

# **SUBSTANȚE POTENȚIAL BIOLOGIC ACTIVE CU STRUCTURĂ O-HIDROXIBENZAMIDICĂ**

Teză destinată obținerii  
titlului științific de doctor inginer  
la  
Universitatea "Politehnica" din Timișoara  
în domeniul INGINERIE CHIMIE  
de către

**Ing. Ioana Maria Carmen Ienașcu**

Conducător științific:  
Referenți științifici:

prof.dr.ing. Alfa Xenia Lupea  
prof. dr. chim. Carol Csunderlik  
prof.dr.ing. Dan Ciubotariu  
conf.dr.fiz. Alina Diana Zamfir

Ziua susținerii tezei: 28.02.2008

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, 2008

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

Teza de doctorat „Substanțe potențial biologic active cu structură *o*-hidroxibenzamidică” este rezultatul activității prestate în perioada stagiului ca doctorand cu frecvență la Facultatea de Chimie Industrială și Ingineria Mediului, Universitatea „Politehnica” din Timișoara.

Sunt pe deplin recunoscătoare d-nei prof. dr. ing. Alfa Xenia LUPEA, sub conducerea căreia am elaborat prezenta lucrare, pentru suportul științific și moral, pentru remarcabilele discuții și sugestii, pentru încrederea acordată, cât și pentru excelența colaborare din perioada stagiului de doctorat.

Îmi exprim întreaga considerație față membrii comisiei de doctorat, domnul președinte al comisiei prof. dr. ing. Lucian RUSNAC, decanul Facultății de Chimie Industrială și Ingineria Mediului, Universitatea „Politehnica” din Timișoara, domnul prof. dr. chim. Carol CSUNDERLIK, Universitatea „Politehnica” din Timișoara, domnul prof. dr. ing. Dan CIUBOTARIU, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara și domnișoara conf. dr. fiz. Alina Diana ZAMFIR, Universitatea „Aurel Vlaicu” din Arad, care au răspuns solicitării de a face parte din comisia de analiză a tezei, pentru observațiile făcute și pentru timpul acordat lucrării.

Mulțumiri deosebite se cuvin domnișoarei conf. dr. fiz. Alina Diana ZAMFIR, Universitatea „Aurel Vlaicu” din Arad, pentru sprijinul acordat în realizarea analizelor MS, cât și pentru entuziasmul și optimismul pe care mi le-a insuflat.

Nu în ultimul rând, doresc să mulțumesc doamnei ș.l. dr. ing. Iuliana Maria POPESCU, Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară a Banatului din Timișoara, pentru minunata colaborare și prietenie.

Timișoara februarie 2008

Ioana Maria Carmen Ienașcu

## Familiei și părinților mei

Ienașcu, Ioana Maria Carmen

### **Substanțe potențial biologic active, cu structură o-hidroxibenzamidică**

Teze de doctorat ale UPT, Seria 4, Nr. 10, Editura Politehnica, 2008, 168 pagini, 91 figuri, 14 tabele.

ISSN: 1842-8223

ISBN: 978-973-625-600-4

Cuvinte cheie:

compuși cu structură o-hidroxibenzamidică, anilide, esteri etilici, hidrazide, hidrazone, activitate antimicrobiană, QSAR

Rezumat:

Pe plan mondial, în industria de medicamente și preparate farmaceutice se caută obținerea unor produse care să prezinte activitate biologică ridicată, un spectru larg de acțiune, dar a căror toxicitate și efecte secundare să fie minime. Astfel, găsirea unor compuși noi, potențial biologic activi, a reprezentat mereu o provocare pentru cercetători, mai ales că în ultimii ani, incidența bolilor sistemice și spectrul de acțiune a agenților patogeni a fost într-o continuă creștere. Compușii cu structură o-hidroxibenzamidică (derivați de salicilamidă) au constituit subiectul a numeroase cercetări datorită multiplelor posibilități de diversificare și valorificare. Se cunosc astfel amide ale acizilor salicilici biologic active, dar și amide utilizate în cosmetică, zootehnie, agricultură, precum și în diverse ramuri ale industriei. Scopul acestei teze l-a constituit sinteza unor noi derivați cu structură o-hidroxibenzamidică: anilide, esteri etilici, hidrazide, hidrazone, realizarea unei caracterizări complete utilizând metode moderne de analiză, spectroscopie IR, RMN, MS, evaluarea activității antimicrobiene a derivaților (2-fenilcarbamoil fenoxi)acetici sintetizați, precum și stabilirea relațiilor structură-activitate microbiologică în seria acestor compuși.

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE. OBIECTIVELE TEZEI</b>	7
<b>I. COMPUȘI CU STRUCTURĂ <i>o</i>-HIDROXIBENZAMIDICĂ. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	9
I.1. <i>o</i> -HIDROXIBENZAMIDE <i>N</i> -SUBSTITUITE	10
I.2. <i>o</i> -HIDROXIBENZAMIDE <i>O</i> -SUBSTITUITE	15
I.3. <i>o</i> -HIDROXIBENZAMIDE POLISUBSTITUITE	20
<b>CONTRIBUȚII ORIGINALE</b>	40
<b>II. REZULTATE ȘI DISCUȚII</b>	40
II.1. OBȚINEREA ANILIDELOR CU STRUCTURĂ <i>o</i> -HIDROXIBENZAMIDICĂ	40
II.2. OBȚINEREA ESTERILOR ETILICI CU STRUCTURĂ <i>o</i> -HIDROXIBENZAMIDICĂ	45
II.3. OBȚINEREA HIDRAZIDELOR CU STRUCTURĂ <i>o</i> -HIDROXIBENZAMIDICĂ	65
II.4. OBȚINEREA HIDRAZONELOR CU STRUCTURĂ <i>o</i> -HIDROXIBENZAMIDICĂ	80
II.5. STUDIUL PROPRIETĂȚILOR ANTIMICROBIENE ALE COMPUȘILOR (2-FENILCARBAMOIL-FENOXI)ACETICI SINTETIZAȚI	105
II.5.1. TESTAREA MICROBIOLOGICĂ A COMPUȘILOR (2-FENILCARBAMOIL-FENOXI)ACETICI	108
<b>III. PARTEA EXPERIMENTALĂ</b>	115
III.1. METODE DE ANALIZĂ ȘI APARATURĂ UTILIZATĂ	115
III.2. REACTIVI UTILIZAȚI	115
III.3. SINTEZE ALE ANILIDELOR CU STRUCTURĂ <i>o</i> -HIDROXIBENZAMIDICĂ	116

III.4. SINTEZE ALE ESTERILOR ETILICI CU STRUCTURĂ <i>o</i> -HIDROXIBENZAMIDICĂ	118
III.5. SINTEZE ALE HIDRAZIDELOR CU STRUCTURĂ <i>o</i> -HIDROXIBENZAMIDICĂ	124
III.6. SINTEZE ALE HIDRAZONELOR CU STRUCTURĂ <i>o</i> -HIDROXIBENZAMIDICĂ	128
<b>IV. CONCLUZII</b>	135
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	138
<b>ANEXE</b>	

## INTRODUCERE. OBIECTIVELE TEZEI

Pe plan mondial, în industria de medicamente și preparate farmaceutice se caută obținerea unor produse care să prezinte activitate biologică ridicată, un spectru larg de acțiune, dar a căror toxicitate și efecte secundare să fie minime. Astfel, găsirea unor compuși noi, potențial biologic activi, a reprezentat mereu o provocare pentru cercetători, mai ales că în ultimii ani, incidența bolilor sistemice și spectrul de acțiune al agenților patogeni a fost într-o continuă creștere.

Compușii cu structură *o*-hidroxibenzamidică au constituit subiectul a numeroase studii datorită multiplelor posibilități de diversificare și valorificare, aceștia fiind utilizați în domenii ca: sinteză chimică organică, medicină umană și veterinară, industrie, agricultură, zootehnie, rămânând însă în actualitate și în prezent, tocmai datorită potențialului lor imens de utilizare.

Scopul prezentei teze este acela de a obține noi compuși *o*-hidroxibenzamidici, pornind de la o structură de bază cu efect biologic cunoscut, care este apoi divers substituită și grefată cu structuri active la rândul lor, în vederea combinării efectelor și realizării unui sinergism de acțiune. În acest sens, derivații sintetizați au fost obținuți prin substituția hidrogenului fenolic al unor 2-hidroxi-*N*-fenil-benzamide cu diverși radicali: etoxicarbonilalchil, hidrazinocarbonilalchil, benziliden-hidrazinocarbonilalchil.

Obiectivele urmărite în prezenta teză de doctorat au fost următoarele:

1. Sinteza unor anilide ale acidului salicilic, respectiv 5-clorosalicilic, utilizând ca metodă generală de sinteză reacția directă dintre acidul salicilic (5-clorosalicilic) și amina primară corespunzătoare, în solvent organic inert, la reflux, în prezență de triclorură de fosfor. Drept amine se vor utiliza anilina, 2-trifluorometilanilina și 3-trifluorometilanilina. Anilidele pe care ne-am propus să le obținem sunt compuși menționați în literatura de specialitate, a căror sinteză se va realiza cu scopul de a obține materiile prime necesare sintezelor ulterioare de esteri etilici. În vederea confirmării structurii, anilidele vor fi caracterizate utilizând metode fizico-chimice și spectroscopice de analiză (MS, RMN).
2. Sinteza esterilor etilici cu structură *o*-hidroxibenzamidică, utilizând ca substanțe de pornire 5-cloro-2-hidroxi-*N*-fenil-benzamida, 2-hidroxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamida, 2-hidroxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida. Ca metodă generală de sinteză s-a optat pentru reacția directă dintre anilida corespunzătoare și esterul etilic al acidului halogenat în mediu bazic neapos (etil-metilcetonă). Drept esteri se vor utiliza cloroacetatul de etil, 2-cloropropionatul de etil și 4-clorobutiratul de etil. Esterii urmăriți a fi sintetizați sunt compuși noi, nementionați în literatura consultată.
3. Sinteza hidrazidelor cu structură *o*-hidroxibenzamidică, prin condensarea esterilor etilici cu hidrazina, în mediu alcoolic. Hidrazidele ce vor fi obținute sunt compuși noi, neîntâlniți în literatura de specialitate consultată.

4. Sinteza hidrazonelor, produși de condensare ai hidrazidelor cu o serie de benzaldehide: 4-clorobenzaldehida și 2-clorobenzaldehida. Hidrazonele urmărite a fi sintetizate sunt compuși noi, necitați în literatura consultată.
5. Obținerea unei caracterizări complete a tuturor compușilor noi, propuși a fi sintetizați, utilizând metode fizico-chimice moderne de analiză: spectroscopie IR, MS, RMN.
6. Testarea activității biologice a derivaților acetici sintetizați (anilide, esteri etilici, hidrazide, hidrazone) față de o serie de bacterii și fungi, utilizând metoda disc-difuzimetrică. Pentru compușii care prezintă potențial de aplicare în practica, elaborarea unor scheme bloc în vederea sintezei în pilot a acestor tipuri de compuși noi sintetizați.
7. Stabilirea relațiilor structură-activitate biologică (QSAR) pe baza concentrațiilor minime inhibitorii (CMI) determinate în urma testării microbiologice a derivaților acetici sintetizați.



# I. COMPUȘI CU STRUCTURĂ o-HIDROXIBENZAMIDICĂ. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Compușii cu structură *o*-hidroxibenzamidică pot fi considerați a fi derivați de 2-hidroxibenzamidă (salicilamidă).

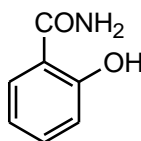
Derivații de salicilamidă constituie o clasă vastă de compuși, compuși care diferă foarte mult între ei, atât structural cât și din punctul de vedere al domeniului de utilizare. Deși pornită de la niște compuși relativ simpli, interesul pentru lărgirea și varierea structurilor posibile a crescut, ajungându-se astfel la substanțe mult mai complicate. Se cunosc astfel amide ale acizilor salicilici biologic active, dar și amide utilizate doar ca și componente de cuplare în obținerea diversilor coloranți sau pigmenți, ca atare sau ca polimeri ai acidului salicilic [1, 2, 3].

Se poate spune că amidele biologic active ale acizilor salicilici posedă un spectru foarte larg de acțiune, de la cele cu proprietăți bacteriostatice, antifungice, antiseptice, la cele cu proprietăți anestezice, antidepresive, antiparazitare sau antiemetice, de stimulanți ai activității gastrointestinale. Diferența față de acid salicilic și aspirină constă în aceea că amidele nu se descopun în organism, sunt active ca atare, deci au toleranță circulatorie bună și produc doar o iritare scăzută a mucoasei gastrice.

Există de asemenea derivați cu utilizări în cosmetică, zootehnie, agricultură, în diverse ramuri ale industriei, ca antioxidanți pentru uleiuri și grăsimi [4], ca adaosuri în uleiuri, vopsele (pentru stabilizare, condiționare, efect antioxidant). Amidele din aceste categorii pot prezenta - funcție de particularitățile structurale - activitate colagogă [5], pot fi folosite ca stabilizatori în reacția de polimerizare a trioxidului de sulf lichid [6], în polimeri pentru absorbția luminii UV [7] și exemplele ar putea continua.

Încercarea de a realiza o sistematizare a acestor compuși funcție de particularitățile lor structurale trebuie precedată de prezentarea compusului de bază ce a deschis seria cercetărilor în domeniu, și anume **salicilamida**.

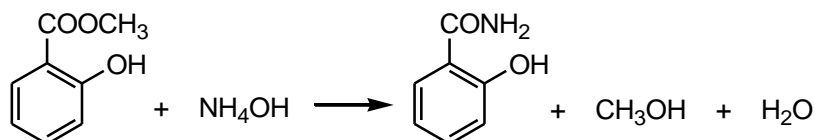
## Salicilamida (2-hidroxibenzamida)



Salicilamida (Oramid) este cunoscută încă din 1843, dar a fost introdusă în terapia reumatismului numai din 1946.

Se prezintă sub forma unor cristale incolor sau ca pulbere cristalină aproape albă, fără miros, cu gust slab amar. Este greu solubilă în apă la rece, solubilă în apă fierbinte, în alcool, eter, cloroform, soluții diluate de hidroxizi alcalini [8]. Are acțiune analgezică, antipiretică antiinflamatoare [9, 10].

Obținere:



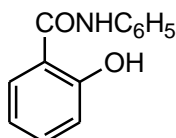
**Salicilamida** are acțiune asemănătoare cu salicilatul de sodiu și poate înlocui alți derivați salicilici când bolnavii nu-i suportă. Se elimină mai repede decât **aspirina**, ca atare sau sub formă de glucuronid, este rapid inactivată în ficat, având proprietăți inductoare enzimatică. Poate înlocui **aspirina** în componența **antinevralgicelor**, mărindu-le toleranța gastrică (are și activitate analgezică [11]). Tulburările digestive apar mai rar și mai puțin intens. Ca efecte secundare pot apărea amețeli și somnolență, care se neutralizează prin administrare de cafea sau cofeină.

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

Pentru potențarea activității au fost preparați derivații substituiți la gruparea amino, hidroxil sau nucleul aromatic. Asocierea cu **Paracetamol**, **Cofeină** sau **Maleat de Clorfeniramină** duce la potențarea proprietăților farmacologice. **Salicilamida** administrată intravenos sau intramuscular are acțiune diuretică mai slabă comparativ cu salicilatul de sodiu și o acțiune coleretică aproximativ identică [12].

## I.1. o-HIDROXIBENZAMIDE N-SUBSTITUITE

### Salicilanilida (2-hidroxibenzanilida)



Este o substanță solidă, greu solubilă în apă, solubilă în alcool și solvenți nepolari. În ceea ce privește metodele de obținere ale salicilanilidei, utilizând diferite materii prime – acidul salicilic, esterul metilic sau etilic, tionilarea etc. [13, 14], acestea permit sinteza cu randamente ce variază în limite largi.

O problemă majoră o constituie fenomenul de rezistență a bacteriilor la un număr mare de agenți antibacterieni. În acest sens, s-a conferit o atenție deosebită sintezei de noi compuși antibacterieni biologic activi. Salicilanilidele aparțin acestui grup de compuși care au prezentat activitate față de patogenii gram-pozitivi, inclusiv față de *Enterococcus faecium* – rezistent la vancomicină, respectiv față de *Staphylococcus aureus* – rezistent la metilicină. În 1998 a fost propus un nou mecanism al acțiunii acestor microorganisme. Salicilanilidele sunt inhibitori a două componente aparținătoare a sistemului de reglare al bacteriilor. Substituenții acceptori de electroni greșați pe nucleul salicilic, precum și grupările hidrofobe

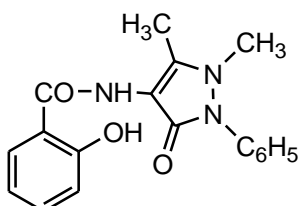
prezente în nucleul anilidei sunt cei care conferă, în principal activitatea antimicrobacteriană, dar și alți parametri structurali pot juca un rol important în acest sens [15].

**Salicilanilida** în concentrație de 25μg/mg stimulează oxidarea glucozei în celulele de *Candida Albicans*, dar inhibă oxidarea acidului lactic, maleic, fumaric [16].

Efectuarea de injecții intravenoase cu 1,5 mg/kg corp **salicilanilidă** și 100 mg/kg corp caprilat de sodiu nu au afectat compoziția sângelui și nici presiunea arterială a cobailor. Administrarea per os, la cobai, a unei doze zilnice de 500 sau 100mg/kg corp salicilanilidă, timp de 40 zile, nu a afectat compoziția celulară sau chimică a sângelui periferic și nu a determinat apariția efectelor toxice cumulative [17].

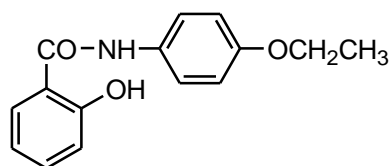
**Salicilanilida** și derivații săi halogenați au efect negativ asupra respirației microorganismelor, producând deteriorarea respirației celulare, ceea ce joacă un rol important în mecanismul acțiunii antimicrobiene a acestora. **Salicilanilida** are toxicitate foarte redusă, putând fi administrată și parenteral și "per os" fără efecte adverse în concentrațiile terapeutice [18]. Fenomenele de rezistență față de **salicilanilidă** sunt rare la bacterii și ciuperci și se instalează foarte lent. Sub formă de unguent sau pulbere de diverse concentrații, salicilanilida se folosește pentru tratamentul unor afecțiuni dermatologice, inclusive datorită acțiunii antimicotice specifice în tratamentul tricofitiei [19].

#### Salicilamidofenazona

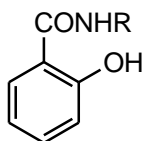


Prezintă o activitate care se situează între cea a salicilamidei și a aminofenazonei [20].

#### Salicilfenetidină



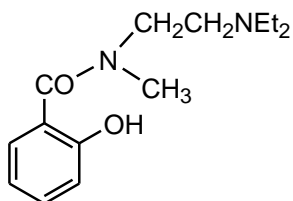
#### Alte amide substituite



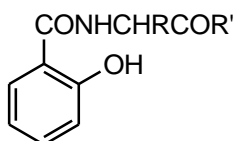
R=-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-R'; radicalul R este în general reprezentat de etilamine substituite la azotul aminic cu radicali R' = alchil, morfolinil, piperazinil, obținându-se compuși cu acțiune antireumatică. Metoda de obținere constă în reacția dintre esterul metilic al acidului salicilic și etilendiamina substituită respectivă. Unii dintre acești compuși au dovedit proprietăți analgezice [21].

12 I. Compuși cu structură *o*-hidroxibenzamidică. Stadiul actual al cunoașterii

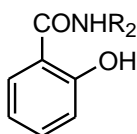
---



Compuși cu proprietăți antireumatice, obținuți prin reacția dintre clorura acidă și amina secundară în eter etilic.

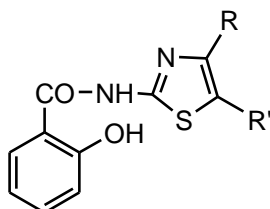


R=H, rar Me; R' este fie dimetil- sau dietil-amină, morfolină, piperazină. Compușii prezintă activitate analgezică.

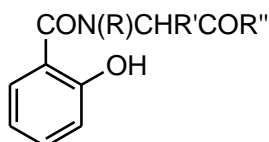


R<sub>2</sub> - resturi de acid acetic substituit cu resturi alchil, izoalchil, benzil, indolil substituit etc.

Se obțin compuși cu acțiune analgezică, antiinflamatoare, antipiretică și care sunt practic netoxici [22].



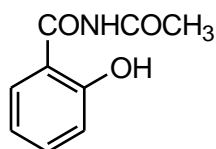
Amide salicilice cu 2-aminotiazol mono- respectiv disubstituit: R= alchil, Ph; R'=H, alchil; Se obțin din reacția esterului acidului salicilic cu tiazolul corespunzător; sunt compuși cu o puternică acțiune fungică [23].



R=Ph, 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H; R'=H; R''=NHMe, NMe<sub>2</sub>; Sunt agenți antipiretici, analgezici, antiflogistici.

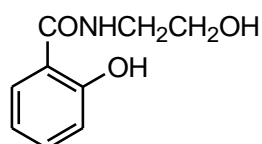
**Derivați de Etenzamidă** (*O*-etil-salicilamida) (vezi I.2) [10, 24]:

**N-acetil-salicilamida**



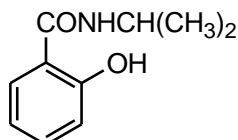
Prezintă proprietăți și indicații terapeutice similare Etenzamidei.

**2-Hidroxi-N-(2-hidroxietil)benzamida**



Este activ ca agent coleretic, dar toxic.

**Lopirin (Izopropilsalicilamida)**



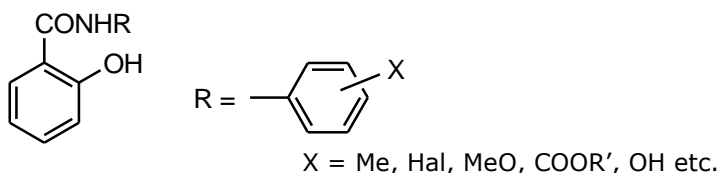
Lopirinul prezintă acțiune antireumatică și antipiretică superioară **salicilamidei** și **aspirinei** (unii pacienți îl suportă mai bine, alții rămân la **aspirină**). Este un produs foarte bine tolerat de animale și asigură o concentrație sanguină superioară celei obținute cu amida simplă. Se recomandă în reumatismul articular și acut, în stări febrile (în special la pacienții cu sensibilitate gastrică).

**Salicilanilide substituie la nucleul anilinei**

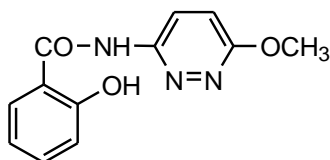
Datorită multitudinii de posibilități existente din punct de vedere structural și deci a numărului mare de compuși sintetizați acești derivați pot constitui ei înșiși o clasă aparte de compuși.

O atenție deosebită le-a fost acordată de către cercetători în deceniile șase-șapte ale secolului trecut, perioadă, cea mai bogată în date din literatura de specialitate în ceea ce privește obținerea de noi clase de compuși și testarea acestora. La început s-a insistat asupra efectelor bacteriostatice, antiseptice și fungistatice ale salicilanilidelor sintetizate [25].

Cel mai mare număr de compuși cu aplicabilitate practică largă au fost salicilanilidele halogenate (-poli-) în diverse poziții (la nucleul salicilic sau al anilinei). Pentru acești compuși au fost efectuate și numeroase studii privind relația structură-activitate.

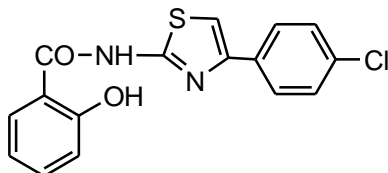


- R = nitrofenil. Compușii prezintă activitate antifungică [26].
- R = fenil substituit cu grupări Me, Hal, MeO, COOR', OH. Compușii inhibă cu succes dezvoltarea mucegaiurilor pe o perioadă cu atât mai lungă, cu cât se asociază cu alte substanțe antiseptice. Mai activi sunt derivații metoxilați și halogenați, care au și toxicitate destul de redusă [27, 28]. Derivații clorurați în poziția 3 și 4 sunt mai activi decât salicilanilida [26].
- R = *p*-hidroxifenil, compus foarte eficient ca agent coleretic [29, 30].  
Activitate analgezică prezintă *p*-alcoxianilidele, salicilanilidele heterociclice și mai ales compusul cu piperidina [31, 32].



Compusul este un derivat de piridazină, produs cu proprietăți analgezice [33].

#### ***N*-4[(*p*-clorfenil)-2-tiazolil]salicilamida**



Substanța este una dintre cele peste 155 *N*-tiazolil și halotiazolil-amide ale acizilor salicilici simpli sau halogenați, testați în ceea ce privește activitatea fungică asupra a trei specii de fungi patogeni. Compusul controlează dezvoltarea *Helminthosporium oryzae* și a *Piricularia oryzae* [34].

**Etofesalamida** (*N*-(4-etocefenil)salicilamida) este un medicament nou utilizat în tratamentul acneei, eczemei cronice și neurodermatitelor, ce poate fi metabolizat de o serie de fungi din specia *Cunninghamella* în zaharuri excretabile [35].

Salicilanilidele ca atare, nu pot fi utilizate ca agenți chemoterapeutici, datorită efectului lor asupra oxidării mitocondriale. Totuși, ele pot servi ca structuri de bază pentru obținerea de compuși activi în acest sens [36].

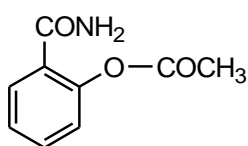
O serie de derivați de **salicilhidrazidă** au fost testați pe șoareci în vederea determinării activității antitumorale a acestora. Rezultatele, *in vitro*, arată că

salicilhidrazidele sunt compuși cu potențial ridicat antitumoral acționând asupra hormonilor receptori pozitivi și negativi ai celulelor canceroase [37].

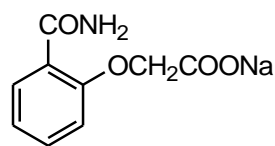
S-a căutat găsirea unor legături între capacitatea de a forma legături de hidrogen, respectiv de chelatizare cu diverși ioni metalici a salicilanilidelor și derivaților lor clorurați și s-au testat produșii astfel obținuți asupra *Trichophyton rubrum* și *Trichophyton metagrophytes*, dar nu au prezentat nici un efect [38].

## I.2. *o*-HIDROXIBENZAMIDE *O*-SUBSTITUITE

### *O*-Acetilsalicilamida

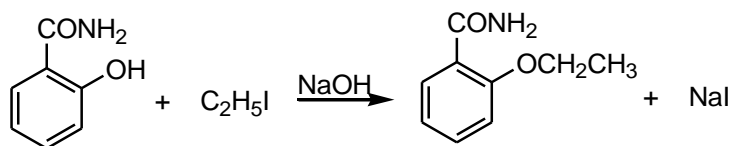


### Salicilamid-*O*-acetatul de sodiu



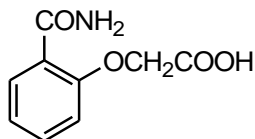
*O*-Acetilsalicilamida și salicilamid-*O*-acetatul de sodiu au aceleași proprietăți și utilizări ca și salicilamida. În plus, salicilamid-*O*-acetatul de sodiu este solubil, deci se poate administra și parenteral.

### Etenzamida (Baralgin, Compralgyl, Algoblat, Diardin)

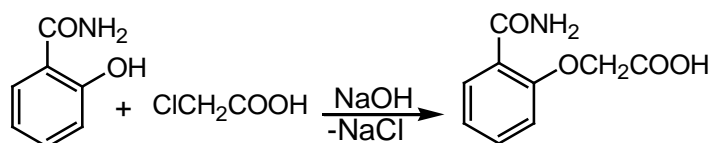


Se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros. Este foarte greu solubilă în apă rece, solubilă în apă la fierbere, solubilă în cloroform, acetonă, metanol, greu solubilă în eter [10, 24, 39]. Se utilizează ca atare sau în asociere cu alte substanțe medicamentoase cu efect sinergic sau complementar, datorită acțiunii analgezice, antipiretice, antiinflamatoare, superioare **salicilamidei**.

### Acidul (2-carbamoil-fenoxi)acetic, salicilamida acidului *O*-acetic



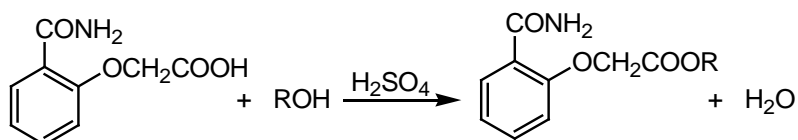
Obținerea salicilamidei acidului *O*-acetic presupune într-o primă variantă reacția salicilamidei cu acidul monocloracetic în prezență de hidroxid de sodiu, la 110°C [40].



A doua variantă presupune dizolvarea salicilamidei în dimetilformamidă și reacția ei cu esterul etilic al acidului monocloracetic, la 80-100°C, în prezența carbonatului de potasiu. Produsul obținut este spălat cu soluție de carbonat de sodiu și apoi cu alcool metilic, iar compusul rezultat se supune hidrolizei [41], schema generală a reacției fiind similară celei prezentate mai sus.

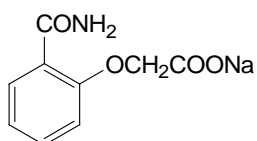
Produsul brut este o substanță solidă de culoare roz-pal, cu p.t. = 215-218°C. La recristalizare din alcool etilic se obțin cristale aciculare albe cu p.t. = 222-223°C, iar la cristalizare din apă rezultă cristale incolore lungi, cu p.t. = 223-224°C [42].

Salicilamida acidului *O*-acetic a fost esterificată cu diferiți alcooli (metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, izobutanol) în prezența acidului sulfuric [40], conform reacției generale:



Datorită proprietăților sale farmaceutice, salicilamida acidului *O*-acetic a fost testată atât individual cât și în amestec cu alți produși, în vederea stabilirii efectului său sub diferite forme de administrare, în cazul mai multor tipuri de afecțiuni precum și din punct de vedere al toxicității compușilor respectivi. În toate aceste teste și determinări s-a pornit de la faptul că, datorită structurii sale ca derivat al acidului salicilic, produsul ar trebui să prezinte în principal proprietăți antipiretice, analgezice, antiartritice și antiinflamatorii.

#### Sarea de sodiu a acidului 2-(carbamoil-fenoxi)acetic



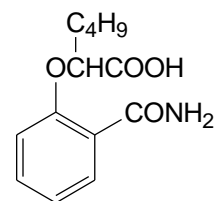
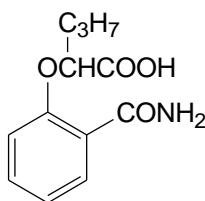
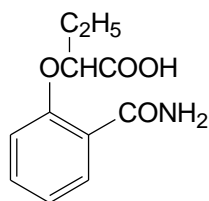
Are proprietatea de a mări stabilitatea și solubilitatea în apă a 2-aliloxi-benzamidei, amestecul lor fiind activ în tratamentul durerilor de natură reumatică. Astfel, 2-(2-etoxi-etil)-benzamida și acidul (2-carbamoil-fenoxi)-acetic se pot administra oral pentru efectul analgezic și antiinflamator, putându-se doza apoi cu ușurința din urină, cu ajutorul spectrului IR, care este similar cu cel al produsului etalon, în urină nesemnalandu-se existența altor produși de metabolism. Același efect de solubilizare și mărire a stabilității îl are sarea de sodiu a acidului (2-carbamoil-fenoxi)acetic și asupra soluțiilor derivaților de pirazonă și a celor de săruri de magneziu, folosindu-se împreună cu acestea din urmă la tratamentul trombozei și emboliei [43].



Un mare avantaj al sării de sodiu a produsului este acela că și în cazul administrării intravenoase se regăsește neschimbată în urină, de unde se poate doza relativ ușor [44].

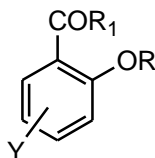
Produsul manifestă o activitate antireumatică și în combinație cu proteinele serice. Sarea sa de sodiu, sub denumirea comercială de SALIZELL, în combinație cu albumina serică (numai *in vitro*) manifestă acest efect antireumatic. De remarcat însă că aceste combinații par a fi labile, nu și stabile [45].

### Acizi 2-(2-carbamoil-fenoxi)alcanoici (2-butiric, 2-pentanoic, 2-hexanoic)



Au fost sintetizați prin reacția salicilamidei cu esterii metilici ai  $\alpha$ -brom acizilor corespunzători, urmată de hidroliza bazică a esterilor. În prima etapă au fost utilizați ca solvenți dimetilformamida respectiv etil-metilcetona. În etil-metilcetona s-a format doar fenoxi-esterul, pe când utilizarea dimetilformamidei drept solvent, datorită bazicității acesteia, a condus la hidroliza parțială a esterului la acid cât și la formarea unui compus de condensare intramolecular. Acizii obținuți s-au utilizat la obținerea de 2-alkil-1,4-benzoxazepin-3,5-dione prin ciclodeshidratare [41].

În jurul anilor 1960 au fost sintetizați **fenoxieterii salicilamidei**, ca atare sau substituită, cu proprietăți analgezice și antiinflamatorii [46], având formula generală:



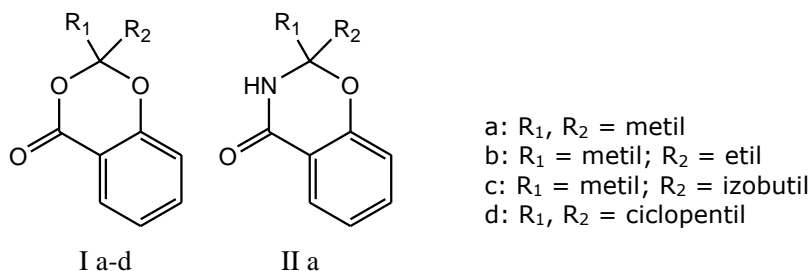
R = H, Bu, sec Bu, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, izo C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>3</sub>CHCOOH, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CHCOOH, PrCHCOOH, CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>C(Me)=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH-Ph, CH<sub>2</sub>C(Me)=CH-Ph

R<sub>1</sub> = NH<sub>2</sub>, NHMe, morfolin

Y = H, 5-Cl, 5-Br, 3,5-I, 4,5-Cl

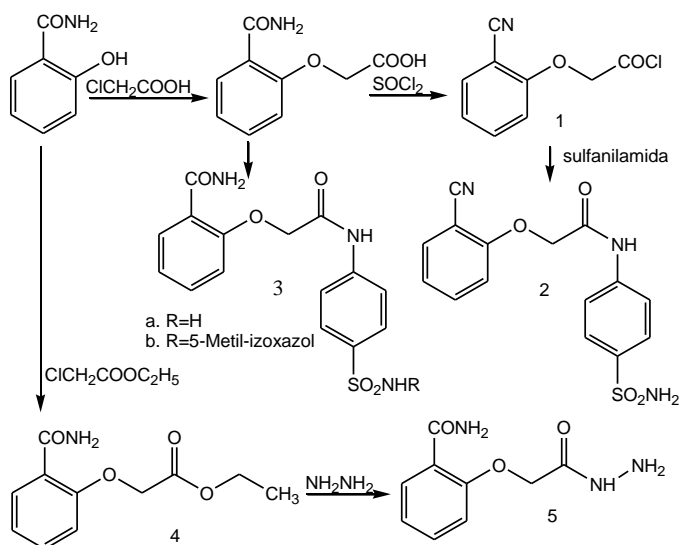
Derivații acetal ciclici ai acidului salicilic și salicilamidei ca 4H-2,3-dihidro-1,3-benzodioxin-4-onă (I a-d) și 4H-2,3-dihidro-1,3-benzoxazina (IIa), preparați prin reacția cetonelor în prezența anhidridei acetice și acidului sulfuric, au fost testați pentru activitatea antiinflamatoare, ambii compuși având o activitate antiinflamatoare și antinociceptivă mult superioară aspirinei și fără a afecta mucoasa gastrică.

18 I. Compuși cu structură *o*-hidroxibenzamidică. Stadiul actual al cunoașterii

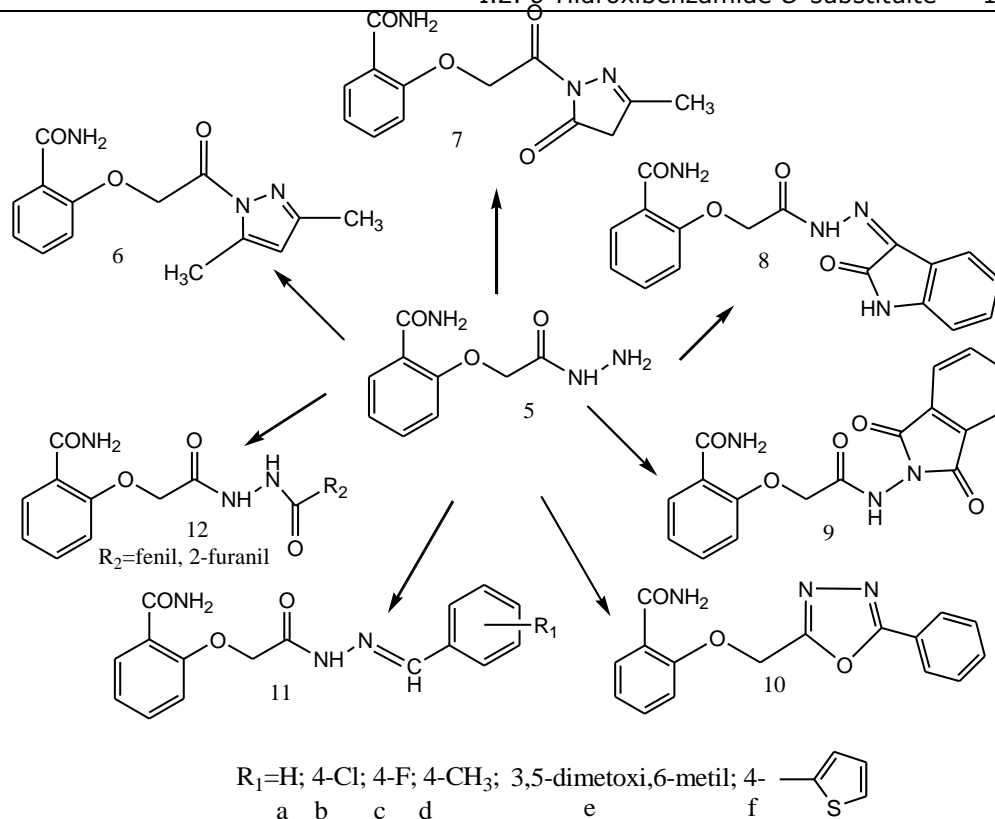


Rezultatele experimentale au arătat că derivații benzodioxinonei au activitate antinociceptivă mai bună, dar antiinflamatoare mai slabă decât derivații benzoxazinici [47].

În anul 2001 au fost sintetizați noi compuși *O*-heterociclici substituiți ai salicilamidei, conform schemei de reacții [48]:



Salicilamidoacetic hidrazida (5) este considerată intermediarul cheie pentru sinteza mai multor serii de compuși noi ca: salicilamido-pirazoli (6), pirazolone (7), *N*-imidoderivați (9), tiodiazoli, oxazoli (10) și baze Schiff (11) a căror structură e prezentată în schema ce urmează [48].



Compușii 2, 3a, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11a,c,f, 12 au fost testați pentru efectul antiinflamator, analgezic și ulcerogen.

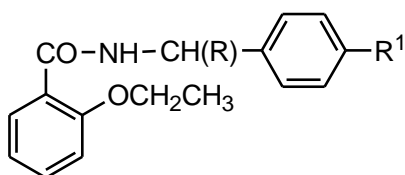
Efectul antiinflamator corelat cu volumul fluidului pleural și activitatea analgezică descrește în seria 7, 3a, 8, 6, 10, 12a având totuși activitate superioară salicilamidei ca atare. Compusul 6 a prezentat activitate net superioară salicilamidei în corelație cu procentul edemului, volumul fluidului pleural și numărul de ulcerații.

Efectul analgezic descrește în seria 3a, 9, 4, 2, 12a, 6, 8, 7, 4, 11f,c, 5, 16a. Primii 9 compuși prezintă activități superioare salicilamidei ca atare. Prin determinarea activității ulcerogene a compușilor s-a constatat că, derivatul oxadiazolic 10 nu induce efect ulcerogen, în timp ce compușii 5, 8, 4, 11f, 6, 3a, 11a, 9, 7, 11c, 2, 12a au un efect inferior salicilamidei [48].

### I.3. *o*-HIDROXIBENZAMIDE POLISUBSTITUITE

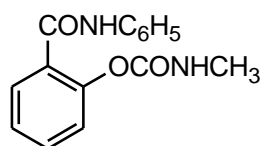
În această categorie au fost încadrate atât salicilamidele *N*- și *O*-substituite cât și pe cele substituite la nucleul aromatic.

**Derivați de Etenzamidă** (*O*-etil-salicilamida) (vezi I.2) [10, 24]:



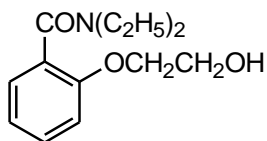
R=H, R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub> - are activitate antiartritică bună (șoareci);  
R=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> - activitate similară cu fenilbutazona.

#### ***O*-(*N*-metil-carbonil)-salicilanilida**



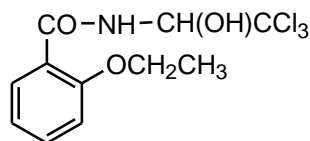
Testat pentru același domeniu de acțiune ca și salicilanilida.

#### ***O*-(hidroxietyl)-*N,N*-dietil-salicilamida**



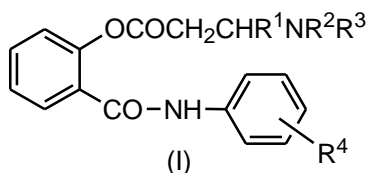
Depresant al SNC, cu toxicitate scăzută și acțiune analgezică.

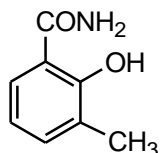
#### ***O*-(etil)-cloralsalicilamida**



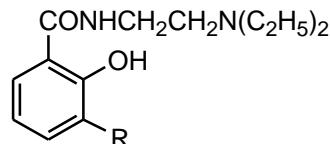
Intră în categoria derivaților de cloralhidrat cu rol de hipnotice și sedative. S-au sintetizat doar ca o încercare de a evita proprietățile fizice nedorite ale cloralhidratului și pentru a nu produce iritații gastrice. Nu s-au impus în practică.

Compuși cu structura generală I (R<sup>1</sup> = Me, Ph, Cl-Ph, NO<sub>2</sub>-Ph (*o*, *m*, *p*), R<sup>2</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alchil liniar sau ramificat, fenilalchil, hidroxialchil, carboximetil, R<sup>3</sup> = H, alchili ca în R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> = Cl-Ph), potențiali agenți antifungici au fost testați *in vitro* față de o serie de fungi ai plantelor (*Rhizoctonia solani*, *Fusarium culmorum*, *F. nivale*, *F. avenaceum*, *Phytophthora cactorum*, *Botrytis fabae*, *Ascochyta fabae*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Pseudocercospora herpotrichoides*) [49].

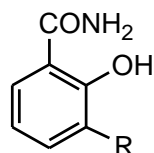


**Salicilamide substituite la nucleul salicilic****3-metil-salicilamida**

Prezintă efecte similare cu ale salicilamidei.

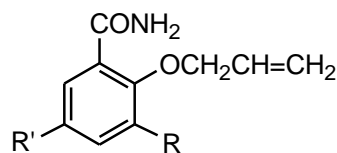


Salicilamide 3-substituite cu radicali alchil, alcoxi, izoalchil, alil; în general au activitate analgezică [50].

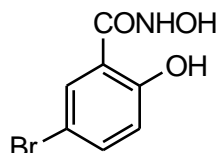


R = -CH(Ph)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>;  
-CH(Ph)-CH=CH<sub>2</sub>;  
-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>;

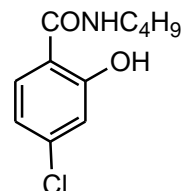
Testați ca agenți antiinflamatori și analgezici.



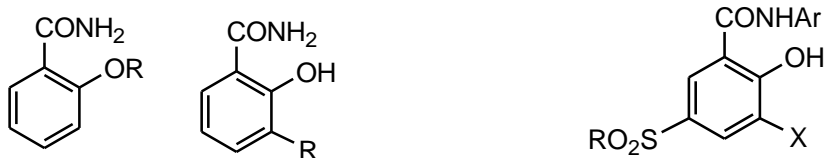
R = H, alil; R' = NHAc, H, Me; testați ca agenți antiinflamatori și analgezici [51].

**Acid 5-bromosalicilhidroxamic**

Reduce colesterolul plasmatic la subiecții umani; este cel mai eficient din seria acizilor salicilhidroxamici [52].

***N*-butil-4-clorosalicilamida (Buclosamid, Yadit)**

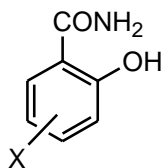
Se folosește în tratamentul infecțiilor cu ciuperci patogene, fiind activ față de *Microsporon*, *Epidermophyton*, unele tulpini de *Candida albicans*, *tropicalis*. Se administrează extern în terapie combinată cu glucocorticoizi [10, 24].



R=radicali alil simpli sau substituiți cu fenil sau metil, compuși testați ca potențiali agenți analgezici și antiinflamatori [53].

Ar=-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-CF<sub>3</sub>, R=n-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>, X=H  
Ar=fenil substituit; R=alchil; X=H, Hal, haloalchil, alchil, nitro, nitril. Compușii sunt utilizați ca antiseptice față de *S.mutans* [54, 55], spre deosebire de 5-acilsalicilamidele care nu sunt active față de bacterii rezistente la antibiotice [56], prezentând și efect antiinflamator [57].

#### Salicilamide halogenate la nucleul salicilic



X = Cl, Br, CF<sub>3</sub>

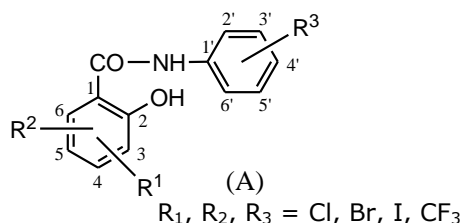
Salicilamidele substituie cu clor în poziția 3-, 5-, respectiv 3,5- sunt folosite în obținerea compozițiilor fungicide, pentru tratamente topice; pot fi tratate hale industriale, plante, fructe, pielea viețuitoarelor și multe alte zone pasibile de apariția fungilor [58]. S-a constatat însă că la concentrațiile fitotoxice nici un compus nu este mai activ ca salicilanilida [59]. Compusul 3,5-diclorurat a fost testat și pentru acțiunea moluscicidă [60]. De asemenea, salicilamidele halogenate au acțiune bacteriostatică și bactericidă asupra germenilor gram pozitivi (coci), bacterii sporogene și acțiune fungicidă asupra dermatofitelor miceliene la concentrații de ordinul 10<sup>-6</sup>, împiedicând dezvoltarea stafilococilor rezistenți la peniciline, streptomycină și clortetracilină. Sunt puțin toxici, nu produc iritații ale mucoasei și pielii [61]. **Dibromsalicilanilida** (3,5-dibromsalicilamida) este de asemenea un compus cu proprietăți germicide, antiseptice și antimicotice [9].

Tot din această categorie fac parte salicilamidele trifluorometil-substituie, compușii conținând un substituent trifluorometil în poziția 4 a nucleului salicilic fiind folosiți pentru impregnarea fibrelor de bumbac sau a materialelor celulozice pentru mărirea rezistenței acestora la acțiunea fungilor [62].

4-Cloro-*N*-(4-propilfenil)salicilamida și 5-cloro-*N*-(4-propilfenil)salicilamida au fost alese pentru studii preclinice, datorită activității lor antimicobacteriene față de aceleași microorganisme prezentate mai sus [63].

Au fost sintetizați o serie de derivați ai *N*-benzilsalicilamidelor [64] care au fost testați în vederea determinării activității antifungice a acestora, față de un număr de 8 ciuperci patogene pentru om. Majoritatea acestor compuși prezintă *in vitro* o activitate antifungică slabă. Cel mai important efect s-a observat față de



**Salicilanilide halogenate, polisubstituite**

Salicilanilidele halogenate constituie un grup larg de substanțe utilizate mai ales pentru activitatea lor antiparazitară la animale. Au fost sintetizate multe astfel de salicilanilide, dar dintre toate doar câteva sunt accesibile comercial, ca de exemplu closantel (*N*-[5-cloro-4-[(4-cloro-fenil)cianometil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diiodobenzamida), niclosamid (5-cloro-*N*-(2-cloro-4-nitrofenil)-2-hidroxi-3,5-diiodobenzamida), și resorantel (*N*-(4-bromfenil)-2,6-dihidroxi-3,5-diiodobenzamidă). Spre exemplu, closantel și rafoxanid sunt utilizate în controlul infecțiilor cu *Haemonchus spp.*, *Fasciola spp.*, *Oestrus ovis* la oi. Au fost semnalate unele cazuri de toxicitate și mortalitate la utilizarea celor două medicamente amintite, la oi și capre. Comportarea lor farmacocinetică unică, se pare că joacă un rol important în eficiența și siguranța acestor compuși [66].

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

Când nucleul anilinei este substituit cu diverși halogeni (polisubstituit cu F, Cl, Br, I), iar cel salicilic cu 5-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 3,5-dinitro, se obțin compuși cu activitate antimicrobiană, bacteriostatică (față de diferite specii [67]) și antifungică puternică [68, 69, 70, 71, 72].

Proprietăți asemănătoare prezintă salicilanilidele halogenate la nucleul anilinei și substituite cu gruparea -NHAc la nucleul salicilic în poziția 3-, sau 5-, respectiv cu 5-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Salicilanilidele polisubstituite cu brom atât la nucleul salicilic, cât și la cel anilinic, cunoscute sub denumirea generică de **bromsalani** (monobrom-, dibrom-, tribrom-, fluoro-) [24, 73, 74, 75] au fost utilizate ca antiseptice și dezinfectante singure sau în combinație în săpunuri, detergenți, agenți de înmuiere și în cosmetică [76, 77, 78]. În prezent utilizarea lor a fost restrânsă datorită proprietăților de a induce fotosensibilitate și deoarece pot interfera cu alți agenți. Relațiile structură-activitate au dus la concluzia că activitatea antibacteriană optimă se obține când ambele inele sunt halogenate și când un halogen este situat în para față de gruparea OH fenolică [28].

A fost studiat efectul bacteriostatic, tuberculostatic, fungistatic, acaricid și moluscicid al unui număr de 45 de salicilanilide. Salicilanilidele ce conțin halogen exercită un efect bacteriostatic față de stafilococi respectiv efect fungistatic față de dermatofite filamentoase. Influența acestora față de bacteriile gram-negative a fost mai scăzută comparativ cu cea față de bacteriile gram-pozitive. Nu prezintă efect față de *Pseudomonas pyocyanea* [*P. aeruginosa*], *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Penicillium* și *Aspergillus*. Efectul lor față de *Mycobacterium tuberculosis* a fost de intensitate moderată [79].



**4',5-Diclorosalicilanilida** are activitate bactericidă foarte puternică față de *M.tuberculosis* [80, 81, 82, 83], nemanifestând sinergism de acțiune cu alte tuberculostatice. În asociere cu **Streptomicina** scade mult probabilitatea apariției mutanților rezistenți la aceasta [84]. Această halosalicilanilidă a fost intens studiată din punct de vedere al proprietăților biologice. Compusul este foarte activ față de *Staphylococcus aureus* și *Escherichia Coli* (comparabilă cu a 4'-clorosalicilanilidei [85, 86, 87]) și se pare că determinantă pentru activitate este prezența câte unui atom de clor în fiecare dintre nucleele fenilice [85, 87, 88]. S-ar părea că activitatea antimicrobiană [51, 89, 90, 91] s-ar datora și faptului că produce creșterea permeabilității pereților celulelor bacteriene [92].

**4',5-Diclorosalicilanilida** are și activitate moluscicidă [93, 94, 95] și antitricofitică [96], fungistatică [9, 97, 98].

Salicilanilidele ce conțin doi atomi de clor în nucleul salicilic în pozițiile 3,5- respectiv în nucleul anilinei în poziția 2'- sau 4'-, sunt mult utilizate în tratamentul dermatomicozelor, deoarece nu irită pielea la concentrații de 2% [99].

**5-Bromo-4'-clorosalicilanilida** este o salicilanilidă cu proprietăți antiseptice și antifungice puternice [9], fiind un agent chemoterapeutic cu acțiune bacteriostatică, eficient față de *S. aureus*, *E. coli*, *Epidermophyton*. Este bine tolerat, fără riscul apariției unor reacții secundare [100].

**5,3',4'-Triclorosalicilanilida** se utilizează ca antiseptic local dermic și antifungic; este deodorant în diferite produse cosmetice, în special în săpunuri [9].

Policlorosalicilanilidele divers substituie se folosesc în săpunurile de toaletă cu efect inhibant asupra creșterii *S. aureus* [101, 102, 103]. Pot fi utilizate împreună cu halofenoli și halocarbonilide, realizându-se sinergism de acțiune. Compușii se pot folosi și în obținerea compozițiilor fungicide utilizate pentru tratamente topice. Pot fi tratate hale industriale dar și plante, fructe sau pielea animalelor, ca și diverse alte zone pasibile de apariția fungilor [58, 104]. Substanțele din această categorie pot constitui și intermediari în obținerea altor compuși cu rol terapeutic sau dezinfectant [105]. Au fost de asemenea utilizate la impregnarea materialelor permeabile (hârtie, pânză, piele) ca agenți cu acțiune bacteriostatică [106].

**Halosalicilanilidele** au activitate bună și toxicitate scăzută față de unele specii de protozoare saprofite și patogene [107].

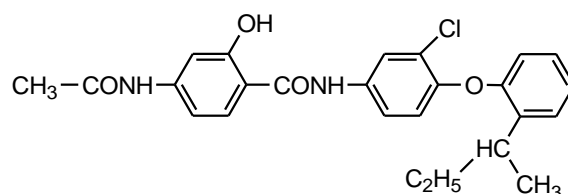
**Halosalicilanilidele** substituie exercită un efect bacteriostatic asupra stafilococilor și efect fungistatic asupra dermatofitelor filamentoase. Influența asupra bacteriilor gram-pozitive este mult mai mare decât cea asupra celor gram-negative. Nu au efect asupra *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Penicillium* și *Aspergillum*.

Înlocuirea grupei -CO-NH- cu -CH=NH-CH=N-NH-, -CH=C(CN)H, -CH=C(CN)CONH- sau -CH=N-NHCSNH- și mutarea grupei OH în *para*, reduce activitatea biologică [108].

**o-Hidroxibenzanilidele** cu unul sau doi atomi de halogen în inelul anilinei sunt foarte active împotriva *S. aureus* (4-bromoanilida, 2,4-dicloroanilida). Prezența grupei o-hidroxi, are o mare influență asupra proprietăților bacteriostatice (compușii cu grupări m-hidroxi sunt practic netoxici). Când gruparea OH este situată în *para*, efectul antibacterial este sporit prin prezența a doi atomi de clor în inelul salicilic (2,3- sau 2,4-). Influența poziției halogenului este mai mică pentru un singur halogen și notabilă în cazul prezenței a doi atomi de halogen. Cea mai favorabilă este poziția 2,4- [109].

***N*-(2'-cloro-4'-nitrofenil)-5-clorosalicilamida** are efect cestocid [60], moluscicid, fiind de aproximativ 10 ori mai activă decât pentaclorfenolul (foarte activă chiar și la diluții de  $10^{-6}$ ) [110, 111].

Au fost sintetizați derivați de 1,1'-oxi-bis-(2-cloro-4-*N*-benzamido)-benzen, potențial biologic activi [112, 113]. Astfel, prin reacția dintre 4-(2-*sec*-butil-fenoxi)-3-cloro-fenilamină și acidul *p*-acetilaminosalicilic, în mediu de clorbenzen și în prezență de tricolorură de fosfor, se obține 4-acetilamino-*N*-[4-(2-*sec*-butil-fenoxi)-3-cloro-fenil]-2-hidroxi-benzamida:



S-a constatat că pentru activitatea maximă sunt necesari 2-3 atomi de clor care nu pot fi substituiți cu alți halogeni, prezența grupei OH în poziția 2 și a grupei NO<sub>2</sub> în poziția 4'- fiind obligatorie. De asemenea acilarea grupei OH diminuează activitatea antimicrobiană [114].

**Trifluorometil-halosalicilanilidele** ce conțin în nucleu între 1 și 3 atomi de halogen, alții decât cei din gruparea trifluorometil și nu în poziții adiacente față de aceasta, au fost utilizate ca agenți germicizi în detergenți și pentru impregnarea textilelor, hârtiei, materialelor plastice și cauciucului [115, 116]. Tot ca agent antimicrobian în băile de tratare a fibrelor textile naturale și sintetice a fost utilizată și **2',3'-diclorosalicilanilida** [117]. Alte salicilanilide polisubstituite sunt utilizate ca agenți de albire [118].

**2'- și 3'- Trifluorometilsalicilanilidele** au fost testate și din punct de vedere al activității spasmolitice [119, 79], obținându-se rezultate încurajatoare.

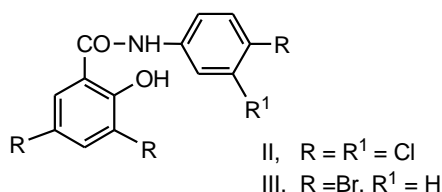
O serie de **3,5-diclorosalicilanilide** și compuși înrudiți au fost testați în ceea ce privește implicarea lor în metabolismul celulelor. În general, toți compușii se găsesc neionizați în domeniul pH-ului fiziologic. Modul de acțiune al salicilanilidelor este puțin influențat de deplasările electronilor sau substituenților la nucleul anilinei, dar diferențele în ceea ce privește modul de acțiune sugerează legarea diferită a compușilor funcție de aranjamentele sterice specifice. Inelul aromatic necesită menținerea coplanarității în structura anionului salicilanilidei prin delocalizarea electronilor, modul de acțiune fiind strâns legat de schimbările din structura anionului [120].

Sarea de sodiu a **Fenasalului (2',5-dicloro-4'-nitro-salicilanilida)** are o puternică activitate moluscicidă împotriva *Bithynia inflata*, mai puternică decât a **Fenasalului** ca atare sau a sărurilor acestuia cu piperazină, etanolamină și morfolină. Fenasalul este de asemenea mai activ decât **5-cloro-*N*-(2-clorofenil)-salicilamida** [121].

**2',3,5-tricloro-4'-nitrosalicilanilida, 2-cloro-3,5-dibromo-4'-nitrosalicilanilida și 2'-cloro-3,5-diiodo-4'-nitrosalicilanilida** sunt cele mai eficiente moluscicide (mai eficiente decât **Fenasal**) [122, 123]. Compușii de acest tip au fost testați și pentru activitatea față de *E.coli*, *B.subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, cel mai activ dovedindu-se ***N*-(4-nitrofenil)-salicilamida**, practic netoxic [124, 125]. Salicilanilidele 3-, respectiv 3,5-clorurate la nucleul

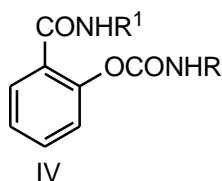
salicilic și substituie cu metil sau nitro în poziția para a nucleului anilinei sunt utilizate ca insectofungicide [126, 127].

Câteva salicilanilide halogenate cu potențial antibacterian, incluzând și **3,3',4',5-tetraclorosalicilanilida** (II) și **3,4',5-tribromosalicilanilida** (III) cauzează fotoalergie.



Studiile fotochimice și cele de captare de spin au fost realizate pentru a determina dacă, radicalii liberi sunt implicați sau nu în răspunsul fotoalergic. Iradierea compusului II ( $\lambda > 300$  nm) în soluție tampon 50% EtOH conduce la pierderea rapidă a atomului de clor din poziția 3, urmată de eliberarea mult mai încheată a atomilor 5-, 4'-Cl, cu obținerea 3'-clorosalicilanilidei, un compus stabil fotochimic. În aceleași condiții, compusul III pierde succesiv atomii, 3-, 5-, și 4'-Br cu obținerea salicilanilidei. Când compușii (II) sau (III) sunt iradiați ( $\lambda > 356$  nm) în soluție tampon 50% EtOH, conținând și 2-metil-2-nitrozopropan, în solvent au fost detectați doar radicali liberi. Aceste studii demonstrează că fotoiradierea compușilor amintiți generează radicali aril puternic reactivi, care pot reacționa cu catenele peptide formând radicali secundari. Reacțiile radicalilor secundari, *in vivo*, cu radicalii aril primari proveniți de la compusul (II) sau (III) duc, în cazul aplicării acestor compuși, la produși covalenți ai salicilanilidelor cu proteinele pielii, molecule cu potențial antigenic [128].

Compuși cu structura generală (IV) (R = halofenil, preferabil mono- sau dihalo substituit cu măcar un halogen în poziția meta; R<sup>1</sup> = H, Ph) prezintă activitate algicidă, bactericidă și fungicidă.

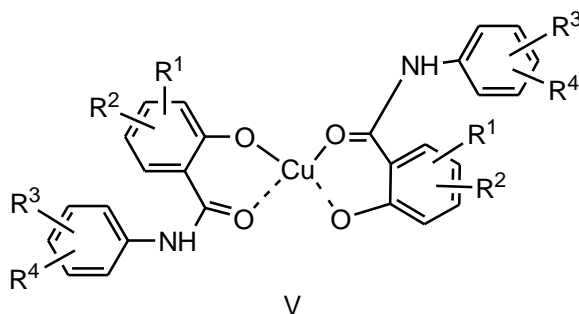


Astfel, 2-*N*-3',4'-diclorofenilcarbamoilbenzamida controlează creșterea *Phoma herbarum* [129].

Un număr de 30 derivați de salicilanilidă cu structura generală (A) au fost sintetizați prin metode cunoscute și testați pentru activitatea antimicrobială, față de *Staphylococcus aureus* 209, *Bacterium coli* [*Escherichia coli*], *Candida albicans* 62, și *Trichophyton gypseum* [*Trichophyton mentagrophytes*]. 2,4'-Dicloro-5-bromosalicilanilida, 2,4',3,5-tetracloro-salicilanilida, și 4'-cloro-2'-nitro-5-iodosalicilanilida s-au dovedit a fi cele mai active față de *S. aureus* și *E. coli* la concentrații de 0,32-1,6  $\mu\text{g/ml}$  și 40  $\mu\text{g/ml}$ , respectiv 4'-nitrosalicilanilida și 4'-cloro-2'-nitro-5-bromosalicilanilida au prezentat activitate maximă față de *C. albicans* la concentrații de 0,5  $\mu\text{g/ml}$  [130].

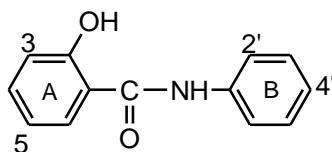
Au fost preparați compuși cu structura generală V (R<sup>1</sup> = H, halo; R<sup>2</sup> = R<sup>1</sup>, NO<sub>2</sub>; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = R<sup>2</sup>, alchil, haloalchil) preconizați fie ca fungicide, fie ca activi împotriva

*Oomycetelor* fiind recomandați pentru tratamentul infecțiilor cu *Phytophthora* la cartofi și roșii.



Pentru a obține un compus de acest tip ( $R^1 = 5\text{-Br}$ ,  $R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = 4\text{-Cl}$ ), 5-bromosalicil-4'-cloroanilida a fost tratată cu  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  în mediu de  $\text{KOH}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Acest compus la o concentrație de 50 ppm controlează infecțiile cu *Phytophthora* la roșii [131].

A fost determinată activitatea de decuplare a pentru peste 20 de derivați ai salicilanilidei, derivați ce conțin în pozițiile 3,5 ale nucleului salicilic (inelul A) și respectiv 2', 4' ale anilinei (inelul B), substituenți cum ar fi: halogeni,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CH}_3$  și  $\text{OCH}_3$  [132].



Pentru examinarea caracteristicilor structurale necesare activității de decuplare au fost determinate constantele de disociere  $\text{pK}_A$ , coeficienții de partiție ai unor salicilanilide și factorii de capacitate  $k'$  ai acestora în HPLC, care pot fi corelați cu hidrofobicitatea compușilor.

Valorile  $\text{pK}_A$  ale salicilanilidelor substituie numai la inelul B se situează în jurul valorii 7,5. Pe de altă parte, introducerea unui substituent electrophil în inelul A, duce la scăderea valorilor  $\text{pK}_A$ . Aceste rezultate indică faptul că, disocierea are loc la OH-ul fenolic și nu la NH-ul anilinei.

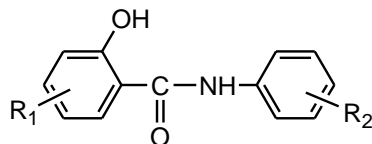
Din punct de vedere statistic, nu a fost suficientă determinarea valorilor coeficienților de partiție  $P_{\text{oct}}$  ai salicilanilidelor ci s-a procedat la corelarea acestora cu hidrofobicitatea substituenților funcție de poziția lor.

S-a demonstrat că, atât hidrofobicitatea cât și electrophilicitatea sunt necesare pentru a induce activitatea de decuplare. Efectul hidrofobității substituenților din inelul A asupra activității e mai redus decât a substituenților din inelul B.

Electrophilicitatea substituenților din inelul A, inelul B fiind nesubstituit, determină o creștere importantă a acestei activități. Deci introducerea unui substituent hidrofob în inelul A, B sau în amândouă și a unei grupări puternic electrophile în inelul A este favorabilă unei puternice activități de decuplare, ca și în cazul compușilor ce conțin în pozițiile 3- și 5- brom, în 2'- $\text{NO}_2$ , și în 4'-Cl [132].

O serie de derivați ai salicilanilidei au fost testați pentru activitatea antimicobacteriană împotriva *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*,

*Mycobacterium avium* [133, 134]. Structura generală a acestora e prezentată în continuare:

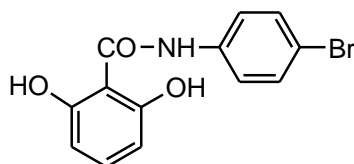


	R <sub>1</sub>		R <sub>2</sub>		R <sub>2</sub>
1	H	a	H	k	3'-NO <sub>2</sub>
2	4-Cl	b	4'-CH <sub>3</sub>	l	4'-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
3	4-CH <sub>3</sub>	c	4'-Cl	m	4'-OCH <sub>3</sub>
4	4-OCH <sub>3</sub>	d	3'-Cl	n	4'-COOEt
5	5-Br	e	3',4'-Cl <sub>2</sub>	o	4'-CN
6	5-Cl	f	4'-Br	p	4'-CSNH <sub>2</sub>
7	5-F	g	4'-F		
8	5-CH <sub>3</sub>	h	3'-F		
9	5-OCH <sub>3</sub>	i	4'-CF <sub>3</sub>		
10	5-NO <sub>2</sub>	j	4'-NO <sub>2</sub>		

Pentru acești compuși au fost determinate concentrațiile minime inhibitorii CMI ( $\mu\text{mol/l}$ ). Dintre aceștia cei mai activi sunt derivații substituiți la nucleul salicilic în poziția 5 cu Br sau Cl și la nucleul anilinei în poziția 4' cu CF<sub>3</sub>. În studiul relațiilor structură-activitate, drept prim parametru, s-au utilizat constantele Hammett  $\sigma$  ale substituenților nucleului fenilic, al doilea parametru fiind constantele de hidrofobicitate ale substituenților  $\pi$ . Studiile QSAR asupra activității antimicobacteriene a salicilanilidelor include rezultatele obținute după 21 zile de incubație, cele obținute după 14 zile fiind similare. Rezultatele obținute arată că substituenții nucleului fenilic al anilidei induc probabil activitatea antituberculostatică, aceasta crescând cu creșterea valorilor constantelor Hammett și a constantelor de hidrofobicitate. S-a concluzionat că, deși salicilanilidele sunt compuși cu structură relativ simplă, prezintă un spectru larg al efectului antimicobacterian. Mai mult, salicilanilidele sunt superioare față de standardul folosit în ceea ce privește activitatea antibacteriană și antifungică [133].

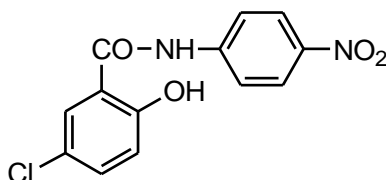
### Medicamente active împotriva viermilor intestinali, teniilor

#### ***N*-(4-bromofenil)-2,6-dihidroxi-benzamida** (Resorantel, Terenol)



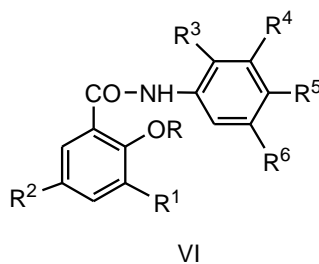
Prezintă activitate anticestodică optimă, utilizându-se în medicina veterinară [42].

#### **Niclosamid** (Yomesan, Radevern, Devermin)

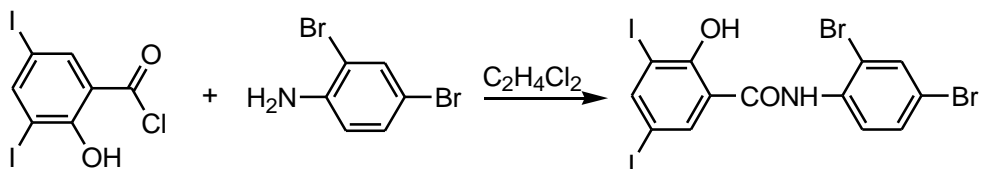


Este o benzanilidă poli-substituită, foarte activ în teniază, ușor suportată de organism [42].

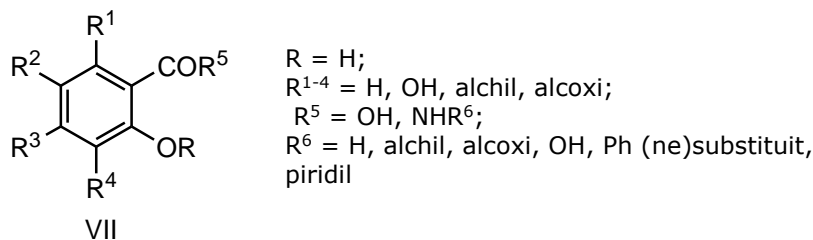
Au fost sintetizați compuși cu formula generală (VI) ( $R = H, Ac$ ;  $R^1 = R^2 = Br, I$ ;  $R^3, R^4, R^5, R^6 = H, Br, Cl, I$ ), utilizați la tratarea materialelor textile, ca adaosuri în detergenți, săpunuri etc., pentru a preveni eventuala deteriorare cauzată de agenți microbieni [135, 136].



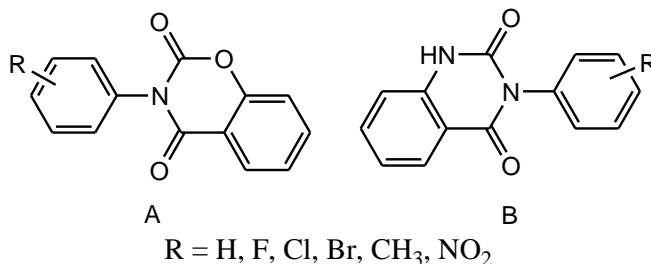
Astfel, prin reacția dintre clorura de 3,5-diiodosaliciloi și 2,4-dibromofenilamină, în diclorețan se obține ***N*-(2,4-dibromo-fenil)-2-hidroxi-3,5-diiodo-benzamida** [136]:



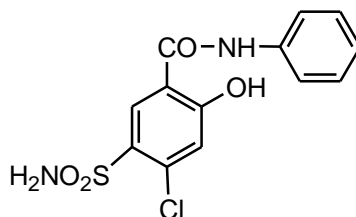
Derivați salicilici VII au fost preparați prin tratarea acizilor 2-metoxibenzoici cu amine în prezența unui solvent polar sau în absența unui solvent la 80-200°C; acest lucru este posibil datorită faptului că aminele alifatiche produc dezalchilarea acizilor 2-alcoxibenzoici [137].



A fost realizată sinteza unor **3-fenil-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dione** (A) și a unor **3-fenilchinazolin-2,4(1H,3H)-dione** (B) substituie la nucleul aromatic. Acești compuși au fost testați față de *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii* și *M. avium*. Înlocuirea O cu N în structura acestor compuși a dus la scăderea sau chiar pierderea activității antimicobacteriene. 2-[(Etoxicarbonil)-amino]benzanilidele s-au dovedit a fi inactive. Salicilanilidele și 3-fenil-2H-1,3-benzoxazin-2,4(3H)-dionele prezintă o bună activitate față de *M. tuberculosis* dar și față de micobacterii netuberculozice (CMI: 4-250 μmol/L pentru toți compușii) [138].

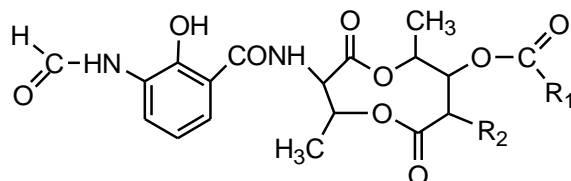


#### 4-cloro-5-sulfamoilsalicilanilida (Xipamida, Aquafor)



Este un diuretic de atac [10, 24]. Au mai fost investigați esteri, amide (alifatiche, cicloalifatiche, aromatice și heterociclice), ureide, hidrazide. Cel mai activ s-a dovedit a fi **4-cloro-2',6'-dimetil-5-sulfamoilsalicilanilida**.

**Antimycine A<sub>1</sub>, A<sub>3</sub>**

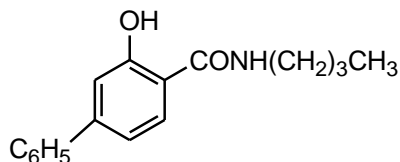


R<sub>1</sub> = secbutil, izobutil

R<sub>2</sub> = hexil, butil

7 esteri ai acizilor izovalerianici cu N-(8-hexil respectiv butil-2,6-dimetil-4,9-dioxo-1,5-dioxonan-3-il)-3'-formamidosalicilamida sunt antifungice produse de *Streptomyces blastmyceticus*. Inhibă transferul de electron al ubichinol-citocrom c oxidazei [139].

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

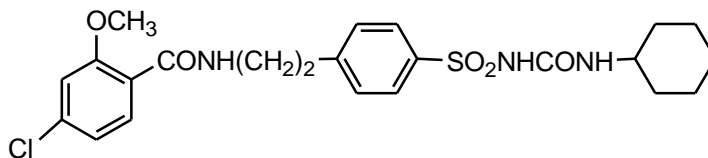


Analiza activității fungistatice a unor astfel de derivați de 3-, 4-, 5-fenilsalicilamidă a dus la următoarele concluzii:

- prezența grupei fenil în poziția 3- este esențială pentru activitate; substituenții în pozițiile 4- și 5- sunt inactivi.
- substituenții alifatici la azotul amidic cresc activitatea, maximul fiind atins de derivatul *N*-butil; cei fenil și 4-hidroxifenil în această poziție au efect favorabil, în timp ce substituenții 4-carboxifenil, 4-nitrofenil și 4-aminofenil au activitate redusă sau sunt inactivi [24].

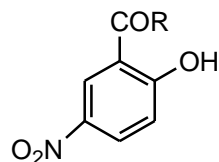
- gruparea hidroxifenilică în poziția 2 a salicilamidei este esențială pentru activitate. **N-(4-hidroxifenil)-3-fenilsalicilamida** și **5-bromo-3-fenilsalicilamida** sunt fungicide pentru *T. mentagrophytes*.

**N-[4-(β-(2-metoxi-5-clorobenzamido)etil)benzosulfonil]-N'-ciclohexiluree**  
(Glibenclamid, Maninil, Glyburid)



Este un antidiabetic din generația a doua, ce conține un rest de acid 5-clor-2-metoxibenzoic [10, 24]. Se folosește în diabetul adultului pentru a stimula celulele β în producerea de insulină, dar tratamentul este posibil numai dacă acestea mai secretă insulină.

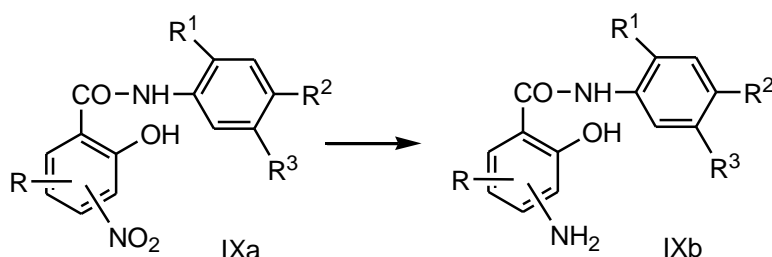
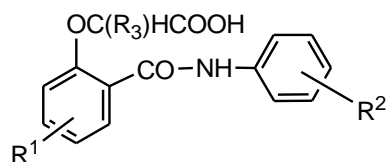
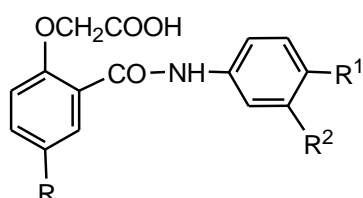


**Nitro- și sulfamoil-salicilanilide substituite**

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

Compușii au fost testați pentru activitatea antimicrobiană față de *S.aureus* și *Epidermophyton floccosum* pe mediu de agar-agar [140].

Au fost preparate nitrosalicilanilide, potențial biologic active, cu structura (IXa) (R = Me, iso-Pr, sec-Bu, tert-Bu; R<sup>1</sup> = H, OH, Cl, Br, NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H, NO<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H, Cl), iar grupele nitro au fost ulterior reduse catalitic, obținându-se cu randamente cuprinse între 70-90% aminosalicilanilidele corespunzătoare (IXb), de asemenea potențial biologic active [141].

**Derivați de tipul acizilor *o*-benzamidofenoxiacetici**

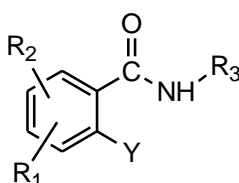
R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = Me, H, CF<sub>3</sub>; H, MeO, H; H, H, CF<sub>3</sub>; Me, Cl, Cl; Cl, Me, H; Cl, Cl, Cl  
Compuși sunt utilizați ca agenți antiinflamatori și analgezici [142].

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = 4-Cl, 3-CF<sub>3</sub>, Et; H, 3,4-dicloro, Me; H, 4-Me, Me; 4-Me, 3,4-dicloro, Me; 4-Me, 3-CF<sub>3</sub>, Et; 4-Cl, 3,4-dicloro, Me.

O serie de **acizi *o*-benzamidofenoxiacetici** au fost testați ca agenți antiinflamatori. S-a constatat că *m*- și *p*- substituirea inelului benzamidic crește solubilitatea în lipide, deci potențează activitatea, pe când substituirea inelului benzenic cu grupări polare o reduce. Substituirea inelului fenilic (de exemplu în acidul 2-(3,4-diclorobenzamido)fenoxiacetic) influențează foarte puțin solubilitatea în lipide. Modificarea catenei laterale nu influențează activitatea în acizii 3-fenoxiacetici substituiți [143].

Introducerea substituenților în nucleele benzenice ale seriei *o*-fenoxicarbamoil derivaților, duce la schimbări complexe. Când inelul fenoxi este nesubstituit, introducerea în *p*- și *m*- a substituenților în inelul *o*-fenoxicarbamoil crește activitatea și fiecare derivat tetrazolic este mai activ decât acidul corespunzător. Când nucleul *o*-fenilcarbamoil este nesubstituit, introducerea substituenților în *m*- și *p*- la inelul fenoxi crește activitatea în seria acizilor (nu și în cea a tetrazolilor) [144].

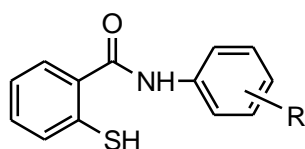
Compuși cu structura prezentată mai jos, au fost sintetizați și testați ca agenți analgezici și antiinflamatori, incorporați în uleiuri, respectiv condiționați sub formă de tablete, capsule, soluții injectabile, picături, săpunuri, supozitoare etc. [145]:



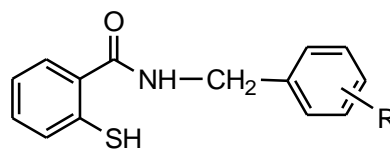
$R_1 = H$ ;  $R_2 = 5\text{-}n\text{-octanoil}$ ,  $5\text{-}n\text{-decanoil}$ ,  $n\text{-decanoil}$ ;  $Y = OH$ , acrililoixi;  $R_3 = p\text{-CF}_3\text{-fenil}$ , benzotiazol-2-il,  $p\text{-NO}_2\text{-fenil}$ .

### Sulfanilbenzanilide

Activitatea antimicobacteriană a compușilor 1-2 a fost testată *in vitro* față de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii* și *Mycobacterium avium* [38].



2-sulfanilbenzanilide (1)



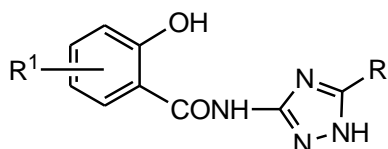
N-benzil-2-sulfanilbenzanilide (2)

	R	R	R	R	R	R
1	a H	c 4-Cl	e 3,4-diCl	g 4-F	l 4-OCH <sub>3</sub>	k 3-NO <sub>2</sub>
2	b 4-CH <sub>3</sub>	d 3-Cl	f 4-Br	h 3-F	j 4-NO <sub>2</sub>	

Activitatea antinicobacteriană a acestor compuși a fost exprimată prin concentrația minimă inhibitorie, CMI ( $\mu\text{mol/l}$ ). Au fost găsiți compuși cu potențial antituberculos. În cadrul seriei 2-sulfanilbenzanilidelor (1) doar compușii substituiți în poziția 4 cu CH<sub>3</sub>, Cl, Br, OCH<sub>3</sub> prezintă activitate antimicobacteriană mai mare decât cei nesubstituiți. CMI se situează intervalului 16-62,5  $\mu\text{mol/l}$ . În cadrul seriei N-benzil-2-sulfanilbenzanilidelor (2) cei mai activi compuși sunt cei nesubstituiți, sau substituiți tot în poziția 4. CMI=8-32  $\mu\text{mol/l}$ . A fost determinată și activitatea antifungică a compușilor din seria (1) față de: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Trichosporon beigeli*, *Aspergillus fumigatus*, *Absidia corymbifera*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum gypseum*. Cei mai

activi compuși sunt cei substituiți cu 3-Cl și 4-CH<sub>3</sub> (CMI=1,25 μmol/l), dar activități antifungice bune au și cei 4-F, 4-OCH<sub>3</sub> substituiți [38].

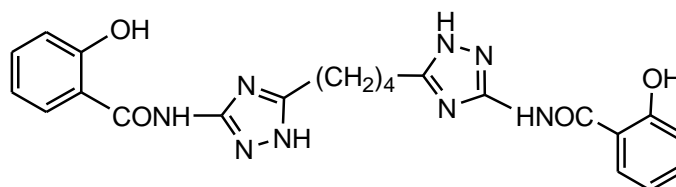
### Salicilamide heterociclice



R, R' = 4-Cl, H; 4-, sau 5-fenil, H; H, PhOCH<sub>2</sub>; H, Me; H, H; 4-OH, Et

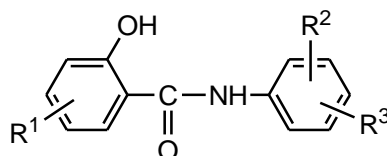
Compușii sunt utilizați ca ierbicide, inhibitori ai degradării poliolefinelor sub acțiunea metalelor grele [146, 147, 148]. Amida simplă cu triazol (R = R' = H) intră în compoziția cauciucurilor folosite pentru protejarea cablurilor electrice din cupru [149].

Pot fi și substanțe cu structuri mai complicate, conținând unul sau două nuclee benzenice și unul sau două triazolice, unite între ele prin punți -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-:



**3-Salicilamido-** și **3-benzosalicilamido-1,2,4-triazolii** se folosesc în asociere cu alte substanțe în vederea măririi rezistenței polimerilor olefinici sau a hidrocarburilor lichide la oxidarea catalizată de metale grele. Astfel, un film de polipropilenă tratat cu 3-salicilamido-5-metil-1,2,4-triazol în prezența pigmentilor ce conțin metale grele își mărește rezistența în timp cu peste 60% față de o probă netratată [150].

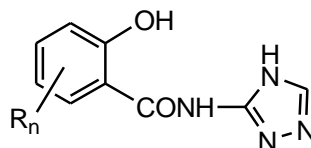
În cazul compușilor ce corespund formulei generale de mai jos, pentru cei care sunt izotiocianați ai salicilanilidelor, s-a dovedit că aceștia, sub acțiunea CS<sub>2</sub>, ClCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> și C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH pot trece în tiouretani. Și unii și ceilalți au bune proprietăți cestocide [151].



R<sup>1</sup> = 4-NCS, 5-NCS, H, 4-Cl, 5-Cl; R<sup>2</sup> = 3-NCS, H, 2-Cl; R<sup>3</sup> = 3- și 4-NCS, 4-Cl.

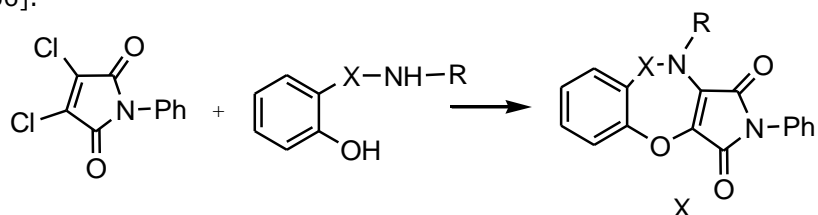
**Triazolbenzamidele** se folosesc în tratamentul afecțiunilor respiratorii, de exemplu astm bronșic alergic [152].

R = halogeni, alcoxi, alchilio, carbamoil, alchilamino, sulfamoil, achilciano, OH, CN, NO<sub>2</sub>, CHO.

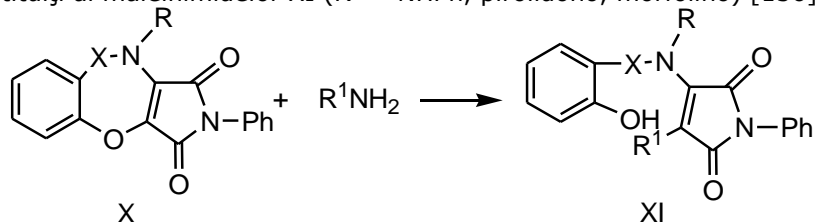


Triazolbenzamidele în care nucleu tetrazolic este substituit cu metil, iar cel salicilic cu halogeni, nitro, acili sau alchil respectiv alcoxi  $C_{1-4}$  sunt compuși cu acțiune antialergică, inhibând reacțiile anafilactice în proporție de 94% [153, 154, 155].

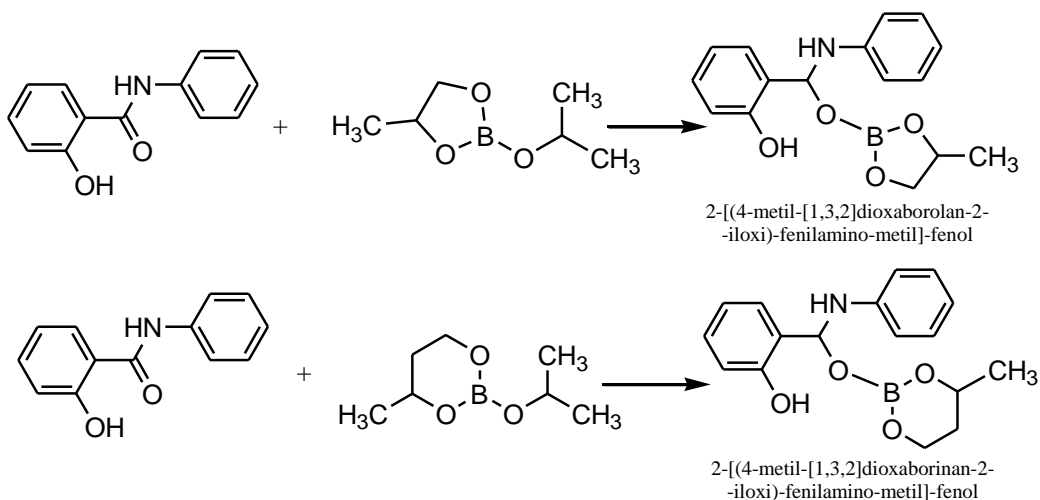
Reacția dintre dicloromaleimide și salicilamide *N*-substituite conduce la **9,10-dihidropiroló-benzoxazepine** X ( $R = \text{Me}, \text{CH}_2\text{Ph}, \text{Ph}, \text{p-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ;  $X = \text{CO}, \text{CH}_2$ ) [156].



Prin reacția dintre (X) ca materie primă și diverse amine primare se obțin derivați 2,3-substituiți ai maleinimidelor XI ( $R^1 = \text{NHPh}, \text{pirolidono}, \text{morfolino}$ ) [156].



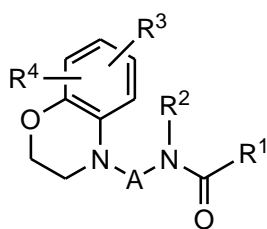
A fost realizată sinteza unor complecși ai borului cu 2-hidroxi-*N*-fenilbenzamida. Acești derivați au fost obținuți în reacția dintre 2-hidroxi-*N*-fenilbenzamida și 2-izopropoxi-4-metil-1,3,2-dioxaborolan respectiv 2-izopropoxi-4-metil-1,3,2-dioxaborinan (raport molar 1:1). Reacțiile chimice care au loc sunt prezentate în continuare [157]:



2-Hidroxi-*N*-fenilbenzamide precum și complexii borului obținuți au fost testați *in vitro* față de o serie de fungi patogeni și bacterii, folosind diferite concentrații și s-a dovedit faptul că posedă proprietăți fungicide și bactericide remarcabile [157].

O serie de imine au fost sintetizate prin condensarea salicilanilidelor cu sulfatazoli. Acestea reacționează cu cloruri organosiliconice, sau cu cloruri organostanice, respectiv cu cloruri de Mn (II) dând compuși ce conțin legături Me-O și Me-N. Structura acestor compuși a fost elucidată prin metode fizico-chimice și spectrale (IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN,  $^{29}\text{Si}$ -RMN,  $^{119}\text{Sn}$ -RMN, RES). Astfel s-a demonstrat o geometrie de bipiramidă trigonală creată în jurul Si(IV) și Sn(IV), respectiv o geometrie tetraedrică creată în jurul Mn (II), electronii neparticipanți ai N fiind de asemenea incluși în sfera de coordonare. În căutare de fungicide și bactericide mai bune, studiile au fost conduse spre sinteza complexilor amintiți, compuși ce prezintă potențial de inhibare a creșterii unor microorganisme. Complexii sunt puternic activi față de nematode (*Meloidogyne incognita*) și insecte (*Trogoderma granarium*). Această activitate crește cu creșterea concentrației, utilizarea unei concentrații optime ducând la uciderea patogenilor respectivi. Toți compușii testați acționează și ca agenți de sterilizare reducând producerea de spermă la șoarecii masculi [158].

Au fost sintetizați compuși cu structura generală (XII) precum și sărurile acestora.

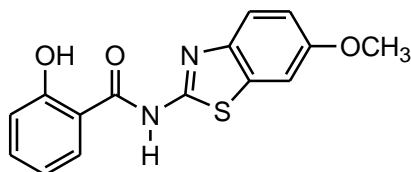


XII

A = alchilen, alchinilen;  $\text{R}^1$  = aril(ne)substituit, heteroaril, alchil, etc.;  $\text{R}^2$  = aril(ne)substituit, heteroaril;  $\text{R}^3$  = H, halo, alchil, etc.;  $\text{R}^4$  =  $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_5$ ; X = O, S,  $\text{CH}_2$ ;  $\text{R}_5$  = H, alchil; n = 1-3.

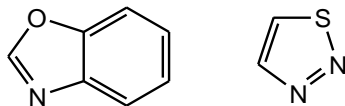
Acești compuși s-au dovedit a fi utili în tratamentul bolilor trombotice, cum ar fi agregarea trombocitelor, tromboza, infarctul miocardic [159].

În reacția directă dintre amine primare heterociclice, de tip benzotiazol, și acid salicilic, în prezență de  $\text{PCl}_3$  rezultă amide aromatice N-substituite ale acidului salicilic, cu formula prezentată mai jos [160]:

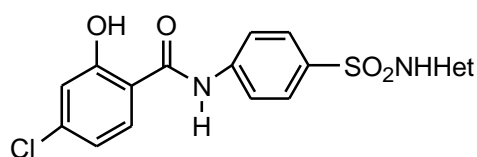


XIII

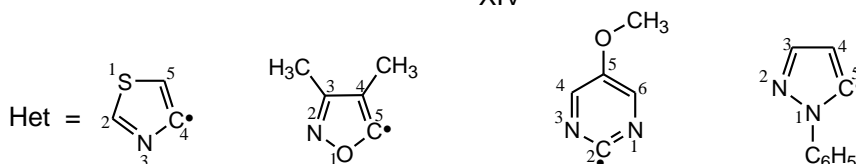
Structuri mai complicate, de tipul benzoxazolilor sau tiadiazolilor și au fost testați pentru acțiunea lor insecticidă față de diverse specii [161].



Au fost efectuate o serie de testări în ceea ce privește activitatea fungică a unor compuși cu formula generală (XIV), în care componenta aminică este reprezentată de gruparea N<sub>4</sub> din molecula unor sulfamide.



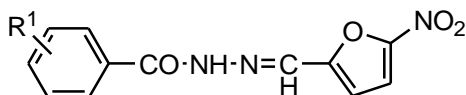
XIV



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

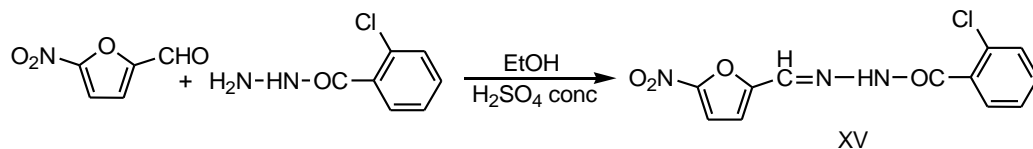
Compușii prezintă acțiune antimicotică față de *Penicillium miczinschi* și *Sacharomyces oviforme* la o concentrație de 1 mg/ml [162].

Au fost sintetizați compuși cu structura generală XV ( $R^1 = H, 2-Cl, 2,4-Cl_2$ ) care au fost testați pentru determinarea activității antifungice [163].



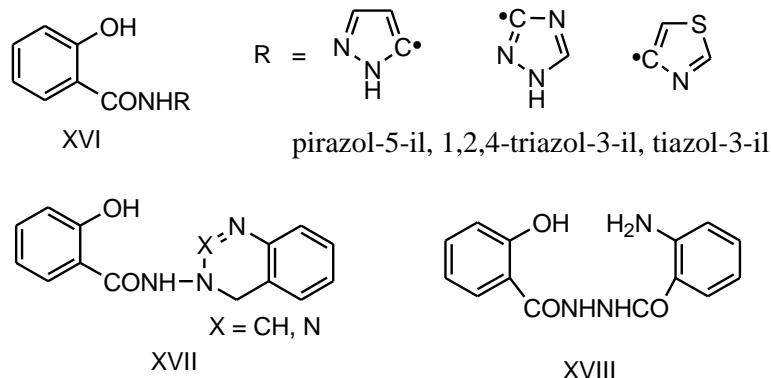
XV

Astfel, prin refluxarea 5-nitro-2-furaldehid diacetatului cu hidrazida acidului 2-cloro-benzoic, în etanol și în prezență de acid sulfuric concentrat, timp de 30 minute, s-a obținut cu un randament de 83,7% 2-cloro-benzoic acid (5-nitro-furan-2-il-metilen)-hidrazida XV ( $R^1 = 2-Cl$ ), compus ce prezintă o slabă activitate fungică [163].



XV

Derivați ai salicilamidelor *N*-heterociclice (XVI) au fost sintetizați prin reacția dintre aminele corespunzătoare și salicilați de fenil. Compușii (XVII) au fost preparați prin ciclizarea dihidrazilor (XVIII) cu HCOOH sau KNO<sub>2</sub>, în mediu acid.

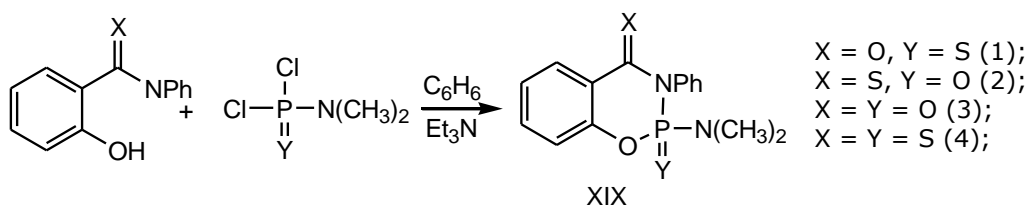


LD<sub>50</sub> la șoareci este  $\geq 1000$  mg/kg (oral) sau  $\geq 500$  mg/kg (i.p.). Prezența unui heterociclu în molecula salicilanilidei afectează pozitiv activitatea analgezică și antiinflamatoare, în timp ce activitatea ulcerogenică scade. Derivații tiazolici, s-au dovedit a fi cei mai activi compuși, iar compușii XVII (X = N) prezintă activitate farmacologică mai scăzută decât compușii XVII (X = CH) [164].

Hidrazidele (XV) și dihidrazidele (XVIII) sunt compuși ce prezintă activitate biologică, de unde și interesul manifestat de cercetători de a obține noi derivați hidrazidici, potențial biologic activi.

Derivați de **N-piridinilsalicilamidă** au fost testați *in vitro* față de *Mycobacterium avium* și *Mycobacterium kansasii*. Substituirea nucleului piridinic în poziția 5, respectiv a nucleului salicilic în poziția 4 sau 5 cu Cl duce la o creștere semnificativă a activității antimicobacteriene [165].

Salicilanilidele sau tiosalicilanilidele reacționează cu derivați de tip Cl<sub>2</sub>P(Y)NMe<sub>2</sub>, în benzen și în prezență de trietilamină, formând produși cu structura generală (XIX) [166].



## CONTRIBUȚII ORIGINALE

### II. REZULTATE ȘI DISCUȚII

#### II.1. OBȚINEREA ANILIDELOR CU STRUCTURĂ o-HIDROXIBENZAMIDICĂ

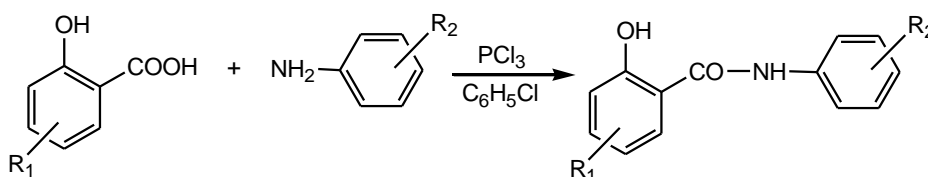
În prima fază a lucrărilor experimentale s-a urmărit sinteza și caracterizarea unor anilide ale acidului salicilic, menționate în literatura de specialitate, fără a constitui deci, o noutate în acest sens. Acestea au fost sintetizate în vederea obținerii de materii prime necesare sintezelor ulterioare de compuși cu structură o-hidroxibenzamidică: esteri, hidrazide și hidrazone.

În literatura de specialitate consultată, apar o multitudine de variante posibile de sinteză a acestor amide care se bazează pe:

- reacția directă dintre esteri ai acidului salicilic și amină [23, 50, 146, 167];
- reacția dintre clorurile acide ale acizilor salicilici și aminele corespunzătoare [31, 79, 110, 118, 140, 154];
- reacția directă dintre acidul liber și aminele corespunzătoare, în diferite condiții [68, 110, 111, 113, 114, ].

Metoda de sinteză utilizată în teză presupune reacția directă dintre acidul salicilic respectiv 5-clorosalicilic și amina corespunzătoare, într-un solvent organic inert, la reflux, în prezență de tricolorură de fosfor. Drept solvent s-a ales utilizarea clorbenzenului datorită punctului de fierbere mai ridicat. Raportul reactanților acid:amină:PCl<sub>3</sub> folosit a fost 1:1: 0,3.

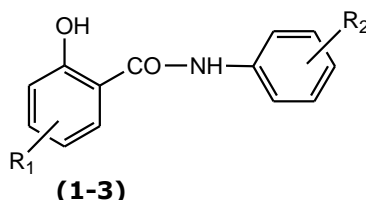
Reacția generală de obținere a anilidelor este următoarea:



Acidul și amina au fost suspendate în solvent, după care tricolorura de fosfor a fost adăugată în picături și sub agitare. S-a început apoi încălzirea treptată a masei de reacție până la refluxul solventului, unde aceasta a fost menținută timp de 5 ore. Produsul brut s-a obținut sub formă solidă, după răcirea masei de reacție. Acesta a fost prelucrat prin spălare de trei ori consecutiv cu apă distilată fierbinte (80-90°C), în vederea îndepărtării eventualelor urme de amină nereacționată sau a celor de acid clorhidric sau fosforos, urmată de trei spălări succesive cu soluție de carbonat de sodiu 10% cu scopul de a îndepărta acidul nereacționat sub forma unei sări de sodiu solubile. Produsul astfel prelucrat a fost purificat prin recristalizare din dimetilformamidă.



Au fost obținute 3 anilide (**1-3**), compuși menționați în literatura de specialitate, cu structura generală prezentată în schema II.1.1, a căror denumire și caracteristici sunt prezentate în tabelul 1.



**Schema II.1.1.** Structura generală a 2-hidroxibenzamidelor sintetizate

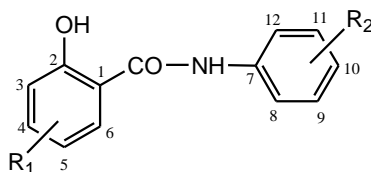
**Tabelul II.1.1.** 2-Hidroxibenzamide sintetizate

Nr. comp.	Denumire	Formula moleculară Masa moleculară	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	η (%)	p.t. (°C)
1.	5-cloro-2-hidroxi- <i>N</i> -fenilbenzamidă	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub> 247,04	5-Cl	H	68	210-212
2.	2-hidroxi- <i>N</i> -(2-trifluorometilfenil)-benzamidă	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> 281,07	H	2-CF <sub>3</sub>	66	222-224
3.	2-hidroxi- <i>N</i> -(3-trifluorometilfenil)-benzamidă	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> 281,07	H	3-CF <sub>3</sub>	60	188-190

Compușii obținuți sunt solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, prezentând o solubilitate moderată în metanol, etanol, acetonă.

Anilidele obținute au fost caracterizate prin punct de topire (Tabelul II.1.1), spectrometrie de masă sau spectroscopie <sup>1</sup>H-RMN (Tabelul II.1.2).

Pentru a înțelege mai ușor atribuirile în spectrul <sup>1</sup>H-RMN al anilidelor s-a recurs la numerotarea hidrogenilor nucleelor aromatice (Schema II.1.2).



**Schema II.1.2.** Numerotarea nucleelor aromatice

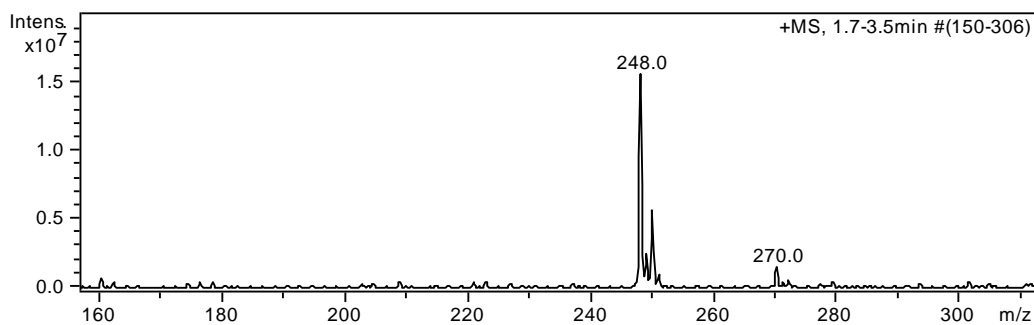
**Tabelul II.1.2.** Caracteristici spectrale ale anilidelor sintetizate

Nr. comp.	Date spectrale
1.	<b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 270,0 ([M+Na] <sup>+</sup> ); 248,0 ([M+H] <sup>+</sup> ); <b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 247,9; 229,8; 154,9; 120,0;
2.	<b><sup>1</sup>H-RMN</b> [δ(ppm)]: 6,96 (tsc, 1H, H <sub>10</sub> ); 7,06 (d, 1H, H <sub>3</sub> ); 7,33 (t, 1H, H <sub>5</sub> ); 7,48 (m, 2H, H <sub>11</sub> , H <sub>9</sub> ); 7,64 (t, 1H, H <sub>4</sub> ); 7,69 (d, 1H, H <sub>12</sub> ); 8,25 (d, 1H, H <sub>6</sub> ); 8,33 (s, 1H, OH); 11,74 (s, 1H, CO-NH);
3.	<b><sup>1</sup>H-RMN</b> [δ(ppm)]: 6,94 (tsc, 1H, H <sub>5</sub> ); 7,06 (dsc, 1H, H <sub>3</sub> ); 7,45-7,54 (m, 4H, H <sub>11</sub> , H <sub>10</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>12</sub> ); 7,80 (d, 1H, H <sub>6</sub> ); 7,90 (s, 1H, H <sub>8</sub> ); 8,01 (s, 1H, OH); 11,71 (s, 1H, CO-NH);

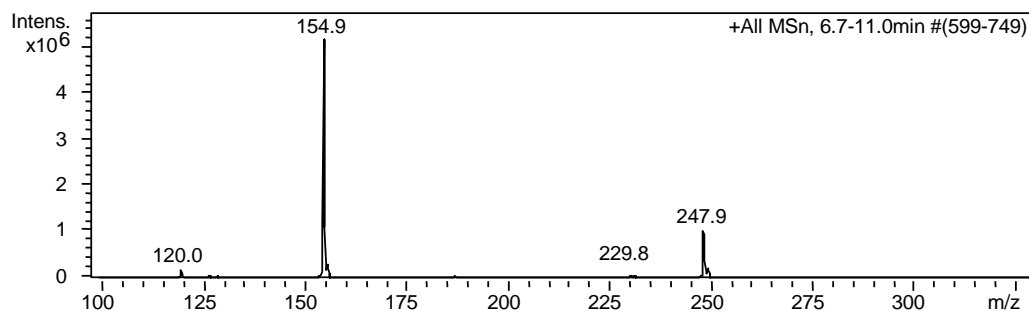
dsc – dublet scindat; tsc – triplet scindat; dd – dublet de dublete (abrevieri utilizate în interpretarea spectrelor <sup>1</sup>H-RMN).

Din analiza spectrului de masă MS<sup>1</sup> al 5-cloro-2-hidroxi-*N*-fenil-benzamidei se constată prezența picurilor corespunzătoare ionului molecular protonat și sodiat: [M+H]<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>. De asemenea, pentru fiecare ion molecular, apar câte două picuri, la valori [M+H]<sup>+</sup>, [M+H+2]<sup>+</sup>, și respectiv [M+Na]<sup>+</sup>, [M+Na+2]<sup>+</sup>, în raport 3:1, datorită celor doi izotopi ai clorului. Pentru a confirma suplimentar structura anilidei sintetizate, s-a recurs la fragmentarea ionului molecular protonat, precum și a unora dintre fragmentele acestuia (MS<sup>n</sup>).

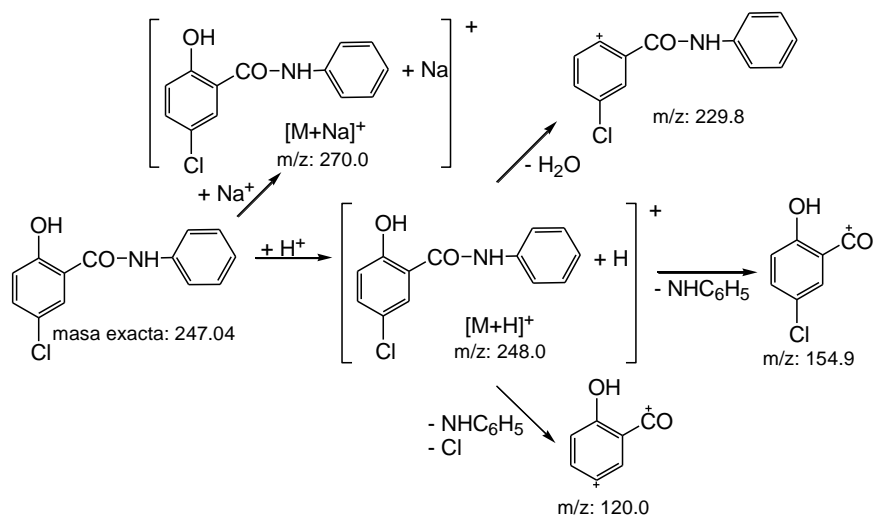
Din spectrul <sup>1</sup>H-RMN al anilidelor se constată prezența semnalelor caracteristice hidrogenului amidic (CO-NH) în domeniul 11-12 ppm, a hidrogenului hidroxilic (OH) în domeniul 8-8,4 ppm, precum și prezența semnalelor caracteristice nucleelor aromatice în domeniul 6,9-8,3 ppm.

**Fig.II.1.1.** Spectrul de masă **(+)MS<sup>1</sup>** al 5-cloro-2-hidroxi-*N*-fenil-benzamidei (**1**)

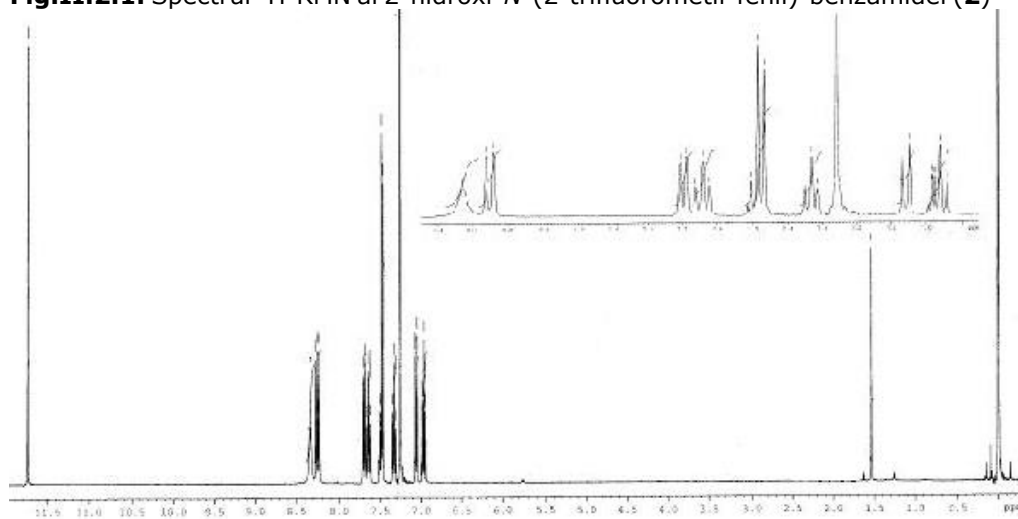
**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 270,0 ([M+Na]<sup>+</sup>); 248,0 ([M+H]<sup>+</sup>);

**Fig.II.1.2.** Spectrul de masă (+)MS<sup>n</sup> al 5-cloro-2-hidroxi-*N*-fenil-benzamidei (**1**)

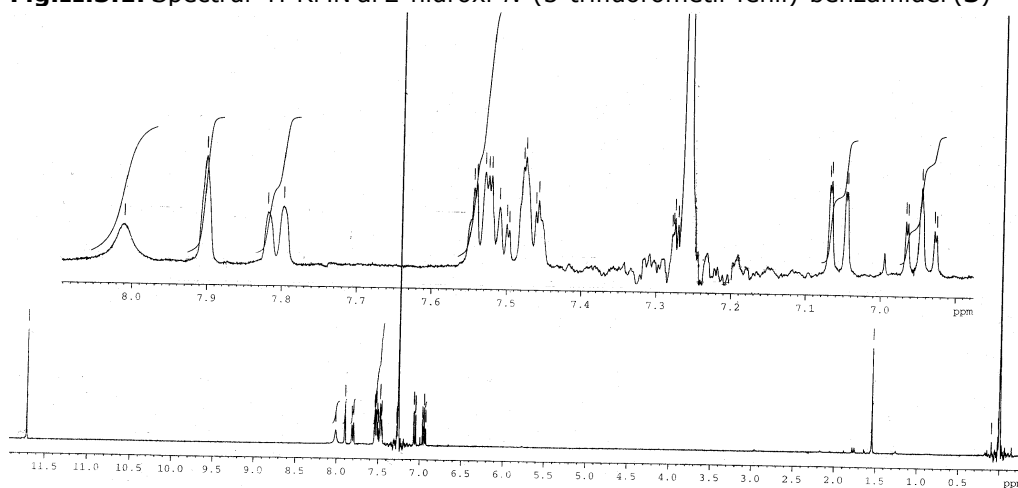
(+)MS<sup>n</sup> (m/z): 247,9; 229,8; 154,9; 120,0;

**Fig.II.1.3.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 5-cloro-2-hidroxi-*N*-fenil-benzamidei (**1**)

**Fig.II.2.1.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-hidroxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**2**)



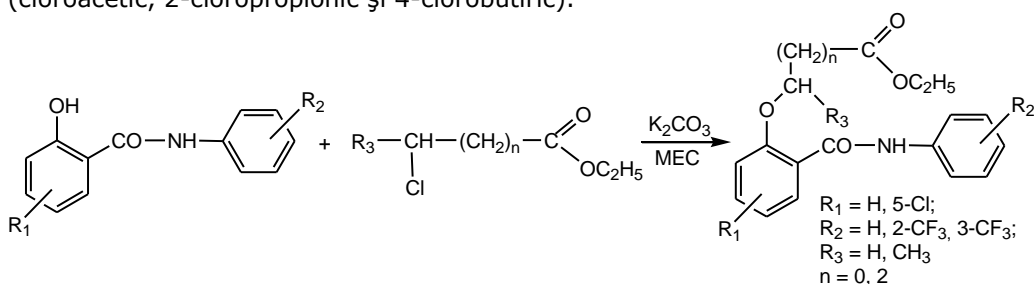
**Fig.II.3.1.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-hidroxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**3**)



Datele spectrale confirmă în totalitate, masa moleculară și structura celor trei anilide cu structură 2-hidroxibenzamidică, sintetizate.

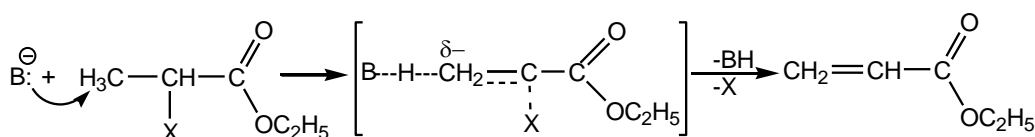
## II.2. OBȚINEREA ESTERILOR ETILICI CU STRUCTURĂ *o*-HIDROXIBENZAMIDICĂ

Obținerea esterilor etilici ai acizilor (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici are la bază reacția dintre amida corespunzătoare și esterii etilici ai acizilor halogenați (cloroacetic, 2-cloropropionic și 4-clorobutiric).



În literatura consultată sunt menționate două metode posibile de sinteză a esterilor. O primă metodă presupune refluxarea amidei și a esterului etilic în etanol absolut și în prezență de carbonat de potasiu, timp de 10 ore [48, 168], iar cea de-a doua utilizează ca mediu de reacție etil-metilcetona, timpul de reacție fiind de 5 ore [41, 169].

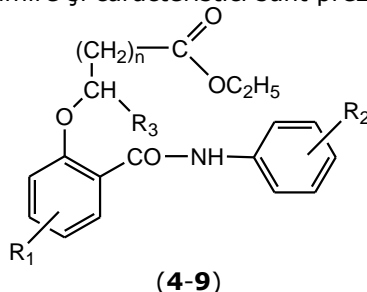
S-a ales ca metodă de sinteză a esterilor, metoda care utilizează ca solvent etil-metilcetona, datorită timpului de reacție scăzut, dar și datorită randamentelor de reacție care sunt superioare celor obținute în cazul utilizării etanolului. La sintezele de esteri ce au ca materie primă 2-cloropropionatul de etil, randamentele mai mici, în cazul utilizării etanolului ca mediu de reacție, se pot explica prin faptul că, în mediu bazic de carbonat de potasiu, esterii etilici ai acizilor  $\alpha$ -halogenați pot da o reacție secundară, de eliminare bimoleculară ( $E_2$ ):



Această reacție secundară, nedorită, apare mai ales în cazul utilizării solvenților protici (etanol), deoarece starea de tranziție cu sarcini delocalizate, deci cu un moment dipol mai mare, este mai bine solubilizată în astfel de solvenți. Înlocuirea etanolului cu etil-metilcetona, solvent aprotic, determină scăderea solubilității și astfel, probabilitatea de apariție a acestei reacții este minimizată.

Metoda de obținere a presupus refluxarea amidei în etil-metilcetona cu esterii etilici ai acizilor halogenați și carbonat de potasiu anhidru timp de 5 ore. Raportul molar amidă:ester halogenat: $K_2CO_3$  utilizat a fost de 1:1:1. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost introdus în apă și agitat intensiv. Ulterior, faza organică a fost separată și uscată pe sulfat de magneziu. Produsul brut a fost obținut după filtrare și evaporarea solventului în vid, fiind purificat prin recristalizare din etanol [41].

Utilizând această metodă, au fost obținuți 6 esteri (**4-9**), compuși noi, nemenționați în literatura de specialitate, cu structura generală prezentată în schema II.2.1 a căror denumire și caracteristici sunt prezentate în tabelul II.2.1.



**Schema II.2.1.** Structura generală a esterilor etilici sintetizați

**Tabelul II.2.1.** Esteri etilici sintetizați

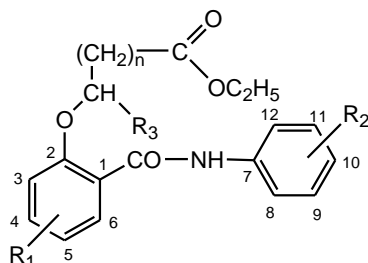
Nr. comp.	Denumire	Formula / Masa moleculară	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	n	η (%)	p.t. (°C)
<b>4</b>	(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-acetat de etil	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>4</sub> 333,08	5-Cl	H	H	0	78	150
<b>5</b>	2-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-propionat de etil	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>4</sub> 347,09	5-Cl	H	CH <sub>3</sub>	0	72	69-73
<b>6</b>	4-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-butirat de etil	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>4</sub> 361,11	5-Cl	H	H	2	66	168-172
<b>7</b>	[2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil-fenoxi)]-acetat de etil	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> 367,10	H	2-CF <sub>3</sub>	H	0	78	107-110
<b>8</b>	2-[2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil-fenoxi)]-propionat de etil	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> 381,12	H	2-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0	68	80-85
<b>9</b>	[2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil-fenoxi)]-acetat de etil	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> 367,10	H	3-CF <sub>3</sub>	H	0	83	105-106

\* Denumirea compuşilor **4-9** s-a realizat conform numerotării nucleelor aromatice prezentată în schema II.2.2.

Compușii obținuți sunt solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, prezentând o solubilitate moderată în metanol, etanol, acetonă.

Esterii obținuți au fost caracterizați prin punct de topire (Tabelul II.2.1), spectroscopie IR, spectrometrie de masă, spectroscopie  $^1\text{H-RMN}$  și  $^{13}\text{C-RMN}$  (Tabelul II.2.2).

În schema II.2.2 este reprezentată numerotarea hidrogenilor nucleelor aromatice, necesară pentru atribuirile în spectrele  $^1\text{H-RMN}$  și  $^{13}\text{C-RMN}$  ale esterilor.



**Schema II.2.2.** Numerotarea nucleelor aromatice

**Tabelul II.2.2.** Caracteristicile spectrale ale esterilor sintetizați

Nr. comp.	Date spectrale
<b>0</b>	<b>1</b>
<b>4</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3328m (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 1751i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> ester); 1652i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1596m (Sk "1600"); 1541i (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară); 1502m, 1483m, 1442m (Sk "1500"); 1388s (<math>\sigma\text{CH}_3</math> alifatic); 1321m, 1282s (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1222i (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1112m (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> alifatic); 1074m, 1062m (<math>\nu^{\text{s}}\text{COC}</math> aromatic); 1024s, 906s (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 823m (Sk "700", nucleu aromatic 1, 2, 4-trisubstituit); 758m, 706s, 690s (Sk "700", nucleu aromatic monosubstituit); 547s (<math>\nu\text{C-Cl}</math>); 511s (Sk "500", nucleu aromatic monosubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 1,21 (t, 3H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 4,22 (q, 2H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 4,99 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 7,13 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,22 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,37 (t, 2H, <math>\text{H}_9, \text{H}_{11}</math>); 7,57 (dsc, 1H, <math>\text{H}_4</math>); 7,80 (dd, 3H, <math>\text{H}_8, \text{H}_{12}, \text{H}_6</math>); 10,39 (s, 1H, <math>\text{CONH}</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 14,14 (<math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 61,48 (<math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 66,25 (<math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 115,91 (<math>\text{C}_3</math>); 120,16 (<math>\text{C}_8, \text{C}_{12}</math>); 124,28 (<math>\text{C}_1</math>); 125,12 (<math>\text{C}_{10}</math>); 125,81 (<math>\text{C}_5</math>); 129,03 (<math>\text{C}_9, \text{C}_{11}</math>); 130,13 (<math>\text{C}_6</math>); 132,43 (<math>\text{C}_4</math>); 138,58 (<math>\text{C}_7</math>); 154,05 (<math>\text{C}_2</math>); 162,07 (<math>\text{CONH}</math>); 168,80 (<math>\text{COOC}_2\text{H}_5</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 356,1 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 334,0 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 334,0; 258,9; 240,8; 212,8; 184,8; 154,9;</p>

**Tabelul II.2.2.** (continuare)

<b>0</b>	<b>1</b>
<b>5</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3338m (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 2989s (<math>\nu\text{CH}</math> aromatic); 1745i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> ester); 1660i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1596m (Sk "1600"); 1541i (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară); 1494m, 1479m, 1440m (Sk "1500"); 1379s (<math>\sigma\text{CH}_3</math> alifatic); 1367m, 1303s (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 1271m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1232i (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1149m (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> alifatic); 1118m, 1053s (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1020s, 910s (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 866s, 802s (Sk "700", nucleu aromatic 1, 2, 4-trisubstituit); 758m, 719s, 702s, 677s (Sk "700", nucleu aromatic monosubstituit); 648s (<math>\nu\text{C}-\text{Cl}</math>); 515s, 418s (Sk "500", nucleu aromatic monosubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 1,18 (t, 3H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 1,58 (d, 3H, <math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 4,17 (q, 2H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 5,23 (q, 1H, <math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 7,12 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,18 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,37 (t, 2H, <math>\text{H}_9, \text{H}_{11}</math>); 7,54 (dsc, 1H, <math>\text{H}_4</math>); 7,73 (dsc, 3H, <math>\text{H}_8, \text{H}_{12}, \text{H}_6</math>); 10,29 (s, 1H, <math>\text{CONH}</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 14,05 (<math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 18,11 (<math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 61,70 (<math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 73,60 (<math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 116,42 (<math>\text{C}_3</math>); 119,80 (<math>\text{C}_8, \text{C}_{12}</math>); 124,19 (<math>\text{C}_1</math>); 125,85 (<math>\text{C}_{10}</math>); 126,39 (<math>\text{C}_5</math>); 129,10 (<math>\text{C}_9, \text{C}_{11}</math>); 130,04 (<math>\text{C}_6</math>); 132,15 (<math>\text{C}_4</math>); 138,60 (<math>\text{C}_7</math>); 153,49 (<math>\text{C}_2</math>); 162,39 (<math>\text{CONH}</math>); 171,65 (<math>\text{COOC}_2\text{H}_5</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 386,0 (<math>[\text{M}+\text{K}]^+</math>); 370,1 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 348,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 370,0; 342,0; 276,9; 268,9; 250,9;</p>
<b>6</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3323s (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 3020m,l (<math>\nu\text{NH}</math> asociat amidă secundară); 1720m (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> ester); 1630i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1596m (Sk "1600"); 1558i (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară); 1498m, 1488m (Sk "1500"); 1417m (<math>\sigma\text{CH}_3</math> alifatic); 1365m, (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 1278m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1224m (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1190s (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> alifatic); 1074s (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 894s, 821m (Sk "700", nucleu aromatic 1, 2, 4-trisubstituit); 773s, 754s, 698m, 686m, 651m (Sk "700", nucleu aromatic monosubstituit); 543s (<math>\nu\text{C}-\text{Cl}</math>); 509s, 418s (Sk "500", nucleu aromatic monosubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 1,06 (t, 3H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 1,13 (t, 2H, <math>\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2</math>); 2,00 (cv, 2H, <math>\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2</math>); 4,01 (q, 2H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 4,12 (t, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2</math>); 6,95 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,11 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,34-7,38 (m, 3H, <math>\text{H}_4, \text{H}_9, \text{H}_{11}</math>); 7,70 (dd, 2H, <math>\text{H}_8, \text{H}_{12}</math>); 7,92 (d, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 10,16 (s, 1H, <math>\text{CONH}</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 13,98 (<math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 23,95 (<math>\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}</math>); 29,83 (<math>\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}</math>); 59,78 (<math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 67,76 (<math>\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}</math>); 119,68 (<math>\text{C}_3</math>); 119,83 (<math>\text{C}_1</math>); 120,31 (<math>\text{C}_8, \text{C}_{12}</math>); 120,65 (<math>\text{C}_{10}</math>); 123,74 (<math>\text{C}_5</math>); 128,54 (<math>\text{C}_6</math>); 128,77 (<math>\text{C}_9, \text{C}_{11}</math>); 132,67 (<math>\text{C}_4</math>); 138,50 (<math>\text{C}_7</math>); 159,45 (<math>\text{C}_2</math>); 164,65 (<math>\text{CONH}</math>); 172,40 (<math>\text{COOC}_2\text{H}_5</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 400,1 (<math>[\text{M}+\text{K}]^+</math>); 384,1 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 362,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 400,0; 362,1; 316,0; 286,9; 115,1;</p>



**Tabelul II.2.2.** (continuare)

<b>0</b>	<b>1</b>
<b>7</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3328m (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 3066s (<math>\nu\text{CH}</math> aromatic); 1757i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> ester); 1666i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1600m (Sk "1600"); 1550i (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară); 1494m, 1456s (Sk "1500"); 1436s (<math>\sigma\text{CH}_3</math> alifatic); 1392s (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 1286m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1224i (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1170i (<math>\nu\text{CF}</math>); 1122i (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> alifatic); 1095m (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1043s, 1020s (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 783s, 756m, 709m (Sk "700", nucleu aromatic 1, 2-disubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 1,23 (t, 3H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 4,24 (q, 2H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 5,00 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 7,16 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,21 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,46 (d, 1H, <math>\text{H}_5</math>); 7,57 (t, 1H, <math>\text{H}_{11}</math>); 7,62 (t, 1H, <math>\text{H}_4</math>); 7,90 (d, 1H, <math>\text{H}_9</math>); 8,04 (d, 1H, <math>\text{H}_{12}</math>); 8,33 (s, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 10,68 (s, 1H, <math>\text{CONH}</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 13,89 (<math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 61,07 (<math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 65,79 (<math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 113,57 (<math>\text{CF}_3</math>); 115,92 (<math>\text{C}_3</math>); 119,90 (<math>\text{C}_1</math>); 121,65 (<math>\text{C}_{12}</math>); 122,88 (<math>\text{C}_5</math>); 123,34 (<math>\text{C}_8</math>); 125,44 (<math>\text{C}_{10}</math>); 129,33 (<math>\text{C}_9</math>); 129,91 (<math>\text{C}_6</math>); 130,75 (<math>\text{C}_{11}</math>); 133,05 (<math>\text{C}_4</math>); 139,61 (<math>\text{C}_7</math>); 155,08 (<math>\text{C}_2</math>); 163,75 (<math>\text{CONH}</math>); 168,69 (<math>\text{COOC}_2\text{H}_5</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 390,1 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 368,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 368,0; 238,9; 224,9; 206,9; 178,9; 150,9; 121,0;</p>
<b>8</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3193m,l (<math>\nu\text{NH}</math> asociat amidă secundară); 1720m (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> ester); 1622i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1595i (Sk "1600"); 1560i (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară); 1498s, 1485s (Sk "1500"); 1456i (<math>\sigma\text{CH}_3</math> alifatic); 1315i (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 1269i (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1233i (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1218m (<math>\nu\text{CF}</math>); 1114i (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> alifatic); 1103m (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 1062m (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 765m, 756m, 669m (Sk "700", nucleu aromatic 1, 2-disubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 1,11 (t, 3H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 1,61 (d, 3H, <math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 4,13 (q, 2H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 5,39 (q, 1H, <math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 6,92 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,03 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,36-7,58 (m, 2H, <math>\text{H}_5, \text{H}_{11}</math>); 7,69-7,80 (m, 2H, <math>\text{H}_4, \text{H}_9</math>); 8,03 (dsc, 1H, <math>\text{H}_{12}</math>); 8,27 (d, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 10,03 (s, 1H, <math>\text{CONH}</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 420,1 (<math>[\text{M}+\text{K}]^+</math>); 404,2 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 382,2 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 382,1; 253,0; 238,9; 220,9; 192,9; 164,9; 121,1;</p>
<b>9</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3328i (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 3058s (<math>\nu\text{CH}</math> aromatic); 1757i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> ester); 1666i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1600m (Sk "1600"); 1550i (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară); 1494m, 1456s (Sk "1500"); 1436s (<math>\sigma\text{CH}_3</math> alifatic); 1392s (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 1286m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1226i (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1170i (<math>\nu\text{CF}</math>); 1122i (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> alifatic); 1095m (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1070m, 1020s (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 783s, 756m, 709s (Sk "700", nucleu aromatic 1, 2- și 1,3-disubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 1,23 (t, 3H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 4,24 (q, 2H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 5,00 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 7,18 (s-t, 2H, <math>\text{H}_3, \text{H}_5</math>); 7,47 (d, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,56 (tsc, 1H, <math>\text{H}_{11}</math>); 7,62 (t, 1H, <math>\text{H}_4</math>); 7,90 (dsc, 1H, <math>\text{H}_{12}</math>); 8,03 (d, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 8,32 (s, 1H, <math>\text{H}_8</math>); 10,68 (s, 1H, <math>\text{CONH}</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 390,1 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 368,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 368,1; 238,9; 224,9; 206,9; 179,0; 151,0; 121,1;</p>

În spectrul IR al esterilor au fost identificate umătoarele benzi caracteristice, în domeniile: 3320-3340  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{NH}$  liber), benzi de intensitate medie,

corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională NH liber din amida secundară, 3020-3193  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{NH}$  asociat), benzi largi, de intensitate medie, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională NH asociat din amida secundară, 1720-1760  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$ ), benzi intense, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională C=O din ester, 1620-1670  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C=O}$ ), benzi intense, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională C=O din amidă, 1540-1560  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}$ ) benzi intense, corespunzătoare vibrației de deformare pentru gruparea funcțională NH și vibrației de valență pentru gruparea funcțională CN, 1260-1290  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma\text{CN} +\nu\text{NH}$ ) benzi intense, corespunzătoare vibrației de deformare pentru gruparea funcțională CN și vibrației de valență pentru gruparea funcțională NH, 1220-1240  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu^{\text{as}}\text{COC}$  aromatic) benzi intense, corespunzătoare vibrației de valență asimetrice pentru gruparea funcțională COC din eterul aromatic, 1110-1190  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu^{\text{as}}\text{COC}$  alifatic), benzi medii sau intense, corespunzătoare vibrației de valență asimetrice pentru gruparea funcțională COC din eterul alifatic, 1050-1100  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu^{\text{s}}\text{COC}$  aromatic) benzi de intensitate medie, corespunzătoare vibrației de valență simetrice pentru gruparea funcțională COC din eterul aromatic, precum și benzile caracteristice vibrației de schelet a nucleelor aromatice.

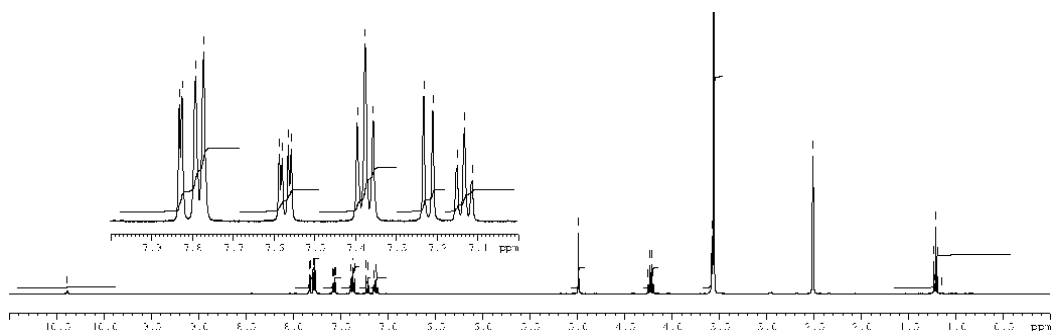
Din spectrele IR ale esterilor, se constată formarea punții eterice între nucleul aromatic și restul alchil al acidului halogenat, confirmată de existența benzilor caracteristice în domeniul 1220-1240  $\text{cm}^{-1}$  și 1050-1100  $\text{cm}^{-1}$ . Gruparea carbonil din esteri prezintă vibrații caracteristice în intervalul 1720-1760  $\text{cm}^{-1}$ .

În spectrele  $^1\text{H}$ -RMN ale esterilor se constată prezența semnalelor caracteristice hidrogenilor grupării etil din ester în domeniul 1-4,3 ppm, a hidrogenilor grupării O-CH<sub>2</sub> eterice în domeniul 5-5,4 ppm, precum și prezența semnalelor caracteristice nucleului aromatic în domeniul 6,9-8,4 ppm. La cele mai joase valori ale câmpului (10-11 ppm) apar semnalele caracteristice protonilor grupării amidice CO-NH.

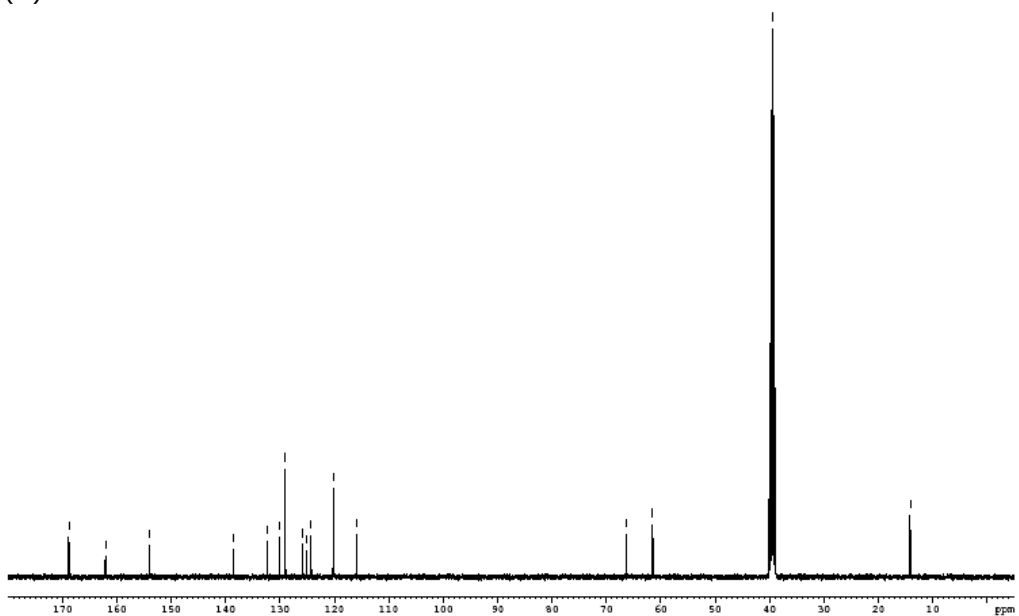
În spectrele  $^{13}\text{C}$ -RMN ale esterilor se observă prezența semnalelor caracteristice atomilor de carbon din grupările: carboxilat (COO), amidică (CO-NH), eterică (O-CH<sub>2</sub>), în domeniile 168-173 ppm, 162-165 ppm, 65-74 ppm. Atomii de carbon ai grupării etil prezintă semnale caracteristice la valori ale câmpului cuprinse în intervalul 13-62 ppm, iar carbonii aromatici în domeniul 114-160 ppm.

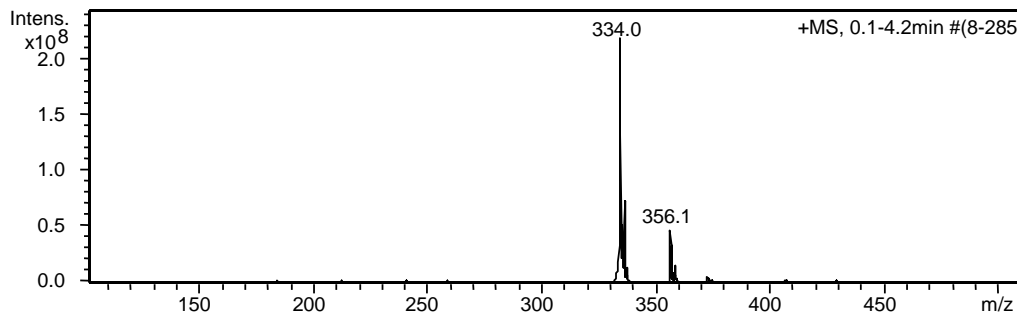
Din analiza spectrelor de masă MS<sup>1</sup> se constată prezența picurilor corespunzătoare ionilor moleculari protonați, sodiați și/sau potasiți:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $[\text{M}+\text{K}]^+$ . În cazul esterilor derivați ai 5-cloro-2-hidroxi-N-fenil-benzamidei, apar câte două picuri moleculare la valori M, respectiv M+2, în raport 3:1, datorită celor doi izotopi ai clorului. Pentru a evidenția structura compușilor sintetizați, s-a recurs la fragmentarea ionilor precursori, precum și a unora dintre fragmentele acestora (MS<sup>n</sup>).

**Fig.II.4.1.** Spectrul  $^1\text{H-RMN}$  al (4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-acetatului de etil (4)

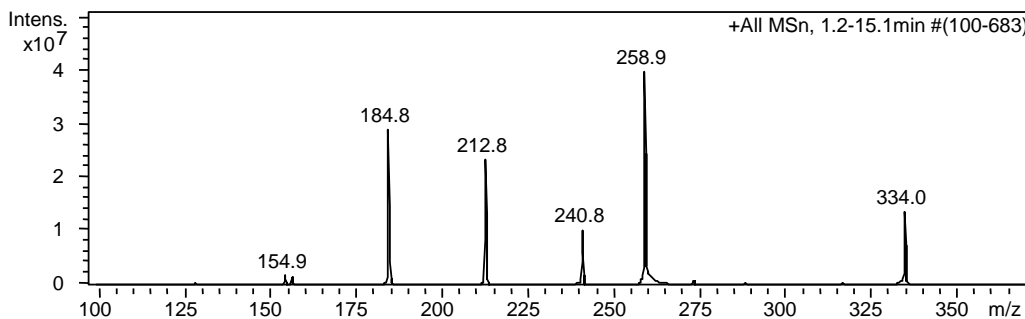


**Fig.II.4.2.** Spectrul  $^{13}\text{C-RMN}$  al (4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-acetatului de etil (4)



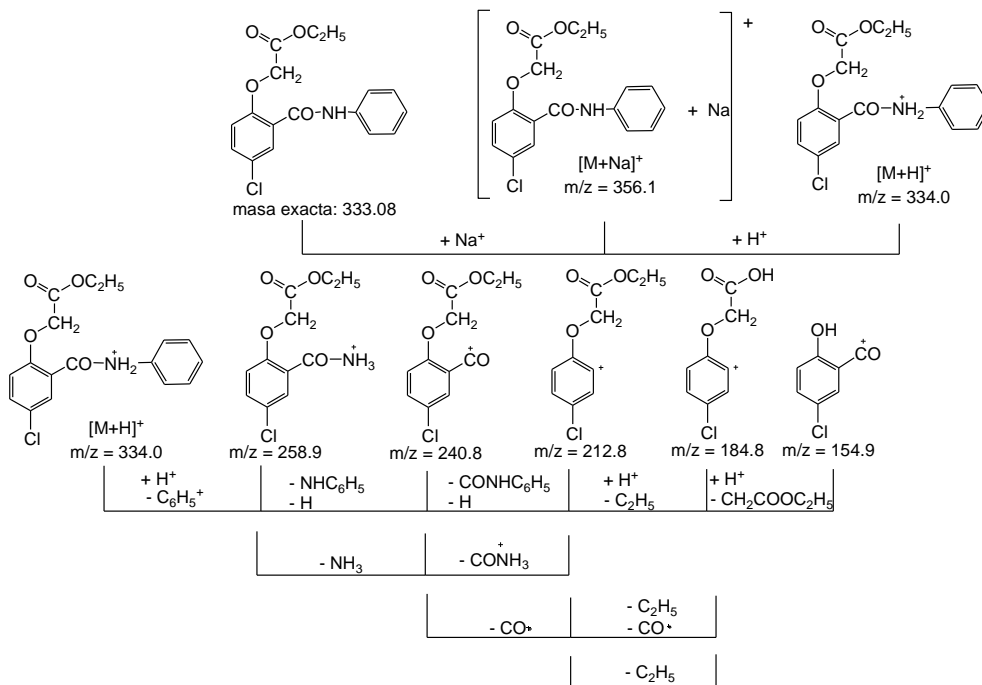
**Fig.II.4.3.** Spectrul de masă (+)MS<sup>1</sup> al (4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-acetatului de etil (**4**)

(+)MS<sup>1</sup> (m/z): 356,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); 334,0 ([M+H]<sup>+</sup>);

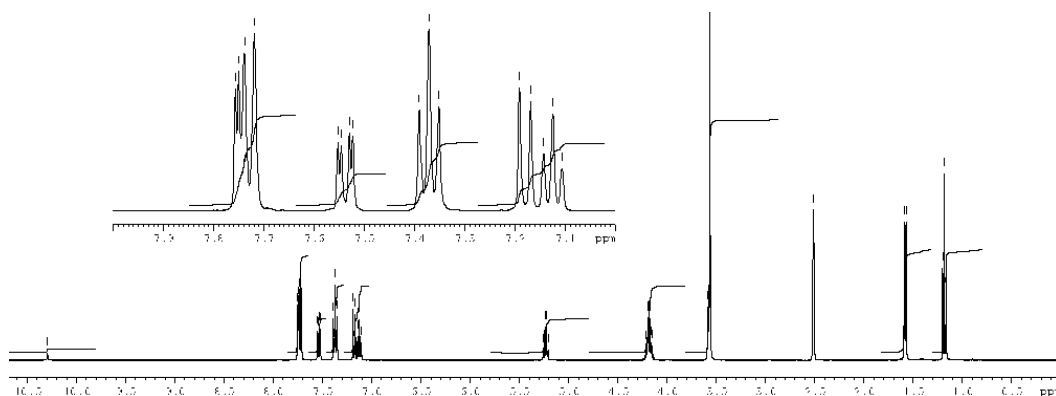
**Fig.II.4.4.** Spectrul de masă (+)MS<sup>n</sup> al (4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-acetatului de etil (**4**)

(+)MS<sup>n</sup> (m/z): 334,0; 258,9; 240,8; 212,8; 184,8; 154,9;

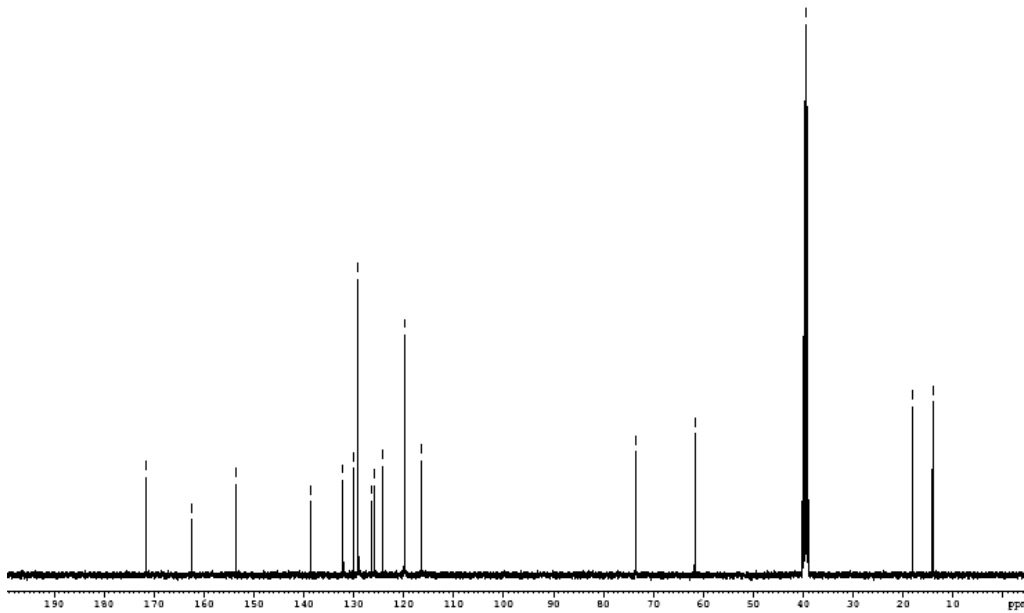
**Fig.II.4.5.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul (4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-acetatului de etil (**4**)



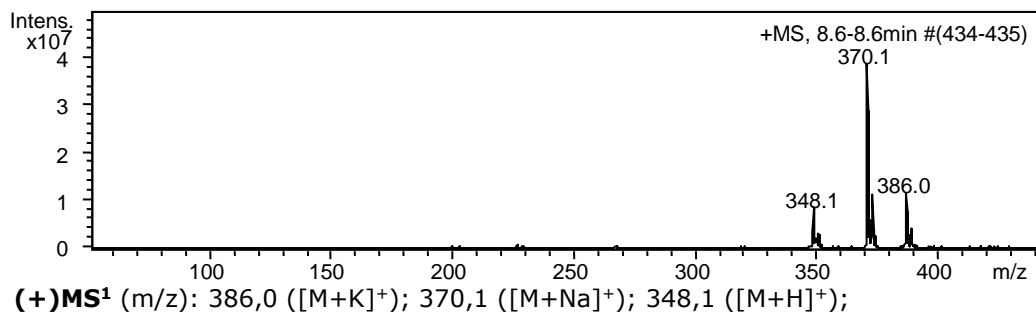
**Fig.II.5.1.** Spectrul  $^1H$ -RMN al 2-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-propionatului de etil (**5**)



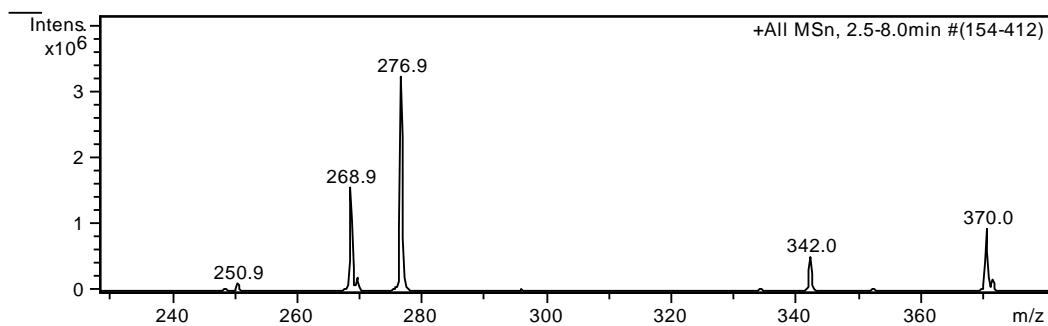
**Fig.II.5.2.** Spectrul  $^{13}\text{C-RMN}$  al 2-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-propionatului de etil (**5**)



**Fig.II.5.3.** Spectrul de masă  $(+)\text{MS}^1$  al 2-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-propionatului de etil (**5**)

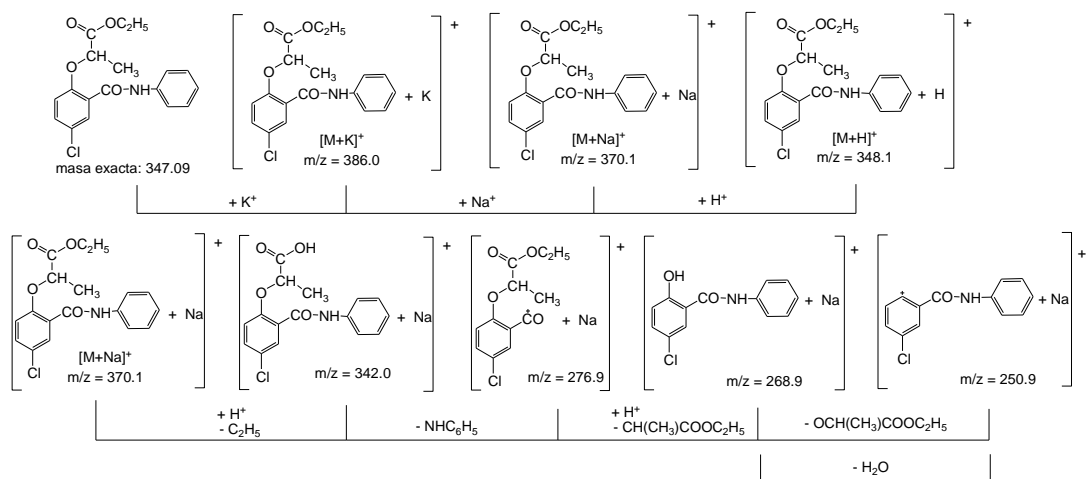


**Fig.II.5.4.** Spectrul de masă **(+)MS<sup>n</sup>** al 2-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-propionatului de etil (**5**)

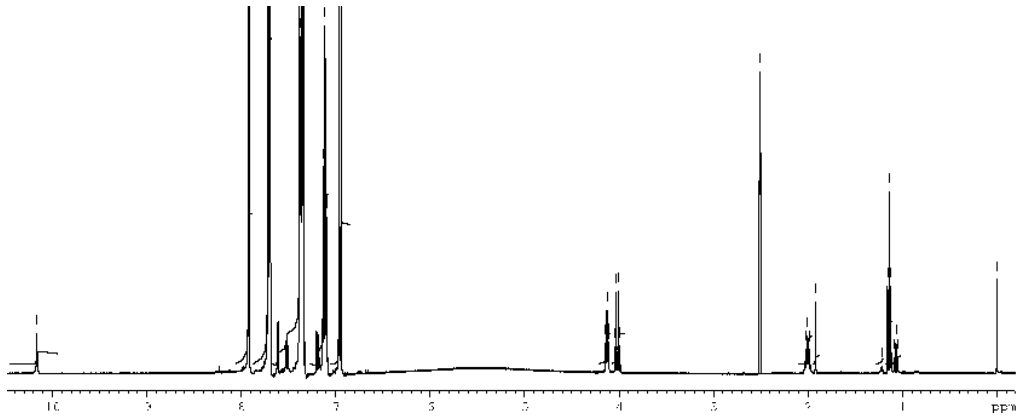


**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 370,0; 342,0; 276,9; 268,9; 250,9;

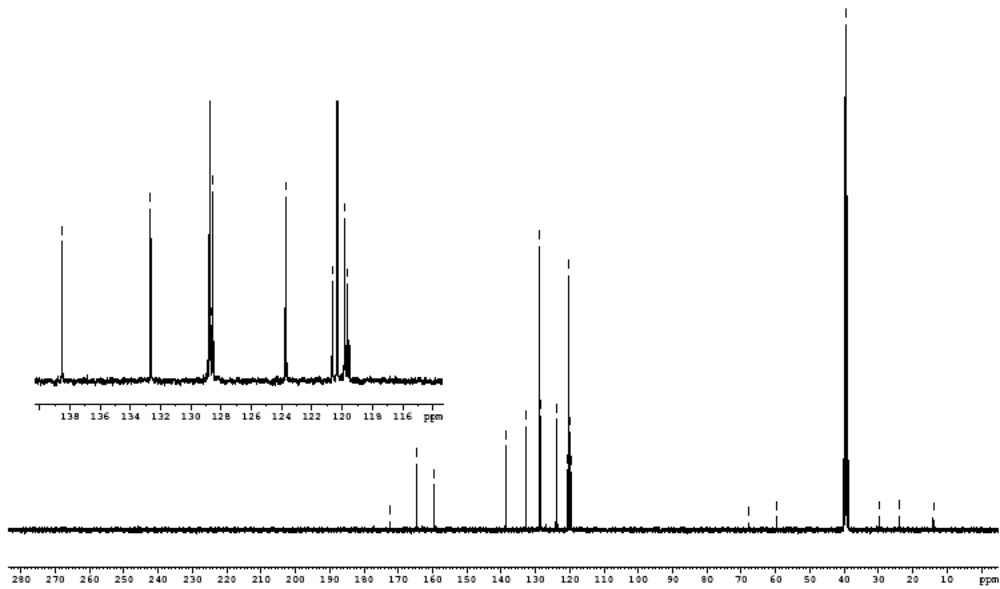
**Fig.II.5.5.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 2-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-propionatului de etil (**5**)



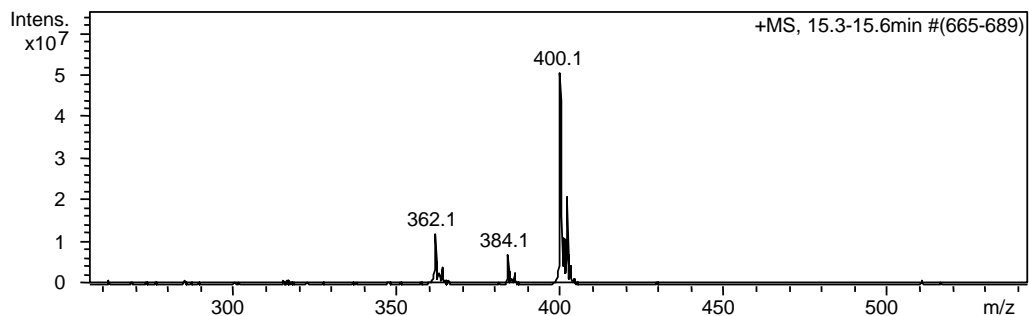
**Fig.II.6.1.** Spectrul  $^1\text{H-RMN}$  al 4-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-butiratului de etil (**6**)



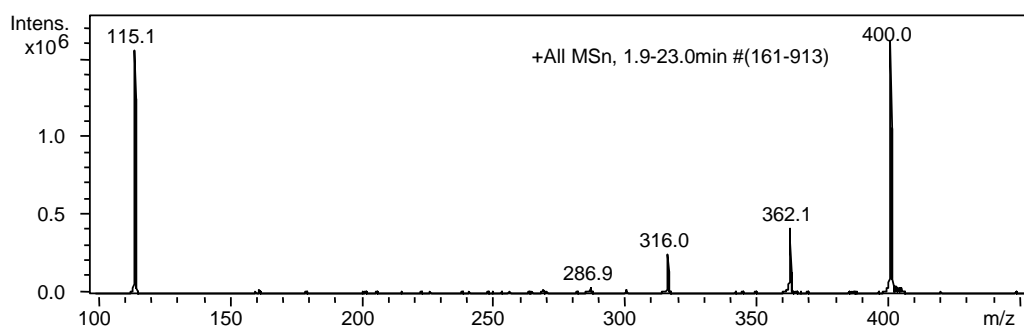
**Fig.II.6.2.** Spectrul  $^{13}\text{C-RMN}$  al 4-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-butiratului de etil (**6**)





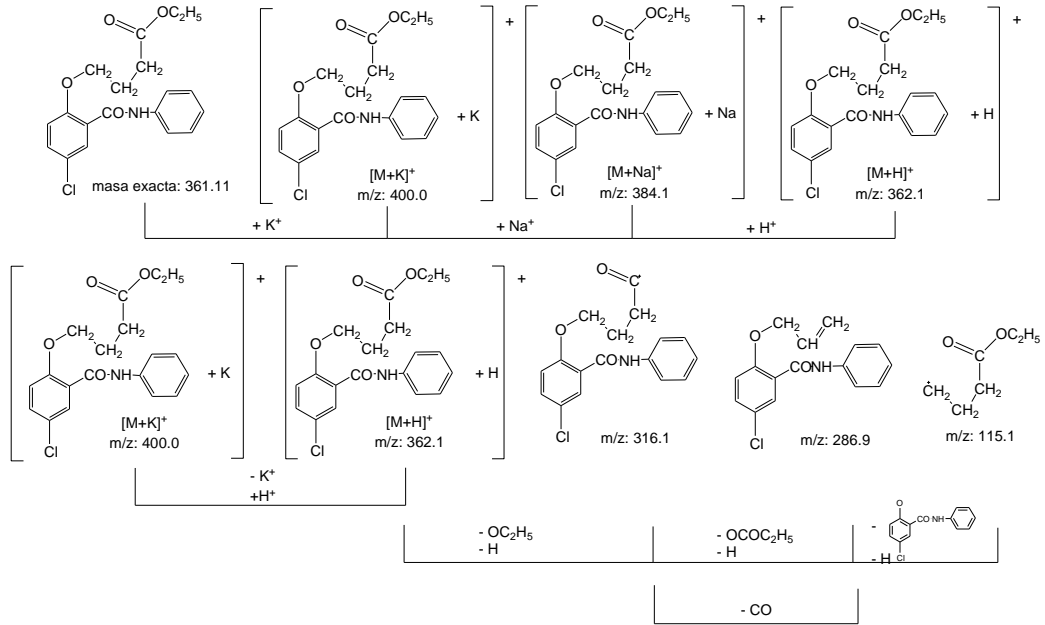
**Fig.II.6.3.** Spectrul de masă **(+)MS<sup>1</sup>** al 4-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-butiratului de etil (**6**)

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 400,1 ([M+K]<sup>+</sup>); 384,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); 362,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

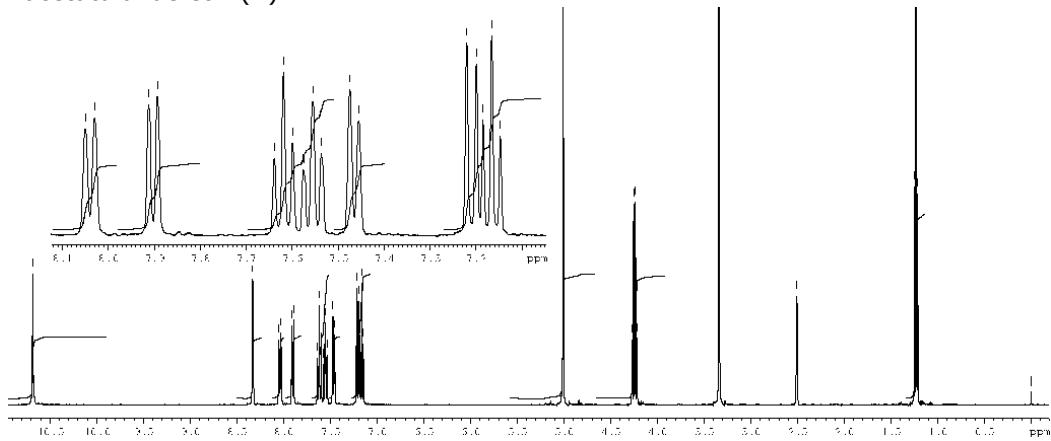
**Fig.II.6.4.** Spectrul de masă **(+)MS<sup>n</sup>** al 4-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-butiratului de etil (**6**)

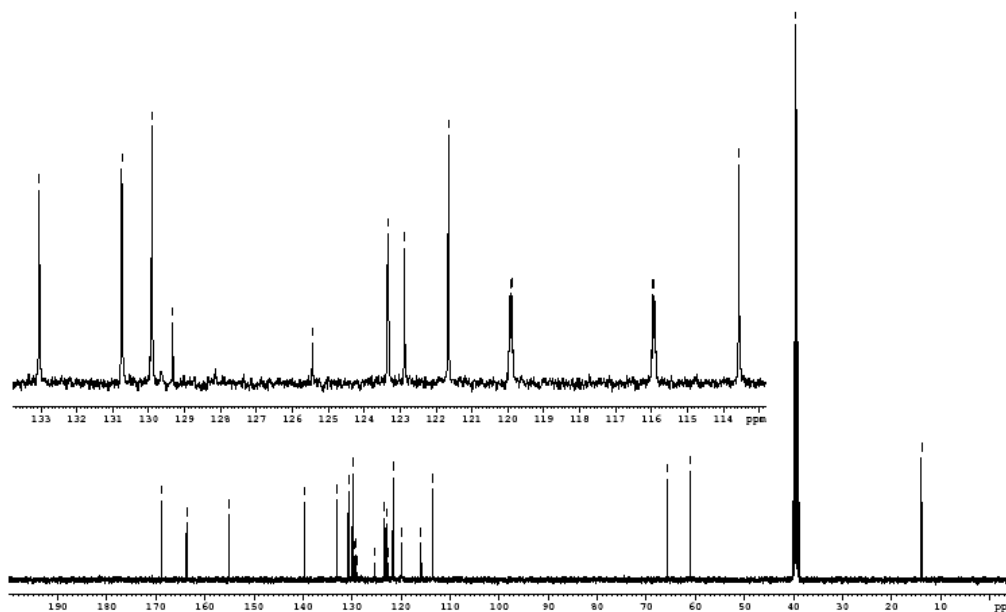
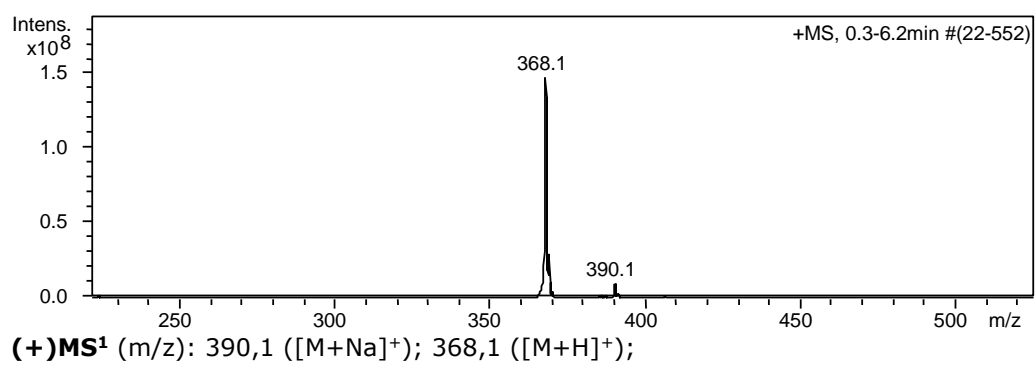
**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 400,0; 362,1; 316,0; 286,9; 115,1;

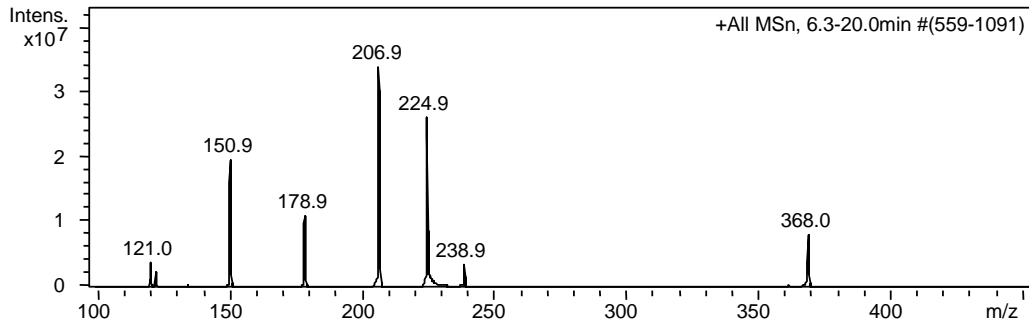
**Fig.II.6.5.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 4-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-butiratului de etil (**6**)



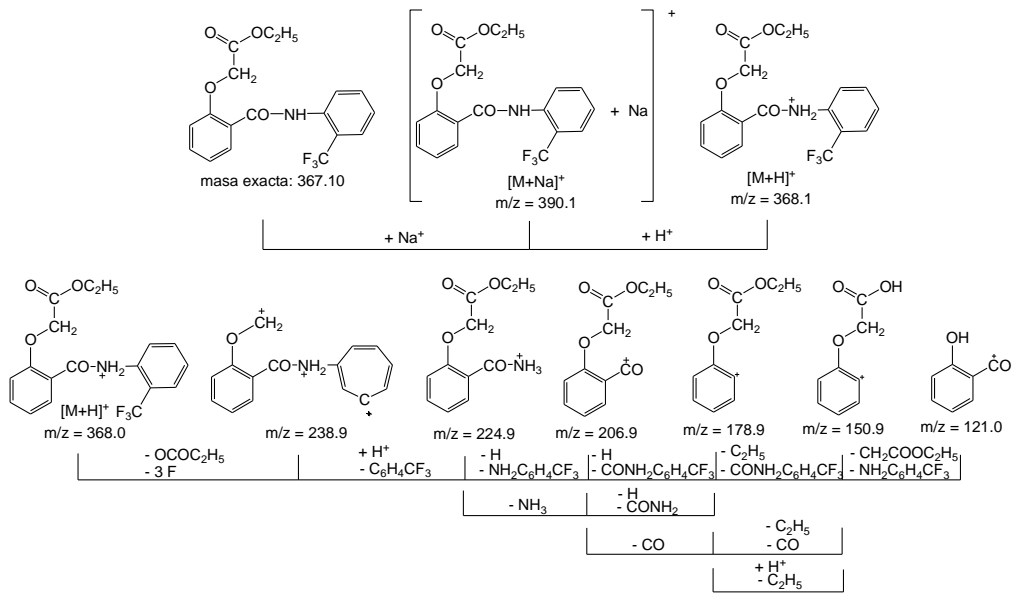
**Fig.II.7.1.** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al [2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetatului de etil (**7**)



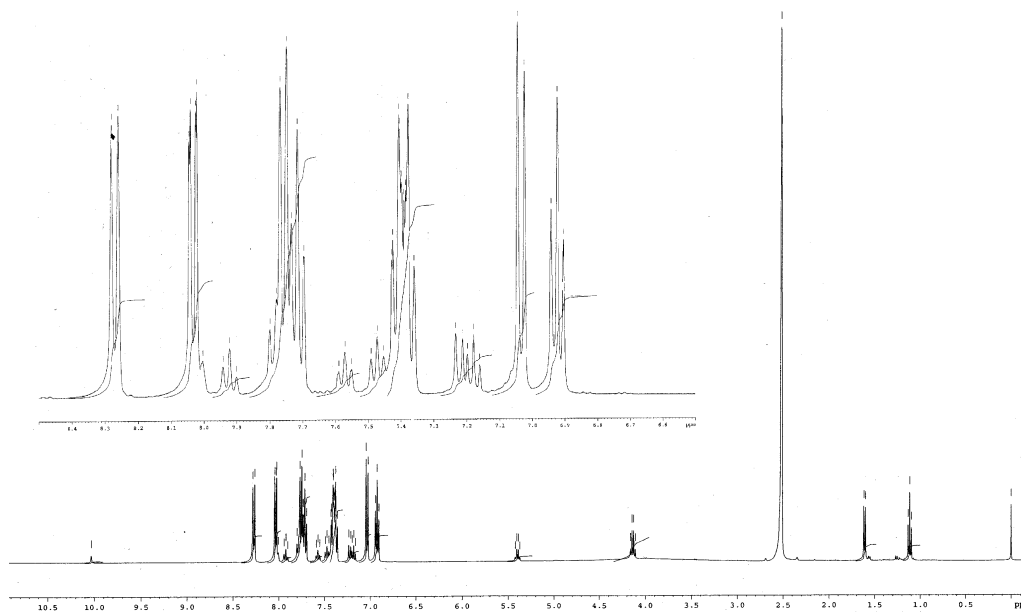
**Fig.II.7.2.** Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al [2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetatului de etil (**7**)**Fig.II.7.3.** Spectrul de masă  $(+)\text{MS}^1$  al [2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetatului de etil (**7**)

**Fig.II.7.4.** Spectrul de masă (+)MS<sup>n</sup> al [2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetatului de etil (**7**)

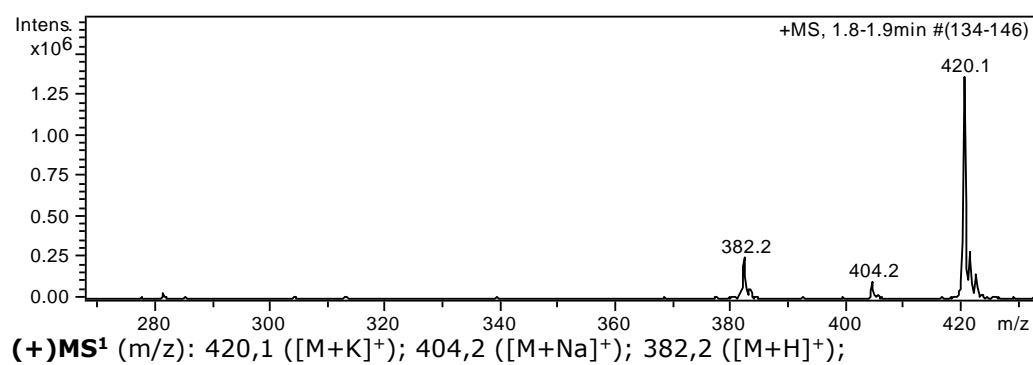
(+)MS<sup>n</sup> (m/z): 368,0; 238,9; 224,9; 206,9; 178,9; 150,9; 121,0;

**Fig.II.7.5.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul [2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetatului de etil (**7**)

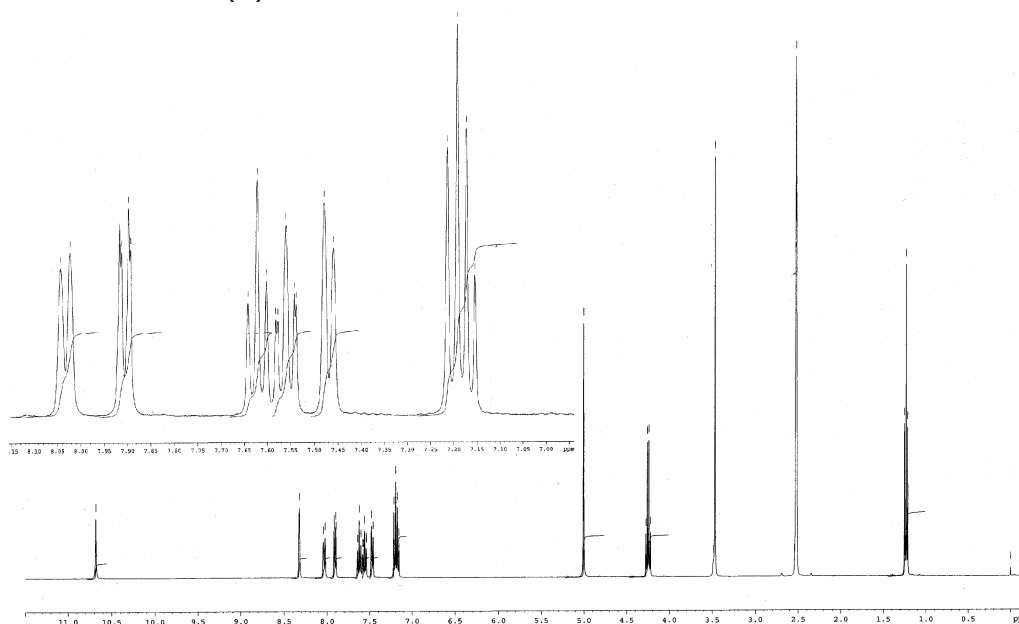
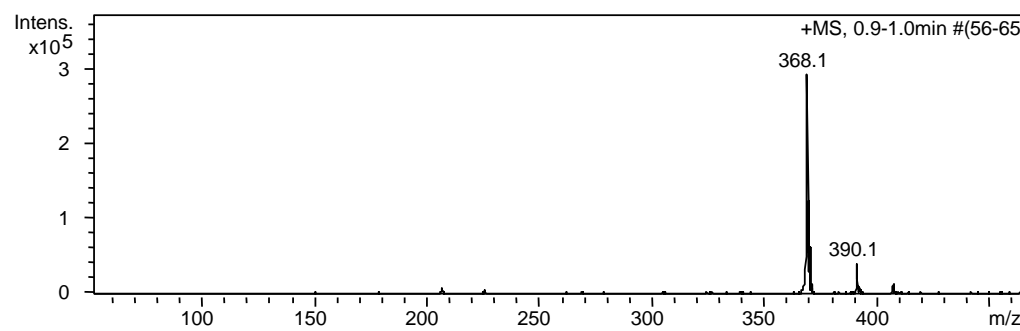
**Fig.II.8.1.** Spectrul  $^1\text{H-RMN}$  al 2-[2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-propionatului de etil (**8**)



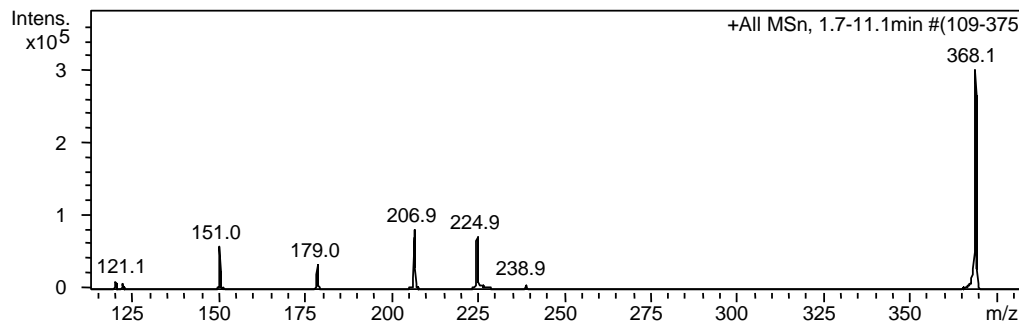
**Fig.II.8.2.** Spectrul de masă  $(+)\text{MS}^1$  al 2-[2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-propionatului de etil (**8**)



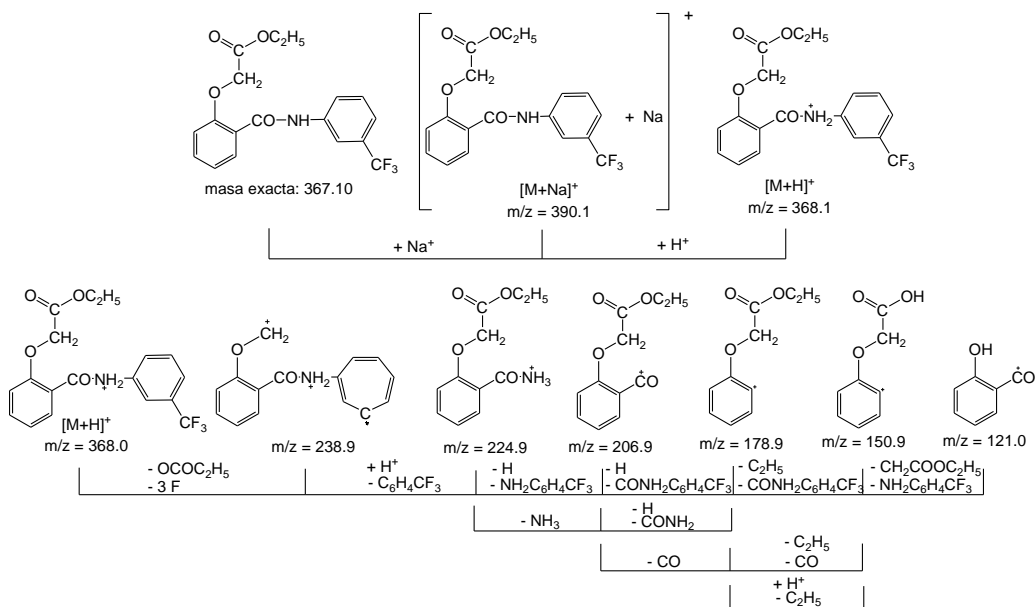


**Fig.II.9.1.** Spectrul  $^1\text{H-RMN}$  al [2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetatului de etil (**9**)**Fig.II.9.2.** Spectrul de masă (+)MS<sup>1</sup> al [2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetatului de etil (**9**)

(+)MS<sup>1</sup> (m/z): 390,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); 368,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**Fig.II.9.3.** Spectrul de masă (+)MS<sup>n</sup> al [2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetatului de etil (**9**)

(+)MS<sup>n</sup> (m/z): 368,1; 238,9; 224,9; 206,9; 179,0; 151,0; 121,1;

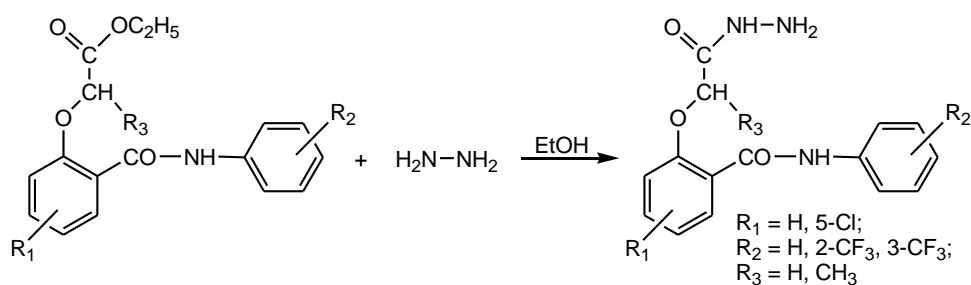
**Fig.II.9.4.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul [2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetatului de etil (**9**)

Datele spectrale confirmă greutatea moleculară și furnizează informații structurale pentru seria de compuși noi, esteri cu structură 2-hidroxibenzamidică, sintetizați.



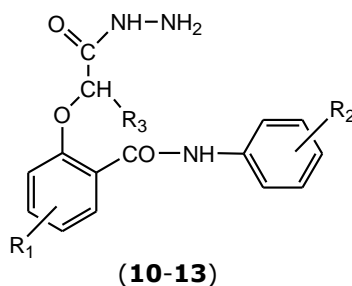
### II.3. OBȚINEREA HIDRAZIDELOR CU STRUCTURĂ *o*-HIDROXIBENZAMIDICĂ

Hidrazildele au fost obținute prin condensarea esterilor etilici ai acizilor (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici (subcapitolul II.2) cu hidrazina [48, 168, 169], conform reacției generale:



Metoda presupune refluxarea esterilor etilici ai acizilor (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici cu hidrazina în etanol, în raport molar 1:1, timp de 3 ore. Hidrazildele au cristalizat după răcire și au fost recristalizate din etanol.

Astfel, au fost obținute 4 hidrazilde (**10-13**), compuși noi, nemenționați în literatura de specialitate, cu structura generală prezentată în schema II.3.1 a căror denumire și caracteristici sunt prezentate în tabelul II.3.1.



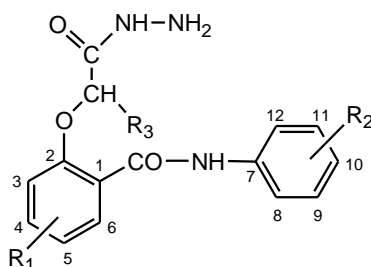
**Schema II.3.1.** Structura generală a hidrazilor sintetizate

**Tabelul II.3.1** Hidrazide sintetizate

Nr. comp.	Denumire	Formula / Masa moleculară	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	η (%)	p.t. (°C)
10	5-cloro-2-hidrazinocarbonil-metoxi- <i>N</i> -fenil-benzamida	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 319,07	5-Cl	H	H	92	194-196
11	5-cloro-2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)- <i>N</i> -fenil-benzamida	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 333,09	5-Cl	H	CH <sub>3</sub>	90	208-210
12	2-hidrazinocarbonil-metoxi- <i>N</i> -(2-trifluorometil-fenil)-benzamida	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 353,10	H	2-CF <sub>3</sub>	H	94	184-186
13	2-hidrazinocarbonil-metoxi- <i>N</i> -(3-trifluorometil-fenil)-benzamida	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 353,10	H	3-CF <sub>3</sub>	H	96	166-168

Hidrazidele obținute au fost caracterizate prin punct de topire (Tabelul II.3.1), spectroscopie IR, spectrometrie de masă, spectroscopie <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN (Tabelul II.3.2).

În schema II.3.2 este reprezentată numerotarea hidrogenilor nucleelor aromatice, adoptată pentru atribuirile în spectrele <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN ale hidrazidelor.

**Schema II.3.2.** Numerotarea nucleelor aromatice

**Tabelul II. 3.2.** Caracteristicile spectrale ale hidrazilor

Nr. comp.	Date spectrale
<b>0</b>	<b>1</b>
<b>10</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3303m,l (<math>\nu\text{NH}</math> asociat amidă secundară, <math>\nu\text{NH}+\nu\text{NH}_2</math> hidrazidă); 3051s,l ("3050", <math>\nu\text{CH}</math>); 1705m (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> hidrazidă); 1654i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1639i (<math>\sigma\text{NH}_2</math> hidrazidă); 1595i (Sk "1600"); 1541i (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară, <math>\nu\text{CN}</math> hidrazidă); 1488m, 1444m (Sk "1500"); 1272m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1234m (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1076s (<math>\nu^{\text{s}}\text{COC}</math> aromatic); 985m, 914s (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 815s, 752m, 717m, 688m (Sk "700", nucleu aromatic monosubstituit, 1, 2, 4-trisubstituit); 542m (<math>\nu\text{C-Cl}</math>);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 4,79 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 5,20 (s, 2H, <math>\text{NH-NH}_2</math>); 7,11 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,18 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,37 (t, 2H, <math>\text{H}_9, \text{H}_{11}</math>); 7,57 (dsc, 1H, <math>\text{H}_4</math>); 7,75 (d, 1H, <math>\text{H}_8</math>); 7,80 (d, 1H, <math>\text{H}_{12}</math>); 7,86 (d, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 8,96, 9,49 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-NH}_2</math>); 10,72, 11,20 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-Ar}</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 67,23 (<math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 116,14 (<math>\text{C}_3</math>); 120,06 (<math>\text{C}_8, \text{C}_{12}</math>); 124,20 (<math>\text{C}_1</math>); 125,89 (<math>\text{C}_{10}</math>); 126,31 (<math>\text{C}_5</math>); 129,03 (<math>\text{C}_9, \text{C}_{11}</math>); 130,01 (<math>\text{C}_6</math>); 132,29 (<math>\text{C}_4</math>); 138,75 (<math>\text{C}_7</math>); 154,23 (<math>\text{C}_2</math>); 162,66 (<math>\text{CONH-Ar}</math>); 167,21 (<math>\text{CONHNH}_2</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 358,0 (<math>[\text{M}+\text{K}]^+</math>); 342,1 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 320,0 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 320,0; 247,9; 226,8; 198,8; 154,8;</p>
<b>11</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3355m (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 3300m (<math>\nu\text{NH}+\nu\text{NH}_2</math> hidrazidă); 1660i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> hidrazidă, <math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1598m (Sk "1600"); 1548m (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară, <math>\nu\text{CN}</math> hidrazidă); 1494m, 1473m, 1446m (Sk "1500"); 1398s (<math>\sigma\text{CH}_3</math> alifatic); 1323m (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 1267m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1228i (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1110s, 1076s, 1041s (<math>\nu^{\text{s}}\text{COC}</math> aromatic); 970s (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 893s, 808s, 750s, 677s (Sk "700", nucleu aromatic monosubstituit, 1, 2, 4-trisubstituit); 650s (<math>\nu\text{C-Cl}</math>);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 1,50 (d, 3H, <math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 4,43 (s, 2H, <math>\text{NH-NH}_2</math>); 5,10 (q, 1H, <math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 7,12 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,18 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,37 (t, 2H, <math>\text{H}_9, \text{H}_{11}</math>); 7,57 (dsc, 1H, <math>\text{H}_4</math>); 7,68 (d, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 7,78 (d, 2H, <math>\text{H}_8, \text{H}_{12}</math>); 9,67 (s, 1H, <math>\text{CONH-NH}_2</math>); 10,84 (s, 1H, <math>\text{CONH-Ar}</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 19,01 (<math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 73,88 (<math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 116,88 (<math>\text{C}_3</math>); 119,33 (<math>\text{C}_8, \text{C}_{12}</math>); 123,72 (<math>\text{C}_1</math>); 125,85 (<math>\text{C}_{10}</math>); 127,35 (<math>\text{C}_5</math>); 128,86 (<math>\text{C}_9, \text{C}_{11}</math>); 129,81 (<math>\text{C}_6</math>); 131,80 (<math>\text{C}_4</math>); 138,85 (<math>\text{C}_7</math>); 153,15 (<math>\text{C}_2</math>); 162,57 (<math>\text{CONH-Ar}</math>); 170,29 (<math>\text{CONHNH}_2</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 356,1 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 334,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 334,0; 247,9;</p>

**Tabelul II. 3.2.** (continuare)

<b>0</b>	<b>1</b>
<b>12</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3340m (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 3288m (<math>\nu\text{NH}+\nu\text{NH}_2</math> hidrazidă); 3051s (<math>\nu\text{CH}</math> aromatic); 1662i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> hidrazidă, <math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1600m (Sk "1600"); 1558m (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară, <math>\nu\text{CN}</math> hidrazidă); 1494m, 1450s (Sk "1500"); 1340i (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 1288s (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1230i (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1164m (<math>\nu\text{CF}</math>); 1093s (<math>\nu^{\text{s}}\text{COC}</math> aromatic); 1072s, 1053s (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 752s, 700s (Sk "700", nucleu aromatic 1, 2-disubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 4,44 (s, 2H, <math>\text{NH-NH}_2</math>); 4,81 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 7,16 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,26 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,45 (t, 1H, <math>\text{H}_5</math>); 7,55 (tsc, 1H, <math>\text{H}_{11}</math>); 7,60 (t, 1H, <math>\text{H}_4</math>); 7,82 (dsc, 1H, <math>\text{H}_9</math>); 8,00 (dsc, 1H, <math>\text{H}_{12}</math>); 8,40 (d, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 9,08, 9,51 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-NH}_2</math>); 11,03, 11,59 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-Ar}</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 66,75 (<math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 113,84 (<math>\text{CF}_3</math>); 115,70 (<math>\text{C}_3</math>); 119,86 (<math>\text{C}_1</math>); 121,80 (<math>\text{C}_{12}</math>); 123,32 (<math>\text{C}_5</math>); 124,02 (<math>\text{C}_8</math>); 125,46 (<math>\text{C}_{10}</math>); 129,64 (<math>\text{C}_9</math>); 129,92 (<math>\text{C}_6</math>); 130,66 (<math>\text{C}_{11}</math>); 132,90 (<math>\text{C}_4</math>); 139,78 (<math>\text{C}_7</math>); 155,23 (<math>\text{C}_2</math>); 164,33 (<math>\text{CONH-Ar}</math>); 167,13 (<math>\text{CONHNH}_2</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 354,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 354,1; 282,0; 224,9; 210,9 192,9; 165,0; 121,1;</p>
<b>13</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3340m,l (<math>\nu\text{NH}</math> asociat amidă secundară); 3288m,l (<math>\nu\text{NH}+\nu\text{NH}_2</math> hidrazidă); 3058s,l (<math>\nu\text{CH}</math> aromatic); 1662i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> hidrazidă, <math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1600m (Sk "1600"); 1558m (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară, <math>\nu\text{CN}</math> hidrazidă); 1494m, 1448s (Sk "1500"); 1340i (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 1288m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1228m (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1166m (<math>\nu\text{CF}</math>); 1093s (<math>\nu^{\text{s}}\text{COC}</math> aromatic); 1072s, 1053s (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 794s, 750m, 698s (Sk "700", nucleu aromatic 1,2- și 1,3-disubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 4,44 (s, 2H, <math>\text{NH-NH}_2</math>); 4,81 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 7,18 (s-t, 2H, <math>\text{H}_3, \text{H}_5</math>); 7,47 (d, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,56 (tsc, 1H, <math>\text{H}_{11}</math>); 7,62 (t, 1H, <math>\text{H}_4</math>); 7,90 (dsc, 1H, <math>\text{H}_{12}</math>); 8,03 (d, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 8,32 (s, 1H, <math>\text{H}_8</math>); 9,08, 9,51 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-NH}_2</math>); 11,03, 11,59 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-Ar}</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 66,77 (<math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 113,86 (<math>\text{C}_3</math>); 115,72 (<math>\text{C}_8</math>); 119,87 (<math>\text{C}_1</math>); 121,81 (<math>\text{CF}_3</math>); 123,35 (<math>\text{C}_{10}</math>); 124,04 (<math>\text{C}_5</math>); 125,48 (<math>\text{C}_{12}</math>); 129,65 (<math>\text{C}_6</math>); 129,93 (<math>\text{C}_{11}</math>); 130,67 (<math>\text{C}_9</math>); 132,91 (<math>\text{C}_4</math>); 139,81 (<math>\text{C}_7</math>); 155,26 (<math>\text{C}_2</math>); 164,35 (<math>\text{CONH-Ar}</math>); 167,14 (<math>\text{CONHNH}_2</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 354,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 354,1; 282,0; 210,9 192,9; 165,0; 121,1;</p>

În spectrele IR ale hidrazilor au fost identificate următoarele benzi caracteristice, în domeniile: 3300-3360  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{NH}$  liber sau asociat), benzi de intensitate medie, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională NH liber sau asociat din amida secundară, 3280-3310  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{NH}+\nu\text{NH}_2$ ), benzi largi, de intensitate medie, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională NH și  $\text{NH}_2$  din hidrazidă, 1660-1710  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ), benzi intense, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională  $\text{C}=\text{O}$  din hidrazidă, 1650-1660  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ), benzi medii sau intense, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională  $\text{C}=\text{O}$  din amidă, 1540-1560  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}$ ), benzi medii sau intense, corespunzătoare vibrației de deformare pentru gruparea

funcțională NH și vibrației de valență pentru gruparea funcțională CN din amidă și din hidrazidă, 1260-1290  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma_{\text{CN}} + \nu_{\text{NH}}$ ), benzi de intensitate medie, corespunzătoare vibrației de deformare pentru gruparea funcțională CN și vibrației de valență pentru gruparea funcțională NH, 1220-1240  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu^{\text{as}}\text{COC aromatic}$ ), benzi intense, corespunzătoare vibrației de valență asimetrice pentru gruparea funcțională COC din eterul aromatic, 1070-1110  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu^{\text{s}}\text{COC aromatic}$ ), benzi slabe, corespunzătoare vibrației de valență simetrice pentru gruparea funcțională COC din eterul aromatic, precum și benzile caracteristice vibrației de schelet a nucleelor aromatice.

Comparând spectrele IR ale hidrazidelor cu cele ale esterilor, se constată dispariția benzilor corespunzătoare vibrației de valență  $\nu_{\text{C=O}}$  a grupării carbonil esterice din domeniul 1720-1760  $\text{cm}^{-1}$ , și apariția benzilor corespunzătoare vibrației de valență  $\nu_{\text{NH}} + \nu_{\text{NH}_2}$  a grupărilor NH și  $\text{NH}_2$  hidrazidice, în domeniul 3280-3310  $\text{cm}^{-1}$ .

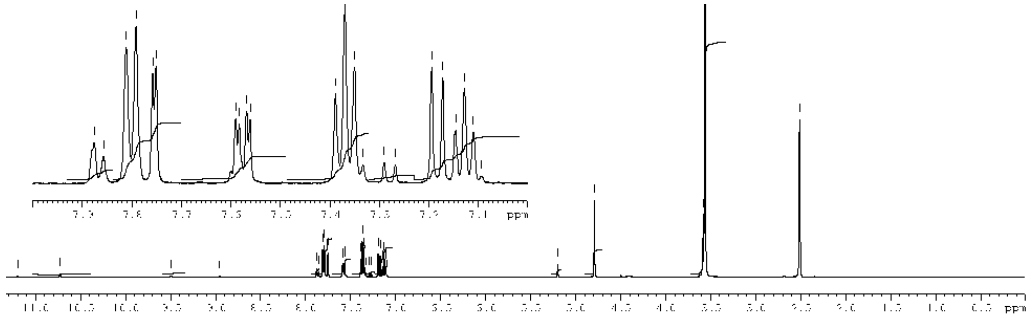
În spectrele  $^1\text{H-RMN}$  ale hidrazidelor se constată prezența semnalelor caracteristice protonilor grupării  $\text{NH}_2$  din hidrazidă în intervalul 4,4-5,2 ppm. În domeniul 8,9-9,7 ppm sunt prezente semnalele caracteristice hidrogenilor grupării CO-NH hidrazidice, iar la valori mai joase ale câmpului, 10,7-11,6 ppm apar semnalele protonilor grupării CO-NH amidice. În cazul grupărilor CO-NH hidrazidice și amidice, datorită faptului că rotația în jurul legăturii CO-N este de regulă lentă, este permisă observarea de semnale distincte pentru ambii conformeri posibili: cis și trans.

Comparând spectrele  $^1\text{H-RMN}$  ale hidrazidelor cu cele ale esterilor, se constată dispariția semnalelor caracteristice hidrogenilor grupării etil din ester din domeniul 1-4,3 ppm, precum și apariția semnalelor caracteristice protonilor grupării  $\text{NH}_2$  din hidrazidă în intervalul 4,4-5,2 ppm, respectiv a semnalelor caracteristice hidrogenilor grupării CO-NH hidrazidice, în domeniul 8,9-9,7 ppm.

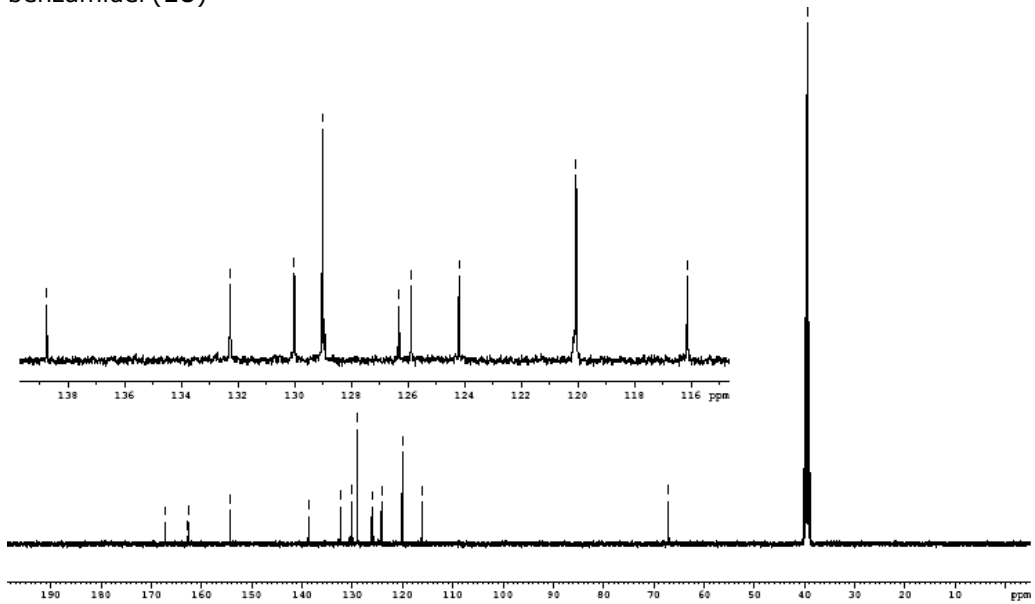
În spectrele  $^{13}\text{C-RMN}$  ale hidrazidelor se observă prezența semnalelor caracteristice atomilor de carbon ai grupărilor: hidrazidică (CO-NH- $\text{NH}_2$ ), amidică (CO-NH-Ar), eterică (O- $\text{CH}_2$ ), în domeniile 167-171 ppm, 162-165 ppm, 66-74 ppm, iar atomii de carbon ai nucleelor aromatice prezintă semnale în intervalul 113-156 ppm. Se constată de asemenea dispariția semnalelor atomilor de carbon ai grupării etil, din esteri, din domeniul 13-62 ppm.

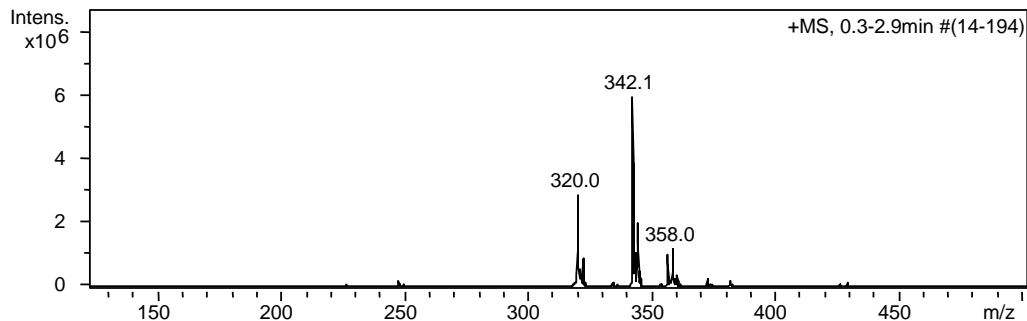
Din analiza spectrelor de masă  $\text{MS}^1$  se constată prezența picurilor corespunzătoare ionilor moleculari protonați, sodiați și/sau potasiați:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $[\text{M}+\text{K}]^+$ . În cazul hidrazidelor ce provin din 5-cloro-2-hidroxi-N-fenilbenzamidă, apar câte două picuri moleculare la valori M, respectiv M+2, în raport 3:1, datorită celor doi izotopi ai clorului. Pentru a evidenția structura compușilor sintetizați, s-a recurs la fragmentarea ionilor precursori, precum și a unora dintre fragmentele acestora ( $\text{MS}^n$ ).

**Fig.II.10.1.** Spectrul  $^1\text{H-RMN}$  al 5-cloro-2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-fenilbenzamidei (**10**)

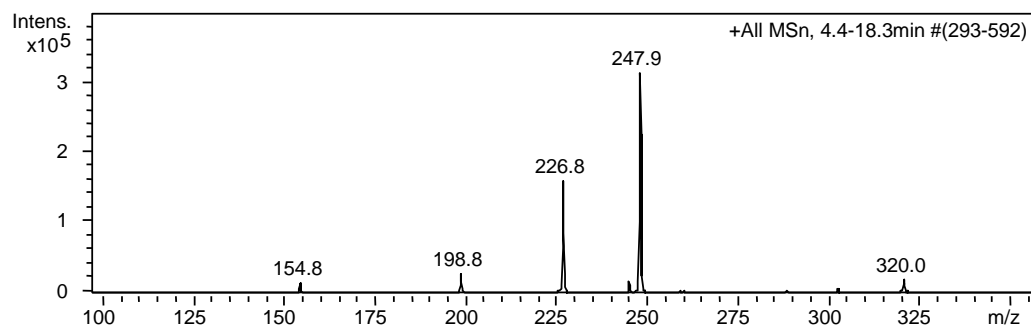


**Fig.II.10.2.** Spectrul  $^{13}\text{C-RMN}$  al 5-cloro-2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-fenilbenzamidei (**10**)

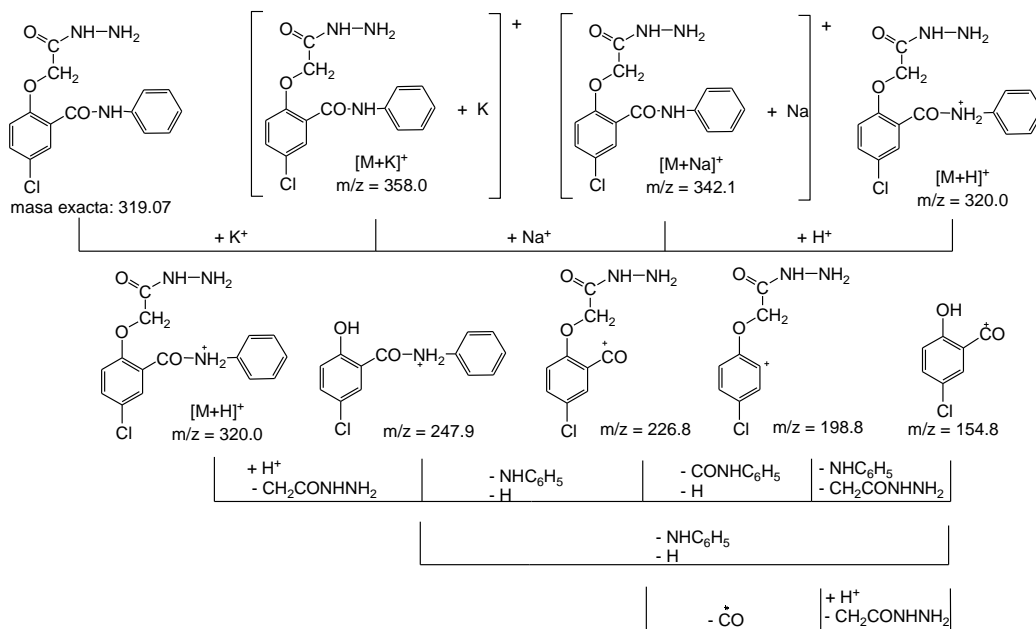
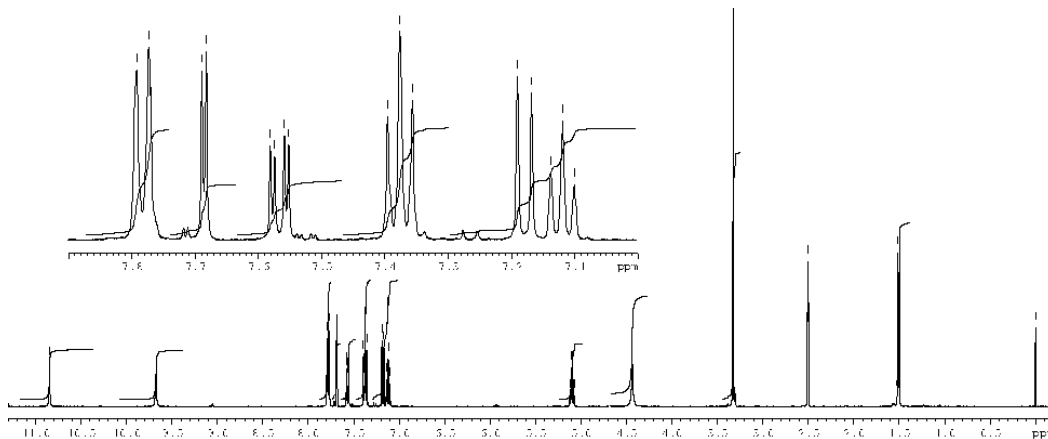


**Fig.II.10.3.** Spectrul de masă (+)MS<sup>1</sup> al 5-cloro-2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-fenilbenzamidei (**10**)

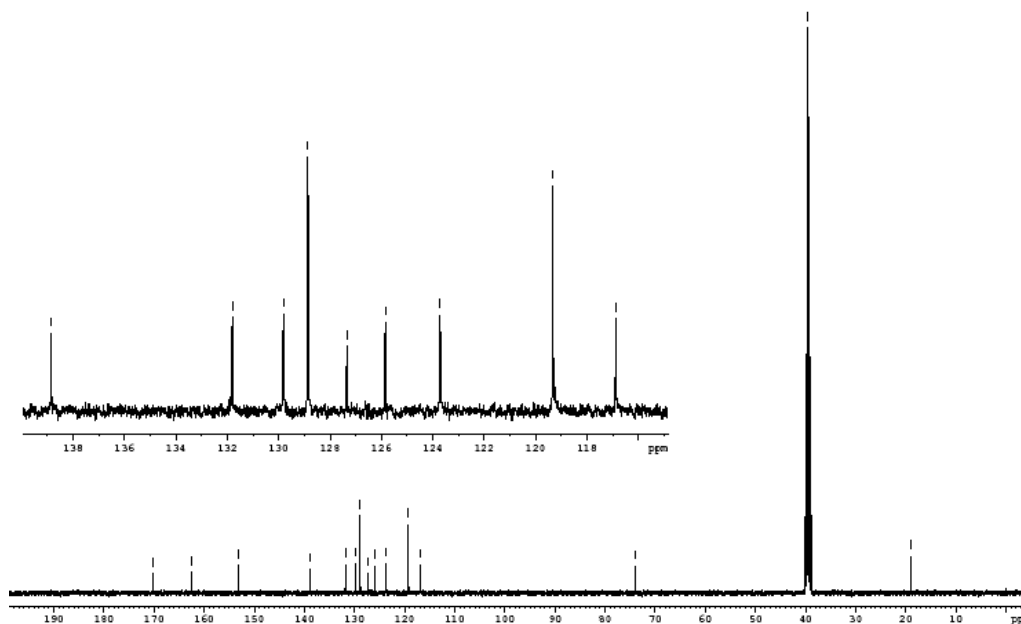
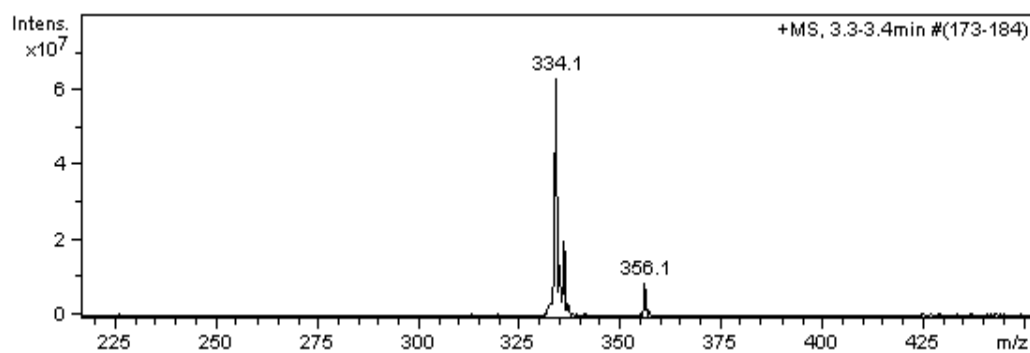
(+)MS<sup>1</sup> (m/z): 358,0 ([M+K]<sup>+</sup>); 342,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); 320,0 ([M+H]<sup>+</sup>);

**Fig.II.10.4.** Spectrul de masă (+)MS<sup>n</sup> al 5-cloro-2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-fenilbenzamidei (**10**)

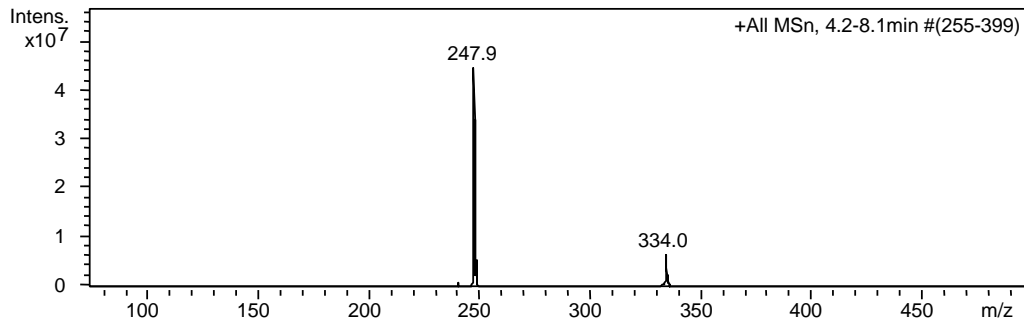
(+)MS<sup>n</sup> (m/z): 320,0; 247,9; 226,8; 198,8; 154,8;

**Fig.II.10.5.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 5-cloro-2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-fenil-benzamidei (**10**)**Fig.II.11.1.** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al 5-cloro-2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**11**)

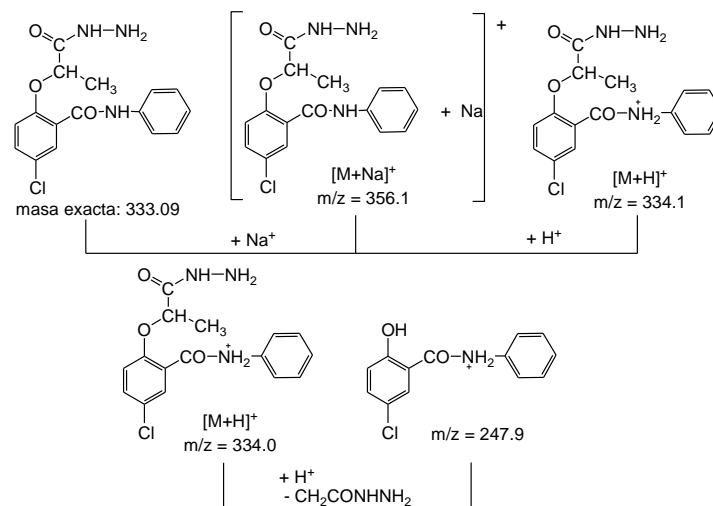


**Fig.II.11.2.** Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al 5-cloro-2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**11**)**Fig.II.11.3.** Spectrul de masă (+)MS<sup>1</sup> al 5-cloro-2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**11**)

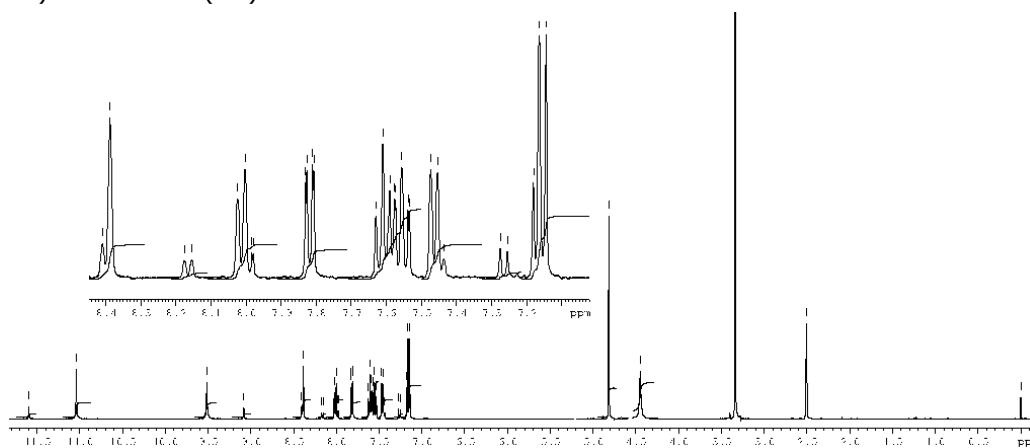
(+)MS<sup>1</sup> (m/z): 356,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); 334,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**Fig.II.11.4.** Spectrul de masă **(+)MS<sup>n</sup>** al 5-cloro-2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**11**)

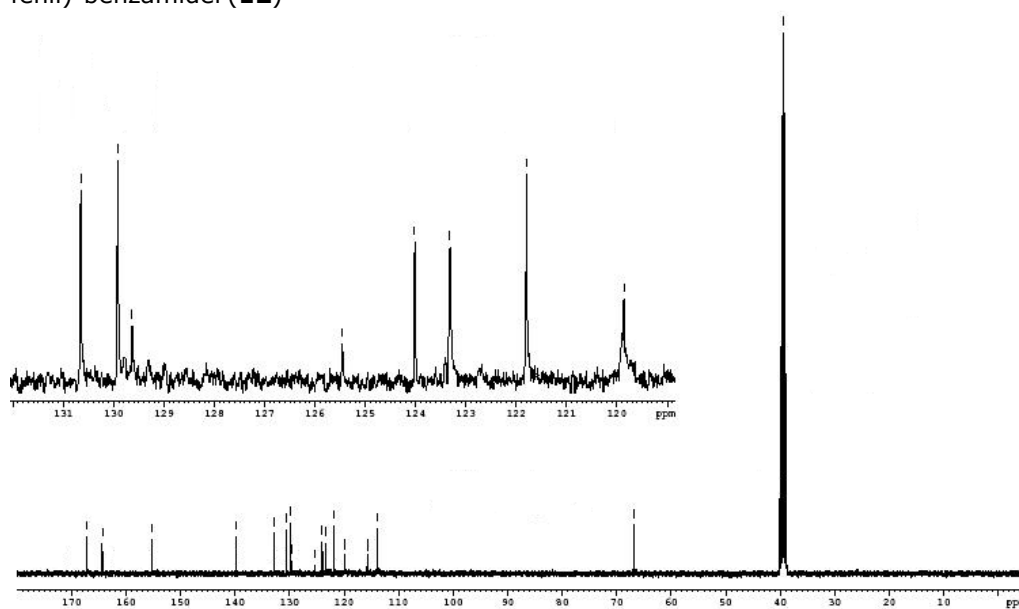
**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 334,0; 247,9;

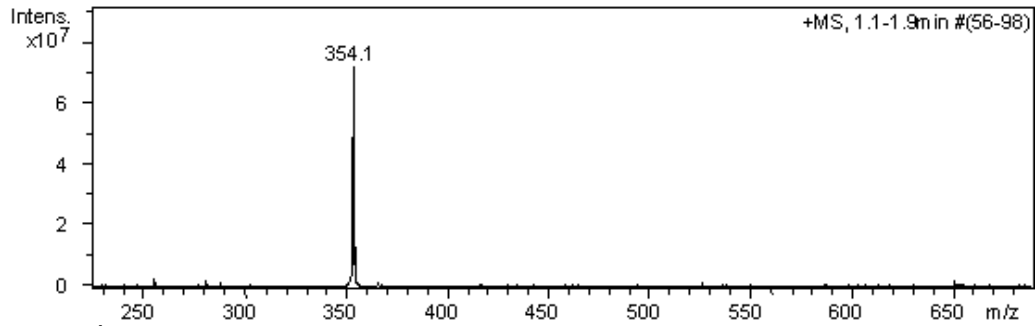
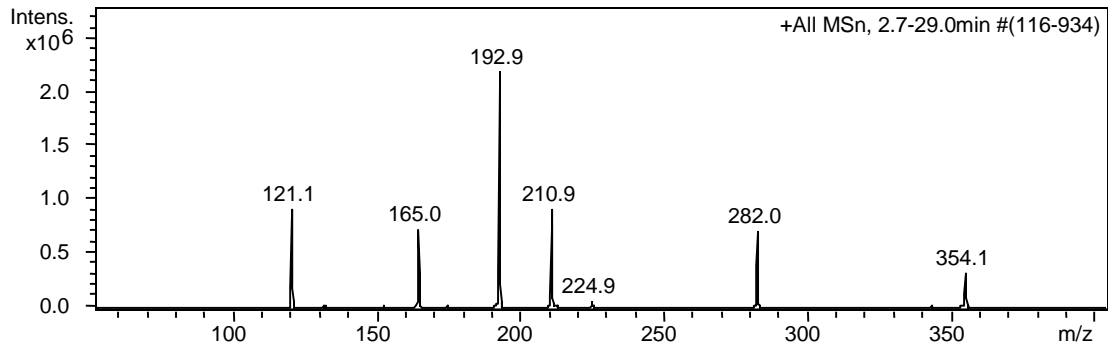
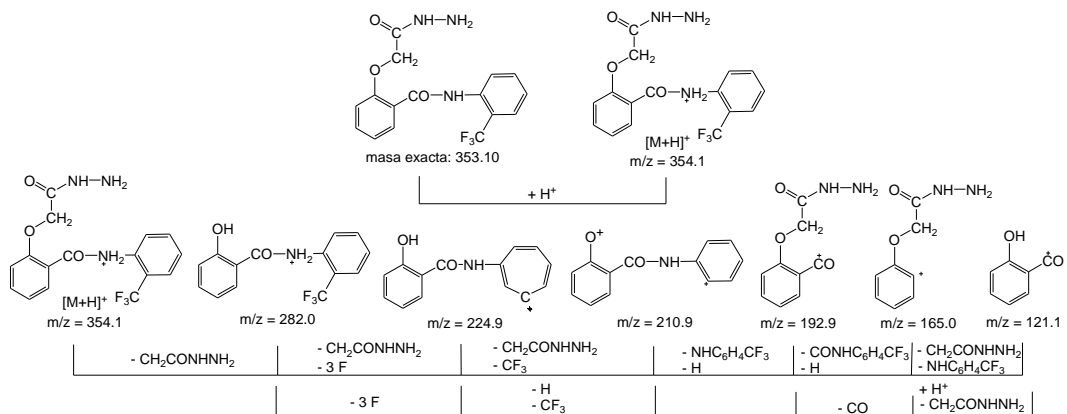
**Fig.II.11.5.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 5-cloro-2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**11**)

**Fig.II.12.1.** Spectrul  $^1\text{H-RMN}$  al 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**12**)

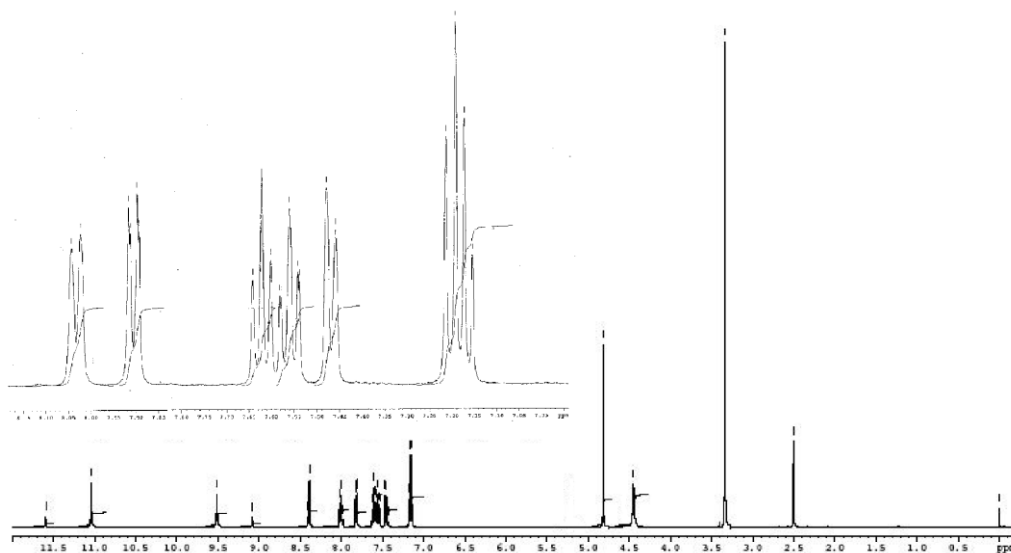


**Fig.II.12.2.** Spectrul  $^{13}\text{C-RMN}$  al 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**12**)

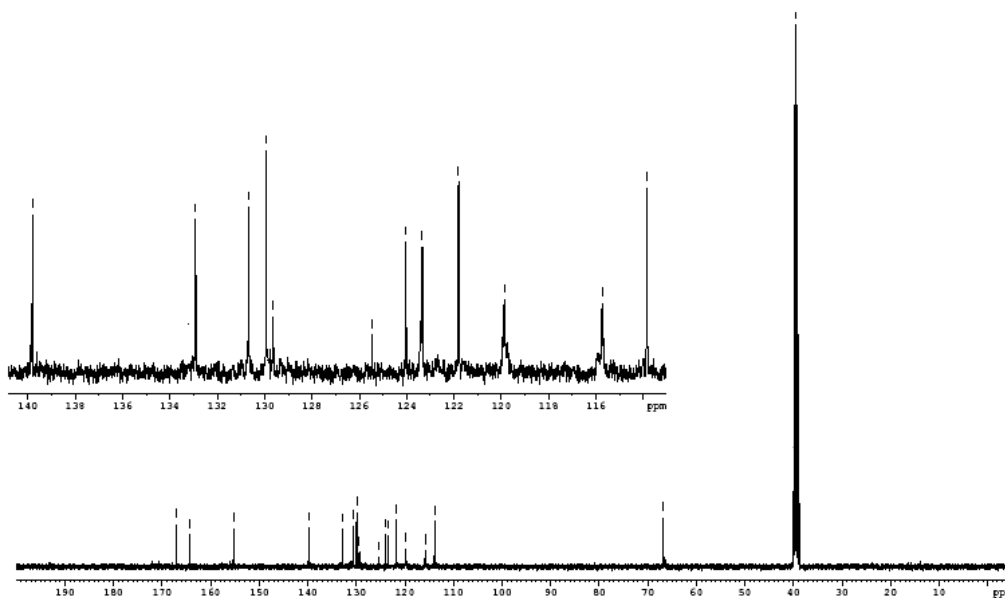


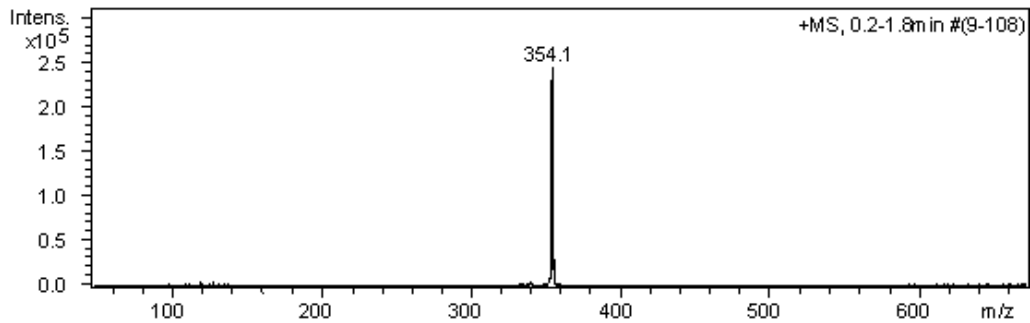
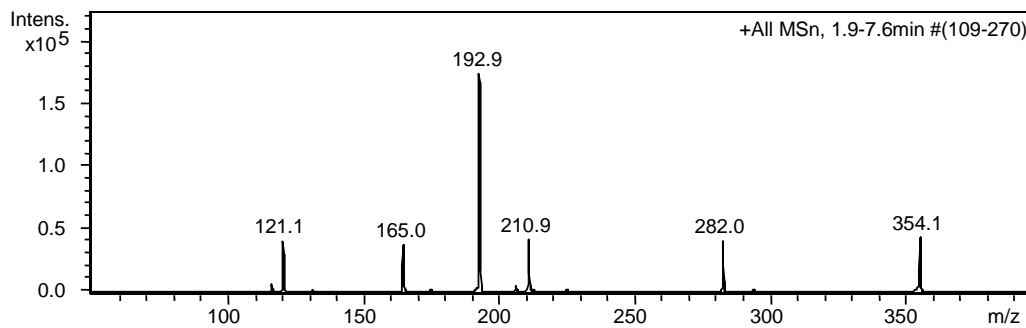
**Fig.II.12.3.** Spectrul de masă **(+)MS<sup>1</sup>** al 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**12**)**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 354,1 ([M+H]<sup>+</sup>);**Fig.II.12.4.** Spectrul de masă **(+)MS<sup>n</sup>** al 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**12**)**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 354,1; 282,0; 224,9; 210,9 192,9; 165,0; 121,1;**Fig.II.12.5.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**12**)

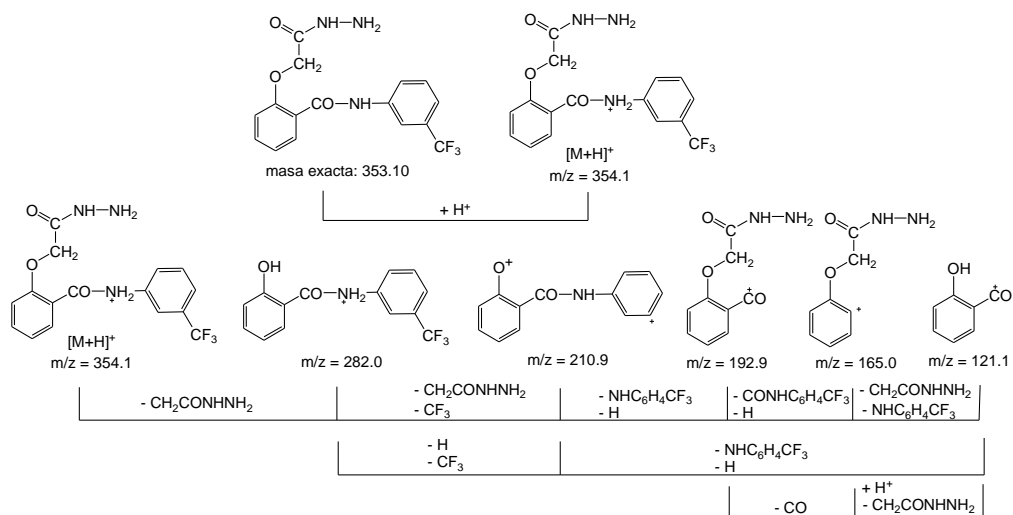
**Fig.II.13.1.** Spectrul  $^1\text{H-RMN}$  al 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(3-trifluorometilfenil)-benzamidei (**13**)



**Fig.II.13.2.** Spectrul  $^{13}\text{C-RMN}$  al 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(3-trifluorometilfenil)-benzamidei (**13**)



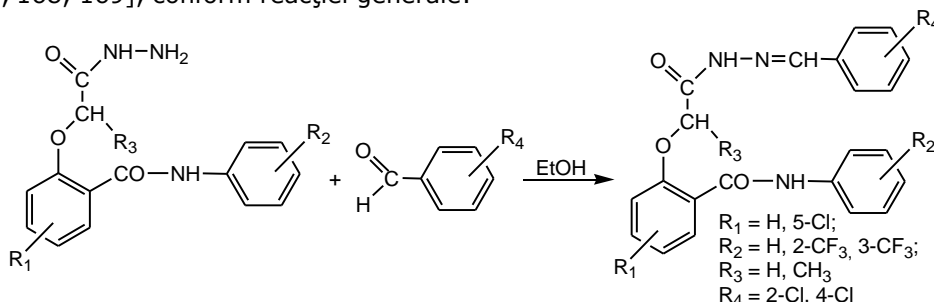
**Fig.II.13.3.** Spectrul de masă **(+)MS<sup>1</sup>** al 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**13**)**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 354,1 ([M+H]<sup>+</sup>);**Fig.II.13.4.** Spectrul de masă **(+)MS<sup>n</sup>** al 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**13**)**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 354,1; 282,0; 210,9 192,9; 165,0; 121,1;

**Fig.II.13.5.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**13**)


Datele spectrale confirmă greutatea moleculară și furnizează informații structurale pentru seria de compuși noi, hidrazilor cu structură *o*-hidroxibenzamidică sintetizate.

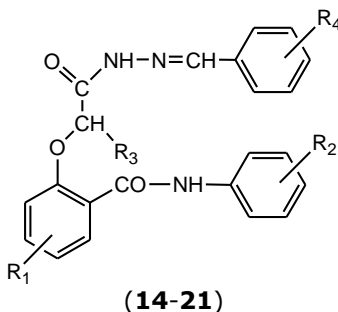
## II.4. OBȚINEREA HIDRAZONELOR CU STRUCTURĂ *o*-HIDROXIBENZAMIDICĂ

Hidrazonele au fost obținute prin condensarea hidrazilor cu benzaldehide [48, 168, 169], conform reacției generale:



Metoda de obținere constă în refluxarea hidrazilor cu benzaldehide în etanol, sub agitare timp de 5 ore. S-a lucrat cu un raport molar hidrazidă:benzaldehydă de 1:1. Hidrazonele au cristalizat prin răcire și au fost recristalizate din dimetilformamidă.

Utilizând această metodă au fost obținute 8 hidrazone (**14-21**), compuși noi, nemenționați în literatura de specialitate, cu structura generală prezentată în schema II.4.1, a căror denumire și caracteristici sunt prezentate în tabelul II.4.1.



**Schema II.4.1.** Structura generală a hidrazonelor sintetizate

**Tabelul II.4.1.** Hidrazone sintetizate

Nr.	Denumire	Formula / Masa moleculară	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	η (%)	p.t. (°C)
0	1	2	3	4	5	6	7	8
14	5-cloro-2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil-metoxi)- <i>N</i> -fenil-benzamida	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 441,06	5-Cl	H	H	4-Cl	83	205-208

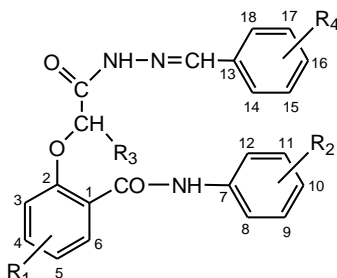


**Tabelul II.4.1.** (continuare)

<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>15</b>	5-cloro-2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil-metoxi)- <i>N</i> -fenil-benzamida	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 441,06	5-Cl	H	H	2-Cl	90	222-223
<b>16</b>	5-cloro-2-[1-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]- <i>N</i> -fenil-benzamida	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 455,08	5-Cl	H	CH <sub>3</sub>	4-Cl	81	197-198
<b>17</b>	5-cloro-2-[1-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]- <i>N</i> -fenil-benzamida	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 455,08	5-Cl	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl	82	187-189
<b>18</b>	2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil metoxi)- <i>N</i> -(2-trifluorometil-fenil)-benzamida	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 475,09	H	2-CF <sub>3</sub>	H	4-Cl	85	227-229
<b>19</b>	2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil metoxi)- <i>N</i> -(2-trifluorometil-fenil)-benzamida	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 475,09	H	2-CF <sub>3</sub>	H	2-Cl	87	192-193
<b>20</b>	2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil metoxi)- <i>N</i> -(3-trifluorometil-fenil)-benzamida	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 475,09	H	3-CF <sub>3</sub>	H	4-Cl	84	229-230
<b>21</b>	2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil metoxi)- <i>N</i> -(3-trifluorometil-fenil)-benzamida	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 475,09	H	3-CF <sub>3</sub>	H	2-Cl	86	188-191

Hidrazonetele obținute au fost caracterizate prin punct de topire (Tabelul II.4.1), spectroscopie IR, spectrometrie de masă, spectroscopie <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN (Tabelul II.4.2).

În schema II.4.2 este reprezentată numerotarea hidrogenilor nucleelor aromatice, necesară pentru atribuirile în spectrele <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN ale hidrazonelor.



**Schema II.4.2.** Numerotarea nucleelor aromatice

**Tabel II.4.3** Caracteristicile spectrale ale hidrazonelor sintetizate

Nr. comp.	Date spectrale
<b>0</b>	<b>1</b>
<b>14</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3309m (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 3240m,l (<math>\nu\text{NH}</math> asociat hidrazidă); 1701i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> hidrazidă); 1651i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă, <math>\nu\text{C}=\text{N}</math> hidrazonă); 1596i (Sk "1600"); 1541i (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară, <math>\nu\text{CN}</math> hidrazidă); 1481i, 1444i (Sk "1500"); 1263m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1230m (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1087m (<math>\nu^{\text{s}}\text{COC}</math> aromatic); 806s, 758m, 731s, 692s (Sk "700", nucleu aromatic monosubstituit, 1,4-disubstituit, 1, 2, 4-trisubstituit); 542m (<math>\nu\text{C}-\text{Cl}</math>); 511s, 459s (Sk "500", nucleu aromatic monosubstituit, 1,4-disubstituit, 1, 2, 4-trisubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 4,97 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 7,12 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,24 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,38 (t, 2H, <math>\text{H}_9, \text{H}_{11}</math>); 7,52 (d, 1H, <math>\text{H}_4</math>); 7,62 (dsc, 2H, <math>\text{H}_{15}, \text{H}_{17}</math>); 7,81 (d, 2H, <math>\text{H}_8, \text{H}_{12}</math>); 7,93 (d, 2H, <math>\text{H}_{14}, \text{H}_{18}</math>); 8,04 (s, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 8,19 (s, 1H, <math>-\text{N}=\text{CH}-</math>); 10,64 (s, 1H, <math>\text{CONH}-\text{Ar}</math>); 10,96, 11,96 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH}-\text{N}=\text{CH}-</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 66,86 (<math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 116,28 (<math>\text{C}_3</math>); 120,06 (<math>\text{C}_8, \text{C}_{12}</math>); 123,82 (<math>\text{C}_1</math>); 124,33 (<math>\text{C}_{10}</math>); 125,54 (<math>\text{C}_5</math>); 128,68 (<math>\text{C}_9, \text{C}_{11}</math>); 128,79 (<math>\text{C}_{15}, \text{C}_{17}</math>); 128,83 (<math>\text{C}_{14}, \text{C}_{18}</math>); 130,34 (<math>\text{C}_6</math>); 132,50 (<math>\text{C}_{13}</math>); 132,75 (<math>\text{C}_4</math>); 134,64 (<math>\text{C}_{16}</math>); 138,82 (<math>\text{C}_7</math>); 143,66 (<math>-\text{N}=\text{CH}-</math>); 154,52 (<math>\text{C}_2</math>); 161,62 (<math>\text{CONH}-\text{Ar}</math>); 169,45 (<math>\text{CONH}-\text{N}=\text{CH}-</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 464,1 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 442,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 442,0; 348,9; 320,9; 287,9; 259,9; 211,8; 166,9; 137,9;</p>

**Tabel II.4.3** (continuare)

<b>0</b>	<b>1</b>
<b>15</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3336m (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 3224m,l (<math>\nu\text{NH}</math> asociat hidrazidă); 1720i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> hidrazidă); 1703m (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1645i (<math>\nu\text{C}=\text{N}</math> hidrazonă); 1593m (Sk "1600"); 1552i (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară, <math>\nu\text{CN}</math> hidrazidă); 1473m, 1446m (Sk "1500"); 1257i (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1238i (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1062m (<math>\nu^{\text{s}}\text{COC}</math> aromatic); 800m, 752i, 727m, 715m, 688s (Sk "700", nucleu aromatic monosubstituit, 1,2-disubstituit, 1, 2, 4-trisubstituit); 542m (<math>\nu\text{C}-\text{Cl}</math>); 507s, 418s (Sk "500", nucleu aromatic monosubstituit, 1,2-disubstituit, 1, 2, 4-trisubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 4,97 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 7,12 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,35-7,48 (m, 4H, <math>\text{H}_3, \text{H}_9, \text{H}_{11}, \text{H}_{17}</math>); 7,54 (dsc, 1H, <math>\text{H}_4</math>); 7,62 (dsc, 1H, <math>\text{H}_{15}</math>); 7,81-7,93 (m, 3H, <math>\text{H}_{16}, \text{H}_8, \text{H}_{12}</math>); 8,13 (dsc, 1H, <math>\text{H}_{18}</math>); 8,43 (s, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 8,67 (s, 1H, <math>-\text{N}=\text{CH}-</math>); 10,34, 10,64 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-Ar}</math>); 10,92, 12,08 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-N}=\text{CH}-</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 66,87 (<math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 116,30 (<math>\text{C}_3</math>); 120,01 (<math>\text{C}_8, \text{C}_{12}</math>); 123,81 (<math>\text{C}_1</math>); 124,40 (<math>\text{C}_{10}</math>); 125,49 (<math>\text{C}_5</math>); 127,22 (<math>\text{C}_{17}</math>); 127,52 (<math>\text{C}_6</math>); 128,68 (<math>\text{C}_9, \text{C}_{11}</math>); 129,84 (<math>\text{C}_{15}</math>); 130,26 (<math>\text{C}_{18}</math>); 130,96 (<math>\text{C}_{13}</math>); 131,58 (<math>\text{C}_{16}</math>); 132,45 (<math>\text{C}_4</math>); 134,05 (<math>\text{C}_{14}</math>); 138,77 (<math>\text{C}_7</math>); 140,83 (<math>-\text{N}=\text{CH}-</math>); 154,48 (<math>\text{C}_2</math>); 161,62 (<math>\text{CONH-Ar}</math>); 169,56 (<math>\text{CONH-N}=\text{CH}-</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 464,1 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 442,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 442,0; 348,9; 321,0; 287,9; 259,9; 211,8; 166,9; 154,9; 137,9;</p>
<b>16</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3178m,l (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară, <math>\nu\text{NH}</math> hidrazidă); 1652i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> hidrazidă, <math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1622i (<math>\nu\text{C}=\text{N}</math> hidrazonă); 1595i (Sk "1600"); 1560i (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară, <math>\nu\text{CN}</math> hidrazidă); 1498m, 1456i (Sk "1500"); 1315i (<math>\sigma\text{CH}_3</math> alifatic); 1269m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1238i (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1103i, 1062s, 1035m (<math>\nu^{\text{s}}\text{COC}</math> aromatic); 950s (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 898s, 765m, 756m, 677m (Sk "700", nucleu aromatic monosubstituit, 1,4-disubstituit, 1, 2, 4-trisubstituit); 648s (<math>\nu\text{C}-\text{Cl}</math>); 524s (Sk "500", nucleu aromatic monosubstituit, 1,4-disubstituit, 1, 2, 4-trisubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 1,65 (d, 3H, <math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 6,09 (q, 1H, <math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 7,12 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,25 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,33-7,40 (m, 2H, <math>\text{H}_9, \text{H}_{11}</math>); 7,57 (d, 1H, <math>\text{H}_4</math>); 7,60 (d, 2H, <math>\text{H}_{15}, \text{H}_{17}</math>); 7,73 (dsc, 2H, <math>\text{H}_8, \text{H}_{12}</math>); 7,78-7,81 (m, 2H, <math>\text{H}_{14}, \text{H}_{18}</math>); 8,08 (s, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 8,28 (s, 1H, <math>-\text{N}=\text{CH}-</math>); 10,65, 10,89 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-Ar}</math>); 11,97 (s, 1H, <math>\text{CONH-N}=\text{CH}-</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 478,1 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 456,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 456,1; 363,0; 335,0; 274,0; 247,9; 225,9; 180,9; 154,8;</p>

**Tabel II.4.3** (continuare)

<b>0</b>	<b>1</b>
<b>17</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3394m (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 3178m,l (<math>\nu\text{NH}</math> hidrazidă); 3099s ("3050", <math>\nu\text{CH}</math>); 2979s (<math>\nu^{\text{as}}\text{CH}_3</math> alifatic); 1681i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> hidrazidă, <math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă, <math>\nu\text{C}=\text{N}</math> hidrazonă); 1598m (Sk "1600"); 1548m (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară, <math>\nu\text{CN}</math> hidrazidă); 1483s, 1446i (Sk "1500"); 1398m (<math>\sigma\text{CH}_3</math> alifatic); 1269m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1226m (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1093s (<math>\nu^{\text{s}}\text{COC}</math> aromatic); 819s, 750s, 686s (Sk "700", nucleu aromatic monosubstituit, 1,2-disubstituit, 1, 2, 4-trisubstituit); 542s (<math>\nu\text{C}-\text{Cl}</math>); 505s, 462s (Sk "500", nucleu aromatic monosubstituit, 1,2-disubstituit, 1, 2, 4-trisubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 1,65 (dsc, 3H, <math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 6,09 (q, 1H, <math>\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}</math>); 7,13 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,27-7,61 (m, 5H, <math>\text{H}_3, \text{H}_9, \text{H}_{11}, \text{H}_{17}, \text{H}_4</math>); 7,75 (d, 1H, <math>\text{H}_{15}</math>); 7,79 (t, 2H, <math>\text{H}_{16}, \text{H}_8</math>); 7,97 (dsc, 1H, <math>\text{H}_{12}</math>); 8,12 (dsc, 1H, <math>\text{H}_{18}</math>); 8,48 (s, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 8,74 (s, 1H, <math>-\text{N}=\underline{\text{CH}}-</math>); 10,65, 10,83 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-Ar}</math>); 12,05, 12,17 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-N}=\text{CH}-</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 478,2 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 456,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 456,1; 381,0; 363,0; 335,0; 274,0; 247,9; 180,9;</p>
<b>18</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3300m (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 3235m,l (<math>\nu\text{NH}</math> asociat hidrazidă); 1705i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> hidrazidă); 1650i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă, <math>\nu\text{C}=\text{N}</math> hidrazonă); 1594i (Sk "1600"); 1540i (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară, <math>\nu\text{CN}</math> hidrazidă); 1480i, 1442i (Sk "1500"); 1268m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1233m (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1077m (<math>\nu^{\text{s}}\text{COC}</math> aromatic); 816s, 732s, 694s (Sk "700", nucleu aromatic 1,2-disubstituit, 1,4-disubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 5,45 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 7,19 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,39 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,46 (d, 1H, <math>\text{H}_5</math>); 7,53 (d, 2H, <math>\text{H}_9, \text{H}_{12}</math>); 7,61 (t, 2H, <math>\text{H}_4, \text{H}_{11}</math>); 7,82 (d, 2H, <math>\text{H}_{15}, \text{H}_{17}</math>); 8,04 (dsc, 2H, <math>\text{H}_{14}, \text{H}_{18}</math>); 8,22 (dsc, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 8,40 (s, 1H, <math>-\text{N}=\underline{\text{CH}}-</math>); 10,90, 11,28 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-Ar}</math>); 11,84, 12,02 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-N}=\text{CH}-</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 498,2 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 476,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 476,1; 333,0; 315,0; 287,0;</p>
<b>19</b>	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3336m (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 3224m,l (<math>\nu\text{NH}</math> asociat hidrazidă); 3058s ("3050", <math>\nu\text{CH}</math>); 1720i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> hidrazidă, <math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1645i (<math>\nu\text{C}=\text{N}</math> hidrazonă); 1593m (Sk "1600"); 1552m (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară, <math>\nu\text{CN}</math> hidrazidă); 1473m, 1446m (Sk "1500"); 1257m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1238i (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1062m (<math>\nu^{\text{s}}\text{COC}</math> aromatic); 800m, 752i, 727m, 715m, 686s (Sk "700", nucleu aromatic 1,2-disubstituit); 542s, 507s, 410s (Sk "500", nucleu aromatic 1,2-disubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 5,47 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 7,19 (t, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,24 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,37-7,63 (m, 4H, <math>\text{H}_5, \text{H}_{11}, \text{H}_{17}, \text{H}_4</math>); 7,86 (d, 1H, <math>\text{H}_9</math>); 8,04 (dsc, 1H, <math>\text{H}_{15}</math>); 8,12-8,15 (m, 1H, <math>\text{H}_{16}</math>); 8,22 (d, 1H, <math>\text{H}_{12}</math>); 8,38 (d, 1H, <math>\text{H}_{18}</math>); 8,46 (s, 1H, <math>\text{H}_6</math>); 8,66 (s, 1H, <math>-\text{N}=\underline{\text{CH}}-</math>); 10,86, 11,25 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-Ar}</math>); 12,03, 12,13 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-N}=\text{CH}-</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 498,2 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 476,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 476,1; 333,0; 315,0; 287,0; 216,9; 177,9; 121,0;</p>

Tabel II.4.3 (continuare)

20	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3296m (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 3217s,l (<math>\nu\text{NH}</math> asociat hidrazidă); 1705i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> hidrazidă, <math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1645i (<math>\nu\text{C}=\text{N}</math> hidrazonă); 1600s (Sk "1600"); 1550m (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară, <math>\nu\text{CN}</math> hidrazidă); 1487m, 1434m (Sk "1500"); 1340i (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 1272m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1234m (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1180m, 1163m, 1114m (<math>\nu\text{CF}</math>); 1066s (<math>\nu^{\text{s}}\text{COC}</math> aromatic); 867s, 755m, 736s, 698s, 677s, 628s (Sk "700", nucleu aromatic 1,2-, 1,3-, 1,4-disubstituit); 513s, 457s (Sk "500", nucleu aromatic 1,2-, 1,3-, 1,4-disubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 4,97 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 7,20 (t, 1H, <math>\text{H}_5</math>); 7,39 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,46 (d, 1H, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,53 (d, 2H, <math>\text{H}_{15}</math>, <math>\text{H}_{17}</math>); 7,61 (t, 2H, <math>\text{H}_{11}</math>, <math>\text{H}_4</math>); 7,82 (d, 2H, <math>\text{H}_{14}</math>, <math>\text{H}_{18}</math>); 8,05 (d, 2H, <math>\text{H}_6</math>, <math>\text{H}_{12}</math>); 8,41 (s, 1H, <math>\text{H}_8</math>); 8,71 (s, 1H, <math>-\text{N}=\text{CH}-</math>); 10,91, 11,29 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-Ar}</math>); 12,03 (s, 1H, <math>\text{CONH-N}=\text{CH}-</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 66,53 (<math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 114,07 (<math>\text{C}_3</math>); 116,12 (<math>\text{C}_8</math>); 119,81 (<math>\text{C}_1</math>); 121,65 (<math>\text{CF}_3</math>); 122,76 (<math>\text{C}_{10}</math>); 123,52 (<math>\text{C}_5</math>); 125,47 (<math>\text{C}_{12}</math>); 128,81 (<math>\text{C}_{15}</math>, <math>\text{C}_{17}</math>); 129,02 (<math>\text{C}_6</math>); 129,81 (<math>\text{C}_{11}</math>); 129,95 (<math>\text{C}_{13}</math>); 131,32 (<math>\text{C}_{14}</math>); 132,67 (<math>\text{C}_{18}</math>); 133,57 (<math>\text{C}_9</math>); 134,58 (<math>\text{C}_4</math>); 139,84 (<math>\text{C}_7</math>); 143,66 (<math>\text{C}_{16}</math>); 146,68 (<math>-\text{N}=\text{CH}-</math>); 155,76 (<math>\text{C}_2</math>); 163,40 (<math>\text{CONH-Ar}</math>); 169,73 (<math>\text{CONHNH}=\text{CH}-</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 498,2 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 476,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 476,1; 333,1; 315,0; 287,0;</p>
21	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3352m (<math>\nu\text{NH}</math> liber amidă secundară); 3083s,l (<math>\nu\text{NH}</math> asociat hidrazidă); 1701i (<math>\nu\text{C}=\text{O}</math> hidrazidă, <math>\nu\text{C}=\text{O}</math> amidă); 1666i (<math>\nu\text{C}=\text{N}</math> hidrazonă); 1600m (Sk "1600"); 1548s (<math>\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}</math> amidă secundară, <math>\nu\text{CN}</math> hidrazidă); 1488m, 1436m (Sk "1500"); 1336m (<math>\sigma\text{CH}</math> aromatic); 1249m (<math>\gamma\text{CN}+\nu\text{NH}</math> amidă secundară); 1228m (<math>\nu^{\text{as}}\text{COC}</math> aromatic); 1164m, 1109m (<math>\nu\text{CF}</math>); 1068s (<math>\nu^{\text{s}}\text{COC}</math> aromatic); 893s, 879m, 802s, 756m, 698s, 678s (Sk "700", nucleu aromatic 1,2-, 1,3-disubstituit); 561s, 516s (Sk "500", nucleu aromatic 1,2-, 1,3-disubstituit);</p> <p><b><math>^1\text{H-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 4,98 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 7,19 (t, 1H, <math>\text{H}_5</math>); 7,22 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,38-7,63 (m, 4H, <math>\text{H}_4</math>, <math>\text{H}_{16}</math>, <math>\text{H}_{17}</math>, <math>\text{H}_{11}</math>); 7,87 (d, 2H, <math>\text{H}_{10}</math>, <math>\text{H}_{15}</math>); 7,98 (d, 1H, <math>\text{H}_{18}</math>); 8,05 (dsc, 2H, <math>\text{H}_6</math>, <math>\text{H}_{12}</math>); 8,46 (s, 1H, <math>\text{H}_8</math>); 8,97 (s, 1H, <math>-\text{N}=\text{CH}-</math>); 10,90, 11,27 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-Ar}</math>); 12,05, 12,14 (2 conformeri: cis, trans) (s, 1H, <math>\text{CONH-N}=\text{CH}-</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-RMN}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 66,55 (<math>\text{OCH}_2\text{CO}</math>); 114,06 (<math>\text{C}_3</math>); 116,14 (<math>\text{C}_8</math>); 119,83 (<math>\text{C}_1</math>); 121,67 (<math>\text{CF}_3</math>); 122,77 (<math>\text{C}_{10}</math>); 123,52 (<math>\text{C}_5</math>); 125,49 (<math>\text{C}_{12}</math>); 127,23 (<math>\text{C}_{17}</math>); 127,54 (<math>\text{C}_6</math>); 129,83 (<math>\text{C}_{11}</math>, <math>\text{C}_{15}</math>); 130,98 (<math>\text{C}_{18}</math>); 131,32 (<math>\text{C}_9</math>); 131,57 (<math>\text{C}_{13}</math>); 133,08 (<math>\text{C}_{16}</math>); 133,57 (<math>\text{C}_4</math>); 134,63 (<math>\text{C}_{14}</math>); 139,83 (<math>\text{C}_{17}</math>); 140,94 (<math>-\text{N}=\text{CH}-</math>); 155,74 (<math>\text{C}_2</math>); 163,41 (<math>\text{CONH-Ar}</math>); 169,82 (<math>\text{CONHNH}=\text{CH}-</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>1</sup></b> (m/z): 498,2 (<math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math>); 476,1 (<math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>);</p> <p><b>(+)MS<sup>n</sup></b> (m/z): 476,1; 333,0; 315,0; 287,0; 216,9; 177,9; 121,0;</p>

În spectrele IR ale hidrazonelor au fost identificate următoarele benzi caracteristice, în domeniile: 3180-3360  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{NH}$  liber sau asociat), benzi de intensitate medie, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională NH liber sau asociat din amida secundară, 3170-3240  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{NH}$ ), benzi largi, de intensitate medie, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională NH din hidrazidă, 1650-1720  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C}=\text{O}$ ), benzi intense, corespunzătoare vibrației

de valență pentru grupările funcționale C=O din hidrazidă și din amidă, 1620-1690  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu\text{C}=\text{N}$ ), benzi intense, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea C=N din hidrazonă, 1540-1560  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma\text{NH}+\nu\text{CN}$ ), benzi medii sau intense, corespunzătoare vibrației de deformare pentru gruparea funcțională NH și vibrației de valență pentru gruparea funcțională CN din amidă și din hidrazidă, 1250-1270  $\text{cm}^{-1}$  ( $\gamma\text{CN} +\nu\text{NH}$ ), benzi de intensitate medie, corespunzătoare vibrației de deformare pentru gruparea funcțională CN și vibrației de valență pentru gruparea funcțională NH, 1220-1240  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu^{\text{as}}\text{COC}$  aromatic) benzi medii sau intense, corespunzătoare vibrației de valență asimetrice pentru gruparea funcțională COC din eterul aromatic, 1030-1090  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu^{\text{s}}\text{COC}$  aromatic) benzi slabe sau medii, corespunzătoare vibrației de valență simetrice pentru gruparea funcțională COC din eterul aromatic, precum și benzile caracteristice vibrației de schelet a nucleelor aromatice.

Comparând spectrele IR ale hidrazonelor cu cele ale hidrazidelor, se constată apariția benzilor corespunzătoare vibrației de valență  $\nu\text{C}=\text{N}$  a grupării C=NH- din hidrazonă, în domeniul 1620-1690  $\text{cm}^{-1}$ .

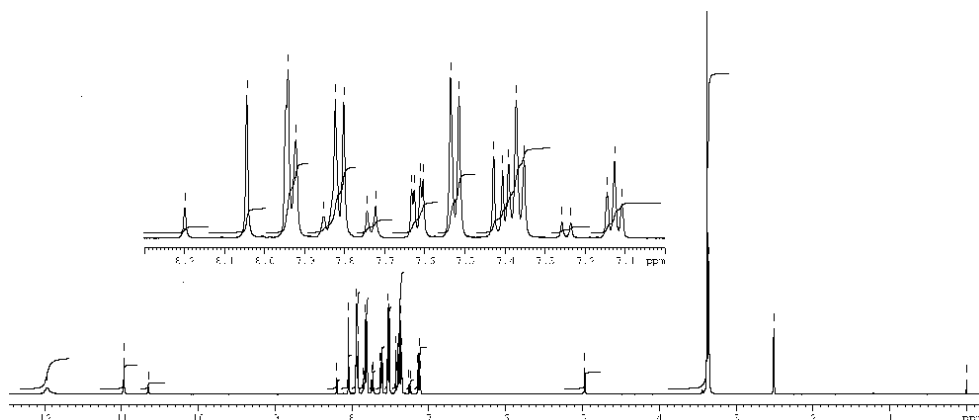
În spectrele  $^1\text{H}$ -RMN ale hidrazonelor se constată prezența semnalelor caracteristice protonilor grupării N=CH în intervalul 8,1-9,0 ppm. În domeniul 10,3-11,3 ppm sunt prezente semnalele caracteristice hidrogenilor grupării CO-NH amidice, iar la valori mai joase ale câmpului, 11,8-12,2 ppm apar semnalele protonilor grupării CO-NH hidrazidice. În cazul grupărilor CO-NH hidrazidice și amidice, datorită faptului că rotația în jurul legăturii CO-N este de regulă lentă, este posibilă, în general, observarea de semnale distincte pentru cei doi conformeri posibili: cis și trans.

Comparând spectrele  $^1\text{H}$ -RMN ale hidrazonelor cu cele ale hidrazidelor, se constată dispariția semnalelor caracteristice hidrogenilor grupării  $\text{NH}_2$  din hidrazidă din domeniul 4,4-5,2 ppm, precum și apariția semnalelor caracteristice protonului grupării N=CH din hidrazonă în intervalul 8,1-9,0 ppm. În cazul hidrazonelor, semnalele caracteristice protonului grupării CO-NH hidrazidice apar la valori  $\delta$  mai mari decât în cazul hidrazidelor. De asemenea se constată prezența semnalelor caracteristice nucleului aromatic provenit de la aldehide ( $\text{H}_{14}$ - $\text{H}_{18}$ ).

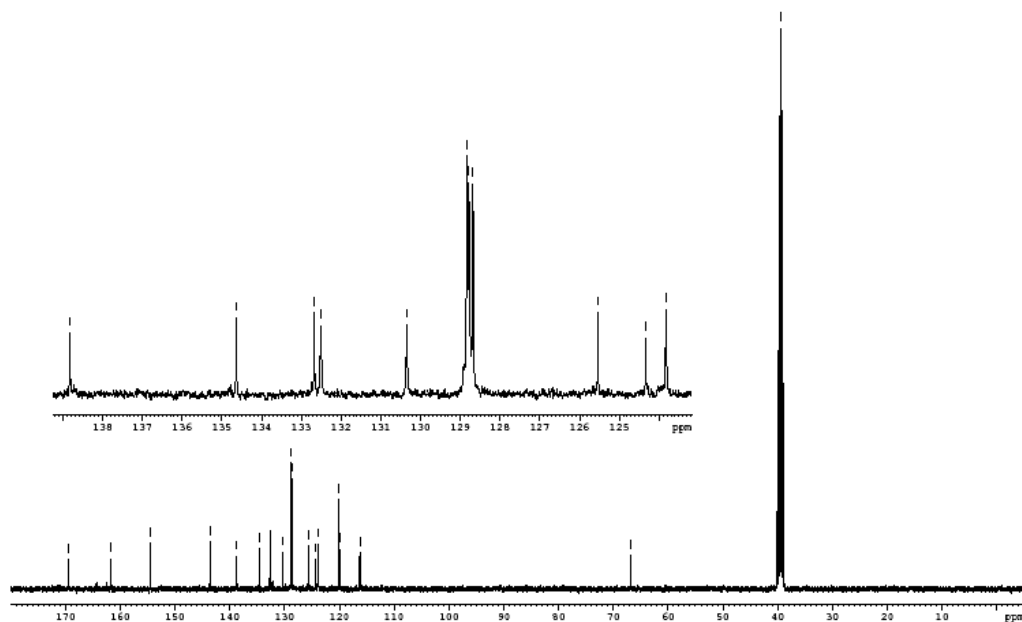
În spectrele  $^{13}\text{C}$ -RMN corespunzătoare hidrazonelor se observă prezența semnalelor caracteristice atomilor de carbon ai grupărilor: CO-NH hidrazidică, CO-NH amidică, O-CH<sub>2</sub> eterică, în intervalele 169-170 ppm, 161-164 ppm, 66-67 ppm, iar atomii de carbon ai nucleelor aromatice prezintă semnale în domeniul 114-156 ppm. Comparativ cu spectrele  $^{13}\text{C}$ -RMN ale hidrazidelor se constată apariția semnalelor caracteristice atomilor de carbon aromatici proveniți de la aldehide ( $\text{C}_{13}$ - $\text{C}_{18}$ ), precum și a semnalelor corespunzătoare carbonilor grupării iminice (N=CH) în domeniul 140-147 ppm.

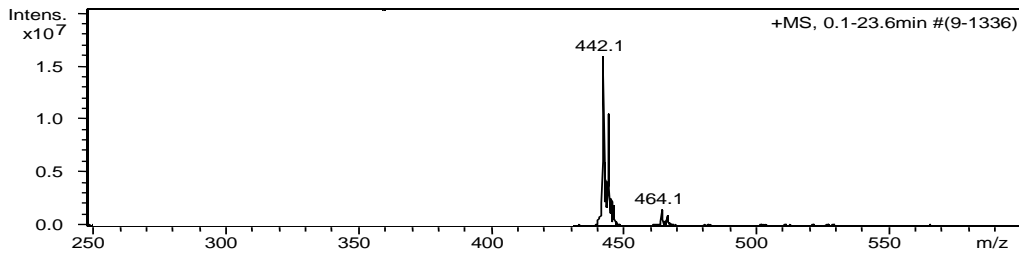
Din analiza spectrelor de masă  $\text{MS}^1$  se constată prezența picurilor corespunzătoare ionilor moleculari protonați și sodiați:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Pentru a evidenția structura compușilor sintetizați, s-a recurs la fragmentarea ionilor precursori, precum și a unora dintre fragmentele acestora ( $\text{MS}^n$ ).

**Fig.II.14.1.** Spectrul  $^1\text{H-RMN}$  al 5-cloro-2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil-metoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**14**)

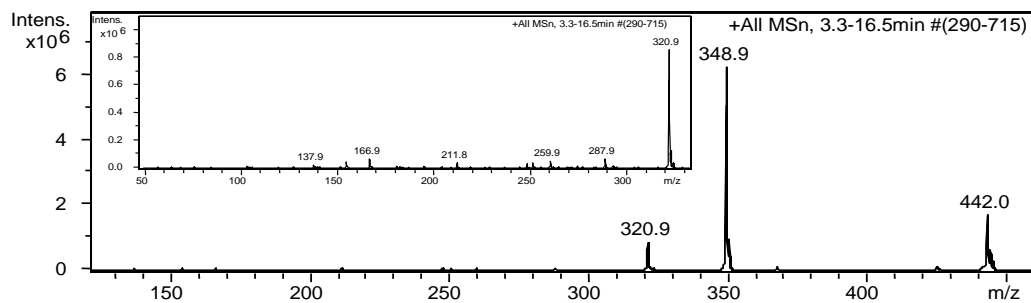


**Fig.II.14.2.** Spectrul  $^{13}\text{C-RMN}$  al 5-cloro-2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**14**)



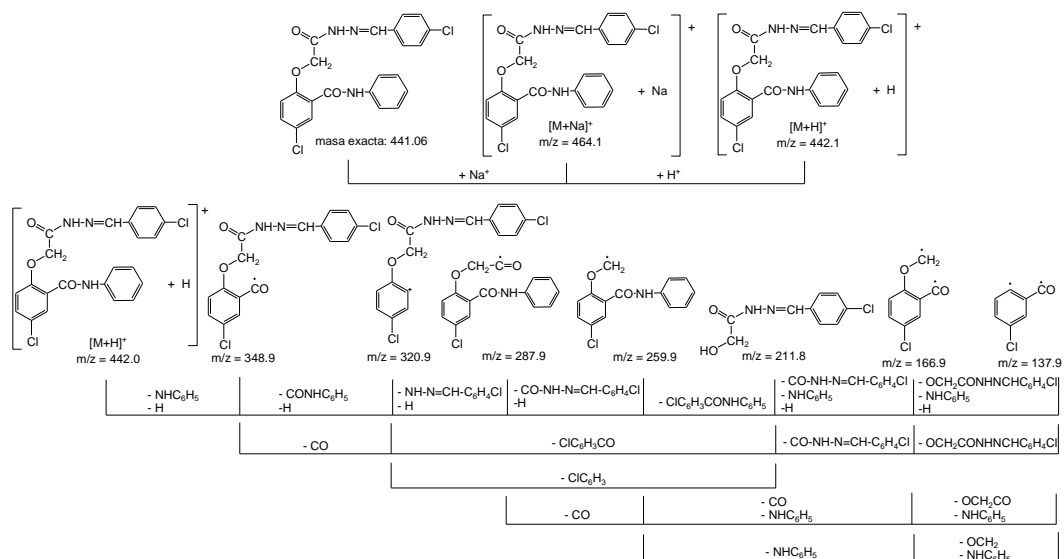
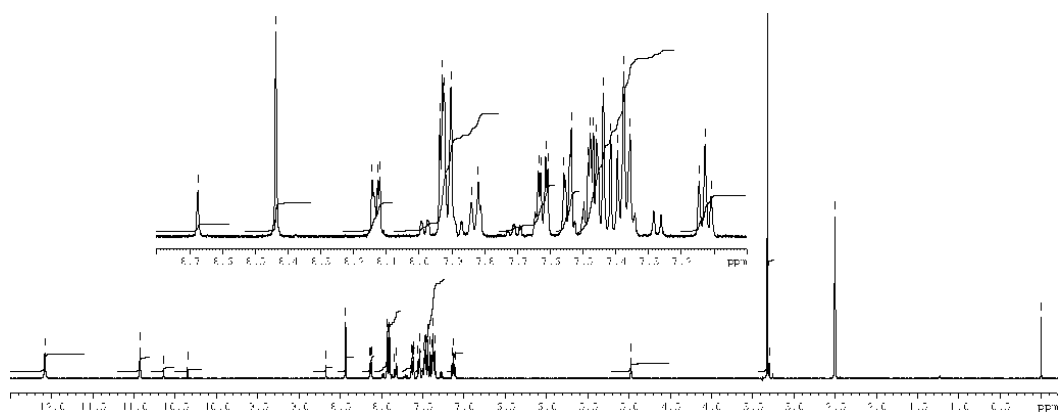
**Fig.II.14.3.** Spectrul de masă (+)MS<sup>1</sup> al 5-cloro-2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**14**)

(+)MS<sup>1</sup> (m/z): 464,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); 442,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

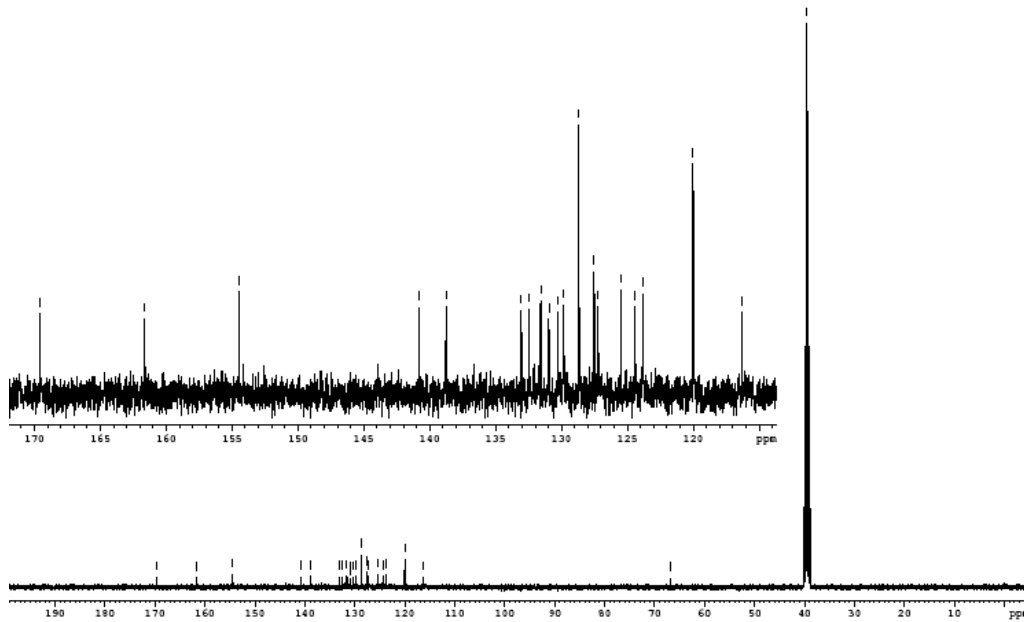
**Fig.II.14.4.** Spectrul de masă (+)MS<sup>n</sup> al 5-cloro-2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil metoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**14**)

(+)MS<sup>n</sup> (m/z): 442,0; 348,9; 320,9; 287,9; 259,9; 211,8; 166,9; 137,9;

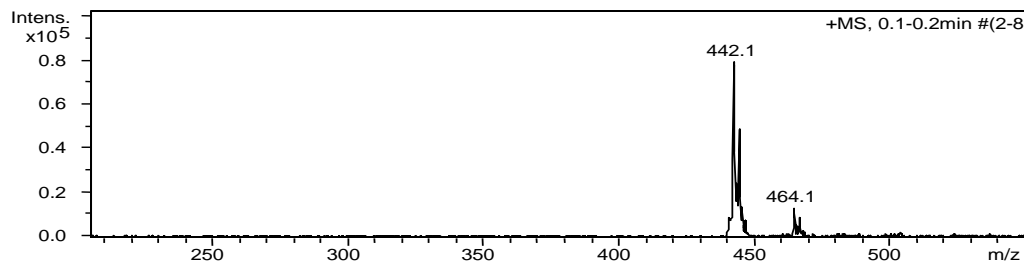


**Fig.II.14.5.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 5-cloro-2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**14**)

**Fig.II.15.1.** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al 5-cloro-2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**15**)


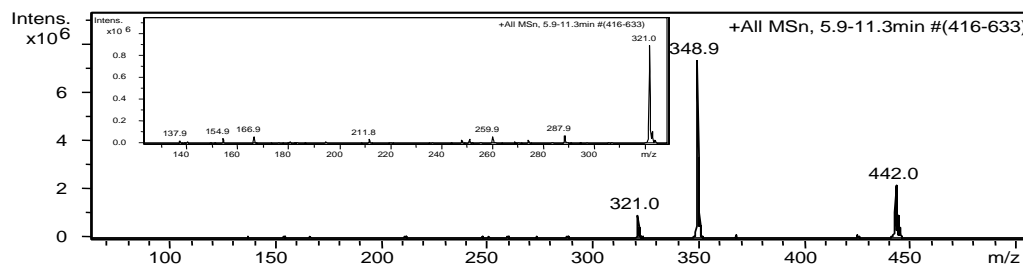
**Fig.II.15.2.** Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al 5-cloro-2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil-metoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**15**)



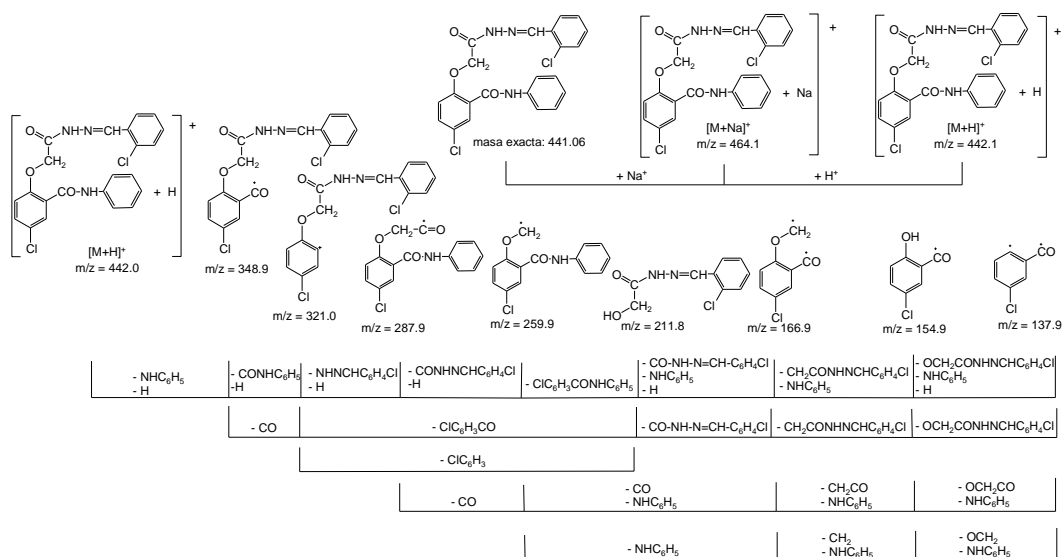
**Fig.II.15.2.** Spectrul de masă (+)MS<sup>1</sup> al 5-cloro-2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil metoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**15**)



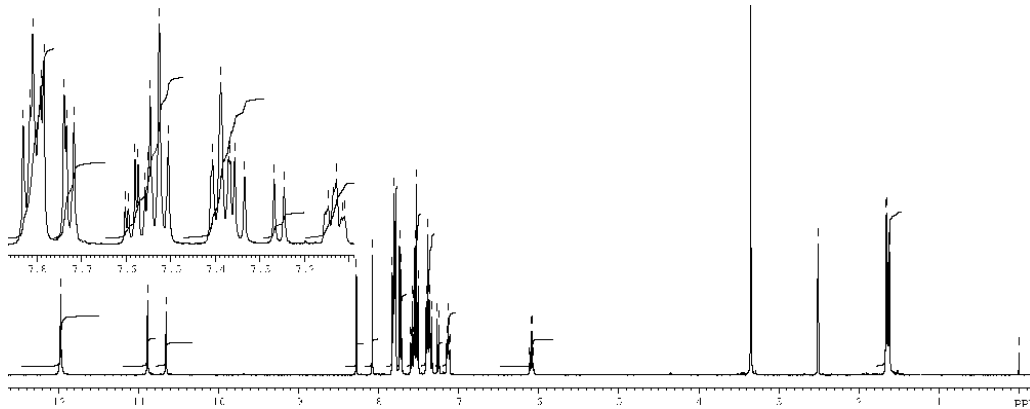
(+)MS<sup>1</sup> (m/z): 464,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); 442,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**Fig.II.15.3.** Spectrul de masă (+)MS<sup>n</sup> al 5-cloro-2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil metoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**15**)


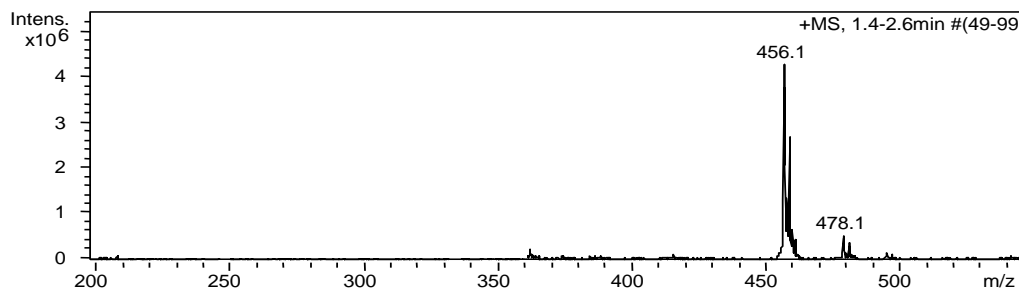
(+)MS<sup>n</sup> (m/z): 442,0; 348,9; 321,0; 287,9; 259,9; 211,8; 166,9; 154,9; 137,9;

**Fig.II.15.4.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 5-cloro-2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**15**)


**Fig.II.16.1.** Spectrul  $^1\text{H-RMN}$  al 5-cloro-2-[1-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-*N*-fenil-benzamidei (**16**)

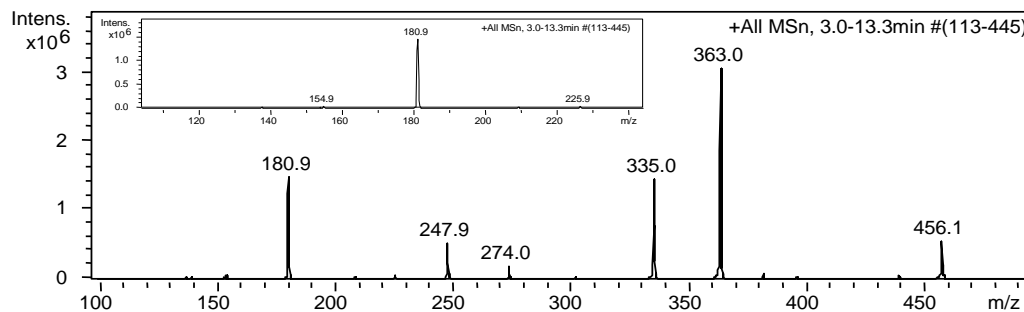


**Fig.II.16.2.** Spectrul de masă  $(+)\text{MS}^1$  al 5-cloro-2-[1-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-*N*-fenil-benzamidei (**16**)

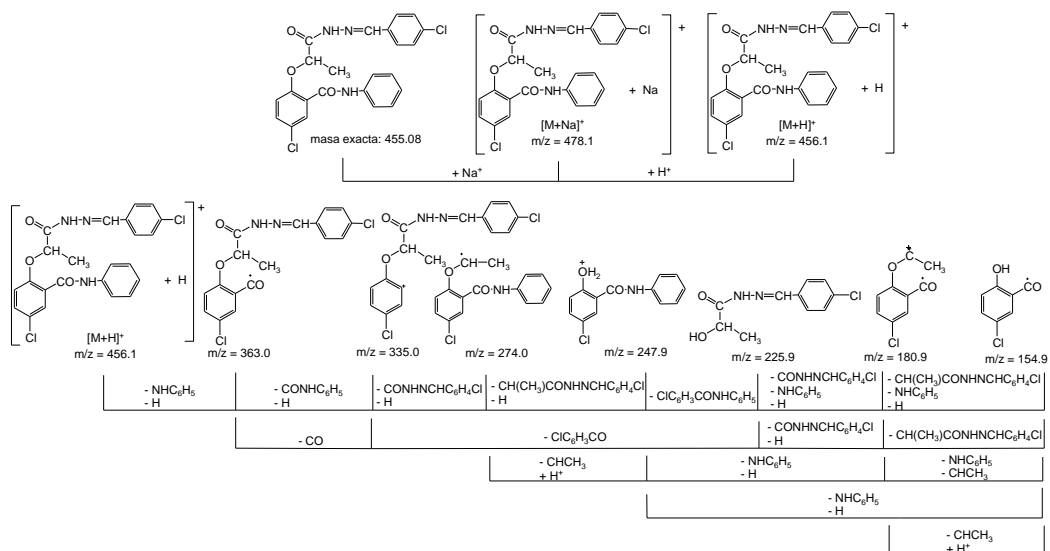
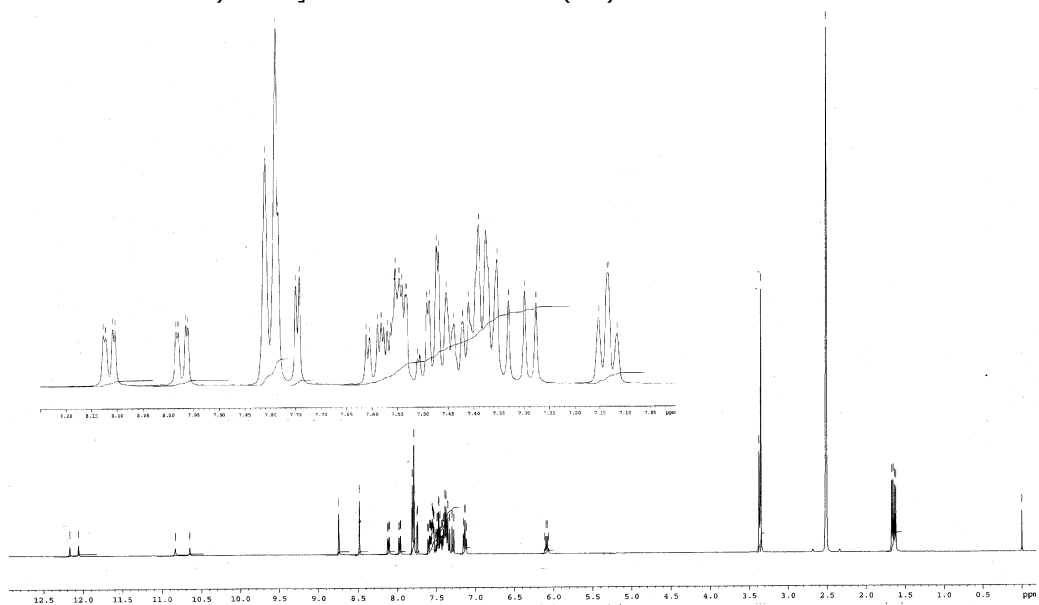


$(+)\text{MS}^1$  (m/z): 478,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); 456,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ );

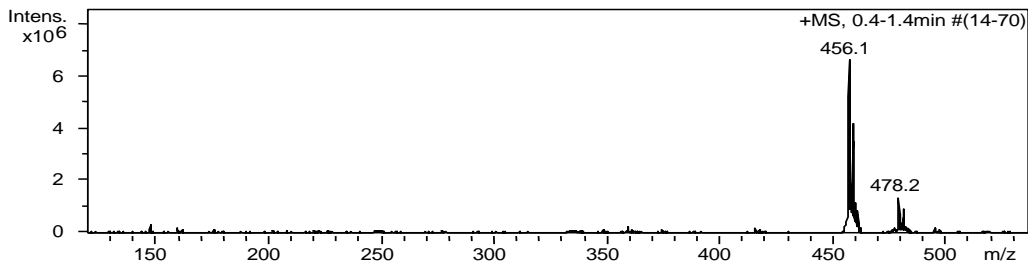
**Fig.II.16.3.** Spectrul de masă  $(+)\text{MS}^n$  al 5-cloro-2-[1-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-*N*-fenil-benzamidei (**16**)



$(+)\text{MS}^n$  (m/z): 456,1; 363,0; 335,0; 274,0; 247,9; 225,9; 180,9; 154,8;

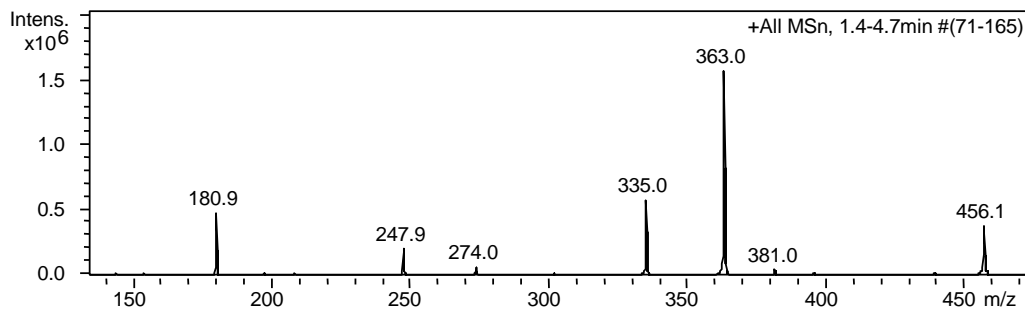
**Fig.II.16.4.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 5-cloro-2-[1-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-*N*-fenil-benzamidei (**16**)

**Fig.II.17.1.** Spectrul  $^1H$ -RMN al 5-cloro-2-[1-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-*N*-fenil-benzamidei (**17**)


**Fig.II.17.2.** Spectrul de masă **(+)MS<sup>1</sup>** al 5-cloro-2-[1-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-*N*-fenil-benzamidei (**17**)



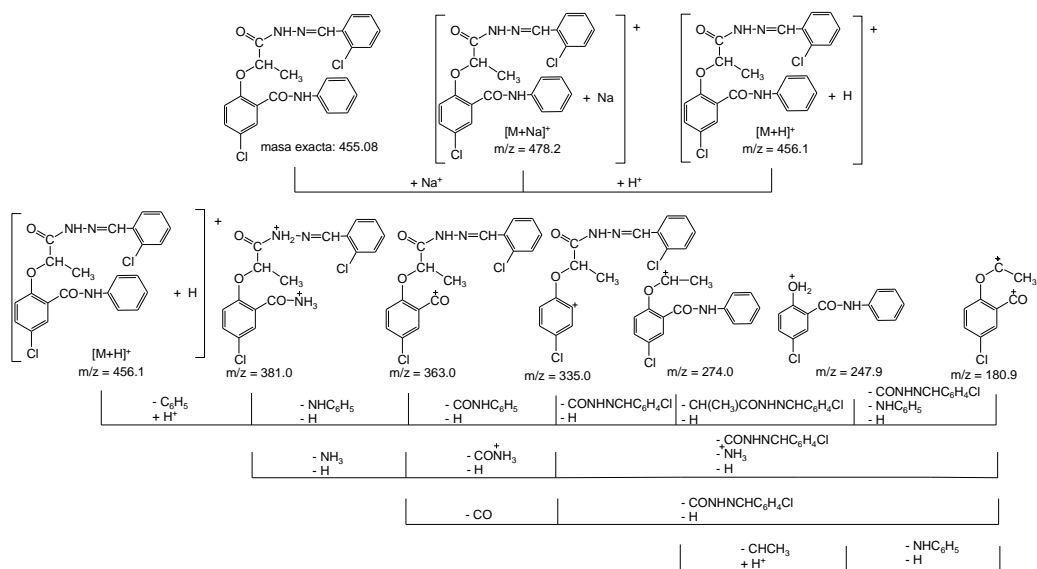
**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 478,2 ([M+Na]<sup>+</sup>); 456,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**Fig.II.17.3.** Spectrul de masă **(+)MS<sup>n</sup>** al 5-cloro-2-[1-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-*N*-fenil-benzamidei (**17**)

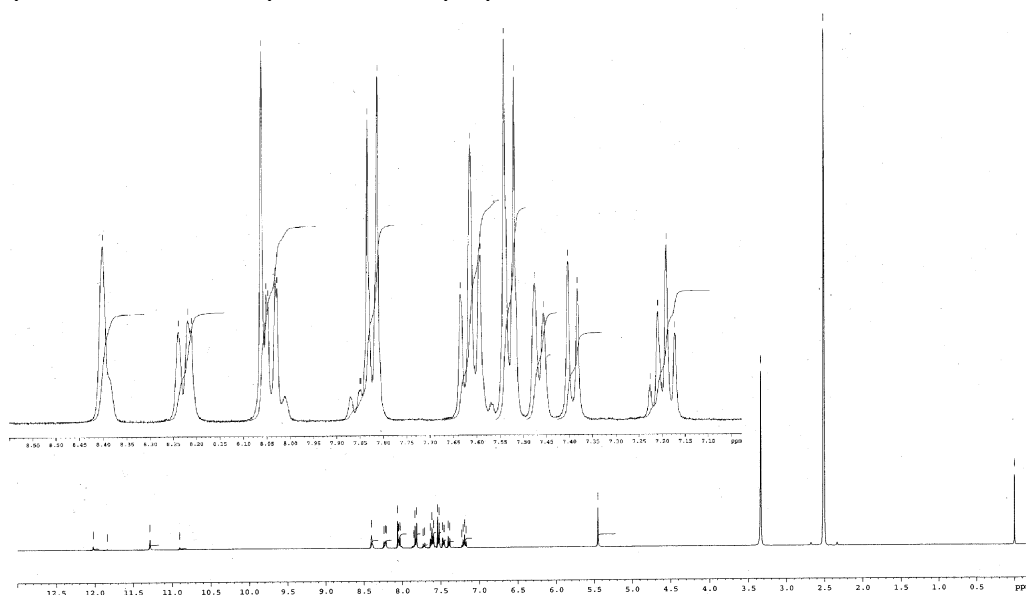


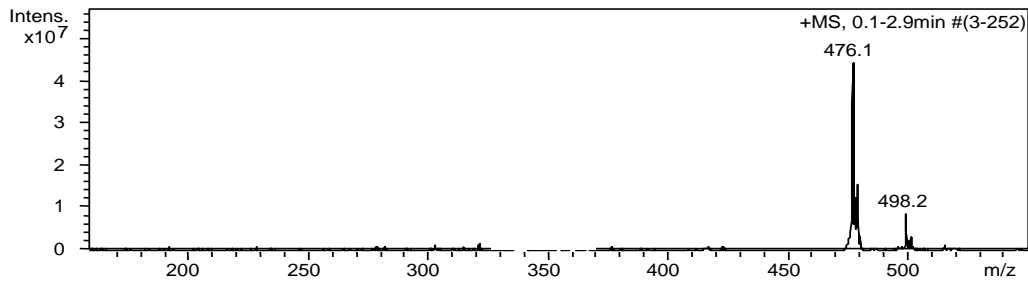
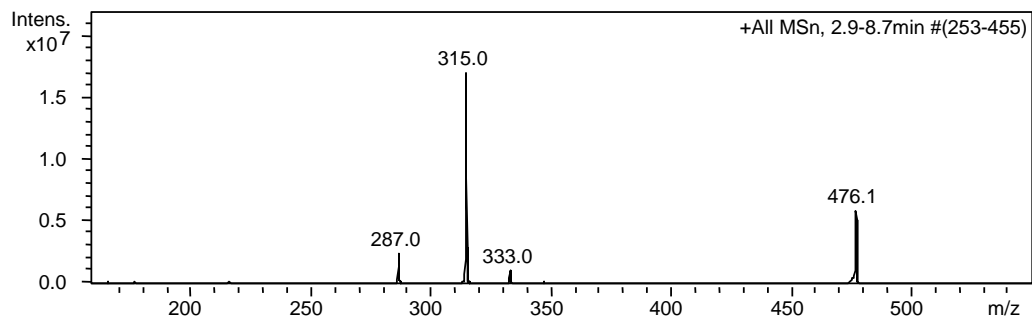
**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 456,1; 381,0; 363,0; 335,0; 274,0; 247,9; 180,9;

**Fig.II.17.4.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 5-cloro-2-[1-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-*N*-fenil-benzamidei (**17**)

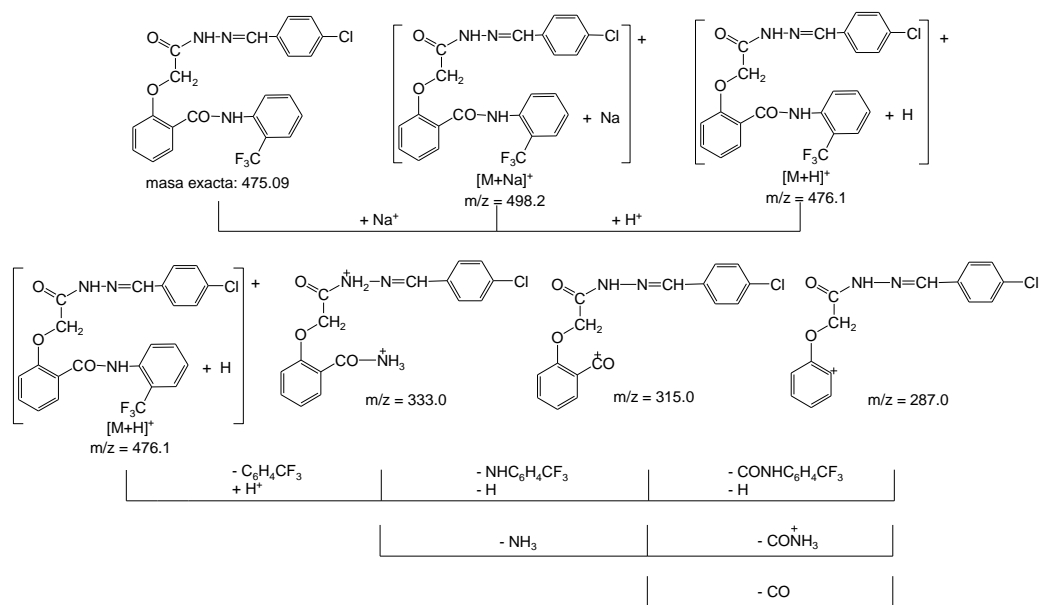
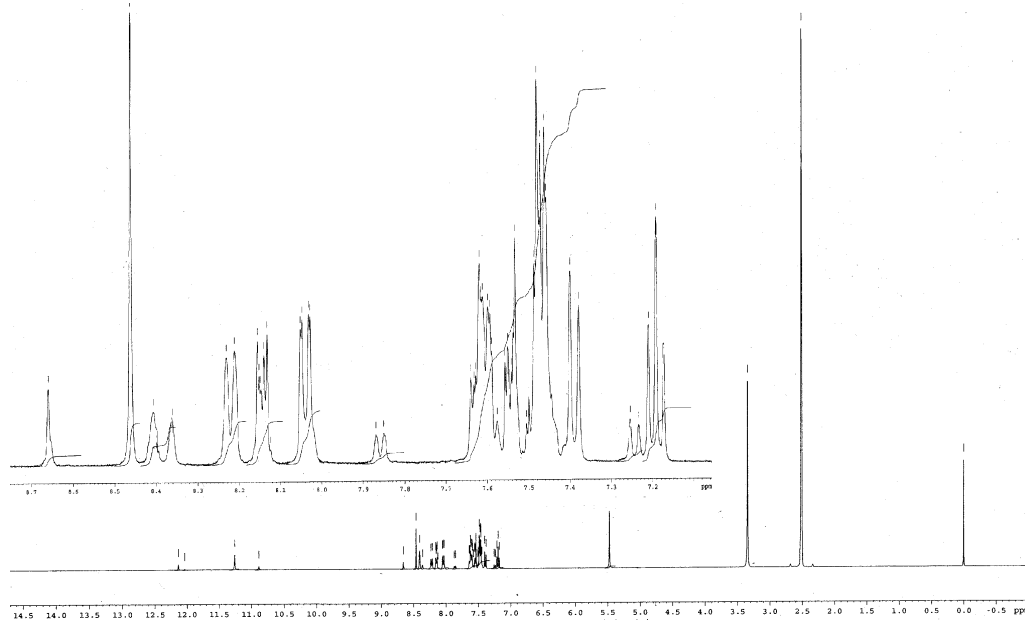


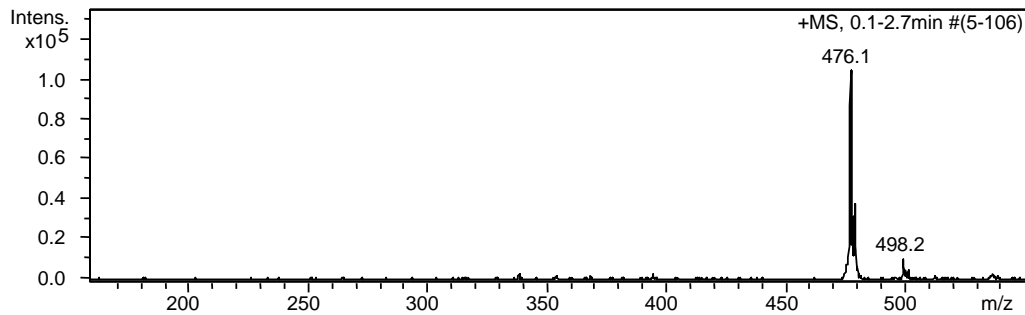
**Fig.II.18.1.** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**18**)



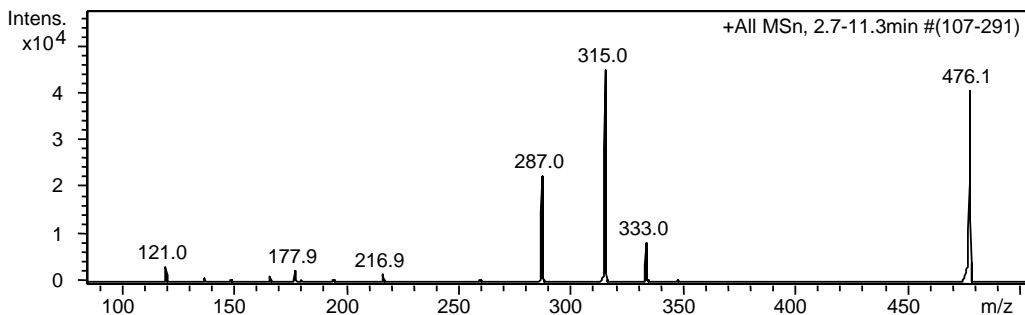
**Fig.II.18.2.** Spectrul de masă **(+)MS<sup>1</sup>** al 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil-metoxi)-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**18**)**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 498,2 ([M+Na]<sup>+</sup>); 476,1 ([M+H]<sup>+</sup>);**Fig.II.18.3.** Spectrul de masă **(+)MS<sup>n</sup>** al 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**18**)**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 476,1; 333,0; 315,0; 287,0;



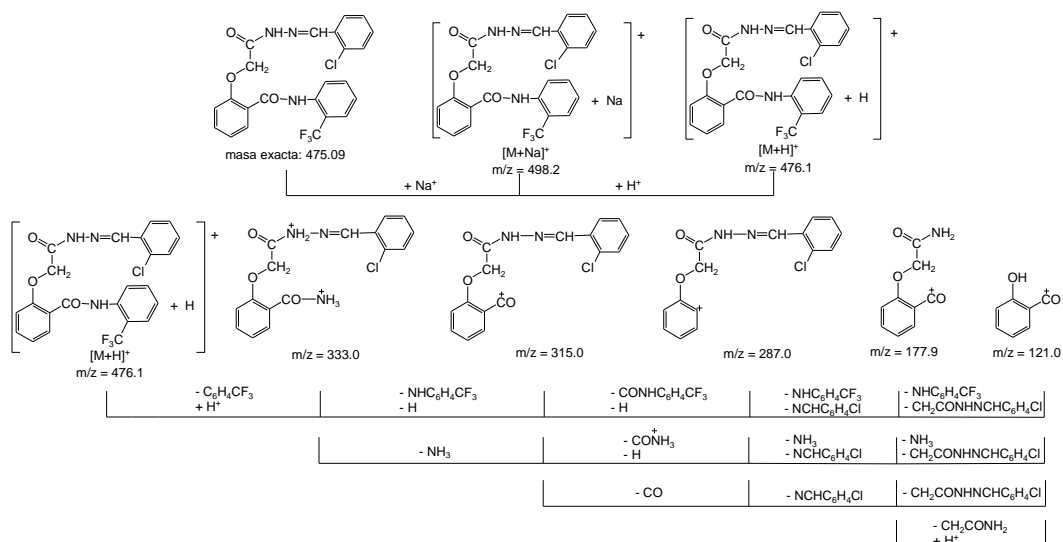
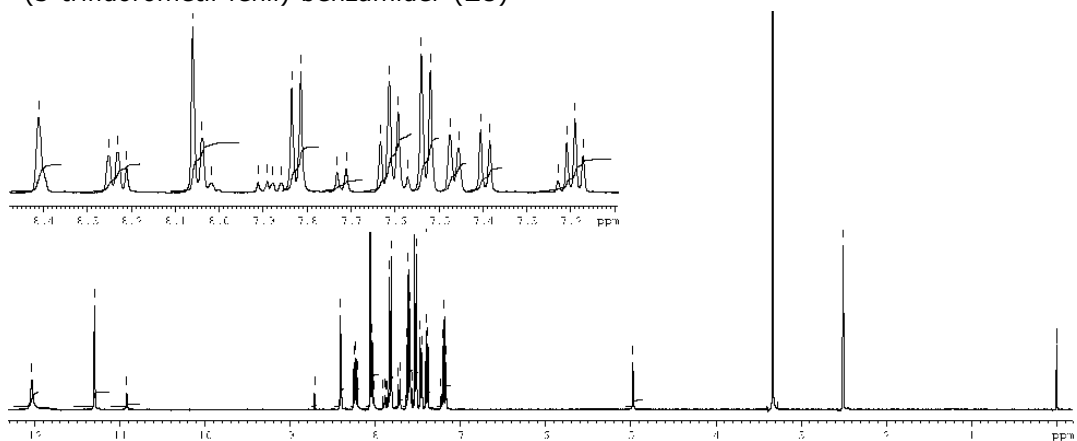
**Fig.II.18.4.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**18**)

**Fig.II.19.1.** Spectrul  $^1H$ -RMN al 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**19**)


**Fig.II.19.2.** Spectrul de masă (+)MS<sup>1</sup> al 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil-metoxi)-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**19**)

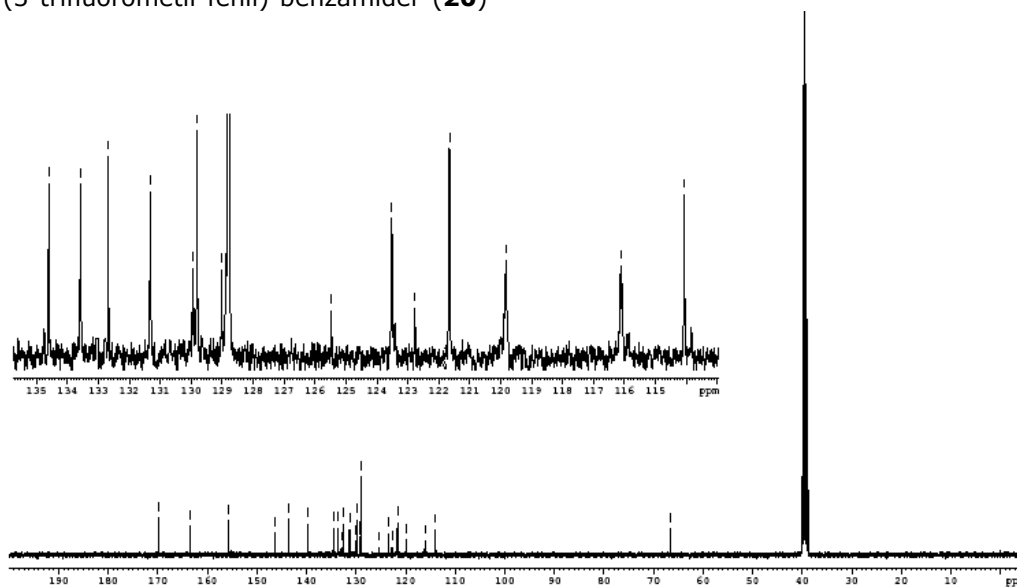
(+)MS<sup>1</sup> (m/z): 498,2 ([M+Na]<sup>+</sup>); 476,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**Fig.II.19.3.** Spectrul de masă (+)MS<sup>n</sup> al 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**19**)

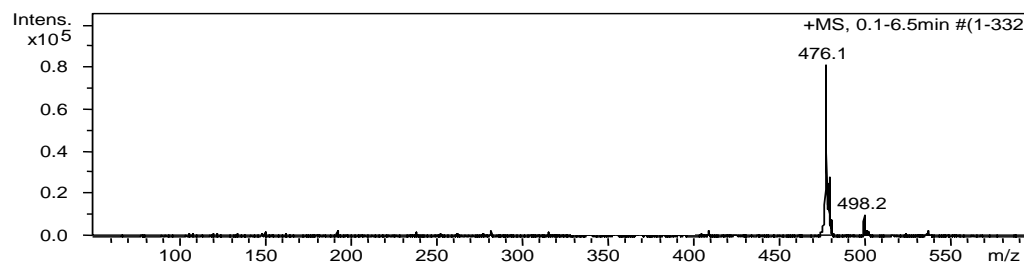
(+)MS<sup>n</sup> (m/z): 476,1; 333,0; 315,0; 287,0; 216,9; 177,9; 121,0;

**Fig.II.19.4.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**19**)

**Fig.II.20.1.** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**20**)


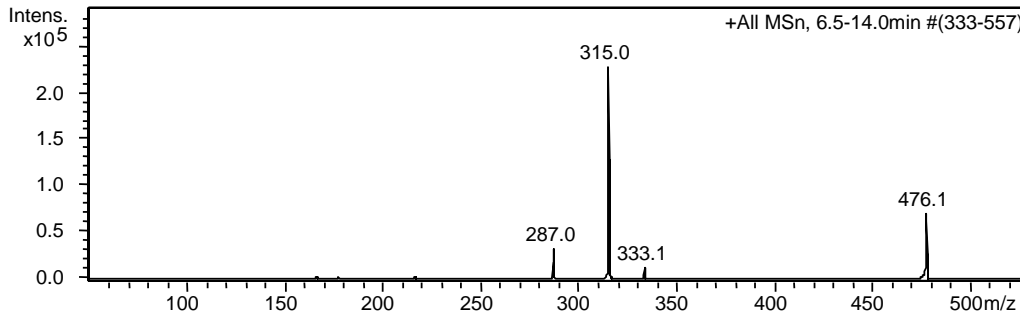
**Fig.II.20.2.** Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**20**)



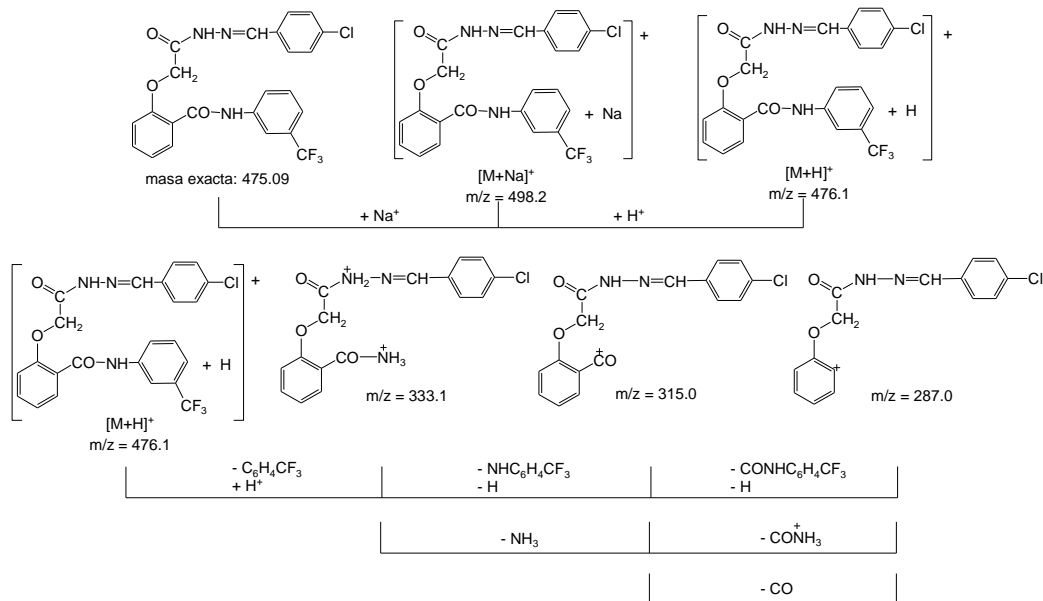
**Fig.II.20.3.** Spectrul de masă (+)MS<sup>1</sup> al 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil-metoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**20**)



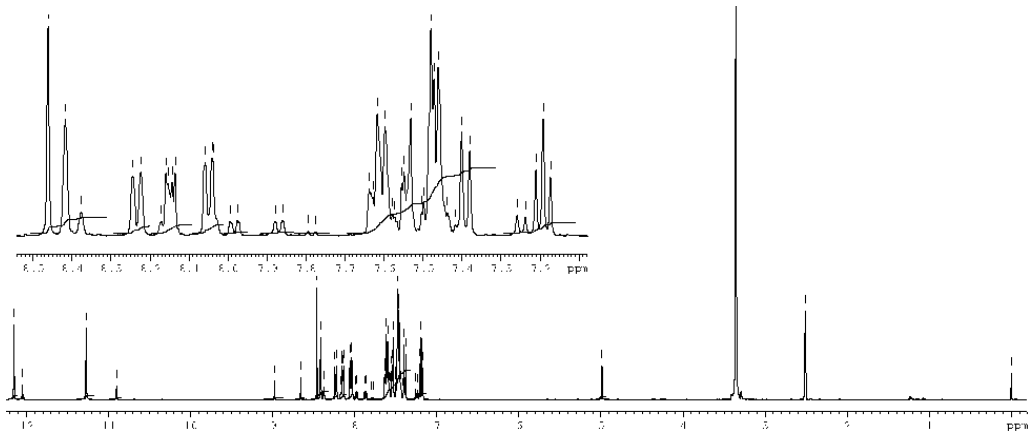
(+)MS<sup>1</sup> (m/z): 498,2 ([M+Na]<sup>+</sup>); 476,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**Fig.II.20.4.** Spectrul de masă (+)MS<sup>n</sup> al 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**20**)


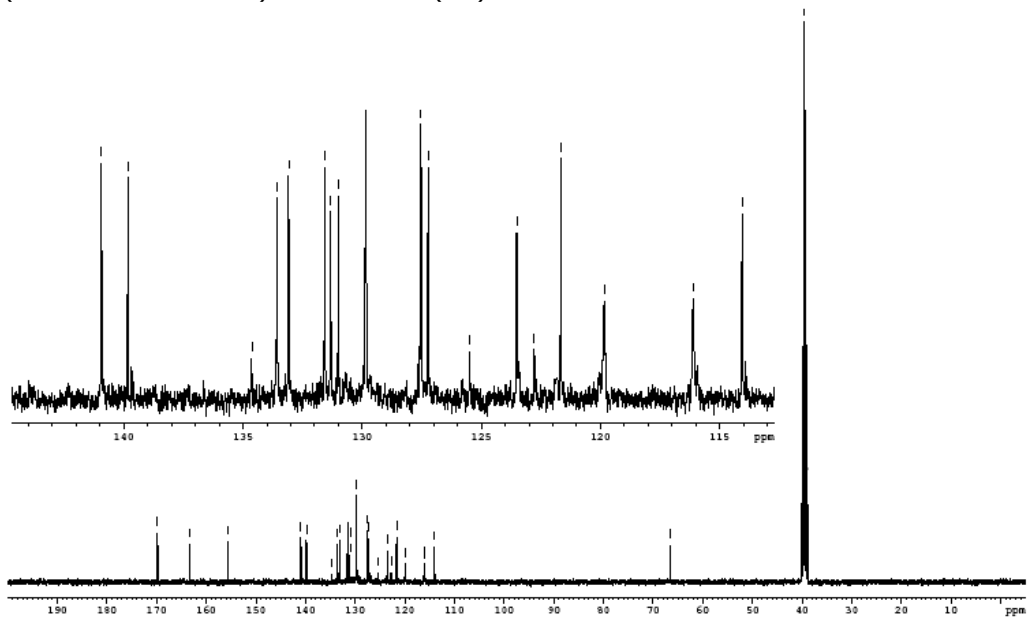
(+)MS<sup>n</sup> (m/z): 476,1; 333,1; 315,0; 287,0;

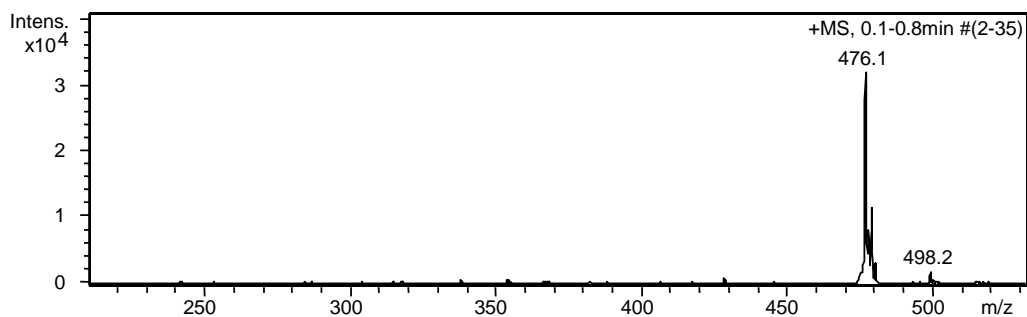
**Fig.II.20.5.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**20**)


**Fig.II.21.1.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**21**)

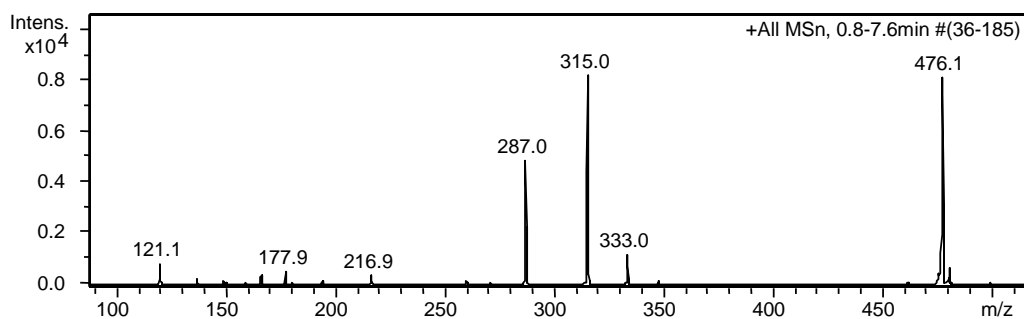


**Fig.II.21.2.** Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**21**)

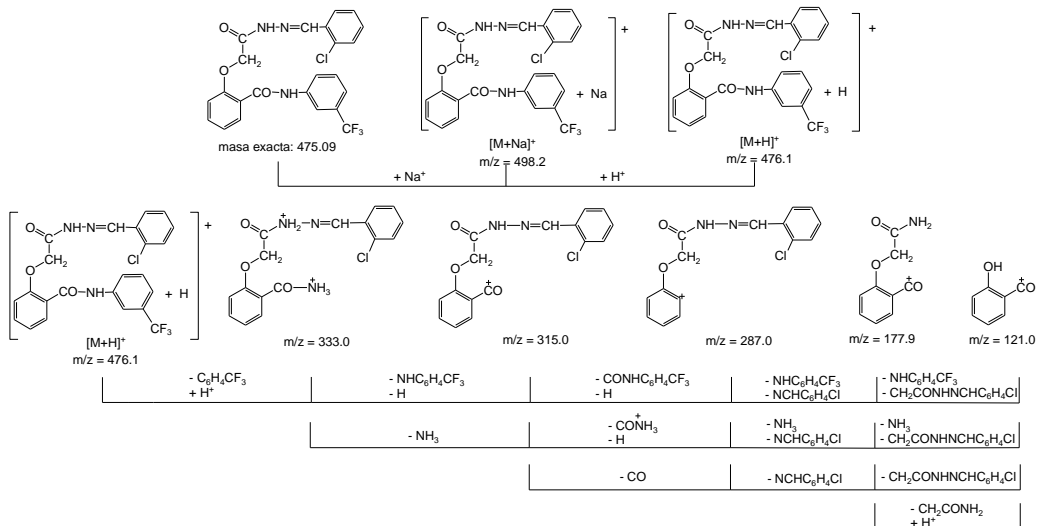


**Fig.II.21.3.** Spectrul de masă (+)MS<sup>1</sup> al 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil-metoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**21**)

(+)MS<sup>1</sup> (m/z): 498,2 ([M+Na]<sup>+</sup>); 476,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**Fig.II.21.4.** Spectrul de masă (+)MS<sup>n</sup> al 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil-metoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**21**)

(+)MS<sup>n</sup> (m/z): 476,1; 333,0; 315,0; 287,0; 216,9; 177,9; 121,0;

**Fig.II.21.5.** Atribuirea picurilor de masă în spectrul 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**21**)

Datele spectrale confirmă greutatea moleculară și furnizează informații structurale pentru seria de compuși noi, hidrazone cu structură 2-hidroxi-benzamidică sintetizate.



## II.5. STUDIUL PROPRIETĂȚILOR ANTIMICROBIENE ALE COMPUȘILOR (2-FENILCARBAMOIL-FENOXI)ACETICI SINTETIZAȚI

### II.5.1. TESTAREA MICROBIOLOGICĂ A COMPUȘILOR (2-FENILCARBAMOIL-FENOXI)ACETICI

#### II.5.1.1. Culturile microbiene și mediile de cultură utilizate

Compușii (2-carbamoil-fenoxi)acetici sintetizați au fost testați față de o serie de bacterii gram pozitive, gram negative și fungi: *Escherichia coli* (E.c.), *Bacillus subtilis* (B.s.), *Bacillus cereus* (B.s.), *Staphylococcus aureus* (S.a.), *Saccharomyces cerevisiae* (S.c.), *Candida albicans* (C.a.), în vederea determinării activității biologice a acestora exprimată prin valorile concentrației minime inhibitorii.

Mediile nutritive utilizate sunt: **Sabouraud** pentru speciile: *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* și **geloză simplă** pentru speciile: *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.

Compoziția chimică a mediului Sabouraud [170]:

- Glucoză 40 g;
- Peptonă 10 g;
- Agar 20 g;
- Apă distilată 1000 ml.

pH = 7,4

Compoziția chimică a gelozei simple [170]:

- Extract de carne 10 g;
- Peptonă 10 g;
- NaCl 5 g;
- Agar 20 g;
- Apă distilată 1000 ml.

pH = 7,2

Ajustarea pH-ului s-a realizat prin adăugare de soluție apoasă de hidroxid de potasiu în picături și verificarea cu ajutorul hârtiei indicator de pH.

Mediile nutritive au fost sterilizate prin autoclavare la temperatura de 121°C, timp de 20 minute, după care au fost repartizate în plăci Petri sterile. În fiecare placă s-au repartizat câte 10 ml de mediu.

După răcirea și solidificarea mediilor s-a efectuat operația de inoculare a acestora cu cele 6 culturi microbiene.

#### II.5.1.2. Metode de însămânțare a culturilor microbiene

Suspensiile microbiene preparate prin omogenizarea a câte 1 ml din cultura microbiană tânără de 24 ore și 9 ml de mediu nutritiv lichid corespunzător fiecărei specii microbiene (Sabouraud pentru ciupercile microscopice și bulion nutritiv pentru speciile bacteriene) au fost însămânțate în câte două repetiții pe mediile nutritive solide corespunzătoare aplicându-se tehnica diseminării inoculului [170].

Etapele de lucru ale acestei tehnici sunt:

- Îndepărtarea surplusului de umiditate de pe suprafața mediilor de cultură (geloză și Sabouraud) din plăcile Petri, prin termostatare, timp de 30 minute, la temperatura de 37°C;

- Inocularea cu o pipetă sterilă a 1 ml suspensie microbiană, pe suprafața mediului solid;
- Dispersarea suspensiei microbiene pe toată suprafața mediului de cultură și îndepărtarea surplusului cu aceeași pipetă.

### II.5.1.3. Obținerea „microcomprimatelor”

În vederea obținerii soluțiilor de concentrații diferite ale celor 15 substanțe testate, s-a utilizat metoda diluțiilor succesive. Au fost testați derivații acetici sintetizați și cele 3 anilide, alături de salicilanilidă ca martor.

S-au utilizat câte 10 flacoane sterile pentru fiecare substanță în parte (câte unul pentru fiecare diluție).

- În primul flacon s-au introdus 0,2 mmoli din fiecare substanță care s-au dizolvat în 10 ml dimetilsulfoxid, iar în următoarele 9 flacoane s-au introdus câte 5 ml dimetilsulfoxid;
- Din primul flacon s-au măsurat 5 ml soluție și s-au introdus în flaconul numărul 2;
- Din cei 10 ml de soluție obținuți în flaconul numărul 2, s-au măsurat 5 ml și s-au introdus în flaconul numărul 3;

Operațiile s-au repetat până la flaconul numărul 10, iar în final soluțiile obținute au fost omogenizate.

Concentrațiile soluțiilor substanțelor testate sunt prezentate în tabelul II.5.1.

**Tabelul II.5.1.** Concentrațiile soluțiilor folosite pentru obținerea „microcomprimatelor”

Nr. flacon	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Conc. (mmol/l)	20	10	5	2,5	1,25	0,625	0,3125	0,156	0,078	0,039

„Microcomprimatele” s-au obținut utilizând rondele din hârtie de filtru cu un diametru de 4 mm. Aceste rondele, după sterilizare în etuvă la 40°C, timp de 20 minute, au fost introduse în soluțiile preparate.

### II.5.1.4. Determinarea concentrației minime inhibitorii utilizând metoda disc-difuzimetrică

Pe suprafața mediului inoculat din plăcile Petrii s-au depus cu ajutorul unei pense sterile, pentru fiecare substanță câte 10 „microcomprimat”, (unul pentru fiecare concentrație). Depunerea rondelor pe suprafața mediului însămânțat s-a realizat menținându-se o distanță de 1 cm față de marginile plăcii, aceeași distanță fiind păstrată și între „microcomprimat”.

Plăcile Petrii au fost incubate în termostat, timp de 120 ore, la temperaturi diferite, în funcție de cerințele culturilor microbiene și anume: *Escherichia coli* (E.c.) și *Staphylococcus aureus* (S.a.) la temperatura de 37°C, iar *Candida albicans* (C.a.), *Saccharomyces cerevisiae* (S.c.), *Bacillus subtilis* (B.s.), *Bacillus cereus* (B.c.) la temperatura de 27°C.

S-a urmărit dezvoltarea microorganismelor în prezența acestor substanțe, după o perioadă de 1, 2, 3 și respectiv 5 zile de incubare.

**Tabelul II.5.2.** Valorile concentrației minime inhibitorii (CMI) a substanțelor testate

Nr.	CMI (mmol/l)					
	B.s. 24h/48h	B.c. 24h/48h	E.c. 24h/48h	S.a. 24h/48h	S.c. 24h/48h	C.a. 24h/48h
<b>1</b> (M)	10/10	2,5/5	10/10	10/10	5/5	0,3125/0,3125
<b>2</b>	5/10	0,625/1,25	5/5	2,5/2,5	1,25/1,25	1,25/1,25
<b>3</b>	10/10	1,25/5	10/10	0,3125/0,3125	10/10	5/5
<b>4</b>	5/5	10/10	5/5	10/10	1,25/2,5	0,3125/0,625
<b>5</b>	5/5	5/5	10/10	10/10	5/10	10/10
<b>6</b>	5/5	2,5/2,5	10/10	10/10	5/5	5/5
<b>7</b>	5/10	2,5/5	5/5	0,3125/0,625	10/10	0,3125/0,3125
<b>8</b>	10/10	2,5/10	10/10	10/10	10/10	0,3125/0,625
<b>9</b>	2,5/5	5/5	10/10	1,25/1,25	0,625/2,5	0,625/1,25
<b>10</b>	10/10	2,5/2,5	10/10	10/10	5/10	0,3125/0,3125
<b>11</b>	5/5	1,25/2,5	10/10	5/5	10/10	2,5/5
<b>12</b>	1,25/1,25	2,5/2,5	1,25/1,25	2,5/5	2,5/5	0,3125/0,3125
<b>13</b>	10/10	1,25/2,5	10/10	10/10	10/10	5/10
<b>14</b>	10/10	2,5/5	10/10	10/10	10/10	0,3125/0,3125
<b>15</b>	10/10	1,25/1,25	10/10	2,5/2,5	5/10	5/5

**1(M)**- salicilanilida (martor)

**2** - 2-hidroxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidă (**2**)

**3** - [2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetat de etil (**7**)

**4** - 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidă (**12**)

**5** - 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidă (**18**)

**6** - 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidă (**19**)

**7** - 2-hidroxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidă (**3**)

**8** - [2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetat de etil (**9**)

**9** - 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidă (**13**)

**10** - 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidă (**20**)

**11** - 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidă (**21**)

**12** - 5-cloro-2-hidroxi-*N*-fenil-benzamidă (**1**)

**13** - (4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-acetat de etil (**4**)

**14** - 5-cloro-2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-fenil-benzamidă (**14**)

**15** - 5-cloro-2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-fenil-benzamidă (**15**)

Valorile CMI rămân neschimbate după două zile de incubare.

După cum se poate observa din tabelul II.5.2, majoritatea compușilor testați prezintă un pronunțat efect inhibant față de cele 6 microorganisme, în special față de *Candida albicans*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* și *Sacharomyces cerevisiae*. Comparativ cu acidul (2-fenilcarbamoil-fenoxi)acetic sintetizat în cadrul altor lucrări [171], substanțele testate prezintă o activitate microbiologică mai mică.

Analizând valorile CMI obținute la testarea microbiologică a compușilor sintetizați, se poate concluziona:

- substituirea nucleului aromatic al anilinei din salicilanilidă, în poziția 2 cu  $\text{CF}_3$ , duce la obținerea unor compuși cu activitate biologică mai pronunțată decât a celor nesubstituiți. Doar în cazul speciei *Candida albicans*, inelul aromatic nesubstituit al anilinei prezintă activitate biologică mai ridicată;
- substituirea inelului aromatic al anilinei, în poziția 3 cu  $\text{CF}_3$ , conduce la obținerea unor compuși mai activi față de speciile *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, restul microorganismelor fiind mai ușor inhibitate de salicilanilida nesubstituită;
- comparând activitățile obținute în cazul substituirii nucleului anilinei cu 2- $\text{CF}_3$ , respectiv 3- $\text{CF}_3$ , se constată că derivații 2- $\text{CF}_3$  substituiți, posedă o activitate biologică mai mare față de speciile *Escherichia coli* și *Sacharomyces cerevisiae*, cei 3- $\text{CF}_3$  substituiți fiind mai activi față de *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*. Activitatea biologică a compușilor 2- și 3- $\text{CF}_3$  substituiți, față de celelalte specii, este comparabilă;
- substituirea inelului salicilic al structurii de bază (salicilanilida) cu Cl în poziția 5 duce la obținerea unor activități biologice mai ridicate, excepție făcând speciile *Sacharomyces cerevisiae* și *Candida albicans* care sunt inhibitate mai ușor de salicilanilidă;
- Valorile CMI obținute în cazul esterilor etilici sunt comparabile cu cele ale salicilanilidei, pe când conversia acestora în hidrazide și hidrazone conduce la descreșterea valorilor CMI, deci la o activitate biologică a ultimelor, mai pronunțată.

Rezultatele bune care atestă activitatea antimicrobiană a compușilor cu structură *o*-hidroxibenzamidică, sintetizați, deschid posibilitatea, pentru unii dintre aceștia, a aplicării lor în practică. Pentru aceasta, s-au propus scheme bloc în vederea sintezei pilot a acestor tipuri de compuși noi sintetizați (anexele 3.1-3.3).

## **II.5.2. STABILIREA RELAȚIILOR STRUCTURĂ-ACTIVITATE MICROBIOLOGICĂ ÎN SERIA COMPUȘILOR (2-FENILCARBAMOIL-FENOXI)ACETICI [172]**

*Modelarea moleculară* pentru derivații de salicilanilidă s-a realizat cu ajutorul pachetului de programe HyperChem 5.01 (programul MM+) [172], folosindu-se un gradient RMS de 0,05 kcal/mol. Pentru optimizare s-a utilizat algoritmul Polak-Ribiere cu gradient conjugat.

*Analiza conformațională.* Deoarece structurile sunt în general rigide, numărul unghiurilor de torsiune necesare a fi variate a fost mic. Analiza conformațională s-a realizat cu programul Conformational Search din pachetul de programe HyperChem 5.01 [172]. Condițiile de lucru sunt cele prezentate mai jos:

- variația unghiurilor de torsiune flexibile:  $\pm 60^\circ$  -  $\pm 180^\circ$ ;
- criteriu energetic de acceptare a conformației: 4 kcal/mol peste minim;
- anularea conformațiilor: pentru atomii cu distanțe mai mici de 0,5 Å și pentru diferențe de unghiuri de torsiune sub  $15^\circ$ ;
- conformații duplicate: diferențe de energie sub 0,05 kcal/mol;

- program de optimizare: MM+;
- algoritm de optimizare: Polak-Ribiere;
- gradient RMS de optimizare: 0,05 kcal/mol;
- număr maxim de iterații: 250;
- număr maxim de optimizări: 250;
- număr de conformații maxim reținut: 10.

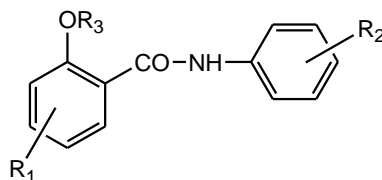
Seria de 15 de compuși derivați ai salicilamidei prezintă variații structurale pentru substituenții de la atomul de azot amidic (resturi aril) și pentru cei de la oxigenul fenolic (alchiloxycarbonilmetil, hidrazidocarbonilmetil nesubstituit și arilmetilen-substituit).

Domeniile de activitate ( $A = \text{CMI}$ ) fiind relativ mari (tabelul II.5.3), s-a utilizat logaritmul inversului acestor concentrații minime inhibitorii:  $\log(1/\text{CMI})$  (tabelul II.5.4).

Microorganismele supuse analizei au fost:

- *Bacillus subtilis* (Bs);
- *Bacillus cereus* (Bc);
- *Escherichia coli* (Ec);
- *Staphylococcus aureus* (Sa);
- *Sacharomyces cerevisiae* (Sc);
- *Candida albicans* (Ca).

Structura generală pentru seria de 15 compuși cu structură *o*-hidroxibenzamidică pentru care a fost determinată activitatea microbiologică este prezentată în schema II.5.1.



Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1	H	H	H
2	H	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	H
3	H	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4	H	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CONHNH <sub>2</sub>
5	H	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CONHN=CH(4-Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
6	H	<i>o</i> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CONHN=CH(2-Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
7	H	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	H
8	H	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
9	H	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CONHNH <sub>2</sub>
10	H	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CONHN=CH(4-Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
11	H	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CONHN=CH(2-Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
12	5-Cl	H	H
13	5-Cl	H	CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
14	5-Cl	H	CH <sub>2</sub> CONHN=CH(4-Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
15	5-Cl	H	CH <sub>2</sub> CONHN=CH(2-Cl)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

**Schema II.5.1.** Structura generală a compușilor studiați

**Tabelul II.5.3.** Activitățile microbiologice ale derivaților studiați utilizați pentru analiza QSAR

Nr.	A(Bs)	A(Bc)	A(Ec)	A(Sa)	A(Sc)	A(Ca)
1	10	2,5	10	10	5	0,31
2	5	0,625	5	2,5	1,25	1,25
3	10	1,25	10	0,3125	10	5,00
4	5	10	5	10	1,25	0,31
5	5	5	10	10	5	10,00
6	5	2,5	10	10	5	5,00
7	5	2,5	5	0,3125	10	0,31
8	10	2,5	10	10	10	0,31
9	2,5	5	10	1,25	0,625	0,63
10	10	2,5	10	10	5	0,31
11	5	1,25	10	5	10	2,50
12	1,25	2,5	1,25	2,5	2,5	0,31
13	10	1,25	10	10	10	5,00
14	10	2,5	10	10	10	0,31
15	10	1,25	10	2,5	5	5,00

A reprezintă activitatea biologică exprimată în mmoli/l (mM).

**Tabelul II.5.4.** Activitățile microbiologice ale derivaților studiați utilizați pentru analiza QSAR exprimate ca  $pA = \log(1/CMI)$ .

Nr.	pA(Bs)	pA(Bc)	pA(Ec)	pA(Sa)	pA(Sc)	pA(Ca)
1	2,00	2,60	2,00	2,00	2,30	3,51
2	2,30	3,20	2,30	2,60	2,90	2,90
3	2,00	2,90	2,00	3,51	2,00	2,30
4	2,30	2,00	2,30	2,00	2,90	3,51
5	2,30	2,30	2,00	2,00	2,30	2,00
6	2,30	2,60	2,00	2,00	2,30	2,30
7	2,30	2,60	2,30	3,51	2,00	3,51
8	2,00	2,60	2,00	2,00	2,00	3,51
9	2,60	2,30	2,00	2,90	3,20	3,20
10	2,00	2,60	2,00	2,00	2,30	3,51
11	2,30	2,90	2,00	2,30	2,00	2,60
12	2,90	2,60	2,90	2,60	2,60	3,51
13	2,00	2,90	2,00	2,00	2,00	2,30
14	2,00	2,60	2,00	2,00	2,00	3,51
15	2,00	2,90	2,00	2,60	2,30	2,30

Pentru cele 15 molecule s-au identificat, în urma analizei conformaționale, conformațiile cele mai stabile (cu energia cea mai mică), care s-au utilizat mai departe pentru calculul diferiților parametri structurali, electronici, topologici etc. S-au calculat o serie de parametri structurali din clasa descriptorilor constituționali, topologici, BCUT, Galvez, de autocorelare 2D, geometrici, RDF, 3D-MoRSE, WHIM, GETAWAY, și a grupelor funcționale [173], utilizând conformațiile de energie minimă. Parametrii semnificativi pentru această serie de compuși sunt prezentați în tabelul II.5.5.

**Tabelul II.5.5.** Parametri structurali importanți pentru activitatea microbiologică a derivaților studiați

Cod	Descriere
SIC1	conținut în informație structurală (simetria vecinilor de ordinul 1)
BIC1	conținut în informație de legătură (simetria vecinilor de ordinul 1)
MATS3e	autocorelare Moran de ordinul 3 / normată la electronegativitățile Sanderson ale atomilor
ASP	asfericitate
RDF065m	funcție de distribuție radială - 6,5 / normată la masele atomice
Mor31u	3D-MoRSE - semnal 31 / nenormat
Mor25m	3D-MoRSE - semnal 25 / normat la masele atomice
Mor27e	3D-MoRSE - semnal 27 / normat la electronegativitățile Sanderson ale atomilor
Mor31e	3D-MoRSE - semnal 31 / normat la electronegativitățile Sanderson ale atomilor
P1m	prima componentă de formă a indicelui WHIM direcțional / normată la masele atomice
Km	indexul global de formă K / normat la masele atomice
HATS8v	autocorelare de masă de ordinul 8 / normată la volumele van der Waals ale atomilor
R3v+	autocorelare maximă R de ordinul 3 / normată la volumele van der Waals ale atomilor
R4v+	autocorelare maximă R de ordinul 4 / normată la volumele van der Waals ale atomilor
nN-N	număr de N hidrazinici (alifatici)
H-050	H atașat la heteroatom

**Tabelul II.5.6.** Valorile parametrilor structurali importanți pentru activitatea microbiologică a derivaților studiați

	SIC1	BIC1	MATS3e	ASP	RDF065m	Mor31u	Mor25m	Mor27e
<b>1</b>	0,556	0,515	-0,069	0,609	4,042	-0,002	0,513	-0,197
<b>2</b>	0,628	0,587	-0,044	0,402	7,606	0,05	0,717	-0,245
<b>3</b>	0,567	0,539	-0,029	0,23	11,444	0,162	1,027	-0,374
<b>4</b>	0,622	0,588	-0,005	0,332	6,579	-0,304	0,609	-0,311
<b>5</b>	0,571	0,537	-0,023	0,082	22,448	0,054	1,359	-0,532
<b>6</b>	0,571	0,537	-0,015	0,053	19,761	0,049	1,13	-0,656
<b>7</b>	0,628	0,587	-0,051	0,602	4,67	0,043	0,545	-0,502
<b>8</b>	0,567	0,539	-0,035	0,231	9,482	0,121	0,733	-0,637
<b>9</b>	0,622	0,588	-0,012	0,377	8,418	-0,139	0,756	-0,178
<b>10</b>	0,571	0,537	-0,029	0,352	10,253	0,033	0,942	-0,6
<b>11</b>	0,571	0,537	-0,021	0,184	17,246	0,162	1,08	-0,56
<b>12</b>	0,626	0,58	-0,14	0,647	3,717	0,217	0,549	-0,291
<b>13</b>	0,557	0,527	-0,036	0,277	8,171	0,262	0,781	-0,681
<b>14</b>	0,549	0,515	-0,036	0,43	9,841	0,206	0,996	-0,535
<b>15</b>	0,549	0,515	-0,021	0,095	22,548	0,21	1,141	-0,476

**Tabelul II.5.6.** (continuare)

	<b>Mor31e</b>	<b>P1m</b>	<b>Km</b>	<b>HATS8v</b>	<b>R3v+</b>	<b>R4v+</b>	<b>nN-N</b>	<b>H-050</b>
<b>1</b>	-0,041	0,847	0,77	0,165	0,067	0,053	0	2
<b>2</b>	-0,027	0,733	0,6	0,173	0,08	0,055	0	2
<b>3</b>	0,074	0,613	0,42	0,157	0,062	0,082	0	1
<b>4</b>	-0,501	0,699	0,548	0,151	0,072	0,065	1	4
<b>5</b>	-0,135	0,506	0,259	0,142	0,07	0,044	0	2
<b>6</b>	-0,096	0,443	0,222	0,133	0,069	0,049	0	2
<b>7</b>	-0,082	0,846	0,769	0,144	0,069	0,061	0	2
<b>8</b>	-0,021	0,6	0,431	0,134	0,06	0,047	0	1
<b>9</b>	-0,308	0,732	0,597	0,128	0,075	0,061	1	4
<b>10</b>	-0,091	0,724	0,585	0,123	0,062	0,049	0	2
<b>11</b>	0,016	0,612	0,419	0,117	0,06	0,048	0	2
<b>12</b>	0,202	0,865	0,797	0,224	0,091	0,052	0	2
<b>13</b>	0,173	0,621	0,477	0,16	0,062	0,053	0	1
<b>14</b>	0,149	0,748	0,622	0,158	0,063	0,053	0	2
<b>15</b>	0,139	0,526	0,289	0,161	0,069	0,06	0	2

Pentru analiza relațiilor QSAR în clasa de compuși cu structură *o*-hidroxibenzamidică a căror activitate antimicrobiană a fost determinată s-au utilizat valorile logaritmului inversului concentrațiilor de compuși care determină un anumit efect inhibitor. S-au evaluat două tipuri de relații QSAR, cel monoparametric și cel multiparametric liniar:

$$p\hat{A}_i = a_0 + b_i \cdot P_i \quad (1)$$

$$p\hat{A}_i = a_0 + \sum_j b_{ij} \cdot P_{ji} \quad (2)$$

unde:  $\hat{A}_i$  - activitatea calculată (exprimată ca CMI, mM);

$i$  - numărul curent pentru moleculele seriei;

$j$  - numărul curent pentru parametri utilizați în obținerea relațiilor QSAR;

$a_0$  - constantă;

$b_i, b_{ij}$  - coeficienți de corelare

$P_i, P_{ij}$  - parametri structurali

În cazul activității față de *Bacillus subtilis* a compușilor studiați, cel mai bun model, semnificativ statistic, a fost cel care a utilizat drept parametru autocorelarea maximă R de ordinul 3, normată la volumele van der Waals ale atomilor. Ecuația monoparametrică (3) în cazul descriptorului molecular R3v+ este prezentată mai jos, împreună cu mărimile statistice principale, modelul QSAR prezentând un coeficient de corelare Pearson de 0,831.

$$p\hat{A}_i(Bs) = 0,42(\pm 0,34) + 26,2(\pm 4,85) \cdot (R3v+)_i \quad (3)$$

n=15; r=0,831; s=0,15; F=29



În cazul activității față de *Bacillus cereus*, corelare semnificativă a fost obținută doar pentru un singur parametru mai special, de tip 3D-MoRSE, normat la electronegativitățile Sanderson ale atomilor. Ecuația monoparametrică (4) în cazul descriptorului *Mor31e* este prezentată în continuare, împreună cu mărimile statistice principale, modelul QSAR având un coeficient de corelare mai scăzut de 0,720.

$$\hat{pA}_i(Bc) = 2,68(\pm 0,057) + 1,15(\pm 0,31) \cdot (Mor31e)_i \quad (4)$$

n=15; r=0,720; s=0,21; F=14

Mai multe corelări semnificative s-au obținut în cazul activității față de *Escherichia coli*, valori peste 0,7 ale coeficientului de corelare fiind obținute în cazul a 12 de descriptori structurali, majoritatea fiind indici topologici, mulți dintre aceștia prezentând intercorelații semnificative.

Sunt de remarcat aici descriptorul *SIC1* ce se referă la conținutul în informație structurală dat de simetria vecinilor de ordinul 1 a cărui coeficient de corelare se află la limita semnificației statistice (0,70), descriptorul Moran de autocorelare de ordin 3, normat la electronegativitățile atomice Sanderson, pentru care coeficientul de corelare a fost de 0,780, respectiv parametrul de autocorelare *HATS8v*, normat la volumele van der Waals ale atomilor, pentru care corelarea a fost de 0,770. Ecuațiile 5-7 sunt monoparametrice, pe când ecuația 8 reprezintă o corelare multiparametrică între doi parametri: *SIC1* și *HATS8v*, ce prezintă un coeficient Pearson de corelare foarte bun (0,927).

$$\hat{pA}_i(Ec) = -1,13(\pm 0,92) + 5,57(\pm 1,58) \cdot (SIC1)_i \quad (5)$$

n=15; r=0,70; s=0,19; F=12

$$\hat{pA}_i(Ec) = 1,9(\pm 0,065) - 5,95(\pm 1,33) \cdot (MATS3e)_i \quad (6)$$

n=15; r=0,780; s=0,16; F=20

$$\hat{pA}_i(Ec) = 1,0(\pm 0,26) + 7,36(\pm 1,70) \cdot (HATS8v)_i \quad (7)$$

n=15; r=0,770; s=0,17; F=19

$$\hat{pA}_i(Ec) = -1,28(\pm 0,51) + 4,26(\pm 0,89) \cdot (SIC1)_i + 6,03(\pm 1,08) \cdot (HATS8v)_i \quad (8)$$

n=15; r=0,927; s=0,1; F=36

Cea mai bună corelare, în cazul activității față de specia *Staphylococcus aureus* a compușilor studiați, a fost cea care utilizează un parametru mai special de autocorelare (descriptor Getaway) obținut din matricea geometriei moleculare, *R4v+*, modelul QSAR prezentând un coeficient de corelare Pearson de 0,720 (9).

$$\hat{pA}_i(Sa) = 0,12(\pm 0,6) + 41,1(\pm 11,1) \cdot (R4v+)_i \quad (9)$$

n=15; r=0,720; s=0,39; F=14

În cazul activității față de *Sacharomyces cerevisiae* a derivaților studiați s-au obținut două ecuații monoparametrice (10-11) și două multiparametrice (12-13)

semnificative. Parametrii care apar în aceste ecuații sunt:  $Mor27e$ ,  $nN-N$ , un descriptor interesant care contorizează atomii de azot hidrazinici, alifatici și  $H-050$ . Coeficienții de corelare în cazul ecuațiilor monoparametrice sunt  $r = 0,720-0,740$ , pe când în cazul celor multiparametrice sunt mai însemnați din punct de vedere statistic,  $r = 0,845-0,867$ .

$$\hat{pA}_i(Sc) = 3,1(\pm 0,2) + 1,64(\pm 0,44) \cdot (Mor27e)_i \quad (10)$$

$n=15; r=0,720; s=0,28; F=14$

$$\hat{pA}_i(Sc) = 2,23(\pm 0,08) + 0,82(\pm 0,21) \cdot (nN - N)_i \quad (11)$$

$n=15; r=0,740; s=0,27; F=16$

$$\hat{pA}_i(Sc) = 2,75(\pm 0,21) + 1,08(\pm 0,4) \cdot (Mor27e)_i + 0,56(\pm 0,2) \cdot (nN - N)_i \quad (12)$$

$n=15; r=0,845; s=0,23; F=15$

$$\hat{pA}_i(Sc) = 2,23(\pm 0,3) + 0,92(\pm 0,39) \cdot (Mor27e)_i + 0,26(\pm 0,08) \cdot (H - 050)_i \quad (13)$$

$n=15; r=0,867; s=0,21; F=18$

Cele mai multe corelări semnificative s-au obținut în cazul activității față de *Candida albicans*, valori peste 0,7 ale coeficientului de corelare fiind obținute în cazul a nu mai puțin de 17 descriptori structurali, majoritatea fiind indici topologici. În continuare sunt prezentate trei corelări monoparametrice și una multiparametrică. Cea mai mare valoare a coeficientului de corelare Pearson îl prezintă indexul global de formă  $K$ , normat la masele atomice,  $r = 0,810$  (15).

$$\hat{pA}_i(Ca) = 2,2(\pm 0,2) + 2,4(\pm 0,55) \cdot (ASP)_i \quad (14)$$

$n=15; r=0,773; s=0,39; F=19$

$$\hat{pA}_i(Ca) = 1,6(\pm 0,29) + 2,61(\pm 0,53) \cdot (Km)_i \quad (15)$$

$n=15; r=0,810; s=0,37; F=24$

$$\hat{pA}_i(Ca) = 4,44(\pm 0,38) - 1,73(\pm 0,42) \cdot (Mor25m)_i \quad (16)$$

$n=15; r=0,752; s=0,41; F=17$

$$\hat{pA}_i(Ca) = 3,16(\pm 0,93) + 1,5(\pm 1,0) \cdot (ASP)_i - 0,8(\pm 0,74) \cdot (Mor25m)_i \quad (17)$$

$n=15; r=0,796; s=0,39; F=10$

Evaluarea microbiologică prezintă rezultate satisfăcătoare și furnizează informații importante în vederea stabilirii relațiilor structură-activitate biologică, asigurate statistic.

## III. PARTEA EXPERIMENTALĂ

### III.1. METODE DE ANALIZĂ ȘI APARATURĂ UTILIZATĂ

Caracterizarea compușilor sintetizați s-a realizat prin metode fizico-chimice de analiză.

**Punctele de topire** au fost determinate pe un aparat Böttcher "Carl-Zeiss Jena".

**Spectrele IR** au fost înregistrate prin tehnica în pastilă (KBr), folosind un spectrofotometru "Shimadzu FT/IR-8900".

**Spectrele  $^1\text{H-RMN}$  și  $^{13}\text{C-RMN}$**  au fost înregistrate pe un aparat "Bruker Avance DRX 400" în dimetilsulfoxid sau cloroform deuterat, la 400 MHz.

**Spectrele de masă** au fost înregistrate pe un aparat "High Capacity Ion Trap Ultra" (HCT Ultra), Bruker Daltonics, Bremen, Germania legat la un computer pe care funcționează pachetul integrat de programe Compass™ 1.2., care include modulul Hystar™ 3.2.37 pentru controlul instrumentului și achiziționarea de spectre, și modulele Esquire Control™ 6.1.512 și Data Analysis™ 3.4.179 pentru salvarea cromatogramelor și procesarea datelor MS, tehnica de lucru utilizată în obținerea spectrelor de masă fiind ionizarea prin electrospray (anexa 2). Probele supuse analizei au fost dizolvate în metanol pur la o concentrație cuprinsă între 20-30 pmol/ $\mu\text{l}$ , fiind infuzate cu aplicarea unui potențial de -4.5 kV. Pe întreaga durată a experimentului, temperatura sursei a fost menținută la 200 °C, presiunea gazului nebulizator (azot) la 2.0 p.s.i., iar debitul gazului de desolvatizare la 2 L/min.

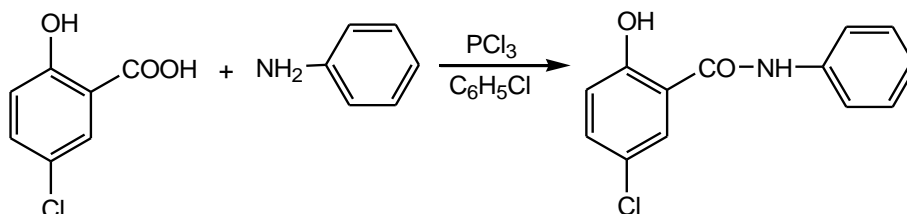
### III.2. REACTIVI UTILIZAȚI

- dimetilformamidă, dimetilsulfoxid p.a., clorbenzen p.a. - Merck;
- metanol p.a., etanol p.a., etanol absolut, acetonă p.a., etil-metilcetonă p.a. - Chimopar;
- triclorură de fosfor p.a. - Merck;
- acid salicilic, salicilanilida - reactiv de puritate farmaceutică;
- acid 5-clorosalicilic p.a. - Merck;
- anilina p.a. - Chimopar;
- 2-trifluorometilanilina p.a., 3-trifluorometilanilina p.a. - Merck.;
- cloroacetat de etil, 2-cloropropionat de etil, 4-clorobutirat de etil - Aldrich;
- hidrazina p.a. - Chimopar;
- carbonat de potasiu anhidru, carbonat de sodiu anhidru, sulfat de magneziu, hidroxid de potasiu - Chimopar;
- 4-clorobenzaldehida p.a., 2-clorobenzaldehida p.a. - Merck.

### III.3. SINTEZE ALE ANILIDELOR CU STRUCTURĂ *o*-HIDROXIBENZAMIDICĂ

#### III.3.1. Sinteza 5-cloro-2-hidroxi-*N*-fenil-benzamidei (1)

Are la bază reacția dintre acidul 5-clorosalicilic și anilina în mediu de clorbenzen și în prezență de tricolorură de fosfor:



III.1

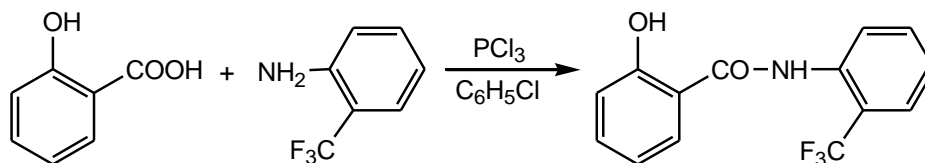
10,4 g (0,06 moli) acid 5-clorosalicilic și 5,6 ml (0,06 moli) anilină se suspendă în 100 ml clorbenzen. La temperatura camerei și sub agitare se picură 2,0 ml (0,02 moli)  $\text{PCl}_3$ . Amestecul de reacție se încălzește până la refluxul solventului, unde este menținut timp de 5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 50 ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 50 ml soluție  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  10%. Purificarea a fost realizată prin recristalizare din dimetilformamidă. S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (10,0 g –  $\eta=68\%$ ) cu p.t.=210-212 °C.

(+)MS<sup>1</sup> (m/z): 270,0 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); 248,0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

(+)MS<sup>n</sup> (m/z): 247,9; 229,8; 154,9; 120,0;

#### III.3.2. Sinteza 2-hidroxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (2)

Are la bază reacția dintre acidul salicilic și 2-trifluorometilanilina în mediu de clorbenzen și în prezență de tricolorură de fosfor:



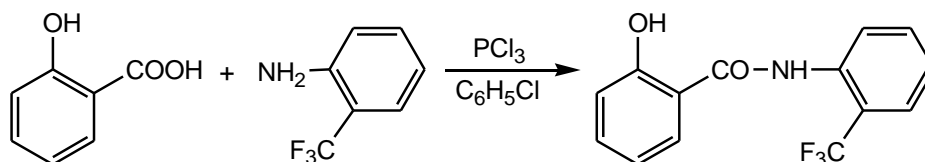
III.2

16,6 g (0,12 moli) acid salicilic și 15 ml (0,12 moli) 2-trifluorometilanilina se suspendă în 150 ml clorbenzen. La temperatura camerei și sub agitare se picură 4,0 ml (0,04 moli)  $\text{PCl}_3$ . Amestecul de reacție se încălzește până la refluxul solventului, unde este menținut timp de 5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 60 ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 60 ml soluție  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  10%. Purificarea a fost realizată prin recristalizare din dimetilformamidă. S-a obținut o pulbere alb-gălbuie (22,6 g –  $\eta=66\%$ ) cu p.t.=222-224 °C.

<sup>1</sup>H-RMN [ $\delta$ (ppm)]: 6,96 (tsc, 1H); 7,06 (d, 1H); 7,33 (t, 1H); 7,48 (m, 2H); 7,64 (t, 1H); 7,69 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,33 (s, 1H); 11,74 (s, 1H);

**III.3.3. Sinteza 2-hidroxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (3)**

Are la bază reacția dintre acidul salcicilic și 3-trifluorometilanilină în mediu de clorbenzen și în prezență de tricolorură de fosfor:



III.3

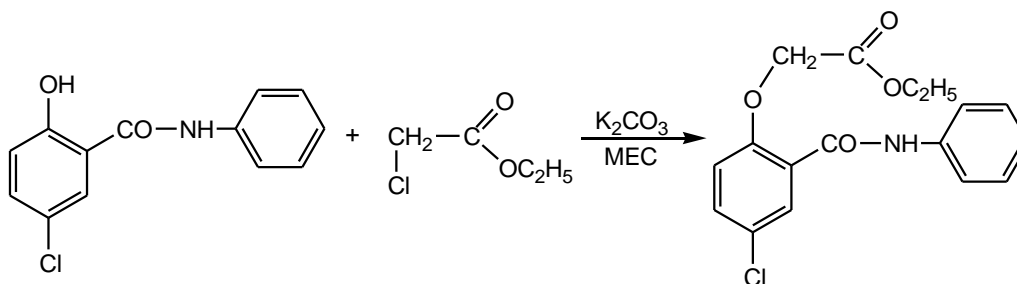
16,6 g (0,12 moli) acid salcicilic și 15 ml (0,12 moli) 3-trifluorometilanilină se suspendă în 150 ml clorbenzen. La temperatura camerei și sub agitare se picură 4,0 ml (0,04 moli)  $\text{PCl}_3$ . Amestecul de reacție se încălzește până la refluxul solventului, unde este menținut timp de 5 ore. După răcire precipită produsul brut, care a fost spălat de trei ori succesiv cu câte 60 ml apă fierbinte și de trei ori succesiv cu câte 60 ml soluție  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  10%. Purificarea a fost realizată prin recristalizare din dimetilformamidă. S-a obținut o pulbere alb-gri (20,5 g -  $\eta=60\%$ ) cu p.t.=188-190 °C.

**$^1\text{H-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 6,94 (tsc, 1H); 7,06 (dsc, 1H); 7,45-7,54 (m, 4H); 7,80 (d, 1H); 7,90 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 11,71 (s, 1H);

### III.4. SINTEZE ALE ESTERILOR ETILICI CU STRUCTURĂ *o*-HIDROXIBENZAMIDICĂ

#### III.4.1. Sinteza (4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-acetatului de etil (4)

Se bazează pe reacția 5-cloro-2-hidroxi-*N*-fenil-benzamidei cu cloroacetatul de etil, în mediu de etil-metilcetonă și în prezența carbonatului de potasiu:



III.4

2,5 g (0,01 moli) 5-cloro-2-hidroxi-*N*-fenil-benzamidă și 1,1 ml (0,01 moli) cloroacetat de etil au fost suspendate în 50 ml etil-metilcetonă. La soluția astfel formată, s-au adăugat 1,4 g (0,01 moli) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Amestecul de reacție se încălzește până la refluxul solventului, unde este menținut timp de 5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost introdus în apă și agitat intensiv. Ulterior, faza organică a fost separată și uscată pe MgSO<sub>4</sub>. Produsul brut a fost obținut după filtrare și evaporarea solventului în vid. Purificarea s-a realizat prin recristalizare din etanol absolut. Se obțin 2,6 g (η=78%) pulbere albă, cu p.t.=150°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3328m, 1751i, 1652i, 1596m, 1541i, 1502m, 1483m, 1442m, 1388s, 1321m, 1282s, 1222i, 1112m, 1074m, 1062m, 1024s, 906s, 823m, 758m, 706s, 690s, 547s, 511s;

**<sup>1</sup>H-RMN** [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 1,21 (t, 3H); 4,22 (q, 2H); 4,99 (s, 2H); 7,13 (t, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,37 (t, 2H); 7,57 (dsc, 1H); 7,80 (dd, 3H); 10,39 (s, 1H);

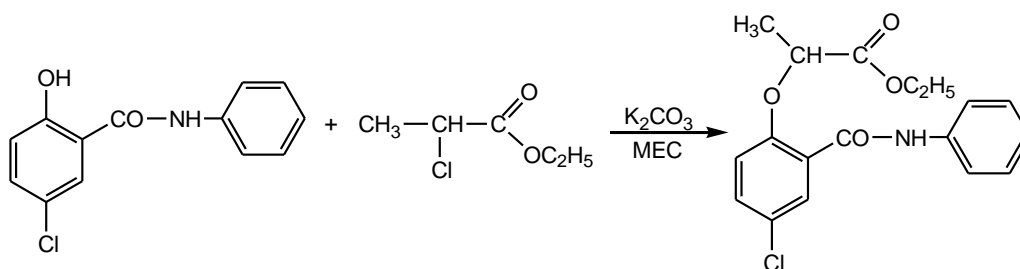
**<sup>13</sup>C-RMN** [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 14,14 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 61,48 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 66,25 (OCH<sub>2</sub>CO); 115,91 (C<sub>3</sub>); 120,16 (C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 124,28 (C<sub>1</sub>); 125,12 (C<sub>10</sub>); 125,81 (C<sub>5</sub>); 129,03 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 130,13 (C<sub>6</sub>); 132,43 (C<sub>4</sub>); 138,58 (C<sub>7</sub>); 154,05 (C<sub>2</sub>); 162,07 (CONH); 168,80 (COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>);

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 356,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); 334,0 ([M+H]<sup>+</sup>);

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 334,0; 258,9; 240,8; 212,8; 184,8; 154,9;

**III.4.2. Sinteza 2-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-propionatului de etil (5)**

Are la bază reacția dintre 5-cloro-2-hidroxi-*N*-fenil-benzamidă și 2-cloropropionat de etil, în mediu de etil-metilcetonă și în prezență de carbonat de potasiu:



III.5

2,5 g (0,01 moli) 5-cloro-2-hidroxi-*N*-fenil-benzamidă și 1,4 ml (0,01 moli) 2-cloropropionat de etil au fost suspendate în 50 ml etil-metilcetonă. La soluția astfel formată, s-au adăugat 1,4 g (0,01 moli)  $K_2CO_3$ . Amestecul de reacție se încălzește până la refluxul solventului, unde este menținut timp de 5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost introdus în apă și agitat intensiv. Ulterior, faza organică a fost separată și uscată pe  $MgSO_4$ . Produsul brut a fost obținut după filtrare și evaporarea solventului în vid. Purificarea s-a realizat prin recristalizare din etanol absolut. Se obțin 2,5 g ( $\eta=72\%$ ) pulbere alb-gălbuie, cu p.t.=69-73°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3338m, 2989s, 1745i, 1660i, 1596m, 1541i, 1494m, 1479m, 1440m, 1379s, 1367m, 1303s, 1271m, 1232i, 1149m, 1118m, 1053s, 1020s, 910s, 866s, 802s, 758m, 719s, 702s, 677s, 648s, 515s, 418s;

**$^1\text{H-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 1,18 (t, 3H); 1,58 (d, 3H); 4,17 (q, 2H); 5,23 (q, 1H); 7,12 (t, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,37 (t, 2H); 7,54 (dsc, 1H); 7,73 (dsc, 3H); 10,29 (s, 1H);

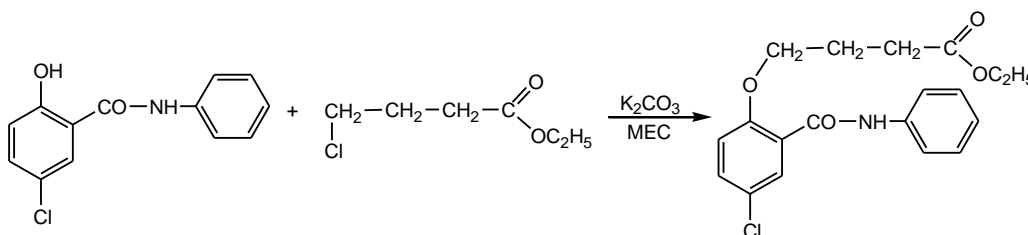
**$^{13}\text{C-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 14,05 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 18,11 ( $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}$ ); 61,70 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 73,60 ( $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}$ ); 116,42 ( $\text{C}_3$ ); 119,80 ( $\text{C}_8, \text{C}_{12}$ ); 124,19 ( $\text{C}_1$ ); 125,85 ( $\text{C}_{10}$ ); 126,39 ( $\text{C}_5$ ); 129,10 ( $\text{C}_9, \text{C}_{11}$ ); 130,04 ( $\text{C}_6$ ); 132,15 ( $\text{C}_4$ ); 138,60 ( $\text{C}_7$ ); 153,49 ( $\text{C}_2$ ); 162,39 ( $\text{CONH}$ ); 171,65 ( $\text{COOC}_2\text{H}_5$ );

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 386,0 ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ ); 370,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); 348,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ );

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 370,0; 342,0; 276,9; 268,9; 250,9;

### III.4.3. Sinteza 4-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-butiratului de etil (6)

Se bazează pe reacția 5-cloro-2-hidroxi-*N*-fenil-benzamidei cu 4-clorobutiratul de etil, în mediu de etil-metilcetonă și în prezența carbonatului de potasiu:



III.6

2,5 g (0,01 moli) 5-cloro-2-hidroxi-*N*-fenil-benzamidă și 1,5 ml (0,01 moli) 4-clorobutirat de etil au fost suspendate în 50 ml etil-metilcetonă. La soluția astfel formată, s-au adăugat 1,4 g (0,01 moli)  $K_2CO_3$ . Amestecul de reacție se încălzește până la refluxul solventului, unde este menținut timp de 5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost introdus în apă și agitat intensiv. Ulterior, faza organică a fost separată și uscată pe  $MgSO_4$ . Produsul brut a fost obținut după filtrare și evaporarea solventului în vid. Purificarea s-a realizat prin recristalizare din etanol absolut. Se obțin 2,4 g ( $\eta=66\%$ ) pulbere galben-brună, cu p.t.=168-172°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3323s, 3020m,l, 1720m, 1630i, 1596m, 1558i, 1498m, 1488m, 1417m, 1365m, 1278m, 1224m, 1190s, 1074s, 894s, 821m, 773s, 754s, 698m, 686m, 651m, 543s, 509s, 418s;

**$^1\text{H-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 1,06 (t, 3H); 1,13 (t, 2H); 2,00 (cv, 2H); 4,01 (q, 2H); 4,12 (t, 2H); 6,95 (d, 1H); 7,11 (t, 1H); 7,34-7,38 (m, 3H); 7,70 (dd, 2H); 7,92 (d, 1H); 10,16 (s, 1H);

**$^{13}\text{C-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 13,98 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 23,95 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 29,83 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 59,78 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 67,76 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 119,68 ( $\text{C}_3$ ); 119,83 ( $\text{C}_1$ ); 120,31 ( $\text{C}_8, \text{C}_{12}$ ); 120,65 ( $\text{C}_{10}$ ); 123,74 ( $\text{C}_5$ ); 128,54 ( $\text{C}_6$ ); 128,77 ( $\text{C}_9, \text{C}_{11}$ ); 132,67 ( $\text{C}_4$ ); 138,50 ( $\text{C}_7$ ); 159,45 ( $\text{C}_2$ ); 164,65 ( $\text{CONH}$ ); 172,40 ( $\text{COOC}_2\text{H}_5$ );

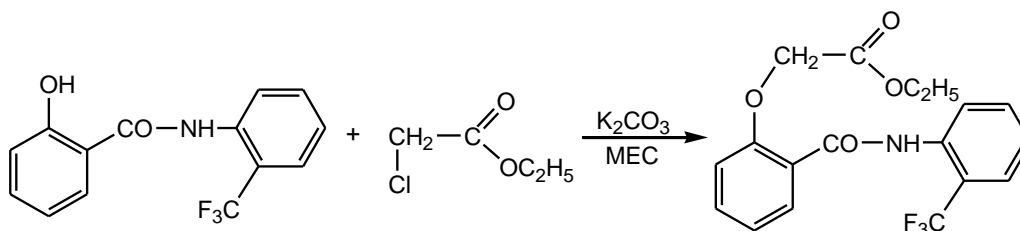
**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 400,1 ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ ); 384,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); 362,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ );

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 400,0; 362,1; 316,0; 286,9; 115,1;



**III.4.4. Sinteza [2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoi)-fenoxi]-acetatului de etil (7)**

Se bazează pe reacția 2-hidroxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei cu cloroacetatul de etil, în mediu de etil-metilcetonă și în prezența carbonatului de potasiu:



III.7

7,0 g (0,025 moli) 2-hidroxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidă și 2,7 ml (0,025 moli) cloroacetat de etil au fost suspendate în 120 ml etil-metilcetonă. La soluția astfel formată, s-au adăugat 3,5 g (0,025 moli)  $K_2CO_3$ . Amestecul de reacție se încălzește până la refluxul solventului, unde este menținut timp de 5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost introdus în apă și agitat intensiv. Ulterior, faza organică a fost separată și uscată pe  $MgSO_4$ . Produsul brut a fost obținut după filtrare și evaporarea solventului în vid. Purificarea s-a realizat prin recristalizare din etanol absolut. Se obțin 7,2 g ( $\eta=78\%$ ) pulbere albă, cu p.t.=107-110°C.

**IR**  $\nu$ ( $cm^{-1}$ ) pastilă KBr: 3328m, 3066s, 1757i, 1666i, 1600m, 1550i, 1494m, 1456s, 1436s, 1392s, 1286m, 1224i, 1170i, 1122i, 1095m, 1043s, 1020s, 783s, 756m, 709m;

**$^1H$ -RMN** [ $\delta$ (ppm)]: 1,23 (t, 3H); 4,24 (q, 2H); 5,00 (s, 2H); 7,16 (t, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,57 (t, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,33 (s, 1H); 10,68 (s, 1H);

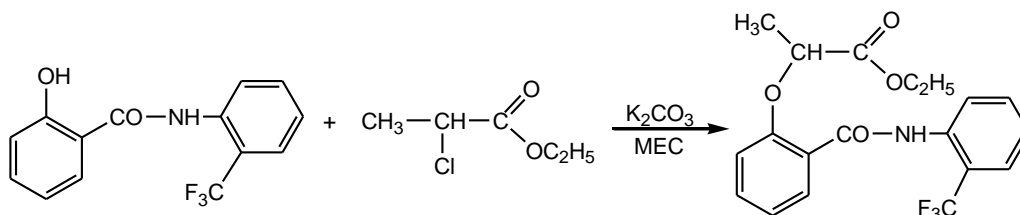
**$^{13}C$ -RMN** [ $\delta$ (ppm)]: 13,89 ( $COOCH_2CH_3$ ); 61,07 ( $COOCH_2CH_3$ ); 65,79 ( $OCH_2CO$ ); 113,57 ( $CF_3$ ); 115,92 ( $C_3$ ); 119,90 ( $C_1$ ); 121,65 ( $C_{12}$ ); 122,88 ( $C_5$ ); 123,34 ( $C_8$ ); 125,44 ( $C_{10}$ ); 129,33 ( $C_9$ ); 129,91 ( $C_6$ ); 130,75 ( $C_{11}$ ); 133,05 ( $C_4$ ); 139,61 ( $C_7$ ); 155,08 ( $C_2$ ); 163,75 ( $CONH$ ); 168,69 ( $COOC_2H_5$ );

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 390,1 ( $[M+Na]^+$ ); 368,1 ( $[M+H]^+$ );

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 368,0; 238,9; 224,9; 206,9; 178,9; 150,9; 121,0;

### III.4.5. Sinteza 2-[2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-propionatului de etil (8)

Se bazează pe reacția dintre 2-hidroxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidă și 2-clorpropionatul de etil, în mediu de etil-metilcetonă și în prezență de carbonat de potasiu:



III.8

La o soluție conținând 4,2 g (0,015 moli) 2-hidroxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidă și 2 ml (0,015 moli) 2-clorpropionat de etil în 80 ml etil-metilcetonă s-au adăugat 2,1 g (0,015 moli)  $K_2CO_3$  anhidru. Acest amestec a fost agitat și refluxat timp de 5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul se introduce în apă, și se agită energic. Faza organică se separă și se usucă pe  $MgSO_4$ . După filtrare și concentrare în vid cristalizează esterul, care s-a purificat prin recristalizare din etanol. Se obțin 3,9 g ( $\eta=68\%$ ) pulbere de culoare albă, cu p.t.=80-85°C.

**IR**  $\nu$ ( $cm^{-1}$ ) pastilă KBr: 3193m,l, 1720m, 1622i, 1595i, 1560i, 1498s, 1485s, 1456i, 1315i, 1269i, 1233i, 1218m, 1114i, 1103m, 1062m, 765m, 756m, 669m, 416s;

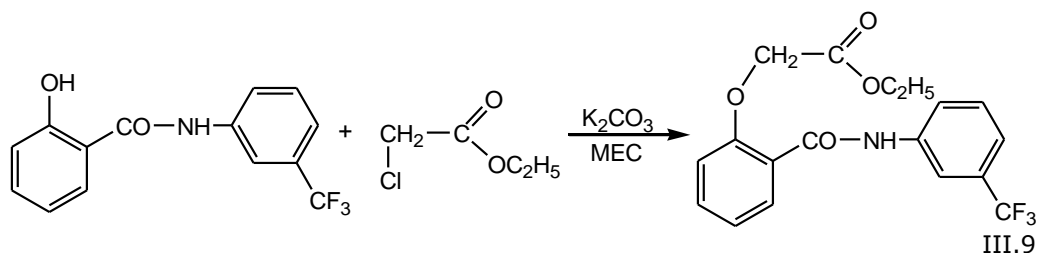
**$^1H$ -RMN** [ $\delta$ (ppm)]: 1,11 (t, 3H); 1,61 (d, 3H); 4,13 (q, 2H); 5,39 (q, 1H); 6,92 (t, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,36-7,58 (m, 2H); 7,69-7,80 (m, 2H); 8,03 (dsc, 1H); 8,27 (d, 1H); 10,03 (s, 1H);

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 420,1 ( $[M+K]^+$ ); 404,2 ( $[M+Na]^+$ ); 382,2 ( $[M+H]^+$ );

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 382,1; 253,0 238,9; 220,9; 192,9; 164,9; 121,1;

**III.4.6. Sinteza [2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoi)-fenoxi]-acetatului de etil (9)**

Se bazează pe reacția 2-hidroxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei cu cloroacetatul de etil, în mediu de etil-metilcetonă și în prezența carbonatului de potasiu:



4,2 g (0,015 moli) 2-hidroxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidă și 1,7 ml (0,015 moli) cloroacetat de etil au fost suspendate în 80 ml etil-metilcetonă. La soluția astfel formată, s-au adăugat 2,1 g (0,015 moli)  $K_2CO_3$ . Amestecul de reacție se încălzește până la refluxul solventului, unde este menținut timp de 5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost introdus în apă și agitat intensiv. Ulterior, faza organică a fost separată și uscată pe  $MgSO_4$ . Produsul brut a fost obținut după filtrare și evaporarea solventului în vid. Purificarea s-a realizat prin recristalizare din etanol absolut. Se obțin 4,6 g ( $\eta=83\%$ ) compus sub forma unor cristale aciculare albe, cu p.t.=105-106°C.

**IR**  $\nu$ ( $cm^{-1}$ ) pastilă KBr: 3328i, 3058s, 1757i, 1666i, 1600m, 1550i, 1494m, 1456s, 1436s, 1392s, 1286m, 1226i, 1170i, 1122i, 1095m, 1070m, 1020s, 783s, 756m, 709s;

**$^1H$ -RMN** [ $\delta$ (ppm)]: 1,23 (t, 3H); 4,24 (q, 2H); 5,00 (s, 2H); 7,18 (s-t, 2H); 7,47 (d, 1H); 7,56 (tsc, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,90 (dsc, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,32 (s, 1H); 10,68 (s, 1H);

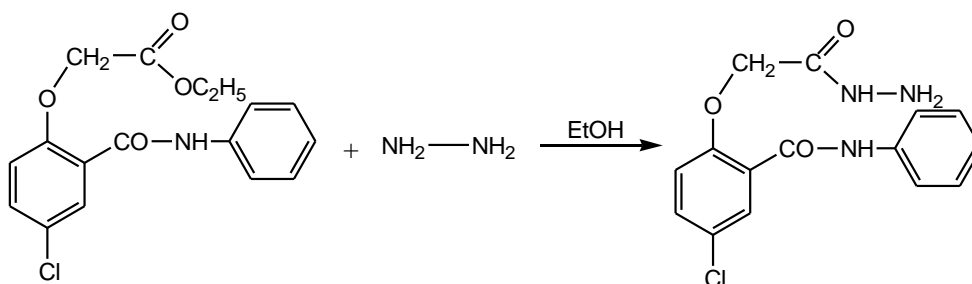
**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 390,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); 368,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 368,1; 238,9; 224,9; 206,9; 179,0; 151,0; 121,1;

### III.5. SINTEZE ALE HIDRAZIDELOR CU STRUCTURĂ *o*-HIDROXIBENZAMIDICĂ

#### III.5.1. Sinteza 5-cloro-2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-fenilbenzamidei (10)

Constă în reacția dintre (4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-acetat de etil și hidrazină în mediu etanolic:



III.10

2,5 g (0,0075 moli) (4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-acetat de etil și 3,3 ml (0,0075 moli) hidrat de hidrazină (65%) în 25 ml etanol se refluxează timp de 3 ore. Din amestecul de reacție, hidrazida cristalizează prin răcire și solidul separat se filtrează la vid și se recrystalizează din etanol. După uscare, se obțin 2,2 g hidrazidă ( $\eta=92\%$ ), sub formă de cristale aciculare de culoare albă, cu  $p.t.=194-196^{\circ}\text{C}$ .

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3303m,l, 3051s,l, 1705m, 1654i, 1639i, 1595i, 1541i, 1488m, 1444m, 1272m, 1234m, 1076s, 985m, 914s, 815s, 752m, 717m, 688m, 542m;

**$^1\text{H-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 4,79 (s, 2H); 5,20 (s, 2H); 7,11 (t, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,37 (t, 2H); 7,57 (dsc, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,86 (d, 1H); 8,96, 9,49 (s, 1H); 10,72, 11,20 (s, 1H);

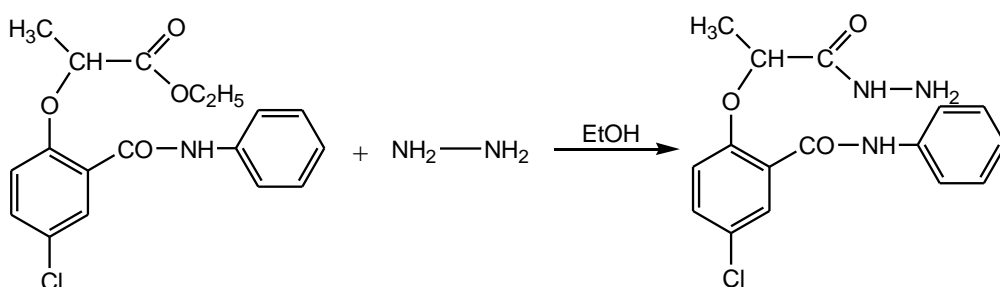
**$^{13}\text{C-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 67,23 (OCH<sub>2</sub>CO); 116,14 (C<sub>3</sub>); 120,06 (C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 124,20 (C<sub>1</sub>); 125,89 (C<sub>10</sub>); 126,31 (C<sub>5</sub>); 129,03 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 130,01 (C<sub>6</sub>); 132,29 (C<sub>4</sub>); 138,75 (C<sub>7</sub>); 154,23 (C<sub>2</sub>); 162,66 (CONH-Ar); 167,21 (CONHNH<sub>2</sub>);

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 358,0 ([M+K]<sup>+</sup>); 342,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); 320,0 ([M+H]<sup>+</sup>);

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 320,0; 247,9; 226,8; 198,8; 154,8;

**III.5.2. Sinteza 5-cloro-2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-*N*-fenil-benzamidei (11)**

Constă în reacția dintre 2-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-propionat de etil și hidrazină în mediu etanolic:



III.11

2,1 g (0,006 moli) 2-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-propionat de etil și 2,6 ml (0,006 moli) hidrat de hidrazină (65%) în 20 ml etanol se refluxează timp de 3 ore. Din amestecul de reacție, hidrazida cristalizează prin răcire, iar solidul separat se filtrează la vid și se recrystalizează din etanol. După uscare, se obțin 1,8 g ( $\eta=90\%$ ) hidrazidă, sub formă de cristale prismatice de culoare albă, cu p.t.=208-210°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3355m, 3300m, 1660i, 1598m, 1548m, 1494m, 1473m, 1446m, 1398s, 1323m, 1267m, 1228i, 1110s, 1076s, 1041s, 970s, 893s, 808s, 750s, 677s, 650s;

**$^1\text{H-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 1,50 (d, 3H); 4,43 (s, 2H); 5,10 (q, 1H); 7,12 (t, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,37 (t, 2H); 7,57 (dsc, 1H); 7,68 (d, 1H); 7,78 (d, 2H); 9,67 (s, 1H); 10,84 (s, 1H);

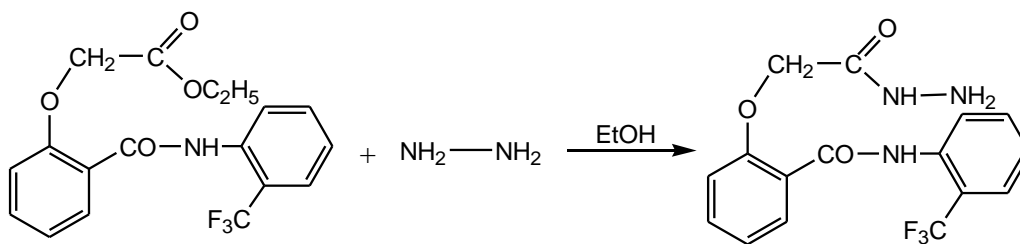
**$^{13}\text{C-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 19,01 (OCH(CH<sub>3</sub>)CO); 73,88 (OCH(CH<sub>3</sub>)CO); 116,88 (C<sub>3</sub>); 119,33 (C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 123,72 (C<sub>1</sub>); 125,85 (C<sub>10</sub>); 127,35 (C<sub>5</sub>); 128,86 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 129,81 (C<sub>6</sub>); 131,80 (C<sub>4</sub>); 138,85 (C<sub>7</sub>); 153,15 (C<sub>2</sub>); 162,57 (CONH-Ar); 170,29 (CONHNH<sub>2</sub>);

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 356,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); 334,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 334,0; 247,9;

### III.5.3. Sinteza 2-hidrazinocarbonilmetoksi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (12)

Constă în reacția dintre [2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetat de etil și hidrazină în mediu etanolic:



III.12

5,5 g (0,015 moli) [2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetat de etil și 6,6 ml (0,015 moli) hidrat de hidrazină în 50 ml etanol se refluxează timp de 3 ore. Amestecul de reacție se răcește, hidrazida cristalizată, se filtrează la vid și se recrystalizează din etanol. După uscare, se obțin 5 g ( $\eta=94\%$ ) hidrazidă, sub formă de pulbere de culoare albă, cu p.t.=184-186°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3340m, 3288m, 3051s, 1662i, 1600m, 1558m, 1494m, 1450s, 1340i, 1288s, 1230i, 1164m, 1093s, 1072s, 1053s, 752s, 700s;

**$^1\text{H-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 4,44 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 7,16 (t, 1H); 7,26 (d, 1H); 7,45 (t, 1H); 7,55 (tsc, 1H); 7,60 (t, 1H); 7,82 (dsc, 1H); 8,00 (dsc, 1H); 8,40 (d, 1H); 9,08, 9,51 (s, 1H); 11,03, 11,59 (s, 1H);

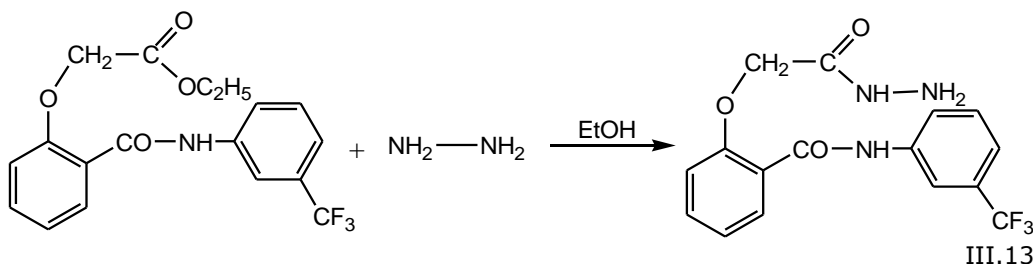
**$^{13}\text{C-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 66,75 ( $\text{OCH}_2\text{CO}$ ); 113,84 ( $\text{CF}_3$ ); 115,70 ( $\text{C}_3$ ); 119,86 ( $\text{C}_1$ ); 121,80 ( $\text{C}_{12}$ ); 123,32 ( $\text{C}_5$ ); 124,02 ( $\text{C}_8$ ); 125,46 ( $\text{C}_{10}$ ); 129,64 ( $\text{C}_9$ ); 129,92 ( $\text{C}_6$ ); 130,66 ( $\text{C}_{11}$ ); 132,90 ( $\text{C}_4$ ); 139,78 ( $\text{C}_7$ ); 155,23 ( $\text{C}_2$ ); 164,33 ( $\text{CONH-Ar}$ ); 167,13 ( $\text{CONHNH}_2$ );

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 354,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ );

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 354,1; 282,0; 224,9; 210,9 192,9; 165,0; 121,1;

**III.5.4. Sinteza 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (13)**

Constă în reacția dintre [2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetat de etil și hidrazină în mediu etanolic:



3,7 g (0,01 moli) [2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetat de etil și 4,5 ml (0,01 moli) hidrat de hidrazină în 30 ml etanol se refluxează timp de 3 ore. Amestecul de reacție se răcește, hidrazida cristalizată, se filtrează la vid și se recrystalizează din etanol. După uscare, se obțin 3,4 g ( $\eta=96\%$ ) hidrazidă, sub formă de cristale aciculare de culoare alb-gălbuie, cu p.t.=166-168°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3340m,l, 3288m,l, 3058s,l, 1662i, 1600m, 1558m, 1494m, 1448s, 1340i, 1288m, 1228m, 1166m, 1093s, 1072s, 1053s, 794s, 750m, 698s;

**$^1\text{H-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 4,44 (s, 2H); 4,81 (s, 2H); 7,18 (s-t, 2H); 7,47 (d, 1H); 7,56 (tsc, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,90 (dsc, 1H); 8,03 (d, 1H); 8,32 (s, 1H); 9,08, 9,51 (s, 1H); 11,03, 11,59 (s, 1H);

**$^{13}\text{C-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 66,77 (OCH<sub>2</sub>CO); 113,86 (C<sub>3</sub>); 115,72 (C<sub>8</sub>); 119,87 (C<sub>1</sub>); 121,81 (CF<sub>3</sub>); 123,35 (C<sub>10</sub>); 124,04 (C<sub>5</sub>); 125,48 (C<sub>12</sub>); 129,65 (C<sub>6</sub>); 129,93 (C<sub>11</sub>); 130,67 (C<sub>9</sub>); 132,91 (C<sub>4</sub>); 139,81 (C<sub>7</sub>); 155,26 (C<sub>2</sub>); 164,35 (CONH-Ar); 167,14 (CONHNH<sub>2</sub>);

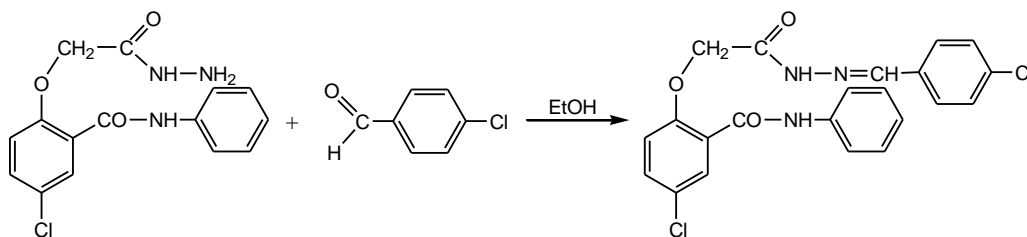
**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 354,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 354,1; 282,0; 210,9 192,9; 165,0; 121,1;

### III.6. SINTEZE ALE HIDRAZONELOR CU STRUCTURĂ *o*-HIDROXIBENZAMIDICĂ

#### III.6.1. Sinteza 5-cloro-2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-fenil-benzamidei (14)

Constă în reacția dintre 5-cloro-2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-fenil-benzamidă și 4-clorobenzaldehidă în mediu etanolic:



III.14

0,96 g (0,003 moli) 5-cloro-2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-fenil-benzamidă se dizolvă în 30 ml etanol și se adaugă 0,42 g (0,003 moli) 4-clorobenzaldehidă. Amestecul de reacție se refluxează timp de 5 ore. Solidul format după răcire se filtrează, se spală cu apă și se recrystalizează din dimetilformamidă. Se obțin 1,1 g ( $\eta=83\%$ ) pulbere de culoare albă, având p.t.=205-208°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3309m, 3240m,l, 1701i, 1651i, 1596i, 1541i, 1481i, 1444i, 1263m, 1230m, 1087m, 806s, 758m, 731s, 692s, 542m, 511s, 459s;

**$^1\text{H-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 4,97 (s, 2H); 7,12 (t, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,38 (t, 2H); 7,52 (d, 1H); 7,62 (dsc, 2H); 7,81 (d, 2H); 7,93 (d, 2H); 8,04 (s, 1H); 8,19 (s, 1H); 10,64 (s, 1H); 10,96, 11,96 (s, 1H);

**$^{13}\text{C-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 66,86 ( $\text{OCH}_2\text{CO}$ ); 116,28 ( $\text{C}_3$ ); 120,06 ( $\text{C}_8, \text{C}_{12}$ ); 123,82 ( $\text{C}_1$ ); 124,33 ( $\text{C}_{10}$ ); 125,54 ( $\text{C}_5$ ); 128,68 ( $\text{C}_9, \text{C}_{11}$ ); 128,79 ( $\text{C}_{15}, \text{C}_{17}$ ); 128,83 ( $\text{C}_{14}, \text{C}_{18}$ ); 130,34 ( $\text{C}_6$ ); 132,50 ( $\text{C}_{13}$ ); 132,75 ( $\text{C}_4$ ); 134,64 ( $\text{C}_{16}$ ); 138,82 ( $\text{C}_7$ ); 143,66 ( $-\text{N}=\text{CH}-$ ); 154,52 ( $\text{C}_2$ ); 161,62 ( $\text{CONH-Ar}$ ); 169,45 ( $\text{CONH-N}=\text{CH}-$ );

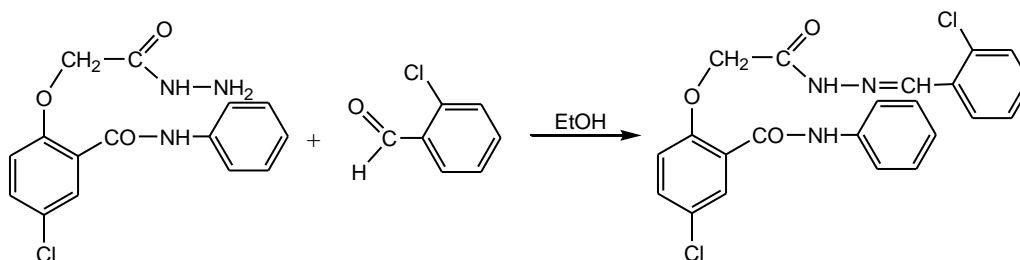
**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 464,1 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); 442,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ );

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 442,0; 348,9; 320,9; 287,9; 259,9; 211,8; 166,9; 137,9;



**III.6.2. Sinteza 5-cloro-2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-fenil-benzamida (15)**

Constă în reacția dintre 5-cloro-2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-fenil-benzamidă și 2-clorobenzaldehidă în mediu etanolic:



III.15

0,96 g (0,003 moli) 5-cloro-2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-fenil-benzamidă se dizolvă în 30 ml etanol și se adaugă 0,34 ml (0,003 moli) 2-clorobenzaldehidă. Amestecul de reacție se refluxează timp de 5 ore. Solidul format după răcire se filtrează, se spală cu apă și se recrystalizează din dimetilformamidă. Se obțin 1,2 g ( $\eta=90\%$ ) substanță de culoare albă, cu aspect de hârtie, având p.t.=222-223°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3336m, 3224m,l, 1720i, 1703m, 1645i, 1593m, 1552i, 1473m, 1446m, 1257i, 1238i, 1062m, 800m, 752i, 727m, 715m, 688s, 542m, 507s, 418s;

**$^1\text{H-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 4,97 (s, 2H); 7,12 (t, 1H); 7,35-7,48 (m, 4H); 7,54 (dsc, 1H); 7,62 (dsc, 1H); 7,81-7,93 (m, 3H); 8,13 (dsc, 1H); 8,43 (s, 1H); 8,67 (s, 1H); 10,34, 10,64 (s, 1H); 10,92, 12,08 (s, 1H);

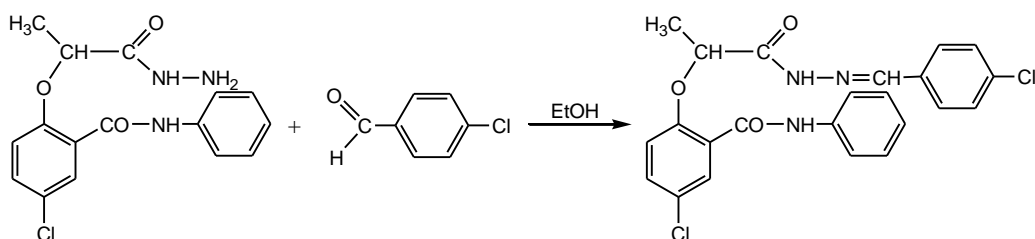
**$^{13}\text{C-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 66,87 (OCH<sub>2</sub>CO); 116,30 (C<sub>3</sub>); 120,01 (C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 123,81 (C<sub>1</sub>); 124,40 (C<sub>10</sub>); 125,49 (C<sub>5</sub>); 127,22 (C<sub>17</sub>); 127,52 (C<sub>6</sub>); 128,68 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 129,84 (C<sub>15</sub>); 130,26 (C<sub>18</sub>); 130,96 (C<sub>13</sub>); 131,58 (C<sub>16</sub>); 132,45 (C<sub>4</sub>); 134,05 (C<sub>14</sub>); 138,77 (C<sub>7</sub>); 140,83 (-N=CH-); 154,48 (C<sub>2</sub>); 161,62 (CONH-Ar); 169,56 (CONH-N=CH-);

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 464,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); 442,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 442,0; 348,9; 321,0; 287,9; 259,9; 211,8; 166,9; 154,9; 137,9;

### III.6.3. Sinteza 5-cloro-2-[1-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoksi]-*N*-fenil-benzamida (16)

Constă în reacția dintre 5-cloro-2-(1-hidrazinocarbonil-etoksi)-*N*-fenil-benzamidă și 4-clorobenzaldehidă în mediu etanolic:



III.16

0,7 g (0,002 moli) 5-cloro-2-(1-hidrazinocarbonil-etoksi)-*N*-fenil-benzamidă se dizolvă în 20 ml etanol se adaugă 0,28 g (0,002 moli) 4-clorobenzaldehidă. Amestecul de reacție se refluxează timp de 5 ore. Solidul format după răcire se filtrează, se spală cu apă și se recrystalizează din dimetilformamidă. Se obțin 0,74 g ( $\eta=81\%$ ) pulbere albă cu p.t.=197-198°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3178m,l, 1652i, 1622i, 1595i, 1560i, 1498m, 1456i, 1315i, 1269m, 1238i, 1103i, 1062s, 1035m, 950s, 898s, 765m, 756m, 677m, 648s, 524s;

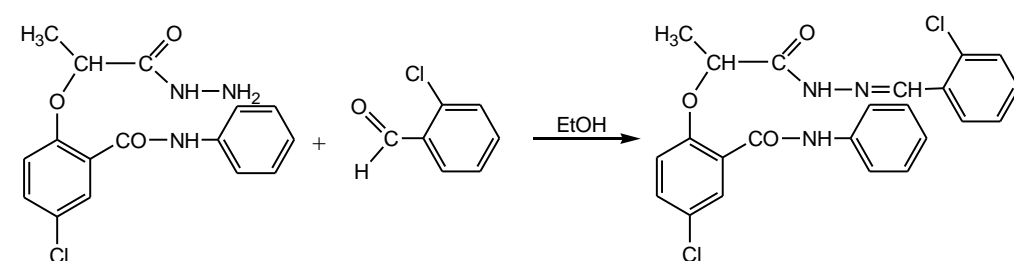
**<sup>1</sup>H-RMN** [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 1,65 (d, 3H); 6,09 (q, 1H); 7,12 (t, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,33-7,40 (m, 2H); 7,57 (d, 1H); 7,60 (d, 2H); 7,73 (dsc, 2H); 7,78-7,81 (m, 2H); 8,08 (s, 1H); 8,28 (s, 1H); 10,65, 10,89 (s, 1H); 11,97 (s, 1H);

**(+)**MS<sup>1</sup> (m/z): 478,1 ([M+Na]<sup>+</sup>); 456,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**(+)**MS<sup>n</sup> (m/z): 456,1; 363,0; 335,0; 274,0; 247,9; 225,9; 180,9; 154,8;

### III.6.4. Sinteza 5-cloro-2-[1-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoksi]-*N*-fenil-benzamida (17)

Constă în reacția dintre 5-cloro-2-(1-hidrazinocarbonil-etoksi)-*N*-fenil-benzamidă și 2-clorobenzaldehidă în mediu etanolic:



III.17

0,7 g (0,002 moli) 5-cloro-2-(1-hidrazinocarbonil-etoksi)-*N*-fenil-benzamidă se dizolvă în 20 ml etanol se adaugă 0,23 ml (0,002 moli) 2-clorobenzaldehidă. Amestecul de reacție se refluxează timp de 5 ore. Solidul format după răcire se

filtrează, se spală cu apă și se recristalizează din dimetilformamidă. Se obțin 0,75 g ( $\eta=82\%$ ) substanță albă, cu aspect de hârtie, având p.t.=187-189°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3394m, 3178m,l, 3099s, 2979s, 1681i, 1598m, 1548m, 1483s, 1446i, 1398m, 1269m, 1226m, 1093s, 819s, 750s, 686s, 542s, 505s, 462s;

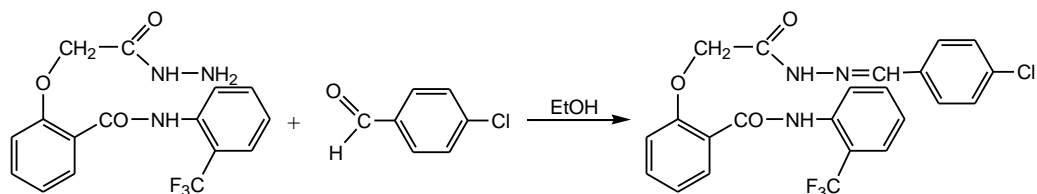
**<sup>1</sup>H-RMN** [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 1,65 (dsc, 3H); 6,09 (q, 1H); 7,13 (t, 1H); 7,27-7,61 (m, 5H); 7,75 (d, 1H); 7,79 (t, 2H); 7,97 (dsc, 1H); 8,12 (dsc, 1H); 8,48 (s, 1H); 8,74 (s, 1H); 10,65, 10,83 (s, 1H); 12,05, 12,17 (s, 1H);

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 478,2 ([M+Na]<sup>+</sup>); 456,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 456,1; 381,0; 363,0; 335,0; 274,0; 247,9; 180,9;

### III.6.5. Sinteza 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (18)

Se bazează pe reacția dintre 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidă și 4-clorobenzaldehidă în mediu etanolic:



III.18

1,06 g (0,003 moli) 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidă și 0,43 g (0,003 moli) 4-clorobenzaldehidă se suspendă în 30 ml etanol. Amestecul de reacție se menține la reflux timp de 5 ore. Solidul format după răcire se filtrează, se spală cu apă și se recristalizează din dimetilformamidă. Se obțin 1,22 g ( $\eta=85\%$ ) pulbere cristalină de culoare albă, având p.t.=227-229°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3300m, 3235m,l, 1705i, 1650i, 1594i, 1540i, 1480i, 1442i, 1268m, 1233m, 1077m, 816s, 732s, 694s;

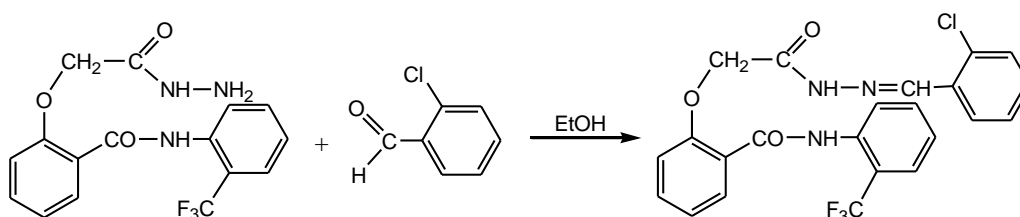
**<sup>1</sup>H-RMN** [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 5,45 (s, 2H); 7,19 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,61 (t, 2H); 7,82 (d, 2H); 8,04 (dsc, 2H); 8,22 (dsc, 1H); 8,40 (s, 1H); 10,90, 11,28 (s, 1H); 11,84, 12,02 (s, 1H);

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 498,2 ([M+Na]<sup>+</sup>); 476,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 476,1; 333,0; 315,0; 287,0;

### III.6.6. Sinteza 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidă (19)

Se bazează pe reacția dintre 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidă și 2-clorobenzaldehidă în mediu etanolic:



III.19

La o soluție de 1,06 g (0,003 moli) 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidă în 30 ml etanol se adaugă 0,34 ml (0,003 moli) 2-clorobenzaldehidă. Amestecul de reacție se refluxează timp de 5 ore. Solidul format după răcire se filtrează, se spală cu apă și se recristalizează din dimetilformamidă. Se obțin 1,25 g ( $\eta$ =87%) pulbere cristalină de culoare albă, având p.t.=192-193°C.

**IR**  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3336m, 3224m,l, 3058s, 1720i, 1645i, 1593m, 1552m, 1473m, 1446m, 1257m, 1238i, 1062m, 800m, 752i, 727m, 715m, 686s, 542s, 507s, 410s;

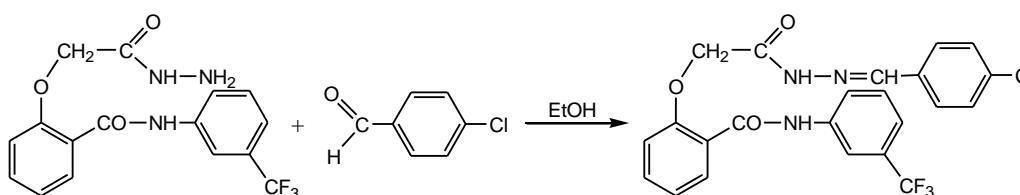
**<sup>1</sup>H-RMN** [ $\delta$ (ppm)]: 5,47 (s, 2H); 7,19 (t, 1H); 7,24 (d, 1H); 7,37-7,63 (m, 4H); 7,86 (d, 1H); 8,04 (dsc, 1H); 8,12-8,15 (m, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,38 (d, 1H); 8,46 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 10,86, 11,25 (s, 1H); 12,03, 12,13 (s, 1H);

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 498,2 ([M+Na]<sup>+</sup>); 476,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 476,1; 333,0; 315,0; 287,0; 216,9; 177,9; 121,0;

### III.6.7. Sinteza 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidă (20)

Se bazează pe reacția dintre 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidă și 4-clorobenzaldehidă în mediu etanolic:



III.20

1,06 g (0,003 moli) 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidă și 0,43 g (0,003 moli) 4-clorobenzaldehidă se suspendă în 30 ml etanol. Amestecul de reacție se menține la reflux timp de 5 ore. Solidul format după răcire se filtrează, se spală cu apă și se recristalizează din dimetilformamidă. Se obțin 1,19 g ( $\eta$ =84%) pulbere albă, cu p.t.=229-230°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3296m, 3217s,l, 1705i, 1645i, 1600s, 1550m, 1487m, 1434m, 1340i, 1272m, 1234m, 1180m, 1163m, 1114m, 1066s, 867s, 755m, 736s, 698s, 677s, 628s, 513s, 457s;

**$^1\text{H-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 4,97 (s, 2H); 7,20 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,53 (d, 2H); 7,61 (t, 2H, H); 7,82 (d, 2H); 8,05 (d, 2H); 8,41 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 10,91, 11,29 (s, 1H); 12,03 (s, 1H);

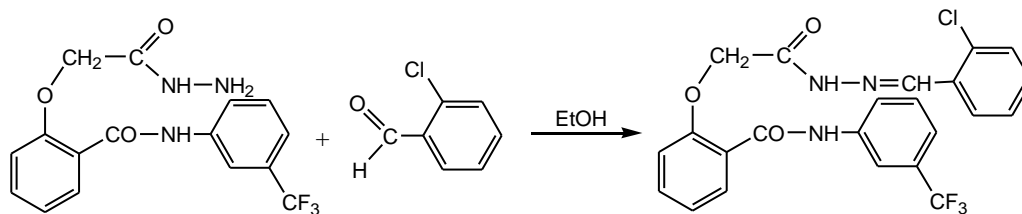
**$^{13}\text{C-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 66,53 ( $\text{OCH}_2\text{CO}$ ); 114,07 ( $\text{C}_3$ ); 116,12 ( $\text{C}_8$ ); 119,81 ( $\text{C}_1$ ); 121,65 ( $\text{CF}_3$ ); 122,76 ( $\text{C}_{10}$ ); 123,52 ( $\text{C}_5$ ); 125,47 ( $\text{C}_{12}$ ); 128,81 ( $\text{C}_{15}$ ,  $\text{C}_{17}$ ); 129,02 ( $\text{C}_6$ ); 129,81 ( $\text{C}_{11}$ ); 129,95 ( $\text{C}_{13}$ ); 131,32 ( $\text{C}_{14}$ ); 132,67 ( $\text{C}_{18}$ ); 133,57 ( $\text{C}_9$ ); 134,58 ( $\text{C}_4$ ); 139,84 ( $\text{C}_7$ ); 143,66 ( $\text{C}_{16}$ ); 146,68 ( $-\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}-$ ); 155,76 ( $\text{C}_2$ ); 163,40 ( $\underline{\text{C}}\text{ONH-Ar}$ ); 169,73 ( $\underline{\text{C}}\text{ONHNH}=\text{CH}-$ );

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 498,2 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); 476,1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ );

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 476,1; 333,1; 315,0; 287,0;

### III.6.8. Sinteza 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (21)

Se bazează pe reacția dintre 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidă și 2-clorobenzaldehidă în mediu etanolic:



III.21

La o soluție de 1,06 g (0,003 moli) 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidă în 30 ml etanol se adaugă 0,34 ml (0,003 moli) 2-clorobenzaldehidă. Amestecul de reacție se menține la reflux timp de 5 ore. Solidul format după răcire se filtrează, se spală cu apă și se recrystalizează din dimetilformamidă. Se obțin 1,23 g ( $\eta=86\%$ ) compus, sub formă de cristale aciculare de culoare albă, cu p.t.=188-191°C.

**IR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$  pastilă KBr: 3352m, 3083s,l, 1701i, 1666i, 1600m, 1548s, 1488m, 1436m, 1336m, 1249m, 1228m, 1164m, 1109m, 1068s, 893s, 879m, 802s, 756m, 698s, 678s, 561s, 516s;

**$^1\text{H-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 4,98 (s, 2H); 7,19 (t, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,38-7,63 (m, 4H); 7,87 (d, 2H); 7,98 (d, 1H); 8,05 (dsc, 2H); 8,46 (s, 1H); 8,97 (s, 1H); 10,90, 11,27 (s, 1H); 12,05, 12,14 (s, 1H);

**$^{13}\text{C-RMN}$**  [ $\delta(\text{ppm})$ ]: 66,55 ( $\text{OCH}_2\text{CO}$ ); 114,06 ( $\text{C}_3$ ); 116,14 ( $\text{C}_8$ ); 119,83 ( $\text{C}_1$ ); 121,67 ( $\text{CF}_3$ ); 122,77 ( $\text{C}_{10}$ ); 123,52 ( $\text{C}_5$ ); 125,49 ( $\text{C}_{12}$ ); 127,23 ( $\text{C}_{17}$ ); 127,54 ( $\text{C}_6$ ); 129,83 ( $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{15}$ ); 130,98 ( $\text{C}_{18}$ ); 131,32 ( $\text{C}_9$ ); 131,57 ( $\text{C}_{13}$ ); 133,08 ( $\text{C}_{16}$ ); 133,57 ( $\text{C}_4$ ); 134,63 ( $\text{C}_{14}$ ); 139,83 ( $\text{C}_{17}$ ); 140,94 ( $-\text{N}=\underline{\text{C}}\text{H}-$ ); 155,74 ( $\text{C}_2$ ); 163,41 ( $\underline{\text{C}}\text{ONH-Ar}$ ); 169,82 ( $\underline{\text{C}}\text{ONHNH}=\text{CH}-$ );

**(+)MS<sup>1</sup>** (m/z): 498,2 ([M+Na]<sup>+</sup>); 476,1 ([M+H]<sup>+</sup>);

**(+)MS<sup>n</sup>** (m/z): 476,1; 333,0; 315,0; 287,0; 216,9; 177,9; 121,0;

## IV. CONCLUZII

Pornind de la multitudinea datelor de literatură existente, referitoare la proprietățile biologice ale compușilor cu structură *o*-hidroxibenzamidică, a fost realizată sinteza unui număr de 21 compuși potențial biologic activi aparținând acestei clase, 3 anilide, 6 esteri, 4 hidrazide și 8 hidrazone. Dintre aceștia, 18 sunt compuși noi, nemenționați în literatura de specialitate. S-a realizat, astfel:

**1. Sinteza anilidelor cu structură *o*-hidroxibenzamidică.** În prima parte a lucrărilor experimentale s-a efectuat sinteza unor anilide ale acidului salicilic, respectiv 5-clorosalicilic. Metoda generală de sinteză folosită constă în reacția directă dintre acidul salicilic (5-clorosalicilic) și amina corespunzătoare, în solvent organic inert (clorbenzen), la reflux, în prezență de triclorură de fosfor. Drept amine s-au utilizat anilina, 2-trifluorometilanilina și 3-trifluorometilanilina. Purificarea acestor compuși s-a realizat prin recristalizare din dimetilformamidă. S-a obținut astfel un număr de 3 anilide, 5-cloro-2-hidroxi-N-fenil-benzamida (**1**), 2-hidroxi-N-(2-trifluorometil-fenil)-benzamida (**2**), 2-hidroxi-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida (**3**), compuși menționați în literatura de specialitate, dar a căror sinteză a fost realizată în vederea obținerii de materii prime necesare sintezelor ulterioare de esteri etilici. Anilidele obținute au fost caracterizate prin metode fizico-chimice de analiză: spectrometrie de masă, rezonanță magnetică nucleară. Datele spectrale confirmă în totalitate structura celor 3 anilide sintetizate.

**2. Sinteza esterilor etilici cu structură *o*-hidroxibenzamidică.** Având ca substanțe de pornire anilidele sintetizate și o serie de esteri etilici halogenați, cloroacetatul de etil, 2-cloropropionatul de etil și 4-clorobutiratul de etil, s-a realizat sinteza unor esteri etilici cu structură *o*-hidroxibenzamidică. Drept metodă de sinteză a esterilor s-a optat pentru reacția directă dintre anilida corespunzătoare și esterul etilic al acidului halogenat, în mediu bazic cetonic. Compușii au fost obținuți cu randamente cuprinse între 66-83%, purificarea acestora nu a ridicat probleme, fiind realizată prin recristalizare din etanol. S-a obținut astfel un număr de 6 esteri (**4-9**), compuși noi, nemenționați în literatura de specialitate consultată, pentru care s-a realizat o caracterizare completă utilizând metode spectroscopice moderne: spectroscopie IR, MS, RMN. Datele spectrale obținute confirmă greutatea moleculară și structura esterilor sintetizați.

**3. Sinteza hidrazidelor cu structură *o*-hidroxibenzamidică.** Pornind de la 4 esteri etilici sintetizați, (4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-acetatul de etil (**4**), 2-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-propionatul de etil (**5**), [2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetatul de etil (**7**) și [2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-acetatul de etil (**9**), s-a realizat sinteza hidrazidelor cu structură *o*-hidroxibenzamidică, prin condensarea acestor esteri cu hidrazina, în mediu etanolic. Producții astfel sintetizați au fost purificați prin recristalizare din etanol, iar randamentele de reacție prezintă valori cuprinse în intervalul de 90-96%. Au fost obținute astfel, 4 hidrazide (**10-13**), compuși noi, neîntâlniți în literatura de specialitate consultată, a căror caracterizare s-a realizat utilizând metode moderne de analiză: spectroscopie IR, MS, RMN. Datele spectrale confirmă greutatea

moleculară și furnizează informații structurale pentru seria de compuși noi, hidrazide, sintetizate.

**4. Sinteza hidrazonelor cu structură o-hidroxibenzamidică.** A fost realizată sinteza unor hidrazone, produși de condensare ai hidrazidelor sintetizate cu o serie de benzaldehide cloro-substituite: 4-clorobenzaldehida și 2-clorobenzaldehida, în mediu alcoolic. Produșii obținuți au fost purificați prin recristalizare din dimetilformamidă, iar randamentele de reacție sunt cuprinse în intervalul 81-90%. Au fost obținute astfel 8 hidrazone cu structură o-hidroxibenzamidică (**14-21**), compuși noi, nemenționați în literatura de specialitate. Caracterizarea hidrazonelor s-a realizat prin metode spectroscopice: spectroscopie IR, MS, RMN. Metodele analitice utilizate demonstrează identitatea și conferă compoziția elementală a hidrazonelor sintetizate.

**5. Testarea microbiologică a derivaților acetici sintetizați.** S-a testat activitatea antimicrobiană a derivaților acetici cu structură o-hidroxibenzamidică sintetizați (anilide, esteri etilici, hidrazide, hidrazone), prin determinarea concentrației minime inhibitorii (CMI) a acestora, față de o serie de bacterii și fungi, utilizând metoda disc-difuzimetrică. Majoritatea compușilor testați prezintă un pronunțat efect inhibant față de cele 6 microorganisme, în special față de *Candida albicans*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* și *Sacharomyces cerevisiae*. În general, prezența substituenților trifluorometil și cloro, în diferite poziții ale structurii de bază, 2-hidroxibenzanilida, duce la creșterea activității antimicrobiene. Valorile CMI obținute în cazul esterilor etilici sunt comparabile cu cele ale salicilanilidei, pe când conversia acestora în hidrazide și hidrazone conduce la descreșterea valorilor CMI, deci la o activitate biologică a ultimelor, mai pronunțată. Compușii testați pot fi considerați un grup de substanțe cu potențial antimicrobian.

**6. Stabilirea relațiilor structură-activitate biologică (QSAR).** Pe baza concentrațiilor minime inhibitorii (CMI) determinate în urma testării microbiologice a derivaților acetici sintetizați au fost stabilite o serie de corelări mono- și multiparametrice. Ecuatiile obținute sunt semnificative din punct de vedere statistic, dar parametrii incluși în aceste relații nu sunt cei mai relevanți pentru stabilirea contribuției substituenților la efectul antimicrobian. Cele mai multe corelări semnificative s-au obținut în cazul activității față de *Candida albicans*, valori peste 0,7 ale coeficientului de corelare fiind obținute în cazul a nu mai puțin de 17 descriptori structurali. Relațiile structură-activitate biologică stabilite prin metode computaționale prezintă coeficienți de corelare asigurați statistic.

Rezultatele cercetărilor experimentale prezentate în teza de doctorat au condus la redactarea următoarelor lucrări publicate în reviste din țară și străinătate și/sau comunicate în cadrul conferințelor internaționale:

1. **Ienașcu, I.**, Popescu, I., Borozan, A., Lupea, A.X., "The antimicrobial activity evaluation of some new salicylic acid derivatives", *Annals of West University of Timisoara, Series of Chemistry (The IX International Symposium "Young People and Multidisciplinary Research"*, Timisoara, Nov. 2007), **16**(4), 49-52, 2007 (revistă cotate B+).
2. **Ienașcu, I.**, Lupea, A.X., Popescu, I., Tomas, Ș., Zamfir, A.D., Synthesis and characterization of some new 2-hydroxy-N-(3-



- trifluoromethyl-phenyl)-benzamide derivatives, **Rev. Chim.**, **59**(1) 56-59, 2008 (revistă cotate ISI).
3. **Ienașcu, I.**, Lupea, A.X., Hădărugă, D., Hădărugă, N., Popescu, I., The antimicrobial activity and quantitative structure-biological activity relationships evaluation of some novel 2-hydroxybenzamide derivatives **Rev. Chim.**, **59**(2), 145, 2008 (revistă cotate ISI).
  4. **Ienașcu, I.**, Lupea, A.X., Popescu, I., Moșoarcă, C., Zamfir, A.D., Synthesis and characterization of some new 2-hydroxy-*N*-(2-trifluoromethyl-phenyl)-benzamide derivatives, **Rev. Roum. Chem.**, **53**(4), 2008 (revistă cotate ISI, adeverință de publicare 25 01 2008).
  5. **Ienașcu, I.**, Lupea, A.X., Popescu, I., Pădure, M., Zamfir, A.D., The synthesis and characterization of some novel 5-chloro-2-hydroxy-*N*-phenyl-benzamide derivatives, **J. Serb. Chem. Soc.**, in press (revistă cotate ISI, nr. înregistrare 4027)
  6. **Ienașcu, I.**, Popescu, I., Hădărugă D., Hădărugă, N., Lupea, A.X., Borozan, A., "The synthesis and the antimicrobial activity evaluation of some new 2-hydroxybenzamide derivatives", *9<sup>th</sup> International symposium "Interdisciplinary regional research" ISIRR 2007*, Jun. 2007, Novi Sad, Serbia, 2007.
  7. **Ienașcu, I.**, Popescu, I., Moșoarcă, C., Lupea, A.X., Zamfir, A.D., "Electrospray ionization mass spectrometry of novel *o*-hydroxybenzamide derivatives", *1<sup>st</sup> Advanced Research Workshop on Application of Mass Spectrometry in Life Safety*, Sept. 2007, Herculane, Romania, 2007.

## BIBLIOGRAFIE

1. Portnaya, B. S., Levkoev, I.I., *Zh. Organ. Khim.*, **1**(12), 2202-12, 1965; **CA 64**, 12845b-e (1966).
2. Imai, T., Okamoto, T., Nojima, K., **JP 3197573** (B41M5/333), 1991.
3. Bacalogu, I., Lupea, A., Constantinidis, P., Bocskei, S., *Buletinul Științific și Tehnic al Institutului Politehnic Traian Vuia Timișoara, Seria Chimie*, **34**(1-2), 25-30, 1989.
4. Müller, W., Raue, R., **DE 944623** (C10M1/08), 1956.
5. Vondersmissen, L, Charlier, R., *Arch. Intern. Pharmacodynamie*, **107**, 465-72, 1956.
6. Cornely, R.W., Hopper, C.F., **US 3148025** (C01B17/00), 1964.
7. \*\*\*, Aspro-Nicholas Ltd., **FR 1513274** (C07D265/22), 1968.
8. \*\*\*, *Farmacopeea Română*, Ed. X, Ed. Med., București, 1993.
9. Missir, A., Chiriță, I., Limban, C., *Antiseptice-Dezinfectate*, vol. I, Ed. Tehnoplast Company S.R.L., București, 2003.
10. Dăescu, C., *Chimia și tehnologia medicamentelor*, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1994.
11. Rubio, E., **PT 81902** (A61K31/44), 1986; **CA 107**, 58869j (1987).
12. Delphaut, J., *L. Bel. Compt. Rend. Soc. Biol.*, **146**, 1214-16, 1952.
13. \*\*\*, *Organic Synthesis Collective*, John Wiley & Sons, London, III, 765, 1965.
14. Pasquino, S., *Boll. Chim. Farm.*, **96**, 47-50, 1957; **CA 51**, 10425a (1957).
15. Vinsova, J., Imramovsky, A., *Ceska a Slovenska Farmacie*, **53**(6), 294-299, 2004.
16. Czerwinska, E., Kovalik, R., *Acta. Microbiol. Polon.*, **11**, 383, 1962.
17. French, I.W. și colab., *Clinica Ther.*, **1**(5), 353-8, 1978; **CA 89**, 190770j (1978).
18. Clausen, O., *Arzneim.-For sch.*, **12**, 948, 1962.
19. \*\*\*, Lupea, A., Decun, M., **RO 104280**(A61K 9/06), 1989; \*\*\*, Lupea, A.X., **RO 98000**(Cl:E04,B1/72), 1989.
20. Ibrahim, M.A., El-Mangouri, H.A., Abou-Zeid, Y.M., *Boll. Chim. Farm.*, **101**, 599-605 1962; **CA 59**, 1617d (1963).
21. \*\*\*, Laboratories Biosedra, **BE 625.146**, 1963.
22. \*\*\*, A.E.C. Societe de Chimie org. et Biol., **FR M2137**; **CA 60**, 10785g (1964).
23. Burmistrov, S.I., Boboshko, Z.A., **USSR 154.861**, 1963.
24. \*\*\*, *Burger's Medicinal Chemistry*, 4<sup>th</sup> edition, Manfred E. Wolff, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1980.
25. Seif, D., *Arzneimittel-Forsch.*, **12**, 948-50, 1962.
26. Schultz, W.H., *J. Pharm. Sci.*, **52**, 503-5, 1963; **CA 59**, 5066d (1963).
27. Fujikawa, F., Tokuoka, A., Matsubara, S., Kometani, E., Hara, A., *J. Pharm. Soc. Japan*, **74**, 308-9, 1954; **CA 48**, 7213g (1954).
28. Mikhnovskaya, N.D., Rotmistrov, M.N., Itetsenko, A., Kulik, G.V., *Akad. Sel'kokhoz Nauk im. V.I. Lenina*, **23**, 35-8, 1958.
29. Charlier, R., Prost, M., Bruckner, P., *Arzneimittel-Forsch.*, **9**, 210-12, 1959.

30. Sun, G., Li, J., Wang, X., *Yiyao Gongye*, **6**, 1984, 44-5; CA 101, 210688k (1984).
31. Profft, E., Hoegel, E., *Pharmazie*, **17**(12), 731-4, 1962.
32. Yagi, K., Yamanaka, M., Fujino, T., **DE** 2622761 (C11D3/32), 1976.
33. \*\*\*, Sangyo Meyto Co., **JP** 24386; **CA** 60, 5517d (1964).
34. Tripathy, H., Prodhan, D.G., Dash, B.C., Napathia, G.N., *Agr. Biol. Chem.*, **37**(6), 1375-83, 1973; **CA** 79, 101522h (1973).
35. Huang, H., Ma, G., Sun, Y., Li, Q., Zhong, D., *Acta Pharmacol. Sinica*, **26**(7), 893-896, 2005.
36. Waisser, K., Pesina, M., Holy, P., Pour, M., Bures, O., Kunes, J., Klimesova, V., Buchta, V., Kubanova, P., Kaustova, J., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **336**, 322-335, 2003.
37. Plasencia, C., Dayam, R., Wang, Q., Pinski, J., Burke, T.R.Jr., Quinn, D.I., Neamati, N., *Mol. Cancer Ther.*, **4**(7), 1105-13, 2005.
38. Baichwal, R.S., Baxter, R.M., Walker, G.C., *Can. J. Microbiol.*, **6**, 595-7, 1960; **CA** 55, 5660b (1961).
39. Negwer, M., **Organic Chemical Drugs and Their Synonyms**, Berlin, 1978.
40. Klosa, J., *Archiv. Pharm.*, **268/60**, 389-392, 1955.
41. Kwincien, H., *J. Pol. Chem.*, **70**, 733-741, 1996.
42. \*\*\*, *Merck Index*, 2002.
43. Paris, G.I. și colab., *J. Med. Chem.*, **22**(6), 683, 1979.
44. Razzak, K., Sabih, A. J., *Pharm. Sci.*, **68**(7) 693-6, 1979; **CA** 91, 192950u (1979).
45. Hoffmann, E., Saracz, A., *Z. Chem.*, **18**(5), 55, 1978.
46. Coates, L.V., Drain, D.J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **9**, 855-62, 1957.
47. Khalaj, A., Abdollahi, M., Kebriaeezadeh, A., Adibour, N., Pandi, Z., Rasoulamini, S., *Indian Journal of Pharmacology* **34**(3), 184-88, 2002.
48. Fahmy, H., El-Eraky, W., *Arch. Pharm. Res.*, **24**(3), 171-179, 2001.
49. Bakuniak, E., Kus, A., Wasiak, J., Ptaszkowska, J., Ziminska, Z., **PL** 182090 (A01N37/22), 1997.
50. Schut, R.N., Hartzler, H.E. și colab., **US** 4140769 (C07C233/00), 1979.
51. Syrowatka, T., Kostrzenski, W., și colab., **PL** 50335, 1967.
52. Sullivan, M.V., *Nature*, **170**, 753, 1952.
53. Valcavi, U., *Ed. Sci.*, **18**(12), 990-1000, 1963; **CA** 60, 6778h (1964).
54. Coburn, R.A., Evans, R.T., și colab., **EP** 198366 (C07C103/76), 1986; **CA** 106, 84180b (1987).
55. Coburn, R.A., Evans, R.T., Genco, R.J., Clark, M.T., **US** 4939132 (C07C147/11), 1990.
56. Coburn, R.A., Evans, R.T., Genco, R.J., Batista, A., **US** 4287191 (A01N37/36), 1981.
57. Evans, R.T., Coburn, R.A., Genco, R.J., Dunn, J.A., **US** 5958911 (A61K31/615), 1999.
58. Reiner, L., **US** 2731386 (A61K31/165) 1956; **CA** 50, 10349a (1956).
59. Smith, R.J., Reed, W.H., *Am. Appl. Biol.*, **49**, 102-9, 1961; **CA** 56, 6411f (1962).
60. Komenskii, I.V., *In. Vses. Inst. Gel'mintol*, **15**, 127-9, 1969; **CA** 75, 109143y (1971).

61. Rotmistrov, N.M., Kulik, G.V., Poshkovska, D.F., *Mikrobiol. Zh., Akad. Nauk. Ukr. RSR*, **27** (4), 51-7, 1965; **CA 63**, 16823c (1965).
62. Hauptschein, M., **US** 2967194 (C07C243/00) 1961; **CA 55**, 11367i (1961).
63. Waisser, K., Matyk, J., Divisova, H., Husakova, P., Kunes, J., Klimensova, V., Kaustova, J., Mollmann, U., Dahse, H.M., Miko, M., *Arch Pharm.*, **339**(11), 616-20, 2006.
64. Kubanova, P., Buchta, V., Perina, M., Waisser, K., Pour, M., *Folia Microbiol.*, **48**(3), 346-350, 2003.
65. Waisser, K., Perina, M., Klimesova, V., Kaustova, J., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **68**, 1275-1294, 2003.
66. Swan, G. E., *Journal of the South African Veterinary Association*, **70** (2), 61-70, 1999.
67. Rotmistrov, M.N., Kulik, G.V., Vasilevskaya, I.A., *Ger. Phys. Chim.*, **12**, 145-55, 1966; **CA 67**, 20203e (1971).
68. Kimura, R., Yabuuchi, T., Hisaki, M., și colab., *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 1226-32, 1962; **CA 59**, 5108e (1963).
69. Lang, W.E., Anderson, J.C., *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **17**, 355-60, 1966; **CA 65**, 5910h (1966).
70. Rotmistrov, M.N., Kulik, G.V., Vasilevskaya, I.A., *Antibiotiki*, **5**, 36-41, 1970.
71. Rotmistrov, M.N., Vasilevskaya, I.A., Shpilevaya, L.D., Shrynik, E.M., *Antibiotiki*, **5**, 41-3, 1970.
72. Rotmistrov, N.M., Kulik, G.V., și colab., *Fiziol. Aktiv. Veshchetsva Respub. Mezhvedom. Sb.*, **3**, 184-92, 1971; **CA 75**, 14767g (1972).
73. Radmilovic R., *Anales de la Facultad de Quimica y Farmacia*, **19**, 80-3, 1968.
74. Rotmistrov, M. M., Kulik, G. V., Vasilevs'ka, I. O., Stavs'ka, S. S., Lisenko, L. M., Gorbonos, T. V., Skrinik, E. M., Pashkovs'ka, D. F., *Mikrobiol. Nar. Gospod. Med., Mater. Z'izdu Ukr. Mikrobiol. Tov.*, **1st** 189-93, 1966.
75. Najewski, T. E., **BE** 653408 (C07C233/12), 1965.
76. Stecker, H.C., **US** 2906711 (C11D3/48), 1959.
77. Lemaice, H., Schramm, C.H., Cahn, A., *J. Pharm. Sci.*, **50**, 831-7, 1971.
78. Werner, R. E., Roberts, R. A., **US** 3457309 (C07C233/00), 1969.
79. Jeney, E., Zsolnai, T., *Zentralblatt fuer Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene*, **202**(4), 547-62, 1967; **CA 67** 41234j (1971).
80. Kostrzenski, W., Janowiec, M., *Gruzlika*, **33**(7), 571-9, 1965; **CA 64**, 1218f (1966).
81. Kostrzenski, W., Paklerska-Pobratyn, H., și colab., *Arch. Immunol. Therap. Exptl.*, **12**(2), 242-51, 1964; **CA 63**, 7513e (1966).
82. Kostrzenski, W., Paklerska-Pobratyn, H., *Gruzlika*, **33**(9), 785-92, 1965; **CA 64**, 1197a (1966).
83. Kostrzenski, W., Paklerska-Pobratyn, H., Syrowatka, T., *Gruzlika*, **33**(3), 203-7, 1965; **CA 63**, 955j (1966).
84. Kostrzenski, W., Pakleiska-Pobratyn, H., *Gruzlika*, **41**(8), 819-24, 1973; **CA 80**, 66971a (1974).
85. Ciampa, G., Gricco, C., *Rend. Accad. Sci. Fis. Mat.*, **33**, 386-95, 1966; **CA 68**, 95469a (1968).
86. Bak, M.B., *Farm. Polska*, **20**(1-2), 27-32, 1964; **CA 61**, 6871d (1966).
87. Syrowatka, T., Jonezyk, B., Brzezicka, M., Iarkowska, T., *Roczniki Panstwowego Zakladu Hig*, **11**, 571-4, 1960; **CA 55**, 13776c (1961).

88. Rotmistrov, M.N., Vasilevskaya, I.A., și colab., *Mikrobiologiya*, **38**(4), 624-8, 1969; **CA 71**, 110150x (1961).
89. Rotmistrov, N.M., Moglievich, N.F., și colab., *Fiziol. Aktiv. Veshchetva*, **4**, 52-5, 1972; **CA 79**, 38538a (1973).
90. Rotmistrov, M.N., Stavskaya, S.S., Mogilevich, N.F., *Mikrobiologiya*, **43**(4), 645-8, 1974; **CA 82**, 11681s (1975).
91. Lysenko, L.N., Drobnohod, L.P., Cemeris, L., *Vopr. Biokhim. Fiziol. Kaca. Mikroorg.*, **2**, 36-7, 1974; **CA 85**, 57399w (1976).
92. Rotmistrov, M.N., Stavskaya, S.S., *Mikrobiol. Zh.*, **34**(1) 8-9, 1972; **CA 76**, 1494798q (1972).
93. Anshel, J., **GB** 981350 (A61K31/165), 1965.
94. Beer, S.A., *Med. Parazitol. Parazit. Bolez.*, **38**(3) 328-31, 1969; **CA 72**, 42168c (1970).
95. Bezuglyi, S.F., Melnikov, N.N., și colab., *Ref. Zh. Khim.*, Abstr. No. 13N498, 1972.
96. Abdullin, Kh.Kh., Titov, V.V., Nazypov, M.N., și colab., *Uch. Zap. Kazan. Vel. Inst.*, **102**, 244-7, 1969; **CA 72**, 89190u (1970).
97. Solyshin, N.M., Janin, M.A., Zinov'eva, L.A., *Khim. Sel. Khoz.*, **5**(10) 740-6, 1967; **CA 68**, 38468a (1968).
98. Mikhnovskaya, N.D., Rotmistrov, M.N., și colab., *Doklady Vsesoyus Akad. Sel'kokhoz* 1958; **CA 53**, 4369h-g (1959).
99. Okasaki, K., Kawaguchi, T., Matsui, K., *J. Pharm. Soc. Japan*, **72**, 1040-1042, 1952; **CA 46**, 10430j (1947).
100. Kraushuar, A., *Arzneimittel-Forsch.*, **4**, 548-51, 1954.
101. Noel, D.R., Casely R.E., și colab., *Appl. Microbiol.*, **8**, 1-4, 1960; **CA 54**, 12492a (1957).
102. \*\*\*, Henkel & Cie GMBH, **FR** 2055579 (C11D9/00), 1971; **CA 74**, 100913w (1971).
103. Langheinrich, K., Klesper, H., și colab., **DE** 1162965 (A01N41/06), 1964; **CA 61**, 8530d (1966).
104. Wysacki, E., Borzynsko, B., *Przegląd Epidemiol.*, **14** (1), 63-6, 1960; **CA 54**, 19829h (1960).
105. Schuler, L., **DE** 920790 (K11665IVD/120), 1954.
106. \*\*\*, Armour & Co. **GB** 874027 (D06M16/00), 1961.
107. Rotmistrov, M.N., Kulik, G.V., Vasilevskaya, I.A., și colab., *Mikrobiol. Zh. Akad. Nauk. Ukr.*, **23** (4), 1961; **CA 57**, 968g (1962).
108. Schoenenberg, H., Holzhen-Eckardt, J. și colab., *Arzneimittel-Forsch*, **13**, 936-9, 1963.
109. Shoeb, H.A., *Egypt. J. Chem.*, **22**(3), 245-54, 1979; **CA 95**, 24478z (1981).
110. Dubey, S.K., Singh, H. și colab., **IN** 150719 (C07C103/20), 1982; **CA 100**, 85422v (1984).
111. Ferency, L., Franko, A. și colab., *Abt. Math., Naturwiss., Tech.*, 265-9, 1982; **CA 99**, 189599k (1983).
112. Bozga, R.E., Bibianu-Cilianu, Ș. și colab., **RO** 77313 (C07C103/22), 1981; **CA 100**, 120700h (1984).
113. Bozga, E.R., Cunesco, F.I., Bibianu-Cilianu, Ș. și colab., **RO** 83980 (C07C103/75), 1984; **CA 102**, 148898u (1985).
114. Stecker, H.C., **US** 3041236 (C11D1/00), 1962.

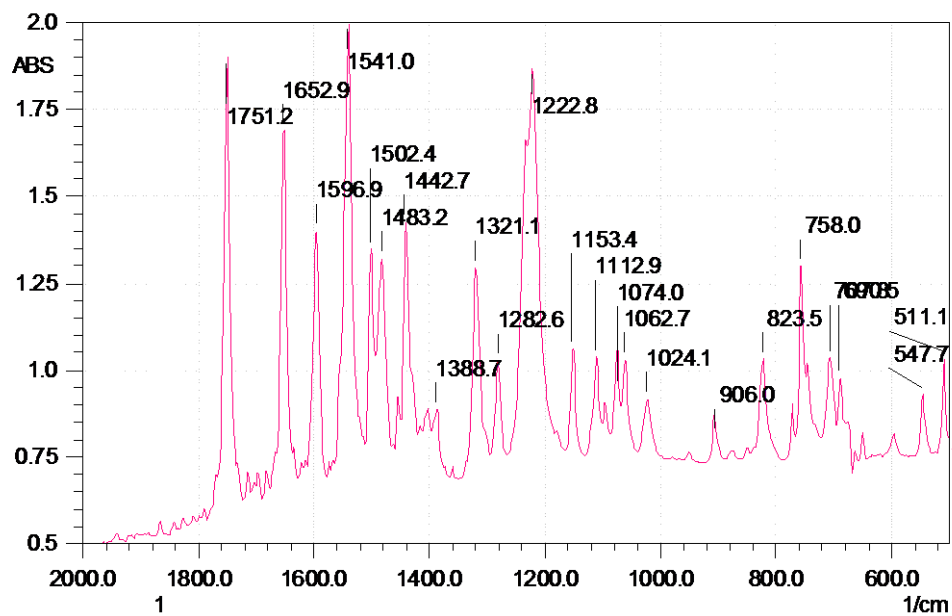
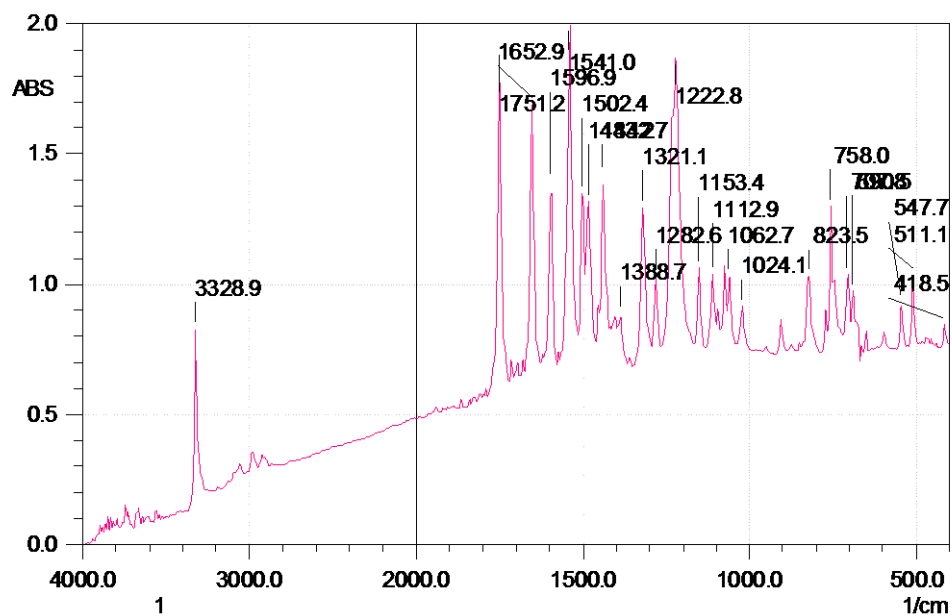
115. \*\*\*, Stecker, H.C., **GB** 996074 (C11D1/100), 1965.
116. Klesper, H., Steinfatt, F. și colab., **BE** 671898 (C07D291/08), 1966.
117. Yagi, K., Nakagawa, Y., **DE** 2833584 (C11D7/54), 1979.
118. Nordmann, J., Mattioda, G., Loiseau, G., **FR** 2036840 (A61K27/00), 1970; **CA** 75, 98333g (1971).
119. Nordmann, J., Mattioda, G., **FR** 7531M (C07C233/12), 1969; **CA** 75, 98334h (1971).
120. Storey, B.T., Wilson, D.F. și colab., *FEBS Lett.*, **49** (3), 338-41, 1975; **CA** 82, 133435k (1975).
121. Chen, S-I., Kan, P-C. și colab., *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **10**(11) 683-7, 1963; **CA** 60, 7326j (1964).
122. Beer, S.A., Mikhailtsin, F.S., și colab., *Med. Parazitol. Parazit. Bolezni*, **47**(2), 16-74, 1978; **CA** 89, 192405t (1978).
123. Ghazi, I.M., Mohamed, Z.A. și colab., *Zentralbl. Mikrobiol.*, **141**(3), 225-32, 1986; **CA** 106, 32494n (1987).
124. Ozawa, I., Takeuchi, I., Yamamoto, K. și colab., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**(1), 305-12, 1984; **CA** 104, 6765d (1984).
125. Baer, S.A., Zavoikin, V.D., *Med. Parazitol. Parazit. Bolez.*, **42**(3), 354-6, 1973; **CA** 79, 74890t (1973).
126. Jvanova, S.M., Mel'nikov, M.N., și colab., *Biol. Aktion Soedin., Akad. Nauk SSSR*, 243-5, 1965; **CA** 64, 3410h (1966).
127. Kuhnt, D., Jelich, K., Hang, M. și colab., **DE** 4428381 (A01N37/40), 1996; **CA** 124, 289012s (1996).
128. Chignell, C.F., Sik, R.H., *Photochemistry and Photobiology*, **50**(3), 287-95, 1989.
129. Fancher, L.W., **US** 3969509 (A01N47/10), 1976.
130. Rotmistrov, M.N., Kulik, G.V., Skrynik, E.M., Bredikhina, A.N., Gorbonos, T.V., *Fiziol. Aktiv. Veshchestva*, **3**, 184-92, 1971.
131. Braemer, B., Dittrich, G., Klepel, M., Lehmann, H., Werchan, H., **DD** 299034 (A01N55/02), 1992.
132. Terada, H., Goto, S., Yamamoto, K., Takeuchi, I., Hamada, Y., Miyake, K., *Biochimica et Biophysica Acta*, **936**, 504-512, 1988.
133. Waisser, K., Bures, O., Holy, P., Kunes, J., Oswald, R., Jiraskova, L., Pour, M., Klimesova, V., Kubicova, L., Kaustova, J., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **1**, 53-71, 2003.
134. Matyk, J., Waisser, K., Drazkova, K., Kunes, J., Klimesova, V., Palat, K.Jr., Kaustova, J., *Farmaco.*, **60**(5), 399-408, 2005.
135. Forsyth, B.A., Pryor, D., Guy, G.L., **AU** 5102373 (C07C103/76), 1974.
136. Forsyth, B.A., Victoria, C., Pryor, D., Guy, G.L., **AU** 471872 (C07C103/76), 1974.
137. Nagasawa, M., Nishioka, H., Suzuki, T., Nagano, E., Ishii, K., Nakao, R., **JP** 2000239224 (C07D277/20), 2000 (SciFinder, abstract disponibil în limba engleză).
138. Waisser, K., Machacek, M., Dostal, H., Gregor, J., Kubicova, L., Klimesova, V., Kunes, J., Palat, K. J., Hladuvkova, J., Kaustova, J., Mollmann, U., *Chemical Communications*, **64**(11), 1902-1924, 1999.
139. Kiyota, H., **Top Heterocycl. Chem.**, vol. 6, Ed. Springer-Verlag, Heidelberg, 2006.
140. Jaborsky, R.G., Starkey, R.J., *J. Pharm. Sci.*, **52**(6), 542-5, 1963; **CA** 59, 13872b-e (1963).

141. Levchenkova, I.D., Romadan, Yu.P., *Sint. Issled. Biol. Soedin., Tezisy Dokl. Konf. Molodykh Uch.*, **6**th, 23-4, 1978.
142. Seymour, D.E., Drain, D.J., Scruton, J.M., **GB** 1079414 (C07C233/12), 1967; **CA** 68, 2717s (1968).
143. Drain, D.J., Scruton, J.M., Daly, M.J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **22**(9), 684-93, 1970.
144. Drain, D.J., Davy, B., Harlington, M. și colab., *J. Pharm., Pharmacol.*, **23**(11), 857-64, 1971.
145. Ritchey, T.W., **US** 4742083 (A61U31/165), 1988.
146. Minagawa, M., Akutsu, M., Nakagawa, K., **DE** 2164234 (C07D249/14), 1972.
147. Minagawa, M., Akutsu, M., Nakagawa, K., **US** 3997551 (C07D249/14), 1976.
148. Hiraoka, Y., Yoshido, T., **JP** 7901359; **CA** 90, 169654k (1979).
149. Bharat, D., **US** 4140818 (C08K5/00), 1979; **CA** 90, 188207h (1979).
150. Minagawa, M., Akutsu, M., Nakagawa, K., **US** 3907517 (C07D249/00), 1975.
151. Sigh, H., Sharma, S., Iyer, R.N., *Indian J. Chem*, **15** (1), 73-6, 1977; **CA** 87, 67949f (1977).
152. Ford, R.E., Knowles, P. și colab., **DE** 2749518 (A61K31/41), 1978.
153. Erickson, E.H., **US** 4474792 (C07C65/21), 1978; **CA** 102, 6503n (1985).
154. \*\*\*, Wakamoto Pharmaceutical Co., **JP** 82 46971; **CA** 97, 23796f (1982).
155. Ford, R.E., Knowles, P., Lunt, E., și colab., *J. Med. Chem.*, **29**(4), 538-49, 1986; **CA** 105, 6459q (1986).
156. Kostka, K., Budzisz, E., *Polish Journal of Chemistry*, **65**(5-6), 889-97, 1991.
157. Pandey, T., Singh, R. V., *Metal-Based Drugs*, **7**(1), 7-16, 2000.
158. Jain, M., Gaur, S., Diwedi, S.C., Joshi, S.C., Singh, R.V., Bansal, A., *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **179**(8), 1517-1537, 2004.
159. Ohno, M., Hayashi, R., Isogaya, M., Ueda, H., **WO** 2004052871 (A61K31/41), 2004.
160. Lupea, A.X., Padure, M., *Zbornik Matice Srpske za Prirodne Nauke*, **104**, 5-10, 2004.
161. Ward, J.S., **DE** 2834945; **CA** 90, 186960z (1979).
162. Cojocariu, I., Rusan, M., Iorga, T., Cojocar, Z., Zenaida; *Rev. Chim.* **30**(12), 1260-2, 1979.
163. Luo, M., Gao, D., Wang, J., *Shanghai Keji Daxue Xuebao*, **11**(2), 107-10, 1988.
164. Daidone, G., Raffa, D., Plescia, S., Matera, M., Caruso, A., Leone, V., Amico-Roxas, M., *Farmaco*, **44**(5), 465-73, 1989.
165. Waisser, K., Drazkova, K., Kunes, J., Klimensova, V., Kaustova, J., *Farmaco.*, **59**(8), 615-25, 2004.
166. Chen, Q., Xie, L., *Kexue Tongbao (Foreign Language Edition)*, **31**(17), 1184-7, 1986.
167. Padure, M., **Ienascu, I.**, Lupea, A.X., Badea, V., "Sinteze de noi amide heterociclice in seria acidului salicilic", *Studia Universitatis*, **16**, 93-95, 2006.

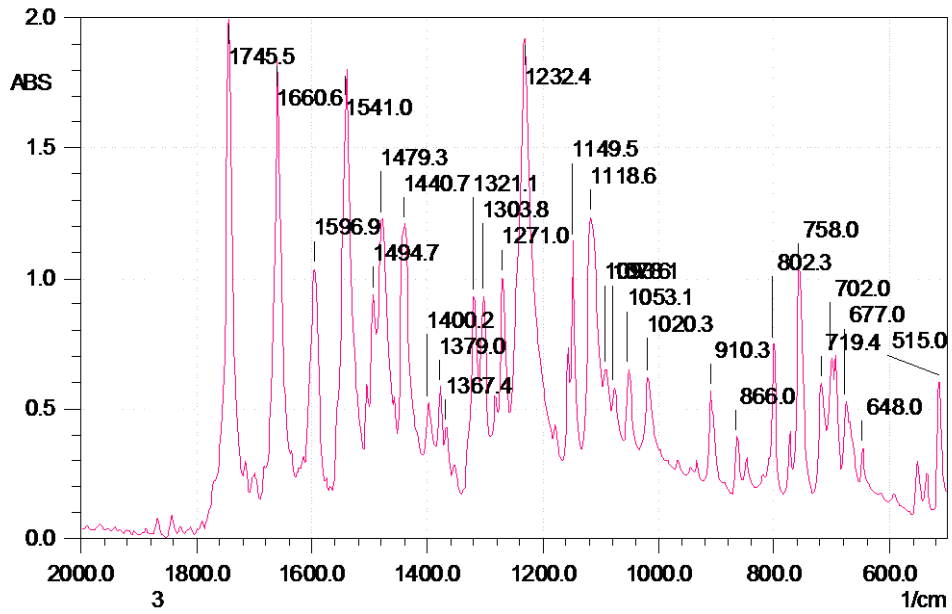
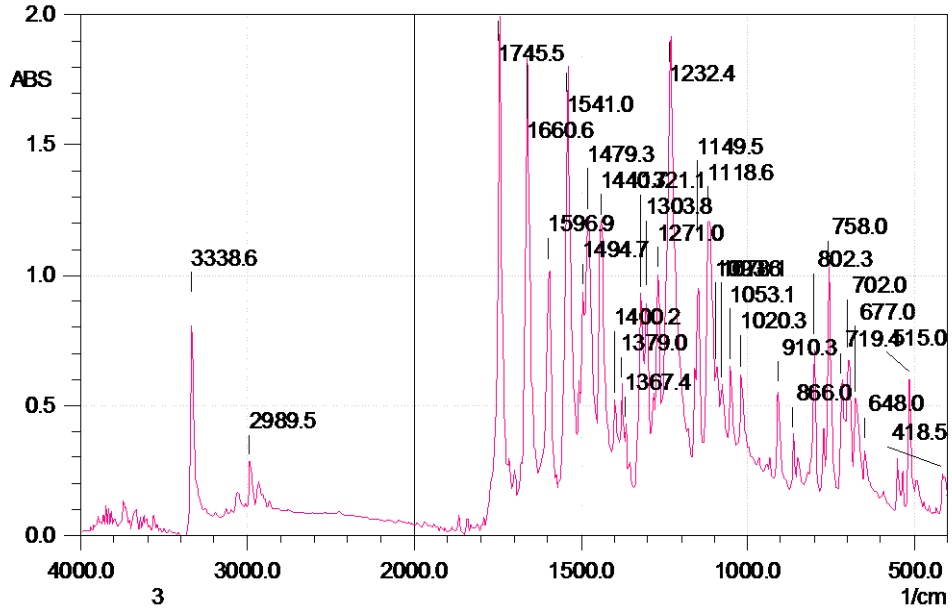
168. Lupea, A.X., Popescu, I., Tarabasanu, C., **Ienascu, I.**, Badea, V., "The synthesis and characterisation of some ortho-substituted phenoxyalkanoic acids and their derivatives", *J. Serb. Chem. Soc.*, **71**(12), 1247-1261, 2006.
169. Lupea, A.X., Popescu, I., Tarabasanu, C., **Ienascu, I.**, Padure, M., "Synthesis of new 2-[2-(4-chloro-phenylcarbamoyl)-phenoxy]alkanoic acids derivatives", *Rev. Roum. Chem.*, **51**(6), 517-521, 2006.
170. Buiuc, D., Neguț, M., **Tratat de microbiologie clinică**, Ed. Medicală, București, 435-466, 1999.
171. Popescu, I., Lupea, A.X., Hădărugă, D., Hădărugă, N., Borozan, A., **Ienașcu, I.**, "The synthesis of 2-(o-carbamoylphenoxy)alkanoic acids and the evaluation their antimicrobial activity", *Al VI-lea Simpozion Internațional "Tinerii și cercetarea multidisciplinară"*, septembrie 2004, Timișoara, Romania, publicație electronică, 112-119, 2004.
172. \*\*\*, HyperChem Release 5.1 for Windows, HyperCube, Autodesk, Inc.
173. Todeschini, R., Consonni, V., **Handbook of Molecular Descriptors**, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
174. Bojiță, M., Săndulescu, R., Roman, L., Oprean, R., **Analiza și controlul medicamentelor**, vol. 2, Ed. Intelcredo, Deva, 2003.
175. **Ienașcu, I.**, Popescu, I., Hădărugă, D., Hădărugă, N., Lupea, A.X., Borozan, A., "The synthesis and the antimicrobial activity evaluation of some new 2-hydroxybenzamide derivatives", *9<sup>th</sup> International symposium "Interdisciplinary regional research" ISIRR 2007*, Jun. 2007, Novi Sad, Serbia, 2007.
176. **Ienașcu, I.**, Popescu, I., Borozan, A., Lupea, A.X., "The antimicrobial activity evaluation of some new salicylic acid derivatives", *Annals of West University of Timisoara, Series of Chemistry (The IX International Symposium "Young People and Multidisciplinary Research"*, Timisoara, Nov. 2007), **16**(4), 49-52, 2007.
177. **Ienașcu, I.**, Lupea, A.X., Popescu, I., Tomas, Ș., Zamfir, A.D., Synthesis and characterization of some new 2-hydroxy-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamide derivatives, *Rev. Chim.*, **59**(1) 56-59, 2008.
178. **Ienașcu, I.**, Lupea, A.X., Hădărugă, D., Hădărugă, N., Popescu, I., The antimicrobial activity and quantitative structure-biological activity relationships evaluation of some novel 2-hydroxybenzamide derivatives *Rev. Chim.*, **59**(2), 145, 2008.
179. **Ienașcu, I.**, Lupea, A.X., Popescu, I., Moșoarcă, C., Zamfir, A.D., Synthesis and characterization of some new 2-hydroxy-N-(2-trifluoromethyl-phenyl)-benzamide derivatives, *Rev. Roum. Chem.*, **53**(4), 2008.
180. **Ienașcu, I.**, Lupea, A.X., Popescu, I., Pădure, M., Zamfir, A.D., The synthesis and characterization of some novel 5-chloro-2-hydroxy-N-phenyl-benzamide derivatives, *J. Serb. Chem. Soc.*, in press.
181. **Ienașcu, I.**, Popescu, I., Moșoarcă, C., Lupea, A.X., Zamfir, A.D., "Electrospray ionization mass spectrometry of novel o-hydroxybenzamide derivatives", *1<sup>st</sup> Advanced Research Workshop on Application of Mass Spectrometry in Life Safety*, Sept. 2007, Herculane, Romania, 2007.



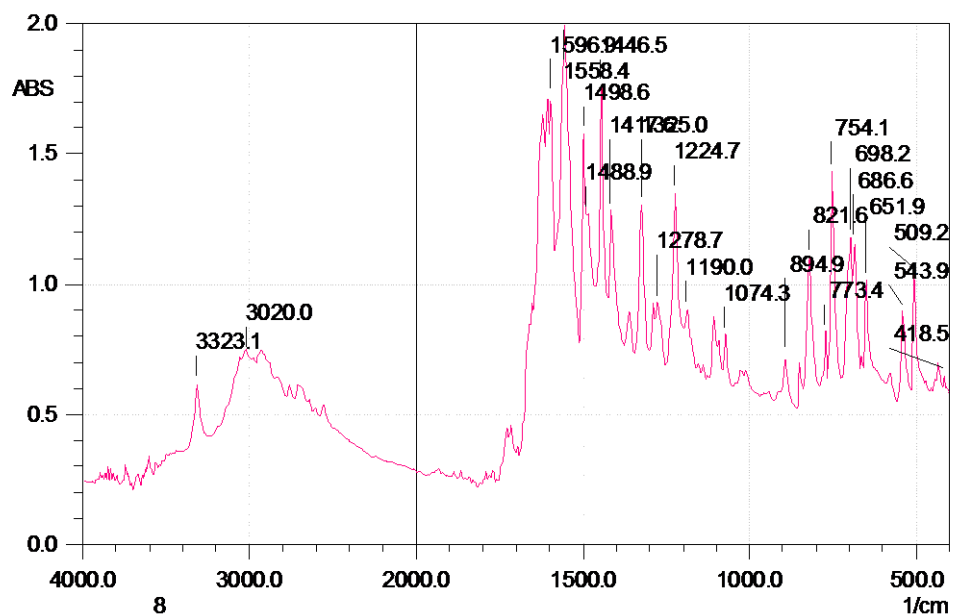
## ANEXA 1



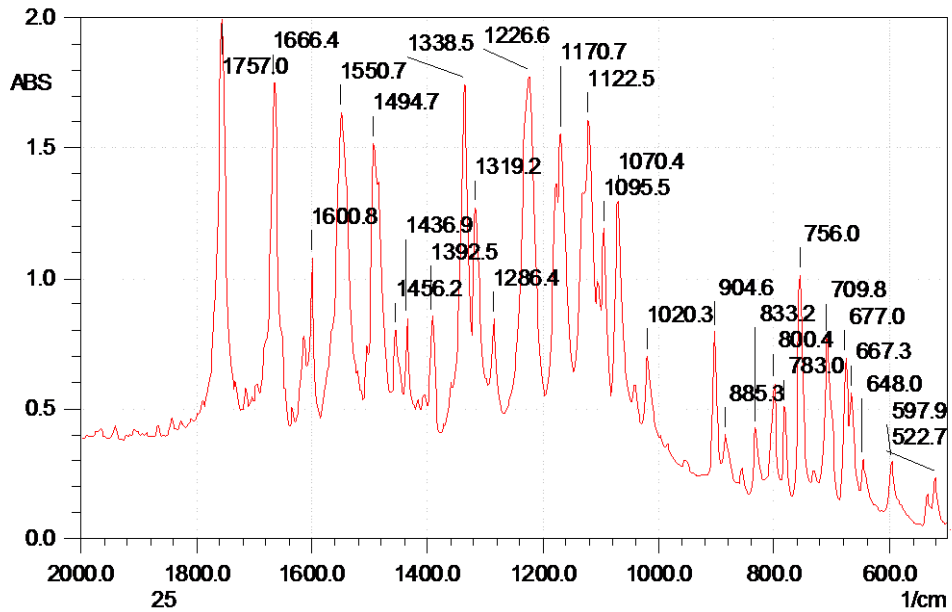
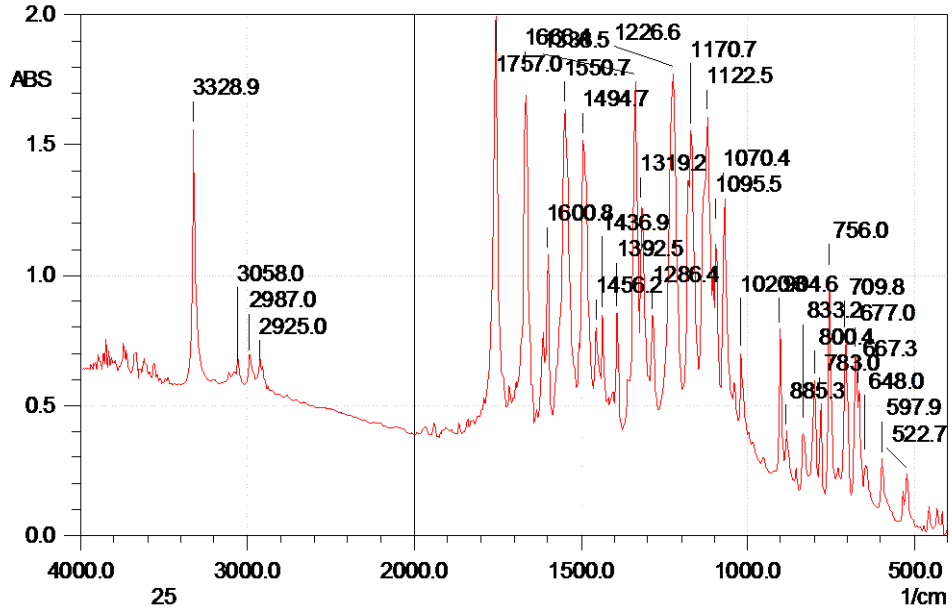
Spectrul IR al (4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-acetat de etil (4)



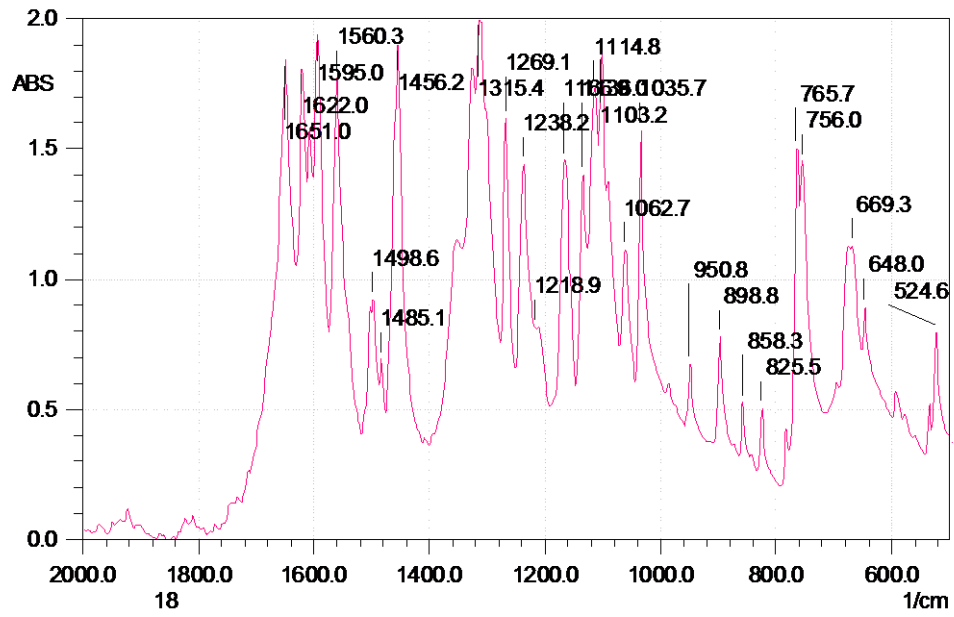
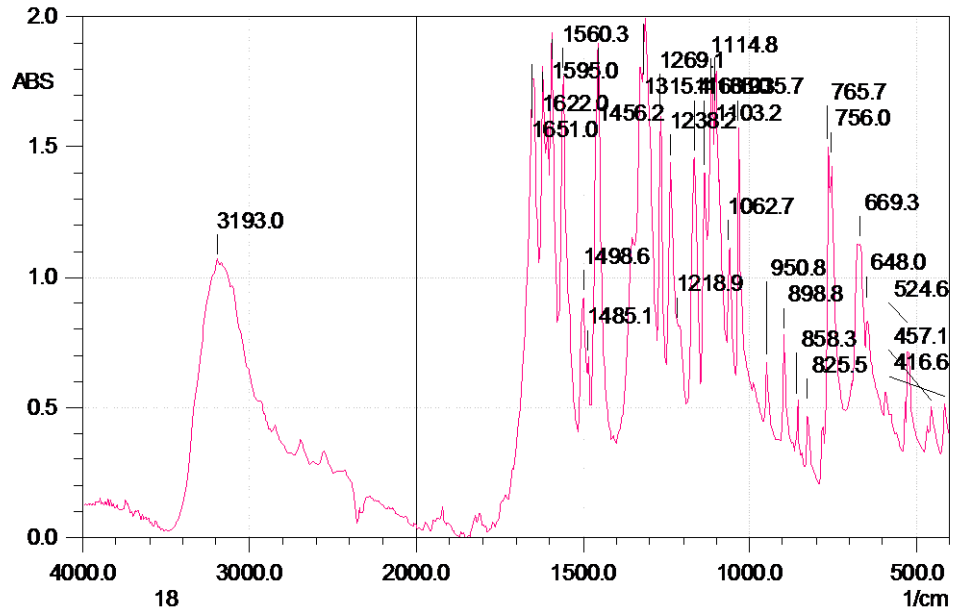
Spectrul IR al 2-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-propionatului de etil (5)

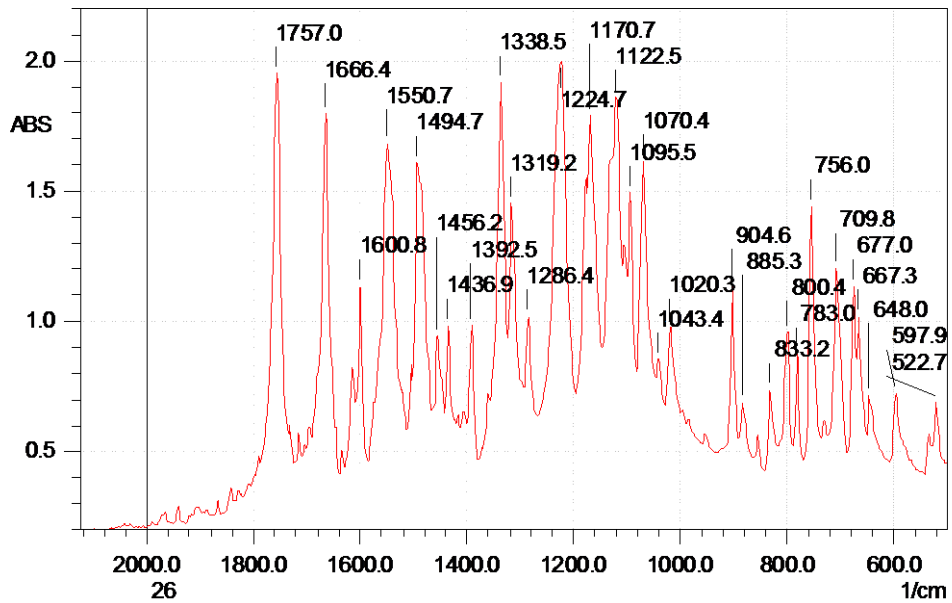
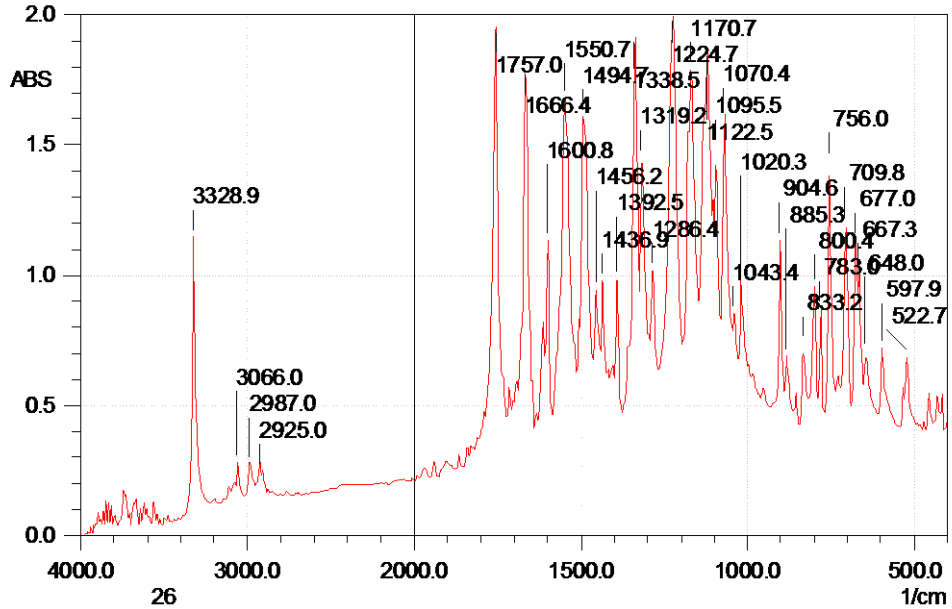


Spectrul IR al 4-(4-cloro-2-fenilcarbamoil-fenoxi)-butiratului de etil (6)

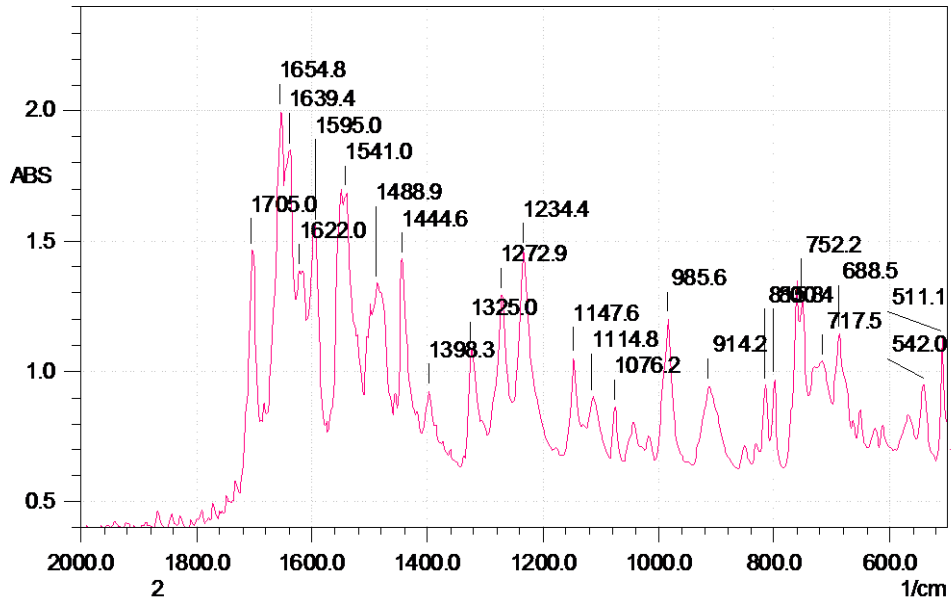
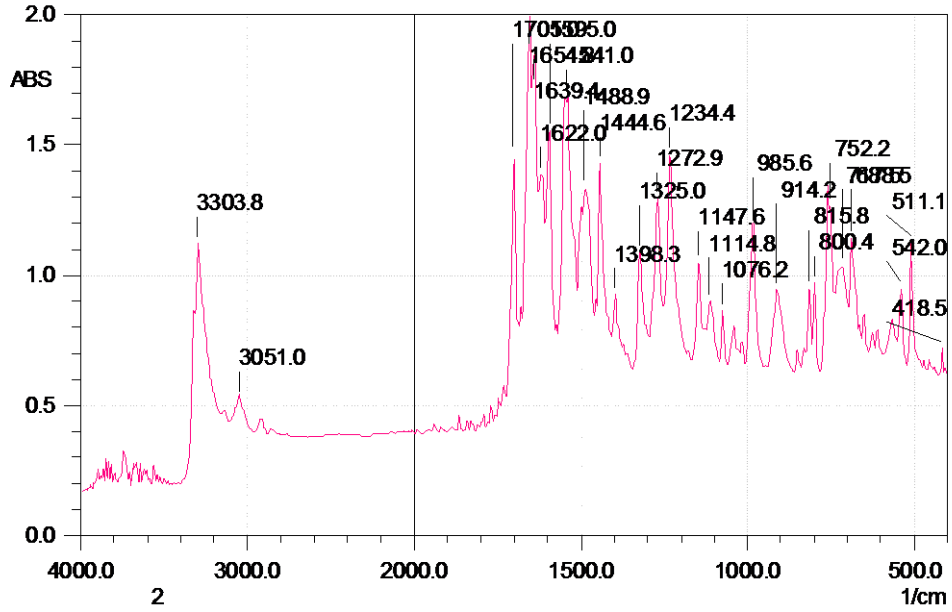


Spectrul IR al [2-(2-trifluorometil-fenilcarbamoi)-fenoxi]-acetatului de etil (7)

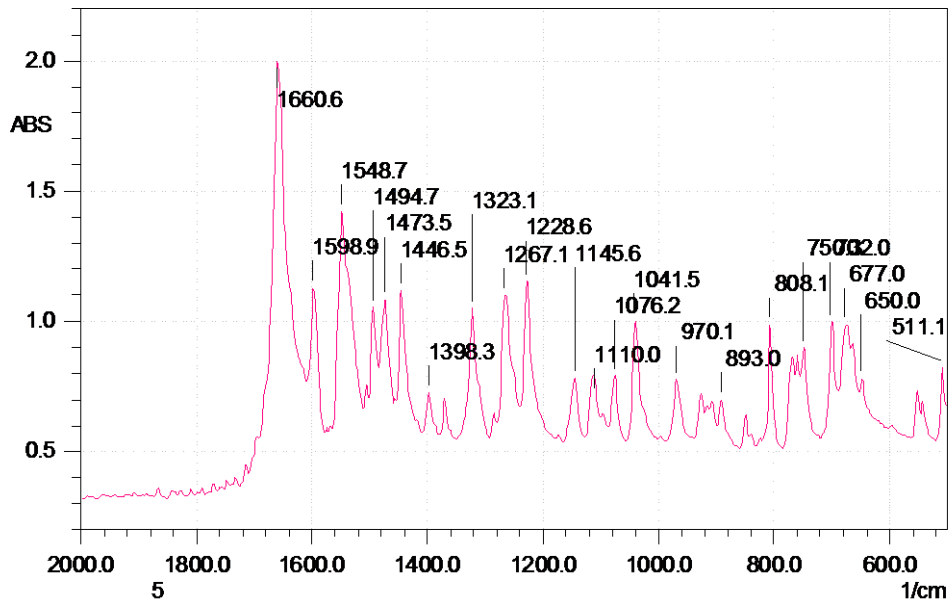
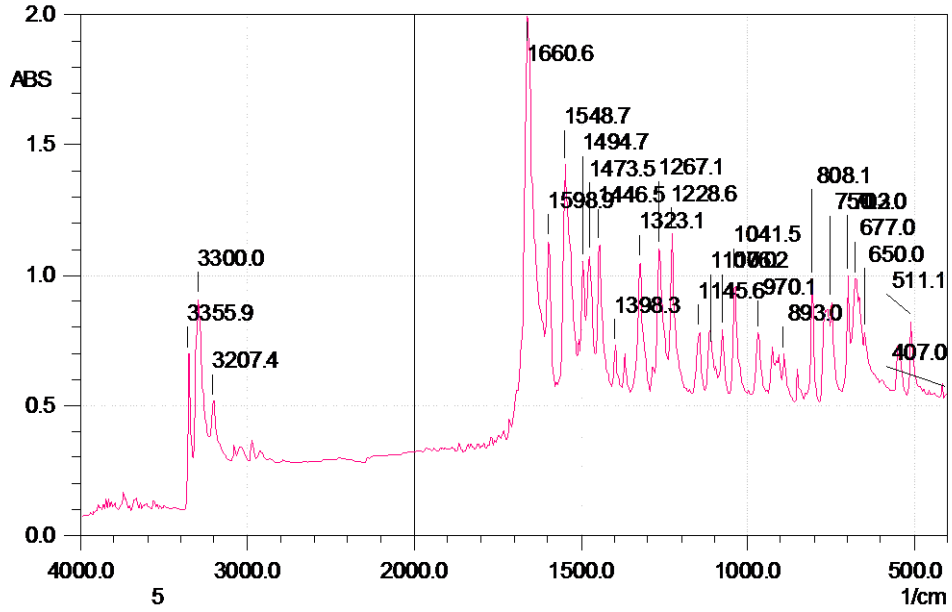
Spectrul IR al 2-[2-(2-(trifluorometil-fenilcarbamoil)-fenoxi]-propionatului de etil (**8**)



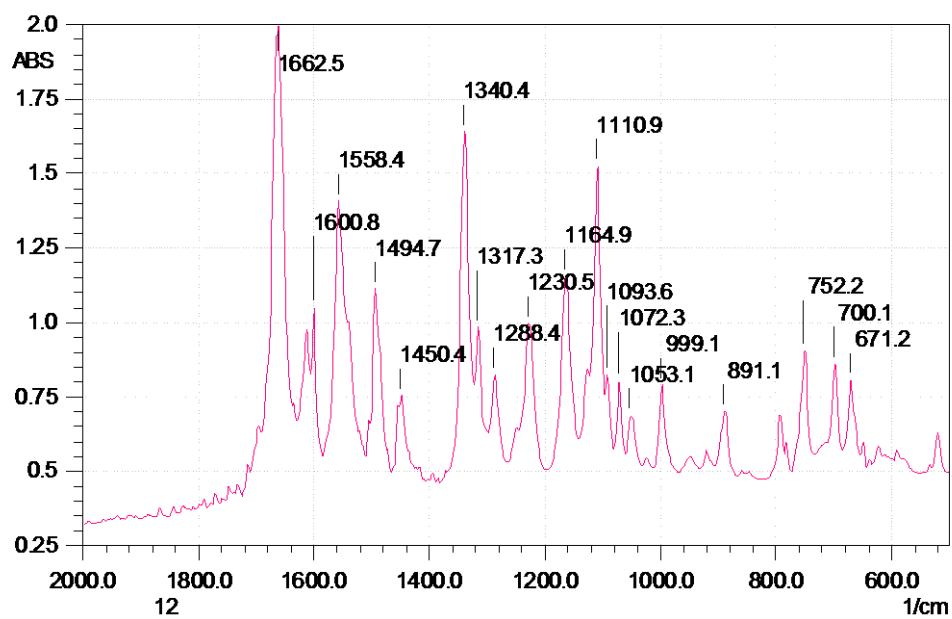
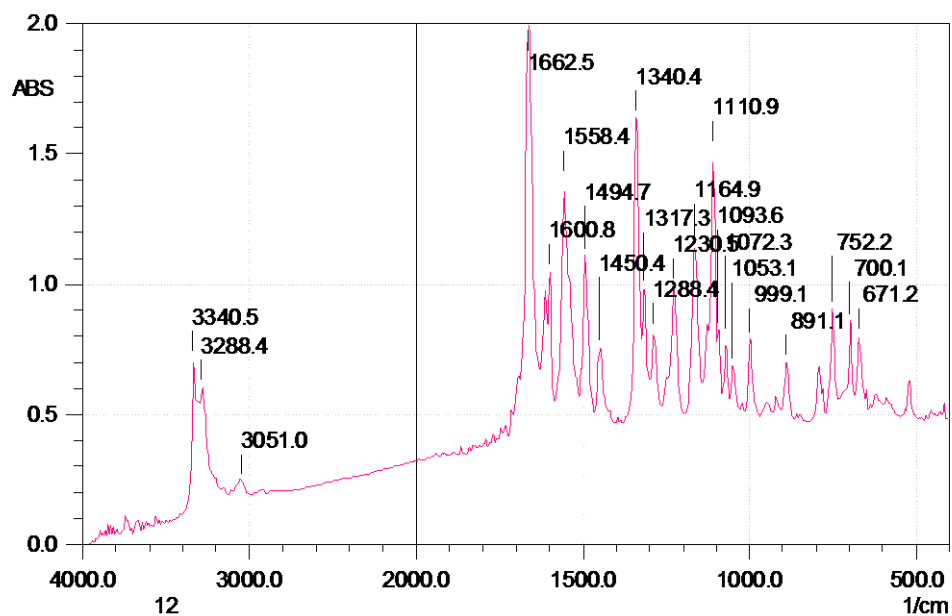
Spectrul IR al [2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoi)-fenoxi]-acetatului de etil (9)

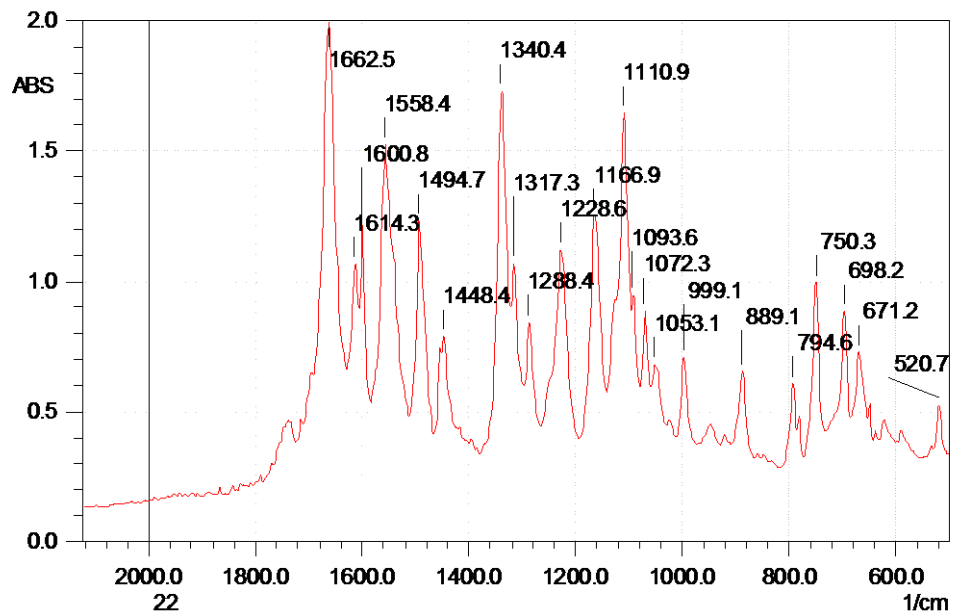
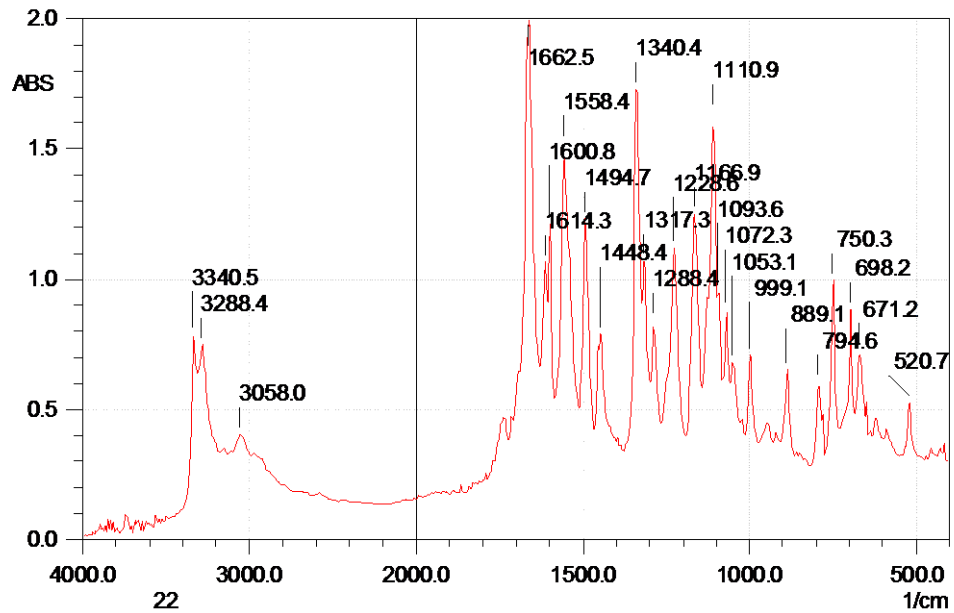


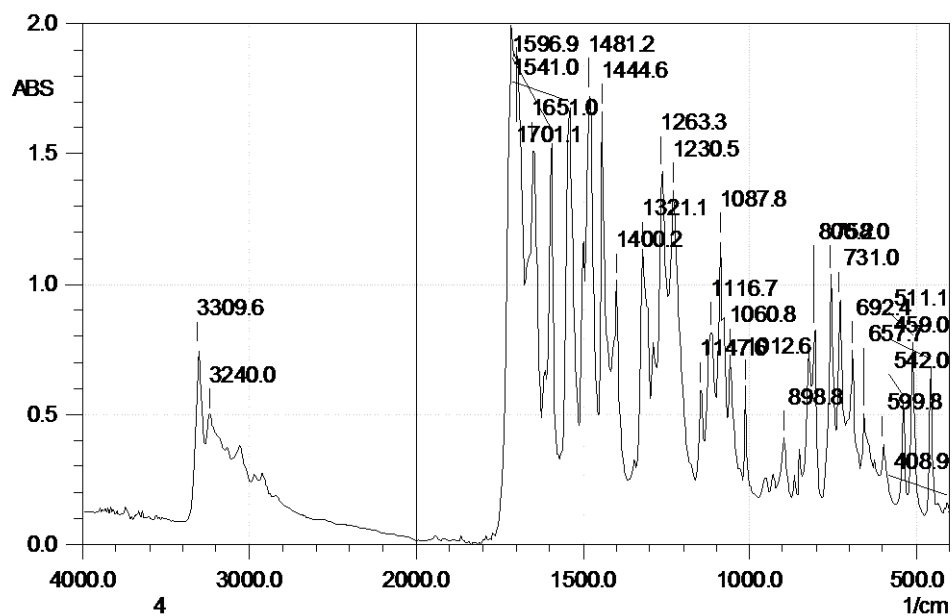
Spectrul IR al 5-cloro-2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-fenil-benzamidei (**10**)

Spectrul IR al 5-cloro-2-(1-hidrazinocarbonyl-etoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**11**)

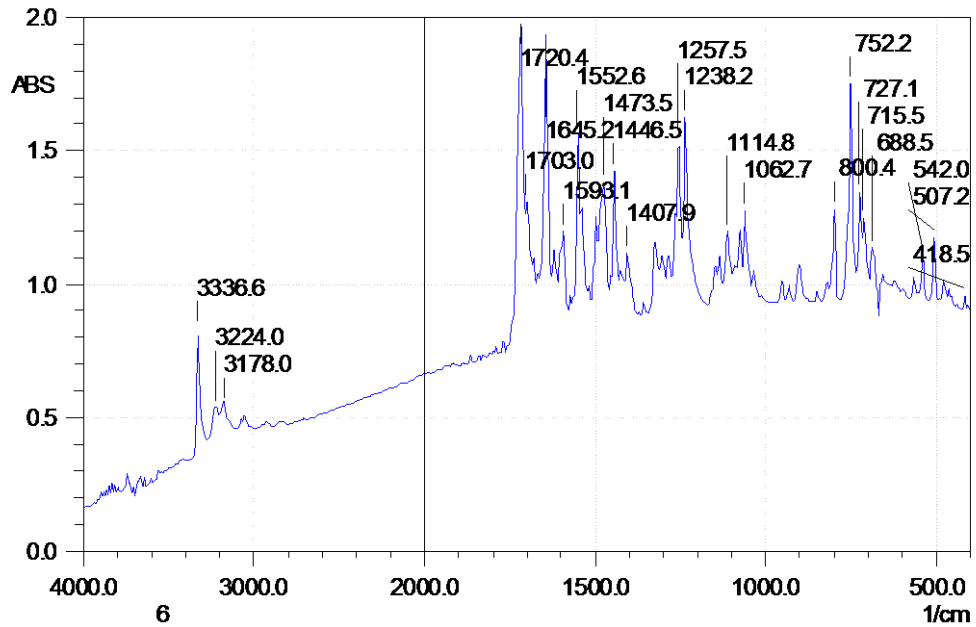


Spectrul IR al 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**12**)

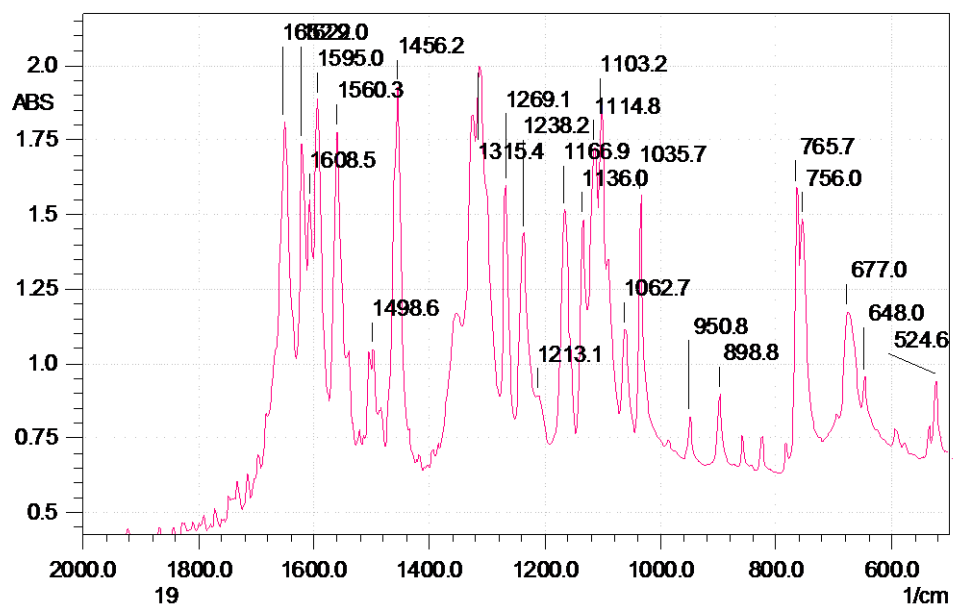
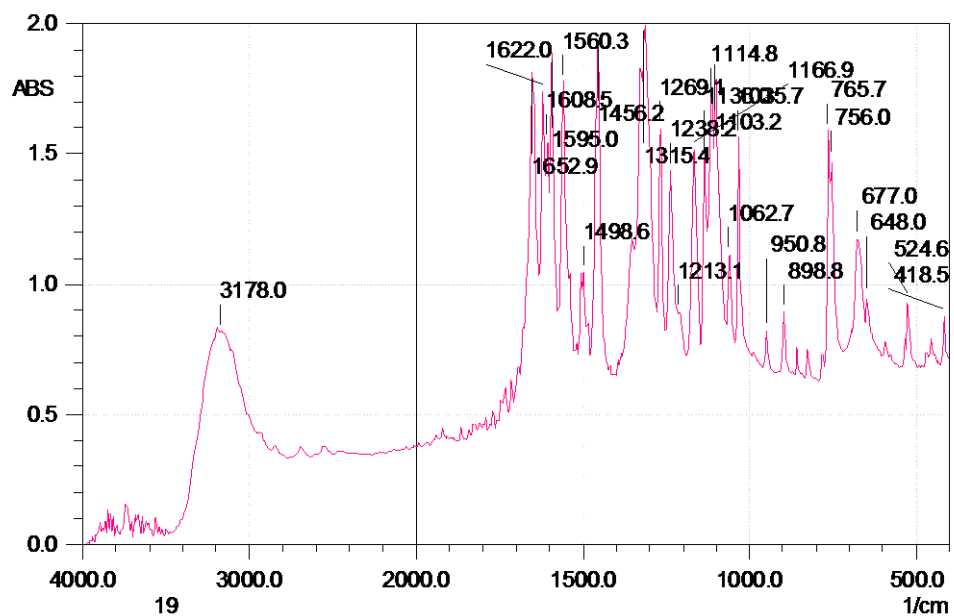
Spectrul IR al 2-hidrazinocarbonilmetoxi-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**13**)



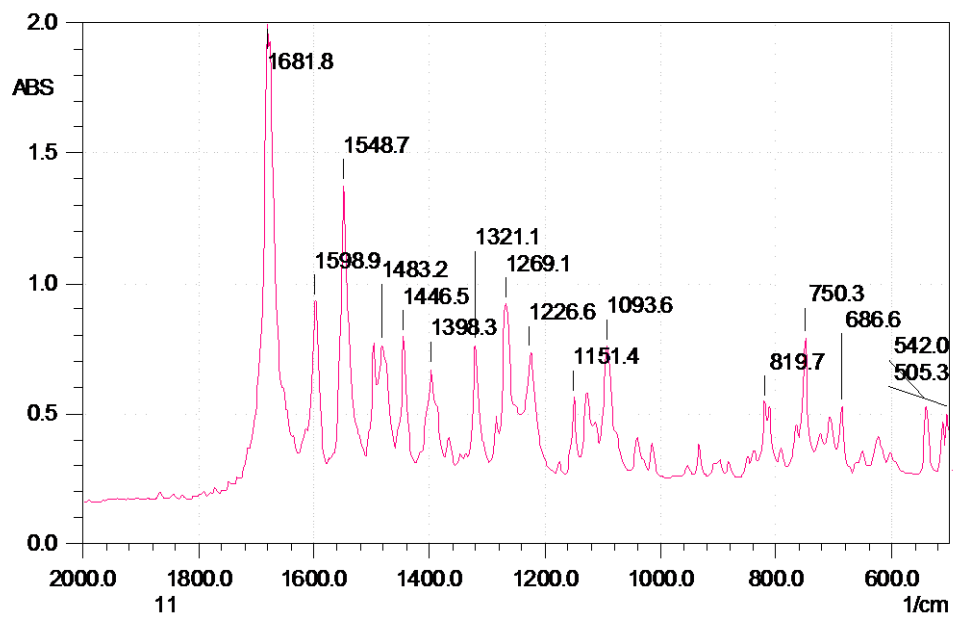
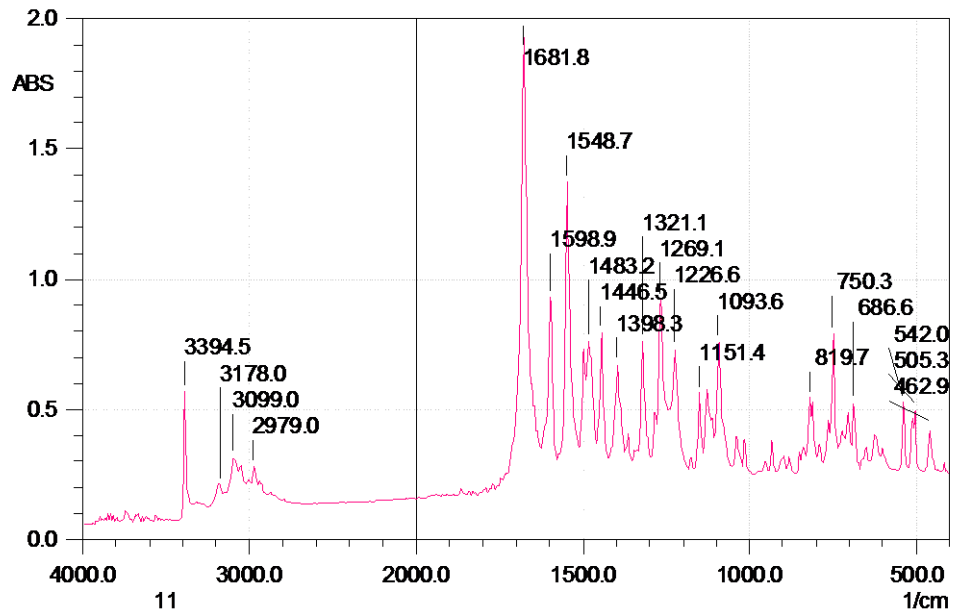
Spectrul IR al 5-cloro-2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**14**)



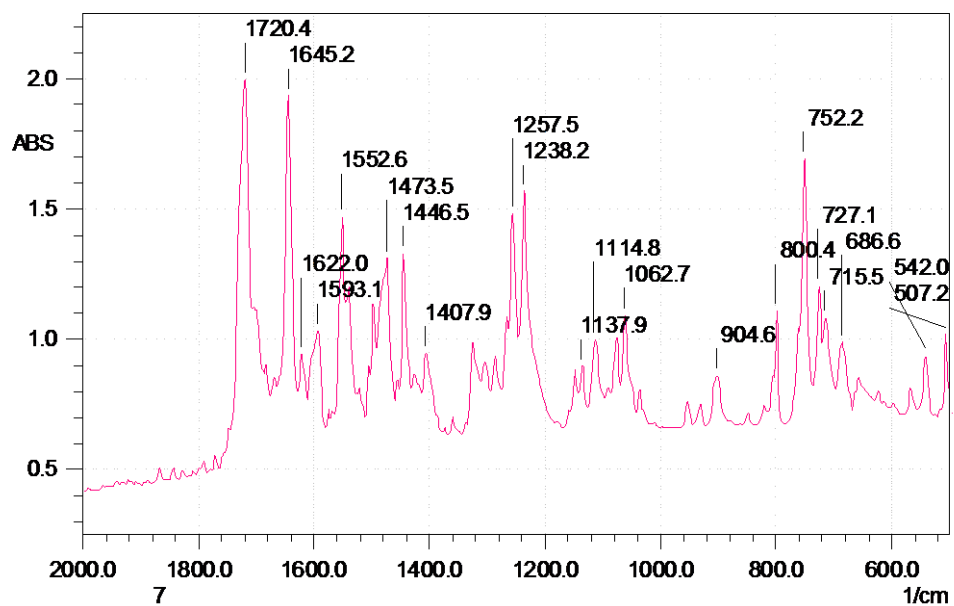
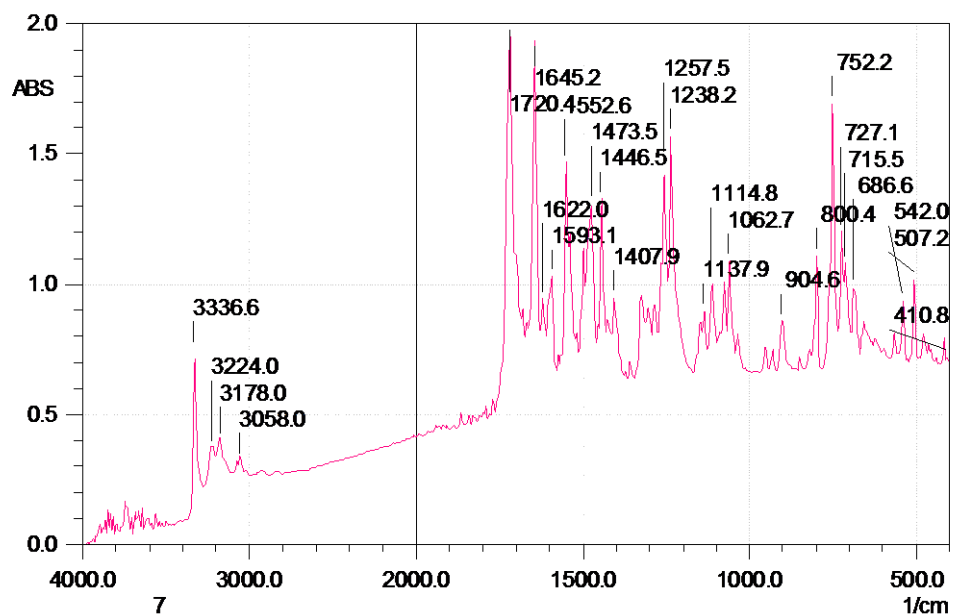
Spectrul IR al 5-cloro-2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-fenil-benzamidei (**15**)



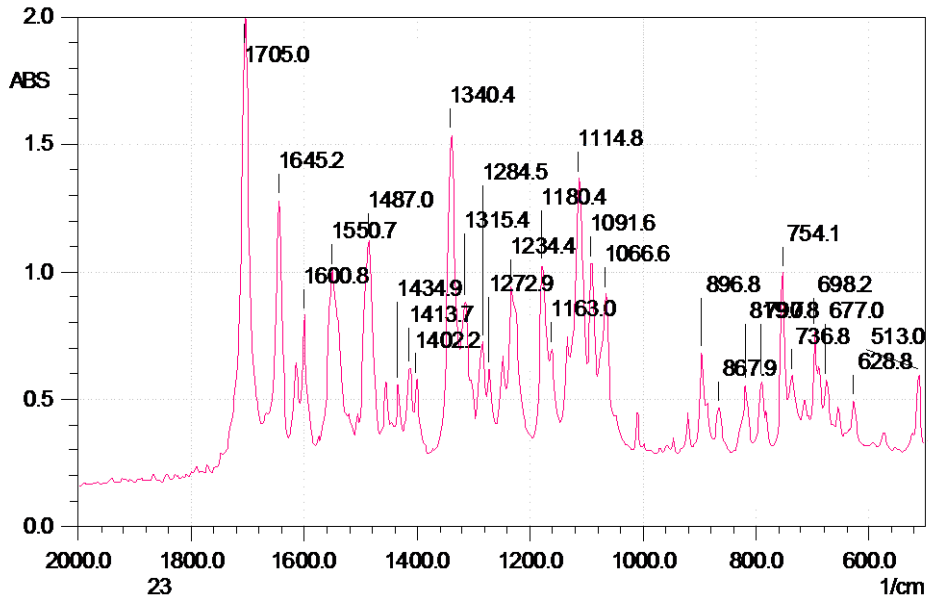
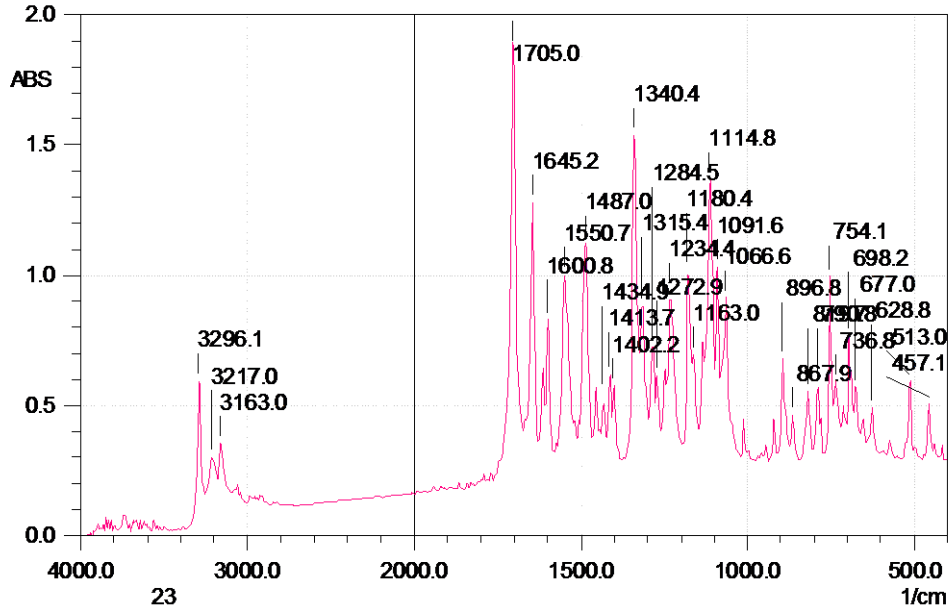
Spectrul IR al 5-cloro-2-[1-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-*N*-fenil-benzamidei (**16**)



Spectrul IR al 5-cloro-2-[1-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-*N*-fenil-benzamidei (**17**)

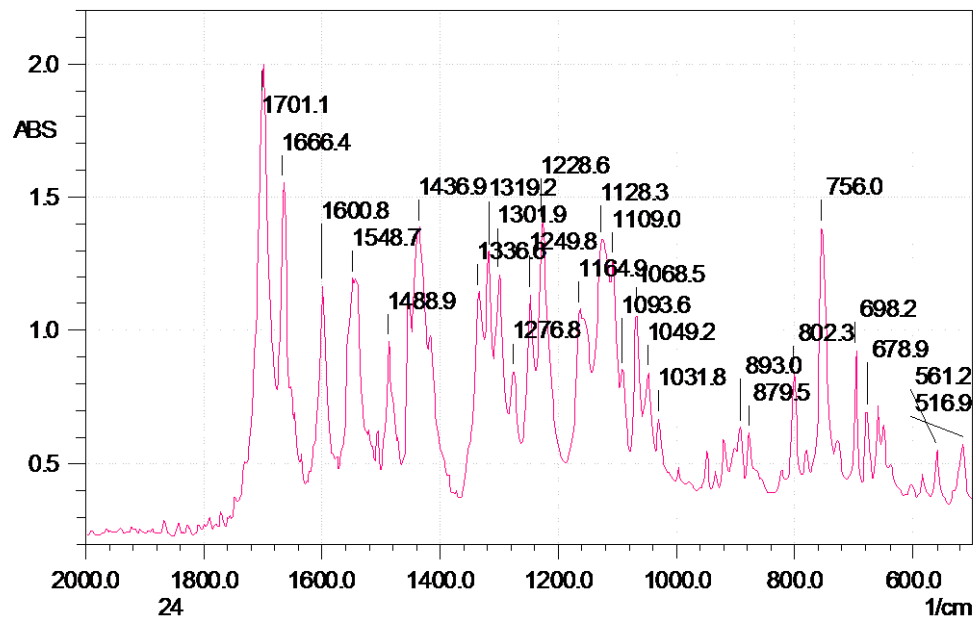
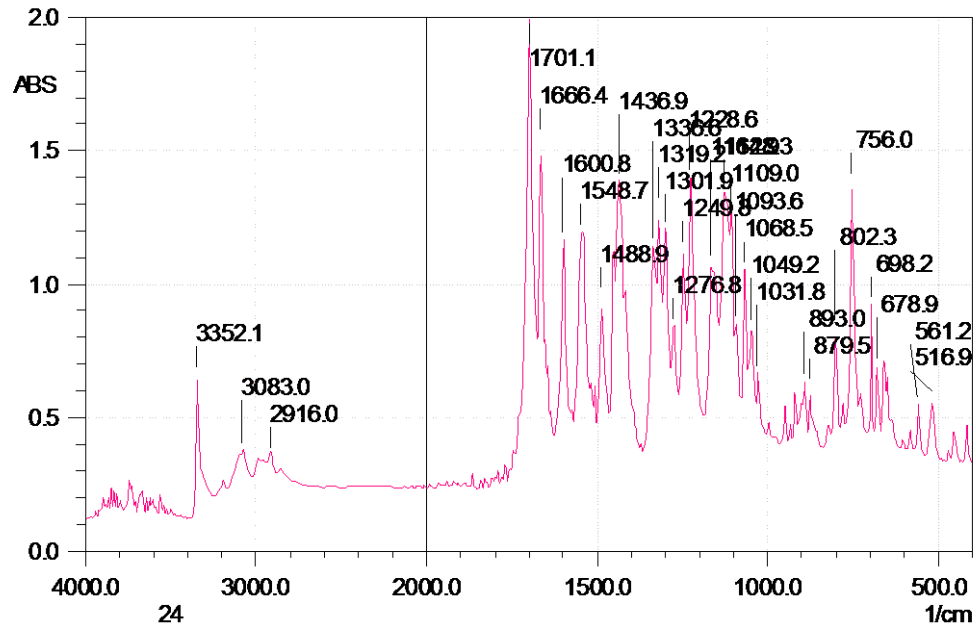


Spectrul IR al 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**19**)



Spectrul IR al 2-(4-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**20**)





Spectrul IR al 2-(2-cloro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-*N*-(3-trifluorometil-fenil)-benzamidei (**21**)

## ANEXA 2



Fig. 1. Spectrometru de masă "High Capacity Ion Trap Ultra"

Acest tip de spectrometru utilizează tehnica de ionizare prin electrospray. Aceasta se realizează la presiune atmosferică, prin ionizarea unor molecule prin intermediul unor sprayuri (pulverizări), când se formează o "ploaie fină" încărcată cu sarcini electrice, de unde și denumirea de "electrospray sau ion-spray".

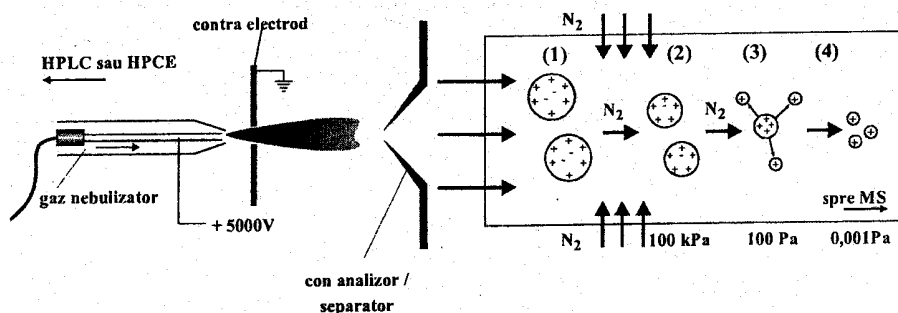
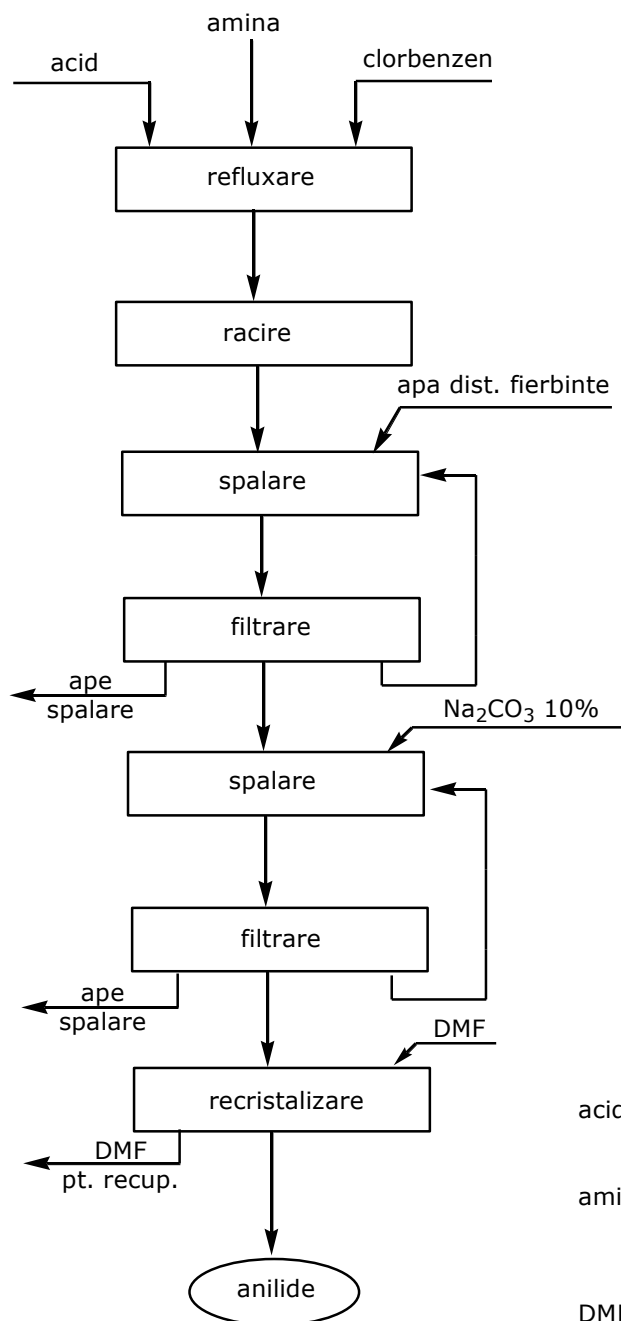


Fig. 2. Schema de ionizare electrospray

La ieșirea din analizorul conic se formează picături fine încărcate (1), care se evaporă, mărindu-se densitatea de sarcini (2), urmată de explozie coulombică (2) cu formarea probabilă a unor ioni moleculari multisarcini (3), iar pentru accelerarea evaporării se utilizează un înveliș de azot (4). Ceața este concentrată prin încălzire cu un gaz uscat, pierde moleculele de solvent prin desolvatarea și evaporarea ionilor, obținându-se doar molecule protonate "cationizate" nefragmentate purtătoare ale unui număr variabil de sarcini.

Aceste tehnici au avantajul că sunt mai blânde, conduc la formarea unor ioni purtători de mai multe sarcini denumiți "pseudomoleculari", iar din acest tip de spectru este posibil să se calculeze greutatea moleculară aproximativă și numărul de sarcini purtate de ionii în cauză [174].

## ANEXA 3.1



### Legenda

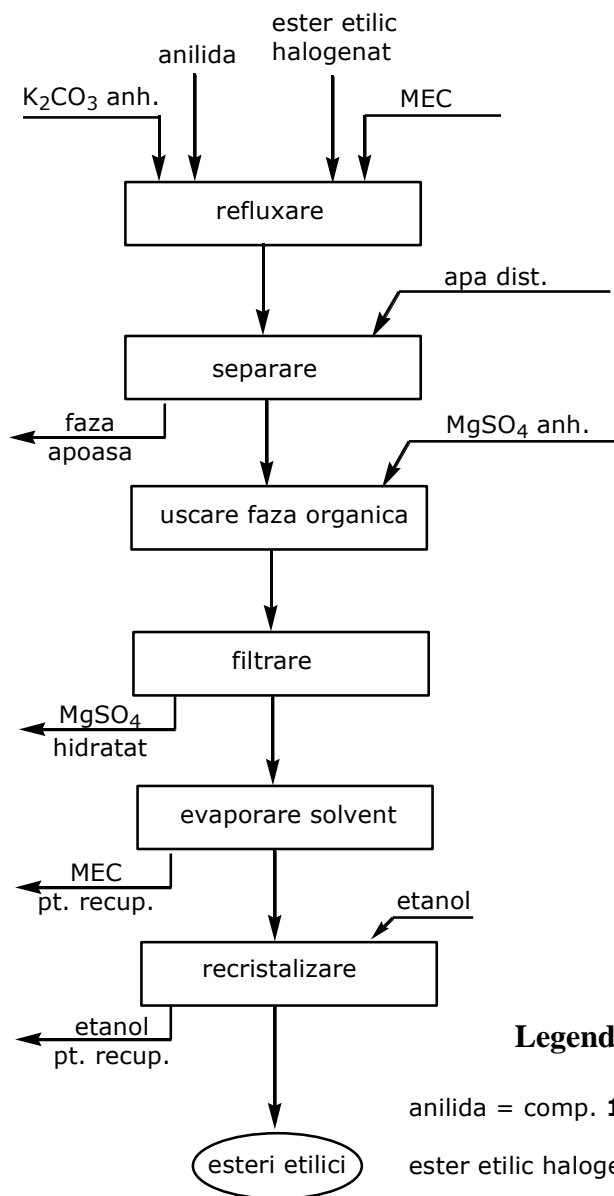
acid = acid salicilic  
acid 5-clorosalicilic

amina = anilina  
2-trifluorometilanilina  
2-trifluorometilanilina

DMF = dimetilformamida

anilide = comp. **1-3** (tabel II.1.1)

## ANEXA 3.2

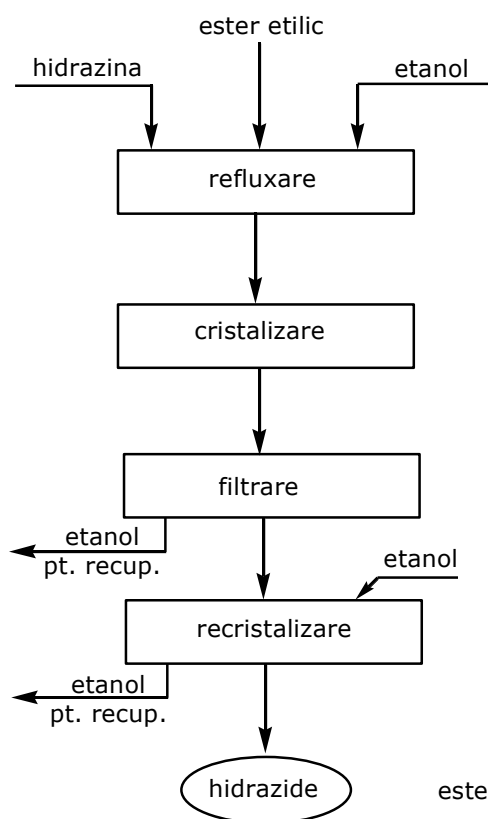
**Legenda**

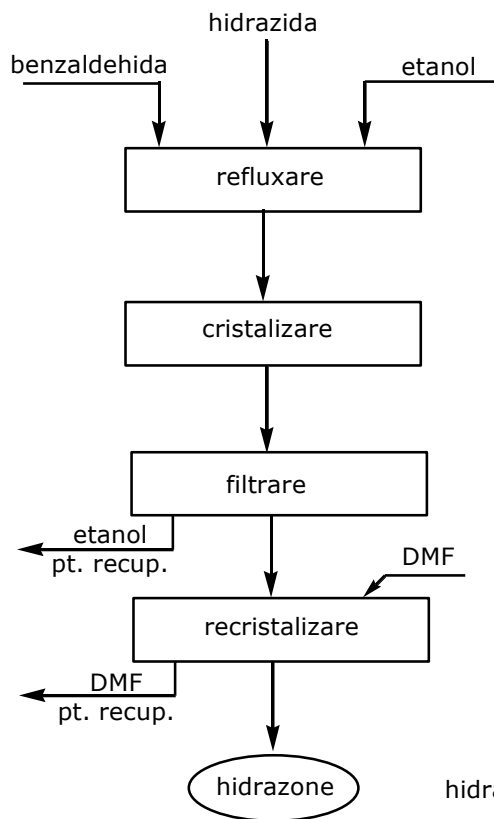
anilida = comp. **1-3** (tabel II.1.1)

ester etilic halogenat = cloroacetat de etil  
2-cloropropionat de etil  
4-clorobutirat de etil

MEC = etil-metilcetona

esteri etilici = comp. **4-9** (tabel II.2.1)

**ANEXA 3.3****Legenda**ester etilic = comp. **4-9** (tabel II.2.1)hidrazide = comp. **10-13** (tabel II.3.1)

**ANEXA 3.4****Legenda**

hidrazida = comp. **10-13** (tabel II.3.1)

benzaldehida = 4-clorobenzaldehida  
2-clorobenzaldehida

hidrazone = comp. **14-21** (tabel II.4.1)