

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

**Ing. IULIANA-MARIA POPESCU**

**TEZA DE DOCTORAT  
CONTRIBUȚII LA SINTEZA ACIZILOR  
FENOXIALCANOICI**

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

BIBLIOTECA ȘTIINȚIFICĂ  
Nr. volum 667.711  
Anul 369 : E

**2004**

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE. OBIECTIVELE TEZEI</b>	1
<b>I. STUDII DE LITERATURĂ</b>	2
I.1. DERIVAȚI 2-HIDROXI-BENZAMIDICI	2
I.2. ACIZI FENOXIALCANOICI	24
I.3. ASPECTE PRIVIND MECANISMUL REACȚIILOR DE FORMARE A ALCHIL-FENIL-ETERILOR	29
<b>II. CONTRIBUȚII ORIGINALE</b>	31
II.1. OBȚINEREA ACIZILOR (2-CARBAMOIL-FENOXI) ALCANOICI	31
II.2. OBȚINEREA ESTERILOR ETILICI AI ACIZILOR (2-CARBAMOILFENOXI) ALCANOICI	53
II.3. OBȚINEREA HIDRAZIDELOR ACIZILOR (2-CARBAMOILFENOXI) ALCANOICI	69
II.4. OBȚINEREA DE BAZE SCHIFF	77
II.5. DETERMINAREA PROPRIETĂȚILOR ANTIMICROBIENE ALE ACIZILOR (2-CARBAMOIL-FENOXI)ALCANOICI SINTETIZAȚI	90
II.5.1. Testarea microbiologică a acizilor (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici sintetizați	90
II.5.2. Studiul relațiilor structură-activitate microbiologică în seria acizilor (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici sintetizați	93
<b>III. PARTEA EXPERIMENTALĂ</b>	
III.1. METODE DE ANALIZĂ ȘI APARATURA UTILIZATĂ	101
III.2. REACTIVI	101
III.3. SINTEZE ALE ACIZILOR (2-CARBAMOIL-FENOXI) ALCANOICI	102
III.3.1. Sinteza acidului [2-(carbamoil)fenoxi]acetic (1)	102
III.3.2. Sinteza acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]propionic (2)	103
III.3.3. Sinteza acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]butiric (3)	104
III.3.4. Sinteza acidului 2-metil-2-[2-(carbamoil)fenoxi]propionic (4)	105
III.3.5. Sinteza acidului [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]acetic (5)	106
III.3.6. Sinteza acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]propionic (6)	107
III.3.7. Sinteza acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]butiric (7)	108
III.3.8. Sinteza acidului 2-metil-2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]propionic (8)	109

<b>III.4. SINTEZE ALE ESTERILOR ETILICI AI ACIZILOR 2-CARBAMOILFENOXI ALCANOICI</b>	110
III.4.1. Sinteza [2-(carbamoil)fenoxi]acetatului de etil (9)	110
III.4.2. Sinteza 2- [2-(carbamoil)fenoxi]propionatului de etil (10)	111
III.4.3. Sinteza 2-[2-(carbamoil)fenoxi]butiratului de etil (11)	112
III.4.4. Sinteza [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]acetatului de etil (12)	113
III.4.5. Sinteza 2- [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]propionatului de etil (13)	114
III.4.6. Sinteza 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]butiratului de etil (14)	115
III.4.7. Sinteza [2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]acetatului de etil (15)	116
III.4.8. Sinteza 2- [2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]propionatului de etil (16)	117
III.4.9. Sinteza 2-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]butiratului de etil (17)	118
<b>III.5. SINTEZE ALE HIDRAZIDELOR ACIZILOR 2-CARBAMOILFENOXI ALCANOICI</b>	119
III.5.1. Sinteza 2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamidei (18)	119
III.5.2. Sinteza 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidei (19)	120
III.5.3. Sinteza 2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-N-fenil-benzamidei (20)	121
III.5.4. Sinteza 2-(1-hidrazinocarbonil-propoxi)-N-fenil-benzamidei (21)	122
III.5.5. Sinteza N-(4-cloro-fenil)- 2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamidei (22)	123
III.5.6. Sinteza N-(4-cloro-fenil)- 2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-benzamidei (23)	124
<b>III.6. SINTEZE DE BAZE SCHIFF</b>	125
III.6.1. Sinteza 2-(benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi) -benzamidei (24)	125
III.6.2. Sinteza 2-(benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (25)	125
III.6.3. Sinteza 2-(4-hidroxi-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (26)	126
III.6.4. Sinteza 2-(4-nitro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (27)	127
III.6.5. Sinteza 2-(4-dimetilamino-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil- benzamidei (28)	128
III.6.6. Sinteza 2-(4-amino-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (29)	129
III.6.7. Sinteza 2-[1-(benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-N-fenil-benzamidei (30)	130
III.6.8. Sinteza 2-[1-(4-hidroxi-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-N-fenil-benzamida (31)	131
III.6.9. Sinteza 2-(benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-(4-cloro-fenil)-benzamidei (32)	132
III.6.9. Sinteza 2-[1-(benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-N-(4-cloro-fenil)-benzamidei (33)	133
III.6.10. Sinteza 2-[(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirol-1-ilcarbamoil)-metoxi]-N-fenil- benzamidei (34)	134
<b>IV. CONCLUZII</b>	135
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	137

## INTRODUCERE. OBIECTIVELE TEZEI

Actualmente, în industria mondială de medicamente și produse farmaceutice, se caută obținerea unor produse cu activitate ridicată și spectru larg de acțiune, pornind de la o structură de bază cu efect farmaceutic cunoscut, care este apoi divers substituită, respectiv grefată, cu structuri active la rândul lor, în ideea combinării efectelor și realizării unui sinergism de acțiune. Se urmărește astfel, realizarea unor produse de calitate superioară, concomitent cu minimizarea efectelor nedorite și a toxicității acestora.

Acizii fenoxialcanoici și 2-hidroxi-benzamidele au constituit subiectul a numeroase cercetări datorită potențialului lor imens de utilizare, care cuprinde atât domeniul sintezei chimice organice, cât și cel agricol și al medicinei umane și veterinare, rămânând însă în actualitate și în prezent, tocmai datorită multiplelor posibilități de diversificare și valorificare.

Scopul prezentei teze este de a diversifica aceste clase de compuși, prin sinteza de noi compuși, potențial biologic activi, materii prime sau intermediari pentru obținerea altor compuși. În acest sens, pe structuri 2-hidroxi-benzamidice ne- și N-substituite am grefat la nivelul oxigenului fenolic resturi alchilcarboxilice. Am urmărit astfel:

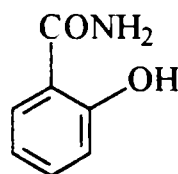
1. Sinteza acizilor (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici (acetic, 2-propionic, 2-butiric și izobutiric), utilizând ca substanțe inițiale salicilamida și salicilanilida. Drept metodă generală de sinteză s-a optat pentru reacția directă dintre amida corespunzătoare și acidul  $\alpha$ -halogenat în mediu bazic apos. Drept acizi s-au utilizat acidul clor-acetic, 2-brom-propionic, 2-brom-butiric, 2-brom-2-metil-propionic. Funcție de structurile amidelor utilizate, parametrii de lucru au fost modificați în ideea creșterii randamentelor în produs util. Astfel, în cazul compușilor menționați în literatură, prin sinteza lor, s-a urmărit stabilirea variantei optime de obținere și realizarea unei caracterizări complete, cu metode moderne, metode spectroscopice (IR, SM, RMN) și analiză elementală, care nu au fost întâlnite în literatura consultată, iar pentru unii s-a realizat pentru prima dată sinteza prin varianta menționată în teză.
2. Sinteza derivaților acizilor 2-carbamoil-fenoxialcanoici (acetic, 2-propionic și 2-butiric), utilizând ca substanțe inițiale 2-hidroxi-benzamida, 2-hidroxi-N-fenil-benzamida, 2-hidroxi-N-4-clor-fenil-benzamida, ca esteri și hidrazide. Drept metodă generală de sinteză s-a optat pentru reacția directă dintre amida corespunzătoare și esterul etilic al acidului  $\alpha$ -halogenat în mediu bazic etanolic sau cetonc, respectiv condensarea esterului obținut cu hidrazina. Ca esteri s-au utilizat esterii etilici ai acizilor clor-acetic, 2-brom-propionic, 2-brom-butiric. Funcție de structurile amidelor utilizate, parametrii de lucru au fost modificați în ideea creșterii randamentelor în produs util. S-a urmărit caracterizarea compușilor obținuți prin metode spectroscopice (spectroscopie IR, SM, RMN) și analiză elementală. Astfel, în cazul compușilor menționați în literatură, prin sinteza lor s-a urmărit stabilirea variantei optime de obținere și realizarea unei caracterizări complete, cu metode moderne care nu au fost întâlnite în literatura consultată.
3. Sinteza unor produși de condensare, baze Schiff, ai hidrazidelor obținute cu benzaldehide și anhidride acide. S-au utilizat benzaldehida, 4-hidroxi-benzaldehida, 4-nitro-benzaldehida, 4-amino-benzaldehida, 4-dimetilamino-benzaldehida și anhidrida maleică. S-a urmărit caracterizarea compușilor obținuți prin metode spectroscopice (spectroscopie IR, SM, RMN) și analiză elementală.
4. Acizii (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici sintetizați au fost testați pentru determinarea activității față de o serie de bacterii și fungi. S-au determinat CMI, pe baza cărora s-au stabilit unele relații structură-activitate biologică.

# I. STUDII DE LITERATURĂ

## I.1. DERIVAȚI 2-HIDROXI-BENZAMIDICI

**I.1.1 2-Hidroxi-benzamida**, Salicilamida (1) (Oramid) este cunoscută încă din 1843, dar a fost introdusă în terapia reumatismului numai din 1946.

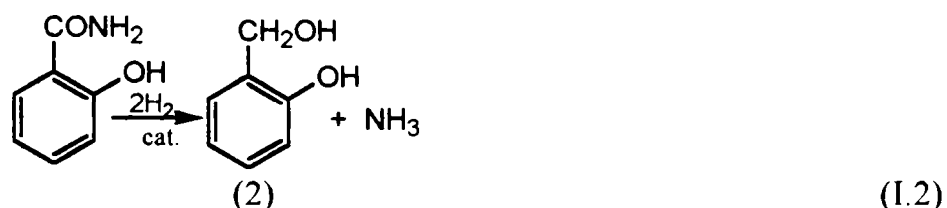
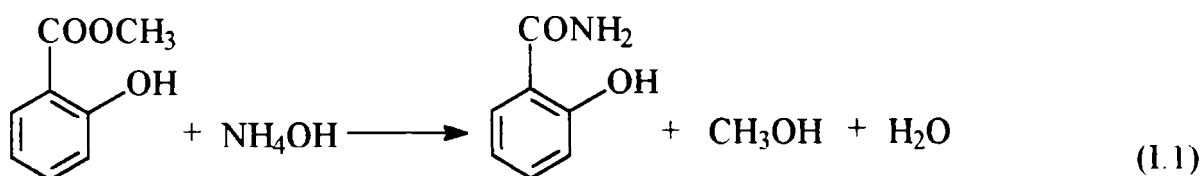
### SALICILAMIDA (2-hidroxi-benzamida)



(1)

Se prezintă sub forma unor cristale incolore sau pulbere cristalină aproape albă, fără miros, cu gust slab amar. Este greu solubilă în apă la rece, solubilă în apă fierbinte, în alcool, eter, cloroform, soluții diluate de hidroxizi alcalini [164]. Are acțiune analgezică, antipiretică antiinflamatoare [4, 33].

Obținere:



**Saligenina** (2) obținută prin hidrogenarea salicilamidei are acțiune antireumatică și antipiretică.

**Salicilamida** are acțiune asemănătoare cu salicilatul de sodiu și poate înlocui alți derivați salicilici când bolnavii nu-i suportă. Se elimină mai repede decât **aspirina**, ca atare sau sub formă de glucuronid, este rapid inactivată în ficat, având proprietăți inductoare enzimatică. Poate înlocui **aspirina** în componența **antinevralgicelor**, mărindu-le toleranța gastrică (are și activitate analgezică [122]). Tulburările digestive apar mai rar și mai puțin intens. Ca efecte secundare pot apărea amețeli și somnolență, care se neutralizează prin administrare de cafea sau cofeină.

Este important că **Salicilamida** acționează în mod direct, nu prin intermediari 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**. Se întrebuințează în nevralgii, migrene,

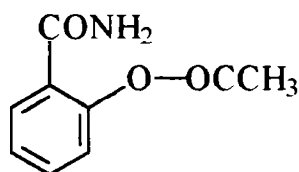
sciatică, stări gripale, în doze de 3-4 g/zi, iar în reumatism în doze de 8-10 g/zi. Este bine suportată de copii [153].

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 [35].

Salicilamida este un ligand optim în complexii cu Cu-I utilizați ca și catalizatori în reacțiile de aminare ale aril- și heteroaril-bromurilor, a căror conversie este de 71-92% [115].

### I.1.2. Derivați ai salicilamidei la gruparea OH

#### O-Acetilsalicilamida

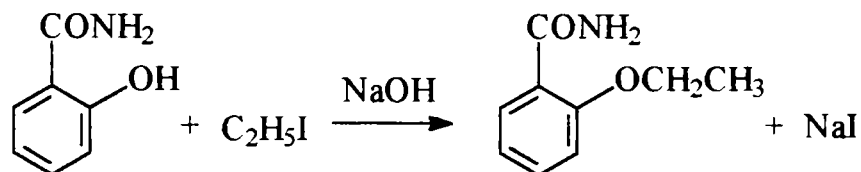


(3)

Are aceleași proprietăți și utilizări ca și **salicilamida**.

**2-Etoxi-benzamida**, Etenzamida, (4) (Baralgin, Compralgyl, Algoblat, Diardin):

Obținere:

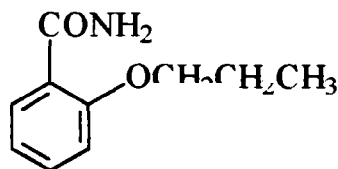


(4)

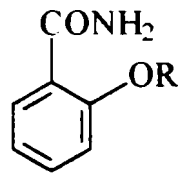
(I.3)

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 [33, 91, 160]. Se utilizează ca atare sau în asociere cu alte substanțe medicamentoase cu efect sinergic sau complementar, având acțiune analgezică, antipiretică, antiinflamatoare, cu proprietăți superioare **salicilamidei**.

**2-Propoxi-benzamida**, Propenzamida (5), prezintă proprietăți asemănătoare salicilamidei.



(5)

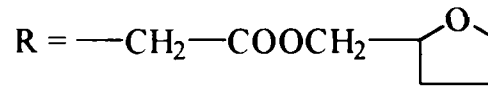


(6)

R =  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$ ;  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$ ;  
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$

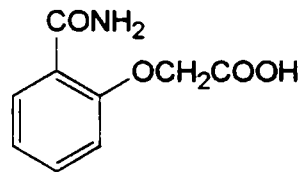
Se obțin din salicilamidă și clorurile respective de alil la reflux în mediu de acetonă și carbonat de potasiu. Au fost testați ca agenți antiinflamatori și analgezici [143].

**Fenamidofurfuril**, compus cu proprietăți analgezice și de anestezic local [6].

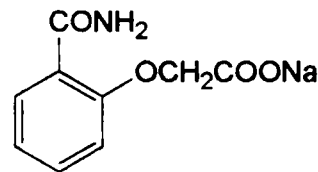


**Fenamidofurfurilul** se poate forma fie prin esterificarea directă a O-carboximetilsalicilamidei cu alcool tetrahydrofurfurilic, fie prin reacția dintre salicilamidă și cloroacetatul tetrahydrofurfurilic [158]. Produsul obținut a fost studiat din punct de vedere al activității antiinflamatoare, antipiretice, analgezice și al toxicității [15]. Astfel, activitatea antiinflamatorie a fost determinată prin metoda Randall în urma administrării subcutanate, iar testarea efectului total a dovedit că produsul are un efect de inhibare al edemului pentru o suspensie 2%, asemănător cu cel al unei soluții de fenilbutazonă 0,5%. Testele pentru activitatea antipiretică nu au fost concludente, în schimb s-au demonstrat prin testări repetate proprietățile analgezice și de anestezic local. În ceea ce privește toxicitatea, datele obținute sunt: L.D.<sub>50</sub> = 1400 mg/kg.

#### Acidul (2-carbamoil-fenoxi)acetic, salicilamida acidului O-acetic (7)

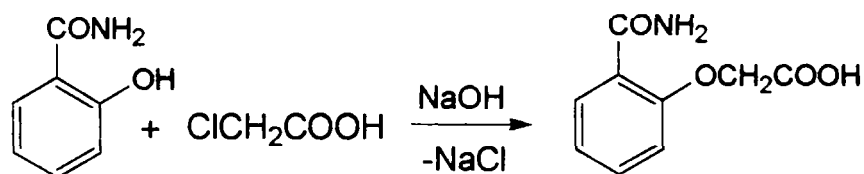


(7)



(8)

Obținerea salicilamidei acidului O-acetic presupune într-o primă variantă reacția salicilamidei cu acidul monocloracetic în prezență de hidroxid de sodiu, la 110°C [63]. Ecuația reacției care are loc este:

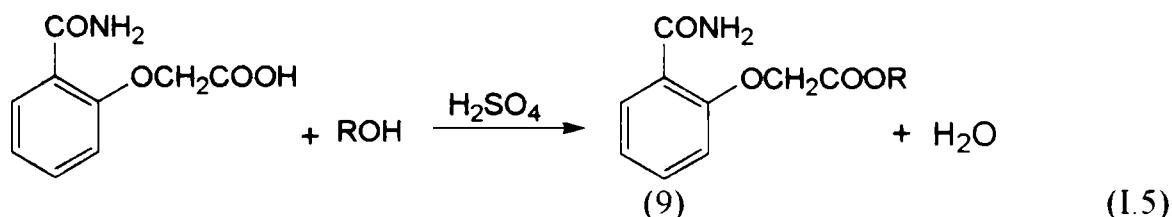


(I.4)

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 [73], 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 [178].

Salicilamida acidului O-acetic a fost esterificată cu diferiți alcooli în prezența acidului sulfuric, conform reacției generale:



**Tabelul I.1. Esterii acidului o-carbamoil-fenoxiacetic și caracteristicile acestora după Kloza, 1955 [63]**

Alcoolul	Caracteristicile esterului	
	punct de topire (°C)	aspect
Metanol (9a)	158-160	ace incolore (din apă)
Etanol (9b)	142-144	cristale aciculare (din apă)
Propanol (9c)	116-118	floculi (din apă)
Izopropanol (9d)	140-142	cristale aciculare
Butanol (9e)	120 (desc.)	floculi
Izobutanol (9f)	133 (desc.)	granule

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 (8)** 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)benzamide și acidul (2-carbamoil-fenoxi)acetic se pot administra oral pentru efectul analgezic și antiinflamator, putându-se doza apoi cu ușurință din urină, cu ajutorul spectrului IR, care este similar cu cel al acidului (2-(carbamoil-fenoxi)acetic, în urină nesemnându-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 [100].

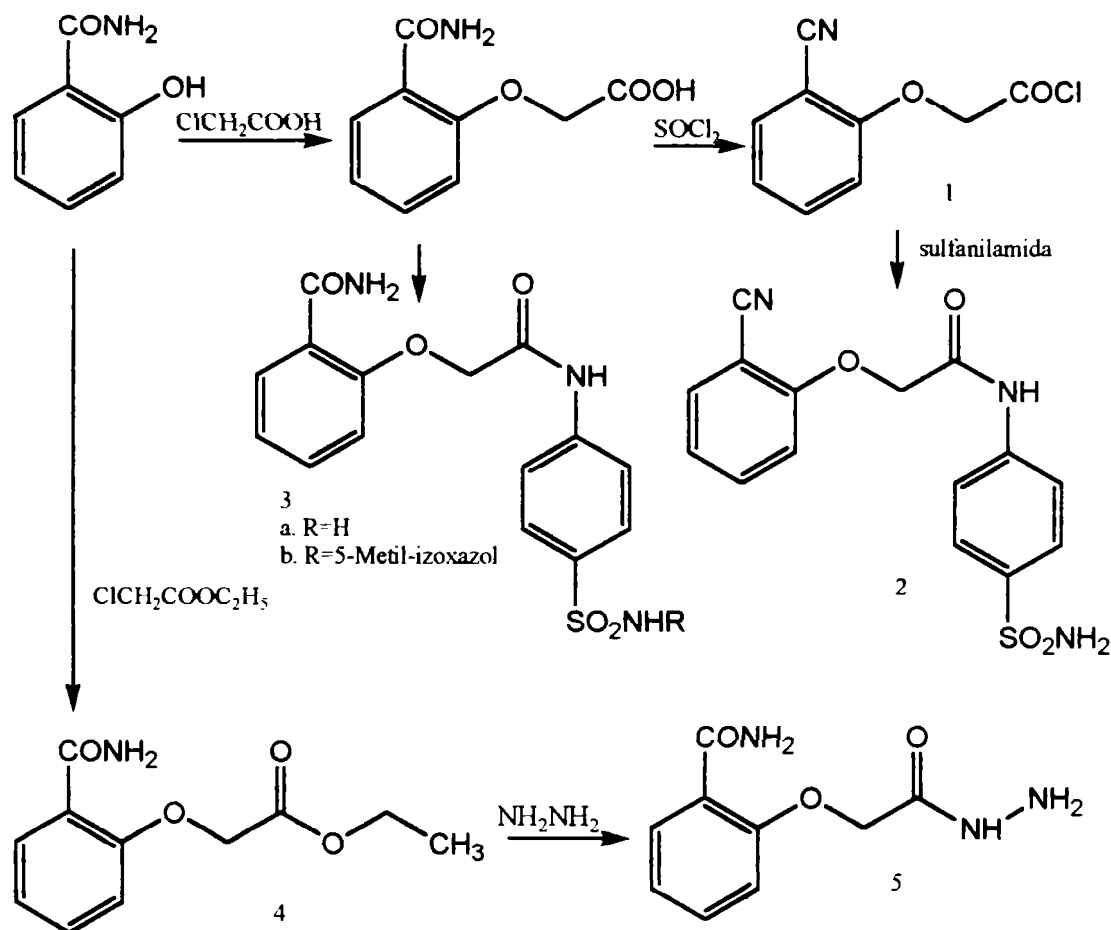
Un mare avantaj al sării de sodiu a produsului este acela că și în cazul administrării intravenoase se regăsește neschimbată în urină, de unde se poate doza relativ ușor [108].

Produsul manifestă o activitate antireumatică și în combinație cu proteine serice. Sarea sa de sodiu, sub denumirea comercială de SALIZELL, în combinație cu albumina (numai in vitro) manifestă acest efect antireumatic. De remarcat însă că aceste combinații par a fi labile, nu și stabile [49].



Clorhidratul de 1-fenil-2,3-dimetil-4(2-fenil-3-metil)morfolinometil-3-pirazolin-5-ona, formează împreună cu salicilamida acidului O-acetic o sare, care se poate administra sub formă de tablete; aceeași salicilamidă împreună cu acidul ascorbic și glucocina, formează de asemenea un amestec activ biologic. Testele clinice ale acestor două combinații au arătat că produșii au o activitate analgezică de două ori mai puternică decât cea a 1-fenil-2,3-dimetil-4-dimetilamino-3-pirazolin-5-onei și de zece ori mai mare ca a salicilamidei, activități determinate prin metoda Wolff-Hardy. S-au determinat de asemenea dozele letale, care sunt de 95,5 respectiv 199 mg/kg, și nu s-a constatat nici un efect toxic [22].

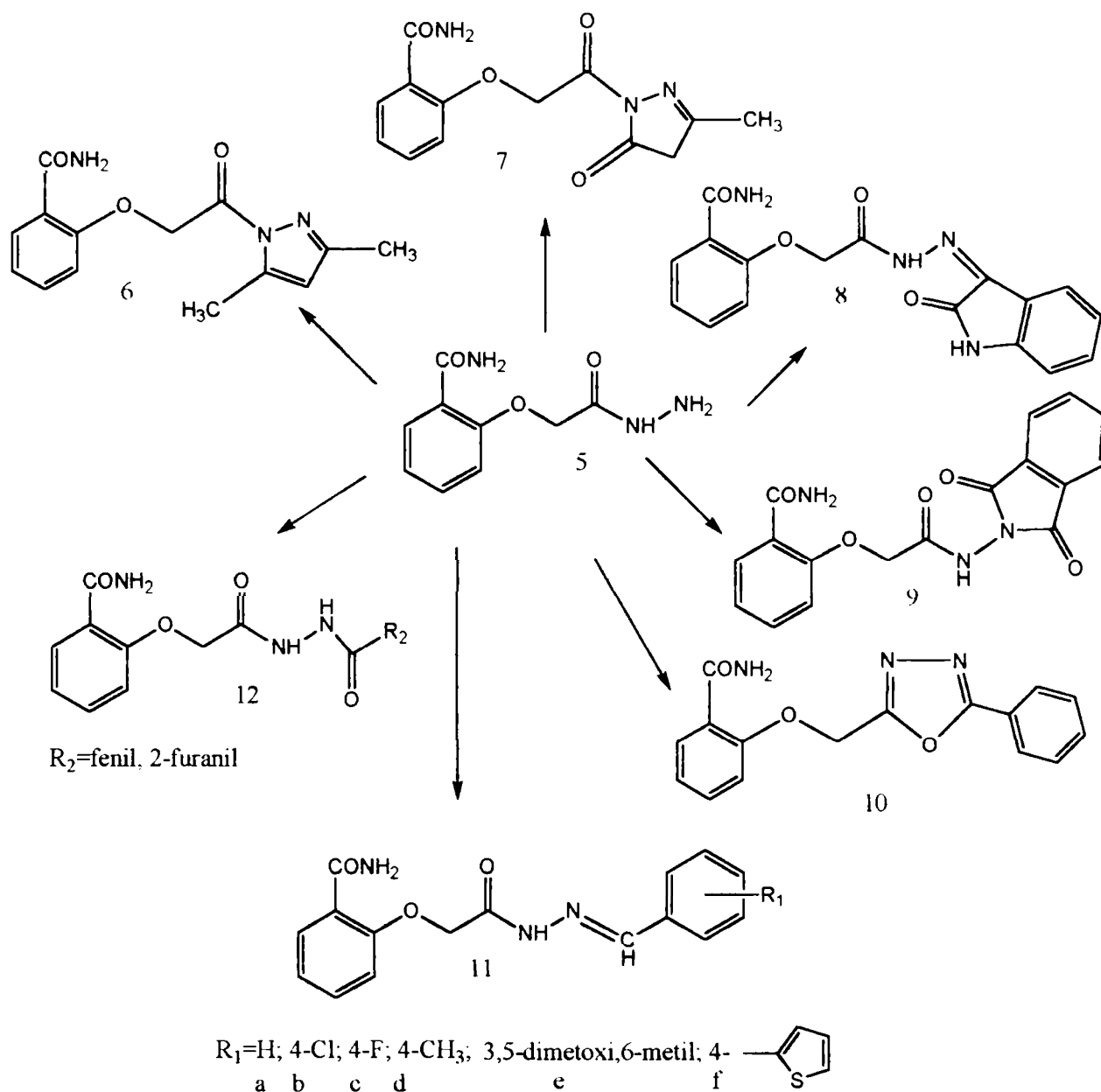
Fahmy și El-Eraky au publicat, în 2001 [40] sinteza de noi compuși O-heterociclici substituiți ai salicilamidei, a căror proprietăți farmacologice au fost investigate. Compușii sunt prezentați în schema I.1.:



Schema I.1.

În prima etapă, a fost obținut esterul etilic al acidului (2-carbamoil-fenoxi)acetic, prin refluxarea salicilamidei cu clor-acetatul de etil și carbonat de potasiu anhidru, în etanol absolut, urmată de transformarea sa în hidrazidă.

Hidrazida acidului (2-carbamoil-fenoxi)acetic (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 este prezentată în schema I.2.:



Schema I.2.

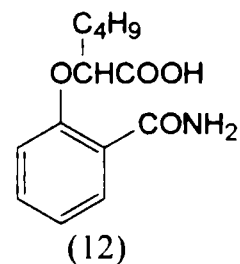
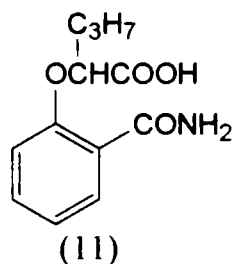
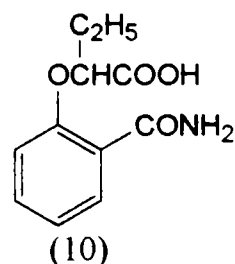
Compușii 2, 3a, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11a,c,f, 12 au fost testați pentru efectul antiinflamator, analgezic și ulcerogen.

Efectul antiinflamator descrește în seria 7, 3a, 8, 6, 10, 12a având activitate superioară salicilamidei ca atare, fiind corelat cu volumul fluidului pleural și activitatea analgezică. Compusul 6 a prezentat activitate 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.

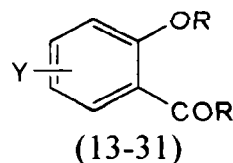
Prin determinarea activității ulcerogene a compușilor s-a constatat că, derivatul oxodiazolic 10 nu induce efect ulcerogen, în timp ce compușii 5, 8, 4, 11f, 6, 3a, 11a, 9, 7, 11c, 2, 12a au un efect mai scăzut decât salicilamida [40].

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



au fost sintetizați prin reacția salicilamidei cu brom-esterii metilici ai acizilor corespunzători, urmată de hidroliza bazică a esterilor. În prima etapă au fost utilizați ca solvenți dimetilformamida respectiv etil-metil-cetona. În etil-metil-cetonă s-a format doar fenoxi-esterul, bazicitatea dimetilformamidei determinând parțial hidroliza esterului la acid cât și formarea unui compus de condensare intramolecular. Acizii obținuți s-au utilizat la obținerea de 2-alkil-1,4-benzoxazepin-3,5-dione prin ciclodeshidratare [73].

În jurul anilor 1960 au fost sintetizați **fenoxieterii salicilamidei (13-31)** cu proprietăți analgezice și antiinflamatorii [24], având formula generală:



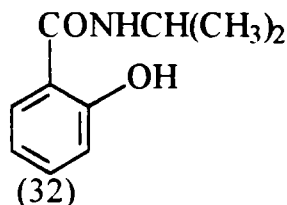
Tabelul I.2. Fenoxieteri ai salicilamidei sintetizați

	R	R <sub>1</sub>	Y	Punct de topire °C	Aspect
(13)	CH <sub>2</sub> CH=CH-Ph	NH <sub>2</sub>	H	144-6	lamele
(14)	CH <sub>2</sub> C(Me)=CH-Ph	NH <sub>2</sub>	H	141-3	lamele
(15)	CH <sub>2</sub> C(Me)=CH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	H	73-75	
(16)	CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	95-8	
(17)	sec Bu	NH <sub>2</sub>	H	69,5-70,5	prisme
(18)	izo C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	NH <sub>2</sub>	H	89	aciculare
(19)	CH <sub>3</sub> CHCOOH	NH <sub>2</sub>	H	184-5	prisme
(20)	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CHCOOH	NH <sub>2</sub>	H	178-180	prisme
(21)	PrCHCOOH	NH <sub>2</sub>	H	156-7	prisme
(22)	CH <sub>2</sub> COOH	NHMe	H	172-4	lamele
(23)	CH <sub>2</sub> COOH	morfolin	H	140-1	lamele
(24)	Bu	NH <sub>2</sub>	5-Cl	98,5	foițe
(25)	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	NH <sub>2</sub>	5-Cl	91	foițe
(26)	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	NH <sub>2</sub>	5-Cl	94	foițe
(27)	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	NH <sub>2</sub>	5-Br	103	prisme
(28)	H	NH <sub>2</sub>	3,5-I	147,5	crist. aciculare
(29)	H	NH <sub>2</sub>	4,5-Cl	230	crist. aciculare
(30)	Bu	NH <sub>2</sub>	4,5-Cl	137	crist.
(31)	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	NH <sub>2</sub>	4,5-Cl	138	crist. aciculare

Derivații acetal ciclici ai acidului salicilic și salicilamidei ca 4H-2,3-dihidro-1,3-benzodioxin-4-onă și 4H-2,3-dihidro-1,1-benzoxazina, preparați prin reacția cetonelor în prezența anhidridei acetice și acidului sulfuric, au fost testați pentru activitatea antiinflamatoare și antinociceptivă, ambii compuși având o activitate antiinflamatoare și antinociceptivă mult superioară aspirinei și fără a afecta mucoasa gastrică. Rezultatele experimentale au arătat că derivații benzodioxinonei au activitate antinociceptivă mai bună, dar antiinflamatoare mai slabă decât derivații benzoxazinici [60].

### 1.1.3. Hidroxi-benzamide N-substituite

#### N-izopropil-2-hidroxi-benzamida, Izopropilsalicilamida, Lopirin (32)



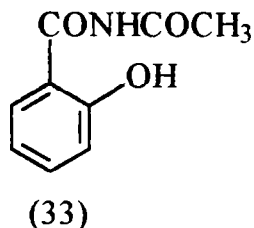
Derivat salicilic apărut în 1950, Lopirinul este o substanță ce se prezintă sub formă de cristale alb-gălbui, cu gust caracteristic. Punctul de topire este 64,5 - 65°C. Este greu solubil în apă (0,1%) la temperatura camerei, ușor solubil în eter, cloroform, alcool, hidroxid de sodiu. Are o acțiune antireumatică și antipiretică superioară față de salicilamidă și aspirină.

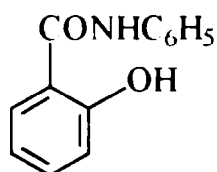
În urma cercetărilor efectuate s-a observat că unii pacienți suportă mai bine Lopirinul, alții rămân la terapia consacrată cu aspirină. Izopropilsalicilamida a dat toleranța cea mai bună la animale și la o concentrație sanguină superioară celei obținute cu amida simplă. O diferență observabilă între acțiunea Lopirinului și cea a acidului salicilic și a aspirinei, rezultă din faptul că amidele acidului salicilic nu se descompun în organism, ci sunt active ca atare. Aceasta indică o toleranță circulatorie bună și o iritare mai redusă a mucoasei gastrice. Datorită toxicității mici, Lopirinul a fost indicat în locul aspirinei, în special la persoane cu stomac sensibil. Nu au fost observate tulburări gastrice după administrarea de Lopirin [173].

Eliminarea Lopirinului se face în cea mai mare parte prin urină; deoarece valorile din sânge nu sunt niciodată foarte mari, se presupune că, odată resorbit din stomac este rapid legat probabil de acidul glucuronic și în această formă detoxifiată reprezintă un rezervor pentru combinația activă, care este eliberată printr-o reacție de echilibru. Eliminarea are loc după 12 ore, în proporție de 80%, sub formă de combinații cuplate.

Lopirinul este indicat în reumatismul articular acut și cronic, stări febrile, în special la pacienții cu sensibilitate gastrică.

Proprietăți asemănătoare salicilamidei are și **N-acetil-salicilamida, Salacetamid (33)**:

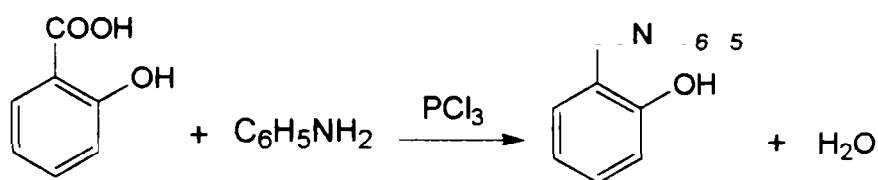


**N-fenil-2-hidroxi-benzamida, Salicilanilida (34)**

(34)

Se prezintă sub formă de prisme la cristalizarea din alcool 50% sau foițe la cristalizarea din apă fierbinte, de culoare alb-roz. În condiții normale, salicilanilida este solidă. La încălzire peste 150°C se descompune. Deși conține în moleculă două grupări funcționale, datorită celor două nuclee benzenice este greu solubilă în apă rece și la cald, dar este solubilă în alcool și solvenți nepolari (eter, benzen, toluen, cloroform).

Se obține cel mai convenabil prin condensarea acidului salicilic cu anilina în prezență de  $\text{PCl}_3$ , în mediu de clorbenzen (toluen) [174, 176, 177].



(I.6)

Este un fungicid cu aplicații în special în medicina veterinară. Nu este toxic față de om. În concentrații mari cauzează iritația pielii și a mucoaselor.

Salicilanilida și derivații săi halogenați în nucleu au un efect negativ asupra respirației microorganismelor, deteriorarea respirației celulare jucând un rol important în mecanismul acțiunii antimicrobiene a salicilanilidei [31]. Astfel, 4,5 g dibromsalicilanilidă în concentrație subbacteriostatică ( $5\mu\text{g}/10^9$  celule), inhibă la aproximativ 70% oxidarea lui *Staphylococcus Aureus* 209, în timp ce 2,5-diclorosalicilanilida în concentrație  $7\mu\text{g}/\text{mg}$  inhibă respirația endogenă a *Trichophyton Gypseum* la mai mult de 60%.

Salicilanilida în concentrație de  $25\mu\text{g}/\text{mg}$  stimulează oxidarea glucozei în celulele de *Candida Albicans*, dar inhibă oxidarea acidului lactic, maleic, fumaric [31].

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 [41].

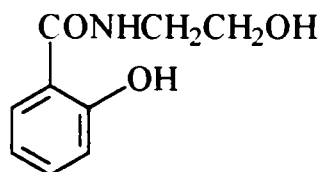
După cum rezultă din cercetările efectuate, toxicitatea salicilanilidei este foarte redusă, substanța putând fi administrată “per os” și parenteral, fără efecte adverse, în concentrațiile terapeutice [23].

Din unele cercetări rezultă că fenomenele de rezistență la bacterii și ciuperci față de salicilanilidă sunt rare și se instalează foarte lent. De exemplu, unii cercetători afirmă că sensibilitatea bacteriilor (*Staphylococcus Aureus*, *Escherichia Coli*, *Proteus Vulgaris*, *Pseudomonas Aeruginosa*) se reduce la aproximativ 33,3-50% față de valoarea inițială după aproximativ 30 de pasaje pe medii cu concentrații crescânde de salicilanilidă.

La ciupercile dermatofile (*Epydermophyton*) după 20 de pasaje pe mediul Sabouraud cu 2,5-diclorosalicilanilidă, sensibilitatea s-a redus doar cu 5%, ceea ce sugerează că adaptarea la substanța respectivă este mai redusă la fungi în comparație cu bacteriile [35].

pH-ul optim pentru manifestarea acțiunii antimicrobiene a salicilanilidei este situat în domeniul 8,2-9,5.

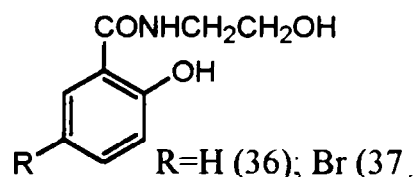
### 2-Hidroxi-N-(2-hidroxietyl)benzamidă (35)



(35)

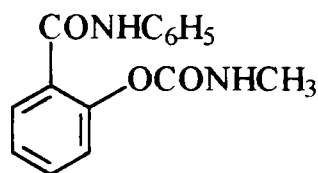
Compusul este activ ca agent coleretic, dar toxic.

Acidul salicilhidroxamic (36, 37) și derivatul său bromurat în poziția 5,



[92, 135], sunt produși cu o solubilitate moderată în apă, dar care prin transformare în săruri de sodiu devin ușor solubili. Au proprietăți antibacteriene.

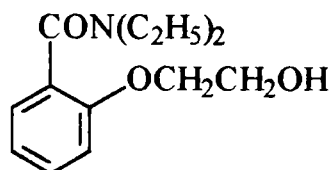
### Anilamat, N-metil carbamat de 2-fenilcarbamoil-fenil



(38)

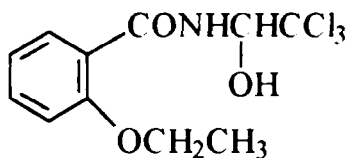
a fost testat pentru același domeniu de acțiune ca și salicilanilida.

### O-(hidroxietyl)-N,N-dietil-salicilamidă, (39)



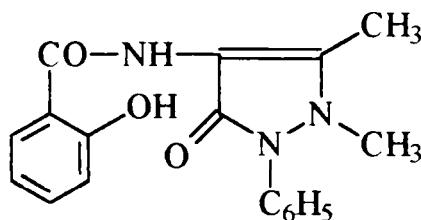
(39)

este depresant al SNC și prezintă acțiune analgezică, având o toxicitate scăzută.

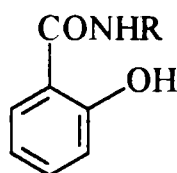
**Cloralsalicilamida, O-etil-N-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietyl)salicilamida (40)**

(40)

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

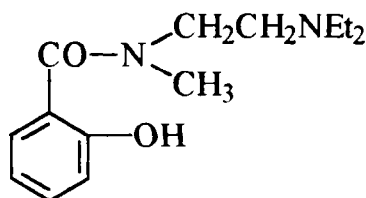
**N-(1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)-2-hidroxi-benzamide, Salicilamidofenazona (41)**

S-a sintetizat în încercarea de a obține un sinergism de acțiune între efectele Salicilamidei și Aminofenazonei [52].

**Salicilamide N-substituie**

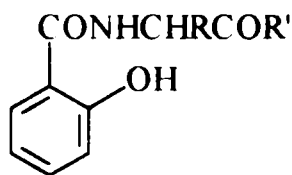
(42)

Radicalul R este în general format din etilamine substituie la azotul aminic cu radicali alchil, morfolinil, piperazinil, obținându-se compuși cu acțiune antireumatică. Metoda de obținere constă în reacția dintre esterul metilic al acidului salicilic și etilendiamina substituie respectivă. Unii din acești compuși au dovedit în alte serii de testări și proprietăți analgezice [172].



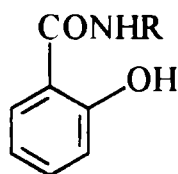
(43)

Compușii prezintă proprietăți antireumatice, fiind obținuți prin reacția dintre clorura acidă corespunzătoare și etilendiamina corespunzătoare în eter etilic.



(44)

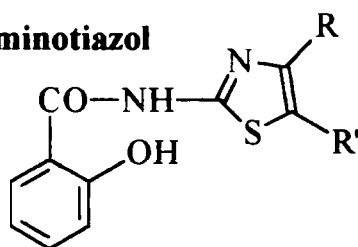
R=H, rar Me; R' provine de la dimetil- sau dietil-amină, morfolină, piperazină - compuși cu activitate analgezică.



(45)

R - resturi de acizi acetici cu catena ramificată cu resturi alchil, izoalchil, benzil, indolil substituit - compuși cu acțiune analgezică, antiinflamatoare, antipiretică și care sunt practic netoxici [1].

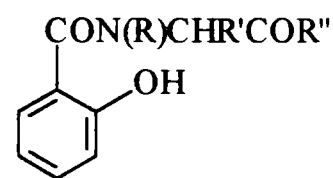
#### Benzamide N-substituie cu 2-aminotiazol



(46)

R= alchil, Ph; R'=H, alchil

Se obțin din reacția esterului acidului salicilic cu tiazolul corespunzător, fiind compuși cu o puternică acțiune fungică [19].

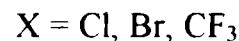
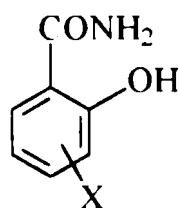


(47)

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.



**Salicilamide halogenate la nucleul salicilic**

(48)

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 [182]. S-a constatat însă, că la concentrațiile fitotoxice, nici un compus nu este mai activ ca Salicilanilida [127]. Compusul 3,5-diclorurat a fost testat și pentru acțiunea moluscicidă [64]. De asemenea, salicilamidele halogenate au acțiune bacteriostatică și bactericidă asupra germenilor gram pozitivi (coci), bacterii sporogene și acțiune fungicidă asupra dermatofitelor micelare 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 [120].

Tot din această categorie fac parte salicilamidele trifluorometil-substituie (49), compuși conținând un substituent trifluorometil în poziția 4 a nucleului salicilic fiind folosiți pentru impregnarea fibrelor de bumbac sau a materialelor celulozice, pentru mărirea rezistenței acestora la acțiunea fungilor [46].

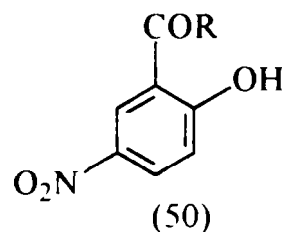
**Salicilanilide substituie**

Salicilanilidele substituie au constituit o tematică de interes deosebit pentru cercetători în deceniile șase-șapte ale secolului trecut, perioada cea mai bogată în date din literatura de specialitate în ceea ce privește obținerea de noi clase de compuși și testarea acestora, dar care continuă să suscite interes și în mileniul III. La început s-a insistat asupra efectelor bacteriostatice, antiseptice și fungistatice ale salicilanilidelor substituie noi [47]. Cel mai mare număr de compuși cu aplicabilitate practică largă au fost salicilanilidele halogenate (-poli-) în diverse poziții (la nucleul salicilic sau al anilinei). Pentru acești compuși au fost efectuate și numeroase studii privind relația structură-activitate.

**Salicilanilide halogenate, polisubstituie**

Sunt compuși ceva mai complecși, substituie atât la nucleul salicilic, cât și la cel fenilic al anilinei și eventual și la gruparea hidroxil salicilică. 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.

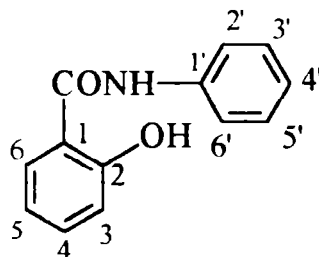
Când nucleul anilinei este substituit cu diverși halogeni (polisubstituit cu F, Cl, Br, I), iar cel salicilic cu 5-nitro, 3-nitro, 3,5-dinitro, se obțin compuși cu activitate antimicrobiană, bacteriostatică (față de diferite specii [114]) și antifungică puternică [61, 74, 113, 116, 119].



R=aniline substituite (3-CF<sub>3</sub>, 3-COOH), morfolino, -N(CH<sub>3</sub>)Ph, -N(Ph)-tiazolil.

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-) [160] au fost utilizate ca antiseptice și dezinfectante ca atare sau în combinații în săpunuri, detergenți, agenți de înmuiere și respectiv în cosmetică [77, 130]. În prezent utilizarea lor a fost restrânsă, datorită proprietății 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 poziția para față de gruparea OH fenolică [123]:



**4',5-Diclorosalicilanilida** are activitate bactericidă foarte puternică față de *Mycobacterium tuberculosis* [65, 67, 69, 70], nemanifestând sinergism de acțiune cu alte tuberculostatice [68]. În asociere cu **Streptomicina** scade mult probabilitatea apariției mutațiilor rezistenți la aceasta [66]. 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 [6, 21, 136]) și se pare că, determinantă pentru activitatea sa este prezența câte unui atom de clor în fiecare dintre nucleele fenilice [118]. Se presupune că activitatea antimicrobiană [81, 117, 121, 134] s-ar datora și faptului că produce creșterea permeabilității pereților celulelor bacteriene [115].

**4',5-Diclorosalicilanilida** are și activitate moluscicidă [11, 13, 154], antitricofitică [2] și fungistatică [87, 129].

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% [97].

**5-Bromo-4'-clorosalicilanilida** este un agent chemoterapeutic cu acțiune bacteriostatică, eficient față de bacterii de tipul: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli*, *Epidermophyton*. Este bine tolerat, fără riscul apariției unor reacții secundare [71].

Policlorosalicilanilidele divers substituite se folosesc în săpunurile de toaletă cu efect inhibant asupra creșterii bacteriei *Staphylococcus aureus* [14, 75, 93]. Pot fi utilizate împreună cu halofenoli și halocarbanilide, cu care realizează un 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 [150, 182]. Substanțele din această categorie pot constitui și intermediari în obținerea altor compuși cu rol terapeutic sau dezinfectant [169]. Au fost de asemenea utilizate la impregnarea materialelor permeabile (hârtie, pânză, piele) ca agenți cu acțiune bacteriostatică [155].

**Halo-salicilanilidele** au activitate bună și toxicitate scăzută față de unele specii de protozoare saprofitice și patogene [112].

**Halogen-salicilanilidele substituie** exercită un efect bacteriostatic asupra stafilococilor și efect fungistatic asupra dermatofitelor filamentoase. Influența asupra bacteriilor gram-pozitive este mult mai mare decât cea asupra celor gram-negative. Nu au efect asupra *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Penicillium* și *Aspergillum*. Înlocuirea grupei  $-\text{CO}-\text{NH}$  cu  $-\text{CH}=\text{NH}-\text{CH}=\text{NNH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{H}$ ,  $-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})\text{CONH}-$  sau  $-\text{CH}=\text{NNHCSNH}-$  și mutarea grupei OH în poziția para, reduce activitatea biologică. Dacă cele două nuclee benzenice sunt legate direct, apare o scădere a activității [125].

**o-Hidroxi-benzanilidele** cu unul sau doi atomi de halogen în inelul anilinei sunt foarte active împotriva *Staphylococcus aureus* (4-bromoanilida, 2,4-dicloroanilida). Prezența grupei hidroxi în poziția orto, are o mare influență asupra proprietăților bacteriostatice (compușii cu grupări m-hidroxi sunt practic netoxici). Când gruparea OH este situată în poziția para, efectul antibacterian 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- [126].

**N-(2'-cloro-4'-nitrofenil)-5-clorosalicilamida** are efect cestocid [64], moluscicid [107, 108], fiind de aproximativ 10 ori mai activă decât pentaclorfenolul (foarte activă chiar și la diluții de  $10^{-6}$ ). În general, astfel de proprietăți manifestă halosalicilanilidele compușilor heterociclici cu grupări nitro. 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  $\text{NO}_2$  în poziția 4' fiind obligatorie. De asemenea acilarea grupei OH diminuează activitatea antimicrobiană [16, 17, 185].

**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 [168,184]. Tot ca agent antimicrobian în băile de tratare a fibrelor textile naturale și sintetice a fost utilizată și **2',3'-diclorosalicilanilida** [188]. Alte salicilanilide polisubstituie sunt utilizate ca agenți de albire [94].

**2'- și 3'- Trifluorometilsalicilanilidele** au fost testate și din punct de vedere al activității spasmolitice [56, 95], obținându-se rezultate încurajatoare.

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

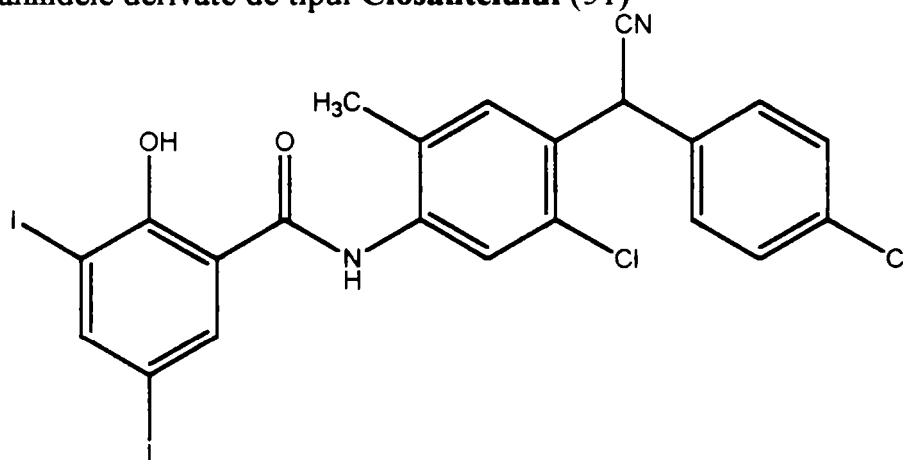
delocalizarea electronilor, modul de acțiune fiind strâns legat de schimbările din structura anionului [131].

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** [20].

**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**) [12, 43]. Compușii de acest tip au fost testați și pentru activitatea față de *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, cel mai activ dovedindu-se **N-(4-nitrofenil)salicilamida**, practic netoxic [5, 98].

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 [57].

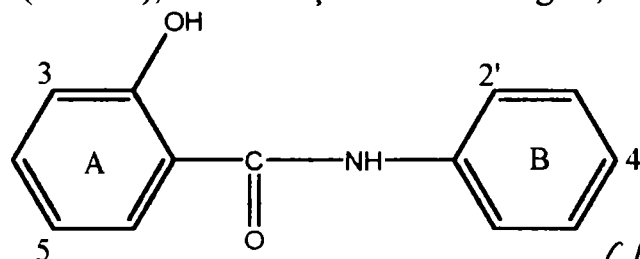
Salicilanilidele derivate de tipul **Closantelului** (51)



Closantel

inhibă histidin-proteinkinaza HPK și regulatorul de răspuns, prin sistemele bicomponente KinA:SpoOf și NR<sub>II</sub>:NR<sub>I</sub> și au o foarte bună activitate antibacterică in vitro. Concentrațiile minime inhibitorii sunt cuprinse în intervalul 0,5-4 μg/ml și determină distrugerea rapidă a bacteriilor gram-pozitive, determinată de compromiterea integrității membranei celulelor bacteriene și scăderea rapidă a biosintezei macromoleculilor de ARN, ADN și precursorilor proteici, probabil datorată ruperii membranei citoplasmice. Deși clasa salicilanilidelor cuprinde agenți antibacterieni foarte activi, aceștia se comportă diferit față de alți inhibitori ca benzimidazoli, benzoxazine, bis-fenoli și ciclohexene, neexistând o corelație între activitatea enzimică și deteriorarea membranei. Atât salicilanilidele cât și benzimidazolii sunt cunoscuți ca necuplanți în fosforilarea oxidativă [7, 48].

A fost determinată activitatea de necuplare mitocondrială a unui număr de 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, nitro, metil și metoxi:



655.71  
369 E  
BIBLIOTECA UNIVERSITĂȚII  
TIMIȘOARA

Pentru examinarea caracteristicilor structurale necesare activității de necuplare au fost determinate constantele de aciditate  $pK_A$ , coeficienții de partiție ai unor salicilanilide și factorii de capacitate  $k'$  ai acestora în HPLC, caracteristici care pot fi corelate cu hidrofobicitatea compușilor.

Valorile  $pK_A$  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  $pK_A$ . Aceste rezultate indică faptul că, disocierea are loc la OH-ul fenolic și nu la NH-ul amidic.

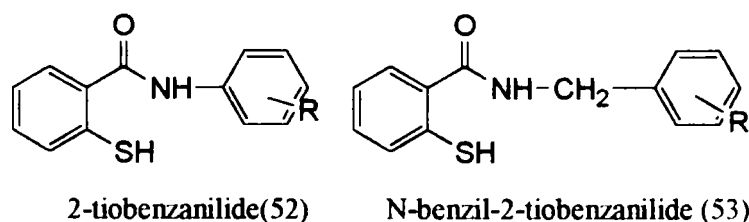
Din punct de vedere statistic, nu a fost suficientă determinarea valorilor coeficienților de partiție  $P_{\text{octanol}}$  ai salicilanilidelor și s-a procedat la corelarea acestora cu hidrofobicitatea substituenților funcție de poziția lor.

S-a demonstrat că, atât hidrofobicitatea cât și electrophilicitatea sunt necesare pentru a induce activitatea de necuplare. Efectul hidrofobicității substituenților din inelul A asupra activității de necuplare este mai redus decât a substituenților din inelul B. Electrophilicitatea substituenților din inelul A, când inelul B este nesubstituit determină o creștere importantă a activității de necuplare.

Deci introducerea unui substituent hidrofob în inelul A sau B, sau în amândouă, și a unei grupări puternic electrophile în inelul A este favorabilă unei puternice activități de necuplare, ca în cazul compușilor ce conțin în poziția 3 și 5-dibrom, în 2'-nitro, și în 4'-clor [140].

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.

Activitatea antimicobacteriană a tiosalicilanilidelor (52), (53) a fost testată *in vitro* față de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii* și *Mycobacterium avium*.



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

Activitatea antimicobacteriană a acestor compuși a fost exprimată prin concentrația minimă inhibitoare, MIC ( $\mu\text{mol/l}$ ). În seria studiată au fost găsiți compuși cu potențial tuberculostatic.

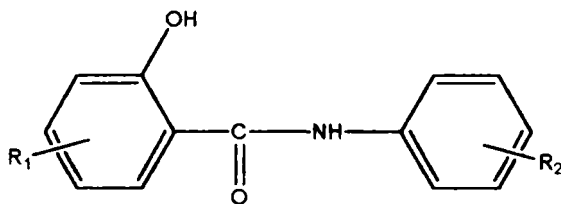
În cadrul seriei 2-tiol-benzanilidelor (52) doar compușii substituiți în poziția 4 cu CH<sub>3</sub>, Cl, Br, OCH<sub>3</sub> prezintă activitate antimicobacteriană mai mare decât cei nesubstituiți. MIC se încadrează în intervalul 16-62,5  $\mu\text{mol/l}$ .

În cadrul seriei N-benzil-2-tiol-benzanilidelor (53) cei mai activi compuși sunt cei nesubstituiți, sau substituiți tot în poziția 4, având valori MIC =8-32  $\mu\text{mol/l}$ .

A fost determinată și activitatea antifungică a compușilor din seria (52) față de: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Trichosporon beigeli*, *Aspergillus fumigatus*, *Absidia corymbifera*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporium gypseum*.

Cei mai activi compuși sunt cei substituiți cu 3-cloro și 4-metil (MIC=1,25 μmol/l), dar activități antifungice bune au și cei 4-fluoro, 4-metoxi substituiți [149].

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



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>2</sub>
(54)	H	a H	k 3-NO <sub>2</sub>
(55)	4-Cl	b 4-CH <sub>3</sub>	l 4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
(56)	4-CH <sub>3</sub>	c 4-Cl	m 4-OCH <sub>3</sub>
(57)	4-OCH <sub>3</sub>	d 3-Cl	n 4-COOEt
(58)	5-Br	e 3,4-Cl <sub>2</sub>	o 4-CN
(59)	5-Cl	f 4-Br	p 4-CSNH <sub>2</sub>
(60)	5-F	g 4-F	
(61)	5-CH <sub>3</sub>	h 3-F	
(62)	5-OCH <sub>3</sub>	i 4-CF <sub>3</sub>	
(63)	5-NO <sub>2</sub>	j 4-NO <sub>2</sub>	

În cazul acestor compuși au fost determinate concentrațiile minime inhibitorii MIC (μmol/l). Dintre aceștia cei mai activi sunt derivații substituiți la nucleul salicilic în poziția 5 cu brom sau clor și la nucleul anilinei în poziția 4 cu trifluorometil.

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 includ 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 tuberculostatică, 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 antimicobacteriană [147].

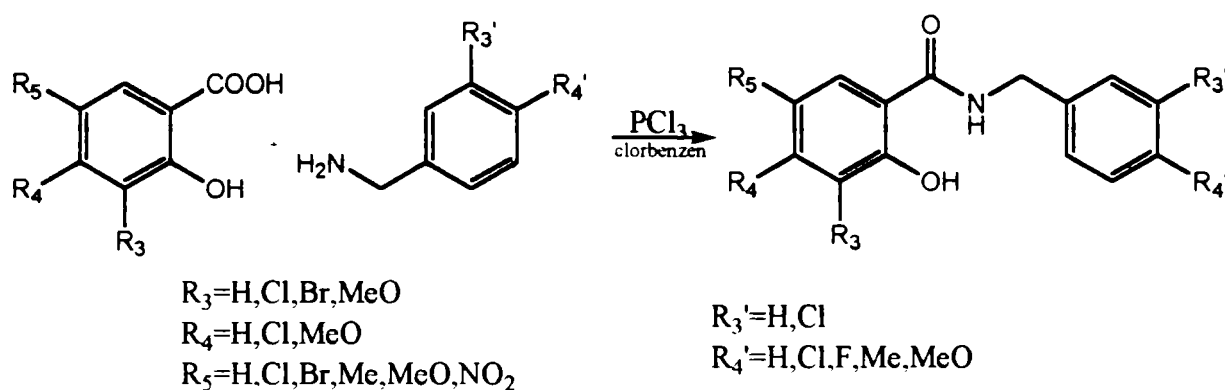
Au fost sintetizați derivați ai N-benzilsalicilamidelor care au fost testați în vederea determinării activității antifungice a acestora, față de un număr de 8 ciuperci patogene pentru om.

Majoritatea acestor compuși prezintă *in vitro* o activitate antifungică slabă. Cel mai important efect s-a observat față de fungii filamentoși *Trichophyton mentagrophytes*, *Absidia corymbifera* și *Aspergillus fumigatus*, în timp ce bacteriile au fost mai puțin sensibile.

N-(4'-clorobenzil)-salicilamidele, N-(3',4'-diclorobenzil)-salicilamidele și parțial N-benzil-salicilamidele prezintă *in vitro* o activitate antifungică ridicată. Cei mai activi derivați au MIC  $\leq 7,8 \mu\text{mol/l}$  față de *Trichophyton mentagrophytes*.

Analiza de regresie sugerează o dependență indirectă între valorile MIC și lipofilitate (log P).

Sinteza acestor N-benzilsalicilamide s-a realizat conform schemei I.3.:



Schema I.3.

Fungii au fost inhibați în ordinea *Trichophyton mentagrophytes* > *Absidia corymbifera* > *Aspergillus fumigatus*. *Trichophyton mentagrophytes* a fost cea mai sensibilă specie fiind inhibată de toți compușii testați.

După 5 zile de incubare, 11% din compușii testați au prezentat valori MIC  $\leq 7,8 \mu\text{mol/l}$ , iar pentru 60% din compuși, MIC aparține intervalului 15,6-125  $\mu\text{mol/l}$ .

Cea mai mare activitate față de *Trichophyton mentagrophytes* a fost obținută pentru compușii substituiți cu clor la C-4' sau C-3' și C-4' și simultan substituiți cu brom sau clor la C-3 și C-5.

Cea mai mică valoare a MIC (1,95  $\mu\text{mol/l}$ ) s-a obținut pentru N-(3',4'-diclorobenzil)-3,5-dibromosalicilamidă după 3 și 5 zile. Aceasta sugerează un efect fungistatic puternic sau chiar efect fungicid pentru acești compuși.

*In vitro*, activitatea antifungică descrește în ordinea: N-(4'-clorobenzil)-salicilamida  $\cong$  N-(3',4'-diclorobenzil)-salicilamida > N-benzil-salicilamida > N-(4'-fluorobenzil)-salicilamida > N-(4'-metilbenzil)-salicilamida > N-(4'-etoxibenzil)-salicilamida.

În cazul derivaților nesubstituiți la nucleul benzilic, introducerea de halogeni la C-3 și C-5 (3,5-dibromo, 3,5-dicloro) are o influență pozitivă asupra activității antifungice. Compușii substituiți la nucleul benzilic cu clor la C-4' sau C-3' și C-4' prezintă de asemenea o activitate antifungică ridicată.

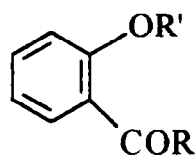
Studiul relației structură-efect antifungic s-a bazat pe evaluarea lipofilității (log P) funcție de MIC. Rezultatele analizei de regresie arată că activitatea antifungică, *in vitro*, crește cu creșterea valorilor log P. Cele mai mari valori ale log P au fost obținute pentru derivații 3,5-dicloro cât și 5-bromo substituiți (log P = 4,74 respectiv log P = 4,19) testați pe *Trichophyton mentagrophytes* [72].

Aceleași N-benzilsalicilamide au fost testate pentru determinarea activității antimicobacteriene, *in vitro*, față de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii* și *Mycobacterium avium*.

Valorile MIC obținute pentru N-benzilsalicilamidele substituite sunt cuprinse între 16-250  $\mu\text{mol/l}$  față de *Mycobacterium tuberculosis*, 16-500  $\mu\text{mol/l}$  față de *Mycobacterium avium* și 32-500  $\mu\text{mol/l}$  în cazul *Mycobacterium kansasii*.

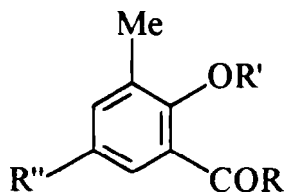
N-benzilsalicilamidele constituie o serie cu potențial tuberculostatic. Relațiile structură-activitate ale acestora variază pentru diferite bacterii [149].

### Agenți analgezici și antiinflamatori potențiali



(64)

R,R' = -NHMe, -CH<sub>2</sub>COOH, -NH<sub>2</sub>, -CH(Me)COOH, morfolinil

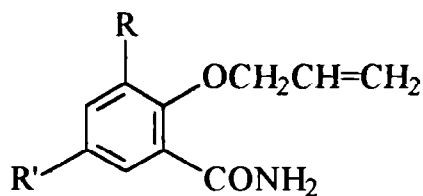


(65)

R - provine de la o amină primară sau substituită cu radicali metil sau etil (rar butil), eventual de la morfolină;

R' - poate fi un radical alil sau alil substituit (rar hidrogen);

R'' - grupare amino acilată, hidrogen, mai rar metil sau alil.

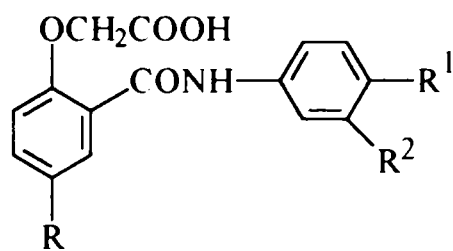


(66)

R, R' = H, NHAc; alil, H; H, Me [143].

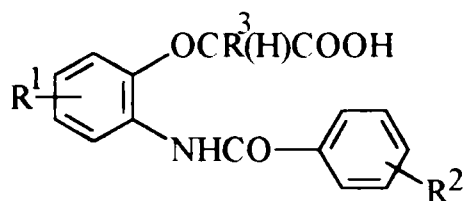


### Agenți analgezici și antiinflamatori utilizați



(67)

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 - [39].

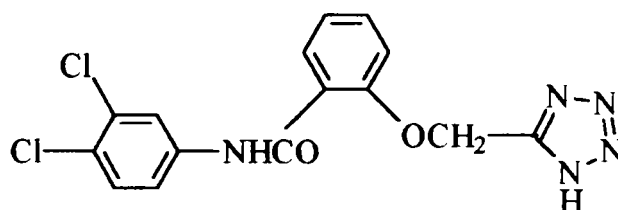


(68)

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

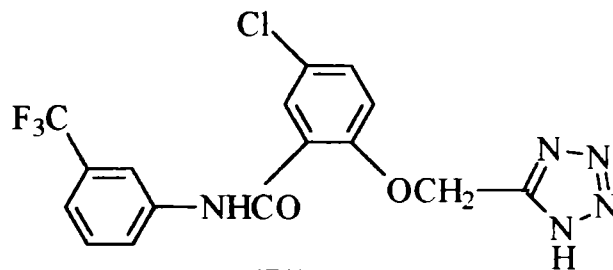
O serie de acizi o-benzamidofenoxiacetici au fost testați ca agenți antiinflamatori. S-a constatat că m- și p- substituirea inelului benzamidic crește solubilitatea în lipide, deci potențează activitatea, pe când substituirea cu grupări polare o reduce. Substituirea inelului fenilic (de exemplu în acidul 2-(3,4-diclorobenzamido)fenoxiacetic) influențează foarte puțin activitatea. Modificarea catenei laterale nu influențează activitatea în acizii 3-fenoxiacetici substituiți [38].

#### 5-[2-(3,4-dicloro-fenilcarbamoil)fenoximetil]tetrazol



(69)

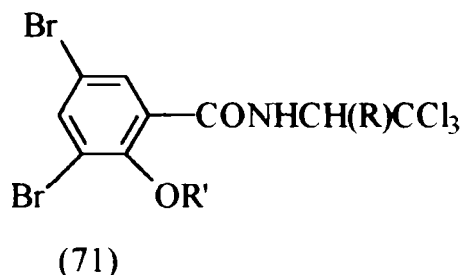
#### 5-[4-cloro-2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)fenoximetil]tetrazol



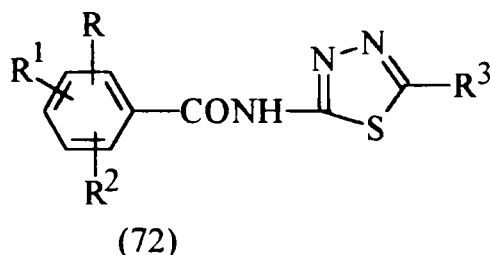
(70)

Introducerea substituenților în nucleele benzenice ale seriei o-carbamoilfenoxi substituenților, duce la schimbări complexe. Când inelul fenilic este nesubstituit, introducerea în p- și m- a substituenților în inelul o-carbamoilfenoxi crește activitatea și fiecare derivat tetrazolic este mai activ decât acidul corespunzător. Când nucleul o-fenilcarbamoil este nesubstituit, introducerea substituenților în pozițiile m- și p- ale inelului fenilic crește activitatea în seria acizilor (nu și în cea a tetrazolilor) [39].

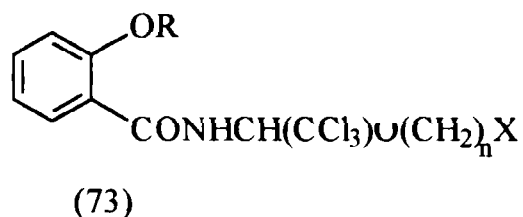
### Derivați utilizați în tratamentul plantelor



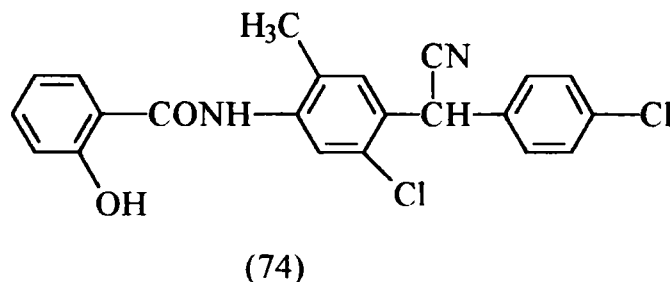
R = 2-haloetoxi, 3-bromopropoxi, 3-cloropropoxi, 4-clorobutoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-propiniloxi; R' = H, Ac - compușii sunt activi împotriva mucegaiului castraveților la concentrații de 500ppm [59].



R = H, alcoxi; R<sup>1</sup> = alcoxi, alchilio; R<sup>2</sup> = alchil, R<sup>1</sup>; R<sup>3</sup> = alchil, cicloalchil substituiți - compușii eficienți ca ierbicide de uz agricol [171].



R = H, Me<sub>2</sub>CHCO, hexanoil, COCH<sub>2</sub>OMe, 2-furoil; n = 2,3,4; X = Cl, Br, I - compușii eficienți împotriva ciupercilor patogene ale plantelor, rezistente la tratamentul cu Benomil sau Metiltiofanat [144].

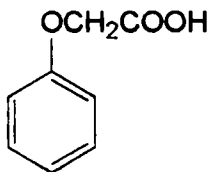
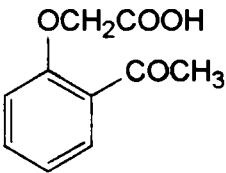
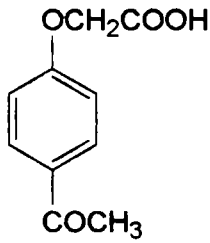
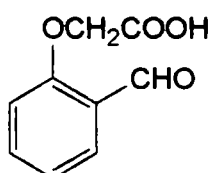
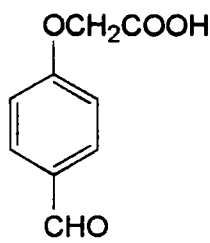
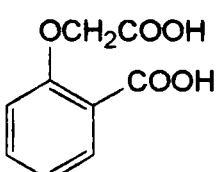


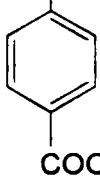
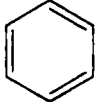
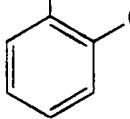
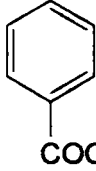
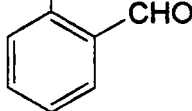

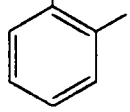
- sterilizant al insectelor, utilizat pentru sterilizarea masculilor și femelelor de Musca domestica .

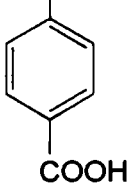
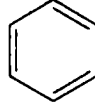
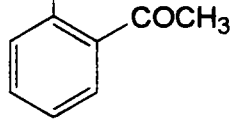
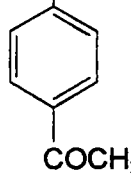
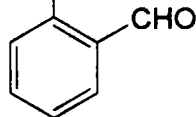
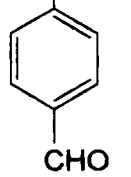
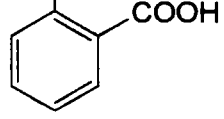
## I.2. Acizi fenoxialcanoici

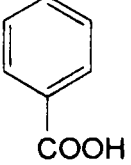
## I.2.1. Fenoxieteri cu acțiune antifungică [151]

Tabelul I.3. Compuși fenoxieterici cu acțiune antifungică și valorile CMI

Denumire	Formula	Concentrația minimă de substanță activă [γ/ml] cu efect asupra:	
		Candida albicans	Dermofite
acid fenoxiacetic (75)		150000	-
acid o-acetil fenoxiacetic (76)		1,9	190
acid p-acetil fenoxiacetic (77)		19	1900
acid o-aldehid fenoxiacetic (78)		1,8	180
acid p-aldehid fenoxiacetic (79)		1,8	180
acid o-carboxi fenoxiacetic (80)		1,9	190

acid p-carboxi fenoxiacetic (81)	$\text{OCH}_2\text{COOH}$  $\text{COOH}$	196	196
acid 2-fenoxi propionic (82)	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ 	16	-
acid o-acetil 2-fenoxi propionic (83)	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$  $\text{COCH}_3$	3,8	280
acid p-acetil 2-fenoxi propionic (84)	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$  $\text{COCH}_3$	2,8	2800
acid o-aldehyd 2- fenoxi propionic (85)	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$  $\text{CHO}$	1,9	190
acid p-aldehyd 2- fenoxi propionic (86)	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$  $\text{CHO}$	19	190
acid o-carboxi 2- fenoxi propionic (87)	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$  $\text{COOH}$	210	2100

acid p-carboxi 2-fenoxi propionic (88)	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$  $\text{COOH}$	21	210
acid 3-fenoxi propionic (89)	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  	1,6	-
acid o-acetil 3-fenoxi propionic (90)	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  $\text{COCH}_3$	1,9	190
acid p-acetil 3-fenoxi propionic (91)	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  $\text{COCH}_3$	28	2800
acid o-aldehyd 3-fenoxi propionic (92)	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  $\text{CHO}$	1,9	190
acid p-aldehyd 3-fenoxi propionic (93)	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  $\text{CHO}$	1,9	19
acid o-carboxi 3-fenoxi propionic (94)	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  $\text{COOH}$	21	210

acid p-carboxi 3-fenoxi propionic (95)	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 	21	210
----------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	-----

Derivații fenoxiacetici, 2-fenoxipropionici și 3-fenoxipropionici s-au obținut prin tratarea unui mol din fenolul corespunzător cu 2 moli de cloracetat de sodiu. Randamentele au fost în general mici [151].

Prin refluxarea timp de 3 ore, a p-acetil fenolului anhidru în soluție acetonică, tratat cu 2-brom-propionat de metil și carbonat de potasiu, se obține cu un randament de 80%, (p-acetil-fenoxi)izopropionatul de metil, care hidrolizează la acidul corespunzător cu HCl 1:1.

Acidul p-acetil 3-fenoxi propionic se obține cu un randament de 60%, prin refluxarea timp de 8 ore a 4-acetil-fenolului cu o soluție apoasă de 3-clor-propionat de sodiu, în raport molar 1:2, urmată apoi de acidifiere. Se mai poate obține cu un randament de 75 %, prin acetilarea acidului 3-fenoxi-propionic cu clorură de acetil, catalizată de  $\text{AlCl}_3$ , în mediu de nitrobenzen [151].

Acidul 2-(o-acetil-fenoxi)propionic se obține prin refluxarea timp de 8 ore, a o-acetil-fenolatului de sodiu cu 2-clor-propionat de sodiu, în raport molar 1:2.

Acizii o-aldehid și p-aldehid 2 -fenoxi propionic se obțin similar.

Derivații o-carboxi-fenoxialcanoici se obțin cu randamente de 90%, prin oxidarea aldehydelor corespunzătoare cu permanganat de potasiu.

Prezența grupărilor electrophile în poziția o- sau p- mărește efectul fungicid al derivaților fenoxi acetici și nu au efect în cazul compușilor fenoxi propionici [ 151].

Acizii fenoxialcancarboxilici sunt utilizați ca ierbicide, evidențiindu-se în trei clase principale: acizi fenoxiacetici, acizi  $\alpha$ -fenoxipropionici și acizi  $\gamma$ -fenoxibutirici. Activitatea biologică este dependentă de:

-natura și poziția substituenților în nucleul aromatic; derivații p-clor substituiți sunt mai activi decât cei o-substituiți, iar prezența pe nucleu a unui rest alifatic conduce la compuși activi;

- lungimea catenei laterale și structura acesteia. Omologii superiori cu număr par de atomi de carbon în catena laterală au activitate biologică accentuată, degradându-se prin  $\beta$ -oxidare la acizi fenoxiacetici activi, în timp ce termenii cu număr impar de atomi de carbon se transformă în fenol, inactiv. Prezența unui atom de hidrogen la carbonul din poziția  $\beta$  față de grupa carboxil și gruparea carboxilică conduce la compuși activi în această grupă doar dacă se pot transforma în acizi carboxilici [86].

Acizii fenoxialcancarboxilici sunt insolubili în apă și se utilizează sub formă de săruri solubile de sodiu, de potasiu, cu amine sau sub formă de esteri.

Acizii fenoxi-fenoxi-propionici și derivații acestora au înaltă selectivitate și combat în special ovăzul sălbatic și buruienile lemnoase, folosindu-se sub formă de acizi, săruri și esteri. Deosebit de activ este 2-[4-(2,4-diclorfenoxi)-fenoxi]propionatul de metil [128].

Acizii fenoxialcan carboxilici sulfonamidați prezintă atât acțiune ierbicidă cât și stimulative de creștere, prezența grupei sulfonamidice determinând accentuarea efectelor fiziologice [37].

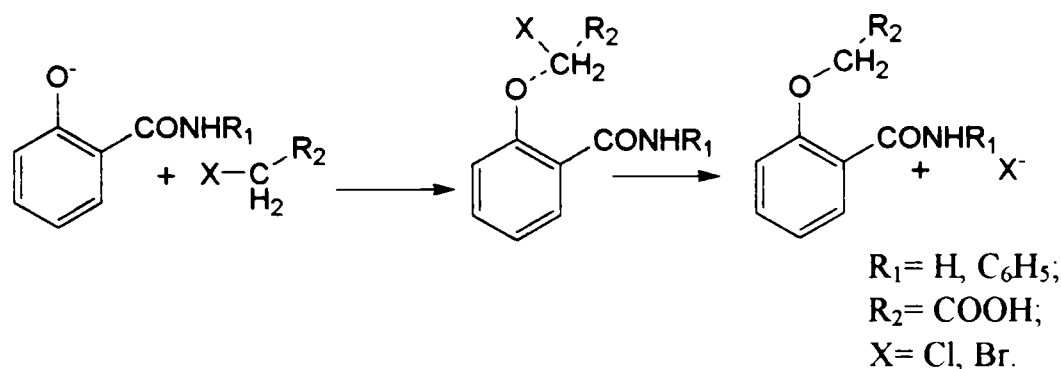
Acizii fenoxialcan carboxilici au fost fixați pe suport polimer macromolecular prin reacții de obținere ca esteri sau săruri macromoleculare. Legarea chimică a substanței fiziologic active cu moleculă mică pe catene macromoleculare constituie o cale eficientă de control riguros al concentrației acesteia în sol, micșorarea pierderilor prin volatilizare și o acțiune prelungită datorită eliberării treptate a substanței sub acțiunea factorilor de mediu [9]. Varga și Volkober au fixat pentru prima dată acidul 2,4-D pe suport polimer, preparând un ester cu alcoolul polivinilic atât în solvent (dimetilformamidă), la temperatura de 135-140°C, în prezența acidului p-toluensulfonic drept catalizator, cât și în topitură.

Acizii arilfenoxialcanoici 2,4-substituiți sunt utilizați ca ierbicide aplicându-se atât preemergent cât și postemergent, în doze cuprinse între 100-1200 g substanță activă/hectar. Selectivitatea acestor compuși este însă scăzută. În amestec cu derivații piridiloxiacetici 2,6 disubstituiți selectivitatea crește datorită sinergismului realizat între componentele amestecului, doze mult mai mici 7,5-15 g substanță activă/hectar putând combate specii ca *Papaver rhoeas*, *Lamium purpureum*, *Polygonum convolvulus* [157].

Derivații acidului 2,6 diizopropil-fenoxiacetic prezintă, ca regulatori de creștere, o activitate foarte bună, activitate ce nu a fost observată la derivații fenoxiacetici convenționali. Au fost sintetizați și testați acidul, esterul etilic, sărurile de sodiu, potasiu, calciu, cupru, amida, N-hidroxietil-amida, hidrazida, hidroxil amida. Sintezele s-au realizat pornind de la 2,6-diizopropil-fenol și de la derivații corespunzători ai acidului cloracetic în prezența hidroxidului de sodiu, potasiu sau calciu, sau a butoxidului de potasiu, a carbonaților alcalini, a bicarbonaților sau a aminelor terțiare de tipul piridinei sau trietilaminei. Solvenții utilizați pot fi hidrocarburi (benzen, toluen, xilen), derivați halogenați (clorură de metilen, cloroform), alcooli sau eteri (butanol, dietileter, tetrahidrofuran, 1,4 dioxan), solvenți polari aprotici (dimetilformamida, acetamida, dimetilsulfoxid) sau alți solvenți de tip acetonitril și apa [123].

### I.3. Aspecte privind mecanismul reacțiilor de formare a alchil-fenil-eterilor

Alchil-fenil-eterii se pot sintetiza prin reacții de substituție nucleofilă  $S_N2$  dintre derivații fenolici și derivații alchil-halogați în mediu bazic apos, de hidroxid de sodiu [62, 63] sau alcoolic, cu carbonat de potasiu anhidru [40].



Mediul bazic utilizat determină ionizarea grupării fenolice la ionul fenoxid, care reprezintă agentul nucleofil.

Aciditatea grupării carbamoil din poziția 2 a nucleului fenolic este mult mai scăzută comparativ cu gruparea hidroxil fenolică,  $Ph-CONH_2$   $pK_a=23,3$  [105].

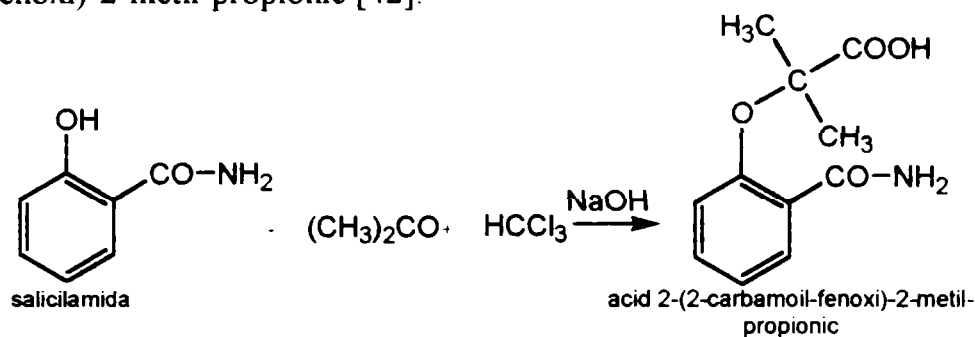
**Tabel I.4.** Valorile constantelor de aciditate ale unor compuși amidici și fenolici

Nr.	Compus	$pK_a$
1.	Fenol	10,9
2.	$Ph-CONH_2$	23,3
3.	2-hidroxi-N-fenil-benzamida	7,5
4.	N-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-benzamida	7,3
5.	N-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-benzamida	7,3
6.	N-(2,4-dicloro-fenil)-2-hidroxi-benzamida	7,1
7.	3,5-dicloro-2-hidroxi-N-fenil-benzamida	4,8
8.	3,5-dicloro-N-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-benzamida	4,7
4.	$Ph-SO_2-NH_2$	16,1
5.	$Ph-SO_2-NH-OH$	15,4
6.	$Ph-SO_2-NH-NH_2$	17,2

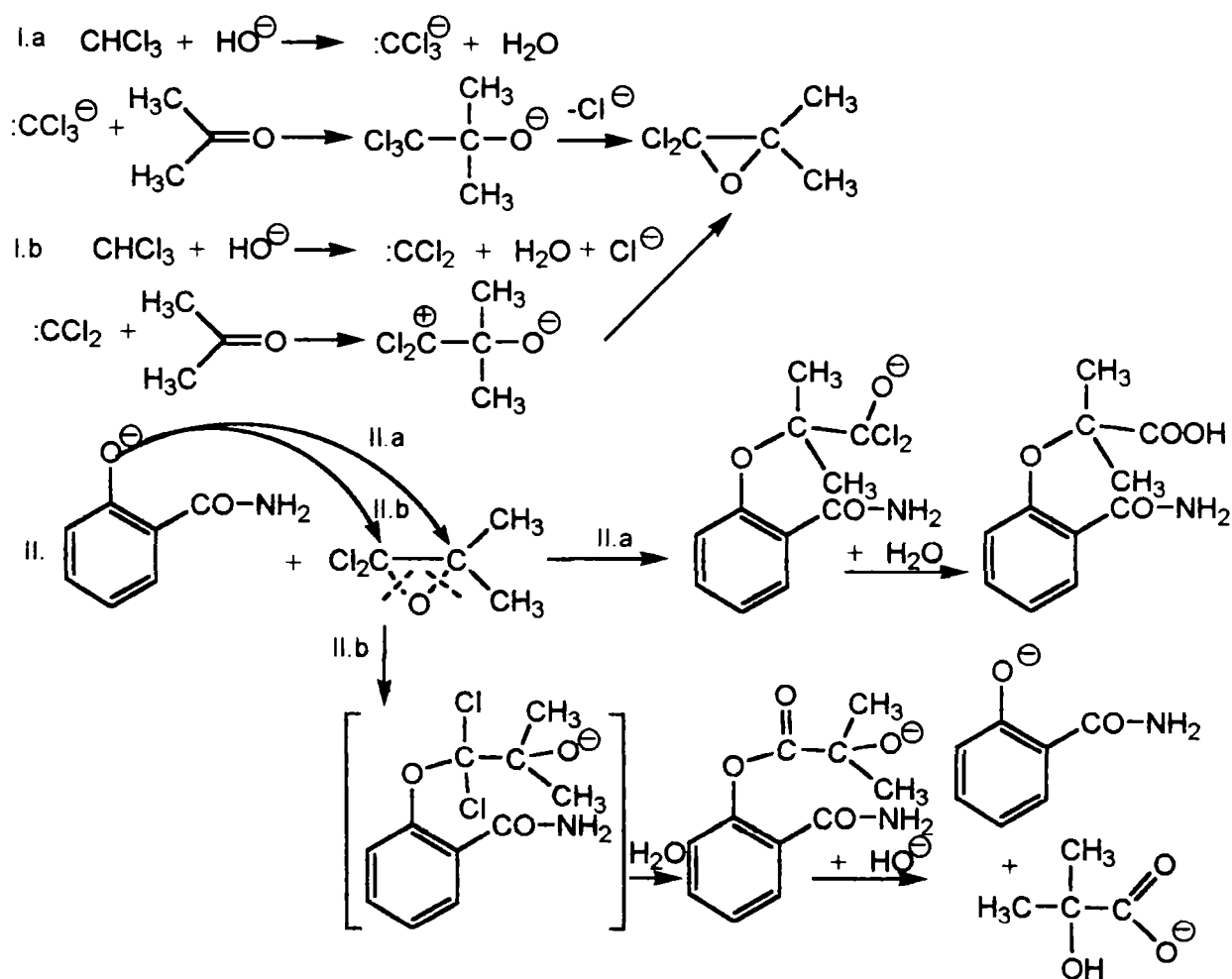
Valorile scăzute ale constantelor de aciditate ale grupărilor amidice nu pot determina ionizarea hidrogenului amidic în competiție cu hidrogenul grupării fenolice [98]. Din acest motiv, ar fi improbabilă alchilarea grupării amidice cu derivatul halogenat.



O altă metodă de obținere a alchil-fenil-eterilor constă în tratarea derivatului fenolic cu acetonă și cloroform în prezența hidroxidului de sodiu, ce conduce la acidul 2-(2-carbamoil-fenoxi)-2-metil-propionic [42].



Sucesiunea probabilă a reacțiilor în cazul acestei metode este prezentată în schema I.3.



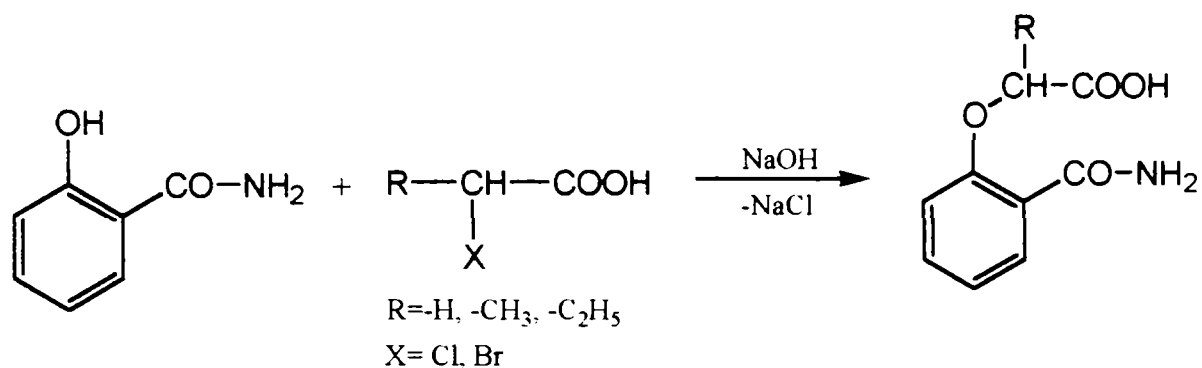
Schema I.3.

În prima etapă (I.a,b) are loc formarea diclorcarbenei, din cloroform în mediu bazic, care prin adiție nucleofilă la acetonă formează 2,2-dicloro-3,3-dimetil-oxiran. Legăturile C-O din ciclul oxiranic se scindează prin atacul nucleofil al ionului fenoxid, fie la C<sub>3</sub> (II.a) când rezultă anionul 2-(2-carbamoil-fenoxi)-1,1-dicloro-2-metil-propan-1-olului, ce prin hidroliză conduce la acidul 2-(2-carbamoil-fenoxi)-2-metil-propionic, fie la C<sub>2</sub> din ciclu (IIb) când rezultă anionul 2-(2-carbamoil-fenoxi)-1,1-dicloro-2-metil-propan-2-olat, care prin hidroliză conduce la anionul 2-(2-carbamoil-fenoxicarbonil)-propan-2-olului, care în mediu bazic se hidrolizează la anionul 2-carbamoil-fenoxi și 2-hidroxi-2-metil-propionat [91].

## II. CONTRIBUȚII ORIGINALE

### II.1. OBȚINEREA ACIZILOR (2-CARBAMOIL-FENOXI) ALCANOICI

Acizii (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici au fost obținuți prin reacția directă dintre 2-hidroxi-benzamidă și acizii  $\alpha$ -halogenoalcanoici.



Primul termen al seriei este acidul [2-(carbamoil)fenoxi]acetic, o substanță bine cunoscută, studiată în literatura de specialitate și cu multiple utilizări practice. A constituit substanța de referință pentru obținerea celorlalți compuși, fiind prezentat alături de aceștia, fără a aduce o noutate în acest sens.

Metoda de obținere a presupus dizolvarea 2-hidroxi-benzamidei într-o soluție apoasă de hidroxid de sodiu 10%, urmată de adăugarea acidului  $\alpha$ -halogenat, la temperatura de 50°C, sub agitare. Reacția a fost perfectată la 90-95°C, unde s-a menținut sub agitare timp de 4 ore. S-a lucrat la un raport molar amidă: hidroxid de sodiu: acid monocloracetic = 1:4,5:2, în soluție apoasă [63].

Din soluția obținută, acizii 2-(carbamoil)fenoxi alcanoici a fost precipitați cu acid clorhidric soluție 15 %, adăugat în porțiuni, sub agitare, până la pH = 2. Din precipitatele obținute, salicilamida nereacționată s-a îndepărtat prin redizolvarea produșilor într-o soluție de bicarbonat de sodiu 10 %, urmată de filtrare. Din filtrate, compușii au fost precipitați cu o soluție de acid clorhidric 15 %, până la pH = 2. Purificarea s-a realizat prin operații succesive de dizolvare în soluție de bicarbonat și reprecipitare cu acid, urmate de recristalizare din etanol.

Stabilirea condițiilor de reacție - timp de reflux, raportul reactanților, pentru sinteze, a fost făcută ținând cont de datele din literatură existente pentru acidul [2-(carbamoil)fenoxi]acetic [63], pentru ceilalți compuși lucrându-se similar.

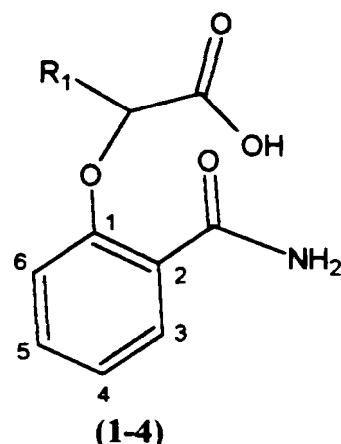
Au fost efectuate 5 sinteze diferite numai pentru salicilamidă și acid monocloracetic, rezultatele obținute fiind trecute în tabelul II.1.1.

**Tabelul II.1.1.** Obținerea acidului [2-(carbamoil)fenoxi]acetic

Nr. crt.	Salicilamidă (g)	ClCH <sub>2</sub> COOH (g)	NaOH (g)	Temp. (°C)	Timp reflux (ore)	η (%)	p. t. prod. brut (°C)	p. t. prod. recrist. (°C)
1	6,8	9,4	9	90-92	3	80,7	215-218	222-223
2	6,8	9,4	9	93-95	4	83,2	214-218	221-222
3	13,6	18,8	18	91-93	3	81,6	213-216	222-223
4	13,6	18,8	18	90-92	4	82,4	215-217	221,5-223
5	13,6	18,8	18	90-93	5	82,4	214-217	223-224

Rezultatele obținute indică drept raport optim al reactanților amidă: acid halogenat: NaOH = 1:2:4,5. Timpul de reflux ales, pentru care se obține randamentul cel mai convenabil, este de 4 ore. Diferențele înregistrate la timpi de reacție de peste 5 ore sunt mici și nu justifică prelungirea refluxului.

Au fost obținuți 4 acizi (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici cu formula generală, a căror denumire și caracteristici sunt prezentate în tabelul II.1.2.

**Tabelul II.1.2.** Acizi (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici

Nr. compus Denumire	Formula moleculară	R <sub>1</sub>	η%	p. t. °C
1. acid [2-(carbamoil)fenoxi]acetic	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> 195,172	H	82	222- 223
2. acid 2-[2-(carbamoil)fenoxi] propionic	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> 209,199	CH <sub>3</sub>	73	189
3. acid 2-[2-(carbamoil)fenoxi]butiric	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> 223,225	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	69	186- 187
4. acid 2-[2-(carbamoil)fenoxi]-2-metil- propionic	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> 223,225	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	71	184

Compusul 4 a fost sintetizat prin refluxarea salicilamidei în acetonă cu cloroform și hidroxid de sodiu, timp de 6 ore. Acetona s-a îndepărtat prin evaporare, iar precipitatul s-a dizolvat în apă. Soluția rezultată s-a spălat cu eter etilic pentru îndepărtarea salicilamidei nereacționate, iar apoi acidul 2-[2-(carbamoil)fenoxi]-2-metil-propionic a fost precipitat din soluție, cu soluție de acid clorhidric, până la pH=2.

Compușii obținuți sunt solubili în soluții alcaline, acetonă, dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, prezentând o solubilitate moderată în alcool.

Acizii obținuți au fost caracterizați prin punct de topire, analiză elementală cantitativă (Tabelul II.1.3.), spectroscopie IR, spectrometrie de masă, spectroscopie  $^1\text{H-NMR}$  și  $^{13}\text{C-NMR}$  (Tabelul II.1.4.).

**Tabelul II.1.3.** Rezultatele analizei cantitative pentru acizii sintetizați

Compusul	Teoretic				Experimental			
	%C	%H	%N	%O	%C	%H	%N	%O
1	55,39	4,65	7,18	32,79	55,31	4,70	7,23	32,76
2	57,41	5,30	6,7	30,59	57,50	5,30	6,52	30,78
3	59,19	5,87	6,27	28,67	59,11	5,90	6,31	28,68
4	59,19	5,87	6,27	28,67	59,12	5,81	6,29	28,78

**Tabelul II.1.4.** Caracteristicile spectrale ale compușilor sintetizați

Compus	Date spectrale
1.	<i>IR</i> $\nu(\text{cm}^{-1})$ pastilă KBr: 3392i, 3212i ( $\text{NH}_2$ ), 1712i $\text{COOH}$ , 1652i $\text{C}=\text{O}$ amidic, 1484i, 1456i, 1414i, 1256fi, 1066i $\text{C}_{\text{ar}}-\text{O}-\text{C}$ , 848m, 750i Sk benzen1,2 disubstituit <i><math>^1\text{H-NMR}</math></i> [ $\delta(\text{ppm})$ , $J(\text{Hz})$ ]: 4,85 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$ ); 7,02-7,12 (m, 2H, $\text{H}_4, \text{H}_6$ ); 7,47 (t, 1H, $J(5,4)=7,7$ , $J(5,3)=1,57$ $\text{H}_5$ ); 7,66(s, 1H, $\text{CONH}_2$ ); 7,91 (d, 1H, $J(3,4)=7,7$ , $J(3,5)=1,4$ $\text{H}_3$ ); 8,11 (s, 1H, $\text{CONH}_2$ ); $\text{COOH}$ nu a fost cuprins în scală. <i><math>^{13}\text{C-NMR}</math></i> [ $\delta(\text{ppm})$ , $J(\text{Hz})$ ]: 65,160 ( $\text{OCH}_2$ ); 113,259 ( $\text{C}_6$ ); 121,171 ( $\text{C}_2, \text{C}_4$ ); 131,250 ( $\text{C}_3$ ); 132,771 ( $\text{C}_5$ ); 155,826 ( $\text{C}_1$ ); 170,192 ( $\text{CONH}$ ); 172,295 ( $\text{COOH}$ ) <i>MS</i> ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 195( $\text{M}^+$ , 3,5); 121(PB,100)
2.	<i>IR</i> $\nu(\text{cm}^{-1})$ pastilă KBr: 3392i, 3212i ( $\text{NH}_2$ ); 1694i $\text{COOH}$ ; 1620m $\text{C}=\text{O}$ amidic; 1244fi, 1120i $\text{C}_{\text{ar}}-\text{O}-\text{C}$ ; 1434m $\text{CH}_3$ , 1482i, 852, 748i Sk benzen1,2 disubstituit <i><math>^1\text{H-NMR}</math></i> [ $\delta(\text{ppm})$ , $J(\text{Hz})$ ]: 1,55 (d, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 5,24 (q, 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 7,01-7,12 (m, 2H, $\text{H}_4, \text{H}_6$ ); 7,45 (t, 1H, $J=7,86$ , $\text{H}_5$ ); 7,64 (s, 1H, $\text{CONH}_2$ ); 7,84 (d, 1H, $J=7,86$ , $\text{H}_3$ ); 7,91 (s, 1H, $\text{CONH}_2$ ); $\text{COOH}$ nu a fost cuprins în scală. <i><math>^{13}\text{C-NMR}</math></i> [ $\delta(\text{ppm})$ , $J(\text{Hz})$ ]: 17,723 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 72,214 ( $-\text{OCH}-$ ); 113,550 ( $\text{C}_6$ ); 121,171 ( $\text{C}_2, \text{C}_4$ ); 131,137 ( $\text{C}_3$ ); 132,496 ( $\text{C}_5$ ); 155,111 ( $\text{C}_1$ ); 173,056 ( $\text{COOH}$ ) <i>MS</i> ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 209( $\text{M}^+$ , 3,6); 120(PB, 100)
3.	<i>IR</i> $\nu(\text{cm}^{-1})$ pastilă KBr : 3384i, 3244i ( $\text{NH}_2$ ), 2976i, 1724i $\text{COOH}$ , 1642 $\text{C}=\text{O}$ amidic, 1604i, 1570i, 1216fi, 1100i $\text{C}_{\text{ar}}-\text{O}-\text{C}$ , 1460i $\text{CH}_3$ , 766i Sk benzen1,2 disubstituit, 680im

	<p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> [δ(ppm), J(Hz)]: 0,96 (t, 3H, J=7,4 -CH<sub>3</sub>); 1,95 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 5,08 (t, 1H, J=5,59, -CH); 7,06 (m, 2H, H<sub>4</sub>,H<sub>6</sub>); 7,43 (t, 1H, J(5,6)=7,76 - H<sub>5</sub>); 7,67 (s, 1H, CONH<sub>2</sub>); 7,81 (d, 1H, J(3,4)=7,76- H<sub>3</sub>); 7,87 (s, 1H, CONH<sub>2</sub>); COOH nu a fost cuprins în scală</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR</b> [δ(ppm), J(Hz)]: 8,712 (C<sub>H</sub>); 24,616 (C<sub>H</sub>); 76,582 (-OCH); 113,534 (C<sub>6</sub>); 121,171 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>); 131,056 (C<sub>3</sub>); 132,431 (C<sub>5</sub>); 155,276 (C<sub>1</sub>); 172,344 (CONH); 173,562 (COOH)</p> <p><b>MS (m/e, (abundență relativă, %))</b>: 223(M<sup>+</sup>, 1,5); 120(PB, 100)</p>
4.	<p><b>IR</b> ν(cm<sup>-1</sup>): 3364i, 3244i (NH<sub>2</sub>), 1712i COOH, 1646i C=O amidic, 1600i, 1572i, 1456i, 1234fi, 1144i C<sub>ar</sub>-O-C, 1190 S<sub>K</sub> CH<sub>3</sub>-C-CH<sub>3</sub>, 772i S<sub>K</sub> benzen1,2 disubstituit, 702m-i</p> <p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> [δ(ppm), J(Hz)]: 1,57 (s, 6H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6,88 (d, 1H, J(6,5)=8,31 -H<sub>6</sub>); 7,05 (t, 1H, J(4,5)=7,51 -H<sub>4</sub>); 7,40 (t, 1H, J(5,4)=7,67, J(5,3)= 1,87 -H<sub>5</sub>); 7,78 (d, 1H, J(3,4)=7,80, J(3,5)= 1,87 - H<sub>3</sub>); 7,60 (s, 1H, CONH<sub>2</sub>); 7,69 (s, 1H, CONH<sub>2</sub>); COOH nu a fost cuprins în scală.</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR</b> [δ(ppm), J(Hz)]: 24,535 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-), 117,336 (C<sub>6</sub>), 121,575 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>); 130,894 (C<sub>3</sub>), 131,638 (C<sub>5</sub>), 153,968 (C<sub>1</sub>), 175,024 (COOH)</p> <p><b>MS (m/e, (abundență relativă, %))</b>: 223(M<sup>+</sup>, 2); 120(PB, 100)</p>

Din spectrul IR se constată formarea punții eterice între nucleul aromatic și restul alchil al acidului confirmată de existența benzilor caracteristice în domeniul 1085-1140 cm<sup>-1</sup> și 1210-1310 cm<sup>-1</sup>. Gruparea carboxil este confirmată de banda caracteristică, în intervalul 1740-1800 cm<sup>-1</sup>.

Din spectrul <sup>1</sup>H-RMN se constată prezența semnalelor caracteristice hidrogenului carboxilic în domeniul 8-10 ppm, precum și prezența semnalelor caracteristice nucleului aromatic în domeniul 6-8 ppm.

Din spectrul <sup>13</sup>C-RMN se constată prezența semnalelor caracteristice carbonului carboxilic în domeniul 172-183 ppm, precum și prezența semnalelor caracteristice nucleului aromatic în domeniul 110-136 ppm.

**Fig.II.1.1.** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al acidului [2-(carbamoil)fenoxi]acetic (1)

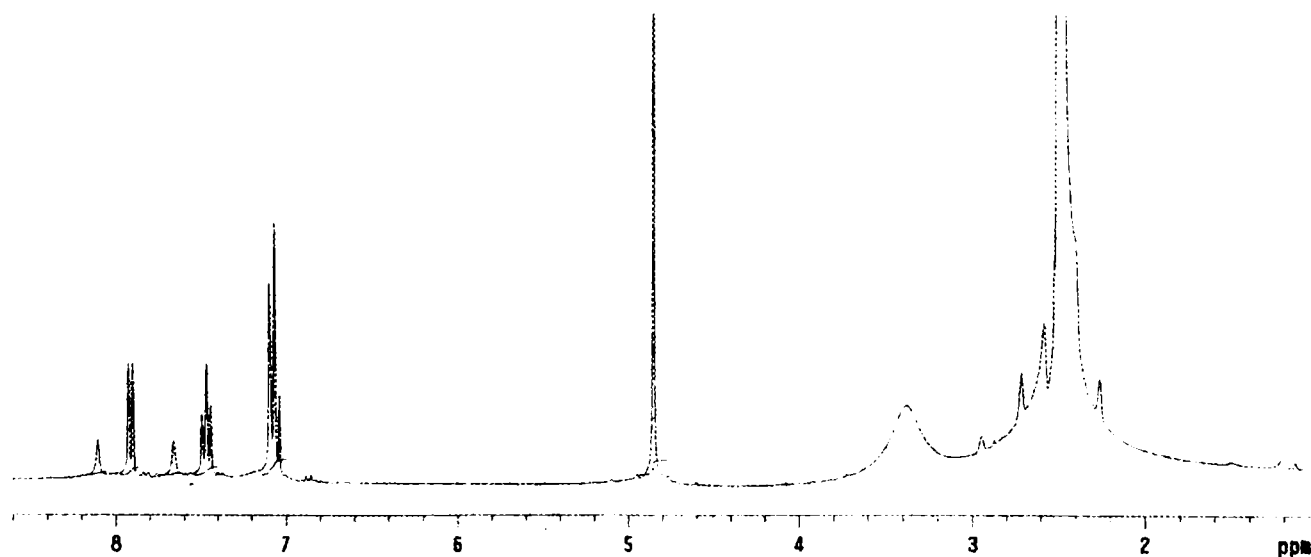


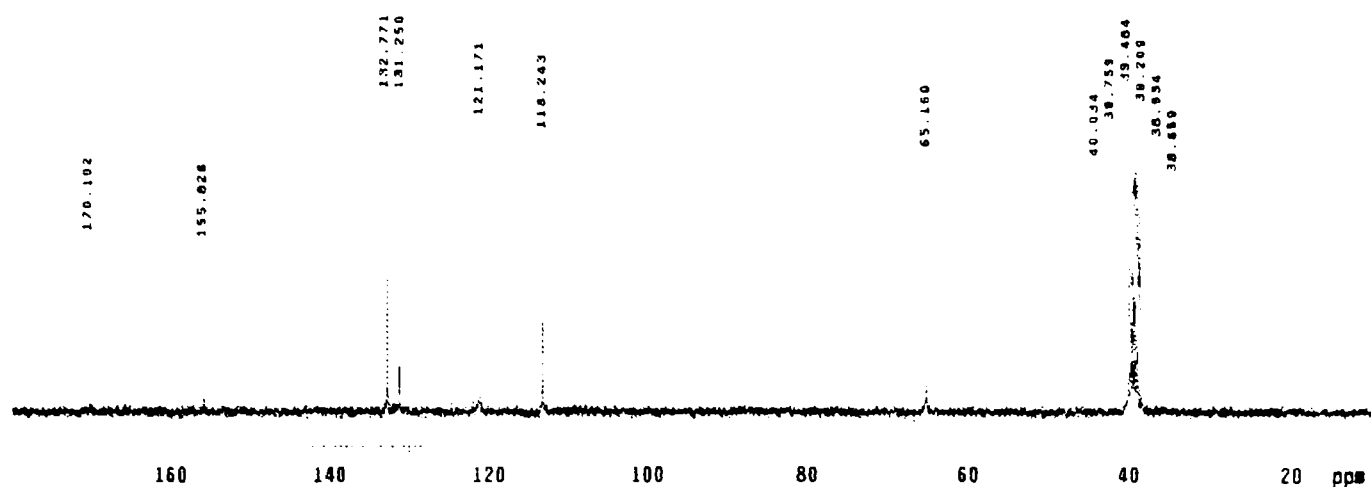
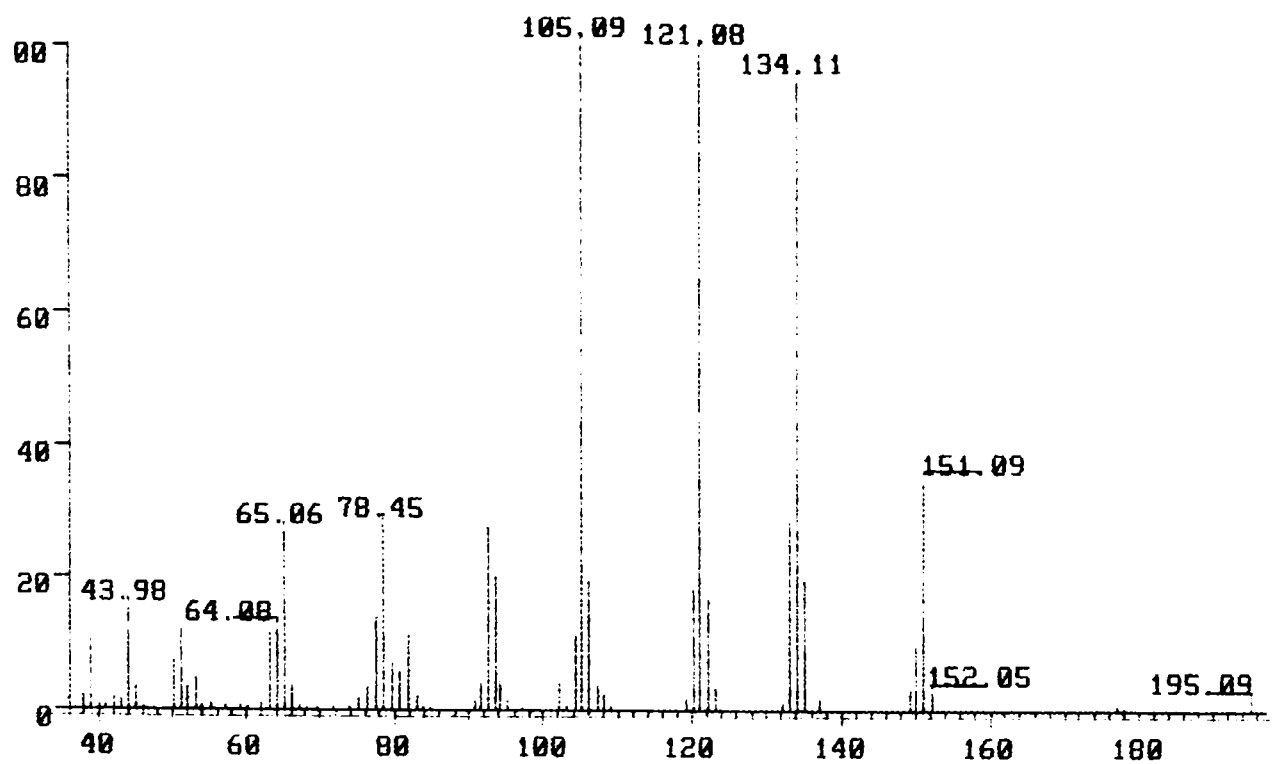
Fig. II.1.2. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al acidului [2-(carbamoil)fenoxi]acetic (1)

Fig. II.1.3. Spectrul de masă al acidului [2-(carbamoil)fenoxi]acetic (1)



*MS (m/e, (abundență relativă, %)):* 195( $M^+$ , 3,5); 152(4); 151(36); 150(10); 149(2,8); 135(20); 134(95,5); 123(2); 122(16); 121(PB,100); 120(10); 106(20); 105(100); 104(10); 94(20); 93(30); 82(10); 78(30); 77(15); 66(4); 65(30); 64(17); 63(15); 53(5); 52(4); 51(15); 50(8); 44(11); 43(22); 38(15);

**Tabelul II.1.5** Atribuirea picurilor din spectrul de masă al acidului [2-(carbamoil)fenoxi] acetic (1)

m/e	Abund. %	Atribuire
195	3,2	Picul molecular $M^+$ , 195;
152	4	
151	36	
150	10	
135	20	
134	95,5	
122	16	
121	100 PB	
120	10	
106	20	
105	10	
104	10	
94	20	
93	30	
78	30	
77	15	
66	4	
65	34	
44	16	
39	10	

**Fig.II.2.1.** Spectrul  $^1H$ -RMN al acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]propionic (2)

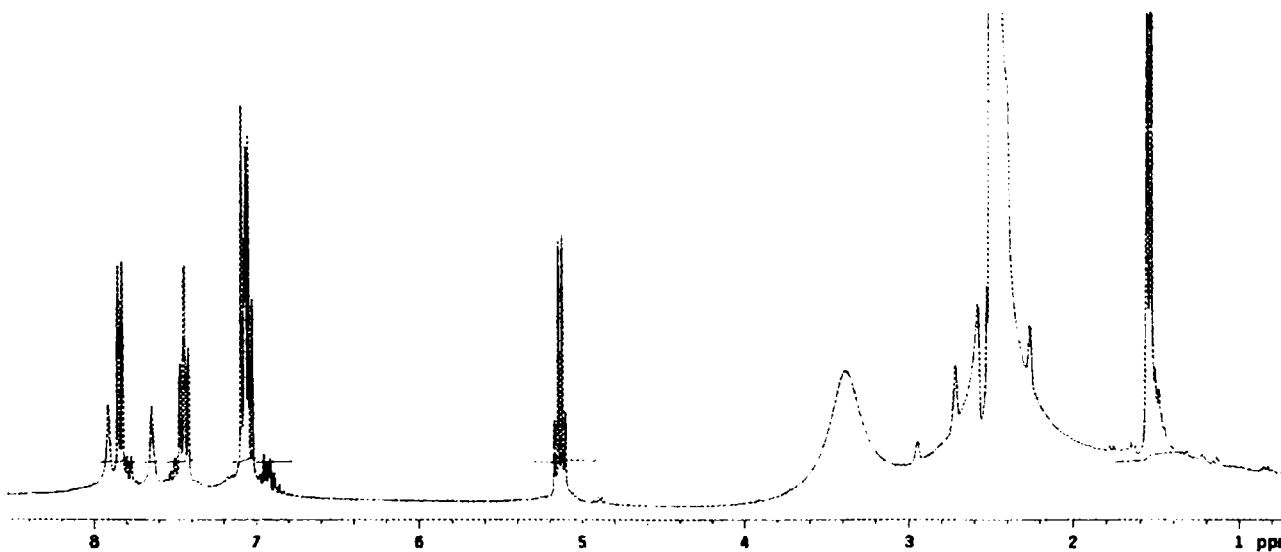


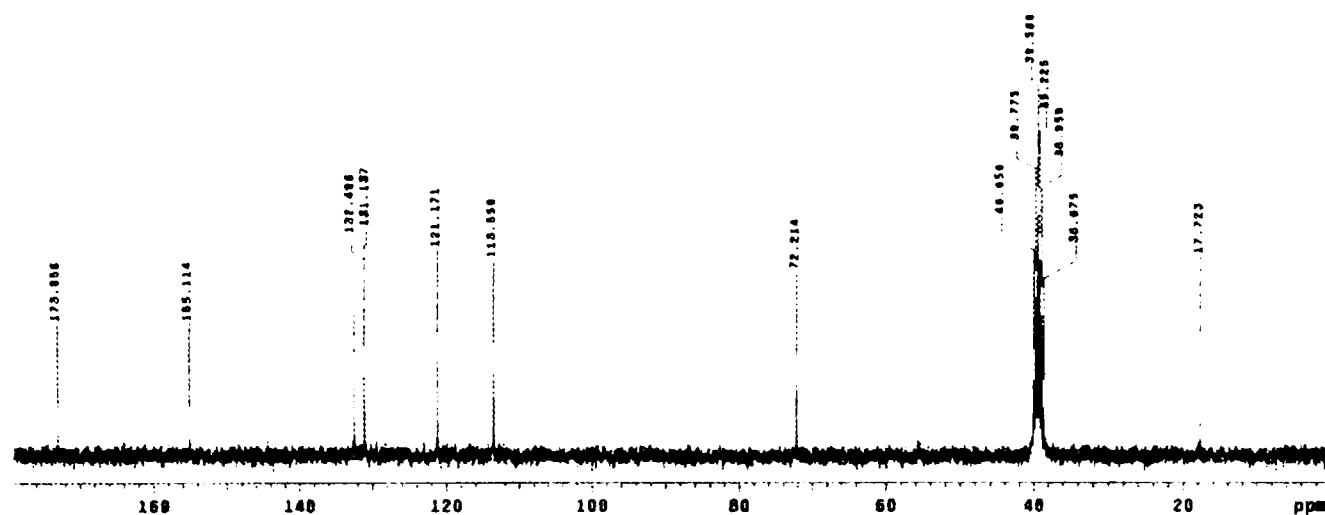
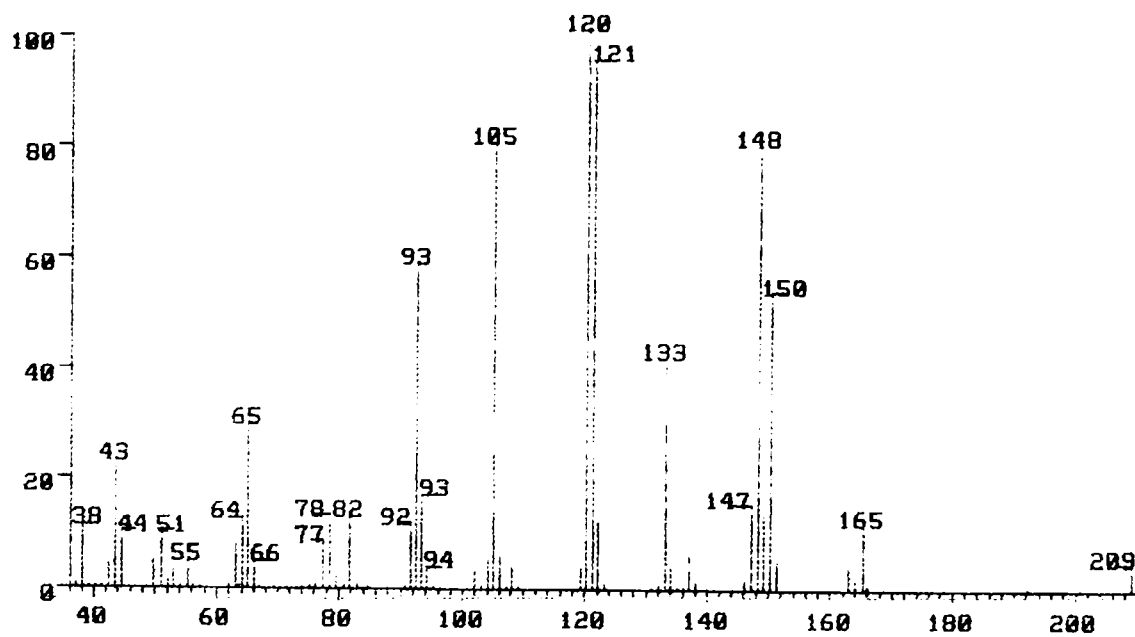
Fig.II.2.2 Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]propionic (2)

Fig.II.2.3. Spectrul de masă al acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]propionic (2)



*MS (m/e, (abundență relativă, %)):* 209( $M^+$ , 3,6); 165(10); 151(5); 150(55); 149(14); 148(80); 147(14); 133(40); 121(96); 120(PB, 100); 108(5); 106(6); 105(80); 94(4); 93(16); 93(60); 92(14); 82(14); 78(15); 77(8); 66(4); 65(30); 64(15); 55(4); 53(4); 51(10); 50(5); 44(11); 43(22); 38(15)



**Tabelul II.1.6** Atribuirea picurilor din spectrul de masă al acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]propionic (2)

m/e	Abund. %	Atribuire
209	3,6	Picul molecular $M^+$ , 209
151	5	
150	55	
149	14	
148	80	
133	40	
121	96	
120	100	
106	6	
105	80	
94	4	
93	60	
78	15	
77	8	
66	4	
65	30	
44	11	
43	22	
38	15	

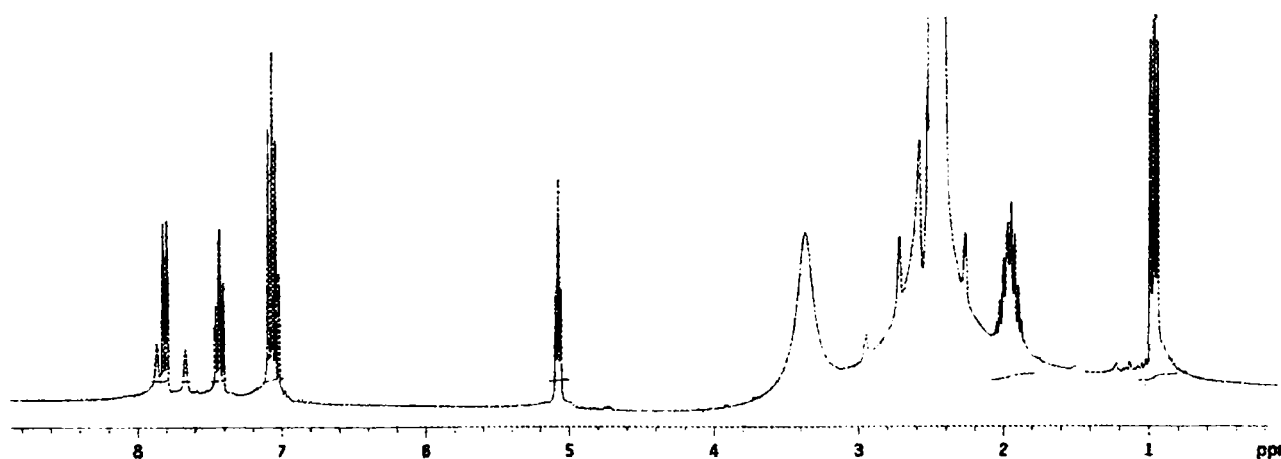
**Fig.II.3.1.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]butiric (3)

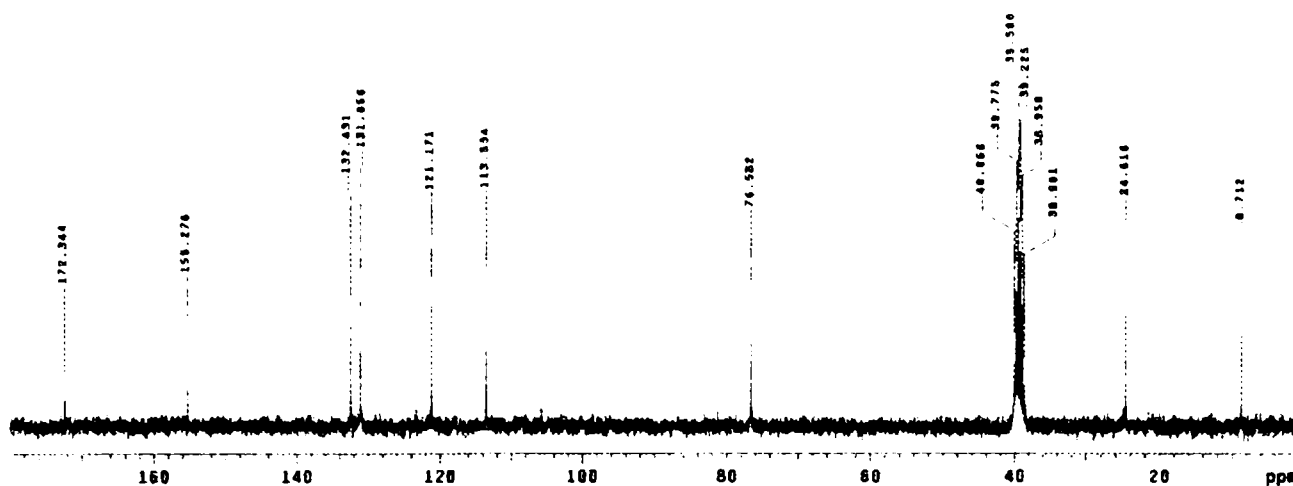
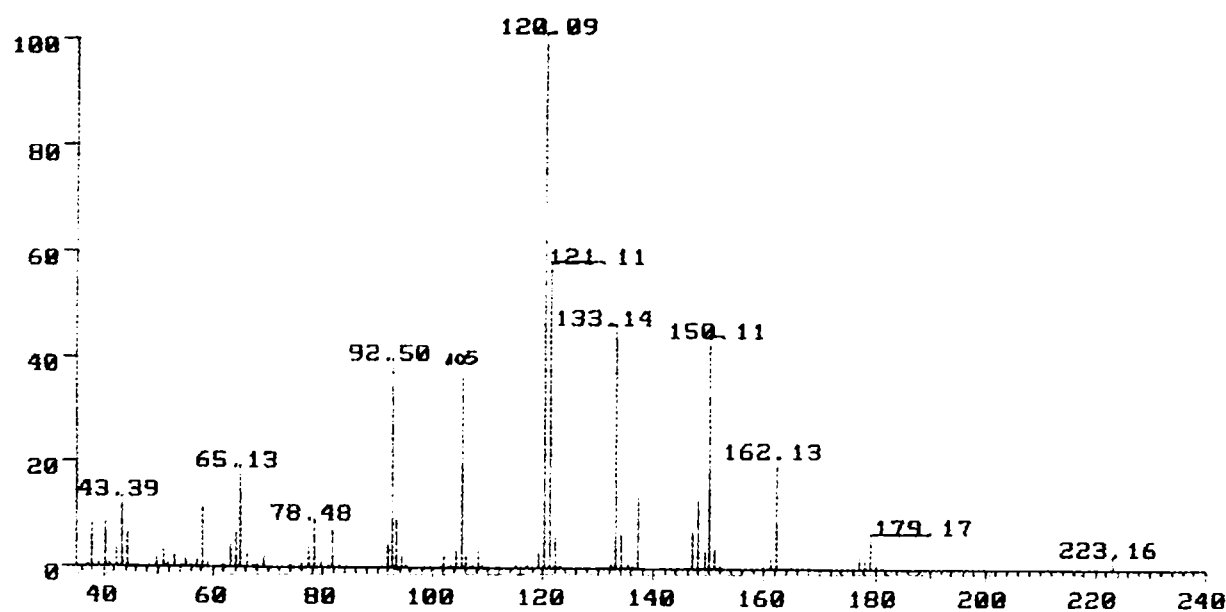
Fig.II.3.2. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]butiric (3)

Fig.II.3.3. Spectrul de masă al acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]butiric (3)



*MS (m/e, (abundență relativă, %)):* 223( $M^+$ , 1,5); 179(6,5); 162(20); 151(4); 150(45); 137(13,4); 135(6,4); 133(46,4); 122(6,4); 121(59,2); 120(PB, 100); 105(37); 93(40); 81(6); 78(8); 65(18); 58(12); 43(15);

**Tabelul II.1.7** Atribuirea picurilor din spectrul de masă al acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi] butiric (3)

m/e	Abund. %	Atribuire
223	3,6	Picul molecular $M^+$ , 223
179	6,5	
162	20	
151	4	
150	45	
149	14	
148	80	
133	46,4	
121	59,2	
170	100	
106	6	
105	37	
94	4	
93	40	
81	6	
78	8	
65	18	
58	12	
43	15	

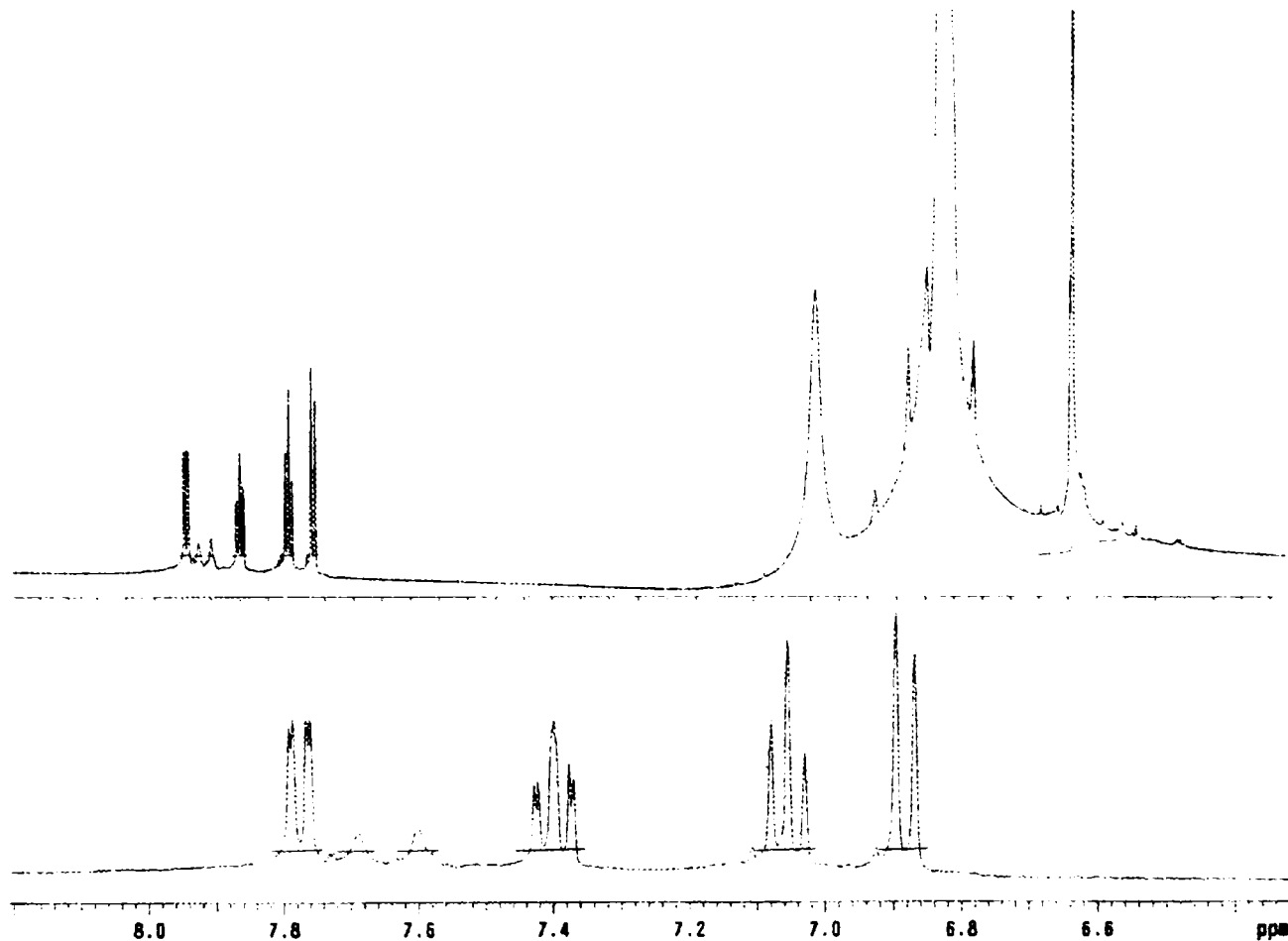
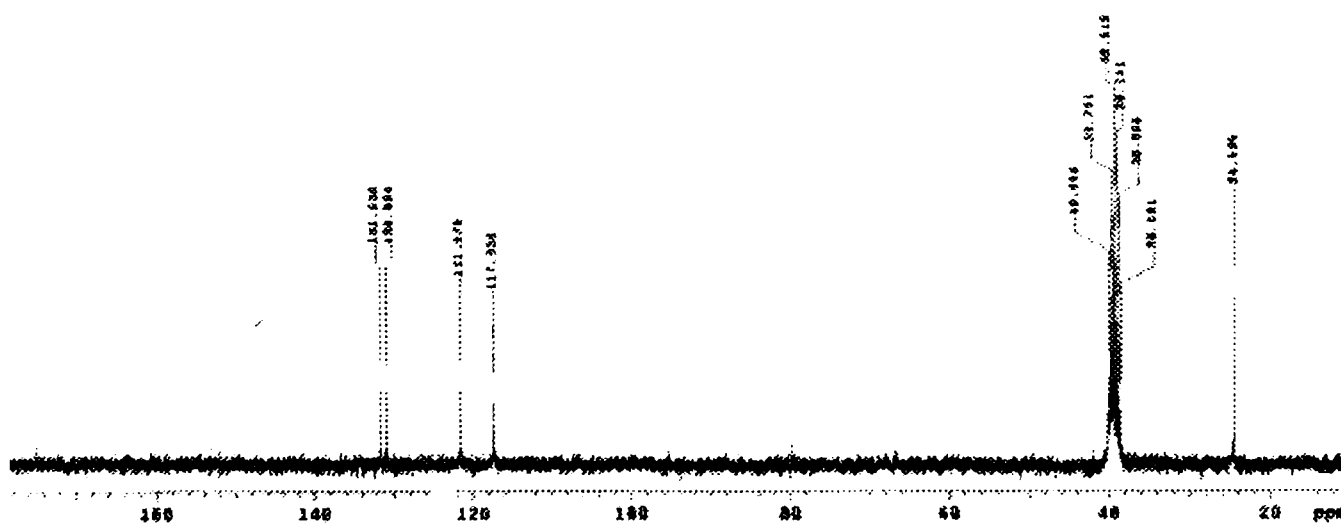
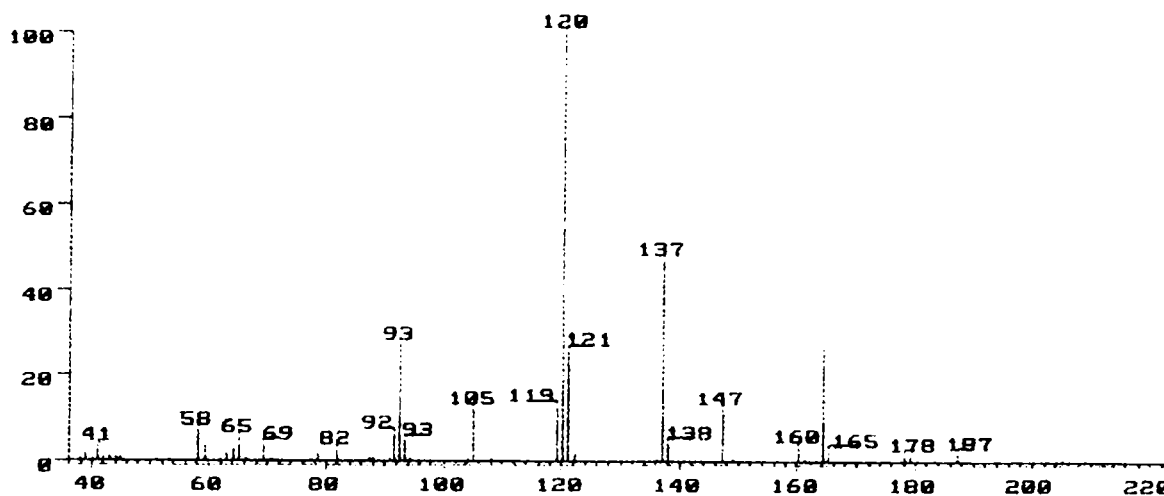
**Fig.II.4.1.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]-2-metil-propionic (4)**Fig.II.4.2.** Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]-2-metil-propionic (4)

Fig.II.4.3. Spectrul de masă al acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]-2-metil-propionic (4)



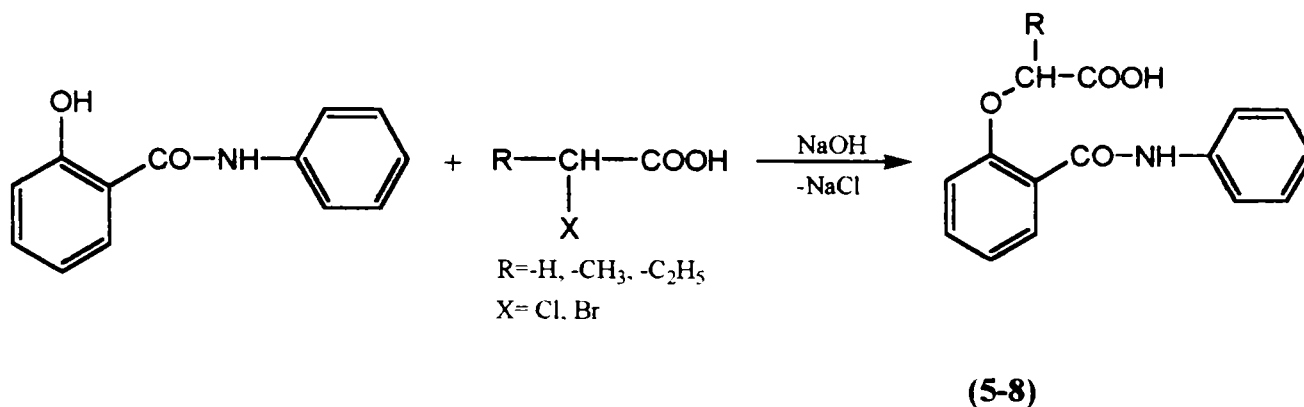
**MS (m/e, (abundență relativă, %)):** 223(M<sup>+</sup>, 2,4); 187(1,6); 178(0,8); 165(2,4); 164(27,2); 160(3,2); 147(12); 138(4); 137(48); 121(25,4); 120(PB, 100); 119(13); 105(13); 93(27,2); 93(4,8); 92(8); 82(2,4); 69(4); 65(5,6); 58(7,2); 41(3,2);

Tabelul II.1.8. Atribuirea picurilor din spectrul de masă al acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]-2-metil- ro ionic 4)

m/e	Abund. %	Atribuire
223	2,4	Picul molecular M <sup>+</sup> , 223
187	1,6	
178	0,8	
164	27,2	
147	12	
137	48	
121	25,4	
120	100	
119	13	
105	13	
93	27,2	
92	8	
82	2,4	
69	4	
65	5,6	
58	7,2	
41	3,2	

Datele spectrale cât și analiza elementală confirmă structura compușilor obținuți.

A fost obținută o serie de 4 acizi [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]alcanoici din 2-hidroxi-N-fenil-benzamidă pe care s-au greșat, la gruparea OH, radicali alchil ai acizilor acetic, propionic, butiric și izobutiric. Compușii nu sunt menționați în literatura de specialitate, și au fost sintetizați pe baza reacției:



**Tabelul II.1.9** Acizi [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]alcanoici sintetizați

Nr. compus Denumire	Formula moleculară	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	η%		p.t. (°C)
				*	**	
5. acid [2-(fenilcarbamoil)fenoxi] acetic	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> 271,268	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	64	29	159- 160
6. acid 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi] propionic	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> 285,295	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	65	33	143- 145
7. acid 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi] butiric	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> 299,321	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	67	35	139- 140
8. acid 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi] -2-metil- propionic	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> 299,321	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	62	151- 152

\* randamentele de obținere ale acizilor prin hidroliză din esteri

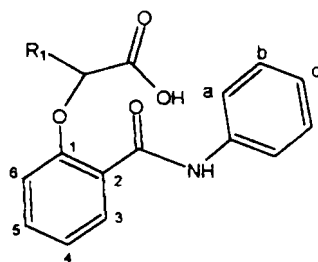
\*\*randamentele de obținere ale acizilor prin metoda directă

S-a aplicat aceeași metodă de sinteză ca și în cazul acizilor carbamoil nesubstituiți, însă în acest caz purificarea s-a realizat mai greu, datorită tendinței de aglomerare a precipitatelor, iar randamentele au fost scăzute. Din acest motiv, s-a procedat la obținerea lor, prin hidroliza esterilor etilici, a căror randament de obținere a fost superior, iar prelucrarea produșilor nu a ridicat probleme. În tabelul II.1.9 sunt trecute randamentele de obținere a acizilor din esteri față de 2-hidroxi-N-fenilbenzamidă și prin metoda directă.

Acizii obținuți au fost caracterizați prin punct de topire, analiză elementală cantitativă (Tabelul II.1.10.), spectroscopie IR, spectrometrie de masă, spectroscopie  $^1\text{H-NMR}$  și  $^{13}\text{C-NMR}$  (Tabelul II.1.11.).

**Tabelul II.1.10.** Rezultatele analizei cantitative pentru acizii sintetizați

Compusul	Teoretic				Experimental			
	%C	%H	%N	%O	%C	%H	%N	%O
5	66,41	4,83	5,16	23,59	66,50	4,85	5,26	23,39
6	67,36	5,30	4,91	22,43	67,41	5,12	5,00	22,47
7	68,21	5,72	4,68	21,38	68,30	5,70	4,77	21,23
8	68,21	5,72	4,68	21,38	68,24	5,62	4,75	21,39



**Tabelul II.1.11** Caracteristicile spectrale ale compuşilor sintetizați

Compusul	Date spectrale
5.	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3325i, 3244i (<math>\text{NH}_2</math>), 1754i <math>\text{COOH}</math>, 1624i <math>\text{C=O}</math> amidic, 1599i, 1550i, 1443i, 1243fi, 1064i <math>\text{C}_{\text{ar}}\text{-O-C}</math>, 755i Sk benzen 1,2 disubstituit, 690m-i</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 4,86 (s, 2H, <math>-\text{OCH}_2</math>); 7,06-7,22 (m, 3H, <math>\text{H}_4, \text{H}_6, \text{H}_c</math>); 7,26 (s, 1H, <math>\text{CONH}</math>); 7,35 (t, 2H, <math>J=7,51</math> -<math>\text{H}_b</math>); 7,53 (t, 1H, <math>J=7,67</math> -<math>\text{H}_5</math>), 7,82 (d, 2H, <math>J=7,80</math> <math>\text{H}_a</math>); 8,91(d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 9,87 (s, 1H, <math>\text{COOH}</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 67,86 (<math>\text{OCH}_2</math>); 112,59 (<math>\text{C}_6</math>); 119,5 (<math>\text{C}_a</math>) 121,11 (<math>\text{C}_2, \text{C}_4</math>); 121,55 (<math>\text{C}_c</math>), 127,87 (<math>\text{C}_b</math>); 131,69 (<math>\text{C}_3</math>); 133,05 (<math>\text{C}_5</math>); 155,826 (<math>\text{C}_1</math>); 163,72 (<math>\text{CONH}</math>); 171,85 (<math>\text{COOH}</math>)</p> <p><b>MS</b> (<math>m/e</math>, (abundență relativă, %)): 271(<math>\text{M}^+</math>, 53); 121(PB, 100)</p>
6.	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3282i, 3244i (<math>\text{NH}_2</math>), 1719i <math>\text{COOH}</math>, 1530- 1640i <math>\text{C=O}</math> amidic, 1454m-i <math>\text{CH}_3</math>, 1214fi, 1137i <math>\text{C}_{\text{ar}}\text{-O-C}</math>, 752i Sk benzen 1,2 disubstituit</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 1,58 (d, 3H, <math>-\text{O-CH-CH}_3</math>); 4,92 (q, 1H, <math>-\text{O-CH-CH}_3</math>); 7,06-7,18 (m, 3H, <math>\text{H}_4, \text{H}_6, \text{H}_c</math>) 7,36 (t, 2H, <math>J=7,86</math> <math>\text{H}_b</math>); 7,49 (t, 1H, <math>J=7,80</math> <math>\text{H}_5</math>); 7,75 (d, 2H, <math>J=7,80</math> <math>\text{H}_a</math>); 7,91(d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 7,96 (s, 1H, <math>\text{CONH-}</math>); 8,01 (s, 1H, <math>\text{COOH}</math>)</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 17,877 (<math>\text{CH-CH}_3</math>); 73,24 (<math>\text{O-CH}</math>); 113,182 (<math>\text{C}_6</math>); 119,512 (<math>\text{C}_a</math>); 122,141 (<math>\text{C}_2, \text{C}_4</math>); 121,551 (<math>\text{C}_c</math>); 127,856 (<math>\text{C}_b</math>); 131,37 (<math>\text{C}_3</math>) 133,496 (<math>\text{C}_5</math>); 173,94 (<math>\text{COOH}</math>)</p> <p><b>MS</b> (<math>m/e</math>, (abundență relativă, %)): 285(<math>\text{M}^+</math>, 33); 121(PB, 100)</p>

7.	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr sau film: 3283i, 3142i (<math>\text{NH}_2</math>), 1717i COOH, 1594-1553i C=O amidic, 1215fi, 1109i <math>\text{C}_{\text{ar}}\text{-O-C}</math>, 910i-m, 755i Sk benzen 1,2 disubstituit</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 0,95 (t, 3H, <math>-\text{O-CH-CH}_2\text{CH}_3</math>), 1,97 (m, 2H, <math>\text{CH-CH}_2\text{CH}_3</math>); 5,2 (t, 1H, <math>-\text{O-CH-CH}_2\text{CH}_3</math>) 7,06-7,20 (m, 3H, <math>\text{H}_4, \text{H}_6, \text{H}_c</math>); 7,36 (t, 2H, <math>J=7,92 \text{ Hz}</math>); 7,49 (t, 1H, <math>J=7,92 \text{ Hz}</math>), 7,75 (d, 2H, <math>J=7,80 \text{ Hz}</math>); 7,91 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>) 8,01 (s, 1H, CONH-); 8,03 (s, 1H, COOH)</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 9,34 (C-<math>\text{CH}_2\text{CH}_3</math>); 26,145 (C-<math>\text{CH}_2\text{C}</math>), 77,322 (O-<math>\text{CH-CO}</math>), 112,358 (<math>\text{C}_6</math>); 119,594 (<math>\text{C}_a</math>); 121,364 (<math>\text{C}_2, \text{C}_4</math>); 122,533 (<math>\text{C}_c</math>) 127,89 (<math>\text{C}_b</math>); 131,138 (<math>\text{C}_3</math>); 133,034 (<math>\text{C}_5</math>); 178,212 (COOH)</p> <p><b>MS</b> (<math>m/e</math>, (abundență relativă, %)): 299(<math>\text{M}^+</math>, 25); 121(PB, 100)</p>
8.	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr sau film: 3288i, 3140i (<math>\text{NH}_2</math>), 1742i COOH, 1530-1628i C=O amidic, 1232fi, 1150 i<math>\text{C}_{\text{ar}}\text{-O-C}</math>, 751i Sk benzen 1,2 disubstituit</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 1,57 (s, 6H, <math>-(\text{CH}_3)_2</math>); 6,96 (d, 1H, <math>J=8,43 - \text{Hz}</math>); 7,06-7,17 (m, 2H, <math>\text{H}_6, \text{H}_4</math>); 7,35 (t, 2H, <math>J=7,7 - \text{Hz}</math>); 7,45 (t, 1H, <math>J=7,7 - \text{Hz}</math>); 7,72 (d, 3H, <math>J=7,89 - \text{Hz}</math>); 10,14 (s, 1H, CONH-)</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 24,616 (C-<math>\text{CH}_3</math>); 117,757 (<math>\text{C}_6</math>); 119,634 (<math>\text{C}_a</math>), 121,915 (<math>\text{C}_c</math>); 123,565 (<math>\text{C}_2, \text{C}_4</math>); 128,775 (<math>\text{C}_b</math>); 130,247 (<math>\text{C}_3</math>); 131,557 (<math>\text{C}_5</math>)</p> <p><b>MS</b> (<math>m/e</math>, (abundență relativă, %)): 299(<math>\text{M}^+</math>, 21,5); 121(PB, 100)</p>

Din spectrul IR se constată formarea punții eterice între nucleul aromatic și restul alchil al acidului, confirmată de existența benzilor caracteristice în domeniul  $1085\text{-}1140 \text{ cm}^{-1}$  și  $1210\text{-}1310 \text{ cm}^{-1}$ . Gruparea carboxil este confirmată de banda caracteristică în intervalul  $1740\text{-}1800 \text{ cm}^{-1}$ .

Din spectrul  $^1\text{H-RMN}$  se constată prezența semnalelor caracteristice hidrogenului carboxilic în domeniul 8-10 ppm, precum și prezența semnalelor caracteristice nucleului aromatic în domeniul 6-8 ppm.

Din spectrul  $^{13}\text{C-RMN}$  se constată prezența semnalelor caracteristice carbonului carboxilic în domeniul 172-183 ppm, precum și prezența semnalelor caracteristice nucleului aromatic în domeniul 110-136 ppm.



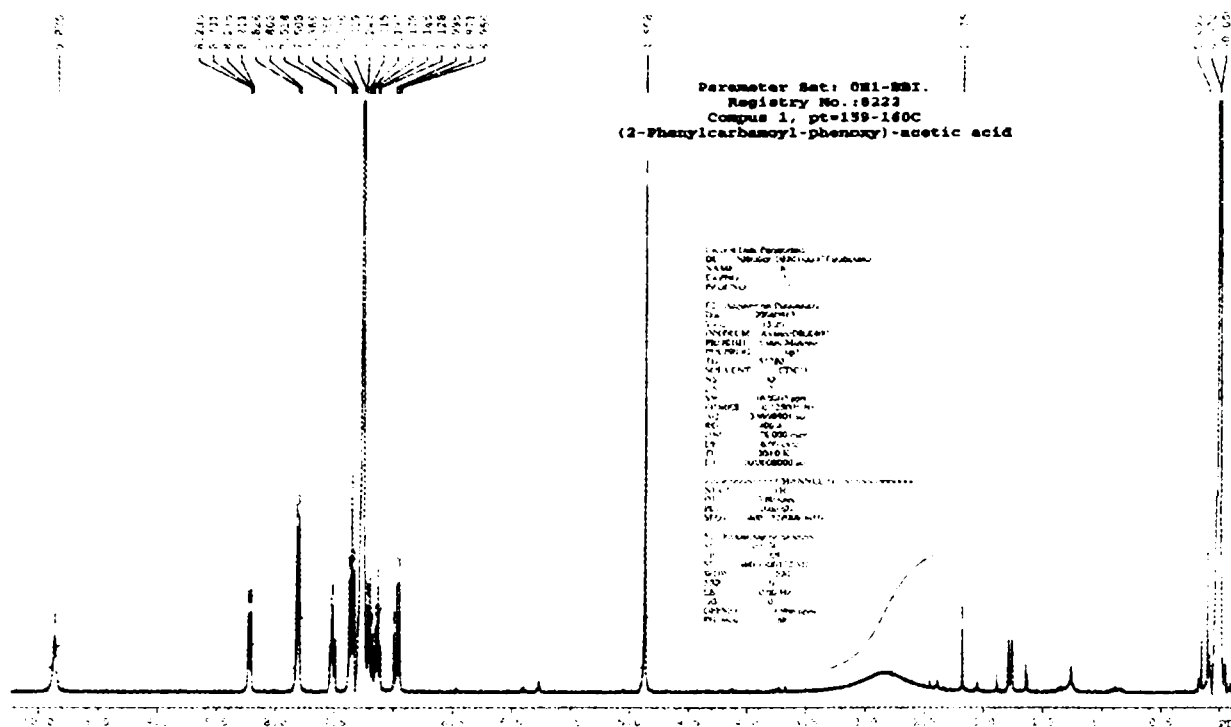
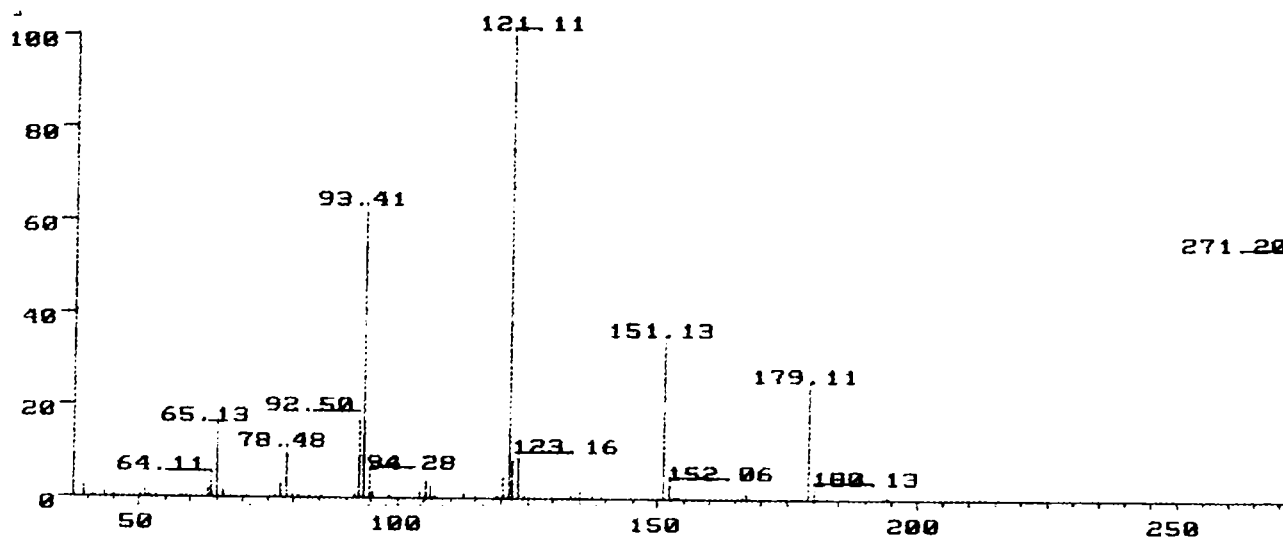
Fig.II.5.1. Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al acidului [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]acetic (5)

Fig.II.5.2. Spectrul de masă al acidului [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]acetic (5)



*MS (m/e, (abundență relativă, %))*: 271( $M^+$ , 53,4); 180(2,4); 179(24); 152(3,2); 151(34); 123(8,8); 122(8); 121(PB, 100); 120(4,8); 106(3,2); 105(4); 104(1,8); 94(4,8); 93(62,4); 93(17,6); 78(9,6); 77(3,2); 65(15,2); 64(4,8); 51(1,6);

**Tabelul II.1.12** Atribuirea picurilor din spectrul de masă al acidului [2-(fenilcarbamoil)fenoxi] acetic (5)

m/e	Abund. %	Atribuire
271	54,3	Picul molecular M <sup>+</sup> , 271
179	24	
152	3,2	
151	34	
123	8,8	
122	8	
121	100 PB	
120	4,8	
106	3,2	
105	4	
104	1,8	
94	4,8	
93	62,4	
78	9,6	
77	3,2	
65	15,2	
64	4,8	
51	1,6	

**Fig.II.6.1.** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]propionic (6)

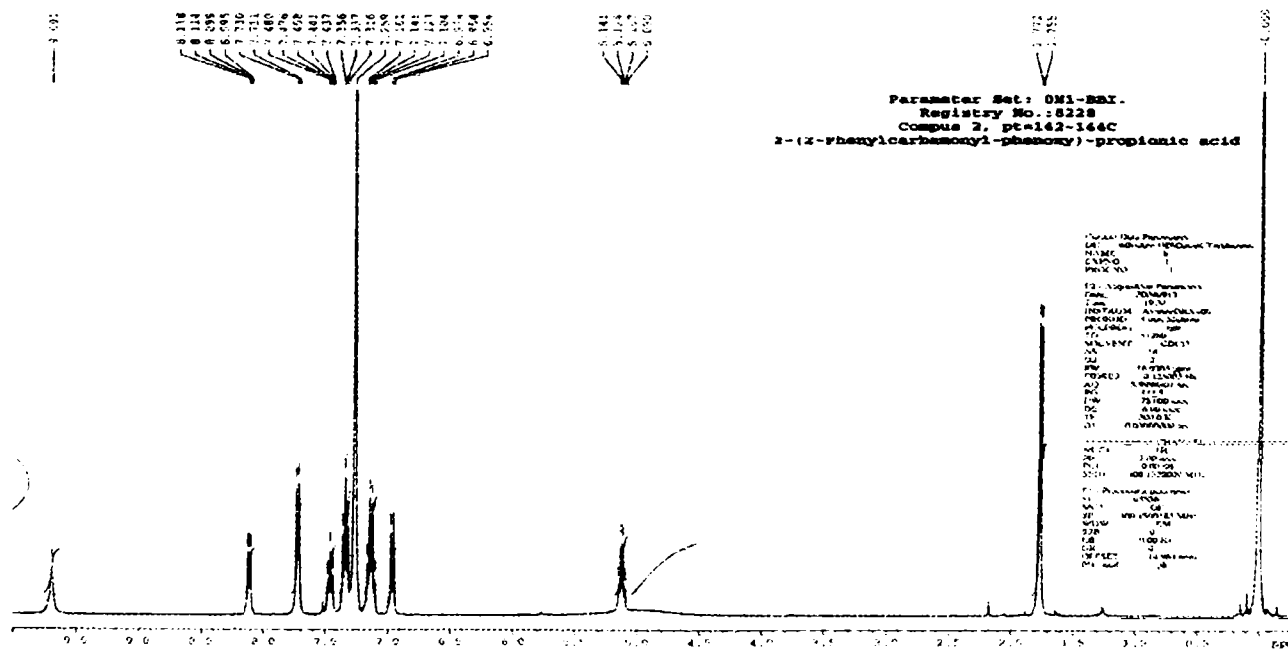
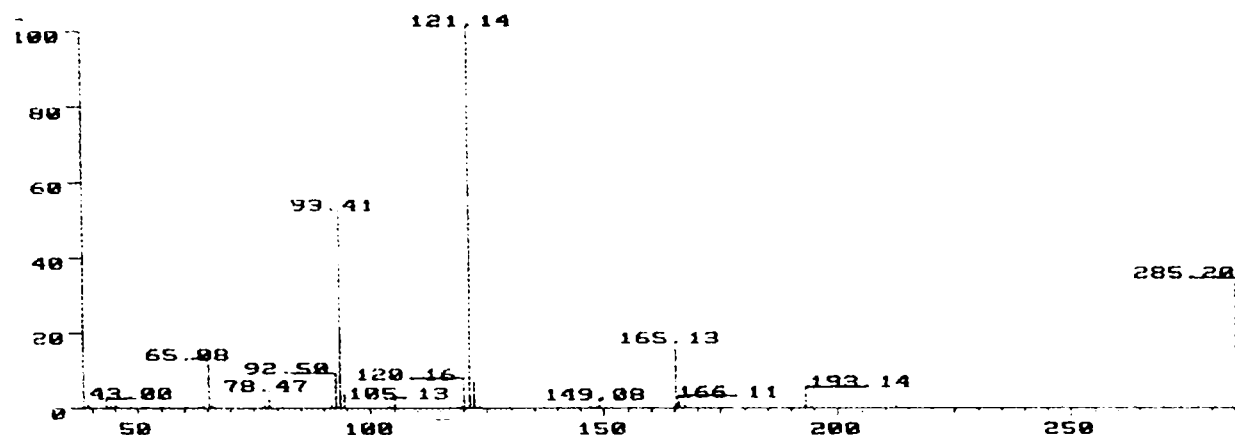


Fig.II.6.2. Spectrul de masă al acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi] propionic (6)



**MS (m/e, (abundență relativă, %)):** 285( $M^+$ , 33,6); 193(4); 166(2); 165(17,7); 122(7); 121(PB, 100); 120(6,5); 94(4); 93(53,5); 78(3,4); 65(12,3);

Tabelul II.1.13 Atribuirea picurilor din spectrul de masă al acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi] propionic (6)

m/e	Abund. %	Atribuire
285	33,6	Picul molecular $M^+$ , 285
193	4	
166	2	
165	17,7	
122	7	
121	100 PB	
120	6,5	
94	4	
93	53,3	
78	3,4	
65	15,2	
64	4,8	
51	1,6	

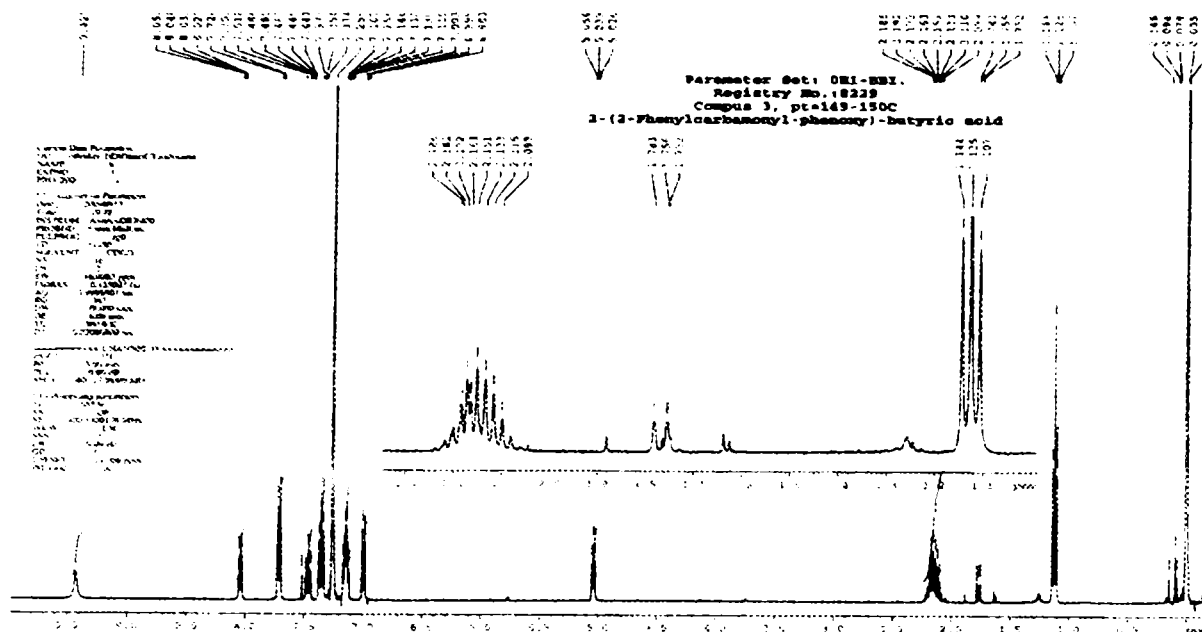
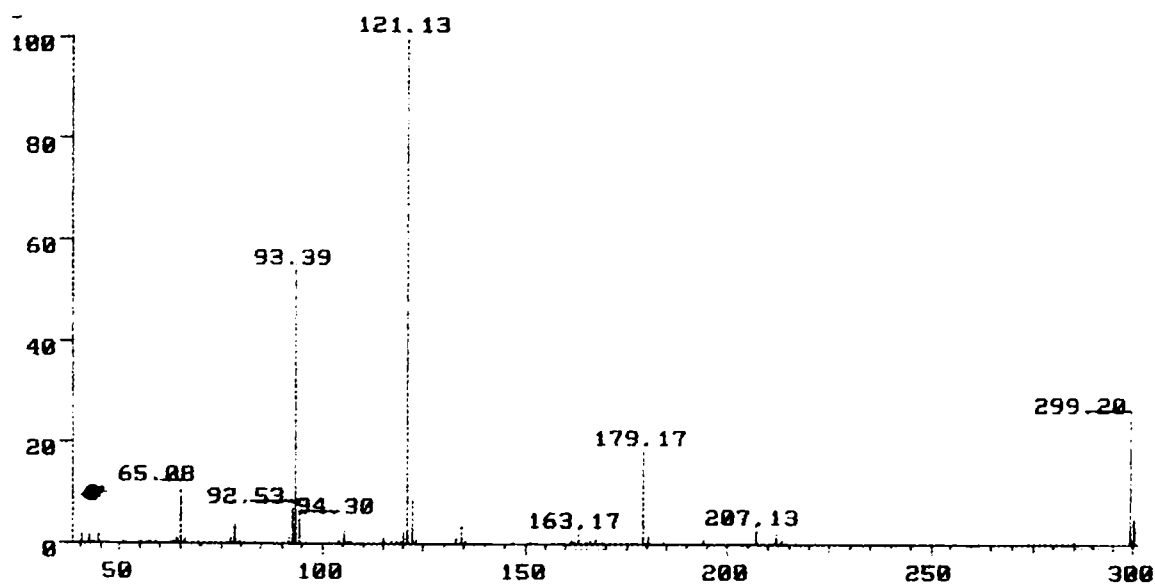
Fig.II.7.1. Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]butiric (7)

Fig.II.7.2. Spectrul de masă al acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]butiric (7)



*MS (m/e, (abundență relativă, %))*: 299( $\text{M}^+$ , 26); 179(19,4); 134(3,6); 122(8,4); 121(PB, 100); 94(4,7); 93(53,6); 78(3,7); 65(10,9);

**Tabelul II.1.14** Atribuirea picurilor din spectrul de masă al acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]butiric (7)

m/e	Abund. %	Atribuire
299	26	Picul molecular $M^+$ , 285
207	2,5	
179	9,4	
134	3,6	
122	8,4	
121	100 PB	
120	6,5	
94	4,7	
93	53,6	
78	3,7	
65	10,9	
64	4,8	

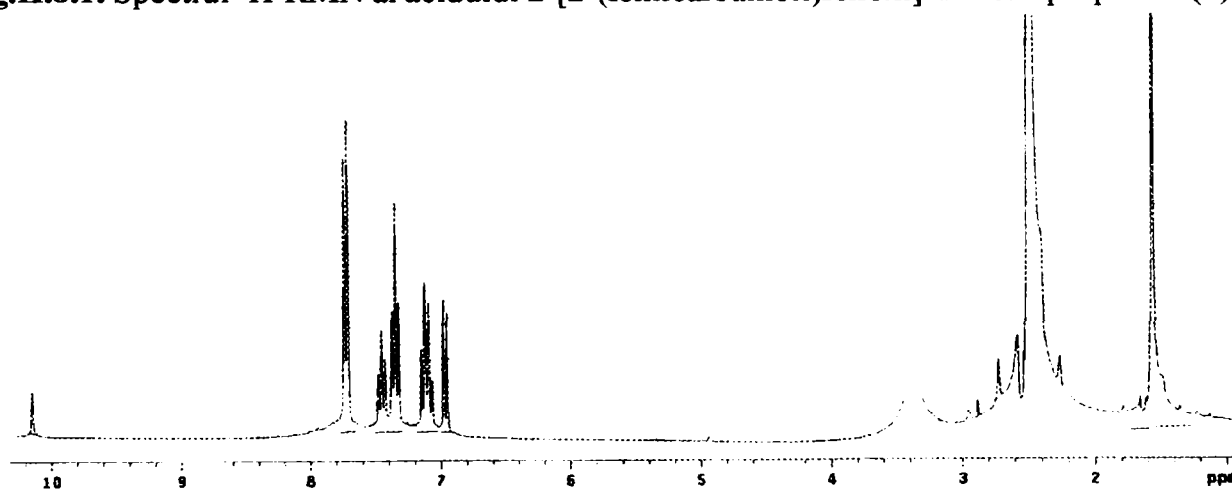
**Fig.II.8.1.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]-2-metil-propionic (8)

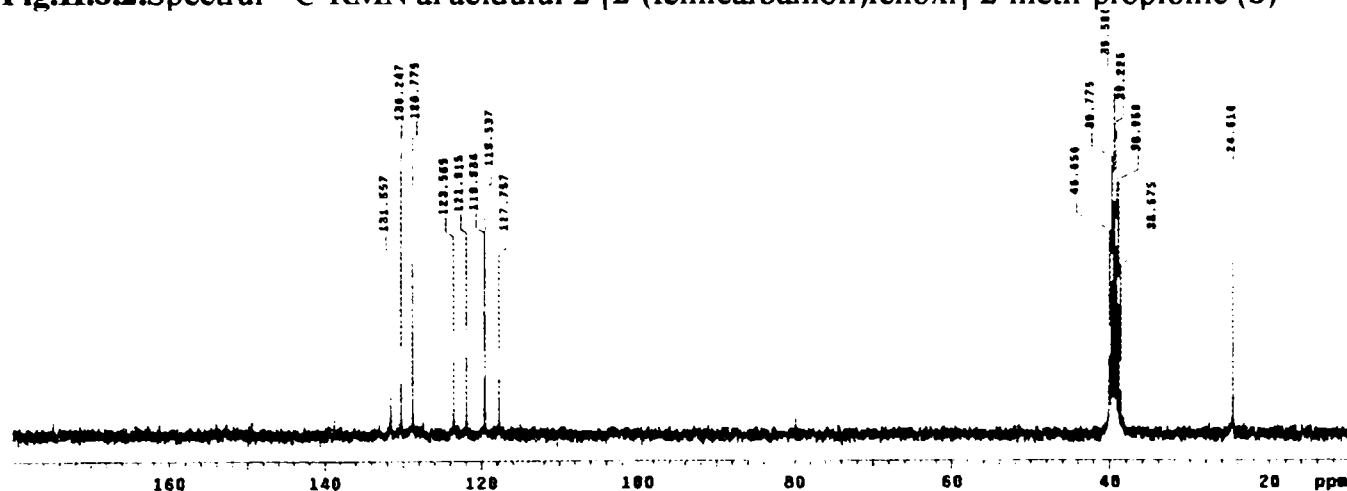
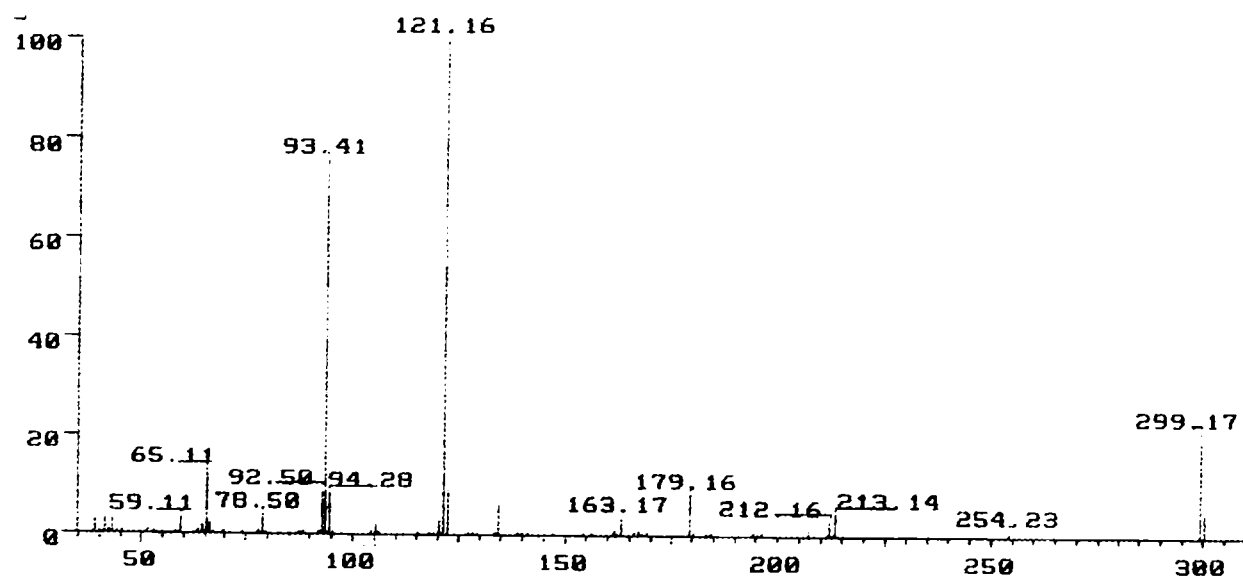
Fig.II.8.2. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]-2-metil-propionic (8)

Fig.II.8.3. Spectrul de masă al acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]-2-metil-propionic (8)



*MS (m/e, (abundență relativă, %)):* 299( $M^+$ , 21,9); 213(4,5); 212(3); 179(8,3); 163(3,8); 134(6,1); 122(9,3); 121(PB, 100); 94(8,3); 93(76); 79(4); 65(13); 59(3,4); 41(3);

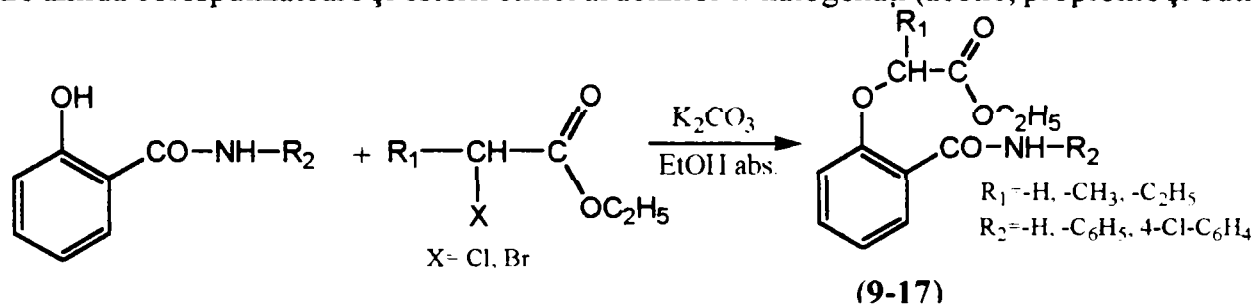
**Tabelul II.1.15** Atribuirea picurilor din spectrul de masă al acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]-2-metil-propionic (**8**)

m/e	Abund. %	Atribuire
299	21,9	Picul molecular $M^+$ , 299
213	4,5	
179	8,3	
163	3,8	
134	6,1	
122	9,3	
121	100 PB	
94	8,3	
93	76	
78	4	
65	13	
59	3,4	
41	3	

Datele spectrale cât și analiza elementală confirmă structura compușilor obținuți.

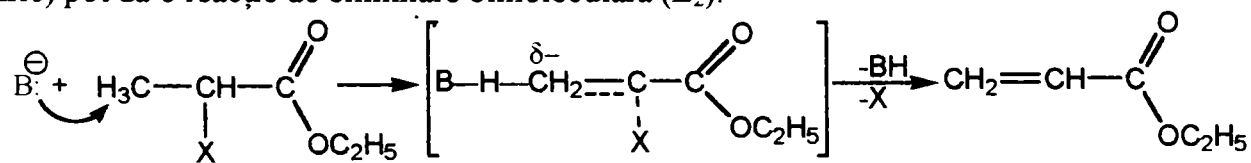
## II.2. OBȚINEREA ESTERILOR ETILICI AI ACIZILOR (2-CARBAMOIL-FENOXI)ALCANOICI

Obținerea esterilor etilici ai acizilor (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici s-a realizat prin reacția dintre amida corespunzătoare și esterii etilici ai acizilor  $\alpha$ -halogenați (acetic, propionic și butiric).



Metoda de sinteză a presupus refluxarea amidei în etanol absolut cu esterii etilici ai acizilor  $\alpha$ -halogenați și carbonat de potasiu anhidru, timp de 10 ore [40]. Raportul molar amidă:ester  $\alpha$ -halogenat: $K_2CO_3$  a fost de 1:1:1. Produsul de reacție a cristalizat din alcool, după ce, în prealabil, s-au îndepărtat sărurile anorganice prin filtrare și soluția a fost concentrată. Purificarea s-a realizat prin recristalizare din alcool.

În mediul bazic de carbonat de potasiu, esterii etilici ai acizilor  $\alpha$ -halogenați (propionic, butiric) pot da o reacție de eliminare bimoleculară ( $E_2$ ):



Această reacție secundară apare mai probabil în etanol-solvent protic, în care starea de tranziție cu sarcini delocalizate, deci cu un moment dipolar mai mare, este mai bine solubilizată. Înlocuirea etanolului cu etil metil cetonă-solvent aprotic, scade solubilitatea și probabilitatea de apariție a reacției secundare este minimizată. Astfel, utilizarea etil metil cetonă ca solvent, a determinat creșterea randamentului de obținere, în special în cazul amidelor fenil substituie, cât și micșorarea timpului de reacție de la 10 la 5 ore.

Au fost obținuți 9 esteri, dintre care doi sunt menționați în literatură [2-(carbamoil)fenoxi]acetatul de etil (9) și 2-[2-(carbamoil)fenoxi]butiratul de etil (11).

**Tabelul II.2.1.** Esteri etilici ai acizilor [2-(carbamoil)fenoxi]alcanoici

Nr.compus Denumire	Formula moleculară	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\eta\%$	p.t. °C
9. [2-(carbamoil)fenoxi]acetat de etil	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> 223,228	H	H	83	128- 129
10. 2-[2-(carbamoil)fenoxi]propionat de etil	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> 237,255	CH <sub>3</sub>	H	77	68-69
11. 2-[2-(carbamoil)fenoxi]butirat de etil	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> 251,281	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	75	Ulei Brun



12. [2-(fenilcarbamoil)fenoxi] acetat de etil	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> 299,321	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	87	106-107
13. 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi] propionat de etil	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> 313,348	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85	77-78
14. 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi] butirat de etil	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> 327,375	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	75	57-58
15. [2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]acetat de etil	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>4</sub> Cl 333,61	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	63	160-162
16. 2-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]propionat de etil	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>4</sub> Cl 347,627	CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70	81-82
17. 2-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]butirat de etil	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>4</sub> Cl 361,644	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61	54

Esterii obținuți au fost caracterizați prin punct de topire, analiză elementală cantitativă (Tabelul II.2.2), spectroscopie IR, spectrometrie de masă, spectroscopie <sup>1</sup>H-NMR și <sup>13</sup>C-NMR (Tabelul II.2.3).

**Tabelul II.2.2.** Rezultatele analizei cantitative pentru esterii sintetizați

Compusul	Teoretic					Experimental				
	%C	%H	%N	%O	%Cl	%C	%H	%N	%O	%Cl
9	59,19	5,87	6,27	28,67	-	59,22	5,84	6,31	28,63	-
10	60,75	6,37	5,90	26,97	-	60,70	6,31	5,97	26,92	-
11	62,14	6,82	5,57	25,47	-	62,10	6,78	5,61	25,51	-
12	68,21	5,72	4,68	21,38	-	68,25	5,51	4,71	21,53	-
13	68,99	6,11	4,47	20,42	-	69,06	6,01	4,61	20,32	-
14	69,71	6,47	4,28	19,55	-	69,80	6,42	4,40	19,38	-
15	61,18	4,83	4,20	19,17	10,62	60,84	5,07	4,17	19,33	10,59
16	62,16	5,22	4,03	18,40	10,19	61,84	5,67	4,78	17,62	10,09
17	63,07	5,57	3,87	17,69	9,80	62,84	5,77	3,78	17,61	10,0

**Tabelul II.2.3.** Caracteristicile spectrale ale esterilor sintetizați

Compus	Date spectrale
9	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr : 3412i, 3168i (NH<sub>2</sub>), 1748i COOR, 1664i C=O amidic, 1594i, 1444i, 1232fi, 1070i C<sub>ar</sub>-O-C, 762i S<sub>K</sub> nucleu benzenic 1,2 disubstituit</p> <p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 1,22 (t, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,20 (q, 2H, COOCH<sub>2</sub>-); 4,94 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>CO); 7,07 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>4</sub>); 7,47 (t, 1H, <math>J(5,6)=7,85</math> - H<sub>5</sub>); 7,91 (d, 1H, <math>J(3,4)=7,85</math> H<sub>3</sub>); 7,68 (s, 2H, CONH<sub>2</sub>)</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR</b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 13,727 (-CH<sub>3</sub>); 60,905 (CH<sub>2</sub>-C), 65,283 (O-CH<sub>2</sub>) 113,227 (C<sub>6</sub>) 121,3 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>); 131,266 (C<sub>3</sub>); 132,738 (C<sub>5</sub>); 155,644 (C<sub>1</sub>); 165,711 (CONH); 168,72 (COOR)</p> <p><b>MS</b> (<math>m/e</math>, (abundență relativă, %)): 223(M<sup>+</sup>, 5,81); 121(PB, 100)</p>

10	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3404i, 3184i (<math>\text{NH}_2</math>), 1744i COOR, 1642i C=O amidic, 1204fi, 1132i <math>\text{C}_{\text{ar}}\text{-O-C}</math>, 750i <math>\text{S}_{\text{K}}</math> nucleu benzenic 1,2 disubstituit</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 1,18 (t, 3H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 4,16 (q, 2H, <math>\text{COOCH}_2\text{-}</math>); 5,23 (q, 1H, <math>\text{OCHCO}</math>); 7,05 (m, 2H, <math>\text{H}_6</math>, <math>\text{H}_4</math>); 7,44 (t, 1H, <math>J=7,85</math> - <math>\text{H}_5</math>); 7,84 (d, 1H, <math>J=7,85</math> <math>\text{H}_3</math>); 7,65 (s, 2H, <math>\text{CONH}_2</math>)</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 13,679 (<math>\text{CH}_2\text{CH}_3</math>); 17,691 (<math>\text{CH-CH}_3</math>); 61,099 (<math>\text{CH}_2\text{-C}</math>), 72,343 (<math>-\text{O-CH}</math>); 113,567 (<math>\text{C}_6</math>), 121,332 (<math>\text{C}_2</math>, <math>\text{C}_4</math>); 131,021 (<math>\text{C}_3</math>); 132,480 (<math>\text{C}_5</math>); 155,410 (<math>\text{C}_1</math>); 167,983 (<math>\text{CONH}</math>); 171,454 (<math>\text{COOR}</math>)</p> <p><b>MS</b> (<math>m/e</math>, (abundență relativă, %)): 237(<math>\text{M}^+</math>, 16,5); 121(PB, 100)</p>
11	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> KBr film: 3425i, 3170i (<math>\text{NH}_2</math>), 1720i COOR, 1675i, 1630i C=O amidic, 1242fi, 1132i <math>\text{C}_{\text{ar}}\text{-O-C}</math>, 750i <math>\text{S}_{\text{K}}</math> nucleu benzenic, 690i</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 0,96 (t, 3H, <math>\text{CHCH}_2\text{CH}_3</math>); 1,17 (t, 3H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 1,95 (m, 2H, <math>\text{CHCH}_2\text{CH}_3</math>); 4,16 (q, 2H, <math>\text{COOCH}_2\text{-}</math>); 5,19 (t, 1H, <math>\text{CHCH}_2\text{CH}_3</math>); 7,05 (m, 2H, <math>\text{H}_6</math>, <math>\text{H}_4</math>); 7,44 (t, 1H, <math>J=7,85</math>, <math>\text{H}_5</math>); 7,84 (d, 1H, <math>J=7,85</math> -<math>\text{H}_3</math>); 7,66 (s, 2H, - <math>\text{CONH}_2</math>)</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 8,70 (<math>\text{C-CH}_2\text{CH}_3</math>); 13,657 (<math>-\text{COOCH}_2\text{-CH}_3</math>), 24,648 (<math>\text{C-CH}_2\text{C}</math>), 61,284 (<math>\text{COOCH}_2\text{-}</math>), 76,494 (<math>-\text{O-CH-CO}</math>), 113,345 (<math>\text{C}_6</math>); 121,314 (<math>\text{C}_2</math>, <math>\text{C}_4</math>); 131,266 (<math>\text{C}_3</math>); 132,738 (<math>\text{C}_5</math>); 155,645 (<math>\text{C}_1</math>); 168,711 (<math>\text{CONH}</math>), 171,72 (<math>\text{COOR}</math>)</p> <p><b>MS</b> (<math>m/e</math>, (abundență relativă, %)): 251(<math>\text{M}^+</math>, 22,35); 121(PB, 100)</p>
12	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3331i, 3244i (<math>\text{NH}_2</math>), 1757i COOR, 1662i, 1542i C=O amidic, 1224fi, 1080i <math>\text{C}_{\text{ar}}\text{-O-C}</math>, 751i <math>\text{S}_{\text{K}}</math> nucleu benzenic</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 1,22 (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{O-CH}_2\text{-COO}</math>); 7,06-7,22 (m, 3H, <math>\text{H}_4</math>, <math>\text{H}_6</math>, <math>\text{H}_c</math>); 7,36 (t, 2H, <math>J=7,51</math> - <math>\text{H}_b</math>); 7,53 (t, 1H, <math>J=7,67</math> <math>\text{H}_5</math>); 7,82 (d, 2H, <math>J=7,80</math>, <math>\text{H}_a</math>); 7,91 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 10,41 (s, 1H, <math>\text{CONH-}</math>)</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 13,743 (<math>\text{CH}_2\text{CH}_3</math>); 61,002 (<math>\text{CH}_2\text{CH}_3</math>); 65,564 (<math>-\text{O-CH}_2</math>); 113,463 (<math>\text{C}_6</math>); 119,81 (<math>\text{C}_a</math>); 121,64 (<math>\text{C}_c</math>); 123,62 (<math>\text{C}_2</math>, <math>\text{C}_4</math>); 128,74 (<math>\text{C}_b</math>); 130,878 (<math>\text{C}_3</math>); 132,868 (<math>\text{C}_5</math>); 169,72 (<math>\text{COOR}</math>)</p> <p><b>MS</b> (<math>m/e</math>, (abundență relativă, %)): 299(<math>\text{M}^+</math>, 43); 121(PB, 100)</p>
13	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3337i, 3244i (<math>\text{NH}_2</math>), 1739i COOR, 1660i, 1540i C=O amidic, 1234fi, 1109i <math>\text{C}_{\text{ar}}\text{-O-C}</math>, 750i <math>\text{S}_{\text{K}}</math> nucleu benzenic</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 1,18 (t, 3H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 1,58 (d, 3H, <math>-\text{O-CH-CH}_3</math>); 4,19 (q, 2H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 5,26 (q, 1H, <math>-\text{O-CH-CH}_3</math>); 7,06-7,18 (m, 3H, <math>\text{H}_4</math>, <math>\text{H}_6</math>, <math>\text{H}_c</math>); 7,36 (t, 2H, <math>J=7,86</math>, - <math>\text{H}_b</math>); 7,49 (t, 1H, <math>J=7,80</math> <math>\text{H}_5</math>); 7,75 (d, 2H, <math>J=7,80</math> <math>\text{H}_a</math>); 7,91 (d, 1H, <math>\text{H}_3</math>); 10,27 (s, 1H, <math>\text{CONH-}</math>)</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 13,662 (<math>\text{CH}_2\text{CH}_3</math>), 17,837 (<math>\text{CH-CH}_3</math>), 61,212 (<math>-\text{CH}_2\text{-C}</math>), 72,715 (<math>-\text{O-CH}</math>), 113,992 (<math>\text{C}_6</math>); 119,342 (<math>\text{C}_a</math>); 121,721 (<math>\text{C}_2</math>, <math>\text{C}_4</math>); 123,581 (<math>\text{C}_c</math>); 128,856 (<math>\text{C}_b</math>); 130,7 (<math>\text{C}_3</math>); 132,496 (<math>\text{C}_5</math>); 169,94 (<math>\text{COOR}</math>)</p> <p><b>MS</b> (<math>m/e</math>, (abundență relativă, %)): 313(<math>\text{M}^+</math>, 33); 121(PB, 100)</p>
14	<p><b>IR</b> <math>\nu(\text{cm}^{-1})</math> pastilă KBr: 3321i, 3244i (<math>\text{NH}_2</math>), 1741i COOR, 1656i, 1540i C=O amidic, 1232fi, 1116i <math>\text{C}_{\text{ar}}\text{-O-C}</math>, 754i <math>\text{S}_{\text{K}}</math> nucleu benzenic</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> [<math>\delta(\text{ppm})</math>, <math>J(\text{Hz})</math>]: 0,95 (t, 3H, <math>-\text{O-CH-CH}_2\text{CH}_3</math>); 1,18 (t, 3H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 1,97 (m, 2H, <math>\text{CH-CH}_2\text{CH}_3</math>); 4,19 (q, 2H, <math>\text{COOCH}_2\text{CH}_3</math>); 5,2 (t,</p>

	<p>1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,06-7,20 (m, 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>c</sub>); 7,36 (t, 2H, J=7,92 H<sub>b</sub>); 7,49 (t, 1H, J=7,92 H<sub>5</sub>); 7,75 (d, 2H, J=7,80, H<sub>a</sub>); 7,91 (d, 1H, H<sub>3</sub>); 10,27 (s, 1H, CONH-);</p> <p><sup>13</sup>C-NMR [δ(ppm), J(Hz)]: 8,518 (C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 13,711 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 24,907 (C-CH<sub>2</sub>-C), 61,163 (COO-CH<sub>2</sub>-), 76,922 (-O-CH-CO), 113,858 (C<sub>6</sub>), 119,294 (C<sub>a</sub>), 121,314 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>); 123,533 (C<sub>c</sub>), 128,839 (C<sub>b</sub>), 130,538 (C<sub>3</sub>), 132,334 (C<sub>5</sub>), 171,212 (COOR)</p> <p><b>MS (m/e, (abundență relativă, %)):</b> 327(M<sup>+</sup>, 35,5); 121(PB, 100)</p>
15	<p><b>IR</b> ν(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3430i, l νNH asoc amidă, 3322i νNH liber amidă, 1750i νCO ester, 1665i νCO amidic, 1550i γNH+νCN, 1222i ν<sup>as</sup>COC eter arom, 1098i ν<sup>as</sup>COC eter alif, 847i Sk benzen 1,4 disubstituit, 755i Sk benzen 1,2 disubstituit</p> <p><sup>1</sup>H-NMR [δ(ppm), J(Hz)]: 1,19 (t, 3H, J=7,20, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,21 (q, 2H, J=7,20, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,96 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 7,14 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,41 (d, 2H, J(9,8)=8,80, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,52 (t, 1H, J(5,6)=7,80, H<sub>5</sub>); 7,81 (d, 2H, J(8,9)=8,80, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 7,85 (d, 1H, J(3,4)=7,80, H<sub>3</sub>); 10,25 (s, 1H, NH);</p> <p><sup>13</sup>C-NMR [δ(ppm), J(Hz)]: 13,743 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 61,002 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 65,564 (OCH<sub>2</sub>); 113,463 (C<sub>6</sub>); 119,811 (C<sub>2</sub>); 121,640 (C<sub>4</sub>); 121,629 (C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 128,744 (C<sub>3</sub>); 130,878 (C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>); 133,868 (C<sub>5</sub>); 136,311 (C<sub>7</sub>); 160,855 (C<sub>1</sub>); 165,720 (CONH)</p> <p><b>MS (m/e, (abundență relativă, %)):</b> M<sup>+</sup> 333(63), 335(21); 121(100)</p>
16	<p><b>IR</b> ν(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3326i νNH liber amidă sec, 1746i νCO ester, 1660i νCO amidic, 1531i γNH+νCN, 1214i ν<sup>as</sup>COC eter arom, 1107i ν<sup>as</sup>COC eter alif, 845i Sk nucleu arom 1,4 disubstituit, 752i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit</p> <p><sup>1</sup>H-NMR [δ(ppm), J(Hz)]: 1,16 (t, 3H, J=7,20, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,56 (q, 1H, J=7,20, OCH-CH<sub>3</sub>); 4,16 (q, 2H, J=7,20, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 5,20 (d, 3H, J=6,80, OCH-CH<sub>3</sub>); 7,11 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,40 (d, 2H, J(9,11)=8,40, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,48 (t, 1H, J(5,6)=7,80, H<sub>5</sub>); 7,75 (m, 3H, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>3</sub>); 10,36 (s, 1H, NH);</p> <p><sup>13</sup>C-NMR [δ(ppm), J(Hz)]: 13,665 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 15,543 (OCH-CH<sub>3</sub>); 59,802 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 80,664 (OCH-CH<sub>3</sub>); 114,063 (C<sub>6</sub>); 119,215 (C<sub>2</sub>); 121,639 (C<sub>4</sub>); 121,688 (C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 128,322 (C<sub>3</sub>); 129,975 (C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>); 133,068 (C<sub>5</sub>); 136,881 (C<sub>7</sub>); 160,823 (C<sub>1</sub>); 165,521 (CONH)</p> <p><b>MS (m/e, (abundență relativă, %)):</b> M<sup>+</sup> 347(21), 349(9); 121(100)</p>
17	<p><b>IR</b> ν(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr :3318i νNH liber amidă sec, 1738i νCO ester, 1664i νCO amidic, 1530i γNH+νCN, 1224i ν<sup>as</sup>COC eter arom, 1088i ν<sup>as</sup>COC eter alif, 832i Sk nucleu arom 1,4 disubstituit, 753i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit</p> <p><sup>1</sup>H-NMR [δ(ppm), J(Hz)]: 0,96 (q, 3H, J=7,00, -O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,30 (t, 3H, J=7,20, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,16 (cv, 2H, J=7,20, -O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,13 (q, 2H, J=7,20, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,52 (t, 1H, J=6,80, -O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 7,11 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,40 (d, 2H, J(9,11)=8,40, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,48 (t, 1H, J(5,6)=7,80, H<sub>5</sub>); 7,75 (m, 3H, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>3</sub>); 10,35 (s, 1H, NH);</p> <p><sup>13</sup>C-NMR [δ(ppm), J(Hz)]: 7,556 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 13,725 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 23,221 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 59,802 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 86,655 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 114,063 (C<sub>6</sub>); 119,215 (C<sub>2</sub>); 121,639 (C<sub>4</sub>); 121,688 (C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 128,322 (C<sub>3</sub>);</p>

129,975 (C <sub>9</sub> , C <sub>10</sub> , C <sub>11</sub> ); 133,068 (C <sub>5</sub> ); 136,881 (C <sub>7</sub> ); 160,823 (C <sub>1</sub> ); 165,521 (CONH) <b>MS (m/e, (abundență relativă, %)):</b> M <sup>+</sup> 361(33), 363(11); 121(100)
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Benzile identificate în spectrul IR sunt următoarele:  $\nu_{\text{NH}} = 3430 \text{ cm}^{-1}$ , bandă largă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională NH asociat din amidă secundară,  $\nu_{\text{NH}} = 3322 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională NH liber din amidă secundară,  $\nu_{\text{C=O}} = 1750 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională C=O din ester,  $\nu_{\text{C=O}} = 1665 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională C=O din amidă,  $\gamma_{\text{NH}} + \nu_{\text{CN}} = 1550 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de deformare pentru gruparea funcțională NH și vibrației de valență pentru gruparea funcțională CN,  $\nu^{\text{as}}_{\text{COC}} = 1222 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională COC din eterul aromatic,  $\nu^{\text{as}}_{\text{COC}} = 1098 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională COC din eterul alifatic,  $\nu_{\text{sk}} = 847 \text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare vibrației de valență a nucleului aromatic 1,4 disubstituit și  $\nu_{\text{sk}} = 755 \text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare vibrației de valență a nucleului aromatic 1,2 disubstituit.

Din spectrul IR se constată formarea punții eterice între nucleul aromatic și restul alchil al acidului confirmată de existența benzilor caracteristice în domeniul  $1085\text{-}1140 \text{ cm}^{-1}$  și  $1210\text{-}1310 \text{ cm}^{-1}$ . Gruparea esterică apare în intervalul  $1735\text{-}1750 \text{ cm}^{-1}$ .

Din spectrul <sup>1</sup>H-RMN se constată prezența semnalelor caracteristice hidrogenilor grupării etil din ester în domeniul 1-4 ppm, precum și prezența semnalelor caracteristice nucleului aromatic în domeniul 7-9 ppm.

Din spectrul <sup>13</sup>C-RMN se constată prezența semnalelor caracteristice carbonului grupării carboxilat, respectiv amidic, în domeniul 161-175 ppm, precum și prezența semnalelor caracteristice nucleului aromatic în domeniul 110-136 ppm.

**Fig.II.9.1** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al [2-(carbamoil)fenoxi]acetatului de etil (9)

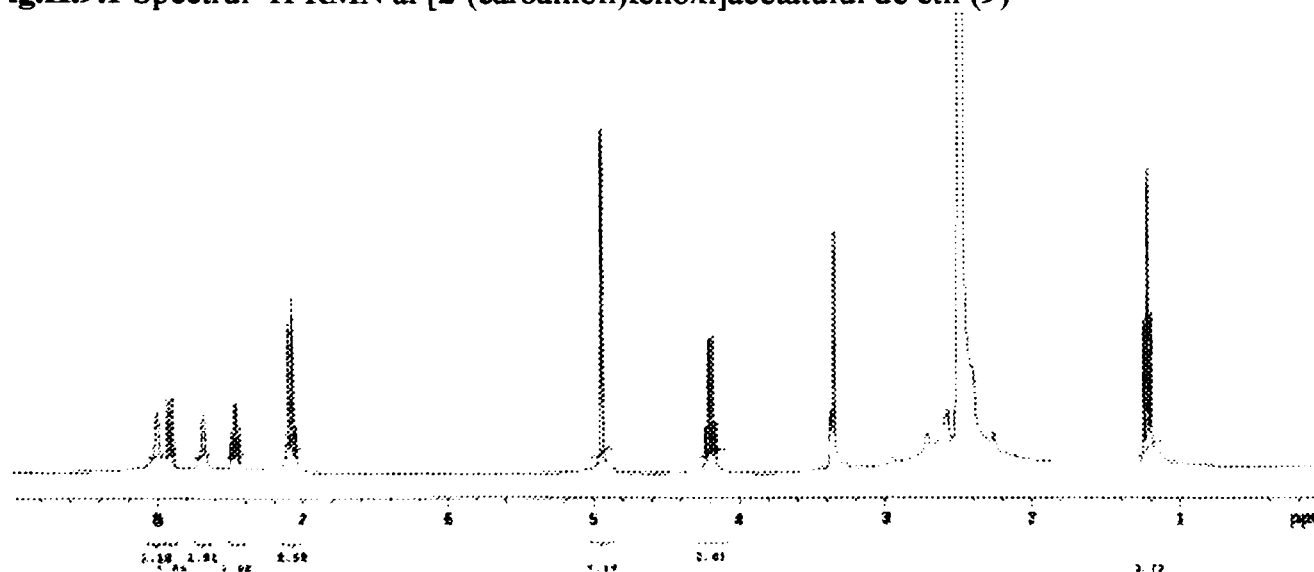


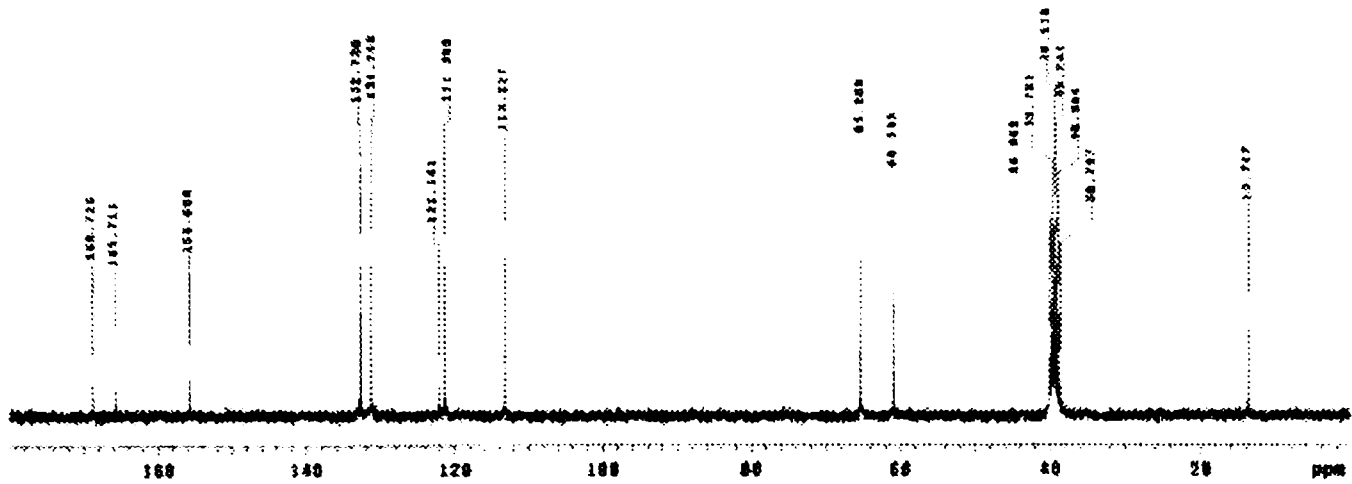
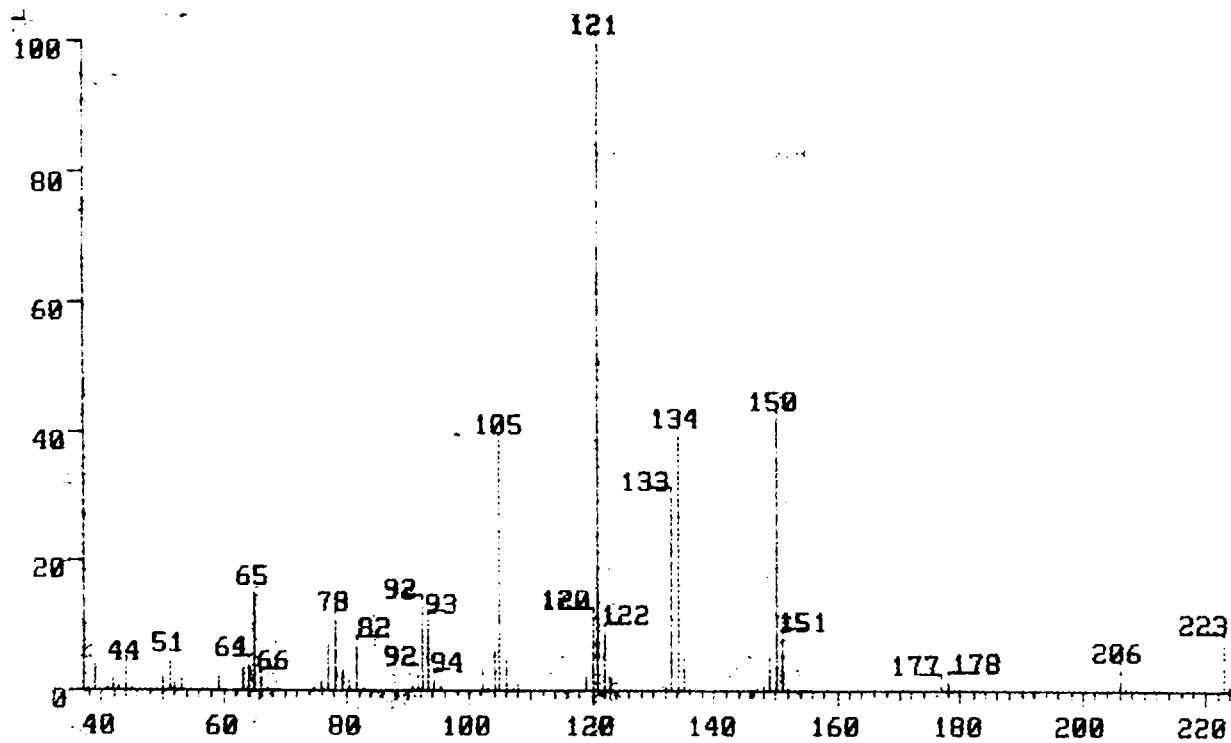
Fig.II.9.2 Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al [2-(carbamoil)fenoxi]acetatului de etil (9)

Fig.II.9.3 Spectrul de masă al [2-(carbamoil)fenoxi]acetatului de etil (9)



*MS (m/e, (abundență relativă, %)):* 223( $\text{M}^+$ , 7,5); 206(3,3); 151(8,1); 150(42,3); 149(5,5); 135(5,2); 134(39,5); 133(30); 122(8,9); 121(PB, 100); 120(11,2); 106(4,5); 105(38,5); 104(6,1); 93(10,8); 92(13); 82(7); 78(10,8); 77(7,6); 65(15,2); 64(4); 63(3,4); 51(4,7); 44(3,4);

Fig.II.10.1 Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-[2-(carbamoil)fenoxi]propionatului de etil (10)

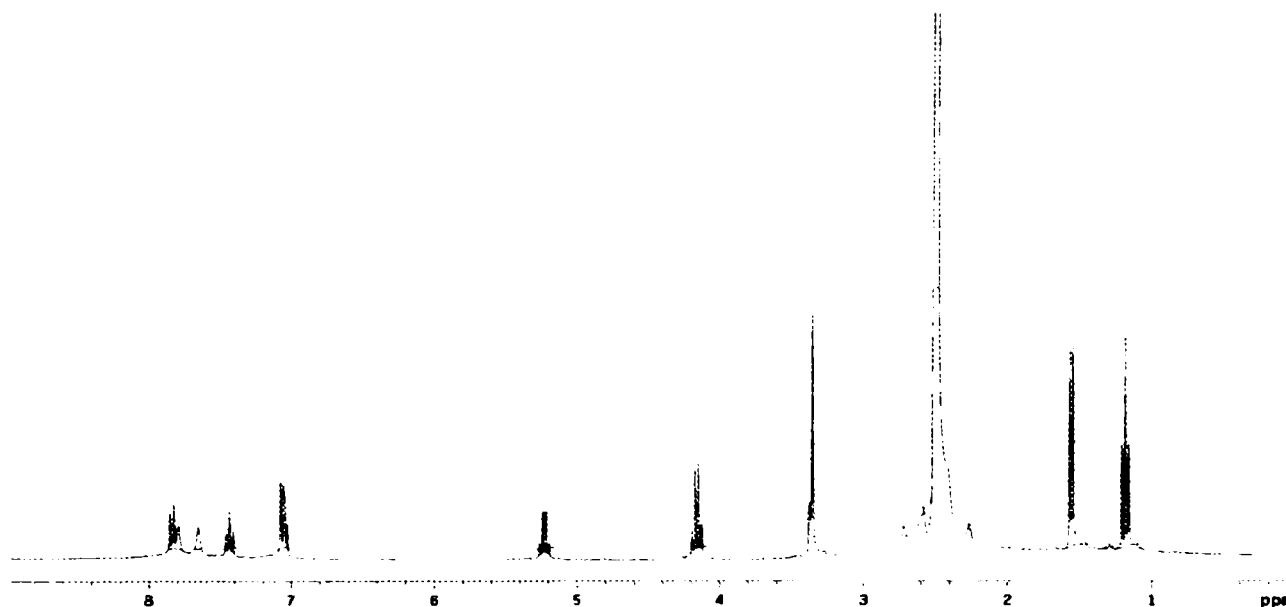


Fig.II.10.2 Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al [2-(carbamoil)fenoxi]propionatului de etil (10)

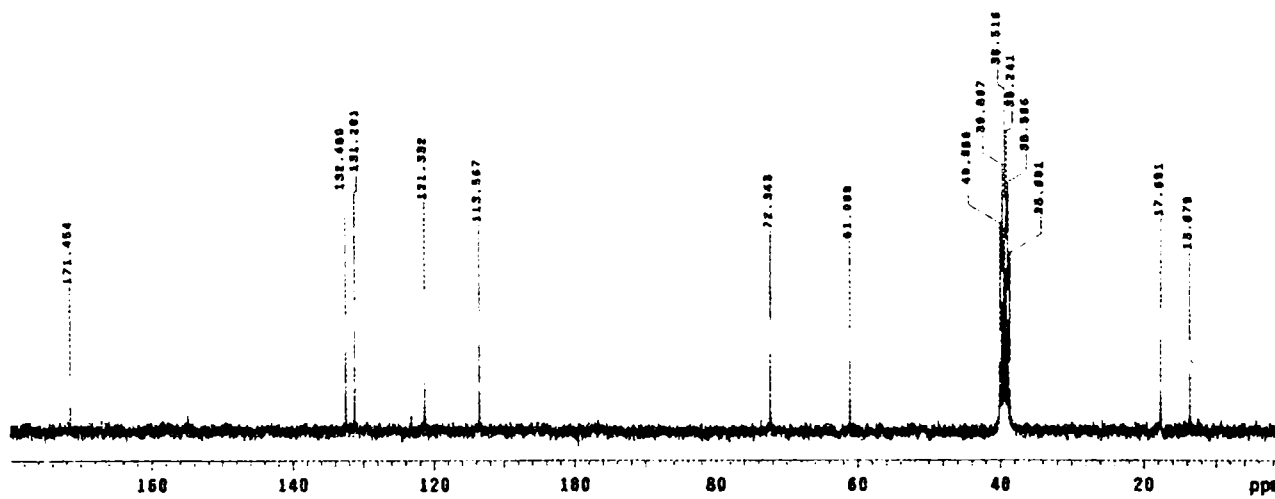
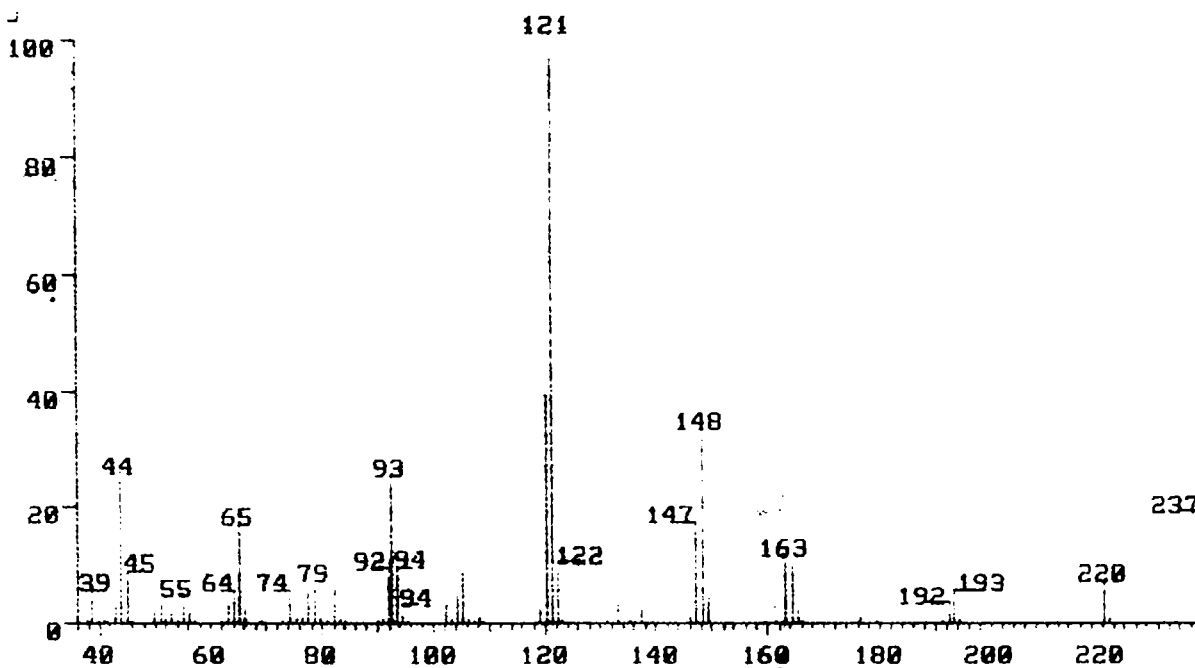
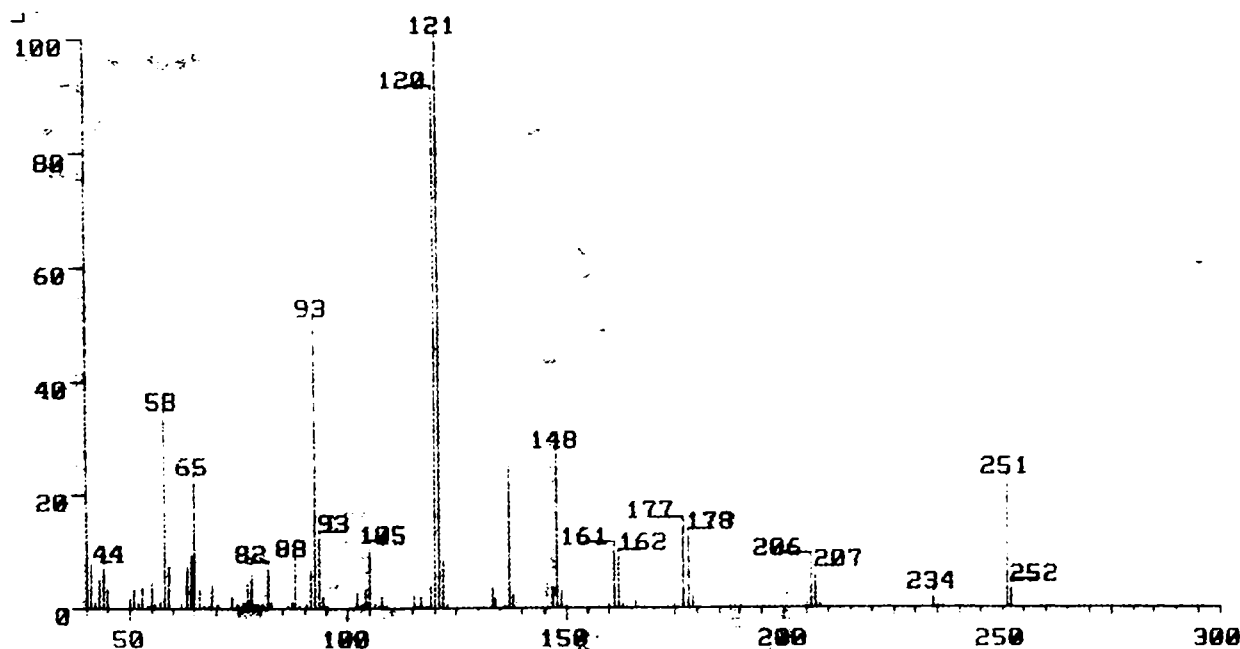


Fig.II.10.3 Spectrul de masă al [2-(carbamoil)fenoxi]propionatului de etil (10)



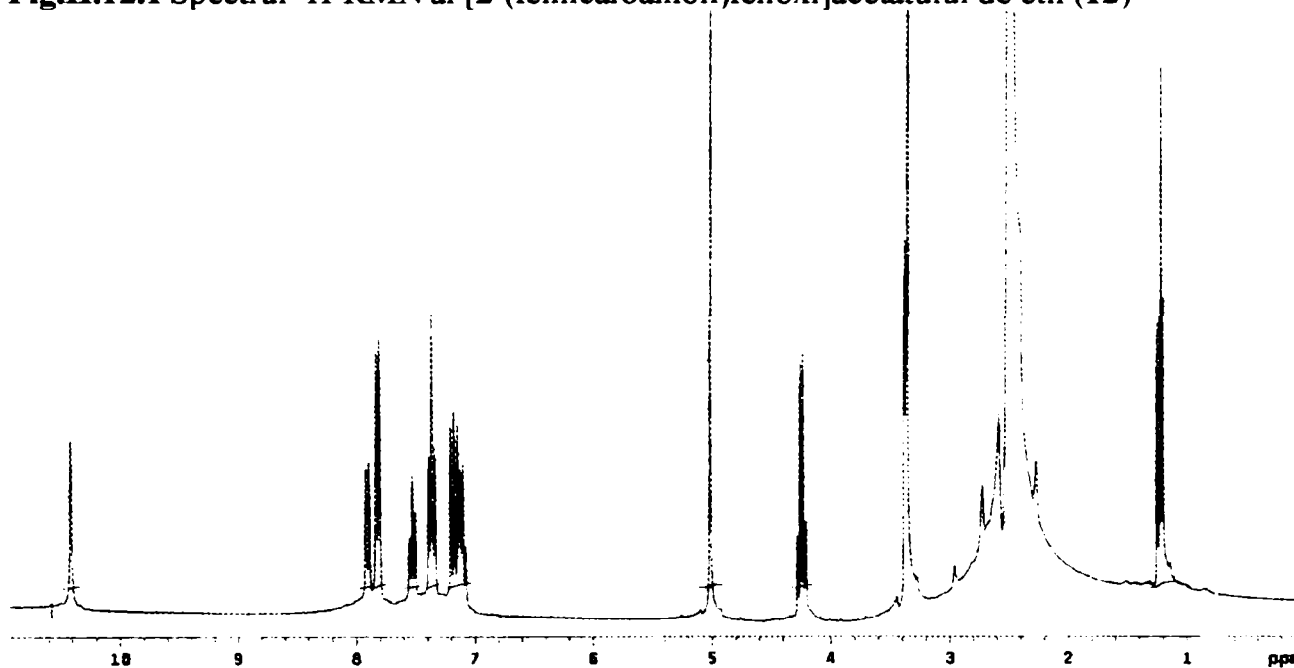
*MS (m/e, (abundență relativă, %)):* 237(M<sup>+</sup>, 17,8); 220(5,8); 193(4,1); 192(2,2); 165(2,4); 164(10,2); 163(10,4); 149(4,3); 148(32); 147(15,9); 133(3,2); 122(9,1); 121(PB, 100); 120(39,1); 105(8,8); 104(4,5); 94(8,2); 93(24,2); 92(8,1); 82(5,8); 79(5,9); 77(5,2); 74(4,4); 65(15,8); 64(4,4); 55(3,4); 51(3); 45(7,6); 44(24,6);

Fig.II.11.1 Spectrul de masă al [2-(carbamoil)fenoxi]butiratului de etil (11)



**MS (*m/e*, (abundență relativă, %)):** 251( $M^+$ , 22,35); 207(5,8); 206(8); 178(12,7); 177(14,5); 162(8,9); 161(10); 148(27); 147(3,8); 137(25,4); 133(3,6); 122(8,4); 121(PB, 100); 120(90,5); 119(4); 105(10,6); 104(3,4); 93(50); 92(6,8); 88(7,8); 82(7); 78(6); 77(4,4); 69(4); 65(22,2); 64(9,4); 63(7,3); 59(7,4); 58(33,7); 55(4,6); 44(7); 41(7,7);

**Fig.II.12.1** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]acetatului de etil (12)



**Fig.II.12.2** Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]acetatului de etil (12)

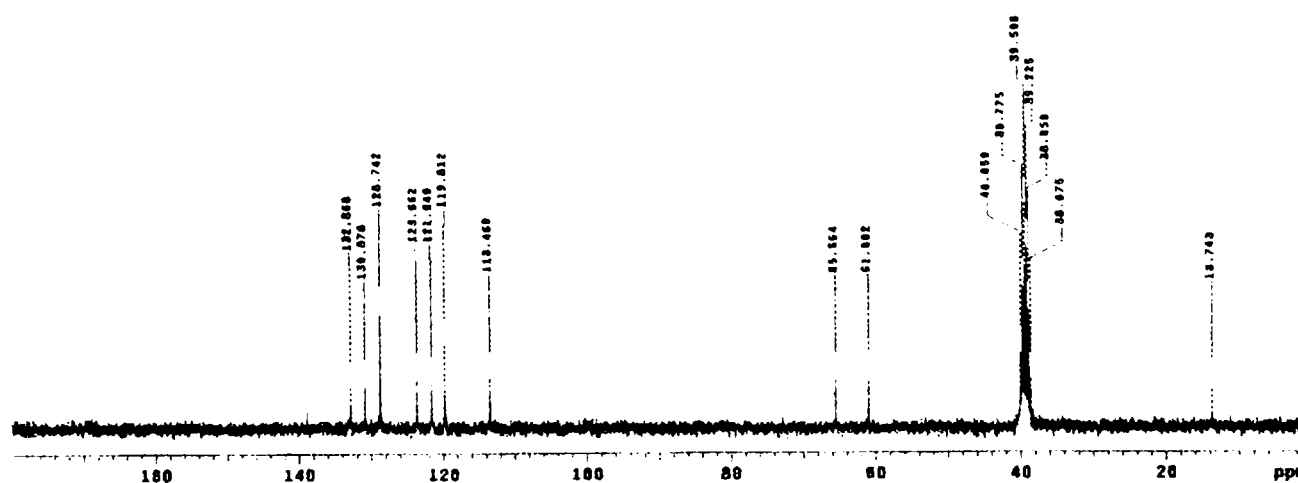
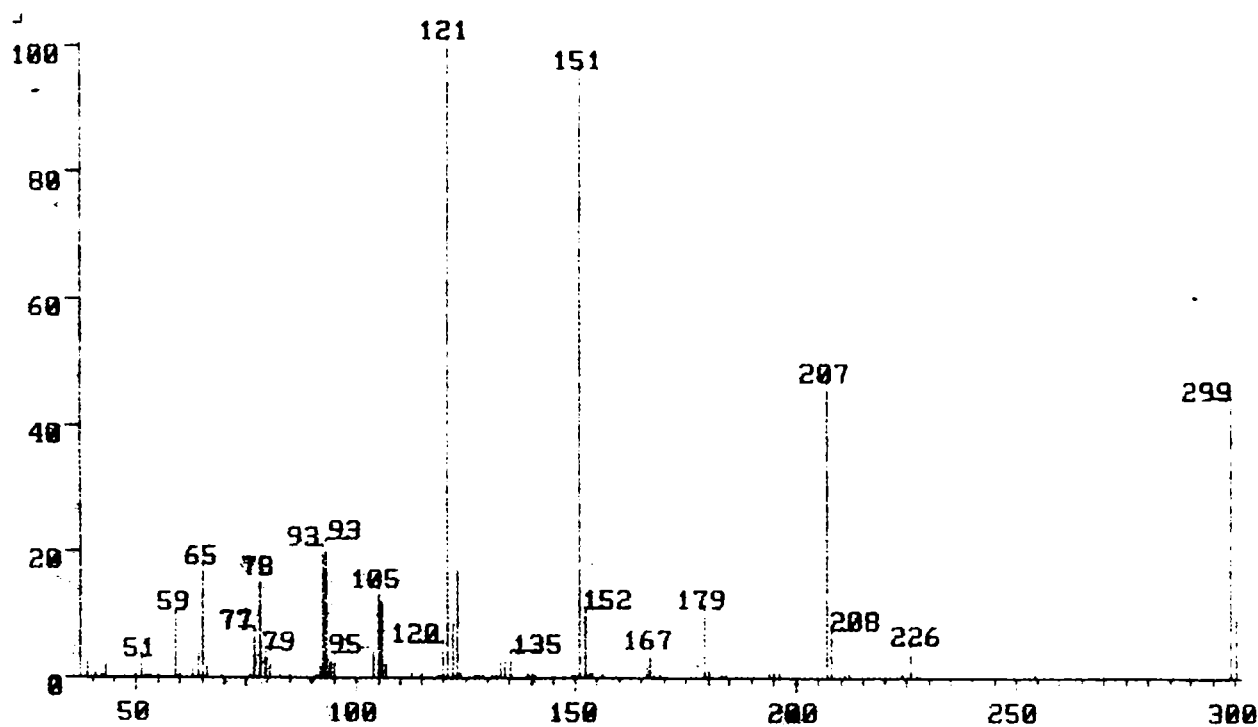




Fig.II.12.3 Spectrul de masă al [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]acetatului de etil (12)



*MS (m/e, (abundență relativă, %)):* 299( $M^+$ , 43); 226(4); 208(6,2); 207(45,6); 179(9,8); 167(3,5); 152(9,5); 151(95,2); 123(17,2); 122(8,3); 121(PB, 100); 120(4,3); 106(12,3); 105(13,1); 104(4,1); 93(20,7); 78(15,2); 77(6,4); 65(16,6); 64(3,6); 59(9,2);

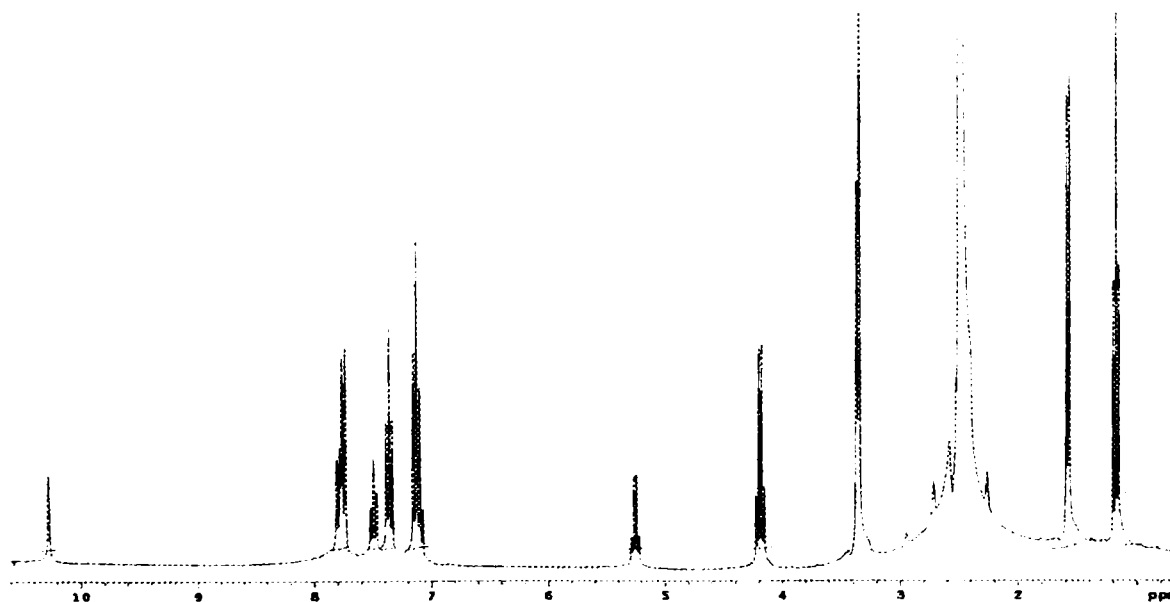
Fig.II.13.1 Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]propionatului de etil (13)

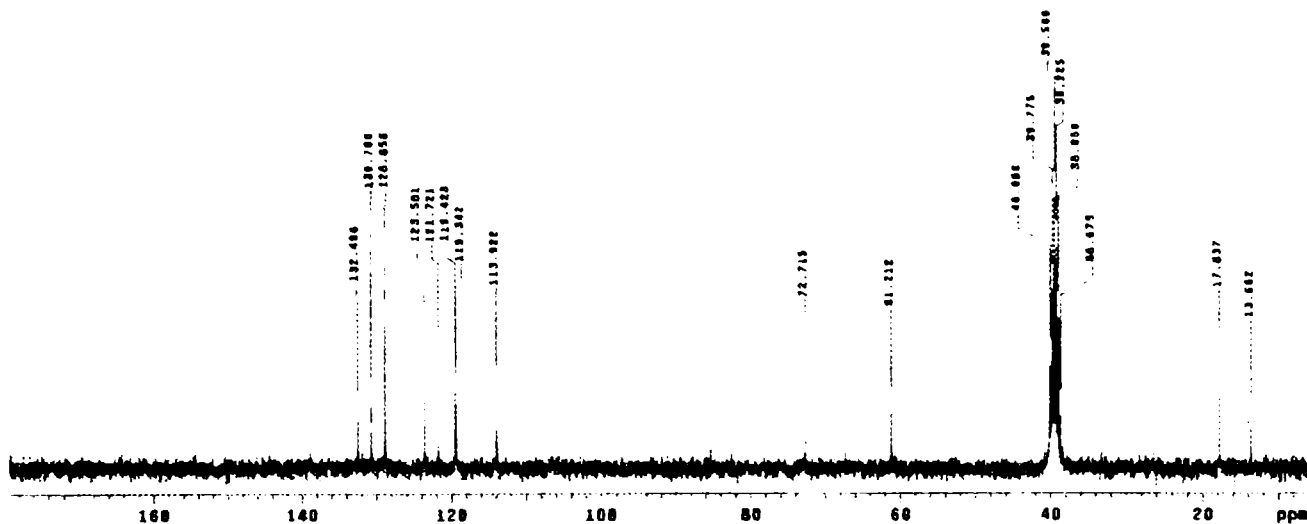
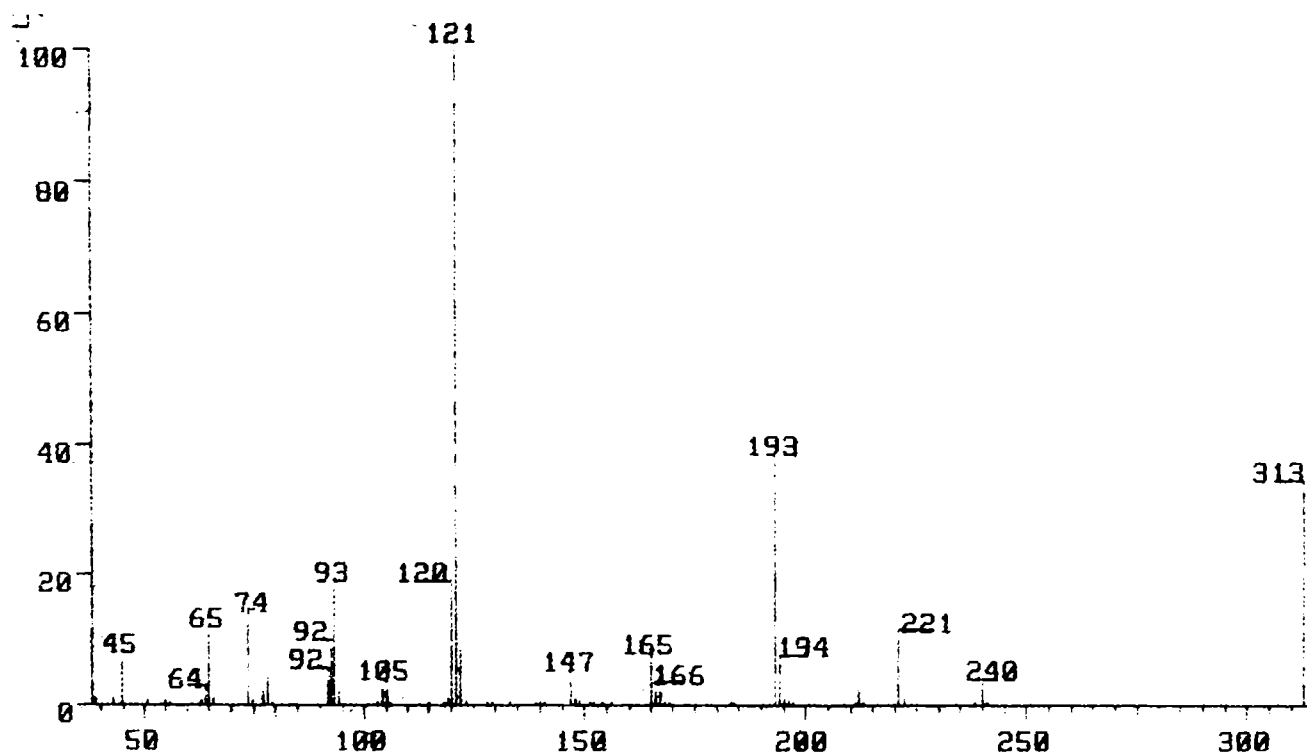
Fig.II.13.2 Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]propionatului de etil (13)

Fig.II.13.3 Spectrul de masă al 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]propionatului de etil (13)



*MS (m/e, (abundență relativă, %)):* 313( $M^+$ , 33,1); 240(2,5); 221(10,7); 212(2,5); 194(6,3); 193(37,3); 165(6,5); 147(4); 122(8,3); 121(PB, 100); 120(17,5); 93(17,8); 92(8,6); 78(5,1); 74(13,2); 65(10,7); 45(6,8);

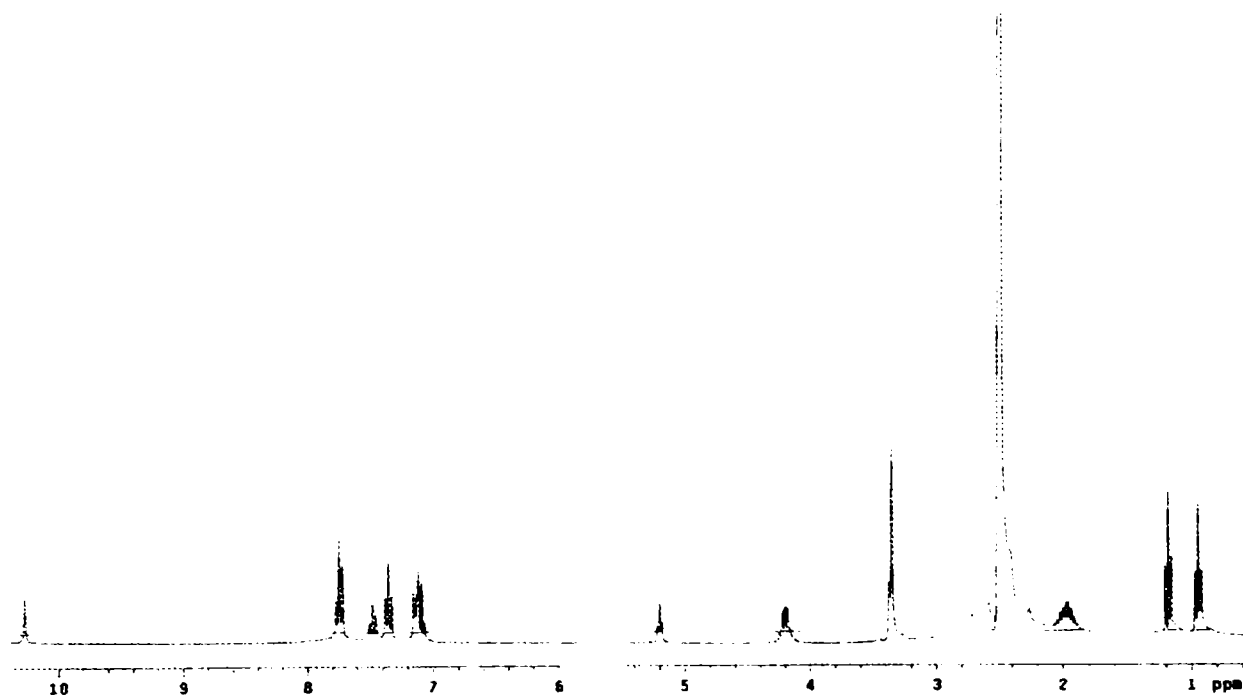
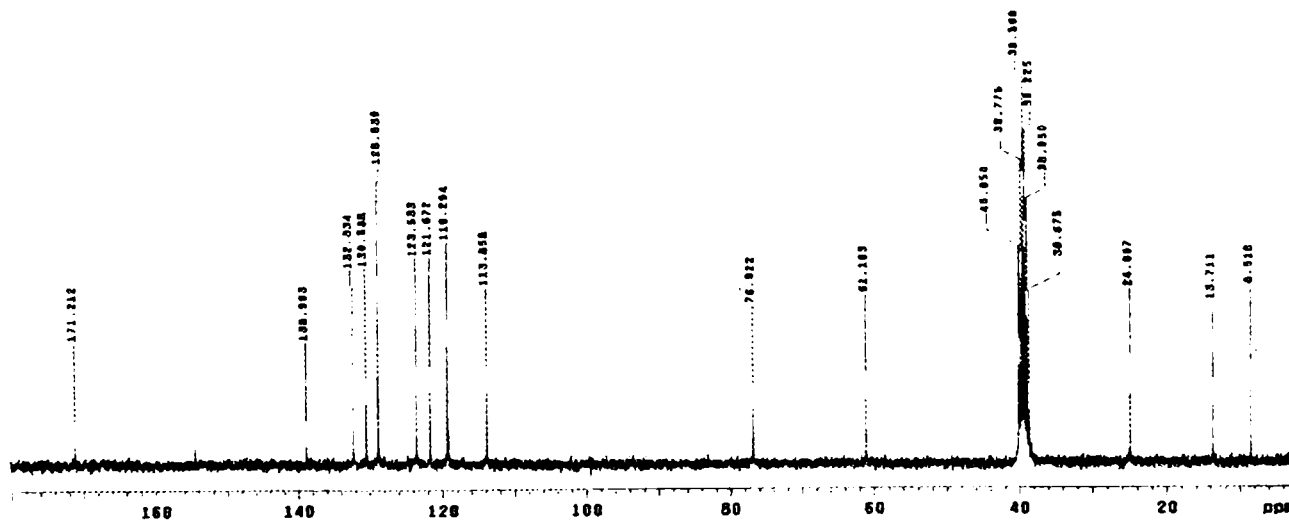
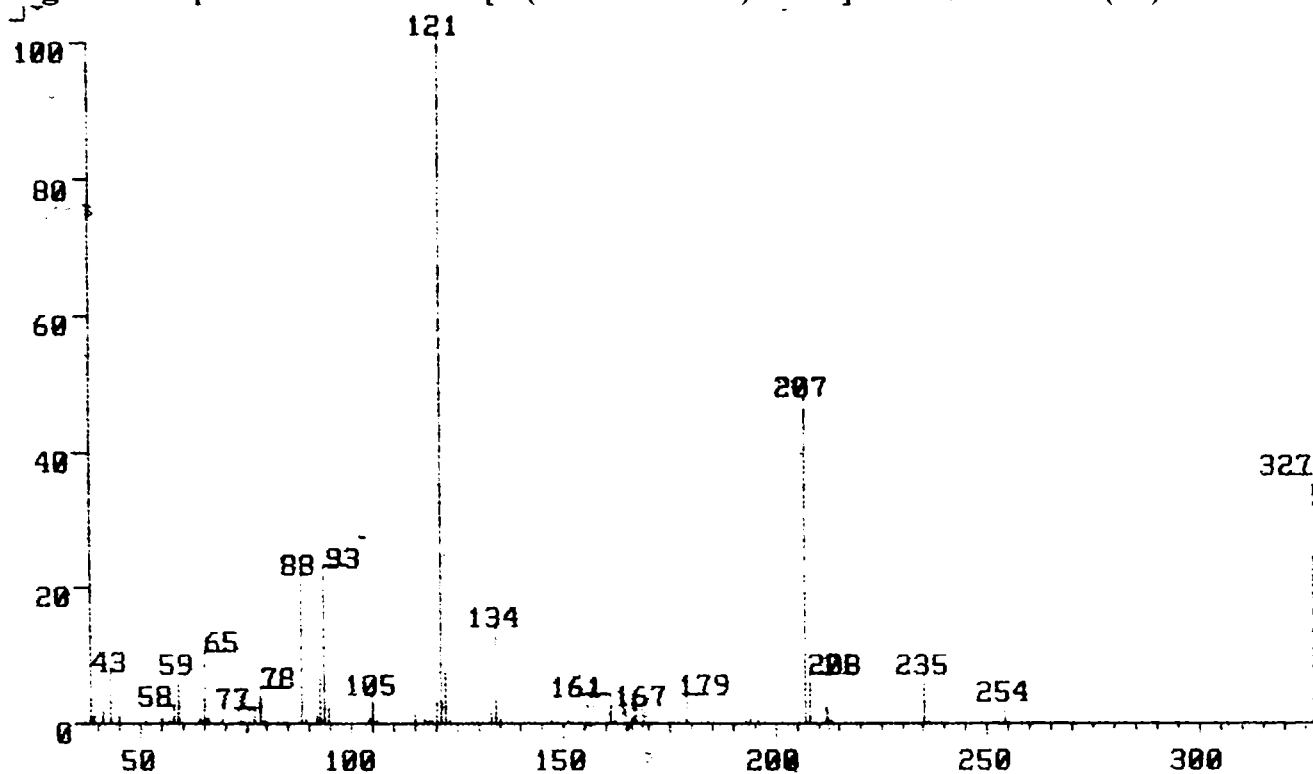
Fig.II.14.1 Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-[2-(fenilcarbamoi)fenoxi]butiratului de etil (14)Fig.II.14.2 Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al 2-[2-(fenilcarbamoi)fenoxi]butiratului de etil (14)

Fig.II.14.3 Spectrul de masă al 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]butiratului de etil (14)



*MS (m/e, (abundență relativă, %))*: 327( $M^+$ , 35,5); 254(2,1); 235(5,9); 212(2,5); 208(6); 207(46,7); 179(2,8); 161(2,8); 134(13); 122(7,3); 121(PB, 100); 120(3); 105(3); 93(21,9); 88(20,7); 78(4); 65(9,3); 59(6); 43(6,5);

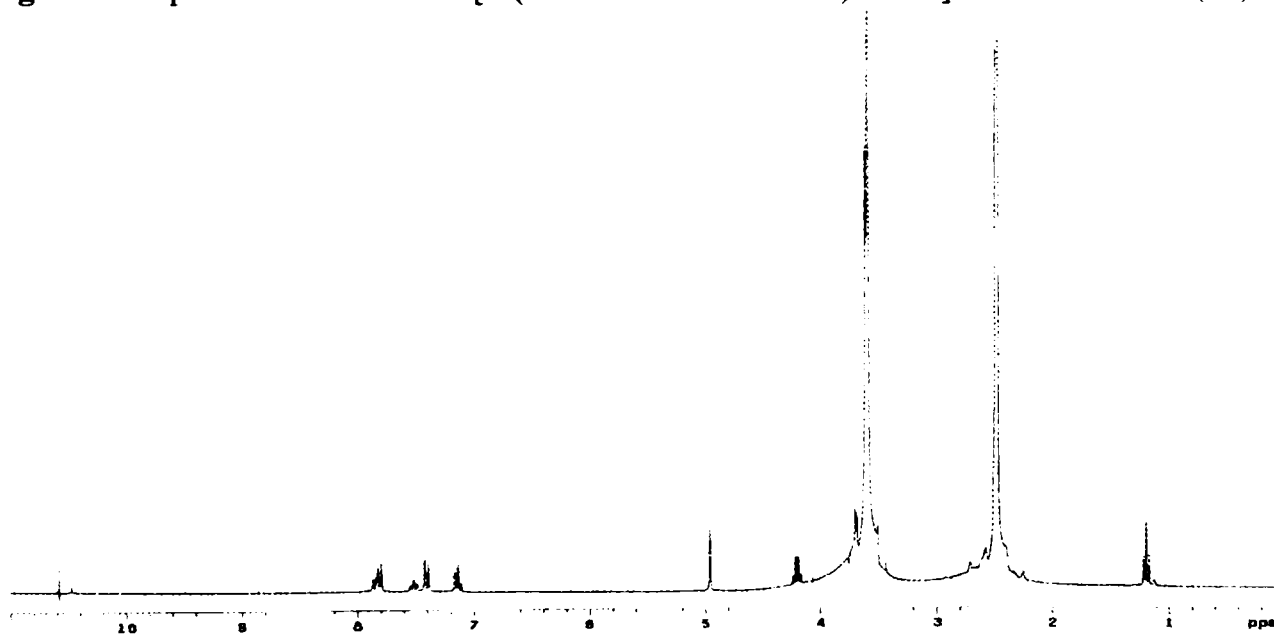
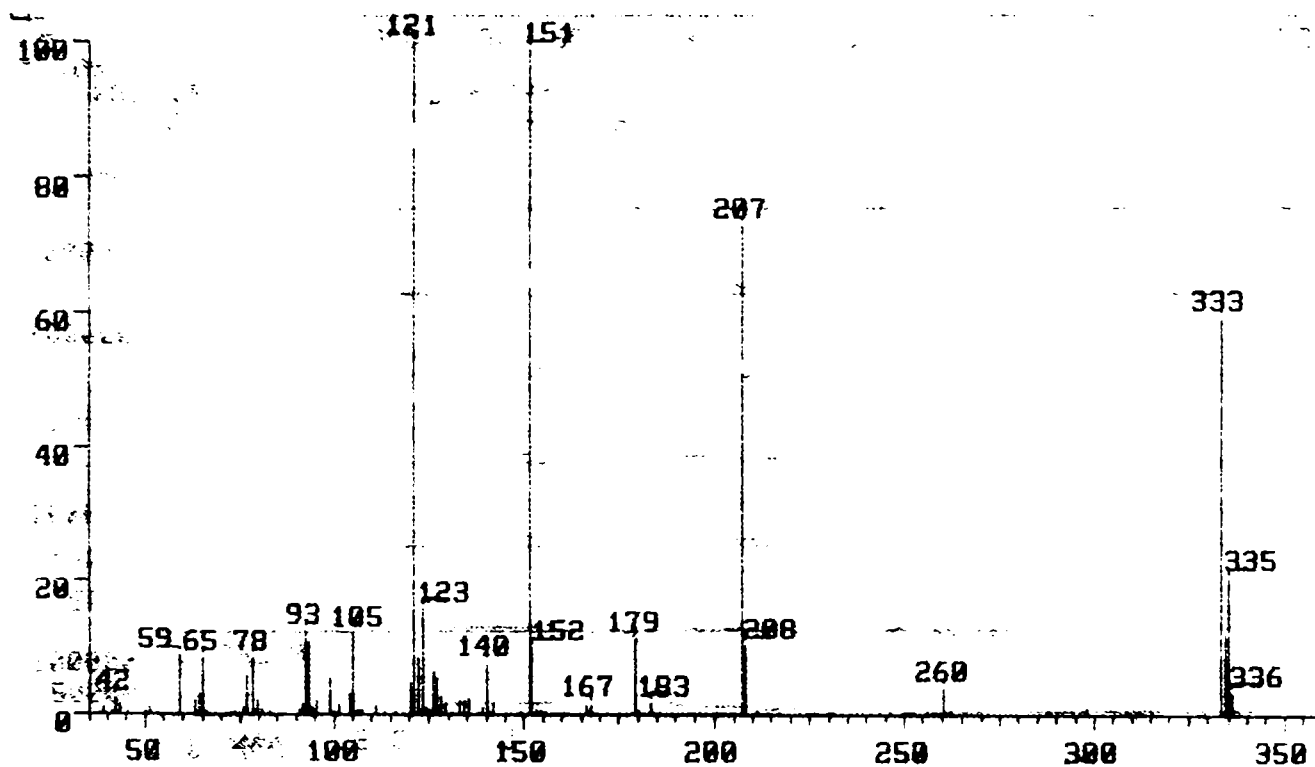
Fig.II.15.1 Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]acetatului de etil (15)

Fig.II.15.2 Spectrul de masă al [2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]acetatului de etil (15)



*MS (m/e, (abundență relativă, %))*:  $M^+$  [335(21), 333(63)]; 260(4,8); 208(15,2); 207(74,4); 183(2,5); 179(12); 151(99,2); 140(8); 125(5,6); 123(16); 122(8,8); 121(100); 105(12); 93(12,8); 78(8,8); 65(8,8); 59(8,8);

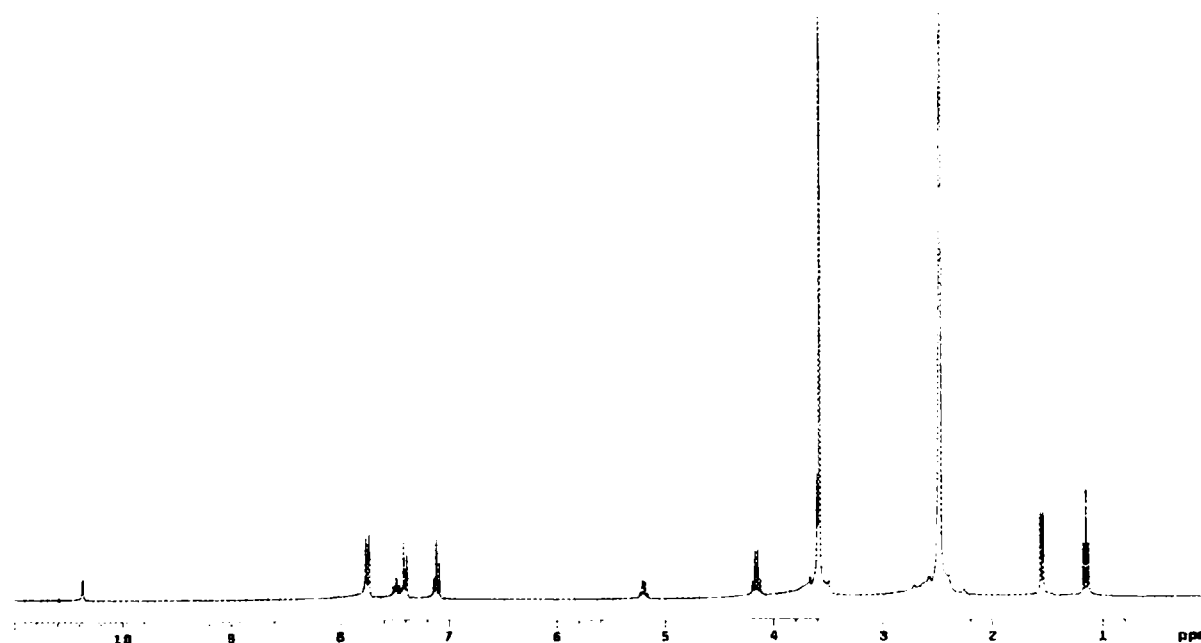
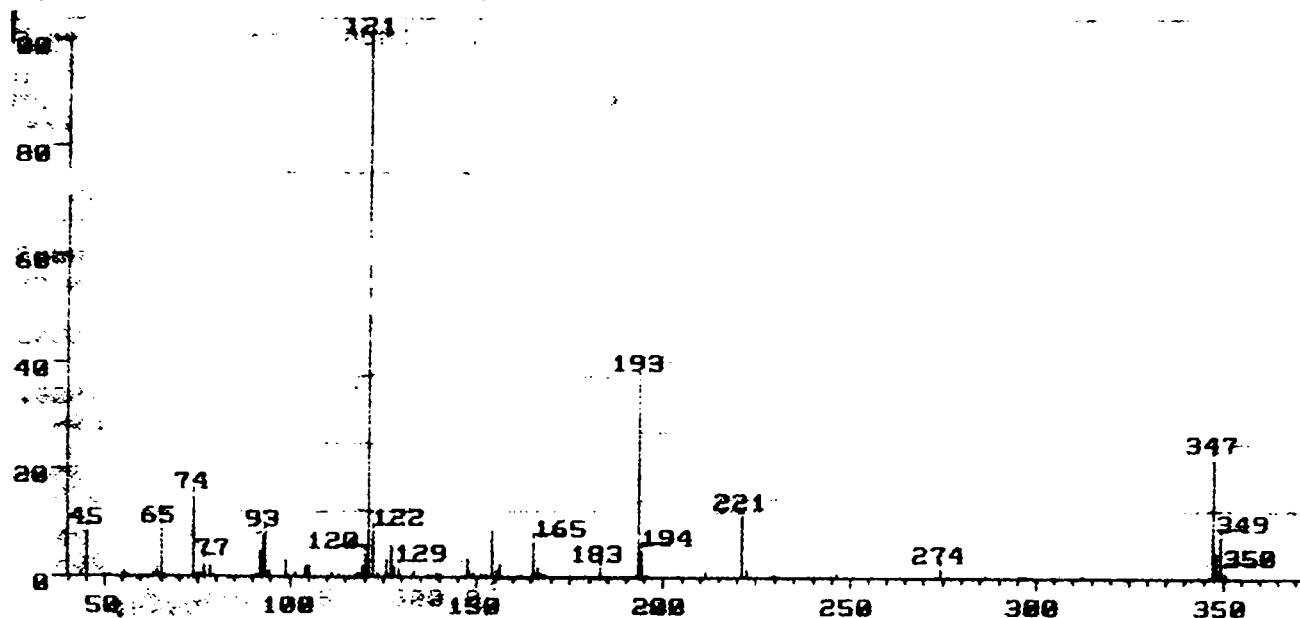
Fig.II.16.1 Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]propionatului de etil (16)

Fig.II.16.2 Spectrul de masă al 2-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]propionatului de etil (16)



MS (*m/e*, (abundență relativă, %)):  $M^+$  [349(8), 347(24)]; 274(2); 221(12,8); 194(6,4); 193(37,6); 183(2); 165(8); 154(8,8); 129(2); 127(5,6); 122(9,6); 121(100); 120(5,6); 93(8,8); 74(16); 65(9,6); 45(9,6);

Fig.II.17.1 Spectrul  $^1H$ -RMN al 2-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]butiratului de etil (17)

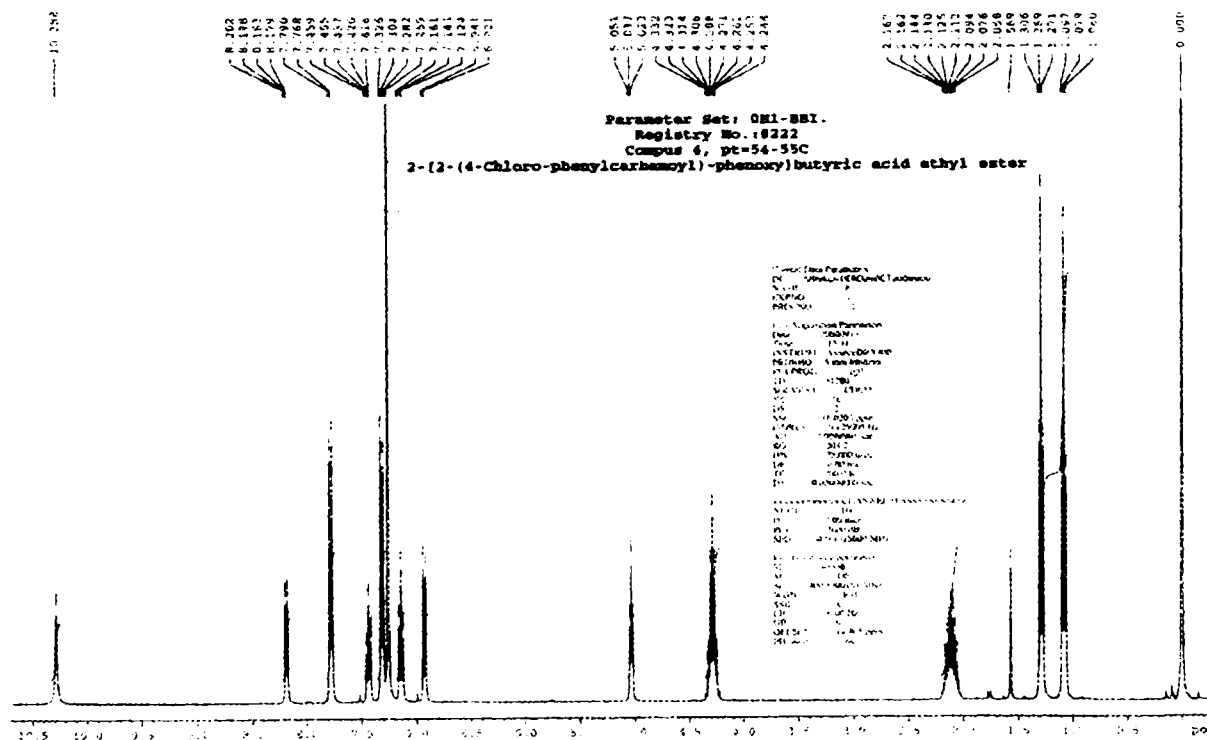
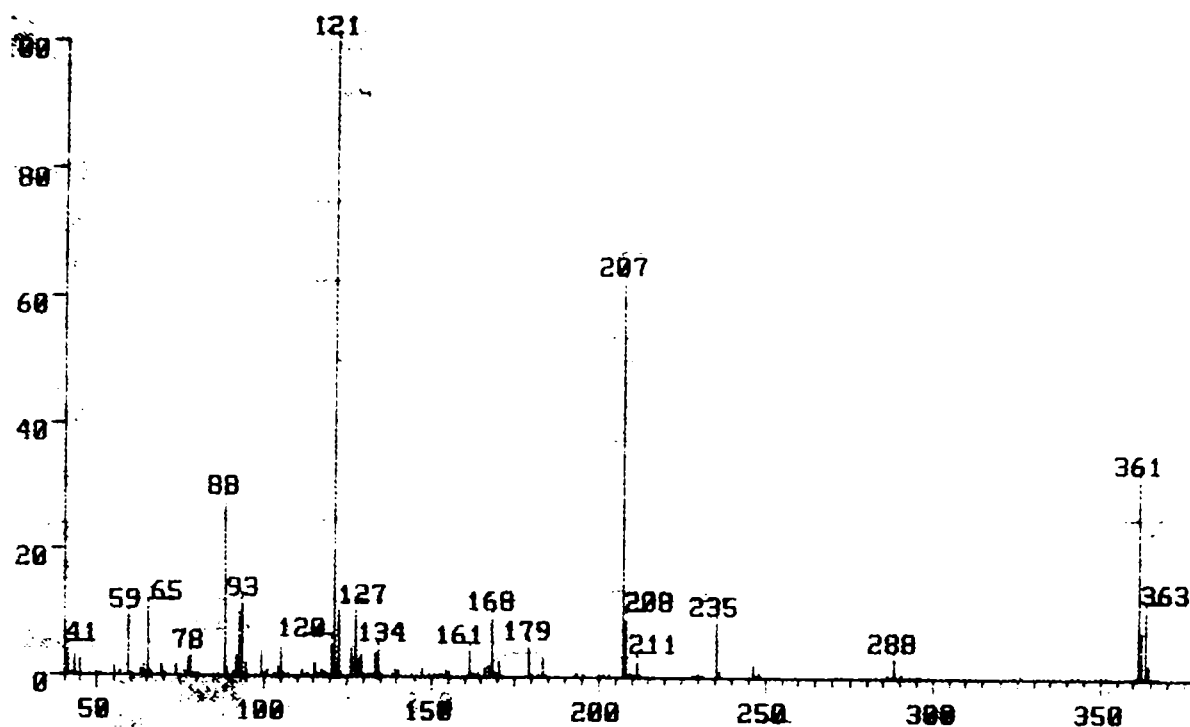


Fig.II.17.2 Spectrul de masă al 2-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]butiratului de etil (17)



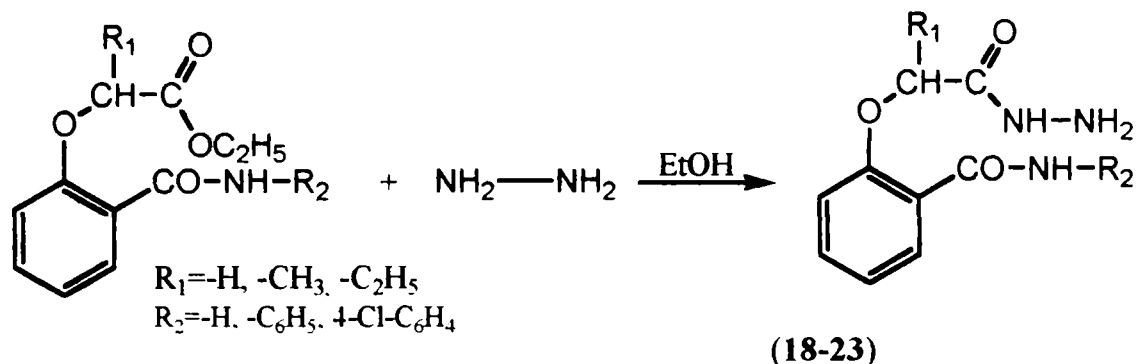
*MS (m/e, (abundență relativă, %))*:  $M^+$  [363(11), 361(33)]; 288(3,2); 235(8,8); 211(4); 208(9,6); 207(63,2); 179(4,8); 168(9,6); 161(4); 134(4); 127(9,6); 122(9,6); 121(100); 120(6,4); 93(12); 88(28); 78(3,2); 65(12); 59(9,6); 41(5,6);

Din analiza spectrelor de masă s-a constatat prezența picurilor de bază corespunzătoare fragmentului  $C_7H_5O_2^+$ , la  $m/z = 121$ , respectiv a picurilor moleculare la valori corespunzătoare maselor moleculare. În cazul esterilor derivați ai N-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-benzamidei, apar câte două picuri moleculare la valori  $M$ , respectiv  $M+2$ , în raport 3:1. Modul de fragmentare al compușilor, după scindarea grupării etil, este similar celui prezentat în cazul acizilor, descris în capitolul II.1.

Datele spectrale cât și analiza elementală confirmă structura compușilor obținuți.

## II.3. OBȚINEREA HIDRAZIDELOR ACIZILOR (2-CARBAMOIL-FENOXI)ALCANOICI

Hidrazidele au fost obținute prin condensarea esterilor etilici ai acizilor (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici cu hidrazina, conform metodei generale [40, 181]:



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

**Tabel II.3.1** Hidrazidele acizilor (2-carbamoilfenoxi)alcanoici sintetizate

Nr. compus Denumire	Structura radicalilor R	Formula moleculară	Randament (%)	Punct de topire (°C)
18. 2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamida	R <sub>1</sub> =-H R <sub>2</sub> =-H	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 209,09	95	202-204
19. 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamida	R <sub>1</sub> =-H R <sub>2</sub> =-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 285,11	93	184-185
20. 2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-N-fenil-benzamida	R <sub>1</sub> =-CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> =-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 299,14	91	172-174
21. 2-(1-hidrazinocarbonil-propoxi)-N-fenil-benzamida	R <sub>1</sub> =-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> R <sub>2</sub> =-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 313,16	91	139-141
22. N-(4-cloro-fenil)-2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamida	R <sub>1</sub> =-H R <sub>2</sub> =-4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 319,07	89	197-198
23. N-(4-cloro-fenil)-2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-benzamida	R <sub>1</sub> =-CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> =-4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 333,09	68	169-170

Hidrazidele obținute au fost caracterizate prin punct de topire, analiză elementală cantitativă (Tabelul II.3.2), spectroscopie IR, spectrometrie de masă, spectroscopie <sup>1</sup>H-NMR și <sup>13</sup>C-NMR (Tabelul II.3.3).



Tabelul II.3.2 Rezultatele analizei cantitative pentru hidrazidele sintetizate

Compusul	Teoretic				Experimental			
	%C	%H	%N	%Cl	%C	%H	%N	%Cl
18	51,67	5,30	20,09		51,38	5,52	20,16	
19	63,15	5,30	14,73		59,33	3,17	4,38	
20	64,20	5,72	14,04		64,04	5,60	14,11	
21	65,16	6,11	13,41		65,04	6,10	13,11	
22	56,35	4,41	13,14	11,09	55,71	4,40	12,60	10,82
23	57,58	4,83	12,59	10,62	56,18	4,64	12,11	10,20

Tabelul II. 3.3. Caracteristicile spectrale ale hidrazilor

Compusul	Date spectrale
18	<p><b>IR</b> <math>\nu</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>) pastilă KBr: 3345, 3151i <math>\nu\text{NH}+\nu\text{NH}_2</math>, 2924i <math>\nu\text{NH}_2</math>, 1668i <math>\nu\text{CO}</math> hidrazidic, 1617i <math>\nu\text{CO}</math> amidic, 1581i <math>\delta</math> <math>\text{NH}_2</math> hidrazidic, 1539i <math>\nu</math> C-N hidrazidic, 1239i <math>\nu^{\text{as}}</math> COC eter arom, 1059i <math>\nu^{\text{as}}</math> COC eter alif, 745i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit</p> <p><b><math>^1\text{H NMR}</math></b> <math>\delta</math>(ppm): 4,65 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2</math>); 5,03 (s, 2H, <math>-\text{NH}-\text{NH}_2</math>); 7,04 (m, 2H, <math>\text{H}_4</math>, <math>\text{H}_6</math>); 7,44 (t, 1H, <math>J(5,6)=7,70</math>, <math>\text{H}_5</math>); 7,71 (d, 1H, <math>J(3,4)=7,70</math>, <math>\text{H}_3</math>); 8,12 (s, 2H, <math>\text{CO}-\text{NH}_2</math>); 9,52 (s, 1H, <math>\text{NH}-\text{NH}_2</math>);</p>
19	<p><b>IR</b> <math>\nu</math> (<math>\text{cm}^{-1}</math>) pastilă KBr: 3315, 3271i <math>\nu\text{NH}+\nu\text{NH}_2</math>, 2920i <math>\nu\text{NH}</math>, 1694i <math>\nu\text{CO}</math> hidrazidic, 1656i <math>\nu\text{CO}</math> amidic, 1594i <math>\delta</math> <math>\text{NH}_2</math> hidrazidic, 1537i <math>\nu</math> C-N hidrazidic, 1231i <math>\nu^{\text{as}}</math> COC eter arom, 1043i <math>\nu^{\text{as}}</math> COC eter alif, 762i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit, 748i, 693i Sk nucleu arom monosubstituit</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> [<math>\delta</math>(ppm)]: 4,77 (s, 2H, <math>\text{OCH}_2</math>); 5,17 (s, 2H, <math>-\text{NH}-\text{NH}_2</math>); 7,16 (m, 3H, <math>\text{H}_4</math>, <math>\text{H}_6</math>, <math>\text{H}_{10}</math>); 7,34 (m, 2H, <math>J=7,70</math>, <math>\text{H}_9</math>, <math>\text{H}_{11}</math>); 7,50 (t, 1H, <math>J(5,6)=7,70</math>, <math>\text{H}_5</math>); 7,80 (m, 3H, <math>\text{H}_3</math>, <math>\text{H}_8</math>, <math>\text{H}_{12}</math>); 9,51 (s, 1H, <math>-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5</math>); 10,70 (s, 1H, <math>-\text{NH}-\text{NH}_2</math>);</p> <p><b><math>^{13}\text{C-NMR}</math></b> [<math>\delta</math>(ppm)]: 77,412 (<math>\text{OCH}_2</math>); 115,249 (<math>\text{C}_6</math>); 119,671 (<math>\text{C}_2</math>); 120,521 (<math>\text{C}_4</math>, <math>\text{C}_8</math>, <math>\text{C}_{12}</math>); 125,213 (<math>\text{C}_{10}</math>); 129,250 (<math>\text{C}_3</math>); 129,771 (<math>\text{C}_9</math>, <math>\text{C}_{11}</math>); 133,593 (<math>\text{C}_5</math>); 138,294 (<math>\text{C}_7</math>); 160,826 (<math>\text{C}_1</math>); 165,292 (<math>-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5</math>); 170,396 (<math>\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2</math>)</p> <p><b>MS</b> (<math>m/e</math>, (abundență relativă, %)): 285,11(<math>\text{M}^+</math>, 40); 121(PB, 100)</p>
20	<p><b>IR</b> <math>\nu</math>(<math>\text{cm}^{-1}</math>) pastilă KBr: 3344, 3320i <math>\nu\text{NH}+\nu\text{NH}_2</math>, 3080i <math>\nu\text{NH}</math>, 1660i <math>\nu\text{CO}</math> hidrazidic, 1600i <math>\nu\text{CO}</math> amidic, 1553i <math>\nu</math> C-N hidrazidic, 1220i <math>\nu^{\text{as}}</math> COC eter arom, 1044i <math>\nu^{\text{as}}</math> COC eter alif, 755i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit, 689i Sk nucleu arom monosubstituit</p> <p><b><math>^1\text{H-NMR}</math></b> [<math>\delta</math>(ppm)]: 1,47 (d, 3H, <math>J=6,50</math> Hz, <math>-\text{CH}-\text{CH}_3</math>); 3,6 (s, 2H, <math>-\text{NH}-\text{NH}_2</math>); 5,08 (q, 1H, <math>J=6,50</math>, <math>-\text{CH}-\text{CH}_3</math>); 7,10 (m, 2H, <math>\text{H}_4</math>, <math>\text{H}_6</math>); 7,35 (m, 2H, <math>J(9,8)=7,70</math>, <math>\text{H}_9</math>, <math>\text{H}_{11}</math>); 7,47 (t, 1H, <math>J(5,6)=7,70</math>, <math>\text{H}_5</math>); 7,68 (d, 1H, <math>J(3,4)=7,80</math>, <math>\text{H}_3</math>); 7,76 (d, 2H, <math>J=7,80</math>, <math>\text{H}_8</math>, <math>\text{H}_{12}</math>); 9,70 (s, 1H, <math>-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5</math>); 10,80 (s, 1H, <math>-\text{NH}-\text{NH}_2</math>)</p>

	<p><math>^{13}\text{C-NMR}</math> [<math>\delta</math>(ppm)]: 16,523 (-CH-CH<sub>3</sub>); 83,214 (-OCH-); 115,385 (C<sub>6</sub>); 119,573 (C<sub>2</sub>); 120,571 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 125,294 (C<sub>10</sub>); 128,750 (C<sub>3</sub>); 129,811 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 134,193 (C<sub>5</sub>); 138,294 (C<sub>7</sub>); 157,826 (C<sub>1</sub>); 165,342 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 174,396 (CO-NH-NH<sub>2</sub>)</p> <p><b>MS</b> (<i>m/e</i>, (abundență relativă, %)): 299,14(M<sup>+</sup>, 45); 121(PB, 100)</p>
21	<p><b>IR</b> <math>\nu</math>(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3330, 3271i <math>\nu</math>NH+<math>\nu</math>NH<sub>2</sub>, 2972i <math>\nu</math>NH, 1694i <math>\nu</math>CO hidrazidic, 1652i <math>\nu</math>CO amidic, 1594i <math>\delta</math> NH<sub>2</sub> hidrazidic, 1537i <math>\nu</math> C-N hidrazidic, 1250i <math>\nu^{\text{as}}</math>COC eter arom, 1082i <math>\nu^{\text{as}}</math>COC eter alif, 757i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit, 693i Sk nucleu arom monosubstituit.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> [<math>\delta</math>(ppm)]: 0,91 (t, 3H, <math>J=7,20</math>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,16 (t, 1H, <math>J=7,20</math>, -CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,85 (cv, 2H, <math>J=7,20</math>, -CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,91 (s, 2H, <math>J=6,03</math>, -NH<sub>2</sub>); 7,16 (m, 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>10</sub>); 7,35 (t, 2H, <math>J(9,8)=7,70</math>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,47 (t, 1H, <math>J(5,6)=7,70</math>, H<sub>5</sub>); 7,67 (d, 1H, <math>J(3,4)=7,80</math>, H<sub>3</sub>); 7,75 (d, 2H, <math>J(8,9)=7,80</math>, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 9,71 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10,80 (s, 1H, -NH-NH<sub>2</sub>)</p> <p><math>^{13}\text{C-NMR}</math> [<math>\delta</math>(ppm)]: 8,243 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 24,761 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 88,714 (-O-CH-); 114,915 (C<sub>6</sub>); 119,423 (C<sub>2</sub>); 120,921 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 124,937 (C<sub>10</sub>); 128,050 (C<sub>3</sub>); 128,711 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 132,694 (C<sub>5</sub>); 138,294 (C<sub>7</sub>); 158,026 (C<sub>1</sub>); 165,449 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 174,497 (CO-NH-NH<sub>2</sub>)</p> <p><b>MS</b> (<i>m/e</i>, (abundență relativă, %)): 313,16 (M<sup>+</sup>, 35,5); 121(PB, 100)</p>
22	<p><b>IR</b> <math>\nu</math>(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3331i, 3275i <math>\nu</math>NH+<math>\nu</math>NH<sub>2</sub>, 1700i <math>\nu</math>CO hidrazidic, 1636i <math>\nu</math>CO amidic, 1620i <math>\delta</math> NH<sub>2</sub> hidrazidic, 1547i <math>\nu</math> C-N hidrazidic, 1236i <math>\nu^{\text{as}}</math> COC eter arom, 1090i <math>\nu^{\text{as}}</math> COC eter alif, 829i Sk nucleu arom 1,4 disubstituit, 752i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> <math>\delta</math>(ppm): 4,47 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5,76 (s, 2H, -NH-NH<sub>2</sub>); 7,13 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,39 (m, 2H, <math>J=7,70</math>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,51 (t, 1H, <math>J(5,6)=7,70</math>, H<sub>5</sub>); 7,76 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 9,54 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10,83 (s, 1H, -NH-NH<sub>2</sub>);</p> <p><math>^{13}\text{C-NMR}</math> <math>\delta</math>(ppm): 77,443 (OCH<sub>2</sub>); 115,349 (C<sub>6</sub>); 119,652 (C<sub>2</sub>); 120,691 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 125,213 (C<sub>10</sub>); 129,350 (C<sub>3</sub>); 129,761 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 133,525 (C<sub>5</sub>); 138,376 (C<sub>7</sub>); 160,855 (C<sub>1</sub>); 165,341 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 169,996 (CO-NH-NH<sub>2</sub>);</p> <p><b>MS</b> (abundență relativă, %): M<sup>+</sup> 319,07(36), 321(12); 121(100)</p>
23	<p><b>IR</b> <math>\nu</math>(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3375i, 3316i <math>\nu</math>NH+<math>\nu</math>NH<sub>2</sub>, 1729i <math>\nu</math>CO hidrazidic, 1654i <math>\nu</math>CO amidic, 1597i <math>\delta</math> NH<sub>2</sub> hidrazidic, 1539i <math>\nu</math> C-N hidrazidic, 1287i <math>\nu^{\text{as}}</math> COC eter arom, 1074i <math>\nu^{\text{as}}</math> COC eter alif, 834i Sk nucleu arom 1,4 disubstituit, 746i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> <math>\delta</math>(ppm): 1,47 (d, 3H, <math>J=6,50</math>, -CH-CH<sub>3</sub>); 3,29 (s, 2H, -NH-NH<sub>2</sub>); 5,08 (q, 1H, <math>J=6,50</math>, -CH-CH<sub>3</sub>); 7,11 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,41 (m, 2H, <math>J(9,8)=7,70</math>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,48 (t, 1H, <math>J(5,6)=7,70</math>, H<sub>5</sub>); 7,67 (d, 1H, <math>J(3,4)=7,80</math>, H<sub>3</sub>); 7,79 (d, 2H, <math>J=7,80</math>, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 9,85 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10,29 (s, 1H, -NH-NH<sub>2</sub>)</p> <p><math>^{13}\text{C-NMR}</math> <math>\delta</math>(ppm): 16,523 (-CH-CH<sub>3</sub>); 83,214 (-OCH-); 115,385 (C<sub>6</sub>); 119,573 (C<sub>2</sub>); 120,571 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 125,294 (C<sub>10</sub>); 128,750 (C<sub>3</sub>); 129,811 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 134,193 (C<sub>5</sub>); 138,294 (C<sub>7</sub>); 157,826 (C<sub>1</sub>); 165,342 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 174,396 (CO-NH-NH<sub>2</sub>)</p> <p><b>MS</b> (abundență relativă, %): M<sup>+</sup> 333,09(30), 335(10); 121(100)</p>

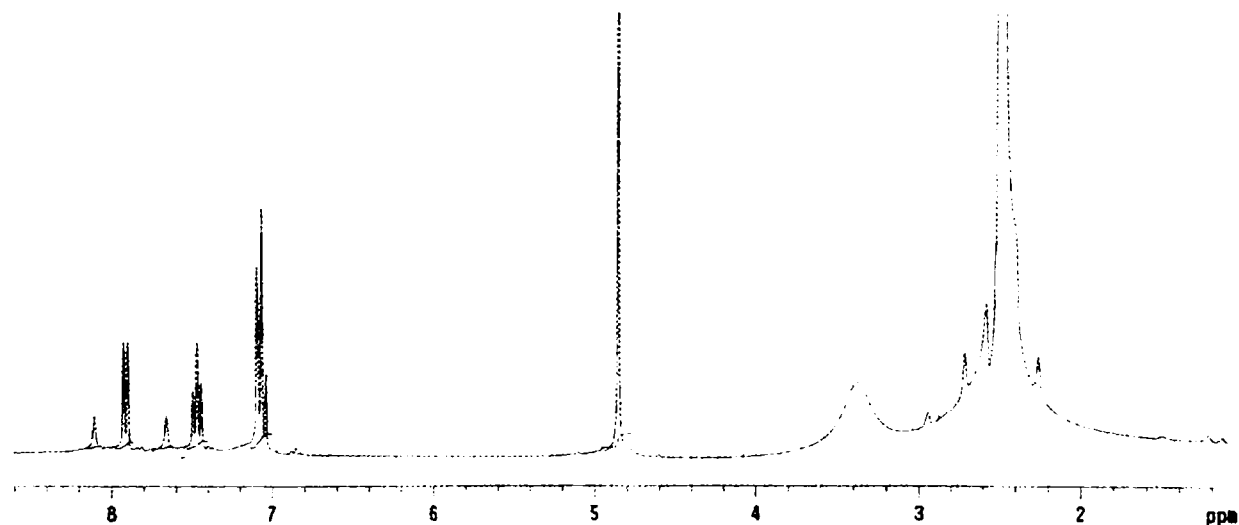
Benzile identificate în spectrul IR sunt următoarele:  $\nu_{\text{NH}} + \nu_{\text{NH}_2} = 3331 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{NH}} + \nu_{\text{NH}_2} = 3275 \text{ cm}^{-1}$ , 2 benzi intense, corespunzătoare vibrațiilor de valență pentru grupările funcționale NH și NH<sub>2</sub> din hidrazidă,  $\nu_{\text{C=O}} = 1700 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională C=O din hidrazidă,  $\nu_{\text{C=O}} = 1636 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională C=O din amidă,  $\delta_{\text{NH}_2} = 1620 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de deformare pentru gruparea funcțională NH<sub>2</sub> din hidrazidă,  $\nu_{\text{CN}} = 1547 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională CN din hidrazidă,  $\nu^{\text{as}}_{\text{COC}} = 1236 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională COC din eterul aromatic,  $\nu^{\text{as}}_{\text{COC}} = 1090 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională COC din eterul alifatic,  $\nu_{\text{sk}} = 829 \text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare vibrației de valență a nucleului aromatic 1,4 disubstituit și  $\nu_{\text{sk}} = 752 \text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare vibrației de valență a nucleului aromatic 1,2 disubstituit.

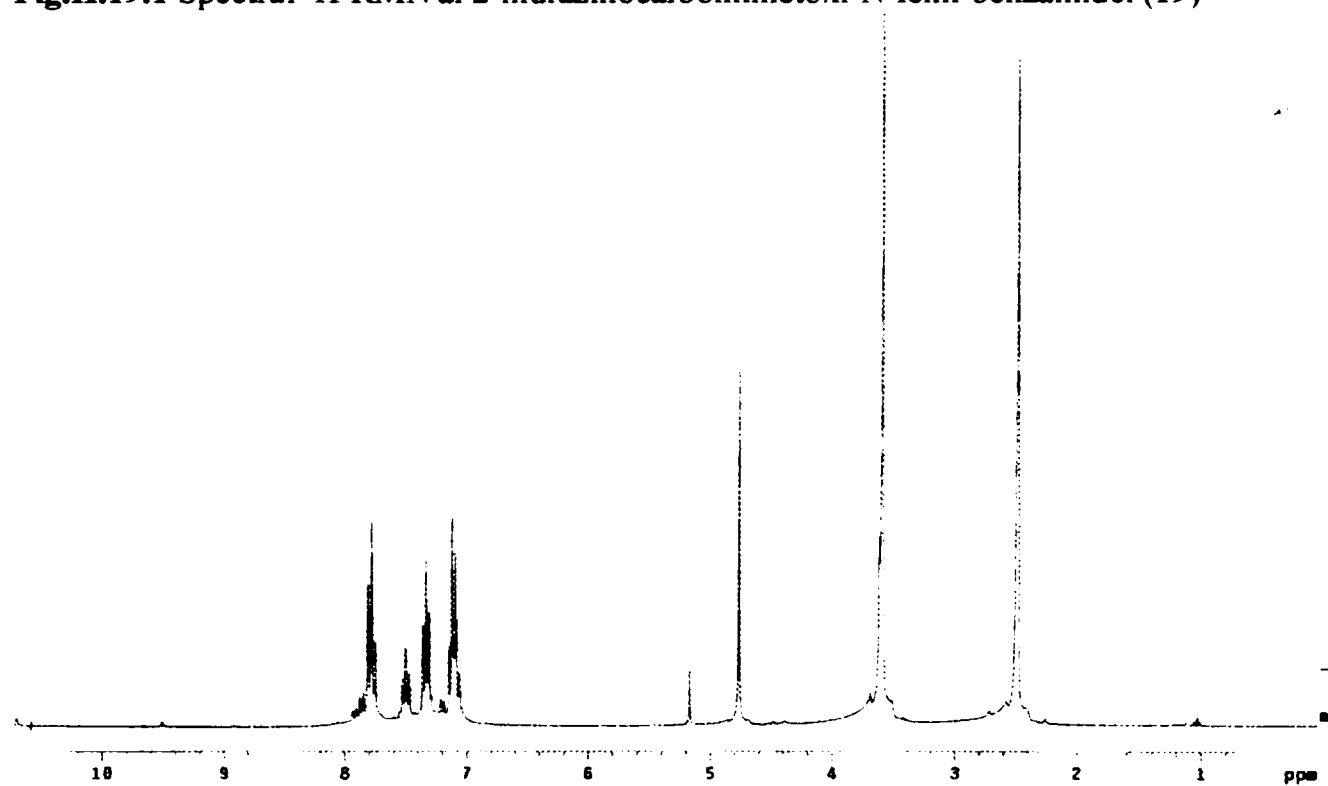
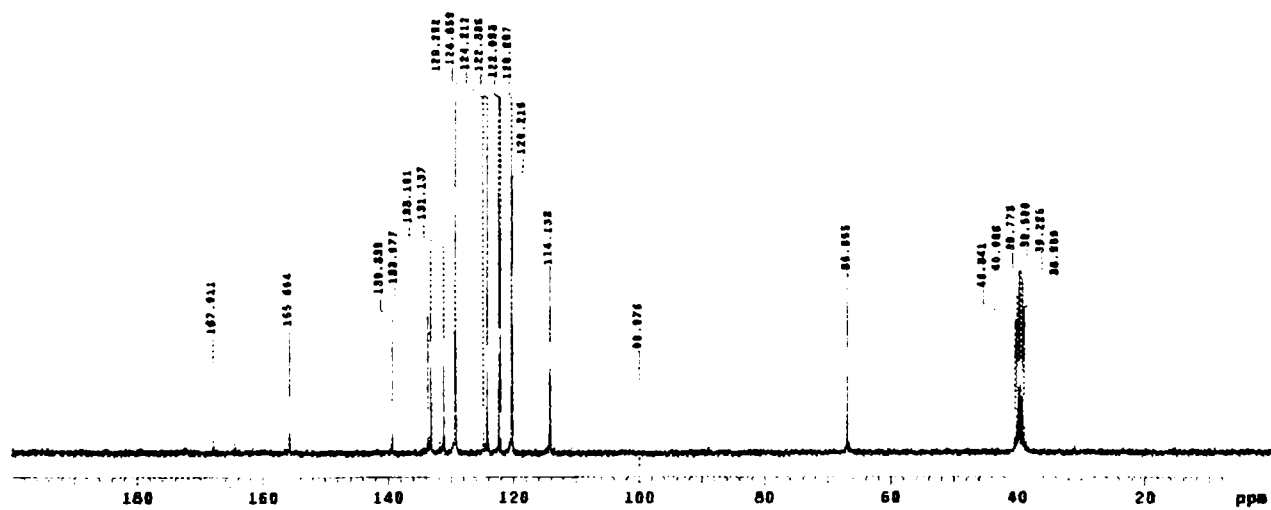
Din spectrul IR se constată formarea legăturii amidice între carbonul carboxilic și azotul hidrazinic prin prezența benzilor caracteristice în domeniile 3180-3320, 1602-1633, 1522-1542, 1050-1150  $\text{cm}^{-1}$ .

Din spectrul <sup>1</sup>H-RMN se constată prezența semnalelor caracteristice hidrogenilor grupării hidrazidice la 9,5 ppm și aminice între 5-6ppm.

Din spectrul <sup>13</sup>C-RMN se constată prezența semnalelor caracteristice carbonului hidrazidic și amidic în domeniul 161-175 ppm, precum și prezența semnalelor caracteristice nucleului aromatic în domeniul 110-136 ppm.

**Fig.II.18.1** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al 2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamidei (18)



**Fig.II.19.1** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidei (19)**Fig.II.19.2** Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidei (19)

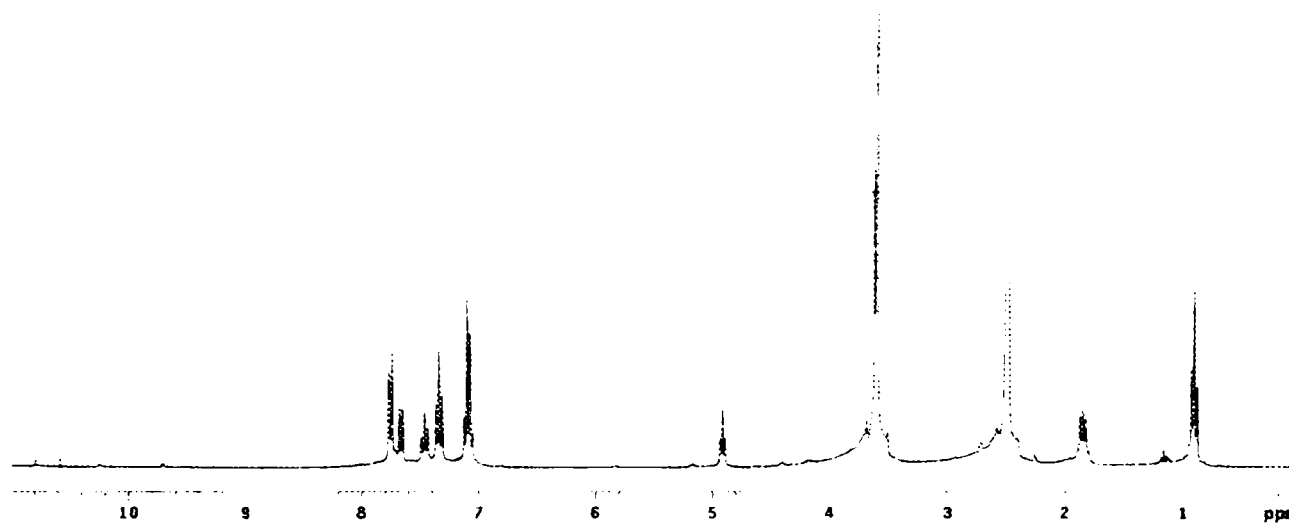
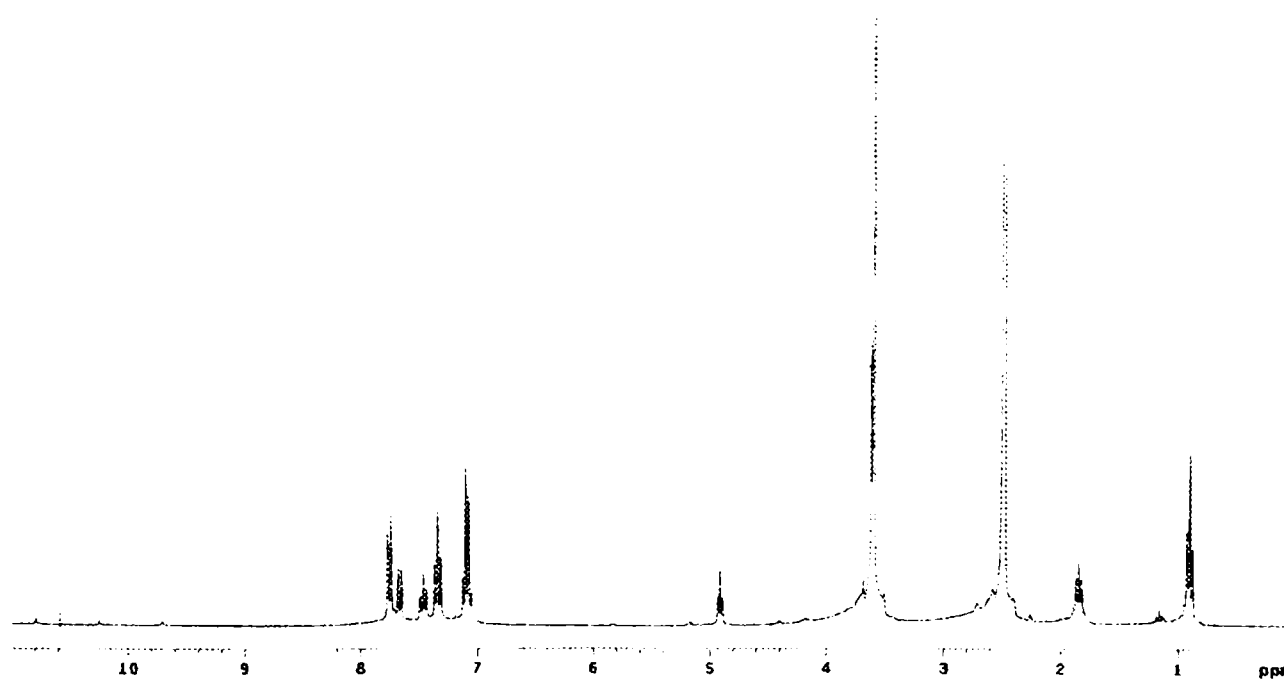
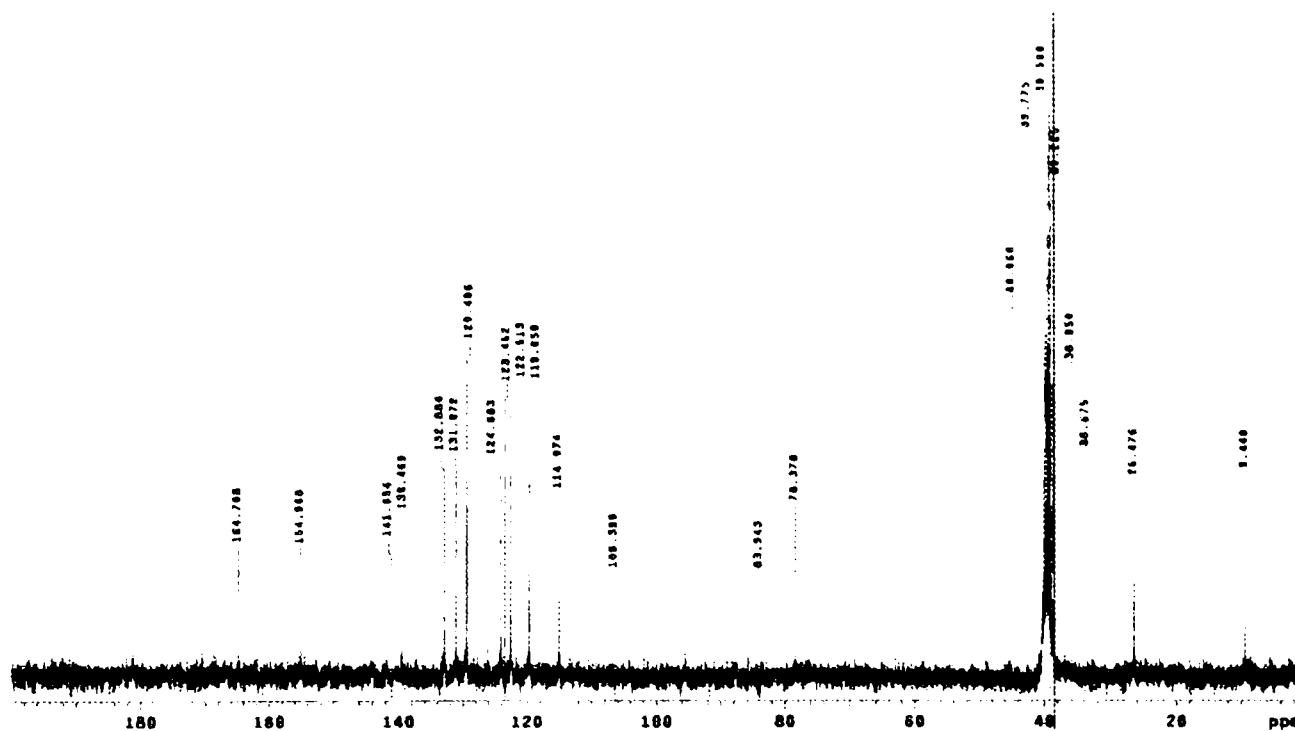
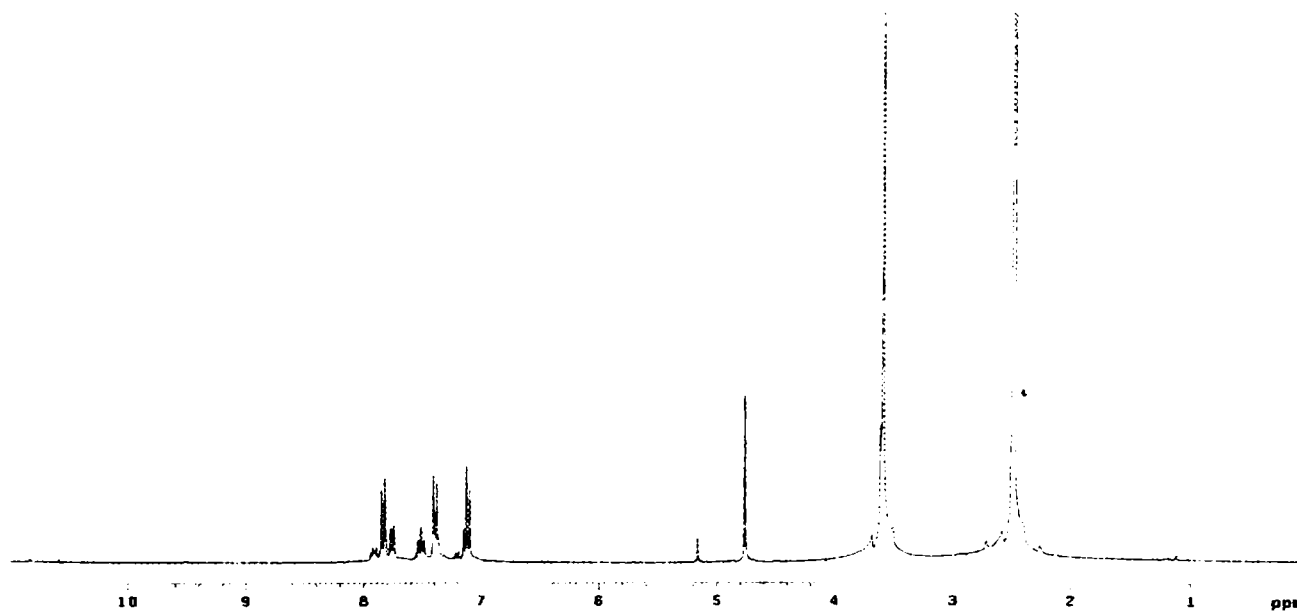
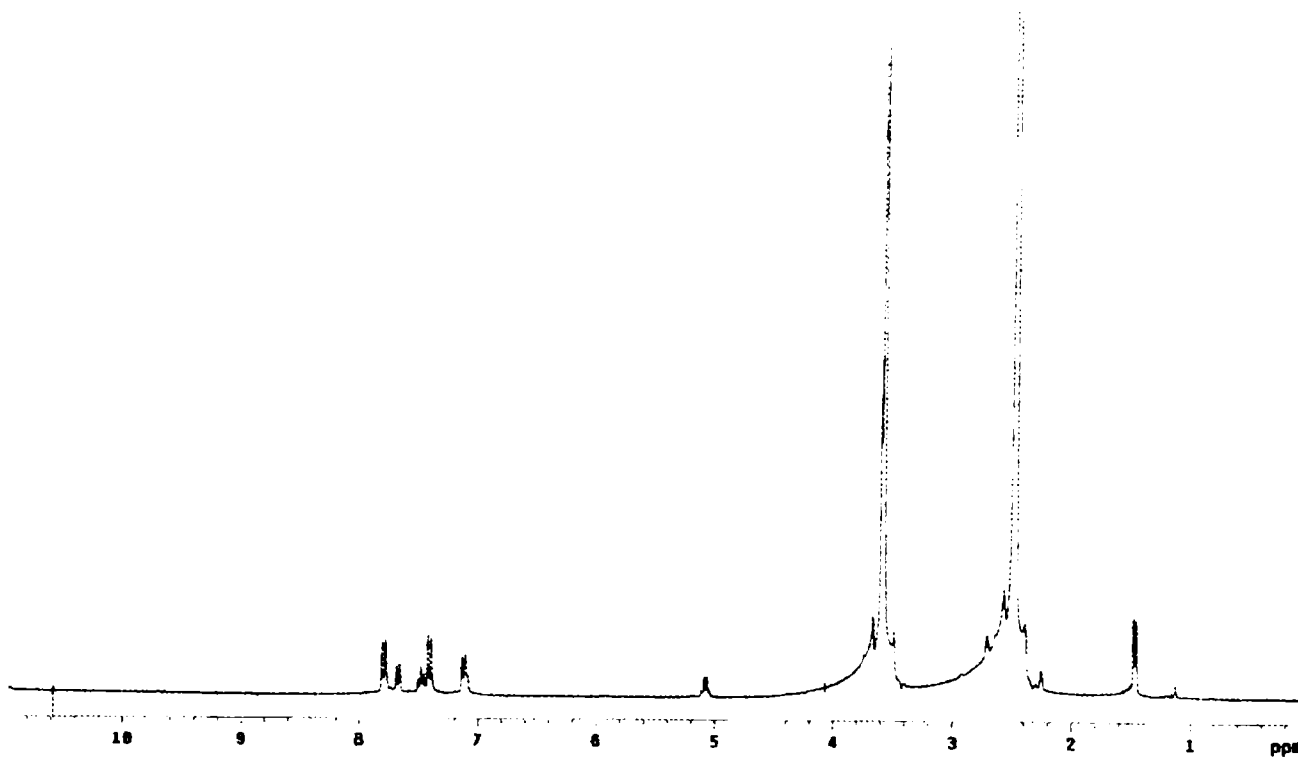
**Fig.II.20.1.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-N-fenil-benzamidei (20)**Fig.II.21.1** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-(1-hidrazinocarbonil-propoxi)-N-fenil-benzamidei (21)

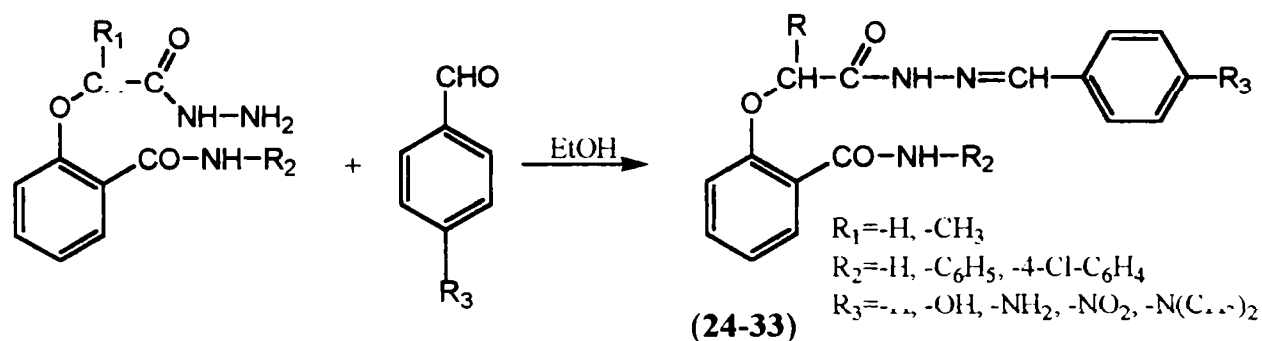
Fig.II.21.2 Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al 2-(1-hidrazinocarbonil-propoxi)-N-fenil-benzamidei (21)Fig.II.22.1 Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al N-(4-cloro-fenil)-2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamidei (22)

**Fig.II.23.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al N-(4-cloro-fenil)-2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-benzamidei (23)

Datele spectrale cât și analiza elementală confirmă structura compușilor obținuți.

## II.4 OBTINEREA DE BAZE SCHIFF

Bazele Schiff au fost obținute prin condensarea hidrazidelor cu benzaldehide, conform metodei generale [40, 181]:



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

**Tabel II.4.1** Baze Schiff obținute

Nr. compus Denumire	Structura radicalilor R	Formula moleculară	Randament (%)	Punct de topire (°C)
24. 2-(benziliden- hidrazinocarbonilmetoxi- benzamida	$R_1 = -H$ $R_2 = -H$ $R_3 = -H$	$C_{16}H_{15}N_3O_3$ 297,10	83	210-211
25. 2-(benziliden- hidrazinocarbonilmetoxi)-N- fenil-benzamida	$R_1 = -H$ $R_2 = -H$ $R_3 = -C_6H_5$	$C_{22}H_{19}N_3O_3$ 373,14	80	233-235,5
26. 2-(4-hidroxi-benziliden- hidrazinocarbonilmetoxi)-N- fenil-benzamida	$R_1 = -H$ $R_2 = -C_6H_5$ $R_3 = -OH$	$C_{22}H_{19}N_3O_4$ 389,14	99	266-267
27. 2-(4-nitro-benziliden- hidrazinocarbonilmetoxi)-N- fenil-benzamida	$R_1 = -H$ $R_2 = -C_6H_5$ $R_3 = -NO_2$	$C_{22}H_{18}N_4O_5$ 418,13	96	297-301
28. 2-(4-dimetilamino- benziliden-hidrazinocarbonil metoxi)-N-fenil-benzamida	$R_1 = -H$ $R_2 = -C_6H_5$ $R_3 = -N(CH_3)_2$	$C_{24}H_{24}N_4O_3$ 416,18	82	217-219
29. 2-(4-amino-benziliden- hidrazinocarbonilmetoxi)-N- fenil-benzamidei	$R_1 = -H$ $R_2 = -C_6H_5$ $R_3 = -NH_2$	$C_{22}H_{20}N_4O_3$ 388,15	82,5	203-205,5
30. 2-[1-(benziliden- hidrazinocarbonil)-etoxi]-N- fenil-benzamida	$R_1 = -CH_3$ $R_2 = -C_6H_5$ $R_3 = -H$	$C_{23}H_{21}N_3O_3$ 387,16	86	177-181



<b>31.</b> 2-[1-(4-hidroxi-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-N-fenil-benzamida	R <sub>1</sub> =-CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> =-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> R <sub>3</sub> =-OH	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> 403,15	95	223-225
<b>32.</b> 2-(benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-(4-cloro-fenil)-benzamida	R <sub>1</sub> =-H R <sub>2</sub> =-4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> R <sub>3</sub> =-H	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 407,10	96	240-243
<b>33.</b> 2-[1-(benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-N-(4-cloro-fenil)-benzamida	R <sub>1</sub> =-CH <sub>3</sub> R <sub>2</sub> =-4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> R <sub>3</sub> =-H	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 421,12	88	196-198

Bazele obținute au fost caracterizate prin punct de topire, analiză elementală cantitativă (Tabelul II.4.2), spectroscopie IR, spectrometrie de masă, spectroscopie <sup>1</sup>H-NMR și <sup>13</sup>C-NMR (Tabelul II.4.3).

**Tabel II.4.2** Rezultatele analizei cantitative pentru bazele Schiff sintetizate

Compusul	Teoretic				Experimental			
	%C	%H	%N	%Cl	%C	%H	%N	%Cl
<b>24</b>	64,64	5,09	14,13		64,45	5,04	14,16	
<b>25</b>	70,76	5,13	11,25		69,80	4,99	11,31	
<b>26</b>	67,86	4,92	10,79		68,08	4,61	11,01	
<b>27</b>	63,15	4,34	13,39		63,04	4,11	13,11	
<b>28</b>	69,21	5,81	13,45		68,94	5,11	14,11	
<b>29</b>	68,03	5,19	14,42		67,94	5,01	13,58	
<b>30</b>	71,30	5,46	10,85		70,94	5,11	10,80	
<b>31</b>	68,47	5,25	10,42		67,80	5,21	11,00	
<b>32</b>	64,79	4,45	10,30	8,69	64,01	3,59	9,64	9,03
<b>33</b>	65,48	4,78	9,96	8,40	66,23	4,82	9,47	8,02
<b>34</b>	62,46	4,14	11,50		63,94	4,11	11,11	

**Tabel II.4.3** Caracteristicile spectrale ale compușilor sintetizați

Compusul	Date spectrale
<b>24</b>	<i>IR</i> ν(cm <sup>-1</sup> ) pastilă KBr: 3417i , 3177i νNH, 1699i νC=N, 1694i νCO hidrazidic, 1655i νCO amidic, 1598i δ NH hidrazidic, 1572i ν C-N hidrazidic, 1244i ν <sup>as</sup> COC eter arom, 1072i ν <sup>as</sup> COC eter alif, 755i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit, 593 Sk nucleu arom monosubstituit
<b>25</b>	<i>IR</i> ν(cm <sup>-1</sup> ) pastilă KBr: 3315i, 3131i νNH, 1703i νC=N, 1694i νCO hidrazidic, 1656i νCO amidic, 1598i δNH hidrazidic, 1543i νC-N hidrazidic, 1240i ν <sup>as</sup> COC eter arom, 1074i ν <sup>as</sup> COC eter alif, 750i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit, 687i Sk nucleu arom monosubstituit <i><sup>1</sup>H-NMR</i> [δ(ppm)]: 5,43 (s, 2H, OCH <sub>2</sub> ); 7,09 (t, 1H, J(4,3)=7,40, H <sub>4</sub> ); 7,15 (t, 1H, H <sub>6</sub> ); 7,35 (m, 2H, H <sub>14</sub> , H <sub>18</sub> ); 7,48 (m, 2H, H <sub>10</sub> , H <sub>16</sub> ); 7,55 (m, 1H, H <sub>5</sub> ); 7,70 (m, 2H, H <sub>15</sub> , H <sub>17</sub> ); 7,75 (m, 2H, H <sub>9</sub> , H <sub>11</sub> ); 7,81 (d, 1H, H <sub>3</sub> ); 7,97 (d, 2H, H <sub>8</sub> , H <sub>12</sub> );

	<p>8,04 (s, 1H, N=CH); 8,95 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 11,83 (s, 1H, -NH-N=)</p> <p><sup>13</sup>C-NMR [δ(ppm)]: 80,9 (-OCH<sub>2</sub>-); 114,515 (C<sub>6</sub>); 119,223 (C<sub>2</sub>); 120,925 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 124,247 (C<sub>10</sub>); 128,350 (C<sub>3</sub>); 128,787 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>); 129,257 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>); 131,021 (C<sub>13</sub>, C<sub>16</sub>); 133,094 (C<sub>5</sub>); 138,208 (C<sub>7</sub>); 154,699 (-N=CH); 158,026 (C<sub>1</sub>); 165,333 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 173,443 (-CO-NH-N=)</p> <p><b>MS (m/e, (abundență relativă, %)):</b> 373,14(M<sup>+</sup>, 38,5); 121(PB, 100)</p>
26	<p><b>IR</b> v(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3317i, 3126i vNH, 3198i vOH asoc, 1703i vC=N, 1685i vCO hidrazidic 1640i vCO amidic, 159 i δ NH hidrazidic, 1551i v C-N hidrazidic, 1237i v<sup>as</sup>COC eter arom, 1063i v<sup>as</sup>COC eter alif, 835i Sk nucleu arom 1,4 disubstituit, 759i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit</p> <p><sup>1</sup>H-NMR [δ(ppm)]: 5,38 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 6,80 (m, 2H, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>); 7,10 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,30 (m, 2H, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>); 7,53 (t, 1H, J(5,6)=7,40, H<sub>5</sub>); 7,59 (d, 1H, J=8,30, H<sub>10</sub>); 7,80 (d, 2H, J=7,70, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,89 (d, 1H, J(3,4)=8,00, H<sub>3</sub>); 7,96 (d, 2H, J(8,9)=8,00, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,05 (s, 1H, -N=CH-); 8,42 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10,38 (s, 1H, -NH-N=); 10,6 (s, 1H, -OH)</p> <p><sup>13</sup>C-NMR [δ(ppm)]: 77,9 (-OCH<sub>2</sub>-); 114,515 (C<sub>6</sub>); 115,942 (C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>); 119,273 (C<sub>2</sub>); 120,425 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 123,813 (C<sub>13</sub>); 124,117 (C<sub>10</sub>); 128,550 (C<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 130,412 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>); 133,024 (C<sub>5</sub>); 138,208 (C<sub>7</sub>); 155,119 (-N=CH); 160,826 (C<sub>1</sub>, C<sub>16</sub>); 165,213 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 173,243 (-CO-NH-N=)</p> <p><b>MS (m/e, (abundență relativă, %)):</b> 389,14(M<sup>+</sup>, 35,5); 121(PB, 100)</p>
27	<p><b>IR</b> v(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3308i, 3142i vNH, 1702i vC=N, 1694i vCO hidrazidic, 1656i vCO amidic, 1598i δ NH hidrazidic, 1543i v C-N hidrazidic, 1340v<sup>s</sup> NO<sub>2</sub>, 1239i v<sup>as</sup> COC eter arom, 1105i v<sup>as</sup> COC eter alif, 846i Sk nucleu arom 1,4 disubstituit, 755i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit</p> <p><sup>1</sup>H-NMR [δ(ppm)]: 5,46 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 7,10 (t, 1H, J(4,5)=7,40, H<sub>4</sub>); 7,16 (t, 1H, J(6,5)=7,40, H<sub>6</sub>); 7,40 (m, 3H, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>); 7,60 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7,89 (d, 1H, J=8,00, H<sub>3</sub>); 7,96 (t, 2H, J(8,9)=8,20, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,03 (d, 2H, J(14,15)=8,50, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>); 8,14 (s, 1H, N=CH); 8,28 (d, 2H, J(15,14)=8,50, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>); 8,90 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10,95 (d, 1H, J=7,70, -NH-N=);</p> <p><sup>13</sup>C-NMR [δ(ppm)]: 80,001 (-OCH<sub>2</sub>-); 114,115 (C<sub>6</sub>); 119,266 (C<sub>2</sub>); 120,425 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 123,813 (C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>); 124,117 (C<sub>10</sub>); 128,650 (C<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 130,012 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>); 132,924 (C<sub>5</sub>); 138,308 (C<sub>7</sub>, C<sub>13</sub>); 150,765 (C<sub>16</sub>); 155,009 (-N=CH); 160,826 (C<sub>1</sub>); 165,213 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 173,200 (-CO-NH-N=)</p> <p><b>MS (m/e, (abundență relativă, %)):</b> 418,13(M<sup>+</sup>, 32,5); 121(PB, 100)</p>
28	<p><b>IR</b> v(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3282i, 3208i vNH, 1719i vC=N, 1695i vCO hidrazidic 1639i vCO amidic, 1596i δ NH hidrazidic, 1550i vC-N hidrazidic, 1498m δNH, 1340i vN-Carom, 1213i v<sup>as</sup>COC eter arom, 1100i v<sup>as</sup>COC eter alif, 1125m vN-Calif, 835i Sk nucleu arom 1,4 disubstituit, 752i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit</p> <p><sup>1</sup>H-NMR [δ(ppm)]: 2,94 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5,37 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 6,73 (d, 2H, J(15,14)=8,55, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>); 7,10 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,35 (m, 2H, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>); 7,48 (d, 1H, J=8,70, H<sub>10</sub>); 7,55 (d, 1H, J=8,20, H<sub>5</sub>); 7,80 (m, 2H, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,87 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 7,96 (d, 2H, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,00 (s, 1H, N=CH); 8,92 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 11,03 (s, 1H, -NH-N=)</p>

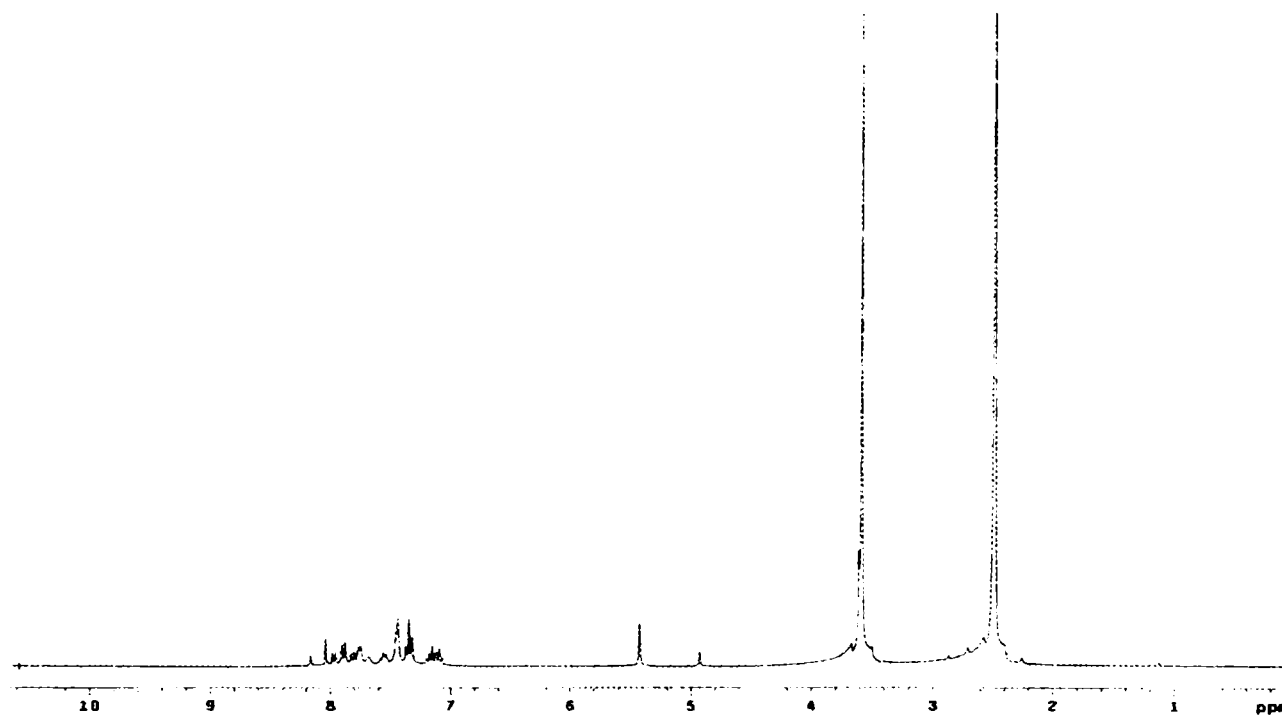
	<p><sup>13</sup>C-NMR [δ(ppm)]: 43,725 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 77,991 (-OCH<sub>2</sub>-); 113,915 (C<sub>6</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>); 119,116 (C<sub>2</sub>); 120,785 (C<sub>13</sub>); 120,925 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 124,317 (C<sub>10</sub>); 128,220 (C<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 129,912 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>); 133,284 (C<sub>5</sub>); 138,405 (C<sub>7</sub>); 146,765 (C<sub>16</sub>); 154,879 (-N=CH); 160,826 (C<sub>1</sub>); 165,245 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 173,200 (-CO-NH-N=)</p> <p><b>MS (m/e, (abundență relativă, %)):</b> 416,18(M<sup>+</sup>, 25,5); 121(PB, 100)</p>
29	<p><b>IR</b> v(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3436m v<sup>s</sup>NH<sub>2</sub>, 3311i, 3221i vNH, 1685i vC=N, 1672i vCO hidrazidic, 1652i vCO amidic, 1600i δNH hidrazidic, 1540i vC-N hidrazidic, 1497m δNH, 1322i vN-Carom, 1237i v<sup>as</sup>COC eter arom, 1101i v<sup>as</sup>COC eter alif, 831i Sk nucleu arom 1,4 disubstituit, 755i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit</p> <p><sup>1</sup>H-NMR [δ(ppm)]: 4,64 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 5,38 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 6,80 (m, 2H, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>); 7,10 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,30 (m, 2H, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>); 7,53 (t, 1H, J(5,6)=7,40, H<sub>5</sub>); 7,59 (d, 1H, J=8,30, H<sub>10</sub>); 7,80 (d, 2H, J=7,70, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,89 (d, 1H, J(3,4)=8,00, H<sub>3</sub>); 7,93 (s, 1H, -N=CH-); 7,96 (d, 2H, J(8,9)=8,00, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,90 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 11,05 (s, 1H, -NH-N=);</p> <p><sup>13</sup>C-NMR [δ(ppm)]: 77,9 (-OCH<sub>2</sub>-); 114,515 (C<sub>6</sub>); 115,942 (C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>); 119,273 (C<sub>2</sub>); 120,425 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 123,813 (C<sub>13</sub>); 124,117 (C<sub>10</sub>); 128,550 (C<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 130,412 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>); 133,024 (C<sub>5</sub>); 138,208 (C<sub>7</sub>); 155,119 (-N=CH); 160,826 (C<sub>1</sub>, C<sub>16</sub>); 165,213 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 173,243 (-CO-NH-N=)</p> <p><b>MS (m/e, (abundență relativă, %)):</b> 388,15(M<sup>+</sup>, 37,5); 121(PB, 100)</p>
30	<p><b>IR</b> v(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3304i, 3133i vNH, 1732i vC=N, 1697i vCO hidrazidic 1637i vCO amidic, 1595i δ NH hidrazidic, 1541i v C-N hidrazidic, 1235i v<sup>as</sup>COC eter arom, 1074i v<sup>as</sup>COC eter alif, 755i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit, 690i Sk nucleu arom monosubstituit</p> <p><sup>1</sup>H-NMR [δ(ppm)]: 1,62 (d, 3H, -CH-CH<sub>3</sub>); 5,43 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 7,09 (t, 1H, J(4,3)=7,40, H<sub>4</sub>); 7,15 (t, 1H, H<sub>6</sub>); 7,35 (m, 2H, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>); 7,48 (m, 2H, H<sub>10</sub>, H<sub>16</sub>); 7,55 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7,70 (m, 2H, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>); 7,75 (m, 2H, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,81 (d, 1H, H<sub>3</sub>); 7,97 (d, 2H, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,04 (s, 1H, N=CH); 8,95 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 11,83 (s, 1H, -NH-N=)</p> <p><sup>13</sup>C-NMR [δ(ppm)]: 16,511 (-CH-CH<sub>3</sub>); 83,222 (-OCH<sub>2</sub>-); 114,515(C<sub>6</sub>); 119,223 (C<sub>2</sub>); 120,925 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 124,247 (C<sub>10</sub>); 128,350 (C<sub>3</sub>); 128,787 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>); 129,257 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>); 131,021 (C<sub>13</sub>, C<sub>16</sub>); 133,094 (C<sub>5</sub>); 138,208 (C<sub>7</sub>); 154,699 (-N=CH); 158,026 (C<sub>1</sub>); 165,333 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 173,443 (-CO-NH-N=)</p> <p><b>MS (m/e, (abundență relativă, %)):</b> 387,16(M<sup>+</sup>, 32,5); 121(PB, 100)</p>
31	<p><b>IR</b> v(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3363i, 3318i vNH, 3191i vOH asoc, 2975i v<sup>as</sup>CH<sub>3</sub>, 1680 vC=N, 1660i vCO hidrazidic 1640i vCO amidic, 1608i δ NH hidrazidic, 1551i v C-N hidrazidic, 1452m δ<sup>as</sup> CH<sub>3</sub>, 1228i v<sup>as</sup>COC eter arom, 1097i v<sup>as</sup>COC eter alif, 835i Sk nucleu arom 1,4 disubstituit, 753i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit</p> <p><sup>1</sup>H-NMR [δ(ppm)]: 1,62 (d, 3H, -CH-CH<sub>3</sub>); 5,38 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 6,80 (m, 2H, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>); 7,10 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,30 (m, 2H, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>); 7,53 (t, 1H, J(5,6)=7,40, H<sub>5</sub>); 7,59 (d, 1H, J=8,30, H<sub>10</sub>); 7,80 (d, 2H, J=7,70, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,89 (d, 1H, J(3,4)=8,00, H<sub>3</sub>); 7,96 (d, 2H, J(8,9)=8,00, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,05 (s, 1H, -N=CH-); 8,42 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10,38 (s, 1H, -NH-N=); 10,6 (s, 1H, -OH)</p>

	<p><math>^{13}\text{C-NMR}</math> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 16,511 (-CH-CH<sub>3</sub>); 77,9 (-OCH<sub>2</sub>-); 114,515 (C<sub>6</sub>); 115,942 (C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>); 119,273 (C<sub>2</sub>); 120,425 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 123,813 (C<sub>13</sub>); 124,117 (C<sub>10</sub>); 128,550 (C<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 130,412 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>); 133,024 (C<sub>5</sub>); 138,208 (C<sub>7</sub>); 155,119 (-N=CH); 160,826 (C<sub>1</sub>, C<sub>16</sub>); 165,213 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 173,243 (-CO-NH-N=)</p> <p><b>MS</b> (<i>m/e</i>, (<i>abundență relativă</i>, %)): 403,15(M<sup>+</sup>, 40,5); 121(PB, 100)</p>
32	<p><b>IR</b>(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3298i, 3155i vNH, 1710i vC=N, 1700i vC=O hidr, 1640i vC=O amidic, 1602i <math>\delta</math>NHhidraz, 1536i vC-Nhidr, 1237i v<sup>as</sup>COC arom, 1096i v<sup>as</sup> COC alif, 835i vSk 1,4 disubstit, 746 vSk 1,2 disubstit</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> <math>\delta(\text{ppm})</math>: 5,43 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 7,09 (t, 1H, J(4,3)=7,40, H<sub>4</sub>); 7,15 (t, 1H, H<sub>6</sub>); 7,35 (m, 2H, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>); 7,48 (m, 1H, H<sub>16</sub>); 7,55 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7,70 (m, 2H, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>); 7,75 (m, 2H, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,81 (d, 1H, H<sub>3</sub>); 7,97 (d, 2H, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,04 (s, 1H, N=CH); 8,95 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 11,83 (s, 1H, -NH-N=)</p> <p><math>^{13}\text{C NMR}</math> <math>\delta(\text{ppm})</math>: 80,9 (-OCH<sub>2</sub>-); 114,515 (C<sub>6</sub>); 119,223 (C<sub>2</sub>); 120,925 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 124,857 (C<sub>10</sub>); 128,350 (C<sub>3</sub>); 128,787 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>); 129,257 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>); 131,021 (C<sub>13</sub>, C<sub>16</sub>); 133,094 (C<sub>5</sub>); 138,208 (C<sub>7</sub>); 154,699 (-N=CH); 158,026 (C<sub>1</sub>); 165,333 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 173,443 (-CO-NH-N=)</p> <p><b>MS</b> (<i>abundență relativă</i>, %): M<sup>+</sup> 407,10(33), 409(11); 121(PB,100)</p>
33	<p><b>IR</b> v(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3381i, 3316i vNH, 1729i,1 vC=N, vC=O hidr (se suprapun), 1654i vC=O amidic, 1597i <math>\delta</math>NH hidraz, 1539i vC-N hidrazidic, 1287i v<sup>as</sup>COCarom, 1074i v<sup>as</sup> COCalif, 834i vSk 1,4 disubstit, 746i vSk 1,2 disubstit</p> <p><math>^1\text{H NMR}</math> <math>\delta(\text{ppm})</math>: 1,63 (d, 3H, -CH-CH<sub>3</sub>); 5,49 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 7,19 (t, 1H, J(4,3)=7,40, H<sub>4</sub>); 7,18 (t, 1H, H<sub>6</sub>); 7,29 (m, 2H, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>); 7,51 (m, 1H, H<sub>16</sub>); 7,58 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7,72 (m, 2H, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>); 7,79 (m, 2H, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,87 (d, 1H, H<sub>3</sub>); 7,95 (d, 2H, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,14 (s, 1H, N=CH); 8,97 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 11,85 (s, 1H, -NH-N=)</p> <p><math>^{13}\text{C NMR}</math> <math>\delta(\text{ppm})</math>: 16,523(-CH-CH<sub>3</sub>); 83,237 (-OCH<sub>2</sub>-); 114,495 (C<sub>6</sub>); 119,324 (C<sub>2</sub>); 120,879 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 124,918(C<sub>10</sub>); 128,401 (C<sub>3</sub>); 129,087 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>); 129,338 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>); 129,991 (C<sub>13</sub>, C<sub>16</sub>); 133,094 (C<sub>5</sub>); 138,208 (C<sub>7</sub>); 154,699 (-N=CH); 158,026 (C<sub>1</sub>); 165,832 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 175,113 (-CO-NH-N=)</p> <p><b>MS</b> (<i>abundență relativă</i>, %): M<sup>+</sup> 421,12(33), 423(11); 121(PB,100)</p>
34	<p><b>IR</b> v(cm<sup>-1</sup>) pastilă KBr: 3450i , 3327i, 3208i vNH,NH<sub>2</sub>, 1740i vC=O imida ciclic, 1647i vCO hidrazidic, 1640i vCO amidic, 1598i C=C, 1542i vC-N hidrazidic, 1490i Sk pirol, 1237i v<sup>as</sup>COC eter arom, 1103i v<sup>as</sup> COC eter alif, 755i Sk nucleu arom 1,2 disubstituit</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 4,98 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 6,97 (m, 2H, CH=CH<sub>anhidrid</sub>); 7,06 (m, 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>10</sub>); 7,24 (m, 2H, J=7,70, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,40 (t, 1H, J(5,6)=7,70, H<sub>5</sub>); 7,70 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,94 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10,70 (s, 1H, -NH-N-);</p> <p><math>^{13}\text{C-NMR}</math> [<math>\delta(\text{ppm})</math>]: 77,412 (OCH<sub>2</sub>); 115,249 (C<sub>6</sub>); 119,671 (C<sub>2</sub>); 120,521 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 125,213 (C<sub>10</sub>); 129,250 (C<sub>3</sub>); 129,771 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 133,593 (C<sub>5</sub>); 138,294 (C<sub>7</sub>); 160,826 (C<sub>1</sub>); 165,292 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 170,396 (CO-NH-NH<sub>2</sub>)</p> <p><b>MS</b> (<i>m/e</i>, (<i>abundență relativă</i>, %)): 365,10(M<sup>+</sup>, 32,5); 121(PB, 100)</p>

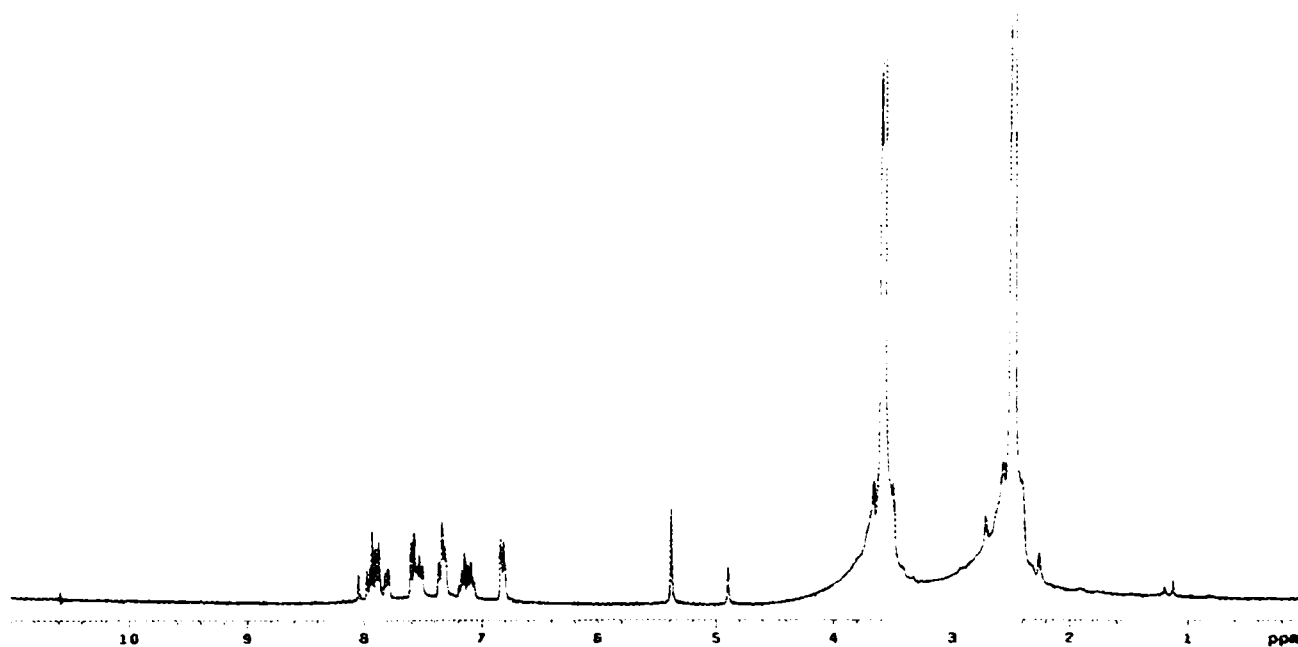
Benzile identificate în spectrul IR sunt următoarele:  $\nu_{\text{NH}}=3298 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{NH}}=3155 \text{ cm}^{-1}$ , două benzi intense, corespunzătoare vibrațiilor de valență pentru grupările funcționale NH,  $\nu_{\text{C=N}}=1710 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru legătura iminică C=N,  $\nu_{\text{C=O}}=1700 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională C=O din hidrazidă,  $\nu_{\text{C=O}}=1640 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională C=O din amidă,  $\delta_{\text{NH}}=1602 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de deformare pentru gruparea funcțională NH din hidrazidă,  $\nu_{\text{CN}}=1536 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională C-N din hidrazidă,  $\nu^{\text{as}}_{\text{COC}}=1237 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională COC din eterul aromatic,  $\nu^{\text{as}}_{\text{COC}}=1096 \text{ cm}^{-1}$ , bandă intensă, corespunzătoare vibrației de valență pentru gruparea funcțională COC din eterul alifatic,  $\nu_{\text{sk}}=835 \text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare vibrației de valență a nucleului aromatic 1,4 disubstituit și  $\nu_{\text{sk}}=746 \text{ cm}^{-1}$  corespunzătoare vibrației de valență a nucleului aromatic 1,2 disubstituit.

Din  $^1\text{H-RMN}$  se constată prezența semnalului caracteristic hidrogenului grupării iminice între 7,5-8,5 ppm și prezența semnalelor caracteristice nucleului aromatic provenit de la aldehide.

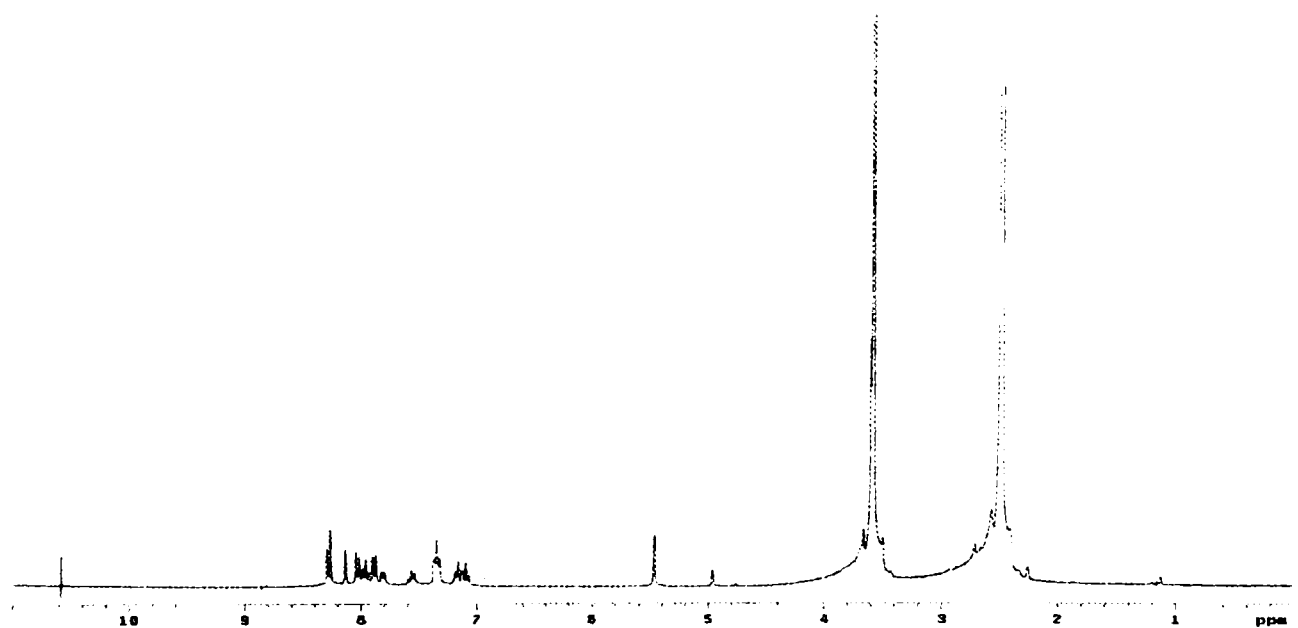
**Fig.II.25.1** Spectrul  $^1\text{H-RMN}$  al 2-(benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (25)



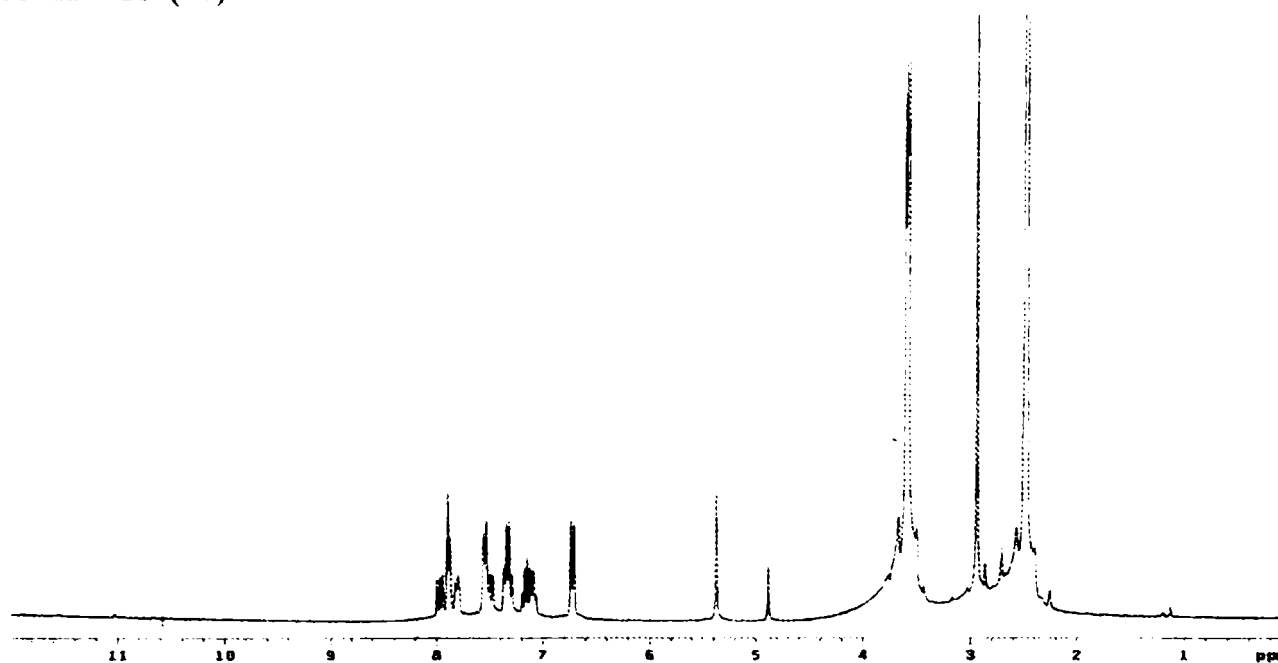
**Fig.II.26.1** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-(4-hidroxi-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (26)



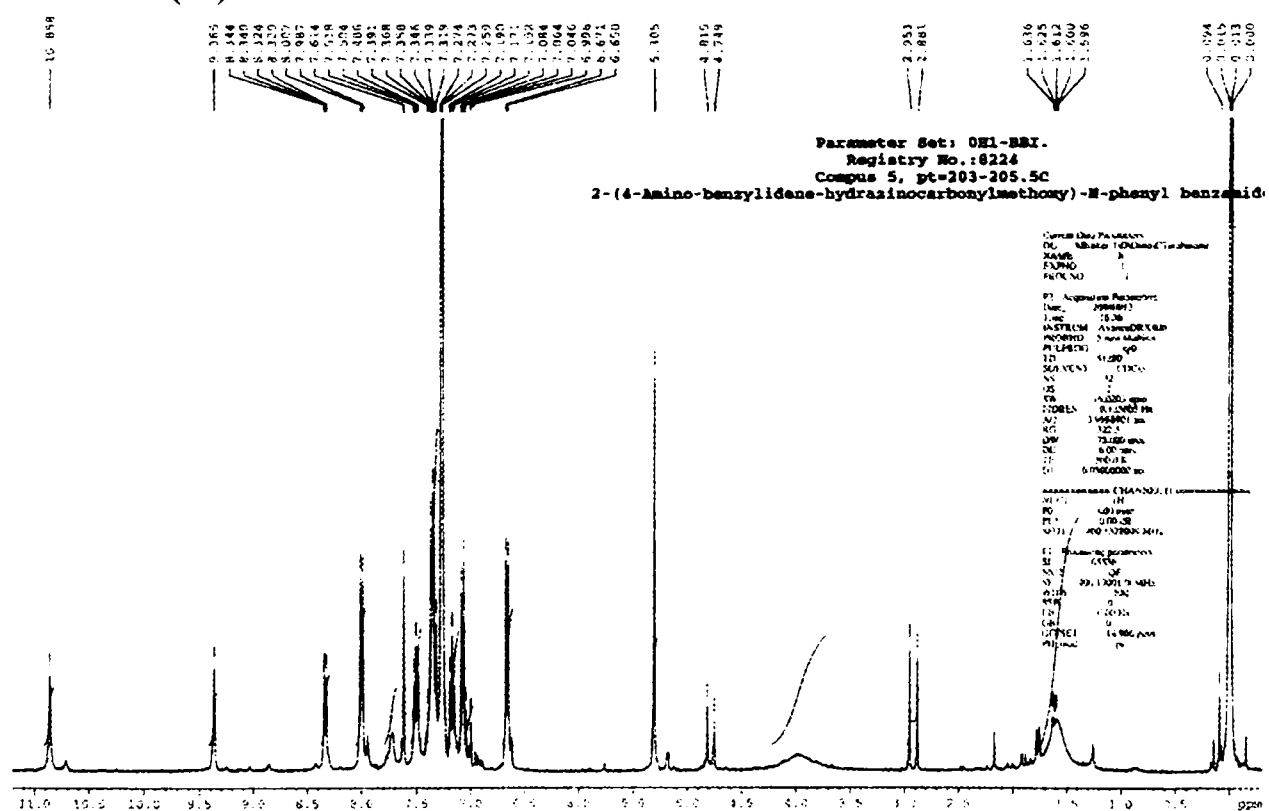
**Fig.II.27.1** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-(4-nitro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (27)



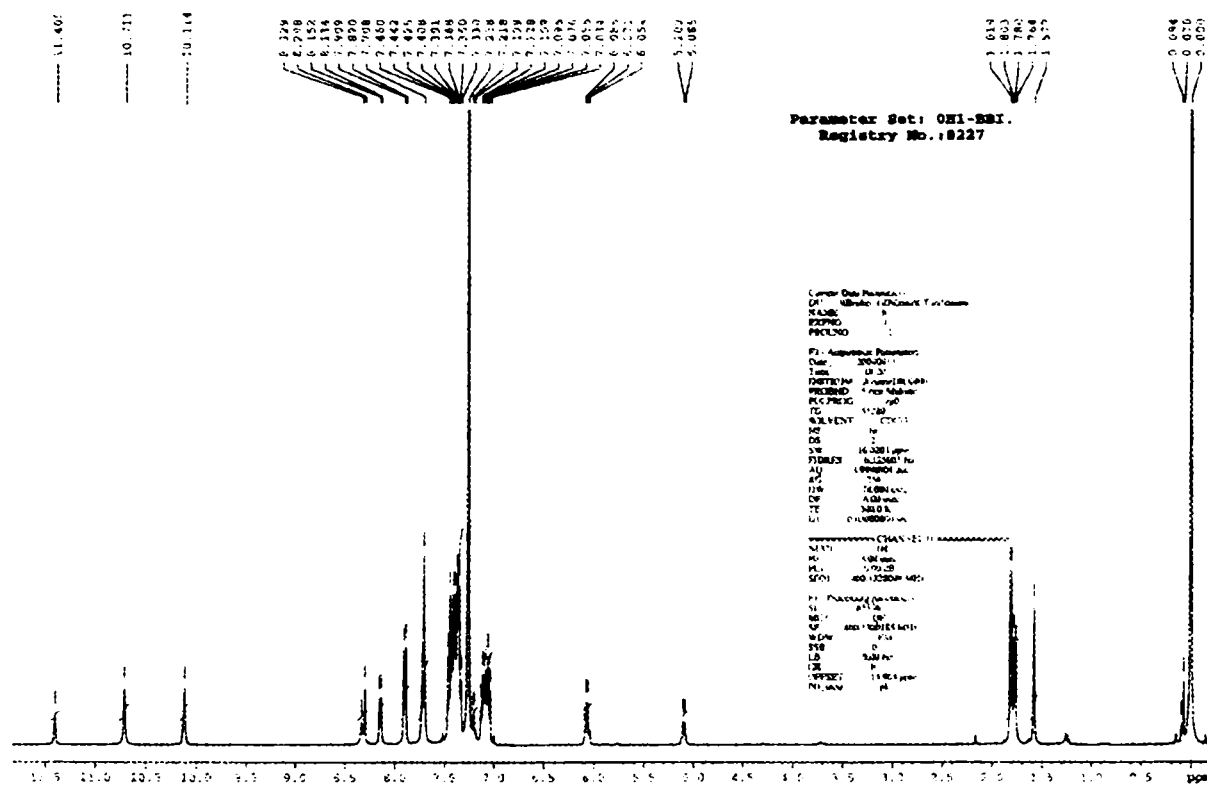
**Fig.II.28.1** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-(4-dimetilamino-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (28)



**Fig.II.29.1** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-(4-amino-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (29)

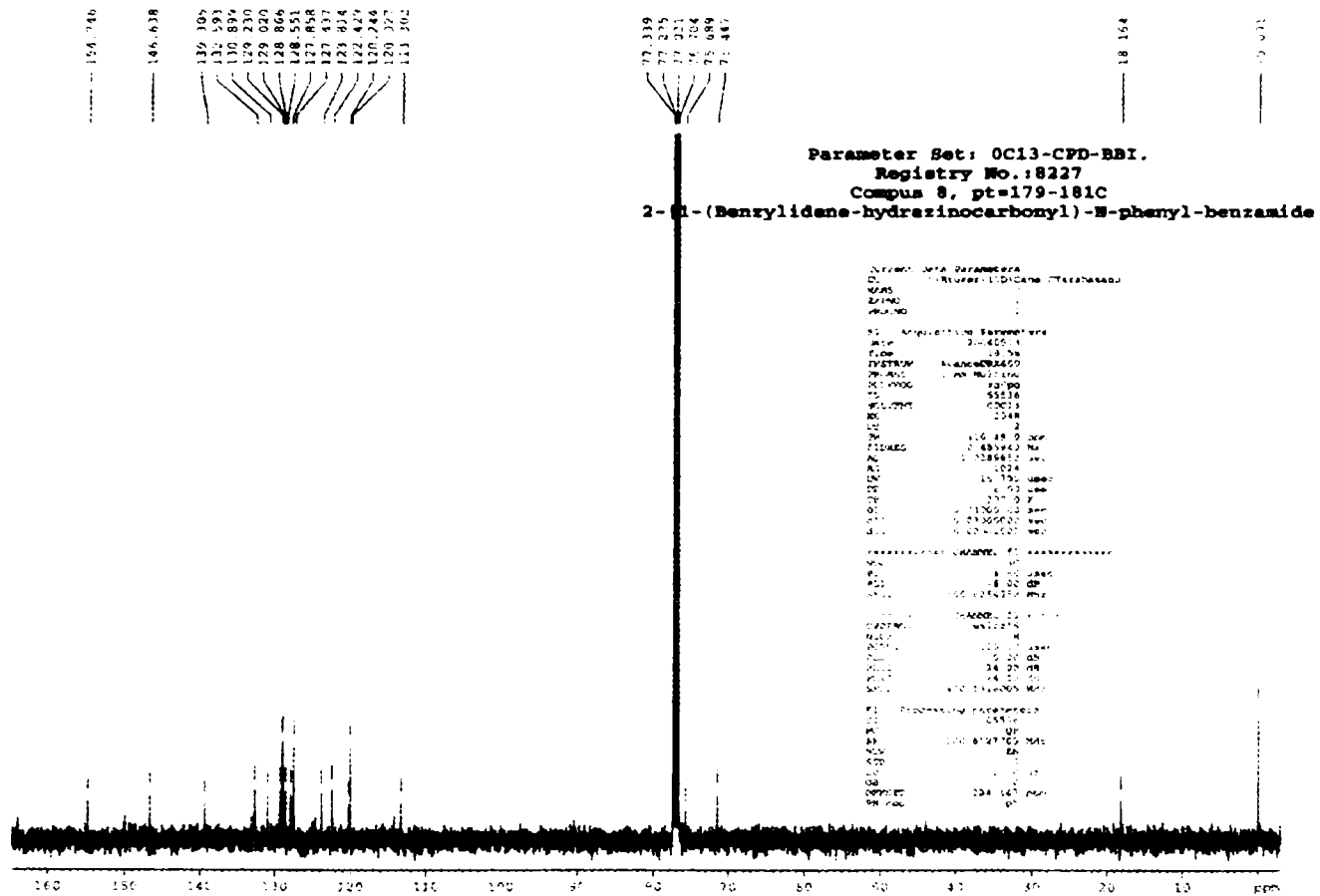


**Fig.II.30.1** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 2-[1-(benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-N-fenilbenzamidei (30)

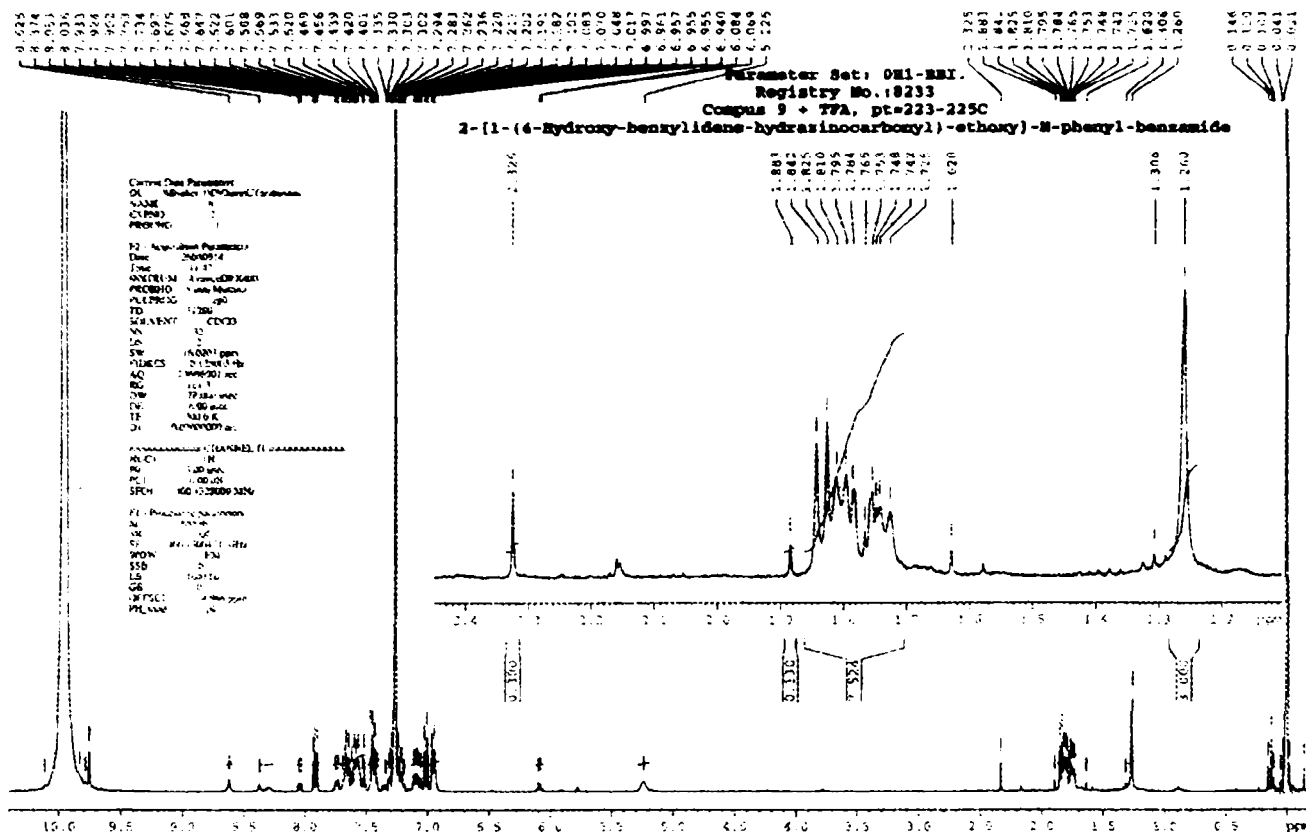




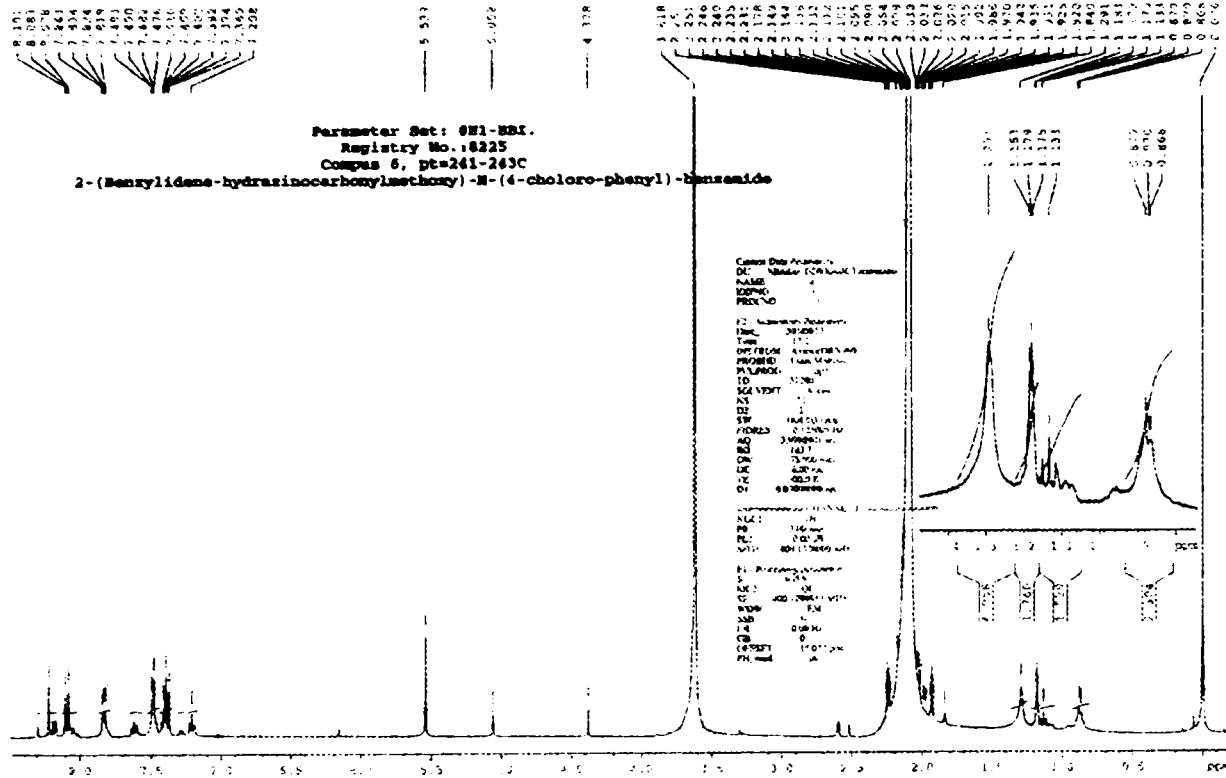
**Fig.II.30.2** Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al 2-[1-(benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-N-fenil-benzamidei (**30**)



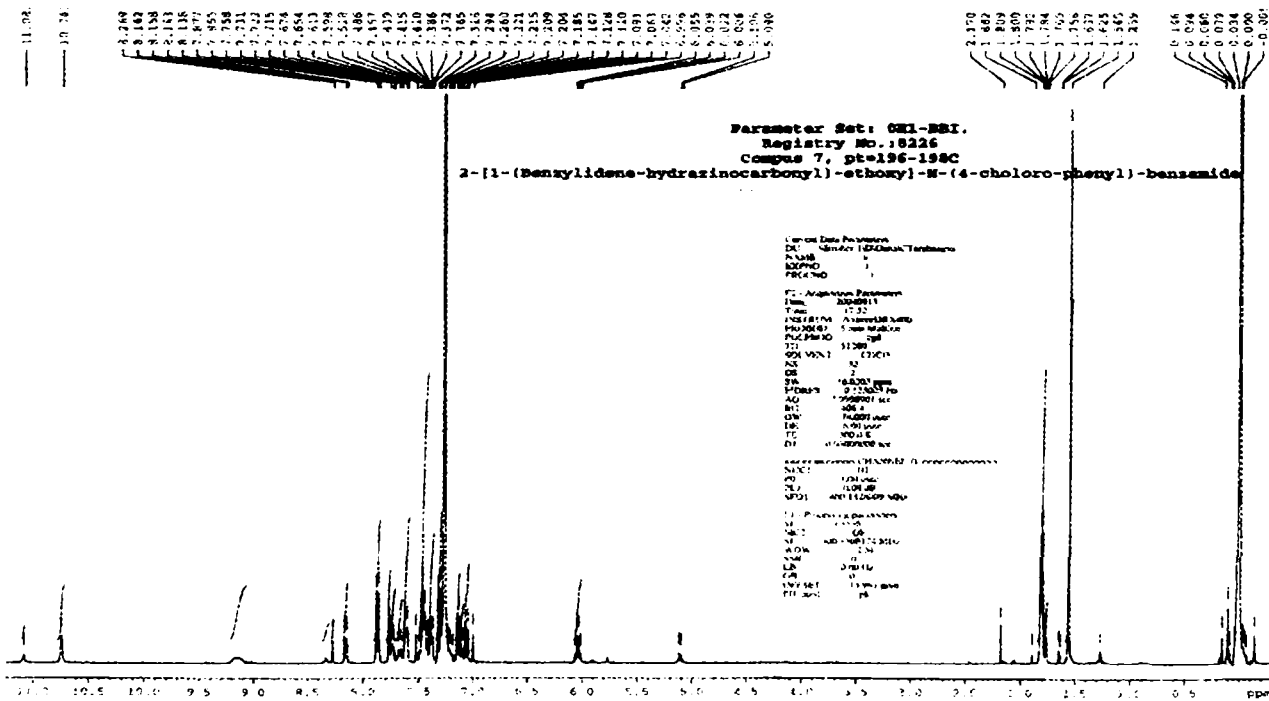
**Fig.II.31.1** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al 2-[1-(4-hidroxi-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-N-fenil-benzamidei (31)



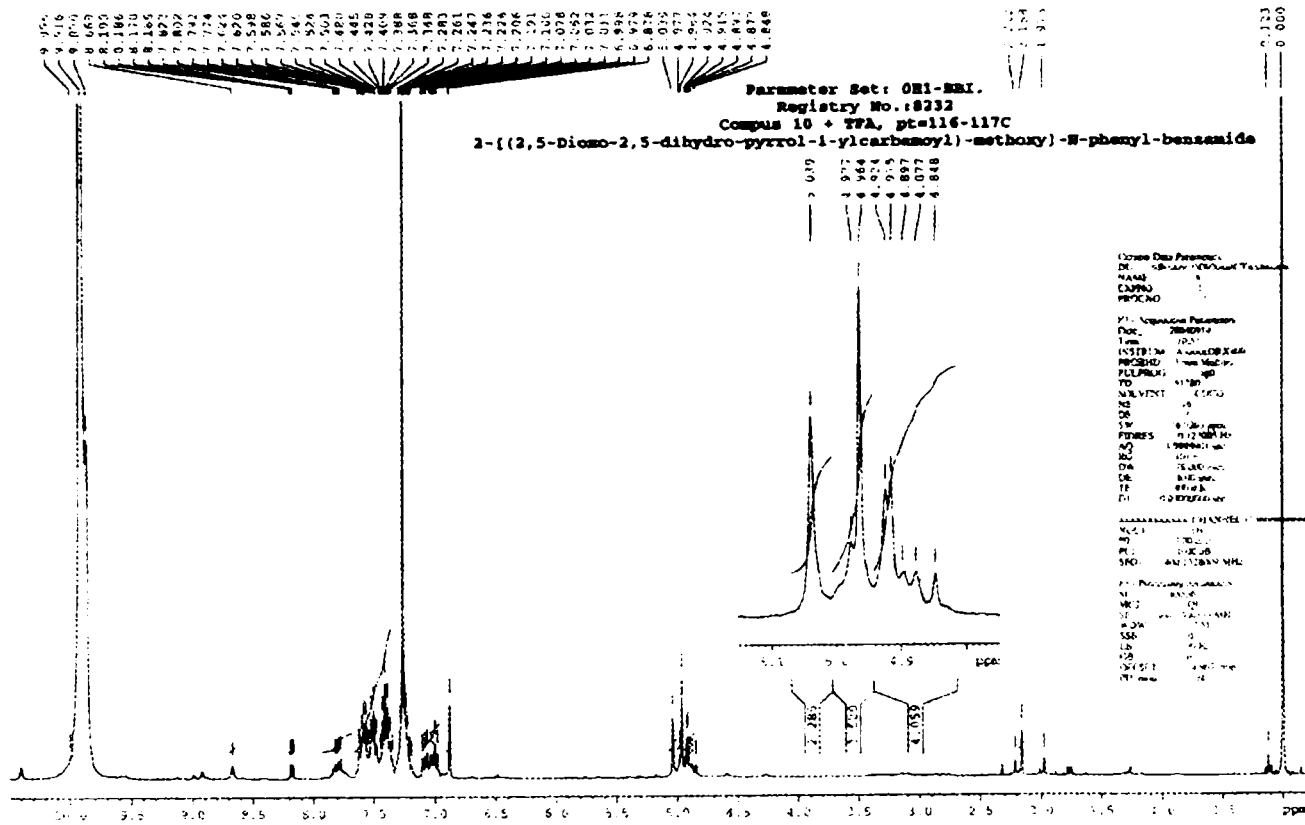
**Fig.II.32.1** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al 2-[1-(benziliden-hidrazinocarbonil)-metoxi-N-(4-cloro-fenil)-benzamidei (32)



**Fig.II.33.1** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al 2-[1-(benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi-N-(4-cloro-fenil)-benzamidei (33)



**Fig.II.34.1** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al 2-[(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirol-1-ilcarbamoi)-metoxi]-N-fenil-benzamidei (34)



Datele spectrale cât și analiza elementală confirmă structura compușilor obținuți.

## II.5. DETERMINAREA PROPRIETĂȚILOR ANTIMICROBIENE ALE ACIZILOR (2-CARBAMOIL-FENOXI)ALCANOICI SINTETIZAȚI

### II.5.1. TESTAREA MICROBIOLOGICĂ A ACIZILOR (2-CARBAMOIL-FENOXI)ALCANOICI SINTETIZAȚI

#### A. Culturile microbiene și mediile de cultură utilizate

S-a determinat concentrația minimă inhibitoare față de bacterii gram pozitive, gram negative și fungi: *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, , *Saccharomyces cerevisiae*, a derivaților salicilamidelor, substanțe cu potențial antimicrobian.

Mediile nutritive folosite au fost:

- **Sabouraud** pentru speciile: *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*;

Compoziția chimică a mediului Sabouraud [18]:

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

pH = 7,4

- **Geloză simplă** pentru speciile: *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*.

Compoziția chimică a gelozei simple [18]:

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

pH = 7,2

Ajustarea pH-ului la valoarea corespunzătoare s-a realizat prin adăugarea 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 cu cele 7 culturi microbiene.

#### B. 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" [18].

Etapele de lucru ale acestei tehnici:

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

### C. Obținerea diluțiilor din substanțele testate

S-a aplicat **metoda diluțiilor succesive** pentru obținerea suspensiilor din cele zece substanțe: salicilamida (martor M<sub>1</sub>) și salicilanilida (martor M<sub>2</sub>), acid (2-carbamoil-fenoxi)acetic (1), acid 2-(2-carbamoil-fenoxi)propionic (2), acid 2-(2-carbamoil-fenoxi)butiric (3), acid (2-carbamoil-fenoxi)izobutiric (4), acid (2-fenilcarbamoil-fenoxi)acetic (5), acid 2-(2-fenilcarbamoil-fenoxi)propionic (6), acid 2-(2-fenilcarbamoil-fenoxi)butiric (7), acid (2-fenilcarbamoil-fenoxi)izobutiric (8).

S-au utilizat 8 flacoane sterile pentru fiecare substanță în parte (adică cele 8 concentrații testate pentru fiecare substanță).

- În primul flacon s-au introdus 0,04 g pentru fiecare substanță care s-au dizolvat în 10 ml alcool etilic 96%, iar în următoarele 7 flacoane s-au introdus 5 ml de alcool etilic;
- Din primul flacon s-au măsurat 5 ml soluție și s-au introdus în flaconul numărul 2 și s-a omogenizat;
- Din cei 10 ml de soluție obținuți s-au preluat 5 ml și s-au introdus în flaconul numărul 3;

Operațiile s-au repetat până la flaconul numărul 8, din care s-au îndepărtat 5 ml.

Concentrațiile soluțiilor substanțelor testate sunt prezentate în tabelul II.5.1.1.

**Tabelul II.5.1.1.** Concentrațiile soluțiilor folosite pentru obținerea „microcomprimatelor”

Nr. flacon	1	2	3	4	5	6	7	8
Concentrația (g/l)	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,0625	0,03125

### D. Obținerea „microcomprimatelor”

„Microcomprimatele” s-au preparat utilizând rondele din hârtie de filtru ( $\phi = 4$  mm). Aceste rondele după sterilizare în etuvă la 40°C, timp de 20 minute au fost îmbibate în soluțiile cu concentrațiile care sunt prezentate în tabelul II.5.1.1.

„Microcomprimatele” îmbibate cu substanțe au fost uscate în etuvă timp de 15 minute la temperatura de 40°C.

### E. Stabilirea concentrației minime inhibante prin metoda difuzimetrică

Metoda difuzimetrică este o metodă rapidă și eficientă de stabilire a rezistenței simple sau multiple a unui microorganism la acțiunea unei substanțe. Avantajul acestei metode constă în faptul că se poate stabili gradul de sensibilitate sau rezistența la un set larg de substanțe.

Pe suprafața mediului inoculat din plăcile Petrii s-au depus cu ajutorul unei pense sterile pentru fiecare substanță câte opt „microcomprimate”, (un „microcomprimat” pentru fiecare concentrație). În momentul depunerii rondelilor pe suprafața mediului însămânțat s-a menținut distanța de 1 cm față de marginile plăcii, aceeași distanță fiind păstrată și între „microcomprimate”.

Plăcile Petrii au fost incubate în termostat, timp de 48 ore, la temperaturi diferite, în funcție de cerințele culturilor microbiene și anume: *Escherichia coli*, *Streptococcus* și *Staphylococcus aureus* la temperatura de 37°C, iar *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Bacillus subtilis* la temperatura de 27°C.

S-a urmărit dezvoltarea microorganismelor în prezența acestor substanțe, după o perioadă de incubare de 24 ore, 48 ore, 72ore și 120 ore.

**Tabelul II.5.1.2. Concentrațiile minime inhibitoare ale substanțelor testate**

Comp. nr.	Concentrația minimă inhibitoare CMI(g/l)						
	24h/48h						
	E. coli	B.subtilis	Staph.	Streptoc.	Candida	As. niger	S.c.
<b>M<sub>1</sub></b>	2	4	2	0,5	0,031	4	0,5
<b>M<sub>2</sub></b>	0,031	4	0,5	4	0,25	4	0,0625
<b>1</b>	2/4	>4	0,0312	0,125	1/1	>4	0,25/0,25
<b>2</b>	0,5/1	>4	>4	1/2	0,0625	>4	0,125
<b>3</b>	1/1	>4	0,0625	0,5/0,5	0,5/0,5	>4	0,0625
<b>4</b>	0,0625/ 0,125	>4	>4	0,5/0,5	0,031/ 0,031	>4	0,0625
<b>5</b>	0,25/0,25	>4	0,125/ 0,25	>4	0,5/0,5	>4	1 /2
<b>6</b>	0,5/1	>4	0,5/1	1/1	0,25/0,25	>4	2/2
<b>7</b>	0,5/1	>4	0,5	1/1	0,0625/ 0,125	>4	0,25/0,5
<b>8</b>	0,25/0,5	>4	1/1	0,5/0,5	0,25/0,25	>4	1/1

Acizii 2-(2-carbamoil-fenoxi)alcanoici (1-4) au prezentat activitate antibacteriană superioară salicilamidei (martor M<sub>1</sub>), în cazul bacteriei *Escherichia coli*, în această serie remarcându-se acidul 2-(2-carbamoil-fenoxi)izobutiric (4) al cărui efect a fost 16 ori mai mare. Același efect s-a observat și în cazul drojdiei *Saccharomyces cerevisiae*, unde inhibarea dezvoltării s-a observat la concentrații de 2, 4, 8 ori mai mici față de martor.

Derivații salicilanilidei (5-8) au fost mai activi în cazul speciei *Streptococcus*, excepție făcând acidul (2-fenilcarbamoil-fenoxi)acetic (5), al cărui efect a fost mai slab decât al martorului. În cazul speciei *Candida* deosebit de activ a fost acidul 2-(2-fenilcarbamoil-fenoxi)butiric (7), care a manifestat efect inhibant la o concentrație de 2 ori mai mică față de martor [190, 191].

## II.5.2. STUDIUL RELAȚIILOR STRUCTURĂ-ACTIVITATE MICROBIOLOGICĂ ÎN SERIA ACIZILOR 2-CARBAMOIL-FENOXIALCANOICI SINTETIZAȚI [194, 195]

*Modelarea moleculară* pentru derivații studiați s-a realizat cu ajutorul pachetului de programe HyperChem 7.01 (programul MM+), folosindu-se un gradient RMS de 0,01 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 7.01. 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+;
- algoritmul de optimizare: Polak-Ribiere;
- gradient RMS de optimizare: 0,01 kcal/mol;
- număr maxim de iterații: 200;
- număr maxim de optimizări: 200;
- număr de conformații maxim reținut: 20.

Rezultatele testării microbiologice sunt prezentate în tabelul II.5.2.1.

**Tabel II.5.2.1.** Structura derivaților studiați utilizați pentru analiza QSAR și activitățile corespunzătoare.

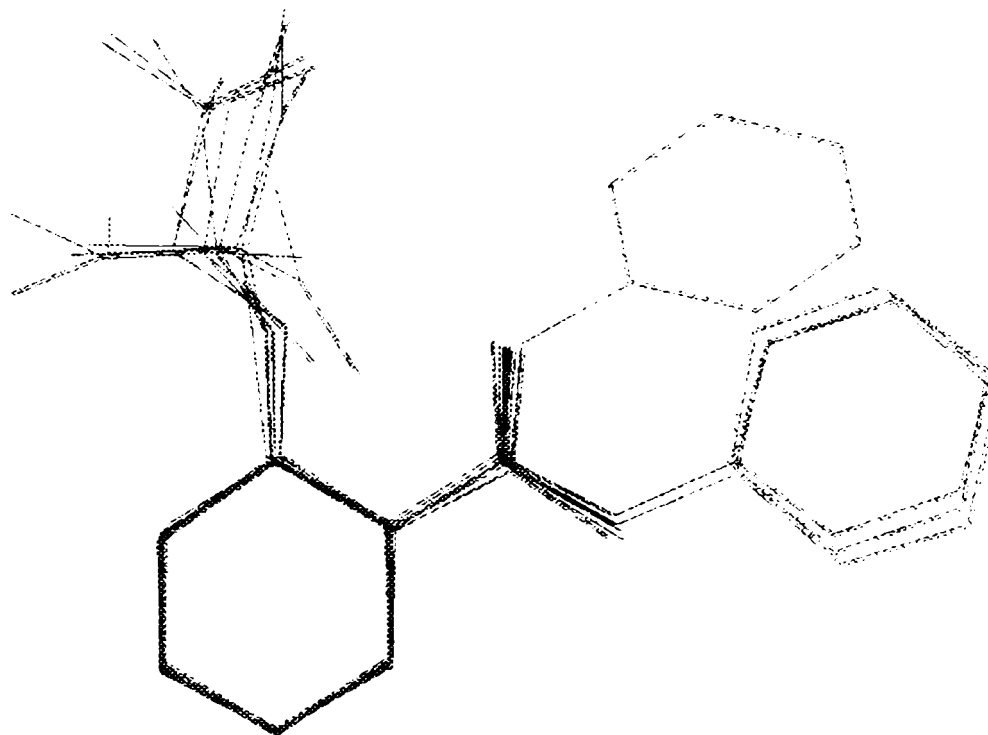
Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A(Staph) <sup>a</sup>	A(Str) <sup>a</sup>	A(Eco) <sup>a</sup>	A(Cand) <sup>a</sup>	A(Sc) <sup>a</sup>
1	H	H	0,0146	0,0036	0,0146	0,0002	0,0036
2	Ph	H	0,0023	0,0188	0,0001	0,0012	0,0003
3	H	-CH <sub>2</sub> COOH	0,0003	0,0006	0,0410	0,0051	0,0013
4	H	-CH(Me)COOH	0,0191	0,0096	0,0024	0,0003	0,0006
5	H	-CH(Et)COOH	0,0006	0,0045	0,0045	0,0011	0,0003
6	H	-C(Me <sub>2</sub> )COOH	0,0179	0,0011	0,0006	0,0003	0,0003
7	Ph	-CH <sub>2</sub> COOH	0,0009	0,0295	0,0002	0,0018	0,0037
8	Ph	-CH(Me)COOH	0,0018	0,0018	0,0035	0,0009	0,0035
9	Ph	-CH(Et)COOH	0,0017	0,0033	0,0008	0,0001	0,0017
10	Ph	-C(Me <sub>2</sub> )COOH	0,0033	0,0004	0,0017	0,0008	0,0033

<sup>a</sup> A reprezintă activitatea biologică exprimată în mmoli/l (mM)

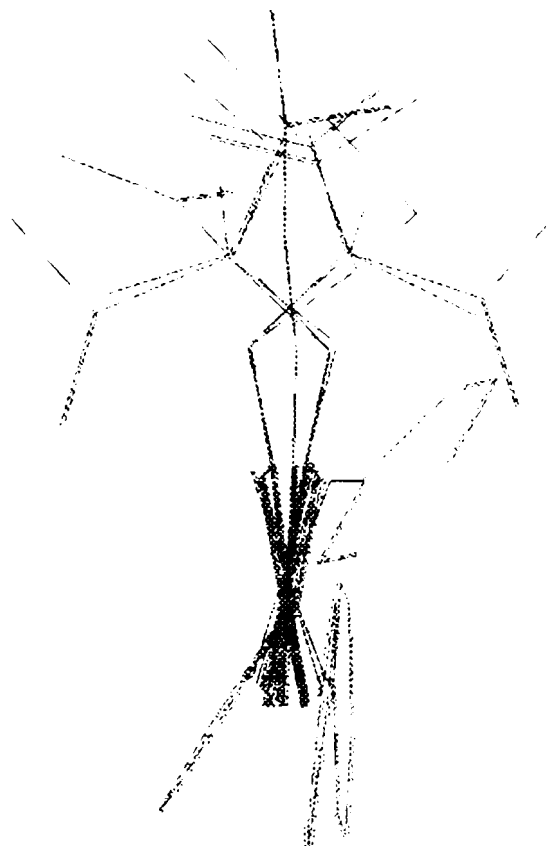
Pentru cele 10 molecule s-au identificat, în urma analizei conformaționale, conformațiile cele mai stabile (cu energia cea mai mică), care s-au utilizat mai departe pentru obținerea hiper-moleculii (ca rezultat al suprapunerii tuturor conformațiilor de minimă energie) care să sugereze calculul diferiților parametri structurali, electronici.



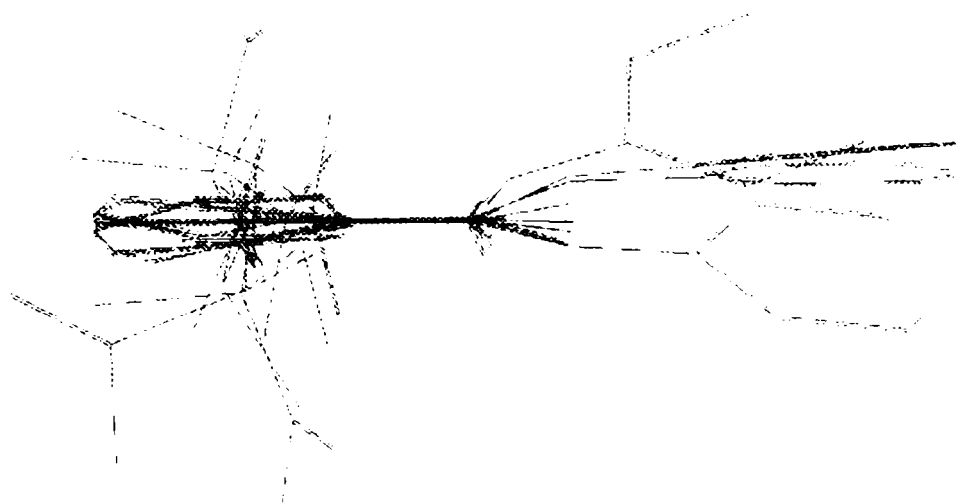
*Suprapunerea moleculelor.* Cele 10 de conformații de minimă energie, optimizate cu metoda MM+, au fost suprapuse peste structura de bază: salicilanilida, cu o structură relativ rigidă. Suprapunerea s-a realizat în HyperChem 7.01 astfel încât să se minimizeze suma pătratelor distanțelor dintre atomii echivalenți (figurile II.5.1-3).



**Figura II.5.1.** Suprapunerea conformațiilor de minimă energie pentru cele 10 molecule cu activitate antibacteriană (vedere după axa OZ; atomii de H au fost neglijați).



**Figura II.5.2.** Suprapunerea conformațiilor de minimă energie pentru cele 10 molecule cu activitate antibacteriană (vedere după axa OX; atomii de H au fost neglijați).



**Figura II.5.3.** Suprapunerea conformațiilor de minimă energie pentru cele 10 molecule cu activitate antibacteriană (vedere după axa OY; atomii de H au fost neglijați).

Dintre toți parametri calculați doar cei prezentați în tabelul II.5.2.2 au prezentat valabilitate statistică.

**Tabel II.5.2.2.** Descriptori structurali importanți pentru activitatea antibacteriană a derivaților de salicilamidă.

Cod	Descriere
X3A	Indicele de conectivitate mediu chi-3
PW3	Indicele de formă Randic cale/deplasare nr. 3
MATS7e	Indicele de autocorelare Moran 7 normat la electronegativitățile Sanderson
PJ3	Indicele de formă 3D Petjean
E1u	Prima componentă a indicelui WHIM direcțional, nenormată
E1v	Prima componentă a indicelui WHIM direcțional, normată la volumele atomice van der Waals
E1e	Prima componentă a indicelui WHIM direcțional, normată la electronegativitățile Sanderson
E1p	Prima componentă a indicelui WHIM direcțional, normată la polarizabilitățile atomice
R4u+	Autocorelarea maximă R de ordin 4, nenormată
R5u+	Autocorelarea maximă R de ordin 5, nenormată
nCs	Numărul total de C(sp <sup>3</sup> ) secundari
C-006	Numărul de atomi de C de tip CH <sub>2</sub> RX

Valorile activităților antibacteriene, exprimate ca logaritmul inversului concentrației minime inhibitorii (mM), precum și valorile parametrilor *HyperChem* ( $S$  și  $S_{approx}$  – suprafața moleculară și suprafața aproximativă, exprimate în Å<sup>2</sup>;  $V$ ,  $V_{N-rest}$  și  $V_{O-rest}$  – volumul molecular și volumele substituenților de la atomul de azot amidic, respectiv de la oxigenul fenolic, exprimate în Å<sup>3</sup>;  $logP$  – logaritmul coeficientului de partiție 1-octanol/apă) și ai celor *Dragon* semnificativi sunt prezentate în tabelul II.5.2.3.

**Tabel II.5.2.3.** Valorile activităților antibacteriene (logaritmul inversului concentrației minime inhibitorii, exprimată în mM) și valorile parametrilor structurali pentru seria de derivați de salicilamidă.

Nr	Cod	log(1/A (Staph))	log(1/A (Str))	log(1/A(Eco))	log(1/A(Cand))	log(1/A(Sc))
1	Salicilamida (SA)	1,836	2,438	1,836	3,642	2,438
2	Salicilanilida (SAN)	2,630	1,727	3,834	2,931	3,533
3	SAAc	3,495	3,194	1,387	2,290	2,892
4	SAPr	1,719	2,020	2,622	3,525	3,224
5	SABu	3,252	2,349	2,349	2,951	3,553
6	SAiBu	1,747	2,951	3,252	3,553	3,553
7	SANAc	3,036	1,530	3,638	2,734	2,433
8	SANPr	2,756	2,756	2,455	3,057	2,455
9	SANBu	2,777	2,476	3,078	3,981	2,777
10	SANiBu	2,476	3,379	2,777	3,078	2,476

**Tabel II.5.2.3.** (continuare)

Nr	$S$ (Å <sup>2</sup> )	$S_{approx}$ (Å <sup>2</sup> )	$V$ (Å <sup>3</sup> )	$V_{N-rest}$ (Å <sup>3</sup> )	$V_{O-rest}$ (Å <sup>3</sup> )	logP
1	147,5	143,6	120,4	20,1	14,2	0,6
2	226,5	223,3	195,1	95,1	14,2	2,52
3	199,8	200	162,7	20,1	57,4	0,17
4	219,1	220,6	179,7	20,1	74,5	0,71
5	238,8	241	196,7	20,1	91,4	1,18
6	235,2	242	196,1	20,1	91,4	0,91
7	277,6	278,2	237	95	57,4	2,1
8	296,9	301,2	254,4	95,1	74,5	2,64
9	317,9	321,8	271,8	95,3	91,5	3,1
10	314,4	320,2	271	95,1	91,3	2,84

Tabel II.5.2.3. (continuare)

Nr	X3A	PW3	MATS7e	PJI3	E1u	E1v
1	0,202	0,327	0,44	0,81	0,51	0,316
2	0,198	0,325	-0,129	0,896	0,591	0,499
3	0,197	0,296	0,429	0,754	0,492	0,332
4	0,202	0,324	0,201	0,743	0,498	0,365
5	0,196	0,331	0,235	0,743	0,632	0,469
6	0,199	0,336	0,082	0,794	0,618	0,451
7	0,195	0,304	0,207	0,888	0,504	0,437
8	0,198	0,323	0,106	0,827	0,533	0,458
9	0,195	0,329	0,139	0,831	0,516	0,45
10	0,197	0,332	0,034	0,822	0,496	0,427

Tabel II.5.2.3. (continuare)

Nr	E1e	E1p	R4u+	R5u+	nCs	C-006
1	0,489	0,338	0,177	0,191	0	0
2	0,557	0,527	0,113	0,138	0	0
3	0,497	0,347	0,195	0,247	1	1
4	0,501	0,38	0,188	0,162	0	0
5	0,606	0,499	0,187	0,178	1	0
6	0,572	0,491	0,285	0,305	0	0
7	0,458	0,468	0,142	0,175	1	1
8	0,503	0,482	0,175	0,187	0	0
9	0,509	0,461	0,138	0,159	1	0
10	0,469	0,45	0,258	0,241	0	0

Pentru analiza relațiilor QSAR în clasa derivaților de salicilamidă cu activitate antimicrobiană s-au utilizat valorile logaritmul inversului concentrațiilor de compuși care determină un anumit efect inhibitor. S-a evaluat un singur tip de relație QSAR, cel monoparametrial, datorită numărului relativ redus de compuși introduși în analiză:

$$\log(1/\hat{C}_i) = a_0 + b_i \cdot P_{i(Dragon)} \quad (1)$$

În cazul activității anti-*Staphylococcus* a derivaților de salicilamidă, cele mai bune modele, semnificative statistic, au fost cele care au utilizat drept parametri fie indicele de conectivitate mediu chi-3, care ține cont de aspectul steric (tridimensional), fie numărul total de atomi de carbon hibridizați sp<sup>3</sup>. Trebuie specificat însă că există o intercorelare între acești doi parametri de -0.74. Ecuația monoparametrială (2) în cazul primului descriptor molecular (X3A) este prezentată mai jos, împreună cu mărimile statistice principale, iar în tabelul II.5.2.4 sunt prezentate valorile calculate cu acest model QSAR pentru cazul activității anti-*Staphylococcus* a derivaților de salicilamidă.

$$\log(1/A(Staph))_i = 42.135(\pm 10.552) - 199.911(\pm 53.314) \cdot X3A, \quad (2)$$

$$n=10; r=0.798; s=0.402; F=14.06$$

În cazul celui de-al doilea parametru ( $nCs$ ), ecuația este prezentată mai jos, coeficientul de corelare având însă o valoare puțin mai scăzută.

$$\log(1/A(\text{Staph}))_i = 2.194(\pm 0.172) + 0.946(\pm 0.272) \cdot nCs_i \quad (3)$$

$$n=10; r=0.776; s=0.421; F=12.09$$

Este evident că cele mai mici valori pentru  $X3A$ , respectiv cele mai mari valori ale parametrului  $nCs$ , sunt pentru derivații substituiți la oxigen, activitățile maxime pentru aceștia fiind datorate în principal substituenților corespunzători neramificați.

În cazul activității față de bacteria *Streptococcus*, corelările semnificative au fost mult mai puține, doar pentru un singur parametru mai special de autocorelare (descriptor Getaway) obținut din matricea geometriei moleculare. Cea mai bună corelare s-a obținut în cazul parametrului  $R5u+$ , modelul QSAR prezentând un coeficient de corelare Pearson de 0.748 (4).

$$\log(1/A(\text{Str}))_i = 0.708(\pm 0.572) + 8.944(\pm 2.803) \cdot (R5u+)_i \quad (4)$$

$$n=10; r=0.748; s=0.427; F=10.19$$

Cele mai multe monocorelări semnificative s-au obținut în cazul activității anti-*Escherichia coli*, valori peste 0,7 ale coeficientului de corelare fiind obținute în cazul a nu mai puțin de 38 de descriptori structurali, majoritatea fiind indici topologici, iar mulți dintre aceștia au prezentat intercorelații semnificative.

Sunt de remarcat aici descriptorul Moran de autocorelare de ordin 7, normat la electronegativitățile atomice Sanderson, pentru care coeficientul de corelare a fost de 0.808, indicele de formă 3D Petjean, pentru care corelarea a fost de 0.716, respectiv prima componentă a indicelui WHIM direcțional, normat la volumele van der Waals atomice sau la electronegativitățile Sanderson atomice (coeficienți de 0.75, respectiv 0.76).

$$\log(1/A(\text{Eco}))_i = 3.349(\pm 0.221) - 3.591(\pm 0.925) \cdot (\text{MATS7e})_i \quad (5)$$

$$n=10; r=0.808; s=0.478; F=15.07$$

$$\log(1/A(\text{Eco}))_i = -5.430(\pm 2.818) + 10.055(\pm 3.468) \cdot (\text{PJI3})_i \quad (6)$$

$$n=10; r=0.716; s=0.567; F=8.41$$

$$\log(1/A(\text{Eco}))_i = -1.183(\pm 1.120) + 8.791(\pm 2.673) \cdot (\text{E1p})_i \quad (7)$$

$$n=10; r=0.758; s=0.529; F=10.81$$

În cazul activității față de *Candida albicans* a derivaților studiați s-au obținut doar două ecuații semnificative, însă cu coeficienți de corelare la limita semnificației statistice ( $r = 0.7-0.72$ ). Cea mai bună ecuația a fost cea care a utilizat indicele de formă Randic de ordin 3 ( $PW3$ ),

însă o ecuație interesantă, deși cu un coeficient de doar 0.7, este cea care utilizează parametrul ce contorizează numărul de atomi de carbon de tip  $\text{CH}_2\text{RX}$  (unde R este un radical alchil sau aril, iar X este o grupare electronegativă). Compușii care conțin astfel de grupări par să fie cei mai puțin activi (este vorba de compușii care conțin gruparea carboximetoxi). Intervine aici, pe lângă aspectul steric, și aspectul electronic.

$$\log(1/A(\text{Cand}))_i = -5.902(\pm 3.117) + 28.127(\pm 9.651) \cdot (\text{PW3})_i \quad (8)$$

$$n=10; r=0.718; s=0.369; F=8.49$$

$$\log(1/A(\text{Cand}))_i = 3.340(\pm 0.134) - 0.827(\pm 0.299) \cdot (\text{C} - 006)_i \quad (9)$$

$$n=10; r=0.700; s=0.379; F=7.63$$

Cele mai bune corelări s-au obținut în cazul activității față de *Saccharomyces cerevisiae*, la utilizarea primei componente a indicelui WHIM direcțional nenormat sau normat la electronegativitățile Sanderson atomice. Acești indici sunt descriptori moleculari obținuți din proiecția atomilor pe cele trei componente principale rezultate din matricea normată de covarianță a coordonatelor atomice. Apare deci importanța aspectului steric 3D în interacțiunea derivaților de salicilamidă cu receptorul corespunzător activității anti-*Saccharomyces cerevisiae*.

$$\log(1/A(\text{Sc}))_i = -1.774(\pm 0.919) + 9.120(\pm 1.775) \cdot (\text{Ele})_i \quad (10)$$

$$n=10; r=0.878; s=0.251; F=26.4$$

**Tabel II.5.2.4.** Valorile activităților calculate cu ajutorul ecuațiilor (2)-(10) pentru activitățile antibacteriene ale derivaților de salicilamidă.

Nr.	$\log(1/A_2)$	$\log(1/A_3)$	$\log(1/A_4)$	$\log(1/A_5)$	$\log(1/A_6)$	$\log(1/A_7)$	$\log(1/A_8)$	$\log(1/A_9)$	$\log(1/A_{10})$
1	1,753	2,194	2,416	1,769	2,715	1,788	3,296	3,340	2,686
2	2,553	2,194	1,942	3,812	3,579	3,450	3,239	3,340	3,306
3	2,753	3,140	2,917	1,808	2,151	1,867	2,424	2,513	2,759
4	1,753	2,194	2,157	2,627	2,041	2,158	3,211	3,340	2,795
5	2,952	3,140	2,300	2,505	2,041	3,204	3,408	3,340	3,753
6	2,353	2,194	3,436	3,055	2,554	3,133	3,549	3,340	3,443
7	3,152	3,140	2,273	2,606	3,499	2,931	2,649	2,513	2,403
8	2,553	2,194	2,381	2,968	2,885	3,054	3,183	3,340	2,813
9	3,152	3,140	2,130	2,850	2,926	2,870	3,352	3,340	2,868
10	2,753	2,194	2,864	3,227	2,835	2,773	3,436	3,340	2,503

Rezultatele evaluării microbiologice au fost satisfăcătoare și au furnizat informații pentru stabilirea relațiilor structură-activitate biologică, asigurate statistic.

## III. PARTEA EXPERIMENTALĂ

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

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

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

**Analizele elementale** au fost realizate pe un aparat Vario EL.

**Spectrele IR** au fost înregistrate prin tehnica în pastilă, folosind un spectrofotometru "Specord IR 75 Carl-Zeiss Jena" și un spectrofotometru "JascowFT/IR-430".

**Spectrele  $^1\text{H}$ -RMN și  $^{13}\text{C}$ -RMN** au fost înregistrate pe un aparat "Gemini-300" în dimetilsulfoxid deuterat, cloroform deuterat sau acetonă deuterată în funcție de solubilitatea compușilor.

**Spectrele de masă** au fost înregistrate pe un sistem GS/MS MAT 212 cu un spectrometru de masă "Varian Finnigan MAT 312".

**Testele de solubilitate** au fost efectuate conform procedurii standard [164].

*Solvenții utilizați:* 1 – cloroform; 2 – etanol; 3 – dimetilsulfoxid; 4 – toluen;

5 – dimetilformamidă; 6 – acetonă; 7 – etil metil cetonă.

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

### III.2. REACTIVII UTILIZAȚI

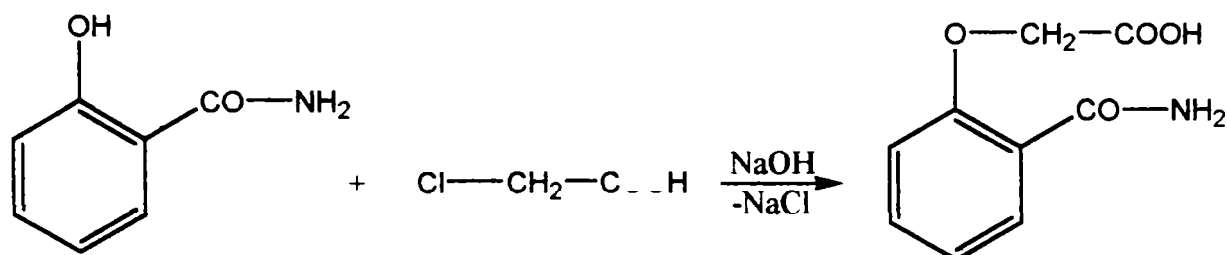
- dimetilformamidă, dimetilsulfoxid p.a. - Merck;
- toluen p.a., metanol p.a., cloroform p.a., etanol p.a., etanol absolut, acetonă p.a., etil metil cetonă p.a. - "Reactivul" București;
- dimetilformamida p.a. Loba Chemie Fischamend;
- Hidroxid de sodiu rotulis - Merck;
- Salicilamida, salicilanilida au fost reactivi de puritate farmaceutică;
- Acizii halogenați utilizați: acid cloracetic, acid bromacetic, acid 2-brom-propionic, acid 2-brom-butiric - Merck;
- Hidrazina produs - "Reactivul" București;
- Carbonat de potasiu anhidru, carbonat acid de sodiu, acid clorhidric 32% - "Reactivul" București;
- Benzaldehida, 4-amino-benzaldehida, 4-hidroxi-benzaldehida, 4-nitro-benzaldehida, 4-dimetilamino-benzaldehida - Merck.



### III.3. SINTEZE ALE ACIZILOR (2-CARBAMOIL-FENOXI) ALCANOICI

#### III.3.1. Sinteza acidului [2-(carbamoil)fenoxi]acetic (1)

Se bazează pe reacția dintre 2-hidroxi-benzamidă (salicilamida) și acidul monocloracetic în mediu bazic:



III.1

13,6 g (0,09 moli) salicilamidă s-au dizolvat în 162 ml soluție hidroxid de sodiu 10 % (16,2 g; 0,405 moli). În soluția încălzită la 50°C, s-au adăugat în porțiuni mici - sub agitare - în interval de o oră, 18,8 g (0,2 moli) acid monocloracetic. Amestecul de reacție s-a încălzit apoi la 90-95°C, unde s-a menținut sub agitare timp de 4 ore. S-a lucrat la un raport molar amidă: hidroxid de sodiu: acid monocloracetic = 1:4,5:2, în soluție apoasă.

Din soluția maro-roșcat obținută, acidul [2-(carbamoil)fenoxi]acetic a fost precipitat cu acid clorhidric soluție 15 %, adăugat în porțiuni, sub agitare, până la pH=2. Din precipitatul alb-roz obținut, salicilamida nereacționată s-a îndepărtat prin redizolvarea acestuia într-o soluție de bicarbonat de sodiu 10 % urmată de filtrare. Filtratul limpede roz-maroniu deschis s-a adus la pH=2 cu o soluție de acid clorhidric 15 %. S-a obținut un precipitat alb, ce a fost filtrat și spălat cu apă.

Produsul brut obținut a fost purificat prin recristalizare din etanol. S-au obținut 14,3 g produs, sub forma unor cristale albe, mătăsoase, cu p.t. = 222-223°C ( $\eta = 82\%$ )

Au fost efectuate 5 sinteze diferite numai pentru salicilamidă și acid monocloracetic, rezultatele obținute fiind trecute în tabelul III.1.

**Tabelul III.1.** Obținerea acidului [2-(carbamoil)fenoxi]acetic

Nr. crt.	Salicilamidă(g)	ClCH <sub>2</sub> COOH (g)	NaOH (g)	Temp. (°C)	$\eta$ (%)	p.t. prod. brut	p.t. prod. recrist.
1	6,8	9,4	9	90-92	82,5	215-218	222-223
2	6,8	9,4	9	91-93	83,1	214-218	221-222
3	13,6	18,8	18	91-93	81,5	213-216	222-223
4	13,6	18,8	18	90-93	81,4	215-217	221,5-223
5	13,6	18,8	18	90-93	81,2	214-217	223-224

**Date de solubilitate:** 1d; 2c; 3b; 4e; 5b; 6c; 7d

**Analiza elementală** - teoretic C 55,39%; H 4,65%; N 7,18%; O 32,79%  
 - experimental C 55,31%; H 4,70%; N 7,23%; O 32,76%

**IR** (KBr): 3392i, 3370i, 3212i, 1712i, 1652i, 1622i, 1484i, 1456i, 1414i, 1292m, 1284i, 1256fi, 1158i, 1116i, 1042m, 848m, 750i  $\text{cm}^{-1}$

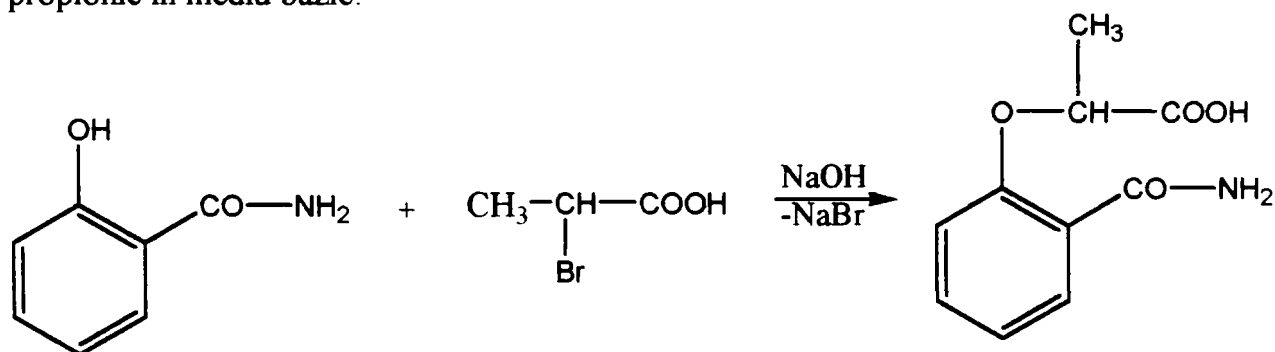
**$^1\text{H-NMR}$**  [ $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)]: 4,85 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2$ ); 7,02-7,12 (m, 2H,  $\text{H}_4, \text{H}_6$ ); 7,47 (t, 1H,  $J(5,4)=7,7$ ,  $J(5,3)=1,57$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,66(s, 1H,  $\text{CONH}_2$ ); 7,91 (d, 1H,  $J(3,4)=7,7$ ,  $J(3,5)=1,4$ ,  $\text{H}_3$ ); 8,11 (s, 1H,  $\text{CONH}_2$ );  $\text{COOH}$  nu a fost cuprins în scală.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  [ $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)]: 65,160 ( $\text{OCH}_2$ ); 113,259 ( $\text{C}_6$ ); 121,171 ( $\text{C}_2, \text{C}_4$ ); 131,250 ( $\text{C}_3$ ); 132,771 ( $\text{C}_5$ ); 155,826 ( $\text{C}_1$ ); 170,192 ( $\text{CONH}$ ); 172,295 ( $\text{COOH}$ )

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 195( $\text{M}^+$ , 3,5); 152(4); 151(36); 150(10); 149(2,8); 135(20); 134(95,5); 123(2); 122(16); 121(PB,100); 120(10); 106(20); 105(100); 104(10); 94(20); 93(30); 82(10); 78(30); 77(15); 66(4); 65(30); 64(17); 63(15); 53(5); 52(4); 51(15); 50(8); 44(11); 43(22); 38(15)

### III.3.2. Sinteza acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxil]propionic (2)

Se bazează pe reacția dintre 2-hidroxi-benzamidă (salicilamida) și acidul 2-brom-propionic în mediu bazic:



Într-un balon cu 3 gâturi, prevăzut cu agitator și refrigerent de reflux, s-au introdus 13,7 g salicilamidă (0,1 moli) care s-au dizolvat în 162 ml soluție apoasă de NaOH 10% (0,45 moli NaOH). Balonul s-a încălzit pe baia de apă la  $50^\circ\text{C}$ , adăugând în picături 18 ml (0,2 moli) acid 2-brom-propionic timp de o oră, după care s-a menținut pe baia de apă la fierbere, timp de 4 ore. Lichidul de culoare roșie obținut s-a adus până la  $\text{pH}=6$  cu soluție diluată de HCl, s-a filtrat pentru îndepărtarea salicilamidei nereacționate, iar filtratul a fost adus la  $\text{pH}=2$  cu soluție HCl. Precipitatul alb format s-a filtrat și spălat cu apă. Purificarea s-a realizat prin dizolvare în soluție de carbonat acid de sodiu 10%, filtrare și reprecipitare cu soluție de HCl urmată de recristalizare din etanol.

S-au obținut 15,11 g produs, sub formă de cristale alb-gălbui,  $\text{p.t.} = 189^\circ\text{C}$ ,  $\eta = 73\%$ .

**Date de solubilitate:** 1e; 2c; 3b; 4f; 5b; 6c; 7d

**Analiza elementală** - teoretic C 57,41%; H 5,30%; N 6,70%; O 30,59%  
 - experimental C 57,50%; H 5,30%; N 6,52%; O 30,78%

**IR** (KBr): 3392i, 3212i, 1694i, 1640i, 1604i, 1482i, 1452i, 1408i, 1296i, 1244f, 1156i, 1120i, 1434m, 852i, 748i  $\text{cm}^{-1}$

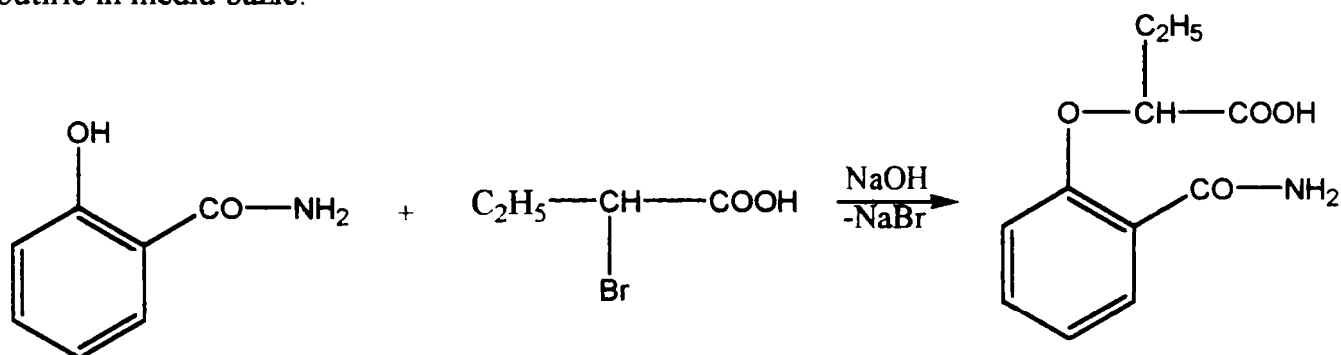
**$^1\text{H-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 1,55 (d, 3H,  $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 5,24 (q, 1H,  $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 7,01-7,12 (m, 2H,  $\text{H}_4, \text{H}_6$ ); 7,45 (t, 1H,  $J=7,86$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,64 (s, 1H,  $\text{CONH}_2$ ); 7,84 (d, 1H,  $J=7,86$ ,  $\text{H}_3$ ); 7,91 (s, 1H,  $\text{CONH}_2$ );  $\text{COOH}$  nu a fost cuprins în scală.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 17,723 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 72,214 ( $-\text{OCH}-$ ); 113,550 ( $\text{C}_6$ ); 121,171 ( $\text{C}_2, \text{C}_4$ ); 131,137 ( $\text{C}_3$ ); 132,496 ( $\text{C}_5$ ); 155,111 ( $\text{C}_1$ ); 173,056 ( $\text{COOH}$ )

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 209( $\text{M}^+$ , 3,6); 165(10); 151(5); 150(55); 149(14); 148(80); 147(14); 133(40); 121(96); 120(PB, 100); 108(5); 106(6); 105(80); 94(4); 93(16); 93(60); 92(14); 82(14); 78(15); 77(8); 66(4); 65(30); 64(15); 55(4); 53(4); 51(10); 50(5); 44(11); 43(22); 38(15)

### III.3.3. Sinteza acidului 2-[2-(carbamoil)fenoxi]butiric (3)

Se bazează pe reacția dintre 2-hidroxi-benzamidă (salicilamida) și acidul 2-brom-butiric în mediu bazic:



Într-un balon cu 3 gâturi, prevăzut cu agitator și refrigerent de reflux, s-au introdus 13,7 g salicilamidă (0,1 moli) care s-au dizolvat în 162 ml soluție apoasă de NaOH 10% (0,45 moli NaOH). Balonul s-a încălzit pe baia de apă la  $50^\circ\text{C}$ , adăugând în picături 21,3 ml (0,2 moli) acid 2-brom-butiric, timp de o oră, după care s-a menținut pe baia de apă la fierbere, timp de 5 ore. Lichidul de culoare roșie obținut s-a adus până la  $\text{pH}=6$  cu soluție de HCl diluată, s-a filtrat pentru îndepărtarea salicilamidei nereacționate, iar filtratul a fost adus la  $\text{pH}=2$  cu soluție HCl. Acidul 2-[2-(carbamoil)fenoxi]butiric a cristalizat mai greu, necesitând 48 ore pentru finalizare. Precipitatul alb format, s-a filtrat și spălat cu apă. Purificarea s-a realizat prin dizolvare soluție de carbonat acid de sodiu 10%, filtrare și reprecipitare cu soluție de HCl și recristalizare din etanol.

S-au obținut 15,26 g produs, sub formă de cristale albe aciculare,  $\text{p.t.}=186-187^\circ\text{C}$ ,  $\eta=69\%$ .

**Date de solubilitate:** 1e; 2c; 3b; 4f; 5b; 6c; 7d

**Analiza elementală** - teoretic      C 59,19%; H 5,87%; N 6,27%; O 28,67%  
 - experimental    C 59,11%; H 5,90%; N 6,31%; O 28,68%

**IR** (KBr): 3384i, 3244i, 2976i, 1724i, 1642i, 1604i, 1570i, 1460i, 1414i, 1274i, 1238, 1216fi, 1100i, 1460i, 766i, 680m  $\text{cm}^{-1}$

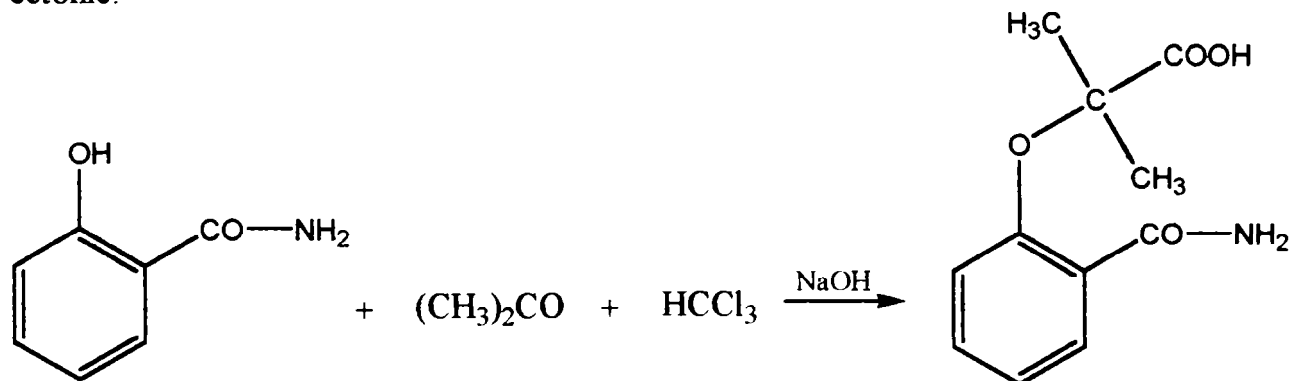
**$^1\text{H-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 0,96 (t, 3H,  $J=7,4$  - $\text{CH}_3$ ); 1,95 (m, 2H, - $\text{CH}_2$ ); 5,08 (t, 1H,  $J=5,59$ , -CH); 7,06 (m, 2H,  $\text{H}_4, \text{H}_6$ ); 7,43 (t, 1H,  $J(5,6)=7,76$  -  $\text{H}_5$ ); 7,67 (s, 1H,  $\text{CONH}_2$ ); 7,81 (d, 1H,  $J(3,4)=7,76$ , - $\text{H}_3$ ); 7,87 (s, 1H,  $\text{CONH}_2$ );  $\text{COOH}$  nu a fost cuprins în scală.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 8,712 ( $\text{CH}_3$ ); 24,616 ( $\text{CH}_2$ ); 76,582 (- $\text{OCH}$ ); 113,534 ( $\text{C}_6$ ); 121,171 ( $\text{C}_2, \text{C}_4$ ); 131,056 ( $\text{C}_3$ ); 132,431 ( $\text{C}_5$ ); 155,276 ( $\text{C}_1$ ); 172,344 ( $\text{CONH}$ ); 173,562 ( $\text{COOH}$ )

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 223( $\text{M}^+$ , 1,5); 179(6,5); 162(20); 151(4); 150(45); 137(13,4); 135(6,4); 133(46,4); 122(6,4); 121(59,2); 120(PB, 100); 105(37); 93(40); 81(6); 78(8); 65(18); 58(12); 43(15);

### **III.3.4. Sinteza acidului 2-metil-2-[2-(carbamoil)fenoxil]propionic (salicilamido-O-izobutiric) (4)**

Se bazează pe reacția 2-hidroxi-benzamidei cu acetonă și cloroform, în mediu bazic cetonc:



III.4

5 g (0,0365 moli) salicilamidă dizolvate în 90 ml (2,3 moli) acetonă cu 8,6 g (0,218moli)  $\text{NaOH}$  și 6,2 g (4,2 ml=0,0514 moli)  $\text{CHCl}_3$  s-au refluxat timp de 6 ore, formând un precipitat galben-portocaliu. Acetona s-a îndepărtat prin evaporare, iar precipitatul s-a dizolvat în apă. Soluția rezultată s-a spălat cu eter etilic pentru îndepărtarea salicilamidei nereacționate, iar apoi acidul 2-metil-2-[2-(carbamoil)fenoxil]propionic a fost precipitat din soluție, cu soluție  $\text{HCl}$  10% până la  $\text{pH}=2$ . S-a obținut un produs brut cu  $\text{p.t.}=176^\circ\text{C}$ .

Purificarea produsului obținut s-a realizat prin dizolvare repetată (2 ori) în soluție 10% de  $\text{NaHCO}_3$ , reprecipitare cu  $\text{HCl}$  și spălare cu eter etilic.

Au rezultat 5,7 g produs sub formă de cristale albe cu  $\text{p.t.}=184^\circ\text{C}$ ,  $\eta = 71\%$

**Date de solubilitate:** 1d; 2b; 3b; 4f; 5b; 6c; 7d

**Analiza elementală** - teoretic C 59,19%; H 5,87%; N 6,27%; O 28,67%  
- experimental C 59,12%; H 5,81%; N 6,29%; O 28,78%

**IR** (KBr): 3364i, 3244i, 2892i, 1712i, 1646i, 1600i, 1572i, 1456i, 1294i, 1234fi, 1144i, 1190i, 940i, 772i, 702i  $\text{cm}^{-1}$

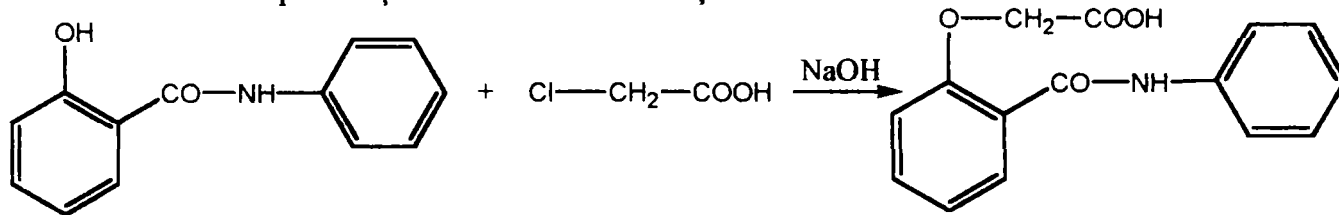
$^1\text{H-NMR}$  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 1,57 (s, 6H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ); 6,88 (d, 1H,  $J(6,5)=8,31$ ,  $-\text{H}_6$ ); 7,05 (t, 1H,  $J(4,5)=7,51$ ,  $-\text{H}_4$ ); 7,40 (t, 1H,  $J(5,4)=7,67$ ,  $J(5,3)=1,87$ ,  $-\text{H}_5$ ); 7,78 (d, 1H,  $J(3,4)=7,80$ ,  $J(3,5)=1,87$ ,  $-\text{H}_3$ ); 7,60 (s, 1H,  $\text{CONH}_2$ ); 7,69 (s, 1H,  $\text{CONH}_2$ );  $\text{COOH}$  nu a fost cuprins în scală.

$^{13}\text{C-NMR}$  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 24,535 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ), 117,336 ( $\text{C}_6$ ), 121,575 ( $\text{C}_2, \text{C}_4$ ); 130,894 ( $\text{C}_3$ ), 131,638 ( $\text{C}_5$ ), 153,968 ( $\text{C}_1$ ), 175,024 ( $\underline{\text{C}}\text{OOH}$ )

$MS$  ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 223( $\text{M}^+$ , 2,4); 187(1,6); 178(0,8); 165(2,4); 164(27,2); 160(3,2); 147(12); 138(4); 137(48); 121(25,4); 120(PB, 100); 119(13); 105(13); 93(27,2); 93(4,8); 92(8); 82(2,4); 69(4); 65(5,6); 58(7,2); 41(3,2)

### III.3.5. Sinteza acidului [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]acetic (5)

Se bazează pe reacția dintre salicilanilidă și acidul monocloracetic în mediu bazic:



III.5

21,3 g (0,1 moli) salicilanilidă s-au dizolvat în 165 ml soluție hidroxid de sodiu 10 % (18 g; 0,45 moli). În soluția încălzită la 50°C, s-au adăugat în porțiuni mici - sub agitare - în interval de o oră, 18,8 g (0,2 moli) acid monocloracetic. Amestecul de reacție s-a încălzit apoi la 90-95°C, unde s-a menținut sub agitare timp de 4 ore. S-a lucrat la un raport molar anilidă: hidroxid de sodiu: acid monocloracetic = 1:4,5:2, în soluție apoasă.

Din soluția maro-roșcat obținută, acidul [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]acetic a fost precipitat cu acid clorhidric soluție 15 %, adăugat în porțiuni, sub agitare, până la pH=2. Din precipitatul galben-verzui vâscos, obținut s-a încercat îndepărtarea salicilanilidei nereacționate prin redizolvarea acestuia într-o soluție de bicarbonat de sodiu 10 % urmată de filtrare și apoi reprecipitare cu soluție de acid clorhidric 15 %. Această procedură a fost repetată de șase ori datorită tendinței de aglomerare a precipitatului (masă vâscoasă) până la reacție negativă față de soluția de clorură ferică. S-a obținut un precipitat alb, însă cantitatea de compus rezultat a fost mică: 8g ( $\eta = 29,5\%$ ).

Produsul brut obținut a fost purificat prin recristalizare din etanol. S-a obținut un produs, sub forma unor cristale albe, mătăsoase, cu p.t.=159-160°C.

Compusul a fost obținut cu randament superior, 64% față de salicilanilidă, prin hidroliza esterului etilic, a cărui sinteză este descrisă în capitolul III.4.4, cu soluție etanolică 2N de hidroxid de potasiu, timp de 3 ore. Din soluție, acidul [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]acetic a fost precipitat prin acidulare.

**Date de solubilitate:** 1c; 2b; 3b; 4d; 5b; 6c; 7d

**Analiza elementală** - teoretic C 66,41%; H 4,83%; N 5,16%; O 23,59%  
- experimental C 66,50%; H 4,85%; N 5,26%; O 23,39%

**IR** (KBr): 3325i, 3244i, 1754i, 1641i, 1624i, 1599i, 1550i, 1488i, 1443i, 1243fi, 1230i, 1203i, 1064i, 755i, 690i  $\text{cm}^{-1}$

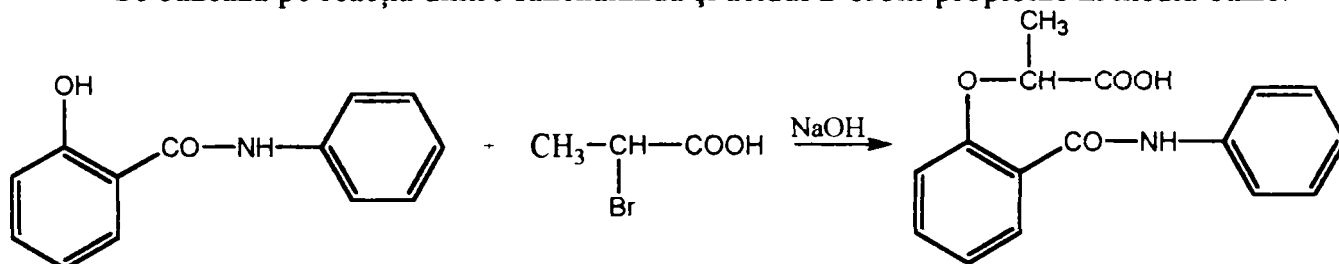
**$^1\text{H-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 4,86 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2$ ); 7,06-7,22 (m, 3H,  $\text{H}_4, \text{H}_6, \text{H}_c$ ); 7,26 (s, 1H, CONH); 7,35 (t, 2H,  $J=7,51, -\text{H}_b$ ); 7,53 (t, 1H,  $J=7,67, \text{H}_5$ ); 7,82 (d, 2H,  $J=7,80, \text{H}_a$ ); 8,91 (d, 1H,  $\text{H}_3$ ); 9,87 (s, 1H, COOH);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 67,86 ( $\text{OCH}_2$ ); 112,59 ( $\text{C}_6$ ); 119,5 ( $\text{C}_a$ ); 121,11 ( $\text{C}_2, \text{C}_4$ ); 121,55 ( $\text{C}_c$ ); 127,87 ( $\text{C}_b$ ); 131,69 ( $\text{C}_3$ ); 133,05 ( $\text{C}_5$ ); 155,826 ( $\text{C}_1$ ); 163,72 ( $\text{CONH}$ ); 171,85 ( $\text{COOH}$ )

**MS** ( $m/e$ , (*abundență relativă*, %)): 271( $\text{M}^+$ , 53,4); 180(2,4); 179(24); 152(3,2); 151(34); 123(8,8); 122(8); 121(PB, 100); 120(4,8); 106(3,2); 105(4); 104(1,8); 94(4,8); 93(62,4); 93(17,6); 78(9,6); 77(3,2); 65(15,2); 64(4,8); 51(1,6);

### III.3.6. Sinteza acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]propionic (6)

Se bazează pe reacția dintre salicilanilidă și acidul 2-brom-propionic în mediu bazic:



III.6

Într-un balon cu 3 gâturi, prevăzut cu agitator și refrigerent de reflux, s-au introdus 21,3 g salicilanilidă (0,1 moli) care s-au dizolvat în 165 ml soluție apoasă de NaOH 10% (0,45 moli NaOH). Balonul s-a încălzit pe baia de apă la 50°C, adăugând în picături 18 ml (0,2 moli) acid 2-brom-propionic, timp de o oră, după care s-a menținut pe baia de apă la fierbere timp de 5 ore. Lichidul de culoare roșie obținut s-a tratat cu soluție de HCl diluat, până la pH=2, rezultând o masă cleioasă cărămizie, care prin staționare în frigider a devenit casantă și s-a separat prin filtrare. Purificarea s-a realizat prin dizolvare în carbonat acid de sodiu, filtrare și reprecipitare cu soluție de HCl 15% și recristalizare din etanol.

S-au obținut 9,5 g produs, sub formă de cristale alb-gălbui, p.t.=143-145°C,  $\eta=33,5\%$ . Compusul a fost obținut cu randament superior, 65% față de salicilanilidă, prin hidroliza esterului etilic, a cărui sinteză este descrisă în capitolul III.4.5, cu soluție etanolică 2N de hidroxid de potasiu, timp de 3 ore, urmată de acidulare.

**Date de solubilitate:** 1c; 2b; 3b; 4e; 5b; 6c; 7d

**Analiza elementală** - teoretic C 67,36%; H 5,30%; N 4,91%; O 22,43%  
- experimental C 67,41%; H 5,12%; N 5,00%; O 22,47%

**IR** (KBr): 3282i, 3244i, 1719i, 1640i, 1530i, 1454m-i, 1340i, 1214fi, 1138i, 1125i, 1100i, 752i, 702i  $\text{cm}^{-1}$

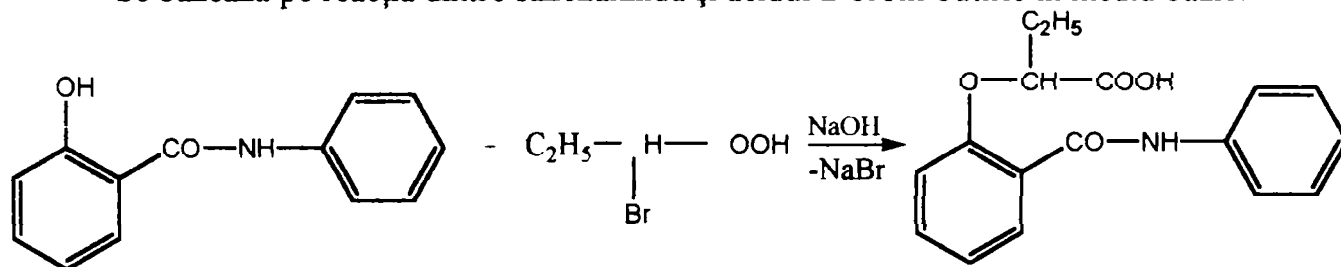
$^1\text{H-NMR}$  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 1,75 (d, 3H,  $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 5,10 (q, 1H,  $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 7,06-7,18 (m, 3H,  $\text{H}_4, \text{H}_6, \text{H}_c$ ); 7,36 (t, 2H,  $J=7,86, \text{H}_b$ ); 7,49 (t, 1H,  $J=7,80, \text{H}_5$ ); 7,75 (d, 2H,  $J=7,80, \text{H}_a$ ); 8,01 (d, 1H,  $\text{H}_3$ ); 7,96 (s, 1H,  $\text{CONH-}$ ); 9,69 (s, 1H,  $\text{COOH}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 17,877 ( $\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 73,24 ( $\text{O}-\text{CH}$ ); 113,182 ( $\text{C}_6$ ); 119,512 ( $\text{C}_a$ ); 122,141 ( $\text{C}_2, \text{C}_4$ ); 121,551 ( $\text{C}_c$ ); 127,856 ( $\text{C}_b$ ); 131,37 ( $\text{C}_3$ ); 133,496 ( $\text{C}_5$ ); 173,94 ( $\text{COOH}$ )

$MS$  ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 285( $\text{M}^+$ , 33,6); 193(4); 166(2); 165(17,7); 122(7); 121(PB, 100); 120(6,5); 94(4); 93(53,5); 78(3,4); 65(12,3)

### III.3.7. Sinteza acidului 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]butiric (7)

Se bazează pe reacția dintre salicilanilidă și acidul 2-brom-butiric în mediu bazic:



III.7

Într-un balon cu 3 găuri, prevăzut cu agitator și refrigerent de reflux, s-au introdus 21,3 g salicilanilidă (0,1 moli) care s-au dizolvat în 165 ml soluție apoasă de NaOH 10% (0,45 moli NaOH). Balonul s-a încălzit pe baia de apă la  $50^\circ\text{C}$ , adăugând în picături 21 ml (0,2 moli) acid 2-brom-butiric, timp de o oră, după care s-a menținut pe baia de apă la fierbere, timp de 5 ore. Lichidul de culoare roșie obținut s-a tratat cu soluție de HCl diluată, până la  $\text{pH}=2$ , rezultând o masă cleioasă cărămizie, care prin staționare în frigider a devenit casantă și s-a separat prin filtrare. Purificarea s-a realizat prin dizolvare în carbonat acid de sodiu, filtrare și reprecipitare cu soluție de HCl și recristalizare din etanol.

S-au obținut 10,5 g produs, sub formă de cristale alb-gălbui,  $\text{p.t.}=139-140^\circ\text{C}$ ,  $\eta=35,1\%$ . Compusul a fost obținut cu randament superior, 67% față de salicilanilidă, prin hidroliza esterului etilic, a cărui sinteză este descrisă în capitolul III.4.6 cu soluție etanolică de hidroxid de potasiu 2N, timp de 3 ore, urmată de acidulare.

**Date de solubilitate:** 1c; 2b; 3b; 4e; 5b; 6c; 7c

**Analiza elementală** - teoretic C 68,21%; H 5,72%; N 4,68%; O 21,38%  
- experimental C 68,30%; H 5,70%; N 4,77%; O 21,23%

**IR** (KBr): 3283i, 3142i, 2918i, 1717i, 1647i, 1553i, 1498i, 1486i, 1452i, 1440i, 1342i, 1262i, 1216fi, 1137i, 1110i, 1053i, 910i-m, 755i  $\text{cm}^{-1}$

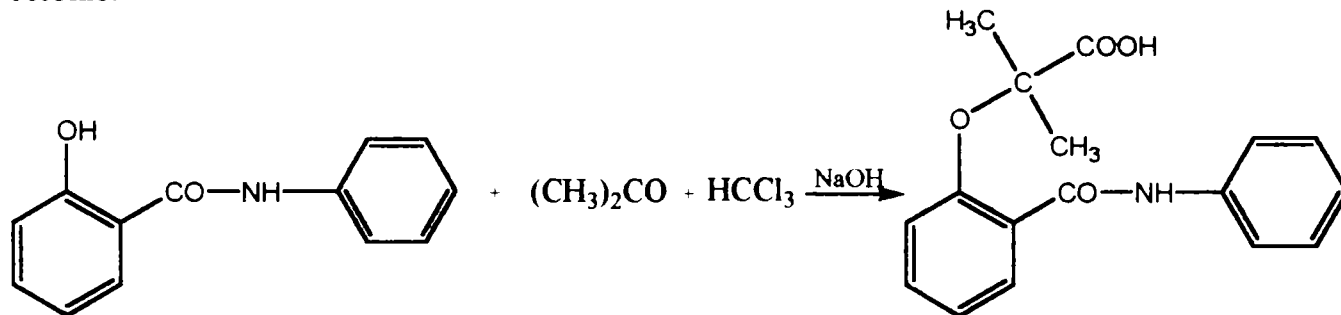
$^1\text{H-NMR}$  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 1,25 (t, 3H,  $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,16 (m, 2H,  $\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5,04 (t, 1H,  $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6,98-7,20 (m, 3H,  $\text{H}_4, \text{H}_6, \text{H}_c$ ); 7,36 (t, 2H,  $J=7,92, \text{H}_b$ ); 7,49 (t, 1H,  $J=7,92, \text{H}_5$ ); 7,75 (d, 2H,  $J=7,80, \text{H}_a$ ); 7,91 (d, 1H,  $\text{H}_3$ ); 8,01 (s, 1H,  $\text{CONH-}$ ); 9,43 (s, 1H,  $\text{COOH}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 9,34 (C-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 26,145 (C-CH<sub>2</sub>C), 77,322 (O-CH-CO), 112,358 – (C<sub>6</sub>); 119,594 (C<sub>a</sub>); 121,364 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>); 122,533 (C<sub>c</sub>); 127,89 (C<sub>b</sub>); 131,138 (C<sub>3</sub>); 133,034 (C<sub>5</sub>); 178,212 (COOH)

*MS* (*m/e*, (*abundență relativă*, %)): 299(M<sup>+</sup>, 26); 179(19,4); 134(3,6); 122(8,4); 121(PB, 100); 94(4,7); 93(53,6); 78(3,7); 65(10,9)

### III.3.8. Sinteza acidului 2-metil-2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxil]propionic (salicilanilido-O-izobutiric) (8)

Se bazează pe reacția dintre salicilanilidă, acetonă și cloroform, în mediu bazic cetonc:



III.8

7,7 g (0,0365 moli) salicilanilidă dizolvate în 90 ml (2,3 moli) acetonă cu 8,6 g (0,218moli) NaOH și 6,2 g (4,2 ml=0,0514 moli) CHCl<sub>3</sub> s-au refluxat timp de 6 ore formând un precipitat galben-portocaliu. Acetona s-a îndepărtat prin evaporare, iar precipitatul s-a dizolvat în apă. Soluția rezultată s-a spălat cu eter etilic pentru îndepărtarea salicilanilidei nereacționate, iar apoi produsul a fost precipitat din soluție, cu soluție HCl 15% până la pH=2.

Purificarea produsului obținut s-a realizat prin dizolvare repetată (2 ori) în soluție 10% de NaHCO<sub>3</sub>, reprecipitare cu HCl și spălare cu eter etilic.

Au rezultat 6,7 g produs sub formă de cristale albe cu p.t.=152°C, η=62 %.

*Date de solubilitate*: 1c; 2b; 3b; 4e; 5b; 6c; 7c

*Analiza elementală* - teoretic C 68,21%; H 5,72%; N 4,68%; O 21,38%  
- experimental C 68,24%; H 5,62%; N 4,75%; O 21,39%

*IR* (KBr): 3288i, 3140i, 2918i, 1742i, 1628i, 1530i, 1485i, 1439i, 1284i, 1232fi, 1150i, 1066i, 751i cm<sup>-1</sup>

$^1\text{H-NMR}$  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 1,57 (s, 6H, -(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 6,96 (d, 1H, *J*=8,43, H<sub>c</sub>); 7,06-7,17 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>4</sub>); 7,35 (t, 2H, *J*=7,7, H<sub>b</sub>); 7,45 (t, 1H, *J*=7,7, H<sub>5</sub>); 7,72 (d, 3H, *J*=7,89, H<sub>a</sub>, H<sub>3</sub>); 10,14 (s, 1H, CONH-)

$^{13}\text{C-NMR}$  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 24,616 (C-CH<sub>3</sub>); 117,757 (C<sub>6</sub>); 119,634 (C<sub>a</sub>), 121,915 (C<sub>c</sub>); 123,565 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>); 128,775 (C<sub>b</sub>); 130,247 (C<sub>3</sub>); 131,557 (C<sub>5</sub>)

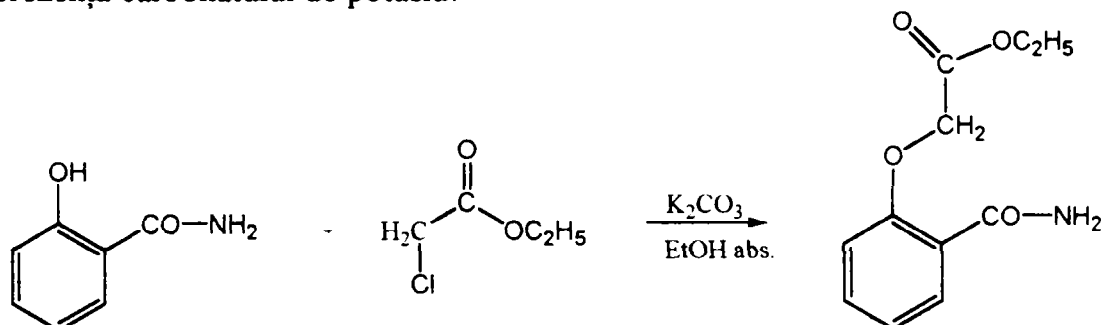
*MS* (*m/e*, (*abundență relativă*, %)): 299(M<sup>+</sup>, 21,9); 213(4,5); 212(3); 179(8,3); 163(3,8); 134(6,1); 122(9,3); 121(PB, 100); 94(8,3); 93(76); 79(4); 65(13); 59(3,4); 41(3);



### III.4. SINTEZE ALE ESTERILOR ETILICI AI ACIZILOR (2-CARBAMOIL-FENOXI)ALCANOICI

#### III.4.1. Sinteza [2-(carbamoil)fenoxi]acetatului de etil (9)

Se bazează pe reacția 2-hidroxi-benzamidei cu clor-acetatul de etil, în mediu etanolic anhidru, în prezența carbonatului de potasiu:



III.9

Un amestec format din 1,75 g (0,0125 moli) 2-hidroxi-benzamidă și 1,75 g (0,0125 moli)  $K_2CO_3$  anhidru este refluxat în 75 ml etanol absolut, timp de 15 minute. Apoi se adaugă 2 ml (0,0125 moli) clor-acetat de etil. Amestecul de reacție se menține la reflux timp de 10 ore. Sărurile anorganice precipitate se îndepărtează prin filtrare. Soluția alcoolică se concentrează, se răcește, iar precipitatul obținut se filtrează la vid, se spală cu apă și se recristalizează din etanol absolut.

Se obțin 2,3 g (0,0102 moli) [2-(carbamoil)fenoxi]acetat de etil ( $\eta=83\%$ ), sub formă de cristale pufoase, de culoare albă, cu p.t.=128-129°C.

**Date de solubilitate:** 1c; 2b; 3b; 4e; 5b; 6c; 7c

**Analiza elementală** - teoretic C 59,19%; H 5,87%; N 6,27%; O 28,67%  
- experimental C 59,22%; H 5,84%; N 6,31%; O 28,63%

**IR (KBr):** 3412i, 3168i, 2984i, 1748i, 1664i, 1594i, 1460i, 1444i, 1388i, 1278i, 1232fi, 1152i, 1100i, 1070i, 762i  $cm^{-1}$

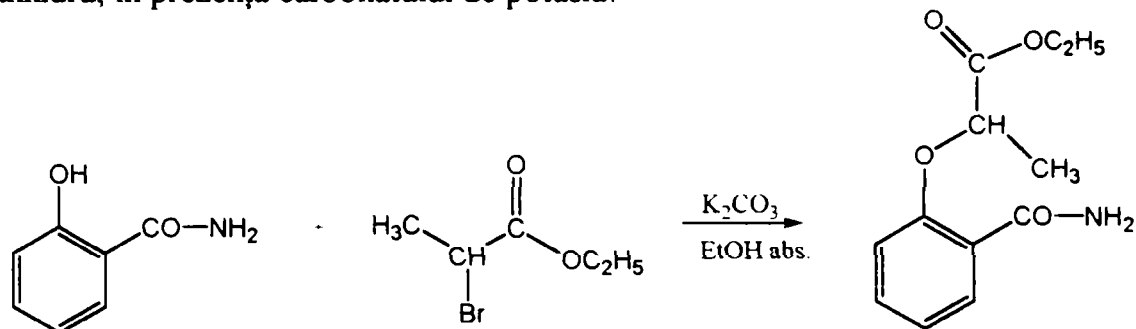
**$^1H$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 1,22 (t, 3H,  $COOCH_2CH_3$ ); 4,20 (q, 2H,  $COOCH_2-$ ); 4,94 (s, 2H,  $OCH_2CO$ ); 7,07 (m, 2H,  $H_6, H_4$ ); 7,47 (t, 1H,  $J(5,6)=7,85, -H_5$ ); 7,91 (d, 1H,  $J(3,4)=7,85, H_3$ ); 7,68 (s, H,  $CONH_2$ ); 8,00(s, H,  $CONH_2$ )

**$^{13}C$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 13,727 ( $-CH_3$ ); 60,905 ( $CH_2-C$ ), 65,283 ( $O-CH_2$ ) 113,227 ( $C_6$ ) 121,3 ( $C_2, C_4$ ); 131,266 ( $C_3$ ); 132,738 ( $C_5$ ); 155,644 ( $C_1$ ); 165,711 ( $CONH$ ); 168,72 ( $COOR$ )

**MS (m/e, (abundență relativă, %)):** 223( $M^+$ , 7,5); 206(3,3); 151(8,1); 150(42,3); 149(5,5); 135(5,2); 134(39,5); 133(30); 122(8,9); 121(PB, 100); 120(11,2); 106(4,5); 105(38,5); 104(6,1); 93(10,8); 92(13); 82(7); 78(10,8); 77(7,6); 65(15,2); 64(4); 63(3,4); 51(4,7); 44(3,4);

**III.4.2. Sinteza 2-[2-(carbamoil)fenoxi]propionatului de etil (10)**

Se bazează pe reacția 2-hidroxi-benzamidei cu 2-brom-propionatul de etil în mediu etanolic anhidru, în prezența carbonatului de potasiu:



III.10

Un amestec format din 1,37 g (0,01 moli) 2-hidroxi-benzamidă și 1,4 g (0,01 moli)  $K_2CO_3$  anhidru este refluxat în 60 ml etanol absolut timp de 15 minute. Apoi se adaugă 1,3 ml (0,01 moli) 2-brom-propionat de etil. Amestecul de reacție se menține la reflux timp de 10 ore. Sărurile anorganice precipitate se îndepărtează prin filtrare. Soluția alcoolică se concentrează, se răcește, iar precipitatul obținut se filtrează la vid, se spală cu apă și se recristalizează din etanol absolut.

Se obțin 1,85 g (0,0077 moli) 2-[2-(carbamoil)fenoxi]propionat de etil ( $\eta=77\%$ ), sub formă de cristale prismatice, de culoare albă, cu p.t.=68-69°C.

**Date de solubilitate:** 1c; 2b; 3b; 4e; 5b; 6c; 7c

**Analiza elementală** - teoretic C 60,75%; H 6,37%; N 5,90%; O 26,97%  
- experimental C 60,70%; H 6,31%; N 5,97%; O 26,92%

**IR** (KBr): 3404i, 3184i, 1744i, 1642i, 1580i, 1452i, 1410i, 1242i, 1204fi, 1132i, 750i  $cm^{-1}$

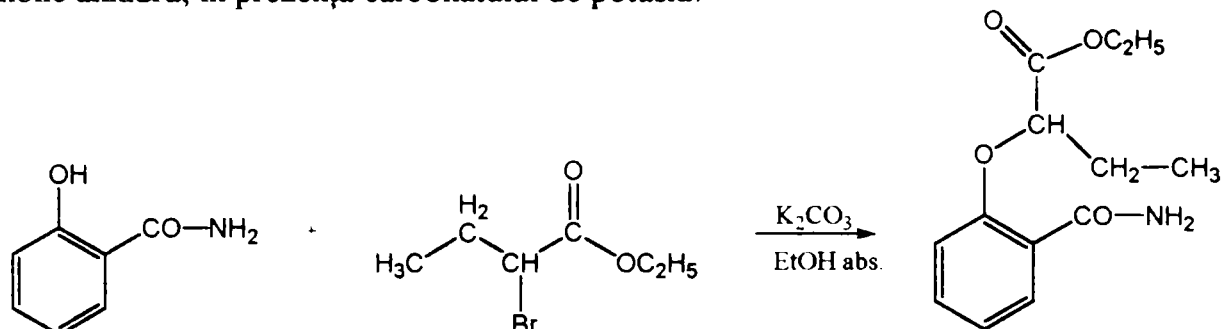
**$^1H$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 1,18 (t, 3H,  $COOCH_2CH_3$ ); 4,16 (q, 2H,  $COOCH_2-$ ); 5,23 (q, 1H,  $OCHCO$ ); 7,05 (m, 2H,  $H_6, H_4$ ); 7,44 (t, 1H,  $J=7,85, H_5$ ); 7,84 (d, 1H,  $J=7,85, H_3$ ); 7,65 (s, 1H,  $CONH_2$ ); 7,80 (s, 1H,  $CONH_2$ )

**$^{13}C$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 13,679 ( $CH_2CH_3$ ); 17,691 ( $CH-CH_3$ ); 61,099 ( $CH_2-C$ ); 72,343 ( $-O-CH$ ); 113,567 ( $C_6$ ); 121,332 ( $C_2, C_4$ ); 131,021 ( $C_3$ ); 132,480 ( $C_5$ ); 155,410 ( $C_1$ ); 167,983 ( $CONH$ ); 171,454 ( $COOR$ )

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 237( $M^+$ , 17,8); 220(5,8); 193(4,1); 192(2,2); 165(2,4); 164(10,2); 163(10,4); 149(4,3); 148(32); 147(15,9); 133(3,2); 122(9,1); 121(PB, 100); 120(39,1); 105(8,8); 104(4,5); 94(8,2); 93(24,2); 92(8,1); 82(5,8); 79(5,9); 77(5,2); 74(4,4); 65(15,8); 64(4,4); 55(3,4); 51(3); 45(7,6); 44(24,6);

**III.4.3. Sinteza 2-[2-(carbamoil)fenoxil]butiratului de etil (11)**

Se bazează pe reacția 2-hidroxi-benzamidei cu 2-brom-propionatul de etil în mediu etanolic anhidru, în prezența carbonatului de potasiu:



III.11

Un amestec format din 1,37 g (0,01 moli) 2-hidroxi-benzamidă și 1,4 g (0,01 moli)  $K_2CO_3$  anhidru este refluxat în 60 ml etanol absolut timp de 15 minute. Apoi se adaugă 1,35 ml (0,01 moli) 2-brom-butirat de etil. Amestecul de reacție se menține la reflux timp de 10 ore. Sărurile anorganice precipitate se îndepărtează prin filtrare. Soluția alcoolică se concentrează, se răcește, produsul obținut fiind un ulei vâcos, brun, ce nu a precipitat la adăugare de apă sau acidulare. A fost purificat prin spălări repetate cu etanol, până la reacție negativă față de clorura ferică.

S-au obținut 1,88 g (0,0075 moli) 2-[2-(carbamoil)fenoxil]butirat de etil ( $\eta=75\%$ ).

**Date de solubilitate:** 1c; 2b; 3b; 4e; 5b; 6c; 7c

**Analiza elementală** - teoretic C 62,14%; H 6,82%; N 5,57%; O 25,47%  
- experimental C 62,10%; H 6,78%; N 5,61%; O 25,51%

**IR** (KBr): 3425i, 3170i, 1720i, 1675i, 1630i, 1580m, 1484i, 1414i, 1242fi, 1132i, 750i  $cm^{-1}$

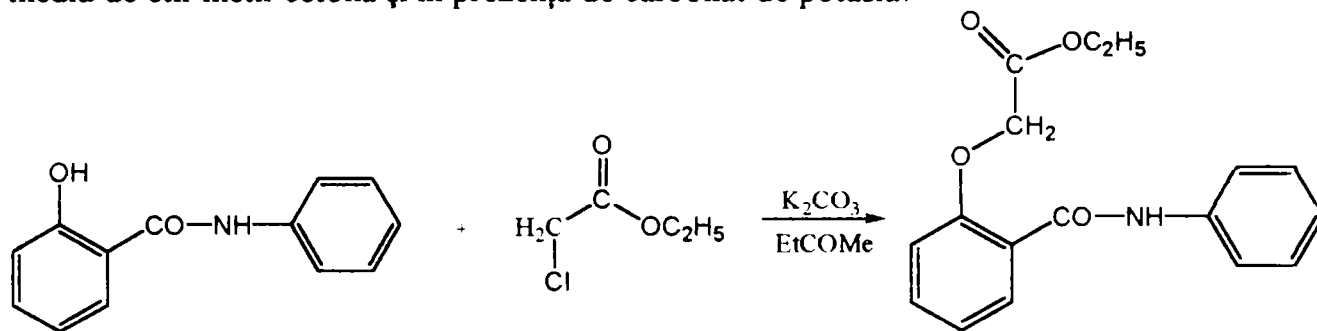
**$^1H$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 0,96 (t, 3H,  $CHCH_2CH_3$ ); 1,17 (t, 3H,  $COOCH_2CH_3$ ); 1,95 (m, 2H,  $CHCH_2CH_3$ ); 4,16 (q, 2H,  $COOCH_2-$ ); 5,19 (t, 1H,  $CHCH_2CH_3$ ); 7,05 (m, 2H,  $H_6, H_4$ ); 7,44 (t, 1H,  $J=7,85, H_5$ ); 7,84 (d, 1H,  $J=7,85, H_3$ ); 7,66 (s, H, -CONH<sub>2</sub>); 8,10 (s, H, -CONH<sub>2</sub>)

**$^{13}C$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 8,70 ( $C-CH_2CH_3$ ); 13,657 ( $-COOCH_2-CH_3$ ), 24,648 ( $C-CH_2C$ ), 61,284 ( $COOCH_2-$ ), 76,494 ( $-O-CH-CO$ ), 113,345 ( $C_6$ ); 121,314 ( $C_2, C_4$ ); 131,266 ( $C_3$ ); 132,738 ( $C_5$ ); 155,645 ( $C_1$ ); 168,711 ( $C=NH$ ), 171,72 ( $C=OOR$ )

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 251( $M^+$ , 22,35); 207(5,8); 206(8); 178(12,7); 177(14,5); 162(8,9); 161(10); 148(27); 147(3,8); 137(25,4); 133(3,6); 122(8,4); 121(PB, 100); 120(90,5); 119(4); 105(10,6); 104(3,4); 93(50); 92(6,8); 88(7,8); 82(7); 78(6); 77(4,4); 69(4); 65(22,2); 64(9,4); 63(7,3); 59(7,4); 58(33,7); 55(4,6); 44(7); 41(7,7);

**III.4.4. Sinteza [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]acetatului de etil (12)**

Se bazează pe reacția dintre 2-hidroxi-N-fenil-benzamidă și clor-acetatul de etil în mediu de etil-metil-cetonă și în prezență de carbonat de potasiu:



III.12

La o soluție conținând 3,3 g (0,015 moli) 2-hidroxi-N-fenil-benzamidă și 2,4 ml (0,015 moli) clor-acetat de etil în 100 ml etil-metil-cetonă s-au adăugat 2,1 g (0,015 moli)  $K_2CO_3$  anhidru. Acest amestec a fost agitat și refluxat timp de 4-5 ore. După răcire la temperatura camerei, amestecul se introduce în apă, și se agită energetic. 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 metanol.

Se obțin 3,8 g (0,013 moli) [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]acetat de etil ( $\eta=87\%$ ), sub formă de cristale aciculare de culoare albă, cu p.t.=106-107°C.

Compusul a fost sintetizat inițial folosind ca solvent etanolul absolut, însă datorită faptului că produsul util de reacție cristalizează, la separarea sărurilor anorganice prin filtrare, chiar la cald, se pierdea o parte din produs ( $\eta=80,0\%$ ).

**Date de solubilitate:** 1c; 2c; 3b; 4e; 5b; 6d; 7c

**Analiza elementală** - teoretic C 68,21%; H 5,72%; N 4,68%; O 21,38%  
- experimental C 68,25%; H 5,51%; N 4,71%; O 21,53%

**IR** (KBr): 3331i, 3244i, 1757i, 1662i, 1542i, 1485i, 1439i, 1318i, 1284i, 1224fi, 1162i, 1080i, 751i  $cm^{-1}$

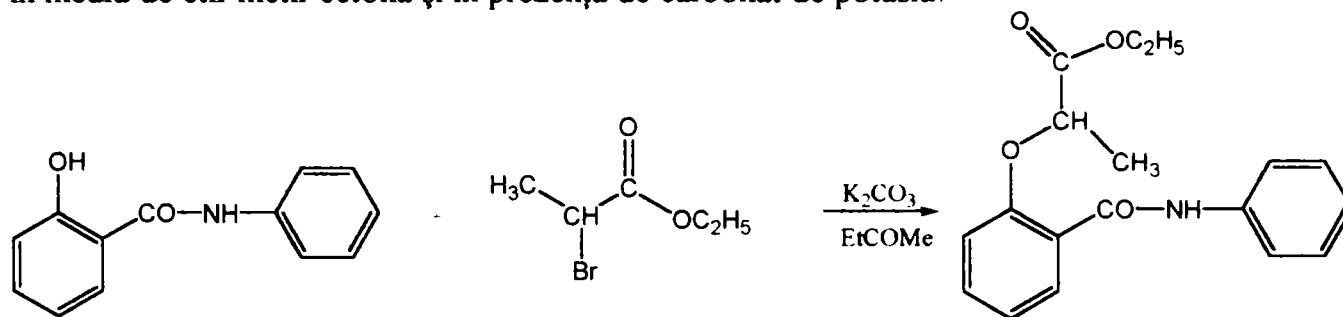
**$^1H$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 1,22 (t, 3H,  $COOCH_2CH_3$ ); 4,24 (q, 2H,  $COOCH_2CH_3$ ); 5,00 (s, 2H,  $-O-CH_2-COO$ ); 7,06-7,22 (m, 3H,  $H_4, H_6, H_c$ ); 7,36 (t, 2H,  $J=7,51, H_b$ ); 7,53 (t, 1H,  $J=7,67, H_5$ ); 7,82 (d, 2H,  $J=7,80, H_a$ ); 7,91 (d, 1H,  $H_3$ ); 10,41 (s, 1H, CONH-)

**$^{13}C$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 13,743 ( $CH_2CH_3$ ); 61,002 ( $CH_2CH_3$ ); 65,564 ( $-O-CH_2$ ); 113,463 ( $C_6$ ); 119,81 ( $C_a$ ); 121,64 ( $C_c$ ); 123,62 ( $C_2, C_4$ ); 128,74 ( $C_b$ ); 130,878 ( $C_3$ ); 132,868 ( $C_5$ ); 169,72 ( $COOR$ )

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 299( $M^+$ , 43); 226(4); 208(6,2); 207(45,6); 179(9,8); 167(3,5); 152(9,5); 151(95,2); 123(17,2); 122(8,3); 121(PB, 100); 120(4,3); 106(12,3); 105(13,1); 104(4,1); 93(20,7); 78(15,2); 77(6,4); 65(16,6); 64(3,6); 59(9,2);

**III.4.5. Sinteza 2- [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]propionatului de etil (13)**

Se bazează pe reacția dintre 2-hidroxi-N-fenil-benzamidă și 2-brom-propionatul de etil în mediu de etil-metil-cetonă și în prezență de carbonat de potasiu:



III.13

La o soluție conținând 3,3 g (0,015 moli) 2-hidroxi-N-fenil-benzamidă și 1,95 ml (0,015 moli) 2-brom-propionat de etil în 100 ml etil-metil-cetonă s-au adăugat 2,1 g (0,015 moli)  $K_2CO_3$  anhidru. Acest amestec a fost agitat și refluxat timp de 4-5 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 metanol.

Se obțin 3,96 g (0,0126 moli) 2- [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]propionatului de etil ( $\eta=85\%$ ), sub formă de cristale aciculare de culoare albă, cu p.t.=76-77°C.

Compusul a fost sintetizat inițial folosind ca solvent etanolul absolut, însă datorită faptului că produsul util de reacție cristalizează, la separarea sărurilor anorganice prin filtrare, chiar la cald, se pierdea o parte din produs ( $\eta=81,5\%$ ).

**Date de solubilitate:** 1c; 2b; 3b; 4e; 5b; 6c; 7c

**Analiza elementală** - teoretic C 68,99%; H 6,11%; N 4,47%; O 20,42%  
- experimental C 69,06%; H 6,01%; N 4,61%; O 20,32%

**IR (KBr):** 3337i, 3244i, 1739i, 1660i, 1540i, 1482i, 1438i, 1320i, 1290i, 1234fi, 1160i, 1132i, 1109i, 750i  $cm^{-1}$

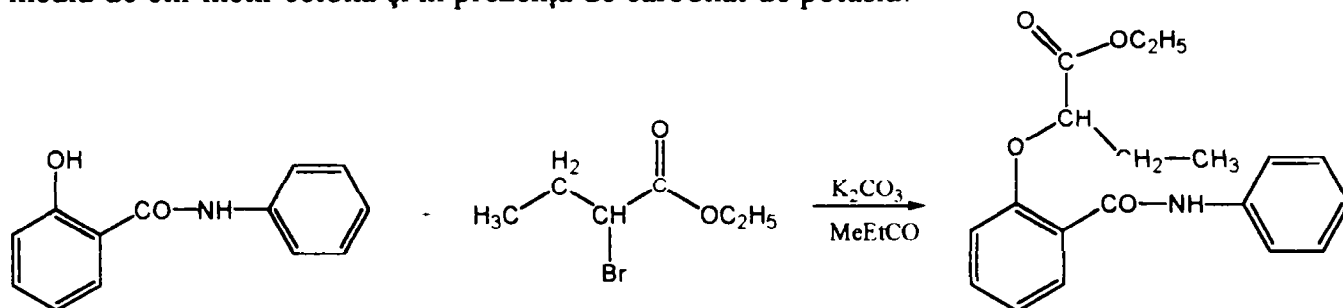
**$^1H-NMR$  [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]:** 1,18 (t, 3H,  $COOCH_2CH_3$ ); 1,58 (d, 3H,  $-O-CH-CH_3$ ); 4,19 (q, 2H,  $COOCH_2CH_3$ ); 5,26 (q, 1H,  $-O-CH-CH_3$ ); 7,06-7,18 (m, 3H,  $H_4, H_6, H_c$ ); 7,36 (t, 2H,  $J=7,86, H_b$ ); 7,49 (t, 1H,  $J=7,80, H_5$ ); 7,75 (d, 2H,  $J=7,80, H_a$ ); 7,91 (d, 1H,  $H_3$ ); 10,27 (s, 1H, CONH-)

**$^{13}C-NMR$  [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]:** 13,662 ( $CH_2CH_3$ ), 17,837 ( $CH-CH_3$ ), 61,212 ( $-CH_2-C$ ), 72,715 ( $-O-CH$ ), 113,992 ( $C_6$ ); 119,342 ( $C_a$ ); 121,721 ( $C_2, C_4$ ); 123,581 ( $C_c$ ); 128,856 ( $C_b$ ); 130,7 ( $C_3$ ), 132,496 ( $C_5$ ); 169,94 ( $COOR$ )

**MS ( $m/e$ , (abundență relativă, %)):** 313( $M^+$ , 33,1); 240(2,5); 221(10,7); 212(2,5); 194(6,3); 193(37,3); 165(6,5); 147(4); 122(8,3); 121(PB, 100); 120(17,5); 93(17,8); 92(8,6); 78(5,1); 74(13,2); 65(10,7); 45(6,8);

**III.4.6. Sinteza 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]butiratului de etil (14)**

Se bazează pe reacția dintre 2-hidroxi-N-fenil-benzamidă și 2-brom-butiratul de etil în mediu de etil-metil-cetonă și în prezență de carbonat de potasiu:



III.14

La o soluție conținând 2,13 g (0,01 moli) 2-hidroxi-N-fenil-benzamidă și 1,35 ml (0,01 moli) 2-brom-butirat de etil în 75 ml etil-metil-cetonă s-au adăugat 1,4 g (0,01 moli)  $K_2CO_3$  anhidru. Acest amestec a fost agitat și refluxat timp de 4-5 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 metanol.

Se obțin 2,45 g (0,0075 moli) 2-[2-(fenilcarbamoil)-fenoxi]butirat de etil ( $\eta=75\%$ ), sub formă de cristale prismatice albe, cu p.t.=57-58°C.

Compusul a fost sintetizat inițial folosind ca solvent etanolul absolut, însă cristalizarea produsului din etanol necesită un timp mai îndelungat, la același randament în produs.

**Date de solubilitate:** 1c; 2b; 3b; 4e; 5b; 6c; 7c

**Analiza elementală** - teoretic C 69,71%; H 6,47%; N 4,28%; O 19,55%  
- experimental C 69,80%; H 6,42%; N 4,40%; O 19,38%

**IR** (KBr): 3321i, 3244i, 1741i, 1656i, 1540i, 1482, 1453i, 1321i, 1280i, 1232fi, 1116i, 1026i, 754i  $cm^{-1}$

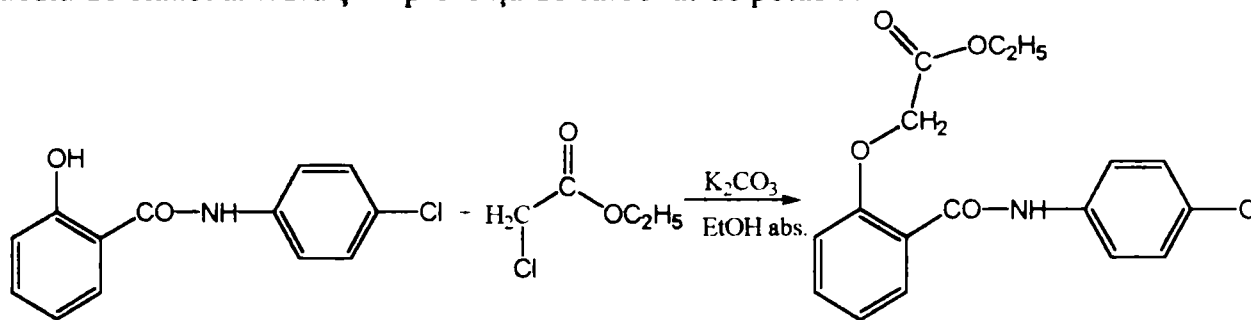
**$^1H-NMR$**  [ $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)]: 0,95 (t, 3H, -O-CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,18 (t, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,97 (m, 2H, CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,19 (q, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5,2 (t, 1H, -O-CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 7,06-7,20 (m, 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>c</sub>); 7,36 (t, 2H,  $J=7,92$ , H<sub>b</sub>); 7,49 (t, 1H,  $J=7,92$ , H<sub>5</sub>); 7,75 (d, 2H,  $J=7,80$ , H<sub>a</sub>); 7,91 (d, 1H, H<sub>3</sub>); 10,27 (s, 1H, CONH-);

**$^{13}C-NMR$**  [ $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)]: 8,518 (C-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13,711 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 24,907 (C-CH<sub>2</sub>C), 61,163 (COO-CH<sub>2</sub>-), 76,922 (-O-CH-CO), 113,858 (C<sub>6</sub>), 119,294 (C<sub>a</sub>), 121,314 (C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>); 123,533 (C<sub>c</sub>), 128,839 (C<sub>b</sub>), 130,538 (C<sub>3</sub>), 132,334 (C<sub>5</sub>), 171,212 (COOR)

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 327(M<sup>+</sup>, 35,5); 254(2,1); 235(5,9); 212(2,5); 208(6); 207(46,7); 179(2,8); 161(2,8); 134(13); 122(7,3); 121(PB, 100); 120(3); 105(3); 93(21,9); 88(20,7); 78(4); 65(9,3); 59(6); 43(6,5);

**III.4.7. Sinteza [2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]acetatului de etil (15)**

Se bazează pe reacția dintre N-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-benzamidă și clor-acetat de etil în mediu de etanol anhidru și în prezență de carbonat de potasiu:



III.15

Un amestec de 2,6 g (0,01 moli) N-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-benzamidă și 1,4 g (0,01 moli)  $K_2CO_3$  anhidru este refluxat în 60 ml etanol absolut, timp de 15 minute. Apoi se adaugă 1,6 ml (0,01 moli) clor-acetat de etil. Amestecul de reacție se menține la reflux timp de 10 ore. Sărurile anorganice precipitate se îndepărtează prin filtrare. Soluția alcoolică se concentrează, se răcește, iar precipitatul obținut se filtrează la vid, se spală cu apă și se recrystalizează din etanol absolut.

Se obțin 2,1 g (0,0063 moli) [2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]acetat de etil ( $\eta=63\%$ ), sub formă de cristale pufoase, de culoare albă, cu p.t.=160-162°C.

**Date de solubilitate:** 1c; 2b; 3b; 4e; 5b; 6c; 7c

**Analiza elementală** -teoretic: %C: 61,18; %H: 4,83; %Cl: 10,62; %N: 4,20; %O: 19,17  
-experimental: %C: 60,84; %H: 5,07; %Cl: 10,59; %N: 4,17; %O: 19,33

**IR (KBr):** 3430l, 3322i, 1750i, 1665i, 1550i, 1222i, 1098i, 847i, 755i  $cm^{-1}$

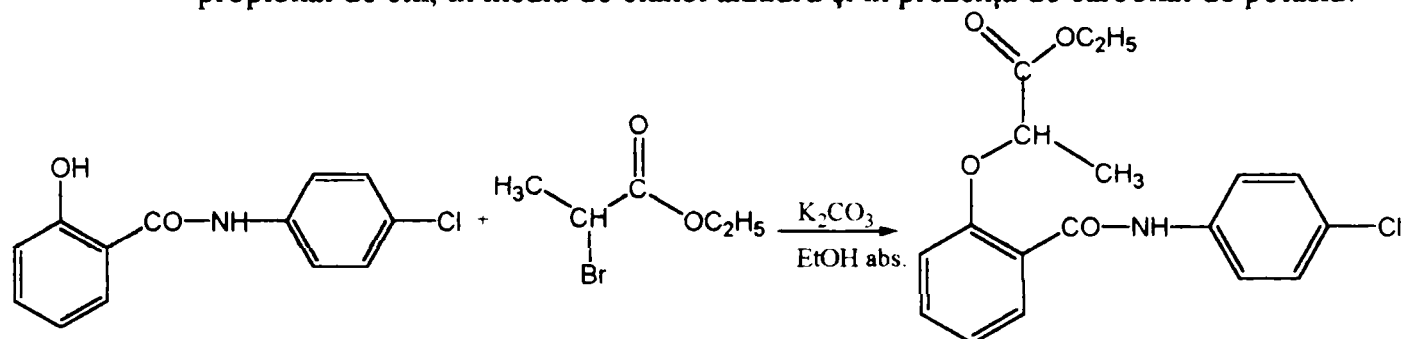
**$^1H$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 1,19 (t, 3H,  $J=7,20$ ,  $-CH_2-CH_3$ ); 4,21 (q, 2H,  $J=7,20$ ,  $-CH_2-CH_3$ ); 4,96 (s, 2H,  $OCH_2$ ); 7,14 (m, 2H,  $H_4, H_6$ ); 7,41 (d, 2H,  $J(9,8)=8,80$ ,  $H_9, H_{11}$ ); 7,52 (t, 1H,  $J(5,6)=7,80$ ,  $H_5$ ); 7,81 (d, 2H,  $J(8,9)=8,80$ ,  $H_8, H_{12}$ ); 7,85 (d, 1H,  $J(3,4)=7,80$ ,  $H_3$ ); 10,25 (s, 1H, NH);

**$^{13}C$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 13,743 ( $-CH_2-CH_3$ ); 61,002 ( $-CH_2-CH_3$ ); 65,564 ( $OCH_2$ ); 113,463 ( $C_6$ ); 119,811 ( $C_2$ ); 121,640 ( $C_4$ ); 121,629 ( $C_8, C_{12}$ ); 128,744 ( $C_3$ ); 130,878 ( $C_9, C_{10}, C_{11}$ ); 133,868 ( $C_5$ ); 136,311 ( $C_7$ ); 160,855 ( $C_1$ ); 165,720 (CONH)

**MS (m/e, (abundență relativă, %)):**  $M^+$  [335(21), 333(63)]; 260(4,8); 208(15,2); 207(74,4); 183(2,5); 179(12); 151(99,2); 140(8); 125(5,6); 123(16); 122(8,8); 121(100); 105(12); 93(12,8); 78(8,8); 65(8,8); 59(8,8).

**III.4.8. Sinteza 2-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]propionatului de etil (16)**

Se bazează pe reacția dintre N-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-benzamidă și 2-brom-propionat de etil, în mediu de etanol anhidru și în prezență de carbonat de potasiu:



III.16

Un amestec de 2,6 g (0,01 moli) N-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-benzamidă și 1,4 g (0,01 moli)  $K_2CO_3$  anhidru este refluxat în 60 ml etanol absolut timp de 15 minute. Apoi se adaugă 1,3 ml (0,01 moli) 2-brom-propionat de etil. Amestecul de reacție se menține la reflux timp de 10 ore. Sărurile anorganice precipitate se îndepărtează prin filtrare, iar soluția alcoolică se concentrează, și se răcește. Produsul cristalizează abia după 48 ore și este separat prin filtrare, spălat cu apă și recristalizat din etanol.

Se obțin 2,4 g (0,007 moli) 2-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]propionat de etil ( $\eta=70\%$ ), sub formă de cristale de culoare albă, cu p.t.=81-82°C.

**Date de solubilitate:** 1c; 2b; 3b; 4e; 5b; 6c; 7c

**Analiza elementală** -teoretic: %C: 62,16; %H: 5,22; %Cl: 10,19; %N: 4,03; %O: 18,40  
-experimental: %C: 61,84; %H: 5,67; %Cl: 10,09; %N: 4,78; %O: 17,62

**IR** (KBr): 3326i, 1746i, 1660i, 1531i, 1214i, 1107i, 845i, 752i  $cm^{-1}$

**$^1H$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 1,16 (t, 3H,  $J=7,20$ ,  $-CH_2-CH_3$ ); 1,56 (q, 1H,  $J=7,20$ ,  $OCH-CH_3$ ); 4,16 (q, 2H,  $J=7,20$ ,  $-CH_2-CH_3$ ); 5,20 (d, 3H,  $J=6,80$ ,  $OCH-CH_3$ ); 7,11 (m, 2H,  $H_4, H_6$ ); 7,40 (d, 2H,  $J(9,11)=8,40$ ,  $H_9, H_{11}$ ); 7,48 (t, 1H,  $J(5,6)=7,80$ ,  $H_5$ ); 7,75 (m, 3H,  $H_8, H_{12}, H_3$ ); 10,36 (s, 1H, NH);

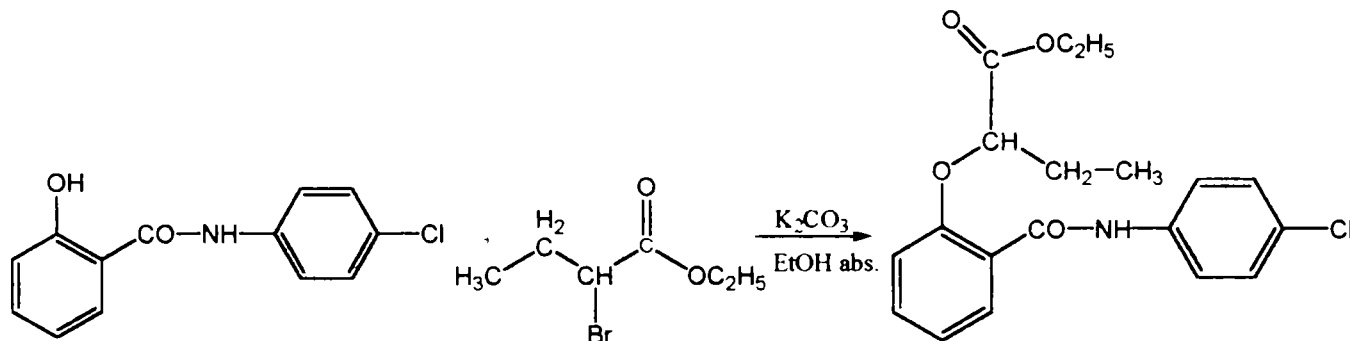
**$^{13}C$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 13,665 ( $-CH_2-CH_3$ ); 15,543 ( $OCH-CH_3$ ); 59,802 ( $-CH_2-CH_3$ ); 80,664 ( $OCH-CH_3$ ); 114,063 ( $C_6$ ); 119,215 ( $C_2$ ); 121,639 ( $C_4$ ); 121,688 ( $C_8, C_{12}$ ); 128,322 ( $C_3$ ); 129,975 ( $C_9, C_{10}, C_{11}$ ); 133,068 ( $C_5$ ); 136,881 ( $C_7$ ); 160,823 ( $C_1$ ); 165,521 (CONH)

**MS** ( $m/e$ , *abundență relativă*, %):  $M^+$  [349(8), 347(24)]; 274(2); 221(12,8); 194(6,4); 193(37,6); 183(2); 165(8); 154(8,8); 129(2); 127(5,6); 122(9,6); 121(100); 120(5,6); 93(8,8); 74(16); 65(9,6); 45(9,6);



**III.4.9. Sinteza 2-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]butiratului de etil (17)**

Se bazează pe reacția dintre N-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-benzamidă și 2-brom-butirat de etil, în mediu de etanol anhidru și în prezență de carbonat de potasiu:



III.17

Un amestec de 2,6 g (0,01 moli) N-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-benzamidă și 1,4 g (0,01 moli)  $K_2CO_3$  anhidru este refluxat în 60 ml etanol absolut timp de 15 minute. Apoi se adaugă 1,35 ml (0,01 moli) 2-brom-butirat de etil. Amestecul de reacție se menține la reflux timp de 10 ore. Sărurile anorganice precipitate se îndepărtează prin filtrare. Filtratul se concentrează, se răcește și se obține un produs uleios, de culoare maro. Se adaugă apă și se lasă la rece în frigider timp de 24 ore. Solidul cristalizat se filtrează, se spală cu apă și se recrystalizează din N,N-dimetilformamidă.

Se obțin 2,2 g (0,0061 moli) 2-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]butirat de etil ( $\eta=61\%$ ), cu p.t.=54°C.

**Date de solubilitate:** 1c; 2b; 3b; 4e; 5b; 6c; 7c

**Analiza elementală** -teoretic: %C: 63,07; %H: 5,57; %Cl: 9,80; %N: 3,87; %O: 17,69  
-experimental: %C: 62,84; %H: 5,77; %Cl: 10,00; %N: 3,78; %O: 17,61

**IR (KBr):** 3318i, 1738i, 1664i, 1530i, 1224i, 1088i, 832i, 753i  $cm^{-1}$

**$^1H$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 1,08(t, 3H,  $J=7,00$ , -O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,29 (t, 3H,  $J=7,20$ , -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,12 (m, 2H,  $J=7,20$ , -O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,29 (q, 2H,  $J=7,20$ , -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 5,04 (t, 1H,  $J=6,80$ , -O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 7,11 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,40 (d, 2H,  $J(9,11)=8,40$ , H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,48 (t, 1H,  $J(5,6)=7,80$ , H<sub>5</sub>); 7,44 (m, 3H, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>, H<sub>3</sub>); 10,29 (s, 1H, NH);

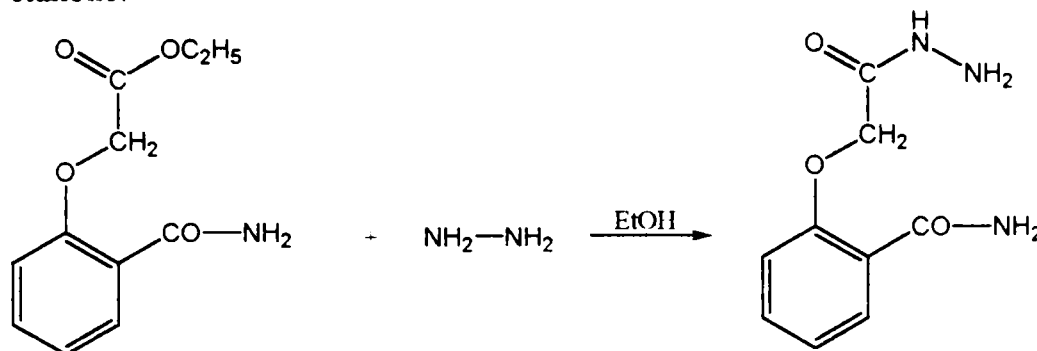
**$^{13}C$ -NMR** [ $\delta$ (ppm),  $J$ (Hz)]: 7,556 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 13,725 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 23,221 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 59,802 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 86,655 (-O-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 114,063 (C<sub>6</sub>); 119,215 (C<sub>2</sub>); 121,639 (C<sub>4</sub>); 121,688 (C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 128,322 (C<sub>3</sub>); 129,975 (C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>); 133,068 (C<sub>5</sub>); 136,881 (C<sub>7</sub>); 160,823 (C<sub>1</sub>); 165,521 (CONH)

**MS (m/e, (abundență relativă, %)):** M<sup>+</sup> [363(11), 361(33)]; 288(3,2); 235(8,8); 211(4); 208(9,6); 207(63,2); 179(4,8); 168(9,6); 161(4); 134(4); 127(9,6); 122(9,6); 121(100); 120(6,4); 93(12); 88(28); 78(3,2); 65(12); 59(9,6); 41(5,6);

### III.5. SINTEZE ALE HIDRAZIDELOR ACIZILOR 2-CARBAMOILFENOXI ALCANOICI

#### III.5.1. Sinteza 2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamidei (18)

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



III.18

2,2 g (0,01 moli) [2-(carbamoil)fenoxi]acetat de etil și 4,3 ml (0,01 moli) hidrat de hidrazină (65%) se refluxează în 25 ml etanol, 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 1,98 g (0,0095 moli) 2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamidă ( $\eta=95\%$ ), sub formă de cristale prismatice de culoare albă, cu p.t.=202-204°C.

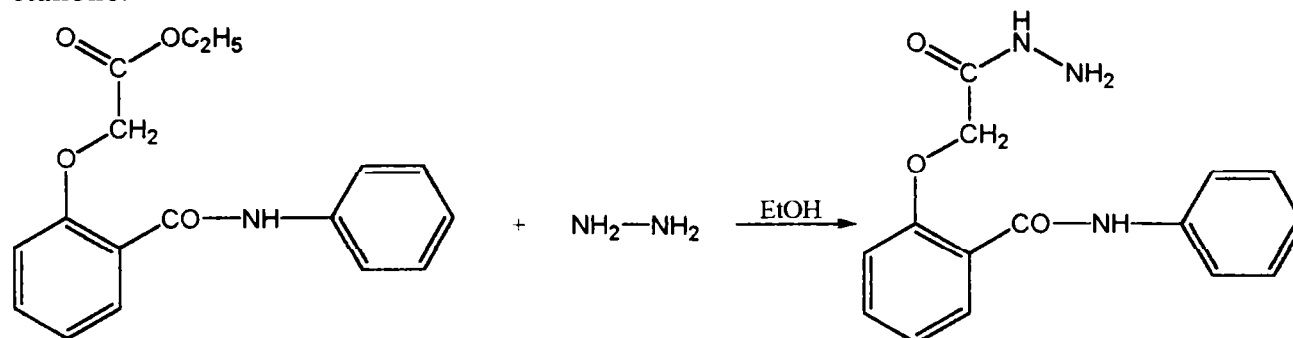
**Analiza elementală** - teoretic C 51,67%; H 5,30%; N 20,09%; O 22,94%  
- experimental C 51,38%; H 5,52%; N 20,16%; O 22,94%

**IR** (KBr): 3345i, 3151i, 2924i, 1668i, 1617i, 1581i, 1539i, 1239i, 1059i, 745i  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 4,65 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 5,03 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 7,04 (m, 2H,  $\text{H}_4, \text{H}_6$ ); 7,44 (t, 1H,  $J(5,6)=7,70, \text{H}_5$ ); 7,71 (d, 1H,  $J(3,4)=7,70, \text{H}_3$ ); 8,12 (s, 2H,  $\text{CO-NH}_2$ ); 9,52 (s, 1H,  $\text{NH-NH}_2$ );

#### III.5.2. Sinteza 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidei (19)

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



III.19

4,5 g (0,015 moli) [2-(fenilcarbamoil)fenoxi]acetat de etil și 6,5 ml (0,015 moli) hidrat de hidrazină (65%) se refluxează în 25 ml etanol timp de 3 ore. Din amestecul de reacție, hidrazida cristalizează prin răcire, iar solidul separat se filtrează la vid și se recristalizează din etanol.

După uscare, se obțin 4 g (0,014 moli) 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidă ( $\eta=93\%$ ), sub formă de cristale prismatice de culoare albă, cu p.t.=184-185°C.

**Analiza elementală** - teoretic C 63,15%; H 5,30%; N 14,73%; O 16,82%  
- experimental C 62,84%; H 5,40%; N 14,51%; O 17,25%

**IR** (KBr): 3315i, 3271i, 2920i, 1694i, 1656i, 1594i, 1537i, 1231i, 1043i, 762i, 748i, 693i  $\text{cm}^{-1}$

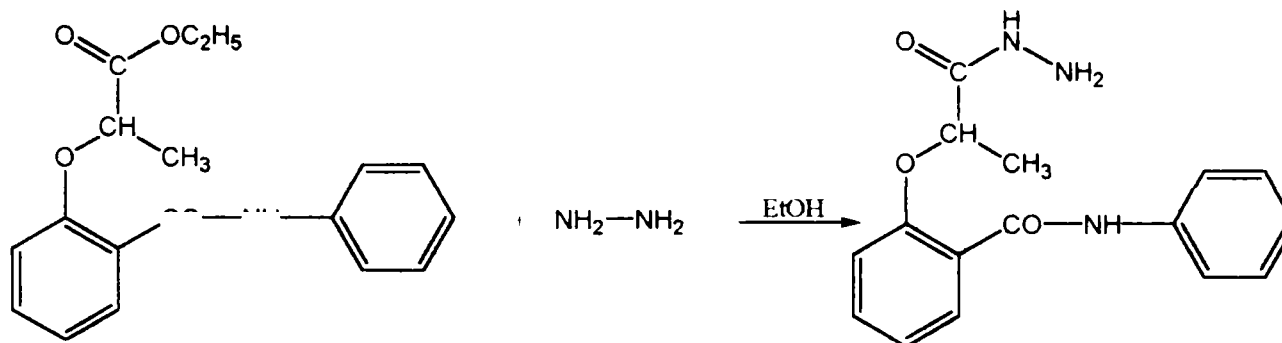
**$^1\text{H-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 4,77 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 5,17 (s, 2H,  $-\text{NH}-\text{NH}_2$ ); 7,16 (m, 3H, H4, H6, H10); 7,34 (m, 2H,  $J=7,70$  Hz, H9, H11); 7,50 (t, 1H,  $J(5,6)=7,70$  Hz, H5); 7,80 (m, 3H, H3, H8, H12); 9,51 (s, 1H,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 10,70 (s, 1H,  $-\text{NH}-\text{NH}_2$ );

**$^{13}\text{C-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 77,412 ( $\text{OCH}_2$ ); 115,249 ( $\text{C}_6$ ); 119,671 ( $\text{C}_2$ ); 120,521 ( $\text{C}_4, \text{C}_8, \text{C}_{12}$ ); 125,213 ( $\text{C}_{10}$ ); 129,250 ( $\text{C}_3$ ); 129,771 ( $\text{C}_9, \text{C}_{11}$ ); 133,593 ( $\text{C}_5$ ); 138,294 ( $\text{C}_7$ ); 160,826 ( $\text{C}_1$ ); 165,292 ( $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 170,396 ( $\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ )

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 285,11( $\text{M}^+$ , 40); 121(PB, 100)

**III.5.3. Sinteza 2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-N-fenil-benzamidei (20)**

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



III.20

3,55 g (0,0113 moli) 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]propionat de etil și 5 ml (0,0113 moli) hidrat de hidrazină se refluxează în 30 ml etanol, timp de 3 ore. Amestecul de reacție se răcește, iar hidrazida cristalizată după 10 ore se filtrează la vid și se recrystalizează din N,N-dimetilformamidă.

După uscare, se obțin 3,1 g (0,0103 moli) 2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-N-fenil-benzamidă ( $\eta=91\%$ ), sub formă de cristale aciculare de culoare albă, cu p.t.=172-174°C.

**Analiza elementală** - teoretic C 64,20%; H 5,72%; N 14,04%; O 16,04%  
- experimental C 64,04%; H 5,60%; N 14,11%; O 16,25%

**IR** (KBr): 3344i, 3320i, 3080i, 1660i, 1600i, 1553i, 1220i, 1044i, 755i, 689i  $\text{cm}^{-1}$

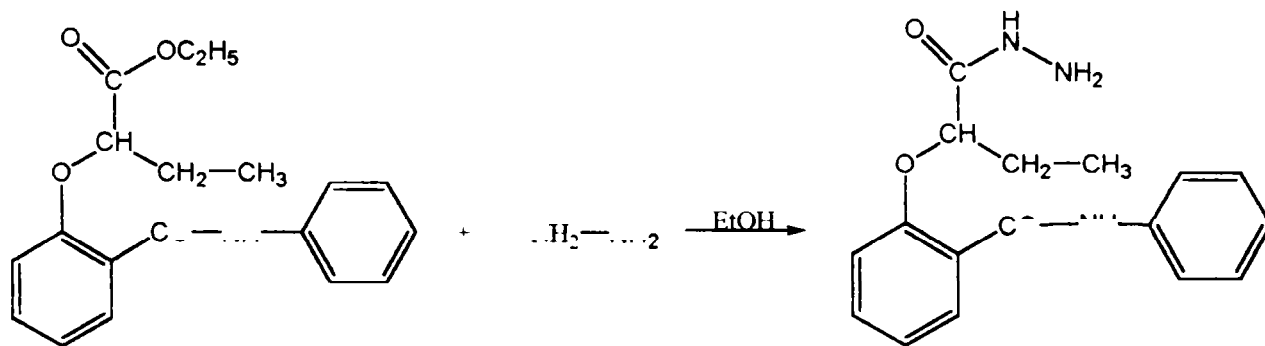
**$^1\text{H-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 1,47 (d, 3H,  $J=6,50$ , -CH-CH<sub>3</sub>); 3,6 (s, 2H, -NH-NH<sub>2</sub>); 5,08 (q, 1H,  $J=6,50$ , -CH-CH<sub>3</sub>); 7,10 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,35 (m, 2H,  $J(9,8)=7,70$ , H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,47 (t, 1H,  $J(5,6)=7,70$ , H<sub>5</sub>); 7,68 (d, 1H,  $J(3,4)=7,80$ , H<sub>3</sub>); 7,76 (d, 2H,  $J=7,80$ , H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 9,70 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10,80 (s, 1H, -NH-NH<sub>2</sub>)

**$^{13}\text{C-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 16,523 (-CH-CH<sub>3</sub>); 83,214 (-OCH-); 115,385 (C<sub>6</sub>); 119,573 (C<sub>2</sub>); 120,571 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 125,294 (C<sub>10</sub>); 128,750 (C<sub>3</sub>); 129,811 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 134,193 (C<sub>5</sub>); 138,294 (C<sub>7</sub>); 157,826 (C<sub>1</sub>); 165,342 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 174,396 (CO-NH-NH<sub>2</sub>)

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 299,14(M<sup>+</sup>, 45); 121(PB, 100)

**III.5.4.Sinteza 2-(1-hidrazinocarbonil-propoxi)-N-fenil-benzamidei (21)**

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



III.21

3,3 g (0,01 moli) 2-[2-(fenilcarbamoil)fenoxi]butirat de etil și 4,5 ml (0,01 moli) hidrat de hidrazină se refluxează în 30 ml etanol timp de 3 ore. Amestecul de reacție se răcește, dar în acest caz hidrazida nu a cristalizat, fiind precipitată din soluție prin adăugare de apă. Precipitatul se filtrează greu datorită tendinței de aglomerare și se recrystalizează din etanol.

Se obțin 2,2 g produs (0,007 moli) sub formă amorfă, culoare albă, p.t.=139-141°C ( $\eta=91\%$ ).

**Analiza elementală** - teoretic C 65,16%; H 6,11%; N 13,41%; O 15,32%  
- experimental C 65,04%; H 6,10%; N 13,11%; O 15,75%

**IR** (KBr): 3330i, 3271i, 2972i, 1694i, 1652i, 1594i, 1537i, 1250i, 1082i, 757i, 693i  $\text{cm}^{-1}$

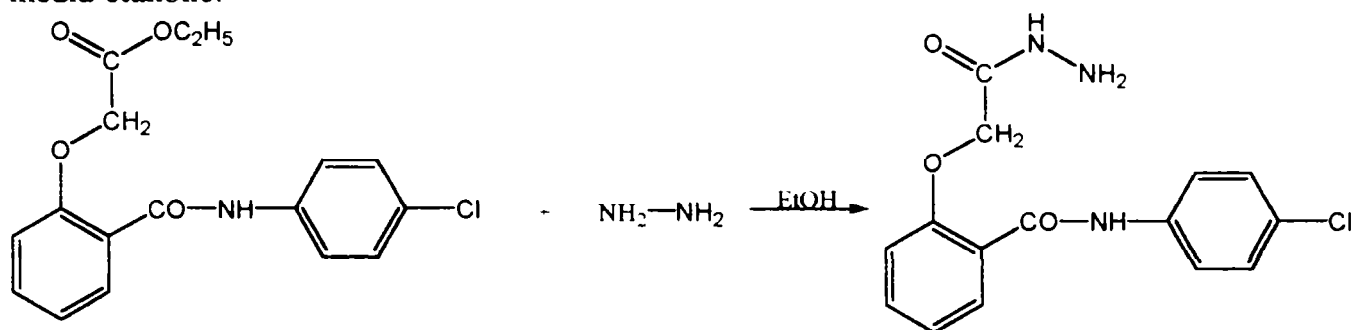
**<sup>1</sup>H-NMR** [ $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)]: 0,91 (t, 3H,  $J=7,20$ , -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,16 (t, 1H,  $J=7,20$ , -CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,85 (cv, 2H,  $J=7,20$ , -CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,91 (s, 2H,  $J=6,03$ , -NH<sub>2</sub>); 7,16 (m, 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>10</sub>); 7,35 (t, 2H,  $J(9,8)=7,70$ , H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,47 (t, 1H,  $J(5,6)=7,70$ , H<sub>5</sub>); 7,67 (d, 1H,  $J(3,4)=7,80$ , H<sub>3</sub>); 7,75 (d, 2H,  $J(8,9)=7,80$ , H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 9,71 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10,80 (s, 1H, -NH-NH<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR** [ $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)]: 8,243 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 24,761 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 88,714 (-O-CH-); 114,915 (C<sub>6</sub>); 119,423 (C<sub>2</sub>); 120,921 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 124,937 (C<sub>10</sub>); 128,050 (C<sub>3</sub>); 128,711 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 132,694 (C<sub>5</sub>); 138,294 (C<sub>7</sub>); 158,026 (C<sub>1</sub>); 165,449 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 174,497 (CO-NH-NH<sub>2</sub>)

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 313,16 (M<sup>+</sup>, 35,5); 121(PB, 100)

**III.5.5. Sinteza N-(4-cloro-fenil)- 2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamidei (22)**

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



III.22

1,5 g (0,0045 moli) [2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]acetat de etil și 2 ml hidrat de hidrazină (65%) se refluxează în 15 ml etanol timp de 3 ore. Amestecul de reacție se răcește și solidul separat se filtrează și se recrystalizează din etanol.

Se obțin 1,25 g (0,004 moli) N-(4-cloro-fenil)-2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamidă ( $\eta=89\%$ ), sub formă de cristale de culoare albă, cu p.t.=197-198°C.

**Analiza elementală** - teoretic : %C: 56,35; %H: 4,41; %Cl: 11,09; %N: 13,14; %O: 15,01  
- experimental: %C: 55,71; %H: 4,40; %Cl: 10,82; %N: 12,60; %O: 16,47

**IR** (KBr): 3331i, 3275i, 1700i, 1636i, 1620i, 1547i, 1236i, 1090i, 829i, 752i  $\text{cm}^{-1}$

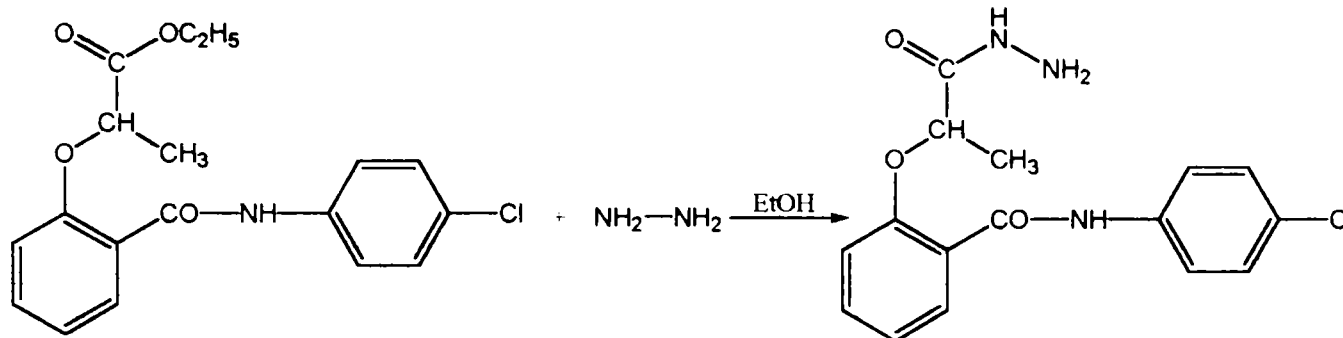
**<sup>1</sup>H-NMR**  $\delta$ (ppm): 4,47 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 5,76 (s, 2H, -NH-NH<sub>2</sub>); 7,13 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,39 (m, 2H,  $J=7,70$ , H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,51 (t, 1H,  $J(5,6)=7,70$ , H<sub>5</sub>); 7,76 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 9,54 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10,83 (s, 1H, -NH-NH<sub>2</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR**  $\delta$ (ppm): 77,443 (OCH<sub>2</sub>); 115,349 (C<sub>6</sub>); 119,652 (C<sub>2</sub>); 120,691 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 125,213 (C<sub>10</sub>); 129,350 (C<sub>3</sub>); 129,761 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 133,525 (C<sub>5</sub>); 138,376 (C<sub>7</sub>); 160,855 (C<sub>1</sub>); 165,341 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 169,996 (CO-NH-NH<sub>2</sub>);

**MS** (abundență relativă, %): M<sup>+</sup> 319(36), 321(12); 121(100)

**III.5.6. Sinteza N-(4-cloro-fenil)-2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-benzamidei (23)**

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



III.23

2 g (0,0057 moli) 2-[2-(4-cloro-fenilcarbamoil)fenoxi]propionat de etil și 2 ml hidrat de hidrazină (65%) se refluxează în 15 ml etanol timp de 3 ore. Amestecul de reacție se răcește și solidul separat se filtrează și se recristalizează din etanol.

Se obțin 1,3 g (0,0039 moli) N-(4-cloro-fenil)-2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-benzamidă ( $\eta=68\%$ ), sub formă de cristale de culoare albă, cu p.t.=169-170°C.

**Analiza elementală**

- teoretic: %C: 57,58; %H: 4,83; %Cl: 10,62; %N: 12,59; %O: 14,38

-experimental: %C: 56,18; %H: 4,64; %Cl: 10,20; %N: 12,11; %O: 16,94

**IR** (KBr): 3375i, 3316i, 1729i, 1654i, 1597i, 1539i, 1287i, 1074i, 834i, 746i  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H-NMR}$**   $\delta(\text{ppm})$ : 1,47 (d, 3H,  $J=6,50$ , -CH-CH<sub>3</sub>); 3,29 (s, 2H, -NH-NH<sub>2</sub>); 5,08 (q, 1H,  $J=6,50$ , -CH-CH<sub>3</sub>); 7,11 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,41 (m, 2H,  $J(9,8)=7,70$ , H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,48 (t, 1H,  $J(5,6)=7,70$ , H<sub>5</sub>); 7,67 (d, 1H,  $J(3,4)=7,80$ , H<sub>3</sub>); 7,79 (d, 2H,  $J=7,80$ , H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 9,85 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10,29 (s, 1H, -NH-NH<sub>2</sub>)

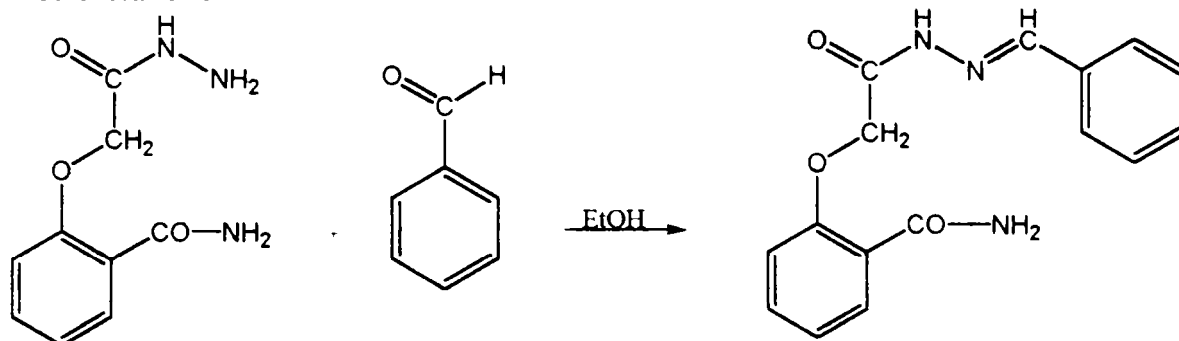
**$^{13}\text{C-NMR}$**   $\delta(\text{ppm})$ : 16,523 (-CH-CH<sub>3</sub>); 83,214 (-OCH-); 115,385 (C<sub>6</sub>); 119,573 (C<sub>2</sub>); 120,571 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 125,294 (C<sub>10</sub>); 128,750 (C<sub>3</sub>); 129,811 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 134,193 (C<sub>5</sub>); 138,294 (C<sub>7</sub>); 157,826 (C<sub>1</sub>); 165,342 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 174,396 (CO-NH-NH<sub>2</sub>)

**MS (abundență relativă, %):** M<sup>+</sup> 333(30), 335(10); 121(100)

## III.6. SINTEZE DE BAZE SCHIFF

## III.6.1. Sinteza 2-(benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-benzamidei (24)

Constă în reacția dintre 2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamidă și benzaldehidă în mediu etanolic:



III.24

1,05 g (0,005 moli) 2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamidă se dizolvă în 30 ml etanol și se adaugă 0,5 ml (0,005 moli) benzaldehidă. Amestecul de reacție se refluxează timp de 5 ore. Solidul format după răcire se filtrează, se spală cu apă și se recrystalizează din dimetilformamidă.

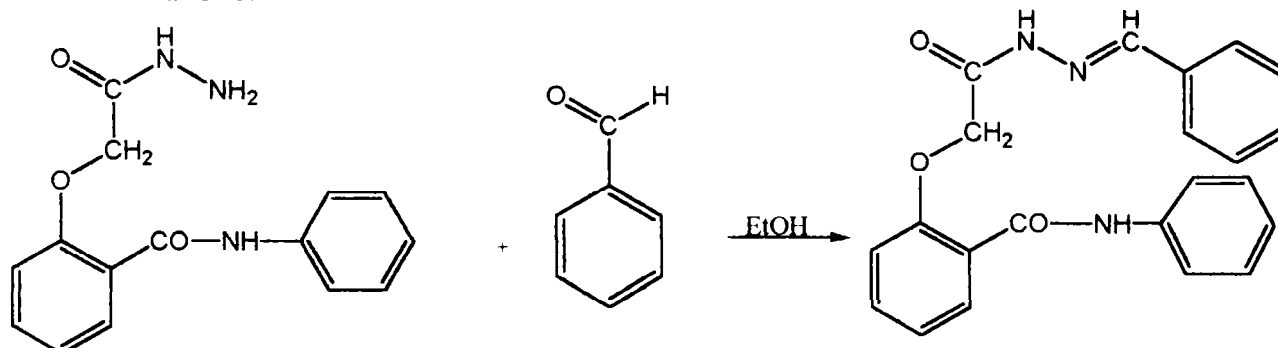
Se obțin 1,23 g (0,00415 moli) 2-(benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-benzamidă ( $\eta=83\%$ ), cu p.t.=210-211°C.

**Analiza elementală** - teoretic C 64,64%; H 5,09%; N 14,13%; O 16,14%  
- experimental C 64,45%; H 5,04%; N 14,16 %; O 16,35%

**IR (KBr):** 3417i, 3177i, 1699i, 1694i, 1655i, 1598i, 1572i, 1244i, 1072i, 755i, 593i  $\text{cm}^{-1}$

## III.6.2. Sinteza 2-(benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (25)

Constă în reacția dintre 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidă și benzaldehidă în mediu etanolic:



III.25



1,43 g (0,005 moli) 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidă se dizolvă în 30 ml etanol și se adaugă 0,5 ml (0,005 moli) benzaldehidă. 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 1,5 g (0,004 moli) 2-(benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidă ( $\eta=80\%$ ), cu p.t.=233-235,5°C.

**Analiza elementală** - teoretic C 70,76%; H 5,13%; N 11,25%; O 12,85%  
- experimental C 69,80%; H 4,99%; N 11,31%; O 13,9%

**IR** (KBr): 3315i, 3131i, 1703i, 1694i, 1656i, 1598i, 1543i, 1240i, 1074i, 750i, 687i  $\text{cm}^{-1}$

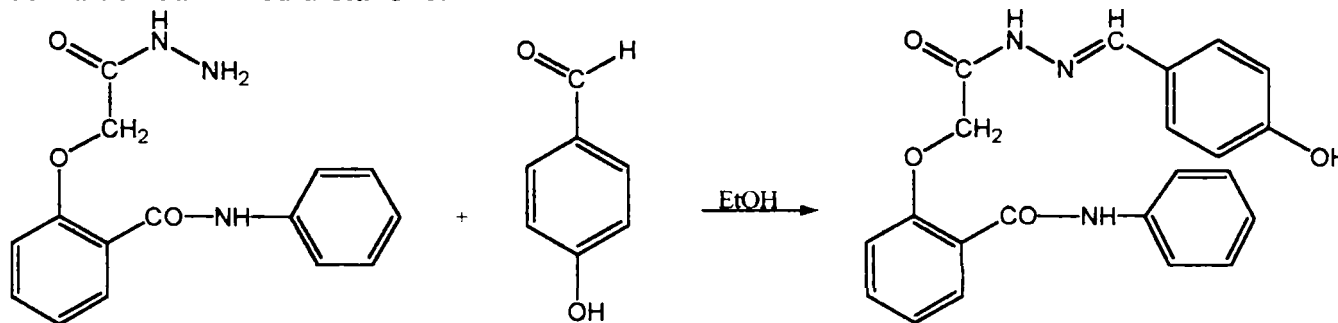
**$^1\text{H-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 5,43 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,09 (t, 1H,  $J(4,3)=7,40$ ,  $\text{H}_4$ ); 7,15 (t, 1H,  $\text{H}_6$ ); 7,35 (m, 2H,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_{18}$ ); 7,48 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{16}$ ); 7,55 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 7,70 (m, 2H,  $\text{H}_{15}$ ,  $\text{H}_{17}$ ); 7,75 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{11}$ ); 7,81 (d, 1H,  $\text{H}_3$ ); 7,97 (d, 2H,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_{12}$ ); 8,04 (s, 1H,  $\text{N}=\text{CH}$ ); 8,95 (s, 1H,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 11,83 (s, 1H,  $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 80,9 ( $-\text{OCH}_2-$ ); 114,515 ( $\text{C}_6$ ); 119,223 ( $\text{C}_2$ ); 120,925 ( $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_{12}$ ); 124,247 ( $\text{C}_{10}$ ); 128,350 ( $\text{C}_3$ ); 128,787 ( $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{15}$ ,  $\text{C}_{17}$ ); 129,257 ( $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_{18}$ ); 131,021 ( $\text{C}_{13}$ ,  $\text{C}_{16}$ ); 133,094 ( $\text{C}_5$ ); 138,208 ( $\text{C}_7$ ); 154,699 ( $-\text{N}=\text{CH}$ ); 158,026 ( $\text{C}_1$ ); 165,333 ( $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 173,443 ( $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{C}$ )

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 373,14 ( $\text{M}^+$ , 38,5); 121 (PB, 100)

### III.6.3. Sinteza 2-(4-hidroxi-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (26)

Constă în reacția dintre 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidă și 4-hidroxi-benzaldehidă în mediu etanolic:



III.26

0,7 g (0,0025 moli) 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidă se dizolvă în 20 ml etanol se adaugă 0,3 g (0,0025 moli) 4-hidroxi-benzaldehidă. 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 0,96 g 2-(4-hidroxi-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidă (0,00247 moli), cristale albe cu p.t.=266-267°C ( $\eta=99\%$ ).

**Analiza elementală** - teoretic C 67,86%; H 4,92%; N 10,79%; O 16,43%  
 - experimental C 68,08 %; H 4,61%; N 11,01%; O 16,30 %

**IR** (KBr): 3317i, 3126i, 3198i, 1703i, 1685i, 1640i, 1598i, 1551i, 1237i, 1063i, 835i, 759i  $\text{cm}^{-1}$

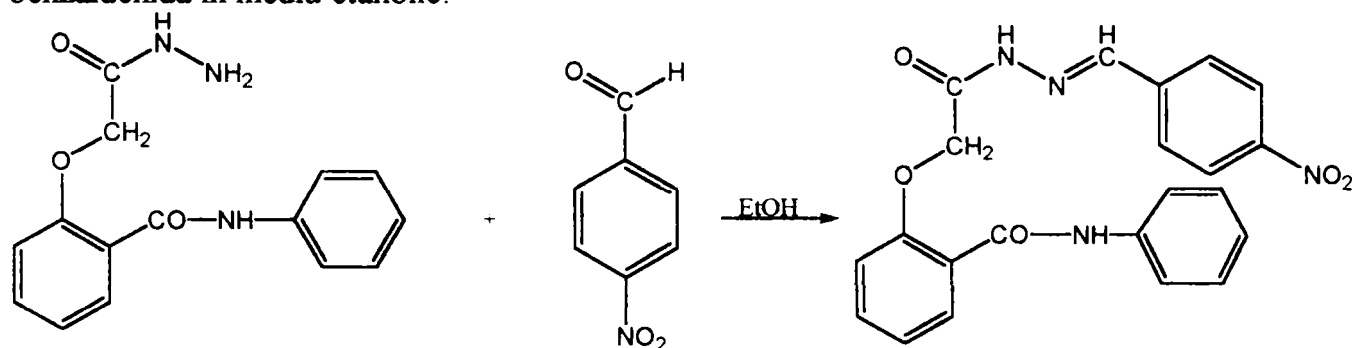
**<sup>1</sup>H-NMR** [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 5,38 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 6,80 (m, 2H,  $\text{H}_{15}, \text{H}_{17}$ ); 7,10 (m, 2H,  $\text{H}_4, \text{H}_6$ ); 7,30 (m, 2H,  $\text{H}_{14}, \text{H}_{18}$ ); 7,53 (t, 1H,  $J(5,6)=7,40$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,59 (d, 1H,  $J=8,30$ ,  $\text{H}_{10}$ ); 7,80 (d, 2H,  $J=7,70$ ,  $\text{H}_9, \text{H}_{11}$ ); 7,89 (d, 1H,  $J(3,4)=8,00$ ,  $\text{H}_3$ ); 7,96 (d, 2H,  $J(8,9)=8,00$ ,  $\text{H}_8, \text{H}_{12}$ ); 8,05 (s, 1H,  $-\text{N}=\text{CH}-$ ); 8,42 (s, 1H,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 10,38 (s, 1H,  $-\text{NH}-\text{N}=\text{}$ ); 10,6 (s, 1H,  $-\text{OH}$ )

**<sup>13</sup>C-NMR** [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 77,9 ( $-\text{OCH}_2-$ ); 114,515 ( $\text{C}_6$ ); 115,942 ( $\text{C}_{15}, \text{C}_{17}$ ); 119,273 ( $\text{C}_2$ ); 120,425 ( $\text{C}_4, \text{C}_8, \text{C}_{12}$ ); 123,813 ( $\text{C}_{13}$ ); 124,117 ( $\text{C}_{10}$ ); 128,550 ( $\text{C}_3, \text{C}_9, \text{C}_{11}$ ); 130,412 ( $\text{C}_{14}, \text{C}_{18}$ ); 133,024 ( $\text{C}_5$ ); 138,208 ( $\text{C}_7$ ); 155,119 ( $-\text{N}=\text{CH}$ ); 160,826 ( $\text{C}_1, \text{C}_{16}$ ); 165,213 ( $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 173,243 ( $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{}$ )

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 389,14( $\text{M}^+$ , 35,5); 121(PB, 100)

### III.6.4. Sinteza 2-(4-nitro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (27)

Se bazează pe reacția dintre 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidă și 4-nitro-benzaldehidă în mediu etanolic:



III.27

La o soluție formată din 1,43 g (0,005 moli) 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidă în 30 ml etanol se adaugă 0,75 g (0,005 moli) 4-nitro-benzaldehidă. 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 2 g (0,0048 moli) 2-(4-nitro-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidă ( $\eta=96\%$ ), cu p.t.=297-301°C.

**Analiza elementală** - teoretic C 63,15%; H 4,34%; N 13,39%; O 19,12%  
 - experimental C 63,04 %; H 4,11%; N 13,11%; O 19,74%

**IR** (KBr): 3308i, 3142i, 1702i, 1694i, 1656i, 1598i, 1543i, 1340i, 1239i, 1105i, 846i, 755i  $\text{cm}^{-1}$

**<sup>1</sup>H-NMR** [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 5,46 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,10 (t, 1H,  $J(4,5)=7,40$ ,  $\text{H}_4$ ); 7,16 (t, 1H,  $J(6,5)=7,40$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,40 (m, 3H,  $\text{H}_9, \text{H}_{10}, \text{H}_{11}$ ); 7,60 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 7,89 (d, 1H,  $J=8,00$ ,  $\text{H}_3$ ); 7,96

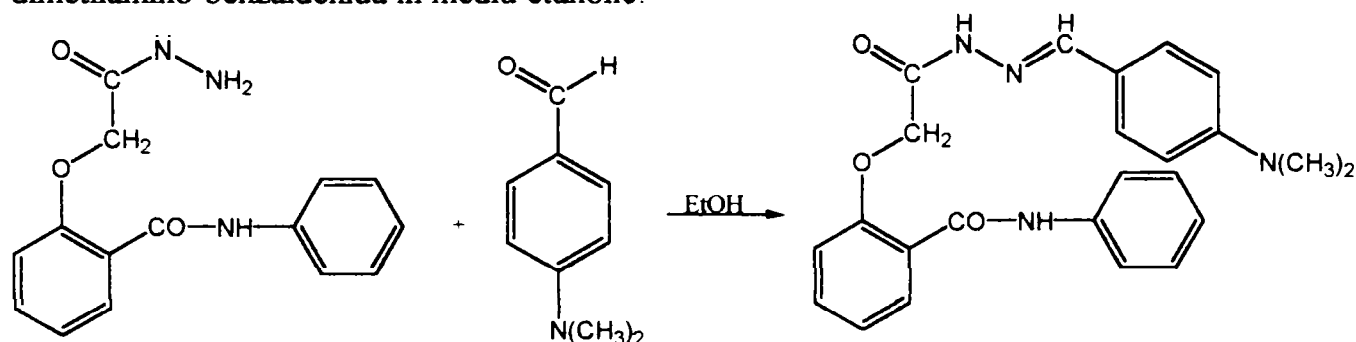
(t, 2H,  $J(8,9)=8,20$ , H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,03 (d, 2H,  $J(14,15)=8,50$ , H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>); 8,14 (s, 1H, N=CH); 8,28 (d, 2H,  $J(15,14)=8,50$ , H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>); 8,90 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10,95 (d, 1H,  $J=7,70$ , -NH-N=);

<sup>13</sup>C-NMR [ $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)]: 80,001 (-OCH<sub>2</sub>-); 114,115 (C<sub>6</sub>); 119,266 (C<sub>2</sub>); 120,425 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 123,813 (C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>); 124,117 (C<sub>10</sub>); 128,650 (C<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 130,012 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>); 132,924 (C<sub>5</sub>); 138,308 (C<sub>7</sub>, C<sub>13</sub>); 150,765 (C<sub>16</sub>); 155,009 (-N=CH); 160,826 (C<sub>1</sub>); 165,213 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 173,200 (-CO-NH-N=)

MS ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 418,13(M<sup>+</sup>, 32,5); 121(PB, 100)

### III.6.5. Sinteza 2-(4-dimetilamino-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (28)

Se bazează pe reacția dintre 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidă și 4-dimetilamino-benzaldehidă în mediu etanolic:



III.28

La o soluție de 1,43 g (0,005 moli) 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidă în 30 ml etanol se adaugă 0,75 g (0,005 moli) 4-dimetilamino-benzaldehidă. Amestecul de reacție se refluxează timp de 5 ore. După răcire în masa de reacție se formează un precipitat de culoare galben-portocaliu, care se filtrează, se dizolvă în etil-metil-cetonă și din care este reprecipitat prin adaus de apă.

Se obțin 1,7 g (0,0041 moli) 2-(4-dimetilamino-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidă ( $\eta=82\%$ ), sub formă de pulbere de culoare portocalie, cu p.t.=217-219°C.

**Analiza elementală** - teoretic C 69,21%; H 5,81%; N 13,45%; O 11,52%  
- experimental C 68,94 %; H 5,11%; N 14,11%; O 11,84%

IR (KBr): 3282i , 3208i, 1719i, 1695i, 1639i, 1596i, 1550i, 1498m, 1340i, 1213i, 1100i, 1125m, 835i, 752i cm<sup>-1</sup>

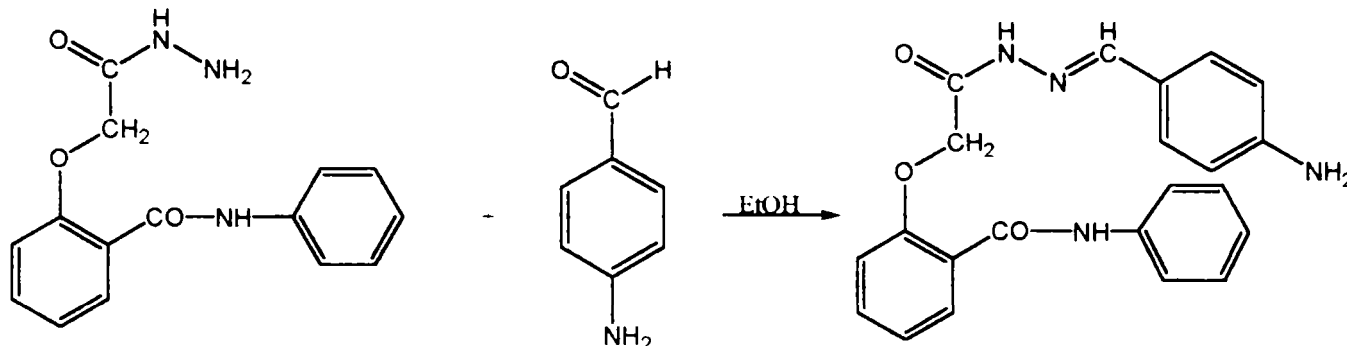
<sup>1</sup>H-NMR [ $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)]: 2,94 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 5,37 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 6,73 (d, 2H,  $J(15,14)=8,55$ , H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>); 7,10 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,35 (m, 2H, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>); 7,48 (d, 1H,  $J=8,70$ , H<sub>10</sub>); 7,55 (d, 1H,  $J=8,20$ , H<sub>5</sub>); 7,80 (m, 2H, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,87 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 7,96 (d, 2H, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,00 (s, 1H, N=CH); 8,92 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 11,03 (s, 1H, -NH-N=)

<sup>13</sup>C-NMR [ $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)]: 43,725 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 77,991 (-OCH<sub>2</sub>-); 113,915 (C<sub>6</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>); 119,116 (C<sub>2</sub>); 120,785 (C<sub>13</sub>); 120,925 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 124,317 (C<sub>10</sub>); 128,220 (C<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 129,912 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>); 133,284 (C<sub>5</sub>); 138,405 (C<sub>7</sub>); 146,765 (C<sub>16</sub>); 154,879 (-N=CH); 160,826 (C<sub>1</sub>); 165,245 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 173,200 (-CO-NH-N=)

**MS (m/e, (abundență relativă, %)):** 416,18(M<sup>+</sup>, 25,5); 121(PB, 100)

### III.6.6. Sinteza 2-(4-amino-benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-fenil-benzamidei (29)

Se bazează pe reacția dintre 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidă și 4-amino-benzaldehidă în mediu de etanol:



III.29

La o soluție de 0,7 g (0,0025 moli) 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidă în 20 ml etanol se adaugă 0,3 g (0,0025 moli) 4-amino-benzaldehidă. 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 0,8 g (0,0020 moli) produs ( $\eta=82,5\%$ ), sub formă de pulbere de culoare maronie, cu p.t.=203-205,5°C.

**Analiza elementală** - teoretic C 68,03%; H 5,19%; N 14,42%; O 12,36%  
- experimental C 67,94 %; H 5,01%; N 13,58%; O 13,47%

**IR (KBr):** 3436m, 3311i, 3221i, 1685i, 1672i, 1652i, 1600i, 1540i, 1497m, 1322i, 1237i, 1101i, 831i, 755i cm<sup>-1</sup>

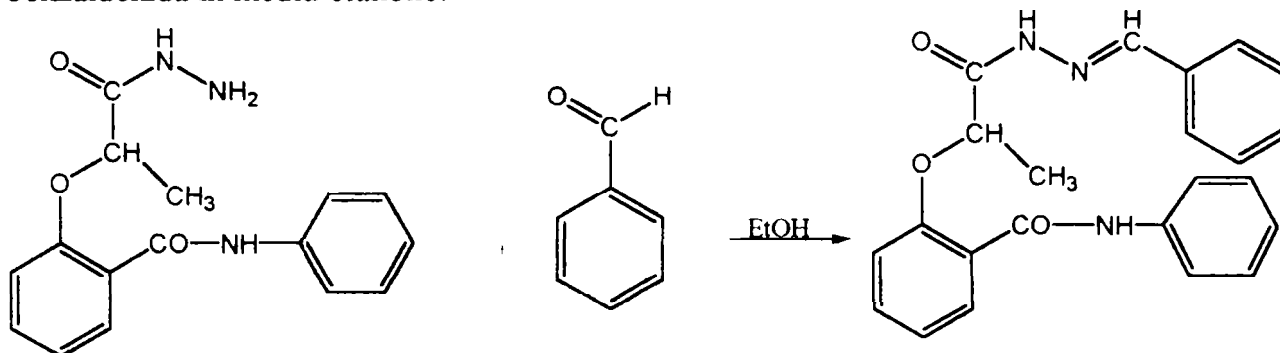
**<sup>1</sup>H-NMR** [ $\delta$ (ppm),J(Hz)]: 4,64 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 5,38 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 6,80 (m, 2H, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>); 7,10 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>); 7,30 (m, 2H, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>); 7,53 (t, 1H, J(5,6)=7,40, H<sub>5</sub>); 7,59 (d, 1H, J=8,30, H<sub>10</sub>); 7,80 (d, 2H, J=7,70, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,89 (d, 1H, J(3,4)=8,00, H<sub>3</sub>); 7,93 (s, 1H, -N=CH-); 7,96 (d, 2H, J(8,9)=8,00, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,90 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 11,05 (s, 1H, -NH-N=);

**<sup>13</sup>C-NMR** [ $\delta$ (ppm),J(Hz)]: 77,9 (-OCH<sub>2</sub>-); 114,515 (C<sub>6</sub>); 115,942 (C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>); 119,273 (C<sub>2</sub>); 120,425 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 123,813 (C<sub>13</sub>); 124,117 (C<sub>10</sub>); 128,550 (C<sub>3</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 130,412 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>); 133,024 (C<sub>5</sub>); 138,208 (C<sub>7</sub>); 155,119 (-N=CH); 160,826 (C<sub>1</sub>, C<sub>16</sub>); 165,213 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 173,243 (-CO-NH-N=)

**MS (m/e, (abundență relativă, %)):** 388,15(M<sup>+</sup>, 37,5); 121(PB, 100)

**III.6.7. Sinteza 2-[1-(benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-N-fenil-benzamidei (30)**

Constă în reacția dintre 2-(1-hidrazinocarboniletoksi)-N-fenil-benzamidă și benzaldehidă în mediu etanolic:



III.30

La o soluție de 1,5 g (0,005 moli) 2-(1-hidrazinocarboniletoksi)-N-fenil-benzamidă în 30 ml etanol se adaugă 0,5 ml (0,005 moli) benzaldehidă. 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 1,65 g (0,0043 moli) 2-[1-(benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-N-fenil-benzamidei ( $\eta=86\%$ ), cu p.t.=177-181°C.

**Analiza elementală** - teoretic C 71,30%; H 5,46%; N 10,85%; O 12,39%  
- experimental C 70,94%; H 5,11%; N 10,80%; O 13,35%

**IR** (KBr): 3304i, 3133i, 1732i, 1697i, 1637i, 1595i, 1541i, 1235i, 1074i, 755i, 690i  $\text{cm}^{-1}$

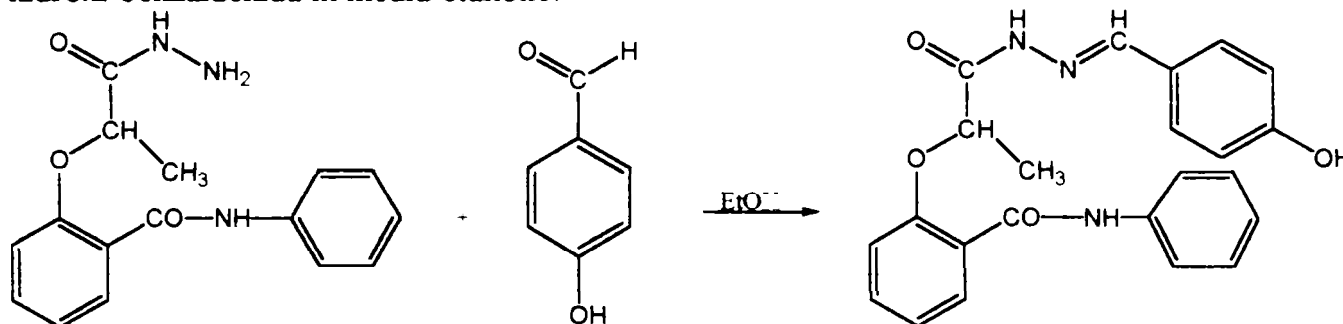
**$^1\text{H-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 1,62 (d, 3H,  $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 5,43 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,09 (t, 1H,  $J(4,3)=7,40$ ,  $\text{H}_4$ ); 7,15 (t, 1H,  $\text{H}_6$ ); 7,35 (m, 2H,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_{18}$ ); 7,48 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}_{16}$ ); 7,55 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 7,70 (m, 2H,  $\text{H}_{15}$ ,  $\text{H}_{17}$ ); 7,75 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{11}$ ); 7,81 (d, 1H,  $\text{H}_3$ ); 7,97 (d, 2H,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_{12}$ ); 8,04 (s, 1H,  $\text{N}=\text{CH}$ ); 8,95 (s, 1H,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 11,83 (s, 1H,  $-\text{NH}-\text{N}=\text{}$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 16,511 ( $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 83,222 ( $-\text{OCH}_2-$ ); 114,515 ( $\text{C}_6$ ); 119,223 ( $\text{C}_2$ ); 120,925 ( $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_{12}$ ); 124,247 ( $\text{C}_{10}$ ); 128,350 ( $\text{C}_3$ ); 128,787 ( $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{15}$ ,  $\text{C}_{17}$ ); 129,257 ( $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_{18}$ ); 131,021 ( $\text{C}_{13}$ ,  $\text{C}_{16}$ ); 133,094 ( $\text{C}_5$ ); 138,208 ( $\text{C}_7$ ); 154,699 ( $-\text{N}=\text{CH}$ ); 158,026 ( $\text{C}_1$ ); 165,333 ( $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 173,443 ( $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{}$ )

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 387,16( $\text{M}^+$ , 32,5); 121(PB, 100)

### III.6.8. Sinteza 2-[1-(4-hidroxi-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-N-fenil-benzamida (31)

Se bazează pe reacția dintre 2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-N-fenil-benzamidă și 4-hidroxi-benzaldehidă în mediu etanolic:



III.31

0,7 g (0,0025 moli) 2-(1-hidrazinocarbonil-etoxi)-N-fenil-benzamidă se dizolvă în 20 ml etanol se adaugă 0,3 g (0,0025 moli) 4-hidroxi-benzaldehidă. 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 0,95 g 2-[1-(4-hidroxi-benziliden-hidrazinocarbonil)-etoxi]-N-fenil-benzamidă (0,0024 moli), cristale albe cu p.t.=223-225°C ( $\eta=95\%$ ).

**Analiza elementală** - teoretic C 68,47%; H 5,25%; N 10,42%; O 15,86%  
- experimental C 67,80 %; H 5,21%; N 11,00%; O 15,99 %

**IR** (KBr): 3363i, 3318i, 3191i, 2975i, 1680i, 1660i, 1640i, 1608i, 1551i, 1452m, 1228i, 1097i, 835i, 753i  $\text{cm}^{-1}$

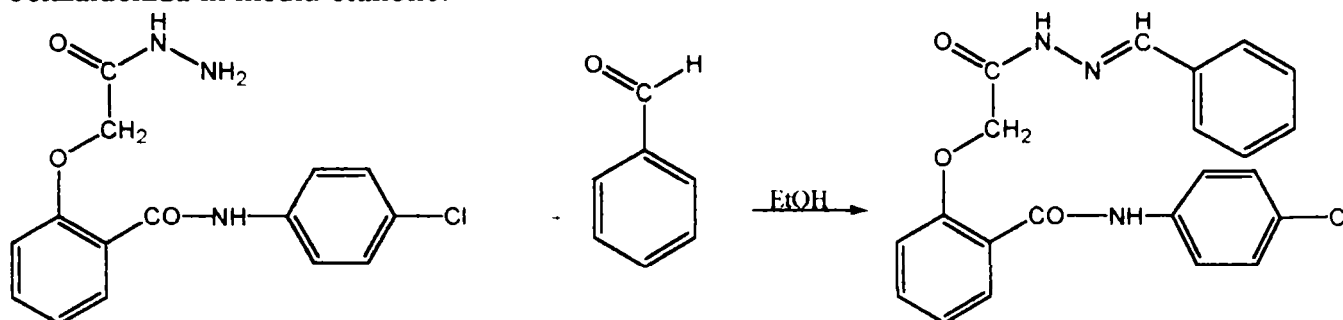
**$^1\text{H-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 1,62 (d, 3H,  $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 5,38 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 6,80 (m, 2H,  $\text{H}_{15}, \text{H}_{17}$ ); 7,10 (m, 2H,  $\text{H}_4, \text{H}_6$ ); 7,30 (m, 2H,  $\text{H}_{14}, \text{H}_{18}$ ); 7,53 (t, 1H,  $J(5,6)=7,40$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,59 (d, 1H,  $J=8,30$ ,  $\text{H}_{10}$ ); 7,80 (d, 2H,  $J=7,70$ ,  $\text{H}_9, \text{H}_{11}$ ); 7,89 (d, 1H,  $J(3,4)=8,00$ ,  $\text{H}_3$ ); 7,96 (d, 2H,  $J(8,9)=8,00$ ,  $\text{H}_8, \text{H}_{12}$ ); 8,05 (s, 1H,  $-\text{N}=\text{CH}-$ ); 8,42 (s, 1H,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 10,38 (s, 1H,  $-\text{NH}-\text{N}=\text{}$ ); 10,6 (s, 1H,  $-\text{OH}$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$**  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]: 16,511 ( $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ); 77,9 ( $-\text{OCH}_2-$ ); 114,515 ( $\text{C}_6$ ); 115,942 ( $\text{C}_{15}, \text{C}_{17}$ ); 119,273 ( $\text{C}_2$ ); 120,425 ( $\text{C}_4, \text{C}_8, \text{C}_{12}$ ); 123,813 ( $\text{C}_{13}$ ); 124,117 ( $\text{C}_{10}$ ); 128,550 ( $\text{C}_3, \text{C}_9, \text{C}_{11}$ ); 130,412 ( $\text{C}_{14}, \text{C}_{18}$ ); 133,024 ( $\text{C}_5$ ); 138,208 ( $\text{C}_7$ ); 155,119 ( $-\text{N}=\text{CH}$ ); 160,826 ( $\text{C}_1, \text{C}_{16}$ ); 165,213 ( $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 173,243 ( $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{}$ )

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 403,15( $\text{M}^+$ , 40,5); 121(PB, 100)

**III.6.9. Sinteza 2-(benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-(4-cloro-fenil)-benzamidă (32)**

Se bazează pe reacția dintre N-(4-cloro-fenil)-2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamidă și benzaldehidă în mediu etanolic:



III.32

La o soluție de 0,8 g (0,0025 moli) N-(4-cloro-fenil)-2-hidrazinocarbonilmetoxi-benzamidă în 20 ml etanol, se adaugă 0,25 ml (0,0025 moli) benzaldehidă. Amestecul de reacție se refluxează timp de 5 ore. După răcire în masa de reacție se formează un precipitat de culoare albă, care se filtrează, se dizolvă în N,N-dimetilformamidă și din care este reprecipitat prin adaus de apă.

Se obțin 0,98 g (0,0024 moli) 2-(benziliden-hidrazinocarbonilmetoxi)-N-(4-cloro-fenil)-benzamidă ( $\eta=96\%$ ), sub formă de cristale albe, prismatice, cu p.t.=240-243°C.

**Analiza elementală**

- teoretic: %C: 64,79; %H: 4,45; %Cl: 8,69; %N: 10,30; %O: 11,77
- experimental: %C: 64,01; %H: 3,59; %Cl: 9,03; %N: 9,64; %O: 13,73

**IR (KBr):** 3298i, 3155i, 1710i, 1700i, 1640i, 1602i, 1536i, 1237i, 1096i, 835i, 746i  $\text{cm}^{-1}$

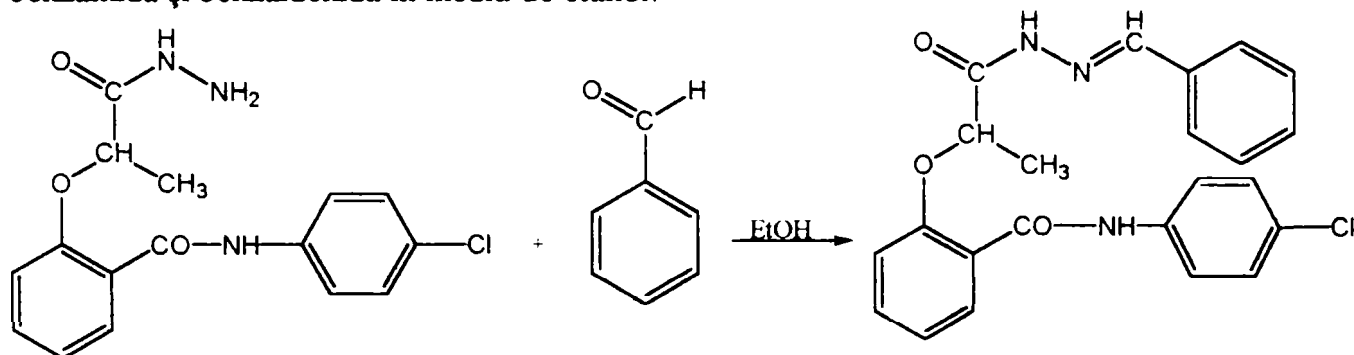
**$^1\text{H-NMR}$  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]:** 5,43 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,09 (t, 1H,  $J(4,3)=7,40$ ,  $\text{H}_4$ ); 7,15 (t, 1H,  $\text{H}_6$ ); 7,35 (m, 2H,  $\text{H}_{14}$ ,  $\text{H}_{18}$ ); 7,48 (m, 1H,  $\text{H}_{16}$ ); 7,55 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 7,70 (m, 2H,  $\text{H}_{15}$ ,  $\text{H}_{17}$ ); 7,75 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ,  $\text{H}_{11}$ ); 7,81 (d, 1H,  $\text{H}_3$ ); 7,97 (d, 2H,  $\text{H}_8$ ,  $\text{H}_{12}$ ); 8,04 (s, 1H,  $\text{N}=\text{CH}$ ); 8,95 (s, 1H,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 11,83 (s, 1H,  $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$  [ $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$ ]:** 80,9 ( $-\text{OCH}_2-$ ); 114,515 ( $\text{C}_6$ ); 119,223 ( $\text{C}_2$ ); 120,925 ( $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_{12}$ ); 124,857 ( $\text{C}_{10}$ ); 128,350 ( $\text{C}_3$ ); 128,787 ( $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{11}$ ,  $\text{C}_{15}$ ,  $\text{C}_{17}$ ); 129,257 ( $\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_{18}$ ); 131,021 ( $\text{C}_{13}$ ,  $\text{C}_{16}$ ); 133,094 ( $\text{C}_5$ ); 138,208 ( $\text{C}_7$ ); 154,699 ( $-\text{N}=\text{CH}$ ); 158,026 ( $\text{C}_1$ ); 165,333 ( $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ); 173,443 ( $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{C}$ )

**MS (abundență relativă, %):**  $\text{M}^+$  407(33), 409(11); 121(100)

**III.6.10. Sinteza 2-[1-(benziliden-hidrazinocarbonil)-etoksi-N-(4-cloro-fenil)-benzamidei (33)]**

Se bazează pe reacția dintre N-(4-cloro-fenil)-2-(1-hidrazinocarbonil-etoksi)-benzamide și benzaldehidă în mediu de etanol:



III.33

La o soluție de 0,85 g (0,0025 moli N-(4-cloro-fenil)-2-(1-hidrazinocarbonil-etoksi)-benzamide în 20 ml etanol, se adaugă 0,25 ml (0,0025 moli) benzaldehidă. Amestecul de reacție se refluxează timp de 5 ore. După răcire în masa de reacție se formează un precipitat de culoare albă, care se filtrează, se dizolvă în N,N-dimetilformamidă și din care este reprecipitat prin adaus de apă.

Se obțin 0,96 g (0,0022 moli) 2-[1-(benziliden-hidrazinocarbonil)-etoksi-N-(4-cloro-fenil)-benzamidă ( $\eta=88\%$ ), sub formă de cristale albe, aciculare, cu p.t.=196-198°C.

**Analiza elementală**

- teoretic: %C: 65,48; %H: 4,78; %Cl: 8,40; %N: 9,96; %O: 11,38
- experimental: %C: 66,23; %H: 4,82; %Cl: 8,02; %N: 9,47; %O: 11,46

**IR** (KBr): 3381i, 3316i, 1729i,l, 1654i, 1597i, 1539i, 1287i, 1074i, 834i, 746i  $\text{cm}^{-1}$

**<sup>1</sup>H-NMR** [ $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)]: 1,63 (d, 3H, -CH-CH<sub>3</sub>); 5,49 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 7,19 (t, 1H,  $J(4,3)=7,40$ , H<sub>4</sub>); 7,18 (t, 1H, H<sub>6</sub>); 7,29 (m, 2H, H<sub>14</sub>, H<sub>18</sub>); 7,51 (m, 1H, H<sub>16</sub>); 7,58 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7,72 (m, 2H, H<sub>15</sub>, H<sub>17</sub>); 7,79 (m, 2H, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,87 (d, 1H, H<sub>3</sub>); 7,95 (d, 2H, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,14 (s, 1H, N=CH); 8,97 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 11,85 (s, 1H, -NH-N=)

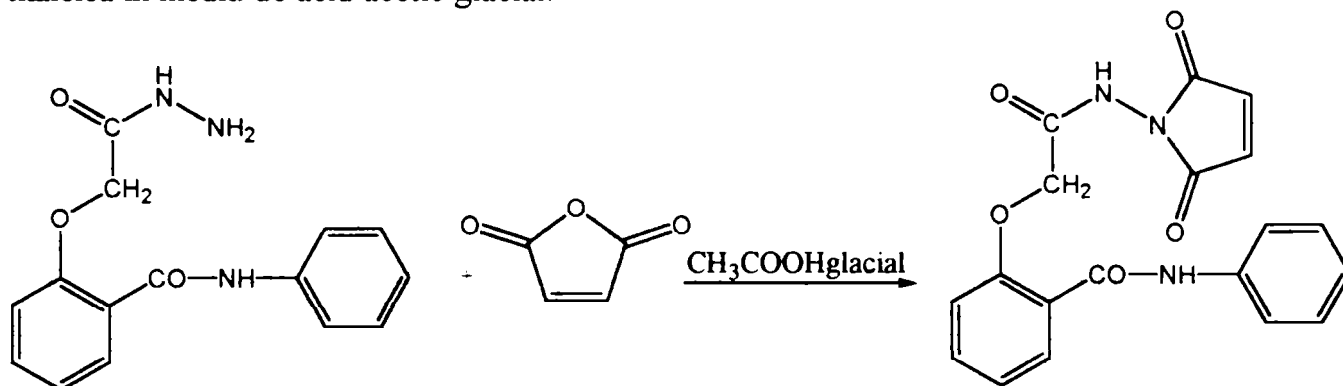
**<sup>13</sup>C-NMR** [ $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)]: 16,523 (-CH-CH<sub>3</sub>); 83,237 (-OCH<sub>2</sub>-); 114,495 (C<sub>6</sub>); 119,324 (C<sub>2</sub>); 120,879 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 124,918(C<sub>10</sub>); 128,401 (C<sub>3</sub>); 129,087 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>17</sub>); 129,338 (C<sub>14</sub>, C<sub>18</sub>); 129,991 (C<sub>13</sub>, C<sub>16</sub>); 133,094 (C<sub>5</sub>); 138,208 (C<sub>7</sub>); 154,699 (-N=CH); 158,026 (C<sub>1</sub>); 165,832 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 175,113 (-CO-NH-N=)

**MS** (abundență relativă, %): M<sup>+</sup> 421(33), 423(11); 121(100)



**III.6.11. Sinteza 2-[(2,5-dioxo-2,5-dihidro-pirol-1-ilcarbamoi)-metoxi]-N-fenil-benzamidei (34)**

Constă în reacția dintre 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidă și anhidridă maleică în mediu de acid acetic glacial:



III.34

0,75 g (0,0025 moli) 2-hidrazinocarbonilmetoxi-N-fenil-benzamidă și 0,25 g (0,0025 moli) anhidridă maleică se dizolvă în 10 ml acid acetic glacial. Amestecul este refluxat timp de 8 ore, este răcit și apoi turnat în gheață. Produsul solid separat a fost filtrat, spălat cu apă și recristalizat din etanol.

S-au obținut 0,9 g produs ( $\eta=98\%$ ), sub formă de cristale, cu p.t.=116-117°C

**Analiza elementală** - teoretic      C 62,46%; H 4,14%; N 11,50%; O 21,90%  
 -experimental      C 63,94 %; H 4,11%; N 11,11%; O 20,84%

**IR** (KBr): 3450i, 3327i, 3208i, 1740i, 1647i, 1640i, 1598i, 1542i, 1490i, 1237i, 1103i, 755i  $\text{cm}^{-1}$

**<sup>1</sup>H-NMR** [ $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)]: 4,98 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>); 6,97 (m, 2H, CH=CH<sub>anhidrid</sub>); 7,06 (m, 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>10</sub>); 7,24 (m, 2H,  $J=7,70$ , H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>); 7,40 (t, 1H,  $J(5,6)=7,70$ , H<sub>5</sub>); 7,70 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>); 8,94 (s, 1H, -CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 10,70 (s, 1H, -NH-N-);

**<sup>13</sup>C-NMR** [ $\delta$ (ppm), $J$ (Hz)]: 77,412 (OCH<sub>2</sub>); 115,249 (C<sub>6</sub>); 119,671 (C<sub>2</sub>); 120,521 (C<sub>4</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>); 125,213 (C<sub>10</sub>); 129,250 (C<sub>3</sub>); 129,771 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>); 133,593 (C<sub>5</sub>); 138,294 (C<sub>7</sub>); 160,826 (C<sub>1</sub>); 165,292 (-CO-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 170,396 (CO-NH-NH<sub>2</sub>)

**MS** ( $m/e$ , (abundență relativă, %)): 365,10(M<sup>+</sup>, 32,5); 121(PB, 100)

## IV. CONCLUZII

Au fost obținuți 34 compuși, 8 acizi, 9 esteri, 6 hidrazide și 11 baze Schiff, dintre care 25 nu sunt menționați în literatura de specialitate. S-a realizat:

**1. Sinteza acizilor (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici** (acetic, 2-propionic, 2-butiric și izobutiric), utilizând ca substanțe inițiale salicilamida și salicilanilida. Drept metodă generală de sinteză s-a optat pentru reacția directă dintre amida corespunzătoare și acidul  $\alpha$ -halogenat, în mediu bazic apos. Drept acizi s-au utilizat acidul clor-acetic, 2-brom-propionic, 2-brom-butiric, 2-brom-2-metil-propionic. Funcție de structurile amidelor utilizate, parametrii de lucru au fost modificați în ideea creșterii randamentelor în produs util. În cazul acizilor (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici s-a optat pentru sinteza în mediu apos, în timp ce pentru acizilor (2-fenilcarbamoil-fenoxi)alcanoici varianta optimă este cea a obținerii esterului urmată de hidroliză. În aceste condiții randamentele de reacție au fost bune (61-85%), purificarea produșilor nu a ridicat probleme, aceasta realizându-se prin recristalizare din N,N-dimetilformamidă sau din etanol.

În cazul compușilor **4** și **8**, a doua variantă de sinteză, utilizând reacția dintre amida corespunzătoare, acetonă și cloroform, în mediu bazic, prezintă avantajul că se înlocuiește acidul 2-brom-izobutiric, o substanță relativ scumpă, cu acetonă și cloroform, mai accesibile. Compușii obținuți au fost caracterizați prin metode spectroscopice (spectroscopie IR, SM, RMN) și analiză elementală. Astfel în cazul compușilor menționați în literatură (**1, 3, 4**) prin sinteza lor s-a realizat stabilirea variantei optime de obținere și realizarea unei caracterizări complete, cu metode moderne care nu au fost întâlnite în literatura consultată, iar pentru unii (**2, 5, 6, 7, 8**) s-a realizat pentru prima dată sinteza prin varianta menționată în teză. De menționat că, în cazul tuturor produșilor nou sintetizați în cadrul părții experimentale, datele spectrale și analizele elementale obținute confirmă structura propusă.

**2. Sinteza derivaților acizilor (2-carbamoil-fenoxi)alcanoici** (acetic, 2-propionic, 2-butiric și izobutiric), utilizând ca substanțe inițiale 2-hidroxi-benzamida, 2-hidroxi-N-fenil-benzamida, N-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-benzamida, ca esteri și hidrazide. Drept metodă generală de sinteză s-a optat pentru reacția directă dintre amida corespunzătoare și esterul etilic al acidului  $\alpha$ -halogenat în mediu bazic etanolic sau cetonic, respectiv condensarea esterului obținut cu hidrazina. Ca esteri s-au utilizat esterii etilici ai acizilor clor-acetic, 2-brom-propionic, 2-brom-butiric. Funcție de structurile amidelor utilizate, parametrii de lucru au fost modificați în ideea creșterii randamentelor în produs util. Astfel, în cazul obținerii esterilor, etil-metil-cetona a condus la randamente superioare și totodată a determinat micșorarea timpului de reacție. Randamentele de reacție au fost bune (61-96%), purificarea produșilor nu a ridicat probleme, aceasta realizându-se prin recristalizare din N,N-dimetilformamidă sau din etanol. S-a realizat caracterizarea compușilor obținuți prin metode spectroscopice (spectroscopie IR, SM, RMN) și analiză elementală. Astfel în cazul compușilor menționați în literatură (**9, 18**) prin sinteza lor s-a urmărit stabilirea variantei optime de obținere și realizarea unei caracterizări complete, cu metode moderne care nu au fost întâlnite în literatura consultată. De menționat că, în cazul tuturor produșilor nou sintetizați (**10-17, 19-23**) în cadrul părții experimentale, datele spectrale și analizele elementale obținute confirmă structura propusă.

3. **Sinteza unor produși noi de condensare (25-34), baze Schiff**, a hidrazidelor obținute cu benzaldehide și anhidride acide. S-au utilizat benzaldehida, 4-hidroxi-benzaldehida, 4-nitro-benzaldehida, 4-amino-benzaldehida, 4-dimetilamino-benzaldehida și anhidrida maleică. S-au caracterizat compușii obținuți prin metode spectroscopice (spectroscopie IR, SM, RMN) și analiză elementală.

4. **Determinarea CMI ale acizilor 2-carbamoil-fenoxialcanoici sintetizați față de o serie de 4 bacterii și 3 fungi**, a relevat faptul că majoritatea acizilor sunt mai activi față de unele bacterii *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* și fungi, *Candida albicans*, față de salicilanilidă și salicilamidă.

Acizii 2-(2-carbamoilfenoxi)alcanoici (1-4) au prezentat activitate antibacteriană superioară salicilamidei (martor M<sub>1</sub>), în cazul bacteriei *Escherichia coli*, în această serie remarcându-se acidul 2-(2-carbamoilfenoxi)izobutiric (4) al cărui efect a fost 16 ori mai mare. Același efect s-a observat și în cazul drojdiei *Saccharomyces cerevisiae*, unde inhibarea dezvoltării s-a observat la concentrații de 2, 4, 8 ori mai mici față de martor. Derivații salicilanilidei (5-8) au fost mai activi în cazul speciei *Streptococcus*, excepție făcând acidul (2-fenilcarbamoilfenoxi)-acetic (8), al cărui efect a fost mai slab decât al martorului. În cazul speciei *Candida*, deosebit de activ a fost acidul 2-(2-fenilcarbamoilfenoxi)butiric (7), care a manifestat efect inhibant la o concentrație de 2 ori mai mică față de martor.

Relațiile structură activitate biologică stabilite pe baza rezultatelor experimentale prin metode computaționale prezintă coeficienți de corelare asigurați statistic.

5. **Compușii cu structură 2-hidroxi-benzamidică**, divers substituită, constituie în continuare un domeniu larg de cercetare, cu perspective în viitor, în vederea obținerii unor noi derivați mai activi și mai puțin toxici.

6. **Rezultatele cercetărilor experimentale** din teză au condus la redactarea în vederea publicării, a două lucrări înregistrate Ch0077 și Ch0088/2004 la "Central European Chemistry Journals", două lucrări publicate în "Scientific Papers Agricultural Science-USAMVB Timisoara", o lucrare publicată în format electronic în volumul electronic din Al VI-lea Simpozion Internațional "Tinerii și cercetarea multidisciplinară", 23-24 septembrie 2004, Timisoara, Romania și o lucrare publicată în Scientific and Technical Bulletin, "Aurel Vlaicu" University of Arad, series Chemistry, Food Science & Engineering.

## BIBLIOGRAFIE

1. A.E.C. Societe de Chimie org. et Biol., *Fr. M2137*, CA 60, 10785g (1964)
2. Abdullin, Kh.,Kh., Titov, V.V., Nazypov M.N., *Uch. Zap. Kazan. Vel. Inst.*, **1969**, *102*, 244-7; CA 72, 89190u (1970)
3. Aonuma, S., Kohama, Y., *Chem.and Pharm. Bull. Japan*, **1980**, *28(4)* 1237-44, CA 93, 88456g (1980)
4. Arieşanu, V., *Chimie farmaceutică*, partea a-II-a, Litografia IMF, **1973**
5. Beer, S.A., Zavoikin, V.D., *Med. Parazitol. Parazit. Bolezni*, **1973**, *42(3)*, 354-6; CA 79, 74890t (1973)
6. Bak, M.B., *Farm. Polska*, **1964**, *20(1-2)*, 27-32; CA 61, 6871d (1966)
7. Barret, J.F., Hoch, J.A., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1998 July**; *42(7)* 1529-1536
8. Bartfeld, H., Atoynatan, T., *Nature*, **1950**, *166*, 267
9. Baskakov, I.A., *Him. Prom.*, **1961**, 697
10. Baskakov, I.A., Saporovskaia, M.B., *Him. Prom.*, **1961**, 710
11. Beer, S.A., *Med. Parazitol. Parazit. Bolezni*, **1969**, *38(3)* 328-31; CA 72, 42168c (1970)
12. Beer, S.A., Mikhailltsin F.S., *Med. Parazitol. Parazit. Bolezn,i* **1978**, *47(2)*, 16-74; CA 89, 192405t (1978)
13. Bezuglyi, S.F., Melnikov, N.N., *Ref. Zhur. Khim.*, **1972**, Abstr. No. 13N498
14. Blaching, H., Werner, L., Schneider, W., *Ger.Offen. 1.938.177*, **1971**, CA 74, 100913w (1971)
15. Botrnovsky, K., *Cas.Lek.Cesk.*, **1976**, *115(18)* 992-5
16. Bozga, R.E., Bibianu-Cilianu Ş. şi colab., *RO 77.313*, CA 100, 120700h (1984)
17. Bozga, R.E., Cunesco, F.I., Bibianu-Cilianu, Ş. şi colab., *RO 83.980*, CA 102, 148898u (1985)
18. Buiuc, D., Neagu, M., *Tratat de microbiologie clinică*, Ed. Medicală, Bucureşti, **1999**, p.435-466
19. Burmistrov, S.I., Boboshko, Z.A., *USSR 154.861*, **1963**, CA 60, 6745a (1964)
20. Chen, S-I., Kan P-C. şi colab., *Yao Hsueh Hsueh Pao* **1963**, *10(11)* 683-7; CA 60, 7326j (1964)
21. Ciampa, G., Gricco, C., *Compt. Rend. Acad. bulg. Sci.*, **1966**, *33*, 386-95; CA 68, 95469a (1968)
22. Cioldenthal, E.J., *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, **1971**, *18*, 185
23. Clausen, O., *Arzneim.- For sch.*, **1962**, *12*, 948
24. Coates, L.V., Drain, D.J., *J.Pharm. Pharmacol.*, **1957**, *9*, p.855-62
25. Coburn, R.A., Evans R.J. şi colab., *Eur. Pat. Appl. EP 198.366*, **1987**, CA 106, 84180b (1987)
26. Cohen, A., Thomas G.B. şi colab., *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.*, **1978**, *23 (3 sect 1)* 358-64, CA 89, 190696q (1978)

27. Comăniță, E., Șoldea, C., Dumitrescu, E., *Chimia și tehnologia pesticidelor*, Editura Tehnică, București, **1986**, 361-373
28. Cornely, R. W., Hopper, C. F., *US 3.148.025*, **1964**, (Ser. no. 92.741, Sept. 8, 1964)
29. Cullen E., *J. Pharm. Sci.*, **1984**, 73, 5, 579-588
30. Cupărescu, B., *Farmacologie pentru medici*, vol.1, Editura Dacia, Cluj- Napoca, **1978**, 170-174
31. Czerwinska, E., Kovalik, R., *Acta. Microbiol.Polon.*, **1962**, 11, 383
32. Daidone, D., Raffa, G., *Il Farmaco*, **1989**, 44, p.465-73
33. Dăescu, C., *Chimia și tehnologia medicamentelor*, Editura didactică și Pedagogică, București, **1994**, 88-90
34. Dănilă, G., *Chimie farmaceutică*, Editura ALL, București, **1996**, 266-279
35. Delphaut, J., Bel, L., *Compt. Rend. Soc. Biol.*, **1952**, 146, 1214-16
36. Di Perri, T., Anteri, A., Caruso, I., *Internat. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **1978**, 25, 9, 478-482
37. Donaruma, L.G., Vogl, O., *Polymeric Drugs*, New York, **1971**
38. Drain, D.J., Davy, B., Harlington, M. și colab., *J. Pharm., Pharmacol.*, **1971**, 23(11), 857-64,
39. Drain, D.J., Scruton, J.M., Daly, M.J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **1970**, 22(9), 684-93
40. Fahmy, H.H., El-Eraky, W., *Arch.Pharm. Res.*, **2001**, 24, p.171-179
41. French, I.W. și colab., *Clinica Ther.*, **1978**, 1(5), 353-8, CA **89**, 190770j (1978)
42. Galimberti, P., Gerosa, V., Melandri, M., *Farmaco(Pavia) Ed. Sci.*, **1959**, 14, 96-100, C.A. **54**, 392 (1960)
43. Ghazi, I.M. Mohamed, Z.A. și colab., *Zentr. Mikrobiol.*, **1986**, 141(3), 225-32; CA **106**, 32494n (1987)
44. Guzel, Z., *Theochem.*, **1996**, 336, 131-137
45. Hannah, J., *J.Medicine Chem.*, **1978**, 21(11), 1093-1100
46. Hauptschein, M., *U. S. 2.967.194*, CA **55**, 11367i (1961)
47. Hendrickson, J.B., Cram, D.J., Hammond, G.S., *Chimie Organică*, Ed. Științifică și Enciclopedică, București, **1976**, p.552 și următ., p.586 și următ., p.698
48. Hilliard, J.J, Goldschmidt, R.M., Licata, Lisa, Baum, E.Z, Bush, K., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1999 July**;43(7) 16939-1699
49. Hoffmann, E., Saracz, A., *Z.Chem.*, **1978**, 18(5), 55
50. Holder, W., *Chem.Ber.*, **1889**, 22, 1272
51. Hrubá, F. și colab., *Cesk. Gastroenterol. Vyz.*, **1976**, 30(1), 9-15, CA **89**, 173873c (1978)
52. Ibrahim, M.A.El.F., Mangovri, H.A.El., Abou-Zeid, Y.M., *Boll. Chim. Farm.*, **1962**, 101, 599-605, CA **59**, 1617d (1963)
53. Igoșev, A.D., Zubarev, S.V., Lukașenok, V.N., *Him.Prom.*, **1974**, 338
54. Ionescu, V., *Rev. Chim.*, **1963**, 14(9), 495
55. Ippen, H., *Index Pharmacorum*, Stuttgart, **1970**
56. Jeney, E., Zsolnai, T., *Zentr. Bakteriolog., Parasitenk., Infektionskr., Hyg., Abt. I. Orig.*, **1967**, 202(4), 547-62; CA **67**, 41234j (1971)

57. Jvanova, S.M., Melnikov, M.N. și colab., *Biol. Aktion Soedin., Akad. Nauk SSSR*, **1965**, 243-5; CA 64, 3410h (1966)
58. Kasthur, I., Mandayam, J. Thirumalachar, J., *US 2.184.445*, CA 94, 252228j (1981)
59. Kenneth, W. Burow, *US 4.416.683*, CA 100, 121087a (1984)
60. Khalaj, A., Abdollahi, M., Kebriaeezadeh, A., Adibour, N., Pandi, Z., Rasoulamini, S., *Indian Journal of Pharmacology* **2002 Jun**; *34(3)*:184-88
61. Kimura, R., Yabuuchi, T., Hisaki, M., *Chem. Pharm. Bull.(Tokyo)* **1962**, *10*, 1226-32; CA 59, 5108e (1963)
62. Klosa, J., *Arch. Pharm., Ber. dtsh. Pharmaz. Ges.* **1958**, *286*:58, 68
63. Klosa, J., *Archiv. Pharm.*, **1955**, *268/60*, 389-392
64. Komenskii, I.V., *In. Vses. Inst. Gel'minto.*, **1969**, *15*, 127-9; CA 75, 109143y (1971)
65. Kostrzenski, W., Janowiec, M., *Gruzlika*, **1965**, *33(7)*, 571-9; CA 64, 1218f (1966)
66. Kostrzenski, W., Pakleiska-Pobratyn, H., *Gruzlika*, **1973**, *41(8)*, 819-24; CA 80, 66971a (1974)
67. Kostrzenski, W., Paklerska-Pobratyn, H., *Arch. Immunol. Therap. Exptl.*, **1964**, *12(2)*, 242-51; CA 63, 7513e (1966)
68. Kostrzenski, W., Paklerska-Pobratyn, H., *Gruzlika*, **1965**, *33(11)*, 1197-202; CA 64, 16314e (1966)
69. Kostrzenski, W., Paklerska-Pobratyn, H., *Gruzlika*, **1965**, *33(9)*, 785-92; CA 64, 1197a (1966)
70. Kostrzenski, W., Paklerska-Pobratyn, H., Syrowatka, T., *Gruzlika*, **1965**, *33(3)*, 203-7; CA 63, 955j (1966)
71. Kraushuar, A., *Arzneim.-Forsch.*, **1954**, *4*, 548-51
72. Kubanová, P., Buchta, V. și colab., *Folia Microbiol.*, **2003**, *48(3)*, 346-350
73. Kwencien, H., *J. Pol. Chem.*, **1996**, *70*, 733-741
74. Lang, W.E., Anderson, J.C., *J. Soc. Cosmetic Chemists*, **1966**, *17*, 355-60; CA 65, 5910h (1966)
75. Langheinrich, K., Klesper, H. și colab., *Ger. 1.162.965*, CA 61, 8530d (1966)
76. Lehninger, A.L., *Biochimie*, vol.I, Editura Tehnică, București, **1987**
77. Lemaice, H., Schramm, C.H., Cahn, A., *J. Pharm. Sci.*, **1971**, *50*, 831-7; CA 56, 2514c (1962)
78. Lupea, A.X., Pădure, M., Tărăbășanu, C., "Debreceni Műszaki Közlemenyek", Univ. Debrecen, **2004**, vol. *III(2)*, p.
79. Lupea, A.X., Pădure, M., *Review of Research*, Faculty of Sciences, Univ. of Novi Sad, **2003**, *104*, p. 5-10
80. Lupea, A.X., Tărăbășanu, C., Padure, M., *Rev. Chimie*, **2003**, *54 (9)*, p.752-755
81. Lysenko, L.N., Drobnohod, L.P., Cemeris, L., *Vopr. Biochim. Fiziol. Kaca. Mikroorg.*, **1974**, *2*, 36-7; CA 85 57399w (1976)
82. Masao, H., Yuki, Y., *JP. 14578*, **1963**, CA60, 4064b (1964)
83. Maturova, E.și colab., *Cas. Lek. Cesk.*, **1980**, *119 (31-32)* 158-60, CA 94, 11046m (1981)
84. Maxim, S., Dima, M., *Materiale plastice*, **1976**, *13(2)*, 74
85. Maxim, S., Dima, M., *Materiale plastice*, **1977**, *14(1)*, 21
86. Maxim, S., Dima, M., *Materiale plastice*, **1978**, *15 (1)*, 5

87. Mikhnovskaya, N.D., Rotmistrov, M.N. și colab., *Doklady Vsesoyus Akad. Sel'kokhoz*, **1958**, CA 53, 4369h-g (1959)
88. Minami, T., Nagai, T., Hamada, K. și colab., *Eur. Pat. Appl. EP 699.662*, CA 124,328541k (1996)
89. Mouzin, G., Dubois, J., Cousse, H., *FR. 2.327.791*, **1977** (A61K 31/615, May 13, 1977)
90. Nabaweza, Sharaf El-Din, *Acta. Pharm.*, **2000**, *50*, p.239-240
91. Nenițescu, C.D., *Chimie Organică*, **1980**, ediția a 8-a, vol.1, 392, 674
92. Nikhurovska, M.N., *Bull. Acad. polon.Sci.*, **1953**, *1*, 319
93. Noel, D.R., Casely, R.E. și colab., *Appl. Microbiol.*, **1960**, *8*, 1-4, CA 54, 12492a (1957)
94. Nordmann, J., Mattioda, G., Loiseau, G., *FR 2.036.840*, CA 75, 98333g (1971)
95. Nordmann, J., Mattioda, G., *Fr. M. 7531*, CA 75, 98334h (1971)
96. Nosedá, G., *Int.J.Clin.Pharm.Res.*, **1988**, *8*, 3, 169-173
97. Okasaki, K., Kawaguchi, T., Matsui, K., *J.Pharm.Soc.Japan*, **1952**, *72*, 1040-1042, CA 46,10430j (1947)
98. Ozawa, I., Takeuchi, I., Yamamoto, K. și colab., *Chem. and Pharm. Bull. Japan*, **1984**, *32(1)*, 305-12; CA 104, 6765d (1984)
99. Orrega, P. și colab., *Arch. Pharmacol. Toxicol.*, **1978**, *4(1)*, 150-2, CA 89, 173450n (1978)
100. Paris, G.I. și colab., *J.Med.Chem.*, **1979**, *22(6)* p.683
101. Pasquino, S., *Boll.Chim.farm.*, **1957**, *96*, 47-50, CA 51, 10425a (1957)
102. Păușescu, E., Chirvasie, R., Nechifor, M., *Prostaglandinele în patologie și terapeutică*, Editura Medicală, București, **1982**, 30; 274; 285
103. Pina, M. și colab., *Arch. Pharmacol. Toxicol.*, **1978**, *4(1)* 120-2, CA 89, 173332a (1978)
104. Pina, M. și colab., *Arch. Pharmacol. Toxicol.*, **1978**, *4(1)* 183-6, CA 89, 173654g (1978)
105. Patay, S., *Chemistry of functional group. Suppl.F<sub>2</sub>*, **1996**, *1*, 403-405
106. Playle, A.C., *Med. Actuell.*, **1977**, *13(1)*, 34-7, CA 87, 95206e (1977)
107. Portnaya, B. S., Levkoev, I.I., *Zh. Organ. Khim.*, **1965**, *1(12)*, 2202-12, CA 64, 12845b-e (1966)
108. Razzak, K., Sabih, A. J., *Pharm. Sci.*, **1979**, *68(7)* 693-6, CA 91, 192950u (1979)
109. Ricoh, C., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 59.124.885*, CA 101, 201621f (1984)
110. Ricoh, C., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 59.140.096*, CA 101, 238254q (1984)
111. Rodrigo, M.C., *Internat. J. Clin.Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **1988**, *26*, 6, 320-322
112. Rotmistrov, M.N., Kulik, G.V., Vasilevskaya, I.A. și colab., *Mikrobiol. Zh. Akad. Nauk. Ukr.*, **1961**, *23(4)*, CA 57, 968g (1962)
113. Rotmistrov, M.N., Kulik, G.V., Vasilevskaya, I.A., *Antibiotiki*, **1970**, *5*, 36-41
114. Rotmistrov, M.N., Kulik, G.V., Vasilevskaya, I.A., *Ger. Phys. Chim.*, **1966**, *12*, 145-55; CA 67, 20203e (1971)
115. Rotmistrov, M.N., Stavskaya, S.S., *Mikrobiol. Zhur.*, **1972**, *34(1)* 8-9; CA 76, 1494798q (1972)

116. Rotmistrov, M.N., Vasilevskaya, I.A., Shpilevaya, L.D., Shrynik, E.M., *Antibiotiki*, **1970**, *5*, 41-3
117. Rotmistrov, M.N., Stavskaya, S.S., Mogilevich, N.F., *Mikrobiologia*, **1974**, *43*(4), 645-8; CA 82, 11681s (1975)
118. Rotmistrov, M.N., Vasilevskaya, I.A. și colab., *Mikrobiologia*, **1969**, *38*(4), 624-8; CA 71, 110150x (1971)
119. Rotmistrov, N.M., Kulik, G.V. și colab., *Fiziol. Aktiv. Veshchetsva Respub. Mezhdodom. Sb.*, **1971**, *3*, 184-92; CA 75, 14767g (1972)
120. Rotmistrov, N.M., Kulik, G.V., Poshkovska, D.F., *Mikrobiol. Zh., Akad. Nouk, Ukr.*, **1965**, *27*(4), 51-7; CA 63, 16823c (1965)
121. Rotmistrov, N.M., Moglievich, N.F. și colab., *Fiziol. Aktiv. Veshchetva*, **1972**, *4*, 52-5; CA 79, 38538a (1973)
122. Rubio, E., *ES. 549.689*, CA 107, 58869j (1987)
123. Sahai, R., Chaudhary, A., *Monatsh. Chem.*, **1982**, *113*, 681
124. Schaefer, H., *DE. 1 212 955 (Cl.C07c,d)*, **1966**; CA. 64, 15805 (1966)
125. Schoenenberg, H., Holzhen-Eckardt, J. și colab., *Arzneim.-Forsch*, **1963**, *13*, 936-9
126. Shoeb, H.A., *Egypt. J. Chem.*, **1979**, *22*(3) 245-54, CA 95, 24478z (1981)
127. Smith, R.J., Reed, W.H., *Amer. Appl. Biol.*, **1961**, *49*, 102-9; CA 56, 6411f (1962)
128. Soldea, C., *Teză de doctorat*, Inst. Politehnic Iași, **1984**
129. Solyshin, N.M., Janin, M.A., Zinoveva, L.A., *Khim. Sel. Khoz.*, **1967**, *5*(10) 740-6; CA 68, 38468a (1968)
130. Stecker, H.C., *U. S. 2.906.711*, CA 54, 3873g (1957)
131. Storey, B.T., Wilson, D.F. și colab., *FEBS Lett.*, **1975**, *49*(3), 338-41; CA 82, 133435k (1975)
132. Stroescu, V., *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Editura Medicală, București, **1997**, p.1003-1018
133. Stroescu, V., *Farmacologie*, Editura ALL, București, **1994**, p.197-202; 344-345
134. Sullivan, M.V., *Nature*, **1952**, *170*, 753,
135. Sullivan, M.V., *Nature*, **1952**, *170*, 820
136. Syrowatka, T., Jonezyk, B., Brzezicka, M., Iarkowska, T., *Roczniki Panstwowego Zakladu Hig*, **1960**, *11*, 571-4; CA 55, 13776c (1961)
137. Tamura, S., *Yakugaku Zasshi*, **1977**, *97*(3), 289-94
138. Tamura, S., *Yakugaku Zasshi*, **1977**, *97*(3), 295-303
139. Templeman, W.G., Sexton, W.A., *Nature*, **1975**, *343*, 654
140. Terada, H., Goto, S., Yamamoto, K. și colab., *Biochim., Biophys. Acta*, **1988**, *936*, 504-512
141. Trif, R., *Bacteriologie specială*, Ed.Brumar, Timișoara, **1996**, p.165-185
142. Vaidek, A., Smith, J., *Experientia*, **1962**, *18*, 319
143. Valcavi, U., *Ed. Sci.*, **1963**, *18*(12), 990-1000; CA 60, 6778h (1964)
144. Van Gestel, J.F.E., *US 4.470.979*, CA 101, 224841s (1984)
145. Vlădea, R., *Rev. Chim.*, **1968**, *19*(6), 305
146. Vondersmissen, L., Charlier, R., *Arch. Intern. Pharmacodynamie*, **1956**, *107*, 465-72
147. Waisser, K., Bureš, M., Holy, P. și colab., *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **2003**, *1*, 53-71



148. Waisser, K., Perina, M., Klimešova, V. și colab., *Collect. Czech. Commun.*, **2003**, *68*, 1275-1294
149. Waisser, K., Pesina, M., Holy, P. și colab., *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **2003**, *336*, 322-335
150. Wysacki, E., Borzynsko, B., *Przegląd Epidemiol.*, **1960**, *14*(1), 63-6; CA 54, 19829h (1960)
151. Zawadowska, Irena, *Acta Polon. Pharma*, **1963**, Vol. *20*(1), p. 25-30, CA 61, 8225 (1964)
152. Zobian E.P. și colab., *PCT Int. Appl.*, CA 92, 11232c (1980)
153. Zota, V., *Chimie farmaceutică. Unele aspecte teoretice și practice*, Editura Medicală, București, **1985**, 388-396; 166
154. \*\*\* Anschel, J., *GB. 981.350*, **1965**, CA 64, 9745d (1966)
155. \*\*\* Armour & Co. *GB. 874.027*, **1959**, CA 54, 15478g (1960)
156. \*\*\* Aspro-Nicholas Ltd., *FR. 1.513.274*, **1966**, CA 67, 65429f (1967)
157. \*\*\* Baltruschat, H.S., *DE. 902650*, **1997** (540/130, July 30, 1997)
158. \*\*\* Barry R., Rubin H., *U.S. 4.198.507*, **1980** (C07D 473/08, April 15, 1980)
159. \*\*\* *Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie*, Berlin, J. Springer Verlag, **1929**, XII, 501, 587
160. \*\*\* *Burger's Medicinal Chemistry*, 4<sup>th</sup> edition, edited by Manfred E. Wolff, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1980
161. \*\*\* Davis, A.F., Dixon, G.J.A, *GB.1.545.361*, **1979**, CA 91, 42875(1979)
162. \*\*\* Dolobid Merch. Sharp Dohme, Mexico, *Reg.no .0712M79SSA*
163. \*\*\* Fougert, A. R., Hernandez, O. J., *ES. 516.729*, **1983**, CA 100, 174466e (1984)
164. \*\*\* Farmacopeea Română, Ediția X, Editura Medicală, București, **1993**
165. \*\*\* Hussain A.A., *US 4.241.055*, **1980** (A61K 31/70, Dec. 23, 1980)
166. \*\*\* Hussain A.A., *US 4.242.330*, **1980** (A61K 31/70, Dec. 30, 1980)
167. \*\*\* Kasthuri, T., *U.S. 4.218.445*, **1980**, (A61K 031/60, May 8, 1980)
168. \*\*\* Klesper, H.,Steinfatt, F., *BE. 671.898*, **1966** (A01N 9/26, March 1, 1966)
169. \*\*\* Knoll, A., *DE. 920.790*, **1954**, (C07C 103/78,
170. \*\*\* Kokai, Tokkyo Koho Maruko Pharmaceutical Co.Ltd., *Jpn. 8.062.018*, **1994**, (G01F 15/16)
171. \*\*\*Kureha Chemical Industry Co, Jpn. Kokai Tokkyo Koho *JP 59.139.351*; CA 102, 5960x (1985)
172. \*\*\* Laboratories Biosedra, *BE. 625.146*, **1963**, CA 61, 9743 (1964)
173. \*\*\*Lopirin Veb Chemische Fabrik von Heyden, Radebul-Dresden Ab 1 Januar **1958**
174. \*\*\* Lupea, A., Decun, M., *RO. 104.280*, **1989** (A61K 9/06)
175. \*\*\* Lupea, A.X., *RO. 98.000*, **1989** (Cl:E04,B1/72)
176. \*\*\* Majewski J., Skelly O.,*U.S. 3.221.051*, **1965**, (564/139, 566/179, Nov. 30, 1965)
177. \*\*\* Majewski, J., *U.S. 3.231.611*, **1966**, (564/139, 566/134, Jan. 25, 1966)
178. \*\*\* *Merck Index*, **2002**
179. \*\*\* Noda, Kanji Jpn.Kokai Tokkyo Koho, *JP. 8027.110*, **1980** (C07D 209/52)
180. \*\*\* *Organic Synthesis Collective*, J.Wiley & Sons, London, 1965, vol.III, p.765

181. \*\*\* *Organicum*, 21 ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2001, p.415, 416,447, 481 și următ., p.631 și următ., p.715, 721
182. \*\*\* Reiner L., *U. S.* 2.731.386, CA 50, 10349a (1956)
183. \*\*\* Selvi e G.S.P.A, *BE.* 888.139, CA 95, 203997q (1981)
184. \*\*\* Stecker, H.C., *GB.*996.074, 1965, CA 65, 10563 (1966)
185. \*\*\* Stecker, H.C., *U. S.*3.041.236, 1962 (424/404, 424/411, 424/414, June, 1962)
186. \*\*\* Takemoto Y., *DE.* 2. 909.829, 1979 (C07C 103/50, Sept. 27, 1979)
187. \*\*\* Weinstock, L.M., *U.S.* 4.216.340, 1980 (C07C 65/78, Aug. 5, 1980)
188. \*\*\* Yagi, K. Nakagawa, Y., *DE.* 2.833.584, 1979 (D06L 3/02, May 2, 1979)
189. \*\*\* Zobian E.P., *PC. T Int.Appl.* 3.435.657, 1979, CA 92, 11232c (1980)
190. **Popescu, I.**, "The Study of the Antifungal Activity on the Aromatic Amides Series", *Scientifical Papers Agricultural Science-USAMVB Timisoara*, 1998, Vol. 30(1), pp.121-125
191. **Popescu, I.**, "The Study of the Bacteriostatical and Bactericidal Effect of some Salicylic Acid Derivatives", *Scientifical Papers Agricultural Science-USAMVB Timisoara*, 1998, Vol. 30(1), pp.145-150
192. Lupea, A.X., **Popescu, I.**, Tărăbășanu, C., Badea, V., Ienașcu, I., "The Synthesis and Characterisation of some orto-substituted phenoxyalkanoic acids and their derivatives", *Central European Science Journals*, 2004, in press (Ch0088/2004)
193. **Popescu, I.**, Lupea, A. X., Tărăbășanu, C., Pădure, M., "Synthesis of new 2-[2-(4-chloro-phenylcarbamoyl)-phenoxy]-alkanoic acids derivatives", *Central European Science Journals*, 2004, in press (Ch0077/2004)
194. **Popescu, I.**, Lupea A.X., Hădărugă, D., Hădărugă, N., Borozan, A., Ienascu, I., "The Synthesis of 2-(o-carbamoylphenoxy)alkanoic Acids and the Evaluation their Antimicrobial Activity", *Al VI lea Simpozion Internațional "Tinerii și cercetarea multidisciplinară"*, 23-24 septembrie 2004, Timisoara Romania, 2004, publicație electronică, pp. 112-119
195. **Popescu, I.**, Lupea, A.X., Hădărugă, D., "Studiul relațiilor structură-activitate microbiologică în seria unor acizi carboxilici 2-substituiți", *Scientific and Tehnical Bulletin*, "Aurel Vlaicu" University of Arad, series Chemistry, Food Science & Engineering, ISSN 1582-1021, year X, 2004, vol. 9, pp . 62-70