

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

SINTEZE IN CLASA MEDICAMENTELOR HETEROCICLICE CU ACTIUNE
BACTERIOSTATICA SI CENTRALA(Derivați ai 2-imidazolidinonei)

Teză prezentată pentru obținerea titlului de doctor inginer

ing. Popoviciu Valeriu

Conducător științific:

Prof.dr.doc.I.Dick

Prof.dr.ing.F.Cuibari

BIBLIOTECA CENTRALĂ
UNIVERSITATEA "POLITEHNICA"
TIMIȘOARA

-1976-

Stamp with fields for 'INSTI' and 'PARA', and handwritten numbers '311 576' and '164' with a circled 'D'.

Cuprins.

Cap.1.	INTRODUCERE, PREZENTAREA PROBLEMEI ȘI IPOTEZE DE LUCRU	3
Cap.2.	DATE DIN LITERATURĂ PRIVIND SINTEZA ȘI PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE DERIVAȚILOR 2-IMIDAZOLIDINONEI.	10
	2.1. Generalități, nomenclatură	10
	2.2. Acțiunea biologică	11
	2.3. Metode de sinteză a derivaților 2-imidazoli- dinonei	20
	CERCETĂRI PROPRII	
Cap.3.	SINTEZA ȘI PROPRIETĂȚILE UNOR DERIVAȚI N-ACILAȚI AI 2-IMIDAZOLIDINONEI	29
	3.1. Considerații asupra chimismului de reacție	29
	3.2. Sinteza derivaților acilați alifatici	31
	3.3. Sinteza derivaților acilați aromatici	33
	3.4. Oximetilarea unor derivați acilați aromatici.	35
Cap.4.	CERCETAREA CROMATOGRAFICĂ ȘI SPECTROSCOPICĂ A PRODUȘILOR SINTETIZAȚI.	43
	4.1. Cromatografia în strat subțire.	43
	4.2. Studiul spectrelor în UV.	53
	4.3. Studiul spectrelor în IR.	56
Cap.5.	TESTAREA UNOR PROPRIETĂȚI BIOLOGICE.	60
	5.1. Acțiunea inhibitoare asupra α -chymotripsinei.	60
	5.2. Activitatea analgezică.	63

5.3.	Activitatea antitermică.	63
5.4.	Acțiunea tranchilizantă.	65
5.5.	Acțiunea antimicrobiană.	65
5.6.	Acțiunea fitobiologică.	66
5.7.	Corelarea parametrilor structurali cu activitatea biologică	69
5.8.	Concluzii.	95
Cap.6.	PARTEA EXPERIMENTALĂ.	96
6.1.	Sinteza compușilor și caracterizarea lor	97
6.2.	Cromatografia în strat subțire.	111
6.3.	Spectroscopia în UV.	117
6.4.	Spectroscopia în IR.	118
6.5.	Determinarea acțiunii biologice.	151
Cap.7.	CONCLUZII GENERALE.	173
	BIBLIOGRAFIE.	176

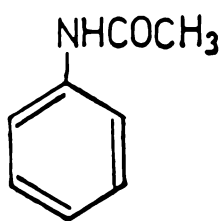
Capitolul 1.

INTRODUCERE, PREZENTAREA PROBLEMEI SI IPOTEZE DE LUCRU.

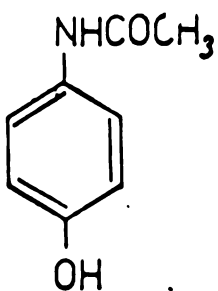
Este larg acceptată părerea ¹ că substanțele biologice active sînt formate din două părți: o parte denumită „moleculă suport” care imprimă proprietățile fizico-chimice și afinitatea selectivă pentru substratul biologic și a doua parte denumită „radical” care determină tipul de activitate biologică. După această concepție substanțele biologice active s-ar asemăna cu enzimele formate din apoenzimă și coenzimă; apoenzima- „molecula suport” conferă specificitatea de substrat iar coenzima-„radicalul” determină specificitatea de reacție. Pentru un anumit tip de activitate sînt la fel de importante atît „molecula suport” cît și „radicalul”. În molecula substanțelor biologice active se pot efectua diferite modificări în „radical” care nu schimbă tipul de acțiune al moleculei dar poate influența favorabil absorbția, transportul și pătrunderea ei în celula vie.

Această concepție permite să se proiecteze sinteza unui anumit tip de compuși după o examinare a naturii „radicalilor” din substanțele cu activitate biologică cunoscută. Dintre acestea ne-am oprit asupra compuşilor cu acțiune analgezică-antitermică și antiinflamatorie, care după cum se știe acționează ca deprimanți ai sistemului nervos central. Deși acțiunea lor analgezică este mai puțin intensă decît cea a analgezicelor

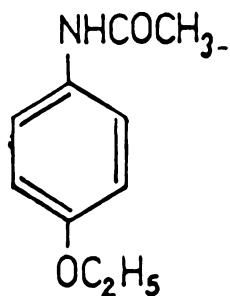
clasice din grupa morfinei ele se bucură de o largă utilizare clinică deoarece nu produc dependență, cîteodată chiar cu tendință spre narcomanie. In plus acțiunea lor antitermică și antiinflamatoare contribuie într-o mare măsură la extinderea domeniului de utilizare. Din punct de vedere chimic clasa medicamentelor analgezice-antitermice și antiinflamatorii este destul de heterogenă iar mecanismul de acțiune biologică, relativ puțin cunoscut, aliferă dela o substanță la alta. S-a încercat și parțial s-a reușit să se disocieze acțiunea analgezică-antitermică de acțiunea antiinflamatoare descoperindu-se medicamente cu acțiune antiinflamatoare tipică, fără să se supprime acțiunea analgezică. Unul din „radicalii” prezenți în substanțele utilizate pe scară largă cu medicamente analgezice-antitermice și antiinflamatorii este gruparea „acidă” pe care o conțin în molecula lor, sub formă de carboxil sau amidă².



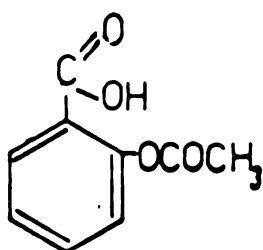
Antifebrină (1)



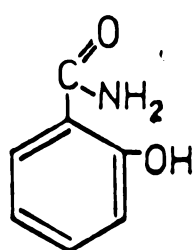
Paracetamol (2)



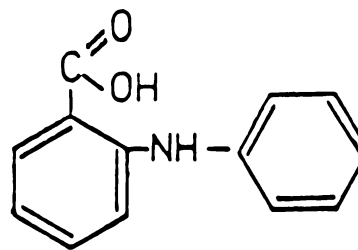
Fenacetină (3)



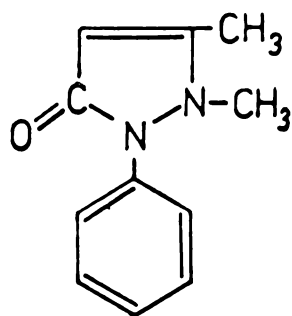
Aspirina (4)



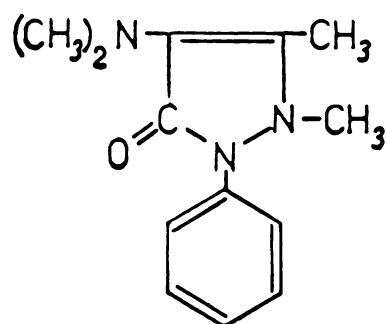
Salicilamida (5)



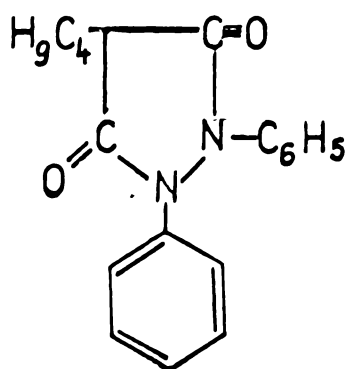
Derivati ai acidului antranilic (6)



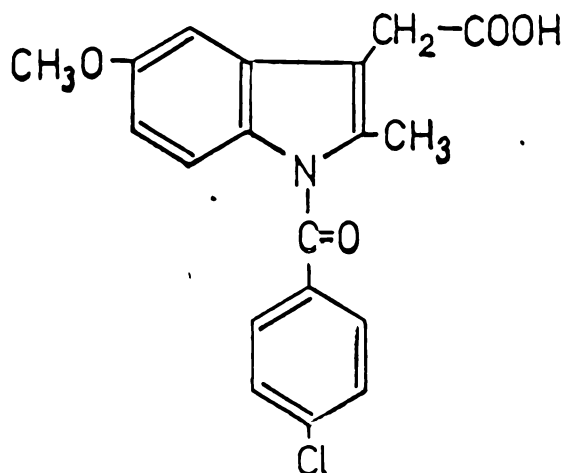
Fenazona (7)



Aminofenazonă (8)



Fenilbutazonă (9)



Indometacin (10)

Acțiunea antiinflamatoare presupune existența în moleculă ca „radical acid” a grupării carboxilice libere sau amidate, câteodată în vecinătatea unei grupări aminice. Prezența unei grupări fenilice, substituită sau nu, legată de o amină sau de o amidă, este indispensabilă.

După cum se știe³ în procesele inflamatorii se observă o creștere a concentrației anumitor enzime din țesuturi. S-a stabilit că diverse grupe de medicamente antiinflamatorii acționează asupra activității acestor enzime blocându-le competitiv față de substraturile naturale. În tabelul 1 sînt prezentate posibilitățile de influențare a reacțiilor enzimatice de către medicamentele antiinflamatorii.

Procesele inflamatorii sînt însoțite de fenomene fiziologice extrem de complexe și punerea în evidență a unei activități antiinflamatorii pentru o anumită substanță ridică mari dificultăți experimentale atât pentru reproducerea pe animal a procesului, cît și pentru evaluarea cantitativă a acțiunii

fiziologice.

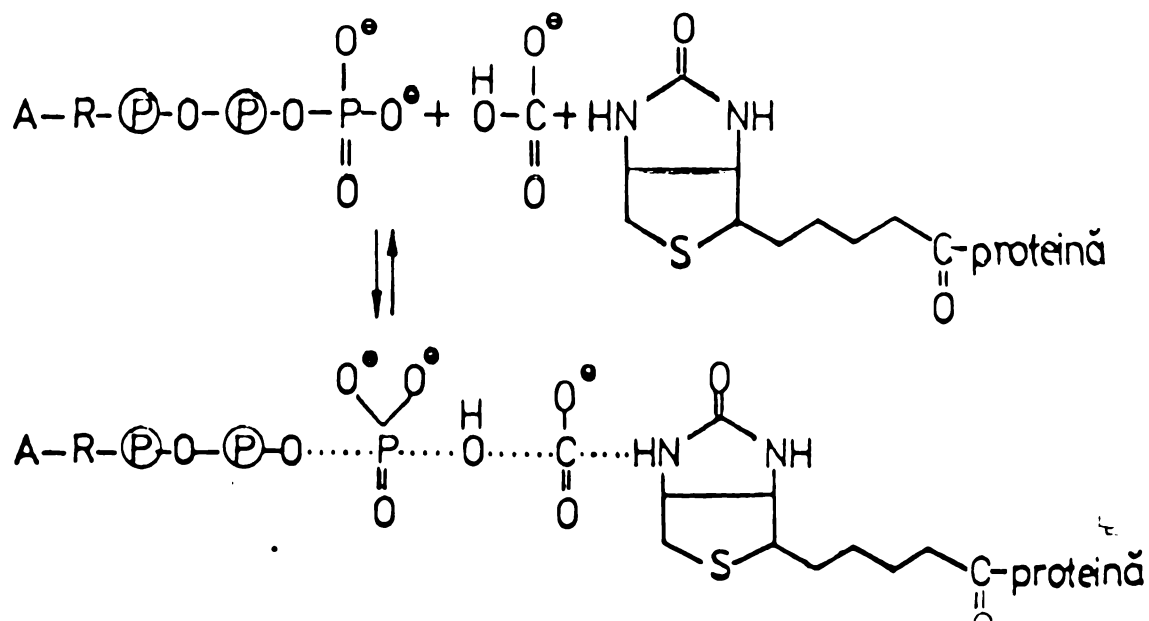
Tabelul 1. Influențare reacțiilor biochimice de către substanțele antiinflamatorii.

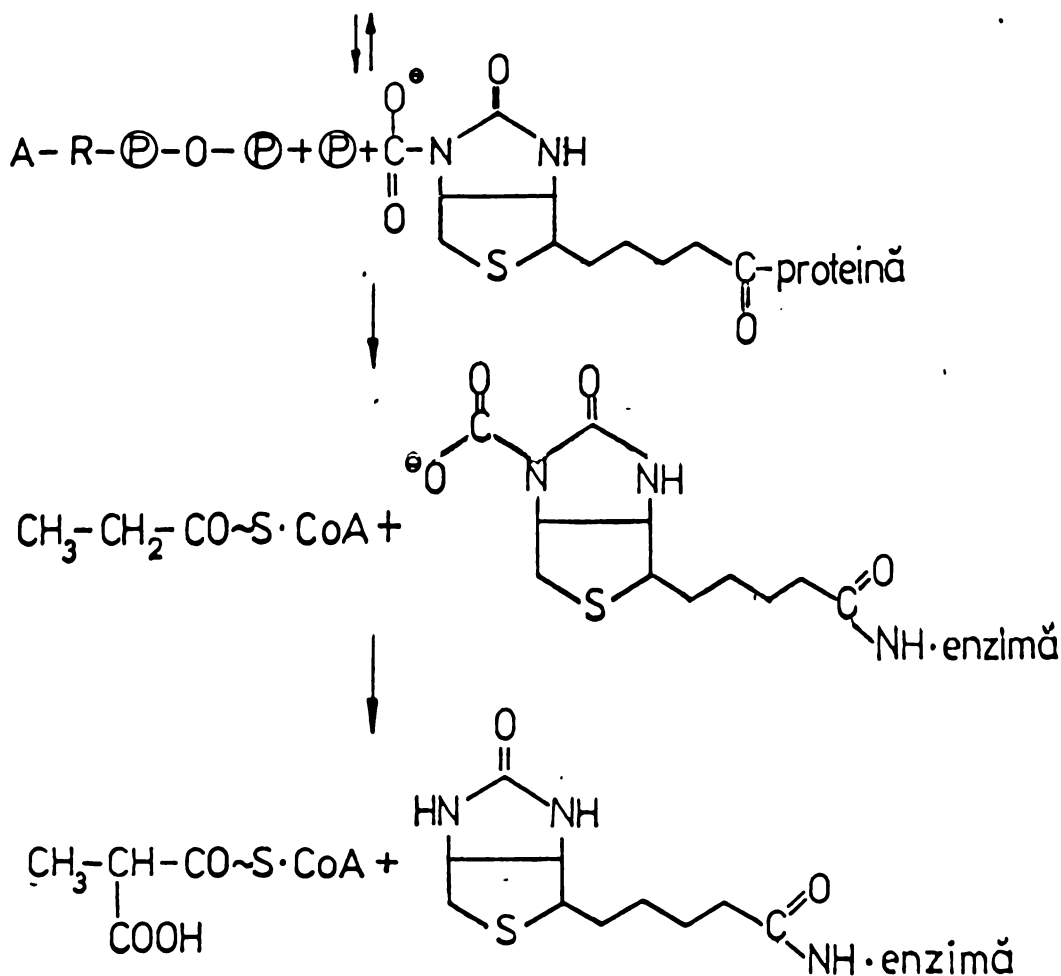
Sistem enzimatic	Chloro- chin	Antiinfla- matoare acide	Gluco- cortico- izi
<u>Enzime proinflamatorii</u>			
Lipoliteraze	+		-
Esteraze			
-tripsinice	-	+	+
-chimotripsinice	-	+	-
Proteaze din cartilagii și piele	+		+/+
<u>Decarboxilaze ale L-aminoacizilor</u>			
Active asupra			
-5-hidroxi- triptofanului	-	+	
-histidinei	-	+	+
-transaminazelor		+	+/+
<u>Biosinteza mucopolizaharidelor</u>			
<u>Acizi nucleici din limfocite și diverse țesuturi.</u>			+/+
<u>ATP(Transformarea energiei la nivelul mitochondriilor)</u>			
	-	+	-

+ = inhibare ; - = fără efect ; +/+ = creșterea spectrului
enzimatic sau inducție

Posibilitatea de a dispune în prezent de enzime pure și evidențierea relației între procesul inflamatoriu și activitatea enzimatică, au fost valorificate de unii cercetători⁴⁻⁶ pentru evaluarea in vitro a activității antiinflamatoare a unui produs prin observarea inhibării activității enzimatică spre ex. a α -chimotripsinei. Rezultă ca un corolar că substanțele cu acțiune antiinflamatoare trebuie să inhibe activitatea α -chimotripsinei ceea ce s-a verificat experimental.

Chimotripsina este o endopeptidază acționând asupra substraturilor de natură proteică, la nivelul legăturii peptidice -C(=O)-N- deaceia inhibitorii care intră în competitivitate față de substratul natural trebuie să posede o grupare amidică sau carboxilică. În lumina concepției prezentate asupra substanțelor biologice active „molecula suport” trebuie să fie compatibilă cu procesele vitale având structură cât mai apropiată produșilor care participă la metabolismul celulei vii. Modelul pe care ni l-am ales pentru „molecula suport” se referă la biotină, o vitamină din grupul B care joacă un rol important în diverse reacții metabolice^{2,7}. Ea participă atât la sinteza cât și la degradarea acizilor grași din organism prin legarea bioxidului de carbon sub formă activată, de carboxibiotină cum se arată în schema:





A-R- = Adenozină

S-a arătat⁸ că partea activă a moleculei de biotină o formează 2-imidazolidinona, de care se leagă bioxidul de carbon iar gruparea carboxilică din catena laterală servește numai la fixarea biotinei de enzimă. Datorită simplității moleculei, 2-imidazolidinona ar putea fi privită ca o „moleculă suport” potrivită pentru investigarea de noi substanțe cu acțiune biologică. Niște testări preliminare ne-au arătat că N-acetil-2-imidazolidinona are efecte sedative mult mai puternice decât heterociclul de bază, cercetat anterior⁹, deci că ea acționează asupra sistemului nervos central. De alt fel în terapeutica curentă se folosesc și în prezent ureide aciclice care posedă o activitate sedativă importantă cum sînt Bromovalul, Adalina, Sedormidul etc. Efectul fiziologic al acetil-etilenuroei se modifică devenind mult mai complex pentru derivații acilați ai homologilor după

riori: trimetilenurea și pentametilenurea. Efectul sedativ se amplifică în cazul homologilor superiori benzoilați, dublat de apariția și a unor efecte analgezice. Această constatare constituie un argument suficient pentru necesitatea de a avea în molecula substanțelor cu efect analgezic-anti-piretic și antiinflamator, a unui rest fenilic.

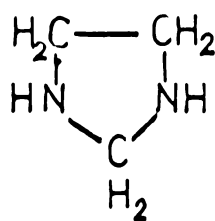
Prin coroborarea datelor prezentate rezultă că ar fi foarte utilă cercetarea mai sistematică a derivaților acilați ai 2-imidazolidinonei, care n-au fost cercetați până în prezent pentru acțiunea lor biologică, cu scopul de a stabili relațiile între structură și activitate. Varierea naturii, a dimensiunii și a numărului de resturi acil ar permite studiul proprietăților fizico-chimice a noilor compuși în funcție de structură și conturarea eventualelor proprietăți biologice care să justifice anumite aplicații practice. Evaluarea proprietăților antiinflamatorii ar putea fi făcută preliminar printr-un test obiectiv corelat cu inhibarea activității enzimatică a α -chimotripsinei fără să se renunțe la testările clasice. Având la dispoziție o clasă omogenă de derivați ai etilenureei ar putea fi studiate și alte proprietăți fizico-chimice utile pentru cunoașterea structurii și reactivității acestor compuși.

Capitolul 2.

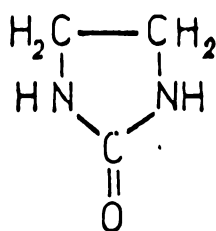
DATE DIN LITERATURĂ PRIVIND SINTEZA ȘI PROPRIETĂȚILE BIOLOGICE ALE DERIVATILOR 2-IMIDAZOLIDINONEI

2.1. GENERALITĂȚI, NOMENCLATURĂ.

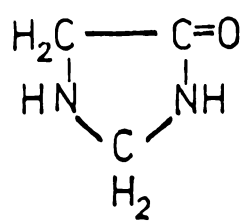
Substanța de bază, 2-imidazolidinona, a fost sintetizată la sfârșitul secolului trecut ca derivat ciclic al ureei,¹¹ care se poate încadra în același timp în combinațiile din clasa imidazolului. După nomenclatura uzuală, de la imidazolul total hidrogenat (tetrahidroimidazolul) denumit uzual imidazolidină (11) pot exista în principiu 2 produși cu grupare cetonică: în poziția 2, 2-imidazolidinona (12) și în poziția 4, 4-imidazolidinona (13)



(11)



(12)



(13)

2-Imidazolidinona (12) este cunoscută și sub denumirea de etilenuree (E.U.) sau 1,3-diazaciclopentan-2-onă, pentru a sublinia apartenența ei la clasa derivaților ureei.

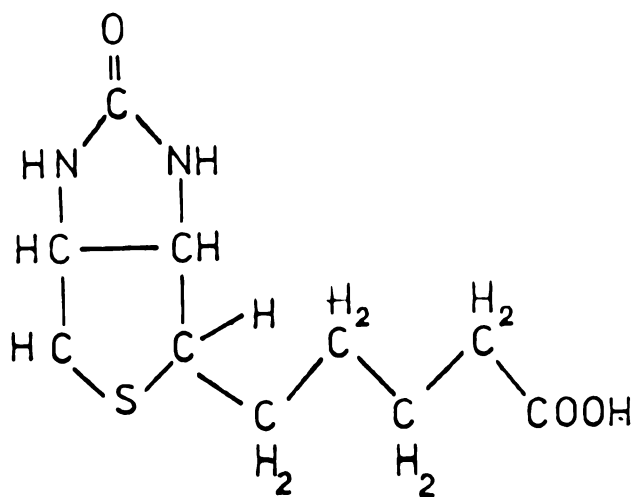
Dintre derivații obținuți formal prin substituirea

hidrogenului 2-imidazolidinonei, de o mai mare atenție s-au bucurat produșii N-mono- și -disubstituiți-, numărul compușilor obținuți prin substituție la carbon în pozițiile 3,4 fiind mult mai redus.

2.2. ACȚIUNEA BIOLOGICĂ A DERIVAȚILOR 2-IMIDAZOLIDINONEI.

Interesul pentru derivații 2-imidazolidinonei s-a amplificat considerabil în ultimele decenii, datorită mai ales posibilităților de a soluționa cu ajutorul acestei substanțe unele probleme legate de finisajul textilelor din fire și fibre celulozice și sintetice. Produsul de bază etilen-ureea (E.U.) se folosește deosebit de mult în aplicații tinctoriale pentru aceleași materiale textile celulozice și sintetice. Datorită acestor aplicații¹² etilen-ureea a devenit un produs industrial.

Descoperirea ciclului 2-imidazolidinonei în molecula biotinei, (14) o vitamină a grupului B a stimulat atenția



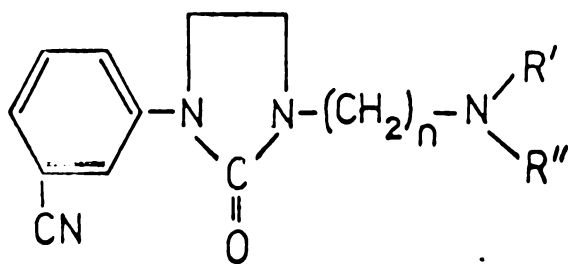
(14)

cercetătorilor asupra proprietăților biologice pe care le-ar putea avea derivații 2-imidazolidinonei, ținând seama de rolul

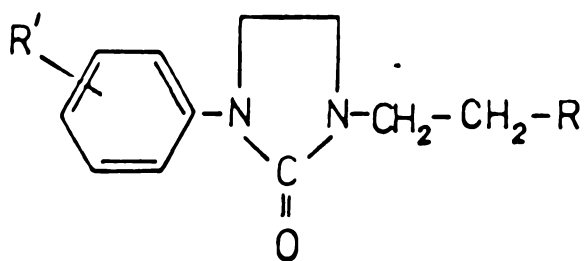
important al biotinei în reacțiile enzimaticе promovate de această vitamină în organismele vii.⁷ Relativ recent⁸ s-a arătat că partea activă a moleculei de biotină este reprezentată prin 2-imidazolidinonă, gruparea carboxilică din catena laterală servește numai la fixarea biotinei de enzimă. Pe această bază s-au sintetizat¹³ o serie de derivați ai acidului 2-imidazolidinon-4-carboxilic constatându-se activitatea inhibitoare asupra creșterii unor bacterii ceace sugerează interferența cu mecanismul de acțiune al sulfamidelor antibacteriene, pe calea inhibiției biosintezei bazelor purinice proprii microorganismului. S-a constatat de asemenea că 2-imidazolidinona poate fi utilizată de plante ca și ureea drept sursă de azot, preconizându-se chiar folosirea ei pentru creșterea cantității de masă verde¹⁴ și pentru stimularea producerii de rășină la conifere¹⁵. Proprietățile biologice ale etilen-ureei au fost studiate urmărindu-se diferite aplicații ca herbicid, fungicid, inhibitor de creștere etc. fără să se ajungă la utilizarea efectivă a produsului.¹²

Numerose cercetări au fost întreprinse în seria derivaților 2-imidazolidinonei. Ele au fost stimulate pe de o parte de accesibilitatea produsului de bază, disponibil în cantități industriale și de cunoașterea reactivității și a metodelor de sinteză pentru acest compus heterociclic, iar pe de altă parte de apropierea structurală cu clase de compuși a căror activitate biologică este relativ bine conturată. S-a explorat mai ales acțiunea derivaților 2-imidazolidinonei asupra sistemului nervos central făcându-se analogii cu uroidole și tiouridole liniare și ciclice constatându-se la derivații N-alehilați o ușoară acțiune sedativă sau analeptică dependentă de natura

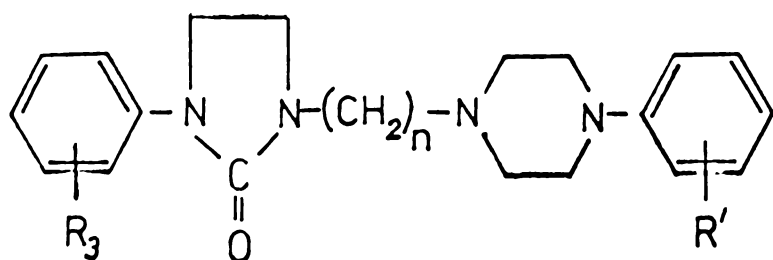
restului alchilic⁹. Pentru derivații N₁-fenil-substituiți și N₃-alchil-substituiți s-a demonstrat activitate de tranchilizant¹⁶⁻¹⁸.



n	R'	R''
2	Et	Et
3	Me	Me
3	Me	Et
2	piperidino	
2	morfolino	
2	N-metilpiperazino	
2	N-2-hidroxietilpiperazino	

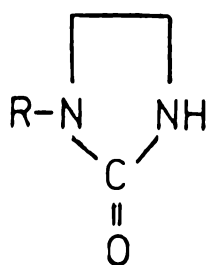


Pbz	R'	R
3	Cl, Br, CF ₃ OH, MeS MeSO ₂	$\begin{array}{l} -N \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases} \\ -N \begin{cases} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{cases} \end{array}$
4	OH	piperidino pirolidino morfolino



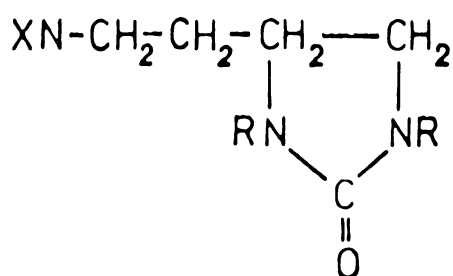
n	R ¹	R ²	R ³
2	11,3-Cl	H	11,3-Cl
3	3-Br 3-Me 4-Cl 3-CF ₃	Me	3-Br 3-CF ₃ 3,5-Cl ₂ 3-OMe

Alături de acțiunea analeptică, prin varierea restului aromatic substituit la azot s-a înregistrat și un efect asupra sistemului circulator.^{19,20}

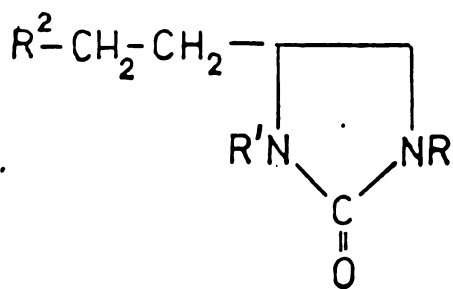


R = - fenil-izopropil
p-clorfenil
1-naftil

Introducerea suplimentară de catene alifatică în poziția 5 purtând funcții bazice atrage după sine manifestarea și a unor proprietăți de agenți hipotensivi^{21,22}.

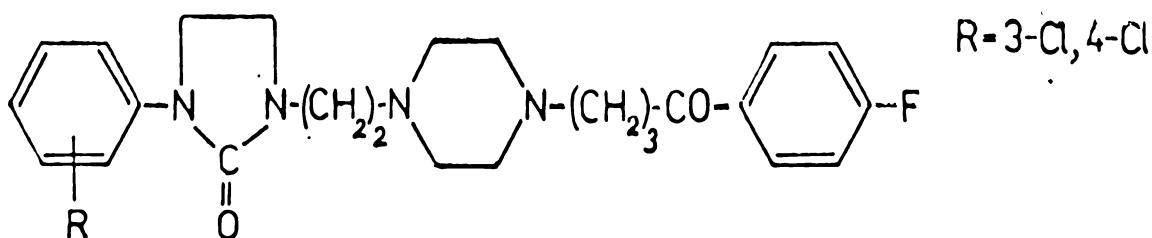


R = alchil, cicloalchil, aril
R' = aril
X = amina terțiară

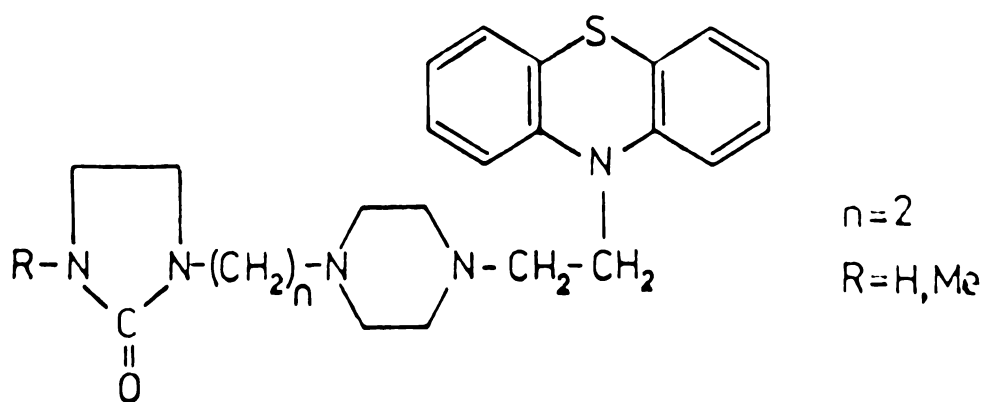


R	R'	R ²
Et-	3-F ₃ CC ₆ H ₄ -	pirolidino
Et-	3-F ₃ CC ₆ H ₄ -	morfolino
MeCH-	C ₆ H ₅ -	morfolino
Ciclohexil-	C ₆ H ₅ -	morfolino
C ₆ H ₅ CH ₂ -	C ₆ H ₅ -	morfolino
Et-	4-MeOC ₆ H ₄ -	Et ₂ N-

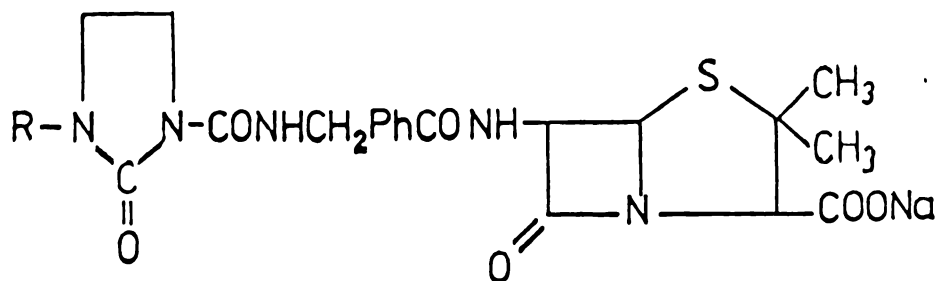
În cele mai multe cazuri cercetările asupra efectului biologic al derivaților 2-imidazolidinonei s-au referit la introducerea acestui heterociclu în moleculele substanțelor cu efect fiziologic cunoscut urmărindu-se ameliorarea proprietăților substanței de bază. Astfel s-au sintetizat derivați ai butirofenonei constatându-se că se încadrează în efectul psihotrop cunoscut pentru această clasă de produși.^{23,24.}



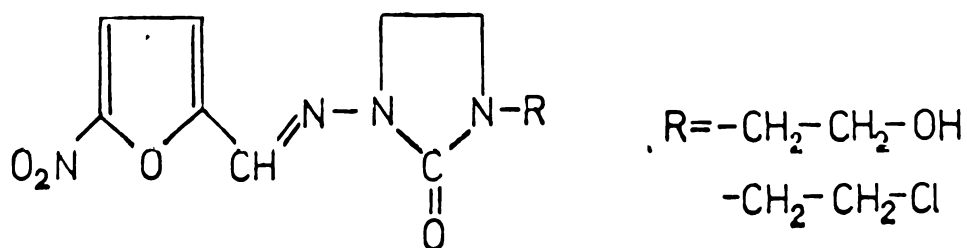
Constatarea asemănătoare s-au făcut la introducerea restului de 2-imidazolidinonă în moleculele tranchilizantelor fenotiazinice²⁵



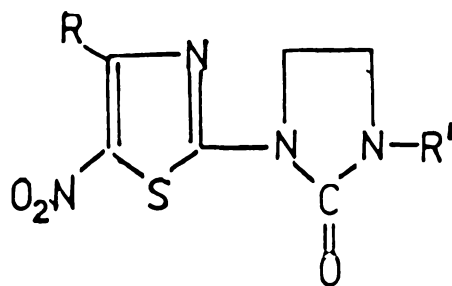
In multe cazuri 2-imidazolidinona a fost atașată de substanțe cu efect chimioterapic ca peniciline de semisintează^{26,27}.



derivați ai nitrofurfurolului²⁸



sau derivați ai nitrotiazolului^{29,30}.



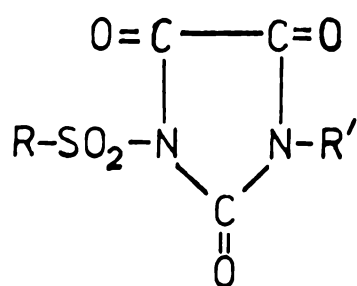
R=H, Me, 4-NO₂-C₆H₄

R'=ClCH₂CO, Bz, Ac, BrCOMe

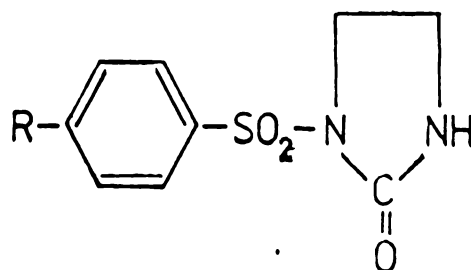
constatându-se de fiecare dată că activitatea de bază se men-

ține și că în unele cazuri spectrul de acțiune se lărgeste preconizându-se chiar unii compuși în tratamentul infecțiilor urinare.³¹⁻³³

S-au obținut derivați ai 2-imidazolidinonei cu acțiune anti-diabetică^{34,35} ceace era de așteptat ținând seama de apartenența lor la derivații ureei.

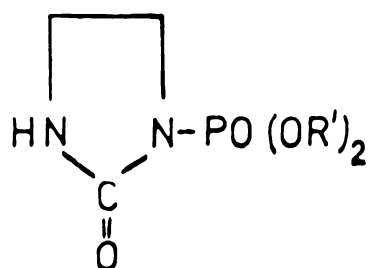


R = p-tolil
R = butil



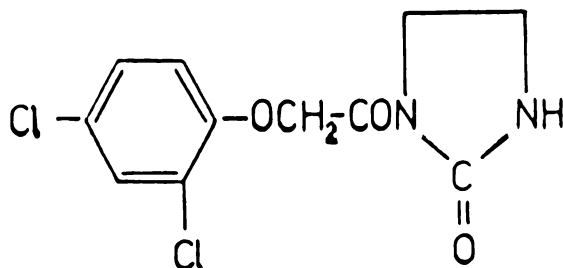
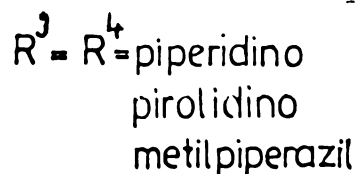
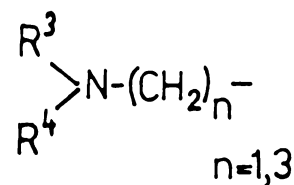
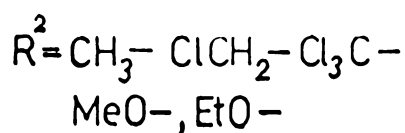
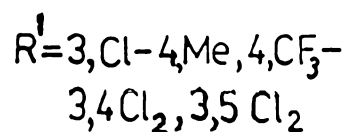
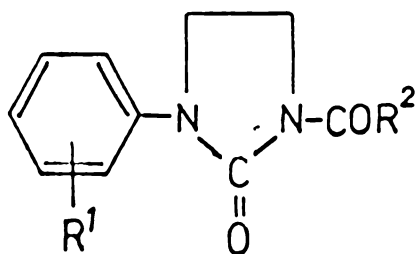
R = p-MeC₆H₄ m-NO₂ C₆H₄
o-MeC₆H₄ p-EtC₆H₄
o-NO₂C₆H₄ p-Cl C₆H₄
p-NO₂C₆H₄ p-Br-C₆H₄

O idee asemănătoare a stat la baza preparării unor ester-amide ale acidului fosforic, constatându-se un efect antitumoral semnificativ.³⁶

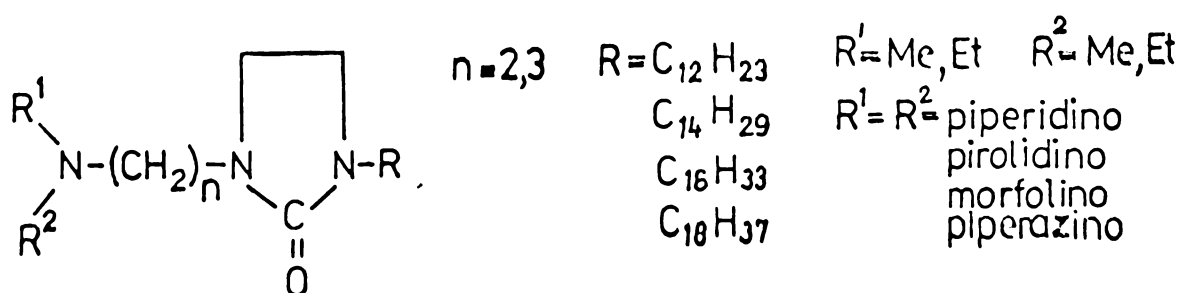


R = Me, Et, Pr.
R' = Aziridini

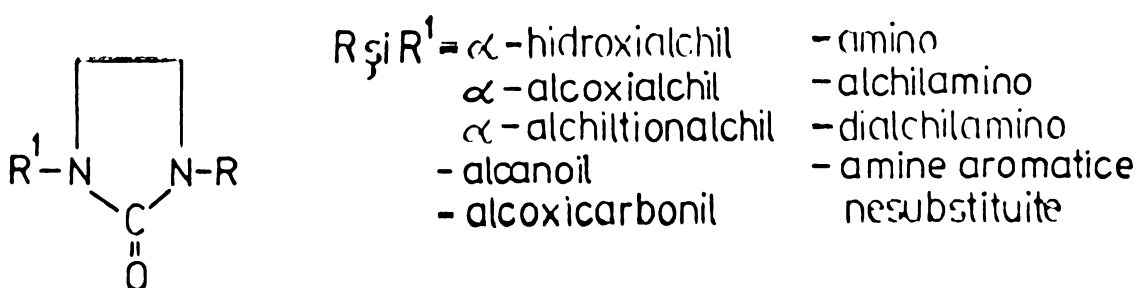
Ameliorarea activității biologice pentru clase de substanțe cu întrebuințări cunoscute s-a urmărit și în cercetarea unor noi pesticide. S-a remarcat acțiunea ierbicidă a unor imidazolidi- none N-fenilsubstituite în care restul aromatic poartă substi- tuenți puternic electronegativi -Cl, -NO₂, -COOH sau derivații săi funcționali, resturi cloracetil³⁷⁻³⁹ etc. O observație simi- lară s-a făcut și pentru derivații acilați cu acid 2,4-diclor- fenoxiacetic^{40,41}



S-au obținut compuși cu acțiune fungicidă ⁴² în seria agenților activi de suprafață în care grupa hidrofilă este formată din derivați ai 2-imidazolidinonei cu resturi alchil purtând grupări bazice, structură ce corespunde la unele fungicide clasice folosite în legumicultură.



În sfârșit ar trebui menționate cercetările și brevetele care au fost comunicate revendicând diferite aplicații ale derivaților 2-imidazolidinonei fără a avea o motivare fundamentată. Astfel se susține că derivații N-substituiți cu diferite resturi ar avea acțiune insecticidă ⁴³.



Derivații 1,3 dialchilați cu resturi de mărime medie (heptil)⁴⁴ ar avea acțiune repelentă. Prin clanoetilarea 2-imidazolidinonei și transformarea în derivați funcționali mai ales esteri, se susține că se pot obține produse cu acțiune insecticidă.⁴⁵ Dacă acțiunea pesticidă a derivaților dibromacetilați ai 2-imidazolidinonei apare oarecum normală,⁴⁶ pare surprinzător efectul insecticid al derivaților mono și diacetilați ai 2-imidazolidinonei.⁴⁷

2.3 METODE DE SINTEZĂ A DERIVAȚILOR 2-IMIDAZOLIDINONEI.

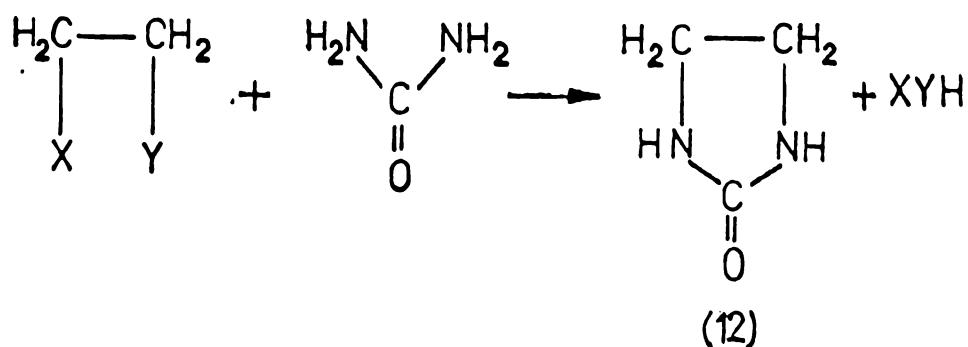
Metodele de preparare a derivaților 2-imidazolidinonei pot fi împărțite principal în două clase:

- metode bazate pe închiderea ciclului imidazolidinonei din produși având substituenți potriviți;
- metode bazate pe substituirea 2-imidazolidinonei sau a derivaților obținuți la 2.3.1.

2.3.1. Metode bazate pe închiderea ciclului imidazolidinonei, se privesc pe metodele generale de sinteză a heterociclului. De aceea se prezintă în continuare metodele generale de sinteză ale 2-imidazolidinonei pentru că în cazul obținerii derivaților substituiți se pleacă în principiu de la fragmente cu funcții chimice similare.

a) Din derivații etanului disubstituit simetric.

Derivații etanului disubstituit se pot cicliza prin reacții cu uree (15) conform ecuației:⁴⁸⁻⁵³



Ca derivați de etan disubstituit se utilizează etanolamina, etilendiamina, dicloretanul și etilenglicolul folosindu-se ca mediu de reacție apa, etilenglicolul, dietilenglicolul sau dipropilenglicolul.^{5,4-56} In reacția dintre etilendiamină și uree se formează ca produs secundar o substanță albă, insolubilă, probabil o polietilenuree. Dacă reacția se efectuează în prezența etilenglicolului acest produs nu se mai formează.⁵⁷

Inchiderea ciclului plecând de la derivații etanului disubstituiți, se poate realiza și cu alți compuși, derivați ai acidului carbonic sau produși susceptibili de a genera derivați ai acidului carbonic. In această variantă în majoritatea cazurilor se folosește ca materie primă etilendiamina. Inchiderea ciclului se poate realiza cu fosgen, în mediu de chloroform^{5,8} sau cu carbonat de dietil^{11, 59}. Ciclizarea se poate efectua sub presiune cu sulf și oxid de carbon în soluție metanolică^{6,0} sau în alți solvenți ca etanol, propanol sau butanol⁵⁰. 2-Imidazolidinona se poate obține și prin reacția esterului metilic al acidului tricloracetic cu un exces de etilendiamină.^{6,1} S-a preconizat și un procedeu continuu de sinteză care constă în încălzirea sub presiune a etilendiaminei cu bioxid de carbon sau cu sulfură de carbon.^{6,2} Se poate obține tioetilenureea care se desulfurează apoi

prin procedeul cunoscut ⁶³.

În locul etilendiaminei ca substanță de plecare se poate folosi în sinteză etilenglicolul care prin încălzire cu amoniac și bioxid de carbon, sub presiune la 250° formează 2-imidazolidinona ⁶⁴. Etilencarbonatul reacționează cu amoniacul în condiții asemănătoare ^{65,66}.

Derivații aminați ai etanului pot fi transformați în prealabil în derivați funcționali care prin reacții potrivite se pot cicliza. Astfel etilendiamina se transformă în prealabil în diizocianat la hidroliza căruia se obține 2-imidazolidinonă. ⁶⁷ Dietilacetalul acetaldehidei substituit cu un rest de uree se ciclizează la încălzire cu acid sulfuric, la imidazolinonă care se reduce apoi catalitic cu hidrogen. ⁶⁸

b) O cale indirectă de sinteză a derivaților 2-imidazolidinonei constă în reducerea electrolică a compușilor oxigenați în mediu de acid sulfuric ⁵⁹.

2.3.2. Metode bazate pe substituirea 2-imidazolidinonei sau a derivaților obținuți la punctul 2.3.1.

Pentru această grupă de metode, reprezentativă este mai ales obținerea derivaților acilați la azot, deoarece derivații N-alkilați ai 2-imidazolidinonei se obțin mai convenabil prin închiderea ciclului decât prin substituția nucleului de bază. Se pot obține atât derivați monoacilați cât și derivați diacilați la azot, bineînțeles atunci când mai este disponibil un hidrogen pentru substituție. Re activitatea 2-imidazolidino-

nei este mai mică decât a ureei monosubstituite, de aceea condițiile de reacție sînt mai severe și se folosesc agenți acilanți mai energici. Există posibilitatea de a obține derivați N-acilați și prin reacții indirecte. În tabelul 2, sînt enumerați derivații acilați ai 2-imidazolidinonei cunoscuți pînă în prezent în literatură și metodele corespunzătoare de sinteză. Metodele de sinteză ar putea fi împărțite în:

- Metode de acilare directă a 2-imidazolidinonei
- Obținerea indirectă a derivaților acilați.

a) Acilare directă.

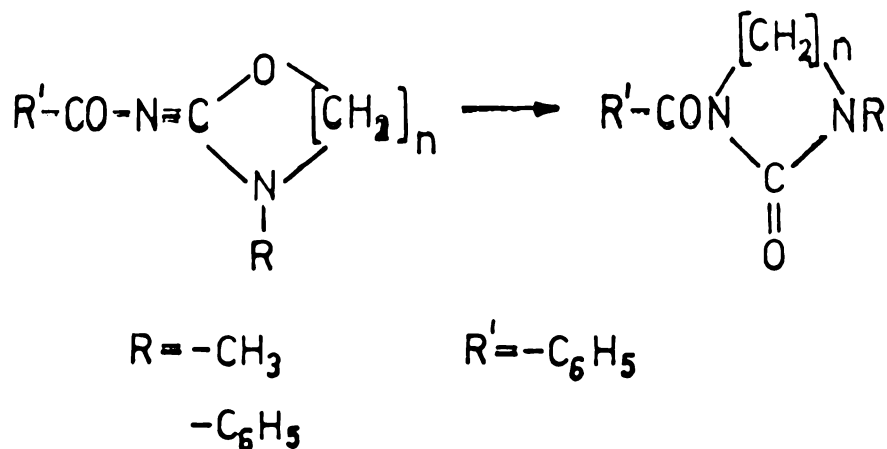
Pentru sinteza derivaților acilați ai 2-imidazolidinonei în cazul termenilor inferiori s-au folosit anhidridele acizilor corespunzători. Reacția are loc cu exces de anhidridă care servește și ca mediu de reacție.⁶⁹⁻⁷³ Pentru prepararea derivaților monoacilați timpul de reacție este mai scurt, iar excesul de anhidridă se îndepărtează în vid, la temperaturi mai scăzute, în jurul temperaturii ambiante. Pentru a favoriza îndepărtarea excesului de anhidridă, ea este transformată în proilabil în ester.⁷² Pentru acilare se pot folosi și clorurile acide, obținându-se amestecuri de compuși mono și diacilați. Dacă se folosesc halogenuri ale acizilor superiori, de obicei se obțin substanțe rășinoase. Acest inconvenient poate fi eliminat dacă acilarea 2-imidazolidinonei se face cu cloruri acide în prezența trietilaminei.⁴⁴ În cazul clorurilor acide se poate utiliza ca mediu de reacție piridina, singură⁶⁹ sau în amestec cu dimetilformamidă⁴⁶. În general reacția de acilare se execută într-un solvent inert, benzen⁷⁴, toluen⁴⁴, cloroform⁶⁵ sau tricloretilenă.³⁷

Pentru sinteza derivaților acilați se pot folosi și acizii corespunzători în mediu de anhidridă acetică; în acest caz agentul de acilare este anhidrida mixtă corespunzătoare, formată in situ^{73,75}. A fost experimentată de asemenea și acilarea cu acizi, în prezența acidului clorsulfonic, când se formează intermediar, după cum se știe, clorurile acide.⁷⁶

b) Obținerea indirectă a derivaților acilați.

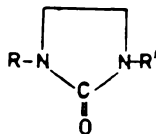
Prin desulfurarea în mediu alcalin a derivaților mono și diacilați ai imidazolin-2-tionei⁷², prin oxidare cu apă oxigenată se formează întotdeauna numai produși monoacilați ai 2-imidazolidinonei,⁷⁷ deoarece diacilderivații se hidrolizează ușor în mediu alcalin.



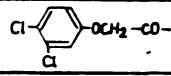
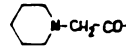
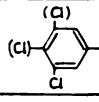
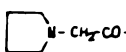

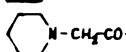
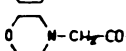





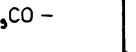

O metodă generală pentru obținerea derivaților monoacilați ai 2-imidazolidinonei, substituiți la cel de al doilea atom de azot, constă în izomerizarea acilimino-oxazolidinonelor N-substituite după reacția:⁷⁸



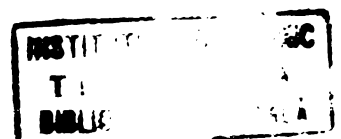
Derivații N-acilați ai 2-imidazolidinonei sau derivații monoacilați și N-substituiți se pot obține prin reacția dintre acilizocianați și etilenimină N-acilată, respectiv acilizocianți și etilenimină N-substituită, în prezență de clorură de litiu⁸⁰. De remarcat că pe această cale nu s-au obținut derivați de 2-imidazolidinonă monoacilați și ne-substituiți la celălalt azot al ciclului. Ulterior cercetători sovietici⁷⁹ au făcut afirmația că se pot obține foarte convenabil derivați monoacilați ai 2-imidazolidinonei prin reacția dintre acilizocianați și etilenimină la temperaturi scăzute, în solvenți polari. Pe această cale ei au afirmat că s-au obținut benzoil- și tricloracetil-2-imidazolidinonă. În solvenți nepolari, din aceiași reactanți se obțin derivați N-N-acilați ai N,N'-etilen-urei care se transformă la echilibru în derivați monoacilați ai imidazolidinonei.

Tabelul 2. Derivați acilați ai 2-imidazolidinonei citați în literatură



R	R'	Metoda de sinteză	Bibliografia
CH ₃ -CO-	H	Anhidridă acetică; oxidarea mono și diacetilimidazolidinonei	69-73; 81-83
	CH ₃ -	Anhidridă acetică	72
	C ₆ H ₅ -	Clorura de acetil; transpoziția metiliminofenitoxazolidinei	37, 78
		Clorură de acetil	37
ClCH ₂ CO-	-CH ₂ OH	-	84
BrCH ₂ CO-	H	Bromură de bromacetil	46
			37
	H	Clorură acidă corespunzătoare	39
		Bromura acidului bromacetic urmată de înlocuirea bromului	41
			
			
			
CCl ₃ -CO-		H	Clorura de tricloracetil
		37	
CF ₃ -CO-	H	Anhidrida trifluoracetică	69
CH ₃ CH ₂ CO-	H	Anhidrida propionică	72
CH ₂ (CH ₂) _n CO- n=6-8	H	Clorura acidă corespunzătoare	44
C ₆ H ₅ -CO-	H	Condensarea C ₆ H ₅ NCO cu etilenimină	79
	C ₆ H ₅ -	Transpoziția benziliminofenitoxazolidinei; condensarea C ₆ H ₅ NCO cu C ₆ H ₅ CON	78,80
		Condensarea (4) CH ₃ -C ₆ H ₄ NCO cu C ₆ H ₅ CON	80
		Condensarea (4) Cl-C ₆ H ₄ NCO cu C ₆ H ₅ CON	
	C ₆ H ₅	Condensarea C ₆ H ₅ NCO cu (4) NO ₂ -C ₆ H ₄ CON	
	H	—	86
C ₆ H ₅ NCO-	H	Clorură acidă corespunzătoare	8
CH ₃ -CO-	CH ₃ -CO-	Anhidrida corespunzătoare	69,72,74,85
	CF ₃ -CO-		
	CH ₃ CH ₂ CO-		
	C ₆ H ₅ -CO-		
BrCH ₂ CO-	BrCH ₂ CO-	Bromură de bromacetil	46
CF ₃ CO-	CF ₃ CO-	Anhidridă trifluoracetică	69
CH ₃ CH ₂ CO-	CH ₃ CH ₂ CO-	Clorura acidului propionic	44, 70
CH ₂ (CH ₂) _n CO- n=2-8	CH ₂ (CH ₂) _n CO- n=2-8	Clorură acidă corespunzătoare	44
C ₆ H ₅ CO-	C ₆ H ₅ CO-	Clorurile acide corespunzătoare, condensare C ₆ H ₅ CONCO cu C ₆ H ₅ CON	80
		Condensare C ₆ H ₅ CONCO cu 4 NO ₂ -C ₆ H ₄ CON	
	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -	Condensare C ₆ H ₅ CONCO cu C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ N	
C ₆ H ₅ CH=CH-CO-	C ₆ H ₅ CH=CHCO-	Clorură uodă	44
C ₆ H ₄ CO-		Condensare (4) CH ₃ -C ₆ H ₄ SO ₂ NCO cu C ₆ H ₅ CON	80

C E R C E T Ă R I P R O P R I I .



Capitolul 3.

SINTEZA SI PROPRIETĂȚILE UNOR DERIVATI N-ACILATI AI 2-IMIDAZOLIDINONEI.

3.1 CONSIDERAȚII ASUPRA CHIMISMULUI DE REACȚIE..

În reacțiile de acilare pentru sinteza noilor compuși reactantul nucleofil este 2-imidazolidinona, care are 2 poziții reactive. Deși pe baza spectrelor IR s-a făcut afirmația⁸³ că ureele ciclice posedă o reactivitate mai mică decât ureea nesubstituită, deoarece frecvența vibrațiilor de valență ale grupelor carbonil și NH se găsesc la frecvențe mai înalte decât la uree, determinări experimentale pentru a măsura cantitativ diferența în reactivitate nu s-au făcut. Chiar datele spectroscopice IR asupra derivaților de uree arată o dispersie mare a valorilor frecvențelor atribuite grupărilor carbonil, dependent de condițiile experimentale în care s-a lucrat (soluție, suspensie în nujol, pastilă de bromură de potasiu) și de performanțele aparatelor folosite. Mai apropiate de realitate par să fie valorile frecvenței carbonilului determinate în aceleași condiții experimentale,⁷² care indică de ex. valorile frecvenței carbonilului de 1661 cm^{-1} la 2-imidazolidinonă, 1680 cm^{-1} pentru N-metil-2-imidazolidinonă și 1687 cm^{-1} pentru uree, ceea ce plădează pentru imposibilitatea aprecierii cantitative a reactivității prin spectroscopia IR. Reactivitatea 2-imidazolidinonei se modifică după introducerea primei

grupe acil. Creșterea frecvenței grupei carbonil din nucleu la 1750 cm^{-1} denotă o creștere a hibridăzirii cu intensificarea legăturii CN din ciclul ceea ce conferă un mai puternic caracter π legăturii C=O din ciclul care devine mai puțin disponibilă să doneze electroni, deci molecula devine mai puțin nucleofilă. Comparativ cu creșterea frecvenței cu aproximativ 20 cm^{-1} , în cazul trecerii de la uree la derivați ciclici, prin monoacilare creșterea este mult mai semnificativă, de aproximativ 100 cm^{-1} . Totuși am observat experimental că reacția de monoacilare este concursată de diacilare, fenomen care s-a luat în considerare la stabilirea metodelor preparative pentru sinteza produșilor monoacilați. Prin diacilare frecvența grupei carbonil din nucleu practic nu se mai modifică, în schimb crește cu aproximativ 50 cm^{-1} și se dublează aproape intensitatea absorbției (2 grupe carbonil) pentru gruparea carbonilică exociclică. Aceste observații confirmă creșterea reactivității pe scama răsturilor de acil și nemodificarea distribuției electronice la carbonilul ciclic, care se traduce prin tendința pronunțată la hidroliză a derivaților diacilați la -mono-acilați și apoi la 2-imidazolidinonă, fără a afecta integritatea ciclului. În lucrările experimentale obținerea derivaților diacilați a fost posibilă numai în condiții anhidre. Ei au putut fi izolați și purificați în solvenți nucleofili (apă, alcooli) numai în cazul în care erau puțin solubili în acești solvenți. În partea experimentală sînt redată condițiile exacte de lucru, care țin seama de aceste observații.

Prin introducerea de resturi acil cu reactivitate mărită (cloracetil, dicloracetil, tricloracetil) sau resturi de aril cu substituenți electronegativi obținerea produșilor monoacilați s-a făcut foarte ușor. Se obțin mai greu derivații diacilați datorită pe de o parte reactivității mai scăzute în raport cu imidazolidinona a derivaților monoacilați, pe de altă parte datorită creșterii vitezei de hidroliză a derivaților diacilați. În condițiile de lucru stabilite nu am reușit de ex. să obținem în stare pură unii compuși ca N^1N^3 -bistricloracetil-2-imidazolidinonă.

Ținând seama de observațiile prezentate, prepararea derivaților monoacilați s-a făcut de obicei cu exces de 2-imidazolidinonă, iar produsul de reacție s-a prelucrat astfel încât să se asigure pe parcurs hidroliza derivatului diacilat. Un factor important pentru succesul reacției de monoacilare îl constituie solubilizarea 2-imidazolidinonei în mediu de reacție pentru a asigura în permanență excesul față de clorura acidă. Dacă reacția s-a executat în mediu heterogen, s-a observat formarea în mai mare măsură a derivatului diacilat. Atunci când obiectivul principal a fost prepararea derivaților diacilați, raportul dintre reactanți-clorură acidă și imidazolidinonă a fost de cel puțin 2:1 iar condițiile de reacție (timp, temperatură) au fost mai severe.

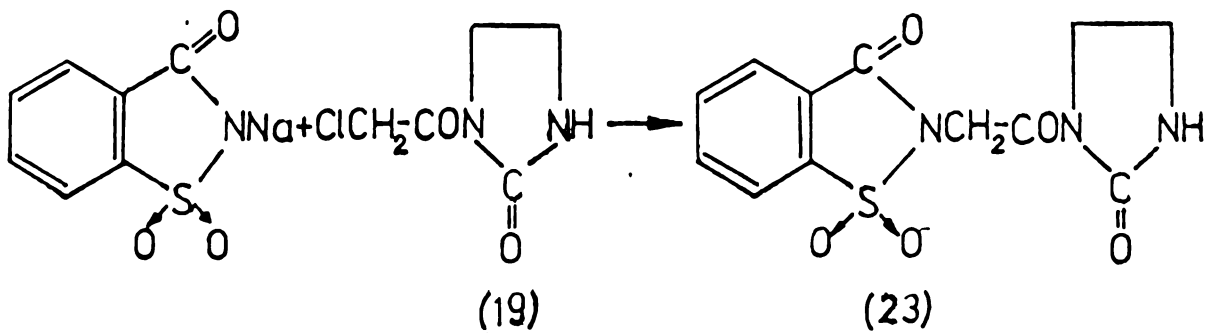
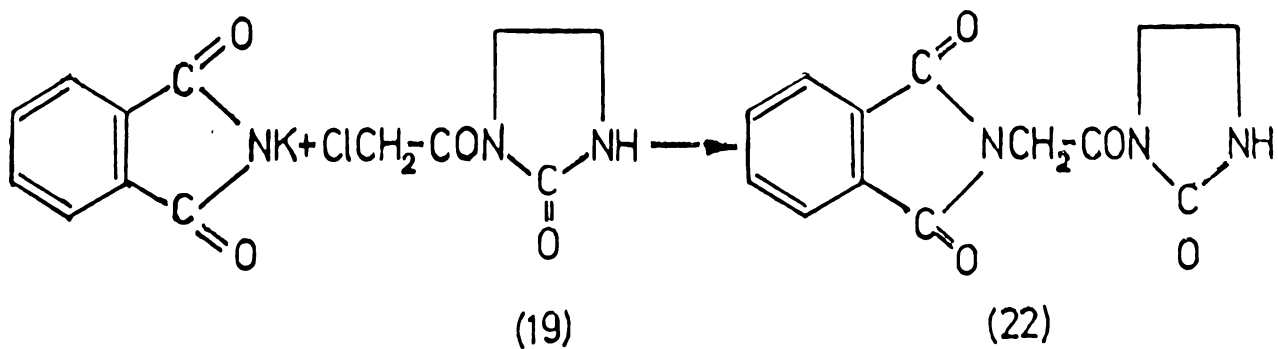
3.2 SINTEZA DERIVAȚILOR ACILAȚI ALIFATICI.

Pentru sinteza derivaților acilați alifatici am folosit mai ales clorurile acide, iar ca mediu de reacție solvenți inerți; benzen, cloroform, dioxan, captarea hidracidului eli-

berat s-a făcut cu trietilamină (Metoda B). În unele cazuri am folosit piridina ca solvent și ca acceptor pentru hidracid (Metoda A). În general prin sinteză se obține un amestec de produși mono și diacilați. Raportul dintre ei depinde de natura restului acil, de raportul molar dintre clorura acidă și 2-imidazolidinonă și de natura mediului de reacție. Alegerea condițiilor de acilare, de izolare și de purificare a produșilor obținuți s-a făcut prin încercări, urmărindu-se desfășurarea proceselor prin cromatografie în strat subțire, prin spectroscopie UV și IR etc.

Derivații monoacilați alifatici ca butiril-, izovaleril- și α -bromizovaleril- i-am preparat din clorură- respectiv bromură acidă și 2-imidazolidinonă, în mediu de piridină sau în amestec de piridină-dioxan. Pentru a favoriza formarea monoacilderivatului am lucrat cu un exces de 2-imidazolidinonă, dizolvată în prelabil în solventul de reacție, iar clorura acidă s-a introdus progresiv, în picături. La sinteza cloracetil-2-imidazolidinonei raportul dintre componenți a fost de 1:1 iar produsul de reacție s-a prelucrat astfel ca să se elimine prin hidroliză derivatul diacilat. La sinteza derivatului iodacetilat și tiocianoacetilat (Metoda C) am folosit ca materie primă cloracetil-2-imidazolidinona iar substituția halogenului s-a făcut prin încălzire cu iodură de potasiu, respectiv tiocianat de amoniu în soluție de alcool etilic. După o metodă asemănătoare am preparat piperidinoacetil-derivatul, lucrând cu un exces de piperidină în soluție benzoică. Din clorhidratul obținut s-a pus în libertate apoi piperidino-acetil-2-imidazolidinona.

Substituirea clorului din cloracetil-2-imidazolidinonă cu ftalimidă potasică, respectiv cu sarea de sodiu a sulfimidei benzoice nu s-a putut realiza decât prin adoptarea unui solvent polar în care s-au dizolvat în prealabil materiile prime iar rezultatele cele mai bune le-am obținut în dimetilformamidă.



Substanțele noi aparținând derivaților acilați alifatici ai 2-imidazolidinonei pe care i-am sintetizat prin metodele descrise, sînt prezentate în tabelul 3.

3.3 SINTEZA DERIVAȚILOR ACILAȚI AROMATICI.

Ca și în cazul substituirii 2-imidazolidinonei cu reșturi acil alifatică, la prepararea derivaților monoacilați respectiv diacilați a trebuit să se țină seama de considerațiile expuse în partea referitoare la chimismul de reacție

(reactivitate, raportul reactivităților, solubilitatea, timp, temperatură etc.). De obicei am lucrat în soluție benzenică folosind trietilamina pentru legarea hidracidului format în reacție. În unele cazuri s-a folosit ca mediu de reacție piridina. Principalele date ale noilor produși sintetizați din această grupă sînt prezentate în tabelele 4-6.

Pentru sinteza esterilor ftaloil-2-imidazolidinonei s-ar putea utiliza una din căile menționate în figura 1. Anhidrida ftalică se transformă în prealabil în monoester prin reacția cu alcoolul corespunzător. Gruparea carboxilică liberă se transformă ulterior în clorură acidă din care prin reacție cu 2-imidazolidinonă se obține produsul dorit. Făcînd să reacționeze anhidrida ftalică cu 2-imidazolidinonă se poate obține mai întîi ftaloil-2-imidazolidinonă, care se esterifică în etapele următoare prin intermediul clorurii acide. Am optat în sinteza esterilor ftaloil-2-imidazolidinonei pentru calea ce constă în trecerea prin monoesterul acidului ftalic, deoarece există în literatură mențiunea⁸⁷ că se poate folosi clorura acidă a esterului fără a izola intermediarii de reacție. Am aplicat această schemă obținînd randamente ridicate și o puritate satisfăcătoare pentru produsul finit, ceea ce simplifică apreciabil sinteza acestei clase de compuși. Substanțele reprezentative pentru această grupă sînt redată în tabelul 7.

3.4. OXIMETILAREA UNOR DERIVAȚI ACILAȚI AROMATICI.

În literatură există mai multe indicații^{12,88}, cu privire la reacția dintre 2-imidazolidinonă și formaldehidă. Studiile respective sînt legate în special de folosirea etilenei în procesele de finisaj textil și pentru obținerea unor policondensate cu diferite destinații. În metanol sau etilenglicol, formaldehida reacționează cu 2-imidazolidinona formîndu-se derivatul N-dimetilat. Dacă în mediul de reacție, în locul hidroxidului de sodiu se introduce cantități catalitice de acid formic, se obține metilen-bis-imidazolidinonă⁵⁷. Cu cantități mai mici de formaldehidă și cu mai mult acid formic se formează metilen-bis-imidazolidinona N,N'-dimetilată.⁸⁹

Pentru oximetilarea derivaților monoacilați ai 2-imidazolidinonei procedeul clasic folosind formol și hidroxid de sodiu nu poate fi aplicat deoarece sub influența mediului alcalin restul acil este hidrolizat. În literatură nu au fost făcute studii cu privire la metilolarea derivaților acilați ai imidazolidinonei. După mai multe încercări preliminare am ajuns la concluzia că oximetilarea se poate realiza relativ simplu în soluție de dimetilformamidă folosind drept catalizator bazic trietilamina. În aceste condiții, descrise detaliat în partea experimentală, restul acil se păstrează și se pot obține produse pure. Cîteva reprezentanți și principalele lor caracteristici sînt redate în tabelul 8.

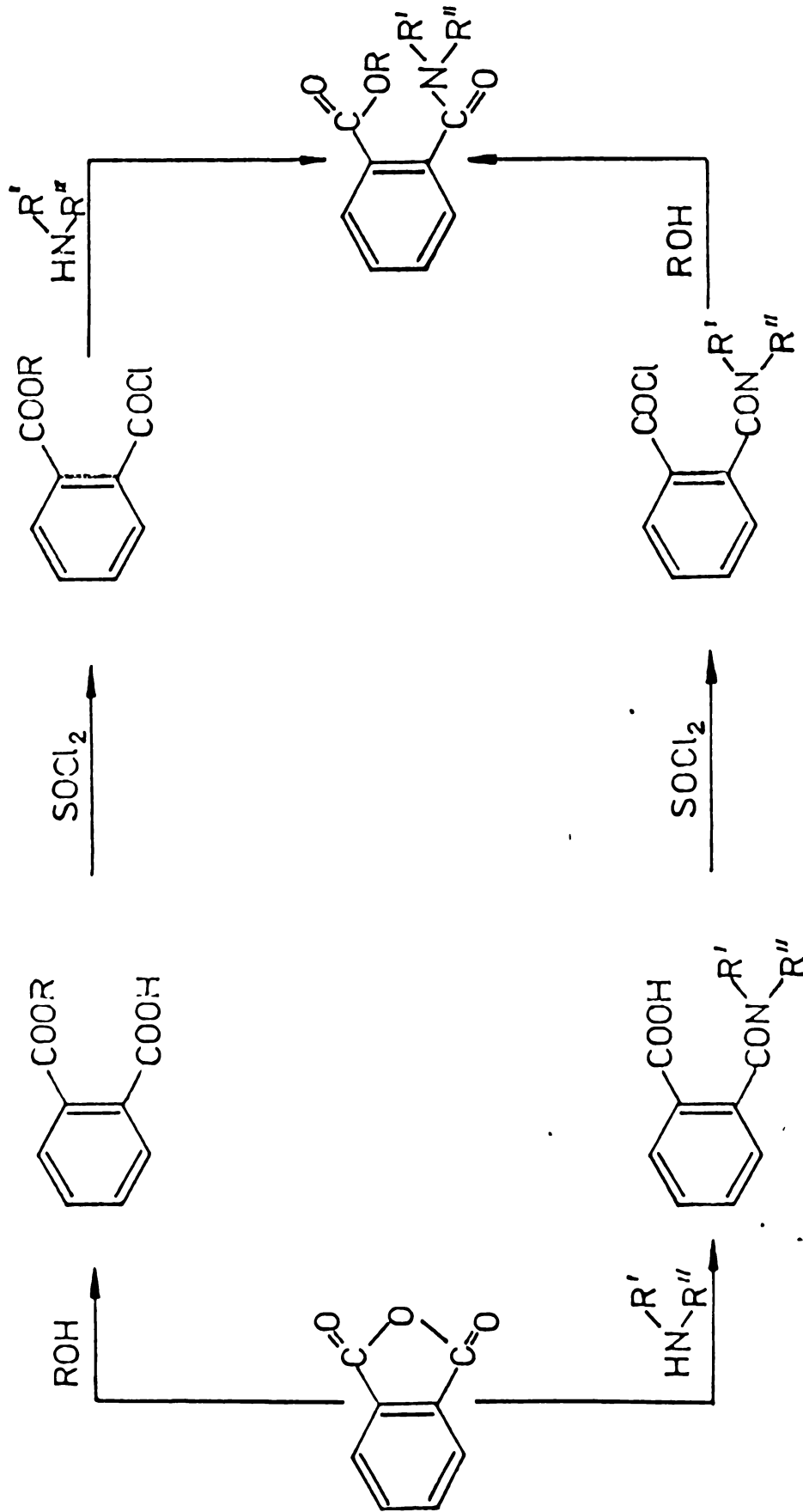
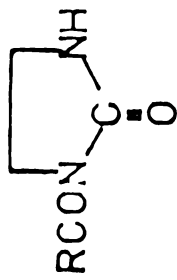


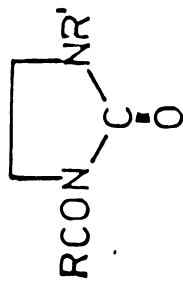
Fig.1 Căile posibile pentru sinteza esterilor ftaloil -2-imidazolidinonei.

Tabelul 3. Derivați acilați alifatici ai imidazolidinonei



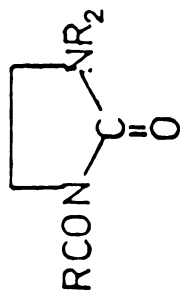
Nr crt.	Nr formulă	R	Metoda	pt°C	Formula brută	Analiza elementară calculat/găsit %							
						C	H	Br	Cl	N	I	S	
1	16	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	A	98-99	C ₇ H ₁₂ N ₂ O ₂	53,83 53,80	7,64 7,80			17,94 17,80			
2	17	CH ₃ >CH-CH ₂ - CH ₃	A	75	C ₈ H ₁₁ N ₂ O ₂	56,45 56,20	8,29 8,30			16,46 16,50			
3	18	CH ₃ CH-CH- CH ₃ Br	A	144	C ₈ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	38,57 38,52	5,26 5,30	32,08 32,00		11,25 11,20			
4	19	Cl ₂ CH-	B	179	C ₅ H ₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	30,48 30,30	3,07 3,10		35,99 35,80	14,42 14,20			
5	20	ICH ₂ -	C	154	C ₅ H ₇ IN ₂ O ₂	23,64 23,70	4,78 4,75			11,03 11,00	49,96 49,83		
6	21	NCS-CH ₂ -	C	117	C ₆ H ₇ N ₃ O ₂ S	36,91 37,80	3,81 3,78			22,59 22,50		17,31 17,20	
7	22			266	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₃	57,14 57,20	4,05 4,10			15,38 15,44			
8	23			253	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₄ S	49,14 49,30	3,78 3,80			14,32 14,80		10,93 10,88	
9	24			186	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₂	56,85 56,70	8,11 8,21			19,29 19,50			

Tabelul 4. Clorbenzoi-2-imidazolindinone



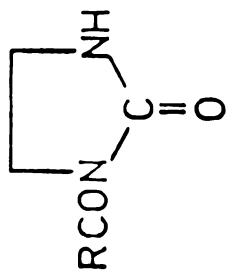
Nr. crt.	Nr. formulei	R	R'	pt°C	Randa-ment %	Formulă brută	Analiza elementară calculat/găsit %			
							C	H	N	Cl
1	26		H	126	65	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₂	53,45	4,04	12,48	15,78
2	27		H	185	70	C ₁₀ H ₉ ClN ₂ O ₂	53,60	4,12	12,14	15,60
3	28			212	82	C ₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	53,45	4,04	12,48	15,78
4	29			210	80	C ₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	53,40	3,87	12,00	15,50
							56,22	3,33	7,71	19,52
							58,83	3,40	7,97	19,40
							56,22	3,33	7,71	19,52
							56,82	3,61	7,37	19,70

Tabelul 5. Nitrobenzoiil - 2-imidazolidinone



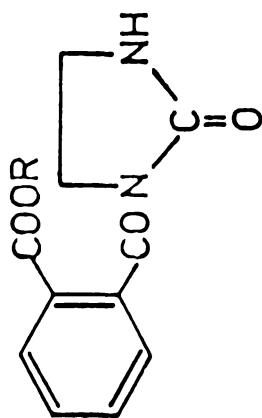
Nr. crt.	Nr. formule	R	R'	pt °C	Randa - ment %	Formula brută	Analiza elementară		
							calculat / găsit %	C	H
1	30		H	191	59,5	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₄	51,07 51,10	3,86 3,71	17,87 17,60
2	31		H	191	70	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₄	51,07 51,10	3,86 3,76	17,87 17,99
3	32		H	217	65	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₄	51,07 51,20	3,86 3,80	17,87 17,50
4	33			240	76	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₇	53,13 53,22	3,15 3,22	14,58 14,50
5	34			241-2	78	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₇	53,13 53,05	3,15 3,40	14,58 14,36
6	35		H	257-9	81	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₆	42,86 42,90	2,87 2,90	19,99 20,0

Tabelul 6. Nicotinoil și izonicotinoil -2-imidazolidinone



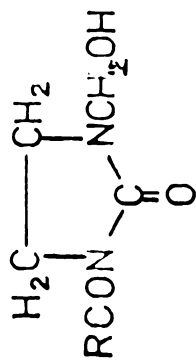
Nr. crt.	Nr. formulei	R	Metoda	pt °C	Rendament %	Formula brută	Analiza elementară calculat/găsit %		
							C	H	N
1	36		A	189	56	$C_9H_9N_3O_2$	56,74	4,72	21,88
2	37		A	211	58	$C_9H_9N_3O_2$	56,60	4,62	21,15
							56,74	4,72	21,88
							56,50	4,70	21,30

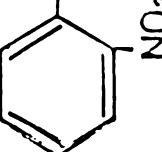
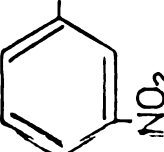
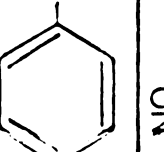
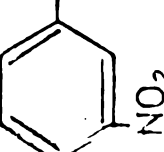
Tabelul 7. Esteri ai ftaloil-2-imidazolidinonei



Nr. crt.	Nr. formulei	R	pt °C	Randament %	Formula brută	Analiza elementară calculat/găsit %		
						C	H	N
1	38	CH ₃ -	186	43	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄	58,04 58,12	4,87 4,50	11,29 11,20
2	39	C ₂ H ₅ -	162	55	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	59,53 59,40	5,38 5,28	10,68 10,11

Tabelul 8. Acil-3-hidroxiimetil-2-imidazolidinone



Nr. crt.	Nr. formulei	R	Pt. °C	Randament %	Formula brută	Analiza elementară calculat/găsit %		
						C	H	N
1	40		149	70	C ₁₁ H ₃ N ₃ O ₅	49,81 49,75	4,18 3,91	15,84 15,90
2	41		141	71	C ₁₁ H ₃ N ₃ O ₅	49,81 49,80	4,18 3,90	15,84 15,80
3	42		170	70,5	C ₁₁ H ₃ N ₃ O ₅	49,81 49,80	4,18 3,86	15,84 15,75
4	43		215	80	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₇	42,58 42,70	3,25 3,30	18,06 18,20

Capitolul 4.

CERCETAREA CROMATOGRAFICĂ SI SPECTROSCOPICĂ A PRODUSILOR SINTETIZATI.

4.1. CROMATOGRAFIA IN STRAT SUBȚIRE.

In literatură sînt puține date privitoare la cromatografia în strat subțire a 2-imidazolidinonei și a derivaților ei acilați, preconizîndu-se ca suport silicagelul G⁹⁰ sau oxidul de aluminiu⁴⁴ și diferite sisteme de solvenți care în cazul derivaților sintetizați de noi n-au dat rezultate mulțumitoare.

Cromatografia în strat subțire a fost utilizată cu dublu scop. Pe de o parte am urmărit desfășurarea sintezelor și puritatea substanțelor. Pe de altă parte am determinat constantele de repartiție ale unor compuși în raport cu alte substanțe, cu acțiune fiziologică similară, utilizate în terapeutică cu scopul de a corela aceste constante cu activitatea fiziologică.

Cromatografia în strat subțire a fost de un real folos pentru decelarea desfășurării reacțiilor, mai ales în sensul disocierii condițiilor în care se formează cu preponderență derivați mono sau diacilați. Tot cu ajutorul cromatografiei în strat subțire am putut urmări soarta derivaților diacilați, apăruiți ca produse nedorite în procesele de monoacilare și pe această bază am putut stabili condițiile cele mai convenabile

pentru prelucrarea produşilor de reacţie. Deşi au fost încercate mai multe sisteme de solvenţi, cum este redat în tabelul din partea experimentală, am optat în cele din urmă pentru sistemele de solvenţi notate în tabel cu nr.7 şi 10, care ne-au permis să folosim aceste sisteme pentru separarea celor mai mulţi compuşi. Final am utilizat aproape în exclusivitate sistemul de solvenţi notat cu nr.10 deoarece el acoperă practic toate necesităţile legate de separarea substanţelor luate în lucru.

Am considerat că ar fi util pentru stabilirea unor corelări între caracterul lipofil-hidrofil şi acţiunea fiziologică, determinarea constantelor de repartiţie în astfel de sisteme. Deşi sistemul de solvenţi şi modul de lucru stabilit pentru cromatografia în strat subţire ne-ar fi îndreptăţit să le folosim şi pentru stabilirea acestor constante, în realitate fenomenul este în mare parte influenţat de procesele de adsorbţie la suprafaţa materialului de pe placă (silicagel) astfel încît rezultatele ar fi fost eronate. Corelarea constantelor de repartiţie cu acţiunea biologică şi-a găsit confirmarea în multe clase de medicamente ca anestezicele generale, dezinfectantele din clasa alchilfenolilor, spasmolitice neurotrope etc. Constantele de repartiţie nu reprezintă un criteriu decisiv pentru un anumit tip de acţiune, ci numai un criteriu de comparaţie pentru evaluarea intensităţii acţiunii într-o anumită clasă de compuşi. Chiar în acest caz constantele de repartiţie au numai valoare orientativă, utilă însă pentru o primă triere.

4.1.1. Cromatografia de adsorbție.

Rezultatele obținute la cromatografie sînt cuprinse în tabelul 21 din partea experimentală. Pentru sistemul de solvenți 10, din aceste date se desprind următoarele concluzii:

Acilarea 2-imidazolidinonei are ca urmare o creștere a Rf-ului care se menține aproximativ și la derivații acilați superiori, deci odată cu lungimea lanțului crește și liposolubilitatea produsului. Introducerea bromului în catenă mărește și ea liposolubilitatea. Halogenarea catenei contribuie la creșterea lipofiliei observabilă la derivatul dicloracetilat și mai puternic la cel tricoloracetilat. Observația rămîne valabilă și pentru înlocuirea clorului cu iod, care determină o creștere a Rf-ului, deci a liposolubilității produsului; o creștere asemănătoare se observă și la derivatul tiocianoacetilat. Creșterea masei moleculare, pe seama unor resturi aromatice atrage după sine creșterea puternică a Rf-ului, cum se observă la N-ftalimidoacetil- și benzulfimidoacetil-2-imidazolidinonă și moderat la N-piperidinacetil.

Prin substituirea restului acetyl cu benzoil, valoarea Rf-ului nu se modifică semnificativ. La esterii ftaloil-imidazolidinonei Rf-ul este mai mare decît la ceilalți derivați acilați aromatici. El scade însă cu creșterea lanțului alcoolului. Introducerea unui atom de clor în poziția 2 a restului fenilic nu modifică valoarea Rf-ului iar un atom de clor în poziția 4 mărește foarte puțin această valoare. La derivații clorfenilici diacilați, se observă o creștere a Rf-ului.

În acest caz produsul substituit în poziția 4 are o valoare mai ridicată.

Prin introducerea grupării nitro în restul fenilic Rf-ul scade în ordinea 2-nitro \geq 3-nitro \geq 4-nitro. O a doua grupă nitro ca în derivatul /3,5-dinitrobenzoil/2-imidazolidinonă contribuie la creșterea Rf-ului. Derivații nitrofenilici diacilați au Rf-ul, ca și în cazul derivaților halogenați, mai mare decât al derivaților monoacilați.

Înlocuirea restului benzoil, cu nicotinoil și izonicotinoil micșorează Rf-ul, față de derivații monoacilați aromatici, explicată prin hidrofilia accentuată a acestor produși.

Hidroximetilarea are ca urmare scăderea Rf-ului, deci a liposolubilității produselor.

4.1.2. Cromatografia de repartiție în fază inversă și calculul coeficientului de repartiție.

În scopul corelării coeficientului de repartiție cu activitatea biologică, a fost necesară determinarea acestei mărimi. Dintre metodele citate în literatură ^{91,92} pentru determinarea coeficientului de repartiție, am ales cromatografia în strat subțire cu fază inversă ⁹². Pentru a reduce la minim fenomenele de adsorbție, cu suport s-a folosit celuloza. Pentru înaprerea celulozei am preferat folosirea uleiului de floarea soarelui neutralizat, în conformitate cu prevederile F.R. VIII. ⁹³ Alegerea sa se bazează pe faptul că el este mai apropiat ca structură de lipidele din organism. Pentru a avea valoarea coeficientului de repartiție față de faza apoasă mai apropiată de pH-ul lichidelor amonale, dezvoltarea cromatogramelor s-a efe-

tuat cu o soluție tampon, avînd pH-ul 7,4. Valorile R_f astfel determinate le-am folosit pentru calculul R_M -ului și al $\log P$, cum sînt definiți în continuare.

După cum se știe ⁹⁴ între coeficientul de repartiție și R_f există următoarea relație :

$$\alpha = \frac{q_L}{q_S} \left(\frac{1}{R_f} - 1 \right)$$

în care α = coeficientul de repartiție

q_L = partea din secțiunea transversală a vasului ocupată de faza mobilă.

q_S = partea din secțiunea transversală a vasului ocupată de faza staționară.

R_f = raportul între distanța petei de substanță de la linia de start și distanța frontului de disolvant de la linia de start.

Lucrînd în condiții identice raportul $\frac{q_L}{q_S}$ este o valoare

constantă și se notează cu K , constanta plăcii. Determinînd R_f -ul unor substanțe cu constanta de repartiție cunoscută, în condiții identice cu acelea utilizate pentru substanțele de cercetat, putem calcula valoarea constantei plăcii. Aceasta poate servi la calcularea constantelor de repartiție ale substanțelor de cercetat.

Logaritmînd relația anterioară și întrucînd notația propusă de Hansch pentru coeficientul de repartiție $\alpha = P$, ea devine

$$\log P = \log K + \log \left(\frac{1}{R_f} - 1 \right)$$

sau notînd $\log \left(\frac{1}{R_f} - 1 \right) = R_M$, propusă de Bate-Smith și Westall⁹⁴ se obține

$$\log P = \log K + R_M$$

din care rezultă că între $\log P$ și R_M există o relație liniară. Pentru o familie de compuși, lucrînd în condiții identice, relația de mai sus devine

$$\log P = \log K + a \cdot R_M$$

adică prin reprezentarea valorilor $\log P$, în funcție de R_M se obține o dreaptă de corelație, în care $\log K$ reprezintă intersecția dreptei cu ordonata, iar a panta dreptei.

Plecînd dela această relație, am determinat ecuația dreptei de corelație, cu ajutorul unor substanțe, cu $\log P$ cunoscut din literatură. Valorile $\log K$ și a astfel determinate, au servit pentru calculul $\log P$, la compușii testați, la care R_M -ul a fost determinat în condiții identice cu cele utilizate pentru produșii considerați ca etalon. Ca substanțe etalon, pentru determinarea constantelor de repartiție am folosit produse care acoperă domeniul de variație al R_f -ului substanțelor cercetate. Produșii utilizați ca etalon sînt trecuți în tabelul 10. Ținînd seama de diferențele dintre valorile $\log P$ găsite în literatură,⁹¹ s-au

Tabelul 9. Valori R_f obținute prin cromatografie de repartiție în faza inversă și valorile log P calculate.

Nr. crt.	Denumirea produsului	Nr. formulei	R _f	R _M	log P calculat
1.	2-Imidazolidinonă	2	0,83	-0,69	0,9616
2.	/Benzoil/- 2- imidazolidinonă	25	0,78	-0,55	1,1310
3.	/2-Nitrobenzoil/-2- imidazolidinonă	30	0,76	-0,50	1,1915
4.	/3-Nitrobenzoil/-2- imidazolidinonă	31	0,66	-0,29	1,4456
5.	/4-Nitrobenzoil/ -2- imidazolidinonă	32	0,60	-0,18	1,5788
6.	/2-Clorbenzoil/ -2- imidazolidinonă	26	0,73	-0,43	1,2762
7.	/4 Clorbenzoil/ -2- imidazolidinonă	27	0,69	-0,35	1,3730
8.	/Nicotinoil / -2- imidazolidinonă	36	0,78	-0,55	1,1310
9.	Salicilamida	5	0,48	+0,04	1,8450
10.	Fenilbutazonă	9	0,68	-0,33	1,3972
11.	Aminofenazonă	8	0,87	-0,83	0,7966
12.	Indometacin	10	0,83	+0,05	1,8571
13.	Anestezina	44	0,18	+0,41	2,2929

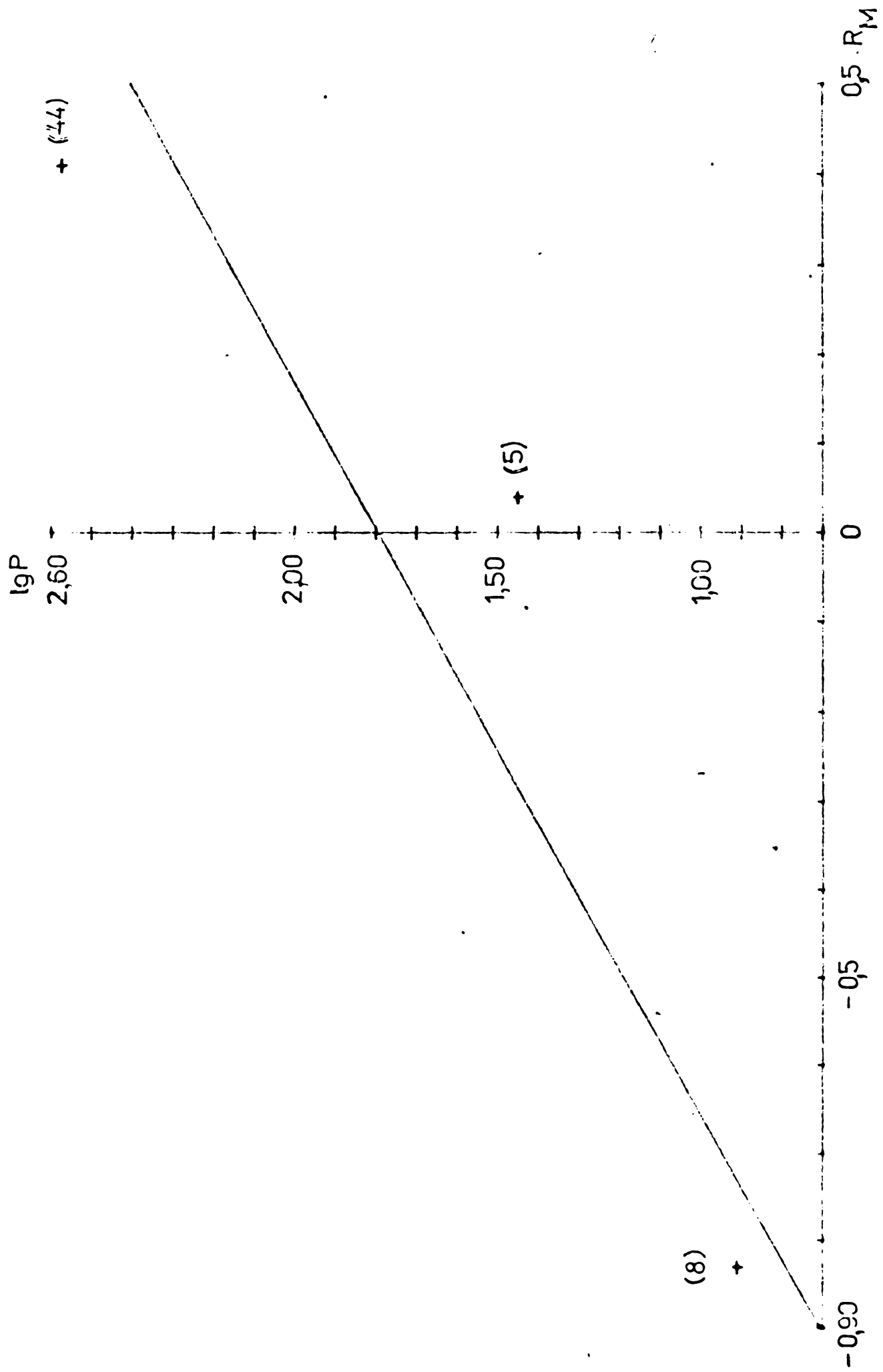


Fig.2 Corelctia între R_M și $\lg P$ pentru Anestezină (44) Salicilamidă (5) Aminofenazonă (8)

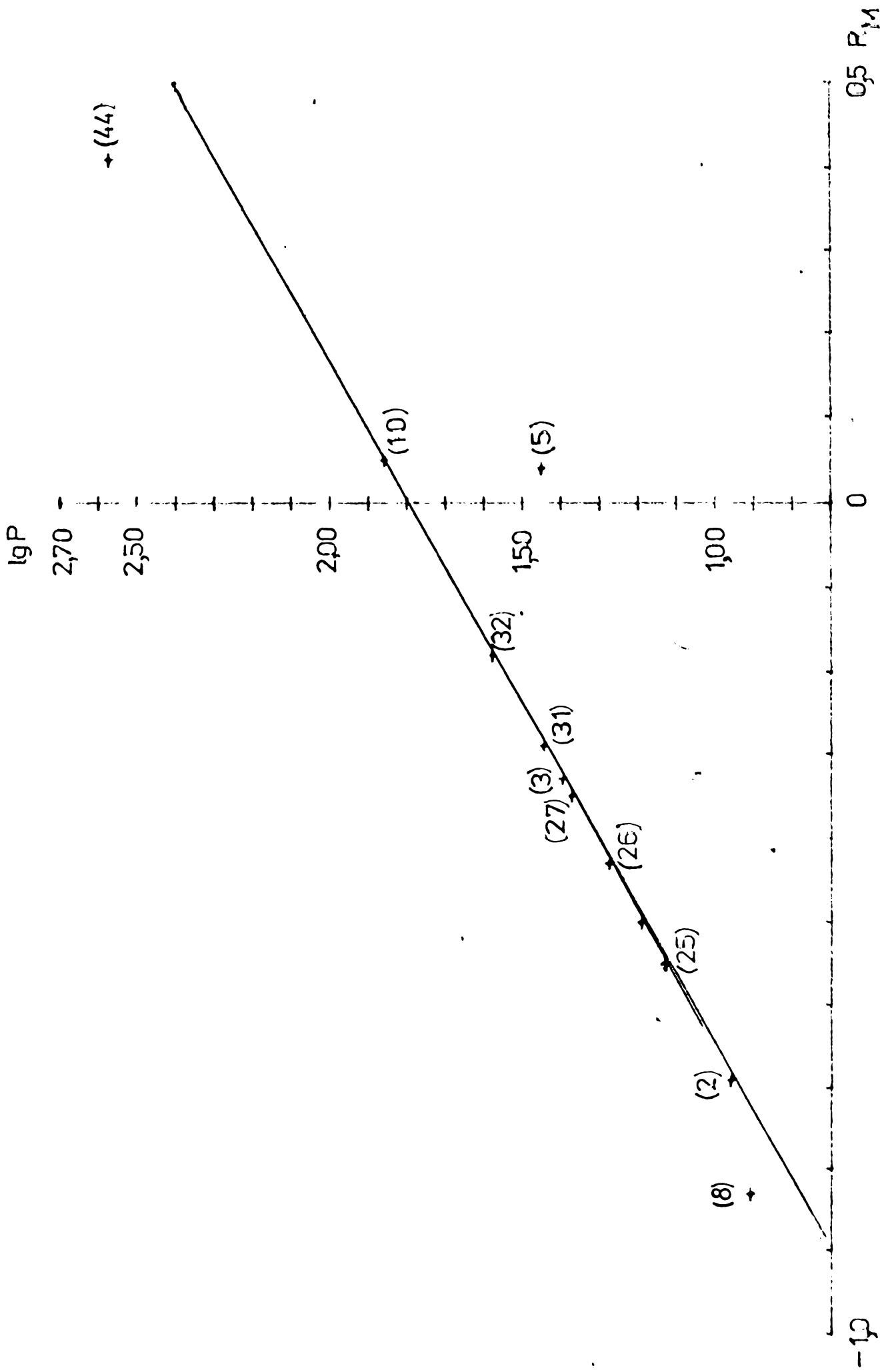


Fig.3 Corelație între R_M și lgP la compuși din tabelul 9

utilizat valori medii. Cu ajutorul R_M -ului determinat prin cromatografie și cu valorile medii ale $\log P$, s-a calculat dreapta de corelație :

$$\log P = 1,210249 R_M + 1,796632$$

$$n = 3 ; r = 0,9099$$

redată în figura 2. . Cu ajutorul acestor valori și cu ajutorul valorilor R_M determinate, s-au calculat valorile $\log P$ trecute în tabelul 9. Calculul de corelație al acestor valori ne duce la dreapta:

$$\log P = 1,210258 R_M + 1,796622$$

$$n = 13 ; r = 0,9436$$

reprezentată în figura 3. Coeficientul de corelare poate fi considerat ca mulțumitor.

Tabelul 10. Producși utilizați ca etalon pentru determinarea relațiilor între R_M și constantele de repartiție.

Denumirea substanței	R _f	R _M	valoarea medie a log.P, din literatură.
Anestezină	0,18	+ 0,410	2,57
Salicilamidă	0,48	+ 0,035	1,45
Aminofenazonă	0,87	- 0,826	0,91

Datele astfel obținute s-au folosit pentru corelarea lor cu activitatea inhibitoare asupra chimotripsinei.

4.2. STUDIUL SPECTRELOR DE ABSORBȚIE ÎN ULTRAVIOLET.

În literatură nu există studii cu privire la spectroscopia în UV a acil-imidazolidinonei.

Comparând valoarea maximului de absorbție al acetil-2-imidazolidinonei (213 nm) cu acela al acetamidei (208 nm)⁹⁵, se poate trage concluzia că el se datorește grupării amidice. Introducerea unui substituent atrăgător de electroni în moleculă provoacă o deplasare batocromă. Astfel cloracetil-2-imidazolidinona posedă maximul de absorbție la 215 nm, iar dicloracetil-2-imidazolidinona la 225 nm. La iodacetil-2-imidazolidinonă se remarcă o scindare a maximului, într-un maxim mai accentuat la 223,3 nm și unul mai redus la 204 nm. Maximul tiociano-2-imidazolidinonei se găsește la 244,3 nm.

La benzoil-2-imidazolidinonă apar 2 maxime de absorbție. Un prim maxim la 207,9 nm, corespunzător amidei și un al doilea maxim la 233,6, pe care îl putem atribui restului fenilic, el fiind apropiat ca valoare de maximul de 240-249 nm, pe care îl prezintă fenil-2-imidazolidinona, în concordanță cu absorbția în UV corespunzătoare benzii B între 230-270 nm.⁹⁶ Introducerea unui atom de clor în poziția 2 a restului benzoil nu modifică aspectul general al curbei. Se observă două maxime, primul datorat grupei amidice, iar al doilea reprezintă banda B a fenilului. Aspectul se potrivește la 4-clorbenzoil-2-imidazolidinonă.

La derivatul bis/ 2-clorbenzoil/-2-imidazolidinonă există un singur maxim de absorbție la 230 nm, iar la bis/ 4-clorbenzoil/-2-imidazolidinonă, 2 maxime. Valoarea $\lg \epsilon$ crește de la 5,2 cît posedă derivații monoacilați la 5,46 respectiv 5,41 pentru

Tabelul 11. Date spectrale în U.V. a derivatilor 2-imidazolidinonei

	Denumirea substituentilor	Maxime nm	log ε	Maxime nm	Concentr. solutiei mg %
1.	Acetil -	212,0	4,05		$5 \cdot 10^{-3}$
2	Butiril -	217,8	4,92	264,6	$2 \cdot 10^{-3}$
3	Izovaleril -	215,0	4,63	246,3	$2 \cdot 10^{-3}$
4	α - Bromizovaleril -	227,8	4,65	267,3	$2 \cdot 10^{-3}$
5	Cloracetil -	214,3	4,97		$2 \cdot 10^{-3}$
6	Dicloracetil -	223,7	4,93		$2 \cdot 10^{-3}$
7	Iodacetil -	204,9	4,80	223,3	$2 \cdot 10^{-3}$
8	Tiocianoacetil -	244,3	5,05		$2 \cdot 10^{-3}$
9	Benzoil -	207,9	5,03	233,6	$2 \cdot 10^{-3}$
10	2-Clorbenzoil -	209,2	5,20	232,5	$2 \cdot 10^{-3}$
11	4-Clorbenzoil -	206,6	5,20	240,9	$1,5 \cdot 10^{-3}$
12	Bis-benzoil -	202,0	5,45	246,9	$5 \cdot 10^{-4}$
13	Bis-/2-clorbenzoil/ -	210,0	5,46		$1 \cdot 10^{-3}$
14	Bis-/4-clorbenzoil/ -	205,7	5,41	243,9	$1,5 \cdot 10^{-3}$
15	2-Nitrobenzoil -	217,4	5,15	265,2	$2 \cdot 10^{-3}$
16	3-Nitrobenzoil -	222,7	5,20	257,1	$2 \cdot 10^{-3}$
17	4-Nitrobenzoil -	208,7	5,15	269,5	$2 \cdot 10^{-3}$
18	Bis-/2-nitrobenzoil/ -	208,3	5,55	222,2	$1 \cdot 10^{-3}$
19	Bis-/3-nitrobenzoil/ -	218,8	5,60		$1 \cdot 10^{-3}$
20	3,5-Dinitrobenzoil -	210,5 - 217,8	5,36	umăr	$1,5 \cdot 10^{-3}$
21	Nicotinoil -	204,5	5,08		$2 \cdot 10^{-3}$
22	Izonicotinoil -	204,5	5,06		$2 \cdot 10^{-3}$
23	/2-Nitrobenzoil/-3-hidroxi metil -	216,4	5,66	263,2	$1 \cdot 10^{-3}$
24	/3-Nitrobenzoil/-3-hidroxi metil -	224,7	5,29	umar	$1 \cdot 10^{-3}$
25	/4-Nitrobenzoil/-3-hidroxi metil -	206,6	5,51	265,2	$1 \cdot 10^{-3}$
26	3,5-Dinitrobenzoil/-3-hidroxi metil -	214,5 - 215,5 - 215,6 -	5,35		$1,5 \cdot 10^{-3}$
27	Ester metilic al ftaloil -	238,7	5,17		$2 \cdot 10^{-3}$
28	Ester etilic al ftaloil -	212,7 - 216,4	5,15		$2 \cdot 10^{-3}$
29	Ftalimidoacetil -	218,3	5,70		$5 \cdot 10^{-4}$
30	N-benzulfimidoacetil -	210,5	5,39		$1,5 \cdot 10^{-3}$
31	N-piperidinoacetil -	210,0	5,02		$1,5 \cdot 10^{-3}$

bis-derivați.

La (2-nitrobenzoil)-2-imidazolidinonă se observă două maxime, unul mai intens la 217,4 nm și unul mai puțin intens la 265 nm. Primul dintre ele a rezultat prin contopirea benzilor de amidă cu cele corespunzătoare benzii B a fenilului iar al doilea datorită cromoforului $\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{O} \end{matrix}$ deplasat, datorită interacțiunii cu nucleul fenilic. (3-Nitrobenzoil)-2-imidazolidinona prezintă un maxim accentuat la 227,7 nm, iar maximul corespunzător grupării nitro se transformă într-un umăr. La (4-nitrobenzoil)-2-imidazolidinonă, apar din nou 2 maxime bine dezvoltate, primul la 208,7 nm corespunzând amidei, iar la 269,5 nm un maxim de aceeași intensitate cu primul, datorat grupării nitro din poziția para, a nucleului fenilic. Curbele de absorbție ale derivaților diacilați prezintă același aspect ca și cele ale derivaților monoacilați cu diferența că posedă $\lg \epsilon$ 5,55 și 5,60 față de 5,15 și 5,20 deci au efect de hipercromie. Situație asemănătoare s-a observat și la derivații mono și bis-benzoilați. La (3,5-dinitrobenzoil)-2-imidazolidinonă, apare un platou de maxim, iar $\lg \epsilon$ este mai mare (5,36) (efect hipercrom) decât la 3-nitrobenzoil-derivat(5,2)

La (nicotinoil)-2-imidazolidinonă există un maxim mai accentuat la 204,5 nm și unul ceva mai redus la 223,7 nm corespunzător restului nicotinoil. Acest maxim dispare la (isonicotinoil)-2-imidazolidinonă. La ambii compuși există un maxim redus în intervalul 250-290 nm.

Hidroximetilarea derivaților nu modifică esențial structura spectrelor în UV. După cum era de așteptat esterii metilic și etilic al ftaloil-imidazolidinonei posedă spectre asemănă-

toare, chiar și valorile logaritmului coeficientului molar de extincție sînt apropiate. (5,17 și 5,15)

La ftalimidoacetil-imidazolidinonă maximul de absorbție se găsește la 218 nm, iar la benzofimidoacetil-imidazolidinonă la 210,5 nm; pentru primul lgε este 5,7 iar pentru al doilea lgε este 5,39. Maximul de absorbție al piperidinoacetil-imidazolidinonei se găsește la 210 nm cu lgε 5,02.

4.3. STUDIUL SPECTRELOR IN INFRAROȘU.

Pentru identificarea benzilor de absorbție s-au utilizat datele găsite în manualele privitoare la spectroscopia în I R.⁹⁶⁻⁹⁹

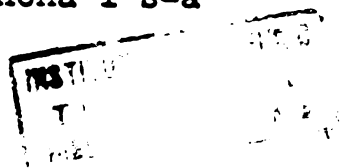
La toți produșii sintetizați apar benzile amidă I. După cum se știe banda amidă I se datorește vibrației legăturii $>C=O$. Pentru 2-imidazolidinonă, la această vibrație s-au indicat valori diferite, în funcție de metoda folosită, cu pastilă de bromură de potasiu: 1638 cm^{-1} , 1647 cm^{-1} , 1661 cm^{-1} . O valoare apropiată de aceasta (1650 cm^{-1}) s-a obținut la determinarea spectrului în nujol. În cloroform au fost obținute valori mai mari: 1730 cm^{-1} , 1710 cm^{-1} . La acil derivații 2-imidazolidinonei apar două benzi pentru gruparea carbonil. Banda cu frecvență mai mare se datorește grupării carbonil din ciclu, iar cea cu frecvență mai mică se datorește grupării carbonil exociclice. De exemplu la diacetil-2-imidazolidinonă apar două dublete, la 1750 și 1760 cm^{-1} corespunzătoare frecvenței carbonilului din ciclu și la $1700-1710\text{ cm}^{-1}$ se atribuie frecvenței carbonililor exociclici.

În concordanță cu observațiile lui Greenhalgh⁶⁹ frecvența $\nu_{C=O}$ din ciclul crește cu gradul de acilare și cu efectul atrăgător de electroni al substituentului. După cum este de așteptat acest efect se exercită și asupra frecvenței grupului carbonil exociclic, ce s-a observat și în cazul compușilor sintetizați de noi. La derivatul nicotinic și izonicotinic valoarea frecvenței este de același ordin de mărime cu cea a derivaților nitrofenil-substituiți.

Hidroximetilarea la N_3 are ca urmare scăderea frecvenței carbonilului față de valoarea de la produsul nesubstituit și poate fi echivalată cu efectul unei alchilări. La esterii acidului ftalic-2-imidazolidinonei frecvența carbonilului din ciclul posedă o valoare mai redusă decât la derivații benzilați simpli.

La /ftalimido-acetil/-2-imidazolidinonă apar 2 benzi, una corespunzătoare frecvenței carbonilului din ciclul ca la acetil-2-imidazolidinonă și a doua la 1760-1780 cm^{-1} datorită carbonililor din restul ftalimidic. În urma substituției, frecvența carbonilului exociclic crește la 1690 cm^{-1} . La N-benz-sulfimido-acetil-2-imidazolidinonă, în locul celor 2 benzi separate, apare o singură bandă largă. Frecvența carbonilului exociclic posedă aceeași valoare ca și la /N-piperidin-acetil/-2-imidazolidinonă. Influența restului piperidinic se manifestă asupra frecvenței carbonilului din ciclul, ea este mai mică decât la acetil-2-imidazolidinonă.

Banda amidă II a fost atribuită suprapunerii vibrațiilor C-N, C=N cu o vibrație de deformare NH^{83} . Ea se găsește în intervalul 1475-1580 cm^{-1} . La 2-imidazolidinonă s-a



atribuit frecvența de 1505 cm^{-1} .¹⁰⁰ Intensitatea benzii este mult mai mică decât a benzii amidă I. Ea nu apare la imidazolidinonele diacilate.

Banda amidă III. La această bandă participă oscilațiile de pendulare NH , $\nu \text{ C-N}$ ale amidei și vibrațiile grupei C=O . Apariția acestei benzi în domeniul $1310\text{-}1260 \text{ cm}^{-1}$ duce la concluzia că în primul plan se situează oscilația grupării $\nu \text{ C=O}$. În cazul acil derivaților 2-imidazolidinonoi această oscilație este destul de constantă situându-se între $1295\text{-}1305 \text{ cm}^{-1}$. La ftalimidoacetil-2-imidazolidinonă apar 2 benzi de absorbție, una la 1260 cm^{-1} , datorată probabil grupării C=O din restul imidazolidinonic, iar a doua la 1290 cm^{-1} , care se datorește oscilației grupării C=O din restul ftalimidic. La benzulfimidoacetil-imidazolidinonă, apar în acest domeniu 3 benzi de absorbție la 1260 cm^{-1} , 1265 și 1295 cm^{-1} . Oscilațiile de la 1260 și 1265 cm^{-1} , se datoresc probabil grupărilor C=O din imidazolidinonă și benzulfimidă, iar banda de absorbție de la 1295 cm^{-1} , datorită grupării $-\text{SO}_2-$.

Banda amidă IV, se datorește în special oscilației O=C-N care după datele din literatură apare între $770\text{-}620 \text{ cm}^{-1}$. La compușii sintetizați de noi se găsește cu intensitate variabilă între $675\text{-}630 \text{ cm}^{-1}$.

Banda amidă V. După datele din literatură la aproximativ 700 cm^{-1} , apare banda amidă V, care se datorește oscilației $\delta \text{ NH}$ ale amidelor secundare și a imidelor, în soluție. Se observă că la toți compușii sintetizați apare între 685 cm^{-1} și 705 cm^{-1} o bandă cu intensitate variabilă care nu dispare înuă la bis derivați așa cum ar fi de așteptat, deși la acești

derivați dispăre banda de absorbție caracteristică pentru vibrația NH.

Banda amidă VI, datorată oscilației C = O se găsește după datele din literatură în intervalul 630-530 cm^{-1} . La produșii sintetizați de noi ea variază între 580 și 650 cm^{-1} .

Banda NH, se regăsește la toți derivații monoacilați sintetizați. Din poziția acestei benzi se poate deduce că în stare cristalizată ei sînt asociați.

La compusul tiocianoacetil-2-imidazolidinonă, apare banda caracteristică a tiocianaților la 2170 cm^{-1} . Este interesant de remarcat faptul că această bandă apare în regiunea corespunzătoare derivaților aromatici⁹⁷.

La clorbenzoilimidazolidinone benzile de absorbție ale vibrației C - Cl se găsesc în intervalul 1036-1090 cm^{-1} . La derivații diacilați valorile sînt mai mari decît la cei monoacilați.

Pentru benzile de absorbție ale grupelor nitro se observă că la mononitrobenzoil-derivați frecvența oscilației $\nu_{\text{as}} \text{NO}_2$ variază între 1510 și 1540 cm^{-1} , iar la derivații bisacilați variază între 1525 și 1540 cm^{-1} .

La derivații piridincarboxilici frecvențele corespunzătoare ciclului sînt apropiate de cele de la derivații benzoiluți.

În cazul derivaților hidroximetilați se observă o bandă intensă de absorbție între 3410 și 3500 cm^{-1} , care înlocuește banda de absorbție NH din produșii nesubstituiți pentru care vibrația NH variază între 3220 și 3300 cm^{-1} .

Capitolul 5.

TESTAREA UNOR PROPRIETATI BIOLOGICE.

Aşa cum s-a arătat la prezentarea problemei substanţele noi sintetizate în cadrul tezei, răspund criteriilor larg acceptate că o moleculă biologică activă cuprinde două părţi „moleculă suport” şi „radicalul activ”. În cazul nostru pentru toţi compuşi molecula suport este 2-imidazolidinonă, element comun structurii biotinei şi deci compatibil cu sistemele vii iar „radicalul activ” este o „componentă acidă”, ce pare un element indispensabil pentru acţiunea analgezică-antitermică şi antiinflamatoare. Determinările sumare de toxicitate ne-au arătat că produşii sintetizaţi nu sînt toxici, DL_{50} se situează la aproximativ 6.600 mg /Kg corp animal de ex. pentru derivaţii acil aromatici ai 2-imidazolidinonei, astfel încît se poate considera că produşii respectivi nu sînt nocivi pentru organism.

În cadrul cercetărilor preliminare, determinările biologice s-au orientat în special asupra activităţii analgezice-antitermice şi antiinflamatorii executate după testările clasice, alături de care am cercetat de asemenea acţiunea inhibitoare asupra α -chimotripsinei, considerată ca un test mai obiectiv în evidenţierea acţiunii antiinflamatorii şi mai ales în aprecierea comparativă în cadrul aceleiaşi clase a acestei acţiuni biologice.

Acțiunea analgezică-antitermică cuprinde implicit acțiunea asupra sistemului nervos central, de aceea am făcut și unele testări asupra acțiunii tranchilizante pe care ar putea-o avea compușii sintetizați, deoarece în cele mai multe cazuri diferențierea substanțelor acționând asupra sistemului nervos central în sedative, analgezice, anestezice generale, hipnotice etc. este numai graduală depinzând de doză și de calea de administrare.

Unii dintre produșii sintetizați au multe elemente structurale comune cu ierbicidele folosite pe scară largă în agricultură, acționând pe calea inhibării proceselor energetice din corpul plantelor și al dăunătorilor ca asimilația clorofiliană și fosforilarea oxidativă. Deoarece derivații 2-imidazolidinonei n-au fost cercetați sistematic pe această direcție, am considerat utilă o testare preliminară a acțiunii ierbicide.

Alegerea etilenureei ca „moleculă suport” pentru prepararea noilor compuși, a avut în vedere de asemenea interferențele biotinei în procesele enzimatiche de transfer a CO_2 „activ” și inhibarea bacteriilor prin derivați ai acidului imidazol-carboxilic, metaboliți ai bacteriilor tratate cu sulfamide. După cum se știe în clasa medicamentelor cu acțiune antibacteriană, cu excepția sulfamidelor, se cunosc extrem de puține date cu privire la relațiile dintre structură și mod de acțiune. Aceste considerente ne-au determinat să testăm și acțiunea antibacteriană a substanțelor noi sintetizate, mai ales că testarea este foarte simplă și concludentă.

5.1 ACTIUNEA INHIBIToare ASUPRA α -CHIMOTRIPSINEI.

După cum se știe ^{2,3} inflamațiile sînt fenomene fiziologice complexe, caracterizate prin creșterea concentrației în țesuturi a unor enzime proteolitice, printre care și α -chimotripsina. Diverși autori ⁴⁻⁶ au arătat că substanțele antiinflamatorii sînt capabile să inhibe in vitro, hidroliza esterului etilic al L-acetiltirozinei (TEE) de enzimele izolate din țesuturile inflamate sau de către α -chimotripsină pură. Plecînd dela aceste observații am determinat influența unora dintre substanțele sintetizate de noi asupra α -chimotripsinei, după tehnica descrisă în partea experimentală, rezultatele fiind trecute în tabelul 23. După cum reiese din aceste date, toți produșii testați posedă un efect de inhibare a activității α -chimotripsinei asupra TEE, mai mare decît aminofenazona. În afara produșilor din tabel, am testat și acțiunea acetil-2-imidazolidinonei, care a fost inactivă, demonstrîndu-se astfel că pentru activitate antiinflamatoare este necesară prezența grupării lipofile în moleculă. Valorile obținute au fost utilizate pentru corelare cu parametri fizicochimici și cu orbitalii moleculari.

Acțiunea antiinflamatoare mai puternică decît a aminofenazonei pentru derivatul benzoilat și accentuarea ei pentru derivatul 4-nitrobenzoilat, se depășește chiar fenilbutazona, justifică interesul pentru amplificarea studiului în seria derivaților acilați aromatici, substituiți în poziția para.

Aminofenazona se folosește curent în terapie ca substanță antiinflamatoare, reprezentantul tipic fiind fenilbutazona, dar aceasta din urmă are o serie întreagă de efecte secundare care-i diminuează posibilitățile de aplicare.

5.2. ACTIVITATEA ANALGEZICĂ.

Activitatea analgezică a noilor produși a fost testată în comparație cu aminofenazona, unul din cele mai bune analgezice-antitermice folosit astăzi în terapie. După cum se remarcă din tabelul 24 (vezi partea experimentală) activitatea analgezică variază cu doza, exprimată în mg/Kg corp. La doze relativ mici, 10 mg/kg corp, activitatea analgezică a benzoil-2-imidazolidinonei și a derivatului izovaleril-este aproximativ egală cu cea a aminofenazonei. Rezultatele se modifică substanțial în domeniul dozelor de 50 mg/Kg corp. cînd toți derivații acilați aromatici depășesc de cîteva ori activitatea analgezică a aminofenazonei, benzoil-etilenureea fiind de patru ori mai activă. Chiar dacă aceste doze sînt relativ ridicate, ele sînt folosite în practica medicală curentă în tratamentul nevralgiilor rebelo de origină reumatismală precum și în alte cazuri în care se valorifică proprietățile antiinflamatoare ale acestor produși.

5.3. ACTIVITATEA ANTITERMICĂ.

De obicei medicamentele antitermice nu trebuie să influențeze în mod apreciable temperatura normală a corpului, ele

acționează asupra centrului termic, cînd acesta este deviat de la funcționarea sa normală. Pentru evaluarea acțiunii anti-termice s-a determinat în prealabil acțiunea substanțelor asupra animalelor de experiență cu temperatură normală. Din tabelul 25 (vezi partea experimentală) rezultă că derivații acilați aromatici ai 2-imidazolidinonei provoacă o scădere a temperaturii normale a animalelor de experiență, chiar mai puțin decît aminofenazona, substanță de referință.

Acțiunea antipiretică propriu zisă a fost determinată pe loturi de animale cărora li s-a administrat în prealabil ca agent pirogen vaccin polimicrobian Delbet. Din rezultatele prezentate în tabelul 26 (vezi partea experimentală) rezultă că cea mai intensă acțiune antipiretică o are derivatul benzoilat al 2-imidazolidinonei. Ea este aproximativ de două ori mai mare decît cea a aminofenazonei luată ca substanță de referință.

În general medicamentele antitermice se folosesc mai ales pentru proprietățile analgezice pe care le cumulează. Utilizarea largă a medicamentelor analgezice-antitermice se datorește proprietăților denumite generic „antinevralgice” cu indicații terapeutice nespecifice dar care antrenează un consum foarte mare. În prezent această proprietate „antinevralgică” este acoperită în mare măsură de aminofenazonă și derivații ei, cărora li s-au adus foarte numeroase obiecțiuni mai ales datorită efectelor secundare, toxice. Faptul că la un moment dat s-a propus chiar scoaterea din terapie a aminofenazonei și derivaților ei și că această clasă de produși cunoaște în conti-

nuare o creștere a consumului pe plan mondial, denotă importanța ce ar trebui acordată unor noi substanțe cu acțiune „ anti-nevralgică ” care să nu aibă însă efecte secundare. Din experiențele preliminare rezultă că astfel de proprietăți sînt întrunite de benzoil-2-imidazolidinonă.

5.4. ACȚIUNEA TRANCHILIZANTĂ.

Ca test pentru acțiunea neuroleptică tranchilizantă am folosit potențarea acțiunii alcoolului de către benzoil-2-imidazolidinonă, comparativ cu aceeași acțiune a clorpromazinei, substanță recunoscută pentru efectul său neuroleptic. Din acest test a rezultat că benzoil-2-imidazolidinonă intensifică acțiunea alcoolului etilic și că are acțiune neuroleptică probabil mai slabă decît clorpromazina sau că modul de acțiune este diferit (vezi partea experimentală)

5.5. ACȚIUNEA ANTIMICROBIANĂ.

Din testele de inhibiție făcute prin difuzie, cum s-a redat în partea experimentală, în concordanță cu practica curentă se apreciază o substanță ca fiind activă dacă diametrul zonei de inhibiție depășește 10 cm. pentru concentrații comparabile. În concordanță cu această apreciere din rezultatele cuprinse în tabelul 27 (vezi partea experimentală) se desprind următoarele observații: Substanța de bază, 2-imidazolidinonă este slab activă față de o tulpină de bacil coliform și fa-

față de levuri. Acetilarea sa nu intensifică acțiunea față de levuri, iar în cazul bacilului coliform acțiunea dispare. Derivatul cloracetilat este activ asupra streptococului viridens și candida albicans. Dicloracetil-2-imidazolidinona este activă față de streptococul beta-hemolitic, viridens, beta pleococum, pseudomonas și față de candida albicans.

Benzoilarea 2-imidazolidinonei nu modifică în mod esențial activitatea produsului de bază, 2-imidazolidinona. Introducerea unei grupe nitro în poziția 4 duce la un produs activ față de colibacil iar prin introducerea a două grupe nitro ca în 3,5 dinitrobenzoi-2-imidazolidinonă se obține un produs activ și față de bacilul pleococum și de pseudomonas. Se poate aprecia în concluzie că derivații acilați ai 2-imidazolidinonei posedă doar o slabă activitate antibacteriană. Singurii produși care ar justifica continuarea și lărgirea investigațiilor pe această linie s-ar referi la derivatul dicloracetilat și la produșii acil-aromatici, substituiți cu grupe nitro, acționându-se concomitent pe linia ameliorării solubilității lor. Activitatea derivatului monocloracetilat deși semnificativă, poate fi pusă în mare măsură pe instabilitatea clorului la hidroliză și caracterul toxic și iritant al acestui rest acil.

5.6. ACȚIUNEA FITOBIOLOGICĂ.

Mulți cercetători au considerat celula vegetală ca un reactiv ideal pentru studiul influenței substanțelor asupra creșterii țesuturilor, a cariokinezei etc. datorită ușurinței cu care se observă transformările din nucleu, precum

Tabelul 12. Creșterea relativă a radiclelor de grâu sub influența derivaților 2-imidazolidinonei față de creșterea în soluție de cafeină luată drept unitate.

Nr. formulei	Denumirea produsului	Creșterea relativă	
		în 24h	în 48h
44	Acetil- 2- imidazolidinonă	0,36	0,29
45	Cloracetil - 2- imidazolidinonă	0,05	0,04
19	Dicloracetil - 2- imidazolidinonă	0,097	0,097
25	Benzoil - 2 - imidazolidinonă	0,32	0,26
32	14-Nitrobenzoil- 2- imidazolidinonă	0,07	0,07
35	11-3,5- Dinitrobenzoil- 2- imidazolidinonă	0,07	0,06
12	2- Imidazolidinonă	0,58	0,80

și posibilității de a efectua experiențe multiple ¹⁰¹. S-a arătat de exemplu că toate citostaticele, indiferent de grupa cărora îi aparțin, acționează la fel asupra celulei vegetale nefiind nici o diferență de tip de acțiune între substanțele considerate „antimetabolit” și cele „radiomimetice”. Există chiar posibilitatea de a sensibiliza celula vegetală la acțiunea diferiților agenți cu ajutorul purinelor și în special a cafeinei. ¹⁰²

Plecînd dela datele de mai sus, am testat acțiunea pe care o au cîteva din substanțele sintetizate de noi, asupra meristemelor radiculare de grîu, urmărind creșterea radiculelor pentru a observa o eventuală acțiune ierbicidă. Rezultatele redate în figurile 97-103, din partea experimentală, au fost sintetizate în tabelul 12 în care s-a trecut creșterea radiculelor în timp, față de creșterea în soluție de cafeină, luată drept unitate.

Se constată că 2-imidazolidinona nu influențează practic creșterea radiculelor de grîu. Prin acetilarea 2-imidazolidinonei, produsul obținut inhibă creșterea și inhibiția se intensifică pentru derivații cloracetilați. Derivatul benzoilat al 2-imidazolidinonei inhibă creșterea mai puternic decît derivatul acetat și acțiunea inhibitoare de creștere se amplifică considerabil la 4-nitrobenzoil- și mai ales la 3,5-dinitrobenzoil-2-imidazolidinonă. Din datele prezentate rezultă că derivații acilați ai 2-imidazolidinonei au un efect inhibitor pronunțat asupra metabolismului celulei vegetale în stadiu de creștere, efect care ar putea fi valorificat pentru găsirea unor noi produse ierbicide. Ar fi util să se testeze diferen-

țiat acțiunea asupra plantelor monocotiledonate față de dicotiledonate, precum și acțiunea asupra altor dăunători ai plantelor, fungi, ciupercii etc.

5.7. CORELAREA PARAMETRILOR STRUCTURALI CU ACTIVITATEA BIOLOGICĂ.

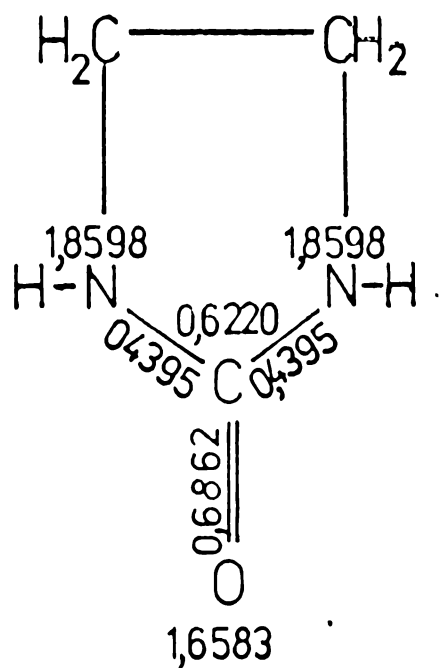
5.7.1. Calculul orbitalelor moleculare la produșii sintetizați.

În vederea corelării activității biologice cu parametrii orbital-moleculari, a fost necesară calcularea acestora. S-a utilizat metoda ω -Hückel. Calculele s-au efectuat cu ajutorul calculatorului Felix C-256. Dintre compușii pentru care am efectuat calculele, am găsit în literatură numai calculul orbitalilor moleculari pentru 2-imidazolidinonă¹⁰³ efectuat prin metoda CNDO/2. Parametri utilizați^{104,105} pentru calcul sînt cuprinși în tabelul 13. Diagramele cu sarcina atomilor, sarcina netă, precum și energia celui mai înalt orbital ocupat și energia celui mai jos orbital liber sînt cuprinse în figurile 4-24.

Tabelul 13. Parametri folosiți pentru calculul orbitalelor moleculare.

Integrale coulombiene		Integrale de rezonanță	
$\delta_{-\ddot{N}-}$	1,5	η_{C-H} (amină)	0,8
$\delta_{-\ddot{O}} (carbonil)$	1,0	$\eta_{C=O}$ (carbonil)	1,0
$\delta_{-C(CH_3)}$	-0,2	η_{C-C}	0,8
$\delta_{:\ddot{Cl}-}$	1,8	η_{C-NO_2} (în o.)	0,6
δ_{-NO_2}	-0,4	(în m și p)	0,7
$\delta_{-\ddot{N}-}$ (piridină)	0,5	η_{C-Cl}	0,4

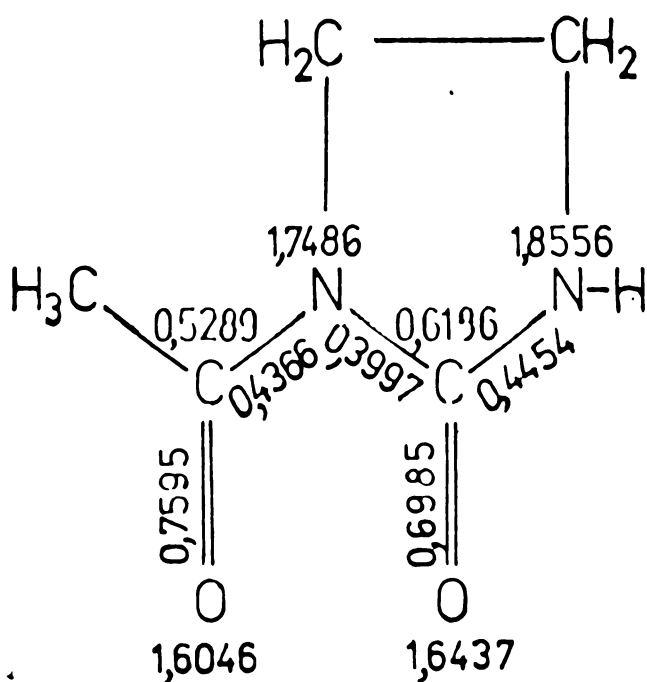
Diagrame moleculare



$$\varepsilon_{LE} = \alpha - 1,00827 \beta$$

$$\varepsilon_{HO} = \alpha + 1,18867 \beta$$

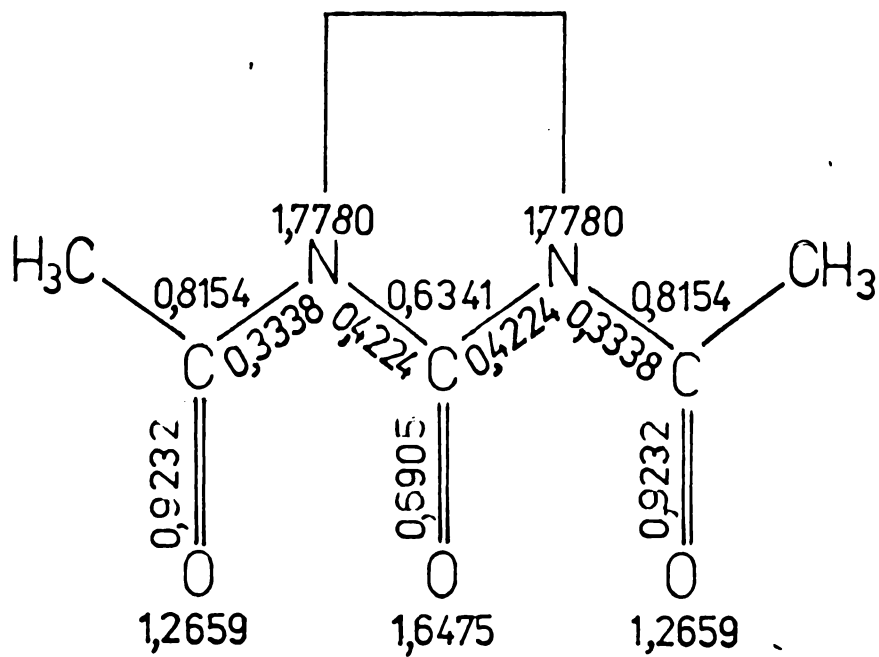
Fig.4 2-Imidazolidinonă



$$\varepsilon_{LE} = \alpha - 0,79409 \beta$$

$$\varepsilon_{HO} = \alpha + 1,16193 \beta$$

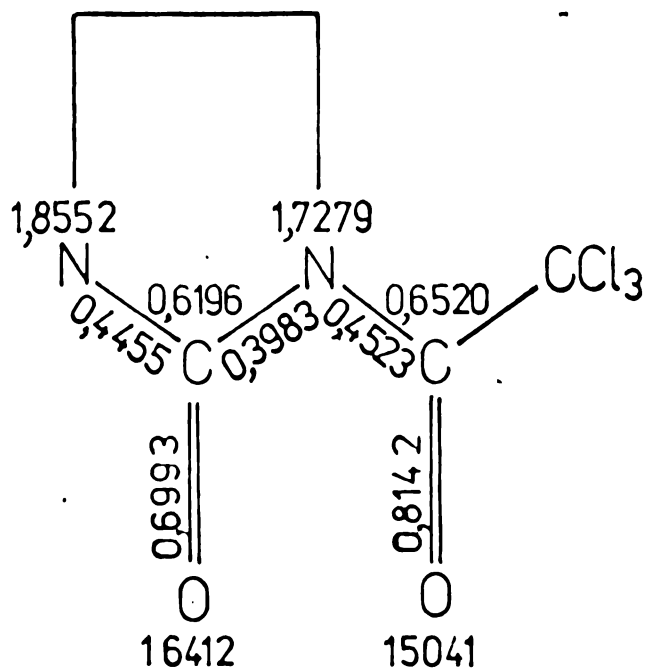
Fig.5 Acetil-2-imidazolidinonă



$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,85746 \beta$$

$$\epsilon_{HO} = \alpha + 0,69306 \beta$$

Fig.6 Bis acetil -2-imidazolidinonă

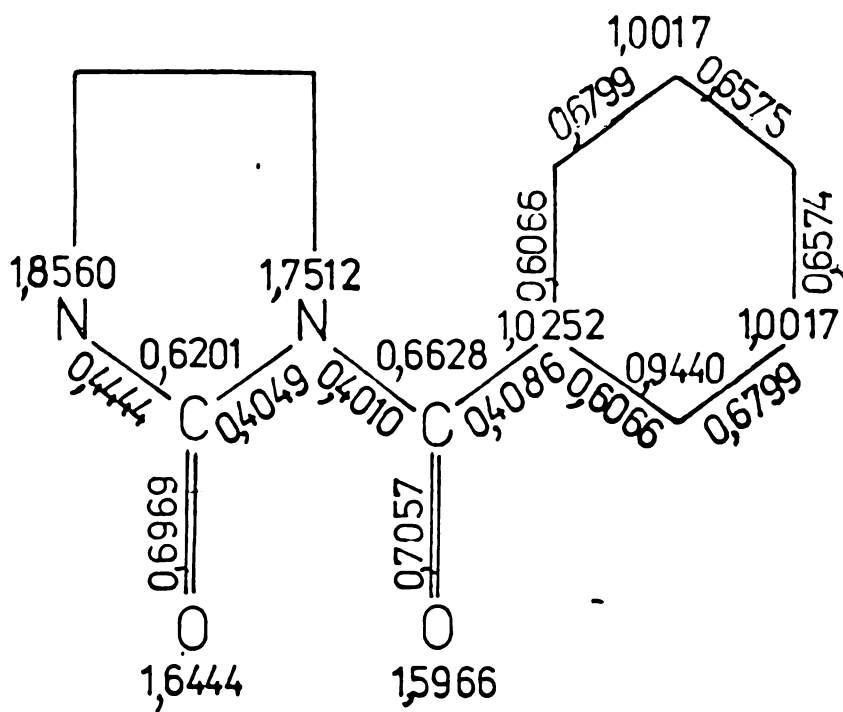


$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,5906 \beta$$

$$\epsilon_{HO} = \alpha + 1,16400 \beta$$

Fig.7 Tricloracetil -2-imidazolidinonă

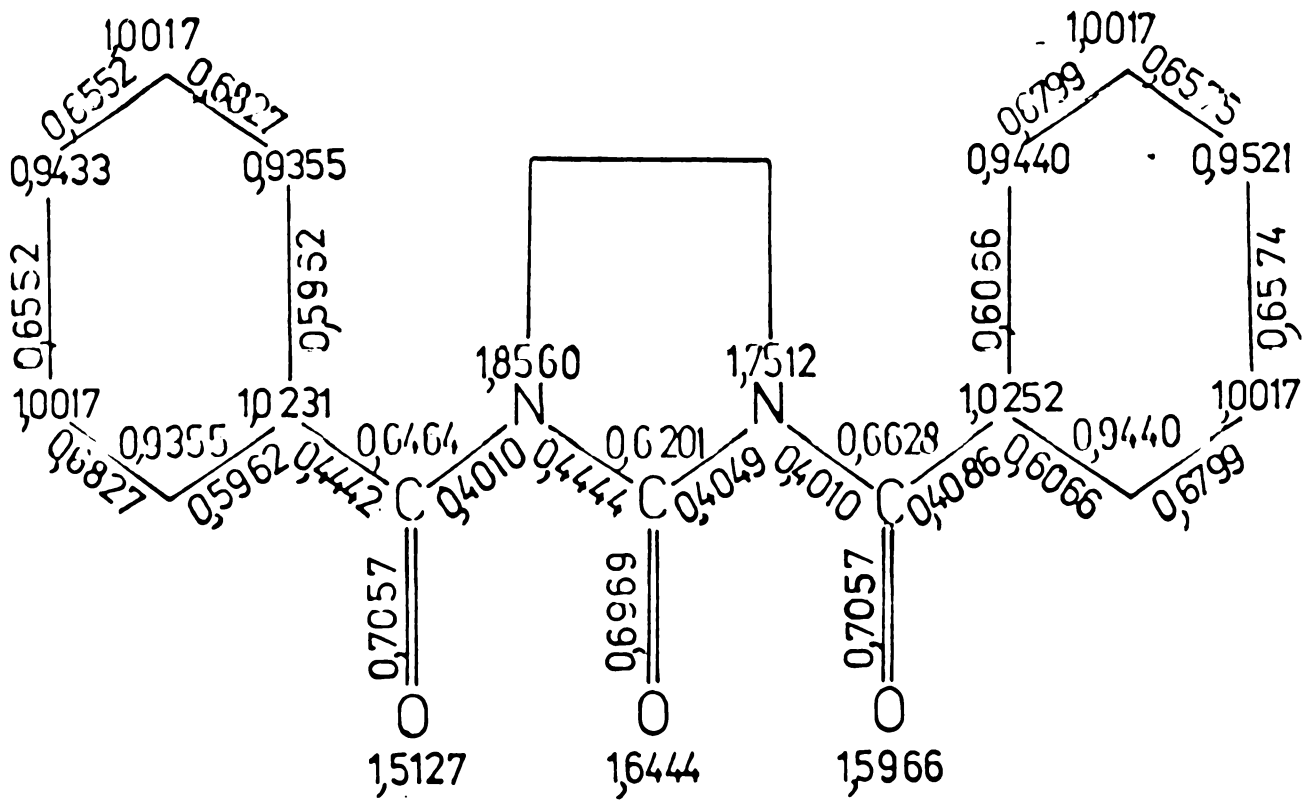
1-Benzoil - 2-Imidazolidinonă



$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,46018 \beta$$

$$\epsilon_{HO} = \alpha + 1,00000 \beta$$

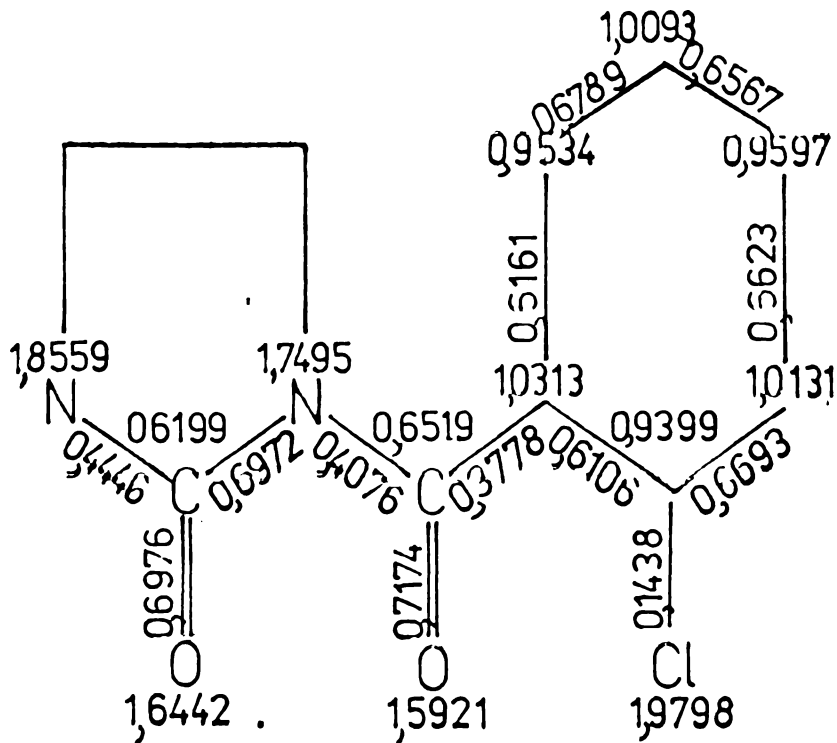
Fig. 8 Benzoil - 2-imidazolidinonă



$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,38589 \beta$$

$$\epsilon_{HO} = \alpha + 1,00000 \beta$$

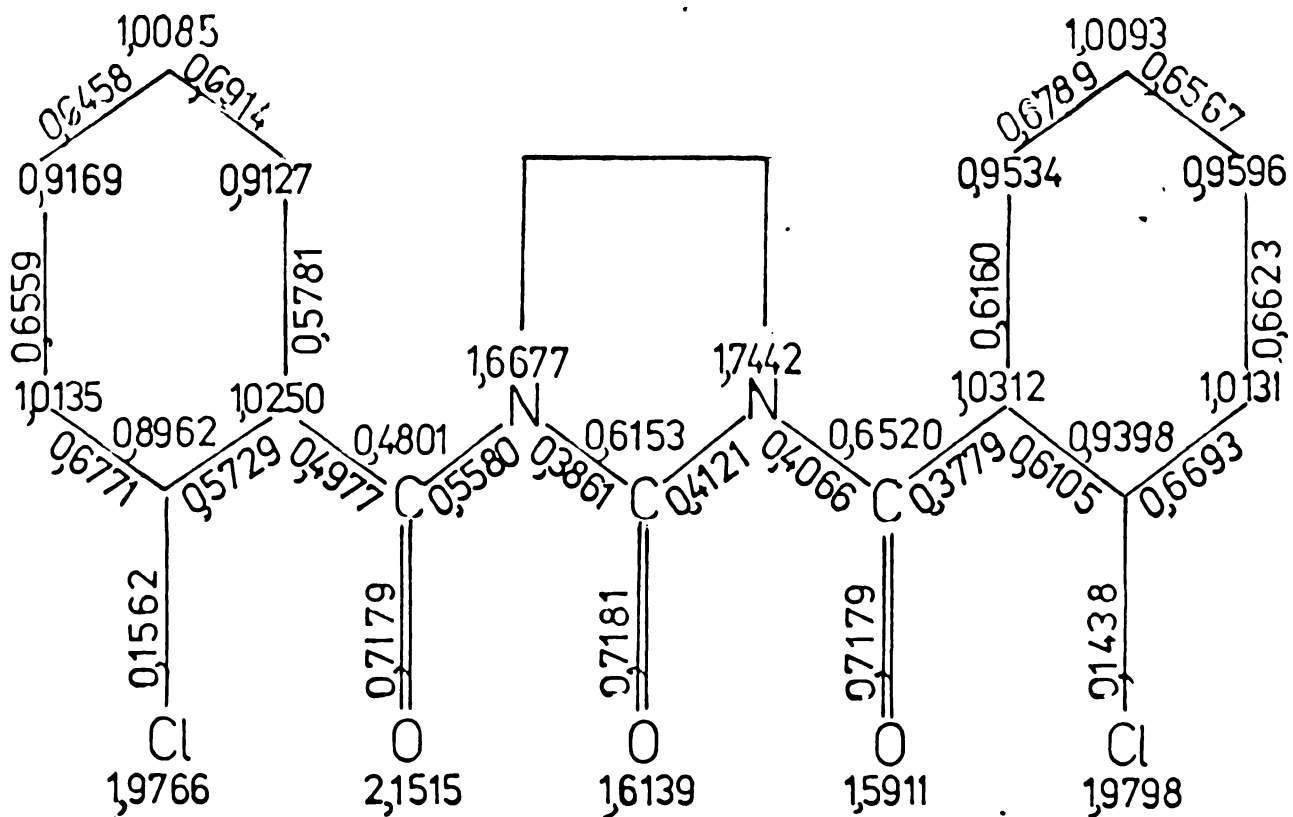
Fig.9 Bis benzoil - 2-imidazolidinonă



$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,49493 \beta$$

$$\epsilon_{HO} = \alpha + 0,94228 \beta$$

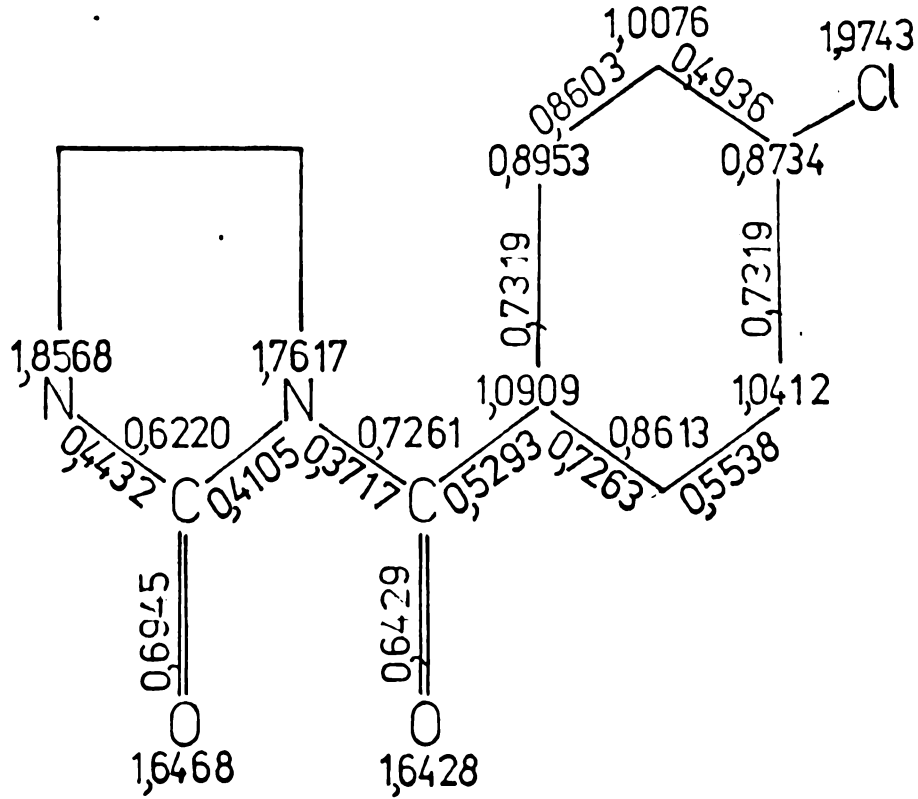
Fig.10 1-(2-Clorbenzoil)-2-imidazolidinonă



$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,17574 \beta$$

$$\epsilon_{HO} = \alpha + 0,94289 \beta$$

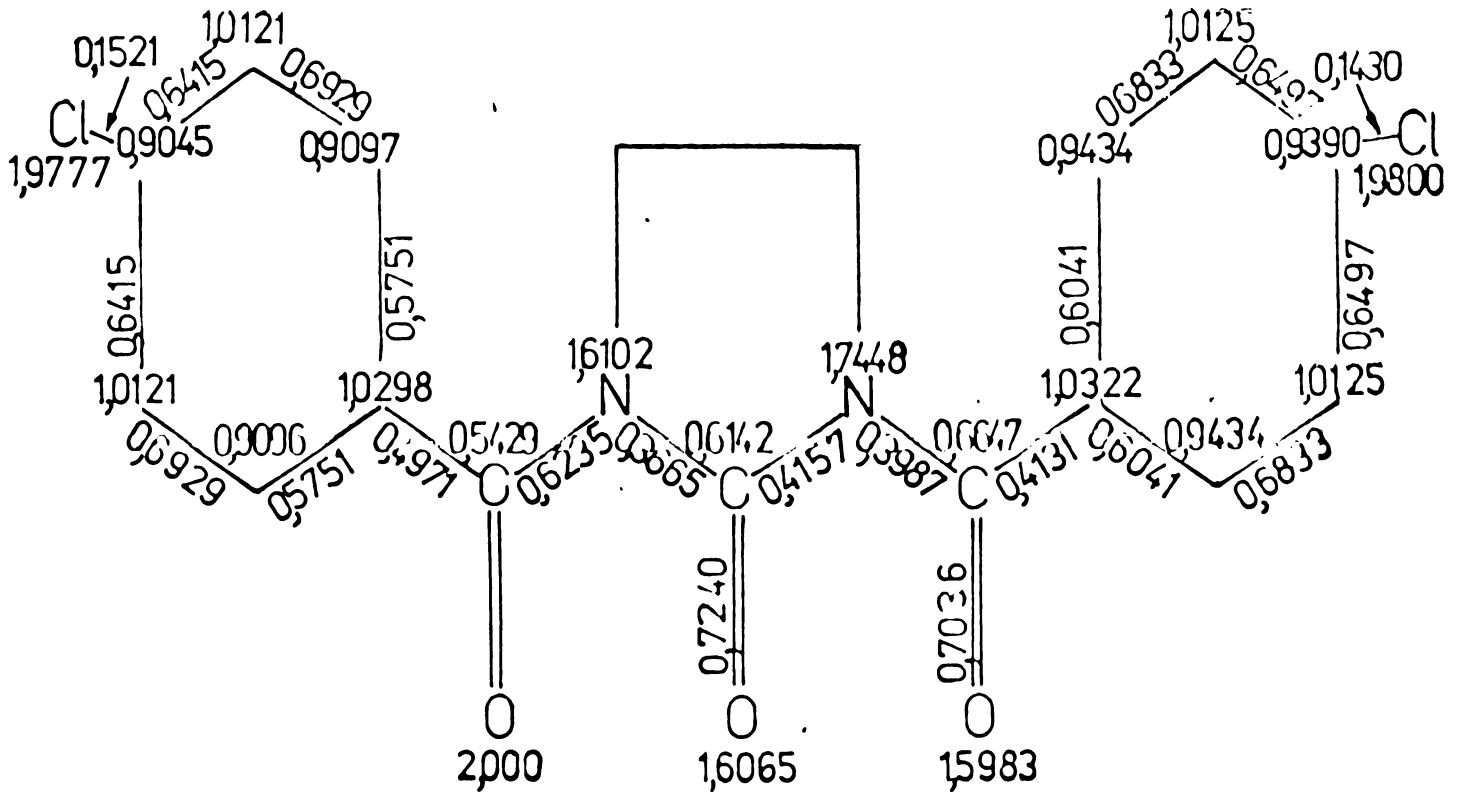
Fig.11 Bis(2-clorbenzoil)-2-imidazolidinonă



$$\varepsilon_{LE} = \alpha - 0,23825 \beta$$

$$\varepsilon_{HO} = \alpha + 0,51808 \beta$$

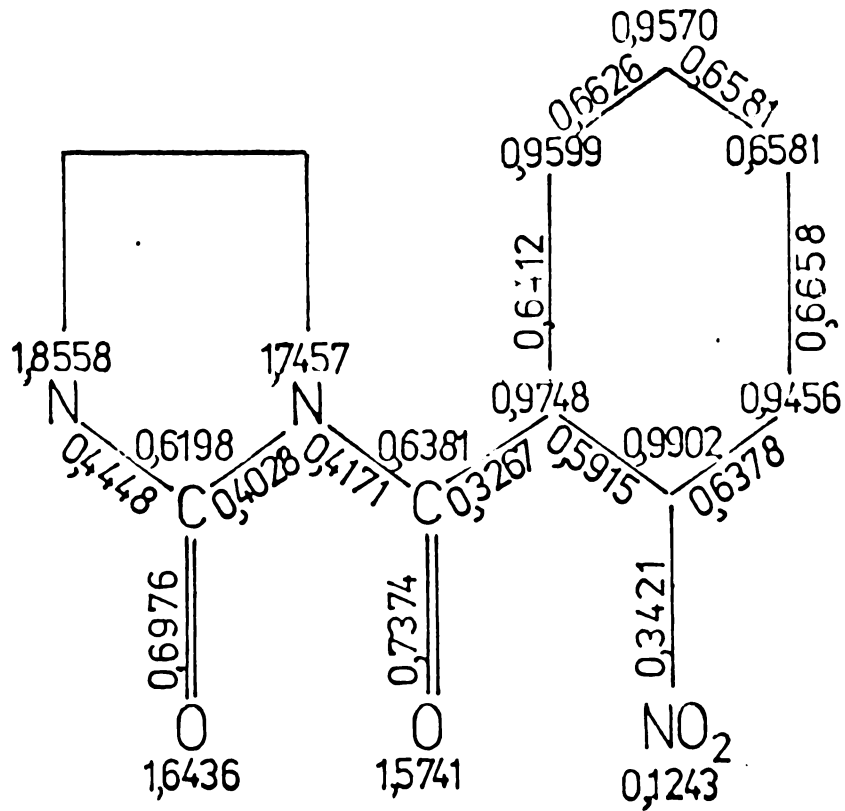
Fig.12 /4-Clorbenzoil/-2-imidazolidinonă



$$\varepsilon_{LE} = - 0,23130 \beta$$

$$\varepsilon_{HO} = + 1,00000 \beta$$

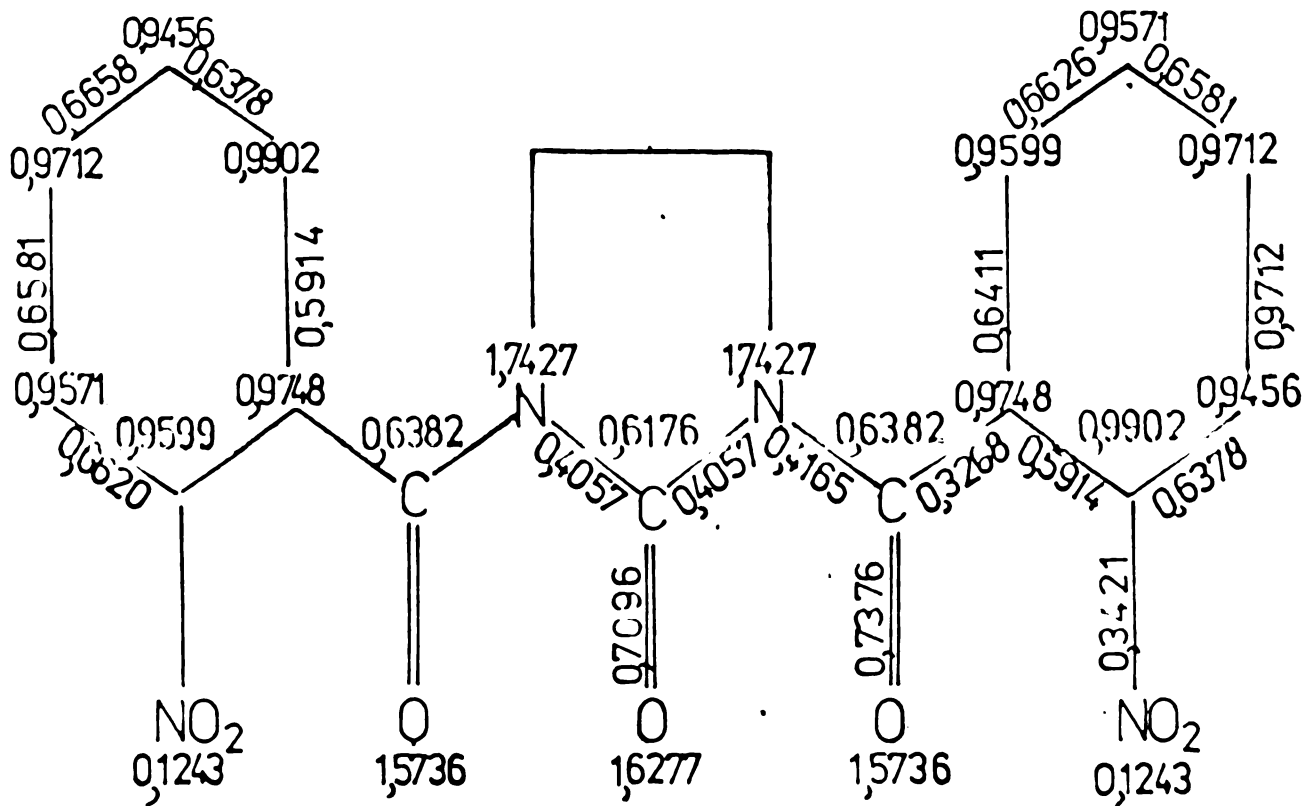
Fig.13 Bis 4-clorbenzoil -2-imidazolidinonă



$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,24160 \beta$$

$$\epsilon_{HO} = \alpha + 1,00000 \beta$$

Fig.14 2-Nitrobenzoil-2-imidazolidinonă



$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,23308 \beta$$

$$\epsilon_{HO} = \alpha + 1,00000 \beta$$

Fig.15 Bis /2-nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă

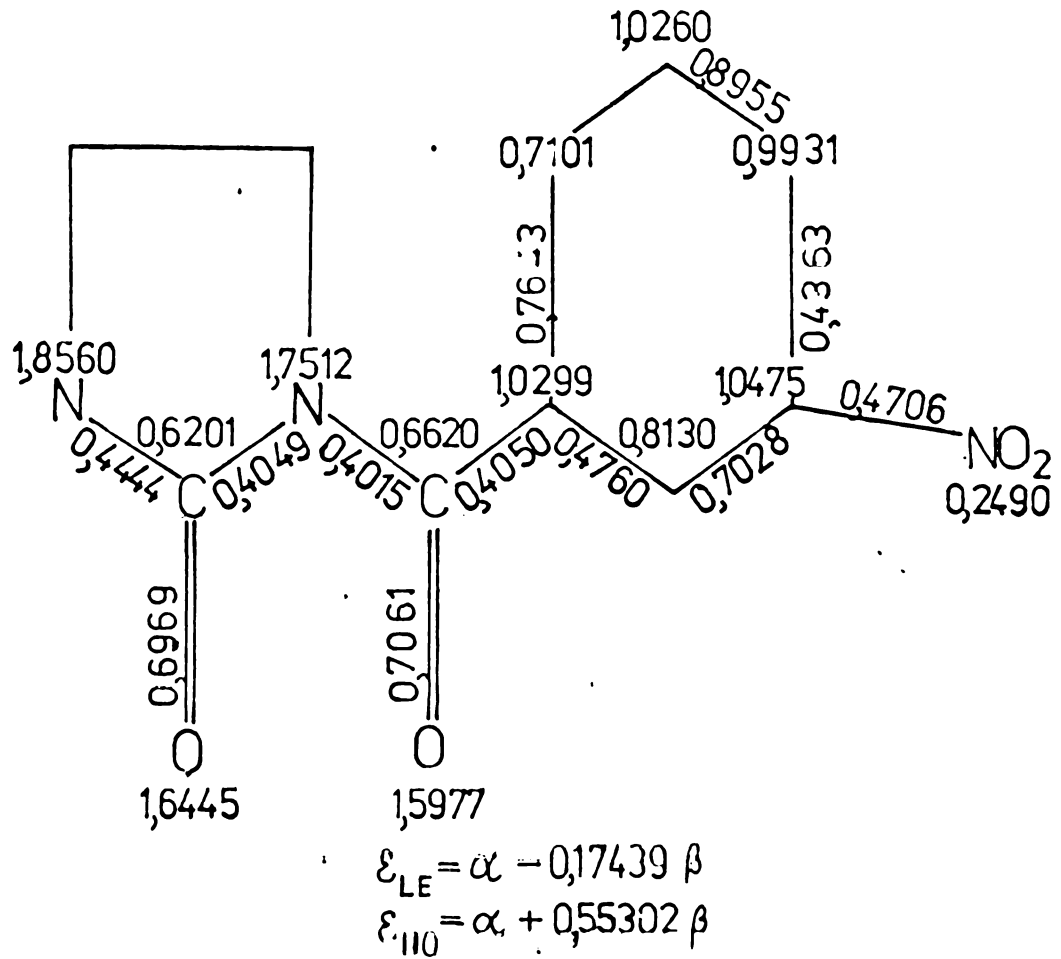


Fig.16 3-Nitrobenzoyl-2-imidazolidinonă

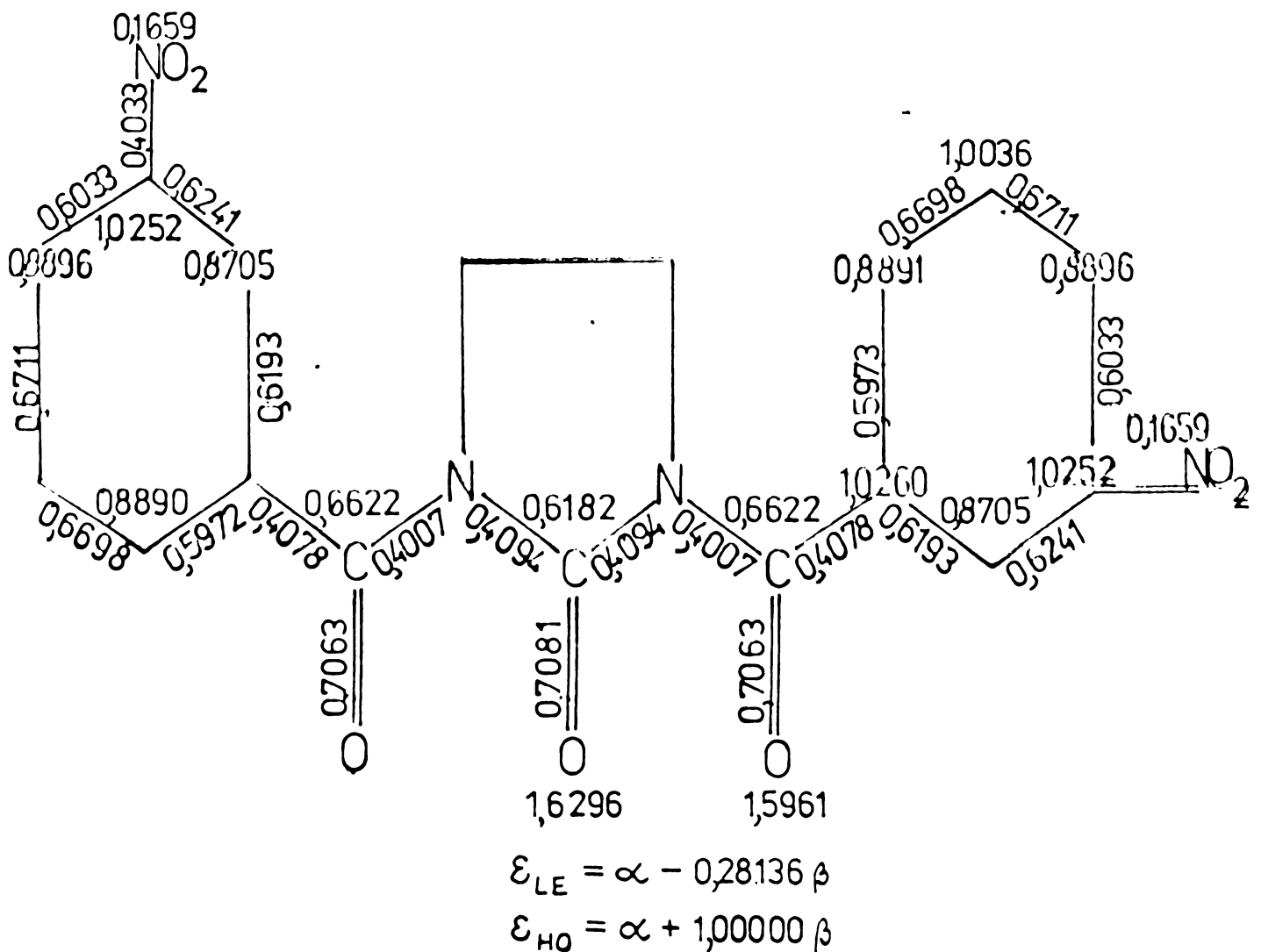
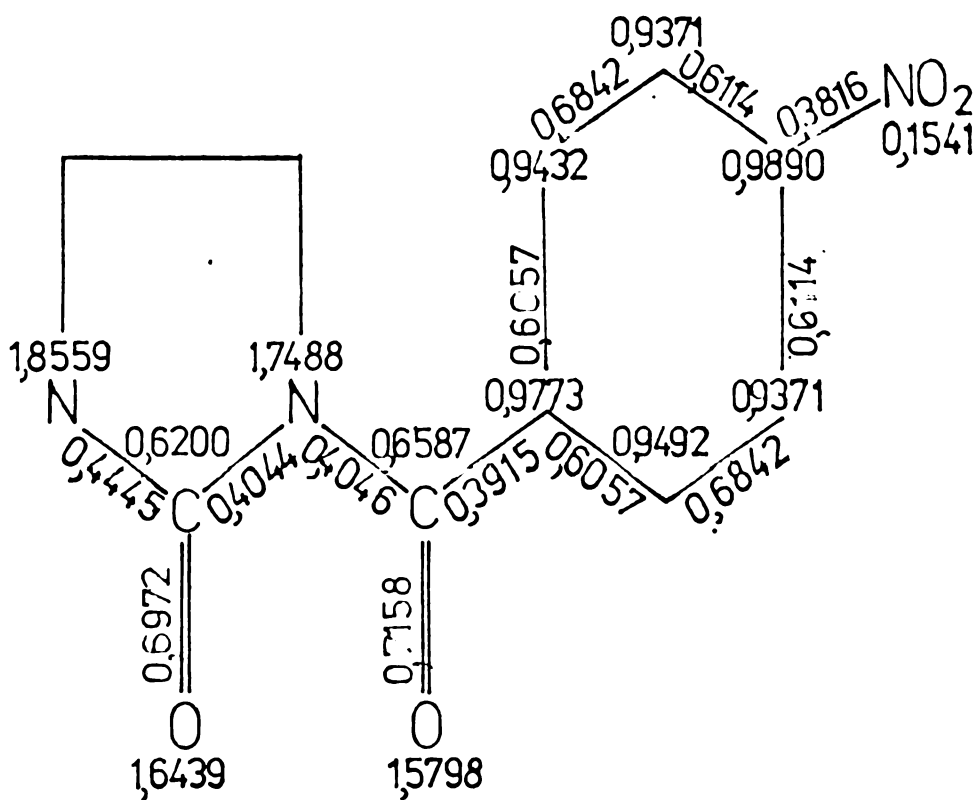


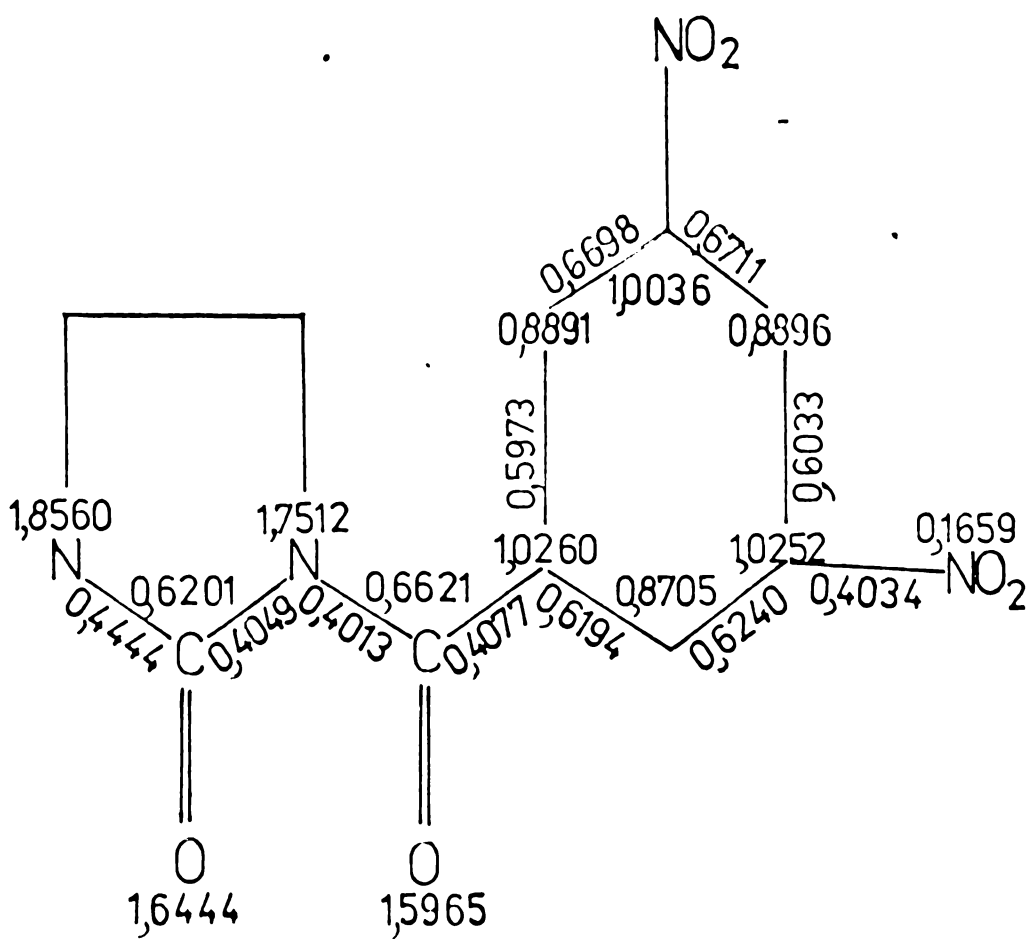
Fig.17 Bis (3-nitrobenzoyl)-2-imidazolidinonă



$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,17391 \beta$$

$$\epsilon_{HO} = \alpha + 1,00000 \beta$$

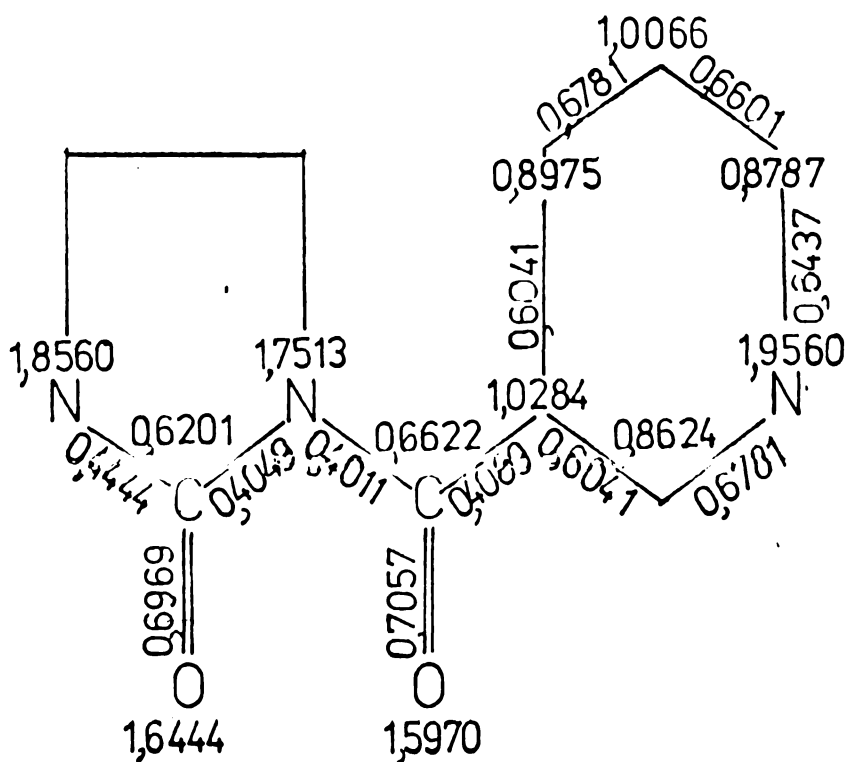
Fig.18 4-Nitrobenzoi - 2 - imidazolidinonă



$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,2823 \beta$$

$$\epsilon_{HO} = \alpha + 1,0000 \beta$$

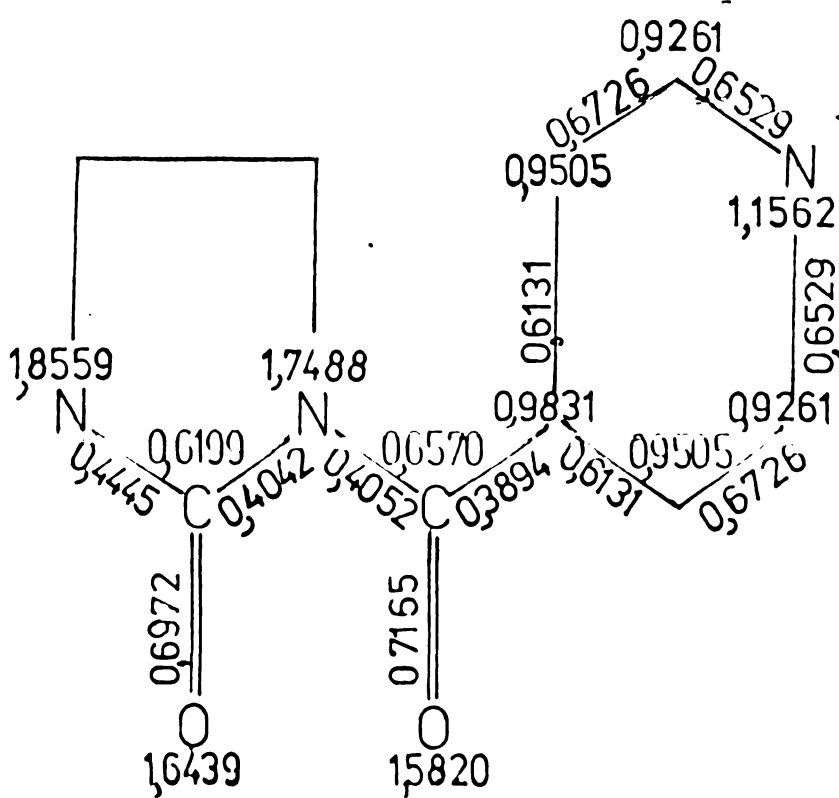
Fig.19 3,5-Dinitrobenzoi -2 -imidazolidinonă



$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,3865 \beta$$

$$\epsilon_{HO} = \alpha + 1,0000 \beta$$

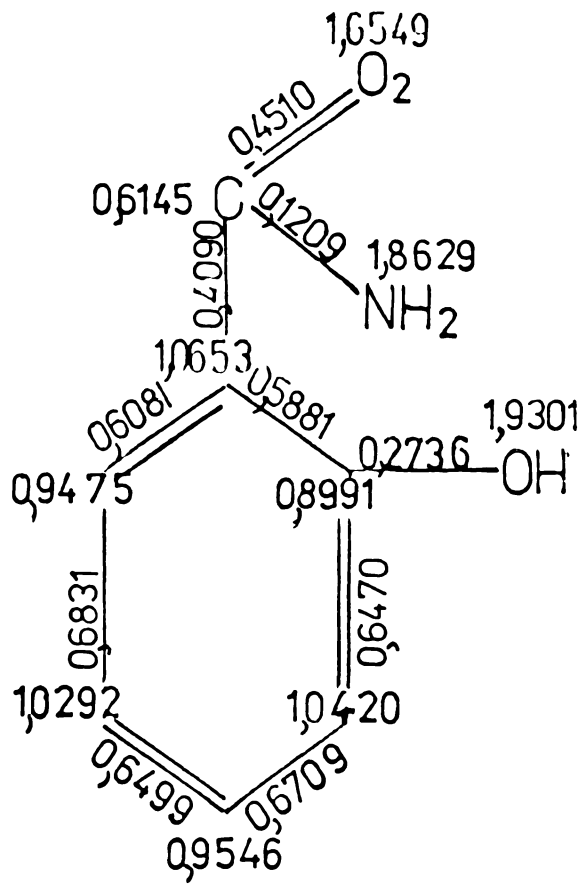
Fig.20 Nicotinoil - 2 - imidazolidinonă



$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,38698 \beta$$

$$\epsilon_{HO} = \alpha + 1,00000 \beta$$

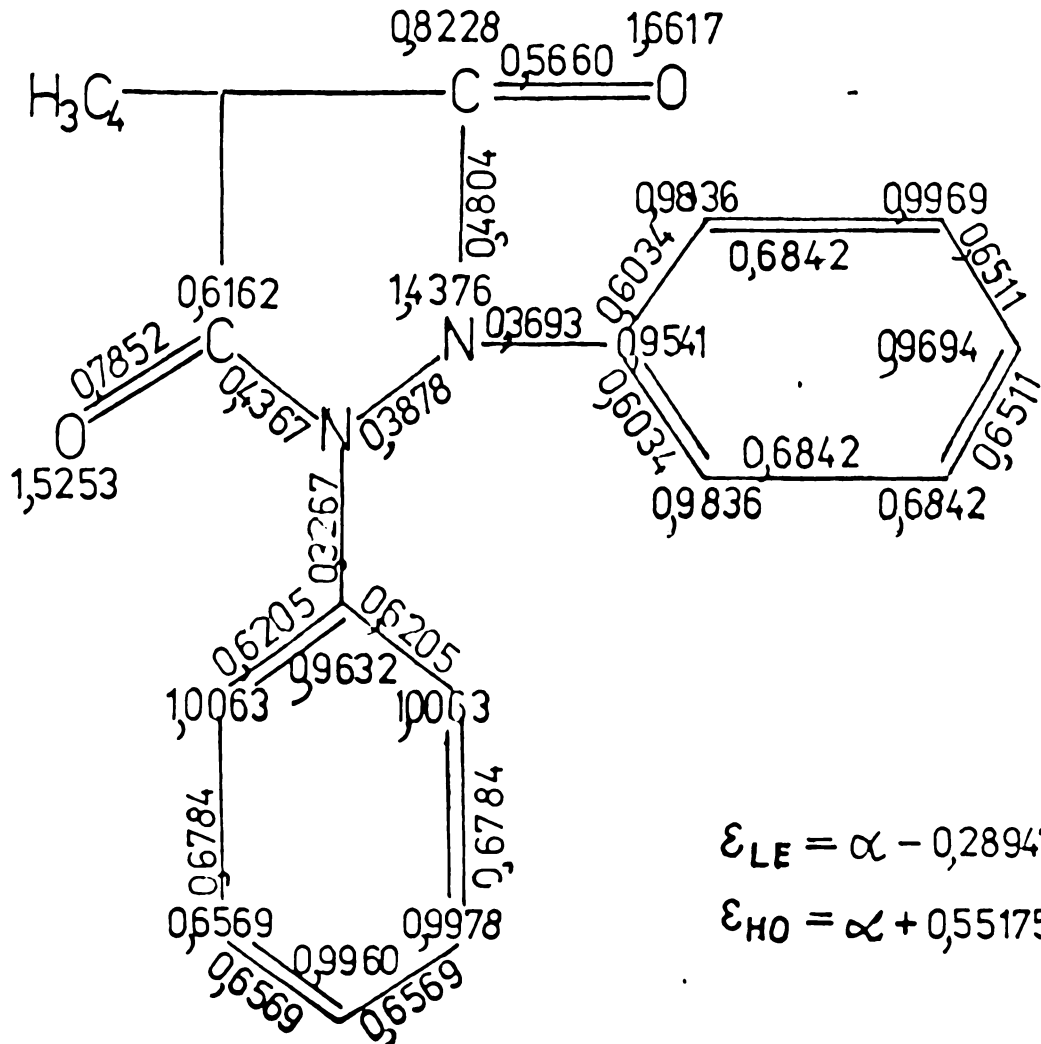
Fig.21 Izonicotinoil - 2 - imidazolidinonă



$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,58726 \beta$$

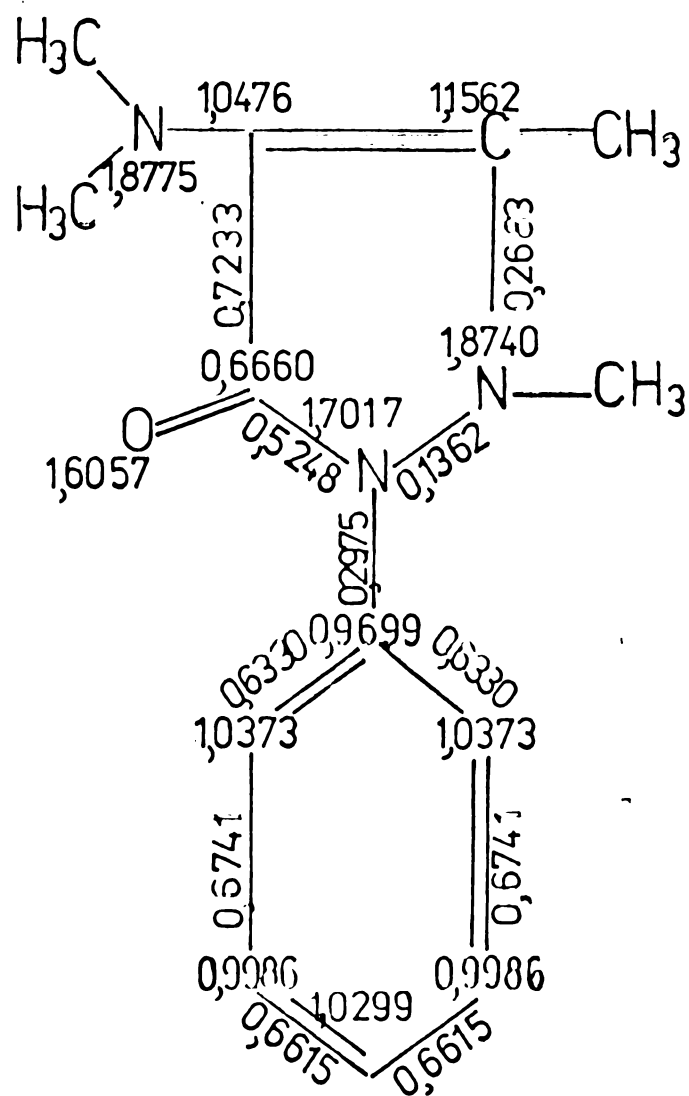
$$\epsilon_{HO} = \alpha + 0,83994 \beta$$

Fig.22 Salicilamida



$$\epsilon_{LE} = \alpha - 0,28947 \beta$$

$$\epsilon_{HO} = \alpha + 0,55175 \beta$$



$$\varepsilon_{LE} = \alpha - 0,78615$$

$$\varepsilon_{HO} = \alpha - 0,18141$$

Fig.24 Aminofenazonă

Tablelul 14. Substanțele și datele folosite pentru calculul corelecțiilor dintre activitate și parametrii structurali

Nr. crt.	Denumirea substanței	Nr. formulei	$\log \frac{1}{C}$	R_M	$\log P$	LEMO
1	1/4-Nitrobenzoi/ - 2 -imidazolidinonă	32	6,049	-0,176	1,5787	-0,1739
2	Fenilbutazonă	9	5,749	-0,327	1,3973	-0,2894
3	1/3-Nitrobenzoi/ - 2 -imidazolidinonă	31	5,116	-0,288	1,4456	-0,1744
4	1/2-Nitrobenzoi/ - 2 -imidazolidinonă	30	5,001	-0,501	1,1915	-0,2416
5	1/4-Clorbenzoi/ - 2 -imidazolidinonă	27	4,936	-0,347	1,330	-0,2383
6	1/2-Clorbenzoi/ - 2 -imidazolidinonă	26	4,739	-0,432	1,2762	-0,4949
7	Nicotinoil - 2-imidazolidinonă	36	4,720	-0,545	1,1310	-0,4556
8	Salicilamidă	5	4,625	-0,035	1,8450	-0,5872
9	Benzoil - 2-imidazolidinonă	25	4,580	-0,545	1,1310	-0,4602
10	Aminofenazonă	8	4,425	-0,825	0,7966	-0,7862

5.7.2. Corelație cu acțiunea inhibantă
asupra α - chimotripsinei.

După cum s-a arătat la prezentarea problemei, în procesele inflamatorii se constată creșterea cantităților de enzime proteolitice, printre care și α -chimotripsină. Alegerea ei pentru testare se justifică prin faptul că ea permite studiarea proprietăților pe care trebuie să le posede substanțele inhibitorii, fără a fi influențate de metabolismul lor în organism. Pentru corelări s-au folosit în literatură două tipuri de relații:

1. Relații „empirice” dependente de energia liberă - ca $R_M, \log P, \pi$ - care exprimă lipofilia substanței și parametrul σ .
2. Relații „semi empirice” - cuprinzând relații de energie liberă și indici orbitali moleculari.

5.7.2.1. Relații empirice.

Boyce și Milborow¹⁰⁶ au arătat că R_M pentru un substituent, este o constantă bazată pe „energia liberă”, similară cu constanta π , folosită de Hansch. Ei au studiat corelația dintre R_M și LD_{50} , la derivații de N-alkil-tritilamină, obținând o corelație parabolică.

Se pune întrebarea dacă această relație este generală, aplicându-se la diverse clase de compuși, sau posedă o aplicație limitată. Scopul nostru a fost să verificăm dacă ea se aplică și la substanțele inhibitorii ale acțiunii chimotripsinei, deci dacă poate fi aplicată la substanțele antiinflamatorii. Pentru a vedea natura corelației dintre activitatea inhibitoare asupra chimotripsinei și R_M , am efectuat calcule

pentru produşii din tabelul 14, folosind datele cuprinse în partea experimentală, se obţine ecuaţia de corelaţie:

$$\log \frac{1}{C} = -0,897 R_M - 2,440 R_M^2 + 5,1356$$

$$n=10 \quad r= 0,57 \quad F= 1,12$$

reprezentată în figura 25. Coeficientul de corelaţie nesemnificativ, se explică prin faptul că în calcul au fost incluşi compuşi cu structură foarte diferită. Prin eliminarea din serie a salicilamidei şi a derivaţilor orto-substituiţi, refăcînd calculul de corelaţie, se obţine ecuaţia:

$$\log \frac{1}{C} = 6,972 R_M + 4,594 R_M^2 + 7,0623$$

$$n= 7 \quad ; \quad r= 0,9023 \quad , \quad F= 6,06$$

şi curba din figura 26. După cum se vede din curbă, are loc o schimbare a sensului corelaţiei, iar coeficientul de corelaţie este satisfăcător. Omiţînd în continuare şi fenilbutazona, se obţine curba reprezentată în figura 27 şi ecuaţia:

$$\log \frac{1}{C} = 7,4567 R_M + 5,3007 R_M^2 + 7,25$$

$$n=6 \quad ; \quad r= 0,96$$

Coeficientul de corelaţie astfel obţinut poate fi considerat ca bun. Existenţa unei corelaţii parabolice între activitatea inhibitorie şi R_M , indică faptul că substanţele posedînd un R_M în jur de $-0,75$ posedă o activitate minimă, ea crescînd de o parte şi de alta a acestei valori, de unde concluzia că pentru a sintetiza compuşi mai activi, este necesar ca ei să posedă o valoare a R_M -ului situată între minimă şi zero, sau

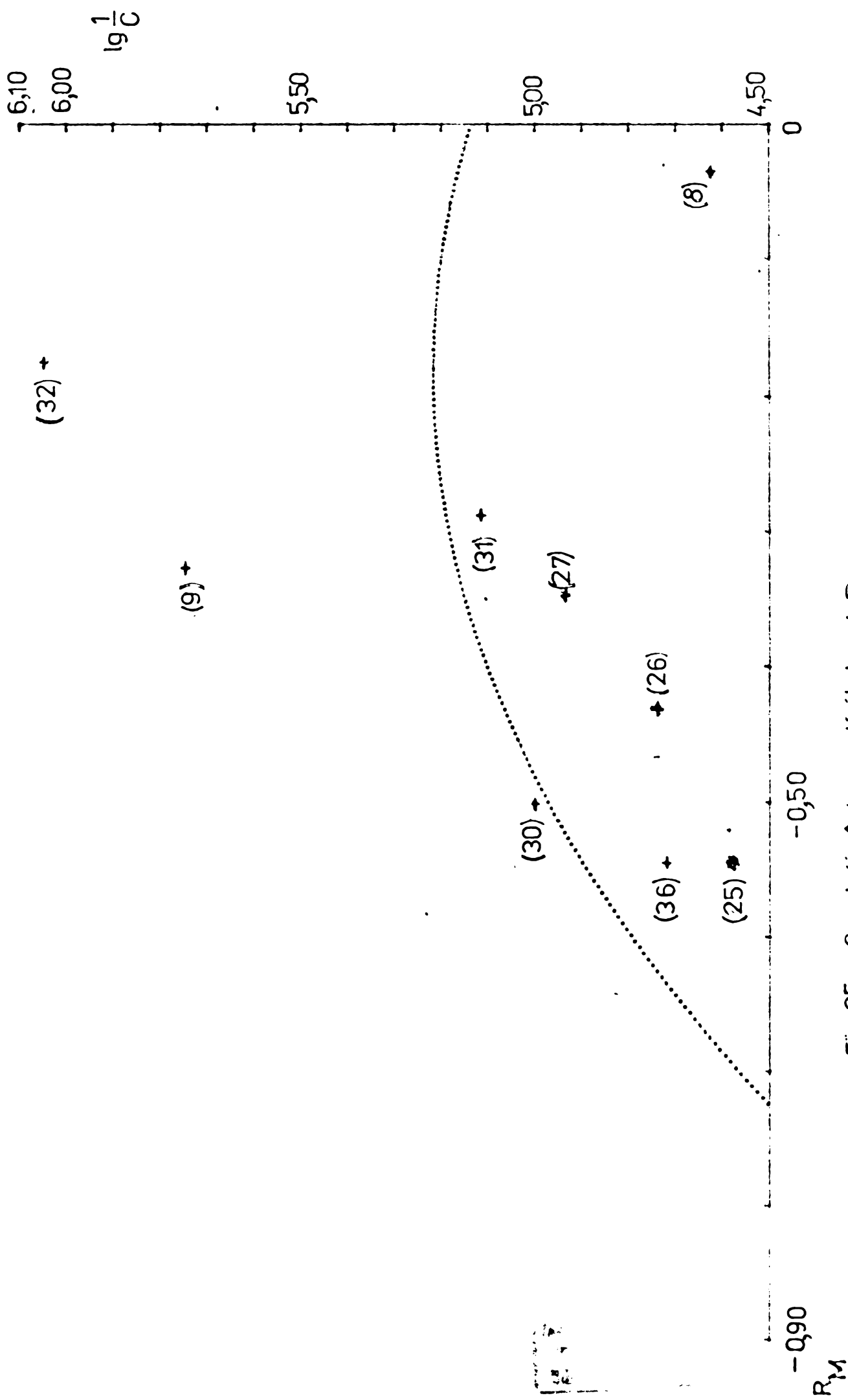


Fig. 25 Corelație între activitate și R_M .

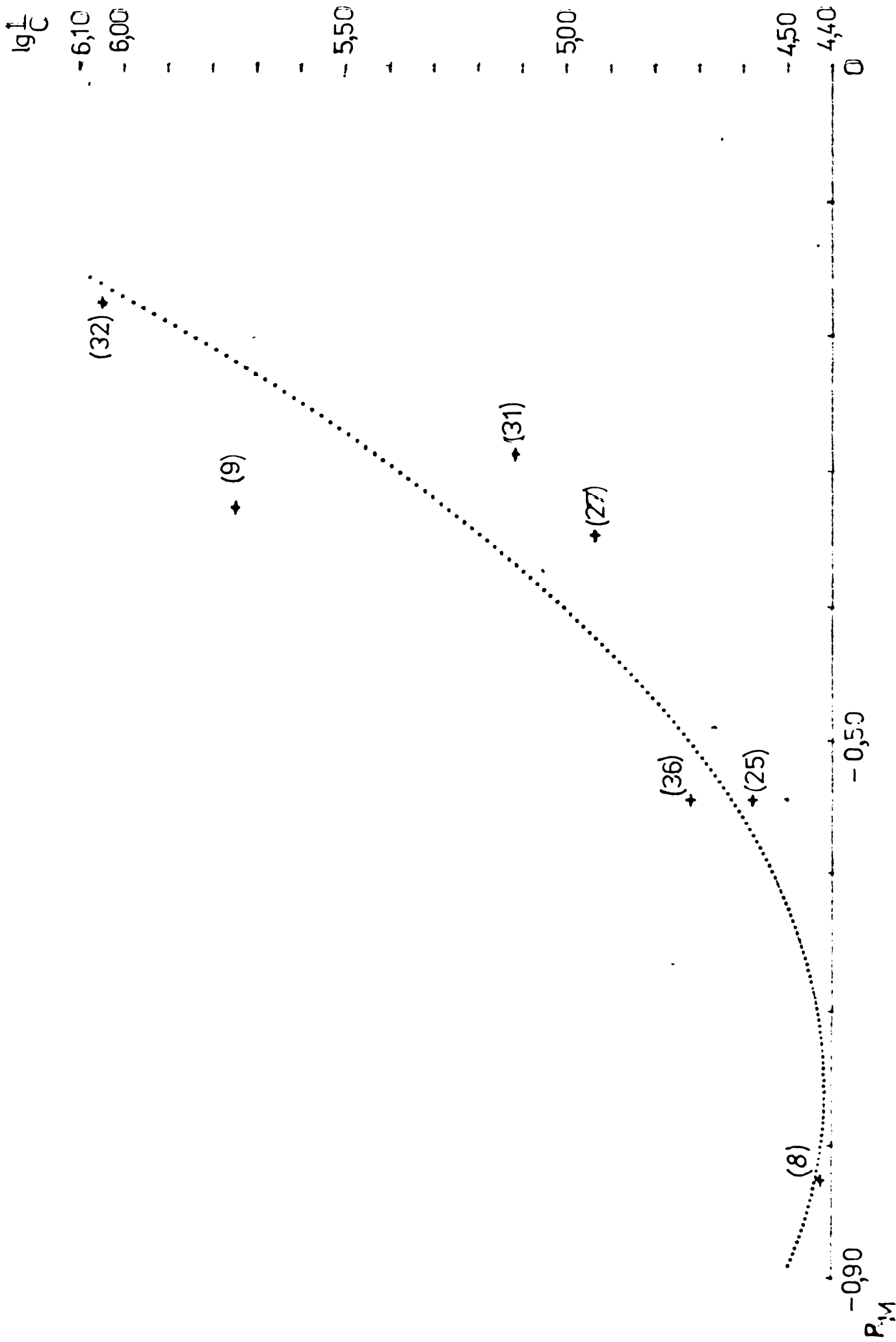


Fig26. Corelație între activitate și R_M .

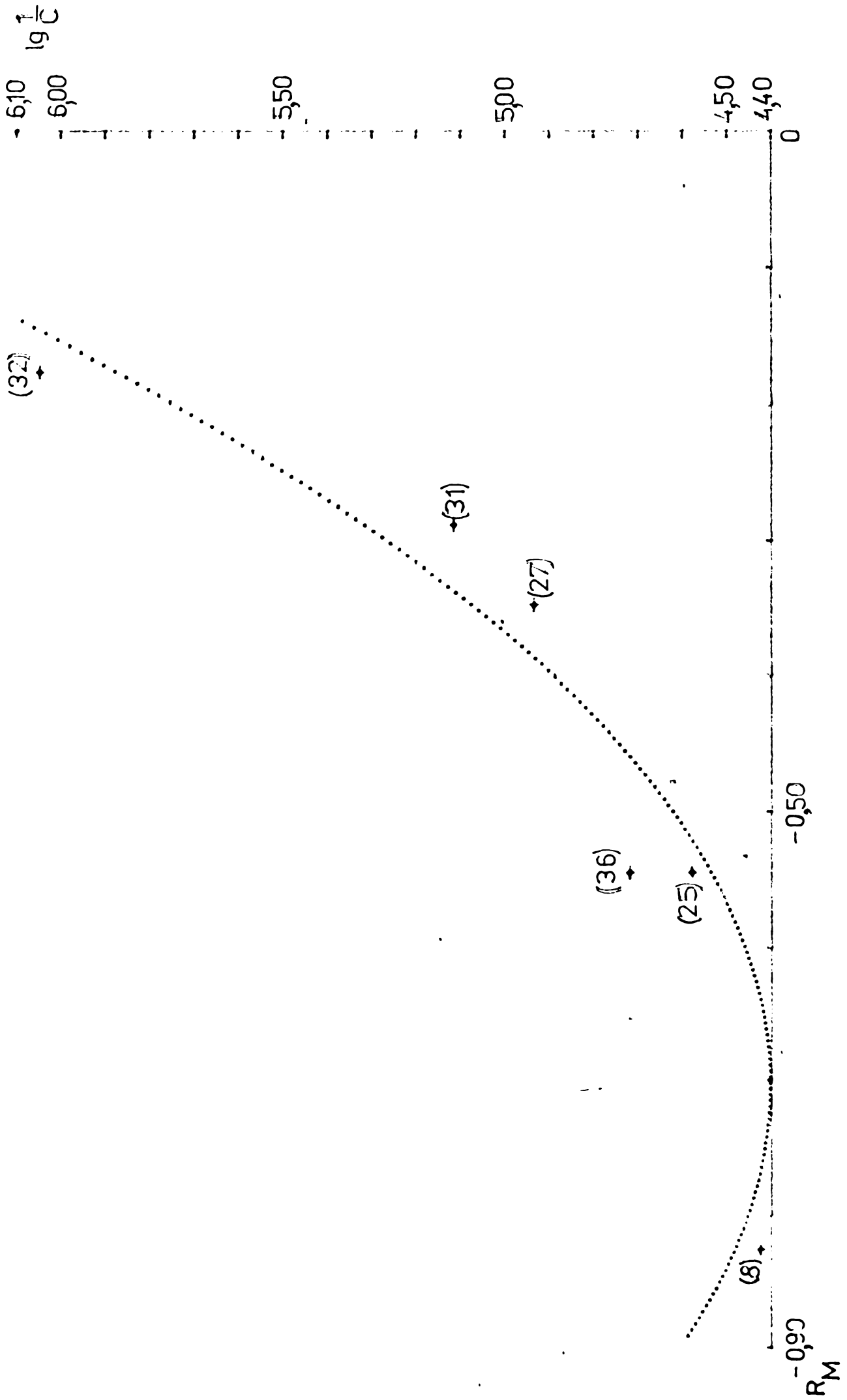


Fig.27. Corelație între activitate și R_M .

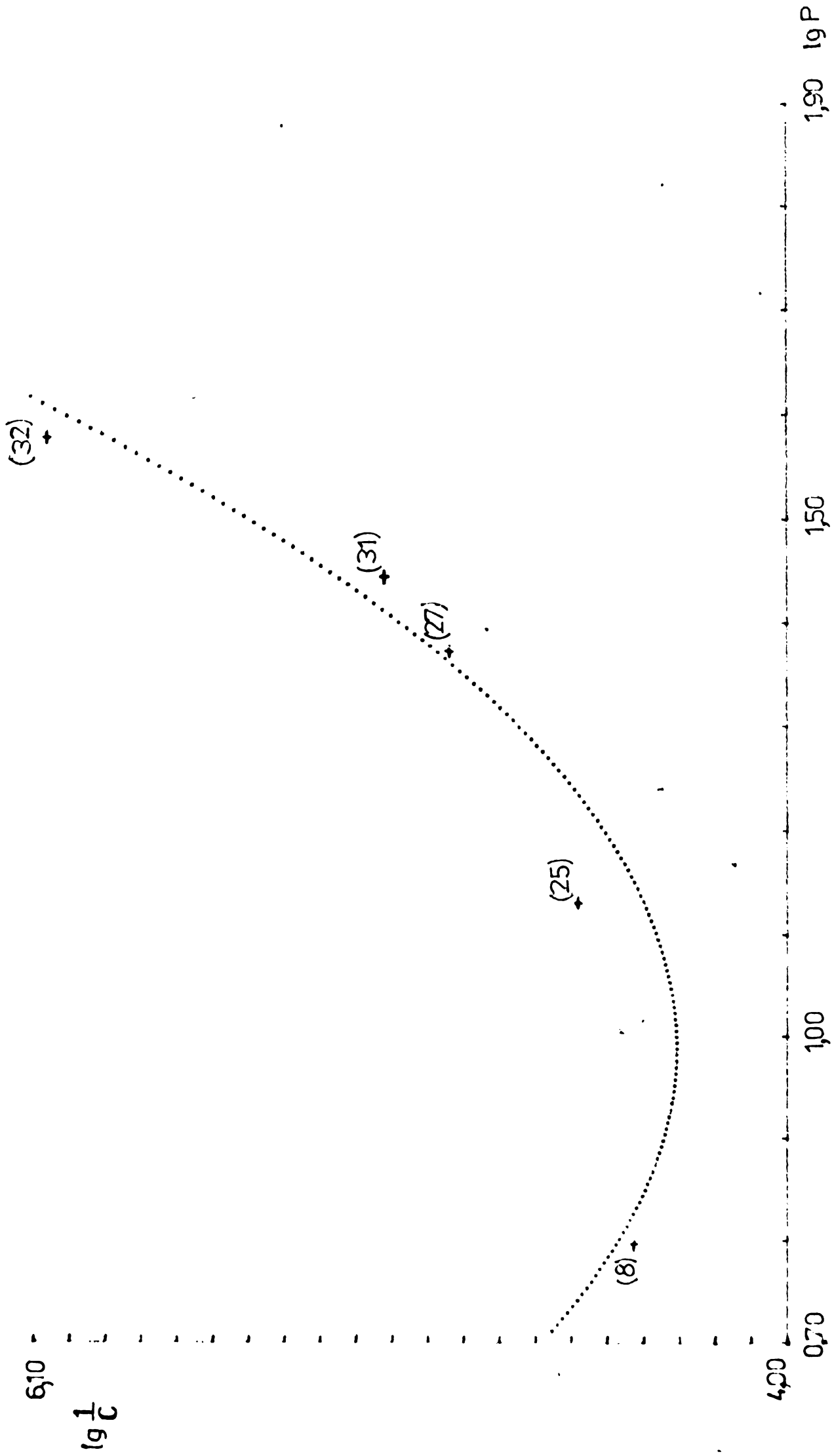


Fig.28. Corelație între activitate și $\log P$

sub minimă, activitatea lor fiind cu atât mai intensă cu cât valoarea R_M -ului este mai apropiată de zero.

După cum este de așteptat, ținând seama de faptul că $\log P$, este legat de R_M printr-o relație liniară, corelația dintre $\log P$ și activitate va fi deasemenea parabolică. Efectuând calculul corelației pentru toți compușii din tabelul 14, se obține ecuația de corelație:

$$\log \frac{1}{C} = - 2,0175 \log P^2 + 6,1531 \log P + 0,53759$$

$$n=10, r= 0,6$$

Prin omiterea din calcul a fenilbutazonei și salicilamidei, se modifică sensul parabolei iar ecuația devine

$$\log \frac{1}{C} = 3,092 \log P^2 - 5,6204 \log P + 7,005$$

$$n=8, r=0,924, F=9,52$$

iar coeficientul de corelație se îmbunătățește simțitor. Refăcând calculul, cu produșii 32,31,27,26,25 din tabelul 14, ecuația devine

$$\log \frac{1}{C} = 4,439 \log P^2 - 8,6990 \log P + 8,5763$$

$$n=5, r= 0,975$$

coeficientul de corelație astfel obținut poate fi considerat ca bun. Curba obținută apare în figura 28. Ca și în cazul corelației cu R_M și în acest caz se observă că parabola obținută posedă un minim, corespunzând unui minim de activitate situat în jurul valorii $\log P = 1,00$, activitatea crescând de o parte și alta a acestei valori.

Aspectul curbei ne permite să înțelegem de ce în limitele ramurii ascendente, a corelației dintre activitate și $\log P$, există o corelație aproape liniară. Astfel pentru produșii (31), (30), (27) și (25) din tabelul 14, ecuația devine

$$\log \frac{1}{C} = 8,004 \log P + 8,376$$

$n=4, r= 0,95$

Hansch și Fujita¹⁰⁷, Fujita Iwasa și Hansch¹⁰⁸, au introdus în mod analog cu constanta de substituent a lui Hammett, o constantă de hidrofobicitate $\tilde{\pi}$, definită ca

$$\tilde{\pi} = \log P_x - \log P$$

în care $\log P_x$ este logaritmul constantei de repartiție solvent /apă al unui compus substituit, iar $\log P$, al compusului substituit. Ei au arătat că între $\tilde{\pi}$ și capacitatea de penetrare a unor molecule în celulă există o corelație.

Calculând constanta de hidrofobicitate pentru compuşii din tabelul 15 și efectuând un calcul de corelație, se obține ecuația

$$\log \frac{1}{C} = 8,004 \tilde{\pi} + 4,429$$

Corelarea bună între activitate, R_M , $\log P$, sau $\tilde{\pi}$, demonstrează faptul că între produșii testați și α -chimotripsină are loc o interacție nespecifică, forțele de legătură fiind de natură hidrofobă. Panta mare a dreptei de corelație indică faptul că α -chimotripsina este foarte sensibilă la efectele hidrofobe.

În literatură sînt citate și cazuri de corelare a activității cu constanta de substituent a lui Hammet¹⁰⁹⁻¹¹¹. Pentru a vedea dacă și în seria testată există o astfel de corelație am calculat pentru compușii din tabelul 15 corelația

$$\log \frac{1}{C} = 1,399 \sigma + 4,566$$

$$n = 4, \quad r = 0,84$$

acest fapt demonstrează că activitatea este influențată de constanta de substituent, fără ca corelația să fie semnificativă. Calculînd corelația dintre activitatea inhibitoare asupra α -chimotripsinei, $\log P$ și constanta de substituent a lui Hammet se obține ecuația

$$\log \frac{1}{C} = - 0,511496 \sigma + 10,3821 \log P - 12,1807$$

$$n = 4, \quad r = 0,959$$

Tabelul 15. Producții pentru care s-a corelat activitatea cu proprietățile structurale. (constanta de hidrofobicitate și Hammet.)

Nr. formulei.	Denumirea		σ	π	$\log \frac{1}{C}$
32	/ 4-Nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă	4-NO ₂	0,778	0,18	6,040
31	/ 3-Nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă	3-NO ₂	0,710	0,11	5,116
27	/ 4-Clorbenzoil /-2-imidazolidinonă	4-Cl	0,238	0,08	4,936
25	Benzoil-2-imidazolidinonă	-	0,000	0,00	4,500

Din valoarea coeficientului de corelație rezultă că introducerea constantei lui Hammet, nu îmbunătățește decât foarte puțin valoarea coeficientului. Din ecuație rezultă rolul preponderent al hidrofobicității ceea ce duce la concluzia că legarea moleculelor de inhibitor de chimotripsină se face în special prin forțe de tip hidrofob, procesul fiind nespecific. Din faptul că 1-acetil-2-imidazolidinona este inactivă, rezultă că este necesară existența în moleculă a unui ciclu benzenic.

5.7.2.2. Relații „semiempirice”

Încercând să stabilim influența exercitată de factorii HOMO, asupra procesului de inhibare a activității chimotripsinei, de către produșii testați, au fost calculate ecuațiile de corelație între diverșii parametri și activitate. La compușii 3-10 din tab. 14. s-au efectuat calcule de corelație între activitate, și LEMO, obținându-se ecuația

$$\log \frac{1}{C} = 1,0798 \text{ LEMO} + 5,2319$$

$$n = 8, r = 0,9511$$

reprezentată în figura 29. După cum se vede corelația este bună. Corelația bună între activitate și LEMO, indică faptul că între produșii testați și chimotripsină se formează un complex controlat prin frontieră. Chimotripsina acționând ca un donator de electroni pe care îi cedează de pe HOMO, pe LEMO a inhibitorului, aceasta acționând ca acceptor.

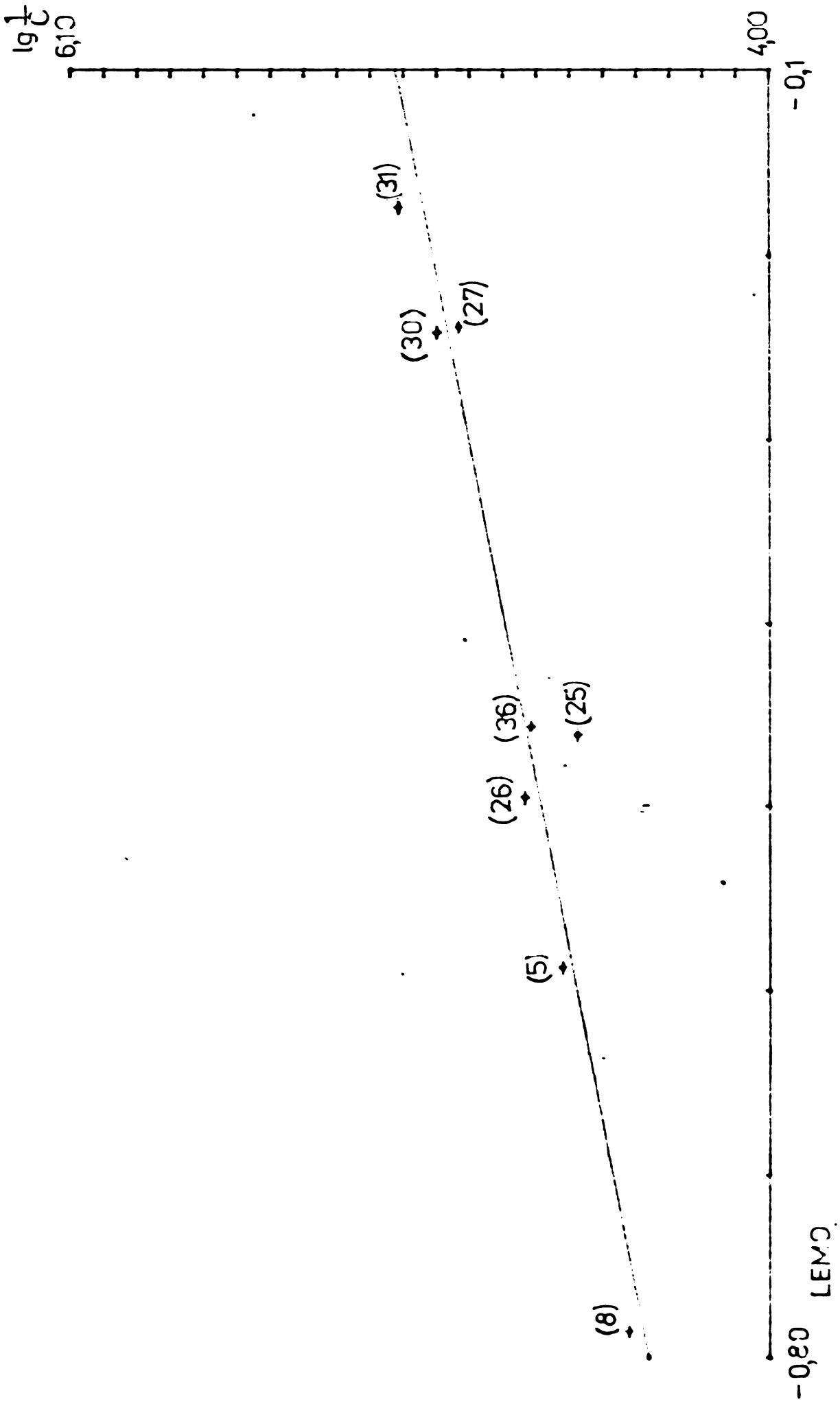


Fig.29. Corelație între activitate și LEMO

5.7.4. Corelarea cu activitatea antipiretică.

Az efectuat calcule de corelație între activitatea antipiretică relativă a compușilor testați pe șoareci, log P și energia de excitare (= HOMO - LEMO), datele necesare fiind cuprinse în tabelul 16 .Se obține ecuația de corelație:

$$A = 1,4432 E - 0,4488 \log P + 0,546$$

$$n = 4 , r = 0,986$$

în care A= activitatea relativă a compușilor.

E= energia de excitare = HOMO - LEMO.

Din această ecuație rezultă rolul important al energiei de excitare, pentru compușii testați, care alături de hidrofobie joacă un rol important în activitatea compușilor.

Tabelul 16. Valori utilizate la corelarea activității antipiretice, determinată pe șoareci, cu log P și energia de excitare

Nr. formulei	Denumirea	A activ. relativă	log P	E
27	/4-Clorbenzoi/-2-imidazolidinonă	0,93	1,3730	0,7573
8	Aminofenazonă	1,00	0,7966	0,5345
32	/ 4-Nitrobenzoi/-2-imidazolidinonă	1,63	1,5758	1,1739
25	Benzoil-2-imidazolidinona	2,02	1,3110	1,4602

BUPT

5.7.3. Corelarea cu acțiunea analgezică.

Efectuînd calculele de corelație între activitatea analgezică, determinată pe șoareci, $\log P$ și Fr/N_1 la producții din tabelul 17, se obține ecuația de corelație

$$A = 7,367 Fr/N_1 - 4,692 \log P + 5,073$$

$$n = 4, r = 0,99$$

indicînd faptul cî acest efect depinde de solubilitatea în lipide a compușilor, precum și de capacitatea de legare a compușilor de receptori prin intermediul lui N_1 .

Tabelul 17. Valorile utilizate la calculul corelației între activitatea analgezică, determinată pe șoareci și valența liberă pe atomul de azot N_1 .

Nr. formulei	Denumirea	A activ. relativă	$\log P$	Fr/N_1
8	Aminofenazonă	1,00	0,7966	- 0,0468
32	/4-Nitrobenzoil/- 2-imidazolidinonă	2,00	1,5788	0,6052
27	/ 4-Clorbenzoil/- 2-imidazolidinonă	3,53	1,3730	0,6320
25	Benzoil-2-imidazolidinonă	4,12	1,1310	0,6083

în care Fr/N_1 = valența liberă pe azot.

5.8. CONCLUZII.

Deși determinările biologice s-au rezumat la un „screening” preliminar, rezultatele obținute la fiecare tip de acțiune sînt concludente cu privire la dezvoltarea investigațiilor. Compușii ce prezintă interes din punct de vedere biologic nu sînt toxici. Acțiunea antimicrobiană a compușilor testați este relativ scăzută în raport cu medicamentele folosite curent în practica medicală. Inhibarea creșterii celulei vegetale mai ales de către derivații acilați nitrofenilsubstituiți ai 2-imidazolidinonei ar putea constitui promiza pentru noi ierbicide. Cel mai important efect decelat în clasa substanțelor cercetate se referă la acțiunea asupra sistemului nervos central, prin manifestarea proprietăților analgezice-antitermice și tranchilizante, la derivații acilați aromatici și în special la benzoil-2-imidazolidinonă care s-a dovedit mai valoroasă decît aminofenazona, produsul cu cea mai largă aplicație în terapie. Evidențierea la aceeași substanță, benzoil-2-imidazolidinonă, a unor proprietăți antiinflamatorii demonstrate indirect printr-un test obiectiv prin inhibarea activității α -chimotripsinei, amplifică interesul pentru acest compus, care întrunește proprietăți analgezice-antitermice și antiinflamatorii, cu un domeniu larg de aplicații medicale. Încercările de corelare a parametrilor structurali cu activitatea biologică oferă indicii cu privire la posibilitatea de orientare a unor noi cercetări.

P A R T E A E X P R I M E N T A L A .

.

Capitolul 6.

6.1. SINTEZA COMPUȘILOR ȘI CARACTERIZAREA LOR.

Pentru caracterizarea substanțelor sintetizate în afară de determinarea caracteristicilor spectrale și cromatografice, s-au efectuat și analizele elementare⁺. Carbonul, hidrogenul și azotul, au fost dozate cu ajutorul aparatului de analiză automată cromatografică CARLO ERBA.

Pentru semimicrodozarea clorului, s-a lucrat după metoda indicată de Schöniger¹¹², în varianta descrisă de Farmacopeea Franceză ed. VIII¹¹³, prin combustia substanței în atmosferă de oxigen, prinziind produșii de combustie în hidroxid de sodiu. După acidulare cu acid azotic, se titrează ionul clor format, adăugînd un exces de azotat de argint 0,02 N și retitrînd excesul cu tiocianat de amoniu 0,02 N.

Dozarea sulfului a fost efectuată după același autor, în varianta descrisă¹¹³, prinziind produșii de combustie în apă oxigenată. Ionul sulfat format l-am dozat apoi cu o soluție de azotat de plumb 0,01 M, în prezență de ditizonă ca indicator.

Determinarea punctului de topire, am efectuat-o pe un aparat Boetius, astfel încît punctele de topire reprezintă valori corectate.

6.1.1. SINTEZA PRODUSILOR INTERMEDIARI.

La sinteza noilor compuși, am utilizat intermediari preparați după metodele din literatură. Pentru sinteza 2-imidazolidinonei am folosit o metodă simplă cu randamente multumitoare, care constă

⁺Analizele elementare au fost efectuate la Centrul de Cercetări Chimice din Timișoara, de către Ing. Schultz Paul și Ing. Soimu Iotria, cărora le mulțumim și pe această cale.

în condensarea etilendiaminei cu uree⁵⁰. Clorurile acide le-am preparat prin reacția dintre acizii corespunzători și clorură de tionil, uneori în prezență de dimetilformamidă. Bromura acidului izovalerianic și bromura acidului brom-izovalerianic s-au sintetizat prin reacția cu brom și fosfor roșu.

Am sintetizat deasemenia după metodele descrise la sinteza noilor produși, unii derivați acilați ai 2-imidazolidinonei (acetil-, tricloracetil-, benzoil- și dibenzoil-) menționați în literatură, pentru cercetarea comparativă a proprietăților fizico-chimice și pentru testarea biologică. Cu această ocazie am constatat că benzoil- și tricloracetil-2-imidazolidinona au proprietăți diferite celor menționate în literatură, că sînt produși stabili și că nu suferă reacțiile de echilibru cu acil-N,N'-etilon-uree în solvenți polari și nepolari cum se susține de către cercetătorii sovietici⁷⁹. Intermediarii și produșii sintetizați pentru studiul comparativ al proprietăților sînt cuprinși în tabelul 18.

6.1.2 METODE DE SINTEZA A PRODUSILOR NOI.

Derivați acilați alifatici.

Butiril-2-imidazolidinona (16). Se suspendă în 25 ml dioxan uscat 3,45 g (0,04 moli) 2-imidazolidinonă, se adaugă 3 ml piridină anhidră, apoi picătură cu picătură 5,33 g (0,02 moli) clorura acidului butiric. Se formează un precipitat, care se dizolvă apoi. Pentru definitivarea reacției se încălzește pe baie de apă 30 minute. Se evaporă solventul în vid. După răcire reziduul se prinde în masă. Se adaugă la reziduul o mică cantitate de apă, apoi suspensiile se emulsionează. Din soluția filtrată se depun cristale. Reziduul din emulsie și cristalele depuse din soluție se reunesc, apoi se recristalizează din acetonă, în prezență de cărbune. Se obțin cristale aciculare ușor solubile în eter, alcool, cloroform, pt. 93-99° (acetonă)

Tabelul 18. Compuși intermediari sintetizați

Nr crt	Denumirea produsului	Nr. formulei	Bibliografia
1	2-Imidazolidinonă	12	51
2	Clorura acidului n-butiric		115
3	Acid izovalerianic		114
4	Bromura acidului izovalerianic		114
5	Bromura acidului α -brom izovalerianic		114
6	Clorura acidului monocloracetic		115
7	Clorura acidului dicloracetic		115
8	Clorura acidului o-clorbenzoic		115
9	Clorura acidului p-clorbenzoic		115
10	Clorura acidului o-nitrobenzoic		115
11	Clorura acidului m-nitrobenzoic		115
12	Clorura acidului p-nitrobenzoic		115
13	Clorura acidului 3,5-dinitrobenzoic		115
14	Clorura acidului nicotinic		116
15	Clorura acidului izonicotinic		116
16	Ftalimida potasică		117
17	Acetil-2-imidazolidinonă	44	73
18	Tricloracetil-2-imidazolidinonă pt 129	47	79 pt 86-87
19	Benzoil-2-imidazolidinonă pt 170	25	pt 90
20	Bis-/benzoil/-2-imidazolidinonă	46	70

R= 76 %. Calculat % pentru $C_7H_{12}N_2O_2$: C:53,83;H:7,74 ; N: 17,94
găsit C: 53,80;H: 7,80;N:17,80.

Izovaleril-2-imidazolidinonă(17) Se introduce într-un balon prevăzut cu refrigerent cu reflux, 3,45 g (0,04 mol) 2-imidazolidinonă, 3 ml piridină anhidră și 25 ml dioxan uscat. Se adaugă apoi picătură cu picătură, sub agitare continuă 3,3 g (0,02 mol) din bromura acidului izovaleric. Amestecul se încălzește ușor. Se încălzește la reflux 30 min. La răcirea soluției se depune un precipitat alb. Se filtrează, iar soluția clară se concentrează pe baie de apă la oec. La reziduu se adaugă o mică cantitate de apă și bicarbonat de sodiu, până la încetarea efervescenței, se esorează. Reziduuul se recrystalizează în mod repetat din amestecul apă:alcool etilic (1:1) (R= 80 %). Se obțin cristale albe, solubile în alcool etilic și acetonă, puțin solubile în apă, pt=75° (alcool etilic:apă în părți egale).

Calculat %, pentru $C_8H_{14}N_2O_2$, C:56,45;H:8,29;N:16,46; găsit C:56,20;
H: 8,30;N:16,50.

α -Bromizovaleril-2-imidazolidinonă(18) Se dizolvă 1,68 g (0,02 mol) 2-imidazolidinonă în 5 ml piridină anhidră, apoi se adaugă picătură cu picătură, amestecând continuu, la lichidul răcit, 2,43g (0,01 mol) bromura acidului α -bromizovalerianic. După ce s-a adăugat întreaga cantitate de bromură acidă, se încălzește amestecul timp de 2 ore pe baie de apă. După răcire se adaugă 25 ml apă. Se formează un precipitat care se separă. Se obține 1 g. de produs, care se recrystalizează din amestecul de metanol-eter (1:1), adăugând cărbune. Se obțin cristale incolore, solubile în alcool, eter, puțin solubile în apă, cu pt.=144°.

Calculat% pentru $C_8H_{13}BrN_2O_2$: C:38,57; H:5,2 ; Br:32,08; N:11,24;
găsit : C:38,52; H:5,30; Br:32,00; N:11,20.

Derivați N-acetil-substituiți.

Cloracetil-2-imidazolidinonă.(44) Într-un balon de 250 ml prevăzut cu refrigerent cu reflux, se introduce 4,31 g (0,05 mol) 2-imidazolidinonă, 5,6 g (0,05 mol) trietilamină uscată și 50 ml benzen. Amestecul se răcește cu gheață și sare, apoi se picură sub agitare și răcire continuă, clorura de oloroacetil (5,61 g; 0,05 mol). După terminarea adăugării clorurii acide, se mai lasă la rece 30 de minute, apoi la temperatura camerei timp de o oră. Pentru terminarea reacției se încălzește pe baie de apă timp de 15 minute. Se filtrează fierbinte. Reziduul de pe filtru se usucă la vid pentru a îndepărta benzenul, apoi se spală cu apă, soluție saturată de bicarbonat de sodiu și din nou cu apă. Se recristalizează din amestecul de părți egale de apă-metanol, adăugând cărbune pentru decolorare. (R= 77,5 %). Se obțin cristale incolore cu $pt=197^{\circ}$, solubile în metanol, etanol, acetonă, metiletiletetonă, dimetilformamidă și dioxan, insolubile în apă și eter. Calculat % pentru $C_5H_7ClN_2O_2$: C:35,95; H:4,34; Cl:21,80; N:17,23; găsit C:35,85; H:4,52; Cl:21,75; N:17,17.

Dicloracetil-2-imidazolidinonă(19). În 100 ml cloroform se dizolvă 4,31 g (0,05 mol) 2-imidazolidinonă, apoi se adaugă 5,06 g (0,05 mol) trietilamină uscată. Se răcește la gheață, apoi se picură agitând și răcind continuu 6,55 g (0,05 mol) clorură de dicloracetil. După aproximativ 10 minute, lichidul devine opalescent

și începe să precipite. Se lasă la temperatura camerei timp de 6 ore, apoi se filtrează. Reziduul de pe filtru, se recristalizează din amestecul de apă-metanol (1:1). (Randament = 82%)
Cristale albe aciculare, solubile în alcool etilic, metilic, dioxan și dimetilformamidă, cu pt. 179° . Calculat % pentru $C_5H_6Cl_2N_2O_2$: C: 30,48; H: 3,07; Cl: 35,99; N: 14,22; găsit: C: 30,30; H: 3,10; Cl: 35,80; N: 14,20.

Iodacetil-2-imidazolidinonă (20). Într-un balon de 100 ml, prevăzut cu refrigerent cu reflux, se introduce pe rând 0,82 g (0,005 mol) cloracetil-2-imidazolidinonă, 60 ml alcool absolut și 1,66 g (0,01 mol) iodură de potasiu. Se încălzește la reflux timp de 30 de minute, apoi se îndepărtează refrigerentul și se continuă încălzirea pe baie de apă până ce se evaporă $3/4$ din cantitatea de alcool, după care se răcește și se filtrează. Reziduul de pe filtru se recristalizează din amestecul de apă-etanol (1:1), adăugând cărbune. (R=72,3 % din teorie).
Cristale aciculare incolore, care se colorează la aer în galben; solubile în etanol, eter, acetonă, cu pt. 154° , cu descompunere.
Calculat % pentru $C_5H_7I N_2O_2$: C: 23,6; H: 2,77; I: 49,96; N: 11,03; găsit: C: 23,70; H: 2,75; I: 49,85; N: 11,00.

Tiocianacetil-2-imidazolidinonă (21) Se încălzește pe baie de apă timp de 10 minute, amestecul format din 0,82 g (0,005 mol) cloracetil-2-imidazolidinonă și 0,45 g (0,005 mol) sulfocianură de amoniu, suspendate în 10 ml etanol. După 5 minute se formează un precipitat abundent. Se lasă să se răcească, apoi se filtrează. Reziduul de pe filtru se recristalizează din etanol, obținându-se 0,42 g produs (45,36% din teorie),

cristale incolore cu pt. 117^o (etanol), solubile în alcool la cald, acetonă, dimetilformamidă. Calculat % pentru C₆H₇N₃O₂S: C: 38,91; H: 3,81; N: 22,69; S: 17,31; găsit: C: 37,80; H: 3,78; N: 22,80; S: 17,20.

N-ftalimidoacetil-2-imidazolidinona. (22) Într-un balon de acetilare se introduce 0,46 g (0,0025 mol) ftalimidă potasiu și 0,41 g (0,0025 mol) cloracetil-2-imidazolidinonă, apoi 10 ml dimetilformamidă. Amestecul se încălzește pe baia de apă timp de 2 ore, apoi se filtrează. Soluția se concentrează pe baia de apă la 5 ml, apoi se adaugă 5 ml apă distilată. Se formează un precipitat voluminos. Se izolează precipitatul, obținându-se 0,42 g produs. (62% din teorie). Se purifică prin dizolvarea repetată în dimetilformamidă și precipitare cu apă. Pulbere cristalină, ușor solubilă în dimetilformamidă, puțin solubilă în alcool, acetonă, insolubilă în apă, cu pt. 266^o (dimetilformamidă-apă). Calculat % pentru C₁₃H₁₁N₃O₃: C: 57,14; H: 4,05; N: 15,38; găsit: C: 57,20; H: 4,10; N: 15,44.

(N-benzulfimido)-acetil-2-imidazolidinonă (22). Acest compus a fost preparat în mod analog cu N-ftalimidoacetil-2-imidazolidinonă, plecând de la 0,41 g zaharină sodică și de la 0,33 g (0,002 mol) 1-cloracetil-2-imidazolidinonă. Se obține o pulbere albă cristalină, (0,35 g; R=59,67%) ușor solubilă în alcool, acetonă, insolubilă în apă, cu pt. 253^o (alcool). Calculat % pentru C₁₂H₁₁N₃O₄S: C: 49,14; H: 3,78; N: 14,33; S: 10,93; găsit: C: 49,30; H: 3,80; N: 14,80; S: 10,88.

N-Piperidino-acetil-2-imidazolidinonă.(24) Intr-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent se introduce pe rând, 20 ml benzen, 3 ml piperidină (în exces) și 0,81 g (0,0025 mol) cloracetil-2-imidazolidinonă. Se încălzește pe baie de apă la reflux timp de o oră. Se lasă în vas închis la temperatura camerei până în ziua următoare. Se obțin 1,08 g clorhidrat. Cristalele depuse se esorează, apoi se recristalizează din acetonă, în prezență de cărbune. Se obține clorhidratul de N-piperidino-acetil-2-imidazolidinonă, sub formă de cristale incolore, solubile în alcool și acetonă, cu pt. 188°.

Intr-un ml de apă se introduce 0,5 g clorhidrat de N-piperidino-acetil-2-imidazolidinonă și 0,5 ml de hidroxid de potasiu 10%, apoi se extrage cu eter și un amestec de părți egale de eter și cloroform, până ce extractul nu mai dă reacție pozitivă cu reactivul Dragendorff. Extractul se evaporă în vid. Reziduul se recristalizează din amestecul cloroform-acetonă (4:1). Se obține o pulbere cristalină albă, cu pt. 186°, solubilă în cloroform acetonă, eter. (R=75%). Calculat% pentru $C_{10}H_{17}N_3O_2$: C:56,85; H:8,11; N:19,89; găsit: C:56,70; H:8,21; N:19,80.

Derivați N-acilați aromatici.

2-Clorbenzoil-2-imidazolidinonă(26). Intr-un balon de 250 ml prevăzut cu refrigerent cu reflux, se introduce 80 ml benzen anhidru, apoi 8,75 g (0,05 mol) clorura acidului 2-clorbenzoic, 4,31 g (0,05 mol) 2-imidazolidinonă și apoi picătură cu picătură 5,06 g (0,05 mol) tricetilamină uscată, răcind continuu pentru a preveni încălzirea amestecului. După ce s-a introdus în-

treaga cantitate de trietilamină, se încălzește amestecul la reflux timp de 1 oră. Se filtrează fierbinte, iar soluția se concentrează pe baia de apă. Reziduul dela evaporarea soluției se spală cu apă, apoi cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu și din nou cu apă. Se recristalizează din amestecul de metanol-acetonă (1:1). (Randament 65%). Se obțin cristale incolore cu pt. 125° (metanol:acetonă-1:1), solubile în metanol, etanol, acetonă, dioxan și dimetilformamidă, insolubile în apă. Calculat % pentru $C_{10}H_9ClN_2O_2$: C:53,46; H:4,04; Cl:15,78; N:12,48; găsit: C:53,60; H:4,12; Cl:15,60; N:12,14.

Bis/ 2-clorbenzoil/-2-imidazolidinonă (28). Într-un balon prevăzut cu refrigerent cu reflux, se introduce 1,72 (0,02 mol) 2-imidazolidinonă, 7 g (0,04 mol) clorura acidă a acidului 2-clorbenzoic, 50 ml benzen, $4,04 \text{ g}$ ^{trietilamină} \checkmark , răcind amestecul. După adăugarea întregii cantități de trietilamină, se încălzește amestecul pe baie de apă timp de o oră, apoi se filtrează. Soluția benzenică se concentrează în vid, iar reziduul se lasă la rece. Se obține un precipitat cristalin, care se dizolvă la cald în acetonă, se decolorează cu cărbune, apoi se adaugă un volum egal de apă. La răcire apar cristale incolore, care se esorează. (R= 82%): pulbere cristalină, solubilă în acetonă, cloroform, puțin solubilă în apă, cu pt. 212°. Calculat % pentru $C_{17}H_{12}Cl_2N_2O_3$: C:56,22; H: 3,33; Cl:19,52; N:7,71; găsit : C:58,83; H:3,40; Cl:19,40; N:7,97.

4-clorbenzoil/-2-imidazolidinonă (27) și Bis-/ 4-clorbenzoil/-2-imidazolidinonă(29) s-au sintetizat în mod analog cu derivații 2-clorbenzoilici. Punctele de topire, randamentele și rezultatele analizelor elementare sînt trecute în tabelul 3.

/ 2-Nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă (30). Se introduce pe rând într-un balon 4,64 g (0,025 mol) clorura acidului 2-nitrobenzoic, 100 ml benzen anhidru, apoi 2,15 g (0,025 mol) 2-imidazolidinonă și la urmă, picătură cu picătură 3,48 ml (0,025 mol) trietilamină. Se lasă balonul închis, la temperatura camerei peste noapte. Se filtrează precipitatul format și se esorează. Se extrage precipitatul la cald cu amestecul format din părți egale de metanol-apă. La răcirea soluției extractive, precipită /2-nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă. Prin concentrarea soluției benzenice, se mai obține o cantitate de precipitat, formată din / 2-Nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă. Se reunesc produsele și se recristalizează din acetonă. Se obțin 3,5 g de produs. (Randament = 59,5%) pulbere cristalină, alb gălbuie, insolubilă în apă, solubilă în alcool la cald, dioxan și dimetilformamidă, pt. 191° (acetonă). Calculat % pentru $C_{10}H_9N_3O_4$: C: 51,07; H: 3,86; N: 17,87; găsit: C: 51,10; H: 3,71; N: 17,60.

Bis-/2-nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă (33). Se introduce într-un balon 4,64 g (0,025 mol) clorura acidului 2-nitrobenzoic, 100 ml benzen uscat și 1,07 (0,0125 mol) 2-imidazolidinonă, Se adaugă picătură cu picătură 3,48 ml (0,025 mol) trietilamină. Se lasă apoi 24 ore la temperatura camerei. Se filtrează precipitatul format și se esorează. Reziduul de pe filtru se extrage mai întâi cu părți egale de alcool-apă și apoi se dizolvă în dioxan la cald. La răcirea soluției în dioxan, precipită bis-/ 2-nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă, se obțin 3,65 g produs (Randament=75,98% raportat la 2-imidazolidinonă) de cristale slab gălbui, insolubile în apă, ușor solubile în dimetilformamidă, puțin solubile în metanol și etanol; pt. 240° DMF). Calculat % pentru $C_{17}H_{12}N_4O_7$: C: 53,13; H: 3,15; N: 14,53;

găsit: C:53,22;H:3,22; N: 14,50.

/3-Nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă.(31) Se dizolvă 9,28 g (0,05 mol) clorura acidă a acidului 3-nitrobenzoic în 50 ml benzen. Această soluție se adaugă în mici porțiuni, peste soluția formată din 4,31 g (0,05 mol) 2-imidazolidinonă, uscată în prealabil, 5 ml trietilamină uscată și 100 ml benzen uscat. Se lasă la temperatura camerei peste noapte, apoi se filtrează, iar precipitatul se esorează. Se spală precipitatul cu apă, soluție saturată de bicarbonat de sodiu, apoi din nou cu apă. Se esorează, apoi se extrage cu cloroform. Rezidul dela extracția cloroformică se extrage de trei ori cu câte 60 ml amestec format din părți egale de metanol-apă. La răcire precipită /3-nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă, care se recristalizează din amestecul de părți egale de metanol-apă. Se obțin 8,25 g produs (randament=70,15 %); ace fine, de culoare albă, solubile în metanol, dioxan, dimetilformamidă, cu pt. 191°. (Metanol:apă-1:1). Calculat % pentru $C_{10}H_9N_3O_4$: C:51,07; H:3,86; N:17,87; găsit C:51,10; H:3,76; N:17,99.

Bis-/3-nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă.(34) 2,15 g (0,025 mol) 2-imidazolidinonă se suspendă în 50 ml benzen uscat, apoi se adaugă 5,05 ml trietilamină. Se adaugă în continuare soluția formată din 9,28 (0,05 mol) clorura acidului 3-nitrobenzoic și 50 ml benzen. Se refluxează pe bula de apă timp de 2 ore, apoi se filtrează la cald. Rezidul de la filtrare, se spală cu apă, cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu și apoi din nou cu apă. Se extrage rezidul de 2 ori cu câte 60 ml

amestec format din părți egale de metanol cu apă. Reziduul dela extracție se recristalizează din dioxan, obținînd o pulbere albă cristalină, cu pt. 241-242° (dioxan). S-au obținut 7,5 g produs (randament= 78,07%). Substanța este solubilă în dioxan, dimetilformamidă, acetonă, etanol. Calculat % pentru $C_{17}H_{12}N_4O_7$: C: 53,13; H: 3,15; N: 14,58; găsit C: 53,05; H: 3,40; N: 14,36.

/ 4-nitrobenzoil /-2-imidazolidinonă. (32) Se dizolvă 9,28 g

(0,05 mol) clorura acidului 4-nitrobenzoic și 4,31 g

(0,05 mol) 2-imidazolidinonă în 100 ml cloroform. Se adaugă cu încetul 7,96 ml trietilamină (0,05 mol), apoi se încălzește la reflux timp de 3 ore. Se lasă la temperatura camerei peste noap-
te. În ziua următoare se filtrează, obținînd un reziduu mătăsos alb. Soluția cloroformică se evaporă în vid. Reziduul dela eva-
porare se spală cu acid clorhidric, cu apă, apoi cu soluție satu-
rată de bicarbonat de sodiu și din nou cu apă. Reziduul astfel
obținut se reunește cu reziduul mătăsos și se recristalizează
din metanol. (randament=65%); Cristale albe, cu reflexe verzui,
foarte ușor solubile în acetonă, cloroform, solubile în etanol,
cu pt. 217° (metanol). Calculat % pentru $C_{10}H_9N_3O_4$: C: 51,07;
H: 3,86; N: 17,87; găsit : C: 51,20 ; H: 3,80; N: 17,50.

/ 3,5-Dinitrobenzoil /-2-imidazolidinonă. (35) Într-un

balon de 250 ml , se introduce 100 ml. piridină anhidră, apoi
2,15 g (0,025 mol) 2-imidazolidinonă și 5,76 g (0,025 mol)
clorura acidului 3,5-dinitrobenzoic. Se fierbe la reflux timp
de o oră. Se distilă piridina în vid, iar reziduul se varsă în
100 ml apă, sub agitare. Pulberea obținută se mojarează cu soluție de
carbonat de sodiu pînă la încetarea efervescenței. Se esorează,
apoi se purifică prin dizolvare în dimetilformamidă și pre-

apă (1:1) (randament=65%); pulbere cristalină, albă cu nuanțe gălbui, ușor solubilă în dimetilformamidă, solubilă în metanol, acetonă, dioxan, cu pt. 257-259^o (acetonă-apă 1:1). Calculat % pentru C₁₆H₈N₄O₆: C: 42,86; H: 2,87; N: 19,99; găsit: C: 42,90; H: 2,90; N: 20,01.

/ Nicotinoil/-2-imidazolidinonă (36) și / Izonicotinoil/-2-imidazolidinonă (37). Se suspendă în 50 ml cloroform, 1,72 g (0,02 mol) 2-imidazolidinonă, apoi se adaugă 1,78 g (0,01 mol) din clorhidratul clorurii acidului piridincarboxilic corespunzător. Se adaugă apoi picătură cu picătură 2,02 g trietilamină. Se încălzește la reflux 15 minute. După răcire se filtrează și se concentrează în vid, la volum redus. La răcire se formează un precipitat cristalin. Precipitatul se dizolvă în cloroform, se decolorează cu cărbune, apoi se adaugă eter. Se filtrează. Soluția etero-cloroformică se concentrează pe baia de apă, obținându-se după răcire un produs cristalin, care după izolare, se recristalizează din amestecul de cloroform-eter (1:1); cristale albe, cu nuanță slab gălbuie, solubile în cloroform:
/ nicotinoil/-2-imidazolidinonă cu pt. 189^o (cloroform-eter-1:1)
/ izonicotinoil/-2-imidazolidinonă cu pt. 211^o (cloroform-eter)
Calculat % pentru C₉H₉N₃O₂: C: 56,74; H: 4,72; N: 21,88;
găsit la produsul (36): C: 56,60; H: 4,62; N: 21,15.
găsit la produsul (37): C: 56,50; H: 4,70; N: 21,30.

Esterii ftaloil-2-imidazolidinonei. La 0,05 mol anhidridă ftalică se adaugă 0,25 mol din alcoolul corespunzător. Amestecul se încălzește la fierbere timp de o oră. Se îndepărtează exce-

sul de alcool în vid la 40° . Reziduul se amestecă cu 0,1 mol clorură de tionil, la 20° . Se lasă în vas închis, la temperatura camerei peste noapte. Clorura de tionil se îndepărtează în vid la 40° . Reziduul se dizolvă în 10 ml cloroform anhidru și se adaugă 0,05 mol 2-imidazolidinonă uscată, apoi 0,05 mol trietilamină uscată, amestecată cu 10 ml cloroform. Se încălzește o oră pe baie de apă cu refrigerant, la reflux. Se lasă în vas închis până a doua zi, la temperatura camerei. Soluția cloroformică se apală de două ori cu câte 10 ml acid clorhidric 1%, apoi de două ori cu câte 10 ml soluție saturată de bicarbonat de sodiu, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se decolorează cu cărbune, apoi se evaporă la vid. Reziduul se recrystalizează din amestecul de benzen-metanol (8:2).

Esterul metilic al ftaloil-2-imidazolidinonei (38), se prepară după metoda indicată mai sus, obținând pulbere albă, cristalină, solubilă în alcool, acetonă, insolubilă în apă, pt. 186° (acetonă).
Calculat % pentru $C_{12}H_{12}N_2O_4$: C: 58,04; H: 4,87; N: 11,29;
găsit: C: 58,12; H: 4,50; N: 11,20.

Esterul etilic al ftaloil-2-imidazolidinonei (39), se prepară după metoda generală și se recrystalizează din acetonă, obținând pulbere albă, cristalină, solubilă în acetonă, alcool etilic, insolubilă în apă; pt. 162° (acetonă). Calculat % pentru $C_{13}H_{14}N_2O_2$:
C: 59,53; H: 5,38; N: 10,68; găsit: C: 59,40; H: 5,28; N: 10,11.

1-Acil-3-hidroximetil-2-imidazolidinone (40-43) Se suspendă 0,5 g (0,0021 mol) N₁-acil-2-imidazolidinonă în 5 ml dimetilformamidă, se adaugă apoi 2 ml formaldehidă (0,027 mol) și trei picături trietilamină. Soluția se agită, la temperatura camerei timp de 5 minute, când devine clară. Se încălzește apoi pe baia

de apă la fierbere timp de 5 minute, iar conținutul se diluiază cu 100 ml apă distilată, obținând o soluție clară; se filtrează și se lasă la frigider pentru 24 ore. Cristalele depuse se recristalizează din acetonă. Caracteristicile produșilor obținuți prin această metodă sînt trecute în tabelul 8.

6.2. CROMATOGRAFIA IN STRAT SUBTIRE,

6.2.1. Cromatografia de adsorbție în strat subțire.

Cu adsorbant a fost utilizat silicagelul G. În vederea stabilirii amestecului optim de solvenți, au fost încercate sistemele cuprinse în tabelul 19. Dintre aceste amestecuri - cel mai simplu - format din cloroform:acetonă (6:4) s-a dovedit ca cel mai indicat. Plăcile de sticlă utilizate au avut dimensiunile de 18x24 cm. Uneori am folosit și silicagel G. „Fertigplatten” Merck, cu dimensiunile 10x20.

Modul de lucru. Se pregătesc plăcile, folosind 2 g silicagel G pentru o placă. Plăcile se activează la 120° timp de 30 minute. Substanțele s-au depus după dizolvare într-un solvent adecvat, folosind în general acetona. Se dezvoltă cu sistemul de solvenți ales, apoi după uscare s-au identificat spoturile cu unul din reactivii din tabelul 20. Valorile R_f ($=R_f \times 100$) ale derivaților sintetizați, amestecul folosit pentru dezvoltare și reactivul folosit pentru identificarea spoturilor este trecut în tabelul 21.

Tab. 19 Sisteme de solvenți utilizate în C.S.S.
a produșilor sintetizați

Nr. crt.	Compoziția	Raportul componentilor v/v
1.	Chloroform : dioxan : benzen : acetonă : acid acetic	20 : 5 : 5 : 5 : 5
2.	Chloroform : dioxan : benzen : acetonă : metanol	20 : 5 : 5 : 5 : 5
3.	Chloroform : acetonă :	20 : 20
4.	Chloroform : acetonă : amoniac 25 %	20 : 20 : 1
5.	Acetat de etil : metanol	87 : 13
6.	Chloroform : acetonă	70 : 30
7.	Chloroform : acetonă : amoniac 25 %	30 : 10 : 1
8.	Chloroform : metiletil- cetonă : amoniac 25 %	20 : 20 : 0,20
9.	Chloroform : dicloretan: acetat de etil : acid acetic	35 : 25 : 7,5 : 5
10.	Chloroform : acetonă	6 : 4

Tab.20 Reactivi utilizați pentru identificarea spoturilor în cromatografia în strat subțire

Nr. crt.	Denumirea reactivului	Compoziția	Bibliografia
1.	p-Dimetilaminobenzaldehidă	p-Dimetilaminobenzaldehidă 1,0 Acid clorhidric 36 % ml 25,0 Metanol ml 75,0	118
2.	Clorură ferică fericianură	<u>Sol.A</u> Fericianură de potasiu sol. 1% în apă <u>Sol.B</u> Clorură ferică 2 % în apă <u>Reactiv</u> :Se amestecă înainte de întrebuințare părți egale de sol. A și B	119,120
3.	Vapori de iod		121
4.	Soluție de iod 0,1 n		122
5.	Iod-Azidă	Soluție proaspătă de 3 g azidă de sodiu în 100 ml Iod 0,1 N	122
6.	<u>R. Dragendorf</u> Modificat de Munier și Muchoboeuf	<u>Sol. A</u> 0,85 g Subnitrat bazic de bismut se dizolvă în amestecul de 10 ml acid acetic și 40 ml apă. <u>Sol.B</u> Se dizolvă 8 g Iodură de potasiu în 20 ml apă <u>Reactivi</u> Volume egale din soluția A și B	123

Tab.21. Valorile $nR_f (R_f \times 100)$ ale produselor N-acilați ai 2 imidazolidinonei

Nr. formulai	Denumirea produsului	Valoarea $n R_f$		Reactiv
		solv. 9	solv. 10	
12	2-Imidazolidinonă	-	7	
44	Acetil-2-imidazolidinonă	-	45	1
16	Butiril-2-imidazolidinonă	69	42	1
17	Izovaleril-2-imidazolidinonă	83	46	1
18	Bromizovaleril-2-imidazolidinonă	77	55	1
45	Cloracetil-2-imidazolidinonă	55	38	1,2
19	Dicloracetil-2-imidazolidinonă	62	50	1,2
17	Tricloracetil-2-imidazolidinonă	-	72	1
20	Iodacetil-2-imidazolidinonă	-	53	1
21	Tiocianoacetil-2-imidazolidinonă	-	48	1
25	Benzoil-2-imidazolidinonă	-	45	1
26	2-Clorbenzoil-2-imidazolidinonă	65	45	1,4
27	4-Clorbenzoil-2-imidazolidinonă	65	47	4,5
28	Bis/2-clorbenzoil/-2-imidazolidinonă	85	63	4,5
29	Bis/4-clorbenzoil/-2-imidazolidinonă	85	65	4,5
30	2-Nitrobenzoil-2-imidazolidinonă	40	44	1,2 U.V.
31	3-Nitrobenzoil-2-imidazolidinonă	37	42	1,2 U.V.
32	4-Nitrobenzoil-2-imidazolidinonă	30	40	1,2 U.V.
33	Bis/2-nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă	65	60	1,2 U.V.
34	Bis/3-nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă	69	62	1,2 U.V.

Nr. formulai	Denumirea produsului	Valoarea h -RF		Reactiv
		solv. 9	solv. 10	
35	3,5-Dinitrobenzoil-2-imidazolidinonă	49	47	1,2 U.V.
36	Nicotinoil-2-imidazolidinonă	-	25	1,2
37	Isonicotinoil-2-imidazolidinonă	-	22	1,2
40	/2-Nitrobenzoil/N3-hidroxi-metil-2-imidazolidinonă	-	40	1 U.V.
41	3-Nitrobenzoil N3-hidroxi-metil-2-imidazolidinonă	27	33	1 U.V.
42	4-Nitrobenzoil N3-hidroxi-metil-2-imidazolidinonă	60	35	1 U.V.
43	3,5 Dinitrobenzoil N3-hidroxi-metil-2-imidazolidinonă	45	37	1 U.V.
38	Metilftaloil-2-imidazolidinonă	-	70	5
39	Etilftaloil-2-imidazolidinonă	-	58	5
22	N-Ftalimidoacetil -2-imidazolidinonă	-	60	1,6
23	N-Benzulfalimidoacetil -2-imidazolidinonă	-	50	1,6
24	N-Piperidino-acetil -2-imidazolidinonă	-	59	1,6

· Tabelul 22. Valorile R_f obținute prin cromatografie de repartiție în faza inversă și valorile R_M corespunzătoare.

Nr. formulei	Denumirea produsului	R_f	R_M
32	/ 4-Nitrobenzoil/-2- imidazolidinonă	0,60	- 0,176
9	Fenilbutazonă	0,68	- 0,327
31	/ 3-Nitrobenzoil/-2- imidazolidinonă	0,66	- 0,288
30	/ 2-Nitrobenzoil/-2- imidazolidinonă	0,76	- 0,501
27	/ 4 - Clorbenzoil / -2- imidazolidinonă	0,69	- 0,347
26	/ 2 - Clorbenzoil / - 2- imidazolidinonă	0,73	- 0,432
36	/ Nicotinoil / - 2- imidazolidinonă	0,78	- 0,545
5	Salicilamidă	0,48	- 0,035
25	/ Benzoil / - 2- imidazolidinonă	0,78	- 0,545
8	Aminofenazona	0,87	- 0,826
10	Indometacid	0,83	- 0,689
12	2-Imidazolidinonă	0,83	- 0,689
48	Anestezină	0,18	+ 0,659

6.2.2. Cromatografia de repartiție în fază inversă.

Cromatografia de repartiție în fază inversă s-a efectuat pe suport de celuloză impregnată, utilizând tehnica de lucru următoare⁹²:

Prepararea plăcilor-Am utilizat plăci de celuloză Merck F, cu dimensiunea de 10x20 cm. Impregnarea lor am făcut-o prin migrația unei soluții 10% de ulei de floarea soarelui neutralizat, în conformitate cu prevederile F.R.VIII⁹³, amestecat cu eter de petrol. Am lăsat să migreze până la 15 cm. de la linia de start, am uscat la aer.

De punerea spoturilor. La 2 cm. de la marginea inferioară a plăcii se depun 5 μ l. din soluția acetonică a substanței. Concentrația a fost aleasă prin tatonare, astfel încât să rezulte spoturi bine delimitate, vizibile în UV.

Cromatografierea. -Se cromatografiază ascendent exact 10 cm de la linia de start, cu o soluție tampon cu pH 7,4, preparată în conformitate cu F.R.VIII⁹³. Se usucă cromatograma cu aer cald, iar spoturile se identifică prin expunere la UV cu lungimea de undă de 254 nm, sau cu reactivii de culoare din tabelul 20. Valorile R_f obținute precum și valorile R_M calculate din ele sînt trecute în tabelul 22.

6.3. SPECTROSCOPIA ÎN U V.

La produșii sintetizați, am trasat curbele de absorbție în UV, iar rezultatele sînt reunite în tabelul 11, spectrole fiind redată în figurile 30-60.

Condiții de lucru: Am lucrat cu spectrofotometrul SPECORD-UV-Vis, cu domeniu de înregistrare $50-28 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$, viteza de înregistrare fiind 2,2 min, cu cuvă de cuarț de 1 cm și martor cuvă cu alcool etilic.

Modul de lucru. Soluțiile g/v ale compușilor au fost obținute prin dizolvarea în etanol purificat și apoi diluate la concentrațiile finale de lucru.

6.4 SPECTROSCOPIA ÎN INFRAROȘU

Pentru caracterizarea produșilor sintetizați, în afara analizelor elementare, a spectrelor în UV și a determinărilor cromatografice în strat subțire s-a folosit și spectrul în IR. Spectrele au fost efectuate în pastilă de KBr și s-au înregistrat cu ajutorul unui spectrofotometru IR Perkin-Elmer 457⁺, fiind redată în figurile 61-91.

⁺ Spectrele în IR au fost efectuate la Centrul de Cercetări Chimice din Timișoara, de către Chim. Szaralay Z. și Ing. Giuran V., cărora le mulțumim și pe această cale.

SPECORD

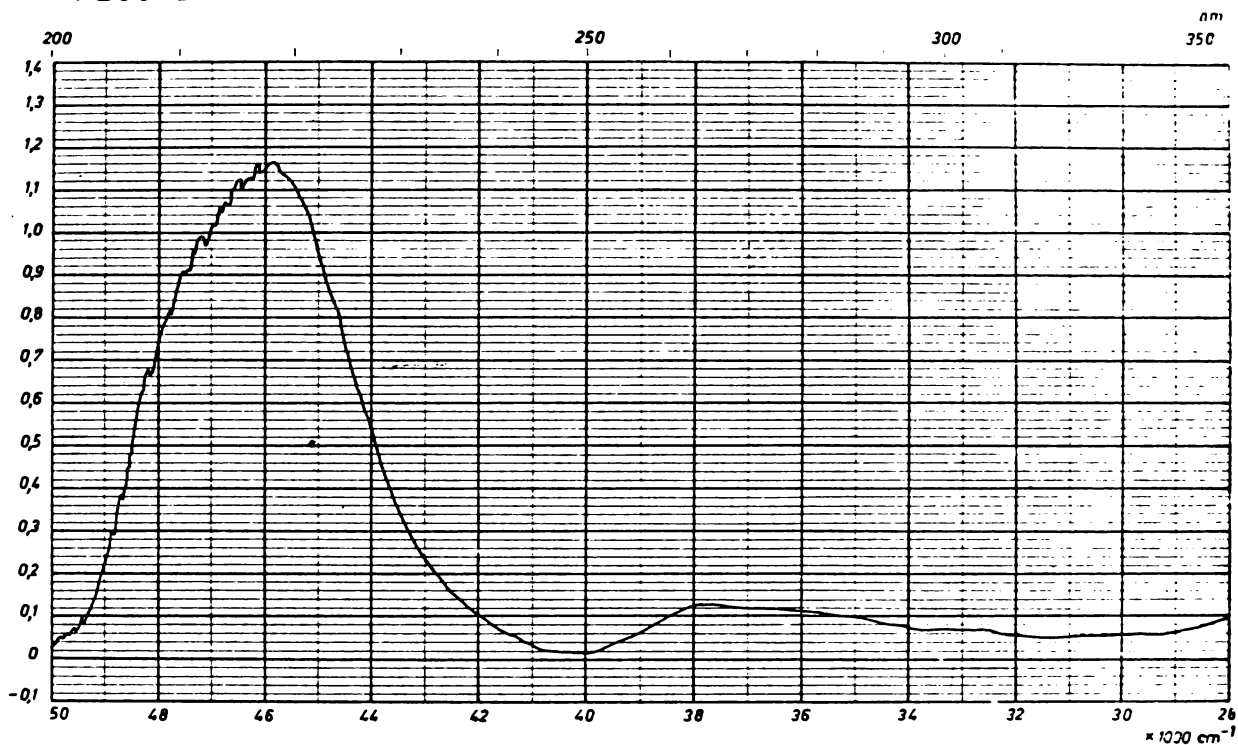


Fig. 30 Probe Butiril-2-imidazolidinonă
Nr. (16)
Datum, Name

Konzentration 2 mg % in ethanol
Schichtdicke 1 cm
Vergleichsprobe ethanol

Meßbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

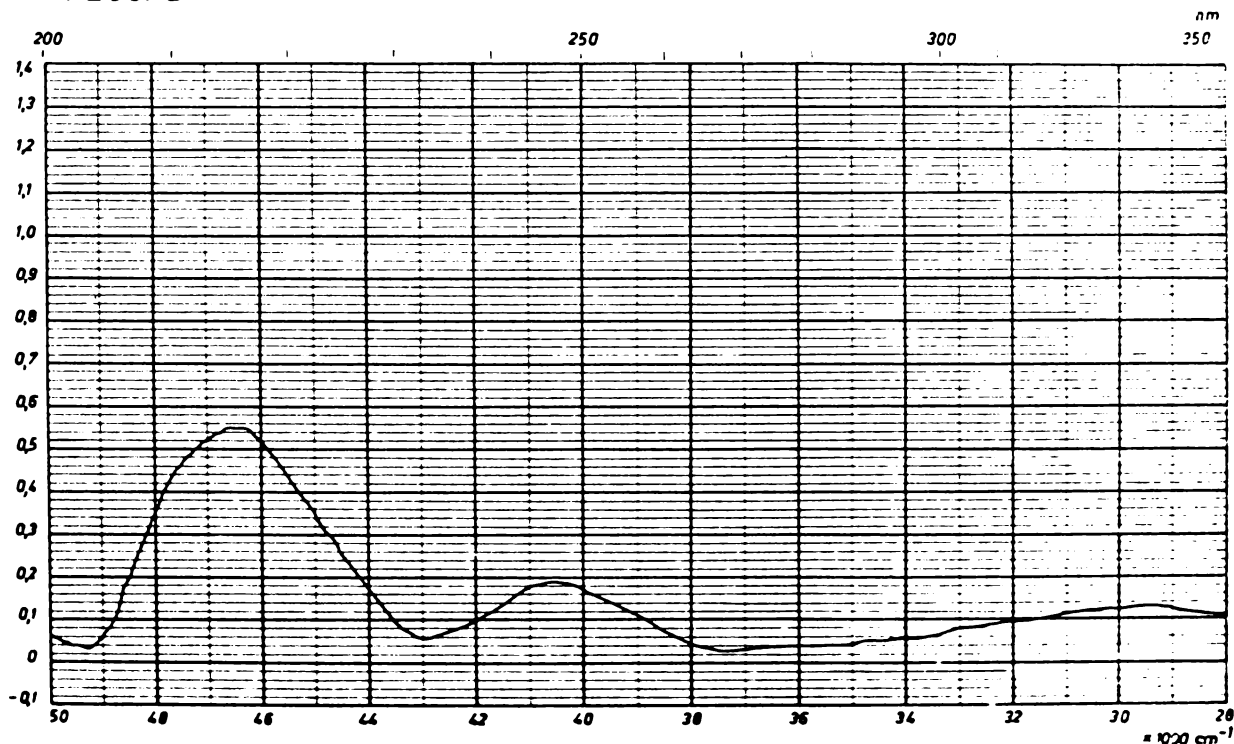


Fig. 31 Probe Butiril-2-imidazolidinonă
Nr. (17)
Datum, Name

Konzentration 2 mg % in ethanol
Schichtdicke 1 cm
Vergleichsprobe ethanol

Meßbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

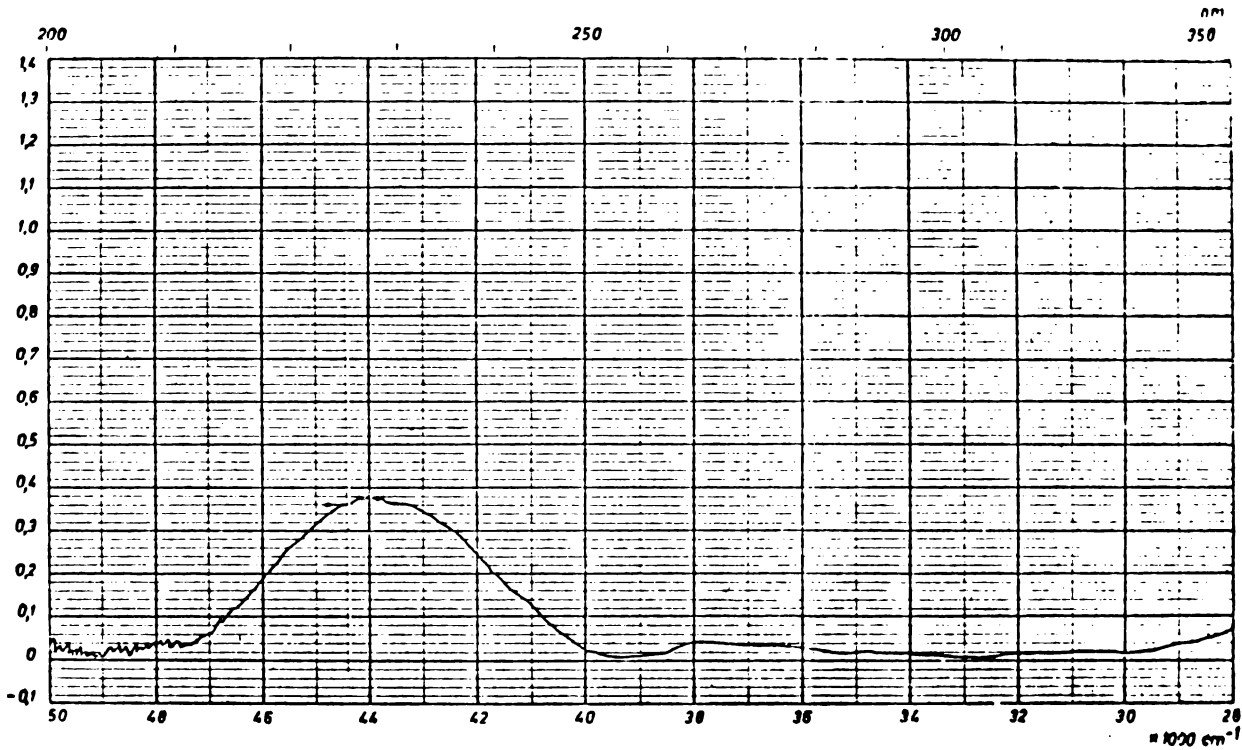


Fig. 32 Probe Bromizovleril-2-imidazolidinonă Konzentration 2 mg % etanol Meßbereich
Nr (18) Schichtdicke 1 cm Maßstab
Datum, Name Vergleichsprobe etanol Registrierzeit

SPECORD

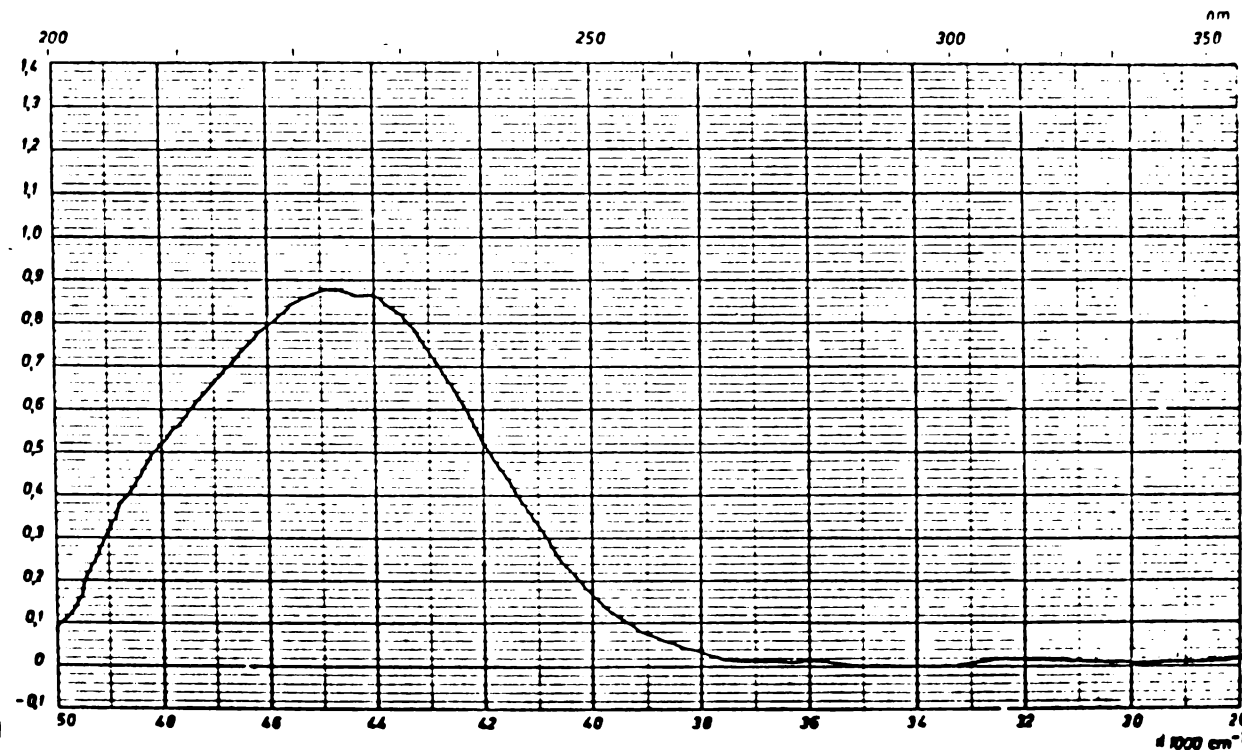


Fig. 33 Probe Dicloracetil-2-imidazolidinonă Konzentration 2 mg % Alkohol etilic Meßbereich
Nr (19) Schichtdicke 1 cm Maßstab
Datum, Name Vergleichsprobe etanol Registrierzeit

SPECORD

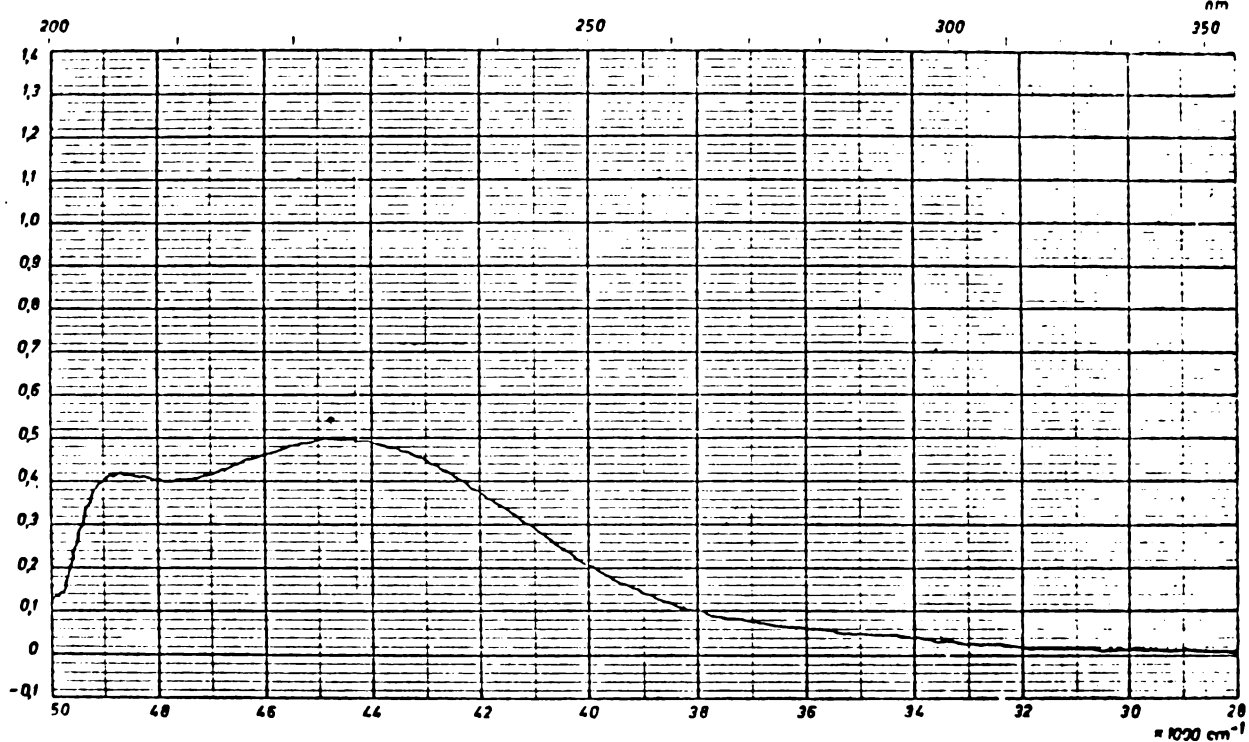


Fig 34 Probe Iodacetil-2-Imidazolidinon
Nr (20) Konzentration 2 mg % in alcohol etilic Meßbereich
Datum, Name Schichtdicke 1 cm Maßstab
Vergleichsprobe etanol Registrierzeit

SPECORD

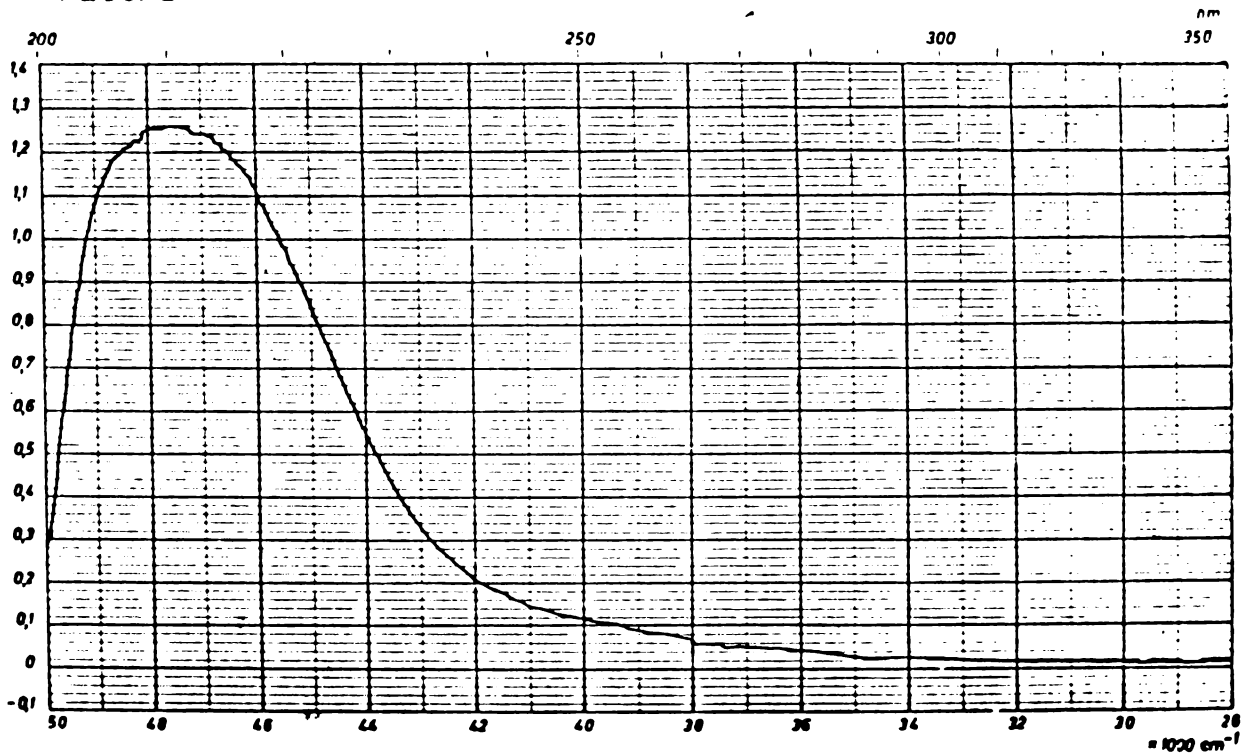
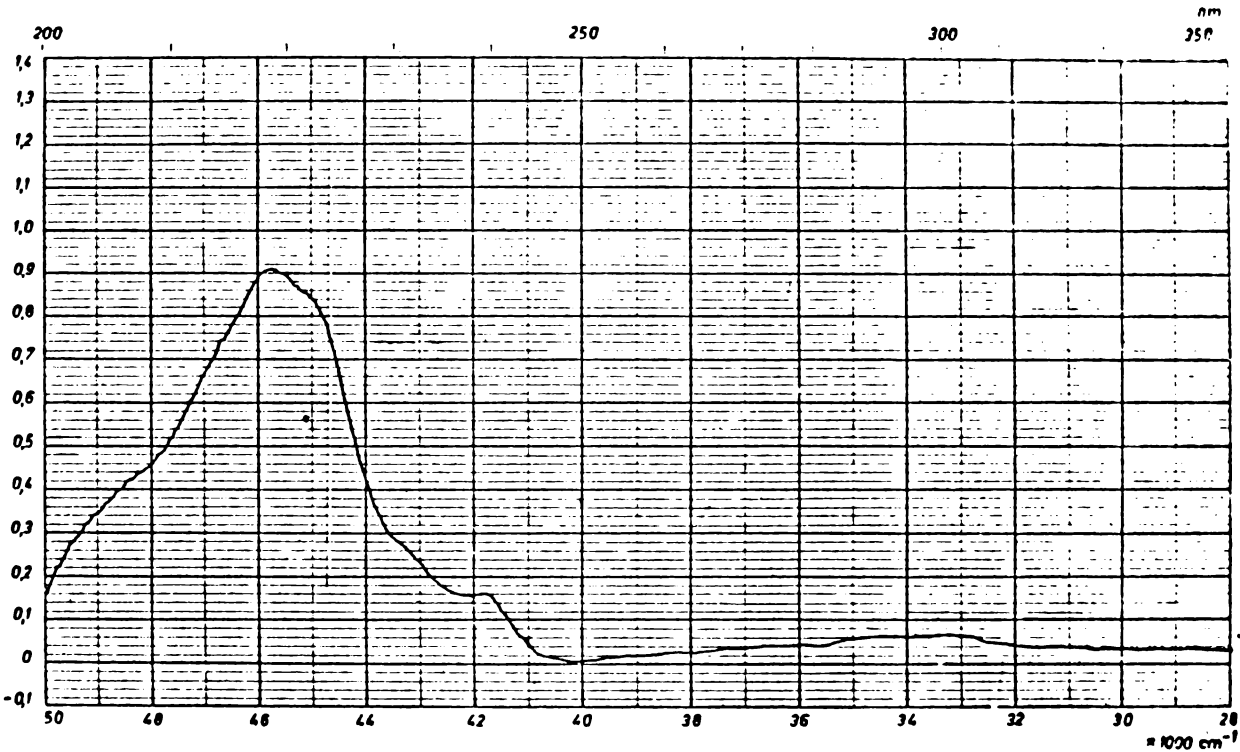


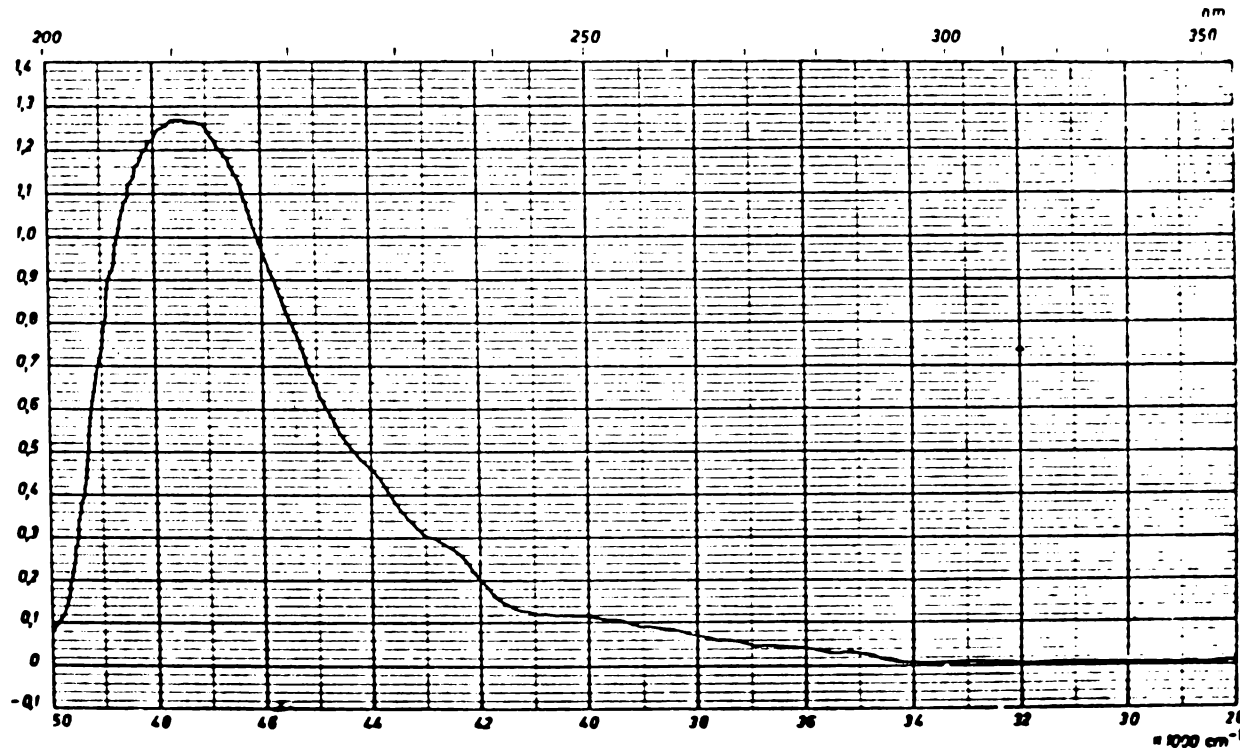
Fig 35 Probe Iocianoacetil-2-Imidazolidinon
Nr (21) Konzentration 2 mg % in alcohol etilic Meßbereich
Datum, Name Schichtdicke 1 cm Maßstab
Vergleichsprobe etanol Registrierzeit

SPECORD



36 Probe N-Floflimidoacetyl-2-Imidazolinderiv. Konzentration 5 mg % in alcohol ethylic Meßbereich
Nr.(22) Schichtdicke 1 cm Maßstab
Datum, Name Vergleichsprobe ethanol Registrierzeit

SPECORD



37 Probe N-Benzylimidocetyl-2-Imidazolinderiv. Konzentration 1,5 mg % in alcohol ethylic Meßbereich
Nr.(23) Schichtdicke 1 cm Maßstab
Vergleichsprobe ethanol Registrierzeit

SPECORD

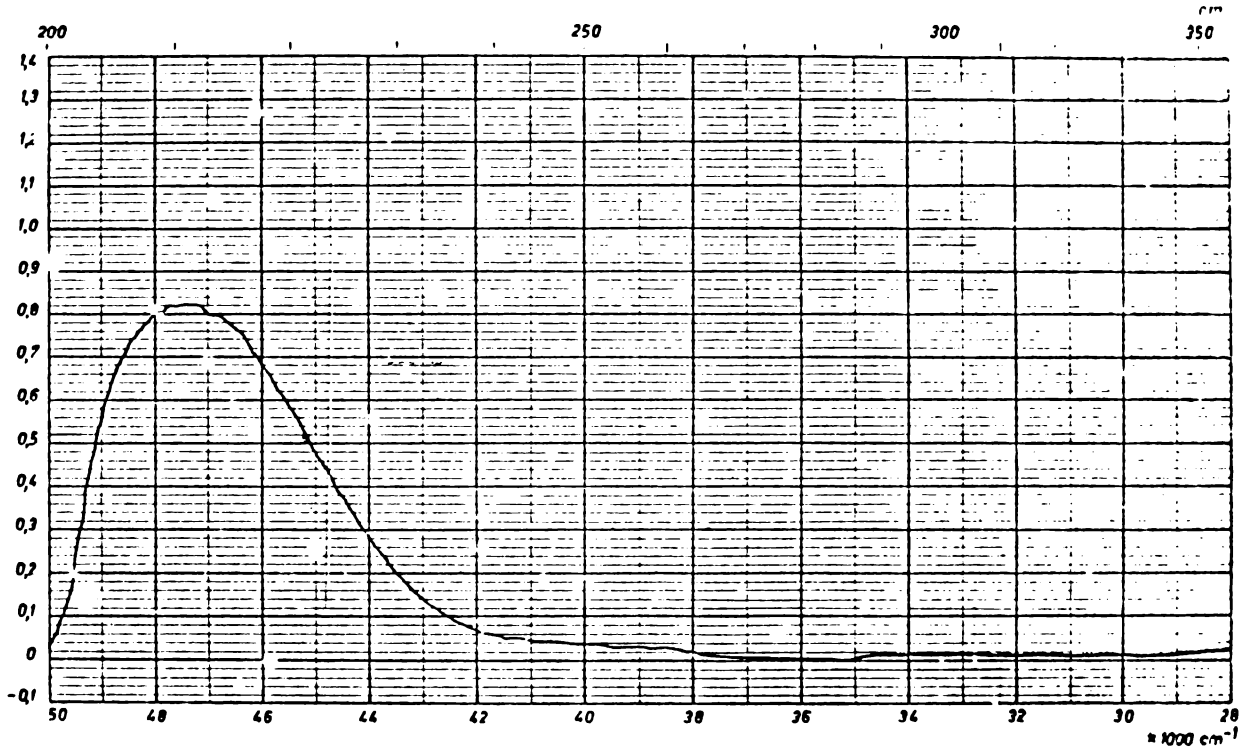


Fig. 38 Probe N-Piperidino-octyl-2-imidazolidinon
Nr. (24)
Konzentration 1,5 mg % in Alkohol
Schichtdicke 1 cm
Vergleichsprobe Ethanol
Messbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

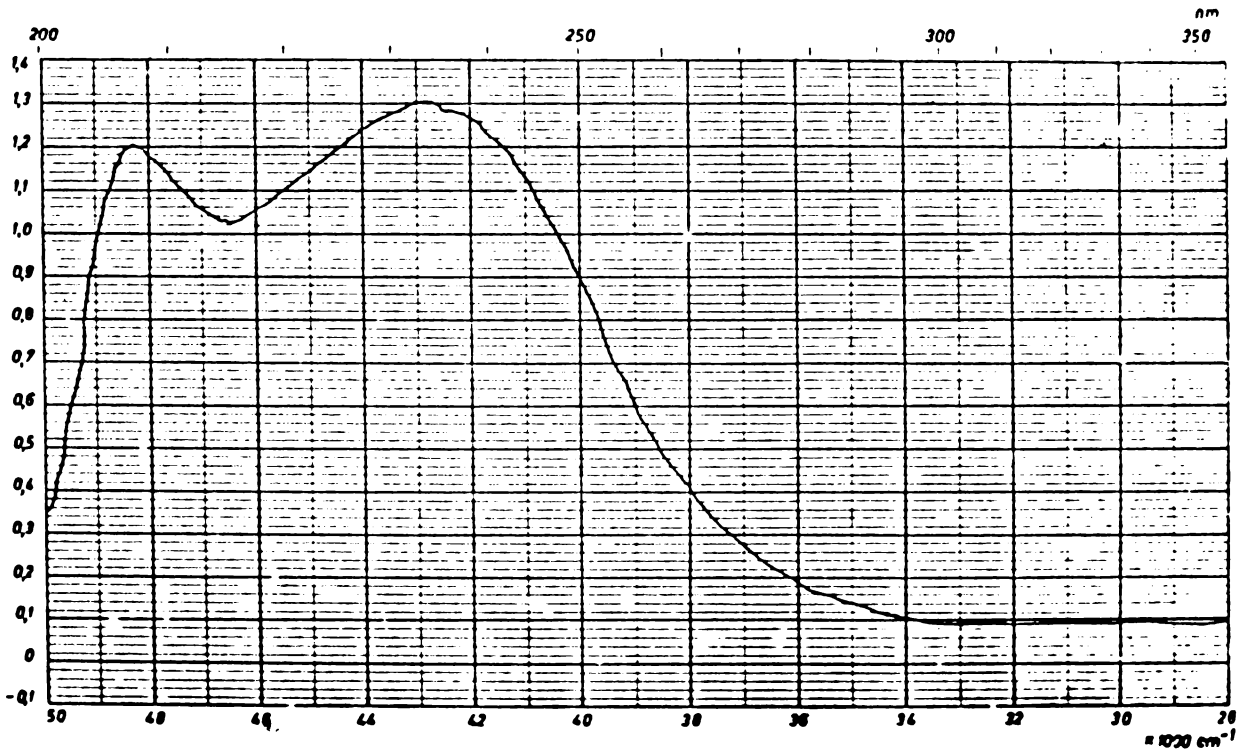


Fig. 39 Probe Benzol-2-imidazolidinon
Nr. (25)
Datum, Name
Konzentration 3 mg % in Alkohol
Schichtdicke 1 cm
Vergleichsprobe Ethanol
Messbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

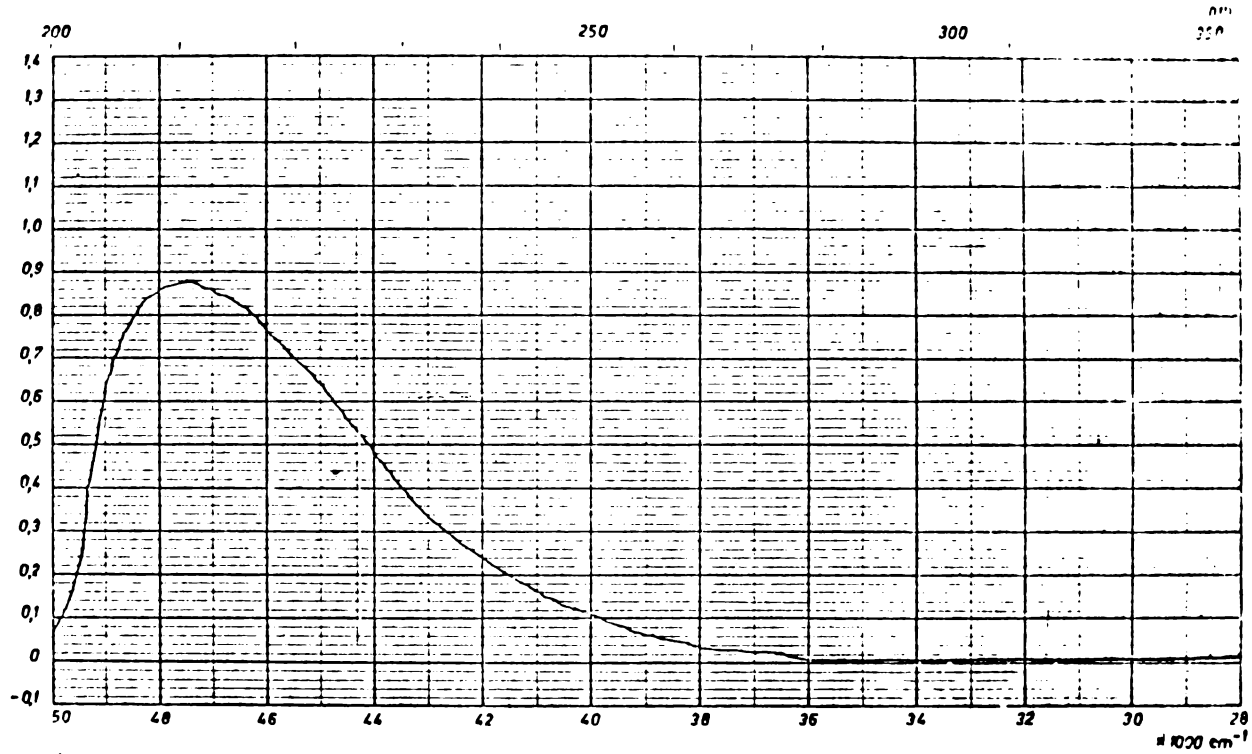


Fig 40 Probe 2-Chlorbenzyl-2-imidazolidinon
Nr (26)
Datum, Name
Konzentration 1mg % in alcohol ethic
Schichtdicke 1cm
Vergleichsprobe ethanol
Meßbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

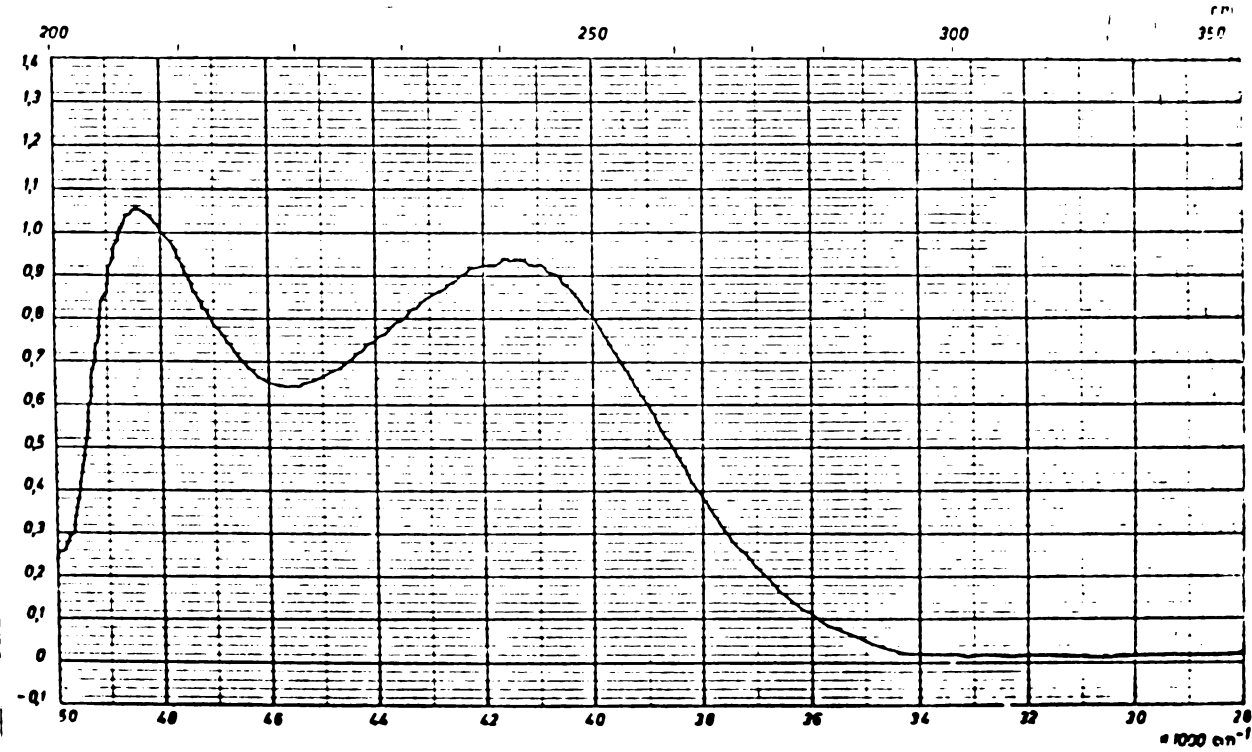


Fig 41 Probe 4-Chlorbenzyl-2-imidazolidinon
Nr (27)
Datum, Name
Konzentration 1mg % in alcohol ethic
Schichtdicke 1cm
Vergleichsprobe ethanol
Meßbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

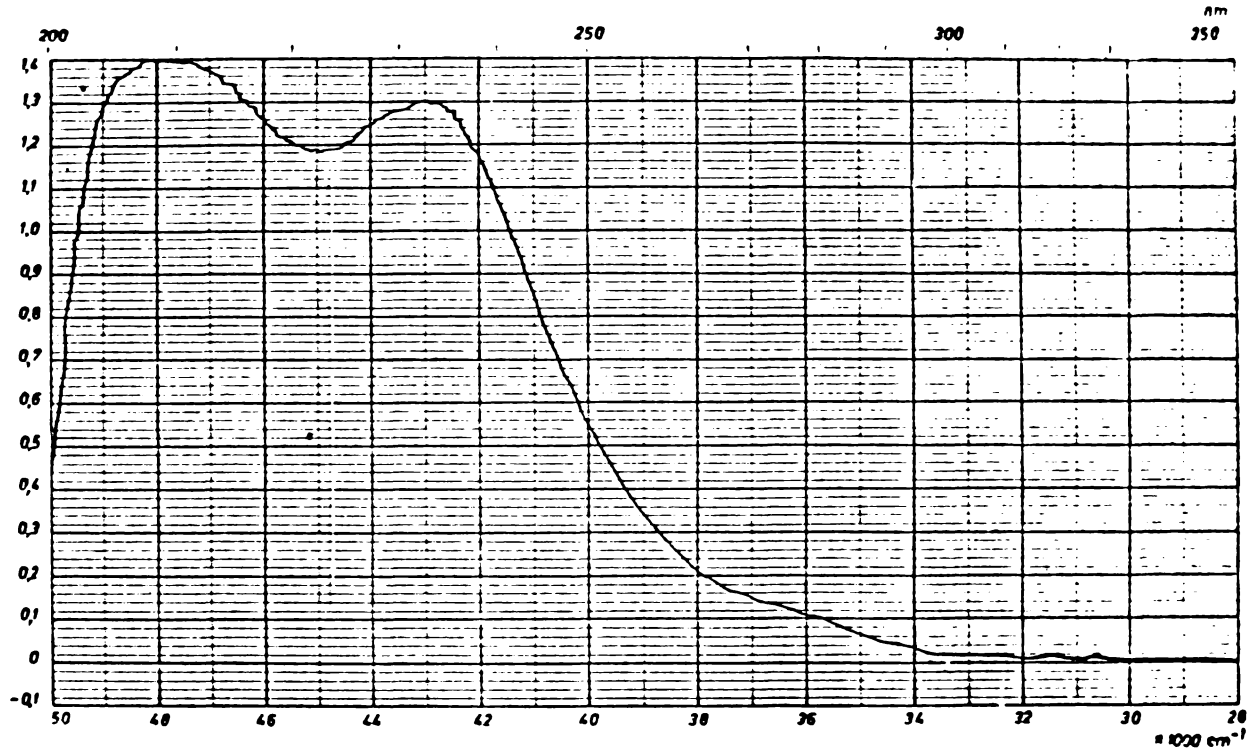


Fig 42 Probe Bis 2-carbenzol-2-imidazolidinon Konzentration 2 mg % in alcohol ethilic
Nr (28) Schichtdicke 1 cm
Datum, Name Vergleichsprobe ethanol Meßbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

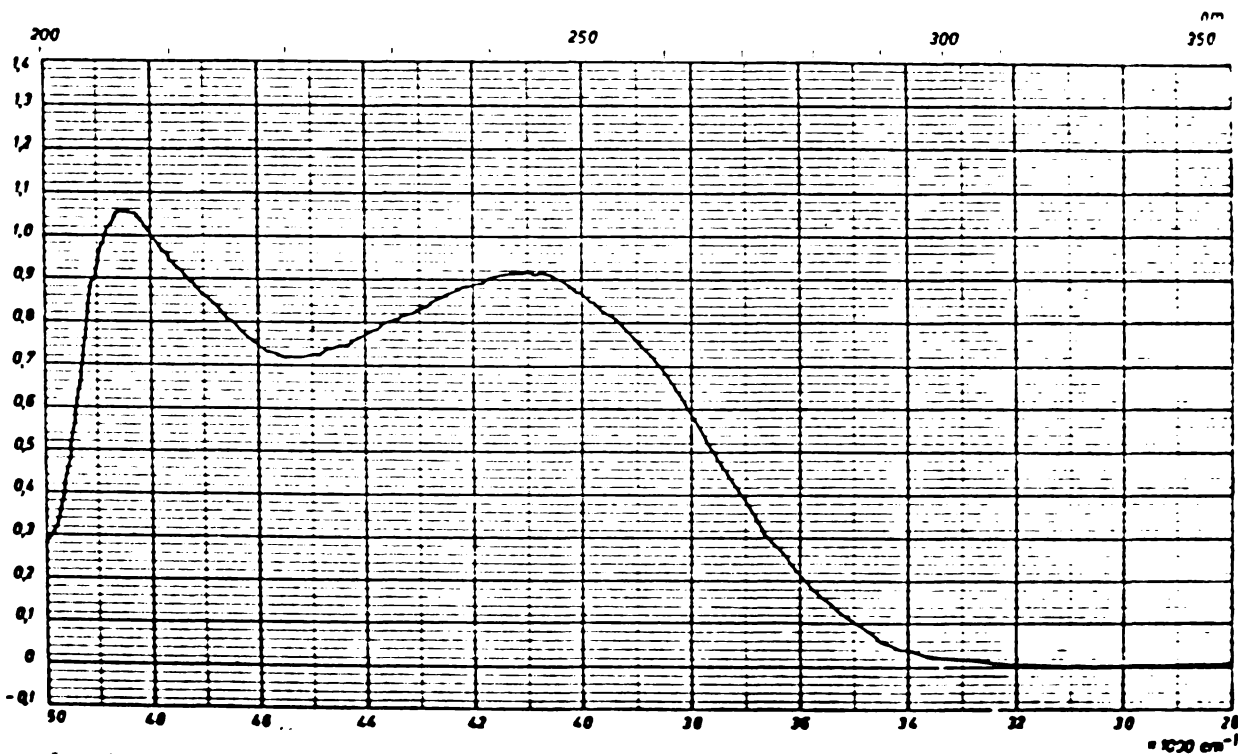


Fig 43 Probe Bis 4-carbenzol-2-imidazolidinon Konzentration 1,5 mg % in alcohol ethilic
Nr (29) Schichtdicke 1 cm
Datum, Name Vergleichsprobe ethanol Meßbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

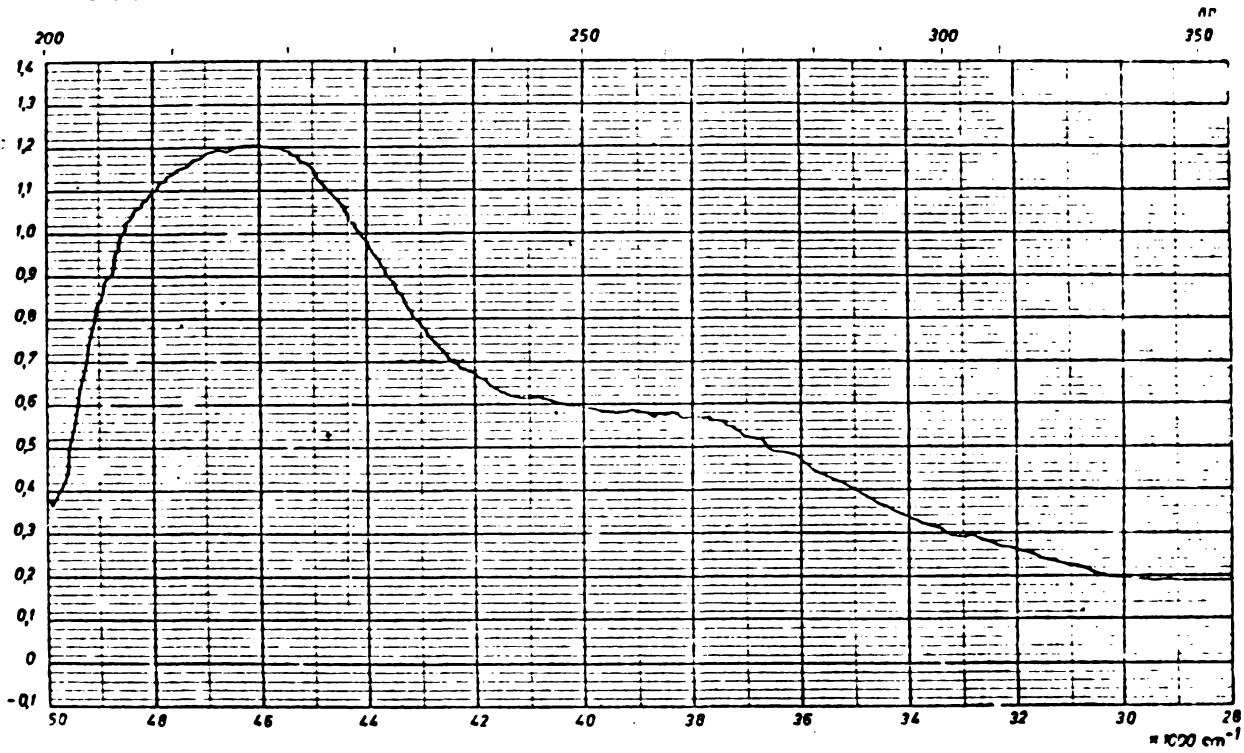


Fig. 4 Probe 2-Nitrobenzol-2-imidazolidon
Nr. (30)
Datum, bme

Konzentration 2 mg % in alcohol etlic
Schichtdicke 1 cm
Vergleichsprobe ethanol

Messbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

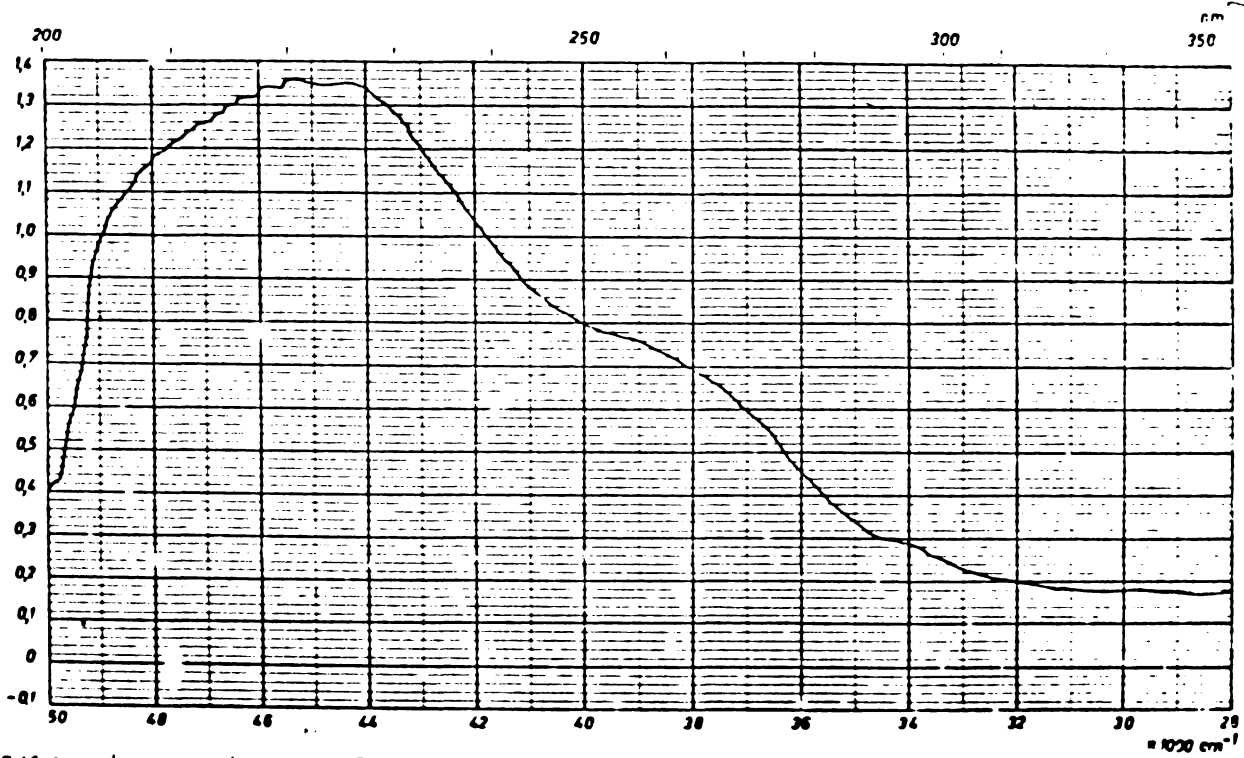


Fig. 5 Probe 3-Nitrobenzol-2-imidazolidon
Nr. (31)
Datum, bme

Konzentration 2 mg % in alcohol etlic
Schichtdicke 1 cm
Vergleichsprobe ethanol

Messbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

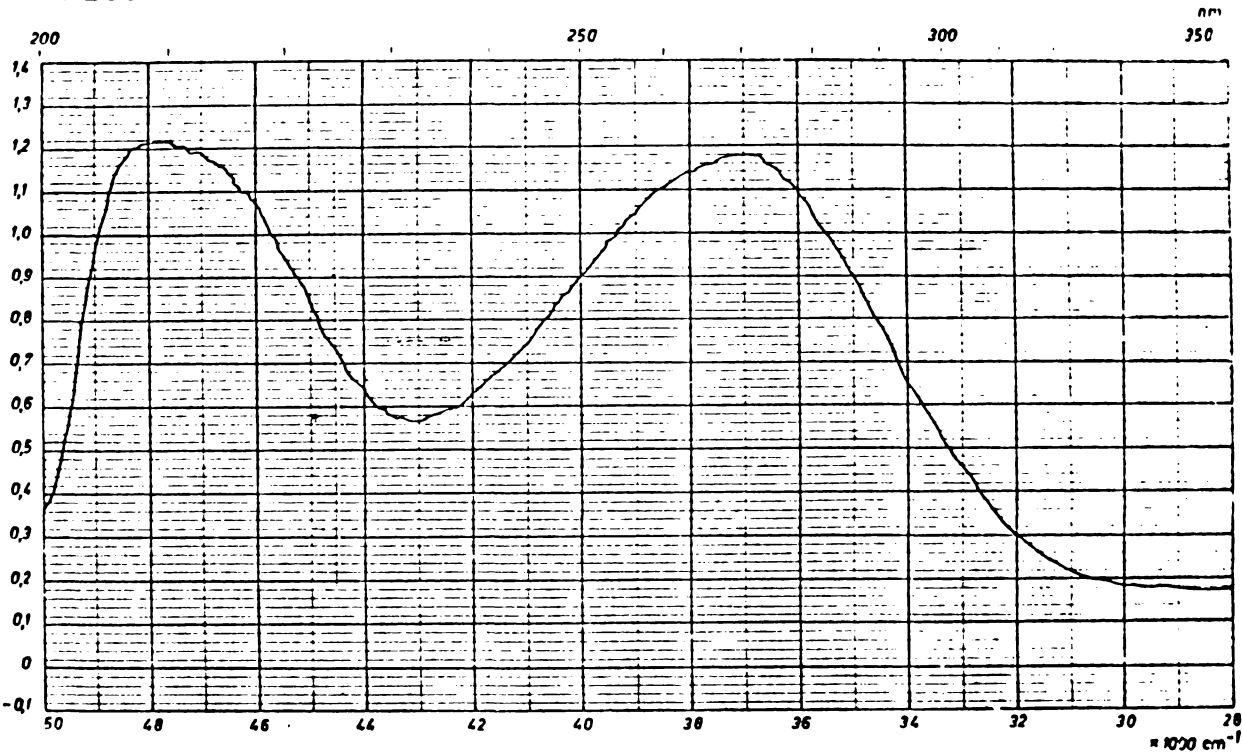


Fig. 46 Probe 4-Nitrobenzyl-2-imidazolidinon
 Nr (32)
 Datum, Name

Konzentration 2 mg % in alcohol ethylic
 Schichtdicke 1 cm
 Vergleichsprobe ethanol

Messbereich
 Maßstab
 Registrierzeit

SPECORD

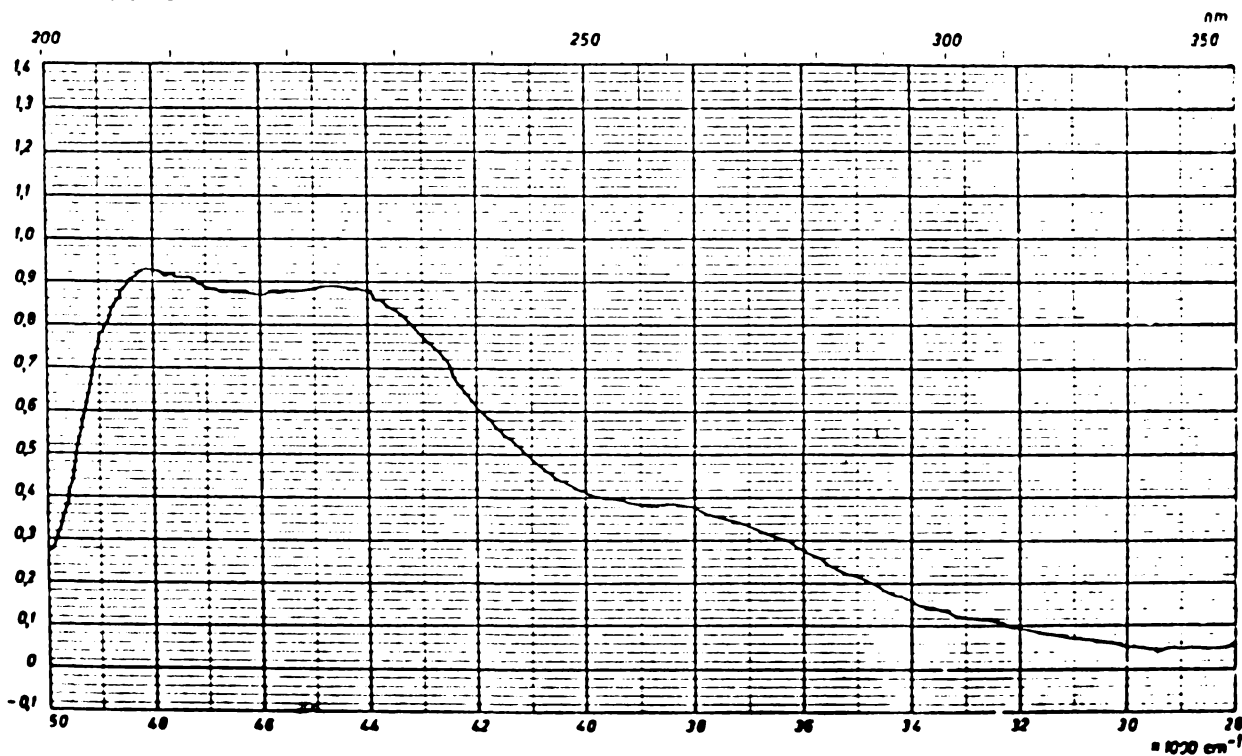


Fig. 47 Probe Bis 2-nitrobenzyl-2-imidazolidinon
 Nr (33)
 Datum, Name

Konzentration 1 mg % in alcohol ethylic
 Schichtdicke 1 cm
 Vergleichsprobe ethanol

Messbereich
 Maßstab
 Registrierzeit

SPECORD

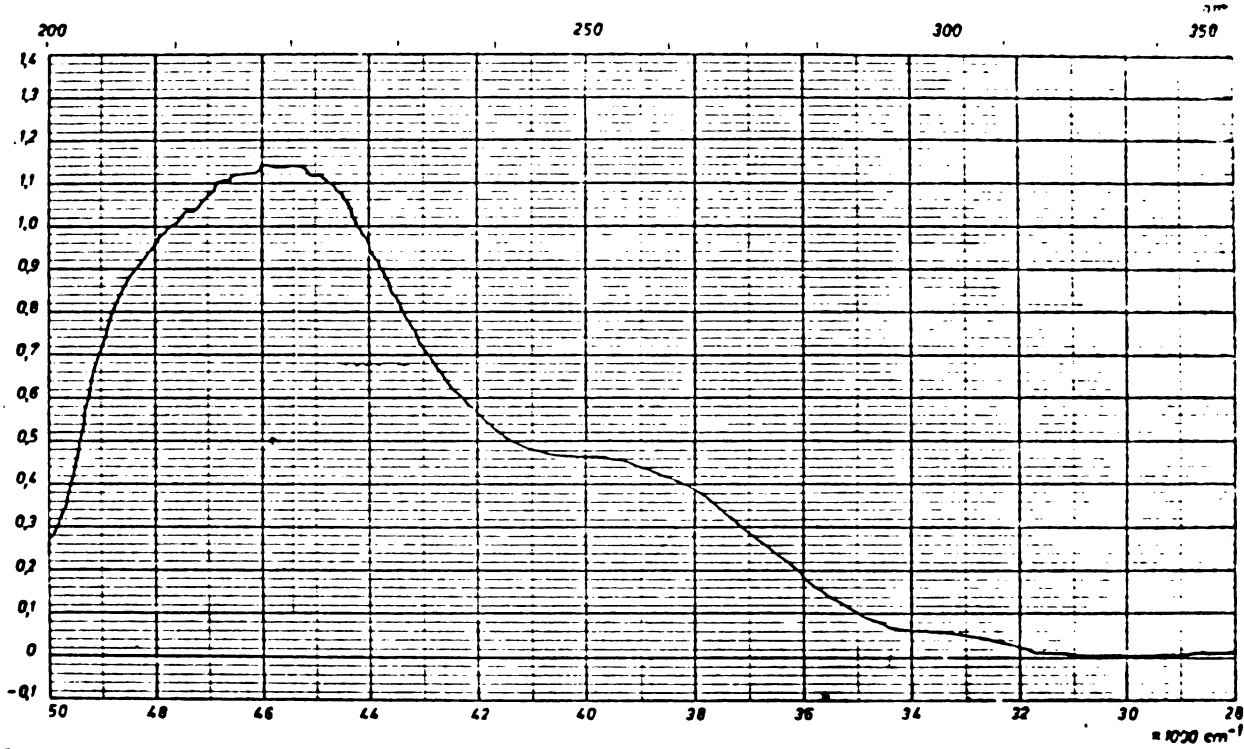


Fig. 48 Probe 3-nitrobenzyl-2-imidazolidinon
 Nr. (34)
 Datum, Name

Konzentration 1 mg % in alcohol ethilic
 Schichtdicke 1 cm
 Vergleichsprobe ethanol

Messbereich
 Maßstab
 Registrierzeit

SPECORD

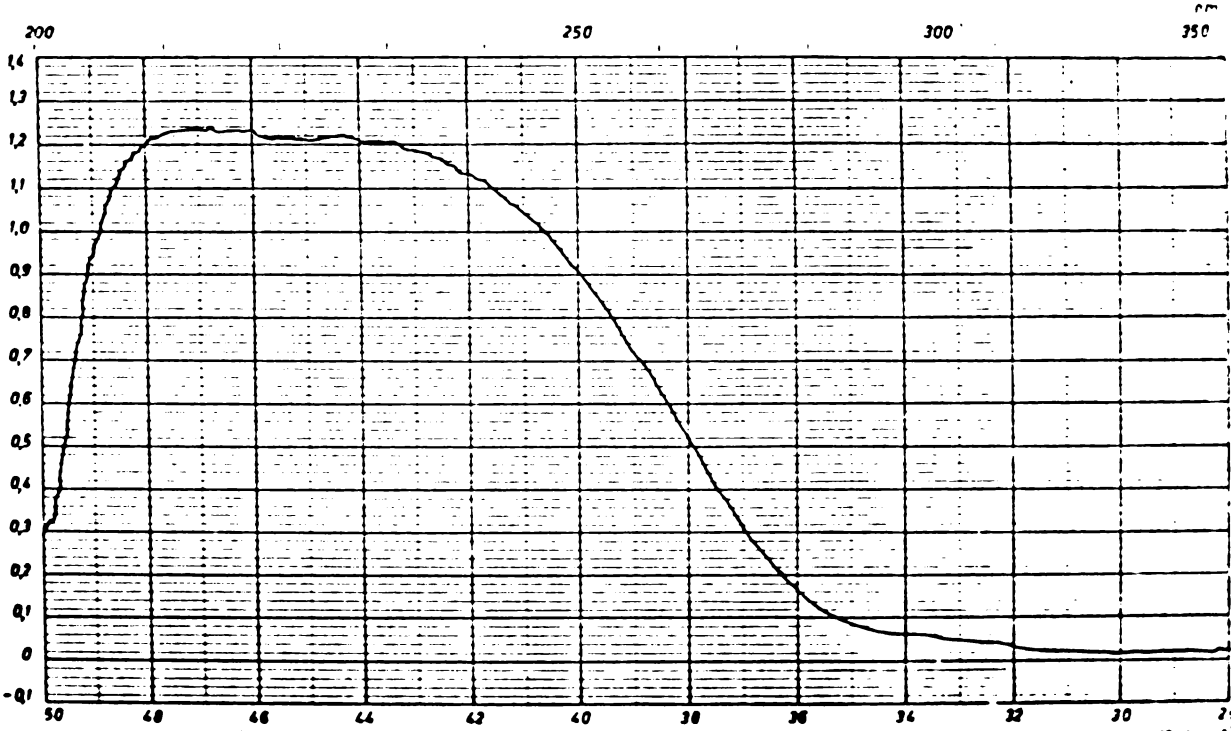


Fig. 49 Probe 3,5-Dinitrobenzyl-2-imidazolidinon
 Nr. (35)
 Datum, Name

Konzentration 1,5 mg % in alcohol ethilic
 Schichtdicke 1 cm
 Vergleichsprobe ethanol

Messbereich
 Maßstab
 Registrierzeit

SPECORD

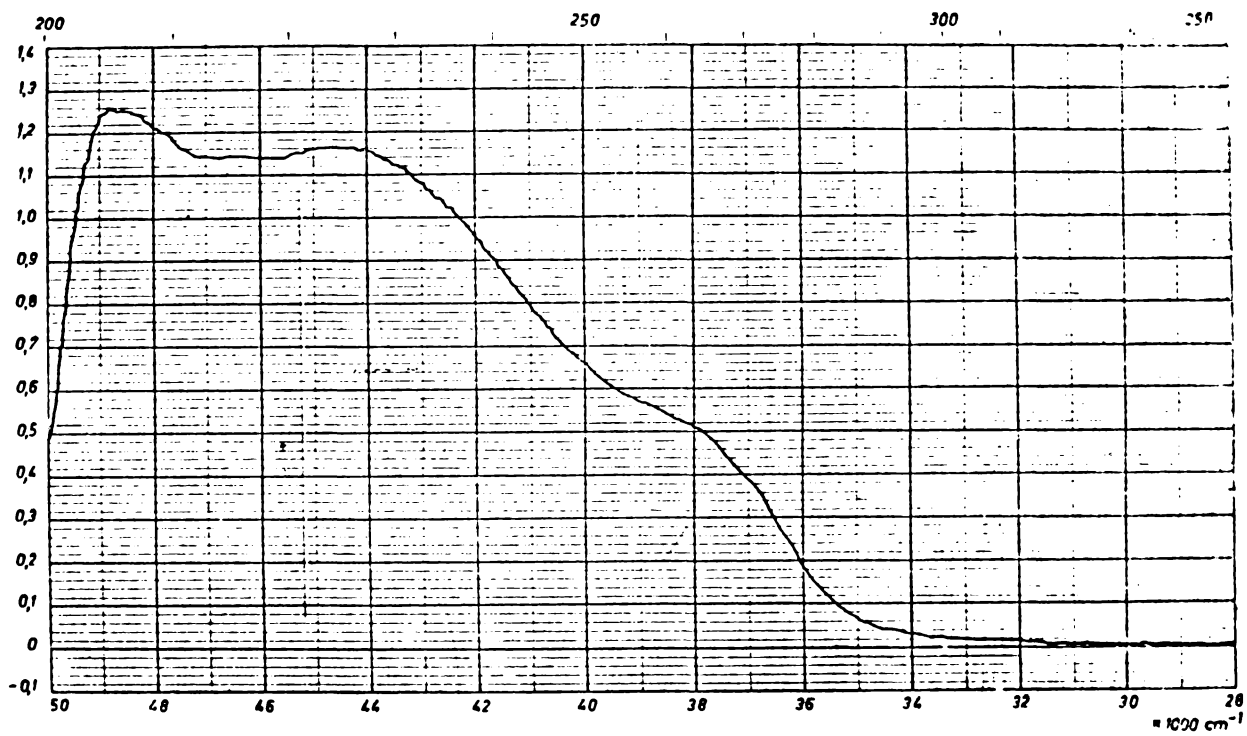


Fig. 50 Probe Nicotinol-2-imidazolidinon
Nr. (36)
Datum, Name

Konzentration 2 mg % in alcohol etilic
Schichtdicke 1 cm
Vergleichsprobe etanol

Messbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

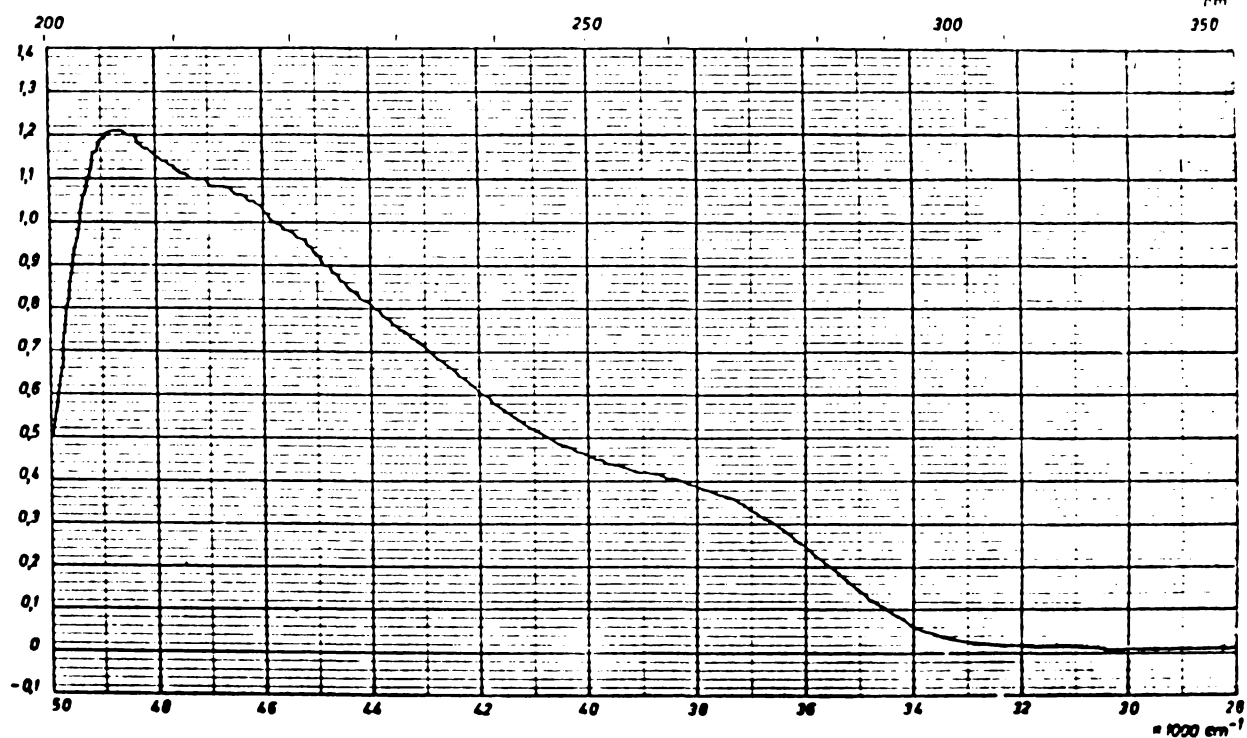


Fig. 51 Probe Nicotinol-2-imidazolidinon
Nr. (37)
Datum, Name

Konzentration 2 mg % in alcohol etilic
Schichtdicke 1 cm
Vergleichsprobe etanol

Messbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

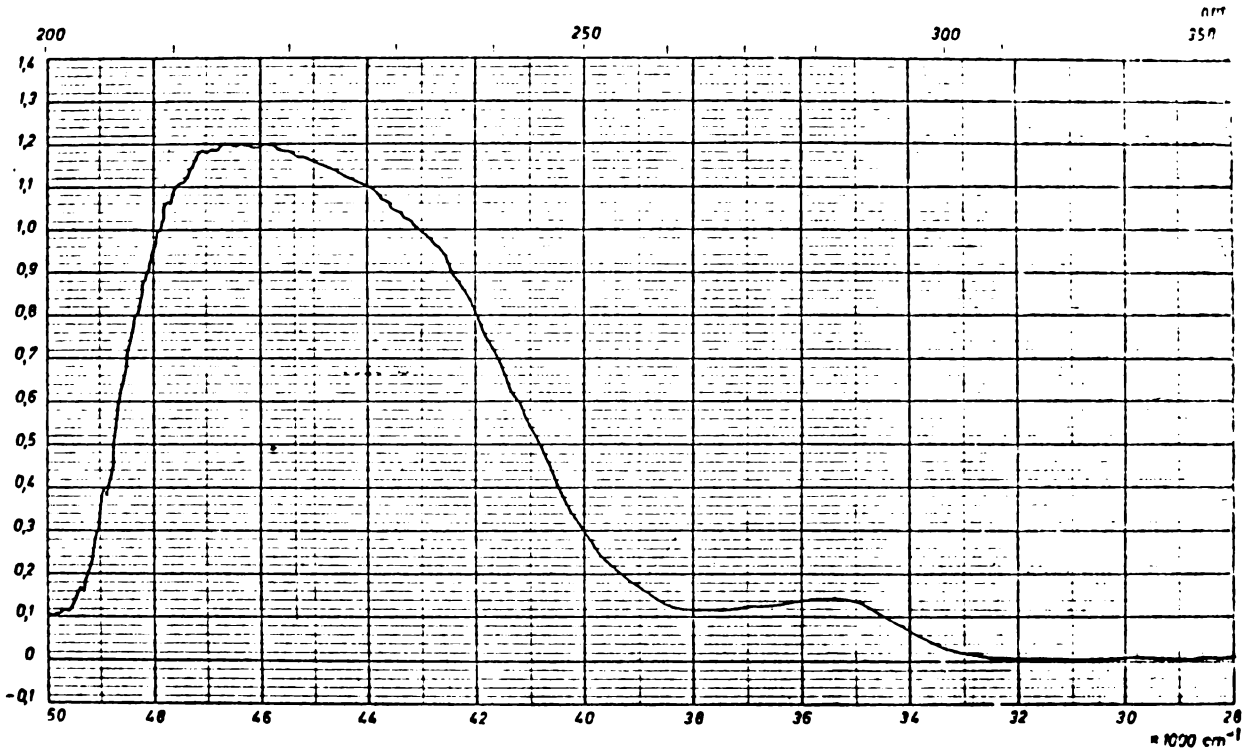


Fig. 52 Probe Methylalol-2-Imidazolidinon
Nr. (38)
Datum, Name

Konzentration 2 mg % in alcohol etylic
Schichtdicke 1 cm
Vergleichsprobe ethanol

Meßbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

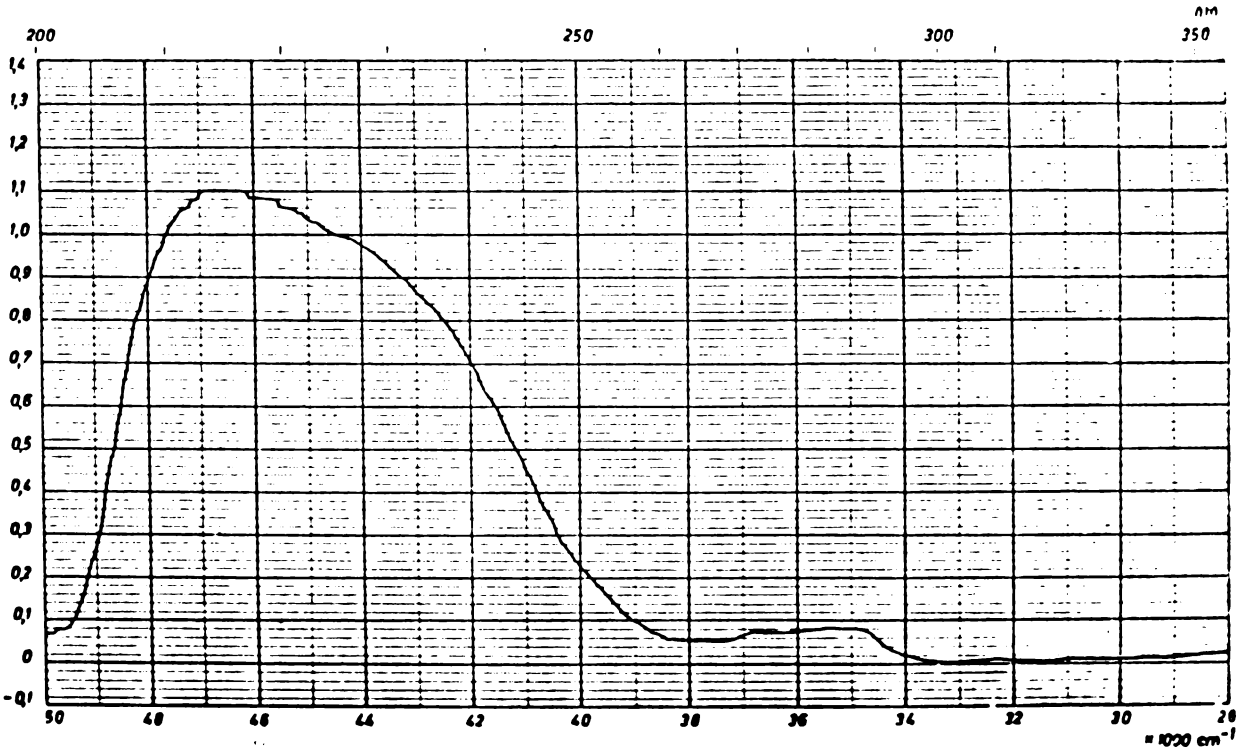
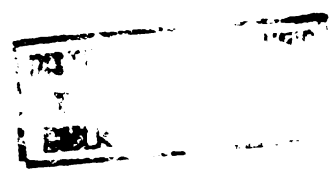


Fig. 53 Probe Ethylalol-2-Imidazolidinon
Nr. (39)
Datum, Name

Konzentration 2 mg % in alcohol etylic
Schichtdicke 1 cm
Vergleichsprobe ethanol

Meßbereich
Maßstab
Registrierzeit



SPECORD

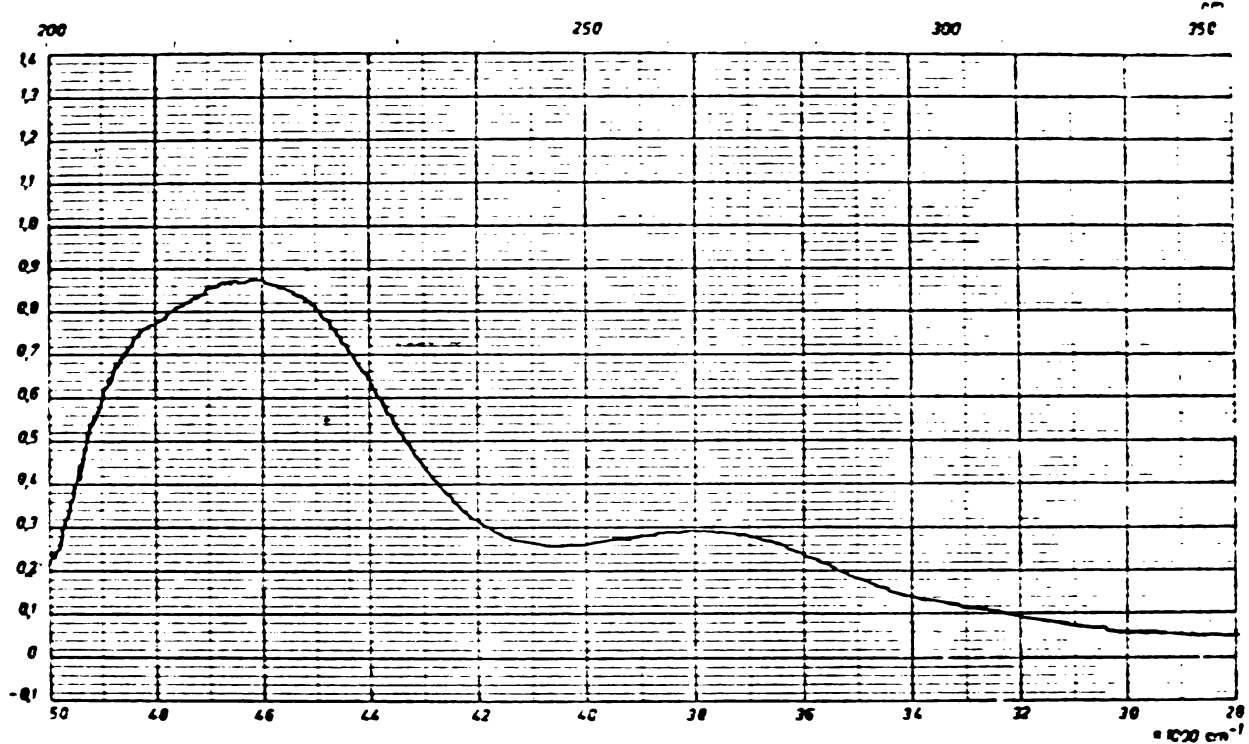


Fig 54 Probe 2-Nitrobenzyl(3-Hydroxyethyl)-
imidazolidinon
Nr(40) Konzentration 1mg % in alcohol ethic
Schichtdicke 1cm.
Vergleichsprobe ethanol Meßbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

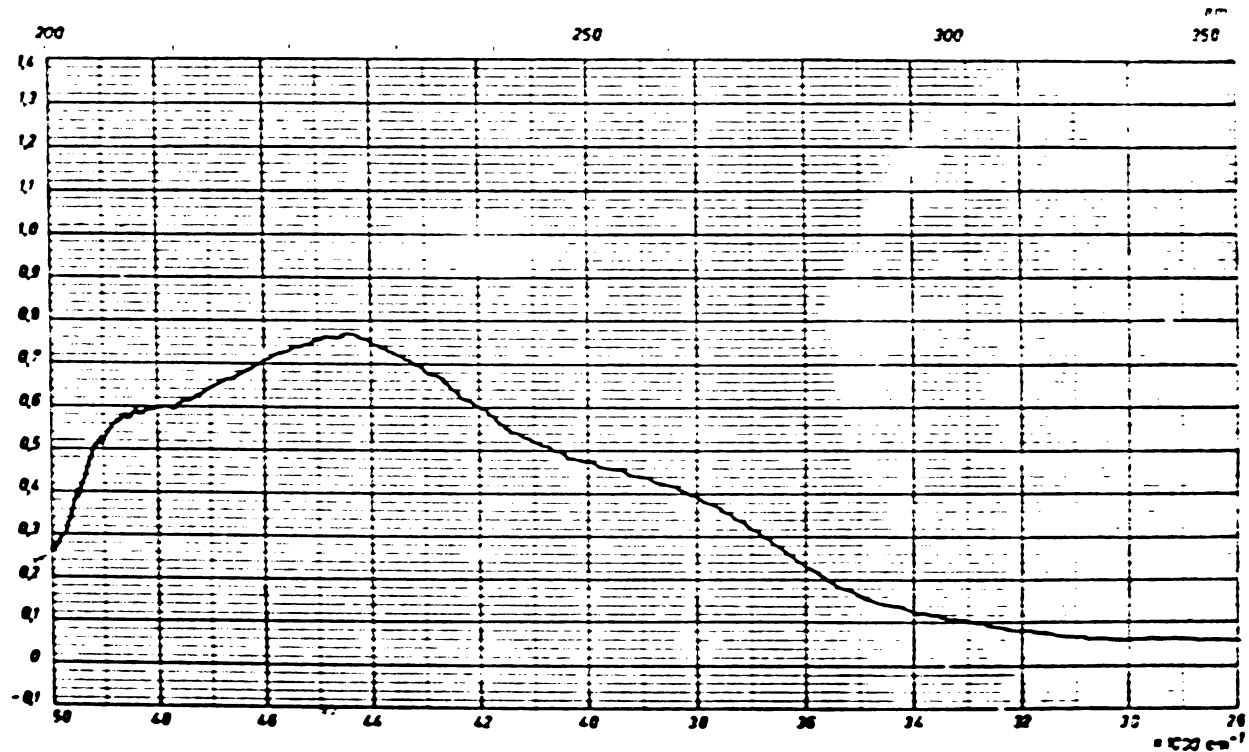


Fig 55 Probe 3-Nitrobenzyl(3-Hydroxyethyl)-
imidazolidinon
Nr (47) Konzentration 1mg % in alcohol ethic
Schichtdicke 1cm.
Vergleichsprobe ethanol Meßbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

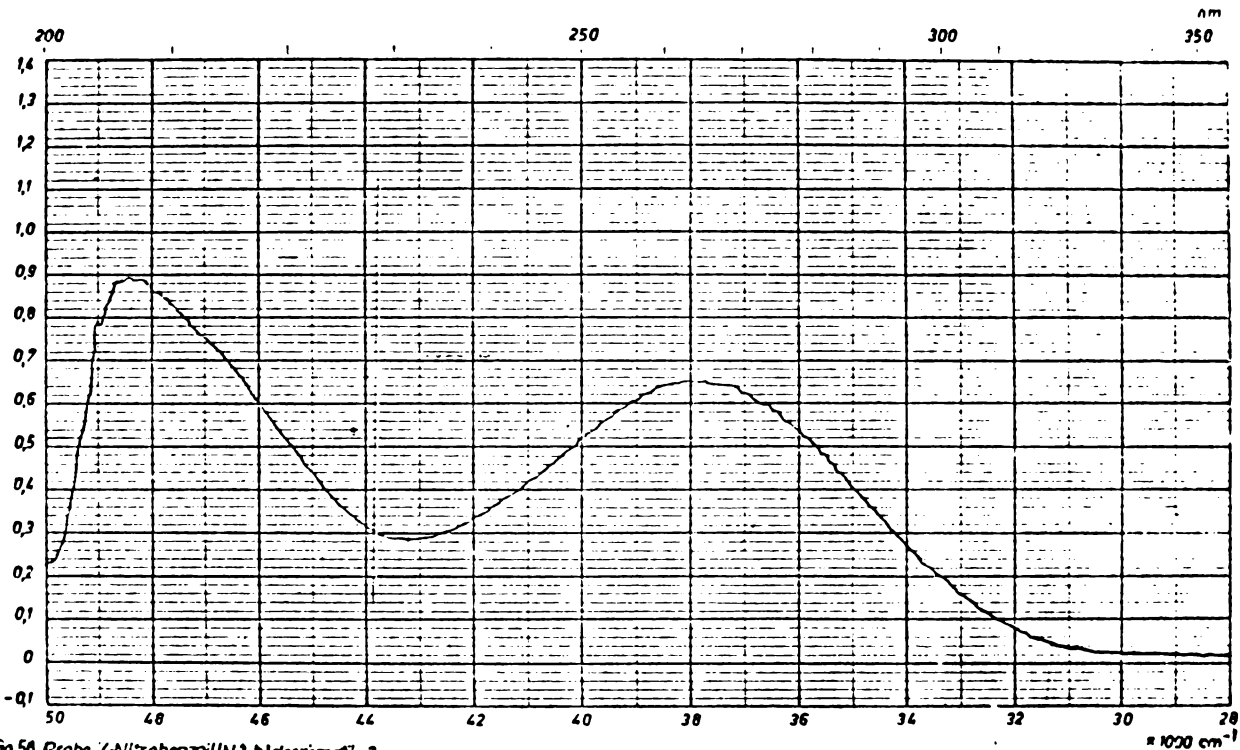


Fig 56 Probe 4-Nitrobenzyl(1,3)-hydroximefil-2-imidazolidinon
N: (42)
Uatum, Name

Konzentration 1,5 mg % in alcohol etylic
Schichtdicke 1cm
Vergleichsprobe etanol

Messbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

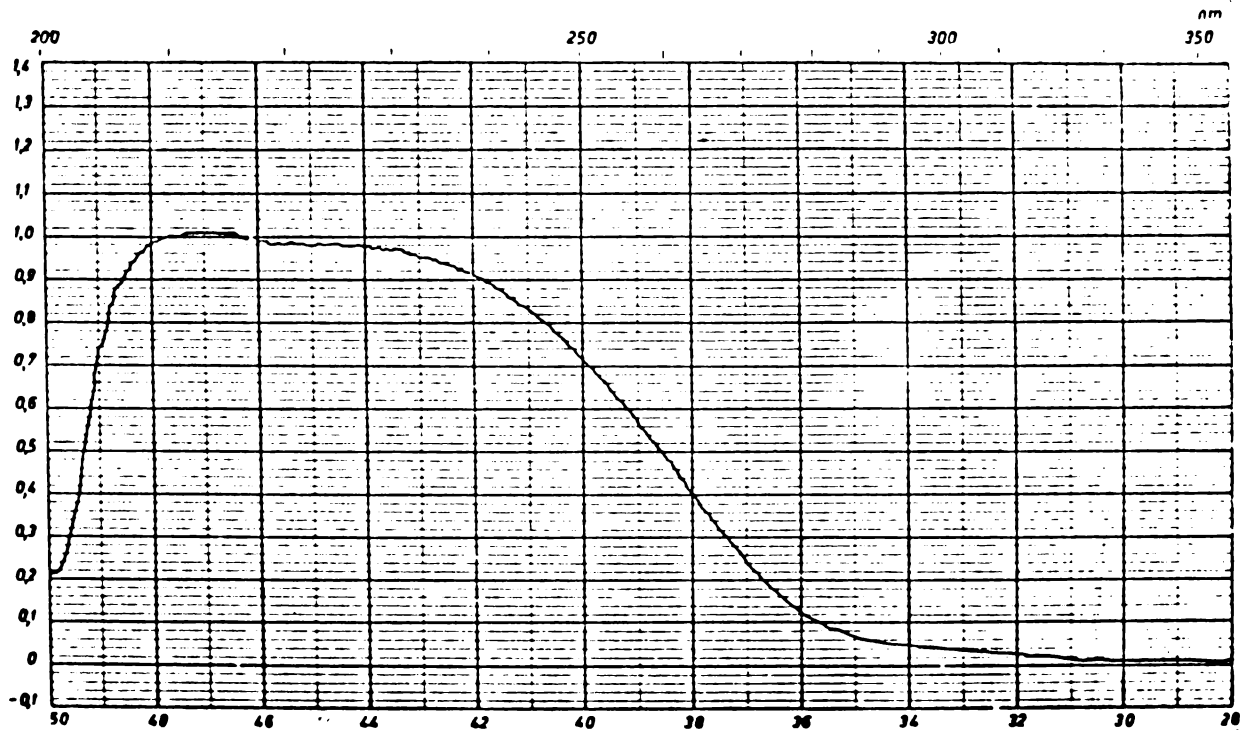


Fig 57 Probe 1,5-Dinitrobenzyl(1,3)-hydroximefil-2-imidazolidinon
N: (43)
Uatum, Name

Konzentration 4,5 mg % in alcohol etylic
Schichtdicke 1cm
Vergleichsprobe etanol

Messbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

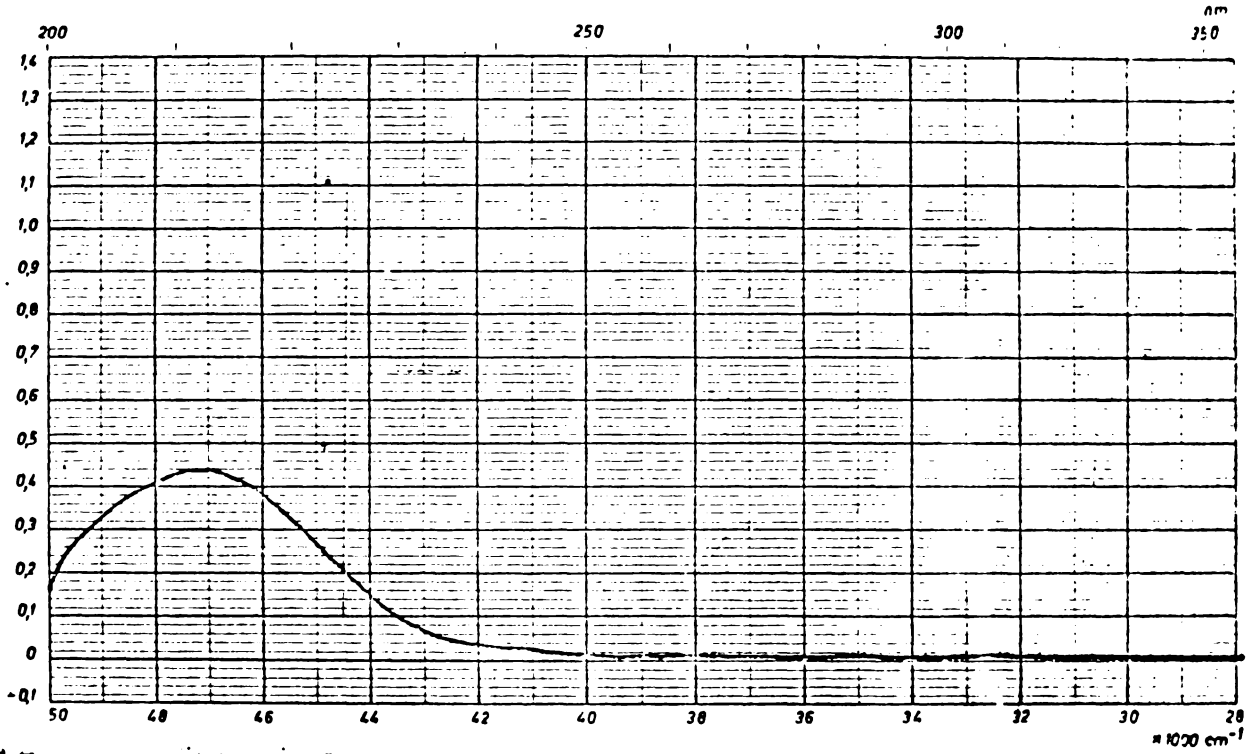


Fig 58 Probe Acetil-2-imidazolidinonă
Nr (44)
Datum, Name

Konzentration 5 mg % in alcool etilic
Schichtdicke 1 cm,
Vergleichsprobe etanol

Messbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD

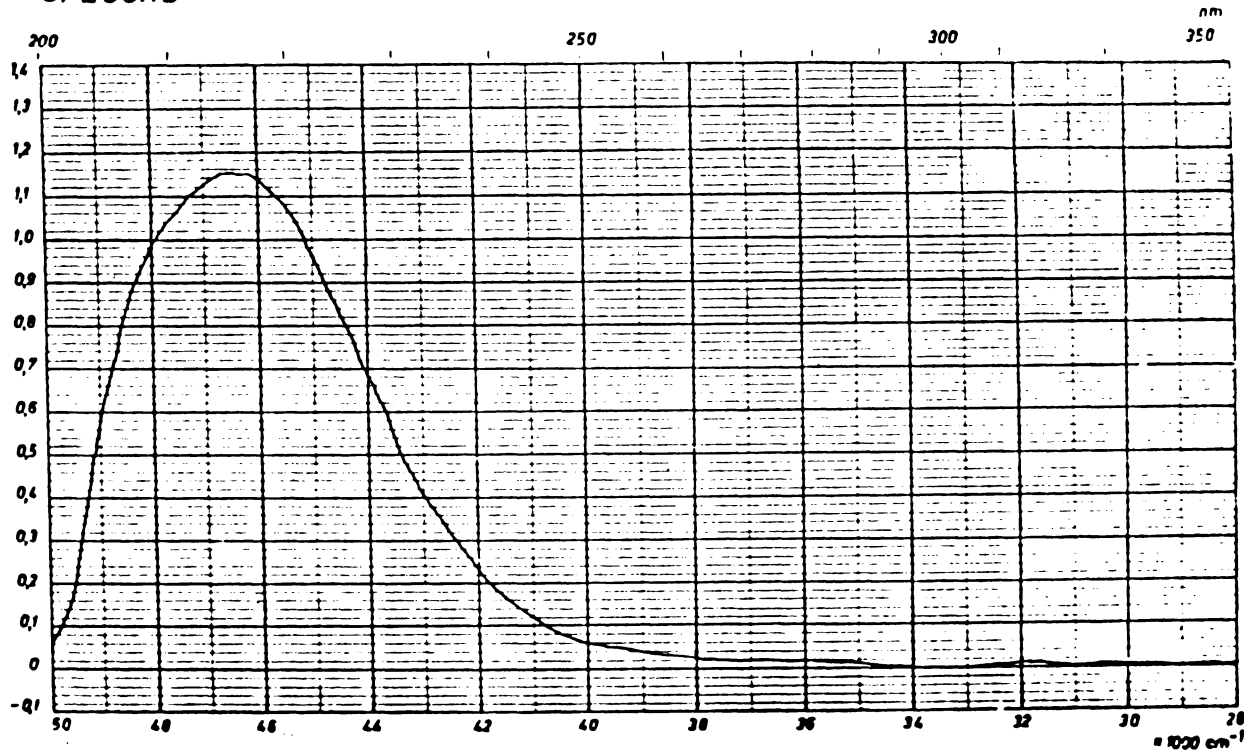
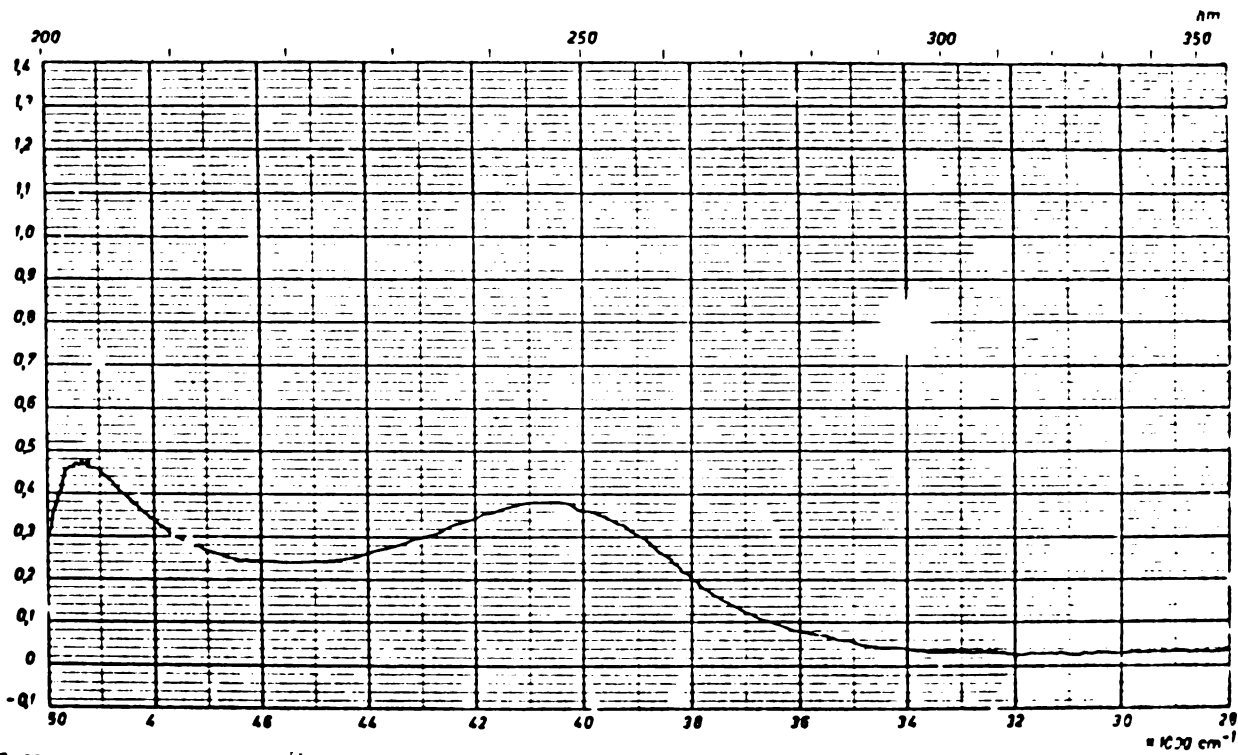


Fig 59 Probe Chloracetil-2-imidazolidinonă
Nr (45)
Datum, Name

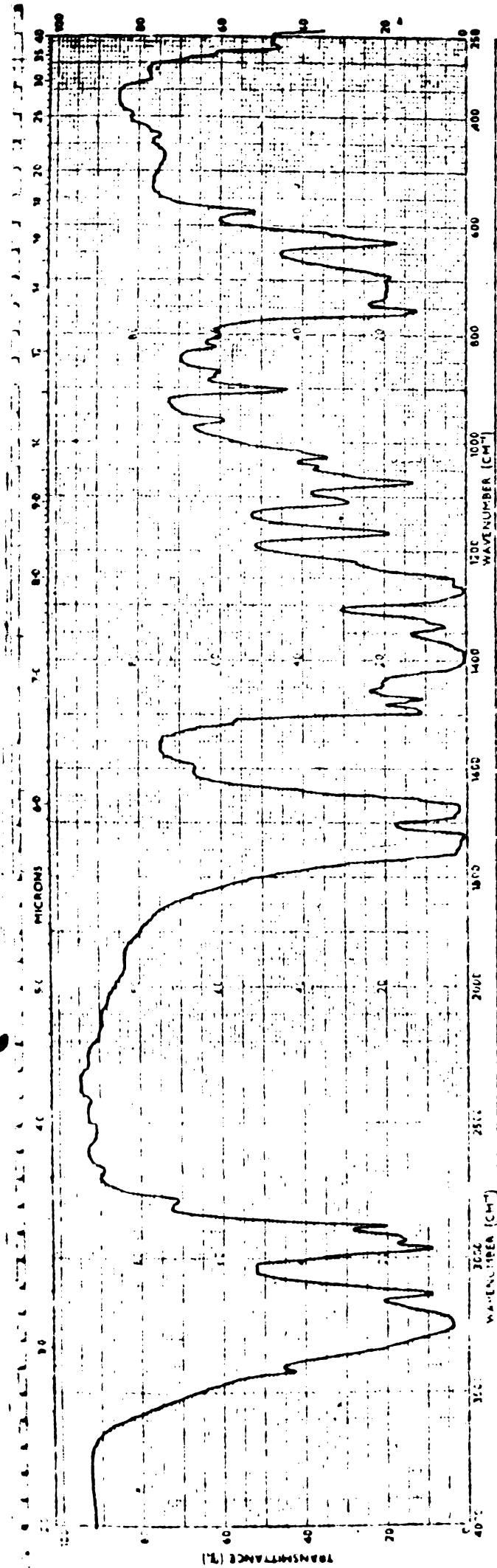
Konzentration 2 mg % etanol
Schichtdicke 1 cm
Vergleichsprobe etanol

Messbereich
Maßstab
Registrierzeit

SPECORD



Rg 60 Probe *Di-benzyl-2-imidazolidon* Konzentration 5 mg % in alcohol etylic Maßbereich
Nr. (46) Schichtdicke 1 cm Maßstab
Datum, Name Vergleichsprobe ethanol Registrierzeit



REMARKS

SCANNING INSTRUMENTATION

CELL PATH

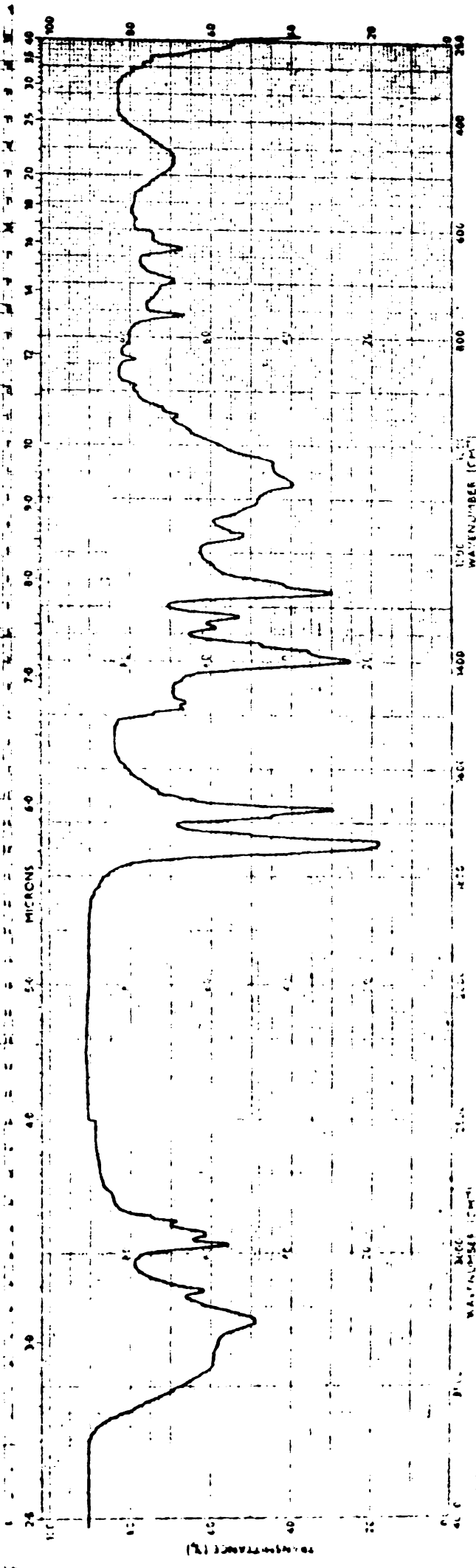
SCAN SPEED

DATE

OPERATOR

REF NO.

Fig. 61 Butyl-2-methylacrylate (16)



REMARKS

SCANNING INSTRUMENTATION

CELL PATH

SCAN SPEED

DATE

OPERATOR

REF NO.

Fig. 62 Butyl-2-methylacrylate (17)

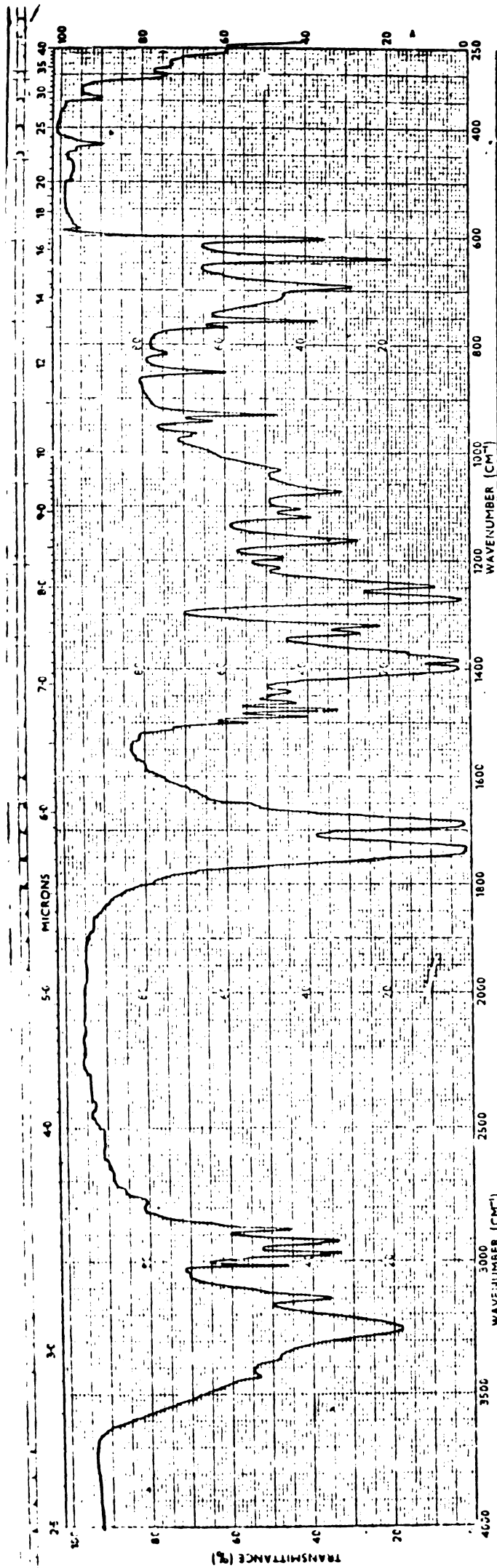


Fig 63 Bromizovaleri - 2-imidazolidinon (18)

REMARKS	
SOLVENT	
CONCENTRATION	
CELL PATH	
SCAN SPEED	OPERATOR
SPLIT	DATE
PERKIN-ELMER	REF. No
PART No 457-5001	

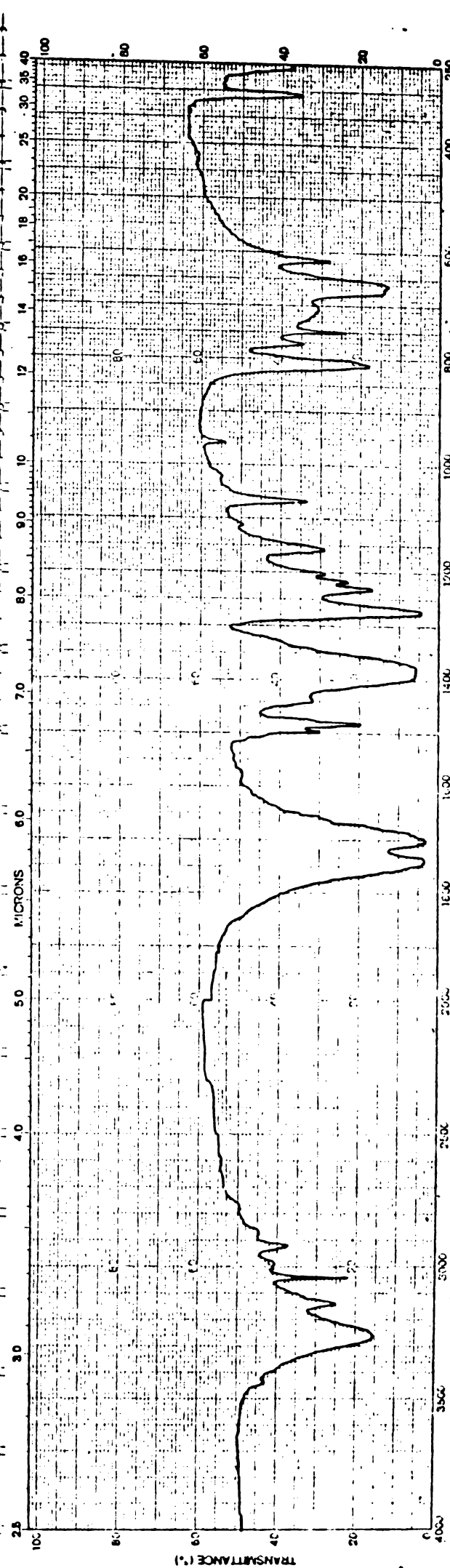
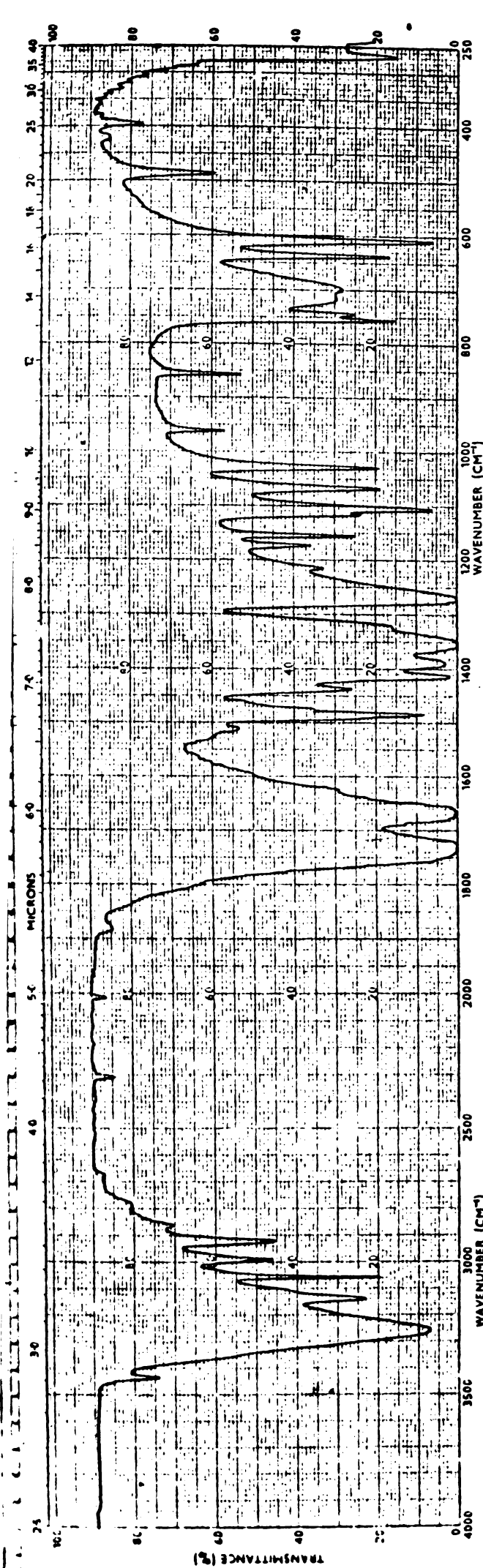
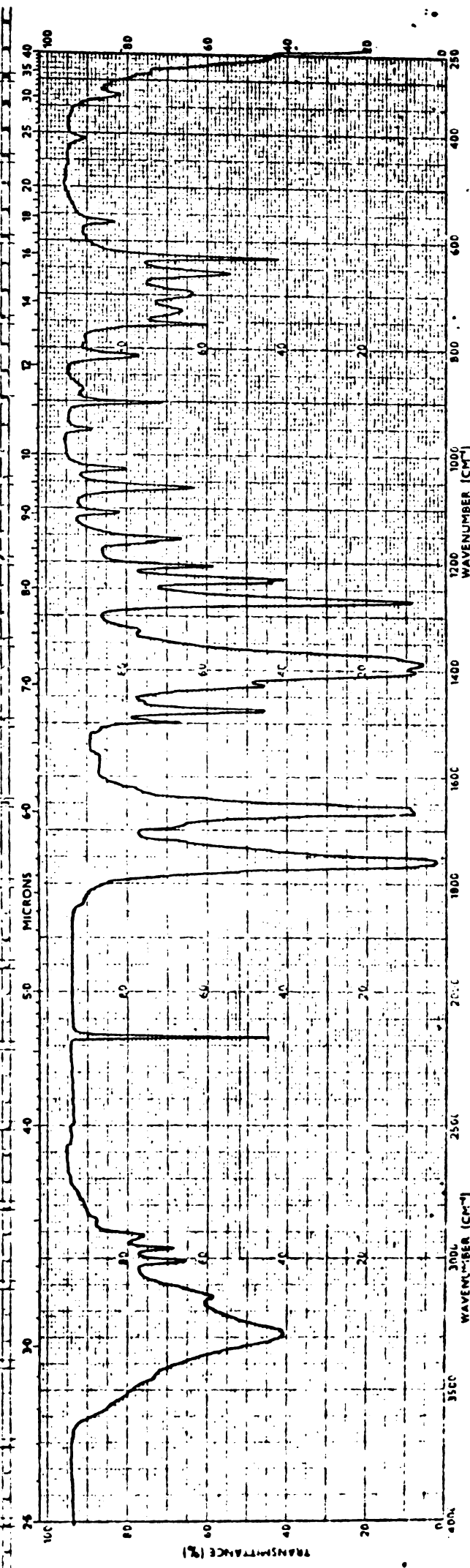


Fig 6. Dicitroniti - 2-imidazolidinon (19)

REMARKS	
SOLVENT	
CONCENTRATION	
CELL PATH	
SCAN SPEED	OPERATOR
SPLIT	DATE
PERKIN-ELMER	REF. No
PART NO 457-5001	



SOLVENT		OPERATOR Z. SZABADAI	
CONCENTRATION		SCAN SPEED	DATE
CELL PATH		S.L.T.	REF. No.
REFERENCE		PERMANENTLY PART No. 457-1001	



SOLVENT		OPERATOR Z. SZABADAI	
CONCENTRATION		SCAN SPEED	DATE
CELL PATH		S.L.T.	REF. No.
REFERENCE		PERMANENTLY PART No. 457-1001	

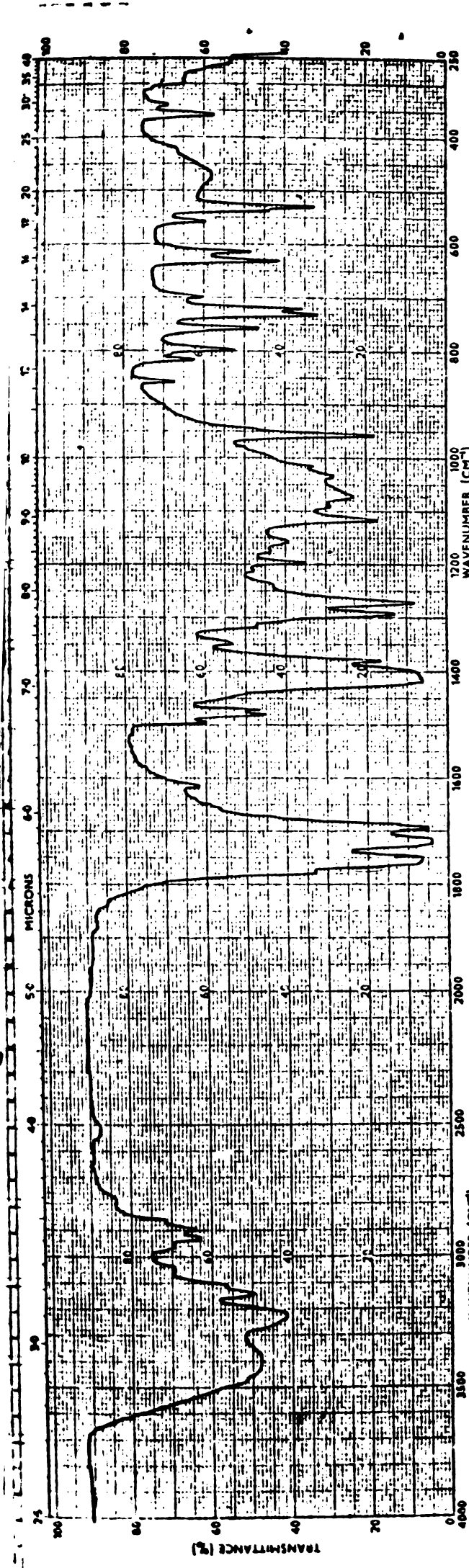


Fig. 14 - *Profilin* - 2 - *imidazolone* (22)

SCAN SPEED	OPERATOR
SIT	DATE
PROGRAM NUMBER	REF. NO.
PART NO. 487-4001	

REMARKS

SOLVENT

CONCENTRATION

CELL PATH

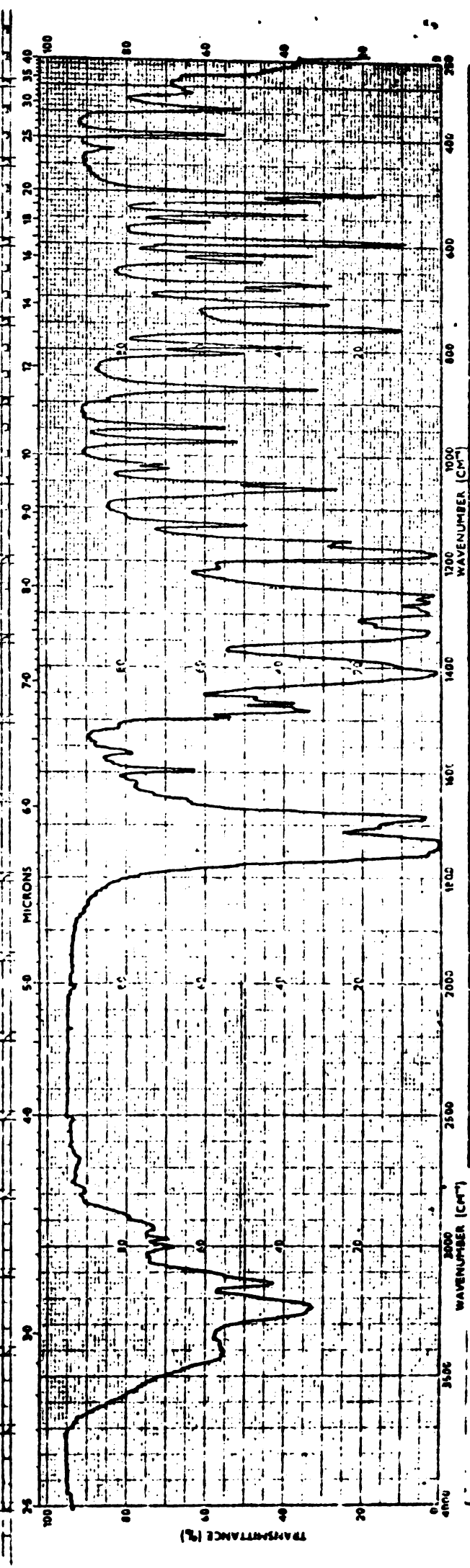


Fig. 15 - *Bromofluorin* - 2 - *imidazolone* (22)

SCAN SPEED	OPERATOR
SIT	DATE
PROGRAM NUMBER	REF. NO.
PART NO. 487-4001	

REMARKS

SOLVENT

CONCENTRATION

CELL PATH

REFERENCE

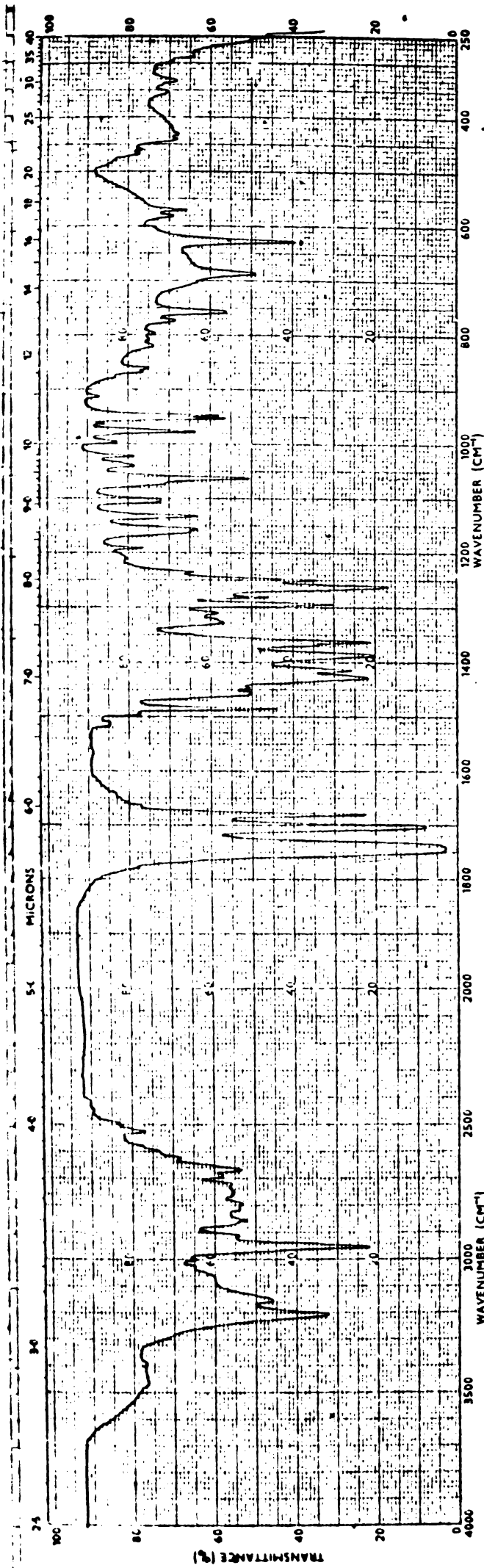


Fig 68 N-Piperidine-carbonyl-2-imidazolidinone (24)

REMARKS	SCAN SPEED	OPERATOR
SOLVENT	SIT	DATE
CONCENTRATION	PREPARED BY	REF No.
CELL PATH	PART No.	

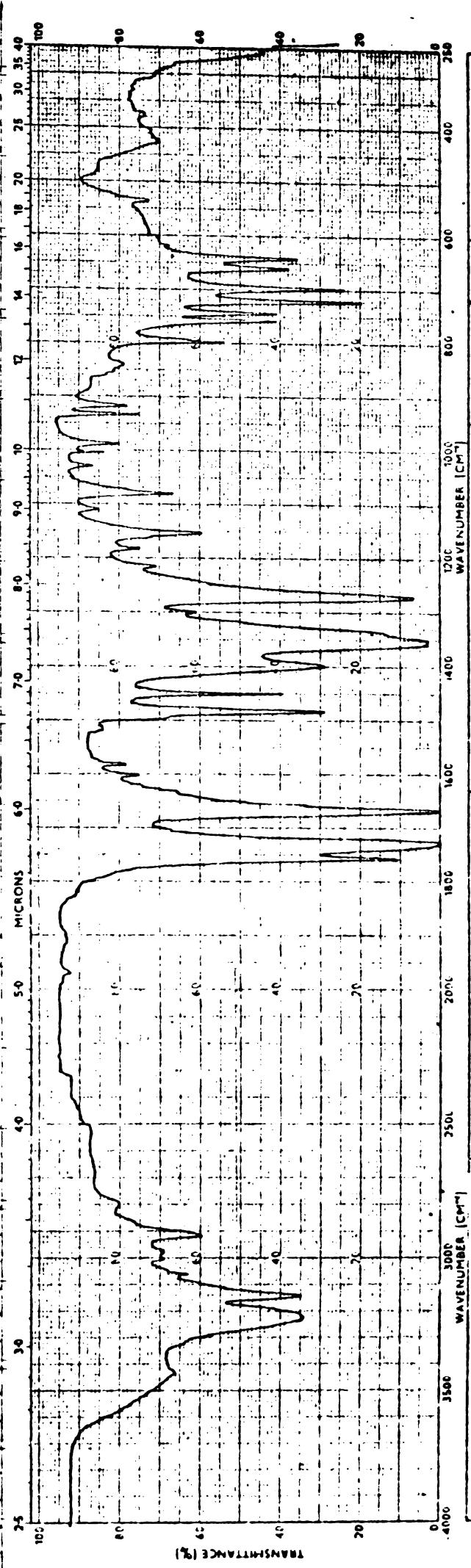


Fig 70 Benzal-2-imidazolidinone (25)

REMARKS	SCAN SPEED	OPERATOR
SOLVENT	SIT	DATE
CONCENTRATION	PREPARED BY	REF No.
CELL PATH	PART No.	

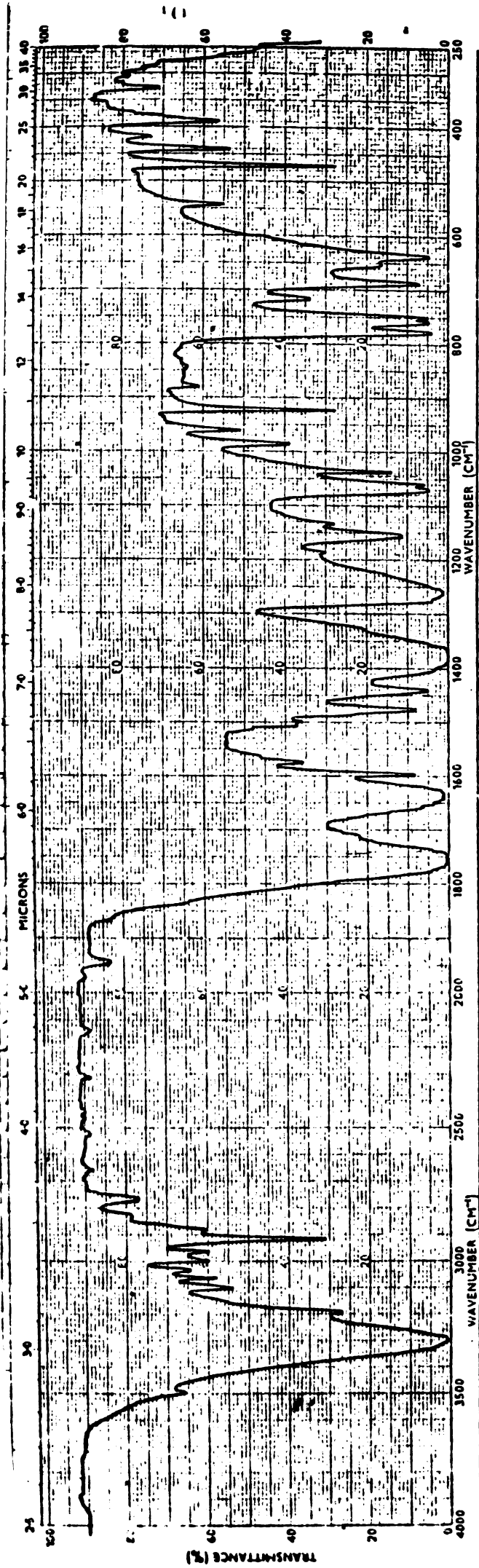


Fig 71 2-Chlorobenzal-2-imidazolidinone (26)

SOVENT	CONCENTRATION	REMARKS
CELL	DATE	
SCAN SPEED	OPERATOR	
SLIT	DATE	
WAVENUMBER (CM-1)		

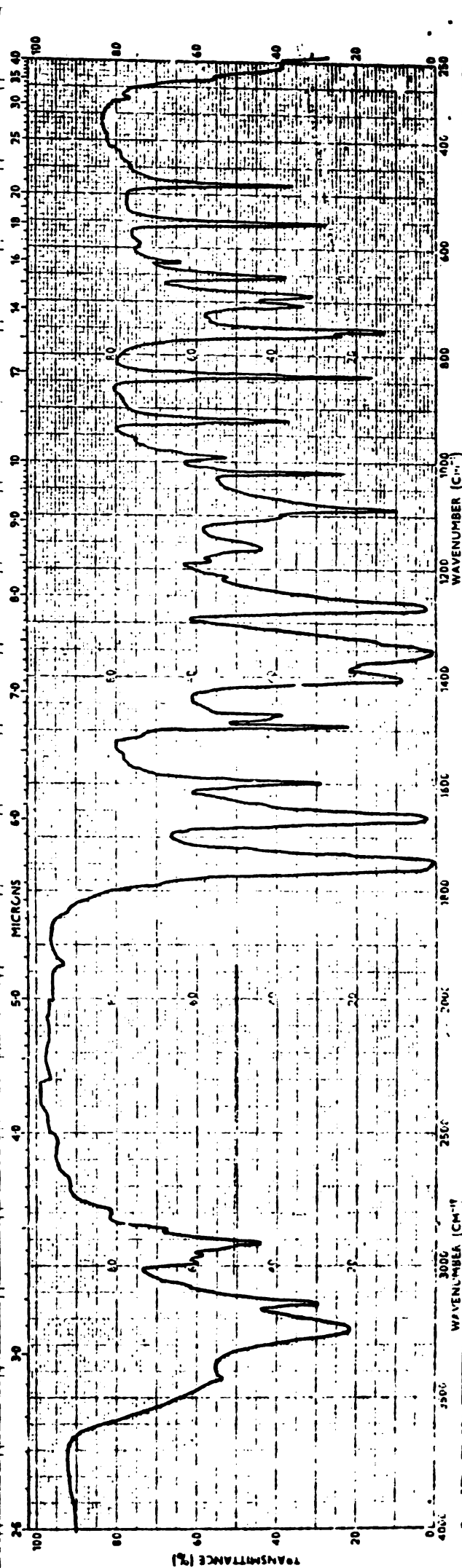
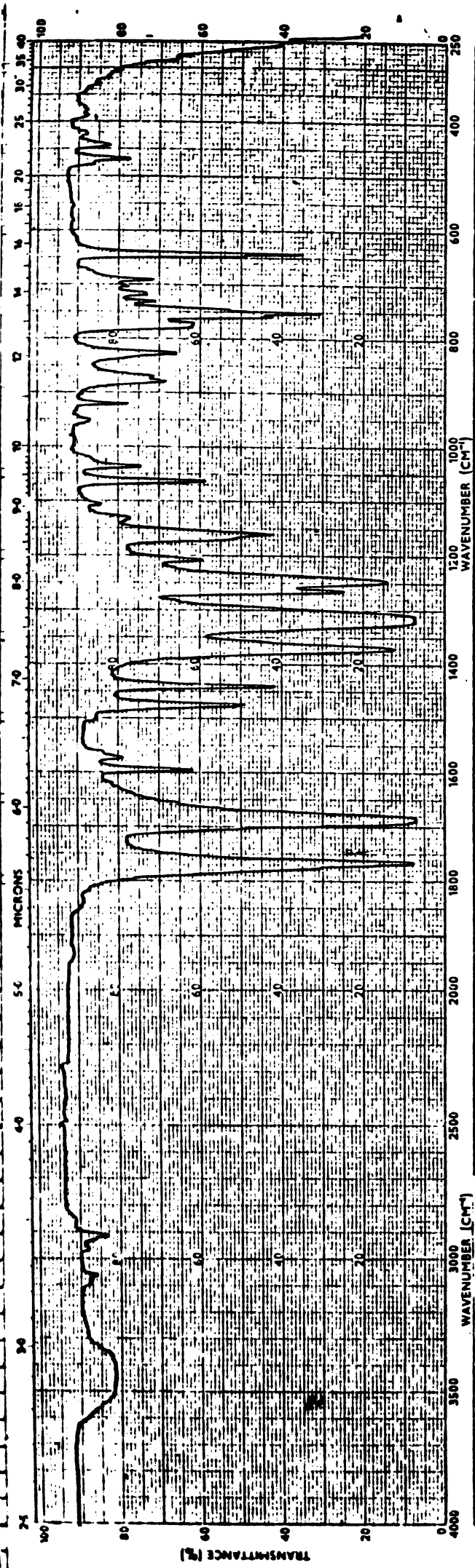


Fig 72 4-Chlorobenzal-2-imidazolidinone (27)

SOVENT	CONCENTRATION	REMARKS
CELL	DATE	
SCAN SPEED	OPERATOR	
SLIT	DATE	
WAVENUMBER (CM-1)		



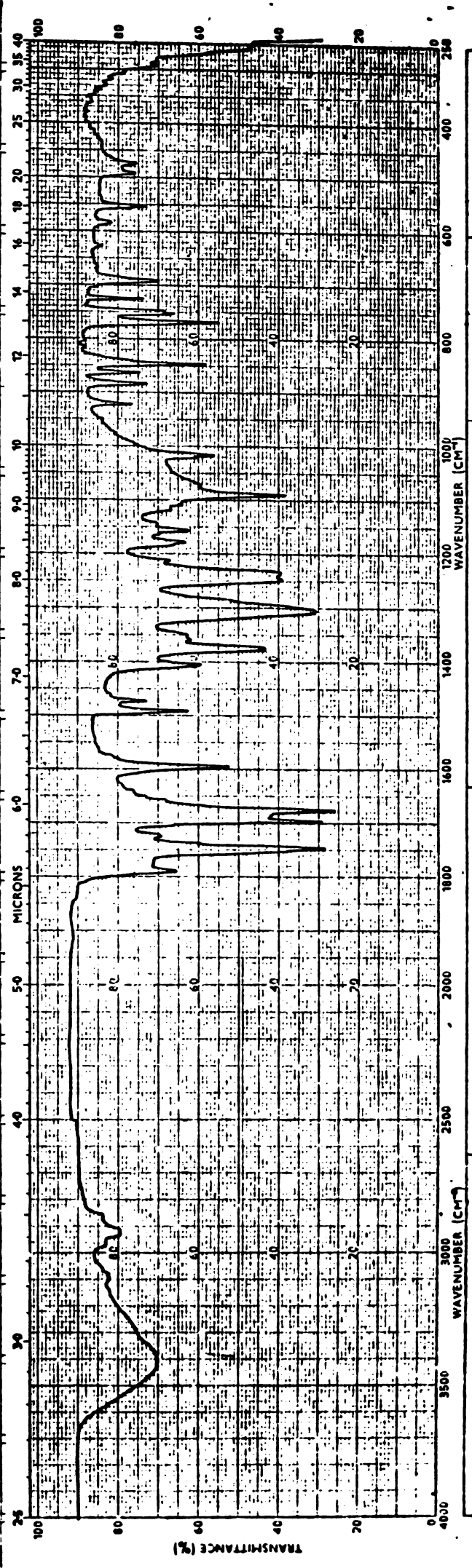
SCAN SPEED MEDIUM
SLIT N
FREQUENCY-GLASS

OPERATOR SPARSHAY
DATE 23 OF 1972

REMARKS

SOLVENT PARTIAL
CONCENTRATION
CELL PATH

Fig 28 Bis 2-carbenzyl-2-imidazolidinone (28)



SCAN SPEED MEDIUM
SLIT N
FREQUENCY-GLASS

OPERATOR
DATE

REMARKS

SOLVENT
CONCENTRATION
CELL PATH

Fig 29 Bis 4-carbenzyl-2-imidazolidinone (28)

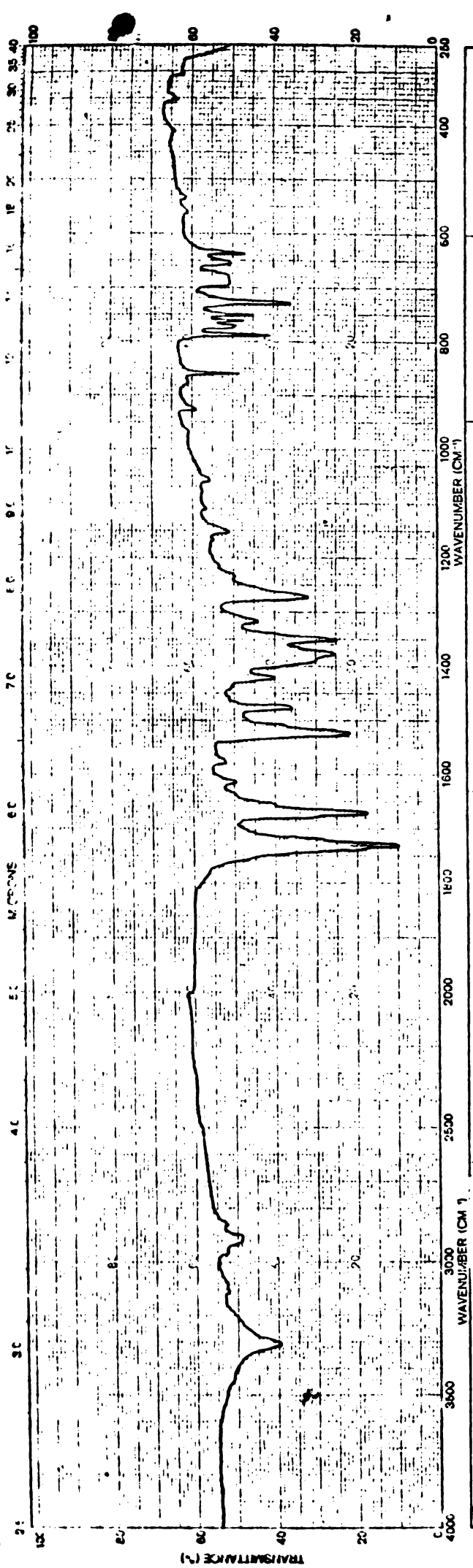


Fig 75 2-Nitrobenzoi-2-imidazolidonã (30)

SOLVENT	REMARKS
CONCENTRATION	
CELL PATH	
PREFERENCE	

SCAN SPEED	OPERATOR
SUT	DATE
PERKIN-ELMER	REF. NO.
PART NO 487-8001	

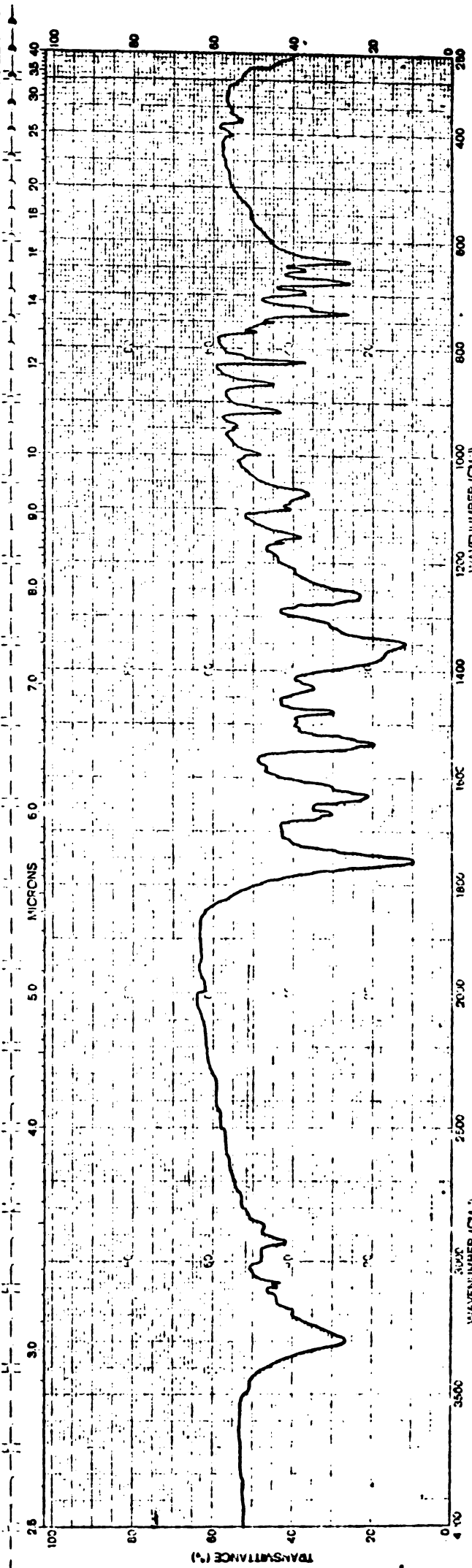


Fig 76 3-Nitrobenzoi-2-imidazolidonã (31)

SOLVENT	REMARKS
CONCENTRATION	
CELL PATH	
PREFERENCE	

SCAN SPEED	OPERATOR
SUT	DATE
PERKIN-ELMER	REF. NO.
PART NO 487-8001	

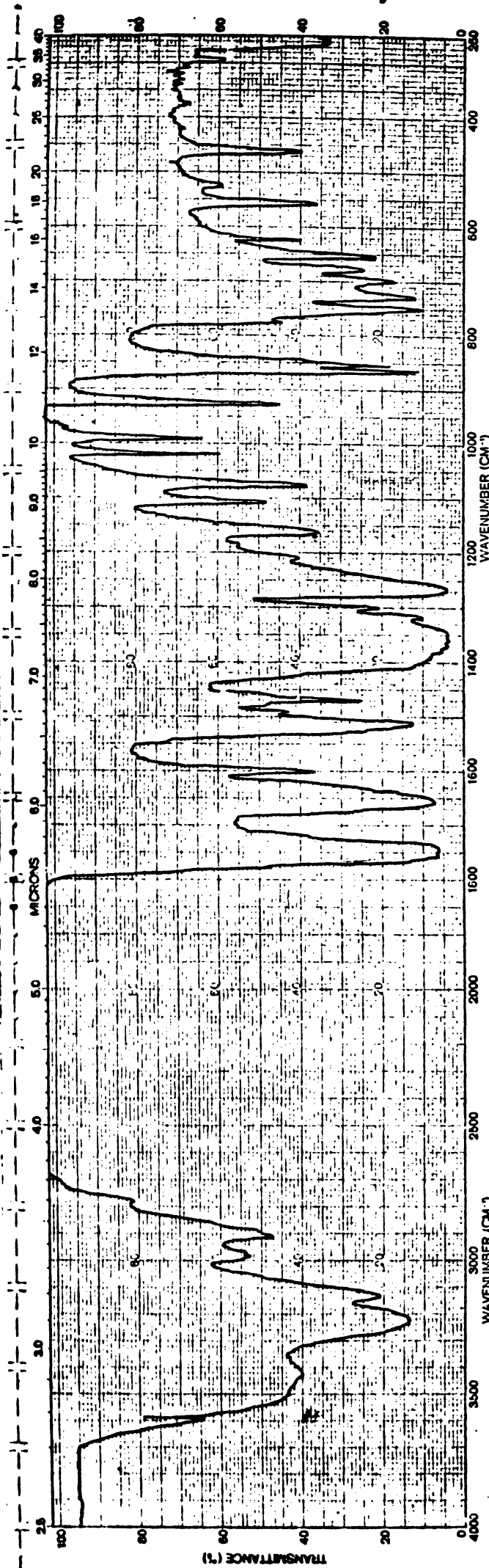


Fig 77 4-Nitrobenzol-2-imidazolidín (32)

SOLVENT	CONCENTRATION	CELL PATH	REMARKS
PERKIN ELMER			
SCAN SPEED	OPERATOR	DATE	REF. No.
SLIT			

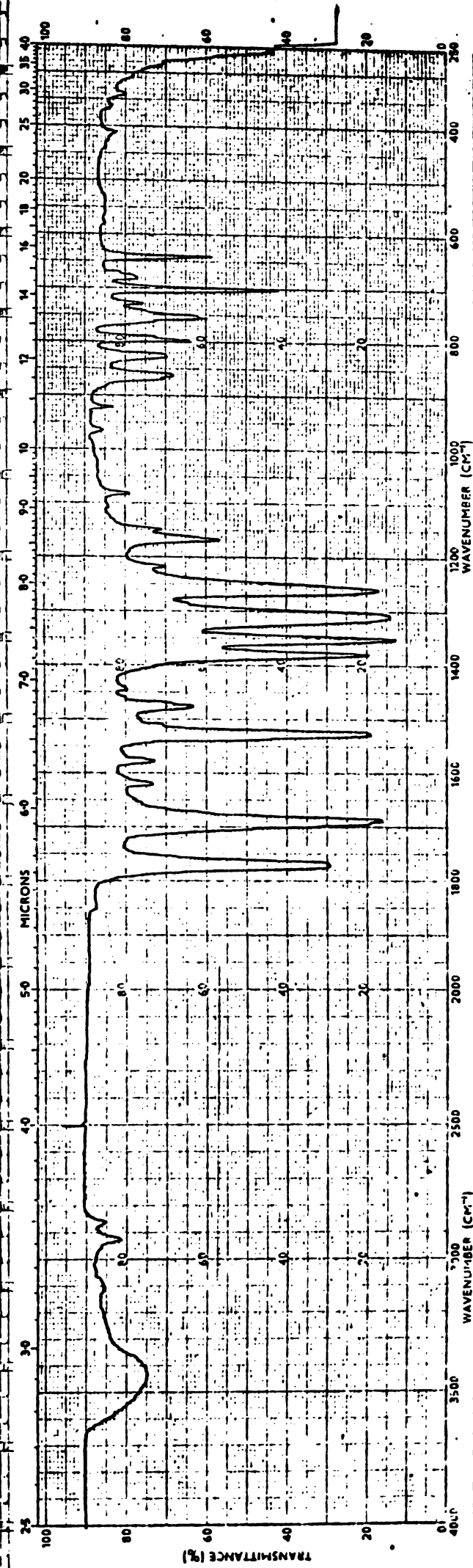
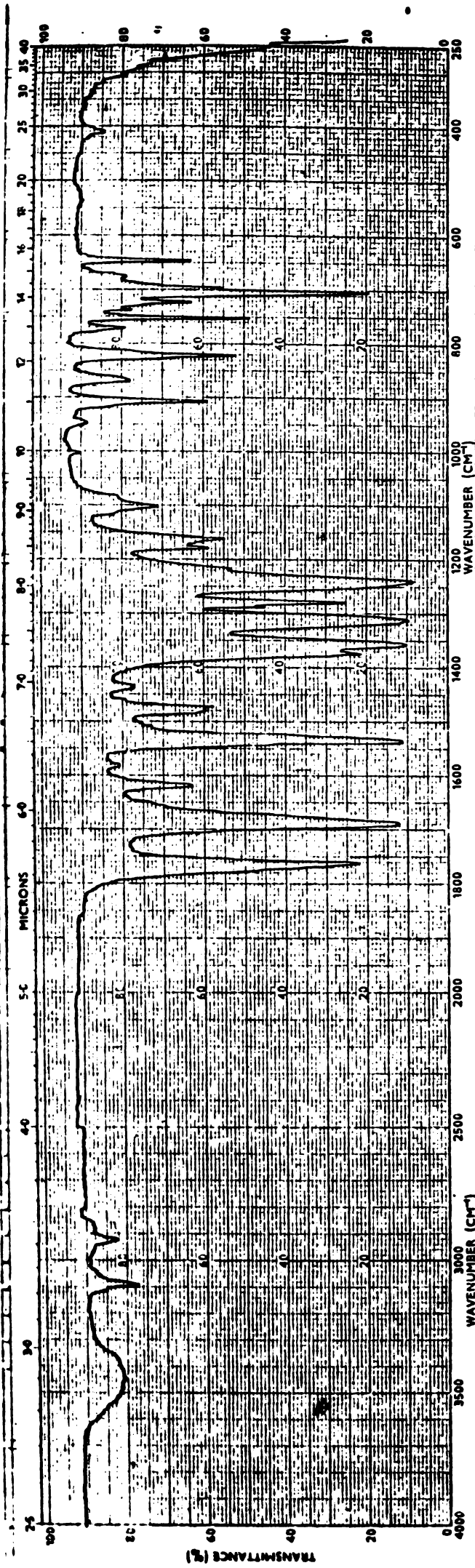


Fig 78 2-nitrobenzol-2-imidazolidín (33)

SOLVENT	CONCENTRATION	CELL PATH	REMARKS
PERKIN ELMER			
SCAN SPEED	OPERATOR	DATE	REF. No.
SLIT			



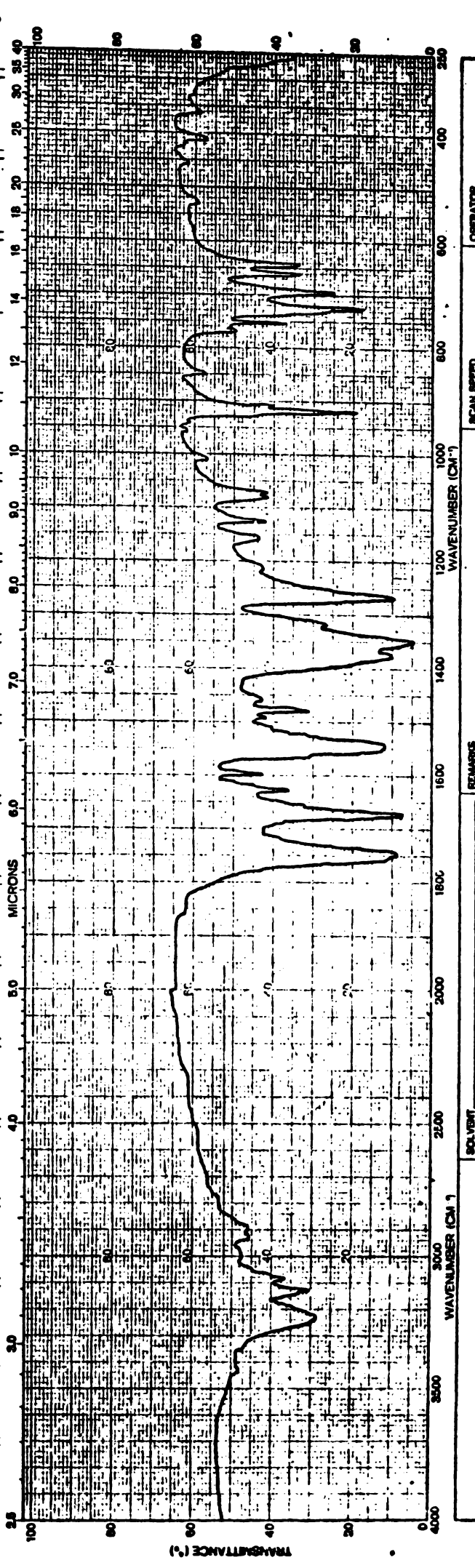
SOLVENT _____
 CONCENTRATION _____
 CELL PATH _____
 REFERENCE _____

REMARKS
 PASTILA KBr

SCAN SPEED MEDIUM
 SLIT M
 PERRY-ELMER PART NO. 497-8001
 REF. No. _____

OPERATOR SPABABAT FAITAH
 DATE 23.02.1972

Pg 78 Bas 3-nitrobenzoi -2- imidazolidinon (D4)



SOLVENT _____
 CONCENTRATION _____
 CELL PATH _____
 REFERENCE _____

REMARKS

SCAN SPEED MEDIUM
 SLIT M
 PERRY-ELMER PART NO. 497-8001
 REF. No. _____

OPERATOR _____
 DATE _____
 REF. No. _____

Pg 81.5-Dinitrobenzoi -2- imidazolidinon (D5)

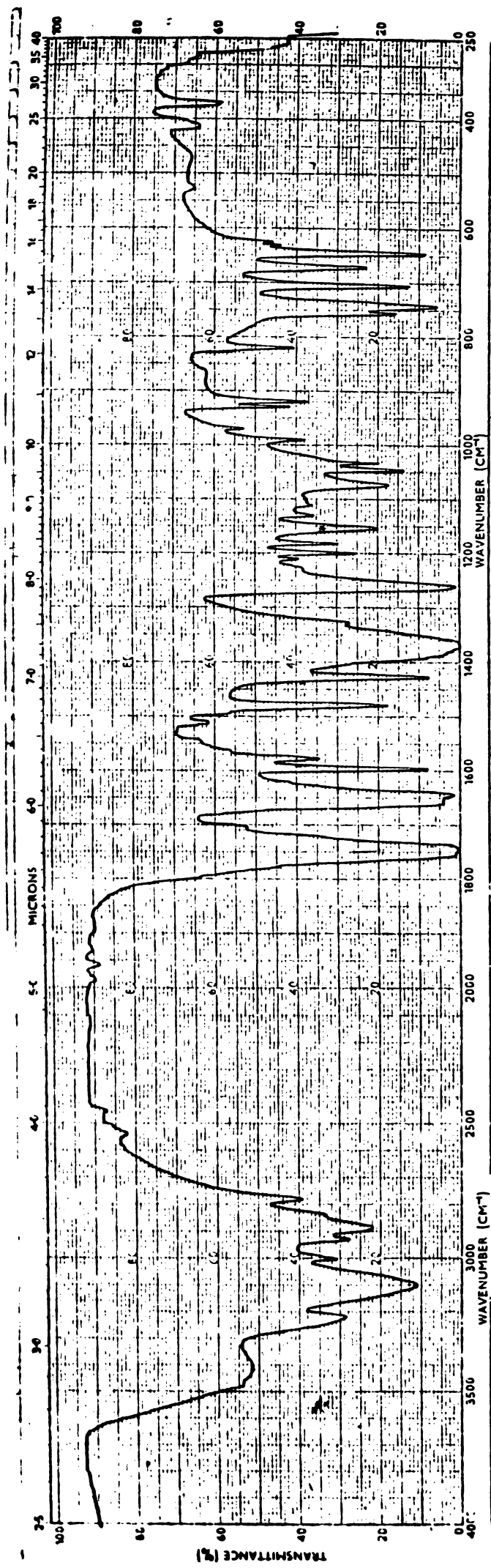


Fig 01 Nicotinil-2-imidazolindolone (36)

REMARKS	OPERATOR
SOLVENT	DATE
CONCENTRATION	REF. No.
CELL PATH	PREPARED BY
	SCAN SPEED
	SPLIT

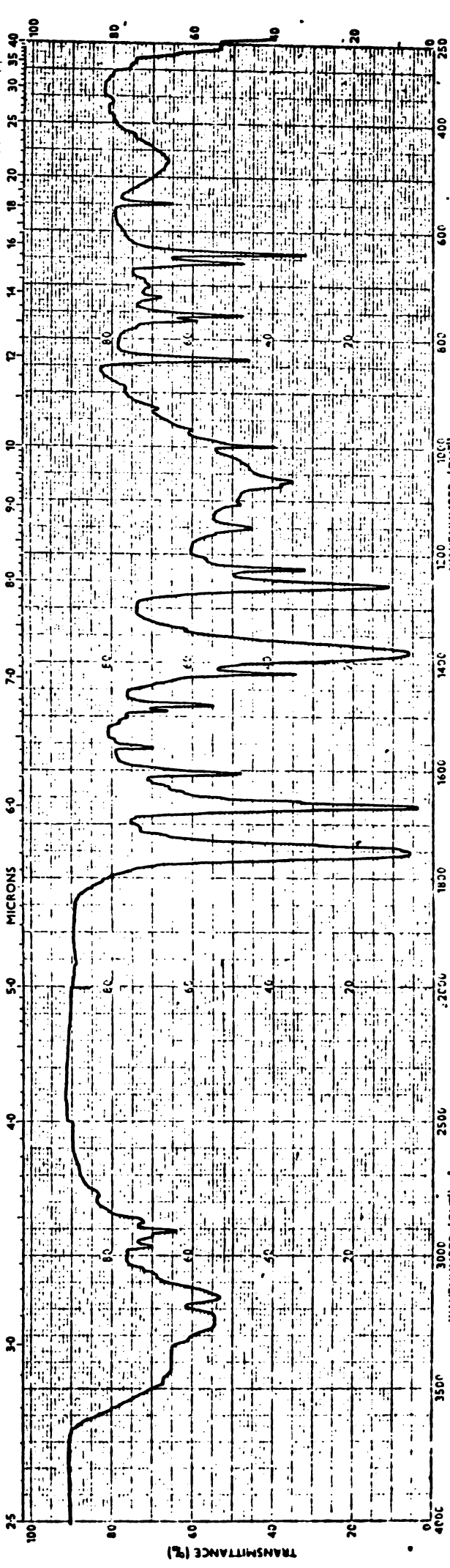
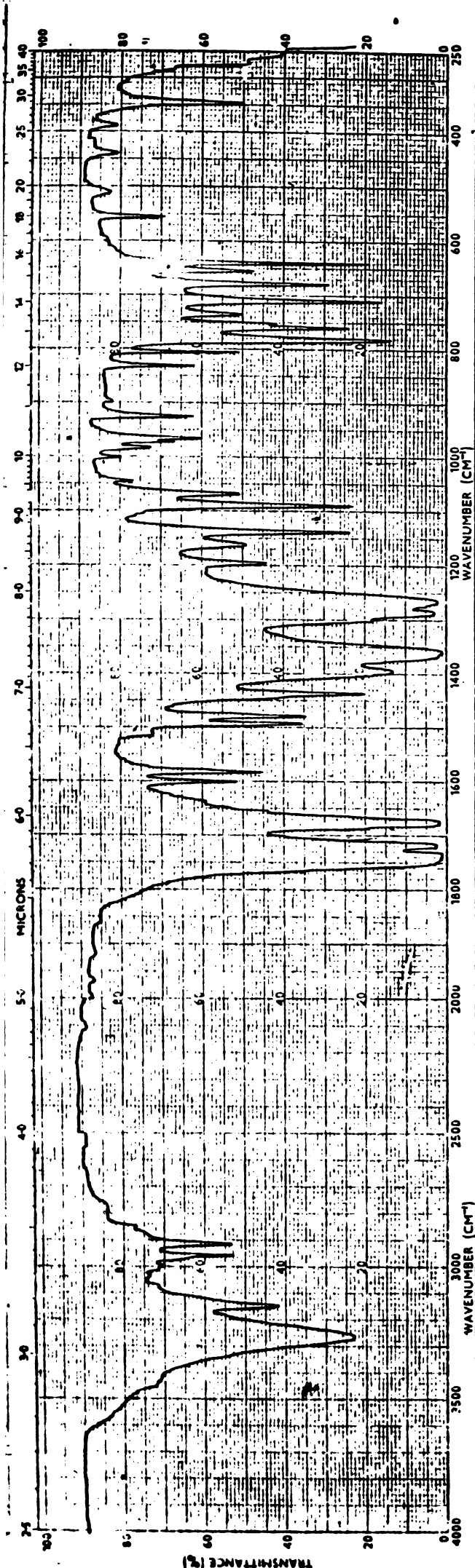


Fig 02 Nicotinil-2-imidazolindolone (37)

REMARKS	OPERATOR
SOLVENT	DATE
CONCENTRATION	REF. No.
CELL PATH	PREPARED BY
REFERENCE	PART No. 457-5001
	SCAN SPEED
	SPLIT



REMARKS

SOLVENT: PASTILE KB

CONCENTRATION

CELL PATH

SCAN SPEED: MEDIUM

SPLIT: N

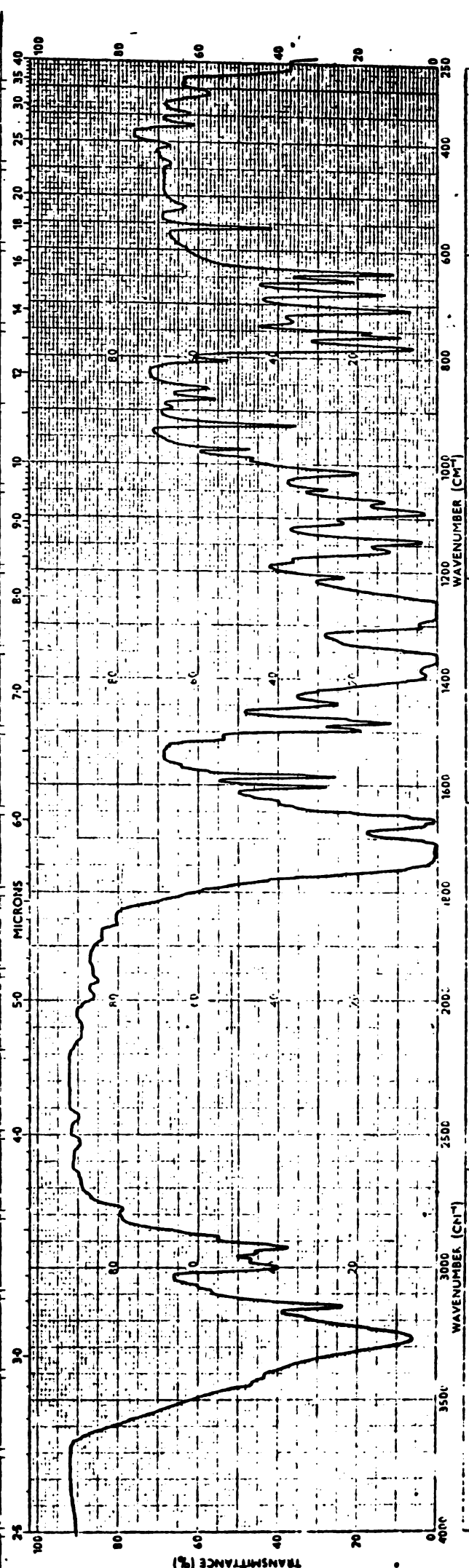
PERMANENT

OPERATOR: STABADI, ZENTAI

DATE: 23.02.1992

REF. No.

Fig. 63. Methylcell - 2-methylimidazole (38)



REMARKS

SOLVENT: PASTILE KB

CONCENTRATION

CELL PATH

SCAN SPEED: MEDIUM

SPLIT: N

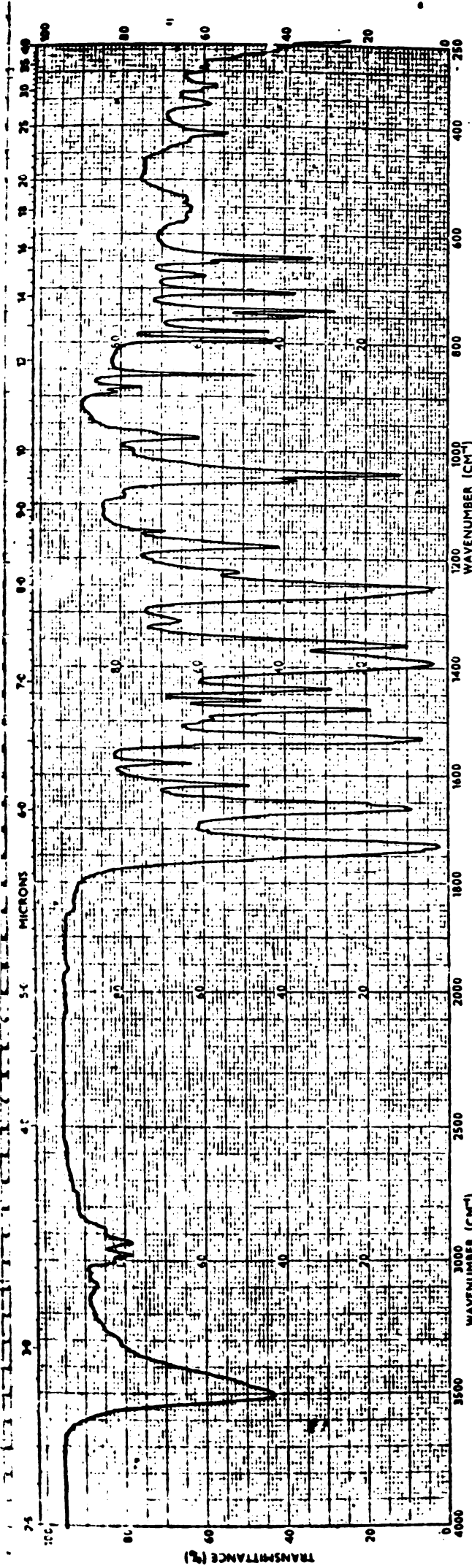
PERMANENT

OPERATOR: STABADI, ZENTAI

DATE: 23.02.1992

REF. No.

Fig. 64. Methylcell - 2-methylimidazole (38)



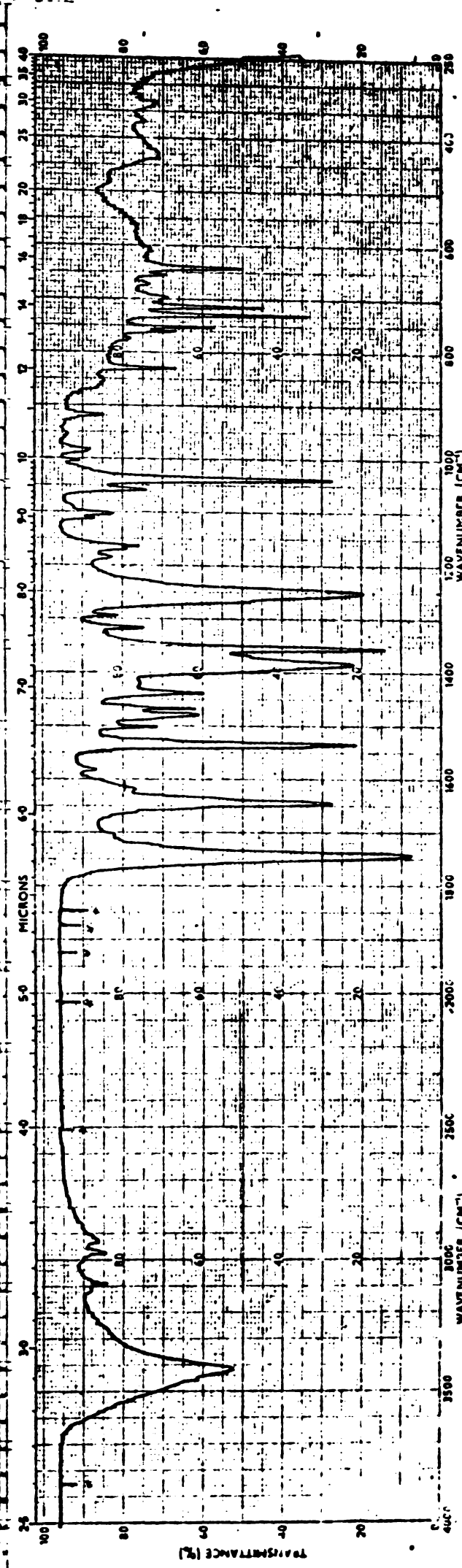
SOLENT: Acetic Acid
CONCENTRATION: -
CELL PATH: -

REMARKS: _____

SCAN SPEED: MEDIUM
DATE: _____
OPERATOR: Z. SAMPAL

REF. NO.: _____

Pg 2-Nitrobenzyl 10-hydroxyethyl-2-imidazolidinone (40)



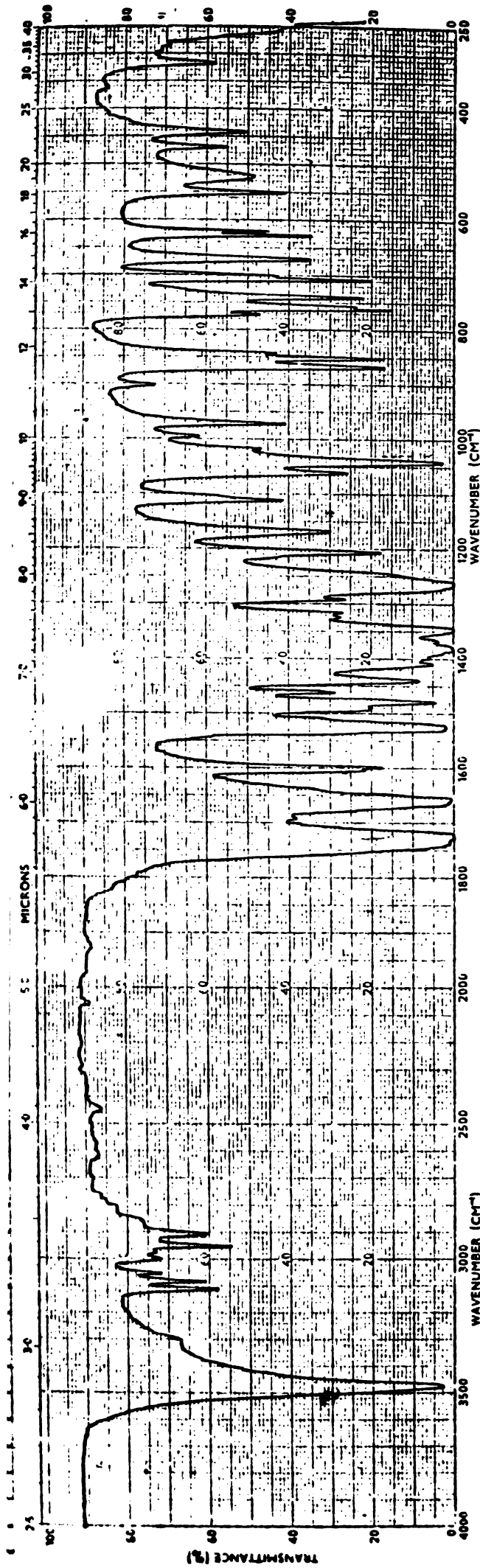
SOLENT: Acetic Acid
CONCENTRATION: -
CELL PATH: -

REMARKS: _____

SCAN SPEED: MEDIUM
DATE: _____
OPERATOR: Z. SAMPAL

REF. NO.: _____

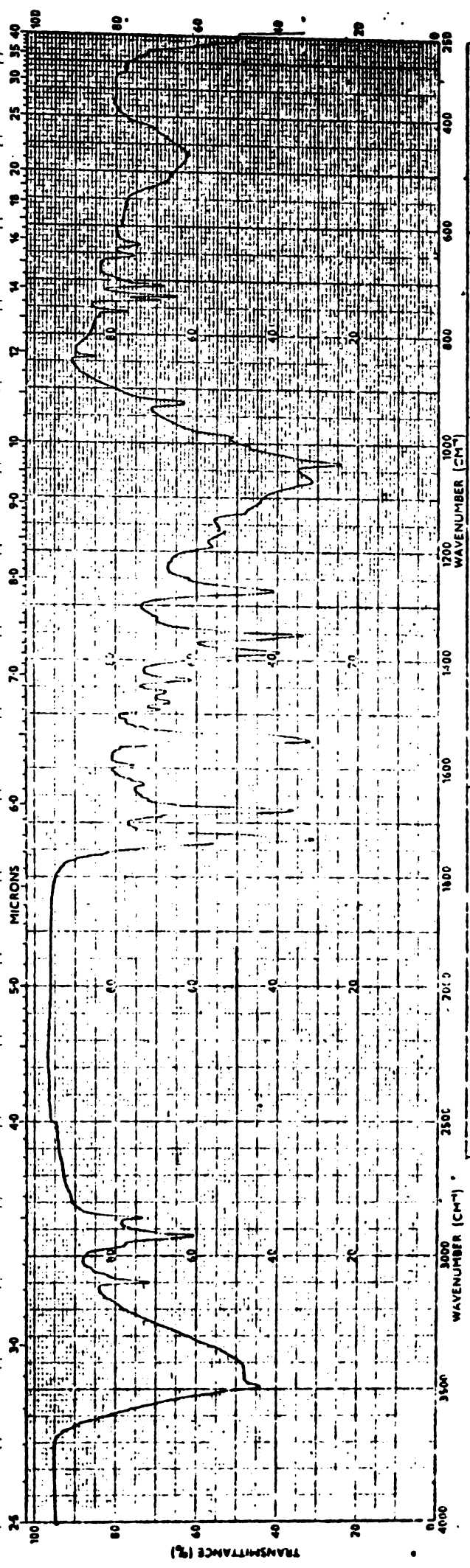
Pg 3-Nitrobenzyl 10-hydroxyethyl-2-imidazolidinone (41)



SOLENT _____ PARTICLE SIZE _____
CONCENTRATION _____
CELL PATH _____
REMARKS _____

SCAN SPEED MEDIUM OPERATOR SYMBADAJ, Restu
SLIT _____ DATE 23.02.1992
PERMANENT NUMBER _____ REF. No. _____

Fig 87 4-Nitrobenzyl 10-hydroxime-2-imidazolidinone (2)



SOLENT _____ PARTICLE SIZE _____
CONCENTRATION _____
CELL PATH _____
REMARKS _____

SCAN SPEED _____ OPERATOR _____
SLIT _____ DATE _____
PERMANENT NUMBER _____ REF. No. _____

Fig 88 35-Dinitrobenzyl 10-hydroxime-2-imidazolidinone (3)

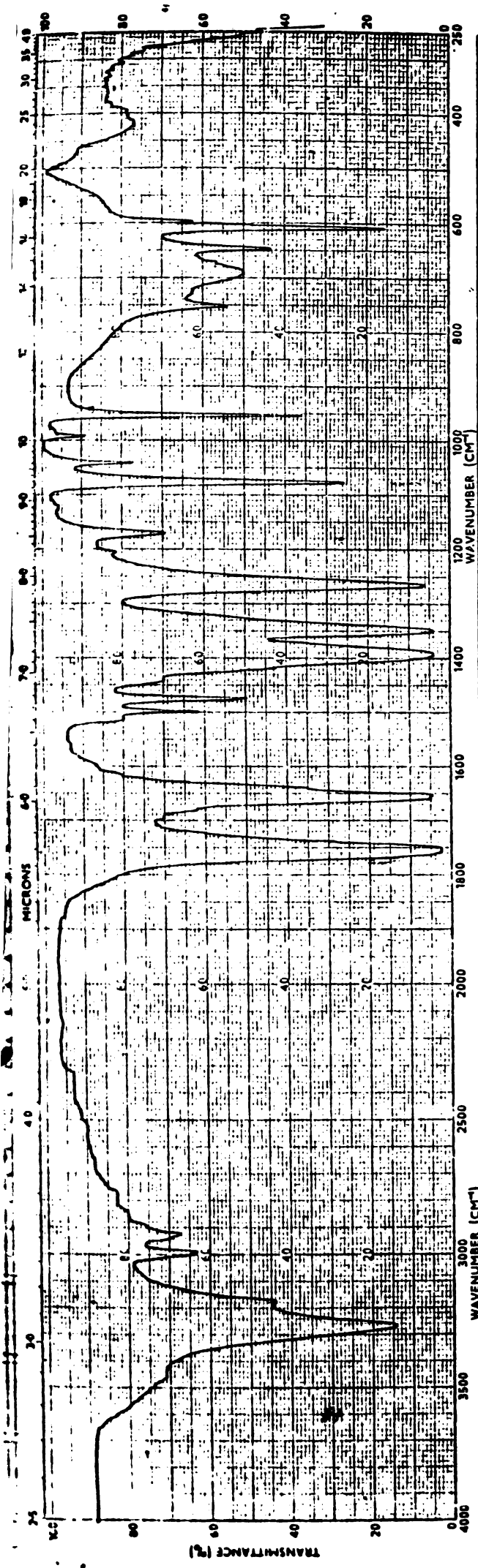


Fig 68 Acetyl-2-imidazolinedione (64)

SOLVENT	CONCENTRATION	CELL PATH	REMARKS

SCAN SPEED	OPERATOR
SLOT	DATE
PERFORMER	REF. No.
ANALYST	

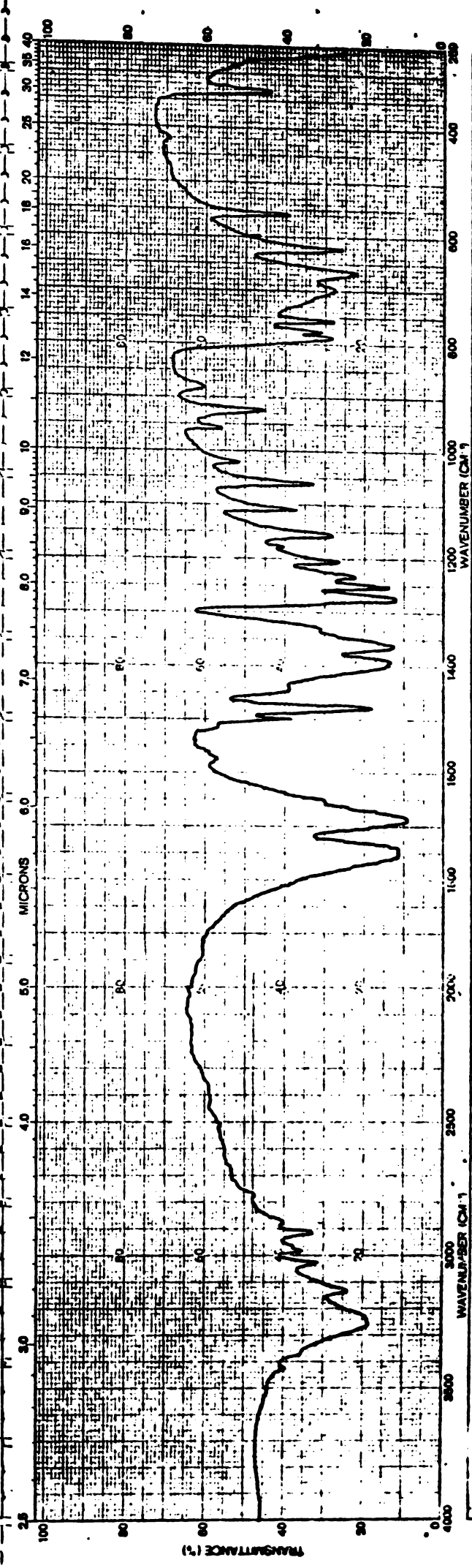
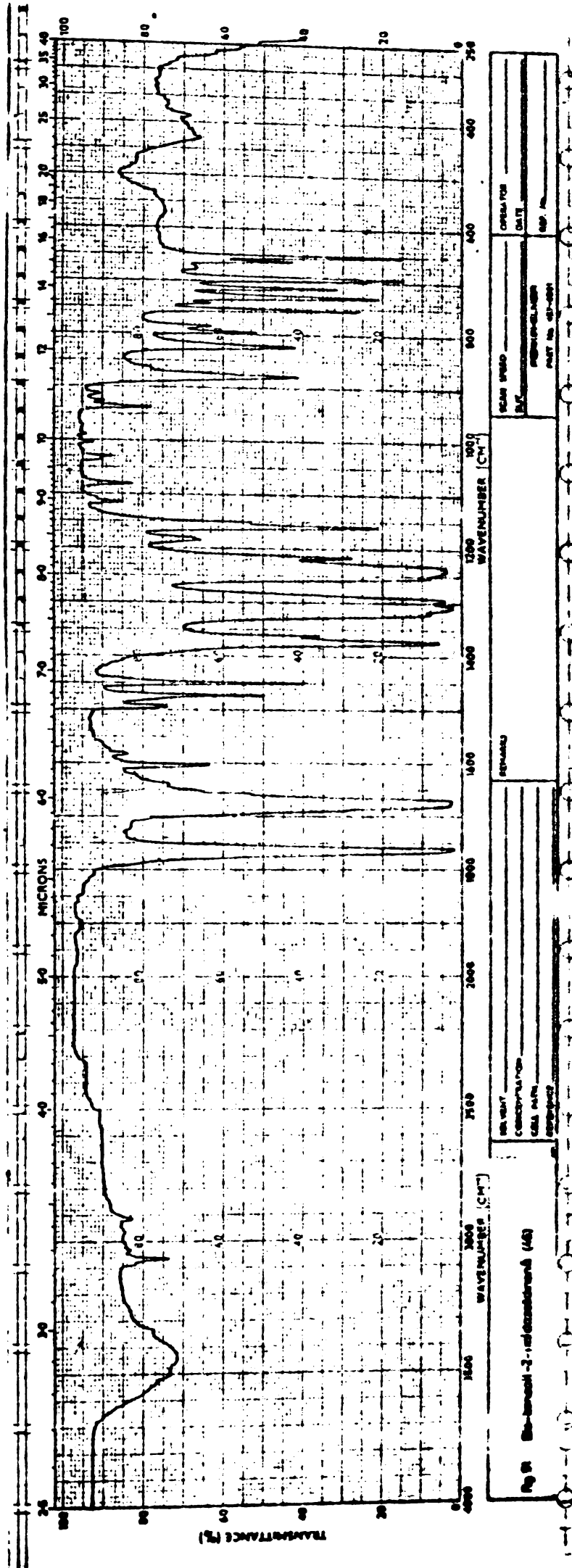


Fig 69 Chloroacetyl-2-imidazolinedione (65)

SOLVENT	CONCENTRATION	CELL PATH	REMARKS

SCAN SPEED	OPERATOR
SLOT	DATE
PERFORMER	REF. No.
ANALYST	



6.5. DETERMINAREA ACTIUNII BIOLOGICE.

S-au determinat acțiunea de inhibare a α -chimotripsinei, în laborator de către autorul tezei, toxicitatea, activitatea analgezică, antipiretică, de potențare a alcoolului și fitobiologică (în colaborare cu Dr. farm. M. Rocsin de la Institutul de Medicină Timișoara) iar acțiunea antimicrobiană (în colaborare cu Dr. med. Moise Odette de la Spitalul Clinic județean Timiș)[†]

6.5.1. Determinarea toxicității.

Din testările preliminare a rezultat că benzoil-imidazolidonă este substanța cea mai interesantă pentru proprietățile ei analgezice-antipiretice și antiinflamatoare, de aceea s-a determinat D.L.₅₀ cu metodele indicate în literatură.^{124,125}

Principiu: S-a folosit metoda grafică de determinare a D.L.₅₀ trasându-se dreptele de regresie stabilite cu ajutorul probitului.

Modul de lucru. S-a controlat în prealabil toxicitatea după normele uzuale,⁹³ administrând la șoareci intraperitoneal, câte 2 g/kg suspensie apoasă, fără a înregistra mortalitate. În continuare s-au folosit de asemenea loturi omogene de șoareci pentru administrare de doze de 4 respectiv 8 g/kg corp animal. La primul lot au rămas în viață 30% din animale iar la al doilea lot numai 40%.

[†] Aduc mulțumiri și pe această cale colaboratorilor la determinările biologice.

Interpretarea datelor. Rezultatele obținute sînt trecute în fig.92, unde pe ordonată s-a stabilit probitul corepunzător procentelor de animale rămase în viață, iar pe abscisa divizată logaritmic dozele administrate. Din această reprezentare grafică rezultă că benzoil-imidazolidinona are DL_{50} de 6,6 g/kg.corp ceea ce indică lipsa de toxicitate a produsului comparativ de ex.ou aminofenazona pentru care cantitatea de 1,5 g/kg corp reprezintă doza letală (adică toate animalele subcombă) la administrare orală.¹²⁴

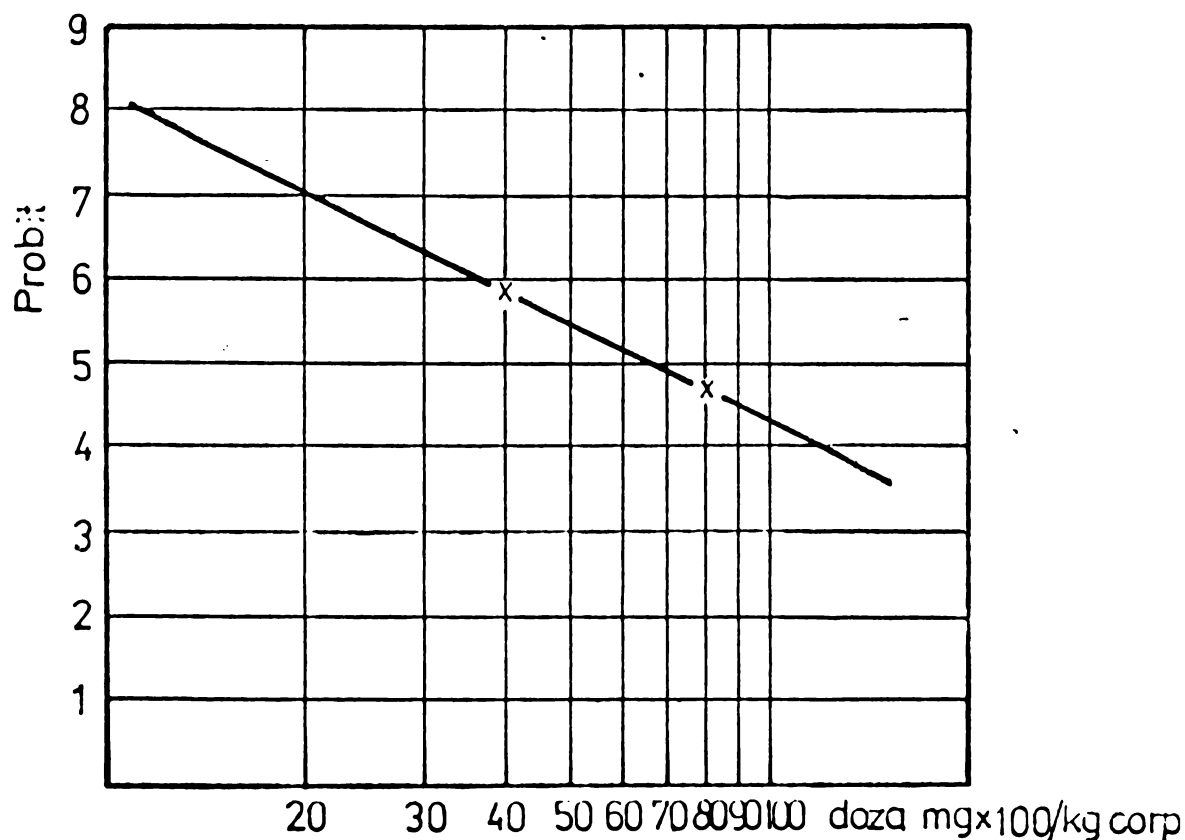


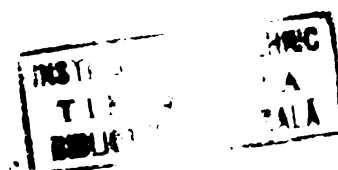
Fig.92. Calculul DL_{50} pentru benzoil-2-imidazolidinonă

6.5.2. Determinarea capacității de inhibare a α -chimotripsinei.

Pentru determinarea activității și a capacității de inhibare a α -chimotripsinei s-a folosit metoda din N.I.4044-71, elaborată de Mich., modificată în sensul înlocuirii celor 40 ml apă, cu amestecul format din 20 ml apă și 20 ml substrat, sau soluție de inhibitor, iar reacția de hidroliză a fost urmărită timp de 10 minute în loc de 3 minute.

Reactivi.

- Soluția de substrat: 0,1425 g clorhidrat al esterului etilic al L-tirozinei (TEE) și 14,6125 g clorură de sodiu se aduc cantitativ într-un balon cotat de 1000 ml, cu apă distilată. Se adaugă 25 ml soluție NaOH 0,1 N și se completează la semn cu apă distilată.
- Soluția de enzimă: Conținutul a 10 flacoane de α -chimotripsină (= 2,0 U.Chimotripsină (TEE) \pm 10 %), se dizolvă în 100 ml apă distilată, la balon cotat.
- Soluție de NaOH 0,1 N și 0,02 N
- Efectuarea determinării.-Intr-un pahar de reacție cu pereți dubli de 100 ml se aduc 20 ml soluție de substrat, exact măsurată și 20 ml apă distilată. Se agită cu ajutorul unui electromagnet menținându-se temperatura la $+ 25^{\circ} \pm 0,2$ cu ajutorul unui termostat. Se ajustează pH-ul soluției de substrat la 6,25 (potențiometric) cu ajutorul NaOH 0,1 N. Poste soluția de mai sus se adaugă 1 ml soluție de enzimă și se menține temperatura la $25^{\circ} \pm 0,2$ timp de 10 minute, reglând pH-ul la $6,25 \pm 0,1$ prin adăugare de soluție de NaOH 0,02 N. Se notează într-un grafic având pe abscisă timpul și pe ordonată mM COO^- ,



rezultați din reacție timp de 10 minute, ca medie a trei determinări.

O unitate de α -chimotripsină determinată cu substrat TEE, este aceea cantitate de enzimă care în condiții standardizate (temperatură de 25° și pH-ul de 6,25) eliberează pe minut 1 miliechivalent COO^- .

Utilizând această metodă, a fost determinată activitatea soluției de α -chimotripsină, preparată ca mai sus, iar rezultatul s-a considerat ca 100%. A fost repetată determinarea cu cantități crescînde de inhibitor, obținînd-se de fiecare dată activitatea la % față de activitatea inițială. Pentru calculul cantității de substanță capabilă să reducă activitatea enzimei cu 50%, s-a trasat grafic, luînd pe ordonată activitatea soluției de enzimă, precum și a soluției la care s-a adăugat inhibitor, iar pe abscisă, cantitatea de inhibitor în mg. Intersecția acestei drepte cu dreapta care trece prin ordonata corespunzătoare la activitatea de 50%, dă pe abscisă, concentrația capabilă să inhibe activitatea enzimatică cu 50% (I_{50}). Figurile 93-96. Cu aceste valori a fost calculată concentrația inhibitoare 50% în moli / l (C), valoare care a fost utilizată pentru calculul valorilor $\log \frac{1}{C}$ necesare pentru calcule de corelație cu parametrii structurali. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul 23.

6.5.3. Activitatea analgezică.

Materiale^{126, 127}: Pentru experiență se folosesc 2 loturi de câte 5 șoareci, de greutate egale și de același sex. În probele preliminare se determină capacitatea lor de reacție: animalele care nu reacționează la oăldură în interval de 5-30 sec. se elimină și se înlocuiesc. Termostatul se încălzește la 56°; seringă de tuberculină cu ac Nr. 20; cronometru.

Dozele de substanțe administrate atât pentru substanța de referință (aminofenazonă) cât și pentru produșii testați sînt de 10 și 50 mg/ Kg, în concentrații de $1 \cdot 10^{-4}$ și $5 \cdot 10^{-4}$ g/ml. Probele s-au administrat intraperitoneal la volumul de 0,1 ml.

Efectuarea experienței. La interval de 10 minute, se determină timpul de reacție la toți șoarecii, așezîndu-i pe placa termostatului și determinînd cu un cronometru timpul pînă cînd încep să-și lingă labele din spate sau încearcă să sară de pe placă. După injectarea intraperitoneală a analgezicului la câte un lot de 5 șoareci, se determină din nou, la interval de 30 minute-timpul de reacție. Se calculează media timpilor de reacție pentru fiecare lot de șoareci. Se calculează apoi raportul dintre timpul de reacție al grupei respective și timpul de reacție al grupei care a fost injectată cu soluția de aminofenazonă, obținîndu-se astfel activitatea relativă. Rezultatele obținute sînt trecute în tabelul 24.

6.5.4. Acțiunea substanțelor asupra animalelor cu temperatură normală.

Principiu: S-a determinat scăderea temperaturii produsă după

2 ore, pe loturi de câte 5 șoareci, a unor substanțe noi în raport cu aminofenazona.

Materiale. Termocuplu, seringă de tuberculină cu ac nr, 20, șoareci (loturi de câte 5 șoareci) în greutate de 18-20 g.

Modul de lucru. Se măsoară cu ajutorul termocuplului temperatura bucală a fiecărui șoarece din lot și se face media. Se administrează intraperitoneal soluția sau suspensia substanței. Se administrează 0,1 ml / log animal, conținând $5 \cdot 10^{-4}$ g substanță. Se măsoară după 1/2 ore temperatura și se face media pe lot. Se calculează diferența între cele 2 medii. Rezultatele sînt redate în tabelul 25.

6.5.5. Acțiunea antipiretică.

Principiu. Se determină acțiunea substanțelor asupra temperaturii ridicate produsă prin administrarea în prealabil a vaccinului polimicrobian Delbet, ca agent piretogen. Materialele sînt identice cu cele folosite la determinările pe animale cu temperatură normală.

Modul de lucru. La loturi de câte 5 șoareci se ia temperatura bucală, apoi se administrează câte 0,2 ml vaccin polimicrobian. După 30 minute se administrează, intraperitoneal soluțiile de testat 0,1 ml / 10 g animal, conținând $5 \cdot 10^{-3}$ g/ml de substanță, iar după o oră de la administrarea vaccinului se citește temperatura. În tabelul 26 sînt trecute diferențele medii de temperatură.

Tabelul 23. Inhibarea activității enzimice a chimotripsinei.

Nr. formula	Denumirea substanței	I_{50} mg %	$\log \frac{1}{c}$ mol/l
32	/4-Nitrobenzoil / -2-Imidazolidinonă	2,10	6,049
9	Fenilbutazonă	5,50	5,479
31	/3-Nitrobenzoil/-2-Imidazolidinonă	18,00	5,116
30	/2-Nitrobenzoil / -2-Imidazolidinonă	23,00	5,001
27	/4-Clorbenzoil / -2-Imidazolidinonă	26,00	4,936
5	Salicilamidă	3250	4,625
36	/Nicotinoil / -2-Imidazolidinonă	36,60	4,720
26	/2-Clorbenzoil / -2-Imidazolidinonă	41,00	4,739
25	/Benzoil / -2-Imidazolidinonă	50,00	4,580
8	Aminofenazonă	86,76	4,425

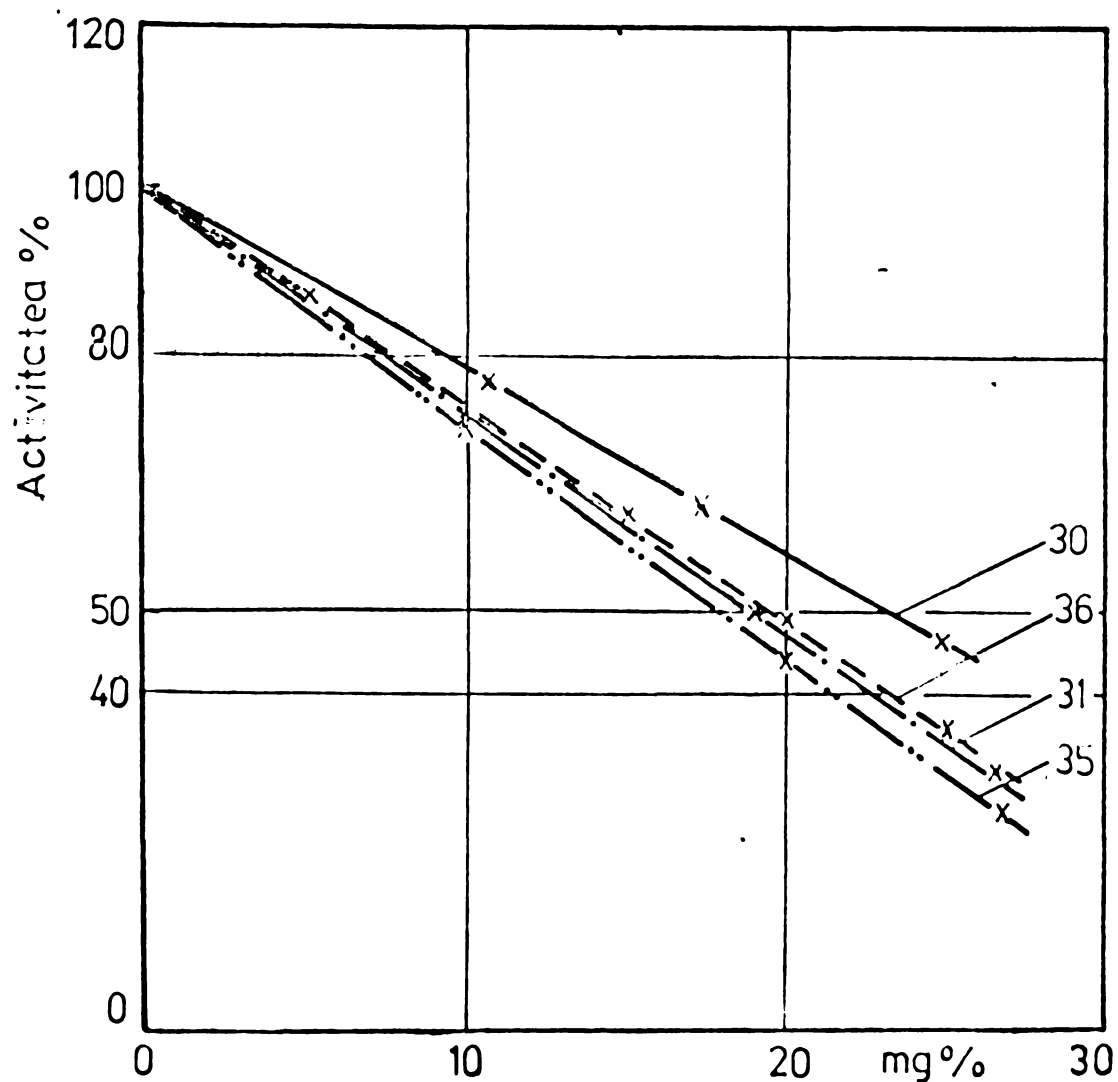


Fig.93 Acțiunea inhibitoare asupra chimotripsinei a nicotinoil-(36) și a unor nitrobenzoil imidazolidinone (30, 31, 35).

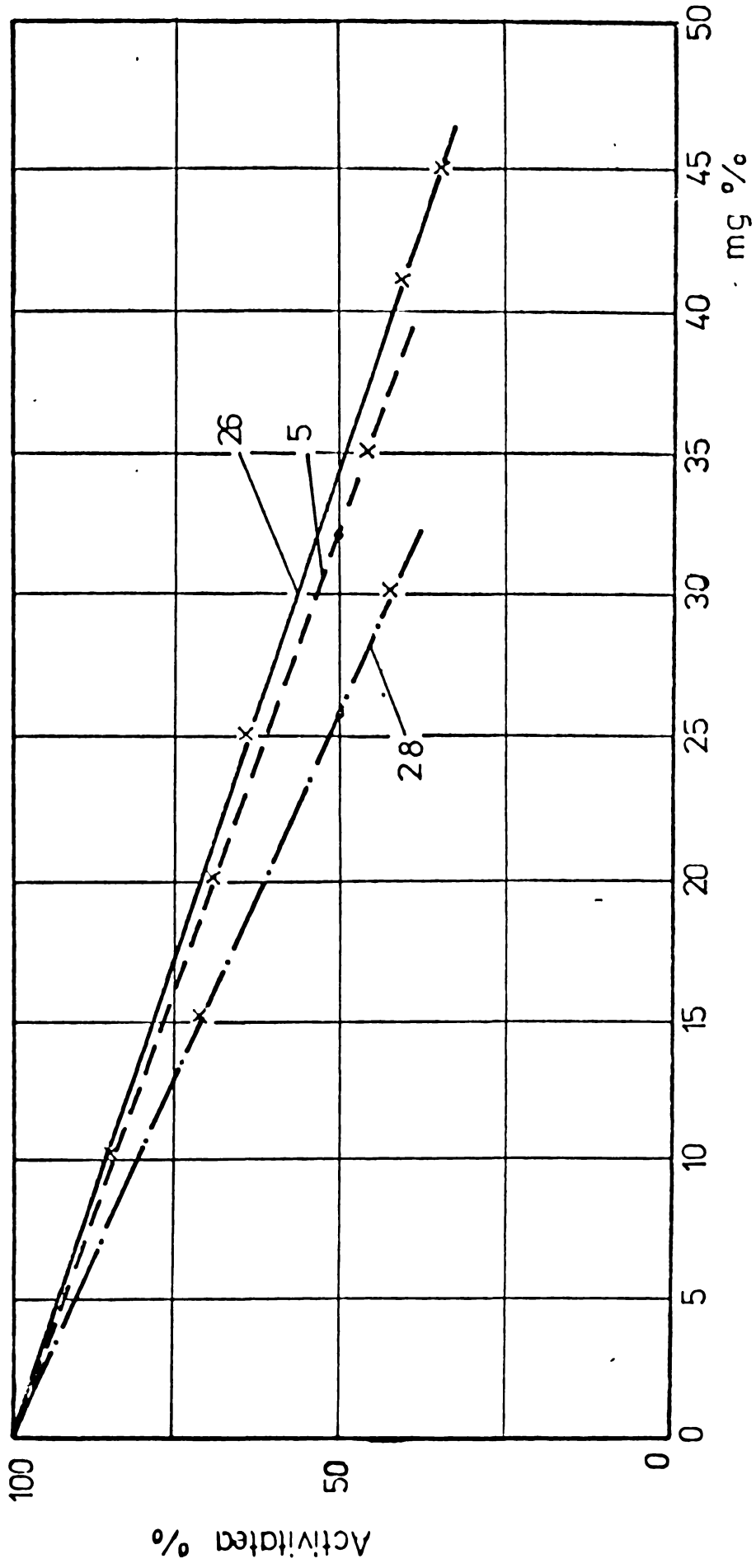


Fig.5. Acțiunea inhibitoare asupra chymotripsinei a clorbenzoin-imidazolidinorilor (26,28) în comparație cu salicilamida (5).

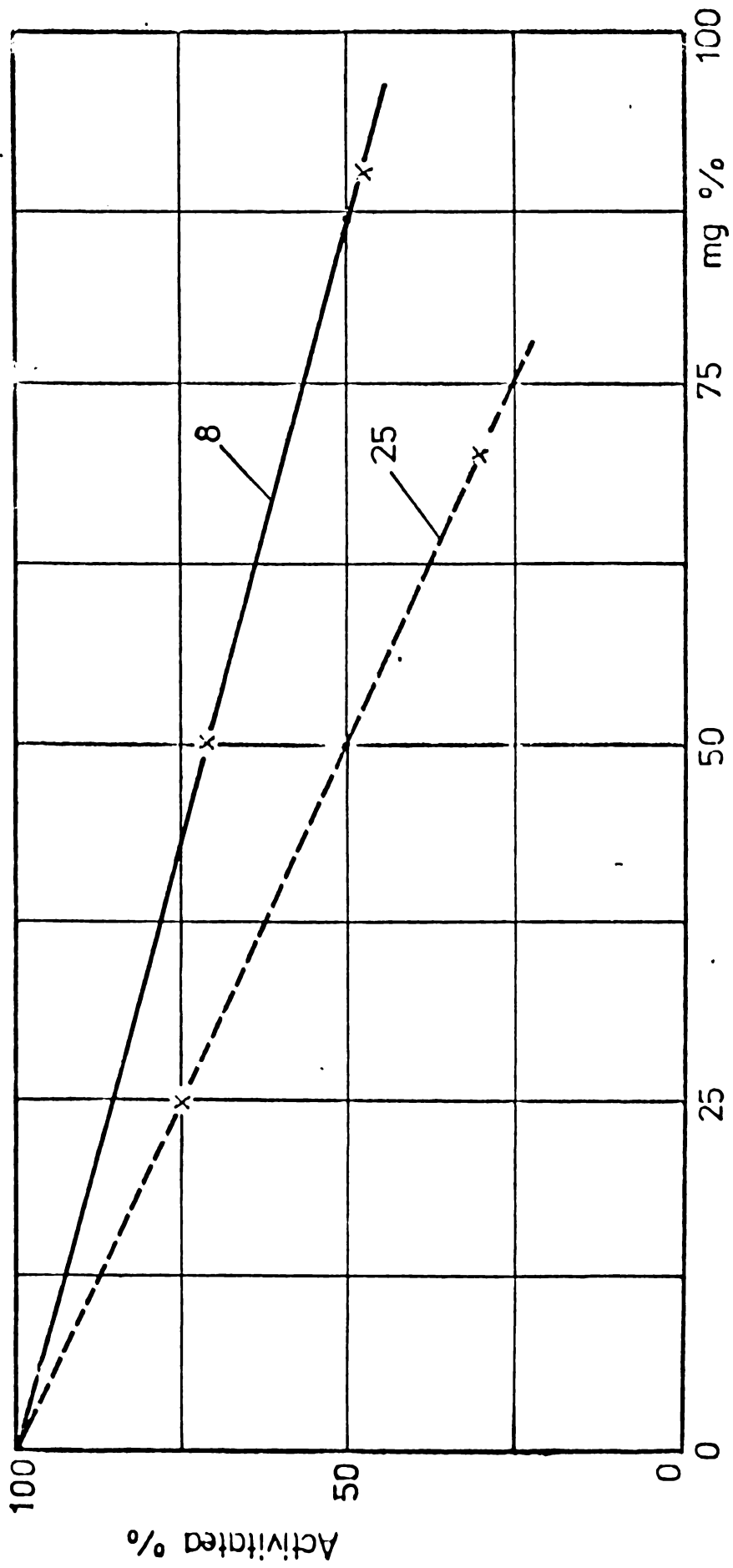


Fig.95. Acțiunea inhibitoare asupra chimotripsinei a benzimidazolului (25), comparativ cu amino-fencazona.(8)

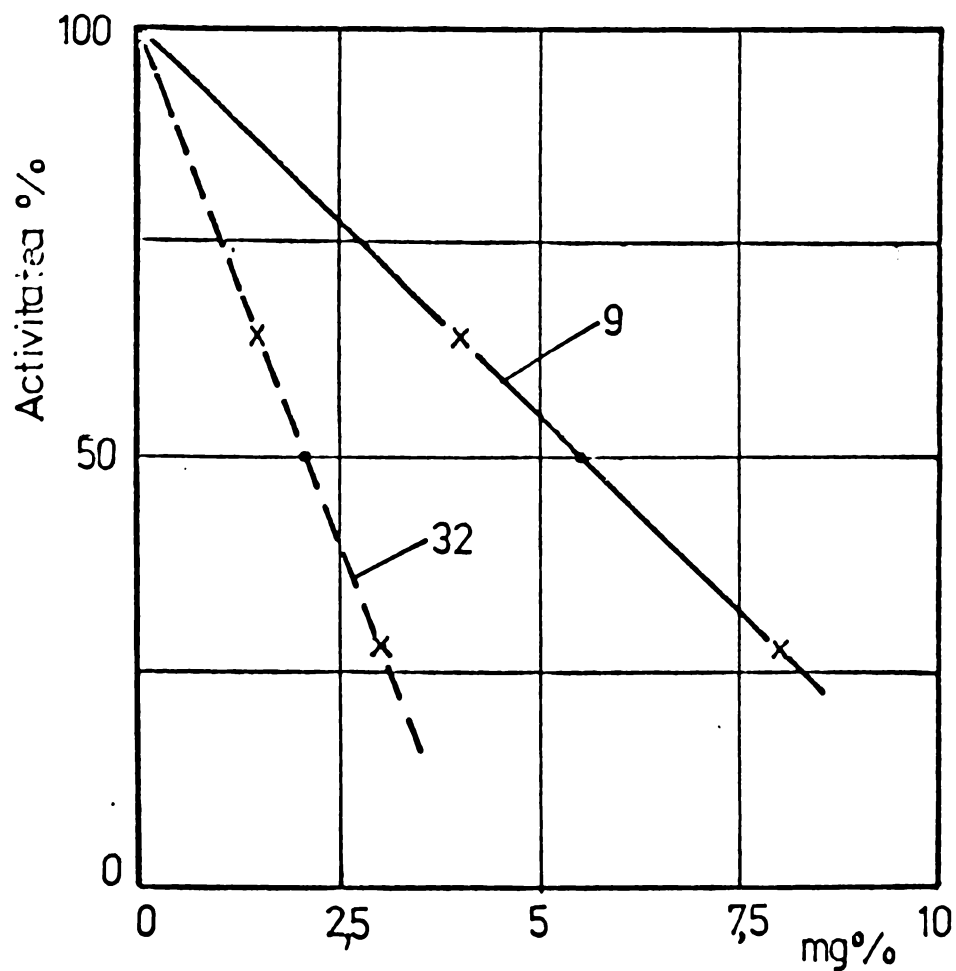


Fig.96. Acțiunea inhibitoare asupra chimotripsinei a nitrobenzoil-imidazolidinonei (32) în raport cu fenilbutazona (9).

Tabelul 24. Acțiunea analgezică a unor acil-imidazolidinone în raport cu aminofenazona.

Nr. formulei.	Denumirea produsului	Activitatea relativă la doza de 10 mg/kg	Activitatea relativă la doza de 50 mg/kg
8	Aminofenazonă	1,00	100
25	Benzoil - 2-imidazolidinonă	1,03	4,12
32	/4-Nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă	0,48	2,00
27	/4-Clorbenzoil/-2-imidazolidinonă	0,64	3,53
22	/Ftalimidoacetil/-2-imidazolidinonă	0,89	3,51
17	/Izovaleril/-2-imidazolidinonă	1,21	-

Tabelul 25. Acțiunea antipiretică asupra animalelor de experiență cu temperatură normală.

Nr. formulei	Denumirea produsului	Scăderea de temperatură °C	Activitatea raportată la aminofenazonă
8	Aminofenazonă	-2,98	1,00
27	/4-Clorbenzoil/-2-imidazolidinonă	-2,58	0,87
32	/4-Nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă	-2,42	0,81
25	/Benzoil/-2-imidazolidinonă	-1,82	0,61
22	/Ftalimidoacetil/-2-imidazolidinonă	-2,08	0,70

Tabelul 26. Acțiunea antipiretică asupra animalelor cărora li s-a provocat hipertermie.

Nr. formulei	Denumirea produsului	Diferența de temperatură medie față de temperatura inițială	Activitatea raportată la aminofenazonă
8	Aminofenazonă	+ 0,48°	1,00
25	Benzoil-2-imidazolidinonă	- 1,46	2,02
32	/4-Nitrobenzoil/-2-imidazolidinonă	- 1,18	1,63
27	/4-Clorbenzoil/-2-imidazolidinonă	- 0,66	0,92
22	/Ftalimidoacetil/-2-imidazolidinonă	- 0,44	0,61

6.5.6. Intensificarea acțiunii alcoolului ca măsură
a efectului tranchilizant.

Principiu. Se determină capacitatea de menținere a șoarecilor pe un cilindru orizontal, cu viteză de rotație constantă, după administrare de alcool, comparativ cu alte substanțe având acțiune neuroleptică (cunoscută) și cu substanțele testate.

Materiale: Cilindru rotitor, cântar pentru șoareci, seringă de tuberculină cu nr. 20, șoareci: 5 loturi de câte 5 șoareci în greutate de 18-20 g.

Modul de lucru. Șoarecii au fost antrenați în prealabil, pe cilindrul rotitor cu viteză de rotație constantă, astfel încât să se mențină pe cilindru cel puțin 10 minute. Se administrează intraperitoneal pe loturi, primului alcool, celui de al doilea clorpromazină, celui de al treilea clorpromazină și după 20 minute alcool, celui de al patrulea benzoil-2-imidazolidinonă, iar celui de al cincilea benzoil-2-imidazolidinonă și după 20 minute alcool. Cantitățile administrate în volum de 0,1 ml conțin pentru alcool 2,5 g/kg în conc $2,5 \cdot 10^{-1}$ g/ml; pentru clorpromazină $2 \cdot 10^{-3}$ g/kg, în conc $2 \cdot 10^{-4}$ g/ml; pentru benzoil-2-imidazolidinonă $5 \cdot 10^{-2}$ g/kg, în concentrație $5 \cdot 10^{-3}$ g/ml. S-a determinat apoi pentru fiecare lot numărul de căderi în 10 minute de pe cilindrul rotitor. La primul lot determinarea s-a efectuat după 10 minute, la al doilea lot, la 20 minute după administrarea clorpromazinei; la al treilea după 30 minute, la al patrulea-după 20 minute iar la al cincilea după 30 minute.

Rezultate. După administrare de alcool, clorpromazină și benzoil-

imidazolidinonă (lot 1,2,4) șoarecii se mențin pe bară 10 minute. La administrare de clorpromazină, respectiv benzoil-imidazolidinonă și alcool (lot 3,5) șoarecii nu se mențin pe cilindru. Șoarecii tratați cu clorpromazină, rămân aproape inerți pe locul de cădere iar cei tratați cu benzoil-imidazolidinonă se mișcă dezordonat de unde rezultă că și benzoil-imidazolidinonă potențează acțiunea alcoolului.

6.5.7. Acțiunea antimicrobiană.

Modul de lucru:¹²⁸

Pregătirea cutiilor Petri. Cutiile Petri, curate și sterilizate se lasă 30-60 minute la termostat la 37° apoi se așează pe o suprafață plană și riguros orizontală. Geloza necesară se răcește la 50-52°, se inoculează cu 0,3 ml suspensie de germeni în 80 ml geloză și se toarnă imediat în cutiile Petri pregătite astfel încât să se realizeze un strat de 2-2,5 mm grosime. După întărirea gelozei cutiile se închid.

Pregătirea rondelilor cu substanță: Se dizolvă 0,1 g substanță în 10 ml dimetilformamidă. Într-un capac de cutie Petri se introduc 10 rondelile de hârtie de filtru cu Ø 3 mm și se umețesc cu 0,01 ml soluție (1 rondelă = 0,01 mg substanță)

Determinarea zonei de inhibiție: Plăcile Petri pregătite cu rondelile de substanță, se acoperă cu capac și se lasă la termostat la 37°, timp de 18-24 ore, după care se citește diametrul zonei de inhibiție. Rezultatele obținute sînt trecute în tabelul 27

Tabelul 27. Diametrul zonelor de inhibiție în mm. la testarea unor produși sintetizați.

Numărul formulei Germenul substanței	12	46	44	35	45	19	47	34
Streptococ hemolitic								
3631	-	-	-	-	R	R	-	-
3663	-	-	R	-	-	21	-	-
3636	-	-	-	-	R	R	-	-
viridens	-	-	-	-	14	22	-	-
3665	-	-	-	-	20	20	-	-
Stafilococ alb								
3634	-	-	-	-	R	R	-	-
3626	-	-	-	-	R	R	-	-
3631	-	-	-	-	R	R	-	-
3662	-	-	-	-	R	R	-	-
3654	-	-	-	-	R	R	-	-
3761	R	13	R	-	-	-	-	-
3759	R	R	R	-	-	-	-	-
B. piocianum								
3610	-	-	-	-	-	19	-	-
3733	-	-	-	13	-	19	-	-
3615	-	-	-	-	-	R	R	-
3755	R	R	R	-	-	-	R	-
B. coliform								
3774	12	R	R	-	-	-	R	-
4318	R	R	R	-	R	R	R	-
Colibacil								
592	-	-	-	13	-	-	-	13
3431	-	-	-	-	-	10	-	-
Micrococi								
3624	-	-	-	-	R	R	-	-
3620	-	-	-	-	R	R	-	-
Escherichia coli								
3599	-	-	-	-	R	R	-	-
3603	-	-	-	-	9	9	-	-
Pseudomonas								
4009	R	R	R	14	R	12	R	-
Colule levurice								
	13	12	13	-	-	-	13	-
Candida albicans								
	-	-	-	-	17	20	-	-

R= rezistent - = nu a fost testat

6.5.8. Acțiunea fitobiologică.

Principiu. Pentru aprecierea cantitativă a efectului teroid și antimitotic al derivaților acilați ai 2-imidazolidinonei am cercetat efectul lor asupra creșterii rădăcinilor de grâu. S-a măsurat lungimea rădăcinilor după păstrare în soluția conținând cafeină și produsul testat, la 24 și 48 ore. S-a notat lungimea rădăcinilor în funcție de timp.

Modul de lucru. Germinarea cariopselor de grâu: se iau boabe de grâu și se lasă să se înmoie în apă timp de 24 ore, apoi se pun la germinat la temperatura de $25 \pm 1^{\circ}$ în cutii Petri cu diametrul 5,5 cm., a căror fund este acoperit cu runde de hârtie de filtru umectată cu apă fiartă și răcită. Când lungimea rădăcinilor a atins lungimea de 1 cm sînt apte pentru a fi folosite. Acțiunea substanțelor: soluția substanței în acetonă (1 ml corespunzînd la 0,01 g substanță) se pipetează în cutiile Petri, se lasă să se evapore solventul, apoi se adaugă 10 ml soluție de cafeină M/500. Se introduc 15 cariopse de grâu germinat și se păstrează la termostat la temperatura de $25 \pm 1^{\circ}$. S-a măsurat lungimea inițială și după 24 și 48 ore, iar mediile măsurătorilor au fost trecute în graficele din fig. 97-103.

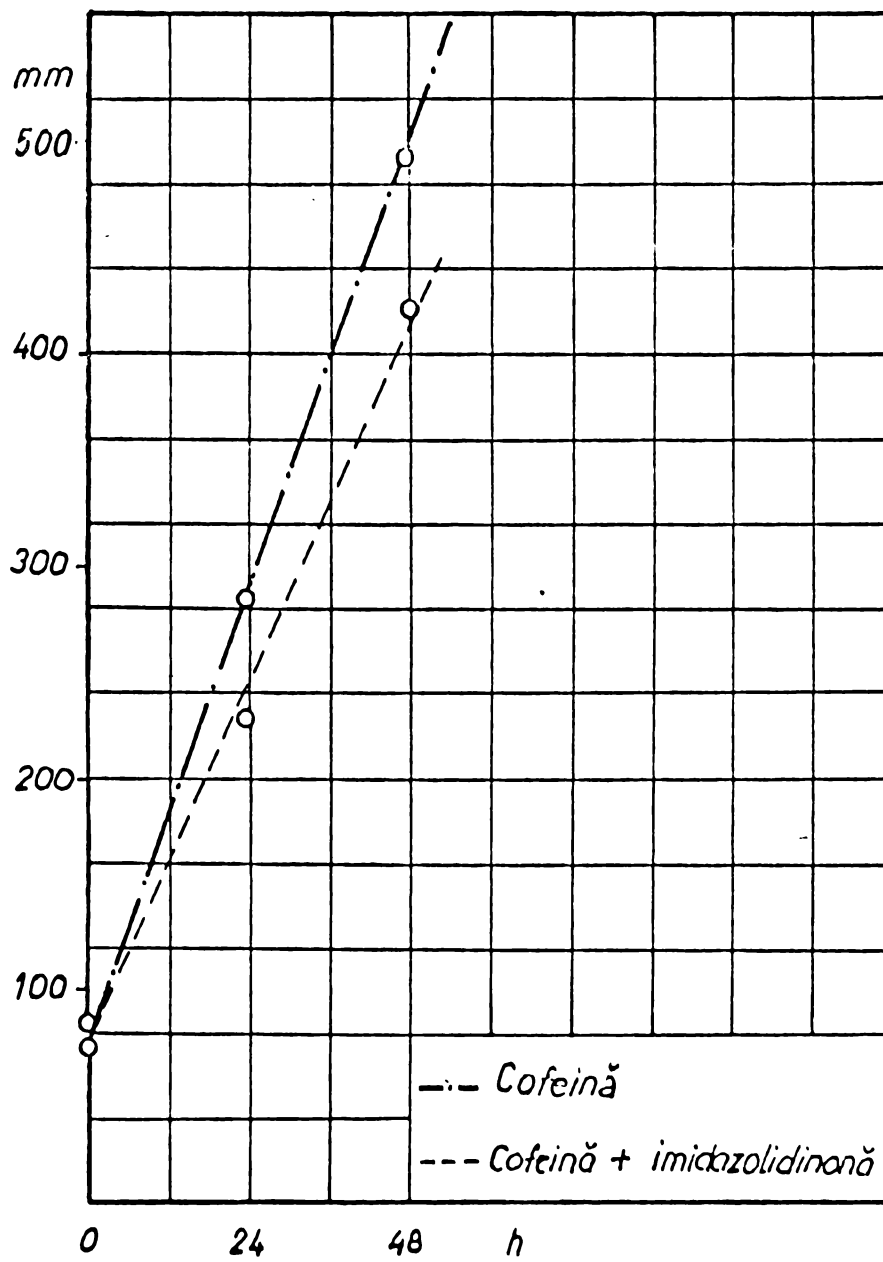


Fig.97. Creșterea radiculelor de grâu în soluție conținând cofeină și cofeină + imidazolidinonă.

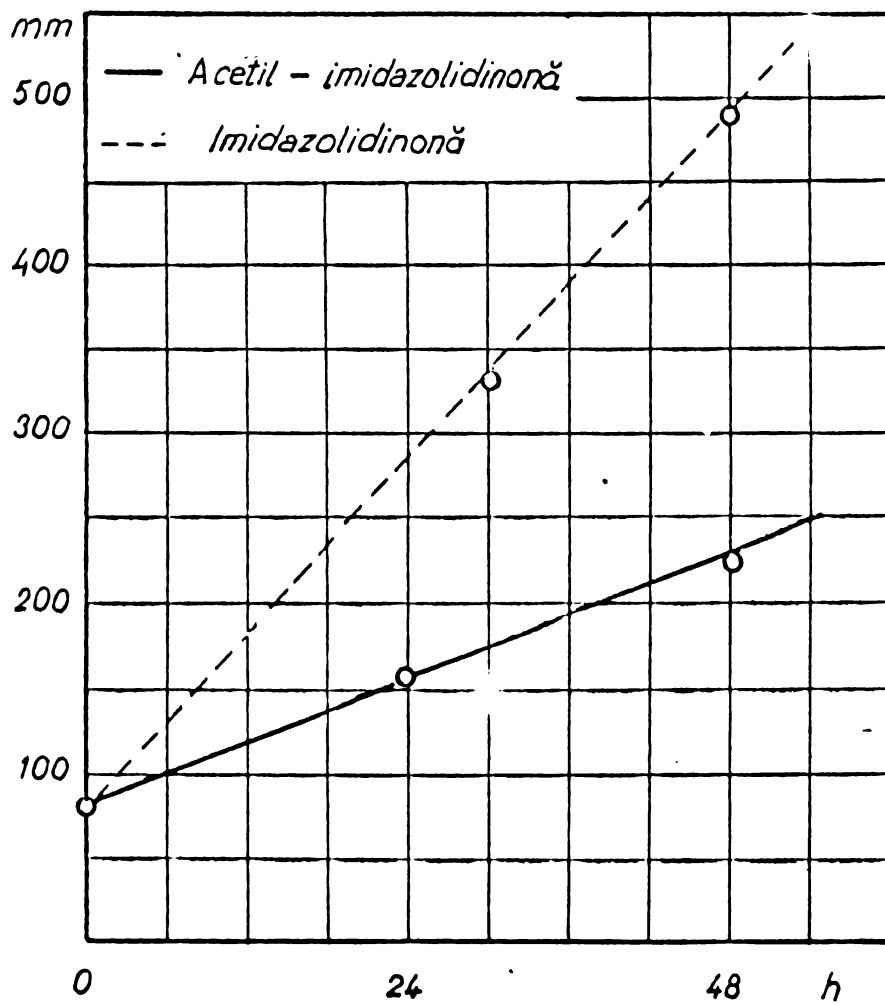


Fig. 98. Creșterea rădăcinilor de grâu sub influența imidazolidinonei și acetil imidazolidinonei.

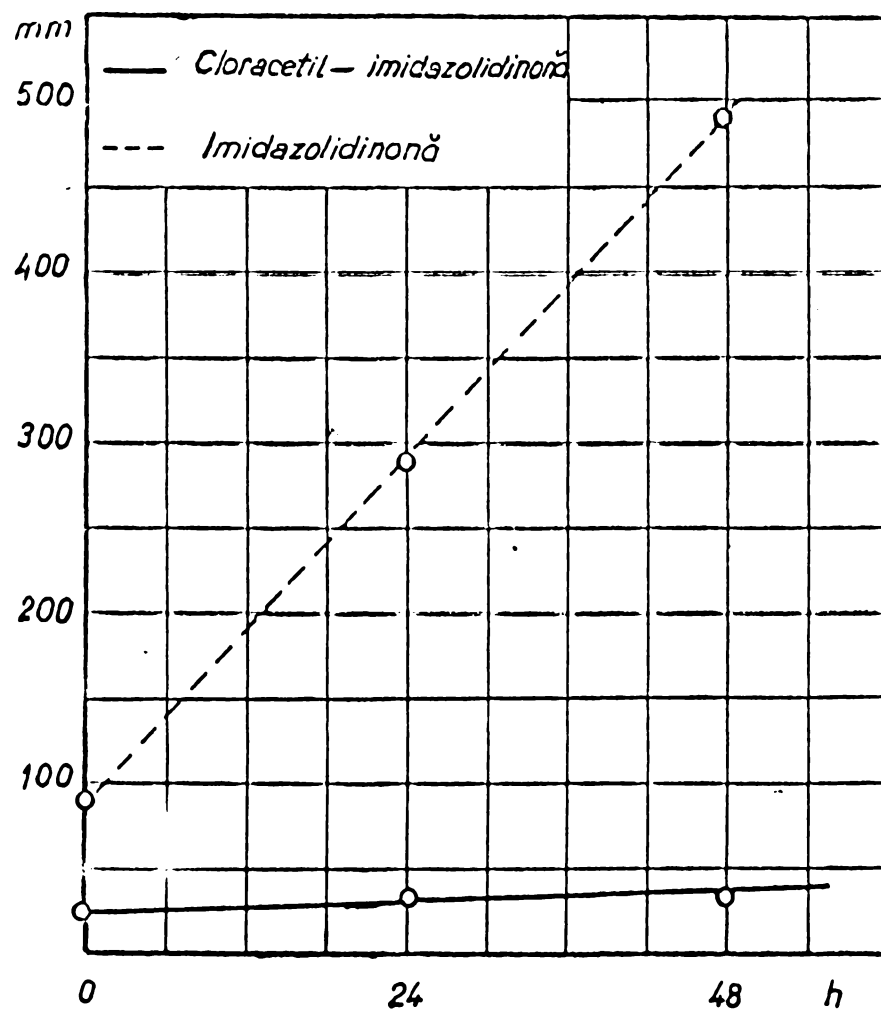


Fig.99. Inhibarea creșterii radiculelor de grâu sub influența cloracetil imidazolidinonei față de imidazolidinonei.

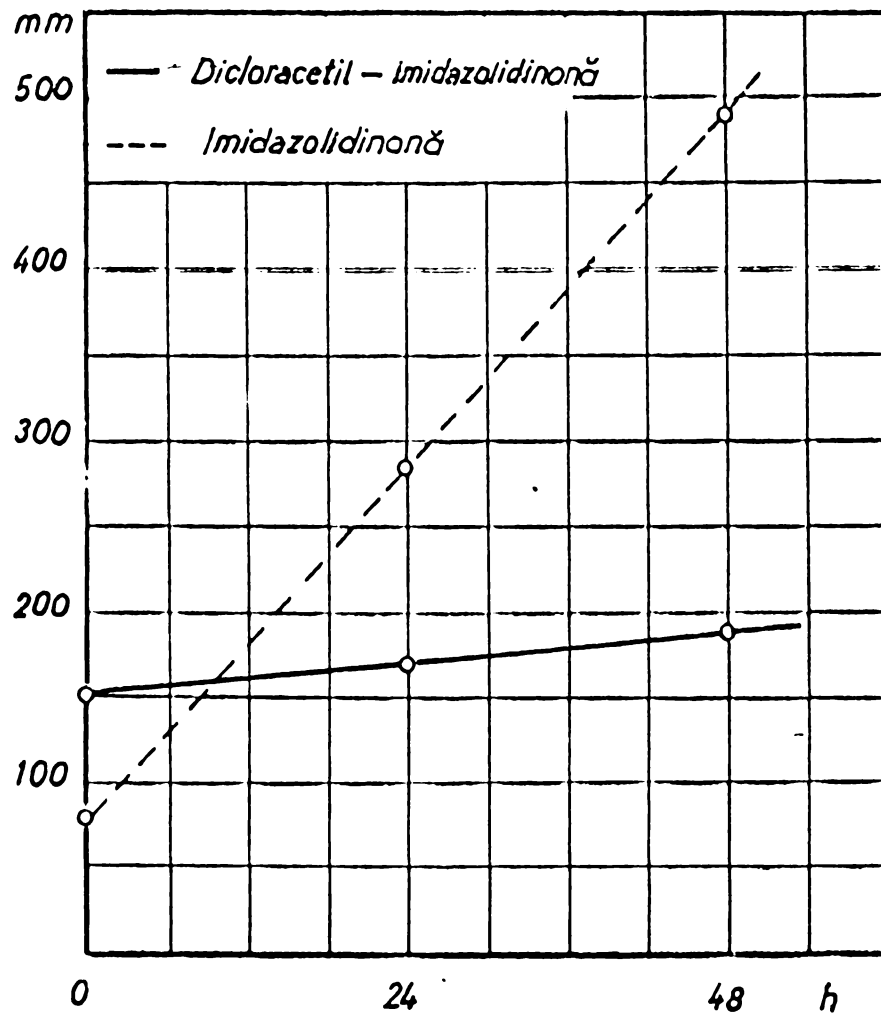


Fig.100. Inhibarea creșterii radiculelor de grâu în soluție de dicloracetil imidazolidinonă, fata de imidazolidinonă.

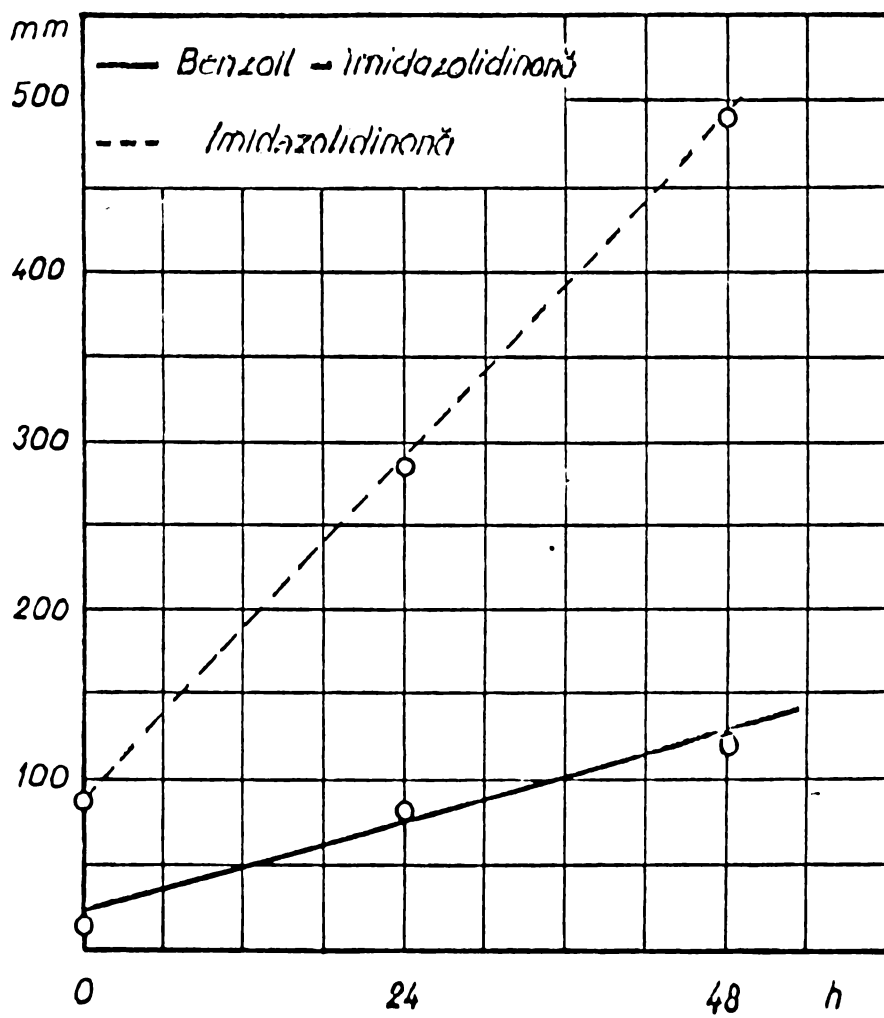


Fig.101. Creșterea rădăcilor de grâu în soluție de imidazolidinonă și benzoil imidazolidinonă.

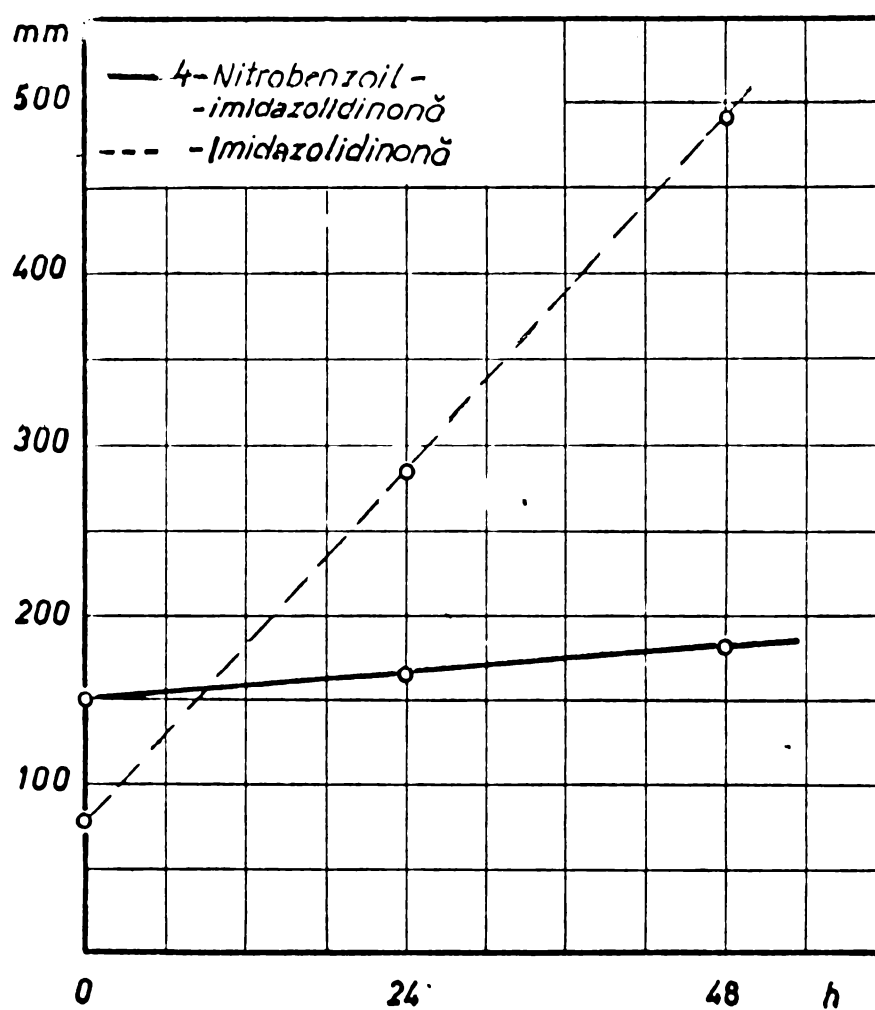


Fig. 102. Creșterea rădăcilor de grâu în soluție de imidazolidinonă și 4-nitrobenzoyl imidazolidinonă

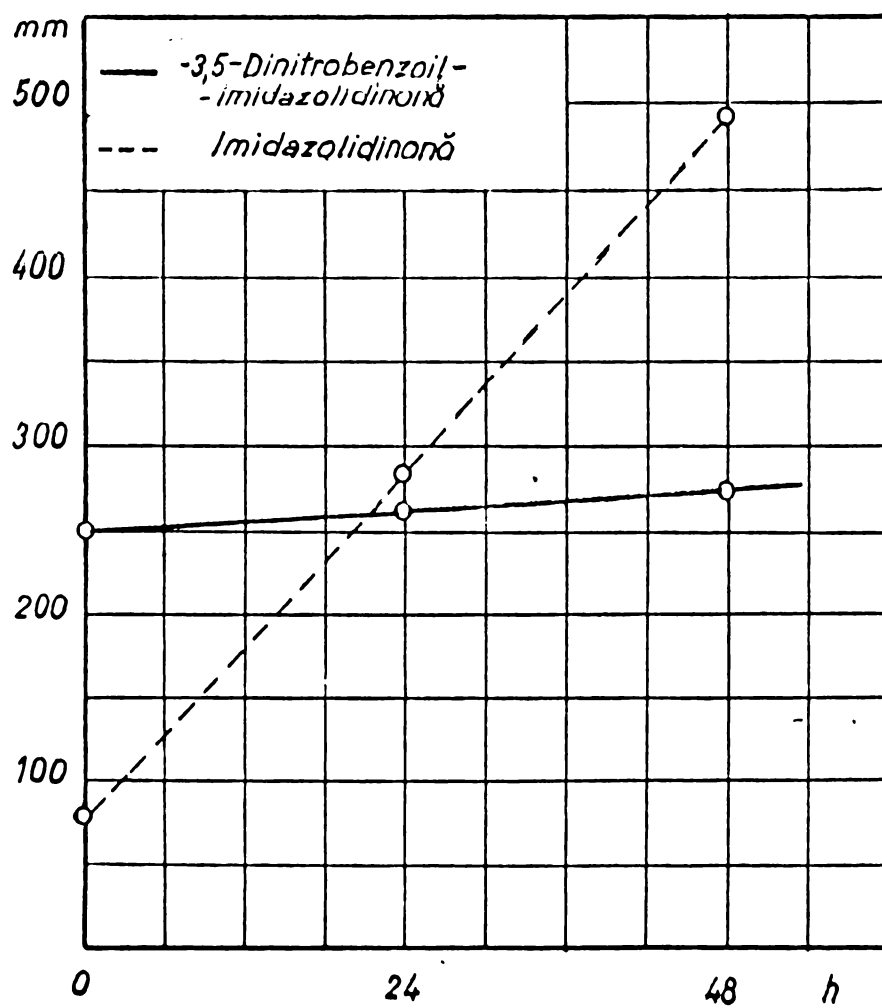


Fig 103. Inhibarea creșterii radiculelor de grâu în soluție de 3,5-dinitrobenzoi imidazolidinonă față de imidazolidinonă.

Capitolul 7.

CONCLUZII GENERALE.

În lucrarea prezentată s-a studiat sinteza, proprietățile fizico-chimice și activitatea biologică a unor noi derivați N-acilați ai 2-imidazolidinonei. Pe baza sistematizării datelor dispersate în literatură privind sinteza și proprietățile 2-imidazolidinonei și derivaților ei, s-au preparat grupe reprezentative de produși acilați, substituiți în catenă în cazul derivaților alifatici sau în nucleu pentru derivații aromatici, cu scopul de a putea studia influența modificărilor de structură, anume proprietăților fizico-chimice pe de o parte iar pe de altă parte de a face anumite corelări între parametrii structurali și proprietățile biologice. Etapele principale pe parcursul lucrărilor s-au referit la sinteza produșilor, cercetarea cromatografică și spectroscopică și acțiunea substanțelor asupra organismului animal și vegetal, punându-se în evidență următoarele observații și date noi:

a) La prepararea produșilor:

1. La acilarea 2-imidazolidinonei, reacția de monoacilare este concurentă cu reacția de diacilare și prin alegerea convenabilă a condițiilor de lucru (raport molar, temperatură, timp, mediu de reacție) se poate dirija sinteza în sensul dorit.

2. Reactivitatea mai mare a derivaților diacilați față de reactanții nucleofili permite stabilirea condițiilor

de sinteză și de izolare a produșilor astfel încât să se poată obține numai derivați monoacilați.

3. Determinantă pentru sensul desfășurării reacției spre mono- sau diacilare este alegerea solventului și a mediului de reacție.

b) La cercetare cromatografică și spectroscopică.

4. Cu ajutorul cromatografiei de repartiție în fază inversă se poate calcula coeficientul de repartiție al substanțelor, util pentru corelarea cu parametrii structurali.

5. S-au stabilit absorbțiile caracteristice în UV pentru ciclul 2-imidazolidinonei și influența substituției prin resturi acil asupra maximului de absorbție (deplasare și intensitate) care nu sînt descrise în literatură.

6. S-a eliminat controversa din literatură privind atribuirea absorbției caracteristice în IR pentru gruparea C = O din ciclul față de cea exociclică, în sensul că frecvența mai înaltă, în jur de 1750 cm^{-1} se datorește C = O din ciclul iar cea mai joasă în jur de 1700 cm^{-1} se datorește carbonilului exociclic.

Frecvența C=O din ciclul crește cu gradul de acilare și cu efectul atrăgător de electroni al substituentului. Un efect asemănător se exercită și asupra frecvențelor grupelor exociclice.

c) La testarea proprietăților biologice.

7. S-a arătat că noțiunea inhibitoră asupra activității enzimatică a α -chimotripsinei poate fi adoptată ca un test obiectiv pentru evaluarea preliminară a substanțelor cu acțiune antiinflamatoare a unor derivați ai 2-imidazolidinonei.

8. Unii derivați acilați aromatici ai 2-imidazolidinonei au proprietăți analgezice-antitermice comparabile cu medicamentele folosite curent în terapie, evidențiindu-se astfel o nouă clasă de compuși analgezici-antitermici.

9. Derivații acilați nitrofenilsubstituiți ai 2-imidazolidinonei au o puternică acțiune de inhibare a creșterii asupra celulei vegetale și ar putea să-și găsească aplicații ca pesticide, după stabilirea tipului de acțiune și a selectivității.

10. Corelările între parametrii structurali calculați prin metoda orbitalelor moleculare, activitatea biologică și proprietățile fizico-chimice, pot servi la orientarea dezvoltării cercetărilor în această clasă de compuși.

11. Unul din produși, benzoil-2-imidazolidinona, care a fost precis definită în raport cu datele din literatură, posedă proprietăți analgezice-antitermice și antiinflamatoare superioare produselor folosite curent, ca medicamente „antinevralgice” cu largi aplicații terapeutice.

12. În cursul lucrărilor din cadrul acestei teze au fost sintetizate și caracterizate un număr de 27 substanțe noi, nedescrise în literatură.

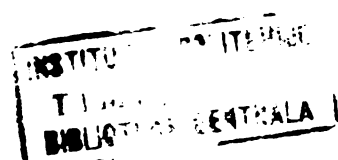
B I B L I O G R A F I E .

1. G.Cavallini, E.Massarini, D.Nardi și J.Manni, *Moll.Infect. Paras.*, 13, 255 (1961) în I.Simiti și I.Schwartz, *Structură chimică, Activitate biologică*. Editura Dacia, Cluj. 1974. p.21.
2. W.E.Coyne, în A.Burger, *Medicinal Chemistry*, Wiley-Interscience N.Y., London, Sydney, Toronto. 1970, vol. II, p.253.
3. F.Hauschild, *Pharmacologie und Grundlagen der Toxikologie*, V.E.B.Georg Thieme. Leipzig, 1973, p.544.
4. W.G.Spector și D.A.Wilbughby, *J.Pathol.Bacteriol.*, 79, 21 (1960)
5. K.Moersdorf și G.Cornelius, *Med.Pharmakol.Exptl.*, 15, 399 (1966)
6. K.Moersdorf și G.Cornelius, *Arch.Exptl.Pathol.Pharmakol.*, 257, 74 (1966)
7. S.M.Rapoport, *Medizinische Biochemie*, V.E.B.Verlag Volk u. Gesundheit. Berlin. 1955. p.294.
8. M.Caplow și M.Yager, *J.Amer.Chem.Soc.*, 59, 4513 (1967)
9. E.Lien și W.D.Kumler, *J.Med.Chem.*, 11, 214 (1968)
10. D.Dantschev, K.Christova, V.Mustafschieva și L.Daleva, *Arch. Pharm.*, 307, 673 (1974)
11. E.Fischer și K.Koch, *Liebigs Ann.Chem.*, 232, 222 (1886)
12. K.Shenoy și J.W.Fearce, *Amer.Dyantuff.Reporter*, 6, 312 (1962)
13. K.Dottner și V.du Vigneaud, *J.Biol.Chem.*, 169, 6373 (1947).
14. Chemische Werke Albert, *Ger.Pat.*, 1183, 305; *Chem.Abstr.*, 62, 5842 (1965)
15. Chemische Werke Albert (by A.Greth și R.Zimmerman) *Ger.Pat.* 1, 155, 935 (1963); *Chem.Abstr.* 52, 3194 d (1964).
16. G.Aichinger, H.Honcka și F.Hoffmeister, *Brit.Pat.*, 1, 108, 918 (1968); *Chem.Abstr.*, 69, 59234 g (1968)

17. American Cyanamide Co., Belg. Pat. 623,942 (1963); Chem. Abstr., 60, 14513 e (1964)
18. W.B. Wright Jr și J.H. Brandbender (American Cyanamide Co.) U.S. Pat. 3,374,237 (1968); Chem. Abstr., 69, 43936 b (1968)
19. W.R. Bonn, J. Chem. Soc., 1947, 307.
20. N. Najer, P. Chabrier și P. Gindicelli, Bull. Soc. chim. France, 1954, 352; Chem. Abstr., 53, 18002 (1959).
21. C.D. Lunford și A.D. Cale, Jr., U.S. Pat., 3,364,450 (1968); Chem. Abstr. 69, 36135 (1968)
22. A.H. Robins, Neth. Pat. 6,516 (1946); Chem. Abstr., 65, 20.136 (1966)
23. Z. Zest și W. Schindler (Ciba-Geigy A.G.), Swiss. Pat. 542,863 (1973); Chem. Abstr., 80, 96019 p (1974)
24. L. Fontanella și G. Maffi (Gruppo Lepetit Sp.A.) Ger. Offen. 2,337,414 (1974); Chem. Abstr., 80, 120943 h (1974).
25. Asta Werke, A.G., Belg. Pat., 668,972 (1965); Chem. Abstr., 65, 8934 (1966)
26. H.B. Koenig, W. Schroeck și M.G. Metzger (Bayer, A.G.) Ger. Pat. 2,152,967 (1973); Chem. Abstr. 79, 32047 t (1973).
27. H.B. Koenig, W. Schroeck și M.G. Metzger (Bayer A.G.) Ger. Pat. 2,152,968 (1973); Chem. Abstr., 79, 18697 y (1973)
28. Norwich Pharmaceutical Co. (by F.F. Ebetina) Belg. Pat. 653,421 (1964); Chem. Abstr., 65, 12684 d (1966)
29. P. Schmidt, M. Wilhelm și E. Eichenberger (Ciba Ltd.) Brit. Pat. 1,120,507 (1968); Chem. Abstr., 69, 106703 b (1968)
30. Ciba, Neth. Pat. 6,511,486 (1966); Chem. Abstr., 65, 5469 (1966)
31. J.R. Conner, K.E. Russel și J.G. Michels, Intern. Congr. Chemotherapy Proc., 3-rd. Stuttgart, 1963, p. 558.

32. G.Gever și J.G.Michels(to Norwich Pharmaceutical Co.),
U.S.2,746,960(1956);Chem.Abstr.,51,2870 b(1957)
33. J.G.Michels și G.Gever,J.Amer.Chem.Soc.,78,5349(1956)
34. A.R.A.Saygh și H.Ulrich(Upjohn Co.),U.S.Pat.3,384,643
(1968);Chem.Abstr.,69,59235 h (1968)
35. A.Shueb,S.K.Mukerjee,N.Anand și M.L.Dhar,Indian J.Chem.,3,507(1965)
36. E.S.Gubitskaja,I.M.Loseva și N.S.Tischina,Fiziol.Aktiv.
Veshestv.,5,3(1973);Chem.Abstr.,81,3831 c (1974)
37. Sandoz Ltd.,Swiss.Pat.,430,324(1967);Chem.Abstr.68,
11898 d (1968)
38. J.Perronet și A.Toché (Roussel-UCLAF),Ger.Offen.2,339,217
(1974);Chem.Abstr.,80,120933 e(1974)
39. C.Metzger,L.Laue și R.Schmidt (Bayer A.G.),Ger.Offen.
2,303,079(1974);Chem.Abstr.,82,4262 c(1975)
40. E.D.Little și A.C.Hirsch (Allied Chemical Corp.)
U.S.Pat.3,716,554(1969);Chem.Abstr.,78,136294(1973)
41. B.W.Wright,Jr.,U.S.Pat.3,334,098(1967);Chem.Abstr.,
68,68983(1968)
42. Asta Werke,Belg.Fat.671,528(1966);Chem.Abstr.,6515387 f(1966)
43. H.G.Sinkover,U.S.Pat.3,242,044(1966);Chem.Abstr.,
65,11275 o(1966)
44. Iu.A.Naumov,E.G.Jelvakv,V.B.Kajan și I.D.Dunaeva,Khim.
Geterosikl.Sodin.,1,90(1973)
45. J.Vebra(to Olin Mathieson Chemical Corp.)U.S.Pat.,2,735,176
(1957);Chem.Abstr.,51,149 o (1957)
46. R.Nusslein și A.E.Pieroh(Schering A.G.)U.S.Pat.3,627,778
(1971);Chem.Abstr.,76,72067 u (1972)

47. Shell International Research Maatschappij, Belg. Pat.
626,204(1963); Chem. Abstr. 61, 4904(1964)
48. Du Pont de Nemours, E.I., U.S. Pat. 2,416,046(1947);
Chem. Abstr., 41, 3482 a(1947)
49. Du Pont de Nemours, E.I., U.S. Pat. 2,436,311(1948);
Chem. Abstr. 42, 3436 e(1948)
50. Du Pont de Nemours, E.I., U.S. Pat., 2,504,431(1950); Houben, vol.
VIII, p.163.
51. Du Pont de Nemours, E.I., U.S. Pat., 2,526,757(1951);
Chem. Abstr., 45, 1168 a(1951)
52. Union Carbide and Carbon Corp., U.S. Pat. 2,517,750(1951)
Chem. Abstr. 45, 1628 n(1951)
53. Du Pont de Nemours, E.I., U.S. Pat. 2,425,627(1947);
Chem. Abstr., 41, 7411 d(1947)
54. R.L. Wayland Jr., (to Dan River Mills Inc.), U.S. Pat. 2,825,732(1958);
Chem. Abstr., 52, 14,666 h(1958)
55. J.G. Frick, Jr., B.A.K. Andon și J.D. Reed, Textile Research J.,
30, 495(1960); Chem. Abstr., 54, 25894(1960)
56. C.E. Schweitzer, J. Org. Chem., 15, 471(1950)
57. A.F. McKay și M.E. Kreling, Canad. J. Chem., 37, 427(1959)
58. N. Puschkin și R.V. Mitic, Liebigs Ann. Chem., 532, 300(1937)
59. J. Tafel și L. Reindl, Chem. Ber., 34, 3289(1901)
60. F. Applegath și W.A. Franz (to Monsanto Chemical Co.)
U.S. Pat. 2,874,149(1959); Chem. Abstr., 53, 12187 f(1959)
61. J.A. Durdan și D.L. Heywood, J. Org. Chem. 33, 3932(1968)
62. C.F.H. Allen, C.O. Edens și J.V. Allen, Organic Syntheses,
Collective volume 3, 1955. p.394.
63. R. Mecke, Chem. Ber., 89, 350(1956)



64. I. Sookne, H. Bogaty și H. M. Felting, Amer. Dyestuff Reporter, 44, 779 (1955)
65. L. Levine (to Down Chem. Corp.) U.S. Pat. 2,892,843 (1959); Chem. Abstr., 53, 19892 e (1959)
66. W. J. Close, J. Org. Chem., 15, 1131 (1950)
67. Th. Curtius și W. Hechtenberg, J. prakt. Chem. 105, (2), 301 (1923)
68. R. Dushinsky și L. A. Dolan, J. Amer. Chem. Soc., 68, 2350 (1946)
69. R. Greenhalgh și M. A. Weinberger, Canad. J. Chem., 43, 3340 (1956)
70. H. K. Hall Jr. și A. K. Schneider, J. Amer. Chem. Soc., 80, 6409 (1958)
71. H. K. Hall, Jr., M. K. Brandt și R. M. Mason, J. Amer. Chem. Soc., 80, 6425 (1958)
72. J. G. Roberts, J. Chem. Soc., 1964, 176
73. Shell International Research Maatschappij, Belg. Pat. 624,204 (1963); Chem. Abstr., 69, 4904 (1964)
74. B. W. Wright, U.S. Pat. 3,334,095 (1967); Chem. Abstr., 68, 68983 (1968).
75. D. Dancov, Farmatia (Sofia), 4, 193 (1965)
76. I. G. Haskin, O. D. Visnevskaja și O. D. Litrencik, Zhur. prikl. Khim., 33, 986 (1965).
77. J. E. Baer și R. G. Lokwood, J. Amer. Chem. Soc., 76, 1162 (1954)
78. J. Bukhardt și K. Hamann, Chem. Ber., 100, 2569 (1967)
79. B. A. Arbuzov, N. N. Zaboza, F. B. Balachanova și E. N. Ofitserov, Doklady Akad. Nauk. S.S.S.R., 209, (3) 604 (1973).
80. E. Gulbins, R. Morlock și K. Hamann, Liebigs Ann. Chem. 698, 180 (1966)
81. W. J. Hall și K. Zbindler, J. Amer. Chem. Soc., 80, 6428 (1958)
82. W. A. P. Seth și P. J. A. Domoen, Bull. Soc. chim. belges, 75, 524 (1966)
83. D. Sidjakova și B. Jordanov, Farmatia (Sofia), 20, 17 (1970)
84. Sandoz Ltd. Belg. Pat. 619,084 (1962); Chem. Abstr., 59, 8910 (1963)
85. M. W. Kirkwood și G. F. Wright, J. Amer. Chem. Soc., 76, 1836 (1954)
86. I. Nahid, H. Abbasi, J. Pharm. Sci., 60, (9) 1511 (1961); Chem. Abstr., 76, 21060 (1970)

87. M.V. Berezovskaja, T.D. Melnik și Yu.S. Tsizin, *Khim. Farm. Zhur.*, 3, (9) 13 (1969)
88. A.B.A. Jansen și P.J. Stockes, *J. Chem. Soc.*, 1962, 4909.
89. H.A. Alps, P.W. Wherter și B.B. Kine (to Rohm & Haas Co.)
U.S. Pat. 2,828,224 (1958); *Chem. Abstr.*, 52, 11452 i (1958)
90. C. DiBello și E. Colone, *J. Chromatog.*, 31, 77 (1967)
91. L. Albert, C. Hansch și D. Elkins, *Chem. Rev.*, 71, 525 (1971)
92. J.A. Fresen, *Einige Anwendungen der Dünnschichtchromatographie in der Arzneimittelprüfung*. Teză. Jurisdruck+Verlag. Zürich 1966.
93. *Pharmacopoea Română* ed. VIII. Editura Medicală. București. 1965.
94. I.M. Hais și K. Macek, *Cromatografia pe hîrtie*. Editura tehnică, București, 1960, p. 50.
95. E. Angelescu și F. Cornea, *Probleme teoretice de chimie organică*, Editura didactică și Pedagogică, București, 1969, p. 449.
96. R.M. Silverstein și B.G. Clayton, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc. New York, London. 1968.
97. M. Avram și Gh. Mateescu, *Spectroscopia în infraroșu, aplicații în chimia organică*. Editura Tehnică. București, 1966.
98. L.J. Bellamy, *Infrared Spectra of Complex Molecules*, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, 1958.
99. S. Hooly și P. Sohar, *Infravörös spektroskopia*. Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1968.
100. R. Mecke, R. Mecke și A. Lütringshaus, *Chem. Ber.*, 90, 975 (1956)
101. R. Truhaut și G. Deyson, *Bull. du cancer*, 44, 221 (1957)
102. D. Gr. Constantinescu, M. Retezeanu, M. Constantinescu și V. Stoenescu, *Compt. rend.* 233 (1961)
103. G.M. Maggiora, *J. theor. Biol.*, 41, 523 (1973)
104. A. Streitwieser, Jr., *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*. John Wiley & Sons, Inc., New York, London, 1961.

105. Z. Simon, „Biochimie cuantică și interacții specifice”, Editura Științifică, București, 1973.
106. C.E. Boyce și B.W. Milbrow, *Nature*, 208, 537 (1965)
107. C. Hansch și T. Fujita, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 5175 (1964)
108. T. Fujita, J. Iwasa și C. Hansch, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 5175 (1964)
109. F. Badwa, „Mecanisme de reacție în chimia organică”, Editura științifică, București, 1971, p. 93.
110. J.F. Kirsch; A. Cammarata și K.S. Rogers în N.B. Chapman și J. Shorter, „Advances in Linear Free Energy Relationships”, Plenum Press, London, New York, 1972. p. 370, 402.
111. I. Simiti și I. Schwartz, „Structură chimică, Activitate biologică”, Editura Dacia, Cluj, 1974.
112. W. Schöniger, *Mikrochim. Acta*, 1955, 123.
113. λ^{\wedge} „Pharmacopoe Française”, VIII ed. Paris, 1965. p. 1563.
114. K. Winterfeld, „Praktikum der organisch preparativen pharmazeutischen chemie”, 2 Aufl. Verlag Theodor Steinkopf, Dresden, Leipzig, 1965 p. 104
115. λ^{\wedge} , „Organikum”, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1967. p. 332.
116. G.D. Afanasieva, G.I. Planova, L.A. Tanasciciuk, G.I. Céciulina și I. Ia. Posmovskii, *Khim. Farm. Zhur.*, 2, 32 (1968)
117. W.J. Halle și K.C. Briton, *J. Amer. Chem. Soc.*, 41, 841 (1919)
118. R.A. Hencock și M.E. Mahon, *J. Chromatog.*, 17, 338 (1960)
119. M. Gillio-Ton, S.A. Previtera și A. Vimerati, *J. Chromatog.* 13, 571 (1954)
120. G.M. Barton, R.S. Evans și J.A.F. Gardner, *Nature*, 170, 249 (1952)
121. W. Awe, L. Kolnocke și J. Thum, *Naturwiss.*, 41, 523 (1954)
122. E. Stahl, „Dünnschicht-Chromatographie”, II-aufg., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, New York, 1967. p. 815.
123. R. Munier și H. Maceboeuf, *Bull. Soc. Chim. biol.*, 33, 848 (1951)
124. L. Gyermek, în: A. Kovacs, A. Kiserleti orvostudomány vizsgáló módszerei, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1957. vol. III. p. 354.

125. V. Mureșan și M. Simionovici, „Standardizarea biologică a medicamentelor”. Calcul statistic în biologie, determinarea toxicității. Editura Medicală, București. 1955, p. 391.
126. A. Grisk, „Praktikum der Pharmakologie und Toxikologie”, V.E.B., Gustav Fischer Verlag, Jena. 1969.
127. M. Rocsin și V.G. Plauchitiu, „Lucrări practice de farmacologie”, Institutul de Medicină Timișoara. 1972.
128. I. Tiberiu, în I. Alterași, N. Cajal, I. Cojocaru, S. Comoroșan, P. Dăncănuș, T. Ieremia, V. Kondi și N. Mitrică, „Manual de laborator clinic”. Editura Medicală. București. 1962, p. 695.