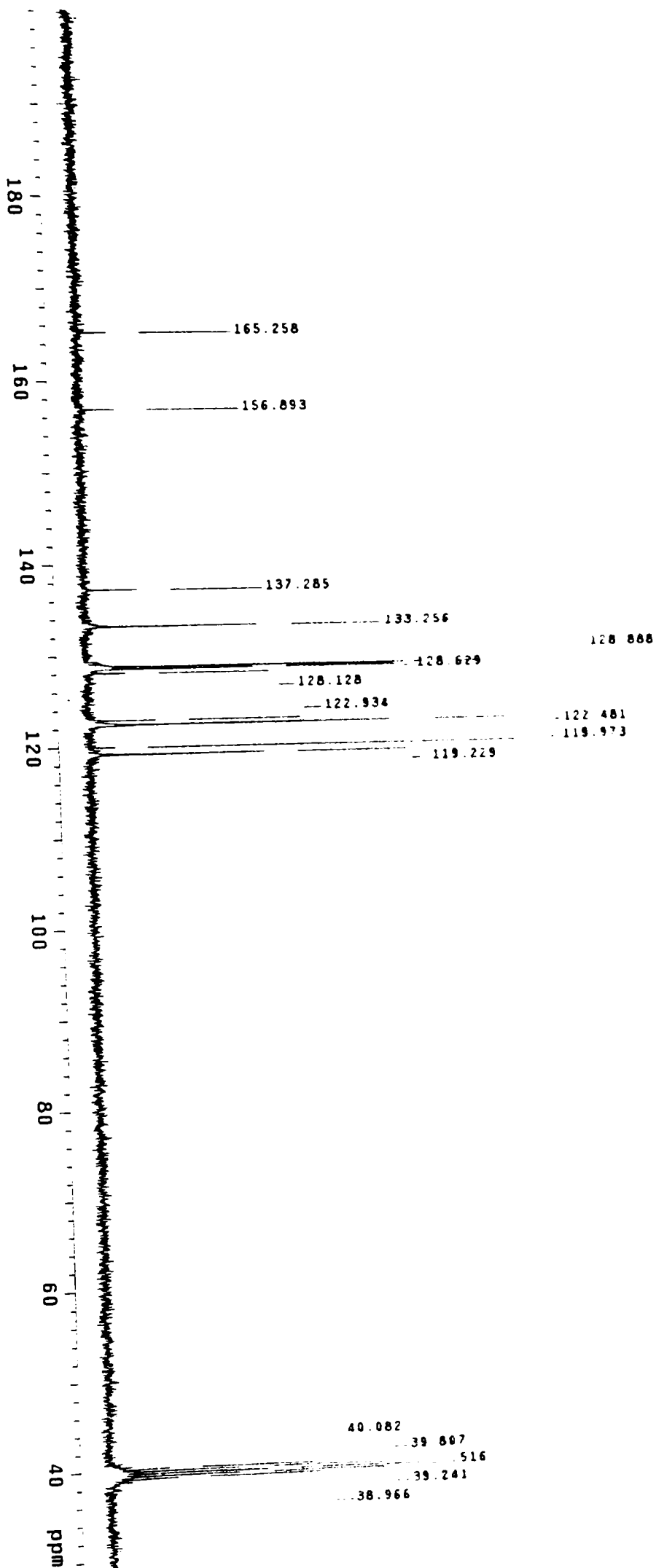
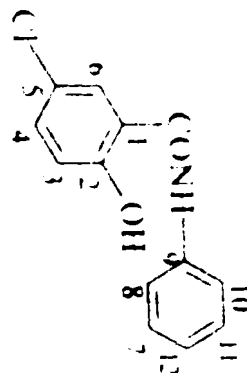
OBSERVE H1, 300.0667804

DATA PROCESSING
 FT size 16384
 Total time 3 minutes

CIAS-An

STANDARD 1H
 PROB. NR. 1
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: 1
 GEMINI-300 "gemini300"

Figura 21b. Spectrul ¹³C-RMN al amidei CLAS-An



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.600 sec
 Width 200000.0 Hz

OBSERVE C13, 75.4523765
 DECOUPLE H1, 300.0702829
 Power 34 dB
 continuously on
 VOLTZ-16 modulated

DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 18 minutes

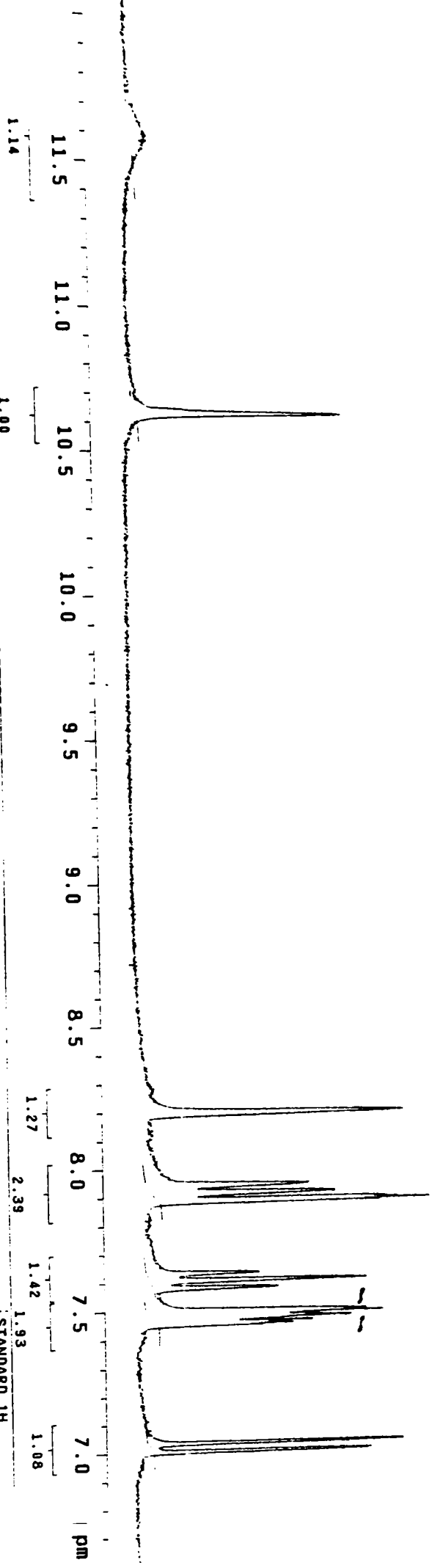
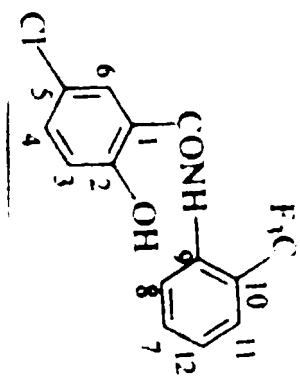
CLAS-An

¹³C OBSERVE

PROBA Nr. 1
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: 13
 GEMINI-300 "gemint300"

Figura 22a. Spectrul ¹H-NMR al amidei CLAS-2CF₃AN

CLAS-2C



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.500 sec
 Width 5588.5 Hz

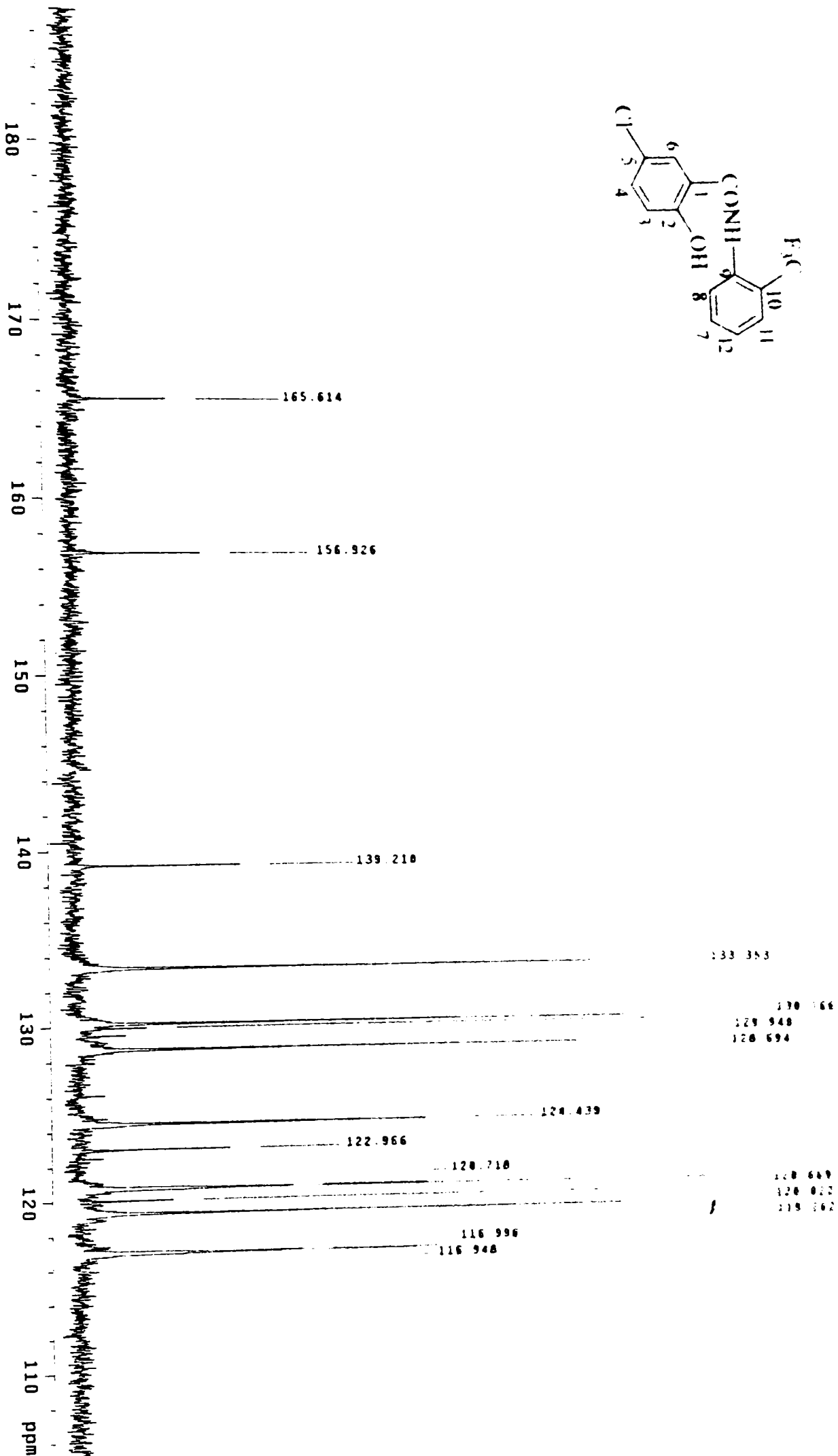
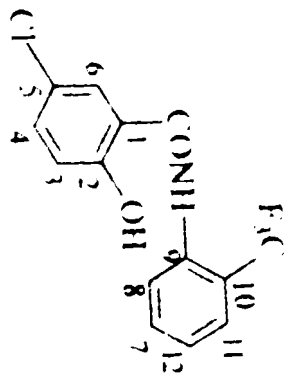
OBSERVE M1, 300.0687804

DATA PROCESSING
 FT size 16384
 Total time 4 minutes

CLAS-2CF₃AN

STANDARD 1H
 PROB: NR.2
 SOLVENT: DMSO
 Ambient temperature
 File: 1
 GEMINI-300 "gemini300"

Figura 22b. Spectrul ¹³C-NMR al amidei CLAS-2CF₃Am



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.600 sec
 Width 28800.0 Hz

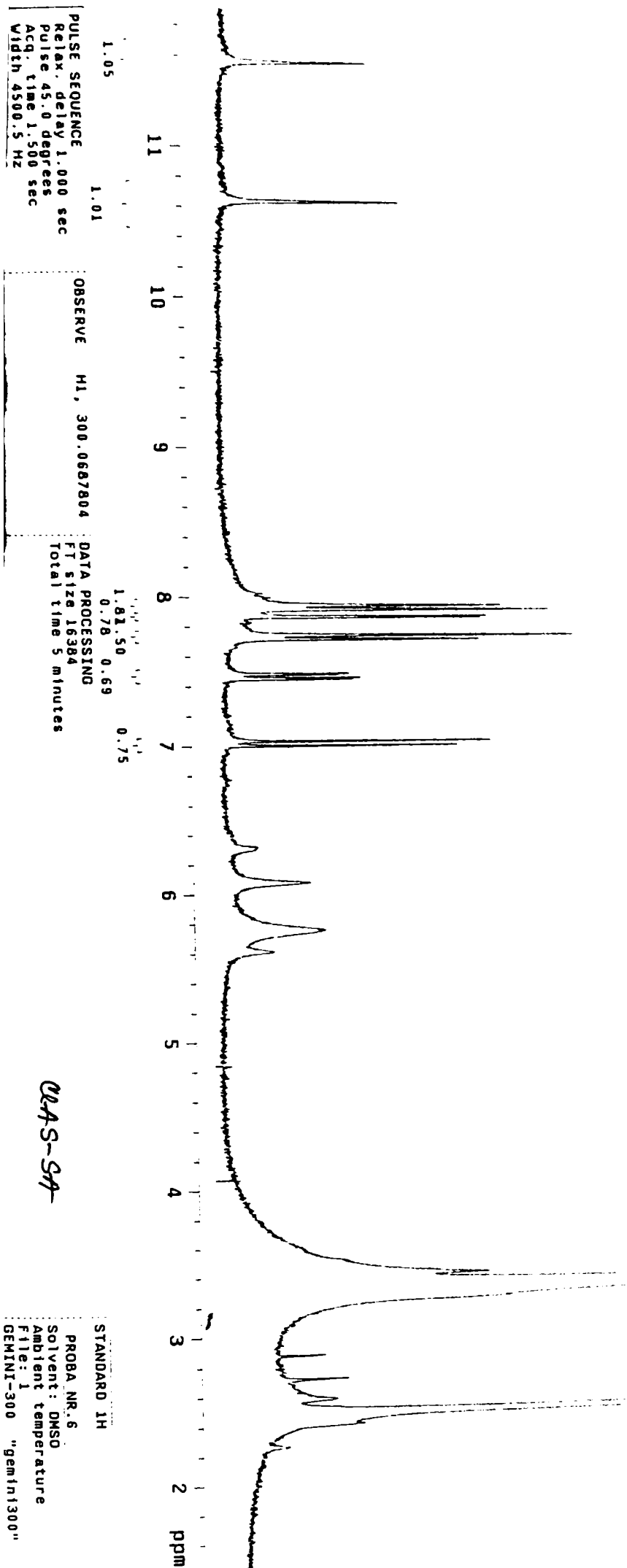
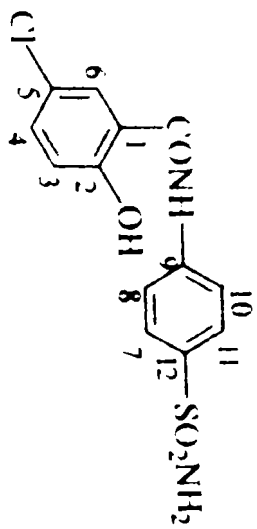
OBSERVE C13, 75.4523740
 DECOUPLE H1, 300.0702829
 Power 34.8 B
 Continuously on
 VOLTZ-16 modulated

DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 13 minutes

CLAS-2CF₃Am

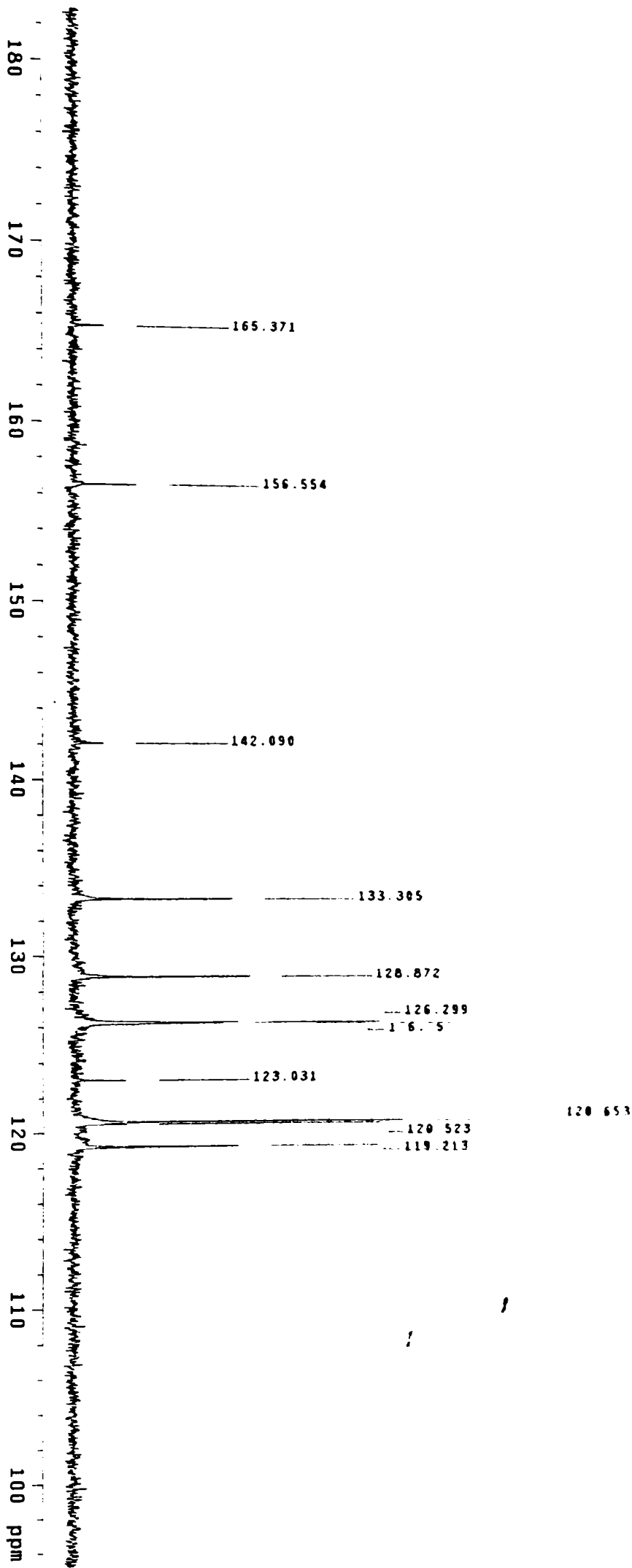
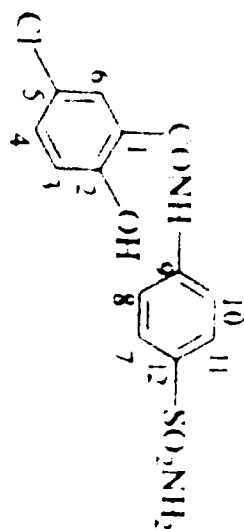
13C-OBSERVE
 PROBA Nr. 2
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 file: 13
 GEMINI-300 "gemin1300"

Figura 23a. Spectrul ¹H-NMR al amidei CIAS-SA



CIAS-SA

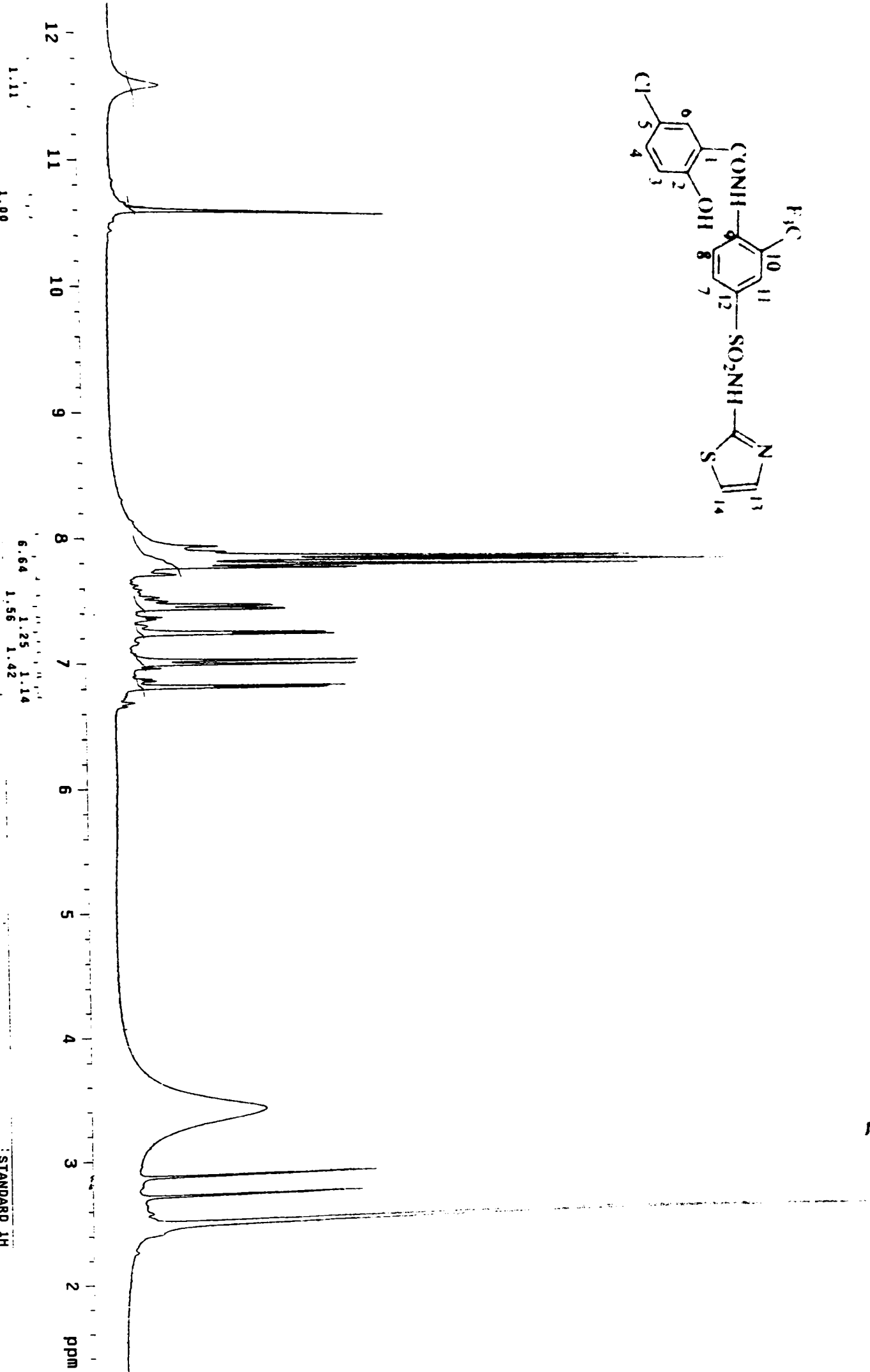
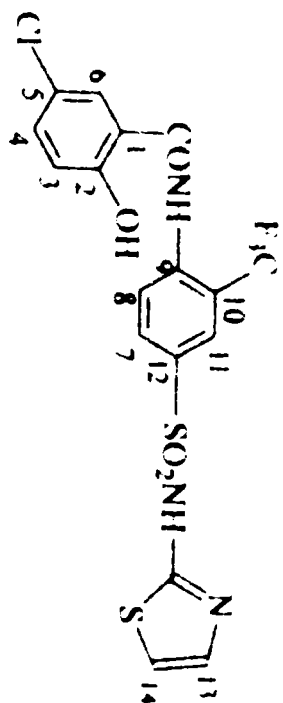
Figura 23b. Spectrul ¹³C-NMR al amidei CIAS-SA



<p>PULSE SEQUENCE</p> <p>Relax. delay 1.000 sec</p> <p>Pulse 90.0 degrees</p> <p>Acq. time 0.600 sec</p> <p>Width 20000.0 Hz</p>	<p>OBSERVE C13, 75.4523740</p> <p>DECUPLE H1, 300.0702829</p> <p>power 34 dB</p> <p>continuously on</p> <p>WALTZ-16 modulated</p>	<p>DATA PROCESSING</p> <p>Line broadening 1.0 Hz</p> <p>FT size 32768</p> <p>Total time 16 minutes</p>	<p>13C OBSERVE</p> <p>PROBA Nr. 6</p> <p>Solvent: DMSO</p> <p>Ambient temperature</p> <p>GEMINI-300 "gemini300"</p>
--	---	--	---

CIAS-SA

Figura 24a. Spectrul ¹H-NMR al amidei CIAS-ST



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.500 sec
 Resolution 0.5 Hz

OBSERVE H1, 300.0667804

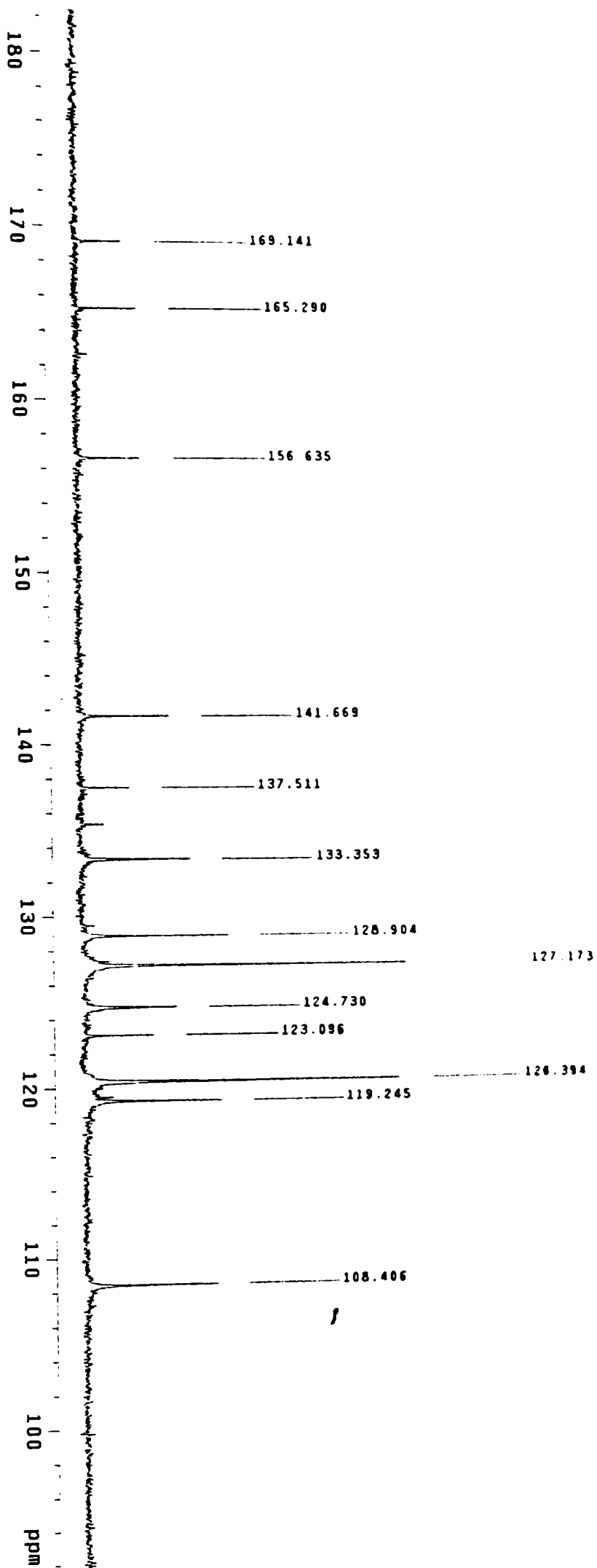
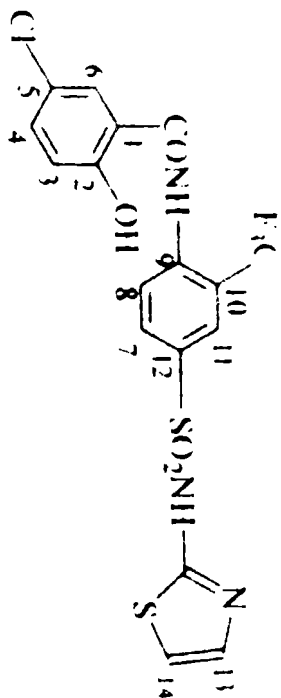
DATA PROCESSING
 FT size 16384
 Total time 3 minutes

CIAS-ST

STANDARD 1H
 PROB A NR. 5
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: 1
 GEMINI-300 "gemin1300"

CIAS

Figura 24b. Spectral ¹³C-NMR al amidei (IAS-S1)



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.600 sec

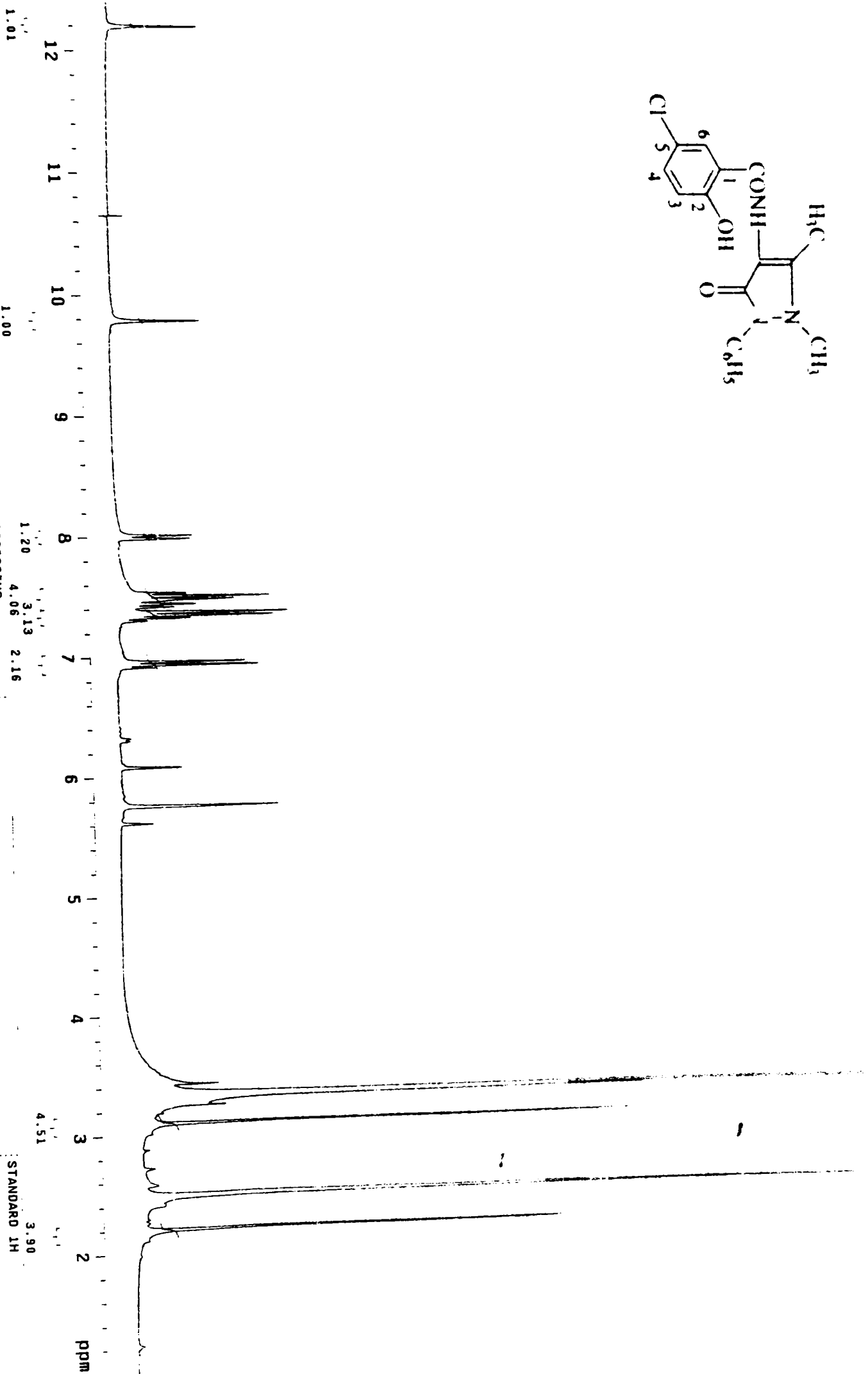
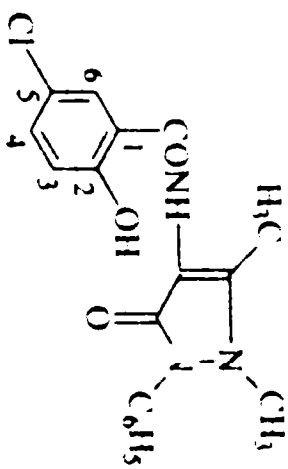
OBSERVE C13, 75.4523716
 DECOUPLE H1, 300.0702829
 Power 34 dB
 Continuously on
 VAlTz-16 modulated

DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 16 minutes

IAS-S1

¹³C OBSERVE
 PROBA NR. 5
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: 13
 GEMINI-300 "gemini300"

Figura 25a. Spectrul ¹H-NMR al amidei CIAS-Aa



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.500 sec
 CASH.AS.Aa.5.HZ

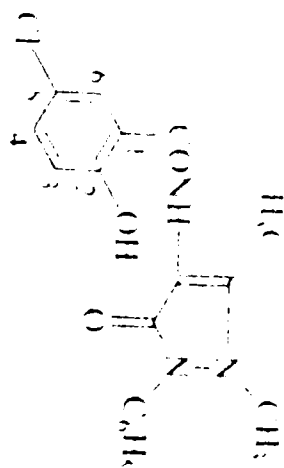
OBSERVE H1, 300.0687804
 DATA PROCESSING
 FT size 16384
 Total time 10 minutes

CIAS-Aa

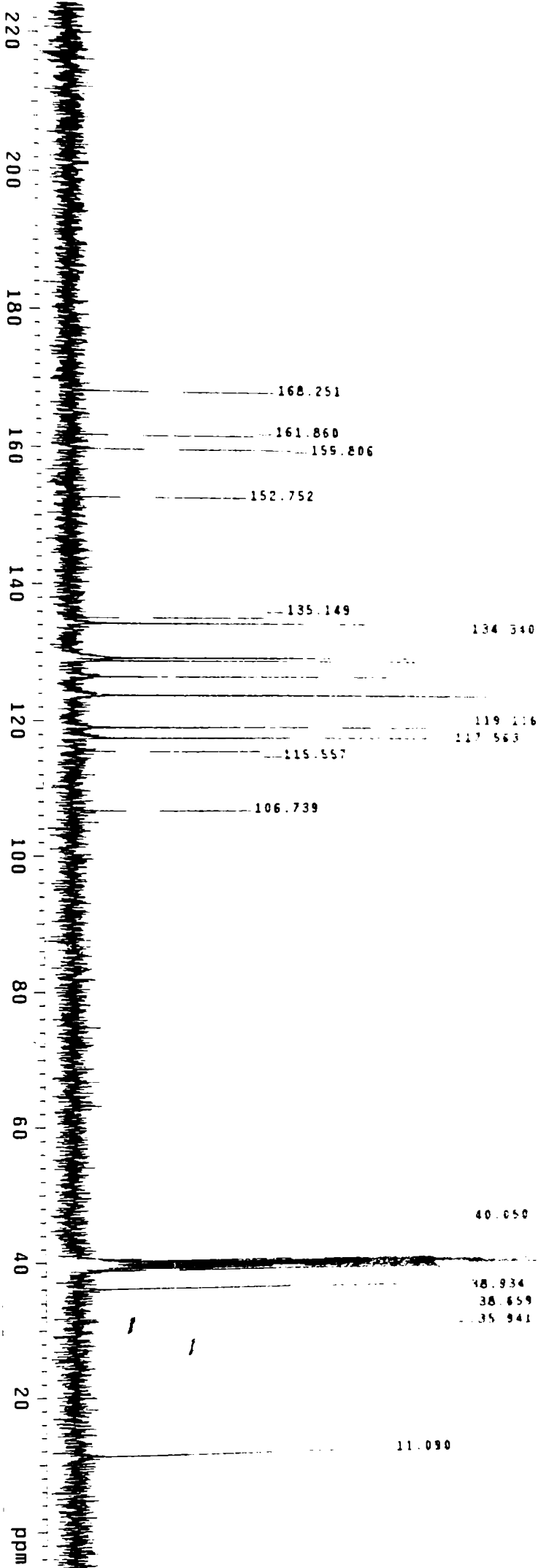
PROBA NR.14
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: 1
 GENINI-300 "genin1300"

211

Figura 25b. Spectroscopia de RMN de amido de 13C-A1



119.216
117.563
115.557
134.340
135.149
152.752
155.806
161.860
168.251



PULSE SEQUENCE
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 0.600 sec
Width 20000.0 Hz

OBSERVE C13, 75.4523789
DECOUPLE H1, 300.0702629
POWER 34 dB
CONTINUOUSLY ON
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 36 minutes

QAS-A2

13C OBSERVE
PROBA Nr. 14
Solvent: DMSO
Ambient temperature
File: 13
GEMINI-300 "gemini300"

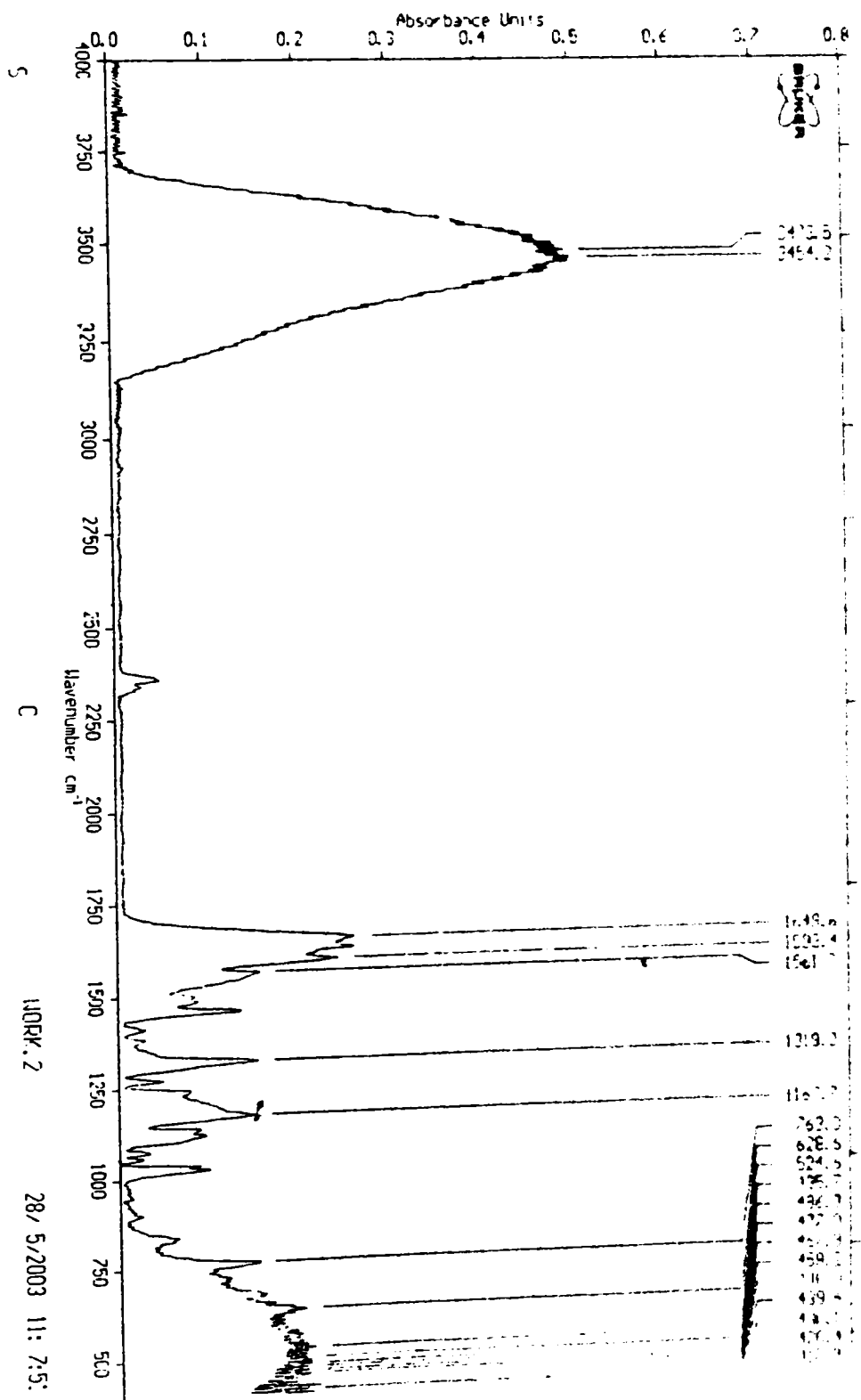


Figura 26. Spectrul IR al colorantului stilbenic (VIII), izomerul orto

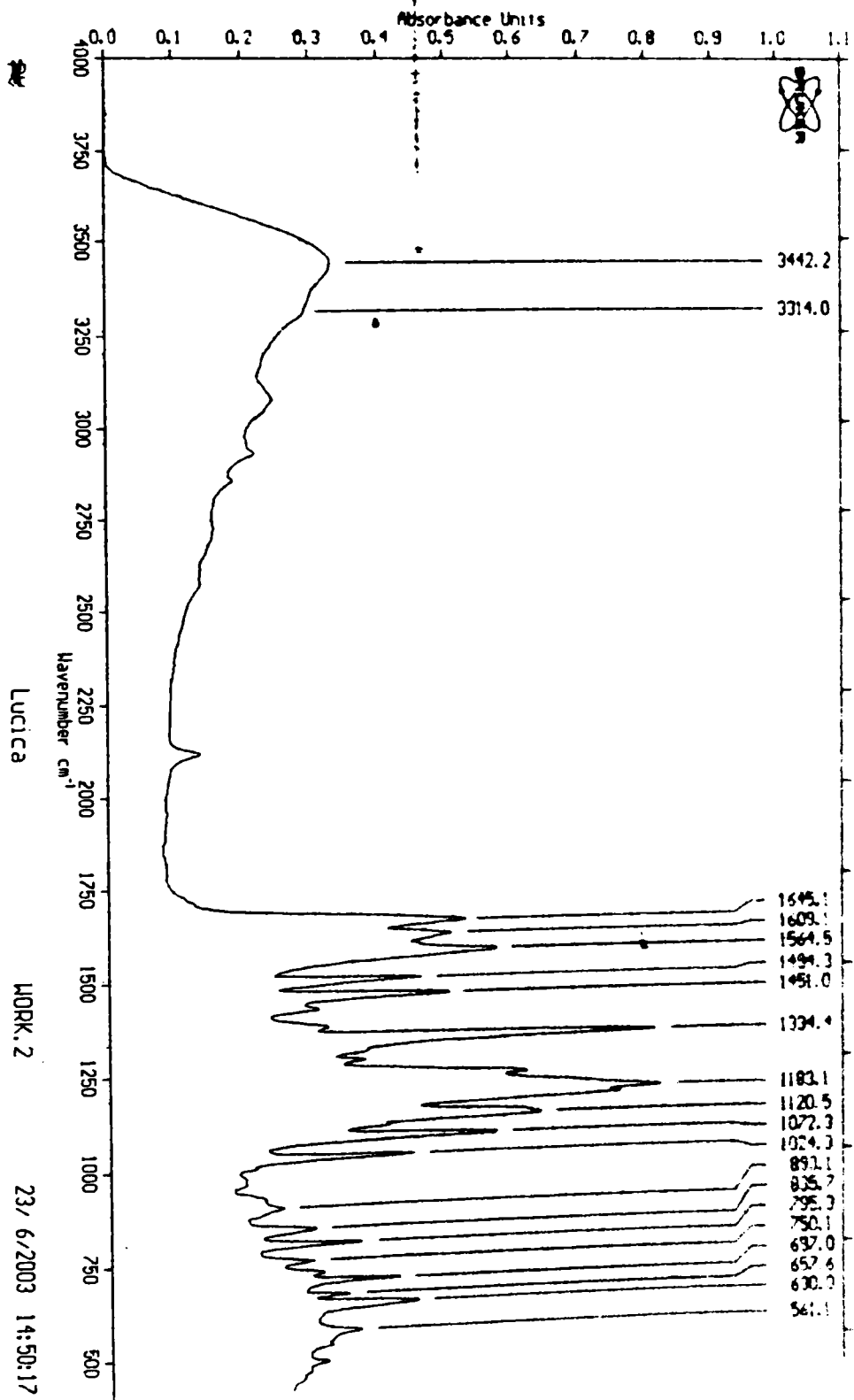


Figura 27. Spectrul IR al colorantului stilbenic (VIII), izomerul meta

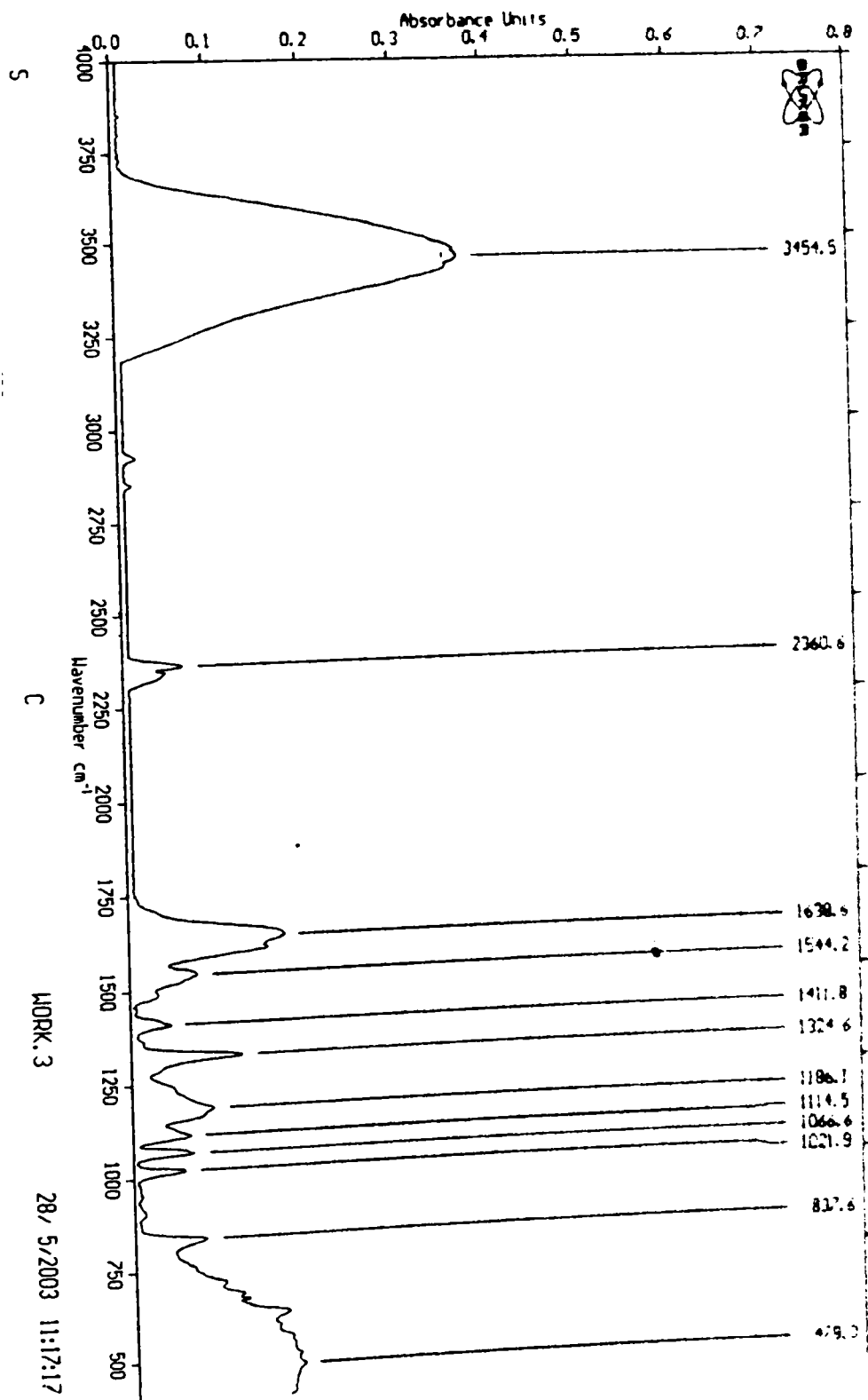


Figura 28. Spectrul IR al colorantului stilbenic (VIII), izomerul para

Figura 29. Spectrul ¹H-RMN al colorantului stilbenic (VIII), izomerul orto

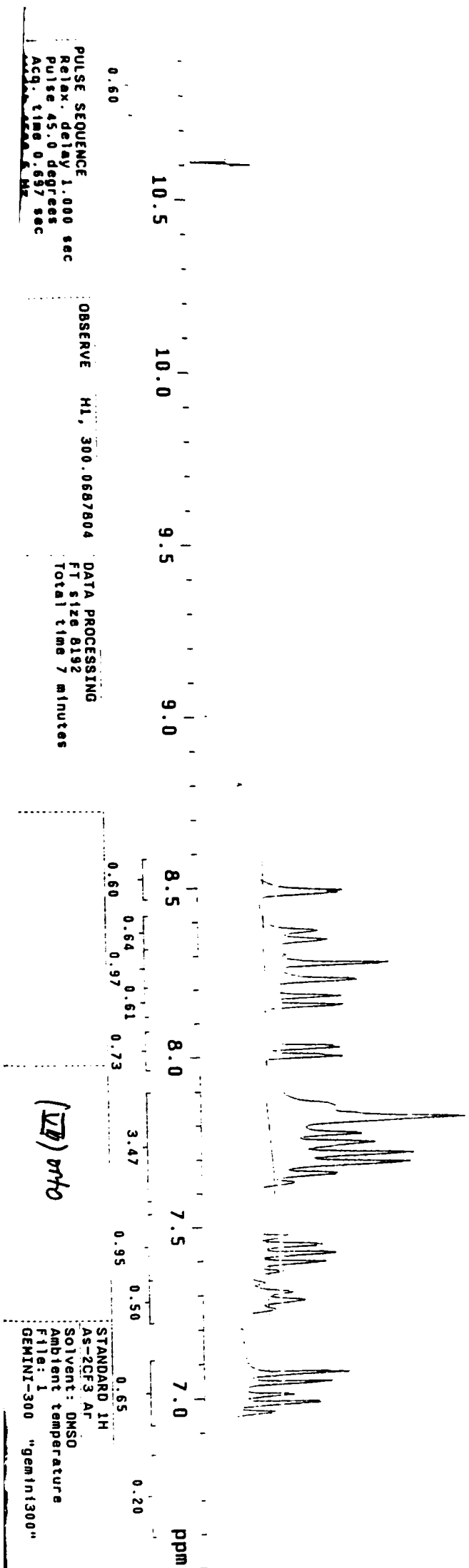
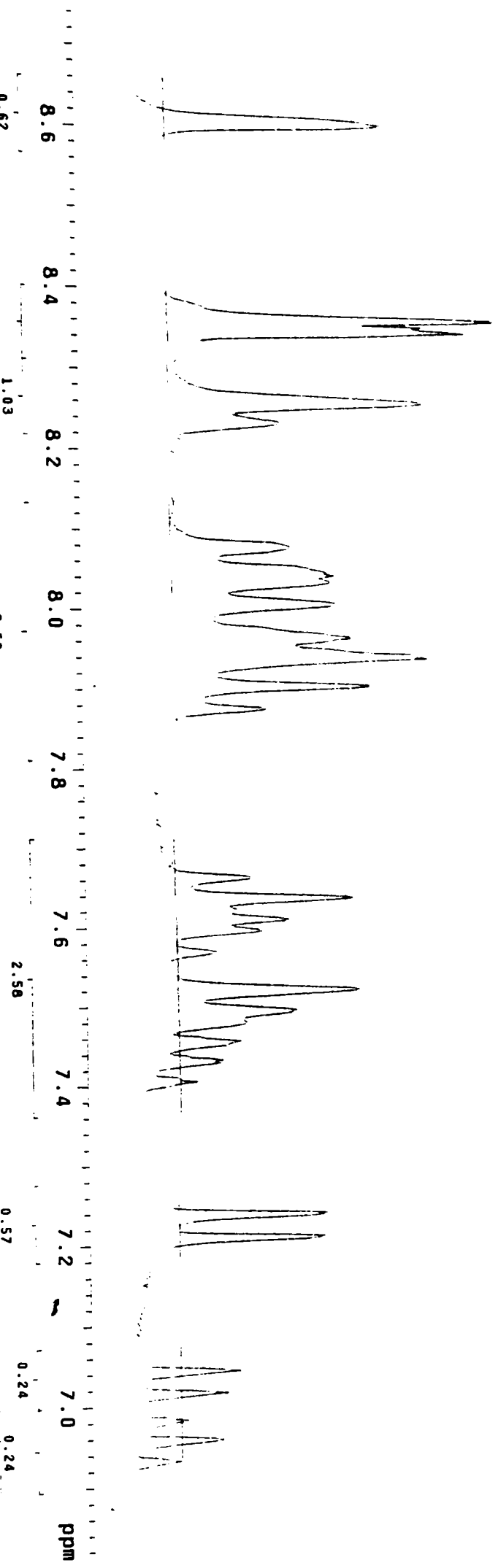
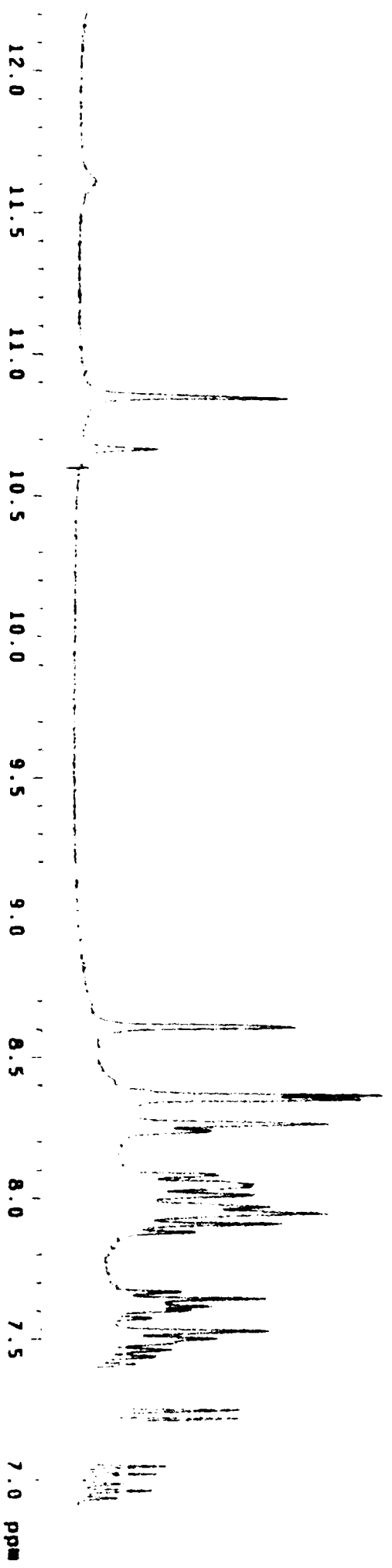


Figura 30. Spectrul ¹H-RMN al colorantului stilbenic (VIII), izomerul meta



PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.500 sec
 MARK AS00.5 MHz

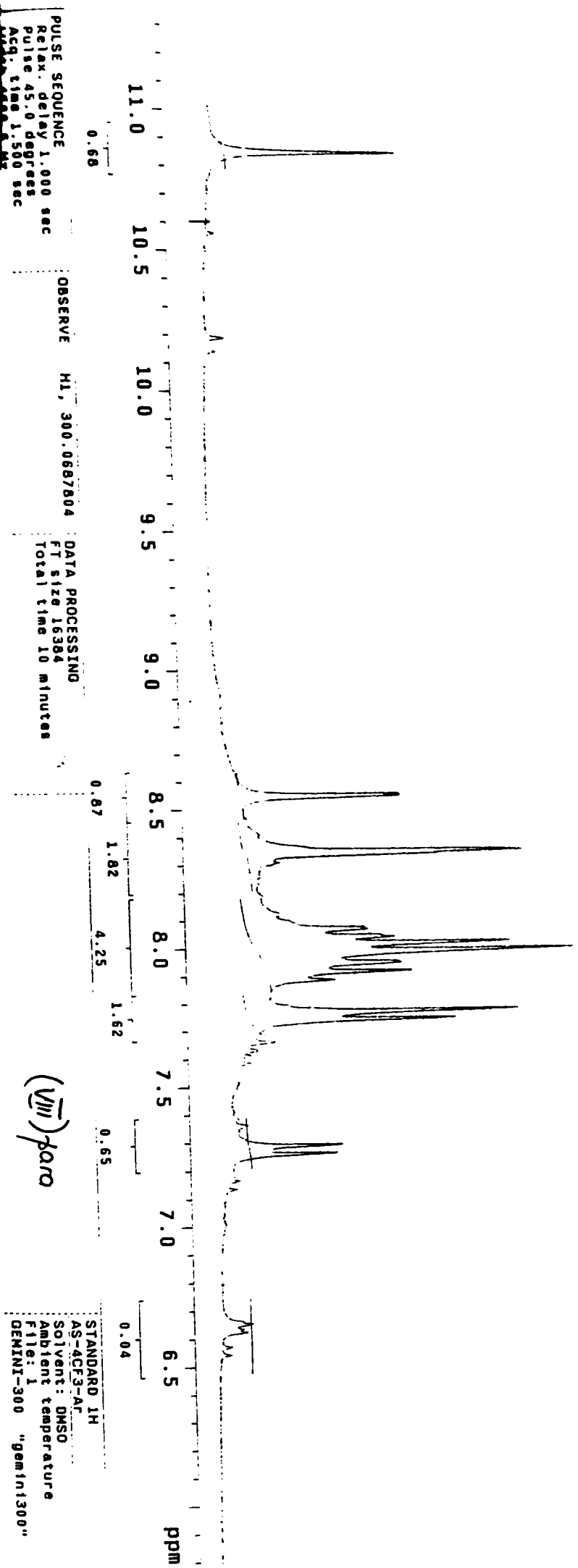
OBSERVE 1.14
 HI, 300.0667804
 1.03

DATA PROCESSING 3.52
 FT size 16384
 Total time 4 minutes

(VIII) meta

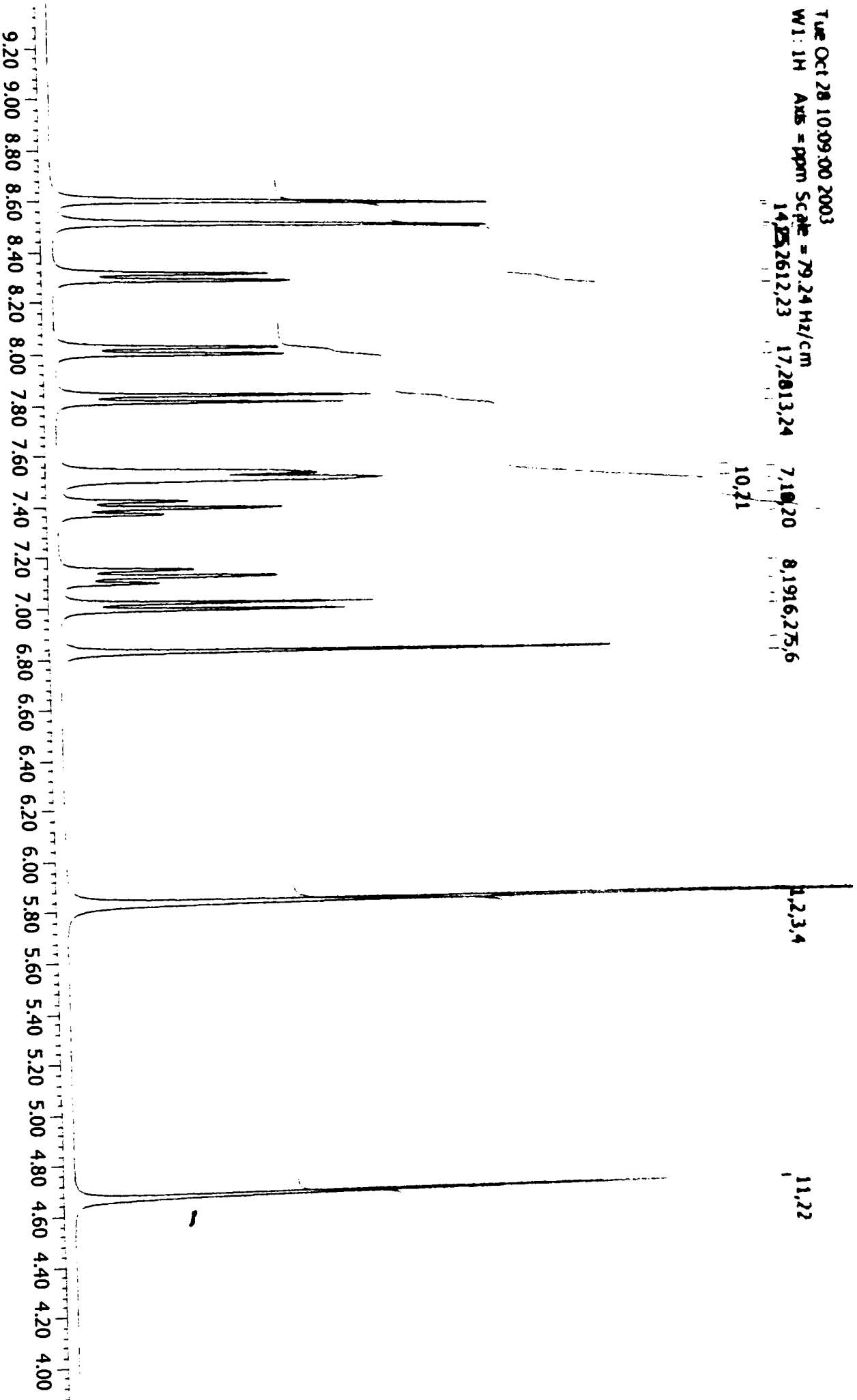
STANDARD 1H
 AS - 3 CF3 - Ar
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 File: 1
 GEMINI-300 "gemini300"

Figura 31. Spectrul ¹H-RMN al colorantului stilbenic (VIII), izomerul para



(VIII) para

Figura 32. Simularca comportării spectrale a colorantului stilbenic (VIII), izomerul orto



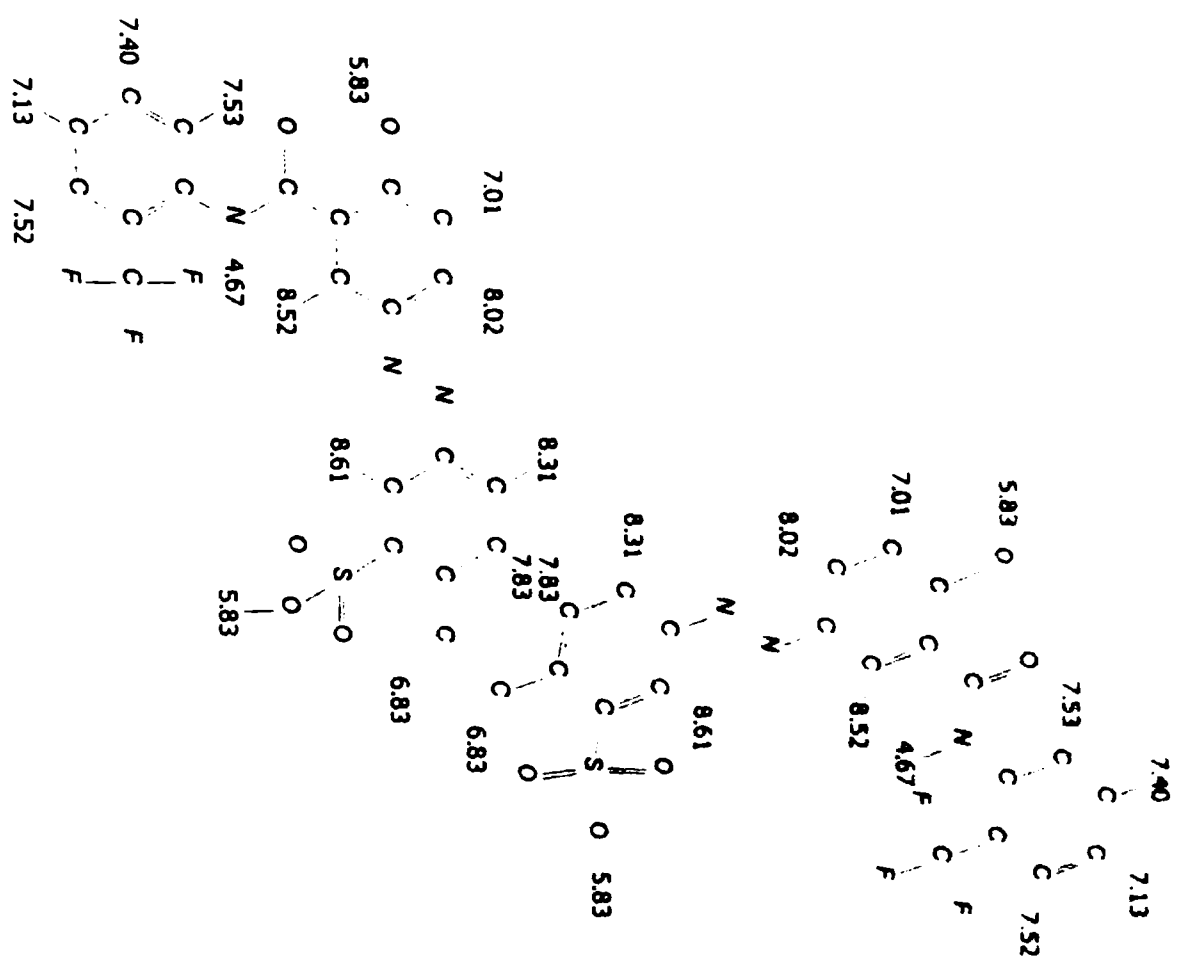
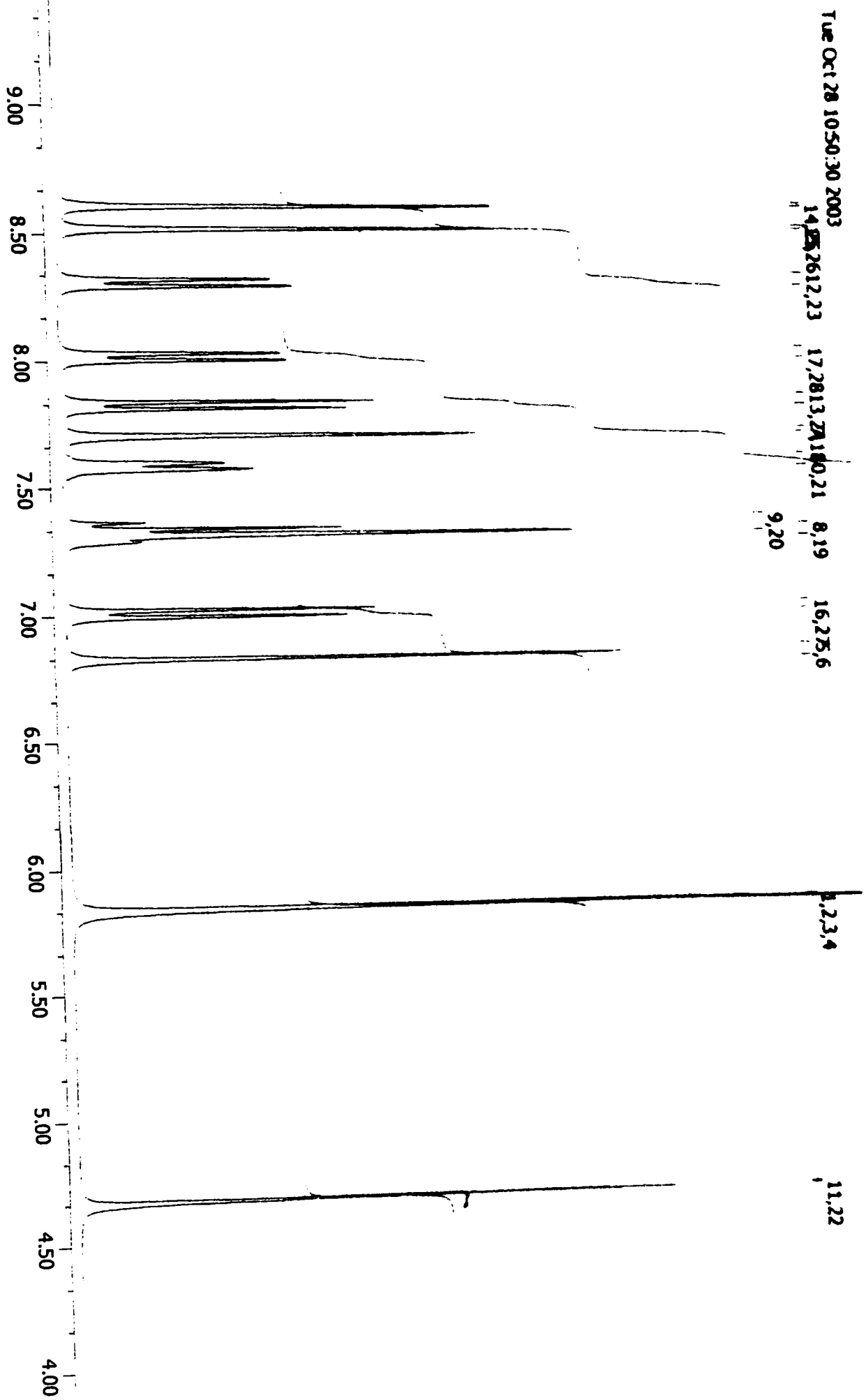


Figura 33. Simularca comportării spectrale a colorantului stilbenic (VIII), izomerul meta



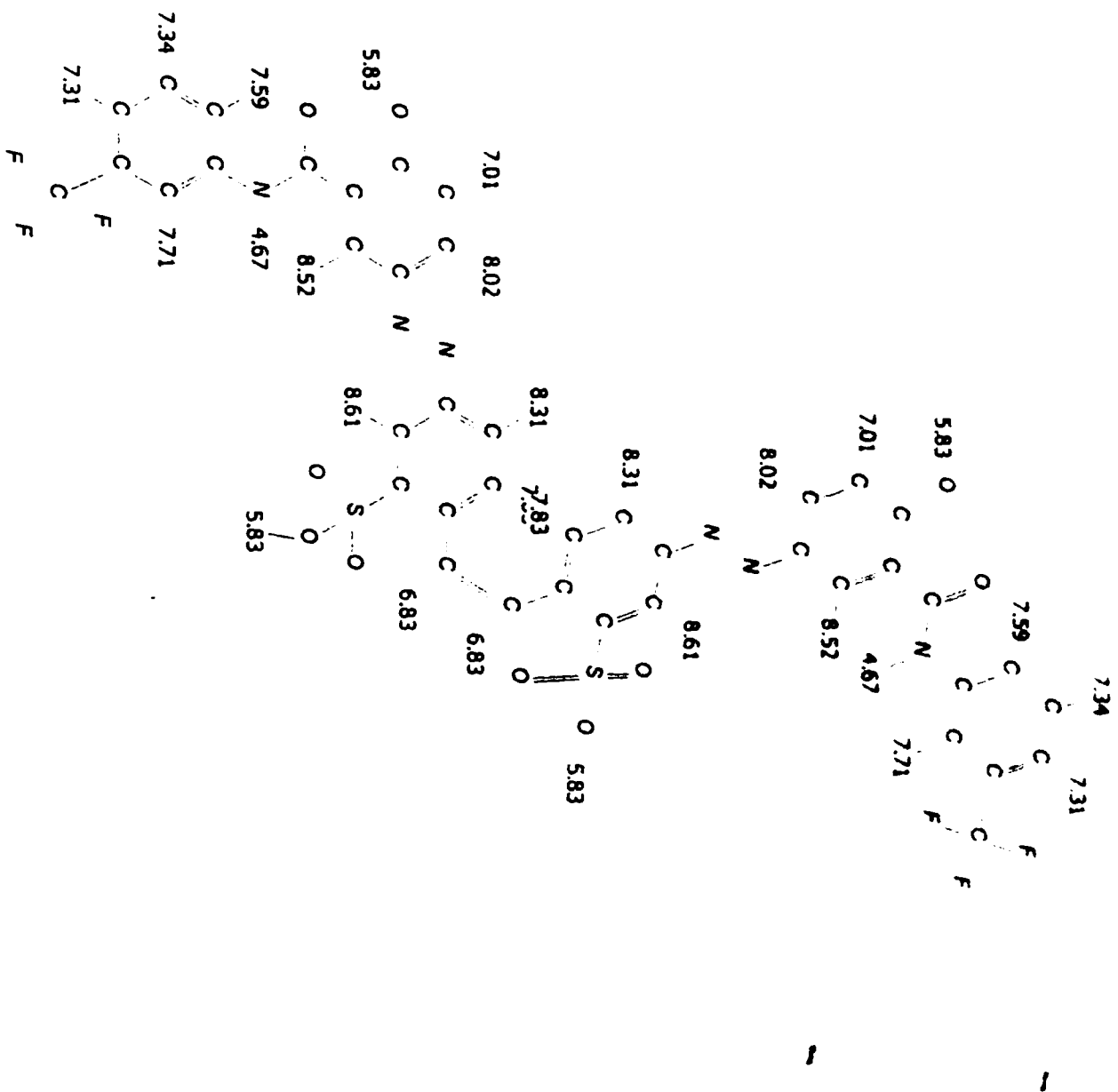
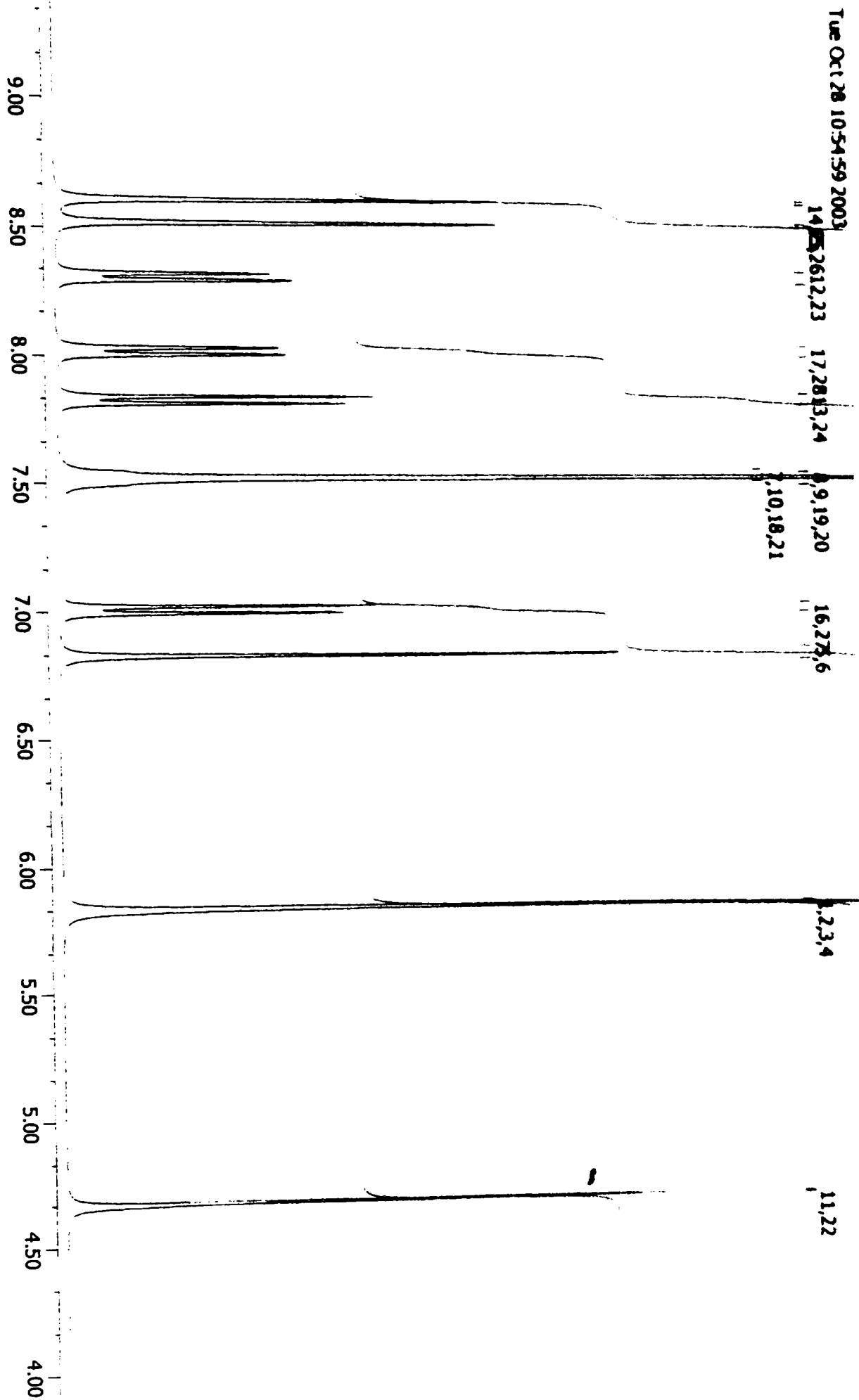


Figura 34. Simularea comportării spectrale a colorantului stilbenic (VIII), izomerul para



1

ANEXA 2

LICHID CROMATOGRAF DE ÎNALTĂ PERFORMANȚĂ (HPLC) CU ACCESORII

Componența sistemului

Nr	Cod	Componentul	Buc
1	100-115502	System Organizer KIT GBC LC1150 Sistem de organizare a solvenților GBC L.C. 1445 4 flacoane pentru solvenți	1
2	100-115502	Pompa cu gradient cuaternar și posibilitate de amestec a solvenților GBC model LC 1150. SOLVENT DELIVERY SYSTEMS GBC LC 1150 ^l Sistem manual de introducere a probei: Valva Rheodyne 7725i	1
3	100-115502	Sistem de degazare solvenți : GBC LC 1460 Vacuum on-line degasser GBC LC 1460	1
4	100-015500	Compartimet pentru termostatarea coloanelor LC 1150 Column Over LC 1150 1 coloană analitică 150X4,6mm Silica + 1 set a 3 coloane de protecție (guard column) 1 coloană analitică 150X4,6mm C ₁₈ + 1 set a 3 coloane de protecție (guard column)	1
5	99-1471-00	Detector UV-VIS GBC LC 5000 PDA, tehnica șir de diode Photo Diode Array Detector GBC LC 5000	1
6	99-0331-00	DETECTOR DE FLUORESCENȚĂ GBC LC 1255 Fluorescence Detector GBC LC 1255	1
7	99-0267-00	Intrfața pentru calculator WinChrom IEEE Communication Kit Winchrom	1
8		Calculator cu monitor PC Pentium II 350 MHz, 6,4 GB HDD, 64MB RAM 36XCD/ROM, 3,5" FDD, monitor color 15" Keyboard, mouse, boxe Imprimanta color HP DESKJET 610C Windows 95/98 licența, licența pachet software Office 97	1
9	99-0301-00	Pachet de Software WinChrom Chromatography Data Management System 1-2, versiunea 1.3. cu controlul integrat al detectorului PDA (cu șir de diode) pentru controlul unei pompe și a doi detectori, achiziție și prelucrare date cu determinare cantitativă pe bază de curba de calibrare, vol.1, vol.2, vol.3	1
10	95-0344-00	Trusa de scule pentru HPLC	1
11	95-0342-00	Trusa instalare-conectare pentru HPLC	1
12		Interfața (Placa) de achiziție și program de prelucrare date pentru gaz și lichid cromatograf DP 900 CHROMATOGRAPHY DATA PROCESSING SYSTEM	1

APARAT PENTRU CROMATOGRAFIA LICHIDĂ (HPLC)

Nr.	Descriere și p. fo. manșe
1.	<p>KIT GBC LC 1150 cuprinzând: Sistem de organizare a solvenților GBC LC 1445 4 flacoane de solvenți</p>
2.	<p>Pompa cu gradient cuaternar și posibilitate de amestec al solvenților GBC model LC 1150. MODULUL DE POMPARE LC 1150 (L.C. 1150 Solvent Delivery Systems) Sistem hidraulic cu două pistoane Debitul: 0-9,99ml/min. cu o rată de 0,01ml/min. Precizia ratei debitului: 0.1% indiferent de presiunea din sistem Selectarea solventului: min. 4 solvenți pot fi selectați și amestecați Compoziția amestecului: 0-100% cu o rată de 0.1% Acuratețea compoziției: 0,5% independent de presiunea din sistem Precizia compoziției: 0.1% gradient binar apă/ acetoneitril</p> <p>Compensarea compresibilității programabilă de către utilizator în funcție de rata debitului, presiunea sistemului și compoziția amestecului de solvenți. Pulsațiile presiunii: 1% din presiunea sistemului la toate valorile peste 10 MPa. Domeniul de operare al presiunii De la 0 la 40 MPa (6000 psi) la 5ml/min. De la 0 la 20 MPa (3000 psi) pentru rata debitului > 5ml/min Afișarea pe display, în timp real, în MPa sau psi Stocarea metodei: 10 metode fiecare cu mai mult de 20 de pași (160 de pași max.) pot fi stocate în memoria RAM.</p> <p>Display: 2 linii x 16 caractere LCD (Liquid Cristal Display) Display-ul afișează în timp real, în timpul operării, parametri și status-ul Taste numerice și cu funcții. Modificarea parametrilor este posibilă în timpul operării</p> <p>Ieșire analogică: 25 mV/MPa pentru presiune monitorizată Control de la distanță: La ieșire: pregătirea / eroarea La intrare: controlul la oprire, pornire, stop Controlul comunicațiilor: standard IEEE-488,2 Diagnostic și intervenție Erorile detectate sunt stocate în memorie și afișate pe display însoțite de o alarmă sonoră. Diagnosticul include începerea testării, detectarea nivelului de solvent, supravegherea presiunii sistemului, detectarea bulelor, funcționarea pompei, echilibrarea monitorului</p> <p>Condiții de operare -de la 4-40°C; umiditatea relativă < 85%. Puterea sursei 220-240V; 50-60 Hz. Dimensiuni: 263x183x450mm (WxHxD)</p>

	Greutate netă: 16,4 Kg										
3.	Sistem manual de introducere a probei Valva Rheodyne 7725 ₁										
4.	<p>Sistem de degazare solvenți GBC LC 1460 Vacuum on-line degasser GBC LC 1460 Tip: filtrare în vid, 4 canale Eficiența degazării < 2ppm la 3ml /min. (apă la 25°C) Volum intern < 7ml (pe canal) Debit maxim: 10 ml/min. Întreținere: sistem cu vacuum de autocurățare</p>										
5.	<p>Compartiment pentru termostatarea coloanelor GBC LC 1150 Column Oven GBC LC 1150 1 coloană analitică 150x4,6mm Silica C18 1 set a 3 coloane de protecție (guard column) 1 coloană analitică 150x4,6 RP18 1 set a 3 coloane de protecție (guard column) Domeniul de temperaturi și stabilitate De la temperatura ambiantă la 50°C ± 0,1°C</p> <p>Controlul temperaturii: Afișarea temperaturii în °C sau °F. Capacitatea coloanelor 150 mm 2 coloane, fiecare 150mm x 4,6mm Dimensiuni 46x56x300mm (WxDxH)</p>										
6.	<p>DETECTOR UV-VIS GBC LC 5000PDA, tehnica șir de diode Photo Diode Array (PDA) Detector GBC LC 5000 Detector cu șir de diode LC5000 Domeniul lungimilor de undă: 190-700 nm. Sursa de lumină: Lampă cu deuteriu și tungsten-halogen Diode: Un șir cu 512 fotodiode Acuratețea lungimii de undă: ± 1nm Rezoluția:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dom. λ</th> <th>nm/diodă</th> <th>Nyquist</th> <th>Observ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>190-700</td> <td>1,09</td> <td>2,18</td> <td>3,00</td> </tr> </tbody> </table> <p>Domeniul absorbanței: -0,005 - 1,5 AUFS (Absorbance Unit Full Scale) Lățimea benzii spectrale: 2 nm</p> <p>Rata achiziției spectrale: 80-4800 msec/spectru Zgomotul de bază: $3,5 \times 10^{-5}$ AU Linia de bază 1×10^{-4} AU/hr ieșire analogică: 2 canale 10V pe toată scala Cuve în flux: 8mm (12μl) standard 4,5mm (5μl) analitice 2mm (4μl) preparative Datele cromatogramei: 2 canale 16 biți rezoluție Sursa 120/240V, 60/50 Hz, 300W Dimensiuni: 318x445x267mm (WxDxH) Greutate: 22Kg</p>			Dom. λ	nm/diodă	Nyquist	Observ	190-700	1,09	2,18	3,00
Dom. λ	nm/diodă	Nyquist	Observ								
190-700	1,09	2,18	3,00								

	<p>Comandă/control RS 232 C serial CO Colectarea datelor 8 bit paralel comms Funcții ale programului Trasarea cromatogramei Trasarea spectrului Analiza purității peak-ului Bibliotecă de date și probe etalon</p>
7.	<p>DFT.LC. OR DE FLUORESCENȚĂ GBC LC 1255 Fluorescence Detector GBC LC 1255 Programmable Scanning Fluorescence Detecor Sistemul optic: Doi monocromatori folosind rețea de difracție holografică concavă, comandată de un micro-procesor – controlat de motoare în trepte Sensibilitatea: <100 femtogramme antracen injectat în coloană <4,1 fg/μl antracen măsurat în curgere ($\lambda_{ex}=242\text{nm}$, $\lambda_{em}=396\text{nm}$ în metanol, S/N=3) Lungimea de undă: 200-650nm și excitare și emisie de ordin zero 288-800nm la emisie /cu sistem optic sensibil la roșu PMT) Acuratețea lungimii de undă: $\pm 2\text{nm}$; Precizia lungimii de undă. <0,5nm Lățimea benzii spectrale : 8,20 sau 30nm, selectată de utilizator Lampa cu xenon, cu posibilitatea selectării ratei impulsului 20 sau 100Hz Detector fotomultiplicator amplificat UV (PMT) 200-650nm Celula în curgere cuarț de înaltă puritate, PTFE, și cu volum iluminat de 8μl. Presiunea maximă 450psi. Domeniul de fluorescență 0,01-500FS (30bar) Moduri de operare standard; Fluorescență, fosforescență și chemiluminescență. Parametri selectabili de utilizator λ_{ex}, λ_{em}, domeniul, intervalul de timp, momentul zero, rata de impulsuri a lămpii, tensiunea PMT. Programarea lungimii de undă Schimbarea lungimii de undă Autozero și schimbarea λ Aranjarea datelor și probelor Patru documente (dosare) protejate în memoria non-volatilă 10 citiri a liniilor pe fiecare determinare pentru λ programat Alți parametri selectabili de utilizator Rata de timp, momentul autozero, domeniul, rata impulsurilor lămpii, starea lămpii, tensiunea PMT. Proba etalon pentru comparație Protecția documentelor la editare Scanarea Explorarea spectrului Viteză mare de explorare a spectului "în zbor" Tip de scanare: excitație, emisie sau sincronizare (delta) Rata scanării: 100 pași/sec. Mărimea pașilor selectabili: 2, 4, 8, 16 sau 32nm</p>

Spectre automate pentru scanarea automată a peak-urilor de eluare
AUTO-2 pentru precizarea peak-urilor de intensitate minimă
Peste 60 de spectre stocate în memorie
Parametri selectabili de utilizator
Start λ_{ex} , start λ_{em} , mărimea pasului, lățimea de scanare, numărul de
scanări, auto spectru, auto threshold
Momentul zero la scanare, autoscanare, alegerea domeniului

Vizionarea spectrului
Vizionarea spectrului pe display: timpul, λ_{ex} , λ_{em} , F U
Vizionarea spectrului de la ieșirea analoagă
Parametri spectrului selectabili de utilizator, domeniul, rata de vizionare
nm/sec. (viteza de scanare)
Date individuale pe display: timpul, λ_{ex} , λ_{em} , F, U
Display cu linia dublă cu cristale lichide 2x24 caractere
Ieșire analoagă:
Două ieșiri cu posibilitatea programării pe tot domeniul de fluorescență
folosind 20biți D/A.
Controlul pentru RUN, STOP și ZERO
Afișaje pentru Ready
Controlul comunicațiilor standard RS 232
Comunicația cu programul Winchrom
Chromatography Data Management System
Versiunea 1,2 sau superioară
Diagnostic
Versiunea Software
Contor lampă (timp de funcționare)
Achiziția datelor
Spectrul de fluorescență (pentru calibrare)
Autotest: RAM, Excitare, și Emisie
Tensiunea internă și lampa

Alte posibilități:
Închiderea detectorului
Controlul pe display
Viteza cursorului

Operare 10-40°C 5-95% umiditate (fără condens)
Putere necesară: 220-240V, 50-60Hz, 2A
Dimensiuni: 263x183x450
Greutate: 10,5 Kg.

Valorile optime ale parametrilor cromatografici

Nr.crt.	Parametrul	Relația de calcul	Valorile optime
1	Legea Lambert-Beer Exprimă proprietatea speciei de a absorbi radiația	$A = a \cdot b \cdot C$	0.1-0.8 A1
2	Legea distribuției Nernst Arată de câte ori este mai solubil componentul, în solventul 1 decât în solventul 2	$K = C_1 / C_2$ $T = ct.$	$K > 1$
3	Timpul de retenție net	$t_R = t_R - t_m$	1-15 min
4	Aria peak-ului Proportională cu concentrația	$A = H \cdot W_{0.5}$	-
5	Factorul de asimetrie Reflectă simetria peak-ului	$A_s = B / A$	Valori cât mai apropiate de 1
6	Factorul de coadă Reflectă simetria peak-ului	$T = W_{0.95} / 2f$	Valori cât mai apropiate de 1
7	Numărul de talere teoretice Eficiența de separare a coloanei	$N = 5.54 (t_R / W_{0.5})^2$ $N = 16 \left(\frac{t_R}{W_{0.5}} \right)^2$ $N = 25 \left(\frac{t_R}{W_{0.1}} \right)^2$	4 (000)-10 (000) pentru o coloană cu lungimea de 100 mm și diam. particulelor 5 μm 6 (000)-15 (000) pentru o coloană cu lungimea de 150 mm și diam. particulelor 5 μm
8	Numărul de talere/metru	$n = N / L$	40 (000)-100 (000)
9	Înălțimea talerului teoretic Cu cât este mai mică H, cu atât este mai îngust peak-ul	$H = L / N$ $H = (2-5) \times \text{diam. particulelor}$	10-25 μm pentru particule de 5 μm
10	Factorul de capacitate Abilitatea coloanei de a reține componentul	$k' = \frac{t'_R - t_m}{t_m} = \frac{t_R - t_m}{t_m}$	1-15
11	Selectivitatea Reflectă capacitatea coloanei de a separa doi componenți	$\alpha = \frac{t_{R2} - t_m}{t_{R1} - t_m} = \frac{t'_{R2}}{t'_{R1}} = \frac{k'_2}{k'_1} = \frac{K_2}{K_1}$	$\alpha > 1$
12	Rezoluția cromatografică Arată cât de bine sunt separate peak-urile	$R = \frac{t_{R2} - t_{R1}}{W_{B1} + W_{B2}} = \frac{2\Delta t}{W_{B1} + W_{B2}}$ $R = \frac{\alpha - 1}{\alpha} \cdot x \cdot \frac{k'}{k' + 1} \cdot \frac{\sqrt{N}}{4}$	$R > 1$ Pt $R = 1.5$ Separare netă
13	Ecuția Van-Deemter Înălțimea talerului teoretic în funcție de viteza liniară a fazei mobile	$H(u) = A + B/u + C u$ Difuzia Eddy A Difuzia longitudinală B/u Factorul de transfer de masă C u	H are valoare minimă pentru $u = 2-3 \text{ mm/s}$ pentru particule de 5 μm

Factorul de asimetrie

$$A_s = \frac{B}{A}$$

A = distanța de la axa verticală a peak-ului pentru maximum de concentrație, până la frontul peak-ului, măsurată la 10% din înălțimea peak-ului,

B = distanța de la capătul peak-ului până la axa verticală a peak-ului pentru maximum concentrației, măsurată la 10% din înălțimea peak-ului

f = distanța dintre axa corespunzătoare maximumului peak-ului și frontul peak-ului.

$W_{0.05}$ = distanța dintre axa corespunzătoare maximumului peak-ului și capătul cozii, măsurată la 5% din înălțimea peak-ului (față de linia de bază).

