

**OBȚINEREA, STUDIUL ȘI
PROPRIETĂȚILE MERCAPTANILOR
HETEROCICLICI DIN CLASA
AZOLILOR, COMPUȘI CU
POTENȚIAL EFECT CITOTOXIC**

Teză destinată obținerii
titlului științific de doctor

la

Universitatea "Politehnica" din Timișoara
în domeniul CHIMIE
de către

Ing. Andreea Anda Creangă

Conducător științific:

prof.dr. Carol Csunderlik

Referenți științifici:

prof.dr. Ioan Oprean

prof.dr. Andrei Anghel

conf.dr.ing. Mihai Medeleanu

Ziua susținerii tezei: 25.11.2010

Seriile Teze de doctorat ale UPT sunt:

- | | |
|------------------------|---|
| 1. Automatică | 7. Inginerie Electronică și Telecomunicații |
| 2. Chimie | 8. Inginerie Industrială |
| 3. Energetică | 9. Inginerie Mecanică |
| 4. Ingineria Chimică | 10. Știința Calculatoarelor |
| 5. Inginerie Civilă | 11. Știința și Ingineria Materialelor |
| 6. Inginerie Electrică | |

Universitatea „Politehnica” din Timișoara a inițiat seriile de mai sus în scopul diseminării expertizei, cunoștințelor și rezultatelor cercetărilor întreprinse în cadrul școlii doctorale a universității. Seriile conțin, potrivit H.B.Ex.S Nr. 14 / 14.07.2006, tezele de doctorat susținute în universitate începând cu 1 octombrie 2006.

Copyright © Editura Politehnica – Timișoara, 2010

Această publicație este supusă prevederilor legii dreptului de autor. Multiplicarea acestei publicații, în mod integral sau în parte, traducerea, tipărirea, reutilizarea ilustrațiilor, expunerea, radiodifuzarea, reproducerea pe microfilme sau în orice altă formă este permisă numai cu respectarea prevederilor Legii române a dreptului de autor în vigoare și permisiunea pentru utilizare obținută în scris din partea Universității „Politehnica” din Timișoara. Toate încălcările acestor drepturi vor fi penalizate potrivit Legii române a drepturilor de autor.

România, 300159 Timișoara, Bd. Republicii 9,
tel. 0256 403823, fax. 0256 403221
e-mail: editura@edipol.upt.ro

Cuvânt înainte

Prezenta lucrare este rezultatul activității prestate în perioada stagiului ca doctorand cu frecvență la Facultatea de Chimie Industrială și Ingineria Mediului Timișoara.

În ultimele decenii, sistemele heterociclice 1,2,4-triazolice au primit o atenție considerabilă datorită spectrului larg de activități biologice. Nucleul 1,2,4-triazolic este asociat cu diverse activități farmacologice cum ar fi: antibacteriană, antifungică, hipoglicemică, antihipertensivă, analgezică și anti-tumorală. De asemenea, bazele Schiff derivate din 4*H*-4-amino-1,2,4-triazoli prezintă activitate anticancer.

De mare interes sunt și triazolii folosiți ca liganzi în compuși organometalici și ca grupe funcționale grefate pe inele macrociclice pentru complexarea selectivă a ionilor.

În această teză s-a abordat studiul procedurilor de obținere ale unor 1*H*-5-aril-3-mercapto-1,2,4-triazoli, 4*H*-3-mercapto-1,2,4-triazoli-4,5-disubstituiți și 4*H*-4-amino-5-aril-3-mercapto-1,2,4-triazoli, compuși noi sau cunoscuți, precum și obținerea unor derivați funcționali ai acestora, compuși cu potențială activitate biologică și (sau) de complexare a cationilor.

Pentru realizarea actualei lucrări doresc să aduc alese mulțumiri conducătorului științific, domnului prof. dr. Carol CSUNDERLIK pentru sprijinul și competența îndrumare acordată pe întreaga perioadă a elaborării tezei.

Îmi exprim întreaga considerație față membrii comisiei de doctorat, domnul președinte al comisiei prof. dr. ing. Petru NEGREA prodecanul Facultății de Chimie Industrială și Ingineria Mediului din Timișoara și domnii prof. dr. Ioan OPREAN de la Universitatea „Babeș-Bolyai” din Cluj-Napoca, prof. dr. Andrei ANGHEL de la Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara și conf. dr. ing. Mihai MEDELEANU de la Facultatea de Chimie Industrială și Ingineria Mediului din Timișoara, care au răspuns solicitării de a face parte din comisia de analiză a tezei, pentru observațiile făcute și pentru timpul acordat lucrării.

Nu în ultimul rând, doresc să mulțumesc domnului ș.l. dr. ing. Vasile BERCEAN de la Facultatea de de Chimie Industrială și Ingineria Mediului din Timișoara pentru tot sprijinul acordat pe parcursul elaborării acestei teze.

Timișoara, noiembrie 2010

Andreea Anda Creangă

Familiei mele

Creangă, Andreea Anda

OBȚINEREA, STUDIUL ȘI PROPRIETĂȚILE MERCAPTANILOR HETEROCICLICI DIN CLASA AZOLILOR, COMPUȘI CU POTENȚIAL EFECT CITOTOXIC

Teze de doctorat ale UPT, Seria 2, Nr. 13 , Editura Politehnica, 2010, 240 pagini, 122 scheme, 22 tabele.

ISSN: 1842-8444

ISBN: 978-606-554-216-7

Cuvinte cheie:

5-aril-3-mercapto-1,2,4-triazoli

Rezumat:

În ultimele decenii, sistemele heterociclice 1,2,4-triazolice au primit o atenție considerabilă datorită spectrului larg de activități biologice.

Nucleul 1,2,4-triazolic este asociat cu diverse activități farmacologice cum ar fi: antibacteriană, antifungică, hipoglicemică, antihipertensivă, analgezică și anti-tumorală. De asemenea, bazele Schiff derivate din 4*H*-4-amino-1,2,4-triazoli prezintă activitate anticancer.

De mare interes sunt și triazolii folosiți ca liganzi în compuși organometalici și ca grupe funcționale grefate pe inele macrociclice pentru complexarea selectivă a ionilor.

În această teză s-a abordat studiul procedurilor de obținere ale unor 1*H*-5-aril-3-mercapto-1,2,4-triazoli, 4*H*-3-mercapto-1,2,4-triazoli-4,5-disubstituiți și 4*H*-4-amino-5-aril-3-mercapto-1,2,4-triazoli, compuși noi sau cunoscuți, precum și obținerea unor derivați funcționali ai acestora, compuși cu potențială activitate biologică și (sau) de complexare a cationilor.

Teza a urmărit studiul reacției de formare a 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți, găsirea variantei optime de sinteză a 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți, extinderea gamei de astfel de compuși cu potențială activitate biologică și (sau) de complexare a cationilor metalici și sinteze de 5-aril-3-mercapto-1,2,4-triazoli-*N*-substituiți.

CUPRINS

Introducere	8
I. Date de literatură	10
I.1. Metode de obținere ale 1<i>H</i>-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți	10
I.1.1. Metode de obținere ale 1<i>H</i>-3-mercapto-1,2,4-triazolilor prin ciclizarea 1-acil-tiosemicarbazidei sau a compușilor înrudiți ... 12	
I.1.1.1. Obținerea 1-acil-tiosemicarbazidei din tiosemicarbazidă și acizi carboxilici sau derivați funcționali ai acestora.....	12
I.1.1.2. Obținerea 1-acil-tiosemicarbazidei din hidrazide	14
I.1.1.3. Obținerea 1-(1-alkil-1-etoxi-metilen)-tiosemicarbazidei din tiosemicarbazidă și imino-esteri.....	15
I.1.2. Metode de obținere ale 1<i>H</i>-3-mercapto-1,2,4-triazolilor prin ciclizarea 4-acil-tiosemicarbazidei sau a compușilor înrudiți	15
I.1.2.1. Obținerea 4-acil-tiosemicarbazidei din tiosemicarbazidă și acil-izotiocianați.....	16
I.1.2.2. Obținerea 4-acil-tiosemicarbazidei din hidrazine și acil-izotiocianați..	16
I.1.2.3. Obținerea 4-(1-alkil-iminil)-tiosemicarbazidei din hidrazine și imino-izotiocianați.....	17
I.1.3. Metode de obținere ale 1<i>H</i>-3-mercapto-1,2,4-triazolilor prin ciclizarea 1,4-diacil-tiosemicarbazidei sau a compușilor înrudiți	18
I.1.3.1. Obținerea 1,4-diaciltiosemicarbazidei din hidrazide și acil-izotiocianaț.....	18
I.1.3.2. Obținerea 1(1-alkil-1-amino)-metilen-2-alkil-4-etoxicarbonil-tiosemicarbazidei din amidrazone și etoxi-carbonil-izotiocianat.....	19
I.1.4. Metode de obținere ale 1<i>H</i>-3-mercapto-1,2,4-triazolilor din 4<i>H</i>-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli	19
I.2. Metode de obținere ale 4<i>H</i>-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-substituiți	20
I.2.1. Metode de obținere ale 4<i>H</i>-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor din hidrazide	22
I.2.1.1. Obținerea 4 <i>H</i> -4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor 5-substituiți din hidrazide, sulfură de carbon și hidrazină, cu formarea ditiocarbazatului de potasiu ca intermediar.....	22
I.2.1.2. Obținerea 4 <i>H</i> -4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor 5-substituiți din 2-mercapto-1,3,4-oxadiazoli și hidrazină	23
I.2.1.3. Obținerea 4 <i>H</i> -4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți din hidrazide, fără separarea intermediarilor.....	24
I.2.2. Metode de obținere ale 4<i>H</i>-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor din tiocarbazidă	25
I.2.2.1. Obținerea 4 <i>H</i> -4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți prin acilarea tiocarbazidei cu sărurile de K ale acizilor ditiocarboxilici, urmată de ciclizarea intermediarilor formați.....	25

I.2.2.2. Obținerea 4 <i>H</i> -4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți prin acilarea tiocarbazidei cu acizi carboxilici, urmată de ciclizarea intermediarilor formați.....	25
I.2.2.3. Obținerea 4 <i>H</i> -4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți din tiocarbazidă și imino-eteri.....	25
I.2.3 Obținerea 4<i>H</i>-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți din tiosemicarbazidă și imino-eteri.....	26
I.2.4. Obținerea 4<i>H</i>-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți prin tratarea cu hidrazină a 2-cloro-1,3,4-tiadiazolilor-5-substituiți.....	26
I.3. Proprietățile chimice ale 3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți.....	26
I.3.1. Proprietățile chimice ale 1<i>H</i>-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți.....	26
I.3.1.1. Reacții de substituție electrofilă la azot.....	26
I.3.1.2. Reacții de substituție electrofilă la sulf.....	33
I.3.1.3. Reacții de oxidare.....	36
I.3.1.4. Alte reacții.....	38
I.3.2. Proprietățile chimice ale 4<i>H</i>-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți.....	46
I.3.2.1. Reacții de substituție electrofilă la sulf.....	46
I.3.2.2 Reacții de substituție consecutive la azot și sulf.....	47
Bibliografie.....	54
II. Contribuții originale.....	60
II.1. Studiul reacției de formare a 1 <i>H</i> -5-aril-3-mercapto-1,2,4-triazolilor, prin ciclizarea produșilor rezultați la acilarea tiosemicarbazidei.....	61
II.2. Sinteze de 4 <i>H</i> -3-mercapto-1,2,4-triazoli-4,5-diaril-substituiți.....	70
II.3. Studiul reacției de formare a 4 <i>H</i> -4-amino-5-aril-3-mercapto-1,2,4-triazolilor.....	73
II.4. Studiul comparativ al metodelor de obținere ale 4 <i>H</i> -4-amino-3-mercapto-1,2,4- triazolilor-5-(2-,3-,4- piridil)-substituiți.....	85
II.5. Sinteze de (noi) 4 <i>H</i> -4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți...	96
II.6. Obținerea și caracterizarea 4-amino-3-mercapto-5-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-triazolului și a 1, <i>n</i> -bis-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)alcanilor.....	109
II.7. Baze Schiff derivate din 4 <i>H</i> -4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-(fenil-alchil)-substituiți.....	115
III. Parte experimentală.....	121
III.1. Tehnici analitice.....	121
III.2. Studiul reacției de formare a 1 <i>H</i> -5-aril-3-mercapto-1,2,4-triazolilor, prin ciclizarea produșilor rezultați la acilarea tiosemicarbazidei.....	122
III.3. Încercări preliminare de sinteză ale 4 <i>H</i> -4-(2-carboxi-fenil)-3-mercapto -5-metil- 1,2,4-triazolului (17a).....	128
III.4. Studiul reacției de formare a 4 <i>H</i> -4-amino-5-aril-3-mercapto-1,2,4-triazolilor.....	130
III.5. Studiu comparativ al metodelor de obținere ale 4 <i>H</i> -4-amino-3-	

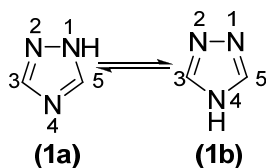
mercapto-1,2,4- triazoli-5-(2- ,3- ,4- piridil)-substituiti.....	138
III.6. Sinteze de (noi) 4 <i>H</i> -4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți pornind de la hidrazide prin utilizarea utilizarea ca și grupă fugace a dianionului acidului mercaptoacetic.....	142
III.7. Obținerea și caracterizarea 4-amino-3-mercapto-5-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-triazolului și a 1,n-bis-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)alcanilor.....	146
III.8. Baze Schiff derivate din 4 <i>H</i> -4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-(fenil-alchil)- Substituiți.....	149
IV. Concluzii finale	153
Bibliografie	160
Anexă	163
Lista compușilor sintetizați	234
Listă de lucrări	237

Introducere

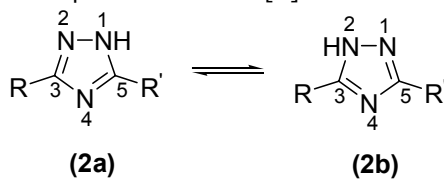
În ultimele decenii, sistemele heterociclice 1,2,4-triazolice au primit o atenție considerabilă datorită spectrului larg de activități biologice. Nucleul 1,2,4-triazolic este asociat cu diverse activități farmacologice cum ar fi: antibacteriană, antifungică, hipoglicemică, antihipertensivă, analgezică și anti-tumorală. De asemenea, bazele Schiff (**3d**) derivate din 4H-4-amino-1,2,4-triazoli prezintă activitate anticancer.

De mare interes sunt și triazolii folosiți ca liganzi în compuși organometalici și ca grupe funcționale grefate pe inele macrociclice pentru complexarea selectivă a ionilor.

Se poate considera că 1,2,4-triazolii există într-un echilibru tautomic între formele (**1a**) și (**1b**), în care hidrogenul se transferă de la azotul hidrazinic la azotul aminic. Chimia 1,2,4-triazolului sugerează faptul că forma (**1a**) este predominantă, în timp ce studiile teoretice *ab initio* și un studiu $^1\text{H-RMN}$, sugerează că aceasta este forma exclusivă [1].



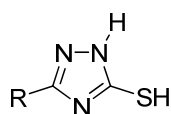
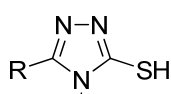
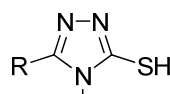
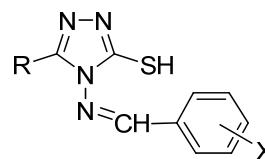
În cazul 1,2,4-triazolilor C-substituiți, prototropia între centrele de azot conduce la formele tautomere (**2a**) și (**2b**) și poate afecta natura produșilor reacțiilor chimice. Proportia fiecărui tautomer va depinde de mediu, iar natura substituenților și condițiile de reacție pot fi de asemenea importante. Prototropia devine mai complexă în cazul în care substituenții pot dona protoni azotului [1]



Numerotarea atomilor heterociclului se face astfel încât heteroatomii să aibe cele mai mici numere iar dacă este posibil și numerele care indică poziția substituenților să fie minime. Poziția hidrogenului se indica prin 1H, 2H, 4H; astfel compusul (**1a**) se numește 1H-1,2,4-triazol, iar compusul (**1b**) se numește 4H-1,2,4-triazol.

Scopul tezei:

Scopul tezei de doctorat îl constituie elaborarea procedurilor de obținere ale unor 1*H*-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazoli (**3a**), 4*H*-3-mercapto-1,2,4-triazoli-4,5-disubstituiți (**3b**) și 4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazoli (**3c**), compuși noi sau cunoscuți, precum și obținerea unor derivați funcționali ai acestora (**3d**), compuși cu potențială activitate biologică și (sau) de complexare cationilor.

**(3a)****(3b)****(3c)****(3d)**

În acest sens ne-am propus următoarele obiective:

- studiul reacției de formare a 3-mercapto-5-aryl-1,2,4-triazolilor
- găsirea variantei optime de sinteză a 3-mercapto-5-aryl-1,2,4-triazolilor
- extinderea gamei de astfel de compuși cu potențială activitate biologică și (sau) de complexare a cationilor metalici
- sinteze de baze Schiff derivate din 4*H*-4-amino-3-mercapto-5-aryl-1,2,4-triazoli
- purificarea și caracterizarea compușilor obținuți
- testarea biologică a compușilor obținuți din punct de vedere citotoxic și antitumoral

Modul de realizare al tezei a constat în:

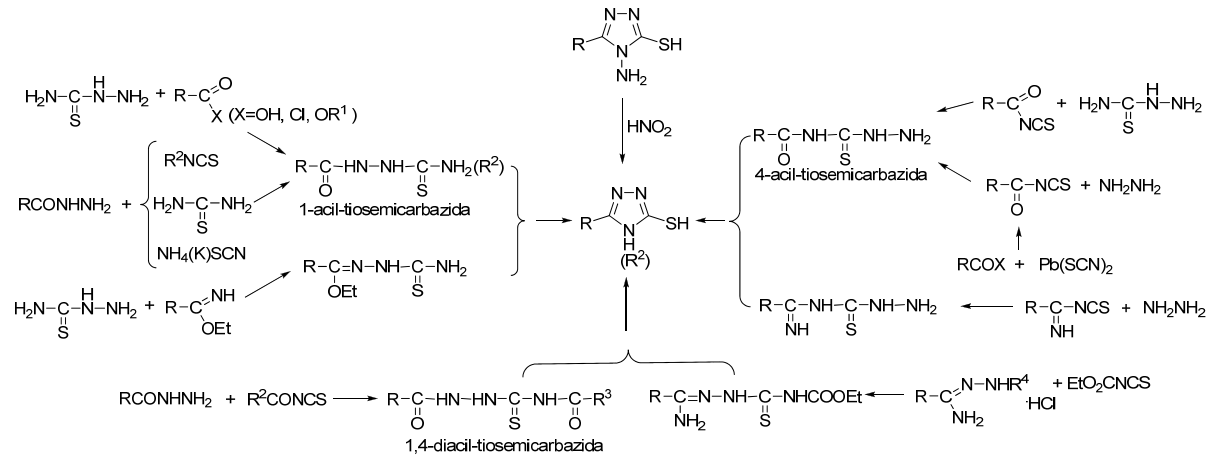
- studiul datelor de literatură pentru obținerea 1*H*-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor (**3a**) și al 4*H*-4,5-diaril-3-mercapto-1,2,4-triazolilor (**3b**)
- studiul datelor de literatură pentru obținerea 4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor (**3c**)
- studiul datelor de literatură asupra reacțiilor de funcționalizare ale 1,2,4-triazolilor
- obținerea 1*H*-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor (**3a**)
- obținerea 4*H*-4,5-diaril-3-mercapto-1,2,4-triazolilor (**3b**)
- obținerea 4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor (**3c**)
- obținerea bazelor Schiff (**3d**) derivate din 4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolii (**3c**)

I. Date de literatură

I.1. Metode de obținere ale 1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți

1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolii-5-substituiți (**1**) pot fi obținuți prin metodele prezentate în schema 1:

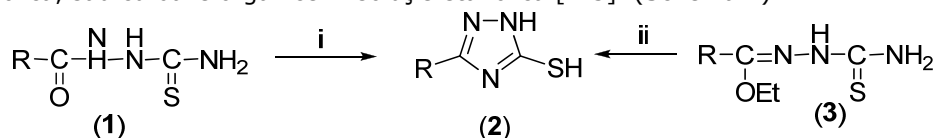
- prin ciclizarea, în mediu alcalin, a 1-acil-tiosemicarbazidelor sau a compușilor înrudiți
- prin ciclizarea, în mediu alcalin, a 4-acil-tiosemicarbazidelor sau a compușilor înrudiți
- prin ciclizarea, în mediu alcalin, a 1,4-diacil-tiosemicarbazidelor sau a compușilor înrudiți
- prin dezaminarea 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți.



Schema 1

I.1.1. Metode de obținere ale 1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolilor prin ciclizarea, în mediu alcalin, a 1-acil-tiosemicarbazidelor sau a compușilor înrudiți

Cea mai convenabilă metodă de obținere a 1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți (**2**) o constituie ciclizarea 1-aciltiosemicarbazidelor (**1**) sau a 1-(1-*l*-alchil-1-etoxi-metilen)-tiosemicarbazidei (**3**) cu baze anorganice în soluție apoasă, apoasă-alcoolică, sau cu baze organice în soluție etanolică [2-5]. (Schema 2)



i= CH₃ONa / CH₃OH, 10h reflux [2]

C₂H₅ONa / C₂H₅OH, 12h reflux [3], piperidine /C₂H₅OH reflux [3],

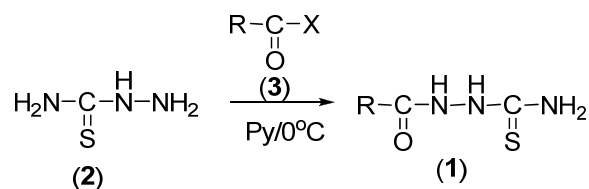
NaOH/EtOH, 7h reflux[4]

ii=alcool-NH₄OH, 7.5h, 140-150°C[5]

Schema 2

I.1.1.1. Obținerea 1-acil-tiosemicarbazidelor din tiosemicarbazidă și acizi carboxilici sau derivați funcționali ai acestora.

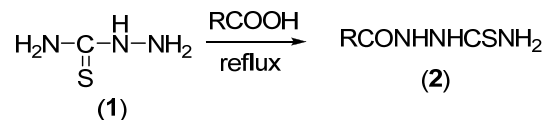
1-Acil-tiosemicarbazidele (**1**) se obțin prin tratarea tiosemicarbazidei (**2**) cu acizi carboxilici sau derivați funcționali ai acestora (**3**) în absența solvenților sau în mediu de piridină la 0°C. (Schema 3)



Schema 3

Obținerea 1-acil-tiosemicarbazidelor din tiosemicarbazidă și acizi carboxilici

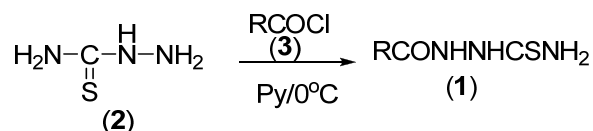
Prin refluxarea tiosemicarbazidei (**1**) cu acizi carboxilici se obțin 1-acil-tiosemicarbazidele (**2**). (R=H, CH₃, C₂H₅ [6]; 2,4-Cl₂C₆H₃- [7]). (Schema 4)



Schema 4

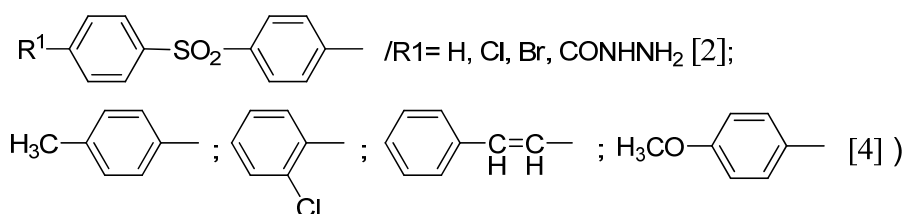
Obținerea 1-acil-tiosemicarbazidelor din tiosemicarbazidă și halogenuri de acil

1-Acil-tiosemicarbazidele (**1**) pot fi obținute prin tratarea tiosemicarbazidei (**2**) cu cloruri de benzoil (**3**), în absența solvenților sau în mediu de piridină la 0°C. (Schema 5)

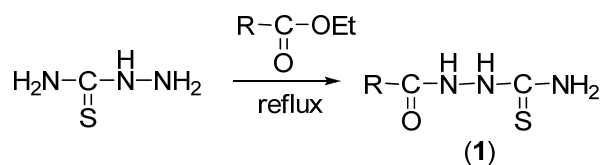


Schema 5

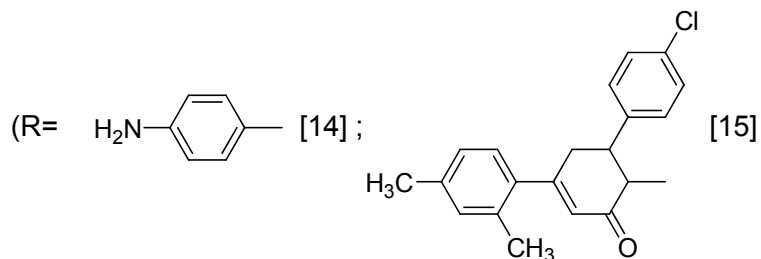
R= 4-R₁-C₆H₄- (R¹=H, Cl, OMe, Me, 3,4-Cl₂) [8]; C₇H₁₅ [9]; CH₃ [10]; C₅H₁₁ [11]; C₆H₅ [3b]; CMe₃, CHMe₂, C₃H₇, ciclopropil [12]; 4-F-C₆H₄- [13];



Prin refluxarea unui amestec de tiosemicarbazida și ester, se obțin 1-acil-tiosemicarbazidele (**1**). (Schema 6)



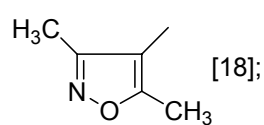
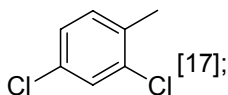
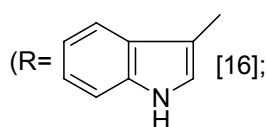
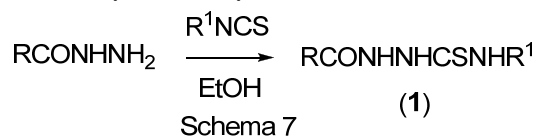
Schema 6



I.1.1.2. Obținerea 1-acil-tiosemicarbazidelor din hidrazide

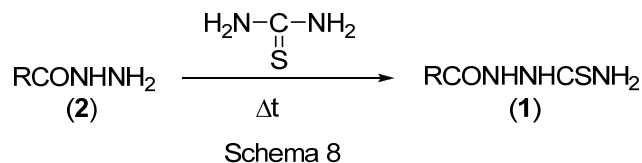
Obținerea 1-acil-tiosemicarbazidelor din hidrazide și izotiocianați

1-Acil-tiosemicarbazidele (**1**) sunt obținute prin tratarea hidrazilor cu izotiocianați, în mediu etanolic. (Schema 7):



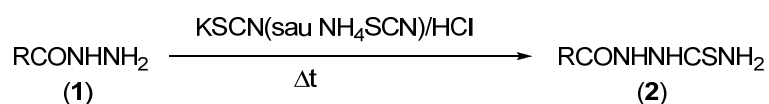
Obținerea 1-acil-tiosemicarbazidelor din hidrazide și tiouree

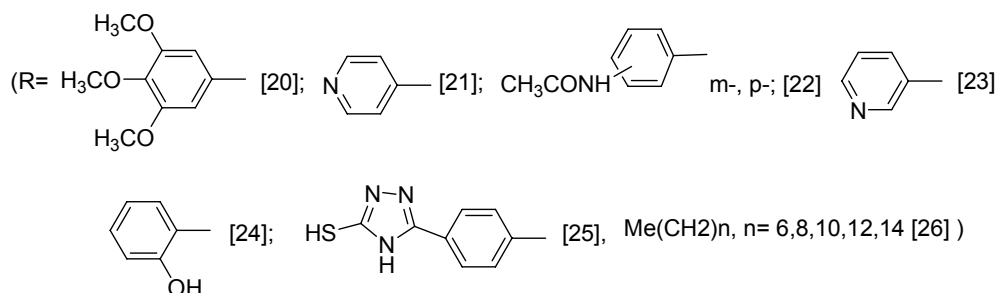
1-Acil-tiosemicarbazidele (**1**) pot fi obținute prin încălzirea hidrazilor (**2**) cu tiouree, la punctul de topire (R= 4-piridil) [19]. (Schema 8)



Obținerea 1-acil-tiosemicarbazidelor din hidrazide și tiocianat de amoniu (potasiu)

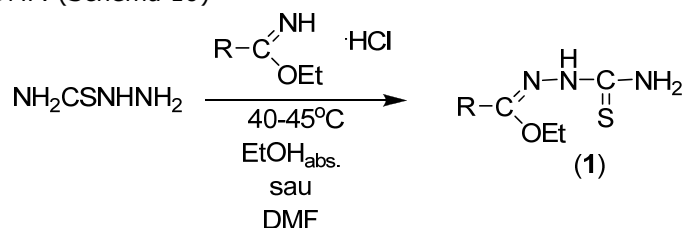
Prin tratarea hidrazilor (**1**) cu tiocianat de amoniu (potasiu), la cald, se formează 1-acil-tiosemicarbazidele (**2**). (Schema 9)





I.1.1.3. Obținerea 1-(1-alkil-1-etoxi-metilen)-tiosemicarbazidei din tiosemicarbazidă și imino-esteri

1-(1-alkil-1-etoxi-metilen)-tiosemicarbazida (**1**) se obține prin acilarea tiosemicarbazidei cu clorhidrați de imino-eteri R-C(=NH)OEt·HCl, la cald, în mediu etanolic sau DMF. (Schema 10)

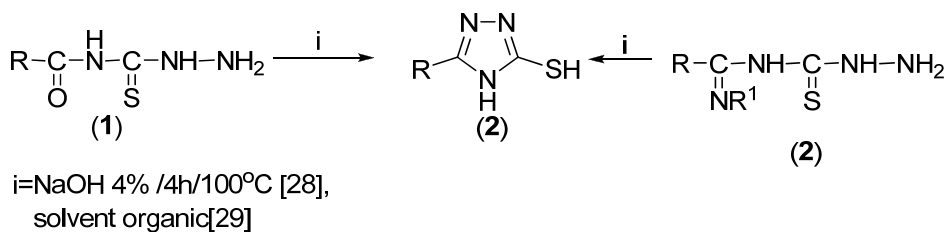


Schema 10

(R= H₃CO-C₆H₄- [5]; CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₆H₅, C₆H₅.CH₂, 4-CH₃O-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄ [27])

I.1.2. Metode de obținere ale 1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolilor prin ciclizarea, în mediu alcalin, a 4-acil-tiosemicarbazidei sau a compușilor înrudiți

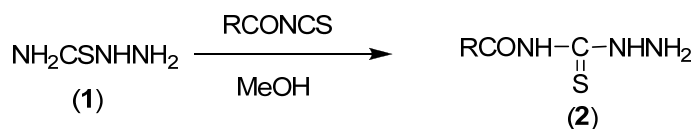
1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolii-5-substituiți (**2**) pot fi obținuți prin ciclizarea 4-aciltiosemicarbazidelor (**1**) sau a 4-(1-alkil-iminil)-tiosemicarbazidei (**2**) cu baze anorganice în soluție apoasă [28] sau în solvenți organici [29] (Schema 11)



Schema 11

I.1.2.1. Obținerea 4-acil-tiosemicarbazidelor din tiosemicarbazidă și acil-izotiocianati

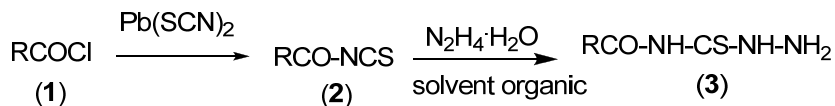
Prin acilarea tiosemicarbazidei (1) cu acil-izotiocianati, se obțin 4-acil-tiosemicarbazidele (2). (R= fenil [28].) (Schema 12)



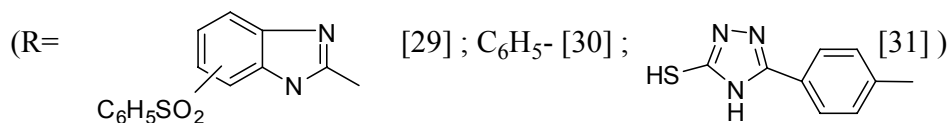
Schema 12

I.1.2.2. Obținerea 4-acil-tiosemicarbazidelor din hidrazine și acil-izotiocianati

Prin tratarea tiocianatului de plumb cu halogenurile de acil (1), urmată de aditia hidrazinei la acilizotiocianatul format (2), în solvent organic, se formează 4-acil-tiosemicarbazidele (3). (Schema 13)

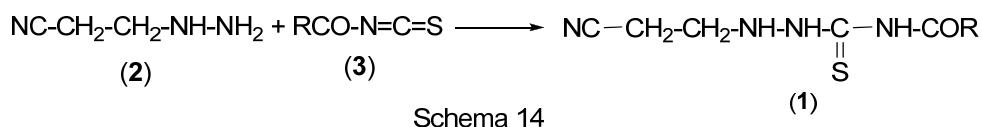


Schema 13

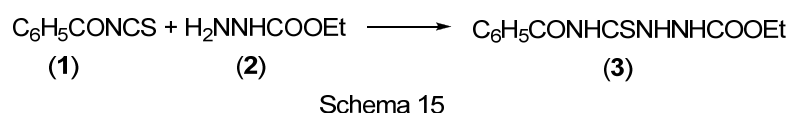


Un caz particular al acestei metode de sinteză îl reprezintă folosirea unor hidrazine substituite în reacția cu acilizotiocianati, cu formarea 5-mercapto-1,2,4-triazolilor N¹- sau N²-substituiți.

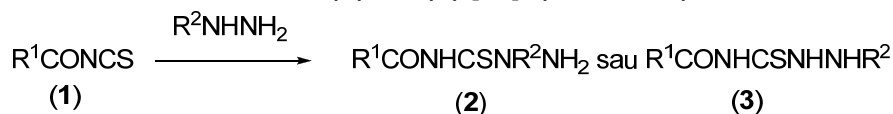
1-β-cianoetil-4-acil-tiosemicarbazida (**1**) (R=Ph, PhCH=CH) se poate obține pornind de la β-ciano-etil-hidrazina (**2**) și aroil-izotiocianatul (**3**) [32]. (Schema 14)



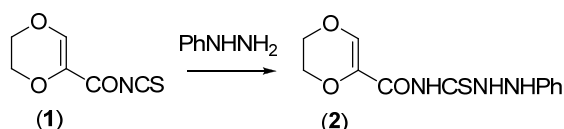
Prin adăugarea etoxicarbonilhidrazinei (**1**) la benzoil-izotiocianatul (**2**) se obține 4-benzoil-1-etoxicarbonil-tiosemicarbazida (**3**) [33]. (Schema 15)



Prin tratarea acil-izotiocianatului (**1**) (R¹= Ph, 4-O₂NC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-furil) cu hidrat de hidrazină sau hidrazine substituite (R²=4-O₂NC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄) se obțin tiosemicarbazidele acilate (**2**) sau (**3**) [34]. (Schema 16)

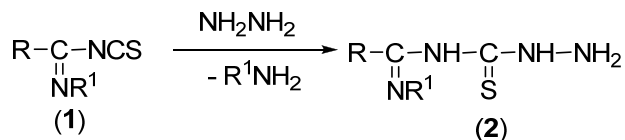


Prin tratarea izotiocianatului (**1**) cu fenilhidrazină se formează 4-acil-1-fenil-tiosemicarbazida (**2**) [35]. (Schema 17)

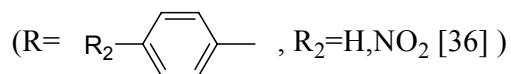


I.1.2.3. Obținerea 4-(1-alkil-iminil)-tiosemicarbazidei din hidrazine și imino-izotiocianați

Prin tratarea imino-izotiocianaților (**1**) cu hidrazină se formează compușii (**2**). (Schema 18)

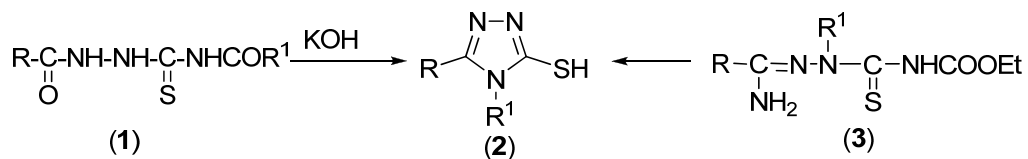


Schema 18



I.1.3. Metode de obținere ale 4H-5-mercapto-1,2,4-triazolilor 3,4-disubstituiți prin ciclizarea, în mediu alcalin a 1,4-diacil-tiosemicarbazidelor sau a compușilor înrudiți

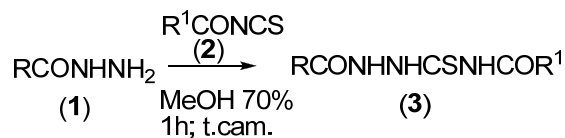
Prin ciclizarea 1,4-diaciltiosemicarbazidelor (1) și respectiv 1(1-alkil-1-amino)-metilen-2-alkil-4-etoxicarbonil-tiosemicarbazidei (3), cu baze anorganice în soluție apoasă, se obțin 4H-5-mercapto-1,2,4-triazolii-3,4-disubstituiți (2) [37]. (Schema 19)



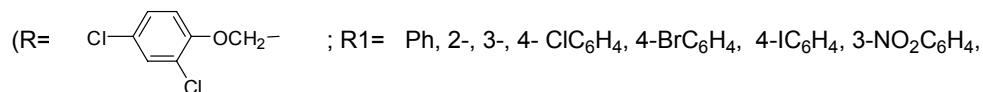
Schema 19

I.1.3.1. Obținerea 1,4-diaciltiosemicarbazidei din hidrazide și acil-izotiocianați

Prin adăugarea hidrazidelor (1) la acil-izotiocianații (2), în mediu alcoolic-apos, la temperatura camerei, se obțin 1,4-diacil-tiosemicarbazidele (3). (Schema 20)



Schema 20

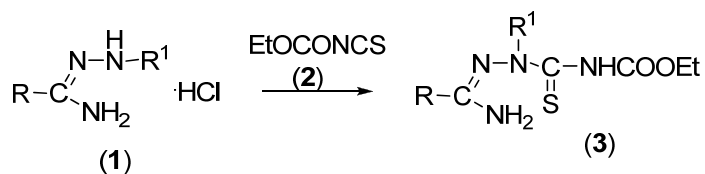


4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, α-naftil [37]; R= fenil, R₁=benzil [38])

I.1.3.2. Obținerea 1(1-alchil-1-amino)-metilen-2-alchil-4-etoxicarbonil-tiosemicarbazidei din amidrazone și etoxi-carbonil-izotiocianat

Prin tratarea amidrazonelor (1) cu etoxi-carbonil-izotiocianat (2), se formează compușii (3).

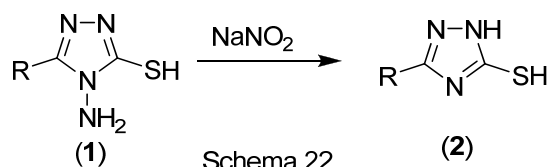
(R= Me, Ph, R¹= Me, Ph [39])(Schema 21)



Schema 21

I.1.4. Metode de obținere ale 1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolilor din 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli

1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolii-5-substituiți (2) se pot obține prin dezaminarea 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți (1) (R= C₆H₅ [40]). (Schema 22)



Schema 22

I.2. Metode de obținere ale 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți

4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolii-5-substituiți (**1**) se pot obține prin metodele prezentate în Schema 23:

1a) prin tratarea hidrazidelor cu sulfură de carbon, urmată de ciclizarea cu hidrazină a sării de K a ditiocarbazatului intermediar format.

1b) prin tratarea hidrazidelor cu sulfură de carbon, urmată de ciclizarea cu hidrazină a esterului metilic al ditiocarbazatului intermediar format.

2) prin tratarea oxadiazolilor cu hidrazină, la reflux

3) prin tratarea hidrazidelor cu sulfură de carbon, urmată de ciclizarea cu hidrazină, fără separarea ditiocarbazatului de K intermediar.

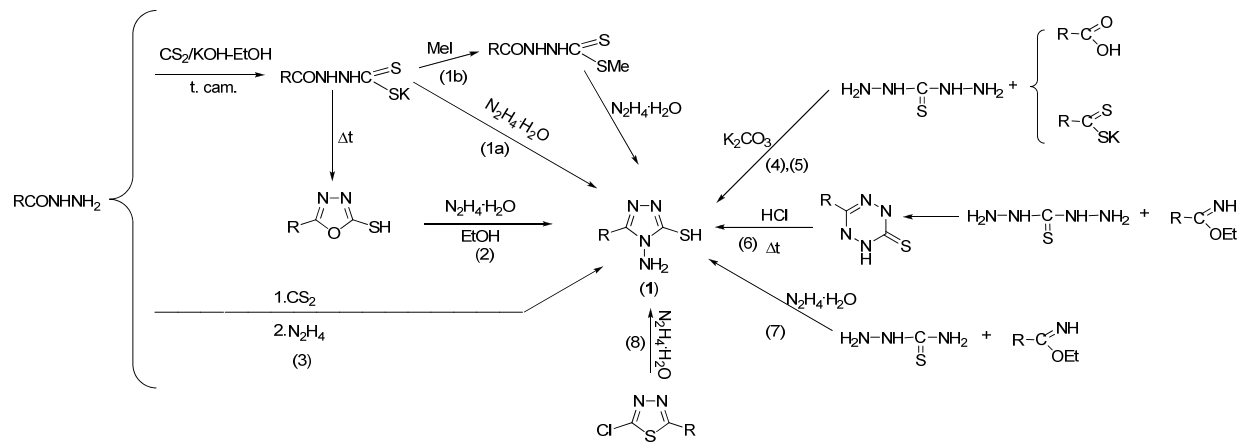
4) prin acilarea tiocarbazidei cu sărurile de K ale acizilor ditiocarboxilici, urmată de ciclizarea intermediarului format.

5) prin acilarea tiocarbazidei cu acizi carboxilici, urmată de ciclizarea intermediarilor formați.

6) prin reacția tiocarbazidei cu imino-eteri, urmată de încălzirea în mediu acid, a tetrazinei formate.

7) prin reacția tiosemicarbazidei cu imino-eteri, urmată de ciclizarea cu hidrazină a intermediarului format.

8) prin tratarea cu hidrazină a 2-cloro-1,3,4-tiadiazolilor 5-substituiți.



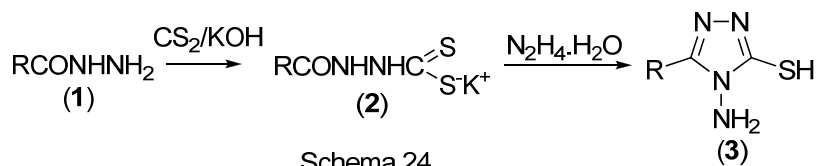
Schema 2

I.2.1. Metode de obținere ale 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți din hidrazide.


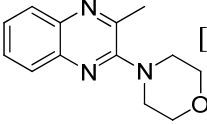
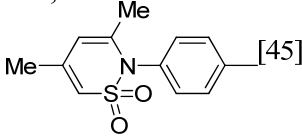
I.2.1.1.

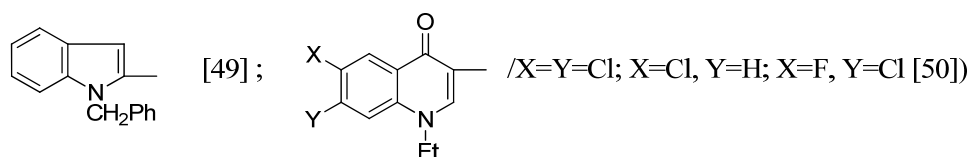
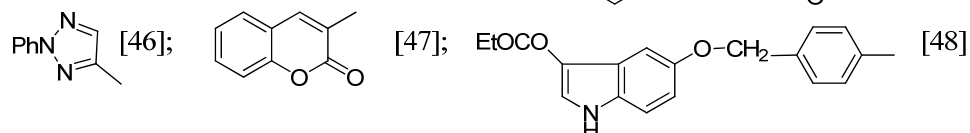
a) Obținerea 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți din hidrazide, sulfură de carbon și hidrazină, cu izolarea ditiocarbazatului de potasiu ca intermediar.

Prin tratarea hidrazilor (1) cu sulfură de carbon în hidroxid de potasiu etanolic, se formează ditiocarbazații de potasiu (2), care prin refluxare hidrazină generează 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți (3). (Schema 24)



(R=3-piridil[41]; C₆H₅, p-FC₆H₄, o-BrC₆H₄, o-MeOC₆H₄, 4-piridil,

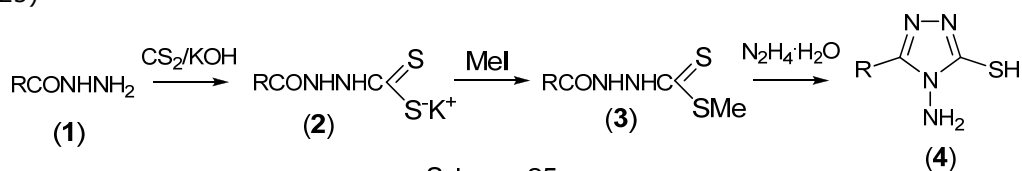
2-tienil, ciclohexil [42];  [43];  [44];  [45]



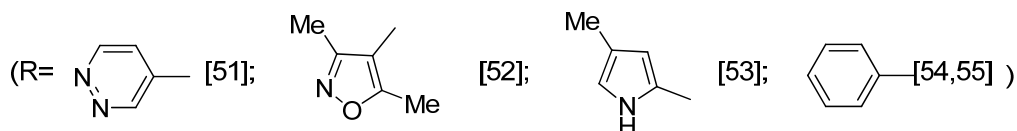
b) Obținerea 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți prin tratarea hidrazilor cu sulfură de carbon, urmată de ciclizarea cu hidrazină a esterului metilic al ditiocarbazatului intermediar.

La tratarea hidrazilor (1), cu sulfură de carbon în hidroxid de potasiu etanolic, se formează sărurile de potasiu a acizilor ditiocarbazici (2), care în prezența iodurii de metil, formează ditiocarbazații de metil (3), prin refluxarea cărora cu hidrat de

hidrazină se formează 4H-4-amino-5-mercapto-triazolii corespunzători (4). (Schema 25)

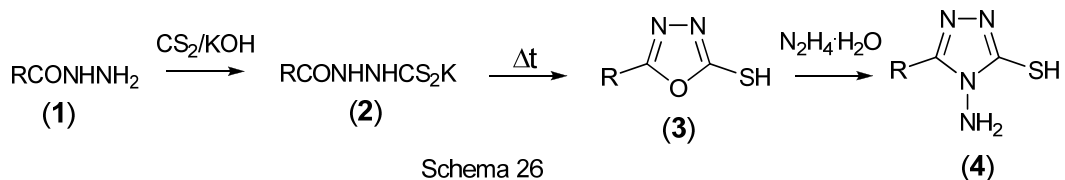


Schema 25



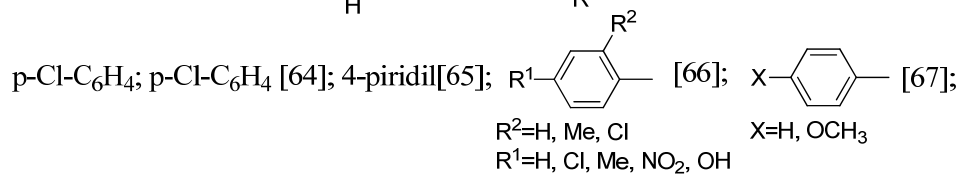
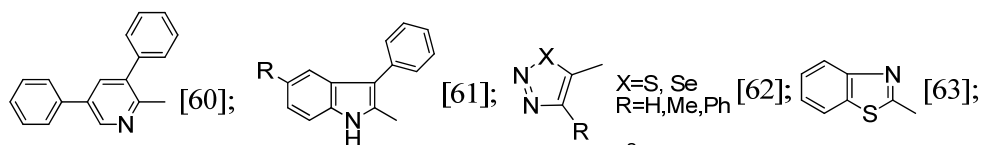
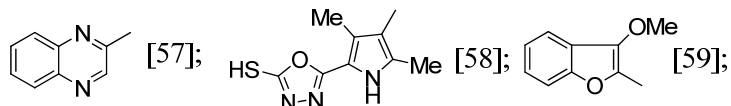
I.2.1.2. Obținerea 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor 5-substituiți din 2-mercapto-1,3,4-oxadiazoli si hidrazină

La tratarea hidrazidelor (1) cu sulfură de carbon în hidroxid de potasiu etanolic, se formează ditiocarbazații de potasiu (2), care la încălzire formează 2-mercapto-1,3,4-oxadiazolii-5-substituiți (3), prin refluxarea cărora cu hidrat de hidrazină se formează 4H-4-amino-3-mercapto-triazolii (4) (Schema 26)



Schema 26

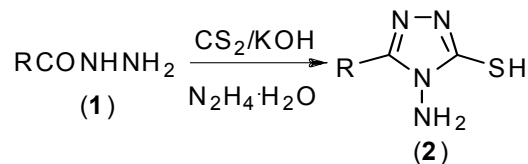
(R= 3,4,5(MeO)₃C₆H₂, 4,3,5-EtO(MeO)₂C₆H₂, [56];



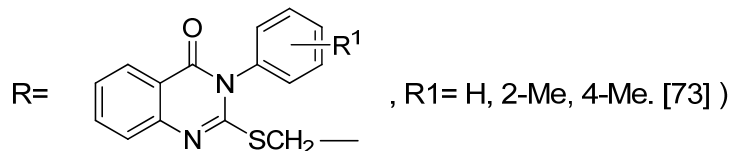
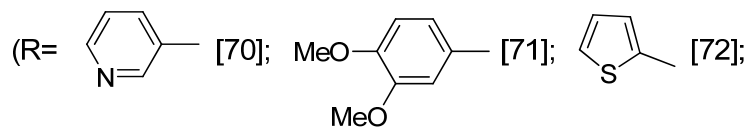
4-metil-cumarin-7-il-oximetil, 4-piridil, benzoxazol-2-il-tio-metil [68]; CH₃, HO, [69])

I.2.1.3. Obținerea 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți din hidrazide, fără separarea intermediarilor

Prin tratarea hidrazilor (1) cu sulfură de carbon și ciclizare cu hidrazină se obțin 4H-4-amino-3-mercapto-triazolii (2) (Schema 27)



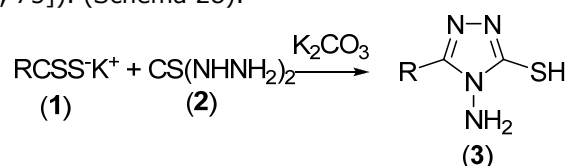
Schema 27



I.2.2. Metode de obținere ale 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți din tiocarbazidă

I.2.2.1. Obținerea 4H-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți prin acilarea tiocarbazidei cu sărurile de potasiu ale acizilor ditiocarboxilici, urmată de ciclizarea intermediarilor formați

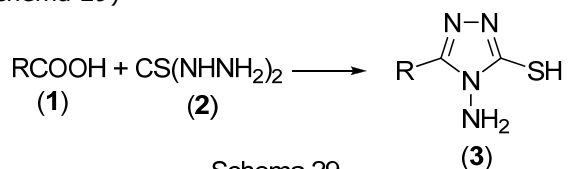
Prin reacția sărurilor de potasiu ale acizilor ditiocarboxilici (1) cu tiocarbazidă (2), în carbonat de potasiu, se obțin 4H-4-amino-3-mercapto-triazolii corespunzători (3) (R= 4-piridil[74, 75]). (Schema 28).



Schema 28

I.2.2.2. Obținerea 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți prin acilarea tiocarbazidei cu acizi carboxilici, urmată de ciclizarea intermediarilor formați.

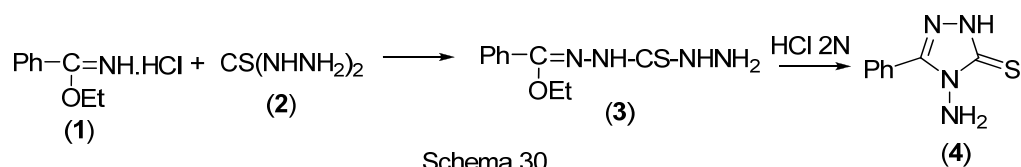
Prin ciclocondensarea tiocarbazidei (2) cu acizi carboxilici (1) se obțin 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolii corespunzători (3): (R= H, Me, Et, Pr, Ph, o-HO-C₆H₄, o-, p-H₂N-C₆H₄ [76]; EtOCH₂CH₂ [77], PhCH₂, Me, 4-Me-C₆H₄, Ph, Ph(CH₂)₃, Me₂CHCH₂[78]). (Schema 29)



Schema 29

I.2.2.3. Obținerea 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți din tiocarbazidă și imino-eteri.

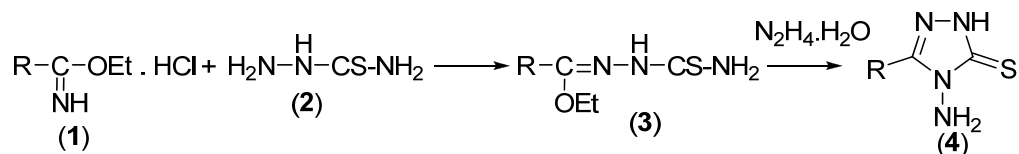
Prin tratarea, la cald, a compusului (3), preparat din imino-eterul (1) și tiocarbazida (2), cu soluție HCl 2N, se formează 4H-4-amino-5-fenil-triazolil-3-tiona (4) [40]. (Schema 30)



Schema 30

I.2.3 Obținerea 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți din tiosemicarbazidă și imino-eteri.

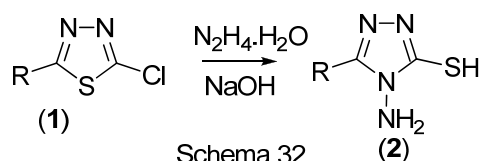
Prin tratarea imino-eterilor (**1**) (R= Ph, PhCH₂, 4-MeC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, β-naftil) cu tiosemicarbazida (**2**) se formează intermediarii (**3**), prin a căror ciclocondensare cu hidrat de hidrazină se obțin 4*H*-4-amino-1,2,4-triazolil-3-tionele (**4**) [79]. (Schema 31)



Schema 31

I.2.4. Obținerea 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți prin tratarea cu hidrazină a 2-cloro-1,3,4-tiadiazolilor-5-substituiți

Prin încălzirea 2-cloro-1,3,4-tiadiazolilor-5-substituiți (**1**) (R= H, Me, Et, Pr, izo-Bu) cu hidrat de hidrazină 80%, în mediu alcalin, se formează 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți (**2**) [80]. (Schema 32)



Schema 32

I.3. Proprietățile chimice ale 3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți

I.3.1. Proprietățile chimice ale 1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți

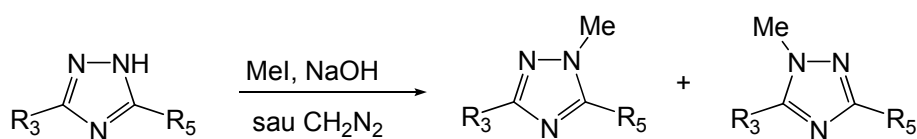
I.3.1.1. Reacții de substituție electrofilă la azot

Alchilarea, arilarea și acilarea azotului din triazoli se poate realiza cu o gamă largă de reactanți.

Reacții de alchilare

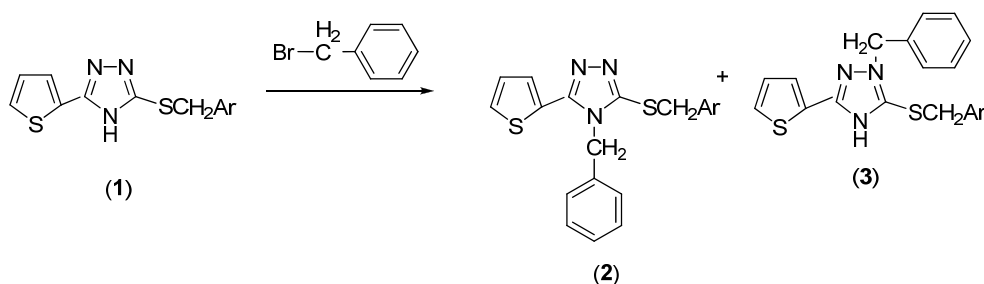
Alchilarea cu halogenuri de alchil

N-alchilarea 1,2,4-triazolilor (**1**) are loc preferențial la N(1) față de N(4). În cazul triazolilor 3,5-disubstituiți predicția substituției între N(1) și N(2) este mai dificilă. Ambii produși sunt obținuți, raportul depinzând de agentul de alchilare.[1]. (Schema 33)



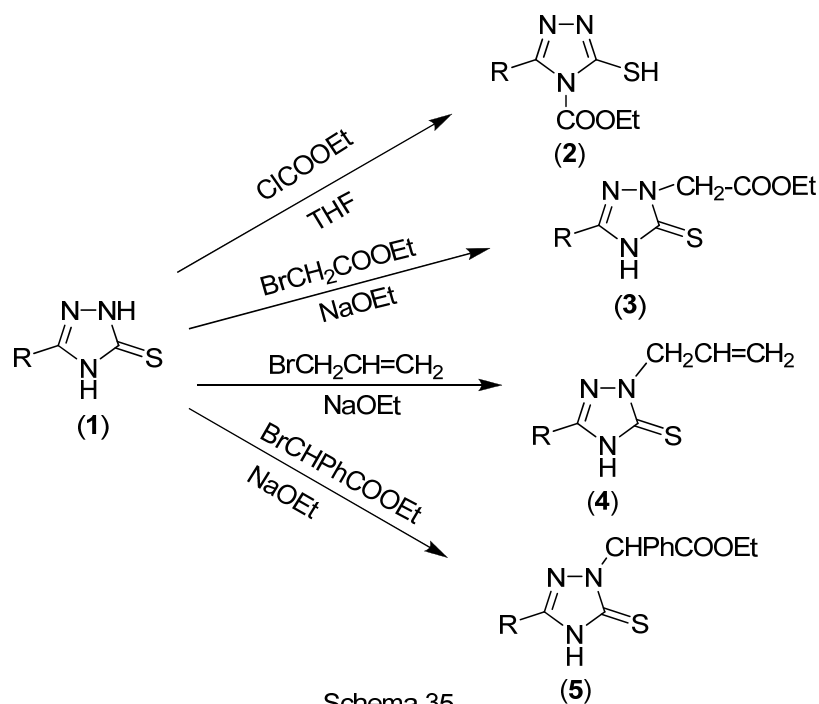
Schema 33

Reacția 4*H*-5-(2-tienil)-3-arilmetil-tio-1,2,4-triazolilor (**1**) (Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄) cu bromura de benzil conduce la un amestec de benzil-tienil-triazoli (**2**) și (**3**)[81a]. (Schema 34)



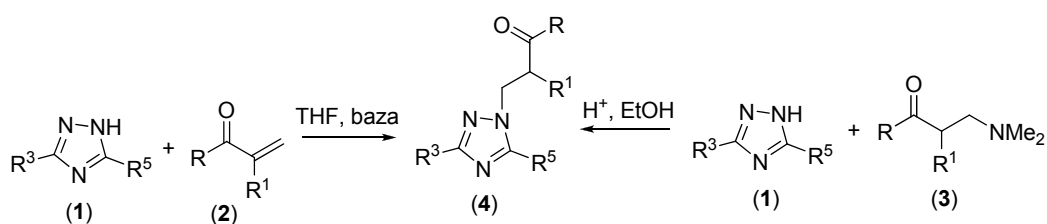
Schema 34

Prin reacția 1,2,4-triazolil-3-tionelor-5-substituite (**1**) (R=Me, Ph) cu cloroformiat de etil, în tetrahidrofuran, se formează 5-metil-4-etoxi-carbonil-1,2,4-triazolil-3-tiona, respectiv 5-fenil-4-etoxi-carbonil-1,2,4-triazolil-3-tiona (**2**), aceasta prezentând activitate pesticidă. Reacțiile 1,2,4-triazolil-3-tionelor-5-substituite (**1**) cu bromo-acetatul de etil, bromură de alil și bromo-fenil-acetatul de etil se desfășoară în prezența etoxidului de sodiu și generează 1-alil-5-metil-1,2,4-triazolil-3-tiona respectiv 1-alil-5-fenil-1,2,4-triazolil-3-tiona (**3**), 1-etoxi-carbonil-metil-5-metil-1,2,4-triazolil-3-tiona, respectiv 1-etoxi-carbonil-metil-5-fenil-1,2,4-triazolil-3-tiona (**4**), și 1- α -fenil-etoxi-carbonil-metil-5-metil-1,2,4-triazolil-3-tiona, respectiv 1- α -fenil-etoxi-carbonil-metil-5-fenil-1,2,4-triazolil-3-tiona (**5**)[82]. (Schema 35)



Alchilarea cu cetone α,β -nesaturate

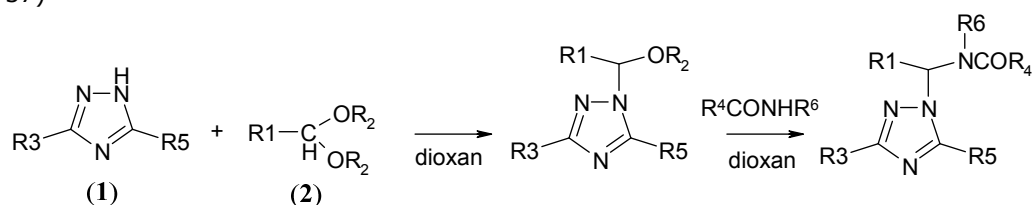
1,2,4-Triazolil-3-tionele-5-substituite (**1**) reacționează cu cetonele α,β -nesaturate (**2**) în mediu bazic, sau cu bazele Mannich corespunzătoare (**3**) în mediu acid, generând triazoli N-alchilați (**4**) [1]. (Schema 36)



Alchilarea cu acetali

1,2,4-Triazolil-3-tionele-5-substituite (**1**) reacționează cu acetali (**2**) în mediu de dioxan, când are loc alchilarea atomului N(1) prin înlocuirea unei grupe alcoxi din

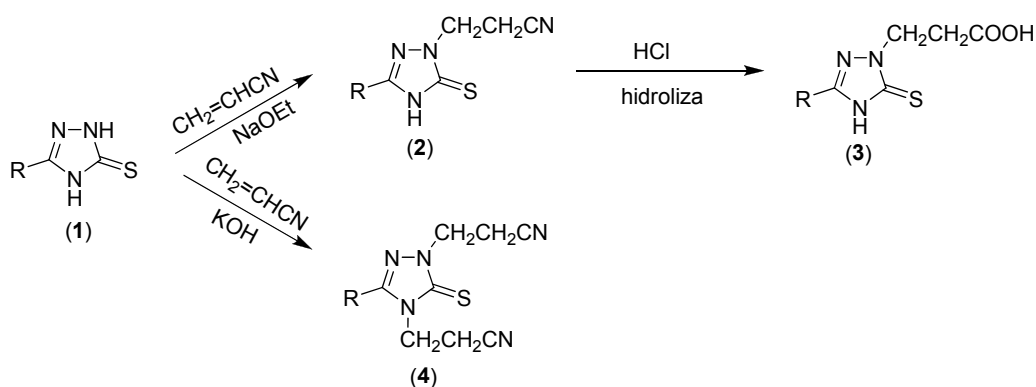
acetal. Cea de-a doua grupă din acetal poate fi înlocuită de către o amidă.[1] (Schema 37)



Schema 37

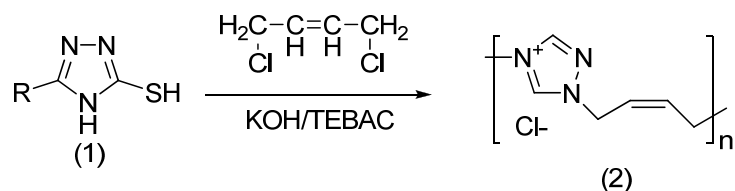
Alchilare cu alchene

1,2,4-Triazolil-3-tionele-5-substituite (1) (R=Me, Ph) sunt cianoetilate în prezența etoxidului sau hidroxidului de potasiu. Prin alchilarea 5-fenil-1,2,4-triazolil-3-tionei (1) cu acrilonitril în prezența etoxidului de sodiu formează 1-(β-cianoetil)-5-fenil-1,2,4-triazolil-3-tiona (2), care prin hidroliză cu HCl conc. formează acizii corespunzători (3). Reacția compușilor (1) cu acrilonitril în prezența hidroxidului de potasiu conduce la formarea 1,4-bis-(β-cianoetil)-5-metil-1,2,4-triazolil-3-tionei și respectiv 1,4-bis-(β-cianoetil)-5-fenil-1,2,4-triazolil-3-tionei (4) [81b, 83]. (Schema 38)



Schema 38

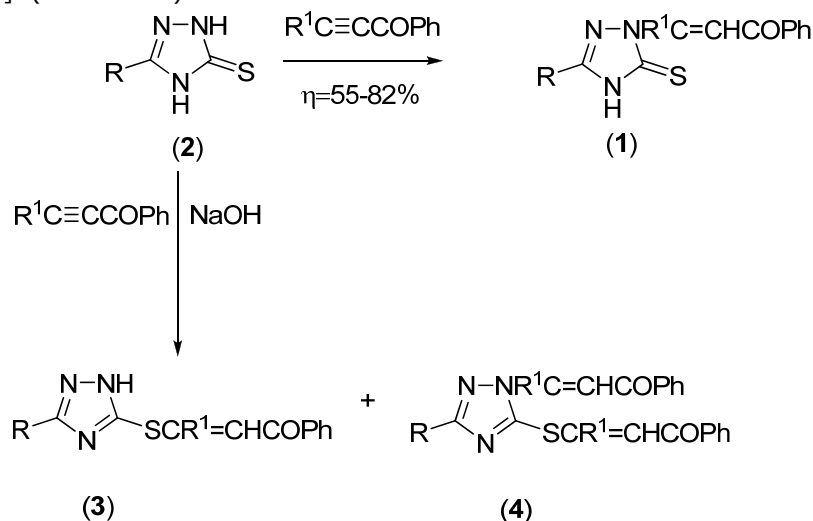
Prin reacția 3-mercapto-1,2,4-triazolilor (1) cu 1,4-dicloro-but-2-enă, hidroxid de potasiu și TEBAC (clorura de benzil-trietil-amoniu) se formează polimerii (2). În condiții controlate se poate obține 1,4-bis(N¹-triazolil)-but-2-enă[1]. (Schema 39)



Schema 39

Alchilare cu alchine

1,2,4-Triazolil-3-tionele (**1**) (R=H, Me; R¹=H, Ph) sunt preparate cu randamente de 55-82% pornind de la triazolil-tionele corespunzătoare (**2**) și cetonele R¹C≡CCOPh. Aceeași reacție desfășurată în prezența NaOH 2% generează un amestec de produși (**3**) și (**4**) [84]. (Schema 40)

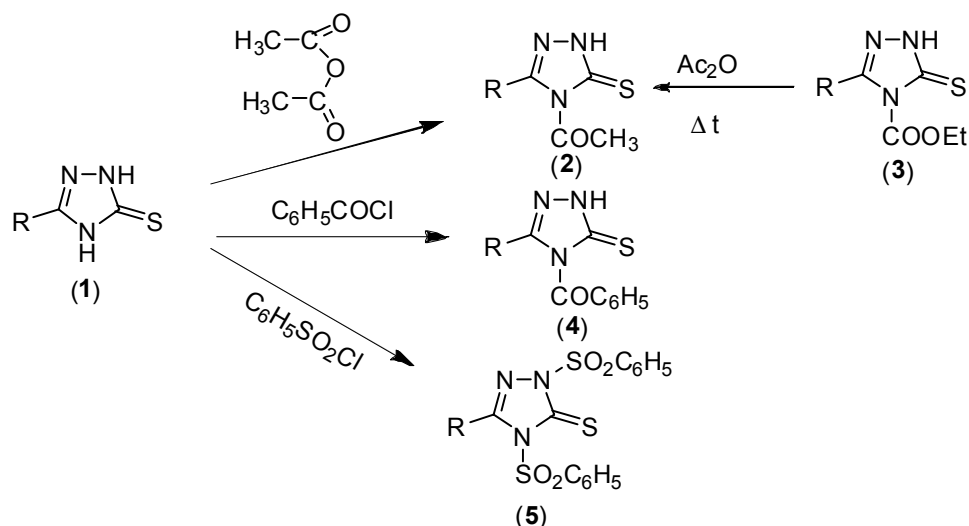


Schema 40

Reacții de acilare

Prin tratarea 1,2,4-triazolil-5-tionelor (**1**) (R=Me, Ph) cu anhidridă acetică se formează 5-metil-4-acetil-3-mercapto-1,2,4-triazol, respectiv 5-fenil-4-acetil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**2**). Aceeași compuși se obțin prin încălzirea anhidridei acetice cu 5-metil-4-etoxi-carbonil-1,2,4-triazolil-3-tiona și respectiv 5-fenil-4-etoxi-carbonil-1,2,4-triazolil-3-tiona (**3**). Reacția compușilor (**1**) cu clorură de benzoil formează 5-metil- și 5-fenil-4-benzoil-3-mercapto-1,2,4-triazolii (**4**). Prin reacția 1,2,4-triazolil-3-tionelor (**1**) cu benzensulfoclorură se obține 1,4-bis-(fenilsulfonil)-5-metil-1,2,4-

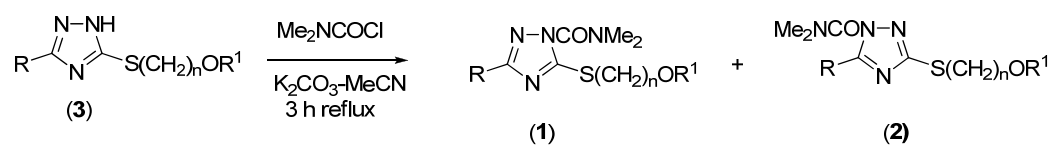
triazolil-3-tiona și respectiv 1,4-bis-(fenilsulfonil)-5-fenil-1,2,4-triazolil-3-tiona (**5**)[81c] (Schema 41)



Schema 41

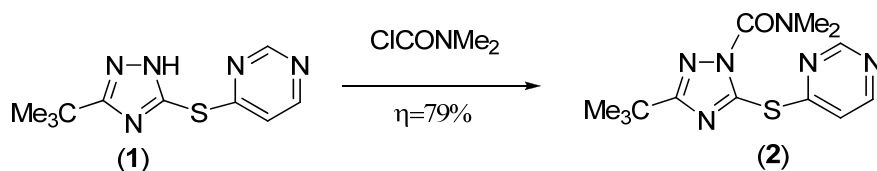
Acilare cu halogenuri de acil

Derivații de triazoli (**1**) și (**2**) ($\text{R} = \text{Me}_2\text{CH}$, EtCHMe , Me_3C , ciclopropil; $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, C_2H_5 , C_3H_7 ; $n=1-2$) au efecte insecticide și pesticide. Se prepară prin adăugarea clorurii de dimetil carbamoil unei suspensii de 3-izopropil-5-(2-etoxi-etil-tio)-1,2,4-triazol (**3**) și refluxare timp de 3 ore.[85, 86]. (Schema 42)



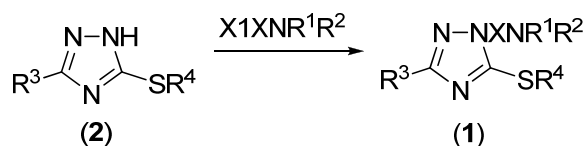
Schema 42

Prin tratarea 5-terțbutil-3-(4-pirimidinil-tio)-1H-1,2,4-triazolului (**1**) cu clorură de dimetilcarbamoil se formează 5-terțbutil-3-(4-pirimidinil-tio)-1-dimetil-amino-carbonil-1,2,4-triazolul (**2**)[87] (Schema 42).



Schema 43

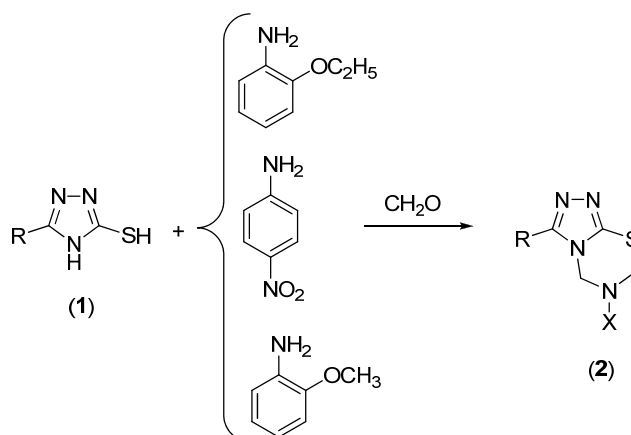
Compușii **(1)** ($X = \text{CO}, \text{SO}_2$; $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = (\text{ciclo})\text{alchil}$; $\text{R}^4 = \text{YNR}^5\text{R}^6$, 3,6,9-trioxadecanil, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}$, alcoxycarbonilmetil, $\text{Y} = \text{CO}, \text{SO}_2$; $\text{R}^5, \text{R}^6 = \text{H}$, alchil; $\text{R}^7 = \text{piridil}$, pirazil, piridazil, pirimidil) sunt folosiți ca insecticide, acaricide, fungicide și sunt preparați prin N-acilarea triazolilor corespunzători **(2)** cu compușii $\text{X}^1\text{XNR}^1\text{R}^2$ ($\text{X}^1 = \text{halogen}$) [88] (Schema 44)



Schema 44

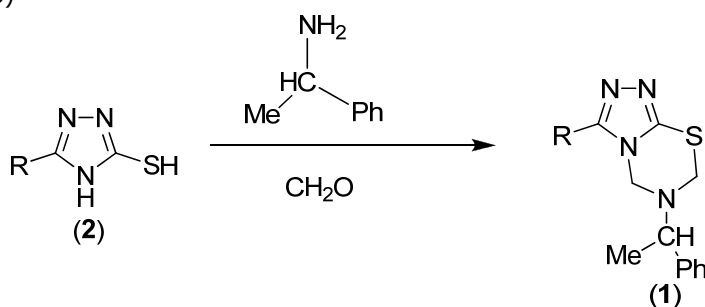
Reacția Mannich

3-Mercapto-1,2,4-triazolii **(1)** ($\text{R} = \text{Ph}(\text{ne})\text{substituit}$), au fost supuși reacției Mannich în prezența 2-etoxianilinei, 4-nitroanilinei, 2-metoxi-anilinei formând compușii **(2)** ($\text{R} = \text{Ph}(\text{ne})\text{substituit}$; $\text{X} = 2\text{-etoxifenil}, 4\text{-nitrofenil}, 2\text{-metoxifenil}$). Activitatea antibacteriană a compușilor **(2)** a fost comparată cu a unor antibiotice standard cum ar fi oxitetraciclina și ampiclox [89]. (Schema 45)



Schema 45

Compușii (1) (R= Ph, 3-O₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-EtOC₆H₄, β-piridil) se sintetizează prin reacția 5-aryl-3-mercapto-triazolilor (2) cu formaldehidă și α-fenil-etil-amină în mediu acid, compușii (1) prezintă activitate antibacteriană [90][91]. (Schema 46)



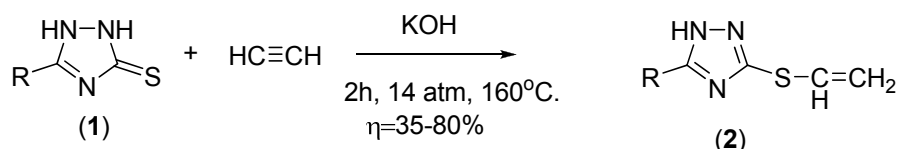
Schema 46

I.3.1.2. Reacții de substituție electrofilă la sulf

Reacții de alchilare

Alchilare cu alchine

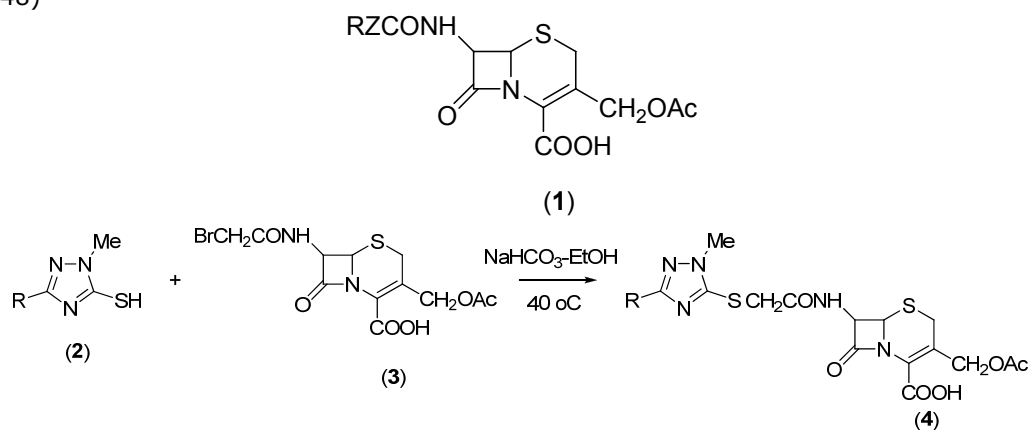
Compușii (2) (R=H, Me, 2-furil) se prepară cu randamente de 35-80% prin adiția grupării -SH a 1,2,4-triazolilor (1) la acetilenă, în prezența hidroxidului de potasiu, în autoclavă, 2 ore la 14 atm și 160°C [92]. (Schema 47)



Schema 47

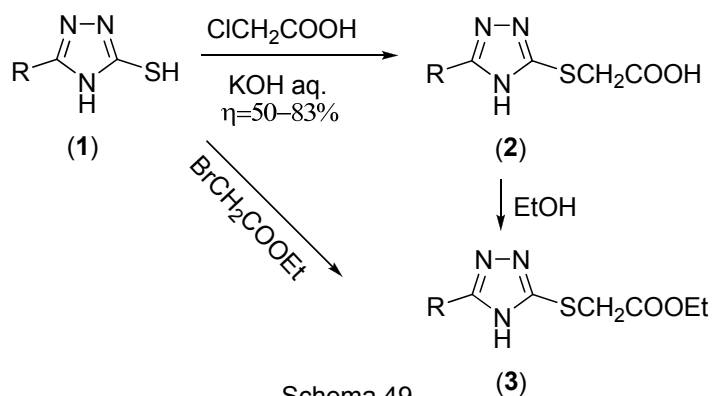
Alchilare cu α -halo-cetone (R₂COCH₂X)

Derivații acidului cefalosporanic (**1**) (R = triazolil-tio, tiadiazolil-tio, Z = achilen), au efecte bactericide. Prin reacția 1-metil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (**2**), în mediu de hidroxid de sodiu apos, cu compusul (**3**) se formează produsul (**4**) [93]. (Schema 48)



Schema 48

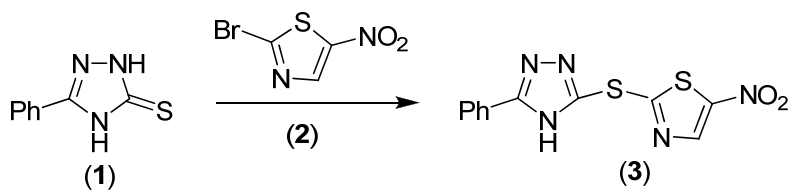
Prin tratarea 5-alchil-triazolilor (**1**) (R = C₁₋₅ alchil, Ph, 2-MeOC₆H₄, 2-HOC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, β-piridil) cu acid cloracetic, în hidroxid de potasiu apos, se obțin derivații acidului mercapto-acetic (**2**) care prezintă activitate anti-inflamatorie, bacterică și anti-cancer. Esterii (**3**) se sintetizează fie prin tratarea 5-alchil-triazolilor (**1**) cu bromo-acetatul de etil, fie prin esterificarea acizilor corespunzători. Atât compușii (**2**) cât și compușii (**3**) prezintă activitate analgezică, antiinflamatorie și diuretică [94]. (Schema 49)



Schema 49

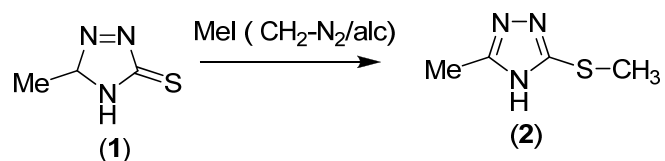
Alchilare cu halogenuri

Prin tratarea 5-fenil-1,2,4-triazolil-3-tionei (**1**), în metanol, cu metoxid de sodiu, apoi cu 2-bromo-5-nitro-tiazol (**2**), rezultă 3-[(5-nitro-tiazol-2-il)-mercapto]-5-fenil-1,2,4-triazolul (**3**), ce acționează ca un inhibitor al defosforilării fosfotirozinei pe receptorii insulinici [95] (Schema 50).



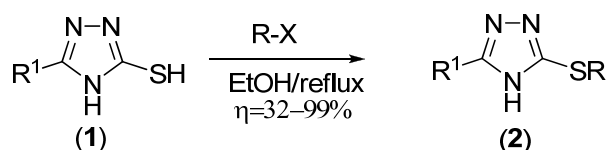
Schema 50

Metilarea 5-metil-s-triazolil-tionei (**1**) cu iodură de metil sau cu diazometan, în mediu alcalin, duce la formarea metil-tio-triazolului (**2**) [96]. (Schema 51)



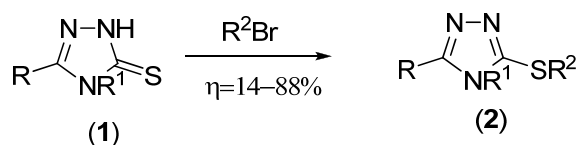
Schema 51

Prin alchilarea 1,2,4-triazolil-3-tionelor (**1**) (R=Me, Ph) cu halogenuri RX (R=Pr, n-alchil C₅₋₁₀, PhCH, PhCH₂CH₂; X=halogen) se obțin compușii alchilați (**2**) (R¹=H, Me, Ph) care prezintă activitate bacteriostatică și diuretică, care crește cu lungimea lui R [97]. (Schema 52)



Schema 52

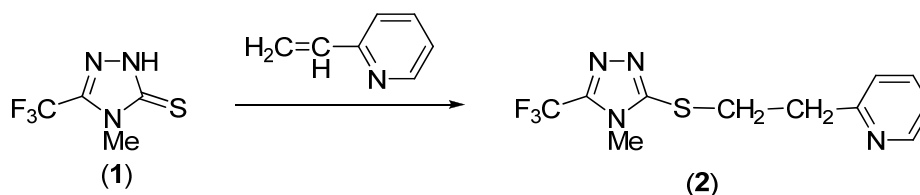
Prin glicozidarea triazolilor (**1**) (R=H, Me, R¹=H; R=Ph, 4-piridil, R¹=Ph) cu bromuri R²Br (R²=tetra-O-acetil-D-glucopiranozil și -galactopiranozil, tri-O-acetil-D-xilopiranozil și L-arabinopiranozil), se obțin glicozidele (**2**), care au LD₅₀ = 200-1780 mg/kg la șoareci și activitate antiinflamatorie și analgezică semnificativă [98]. (Schema 53)



Schema 53

Alchilare cu alchene

Prin tratarea 4-metil-5-(trifloro-metil)-1,2,4-triazolil-3-tionei (**1**) cu 2-vinil-piridina se formează piridinil-etil-tio-triazolul (**2**). Triazolul (**2**) are rol în inhibiția secreției gastrice (la șobolani)[99] (Schema 54)

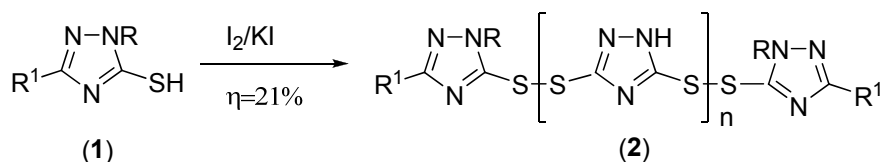


Schema 54

I.3.1.3. Reacții de oxidare

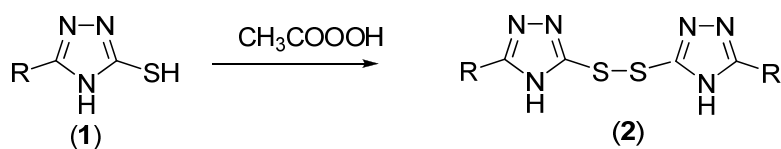
Compușii (**2**) (R=H, Ph; R¹=H, Me, piridil, halogen, Ph, 2-piridil, 3-O₂NC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-HOC₆H₄; n= 0, 1) se prepară prin oxidarea

triazolilor **(1)** cu agenți de oxidare. Compușii **(1)** sunt folosiți ca agenți hipotensivi [100, 101]. (Schema 55)



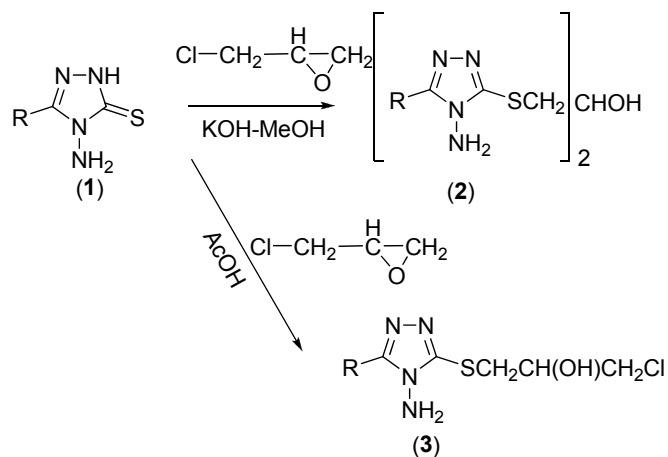
Schema 55

5-Mercapto-3-aryl-s-triazolii **(1)** sunt oxidați chimic cu acid peracetic la disulfurile corespunzătoare **(2)** [102]. (Schema 56)



Schema 56

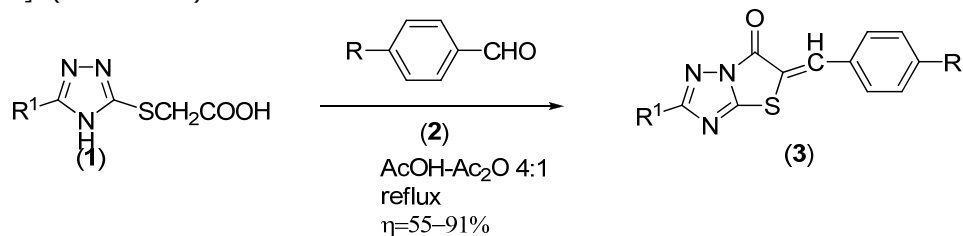
Compușii **(2)** (R=Ph, 3-Cl-C₆H₄) se obțin în mediu de KOH-MeOH și compușii **(3)** (R¹= Ph, pirazinil) în mediu de AcOH sau EtOH, din triazolil-tionele corespunzătoare **(1)** și epiclorhidrină. În nici unul din cazuri nu se realizează ciclizarea așteptată la triazolo[3,4-b][1,2,4]tiadiazepină. Testele microbiologice au demonstrat o slabă activitate antituberculoasă a acestor compuși [103]. (Schema 57)



Schema 57

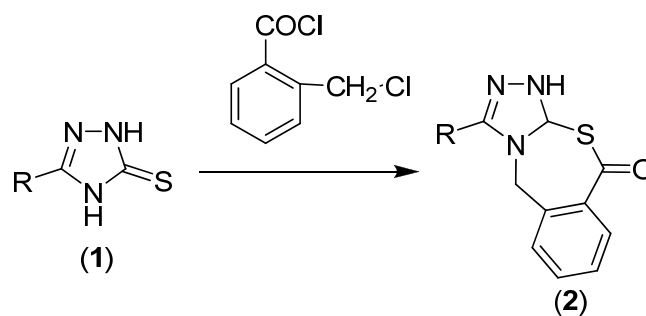
I.3.1.4. Alte reacții

Prin ciclizarea acidului 1,2,4-triazolil-3-tio-acetic (**1**) ($R^1 = \text{H, Me, Ph}$) cu aldehidele (**2**) ($R = \text{MeO, Cl, F, O}_2\text{N}$) s-au format produșii (**3**). Compusul (**3**) are toxicitate scăzută și activitate antiinflamatorie, analgezică și antibacteriană moderată [104]. (Schema 58)



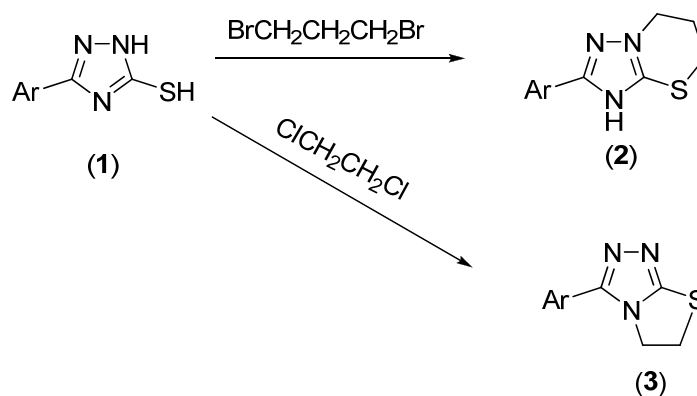
Schema 58

Derivații de [1,2,4]triazolo[5,1-c][2,4]benzotiazepin-10(5H)-ona (**2**) sunt sintetizați într-o manieră regioselectivă prin reacția unor 1,2,4-triazolil-tione (ne)substituite (**1**) cu clorura acidului 2-clorometil-benzoic [105] (Schema 59).



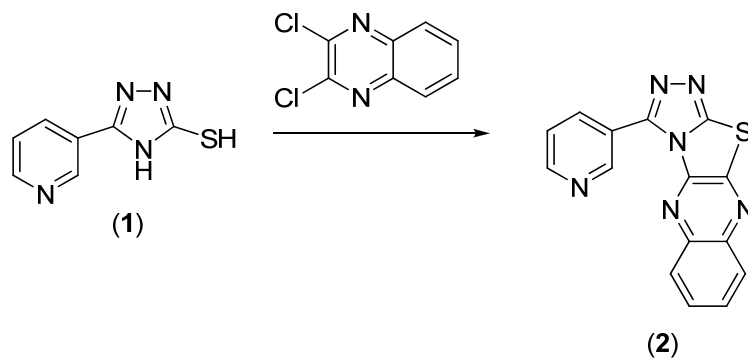
Schema 59

5-Aril-6,7-dihidro-s-triazolo[3,4-b][1,3]tiazinele (2) și 5-aryl-5,6-dihidro-tiazolo[2,3-c]s-triazolii (3) sunt sintetizați prin alchilarea 5-aryl-3-mercapto-triazolilor (1) cu 1,3-dibromopropan și 1,2-dicloroetan [106][107]. (Schema 60)



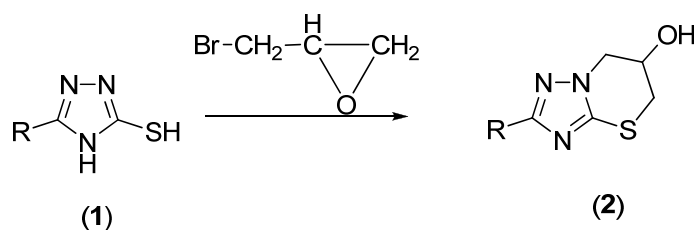
Schema 60

Prin ciclizarea triazolului (1) cu 2,3-dicloro-chinoxalină se formează triazolo-tiazolo-chinoxalina (2) [108]. (Schema 61)



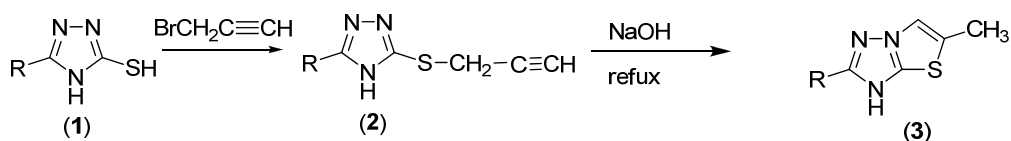
Schema 61

Prin adiția 5-mercapto-triazolilor (1) la epibromhidrină (R=Me, Ph (ne)substituit, CH₂Ph, 2-pirazinil, 4-piridinil) se obțin cu randamente bune 3-hidroxi-1,2,4-triazolo[5,1-b]-1,3-tiazinele (2), care prezintă activitate hipotensivă și tuberculostatică slabă. [109-110] (Schema 62)



Schema 62

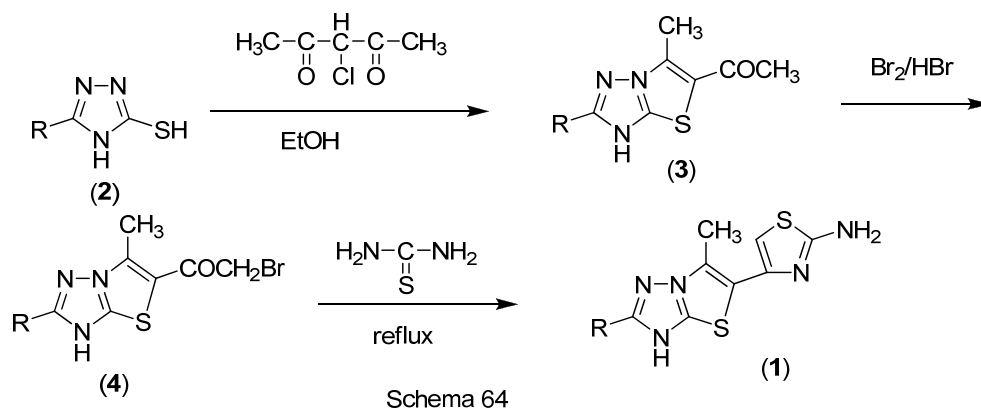
5-Mercapto-s-triazolii-3-substituiți (1) reacționează cu bromura de propinil formând 3-propinil-tio-s-triazolii (2). Sinteza regioselectivă a 5-metil-tiazolo[3,2-b]-s-triazolilor 2-substituiți (3) a fost realizată prin acțiunea catalitică a NaOH (H₂SO₄) asupra 3-propinil-tio-s-triazolilor (2) [111-112]. (Schema 63)



Schema 63

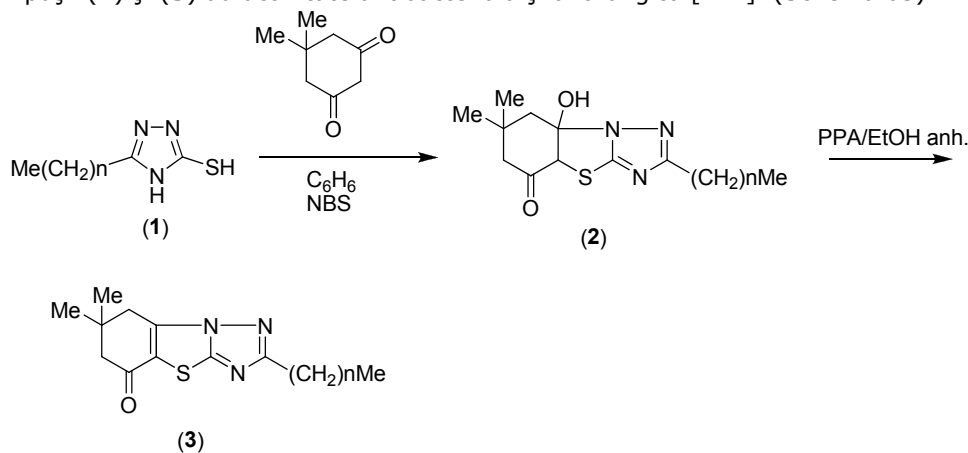
Compușii (1) (R= aril) au o excelentă activitate anti-ulcer precum și de inhibare a secreției sucului gastric. Ciclizarea 5-mercapto-1,2,4-triazolului (2) cu 3-cloro-2,4-pentadionă în EtOH, urmată de bromurarea 2-acetil-3metil[1,2,4-triazolo[3,2-b]tiazolului (3) cu Br₂ în HBr aq. 47%, iar apoi refluxarea 2-bromo-acetil-3metil-[1,2,4-

triazolo[3,2-b]tiazolului (**4**) cu tiouree, în EtOH, conduce la formarea compusului (**1**).[113] (Schema 64)



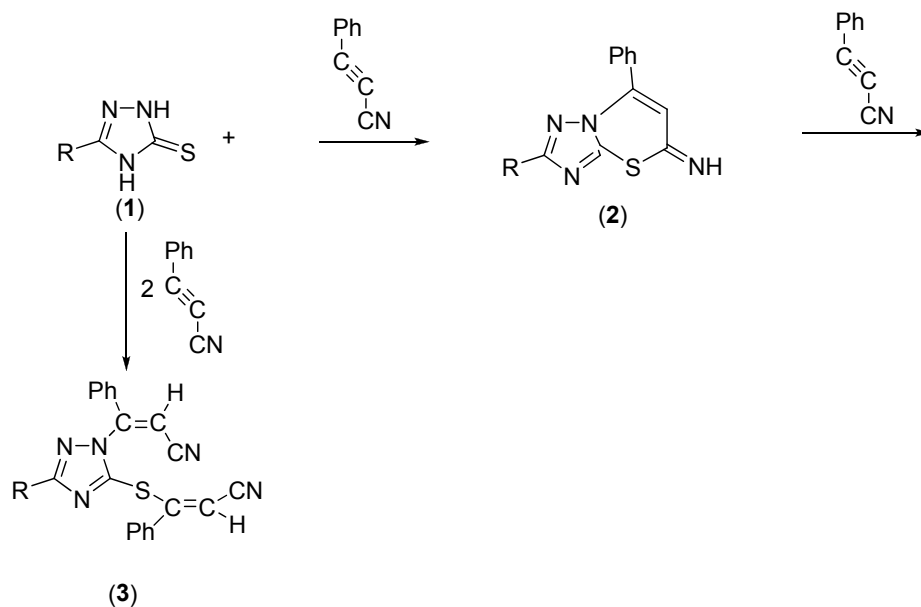
Schema 64

Triazolo-tiazolii (**2**) ($n = 4, 6, 8, 10, 12, 14$) au fost sintetizați prin condensarea dimedonei cu 3-alkil-5-mercapto-s-triazolii (**1**), în benzen și în prezența NBS. Compusul (**2**) se deshidratează prin încălzire cu PPA/EtOH anhidru la produsul (**3**). Compușii (**2**) și (**3**) au activitate antibacteriană și antifungică [114]. (Schema 65)



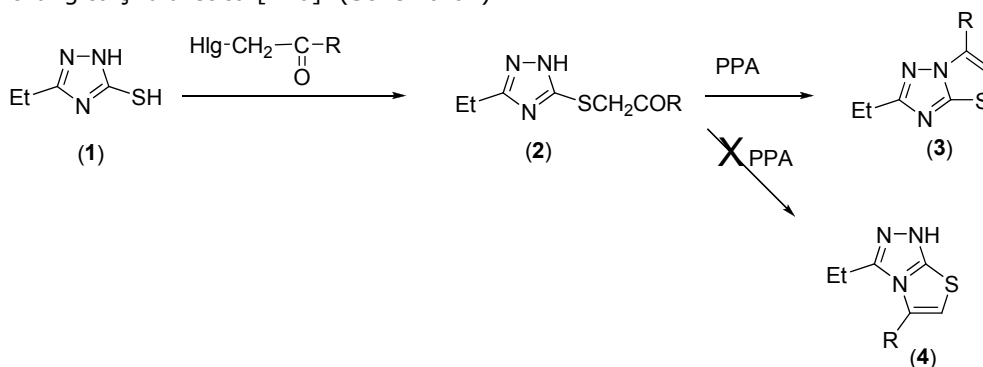
Schema 65

Prin reacția triazolil-tionelor (**1**) cu 1 mol de $\text{PhC}\equiv\text{CCN}$ s-a format compusul (**2**) ($\text{R}=\text{H}, \text{Me}$), care prin tratare cu $\text{PhC}\equiv\text{CCN}$ a generat compusul (**3**) ($\text{R}=\text{H}, \text{Me}$), care se poate obține și prin tratarea triazolil-tionelor corespunzătoare cu 2 moli de $\text{PhC}\equiv\text{CCN}$ [115]. (Schema 66)



Schema 66

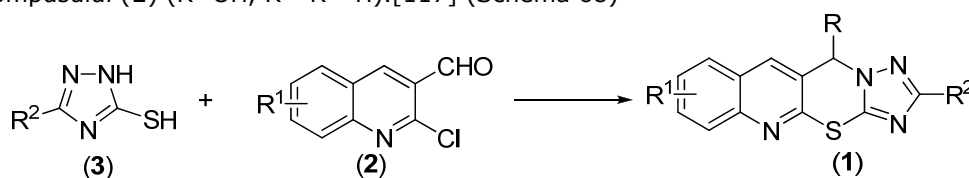
Prin condensarea 3-etil-5-mercapto-s-triazolului (1) cu α -halo-cetone, urmată de ciclizarea cetonei intermediare (2) cu acid polifosforic, se formează tiazolo[3,2-b]-s-triazolii (3) (R= Ph, 4-O₂NC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄) și nu izomerii acestora tiazolo[2,3-c]-s-triazolii (4). Compușii (3) prezintă activitate antibacteriană, antifungică și diuretică.[116] (Schema 67)



Schema 67

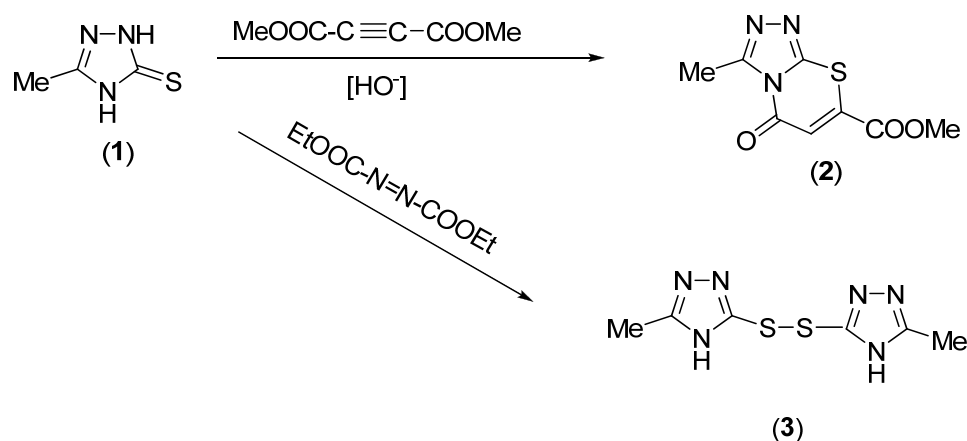
Derivații unor [1,2,4]triazolo[5',1':2,3][1,3]tiazino[6,5-b]chinoline (1) [R=OH, OEt, OAc, Cl, OCH₂CH₂OH, SCH₂CH₂OH, NH(CH₂)₃Me; R¹=H, 6-, 7-, 8-Me, 6-, 7-, 8-OMe, 8-Cl; R²=H, Me, Et] se sintetizează prin reacția 2-cloro-chinolin-3-carboxaldehidei

(2) cu 5-mercapto-triazolii (3) și transformarea ulterioară a grupei hidroxil a compusului (1) ($R=OH$, $R^1=R^2=H$).[117] (Schema 68)



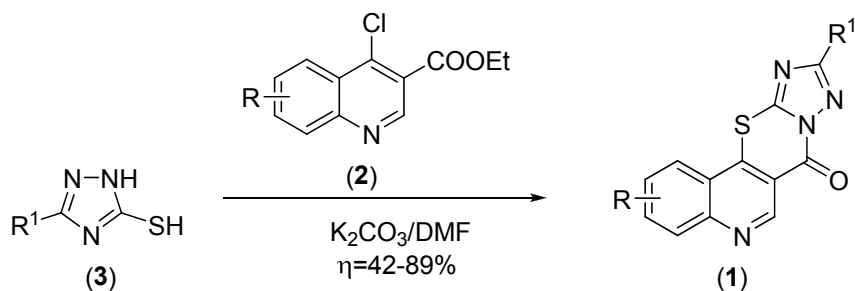
Schema 68

Reacția esterului dimetilic al acidului acetilen-dicarboxilic cu 3-metil-1,2,4-triazolin-5-tiona (1), în mediu alcalin a dus la obținerea cicloadductului (2), iar în solvenți inerți reacția nu are loc. Din reacția compusului (1) cu esterul etilic al acidului azo-dicarboxilic se formează disulfura (3) [112] (Schema 69)



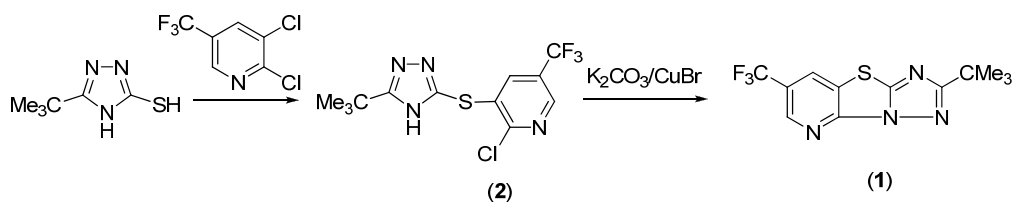
Schema 69

Compușii (1) ($R=H, 8-Me, 8-Et, 8-OMe, 8-Cl, 8-F, 8-NO_2, 9-Cl, 9-OMe$; $R^1=H, Me, Et, Pr, CHMe_2$) se obțin prin ciclocondensarea esterilor etilici ai cloro-chinoxalin-carboxilaților (2) cu mercapto-triazolii (3) [118]. (Schema 70)



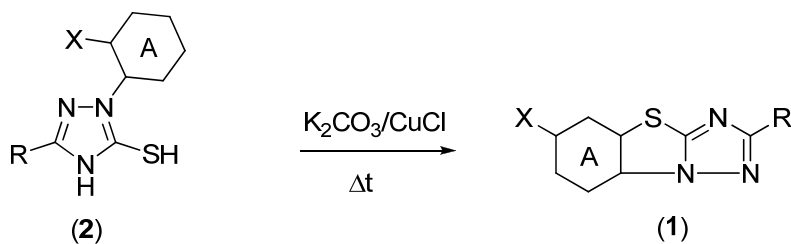
Schema 70

Compușii **(1)**, preparați prin ciclizarea 2-cloro-3-(1,2,4-triazolil-5-tio)-piridinei **(2)** cu K_2CO_3 , în prezența de CuBr , prezintă excelente proprietăți insecticide. Introducerea unei grupe fenil în poziția 2 a triazolo-tiazolo-piridinei a înlăturat activitatea insecticidă [119] (Schema 71)



Schema 71

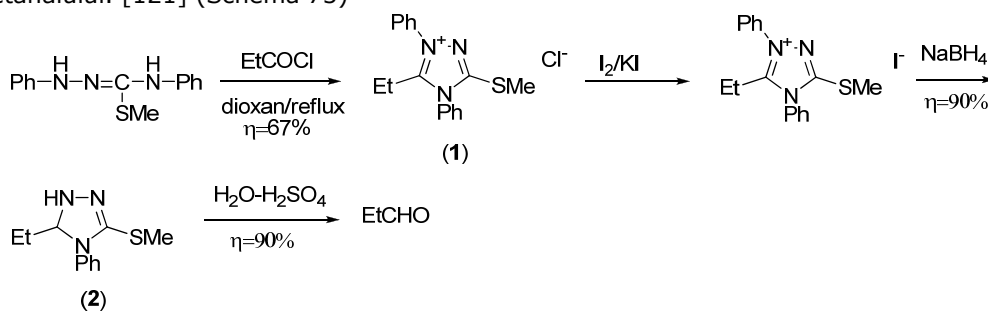
Compușii **(1)** (inelul A =benzen substituit cu CF_3 ; inel piridinic; R=achil, X=halogen), folosiți ca insecticide, se prepară din triazolii N-substituiți **(2)**, prin încălzire cu K_2CO_3 și CuCl în DMF [120]. (Schema 72)



Schema 72

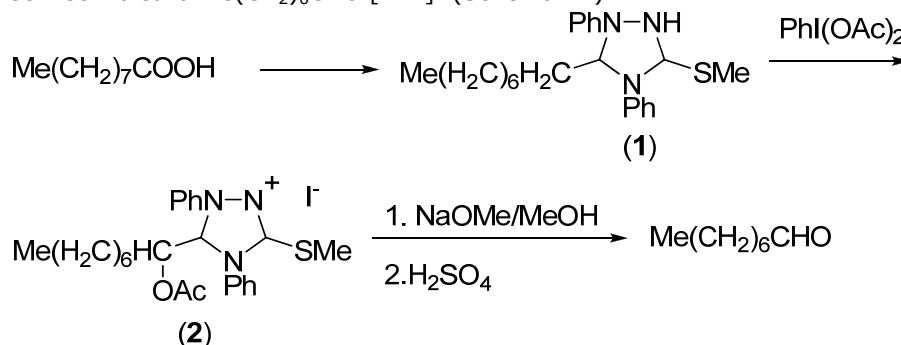
Sărurile halogenurilor de triazoliu pot fi convertite în RCHO , RCH_2CHO , $\text{R}(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$, unde R poate conține duble legături, grupe halogen, nitro, ceto, sau grupări esterice. De exemplu prin refluxarea unui amestec de EtCOCl , $\text{PhNHN}=\text{C}(\text{SMe})\text{NHPH}$ și dioxan se obține clorura de s-triazoliu **(1)**, care prin

transformare în iodura corespunzătoare, urmată de reducerea selectivă cu NaBH_4 , formează triazolina (**2**). Descompunerea acesteia cu $\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{SO}_4$ duce la formarea etanalului. [121] (Schema 73)



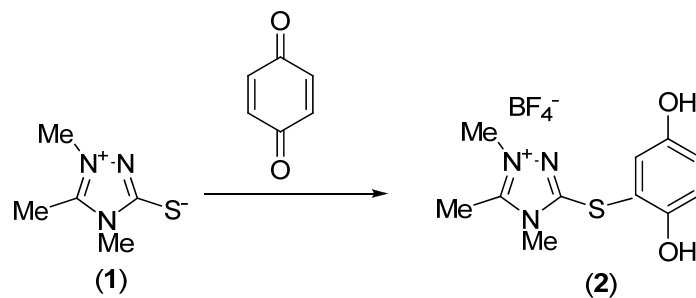
Schema 73

Prin folosirea derivaților de s-triazoli, acizii carboxilici (care nu sunt ramificați în poziția α) pot fi degradați în aldehidele conținând un atom de carbon mai puțin. De exemplu, $\text{Me}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ a fost convertit în triazolul (**1**), apoi α -acetoxilat cu $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ cu formarea iodurii de triazoliu (**2**). După tratarea acesteia cu NaOMe/MeOH și H_2SO_4 sau AcOH se izolează $\text{Me}(\text{CH}_2)_6\text{CHO}$ [122]. (Schema 74)



Schema 74

În prezența unui acid protic, 1,2,4-triazolul-5-tioilații (**1**) suferă adicția Michael la chinone și formează tio-eterii corespunzători (**2**) [123]. (Schema 75)



Schema 75

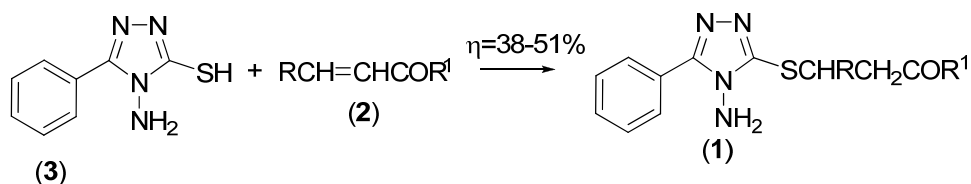
I.3.2. Proprietățile chimice ale 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți

I.3.2.1. Reacții de substituție electrofilă la sulf

Reacții de alchilare

Alchilare cu alchene

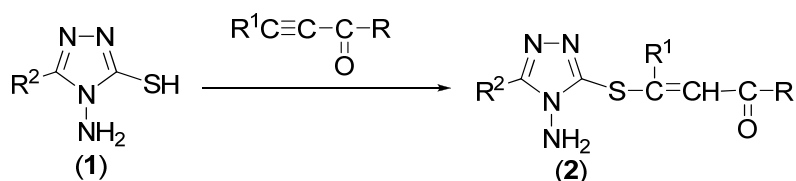
Compușii (1) (R, R¹ = Ph (ne)substituit), cu activitate antifungică, se obțin cu randamente de 38-51% din calcone (2) și 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli (3) [124]. (Schema 76)



Schema 76

Alchilare cu alchine

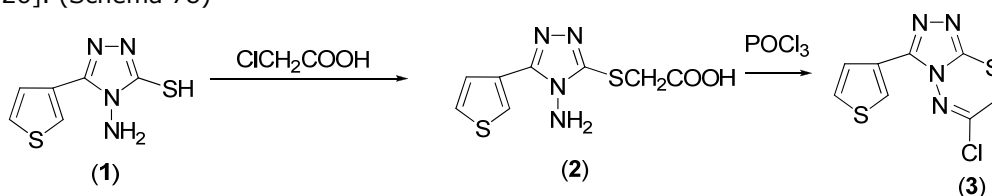
1,2,4-triazolii (2) (R=OMe, Ph, 2-tienil, R¹=H, Bu, Ph, R²=H, Ph) au fost preparați prin reacția 3-mercapto-triazolilor (1) cu acetilene. Compușii obținuți prezintă activitate tuberculostatică [125]. (Schema 77)



Schema 77

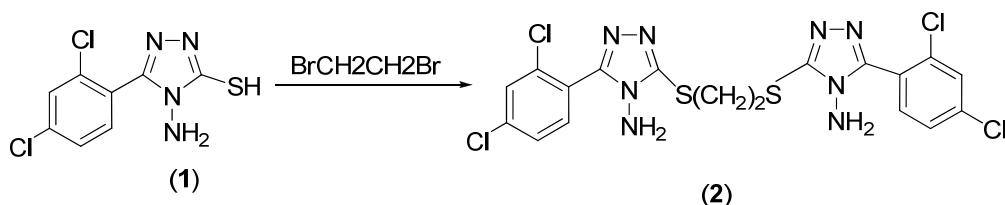
Alchilare cu compuși halogenați

Prin condensarea 4-amino-3-mercapto-5-(2-tienil)-1,2,4-triazolului (1) cu acid cloro-acetic sau 2-cloro-nicotinic se obțin derivații (2), prin a căror ciclizare cu oxiclurură de fosfor se formează 3-(2-tienil)-6-cloro-1,2,4-triazolo-tiadiazinele (3) [126]. (Schema 78)



Schema 78

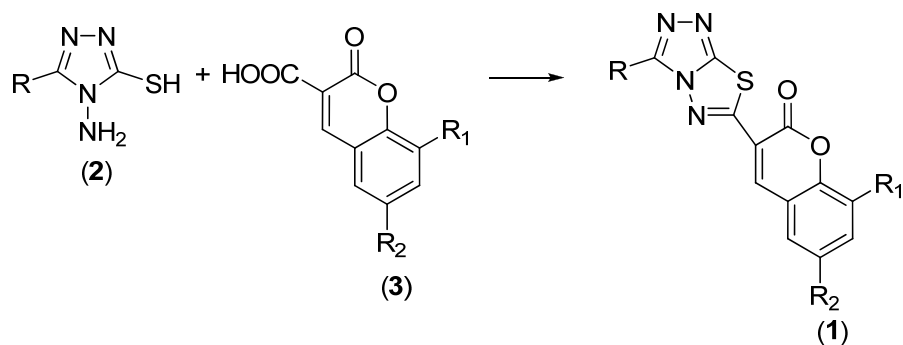
Triazolil-mercapto-etanolul (2) a fost sintetizat prin reacția 4H-4-amino-3-mercapto-triazolilor (1) cu 1,2-dibromo-etan [127]. (Schema 79)



Schema 79

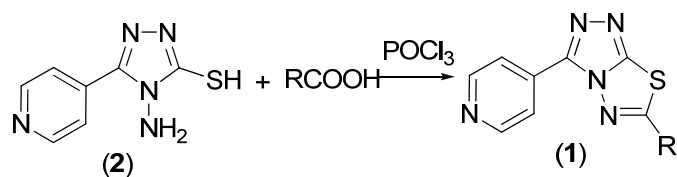
I.3.2.2. Reacții de substituție consecutive la azot și sulf

Compușii (1) ($\text{R}=\text{Me}$, Pr , Ph , $3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^1, \text{R}^2=\text{H}$, Br) se prepară prin ciclocondensarea 4-amino-3-mercapto-triazolilor (2) cu acizii cumarin-carboxilici (3). Toți compușii (1) prezintă activitate antibacteriană [128]. (Schema 80)



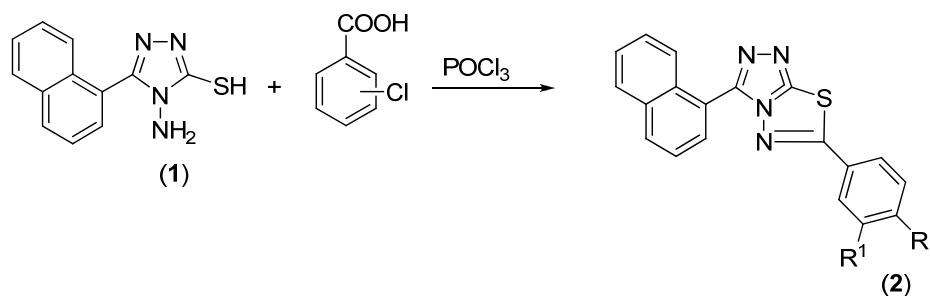
Schema 80

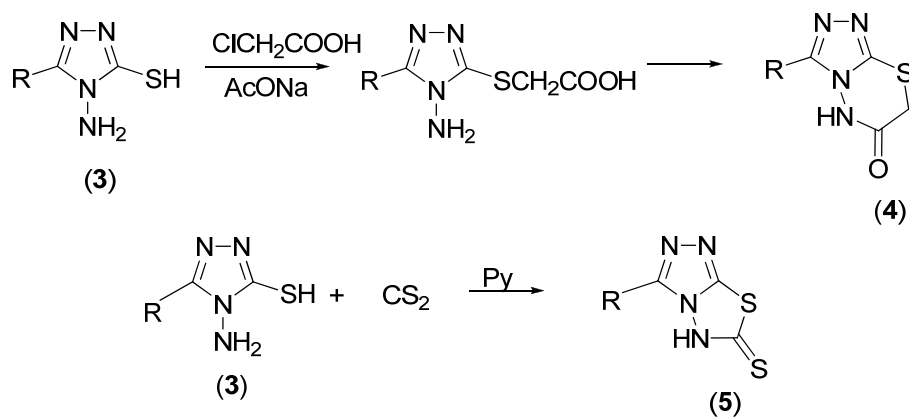
Triazolo-tiadiazolii (1) (R= H, alchil, aril, heterocicil) se prepară prin tratarea 4-amino-3-mercapto-5-(4-piridil)-1,2,4-triazolului (2) cu acizi carboxilici, în prezență de POCl₃. Compușii (1) prezintă activitate antibacterială [129]. (Schema 81)



Schema 81

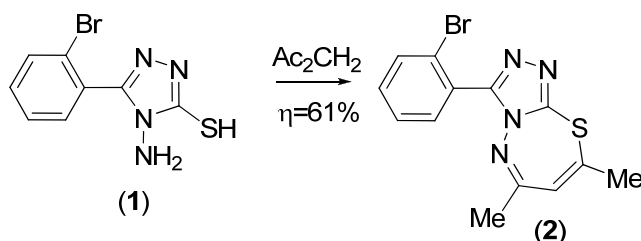
S-triazolul (1) se ciclizează cu acid p- și m-cloro-benzoic, în prezența POCl₃ generând s-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazolii (2) (R=Cl, R¹=H; R=H, R¹=Cl). S-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-6(5H)-ona (4) se prepară prin ciclizarea 3-mercapto-1,2,4-triazolului (3) cu acid cloracetic în prezența acetatului de sodiu. S-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazolo-6(5H)-tiona (5) se prepară prin ciclizarea 3-mercapto-1,2,4-triazolului (3) cu sulfura de carbon în piridină. Compușii (2) și (4) prezintă proprietăți antibacteriene [130]. (Schema 82)





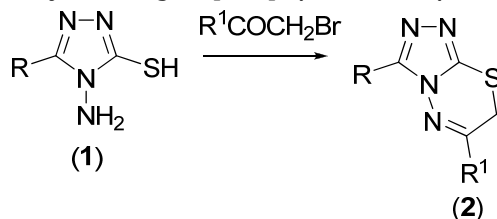
Schema 82

Prin ciclizarea triazolului (1) cu Ac₂CH₂ se obține compusul (2), cu un randament de 61% [131]. (Schema 83)



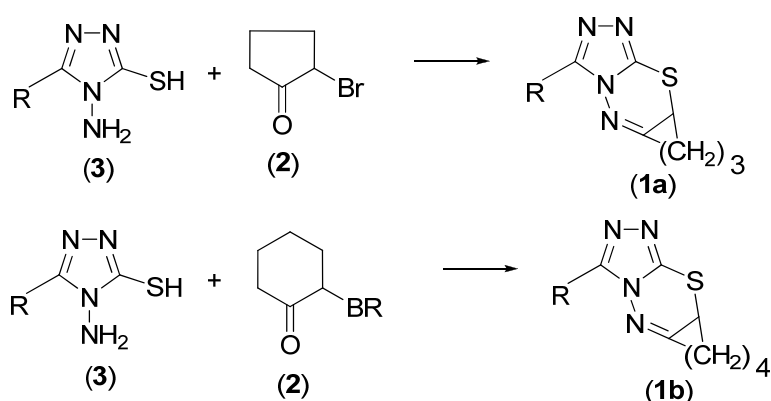
Schema 83

Triazolo[3,4-b][1,3,5]tiadiazinele (2) (R=2-naftil, R¹=Ph, 4-C₆H₄Cl) sunt obținute prin condensarea triazolului (1) cu α-halogeno-cetonele R¹COCH₂Br. Compușii (1) au activitate antibacteriană și antifungică [132]. (Schema 84)



Schema 84

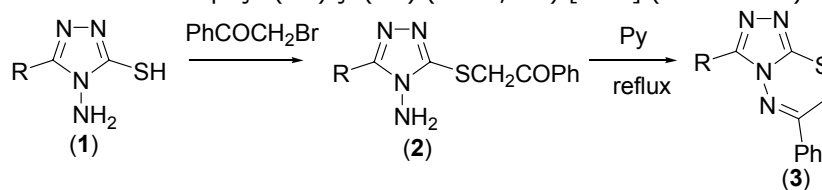
Compușii **(1)** (R= Me, Et, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-piridil, PhOCH₂, 4-MeC₆H₄OCH₂, 4-ClC₆H₄OCH₂) se prepară prin ciclocondensarea 2-bromo-ciclohexanonei (2-bromo-ciclohexanonei) **(2)** cu 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolului-5-substituit **(3)**. Acești compuși au activitate antibacterială, antifungică și antihelmintică.[133] (Schema 85)

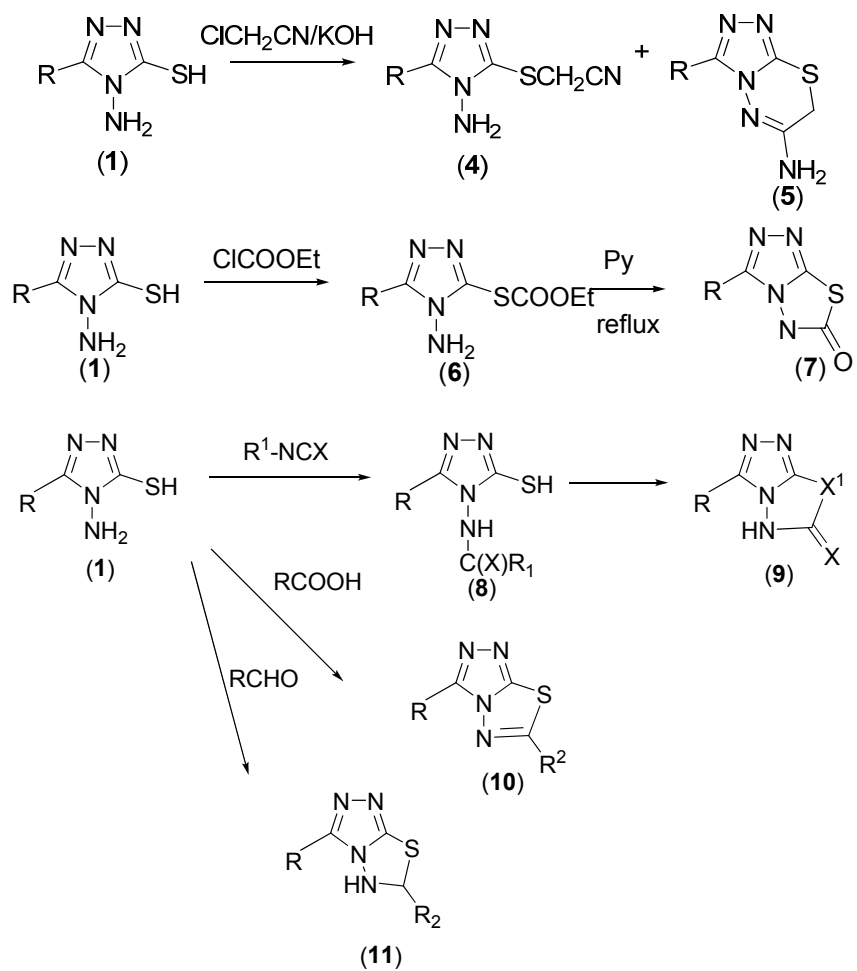


Schema 85

Prin condensarea 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți **(1)** (R=Ph) cu bromura de fenacil se obține aductul **(2)**, prin a cărui refluxare în piridină se formează s-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiadiazina **(3)**. Prin tratarea 4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor 3-substituiți **(1)** (R=Ph, 4-ClC₆H₄) cu ClCH₂CN și KOH se obțin compușii **(4)** și **(5)**. Prin reacția compusului **(1)** (R=Ph) cu cloroformiatul de etil se obține aductul **(6)**, prin a cărui refluxare în piridină se formează compusul **(7)**. Prin tratarea triazolilor **(1)** cu izocianati și izotiocianati se formează aducții **(8)** (X=O, S, R¹=Ph; X=S, R¹=Me), prin a căror ciclizare se obțin s-triazolo[3,4-b]-s-triazolii **(9)** (X=O, S, X¹=NPh, X=S, X¹=NMe)

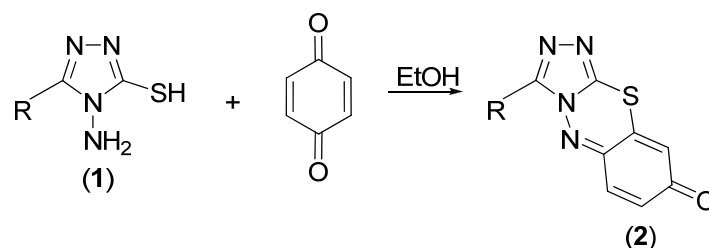
Prin ciclocondensarea compuşilor **(1)** (R=Ph, 4-ClC₆H₄) cu acizi carboxilici și aldehide se formează compușii **(10)** și **(11)**. (R²=H, Me) [134] (Schema 86)





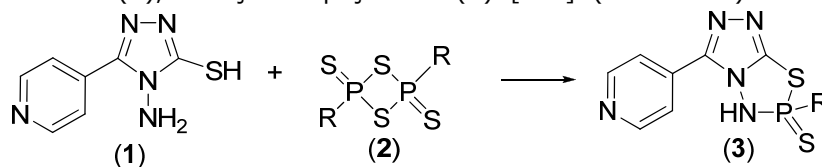
Schema 86

Triazolobenzotiadiazinonele (**2**) ($\text{R} = \text{Me, Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{PhCH}_2$) au fost sintetizate prin ciclocondensarea p-benzochinonei cu 4-amino-3-mercapto-triazolii (**1**) în EtOH la temperatura camerei.[135] (Schema 87)



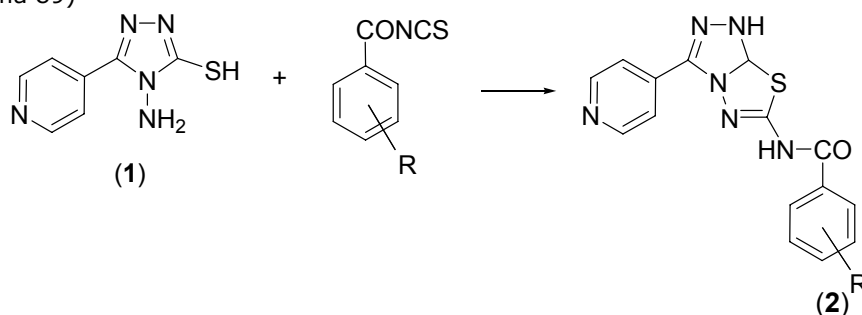
Schema 87

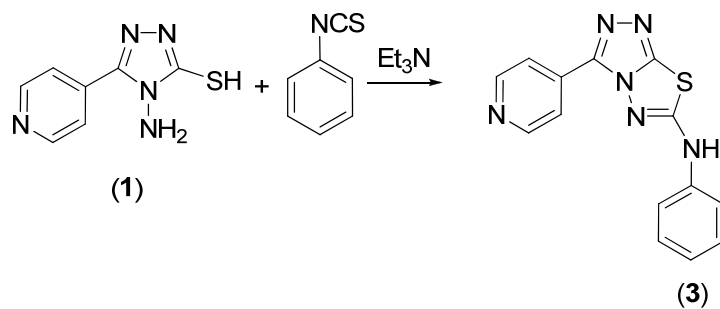
Prin reacția 1,3,2,4-ditiafosfetan-2,4-disulfurilor (2) (R = p-MeOC₆H₄, PhS) cu mercapto-triazolii (1), se obțin compușii ciclici (3) [136]. (Schema 88)



Schema 88

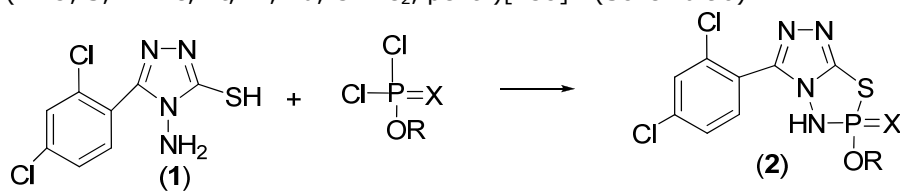
Prin reacția 4-amino-3-mercapto-5-(4-piridil)-1,2,4-triazolului (1) cu aroil-izotiocianati se formează 3-(4-piridil)-6-aroil-amino-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiadiazolii (2) (R = 4-OMe, 4-Me, 3-Me, H, 4-F, 4-Cl, 3-Cl, 4-Br, 3-Br, 4-I, 4-O₂N). La condensarea compusului (1) cu fenil-izotiocianat este necesară prezența trietilaminei pentru formarea 3-(4-piridil)-6-fenil-amino-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiadiazolilor (3). [137] (Schema 89)





Schema 89

Prin reacția de condensare a 4-amino-3-mercapto-5-(2,4-dicloro-fenil)-1,2,4-triazolului (1) cu alchil-dicloro-fosfați și alchil-dicloro-tiofosfați se formează heterociclii (2) ($\text{X}=\text{O}, \text{S}$, $\text{R}=\text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}, \text{Bu}, \text{CHMe}_2$, pentil)[138]. (Schema 90)



Schema 90

Bibliografie

1. Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon Press, vol. 4, 128
2. I.Saramet, M.D.Banciu, C.Draghici, *Rev.Roum.Chim.*, 36(1-3), **1991**, 135
3. a) Hoggart E., *J.Chem.Soc.* 1949, 1160-1163 b) Hoggart E., *J.Chem.Soc.* 1949, 1163-1168 c) Hoggart E., *J.Chem.Soc.* 1950, 614-617, 10
4. Bercean, V., Badea, V., Sisu, E., Laura, B., Csunderlick, C., *Revista de Chimie*, **2003**, 54(4), 368-369
5. Raison, C.G.; *Journal of the Chemical Society, Abstracts (1957)*, 2858-61
6. Beyer, H.; Kroeger, C.F.; Busse, G.; *Ann.*, **1960**, 637, 135-45
7. Baxter, A.; Bennion, C.; **WO 2000012489**
8. Johnson, A.L.; **US 4038285**
9. Lee, P.; Holt, B.; **DE 2814458**
10. Jones, R.G.; Ainsworth, C.; *Journal of the American Chemical Society*, **1955**, 77 1538-40
11. van den Bos, B.G.; Schoot, C.J.; Koopmans, M.J.; *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **1961**, 80, 1040-7
12. Doyle, W.C., Kirkpatrick, J.L., **US 4038387**
13. Gulerman, N., Rollas, S., Kiraz, M., Ekinci, A., Ahmet C., *Farmaco*, **1997**, 52(11), 691-695.
14. Willems, J.F.; Thiers, R.J.; **BE 710798**
15. Soliman, F.M.A.; *Journal of the Chemical Society Of Pakistan*, **1995**, 17(3), 160-4.
16. Kelarev, V.; Shvekhgeimer, G.A.; *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1984**, (9), 1271-6
17. Goswami, B.; Katakya, J.C.; *Journal of Heterocyclic chemistry*, **1984**, 21(4), 1225-9
18. Sokolov, S.V.; Postovskii, I.; *Zhurnal Obshchei Khimii*, **1960**, 30, 1781-7
19. Dutta S.P., Acharyya, A.K., Basu, U.P.; *Journal of the Indian Chemical Society*, **1969**, (V.D:1968), 45(4), 338-40
20. Mazzone, G.; Bonina, F.; *Farmaco, Edizione Scientifica*, **1981**, 36(3), 181-96
21. Wilde, W.; **GB 776118**
22. Tutoveanu, M., Comanita, E.; *Buletinul Institutului Politehnic din Iasi*, **1972**, 18(3-4), 113-18
23. Balicki, R.; Nantka-Namirski, P.; *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **1988**, 45(1), 1-7
24. Abdel-Ghani, E.; *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1997**, 7(2), 123-128
25. Gupta, Rakesh P.; Sachdeva, M. L.; Pujari, H. K. Dep. Chem., Kurukshetra Univ., Kurukshetra, India. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1977**, 15(8), 746-7

26. Badami, R. C.; Hendi, S. B.; Patil, K. B. Dep. Chem., Karnatak Univ., Dharwad, India. *Journal of the Oil Technologists' Association of India*, **1979**, 11(3), 78-9
27. Malbec, F.; Milcent, R., Barbier, G.; *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1984**, 21(6), 1689-98
28. Takagi, S.; Sugii, A.; *J. Pharm. Soc. Jpn.*, (**1958**), 78, 306-7
29. Dubina, V.L.; Pedan, V.P., Dembinskii I.K., **SU 883033**
30. Andreae, S.; Schmitz, E.; **DD 229404**
31. Assy, M.G.; Hassaniien, M..M., Ahmed, G.A ; *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **1995**, 102(1-4), 65-9
32. Elmoghayar, M.; Elghandour, A. H. H.; *Monatshefte Fuer Chemie*, **1986**, 117(2), 201-4
33. Kurzer, F.; Hancks, D.R.; *Journal of the Chemical Society, Section C:Organic*, **1967**; (8), 746-51
34. Uher, M.; Bosansky, M, Kovac, S., *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, **1980**, 45(10), 2804-7
35. Krasavtsev, I.I.; Lozinskii, M.O.; *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **1982**, 18(10), 2197-200
36. Barnikow, G.; Ebeling, H.; *Zeitschrift Fuer Chemie*, **1980**, 20(2), 55-6.
37. Zhang, Z.; Lin, H.; Xuexiao, G. *Acta Chimica Sinica (editie engleza)* (**1992**), (7), 936-9
38. Sugii, A.; *Pharmaceutical Bul. of Nihon Univ.* (**1958**), (2), 10-14
39. Bany, T., Dobosz, M.; *Roczniki Chemii*, **1972**, 46(6), 1123-8
40. Postovskii, I.Ya., Ershov V., Sidorov, E.O., Serebryakova, N.V., *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1977**, (11), 1564-8
41. Hassan, E.; Al-Ashmawi, M.I.; Abdel-Fattah, B.; *Pharmazie*, **1983**, 38(12), 833-5.
42. Reid, Jack R.; Heindel, Ned D.; *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1976**, 13(4), 925-6
43. Dubey, A.K.; Sangwan, N.K.; *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1994**, 3(4), 277- 80
44. Fernandes, P.S.; Sonar, T.M.; *Journal of the Indian Chemical Society*, **1988**, 65(1), 49-50
45. Zeid, I.F.; Ismail, I.I., Abd El-Aleem, A.H.; Wassel, E.; *Afinidad*, **2000**, 57(485), 63-66
46. Liu , Fang-Ming; Yu, Jian-Xin; Lu, Wen-Jie; Liu, Gang; *Chinese Journal of Chemistry*, **1999**, 17(1), 62-68
47. Raslan, M.A.; Khalil, M.A.; *Heteroatom chemistry*, **2003**, 14(2), 114-20
48. Shyadligeri, A.; Gadaginamath, G.S.; *Indian Journal of Chemistry, Section B, Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1995**, 34B(12), 1059-65
49. El-Gendy, A.A., Ismail, M.M.; *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1989**, 30(1-4), 35-42.
50. Al-Soud, Yaseen A., Al-Masoudi, Najim A.; *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2003**, 14(5), 790-796
51. Sokolov, G.P., Hillers, S.; *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1967**, (3), 556-9

52. Sokolov, S.V.; Postovskii, I.Ya.; *Zhurnal Obshchei Khimii*, **1960**, 30, 1781-7;
53. Ajello, E., Arnone, C.; *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1973, 10(1), 103-5
54. Kanaoka, Matao; *J. Pharm. Soc. Jpn.* (1956), 76 1133-6;
55. Hoggarth, E.; *Journal of the Chem. Soc, Abstracts*, **1952**, 4811-17
56. Mazzone, G., Bonina, F.; *Farmaco*, Edizione Scientifica, **1978**, 33(6), 438-52.
57. El-Dean, A.M. Kamal, Geies, A.A.; *Heterocyclic Communications*, **1998**, 4(4), 367-374
58. Ghoneim, K. M., El-Meligie, S.; Mohamed, M.S.; *Journal of the Indian Chemical Society*, **1995**, 72(11), 829-32
59. Basavaraja, K.M.; Agasimundin, Y.S.; *Indian Journal of Chemistry, Section B:Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 1983, 22B(5), 458-61.
60. Mekuskiene, G., Burbuliene, M.M., Jakubkiene, V., Udrenaitė, E.; *Chemistry of Heterocyclic compounds*, **2003**, 39(10), 1364-1368)
61. Patil, Renuka Devi; Biradar, J.S., *Indian Journal of Chemistry, Section B:Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **2000**, 39B(12), 929-935.
62. Shafiee, A.; Lalezari, I.; Mirrashed, M.; Nercesian, D.; *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1977**, 14(4), 567-71.
63. Sawhney, S.N.; Tomer, R.K.; Parkash, Om; Prakash, Indra; Singh, S.P.; *Indian Journal of Chemistry, Section B:Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1980**, 19B(5), 415-17.
64. Anwar, M.; Abdel-Megeed, M.F.; Islam, I.; Sorour, N.; *Egyptian Journal of Chemistry*, 1982, 24(1-3), 117-26.
65. Giammanco, L.; *Atti della Accademia di Scienze, Lettere a arti di Palermo, Parte 1: Scienze*, 1974, 33(2), 235-42
66. Giri, S.; Khan, M.H.; *Asian Journal of Chemistry*, 1992, 4(4), 812-17
67. El Barbary, A.A.; El-Barai, M.; Girgis, S.S.; *Delta Journal of Science*, **1986**, 10(2), 607-23
68. Ratnakar, A.; Reddy R.; Mouli, G.V.P. Chandra; Reddy, Y.D.; *Asian Journal of Chemistry*, **1992**, 4(2), 197-200
69. El Barbary, A.A ; Anwar, M.; Ghattas, A.A.; Hashem, A.F.; *Revue Roumanie de Chimie* , **1981**, 26(3), 449-56
70. Hassan, E.; Al-Ashmawi, M.; Abdel-Fattah, *Pharmazie*, **1983**, 36(12), 833-5
71. El-Emam, A. A.; Moustafa, M.A.; Bayomi, S. M.; El-Ashmawy, *Journal of the Chinese Chemical Society*, **1989**, 36(4), 353-6
72. Eisa, H.M.; El-Emam, A. A.; Moustafa, M.A.; El-Kerdawy, *Journal of the Chinese Chemical Society*, **1988**, 35(5), 393-7
73. El-Feky, S.A.; Al-Ashmawi, M.; Ell-Fattah, *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1985**, 24(1-4), 39-47.
74. Konig, Hans B.; Offe, Hans A. **DE 953802**
75. Konig, Hans B.; Offe, Hans A.; Seifken, Werner; *Chemische Berichte*, **1954**, 87, 825-34
76. Patil, S.A.; Badiger, B.M.; Kudari, S.M.; Kulkarni, V.H., *Journal of the Indian Chemical Society*, 1984, 61(8), 713-14.
77. Albrecht, William L.; Jones, Winton D. **US 4230715**

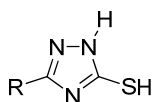
78. Invidiata, Francesco Paolo; Furno, Giancarlo; Lampronti, Ilaria; Simoni, Daniele, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1997**, 34(4), 1255-1258
79. Ayca, Ertugrul; Ikzler, A.Aykut; Asian, Ragip., *Chimica Acta Turcica*, **1984**, 12(2), 305-14
80. Saichaki, Haruo; Kanaoka, Matao, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1962**, 82 683-9
81. a) Bany, T.; Dobosz, M.; *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, Sectio AA: Physica et Chemia*, **1977**, 28, 103-10; b) Bany, T.; Dobosz, M.; *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, Sectio AA: Physica et Chemia*, **1977**, 28, 98-102; c) Bany, T.; Dobosz, M.; *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, Sectio AA: Physica et Chemia*, **1977**, 28, 111-18
82. Ertan, M.; Ersan, S.; *Hacettepe Universitesi Eczacilik Facultesi Dergisi*, **1989**, 9(2), 57-64.
83. Liu, S.; Qian, X.; *Monatshefte fuer Chemie*, **1986**
84. Trzhtsinskaya, B.V.; MToriuchi, M.; Yagihara, M.; Anurov, Y. ; *Khimia Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1982**, (2), 271-4
85. M.; Yagihara, M ; **DE 2545245**
86. Wang, Z.; Shi, H. ; **JP 56032469**
87. Nakamura, K.; Kojima, T.; **DE 4219731**
88. Haga, T.; Toki, T.; Koyanagi, T.; **JP 02129173**
89. Sarfraz, Tahira B.; Husain, Shaheen A.; Murtaza, Najma; Siddiqui, Bina S.; *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research*, **2000**, 43(6), 334-337.
90. Heravi, M.; Tajbakhsh, M.; *Synthetic Communications*, **1999**, 29(24), 4417-4422
91. Wang, Z.; Shi, H.; *Molecules* [Electronic publication], **1996**, 1, 89-92
92. Trzhtsinskaya, B.V.; Mansurov, Y.; *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, **1982**, 16(12), 1466-8
93. Wang, Z.; Shi, H.; **JP 54034758**
94. Chepel, P.V.; Panasenco, O.; *Medichna Khimiya*, **2002**, 4(1), 68-70
95. Yoo, H.Y.; chung, K.; **WO 9856376**
96. Barascut, J.L.; Daunis, J.; *Bulletin de la Societe Chimique de France*, **1973**, (1), 323-6
97. Cherkovskaya, L.G.; Knysh, E.G.; *Farmatsevtichnii Zhurnal (Kiev)*, **1989**, (5), 67-8.
98. Knysh, E.G.; Zimenkovskii, B.S.; *Farmatsevtichnii Zhurnal (Kiev)*, **1987**, (5), 35-9
99. Hasegawa, Y.; Kuriyama, T.; **JP 61148176**
100. Nippon Soda; **JP 59164783**
101. Shi, Haijian; Wang, Zhongyi; Shi, Haoxin; *Chinese Journal of Synthetic Chemistry* (**1997**), 5(1)
102. El-Wareth, A.; Sarhan, A.; *Heteroatom Chemistry*, **2000**, 11(6), 399-402
103. Foks, H.; Rudnika, W.; *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **1995**, 52(5), 415-20
104. Knysh, E.G.; Mazur, I.; *Farmatsevtichnii Zhurnal (Kiev)*, **1990**, (2), 66-67.
105. Yadav, L.; Vaish, A.; *Journal of Chemical Research, Synopses*, **2002**, (12), 508-9
106. Wang, Z.; Shi, H.; *Chinese Journal of Synthetic Chemistry* (**1997**), 5(3), 265-8
107. Wang, Z.; Shi, H.; *Synthetic Communications*, **2001**, 31(18), 2841-2848

108. Sangita, P.; *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1979**, 17B(4), 364-5
109. Mohan, J; *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2000**
110. Foks, H.; Rudnika, W.; *Pharmazie*, **1992**, 47(10), 770-3
111. Heravi, M.; Tajbakhsh, M.; *Synthetic Communications*, **1999**, 29(24), 4417-4422
112. Mohan, J.; *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1999**, 9(1), 55-58
113. Thang, Peng; McMahon, G; **WO 9703073**
114. Heravi, M.; Tajbakhsh, M.; *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1999**, 9(2), 127-30.
115. Postovskii, I.; Ershov, V.A *Khimia Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1982**
116. Mohan, Jag; Kataria, Sangeeta; Malik, Nirmal; *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1996**, 6(1), 21-24.
117. El Farargy, A.; Yassin, F.; *Heterocycles*, **1992**, 34(9), 1711-20
118. Szabo, Z., Korodi, F.; *Synthetic Communications*, **1990**, 20(16), 2473-81
119. Nakayama, Y., Yano, T.; **JP 61015886**
120. Nakayama, Y.; Yano, T.; **JP 63290884**
121. Doleschall, G.; *Tetrahedron*, **1976**, 32(21), 2549-58
122. Doleschall, G.; *Tetrahedron Letters*, **1975**, (9), 681-2
123. Altland, H.; Briffa, B.; *Journal of Organic Chemistry*, **1985**, 50(4), 433-7
124. Prasad, M.V; Naidu, M.S.; *Journal of the Indian Chemical Society*, **1991**, 68(11), 619-21
125. Glotova, T.E.; Nakhmanovich, A.; *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, **1989**, 23(11), 1338-40
126. El-Emam, AliA.; *Sulfur Letters*, **1991**, 12(4-5), 201-9
127. Gogoi, Probin C.; Katakai, Jibon, *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1990**, 29B(12), 1143-5
128. Rao, V. Rajeswar; Ravinder, P.; Sharma, V.M.; *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1992**, 54(5), 193-6.
129. Zhang, Ziyi; Chen Xin; Wei, Lulin; Ma, Zhaoli, *Chemical Research in Chinese Universities*, **1991**, 7(2), 129-33
130. Mohan, Jag.; Anjaneyulu, G.S.R; Yamini, K.V.S. *Journal of the Indian Chemical Society*, **1991**, 68(8), 474-6
131. Shehehata, I.A.; Moustafa M.A.; Abdelal, A.; El-Emam, A.A., *Oriental Journal of Chemistry*, **1992**, 8(4), 308-8.
132. Mohan, Jag; Verma, Pratima; *Journal of the Indian Chemical Society*, **1992**, 69(5), 268-9
133. Chende, Madhukar; Karnik, Bhushan M., *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1991**, 1(3), 117-20
134. El-Barbary, A.A., Fahmy, M.; El-Badawi, M., *Revue Roumanie de Chimie*, **1991**, 36(4-7), 619-27
135. Rani, B.; Rahman, M.F.; Bhalerao, U.T., *Organic Preparations and Procedures International*, **1991**, 23(2), 157-62
136. Fahmy, Afaf A. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **1992**, 68(1-4), 139-45

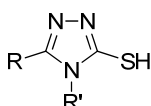
137. Zhang, Ziyi; Chen Xin; *Chinese Journal of Chemistry*, **1992**, 10(1), 59-64
138. Gogoi, Probin C.; Kataki, Jibon, C.S., *Heterocycles*, **1991**, 32(2), 269-72

II. Contribuții originale

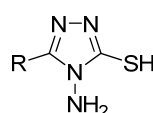
Deoarece nucleul 1,2,4-triazolic este asociat cu diverse activități biologice, scopul tezei de doctorat l-a constituit elaborarea procedurilor de obținere a 1*H*-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor, 4*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-4,5-disubstituiți și 4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor, compuși noi sau cunoscuți, precum și obținerea unor derivați funcționali ai acestora (baze Schiff), compuși cu potențială activitate biologică și (sau) de complexare cationilor.



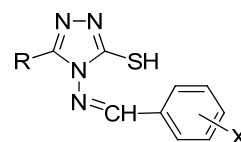
1*H*-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazol



4*H*-3-mercapto-1,2,4-triazol-4,5-disubstituit



4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazol



Baza Schiff

În acest sens, ne-am propus următoarele obiective:

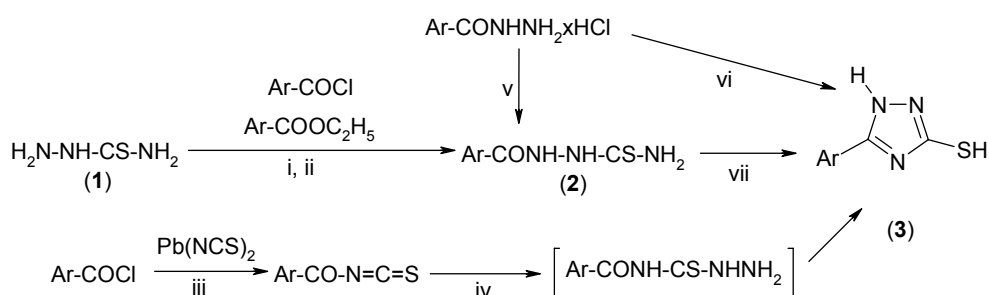
- studiul reacției de formare a 1*H*-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor, prin ciclizarea produșilor rezultați la acilarea tiosemicarbazidei;
- sinteze de 1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazoli-4,5-diaril-substituiți;
- studiul reacției de formare a 4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor;
- găsirea variantei optime de sinteză a 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți;
- extinderea gamei de astfel de compuși cu potențială activitate biologică și (sau) de complexare a cationilor metalici la:
 - 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-(2-, 3-, 4-)piridil-substituiți
 - 4*H*-4-amino-3-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazoli, cu grupări -OH și -NH₂ grefate pe nucleul benzenic
 - 4*H*-4-amino-3-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazoli-5-(fenil-alchil)-substituiți
 - 1,*n*-bis-(4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)alcani
- sinteze de Baze Schiff derivate din 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-(fenil-alchil)-substituiți
- purificarea și caracterizarea compușilor obținuți
- testarea biologică a compușilor obținuți din punct de vedere citotoxic și anti-tumoral

II.1. Studiul reacției de formare a 1*H*-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor, prin ciclizarea produșilor rezultați la acilarea tiosemicarbazidei

II.1.1. Introducere

Interesul pentru 1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolii-5-substituiți (**3**), pentru produșii lor de S-alchilare, N-alchilare, ciclizare la tiazolo[3,2-*b*]-s-triazoli și pentru complecșii lor metalici este actual, datorită activității biologice ale acestora: tuberculostatică [1], antibacteriană [2,3], anti-tumorală [4,5] etc.

Dintre metodele de obținere ale 1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți (**3**), cea mai convenabilă realizează acilarea tiosemicarbazidei (**1**) cu cloruri de acil în mediu de solvent organic, în prezența bazelor organice (piridină), urmată de ciclizarea 1-aciltiosemicarbazidei (**2**) cu baze anorganice în soluție apoasă, apoasă-alcoolică, sau cu baze organice în soluție etanolică [6,7,8]. (Schema 1)



i= Δt [7a], ii=Py(0°C)[7a], iii= C₆H₆ reflux, iv=N₂H₄ excess/C₂H₅OH [7a],

v= HCl / C₂H₅OH / NH₄SCN 18 h reflux [7b], vi=H₂N-CS-NH₂ / Δt [6],

vii= C₂H₅ONa / C₂H₅OH 12h reflux [7b], piperidine /C₂H₅OH reflux [7b], CH₃ONa / CH₃OH 10h reflux [6]

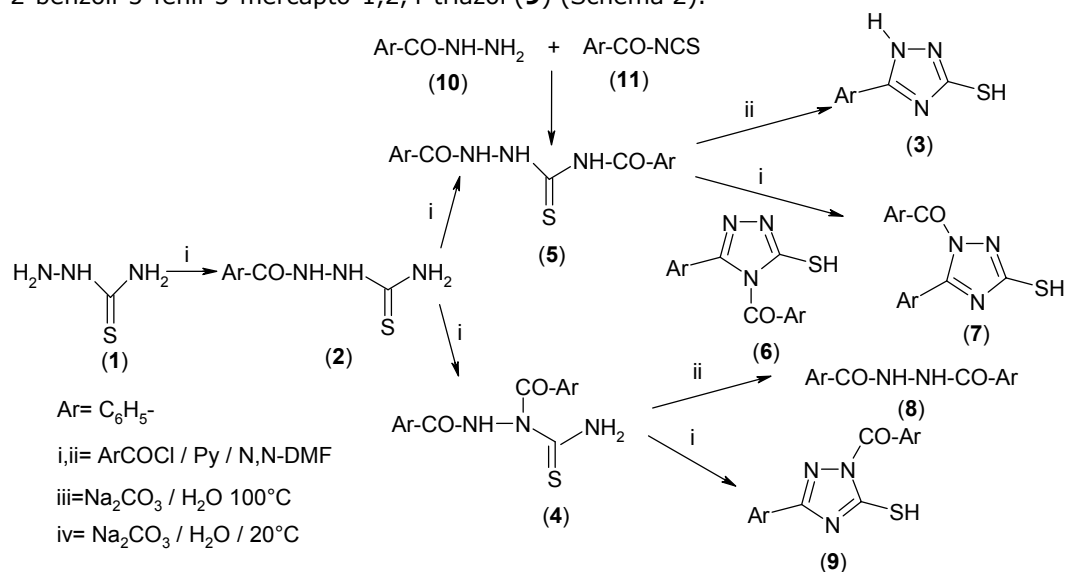
Schema 1

În studiile noastre anterioare pentru obținerea unor 1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți (**3**) [8], prin aroilarea tiosemicarbazidei urmată de ciclizarea intermediarilor (**2**), am constatat în faza de aroilare formarea unui amestec de 2-3 compuși. Folosirea acestui amestec la faza de ciclizare conduce, în majoritatea cazurilor, la un compus unitar, 1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolul-5-substituit, corespunzător.

De aceea, scopul lucrărilor noastre l-a constituit studiul produșilor formați la benzoilarea tiosemicarbazidei, separarea acestora și studiul comportării lor în diferite condiții de ciclizare.

Teoretic, prin dibenzoilarea tiosemicarbazidei (**1**), respectiv prin benzoilarea 1-benzoiltiosemicarbazidei (**2**), se pot obține 1,2-dibenzoiltiosemicarbazida (**4**), respectiv 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazida (**5**). Teoretic, ciclizarea 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazidei

(5) în mediu alcalin poate conduce la 1*H*-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (3) sau la unul dintre produșii monobenzoilați, 4*H*-4-benzoil-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (6), respectiv la 1*H*-1-benzoil-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (7); celălalt izomer, 1,2-dibenzoil-tiosemicarbazida (4), poate conduce la 1,2-dibenzoil-hidrazina (8) sau la 2*H*-2-benzoil-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (9) (Schema 2).



Schema 2

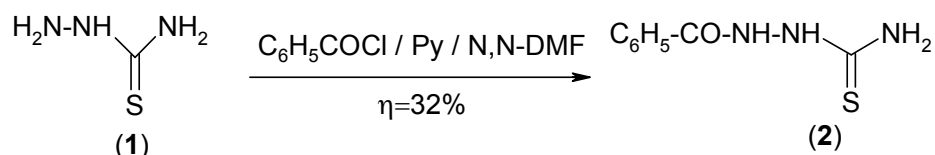
Datele de literatură indică puține preocupări în această direcție [7,9,10]: la mono-benzoilarea tiosemicarbazidei cu clorură de benzoil în piridină, urmată de distilarea piridinei la presiune redusă [7a], se formează ca produs principal 1-benzoil-tiosemicarbazida (2) și cantități mici de 1,4-dibenzoilthiosemicarbazidă (5), iar la tratarea 1-benzoilthiosemicarbazidei (2) cu clorură de benzoil la 50°C, se formează, cu randament de ~15% 1,4-dibenzoilthiosemicarbazida (5) și ~25% 1,2-dibenzoilhidrazina (8) [7b]; refluxarea îndelungată (8-16 ore) a 1,4-dibenzoilthiosemicarbazidei (5) cu etoxid de sodiu în etanol sau cu piridină conduce la 1*H*-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (3), (cu randament de 60% respectiv 15%) alături de produși de scindare [7c].

II.1.2. Rezultate și discuții

Benzoilarea tiosemicarbazidei și ciclizarea acil-tiosemicarbazidelor formate s-a realizat prin modificarea metodei din literatură [7a], metodă folosită anterior [8]: benzoilarea s-a efectuat cu clorură de benzoil în mediu de dimetilformamidă, în prezența piridinei, la temperatura camerei, urmată de perfectare la 50°C, iar ciclizarea s-a realizat cu Na₂CO₃ în soluție apoasă.

La monobenzoilarea tiosemicarbazidei (1) cu clorură de benzoil, în mediu de N,N-dimetilformamidă, în prezența piridinei, se formează, cu randament mic (32%) 1-

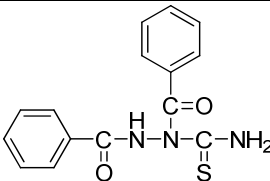
benzoil-tiosemicarbazida (**2**) cu p.t.= 191-194°C(MeOH), similar cu cel din literatură(196-198) [7a]. (Schema 3)



Schema 3

Benzoilarea acesteia cu un echivalent de clorură de benzoil sau dibenzoilarea tiosemicarbazidei cu 2 echivalenți de clorură de benzoil, în aceleași condiții, conduce la un amestec de 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazidă (**5**) și 1,2-dibenzoil-tiosemicarbazidă (**4**). Din amestecul de reacție, prin dublă recristalizare din acetonitril s-a separat, cu randament de 22 % 1,2-dibenzoiltiosemicarbazida (**4**), produs nementionat în literatură. 1,2-dibenzoiltiosemicarbazida (**4**) a fost caracterizată prin C.S.S., p.t., spectroscopie IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN. (Tabel 1 și 2)

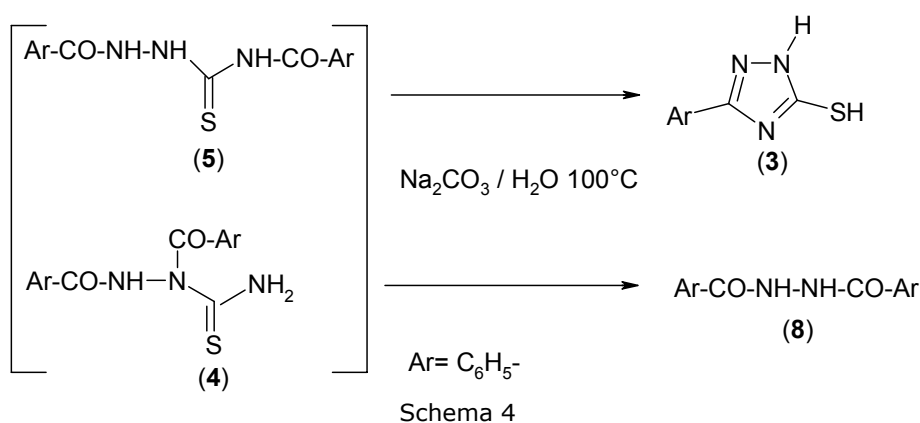
 Tabel 1. Caracterizarea 1,2-dibenzoil-tiosemicarbazidei (**4**)

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	IR (cm ⁻¹)	η%
1	 1,2-dibenzoil-tiosemicarbazida	159-161	1 spot	ν ^{as} _{NH₂} =3386, ν _{NH} =3125 ν _{C=O} =1711, 1672i ν _{Sk,ar.} =1600, 1535i ν _{C=S} =1073s γ _{Sk,ar.} =706m, 686m	22

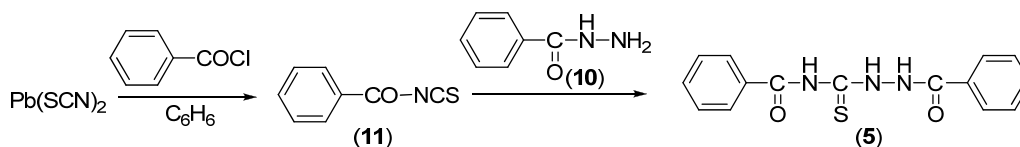
Tabel 2. Caracterizarea 1,2-dibenzoil-tiosemicarbazidei (**4**)

Nr. crt.	Compușii obținuți	¹ H-RMN	¹³ C-RMN	¹⁵ N-RMN
1		δ_H (DMSO d_6 , 400MHz): 11,37 (s, 1H, 2-N-H), 9,84 (s, 1H, 5-N-Ha), 9,53 (s, 1H, 5-N-Hb), 7,70(d, 4H, J=7,86Hz, 2'-H, 6'-H, 2''-H, 6''-H), 7,53 (t, 1H, J=7,33Hz, 4''-H); 7,47-7,38(m, 5-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 3''-H, 5''-H)	δ_C (DMSO d_6 , 100MHz): 183,8 (4-C); 172,1 (3a-C); 165,1 (1-C); 134,8 (1''-C); 132,0 (4''-C); 131,7 (1'-C); 131,1 (4'-C); 128,3 (3''-C, 5''-C); 127,6 (3'-C, 5'-C), 127,5 (2'-C, 6'-C); 127,4 (2''-C, 6''-C)	δ_N (DMSO d_6 , 40MHz): 143,8(2-N); 128,8 (5-N);

Pentru stabilirea raportului aproximativ între cei doi izomeri (**4** și **5**) amestecul de reacție de la monobenzoilarea 1-benzoiltiosemicarbazidei, respectiv cel de la dibenzoilarea tiosemicarbazidei a fost încălzit la reflux cu o soluție apoasă de carbonat de sodiu, condiții în care se formează 1*H*-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**3**) (randament 21%) prin hidroliza și ciclizarea 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazidei (**5**), respectiv 1,2-dibenzoilhidrazina (**8**) (randament 75%) prin hidroliza 1,2-dibenzoil-tiosemicarbazidei (**4**). De aici rezultă că atât la monobenzoilarea 1-benzoiltiosemicarbazidei, cât și la dibenzoilarea tiosemicarbazidei, se formează preferențial, cu randament mai mare 1,2-dibenzoil-tiosemicarbazidă (**4**). (Schema 4)



Din amestecul de reacție de la monobenzoilarea 1-benzoiltiosemicarbazidei, cât și de la dibenzoilarea tiosemicarbazidei, NU s-a reușit separarea prin recristalizare a 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazidei (**5**). Din acest motiv aceasta s-a obținut și prin reacția benzoilhidrazinei **10** cu benzoil-izotiocianat **11** (preparat in situ), printr-un procedeu simplificat față de cel din literatură [11]. Astfel 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazida (**5**) s-a obținut prin adăugarea benzoilhidrazinei la soluția benzenică a benzoilizotiocianatului brut, preparat prin tratarea tiocianatului de plumb cu clorură de benzoil, la reflux. 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazida (**5**) s-a obținut cu un randament de 67%, și prezintă p.t.=179-180°C (EtOH50%) similar cu cel din literatură (174 °C) [7a] (Schema 5)



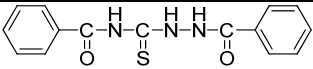
Schema 5

1,4-dibenzoil-tiosemicarbazida (**5**) a fost caracterizată prin C.S.S., p.t., spectroscopie IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN. (Tabel 3 și 4)

 Tabel 3. Caracterizarea 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazidei (**5**)

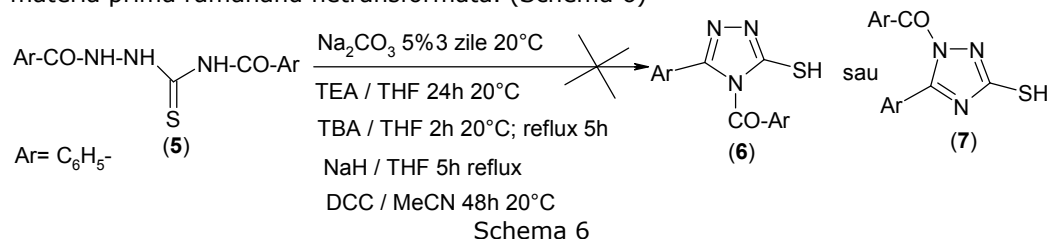
Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	IR (cm ⁻¹)	η%
1	 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazida	179-180 (174 °C) [7a]	1 spot	ν _{NH} = 3299, 3270 ν _{C=O} =1666i ν _{Sk,ar.} =1529i, 1451i ν _{C=S} =1083s γ _{Sk,ar.} =711, 695m	67

Tabel 4. Caracterizarea 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazidei (**5**)

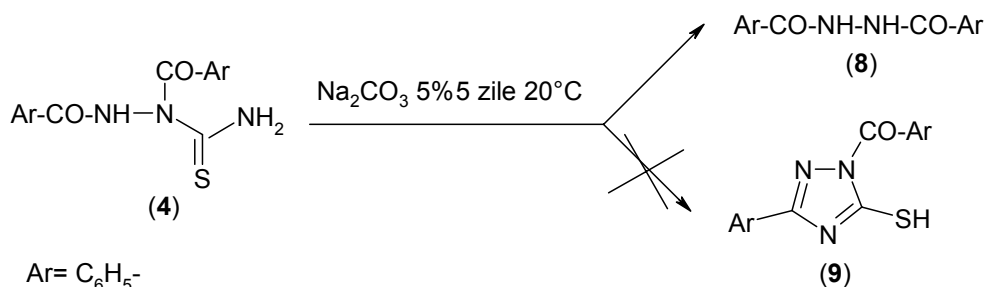
Nr. crt.	Compușii obținuți	¹ H-RMN	¹³ C-RMN	¹⁵ N-RMN
1	 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazida	δ_{H} (DMSO d_6 , 400MHz): 12,44 (s, 1H, 3-N-H), 11,79 (s, 1H, 5-N-H), 11,16 (s, 1H, 2-N-H), 8,01 (d, 2H, J=7,31Hz, 2''-H, 6''-H), 7,96 (d, 2H, J=7,16Hz, 2'-H, 6'-H); 7,67(t, 1H, J=7,41Hz, 4''-H), 7,62(t, 1H, J=7,34Hz, 4'-H), 7,33 (t, 4H, J=7,33Hz, 3'-H, 5'-H, 3''-H, 5''-H)	δ_{C} (DMSO d_6 , 100MHz): 180,4 (4-C); 164,5 (1-C); 133,1 (4''-C); 132,0 (4'-C); 131,8 (1'-C, 1''-C); 128,6 (2''-C, 6''-C); 128,4 (3''-C, 5''-C); 128,3 (3'-C, 5'-C); 127,6 (2'-C, 6'-C),	δ_{N} (DMSO d_6 , 40MHz): 153,5(5-N); 144,4 (3-N); 135,4 (2-N);

După cum s-a arătat, utilizarea soluției de carbonat de sodiu 5% la reflux pentru ciclizarea amestecului de 1,2- și 1,4-dibenzoiltiosemicarbazidă conduce la produsul de hidroliză-ciclizare (**3**) respectiv la compusul de hidroliză (**8**), deși condițiile de lucru sunt mult mai blânde decât cele menționate în literatură pentru obținerea 1H-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (**3**): etoxid de sodiu în etanol la reflux, hidroxid de sodiu apos la reflux, piridină la reflux.

Din aceste considerente, pentru a obține doar compușii de ciclizare, fără îndepărtarea prin hidroliză a celei de-a două grupe benzoil, s-a încercat obținerea produșilor monobenzoilați, 4H-4-benzoil-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (**6**) și 1H-1-benzoil-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (**7**) prin tratarea 1,4-dibenzoiltiosemicarbazidei **5** cu soluție apoasă de Na₂CO₃ 5% timp de 5 zile la temperatura camerei, respectiv cu trietilamină / THF, tributilamină / THF, hidrură de sodiu / THF sau cu dicitohexilcarbodiimidă / MeCN. În toate cazurile reacția de ciclizare nu a reușit, materia primă rămânând netransformată. (Schema 6)

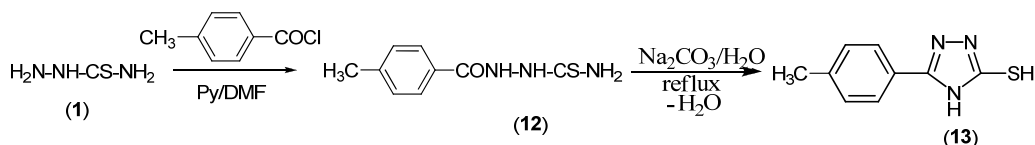


În mod inexplicabil, încercarea de ciclizare a 1,2-dibenzoil-tiosemicarbazidei (**4**) cu soluție de carbonat de sodiu 5% timp de 5 zile la temperatura camerei a condus la produsul de hidroliză, 1,2-dibenzoilhidrazina (**8**). (Schema 7)



Schema 7

Prin analogie cu obținerea 1*H*-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (**3**), s-a obținut cu randament de 86% 1*H*-5-(4-metil-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**13**), prin acilarea tiosemicarbazidei **1** cu clorură de toluoil în N,N-DMF, în prezența piridinei, cu formarea 1-(4-metil-benzoil)-tiosemicarbazidei (**12**), urmată de ciclizare cu o soluție apoasă de Na₂CO₃ 5% la reflux. (Schema 8)

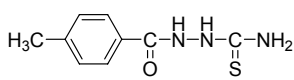
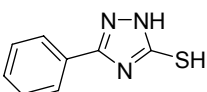
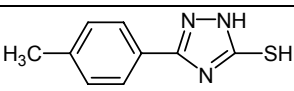
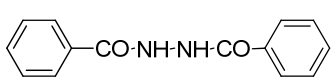


Schema 8

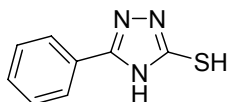
Compușii (**2-3,8, 12-13**) au fost caracterizați prin: C.S.S., p.t., spectroscopie IR. Compușii (**3**) și (**8**) au fost de asemenea caracterizați și prin spectroscopie ¹H-RMN și ¹³C-RMN. (Tabel 5 și 6)

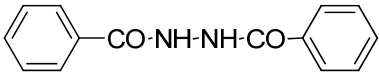
 Tabel 5. Caracterizarea compușilor (**2-3**), (**8**), (**12-13**)

Nr crt	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	IR (cm ⁻¹)	η %
1	 1-benzoil-tiosemicarbazida	191-194 (196-198)[7a]	1 spot	ν ^{as} _{NH2} =3542, ν ^s _{NH2} =3418 ν _{NH} =3240, 3275, ν _{C=O} =1684 ν _{Sk,ar.} =1605 ν _{C=S} =1086, γ _{Sk,ar.} =704	32

2	 <p>1-(4-metil-benzoyl)-tiosemicarbazida</p>	210-214	1 spot	$\nu_{\text{NH}_2}^{\text{as}}=3542,$ $\nu_{\text{NH}}=3380,$ $\nu_{\text{NH}_2}^{\text{s}}=3275,$ $\nu_{\text{CH}_3}^{\text{as}}=2974$ $\nu_{\text{C=O}}=1678,$ $\nu_{\text{Sk,ar.}}=1620$ $\nu_{\text{C=S}}=1090,$ $\gamma_{\text{Sk,ar.}}=704$	71
3	 <p>5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	255-256 256 [7a]	1 spot	$\nu_{\text{NH}}=3450, 3421$ $\nu_{\text{C=N}}=1630,$ $\nu_{\text{Sk,ar.}}=1610$ $\nu_{\text{C=S}}=1080,$ $\gamma_{\text{Sk,ar.}}=776$	88
4	 <p>3-mercapto-5-(4-metil-fenil)-1,2,4-triazol</p>	283-286	1 spot	$\nu_{\text{NH}}=3077,$ $\nu_{\text{CH}_3}^{\text{as}}=2928$ $\nu_{\text{CH}_3}^{\text{s}}=2896,$ $\nu_{\text{Sk,ar.}}=1606$ $\nu_{\text{Char.}}=1281,$ $\nu_{\text{C=S}}=1094$ $\gamma_{\text{Sk,ar.}}=830$	86
5	 <p>1,2-dibenzoil-hidrazina</p>	242-243 238-240[7b]	1 spot	$\nu_{\text{NH}}=1631,$ $\nu_{\text{C=O}}=1671$ $\nu_{\text{Sk,ar.}}=1602, \nu_{\text{C-N}}=1285$ $\nu_{\text{C=S}}=1155,$ $\gamma_{\text{Sk,ar.}}=719$	75

Tabel 6. Caracterizarea compușilor (3) și (8)

Nr. crt.	Compușii obținuți	$^1\text{H-RMN}$	$^{13}\text{C-RMN}$
1	 <p>5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	δ_{H} (DMSO- d_6 , 200 MHz): 13,87 (s, 1H, SH); 13,70 (s, 1H, NH); 7,47-7,95 (m, 5H, -Ph);	δ_{C} (DMSO- d_6 , 50MHz): 172,20 (C=S); 155,41 (C=N); 135,84 (1'- C); 134,33 (4'-C); 130,86 (3'-C, 5'-C); 130,65 (2'-C, 6'-C);

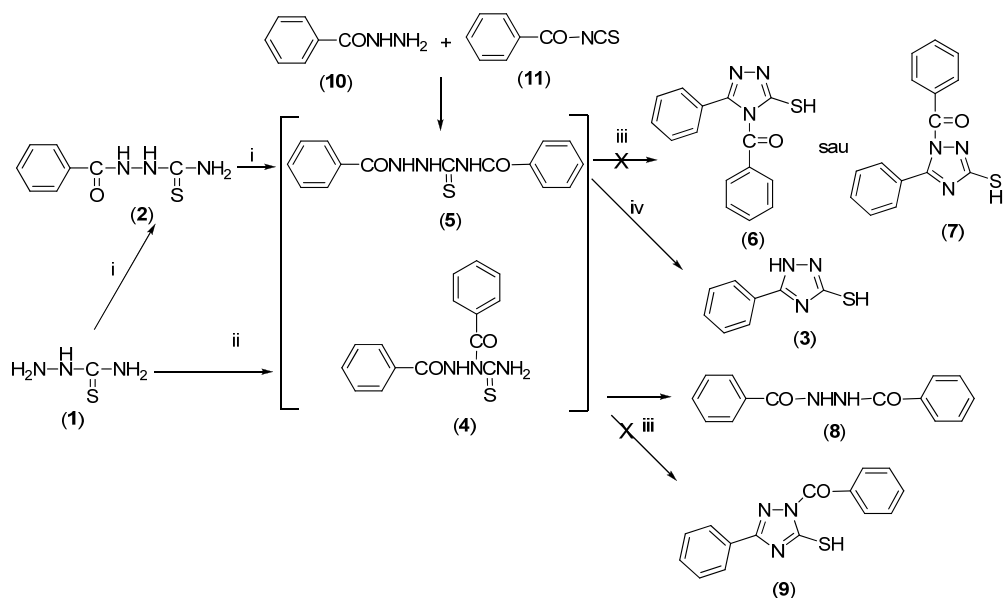
2	 <p style="text-align: center;">1,2-dibenzoil-hidrazina</p>	δ_H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 200MHz): 10,49 (s, 2H, NH); 8,13-7,98 (m, 4H, 2x2H, 2x6H); 7,58- 7,43 (m, 6H, 2x3H, 2x4H, 2x5H)	δ_C (DMSO <i>d</i> ₆ , 50MHz): 165,9 (C=O); 132,6 (1-C); 131,6 (4-C); 128,2 (3-C, 5-C); 127,5 (2-C, 6-C)
---	--	--	--

II.1.3. Concluzii

Prin monobenzoilarea 1-benzoil-tiosemicarbazidei (**2**), respectiv, prin dibenzoilarea tiosemicarbazidei (**1**), se obține un amestec de 1,2-dibenzoiltiosemicarbazidă (**4**) și 1,4-dibenzoiltiosemicarbazidă (**5**). Din acest amestec, prin recristalizări repetate, s-a obținut doar izomerul 1,2- dibenzoiltiosemicarbazida (**4**). Izomerul 1,4-dibenzoiltiosemicarbazida (**5**), s-a obținut prin sinteză, din benzoilizotiocianat și benzoilhidrazină. (Schema 9)

Prin încălzirea într-o soluție de carbonat de sodiu 5%, a amestecului de reacție brut rezultat la monobenzoilarea 1-benzoil-tiosemicarbazidei, respectiv la dibenzoilarea tiosemicarbazidei, s-a obținut 1*H*-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**3**) ($\eta=20\%$), format prin ciclizarea și hidroliza compusului (**5**), și 1,2-dibenzoil-hidrazina **8** ($\eta=75\%$), formată prin hidroliza compusului (**4**), fapt ce demonstrează că izomerul format în cantitate mai mare este 1,2- dibenzoiltiosemicarbazida (**4**).

Deși pentru reacția de ciclizare s-au utilizat condiții mult mai blânde decât cele descrise în literatură nu s-a reușit obținerea produșilor de ciclizare: 1*H*-4-benzoil-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**6**), 1*H*-1-benzoil-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**7**), și 2*H*-2-benzoil-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**9**). (Schema 9)



i = $C_6H_5-COCl/Py/N,N-DMF$; ii = $2 C_6H_5-COCl/Py/N,N-DMF$; iii = Na_2CO_3 5%/t.cam., iv = Na_2CO_3 5%/reflux

Schema 9

II.2. Sinteze de 4H-3-mercapto-1,2,4-triazoli-4,5-diaril-substituiți

II.2.1. Introducere

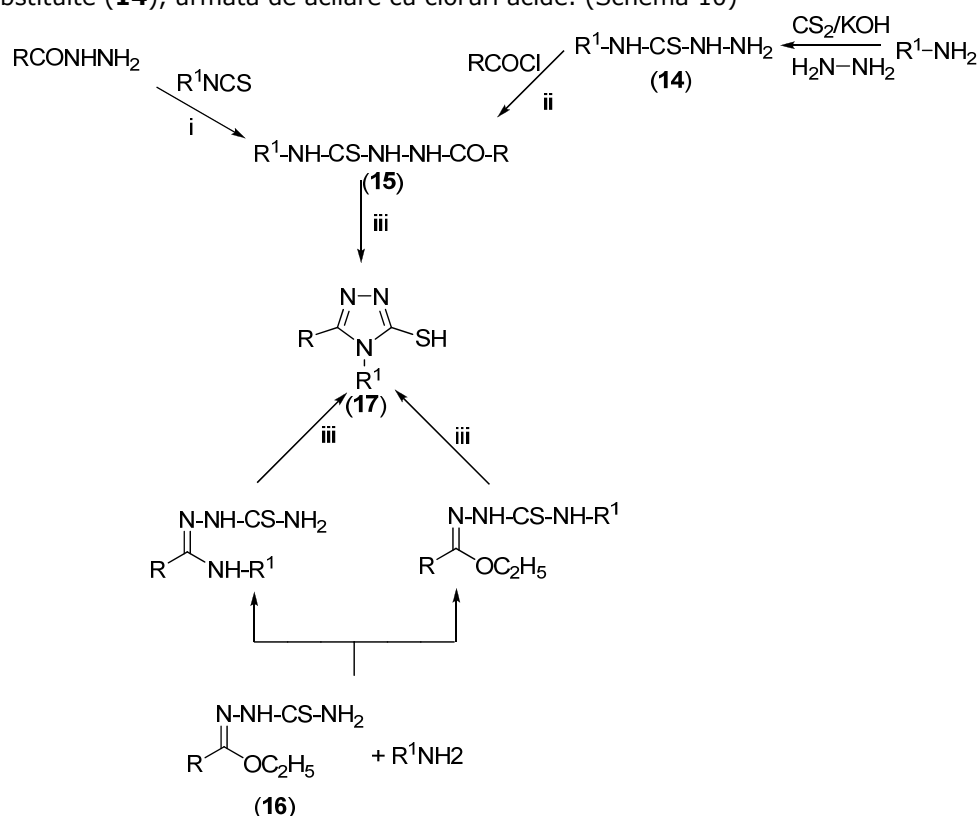
În ultimele decenii, sistemele heterociclice 1,2,4-triazolice mercapto- si tiono-substituite au primit o atenție considerabilă datorită importanței lor biologice. Astfel, s-a raportat o varietate de activități biologice pentru un număr larg de 4H-3-mercapto-1,2,4-triazolii-4,5-diaril-substituiți cum ar fi: antifungică, anticonvulsivă, antibacteriană, anti-inflamatoare. [12]

De aceea unul dintre scopurile propuse a fost obținerea de 4H-3-mercapto-1,2,4-triazoli-4,5-diaril-substituiți, având grefat un nucleu benzenic o-carboxi-substituit în poziția 4, compuși care nu sunt menționați în literatură.

Studii anterioare [12] au arătat posibilitatea ciclizării 1-acil-tiosemicarbazidelor-4-substituite (15) (obținute din hidrazide și aril-izotiocanați) prin refluxare în soluție de NaOH, cu obținerea de 4H-3-mercapto-1,2,4-triazoli-4,5-diaril-substituiți (17). (Schema 10)

Literatura menționează de asemenea obținerea 4*H*-4-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolii-5-substituiți (**17**) prin acțiunea aminelor primare asupra tiosemicarbazonelor esterilor (**16**). (Schema 10)

Studiile noastre au urmărit sinteza 1-acil-tiosemicarbazidelor 4-substituite (**15**) prin altă variantă de sinteză și anume prin tratarea aminelor aromatice cu sulfură de carbon, în KOH etanolic, apoi cu hidrazină, cu formarea tiosemicarbazidelor 4-substituite (**14**), urmată de acilare cu cloruri acide. (Schema 10)



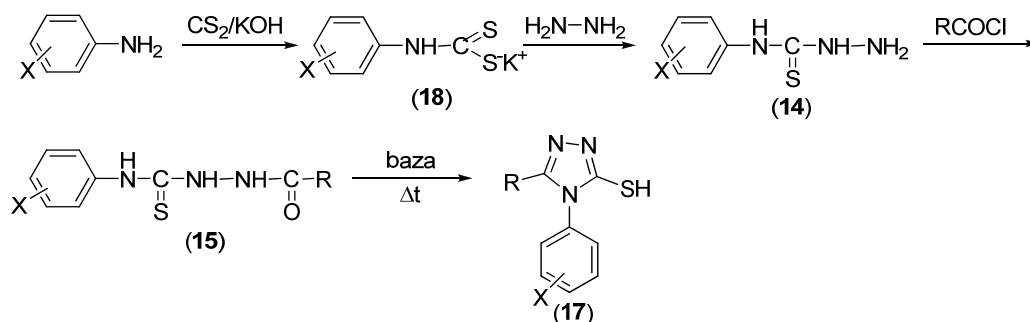
i=EtOH/reflux ii=Py/50°C iii=NaOH/reflux

Schema 10

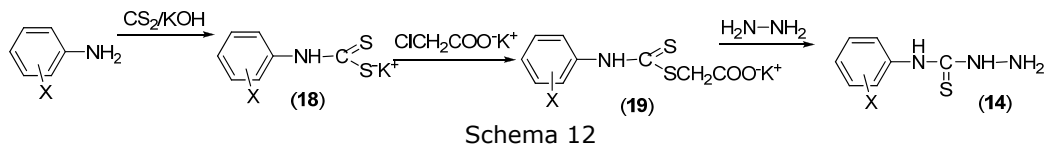
II.2.2. Rezultate și discuții

Ne-am propus sinteza 4*H*-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-4-substituiți (**17**) prin tratarea aminelor aromatice cu sulfură de carbon, în KOH etanolic, apoi, fără izolarea sării de potasiu a acidului ditiocarbamic (**18**), cu hidrazină, cu formarea 4-aryl-tiosemicarbazidelor (**14**). Prin acilarea acestora cu cloruri acide se formează 1-acil-4-

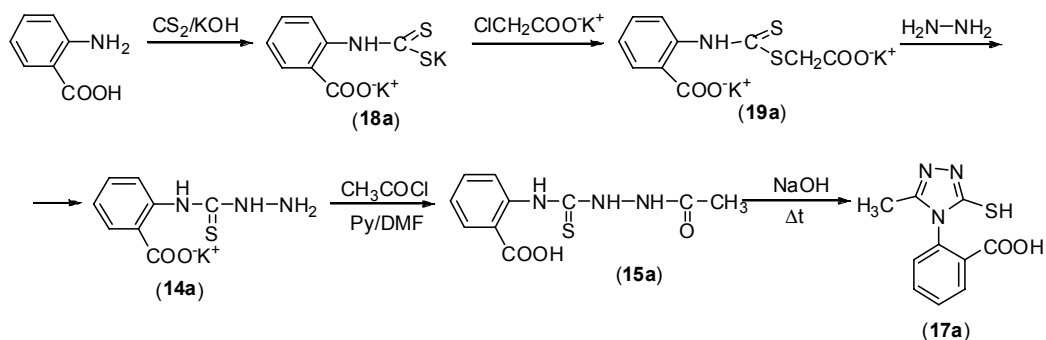
aril-tiosemicarbazidele (**15**), care, prin ciclizare cu baze, la cald, conduc la triazolii corespunzători (**17**). (Schema 11)



Deoarece etapa transformării sării de potasiu a acidului ditiocarbamic (**18**), prin tratare cu hidrat de hidrazină, în 4-aril-tiosemicarbazidă (**14**) decurge cu randamente mici [13], am introdus o etapă suplimentară, și anume tratarea sării de potasiu (**18**) cu cloroacetat de potasiu și hidrazinoliza intermediarului (**19**) format la 4-aril-tiosemicarbazidă (**14**), metodă care asigură obținerea unor randamente mai bune, într-o singură etapă de sinteză [14]. (Schema 12)



Astfel, pentru transformarea acidului antranilic în 4*H*-5-metil-3-mercapto-4-(2-carboxi-fenil)-1,2,4-triazol (**17a**), ne-am propus următoarea succesiune de reacții:



Studiul reacției de formare a 4H-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor - II.3. 73

Acidul antranilic, prin tratarea cu sulfură de carbon, în KOH etanolic conduce la sarea dipotasică a acidului N-(2-carboxi-fenil)-ditiocarbamic (**18a**). Prin tratarea acesteia cu cloroacetat de potasiu se formează sarea dipotasică a acidului N-(2-carboxi-fenil)-S-carboximetilditiocarbamic (**19a**), din care, prin hidrazinoliză, rezultă sarea de potasiu a 4-(2-carboxi-fenil)tiosemicarbazidei (**14a**). În continuare se poate realiza acilarea 4-(2-carboxi-fenil)tiosemicarbazidei, iar apoi ciclizarea 1-acetil-4-(2-carboxi-fenil)tiosemicarbazidei (**15a**) cu formarea 4H-5-metil-3-mercapto-4-(2-carboxi-fenil)-1,2,4-triazolului (**17a**). (Schema 13)

Practic am obținut sarea de potasiu a 4-(2-carboxi-fenil)tiosemicarbazidei (**14a**) pornind de la acid antranilic, într-o singură etapă de sinteză: acidul antranilic se tratează în soluție apoasă-alcoolică de KOH cu sulfură de carbon la 0-5°C; la sarea dipotasică a acidului N-(2-carboxi-fenil)-ditiocarbamic (**18a**) se adaugă la 0-5°C soluția de cloroacetat de potasiu. Sarea dipotasică a acidului N-(2-carboxi-fenil)-S-carboximetilditiocarbamic (**19a**) a fost tratată, fără a fi separată, cu hidrat de hidrazină la 0-5°C, urmată de distilarea la sec.

Produsul obținut, sarea de potasiu a 4-(2-carboxi-fenil)tiosemicarbazidei (**14a**), prezintă un singur spot cromatografic și a fost folosit ca atare la etapa de acilare cu clorură de acetyl în N,N-dimetilformamidă în prezența piridinei la 50°C. Se obține un produs insolubil în solvenți uzuali și, ca atare, imposibil de caracterizat.

Încercarea de ciclizare a acestui produs "1-acetil-4-(2-carboxi-fenil)tiosemicarbazida" (**15a**) într-o soluție de NaOH 10%, la reflux, conduce la un amestec de trei compuși (detectat prin cromatografie în strat subțire), neseparabil prin recristalizare.

II.2.3. Concluzii

S-a reușit obținerea, într-o singură etapă de sinteză, pornind de la acid antranilic, a sării de potasiu a 4-(2-carboxi-fenil)tiosemicarbazidei (**14a**), compus încă incomplet caracterizat.

Acetilarea sării de potasiu a 4-(2-carboxi-fenil)tiosemicarbazidei (**14a**) conduce la un compus insolubil în solvenți uzuali, fiind încă incomplet caracterizat.

Încercarea de ciclizare a acestui produs, "1-acetil-4-(2-carboxi-fenil)tiosemicarbazida" (**15a**), conduce la un amestec neseparabil.

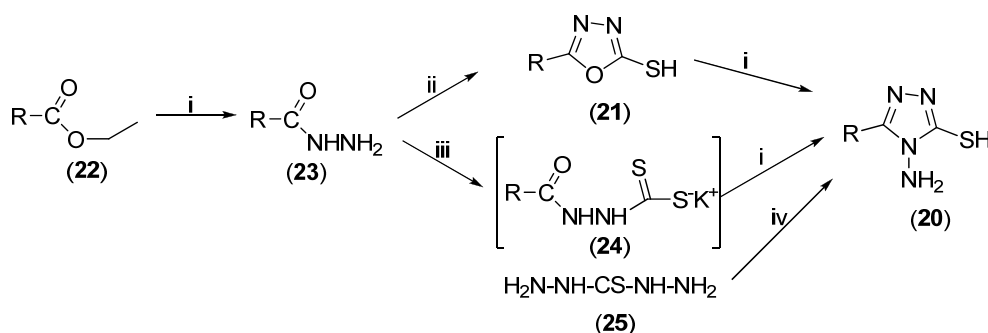
II.3. Studiul reacției de formare a 4H-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor

II.3.1. Introducere

Literatura indică un număr însemnat de 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți (**20**) și derivați funcționali ai acestora, cu acțiune antimicrobiană [15, 16], antivirală [17], antiHIV [18], antitumorală [19, 20], tuberculostatică [21] și regulatori de creștere ai plantelor [22].

Dintre metodele de obținere ale 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți (**20**) prezentate în literatură, cele mai utilizate variante de sinteză sunt (Schema 14):

- încălzirea 2-mercapto-1,3,4-oxadiazolilor-5 substituiți (**21**) cu hidrat de hidrazină în solvent, la reflux timp de mai multe ore [23-29]
- tratarea hidrazidelor (**23**) cu sulfură de carbon în soluție de KOH etanolic și apoi a ditiocarbazatului (**24**) format cu hidrat de hidrazină la reflux [33-34]
- încălzirea tiocarbonhidrazinei (**25**) cu acizi carboxilici sau cu derivați funcționali ai acizilor carboxilici [35-38]



i=N₂H₄·H₂O / Δt, ii= a) CS₂ / KOH / EtOH / Δt, b) HCl; iii=CS₂ / KOH / EtOH / t.cam; iv=RCOOH / Δt

Schema 14

Unul dintre obiectivele propuse ale tezei a fost studierea reacției de formare a 4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor (**20**), în vederea găsirii unei noi variante de sinteză care să permită îmbunătățirea randamentului, reducerea timpului de reacție, a numărului de etape și creșterea purității produsului.

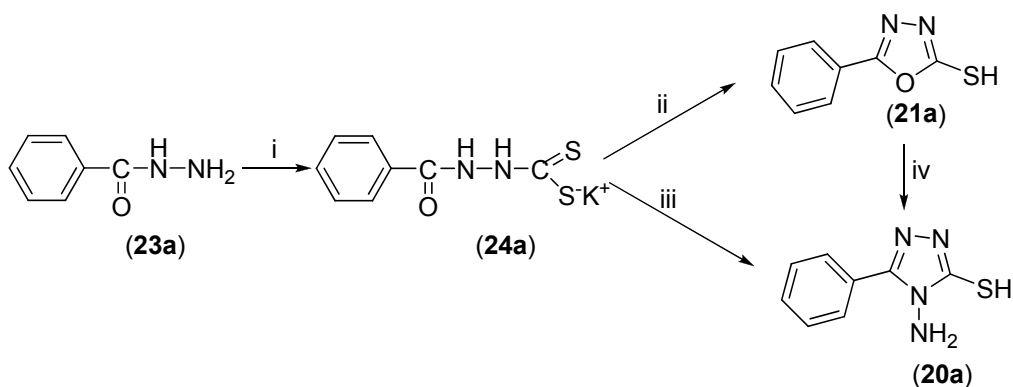
Astfel, în continuare ne-am propus obținerea și caracterizarea intermediarilor formați în reacția de sinteză a 4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor, folosind ca model hidrazida acidului benzoic.

II.3.2. Rezultate și discuții

Pentru a studia reacția de formare a 4*H*-4-amino-3-mercapto-5-aryl-1,2,4-triazolilor (**20**) și a găsi varianta optimă de sinteză a acestora am încercat inițial 2 variante de sinteză, prezentate în schema 15:

- încălzirea 5-fenil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazolului (**21a**) cu hidrat de hidrazină, la reflux timp de mai multe ore.
- tratarea benzoil-hidrazinei (**23a**) cu sulfură de carbon în soluție de KOH etanolic, la temperatura camerei, cu formarea sării de potasiu a acidului N-benzoil-ditiocarbazic (**24a**) și tratarea acestuia cu hidrat de hidrazină, la 40°C, apoi la reflux

Studiul reacției de formare a 4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor - II.3. 75



i=CS₂/KOH/EtOH/t.cam

ii=a)reflux; b)HCl

iii=a)N₂H₄/40°C; b)N₂H₄·H₂O/reflux; c)HCl

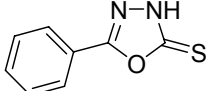
iv=a)N₂H₄·H₂O/reflux; b)HCl

Schema 15

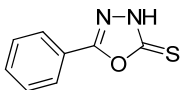
5-Fenil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazolul (**21a**) a fost obținut prin metoda prezentată în literatură [39] : refluxarea benzoil-hidrazinei (**23a**) cu sulfură de carbon în soluție de KOH etanolic, fără izolarea sării de potasiu a acidului ditiocarbazic (**24a**).

5-Fenil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazolul (**21a**) a fost caracterizat prin C.S.S., p.t., spectroscopie IR, ¹H-RMN și ¹³C-RMN (Tabel 7 și 8)

Tabel 7. Caracterizarea 2-mercapto5-fenil-1,3,4-oxadiazolului (**21a**)

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η%	IR (cm ⁻¹)
1	 5-fenil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazol	210-212 (219 - 220) [39]	1 spot	33	$\nu_{\text{NH}} = 3433\text{s}$ $\nu_{\text{CHar}} = 2951\text{s}$ $\nu_{\text{C=N}} = 1611\text{m}$ $\nu_{\text{sk,ar}} = 1501\text{i}$ $\gamma_{\text{sk,oxadiazol}} = 969\text{m}$ $\gamma_{\text{sk,ar}} = 696\text{m}$

Tabel 8. Caracterizarea 2-mercapto5-fenil-1,3,4-oxadiazolului (**21a**)

Nr. crt.	Compușii obținuți	δ_{H} ((DMSO-d ₆ ,200MHz)	δ_{C} ((DMSO-d ₆ , 50 MHz)
1	 5-fenil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazol	14,50 (s, 1H, NH); 8,06-7,54 (m, 5H, - Ph);	177,62(C=S);160,7(C=N); 132,09 (4'-C); 129,29 (3'-C, 5'-C); 125,99 (2'-C, 6'-C); 122,53 (1'-C)

În prima variantă, prin refluxarea 2-mercapto-5-fenil-1,3,4-oxadiazolului (**21a**), timp de 10 ore, cu un exces de hidrat de hidrazină (1:5), în mediu de izopropanol, a rezultat un amestec format din 2 compuși. Din spectrul ¹H-RMN al amestecului (din raportul protonilor aromatici), prin comparație cu spectrele ¹H-RMN ale compușilor corespunzător puri s-a determinat că cei 2 compuși se găsesc într-un raport aproximativ de 4:1 (81% 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol **20a** și 19% 2-mercapto-5-fenil-1,3,4-oxadiazol **21a**). (**Figura 32**-Anexă)

În cea de-a doua variantă, în care ditiocarbazonatul de potasiu (**24a**), obținut "in situ" la tratarea benzoil-hidrazinei (**23a**) cu sulfură de carbon și KOH etanolic, a fost tratat cu hidrat de hidrazină la 40°C, apoi la reflux, s-a observat formarea aceluiași amestec de compuși: 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (**20a**) și 2-mercapto-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (**21a**). Din spectrul ¹H-RMN al amestecului (din raportul protonilor aromatici), prin comparație cu spectrele ¹H-RMN ale compușilor corespunzător puri s-a determinat că cei 2 compuși se găsesc într-un raport aproximativ de 9:1 (89% 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol **20a** și 11% 2-mercapto-5-fenil-1,3,4-oxadiazol **21a**). (**Figura 30**-Anexă)

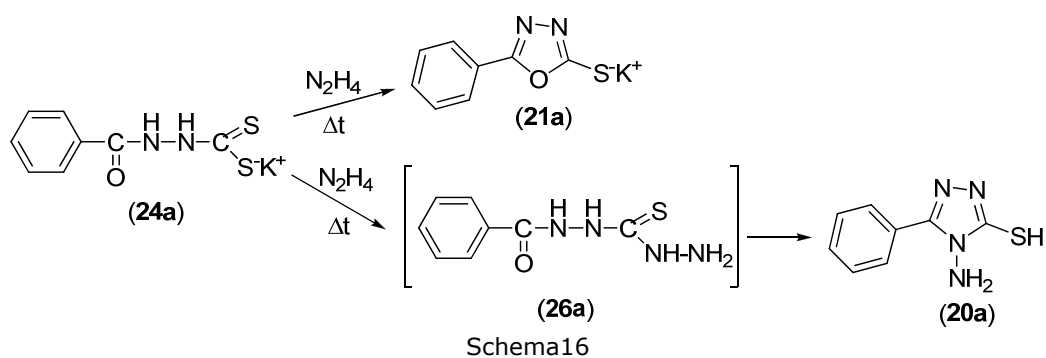
Considerând că la încălzirea ditiocarbazonatului (**24a**) cu hidrat de hidrazină au loc două reacții competitive:

-reacția de ciclizare la 1,3,4-oxadiazol (**21a**) datorată alcalinității hidratului de hidrazină (similară cu ciclizarea ditiocarbazonatilor la încălzirea cu hidroxid de potasiu etanolic) și

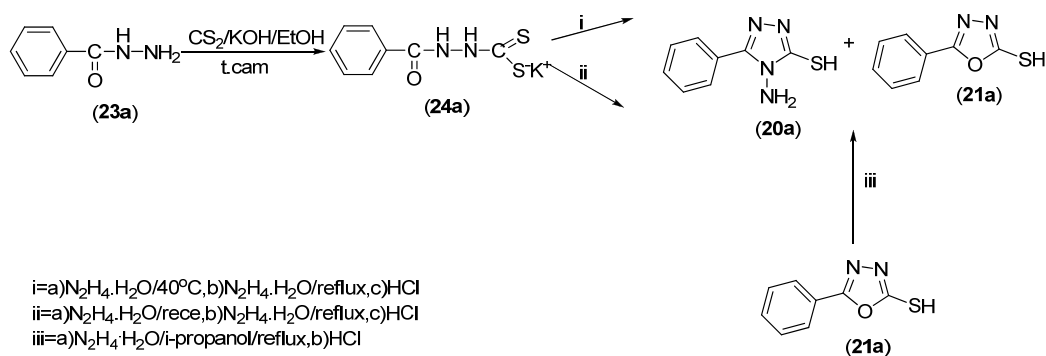
-reacția de formare a N-acil-tiocarbonhidrazinei (**26a**), prin a cărei încălzire se formează 1,2,4-triazolul (**20a**)

Studiul reacției de formare a 4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor - II.3. 77

pentru a favoriza cea de-a doua reacție, am realizat reacția ditiocarbazatului (**24a**) cu hidrat de hidrazină în două etape, la început la temperatura camerei, apoi la încălzire, când s-a obținut de asemenea, un amestec de 2-mercapto-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (**21a**) și 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (**20a**), detectabil prin cromatografie în strat subțire. (Schema 16 și schema 17).

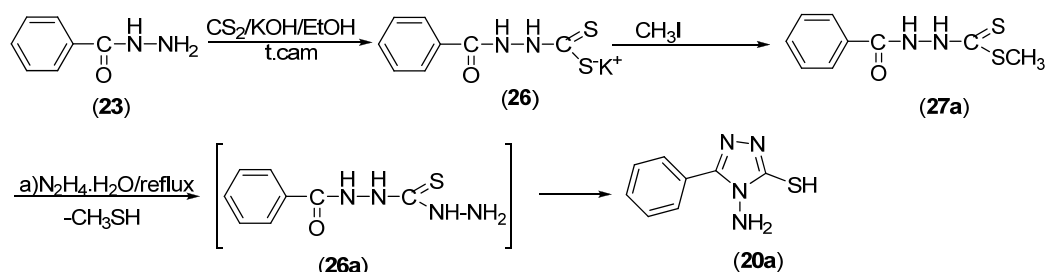


Deci, atât varianta de sinteză a 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (**20a**) prin reacția 2-mercapto-5-fenil-1,3,4-oxadiazolului (**21a**) cu hidrat de hidrazină, la reflux, cât și tratarea ditiocarbazatului de potasiu (**24a**) cu hidrat de hidrazină (la reflux sau în două etape, la rece apoi la reflux) conduce la un amestec de triazol (**20a**) și oxadiazol (**21a**), neseparabil prin recristalizare.



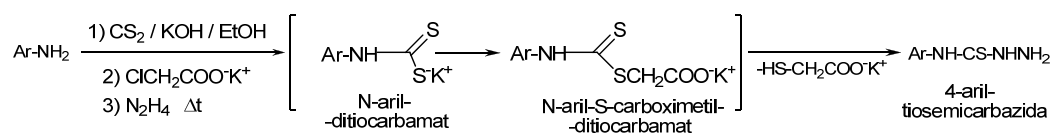
Schema 17

Pentru obținerea 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului pur (**20a**) ne-am bazat pe o indicație de literatură [40-43, 7d] care transformă ditiocarbazatul de potasiu (**24a**), prin tratare cu iodură de metil, în esterul metilic al acidului 2-N-benzoil-ditiocarbazic (**27a**), din care prin hidrazinoliză, la reflux, se obține 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20a**) (Schema 18).



Schema 18

Dar, pentru a evita formarea metilmercaptanului (produs toxic cu miros extrem de neplăcut), s-a utilizat ca grupă fugace, dianionul acidului mercaptoacetic, care dă rezultate bune la obținerea 4-aril(alchil)-tiosemicarbazidelor din aniline, într-o singură etapă de sinteză [44] (Schema 19).



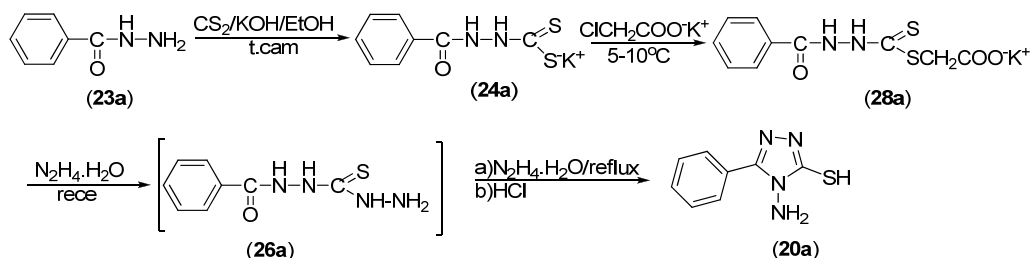
Schema 19

Prin analogie cu reacția din schema 19, în care N-arilditiocarbamatul se alchilează în mediu apos cu cloroacetat de potasiu, cu formarea N-aril-S-carboximetil-ditiocarbamatului, care suferă hidrazinoliză, cu formare de 4-aril-tiosemicarbazidă, eliminând tioacetat de potasiu, am aplicat această metodă la obținerea 4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (**20a**) (Schema 20).

Trebuie să precizăm că literatura mai veche, inaccesibilă la noi, menționează formarea 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**26a**) la tratarea benzoilhidrazinei (**23a**) cu sulfură de carbon, cloroacetat de sodiu și hidrat de hidrazină, la reflux [45], fapt contestat de alți autori [46], care arată că în aceste condiții se formează de fapt 4H-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20a**), cu randament de 58% (Schema 20).

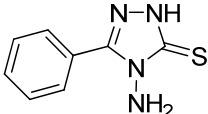
Astfel, la tratarea ditiocarbamatului de potasiu (**24a**) neizolat din mediul de reacție, cu soluție apoasă de cloroacetat de potasiu, la 0-5°C, se formează sarea de potasiu a acidului S-carboxi-metil-N-benzoil-ditiocarbazic (**28a**), din care, la tratare cu hidrat de hidrazină pe baie de gheață se formează, prin eliminarea sării acidului mercaptoacetic, 1-benzoil-tiocarbonhidrazida (**26a**). Prin încălzirea acesteia cu hidrat de hidrazină la reflux, se obține 4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul pur cromatografic (**20a**), cu un randament de 80%, mai mare decât cele menționate în literatură (58% [45]; 64% [46]).

Studiul reacției de formare a 4H-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor - II.3. 79

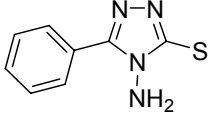


4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20a**) a fost caracterizat prin C.S.S., p.t., spectroscopie IR, ¹H-RMN și ¹³C-RMN (Tabelul 9 și 10) :

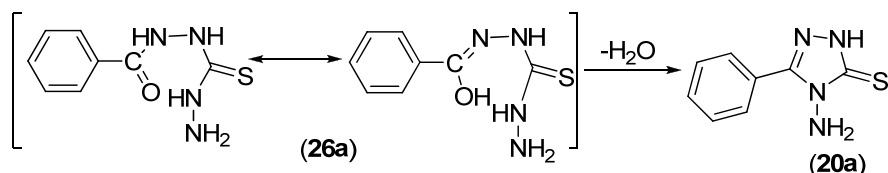
Tabelul 9. Caracterizarea 4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (**20a**)

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η%	IR (cm ⁻¹)
1	 4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol	202-204 (204-205)[7d]	1 spot	80	ν _{NH} =3430s ν ^{as} _{NH2} =3300m ν ^s _{NH2} =3195m ν _{Char} =3126m ν _{C=N} =1636m ν _{SK,ar} =1500i γ _{SK,ar} =687m

Tabelul 10. Caracterizarea 4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (**20a**)

Nr. crt.	Compușii obținuți	δ _H (CDCl ₃ , 200MHz)	δ _C (CDCl ₃ , 100MHz)
1	 4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol	13,84 (s, 1H, NH); 7,48-8,07 (m, 5H, -Ph); 5,75 (2H, s, -NH2)	166,81 (3-C); 149,21 (5-C); 130,21 (4'-C); 128,29 (3'-C,5'-C); 127,89 (1'-C); 125,79 (2'-C, 6'-C);

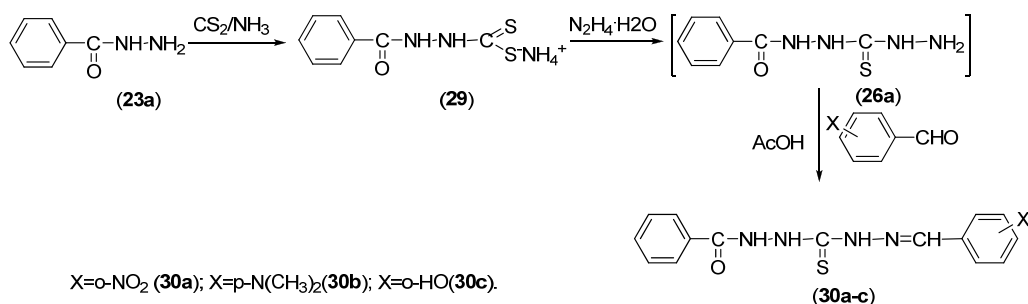
Pentru a demonstra faptul că 4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20a**) se obține prin ciclizarea 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**26a**) (Schema 21), ne-am propus izolarea acesteia din amestecul de reacție, înainte de ciclizare, sau, prin reacția acesteia, "in situ", cu benzaldehide substituie.



Schema 21

Încercarea de izolare a 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**26a**) obținută prin tratarea benzoil-hidrazinei (**23a**) cu sulfură de carbon, în KOH etanolic și cloroacetat de potasiu apos la 0-5°C, urmată de reacția cu hidrat de hidrazină, la rece, a sării de potasiu a acidului S-carboxi-metil-N-benzoil-ditiocarbazic (**28a**) a eșuat (schema 20), probabil, datorită alcalinității prea mari a mediului de reacție. (S-a obținut un amestec de reacție format din 4 componente).

De aceea ne-am propus realizarea reacției în condiții mult mai blânde, prin folosirea soluției apoase de amoniac, în loc de hidroxid de potasiu și izolarea 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**26a**) ca atare sau sub formă de hidrazone (**30a-c**). (Schema 22)



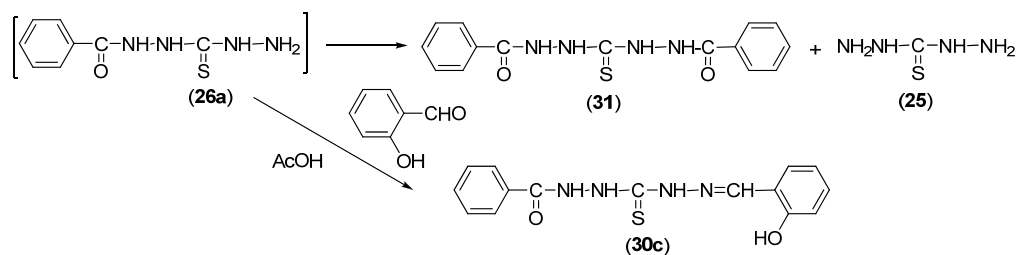
Schema 22

Astfel, benzoil-hidrazina (**23a**) a fost tratată cu sulfură de carbon și amoniac în soluție etanolică, la 0-5°C, cu formarea ditiocarbazatului de amoniu (**29**); acesta a fost tratat în continuare cu hidrat de hidrazină, la 0-5°C, iar din amestecul de reacție, după distilare la sec, la temperatura camerei și presiune redusă s-a separat 1-benzoil-tiocarbonhidrazida brută (**26a**). La tratarea acesteia cu metanol se formează o suspensie, care se aduce la pH~5 cu acid acetic; prin filtrare se separă un precipitat care s-a dovedit a fi tiocarbonhidrazida (**25**); filtratul a fost tratat cu 3 benzaldehide diferite: o-nitro-benzaldehida, p-N,N-dimetil-amino-benzaldehida și salicil-aldehida, la temperatura camerei (schema 22). Doar în cazul salicilaldehidei și o-nitro-benzaldehidei s-au obținut hidrazonele pure (**30a**, **30c**), în cazul p-N,N-dimetil-amino-benzaldehidei obținându-se un amestec de 2 produși de reacție.

Tiocarbonhidrazida separată (**25**), formată probabil prin disproporționarea 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**26a**) (schema 23), a fost caracterizată prin p.t.=117-120°C(cu descompunere) și prin spectrometrie RMN, care confirmă structura acesteia

Studiul reacției de formare a 4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor - II.3. 81

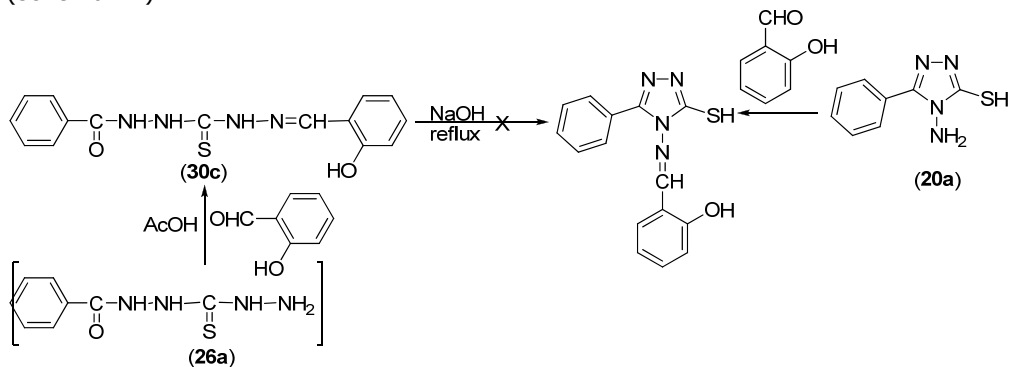
prin $\delta_H=6,77$ ppm, corespunzătoare protonilor gruparilor -NH și -NH₂, și prin $\delta_C=207,28$ ppm, corespunzătoare atomului de carbon.



Schema 23

Această reacție de disproportionare este menționată în literatură [46], unde se arată că încercările de monoacilare a tiocarbohidrazidei (**25**) cu cloruri de acil conduc la un amestec de compus 1,5-diacilat (**31**) și materie primă (**25**). De asemenea literatura [46,47] prezintă formarea în exclusivitate a compusului 1,5-diacilat (**31**), la tratarea tiocarbohidrazidei (**25**) cu acizi carboxilici la cald, respectiv la tratarea acesteia cu clorură de benzoil în NaOH apos / THF la 0-5°C, fără posibilitatea izolării compusului monoacilat (**26a**).

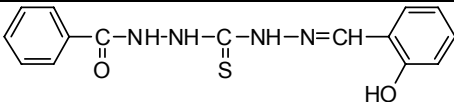
În cazul condensării "in situ" a 1-benzoil-tiocarbohidrazidei (**26a**) cu *o*-hidroxi-benzaldehida, în mediu de acid acetic, se obține un produs pur cromatografic (**30c**), prin tratarea căruia cu soluție apoasă de NaOH 1N, la reflux, se obține un amestec format din materie primă nereacționată și un produs diferit de azometina obținută prin condensarea 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (**20a**) cu salicilaldehida (schema 24).



Schema 24

5-(2-hidroxi-benziliden)-1-benzoil-tiocarbohidrazida (**30c**) a fost caracterizată prin C.S.S., p.t. și spectroscopie IR. (Tabelul 11)

Tabel 11. Caracterizarea 5-(2-hidroxi-benziliden)-1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**30c**)

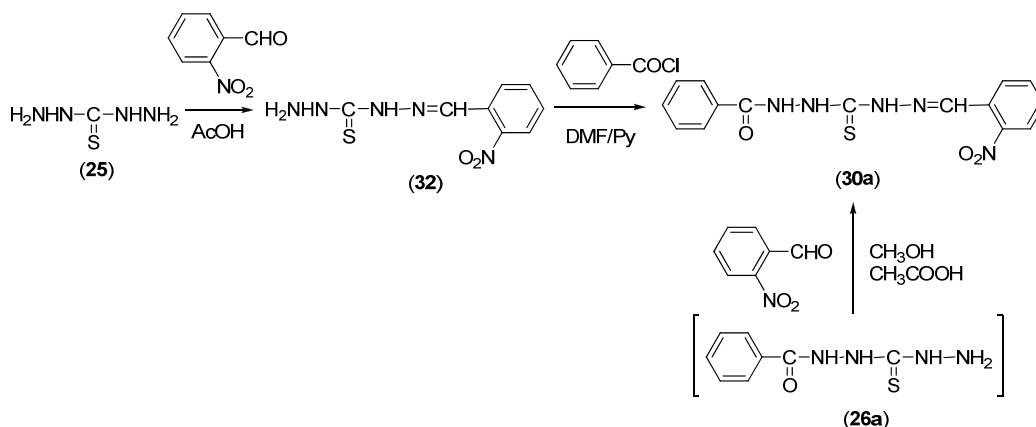
Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η%	IR (cm ⁻¹)
1		160-164	1 spot	40	$\nu_{\text{OH}}=3448\text{m}$ $\nu_{\text{NH}}=3363\text{m}$ $\nu_{\text{CHar}}=3068$ $\nu_{\text{C=N}}=1631\text{i}$ $\nu_{\text{C=O}}=1652\text{m}$ $\nu_{\text{SK,ar}}=1488\text{i}$ $\nu_{\text{SK,ar}}=699\text{i}$

În cazul condensării "in situ" a 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**26a**) cu o-nitro-benzaldehida, produșii de reacție variază în funcție de temperatura la care se desfășoară reacția:

a) Prin tratarea "in situ" a 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**26a**) cu o-nitro-benzaldehida, la temperatura camerei, se obține un amestec de trei compuși (cromatografia în strat subțire indică prezența a trei spoturi și prezintă trei intervale de topire distincte: pt=120-125 °C, 180-185 °C; 183-195 °C)

b) Prin tratarea "in situ" a 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**28a**) cu o-nitro-benzaldehida, la reflux, se obține un singur compus (cromatografia în strat subțire indică prezența unui singur spot; p.t.=201-209°C)

S-a încercat de asemenea sinteza 5-(2-nitro-benziliden)-1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**30a**), prin condensarea tiocarbonhidrazidei (**25**) cu o-nitro-benzaldehida, cu formarea 1-(2-nitro-benziliden)-tiocarbonhidrazidei (**32**), care prin acilare cu clorură de benzoil, în DMF și în prezența piridinei, la 50°C, conduce la compusul "(**30a**)", produs pur cromatografic, cu p.t.=180-185°C, a cărui interval de topire se regăsește printre intervalele de topire ale amestecului obținut la pct b). C.S.S. a compusului (**30a**) obținut prin condensarea tiocarbonhidrazidei (**25**) cu o-nitro-benzaldehida, urmată de acilare cu clorură de benzoil indica un spot, cu același Rf, cu al unuia din cele 3 spoturi prezente în amestecul format la tratarea "in situ" a 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**26a**) cu o-nitro-benzaldehidă, la temperatura camerei. (Schema 25)



5-(2-nitro-benziliden)-1-benzoil-tiocarbonhidrazida (**30a**) a fost caracterizată prin C.S.S., p.t. și spectroscopie IR. (Tabelul 12)

Tabelul 12. Caracterizarea 5-(2-nitro-benziliden)-1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**30a**) (pct. b)

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S. S.	η %	IR (cm ⁻¹)
1		180-185	1 spot	70	ν _{NH} =3289s, ν _{Char} =3076,3023m, ν _{C=O} =1626i, ν _{C=N} =1606i, ν ^{as} _{NO2} =1519i ν ^s _{NO2} =1344m, ν _{SK,ar} =1442i γ _{SK,ar} =702m

Aceste rezultate parțiale ne dau certitudinea că în reacția prezentată în schema 22 se formează 1-benzoil-tiocarbonhidrazida (**26a**), dar acest compus este extrem de instabil, suferind o reacție de disproporționare (schema 23), dar poate fi utilizat "in situ" la prepararea hidrazonelor corespunzătoare.

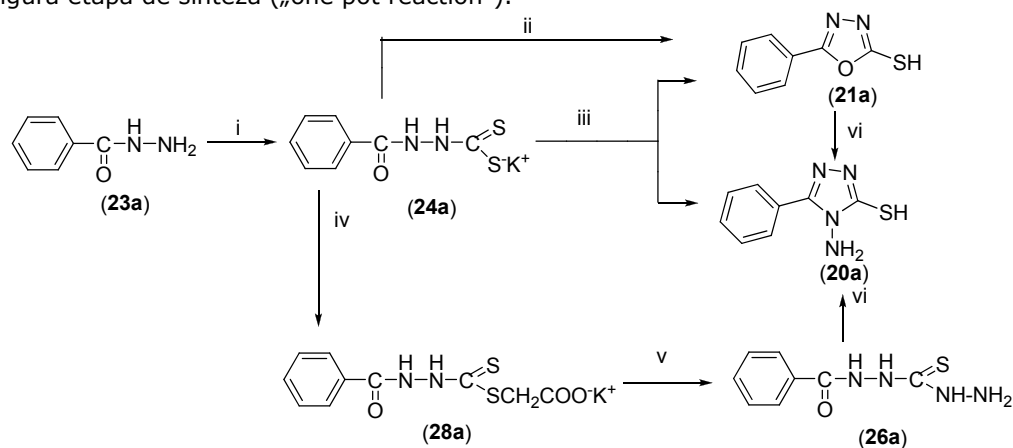
II.3.3. Concluzii

Contrar unor afirmații din literatură, toate cele trei variante de sinteză ale 4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului și anume:

- încălzirea 2-mercapto-5-fenil-1,3,4-oxadiazolului cu hidrat de hidrazină în solvent, la reflux timp de 10 ore,

- tratarea benzoilhidrazinei cu sulfură de carbon în soluție de KOH etanolic și apoi a ditiocarbazatului format cu hidrat de hidrazină, la 40°C, apoi la reflux, și
 - tratarea benzoilhidrazinei cu sulfură de carbon în soluție de KOH etanolic și apoi a ditiocarbazatului format cu hidrat de hidrazină, în două etape, la rece, apoi la reflux, conduc la un amestec de 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (**20a**) și 2-mercapto-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (**21a**), neseparabil prin recristalizare.

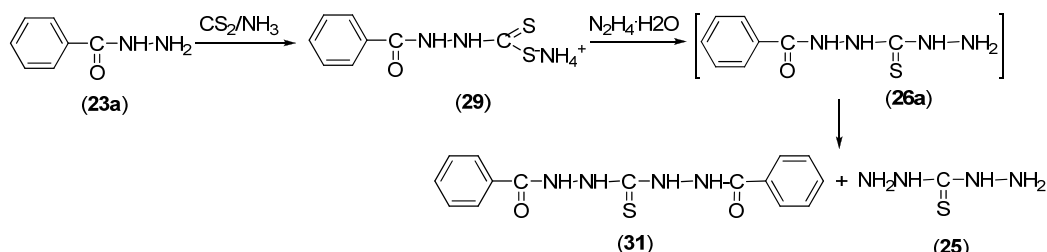
Utilizarea dianionului acidului mercaptoacetic ca grupă fugace în sinteza 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (**20a**), pornind de la hidrazida acidului benzoic, conduce cu randament bun (80%), superior celor din literatură, la obținerea 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (**20a**) cromatografic pur (schema 26) și prezintă avantajul realizării transformărilor **23a**→**24a**→**28a**→**26a**→**20a** într-o singură etapă de sinteză („one pot reaction”).



i=CS₂/KOH/EtOH/t.cam, ii=a)reflux; b)HCl, iii=a)N₂H₄/rece; b)N₂H₄.H₂O/reflux; c)HCl ,iv=CICH₂COOK/5-10°C
 v=N₂H₄.H₂O/rece, vi=a)N₂H₄.H₂O/reflux; b)HCl

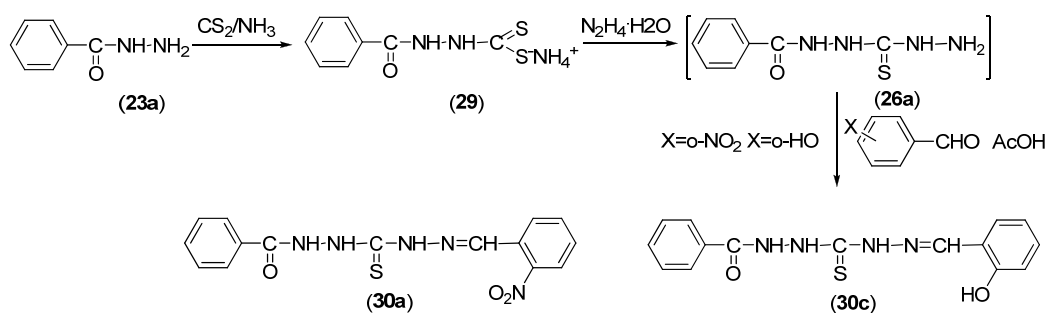
Schema 26

Încercarea de izolare a 1-benzoil-tiocarbonohidrazidei (**26a**), produsul intermediar în obținerea 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului(**20a**), nu a reușit, produsul suferind reacție de disproporționare (schema 27).



Schema 27

Încercarea de folosire "in situ" a 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**26a**), prin reacția cu *o*-nitro-benzaldehidă și *o*-hidroxibenzaldehidă a condus la compuși unitari, care, conform analizelor preliminare de până acum par a fi 5-(2-nitro-benziliden)-1-benzoil-tiocarbonhidrazida (**30a**) respectiv 5-(2-hidroxi-benziliden)-1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**30c**). (Schema 28).



Schema 28

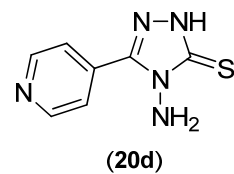
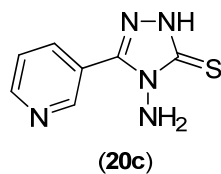
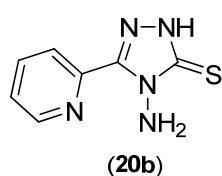
II.4. Studiul comparativ al metodelor de obținere ale 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-(2-, 3-, 4- piridil)-substituiți

II.4.1. Introducere

În capitolul anterior am arătat că metodele de obținere ale 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (**20a**) prezentate în literatură (încălzirea 5-fenil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazolului (**21a**) cu hidrat de hidrazină, la reflux timp de mai multe ore [29], respectiv, tratarea benzoil-hidrazinei (**23a**) cu sulfură de carbon în soluție de KOH etanolic, urmată de refluxare cu hidrat de hidrazină a ditiocarbazatului format (**28**) [48] conduc la amestecuri de 5-fenil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazolului (**21a**) și 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (**20a**) (Schema 17).

De asemenea s-a arătat că utilizarea dianionului acidului mercaptoacetic ca grupă fugace în sinteza 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (**20a**), pornind de la hidrazida acidului benzoic, conduce cu randament mare la obținerea 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului pur cromatografic (Schema 20).

Pentru a extinde aceste rezultate și la alți 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți (**20**), s-a realizat un studiu comparativ al metodelor de obținere pentru alți 3 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-(2-, 3-, 4-piridil)-substituiți: 4*H*-4-amino-3-mercapto-5-picolinil-1,2,4-triazol (**20b**), 4*H*-4-amino-3-mercapto-5-nicotinil-1,2,4-triazol (**20c**) și 4*H*-4-amino-3-mercapto-5-izonicotinil-1,2,4-triazol (**20d**).



Deoarece, conform datelor noastre, nu s-au efectuat studii comparative între metodele de sinteză ale 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți (**20**) ne-am îndreptat atenția asupra metodelor care folosesc ca materii prime hidrazidele acizilor carboxilici (**23**), urmând a stabili care dintre acestea este mai eficientă (schema 29).

II.4.2. Rezultate și discuții

Hidrazidele acizilor picolinic, nicotinic și izonicotinic (**23b-d**), au fost obținute prin hidrazinoliza esterilor etilici ai acizilor corespunzători (**22b-d**), iar 2-mercapto-5-(2-, 3-, 4-)piridil-1,3,4-oxadiazolii (**21b-d**) au fost obținuți conform indicațiilor din literatură [39].

În încercările preliminare, în care ditiocarbazații de potasiu (**24b-d**), obținuți "in situ" la tratarea hidrazidelor (**23b-d**) cu sulfură de carbon și KOH etanolic, au fost tratați cu hidrat de hidrazină la reflux, s-a observat formarea unui amestec de 2 compuși, care s-au dovedit a fi 2-mercapto-5-piridil-1,3,4-oxadiazolii (**21b-d**) și 4*H*-4-amino-3-mercapto-5-piridil-1,2,4-triazolii (**20b-d**). (identificare cromatografică prin comparație cu probe pure și punct de topire).

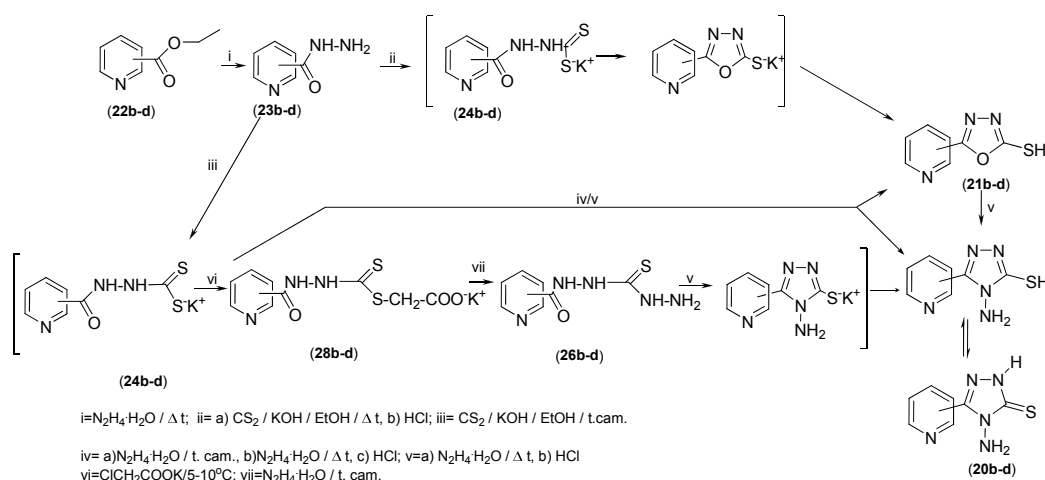
4*H*-4-amino-3-mercapto-5-(2-piridil)-1,2,4-triazolul (**20b**), 4*H*-4-amino-3-mercapto-5-(3-piridil)-1,2,4-triazolul (**20c**) și 4*H*-4-amino-3-mercapto-5-(3-piridil)-1,2,4-triazolul (**20d**) au fost sintetizați pe trei căi diferite folosind ca materie primă hidrazidele acizilor picolinic, nicotinic și izonicotinic (Schema 29):

-Metoda A: reacția hidrazidelor acizilor picolinic, nicotinic și izonicotinic (**23b-d**) cu sulfură de carbon în prezența hidroxidului de potasiu, în mediu de alcool etilic, la cald, cu formarea 5-(2-, 3-, 4-) piridil-3-mercapto-1,3,4-oxadiazolilor (**21b-d**), și tratarea acestora cu hidrat de hidrazină, la reflux.

-Metoda B: reacția hidrazidelor acizilor picolinic, nicotinic și izonicotinic (**23b-d**) cu sulfură de carbon în prezența hidroxidului de potasiu, în mediu de alcool etilic, fără izolarea intermediarilor N"-piridoil-ditiocarbazațiilor de potasiu (**24b-d**), și tratarea

acestora cu hidrat de hidrazină , la temperatura camerei, urmata de încălzire la reflux, cu un exces de hidrat de hidrazină

-Metoda C: reacția hidrazidelor acizilor picolinic, nicotinic și izonicotinic (**23b-d**) cu sulfură de carbon în prezența hidroxidului de potasiu, în mediu de alcool etilic, tratarea intermediarilor N"-piridoil-ditiocarbazațiilor de potasiu formați (**24b-d**) cu cloroacetat de potasiu, cu formarea sărurilor de potasiu a acizilor S-carboxi-metil-N"-piridoil-ditiocarbazici (**28b-d**), și tratarea acestora cu hidrat de hidrazină în două etape: pe baie de gheață apoi la reflux.



Schema 29

În metoda A prin reacția hidrazidelor acizilor picolinic, nicotinic și izonicotinic (**23b-d**) cu sulfură de carbon în prezența hidroxidului de potasiu, în mediu de alcool etilic, la reflux se separă, cu randamente bune, 5-(2-, 3-, 4-) piridil-3-mercapto-1,3,4-oxadiazolii (**21b-d**). La tratarea acestora cu hidrat de hidrazină, la reflux, se obțin, cu randamente mici, 4H-4-amino-3-mercapto-5-(2-, 3-)piridil-1,2,4-triazolii (**20b,c**) în timp ce 4H-4-amino-3-mercapto-5-(4-piridil)-1,2,4-triazolul (**20d**) nu se formează decât în urme, după 8 ore de reflux.

În metoda B prin tratarea N"-piridoil-ditiocarbazații de potasiu (**24b-d**), neizolați din mediul de reacție, cu hidrat de hidrazină, la temperatura camerei, urmată de încălzire la reflux, cu un exces de hidrat de hidrazină se obțin amestecuri de 4H-4-amino-3-mercapto-5-(2-, 3-, 4-)piridil-1,2,4-triazoli (**20b-d**) și 5-(2-, 3-, 4-) piridil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazoli (**21b-d**).

În metoda C, prin tratarea N"-piridoil-ditiocarbazațiilor de potasiu (**24b-d**) cu cloroacetat de potasiu, se formează sărurile de potasiu ale acizilor-N"-piridoil-S-carboxi-metil-ditiocarbazici (**28b-d**), iar tratarea acestora cu hidrat de hidrazină în două etape, pe baie de gheață apoi la reflux, conduce la formarea 4H-4-amino-3-mercapto-5-(2-, 3-, 4-)piridil-1,2,4-triazolilor (**20b-d**) cromatografic puri.

Dintre cele trei metode, varianta C, prezintă avantaje în privința randamentelor, numărului de etape, precum și purității produșilor de reacție.

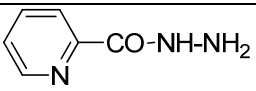
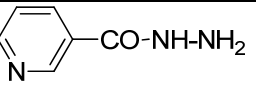
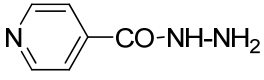
Tabel 13. Rezultate comparative ale metodelor de obținere ale 4H-4-amino-3-mercapto-5-(2-, 3-, 4-)piridil-1,2,4-triazolilor (**20b-d**)

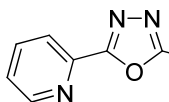
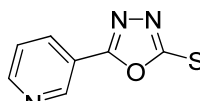
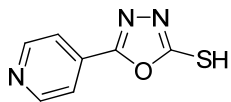
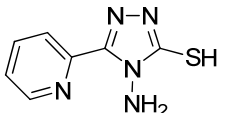
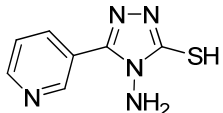
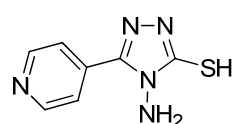
	Metoda preliminară		Metoda A			Metoda B		Metoda C		
	η[%]	Timp reacție [ore]	η[%]			Timp reacție [ore]	η[%]	Timp reacție [ore]	η[%]	Timp reacție [ore]
			Etapa 1	Etapa 2	Total					
20b	am.*	7	88	am.	-	11+8=19	am.	7	36	8
20c	am.	7	75	am.	-	15+8=23	am.	7	26	8
20d	am.	7	77	am.	-	8+8=16	am.	7	15	8

*am. = amestec

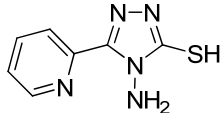
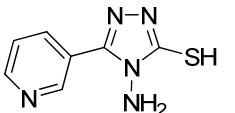
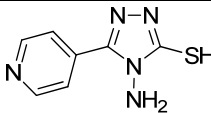
4H-4-amino-3-mercapto-5-(2-, 3-, 4-)piridil-1,2,4-triazolii (**20b-d**) au fost caracterizați prin C.S.S, p.t., GC-MS, spectroscopie IR, ¹H-RMN și ¹³C-RMN. (Tabelul 13 și 14)

Tabelul 13. Caracterizarea compușilor (**23b-d, 21b-d, 20b-d**)

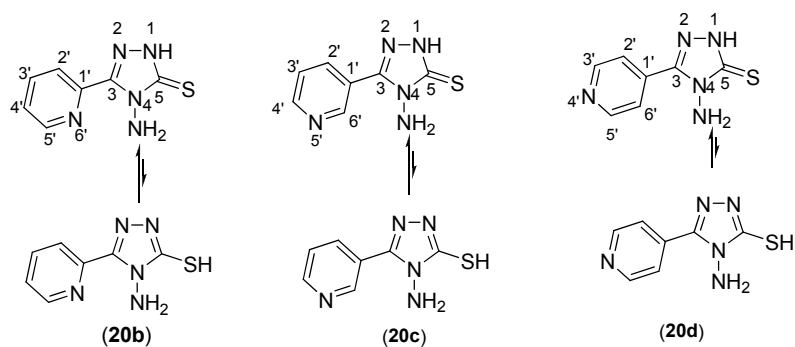
Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η%	IR (cm ⁻¹)
1	 hidrazida ac.picolinic	110 (104-105)[49]	1 spot	73	$\nu_{\text{NH}_2}^{\text{as}}=3310$ $\nu_{\text{NH}_2}^{\text{s}}=3212$ $\nu_{\text{CO}}=1676$ $\gamma_{\text{Sk,Py2-subst}}=751$
2	 hidrazida ac.nicotinic	159-161 (158-159)[50]	1 spot	64	$\nu_{\text{NH}}=3322$ $\nu_{\text{NH}_2}^{\text{as}}=3237$ $\nu_{\text{NH}_2}^{\text{s}}=3207$ $\nu_{\text{CO}}=1572$ $\gamma_{\text{Sk,Pv3-subst}}=706$
3	 hidrazida ac.izonicotinic	170-173 (172-173)[51]	1 spot	86	$\nu_{\text{NH}}=3424$ $\nu_{\text{NH}_2}^{\text{as}}=3210$ $\nu_{\text{NH}_2}^{\text{s}}=3173$ $\nu_{\text{CO}}=1667$ $\gamma_{\text{Sk,Pv4-subst}}=740$

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	$\eta\%$	IR (cm ⁻¹)
4	 <p>2-mercapto-5-(2-piridil)-1,3,4-oxadiazol</p>	222-226 (224-225)[39]	1 spot	88	$\nu_{\text{NH}} = 3432 \text{ l},$ $\nu_{\text{CHPy}} = 3127 \text{ s},$ $\nu_{\text{Sk,Py2-subst.}} = 1594 \text{ m},$ $\gamma_{\text{sk,oxd.}} = 887 \text{ m},$ $\gamma_{\text{Sk,Py2-subst.}} = 740$
5	 <p>2-mercapto-5-(3-piridil)-1,3,4-oxadiazol</p>	231-233 (235-237)[39]	1 spot	75	$\nu_{\text{NH}} = 3466 \text{ l},$ $\nu_{\text{CHPy}} = 3055 \text{ s},$ $\nu_{\text{Sk,Py3-subst.}} = 1598 \text{ m},$ $\gamma_{\text{sk,oxadiazol}} = 933 \text{ m},$ $\gamma_{\text{Sk.,Py3-subst.}} = 810$
6	 <p>2-mercapto-5-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol</p>	268-270 (272-273)[39]	1 spot	77	$\nu_{\text{NH}} = 3442 \text{ l},$ $\nu_{\text{CHPy}} = 3089 \text{ s},$ $\nu_{\text{Sk,Py4-subst.}} = 1597 \text{ m},$ $\gamma_{\text{sk,oxadiazol}} = 895 \text{ m},$ $\gamma_{\text{Sk,Py4-subst.}} = 830$
7	 <p>4H-4-amino-3-mercapto-5-(2-piridil)-1,2,4-triazol</p>	175-190	1 spot	36	$\nu^{\text{as}}_{\text{NH}_2} = 3302;$ $\nu^{\text{s}}_{\text{NH}_2} = 3270;$ $\nu_{\text{Sk.,Py}} = 1626;$ $\nu_{\text{Sk,Tz}} = 1485;$ $\gamma_{\text{Sk.,Py2-subst.}} = 739$
8	 <p>4H-4-amino-3-mercapto-5-(3-piridil)-1,2,4-triazol</p>	204-205	1 spot	26	$\nu^{\text{as}}_{\text{NH}_2} = 3234;$ $\nu^{\text{s}}_{\text{NH}_2} = 3151;$ $\nu_{\text{Sk.,Py}} = 1638;$ $\nu_{\text{Sk,Tz}} = 1339;$ $\gamma_{\text{Sk,Py3-subst.}} = 698,$ 809
9	 <p>4H-4-amino-3-mercapto-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol</p>	204-206	1 spot	15	$\nu^{\text{as}}_{\text{NH}_2} = 3272;$ $\nu^{\text{s}}_{\text{NH}_2} = 3162;$ $\nu_{\text{Sk.,Py}} = 1608;$ $\nu_{\text{Sk,Tz}} = 1318;$ $\gamma_{\text{Sk.,Py4-subst.}} = 736,$ 826

Tabelul 14. Caracterizarea compuşilor (**20b-d**)

Nr. crt.	Compuşii obţinuţi	GC-MS (m/z)	¹ H-RMN	¹³ C-RMN
1	 4H-4-amino-3-mercapto-5-(2-piridil)-1,2,4-triazol	193(M ⁺ ;100%), 105(Py-C=NH ⁺ , 53%)	δ _H (CDCl ₃ , 400MHz): 14,07 (s, 1H, - NH); 8,77-7,75 (m, 1H, 5'H); 8,09-8,01 (m, 2H, 2'-H, 3'-H), 7,60-7,57 (m, 1H, 4'-H); 6,32 (s.l., 2H, -NH ₂)	δ _C (CDCl ₃ , 100MHz): 164,6 (5-C); 146,6 (3-C); 149,2 (5'-C); 137,4 (3'-C); 125,1 (4'-C); 122 (2'-C);
2	 4H-4-amino-3-mercapto-5-(3-piridil)-1,2,4-triazol	193(M ⁺ ;100%), 105(Py-C=NH ⁺ , 27%)	δ _H (CDCl ₃ , 400MHz): 14,08 (s, 1H, - NH); 9,18 (s, 1H, 6'-H); 8,74 (d, 1H, J _{4'H} , 3'H=4,9Hz, 4'- H), 8,41 (d, 1H, J _{2'H} , 3'H=7,6Hz, 2'-H); 7,60 (dd, 1H, J _{4'H} , 3'H=4,9Hz, J _{3'H} , 2'H=7,6Hz, 3'-H) 5,83 (s.l., 2H, - NH ₂)	δ _C (CDCl ₃ , 100MHz): 167,2 (5-C); 150,8 (4'-C); 148,3 (6'-C); 147,5 (3-C); 135,5 (2'-C); 123,5 (3'-C); 122,1 (1'-C)
3	 4H-4-amino-3-mercapto-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol	193(M ⁺ ;100%), 105(Py-C=NH ⁺ , 22%)	δ _H (CDCl ₃ , 400MHz): 14,18 (s, 1H, - NH); 8,77 (d, 2H, J _{3'-H} , 5'-H =5,6Hz, 3'H, 5'H); 8,04 (d, 2H, J _{2'-H} , 6'H =5,6Hz, 2'-H, 6'-H), 5,87 (s.l., 2H, -NH ₂)	δ _C (CDCl ₃ , 100MHz): 167,6 (5-C); 150,07 (3'-C, 5'-C); 147,28 (3-C); 132,8 (1'-C); 121,48 (2'-C, 6'-C)

Spectrul ¹³C-RMN al compuşilor (**20b-d**) evedentiază prezența doar a formei tautomere tionice prin semnalele δ = 164.6-167.6 ppm, corespunzatoare legaturilor exociclice C=S precum si prin semnalele δ = 14.07-14.18 ppm, corespunzatoare protonului 1-NH. (**Figurile 41-42, 49-50, 57-58** din **Anexă**)



Forme tautomere ale compușilor 20b-d

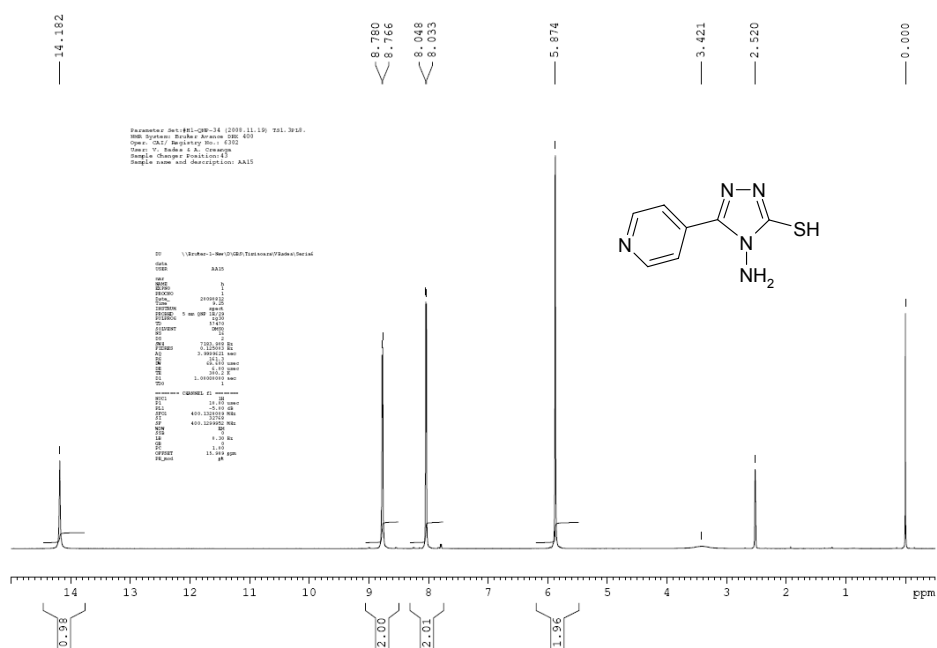


Figura 57. Spectrul ¹H-RMN al compusului (20d)

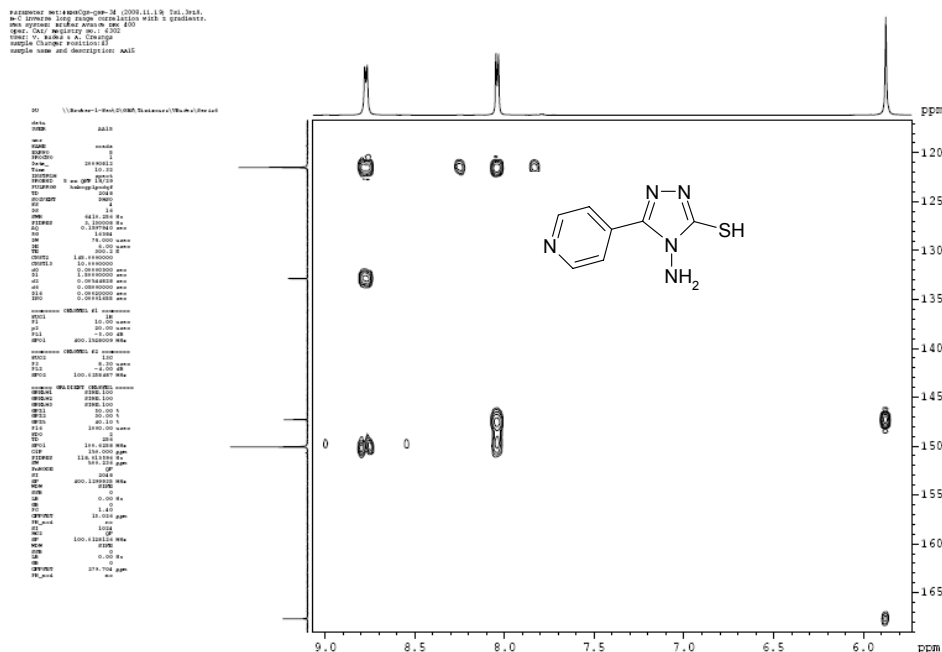


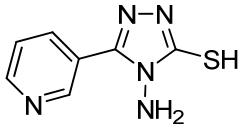
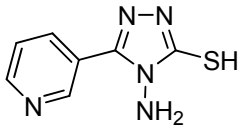
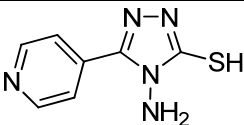
Figura 61. Spectrul 2D HMBC ¹H-¹³C al compusului (20d)

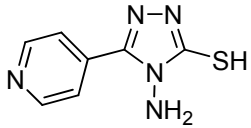
Compușii (20c) și (20d) au fost testați *in vitro* pentru activitatea lor antiproliferativă pe 3 linii celulare umane de cancer: HeLa (cervix epithelial adenocarcinoma), A431 (skin epidermoid carcinoma) și MCF7 (breast epithelial adenocarcinoma).

Activitatea citotoxică a compușilor sintetizați a fost determinată prin metoda MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] [52].

Ambii compuși au fost testați la 2 concentrații (10, 30 micromoli) pe cele 3 linii celulare umane de cancer. Datele reprezintă % de inhibiție (pentru concentrația dată cât inhibă proliferarea celulelor canceroase substanța testată; 100% se consideră condițiile în care în probă nu există substanță testată). S-au efectuat 5 măsuratori paralele, deci s-a putut calcula și eroarea (SEM: standard error of the mean). Rezultatele sunt sumarizate în tabelul 15.

Tabel 15. Activitatea antitumorală a 4*H*-4-amino-5-nicotinil-3-mercapto-1,2,4-triazolului și a 4*H*-4-amino-5-izonicotinil-3-mercapto-1,2,4-triazolului

Compus	Conc (μM)	Hela		MCF7		A431	
		Inhibition (%)	SEM	Inhibition (%)	SEM	Inhibition (%)	SEM
 4 <i>H</i> -4-amino-5-nicotinil-3-mercapto-1,2,4-triazol (20c)	10	2,77	1,93	11,02	0,78	-7,58	1,99
 4 <i>H</i> -4-amino-5-nicotinil-3-mercapto-1,2,4-triazol (20c)	30	15,11	4,00	4,29	2,60	1,20	2,87
 4 <i>H</i> -4-amino-5-izonicotinil-3-mercapto-1,2,4-triazol (20d)	10	17,98	3,29	7,35	2,58	17,01	1,86

 <p>4H-4-amino-5-izonicotinil-3-mercapto-1,2,4-triazol (20d)</p>	30	33,27	1,94	10,81	3,8	18,73	0,70
	SEM—standard error of the mean						

peste 15%

peste 20%

peste 25%

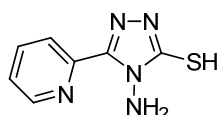
În urma testărilor biologice s-a constatat că doar 4H-4-amino-5-nicotinil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20c**) prezintă activitate citotoxică moderată asupra celulelor canceroase Cervix adenocarcinoma (Hela) (Inhibiție de 33.27% la o concentrație de 30μM). În cazul izomerului 4H-4-amino-5-izonicotinil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20d**) nu s-a observat o inhibiție substanțială a celulelor canceroase HeLa, MCF7 și A431.

II.4.3. Concluzii

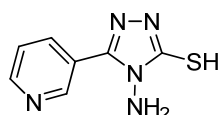
4H-4-amino-3-mercapto-5-(2-, 3-, 4-)piridil-1,2,4-triazolii (**20b-d**) au fost sintetizați pe trei căi diferite folosind ca materii prime hidrazidele acizilor picolinic, nicotinic și izonicotinic (**23b-d**).

Dintre acestea, doar metoda în care N"-acil-ditiocarbazații de potasiu (**27b-d**), formați la tratarea hidrazilor acizilor picolinic, nicotinic și izonicotinic (**23b-d**) cu sulfură de carbon și hidroxid de potasiu etanolic, au fost tratați cu cloroacetat de potasiu, apoi cu hidrat de hidrazină, în două etape, la temperatura camerei, apoi cu exces de hidrat de hidrazină la reflux, a condus, cu randamente modeste la 4H-4-amino-3-mercapto-5-(2-, 3-, 4-)piridil-1,2,4-triazolii (**20b-d**), de puritate cromatografică.

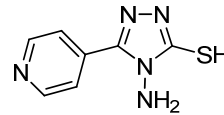
Utilizarea dianionului acidului mercaptoacetic ca grupă fugace în sinteza 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți (**20b-d**) chiar dacă a avut loc cu randamente medii, a condus la obținerea a 3 compuși cromatografic puri, dovedindu-se și în acest caz o metodă utilă de obținere, care prezintă avantajul realizării transformărilor **23b-d**→**24b-d**→**28b-d**→**26b-d**→**20b-d** într-o singură etapă de sinteză („one pot reaction”).



4H-4-amino-5-picolinil-
3-mercapto-1,2,4-triazol



4H-4-amino-5-nicotinil-
3-mercapto-1,2,4-triazol



4H-4-amino-5-izonicotinil-
3-mercapto-1,2,4-triazol

II.5. Sinteze de (noi) 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți

II.5.1. Introducere

În capitolele anterioare s-a prezentat varianta optimă de sinteză a 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți, pornind de la hidrazidele acizilor carboxilici, prin utilizarea dianionului acidului mercaptoacetic ca grupă fugace.

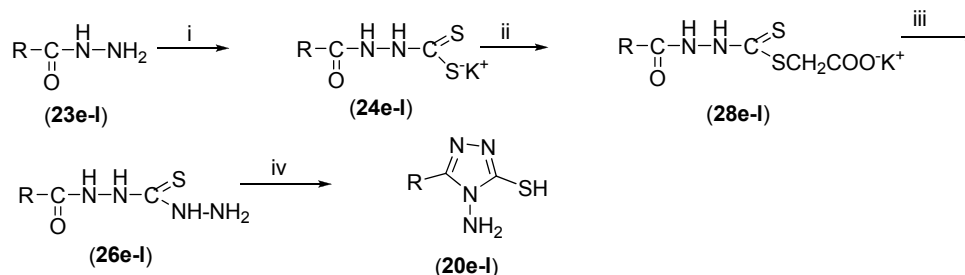
În continuare s-a urmărit extinderea gamei de astfel de compuși cu potențial efect citotoxic și (sau) de complexare a cationilor metalici:

- obținerea de (noi) 4H-4-amino-3-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazoli (**20e-i**), cu grupări -OH și -NH₂ grefate pe nucleul benzenic, compuși având posibilități mărite de complexare, și posibilitatea de formare de noi derivați funcționali (baze Schiff, baze Mannich), cu potențială activitate biologică

- obținerea de (noi) 4H-4-amino-3-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazoli-5-(fenil-alchil)-substituiți (**20j-i**), compuși cu potențiale proprietăți antibacteriene și antifungice [53]

II.5.2. Rezultate și discuții

Pentru obținerea 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți (**20e-i**) am utilizat metoda prezentată anterior: tratarea hidrazidelor corespunzătoare (**23e-i**) cu sulfură de carbon, în KOH etanolic, urmată de reacția sarurilor de K a acizilor ditiocarbazici (**24e-i**) formați intermediar, cu cloroacetat de potasiu, și ciclizarea N-aroil-S-carboxi-metil-ditiocarbazaților (**28e-i**) cu hidrat de hidrazină. (Schema 30)



i=CS₂/KOH/EtOH/t.cam; ii=ClCH₂COOK/5-10°C; iii=N₂H₄/rece; iv=a)N₂H₄.H₂O/reflux; b)HCl

R = 2-HO-C₆H₄(**20e**); R = 4-HO-C₆H₄(**20f**); R = 3,4,5-tri-HO-C₆H₂(**20g**); R = 2-NH₂-C₆H₅(**20h**);
R = 4-NH₂-C₆H₅(**20i**); R = CH₂-C₆H₅(**20j**); R = CH₂-CH₂-C₆H₅(**20k**); R = CH₂-CH₂-CH₂-Ph (**20l**);

Schema 30

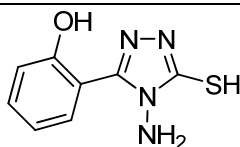
Reacția hidrazidelor cu sulfură de carbon în prezența hidroxidului de potasiu, în mediu de alcool etilic, s-a realizat fără izolarea intermediarilor N"-acil-ditiocarbazațiilor de potasiu (**24e-I**), care prin reacție cu cloroacetat de potasiu, apoi cu hidrat de hidrazină, la reflux, conduc la 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți (**20e-I**), cu randamente bune în cazul triazolilor care conțin grupările -OH, -NH₂ grefate pe nucleul benzenic în poziția para (**20f**, **20i**) și modest în cazul triazolilor care conțin grupările -OH, -NH₂ grefate pe nucleul benzenic în poziția orto (**20e**, **20h**).

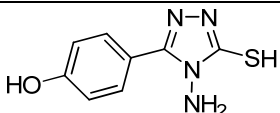
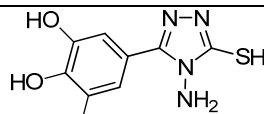
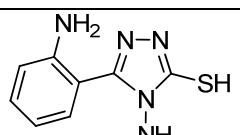
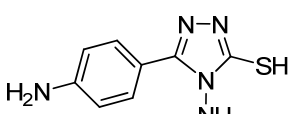
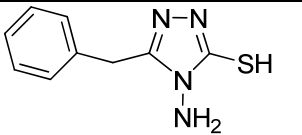
În cazul încercării obținerii compusului (**20h**), care conține gruparea -NH₂ în poziția orto (2), s-a format un amestec de triazol (**20e**) și oxadiazol (**21e**), neseparabil prin recristalizare.

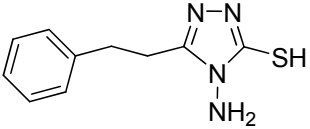
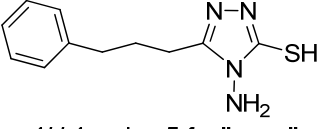
Spectrul ¹H-RMN al acestui amestec indică un raport între 4*H*-4-amino-5-(2-amino-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**1d**) și 5-(2-amino-fenil)-2-mercapto-1,3,4-oxadiazolul (**2**) de 2:1. (**Figura 82**). Spectrul GC-MS indică, de asemenea, prezența celor doi compuși. (**Figura 81**)

Compușii (**20e-I**) obținuți au fost caracterizați prin C.S.S., p.t., spectroscopie de masă, IR, ¹H-RMN și ¹³C-RMN. (Tabelul 16 și 17)

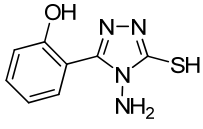
Tabelul 16. Caracterizarea compușilor (**20e-I**)

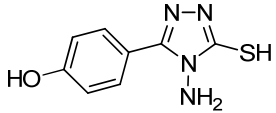
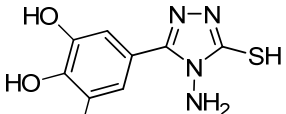
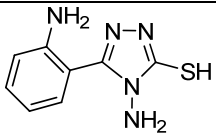
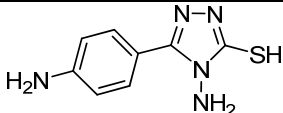
Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η%	IR (cm ⁻¹)
1	 4 <i>H</i> -4-amino-5-(2-hidroxi-fenil) 3-mercapto-1,2,4-triazol	210-213	1 spot	65	ν _{OH} =3428; ν ^{as} _{NH₂} =3294m; ν ^s _{NH₂} =3196m; ν _{Char} =3028s; ν _{C=N} =1616m; ν ν _{K,ar} =1493s; γ ν _{K,ar} =746m, 693m;

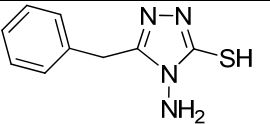
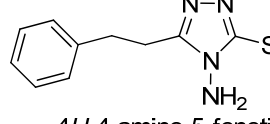
Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	$\eta\%$	IR (cm ⁻¹)
2	 <p>4H-4-amino-5-(4-hidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	260-263	1 spot	80	$\nu_{OH}=3475$; $\nu_{NH_2}^{as}=3306m$; $\nu_{NH_2}^s=3279m$; $\nu_{Char}=3017$; $\nu_{C=N}=1612m$; $\nu_{SK,ar}=1481s$; $\gamma_{SK,ar}=733m$, $697m$;
3	 <p>4H-4-amino-5-(3,4,5-trihidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	>250	1 spot	50	$\nu_{OH}=3391$; $\nu_{NH_2}^{as}=3318m$; $\nu_{NH_2}^s=3285m$; $\nu_{Char}=3017$; $\nu_{C=N}=1618m$; $\nu_{SK,ar}=1526s$; $\gamma_{SK,ar}=754m$;
4	 <p>4H-4-amino-5-(2-amino-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	153-160	2 spoturi	-	
5	 <p>4H-4-amino-5-(4-amino-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	243-247	1 spot	83	$\nu_{NH_2}^{as}=3351m$; $\nu_{NH_2}^s=3269m$; $\nu_{Char}=3017w$; $\nu_{SK,ar}=1505m$; $\gamma_{SK,ar}=751m$, $689m$;
6	 <p>4H-4-amino-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	181-184	1 spot	53	$\nu_{NH_2}^{as}=3288$; $\nu_{NH_2}^s=3239$; $\nu_{Char}=3041s$; $\nu_{CH_2}^{as}=2935m$; $\nu_{CH_2}^s=2865s$; $\nu_{C=N}=1625m$; $\nu_{SK,ar}=1495i$; $\delta_{CH_2}=1451m$; $\gamma_{sk,ar}=730i$; $694m$

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	$\eta\%$	IR (cm ⁻¹)
7	 <p>4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	166-194	1 spot	44	$\nu_{\text{NH}_2}^{\text{as}}=3309$; $\nu_{\text{NH}_2}^{\text{s}}=3243$; $\nu_{\text{CHar}}=3030\text{s}$; $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{as}}=2935\text{m}$; $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s}}=2861\text{s}$; $\nu_{\text{C=N}}=1638\text{m}$; $\nu_{\text{SK,ar}}=1484$; $\delta_{\text{CH}_2}=1454\text{m}$; $\gamma_{\text{sk,ar}}=752\text{i}$; 700m
8	 <p>4H-4-amino-5-fenil-propil-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	137-140	1 spot	56	$\nu_{\text{NH}_2}^{\text{as}}=3299$; $\nu_{\text{NH}_2}^{\text{s}}=3256$; $\nu_{\text{CHar}}=3038\text{s}$; $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{as}}=2945\text{m}$; $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s}}=2857\text{s}$; $\nu_{\text{C=N}}=1629\text{m}$; $\nu_{\text{SK,ar}}=1486$; $\delta_{\text{CH}_2}=1457\text{m}$; $\gamma_{\text{sk,ar}}=760\text{i}$; 704m

Tabelul 17. Caracterizarea compușilor (**20e-I**)

Nr. crt.	Compușii obținuți	GC-MS (m/z)	¹ H-RMN	¹³ C-RMN
1	 <p>4H-4-amino-5-(2-hidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	208(100%,M ⁺); 137 (17,52%); 120 (20,61%).	$\delta_{\text{H}}(\text{DMSO-}d_6, 200\text{MHz})$: 13,79 (s, 1H, -NH _{tr}); 10,30 (s, 1H, -OH); 7,48 (d, 1H, J=7,5 Hz, 6'-H), 7,37 (t, 1H, J=7,8 Hz, 4'-H), 7,05 (d, 1H, J=8,0 Hz, 2'-H), 6,92 (t, 1H, J=7,5 Hz, 5'-H), 5,65 (s, 2H, -NH ₂)	$\delta_{\text{C}}(\text{DMSO}d_6, 50\text{MHz})$: 164,9 (3-C); 155,9 (2'-C); 148,9 (5-C); 131,9 (4'-C); 130,6 (6'-C); 119 (5'-C); 116,2 (3'-C); 112,9 (1'-C)

2	 <p>4H-4-amino-5-(4-hidroxi-fenil) 3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	<p>208(100%,M⁺) 137 (35.10%) 119 (23.40%)</p>	<p>δ_H(DMSO-<i>d</i>6, 400MHz): 13,76 (s, 1H, -NH_{tr.}); 10,02 (s, 1H, -OH); 7,90 (d, 2H, J=8,6 Hz, 2'- H, 6'-H), 6,91(d, 2H, J= 8,6 Hz, 3'-H, 5'-H); 5,75 (s, 2H, -NH₂)</p>	<p>δ_C(DMSO<i>d</i>6, 100MHz)166, 4 (3-C); 159,4 (4'-C); 149,6 (5-C); 129,7 (2'-C, 6'-C); 116,5 (1'-C); 115,3 (3'-C, 5'-C);</p>
3	 <p>4H-4-amino-5-(3,4,5-trihidro fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>		<p>δ_H(DMSO-<i>d</i>6, 200MHz): 13,68 (s, 1H, NH_{tr.}); 9,15 (br.s, 3H, 3'- OH, 4'-OH, 5'- OH); 7,13 (s, 2H, 2'-H, 6'- H), 5,73 (s, 2H, -NH₂)</p>	<p>δ_C(DMSO- <i>d</i>6,50MHz): 166,0 (3-C); 149,1 (5-C); 145,6 (3'-C, 5'-C); 135,6 (4'-C); 115,6 (1'-C); 107,1 (2'-C, 6'-C);</p>
4	 <p>4H-4-amino-5-(2-amino-fenil)- 3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	<p>207 (100%,M⁺ triazol) 136 (17,64%); 118 (30,4%); 193 (100%, M⁺ oxadiazol); 120 (77,5%); 104 (31,25%)</p>		
5	 <p>4H-4-amino-5-(4-amino-fenil) 3-mercapto-1,2,4-triazol</p>		<p>δ_H(DMSO-<i>d</i>6, 400MHz): 13,61 (s, 1H, NH_{tr.}); 7,74 (d, 2H, J= 8,5 Hz, 2'-H, 6'- H), 6,64 (d, 2H, J=8,5 Hz, 3'-H, 5'-H); 5,71 (s, 2H, 4- NH₂),5,63(s,2 H,4'NH₂)</p>	<p>δ_C(DMSO<i>d</i>6, 100MHz) 165,9 (3-C); 150,8 (4'-C); 149,9 (5-C); 129,0 (2'-C, 6'-C); 113,0 (3'-C, 5'-C); 112,5 (1'-C)</p>

6	 <p>4H-4-amino-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>		δ_{H} (DMSO- <i>d</i> 6, 400MHz): 13,55 (s, 1H, NH); 7,33-7,22 (m, 5H, -Ph); 5,56 (s, 2H, NH ₂), 4,04 (s, 2H, -CH ₂ -)	δ_{C} (DMSO <i>d</i> 6, 100MHz): 165,93 (3-C); 151,24 (5-C); 133,35 (1'C); 128,72 (2 x 2'C); 128,35 (2 x 3'C); 126,66 (4'C); 30,09 (-CH ₂ -)
7	 <p>4H-4-amino-5-fenetil-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>		δ_{H} (DMSO- <i>d</i> 6, 400MHz): 13,41 (s, 1H, SH); 7,28-7,17 (m, 5H, -Ph); 5,58 (s, 2H, NH ₂), 2,96-2,85 (m, 4H, -CH ₂ -CH ₂ -)	δ_{C} (CDCl ₃ , 100MHz): 165,71 (3-C); 151,31 (5-C); 140,27 (1'C); 128,24 (2 x 3'C); 128,12 (2 x 2'C); 126,06 (4'C); 31,09 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -); 26,04 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -)

Spectrul ¹³C-RMN a compusilor (**20e-g,i-k**) evidentiaza prezența doar a formei tautomerice (C=S) prin semnalele $\delta = 164.91-166.4$ ppm, corespunzătoare legăturilor exociclice C=S precum și prin semnalele $\delta = 13.41-13.79$ ppm, corespunzătoare protonului ¹N-H. (**Figurile 68-69, 72-73, 79-80, 89-90, 97-98, 105-106**)

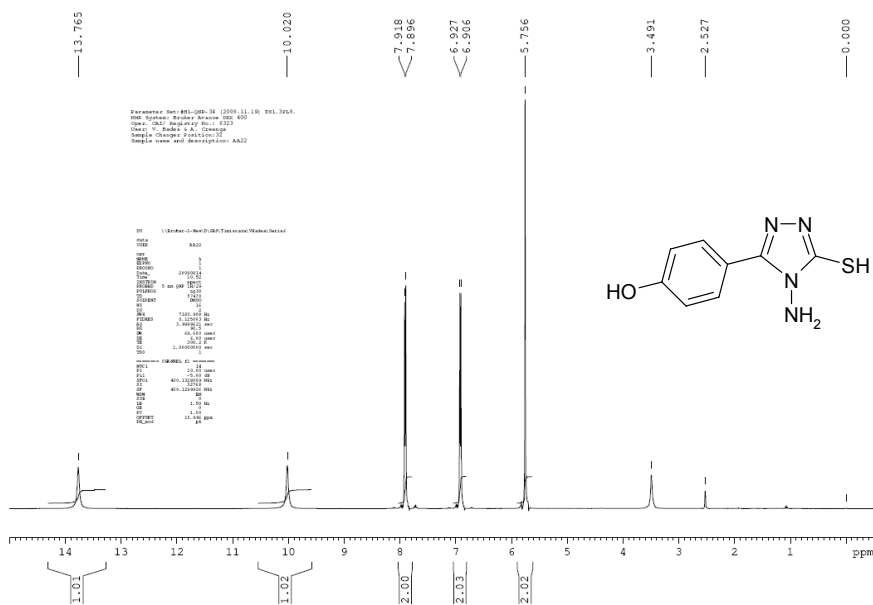
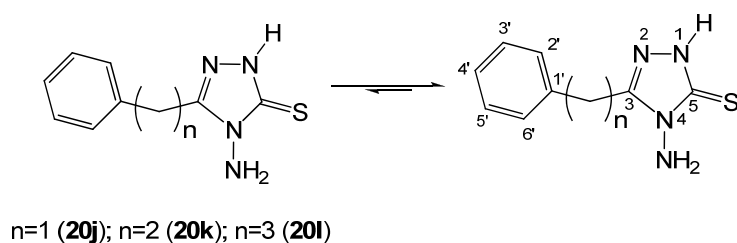
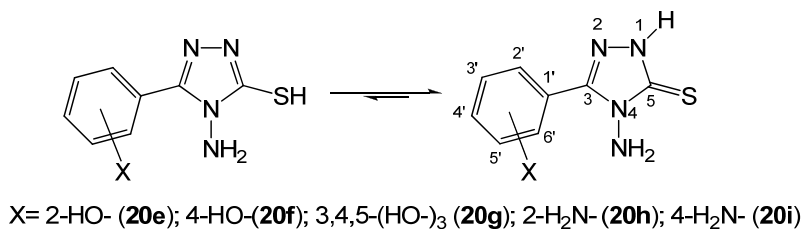


Figura 72. Spectrul ¹H-RMN al compusului (**20f**)

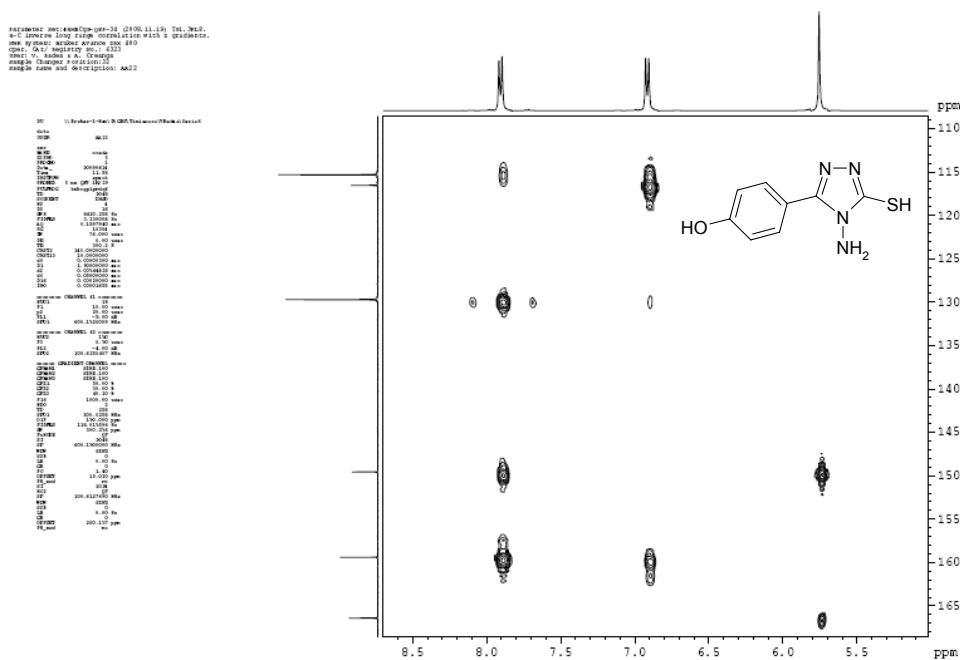


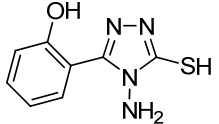

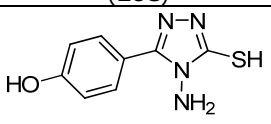
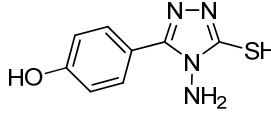
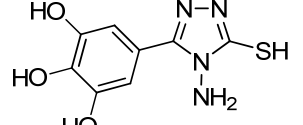
Figura 76. Spectrul 2D HMBC ^1H - ^{13}C al compusului (20f)

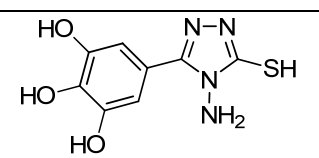
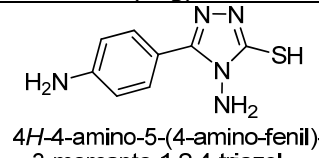
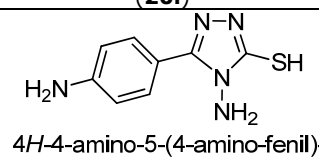
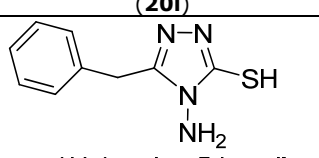
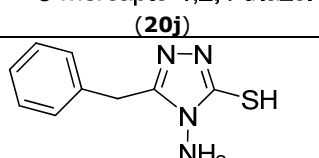
Compușii (20e-g, 20i, 20k-l) au fost testați *in vitro* pentru activitatea lor antiproliferativă pe 3 linii celulare umane de cancer: HeLa (cervix epithelial adenocarcinoma), A431 (skin epidermoid carcinoma) și MCF7 (breast epithelial adenocarcinoma).

Activitatea citotoxică a compușilor sintetizați a fost determinată prin metoda MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] [52].

Ambii compuși au fost testați la 2 concentrații (10, 30 micromoli) pe cele 3 linii celulare umane de cancer. Datele reprezintă % de inhibiție (pentru concentrația dată cât inhibă proliferarea celulelor canceroase substanța testată; 100% se consideră condițiile în care în probă nu există substanță testată). S-au efectuat 5 măsuratori paralele, deci s-a putut calcula și eroarea (SEM: standard error of the mean). Rezultatele sunt summarize în tabelul 18.

Tabel 18. Activitatea antitumorală a compușilor (**20e-g**, **20i**, **20j-k**)

Compus	Conc (μ M)	Hela		MCF7		A431	
		Inhibition (%)	SEM	Inhibition (%)	SEM	Inhibition (%)	SEM
 4H-4-amino-5-(2-hidroxi-fenil)- 3-mercapto-1,2,4-triazol (20e)	10	21,42	1,55	9,37	1,86	21,37	1,24
 4H-4-amino-5-(2-hidroxi-fenil)- 3-mercapto-1,2,4-triazol (20e)	30	37,87	1,27	12,97	1,01	4,68	5,05
 4H-4-amino-5-(4-hidroxi-fenil)- 3-mercapto-1,2,4-triazol (20f)	10	16,96	2,38	5,79	1,95	-3,50	1,25
 4H-4-amino-5-(4-hidroxi-fenil)- 3-mercapto-1,2,4-triazol (20f)	30	38,24	2,57	1,30	1,52	12,03	2,04
 4H-4-amino-5-(3,4,5-trihidroxi- fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (20g)	10	1,92	1,94	12,72	2,51	12,12	1,24

Compus	Conc (μ M)	Hela		MCF7		A431	
		Inhibition (%)	SEM	Inhibition (%)	SEM	Inhibition (%)	SEM
 4 <i>H</i> -4-amino-5-(3,4,5-trihidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (20g)	30	5,87	2,82	54,30	1,38	15,51	3,83
 4 <i>H</i> -4-amino-5-(4-amino-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (20i)	10	15,60	1,61	-1,02	4,82	1,31	5,36
 4 <i>H</i> -4-amino-5-(4-amino-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (20i)	30	3,52	4,90	-8,73	4,57	3,08	5,87
 4 <i>H</i> -4-amino-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazol (20j)	10	9,42	4,74	-0,67	1,40	5,79	3,89
 4 <i>H</i> -4-amino-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazol (20j)	30	7,94	3,33	3,39	3,92	11,24	4,04

Compus	Conc (μM)	Hela		MCF7		A431	
		Inhibition (%)	SEM	Inhibition (%)	SEM	Inhibition (%)	SEM
 4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (20k)	10	11,75	2,07	3,30	1,34	14,08	4,37
 4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (20k)	30	34,31	3,37	19,25	1,56	3,16	2,92

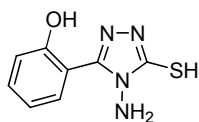
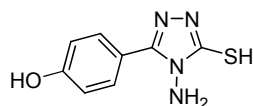
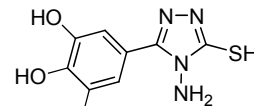
SEM—standard error of the mean

peste 15%
peste 20%
peste 25%

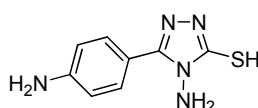
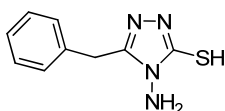
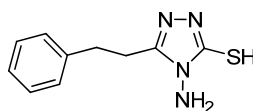
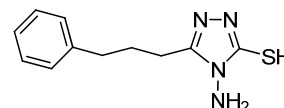
Cel mai puternic efect citotoxic l-a prezentat compusul (**20g**), care la o concentrație de 30μM a redus creșterea celulelor MCF7cu 54,3%. De asemenea compușii (**20e**, **20f**, **20k**) au prezentat o acțiune antiproliferativă moderată asupra liniei celulare HeLa (37,87%, 38,24% și respectiv 34,31%)

II.5.3. Concluzii

Au fost obtinuti, prin noua metodă, într-o singură etapă de sinteză, 7 compuși cromatografic puri: 4H-4-amino-5-(2-hidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20e**), 4H-4-amino-5-(4-hidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20f**), 4H-4-amino-5-(3,4,5-trihidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20g**), 4H-4-amino-5-(4-amino-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20i**), 4H-4-amino-5-(benzil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20j**), 4H-4-amino-5-(fenetil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20k**) și 4H-4-amino-5-(fenil-propil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20l**).

4H-4-amino-5-(2-hidroxi-fenil)
3-mercapto-1,2,4-triazol4H-4-amino-5-(4-hidroxi-fenil)
3-mercapto-1,2,4-triazol

4H-4-amino-5-(3,4,5-trihidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol

4H-4-amino-5-(4-amino-fenil)
3-mercapto-1,2,4-triazol4H-4-amino-5-benzil-
3-mercapto-1,2,4-triazol4H-4-amino-5-fenetil-
3-mercapto-1,2,4-triazol4H-4-amino-5-fenil-propil-
3-mercapto-1,2,4-triazol

Compușii (**20e-l**) au fost sintetizați cu randamente cuprinse între 44-83% fiind caracterizați prin C.S.S., p.t., spectroscopie de masă, IR, $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$.

Dintre aceștia doar la încercarea de obținere a triazolului (**20h**), având grefată gruparea amino în poziția 2 a nucleului benzenic, s-a obținut un amestec de 2 compuși, care au fost identificați (prin GC-MS și spectroscopie RMN) ca fiind 5-(2-amino-fenil)-3-mercapto-1,3,4-oxadiazol și 4H-4-amino-3-mercapto-5-(2-amino-fenil)-1,2,4-triazol, neșeparabil prin recristalizare.

II.6. Obținerea și caracterizarea 4H-4-amino-3-mercapto-5-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-triazolului și a 1,n-bis-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)alcanilor

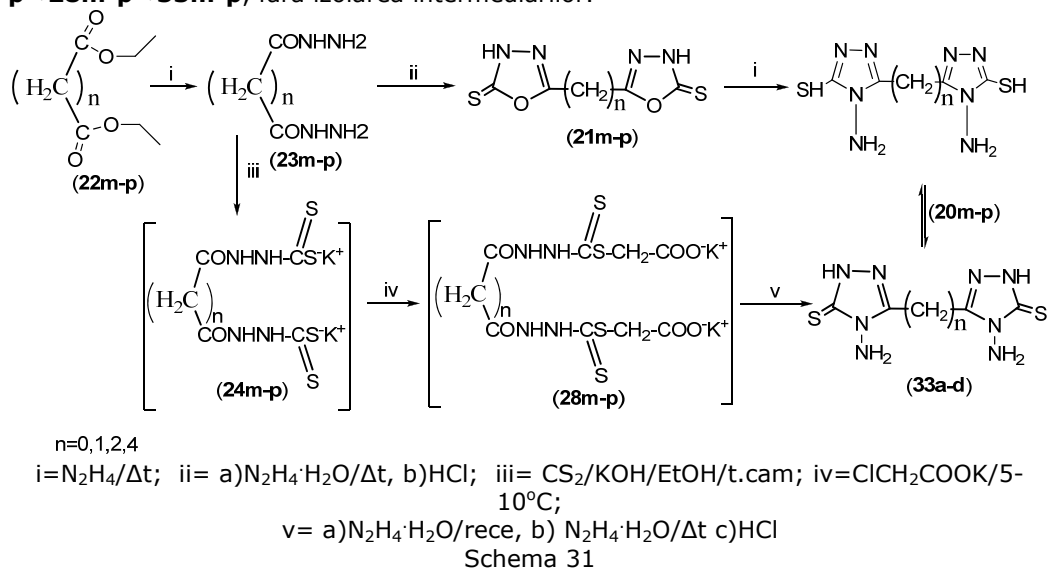
II.6.1. Introducere

1,n-bis-(3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-alcanii (sau 5,5'-bis-1,2,4-triazolil-3-tionele) (**33a-d**) sunt agenți cu acțiune antivoal, (utilizați la fabricarea materialelor fotosensibile) [54], antibacteriană și antihelmintică [55].

Variantele posibile de sinteză ale 1,n-bis-(3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-alcanilor (**33a-d**) sunt (Schema 31):

- hidrazinoliza bis-oxadiazolil-alcanilor (**21m-p**) (obținuți din 1-n-bis-hidrazidele **23m-p**)

- transformarea 1-n-bis-hidrazidelor (**23m-p**) prin succesiunea de reacții **24m-p** → **28m-p** → **33m-p**, fără izolarea intermediarilor.



Deoarece lucrările anterioare au arătat că dintre cele două metode, tratarea hidrazidelor (**23**) cu sulfură de carbon, în KOH etanolic, apoi cu cloroacetat de potasiu, urmată de reacția cu hidrat de hidrazină a bis-S-carboxi-metil-ditiocarbaților formați intermediar(**28**), prezintă avantaje în privința randamentelor globale, duratei reacției, numărului de etape, precum și purității produșilor de reacție, s-a optat pentru varianta utilizării dianionului acidului mercaptoacetic ca grupă fugace și în sinteza 1,n-bis-(3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-alcanilor (**33a-d**)

II.6.2. Rezultate și discuții

Hidrazidele acizilor oxalic, malonic succinic și adipic (**23m-p**), au fost obținute prin hidrazinoliza esterilor etilici ai acizilor corespunzători (**22m-p**), conform indicațiilor din literatură [56], și caracterizate prin C.S.S., p.t. și spectroscopie IR (Tabelul 19)

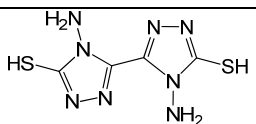
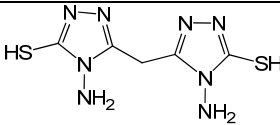
Tabel 19. Caracterizarea compușilor (**23m-p**)

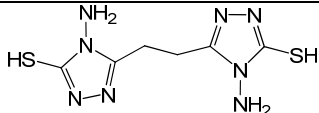
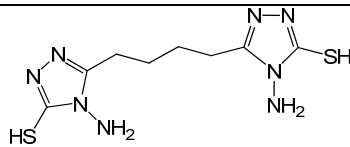
Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η%	IR (cm ⁻¹)
1	$\begin{array}{c} CO-NH-NH_2 \\ \\ CO-NH-NH_2 \\ \text{hidrazida acidului oxalic} \end{array}$	>250 241 [57a]	1 spot	82	3286, 3195, 1650, 1612, 1504, 748

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η%	IR (cm ⁻¹)
2	$\begin{array}{c} \text{CO-NH-NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CO-NH-NH}_2 \end{array}$ hidrazida acidului malonic	152-157 154 [57b]	1 spot	79	3300, 3035, 1626; 1076 ; 1122 ; 1504
3	$\begin{array}{c} \text{CO-NH-NH}_2 \\ \\ (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{CO-NH-NH}_2 \end{array}$ hidrazida acidului succinic	166-171 p.t.=167 [57c]	1 spot	84	3289 ; 3195 ; 1540; 509
4	$\begin{array}{c} \text{CO-NH-NH}_2 \\ \\ (\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{CO-NH-NH}_2 \end{array}$ hidrazida acidului adipic	182-187 180-182 [58]	1 spot	87	3200, 3311, 3181, 3047, 2925; 1636 ; 2862 ; 1536

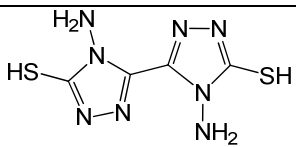
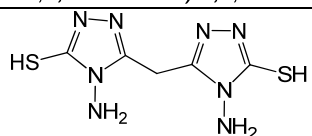
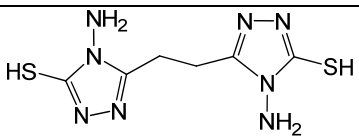
Reacția hidrazilor acizilor oxalic, malonic, succinic și adipic (**23m-p**) cu sulfură de carbon, în prezența hidroxidului de potasiu, în mediu de alcool etilic, s-a realizat fără izolarea sarurilor de potasiu ale acizilor bis-ditiocarbazici (**24m-p**). La tratarea acestora cu cloroacetat de potasiu s-au format sărurile de potasiu a bis-S-carboxi-metil-ditiocarbazaților corespunzători (**28m-p**), care la tratare cu hidrat de hidrazină pe baie de gheață s-au format, apoi la reflux, au condus la 1,n-bis-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-alcanii (**33a-d**) cu randamente modeste (cuprinse între 12-60%) (Schema 31), compuși caracterizați prin C.S.S., p.t., spectroscopie IR, ¹H-RMN și ¹³C-RMN. (Tabelul 20 și 21)

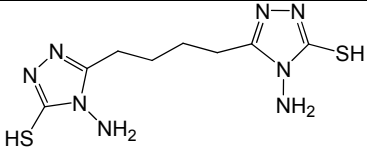
Tabelul 20. Caracterizarea compusilor (**33a-d**)

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t. (°C)	C.S.S.	η %	IR (cm ⁻¹)
1	 4-amino-3-mercapto-5-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-triazol	>250	1 spot	33	v ^{as} _{NH₂} =3423, v ^s _{NH₂} =3330; v _{Char} =3026; v _{C=N} =1590;
2	 1,1-bis-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-metan	>250	1 spot	12	v ^{as} _{NH₂} =3448; v ^s _{NH₂} =3291; v _{Char} =3026; v _{C=N} =1611; v _{CH₂} =2924

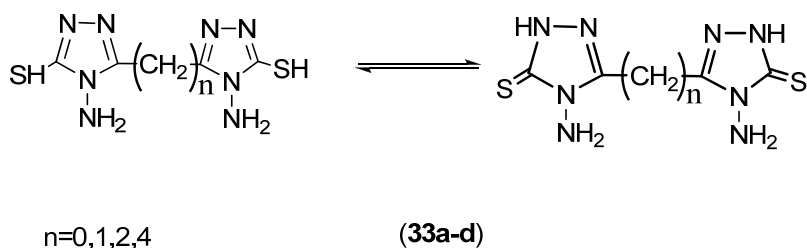
Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t. (°C)	C.S.S.	η %	IR (cm ⁻¹)
3	 1,2-bis-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-etan	>250	1 spot	12	$\nu_{\text{NH}_2}^{\text{as}}=3423$, $\nu_{\text{NH}_2}^{\text{s}}=3287$; $\nu_{\text{Char}}=3044$; $\nu_{\text{C=N}}=1615$; $\nu_{\text{CH}_2}=2941$
4	 1,4-bis-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-butan	>250	1 spot	60	$\nu_{\text{NH}_2}^{\text{as}}=3437$; $\nu_{\text{NH}_2}^{\text{s}}=3284$; $\nu_{\text{Char}}=3044$; $\nu_{\text{C=N}}=1615$; $\nu_{\text{CH}_2}=2951$

Tabel 21. Caracterizarea compusilor (**33a-d**)

Nr. crt.	Compușii obținuți	¹ H-RMN	¹³ C-RMN
1	 4-amino-3-mercapto-5-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-triazol	δ_{H} (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): 11,96 (s, 2H, NH); 5,92 (s, 4H, NH ₂)	δ_{C} (DMSO- <i>d</i> ₆ , 100MHz): 167,07 (C=S); 139,30 (C=N);
2	 1,1-bis-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-metan	δ_{H} (DMSO- <i>d</i> ₆ , 200MHz): 13,39 (s, 1H, NH); 5,51 (s, 2H, -NH ₂) 4,14 (s, 2H, -CH ₂ -);	δ_{C} (DMSO- <i>d</i> ₆ , 50MHz): 166,19 (C=S); 147,15 (C=N); 21,50 (-CH ₂ -)
3	 1,2-bis-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-etan	δ_{H} (DMSO- <i>d</i> ₆ , 200MHz): 13,33 (s, 1H, NH); 5,54 (s, 2H, -NH ₂); 3,07 (s, 2H, -CH ₂ -)	δ_{C} (DMSO- <i>d</i> ₆ , 50MHz): 165,86 (C=S); 150,68 (C=N); 20,79 (-CH ₂ -)

4	 <p>1,4-bis-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-butan</p>	δ_H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400MHz): 13,25 (s, 2H, NH); 5,51 (s, 4H, NH ₂); 2,60-2,67 (m, 2H, Tz-CH ₂ -CH ₂ -); 1,54-1,70 (m, 2H, Tz-CH ₂ -CH ₂ -)	δ_C (DMSO- <i>d</i> ₆ , 100MHz): 165,63 (C=S); 151,89 (C=N); 24,97 (Tz-CH ₂ -CH ₂ -); 23,68 (Tz-CH ₂ -CH ₂ -);
---	--	---	---

Spectrul ¹³C-RMN a compusilor (**33a-d**) evidențiază prezența doar a formei tautomere tionice (C=S) prin semnalele $\delta = 165.63-167.07$ ppm, corespunzătoare legaturilor exociclice C=S precum și prin semnalele $\delta = 11.96-13.30$ ppm, corespunzătoare protonului ¹N-H, (1,*n*-bis-(1*H*-4-amino-1,2,4-triazol-3-il-5-tiono)-alcanii). (**Figurile 114-115, 120-121, 123-124, 126-127**)



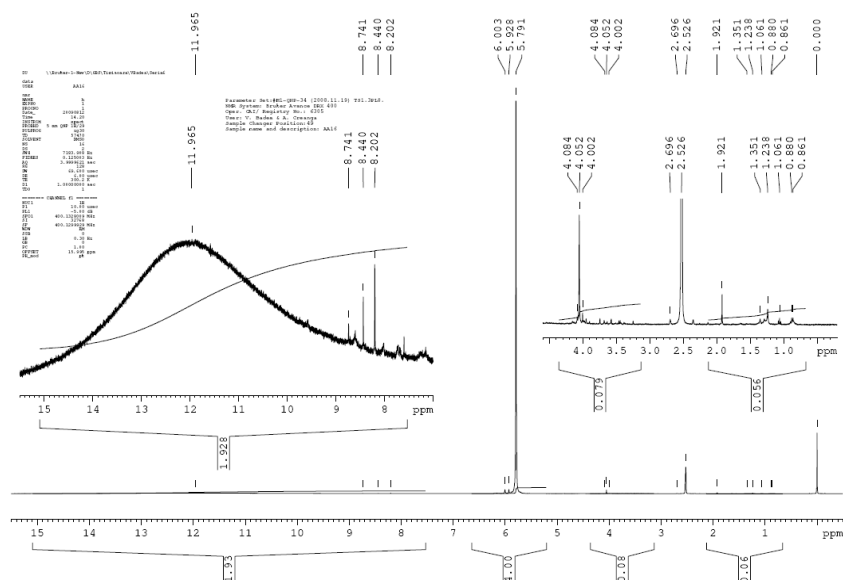


Figura 114. Spectrul $^1\text{H-RMN}$ al compusului **(33a)**

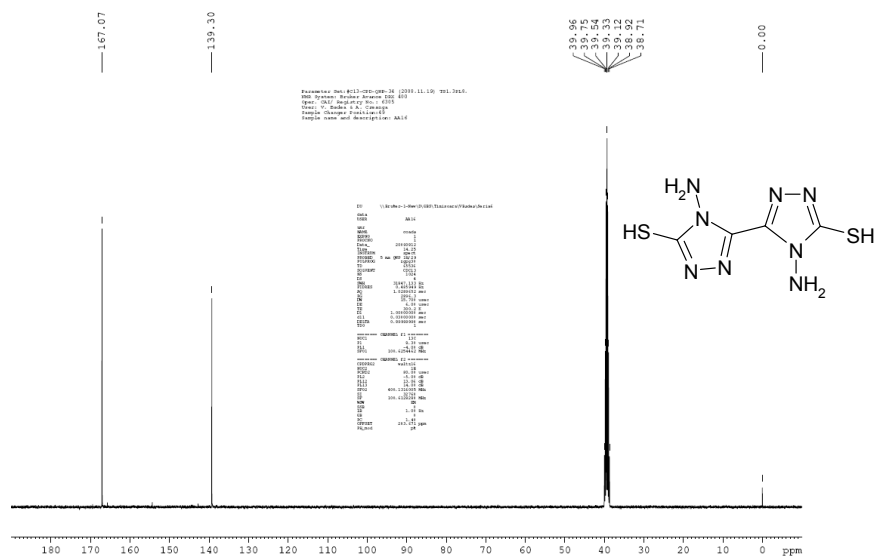
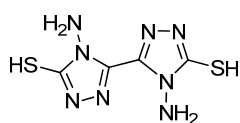


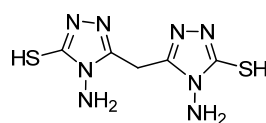
Figura 115. Spectrul $^{13}\text{C-RMN}$ al compusului **(33a)**

II.6.3. Concluzii

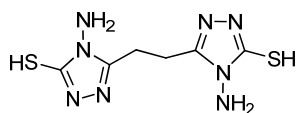
Patru compusi, 4*H*-4-amino-3-mercapto-5-(4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-triazol (**33a**), 1,1-bis-(4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)metan (**33b**) 1,2-bis-(4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)etan (**33c**) și 1,4-bis-(4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)butan (**33d**) au fost sintetizați și caracterizați corespunzător. Spectrul ¹³C-RMN a compușilor (**33a-d**) evidențiază prezența doar a formei tautomere tionice (C=S).



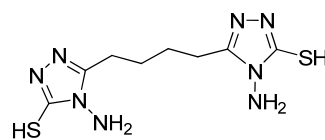
4-amino-3-mercapto-5-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-triazol



1,1-bis-(4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)metan



1,2-bis-(4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)etan



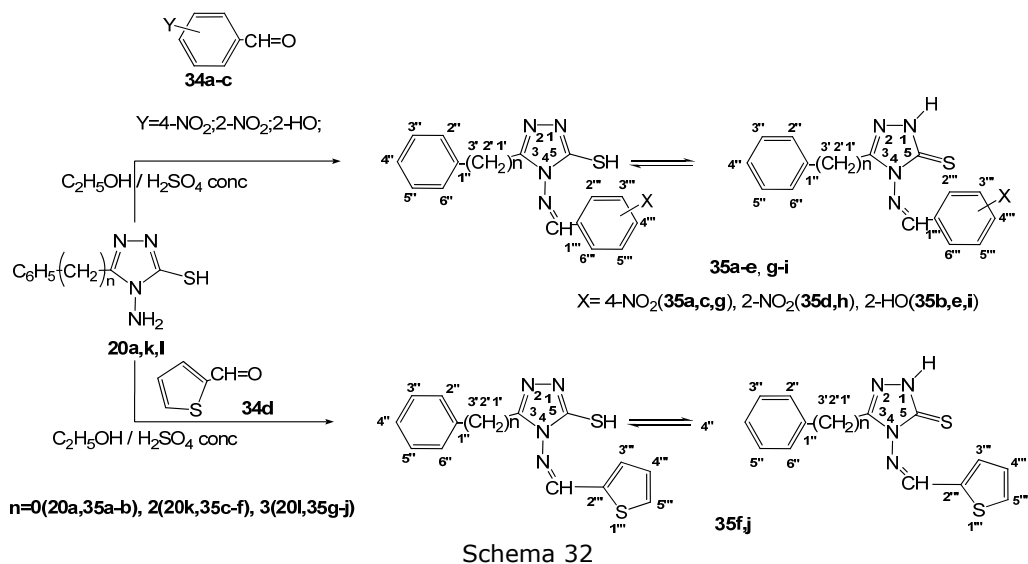
1,4-bis-(4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)butan

II.7. Baze Schiff derivate din 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-(fenil-alkil)-substituiți

II.7.1. Introducere

Pentru sinteza bazelor Schiff derivate din 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți (**20**), literatura indică reacția acestora cu compuși carbonilici în diverse condiții: alcool etilic în prezența acidului acetic [59], alcool etilic în prezența acidului sulfuric [60], alcool etilic în prezența unui exces de acid sulfuric conc. [61], alcool etilic în prezența HCl dil., la pH=5-6, [62] alcool etilic în prezența piperidinei [63].

În urma unor încercări preliminare am optat pentru varianta obținerii bazelor Schiff din 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-fenilalkil-substituiți (**20a,k,l**) și benzaldehide substituite (**34a-c**) în mediu de alcool etilic, în prezența unui exces de acid sulfuric conc. (Schema32)



II.7.2. Rezultate și discuții

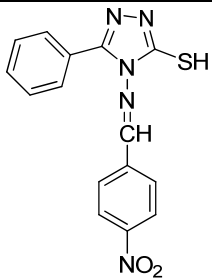
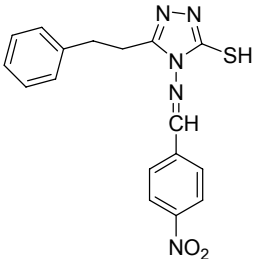
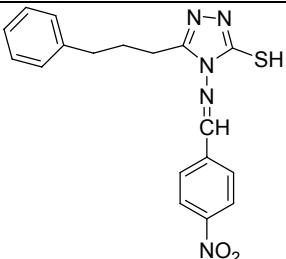
Pentru obținerea azometinelor (**35a-j**) derivate din 4H-4-amino-5-(fenilalchil)-3-mercapto-1,2,4-triazoli (**20a,k,l**) s-a optat pentru metoda care utilizează un exces de H_2SO_4 conc., care realizează deplasarea echilibrului de reacție spre dreapta.

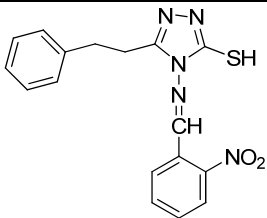
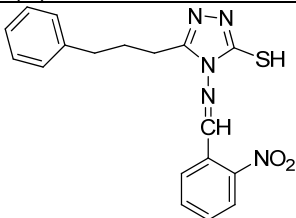
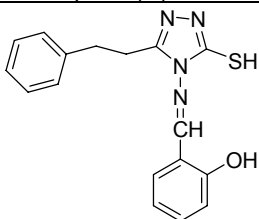
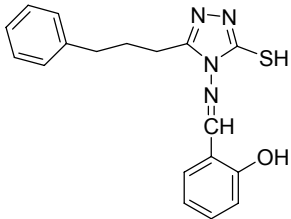
Compușii (**35a-j**) au fost caracterizați prin punct de topire, cromatografie în strat subțire, spectroscopie IR. (Tabel 22)

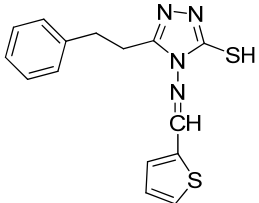
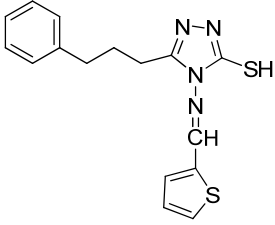
Tabelul 22. Caracterizarea compușilor (**35a-j**)

Nr. crt	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η %	IR (cm^{-1})
1	<p>4H-4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	226-228	1 spot	40	$\nu^{\text{asoc}}_{\text{OH}} = 3108i,$ $\nu_{\text{CarH}} = 3030m, 2991m$ $\nu_{\text{C=N}} = 1622i, 1600i;$ $\nu_{\text{Sk}} = 1561m, 1541m,$ $1505i, 1483i$ $\nu_{\text{C-O}} = 1153m;$ $\gamma_{\text{Skar}} = 7620i,$ $700m, 670i.$

Baze Schiff derivate din 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5 substituiți - II.7. 117

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η %	IR (cm ⁻¹)
2	 <p>4H-4-(4-nitrobenziliden-amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	225-227	1 spot	99	$\nu_{\text{CarH}} = 3113\text{m};$ $\nu_{\text{Sk ar}} = 1540\text{s}, 1504\text{s};$ $\nu^{\text{as}}_{\text{NO}_2} = 1520\text{m};$ $\nu^{\text{s}}_{\text{NO}_2} = 1348\text{i};$ $\gamma_{\text{Sk ar}} = 845\text{m}, 748\text{s}, 681\text{m}.$
3	 <p>4H-4-(4-nitro-benziliden-amino)-5-fenetil-3-mercapto-4H-1,2,4-triazol</p>	185-188	1 spot	57	$\nu_{\text{CHar}} = 3060\text{m};$ $\nu^{\text{as}}_{\text{CH}_2} = 2945\text{m};$ $\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_2} = 2895;$ $\nu_{\text{C=N}} = 1654;$ $\nu_{\text{SK, ar}} = 1578;$ $\nu^{\text{as}}_{\text{NO}_2} = 1515\text{i};$ $\delta_{\text{CH}_2} = 1455\text{m};$ $\nu^{\text{s}}_{\text{NO}_2} = 1346\text{i};$ $\gamma_{\text{sk, ar}} = 844\text{i}; 742;$ 690m
4	 <p>4H-(4-nitro-benziliden-amino)-5-(3-fenilpropil)-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	180-184	1 spot	55	$\nu_{\text{CHar}} = 3104; 3059\text{m};$ $\nu^{\text{as}}_{\text{CH}_2} = 2949\text{m};$ $\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_2} = 2857;$ $\nu_{\text{C=N}} = 1654;$ $\nu_{\text{SK, ar}} = 1578;$ $\nu^{\text{as}}_{\text{NO}_2} = 1521\text{i};$ $\delta_{\text{CH}_2} = 1495\text{m};$ $\nu^{\text{s}}_{\text{NO}_2} = 1343\text{i};$ $\gamma_{\text{sk, ar}} = 845\text{i}; 747; 700$

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η %	IR (cm ⁻¹)
5	 <p>4H-4-(2-nitro-benziliden-amino)-5-fenetil-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	214-217	1spot	36	$\nu_{\text{CHar}}=3144\text{m};$ $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{as}}=2935\text{m};$ $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s}}=2857;$ $\nu_{\text{C=N}}=1638;$ $\nu_{\text{SK,ar}}=1571;$ $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{as}}=1484\text{i};$ $\delta_{\text{CH}_2}=1450\text{m};$ $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{s}}=1344\text{m};$ $\gamma_{\text{sk,ar}}=752; 700\text{m}$
6	 <p>4H-4-(2-nitro-benziliden-amino)-5-(3-fenilpropil)-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	113-116	1 spot	8	$\nu_{\text{CHar}}=3104;3060\text{m};$ $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{as}}=2945\text{m};$ $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s}}=2857;$ $\nu_{\text{C=N}}=1605;$ $\nu_{\text{SK,ar}}=1570;$ $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{as}}=1524\text{i};$ $\delta_{\text{CH}_2}=1438\text{m};$ $\nu_{\text{NO}_2}^{\text{s}}=1345\text{i};$ $\gamma_{\text{sk,ar}}=743; 699\text{m}$
7	 <p>4H-4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-5-fenetil-3-mercapto-1,2,4-triazol</p>	189-191	1 spot	10	$\nu_{\text{OH}}^{\text{s}}=3448\text{i};$ $\nu_{\text{CHar}}=3102;$ $3064\text{s}; \nu_{\text{CH}_2}^{\text{as}}=2935$ $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s}}=2868\text{m};$ $\nu_{\text{C=N}}=1619;1602\text{m};$ $\nu_{\text{SK,ar}}=1508\text{m};$ $\delta_{\text{CH}_2}=1452\text{m};$ $\gamma_{\text{sk,ar}}=756\text{m}; 695\text{m};$
8		141-144	1 spot	95	$\nu_{\text{OH}}^{\text{s}}=3447\text{i};$ $\nu_{\text{CHar}}=3112;$ $3076\text{s}; \nu_{\text{CH}_2}^{\text{as}}=2942$ $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s}}=2864\text{m};$ $\nu_{\text{C=N}}=1617;1604\text{m};$ $\nu_{\text{SK,ar}}=1592\text{m};$ $\delta_{\text{CH}_2}=1449\text{m};$ $\gamma_{\text{sk,ar}}=765;756;$

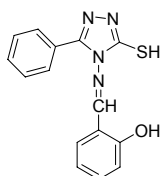
Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η %	IR (cm ⁻¹)
	4 <i>H</i> -4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-5-(3-fenilpropil)-3-mercapto-1,2,4-triazol				667m;
9	 4 <i>H</i> -4-(2-tienil-metilen-amino)-5-fenetil-3-mercapto-1,2,4-triazol	160-162	1 spot	25	$\nu_{\text{CHar}}=3103; 3060\text{s};$ $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{as}}=2949\text{m};$ $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s}}=2755\text{m};$ $\nu_{\text{C=N}}=1592\text{m};$ $\nu_{\text{SK,ar}}=1500\text{ m};$ $\delta_{\text{CH}_2} = 1429\text{m};$ $\gamma_{\text{sk,thiophene}}=838\text{m};$ $\gamma_{\text{sk,ar}} = 710\text{m};697\text{m};$
10	 4 <i>H</i> -4-(2-tienil-metilen-amino)-5-(3-fenilpropil)-3-mercapto-1,2,4-triazol	122-124	1 spot	65	$\nu_{\text{CHar}}=3107; 3064\text{s};$ $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{as}}=2950\text{m};$ $\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s}}=2857\text{m};$ $\nu_{\text{C=N}}=1597\text{m};$ $\nu_{\text{SK,ar}}=1501\text{ m};$ $\delta_{\text{CH}_2} = 1435\text{m};$ $\gamma_{\text{sk,thiophene}}=828\text{m};$ $\gamma_{\text{sk,ar}} = 748\text{m};698\text{m};$

III.7.3. Concluzii

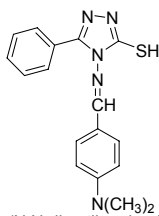
Au fost sintetizate și caracterizate un număr de 10 baze Schiff derivate din 4*H*-4-amino-5-(fenilalchil)-3-mercapto-1,2,4-triazoli și benzaldehide substituite, în mediu de alcool etilic, în prezența unui exces de acid sulfuric conc., unele dintre ele fiind compuși noi.

Compușii (**35a-j**) au fost caracterizați prin punct de topire, cromatografie în strat subțire, spectroscopie IR.

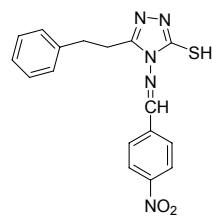
Puritatea compușilor a fost bună în toate cazurile, iar randamentul este cuprins între 8 și 95%.



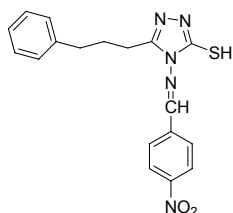
4H-4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-
5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol



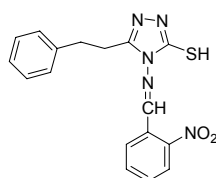
4H-4-(N,N-dimetil-amino-benziliden-
amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol



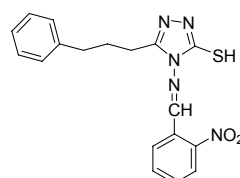
4H-4-(4-nitro-benziliden-amino)-
5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol



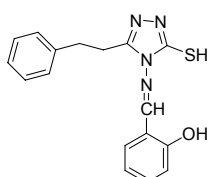
4H-4-(4-nitro-benziliden-amino)-
5-(3-fenilpropil)-3-mercapto-1,2,4-triazol



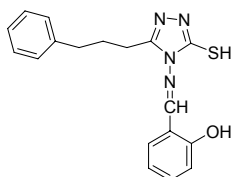
4H-4-(2-nitro-benziliden-amino)-
5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol



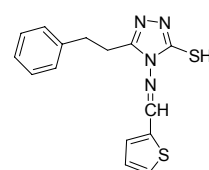
4H-4-(2-nitro-benziliden-amino)-
5-(3-fenil-propil)-3-mercapto-1,2,4-triazol



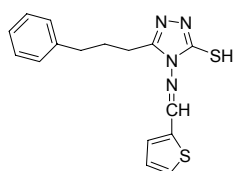
4H-4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-
5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol



4H-4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-
5-(3-fenil-propil)-3-mercapto-1,2,4-triazol



4H-4-(2-tienil-metilen-amino)-
5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol



4H-4-(2-tienil-metilen-amino)-
5-(3-fenilpropil)-3-mercapto-1,2,4-triazol

III. PARTE EXPERIMENTALĂ

Partea experimentală cuprinde:

- prezentarea tehnicilor analitice utilizate pentru determinarea purității compușilor (punct de topire, cromatografie în strat subțire) și pentru caracterizarea acestora (spectroscopie RMN, IR, GC-MS și UV-VIS)
- descrierea rețetelor de sinteză și a metodei MMT (utilizată la testarea biologică a compușilor din punct de vedere citotoxic și anti-tumoral)
- caracterizarea compușilor obținuți prin p.t., spectroscopie RMN, IR, GC-MS (conform spectrelor prezentate în Anexă)

III.1. Tehnici analitice

Solvenții: Reactivii utilizați au fost produși comerciali (Merck, Fluka) utilizați ca atare

RMN: Spectrele de rezonanță magnetică (^1H -RMN și ^{13}C -RMN) s-au înregistrat la un spectrometru Bruker AC200, Bruker Avance III 400 sau Bruker Avance DRX400 la 25°C în CDCl_3 sau $\text{DMSO}-d_6$, folosind ca referință TMS. Valorile deplasărilor chimice (δ) se exprimă în ppm, iar constantele de cuplare (J) se exprimă în Hz. Abrevierile utilizate pentru multiplitatea semnalelor sunt : s (singlet), d (doublet), t (triplet), c (cuartet) și m (multiplet).

IR: Spectrele de IR s-au realizat la un spectrofotometru FT-IR Jasco 410. Probele s-au preparat în pastilă de KBr. Urmărirea reacțiilor prin FT-IR s-a realizat în cuve termostatate, cu geamuri de siliciu, având grosimea 0,137mm la spectrofotometrul FT-IR Jasco 410 cu o rezoluție de 1cm^{-1} .

GC-MS: Spectrele de masă GC-MS au fost realizate la un aparat Agilent G1701DA, care operează cu 70eV, folosind metanol ca solvent purtător. Fragmentele detectate se exprimă în m/e (intensitate relativă).

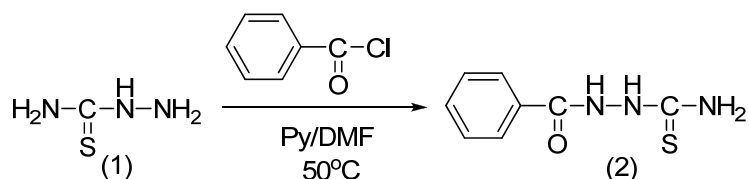
UV-VIS: Spectrele electronice au fost înregistrate cu spectrofotometru Specord "M40" Carl Zeiss Jena și cu spectrofotometru Jasco V-530

Cromatografia: Cromatografia în strat subțire (CSS) pentru urmărirea desfășurării reacțiilor și determinarea purității compușilor s-a efectuat pe plăci de silicagel Merck 60F₂₅₄, folosind ca eluent benzen:acetat de etil=1:1(volum). Detectarea compușilor s-a realizat prin expunerea plăcii la o lampă de UV (λ -254 nm) și au fost revelați cu vapori de I_2 .

Punctele de topire: Punctele de topire au fost determinate cu un aparat Bötius PHMK (Veb Analytik Dresden)

III.2. Studiul reacției de formare a 1*H*-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor, prin ciclizarea produșilor rezultați la acilarea tiosemicarbazidei

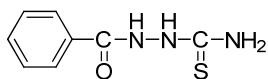
Sinteza 1-benzoil-tiosemicarbazidei (2) (Monobenzoilarea tiosemicarbazidei)



Mod de lucru:

La o suspensie de 0,02 mol tiosemicarbazidă și 0,024 mol piridină în 10 mL N,N-dimetilformamidă se picură la temperatura camerei 0,021 mol clorură de benzoil. După terminarea reacției exoterme, soluția formată se menține 30 minute la ~50°C, se răcește la temperatura camerei și se toarnă într-un amestec rece de 5 mL HCl conc și 50 mL apă. După filtrare și uscare se obțin 1,92 g produs brut. Cromatografia în strat subțire indică prezența impurităților. Produsul brut se recrystalizează din alcool metilic.

1-benzoil-tiosemicarbazida (2)



Caracterizarea produsului (2) (C₈H₉N₃OS, M= 192)

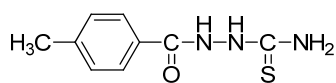
Pulbere albă (η=32%)

P.t. 191-194°C (CH₃OH)

IR (KBr, cm⁻¹): 3542, 3418, 3240; 3275, 1684, 1605,

1086, 704

1-(4-Toluoil)-tiosemicarbazida (12)

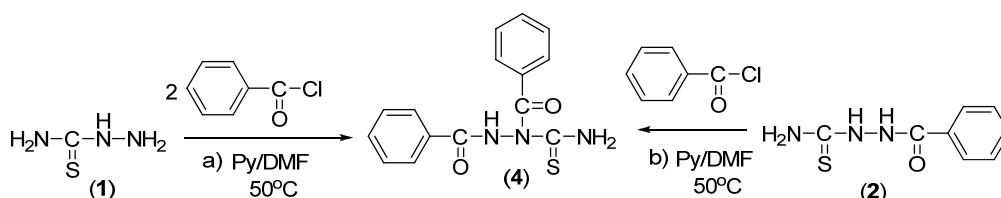


Caracterizarea produsului (12) (C₉H₁₁N₃OS, M= 209)

Pulbere albă (η=71%)

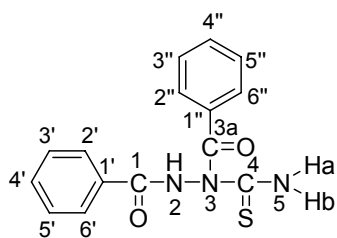
P.t. 210-214°C (CH₃OH)

IR (KBr, cm⁻¹): 3542, 3380, 3275; 3190, 1678, 1620, 841

Sinteza 1,2-dibenzoil-tiosemicarbazidei (4) (Dibenzoilarea tiosemicarbazidei)

Mod de lucru:

a) La o suspensie de 0,05 mol tiosemicarbazidă și 0,11 mol piridină în 50 mL N,N-dimetilformamidă se picură la temperatura camerei 0,105 mol clorură de benzoil. După terminarea reacției exoterme, soluția formată se menține 30 minute la $\sim 50^\circ\text{C}$, se răcește la temperatura camerei și se precipită la $0-5^\circ\text{C}$, în 25 mL HCl conc / 250 mL apă. Se obțin 4,6 g ($\eta = 31\%$) amestec de dibenzoil-tiosemicarbazide din care, după două recristalizări din acetonitril se obțin 3,3g ($\eta = 22\%$) 1,2-dibenzoil-tiosemicarbazidă.

b) La o soluție de 0,02 mol 1-benzoiltiosemicarbazidă și 0,024 mol piridină în 10 mL N,N-dimetilformamidă se picură la temperatura camerei 0,021 mol clorură de benzoil. După terminarea reacției exoterme, soluția formată se menține 30 minute la $\sim 50^\circ\text{C}$, se răcește și se precipită la $0-5^\circ\text{C}$ în 5mL HCl conc / 50 mL apă. Se obțin 4,73 g ($\eta = 79\%$) amestec de dibenzoil-tiosemicarbazide, care se recristalizează din acetonitril. Produsul obținut este 1,2-dibenzoil-tiosemicarbazida, identic cu cel separat la dibenzoilarea tiosemicarbazidei.

1,2-dibenzoil-tiosemicarbazida (4)


Caracterizarea produsului (4) ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, $M = 299$)

Pulbere alba ($\eta = 22\%$)

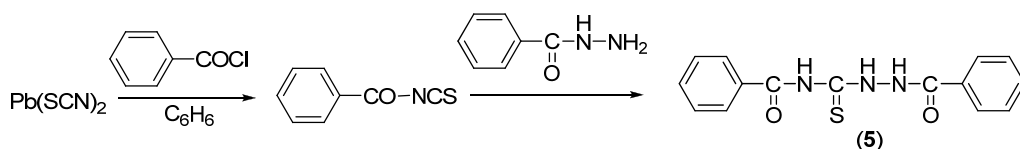
P.t.: $159-161^\circ\text{C}$ (CH_3CN)

IR (KBr, cm^{-1}): 3125s, 2915, 1672i, 1535i, 1314i, 706m, 686m

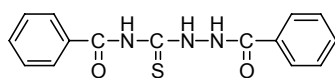
$^1\text{H-RMN}$ δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 11,37 (s, 1H, 2-N-H), 9,84 (s, 1H, 5-N-Ha), 9,53 (s, 1H, 5-N-Hb), 7,70 (d, 4H, $J = 7,86\text{Hz}$, 2'-H, 6'-H, 2''-H, 6''-H), 7,53 (t, 1H, $J = 7,33\text{Hz}$, 4''-H); 7,47-7,38 (m, 5-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 3''-H, 5''-H)

$^{13}\text{C-RMN}$ δ_{C} ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz): 183,8 (4-C); 172,1 (3a-C); 165,1 (1-C); 134,8 (1''-C); 132,0 (4''-C); 131,7 (1'-C); 131,1 (4'-C); 128,3 (3''-C, 5''-C); 127,6 (3'-C, 5'-C), 127,5 (2'-C, 6'-C); 127,4 (2''-C, 6''-C)

$^{15}\text{N-RMN}$ δ_{N} ($\text{DMSO}-d_6$, 40 MHz): 143,8 (2-N); 128,8 (5-N);

Sinteza 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazidei (5)**Mod de lucru:**

La o suspensie de 0,06 moli $\text{Pb}(\text{SCN})_2$ în 50 mL benzen, se adaugă 0,05 moli clorură de benzoil, se refluxează 30 minute apoi se filtrează. La filtratul benzenic care conține benzoilizotiocianat, se adaugă 0,04 moli benzoil-hidrazină, când are loc precipitarea în masă cu formarea unui produs galben, care se mai menține la reflux 1,5 h. Suspensia albă formată se filtrează și se obțin 8 g 1,4-dibenzoiltiosemicarbazidă brută (**5**) ($\eta=67\%$). Prin recristalizare din EtOH abs. se obțin 6 g produs cromatografic pur ($\eta_{\text{recristalizare}}=76\%$).

1,4-dibenzoil-tiosemicarbazida (5)

Caracterizarea produsului (**5**) ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, $M=299$)

Pulbere albă ($\eta=67\%$)

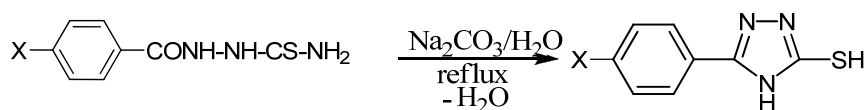
P.t. 179-180°C (EtOH)

IR(Kbr, cm^{-1}): 3270m, 1666i, 1529i, 1451i, 1428i, 1242m, 1420m, 695m

$^1\text{H-RMN}$ δ_{H} (DMSO-d_6 , 400MHz): 12,44 (s, 1H, 3-N-H), 11,79 (s, 1H, 5-N-H), 11,16 (s, 1H, 2-N-H), 8,01 (d, 2H, $J=7,31\text{Hz}$, 2''-H, 6''-H), 7,96 (d, 2H, $J=7,16\text{Hz}$, 2'-H, 6'-H); 7,67(t, 1H, $J=7,41\text{Hz}$, 4''-H), 7,62(t, 1H, $J=7,34\text{Hz}$, 4'-H), 7,33 (t, 4H, $J=7,33\text{Hz}$, 3'-H, 5'-H, 3''-H, 5''-H)

$^{13}\text{C-RMN}$ δ_{C} (DMSO-d_6 , 100MHz): 180,4 (4-C); 164,5 (1-C); 133,1 (4''-C); 132,0 (4'-C); 131,8 (1'-C, 1''-C); 128,6 (2''-C, 6''-C); 128,4 (3''-C, 5''-C); 128,3 (3'-C, 5'-C); 127,6 (2'-C, 6'-C),

$^{15}\text{N-RMN}$ δ_{N} (DMSO-d_6 , 40MHz): 153,5(5-N); 144,4 (3-N); 135,4 (2-N);

Sinteze de 5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazoli-4-substituiți

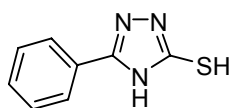
X= H; X= CH_3 ;

Mod de lucru:

La o soluție apoasă de Na_2CO_3 5%, se adaugă sub agitare 0,08 moli 1-acil-tiosemicarbazidă. Soluția formată se menține la reflux 2,5 ore, apoi se filtrează la cald,

cu cărbune activ, iar filtratul se acidulează cu HCl conc. până la pH~1. Suspensia formată se filtrează iar produsul brut se supune uscării lente. Prin recristalizare din apă se obține produsul pur cromatografic.

4H-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (3)



Caracterizarea produsului (3) (C₈H₇N₃S, M= 177)

Pulbere alba (η= 43%)

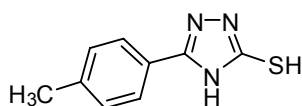
P.t. 242-247°C (H₂O)

IR(Kbr, cm⁻¹): 3450m; 3421m; 1630; 1610; 1563; 1289; 1080; 776;

¹H-NMR δ_H (DMSO-d₆, 200 MHz): 13,87 (s, 1H, SH); 13,70 (s, 1H, NH); 7,47-7,95 (m, 5H, -Ph);

¹³C-RMN δ_C (DMSO-d₆, 100MHz): 172,20 (C=S); 155,41 (C=N); 135,84 (1'-C); 134,33 (4'-C); 130,86 (3'-C, 5'-C); 130,65 (2'-C, 6'-C);

4H-5-(4-metil-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (13)



Caracterizarea produsului (13) (C₉H₉N₃S, M= 191)

Pulbere alba (η=86%)

P.t. 283-286°C (H₂O)

IR(Kbr, cm⁻¹): 3077m; 2928m; 2896; 1683; 1606; 1541; 1281; 1094; 830;

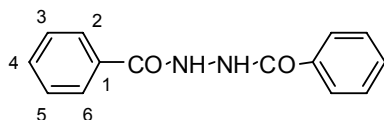
Cromatografia în strat subțire indică prezența unui singur spot.

Ciclizarea produsului de reacție brut rezultat la dibenzoilarea tiosemicarbazidei

La o soluție apoasă de Na₂CO₃ 5% se adaugă 0,003 mol dibenzoiltiosemicarbazidă brută (amestec 4,5). Suspensia galbenă formată se încălzește 150 minute la reflux, apoi se răcește și se filtrează. Se obțin cristale albe (η=75%), cu p.t.=242-243°C. Spectrul IR și RMN indică 1,2-dibenzoil-hidrazină(8)

Din filtratul alcalin, prin acidulare cu HCl conc la pH~1 se obține cu randament de 21 % 4H-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol, cu caracteristici identice cu ale celui preparat prin ciclizarea 1-benzoiltiosemicarbazidei.

1,2-dibenzoil-hidrazina (8)



Caracterizarea produsului (8) (C₁₄H₁₂N₂O₂, M= 240)

Pulbere albă (η=75%)

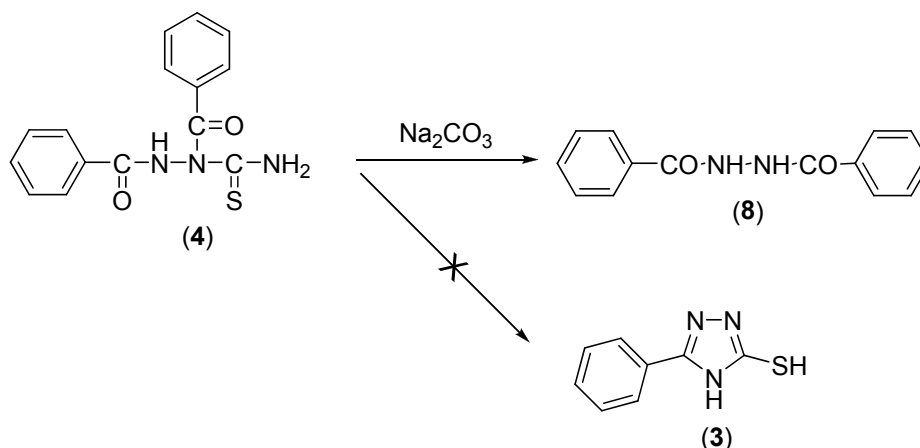
P.t. 242-243°C

IR(Kbr, cm⁻¹):1671; 1631; 1602; 1557; 1285; 1155; 719

δ_H (DMSO- d_6 , 200 MHz): 10,49 (s, 2H, NH); 8,13-7,98 (m, 4H, 2x2H, 2x6H); 7,58-7,43 (m, 6H, 2x3H, 2x4H, 2x5H)

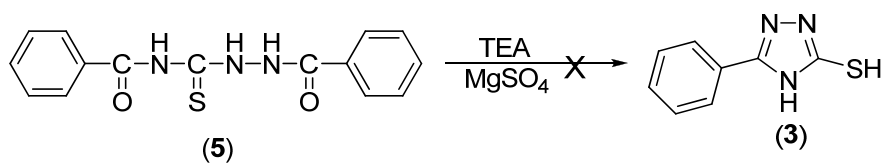
δ_C (DMSO- d_6 , 50 MHz): 165,9 (C=O); 132,6 (1-C); 131,6 (4-C); 128,2 (3-C, 5-C); 127,5 (2-C, 6-C)

Încercări de ciclizare ale benzoiltiosemicarbazidelor (2,4,5)



Mod de lucru:

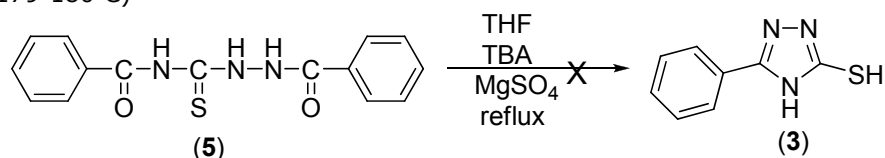
La o soluție de Na_2CO_3 5%, se adaugă $3,34 \cdot 10^{-4}$ moli 1,2-dibenzoiltiosemicarbazida (4), iar amestecul se supune agitarii timp de 5 zile cu formarea unei suspensii galbene. Suspensia se filtrează, se spala cu apa și se obține 1,2-dibenzoil-hidrazina. (CSS indică un spot, p.t.=242-243°C)



Mod de lucru:

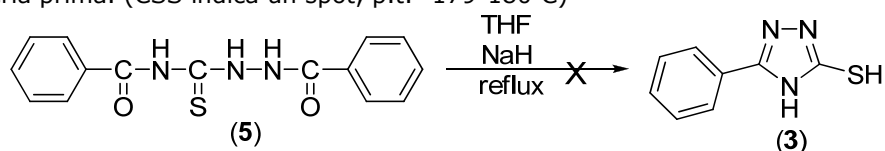
$1,67 \cdot 10^{-3}$ moli 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazida (5) se dizolvă în 5 mL trietilamină, cu adăugarea a 100 mg MgSO_4 , formându-se o suspensie galbenă. După câteva ore de perfectare la temperatura camerei, suspensia se evaporă la sec, reziduii se dizolvă în 10 mL CH_3COOH , se filtrează iar filtratul se precipită în apă. Precipitatul obținut prin filtrare

prezintă caracteristici identice cu cele ale materiei prime. (CSS indică un spot, p.t.=179-180°C)



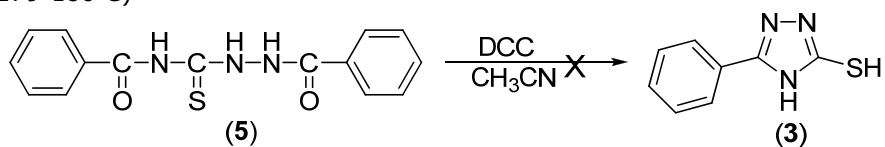
Mod de lucru:

La o soluție de $1,67 \times 10^{-3}$ moli 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazidă (5) în 8 mL tetrahidrofuran se adaugă 1,2 mL tri-n-butilamină și 100 mg MgSO_4 , formându-se o soluție galbenă care se menține la reflux 5 ore. Cromatografia în strat subțire indică materia prima. (CSS indică un spot, p.t.=179-180°C)



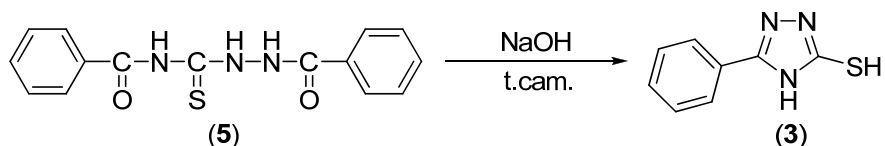
Mod de lucru:

La o soluție de $1,67 \times 10^{-3}$ moli 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazida (5) în 8 mL THF se adaugă 0,002 moli NaH, soluția formată menținându-se la reflux 5 ore. Cromatografia în strat subțire indica faptul ca materia prima nu a reactionat. (CSS indică un spot, p.t.=179-180°C)



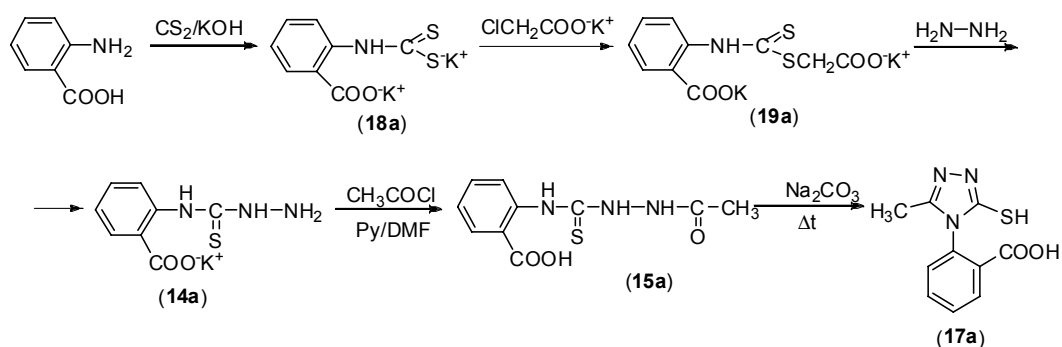
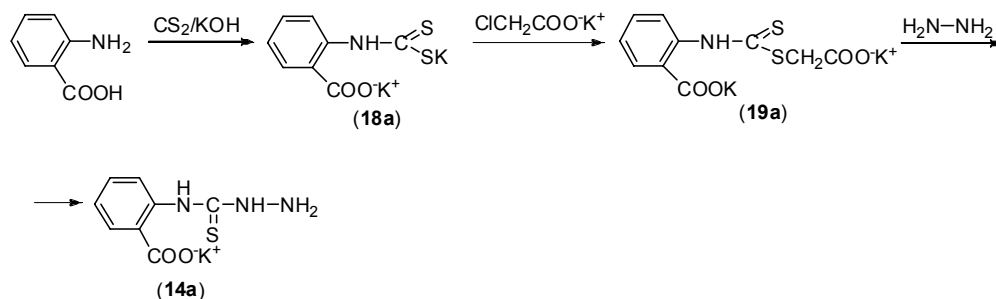
Mod de lucru:

La o soluție de $1,7 \times 10^{-4}$ moli 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazida (5) în 3 mL acetonitril se picură o soluție de diciohexilcarbodiimida în acetonitril ($1,9 \times 10^{-4}$ moli DCC / 3 mL acetonitril). După 48 ore la temperatura camerei cromatografia în strat subțire indică materia primă. (CSS indică un spot, p.t.=179-180°C)



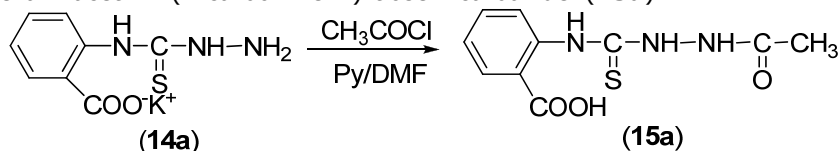
Mod de lucru:

La o soluție NaOH 5% se adaugă 1,12 moli 1,4-dibenzoil-tiosemicarbazida (**5**) cu formarea unei suspensii albe. A doua zi se obține o soluție incoloră care se filtrează cu cărbune activ, se acidulează cu HCl conc. la pH~1 și se obține 4*H*-3-fenil-5 mercapto-1,2,4-triazolul. (CSS indică un spot, p.t.=179-180°C)

III.3. Încercări preliminare de sinteză ale 4*H*-4-(2-carboxi-fenil)-3-mercapto-5-metil-1,2,4-triazolului (17a**)****a) Sinteza 4-(2-carboxi-fenil)-tiosemicarbazidei (**14a**)****Mod de lucru:**

Se dizolvă la temperatura camerei 0,1 moli acid antranilic într-o soluție KOH(0.2 moli) în etanol-apă (1:1). Se picură, pe baie de gheață, 0,105 moli sulfură de carbon; soluția formată se lasă la perfectare timp de 15 minute, apoi se adaugă, cu mentinerea temperaturii între 5-10°C, 0,1 moli ClCH₂COOK (în 5 mL apă). După 45 minute, se adaugă pe baie de gheață, 0,3 moli hidrat de hidrazină. După 1 oră, se formează o suspensie crem, care se distilă la vid, și se obține un precipitat crem (~ 0,1 moli 4-(2-carboxi-fenil)-tiosemicarbazidă (**14a**) cu un spot cromatografic.

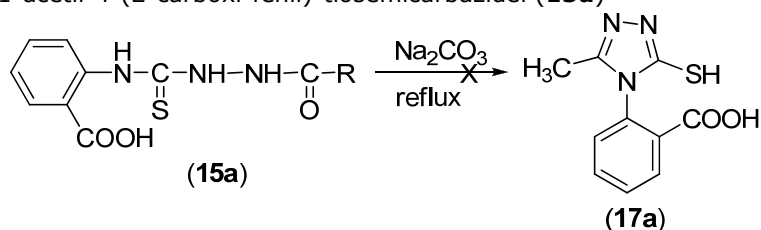
b) Sinteza 1-acetil-4-(2-carboxi-fenil)-tiosemicarbazidei (**15a**)



Mod de lucru:

La o suspensie de 0,083 moli 4-(2-carboxi-fenil)-tiosemicarbazidă (**14a**) în 50 mL N,N-dimetilformamidă se adaugă 0,2 moli piridină. Se picură la temperatura camerei 0,087 mol clorură de acetil. După terminarea reacției exoterme, soluția formată se menține 30 minute la ~50°C, se răcește la temperatura camerei și se toarnă într-un amestec rece de 10mL HCl conc și 100 mL apă. După filtrare și uscare se obțin 0,47 g produs brut (1-acetil-4-(2-caboxi-fenil)-tiosemicarbazidă **15a**). (CSS indică prezența unui spot)

c) Ciclizarea 1-acetil-4-(2-carboxi-fenil)-tiosemicarbazidei (**15a**)

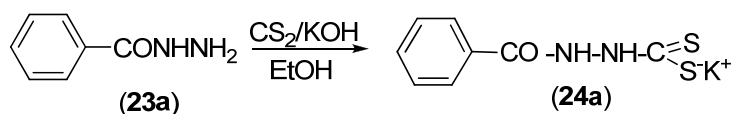


Mod de lucru:

La 10 mL soluție Na₂CO₃ 5%, se adaugă 1,86·10⁻³ moli 1-acetil-4-(2-carboxi-fenil)-tiosemicarbazidă (**15a**), iar suspensia albă se aduce la reflux, cu formarea unei suspensii portocalii. La adăugarea a 3 mL soluție NaOH 10%, suspensia se transformă într-o soluție maro, care apoi se filtrează la cald cu cărbune activ, iar filtratul se aduce la pH ~1 cu o soluție de HCl conc. Se formează un precipitat alb, care după aproximativ 30 minute se dizolvă. Soluția tulbură se evaporă la sec, și se obține un precipitat alb. Cromatografia în strat subțire evidențiază un amestec format din 3 spoturi, neseparabil.

III.4. Studiul reacției de formare a 4H-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor.

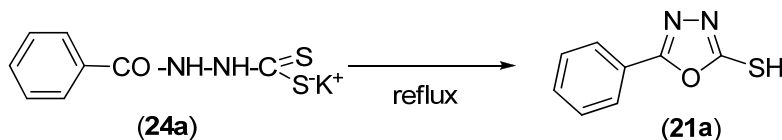
Reacția benzoilhidrazinei (**23a**) cu sulfură de carbon cu formarea 2-benzoil-ditiocarbazatului de potasiu (**24a**)



Mod de lucru:

La o soluție de 0,03 moli KOH/20 mL EtOH se adaugă sub agitare 0,02 moli benzoilhidrazină (**23a**), formându-se o soluție portocalie. La această soluție, se adaugă la temperatura camerei (baie apă), 0,03 moli CS₂, lăsând reacția la perfectare timp de 2 ore. După ~ 5min apare un precipitat galben, care se separă prin filtrare. CSS indică 1 spot în start. În celelalte sinteze nu s-a mai separat 2-benzoil-ditiocarbazatul de potasiu (**24a**).

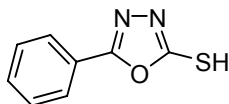
Obținerea 5-fenil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazolului (21a) prin ciclizarea 2-benzoil-ditiocarbazatului de potasiu (24a)



Mod de lucru:

Soluția apoasă a ditiocarbazatului de potasiu (**24a**) se menține la reflux timp de 4 ore, apoi se răcește la temperatura camerei, se aduce la pH~1, cu HCl conc, iar produsul se separă prin filtrare.

5-fenil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazol (21a)



Caracterizarea produsului (**21a**) (C₈H₆N₂OS, M= 178)

Pulbere alba obținută cu un randament de 80%

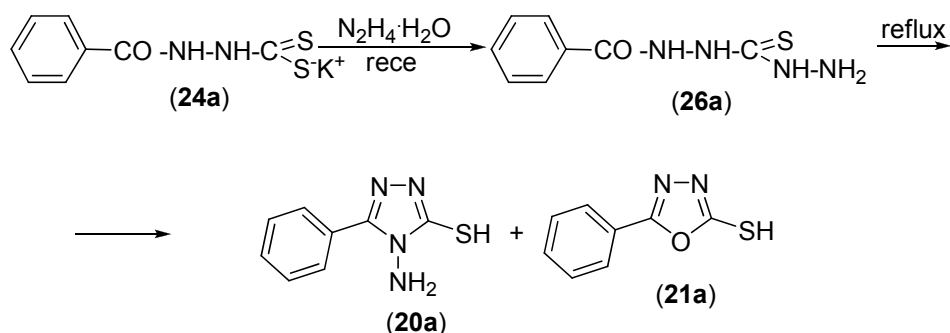
P.t. 210-212°C

IR(Kbr, cm⁻¹): 3433s; 2951s; 1611m; 1501i; 969m; 696m;

¹H-NMR δ_H (DMSO-d₆, 200 MHz): 14,50 (s, 1H, NH); 8,06-7,54 (m, 5H, -Ph);

Studiul reacției de formare a 4H-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor - III.4. 131

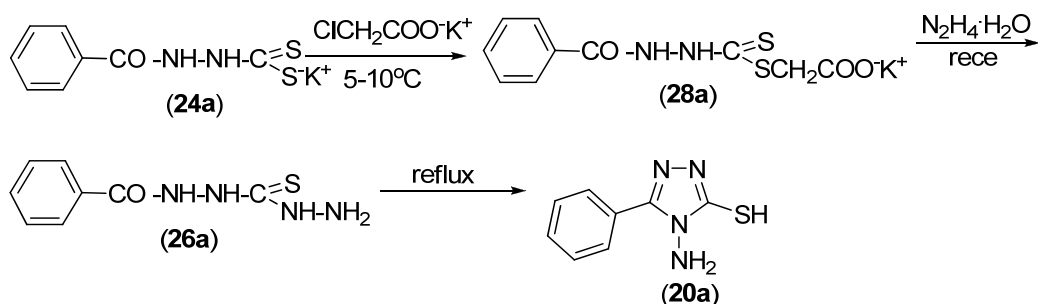
$^{13}\text{C-RMN } \delta_{\text{C}}$ (DMSO- d_6 , 50MHz): 177,62 (C=S); 160,7 (C=N); 132,09 (4'-C); 129,29 (3'-C, 5'-C); 125,99 (2'-C, 6'-C); 122,53 (1'-C)



Mod de lucru:

La soluția apoasă a ditiocarbazatului de potasiu (**24a**) (0,02 moli) se adaugă 0,04 moli hidrat de hidrazină, cu formarea unei soluții portocalii ce se lasă la perfectare peste noapte. Amestecul de reacție se concentrează la $\frac{1}{2}$ din volumul de reacție, se adaugă încă adaugă 0,04 moli hidrat de hidrazină, și se menține la reflux 4 ore. Soluția se răcește la temperatura camerei, se aduce la $\text{pH} \sim 1$, cu HCl conc, iar produsul se separă prin filtrare. Se obțin 2,88 g produs brut, amestec de doi compuși, neseparabili prin recristalizare.

Obținerea 4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (20a) din 2-benzoil-ditiocarbazat de potasiu (24a), folosind ca grupă fugace dianionul acidului mercaptoacetic

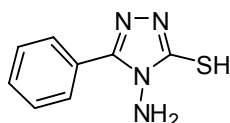


Mod de lucru:

La soluția apoasă a ditiocarbazatului de potasiu (**24a**) (0.02 moli) se adaugă, cu menținerea temperaturii între $5-10^\circ\text{C}$, 0,02 moli ClCH_2COOK în 15 mL apă. După 45 minute, se aduga la temperatura camerei 0,04 moli hidrat de hidrazină. După două ore,

se distilă la vid $\sim \frac{1}{2}$ din volumul de reacție, se adaugă 0,04 moli hidrat de hidrazină, se refluxează 4 ore, soluția se răcește la temperatura camerei, se aduce la pH \sim 1 cu HCl conc., iar produsul se recrystalizează din alcool etilic.

4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (20a)



Caracterizarea produsului (**20a**) ($C_8H_8N_4S$, M= 192)

Pulbere alba obținută cu un randament de 80%

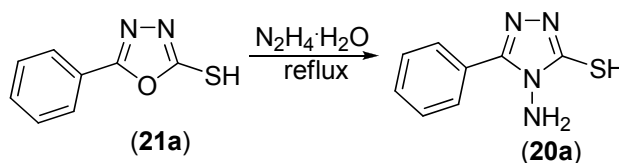
P.t. 202-204°C

IR(Kbr, cm^{-1}): 3430s, 3300m; 3195m; 3126m; 1636m; 1500i; 687m;

1H -NMR δ_H ($CDCl_3$, 200 MHz): 13,84 (s, 1H, NH); 7,48-8,07 (m, 5H, -Ph); 5,75 (2H, s, -NH $_2$)

^{13}C -RMN δ_C (DMSO- d_6 , 100MHz): 166,81 (3-C); 149,21 (5-C); 130,21 (4'-C); 128,29 (3'-C,5'-C); 127,89 (1'-C); 125,79 (2'-C, 6'-C);

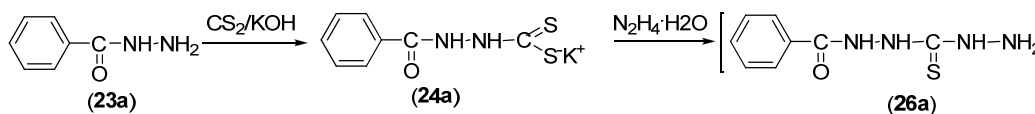
Obținerea 4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (20a) prin hidrazinoliza 2-mercapto-5-fenil-1,3,4-oxadiazolului (21a)



Mod de lucru:

La o soluție alcoolică de 2-mercapto-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (**21a**) (0,05 moli oxadiazol/30mL i-propanol) se adaugă 0,25 moli $N_2H_4 \cdot H_2O$ și se menține la reflux 10 ore. La răcire se formează un precipitat în soluția roz. Se evaporă la sec, se adaugă 50 mL apă (nu prea se dizolvă) și se acidulează cu 15 mL HCl, rezultând un precipitat roz. CSS indică urme de materie primă.

Încercări de izolare ale 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (26a)

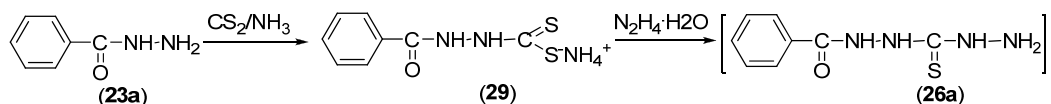


a) Mod de lucru:

La o soluție etanolică de KOH (0,03 moli KOH / 20 mL EtOH) se adaugă 0,02 moli benzoil-hidrazină (**23a**), când se formează o soluție maro. Se picură sub agitare 0,03 moli CS_2 . Se adaugă, cu menținerea temperaturii la $\sim 0^\circ C$, 0,02 moli hidrat de

Studiul reacției de formare a 4H-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor - III.4. 133

hidrazină și soluția se lasă peste noapte. Se acidulează cu HCl 15% până la pH~6, cu formarea unei suspensii fine. În urma cromatografiei în strat subțire, atât precipitatul cât și filtratul prezintă 3 spoturi identice. (Se extrage în eter, se usuca cu sulfat de sodiu și la TLC rezultă 4 spoturi, dintre care unul e triazolul **20a**)

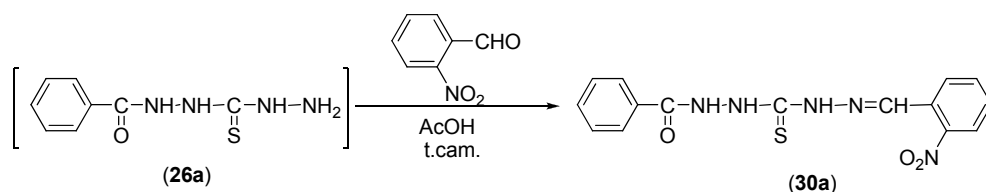


b) Mod de lucru:

La o soluție etanolică de benzoil-hidrazină (**23a**) (0,02 moli/20 mL EtOH) se picură sub agitare 0,021 moli CS₂, când se obține o suspensie crem. Se adaugă, cu menținerea temperaturii la ~ 0°C, 0,042 moli NH₃ cu formarea unei soluții maro. După perfectarea reacției timp 30 minute, se adaugă 0,021 moli hidrat de hidrazină, cu menținerea temperaturii la ~ 0°C. Amestecul de reacție se lasă peste noapte la frigider, a doua zi se evaporă la sec, iar precipitatul obținut se suspendă în 45 mL MeOH (parcă are loc precipitare). La adaugarea a 10 mL CH₃COOH suspensia crem se dizolvă aproape total (pH~4). Se filtrează, iar filtratul (conținând 1-benzoil-tiocarbonhidrazida) se împarte în 3, fiecare parte tratându-se cu câte o benzaldehidă, în vederea obținerii de hidrazone. Precipitatul crem format este tiocarbhidrazida (fapt confirmat prin spectroscopie RMN)

Încercări de sinteză ale hidrazonelor prin reacția "in situ" a 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (26a) cu benzaldehide substituie

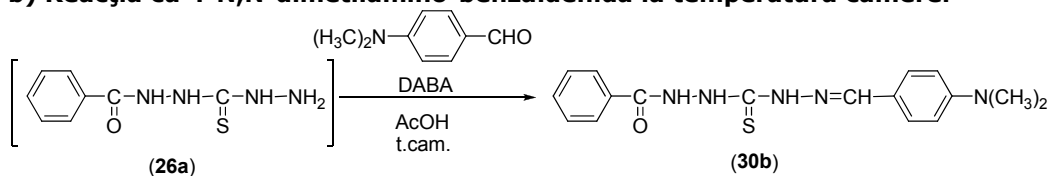
a) Reacția cu 2-nitro-benzaldehida la temperatura camerei



a) Mod de lucru:

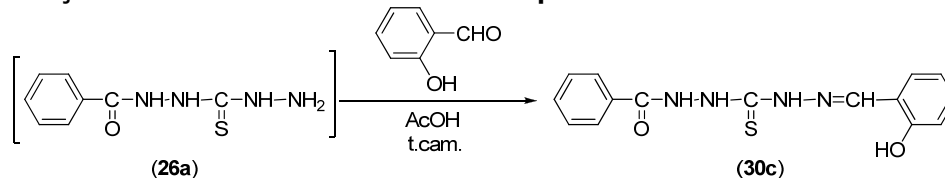
La soluția de metanol-acid acetic a 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**26a**) (0,0067 moli) se adaugă o soluție de 0,0067 moli o-nitro-benzaldehidă/5 mL CH₃COOH, cu formarea unui precipitat galben. Suspensia formată se filtrează, cu obținerea a 0,8 g precipitat galben (**Aa**). Cromatografia în strat subțire indică prezența a 3 spoturi. (p.t.=120-125, 175-180, 183-195).

Filtratul se precipită în 400 mL apă, se filtrează, se usucă, obținându-se 0,38 g precipitat galben (**Ab**). Cromatografia în strat subțire indică prezența a 2 spoturi (identice cu 2 spoturi de la **Aa**)

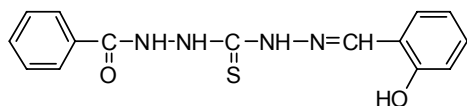
b) Reacția cu 4-N,N-dimetilamino-benzaldehida la temperatura camerei**b) Mod de lucru:**

La soluția de metanol-acid acetic a 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**26a**) (0,0067 moli) se adaugă o soluție de 0,0067 moli p-dimetil-amino-benzaldehidă/5 mL CH₃COOH, cu formarea unei soluții vișinii, apoi a unui precipitat roșu. Suspensia formată se filtrează cu obținerea a 0,6 g precipitat. (**Ba**). Cromatografia în strat subțire indică prezența a 2 spoturi (p.t.=260-262°C).

Filtratul se precipită în 400 mL apă, se filtrează, se usucă, obținându-se 0,7g precipitat roșu (**Bb**). Cromatografia în strat subțire indică prezența a 2 spoturi (unul identic cu un spot al **Ba**).

c) Reacția cu 2-hidroxi-benzaldehida la temperatura camerei**c) Mod de lucru:**

La soluția de metanol-acid acetic a 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**26a**) (0.0067 moli) se adaugă o soluție de 0.0067 moli salicil-aldehidă/3 mL CH₃COOH, cu formarea unui precipitat crem. Suspensia formată se filtrează cu obținerea a 0.6 g precipitat (**Ca**). Cromatografia în strat subțire indică prezența a 3 spoturi. (p.t.=°C). Filtratul se precipită în 400 mL apă, se filtrează, se usucă, obținându-se 0.2 g precipitat crem (**Cb**). Cromatografia în strat subțire indică prezența a 1 spot. (p.t.=260-262°C).

5-(2-hidroxi-benziliden)-1-benzoil-tiocarbonhidrazida (30c)

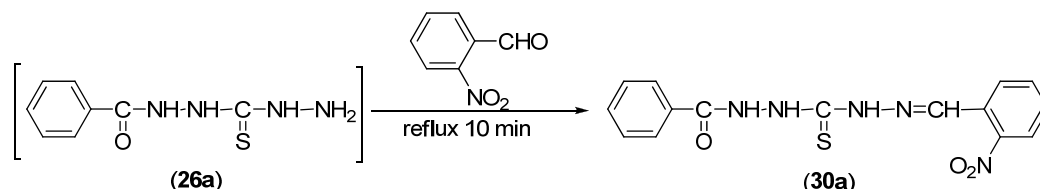
Caracterizarea produsului (**30c**) (C₁₅H₁₄N₄O₂S,
M= 314)

Pulbere alba (η=40%)

P.t. 160-164°C

IR(Kbr, cm⁻¹): ν_{OH}=3448m, ν_{NH} =3363m,
ν_{Char}=3068m, ν_{C=N}=1631i, ν_{C=O}=1652m,
ν_{SK,ar}=1488i, γ_{SK,ar}=699i

d) Reacția cu 2-nitro-benzaldehida la reflux

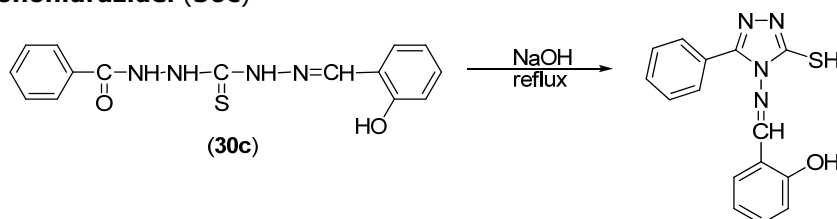


Mod de lucru:

La soluția 1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (**26a**) (0,01 moli), în metanol-acid acetic, se adaugă o soluție de 0,01 moli o-nitro-benzaldehidă/5 mL CH₃COOH, cu formarea unei suspensii galbene. Suspensia se menține la reflux timp de 10 minute, cu dizolvarea parțială a acesteia și închiderea la culoare (portocaliu). După filtrare se obțin 0,23 g precipitat galben. Cromatografia in strat subțire indica prezența a 1 spot. (p.t.=204-209°C).

Filtratul se precipită în 400 mL apă, se filtrează, se usucă, obținându-se 1,18 g precipitat galben. Cromatografia in strat subțire indica prezența a 2 spoturi.

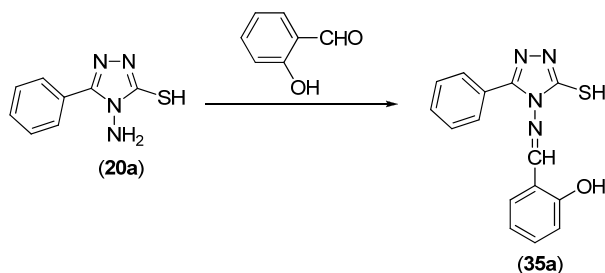
Încercare de ciclizare a 5-(2-hidroxi-benziliden)-1-benzoil-tiocarbonhidrazidei (30c**)**



Mod de lucru:

La 1 mL soluție NaOH 1N (0,001 moli) se adaugă 0,0005 moli 5-(2-hidroxi-benziliden)-1-benzoil-tiocarbonhidrazidă (**30c**), cu formarea unei suspensii galbene, care la reflux, formează o soluție galbenă. După ~ 1 h de reflux, soluția se răcește la temperatura camerei, apoi se acidulează cu 0,001 moli HCl, rezultând un precipitat galben. Cromatografia in strat subțire indica prezența a 2 spoturi (materia prima și un spot diferit de azometina (**35a**) obținută din 4H-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol și salicilaldehida)

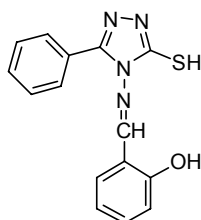
Sinteza 4H-4(2-hidroxibenziliden-amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (35a)



Mod de lucru:

Se dizolvă la temperatura camerei 0,001 moli 4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (**20a**) într-o soluție etanolică de 0,001 moli salicilaldehidă. Se picură, cu racire 0,75 mL H₂SO₄ conc.; suspensia formată se lasă la perfectare timp de cateva ore apoi produsul se separă prin filtrare.

4H-4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol



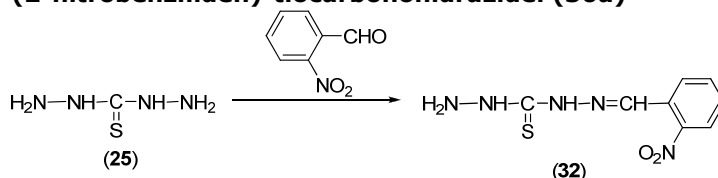
Caracterizarea produsului (**35a**) (C₁₅H₁₂N₄OS, M= 296)

Pulbere alba (η=72%)

P.t. = 213-217°C

IR (Kbr, cm⁻¹): 3108i, 3030m; 2991m; 1622i; 1541m; 1506i; 1153; 762i;

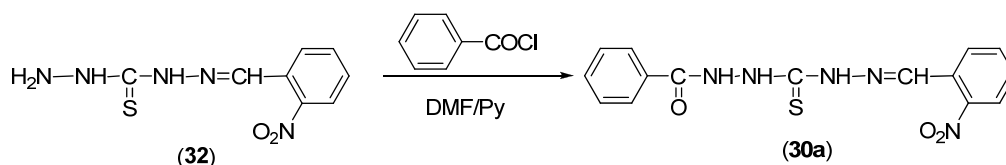
Obținerea 1-(2-nitrobenziliden)-tiocarbonhidrazidei (30a)



Mod de lucru:

La o suspensie de 0,005 moli tiocarbonhidrazidă (**25**) / 2.5 mL MeOH se adaugă o soluție de 0,005 moli o-nitro-benzaldehidă / 2.5 mL CH₃COOH, rezultând o suspensie galbenă. După filtrarea suspensiei, precipitatul se usucă, obținându-se hidrazona corespunzătoare. Cromatografia in strat subțire indica prezența a 1 spot.

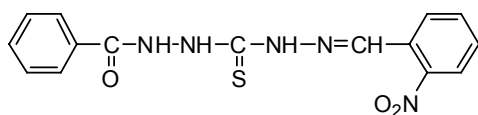
Obținerea 1-benzoil-4-(2-nitrobenziliden)-tiocarbonhidrazidei (30a) prin benzoilarea 1-(2-nitrobenziliden)-tiocarbonhidrazidei (32)



Mod de lucru:

La o suspensie de 0,0042 moli 1-(2-nitrobenziliden)-tiocarbonhidrazida (32)/2,5 mL DMF se adaugă 0,005 moli piridină, apoi se picură 0,0044 moli clorură de benzoil, cu menținerea temperaturii la 50°C, timp de 30 minute. Soluția portocalie formată se răcește la temperatura camerei, apoi se precipită în 1mL HCl/10 mL H₂O. Suspensia se filtrează, precipitatul se spală cu apă pe filtru, se usucă și se obține 1 g pulbere galbenă. Cromatografia în strat subțire indica prezența a 1 spot (+ un spot în start) (p.t.=165-170; 195-201°C). Produsul brut se recristalizează din acetonitril (o parte nu se dizolva) ($\eta_{\text{recristalizare}}=19\%$, p.t.=175-180°C). Cromatografia în strat subțire indica prezența a 1 spot.

1-benzoil-4-(2-nitrobenziliden)-tiocarbonhidrazida (30a)



Caracterizarea produsului (30a)

(C₁₅H₁₃N₅O₃S, M= 343)

Pulbere alba obținută cu un randament de 70%

P.t. =175-180°C

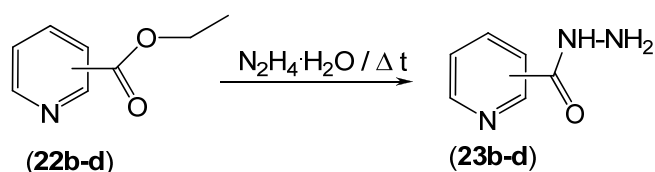
IR (Kbr, cm⁻¹): $\nu_{\text{NH}}=3289\text{s}$, $\nu_{\text{Char}}=3076$,
3023m, $\nu_{\text{C=O}}=1626$, $\nu_{\text{C=N}}=1606\text{i}$,

$\nu^{\text{as}}_{\text{NO}_2}=1519\text{i}$, $\nu^{\text{s}}_{\text{NO}_2}=1344\text{m}$,

$\nu_{\text{SK,ar}}=1442\text{i}$, $\gamma_{\text{SK,ar}}=702\text{m}$

III.5. Studiu comparativ al metodelor de obținere ale 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-(2-,3-,4-piridil)-substituiți

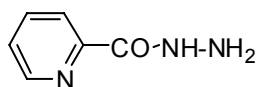
Obținerea hidrazidelor (23b-d) prin hidrazinoliza esterilor (22b-d)



Mod de lucru:

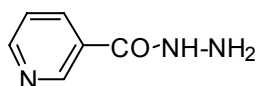
La o soluție formată din 0,1 mol ester (22b-d) în 10mL alcool etilic absolut se adaugă 0,15 mol hidrat de hidrazină 100% și se încălzește la reflux timp de 8-10 ore. După distilarea la sec a amestecului de reacție, la 80-90°C/ 5mmHg, rezidul solid se recrystalizează din alcool etilic.

Hidrazida acidului picolinic



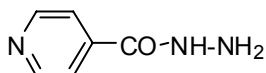
Caracterizarea produsului (C₆H₇N₃O, M= 137)
Cristale albe (η= 73%)
P.t. 110°C
IR(Kbr, cm⁻¹): 3310; 3212; 1676; 751

Hidrazida acidului nicotinic

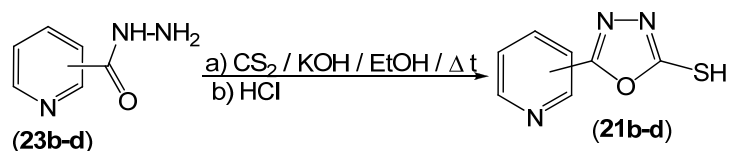


Caracterizarea produsului (C₆H₇N₃O, M= 137)
Cristale albe (η=64%)
P.t. 159-161°C
IR(Kbr, cm⁻¹): 3322; 3237; 3207; 1572; 1474; 706

Hidrazida acidului izonicotinic



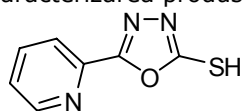
Caracterizarea produsului (C₆H₇N₃O, M= 137)
Cristale albe (η=86%)
P.t. 170-173°C
IR(Kbr, cm⁻¹): 3424; 3210; 3173; 3111; 2948; 2859; 1667; 740

Obținerea 2-mercapto-5-(2-, 3-, 4-)piridil-1,3,4-oxadiazolilor (21b-d)**Mod de lucru:**

Se dizolvă 0,05 mol hidrazidă într-o soluție formată din 0,05 mol KOH în 75 mL alcool etilic, apoi se picură la temperatura camerei 0,075 mol sulfură de carbon. Suspensia galbenă vâscoasă formată se încălzește la reflux până la încetarea degajării de hidrogen sulfurat. Amestecul de reacție se evaporă la sec, reziduiul se dizolvă în 100mL apă, se decolorează cu cărbune activ și se acidulează cu HCl conc. Producții se recristalizează din alcool etilic

2-mercapto-5-(2-piridil)-1,3,4-oxadiazol

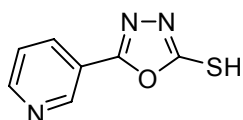
Caracterizarea produsului ($C_7H_5N_3OS$, $M = 179$)



Pulbere alb-galbuie ($\eta = 88\%$)

P.t. 222-226°C

IR(Kbr, cm^{-1}): 3432m, 3127s, 1594m, 887m, 740

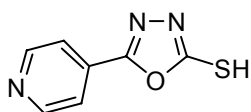
2-mercapto-5-(3-piridil)-1,3,4-oxadiazol

Caracterizarea produsului ($C_7H_5N_3OS$, $M = 179$)

Pulbere alb-galbuie ($\eta = 75\%$)

P.t. 231-233°C

IR(Kbr, cm^{-1}): 3466, 3055s, 1598m, 933m, 810

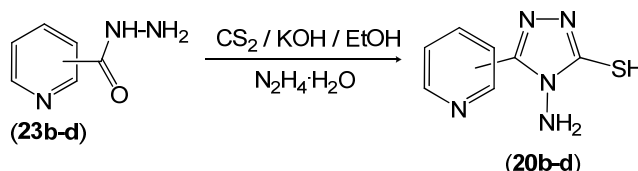
2-mercapto-5-(4-piridil)-1,3,4-oxadiazol

Caracterizarea produsului ($C_7H_5N_3OS$, $M = 179$)

Pulbere alb-galbuie ($\eta = 77\%$)

P.t. 268-270°C

IR(Kbr, cm^{-1}): 3442 l, 3089s, 1597m, 895m, 830

Obținerea 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți (20b-d)**Mod de lucru:**Metoda preliminara

Se dizolvă la temperatura camerei 0,002 moli hidrazidă (**(23b-d)**) într-o soluție formată din 0,0021 moli KOH în 2 mL EtOH. Se picură la temperatura camerei 0,0021 moli sulfură de carbon; suspensia formată se lasă la perfectare timp de două ore apoi se adaugă, la temperatura camerei 0,004 moli hidrat de hidrazină. Amestecul de reacție se refluxează 4 ore, soluția se răcește la temperatura camerei, se aduce la pH~4 cu HCl conc., iar produșii se separa prin filtrare.

Varianta A

Un amestec format din 2mmol 2-mercapto-5-(2-, 3-, 4-)piridil-1,3,4-oxadiazol (**(21b-d)**), 4mmol hidrat de hidrazină 100% și 5 mL alcool n-propilic se încălzește la reflux timp de 8 ore (control cromatografic al reacției). După distilarea la sec a amestecului de reacție rezidiul se dizolvă în 25mL apă, suspensia formată se decolorează cu cărbune activ și filtratul se aduce la pH~3 cu HCl conc. Produsii se separa prin filtrare și se recrystalizează din alcool etilic.

Varianta B

Se dizolvă la temperatura camerei 0,02 moli hidrazidă (**(23b-d)**) într-o soluție formată din 0,02 moli KOH în 25 mL EtOH. Se picură la temperatura camerei 0,021 moli sulfură de carbon; suspensia formată se lasă la perfectare timp de două ore apoi se adaugă, la temperatura camerei 0,04 moli hidrat de hidrazină. După două ore de agitare la temperatura camerei se distilă la vid la ~ 1/2 din volum, se adaugă 0,04 moli hidrat de hidrazină, se refluxează 4 ore, soluția se răcește la temperatura camerei, se aduce la pH~1 cu HCl conc., iar produșii se recrystalizează din alcool etilic.

Varianta C

Se dizolvă la temperatura camerei 0,02 moli hidrazidă (**(23b-d)**) într-o soluție formată din 0,0021 moli KOH în 2 mL EtOH. Se picură la temperatura camerei 0,021 moli sulfură

de carbon; suspensia formată se lasă la perfectare timp de două ore apoi se adaugă, cu mentinerea temperaturii între 5-10°C, 0,02 moli ClCH₂COOK. După 45 minute, se adaugă la temperatura camerei 0,04 moli hidrat de hidrazină. După două ore, se distilă la vid ~ 1/2 din volumul de reacție, se adaugă 0,04 moli hidrat de hidrazină, se refluxează 4 ore, soluția se răcește la temperatura camerei, se aduce la pH~1 cu HCl conc., iar produsul se recristalizează din alcool etilic.

4H-4-amino-3-mercapto-5-(2-piridil)-1,2,4-triazol (20b)



Caracterizarea produsului (20b) (C₇H₇N₅S, M= 193)

Pulbere alb-galbuie (η= 36%)

P.t. 175-190°C

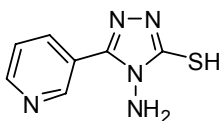
IR(KBr, cm⁻¹): 3302m; 3270m; 1626; 1485i; 739m

GC-MS (m/z): puritate 95%; 193(M⁺;100%), 105(Py-C=NH⁺, 53%)

¹H-RMN δ_H (DMSO-d₆, 400MHz): 14,07 (s, 1H, -NH); 8,77-7,75 (m, 1H, 5'-H); 8,09-8,01 (m, 2H, 2'-H, 3'-H), 7,60-7,57 (m, 1H, 4'-H); 6,32 (s.l., 2H, -NH₂)

¹³C-RMN δ_C (DMSO-d₆, 100MHz): 164,6 (3-C); 146,6 (5-C); 149,2 (5'-C); 137,4 (3'-C); 125,1 (4'-C); 122 (2'-C);

4H-4-amino-3-mercapto-5-(3-piridil)-1,2,4-triazol (20c)



Caracterizarea produsului (C₇H₇N₅S, M= 193)

Pulbere alba (η= 26%)

P.t. 204-205°C

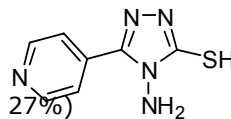
GC-MS (m/z): puritate 99%; 193(M⁺;100%), 105(Py-C=NH⁺, 22%)

IR (KBr, cm⁻¹): 3234m; 3151m; 1638; 1339i; 931i; 809; 698

¹H-RMN δ_H (DMSO-d₆, 400MHz): 14,08 (s, 1H, -NH); 9,18 (s, 1H, 5'-H); 8,74 (d, 1H, J_{4'H, 3'H}=4,9 Hz, 4'-H), 8,41 (d, 1H, J_{2'H, 3'H}=7,6 Hz, 2'-H); 7,60 (dd, 1H, J_{4'H, 3'H}=4,9 Hz, J_{3'H, 2'H}=7,6 Hz, 3'-H); 5,83 (s.l., 2H, -NH₂)

¹³C-RMN δ_C (DMSO-d₆, 100MHz): 167,2 (3-C); 150,8 (4'-C); 148,3 (6'-C); 147,5 (5-C); 135,5 (2'-C); 123,5 (3'-C); 122,1 (1'-C)

4H-4-amino-3-mercapto-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol (20d)



Caracterizarea produsului (C₇H₇N₅S, M= 193)

Pulbere alba (η=15%)

P.t. 204-206°C

GC-MS (m/z): puritate 99%; 193(M⁺;100%), 105(Py-C=NH⁺, 27%)

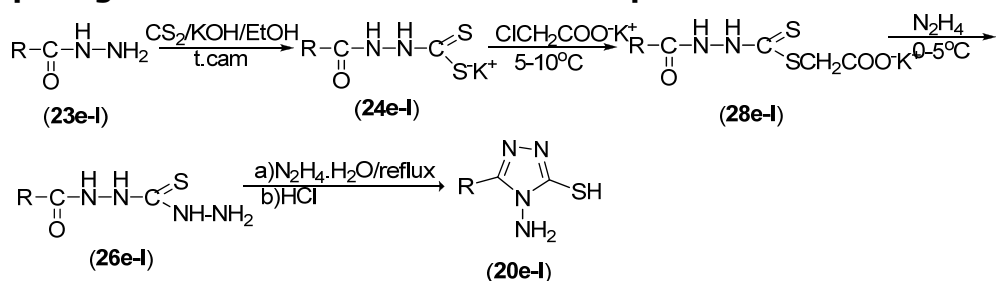
IR (cm⁻¹): 3272m; 3162m; 1608i; 1318i; 944i; 826; 736

¹H-RMN δ_H (DMSO-d₆, 400MHz): 14,18 (s, 1H, -NH); 8,77 (d, 2H, J_{3'-H, 5'-H} =5.6Hz, 3'-H, 5'-H); 8,04 (d, 2H, J_{2'-H, 6'-H} =5,6Hz, 2'-H, 6'-H), 5,87 (s.l., 2H, -NH₂)

¹³C-RMN δ_C (DMSO-d₆, 100MHz): 167,6 (3-C); 150,07 (3'-C, 5'-C); 147,28 (5-C); 132,8 (1'-C); 121,48 (2'-C, 6'-C)

Determinarea activității citotoxice a compușilor:**Mod de lucru:**

Celulele Hela (Cervix adenocarcinoma), MCF7 (breast adenocarcinoma) și A431 (squamous skin carcinoma) au fost menținute într-un mediu minim esențial suplimentat cu ser fetal bovin 10%, amestec antibiotic-antimicotic și aminoacizi neesențiali. Celulele canceroase au fost înșămânțate într-un microplate cu 96 de well-uri, la o densitate de 5000/well. După o noapte, mediul original a fost îndepărtat, și s-au adăugat 200 μ L de mediu nou, conținând compușii testați. Substanțele testate au fost dizolvate în DMSO iar concentrația finală a solventului (0.1 sau 0.3%) nu a avut efect remarcabil asupra creșterii celulelor. După o perioadă de incubare de 72 de ore, s-au adăugat 20 μ L soluție de MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] de concentrație 5 mg/ml. MTT a fost transformat sub acțiunea reductazei mitocondriale în cristale albastre de formazan, mediul a fost înlăturat iar cristalele au fost dizolvate în 100 μ L DMSO. În final, reducerea MTT a fost măsurată la 545 nm, cu ajutorul unui cititor de microplate-uri. Toate experimentele in vitro au fost efectuate pe două microplate-uri, cu cel puțin 5 măsurători paralele putându-se calcula valoarea abaterii standard față de medie (SEM).

III.6. Sinteze de (noi) 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți pornind de la hidrazide prin utilizarea utilizarea ca și grupă fugace a dianionului acidului mercaptoacetic


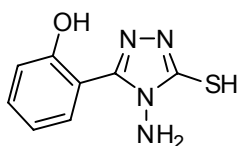
R = 2-HO-C₆H₄(**20e**); R = 4-HO-C₆H₄(**20f**); R = 3,4,5-tri-HO-C₆H₂(**20g**); R = 2-NH₂-C₆H₅(**20h**);
 R = 4-NH₂-C₆H₅(**20i**); R = CH₂-C₆H₅ (**20j**); R = CH₂-CH₂-C₆H₅ (**20k**) R = CH₂-CH₂-CH₂-Ph (**20l**);

Mod de lucru:

Se dizolvă la temperatura camerei 0,02 moli hidrazidă (**23e-I**) într-o soluție formată din 0,02 moli KOH în 25 mL EtOH. Se picură la temperatura camerei 0,021 moli sulfură de carbon; suspensia formată se lasă la perfectare timp de două ore apoi se adaugă, cu menținerea temperaturii între 5-10°C, 0,02 moli ClCH₂COOK în 15 mL apă.

Dupa 45 minute, se adugă la temperatura camerei 0,04 moli hidrat de hidrazină. După două ore, se distilă la vid $\sim 1/2$ din volumul de reacție, se adaugă 0,04 moli hidrat de hidrazină, se refluxează 4 ore, soluția se răcește la temperatura camerei, se aduce la pH \sim 1 cu HCl conc., iar produșii se recristalizează din alcool etilic.

4H-4-amino-5-(2-hidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (20e)



Caracterizarea produsului (**20e**) (C₈H₈N₄OS, M= 208)

Pulbere alba (η = 65%)

P.t. 210-213°C

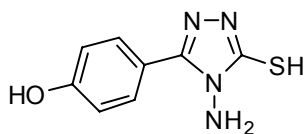
GC-MS(m/z)= 208(100%, M⁺); 137 (17,52%); 120 (20,61%).

IR(KBr, cm⁻¹): 3428; 3294m; 3196m; 3028; 1616m; 1493i; 746m; 693m

¹H-RMN δ_H (DMSO-d₆, 200 MHz): 13,79 (s, 1H, -NH_{tr.}); 10,30 (s, 1H, -OH); 7,48(d, 1H, J=7,5 Hz, 6'-H), 7,37 (t, 1H, J=7,8 Hz, 4'-H), 7,05 (d, 1H, J=8,0 Hz, 2'-H), 6,92 (t, 1H, J=7,5 Hz, 5'-H), 5,65 (s, 2H, -NH₂)

¹³C-RMN δ_C (DMSO-d₆, 50 MHz): 164,9 (3-C); 155,9 (2'-C); 148,9 (5-C); 131,9 (4'-C); 130,6 (6'-C); 119,0 (5'-C); 116,2 (3'-C); 112,9 (1'-C)

4H-4-amino-5-(4-hidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (20f)



Caracterizarea produsului (**20f**) (C₈H₈N₄OS, M= 208)

Pulbere alba (η = 80%)

P.t. 260-263°C

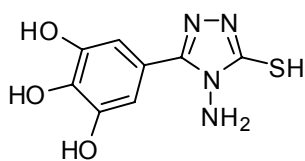
GC-MS(m/z)= 208 (100%, M⁺); 137 (35,10%); 119 (23,40%).

IR(KBr, cm⁻¹): 3475; 3306m; 3279m; 3017s; 1612m; 1481s; 733m; 697m

¹H-RMN δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz): 13,76 (s, 1H, -NH_{tr.}); 10,02 (s, 1H, -OH); 7,90 (d, 2H, J=8,6 Hz, 2'-H, 6'-H), 6,91(d, 2H, J= 8,6 Hz, 3'-H, 5'-H); 5,75 (s, 2H, -NH₂)

¹³C-RMN δ_C (DMSO-d₆, 100 MHz): 166,4 (3-C); 159,4 (4'-C); 149,6 (5-C); 129,7 (2'-C, 6'-C); 116,5 (1'-C); 115,3 (3'-C, 5'-C);

4H-4-amino-5-(3,4,5-trihidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol(20g)



Caracterizarea produsului (**20g**) (C₈H₈N₄O₃S, M= 240)

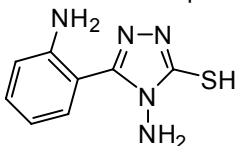
Pulbere alba (η = 50%)

P.t. >250°C

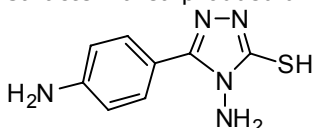
IR(KBr, cm⁻¹): 3391; 3318m; 3285m; 3017s; 1618m; 1526i; 754m;

¹H-RMN δ_H (DMSO-d₆, 200 MHz): 13,68 (s, 1H, NH_{tr.}); 9,15 (br.s, 3H, 3'-OH, 4'-OH, 5'-OH); 7,13 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 5,73 (s, 2H, -NH₂)

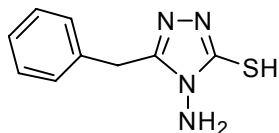
¹³C-RMN δ_C (DMSO-d₆, 50 MHz): 166,0 (3-C); 149,1 (5-C); 145,6 (3'-C, 5'-C); 135,6 (4'-C); 115,6 (1'-C); 107,1 (2'-C, 6'-C);

4H-4-amino-5-(2-amino-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (20h)Caracterizarea produsului (**20h**) (C₈H₉N₅S, M= 207)

Pulbere alba

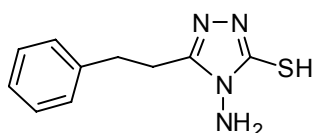
P.t.: 152-160°C**GC-MS(m/z)** = 207 (100%, M⁺ triazol); 136 (17,64%); 118 (30,4%);193 (100%, M⁺ oxadiazol); 120 (77,5%); 104 (31,25%)**4H-4-amino-5-(4-amino-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (20i)**Caracterizarea produsului (**20i**) (C₈H₉N₅S, M= 207)

Pulbere alba (η= 83%)

P.t. 243-247°C**IR**(KBr, cm⁻¹): 3351m; 3269m; 3017s; 1505m; 751m, 689m;**¹H-RMN** δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz): 13,61 (s, 1H, NH_{tr.}); 7,74 (d, 2H, J= 8.5 Hz, 2'-H, 6'-H), 6,64 (d, 2H, J=8.5 Hz, 3'-H, 5'-H); 5,71 (s, 2H, 4-NH₂), 5,63 (s, 2H, 4'-NH₂)**¹³C-RMN** δ_C (DMSO-d₆, 100 MHz): 165,9 (3-C); 150,8 (4'-C); 149,9 (5-C); 129,0 (2'-C, 6'-C); 113,0 (3'-C, 5'-C); 112,5 (1'-C)**4H-4-amino-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazol (20j)**Caracterizarea produsului (**20j**) (C₉H₁₀N₄S, M= 206)

Pulbere alba (η= 53%)

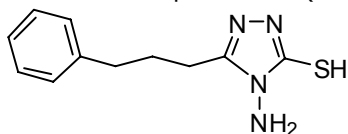
P.t. 181-184°C**IR** (KBr, cm⁻¹): 3288m; 3239i; 3041s; 2935m; 2865s; 1625m; 1495i; 1451m; 730m; 694m**GC-MS(m/z)** = 206 (100%, M⁺ triazol); 190 (15,55%); 91 (38,88%).**¹H-RMN** δ_H (DMSO-d₆, 200 MHz): 13,55 (s, 1H, NH); 7,33-7,22 (m, 5H, -Ph); 5,56 (s, 2H, NH₂); 4,04 (s, 2H, -CH₂-)**¹³C-RMN** δ_C (DMSO-d₆, 50 MHz): 165,93 (3-C); 151,24 (5-C); 133,35 (1'-C); 128,72 (2 x 2'-C); 128,35 (2 x 3'-C); 126,66 (4'-C); 30,09 (-CH₂-)

4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (20k)Caracterizarea produsului (**20k**) (C₁₀H₁₂N₄S, M= 220)

Pulbere alba (η= 45%)

P.t. 166-194°C**IR** (KBr, cm⁻¹): 3309, 3243m; 3030s; 2935m; 2861s; 1638m; 1484i; 1454m; 752i; 700m;**GC-MS(m/z)**= 220 (100%, M⁺ triazol); 91 (71,66%)**¹H-RMN** δ_H (DMSO-d₆, 200 MHz): 13,41 (s, 1H, NH); 7,28-7,17 (m, 5H, -Ph); 5,58 (s, 2H, NH₂), 2,96-2,85 (m, 4H, -CH₂-CH₂);**¹³C-RMN** δ_C (DMSO-d₆, 50 MHz): 165,71 (3-C); 151,31 (5-C); 140,27 (1'-C); 128,24 (2 x 3'-C); 128,12 (2 x 2'-C); 126,06 (4'-C); 31,09 (Ph-CH₂-CH₂-); 26,04(Ph-CH₂-CH₂-)**4H-4-amino-5-(3-fenil-propil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (20l)**Caracterizarea produsului (**20l**) (C₁₁H₁₄N₄S, M= 234)

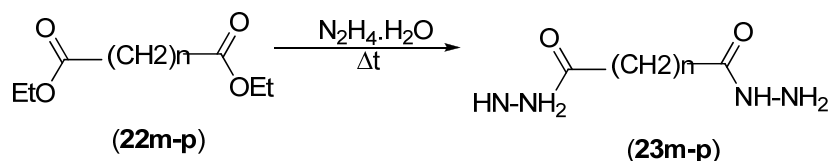
Pulbere alba (η= 56%)

P.t. 137-140°C**IR** (KBr, cm⁻¹): 3299; 3256; 3038s; 1629; 2945m; 2857s; 1629m; 1486i; 1457m; 760i; 704m;**GC-MS(m/z)**= 234 (51.72%, M⁺ triazol); 130 (100%); 91 (20.68%)**Determinarea activității citotoxice a compușilor:****Mod de lucru:**

Celulele HeLa (Cervix adenocarcinoma), MCF7 (breast adenocarcinoma) și A431 (squamous skin carcinoma) au fost menținute într-un mediu minim esențial suplimentat cu ser fetal bovin 10%, amestec antibiotic-antimicotic și aminoacizi neesențiali. Celulele canceroase au fost înșămânțate într-un microplate cu 96 de well-uri, la o densitate de 5000/well. După o noapte, mediul original a fost îndepărtat, și s-au adăugat 200 μL de mediu nou, conținând compușii testați. Substanțele testate au fost dizolvate în DMSO iar concentrația finală a solventului (0.1 sau 0.3%) nu a avut efect remarcabil asupra creșterii celulelor. După o perioadă de incubare de 72 de ore, s-au adăugat 20 μL soluție de MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] de concentrație 5 mg/ml. MTT a fost transformat sub acțiunea reductazei mitocondriale în cristale albastre de formazan, mediul a fost înlăturat iar cristalele au fost dizolvate în 100 μL DMSO. În final, reducerea MTT a fost măsurată la 545 nm, cu ajutorul unui cititor de microplate-uri. Toate experimentele in vitro au fost efectuate pe două microplate-uri, cu cel puțin 5 măsurători paralele putându-se calcula valoarea abaterii standard față de medie (SEM).

III.7. Obținerea și caracterizarea 4H-4-amino-3-mercapto-5-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-triazolului și a 1,n-bis-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)alcanilor

Obținerea dihidrazidelor (23m-p) prin hidrazinoliza esterilor (22m-p)



Mod de lucru:

La o soluție formată din 0,1 mol ester (22m-p) în 10mL alcool etilic absolut se adaugă 0,3 mol hidrat de hidrazină 100% și se încălzește la reflux timp de 8-10 ore. După distilarea la sec a amestecului de reacție, la 80-90°C/ 5mmHg, rezidul solid se recristalizează din alcool etilic.

Hidrazida acidului oxalic (23m)

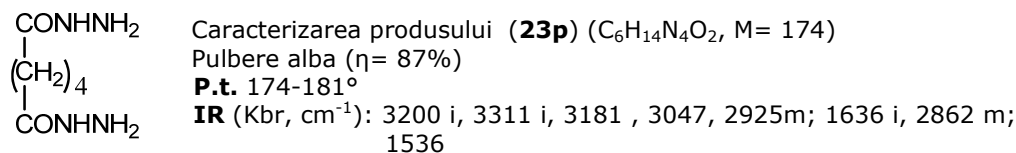
$\begin{array}{c} \text{CONHNH}_2 \\ | \\ \text{CONHNH}_2 \end{array}$
 Caracterizarea produsului (23m) (C₂H₆N₄O₂, M= 118)
 Pulbere alba (η= 82%)
P.t. 190-194°C
IR (Kbr, cm⁻¹): 3286, 3195, 1650, 1612, 1504, 748

Hidrazida acidului malonic (23n)

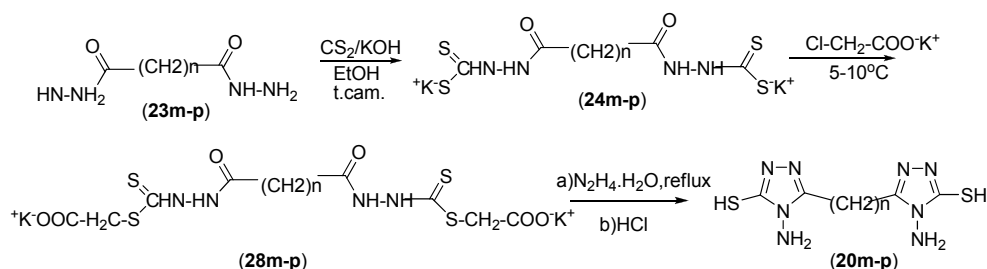
$\begin{array}{c} \text{CONHNH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CONHNH}_2 \end{array}$
 Caracterizarea produsului (23n) (C₃H₈N₄O₂, M= 132)
 Pulbere alba (η= 79%)
P.t. 152-157°C
IR (Kbr, cm⁻¹): 3330mj, 3035, 1626 m; 1076 m; 1122; 1504 i;

Hidrazida acidului succinic (23o)

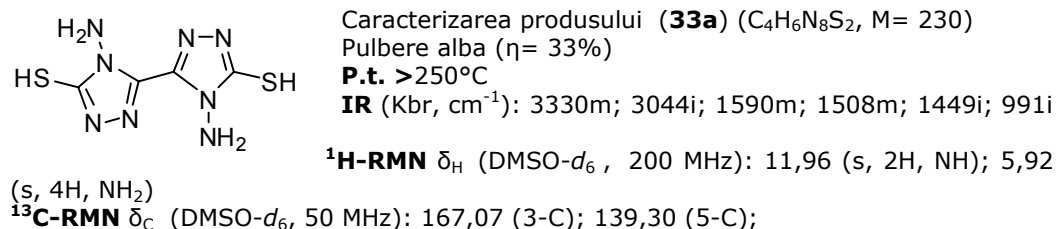
$\begin{array}{c} \text{CONHNH}_2 \\ | \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \\ | \\ \text{CONHNH}_2 \end{array}$
 Caracterizarea produsului (23o) (C₄H₁₀N₄O₂, M= 146)
 Pulbere alba (η= 84%)
P.t. 166-171°C
IR (Kbr, cm⁻¹): 3289 i; 3195; 1540 i; 1509

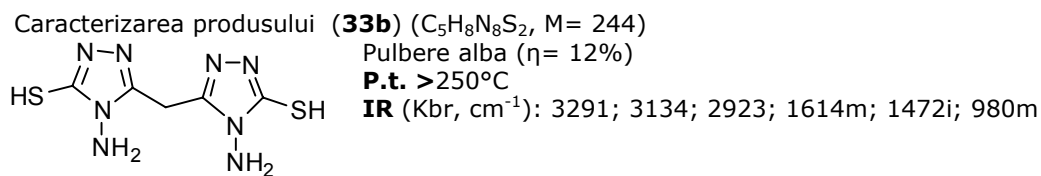
Hidrazida acidului adipic (23p)

Obținerea 4H-4-amino-3-mercapto-5-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-triazolului și a 1,n-bis-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)alcanilor pornind de la hidrazide prin utilizarea utilizarea ca și grupă fugace a dianionului acidului mercaptoacetic

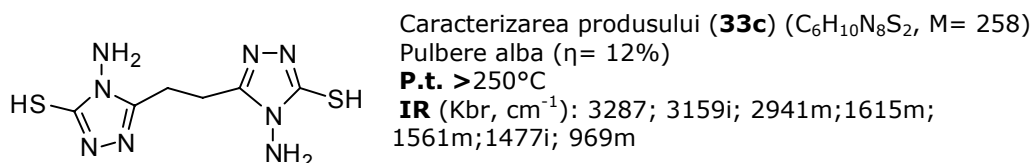
**Mod de lucru:**

Se dizolvă la temperatura camerei 0,02 moli hidrazidă (**23m-p**) într-o soluție formată din 0,06 moli KOH în 40 mL EtOH. Se picură la temperatura camerei 0,06 moli sulfură de carbon; suspensia formată se lasă la perfectare timp de două ore apoi se adaugă, cu menținerea temperaturii între 5-10°C, 0,04 moli ClCH_2COOK în 30 mL apă. După 45 minute, se adaugă la temperatura camerei 0,04 moli hidrat de hidrazină. După două ore, se distilă la vid $\sim 1/2$ din volumul de reacție, se adaugă 0,04 moli hidrat de hidrazină, se refluxează 4 ore, soluția se răcește la temperatura camerei, se aduce la $\text{pH} \sim 1$ cu HCl conc., iar produșii se recrystalizează din alcool etilic 50%.

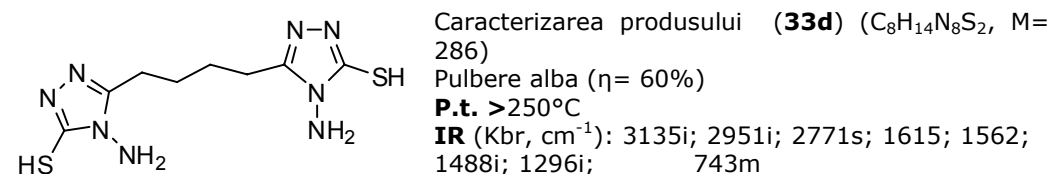
4-amino-3-mercapto-5-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-triazol (33a)

1,1-bis-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)metan (33b)

¹H-RMN δ_H (DMSO-*d*₆, 200 MHz): 13,39 (s, 1H, NH); 5,51 (s, 2H, -NH₂); 4,14 (s, 2H, -CH₂-);
¹³C-RMN δ_C (DMSO-*d*₆, 50 MHz): 166,19 (3-C); 147,15 (5-C); 21,50 (-CH₂-)

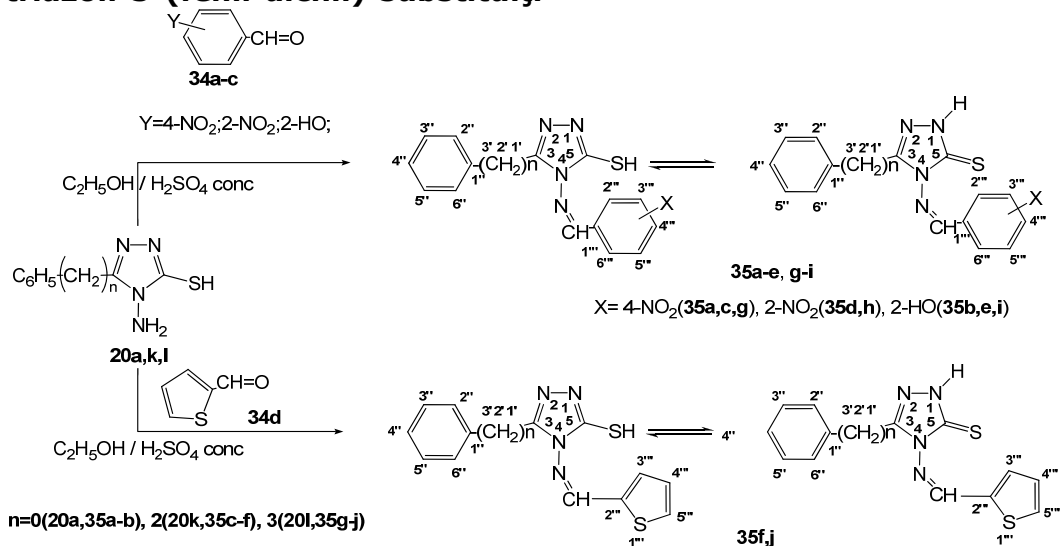
1,2-bis-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)etan (33c)

¹H-RMN δ_H (DMSO-*d*₆, 200 MHz): 13,33 (s, 1H, NH); 5,54 (s, 2H, -NH₂); 3,07 (s, 2H, -CH₂-)
¹³C-RMN δ_C (DMSO-*d*₆, 50 MHz): 165,86 (3-C); 150,68 (5-C); 20,79 (-CH₂-)

1,4-bis-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)butan (33d)

¹H-RMN δ_H (DMSO-*d*₆, 200 MHz): 13,25 (s, 2H, NH); 5,51 (s, 4H, NH₂); 2,60-2,67 (m, 2H, Tz-CH₂-CH₂-); 1,54-1,70 (m, 2H, Tz-CH₂-CH₂-)
¹³C-RMN δ_C (DMSO-*d*₆, 50 MHz): 165,63 (3-C); 151,89 (5-C); 24,97 (Tz-CH₂-CH₂-); 23,68 (Tz-CH₂-CH₂-);

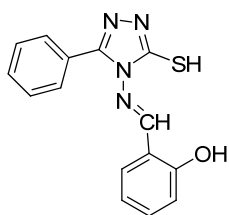
III.8. Baze Schiff derivate din 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-(fenil-alchil)-substituiți



Mod de lucru:

Se dizolvă la temperatura camerei 0,001 moli 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-substituit (**20a, k, l**) într-o soluție etanolică de 0,001 moli benzaldehidă monosubstituită (**34a-c**) în 20 mL alcool etilic absolut. Se picură, cu răcire 0,75 mL H₂SO₄ conc.; suspensia formată se lasă la perfectare timp de câteva ore apoi producția se separă prin filtrare.

4H-4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (35a)

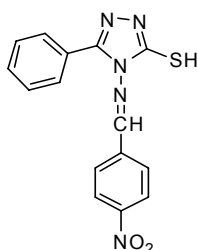


Caracterizarea produsului (**35a**) (C₁₅H₁₂N₄OS, M= 296)

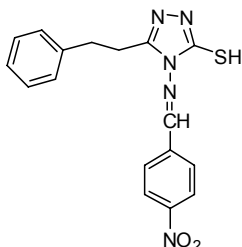
Pulbere albă ($\eta = 40\%$)

P.t. = 213-217°C

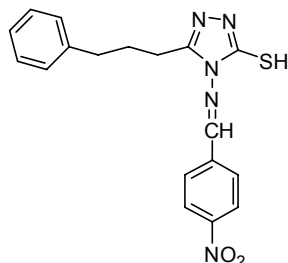
IR (Kbr, cm⁻¹): 3108i, 3030m; 2991m; 1622i; 1541m; 1506i; 1153; 762i;

4H-4-(4-nitro-benziliden-amino)-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (35b)

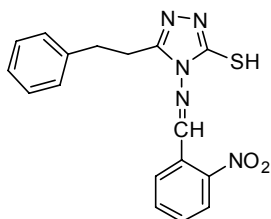
Caracterizarea produsului (**35b**) (C₁₅H₁₁N₅O₂S, M= 325)
 Pulbere alb-galbuie (η= 99%)
P.t. =225-227°C
IR (Kbr, cm⁻¹): 3113m; 1540s, 1504s; 1520m; 1348i, 845m,
 748s, 681m

4H-4-(4-nitro-benziliden-amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (35c)

Caracterizarea produsului (**35c**) (C₁₇H₁₅N₅O₂S, M= 353)
 Pulbere galbena (η=57%)
P.t. =185-188°C
IR (Kbr, cm⁻¹):3060m; 2945m; 2895; 1578; 1578; 1515i;
 1455m; 1346i; 844i; 742; 690m
UV-VIZ λ_{max} [nm] (ε x10⁻⁴): 360(0,500)

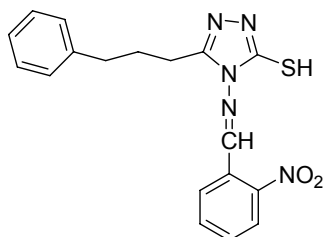
4H-4-(4-nitro-benziliden-amino)-5-(3-fenilpropil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (35g)

Caracterizarea produsului (**35g**) (C₁₈H₁₇N₅O₂S, M= 367)
 Pulbere galbena (η= 55%)
P.t. =180-184°C
IR (Kbr, cm⁻¹): 3104; 3059m; 2949m; 2857;1579; 1578;
 1521i; 1495m; 1343i; 845i; 747; 700m
UV-VIZ λ_{max} [nm] (ε x10⁻⁴): 360nm (0,532)

4H-4-(2-nitro-benziliden-amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (35d)

Caracterizarea produsului (**35d**) (C₁₇H₁₅N₅O₂S, M= 353)
 Pulbere alba (η= 36%)
P.t. =>250°C
IR (Kbr, cm⁻¹): 3144m; 2935m; 2857; 1571; 1571;1484i;
 1450m; 1344m; 752; 700m

4H-4-(2-nitro-benziliden-amino)-5-(3-fenilpropil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (35h)



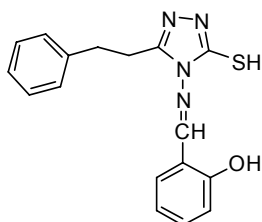
Caracterizarea produsului (**35h**) (C₁₈H₁₇N₅O₂S, M= 367)

Pulbere galbena (η = 8%)

P.t. = **113-116**°C

IR (Kbr, cm⁻¹): 3104; 3060m; 2945m; 2857; 1605; 1570; 1524i; 1438m; 1345i; 743; 699m

4H-4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-5-fenetil-3-mercapto-1,2,4-triazol (35e)



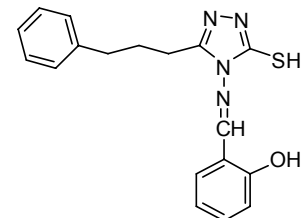
Caracterizarea produsului (**35e**) (C₁₇H₁₆N₄OS, M= 324)

Pulbere alba (η = 10%)

P.t. =189-191°C

IR (Kbr, cm⁻¹): 3064m; 2935;1588m;1295i;1361;756m; 695m

4H-4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-5-(3-fenilpropil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (35i)



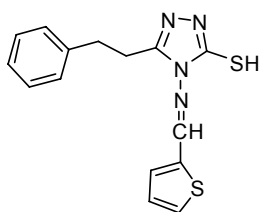
Caracterizarea produsului (**35i**) (C₁₈H₁₈N₄OS, M= 338)

Pulbere alba (η = 95%)

P.t. =141-144°C

IR (Kbr, cm⁻¹): 3113; 2945i; 1595m, 1498i; 1290i; 810m; 708m

4H-4-(2-tienil-metilen-amino)-5-fenetil-3-mercapto-1,2,4-triazol (35f)

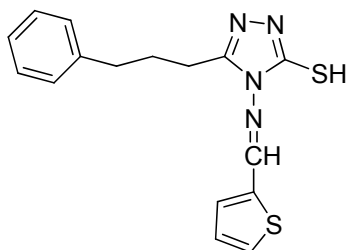


Caracterizarea produsului (**35f**) (C₁₅H₁₄N₄S₂, M= 314)

Pulbere galbena (η = 25 %)

P.t. =160-162°C

IR(Kbr, cm⁻¹) : 3103; 3060s; 2949m; 2755m; 1592m; 1500 m; 1429m; 838m,710m; 697m;

4H-4-(2-tienil-metilen-amino)-5-(3-fenilpropil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (35j)

Caracterizarea produsului (**35j**) (C₁₆H₁₆N₄S₂, M= 328)

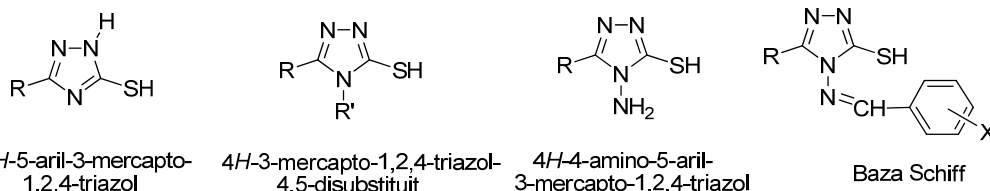
Pulbere galbena (η= 20%)

P.t. =122-124°C

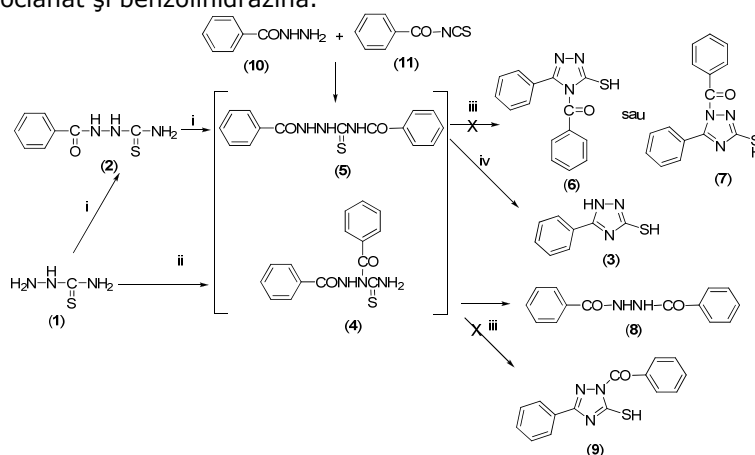
IR (Kbr, cm⁻¹): 3107; 3064s; 2950m; 2857m; 1597m;
1501 m; 1435m; 828m; 748m; 698m;

IV. CONCLUZII FINALE

1) Teza de doctorat cu titlul: "Obținerea, studiul și proprietățile mercaptanilor heterociclici din clasa azolilor, compuși cu potențial efect citotoxic" a avut ca scop obținerea de noi compuși din clasa 1*H*-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor, 4*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-4,5-disubstituiți, 4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor, optimizarea metodei de sinteză a acestora, precum și obținerea unor baze Schiff derivate din 4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazoli, compuși cu potențială activitate biologică și (sau) de complexare cationilor.



2) S-a studiat reacția de formare a 1*H*-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului la nivelul următoarelor etape: benzoilarea tiosemicarbazidei și ciclizarea intermediarilor benzoilați. Prin ciclizarea 1-benzoil-tiosemicarbazidei, s-a constatat că prin monobenzoilarea 1-benzoil-tiosemicarbazidei (**2**), respectiv, prin dibenzoilarea tiosemicarbazidei (**1**), se obține un amestec de 1,2- dibenzoiltiosemicarbazidă (**4**) și 1,4-dibenzoiltiosemicarbazidă (**5**). Din acest amestec, prin recristalizări repetate, s-a obținut doar izomerul 1,2- dibenzoiltiosemicarbazida (**4**), compus nemenționat în literatură. Izomerul 1,4-dibenzoiltiosemicarbazida (**5**), s-a obținut prin sinteză, din benzoilzotiocianat și benzoilhidrazină.



i = C₆H₅-COCl/Py/N,N-DMF ; ii = 2 C₆H₅-COCl/Py/N,N-DMF ; iii = Na₂CO₃ 5%/t.cam., iv=Na₂CO₃ 5%/reflux

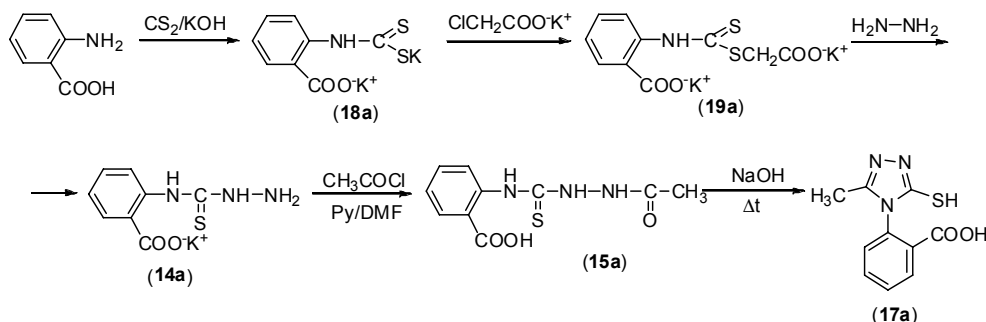
Prin încălzirea într-o soluție de carbonat de sodiu 5%, a amestecului de reacție brut rezultat la monobenzoilarea 1-benzoil-tiosemicarbazidei, respectiv la dibenzoilarea tiosemicarbazidei, s-a obținut 1*H*-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**3**) ($\eta=20\%$), format prin ciclizarea și hidroliza compusului (**5**), și 1,2-dibenzoil-hidrazina **8** ($\eta=75\%$), formată prin hidroliza compusului (**4**), fapt ce demonstrează că izomerul format în cantitate mai mare este 1,2- dibenzoiltiosemicarbazida (**4**).

Încercarea de ciclizare a 1,4-dibenzoiltiosemicarbazidă (**5**) la produsii monobenzoilati, deși s-au utilizat condiții mult mai blânde decât cele descrise în literatură, nu a reușit, materia primă rămânând netransformată

Încercarea de ciclizare a 1,2-dibenzoil-tiosemicarbazidei (**4**) cu soluție de carbonat de sodiu 5% timp de 5 zile la temperatura camerei a condus la produsul de hidroliză, 1,2-dibenzoilhidrazina (**8**).

3) S-a reușit obținerea, într-o singură etapă de sinteză, pornind de la acid antranilic, a sării de potasiu a 4-(2-carboxi-fenil)tiosemicarbazidei (**14a**), compus încă incomplet caracterizat.

Acetilarea acesteia cu clorura de acetyl, urmata de ciclizarea "1-acetyl-4-(2-carboxi-fenil)-tiosemicarbazidei" (**15a**), conduce la un amestec neseparabil.

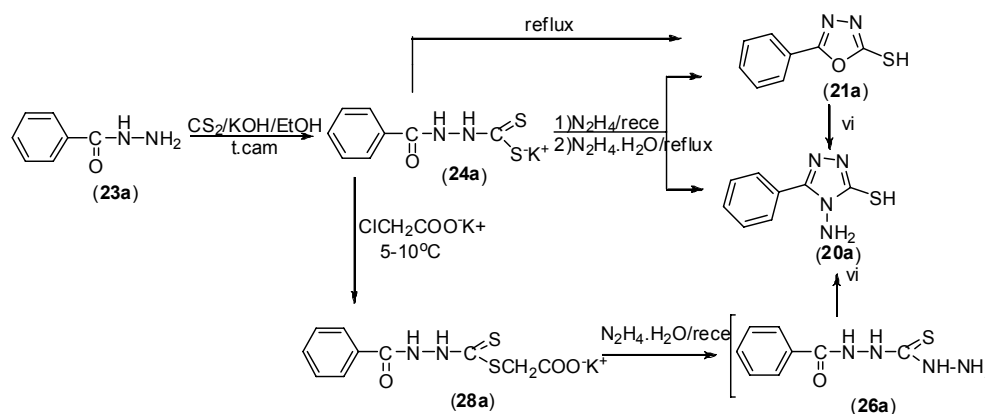


4) În literatură sunt prezentate următoarele variantele de sinteză ale 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți:

- încălzirea 2-mercapto-1,3,4-oxadiazolilor-5-substituiți cu hidrat de hidrazină în solvent, la reflux timp de câteva ore,
- tratarea hidrazidelor cu sulfură de carbon în soluție de KOH etanolic și apoi a ditiocarbazitelor formați cu hidrat de hidrazină, la reflux

Contrar acestor afirmații, ambele variante conduc la un amestec de 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți (**20**) și 2-mercapto-1,3,4-oxadiazoli-5-substituiți (**21**), neseparabil prin recristalizare.

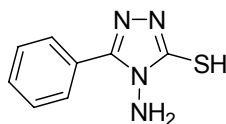
Utilizarea dianionului acidului mercaptoacetic ca grupă fugace, conduce cu randament bun la 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți (**20**) cromatografic puri și prezintă avantajul realizării sintezei într-o singură etapă („one pot reaction”).



Astfel, s-a găsit o nouă variantă de sinteză, optimizată, pentru obținerea 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți, care prezintă avantaje în privința randamentelor, numărului de etape, precum și a purității produsilor de reacție.

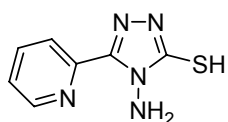
5) Au fost sintetizați, prin aceasta nouă metodă de sinteză, un număr de 15 (cincisprezece) 4H-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazoli (**20a-g**, **20i-l**, **33a-d**) dintre care 4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20k**) și 4H-4-amino-5-fenil-propil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20l**) sunt compusi noi:

- 4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20a**):



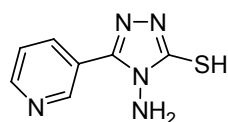
4H-4-amino-5-fenil-
3-mercapto-1,2,4-triazol
(**20a**)

- 3 (trei) 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-(2-, 3-, 4-)piridil-substituiți (**20b-d**):



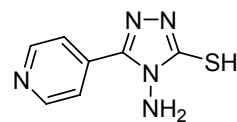
4H-4-amino-5-picolinil-
3-mercapto-1,2,4-triazol

(20b)



4H-4-amino-5-nicotinil-
3-mercapto-1,2,4-triazol

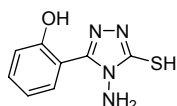
(20c)



4H-4-amino-5-izonicotinil-
3-mercapto-1,2,4-triazol

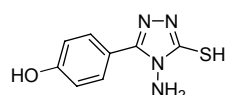
(20d)

- 4 (patru) 4H-4-amino-3-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazoli (**20e-g, 20i**), cu grupări -OH și -NH₂ grefate pe nucleul benzenic, compuși având posibilități mărite de complexare, și posibilitatea de formare de noi derivați funcționali (baze Schiff, baze Mannich), cu potențială activitate biologică



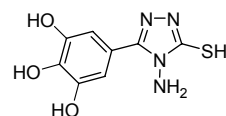
4H-4-amino-5-(2-hidroxi-fenil)
3-mercapto-1,2,4-triazol

(20e)



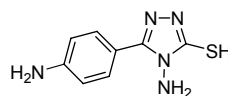
4H-4-amino-5-(4-hidroxi-fenil)
3-mercapto-1,2,4-triazol

(20f)



4H-4-amino-5-(3,4,5-trihidroxi-
fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazol

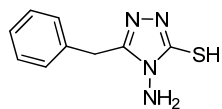
(20g)



4H-4-amino-5-(4-amino-fenil)
3-mercapto-1,2,4-triazol

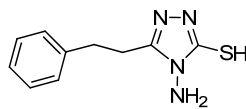
(20i)

- 3 (trei) 4H-4-amino-3-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazoli-5-(fenil-alkil)-substituiți (**20j-l**), compuși cu potențiale proprietăți antibacteriene și antifungice :



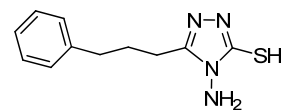
4H-4-amino-5-benzil-
3-mercapto-1,2,4-triazol

(20j)



4H-4-amino-5-fenetil-
3-mercapto-1,2,4-triazol

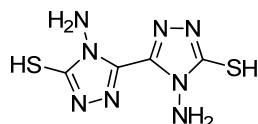
(20k)



4H-4-amino-5-fenil-propil-
3-mercapto-1,2,4-triazol

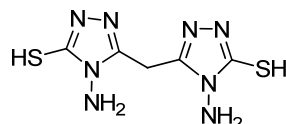
(20l)

- 4H-4-amino-3-mercapto-5-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-triazolul (**33a**) și 3 (trei) 1,n-bis-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)alcani (**33b-d**):



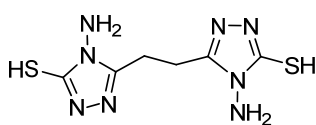
4-amino-3-mercapto-5-(4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,4-triazol

(33a)



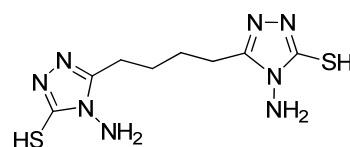
1,1-bis-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)metan

(33b)



1,2-bis-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)etan

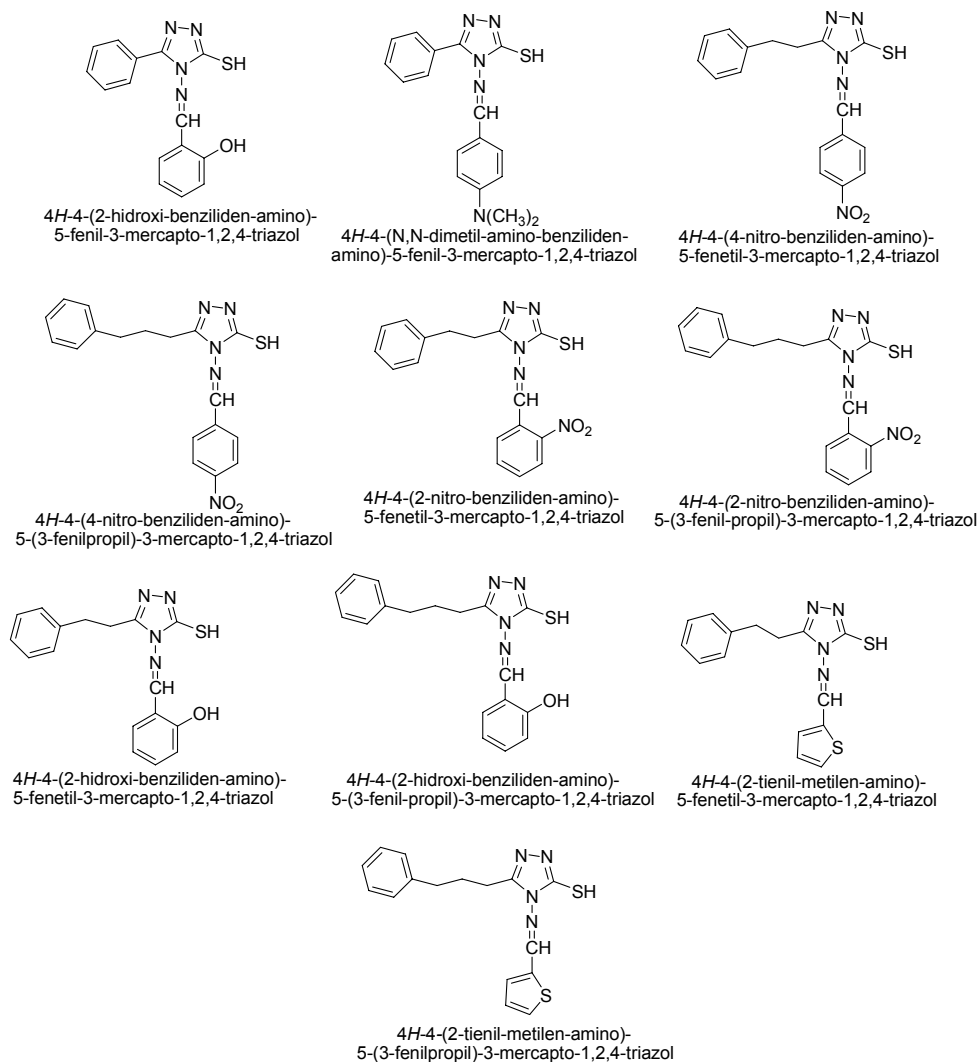
(33c)



1,4-bis-(4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-il)butan

(33d)

6) De asemenea au fost sintetizate 10 Baze Schiff derivate din 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-(fenil-alkil)-substituiți, dintre care 4*H*-4-(4-nitro-benziliden-amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**35c**), 4*H*-4-(4-nitro-benziliden-amino)-5-fenil-propil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**35g**), 4*H*-4-(2-nitro-benziliden-amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**35d**), 4*H*-4-(2-nitro-benziliden-amino)-5-fenil-propil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**35h**), 4*H*-4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**35e**), 4*H*-4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-5-fenil-propil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**35i**), 4*H*-4-(2-tiofeniliden-amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**35f**) și 4*H*-4-(2-tiofeniliden-amino)-5-fenil-propil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**35j**) sunt compuși noi.



7) Compușii obținuți au fost caracterizați prin C.S.S., p.t., spectroscopie IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN și GC-MS

8) Compușii 4H-4-amino-5-nicotinil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20c**), 4H-4-amino-5-izonicotinil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20d**), 4H-4-amino-5-(2-hidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20e**), 4H-4-amino-5-(4-hidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20f**), 4H-4-amino-5-(3,4,5-trihidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20g**),

4*H*-4-amino-5-(4-amino-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20i**), 4*H*-4-amino-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20j**) și 4*H*-4-amino-5-fenetil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20k**) au fost testați biologic din punct de vedere al citotoxicității obținându-se valori pozitive între 15,11%-54,3%, valorile cele mai mari prezentându-le 4*H*-4-amino-5-(3,4,5-trihidroxi-fenil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**20g**), o posibilă explicație fiind prezența grupării trifenolice grefată în poziția 5 a nucleului triazolic.

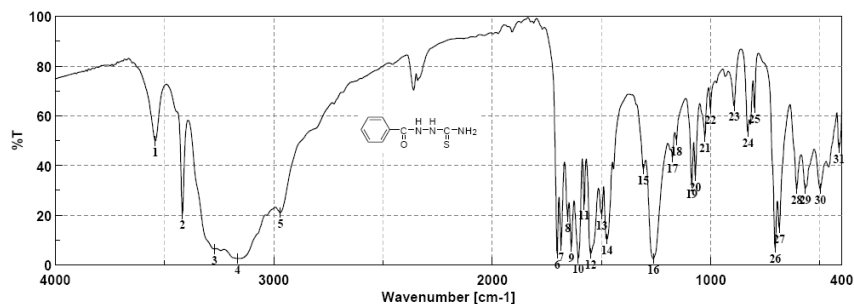
Bibliografie

1. Trzhtsinskaya, B.V.; Aleksandrova, A.E.; Apakina, E.V.; Vinogradova, T.I.; Shchegoleva, R.A.; Afonin, A.V.; *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, **1991**, 25(3), 25-7
2. Wang, Zhongyi; You, Tianpa; Shi, Haijian; Shi, Haoxin. *Molecules*, **1996**, 189-92
3. Berghot, M.A.; *Archives of Pharmacal Research*, **2001**, 24(4), 263-269
4. Shinzato, T.O.; Grynberg, N.F.; Gnomes, R.M.; Echevarria, A.; Miller, J.; *Medical Science Research*, **1989**, 17(20), 865-6.
5. Knysh, E.G.; Mazur, I.A.; Steblyuk, P.M.; Protsenko, T.V.; Gurko, I.V.; *Farmatsevtichii Zhurnal*, **1986**, (5), 66-7.
6. I.Saramet, M.D.Banciu, C.Draghici. *Rev.Roum.Chim.*, **1991**, 36(1-3), 135
7. a) Hoggart E., *J.Chem.Soc.* **1949**, 1160-1163 b) Hoggart E., *J.Chem.Soc.* **1949**, 1163-1168 c) Hoggart E., *J.Chem.Soc.* **1950**, 614-617, d) Hoggart E., *J.Chem.Soc.* **1952**, 4811-17
8. Bercean, V., Badea, V., Sisu, E., Laura, B., Csunderlick, C., *Revista de Chimie*, **2003**, 54(4), 368-369
9. Kurzer, F., Wilkinson, M., *Chem. Rev.* **1970**, 111-149
10. Suni, M. M., Vipin, A. N., Chittoor, J.P., Krishnapillai, S., *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2004**, (1), 375-385
11. Kelarev, V.; Shvekhgeimer, G.A.; *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1984**, (9), 1271-6
12. Raafat M. Shaker, *ARKIVOC*, **2006** (ix) 59-112
13. Varma, R.S., *J.Indian Chem.Soc.*, **1962**, 39, 553
14. Bercean V., Birău M., Nuțiu M., *Annals of West University of Timișoara*, vol. V, **1996**, 7-10.
15. N.F. Eweiss, A.A. Bahajaj, E.A. Elsherbini., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **23**, **1986**, 1451-1458
16. O. D. CRETU, S.-F. BARBUCEANU, I. SARAME, C.DRAGHICI, C. ENACHE, *Rev. Chim. (Bucuresti)*, **60**(8) 2009, 816-819
17. I.A.Al-Masoudi, Y.A.Al-Soud, N.J.Al-Salihi, N.A.Al-Masoudi, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **42**(11), **2006**, 1377-1403
18. Jingde Wu, Xinyong Liu, Xianchao Cheng, Yuan Cao, Defeng Wang, Zhong Li, Wenfang Xu, Christophe Pannecouque, Myriam Witvrouw, Erik De Clercq, *Molecules*, **2007**, 12, 2003-2016
19. Jian-Guo Yang, Fu-You Pan, *Letters in Organic Chemistry*, **2007**, **4**, 137-141
20. Jana Tomaščíková, Jan Imrich, Ivan Danihel, Stanislav Böhm, Pavol Kristian, Jana Piarčíková, Karel D. Klika, *Molecules*, **2008**, 13, 501-518

21. Fatma Kandemirli, Nathali Shvets, Seda Ünsalan, Ilkay Küçükgülzel, Sevim Rollas, Vasyl Kovalishyn, Anatholy Dimoglo, *Medicinal Chemistry*, **2006**, 2, 415-422
22. Jian-yu Jin, Li-xue Zhang, An-jiang Zhang, Xin-Xiang Lei, Jiang-Hai Zhu, *Molecules* **2007**, 12, 1596-1605
23. Shafiee, A.; Lalezari, I.; Mirrashed, M.; Nercesian, D., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1977**, 14(4), 567-71.
24. El Barbary, A.A ; Anwar, M.; Ghattas, A.A.; Hashem, A.F., *Revue Roumanie de Chimie*, **1981**, 26(3), 449-56
25. Ghoneim, K. M., El-Meligie, S.; Mohamed, M.S., *Journal of the Indian Chemical Society*, **1995**, 72(11), 829-32
26. Mekuskiene, G., Burbuliene, M.M., Jakubkiene, V., Udrenaitė, E., *Chemistry of Heterocyclic compounds* (translation of Khimiya Getero. Soedinenii), **2003**, 39(10), 1364-1368
27. Giri, S.; Khan, M.H., *Asian Journal of Chemistry*, 1992, 4(4), 812-17
28. Ratnakar, A.; Reddy R.; Mouli, G.V.P. Chandra; Reddy, Y.D., *Asian Journal of Chemistry*, 1992, 4(2), 197-200
29. El Barbary, A.A.; El-Barai, M.; Girgis, S.S.; *Delta Journal of Science*, **1986**, 10(2), 607-23
30. Hassan, E.; Al-Ashmawi, M.I.; Abdel-Fattah, B., *Pharmazie*, **1983**, 38(12), p.833-5.
31. Dubey, A.K.; Sangwan, N.K., *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1994**, 3(4), 277-80
32. Liu , Fang-Ming; Yu, Jian-Xin; Lu, Wen-Jie; Liu, Gang, *Chinese Journal of Chemistry*, **1999**, 17(1), 62-68
33. Raslan, M.A.; Khalil, M.A., *Heteroatom chemistry*, **2003**, 14(2), 114-20
34. Al-Soud, Yaseen A., Al-Masoudi, Najim A., *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2003**, 14(5), 790-796
35. Patil, S.A.; Badiger, B.M., Kudari, S.M., Kulkarni, V.H., *Journal of the Indian Chemical Society*, **1984**, 61(8), 713-14.
36. Invidiata, Francesco Paolo, Furno, Giancarlo; Lampronti, Ilaria; Simoni, Daniele., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1997**, 34(4), 1255-1258
37. Postovskii, I.Ya; Ershov, V.A., Sidorov, E.O.; Serebryakova, N.V. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1977**, 11, p.1564
38. Ayca, Ertugrul; Ikzler, A.Aykut; Asian, Ragip, *Chimica Acta Turcica*, **1984**, 12(2), 305-14
39. Houben-Weyl, *Methoden der Organische Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1994**, Band 8, 542
40. Sokolov, G.P., Hillers, S.; *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1967**, (3), 556-9,
41. Sokolov, S.V.; Postovskii, I.Ya.; *Zhurnal Obschchei Khimii*, **1960**, 30, 1781-7;
42. Ajello, E., Arnone, C.; *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1973**, 10(1), 103-5,
43. Kanaoka, Matao; *J. Pharm. Soc. Jpn.* (1956), 76, 1133-6;

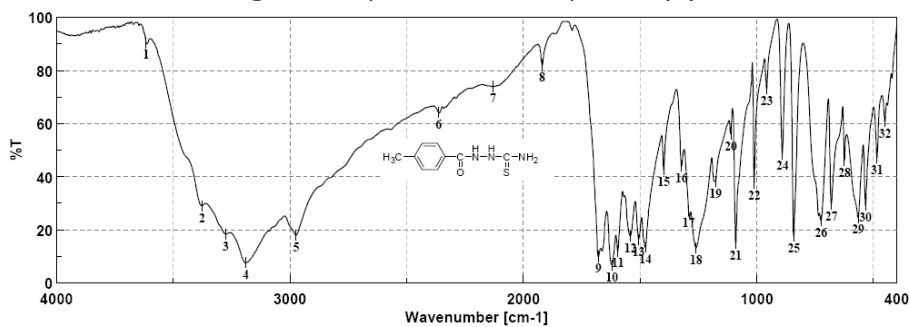
44. Bercean V., Birău M., Nuțiu M., *Annals of West University of Timișoara*, **1996**, V, 7- 10.
45. R.S. Varma, *J. Indian Chem. Soc.*, **1966**, 43, 558
46. Frederick Kurzer, Michael Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, (C), **1969**, 1218
47. Zhao Li, Zhao Liu, Qin-Xian Liao, Zan-Bin Wei, La-Sheng Long, Yun-Bao Jiang
48. Reid, Jack R.; Heindel, Ned D.; *Journal of Heterocyclic Chemistry* (1976), 13(4), 925-6, C. R. Chimie 11 (2008) 67e72id
49. Beilsteins, *Handbuch der Organischen Chemie*, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, **22**, IV, 320, **1979**, 431, 543
50. Carrara. E., *Gazz., Chim. Ital.* **1952**, 82, 652-657
51. Curtius. J., *Chem. Ber.* **31**, 2493
52. Mosmann, T. J. *Immunol. Methods* 1983, 65, 55.
53. A. Cansiz, M Koparir, A Demirdag, *Molecules*, **2004**, 9, 204-212
54. Jozef Frans Willems, Wilrijk, Antoon Leon Vanderberghe **1969**, **U.S. 3438777**
55. Kudari, S.M.; Munera, Wahaja. *Asian Journal of Chemistry*, **1997**, 9(1), 20-26
56. Curtius, Th., Jordan, H., *J. Prakt. Chem.* **2**, **1901**, 64, 300
57. a) Beilsteins, *Handbuch der Organischen Chemie*, Springer Verlag Berlin-Gottingen-Heidelberg, Band II, **1961**, 1594; b) a) Beilsteins, *Handbuch der Organischen Chemie*, Springer Verlag Berlin-Gottingen-Heidelberg, Band II, **1961**, 1636; c) Beilsteins, *Handbuch der Organischen Chemie*, Springer Verlag Berlin-Gottingen-Heidelberg, Band II, **1961**, 1674
58. Aldrich, *Catalog Handbook of Fine Chemicals*, **1990-1991**, 405
59. Olcay Bekircan, Hakan Bektas, *Molecules*, **2008**, 13, 2126-2135
60. Hamid Khanmohammadia, Mohammad H. Abnosib, Ali Hosseinzadeha, Malihe Erfantalaba, *Spectrochimica Acta Part A*, **2008**, 71, 1474-1480
61. Hai-Xia Yu a, Jian-Fang Ma, Guo-Hai Xu a, Shun-Li, *Journal of Organometallic Chemistry*, **2006**, 691, 3531-3539
62. Xiao-Xia Ye, Zhen-Fei Chen, An-Jiang Zhang, Li-Xue Zhang; *Molecules*, **2007**, 12, 1202-1209
63. V. B. Badwaik, A. S. Aswar; *Russian Journal of Coordination Chemistry*, **2007**, Vol.33, No. 10, 755-760

Anexă



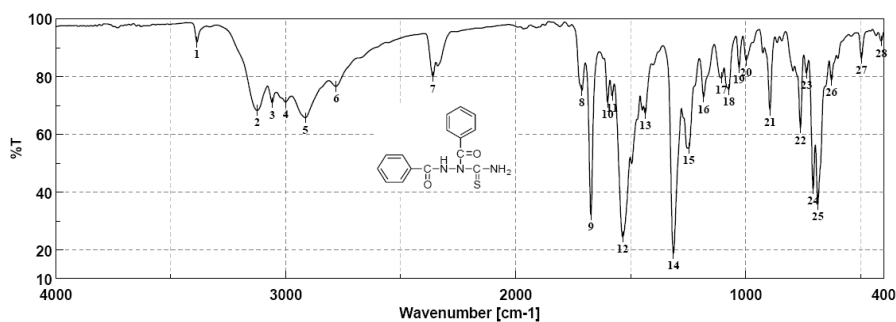
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3542.59	49.9471	2:	3418.21	20.5314	3:	3272.61	6.4330	4:	3166.54	2.5796
5:	2969.84	21.0122	6:	1702.84	4.6869	7:	1685.48	7.8240	8:	1654.62	19.3568
9:	1638.23	7.2765	10:	1606.41	2.7346	11:	1579.41	24.2778	12:	1549.52	4.4708
13:	1499.38	20.3283	14:	1475.28	10.3908	15:	1308.46	38.6384	16:	1263.15	2.4941
17:	1175.40	43.4049	18:	1157.08	50.3257	19:	1086.69	33.0078	20:	1070.30	35.8351
21:	1025.94	51.6237	22:	1000.87	62.8457	23:	892.88	64.0658	24:	830.21	53.6314
25:	799.35	63.2580	26:	705.82	6.8841	27:	686.53	14.8366	28:	606.50	30.6020
29:	566.97	30.7801	30:	499.47	30.6686	31:	412.69	47.1359			

Figura 1. Spectrul IR al compusului (2)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3615.88	90.4699	2:	3376.75	29.0742	3:	3275.50	18.4091	4:	3189.68	7.5858
5:	2973.70	17.9488	6:	2363.34	64.3034	7:	2130.96	73.9751	8:	1919.79	81.9013
9:	1678.73	9.8872	10:	1620.88	6.8309	11:	1595.81	11.9600	12:	1541.81	17.5342
13:	1506.13	16.3984	14:	1477.21	13.4211	15:	1399.10	42.6485	16:	1322.93	43.9996
17:	1292.07	27.2338	18:	1260.25	13.2371	19:	1177.33	38.2039	20:	1111.76	56.1423
21:	1090.55	15.0207	22:	1011.48	37.6198	23:	957.48	73.2532	24:	890.95	48.7276
25:	841.78	17.5425	26:	725.10	23.5145	27:	680.75	29.5549	28:	624.82	46.1284
29:	566.01	24.6584	30:	534.19	29.2216	31:	485.01	47.2721	32:	451.26	60.7954

Figura 2. Spectrul IR al compusului (12)



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3386.39	91.9934	2:	3124.12	68.3402	3:	3059.51	70.9760	4:	2999.73	71.2550
5:	2914.88	65.8077	6:	2780.85	76.6760	7:	2360.44	80.0917	8:	1711.51	75.2313
9:	1672.95	32.1196	10:	1600.63	71.2502	11:	1580.38	73.4287	12:	1535.06	24.5908
13:	1436.71	67.2995	14:	1314.25	18.8775	15:	1247.72	55.2071	16:	1183.11	72.9979
17:	1105.98	79.6136	18:	1073.19	75.5408	19:	1028.84	83.1844	20:	997.98	85.6903
21:	894.81	68.4743	22:	761.74	62.2979	23:	735.71	81.2563	24:	706.78	41.2346
25:	686.53	35.8535	26:	626.75	78.7812	27:	496.58	86.4624	28:	410.76	92.3878

Figura 3. Spectrul IR al compusului (4)



Figura 4. Spectrul ¹H-RMN al compusului (4)

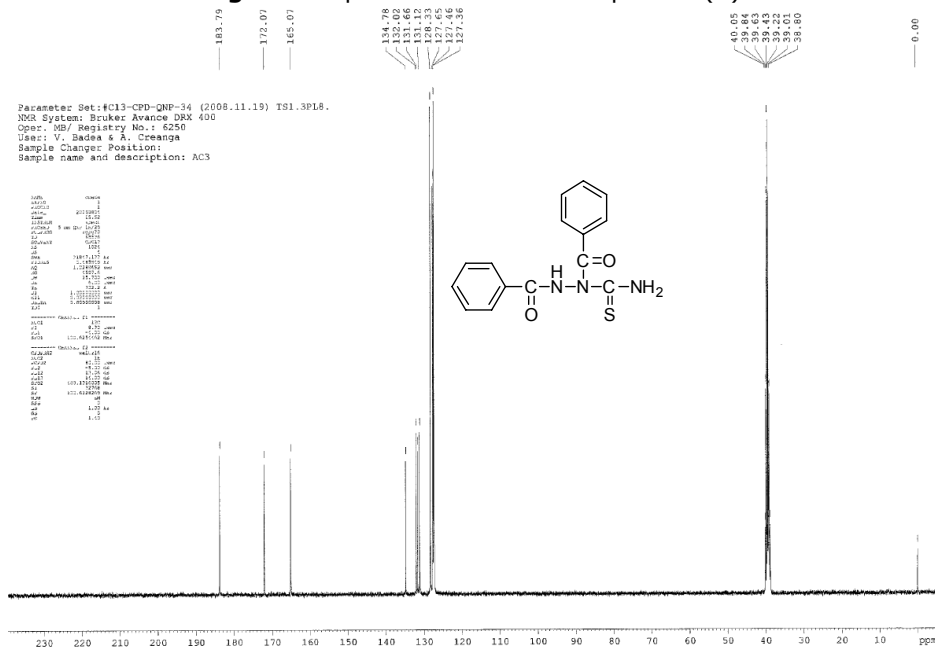


Figura 5. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (4)

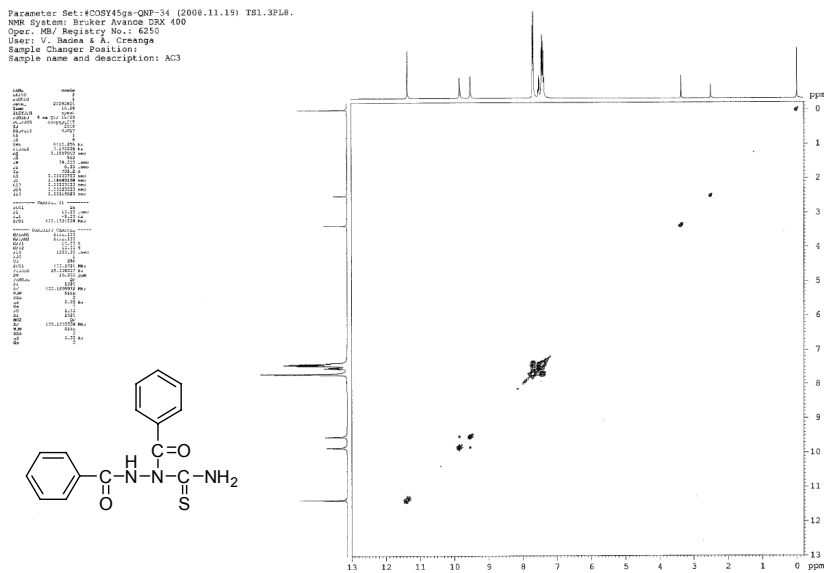


Figura 6. Spectrul 2D COSY ^1H - ^{13}C al compusului (4)

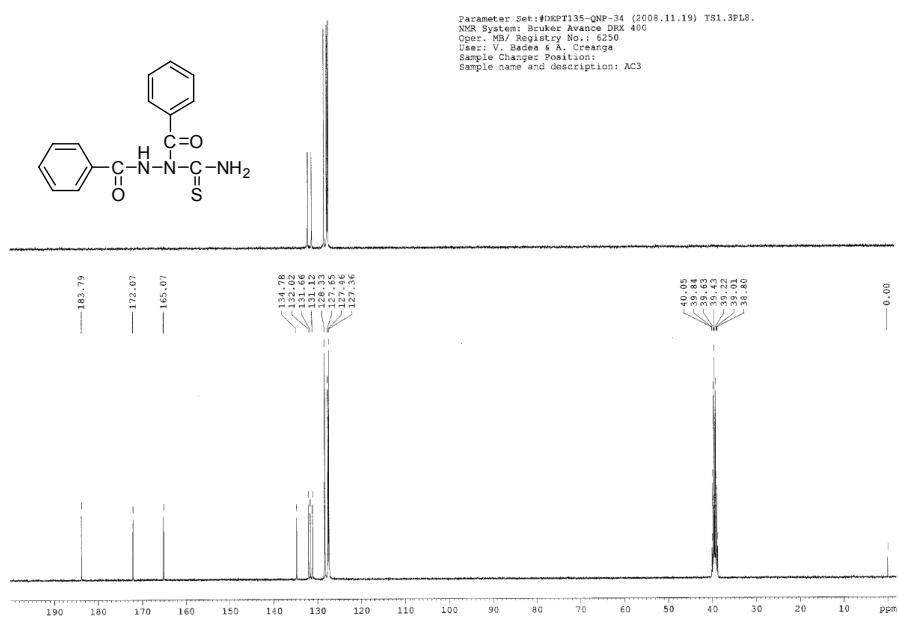


Figura 7. Spectrul ^{13}C -RMN DEPT-135 al compusului (4)

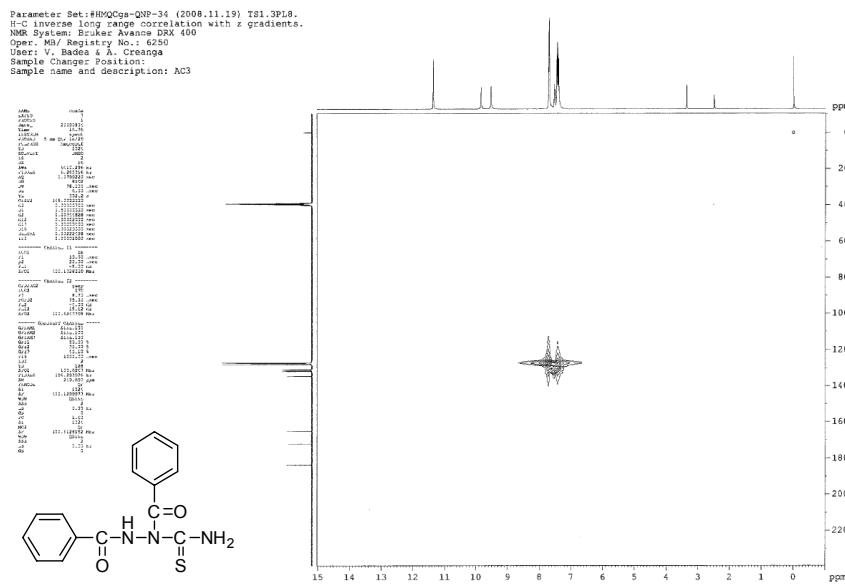


Figura 8. Spectrul 2D HMQC ^1H - ^{13}C al compusului (4)

Parameter Set: #HMCg-34 (2008.11.19) TS1.3PL8.
 H-C inverse long range correlation with z gradients.
 NMR System: Bruker Avance DMX 400
 Oper. M5/ Registry No.: 6250
 User: V. Badea & A. Creanga
 Sample Changer Position:
 Sample name and description: AC3

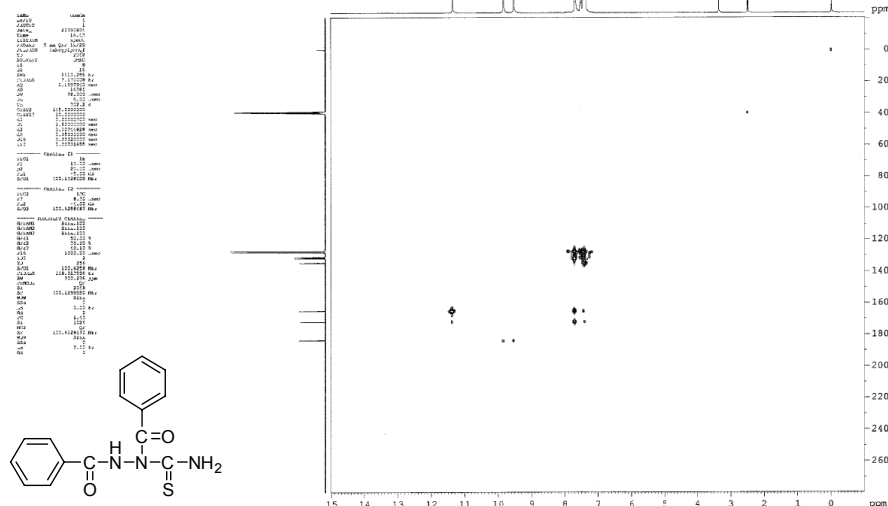


Figura 9. Spectrul 2D HMBC ¹H-¹³C al compusului (4)

Parameter Set: GNH-HMQCg-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-N inverse correlation with z gradients.
 With gap decoupling (one artifact on f2 1H column)
 Operator: MB
 User: V. Badea & A. Creanga
 Registry No.: 526
 Sample Changer no.:
 Sample name: AC3

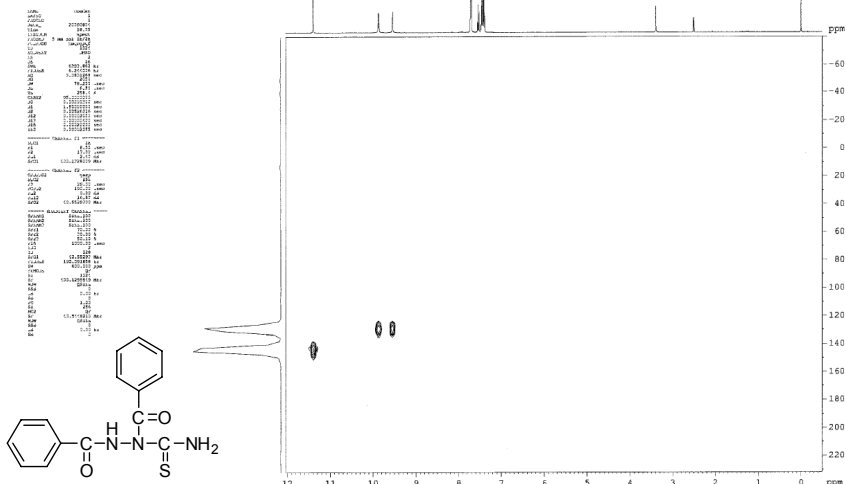
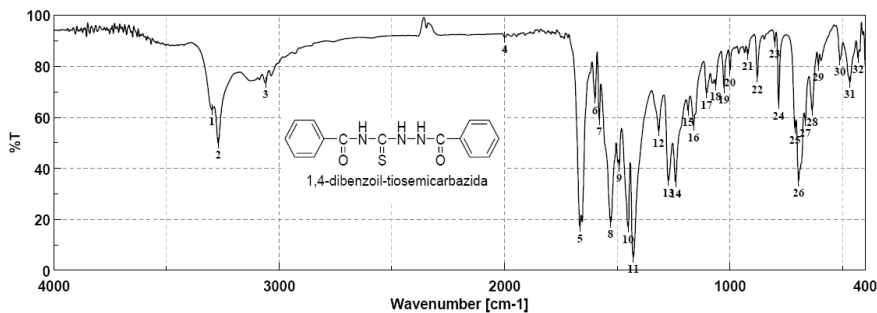


Figura 10. Spectrul 2D HMQC ¹H-¹⁵N al compusului (4)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3299.61	63.0652	2:	3270.68	49.9310	3:	3060.48	73.6313	4:	1999.82	91.3639
5:	1666.20	17.2439	6:	1598.70	67.5038	7:	1579.41	59.1115	8:	1529.27	19.0090
9:	1490.70	40.8637	10:	1451.17	16.9312	11:	1428.99	5.3334	12:	1316.18	54.6553
13:	1272.79	35.2236	14:	1240.97	34.8482	15:	1186.01	62.7411	16:	1161.90	56.8436
17:	1103.08	69.5768	18:	1063.55	72.8113	19:	1025.94	71.6608	20:	998.95	78.4662
21:	920.84	84.7966	22:	878.42	75.7294	23:	801.28	89.5023	24:	783.92	65.2936
25:	711.60	55.7944	26:	695.21	35.1635	27:	665.32	58.6620	28:	635.43	62.7758
29:	607.47	80.3993	30:	512.01	82.5553	31:	467.65	73.7910	32:	431.01	83.3674

Figura 11. Spectrul IR al compusului (5)

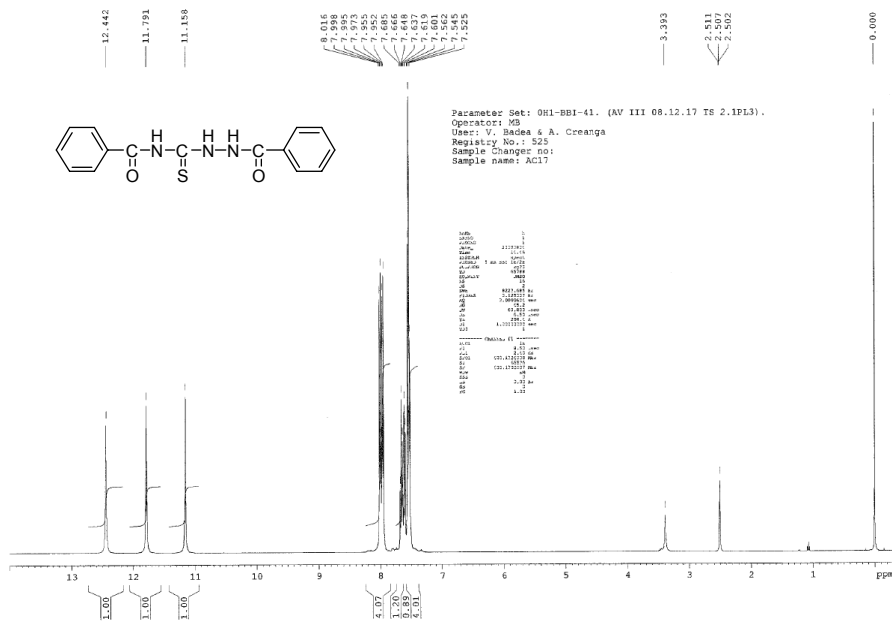


Figura 12. Spectrul ^1H -RMN al compusului (5)

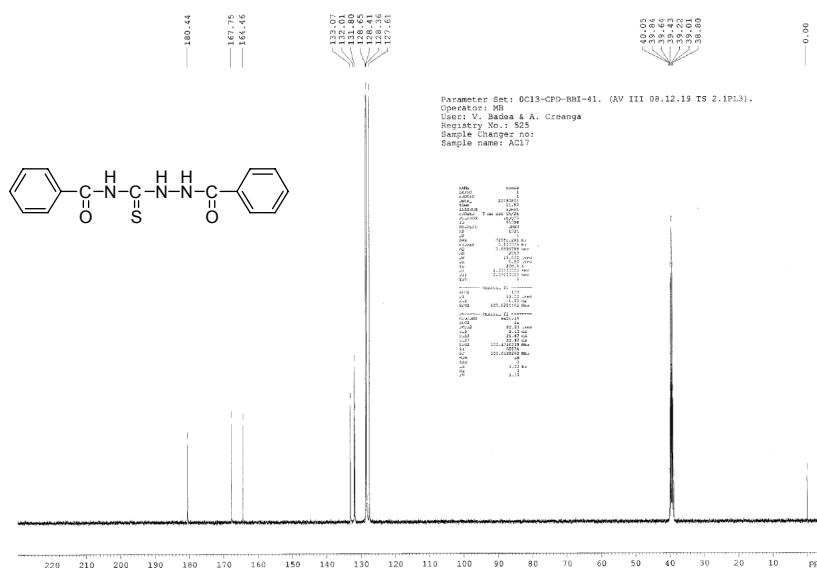


Figura 13. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (5)

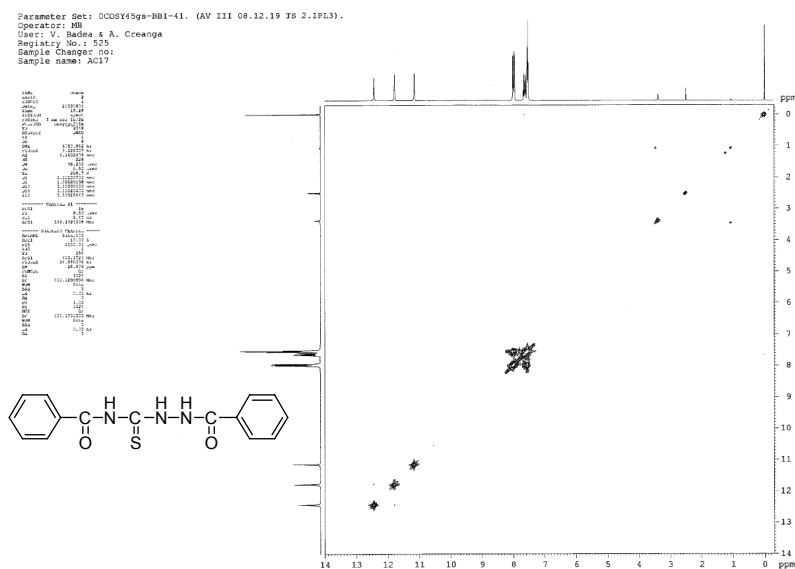


Figura 14. Spectrul 2D COSY ^1H - ^{13}C al compusului (5)

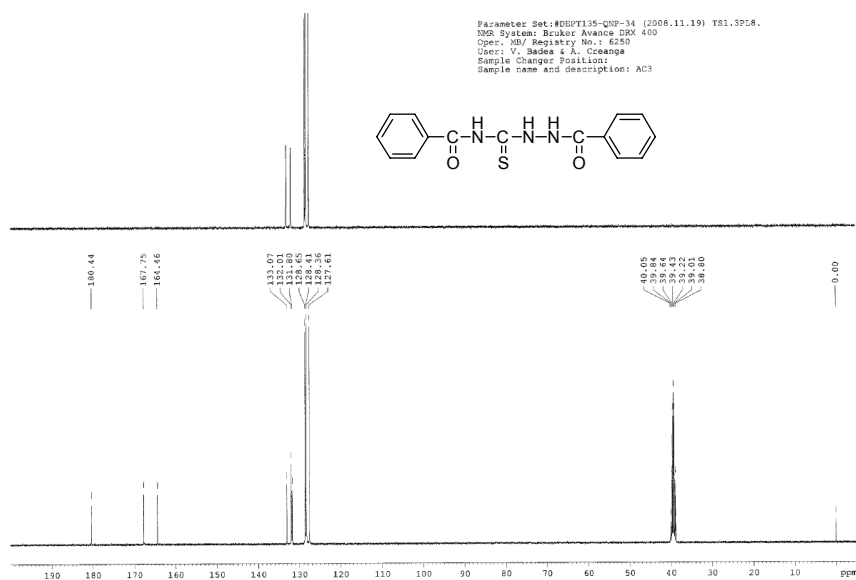


Figura 15. Spectrul ^{13}C -RMN DEPT-135 al compusului (5)

Parameter Set: 08HQCg-BBI-41. (AV III 08.12.20 IS 2.1PL3). H-C inverse one-bond correlation with a gradients.

Operator: MB
User: V. Badea & A. Creanga
Registry No.: 525
Sample Changer (0):
Sample name: AC17

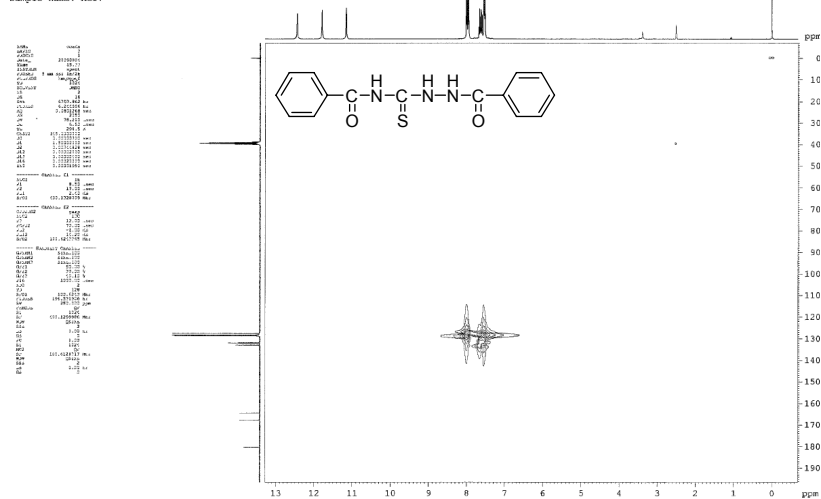


Figura 16. Spectrul 2D HMQC ^1H - ^{13}C al compusului (5)

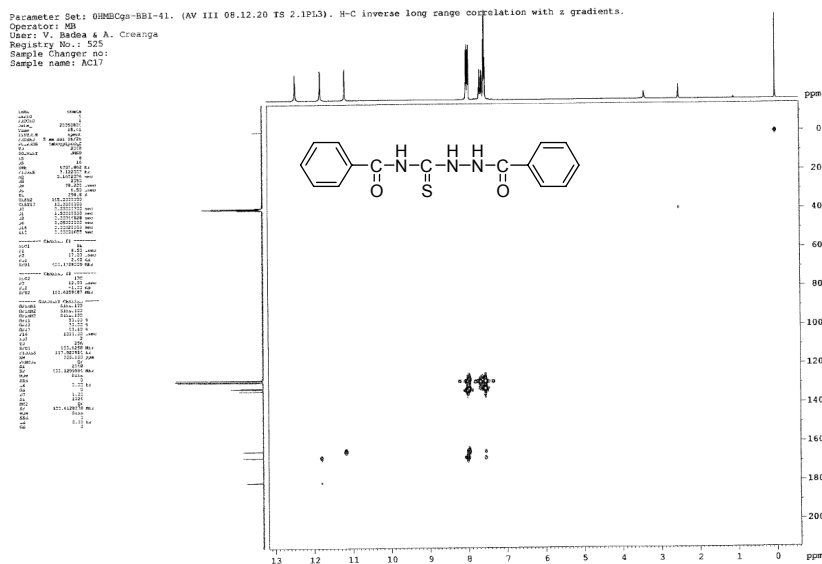


Figura 17. Spectrul 2D HMBC ^1H - ^{13}C al compusului (5)

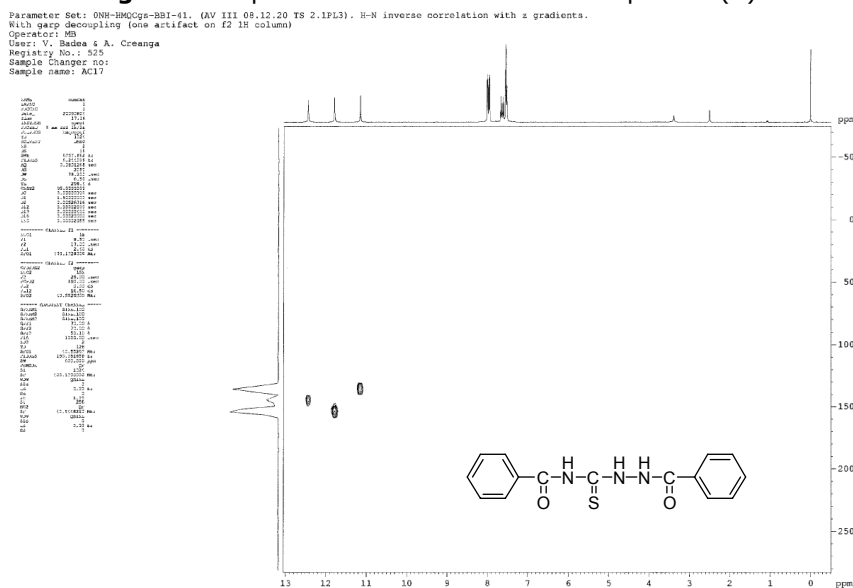


Figura 18. Spectrul 2D HMQC ^1H - ^{15}N al compusului (5)

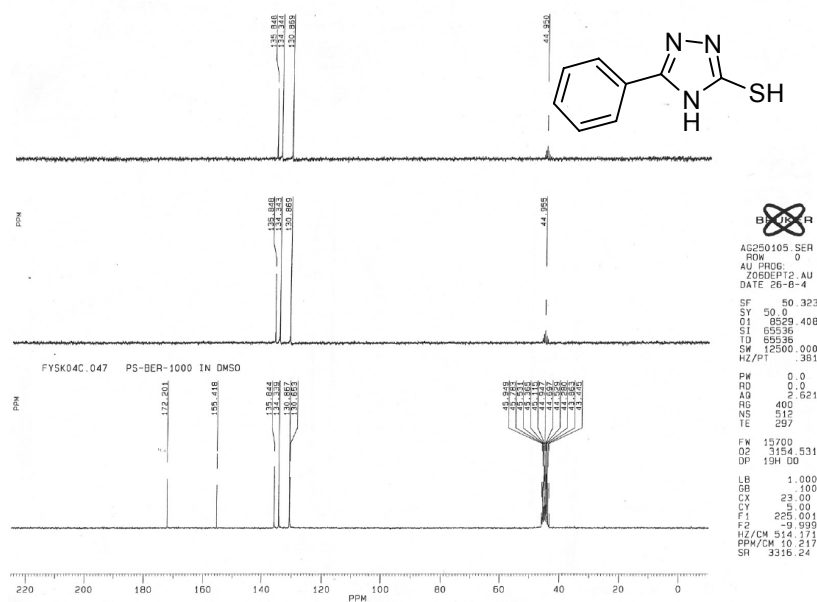
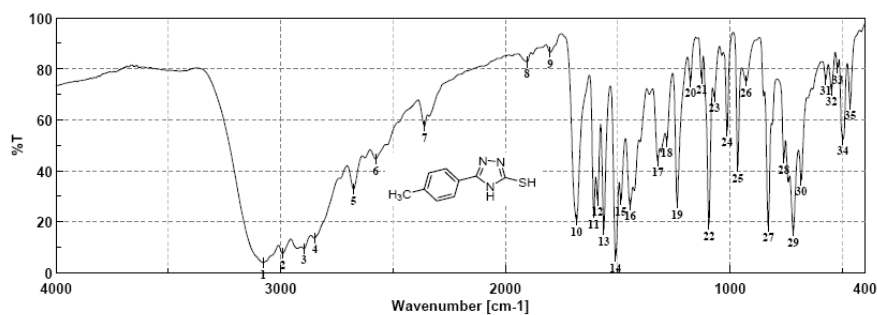
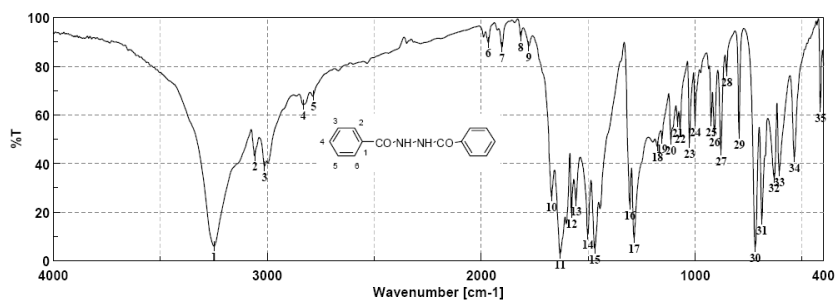


Figura 21. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (3)



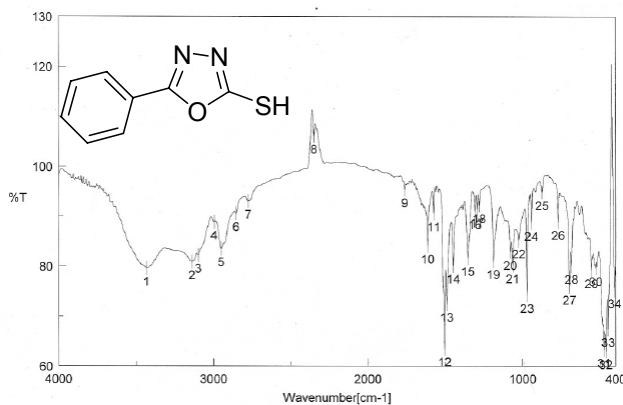
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3077.83	3.9884	2:	2991.05	7.5201	3:	2896.56	9.4631	4:	2848.35	13.6866
5:	2675.75	32.8447	6:	2577.40	44.6846	7:	2360.44	57.5889	8:	1904.36	82.7585
9:	1800.22	86.5706	10:	1683.55	20.7275	11:	1606.41	23.4694	12:	1590.02	28.5244
13:	1562.06	16.8409	14:	1509.99	6.4138	15:	1485.88	28.5794	16:	1445.39	26.6249
17:	1321.96	43.9196	18:	1281.47	51.5707	19:	1235.18	27.4875	20:	1176.36	75.1122
21:	1127.19	76.4232	22:	1094.40	18.9801	23:	1070.30	69.1333	24:	1013.41	55.6587
25:	966.16	41.5378	26:	928.56	75.2338	27:	830.21	18.3558	28:	760.78	45.0014
29:	719.32	16.4379	30:	683.64	36.4191	31:	574.68	75.9061	32:	548.65	71.7482
33:	521.65	80.3740	34:	498.51	52.3601	35:	465.72	66.1898			

Figura 22. Spectrul IR al compusului (3)



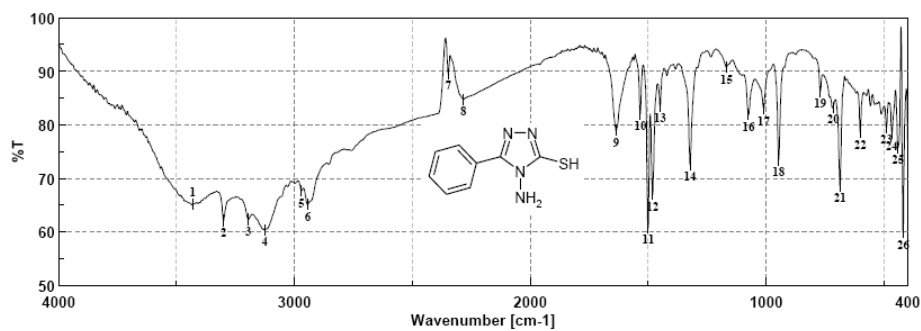
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3248.50	5.9894	2:	3059.51	43.1654	3:	3013.23	39.0007	4:	2832.92	64.2867
5:	2784.71	67.9842	6:	1967.04	89.8064	7:	1903.40	87.9195	8:	1815.65	92.2659
9:	1777.08	88.4033	10:	1671.02	26.3914	11:	1631.48	2.9027	12:	1577.49	19.7775
13:	1557.24	24.6477	14:	1501.31	10.9637	15:	1469.49	5.1286	16:	1305.57	23.0483
17:	1285.32	9.3650	18:	1177.33	47.0056	19:	1155.15	50.3664	20:	1113.69	49.7755
21:	1081.87	57.2088	22:	1070.30	54.6722	23:	1026.91	48.4317	24:	999.91	57.3305
25:	925.66	57.2533	26:	910.24	53.2200	27:	879.38	45.5803	28:	852.38	77.8200
29:	794.53	52.1692	30:	719.32	5.5859	31:	688.46	16.8940	32:	630.61	34.2196
33:	606.50	36.9225	34:	536.11	42.7213	35:	414.62	63.2094			

Figura 23. Spectrul IR al compusului (8)



Accumulation	10	1: 3433.64, 79.6006	2: 3137.62, 80.9089	3: 3098.08, 82.2416
Resolution	4 cm-1	4: 2995.87, 88.8649	5: 2951.52, 83.5252	6: 2853.17, 90.584
Zero Filling	ON	7: 2775.05, 93.089	8: 2347.91, 106.151	9: 1700.69, 95.398
Apodization	Cosine	10: 1611.23, 84.1056	11: 1572.66, 90.5779	12: 1501.31, 63.525
Gain	2	13: 1487.81, 72.4471	14: 1447.31, 80.1339	15: 1351.86, 81.6436
Scanning Speed	2 mm/sec	16: 1306.54, 91.0203	17: 1293.04, 91.3951	18: 1279.54, 92.2376
Date/Time	17.04.2008 17:09	19: 1187.94, 81.0421	20: 1077.05, 82.8415	21: 1052.59, 80.1869
Update	17.04.2008 18:11	22: 1023.05, 85.179	23: 969.055, 74.2478	24: 943.02, 88.6835
Operator		25: 874.56, 94.8412	26: 769.458, 88.8895	27: 695.177, 75.9185
File Name	Memory#2	28: 684.606, 80.0686	29: 555.398, 79.2329	30: 527.436, 79.6189
Sample Name	6	31: 473.438, 63.2824	32: 460.904, 63.0019	33: 447.404, 67.4739
Comment		34: 406.907, 75.2232		

Figura 24. Spectrul IR al compusului (21a)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3430.74	65.1661	2:	3300.57	62.1467	3:	3195.47	62.3479	4:	3126.04	60.3959
5:	2969.84	67.7086	6:	2943.80	65.1359	7:	2347.91	89.5897	8:	2283.30	84.7979
9:	1636.30	78.9789	10:	1534.10	82.1131	11:	1500.35	60.8199	12:	1482.03	66.9901
13:	1450.21	83.4946	14:	1322.93	72.6131	15:	1167.69	90.8052	16:	1075.12	81.9239
17:	1010.52	83.0340	18:	946.88	73.5265	19:	770.42	86.2656	20:	716.43	83.3443
21:	687.50	68.6499	22:	601.68	78.6591	23:	489.83	79.5293	24:	467.65	78.4211
25:	440.65	75.7611	26:	419.44	59.8723						

Figura 27. Spectrul IR al compusului (20a)

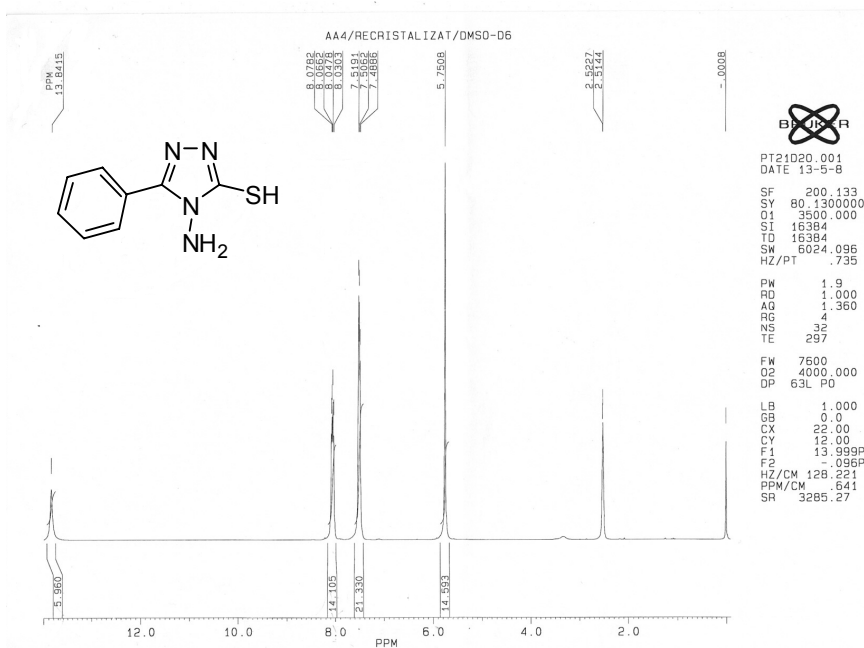


Figura 28. Spectrul ^1H -RMN al compusului (20a)

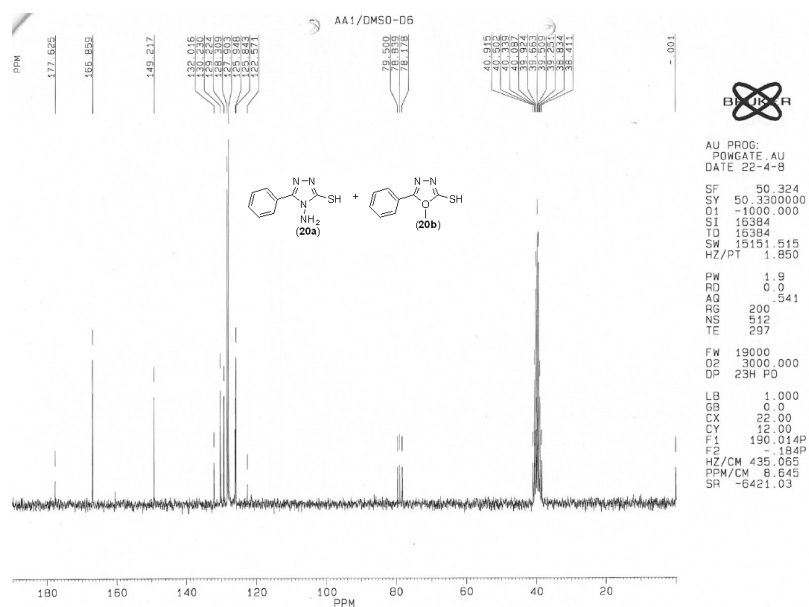


Figura 33. Spectrul ^{13}C -RMN al amestecului (20a) și (20b)

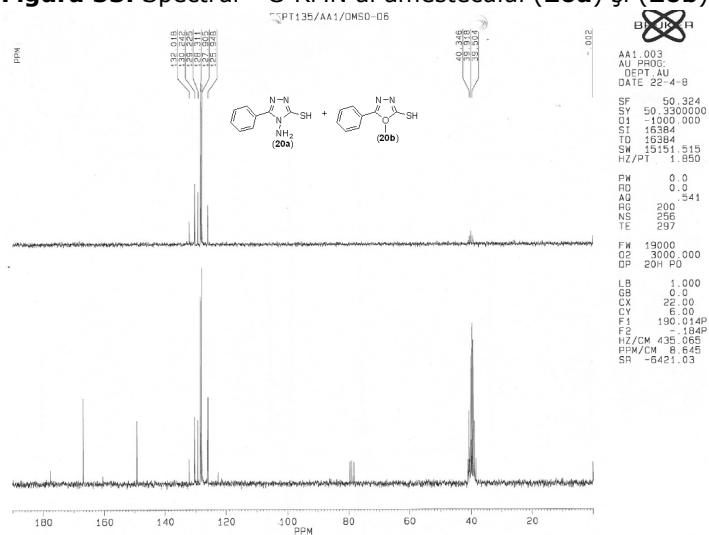
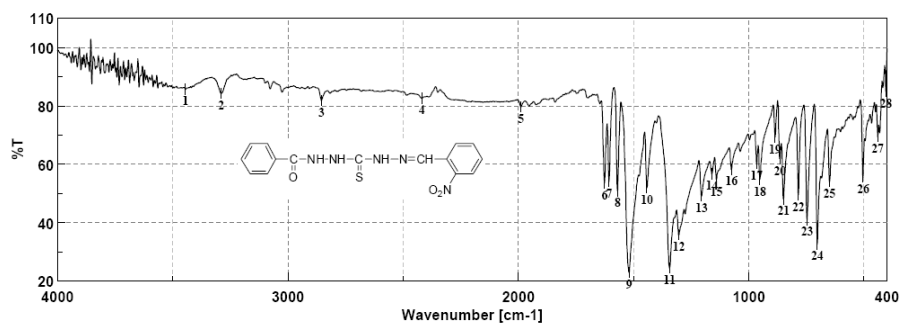
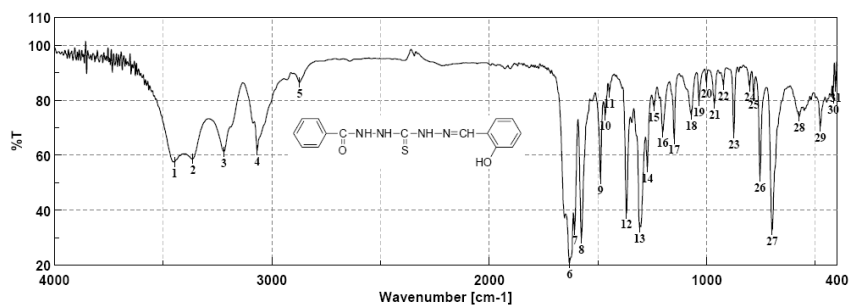


Figura 34. Spectrul ^{13}C -RMN DEPT-135 al amestecului (20a) și (20b)



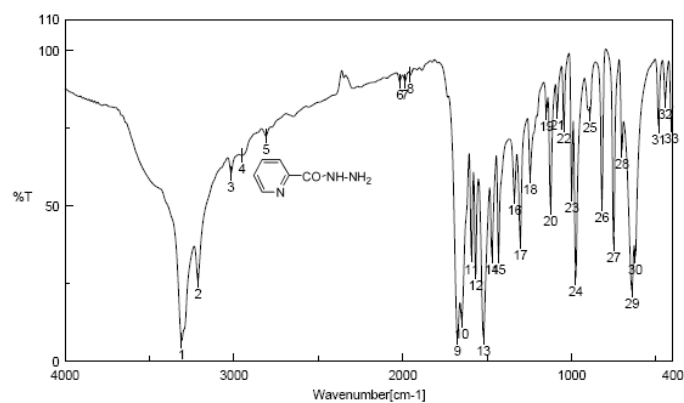
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3445.21	85.7195	2:	3289.96	84.3004	3:	2855.10	81.8463	4:	2419.26	82.6553
5:	1989.21	79.6537	6:	1626.66	53.5224	7:	1606.41	54.0179	8:	1569.77	50.8565
9:	1519.63	22.8638	10:	1442.49	51.9177	11:	1344.14	24.3970	12:	1303.64	35.7523
13:	1205.29	49.0990	14:	1159.97	56.6723	15:	1140.69	54.7301	16:	1075.12	58.2678
17:	966.16	60.3254	18:	951.70	54.8181	19:	886.13	69.1744	20:	864.92	61.8591
21:	849.49	48.0715	22:	784.89	49.5053	23:	747.28	40.9062	24:	702.93	32.6278
25:	649.89	53.9621	26:	504.29	55.5901	27:	440.65	69.4000	28:	404.98	84.8491

Figura 35. Spectrul IR al compusului (30a)



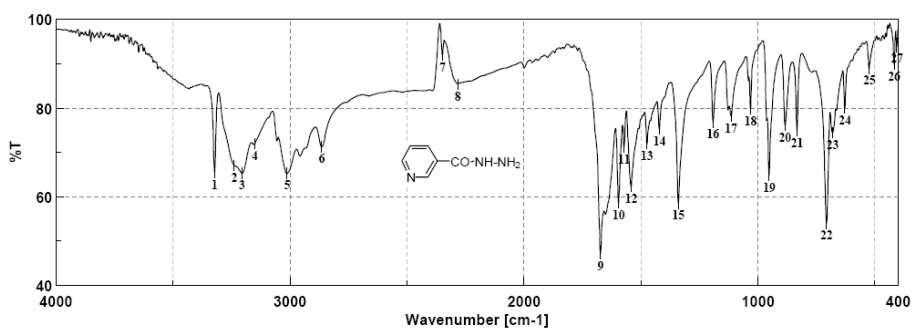
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3448.10	57.5012	2:	3363.25	58.6848	3:	3220.54	61.2355	4:	3068.19	61.7471
5:	2872.45	86.4989	6:	1631.48	20.8239	7:	1607.38	32.9336	8:	1576.52	29.7237
9:	1488.78	51.3591	10:	1466.60	74.5739	11:	1448.28	82.8494	12:	1369.21	38.7986
13:	1308.46	33.7617	14:	1272.79	55.6865	15:	1242.90	77.7972	16:	1202.40	68.3946
17:	1149.37	66.0106	18:	1070.30	74.6869	19:	1035.59	79.6119	20:	1000.87	86.5358
21:	964.23	78.8130	22:	923.74	85.5532	23:	875.52	67.9054	24:	802.24	85.0475
25:	783.92	82.4228	26:	754.99	52.3435	27:	699.07	32.6722	28:	574.68	74.0857
29:	477.30	70.5805	30:	418.48	80.4668	31:	406.91	85.0321			

Figura 36. Spectrul IR al compusului (30c)



Accumulation	10	1: 3309.25, 6.72357	2: 3212.83, 26.1	3: 3017.08, 60.5296
Resolution	4 cm-1	4: 2991.52, 60.2943	5: 2838.91, 72.5142	6: 2016.21, 60.0463
Zero Filling	ON	7: 1985.38, 60.2188	8: 1955.47, 62.2828	9: 1675.84, 7.75035
Apodization	Cosine	10: 1650.77, 13.4497	11: 1592.91, 34.1738	12: 1568.61, 28.9727
Gain	4	13: 1522.52, 7.98238	14: 1472.38, 33.8155	15: 1432.85, 33.8843
Scanning Speed	2 mm/sec	16: 1338.38, 53.1823	17: 1304.61, 38.7008	18: 1245.79, 59.9161
Date/Time	19.06.2008 12:47	19: 1149.37, 80.1562	20: 1125.26, 49.7517	21: 1084.76, 60.5368
Update	23.06.2008 17:46	22: 1046.19, 76.0325	23: 968.946, 54.0573	24: 875.804, 26.8964
Operator		25: 891.916, 79.6746	26: 820.563, 50.8053	27: 751.158, 37.7802
File Name	de4.000.jws	28: 701.982, 67.9713	29: 663.144, 22.9153	30: 622.695, 33.8821
Sample Name	de4	31: 485.008, 75.9112	32: 445.476, 84.1349	33: 408.835, 76.0283
Comment				

Figura 37. Spectrul IR al compusului (23b)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3322.75	65.4232	2:	3238.86	67.0813	3:	3205.11	65.2559	4:	3151.11	71.9215
5:	3012.27	65.2845	6:	2864.74	71.2521	7:	2348.87	92.0009	8:	2283.30	85.4525
9:	1672.95	47.0770	10:	1595.81	58.6088	11:	1572.66	71.1685	12:	1541.81	62.2642
13:	1474.31	71.8984	14:	1421.28	75.2547	15:	1340.28	58.5360	16:	1191.79	76.8343
17:	1114.65	78.1715	18:	1031.73	79.7780	19:	952.66	64.8248	20:	884.20	76.1372
21:	833.10	74.9150	22:	706.78	53.9859	23:	681.71	74.3544	24:	628.68	79.9931
25:	524.54	88.9357	26:	418.48	89.8755	27:	406.91	93.9078			

Figura 38. Spectrul IR al compusului (23c)

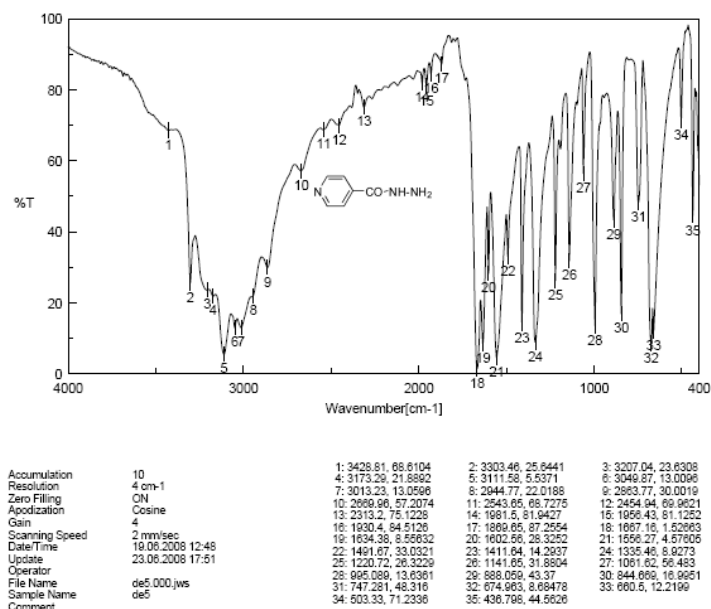


Figura 39. Spectrul IR al compusului (23d)

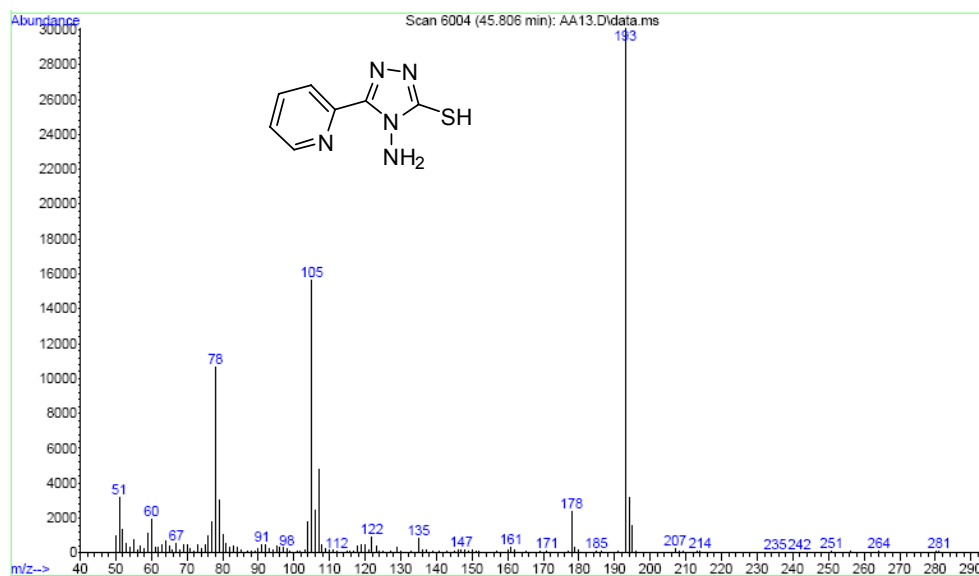
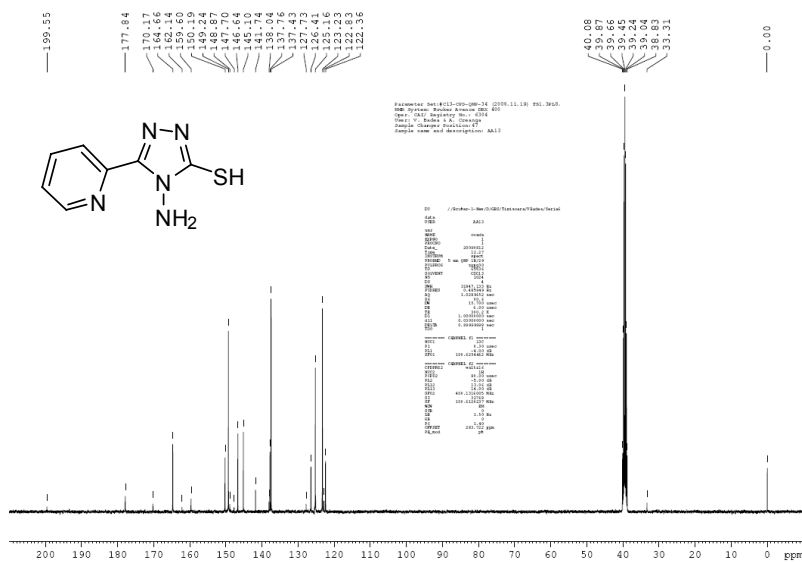
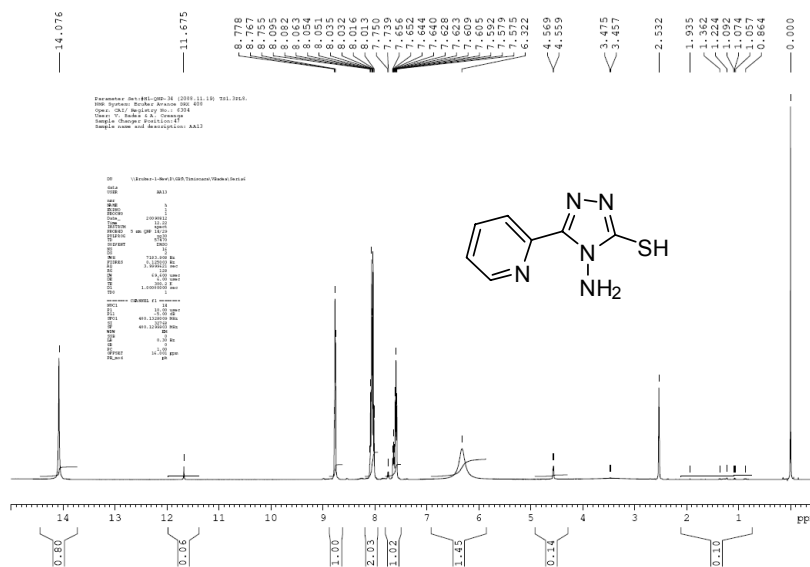


Figura 40. Spectrul GC-MS al compusului (20b)



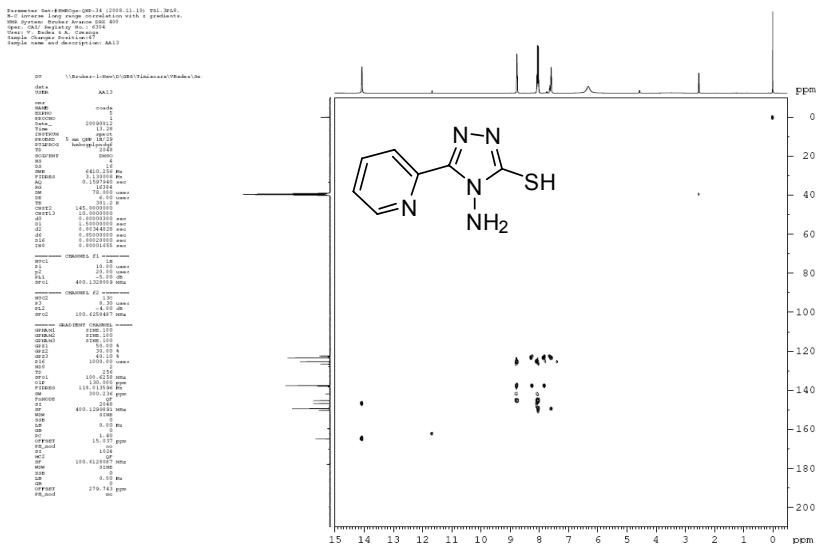


Figura 45. Spectrul 2D HMBC ¹H-¹³C al compusului (20b)

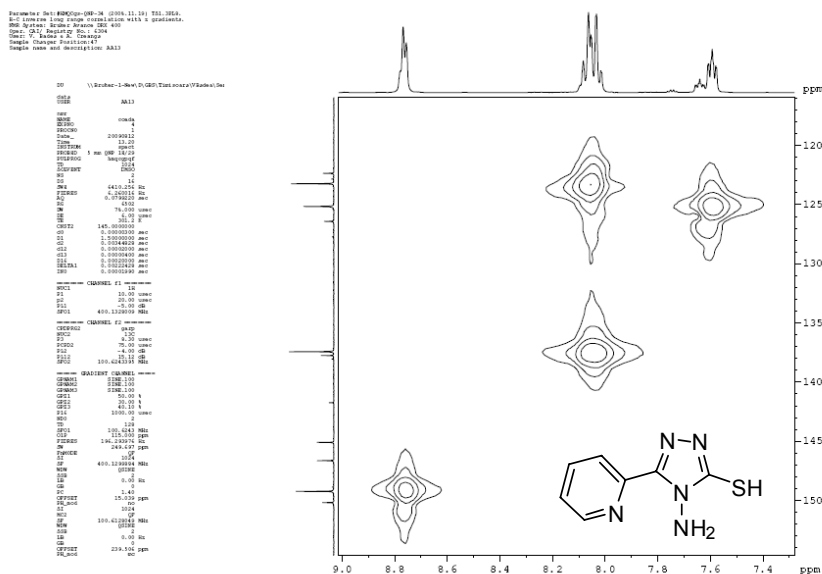
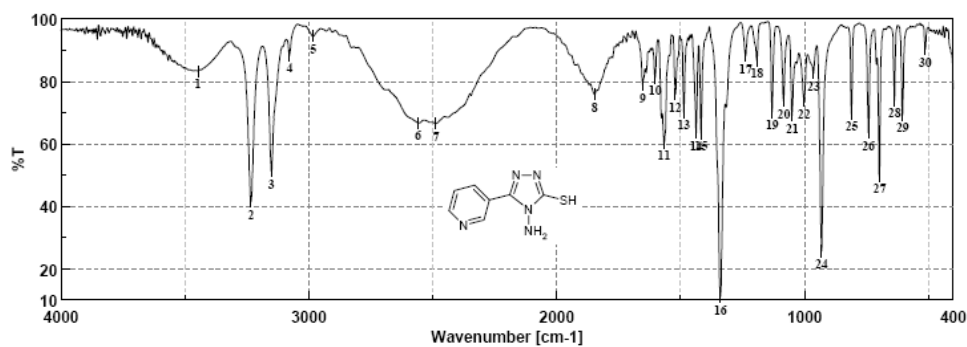


Figura 46. Spectrul 2D HMQC ¹H-¹³C al compusului (20b)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3448.10	83.3767	2:	3234.04	41.5431	3:	3151.11	51.2672	4:	3078.80	88.4743
5:	2983.34	94.5713	6:	2559.08	66.8864	7:	2487.72	66.6164	8:	1846.51	75.8712
9:	1653.66	78.9330	10:	1603.52	81.2749	11:	1566.88	60.3264	12:	1521.56	75.9866
13:	1486.85	70.2241	14:	1437.67	63.5760	15:	1417.42	63.4783	16:	1339.32	10.8682
17:	1238.08	88.2610	18:	1192.76	86.7601	19:	1131.05	70.3451	20:	1084.76	73.7131
21:	1050.05	69.2043	22:	1001.84	73.7845	23:	964.23	82.7322	24:	931.45	25.6987
25:	809.96	69.7023	26:	742.46	63.6629	27:	698.11	49.7388	28:	637.36	73.9410
29:	604.57	69.2431	30:	512.97	90.4468						

Figura 47. Spectrul IR al compusului (20c)

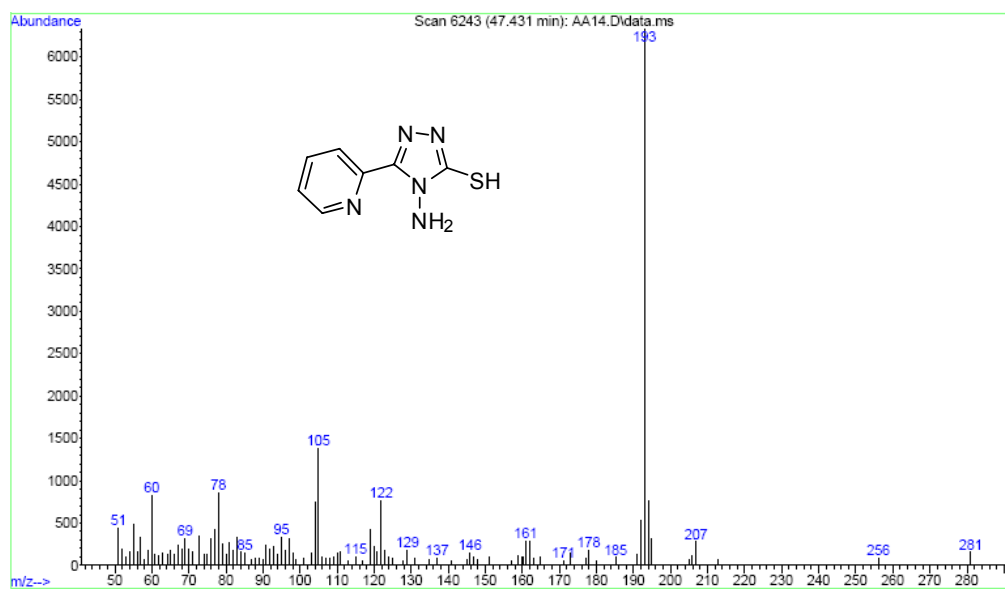
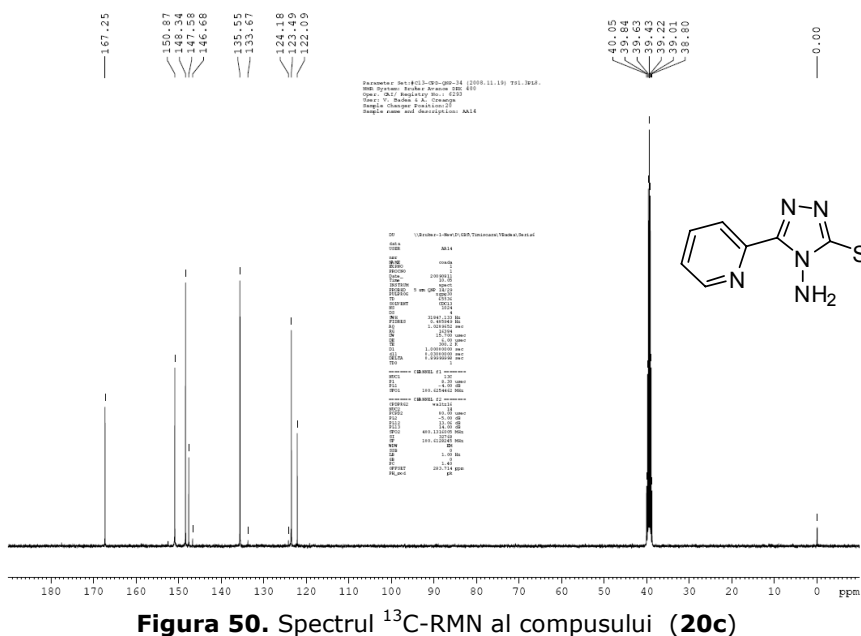
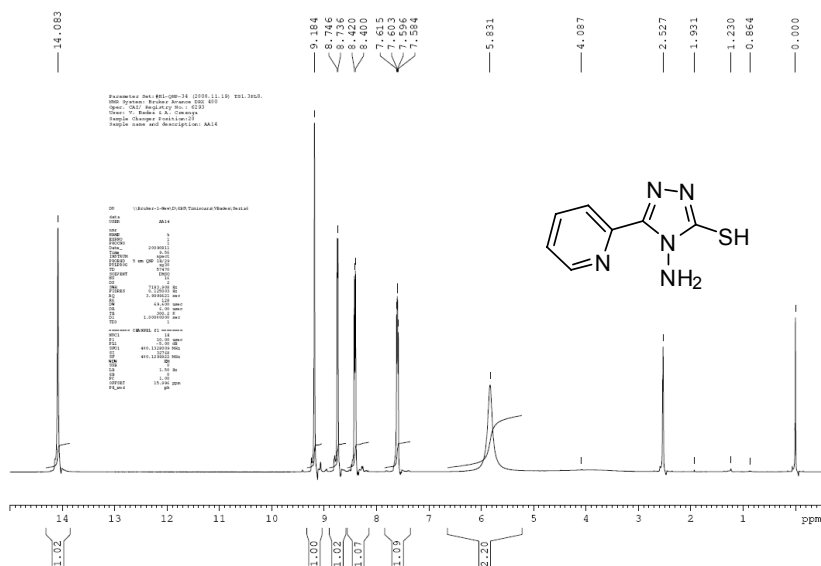


Figura 48. Spectrul GC-MS al compusului (20c)



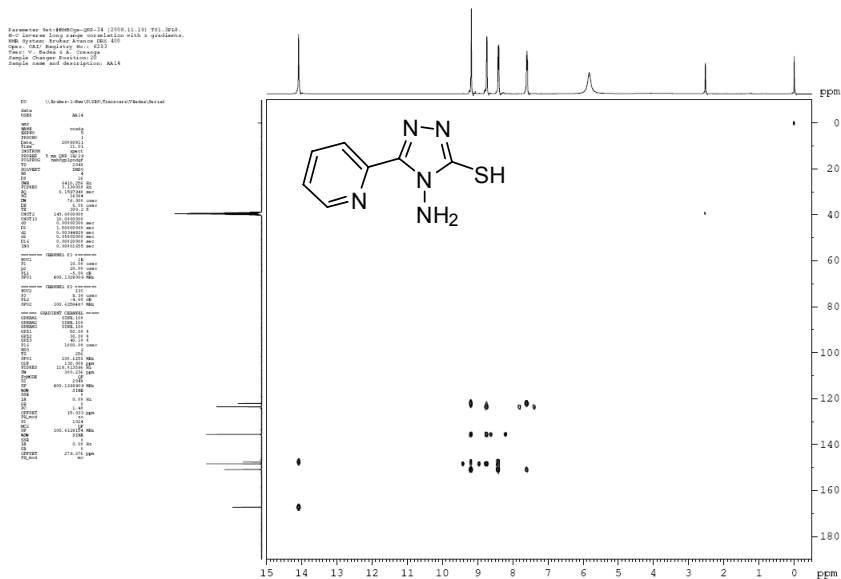


Figura 53. Spectrul 2D HMBC ^1H - ^{13}C al compusului (**20c**)

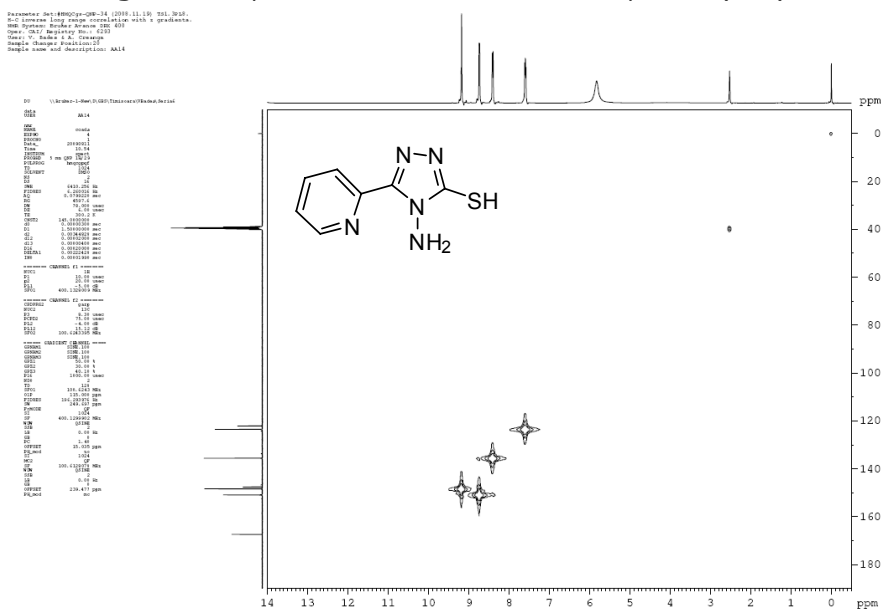
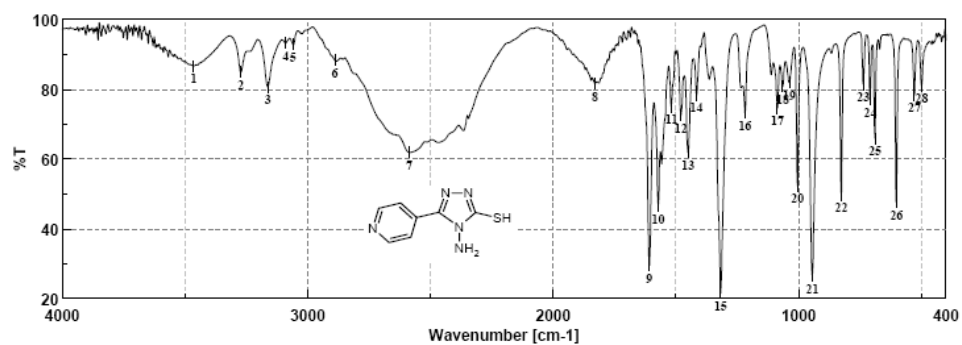


Figura 54. Spectrul 2D HMQC ^1H - ^{13}C al compusului (**20c**)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3464.49	86.7662	2:	3272.61	84.9515	3:	3162.69	80.7663	4:	3090.37	93.3416
5:	3060.48	92.9786	6:	2888.84	88.4245	7:	2586.07	61.9404	8:	1830.12	81.6650
9:	1608.34	29.5004	10:	1571.70	46.5715	11:	1518.67	75.1016	12:	1479.13	72.5233
13:	1450.21	62.0367	14:	1416.46	78.3542	15:	1318.11	21.5667	16:	1218.79	73.3577
17:	1086.69	74.6513	18:	1064.51	80.8600	19:	1038.48	82.0291	20:	1004.73	52.3973
21:	944.95	26.4854	22:	826.35	49.6579	23:	736.67	81.4599	24:	708.71	77.0887
25:	689.43	66.0514	26:	601.68	47.6814	27:	528.40	78.4685	28:	499.47	81.0527

Figura 55. Spectrul IR al compusului (20d)

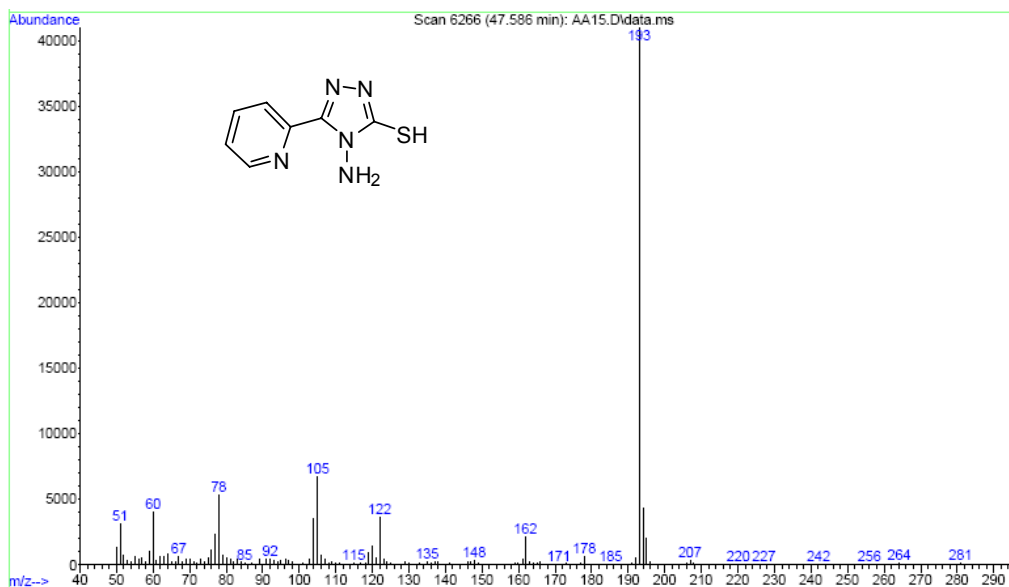


Figura 56. Spectrul GC-MS al compusului (20d)

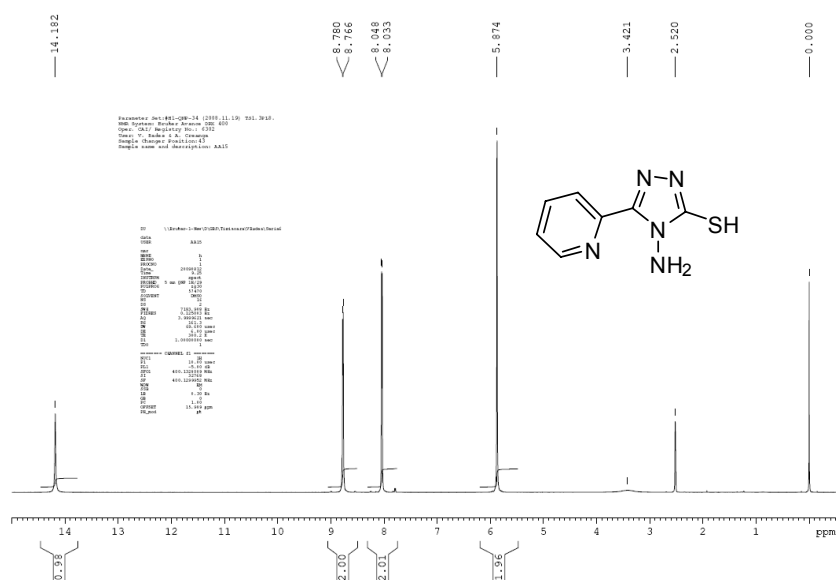


Figura 57. Spectrul ¹H-RMN al compusului (20d)

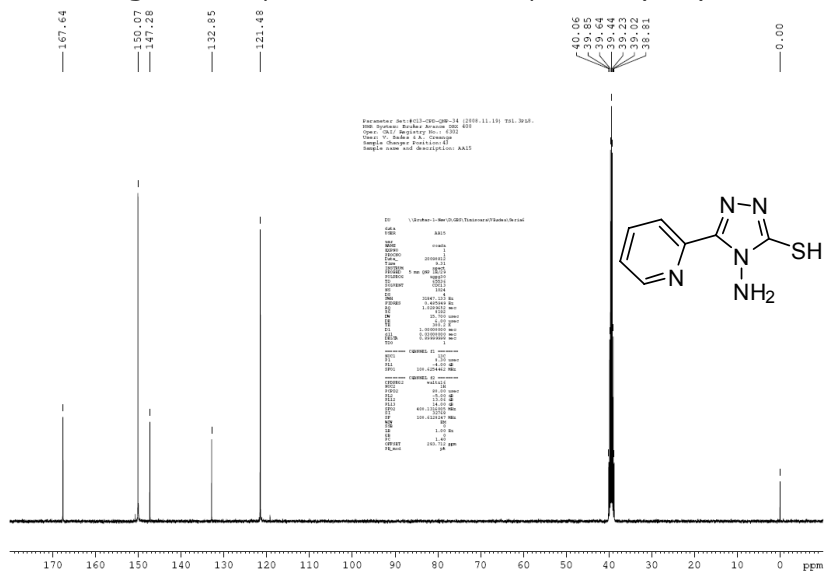
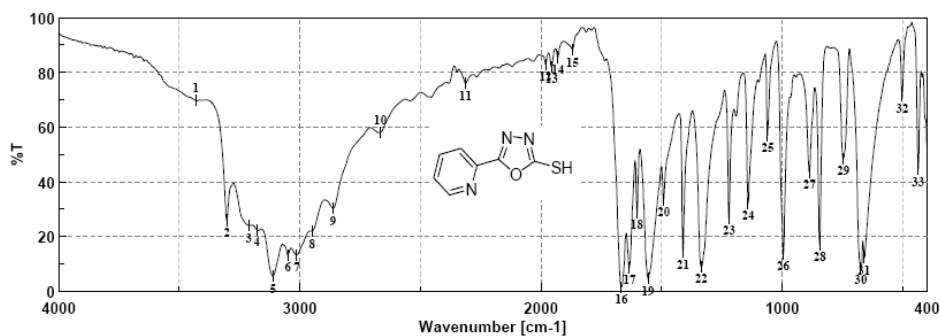
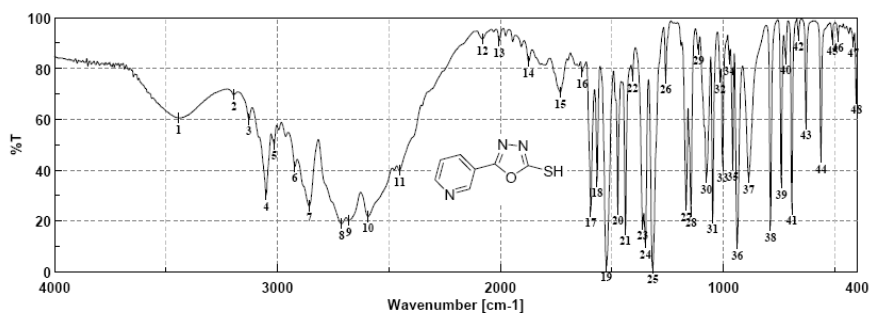


Figura 58. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (20d)



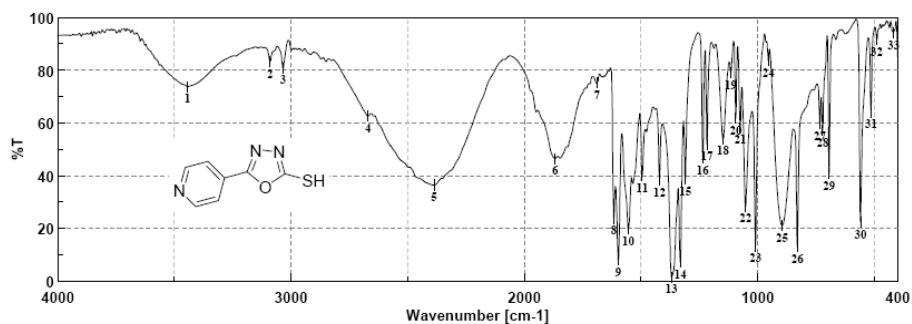
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3430.74	69.7783	2:	3303.46	26.0433	3:	3211.86	23.9798	4:	3178.11	22.4746
5:	3111.58	5.6197	6:	3049.87	13.2014	7:	3013.23	13.2508	8:	2949.59	22.0396
9:	2862.81	30.4114	10:	2666.11	58.2354	11:	2313.20	76.1219	12:	1981.50	82.9995
13:	1956.43	82.1693	14:	1930.40	85.5980	15:	1869.65	88.3707	16:	1667.16	1.5540
17:	1634.38	8.7056	18:	1602.56	28.8061	19:	1556.27	4.6506	20:	1491.67	33.5392
21:	1411.64	14.4965	22:	1335.46	9.0443	23:	1220.72	26.6253	24:	1141.65	32.2117
25:	1061.62	57.0080	26:	995.09	13.7506	27:	888.06	43.6719	28:	844.67	17.1037
29:	747.28	48.5631	30:	674.96	8.7211	31:	660.50	12.2687	32:	503.33	71.3763
33:	436.80	44.6149									

Figura 63. Spectrul IR al compusului (21b)



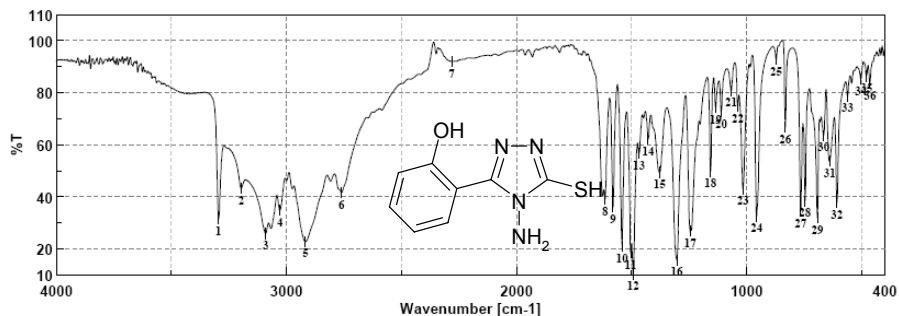
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3443.28	60.5714	2:	3195.47	69.7567	3:	3127.97	59.9584	4:	3050.83	30.2716
5:	3015.16	50.2957	6:	2922.59	41.4762	7:	2857.99	25.9973	8:	2712.39	18.9873
9:	2679.60	20.2050	10:	2593.79	21.8561	11:	2451.08	39.9905	12:	2080.82	91.7432
13:	2005.61	90.8103	14:	1873.51	82.8961	15:	1731.76	70.5763	16:	1633.41	78.6462
17:	1594.84	23.7205	18:	1566.88	35.5525	19:	1524.45	2.3942	20:	1473.35	24.7386
21:	1439.60	16.6951	22:	1407.78	77.1133	23:	1362.46	18.7288	24:	1349.93	11.4543
25:	1317.14	1.4337	26:	1259.29	76.3939	27:	1166.72	26.2229	28:	1145.51	23.7526
29:	1112.73	87.5431	30:	1076.08	37.0825	31:	1048.12	21.3305	32:	1014.37	76.5443
33:	1003.77	41.5563	34:	973.88	83.6617	35:	958.45	42.1547	36:	938.20	11.0927
37:	887.09	37.0880	38:	788.74	18.1523	39:	740.53	34.8683	40:	721.25	83.9348
41:	693.28	24.7178	42:	664.36	93.1524	43:	629.64	58.3410	44:	562.15	45.0391
45:	512.01	91.3775	46:	486.94	92.6076	47:	417.51	90.5158	48:	404.01	68.2322

Figura 64. Spectrul IR al compusului (21c)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3443.28	73.8216	2:	3090.37	83.2886	3:	3034.44	80.8536	4:	2669.96	62.6748
5:	2387.44	36.4680	6:	1868.68	46.4316	7:	1689.34	75.2410	8:	1617.02	23.8714
9:	1597.73	8.0036	10:	1554.34	19.7770	11:	1495.53	39.8704	12:	1421.28	38.3488
13:	1369.21	1.6372	14:	1332.57	7.2031	15:	1310.39	38.7709	16:	1235.18	46.7395
17:	1217.83	51.9850	18:	1148.40	54.0117	19:	1115.62	79.0988	20:	1094.40	61.8640
21:	1075.12	58.1591	22:	1051.98	28.3841	23:	1009.55	13.3192	24:	954.59	83.7535
25:	895.77	21.0793	26:	830.21	13.0846	27:	733.78	59.7738	28:	722.21	57.1524
29:	694.25	40.8630	30:	559.26	22.3477	31:	514.90	64.0539	32:	489.83	91.6271
33:	418.48	94.1735									

Figura 65. Spectrul IR al compusului (21d)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3294.79	31.5211	2:	3196.43	43.2170	3:	3090.37	25.9079	4:	3028.66	34.9012
5:	2917.77	22.9172	6:	2760.60	41.6471	7:	2282.34	91.9839	8:	1616.06	39.1176
9:	1581.34	36.1459	10:	1541.81	21.0789	11:	1504.20	18.4964	12:	1493.60	10.1851
13:	1467.56	56.7270	14:	1428.03	62.2322	15:	1378.85	49.4264	16:	1303.64	15.7368
17:	1245.79	26.8865	18:	1157.08	49.7679	19:	1134.90	74.2411	20:	1110.80	72.6132
21:	1067.41	80.8834	22:	1039.44	74.8984	23:	1016.30	42.9729	24:	957.48	32.5590
25:	872.63	92.9581	26:	832.13	66.7492	27:	765.60	34.4845	28:	746.32	38.5305
29:	693.28	31.9092	30:	666.29	63.7237	31:	640.25	53.7386	32:	607.47	37.7894
33:	562.15	78.6997	34:	504.29	85.4146	35:	480.19	86.3523	36:	464.76	83.5668

Figura 66. Spectrul IR al compusului (20e)

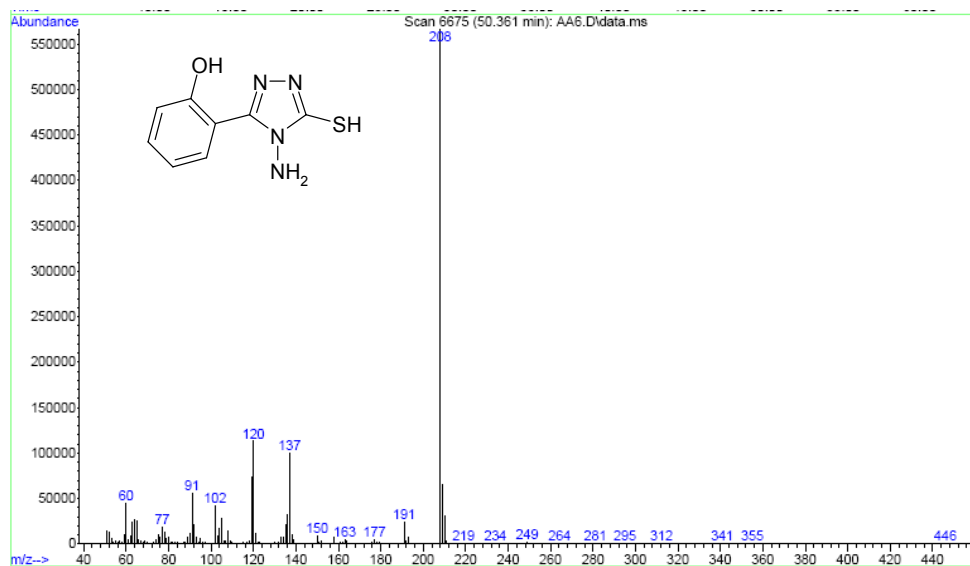


Figura 67. Spectrul GC-MS al compusului (20e)

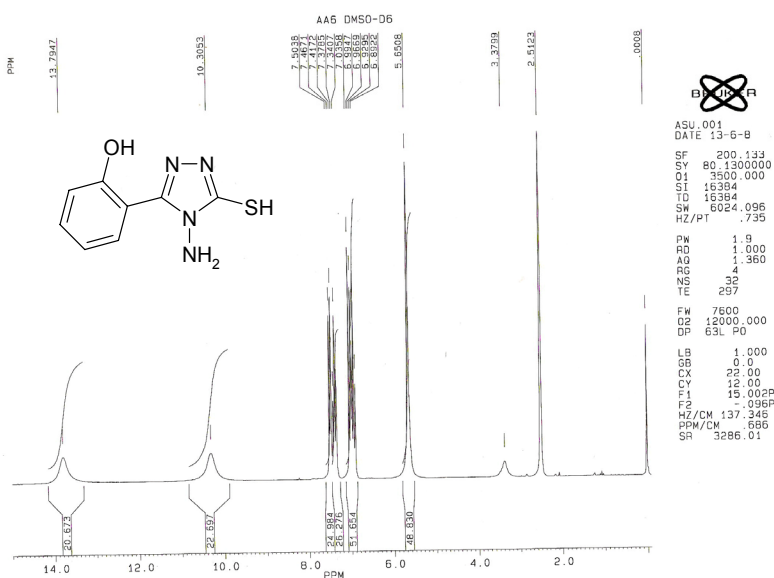
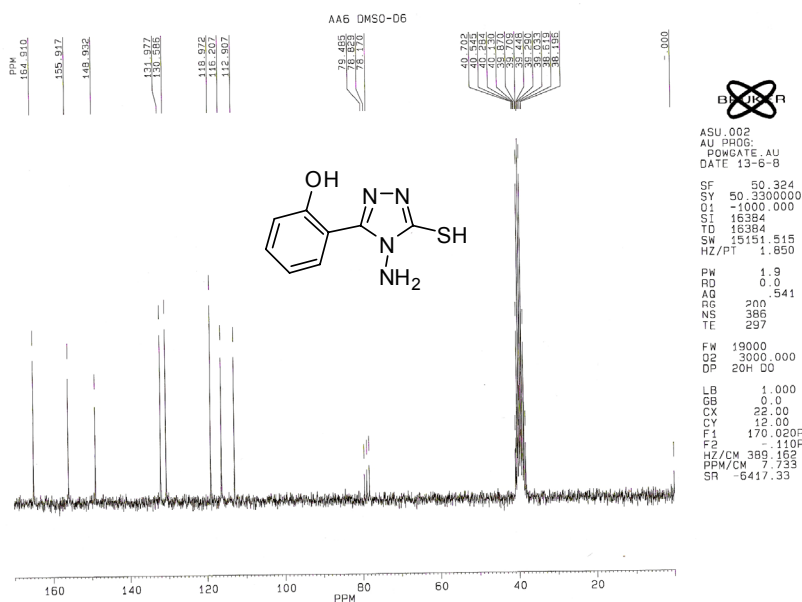


Figura 68. Spectrul ^1H -RMN al compusului (20e)



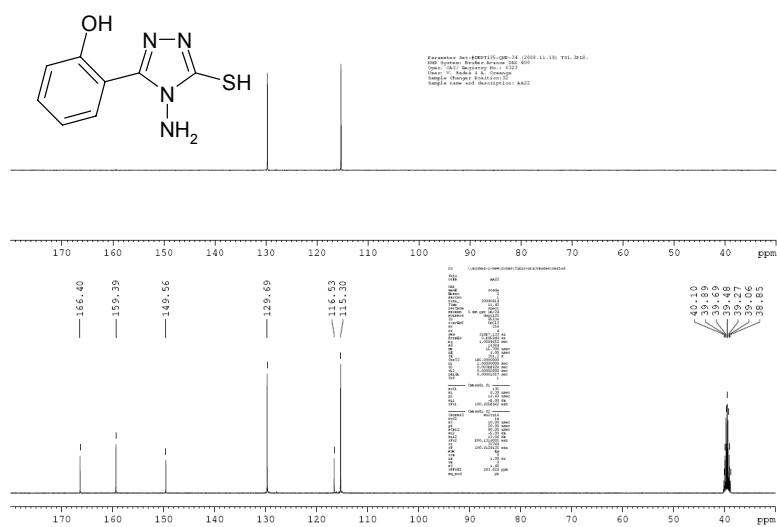


Figura 75. Spectrul ^{13}C -RMN DEPT-135 al compusului (20f)

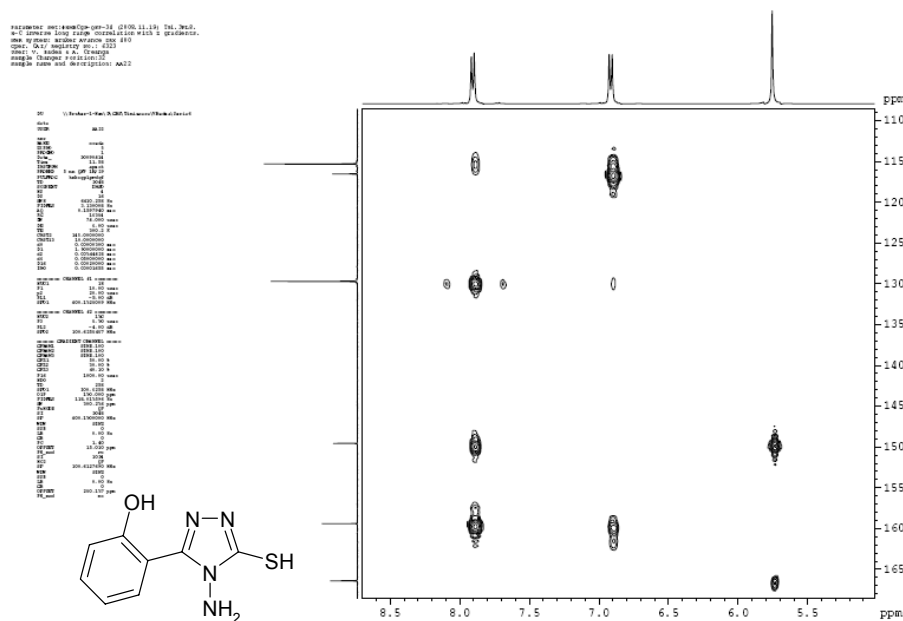


Figura 76. Spectrul 2D HMBC ^1H - ^{13}C al compusului (20f)

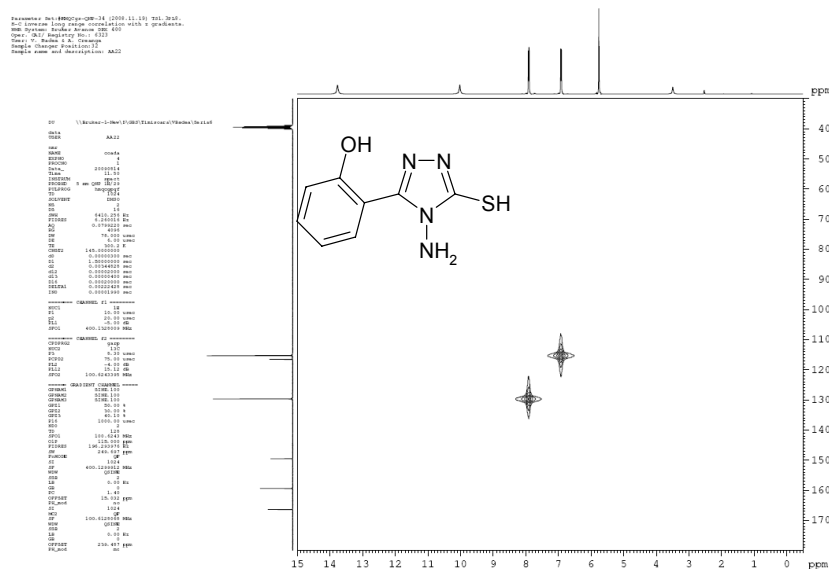
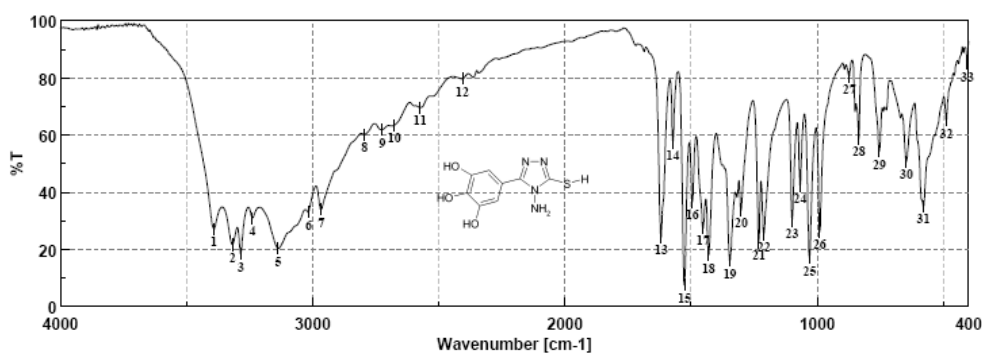
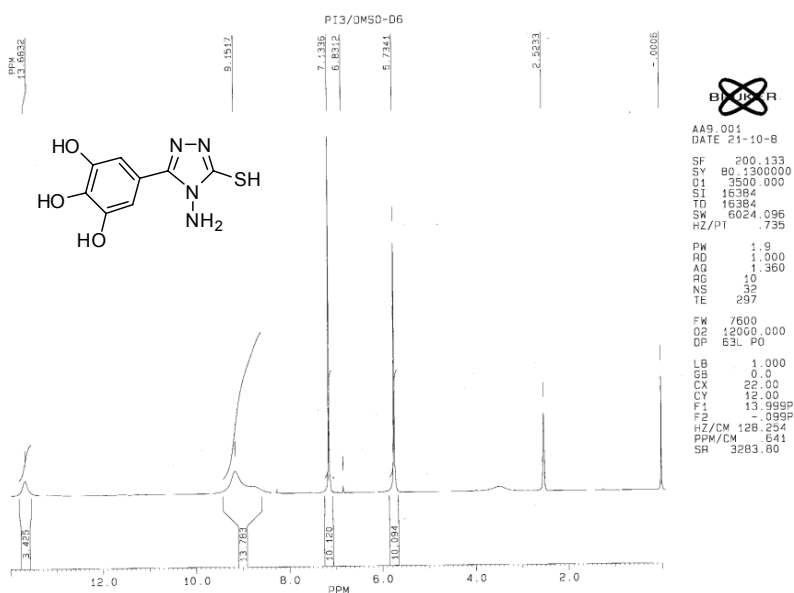
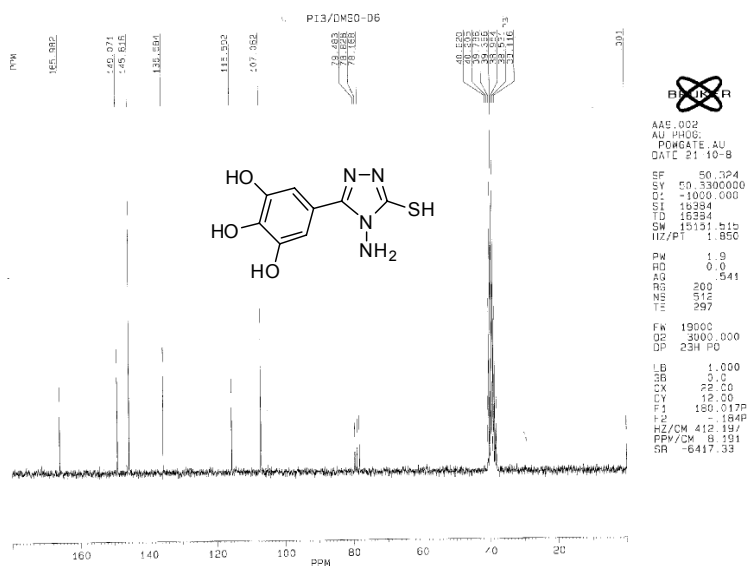


Figura 77. Spectrul 2D HMQC ¹H-¹³C al compusului (20f)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3391.21	27.1739	2:	3318.89	21.7138	3:	3285.14	18.5262	4:	3238.86	31.0818
5:	3136.65	20.3873	6:	3017.09	33.2054	7:	2966.95	33.9882	8:	2794.35	60.3073
9:	2723.96	62.0583	10:	2676.71	63.5612	11:	2575.47	69.7389	12:	2406.73	79.8456
13:	1618.95	24.4490	14:	1571.70	57.5269	15:	1526.38	7.5638	16:	1495.53	36.6980
17:	1453.10	27.5590	18:	1430.92	18.0889	19:	1346.07	16.1649	20:	1301.72	33.7898
21:	1231.33	22.4864	22:	1212.04	25.3906	23:	1099.23	30.2018	24:	1067.41	42.3678
25:	1030.77	17.1153	26:	990.27	26.2291	27:	873.60	80.6594	28:	835.03	58.7514
29:	754.03	54.3358	30:	647.00	50.8806	31:	579.50	35.2174	32:	488.87	65.3194
33:	404.98	85.1064									

Figura 78. Spectrul IR al compusului (20g)

Figura 79. Spectrul ^1H -RMN al compusului (20g)Figura 80. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (20g)

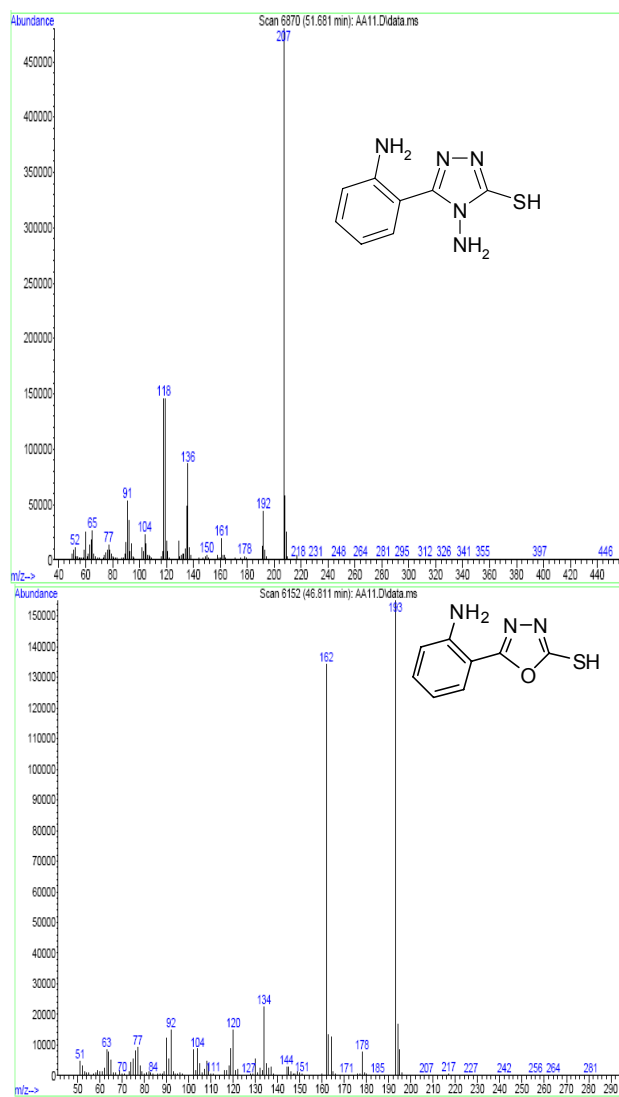


Figura 81. Spectrul GC-MS al amestecului (20h) și (21h)

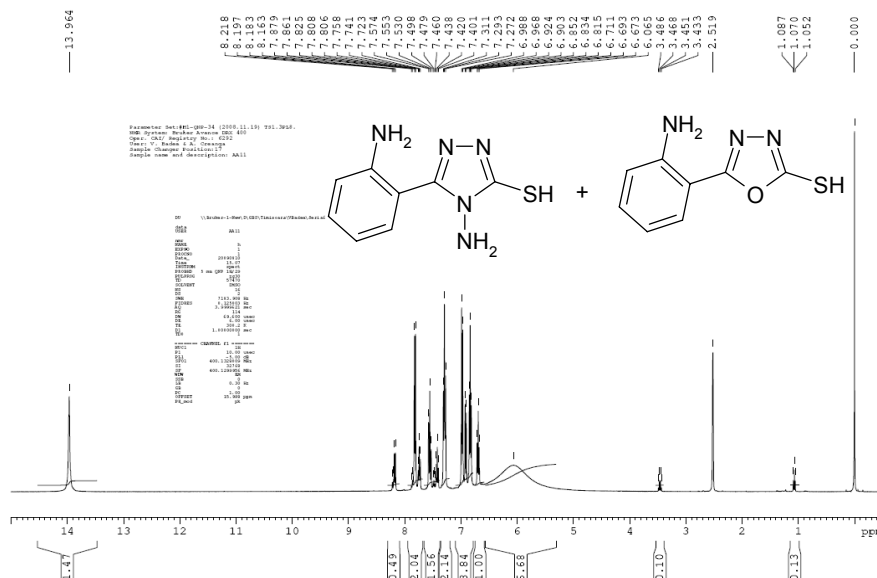


Figura 82. Spectrul ¹H-RMN al amestecului (20h) și (21h)

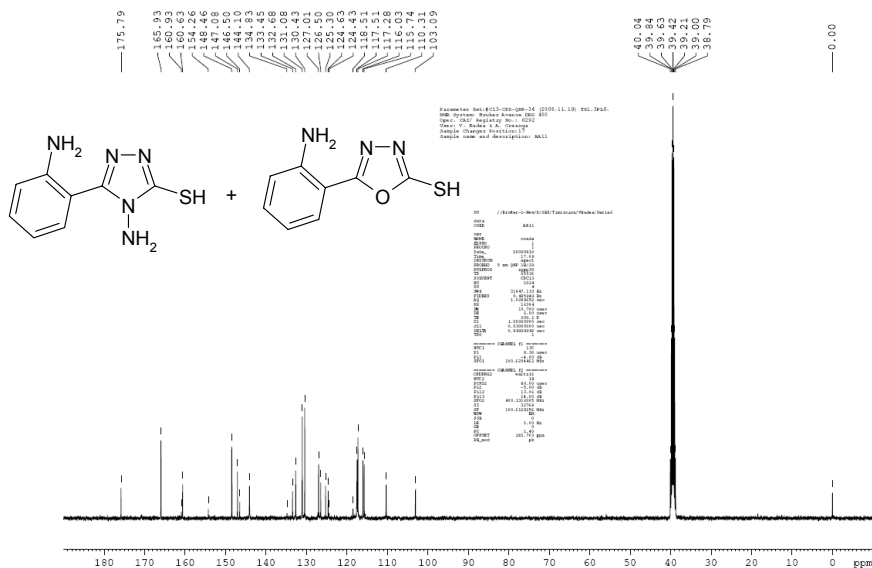


Figura 83. Spectrul ¹³C-RMN al amestecului (20h) și (21h)

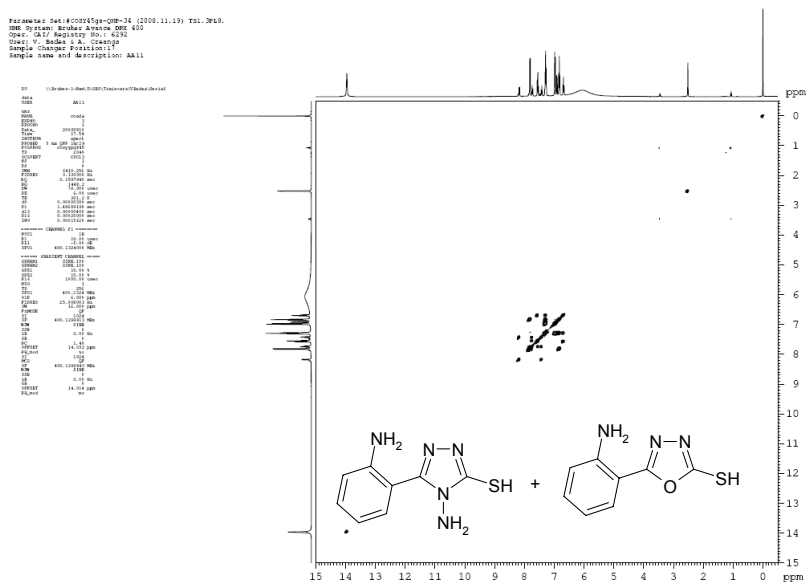


Figura 84. Spectrul 2D COSY ¹H-¹³C al amestecului (20h) și (21h)

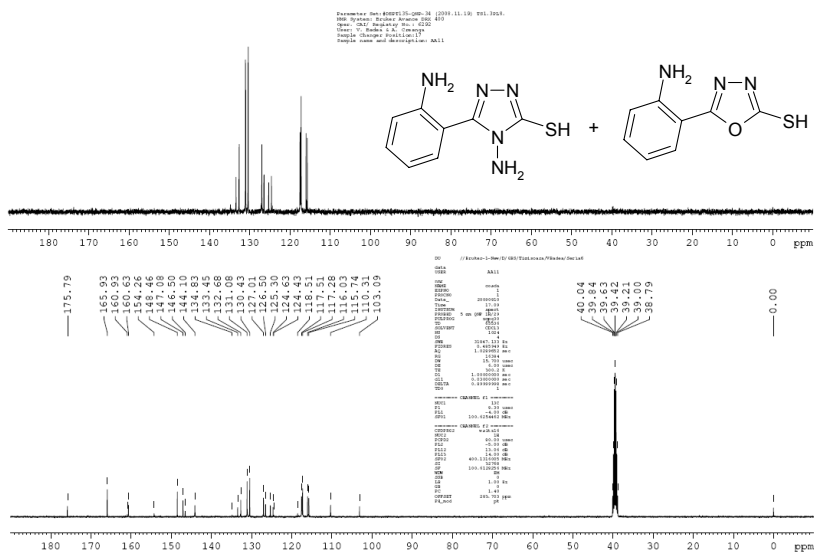
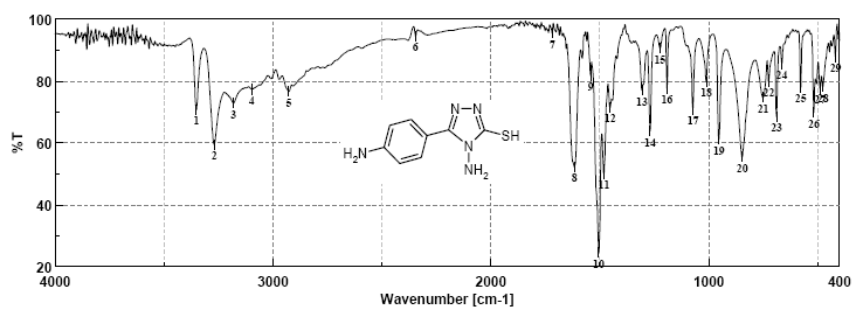


Figura 85. Spectrul ¹³C-RMN DEPT-135 al amestecului (20h) și (21h)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3351.68	70.8094	2:	3269.72	59.6041	3:	3181.01	72.9798	4:	3097.12	77.4312
5:	2927.41	76.7077	6:	2345.98	94.6371	7:	1718.26	95.5897	8:	1617.02	52.2703
9:	1541.81	81.9518	10:	1505.17	24.6539	11:	1481.06	50.1674	12:	1453.10	71.5885
13:	1306.54	77.1102	14:	1268.93	63.8944	15:	1223.61	90.7613	16:	1191.79	77.7260
17:	1073.19	70.9876	18:	1011.48	79.9600	19:	953.63	61.3055	20:	846.60	55.4880
21:	751.14	74.7419	22:	725.10	79.8108	23:	689.43	68.5534	24:	665.32	85.6814
25:	578.54	78.0660	26:	517.79	69.8889	27:	489.83	77.7595	28:	476.33	78.3116
29:	418.48	87.9531									

Figura 88. Spectrul IR al compusului (20i)

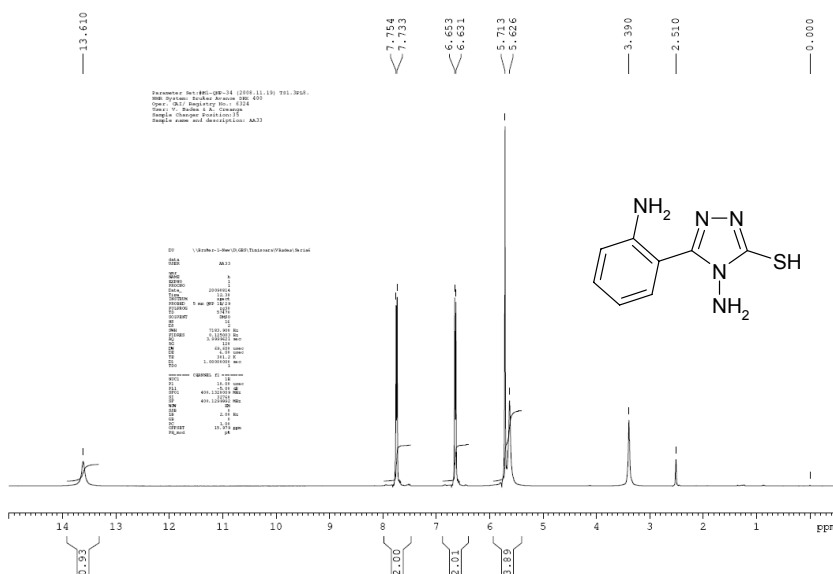


Figura 89. Spectrul ^1H -RMN al compusului (20i)

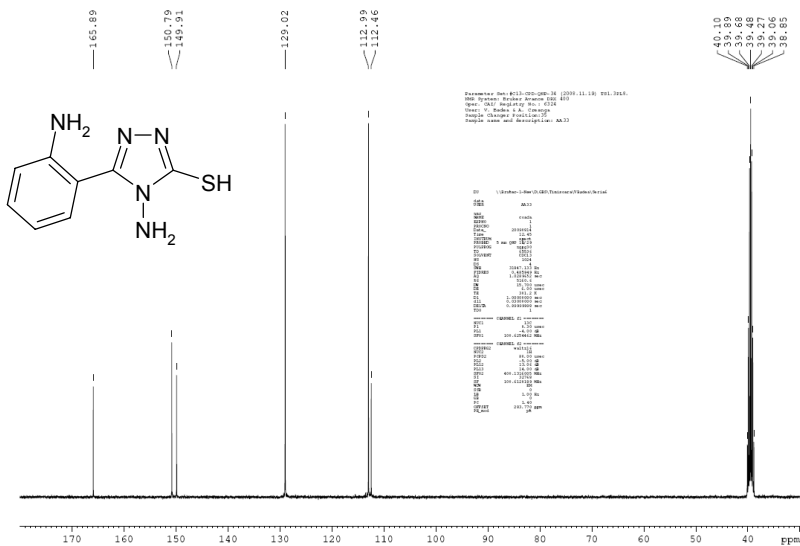


Figura 90. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (20i)

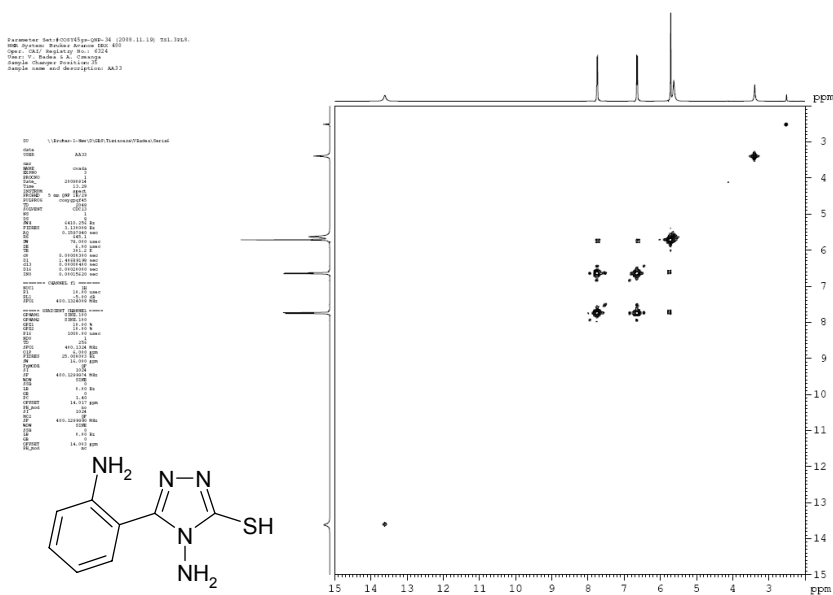


Figura 91. Spectrul 2D COSY ¹H-¹³C al compusului (20i)

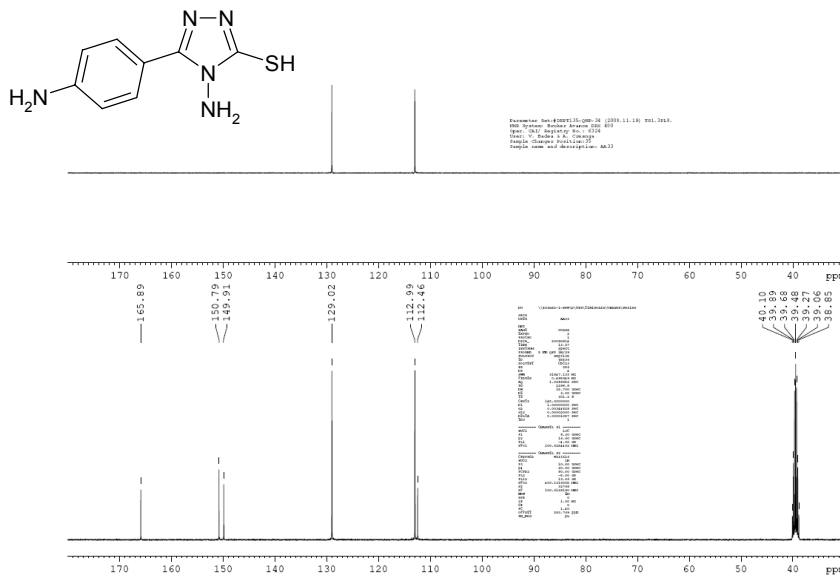


Figura 92. Spectrul ¹³C-RMN DEPT-135 al compusului (20i)

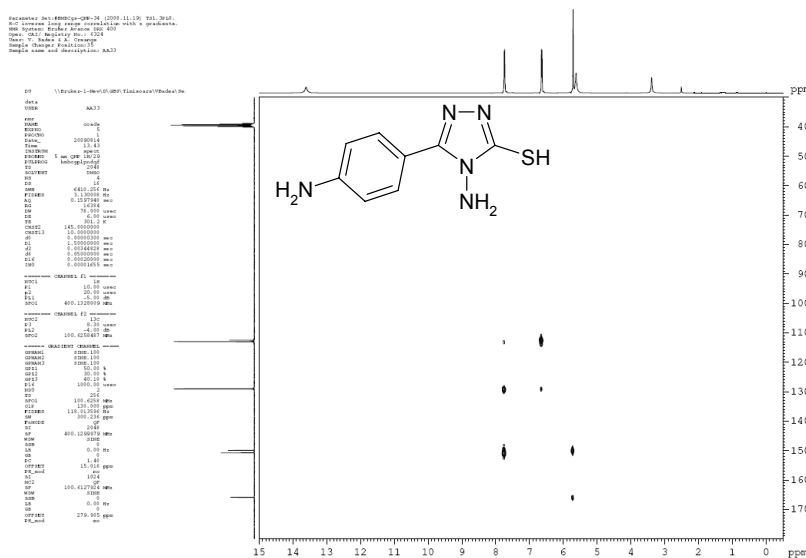


Figura 93. Spectrul 2D HMBC ¹H-¹³C al compusului (20i)

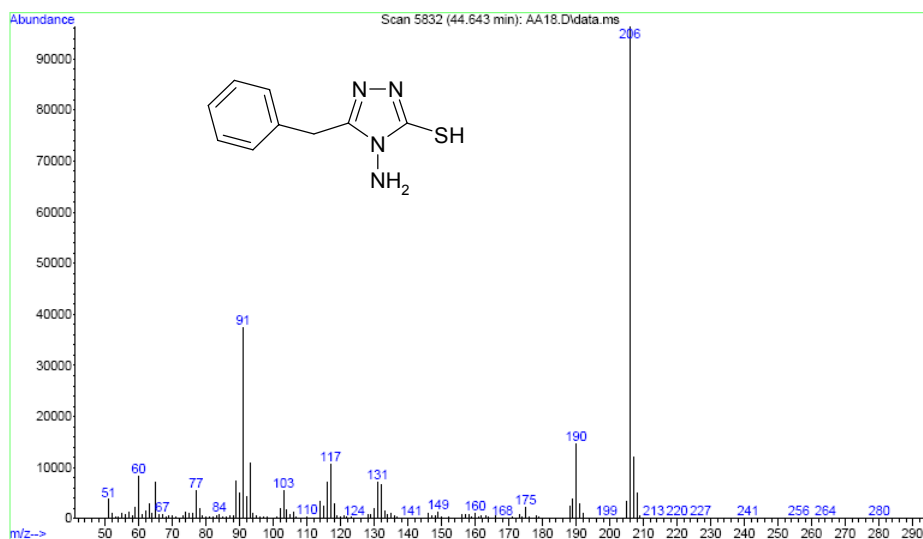


Figura 96. Spectrul GC-MS al compusului (20j)

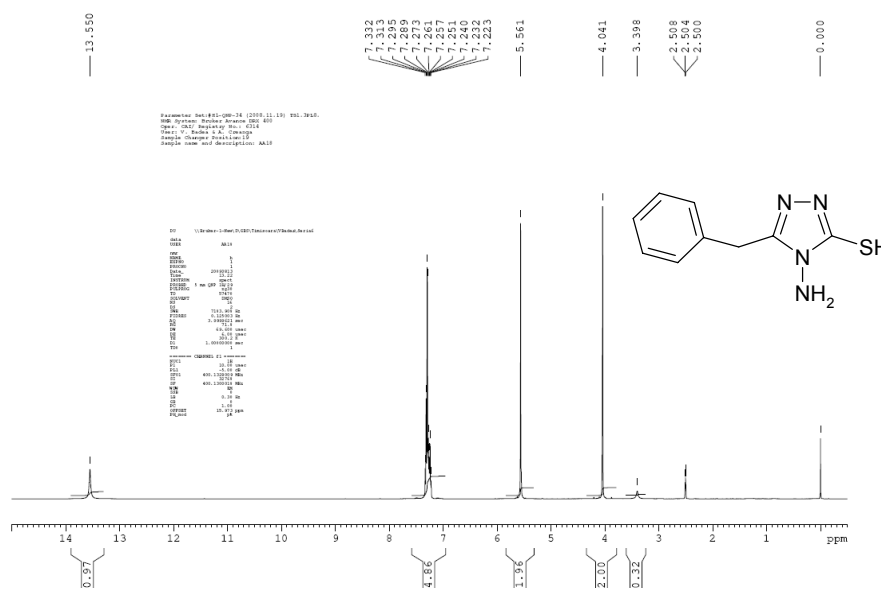


Figura 97. Spectrul ¹H-RMN al compusului (20j)

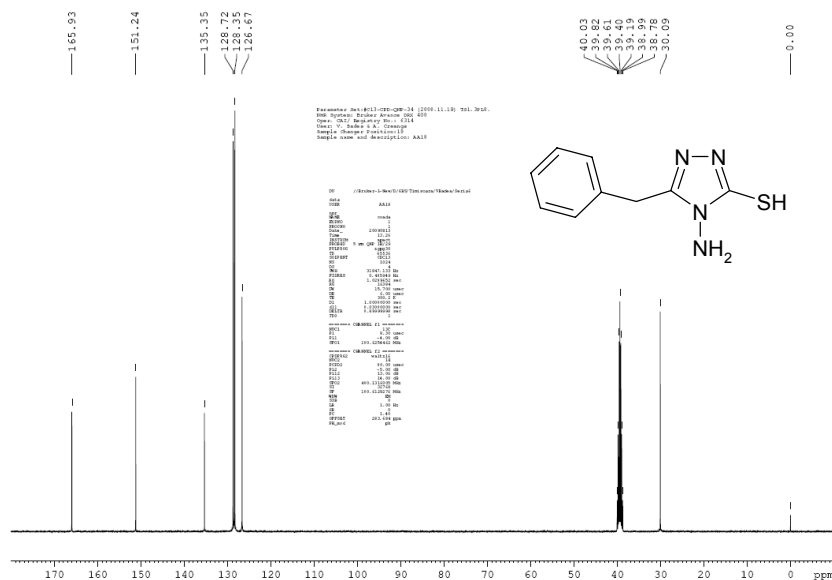


Figura 98. Spectrul ^{13}C -RMN al compusului (20j)

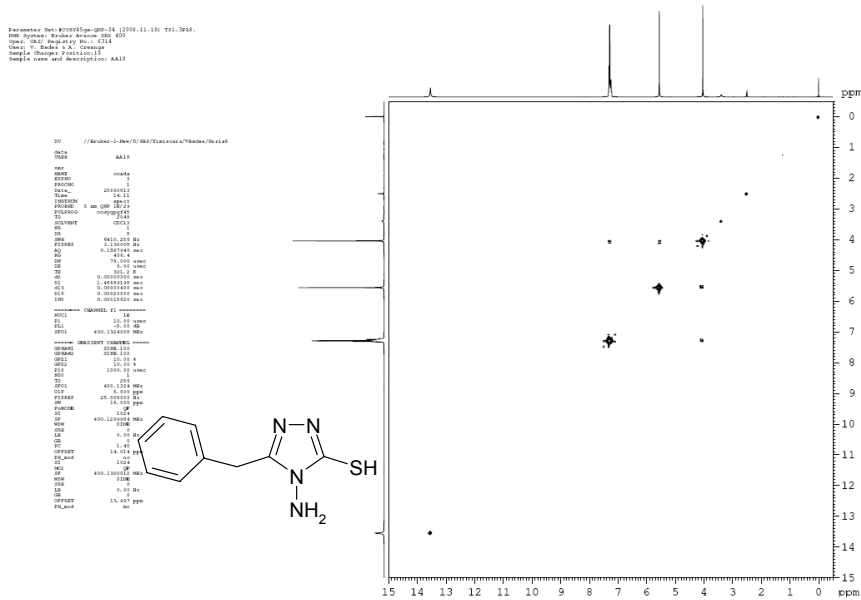


Figura 99. Spectrul 2D COSY ^1H - ^{13}C al compusului (20j)

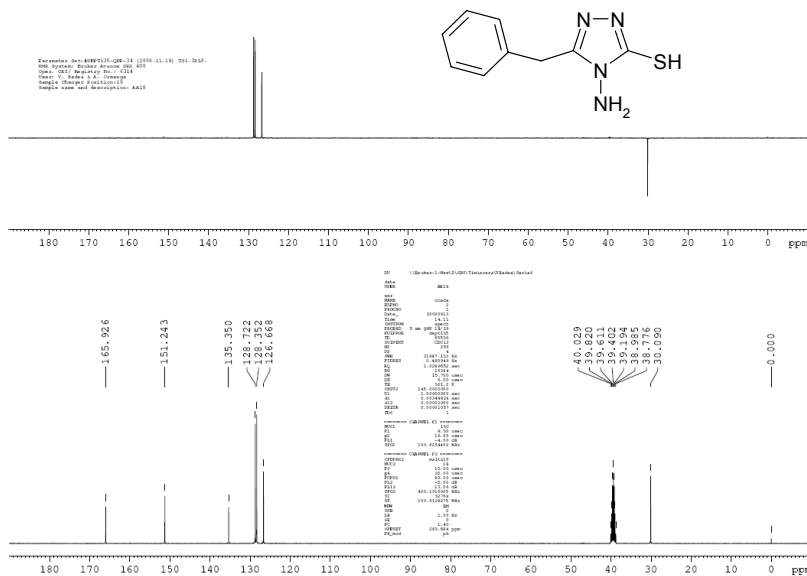


Figura 100. Spectrul ¹³C-RMN DEPT-135 al compusului (20j)

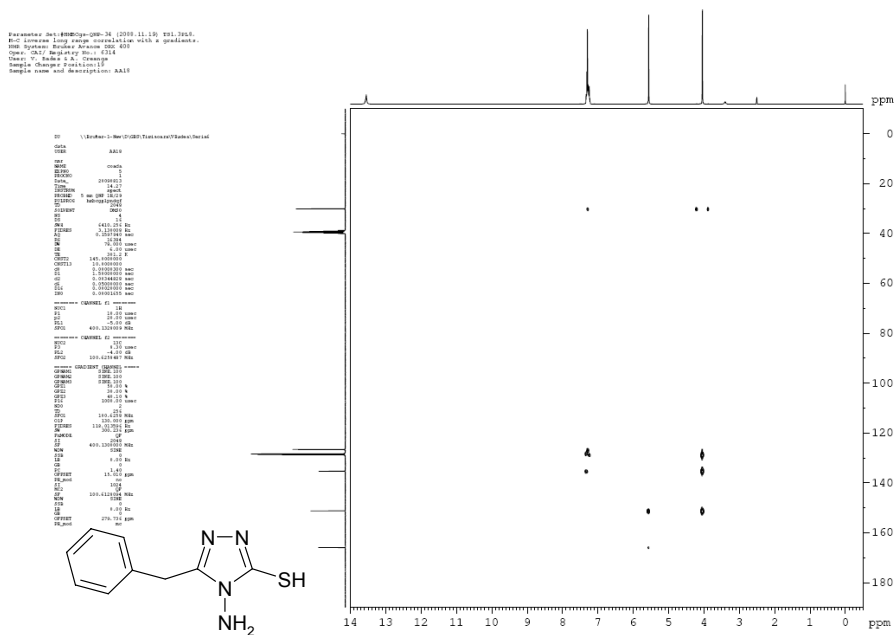


Figura 101. Spectrul 2D HMBC ¹H-¹³C al compusului (20j)

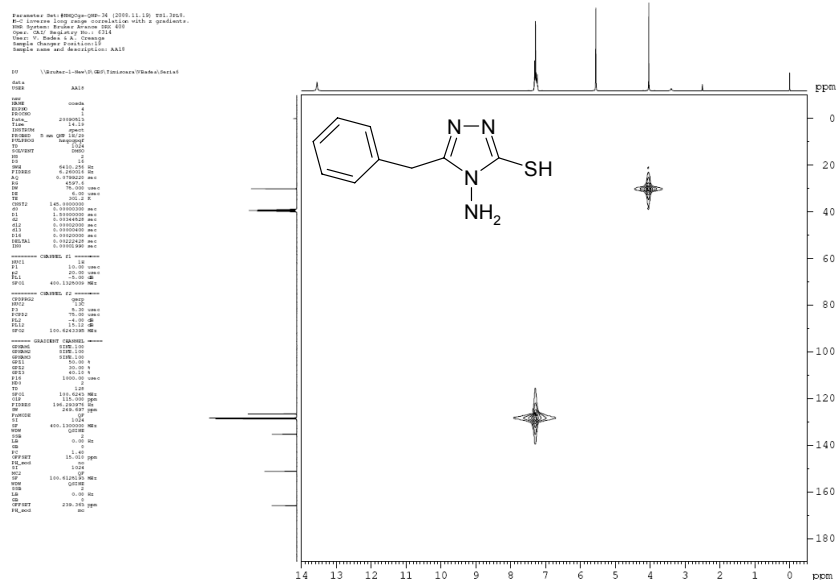
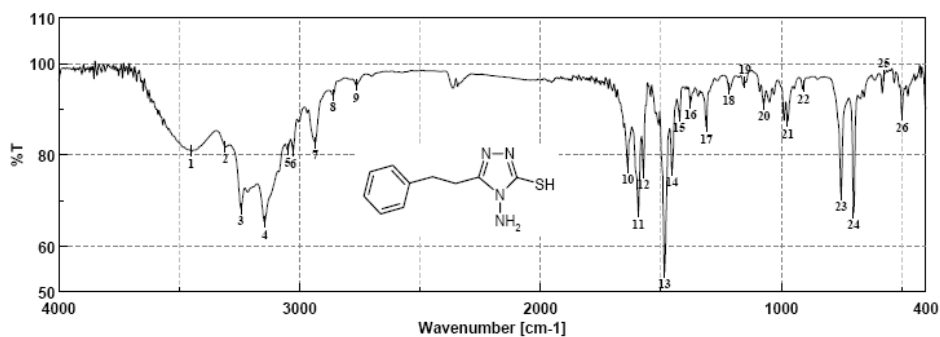


Figura 102. Spectrul 2D HMQC ^1H - ^{13}C al compusului (20j)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3450.99	80.9564	2:	3309.25	81.9213	3:	3243.68	68.3180	4:	3145.33	65.3829
5:	3049.87	81.1994	6:	3026.73	81.0013	7:	2935.13	82.8069	8:	2861.84	93.2799
9:	2764.46	95.3836	10:	1638.23	77.3638	11:	1593.88	67.6381	12:	1572.66	76.3030
13:	1484.92	54.4033	14:	1454.06	76.7920	15:	1424.17	88.7068	16:	1376.93	91.6580
17:	1311.36	86.2733	18:	1218.79	94.6039	19:	1151.29	96.1220	20:	1073.19	91.2947
21:	973.88	87.4862	22:	908.31	95.0996	23:	752.10	71.3956	24:	700.03	67.4247
25:	574.68	97.5002	26:	499.47	88.8443						

Figura 103. Spectrul IR al compusului (20k)

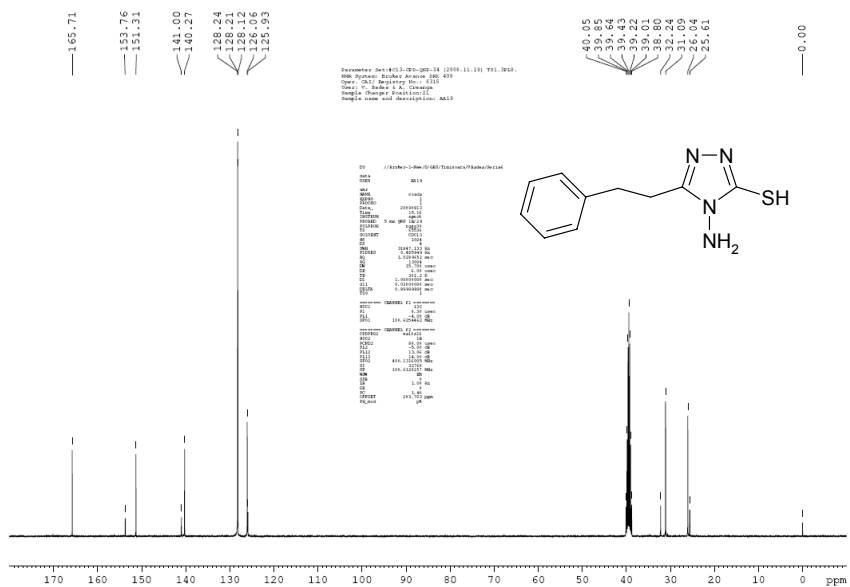


Figura 106. Spectrul ¹³C-RMN al compusului (20k)

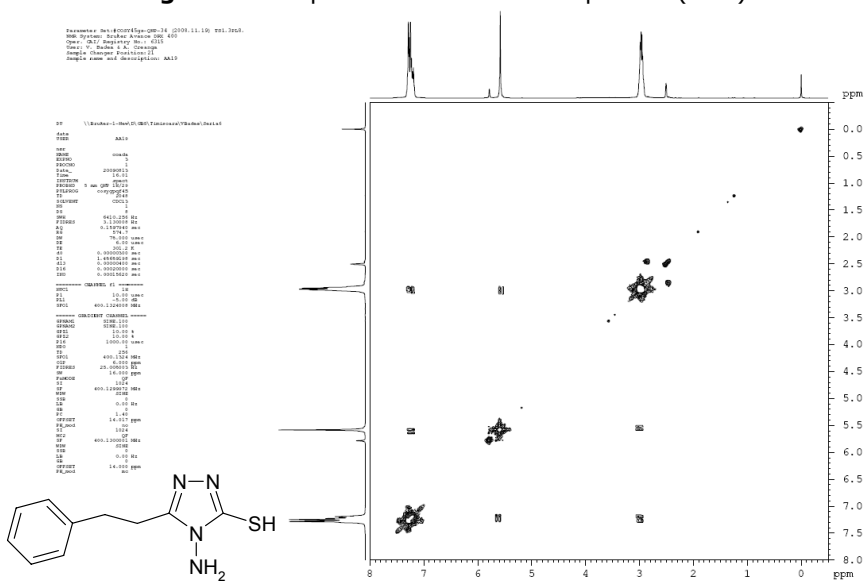


Figura 107. Spectrul 2D COSY ¹H-¹³C al compusului (20k)

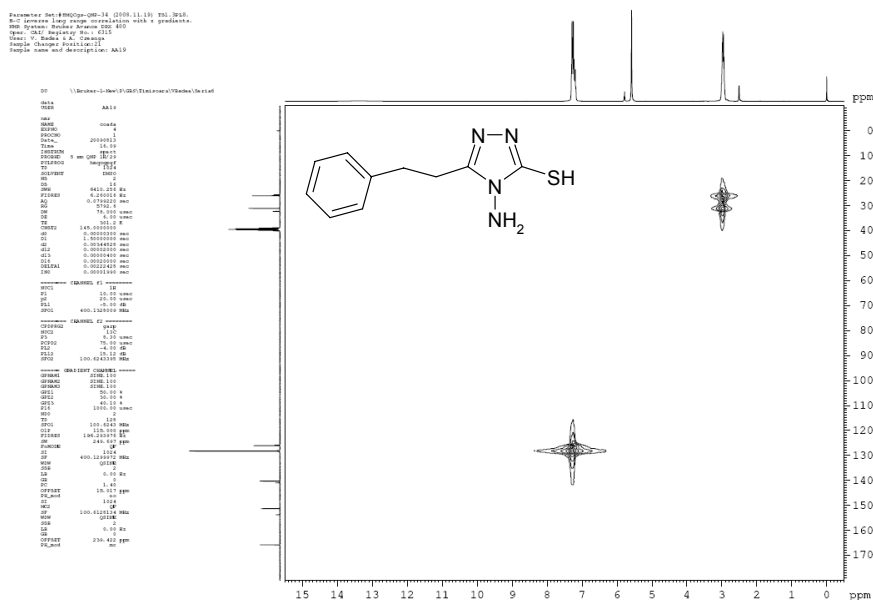
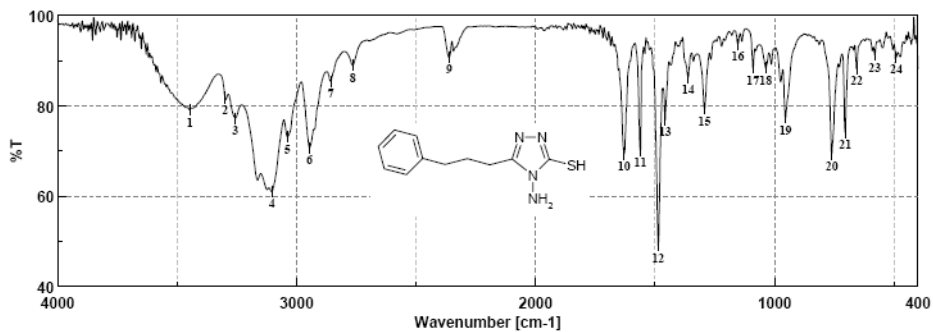


Figura 110. Spectrul 2D HMQC ^1H - ^{13}C al compusului (20k)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3447.13	79.1947	2:	3299.61	81.8841	3:	3256.22	77.3460	4:	3103.87	61.0816
5:	3038.30	73.2450	6:	2945.73	70.8086	7:	2857.99	85.5536	8:	2765.42	89.0866
9:	2362.37	90.8218	10:	1629.55	69.4274	11:	1562.06	70.1635	12:	1486.85	49.1381
13:	1457.92	76.9209	14:	1361.50	86.3756	15:	1293.04	79.4504	16:	1153.22	93.7518
17:	1090.55	88.5691	18:	1036.55	88.5007	19:	954.59	77.5045	20:	760.78	69.4548
21:	704.85	74.2431	22:	656.64	88.3067	23:	580.47	91.3973	24:	491.76	90.8200

Figura 111. Spectrul IR al compusului (20I)

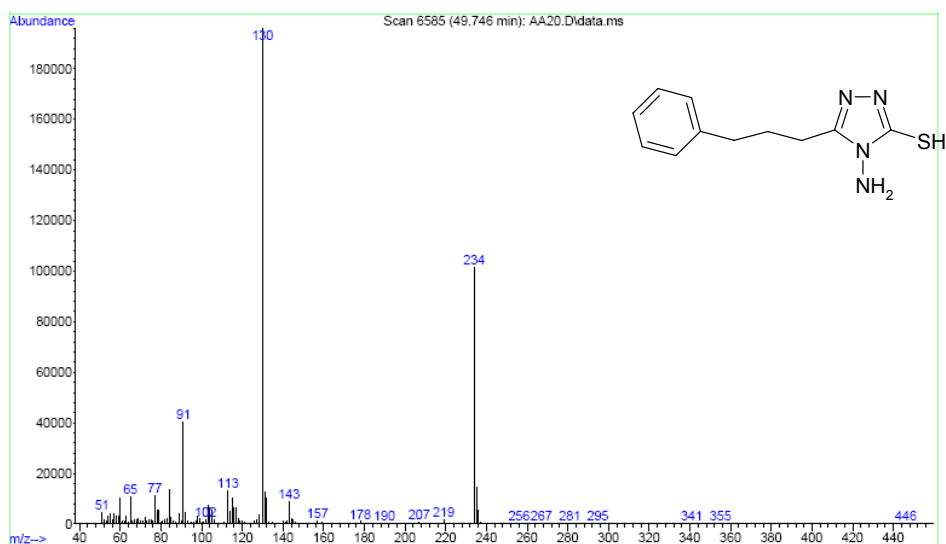
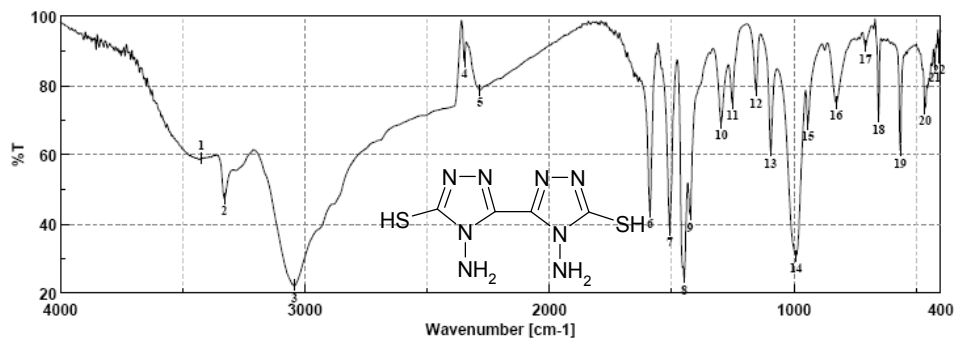


Figura 112. Spectrul GC-MS al compusului (20I)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3423.99	59.0727	2:	3329.50	47.4156	3:	3044.09	22.2171	4:	2347.91	87.1777
5:	2283.30	78.8242	6:	1589.06	43.5618	7:	1508.06	38.4571	8:	1449.24	24.5348
9:	1425.14	42.7058	10:	1297.86	69.3296	11:	1251.58	74.9945	12:	1155.15	78.6684
13:	1095.37	61.3049	14:	991.23	30.7895	15:	943.02	69.0444	16:	827.31	75.1365
17:	707.75	91.5174	18:	653.75	71.0414	19:	565.04	61.2939	20:	463.80	73.5345
21:	424.26	86.2596	22:	405.94	88.1193						

Figura 113. Spectrul IR al compusului (33a)

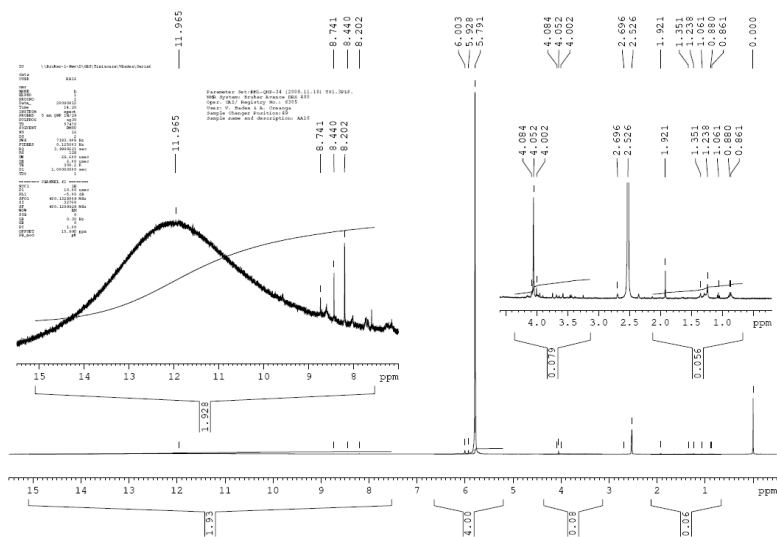


Figura 114. Spectrul $^1\text{H-RMN}$ al compusului **(33a)**

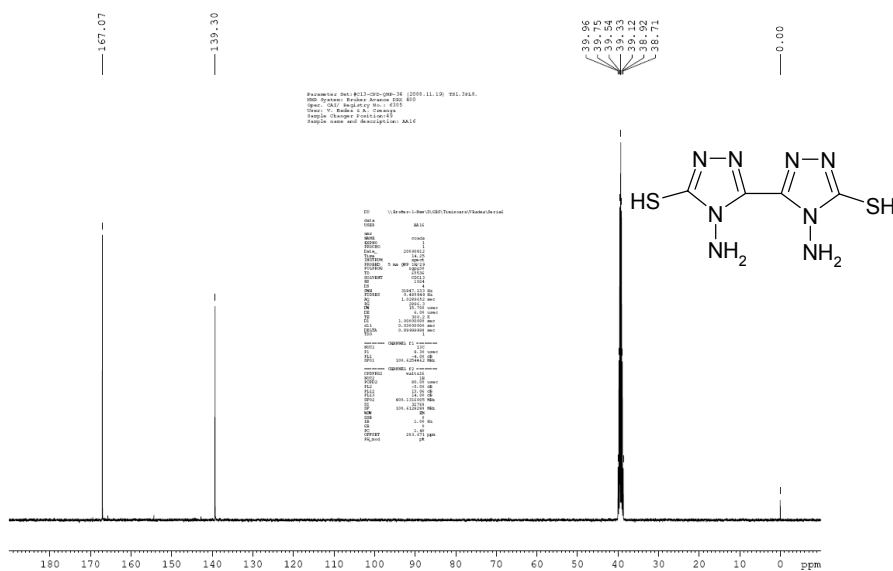


Figura 115. Spectrul $^{13}\text{C-RMN}$ al compusului **(33a)**

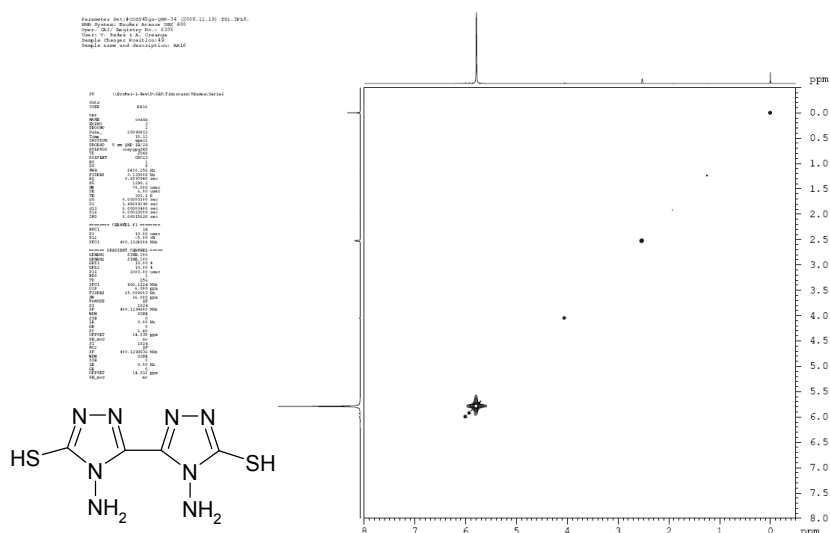


Figura 116. Spectrul 2D COSY ^1H - ^{13}C al compusului (33a)

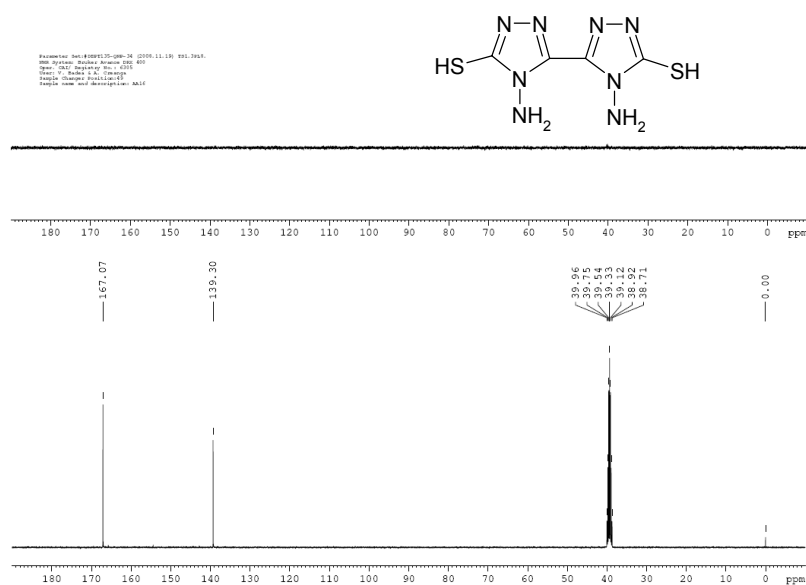


Figura 117. Spectrul ^{13}C -RMN DEPT-135 al compusului (33a)

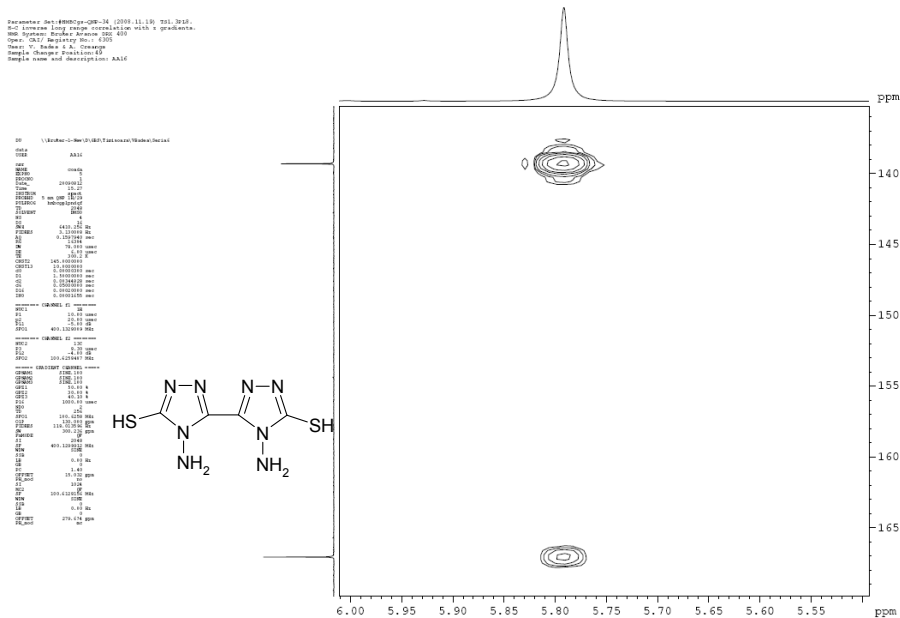
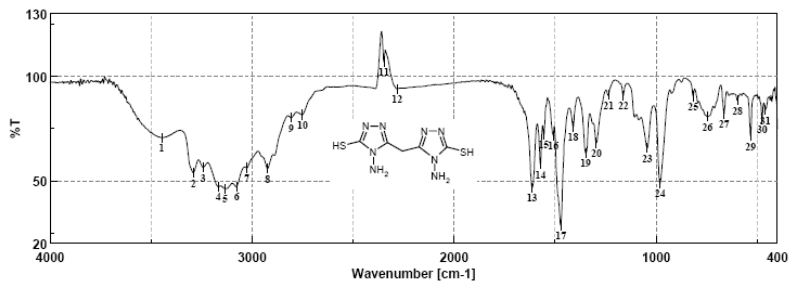
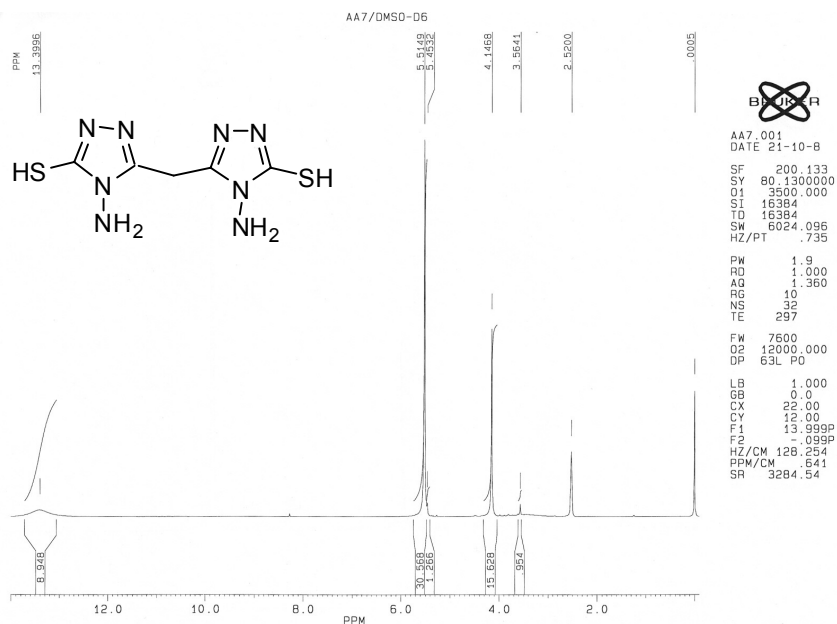
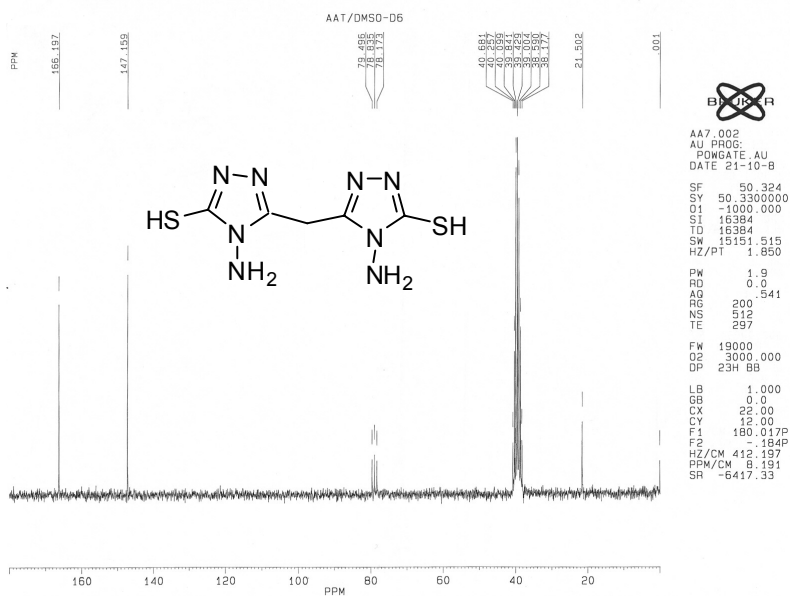


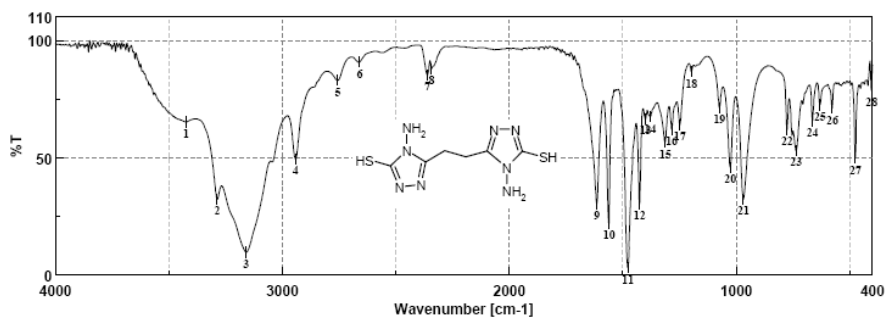
Figura 118. Spectrul 2D HMBC al compusului (33a)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3448.10	70.7512	2:	3291.89	53.9764	3:	3242.72	56.4929	4:	3168.47	47.2460
5:	3134.72	46.3209	6:	3076.87	47.3906	7:	3026.73	56.3164	8:	2923.56	55.9471
9:	2807.85	80.2595	10:	2750.96	81.7686	11:	2347.91	107.1504	12:	2282.34	94.0849
13:	1614.13	46.8686	14:	1572.66	57.9710	15:	1556.27	72.2403	16:	1509.03	71.8630
17:	1472.38	28.7282	18:	1411.64	76.0256	19:	1348.96	63.4981	20:	1295.93	68.2537
21:	1235.18	91.3808	22:	1162.87	90.9156	23:	1044.26	65.7210	24:	980.63	49.0056
25:	816.71	90.6104	26:	746.32	80.8449	27:	664.36	82.2976	28:	597.82	88.6553
29:	532.26	71.5852	30:	476.33	79.7586	31:	459.94	84.0243			

Figura 119. Spectrul IR al compusului (33b)

Figura 120. Spectrul ¹H-RMN al compusului (33b)Figura 121. Spectrul ¹³C-RMN al compusului(33b)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3423.99	65.3194	2:	3287.07	32.4268	3:	3159.79	9.8111	4:	2941.88	49.6210
5:	2755.78	83.1374	6:	2659.36	90.9556	7:	2361.41	85.4709	8:	2343.09	88.1770
9:	1615.09	30.4279	10:	1561.09	22.1229	11:	1477.21	3.1882	12:	1426.10	30.4677
13:	1400.07	66.6976	14:	1379.82	67.6279	15:	1313.29	56.8334	16:	1284.36	62.3025
17:	1248.68	64.3150	18:	1197.58	86.8962	19:	1074.16	71.5291	20:	1026.91	46.0911
21:	969.05	32.5618	22:	776.21	62.0888	23:	736.67	53.1736	24:	664.36	65.8285
25:	631.57	72.6958	26:	577.58	71.3825	27:	475.37	49.9434	28:	404.01	78.8903

Figura 122. Spectrul IR al compusului (33c)

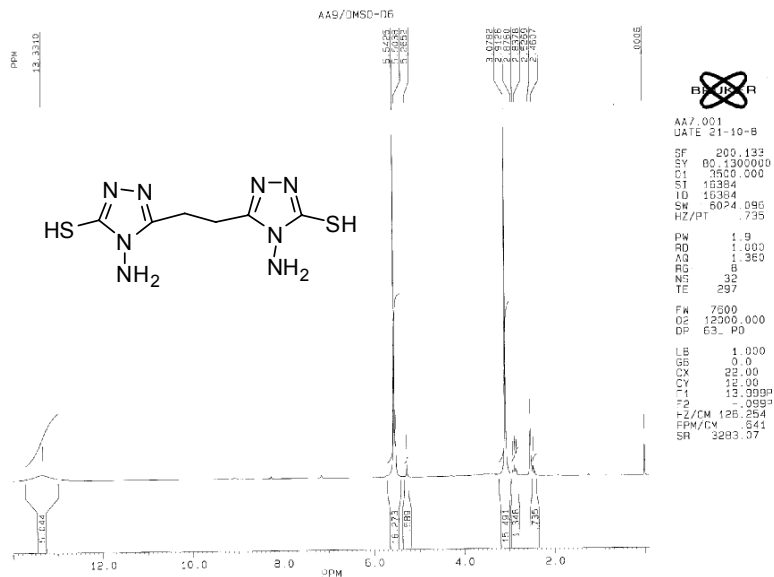
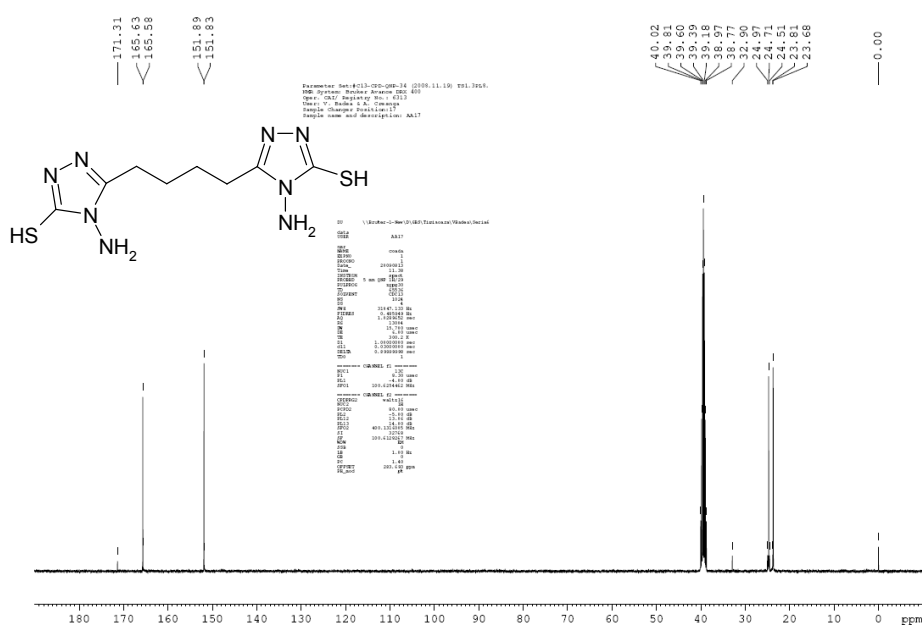
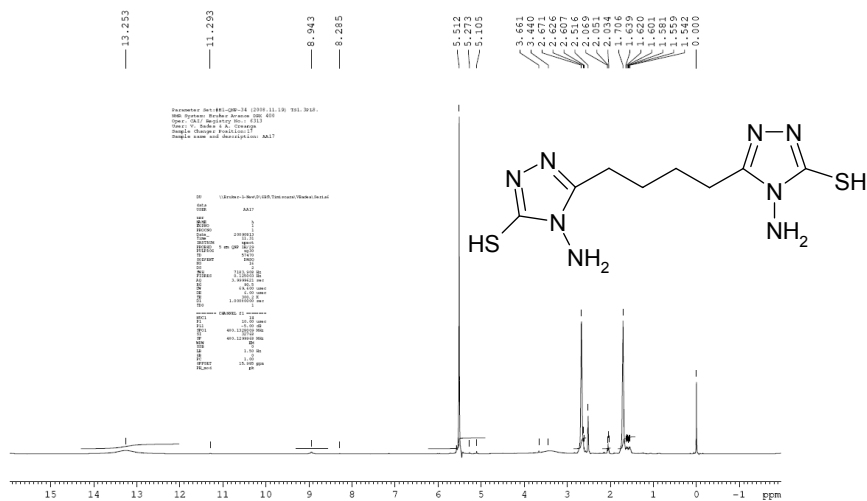


Figura 123. Spectrul ¹H-RMN al compusului (33c)



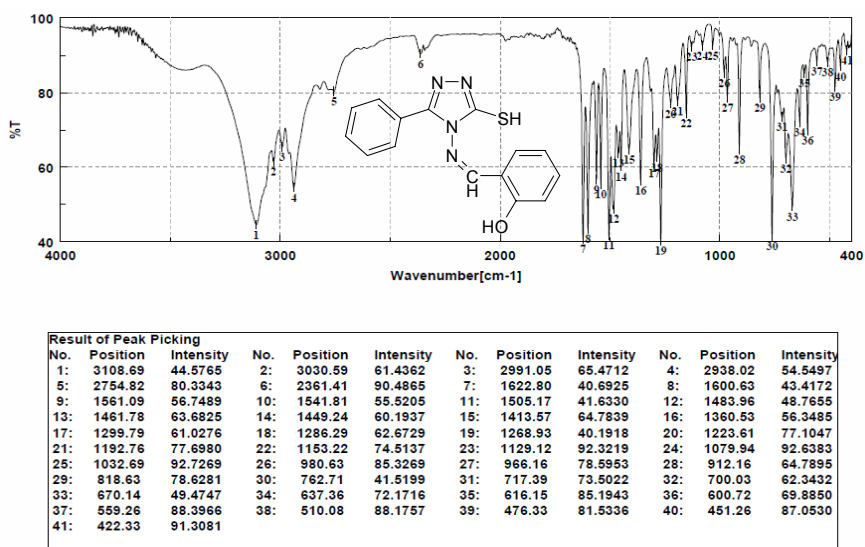


Figura 132. Spectrul IR al compusului (35a)

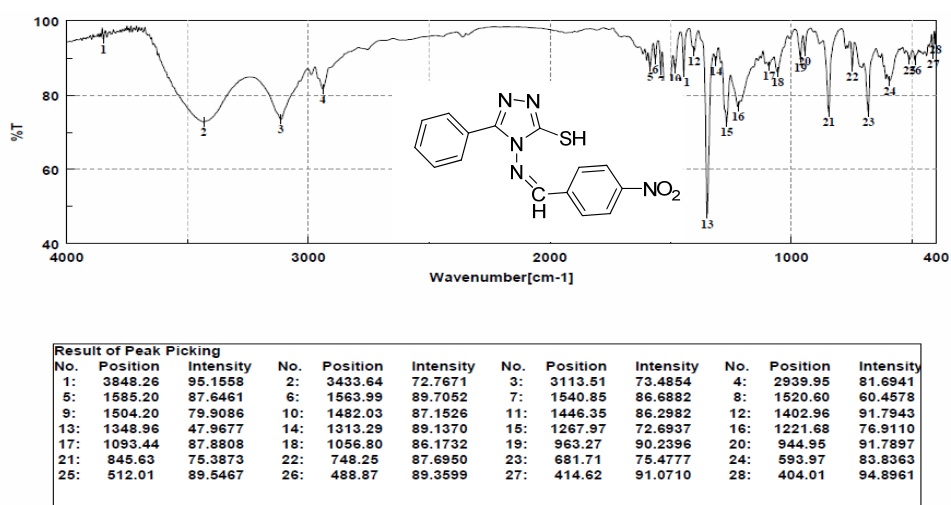
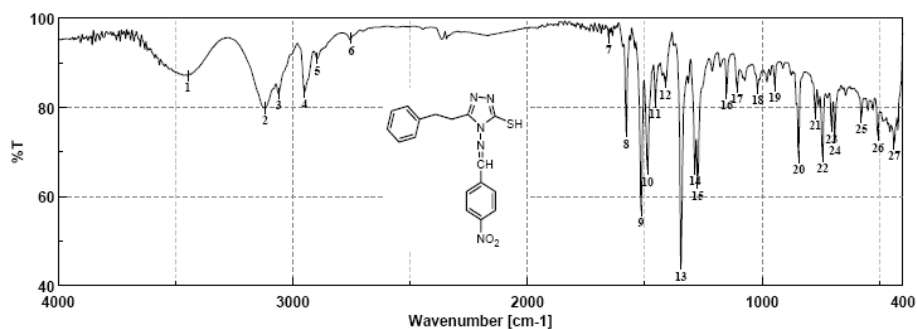
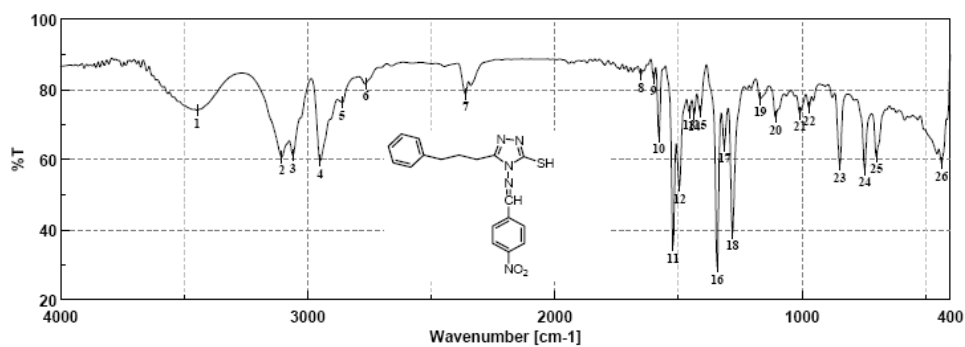


Figura 133. Spectrul IR al compusului (35b)



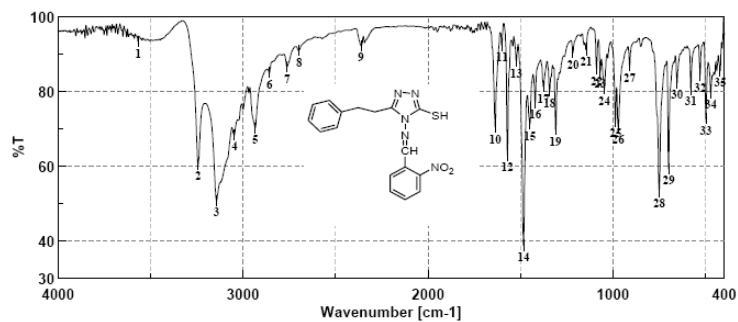
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3448.10	87.1854	2:	3118.33	79.9131	3:	3060.48	83.2303	4:	2949.59	83.5871
5:	2895.59	91.0412	6:	2750.96	95.6214	7:	1654.62	95.7949	8:	1578.45	74.5528
9:	1515.78	56.8544	10:	1488.78	66.2023	11:	1455.03	81.1915	12:	1412.60	85.7185
13:	1346.07	44.8394	14:	1286.29	66.2344	15:	1274.72	62.9918	16:	1151.29	83.2863
17:	1106.94	84.6837	18:	1019.19	84.3526	19:	945.91	85.0226	20:	844.67	68.8784
21:	773.32	78.7291	22:	742.46	69.0352	23:	704.85	75.7780	24:	690.39	73.1599
25:	576.61	77.8352	26:	507.19	73.7759	27:	436.80	72.0018			

Figura 134. Spectrul IR al compusului (35c)



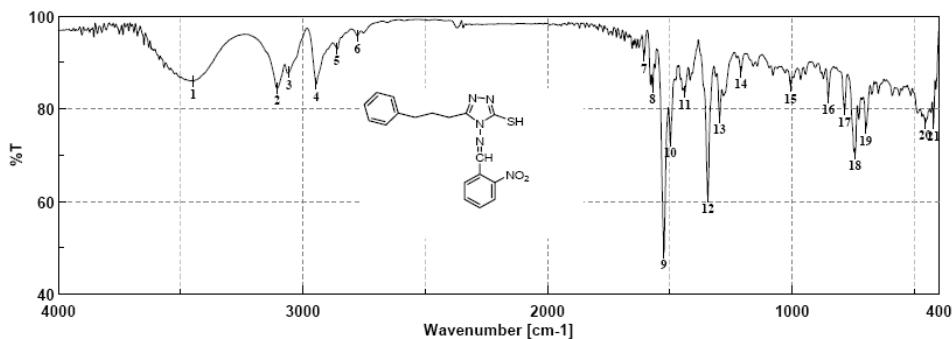
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3448.10	74.1151	2:	3104.83	60.7959	3:	3060.48	61.3141	4:	2949.59	59.7540
5:	2861.84	76.3629	6:	2764.46	81.8321	7:	2362.37	78.8189	8:	1651.73	84.2717
9:	1600.63	83.2422	10:	1579.41	66.7091	11:	1521.56	35.5566	12:	1495.53	52.5564
13:	1455.99	73.6029	14:	1436.71	73.0251	15:	1411.64	73.7167	16:	1343.18	29.4476
17:	1314.25	64.1487	18:	1281.47	39.1201	19:	1169.62	77.3921	20:	1106.94	72.1552
21:	1008.59	73.2828	22:	971.95	74.8844	23:	847.56	58.6439	24:	746.32	57.2504
25:	699.07	60.9799	26:	435.83	59.0592						

Figura 135. Spectrul IR al compusului (35g)



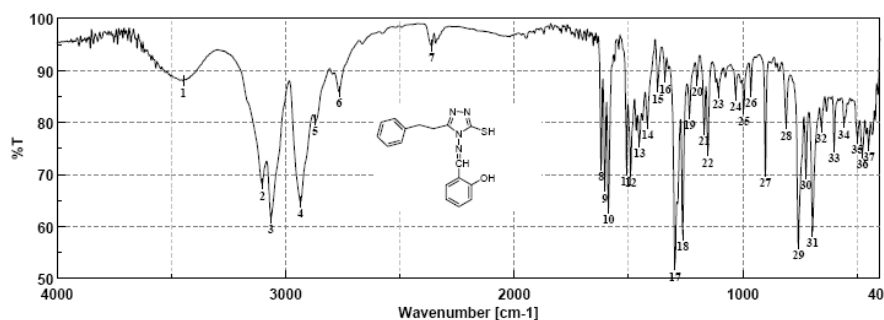
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3567.66	93.2544	2:	3243.68	60.4615	3:	3144.37	50.7721	4:	3046.98	68.3585
5:	2935.13	70.1851	6:	2857.99	84.9852	7:	2762.53	86.5476	8:	2696.96	90.9822
9:	2362.37	92.2161	10:	1638.23	70.3929	11:	1601.59	92.2326	12:	1571.70	62.8947
13:	1523.49	88.0317	14:	1484.92	38.8017	15:	1450.21	71.2335	16:	1421.28	77.0020
17:	1376.93	81.2472	18:	1344.14	80.0834	19:	1311.36	69.7620	20:	1217.83	90.3062
21:	1146.47	91.0938	22:	1089.58	85.8875	23:	1070.30	85.2316	24:	1048.12	80.6699
25:	988.34	71.9692	26:	972.91	70.4494	27:	911.20	86.9036	28:	752.10	53.1571
29:	701.00	59.2753	30:	655.68	82.1824	31:	580.47	80.5200	32:	531.29	84.2128
33:	499.47	72.5936	34:	472.47	79.5979	35:	422.33	85.4420			

Figura 136. Spectrul IR al compusului (35d)



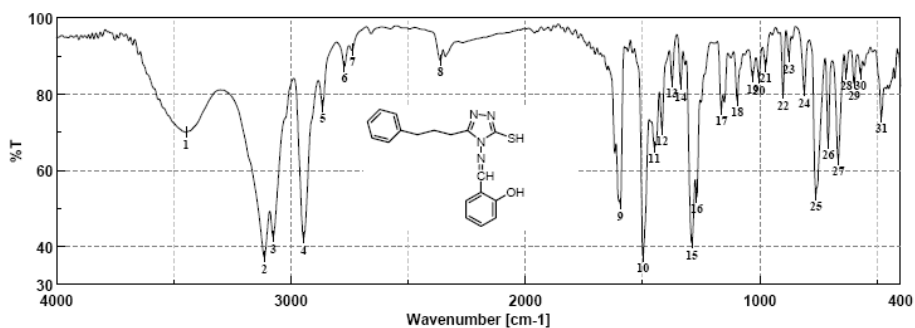
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3448.10	85.9165	2:	3104.83	84.4778	3:	3056.62	87.9289	4:	2945.73	85.3343
5:	2861.84	93.1154	6:	2777.96	95.7930	7:	1605.45	91.5240	8:	1570.74	84.7544
9:	1524.45	48.9538	10:	1498.42	73.1669	11:	1438.64	83.6180	12:	1345.11	61.0742
13:	1296.89	78.2411	14:	1210.11	88.0726	15:	1006.66	84.9382	16:	852.38	82.5155
17:	785.85	79.9159	18:	743.42	70.4065	19:	699.07	75.8003	20:	456.08	76.9700
21:	422.33	76.9072									

Figura 137. Spectrul IR al compusului (3ha)



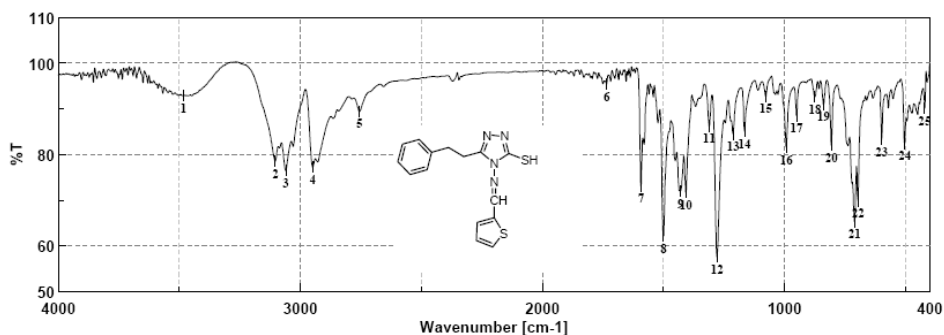
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3448.10	88.0351	2:	3102.90	68.2626	3:	3064.33	61.7642	4:	2935.13	64.8074
5:	2871.49	80.5868	6:	2766.39	85.9605	7:	2361.41	94.8615	8:	1619.91	71.8731
9:	1603.52	67.8240	10:	1588.09	63.6044	11:	1508.06	70.9234	12:	1489.74	70.7599
13:	1452.14	76.3307	14:	1417.42	79.8884	15:	1372.10	86.8752	16:	1340.28	88.8086
17:	1296.89	52.6686	18:	1263.15	58.4385	19:	1233.25	81.7244	20:	1199.51	88.2034
21:	1169.62	78.7737	22:	1153.22	74.6505	23:	1106.94	85.8740	24:	1031.73	85.3682
25:	996.05	82.6663	26:	965.20	86.0954	27:	901.56	70.6669	28:	810.92	79.8401
29:	756.92	56.7183	30:	724.14	70.2764	31:	695.21	59.1114	32:	656.64	79.1868
33:	599.75	75.4110	34:	557.33	79.9819	35:	498.51	77.1373	36:	477.30	74.2336
37:	449.33	75.6871									

Figura 138. Spectrul IR al compusului (35e)



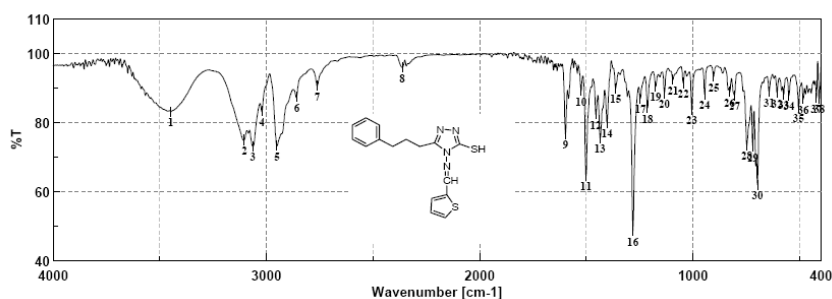
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3448.10	70.0068	2:	3113.51	37.2720	3:	3075.90	42.5579	4:	2945.73	42.3200
5:	2864.74	76.9103	6:	2772.17	87.3333	7:	2737.46	91.7488	8:	2363.34	88.9769
9:	1595.81	51.1692	10:	1498.42	37.5212	11:	1450.21	66.1990	12:	1417.42	70.9460
13:	1374.03	83.4098	14:	1337.39	82.6347	15:	1290.14	40.9860	16:	1268.93	53.0456
17:	1163.83	76.1534	18:	1096.33	78.3935	19:	1030.77	84.6734	20:	1003.77	84.2985
21:	975.80	87.5324	22:	900.59	80.3027	23:	876.49	89.9785	24:	810.92	80.9987
25:	760.78	53.7485	26:	708.71	67.2447	27:	665.32	62.9584	28:	631.57	85.4760
29:	597.82	82.8793	30:	570.83	85.4436	31:	481.15	74.1046			

Figura 139. Spectrul IR al compusului (35i)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3482.81	92.8430	2:	3103.87	78.5424	3:	3060.48	76.5165	4:	2949.59	77.2840
5:	2755.78	89.4284	6:	1734.66	95.4329	7:	1592.91	73.1167	8:	1500.35	62.2366
9:	1429.96	72.0516	10:	1407.78	71.7160	11:	1311.36	86.2385	12:	1279.54	57.6201
13:	1213.01	84.5410	14:	1165.76	85.1498	15:	1078.01	92.7334	16:	993.16	81.5805
17:	950.73	88.5084	18:	874.56	92.6207	19:	838.88	90.9520	20:	807.06	82.0261
21:	710.64	65.3528	22:	697.14	69.8789	23:	598.79	83.2771	24:	504.29	82.4518
25:	421.37	90.1154									

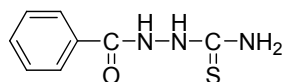
Figura 140. Spectrul IR al compusului (35f)



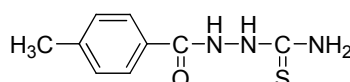
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3448.10	83.1302	2:	3103.87	74.9725	3:	3064.33	73.1700	4:	3019.98	83.2965
5:	2950.55	73.2077	6:	2857.99	87.4564	7:	2762.53	90.6371	8:	2363.34	95.9550
9:	1597.73	76.6221	10:	1524.45	89.0998	11:	1501.31	64.7075	12:	1455.99	82.3856
13:	1435.74	75.4921	14:	1402.96	79.8989	15:	1363.43	89.8359	16:	1281.47	48.6212
17:	1246.75	86.9117	18:	1213.97	84.2473	19:	1175.40	90.4801	20:	1133.94	88.4962
21:	1094.40	92.3748	22:	1046.19	91.3791	23:	1005.70	83.7187	24:	945.91	88.1509
25:	903.49	93.2827	26:	828.28	88.7643	27:	806.10	87.8157	28:	748.25	73.3807
29:	720.28	73.0758	30:	698.11	62.0237	31:	643.14	88.8640	32:	606.50	88.6323
33:	574.68	88.1698	34:	550.58	87.7469	35:	505.26	84.2741	36:	483.08	86.7749
37:	421.37	87.1395	38:	407.87	86.9356						

Figura 141. Spectrul IR al compusului (35j)

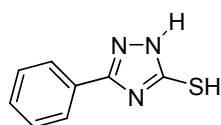
Lista compușilor sintetizați



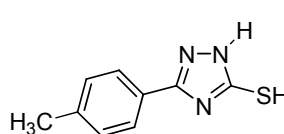
1-benzoil-tiosemicarbazida



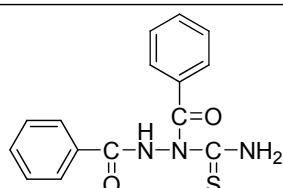
1-(4-metil-benzoil)-tiosemicarbazida



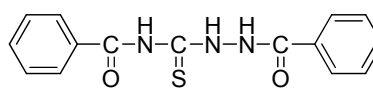
5-fenil-3-mercapto-1H-1,2,4-triazol



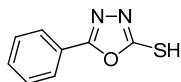
5-(4-metil-fenil)-3-mercapto-1H-1,2,4-triazol



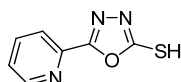
1,2-dibenzoil-tiosemicarbazida



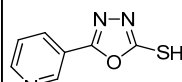
1,4-dibenzoil-tiosemicarbazida



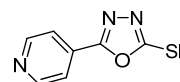
5-fenil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazol



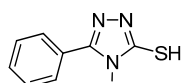
5-picolinil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazol



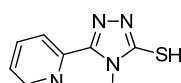
5-nicotinil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazol



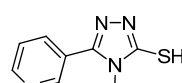
5-izonicotinil-2-mercapto-1,3,4-oxadiazol



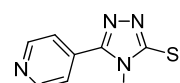
4H-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol



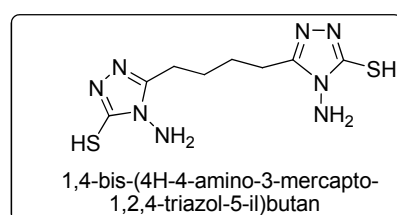
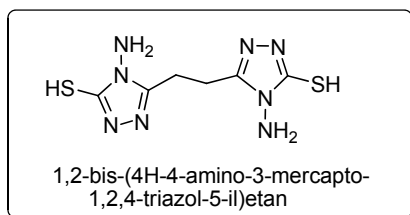
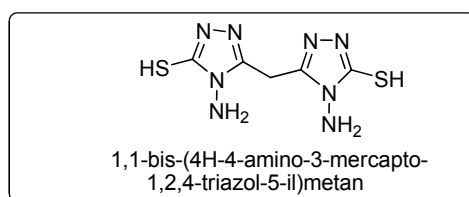
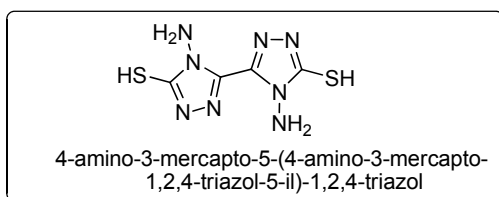
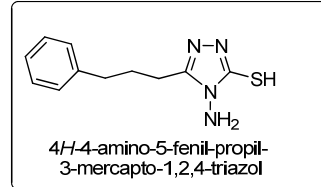
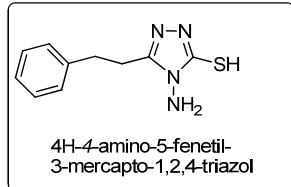
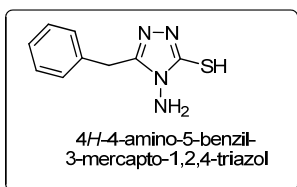
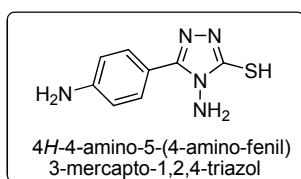
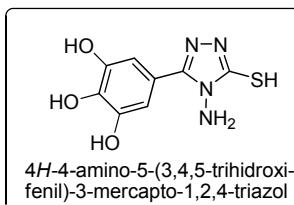
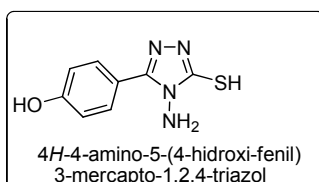
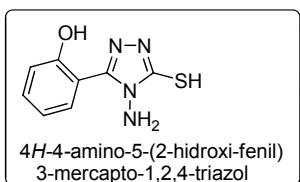
4H-4-amino-5-picolinil-3-mercapto-1,2,4-triazol

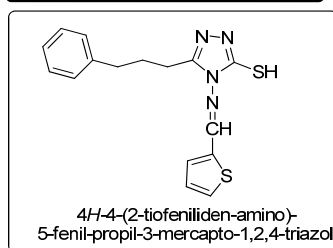
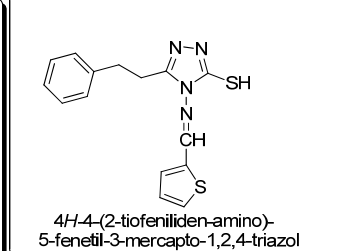
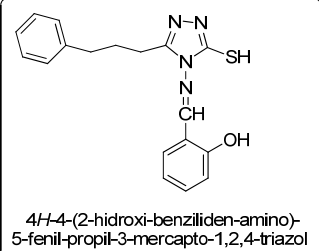
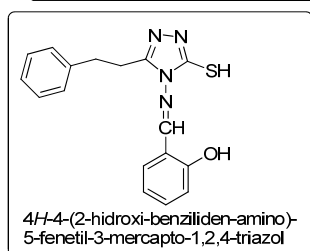
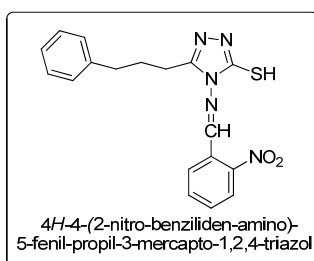
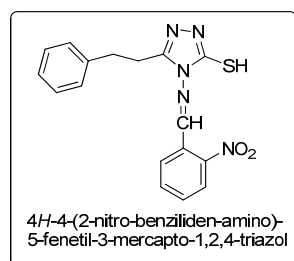
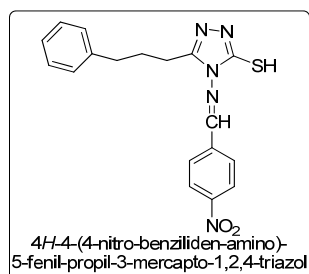
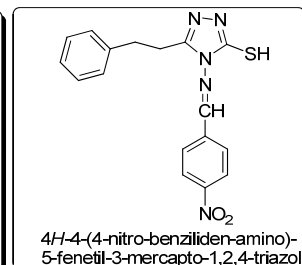
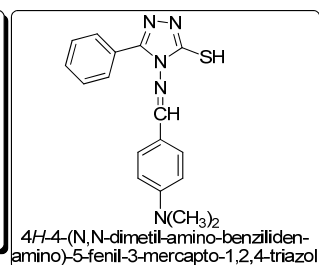
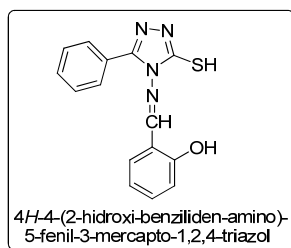


4H-4-amino-5-nicotinil-3-mercapto-1,2,4-triazol



4H-4-amino-5-izonicotinil-3-mercapto-1,2,4-triazol





Listă de lucrări

- Andreea-Anda Creanga**, Vasile-Nicolae Bercean, Valentin Badea, Carol Csunderlik
Benzoylation of thiosemicarbazide
Chem. Bull. "POLITEHNICA" Univ. (Timișoara), **2008**, 53(67), 45
- Andreea-Anda Creanga**, Vasile-Nicolae Bercean, Valentin Badea, Ionut Ledeti, Carol Csunderlik.
4-H-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazoli cu capacitate mărită de complexare
A XXX-a Conferință națională de Chimie Călimănești-Căciulata, octombrie **2008**, P.S.I-21
- Sabina Nitu, Vasile-Nicolae Bercean, Valentin Badea, **Andreea-Anda Creanga**, Carol Csunderlik
Azoic compounds obtained from 1H-5-amino-4-ethoxycarbonyl-3-methylpyrazole and phenols or phenolic derivatives
Revista de Chimie (Bucuresti), **2008**, 56(12), 1352-1354
- Vasile-Nicolae Bercean, Mihaela-Lacramioara Turlea, Valentin Badea, **Andreea-Anda Creanga**, Mihai Medeleanu
New 5-substituted 2-mercapto-1,3,4-oxadiazoles, intermediates in the synthesis of 5-substituted 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoles
Revista de Chimie (Bucuresti), **2009**, 60(9), 893-895
- A. Creangă**, Bercean, V., Ledeti, I., Badea, V., Csunderlik, C.
4H-4-amino-3-mercapto-5-pyridil-1,2,4-triazoles with potential *biological activity*
Conferinta Noi Tendinte si Strategii in Chimia Materialelor Avansate, **2009**, editia a III-a
- Ledeti, I., Bercean, V., Tănase, I., **Creangă, A.**, Badea, V., Nițu, S., Csunderlik, C.
Synthesis and characterization of some new azomethine derivatives of 4H-4-amino-3-aryl-5-ethoxycarbonyl-methylsulfanyl-1,2,4-triazoles as potent anti-inflammatory agents.
Conferinta Noi Tendinte si Strategii in Chimia Materialelor Avansate, **2009**, editia a III-a
- Andreea-Anda Creanga**, Vasile-Nicolae Bercean, Valentin Badea, Pătraș Adriana Izabela, Cocârță Ana Irina, Tatu Călin Adrian, Carol Csunderlik
Comparative study for the synthesis of some 5-(2-, 3-, 4-Pyridyl)-substituted-4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoles
Revista de Chimie (Bucuresti)-Acceptat pentru publicare **2010**
- Vasile-Nicolae Bercean, **Andreea-Anda Creanga**, Valentin Badea, Călin Deleanu, Carol Csunderlik
(New) 5-Substituted 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoles with increased complexing capabilities
Revista de Chimie (Bucuresti)-Acceptat pentru publicare **2010**

Ledeți, I., Bercean, V., Tănase, I., **Creangă, A.**, Badea, V., Csunderlik, C.
New azomethine Derivatives of 3-substituted-4H-4-amino-5-Ethoxycarbonyl-
methylsulfanyl-1,2,4-triazoles as Potential Anti-inflammatory Agents
Revista de Chimie (Bucuresti), **2010**, 61(10), 935-937