

INSTITUTUL POLITEHNIC TIMISOARA
FACULTATEA DE CHIMIE INDUSTRIALA
TEHNOLOGIA MEDICAMENTELOR SI A PRODUSELOR FARMACEUTICE

TEZA DE DOCTORAT
pentru obtinerea titlului de doctor inginer.

CONDUCATOR STIINTIFIC
Prof.Dr.Decent DICK JOSIF

BIBLIOTECA CENTRALA
UNIVERSITATEA "POLITEHNICA"
TIMISOARA

CANDIDAT
Ing.LUPEA ALFA

- 1 9 6 8 -

INSTITUTUL POLITEHNIC TIMISOARA
BIBLIOTECA
CENTRALA
Volumul Nr. 189.978
De la 142 G

COMPUSI N,N'-DIAMINOPIPERAZINICI CA O CLASA

NOUA DE SUBSTANTE.

C U P R I N S

	Pag.
INTRODUCERE	1
PARTEA I : <u>SINTEZA UNOR DERIVATI NOI DIAMINOPIPERAZINICI</u>	
CAP. 1 CONTRIBUTII LA SINTEZA PIPERAZILDIIHIDRAZINEI	3
1.1. N,N'-diaminopiperazina. Proprietăți. Aplicații practice	3
1.1.1. Istoric	3
1.1.2. Proprietăți fizice	3
1.1.3. Proprietăți chimice	4
1.1.4. Aplicații practice ale piperazilhidrazinei și ale compușilor săi	6
1.2. Privire asupra metodelor de sinteză ale piperazil-dihidrazinei	7
1.2.1. Reducerea chimică a	
1.2.1.1. dinitrosopiperazinei	
1.2.1.1.1. cu zinc și acid acetic diluat	8
1.2.1.1.2. cu zinc și acid acetic glacial	8
1.2.1.1.3. cu litiu aluminiu hidrură	9
1.2.1.1.4. cu sodiu metalic	9
1.2.1.2. sărurilor de dizoniū ale piperazinei	9
1.2.2. Reducerea electrochimică a dinitrosopiperazinei	10
1.2.3. Hidrogenarea catalitică a dinitrosopiperazinei	10
1.3. Contribuții la sinteza N,N'-diaminopiperazinei	11
1.3.1. Privire comparativă asupra metodelor de sinteză din literatură	11
1.3.2. Partea experimentală	12
1.3.2.1. Materii prime și produși intermediari	13
1.3.2.2. Obținerea diaminopiperazinei	13
CAP. 2 SINTEZA UNOR DERIVATI NOI DIAMINOPIPERAZINICI	17
2.1. Premizele generale chimice și farmacologie	17
2.2. Derivați noi diaminopiperazinici	20
2.2.1. Seria derivaților piridincarboxilici	20
2.2.1.1. Obținerea acizilor piridincarboxilici	22
2.2.1.2. Obținerea clorhidraților clorurilor acizilorpiridincarboxilici	22

2.2.1.3.	Obținerea clorhidraților de α -, β - și γ -piridincarboxil N,N' -diaminopiperazină	22
2.2.2.	Seria derivaților acidului cinamic	25
2.2.2.1.	Obținerea acizilor cinamici substituiți	26
2.2.2.2.	Obținerea clorurilor acizilor cinamici substituiți	26
2.2.2.3.	Obținerea 1,4-bis-(cinamoil)- N,N' -diaminopiperazinelor	27
2.2.2.4.	Spectrele de absorbție în U.V. ale derivaților cinamici de N,N' -diaminopiperazină	29
2.2.3.	Seria derivaților acidului benzoic	
2.2.3.1.	Obținerea clorurilor acizilor benzoici substituiți	37
2.2.3.2.	Obținerea clorhidraților de benzoil- N,N' -diaminopiperazină	38
2.2.4.	Seria derivaților acidului ftalic	
2.2.4.1.	Obținerea clorurilor acizilor o,m și p-benzen-dicarboxilici	39
2.2.4.2.	Obținerea clorhidraților de o, m și p-benzendicarboxil- N,N' -diaminopiperazină	39
2.2.5.	Seria derivaților 10-acil-fenotiazinici	42
2.2.5.1.	Purificarea și obținerea fenotiazinelor substituite	45
2.2.5.2.	Obținerea clorurilor acizilor cloracetic, α -clor-, α -brom- și β -clor-propionic	45
2.2.5.3.	Obținerea haloacilfenotiazinelor	46
2.2.5.4.	Obținerea 10-(diaminopiperazino-acil)fenotiazinelor	46
2.2.5.5.	Purificarea compușilor noi sintetizați și verificarea ei pe cale cromatografică	51
2.2.5.6.	Corelații între spectrele în I.R. și structura derivaților fenotiazinici sintetizați	52
2.2.6.	Derivați noi ai diaminopiperazinei cap de serie	62
2.3.	Săruri noi ale diaminopiperazinei	
2.3.1.	Săruri noi cu acizi cinamici substituiți	65
2.3.2.	Săruri noi cu acizi grași	66

PARTEA II : STUDIUL DERIVATILOR METALICI AI DIAMINOPIPERAZINEI

CAP. 3 SINTeza, APLICATII PRACTICE SI DETERMINAREA STRUCTURII COMPUSILOR METALICI AI DIAMINOPIPERAZINEI	70
3.1. Importanța compușilor metalchelatici în general și rolul lor catalitic în procesele metabolice	70
3.2. Sinteza unor compuși chelatici ai diaminopiperazinei	71
3.2.1. Considerații teoretice	71
3.2.2. Prepararea compușilor chelatici I-XI	74
3.3. Sinteza compușilor cu anioni complecși XII-XXIII	78
3.4. Metode pentru dozarea N,N'-diaminopiperazinei tehnice	83
3.4.1. Metoda gravimetrică indirectă	84
3.4.2. Metoda volumetrică indirectă	85
3.5. Studiul termogravimetric al compușilor chelați și a sărurilor cu anioni complecși	87
3.6. Spectrele de absorbție în vizibil și ultraviolet	93
3.6.1. Spectrele în vizibil	93
3.6.2. Spectrele în ultra violet	94
3.7. Spectrele de absorbție în I.R.	106
3.7.1. Baza liberă și săruri cu anioni complecși	106
3.7.2. Complecși de tip chelatic	110
3.7.3. Apa din săruri cu anioni complecși și din compuși chelatici	111
3.7.4. Gruparea tiocian	111
3.8. Spectrele de rezonanță paramagnetică electronică	116
3.9. Spectrele de difracție de raze X	121

PARTEA III : VERIFICAREA ACTIUNII FARMACOLOGICE

CAP. 4 CERCETARI ASUPRA TOXICITATII SI ACTIUNII ANTIHELMINTICE A UNOR COMPUSI NOI DE N,N'-DIAMINOPIPERAZINA	127
4.1. Testarea acțiunii antihelmintice. Material și metodă	129
4.2. Determinarea acțiunii antihelmintice prin înscrierea grafică. Material și metodă.	130
4.3. Studiul toxicității pe animal. Material și metodă	131
4.3.1. Principiul metodei	131
4.3.2. Descrierea metodei	132
4.4. Rezultate și discuții	133

MATERII PRIME	141
RECAPITULAREA TABELELOR SI FIGURILOR DIN LUCRARE	142
CONCLUZII	143
BIBLIOGRAFIE	149

I N T R O D U C E R E

Ținând cont de stadiul actual al cunoștințelor asupra mecanismului de acțiune al medicamentelor, respectiv raportul dintre constituția chimică a medicamentelor și acțiunea lor fiziologică, am pornit de la ideea că N,N'-diaminopiperazina ar putea să joace rolul principal în asigurarea caracterului bazic al catenei laterale dintr-o moleculă, caracter bazic care apare în majoritatea medicamentelor organice de sinteză determinând cele mai variate acțiuni.

Deși valoroase, numeroase medicamente de sinteză prezintă o intoleranță (toxicitate) remarcabilă, datorită în bună parte bazicității ridicate a catenei laterale.

Obiectul urmărit în studiul întreprins în prezenta lucrare de doctorat a fost în primul rând micșorarea acestei bazicități prin introducerea într-o moleculă fie inactivă ca atare, fie activă - urmărind o potențare a acțiunii - în locul diverselor grupări alchilaminice sau a heterociclicilor care asigură bazicitatea catenelor, a unei grupări bazice izostere cu acestea și mai ales cu piperazina, heterociclu foarte frecvent în cele mai diverse clase de medicamente. Folosirea N,N'-diaminopiperazinei în acest scop părea pe deplin justificată prin bazicitatea mult mai atenuată față de alte heterocicluri și în special față de piperazină, determinarea acestei bazicități constituind una din primele noastre încercări.

O parte importantă a lucrării o constituie studiul compuşilor metalici ai aceste diamine, studiată pentru prima dată ca donator de electroni. Acest studiu este justificat prin faptul cunoscut că numeroși compuşii metalchelatici pot juca un rol catali-

tic important în fixarea și transportul unor bioelemente, formarea acestor compuși metalchelatici în organism fiind considerată de exemplu ca unul din mecanismele de bază în medicația antituberculoasă, antitermică, anticancerasă, etc.

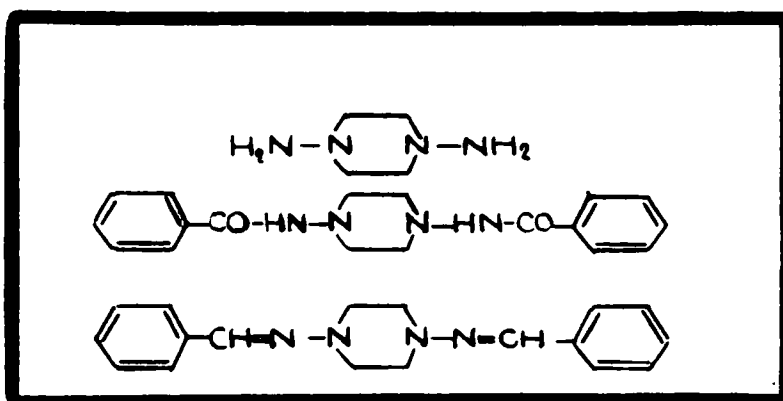
Pornind de la ideea că disaminopiperazina poate juca rolul unui ligand cu capacitate de chelatizare, cercetarea în această direcție este justificată, putându-ne aștepta la eventuale aplicații practice.

Autoarea mulțumește tov.Prof.Dr.doc.J.Dick pentru îndrumarea și sprijinul acordat în decursul anilor - încă de pe băncile facultății - în vederea formării sale științifice și didactice, pentru ajutorul și îndrumarea permanentă la întocmirea prezentei teze de doctorat.

CAP. I. CONTRIBUTII LA SINTEZA PIPERAZILDIIHIDRAZINEI.

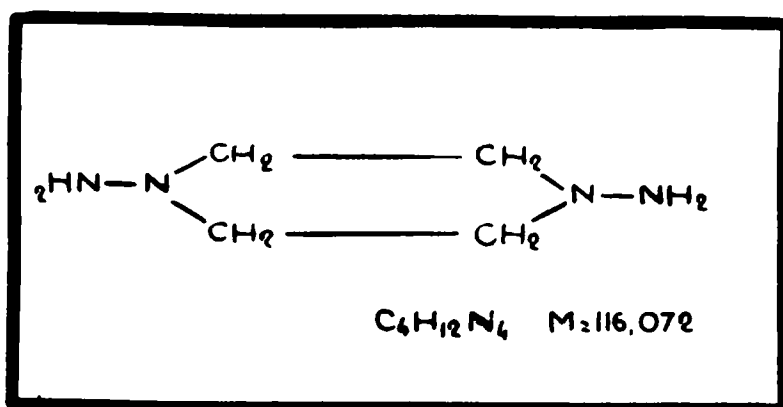
1.1. N,N'-diaminopiperazina, Proprietăți, Aplicații practice.

1.1.1. Istoric. N,N'-diaminopiperazina (piperazildihidrazina) este citată pentru prima dată în literatură, alături de doi derivați ai săi, în anul 1891 de către Schmidt și Wichmann [1] , într-o lucrare asupra acțiunii antireumatice a piperazinei, datorită proprietății sale de a dizolva acidul uric



Abia în anul 1909 reapare în cercetările lui van Dorp [2] care studiază obținerea ei prin reducerea dinitrosopiperazinei [3, 4] cu pulbere de zinc și acid acetic 50 %. În anul 1913 se descrie o metodă de obținere a acestei diamine pe cale electrochimică și abia între anii 1958-63 se reia studiul ei în vederea obținerii unor polimeri pe bază de hidrazină sau a unor derivați de hidrazine ciclice substituie. Se preconizează totodată câteva metode de obținere ale diaminei prin reducerea dinitrosopiperazinei cu diverși agenți de reducere : LiAlH₄ [5] , malonat de litiu [6] , sulfit de sodiu [7] , ditionit de sodiu [8] sau prin hidrogenare catalitică la presiunea atmosferică sau la presiuni de pînă la 73 atmosfere.

1.1.2. Proprietăți fizice :



Aspect	p.f.	p.t.	Solubilitate
ace groase alb- gălbui (din al- cool-eter)	228°C	100°C 117-8°C	foarte ușor solubil: apă, alcool solubil la cald: benzen, toluen greu solubil: eter, clorbenzen

8

-cristalizează cu două molecule de apă formînd un dihidrat cu p.t.=75-84°C. Prin păstrare în exicator peste clorură de calciu se obține baza anhidră.

1.1.3. Proprietăți chimice.

- reduce la fierbere soluția Fehling
- precipită argintul din soluție amoniacală de azotat de argint la fierbere
- este o bază mai slabă decît piperazina

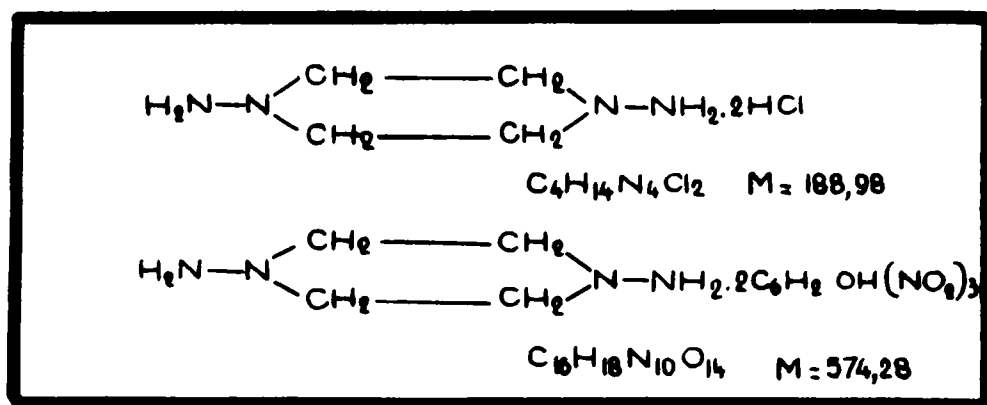
In cadrul cercetărilor noastre experimentale - avînd în vedere premisele de plecare ale sintezelor noastre (descrise în continuare la 2.1.) - am determinat constanta de bazicitate a diaminei față de piperazină obținînd următoarele rezultate [9] :

	pH	K
Diaminopiperazină	8,45	$5,5 \times 10^{-11}$
Pipeazină	10,30	$3,7 \times 10^{-7}$

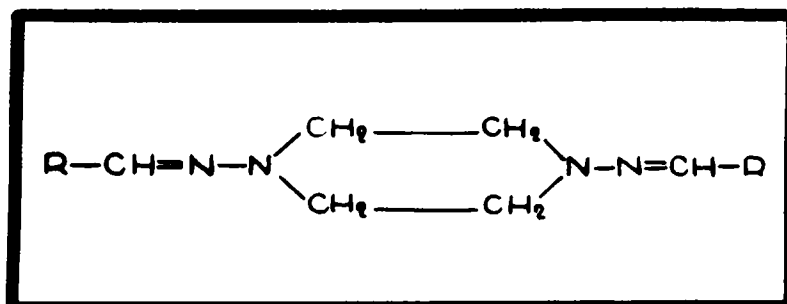
- totuși, fiind o bază destul de puternică reacționează cu acizii organici și anorganici formînd săruri

Pînă la întreprinderea cercetărilor noastre (în 1963) în literatură [1] sînt citate doar două săruri ale diaminopiperazinei și

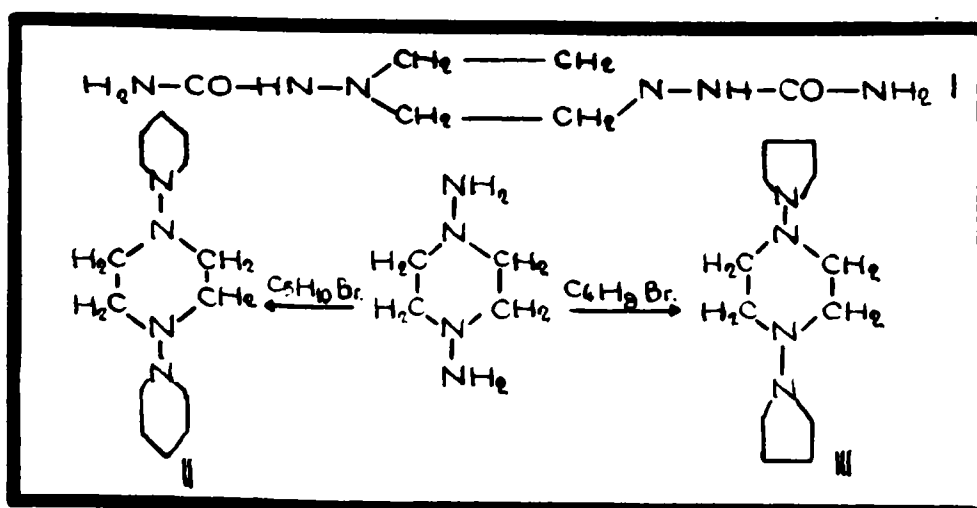
anume : clorhidratul și picratul



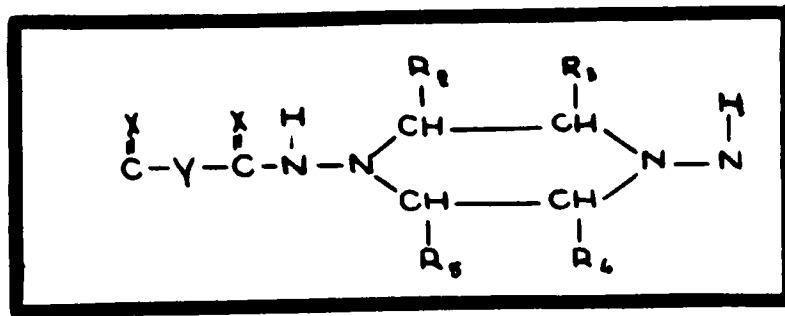
- se acilează relativ ușor, în solvenți organici la reflux
- reacționează cu aldehidele formând hidrazonul corespunzător [1, 3]



- reacționează cu izocianatul de potasiu, cu halogeno-alcani obținându-se semicarbazide (I), respectiv derivați ciclici de hidrazină (II, III)



- formează polimeri de condensare liniari cu coreactanți organici bifuncționali având cel puțin două grupări terminale capabile să reacționeze cu atomi de hidrogen activi [10] .Acești polimeri pot fi reprezentați de formula :

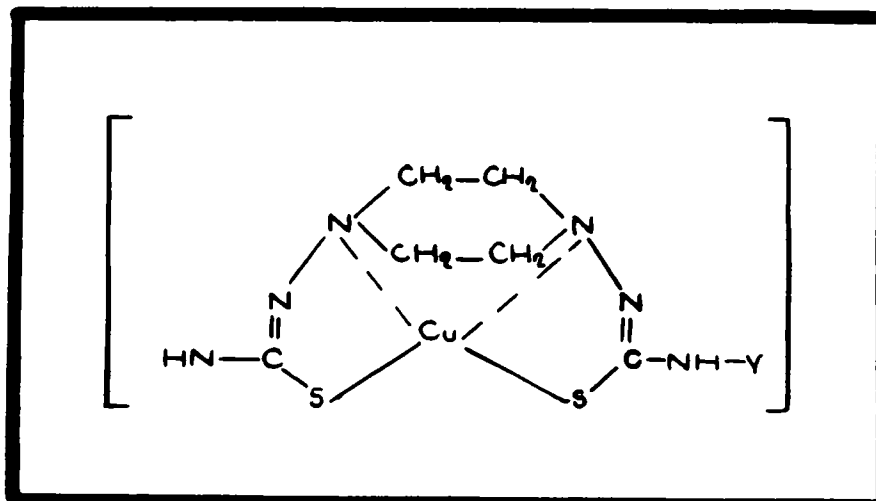


unde Y = radical bivalent organic (hexametilen, fenilen, bifenilen, naftilen, tolilen) avind două grupări terminale reactive ca: halogenuri de acil, carboxil, ester, cetene, izocianati

R₂, R₃, R₄, R₅ = H sau alchili inferiori conținând 1 - 4 C

X = O sau S

Acești polimeri de diamină au proprietatea de a forma chelați, formând cu ioni metalului cicluri de 5 atomi [11, 12, 13, 14] :



Studiile efectuate asupra structurii acestor chelați au arătat că metalul este legat de doi atomi de sulf. Faptul că polimerii conținând O în loc de sulf nu reacționează cu ionul de Cu⁺² la nici un pH, a dus la concluzia că grupul NH - C - NH = N este necesar formării lor.

1.1.4. Aplicații practice ale diaminei și ale compuşilor săi.

Deși sintetizată de 77 ani, diaminopiperazina este cercetată în vederea unor aplicații practice abia în ultimii 7 ani. Acest lucru se explică prin dificultățile existente la izolarea ei ca bază pură din clorhidratul său - care se obține și se izolează relativ ușor - și la pericolul ca în reacții să aibă loc scindarea

legăturii N-N.

Direcțiile principale spre care s-au îndreptat aceste cercetări cu aplicabilitate direct în industrie sînt următoarele :

a). obținerea de polimeri liniari cu greutate moleculară mare, cu stabilitate la căldură și lumină îmbunătățită [10]

b). obținerea de polimeri chelați în vederea îndepărtării selective a metalelor din soluții apoase sau neapoase (de exemplu din gaze) [14]

c). folosirea ca antioxidant pentru gume [15]

d). inhibitor al piridoxal kinazei [16]

Aceste aplicații industriale aparțin firmelor din SUA.

Pînă la începerea cercetărilor noastre, în literatură nu se citează nici o lucrare de obținere a unor derivați acilați ai N,N'-diaminopiperazinei.

1.2. Privire asupra metodelor de sinteză ale N,N'-diaminopiperazinei.

Metodele de obținere a diaminopiperazinei pot fi împărțite astfel:

1.2.1. Reducerea chimică a :

1. dinitrosopiperazinei

2. sărurilor de diazoniu ale piperazinei

1.2.2. Reducerea electrochimică a dinitrosopiperazinei

1.2.3. Hidrogenarea catalitică a dinitrosopiperazinei

Vom da detalii din literatură numai pentru metoda 1.2.1. deoarece numai obținerea diaminopiperazinei prin reducere cu zinc și acid acetic (accesibilă nouă) a intrat în preocupările noastre.

1.2.1. Reducerea chimică a

1.2.1.1. dinitrosopiperazinei se poate executa conform

datelor din literatură după următoarele procedee :

1.2.1.1.1. Reducerea cu zinc și acid acetic diluat [1]. Este cea mai veche metodă de obținere a diaminei. Fără a indica cantitățile luate în lucru, metoda indică următoarele : reducerea dinitrosopiperazinei se face cu pulbere de zinc și acid acetic diluat fiind urmată de distilarea soluției suprasaturate de diamină cu vapori de apă. Piperazildihidrazina este antrenată cu vaporii de apă. Distilatul, acidulat cu acid clorhidric se evaporă la volum mic iar clorhidratul format se recrystalizează din acid clorhidric concentrat fierbinte. Prin mojararea clorhidratului cu hidroxid de sodiu urmată de distilarea în jur de 229°C se obține DAP^o drept corp solid, cristalin.

1.2.1.1.2. Reducerea cu zinc și acid acetic glacial [17]. La un amestec răcit de 1,2 moli pulbere de zinc și 102 ml apă, aflat sub agitare se adaugă în porțiuni o suspensie de 0,15 moli dinitrosopiperazină și 82 ml acid acetic glacial. După 30 minute de agitare, se filtrează iar filtratul se tratează cu 10 ml acid acetic și 32 ml benzaldehidă distilată. Se obține 1,4-dibenzilidena-minopiperazina cu randament de 84 % care, după filtrare se suspendă în 200 ml acid clorhidric concentrat. Benzaldehida nereacționată se antrenează cu vapori de apă. După concentrarea în vid a soluției la $100^{\circ}/20\text{ mm}$, reziduiul obținut, dizolvat în cantitate minimă de apă este titrat cu o soluție apoasă concentrată de hidroxid de sodiu până la virajul fenolftaleinei. După evaporare în vid la $100^{\circ}/20\text{ mm}$, noul reziduu obținut se extrage cu etanol. Din extractul etanolic după păstrare 3 zile la 0° se depun cristale de dihidrat de N,N'-diaminopiperazină p.t. = $75-84^{\circ}$ cu randament 81%. După recrystalizare din alcool i-propilic punctul de topire al dihidratului ajunge la $77-81^{\circ}\text{C}$. Prin păstrare peste clorură de calciu se obține produsul anhidru cu p.t. = $117-119^{\circ}\text{C}$.

DAP^v = N,N'-diaminopiperazină

Randamentul global al metodei este 65%.

1.2.1.1.3. Reducerea cu litiu aluminu hidrură 6 . 0,2 moli DNP^o se extrag într-un aparat Soxlet cu 0,14 moli malonat de litiu și 1 litru tetrahidrofuran absolut timp de 15 ore la 70-80° agitând încontinuu. După răcire cu gheață, se adaugă cu grijă, sub agitare 50 ml apă. Se formează un precipitat care se dizolvă prin adăugarea cu precauție a unui litru soluție 20 % sare Seignette și a 300 g hidroxid de sodiu soluție apoasă concentrată. După îndepărtarea solventului, masa se antrenează cu apă, se acidulează cu acid clorhidric concentrat și se concentrează la aproximativ 300 ml. Prin răcire cristalizează clorhidratul diaminei.

Randamentul față de teorie este 33 % produs brut, respectiv 23 % produs pur.

1.2.1.1.4. Reducerea cu sodiu metalic 17 . Unei soluții de 0,003 moli DNP în 150 ml etanol i se adaugă în porțiuni, în decurs de o oră 0,4 moli sodiu metalic. Amestecul de reacție se acidulează cu acid clorhidric apoi iar alcoolul se îndepărtează prin distilare. După tratare cu acetat de sodiu și benzaldehidă obținându-se 1,4-dibenzilidenaminopiperazina cu randament de 22 %.

Nu s-au obținut rezultate pozitive la reducerea dinitrosopiperazinei cu sulfid de sodiu 18 , ditioait de sodiu 19 sau hidrazină 20 .

DNP^o = dinitrosopiperazină

1.2.1.2. Reducerea sărurilor de diazoniu ale piperazinei.

În literatură sînt descrise 2 metode de acest tip [17, 21] care obțin DAP prin reducerea cu pulbere de zinc și acid acetic glacial, în mediu alcoolic a următorilor compuși :

- N,N'-bis-(3-clor-6-metil-fenilazo)-piperazină
- N,N'-bis-(4-clor-6-metil-fenilazo)-piperazină
- N,N'-bis-(2,5-diclor-fenilazo)-piperazină

Metodele dau date numai pînă la obținerea clorhidratului de diami-

nopiperazină.

1.2.2. Reducerea electrochimică

a dinitrosopiperazinei apar

re într-o singură lucrare, a lui Backer în 1913 [22]. Electroreducerea are loc fie în soluție acidă fie neutră, randamentele cele mai bune s-au obținut în cazul folosirii sulfatului de sodiu ca electrolit. Catodul a fost o placă de cupru cositorită cu suprafața de 80 cm². Diamina nu a fost izolată ci doar caracterizată prin precipitarea hidrazonelor sale cu aldehida benzoică, anisică, salicilică, o-metoxi-benzoică.

1.2.3. Hydrogenarea catalitică

a dinitrosopiperazinei.

În acest domeniu literatura este mai bogată [23 - 29] existînd procedee discontinue sau continue. Se dau detalii asupra parametrilor care influențează procesul : temperatura, catalizator, polaritatea solventului, adausul de săruri - respectiv tăria ionică a acestora, influența impedimentului steric.

În general, în procedeele discontinue se lucrează între următoarele limite :

nitroso-	sare	sistemul	catalizator	tempe-	pres.	timp	con-
pipera-		solventu	Me 5-10%/C	ratura	ini-		ver-
zină		lui ml e-			țială		sie
moli	moli	tanol/apă	moli	°C	at	ore	%
0,05	0,004	25/25	0,005-0,01	60-70	70	1,5-2	75-100
	CaCl ₂						

1.3. Contribuții la sinteza N,N'- diaminopiperazinei.

1.3.1. Crivire comparativă asupra metodelor de sinteză din literatură.

Reducerea chimică: aparatura și condițiile de lucru sînt simple și ușor accesibile. In cazul folosirii zincului și acidului acetic randamentul este aproximativ 65 % în timp ce folosirea hidrurii de litiu aluminu ca agent de reducere - pe lângă faptul că aparatura și solvenții sînt mai costisitori și mai greu accesibili - duce la randamente mult mai mici, în jur de 35 %. Același lucru se poate spune și despre metoda care folosește sodiul metallic drept agent de reducere (randament 22 %) .

Un dezavantaj general al acestor metode este faptul că diamina se găsește în soluții foarte diluate din care izolarea ei se face anevoie dată fiind marea ei solubilitate, pericolul de volatilizare la antrenarea cu vapori de apă și mai ales pericolul de rupere al legăturii N-N în timpul distilării peste hidroxid de sodiu. Deasemenea, randamentele acestor rețete nu sînt reproductibile.

Reducerea electrochimică : decurge în general cu randamente relativ bune 40 - 60 %. Dintre dezavantajele ei se poate menționa faptul că izolarea diaminei se face din soluții apoase foarte diluate și totodată faptul că capacitatea celulelor electrolitice fiind limitată nu se pot lua în lucru decît cantități foarte mici de substanță.

Hidrogenarea catalitică : este metoda cea mai rapidă, mai economică și cu randamente mai bune de obținere a DAP în soluție. Cantitatea de catalizator folosită deși mare - 2g Pd 10% /C la 0,05 moli DNP nu afectează prețul de cost al putînd fi recuperat aproape în întregime. Solventul - soluție etanolică apoasă, sarea - clorură de calciu, sînt ieftine și ușor accesibile ; presiunea

de lucru - 70 atmosfere - acceptabilă, timpul de reacție destul de redus.

Dintre dezavantajele acestui procedeu menționăm pericolul descompunerii aproape totale a diaminei în piperazină și amoniac la nerespectarea riguroasă a parametrilor de lucru.

1.3.2. Partea experimentală.

Incercările de reproducere a rețetelor din literatură 1.2.1.1.1. și 1.2.1.1.2. și-au dovedit pe deplin dezavantajele menționate mai sus. Față de prima, rețeta doua cere un consum relativ mare de benzaldehidă - substanță de import, antrenarea cu vapori de apă a excesului de benzaldehidă lungeste mult operația iar diamina obținută din soluția alcoolică prin păstrare 5 zile și nu 3 zile conform rețetei, la 0°C este inferioară celei obținute prin distilarea clorhidratului, necesită 2-3 recristalizări care sînt foarte dificile, ceea ce duce la randamente extrem de mici.

Reproducerea rețetei 1.2.1.1.1. ne-a dus în primul rînd la cantități infime de diamină, deoarece distilarea clorhidratului de DAP peste hidroxid de sodiu la temperatura de 228-230°C produce ruperea legăturii N-N iar în al doilea rînd DAP obținută conține relativ mult acetat de zinc.

Modificările esențiale propuse de noi , cercetate și introduse de colectivul Laboratorului de Tehnologia Produselor Farmaceutice - J.Dick, J.Ristici, M.Neacșu și A.Lupea, (în continuarea cercetărilor asupra acestei diamine membrii colectivului și-au continuat studiile într-un domeniu bine conturat pentru fiecare, evitîndu-se orice încrucișare a cercetărilor) înlătură dezavantajele de mai sus și asigură obținerea unei DAP pure la o singură distilare și cu randament satisfăcător. Una din modificările esențiale propuse de noi este îndepărtarea reducătorului (zinc) sub formă de adipat iar distilarea DAP se efectuează în vid [30]. În aceste condiții randamentul s-a ridicat considerabil.

Tinând cont de posibilitățile noastre de laborator este explicabil de ce am căutat să modificăm tocmai metoda reducerii chimice 1.2.1.1. cu zinc și acid acetic.

Produsi intermediari folosiți:

- dinitrosopiperazina, substanță galben-verzuie, p.t.=158°C, obținută după una din metodele din literatură : prin nitrozarea piperazinei la 70-75°C [31, 32] sau la 0°C [17] . Am folosit în continuare, la reducere, DNP obținută după ambele metode rezultatele finale fiind aceleași.

- zinc tehnic pulbere, de fabricație indigenă (Combinatul Chimic Copșa Mică) activat de noi prin spălare cu HCl 2 %, cu apă, alcool, acetonă, uscare la 100°C timp de 10 minute. Se utilizează imediat.

Obținerea DAP:

Intr-un balon prevăzut cu agitator, termometru, pîlnie de picurare și răcit din exterior cu gheață se introduc 0,5 moli dinitrosopiperazină, 2,5 moli pulbere de zinc și 1000 ml apă. Suspensiei i se adaugă sub agitare, în decurs de două ore, menținând riguros temperatura sub 25°C o soluție de acid acetic 84 % (conține 5,2 moli acid acetic). La depășirea temperaturii chiar cu 1°C se oprește picurarea acidului. După adăugarea întregii cantități, temperatura se ridică la 60°C unde se menține timp de 1-1,5 ore. Pîlnia de picurare se lasă în continuare deschisă funcționînd ca supapă pentru degajarea excesului de hidrogen (se înlătură orice flacără din laborator, încălzirea se face pe baie electrică).

Excesul de zinc se filtrează, se spală de 2-3 ori cu 20 ml apă. În soluția limpede, de culoare galbenă, încălzită la 80°C, se picură o soluție fierbinte de acid adipic - 1,36 moli acid adipic dizolvat la 90-95°C în 150 ml apă. Precipită imediat adipa-

tul de zinc care după menținere timp de 1-2 ore la 10° se filtrează pe pîlnie Büchner. Se spală de 3-4 ori cu cîte 75 ml apă apoi se esorează bine.

Din filtrat se ia o probă alicotă în care se dozează zincul gravimetric printr-o metodă rapidă. Am folosit metoda bazată pe precipitare sub formă de $[ZnPyr_2 (SCN)_2]$ [33]. Pentru cantitatea de zinc astfel găsită se calculează cantitatea de acid adipic necesară încă pentru precipitarea zincului din soluția ce-l conține ca acetat de zinc solubil.

Soluției de diamină ajunsă la volum de aproximativ 3,5 litri i se adaugă, la temperatura camerei, acid clorhidric concentrat pînă la virajul indicatorului roșu de Congo. Soluția de clorhidrat de diamină se concentrează fie în vid, fie prin evaporare directă pe baie de apă. Se obține clorhidratul de DAP galben-brun care se spală pe o pîlnie de sticlă, cu placă G_4 , cu acid clorhidric fierbinte pentru îndepărtarea clorhidratului de piperazină (este solubil). Se purifică prin dizolvare în apă, fierbere cu cărbune activ, filtrare la cald. După răcire, se obțin cristale alb-gălbui cu p.t. = $236^{\circ}C$ (corespunde cu cel din literatură). La nevoie recristalizarea se mai repetă odată sau de două ori. Clorhidratul care prezintă tendință de aglomerare se mai spală prin suspendare de 3-4 ori cu alcool etilic absolut și apoi se filtrează. p.t. = $238^{\circ}C$. Randament 72 %.

Transformarea clorhidratului de diamină în diamina liberă este faza cea mai dificilă a sintezei. Am obținut rezultate bune și absolut reproductibile efectuînd distilarea clorhidratului (0,02 moli) peste hidroxid de sodiu granule (0,1 moli) în vid la $110-125^{\circ}/20$ mm col Hg, randamentele fiind în jur de 69 %. Distilarea în vid la această temperatură constituie una din modificările esențiale ale metodei propuse de noi, modificare care mărește randamentul și împiedică descompunerea diaminei ceea ce la

distilarea la 228° după metoda descrisă în literatură este inevitabil.

Randamentele sînt condiționate de puritatea și perfectă uscare a clorhidratului precum și de un hidroxid de sodiu pur, necarbonatat. Un neajuns, pe care nu l-am putut remedia cu toate eforturile noastre sînt cantitățile mici de diamină obținute la o distilare, 1,7 - 2 g. Încercările de a supune distilării cantități mai mari de 8 g DAP.2HCl nu ne-au dus întotdeauna la randamentul amintit. Aceste neajunsuri sînt compensate de puritatea diaminei. P.T. = 118° , cristale aciculare albe, ușor solubile în apă, solubile în alcool, benzen la cald.

Analiza: calculat N 48,27 %

găsit N 48,16 %

Greutatea moleculară s-a determinat prin metoda crioscopică valoarea medie obținută fiind 115,95 (teoretic 116,072)

Cercetările fizico-chimice efectuate de noi asupra DAP : comportarea termică, spectrul în U.V. la diverse pH-uri, spectrul I.R., vor fi descrise în partea II a lucrării paralel cu cele ale compuşilor coordinațivi ai DAP sintetizați de noi.

Notă :

Greutățile întîmpinate la sinteza acestei dihidrazine mi-au fost confirmate și de o scrisoare personală a Prof. Dr. T.W.Campbell și A.H.Frazer din Wilmington, Delaware, SUA , care au adus și ei modificări proprii rețetelor din literatură. Reproducînd sinteza DAP conform acestor indicații - pentru care nu am autorizația de a da detalii, am constatat anumite avantajii față de metoda propusă de noi deși randamentul este de 63 % față de 69 % al metodei noastre. Aceste avantajii constau în principal în faptul că permit prepararea deodată a unei cantități mai mari de DAP.

In cadrul unei specializări la I.C.C.F. București, am obținut diazina prin hidrogenare la 70 atmosfere, aducând unele modificări rețetelor din literatură, dar insuficiente deocamdată pentru a constitui obiectul unei publicații, ele rămânând doar o metodă personală de sinteză mai rapidă și mai comodă a DAP. Sperăm că colaborarea în continuare cu acest Institut ne va permite și valorificarea acestor rezultate.

CAP. 2 . SINTEZA UNOR DERIVATI NOI DIAMINOPIPERAZINICI.

2.1. Premizele generale chimice
și farmacologice.

Deși, în majoritatea cazurilor, mecanismul prin care compuşii cu o anumită compoziție chimică produce un efect farmacologic sau altul este necunoscut, recunoașterea faptului că anumite substanțe pot influența organismul datorită asemănărilor de structură cu anumiți constituenți celulari, au contribuit întrucîtva la clarificarea acestui domeniu complex.

Acțiunea caracteristică a unui medicament este fără îndoială strîns legată de structura sa chimică. Corelația între structura chimică și acțiunea farmacologică a constituit un impuls de neprețuit în cercetările de sinteză a numeroase medicamente noi de mare valoare, ele fiind sintetizate pe baza asemănării de structură - fie cu alte medicamente de sinteză, fie cu substanțe naturale prototip al unei acțiuni fiziologice sau alta - substanțe care posedă funcții fiziologice importante, cunoscute [34] .

O astfel de cercetare este ajutată substanțial de concepțiile moderne despre rearanjările izostere, aplicarea acestora la problemele biologice fiind făcută de Friedman [35] prin introducerea termenului de "bio-isosterism". Deoarece sinteza unui medicament nou, antagonist sau protagonist al unui medicament sau metabolit cunoscut, prin reproducerea ansamblului original în toate proprietățile - sterice, polaritate, chimice ca și fizice este aproape imposibilă, este necesar uneori sacrificarea similitudinii de un tip în favoarea celeilalte. Prin aplicarea concepțiilor bio-isostere este valorificată similitudinea sterică care este adesea

în primul rând răspunzătoare pentru o activitate identică. Această importanță a formei și mărimii moleculare în determinarea proprietăților biologice este cunoscută de mulți ani [36].

Una din grupările isostere clasice este gruparea NH_2 , grupare donatoare de electroni, cu o comportare greu de prevăzut, în unele cazuri prezența ei conferind aceeași activitate ca a protagenistului, în altele o activitate antagonistă iar în multe cazuri conferind compuşilor respectivi o activitate complet diferită.

Prezența a două grupe NH_2 isostere în molecula diaminopiperazinei, dihidrazina piperazinei, a fost una din premisele noastre de lucru în vederea obținerii unor substanțe noi cu însușiri fiziologice presupuse. După cum se știe, piperazina ca atare dar mai ales derivații săi ocupă un loc important în arsenalul substanțelor terapeutice ei întâlnindu-se ca medicamente antihelmintice [37-44], ca derivați ai antibioticelor (de ex. penicilinei) [45-47], ca medicamente antiulceroase [48], antispasmodice [49, 50], neuroplegice valoroase [51 - 53], antihistaminice [54-56], etc.

În stadiul actual al cunoștințelor noastre nu este posibil a stabili precis modul în care piperazina determină în diversele molecule în care este introdusă, însușiri fiziologice atât de variate, dar este neîndoios faptul că ea fiind introdusă în catena laterală imprimă acesteia un caracter bazic, condiție esențială a multor însușiri fiziologice. Totuși, se pare că bazicitatea prea mare a piperazinei ca atare determină anumite efecte secundare.

Pentru atenuarea caracterului bazic imprimat de ciclul piperazinic catenelor laterale, ne-am propus a greșa pe molecula unor substanțe fie fiziologic active ca atare, fie inactive, $\text{N,N}'$ -diaminopiperazină. Determinând constanta de bazicitate a piperazinei pe deoparte ($K=3,7 \cdot 10^{-7}$), și a $\text{N,N}'$ -diaminopiperazinei ($K=5,5 \cdot 10^{-11}$) pe de altă parte, deci DAP are o bazicitate de 10000 de ori mai redusă, presupunem că caracterul bazic mult atenuat al

DAP va determina o toleranță mărită a acestor substanțe.

Cercetările noastre s-au efectuat pe baza următoarelor considerente și ipoteze :

1. caracterul bazic al unei catene este necesar în general pentru asigurarea unui efect farmacodinamic fie prin grupări alchilaminice sau prin heterocicli. Se poate afirma că catena bazică caracterizează majoritatea medicamentelor de sinteză, determinând cele mai variate acțiuni.

2. combinarea efectului fiziologic determinat de ciclul piridinic cu acțiunea unor catene cu DAP, catene care ar putea acționa fie sub formă de ioni de carboniu, fie prin formarea de hidrazone active, urmărind - în limita și cu rezervele accentuate mai sus - diverse însușiri : cardiovasculare, analeptice, cito- și tuberculostatice.

3. realizarea unui sinergism de adiție prin combinarea a două substanțe cu activitate antihelmintică remarcabilă ca atare una, iar cealaltă (DAP) dihidrazina medicamentului cu mare eficacitate în ascaridioză.

4. micșorarea efectelor secundare și a toxicității în seria derivaților fenotiazinici prin înlocuirea piperazinei cu un isoster al său, cu o bazicitate mai scăzută, deci cu o toleranță probabil mărită.

5. accentuarea unei acțiuni citostatice prin grefarea DAP pe molecula unor substanțe cu acțiune antimetabolică, ca de exemplu uretanii, în care DAP ar putea exercita o acțiune toxică ireversibilă, prin alchilarea grupelor active - cu electroni neparticipanți - ale enzimelor, sau ar putea forma hidrazone cu metaboliții ce conțin grupe carbonilice. S-ar putea obține astfel o acțiune antimetabolit-esențială și o acțiune antiblastică mărită prin prezența în moleculă a componentei cu o acțiune antimetabolică.

2. 2. Derivați noi diaminopiperaziniici.

In cele ce urmează voi descrie rezultatele mele din cadrul cercetărilor de obținere a unor compuși noi de DAP cu o acțiune fiziologică presupusă.

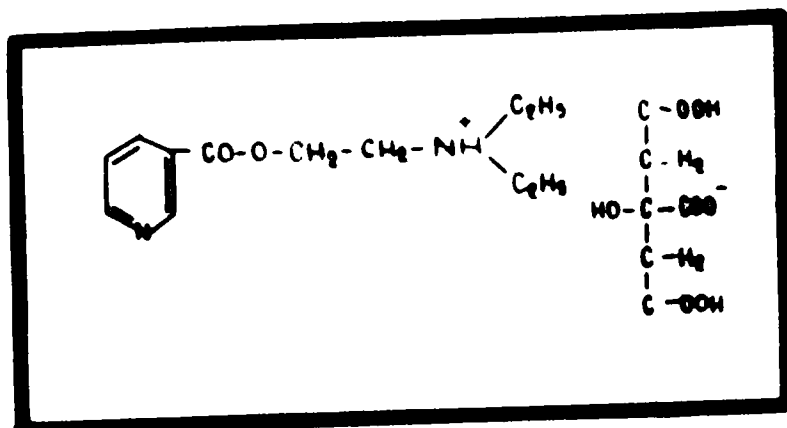
Cercetările sînt descrise pe serii de substanțe care urmează în ordinea publicării lor. In toate cazurile înaintea părții experimentale propriuzise se dă o justificare a cercetărilor întreprinse ; obținerea tuturor intermediarilor este redată foarte succint pentru a evita o suprapaginare. Deasemenea, nu se dau decît unele observații personale în legătură cu dificultățile ivite la obținerea lor. Pentru sintezele propriu-zise din același motiv s-a căutat a generaliza metoda de obținere în cadrul seriilor. Toate proprietățile, rezultatele analizelor, etc. sînt rediate numai ca tabele.

2.2.1. Seria derivatilor piridin-carboxilici.

Amidele acizilor din seria piridinei joacă un rol important în arsenalul substanțelor terapeutice, lucru confirmat de cercetări relativ recente în grupa medicamentelor cu acțiune cardiovasculară prin introducerea în terapeutică pe lângă medicamentele cunoscute, cu indicații majore, a unor produse noi ca de exemplu : Euclidan - citratul esterului N,N'-dietilaminoetic al acidului nicotinic.

Medicația maladiilor cardiovasculare se află astăzi pe prim plan avînd în vedere frecvența ridicată a acestora mai ales

in statele industriale.



Euclidan

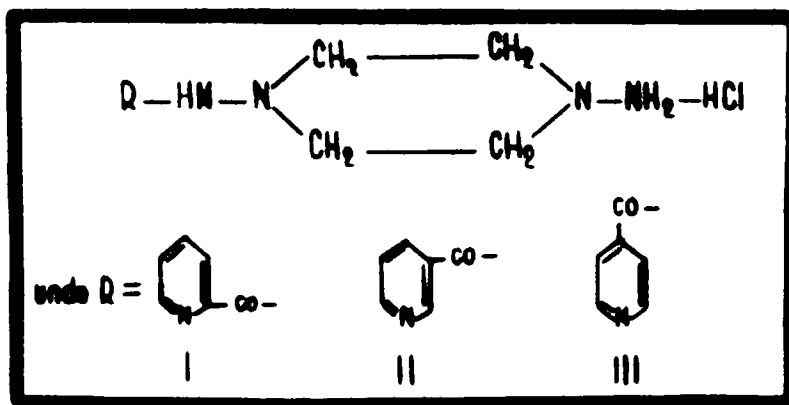
In ideea obținerii de noi substanțe cu activitate cardiovasculară presupusă așa cum s-a arătat anterior, am sintetizat următorii compuși :

Clorhidrat de α -piridin carboxil-N,N'-diaminopiperazină (I)

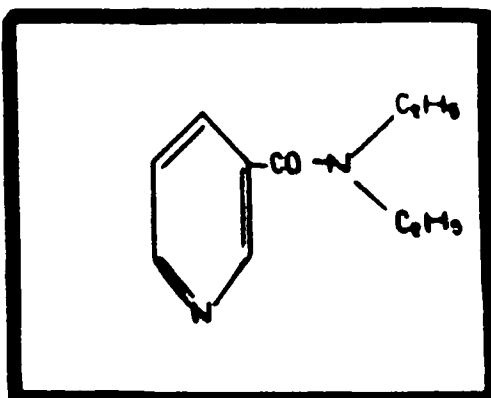
Clorhidrat de nicotinoil-N,N'-diaminopiperazină (II)

Clorhidrat de izonicotinoil-N,N'-diaminopiperazină (III)

cu formula generală :



Pentru aceste substanțe se pot presupune fie o acțiune cardiovasculară analeptică (pentru II) de tipul Coraminei - dietil-anida acidului nicotinic



sau a Euclidanului, fie ar fi (pentru III) o substanță compara-

bilă în ceea ce privește efectul tuberculostatic cu hidrazina acidului izonicotinic sau ca antimetabolit-DNP pe baza considerentelor inițiale.

În sprijinul ipotezelor noastre pledează și faptul că pentru hidrazida acidului izonicotinic (Isoniazid) a fost admis mecanismul de acțiune bazat pe formarea hidrazonelor [58, 59] .

Sinteza acestor compuși a comportat următoarele faze experimentale :

2.2.1.1. Obținerea acizilor piridin carboxilici. I-am obținut conform indicațiilor din literatură [60 - 63] pornind de la picolinele respective prin oxidare cu permanganat de potasiu. Acizii respectivi au fost recristalizați din alcool pentru a avea p.t. conforme literaturii.

2.2.1.2. Obținerea clorhidraților clorurilor acizilor piridin carboxilici.

Acești produși s-au preparat conform indicațiilor bibliografice [64 - 68] în condiții bune și cu randamente satisfăcătoare cu excepția clorurii acidului picolinic a cărei sublimare se realizează cu randamente mici chiar la un vid de 2-3 mm col Hg. Clorurarea s-a făcut în toate cazurile cu clorură de tionil^o.

2.2.1.3. Obținerea clorhidraților de 2- și 3- și 4-piridin carboxil N,N'-diaminopiperazină.

Metoda generală : Se condensează 1 mol clorhidrat de clorură a acidului piridin carboxilic respectiv cu 3 moli DAP într-un mediu anhidru (eter-piridină) la reflux timp de două ore. Precipitatul format se filtrează, se spală cu alcool fierbinte. Producții se prezintă sub formă cristalină, se purifică prin fierbere cu cărbune.

Clorura de tionil^o - folosită în toate sintezele a fost re-
reactiv c.p. și proaspăt distilată

Sint solubili in apă, insolubili in solvenți organici. În-
călziți peste 200° încep să se descompună. Culoarea lor variază de
la alb la galben.

Proprietățile și analiza compuşilor noi sintetizați sint
redate in tabelul 2:1

Acești compuşii au fost descriși in lucrarea publicată
in Studii și cercetări Sti.Chim., Baza cercetări Timișoara, 10,
179 (1963) [9].

T a b e l u l 2 - 1 Clorhidrați de α , β și γ -piridin carboxil N,N'-diaminopiperazină.

Comp.	R	Culoare	Rand. %	p.t. °C	Solubilitate	Formula brută	A n a l i z a				
							C %	H %	N %		
							calo. găs. calo. găs. calo. găs.				
I	α	alb-galbui	34	198 (desc)	s.o.s.pă, g.s.o.s. alc.,	$C_{10}H_{16}N_5OCl$ (257,52)	46,64	46,29	6,13	27,20	27,3
II	β	alb	52	205 (desc)	s.pă g.s.o.s. alc., i.s.o.seter, ac., Py	$C_{10}H_{16}N_5OCl$ (257,52)	46,64	46,70	6,12	27,20	27,02
III	γ	galben	36	220 (desc)	s.o.s.pă i.s.o.s.s.o.,	$C_{10}H_{16}N_5OCl$ (257,52)	46,64	46,70	6,35	27,20	27,45

s. = solubil la rece s.c. = solubil la cald alc. = alcool, s.o. = solventi organici
 g.d. = greu solubil la rece g.s.c. = greu solubil la cald ac. = acetona f. = formamidă
 i.s.o. = insolubil la rece i.s.c. = insolubil la cald Py = piridina dm.f. = dimetilformamidă

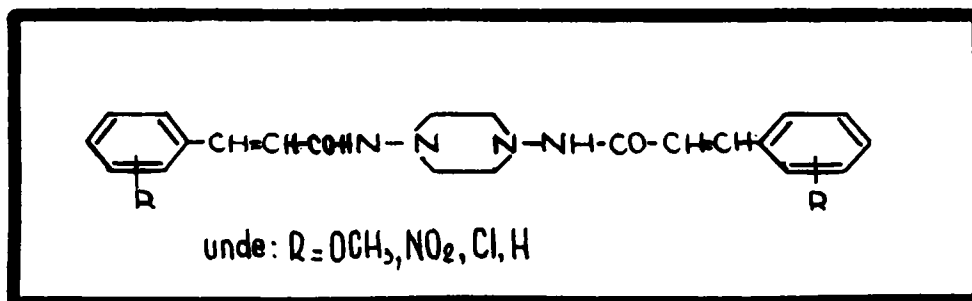
2.2.2. Seria derivatilor acizii cinamice.

Cercetarea acizilor cinamici a fost intreprinsa deoarece acidul cinamic si derivatii sai au o actiune antihelmintica bine cunoscuta [69-72]. Prin combinarea acestora cu diaminopiperazina ne-am asteptat la un sinergism de aditie, respectiv, in cazul unui punct de atac farmacologic diferit la o potentare de actiune, cu atat mai mult, cu cat este cunoscuta influenta favorabila a gruparilor OCH_3 , NO_2 si Cl in cazul derivatilor de piperazina. Dealtfel, dupa literatura mai recenta, numarul sintezelor de combinare a unor compusi cu efect antihelmintic creste din ce in ce mai mult [73]. Deasemenea, cercetarile noastre au urmarit, pe cat era posibil, micșorarea actiunilor secundare ale ambelor componente.

In aceasta serie am obtinut urmasorii derivati :

1. 1,4-bis-(p-metoxi-cinamoil)-N,N'-diaminopiperazina (IV)
2. 1,4-bis-(p-nitro-cinamoil)-N,N'-diaminopiperazina (V)
3. 1,4-bis-(o-nitro-cinamoil)-N,N'-diaminopiperazina (VI)
4. 1,4-bis-(p-clor-cinamoil)-N,N'-diaminopiperazina (VII)
5. 1,4-bis-(o-clor-cinamoil)-N,N'-diaminopiperazina (VIII)
6. 1,4-bis-(cinamoil)-N,N'-diaminopiperazina (IX)

cu formula generala:



Primul compus sintetizat de noi [30] in seria compusilor diaminopiperazinici ai acidului cinamic va fi prezentat la 2.2.6.

Sinteza acestor compuși a comportat următoarele faze experimentale:

2.2.2.1. Obținerea acizilor cinamici substituiți.

Acizii cinamici substituiți au fost preparați printr-o condensare Doebner, modificare a reacției Perkin, încălzind aldehida benzoică substituită respectivă, cu acid malonic folosind piridina anhidră drept solvent și o cantitate mică de piperidină sau anilină drept catalizator [74]. În cazul nostru, modificarea reacției Perkin după Doebner s-a arătat favorabilă în ceea ce privește randamentele și obținerea exclusivă a izomerilor trans deoarece aldehidele formează cu acidul malonic în prezența piridinei forma trans a acizilor cinamici [70-72].

Folosind metoda Perkin nemodificată, am obținut rezultate pozitive numai pentru acidul p-clorcinamic iar restul acizilor s-au obținut după metoda arătată mai sus, cu randamente între 75% (VI, VII) și 90%. Am remarcat că metoda Perkin nemodificată este mai puțin laborioasă în acest caz față de metoda Doebner.

Trebuie menționat că în timp ce decarboxilarea la rece 0-15° are loc în 6 ore în cazul obținerii acidului din VIII respectiv în 8 ore pentru acidul din IV - urmată de o încălzire timp de 2 ore pe baie de nisip la 120° -, pentru obținerea acizilor din compuşii V-VI decarboxilarea la rece are loc în 12-16 ore, urmată de încălzire.

Acizii obținuți au fost recristalizați din etanol. Punctele de topire și proprietățile lor corespund celor din literatură.

2.2.2.2. Obținerea clorurilor acizilor cinamici substituiți.

Acestea s-au preparat conform datelor din literatură [75-79] din acizii corespunzători prin clorurare fie cu clorură de tionil (IV, VII, VIII), fie cu pentaclorură de fosfor în prezența oxiclорurii

de fosfor (VI-V) sau cu triclorură de fosfor (IX). După distilarea în vid a excesului de clorură de tionil respectiv a oxiclорurii formate, clorurile acide au fost distilate deasemenea în vid. Clorurile acizilor nitrocinamici trebuie distilate cu mare precauție deoarece la temperatura ridicată necesară mai ales la un vid insuficient de înaintat există pericolul de explozie. Clorurile acide obținute sînt solide, solubile în eter, benzen și în eter de petrol (VIII, IX).

2.2.2.3. Obținerea 1,4-bis-(cinamoil)-N,N'-diaminopiperazinelor.

Metoda generală : este condensarea DAP (0,024 moli) în benzen cu soluțiile benzenice ale clorurilor corespunzătoare (0,019 moli) prin încălzire timp de 2 ore la reflux (IV, V, VII, VIII, IX) sau la rece (VI). După răcire și filtrare precipitatul se spală cu benzen (IV, VII-IX) sau cu apă (V, VI), apoi cu alcool la cald și în fine cu eter.

Sînt greu solubili în apă și în solvenți organici, mai ușor la încălzire, solubili în formamidă, dimetilformamidă, acid acetic și acid sulfuric la cald. Se topesc peste 200°, unii cu descompunere. Culoarea lor variază de la alb prin alb-galben la galben. Caracteristicile și proprietățile compușilor obținuți sînt redată în tabelul 2-2. Pentru acești compuși s-au făcut și studii asupra toxicității și acțiunii lor antihelmintice (partea III a lucrării) Rezultatele obținute confirmă ipotezele care au stat la baza sintezelor noastre.

Compușii IV-IX au fost descriși în lucrarea publicată în "Die Pharmazie" 22, 555 (1967) [127].

T a b e l u l 2 - 2.1, 4-bis-(cinamoil)-N,N'-diaminopiperazine

Comp.	R	Culoare	Rand. %	p.t. °C	Solubilitate	Formula brută	A n a l i z a		
							C % calc. gas.	H % calc. gas.	N % calc. gas.
IV	OCH ₃ (p)	galben	80	203	s.s.o.=apă, s.o., s.o.=alc.met., f., cloroform	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ (436,3)	66,02	6,59	12,84
V	NO ₂ (p)	galben	45	269 (desc)	s.s.o.=apă, s.o., s.=dm.f., s.o.=cloroform alc.met.	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₆ (466,2)	56,63	4,85	18,03
VI	NO ₂ (o)	galben	60	266 (desc)	s.s.o.=apă, s.o., s.o.=dm.f., s.o.=cloroform alc.met.	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₆ (466,2)	56,63	4,84	18,03
VII	Cl (p)	galben- cenugiu	61,5	214 (desc)	s.s.o.=apă s.c.=s.o., dm.f.,	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ (444,9)	57,37	4,91	12,59
VIII	Cl (o)	alb	42	349	s.s.o.=apă, s.o., s.o.=f., dm.f.,	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ (444,9)	59,37	4,90	12,59
IX	H	alb-roz	55	247-8	s.s.o.=apă, s.o., s.c.=f., cloroform alc.metilic	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ (376,2)	70,17	6,38	14,88

2.2.2.4. Spectrale de absorbție în U.V. ale derivaților cinamici de N,N'-diaminopiperazină.

În vederea unor eventuale interpretări de natură structurală, s-au efectuat spectrele de absorbție în U.V. în domeniul 200-450 cm^{-1} pentru această serie de substanțe, precum și pentru sărurile cu DAP ale acizilor cinamici substituiți, săruri, ale căror proprietăți, preparare, analiză vor fi descrise la 2.3.1.

În tabelele 2-3 și 2-4 se dau lungimile de undă ale maximele de absorbție precum și valorile extincțiilor molare respective pentru cei 12 compuși cercetați.

T a b e l u l 2-3. Valorile extincțiilor molare pentru 1,4-bis-(cinamoil)-N,N'-diaminopiperazine.

Comp.	Conc. $1 \times 10^4 \text{ M}$	$\epsilon \times 10^{-3}$							
		$\lambda_{1, \text{max}}$	$\epsilon_{1, \text{max}}$	$\lambda_{2, \text{max}}$	$\epsilon_{2, \text{max}}$	$\lambda_{3, \text{max}}$	$\epsilon_{3, \text{max}}$	$\lambda_{4, \text{max}}$	$\epsilon_{4, \text{max}}$
IV	2,16			279	16,37	299	21,75	309	22,28
V	1,37			278	29,08			315	56,61
VI	0,19	261	30,57						
VII	2,96			279	36,76	292	30,90	301	22,94
VIII	3,38	258	10,32			289	22,48		
IX	4,27	256	17,37	281	29,74	299	21,38		

T a b e l u l 2-4. Valorile extincțiilor molare pentru di-cinamat-N,N'-diaminopiperazine.

Comp.	Conc. $1 \times 10^4 M$	$\times 10^{-3}$					
		λ_{2max}	ϵ_{2max}	λ_{3max}	ϵ_{3max}	λ_{2max}	ϵ_{2max}
XXXVI	2,07	263	33,73	281	22,17	292	11,56
		268	36,14				
XXXVII	2,75			277	40,14	295	36,33
				285	43,63		
XXXVIII	4,01	268	12,20			317	34,38
XXXIX	2,23	268	25,24			317	7,11
XL	3,56	206	20,73	277	37,55		
		218	23,53				
		219	19,61				
XLI	4,61	212	13,66	269	15,29		
		215	13,23				
		222	12,90				

După cum se vede din tabele, maximele de absorbție sînt situate la 1 lungimi de undă între 210-350.

În figura 2-1, se dă drept exemplu spectrul în U.V. pentru acidul o-clorcinamic ca atare, pentru di-o-clorcinamat de DAP și 1,4-bis-(o-clorcinamoil)-DAP.

În vederea adîncirii studiului spectrelor de absorbție în U.V., pentru capul seriei:

1,4-bis-(cinamoil)-N,N'-diaminopiperazină (IX) am efectuat un calcul de orbitale moleculare în aproximația Hückel(HMO).

După cum se vede din figura 2-2, molecula (I) a acestui compus, conține un sistem delocalizat de orbitale π , ce se întinde deasupra atomilor de carbon din gruparea fenil, asupra ato-

nilor de carbon (5),(7),(9) și asupra atomului de oxigen (10). Bazându-ne pe rezultatele studiilor spectrale asupra N,N' -diaminopiperazinei tet în ultra violet, am presupus că sistemul delocali-

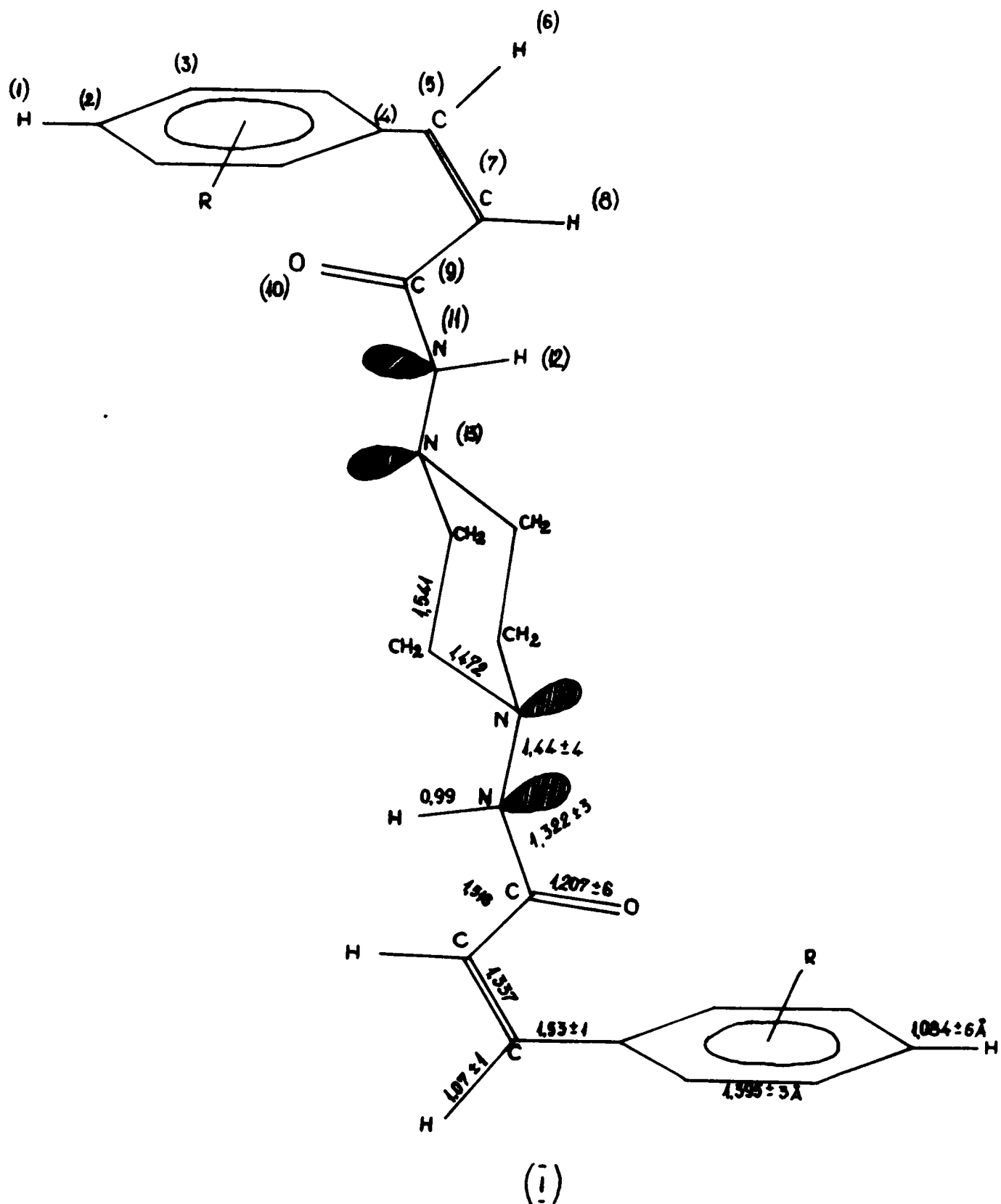
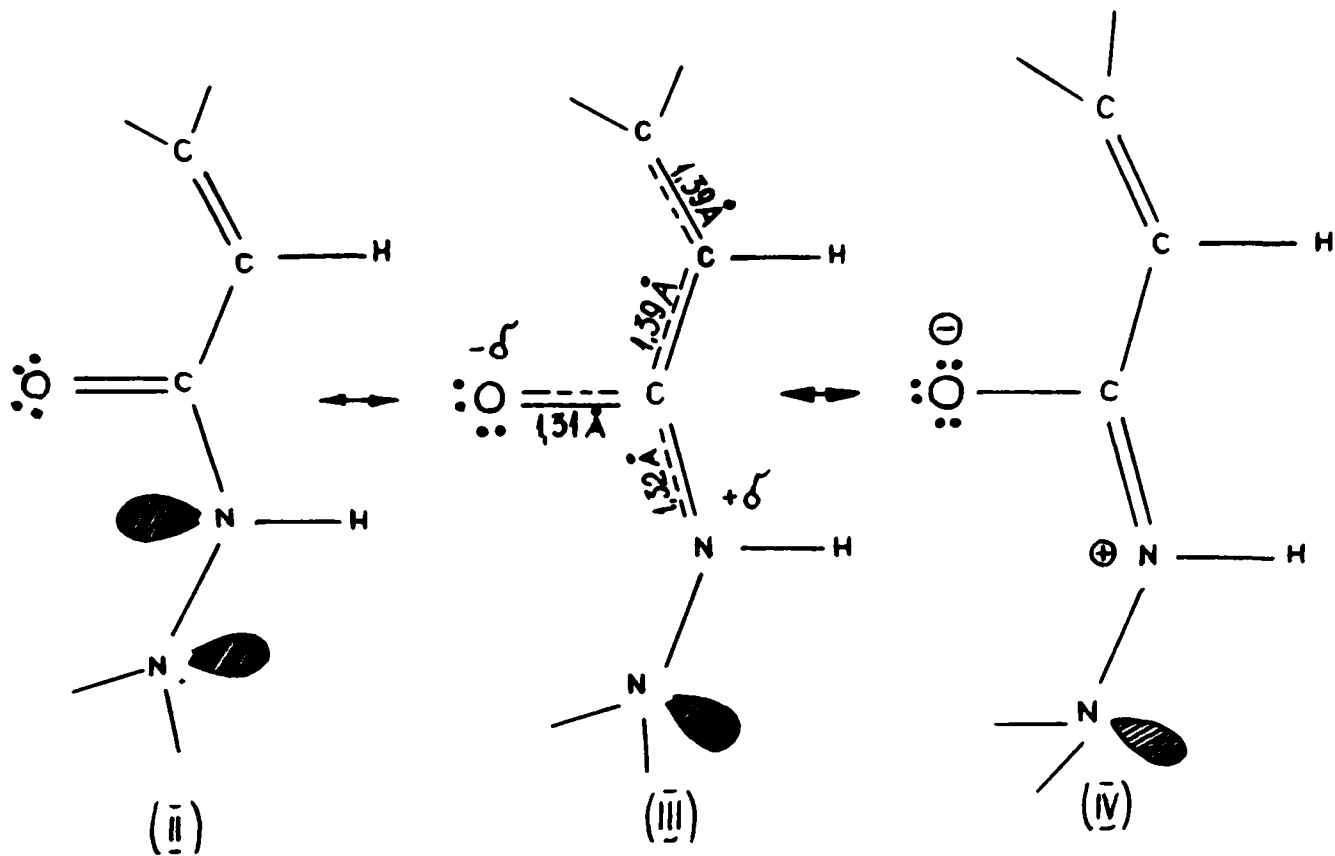


Figura 2-2. Molecula de 1,4-bis-(cinnamoil)- N,N' -diaminopiperazină.

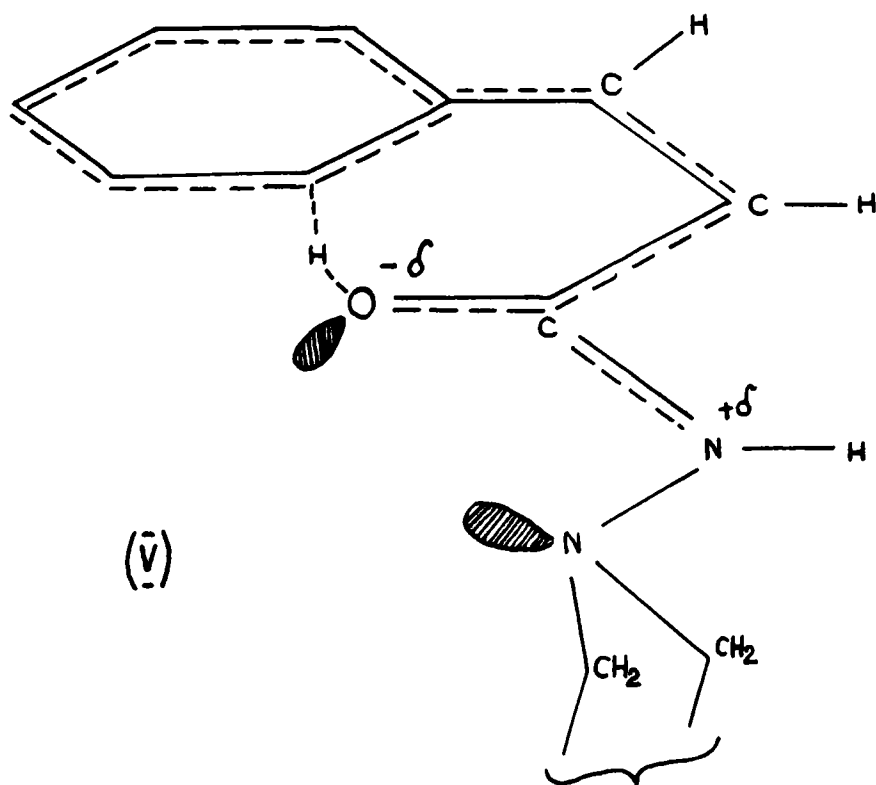
zat de orbitale π se întinde până la atomul de azot N (11) inclusiv. Această supoziție pare destul de verosimilă dacă admitem că atomul de azot N (11) se află în stare de hibridizare sp^2 . Pe baza

presupunerii făcute obținem structura de rezonanță (III) intermediară între structura (II) și (IV).



Sistemul delocalizat de orbitale π se întinde deci deasupra atomilor aparținând grupării fenil și deasupra atomilor (5), (7), (10) și (11).

Această structură de rezonanță este stabilizată de deplasarea protonului grupării fenil din poziția orto spre oxigenul grupării carbonilice O (10) dând naștere unei legături asemănătoare cu legătura de hidrogen și deci unui ciclu de șapte atomi (V).



Ca o consecință a acestei delocalizări, pe atomul de azot N (11) apare o sarcină parțială pozitivă ($+ \delta^+$) fapt care intensifică probabil aciditatea hidrogenului H (12).

Calcululele HMO s-au efectuat în aproximația π luind în considerare delocalizarea π descrisă mai sus.

Din literatură 80-82 s-au obținut distanțele interatomice, integralele de acoperire și integralele de schimb precum și energiile de ionizare necesare pentru aproximarea integralelor coulombiene.

Valorile acestor integrale sînt următoarele:

Legătura	S	A (eV)	Dist. (Å)	Atom	Q (eV)
C - C	0,258	- 3,53	1,39	C	- 11,16
C - N	0,284	- 4,312	1,32	N	- 14,12
C - O	0,226	-4,102	1,31	O	- 17,70

Calculînd valorile proprii ale determinantului secular de ordinul unsprezece (calculele s-au executat cu ajutorul mașinii de calcul MECIPT-2) s-au obținut cele unsprezece nivele energetice ale sistemului π delocalizat. Ele sînt reprezentate în figura 2-3.

Cele două tranziții posibile în domeniul menționat corespund maximelor situate la lungimile de undă de 312 nm respectiv 245 nm. Între aceste două tranziții, cu toate că sînt apropiate, nu apare interacția configurațională deoarece ele fac parte din două clase de simetrie diferite.

În tabelul 2-5 se dau lungimile de undă experimentale și cele deduse din calcul pentru compusul IX.

Tabelul 2-5	Calculat (nm)	Găsit (nm)
IX	245	256
		281
	312	299

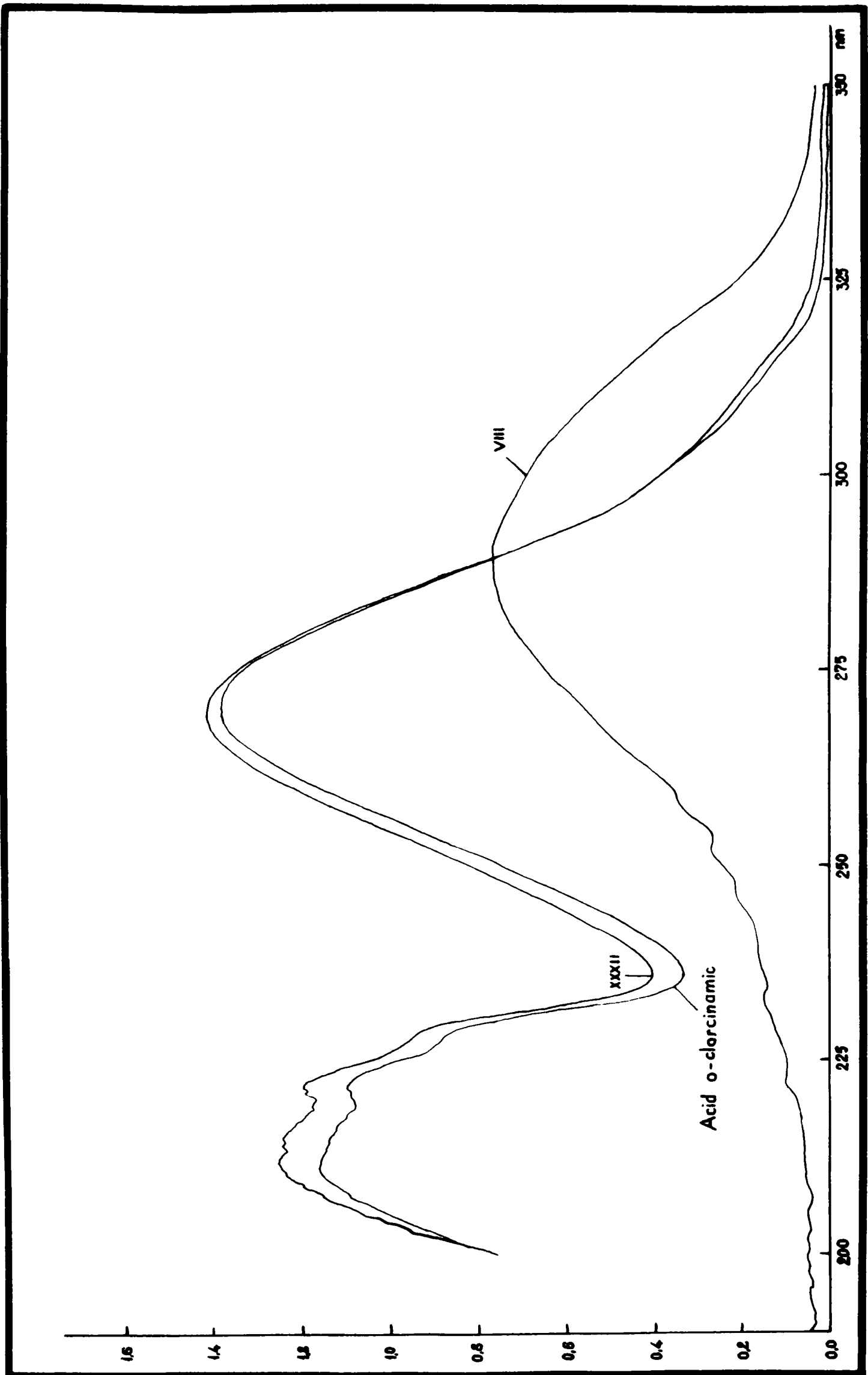


Figura 2-1. Spectrele în U.V. ale acidului cinamic ca atare, al di-o-clor-cinamatului de DAP, al 1,4-bis-(o-clor-cinamoil)-DAP

1. ALA

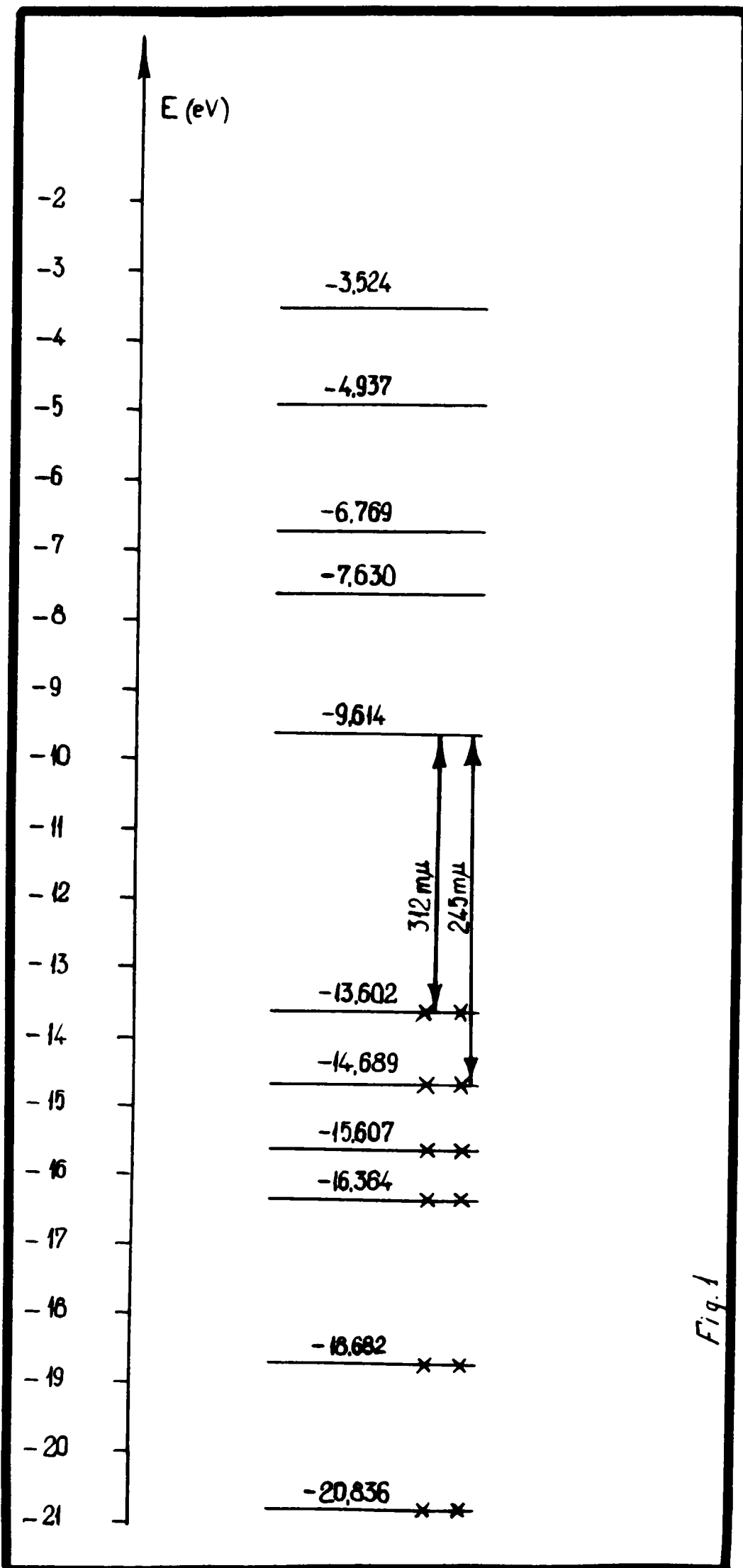


Figura 2-3. Nivelele energetice ale sistemului π delocalizat din 1,4-bis-cinamoil-DAP

Evident, între lungimile de undă calculate, respectiv găsite experimental există doar o concordanță calitativă. Totuși, ținând cont de caracterul aproximativ al metodelor de calcul, aceste rezultate pot fi considerate satisfăcătoare.

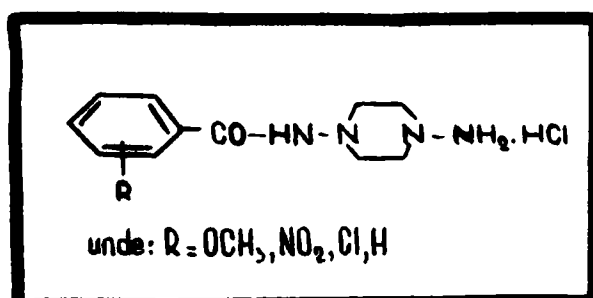
2.2.3. Seria derivaților acidului benzoic.

Observația și ipoteza lui Bernheim [83] că acizii benzoic și salicilic sporesc consumul de oxigen al bacililor tuberculoși și că ei sau anumite substanțe chimice similare joacă un rol în metabolismul normal al *Mycobacterium tuberculosis* au determinat studii ample care au dus la descoperirea unor medicamente valoroase în această clasă. În cazul substituiri grupării carboxilice din acidul p-nitro-benzoic cu o catenă bazică, compusul respectiv va avea o acțiune analeptică [84], în cazul altor derivați o acțiune fungică [75], etc.

În vederea obținerii unor derivați a priori fiziologic activi, am preparat în această serie următorii compuși :

1. Clorhidrat de p-metoxi-benzoil-N,N'-diaminopiperazină (X)
2. Clorhidrat de p-nitro-benzoil-N,N'-diaminopiperazină (XI)
3. Clorhidrat de o-nitro-benzoil-N,N'-diaminopiperazină (XII)
4. Clorhidrat de p-clor-benzoil-N,N'-diaminopiperazină (XIII)
5. Clorhidrat de o-clor-benzoil-N,N'-diaminopiperazină (XIV)
6. Clorhidrat de benzoil-N,N'-diaminopiperazină (XV)

cu formula generală :



Sinteza acestor compuși a comportat următoarele faze :

2.2.3.1. Obținerea clorurilor acizilor benzoici substi-

tuiți . Clorurile s-au obținut conform datelor din literatură din acizii corespunzători cu PCl_5 (XI-XIII, XV) [85-88] sau cu $SOCl_2$ (X, XIV) [88, 89] .După distilarea excesului de reactiv sau a oxiclорurii de fosfor formate, clorurile acide se distilă în vid.Clорura acidului o-nitro-benzoic se distilă cu precauție, deoarece contrar indicațiilor din literatură [86] se pot produce explozii violente chiar în prezența oxiclорurii de fosfor.Clорurile acide din compuși X-XII sînt solide iar cele din XIII-XV sînt lichide.Ele sînt în general solubile în eter.

2.2.3.2. Obținerea clorhidraților de benzoil-N,N'-diamino-piperazine.

Metoda generală : constă în condensarea DAP cu clorura acidă respectivă în raport molar de 0,025 moli/ 0,022 moli, în soluție benzenică prin adăugarea sub agitare, în picături, a clorurii acide.Se filtrează după 15 minute de agitare la temperatura de 30-40°C (XI,XII,XV) sau se menține timp de o oră la reflux (X,XIII, XIV) apoi se filtrează; se spală cu benzen, alcool și în fine cu eter etilic.Se recristalizează din alcool metilic.

Caracteristicile și proprietățile compuşilor obținuți sînt redate în tabelul 2.6.

Acești compuși au făcut parte din lucrarea apărută în "Die Pharmazie" 22, 555 (1967) [127]

T a b e l u l 2 - 6 Clorhidrații de benzoil N,N'-diaminopiperazine.

Comp. R	Culoare	Rand. %	p.t. °C	Solubilitate	Formula brută	A n a l i z a					
						C %	H %	N %			
X	OCH ₃ (p)	alb-cenu- siu	53	241 g.s.c.=apă, s.o. s.o.= f., dm.f.	C ₁₂ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ (286,5)	50,27	50,50	6,68	6,55	19,55	19,8
XI	NO ₂ (p)	gălbui	78,5	246 g.s.c.=apă, s.o. s.o.= alc., f.	C ₁₁ H ₁₆ ClN ₅ O ₃ (301,5)	43,78	43,83	5,35	5,30	23,23	23,21
XII	NO ₂ (o)	gălbui	71	240 g.s.c.=apă, s.o. s.c.=alc., f.	C ₁₁ H ₁₆ ClN ₅ O ₃ (301,5)	43,78	44,00	5,35	5,43	23,23	23,40
XIII	Cl (p)	roz-vio- let	48	288 g.s.c.=apă, s.o., s.o.= f., dm.f.	C ₁₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O (290,8)	45,39	45,66	5,54	5,53	19,26	18,97
XIV	Cl (o)	alb	58	318 g.s.c.=apă, ac., b., eter, s.c.= alc.et., met., cloroform, f.	C ₁₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O (290,8)	45,39	45,59	5,54	5,66	19,26	19,01
XV	H	gălbui	65	240 s.c.= apă, 1.s.o.= s.o.	C ₁₁ H ₁₇ ON ₄ Cl (256,72)	51,46	51,69	6,68	6,61	21,83	22,08

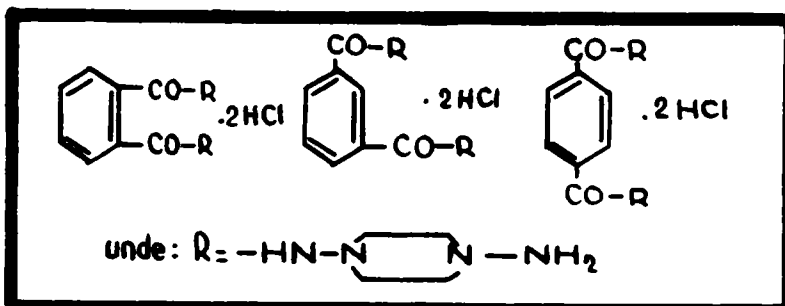
2.2.4. Seria derivatilor acidului ftalic.

Prezența acidului ftalic, substituit cu catene bazice, în diverse substanțe fiziologic active [90], a determinat încercările noastre de a sintetiza compuși ai N,N'-diaminopiperazinei din seria acidului ftalic.

Am preparat următorii compuși :

1. Clorhidrat de ftalil-N,N'-diaminopiperazină (XVI)
2. Clorhidrat de isoftalil-N,N'-diaminopiperazină (XVII)
3. Clorhidrat de tereftalil-N,N'-diaminopiperazină (XVIII)

cu formula :



Sinteza acestor compuși a comportat următoarele faze :

2.2.4.1. Obținerea clorurilor acizilor o-, m- și p-benzen-dicarboxicilici.

Aceste substanțe intermediare au fost preparate conform datelor din literatură [91-93], prin tratarea acizilor benzen-dicarboxicilici cu PCl_5 în exces, îndepărtarea oxiclорurii de fosfor formate și purificarea clorurilor prin distilare in vid.

2.2.4.2. Obținerea clorhidraților de o-, m- și p-benzen-dicarboxicil-N,N'-diaminopiperazină.

Metoda generală : La o soluție eterică de 0,028 moli DAP se adaugă picurînd, sub agitare, 0,014 moli cloru-

ră a acidului ftalic respectiv. Precipitatul, format imediat, se refluxează timp de două ore, se filtrează, apoi se spală cu benzen, alcool și eter. Se recristalizează din etanol fierbinte.

In cazul compusului XVIII s-a lucrat, datorită solubilității clorurii respective, în soluție benzenică și nu în soluție eterică.

Acești compuși se prezintă sub formă cristalină și au o culoare care variază de la alb (XVII) prin galben deschis (XVIII) la galben (XVI). Sînt greu solubili în apă și solvenți organici, mai ușor în etanol, benzen.

Caracteristicile și proprietățile compuşilor obținuți sînt redate în tabelul .

Si acești compuși noi au fost descriși în publicația indicată la 2.2.2.3. [137].

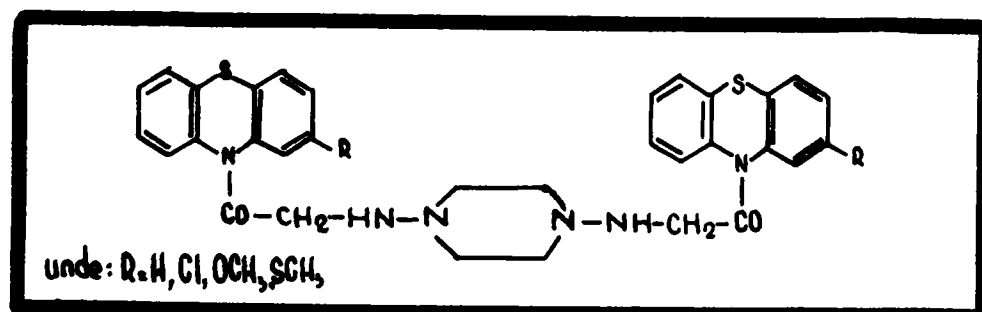
T a b e l u l 2 - 7 . Clorhidrații de o-, m- și p-benzen-dicarboxil-DAP

Comp.	Radic.	Culoare	Rand.	p.t.	Solubilitate	Formula brută	A n a l i z a					
							C %	H %	N %			
în	%	°C					calc.	găss.	calc.	găss.		
XVI	orto	gălbui	55	227	g.s.c.=apă, s.o., s.c.=benzen, dm.f.,	$C_{16}H_{28}Cl_2N_8O_2$ (435,0)	44,14	43,99	6,48	6,55	25,76	25,82
XVII	meta	alb	67	222	g.s.c.=s.o., s.c.=apă, dm.f., alc.metilic,	$C_{16}H_{28}Cl_2N_8O_2$ (435,0)	44,14	44,20	6,48	6,39	25,76	25,52
XVIII	para	galben	64	249	g.s.c.=s.o., s.c.=apă, dm.f., alc.metilic	$C_{16}H_{28}Cl_2N_8O_2$ (435,0)	44,14	44,41	6,48	6,61	25,76	25,48

2.2.5. Seria derivațiilor 10-
acil fenotiazinici.

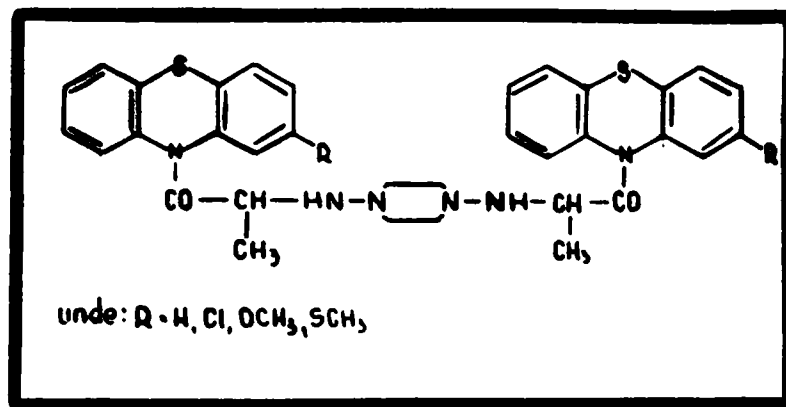
Descoperirea fenotiazinelor alchilate ca agenți psihofarmacologici a produs o adevărată revoluție în terapia psihopatologică. Ele nu vindecă propriu-zis boala ci numai atenuează sau chiar elimină simptomele ei astfel încât bolnavul devine mai maleabil și accesibil unui tratament psihiatric rațional. Este de remarcă că diferențe mici în structura chimică a acestor substanțe produc schimbări calitative remarcabile în efectele farmacologice realizând trecerea de la medicamente cu acțiune netă antihistaminică la medicamente antiemetice, anticonvulsivante, sedative, neuroleptice puternice, etc. [94-97]. În general, natura substituentului din poziția 2 a ciclului fenotiazinic determină intensitatea acțiunii iar a celui de la atomul de N din poziția 10 a ciclului fenotiazinic, felul acțiunii.

În continuarea lucrărilor noastre de sinteză a unor compuși noi de DAP cu o acțiune fiziologică presupusă, am realizat sinteza următorilor derivați simetrici 10-(diaminopiperazino-acil)-fenotiazinici cu formula :



1. 1,4-bis-(10,10'-diacetil-fenotiazinil)-N,N'-diaminopiperazina (XIX)
2. 1,4-bis-(10,10'-diacetil-2-clorfenotiazinil)-DAP (XX)
3. 1,4-bis-(10,10'-diacetil-2-metoxi-fenotiazinil)-DAP (XXI)

4. 1,4-bis-(10,10'-diacetil-2-metiltio-fenotiazinil)-DAP (XXII)

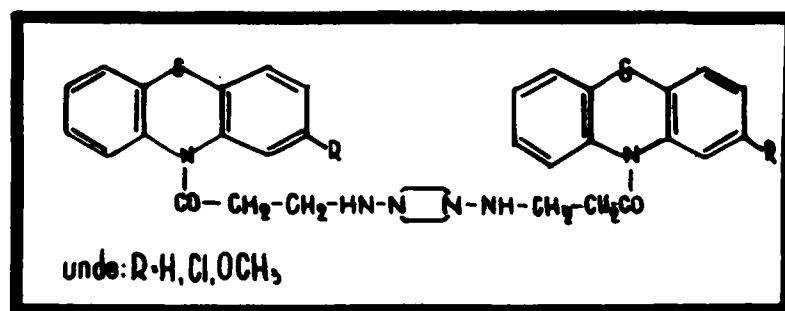


5. 1,4-bis-(10,10'-di-2-metil-acetil-fenotiazinil)-DAP (XXIII)

6. 1,4-bis-(10,10'-di-2-metil-acetil-2-clor-fenotiazinil)-DAP

7. 1,4-bis-(10,10'-di-2-metil-acetil-2-metoxi-fenotiazinil)-DAP

8. 1,4-bis-(10,10'-di-2-metil-acetil-2-metiltio-fenotiazinil)-DAP



9. 1,4-bis-(10,10'-dipropionil-fenotiazinil)-DAP (XXVII)

10. 1,4-bis-(10,10'-dipropionil-2-clor-fenotiazinil)-DAP (XXVIII)

11. 1,4-bis-(10,10'-dipropionil-2-metoxi-fenotiazinil)-DAP (XXIX)

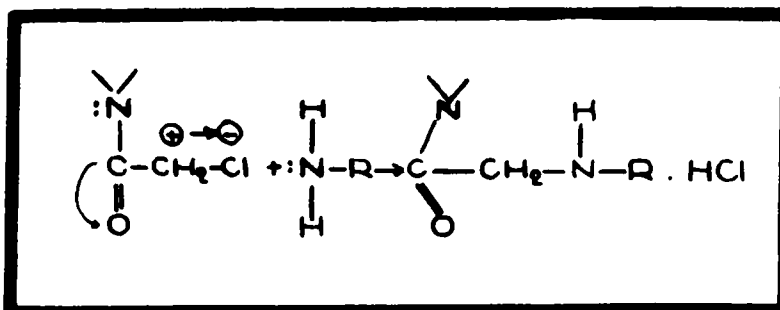
12. 1,4-bis-(10,10'-dipropionil-2-metiltio-fenotiazinil)-DAP (XXX)

Faptul că acești compuși pot fi priviți ca analogi ai unor derivați acil-fenotiazinici cu o catenă bazică și cu activitate fiziologică cunoscută (Diphazin, Cloracizin, Diaspasmil) ne-a permis să presupunem că produșii sintetizați ar putea prezenta un sinergism de adiție și o toleranță mărită datorită bazicității mai reduse a diaminopiperazinei .

Compușii s-au obținut prin condensarea 10-(haloacil)-fenotiazinelor cu diamină conform metodelor generale de sinteză a medicamentelor din seria acil fenotiazinelor [97, 98] .Acil-fenotiazinele au fost obținute după diverse indicații din literatură iar cele pentru care nu s-au găsit indicații au fost purifica-

te prin recristalizări repetate din metanol, etanol, i-propanol absolut pînă la puncte de topire constante. Condensarea lor cu diamină s-a făcut în mediu anhidru - benzen (XIX-XXII) sau toluen (XXIII-XXX), la reflux, în raport molar de 1/1,45 sau 1/1,25 (derivat fenotiazinic/diamină). Timpul de reacție și separarea 10-diaminopiperazino-acil-fenotiazinelor a variat după metoda I sau II în funcție de natura restului haloacil și a atomului de halogen.

În reacția :



influența mezomerică a grupării amidice și inductivă a atomului de clor decide asupra electroafinității carbonului cloracetic. Vecinătatea directă a grupării amidice cu carbonul în care are loc substituția ridică gradul electroafinității acestuia deci, explică timpul de reacție scurtat și randamentele mai bune obținute în cazul compușilor XIX-XXII.

Pe de altă parte, reacția de condensare a 10-haloacil-fenotiazinelor cu amine are loc ușor dacă amina are un grad destul de înalt de atracție nucleofilă, grad, care după cum se știe este proporțional cu bazicitatea acestora. Constanta de bazicitate relativ redusă a diaminei $K=5,5 \times 10^{-11}$ explică randamentele relativ mici în seria fenotiazinică a derivaților de N,N'-diaminopiperazină.

Înlocuirea clorului din 10-(α -clor-propionil)-fenotiazine cu brom a permis separarea substanțelor XXIII-XXIV după metoda I și creșterea ușoară a randamentelor.

Sinteza acestor compuși ne-a solicitat următoarele lucrări experimentale :

2.2.5.1. Purificarea și obținerea fenotiazinelor substituite.

- a). Fenotiazina tehnică, produs "Colorom" Codlea, a fost purificată conform datelor din literatură [99]. În plus, deoarece fenotiazina astfel obținută este încă ușor verzuiie se purifică în soluție toluenică cu pământ decolorant, se filtrează după 24 ore și se recristalizează din etanol. Fenotiazina astfel obținută, se prezintă sub forma unor ace gălbui cu p.t.=186-187°.
- b). 2-clor-fenotiazina a fost sintetizată prin topirea cu sulf și iod a m-difenil-aminei obținută și ea din m-clor-anilină și brom benzen [100]. A fost recristalizată din metanol. Se prezintă sub forma unei pulberi roz-violet. p.t.=197-198°.
- c). 2-metoxi-fenotiazina. Sinteza sa a comportat aceleași faze ca și sintezele precedente. Spre deosebire de sinteza 2-clor-fenotiazinei, la topirea cu sulf a 2-metoxi-difenil-aminei am obținut numai derivatul substituit în poziția 2 [101, 102]. Produsul obținut a fost recristalizat din etanol. Este de culoare alb - ușor gălbui. p.t. = 179°.
- d). 2-metiltio-fenotiazina a fost obținută prin tionarea difenilaminei substituite corespunzător, cu sulf în prezența iodului [103]. Am pornit de la m-bromanilină din care prin diazotare am obținut m-brom-tiofenol care prin tratare cu iodură de metil în mediu puternic alcalin ne-a condus la 3-brom metilsulfura. Din aceasta cu acetanilidă la 220°C în prezență de carbonat de potasiu și pulbere de cupru am ajuns la 3-metil-mercapto-difenilamina pe care înaintea topirii cu sulf și iod am recristalizat-o din eter de petrol. Final, 2-metiltio-fenotiazina am cristalizat-o din benzen și apoi din alcool. p.t.=138°C.

2.2.5.2. Obținerea clorurilor acizilor cloracetic, α -clor-

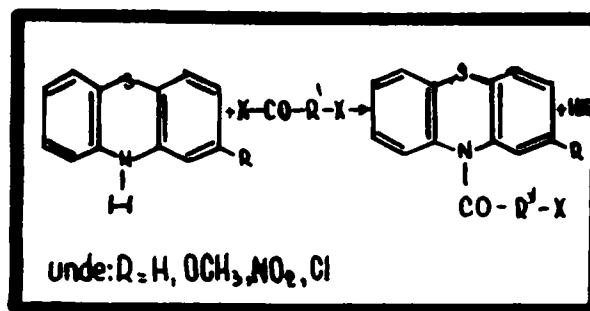
α -brom- și β -clor-propionic.

Clorura de cloracetil s-a obținut prin clorurarea acidu-

lui cloracetic cu triclorură de fosfor [104] , clorura acidului α -clor-propionic și β -clorpropionic din acizii respectivi cu clorură de tionil [105-108] iar clorura acidului β -brompropionic din acidul respectiv cu clorură de tionil [108] .

2.2.5.3. Obținerea haloacil fenotiazinelor.

Fenotiazina și derivații săi substituiți în poziția 2 cu Cl, OCH₃, SCH₃, etc. , reacționează ușor cu halogenuri de haloacil (raport molar în general 1/1,5 prin încălzire la reflux în benzen sau toluen pînă la încetarea degajării hidracidului corespunzător, formîndu-se cu randamente bune 10-haloacil-fenotiazinele corespunzătoare (85-98 %).



Proprietățile haloacil-fenotiazinelor sintetizate de noi sint redată în tabelul 2-8 indicînduse solventul din care au fost cristalizate.

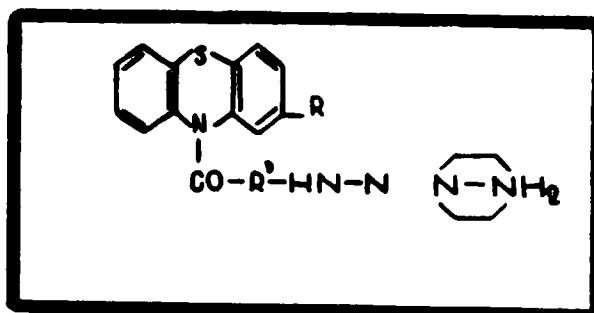
2.2.5.4. Obținerea 10-(diaminopiperazino-acil)-fenotiazinelor :

Metoda I, pentru obținerea compuşilor XIX - XXIV. O soluție de 0,03 moli haloacil-fenotiazină în benzen anhidru, se adaugă la o soluție de 0,024 moli diaminopiperazină în benzen, încălzindu-se la reflux timp de 8 ore. Precipitatul format se filtrează după răcire și se spală cu eter, acid clorhidric 2n (se observă dizolvarea clorhidratului de amină) și apă. După recristalizare cu cărbune din cloroform sau i-propanol se usucă în vid peste clorură de calciu.

T a b e l u l 2 - 8 . Punctele de topire ale 10-haloacil-fenotiazinelor.

	- C O - C H ₂ - Cl		- C O - C H - Cl C H ₃		- C O - C H ₂ - C H ₂ - Cl	
	P. t. °C din lit. obținut	Liter.	P. t. °C din lit. obj.	Liter.	P. t. °C din liter. obținut	Liter.
Fenotiazină	115-16,5 (etanol)	110	147,5 (2 x et.)	111	142-3 (metanol)	111
	110-12	112	148-9	146,5-48	135-6 (etanol)	118
	116-7 (etanol)	115 115	(1-pro- panol)	121	139 (metanol)	123
2-clor-fenotiazină	126,5-7 (etanol)	119	124-6	123-4 (1-prop)	105-9 (1-prop)	117 120
		126-7			113,5-4,5 (etanol)	122
2-metoxi-fenotiazină	130-4 (1-prop)	109	-	138-9 (1-prop)	112-3 (1-prop)	109
	123-4 (etanol)	116				
2-metiltio-fenotiazină	-	-	99-101 (acetona)	108 (1-prop)	-	104-6 (etanol)

După unirea fazei organice benzenice a filtratului cu apele de spălare și îndepărtarea produselor secundare precipitate, prin extracție cu eter se pun în libertate cu randamente foarte mici, prin alcalinizare cu hidroxid de potasiu 20 %, produșii asimetrici de reacție cu formula generală :



care se extrag din soluția apoasă cu eter. La concentrarea extractului se obțin produșii sub formă cristalină, cu randamente însă foarte mici. Compoziția acestor derivați asimetrici a fost verificată prin analize.

Metoda II., pentru obținerea compu-

șilor XXV - XXX. O soluție de 0,03 moli haloacil-fenotiazină în toluen anhidru se adaugă la o soluție de 0,044 moli DAP în toluen, încălzindu-se la reflux timp de 15 ore. După filtrarea clorhidratului de diamină, produsul de reacție este extras din faza organică cu acid clorhidric 2n. Extractul apos este neutralizat cu o soluție de hidroxid de potasiu 50 %. Prin extracție cu eter și concentrarea soluției se obține 10-haloacil-diaminopiperazine-fenotiazina respectivă. După recristalizare din cloroform, acetonă sau amestec de acetonă și acetat de butil, produsul de reacție se usucă în vid peste pentoxid de fosfor.

La acești compuși nu s-a reușit izolarea compușilor de reacție asimetrici.

Proprietățile și analiza compușilor XIX-XXX sînt redată în tabelele 2-9, 2-10.

T a b e l u l 2-9 . 10-(11aminopiperazino-ecil-fenotiazine) (Prinli 6 derivati)

Comp.	Culoare	Rand. %	p.t. °C	Recristalizat	Formule brută	A n a l i z a					
						C %	H %	N %			
						calc. găs.	calc. găs.	calc. găs.			
I ^(xix)	galben- verde	49	209-10	cloroform	$C_{32}H_{30}N_6O_2S_2$	64,60	63,69	5,09	5,01	14,14	14,47
II ^(xx)	alb- cenugiu	35	264	cloroform	$C_{32}H_{28}Cl_2N_6O_2S_2$	57,89	58,30	4,25	4,80	12,67	11,84
III ^(xxi)	galben	21	253	cloroform	$C_{34}H_{34}N_6O_4S_2$	62,34	62,61	5,23	4,99	12,84	12,41
IV ^(xxii)	verzui	24	273	cloroform	$C_{34}H_{34}N_6O_2S_4$	59,43	59,02	4,99	5,22	12,24	11,89
V ^(xxiii)	alb	27	228	cloroform	$C_{34}H_{34}N_6O_2S_2$	65,55	65,11	5,50	5,35	13,50	12,82
VI ^(xxiv)	alb	24	225	1-propenol	$C_{34}H_{32}Cl_2N_6O_2S_2$	59,03	58,88	4,66	4,41	12,15	12,31

Comp.	Culoare	Rand. %	p.t. °C	Recristalizat	Formula brută	A n a l i z a		
						C % calc. gās.	H % calc. gās.	N % calc. gās.
VII (xxv)	alb-găl- bui	17	218 (desc)	acetona	$C_{36}H_{38}N_6O_4S_2$	63,32	5,60	11,89
VIII (xxvi)	galben	18	215 (desc)	acetona	$C_{36}H_{38}N_6O_4S_4$	60,47	5,35	11,31
IX (xxvii)	alb	23	202	cloroform și acetat de butil	$C_{34}H_{34}N_6O_2S_2$	65,55	5,50	12,84
X (xxviii)	galben	21	176	cloroform	$C_{34}H_{32}Cl_2N_6O_2S_2$	59,03	4,66	11,63
XI (xxix)	ros	16	284 (desc)	acetona	$C_{36}H_{38}N_6O_4S_2$	63,32	5,60	12,49
XII (xxx)	galben	16	276(d)	acetona	$C_{36}H_{38}N_6O_2S_4$	60,47	5,33	11,29

2.2.5.5. Purificarea compuşilor noi sintetizaţi şi ve-
rificarea ei.

După cum se vede din metodele generale de preparare a compuşilor XIX-XXX, aceştia au putut fi izolaţi uşor avînd o solubilitate mai redusă în solvenţi normali. Din această cauză apar în schimb greutăţi la purificarea lor.

Pentru obţinerea unor compuşii puri a fost nevoie de recristalizări repetate din cloroform sau i-propanol pentru compuşii XIX-XXIV sau din acetonă, cloroform sau amestec acetonă/acetat de butil pentru compuşii XXV-XXX.

În tabelele 2-9 şi 2-10 sînt redaţi şi solvenţii din care a fost recristalizat fiecare compus în parte.

Verificarea purităţii acestor compuşii s-a făcut prin cromatografie în strat subţire.

solvent : butanol saturat cu apă

absorbant: silicagel Merk G

developant: iod

S-a lucrat pe plăcuţe de sticlă de dimensiunile 35/80mm care au fost preparate astfel: pentru 21 plăcuţe s-au pregătit 10,5 g silicagel, 1,5 g sulfat de calciu şi 25 ml apă distilată; pasta astfel obţinută a fost agitată foarte bine timp de 10 minute, întinsă uniform pe plăcuţe care au fost apoi uscate timp de o oră la 110°. Soluţiile substanţelor de cercetat au fost aduse la start cu ajutorul unor mici capilare de sticlă apoi, au fost introduse în camera solventului. După uscare au fost developate cu vapori de iod.

Valorile R_f sînt redate pentru fiecare compus în tabelul 2-11.

T a b e l u l 2 - 11.

Compusul	R_f	Compusul	R_f	Compusul	R_f
----------	-------	----------	-------	----------	-------

I	0,55	V	0,60	IX	0,68
II	0,69	VI	0,76	X	0,85
III	0,72	VII	0,71	XI	0,78
IV	0,78	VIII	0,68	XII	0,81

Compuși noi din seria fenotiazinică au fost descriși în publicația apărută în revista "Die Pharmazie" 23, 482 (1968) [127]

2.2.5.6. Corelații între spectrele în I.R. și structura derivaților fenotiazinici sintetizați.

2.2.5.6.1. P a r t e a e x p e r i m e n t a l ă :

Am executat spectrele I.R. în domeniul $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ cu un spectrofotometru UR-10 Karl Zeiss Jena pentru cele 4 fenotiazine, pentru 10-haloacilfenotiazine și pentru o parte din compuși noi sintetizați. Spectrele s-au executat în pastilă de bromură de potasiu în concentrație de 1% puritatea substanțelor fiind verificată cromatografic.

2.2.5.6.1. R e z u l t a t e ș i d i s c u ŝ i i :

Spectrele I.R. ale unora din 1,4-bis-(acil-fenotiazinil)-diamino-
-azinilor sintetizate de noi sînt redată în figurile 2-3 și 2-4. În figurile 2-5 respectiv 2-6 sînt redată spectrele celor 4 fenotiazine de bază respectiv, ale unora din 10-haloacilfenotiazinele sintetizate intermediar. Menționăm că în literatură nu am găsit nici un fel de date despre spectrele în I.R. sau U.V. ale 10-haloacil-fenotiazinelor.

Din spectre ca și din tabelele 2-11, 2-12, 2-13 ce conțin valorile principalelor vibrații de valență sau de deformare

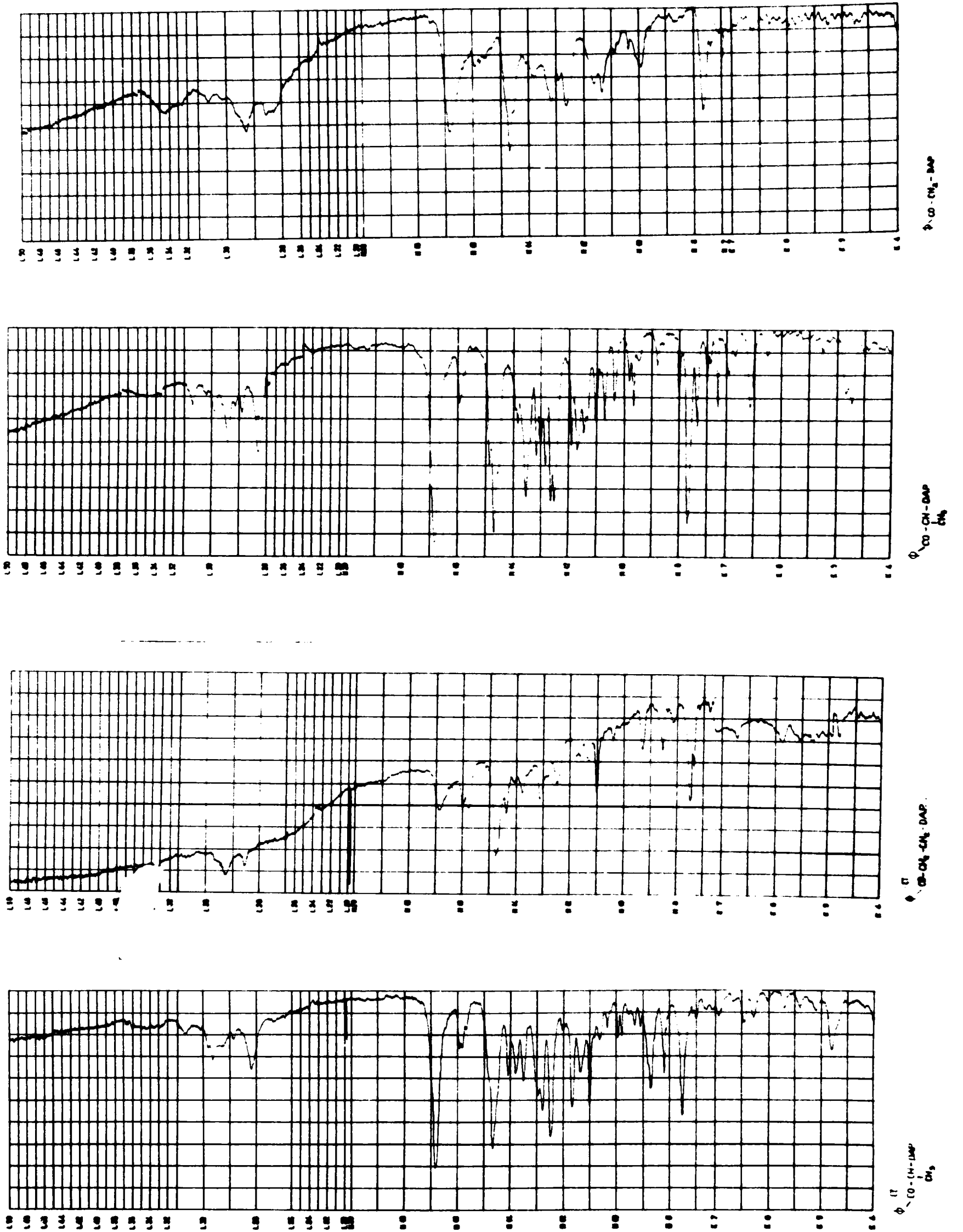


Figura 2-3. Spectrele in I.R. ale derivațiilor XIX, XXIII, XXVII, XXIV .

INSTITUTUL DE
RESEARCH

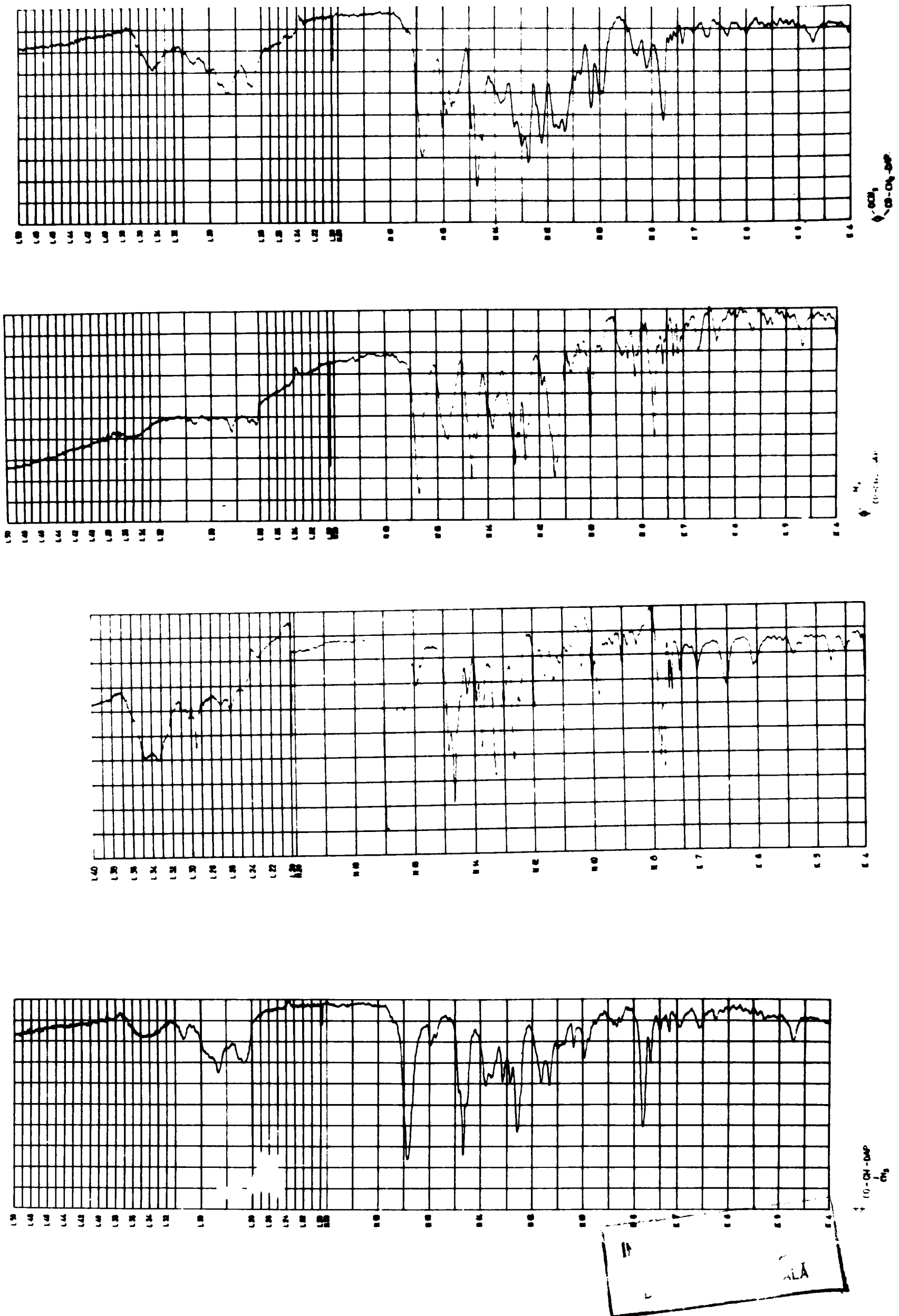
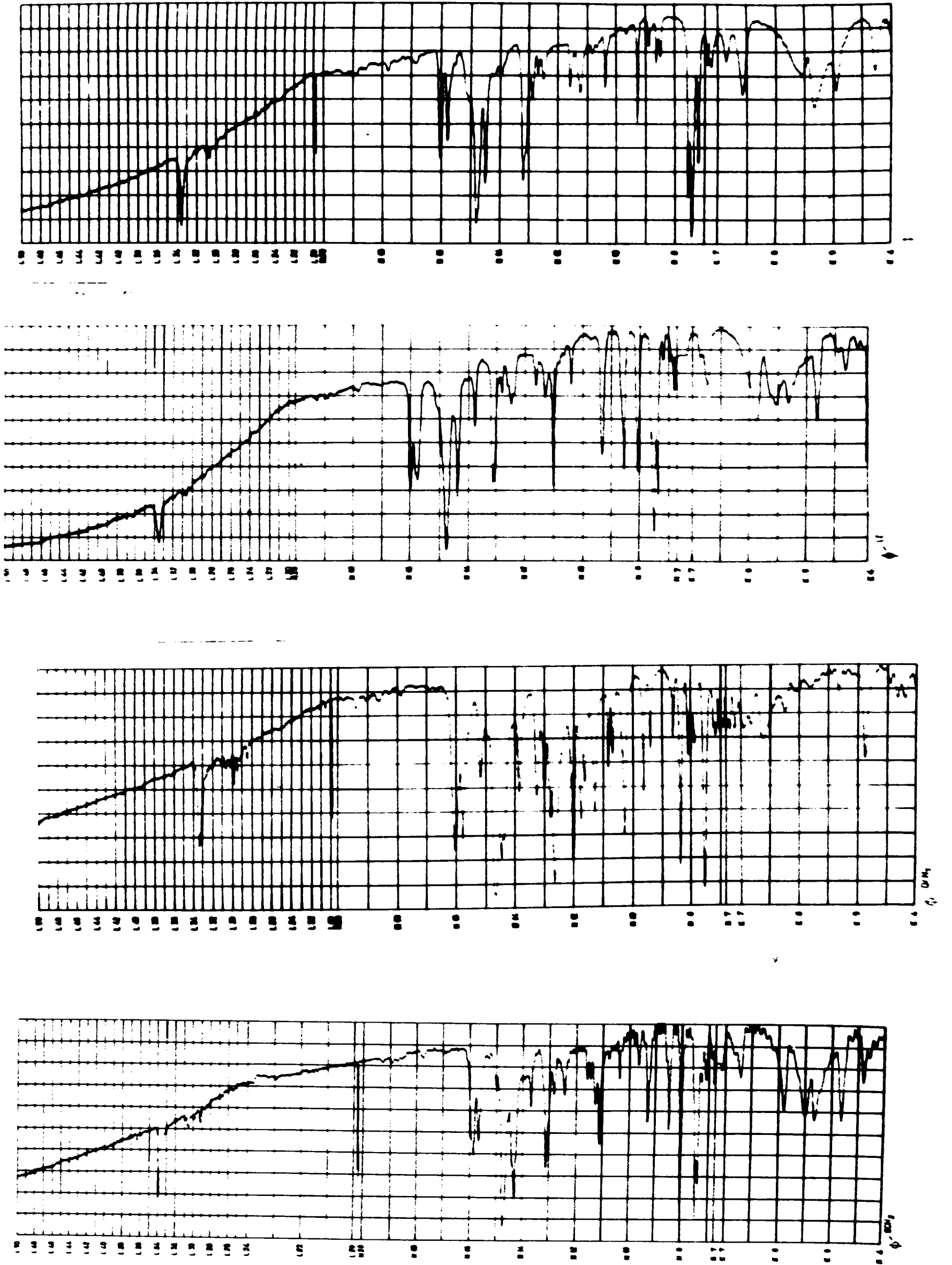


Figura 2-4. Spectrele în I.R. ale compușilor XXI, XXII, A și B (derivați asimetrici).



**Figura 2-5. Spectrele în I.R. ale fenotiazinei, 2-clor-,
2-metxi- și 2-metil-tio-fenotiazinei.**

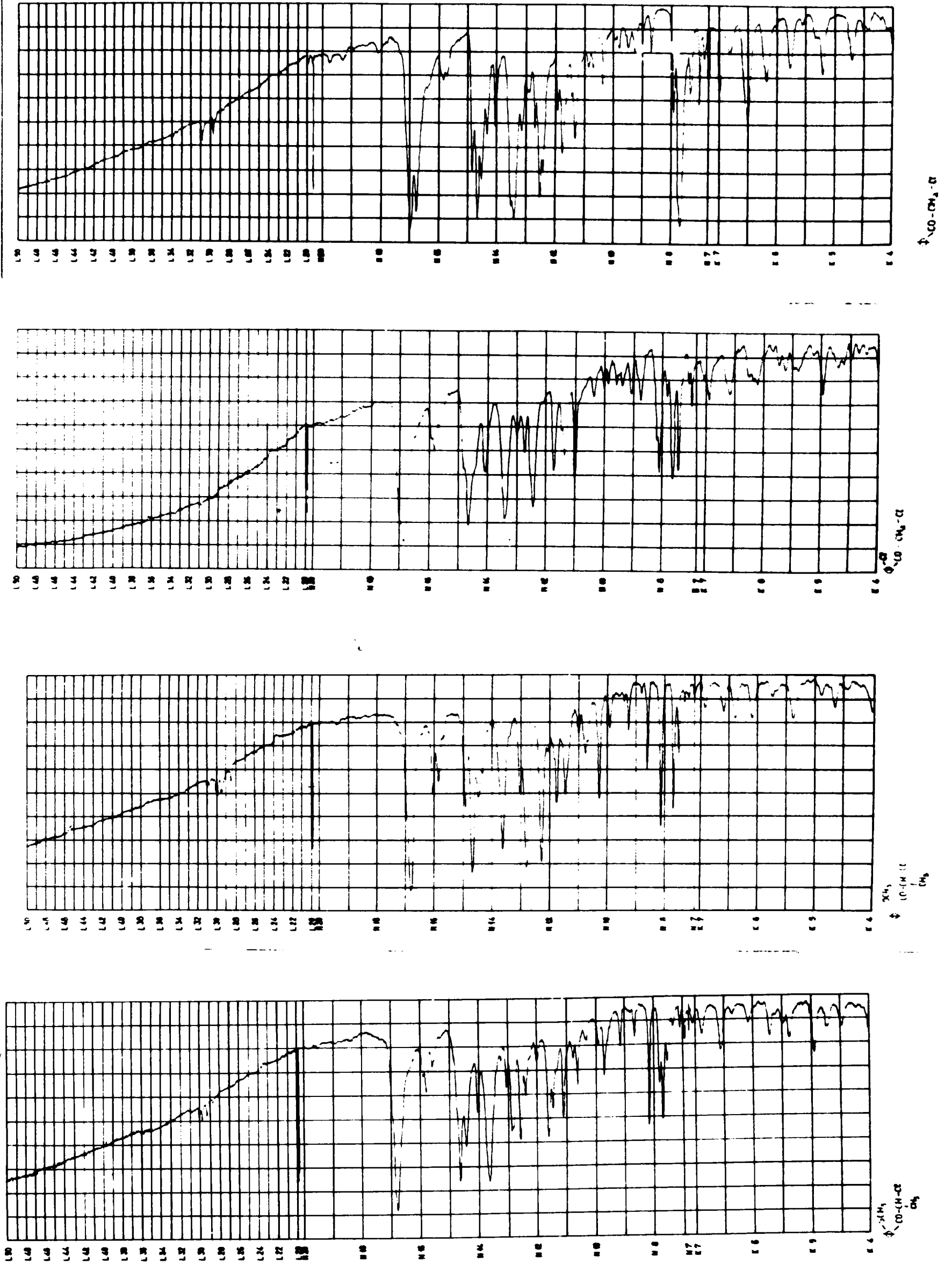
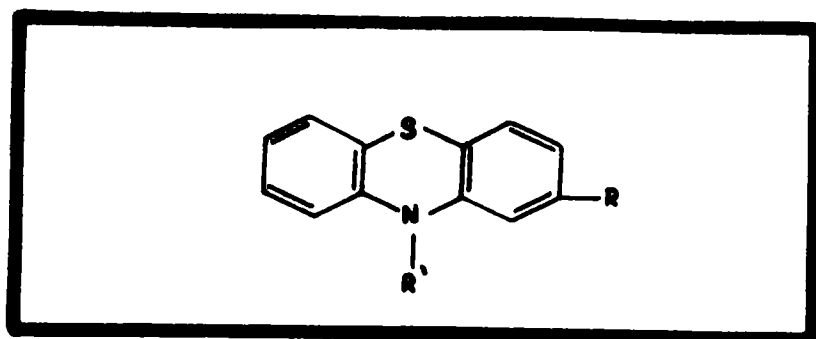


Figura 2-6. Spectrele in I.R. ale unor 10-haloacil-fenotiazine-2-substituite.

se desprinde faptul că, în scheletul fenotiazinic de tipul



apar 4 benzi în regiunea $700-1000\text{ cm}^{-1}$ comune tuturor derivaților. Aceste benzi sînt intense și se găsesc la : $740-770\text{ cm}^{-1}$, $800-820\text{ cm}^{-1}$, $870-870\text{ cm}^{-1}$ și $920-940\text{ cm}^{-1}$.

Benzile găsite de noi corespund vibrațiilor indicate în literatură pentru derivați fenotiazinici, fenotiazinici 2- și fenotiazinici 2,10-disubstituiți. În general, în literatură [125 - 30] se dă regiunea $735-770\text{ cm}^{-1}$ pentru vibrațiile în afara planului a celor 4 hidrogeni adiacenți într-un inel aromatic și la $800-900\text{ cm}^{-1}$ pentru 1,2,4-trisubstituit.

Examinînd tabelele 2-11, 2-12 și 2-13 se poate observa că toate fenotiazinele nesubstituite în poziția 2 arată o absorbție puternică în regiunea $720-770$ care poate fi atribuită vibrațiilor în afara planului a celor 4 atomi de hidrogen adiacenți inelului din sistemul fenotiazinic.

Dintre benzile de schelet, cu totul remarcabilă pare banda de la $1465-30$, foarte intensă și fixă ca poziție. Considerăm că și această bandă poate constitui o caracteristică a nucleului fenotiazinic. În literatură se menționează ca și caracteristice pentru fenotiazinele substituite sau nesubstituite la azotul din poziția 10 numai benzile între $1560-1600\text{ cm}^{-1}$ [126, 131].

Vibrațiile de valență ν_{NH} pentru grupările aminice secundare sau vibrațiile de valență $\nu_{\text{C-N}}$ se găsesc de asemenea în domeniile bine cunoscute pentru aceste vibrații [127, 131, 132] și au o intensitate importantă.

În cazul sărurilor de amino-fenotiazine - figura 2-7

Tabelul 2-11.

Tipul vibra- ției	ϕ	ϕ^{-Cl}	ϕ^{-OCH_3}	ϕ^{-SCH_3}
\int_{CH}^+ (ν_{CH})		738(i)		
	742(fi)	745(fi)	754(fi)	742(fi)
	754(i)			748(fi)
		807(i)	801(s)	806(fi)
			809(s)	
\int_{CH}^H		854(s)	835(fi)	848(m)
		930(i)	940(m)	930(m)
	928(m)			
	1040(s)	1037(s)	1067(s)	1038(s)
Vibrații de schelet	1125(s)	1127(s)	1083(s)	1125(s)
	1158(s)	1164(s)		1168(s)
ν_{C-N}	1318(i)	1311(i)	1325(m)	1312(i)
Vibrații de schelet	1440(s)	1437(s)	1439(i)	1431(probabil impre-
	1480(fi)	1475(fi)	1445(i)	1471(m) cu ν_{CH_3}
	1580(m)	1585(m)	1468(fi)	1568(m)
	1602(m)	1600(m)	1577(m)	1583(m)
			1604(i)	
$\int_{CH}^{(arom)}$	3000-3100(i)	3000-3100(i)	3000(s)-3500	3000-3100(s)
ν_{NH}	3250(m)	3250(m)	3340(m)	3390(m)
ν_{C-O}	-	-	1027(i)	-
			1265(fi)	
$\int_{CH_3}^{sim}$			1445(i)?	1431(i)?
$\int_{CH}^{(CH_3)}$			2850-3000(s)	2850-3000(s)

s=slab, m=mediu, i=intens, fi=foarte intens

Tabelul 2-12.

Tipul vibra- ției	ϕ CO-CH ₂ -Cl	ϕ -Cl CO-CH ₂ -Cl	ϕ -OCH ₃ CO-CH-Cl CH ₃	ϕ -SCH ₃ CO-CH-Cl CH ₃
		730(i)		
ν_{CH}^+ (ν_{CH})	760(fi)	760(i)	770(i)	770(i)
		808(i)	812(i)	817(i)
		870(m)	860(m)	855(m)
ν_{C-N}	1340(fi)	1341(fi)	1365(i)	1365(fi)
Vibrațiile schelet	1450(i)		1445(m)	1440(m)
	1467(fi)	1466(fi)	1467(fi)	1467(fi)
	1570(s)	1583(m)	1582(m)	1580(m)
	1582(s)	1591(m)	1606(m)	1592(m)
$\nu_{C=O}$	1675(fi)	1682(fi)	1682(fi)	1680(fi)
	1692(fi)	1700(umăr)		
ν_{CH_2, CH_3}	2970(s)	2950(s)	2850-3000(s)	2850-3000(s)
ν_{CH} (arom)	3000-3500(s)	3000-3500(s)	3000-3500(s)	3000-3500(s)
ν_{C-O}			1020(m)	
			1280(fi)	

ϕ =fenotiazină

ϕ -Cl =2-clor-fenotiazină

ϕ -OCH₃ =2-metoxi-fenotiazină

ϕ -SCH₃ =2-metiltiofenotiazină

	XXVIII	IX	XXIII	XXVII	XXIV	XXI	XXII	XXVI	XV	A	B
ν_{CH}^+ (1) CH	775(1)	765(f1)	787(f1)	783(f1)	775(1)	775(1)	773(f1)	775(1)	775(1)	785(1)	783(1)
	732(m)	775(1)	768(1)	770(m)	818(m)	815(m)	825(m)	808(m)	815(m)		
			800(m)		870(m)	855(s)	855(s)	850(s)	858(s)		
ν_{C-N}	136 ^v (1)	1330(1)	1355(f1)	1363(m)	1360(m)	1375(s)	1384(m)	1371(m)	1380(1)	1360(m)	1362(m)
Vibrat11	1475(f1)	1470(f1)	1475(f1)	1470(f1)	1462(f1)	1466(f1)	1465(f1)	1473(f1)	1469(f1)	1465(f1)	1465(f1)
de sche-	1575(1)	1480(1)	1490(m)	1483(s)	1580(s)	1491(m)	1583(m)	1588(m)	1490(m)		1481(m)
let	1595(m)	1570(s)	1592(s)	1590(s)	1591(s)	1560(s)	1588(m)	1562(m)	1590(m)		
	1585(s)		1575(s)			1588(s)		1525(s)			
$\nu_{C=O}$	1683(f1)	1688(f1)	1685(f1)	1692(f1)	1683(f1)	1679(f1)	1673(f1)	1681(f1)	1687(f1)	1681(1)	1681(f1)
ν_{CH_2, CH_3}	2935(m)	2945(m)	2938(m)	2934(m)	2960(s)	2940(s)	2930(m)	2925(m)	2940(m)	2927(m)	2931(m)
$\nu_{CH arom}$						3000 - 3500 (s)					
ν_{C-O}						1033(m)			1030(m)		
						1275(f1)			1269(f1)		
ν_{NH_2}											3300, 3420 3288, 3420

A = ϕ -CO-CH₂-DAP B = ϕ -CO-CH(CH₃)-DAP

care reprezintă clorhidratul compusului XX - apare o bandă largă, puternică, situată între 2300 - 2500 cm^{-1} . Ea este caracteristică ionului pereche $\text{R}_3\text{NH}^+\text{X}^-$ format printr-o legătură de hidrogen între

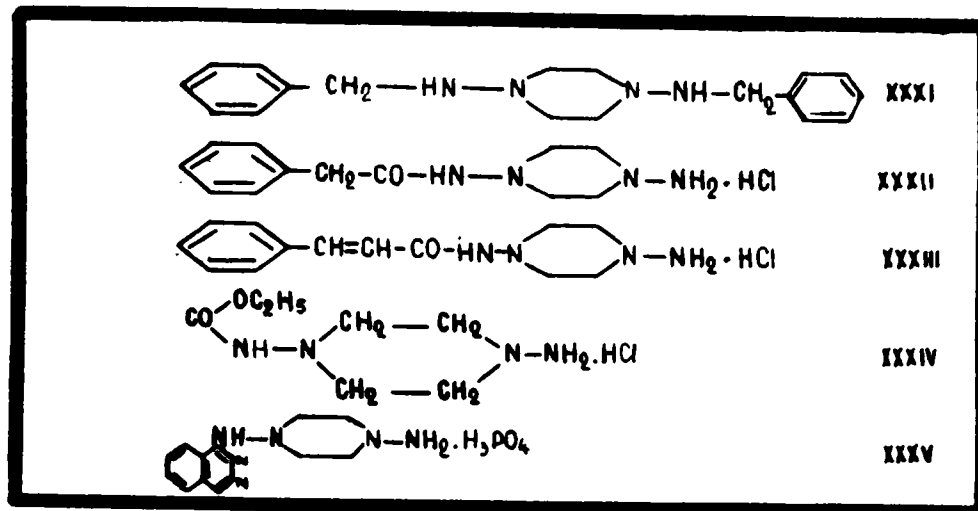


Figura 2-7 . Clorhidrat de 1,4-bis-(10,10'-diacetil-fenotiazinil)-N,N'-diaminopiperazină.

ionul negativ X^- , relativ mic și cationul amine R_3NH^+ [126] .

2.2.6. Derivați noi ai diaminopiperazinei, cap de serie.

În primele noastre lucrări de sinteză a unor derivați noi de DAP cu o acțiune fiziologică presupusă, am realizat următorii compuși [30, 38]:



o parte din ei devenind apoi după cum s-a văzut la 2.2.2., 2.2.3., 2.3., cap al unor serii de derivați noi.

Au fost obținuți astfel:

1. Clorhidrat de 1,4-bis-(benzil)-N,N'-diaminopiperazină. (XXXI).

Se condensează la reflux timp de 75 minute 0,03 moli DAP dizolvată în 60 ml alcool absolut cu 0,06 moli clorură de benzil. Produsul cristalizează în plăci lucioase de culoare alb-gălbui. Se spală cu alcool absolut apoi cu eter. Este solubil în apă și greu solubil în solvenți organici. P.t. = 232°C, randament 44 %.

2. Clorhidrat de fenil-acetil-N,N'-diaminopiperazină (XXXII)

Se dizolvă la cald (70-80°) 0,04 moli DAP în 120 ml benzen, se răcește la 40° și se adaugă în porțiuni mici 0,041 moli clorură a acidului fenilacetic. Precipitatul format instantaneu, de culoare gălbui, se spală cu benzen, apoi cu alcool și în fine cu eter. Nu se

topește pînă la 280° , randament 55,8 %.

3. Clorhidrat de cinamoil N,N'-diaminopiperazină (XXXIII).

Se dizolvă 0,03 moli clorura acidului cinamic (obținută conform 2.2.2.2.) în 40 ml benzen și se condensează prin refluxare cu 0,031 moli DAP dizolvată în 80 ml benzen. După 30 minute se formează un precipitat de culoare gălbuie, se refluxează încă 3 ore, se filtrează, se spală cu benzen, cu puțină apă apoi cu alcool și în fine cu eter. Nu se topește pînă la 280°C, randament 46 % .Se dizolvă în apă la cald, este parțial solubil în acetonă și în cloroform.

4. Clorhidrat de l-N-carbetoxi-N,N'-diaminopiperazină (XXXIV).

Se refluxează timp de două ore 0,04 moli DAP cu 0,2 moli clorocarbemat de etil. Precipitatul alb format, se filtrează , se spală cu alcool. Este insolubil în solvenți organici, ușor solubil în apă. La 235° se închide la culoare, randament 53 %.

5. Fosfat de ftalazin-N,N'-diaminopiperazină (XXXV).

Se obține prin refluxarea în piridină, timp de 3 ore a unui amestec de 0,021 moli DAP și 0,019 moli l-clor-ftalazină în prezență de acid fosforic. După răcire se filtrează, precipitatul alb-cenușiu se spală cu piridină, alcool și eter. Randament 53 %. Este solubil în apă, solubil la cald în alcool, benzen, toluen ; greu solubil în eter, acetonă.

l-clor-ftalazina am obținut-o conform datelor din literatură [133 - 136] pornind de la anhidridă ftalică și trecînd prin ftalimidă, ftalidă, 2-brom-ftalidă, ftalazonă iar clorurarea acesteia cu oxiclurare de fosfor ne-a dus în final la l-clor-ftalazina dorită.

Compuşii de mai sus au fost descrişi în 3 publicaţii [30, 38 137]. Proprietăţile lor și rezultatele analizelor sînt cu prinse în tabelul 2-14

T a b e l u l 2 - 14 • Derivații aluminopiperazinică cap de serie.

Comp.	Culoare	Rand. %	p. t. °C	Solubilitate	Formula brută	A n a l i z a					
						C-% calc. găs. calo. găs.	N% găs. calo. găs.	-N% găs. calo. găs.			
XXXI	alb-gălbui	44	232	s. apă g.s.c.=s.o.,	$C_{18}H_{25}N_4Cl$ (332,9)	64,88	64,51	7,26	7,15	16,93	16,51
XXXII	gălbui	55,8	280	s.o.=apă l.s.c.=s.o.,	$C_{12}H_{19}ON_4Cl$ (270,54)	53,23	53,50	7,07	6,93	20,70	21,03
XXXIII	gălbui	46	340	s.o.=apă, g.s.c.=ac., clo- roform,	$C_{13}H_{19}ON_4Cl$ (282,71)	46,35	46,29	6,77	6,88	19,82	19,56
XXXIV	alb	53	235 (desc)	s. apă l.s.c.=s.o.,	$C_7H_{17}O_2N_4Cl$ (224,52)	36,54	36,66	7,62	7,56	24,94	25,03
XXXV	alb-cenușiu	56	246-8 (desc)	s. apă g.s.c.=eter, ac., s.c.=alc., benzen, toluen	$C_{12}H_{19}O_4N_6P$ (342,1)	42,09	42,30	5,61	5,53	24,56	24,59
						P % calc. 9,05				găs. 9,21	

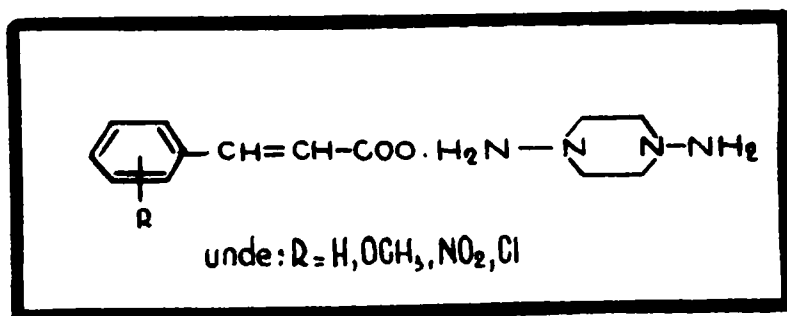
2.3. Săruri noi ale diamino- piperazinei.

Faptul că adipatul de piperazină alături de piperazina hexahidrat sînt medicamentele suverane în tratamentul ascaridiozei precum și numeroasele articole din literatură [75, 138- 142] care descriu săruri ale piperazinei cu acizi organici, acizi anorganici sau acizi grași ca substanțe cu remarcabilă activitate anti-helmintică ne-au determinat să sintetizăm săruri noi ale diamino-piperazinei pentru care presupunem o activitate și o toleranță mărită dată fiind bazicitatea mai mică a diaminei față de piperazină.

În comparație cu alte serii de medicamente unde prezența unui element nesaturat suplimentar (de exemplu o dublă legătură în α, β) provoacă adesea o exaltare a activității ca în cazul Antistimului (N-fenil-N-benzil-aminometil-imidazolină), Tolazolinului (2-metil-imidazol), etc., nouă ne-a părut interesant de studiat acțiunea antiparazitară a sărurilor de DAP cu acid cinamic substituit.

Astfel, am preparat :

2.3.1. Săruri noi ale DAP cu acizi cinamici substituiți.



Mr. R

1. H Dicinamat de N,N'-diaminopiperazină (XXXVI)
2. OCH₃ Di-p-metoxicinamat de N,N'-diaminopiperazină (XXXVII)
3. NO₂ Di-p-nitrocinamat de N,N'-diaminopiperazină (XXXVIII)
4. NO₂ Di-o-nitrocinamat de N,N'-diaminopiperazină (XXXIX)

5. Cl Di-p-clorcinaamat de N,N'-diaminopiperazină (XL)

6. Cl Di-o-clordicinaamat de N,N'-diaminopiperazină (XLI)

Sărurile obținute, dicinaamat-diaminopiperazine, sînt greu solubile în apă, mai ușor decît produșii obținuți prin condensarea clorurilor acizilor cinamici substituți, cu diaminopiperazină. Sînt solubile în alcool, mai greu dicinaamatul de diaminopiperazină, acetona și alți solvenți organici la cald. Culoarea lor variază de la alb la galben.

M e t o d a g e n e r a l ă d e o b ț i n e r e :

La o soluție de 0,05 moli acid cinamic substituit se adaugă la cald sub agitare, picurînd cu grijă, o soluție de 0,05 moli diaminopiperazină dizolvată la cald într-o cantitate minimă de alcool izopropilic. Se încălzește timp de o oră la reflux, se mai agită timp de 3 ore la temperatura de 5-10°, se filtrează, precipitatul se spală cu alcool izopropilic, rapid cu etanol și în fine cu eter. Se recrîstalizează din etanol sau metanol.

Proprietățile și analiza compuşilor XXXVI - XLI sînt redate în tabelul 2-15.

Acești compuşii au fost descriși, împreună cu determinările asupra acțiunii lor antihelmintice în lucrarea apărută în "Die Pharmazie" 23, 714 (1968). [146]

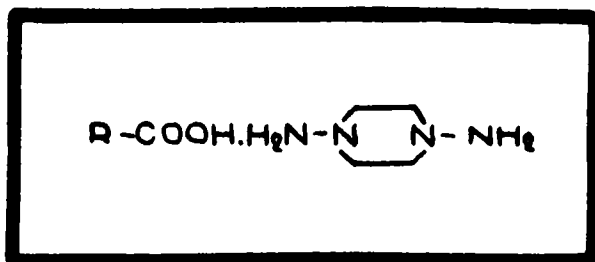
2.3.2. Săruri noi ale diaminopiperazinei cu acizi grași.

Datorită faptului că unii autori [143, 144] consideră că gradul de solubilitate în apă reprezintă un factor care poate influența acțiunea antihelmintică, ne-am propus sinteza unor astfel de derivați prin obținerea unor săruri de DAP cu acizi grași ținînd mai ales seama de faptul că dilauratul de piperazină a arătat o activitate antihelmintică remarcabilă [145].

Table 1 2 - 15 : Dicinmet-diaminopiperazine

Comp.	R	Culoare	Rend. %	p.t. °C	Solubilitate	Formula brută	Analiza					
							C %	H %	N %			
							calc.	găș.	calc.	găș.		
XXXVI	NH	galbui	41,5	148	s.e.=metanol, f., cloroform g.s.o.=apă, alc, et., i.s.o.=benzen, eter	$C_{22}H_{28}O_4N_4$ (412,3)	64,35	64,59	6,87	6,91	13,65	13,36
XXXVII	OCH_3	alb	52	161-3	s.e.=ac., f., clorof., g.s.o.=apă	$C_{24}H_{32}O_6N_4$ (472,3)	60,98	61,23	6,82	6,99	11,86	11,50
XXXVIII	NO_2	galben	82	226-8 (desc)	s.o.=f., dm.f., g.s.o.=apă, ac., alc.et.,	$C_{22}H_{26}O_8N_6$ (502,3)	52,56	52,71	5,22	5,27	16,73	16,49
XXXIX	NO_2	galbui	66,5	190-2	s.c.=f., alc.met., s. =dm.f., g.s.o.=apă, bz., eter	$C_{22}H_{28}N_6$ (502,3)	52,56	52,80	5,22	5,31	16,73	16,40
XL	Cl	slab	65,5	218	s.=f., metanol s.o.=ac., dm.f., alc, dil., g.s.o.=apă, eter, cloroform	$C_{22}H_{26}O_4N_4Cl_2$ (480,9)	54,90	55,18	5,45	5,47	11,65	11,34
XLI	Cl	galbui	44	154-5	s.=alc.dil., ac., f., dm.f., s.o.=benzen g.s.o.=apă	$C_{22}H_{26}O_4N_4Cl_2$ (480,9)	54,90	54,78	5,45	5,57	11,65	11,43

In această serie am preparat :



- | Nr. | R | | |
|-----|-----------------------------------|--------------------------------------|---------|
| 1. | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-$ | Dilaurat de N,N'-diaminopiperazină | (XLII) |
| 2. | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-$ | Dipalmitat de N,N'-diaminopiperazină | (XLIII) |
| 3. | $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-$ | Distearat de N,N'-diaminopiperazină | (XLIV) |

Sărurile obținute sînt de culoare alb-alb gălbui, insolubile în apă, solubile în solvenți organici.

M e t o d a g e n e r a l ă d e o b ț i n e r e .

La o soluție de 0,05 moli acid gras în 40-50 ml etanol absolut (mai mult în cazul acidului palmitic și stearic) se adaugă la rece în picături și sub agitare puternică o soluție etanolică de 0,025 moli DAP ; precipitatul apărut după 10-15 minute se încălzește timp de o oră la reflux alcoolic, se răcește apoi la 5-10° și se mai agită timp de 3 ore. După 24 ore se filtrează, se spală cu alcool absolut și cu eter. Se recristalizează cu cărbune din metanol.

Proprietățile și analiza compușilor XLII-XLIV sînt redacte în tabelul 2-16.

Cercetările cu privire la unele săruri ale DAP nu s-au publicat fiind rezervate pentru brevetare.

Tablel 2 - 16 Săruri ale diaminopiperazinei cu acizi reși.

Comp.	R	Culoare	Rand. %	p.t. °C	Solubilitate	Formula brută	Analiza		
							C % calc.	H % calc.	N % calc.
XLII	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀	alb	80	92	i.s.=alc., i-pr.	C ₂₈ H ₆₀ O ₄ N ₄ (516,21)	65,13	11,52	10,85
					i.s.c.=apă		65,13	11,52	10,85
					s.c.=s.o.		65,13	11,52	10,85
XLIII	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄	alb	42	96	s.s.=benzen	C ₃₆ H ₇₆ O ₄ N ₄ (628,97)	68,69	12,18	8,90
					i.s.c.=apă		68,69	12,18	8,90
					s.c.=s.o.,		68,69	12,18	8,90
XLIV	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆	alb	65	99	i.s.=alc., dm.f., benzen	C ₄₀ H ₈₄ O ₄ N ₄ (684,97)	71,54	12,36	8,15
					i.s.c.=apă		71,54	12,36	8,15
					s.c.=alc., s.o.,		71,54	12,36	8,15
					s.c.=acetonă		71,54	12,36	8,15

**P A R T E A I I : STUDIUL DERIVATILOR METALICI AI DIAMINO-
PIPERAZINEI.**

**Capitolul 3. Sinteza, aplicații practice și deter-
minarea structurii unor compuși meta-
lici ai diaminopiperazinei.**

**3.1. Importanța compușilor metalchelatici în general
și rolul lor catalitic în procesele metabolice.**

Cercetările noastre asupra diaminopiperazinei - sinteza, acțiune fiziologică ca atare, obținerea unor compuși noi cu un efect farmacodinamic presupus și verificarea acestuia, ne-au dus în mod logic, ținând cont de posibilitatea compușilor chelatici ca introduși în organism să aibe un rol catalitic într-unul din procesele metabolice prin fixarea și transportul unui oligoelement, la cercetarea ei ca donator de electroni. În această ordine de idei nu putem să nu amintim aplicațiile din ce în ce mai vaste ale compușilor metalchelatici atât în diversele ramuri ale industriei, în chimia analitică și mai ales importanța acestor compuși - teoretică și practică - în biologie, toxicologie și medicină.

Rezumând principalele aplicații ale chelaților metalici în industrie putem cita folosirea lor pentru obținerea metalelor în stare pură, pentru micșorarea durității apei, pentru clarificarea soluțiilor, în unele procese catalitice, în domeniul lacurilor [147
148] .

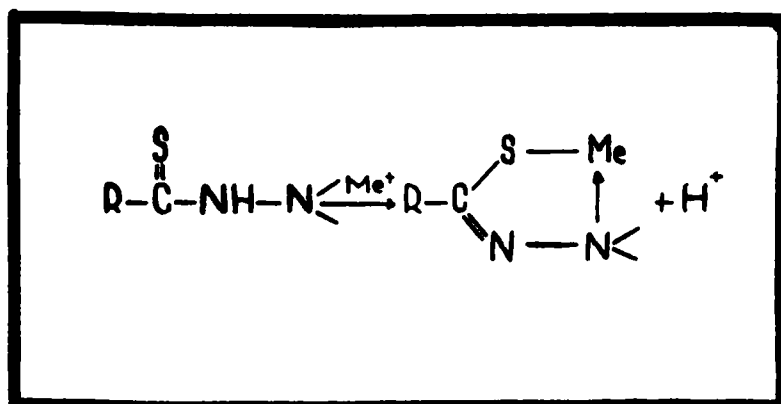
Toxicologia modernă se bazează, în tratarea intoxicațiilor sau a iradierilor, pe agenți de chelatizare care formează cu metalul sau elementul radioactiv chelați solubili și suficient de stabili care se elimină apoi din organism pe cale renală.

Importanța biologică deosebită a chelaților metalici constă în participarea lor în mai fiecare fază a activității biologice prin : - formarea unor combinații complexe (între enzime și oligoelemente), în majoritatea cazurilor rolul donatorului de electroni revenind enzimelor sau proteinelor cu o structură complexă și care conțin numeroase grupe donatoare. Deasemenea participă în reacțiile de oxido-reducere, la transmiterea energiei [149] .

Exemplele ce se pot da în această privință sînt numeroase și edificatoare. Ne vom mulțumi doar a reaminti pe cele mai reprezentative : fierul din hemoglobină - răspunzătoare pentru transportul și depozitarea oxigenului molecular, Co din vitamina B₁₂ - catalizator organic al diferitelor reacții enzimatică sau Mg din clorofilă - complex intern ce asigură captarea fotonilor și procesul de fotosinteză [150] .

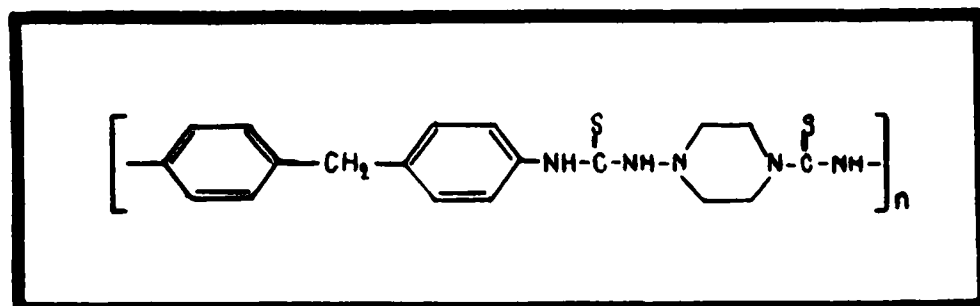
3.2. Sinteza unor compuși chelatici ai diaminopiperazinei.

3.2.1. Considerații teoretice. Pînă la cercetările noastre diaminopiperazina ca atare nu a fost identificată ca donator de electroni fiind amintită doar în cu totul altă direcție de cercetare de către firma americană "E.I. du Pont de Nemours and company" și-anume, pornind de la faptul cunoscut că tiosemicarbazidele formează cu o mare varietate de metale chelați foarte stabili [151,152].



și urmărind obținerea de polimeri ce au în molecula lor legături

chelatică, așteptându-se de la acest tip de polimeri o mare stabilitate termică, s-au preparat polimeri de tipul :



Aceștia, deși nu au avut stabilitatea termică așteptată, s-au dovedit deosebit de interesați în ceea ce privește capacitatea lor de a forma chelați cu diverse metale : Cu^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , W^{6+} , Al^{3+} , Be^{2+} , Cr^{3+} , UO_2^{2+} , Ni^{2+} , V^{5+} , Mo^{6+} , Hf^{4+} , Zr^{4+} , Ta^{5+} , Nb^{5+} și permițând de exemplu separarea selectivă a Cu în funcție de valoarea pH-ului.

În comparație cu piperazina ca donator de electroni, pentru care s-a afirmat în repetate rânduri că nu formează ușor complecși chelatici [153], era de așteptat ca prin caracterul bazic mult mai atenuat al DAP să fie favorizată formarea de compuși coordinativi.

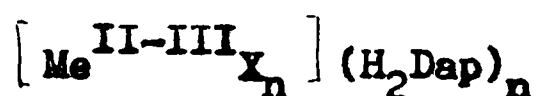
Intr-adevăr, DAP formează în soluții apoase cu elemente bivalente, la un pH între 1,5 - 5 complecși I-XI cu formula generală:



unde Me^{II} = Co, Ni, Cd, Zn, Fe, Mn, Cu_2 , Pd

X = SCN, Cl Br

În alte condiții, formează sărurile unor anioni complecși (XII-XXIII) cu formula generală :

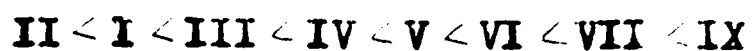


care vor fi descriși în continuare la 3.3.

Complecșii cu ciclul chelatic amintiți mai sus se formează în soluții slab acide, de preferință la pH=4-5. În cazul com-

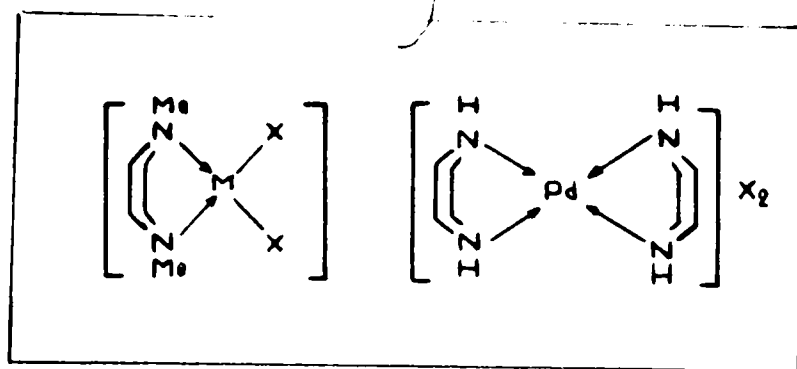
pușilor ușor solubili în apă (Fe) există pericolul scindării hidrolitice. Este de remarcă că Cu^{2+} formează prin reducere compuși Cu_2^{2+} .

În general, compuşii obținuți sînt mai mult sau mai puțin solubili în apă caldă, în acizi minerali diluați, greu solubili în solvenți organici. Solubilitatea lor în apă crește în ordinea:



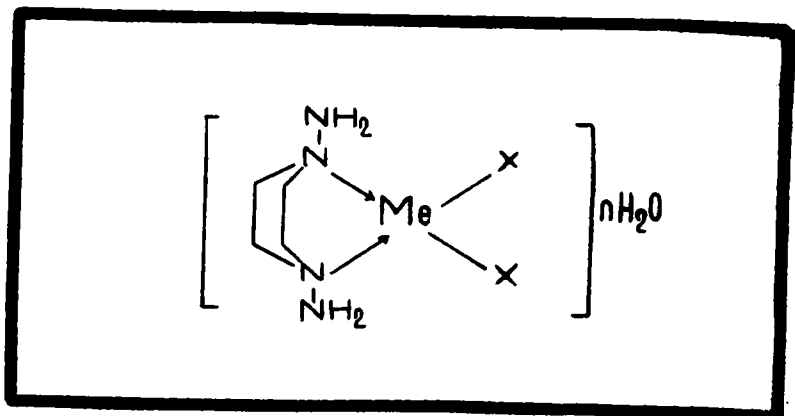
O parte din compuşii conțin în molecula lor un anumit număr de molecule de apă. Culoarea, analiza acestor compuşii vor fi redată la punctul 3.2.1.

La formularea compuşilor I-XI ne-am sprijinit pe datele din literatură asupra structurii unor complecși pirazonici cu formula generală $[\text{Me}^{\text{II}}\text{PyrX}_2]$ obținuți de J. Dick și colaboratorii [154, 155], unde Pyr=piramidon, un ligand bidentat precum și pe datele din literatură asupra unor complecși piperazinici de formula [156]:



unde : M = metal , Me = $-\text{CH}_3$

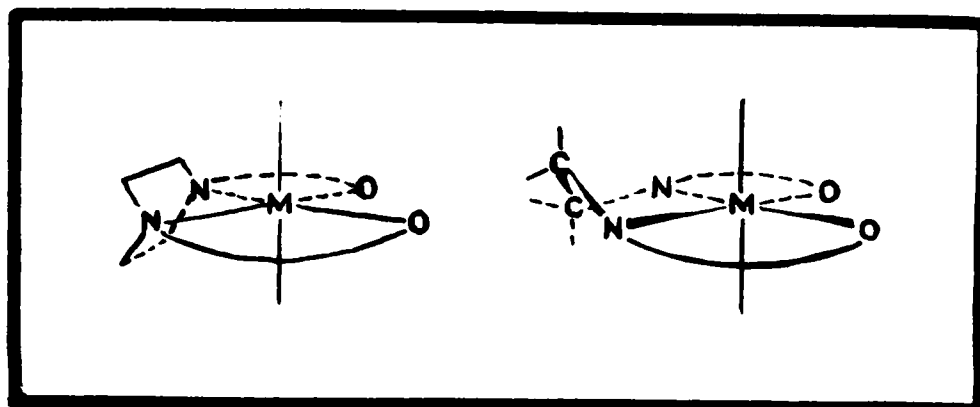
Analizale chimice și determinările fizico-chimice efectuate ne-au indicat că DAP trebuie privită ca un ligand bidentat, ce apare în compuşii I-XI în conformație baie formînd cicluri chelate:



Concluziile noastre sînt în deplină concordanță cu datele din literatură asupra unor aspecte conformaționale ale inelelor chelatice [155] .

Deși, ca o consecință a împăturirii inelului chelatic după cazul termodinamic cel mai favorabil, conformația cis a legăturii C-C în inelele chelatice este neobignuită, în anumite cazuri însă ea trebuie să existe. Ca exemplu se dau compușii cu liganzi bidentați : piperazina, acidul piperazin N,N'-diacetic sau un 1,4-diheterociclohexan similar, în care ligandul trebuie să adopte o conformație baie pentru fiecare din cele două inele chelatice necesare, existînd deci în fiecare o conformație cis a legăturii C-C .

Se mai poate remarca că în timp ce diaminele ciclice sînt constrînse să adopte forma baie pentru chelatizare și formează complecși mai puțin stabili decît diaminele corespunzătoare liniare, acidul etilendiamindiacetic, de exemplu, poate forma fără efort cicluri chelatice ca cele arătate mai jos :



3.2.2. Prepararea compușilor chelatici I - XI.

Am sintetizat următorii compuși chelatici ai DAP:

1. $[\text{CoDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (I)
2. $[\text{NiDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (II)
3. $[\text{CdDap}(\text{SCN})_2]$ (III)
4. $[\text{ZnDap}(\text{SCN})_2]$ (IV)
5. $[\text{MnDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (V)
6. $[\text{FeDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (VI)

7. $[\text{Cu}_2\text{DapCl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (VII)
8. $[\text{Cu}_2\text{DapBr}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (VIII)
9. $[\text{PdDapCl}_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (IX)
10. $[\text{PdDapBr}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (X)
11. $[\text{PdDap}(\text{SCN})_2]$ (XI)

Diferențele de solubilitate, pH-ul diferit la care au precipitat cantitativ toți compușii metalici ai DAP nu ne-au permis prezentarea lor tabelară sau prin metode generale de sinteză ca în cazul compușilor obținuți în partea I a lucrării.

I. $[\text{CoDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (327,31). La un amestec de 3 g (0,01 moli) $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și 4,5 g NH_4SCN în 15-20 ml apă, adus cu HCl la pH 2 se adaugă la rece, amestecând încontinuu 1,6 g (0,013 moli) DAP în 12 ml apă, filtrată la nevoie ; se aduce la pH 5 cu acid clorhidric diluat, se răcește, precipitatul cristalin de culoare roz, timp de 2 ore amestecând din când în când. Se filtrează și se spală în repetate rînduri cu cantități mici de apă de 0° cu pH 5. Se usucă peste CaCl_2 în vid. Greu solubil în apă rece, ușor în apă caldă și acizi diluați, greu solubil în solvenți organici. Randament 87%.

Analiza : Calculat Co 18,01 ; SCN 35,49 ; N 25,68 %

Găsit Co 17,77 ; SCN 35,21 ; N 25,19 %

II. $[\text{NiDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (327,08). Se dizolvă 3 g (0,01 moli) $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ în puțină apă (15-20 ml), se adaugă 5 g NH_4SCN și se aduce cu HCl la pH 2-3. Se adaugă apoi 2,1 g (0,018 moli) DAP în 12-15 ml apă aducîndu-se apoi la pH 4. Se agită puternic și se răcește cel puțin o oră la 0° cu agitare. Precipitatul cristalin, de culoare verde apărut la început, se filtrează și se spală cu cantități mici de apă de pH 4, cu temperatura de 0°. Se usucă pe CaCl_2 . Solubilitatea ca și I dar în prezența unor cantități mici de NH_4SCN practic e aproape insolubil în apă rece. Această proprie-

*printr-un creuzet filtrant de sticlă G₄

tate ne-a permis dozarea diaminiei tehnice pe cale gravimetrică indirectă precum și pe cale volumetrică. Randament 97 %.

Analiza: Calculat Ni 17,95 ; SCN 35,52 ; N 25,70 %

Găsit Ni 17,69 ; SCN 35,29 ; N 25,99 %

III. $[\text{CdDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (344,75). Se obține prin tratarea a. 3,1 g (0,04 moli) $3\text{CdSO}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ și 5,5 g NH_4SCN în 20 ml apă, adus la un pH 1,5 cu 2 g (0,017 moli) DAP în 10 ml apă la un pH final 4. Precipitatul alb se spală ca și II. Ceva mai solubil în apă ca și I. Randament 82 %.

Analiza: Calculat Cd 32,61 ; SCN 33,70 ; N 24,38 %

Găsit Cd 32,92 ; SCN 33,47 ; N 24,09 %

IV. $[\text{ZnDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (297,72). Se obține într-o soluție mai concentrată decât I-III prin tratarea a 2,5 g (0,015 moli) ZnSO_4 și 4,5 g NH_4SCN în 10 ml apă, adusă la pH 2, cu 3g (0,025 moli) DAP în 10 ml apă la un pH final 3. Se răcește timp de 3 zile și se spală cu apă rece de pH 3. Precipitatul alb este relativ ușor solubil și în apă rece. Randament 69 %.

Analiza : Calculat Zn 21,96 ; SCN 39,02 ; N 28,23 %

Găsit Zn 21,95 ; SCN 39,27 ; N 27,90 %

V. $[\text{MnDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (323,31). Se obține dintr-o soluție de 2 g (0,012 moli) $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ și 3g NH_4SCN în 6-8 ml apă, adusă la pH 5 cu 2,1 g (0,018 moli) DAP dizolvată în 8 ml apă, la un pH final 5. Se răcește timp de 18 ore și se spală ca la I-IV cu apă rece de pH 5. Relativ solubil și în apă rece. Randament 49 %.

Analiza: Calculat Mn 16,99 ; SCN 35,93 ; N 26,00 %

Găsit Mn 16,77 ; SCN 36,25 ; N 25,73 %

VI. $[\text{FeDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (324,22). Se obține dintr-o soluție cât mai concentrată din 3 g (0,01 moli) $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ și 3 g NH_4SCN în cel mult 10 ml apă, adusă la pH 2-3, cu 1,8 g (0,015 moli) DAP în 8 ml apă ; se aduce la pH 4,5 și se răcește timp de

3 zile. Precipitatul brun, apare numai după un timp mai îndelungat și o agitare repetată. Apa de spălare se aduce la pH 5. Solubilitatea în apă ca și V, în rest ca și I-IV. Randament 45 %.

Analiza : Calculat Fe 17,22 ; SCN 35,83 ; N 25,92 %

Găsit Fe 17,33 ; SCN 36,12 ; N 25,66 %

VII. $[\underline{\text{Cu}_2\text{DapCl}_2}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (359,19). Un amestec de 2,4 g (0,008 moli) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ și 6 g NaCl în 18-20 ml apă, disolvată prin încălzire, adus la pH 2 se tratează la cald cu 2,5 g (0,017 moli) DAP în 15 ml apă. Se aduce la pH 1,5. Prin încălzire, sub agitare puternică se formează precipitatul floconos de culoare brună al complexului ce conține cuprul redus, se răcește 12 ore, se filtrează și se spală cu apă de pH 1. Produsul hidrolizează ușor, solubilitatea în apă ca și V-VI, în rest ca și I-IV.

Analiza: Calculat Cu 36,29 ; Cl 20,25 ; N 16,00 %

Găsit Cu 35,98 ; Cl 20,52 ; N 15,73 %

VIII. $[\underline{\text{Cu}_2\text{DapBr}_2}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (439,11). Se obține ca și VII cu 4 g KBr. După ce s-a adăugat soluția se DAP se aduce la pH 3. Se folosește o apă de spălare de pH 2. Solubilitatea, culoarea ca și VII.

Analiza: Calculat Cu 28,94 ; Br 36,40 ; N 12,76 %

Găsit Cu 28,59 ; Br 36,88 ; N 12,50 %

IX. $[\underline{\text{PdDapCl}_2}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (365,54). La 1 g (0,0056 moli) PdCl_2 se adaugă 12 ml apă, se încălzește, se aduce în soluție prin picurare de acid clorhidric. Se tratează cu 6 g NaCl și apoi la cald cu 2 g (0,017 moli) DAP în 10 ml apă, se aduce la pH 4, se agită puternic și se răcește 24 ore precipitatul cristalin, de culoare galben deschisă, agitând din când în când. Se filtrează și se spală cu apă de pH 3 la 0°C ca și în celelalte cazuri. Se usucă. Relativ ușor solubil în apă rece, mai ușor solubil în apă caldă, greu solubil în solvenți organici.

Analiza : Calculat Pd 29,11 ; Cl 19,40 ; N 15,33 %

Găsit Pd 28,79 ; Cl 19,06 ; N 15,11 %

X. $[\text{PdDapBr}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (418,43). Se obține ca și IX cu 2g KBr. Se formează la pH 3 în soluție caldă. Precipitatul cristalin roșu se spală cu apă de 0° de pH 2. Solubilitatea ca și IX.

Analiza : Calculat Pd 25,43 ; Br 38,20 ; N 13,39 %

Găsit Pd 25,35 ; Br 38,57 ; N 13,08 %

XI. $[\text{PdDap}(\text{SCN})_2]$ (338,74). Se adaugă la 0,9 g (0,0048 moli) PdCl_2 12 ml apă și 6 g NH_4SCN , se aduce cu acid clorhidric diluat la pH 1, se încălzește pînă la dizolvare (la nevoie se filtrează). Se adaugă 2 g (0,017 moli) DAP dizolvată în 10-12 ml apă. Se aduce la pH 4, se agită puternic și se răcește timp de 6 zile agitînd din cînd în cînd. Precipitatul cristalin brun-roșcat se spală de 8-10 ori cu atenție, cu apă răcită de pH 2, în porțiuni mici (1ml) și se usucă pe CaCl_2 in vid. Relativ solubil în apă rece, ușor solubil în apă la cald, greu solubil în solvenți organici.

Analiza : Calculat Pd 31,41 ; SCN 34,30 ; N 24,81 %

Găsit Pd 31,73 ; SCN 34,72 ; N 24,39 %

Compușii I-XI împreună cu comportarea lor termică (3.4.) constituie comunicarea I din lucrarea "Complecși metalici ai N,N'-diaminopiperazinei" aflată sub tipar la "Revue Roumaine de Chimie" 1968 [157].

3.3. Sinteza compuşilor cu anioni complecși.

După cum am arătat anterior. DAP formează în soluții apoase slab acide de pH cel puțin 1 complecși cu formula generală



unde $Me^{II} = Co, Zn, Hg, Pd, Pt$; $Me^{III} = Bi, Cr$;
 $X = SCN, Cl, J$;

dedusă din analiza chimică, comportarea termică, spectre în vizibil, în U.V., spectre I.R., rezonanță electronică de spin și spectre de raze X.

Acești complecși sînt în general ușor solubili în apă la cald, în unele cazuri chiar și în apă rece, mai greu solubili în acizi minerali diluați și în solvenți organici. Alte proprietăți vor fi indicate mai jos.

3.3.1. Sinteza sărurilor cu anioni complecși ai DAP.

XII - XXIII

Am sintetizat următorii compuși de DAP cu anioni complecși:

1. $[Co(SCN)_4] H_2Dap$ (XII)
2. $[Zn(SCN)_4] H_2Dap \cdot 2H_2O$ (XIII)
3. $[Hg(SCN)_4] H_2Dap$ (XIV)
4. $[HgCl_4] H_2Dap$ (XV)
5. $[HgJ_4] H_2Dap$ (XVI)
6. $[PtCl_4] H_2Dap$ (XVII)
7. $[Pt(SCN)_4] H_2Dap$ (XVIII)
8. $[PdCl_4] H_2Dap$ (XIX)
9. $[Cr(SCN)_4] (HDap)_2$ (XX)
10. $[BiJ_4 (HDap)_2] \cdot 6H_2O$ (XXI)
11. $[PtDap_2Cl_6] Cl_2$ (XXII)
12. $[ThDap_6(SCN)_4] \cdot 4H_2O$ (XXIII)

Compușii XXII și XXIII au o structură aparte, ei ne putînd fi înca-

draji in mod riguros nici in seria compuşilor cu anioni complecşi
nici in seria compuşilor chelatici.

XII. $[\text{Co}(\text{SCN})_4] \cdot \text{H}_2\text{Dap}$ (409,46). Se aduce o soluţie de
4 g (0,013 moli) $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ şi 8 g NH_4SCN in 25 ml apă la pH
cel puţin 1, se încălzeşte şi se adaugă la soluţia caldă 2 g (0,016
moli) DAP in 15 ml apă şi se aduce cu acid clorhidric diluat la pH
1. La nevoie soluţia de DAP este filtrată. Se răceşte bine, se agită
puternic, se lasă timp de 2 zile la 0° agitînd din cînd in cînd, se
filtrează printr-un creuzet filtrant G_4 şi precipitatul cristalin de
culoare albastră se spală cu precauţie cu cantităţi mici de apă ră-
cită de pH cel puţin 1. Relativ uşor solubil in apă rece. Poate trece
uşor in timpul spălării in compusul $\text{CoDap}(\text{SCN})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de culoare
roz. Se usucă cu precauţie, ferit de lumină peste P_2O_5 .

Analiza : Calculat Co 14,39 ; SCN 56,74 ; N 27,38 %

Găsit Co 14,13 ; SCN 56,40 ; N 27,01 %

XIII. $[\text{Zn}(\text{SCN})_4] \cdot \text{H}_2\text{Dap} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (451,94). Se dizolvă 1,8
g (0,013 moli) ZnCl_2 in 8 ml apă, se adaugă 4,5 g NH_4SCN şi se a-
duce la pH 1. Se adaugă apoi 2 g (0,016 moli) DAP in 15-18 ml apă,
se aduce la un pH cel puţin 1, se agită puternic, se răceşte timp
de 24 ore agitînd din cînd in cînd, se filtrează precipitatul alb
cristalin şi se spală ca şi XII. Se usucă peste CaCl_2 . In timpul spă-
lării există pericolul de trecere in compusul $\text{ZnDap}(\text{SCN})_2$.

Analiza : Calculat Zn 14,47 ; SCN 51,41 ; N 24,81 %

Găsit Zn 14,24 ; SCN 51,76 ; N 24,39 %

XIV. $[\text{Hg}(\text{SCN})_4] \cdot \text{H}_2\text{Dap}$ (551,14). Se dizolvă 2,1 g
(0,075 moli) HgCl_2 la nevoie, prin încălzire, in 15-18 ml apă, se
răceşte, se adaugă 6,5 g NH_4SCN şi apoi 0,5 ml HCl diluat (pH cel
puţin 1), acum se adaugă agitînd 1,5 g (0,012 moli) DAP dizolvată
in 10-12 ml apă, la nevoie filtrată şi adusă la pH cel puţin 1. Se

răcește timp de câteva ore, precipitatul alb-cristalin se filtrează și se spală de 8 ori cu 1-2ml apă de 0° și de pH cel puțin 1. Se usucă peste CaCl₂. Soluțiile de [Hg(SCN)₄]²⁻ și de DAP trebuie neapărat acidulate, deoarece există pericolul de reducere al mercurului la Hg. Mult mai greu solubil în apă rece decât XII-XIII, ușor solubil în apă caldă, greu solubil în solvenți organici.

Analiza: Calculat Hg 36,40 ; SCN 42,15 ; N 20,34 %

Găsit Hg 36,12 ; SCN 42,59 ; N 19,98 %

XV. [HgCl₄]₂H₂Dap (460,62). Se prepară ca și XIV dar cu 7,5 g NaCl în loc de NH₄SCN. Soluția de HgCl₄²⁻ se acidulează ca și la XIV. Se răcește timp de 12 ore agitând din când în când. Solubilitatea precipitatului alb cristalin ca și la XIV.

Analiza : Calculat Hg 43,55 ; Cl 30,79 ; N 12,16 %

Găsit Hg 43,06 ; Cl 31,12 ; N 11,89 %

XVI. [HgJ₄]₂H₂Dap (826,43). Se dizolvă 2,8 g (0,006 moli) HgCl₂ într-o soluție fierbinte cât se poate de concentrată de 10 g KJ, se răcește, se aduce cu HCl diluat la pH 1, se adaugă 2 g (0,017 moli) DAP în 15 ml apă, se aduce din nou la pH 1, se agită puternic și se răcește la 0° cel puțin 4 zile agitând din când în când, încet, încet apare un precipitat cristalin de culoare galbenă care după filtrare se spală de mai multe ori cu câte 1 ml apă răcită de pH cel puțin 1 și se usucă ca și XIII-XV, fără a atinge precipitatul ud cu un obiect de metal. Relativ ușor solubil în apă rece, foarte solubil în apă caldă. În rest solubilitatea ca și XIV.

Analiza : Calculat Hg 24,78 ; J 61,43 ; N 6,78 %

Găsit Hg 24,24 ; J 60,79 ; N 6,51 %

XVII. [PtCl₄]₂H₂Dap (455,10). Se obține din Pt^{IV} sub acțiunea reducătoare a DAP. Se dizolvă 1,5 g (0,003 moli) H₂[PtCl₆]·6H₂O în 15 ml apă, se adaugă 4,5 g NaCl, se încălzește, se filtrează, se aduce la pH 1, se răcește și se adaugă 0,8 g (0,006

moli) DAP în 8 ml apă, se agită puternic și se aduce de la pH 9,5 la pH 4,5. Se formează imediat un precipitat roșu cristalin care răcit timp de 24 ore, sub agitare, se spală după filtrare de 8-10 ori cu câte 1 ml apă de 0° de pH 4 și se usucă ferit de lumină și de obiecte de metal peste CaCl_2 . Ușor solubil în apă caldă, mai greu în apă rece și acizi diluați, greu solubil în solvenți organici.

Analiza : Calculat Pt 42,87 ; Cl 31,16 ; N 12,31 %

Găsit Pt 43,20 ; Cl 30,81 ; N 12,02 %

XVIII. $[\text{Pt}(\text{SCN})_4]_2\text{H}_2\text{Dap}$ (545,61). Se obține ca și XVII dar în loc de NaCl cu NH_4SCN . pH final 4. Precipitatul alb cristalin se filtrează după o răcire de 48 ore. Solubilitatea ca și XVII.

Analiza : Calculat Pt 35,66 ; SCN 42,58 ; N 20,55 %

Găsit Pt 35,82 ; SCN 42,10 ; N 20,15 %

XIX. $[\text{PdCl}_4]_2\text{H}_2\text{Dap}$ (366,4). Se obține din clorhidrat de diamină în soluție puternic acidă. Se dizolvă prin încălzire 0,9 g (0,0015 moli) PdCl_2 în 15 ml acid clorhidric 2n și 5 g (0,026 moli) $\text{DAP} \cdot 2\text{HCl}$ în 120 ml HCl 2n, ea adăugându-se încă la cald sub agitare puternică soluției de paladiu. Precipitatul brun roșu apare abia după o răcire puternică timp de mai multe zile, agitând în repetate rînduri. Se filtrează după 6 zile printr-un creuzet filtrant G_4 și se spală de mai multe ori cu HCl 2n, răcit. Ușor solubil în apă rece și foarte ușor în apa la cald, greu solubil în acizi diluați și solvenți organici.

Analiza : Calculat Pd 29,04 ; Cl 38,71 ; N 15,29 %

Găsit Pd 29,09 ; Cl 39,06 ; N 14,91 %

XX. $[\text{Cr}(\text{SCN})_4]_2(\text{HDap})_2$ (554,74). Se obține din 2 g (0,006 moli) $\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$ și 5 g NH_4SCN dizolvate în cantitate minimă de apă. Se aduce la pH 1 și se tratează cu o soluție de 1,2 g (0,01 moli) DAP în 8 ml apă acidulată la pH 1. Volumul total al soluției

15 ml, pH final cel puțin 1. Se agită puternic și se răcește puternic timp de 5 zile agitând din când în când precipitatul cristalin de culoare violetă format, care apoi se filtrează și se spală de mai multe ori cu apă bine răcită de pH 1 și se usucă ferit de lumină. Relativ solubil în apă, mai greu solubil în acizi diluați și solvenți organici.

Analiza: Calculat Cr 9,37 ; SCN 41,88 ; N 32,43 %

Găsit Cr 9,47 ; SCN 42,36 ; N 32,64 %

XXI. $[BiJ_4](HDap)_2 \cdot 6H_2O$ (1059,09). Se dizolvă 1 g (0,003 moli) $BiCl_3$ și 21 g KJ în 50 ml apă, se aduce cu HCl diluat la pH 1 și se filtrează la nevoie. Se diluează apoi soluția de BiJ_4 K la 75 ml și se adaugă picătură cu picătură agitând continuu 1,5 g (0,013 moli) DAP în 15 ml apă, se aduce la pH 1,5-2, se răcește timp de o oră la 0° și se filtrează precipitatul format din cristale mari de culoare roșie, se spală de mai multe ori cu apă răcită de pH 1 și se usucă ferit de lumină. Precipitatul umed nu trebuie adus pe placa de porțelan cu o spatulă de metal. Chiar în prezența unor cantități foarte mici de $[BiJ_4]K$ precipitatul este practic insolubil în apă rece. Greu solubil în apă caldă, relativ solubil în solvenți organici: acetonă, etanol. Randament 98 %.

Analiza : Calculat Bi 19,74 ; J 47,93 ; N 10,59 %

Găsit Bi 19,57 ; J 47,38 ; N 10,22 %

XXII. $[PtDap_2Cl_6]Cl_2$ (711,09). Se obține din $H_2[PtCl_6] \cdot 6H_2O$ și clorhidrat de diamină în acid clorhidric 2n. Se dizolvă 0,9 g (0,017 moli) $H_2[PtCl_6] \cdot 6H_2O$ în 12 ml HCl 2n, se adaugă 3 g NaCl și apoi o soluție de 4 g (0,021 moli) DAP.2HCl în 15 ml HCl 2n dizolvat la cald și răcit. Se formează imediat un precipitat oranj-roșu care trece apoi în forma cristalină de culoare galbenă, se răcește timp de 24 ore la 0°, agitând din când în când, se filtrează,

se spală de mai multe ori cu HCl 2n bine răcit și se usucă. Ușor solubil în apă, greu solubil în acizi diluați și solvenți organici.

Analiza : Calculat Pt 27,47 ; Cl 39,95 ; N 7,39 %

Găsit Pt 27,79 ; Cl 40,30 ; N 7,77 %

XXIII. $[\text{ThDap}_6(\text{SCN})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1233,48). Se dizolvă 1,8 g (0,003 moli) $\text{Th}(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ și 6 g NH_4SCN în 10-12 ml și se tratează cu o soluție de 2,5 g (0,021 moli) DAP în 2-3 ml apă. Se aduce la pH 1-1,5, se agită și se răcește precipitatul alb-gălbui timp de 48 ore la 0° agitând din când în când. Se filtrează prin creuzet filtrant G₄, se spală de 8-10 ori cu câte 0,5 ml apă bine răcită de pH 1-1,5 și se usucă în mod obișnuit. Relativ solubil în apă, mai greu solubil în solvenți organici.

Analiza : Calculat Th 19,25 ; SCN 19,28 ; N 34,87 %

Găsit Th 19,29 ; SCN 19,40 ; N 34,37 %

Compușii XII-XXIII constituie obiectul comunicării II din lucrarea "Complecși metalici ai N,N'-diaminopiperazinei" aflată sub tipar la "Revue Roumaine de Chimie" [158].

3.4. Metode pentru dozarea N,N'-diaminopiperazinei tehnice.

Deoarece N,N'-diaminopiperazina tehnică folosită azi în industria fibrelor sintetice, pentru îndepărtarea selectivă a metalelor din soluții sau drept antioxidant, nu se poate doza pe cale titrimetrică, ea fiind impurificată întotdeauna cu substanțe de natură bazică (NaOH) am căutat să valorificăm unul dintre compușii sintetizați de noi în acest scop.

La descrierea complexilor metalici ai DAP-ului am arătat că compusul chelatic $[\text{NiDap}(\text{SCN})_2]$ (II) pe deoparte și $[\text{BiJ}_4](\text{HDap})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (XXI) sînt practic insolubili în apă răcită în prezența unui exces de reactiv. Această proprietate ne-a permis instituirea următoarelor metode pentru dozarea DAP-lui tehnic cu $\bar{\bar{I}}$

3.4.1. Metoda gravimetrică indirectă.

Compusul $[\text{NiDap}(\text{SCN})_2]$ este practic insolubil în apă rece în prezența ionilor de Ni^{2+} și SCN^- . Precipitînd diamina cu o cantitate cunoscută de sare de Ni în exces și NH_4SCN , vom putea determina după precipitare, într-o parte alicotă a soluției, pe cale gravimetrică cantitatea de Ni din diferență putînd apoi calcula Ni^{2+} folosit la precipitarea diaminei.

M o d u l d e l u c r u : Se iau în lucru probe de DAP între 0,05 - 0,1 g și 10 ml dintr-o soluție standard de $\text{Ni}(\text{SO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ cu un conținut de 10 mg / ml (4,9532g azotat de nichel ad 100ml apă), se adaugă 0,5 g NH_4SCN și apoi 10-12 ml apă. Se formează un precipitat cristalin de culoare verde-albastru, se agită puternic și se transvazează cantitativ într-un balon cotat de 25 ml. Se acidulează cu HCl diluat la pH 4, se completează la marcă și se răcește timp de 15-20 minute. Se filtrează printr-un filtru uscat se iau cu o biuretă 10 ml din filtrat se diluează la 40-50 ml și se dozează Ni după metoda Spacu-Dick [33] prin adaus de piridină pînă la neutralizare plus 1-1,5 ml în exces. Cantitatea de diamină se calculează în mod obisnuit raportîndu-se cantitatea de $[\text{NiPy}_4(\text{SCN})_2]$ la volumul balonului cotat.

1 mg Ni1,9791 mg DAP

In tabelul 3-1 sînt redată rezultatele obținute.

T a b e l u l 3 - 1 : Rezultatele obținute la dozarea DAP prin metoda gravimetrică indirectă.

Nr.	DAP nepurif. luat în lucru g	Adăugat Ni g	Găsit NiPy ₄ (SCN) ₂ g	Folosit Ni g	Găsit DAP g	Eroare g	%
1.	0,05582	0,1	0,24572	0,02659	0,05263	0,00319	-5,72
2.	0,1065	0,1	0,16548	0,05056	0,10240	0,00410	-3,85
3.	0,09425	0,1	0,18192	0,04565	0,09034	0,00391	-4,15
4.	0,06450	0,1	0,23109	0,03096	0,06127	0,00323	-5,02
5.	0,08171	0,1	0,20220	0,03959	0,07835	0,00336	-4,11

Cînd DAP luată în lucru era purificată rezultatele obținute au fost următoarele:

1.	0,07845	0,1	0,20197	0,03966	0,07850	0,00050	+0,65
2.	0,09422	0,1	0,18118	0,04712	0,09326	0,00091	-1,02
3.	0,05860	0,1	0,27049	0,02919	0,05778	0,00082	-1,40
4.	0,08944	0,1	0,18529	0,04465	0,08837	0,00107	-1,20
5.	0,08918	0,1	0,18590	0,04446	0,08801	0,00117	-1,32

Din rezultatele obținute se constată că DAP poate fi dozată prin această metodă relativ expeditiv, cu o eroare de \pm 1-2% în cazul diaminei purificate. Metoda se poate executa numai în absența piperazinei.

3.4.2. Metoda volumetrică indirectă.

In cazul cînd se cunoaște cantitatea de NH₄SCN adăugată

în exces, SCN^- rămasă în soluție, după precipitarea diaminiei, poate fi dozat pe cale volumetrică după metoda Volhard.

M o d u l d e l u e r u : Proba de DAP luată în lucru (între 0,05 și 0,1 g) se introduce într-un balon cotat de 25 ml, se diluează cu 7-8 ml apă, se adaugă 0,5 g $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ și dintr-o biuretă 10 ml soluție NH_4SCN care conține 0,05 g/ml (preparată prin dizolvarea a 5 g NH_4SCN p.a. ad 100ml apă). Se aduce la pH aproximativ 4 apoi la semn. Se lasă în repaus 10-15 minute. Precipitatul verde-albastru se filtrează printr-un filtru uscat direct într-o biuretă uscată. Cu această soluție, care conține excesul de sulfocianură de amoniu se titrează după metoda Volhard în prezența alaunului feric ca indicator o cantitate cunoscută de AgNO_3 n/10 (10 ml) căreia după diluare i s-a adăugat 1 ml HNO_3 diluat.

Rezultatul este raportat la 25 ml (volumul balonului cotat). Scăzând apoi această cantitate din cantitatea totală de sulfocianură adăugată inițial se află cantitatea de SCN^- din complex. Din calcul se deduce apoi cantitatea de DAP luată în lucru.

1 mg NH_4SCN folosită 0,76307 mg DAP

F_{AgNO_3} n/10 = 1,023

Tabelul 3-2. Rezultatele obținute la dozarea DAP prin metoda volumetrică indirectă.

Nr.	DAP nepur. luat lucr.	Adăug. SCN	Adăug. AgNO_3	Folosit SCN ml	Folosit SCN g	Găsit DAP g	Eroare g	%
1.	0,07760	0,5	0,1738	4,85	0,09859	0,07524	0,00236	-3,14
2.	0,07560	0,5	0,1738	4,82	0,09609	0,07353	0,00227	-3,10
3.	0,07698	0,5	0,1738	4,84	0,09776	0,07460	0,00237	-3,18
4.	0,06227	0,5	0,1738	4,62	0,07860	0,05998	0,00229	-3,82
5.	0,10790	0,5	0,1738	5,37	0,13746	0,10490	0,00305	-2,91

Cind diamina luată în lucru era purificată rezultatele obținute au fost următoarele :

nr.DAP purif.	Adăug.	Adăug.	Folos.	Folosit	Găsit	Eroare	
luat lucr.	SCN	AgNO ₃	SCN	SCN	DAP	g	%
g	g	g	ml	g	g		
1. 0,09422	0,5	0,1738	5,15	0,12198	0,09309	0,00113	-1,22
2. 0,08422	0,5	0,1738	4,98	0,11007	0,08400	0,00022	-0,26
3. 0,10148	0,5	0,1738	5,28	0,13128	0,10019	0,00129	-1,18
4. 0,08973	0,5	0,1738	5,08	0,11676	0,08911	0,00062	-0,69
5. 0,10200	0,5	0,1738	5,31	0,13336	0,10178	0,00122	-1,20

Erorile, cu limitele la -1,5 % înregistrate pentru diamina purificată, denotă că metoda poate fi folosită cu succes fiind mai expeditivă decât metoda 1.

3.5. Studiul termogravimetric al compuşilor chelatici şi a sărurilor cu anioni complecşi.

O parte din compuşii noi sintetizaţi au fost supuşi unor cercetări termogravimetrice în vederea lămuririi compoziţiei lor. Am urmărit pe deoparte comportarea ligandului ca atare şi a complecşilor grupaţi pe cât era posibil după compoziţia lor.

Determinările au fost executate pe o termobalanţă cu regim de încălzire 5°/minut în intervalul 30 - 550°C.

DAP este stabilă doar pînă la 91°, pe cînd pierderea în greutate a complecşilor se manifestă abia peste 130°, permiţînd înregistrarea pierderii apei din molecule (127-200°C, cu excepţia com-

pusului IX care pierde prima moleculă de apă între 91-117°). Despre comportarea moleculelor de apă vom da detalii la studiul spectrelor în I.R. al acestor compuși (3.7.).

În toate cazurile apare un mic palier de 15-30° între 150-220°C care corespunde compusului lipsit de apă; urmează apoi o descompunere bruscă care corespunde ruperii legăturii N-NH₂ dintre azotul ciclului exociclic al moleculei ligandului. În unele cazuri acest fenomen are loc concomitent cu descompunerea în continuare a compuşilor. În toate cazurile se pot identifica între 410-500°C paliere care corespund descompunerii finale a ligandului. Urmează procese de descompunere mai mult sau mai puțin lente.

Final, din oxizii de metal obținuți direct sau abia după o calcinare ulterioară s-a putut verifica compoziția compusului respectiv.

În figura 3-1 sînt redată termogramele compuşilor I, II, V, VI care conțin apă, iar în figura 3-2 cele ale compuşilor III, IV fără apă și a ligandului ca atare.

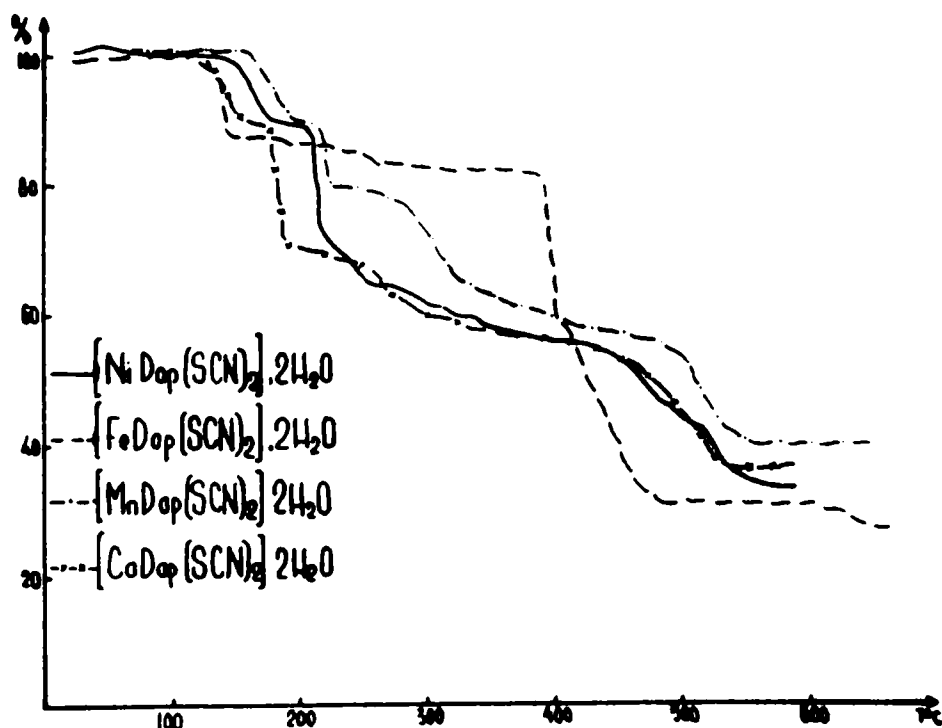
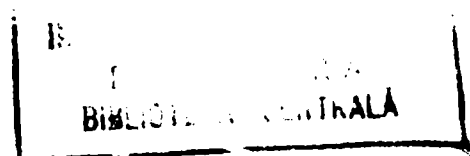


Figura 3 - 1 . Termogramele compuşilor I, II, V, VI.



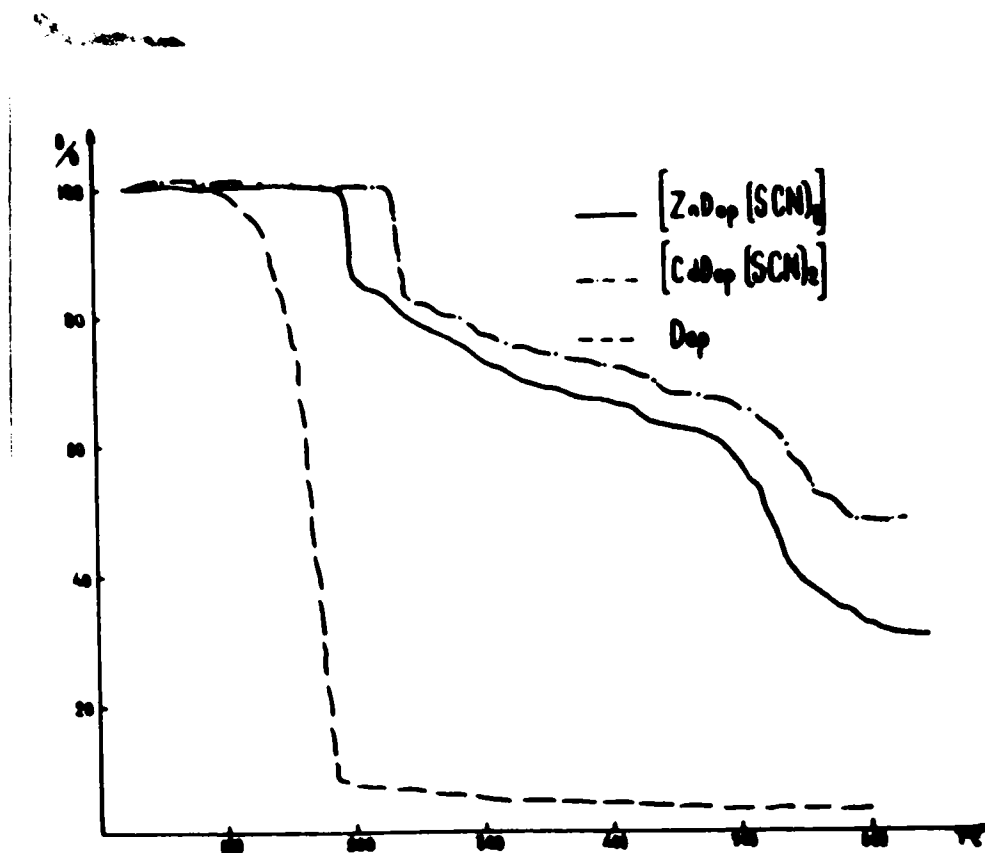


Figura 3 - 2 Termogramele compuşilor III,IV şi N,N'-diaminopiperazine.

Din termograme se constată că compuşii cu stratul d complet, deci fără efecte de stabilizare a cimpului de ligand, adică cel de Cd şi Zn au cea mai mare stabilitate termică, iar cea mai scăzută cel de Pd. Din figura 3-3 se constată că IX este compusul cel mai puţin stabil. Inceputul descompunerii sale se suprapune cu cel al

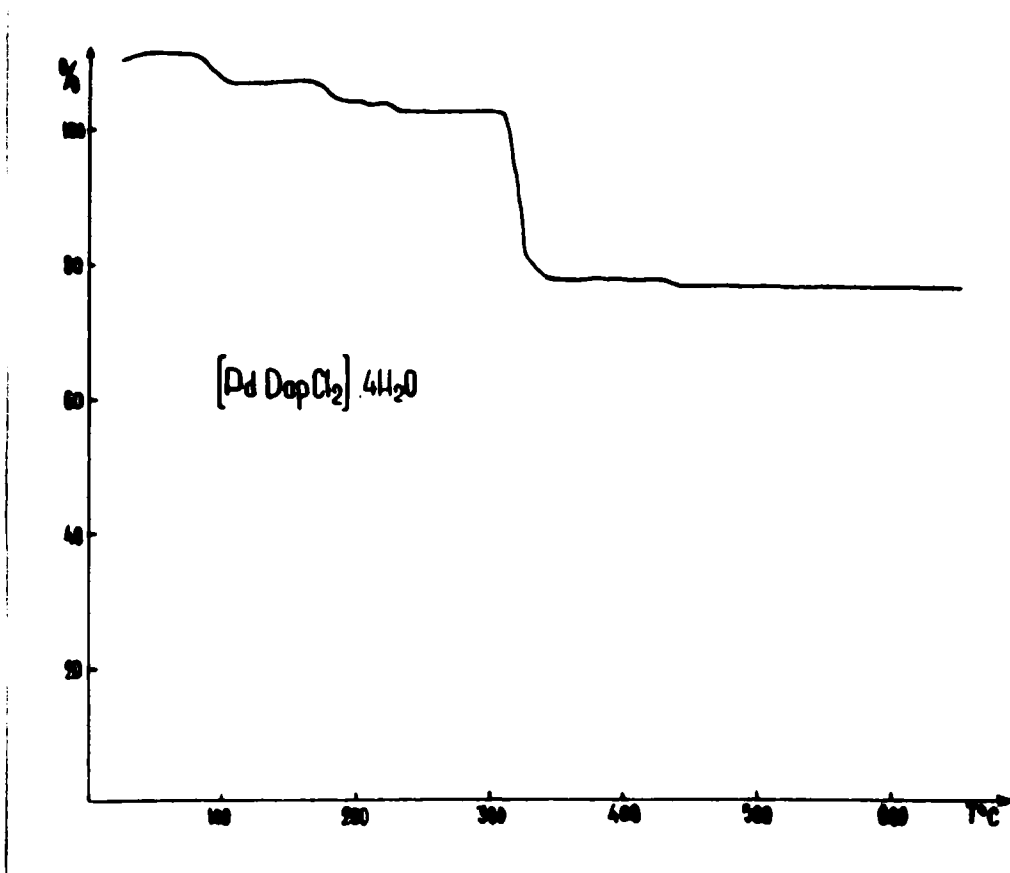


Figura 3 - 3 Termograma [PdDapCl₂] · 4H₂O

ligandului. La 91° începe în etape pierderea primelor două molecule de apă și anume, pînă la 278° (7,8 %) urmată de pierderea bruscă a celorlalte două între $312-325^{\circ}$. Apoi, începe imediat între $325-345^{\circ}\text{C}$ descompunerea unei părți din ligand, proces însă care se oprește, compusul format fiind încă stabil la 650°C .

Descompunerea termică a sărurilor cu anioni complecși (XII-XXIII) este în general mult mai lentă decît cea a compuşilor chelatici.

Compuşii cu formula generală $[\text{Me}^{\text{II}}\text{X}_4] \text{H}_2\text{Dap}$, după cum se vede din figura 3-4, încep să se descompună abia peste 155° .

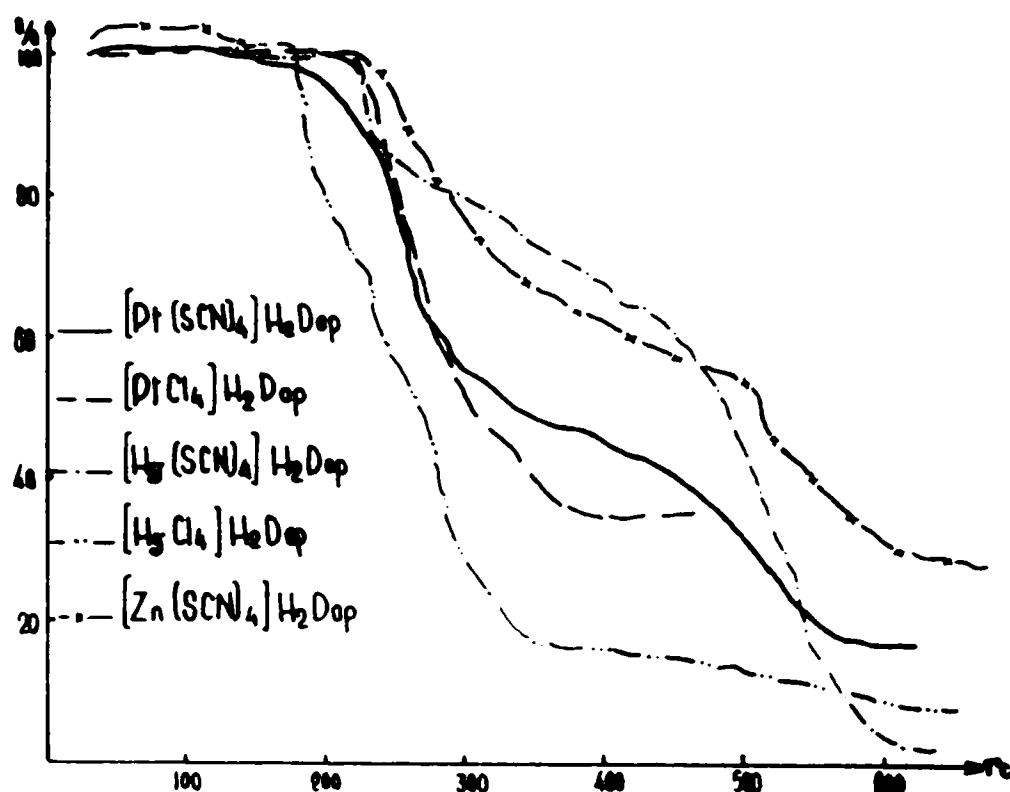


Figura 3 - 4 Comportarea termică a sărurilor cu anioni complecși cu formula generală $[\text{Me}^{\text{II}}\text{X}_4] \text{H}_2\text{Dap}$.

Procesele de pierdere a apei și de rupere a legăturii N-N din ligand se suprapun cu descompunerea în continuare a ligandului care este terminată în toate cazurile la 368° . Urmează descompunerea relativ lentă a compuşilor formați intermediar. Astfel, la 290° începe descompunerea $[\text{Pt}(\text{SCN})_2]$ (VIII) formată, la 450° a $[\text{Hg}(\text{SCN})_2]$ (XIV),

la 227° a $\text{HgCl}_2 \cdot 2\text{NH}_3$ (XV) ; se poate observa la compusul cu zinc (XIII) între $368-76^{\circ}$ descompunerea complexului de piperazină format intermediar iar la 512° descompunerea $\text{Zn}(\text{SCN})_2$ probabil formată.

În cazul derivaților de mercur procesul continuă cu volatilizarea lentă a mercurului.

În jur de 600° greutatea rămâne constantă cu excepția compusului $[\text{PtCl}_4]\text{H}_2\text{Dap}$ (XVII) la care greutatea devine constantă la 387° .

În cazul compuşilor $[\text{Me}^{\text{II}}\text{X}_4](\text{HDap})_2$, reprezentați în figura 3-5, care sînt stabili pînă la 100° se evidențiază paliere nete, corespunzătoare pierderii apei (în cazul compusului de bismut

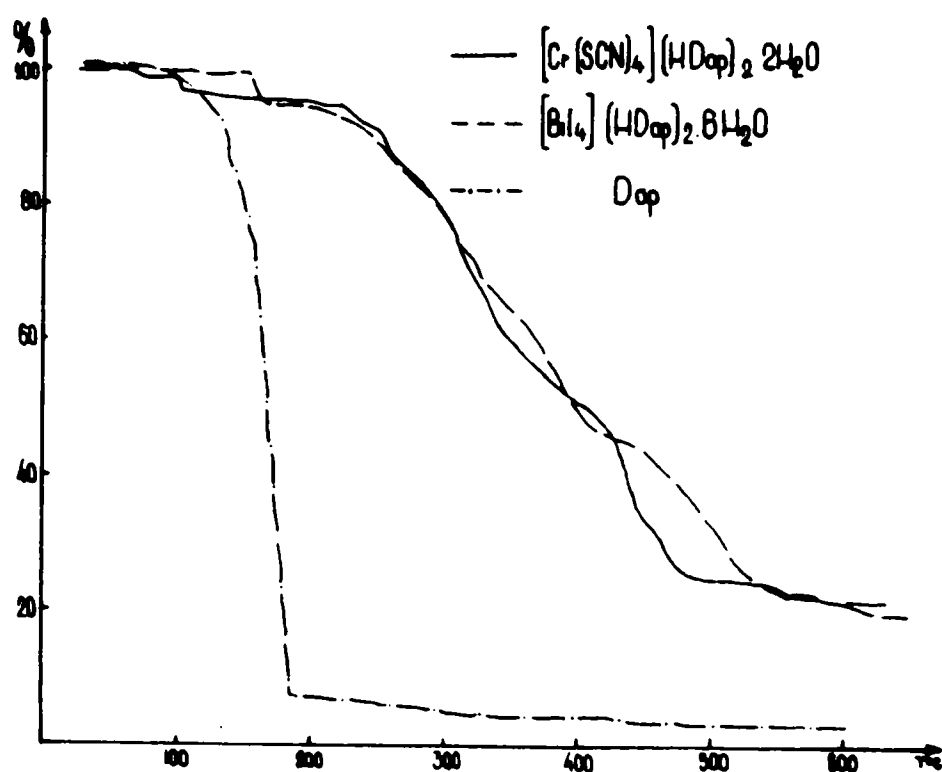


Figura 3 - 5 . Comportarea termică a derivaților de tipul $[\text{Me}^{\text{II}}\text{X}_4](\text{HDap})_2$.

(XXI) numai pentru primele 3 molecule de apă) și ruperii ligandului, legăturile N-N. Descompunerea ligandului este terminată în jur de 400° . Urmează, în continuare, un proces de descompunere relativ lentă. Din oxizii formați în jur de 620° se poate calcula procentul de metal care corespunde celui teoretic.

Compuşii XXII - XXIII, după cum se vede din figura 3-6,

sînt stabili pînă la 240° respectiv 120° cînd începe - mult mai brusc la compusul XXII - întîi ruperea legăturilor N-N și apoi des-

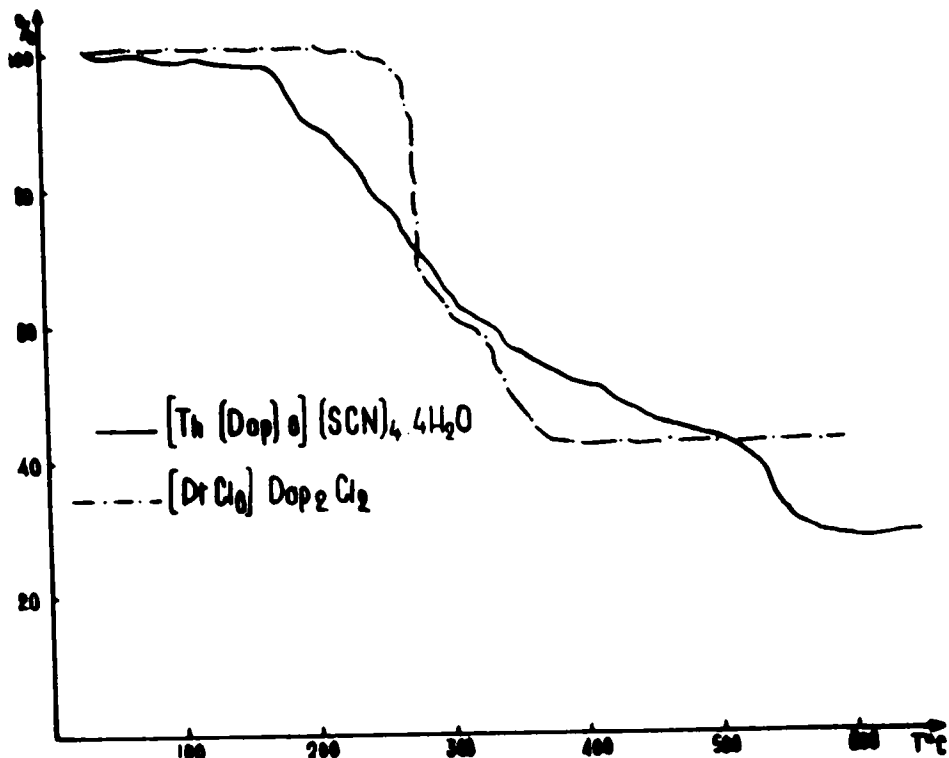


Figura 3 - 6 . Comportarea termică a compuşilor XXII și XXIII.

compunerea ligandului terminată la 280° respectiv 535°. In ambele cazuri, urmează o descompunere relativ lentă putîndu-se calcula în final din $(NH_4)_2 PtCl_4$ respectiv ThO procentul de metal din complex, procent care concordă cu cel teoretic.

Vom da mai jos un exemplu de verificare a structurii chimice, respectiv a procentului de metal din complex, din rezidiul obţinut la degradarea termică a compuşului respectiv.

In cazul compuşului de bismut (figura 3-5) rezidiul cîntărea 0,0214 g. Din substanţa luată în lucru - 0,100 g , s-a calculat $Bi_2O_3 = 19,20 \% Bi$ (teoretic 19,74 %). Eroare determinării termogravimetrice este 2,8 % (se încadrează în limitele admise în general pentru aceste determinări. Trebuie să menţionăm că și termobalanţa Laboratorului de Chimie Fizică unde s-a lucrat este construită cu mijloace proprii).

3.6. Spectrele de absorbție în vizibil și ultraviolet.

Pentru a aduce o dovadă în sprijinul ipotezei noastre că DAP trebuie considerată un ligand bidentat care pare în complexii săi metalici sub formă de baie sau de scaun, am studiat spectrele de absorbție în domeniul $200 - 800 \text{ cm}^{-1}$ ale N,N'-diaminopiperazinei ca atare și la diverse pH-uri precum și spectrele în vizibil și ultraviolet ale complexilor săi de tipul $[\text{Me}^{\text{II}}\text{DapX}_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ și de tipul $[\text{Me}^{\text{II-III}}\text{X}_4](\text{H}_2\text{Dap})_n$.

Am lucrat în soluții apoase (apă bidistilată) sau în alcool 96 %, la un spectrofotometru "Unicam S.P. 800".

3.6.1. Spectrele în vizibil.

Interpretarea spectrelor în vizibil ale complexilor metalici ai N,N'-diaminopiperazinei descriși anterior, ne-au dus la următoarele concluzii.

Dacă cationul central are nivele d parțial ocupate, vor apărea benzi în vizibil cu $\epsilon \lesssim 100$ - tranziții dd' . Câmpul liganzilor fiind de o simetrie destul de scăzută, vor exista mai multe dd care prin contopire pot da o singură bandă. Este de așteptat absorbție în vizibil la Co^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Pd^{2+} , Pt^{2+} și Cr^{3+} , în schimb ^{nu} la Zn^{2+} , Cd^{2+} , Hg^{2+} precum și la Cu_2^{2+} , ceea ce în ultimul caz se datorește probabil unei legături intermetalice.

În tabelul 3-3 sînt redată valorile extincțiilor molare pentru spectrele în vizibil ale complexilor metalici ai DAP.

T a b e l u l 3 - 3 . Valorile în vizibil ale complexilor de DAP

	conc.		ξ		
	$M \times 10^4$	λ_{max}	ϵ_{max}	λ_{min}	ϵ_{min}
$[\text{NiDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	34,411			604	3,197
$[\text{FeDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	16,440			798	36,496
$[\text{Co}(\text{SCN})_4] \text{H}_2\text{Dap}$	35,370	469	9,824	602	2,473
$[\text{PdCl}_4] \text{H}_2\text{Dap}$	3,831			802	107,660
$[\text{PtCl}_6\text{Dap}_2] \text{Cl}_2$	14,710			602	6,799

3.6.2. Spectrele în ultraviolet.

N,N'-diaminopiperazina are două benzi de absorbție în ultraviolet la lungimea de undă $\lambda = 305 \text{ nm}$ ($\epsilon = 200$) și $\lambda = 215 \text{ nm}$ ($\epsilon = 400$) într-o soluție de pH 6,5. Într-o soluție de acid clorhidric concentrat, intensitatea benzilor scade și se deplasează la 327nm respectiv 208 nm.

Pentru lămurirea acestor deplasări spectrale, în cele ce urmează se vor prezenta în linii mari unele rezultate ale studiilor cantitative. Pentru caracterizarea moleculei DAP în mediu neutru și acid s-a folosit teoria orbitalelor moleculare, iar evaluarea elementelor de matrice s-a făcut cu aproximația Helmholtz-Welfsberg [159]. Dintre orbitalele atomice s-au luat în considerare cele 2s și 2p ale atomilor de C și N și 1s a atomului de hidrogen. Integralele de suprapunere folosite sînt cele date în literatură pentru stări hibride sp^3 [81], precum și potențialele de ionizare ale acestor stări [82] și datele cristalografice (distanțele inter-

atomice) 153 .

Molecula de DAP face parte din grupul de simetrie C_{2h} (figura 3 - 7). Din tabelul 3 - 4 se constată repercursiunile o-p rațiilor de simetrie asupra orbitalelor atomice hibride ale atomilor de N și C și asupra orbitalelor 1s ale atomilor de H. Fiecare set de orbitale care se amestecă formează baza unei reprezentări reductibile ale grupului de simetrie C_{2h} . După descompunerea acestor reprezentări reductibile s-a efectuat clasificarea orbitalelor de simetrie după reprezentările ireductibile ce apar în tabelul 3-4.

Se vede foarte ușor din examinarea tabelului 3-5 (pagina 98) că orbitalele atomice hibride se suprapun în așa fel că dau naștere numai la orbitale moleculare bicentrate, orbitalele multicentrate delocalizate nefiind prezente. Acest lucru simplifică mult calculele deoarece determinantul secular al sistemului se blochează astfel că ordinul maxim al fiecărui bloc va fi doi. Problema aflării nivelelor energetice se reduce deci la rezolvarea unor ecuații de gradul doi.

Intensitatea și poziția benzilor de absorbție ale DAP comparată cu spectrul dimetilhidrazinei simetrice ($CH_3-NH-NH-CH_3$, $\lambda = 245$ nm, $\epsilon \approx 100$) [160] sugerează, că am avea de-a face cu tranziții între nivelele energetice ale orbitalelor moleculare ale legăturii N-N.

În continuare, se vor prezenta rezultatele calculelor de orbitale moleculare referitoare la această parte a moleculei de N,N'-diaminopiperazină.

tabelele 3-6 și 3-7 sînt redată valorile inițiale

	POTENTIAL DE IONIZARE (e.v)	INTEGRALA DE SUPRAPUNERE	INTEGRALA DE REZONANȚĂ (e.v)	F
C	14,61			
		0,096		
N (1)	18,93			
		0,388	-10,064	1,34
N (2)	18,93			
		0,300	-9,3	
H	13,65			

Tabelul 3-6 .Valorile potențialelor de ionizare, a integralelor de suprapunere și

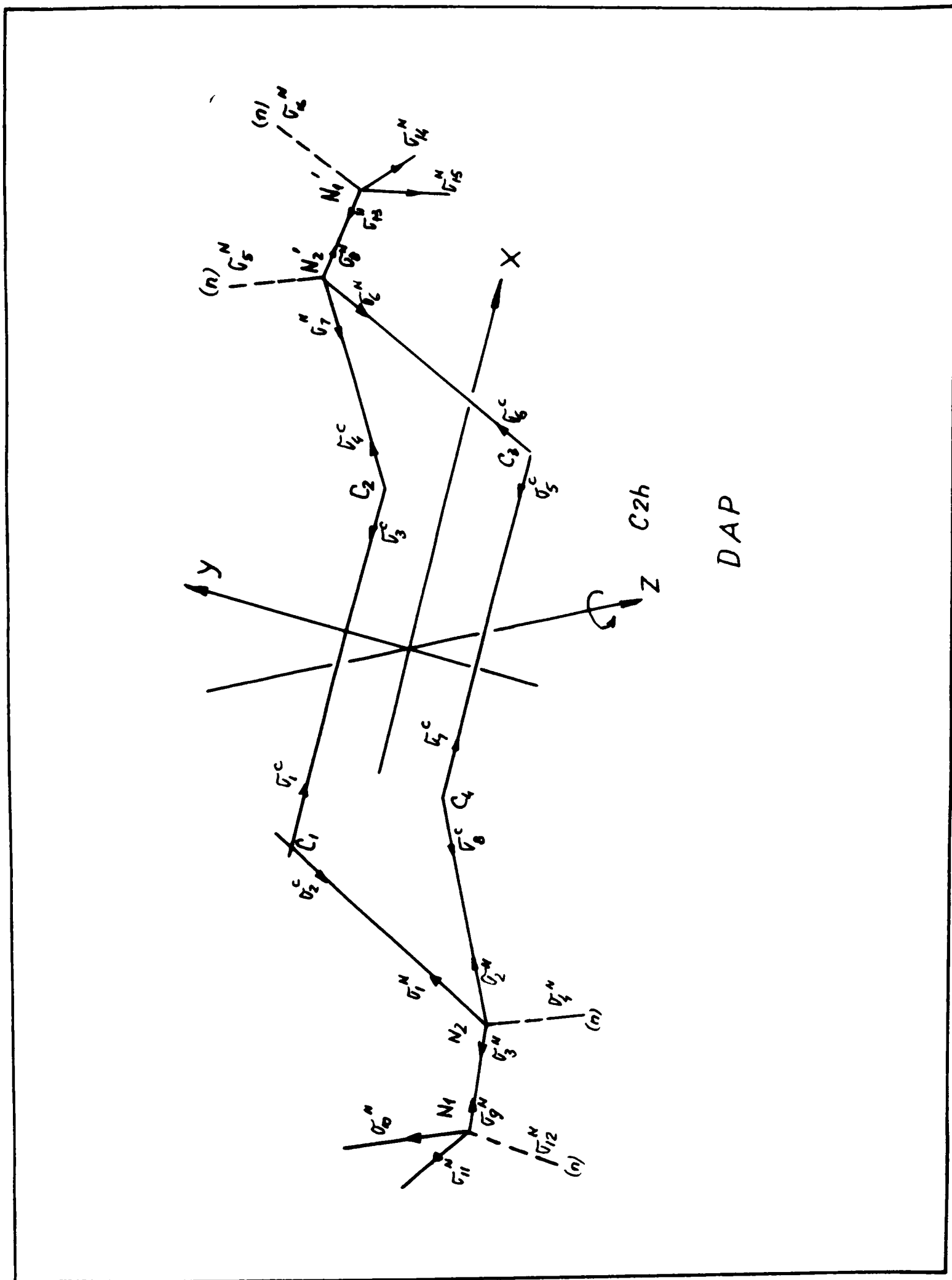


Figura 3-7. Molecula de N,N'-diaminopiperazină aparținând grupului de simetrie C_{2h}.

C_{2h}	E	C_2	σ	A_g
A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
B_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
B_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
Γ	4	0	0	0
A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
B_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
B_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
Γ	4	0	0	0
A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
B_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
B_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
Γ	2	0	0	2
A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
B_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
B_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
Γ	2	0	0	2
A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
B_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
B_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
Γ	4	0	0	0
A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
B_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
B_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
Γ	2	0	0	2
A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
B_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
B_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
Γ	2	0	0	2
A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
B_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c	A_g^c
A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
B_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c	A_u^c
Γ	4	0	0	0

$A_g + B_g + A_u + B_u$

$A_g + B_g + A_u + B_u$

$A_g + B_u$

$A_g + B_u$

$A_g + B_g + A_u + B_u$

$A_g + B_u$

$A_g + B_g + A_u + B_u$

T a b e l u l 3 - 4 . Repercursiunile operațiilor de simetrie asupra orbitalelor atomice hibride ale atomilor de N și C și asupra orbitalelor $1s$ ale atomilor de H.

Γ	C	N
A_g	$\psi_1^c + \psi_3^c + \psi_5^c + \psi_7^c$ $\psi_2^c + \psi_4^c + \psi_6^c + \psi_8^c$	$\psi_3^N + \psi_8^N \quad ; \quad \psi_4^N + \psi_{13}^N$ $\psi_1^N + \psi_7^N + \psi_6^N + \psi_2^N$ $\psi_4^N + \psi_5^N$ $\psi_{12}^N + \psi_{16}^N$ $\psi_{11}^N + \psi_{15}^N + \psi_{14}^N + \psi_{10}^N$
B_g	$\psi_1^c + \psi_5^c - \psi_3^c - \psi_7^c$ $\psi_2^c - \psi_4^c + \psi_6^c - \psi_8^c$	$\psi_1^N - \psi_7^N + \psi_6^N - \psi_2^N$ $\psi_{11}^N - \psi_{15}^N + \psi_{14}^N - \psi_{10}^N$
A_u	$\psi_1^c + \psi_3^c - \psi_5^c - \psi_7^c$ $\psi_2^c + \psi_4^c - \psi_6^c - \psi_8^c$	$\psi_1^N + \psi_7^N - \psi_6^N - \psi_2^N$ $\psi_{11}^N + \psi_{15}^N - \psi_{14}^N - \psi_{10}^N$
B_u	$\psi_1^c - \psi_3^c - \psi_5^c + \psi_7^c$ $\psi_2^c - \psi_4^c - \psi_6^c + \psi_8^c$	$\psi_1^N - \psi_7^N - \psi_6^N + \psi_2^N$ $\psi_3^N - \psi_8^N \quad ; \quad \psi_9^N - \psi_{13}^N$ $\psi_4^N - \psi_5^N$ $\psi_{12}^N - \psi_{16}^N$ $\psi_{11}^N - \psi_{15}^N - \psi_{14}^N + \psi_{10}^N$

T a b e l u l 3 - 5 Clasificarea orbitalilor de simetrie a moleculei de DAP după descompunerea reprezentărilor ireductibile.

de rezonanță ale moleculei de DAP. cu ajutorul cărora s-au efectuat calculele, respectiv valorile obținute.

	CALCULAT		EXPERIMENTAL	
	$\lambda_i(m\mu)$	$\lambda_e(m\mu)$	$\lambda_i(m\mu)$	$\lambda_e(m\mu)$
Dop	306	214,2	305	215
$(H_2Dop)^+$	326	205	327	208

T a b e l u l 3 - 7 . Valorile lungimilor de undă calculate și găsite experimental pentru molecula de DAP și $[H_2DAP]^{2+}$

După cum se constată din tabelul 3-7. valorile lungimilor de undă obținute în urma calculelor concordă destul de bine cu datele experimentale.

Valoarea integralelor de rezonanță s-a calculat cu ajutorul aproximației Helmholtz-Wolfsberg :

$$H_{ij} = \frac{H_{ij} + H_{jj}}{2} F \cdot G_{ij}$$

unde constanta empirică F corespunde în cazul nostru , al spectrului experimental al DAP, la 1,34.

Figura 3-8 (pagina 100) dă explicația deplasării liniilor spectrale în urma acțiunii mediului acid asupra DAP. În prima parte I a figurii se reprezintă formarea orbitalelor moleculare de legătură, de antilegătură și de nelegătură între atomii de N(1) și N(2) (între atomii N(1') și N(2') se formează orbitale similare). Deoarece atât atomul de azot N(1) cât și atomul N(2) au câte o orbitală neparticipantă la legătură, gradul de degenerare al nivelului de nelegătură este doi. Cifra (2) din partea I a figurii 3-8 corespunde gradului de degenerare al orbitalei moleculare de nelegătură. Cele două maxime de absorbție corespund tranzițiilor $n\sigma^*$ și $\sigma\sigma^*$. Tranziția $\sigma\sigma^*$ este destul de probabilă, fiind o tranziție în-

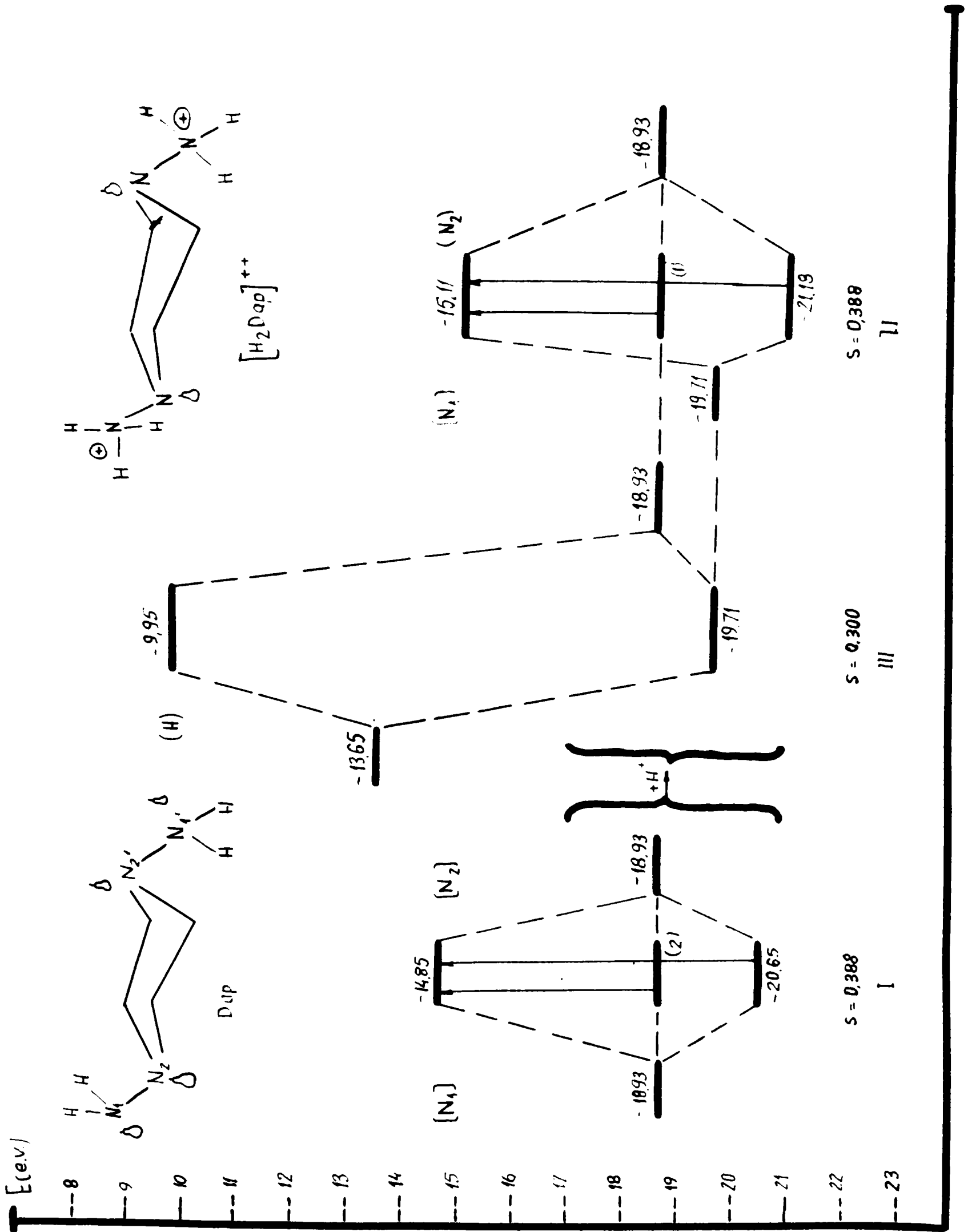


Figura 3-8. Valorile nivelelor energetice pentru molecula de N,N' -diaminopiperazină.

tre orbitalele de simetrie g și u (tranziție $g \longrightarrow u$).

În mediu acid se leagă câte un proton la orbitalele de nelegătură ale atomilor de azot $N(1)$ și $N(2')$. Formarea acestei legături mărește potențialul de ionizare al orbitalelor atomice ale azotului care participă la formarea legăturilor $N-N$. Nivelul energetic al orbitalei atomice a azotului coboară pînă la nivelul energetic al orbitalei de legătură azot-hidrogen ($-19,71$ eV), nivelul orbitalei atomice a celuilalt atom de azot (N_2) rămînînd neschimbat ($-18,93$ eV). Presupunînd în primă aproximație că integrala de suprapunere azot-azot nu se schimbă ($0,388$), s-au calculat nivelele orbitalelor de legătură și antilegătură azot-azot. Azotul $N(2)$ mai posedă și o orbită de nelegătură ce se vede pe porțiunea II a figurii 3-8. După cum se vede din figură, lungimile de undă ale celor două tranziții se schimbă astfel: tranziția cu lungime de undă mai mare se deplasează spre regiuni cu lungimi de undă mai mari, în timp ce cealaltă tranziție se deplasează spre lungimi de undă mai mici. S-a obținut astfel justificarea teoretică a fenomenului de deplasare spectrală în mediu acid.

În figura 3-9 se redau spectrele în U.V. ale diaminopiperazinei, iar în tabelul 3-8 valorile extincțiilor molare ale spectrelor DAP la diverse pH-uri.

T a b e l u l 3 - 8 . Valorile extincțiilor molare ale spectrelor în U.V. ale N,N' -diaminopiperazinei la diverse pH-uri.

D A P	pH	$\epsilon \times 10^2$					
		λ_{1max}	ϵ_{1max}	λ_{2max}	ϵ_{2max}	λ'_{1max}	ϵ'_{1max}
Sol. A	4,79 M HCl	208	3,219	327	0,634	256	0,464
Sol. B	0,47 M HCl	203	3,060	334	2,040		

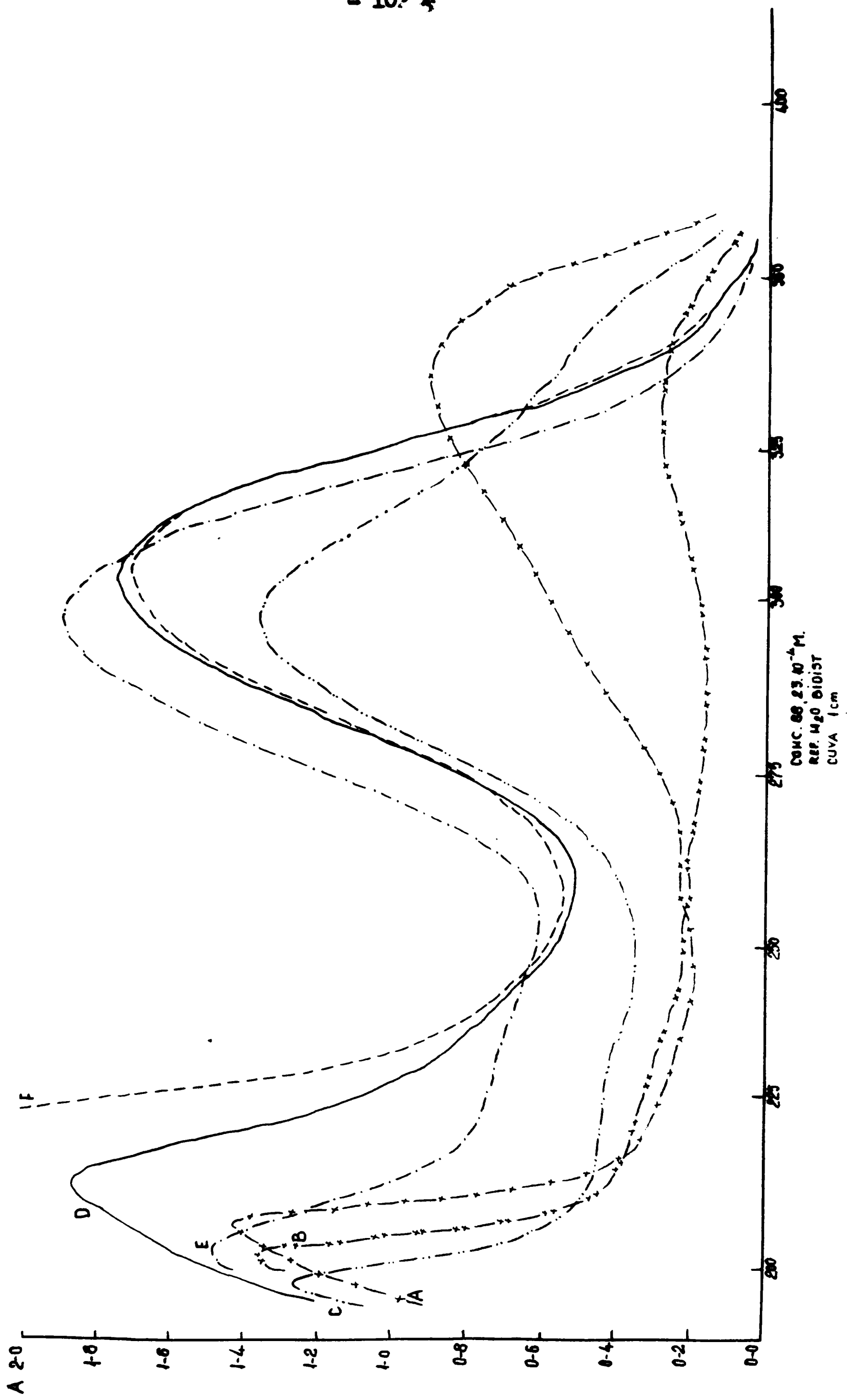
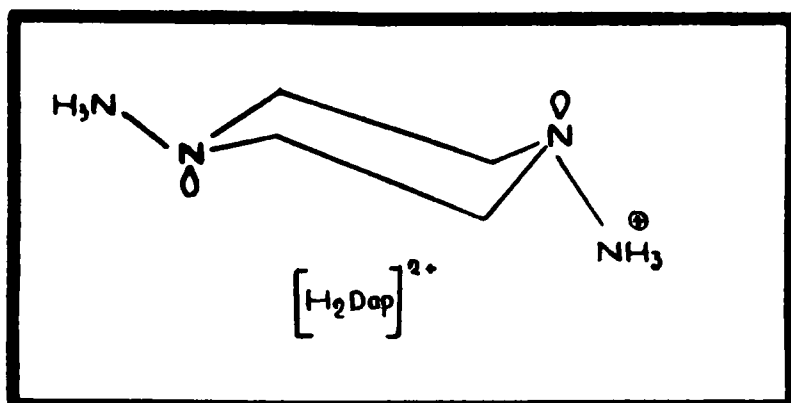


Figure 3-9. Spectrode DAP-lui

D A P	pH	$\epsilon \times 10^2$			
		λ_{max}	ϵ_{1max}	λ_{2max}	ϵ_{2max}
Sol. C	0,04 M HCl	199	2,833	298	3,071
Sol. D	6,5	214	4,120	304	4,853
Sol. E	4,5	203	3,355	298	4,251
Sol. F	1,401 M NaOH	220	4,234	304	2,017
Sol.DAP	8,45	215	2,470	305	1,970

Deoarece tranzițiile mediului neutru dispar în mediu acid, este foarte probabil că în mediu acid molecula este biprotonată adică, are structura :



Faptul că distanța între cele două centre de protonare ale moleculei este mare și efectul de ecranare al protonului legat nu se transmite pînă la celălalt capăt al moleculei este demonstrat o dovadă în favoarea structurii $[H_2Dap]^{2+}$.

În complexii metalici cele două benzi ale DAP se reîntînesc, în general, fiind deplasate hipocrom în special prima bandă ($\lambda = 250, 290 \text{ nm}$). Dap în acest caz va avea probabil forma bazei, cationul central fiind coordonat la doi atomi de azot ($N(2), N(2')$).

Din figura 3-10 (pagina 104) se constată că la fiecare legătură N-N cite o pereche de electroni neparticipanți se află în

câmpul pozitiv al Me^{n+} , deci necesită o energie mai mare pentru exci-

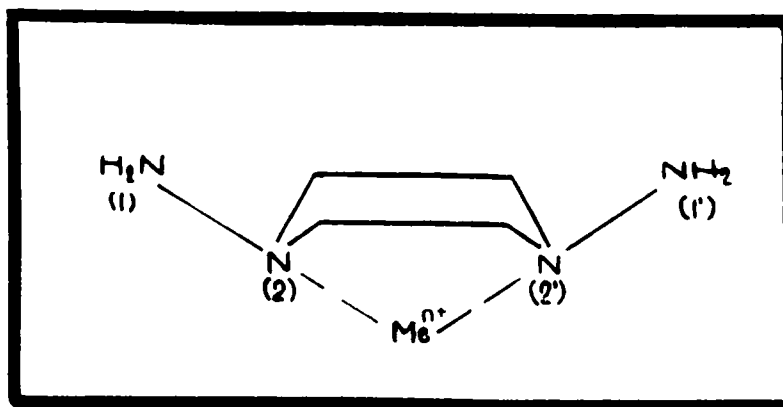


Figura 3 - 10. Diaminopiperazina - forma bidentată

te. Efectul de scădere al energiei asupra orbitalei atomului de N implicată în legătura N-N va fi mai mic, distanța între Me^{n+} și N fiind mai mare decât între H^+ și N.

Situația va fi asemănătoare cu cea din figura 3-8 partea I, unde însă și nivelul de nelegitură este coborât (nu însă până la -19,71 eV). Din această cauză tranziția $n\sigma^*$ cu lungime de undă mai mare, se va deplasa spre lungimi de undă mai mici (dar în nici un caz nu coboară până la lungimea inițială mai mică a tranziției $\sigma\sigma^*$).

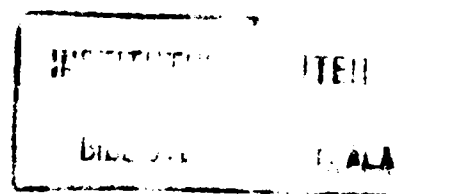
Astfel, lungimea de undă a tranziției $\sigma\sigma^*$ în primă aproximație rămâne neschimbată în timp ce tranziția $n\sigma^*$ suferă un efect hipocrom în concordanță cu spectrul experimental.

În tabelul 3-9 sînt redată valorile experimentale ale extincțiilor molare pentru compuşii metalici ai DAP.

Aceste studii asupra spectrelor în vizibil și U.V. ale complexilor de diaminopiperazină constituie obiectul comunicării 3 din lucrarea "Complexi metalici de N,N'-diaminopiperazină" aflată sub tipar la "Revue Roumaine de Chimie". [196]

Tablul 3-9. Valorile extincțiilor molare pentru spectrele în U.V. ale compuşilor metalici de N,N'-diaminopiperazină

Compusul	Conc. M x 10 ⁴	$\epsilon \times 10^{-2}$					
		λ_1 max	ϵ_1 max	λ_2 min	ϵ_1 min	λ_2 max	ϵ_2 max
[CoDap(SCN) ₂].2H ₂ O	3,8932	220	33,064	262	8,219	276	9,503
[NiDap(SCN) ₂].2H ₂ O	3,9349	221	42,695	263	1,969	289	2,604
[MnDap(SCN) ₂].2H ₂ O	7,3790	199	78,596	260	10,974	275	12,467
[FeDap(SCN) ₂].2H ₂ O	2,9350	218	55,583	265	7,409	278	7,579
[ZnDap(SCN) ₂]	3,4050	219	47,640	269	1,471	291	2,573
[CdDap(SCN) ₂]	6,0430	224	31,382	262	3,450	281	4,270
[CuDapBr ₂].2H ₂ O	1,9340	208	41,255	233	20,495	246	21,910
[PdDapCl ₂].4H ₂ O	6,3270	200	82,230	217	40,300	257	95,620
[PdDapBr ₂].2H ₂ O	5,3300	202	48,730	215	17,990	218	19,119
[Hg(SCN) ₄]H ₂ Dap	2,1190	289	8,256				
[HgCl ₄]H ₂ Dap	0,8220	218	359,910	268	44,380		
[Zn(SCN) ₄]H ₂ Dap.2H ₂ O	3,313	217	99,450	261	7,330	277	9,266
[Co(SCN) ₄]H ₂ Dap	33,3700	224	50,890	268	3,958	283	4,240
[PtCl ₄]H ₂ Dap	3,8710	220	121,400				
[PtCl ₆ Dap ₂]Cl ₂	1,918	207	401,420	234	71,680	261	291,950
[Th(Dap) ₆ (SCN) ₄].4H ₂ O	1,72	217	196,650	256	47,430	294	128,390
[BiJ ₄](HDap) ₂ .6H ₂ O	0,1197	218	598,210	266	249,260	290	531,700



3.7. Spectroscopia de absorbție în I. R.

Pe baza analizelor chimice, a cercetărilor termogravimetrice, studiului spectrelor de absorbție în vizibil și U.V. a celor 23 compuși metalici ai N,N'-disminopiperazinei sintetizați de noi, am presupus existența a două tipuri de compuși coordinativi. Pentru a avea o dovadă în plus în sprijinul afirmațiilor noastre am studiat și spectrele de absorbție în I.R. pentru majoritatea compuşilor sintetizați și pentru baza liberă.

Spectrele au fost executate în pastilă de bromură de potasiu în concentrație de 1% pe un aparat de tip U.R.-10 Karl Zeiss Jena.

3.7.1. Baza liberă și săruri cu anioni complecși.

Spectrul în I.R. al bazei libere, DAP, a fost executat în vederea elucidării spectrelor complecșilor. În spectrul bazei libere s-au recunoscut vibrațiile de valență N-H printr-un grup de benzi în domeniul $3400 - 3120 \text{ cm}^{-1}$. Acest domeniu corespunde în general vibrațiilor de valență NH $161-164$ și a fost recunoscut și în cazul hidrazinei și a derivaților săi metilați [165 - 167]. Benzile 3180 și 3120 cm^{-1} reprezintă fără îndoială un asociat, iar cele cu frecvență superioară corespund grupărilor $-\text{NH}_2$ libere sau mult mai slab asociate.

Prin protonare se observă dispariția grupului de benzi de mai sus și apar alte benzi (două) situate la frecvențe mult mai joase și anume $2600-2700 \text{ cm}^{-1}$ și $2950-3090 \text{ cm}^{-1}$. Acestea din urmă corespund în general celor cunoscute pentru sărurile primare de amoniu în care pozitivarea atomului de azot determină scăderea considerabilă a frecvenței de valență NH [168 - 171].

Rezultă că protonarea a avut loc la azotul neimplicat în ciclul piperazinic.

Vibrațiile de deformare caracteristice pentru $-NH_2$ din amine [161 - 164] și hidrazine 165 - 167 care apar în jur de 1600 cm^{-1} se regăsesc în cazul DAP sub forma unui dublet la $1630 - 1640\text{ cm}^{-1}$. Se știe [168 - 171] că transformarea grupării $-NH_2$ în gruparea $-NH_3^+$ duce la apariția a două benzi caracteristice unor vibrații de deformare simetrice în jur de $1580 - 1600$ și a unor benzi antisimetrice în jur de $1500 - 1450\text{ cm}^{-1}$. De fapt, și în cazul sărurilor cu anioni complecși $[Me^{II-III}X_n] (H_2Dap)_n$ se pot identifica două benzi intense în aceste domenii. În același timp se observă și vibrația de legănare NH_3^+ în jur de $1160 - 1190\text{ cm}^{-1}$ [168, 169]. Se confirmă, deci și pe această cale protonarea la azotul exociclic.

În spectrul N,N' -diaminopiperazinei, banda intensă cu număr de vibrație 1120 cm^{-1} se atribuie vibrațiilor de valență C-N, ea găsindu-se într-un domeniu admis în general pentru astfel de vibrații și având o intensitate importantă [161 - 164]. Această bandă a putut fi observată și în sărurile cu anioni complecși la o frecvență ceva mai coborâtă, în jur de 1080 și 1095 cm^{-1} , fapt care este de altfel în conformitate cu datele din literatură [168-169].

În figura 3-11 (pagina 108) este redat spectrul I.R. al DAP și ca exemplu spectrul I.R. a doi compuși cu anioni complecși.

În tabelul 3-10 (pagina 109), sînt cuprinse toate datele, inclusiv benzile caracteristice pentru vibrațiile de valență și de deformare ale grupării $-CH_2-$ în domeniile de altfel bine cunoscute [161 - 164].

Este de remarcat faptul că vibrațiile de valență din DAP ale grupelor $-CH_2-$ atât cele simetrice cît și cele nesimetrice apar sub formă de dublete în jur de 2830 și 2900 respectiv $2960 - 2940\text{ cm}^{-1}$. Aceste dublete se pot identifica și în cazul sărurilor

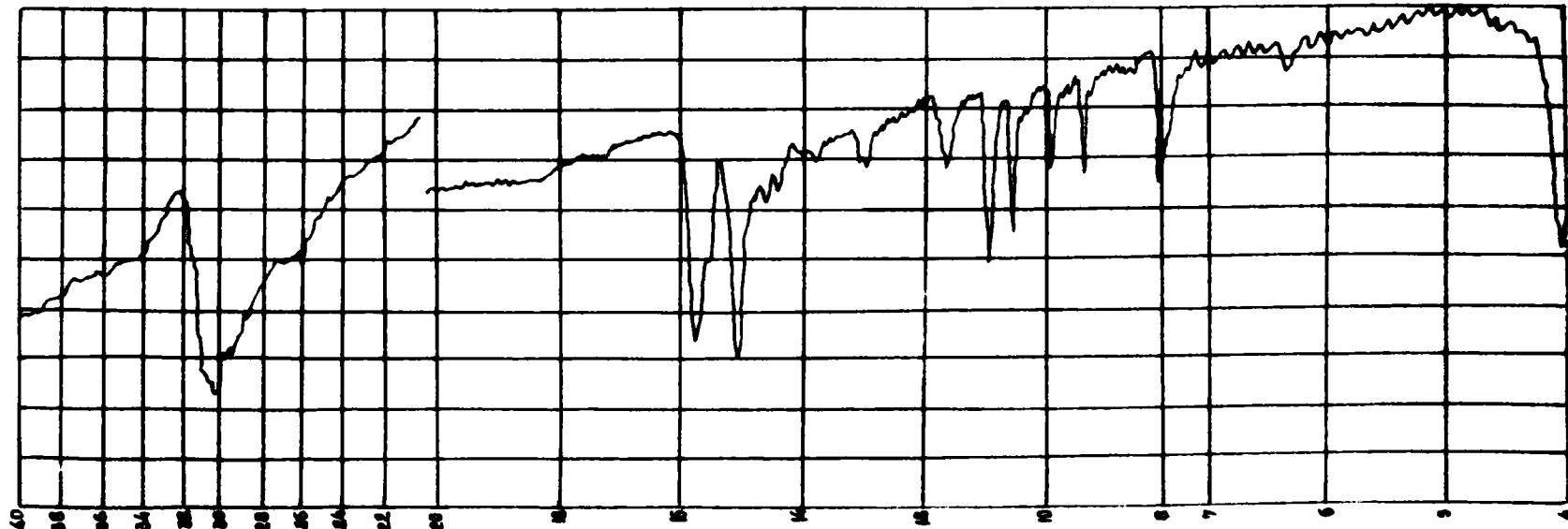
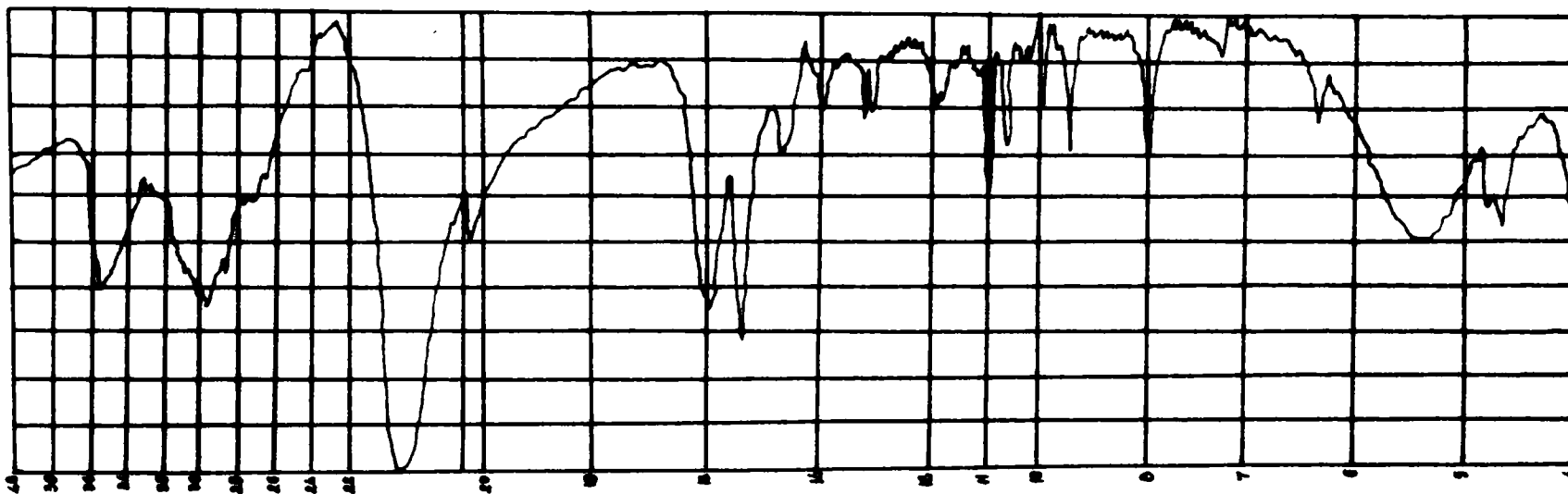
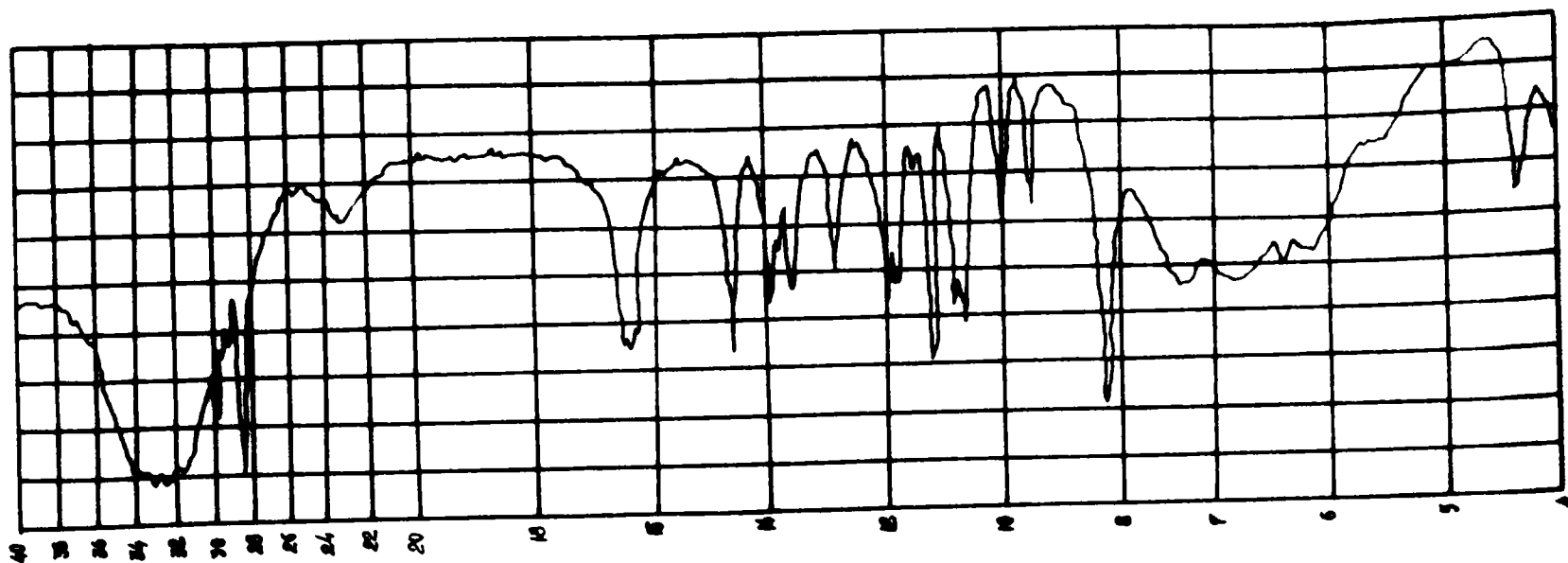


Figura 3 - 11 . Spectrele I.R. ale N,N'-diaminopiperazinei,
 $[Zn(SCN)_4]H_2Dap$, $[HgCl_4]H_2Dap$

$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \quad \\ \text{H}_2\text{N-N} \quad \text{N-NH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2\text{-CH}_2 \end{array}$	3400	3280							2900	2960									
	3180	3120	3240	820	1640	1120	2830	2940	2940	1460	1280	1350	940	1000	1070	1080			
[CoDap(SCN) ₂]·2H ₂ O	3145	3100	3200	800	1600	1220	2880	2940	2940	1460	1290	1350	940	1000	1070	1080			
[NiDap(SCN) ₂]·2H ₂ O	3145	3250	3200	805	1600	1230	2880	2940	2940	1460	1290	1350	940	990	1070	1080			
[CdDap(SCN) ₂]	3150	3140	3215	770	1600	1210	2860	2940	2880	2940	1230	1330	930	990	1070	1080			
[ZnDap(SCN) ₂]	3180	3120	3210	830	1580	1120	2860	2940	2900	2960	1230	1340	960	1000	1070	1080			
[MnDap(SCN) ₂]·2H ₂ O	3125	3100	3210	800	1605	1215	2880	2940	2910	2960	1290	1350	940	1000	1070	1080			
[FeDap(SCN) ₂]·2H ₂ O	3130	3245	3205	800	1600	1220	2880	2930	2910	2970	1290	1350	930	990	1070	1080			
[PdDapBr ₂]·2H ₂ O	3150	3050	795	1590	1120	2850	2850	2935	2980	1460	1280	1320	**	990	1040				
[PdDapCl ₂]·4H ₂ O	3120	3020	790	1590	1225	2850	2850	2980	2850	2980	1460	1330	930	990	1040				

** - eerenat

cu anioni complecși în domenii asemănătoare.

Vibrațiile de deformare ale grupării $-CH_2-$ precum și vibrațiile de schelet au fost identificate în domenii care sînt bine cunoscute pentru ciclurile saturate de șase atomi, de exemplu - piperazină [172], ciclohexan, piperidină, tetrahidropiran [173], 1,4-dioxan [174], etc.

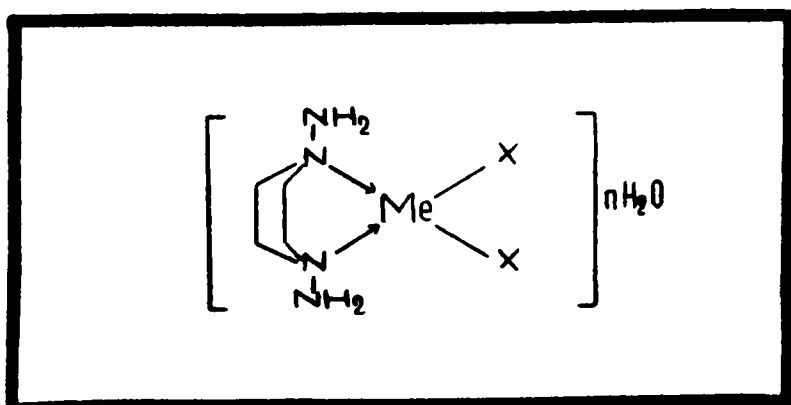
3.7.2. Complecși de tip chelatic.

La interpretarea spectrelor I.R. ale compușilor de tipul $[Me^{II}DapX_2]$ se regăsesc aproape nemodificate benzile DAP indicate mai sus. Numai în mică măsură sînt deplasate vibrațiile grupării $-NH_2$ de valență și deformare precum și vibrația de valență C-N. Dacă coordinarea metalului s-ar fi făcut prin N-exociclic, apariția unei sarcini pozitive la acesta ar fi trebuit să producă modificări foarte importante în benzile caracteristice grupării $-NH_2$, ca și cele întîlnite în cazul compușilor $[Me^{II-III}X_4] (H_2Dap)_n$.

Singura cale posibilă de complexare fără o afectare prea importantă a spectrului este fără îndoială cea prin atomii de azot din ciclu ca purtători de proton.

Se înțelege că această complexare va trebui să aibă totuși mici repercursiuni asupra vibrațiilor grupărilor învecinate $-NH_2$ și C-N, așa cum s-a arătat mai sus.

Din toate observațiile făcute, deducem că la formarea compușilor de tipul $[Me^{II}DapX_2]$, diaminopiperazina funcționînd ca ligand bidentat trebuie să adopte o conformație baie conform schemei alăturate :



Stabilitatea compuşilor indică deasemenea existenţa unui ciclu chelatic de 5 atomi , mai ales prin faptul că ciclul este saturat [175] .De altfel, afirmaţia noastră concordă cu comportarea piperazinei şi a derivaţilor săi metilaţi [176, 177] .La 1,4-dimetil-piperazină intervine şi impedimentul steric [178].

In figura 3 - 12 (pagina 112) sînt redade drept exemplu 2 spectre I.R. ale complecşilor de tip chelatic cu şi fără conţinut de apă în moleculă.

In tabelul 3 - 11 (pagina 113) sînt redade toate datele cu privire la spectrele I.R. ale compuşilor chelatici de formula generală $[Me^{II}DapX_2]$.

3.7.3. Apă din săruri cu anioni complecşi şi din compuşii chelatici.

O parte din compuşii de ambele tipuri conţin un număr anumit de molecule de apă. In tabelul 3-12 (pagina 114) sînt cuprinse datele cu privire la vibraţiile apei din aceşti compuşii [179] .Aşa cum se constată, vibraţiile de alungire şi de deformare ale OH-ului se află în domeniile corespunzătoare unor molecule de apă de cristalizare sau fixate prin complexare slabă [180].

3.7.4. Gruparea tiocian.

Cea mai mare parte dintre compuşii conţin drept anioni grupări tiocianice care sînt coordonate la metal sub formă de anioni complecşi sau legate direct de metalul din ciclul chelatic de cinci atomi. Ionul SCN^- apare prin trei vibraţii fundamentale :

$$\nu_1(\bar{2}) = 2055 \text{ cm}^{-1} \text{ (vibraţie de valenţă C=N sau vibraţie antisimetrică N=C=S)}$$

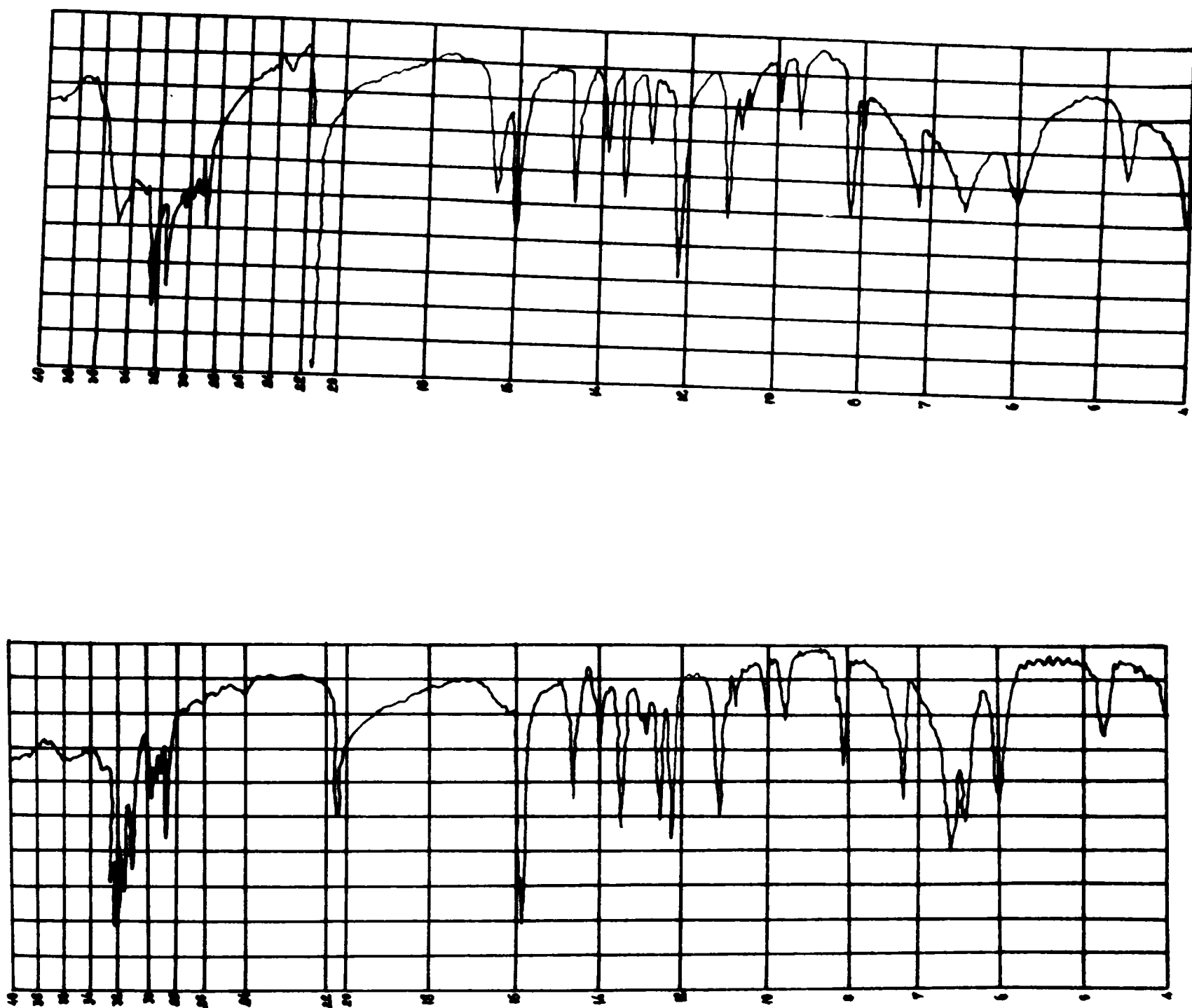


Figura 3-12 . Spectrele I.R. ale $[\text{NiDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
și $[\text{ZnDap}(\text{SCN})_2]$

Tabellul 3-A

Compusul	-NH ₃ ⁺				-CH ₂ -			Deformare de schelet						
	$\nu_{-NH_3^+}$ s as	$\nu_{-NH_3^+}$ s	ν_{C-N} π	ν_{-CH_2} s as	ν_{-CH_2-S}	ν_{-CH_2-t}	ν_{-CH_2-W}		ν_{-CH_2-V}					
[Co(SCN) ₄] H ₂ Oap	2680	2980	1530	1620	1180	1095	2900	2920	1460	1290	930	1390	990	1070
[Zn(SCN) ₄] H ₂ Oap·2H ₂ O	2700	3000	1530	1590	1180	1080	2860	2960	1460	1290	930	1390	990	1060
[Hg(SCN) ₄] H ₂ Oap	2600	2900	1540	1610	1180	1095	2860	2920	1460	1300	930	1380	990	1070
[HgCl ₄] H ₂ Oap	2670	3090	1520	1580	1160	1090	2900	2980	1460	1290	920	1380	990	1060
[HgJ ₄] H ₂ Oap	2660	3095	1520	1570	1160	1090	2910	2980	1460	1290	915	1390	990	1080
[PtCl ₄] H ₂ Oap	2650	3050	1505	1580	1160	1090	2900	2990	1460	1290	930	1380	990	1060
[Pt(SCN) ₄] H ₂ Oap	2680	2950	1530	1620	1190	1095	2868	2930	1460	1320	940	1390	990	1070

T a b e l u l 3 - 12 . Vibrațiile apei și grupării tiocian
din compuşii metalici ai N,N'-dia-
minopiperazinei.

Compusul	H ₂ O		ν _E	-N=C=S	
	δ _{OH}	γ _{OH}		ν _{NC}	ν _{SCN}
[CoDap(SCN) ₂].2H ₂ O	1660	3480	830	2110	470
[NiDap(SCN) ₂].2H ₂ O	1660	3500	830	2120	470
[CdDap(SCN) ₂]	-	-	780	2120	450
[ZnDap(SCN) ₂]	-	-	820	xx	480
[MnDap(SCN) ₂].2H ₂ O	1650	3520	830	2090	470
[FeDap(SCN) ₂].2H ₂ O	1650	3500	830	2090	470
[PdDapBr ₂].2H ₂ O	1600	3420	-	-	-
[PdDapCl ₂].2H ₂ O	1590	3420	-	-	-
[Co(SCN) ₄]H ₂ Dap	-	-	805	2050	490
[Zn(SCN) ₄]H ₂ Dap	1595	3550	805	2120	470 480
[Hg(SCN) ₄]H ₂ Dap	-	-	795	2110 2120	440 455
[Pt(SCN) ₄]H ₂ Dap	-	-	805	2120	490

xx
ecranat

$\nu_3(\bar{z}) = 749 \text{ cm}^{-1}$ (vibrație de valență C-S sau vibrație antisimetrică N=C=S)

$\nu_2(\bar{u}) = 475 \text{ cm}^{-1}$ (vibrație de deformare NCS) [181, 182] .

In combinațiile complexe, gruparea NCS poate să se coordineze fie prin atomul de N , fie prin cel de S^{sau} chiar în același timp prin ambii atomi, formând punți între doi ioni metalici [182- 187].

Din datele indicate mai sus rezultă că în combinațiile discutate nu apar ioni SCN. După cum este admis în general, coordonarea grupării SCN prin sulf determină o frecvență mai ridicată pentru vibrația antisimetrică a grupării SCN și o frecvență mai scăzută pentru cea simetrică.

In tabelul 3-12 sînt redate datele corespunzătoare.

Examinînd datele din acest tabel, rezultă că se poate admite în cazul compușilor mercurului și cadmiului (atît în săruri cu anioni complecși cît și în cazul compușilor chelatici) o coordonare prin sulf și o coordonare prin azot în cazul compușilor zincului și cobaltului (săruri cu anioni complecși) și a compușilor de cãrbalt, nichel , fier, mangan, zinc (compuși chelatici),

In cazul platinei în anionul complex $[\text{Pt}(\text{SCN})_4]^{-2}$ apar două benzi pentru vibrația simetrică la 760 și 805 cm^{-1} și două pentru vibrația antisimetrică la 2120 și 2060 cm^{-1} ceea ce ar indica că o parte din grupările SCN se coordonează prin sulf și o altă parte prin azot [177 ,188] .

3.8. Spectroscopia de rezonanță electronică.

Succesele importante obținute în ultima jumătate de secol în desvăluirea legăturii strinse dintre proprietățile macroscopice ale corpurilor și structura lor microscopică au deschis posibilități noi în domeniul cercetării structurii materiei un exemplu, concludent în această privință fiind marele volum de informații asupra structurii intime a corpurilor obținut în urma studiului proprietăților lor magnetice respectiv, cu ajutorul spectroscopiei de rezonanță electronică.

Încercând să aducem unele completări la studiul structurii complexilor sintetizați de noi am efectuat și un studiu al rezonanței paramagnetice electronice a unora din compuși, încercări efectuate în Laboratorul de Fizica corpului solid al Universității Babeș-Bolyai din Cluj. Cu această ocazie am cercetat o serie de compuși pentru care am determinat factorul de desplicare spectroscopică și lățimile de linie respective.

Se știe că factorul de desplicare spectroscopică g reprezintă unul din parametrii ce caracterizează spectrele de RES, putând lua valori de la 1 pînă la 6 - în cazul atomilor paramagnetici. Determinarea factorului g se face prin măsurarea câmpului magnetic H și a frecvenței ν la care apare rezonanța respectiv, în cazul ridicării diferențiale a unei curbe simetrice în locul unde derivata se anulează.

$$\Delta E = g \beta H \quad \beta = \frac{eh}{4mc} \quad \text{magnetonul lui Bohr}$$
$$h\nu = \Delta E = g \beta H$$

din relația de mai sus factorul g este egal

$$g = \frac{h}{\beta} \cdot \frac{\nu(H_2)}{H(G_0)}$$

$$\text{unde } \frac{h}{\beta} = (0,714455 \pm 0,000016) \cdot 10^{-6} \frac{G_s}{H_2}$$

Cercetările le-am efectuat la un Spectrometru JES-3B produs de firma "Japan ElectronOptics Laboratory Co., Ltd.", cercetînd următorii complecși:

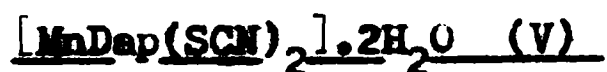
1. $[\text{CoDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (I)
2. $[\text{NiDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (II)
3. $[\text{MnDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (V)
4. $[\text{PdDapCl}_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (IX)
5. $[\text{Co}(\text{SCN})_4] \text{H}_2\text{Dap}$ (XII)
6. $[\text{Cr}(\text{SCN})_4] (\text{HDap})_2$ (XX)
7. $[\text{PtDap}_2\text{Cl}_6] \text{Cl}_2$ (XXII)

Substanța fin pulverizată a fost introdusă în capilare de sticlă de 200 mm lungime și diametru 3 mm.

Si în cazul nostru, pe lîngă marile avantaje ale acestei metode s-au manifestat și dezavantajele proprii ei și anume : munca la o temperatură foarte scăzută pentru a micșora urmele efectelor de relaxare ale rețelelor, rezultatele îndoielnice ce se obțin mai ales la ionii paramagnetici cu un număr par de electroni iar în cazul nostru înainte de toate conținutul ridicat de metal al compușilor.

Inregistrările făcute s-au putut interpreta - din cauza conținutului ridicat de metal al compușilor, 14-29 % - numai cu anumite dificultăți, semnalele obținute avînd o singură linie de intensitate medie.

Ca exemplu dăm mai jos valorile obținute pentru doi compuși la care s-au putut interpreta bine rezultatele obținute. S-au calculat factorul g și lățimea liniilor.



Frecvența de lucru se găsește cu ajutorul frecvențiometrului și se corectează cu ajutorul tabelelor

$$\nu = 9380 + 5,2 = 9385,2 \text{ MHz}$$

Cîmpul magnetic marcat (găsit) a fost: $H_{\text{găsit}} = 2,3487 \cdot 10^{-4} \cdot p$ $p=14.416$
(p =frecvența de oscilație a rezonanței protonice)

$$H_{\text{găsit}} = 33858 \text{ Gauss}$$

Pentru a stabili cîmpul magnetic adevărat (calculat) trebuie să ținem cont de numărul de Gauss reprezentat de diferența dintre ace.

$$H/\text{mm} = 33,5 \text{ Gauss, diferența între ace } 2,8 \text{ mm}$$

$$H_{\text{calc}} = 32920 \text{ Gauss}$$

Inlocuind în formulă obținem valoarea lui g :

$$g = 2,00363$$

Valoarea găsită (la 298°K) pentru g corespunde cu datele indicate în literatură pentru Mn^{2+} [189 - 191].

Lățimea liniei între maximele de intensitate ale spectrului

$$\Delta x \approx H/\text{mm}$$

$$20\text{mm} \times 33,5 = 670 \text{ Gauss}$$

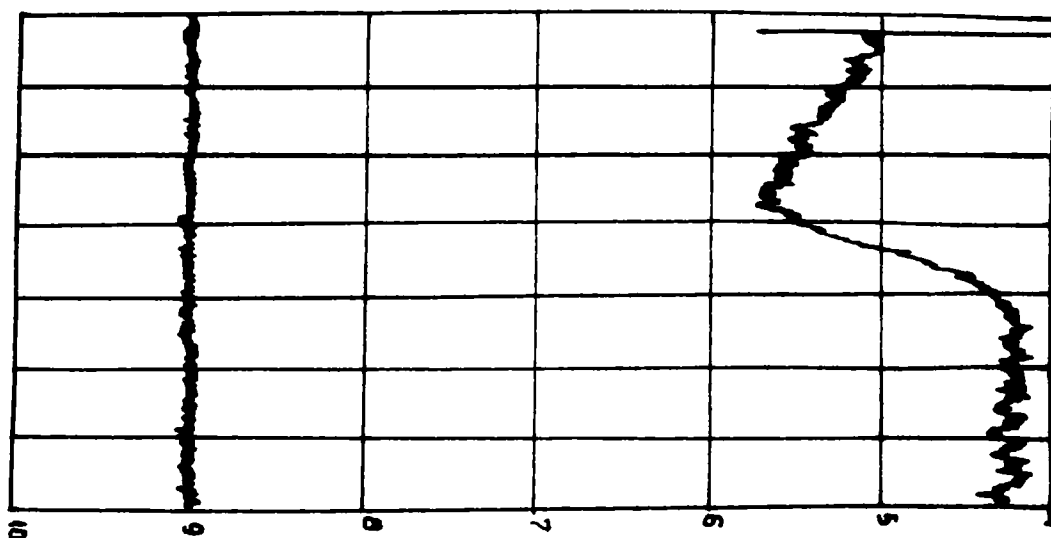


Figura 3-13 Spectrul de RES pentru $[\text{MnDap}(\text{SCN})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
pe baterie interioară.

Această valoare relativ ridicată se datorește conținutului mare în Mn^{2+} al compusului (16,99 %).

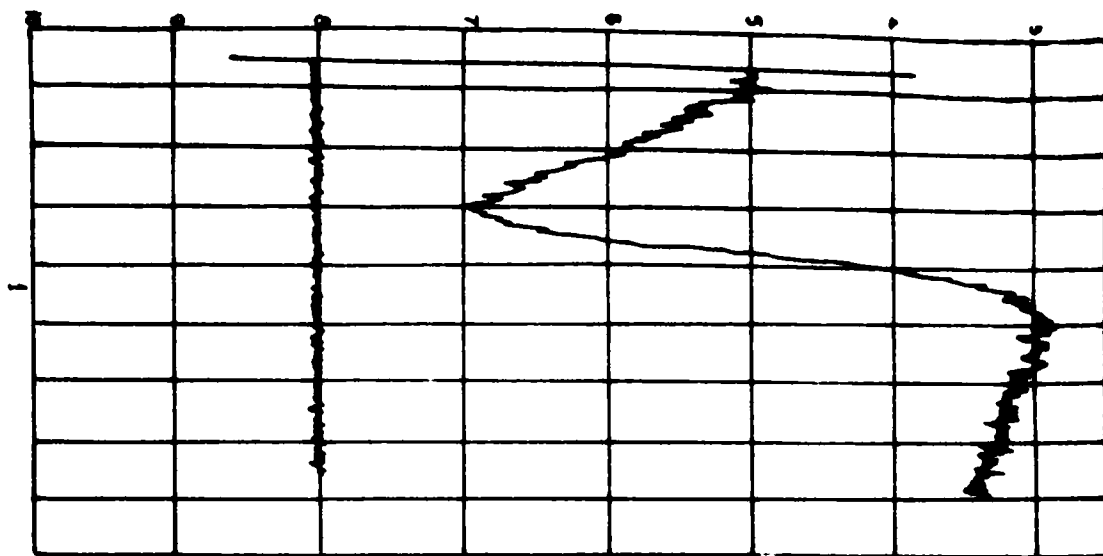


Figura 3-14 , Spectrul de RES al $[Mn(SCN)_2Dap].2H_2O$
pe baterie exterioară

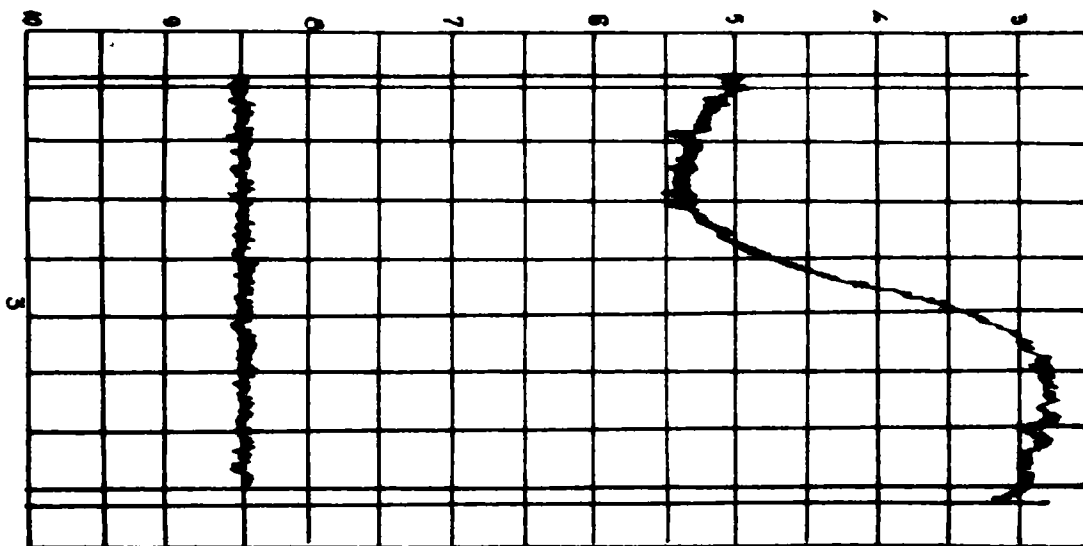


Figura 3-15. Spectrul de RES al $[Cr(SCN)_4](HDap)_2$
pe baterie interioară.

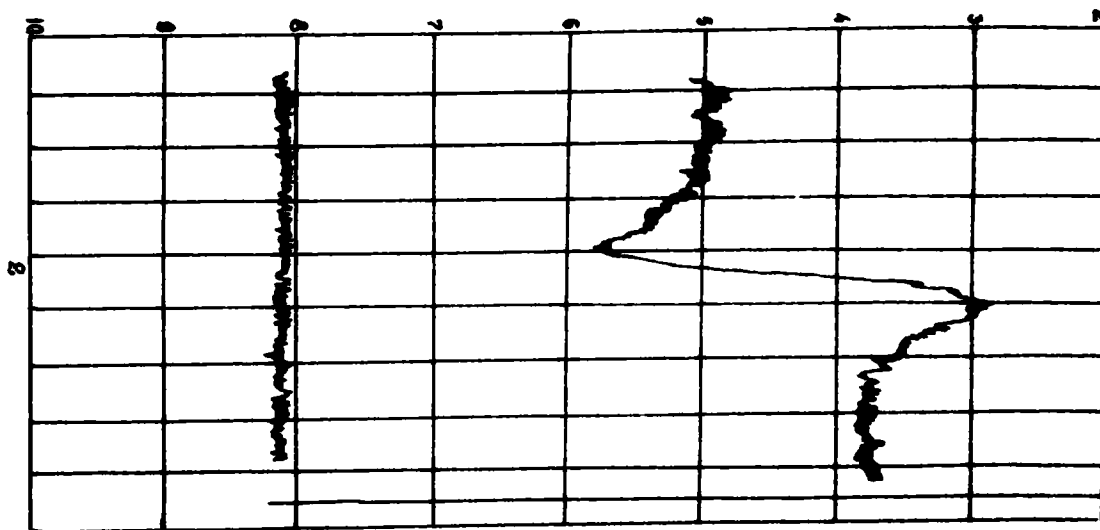


Figura 3-16. Spectrul de RES al $[Cr(SCN)_4](HDap)_2$
pe baterie exterioară.



Si în cazul acestui compus spectrul executat , atît pe baterie interioară și exterioară are un singur semnal de intensitate medie (Figura 3-15 și 3-16)

$$\nu = 9284,4 \text{ MHz}$$

$$g=2,0011$$

Valorile din literatură pentru Cr^{3+} 1,98 - 1,9874 [192, 193].

Lățimea de linie, baterie interioară = 368,5 Gauss

Lățimea de linie, baterie exterioară = 381 Gauss

Pentru compusul $[\text{Cr}(\text{SCN})_4](\text{HDap})_2$ am admis la început că DAP a redus Cr^{3+} la Cr^{2+} deci avem un complex al Cr^{2+} așa cum avem în compusul $[\text{Cu}_2\text{DapCl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ cuprul ca Cu_2^{2+} . RES, respectiv valoarea factorului g obținută în condiții date (298°K) a dovedit fără îndoială că avem un complex al Cr^{3+} , deoarece indicațiile din literatură, pentru ionul de Cr^{2+} arată că semnalul apare întotdeauna în jur de 1-6°K [194, 195].

Studiile de RES împreună cu spectrele în I.R. ale complexelor formează obiectul comunicării 4 din lucrarea "Complecși metalici de N,N'-disaminopiperazină" aflată sub tipar la "Revue Roumaine de Chimie" [197].

3.9. Spectre de difracție de raze X.

S-au determinat spectrele de difracție de raze X pentru următorii complecși:

1. $[\text{BiJ}_4](\text{HDap})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (XXI)
2. $[\text{CdDap}(\text{SCN})_2]$ (III)
3. $[\text{ZnDap}(\text{SCN})_2]$ (IV)

Determinările au fost efectuate la un difractometru tip TUR M 61 folosind un fascicol de raze X monocromatic, obținut prin filtrare cu un filtru de mangan, fascicol produs de o antikatodă de fier (30 Kv și 12 mA). Spectrele de difracție au fost înregistrate prin intermediul unui contor Geiger-Müller la un înregistrator cu bandă în domeniul 6000 impulsuri pe minut. Probele au fost confecționate sub formă de pastile cilindrice prin presarea unei pulberi de finețe 10000 ochiuri/cm².

Rezultate: Spectrele de difracție ale celor trei substanțe sînt prezentate în figurile 3-17, 3-18, 3-19 (pagina 122). În tabelele 3-13, 3-14, 3-15 sînt redate valorile unghiului de difracție θ determinat experimental, valorile corectate θ_c în funcție de un etalon extern - Al, distanțele interplanare d_{hkl} calculate pe baza relației lui Bragg [198]:

$$n\lambda = 2d \sin \theta_c$$

unde n = ordinul de difracție

λ = lungimea de undă

d = distanța interplanară

θ_c = unghiul de difracție corectat ținînd cont de natura antikatodului - fier

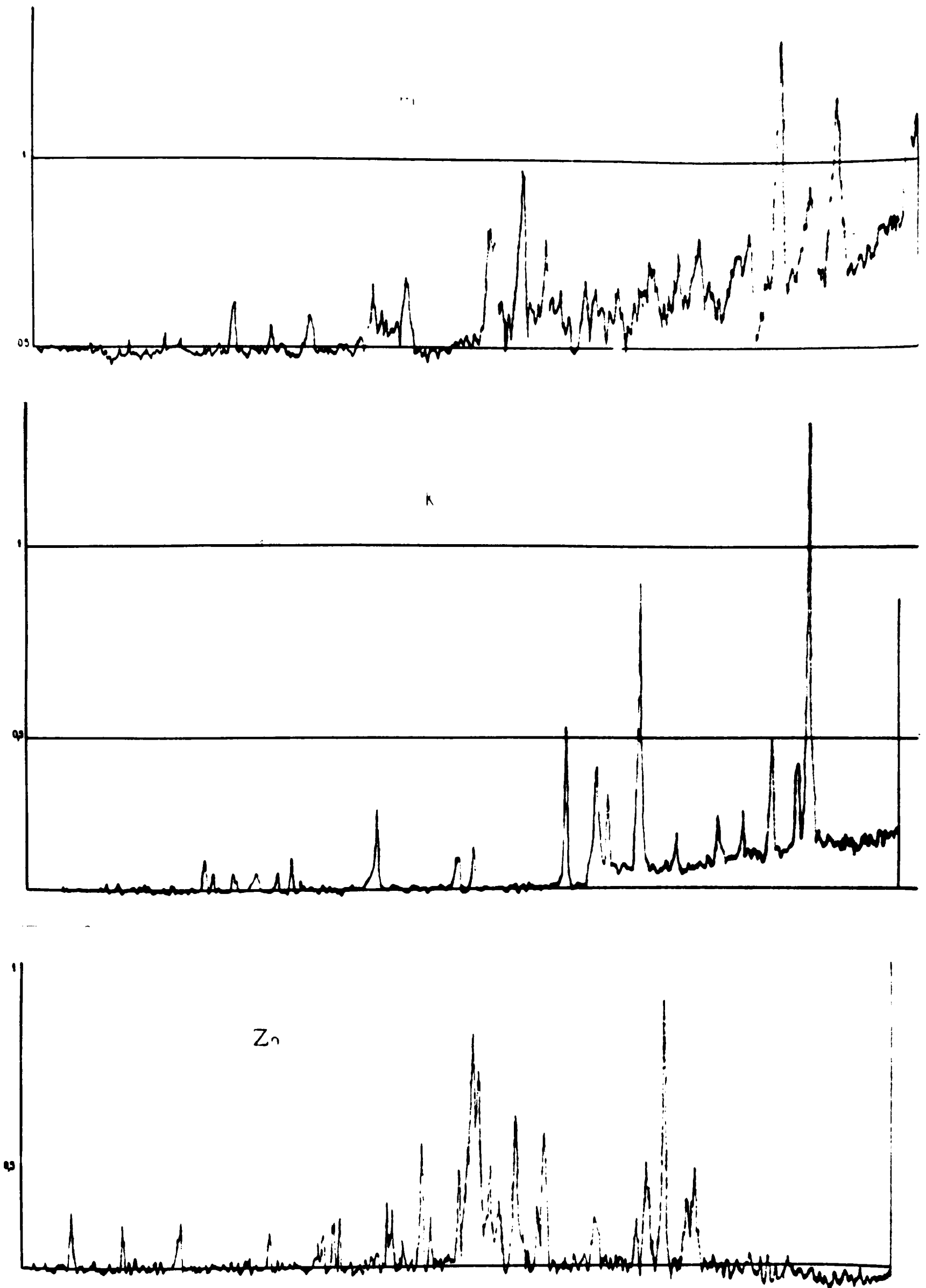


Figura 3-17, 3-18, 3-19 . Spectrele de difracție de raze X
ale $[\text{BiJ}_4](\text{HDap})_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CdDap}(\text{SCN})_2]$, $[\text{ZnDap}(\text{SCN})_2]$

UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE
BUCUREȘTI

Tabelul 3-13. Caracteristicile de difracție ale compo-
sului $[BiW_4](H_2O)_2 \cdot 6H_2O$.

Nr.	θ	θ_c	d_{hkl}	I
1.	6,02	5,98	9,2298	75
2.	6,78	6,83	8,0923	47
3.	7,87	7,83	7,1052	100
4.	8,83	8,81	6,3201	35
5.	9,20	9,16	6,0806	28
6.	10,50	10,46	5,3313	33
7.	11,20	11,16	5,0012	34
8.	12,00	11,96	4,6710	30
9.	12,12	12,08	4,6253	33
10.	13,17	13,14	4,2580	27
11.	13,90	13,86	4,0408	29
12.	14,50	14,26	3,9297	32
13.	15,08	15,04	3,7302	31
14.	15,55	15,51	3,6199	49
15.	16,35	16,31	3,4468	75
16.	17,25	17,21	3,2716	52
17.	18,40	18,36	3,0730	59
18.	20,15	20,11	2,8153	42
19.	21,20	20,16	2,8086	41
20.	23,22	23,18	2,4591	30
21.	24,50	24,46	2,3378	27
22.	25,75	25,71	2,2313	40
23.	26,15	26,11	2,1994	27
24.	27,40	27,36	2,1062	27
25.	27,97	27,93	2,0666	29
26.	29,10	29,06	1,9928	27
27.	29,40	29,36	1,9742	22

T a b e l u l 3 - 1 4 . Caracteristicile de difracție ale
[CdDop(SCN)₂]

Nr.	θ	θ_c	d_{hkl}	I
1.	8,05	8,01	6,9466	100
2.	8,40	8,36	6,6577	24
3.	9,25	9,21	6,0478	29
4.	10,23	10,19	5,4715	17
5.	11,00	10,96	5,0913	16
6.	12,35	12,31	4,5402	12
7.	13,52	13,48	4,1525	69
8.	14,57	14,53	3,8502	23
9.	14,93	14,89	3,7670	28
10.	15,95	15,91	3,5311	38
11.	18,90	18,86	2,9944	12
12.	19,48	19,44	2,9084	9
13.	22,12	22,08	2,5766	22
14.	24,88	24,84	2,3042	12
15.	25,30	25,26	2,2683	8
16.	26,00	25,96	2,2113	8
17.	26,72	26,68	2,1558	8
18.	27,37	27,33	2,1083	8
19.	27,60	27,56	2,0921	11

T a b e l u l 3 - 15 . Caracteristicile de difracție ale
[InDap(SCN)₂].

Nr.	θ	θ_c	d_{hkl}	I
1.	8,77	8,73	6,3776	44
2.	9,00	8,96	6,2151	33
3.	9,75	9,71	5,7392	100
4.	10,25	10,21	5,4609	46
5.	10,51	10,47	5,3247	27
6.	11,83	11,79	4,7374	27
7.	11,30	11,26	4,2201	56
8.	13,50	13,46	4,1586	32
9.	14,15	14,11	3,9706	62
10.	14,65	14,61	3,8375	33
11.	14,97	14,93	3,7571	45
12.	15,30	15,26	3,6777	77
13.	15,82	15,78	3,5594	44
14.	15,46	15,41	3,5594	88
15.	16,62	16,58	2,9922	29
16.	16,90	16,86	3,3374	53
17.	17,50	17,46	3,2261	22
18.	17,77	17,73	3,1786	31
19.	17,80	17,76	3,1734	34
20.	19,30	19,26	2,9345	28
21.	19,52	19,48	2,9026	27
22.	19,30	19,76	2,8631	23
23.	21,42	21,38	2,6552	23
24.	24,10	24,06	2,3742	26
25.	25,80	25,76	2,2272	26
26.	27,32	27,28	2,1119	30

Intensitățile corespunzătoare reflexelor observate sînt redată în aceeași tabelă.

Dispunerea liniilor de difracție arată că cu modificarea cationului structura reticulară este diferită - în cazul creșterii razei ionice a cationului de la Zn - Bi planul reticular cu frecvența cea mai mare de răspîndire (intensitate maximă) se deplasează ca poziție către lungimi de undă mai mari:

$$d_{I_{max}} \text{ Zn} = 5,7392$$

$$d_{I_{max}} \text{ Cd} = 6,9466$$

$$d_{I_{max}} \text{ Bi} = 7,1052$$

Spectrele de difracție ale complexilor de Zn și Bi sînt mai asemănătoare între ele și diferite de cele ale Cd.

Dispunerea liniilor d_{hkl} denotă în toate cazurile simetrii reticulare inferioare iar structura fină a liniilor de difracție arată în complexii cu Bi și Zn o oarecare dezorganizare a rețelei.

Studiul structurii de difracție cu ajutorul razelor X a compuşilor I-XXIII sintetizați de noi este în curs, rezultatele finale obținute vor constitui obiectul unei publicații parte în colaborare.

Am prezentat rezultatele obținute numai în cazul celor 3 compuși, deoarece acest studiu ca și de altfel MS nu a figurat în tematica disertației, executîndu-l numai din dorințe personale de a aduce contribuții în plus pentru lămurirea structurii complexilor.

P A R T E A I I I . V E R I F I C A R E A A C T I U N I I F A R M A C O L O G I C E

C a p i t o l u l 4 . Cercetări asupra toxicității și acțiunii antihelmintice a unor compusi noi de N,N'-diaminopiperazină.

Cercetările ce constituie obiectul disertației mele au un caracter fundamental, de dezvoltare, sînt cercetări orientate într-un scop anumit : acțiunea farmacologică. Verificarea numeroaselor presupuneri aprioristice făcute , cu toate rezervele cuvenite, în ceea ce privește însușirile fiziologice ale substanțelor sintetizate, constituie evident, obiectul unor cercetări ce se vor executa în laboratoarele utilizate în acest scop și vor fi efectuate de către specialiști. Acest principiu, nu exclude evident o colaborare între chimiști biologi și medici.

În acest consens am întreprins cercetări pentru verificarea acelor acțiuni fiziologice presupuse pentru unele din substanțele sintetizate, care au fost susceptibile de o directă colaborare a mea : acțiunea antihelmintică a compuşilor DAP-cinamici și a sărurilor lor DAP-ului cu acizii cinamici sau grași. Problema medicamentelor pentru combaterea paraziților intestinali este la noi în țară - ca de altfel și pe plan mondial - de mare actualitate și quasi nerezolvată.

Pentru restul substanțelor s-au întreprins acțiuni de colaborare cu diferite colective ca Institutul de Cercetări Chimico Farmaceutice (ICCF) București, etc.

Sinteza unor substanțe cu acțiune antihelmintică mai prezintă și azi o importanță primordială pe plan mondial ca și la noi

in țară - cum s-a arătat - având în vedere că în terapia antiparazitară mai apar probleme în special de intoleranță a organismului gazdă față de medicamentele folosite curent.

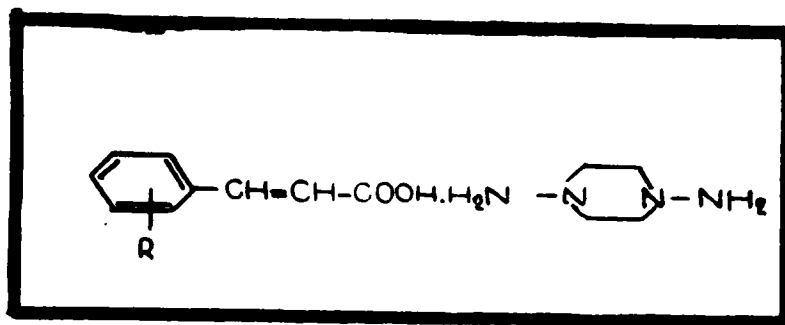
Problemele care se pun în terapia antihelmintică sînt complexe dat fiind, că pînă în prezent medicamentele aflate în terapeutică au doar o eficacitate parțială. Sînt încă necunoscuți toți factorii care fac ca un antihelmintic a cărui acțiune in vitro este excelentă, aplicat in vivo realizează o acțiune antihelmintică numai la 80-90 % din cei tratați. Deasemenea, pragul între doza terapeutică și doza toxică este relativ îngust, medicamentul trebuie aplicat cu foarte multă circumstanță și chiar în aceste cazuri sînt posibile accidente. Dintre celelalte inconveniente amintim modul de administrare care, pentru un antihelmintic ideal, ar trebui să fie reprezentat de o doză unică, posibilitățile de sinteză și prețul de cost.

În ceea ce privește compuşii de N,N'-diaminopiperazină pentru care s-a presupus o acțiune antihelmintică există păreri după care efectul antihelmintic al piperazinei - unul din medicamentele antihelmintice cu mare eficacitate s-ar datora doar bazicității sale, după alte păreri admise azi - ar fi de natură neurotoxică asupra organismului gazdei. Prin bazicitatea redicată s-ar explica și simptomele secundare care apar de multe ori chiar la o posologie normală [199, 200]. Deși, în general, bine tolerată, piperazina poate provoca - mai ales la anumite persoane cu o susceptibilitate particulară - tulburări nervoase între care cităm cefalee, contracții clonice ale extremităților, tulburări de vedere, incoordonare, tendință de cădere într-o parte, tremurături, atonie musculară, amețeală, grețuri și vărsături [201 - 204].

Prin aceasta se justifică cercetările întreprinse de noi de a înlocui piperazina ca antihelmintic cu diaminopiperazină fie

sub formă de săruri ale acestora fie sub formă de compuși cu radicali acizi activi sau inactivi ca atare, urmărind în același timp și lămurirea acestor presupuneri relativ recente (1958).

În colaborare cu Laboratorul de Parazitologie al Institutului de Medicină din Timișoara și cu secția de Farmacodinamie a ICCF București, am studiat toxicitatea și activitatea antihelmintică a derivaților cu formula generală:



precum și a

diaminopiperazinei ca atare (DAP)

1,4-bis-(o-clor-cinamoil)-N,N'-diaminopiperazină (VIII)

1,4-bis-(cinamoil)-N,N'-diaminopiperazină (IX)

Clorhidrat de 1-N-carbetoxi-N,N'-diaminopiperazină (XXXIV)

4.1. Testarea acțiunii antihelmintice. Material și metodă.

Pentru studierea acțiunii antihelmintice am folosit modelul clasic de testare "in vitro" prin punerea în contact a substanțelor de cercetat cu paraziți din specia *ascaris suum*. În acest scop ascarizii proaspăt recoltați din intestinele animalelor sacrificate au fost păstrați într-o soluție izotonică Krebs-Ringer, care conține NaCl, KCl, CaCl₂, MgSO₄, NaHCO₃ și al cărui pH a fost de 8,2. După ce au fost lăsați la termostat timp de 2-3 ore, s-a adăugat într-un șir de experiențe substanța activă în concentra-

ie de 0,25 % iar în alt gir de experiențe în concentrație de 0,1% și s-a urmărit mișcările paraziților din 15 în 15 minute timp de 24 ore. Ca martor s-a folosit soluția Krebs-Ringer ca atare și o soluție de hidrat de piperazină în aceeași concentrație ca și substanțele de cercetat.

4.2. Determinarea acțiunii antihelmintice prin înscriere grafică. Material și metodă.

În același timp, date fiind posibilitățile de erori subiective ale primei metode, am studiat prin înscriere grafică modul de acțiune al acestor substanțe asupra parazitului. Această metodă este mult mai sensibilă și obiectivă.

În acest scop s-au recoltat ascarizi din specia *ascaris suum* care au fost păstrați într-o soluție Krebs-Ringer. Într-o baie de organe, termostată la 38°, s-a introdus un fragment de 2,5-3 cm recoltat din partea anterioară a parazitului. S-a realizat apoi legătura cu cilindrul înscriitor și s-a așteptat timp de 15-30 minute normalizarea contracțiilor fragmentului prelevat. Când acestea au devenit constante, de amplitudine egală și uniforme în timp, s-a adăugat o cantitate determinată de substanță de cercetat.

S-a lucrat cu două concentrații :

- a). concentrația superioară la care efectul este instantaneu.
- b). concentrația minimă la care se manifestă acțiune asupra parazitului.

4.3. Studiul toxicității pe animal. Material și metodă.

Incercările s-au executat pe hamsterul auriu, animalele au cântărit în medie 100 g și au fost supravegheate 30 zile înainte și 30-60 zile după încetarea administrării substanțelor.

Pentru: di-p-clor-cinamat de diaminopiperazină (XL)

di-o-clor-cinamat de diaminopiperazină (XLI)

care au arătat cea mai bună activitate antihelmintică, s-a studiat toxicitatea paralel cu cea a acizilor cinamici respectivi și a piperazinei adipat și-anume, asupra șoarecilor masculini linie RAP, în greutate de 18-22 g. Substanțele sub formă de suspensie obținută cu o soluție de gumă tragacanta 1 % au fost administrate oral prin intermediul sondei esofagice ; timpul de observație 14 zile. Calculul DL_{50} s-a efectuat prin metoda probitului grafic.

Dăm exemplu de calcul al probitului grafic pentru di-p-clor-cinamat de DAP (XL) .

4.3.1. Principiul metodei : Se bazează pe calcularea erorilor procentajelor găsite experimental conform formulei:

$$E = \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}} t_n$$

unde p = procentul de supraviețuire ; t = gradele de eroare ;

q = procentul de mortalitate ; n = numărul animalelor pe doză dată

transformarea lor în probituri și determinarea grafică a două noi doze eficiente 50 % folosind procentajele experimentale + erorile respective. Aceste două noi DL_{50} reprezintă de fapt limitele de se-

curitate superioare și inferioare ale DL_{50} calculată inițial.

4.3.2. Descrierea metodei.

În determinarea DL_{50} pentru di-p-clor-cinamat de DAP am folosit următoarele doze mg/kg animal și am obținut datele:

T a b e l u l 4-1. Valorile dozelor administrate și mortalitatea înregistrată la goareci la di-p-clor-cinamat de DAP (XL)

Doza mg/kg	Număr animale	Mortalitate	Mortalitate %	Probit	Log dozei
500	20	3 / 20	15	4,69 3,96 3,20	2,69897
750	10	3 / 10	30	5,38 4,48 3,52	2,87506
1000	10	5 / 10	50	5,60 5,00 4,38	3,00000
1500	10	8 / 10	80	6,84 5,84 4,78	3,17609

Corespunzător mortalității procentuale găsite, din tabelele lui Fischer 205 se găsesc valorile gradelor de eroare și se calculează conform formulei valorile erorilor experimentale apoi valorile probiturilor respective inclusiv cele superioare și inferioare corespunzătoare limitelor de securitate.

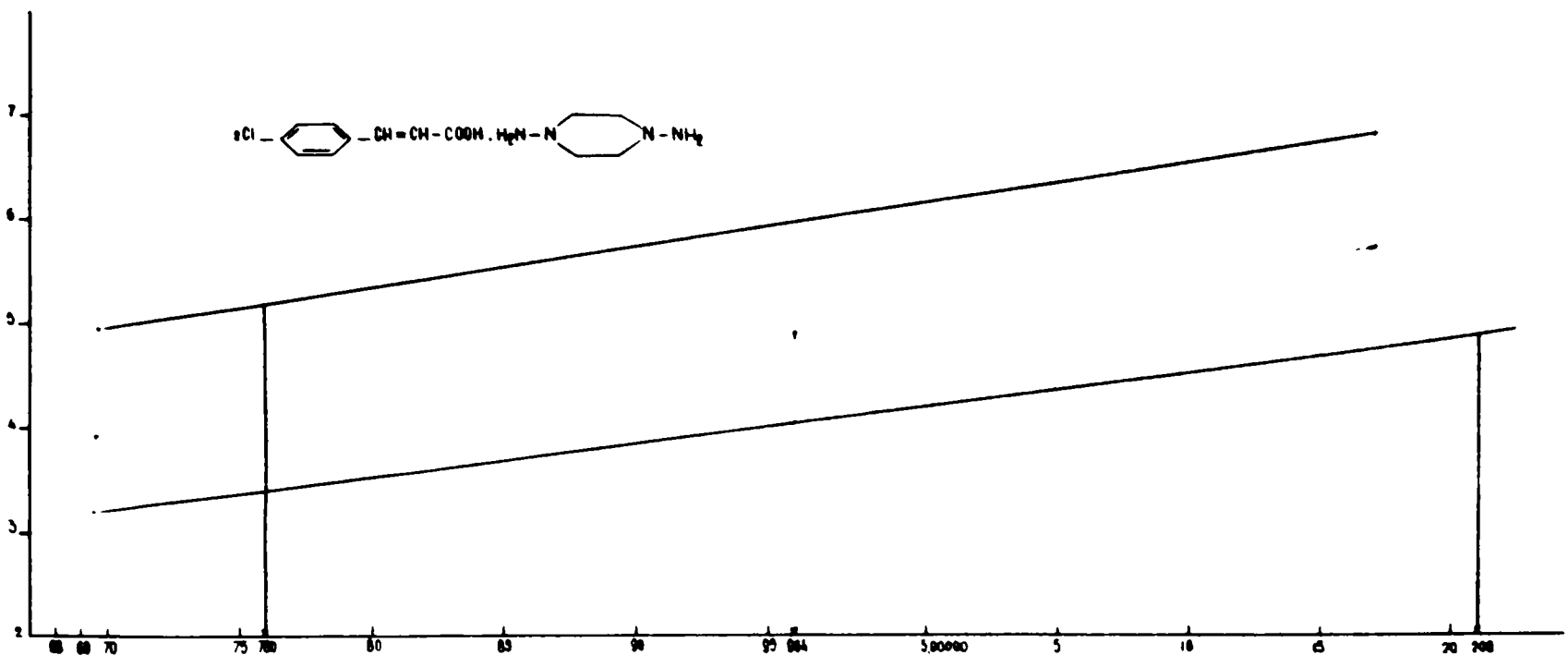
Trecând cifrele acestor perechi de probituri pe un grafic în care pe abscisă sînt logaritmi iar pe ordonată probiturile se obțin trei drepte din care prin interpolare la locul de intersecție cu dreapta probitului de 5 (50 %) aflăm trei valori de DL_{50} .

În figura 4-1 se prezintă determinarea grafică a valorilor DL_{50} . Aceste valori sînt: $DL_{50} = 920,5$ mg /kg

570,5 mg/ kg și 1615,0 mg /kg

ultimele reprezentând limitele de securitate superioară și inferioară a determinărilor noastre.

F i g u r a 4 - 1 . Determinarea grafică a valorilor DL_{50} în cazul di-p-clor-cinamatului de N,N'-diaminopiperazină



Precizia acestei metode este foarte apropiată de cea a metodei probitului [206] considerată ca cea mai exactă și are față de aceasta avantajul că este mult mai expeditivă [207 - 209].

4.4. Rezultate și discuții.

În cazul testării acțiunii antihelmintice pe ascarisi întregi 4.1. se constată că dintre sărurile de diaminopiperazină ale acizilor cinamici substituiți cea mai eficientă este di-o-clor-cinamatul de DAP (XLI) care în concentrație de 0,1% produce încetinirea mișcării parazitolui în 15 minute iar imobilitate completă după 75 minute pe când la ceilalți derivați imobilitatea totală se manifestă după 105 minute.

T a b e l u l 4 - 2 . Acțiunea antihelmintică a sărurilor de DAP
in concentrație de 0,1%.

COMPU- SUL	M I N U T E											
	15	30	45	60	75	90	105	120	135	160	375	1075
I	+++	+++	+++	++	+	+	+-	-	-	-	-	-
II	+++	+++	+++	+	+	+	+	-	-	-	-	+
III	+++	+++	+++	+	+	+	-	-	-	-	-	-
IV	+++	+++	+++	+	+	+	+-	-	-	-	-	-
V	+++	+++	+++	+	+	-	-	-	-	-	-	-
VI	++	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
DAP	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++

+++ mișcări vii

+ - mișcări foarte lente

++ mișcări încetinite

- absența mișcărilor

+ mișcări lente

Dintre derivații DAP, IX, VII, XXXIV, diaminopiperazina ca atare, în soluție 0,25 % posedă activitatea antihelmintică cea mai mare, inferioară însă adipatului de piperazină folosit ca mar-tor, producând imobilitatea parazitului după 18 ore.

T a b e l u l 4 - 3 . Acțiunea antihelmintică a derivaților
de DAP la concentrația de 0,25 %.

Compu- sul	M I N U T E				
	45	345	1140	1530	2210
DAP	+++	+++	-	-	-
IX	+++	+++	++	++	++
VIII	+++	+++	+ -	-	-

XXXIV	++	++	+++	++	++
Piperazina adi- pat	+	+-	-	-	-
Krebs-Ringer	+++	+++	++	+	+

In ceea ce privește toxicitatea derivaților de diamino-piperazină cercetați de noi, am constatat că aplicarea prelungită a acestora este bine tolerată de animal care nu prezintă nici un fel de leziuni sau modificări patologice nici în timpul și nici la 30-60 zile după încetarea administrării.

Am stabilit următoarele valori DL_{50} :

Nr.	Denumirea substanței	DL_{50} (mg/kg)	Limite
1.	Acid p-clor cinamic	1622	741,5-3236
2.	Di-p-clor-cinamat de DAP(XL)	920,5	570,5-1615
3.	Acid o-clor-cinamic	988,6	794,4-1549
4.	Di-o-clor-cinamat de DAP(XLI)	575,5	223,9-922,6
5.	Adipat de piperazină	10087,0	9683,0-13190

In cazul 1,4-bis-(o-clorcinaamoil)-N,N'-diaminopiperazinei (IX) s-a înregistrat mortalitate de 21 % la doze de 750 mg/kg iar în cazul dilauratului de N,N'-diaminopiperazină (XLII) la administrarea orală a dozei unice de 5000 mg/kg se înregistrează o mortalitate de 40 %. (În prezent executăm la ICCF un studiu comparativ al acestei substanțe cu produsul Yomesan, un antiparazitar care urmează să fie fabricat la noi în țară dacă rezultatele cercetărilor fiziologice vor fi cu totul satisfăcătoare).

Din datele obținute asupra toxicității acute, prin stabilirea DL_{50} la șoareci la administrarea orală a probelor, rezultă că, atât di-p-clor-cinamatul de DAP cât și di-o-clor-cinamatul de DAP prezintă un DL_{50} mai scăzut deci, par a fi mai toxice decât a-

cidul respectiv și-anume cu 24-28 %.

Cercetarea toxicității acute a celor două săruri pentru care s-a stabilit DL_{50} s-a executat comparativ cu adipatul de piperazină, constatându-se ca acesta din urmă prezintă un DL_{50} mult superior probelor cercetate, deci, substanțele cercetate de noi prezintă o toxicitate mai mare.

Denumirea substanței	Raport de toxicitate între probă și adipat de piperazină
Acid p-clor cinamic	6,2 ori mai toxic
Di-p-clor-cinamat de DAP (XL)	10,9 ori mai toxic
Acid o-clor-cinamic	10,2 ori mai toxic
Di-o-clor-cinamat de DAP (XLI)	17,0 ori mai toxic

Rezultatele obținute demonstrează existența unei acțiuni antihelmintice nete la substanțele cercetate. Cea mai intensă acțiune o au substanțele XLI și apoi XXVI-XL a căror efect antihelmintic este net superior celui al piperazinei adipat.

Astfel, după cum se observă din inscrierea grafică a mișcărilor parazitului (figura 4-2 și 4-3), efectul di-o-clor-cinamat

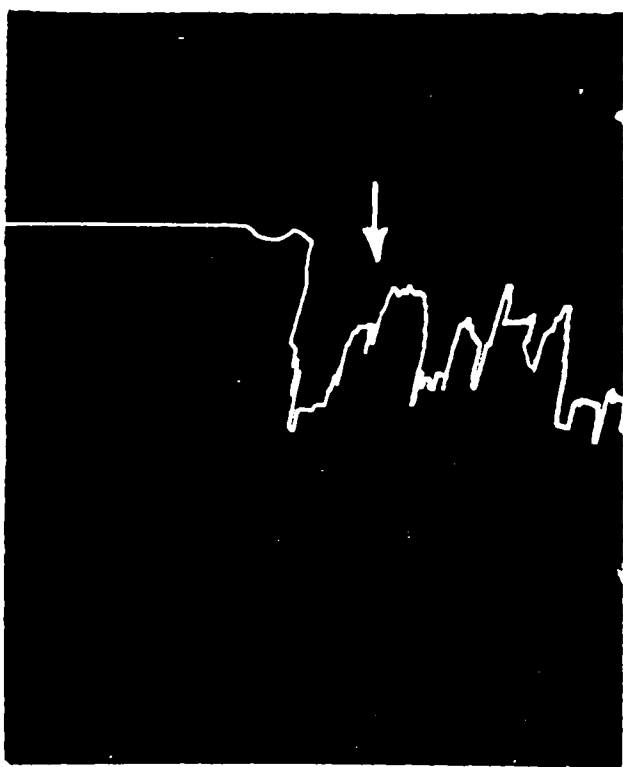


Figura 4 - 2 . Di-o-clor-cinamat de DAP conc. 0,01 %

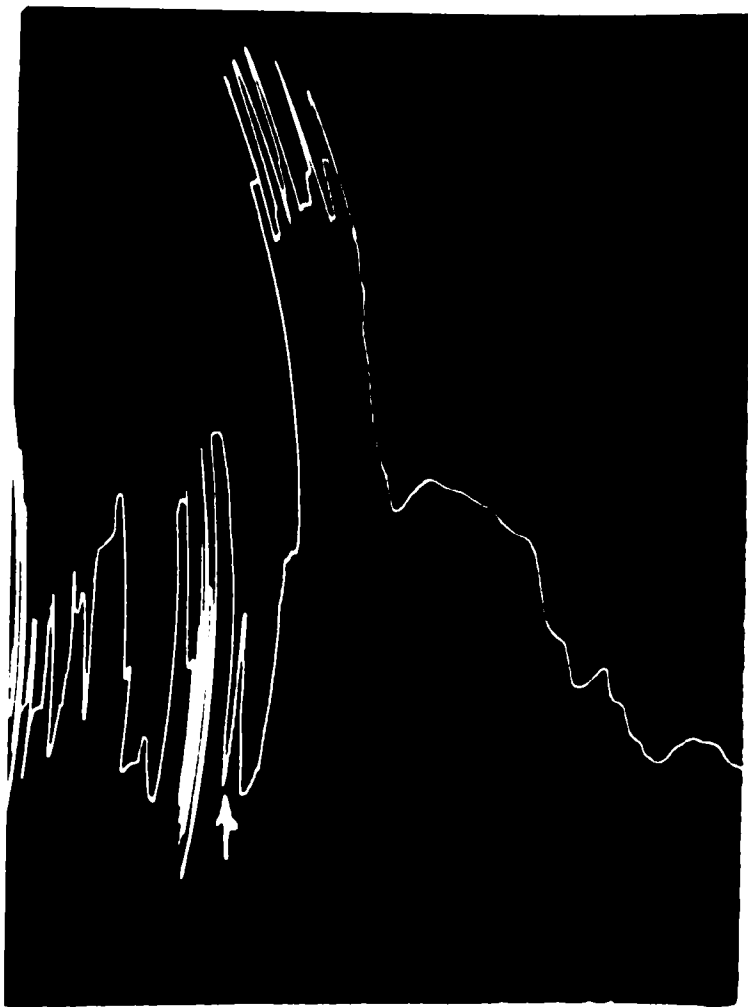


Figura 4-3. Di-o-clorcinaat de
DAP conc. 0,0035 %

tului de DAP este instantaneu la concentrația de 0,01 % iar la o concentrație de 0,0035 % se produce o scădere a tonusului muscular în numai două minute.

Di-p-clor-cinamatul de DAP (XL) - figurile 4-4 și 4-5- produce paralizia parazitului la concentrația de 0,015 % iar la con-

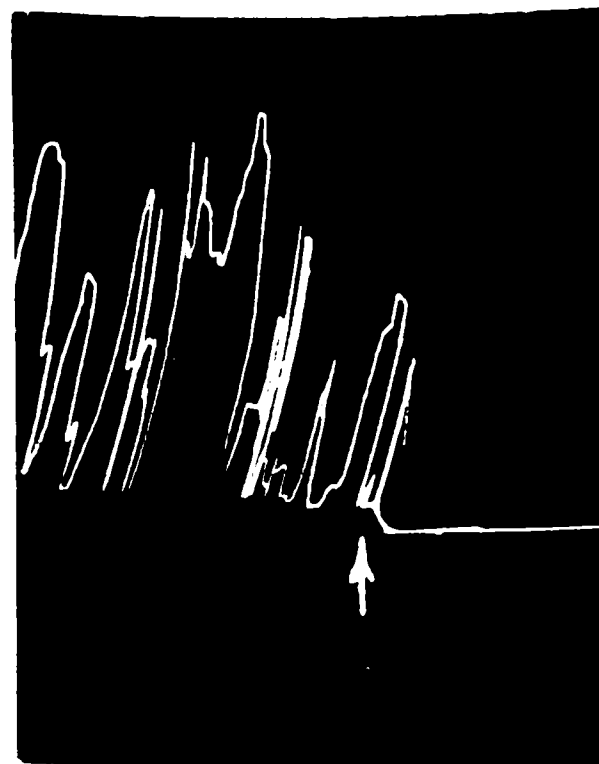


Figura 4-4. Di-p-clor-
cinamat de DAP conc.
0,015 %

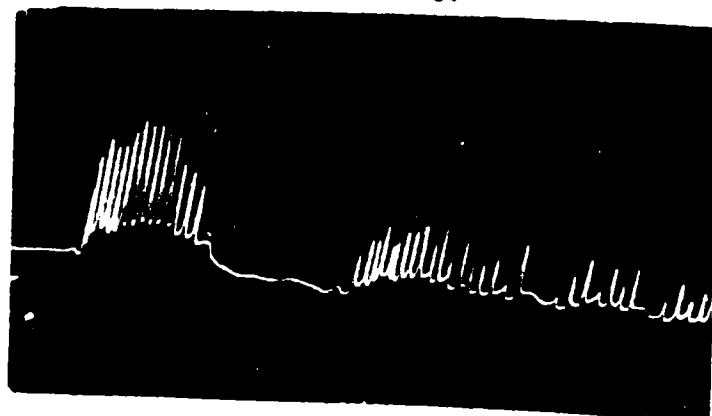


Figura 4-5. Di-p-clor-cinamat de DAP 0,0032%

centrația de 0,0032 % produce o scădere mai lentă - în 20 minute încetează contracțiile mari, iar după 40 minute contracțiile revin însă cu o amplitudine mult scăzută.

Pentru comparație, am cercetat prin înregistrare grafică efectul antihelmintic al DAP la concentrația de 0,517 % și 0,217 %

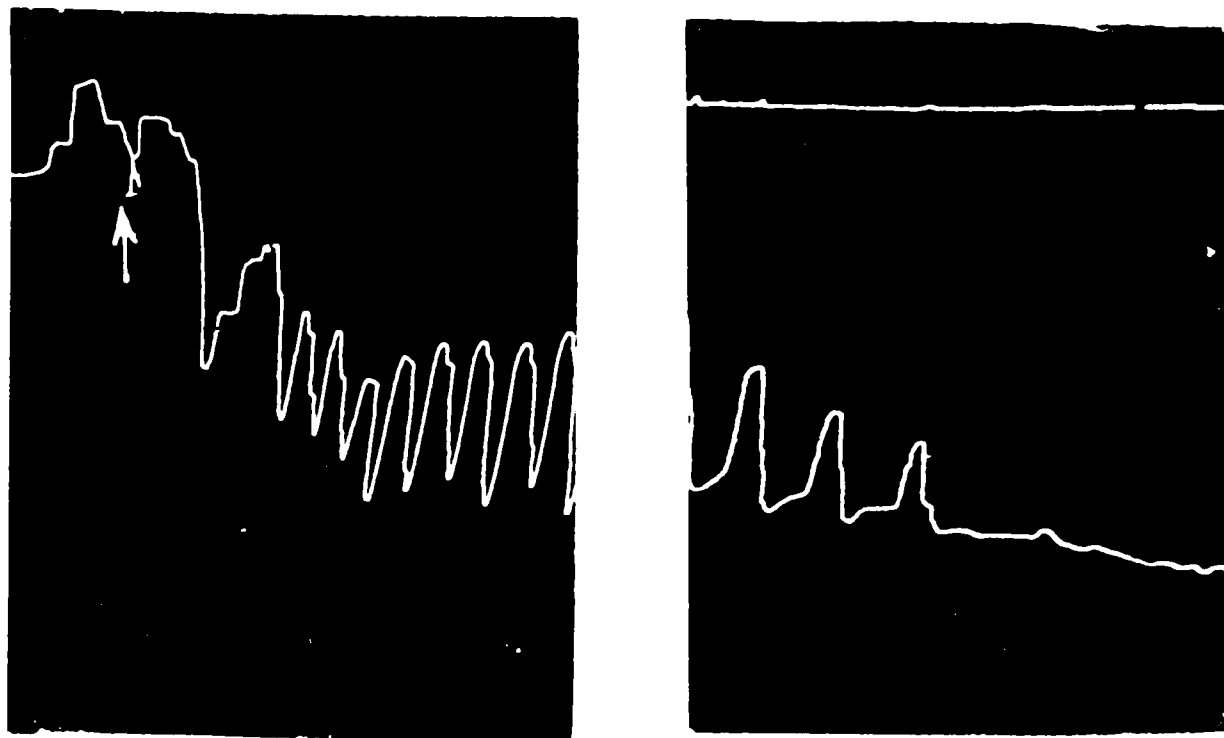


Figura 4 - 6 . N,N'-diaminopiperazină conc.0,517%

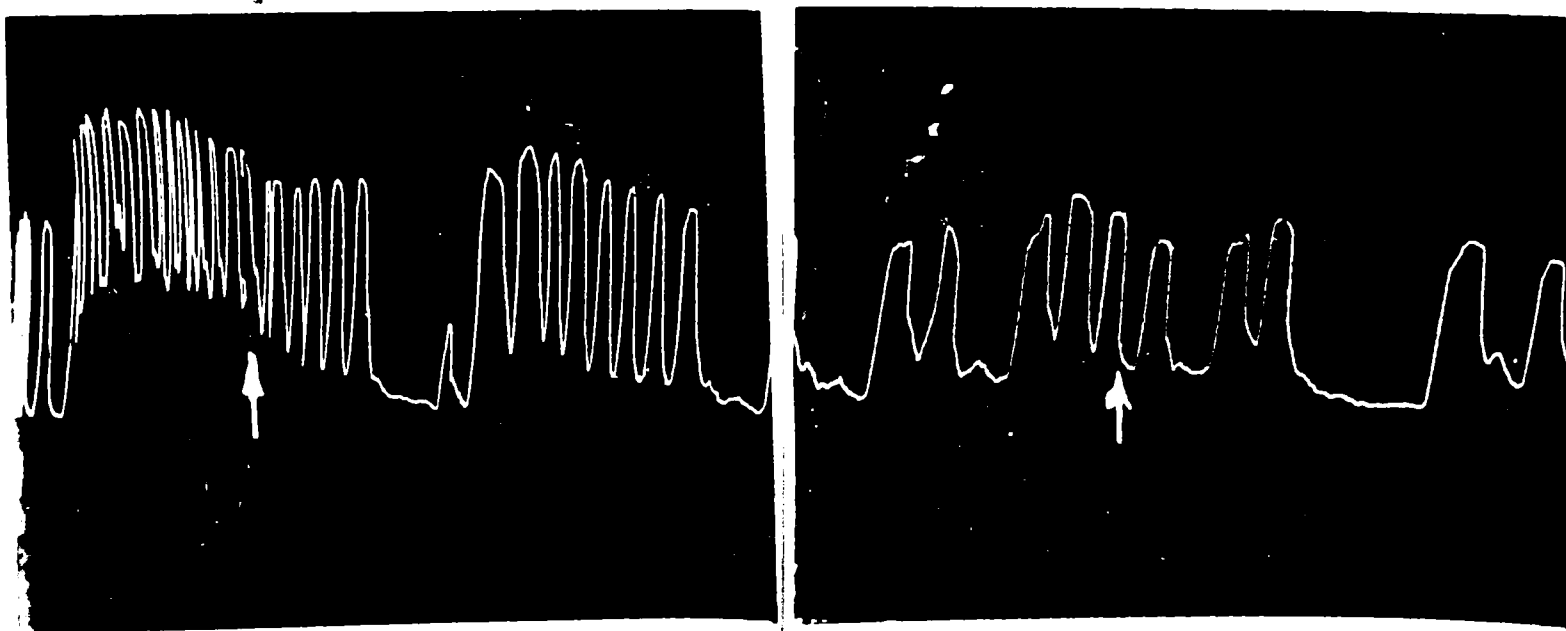


Figura 4 - 7 . N,N'-diaminopiperazină conc.0,217 %

După cum am arătat anterior, efectul antihelmintic al DAP este mai slab. Este nevoie de o concentrație de 50 ori mai mare decât în cazul di-o-clor-cinamatului de DAP pentru a se obține, după 10 minute, încetarea aproape totală a mișcărilor parazitului din baie.

La concentrația de 0,217 % deși se observă imediat o scă-

dere a frecvenței contracțiilor, o micșorare mai remarcabilă a amplitudinii lor și o scădere mai accentuată a frecvenței se observă abia după 70 minute de la administrare.

În ceea ce privește efectul antihelmintic in vivo al compușilor XL și XLI, considerăm că este posibil ca acesta să fie influențat de stabilitatea lor în mediul intestinal. Cele două substanțe sînt săzuri care pot suferi o scindare în diaminopiperazină și acizii cinamici respectivi. Ambele componente posedînd acțiune antihelmintică este posibil să aibă loc un sinergism de adiție. Experimentările ulterioare pe animal urmează să confirme acest lucru.

Toxicitatea crescută a sărurilor XL și XLI în raport cu acizii cinamici respectivi s-ar putea datora unei solubilități mai mari a sărurilor și deci unei absorbții mai rapide.

C o n c l u z i i : dintre substanțele cercetate, sărurile de diaminopiperazină cu acizii cinamici au in vitro o acțiune inhibitoare asupra motilității ascarizilor de proc. Mecanismul de acțiune al acestor substanțe constă probabil în blocarea joncțiunii neuromusculare care se manifestă prin reducerea mișcării¹ urmată apoi de o totală imobilitate a paraziților. Această supoziție a noastră este susținută de experiențele din literatură [210] asupra mecanismului de acțiune al piperazinei. Blocarea joncțiunii neuromusculare produsă de aceasta este pusă în evidență prin absența răspunsului muscular la acetilcolină a unui parazit care se află într-o baie ce conține piperazină, în timp ce contracțiile provocate prin stimularea electrică a musculaturii nu sînt blocate de piperazină.

Acțiunea antihelmintică a substanțelor cercetate este mai puternică decît efectul piperazinei hexahidrat și adipat, prezentînd în același timp și o toxicitate mai ridicată. Această toxicitate poate fi micșorată evident prin administrarea unor doze adecva-

te mai reduse.

Avînd în vedere că substanțele sintetizate sînt folosite pentru acțiunea lor viermifugă și nu viermicidă, considerăm că folosirea în concentrații corespunzătoare celor de 0,01% respectiv 0,015% cercetate, reprezintă o doză excesivă ; concentrații mai scăzute pot fi luate ca bază de pornire pentru determinarea dozei cu eficacitate optimă.

Rezultatele cercetărilor din prezentul capitol fac parte din lucrarea publicată în "Die Pharmazie" 23, 714 (1968) [146].

M A T E R I I F R I M E.

Toate substanțele folosite în prezenta lucrare au fost produse c.p. sau p.a. fiind produse ale următoarelor firme:

- I.I.S.Reactivul, București
- Fluka AG, Chemische Fabrik , Elveția
- Th.Schuchardt, München
- E.Merk AG, Darmstadt
- Chemapol, Praha
- The British Drug Houses LTD, B.D.H.Laboratory Chemical Group
- Chinoin Budapest
- Réanal Finomvegyszergyár Budapest
- Bruxelles - U.c.b. 85078, Belgia
- Glavhim Reactiv

S-a mai folosit piperazină de puritate farmaceutică obținută de la fabrica "Sintofarm" București și pulbere de zinc de la Combinatul Chimic Copșa Mică.

RECAPITULAREA TABELELOR SI FIGURILOR DIN LECTARE

Partea I. Capitolul 2.

Tabele : 2-1 - 2-16.....la paginile : 24, 28, 29, 30,
33, 39, 41, 47, 49, 50, 52, 58, 59, 60, 64, 67, 69.

Figurile 2-1 - 2-7.....la paginile : 34, 35, 36,
53, 54, 56, 56, 61.

Partea II. Capitolul 3.

Tabele : 3-1 - 3-15.....la paginile : 95, 96, 94, 97,
98, 95, 99, 103, 105, 109, 113, 114, 123, 124, 125.

Figurile 3-1 - 3-19.....la paginile : 88, 89, 89, 90, 91,
92, 96, 100, 108, 112, 118, 119, 119, 119, 122, 122, 122.

Partea III. Capitolul 4.

Tabele : 4-1 - 4-3.....la paginile : 132, 134, 134

Figurile ? 4-1 - 4-7.....la paginile : 133, 136, 136,
137, 137, 138, 138.

C O N C L U Z I I.

N,N'-diaminopiperazina fiind identificată în ultimii 10 ani ca o substanță cu posibilități de aplicare în tehnică, a fost luată de noi în studiu urmărind două noi direcții de aplicare pentru ea și-anume :

1. Sinteza unor compuși noi în care diaminopiperazina să dețină rolul principal în determinarea unei eventuale acțiuni fiziologice a noilor derivați.

Cercetările noastre în această direcție s-au concretizat prin sinteza a 44 compuși nedecriși în literatura chimică.

2. Sinteza unor compuși coordinativi ai N,N'-diaminopiperazinei cu diverse elemente urmărind în ultimă instanță deasemenea însușiri fiziologice în cazul când acești compuși au o structură chelatică sau, eventuale aplicații practice directe, în primul rând în scopuri analitice.

În această direcție am obținut în total 23 compuși coordinativi ai aceste diamine care nu a fost identificată pînă acum ca donator de electroni (ligand). Deasemenea, s-au instituit metode pentru dozarea cantitativă a diaminei tehnice.

Pe baza obiectivelor amintite și a premizelor descrise pe larg în lucrare, în cadrul prezentei teze de doctorat s-au realizat următoarele :

A. În partea I-a , urmărind sinteza unor compuși noi ai diaminopiperazinei, s-au cercetat înainte de toate posibilitățile de îmbunătățire ale metodelor de sinteză din literatura ale DAP-lui cercetări, care s-au executat împreună cu colectivul de cercetare al Laboratorului de Tehnologia Produselor Farmaceutice al Facultă-

ții de Chimie Industrială Timișoara, punându-se la punct o metodă de sinteză a N,N'-diaminopiperazinei care înlătură neajunsurile rețetelor din literatură și permite mărirea considerabilă a randamentelor. Ulterior, separat de colectiv, am experimentat obținerea diaminei prin hidrogenare precum și o metodă aplicată în SUA dar nepublicată în literatură, cu scopul unui studiu comparativ.

Pentru prima dată, în cadrul acestei dizertații, s-a executat un studiu fizico-chimic asupra diaminopiperazinei ca atare cercetându-se : degradarea sa termică, spectrul în U.V. la diverse pH-uri, spectrul în I.R.

Cercetările pentru obținerea unor compuși noi ai diaminopiperazinei se concretizează în 44 substanțe noi care fac parte din următoarele serii principale și pentru care s-au presupus a priori diverse acțiuni fiziologice :

1. Derivați piridin-carboxilici (I-III)
2. Derivați ai acidului cinamic substituit (IV-IX)
3. Derivați ai acidului benzoic substituit (X-XV)
4. Derivați ai acidului ftalic (XVI-XVIII)
5. Derivați ai 10-acil-fenotiazinelor (XIX-XXX)
6. Derivați noi cap de serie (XXXI-XXXV)
7. Săruri noi cu acizi cinamici sau acizi grași (XXXVI-XLIV)

Pentru obținerea acestor compuși a fost necesar în toate cazurile (în afară de săruri) prepararea clorurilor acide, iar în unele cazuri chiar a acizilor respectivi sau a heterocicliilor (fenotiazinele substituite). Compușii noi urmăriți s-au obținut în general prin condensarea în mediu anhidru a componentelor la rece sau la reflux. Purificarea lor s-a efectuat prin recristalizări și a fost verificată prin analiză elementară iar uneori și cromatografic.

Pentru derivații din seria acidului cinamic s-a executat și un studiu al spectrelor în U.V. calculându-se pentru primul termen al seriei orbitalele moleculare în aproximația Hückell.

Spectrele în I.R. au fost executate pentru fenotiazinele ca atare, pentru 10-haloasil-fenotiazine și pentru derivații noi sintetizați.

B. Partea II-a a lucrării abordează un studiu complet asupra diaminei ca ligand, obținându-se în funcție de pH următoarele tipuri principale de compuși coordinativi ai săi cu diverse elemente bi- și trivalente :

1. Compuși chelatici (I-XI) cu formula generală:



2. Săruri cu anioni complecși (XII-XXIII) cu formula generală :



Acești compuși au fost obținuți în mediu apos la un pH de preferință între 4-5 pentru compușii chelatici sau la un pH de cel puțin 1 în cazul compușilor de al doilea tip. În general, compușii I-XXIII sînt mai mult sau mai puțin solubili în apă (relativ ușor XII-XXIII), mai greu în acizi minerali diluați și în solvenți organici.

În vederea lămuririi structurii acestor compuși s-au efectuat următoarele determinări fizico-chimice :

1. S-a studiat degradarea lor termică comparativ cu cea a ligandului punîndu-se în evidență pierderea moleculelor de apă, compușii formați intermediar iar final, din oxizii formați s-a recalculat procentul de metal din complex.
2. S-au studiat în afară de spectrele de absorbție în ultraviolet ale diaminei ca atare și la diverse pH-uri și spectrele în vizibil și ultraviolet ale complecșii săi de tipurile amintite mai sus.

Interpretarea acestor spectre pune în evidență tranziții dd^* , $n\bar{d}^*$ și $\bar{d}^* \bar{d}^*$ în spectrul în vizibil, respectiv în ultraviolet al complecșilor de DAP, benzile, fiind în general, deplasate hipsocrom față de cele ale ligandului. Interpretarea pe baza teoriei orbitalelor

moleculare a spectrului DAP în mediu acid evidențiază fără echivoc protonarea ei la atomii de azot exociclici.

3. S-au studiat spectrele în I.R. ale acestor compuși verificându-se astfel încă odată cele două tipuri de complecși presupuși. În ambele tipuri de complecși DAP se comportă ca un ligand bidentat. Tipul de complecși $[Me^{II}DapX_2]$ se formează prin protonarea atomilor de azot din ciclu pe când, sărurile complexe de tipul $[Me^{II-III}X_n](H_2Dap)_n$ se formează prin protonarea atomului de azot exociclic. În compușii cu anionul tiocian gruparea NCS este coordonată în unii compuși prin atomul de azot iar în alții prin atomul de sulf.

Analiza spectrală a adus o nouă dovadă că DAP trebuie considerată un ligand bidentat care apare în complecșii săi metalici sub formă de baie iar în cazul protonării atomilor de azot exociclici sub formă de scaun.

4. S-au studiat spectrele de rezonanță electronică de spin care ne-au fost între altele un ajutor prețios în evidențierea valenței atomului de Cr din complexul XX.
5. S-au studiat spectrele de difracție de raze X care au pus în evidență în toate cazurile simetria reticulară inferioare precum, și o dependență a structurii reticulare de raza ionică a metalului din complex.

6. În partea III-a a lucrării dorind o eventuală aplicare practică, imediată, a compușilor sintetizați, se abordează cercetări farmacologice - accesibile pentru a fi executate și personal - asupra acțiunii antihelmintice a noilor compuși sintetizați în acest scop, problema medicamentelor antihelmintice fiind de mare actualitate pentru țara noastră atât în medicația umană cât și în cea veterinară. Am cercetat 9 din compușii sintetizați de noi.

Principalele rezultate obținute sînt următoarele :

1. Dintre sărurile de diaminopiperazină ale acizilor cinamici substituiți cea mai eficace este di-o-clor-cinamatul de DAP care în concentrație de 0,0035 % produce scăderea tonusului muscular în două minute iar în concentrație de 0,01 % paralizia instantanee.
2. Diaminopiperazina ca atare, în concentrație de 0,51% posedă activitate antihelmintică - inferioară însă adipatului de piperazină folosit ca martor - producînd imobilitatea parazitului după 10 minute.
3. Aplicarea prelungită a acestor derivați este bine tolerată în experimentările pe animale, care nu prezintă nici un fel de modificări patologice nici în timpul și nici la 30-60 zile după încetarea administrării.
4. S-au stabilit dozele toxice letale DL_{50} pentru di-p-clor-cinamat de DAP (XLI) și di-o-clor-cinamat de DAP (XLI), valorile obținute fiind inferioare DL_{50} al adipatului de piperazină sau al acizilor cinamici respectivi, deci cele două săruri sînt mai toxice.

În ceea ce privește efectul in vivo al acestor compuși considerăm că este posibil ca acesta să fie influențat de stabilitatea lor în mediul intestinal. În același timp toxicitatea mai mare în raport cu acizii cinamici respectivi s-ar putea datora unei solubilități mai mari a sărurilor și deci unei absorbții mai rapide.

Un compus, care a arătat cea mai mare activitate ca antihelmintic pentru uz uman și este mai puțin toxic, se află în stadiul final de cercetare în vederea unei brevetări din care motiv nu a fost descris în lucrarea publicată în străinătate. Alți compuși se află în cercetare în colaborare cu colective de specialitate, asupra unor acțiuni farmacodinamice, cercetări care depășesc evident cadrul acestei disertații respectiv, direcțiile și posibili-

tățile de cercetare ale unui inginer chimist, aceste cercetări sînt - efectul tuberculostatic, psihofarmacologie sau chiar antihelmintic pentru uz veterinar.

Intreg materialul prezentei teze de doctorat este publicat sau acceptat pentru publicare constituind obiectul a nouă publicații [9, 30, 137, 124, 146, 157, 158, 196, 198].

Tin să mulțumesc conducerii și colegilor din următoarele laboratoare și institute pentru bunăvoința sau ajutorul dat în timpul efectuării unor determinări sau la interpretarea unor rezultate:

Conf.Dr.Z.Simon, Baza de cercetări a Academiei RSR, Timișoara

Șef lucr.Dr.ing.R.Bacaloglu, Facultatea de Chimie Industrială

Laboratorul de Chimie Organică

Asist.ing.G.Pirlea, Facultatea de Chimie Industrială, Labora-

torul de Chimie Fizică

Cercet.chim.E.Ioan, Institutul de Cercetări ChimicoFarmaceutice

București

Cerc.ing.M.Elian, Institutul de Chimie Organică al Academiei

RSR, Laboratorul de spectrofotometrie

Prof.Dr.doc.I.Ursu, m.c.al Academiei, Universitatea Babeș-

Bolyai Cluj și asist.G.Cristea, Labora-

torul de fizica corpului solid.

Dr.E.Kirtz, Institutul de Cercetări ChimicoFarmaceutice fi-

liala Cluj.

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

1. A.Schmidt, G.Wichmann, Ber.Deutsch.Chem.Ges., 24, 3245 (1891)
2. Van Dorp junior, Rec.trav.chim.Pays-Bas, 28, 73 (1909)
3. H.I.Backer, Rec.trav.chim.Pays-Bas, 31, 160 (1912)
4. M.I.Iowie, J.Am.Chem.Soc., 80, 1200 (1958)
5. M.Rink, M.Mehta, Naturwissenschaften, 48, 51 (1961)
6. M.Rink, M.Mehta, R.Lux, Archiv.der Pharmazie, 294, 640 (1961)
7. A.Lauer, M.Sprung, J.Am.Chem.Soc., 58, 225 (1936)
8. H.Gilman, "Organic Syntheses" Collective vol I, 2nd ed.,1964,
John Wiley & Sons, Inc., New-York, London
9. J.Dick, J.Ristici, M.Neacgu, A.Lupea, Studii si Cercetări Sti.
Chim., Baza cercet.Tinigoara, 10, 179 (1963)
10. R.G.Beaman, U.S. 3.040.003, 19 June 1962
11. R.G.Beaman, T.W.Campbell, Belg.613.548, 18 Febr.1962; CA 57, 14020
(1962)
12. E.A.Tomic, U.S. 3.196.107, 20 Juli 1965
13. T.W.Cambell, E.A.Tomic, J.Polymer Sci., 62, 379 (1962)
14. E.A.Tomic, T.W.Campbell, V.S.Faldi, J.Polymer Sci., 62, 387 (1962)
15. D.R.Levering, G.Maury, U.S. 3.182.086, 4 May 1965
16. D.B.Mc Cornsick, E.E.Snell, J.Biol.Chem., 236, 2076 (1961)
17. R.F.Evans, J.I.Jones, W.Kynaston, J.Chem.Soc., 1963, 4023
18. A.Lauer, H.Sprung, J.Am.Chem.Soc., 58, 225 (1936)
19. A.H.Blatt, Organic Syntheses, Coll.vol I, 2nd ed., 1966, John Wi-
ley & Sons, Inc., New-York, London
20. M.Rothenburg, Ber.Deutsch.Chem.Ges., 36, 2060 (1893)
21. P.J.Drumm, W.F.O'Connor, J.Reilly, Sci.Proc.Roy.Dublin Soc., 22,
223 (1940) ; CA 34, 4389 (1940)
22. H.I.Backer, Rec.trav.chim.Pays-Bas, 32, 43 (1913)
23. W.G. Strunk, Missiles and Rockets, 2, 116(1957); CA 52, 8500
(1958).

24. K.Klager, E.M.Wilson, *Ind.Eng.Chem.*, 52, 119 (1960)
25. D.N.Thatcher, U.S. 3.102.887, 3 Nov. 1963
26. G.W. Smith, D.N. Thatcher, *Ind.Eng.Chem., Prod.Res.Develop*, 1, 117 (1962)
27. C.E.Looney, W.D.Phillips, E.L.Reilley, *J.Am.Chem.Soc.*, 79, 6136 (1957)
28. L.G.Maury, *Brit.* 797.483, 2 July 1958
29. A. Klarck, *J.Chem.Soc.*, 1952, 467
30. J.Dick, M.Neacsu, A.Lupea, *Rev.Roum.Chim.*, 11, 517 (1966)
31. A.Ladenburg, *Ber.Deutsch.Chem.Ges.*, 24, 2400 (1891)
32. *Chem.Fabr.Schering*, *DRP* 12, 5922 ; C., 1918, 5432
33. G.Spacu, J.Dick, *Bull.Soc.Sciences Cluj*, Tome IV, 177 (1928)
34. L.S.Goodman, A.Gilman, "Bazele farmacologice ale terapeuticii, editia II, Editura medicală Bucuresti 1960
35. Freedman L.D., *Chem.Revs.*, 57, 479 (1957)
36. L.Pauling, *Chem.Eng.News.*, 24, 1375 (1946)
37. C.Fayard, *Sem.Hôp.de Paris*, 35, 1778 (1949)
38. R.Mauriquand, D.Coinsard, *J.Med.Lyon*, 32, 189 (1951)
39. A.Cier, J.Maurer, *J.Revol, Ann.Pharm.Franc.*, 16, 380 (1958)
40. H.Durdendale, J.Watkins, *Chem.Ind.*, 174 (1956)
41. H.W.Brown, M.Sterman, *Ann.J.Trop.Med.*, 3, 750 (1954) ; *Excerpta Medica, Neurol. and Psych., vol.8, sect.VIII, 2438* (1955)
42. C.Swartzwelder, J.H.Miller, R.W.Suppenfield, *Pediatric*, 16, 115 (1955)
43. F.Hewitt și colab., *J.Lab.Clin.Med.*, 32, 1293 (1947)
44. F.Hewitt și colab., *J.Parasit.*, 34, 237 (1948)
45. P.Valli, *Quardeni di Clinica e Ginecologica*, 14, 4 (1959) ; *Excerpta Medica, vol.13, sect.X, 4318* (1960)
46. P.Marson, E.Azerard, *Gazz.Med.de France*, 65, 1091 (1958)
47. H.Beerens, V.Macquet, *Presse Med.*, 63, 1418 (1958)
48. M.Passeri, *Clin.Science Ter.*, 19, 621 (1960)

49. P.Aubert-Gold, E.Locher, *Helv.Chim.Acta* 42, 1156 (1959)
50. E.V.Frommel, D.Vincent, p.Aubert-Gold, C.Fleury, *Helv.Physiol. et Pharmacolog.Acta*, 17, 288 (1959) ; CA 54, 7889 (1960)
51. P.N.Bhargava, S.C.Sharma, *Jour.Ind.Chem.Soc.*, 39, 319 (1962) ; CA 57, 15110 (1962)
52. D.L.Knapp și colab., *Arch.Int.Pharmacodyn.*, 135, 152 (1962)
53. R.G.Boissier și colab., *Arch.Int.Pharmacodyn.*, 133, 29 (1961)
54. J.C.Castille și colab., *J.Pharm.Expth.Therap.*, 96, 388 (1949)
55. E.G.vanProosdij-Hartzema, K.D.Joagh, *Acta Physiol.PharmNeder.*, 8, 337 (1959) ; CA 54, 3720 (1960)
56. H.I.Chinn, S.W.Hanford, P.K.Smith, T.E.Cone, *J.Pharmacol.exp. Therapeutic*, 108, 69 (1953); C, 1954, 140
57. x^x x *Prod.pharm.*, 1961, vol. 16, nr.4, 200
58. Oeriu, M.Voinescu, *Bul.Acad.RPR*, 4, 797 (1954)
59. R.Charronat, P.Lechat, *Ann.Pharm.Fr.*, 2, 729 (1953)
60. E.C.Horning, *Organic Syntheses, Coll.vol.III*, 2nd ed., 1965, John Wiley & Sons, Inc., New-York, London , 546
61. Winterfeld, *Praktikum der organisch Preparativen Pharmazeutischen Chemie*, 6 Auflage, Verlag T.Steinkopff, Dresden und Leipzig 1965, 211
62. Malan, P. Mean, *J.Am.Chem.Soc.*, 59, 1797 (1947)
63. G.Broadbet, *J.Am.Chem.Soc.*, 70, 2757 (1948)
64. E.Späth, H.Spitzer, *Ber.Deutsch.Chem.Gesell.*, 59, 1207 (1926)
65. N.Rabjohn, *Organic Syntheses, Coll.vol.IV*, 2nd ed., 1963, John Wiley & Sons , Inc., New-York, London, 245
66. E.Späth, H.Spitzer, *Ber.Deutsch.Chem.Gesell.*, 59, 1482 (1926)
67. N.V.Hromov, A.M.Ianovițkaia, *J.cbac.him.*, 30, 3569 (1960)
68. E.Massarani, *Farmaco (Pavia)*, *Ed,sci.*, 12, 673 (1957) ; CA 52, 4640 (1958)
69. A.Psarrăa, C.Sandris, G.Tsatsas, *Bull.Soc.Chim.France*, 1961, 2615

70. W.M.Laner, W.J.Gensler, J.Amer.Chem.Soc., 67, 1171 (1945)
71. W.J.Gensler, Chem.Rev., 57, 224 (1957)
72. W.J.Gensler, E.Berman, J.Amer.Chem.Soc., 80, 4949 (1958)
73. J.Bally, Sandoz A.G.Basel, Fortschritte der Arzneimittelforschung, Herausgeber E.Jucker, Birkhäuser Verlag Basel und Stuttgart, 1959, I, 272
74. J.R.Johnson, The Perkin Reaction and related reactions, in Organic Reactions, R.Adams Editor, Wiley, New-York, I, 210-65 (1962)
75. A.Psarréa, C.Sandris, G.Tsatsas, Bull.Soc.Chim.France, 1961, 2145
76. S.Groszkowski, A.Serper, M.Ionescu, A.Sorescu, Ann.pharm.fr., 1958, 517
77. E.Fischer, J.Kusel, Ber.Deutsch.Chem.Ges., 16, 34 (1883)
78. K.W.Rosenmund, G.Weiler, Ber.Deutsch.Chem.Gesell., 56, 1485(1924)
79. L.Vanino, Handbuch der Präparativen Chemie ,Band II, Verlag von Ferdinand Enke, Stuttgart 1937, 629
80. K.Lonstale, International X-ray Crystallography, 1962, vol.III, Kynoch Press, 483
81. R.S.Mulliken, C.A.Rieke, D.Orloff, H.Orloff, J.Chem.Phys., 17, 1248 (1949)
82. J.Hinze, H.N.Jaffe, J.Am.Chem.Soc., 84, 540 (1962)
83. F.Bernheim, Science, 92, 204 (1940) ; C. I, 1941, 219
84. H.Erlenmayer, J.P.Jung, E.Sorkin, Helv.Chim.Acta, 29, 217 (1946)
85. A.Frankland, W.Horger, Soc., 85, 1576 (1904)
86. G.Lockemann, H.kein, Chem.Ber., 80, 488 (1947)
87. N.Emmerling, Ber.Deutsch.Chem.Ges., 8, 881 (1875)
88. H.Mayer, Monatshefte für Chemie, 22, 427 (1901)
89. L.Vanino, Handbuch der Bräp.Chemie, Band II, Verlag F.Enke, Stuttgart 1937, 574
90. L.H.Sarett, A.A.Patchett, S.Steelman, Fortschritte der Arzneimittelforschung, Editor E.Jucker, Birkhäuser Verlag Basel und Stuttgart, V, 274 (1963)

91. A.H.Blatt, *Organic Syntheses, Coll.Vol.II, ed.6, John Wiley and Sons, Inc., New-York, 528*
92. H.Schreder, *Ber.Deutsch.Chem.Ges., 7, 708 (1874)*
93. V.V.Spanova, V.S.Volodinei, *Preparativnaia organicescaia himia, Izdatie "Himia", Moscova, 1964, 692*
94. M.Gordon, *Penn.-ed.J., 65, 191 (1962) & CA 57, 3576 (1962)*
95. M.Gordon, *Pharm.Ind., 24, 461 (1962); CA 58, 1452 (1963)*
96. M.Gordon și colab., *Arzn.Forsch., 13, 318 (1963)*
97. O.Hromatka, F.Sauter, *Monatshefte für Chemie, 88, 242 (1957)*
98. J.Sykulski, *Acta Poloniae Pharmaceutica, XXI, 329 (1964)*
99. C.W.Gates, C.R.Hovey, *Dominion Rubber Co Ltd., Can.Pat. 472.463 1946 ; C. 1951 II, 3379*
100. L.Goldberg, *Ber.Deutsch.Chem.Ges., 40, 4541 (1907)*
101. P.Charpentier și colab., *Comp.rend., 235, 59 (1952)*
102. Rhône-Poulenc, *Brit. 724218 ; CA 50, 7154 (1956)*
103. E.A.Nodiff și colab., *Compt.rend., 235, 59 (1952)*
104. J.Dick, G.Pop, *Comunicare la sesiunea științifică a IPT, 1957*
105. H.H.Bonshard, R.Mory, M.Schmid, Z.Zollinger, *Helv.Chim.Acta, 42, 1653 (1959) ; C 1960, 17414*
106. A.G. "Hoechst ", *Belg.Pat., 553871 ; C 1963, 9485*
107. R.Wolffenstein, J.Rolle, *Ber.Chem.Deutsch.Ges., 41, 736 (1908)*
108. R.Fischer, *Liebigs Annalen, 340, 171 (1905)*
109. L.Toldy, J.Borsay, M.Fekete, *Hung. 151.102 , Jan. 1964 ; CA 60, 12026 (1964)*
110. T.Ekstrand, *Acta Chem.Scand., Scand., 3, 302 (1949)*
111. R.Dahlbom, T.Ekstrand, *Acta Chem.Scand., 5, 102 (1951)*
112. O.Hromatka, L.H.Schlager, F.Sauter, *Monatshefte, 88, 64 (1957)*
113. J.W.Cusie, *U.S. 2.694.705 , Nov. 6, 1964 ; CA 49, 15980 (1955)*
114. H.Bräuniger, S.Mengering, *Die Pharmazie, 15, 600 (1960)*
115. *Soe.des uz.chim.Rhône-Poulenc, Brit. 740932, nov.23 ,1955 ; CA 51, 500 (1957)*
116. H.G.Morren, *Belg. 586.033, June 24,1960; CA 54, 18561 (1960)*

117. A.N.Gritsenko, S.V.Zhuravlev, Med.Prom., 14, 25 (1960)
118. J.W.Cusic, U.S. 2.591.679, Apr.8, 1952 ; CA 47, 4378 (1953)
119. H.Kano, Y.Makisumi, Shionogi Kankyrisho Nempō, 7, 511 (1957)
120. H.L.Anderson, G.B.Bellinsona, Arzn.Forsch., 12, 937 (1962)
121. T.Ekstrand, Swed. 127.566 Mar. 14, 1950
122. Smith Kline & French Laboratories, Neth.Appl. 6.600.046, **Julie**
6, 1966 ; CA 66, 2578 (1967)
123. Sec. Laboratorie Millot, Fr.M 2659, Aug. 10, 1964
124. J.Dick, A.Lupea, Die Pharmazie, 23, 482 (1968)
125. C.Bodea, M.Terdic, Studii și cercet.Chimie, Acad. R.P.R., fi-
liala Cluj, 2, 312 (1961)
126. R.J.Warren, I.B.Elsdorfer, W.E.Thompson, J.E.Zarembo, J.Pharm.
Sci., 55, 144 (1966)
127. L.J.Bellamy, Infrared Spectra of Complex Molecules, 2nd ed.,
John Wiley & Sons, New-York, 1958
128. J.P.Bourquin și colab., Helv.Chim.Acta, 42, 262 (1959) ; 41,
1066 (1958)
129. H.N.Thompson, J.Chem.Soc., 1943, 328
130. R.B.Barnes, Anal.Chem., 20, 402 (1948)
131. D.Chandra, V.N.Sharma, R.L.Mital, Canad.J.Chem., 45, 761 (1967)
132. A.Kudryavtseva, Z.V.Pushkareva, Khim.Geterosokl.Soedin., Akad.
Nauk Latv. S.S.R., 1965, 523
133. G.J.Vogel, A Text Book of Practical organic chemistry, vol.3,
New-York, 1956, 771, 983
134. L.Vanino, Handbuch der Präparativen Chemie, Band II, Verlag von
Ferdinand Enke, Stuttgart 1937, 574
135. V.B.Basyunas, A.S.Kodzhynas, Med.Prom., 13, 38 (1959) ; CA 53,
16144 (1959)
136. E.Hayashi și colab., Yokugku Zasshi, 82, 584 (1962) ; CA 58,
3425 (1963)
137. J.Dick, A.Lupea, Die Pharmazie, 22, 555 (1967)

138. H.Watanabe, Jap.Pat. 3147 ; CA 527, 5490 (1958)
139. S.Oshiro, Jap.Pat. 3748 ; CA 52, 5489 (1958)
140. R.Turpin, R.Cavier, J.Savaton-Pillet, Therapie, 7, 108 (1952) ;
CA 47, 1851 (1953)
141. J.Bailenger, J.Jules, Bull.soc.pharm Bordeaux, 23, 161 (1955) ;
CA 50, 17157 (1956)
142. M.Prigot, C.B.Pollard, J.Amer.Chem.Soc., 70, 2758 (1948)
143. R.Cavier, Ann.pharm.fr., 13, 539 (1955)
144. M.F.Davies, E.Forrest, F.Hartley, V.Petrov, J.Pharm.Pharmacol.
6, 707 (1954)
145. R.Cavier, J.Gaulin, Therapie, 10, 805 (1955) ; CA 51, 8298 (1957)
146. J.Dick, A.Lupea, Die Pharmazie, 23, 714 (1968)
147. J.Dick, Farmacia, 8, 557 (1960)
148. I.Schubert, Chimie, 11, 113 (1957)
149. R.Ralea, A.Popa-Rang, Chimia și structura combinațiilor com-
plexe, Ed.didactică și pedagogică, București 1965, 122
150. G.W.Burnett, H.W.Scherp, Oraș Microbiology and infections di-
sease, Baltimore, Williams and Wilkins Co 1962, ed.II,
367
151. K.A.Jensen, Z.anorg.u.allgem.Chem., 221, 11 (1934)
152. G.Bahr, E.Hess, Z.anorg.u.allgem.Chem., 268, 351 (1952)
153. P.D.Gillard, H.M.Irving, Chem.Rev., 65, 603 (1965)
154. J.Dick, A.Maurer, Studii și Cercetări, Sti.Chim., Baza Cerce-
tări Sti., Timișoara, 10, 61 (1963)
155. J.Dick, R.Bacaloglu, A.Maurer, Rev.Roumaine Chim., 12, 607 (1967),
12, 617 (1967) ; 12, 629 (1967)
156. F.G.Mann, H.R.Watson, J.Chem.Soc., 1958, 2772
157. J.Dick, A.Lupea, Mitteilung 1, Revue Roumaine de Chimie, 14,
(1969)
158. J.Dick, A.Lupea, Mitteilung 2, Revue Roumaine de Chimie, 14,
(1969)

159. H.Wolfsberg, ⁺Helmholtz, J.Chem.Phys., 20, 837 (1952)
160. S.F.Mason, Quart.Rev., 15, 287 (1961)
161. C.N.R.Rao, Chemical Applications of Infrared Spectroscopy, Academic Press., New-York 1963, 245
162. L.J.Bellamy, The Infrared spectra of Complex Molecules, Methuen et Co., London 1960, 248
163. M.Avram, G.D.Mateescu, Spectroscopia în infraroșu, aplicații în chimia organică, București, Editura tehnică, 1966, 376
164. N.B.Colthup, ⁺H.Daly, S.E.Wiberley, Introduction to infrared and Raman Spectroscopy, Academic Press., New-York, 1964, 278
165. P.A.Giguere, ⁺D.Liu, J.Chem.Phys., 20, 136 (1952)
166. A.Schull, H.Word, L.Aston, M.Rank, J.Chem.Phys., 22, 1191 (1954)
167. E.Catalano, R.H.Sanborn, J.W.Frazer, J.Chem.Phys., 38, 2265 (1963)
168. J.Bellanoto, J.R.Barcelo, Anales real espan fiz y quim, 52, 469 (1956)
169. R.D.Waldron, J.Chem.Phys., 21, 734 (1953)
170. B.Shanon, C.Sandorfy, Can.J.Chem., 36, 1181 (1958)
171. C.Brissette, C.Sandorfy, Can.J.Chem., 38, 74 (1960)
172. P.J.Hendra, D.B.Powell, Spectrochim.Acta, 18, 299 (1962)
173. H.Woetter, H.Tschamler, Monatsh.Chem., 89, 104 (1953)
174. F.E.Meherbe, H.I.Bernstein, J.Am.Chem.Soc., 74, 4408 (1952)
175. P.Pfeiffer, Z.Buchholz, J.Prakt.Chem., 124, 133 (1930)
176. F.G.Mann, H.R.Watson, J.Chem.Soc., 1958, 2772
177. P.J.Stone, J.C.Craig, H.W.Thompson, J.Chem.Soc., 1958, 52
178. ⁺D.Gillard, H.M.Irving, Chem.Rev., 66, 604 (1966)
179. J.H.Hibben, J.Chem.Phys., 5, 166 (1937)
180. K.Nakamoto, Infrared spectra of inorganic and coordination compounds, John Wiley & Sons, New-York, 1963, 246
181. C.H.Jones, J.Chem.Phys., 25, 1069 (1956)

182. A.Trammer, J.Chem.Phys., 52, 232 (1962)
183. J.Lewis, R.S.Nyholm, P.W.Smith, J.Chem.Soc., 1961, 4590
184. J.Fujitz, k.Nakamoto, M.Kobayashi, J.Amer.Chem.Soc., 78, 3295(1956)
185. M.M.Chamberlain, Y.C.Blair, J.Amer.Chem.Soc., 81, 6412 (1959)
186. P.C.H.Mitchell, R.J.P.Williams, J.Chem.Soc., 1960, 1912
187. A.Turco, C.Pecile, Nature, 191, 66 (1961)
188. F.Basolo, J.L.Burmeister, A.J.Pöe, J.Am.Chem.Soc., 85, 1700(1963)
189. T.P.P.Hall, W.Hayes, F.I.B.Williams, Proc.Phys.Soc., 78, 883(1961)
190. U. Matamura, J.Phys.Soc.Japan, 14, 108 (1959)
191. P.H.Kasai, J.Phys.Chem., 66, 674 (1962)
192. T.W.Carson, R.L.White, J.Appl.Phys., 32, 1787 (1961)
193. P.Auzins, J.W.Orton, J.E. Wertz, Paramagnetic Resonance, ed.W. Low., Acad.Press New-York, London, vol.I, 1963 , 90
194. K.Morigaki, J.Phys.Japan, 18, 733 (1963)
195. F.A.Cotton, G.Wilkinson, Anorganische Chemie, Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. 1957, 594
196. J.Dick, A.Lupea, Z.Szabaday, Mitteilung 3, Revue Roumaine de Chimie, 14, (1969)
197. J.Dick, A.Lupea, Mitteilung 4, Revue Roumaine de Chimie, 14, (1969)
198. G.L.Clark, Les rayons X et leurs applications, Dunod, Paris, 1961, 461.
199. F.Jochum, Naturwiss., 45, 189 (1958)
200. H.A.Oelkers, Fortschritte der Arzneimittelforschung, Editor E. Jucker, vol.I, Birkhäuser-Verlag Basel und Stuttgart, 1959, 272
201. K.Wechselberg, Deut.med.Wochenschrift, 1956, 632
202. F.Bettechen, Zeitschrift für Kinderheilkunde, 80, 222 (1957)
203. R.H.R.White, Lancet, 1954, 315
204. O.D.Standen, Brit.med.journ., 1955, 20
205. x x Farmacopeea Română, ediția VIII, Editur Medicală București, 1965, 873

206. D.Finney, Probit Analysis, Cambridge 1952, ed.II, 623
207. D.Winter, M.R.Simionovici, Comunicare la USSM, Secția Biometrie, 1961, Brevet de invenție
208. V.Săhleanu, Metode statistice matematice în cercetarea medicală biologică, Editura Medicală, 1952
209. V.Mureșan, M.R.Simionovici, Standardizarea biologică a medicamenturilor, Editura Medicală 1955
210. N.V.Nitzulescu, Elemente de terapie anticelmințică, I.M.F. București, 1960, 235