

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

**ing. IONUȚ-VALENTIN LEDEȚI**

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**Conducător științific:**

**Prof. Dr. Chim. CAROL CSUNDERLIK**

**Timișoara  
2010**

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

**ing. IONUȚ-VALENTIN LEDEȚI**

**STUDIUL SINTEZEI MERCAPTO-  
TRIAZOLILOR FUNCȚIONALIZAȚI,  
COMPUȘI CU POTENȚIALĂ  
ACTIVITATE BIOLOGICĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**Conducător științific:**

**Prof. Dr. Chim. CAROL CSUNDERLIK**

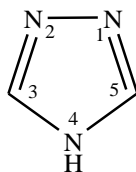
## CUPRINS

Cuprins.....	1
Introducere.....	3
<b>I. Date de literatură.....</b>	<b>5</b>
<b>I.1. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor S-funcționalizați.....</b>	<b>7</b>
I.1.1. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor S-alchilați prin sinteză directă.....	7
I.1.2. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor S-alchilați prin reacții de alchilare.....	8
I.1.2.1 Reacții de S-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu halogenuri de alchil.....	8
I.1.2.2 Reacții de S-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu cetone $\alpha,\beta$ -nesaturate.....	26
I.1.2.3 Reacții de S-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu $\alpha$ -halocetone.....	26
I.1.2.4 Reacții de S-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu compuși cu dublă legătură activată.....	26
I.1.2.5 Reacții de S-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu alchine.....	27
I.1.2.6 Alte reacții de S-alchilare.....	28
<b>I.2. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor N-funcționalizați.....</b>	<b>35</b>
I.2.1. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor N-alchilați prin sinteză directă.....	35
I.2.1.1. Obținerea 1,2,4-triazolilor N(1)-alchilați și N(2)-alchilați prin sinteză directă.....	35
I.2.1.2. Obținerea 1,2,4-triazolilor N(4)-alchilați (arilați) prin sinteză directă.....	36
I.2.1.3. Obținerea 1,2,4-triazolilor N(1), N(4)-dialchilați prin sinteză directă.....	37
I.2.2. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor N-alchilați prin reacții de alchilare.....	38
I.2.2.1 Reacții de N-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu halogenuri de alchil.....	38
I.2.2.2 Reacții de N-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu $\alpha$ -halocetone.....	40
I.2.2.3 Reacții de N-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu compuși cu dublă legătură activată.....	40
I.2.2.4 Reacții de N-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu alchine.....	41
I.2.3. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor N-acilați prin reacții de acilare.....	42
I.2.3.1 Reacții de N-acilare ale 1,2,4-triazolilor cu halogenuri de acil și anhidride.....	42
I.2.3.2 Reacții de N-acilare ale 1,2,4-triazolilor la azotul exociclic.....	44
<b>I.3. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor funcționalizați la gruparea amino exociclică. Obținerea bazelor Schiff.....</b>	<b>45</b>
<b>I.4. Proprietăți chimice ale derivaților funcționalizați ai 1,2,4-triazolilor.....</b>	<b>52</b>
<b>I.5. Metode de obținere a complexilor metalici ce conțin ca liganzi 1,2,4-triazoli funcționalizați.....</b>	<b>61</b>
Bibliografie.....	69
<b>II. Contribuții originale.....</b>	<b>78</b>
II.1 Alchilarea 1 <i>H</i> -3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului și a 4 <i>H</i> -4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului.....	78
II.2 Alchilarea 4 <i>H</i> -4-amino-3-fenilalchil-5-mercapto-1,2,4-triazolilor.....	87
II.3. Alchilarea 4 <i>H</i> -4-amino-3-(2-Py, 3-Py, 4-Py)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor.....	93
II. 4. Noi tioeteri heterociclici derivați din 4 <i>H</i> -4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli-3-substituiți și acid succinic.....	98
II.5. Obținerea unor (noi) derivați azometinici ai 4 <i>H</i> -4-amino-3-fenil(benzil)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor.....	103
II.6. Obținerea unor noi derivați azometinici ai 4 <i>H</i> -4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazolilor-3-substituiți.....	109

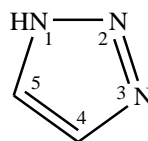
II.7. Sinteza și caracterizarea preliminară a unor complecși metalici cu cation tranzițional bivalent.....	114
II.8. Evaluarea activității antiproliferative a unor compuși sintetizați.....	120
<b>III. Parte experimentală</b> .....	124
III.1. Tehnici analitice.....	124
III.2. Alchilarea 1 <i>H</i> -3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului și a 4 <i>H</i> -4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului.....	125
III.3. Alchilarea 4 <i>H</i> -4-amino-3-fenilalchil-5-mercapto-1,2,4-triazolilor.....	131
III.4. Alchilarea 4 <i>H</i> -4-amino-3-(2-Py, 3-Py, 4-Py)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor.....	136
III.5. Sinteza tioeterilor heterociclici derivați din 4 <i>H</i> -4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli-3-substituiți și acid succinic prin alchilarea 4 <i>H</i> -4-amino-3-fenil(benzil)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor cu clorosuccinat de dietil.....	139
III.6. Obținerea unor noi derivați azometinici ai 4 <i>H</i> -4-amino-3-fenil(benzil)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor.....	143
III.7. Obținerea unor noi derivați azometinici ai 4 <i>H</i> -4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazolilor-3-substituiți, respectiv ai 4 <i>H</i> -4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazolului .....	146
III.8. Sinteza unor combinații complexe derivate de la sarea sodică a 4 <i>H</i> -4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazolului.....	150
<b>IV. Concluzii finale</b> .....	152
Bibliografie.....	156
Anexă.....	159
Lista compușilor sintetizați.....	239
Lista de lucrări.....	243

## INTRODUCERE

Triazolii fac parte din clasa compușilor heterociclici aromatici pentaatomici cu conținut de azot (azoli), ce corespund formulei moleculare  $C_2H_3N_3$ . Triazolii există sub două forme izomere, și anume 1,2,4-triazolii (denumiți și *s*-triazoli) (1), respectiv 1,2,3-triazolii (denumiți și *v*-triazoli) (2).



(1)

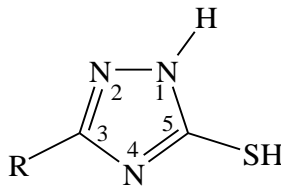


(2)

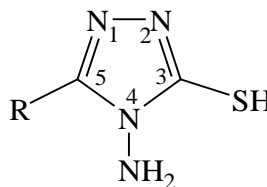
Numerotarea atomilor heterociclicului se face astfel încât heteroatomii să aibe cele mai mici numere, iar dacă este posibil și numerele care indică poziția substituenților să fie minime.

Scopul tezei de doctorat îl constituie:

-Studiul reacțiilor de funcționalizare pentru 1*H*-5-mercapto-1,2,4-triazolii 3-substituiți (3) și 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolii 5-substituiți (4), pentru a stabili dacă reacția de alchilare decurge la atomul de sulf exociclic sau la unul din atomii de azot endociclici.



(3)



(4)

-Obținerea unor produșii de S-alchilare ai triazolilor (4), compuși ce prezintă capacitate mărită de complexare și posibilă activitate biologică;

-Studiul comparativ al reactivității amino-triazolilor S-funcționalizați față de cei nefuncționalizați în sinteza unor derivați azometinici la gruparea amino exociclică;

-Sinteza și caracterizarea preliminară a unor complecși ai unor ioni metalici tranziționali bivalenți cu derivați S-alchilați ai 1,2,4-triazolilor;

Realizarea scopului propus cuprinde următoarele etape:

-Studiul datelor de literatură privind reacțiile de funcționalizare ale 1*H*-5-mercapto-1,2,4-triazolii 3-substituiți (3) și 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolii-5-substituiți (4);

-Stabilirea condițiilor optime pentru reacția de S-alchilare a 1*H*-5-mercapto-1,2,4-triazolilor 3-substituiți (3) și a 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor 5-substituiți (4), folosind esteri ai acizilor  $\alpha$ -halogenați.

-Obținerea și caracterizarea unor serii de compuși S-alchilați, precum și a produșilor de hidroliză bazică a acestora.

-Studiul obținerii și caracterizării unor noi tioeteri heterociclici derivați din 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli 3-substituiți (4) și acid succinic.

-Obținerea unor produși funcționalizați (baze Schiff) derivate de la 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli 5-substituiți, precum și funcționalizarea acestora la sulful exociclic prin reacție de alchilare.

-Obținerea unor baze Schiff de la produșii S-alchilați prin metode clasice de sinteză, dar și cu ajutorul microundelor.

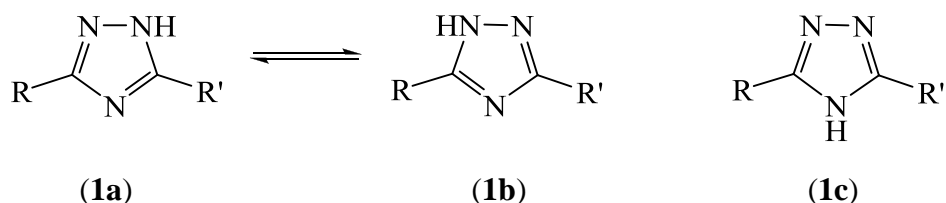
-Sinteza și caracterizarea preliminară a unor complecși ai unor ioni metalici tranziționali bivalenți cu derivați S-alchilați ai 1,2,4-triazolilor;

-Evaluarea activității biologice a unora dintre compușii sintetizați, pe baza unor teste *in vitro*.

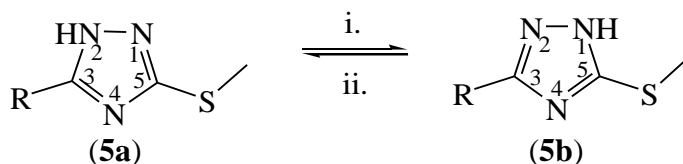
## I. Date de literatură

s-Triazolii pot exista în trei forme tautomere, **1a-c**.

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



În cazul 1*H*-5-mercapto-1,2,4-triazolilor-3-substituiți (**1a**, R'=SH), au fost studiate zece forme tautomere ale acestora, demonstrându-se existența a trei forme tautomere distincte la azot, în situația metilării sulfurii exociclic (**5a-b**). Au fost comparate spectrele UV și RMN cu spectrele diversilor derivați N-metilați și s-a dedus faptul că atomul de hidrogen este legat preponderent la N<sup>1</sup> sau N<sup>2</sup>; astfel, pentru R = 4-nitro-fenil, 4-cloro-fenil, 4-piridil, echilibrul este deplasat total după sensul (ii), pe când pentru R= 4-amino-fenil și 4-metoxi-fenil, echilibrul este total deplasat după sensul (i) [2].



Prin spectroscopie de masă au fost studiați 1*H*-5-mercapto-1,2,4-triazolii-3-substituiți (**1a**, R= -Ph, -CH<sub>3</sub>, R'=SH), aceștia prezentând căi complexe de fragmentare, demonstrate de utilizarea izotopilor marcați în molecula triazolului: D (<sup>2</sup>H), <sup>15</sup>N; fragmentarea presupune, în principal, ruperea fragmentelor RCN, atât de la carbonul C<sup>3</sup>, cât și de la cel C<sup>5</sup> [3,4].

Prin spectroscopie <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN s-au determinat deplasările chimice pentru serii de 4*H*-4-amino-3-alkil(aril)-5-tio-1,2,4-triazoli (**4**) în DMSO-*d*<sub>6</sub>. S-a realizat o corelare liniară între deplasările chimice ale protonilor tioamidici N-H și valorile constantelor de deprotonare pK<sub>a</sub> ale 4-amino-1,2,4-triazolilor [5].

Pentru diverși 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli-5-substituiți (**4**), s-au determinat cinci modalități diferite de fragmentare ale ionului molecular heterociclic, precum și ruperea specifică a grupării amino de la azotul N(4) [6].

Chimia nucleului 1,2,4-triazolic și a derivaților acestuia a cunoscut o dezvoltare foarte rapidă în cadrul chimiei heterociclicilor, datorită activităților antibacteriene, antifungice, anticancer, antitumorale, anticonvulsive, anti-inflamatoare și analgezice a acestor compuși [7-12]. Nucleul 1,2,4-triazolic a fost încorporat într-o mare varietate de molecule terapeutice-active, crescând bioactivitatea acestora [13,14]. Mai recent, datorită dezvoltării rapide a rezistenței la multe medicamente, este necesară sinteza de noi compuși bioactivi, care să poseze o structură diferită de cea a agenților deja cunoscuți. 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**4**) și derivații acestuia sunt

heterociclii ideali pentru dezvoltarea acestor sinteze, datorită faptului că grupele nucleofile vicinale amino și mercapto sunt deja blocuri de construcție moleculară, putând fi funcționalizate în direcția dorită [15]. Totodată, 1*H*-5-mercapto-1,2,4-triazolii-3-substituiți (**3**) și 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolii-5-substituiți (**4**) și derivații lor ocupă un rol important în chimia coordinativă, datorită proprietăților de complexare ale cationilor [16,17].

Deoarece derivații de acid acetic și propionic constituie o clasă importantă de compuși nesteroidi cu acțiune antiinflamatoare [18], iar pe de altă parte, prezența grupării carboxi-metil gefată pe nucleul triazolic modifică proprietățile de complexare ale acestora, ne-am propus sinteza, caracterizarea și studiul proprietăților de complexare și biologice ale unor 1*H*-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți și 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți, alchilați la atomul de sulf exociclic cu grupări carboxi-metil.

Interesul pentru producții de S-alchilare, N-alchilare și pentru complecșii metalici ai compușilor (**3**) și (**4**) este actual și derivă din activitatea lor biologică: tuberculostatică [19], antibacteriană [20], anti-tumorală [21] etc.

Datele „neunitare” prezentate în literatura de specialitate privind alchilarea acestor compuși fie la atomul de sulf exociclic, fie la un atom de azot endociclic, ne-au determinat să efectuăm un studiu sistematic al reacției de alchilare al compușilor cu structurile (**3**) și (**4**).

Bazele Schiff derivate de la 1,2,4-triazoli își găsesc diverse aplicații și sunt compuși bioactivi. Bazele Schiff derivate de la 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli 3-substituiți prezintă atât proprietăți analgezice, antimicrobiale, anti-inflamatoare, antidepresive [22], precum și activitate asupra ritmului de dezvoltare a plantelor (agenți regulatori de creștere) [23]. Cercetări recente au arătat că bazele Schiff ce conțin în structură un inel 1,2,4-triazolic au fost investigate pentru activitate antitumorală împotriva a trei tipuri de celule canceroase: HL-60 (leucemie), BGC-823 (cancer stomacal) și HEP-2 (cancer laringian) [24]. Totodată, bazele Schiff derivate de la 1,2,4-triazoli și complecșii acestora cu metale sunt compuși cu potențială utilizare în domeniul materialelor magnetice și al dispozitivelor fotochimice [25].

Literatura prezintă diferite metode de alchilare, respectiv acilare la atomul de sulf exociclic sau la atomul de azot endociclic din 1*H*-5-mercapto-1,2,4-triazoli 3-substituiți (**3**) și din 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli 5-substituiți (**4**). Obținerea compușilor acilați sau alchilați se poate realiza fie prin sinteză directă, fie prin reacții de funcționalizare a nucleului triazolic. În cazul 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor 5-substituiți, sunt prezentate metode de obținere a derivaților azometinici (baze Schiff), prin condensarea cu diverși compuși carbonilici.



## I.1. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor S-funcționalizați

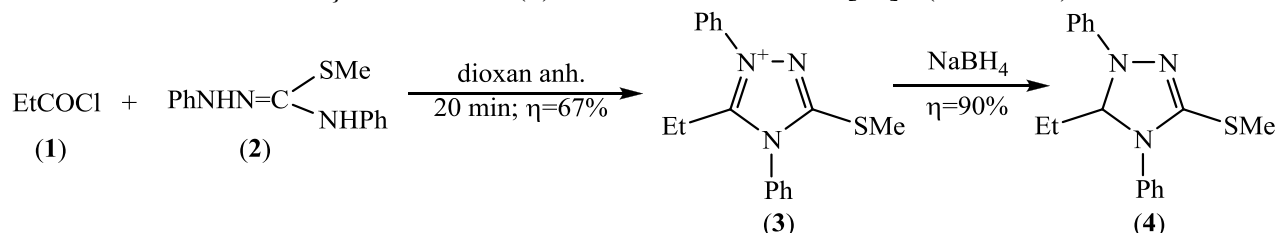
Metodele de obținere ale 1,2,4-triazolilor S-funcționalizați pot fi clasificate în:

**I.1.1. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor S-alchilați prin sinteză directă;**

**I.1.2. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor S-alchilați prin reacții de alchilare;**

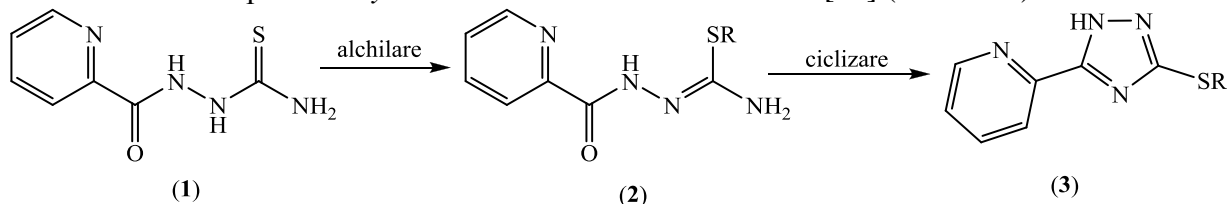
**I.1.1. Metodele de obținere ale 1,2,4-triazolilor S-alchilați prin sinteză directă** pornesc de la diverși intermediari S-alchilați și care în urma reacției de închidere a ciclului formează un triazol S-alchilat.

Prin reacția clorurii de propionil (1) cu PhNHN=C(SMe)NPh (S-metil-1,4-difenil-izotiosemicarbazidă) (2) în dioxan anhidru, timp de 20 de minute la reflux, se obține cu randament de 67% clorura de s-triazoliu S-metilată (3). După transformarea acesteia în iodură, prin reducerea selectivă cu NaBH<sub>4</sub> se obține triazolina (4) cu randament de 90% [26]. (Schema 1)



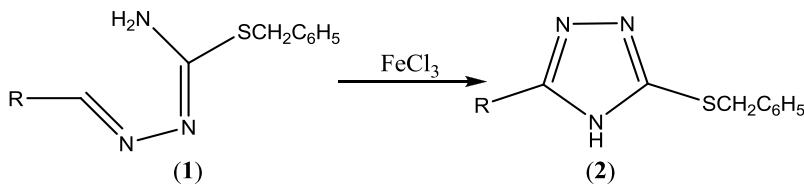
Schema 1

Prin alchilarea 1-picolinoiltiosemicarbazidei (1) s-au obținut 1-picolinoil-S-alchil-izotiosemicarbazidele (2) (R=Me, Et, Pr, Bu, pentil, hexil etc), care prin ciclizare conduc la 5-(2-piridil)-1,2,4-triazoli-S-alchilați (3). Compușii (2) (R= Bu, pentil, hexil) și (3) (R=pentil) s-a dovedit a fi activi împotriva *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*. [27] (Schema 2)



Schema 2

La tratarea tiosemicarbazonelor (1) (R=p-CH<sub>2</sub>CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) cu FeCl<sub>3</sub> se obțin produșii de ciclizare triazolici S-alchilați (2) [28]. (Schema 3)



Schema 3

**I.1.2. Metodele de obținere ale 1,2,4-triazolilor S-funcționalizați prin reacții ale 1,2,4-triazolilor sunt reprezentate de:**

**I.1.2.1 Reacții de S-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu halogenuri de alchil;**

**I.1.2.2 Reacții de S-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu cetone  $\alpha,\beta$ -nesaturate;**

**I.1.2.3 Reacții de S-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu  $\alpha$ -halocetone;**

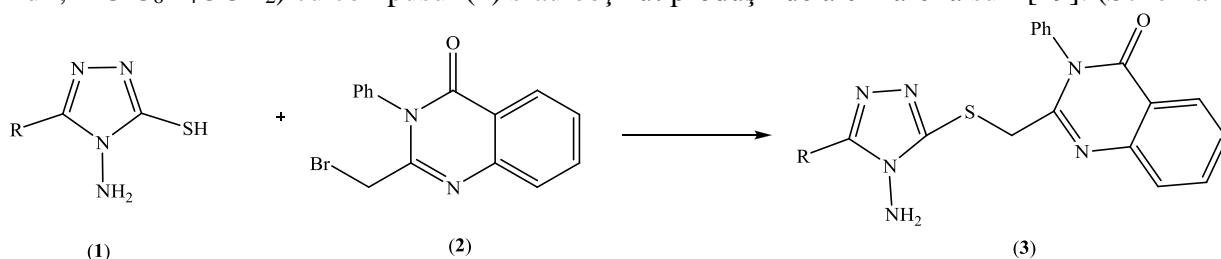
**I.1.2.4 Reacții de S-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu compuși cu dublă legătură activată;**

**I.1.2.5 Reacții de S-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu alchine;**

**I.1.2.6 Alte reacții de S-alchilare**

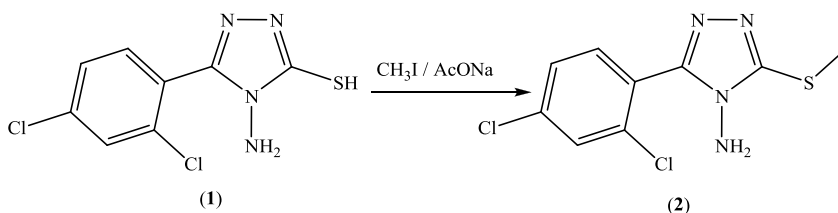
I.1.2.1 Reacții de S-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu halogenuri de alchil

Prin reacția 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți (1) (R=Ph, 3-piridil, 4-piridil, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>) cu compusul (2) s-au obținut produșii de alchilare la sulf [29]. (Schema 4)



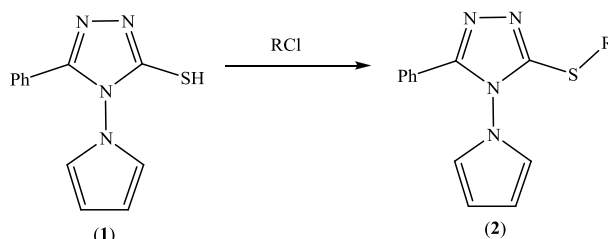
**Schema 4**

Prin tratarea 4-amino-5-(2,4-diclorofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiolului (1) cu MeI în prezența CH<sub>3</sub>COONa s-a obținut derivatul S-metilat (2); activitatea antibacteriană a compușilor (1) și (2) împotriva bacteriilor *Gram-pozitive* și *Gram-negative* a fost moderată [30], de asemenea s-a studiat pentru activitate fungitoxică împotriva *Alternaria tenius* și *Curvularia verruciformis*. (Schema 5) [31]



**Schema 5**

Compușii alchilați (2) au fost obținuți prin reacția compusului (1) cu cloroformiat de etil (R=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), respectiv cu acid cloroacetic (R=CH<sub>2</sub>COOH) [32]. și cloroacetat de etil (R=CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) [33]. (Schema 6)

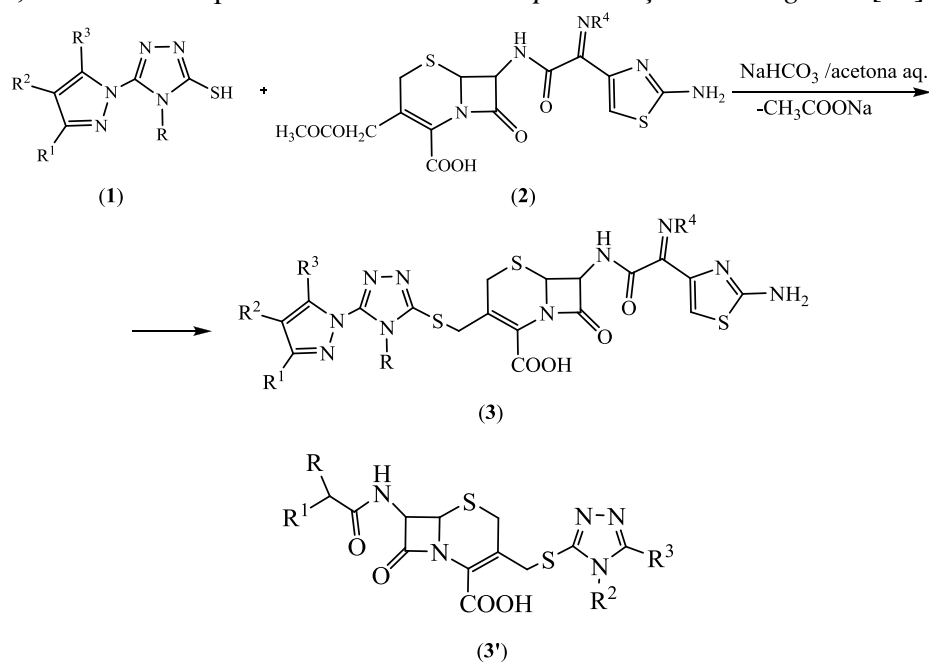


**Schema 6**

O cefalosporină cunoscută (2) ( $R^4$ =alcoxi) ce prezintă o grupă acetoxi în poziția 3, reacționează cu un mercapto-pirazolil-triazol (1) ( $R$ =H,  $NH_2$ , alchilamino, dialchilamino;  $R^1, R^2, R^3$ =H, OH, alchil, alcoxi,  $CF_3$ , Ph (ne)substituit, aril heterociclic), în mediu apos-organic, în prezența unei baze organice sau anorganice ( $NaHCO_3$ ), la temperaturi cuprinse între 50-70 °C timp de 6-18 ore formând un compus S-alchilat (3); ca solvent uzual se poate utiliza acetona, iar pentru un randament ridicat al reacției este necesară o cantitate de bază ce să asigure un pH al mediului de reacție între 6 și 8. Reacția poate fi de asemenea realizată în acetonitril, la temperatura ambiantă sau la reflux, timp de 10-40 ore [34].

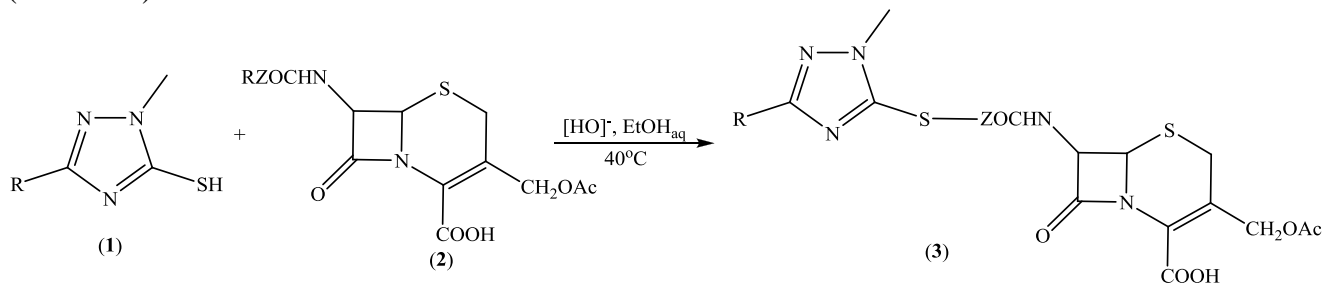
O sinteză asemănătoare a fost realizată [35] utilizând ca bază  $NaHCO_3$  într-o soluție tampon de fosfat, la pH=6,4, timp de 7 ore la 60 °C. Compușii obținuți au fost testați pentru acțiune bacterică *in vivo* pe șoareci infestați cu *Escherichia coli 311* și *Klebsiella pneumoniae W-75-2*, precum și *in vitro* pe diverse organisme microscopice și s-au dovedit a fi bioactivi [34].

Au fost obținuți și derivați de acid cefalosporanic (3') ( $R$ =H;  $R^1$ =furul, 5-(4-clorofenil)-2-furul, 5-(2,6-diclorofenil)-2-furul, 5-nitrofuril, 5-Ph, 5-(2-clorofenil)-2-furul;  $R^2$ = $CH_2COOH$ ,  $CH_2COOEt$ ,  $NH_2$ ;  $R^3$ =Me,  $CMe_3$ , 2-furilmetil, 2-furil, 4-hidroxifenil,  $COOH$ ,  $CH_2COOH$ , 5-fenil-2-furil, 5-(4-clorofenil)-2-furil, 5-(2,6-diclorofenil)-2-furil. Aceștia au fost mai activi decât cefazolina și cefotaxima împotriva tulpinilor Gram-pozitive, dar mai puțin activi pentru cele Gram-negative [36]. Este raportată sinteza compușilor (3') ( $R$ =H;  $R^1$ = $MeSO_2$ ,  $PhSO_2$ ,  $NH_2SO_2$ ,  $EtSO_2$ ;  $R^2$ = $CH_3$ ;  $R^3$ =H, oxo), utilizați ca substanțe bactericide [37]. Prin diverse funcționalizări s-au obținut compușii (3') ( $R$ = $NH_2$ ;  $R^1$ =4- $R^4CONHC_6H_4$ ;  $R^4$ =H, Me,  $CF_3$ ) [38], ( $R$ = $NH_2$ , OH;  $R^1$ =4- $R^5-C_6H_4$ ;  $R^5$ =H, OH) [39], ( $R$ =H, Me, Ph;  $R^1$ = $R^4R^5R^6CS$ ;  $R^4$ =CN,  $CONH_2$ ,  $COOMe$ ,  $COOEt$ , Ac,  $CH(Me)OH$ ;  $R^5$ =H, Me;  $R^6$ =H, Me, Et, Ph,  $CH_2CN$ ;  $R^5R^6$ = $CHPh$ ,  $CHC_6H_4NHAc$ -4, 2-tienilmetilen;  $R^3$ =H, Me, SMe;  $R^2$ =H, Me, Et) [40], ( $R^1$ =H,  $R$ =aralchil (ne)substituit, ariltioalchil, alcheniltioalchil, heterociclilalchil) sunt activi împotriva *Helicobacter pylori*, fiind posibili agenți anti-gastrită, antiulcer și anticancer [41]. Compușii (3') ( $R$ =MeNO;  $R^1$ = 2-amino-tiazol-4-il;  $R^2$ =H, Me;  $R^3$ =Me, Ph, 4-metoxiPh, 4-fluoroPh, 2-, 3-piridil) au fost testați pentru activitate antibacteriană, fiind activi împotriva bacteriilor Gram pozitive și Gram negative [42]. (Schema 7)



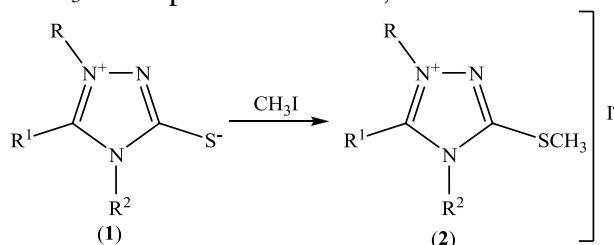
Schema 7

Prin tratarea 1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiolului (1) în soluție de NaOH cu acid cefalosporanic (2) (R=Br, Z=CH<sub>2</sub>) sau în prezența NaHCO<sub>3</sub> în etanol apos la 40 °C, se obține derivatul (3) [43]. (Schema 8)



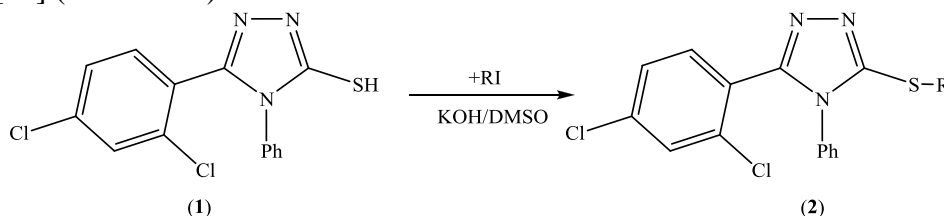
Schema 8

Prin reacția 3-mercapto-1,2,4-triazolilor-1,4,5-trisubstituiți (1) (R, R<sup>1</sup>=Me, Ph, R<sup>2</sup>=NH<sub>2</sub>) cu CH<sub>3</sub>I s-au obținut compuși S-metilați (2); pentru compușii (1) (R<sup>2</sup>=NHAc, NHCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), alchilarea s-a efectuat în CHCl<sub>3</sub> la temperatura camerei, în decurs de o oră [44]. (Schema 9)



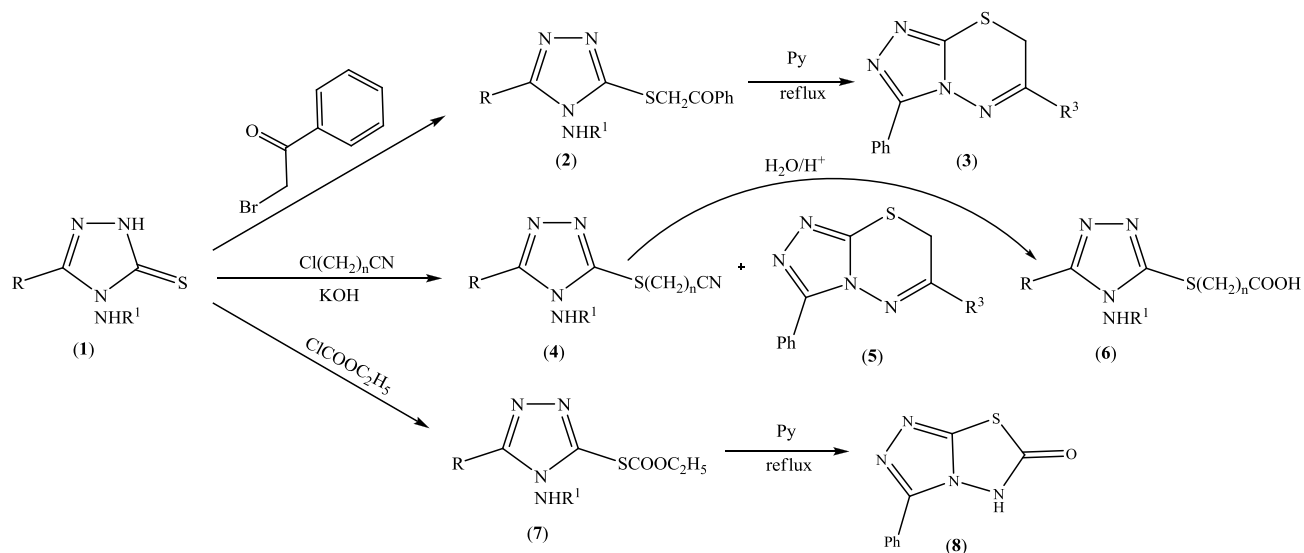
Schema 9

Grupe tiolice alifaticе, aromatice sau heteroaromatice pot fi alchilate cu ioduri de alchil (RI), utilizând KOH solid în DMSO. Alchilările 5-(2,4-diclorofenil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolului (1) au condus cu randamente bune la 5-(2,4-diclorofenil)-3-(metiltio)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazoli (2). [45] (Schema 10)



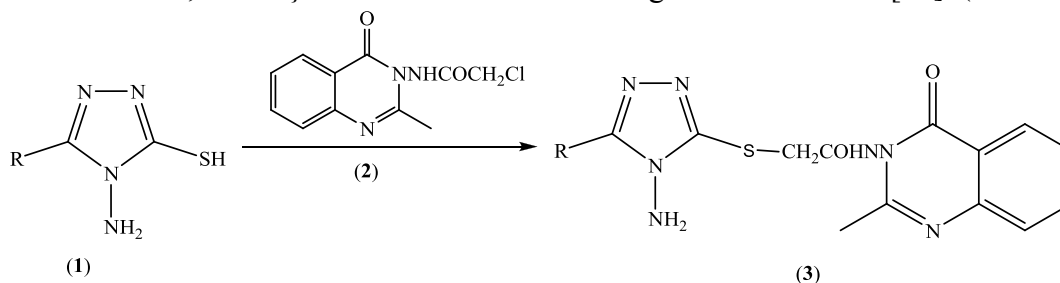
Schema 10

Prin condensarea compusului (1) (R=Ph, R<sup>1</sup>=H) cu PhCOCH<sub>2</sub>Br s-a obținut aductul (2), acesta putând trece, prin refluxare în piridină în s-triazolo[3,4,b][1,3,4]tiadiazina (3) (R<sup>3</sup>=Ph), iar prin tratarea compusului (1) (R=Ph, 4-clorofenil, R<sup>1</sup>=H) cu Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CN (n=1) și KOH, s-a obținut atât produsul de alchilare la sulfură (4), cât și triazolo-tiadiazina (5) (R<sup>3</sup>=NH<sub>2</sub>). Reacția dintre (1) (R=Ph, R<sup>1</sup>=H) și ClCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> a condus la produsul de S-alchilare (7), care de asemenea, la reflux în piridină ciclizează la (8). Hidroliza acidă a compusului (4) (n=1) conduce la acidul (6). [46] Este menționată și o condensare a compușilor (1) (R=aril) cu halonitrili Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN (n=1,2,3), în prezența diverselor baze, în urma căreia se pot obține fie compușii S-alchilați (4) (n=1,2,3), fie compușii N(2)-alchilați.[47] (Schema 11)



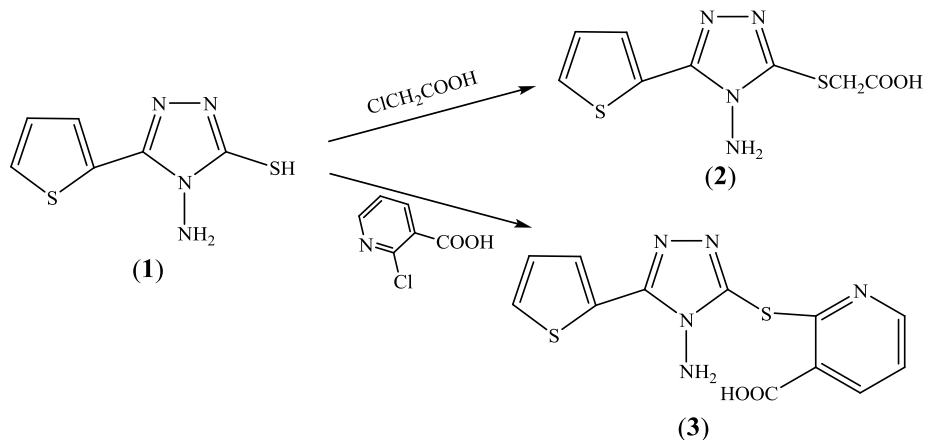
**Schema 11**

Reacția chinazolinonelor (2) cu triazoli 5-substituiți (1) (R=Ph substituit, 4-piridil) conduce la formarea de triazoliltioacetilaminometilchinazolinone (3). Toți compușii au fost testați pentru acțiune antimicrobială, evidențiindu-se o activitate antifungică semnificativă [48]. (Schema 12)



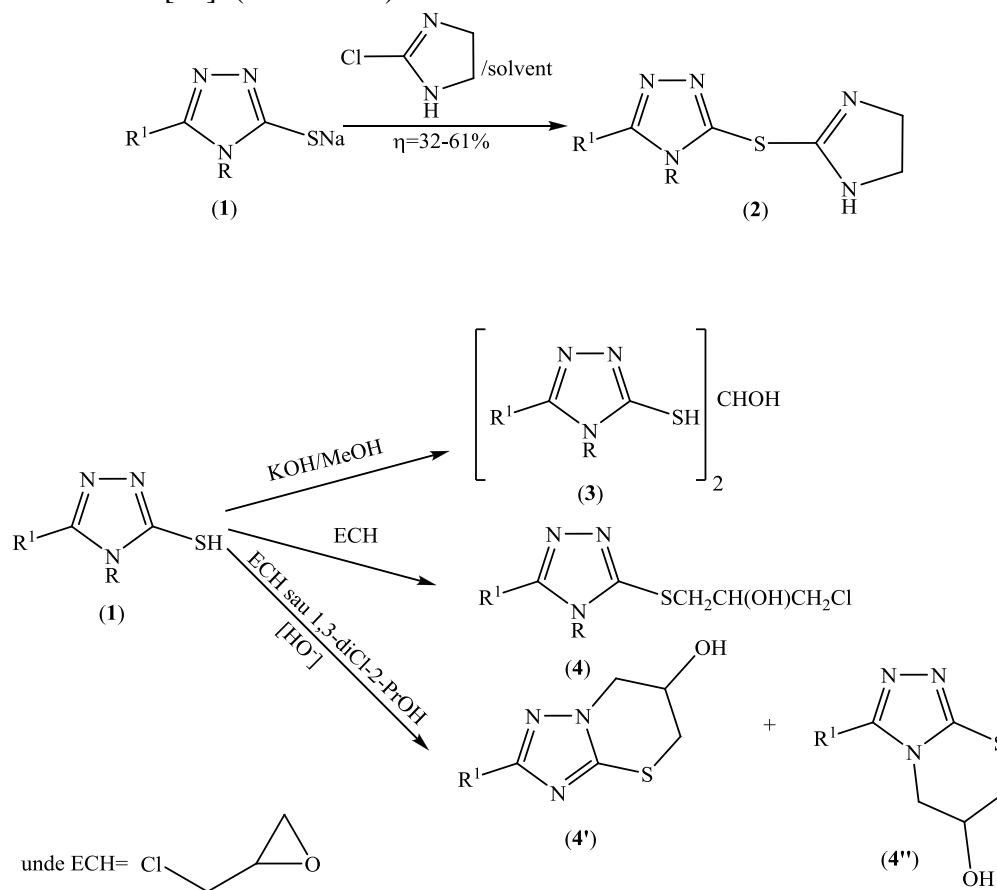
**Schema 12**

Reacția 3-(2-tienil)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolului (1) cu acid cloroacetic sau cu acidul 2-cloronicotinic conduce la compușii de S-alchilare (2, 3). Aceștia din urmă pot suferi ciclizare în prezența POC<sub>l</sub><sub>3</sub>, formând triazolotiadiazine sau triazolopiridotiadiazepine [49]. Derivați S-alchilați ai compusului (1) au mai fost obținuți în prezența KOH și a halogenurilor de alchil [50]. (Schema 13)



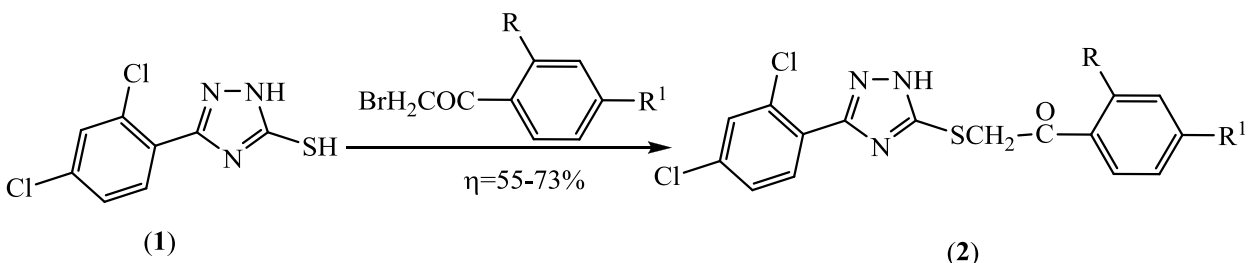
**Schema 13**

Sărurile de sodiu ale 1,2,4-triazol-3-tionelor substituie (1) ( $R=H$ ,  $R^1=4$ -piridil, pirazinil, 3,5-dimetoxifenil;  $R=NH_2$ ,  $R^1=Ph$ , pirazinil), tratate în soluție apoasă sau alcoolică cu 2-cloro-4,5-dihidroimidazol au condus cu randamente de 32-61% la compușii (2). Compusul (2) nu este stabil în mediu acid sau bazic, descompunându-se în materia primă și imidazolidin-2-onă. Compusul (3) ( $R^1=Ph$ , 3-clorofenil) a fost obținut în mediu alcoolic bazic (KOH-MeOH), iar (4) ( $R^1=Ph$ , pirazinil) în AcOH sau MeOH din triazolul corespunzător (forma SH) (1) și epichelorhidrină (ECH). În nicio situație nu a avut loc ciclizarea la triazolo[3,4-b][1,2,4]tiadiazepinele corespunzătoare. Testele microbiologice au arătat că acești compuși posedă activitate tuberculostatică scăzută [51]. Tot prin reacția compusului (1) ( $R=Ph$ , H, Me;  $R^1=Ph$ , Me) cu epichelorhidrină se obțin compușii (4) corespunzători, care suferă reacții de conversie ulterioară pe trei căi [52]. Prin ciclocondensarea compușilor (1) ( $R=H$ ;  $R^1=Ph$  (ne)substituit, Bn, 2-pirazinil, 4-piridinil,  $NH_2$ ) cu epichelorhidrină sau 1,3-dicloro-2-propanol în mediu alcalin, se obțin triazolotiazinele (4') și (4''), fără a fi menționată obținerea unui intermediar S-alchilat (4). Compușii obținuți manifestă activitate hipotensivă și tuberculostatică slabă [53]. (Schema 14).



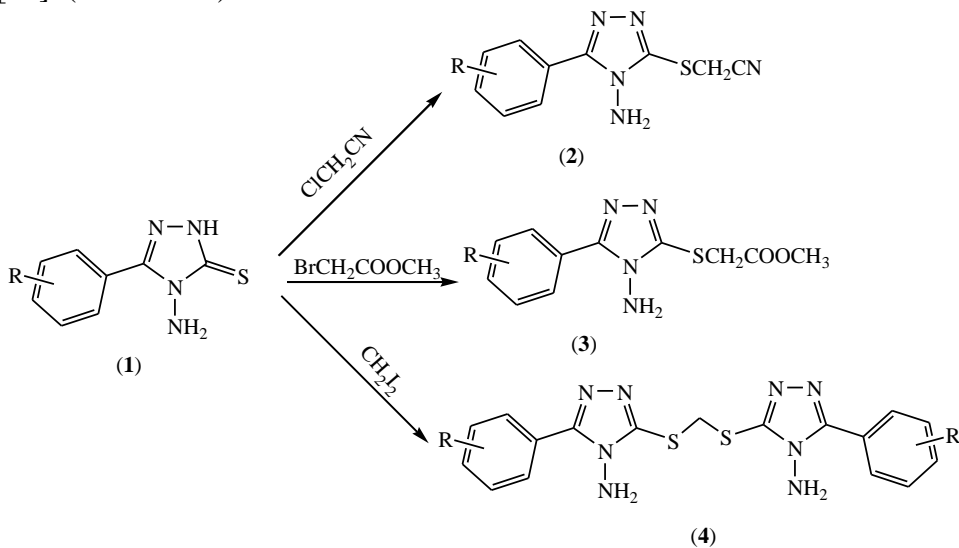
**Schema 14**

Reacția 3-(2,4-diclorofenil)-5-mercapto-1,2,4-1*H*-triazolului (1) cu 2,4-RR<sup>1</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-COCH<sub>2</sub>Br ( $R=H$ ;  $R^1=H$ , Br, Cl;  $R=R^1=Cl$ ) conduce cu randamente de 55-73% la [(acilmetil)tio]triazolii (2) [54]. (Schema 15)



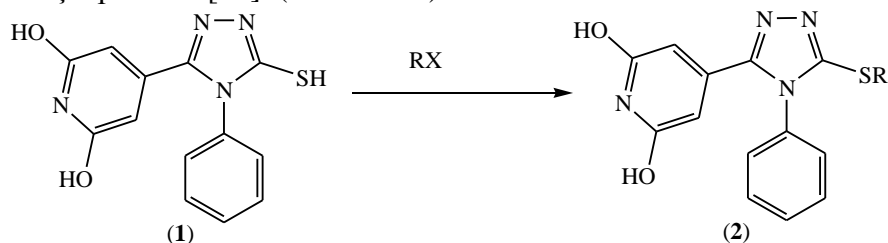
**Schema 15**

O serie de 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazoli-3-tione (1) ( $\text{R}=\text{H}$ , o-,m-,p-Me, o-,m-,p-Br, p-metoxi) sunt tratați cu derivați monohalogenati ( $\text{ClCH}_2\text{CN}$  și  $\text{BrCH}_2\text{COOCH}_3$ ) și dihalogenati ( $\text{CH}_2\text{I}_2$ ), obținându-se, în primul caz, compușii obișnuiți de S-alkilare aminoaril[(cianometil)tio]triazoli (2) și aminoaril[[carbometoxi]metil]tio]triazoli (3), iar în celălalt caz un compus format din două nuclee triazolice unite printr-o punte metilenică la atomii de sulf, bis[(aminoariltriazolil)tio]metan (4). Compușii sintetizați prezintă acțiune bactericidă și/sau fungicidă [55]. (Schema 16)



**Schema 16**

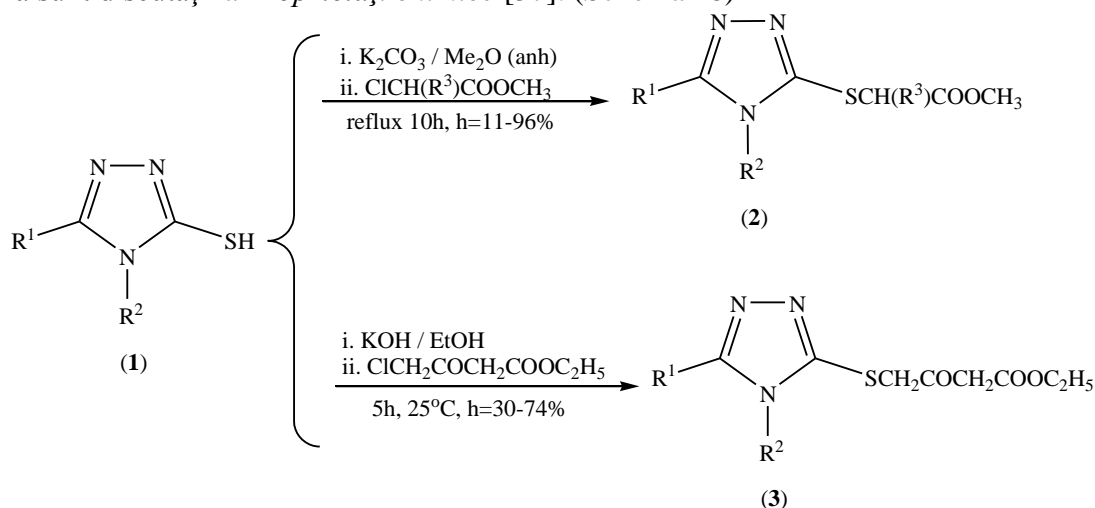
Prin tratarea piridil-s-triazolilor (1) cu diverși derivați  $\text{RX}$  ( $\text{XCH}_2\text{COOEt}$ ,  $\text{XCH}_2\text{CONMe}_2$ ,  $\text{XCH}_2\text{CONEt}_2$ ) se obțin produșii de S-alkilare (2). Compușii obținuți au fost caracterizați prin analiză elementală și spectrală [56]. (Schema 17)



**Schema 17**

Esteri precursori ai unor triazoli cu acțiune antiinflamatoare (**2**) ( $R^1 = \text{Ph}$  (ne)substituit, 4-piridil, 5-metilisoxazol-3-il;  $R^2 = \text{Et}$ , Ph,  $\text{NH}_2$ ;  $R^3 = \text{H}$ , Me) s-au obținut din triazolii (**1**) în acetonă anhidră, peste care s-au adăugat 1,5 echivalenți  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidru și după amestecare și răcire, se adaugă 1,2 echivalenți  $\text{ClCH}(R^3)\text{COOCH}_3$  și se menține 10 ore la reflux.

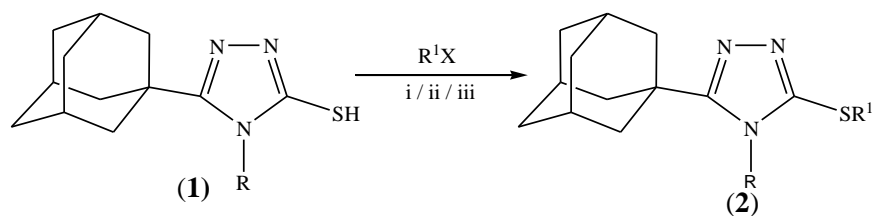
Compușii (**3**) ( $R^1 = 4$ -piridil, 3,4,5-trimetoxifenil) au fost preparați prin tratarea triazolului (**1**) cu soluție etanolică de KOH (mol:mol), apoi prin adăugarea la 25 °C a 1,2 echivalenți de 4-cloroacetoacetat; se menține sub agitare timp de 5 ore, apoi se introduce apă în amestecul de reacție. Produsul brut se filtrează și se recrystalizează din etanol (randament 30-74%). Producții de hidroliză sunt discutați la *Proprietăți chimice* [57]. (Schema 18)



Schema 18

3-(1-adamantil)-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazolul (**1**) ( $R = \text{H}$ ) a fost tratat cu diverse  $\alpha$ -bromocetone ( $R^2 = \text{aryl}$ ), generând tioeterii corespunzători (**2**). Încercările de ciclizare ale acestora la triazolo-tiazolii corespunzători au eșuat [58].

Au fost preparați derivați ai 5-(1-adamantil)-4*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolului (**1**) utilizați ca inhibitori ai 11 $\beta$ -hidroxisteroid-dehidrogenazei 1, utili în tratamentul diabetului, obezității și dislipidemiei (căile de sinteză ii. și iii., compușii (**2**)) [59]. (Schema 19)



$\text{X} = \text{Br}, \text{I}$

- i.  $\text{R} = \text{H}$ ;  $\text{R}^1\text{X} = \text{BrCH}_2\text{COR}^2$ ;
- ii.  $\text{R} = \text{H}$ , Me, Et, *i*Pr, Ph, Bn, metoxipropil, piperidinetil, 2-furilmetil; THF-2-ilmetil,  $\text{NH}_2$ ;  $\text{R}^1 = \text{Me}$ , Et, ciclohexil, Bn, cicloheptil, 4-cloroBn, ciclohexilmetil, metilpiridin-3-il, 4-fluoro-Bn; solvent MeOH, MeONa, reflux 2h
- iii.  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{NH}_2$ ;  $\text{R}^1 = 1,3$ -dioxolan-2-iletil; 1,3-dioxan-2-iletil, 3-hidroxiopropil, Et, metilpiridin-3-il; 4-hidroxiutil; solvent DMSO, incalzire 2h la 65 °C

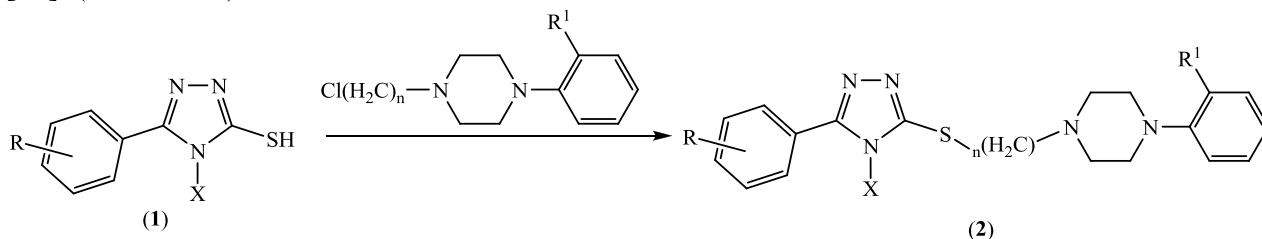
Schema 19

O serie de noi 4-amino-3-[3-[4-(2- $\text{R}^1$ )-1-piperazinil]alchil]tio]-5- $\text{R}$ -1,2,4-triazoli (**2**) ( $\text{R} = \text{nPrO}$ ;  $\text{R}^1 = \text{metoxi}$  sau nitrofenil;  $\text{X} = \text{NH}_2$ ,  $n = 3$ ) au fost sintetizați pentru a obține compuși cu activitate și selectivitate ridicată pentru receptorul 5-HT1A. Aceștia au fost obținuți prin reacția



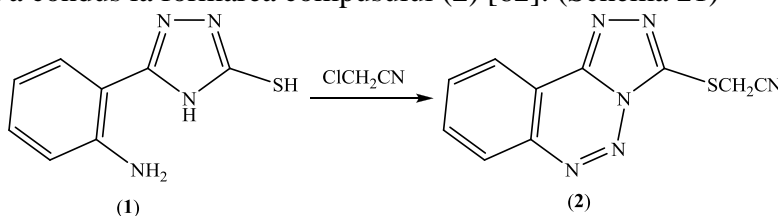
triazolilor (1) cu derivați halogenați la reflux, în etanol și în prezența KOH și KI ca și catalizator [60]. O variantă a sintezei o reprezintă refluxarea triazolilor (1) (R=H, 2-cloro, 4-metoxi, 4-metil, 4-cloro, 4-bromo, 4-*n*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O, 4-PhSO<sub>2</sub>, 4-Ph; X=H, NH<sub>2</sub>), alături de piperazina dorită (R<sup>1</sup>=metoxi sau nitrofenil; n=1,2) în acetonă, alături de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> și KI.

Pentru aceste condiții de alchilare, din triazoli (1) (X=NH<sub>2</sub>) s-au obținut atât produșii S-alchilați, precum și N(2)-alchilați, în raport de aprox. 3:1, după 12 ore de reflux; în schimb, la refluxarea timp de 6 ore a (1) (X=H), în aceleași condiții, s-a obținut exclusiv produsul S-alchilat [61]. (Schema 20)



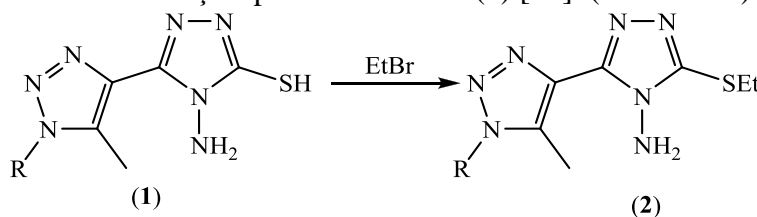
Schema 20

Diazotarea 5-(2-aminofenil)-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolului (1), urmată de alchilarea cu cloroacetonitril a condus la formarea compusului (2) [62]. (Schema 21)



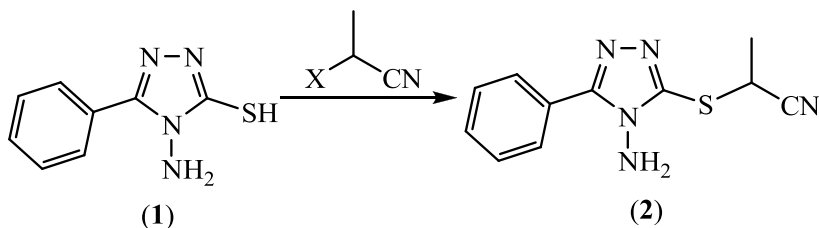
Schema 21

La tratarea 4-amino-3-(1-R-5-metil-1,2,3-triazol-4-il)5-mercapto-*s*-triazolului (1) (R=p-clorofenil) cu bromură de etil se obține produsul S-etilat (2) [63]. (Schema 22)



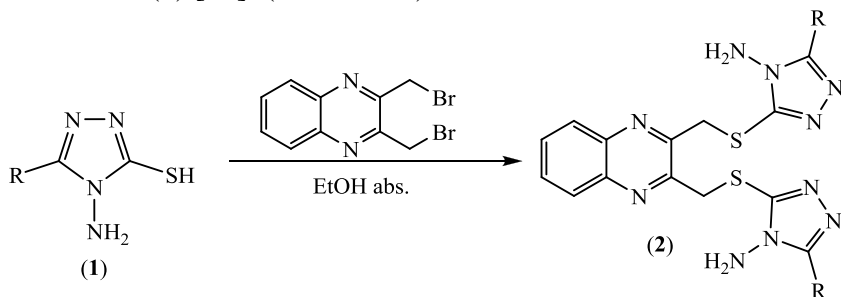
Schema 22

Triazolul S-alchilat (2) a fost obținut din (1) și prezintă acțiune antifungică (X=halo) [15]. (Schema 23)



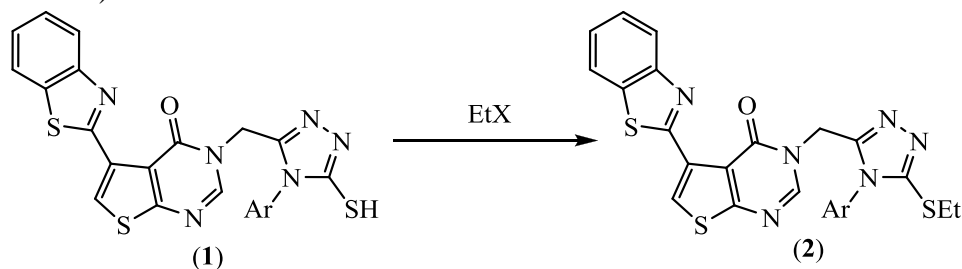
Schema 23

Prin alchilarea 4-amino-1,2,4-triazol-3-tionei (**1**) (R=H, Ph, Bn, 4-metoxifenil) cu 2,3-bis(bromometil)chinoxalina în EtOH absolut și în prezența KOH se obțin bis(aminele) corespunzătoare S-alchilate (**2**) [64]. (Schema 24)



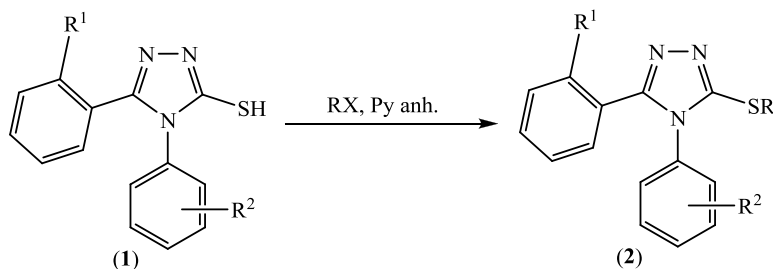
**Schema 24**

Prin tratarea mercapto-triazolului (**1**) cu un agent de etilare, se obține derivatul S-etilat (**2**) [65]. (Schema 25)



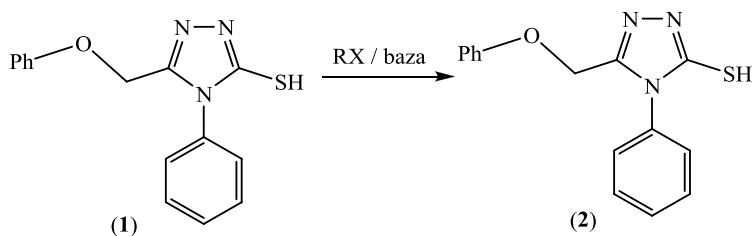
**Schema 25**

3-(o-Ph substituit)-4-Ph substituit-5-alchil/alchenil-mercapto-1*H*-1,2,4-triazolii (**2**) au fost sintetizați prin reacția 3-(o-Ph substituit)-4-Ph substituit-5-mercapto-1*H*-1,2,4-triazolilor (**1**) cu halogenuri RX (R=alchil, alchenil), în prezența piridinei anhidre. Unii compuși manifestă acțiune antiinflamatoare pe șoareci și nu sunt toxici [66]. (Schema 26)



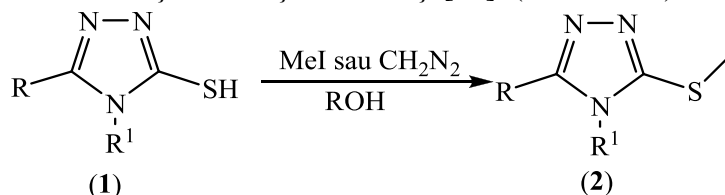
**Schema 26**

3-ariloximetil-4-fenil-5-mercapto-s-triazolii (**1**) au fost supuși condensării cu diferite halogenuri de alchil/aralchil, în mediu bazic, generând tioeterii (**2**) (R=alchil, aralchil) [67]. (Schema 27)



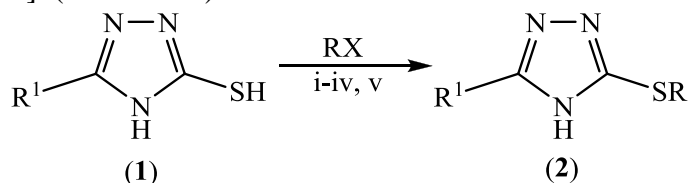
**Schema 27**

Metilarea 3-R-4H-4R<sup>1</sup>-1,2,4-triazol-5-tionei (1) (R=Me, R<sup>1</sup>=H) cu MeI sau cu CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> în alcool conduce la metiltio-triazol (2), pe când în dioxan, în prezența CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> se obțin produși de N-metilare [68]. Compusul (1) (R=Me, CH<sub>2</sub>Ph, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>; R<sup>1</sup>=2-piridil) se metilează cu CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> în eter etilic, la sulf (2), iar cu MeI se obțin derivați N-metilați [69]. (Schema 28)



**Schema 28**

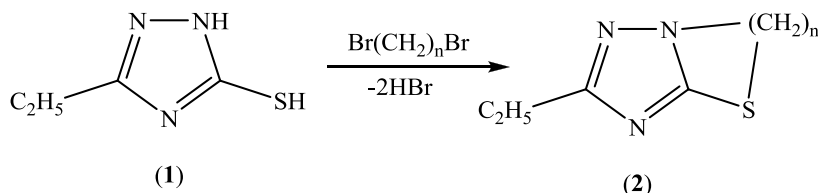
Triazoli S-alchilați au fost preparați din reacția compușilor (1) cu derivați halogenați, în diferite condiții de reacție (i-iv), generând compușii (2), utilizați ca insecticide [70] și acaricide [71]. Au fost obținuți și compușii (2): pe calea (v.), aceștia manifestând activitate bacteriostatică și diuretică moderată, care a crescut cu mărirea lui R [72], (R<sup>1</sup>=Me<sub>2</sub>CH, EtCHMe, Me<sub>3</sub>C, ciclopropil; R=(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2</sup>; R<sup>2</sup>=alchil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; n=1-2) [73], (R<sup>1</sup>=Me<sub>2</sub>CH, MeCHEt, Me<sub>3</sub>C, Me-substituit, ciclopropil; R=CH<sub>2</sub>(Ph- mono sau disubstituit cu Me sau halogen) [74], (R<sup>1</sup>=alchil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aril; R=(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>; R<sup>2</sup>=alchil C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, aril C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, carboxiaril, CN, CONH<sub>2</sub>; n=1-2) [75], (R<sup>1</sup>=Me<sub>2</sub>CH, MeCHEt, ciclopropil; CMe<sub>3</sub>, metilciclopropil; R=CHR<sup>2</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SR<sup>3</sup>; R<sup>2</sup>=H, Me; R<sup>3</sup>=alchil; n=0-1; X=Cl) [76-77], (R<sup>1</sup>= CHMe<sub>2</sub>, CHMeEt, CMe<sub>3</sub>; R=Me, Et, Pr, CH<sub>2</sub>C≡CH, CH<sub>2</sub>C(Br)=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C(Cl)=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CHMe, CH=CH<sub>2</sub>) [78], (R<sup>1</sup>=Ph, 2-piridil, 3-nitroPh, 4-nitroPh, 2-metoxiPh, 4-metoxiPh, 2-hidroxiPh; R=Et; X=Br), compusul (2) (R<sup>1</sup>=2-piridil; R=Et) a manifestat activitate antibiotică [79]. (Schema 29)



- i. R<sup>1</sup>= tBu, sBu, iPr; R= 2-propinil, 2-bromoalil, 2-cloroalil; X=Br (Cl); reflux 2,5h in MeOH/NaOMe
- ii. R<sup>1</sup>= tBu, iPr, sBu; R=Me, Et, Pr, 2-cloroalil; X=I; reflux 3,5h in alcool tehnic/NaOMe
- iii. R<sup>1</sup>=tBu; R=2-butenil (crotil); X=Br; reflux 5h in MeOH/NaOMe
- iv. R<sup>1</sup>=tBu; R=2-cloroetil; X=Cl; agitare la 25°C, 4 zile in alcool tehnic/KOH
- v. R<sup>1</sup>=Me, Ph; R=Pr, n-alchil C<sub>5</sub>-10, PhCH, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; X=halogen; reflux in EtOH; η=32-99%

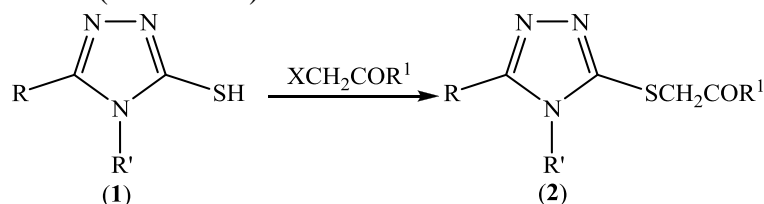
**Schema 29**

Prin reacția 3-etil-5-mercapto-s-triazolului (1) cu  $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$  ( $n=2,3$ ) se obțin compuși ciclici dialchilați (2) [80]. (Schema 30)



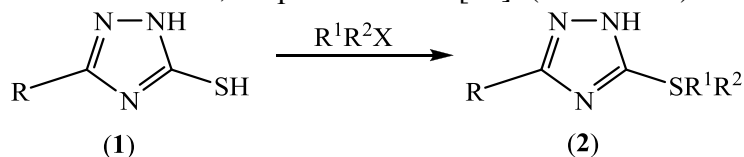
**Schema 30**

Prin tratarea triazolilor (1) ( $R=\text{H, Me, Ph}$ ;  $R'=\text{Ph}$ ) cu derivați halogenați  $\text{XCH}_2\text{COR}^1$  ( $\text{X}=\text{halogen}$ ;  $R^1=\text{Me, Ph}$ ), se obțin, cu randamente cuprinse între 73-96%, produșii de S-alchilare (2) [81]. Și la tratarea compușilor (1) ( $R=\text{Ph, 3-piridil, 4-piridil}$ ;  $R'=\text{H}$ ) cu derivați halogenați ( $\text{X}=\text{Br}$ ;  $R^1=\text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4$ ) [82], ( $R=3\text{-piridil}$ ;  $R'=\text{H}$ ;  $\text{X}=\text{Br}$ ;  $R^1=4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ) [83] se obțin produșii S-alchilați corespunzători. (Schema 31)



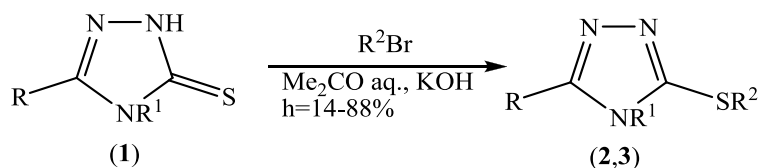
**Schema 31**

Prin reacția de S-alchilare a 3-R-5-tio-1H-1,2,4-triazolului (1) ( $R=\text{Me}_3\text{C, EtMeCH, Me}_2\text{CH, ciclopropil, MeSCMe}_2, 1\text{-metilcicloprop-1-il}$ ) cu diverși derivați halogenați ( $R^1=(\text{CH}_2)_n$  ( $n$ )substituit;  $n=1-6$ ;  $R^2=\text{dialcoialchil}$  ( $n$ )substituit sau inel heterociclic cu 5-14 atomi;  $\text{X}=\text{Br}$ ), se obțin compuși precursori pentru insecticide. Un exemplu este reacția în DMF a compusului (1) ( $R=\text{Me}_3\text{C}$ ) cu 2-bromometil-1,3-dioxolan ( $R^1=\text{CH}_2$ ;  $R^2=1,3\text{-dioxolan-2-il}$ ;  $\text{X}=\text{Br}$ ) [84]. În mod asemănător a fost obținut și produsul (2) ( $R^1R^2=\text{CH}_2\text{COOEt}$ ) prin S-alchilarea triazolului (1) ( $R=\text{CMe}_3$ ) cu  $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$  la reflux, timp de două ore [85]. (Schema 32)



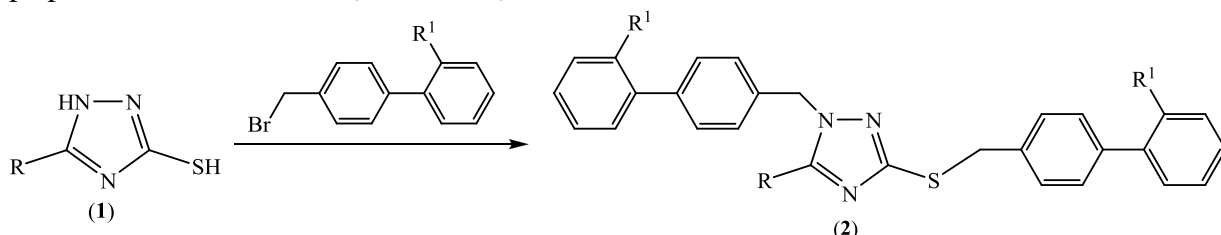
**Schema 32**

Glicozidarea 1,2,4-triazoli-5-tionelor (1) ( $R=\text{H, Me}$  și  $R^1=\text{H}$ ;  $R=\text{Ph, 4-piridil}$  și  $R^1=\text{Ph}$ ) cu  $R^2\text{X}$  ( $R^2=\text{tetra-O-acetil-D-glucopiranozil}$  și  $-\text{galactopiranozil, tri-O-acetil-D-xilopiranozil}$  și  $\text{L-arabinopiranozil}$ ) în acetonă apoasă ce conține  $\text{KOH}$ , dă cu randamente de 14-88% glicozidele (2), care prezintă  $\text{DL}_{50}$  200-1780 mg/kg corp la șoareci albi și activitate antiinflamatorie, analgezică, neurotropică și antihipotoxică semnificativă. Prin deprotejarea compușilor (2) ( $R=\text{Me, R}^1=\text{H}$ ,  $R^2=\text{tri-O-acetil-}\beta\text{-D-xilopiranozil}$ ) cu  $\text{NaOMe}$  în  $\text{MeOH}$  absolut se obțin compuși (3) (structura (2) cu același  $R$  și  $R^1$ ;  $R^2=\beta\text{-D-xilopiranozil}$ ) [86]. (Schema 33)



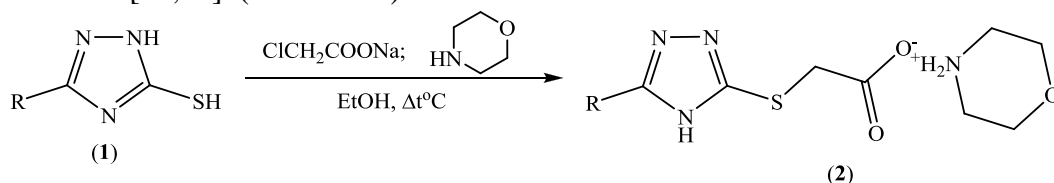
**Schema 33**

Prin reacția 3-mercapto-5-R-1,2,4-triazolilor (1) (R=H, alchil, alchenil, Bn) cu 2'-(bromometil)-4'-R<sup>1</sup>-difenil (R<sup>1</sup>=COOH, alcoxicarbonil, ciano, tetrazolil) se obțin produșii de dialchilare la N(1) și S. Prin hidroliza alcalină a compusului (2) (R<sup>1</sup>=COOMe) se obține sarea disodică (2) (R<sup>1</sup>=COONa), care a dat o inhibiție de 100% a vasoconstricției indusă de angiotensina II pe probe *in vitro* [87, 88]. (Schema 34)



**Schema 34**

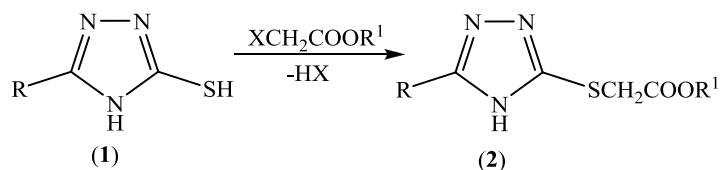
Prin reacția 5-mercapto-3-metil-1,2,4-triazolului (1) (R=Me) cu cloroacetat de metal alcalin (sodiu) și încălzirea amestecului de reacție într-un solvent organic (EtOH), alături de morfolină conduce la obținerea 3-metil-1,2,4-triazolil-5-tioacetat de morfoliniu, izolat ca pulbere cristalină, ce manifestă activitate hepato-protectoare și antivirală [89,90]. Au fost studiate efectele farmacologice ale compusului (2) (R=4-piridil) (RUMOSOL) ca potențial medicament cu acțiune cardioprotectoare [91,92]. (Schema 35)



**Schema 35**

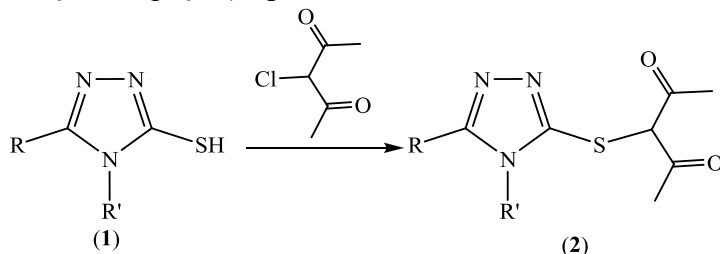
Prin reacția 1,2,4-triazol-5-iltionelor (1) (R=2-fenilchinol-4-il, 3-metil-1,2,4-triazol-5-iltiometil, 3-(4-piridil)-1,2,4-triazol-5-iltiometil) cu ClCH<sub>2</sub>COOH s-au obținut produșii de S-alchilare (2) (R<sup>1</sup>=H), cu randamente cuprinse între 66-88%. Prin reacția compușilor (1) cu BrCH<sub>2</sub>COOEt se obțin esterii (2) (R<sup>1</sup>=Et); tot esterii (2) (R<sup>1</sup>=Me, Et, iPr, Bu) se obțin prin esterificarea acizilor (2) (R<sup>1</sup>=H) cu alcoolii corespunzători. Compușii obținuți au fost investigați pentru acțiune diuretică, antiinflamatoare și analgezică [93]. S-a alchilat de asemenea compusul (1) (R= 4,6,-difenilpirimidin-2-il) cu ClCH<sub>2</sub>COOH, obținându-se S-carboximetil derivatul (2), cu potențială activitate antiinflamatoare, care în prezența AcOH/Ac<sub>2</sub>O ciclizează la 6-(4,6-difenilpirimidin-2-il)tiazoloz[3,2-b]-1,2,4-triazol-3(2H)-ona [94]. Reacția compușilor (1) (R=Ph, 2-metoxi-Ph, 2-hidroxi-Ph, 3-nitro-Ph, 4-nitro-Ph, 3-piridil) cu bromoacetat de etil (X=Br, R<sup>1</sup>=Et) și acid cloroacetic (X=Cl, R<sup>1</sup>=H) conduce la produșii (2); produsul obținut prin reacția compusului (1) (R=Ph) cu acid cloroacetic în EtOH în prezența NaOH (R<sup>1</sup>=H) posedă activitate anti-cancer și bactericidă [95]. Compuși S-alchilați (2) (R=Ph, 4-tolil, 2-Cl-Ph; X=Cl, R<sup>1</sup>=H) se obțin cu randamente de 60-93% pornind de la mercapto-triazolii corespunzători și acid cloroacetic. Au fost

studiate și proprietățile chimice ale acestor compuși [96]. (Schema 36)



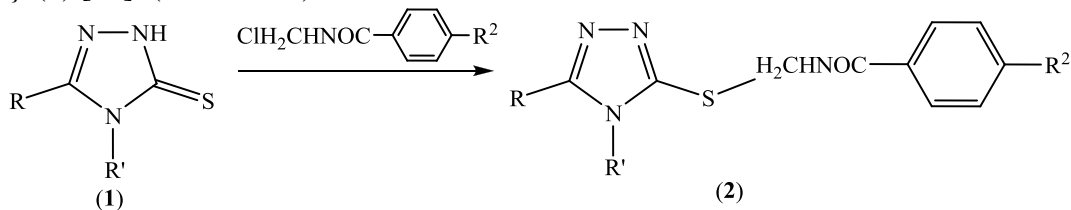
**Schema 36**

Prin reacția triazolilor (1) (R=Ph, 3-piridil, 4-piridil; R'=H) cu 3-cloropentan-2,4-diona se obțin compuși S-substituiți. Compușii (2) pot cicliza la tiazolo[3,2-b]-s-triazoli [82]. (Schema 37)



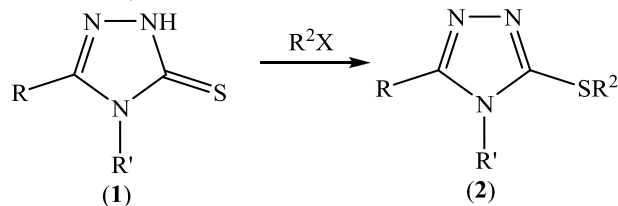
**Schema 37**

3-fenil-1,2,4-triazol-5-tiona și 3,4-difenil-1,2,4-triazol-5-tiona (1) (R=Ph și R'=H, respectiv R=R'=Ph) reacționează cu N-(clorometil)-4-R<sup>2</sup>-benzamida (R<sup>2</sup>=H, Me) generând derivații S-alchilați (2) [97]. (Schema 38)



**Schema 38**

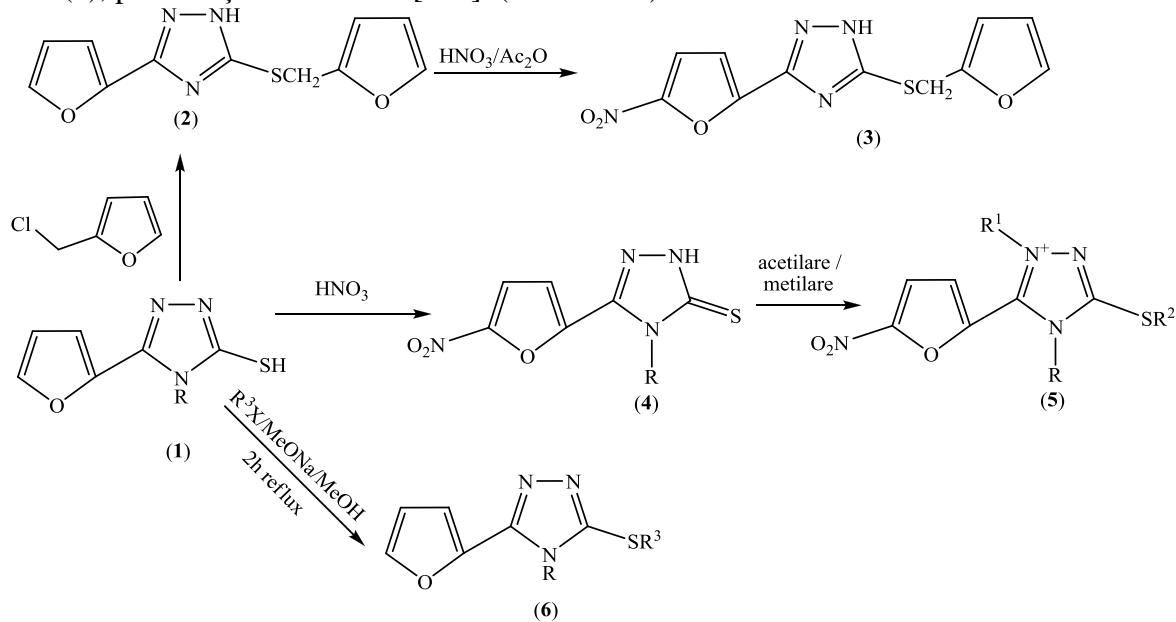
Triazolintionele (1) (R'=H, Me, Ph; R=3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>Ph, 3,4-(metilendioxi)Ph) au fost transformate prin reacții de alchilare cu diverși compuși în produșii S-alchilați (2) (R<sup>2</sup>=Me, 2-aminoetil-N-substituit, CH<sub>2</sub>COOH) [98], respectiv (R=alcoxfenil; R'=H, alchil, Ph, alil) în (2) (R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>COOH) [99]. (Schema 39)



**Schema 39**

Prin tratarea triazolului (1) (R=H) cu clorură de furfuril se obține produsul S-alchilat (2), care se nitrează cu HNO<sub>3</sub> la compusul (3) [100]. A fost realizată și sinteza inversând etapa de alchilare/acilare cu cea de nitrare; astfel, triazolul (1) este tratat cu HNO<sub>3</sub> în vederea obținerii compusului (4) (R=H), nitrat în poziția 5-furanică, urmată de acetilare/metilare, când se obțin compușii (5) (R=H, R<sup>1</sup>=Ac și R<sup>2</sup>=Me; R=H, R<sup>1</sup>=H și R<sup>2</sup>=Me; R=R<sup>2</sup>=Me și R<sup>1</sup>=H; R=Me și

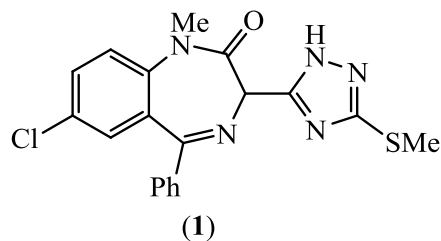
$R^1=R^2=H$ ;  $R=R^1=H$  și  $R^2=Me$ ) [101]. Prin tratarea 3-(2-furil)-5-mercapto-1,2,4-triazolului (1) ( $R=H$ ) în raport molar 1:1 cu halogenură de alchil  $R^3X$  ( $R=$ alchil;  $X=$ halogen) în prezența  $MeONa$  în  $MeOH$  anhidru și menținere la reflux timp de două ore, se obțin 3-(2-furil)-5-alkiltio-1,2,4-triazolii (6), prezentați în Tabelul 1 [102]. (Schema 40)



Tabelul 1. Principalele caracteristici ale 3-(2-furil)-5-alkiltio-1,2,4-triazolilor (6)

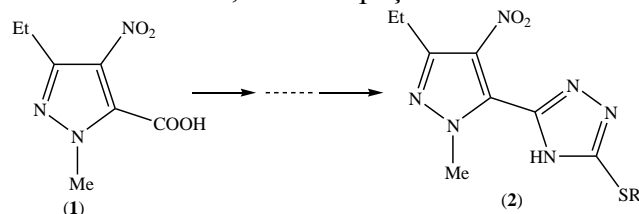
Restul alchil $R^3$	Randament $\eta$ (%)	p.t ( $^{\circ}C$ )	p.t al clorhidratului ( $^{\circ}C$ )
Me	77,8	147-148	118-120
Et	74,8	100-101	140-141
Pr	82,1	110-111	94-96
i-Pr	82,3	91	118-119
Bu	70,0	109	102-103
i-Bu	76,2	103-104	112-115
Am	83,6	99-100	90-92
i-Am	79,2	112-113	130-131
hexil	81,7	93-94	103-105

Este menționată sinteza unor compuși heterociclici ce conțin rest de diazepam; astfel, a fost sintetizat diazepam-triazolul S-alkilat (1), testat pentru activitate antibacteriană împotriva *E.coli* și *B.subtilis* [103]. (Schema 41)



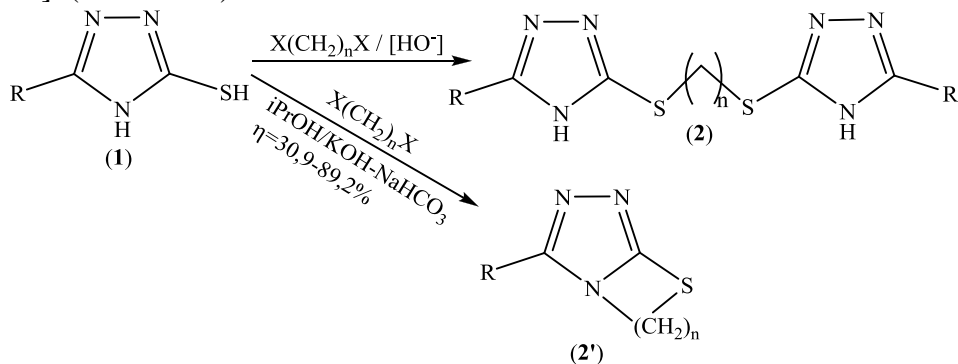
**Schema 41**

Pornind de la acidul 1-metil-3-etil-4-nitropirazolil carboxilic (**1**) se obțin pirazolil mercapto-triazolii (**2**) (R=Me, Et, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOEt, Bn), a căror structură a fost confirmată prin spectroscopie <sup>1</sup>H-RMN și analiză elementară. Activitatea fungicidă a acestora a fost evaluată împotriva *Rhizoctonia solani*, unii compuși fiind foarte activi [104]. (Schema 42)



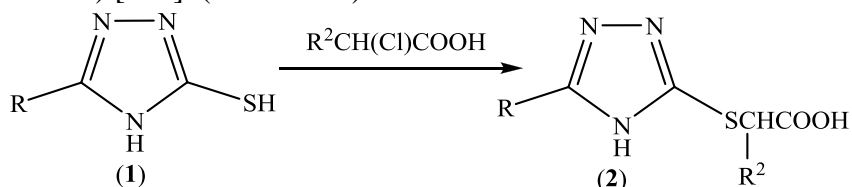
Schema 42

Au fost preparați 1,2-bis(5-aryl-1H-1,2,4-triazol-3-il-tio)etani și 1,3-bis(5-aryl-1H-1,2,4-triazol-3-iltio)propani pornind de la 5-aryl-1,2,4-triazol-3-tiolii (**1**). Prin tratarea 5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazolilor (**1**) (R=Ph, 4-nitroPh) cu 1,2-dicloroetan (X=Cl, n=2) sau 1,3-dibromopropan (X=Br, n=3) în prezența NaOH (soluție 8%) la 90 °C timp de 3 ore, se obțin compușii (**2**). Compusul (**2**) (R=4-nitrofenil, n=2) a manifestat activitate bactericidă la concentrație de 0,002% [105]. S-a realizat sinteza unor compuși cu acțiune posibilă asupra sistemului circulator prin tratarea compușilor (**1**) (R=Bn, 2,6-dicloroPh, 2-pirazinil, 4-piridil) cu ω,ω'-dibromoalcani (X=Br; n=2,4), când s-au format compușii (**2**) [106]. Prin reacția triazol-tiolilor (**1**) (R=Ph, Ph substituit, 3-piridil) cu ω,ω'-dicloroalcani (X=Cl; n=2,3) în izopropanol în prezența KOH/NaHCO<sub>3</sub> se obțin cu randamente de 30,9-89,2% produșii biciclici (**2'**) [107], spre deosebire de sintezele precedente ce susțin formarea compușilor (**2**). Panasenکو și colab. susțin reacția de N-alchilare la 1,2-bis(1,2,4-triazolil-5-tio)etani la tratarea 1,2,4-triazolin-5-tionelor cu dibromoetan; structura produșilor a fost confirmată prin cromatografie și spectroscopie IR; au fost de asemenea studiate și proprietățile biologice ale compușilor obținuți (antimicrobiale, antifungice, diuretice, anti-inflamatoare, sedative și toxice) [108]. (Schema 43)



Schema 43

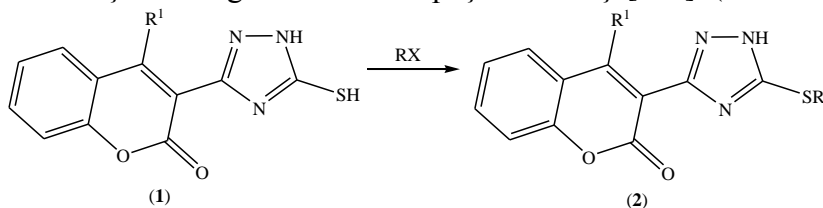
Prin tratarea compușilor (**1**) (R= Bn, 2,6-dicloro-Ph, 2-pirazinil, 4-piridil, 4-cloro-Ph) cu acizi α-cloroalcanoici R<sup>2</sup>CH(Cl)COOH (R<sup>2</sup>=H, Me), se obțin derivații S-alchilați (**2**) (R<sup>2</sup>=Me doar pentru R=2,6-dicloroPh) [106]. (Schema 44)



Schema 44

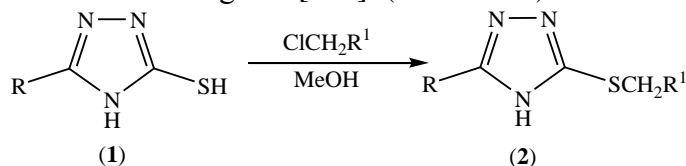


A fost obținută 4-R<sup>1</sup>-3-(3'-tioxo-1',2',4'-triazol-5'-il)cumarina (**1**) (R<sup>1</sup>=Me) prin ciclocondensarea tiosemicarbazidei cu 4-R<sup>1</sup>-3-(etoxicarbonil)cumarina. Compusul (**1**) reacționează sub forma tiolică cu derivați halogenați (R=Me, Et; X=I) și CH<sub>2</sub>=CHCN, formând produși de S-alkilare (**2**) [109]. A fost determinată activitatea antimicrobiană a compușilor sintetizați [110]. Compusul (**1**) (R<sup>1</sup>=H) a fost obținut asemănător, prin refluxarea materiilor prime în Py și a fost de asemenea alchilat cu derivați halogenați RX (R=Me; X=I și R=CH<sub>2</sub>COOEt; X=Cl). A fost evaluată activitatea antibacteriană și antifungică a unor compuși sintetizați [111]. (Schema 45)



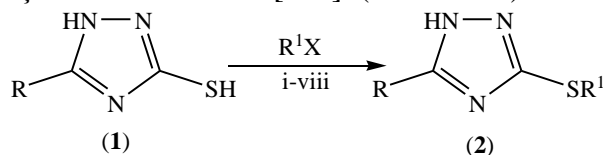
**Schema 45**

Triazolioli substituiți (**2**) (R=Ph, Bn, CH<sub>2</sub>OPh, 4-piridil, CH=CHPh; R<sup>1</sup>=COR<sup>2</sup>, CH(OH)CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, R<sup>2</sup>=4-fenil-1-piperazinil, 2,6-dicloroanilino, R<sup>3</sup>=ciclohexilamino, 4-fenil-1-piperazinil) au fost preparați prin condensarea mercaptotriazolilor corespunzători (**1**) cu ClCH<sub>2</sub>COR<sup>2</sup> sau ClCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup> în MeOH. De exemplu, prin reacția 5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiolului (**1**) (R=Ph) cu ClCH<sub>2</sub>COR<sup>2</sup> (R<sup>2</sup>=4-fenil-1-piperazinil) se obține compusul (**2**) (R=Ph, R<sup>1</sup>=COR<sup>2</sup>). Câțiva dintre compușii obținuți au fost testați pentru activitate antihipertensivă și ca inhibitori ai agregării trombocitelor sanguine [112]. (Schema 46)



**Schema 46**

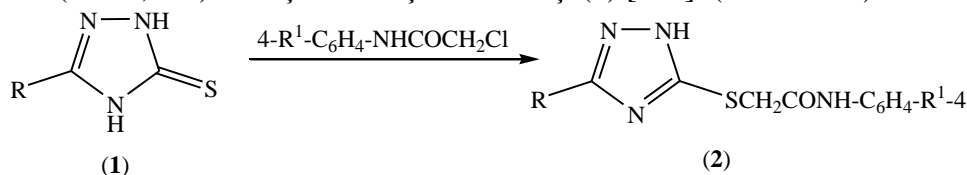
Funcționalizarea mercaptotriazolilor (**1**) a fost realizată prin căile de sinteză descrise mai jos; compușii (**2**) (i-vi) au fost supuși apoi N-acilării cu clorură de dimetilcarbamil [113], iar (vii-viii) ciclizează la tiazolo- și tiazinotriazolone [114]. (Schema 47)



- i. R=C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>; NaOH<sub>aq</sub>; Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 70°C; 1h; perfectare; acidulare; R<sup>1</sup>=Me; p.t=70-72°C
- ii. R=3,4,5-trimetoxiPh; NaOH<sub>aq</sub>; Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 70°C; 1h; perfectare; acidulare; R<sup>1</sup>=Me; p.t=155,5-156°C
- iii. R=Ph; NaOH<sub>aq</sub>; Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 70°C; 1h; perfectare; acidularere; R<sup>1</sup>=Me; p.t=163-164°C
- iv. R=Me; KOH<sub>aq</sub>; izolare sare de K a mercaptotriazolului; R<sup>1</sup>=4-nitroPh; X=Cl;
- v. R=Ph; NaOH<sub>aq</sub>; ClCH<sub>2</sub>COOEt; 70°C; 4h; R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>COOEt; p.t=95-96°C
- vi. R=CH<sub>3</sub>, KOH alcool; C<sub>11</sub>H<sub>25</sub>Br; R<sup>1</sup>=C<sub>11</sub>H<sub>25</sub>; p.t=98-99°C
- vii. R=Ph, R<sup>1</sup>= CH(Me)COOH; X=Br;
- viii. R=Ph, R<sup>1</sup>= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH; X=Br;

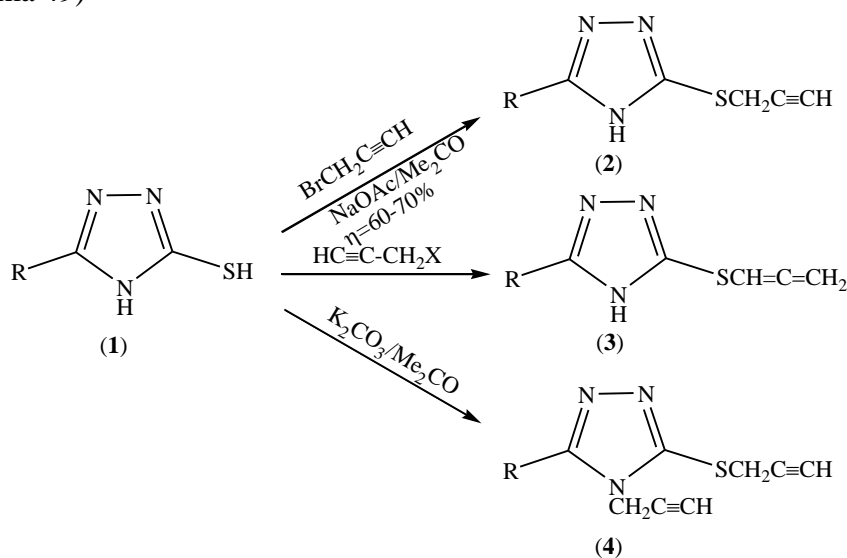
**Schema 47**

Prin reacția triazolitionelor (1) (R=Ph, 4-MeO-Ph, 3-piridil, 4-piridil) cu 4-R<sup>1</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NHC(O)CH<sub>2</sub>Cl (R<sup>1</sup>=H, Me) se obțin derivații S-alchilați (2) [115]. (Schema 48)



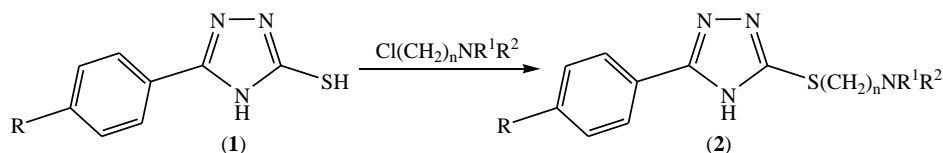
**Schema 48**

Tratarea tiolilor (1) (R=Ph, 4-Cl-Ph, 2-, 4- tolil, 4-MeO-Ph) cu BrCH<sub>2</sub>C≡CH și NaOAc în acetonă a condus la obținerea 5-aryl-3-propioniltio-s-triazolilor (2) cu randamente între 60-70% [116]. Propargilarea 5-fenil-s-triazol-3-tiolului (1) (R=Ph) în mediu alcalin a condus la obținerea (aleniltio)triazolului (3); prin propargilare în acetonă-K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> s-a obținut compusul difuncționalizat (4) [117]. (Schema 49)



**Schema 49**

Aminoalchiltiotriazolii (2) (R=H, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>=NEt<sub>2</sub>, morfolino, n=2; R=Cl, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, n=3) au fost preparați prin condensarea tiosemicarbazidei cu 4-RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCl și tratarea 1,2,4-triazol-3-tiolului (1) cu Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>. Compusul (2) (R=Cl, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me, n=3) produce o inhibiție de 50% a agregării induse a trombocitelor la o concentrație de 2,2 · 10<sup>-4</sup> M (Born Cross, 1963) [118]. (Schema 50)



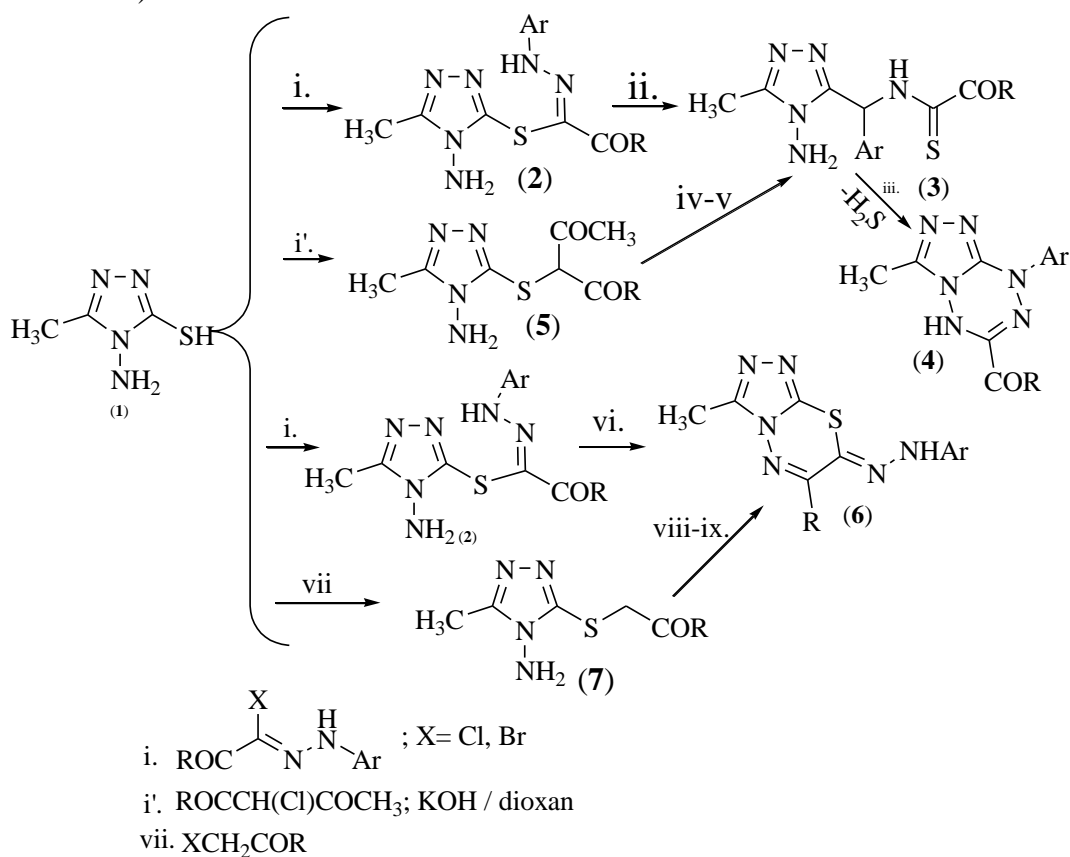
**Schema 50**

La tratarea 4-amino-5-metil-1,2,4-triazol-3-(2H)-tionei (1) cu arilhidrazonocloroacetat (R=OEt; Ar=Ph, 4-Cl-Ph, 4-Me-Ph) sau cu clorură de N-aryl-2-oxo-2-fenilaminoetanhidrazonoil (R=PhNH, Ar= Ph, 4-Cl-Ph, 4-Me-Ph) în prezența chitosanului în EtOH absolut, timp de 10 min. la microunde (i.) se obțin produșii de S-alchilare (2), care suferă o rearanjare Smiles (ii) (3), apoi

ciclizează la triazolo[4,3-b][1,2,4,5]tetrazinele corespunzătoare (4), prin eliminare de H<sub>2</sub>S (iii.). La tratarea compusului (1) cu 2-cloro-3-oxobutanoat de etil sau N-fenil-2-cloro-3-oxobutanamidă în KOH / dioxan la temperatura camerei se obțin produșii S-alchilați (5) (R=OEt, PhNH), care prin cuplare cu PhN<sub>2</sub>]Cl / EtOH / NaOAc / 0-5°C (iv), scindare Japp-Klingemann a grupei acetyl (v) și rearanjare Smiles (vi) conduc în final la aceeași produși (4) (R=OEt, PhNH).

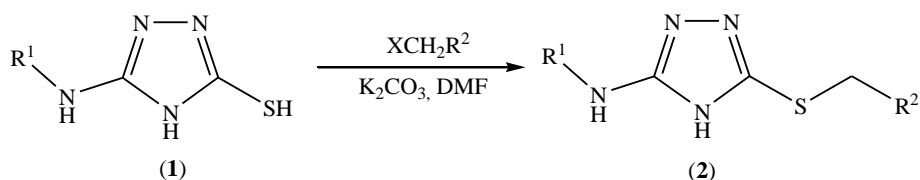
Prin reacția compusului (1) cu clorură de N-aril-2-oxopropanhidrazonoil (R=Me, Ar=Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-MeO-Ph, 4-NO<sub>2</sub>-Ph) sau bromură de N-aril-2-oxo-2-feniletanhidrazonoil (R=Ph, Ar=Ph, 4-Cl-Ph) în aceleași condiții (i.) se obțin produși de S-alchilare (4) care ciclizează însă diferit, formând 7-arilhidrazono-3-metil-[1,2,4]-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazine-6-substituite (6) pe calea (vi). Structura compușilor (6) a fost confirmată și prin sinteza alternativă (vii), când prin tratarea compușilor (1) cu cloroacetonă (R=Me, X=Cl) sau bromură de fenacil (R=Ph, X=Br) se obțin produșii de alchilare (7), care în prezența acidului p-toluensulfonic se deshidratează și ciclizează (viii), apoi cuplează cu PhN<sub>2</sub>]Cl în Py la 0-5°C (ix), formând produșii (6) (R=Me, Ph, Ar=Ph).

Au fost izolați și caracterizați compușii S-alchilați (5) (R=OEt, p.t.=138-140 °C, η=75%, IR, RMN, SM; R=PhNH, p.t.=240-242 °C, η=75%, IR, RMN, SM), precum și produșii de ciclizare [119]. (Schema 51)



**Schema 51**

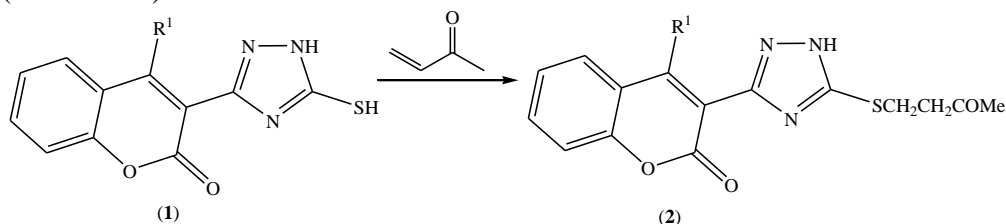
Mercapto-triazolii (1) (R<sup>1</sup>=Ph, 2-Me-Ph, 4-Me-Ph, 4-Cl-Ph, 4-MeO-Ph; 3,4-diMeO-Ph, 4-COOMe-Ph, 2-(Ph)-Ph, 3-piridil) au fost alchilați cu un echivalent de derivat halogenat (R<sup>2</sup>=Ph, tiofen-2-il, 2-Me-Ph, 2-MeOPh, 2-F-Ph, 3,4-difluoro-Ph, 2-piridil, 4-piridil, ciclohexil, -CH=CMe<sub>2</sub>, 2-Me-tiazol-4-il, 5-Me-3-isoxazol-3-il; X=halo) în prezența K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, obținându-se 83 de compuși S-alchilați (2) cu randamente între 50-90% și cu puritate peste 95%. Compușii obținuți au fost testați ca inhibitori ai metionin-aminopeptidazei-2, precum și ca agenți anticancer [120]. (Schema 52)



**Schema 51**

### I.1.2.2 Reacții de S-alkilare ale 1,2,4-triazolilor cu cetone $\alpha,\beta$ -nesaturate

Prin reacția compușilor (1) ( $\text{R}^1=\text{H}$ ) cu metil-vinil cetonă se obțin produși de adiție Michael (2) [111]. (Schema 52)

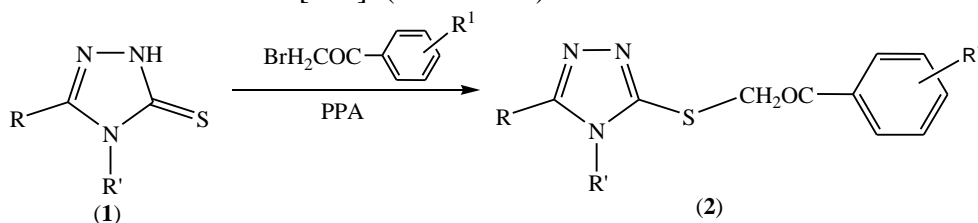


**Schema 52**

### I.1.2.3 Reacții de S-alkilare ale 1,2,4-triazolilor cu $\alpha$ -halocetone

Au fost reinvestigate reacțiile 1,2,4-triazol-tionelor cu acetofenone  $\alpha$ -halogenate, arătându-se că produșii obținuți sunt cei S-alkilați, contrar datelor de literatură menționate anterior [121].

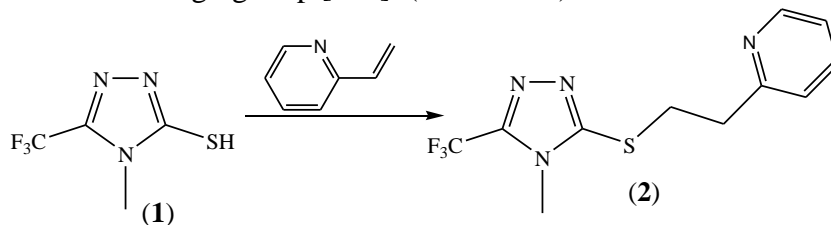
Triazoliolul (1) ( $\text{R}=\text{4-piridil}$ ,  $\text{R}'=\text{H}$ ) a fost S-alkilat cu acetofenone  $\alpha$ -halogenate ( $\text{R}^1=\text{H}$ , 4-Cl, 4-Me, 4-NO<sub>2</sub>, 4-Ph, 3-NO<sub>2</sub>), generând compușii (2), care în prezența acidului polifosforic (PPA) ciclizează la tiazolotriazololi [122]. (Schema 53)



**Schema 53**

### I.1.2.4 Reacții de S-alkilare ale 1,2,4-triazolilor cu compuși cu dublă legătură activată

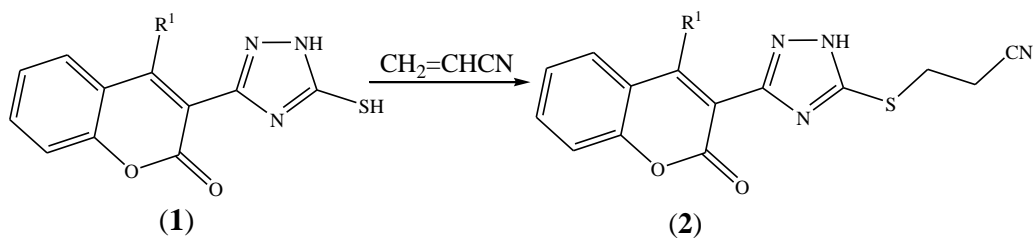
Prin tratarea triazol-tionei (1) cu 2-vinilpiridină s-a obținut [(piridiniletil)tio]triazolul (2). Acest compus este un agent antiulcer, inhibând secreția gastrică la șoareci prin injectarea în duoden a unor doze corespunzând la 100 mg/kg corp [123]. (Schema 54)



**Schema 54**

4- $\text{R}^1$ -3-(3'-tioxo-1',2',4'-triazol-5'-il)cumarina (1) ( $\text{R}^1=\text{Me}$ ) [109], ( $\text{R}^1=\text{H}$ ) [111] reacționează prin forma tiolică cu  $\text{CH}_2=\text{CHCN}$ , formând produsul de S-alkilare (2), a cărui

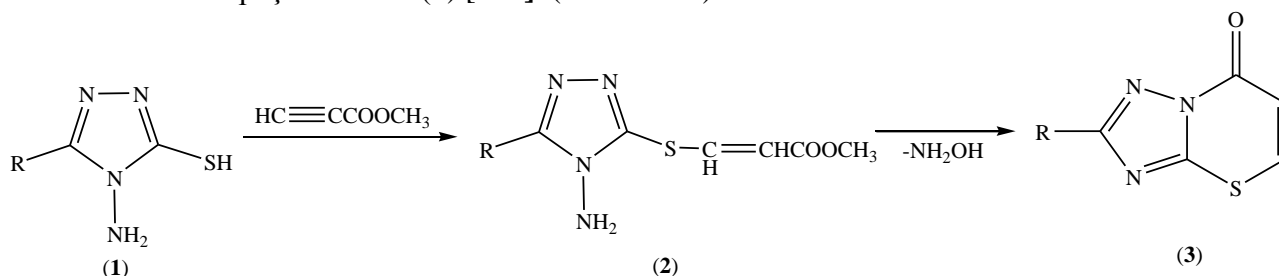
activitate antimicrobiană [109, 110], antibacteriană și antifungică a fost evaluată [111]. (Schema 55)



**Schema 55**

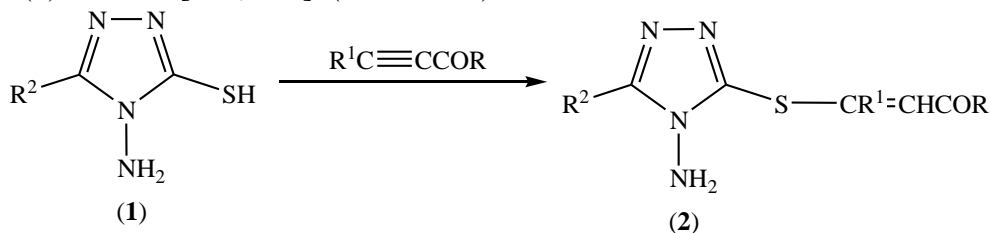
#### I.1.2.5 Reacții de S-alkilare ale 1,2,4-triazolilor cu alchine

Prin condensarea triazolilor (1) (R=Me, Ph, Me<sub>3</sub>C) cu HC≡CCOOMe s-au obținut S-acilații (2). Hidroliza compușilor (2) nu conduce la acizi, ci are loc dezaminarea și ciclizarea, conducând la compușii biciclici (3) [124]. (Schema 56)



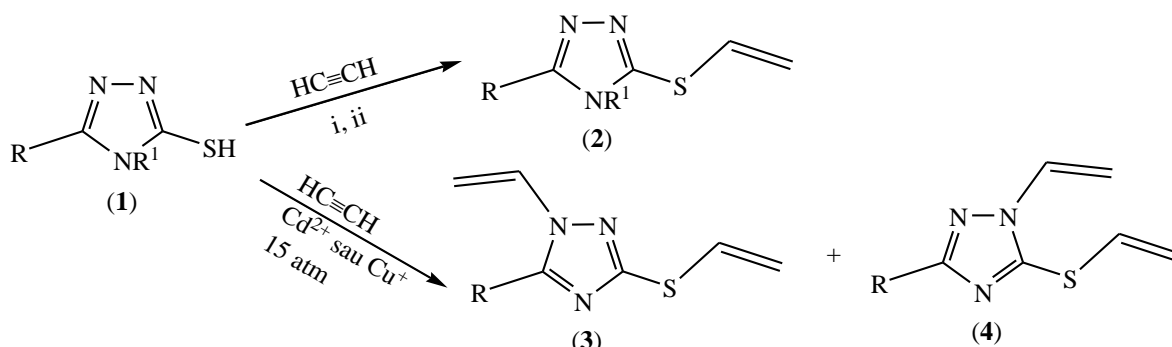
**Schema 56**

Din reacția 3-mercapto-1,2,4-triazolilor (1) (R=OMe, Ph, 2-tienil, R<sup>1</sup>=H, Bu sau Ph, R<sup>2</sup>=H sau Ph) cu alchine substituie în MeOH, MeCN, Me<sub>2</sub>SO sau AcOH s-au obținut 3-acilviniltio-1,2,4-triazolii (2). Acești compuși au fost testați împotriva *Mycobacterium tuberculosis H37RV* și au prezentat acțiune tuberculostatică. Cea mai bună activitate au avut-o compușii nesubstituiți la carbonul C(5) triazolic [125, 126]. (Schema 57)

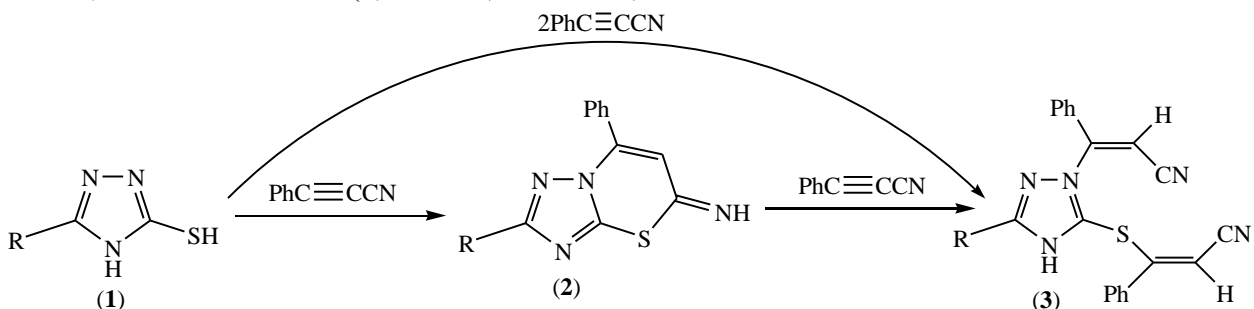


**Schema 57**

Prin adăția triazolitionelor corespunzătoare (1) (R=H, Me, 2-furil; R<sup>1</sup>=H) la acetilenă, în prezența KOH la presiune și 160 °C se obțin compușii (2). Aceștia prezintă activitate bactericidă și fungică [127]. Viniltiotriazolii (2) (R=Ph și R<sup>1</sup>=H; R=H și R<sup>1</sup>=Ph) au fost preparați cu randamente de 81%, respectiv 42%, prin vinilarea compușilor (1) corespunzători cu acetilenă în cataliză bazică (KOH) și Cd(OAc)<sub>2</sub> [128]. O vinilare asemănătoare cu acetilenă a compușilor (1) (R=Me, Ph, 2-furil) în prezența catalizatorului de Cd(OAc)<sub>2</sub> sau CuCl la 15 atm., conduce la un amestec de triazoli bifuncționali (3) și (4) [129]. (Schema 58)

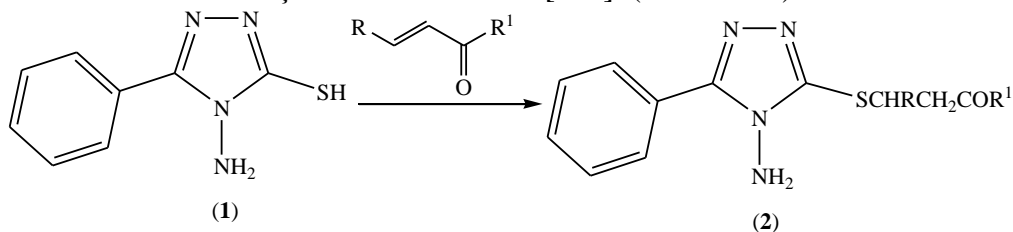


Prin reacția triazolitionelor (1) (R=H, Me) cu un mol de PhC≡CCN s-au obținut 1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,2-tiazine (2) care cu încă un mol de PhC≡CCN generează compuși difuncționaliizați, atât la S, cât și la un N hidrazinic (3). Dacă raportul molar triazol (1): PhC≡CCN este 1:2, se formează direct (3) [130]. (Schema 59)

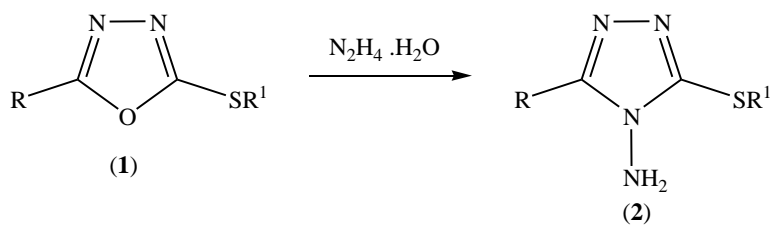


#### I.1.2.6 Alte reacții de S-alchilare

Compușii (2) au fost obținuți prin adăugarea grupării tiolice a 4H-4-amino-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiolului (1) la chalcone (R, R<sup>1</sup>= fenil (ne)substituit); produșii de reacție (2) s-au obținut cu randamente între 38-51%, iar cinci dintre derivații S-alchilați manifestă activitate antifungică împotriva *Fusarium culmorum* și *Culvalaria lanata* [131]. (Schema 60)

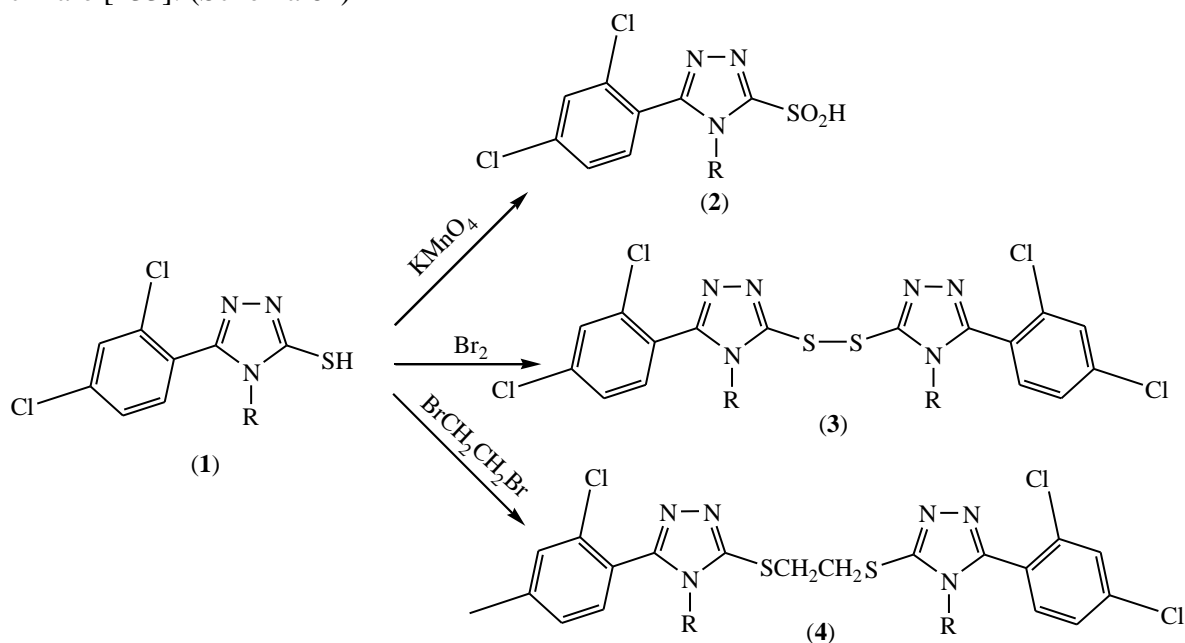


4-amino-3-mercaptosubstituit-5-aryl/heteroaryl-1,2,4-triazolii (R=4-piridil, 4-metilmumarin-7-iloximetil, benzoxazol-2-iltiometil, etc., R<sup>1</sup>=H, Me, Et, Ac) (2) se pot obține din reacția 1,3,4-oxadiazolilor corespunzătorii (1) cu hidrat de hidrazină în alcool. Compușii obținuți au fost testați pentru activitate antimicrobiană [132]. (Schema 61)



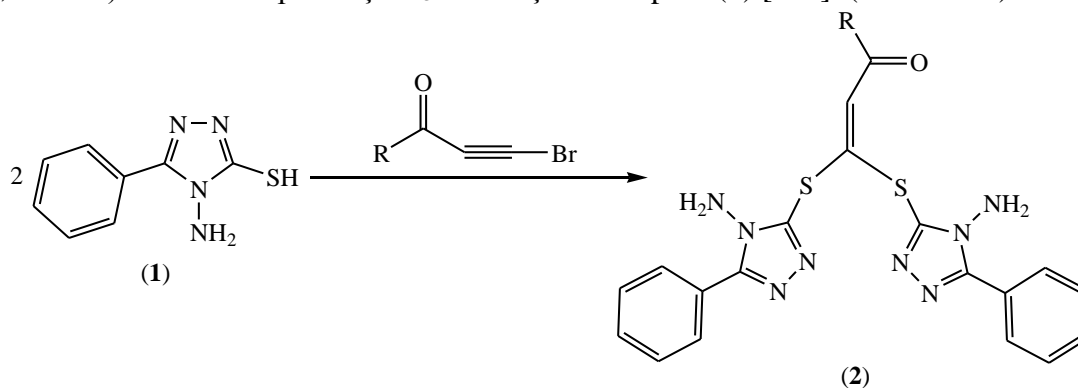
**Schema 61**

Mercaptotriazolii (1) (R=NH<sub>2</sub>, Ph, 2-clorofenil, 4-bromofenil, 2-metoxifenil) reacționează cu KMnO<sub>4</sub>, Br<sub>2</sub> și BrCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br generând acizi triazolsulfonici (2), triazolildisulfuri (3) sau triazolilmercaptoetani (4). În cazul compușilor (2) și (3) nu este vorba despre o reacție de alchilare, ci de oxidări datorate agenților oxidanți; în cazul obținerii compusului (4), însă, reacția este o dialchilare [133]. (Schema 62)



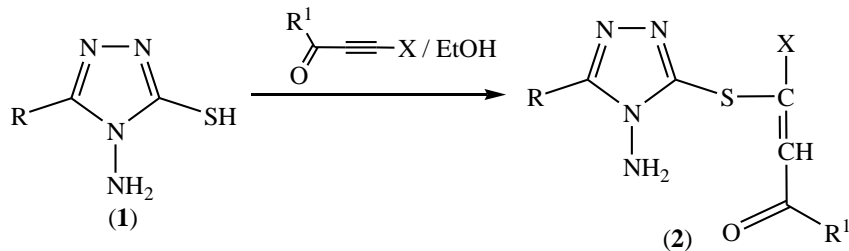
**Schema 62**

Prin tratarea 4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (1) cu bromoetilul cetone (R=Ph, 2-tienil) în alcool în prezența Et<sub>3</sub>N se obțin mercaptali (2) [134]. (Schema 63)



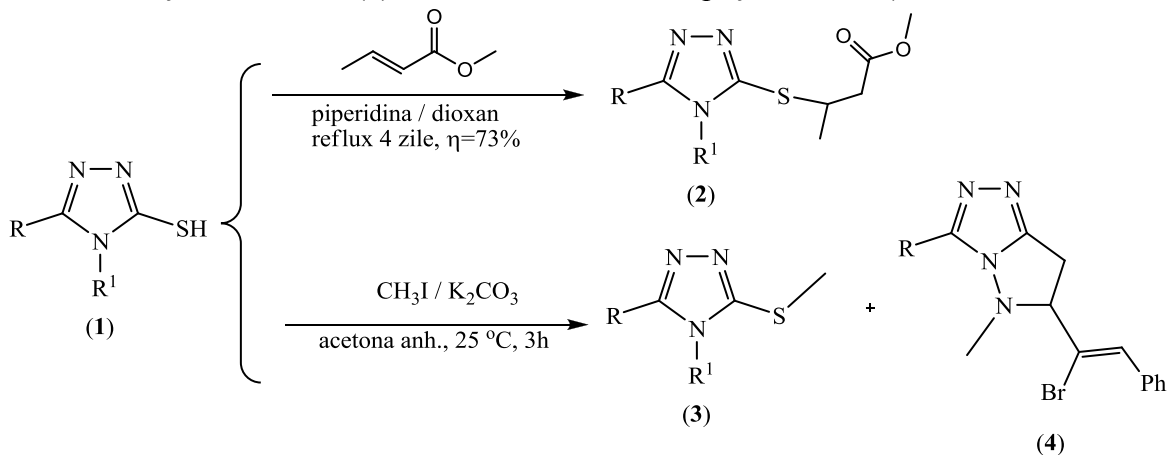
**Schema 63**

Din reacția de adiție (condensare) a 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor-3-substituiți (**1**) (R=Me, Et, Ph (ne)substituit) cu cetone acetilenice R<sup>1</sup>COC≡CX (R<sup>1</sup>=Ph (ne)substituit, X=5-nitro-2-tienil) în etanol, se obțin aducții Michael (**2**), care în prezența H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrat ciclizează la tiadiazepine [135]. (Schema 64)



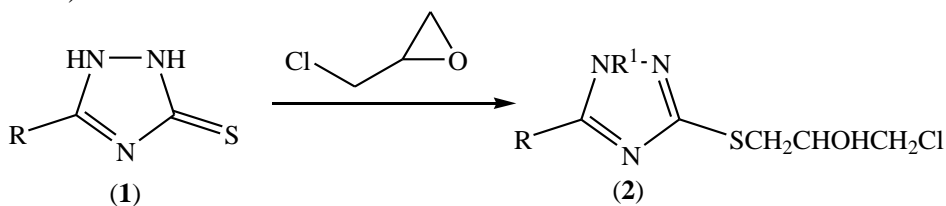
Schema 64

Printr-o reacție de adiție Michael, catalizată de o bază, s-au format compușii (**2**) din reacția triazolului (**1**) (R=2-tienil, R<sup>1</sup>=NH<sub>2</sub>) cu esteri ai acizilor nesaturați (crotonic, acrilic, cinamic etc.). Compusul (**1**) este dizolvat în dioxan alături de câteva picături de piperidină, se adaugă apoi esterul (crotonatul de metil) și se refluxează (4 zile). Ceilalți esteri se obțin cu randamente cuprinse între 34-50%, la un raport ester:triazol 2:1. În cazul tratării compusului (**1**) (R=ciclohexil; R<sup>1</sup>=PhCH=C(Br)CH=N-) cu CH<sub>3</sub>I în prezența K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, în acetonă anhidră la 25 °C, timp de 3 ore la întuneric, se obține cu randament de 3% compusul (**3**). Randamentul scăzut al acestei reacții se explică prin faptul că agenții de alchilare precum MeI, dimetilsulfat, EtI tind să reacționeze la azotul iminic atașat de azotul N(4) triazolic, rezultând compușii biciclici (**4**) [136]. (Schema 65)



Schema 65

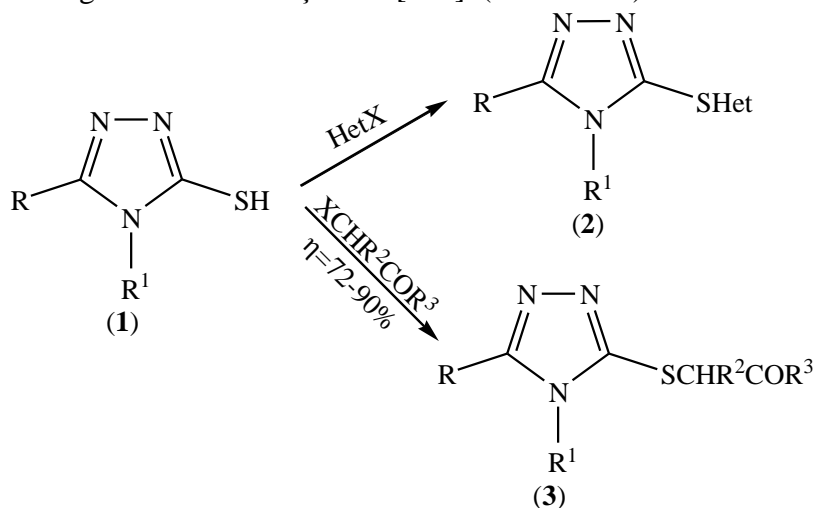
Prin reacția 1-cloro-2,3-epoxipropanului cu triazolionele (**1**) (R=H, Me, Ph, 2-furil) se obține derivatul (**2**) (R<sup>1</sup>=H sau CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>Cl, funcție de raportul molar al reactanților) [137, 138]. (Schema 66)



Schema 66

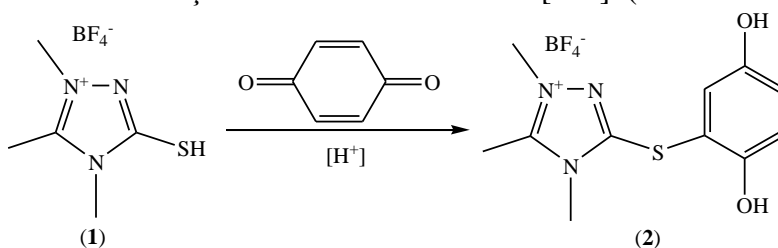


Sinteza 5-heteromercapto-1,2,4-triazolilor (**2**) ( $R=Me, PhCH_2, Et, 4\text{-piridil}, Ph$ );  $R^1=H, Ph$ ) s-a realizat prin tratarea 5-mercapto-triazolilor corespunzători (**1**) cu diverși derivați halogenați HetX (Het=rest heterociclic i-vi,  $X=Cl, Br$ ): i. 4-bromoantipirină, ii. 2-clorometilbenzimidazol, iii. 2-clorochinolină, iv. 5-nitro-8-clorochinolină, v. 2-etoxi-6-nitro-9-cloroacridină [139] și vi. 2-bromopiridină [140]. Compușii (**2**) sunt substanțe solide albe, galbene sau maro obținute cu randamente între 46-88%, solubili în solvenți organici (unii și în apă) și posedă activități antiinflamatoare, analgezice, neurotropice și antihipotoxice. Sunt cunoscute valorile  $DL_{50}$  și sunt discutate relații structură-activitate [139, 140]. Compușii (**1**) ( $R=Me$  și  $R^1=H$ ;  $R=Ph, 4\text{-piridil}$ , și  $R^1=Ph$ ) condensează cu  $XCHR^2COR^3$  ( $X=halo, R^2=H$  și  $R^3=2,4\text{-dihidroxi-Ph}, 4\text{-nitro-Ph}, 2\text{-tienil}$ ;  $R^2=R^3=Ph$ ) la încălzirea în solvent organic, formând produșii S-funcționalizați (**3**), ce prezintă aceleași activități biologice mai sus menționate [141]. (Schema 67)



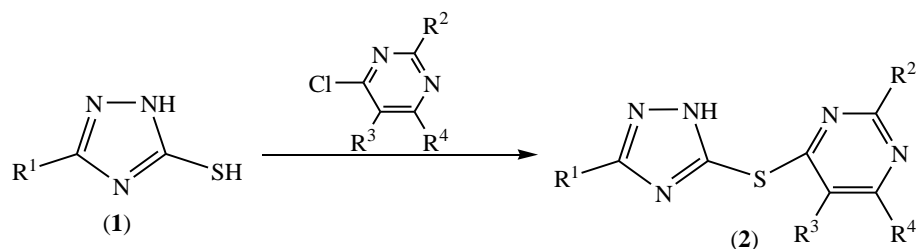
**Schema 67**

În prezența unui acid protic, sărurile de triazoliu (**1**) reacționează cu chinone printr-o adăiere Michael-1,4, formând săruri ale tioeterilor substituiți hidrochinonici (**2**). Au fost studiate și metode de oxidare ale hidrochinonelor obținute la chinone în MeCN [142]. (Schema 68)



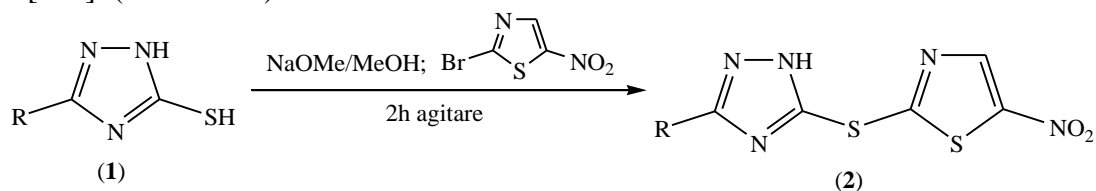
**Schema 68**

Prin reacția triazolilor (**1**) ( $R^1=t\text{-Bu}, 1\text{-metilciclopropil}$ ) cu 4-cloropirimidine-2,5,6-trisubstituite ( $R^2=H, alchil C_{1-4}, halo$ ;  $R^3=H, alchil C_{1-4}, halo, alcoxycarbonil C_{1-4}$ ;  $R^4=H, halo, alchil C_{1-4}, alcoxil C_{1-4}, aralchiltio, amino (ne)substituit$ ), se obțin produșii de S-arilare (**2**) [143]. (Schema 69)



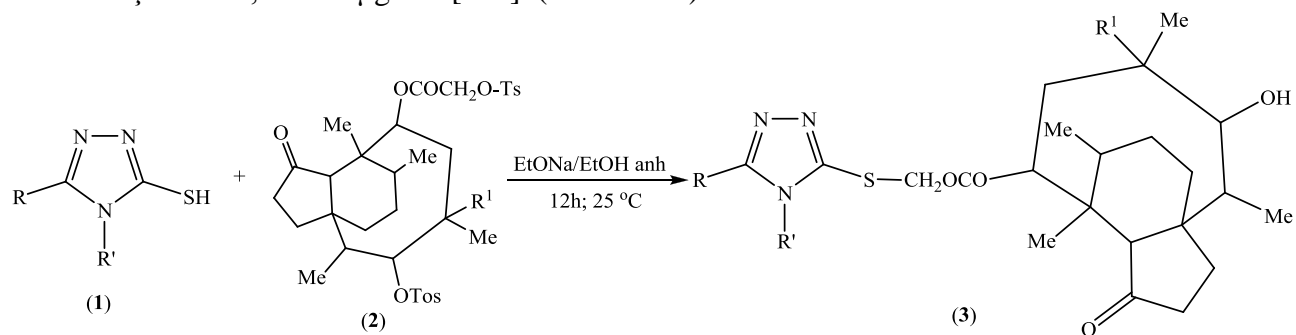
**Schema 69**

Prin tratarea triazolului (1) (R=Ph) cu metoxid de sodiu în metanol, apoi cu 2-bromo-5-nitrotiazol, după două ore de agitare se obține 3-[(5-nitrotiazol-2-il)mercapto]-5-R-1,2,4-triazol (2) [144]. Compusul (2) este un modulator enzimatic [145], precum și inhibitor al protein-tirozin-kinazei [144]. (Schema 70)



**Schema 70**

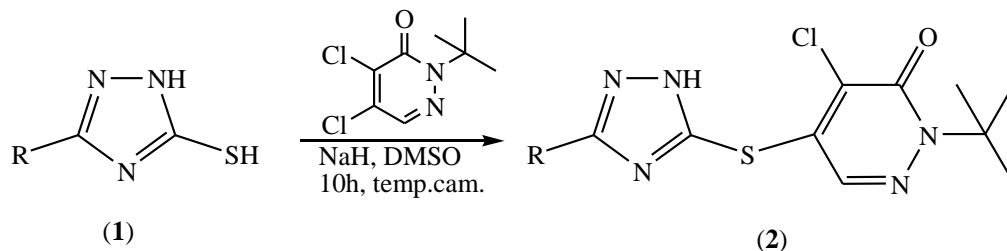
Derivați de pleuromutilin se pot obține în prezența alcoxizilor alcalini inferiori (MeONa, EtONa), de preferabil preparați *in situ*. Triazolul se dizolvă în alcoolul anhidru corespunzător alcoxidului, apoi se adaugă derivatul de pleuromutilin dizolvat într-un solvent organic inert (cetone alifatic). Alchilarea decurge la temperaturi cuprinse între temperatura camerei și temperatura de reflux a amestecului de reacție (20 – 55 °C), iar timpul de reacție între 2-12 ore. Produsul de reacție se izolează și purifică prin metode convenționale. De exemplu, prin tratarea 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolului (1) (R'=H; R=NH<sub>2</sub>) cu EtONa în EtOH absolut (agitare 3h la 25 °C) și cu o soluție 19,20-dihidro-22-O-tosil-pleuromutilin (2) (R<sup>1</sup>=CHCH<sub>2</sub>) în MEC (agitare 12h la 25 °C), se obține compusul S-alchilat (3). Producții obținute pot fi utilizați ca agenți terapeutici, ca agenți antimicrobieni, inhibând activitatea unor specii de stafilococi, streptococi, micoplasme etc. la concentrații între 0,008-25 μg/mL [146]. (Schema 71)



**Schema 71**

Prin tratarea triazolului (1) (R=Ph, 2-metoxi-Ph, 4-nitro-Ph, 3-nitro-Ph, 4-metoxi-Ph, 3,5-dimetil-Ph, 4-fluoro-Ph, 3-fluoro-Ph) cu 2-*t*-butil-4,5-dicloropiridazin-3(2H)-ona în prezența NaH în DMSO la temperatura camerei timp de 10 ore, se obțin compușii (2). Având în vedere că în structura componentei de arilare există doi atomi de Cl, ar fi fost de așteptat ca în urma reacției să se formeze și izomerul substituit la Cl (4), însă analiza cromatografică a indicat formarea unui

singur produs de reacție; o explicație pentru formarea unui singur izomer ar putea fi faptul că reactivitatea atomului C(5) este mai mare decât a atomului C(4). Caracteristicile compușilor obținuți și activitatea insecticidă este prezentată în *Tabelul 2* [147]. (Schema 72)



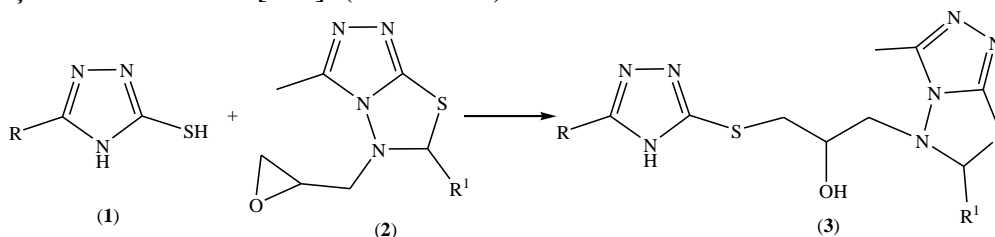
**Schema 72**

*Tabelul 2.* Principalele caracteristici ale 2-*t*-butil-4-cloro-5[(3-*R*-1*H*-1,2,4-triazol-5-iltio)piridazin-3(2*H*)-onelor (2)

R	$\eta$ (%)	p.t (°C)	IR (KBr, $\text{cm}^{-1}$ )	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$ ) (TMS)
H	60	126-127	3400(NH) 1690(CN) 1590(CC) 1650(CO)	1.62 (s, 9H, <i>t</i> -Bu) 7.51-7.53 (d, 3H, $J=1.1$ Hz, Ar-H) 7.5 (s, 1H, Py-H) 8.06-8.07 (dd, 2H, $J=1.6, 2.3$ Hz, Ar-H)
2-metoxiPh	58	237-238		1.62 (s, 9H, <i>t</i> -Bu) 4.11 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ) 7.43 (s, 1H, Py-H) 7.1-8.4 (m, 4H, Ar-H)
4-nitroPh	63	264-265		1.55 (s, 9H, <i>t</i> -Bu) 7.53 (s, 1H, Py-H) 8.27-8.28 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, Ar-H) 8.42-8.43 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, Ar-H)
3-nitroPh*	54	161-162		1.56 (s, 9H, <i>t</i> -Bu) 7.52 (s, 1H, Py-H) 7.87-7.90 (m, 1H, Ar-H) 8.39-8.40 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, Ar-H) 8.44-8.45 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, Ar-H) 8.86 (s, 1H, Ar-H)
4-metoxiPh*	67	210-211		1.54 (s, 9H, <i>t</i> -Bu) 3.80 (s, 3H, -OCH <sub>3</sub> ) 7.27 (s, 1H, Py-H) 7.00-7.01 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, Ar-H) 7.93 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, Ar-H)
3,5-dimetilPh	65	195-197		1.51 (s, 9H, <i>t</i> -Bu) 2.31 (s, 6H, 2Ar-CH <sub>3</sub> ) 7.13 (s, 1H, Py-H) 7.42 (s, 1H, Ar-H) 7.62 (s, 2H, Ar-H)
4-fluoroPh*	72	164-166		1.55 (s, 9H, <i>t</i> -Bu) 7.49 (s, 1H, Py-H) 7.32-7.46 (m, 2H, Ar-H) 8.04-8.09 (m, 2H, Ar-H)
3-fluoroPh	69	170-171		1.56 (s, 9H, <i>t</i> -Bu) 7.52 (s, 1H, Py-H) 7.32-7.50 (m, 2H, Ar-H) 8.00-8.02 (m, 2H, Ar-H)

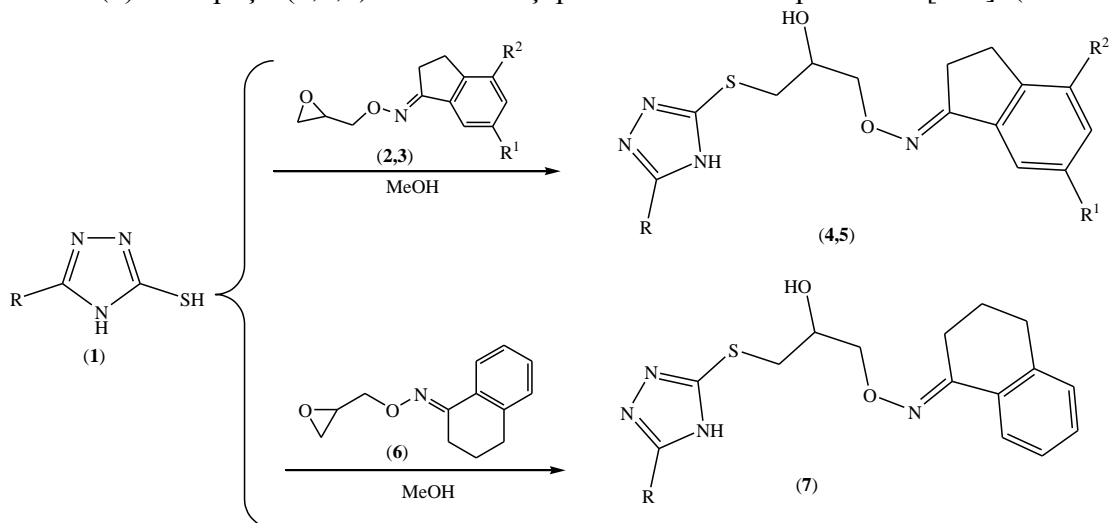
\*manifestă activitate insecticidă împotriva *Aphis rumicis* L. (concentrație 500 ppm).

Prin tratarea mercaptotriazolilor (1) (R=Ph, Bn, 4-MeO-Ph, 4-Cl-Ph) cu 5,6-dihidro-6-(4-alcoxifenil)-(2,3-epoxipropil)-3-metil-*s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]-tiadiazoli (2) (R<sup>1</sup>=4-MeO-Ph, 4-Cl-Ph, 3,4-(MeO)<sub>2</sub>Ph, 3,4-(OCH<sub>2</sub>O-Ph)), are loc reacția de deschidere a inelului oxiranic, cu formarea 1-[6-(4-alcoxifenil)-3-metil-5,6-dihidro-*s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazol-5-il]-3-(5-aryl-*s*-triazol-3-iltio)propan-2-olilor (3). Compușii (2) au fost evaluați *in vivo* pentru efectul asupra presiunii sanguine și a băților inimii [148]. (Schema 73)



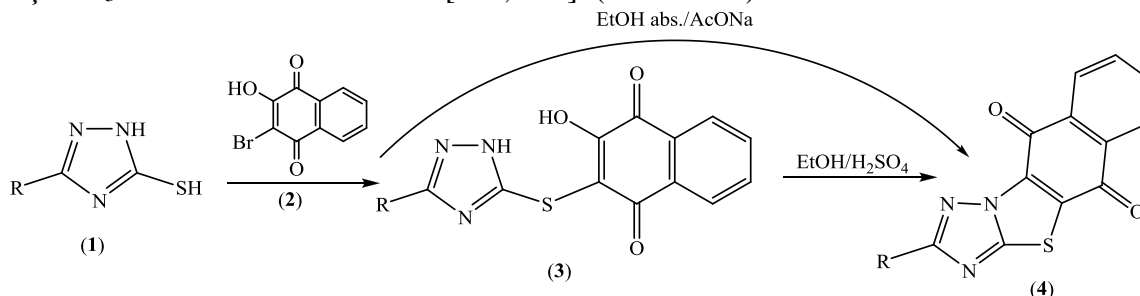
**Schema 73**

La tratarea 3-mercapto-*s*-triazolilor-5-substituiți (1) (R=Ar) cu 1-(6-metoxiindanilidenaminox)-2,3-epoxipropan (2) (R<sup>1</sup>=MeO, R<sup>2</sup>=H), 1-(4-metoxiindanilidenaminox)-2,3-epoxipropan (3) (R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=MeO) și 1-(4-tetralinilidenaminox)-2,3-epoxipropan (6) în MeOH se obțin produșii de S-alkilare: 1-(6-metoxiindanilidenaminox)-3-(5-*aril*)-*s*-triazol-3-ilmercapto-propan-2-olii (4), 1-(4-metoxiindanilidenaminox)-3-(5-*aril*)-*s*-triazol-3-ilmercapto-propan-2-olii (5) și 1-(tetralinilidenaminox)-3-(5-*aril*)-*s*-triazol-3-ilmercapto-propan-2-olii (7). Compușii (4,5,7) au fost testați pentru activitate hipotensivă [149]. (Schema 74)



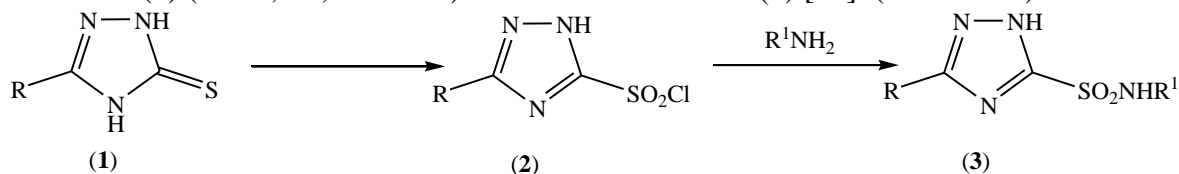
Schema 74

O serie de 3-*aril*nafto[2',3':4,5]tiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-5(*H*)-10(*H*)-dione (4) au fost preparate prin condensarea 3-*aril*-5mercapto-1,2,4-triazolilor (1) (R=Ph, 3-, 4-tolil, 4-MeO-Ph, 3-, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, 2-, 4-Cl-Ph) cu 2-bromo-3-hidroxi-naftalen-1,4-diona (2) (Bromolawsone), urmată de ciclizarea intermediarului 2-hidroxi-3-(5-*aril*-2*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)naftalen-1,4-dionic (3). Compușul (4) este obținut și printr-o singură etapă prin condensarea compușilor (1) și (2) în prezența CH<sub>3</sub>COONa în EtOH absolut [150, 151]. (Schema 75)



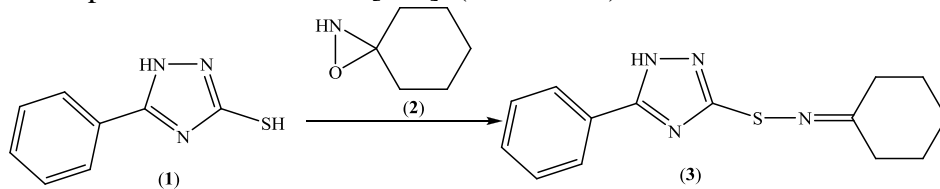
Schema 75

Triazoltionele (1) (R=Ph, 4-MeO-Ph, 3-piridil, 4-piridil) pot fi transformate în derivați sulfonamidici (3) (R<sup>1</sup>=H, Ph, 4-Me-Ph) *via* clorură de sulfonyl (2) [97]. (Schema 76)



Schema 76

Prin reacția 5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-tiolului (1) cu 1-oxa-2-azaspiro[2.5]octan (2) timp de 1h la 27 °C în toluen, s-a obținut cu randament de aproximativ 44% N-ciclohexiliden-S-(5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiohidroxilamina (3). Acești compuși sunt intermediari în sinteza unor pesticide și a unor produse farmaceutice [152]. (Schema 77)



Schema 77

## I.2. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor N-funcționalizați

Metodele de obținere ale 1,2,4-triazolilor N-funcționalizați pot fi clasificate în:

**I.2.1. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor N-alchilați prin sinteză directă;**

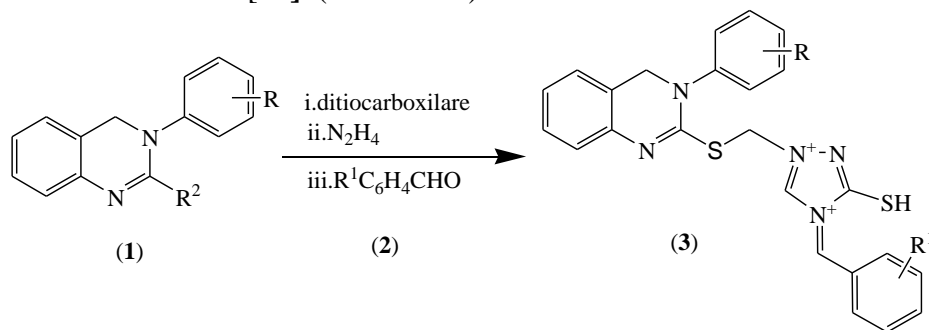
**I.2.2. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor N-alchilați prin reacții de alchilare;**

**I.2.3. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor N-acilați prin reacții de acilare.**

**I.2.1. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor N-alchilați prin sinteză directă;**

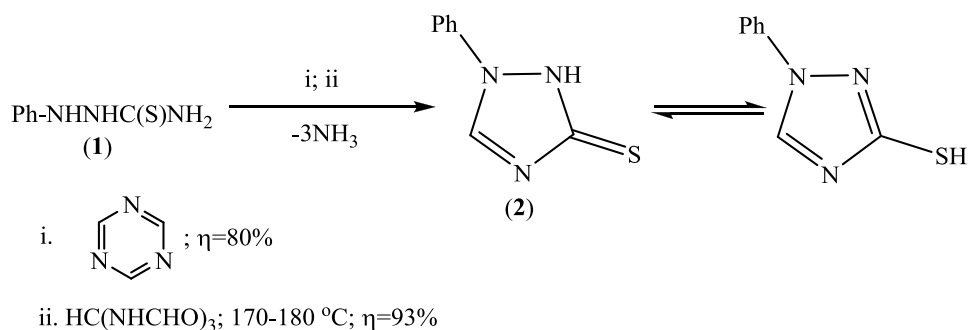
### I.2.1.1. Obținerea 1,2,4-triazolilor N(1)-alchilați și N(2)-alchilați prin sinteză directă

Prin ditiocarboxilarea amidelor (1) ( $R=H$ , 2-Me, 4-Me,  $R^2=SCH_2CONHNH_2$ ), urmată de ciclocondensarea cu  $N_2H_4$  și condensarea cu aldehidele (2)  $R_1C_6H_4CHO$  ( $R_1=H$ , 4-Cl, 3- $NO_2$ , 4- $NO_2$ , 4-MeO, 2-OH, 4-OH), s-au obținut chinazolinele (3). O parte din compuși au fost testați pentru activitate anticonvulsivă [29]. (Schema 78)



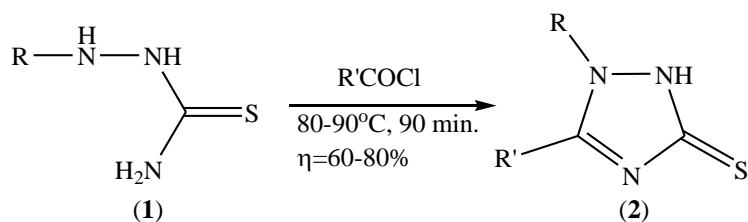
Schema 78

Prin ciclizarea 1-feniltiosemicarbazidei (1) cu *s*-triazină se obține 2-fenil-1,2,4-triazolin-5-tiona (2), cu randament de aproximativ 80% [153]. Același compus a fost obținut cu randament de 93% prin ciclizarea directă a tiosemicarbazidei cu tris(formilamino)metan la 170-180 °C [154]. (Schema 79)



**Schema 79**

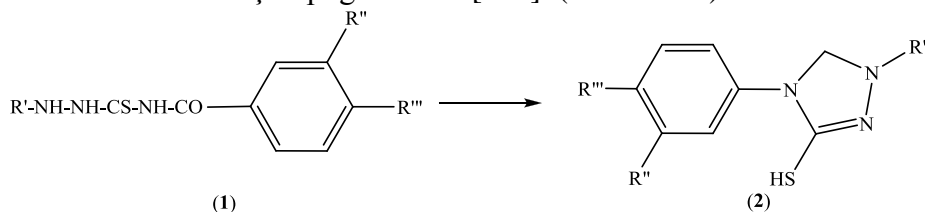
Prin ciclizarea tiosemicarbazidei (1) (R=Ph) cu halogenuri de acil (R'=Ph) la 80-90 °C timp de 90 de minute, se obțin derivați N(2) funcționalizați (2), cu randamente până la 80% [155]. (Schema 80)



**Schema 80**

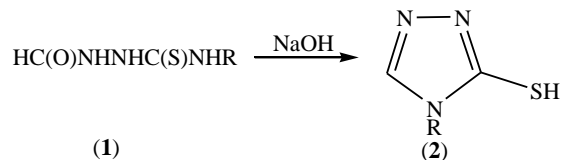
**I.2.1.2. Obținerea 1,2,4-triazolilor N(4)-alchilați(arilați) prin sinteză directă**

Prin ciclizarea N<sup>4</sup>-(benzoil 3,4-disubstituit)-3-tiosemicarbazidei-N<sup>1</sup>-substituite (1) s-au obținut 3-mercapto-1,2,4-triazoli (2) substituiți atât la N(4) cât și la N(1). Acești compuși au fost testați pentru activitate diuretică și hipoglicemică [156]. (Schema 81)



**Schema 81**

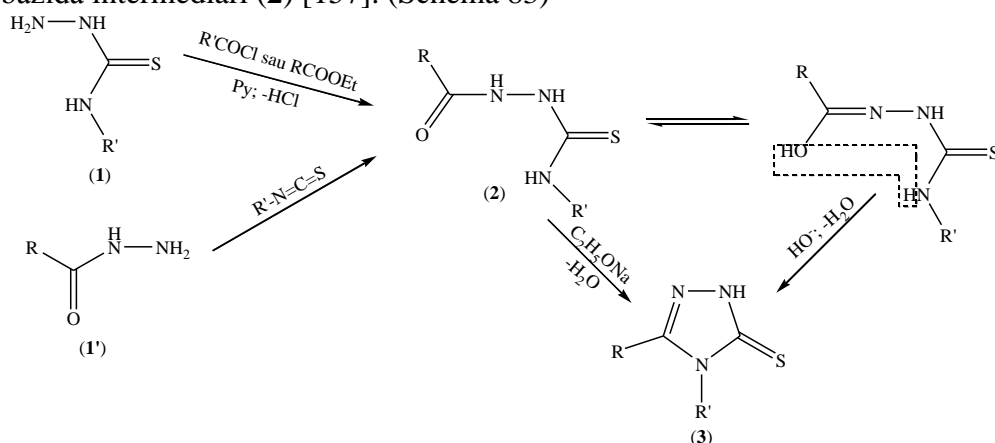
1,2,4-triazolin-5-tione-4-substituite (2) pot fi obținute prin ciclizarea 1-formil-tiosemicarbazidelor-4-substituite (1) în mediu bazic, cu randamente între 71-80%. [157] (Schema 82)



**Schema 82**

Derivați N(4) funcționalizați (3) se pot obține prin reacția 4-alkil sau 4-aril tiosemicarbazidelor (1) cu cloruri acide aromatice sau alifatice sau cu esteri în prezența alcoxidului de sodiu, cu randamente bune. Aceeași compuși se obțin și prin ciclizarea 1-acil derivaților

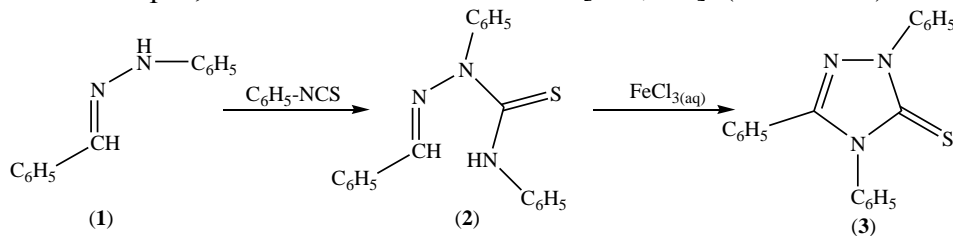
tiosemicarbazidei (2) în mediu alcalin [157-163]: cu metoxid sau etoxid de sodiu [163], carbonat de sodiu [164], NaOH, [165] sau NaOH-MeI [166-167]. Randamentele de obținere sunt între 60-95%. 1,2,4-triazolin-5-tione-4-substituite (3) se obțin cu randamente între 75-80% din reacția hidrazilor (1') cu izotiocianați la temperaturi mai ridicate, fără a separa derivații de tiosemicarbazidă intermediari (2) [157]. (Schema 83)



Schema 83

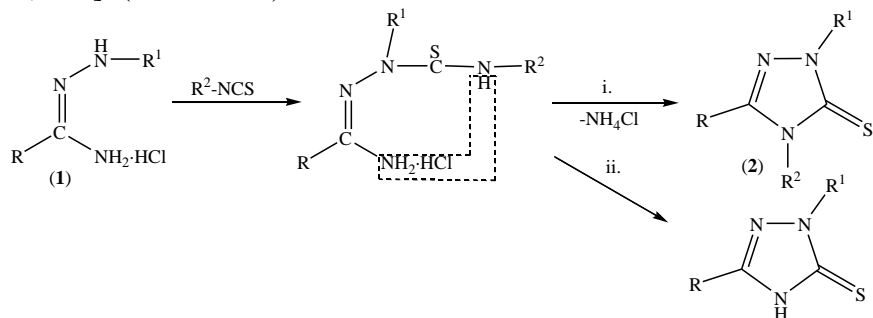
### I.2.1.3. Obținerea 1,2,4-triazolilor N(1), N(4)-dialchilați prin sinteză directă

Derivați N(1), N(4) difuncționali ai 1,2,4-triazolin-5-tionelor (3) se pot obține prin reacția 1-benziliden-2-fenilhidrazinei (1) cu izotiocianat de fenil și ciclizarea compusului obținut (2) cu  $\text{FeCl}_3$  în mediu apos, cu randamente între 60-72% [168,169]. (Schema 84)



Schema 84

Prin condensarea sărurilor de amidrazonă (1) ( $\text{R}, \text{R}^1 = \text{H}, \text{alchil}, \text{aril}$ ) cu izotiocianați alifatici sau aromatici ( $\text{R}^2 = \text{aril}, \text{aril}$  sau  $\text{R}^2 = \text{COOEt}, \text{CH}_2\text{COOEt}$ ), se obțin derivații (2) difuncționali la N(1) și N(4) [170, 171]. (Schema 85)



i.  $\text{R}, \text{R}^1 = \text{H}, \text{alchil}, \text{aril}; \text{R}^2 = \text{alchil}, \text{aril}, \text{COOEt}, \text{CH}_2\text{COOEt}$

ii.  $\text{R}, \text{R}^1 = \text{alchil}, \text{aril}; \text{R}^2 = \text{COOEt}$ ; la temperaturi ridicate are loc descompunerea termică și decarboxilare la N(4)

Schema 85

**I.2.2.** Metodele de obținere ale 1,2,4-triazolilor N-funcționalizați prin reacții de funcționalizare sunt reprezentate de:

**I.2.2.1** Reacții de N-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu halogenuri de alchil;

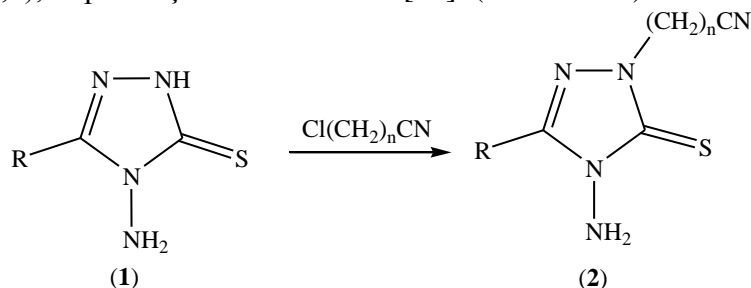
**I.2.2.2** Reacții de N-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu  $\alpha$ -halocetone;

**I.2.2.3** Reacții de N-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu alchene;

**I.2.2.4** Reacții de N-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu alchine;

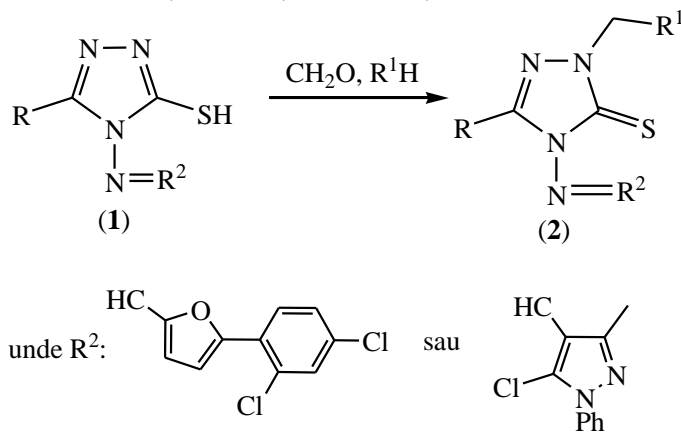
**I.2.2.1** Reacții de N-alchilare ale 1,2,4-triazolilor cu halogenuri de alchil

Compuși alchilați exclusiv N(2) (**2**) se obțin prin reacția triazolilor (**1**) (R=aryl) cu halonitrili  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_n\text{CN}$  ( $n=1,2,3$ ), în prezența diverselor baze [47]. (Schema 86)



**Schema 86**

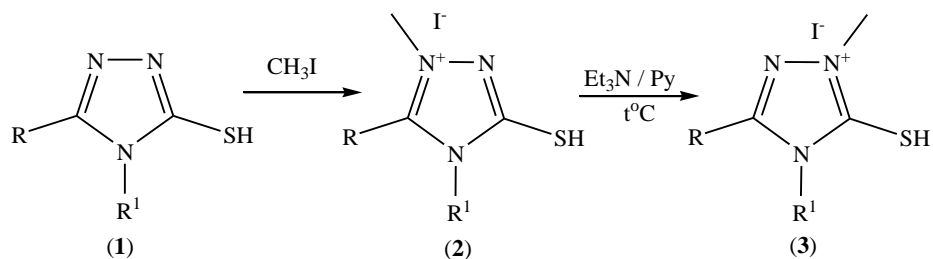
Prin aminometilarea la N(2) triazolic a azometinelor 4-[5-(2,4-diclorofenil)-2-furfurilidin]amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-substituite (**1**) (R=H, alchil) cu formaldehidă și o amină primară sau secundară ( $\text{R}^1=3\text{-cloro-4-fluoro-anilino}$ , N-metilpiperazin-1-il) se obțin baze Mannich (**2**). Compușii obținuți au fost testați pentru activitate antibacteriană, iar unii au manifestat acțiune antifungică și erbicidă [172]. Tot prin reacție de aminometilare iau naștere și triazolitionele (**2**) ( $\text{R}^1=4\text{-metil-1-piperazinil}$ , morfolino,  $\text{NPh}_2$ , p-cloroanilino;  $\text{R}^2$  pirazolic) din (**1**) (R=Me, Et, Ph, p-creziloximetil, p-clorofenoximetil) [173]. (Schema 87)



**Schema 87**

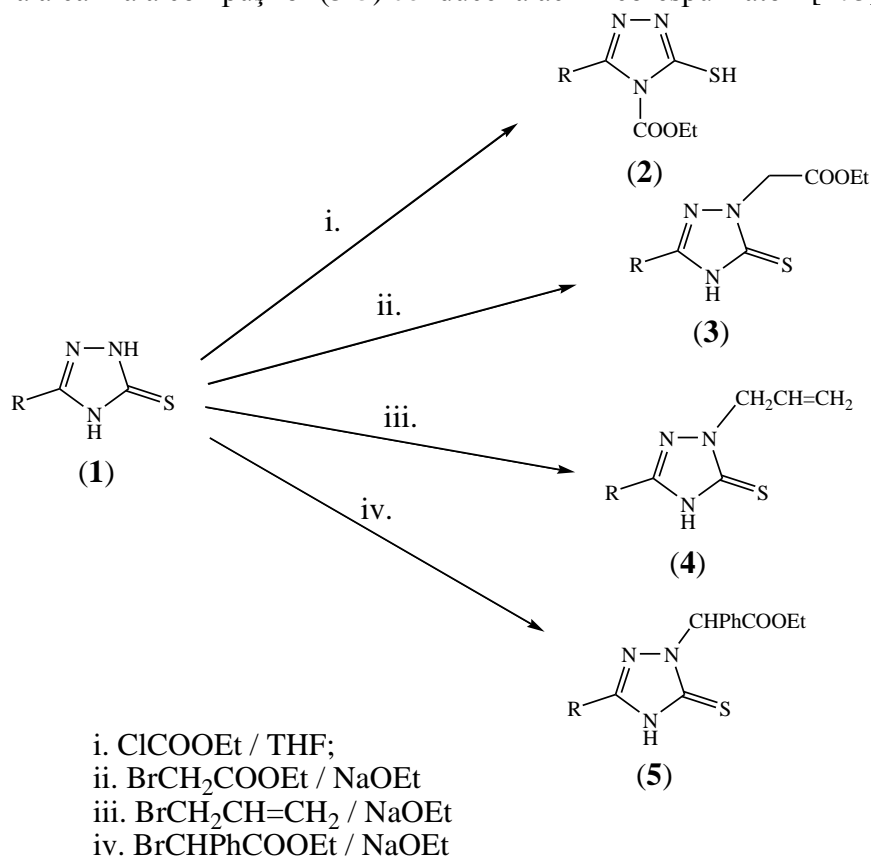
Compusul (**1**) (R=Me,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ ;  $\text{R}^1=2\text{-piridil}$ ) se metilează cu MeI în  $\text{Et}_2\text{O}$ , când se obține iodura de 1-metil-s-triazoliu (**2**), care prin încălzire în Py cu  $\text{Et}_3\text{N}$  se transformă în 2-metil-s-triazoliu (**3**) [174]. (Schema 88)





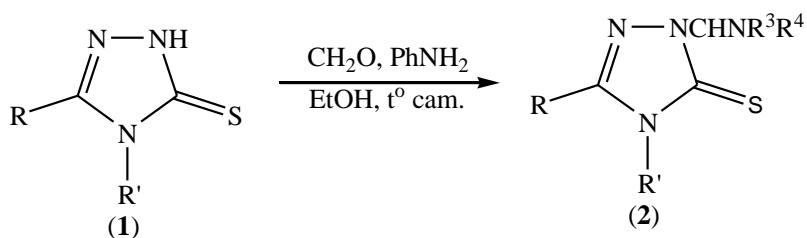
**Schema 88**

1,2,4-triazol-5-tionele-3-substituite (1) ( $\text{R}=\text{Me}$ ,  $\text{Ph}$ ) au fost tratate cu  $\text{ClCOOEt}$ ,  $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$ ,  $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , și  $\text{BrCHPhCOOEt}$ . Prin reacția compușilor (1) cu  $\text{ClCOOEt}$  în THF s-au obținut 3-R-4-etoxicarbonil-1,2,4-triazolil-5-tionele (2) ce posedă efecte pesticide. Prin tratarea (1) cu  $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$ ,  $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , și  $\text{BrCHPhCOOEt}$  în prezența  $\text{NaOEt}$  s-au obținut compușii (3-5): 1-alil-3-metil-1,2,4-triazolil-5-tiona, 1-alil-3-fenil-1,2,4-triazolil-5-tiona, 1-etoxycarbonil-metil-3-metil-1,2,4-triazolil-5-tiona, 1-carbetoximetil-3-fenil-1,2,4-triazolil-5-tiona, 1- $\alpha$ -fenilcarbetoximetil-3-metil-1,2,4-triazolil-5-tiona și 1- $\alpha$ -fenilcarbetoximetil-3-fenil-1,2,4-triazolil-5-tiona. Hidroliza alcalină a compușilor (3-5) conduce la acizii corespunzători [175]. (Schema 89)



**Schema 89**

Prin reacția compușilor (1) ( $\text{R}'=\text{Me}$ ,  $\text{R}=3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{Ph}$ ) cu formaldehidă și fenilamină în  $\text{EtOH}$  la temperatura camerei se obțin compușii N-alchilați (2) ( $\text{R}^3=\text{H}$ ,  $\text{R}^4=\text{Ph}$ ) [176]. (Schema 90)

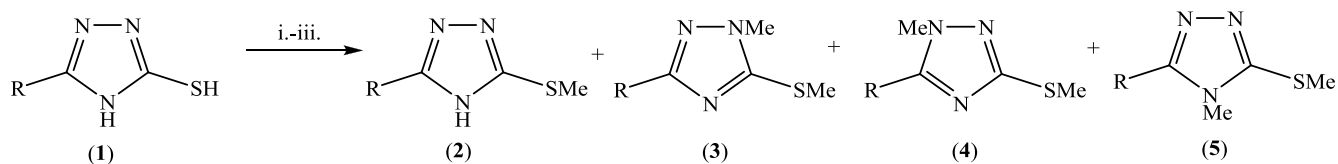


**Schema 90**

În timpul investigării reacției de S-metilare a 3-(2-piridil)-1,2,4-triazolin-5-tionei (**1**) (R=2-piridil) cu MeI în mediu alcalin se obțin, alături de 5-metiltio-3-(2-piridil)-1,2,4-triazolul (**2**) și produșii de N-alkilare: 1-metil-5-metiltio-3-(2-piridil)-1,2,4-triazol (**3**) (p.t.=70-71°C), 2-metil-5-metiltio-3-(2-piridil)-1,2,4-triazol (**4**) (p.t.=60-62 °C) și 4-metil-5-metiltio-3-(2-piridil)-1,2,4-triazol (**5**) (p.t.=68-70 °C); astfel, atunci când raportul molar compus (**1**):MeI este 1:1 (în soluție NaOH 1M), datele analizelor spectroscopice (SM, IR, RMN) indică formarea produsului (**2**) (p.t.=140-141 °C), același produs fiind obținut prin ciclizarea 1-picolinoil-S-metilizotiosemicarbazidei. Metilarea compusului (**1**) cu exces de MeI sau cu Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> în mediu alcalin sau cu diazometan în MeOH a generat aceiași produși. Stabilirea raportului de formare între compușii (**3,4,5**) s-a realizat prin spectroscopie RMN, compusul (**4**) fiind predominant în fiecare caz (*Tabelul 3*) [177]. (Schema 91)

*Tabelul 3. Rapoartele de formare ale produșilor 3:4:5 obținute prin metilarea compusului (1)*

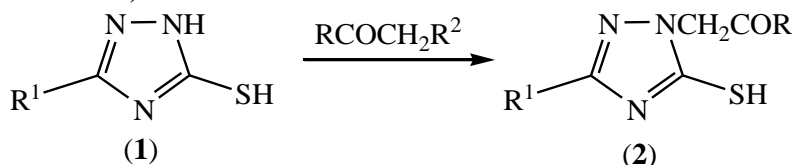
Agent de metilare/mediul de reacție	3	4	5
i. CH <sub>3</sub> I în soluție NaOH 1M	2,3	4,3	1,0
ii. (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> în soluție NaOH 1M	1,7	4,7	1,0
iii. CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> în MeOH	0,87	3,4	1,0



**Schema 91**

### I.2.2.2 Reacții de N-alkilare ale 1,2,4-triazolilor cu α-halocetone

Triazolii (**1**) (R<sup>1</sup>=H, Me, Et) reacționează cu α-halocetone RCOCH<sub>2</sub>R<sup>2</sup> (R=2,4-dihidroxiPh, 2-naftil; R<sup>2</sup>=Cl, Br), generând produși N(2)-alkilați (**2**), preparați pentru potențială activitate fungicidă [178]. (Schema 92)

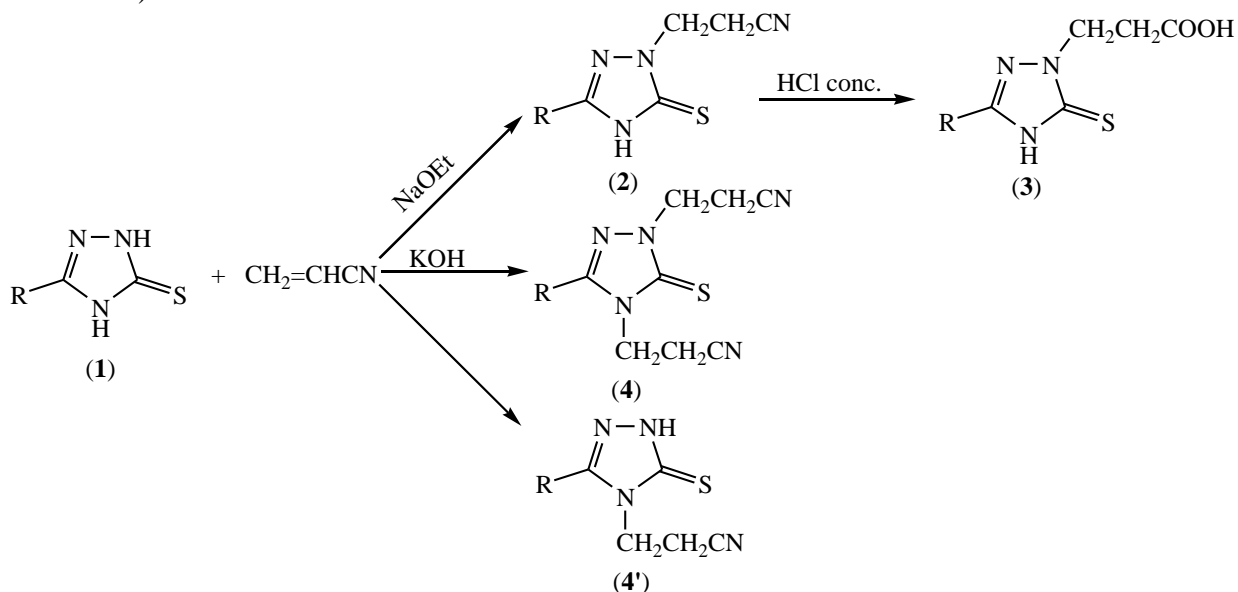


**Schema 92**

### I.2.2.3 Reacții de N-alkilare ale 1,2,4-triazolilor cu compuși cu dublă legătură activată

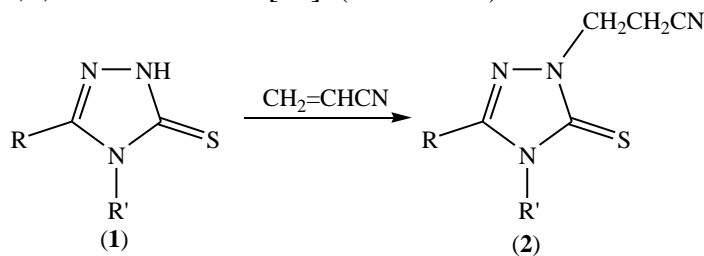
3-R-1,2,4-triazolin-5-tionele (**1**) (R=Me, Ph) au fost supuse cianoetilării cu CH<sub>2</sub>=CHCN în prezența NaOEt sau KOH. Prin reacția compusului (**1**) (R=Ph) cu CH<sub>2</sub>=CHCN în prezența NaOEt s-a format 1-(β-cianoetil)-3-fenil-1,2,4-triazolin-5-tiona (**2**) (R=Ph), care prin hidroliză cu HCl concentrat a format derivatul β-etoxi-carbonil-etil corespunzător (**3**). Prin reacția compușilor (**1**)

(R=Me, Ph) cu  $\text{CH}_2=\text{CHCN}$  în prezența KOH s-au obținut 1,4-bis( $\beta$ -cianoetil)-3-R-1,2,4-triazolil-5-tionele (**4**) [179]. Este menționată și formarea compusului (**4'**) (R=Ph), alchilat la N(4) [180]. (Schema 93)



**Schema 93**

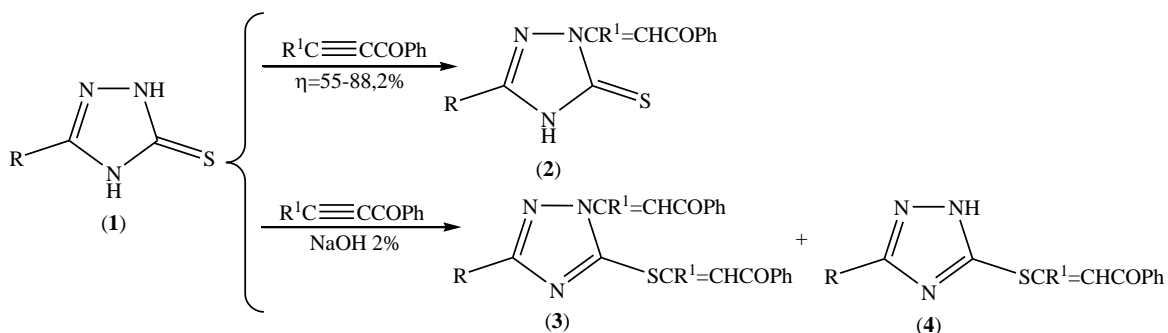
3-fenil-1,2,4-triazol-5-tiona și 3,4-difenil-1,2,4-triazol-5-tiona (**1**) (R=Ph și R'=H, respectiv R=R'=Ph) se adăunează la  $\text{CH}_2=\text{CHCN}$  generând derivații N(1)-cianoetilați (**2**). Reacția nu a avut loc pentru 1,3-difenil-1,2,4-triazol-5-tionă [97]. (Schema 94)



**Schema 94**

#### I.2.2.4 Reacții de N-alkilare ale 1,2,4-triazolilor cu alchine

Triazoltionele (**2**) (R=H, Me, R<sup>1</sup>=H, Ph) au fost preparate cu randamente de 55-88% prin tratarea triazoltionelor corespunzătoare (**1**) cu  $\text{R}^4\text{C}\equiv\text{CCOPh}$ . Aceeași reacție, în prezență de NaOH 2%, generează un amestec de compuși (**3**) și (**4**) mono și difuncționalizați [181]. (Schema 95)



Schema 95

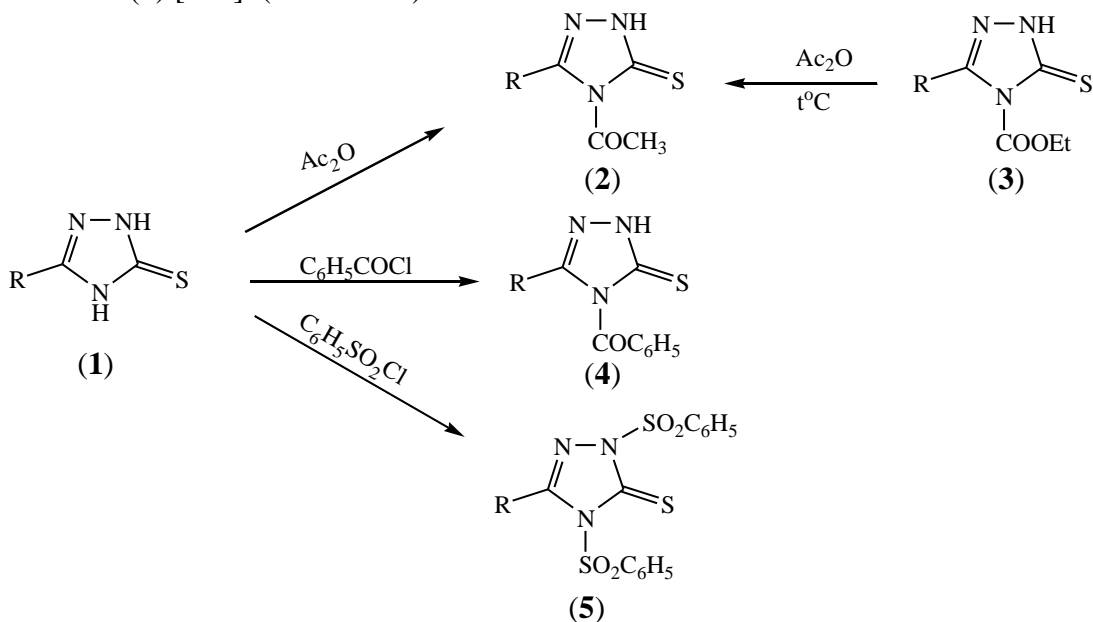
**I.2.3. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor N-acilați prin reacții de acilare.**

**I.2.3.1 Reacții de N-acilare ale 1,2,4-triazolilor cu halogenuri de acil și anhidride;**

**I.2.3.2 Reacții de N-acilare ale 1,2,4-triazolilor**

**I.2.3.1 Reacții de N-acilare ale 1,2,4-triazolilor cu halogenuri de acil și anhidride**

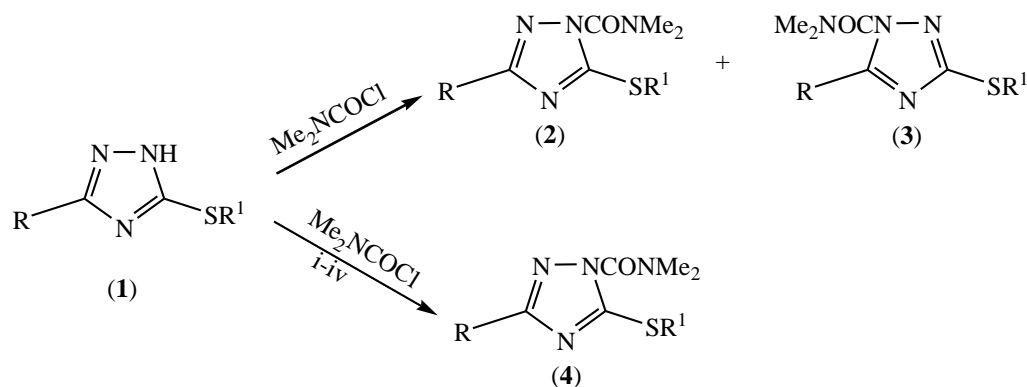
3-R-1,2,4-triazolil-5-tionele (1) (R=Me, Ph) au fost tratate cu  $\text{Ac}_2\text{O}$ , BzCl, și  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$ . Prin reacția compușilor (1) cu anhidridă acetică s-au obținut 3-R-4-acetil-5-mercapto-1,2,4-triazolii (2). Aceiași compuși s-au obținut prin încălzirea cu  $\text{Ac}_2\text{O}$  a 3-R-4-carbetoxi-1,2,4-triazolil-5-tionelor (3). Prin tratarea compușilor (1) cu BzCl s-au obținut compușii N(4) benzoilați (4). Prin reacția compușilor (1) cu  $\text{PhSO}_2\text{Cl}$  s-au obținut 1,4-bis(fenilsulfonil)-3-R-1,2,4-triazolil-5-tionele corespunzătoare (5) [175]. (Schema 96)



Schema 96

Prin reacția compușilor S-alchilați (1) (R=  $\text{CHMe}_2$ ,  $\text{CHMeEt}$ ,  $\text{CMe}_3$ ;  $\text{R}^1=\text{Me}$ , Et, Pr,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{Br})=\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHMe}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ) cu clorură de N,N-dimetil-carbamoiil ( $\text{Me}_2\text{NCOCl}$ ) se obține un amestec de compuși N(1) și N(2) acilați, ce prezintă  $\text{LD}_{50} < 25\text{-}320$  ppm împotriva *Plutella maculipennis* [78]. Printr-o reacție similară (i) este raportată obținerea doar a derivatului N(1) acilat (4) (R= $\text{Me}_3\text{C}$ ,  $\text{EtMeCH}$ ,  $\text{Me}_2\text{CH}$ , ciclopropil,  $\text{MeSCMe}_2$ , 1-

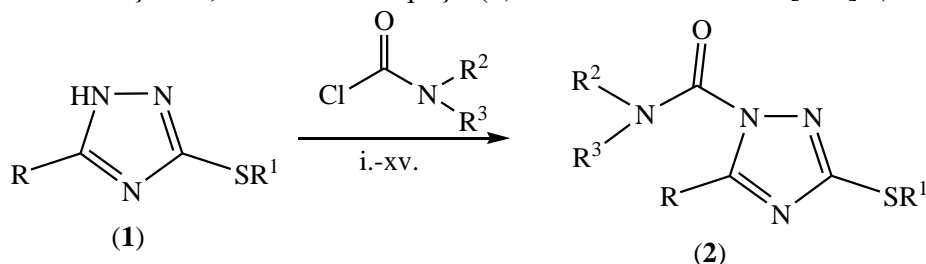
metilcicloprop-1-il;  $R^1=R^2R^3$ ;  $R^2=(CH_2)_n$  (ne)substituit;  $n=1-6$ ;  $R^3$ =dialcozialchil (ne)substituit sau inel heterociclic 5-14 atomi [84]. Compușii (4) prezintă activitate insecticidă [182]. Din compusul (1) ( $R=CR^2R^3R^4$ ;  $R^2=H, Me$ ;  $R^3R^4$ =alchil; sau  $CR^3R^4$ =ciclopropil;  $R^1=2$ -piridil, 3-piridil, 4-piridil), pe calea (ii.) se obțin compușii (2). Un exemplu de compus (2) obținut ( $R=CMe_3$ ;  $R^1=2$ -piridil), la o concentrație de 200 ppm elimină 76-100% din afidele verzi ale piersicului [183]. Prin refluxarea 3-*t*butil-5-carboetoximetiltio-1*H*-1,2,4-triazolului (1) ( $R=CMe_3$ ;  $R^1=CH_2COOEt$ ) în amestec 4-dimetilaminopiridină/piridină, timp de 8 ore, se obține compusul (2). Acest compus la o concentrație de 10 ppm este utilizat ca insecticid împotriva afidei verzi a piersicului (*Myzus persicae*) [85]. Prin reacția triazolilor (1) ( $R=t$ -Bu, 1-metilciclopropil;  $R^1=2$ - $R^2$ -5- $R^3$ -6- $R^4$ -pirimidin-4-il;  $R^2=H$ , alchil  $C_{1-4}$ , halo;  $X(O)_mR^5$ ;  $m=0, 1, 2$ ;  $R^5$ = alchenil  $C_{2-4}$ , Ph, Bz, COOH, alcoxycarbonil  $C_{1-4}$ , alchilcarbonil  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alchilcarbamoil  $C_{1-4}$ , amino (ne)substituit etc.;  $R^3=H$ , alchil  $C_{1-4}$ , halo, alcoxycarbonil  $C_{1-4}$ ;  $R^4=H$ , halo, alchil  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , aralchiltio, amino (ne)substituit) cu clorură de dimetilcarbamoil, pe calea iv., se obțin produșii de N-acilați (2). [143]. S-au obținut și produșii de acilare (2), pornind de la triazolii (1) ( $R=CMe_3$ , 1-metilciclopropil;  $R^1=SCN$ ,  $SCH_2SCN$ ) [184]. (Schema 97)



- i.  $Et_3N$ , 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP), THF;
- ii.  $K_2CO_3$
- iii. 4-DMAPy/Py, 8 ore reflux
- iv.  $R^1=t$ -Bu,  $R^2=R^3=R^4=H$ ;  $NH_2(CH_2)_3NH_2$  / MeCN, agitare 3h la temp.camerei;  $\eta=79\%$

**Schema 97**

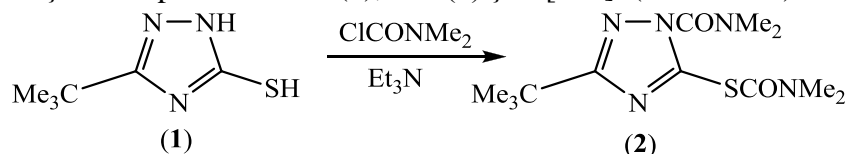
Spre deosebire de exemplul anterior, când reacția cu clorura de dimetilcarbamoil conduce la derivatul N(2)-acilat, în cazul compușilor (1), la reacția cu clorură de dialchilcarbamoil se obțin preponderent produșii de N(1) acilare. Triazolii (1) se refluxează în THF anhidru cu NaH, apoi amestecul de reacție se răcește la temperatura camerei și se adaugă clorura de dialchilcarbamoil. Amestecul de reacție se refluxează, apoi prin filtrare se elimină NaCl, solventul se elimină prin distilare la presiune obișnuită, rezultând compușii (2) cu randamente bune [113]. (Schema 98)



- i.  $R=R^1=R^2=R^3=CH_3$ ; NaH/THF, reflux 4 ore;  $\eta=93\%$ ; p.t=59-72 °C (produsul contine probabil si derivat N(2)-acilat)
- ii.  $R=R^1=CH_3$ ;  $R^2=R^3=C_2H_5$ ; NaH/THF, reflux 2 ore;  $\eta=52\%$ ; p.f=121-129 °C la 0,05 mmHg;  $n_D^{25}=1,5187$
- iii.  $R=R^1=CH_3$ ;  $R^2=n-Bu$ ;  $R^3=CH_3$ ; NaH/THF, reflux 5 ore;  $\eta=56\%$ ; p.f=121-125 °C la 0,08 mmHg;  $n_D^{25}=1,5189$
- iv.  $R=R^1=CH_3$ ;  $R^2R^3=(CH_2)_4$ ; NaH/THF, reflux 2 ore;  $\eta=60\%$ ; p.f=126-131 °C la 0,05 mmHg;
- v.  $R=CH_3$ ;  $R^1=C_2H_5$ ;  $R^2=R^3=CH_3$ ; NaH/THF, reflux 1 ora; perfecteare; p.f=110-115 °C la 0,03 mmHg; produsul contine probabil si derivat N(2)-acilat;
- vi.  $R=C_{11}H_{23}$ ;  $R^1=CH_3$ ;  $R^2=R^3=CH_3$ ; NaH/THF, reflux 2 ore; perfecteare; p.f=126-198 °C la 0,15-0,58 mmHg;
- vii.  $R=CH_3$ ;  $R^1=Bn$ ;  $R^2=R^3=CH_3$ ; NaH/THF, reflux 5 ore; perfecteare; p.f=165-170 °C la 0,04 mmHg;
- viii.  $R=(3,4,5-trimetoxifenil)$ ;  $R^1=R^2=R^3=CH_3$ ; NaH/THF, reflux 5 ore;  $\eta=58\%$ ; p.t=135,5-136 °C;
- ix.  $R=Ph$ ;  $R^1=R^2=R^3=CH_3$ ; NaH/THF, reflux 6,5 ore;  $\eta=57\%$ ; p.t=106-107 °C;
- x.  $R=C_2H_5$ ;  $R^1=R^2=R^3=CH_3$ ; NaH/THF, reflux 4 ore; p.f=120 °C la 0,07 mmHg;
- xi.  $R=H$ ;  $R^1=R^2=R^3=CH_3$ ; NaH/THF, reflux 4 ore; p.f=108 °C la 0,05 mmHg;  $n_D^{25}=1,5483$
- xii.  $R=CH_3$ ;  $R^1=4-nitrofenil$ ;  $R^2=R^3=CH_3$ ; NaH/THF, reflux 5 ore; p.t=116-117 °C;
- xiii.  $R=H$ ;  $R^1=CHF_2$ ;  $R^2=R^3=CH_3$ ; NaH/THF, reflux 4 ore;  $\eta=78\%$ ; p.f=111-112 °C la 0,25 mmHg;  $n_D^{25}=1,5050$ ;
- xiv.  $R=CH_3$ ;  $R^1=CH_2COOC_2H_5$ ;  $R^2=R^3=CH_3$ ; NaH/THF, reflux 6 ore; p.t=83-84 °C;
- xv.  $R=CH_3$ ;  $R^1=C_{12}H_{25}$ ;  $R^2=R^3=CH_3$ ; NaH/THF, reflux 6 ore; p.t=57-58 °C;

### Schema 98

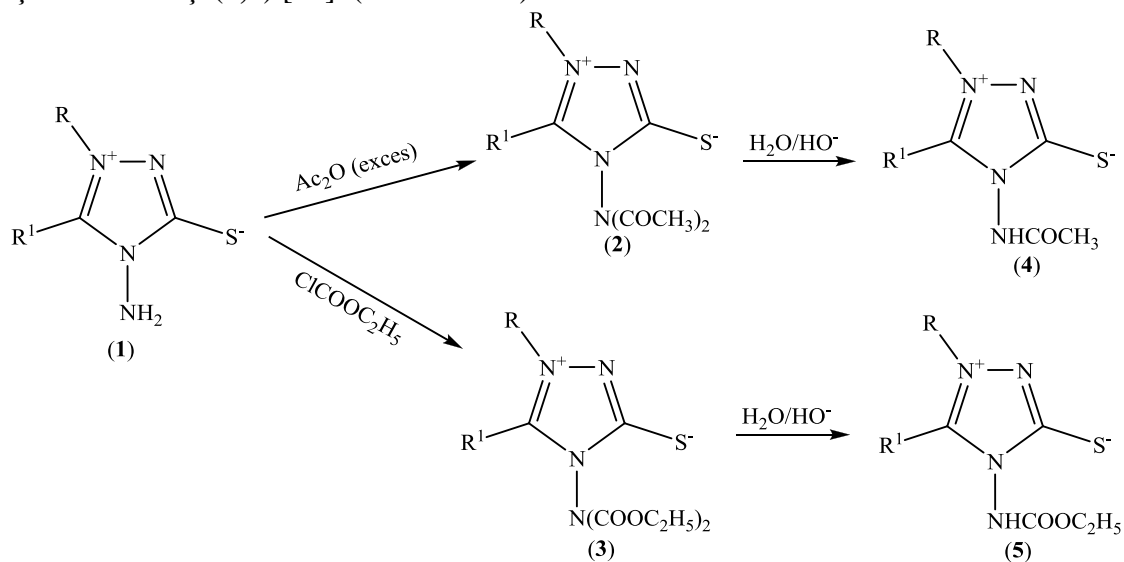
Prin acilarea în două etape a 3-*t*-butil-5-mercapto-1,2,4-1*H*-triazolului (1) cu ClCONMe<sub>2</sub> în prezența Et<sub>3</sub>N se obține compusul diacilat (2), la N(1) și S [185]. (Schema 99)



### Schema 99

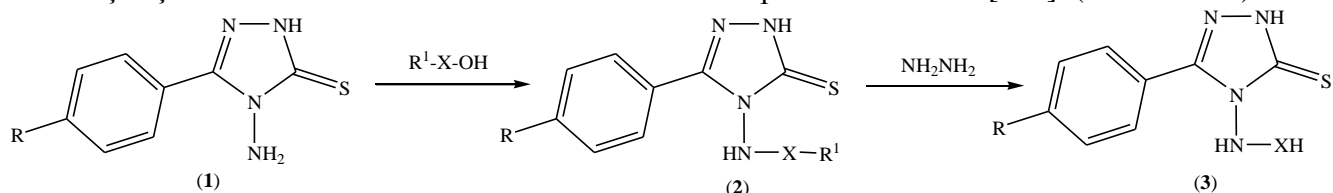
#### I.2.3.2 Reacții de N-acilare ale 1,2,4-triazolilor la azotul exociclic

Prin acilarea 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-1,5-disubstituiți (1) ( $R, R^1=Me, Ph$ ) cu exces de anhidridă acetică sau cloroformat de etil s-au obținut compușii funcționalizați (2,3) la gruparea aminică legată de azotul N(4); hidroliza alcalină blândă a compușilor (2,3) conduce la compușii monoacilați (4,5) [44]. (Schema 100)



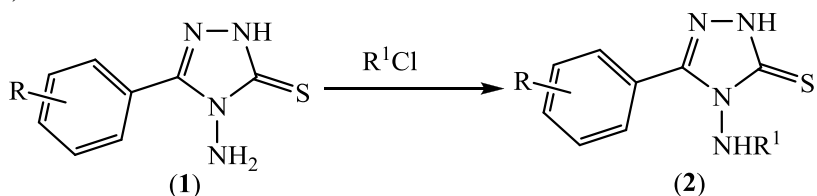
### Schema 100

Prin reacția triazolului (1) (R=Cl, NO<sub>2</sub>) cu derivați de amino-acid R<sup>1</sup>-X-OH (R<sup>1</sup>=ftalil, tosil, X=rest de amino-acid, precum Gly, Ser, Val), se obțin compușii (2). Derivații de amino-acizi liberi (3) se obțin prin deblocarea derivaților ftalici sau tosilici cu hidrazină. Derivații de amino-acizi obținuți au manifestat activitate antimicrobiană slabă până la moderată [186]. (Schema 101)



**Schema 101**

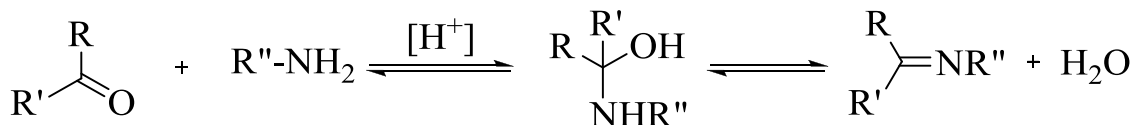
O serie de 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazoli-3-tione (1) (R=H, o-,m-,p-Me, o-,m-,p-Br, p-metoxi) sunt acilate la azotul exociclic cu cloruri acide R<sup>1</sup>Cl (R<sup>1</sup>=Ac, Bz), rezultând compușii (2) [55]. (Schema 102)



**Schema 102**

### I.3. Metode de obținere ale 1,2,4-triazolilor funcționalizați la gruparea amino exociclică. Obținerea bazelor Schiff

Prin baze Schiff (sau azometine) se înțeleg acei compuși care conțin o legătură dublă carbon-azot, în care atomul de azot este legat de o grupare aril sau alchil, dar nu de un atom de hidrogen[188]. Bazele Schiff sunt reprezentate de produșii de condensare ai aldehidelor și cetonelor cu amine primare. Reacția de condensare mai sus menționată este o reacție de echilibru, care de obicei se realizează în cataliză acidă. Deplasarea echilibrului spre formarea compusului azometinic se realizează îndepărtând apa formată prin distilare azeotropă sau cu ajutorul agenților deshidratați. pH-ul optim pentru formarea compusului azometinic este ~4, la pH mai acid echilibrul fiind deplasat spre stânga, datorită bazicității mai mari a aminelor primare față de compusul azometinic [188]. (Schema 103)



**Schema 103**

Reacția de condensare între compușii carbonilici și aminici poate fi realizată în diverși solvenți și în diferite condiții de reacție. Așa cum s-a amintit mai sus, prezența agenților deshidratați (de obicei MgSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) favorizează reacția. Deplasarea echilibrului prin eliminarea apei formate în reacție se realizează, de obicei, prin utilizarea unei trape de distilare azeotropă Dean-Stark, folosind ca solvent benzen sau toluen. Alte metode de sinteză indică utilizarea etanolului la temperatura camerei sau la reflux. Date de literatură mai recente indică

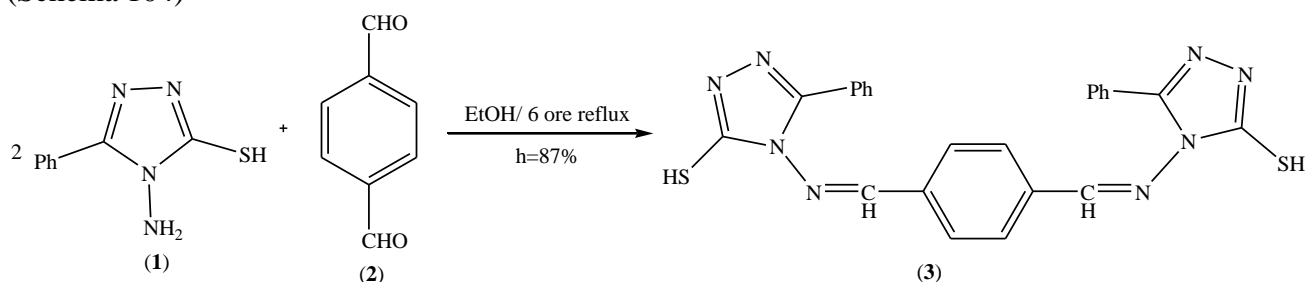
sinteza azometinelor condusă în solvenți organici (MeOH, EtOH, DMF, CH<sub>3</sub>CN), în prezența azotaților de metale tranzitionale drept catalizatori (M(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · xH<sub>2</sub>O, M=Cu, Ni, Mn), la temperatura camerei; produșii se obțin cu randamente variabile, între 25-89% [189].

Bazele Schiff derivate din compuși heterociclici prezintă diverse activități biologice, iar unii derivați de 1,2,4-triazoli au fost testați pentru activitate antitumorală și s-au dovedit a fi activi [190].

Sinteza bazelor Schiff derivate de la mercapto-amino-triazoli este realizată, de obicei, în condiții asemănătoare cu cele amintite mai sus. Astfel, se poate utiliza ca mediu de reacție:

### I.3.1. Etanol fără catalizatori

Reacția 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului (**1**) cu p-ftalaldehida (**2**), conduce cu un randament de 87% la produsul de condensare (**3**). Reacția a fost realizată în atmosferă de azot, în etanol anhidru, raportul triazol:aldehidă fiind 2:1, fără a utiliza catalizator. După 6 ore de reflux, precipitatul galben obținut s-a separat prin filtrare și s-a uscat în atmosferă de azot [191]. (Schema 104)



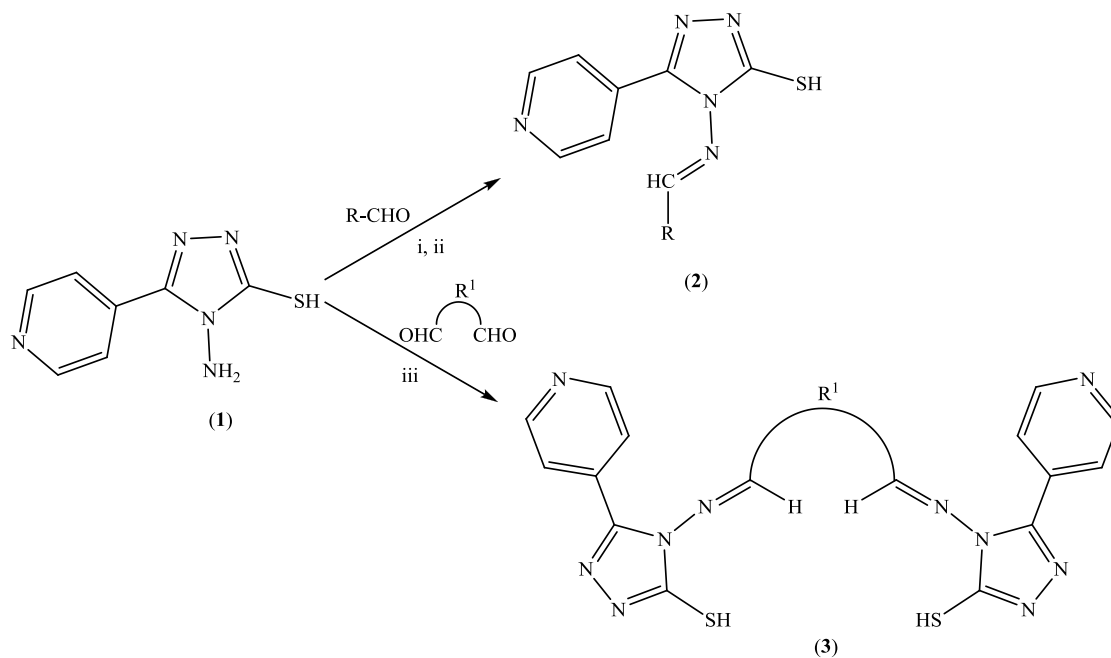
Schema 104

Pot fi obținute azometine pornind de la 4*H*-4-amino-5-mercapto-3-(4-piridil)-1,2,4-triazol (**1**) și diverse aldehide (Schema 105, ruta i, R= 4-fluorofenil, 1*H*-1-indol-3-il), prin refluxarea celor doi componenți în raport molar 1:1 în etanol absolut, timp de 3h, fără a utiliza catalizator. Produșii puri se obțin prin recristalizare din etanol sau din amestec DMSO:apă=1:2, cu randamente cuprinse între 87-89%. Compușii obținuți (**2**) au fost testați pentru activitate antibacteriană, însă s-au dovedit a fi mult mai puțin activi decât amino-triazolul corespunzător, sau chiar inactivi [192]. (Schema 105)

### I.3.2. Etanol, în cataliză acidă

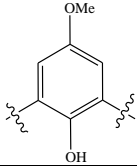
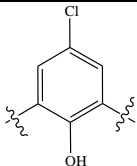
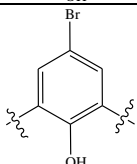
Khanmohammadi și colab. au obținut, în condiții asemănătoare, baze Schiff derivate de 4*H*-4-amino-5-mercapto-3-(4-piridil)-1,2,4-triazol (**1**) cu diverse aldehide aromatice în etanol, în raport molar 1:1 (ruta ii) sau 2:1(ruta iii), timp de 3-4 h la reflux, folosind ca și catalizator câteva picături de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrat. Produsul brut se separă prin evaporarea solventului la presiune scăzută, urmată de suspendare în apă și de recristalizare dintr-un amestec etanol-DMF=1:2. Compușii obținuți (**2,3**) sunt prezentați în *Tabelul 4* [193]. (Schema 105)



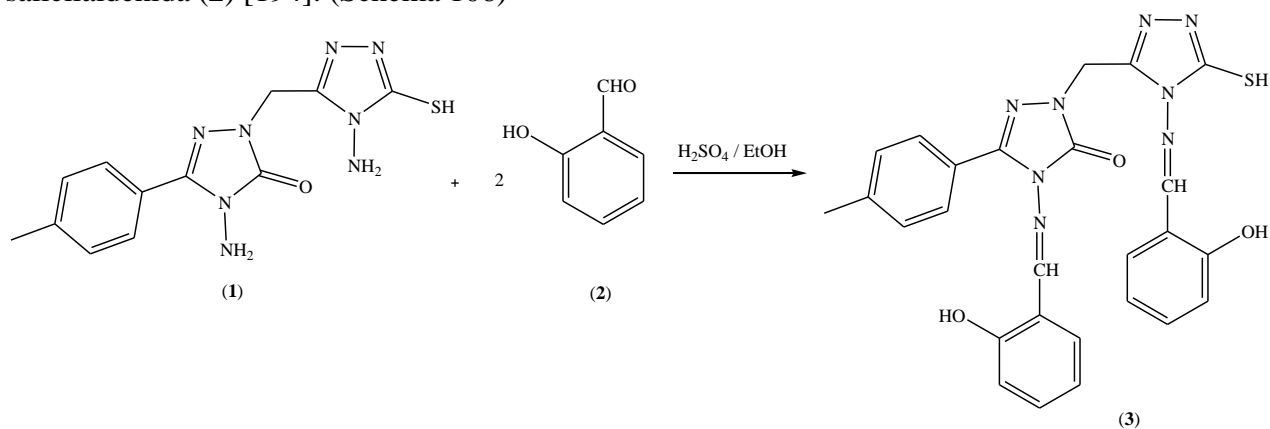


*Tabelul 4. Randamentele de obținere ale compușilor (2,3)*

Ruta	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	η(%)
i		-	-	87
		-	-	89
ii		-	4-NO <sub>2</sub>	85
			4-Cl	73
			4-Me	67
			4-MeO	65
			2,3-di-Cl	58
			2,4-di-Cl	76
			2,6-di-Cl	81
			2-OH	83
			3-MeO-2-OH	70
			4-MeO-2-OH	70
3,5-di-t-Bu-2-OH	52			
iii	-		-	88
			-	71

Ruta	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	η(%)
				64
				79
				78

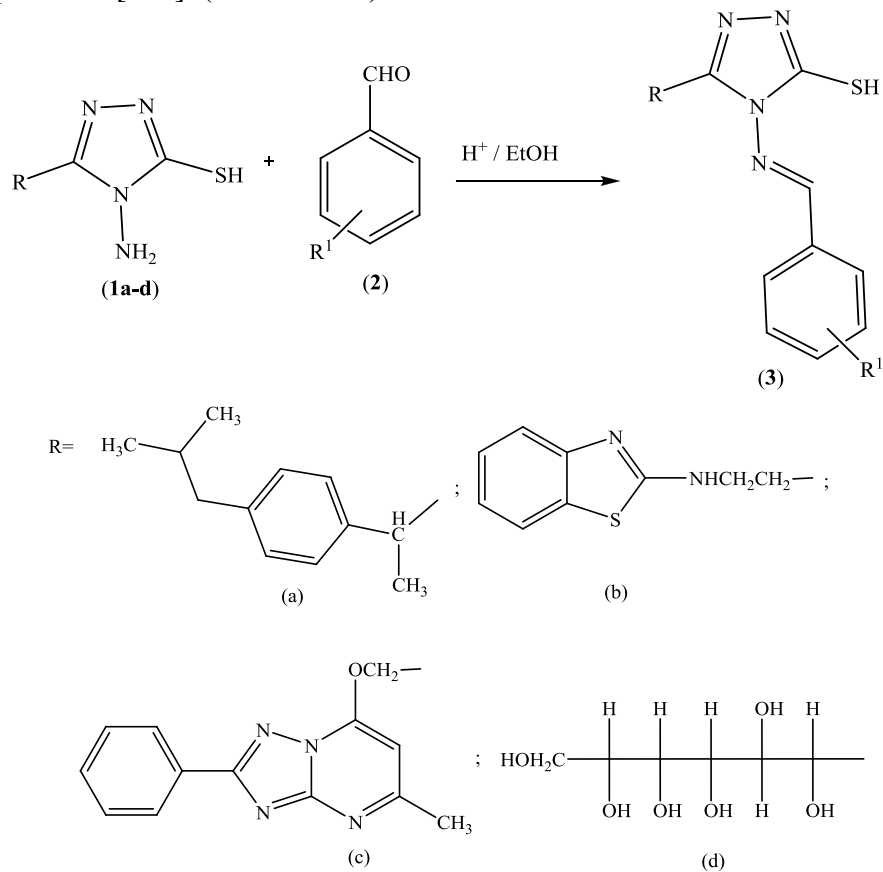
În mod similar, au fost obținute baze Schiff (**3**) prin condensarea 4-amino-2-[(5-amino-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-5-(4-metilfenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-onei (**1**) cu salicilaldehida (**2**) [194]. (Schema 106)



Schema 106

Au fost sintetizați și derivați amino-triazolici ce conțin în moleculă un rest de ibuprofen (**1a**), iar de la aceștia s-au obținut baze Schiff prin condensarea cu diverse aldehide aromatice (**2**) (R<sup>1</sup>=H, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,6-di-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Reacția a fost condusă tot în etanol, în prezența H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc., cu randamente cuprinse între 44-85%, iar produșii obținuți au fost utilizați ca precursori ai unor baze Mannich sau testați pentru activitate anti-inflamatoare, analgezică, antibacteriană și antifungică [195]. În mod similar, s-au obținut și derivați triazolici cu rest de benzotiazol (**1b**), care au format baze Schiff cu diverse aldehide aromatice (**2**) (R<sup>1</sup> =H, 4-OH, 2-NO<sub>2</sub>, 3-NO<sub>2</sub>, 2-Cl, 4-NMe<sub>2</sub>, 3,4-di-OMe), cu randamente cuprinse între 66-85%, folosind ca solvent etanol, dar cantități mai mari de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (EtOH : H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> v/v 30:1) prin încălzire pe baie de apă, timp de 1h [196]. Prin condensarea 4-amino-3-[(2-fenil-5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-7-iloxi)-metil]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tionei (**1c**) cu diverse benzaldehide (ne)substituite (**2**) (R<sup>1</sup>= H, 4-Br, 4-Cl, 4-F, 4-OMe-2-Br, 2-Cl, 2-F) în etanol absolut, în prezența HCl conc. (raport solvent:catalizator 50:1), la reflux, timp de 2-3 h, se obțin bazele Schiff corespunzătoare (**3**), cu randamente între 63-73%. Compușii obținuți au fost testați pentru activitate antimicrobiană [197]. Prin reacția 4*H*-4-amino-3-(*D*-glucoheptonoic-hexitol-1-il)-5-mercapto-

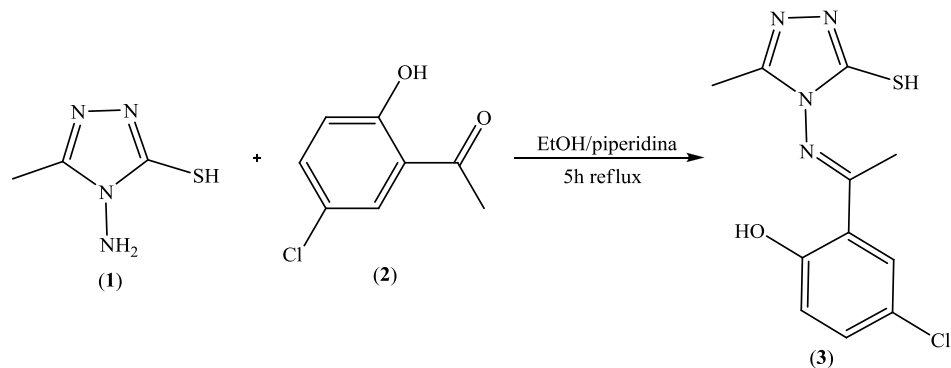
1,2,4-triazolului (**1d**) cu diverse aldehyde aromatice (**2**) ( $R^1 = 4\text{-OMe}, 4\text{-NMe}_2, 4\text{-Me}, 4\text{-Cl}, 4\text{-NO}_2$ ) (raport molar aldehydă:amină 1,1:1) în etanol absolut, la pH între 5-6 (realizat cu o soluție diluată de HCl), în prezența unor site moleculare activate ( $4\text{\AA}$ ) și la reflux (6h în atmosferă de azot), se obțin cu randamente bune (55-70%) azometinele respective (**3**). Compușii obținuți prezintă o solubilitate bună în apă (între 14-31 mg/100 mL la 20 °C) și au fost testați ca regulatori de creștere ai plantelor [198]. (Schema 107)



Schema 107

### I.3.3. Etanol, în cataliză bazică

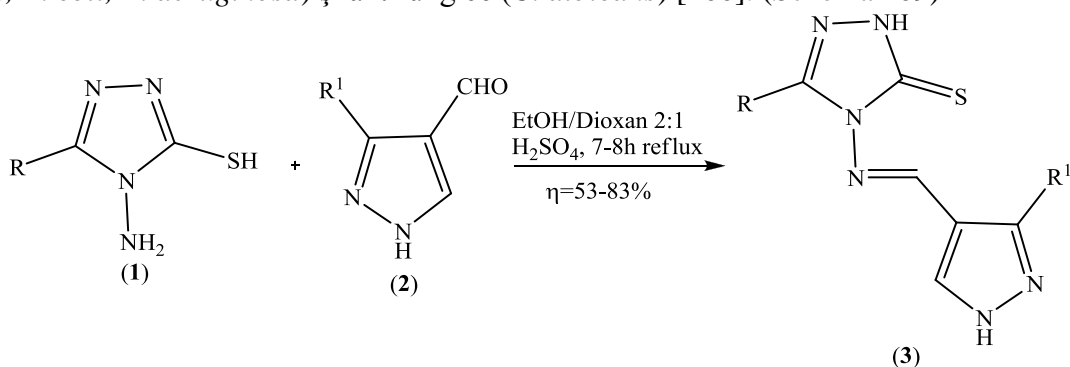
Prin tratarea unei soluții etanolice de 4H-4-amino-5-mercapto-3-metil-1,2,4-triazol (**1**) cu o soluție etanolică de 2-hidroxi-5-cloroacetofenonă (**2**), timp de 5h la reflux, în prezența câtorva picături de piperidină, se obține baza Schiff corespunzătoare cu un randament de 70% [199]. (Schema 108)



Schema 108

### I.3.4. Amestec de doi solvenți

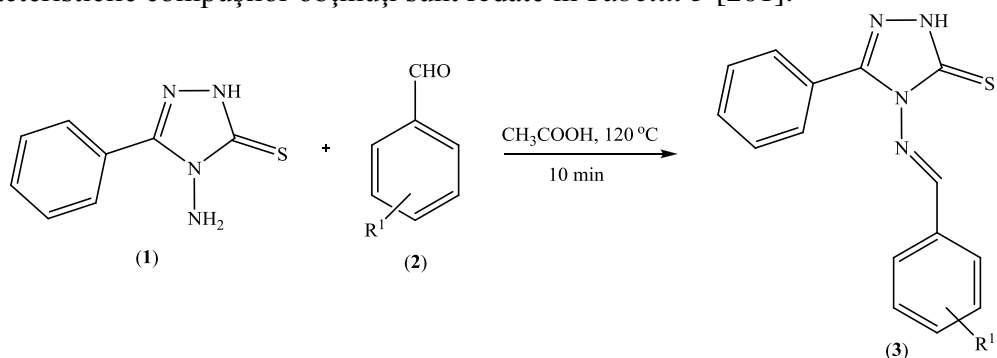
Prin condensarea amino-mercapto-triazolilor (1) (R=Me, Pr, Ph) cu diverse 1H-pirazol-4-carbaldehide-3-substituite (2) (R<sup>1</sup>=Me, Ph, p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) în raport molar 1:1, folosind ca solvent un amestec etanol-dioxan 2:1, urmată de încălzire la reflux timp de 7-8h în prezența a 2-3 picături de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc., conduce la obținerea bazelor Schiff corespunzătoare (3), cu randamente cuprinse între 53-83%. (Schema ). Bazele Schiff obținute (3) au fost utilizate ca precursori în sinteza unor noi baze Mannich, ce prezintă activități antibacteriene (*S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) și antifungice (*C. albicans*) [200]. (Schema 109)



Schema 109

### I.3.4. Acid acetic (glacial)

Bazele Schiff derivate de la 4H-4-amino-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiona (1) au fost obținute prin reacție cu aldehide aromatice (2), în acid acetic glacial, timp de 10 minute la reflux. În acest caz, acidul acetic este în același timp solvent și catalizator. Avantajul metodei ar consta în faptul că timpul necesar sintezei este scurt, precum și faptul că produsul (3) este obținut suficient de pur, nemaifiind necesară recristalizarea sau separarea pe coloană, ci doar spălare cu etanol (Schema 110). Caracteristicile compușilor obținuți sunt redată în Tabelul 5 [201].

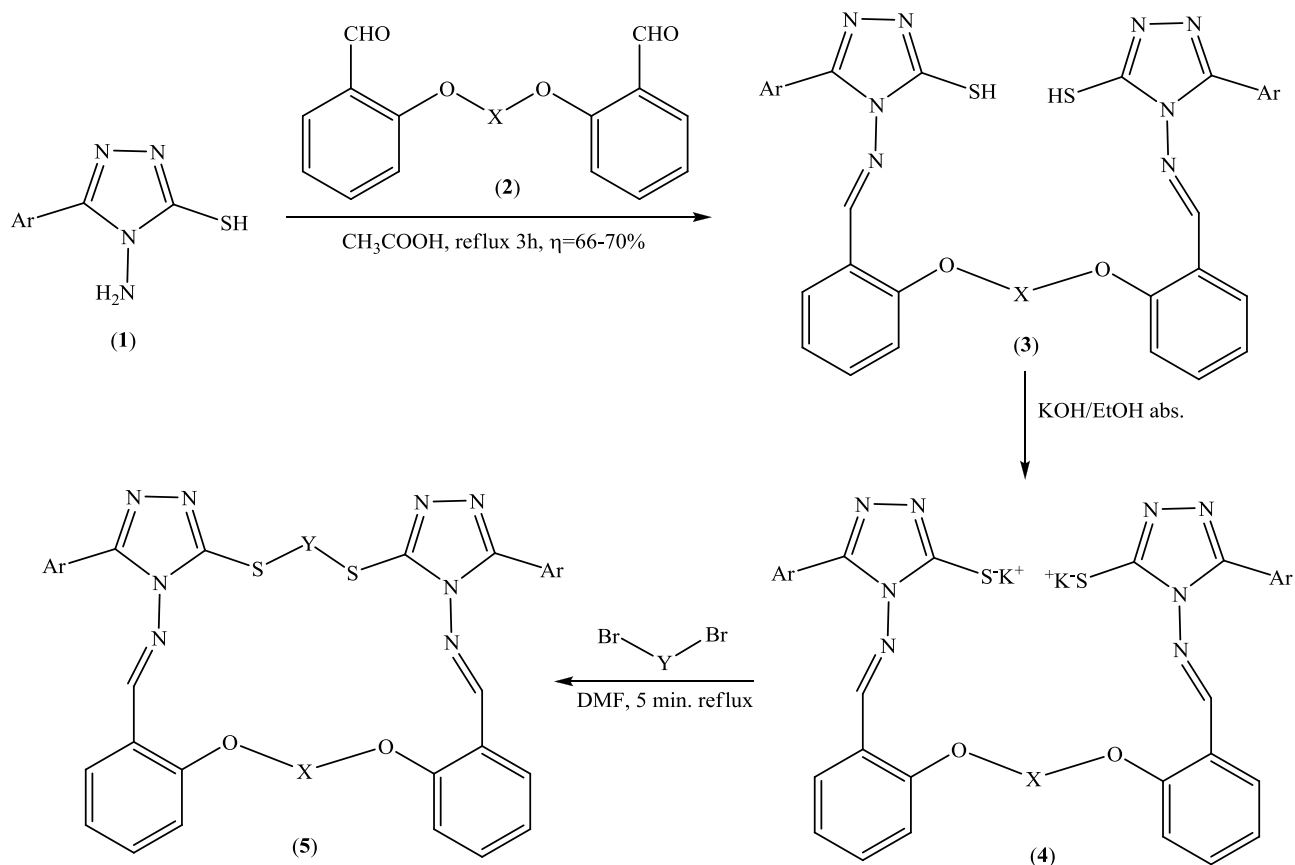


Schema 110

Tabelul 5. Caracteristicile compușilor (3) obținuți prin condensare în acid acetic glacial, la reflux

R <sup>1</sup>	aspect	η(%)	p.t.( °C)	IR (KBr, cm <sup>-1</sup> )
H	solid alb	82	180-182	3028, 1603, 1543, 1502, 1363, 1277
4-Cl	solid galben	78	218-220	3030, 1599, 1539, 1500, 1356, 1281
3-MeO-4-OH	solid galben	80	171-173	3070, 1593, 1514, 1383, 1292
4-OH	solid alb	84	227-229	3030, 1606, 1568, 1512, 1356, 1512, 1356, 1284

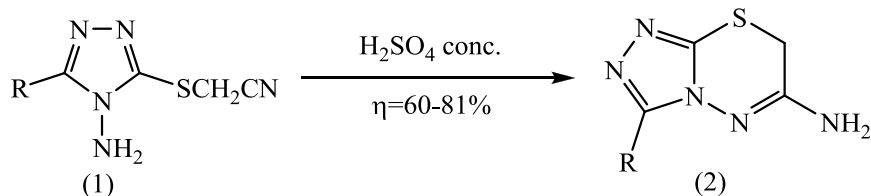
Prin reacția unor bis-aldehide aromatice (2) ( $X=(CH_2)_2$ ,  $(CH_2)_3$ ) cu 4*H*-4-amino-5-aroil-1,2,4-triazol-3-tioli (1) (Ar=3-Py, 4-Py) în acid acetic glacial, timp de 3h la reflux, se obțin bazele Schiff corespunzătoare (3), ce se separă prin turnarea mediului de reacție într-un amestec apă-gheață, apoi se filtrează și se recrystalizează dintr-un solvent adecvat. Compușii obținuți pot fi utilizați în sinteza unor macrociclii de tip coroană, prin funcționalizarea grupărilor mercapto prezente în fragmentele de triazoli; inițial, acestea sunt transformate în mercaptidele de potasiu corespunzătoare (4), utilizând soluție etanolică de KOH, apoi prin tratarea acestor mercaptide cu un dibromoalcan ( $Y=(CH_2)_2$ ,  $(CH_2)_3$ ), în DMF, timp de 5 min. la reflux. După precipitarea și filtrarea KBr, produsul brut (5) se precipită în apă și se recrystalizează dintr-un amestec  $H_2O:DMF= 2:1$  [202]. (Schema 111)



Schema 111

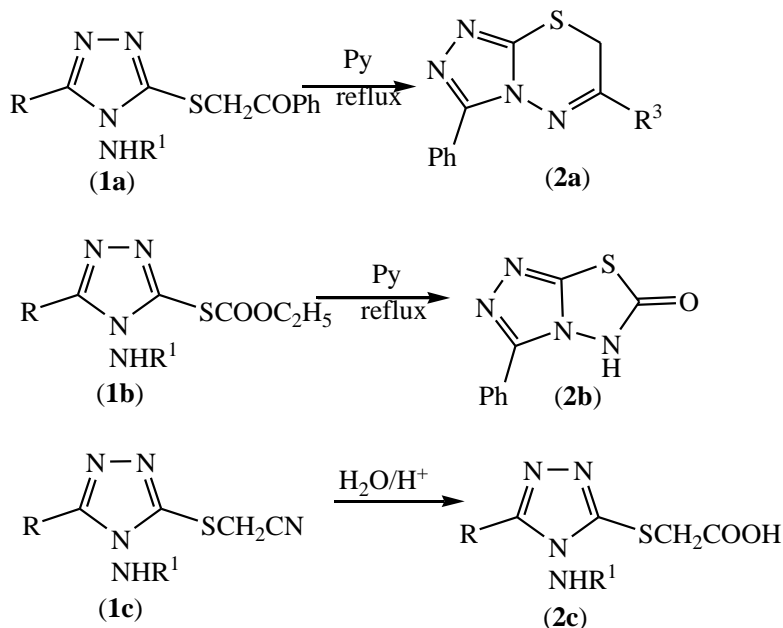
#### I.4. Proprietăți chimice ale derivaților funcționaliizați ai 1,2,4-triazolilor

Prin ciclizarea 4*H*-4-amino-5-aryl-3-cianometilitio-1,2,4-triazolilor (**1**) (R=PhCH<sub>2</sub>, 4-R<sup>1</sup>-fenil; R<sup>1</sup>=H, Me, Br) în prezența H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrat, se obțin cu randamente de 60-81% 7*H*-6-amino-s-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazine (**2**), testate pentru activitate antimicrobiană [46]. (Schema 112)



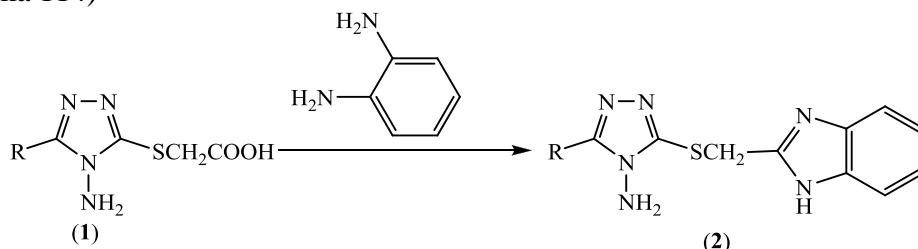
Schema 112

Prin refluxarea în piridină a compușilor (**1a**) și (**1b**) (R=Ph, R<sup>1</sup>=H), s-au obținut s-triazolo[3,4,*b*][1,3,4]-tiadiazina (**2a**) (R<sup>3</sup>=Ph), precum și compusul ciclizat (**2b**). Hidroliza acidă a compusului (**1c**) (R=Ph, 4-clorofenil, R<sup>1</sup>=H) conduce la acidul (**2c**) [46]. Compusul (**2c**) a fost testat pentru activitate antiinflamatorie [203]. (Schema 113)



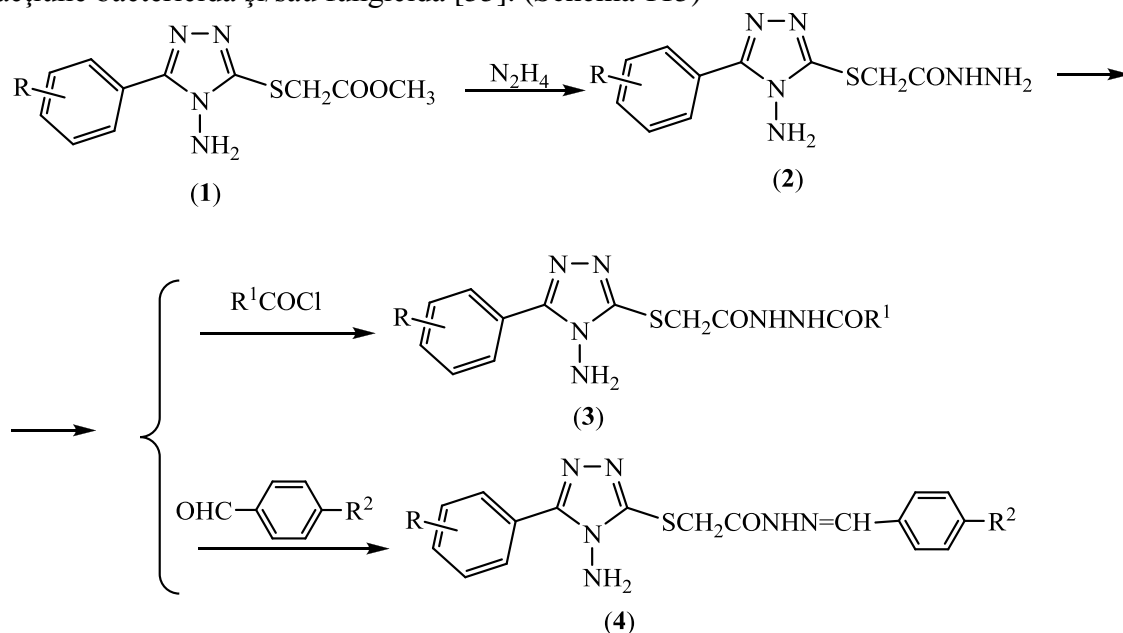
Schema 113

Tioeterii acidului mercaptoacetic (**1**) (R=clorofenil, nitrofenil, tiazolil, furil, piridil) au fost încălziți cu o-fenilendiamina, când s-au format benzimidazolii (**2**), ce posedă activitate bactericidă [204]. (Schema 114)



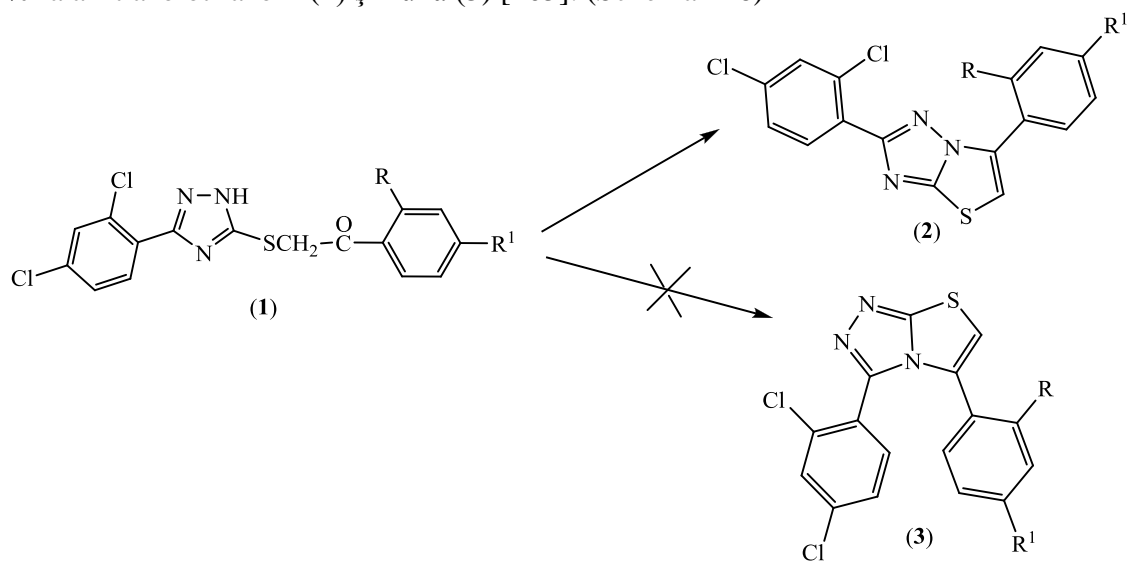
Schema 114

Prin tratarea esterilor (1) (R=H, o-, m-, p-Me, o-, m-, p-Br, p-metoxi) cu hidrazină se obțin hidrazidele corespunzătoare (2). Aceste hidrazide pot condensa cu R<sup>1</sup>COCl (R<sup>1</sup>=Ph, 4-nitrofenil) sau cu 4-R<sup>2</sup>-benzaldehyde (R<sup>2</sup>=H, MeO, NO<sub>2</sub>), rezultând compușii (3) și (4). Compușii sintetizați prezintă acțiune bactericidă și/sau fungică [55]. (Schema 115)



**Schema 115**

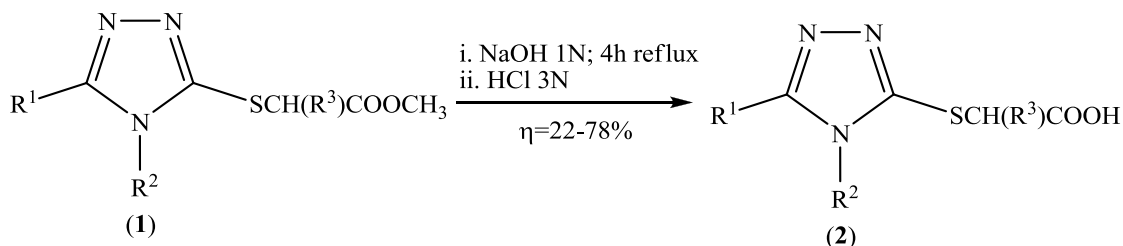
[(Acilmetil)tio]triazolii (1) (R=H; R<sup>1</sup>=H, Br, Cl; R=R<sup>1</sup>=Cl) ciclizează, cu randamente de 45-51% la ariltiazolotriazolii (2) și nu la (3) [205]. (Schema 116)



**Schema 116**

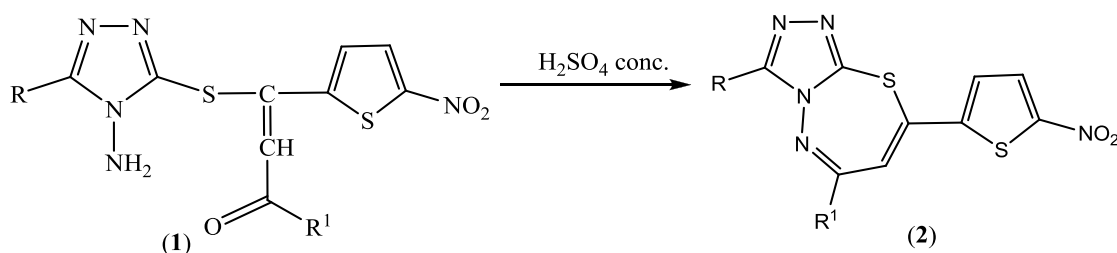
Triazoli cu acțiune antiinflamatoare (2) (R<sup>1</sup>=Ph (ne)substituit, 4-piridil, 5-metilisoxazol-3-il; R<sup>2</sup>=Et, Ph, NH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup>=H, Me) au fost preparați cu randamente cuprinse între 22-78% prin hidroliza esterilor metilici corespunzători (1) în mediu alcalin apos (raport ester:bază=3:1), timp de

4 ore la reflux. Acizii se obțin prin acidulare cu HCl 3N, iar produsul brut se recristalizează din etanol [206]. (Schema 117)



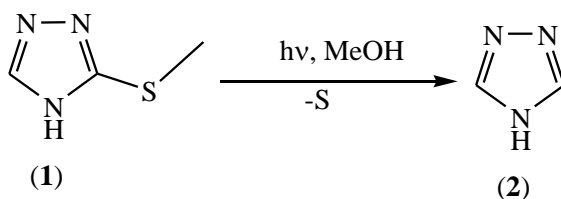
Schema 117

Aducții de condensare Michael (1), în prezența H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrat ciclizează la 6-aryl-8-(5-nitro-2-tienil)-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiadiazepine (2) [135]. (Schema 118)



Schema 118

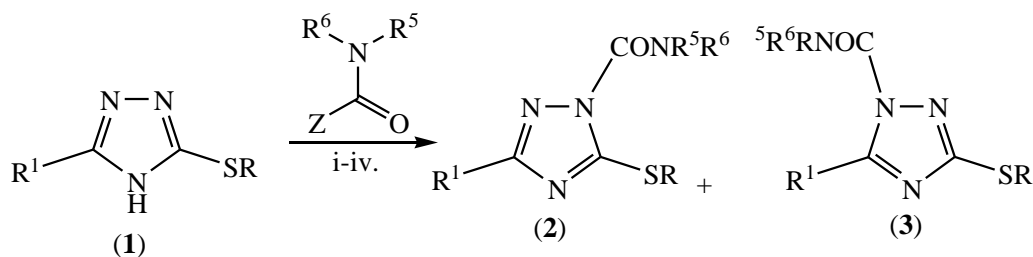
Fotoliza 3-(metiltio)-1,2,4-triazolului (1) în MeOH conduce la obținerea 1,2,4-triazolului (2) și a sulfurii, reacția fiind urmărită prin spectroscopie UV [207]. (Schema 119)



Schema 119

Triazolii S-alkilați (1) pot fi tratați cu halogenură de carbamoil ( $R^5R^6NCOZ$ ) în diferite condiții de reacție (i-iv), generându-se un amestec de compuși acilați (2) și (3), cu excepția cazului în care  $R^1=tBu$  și  $R=Me$ , când se obține doar compusul (2). Izomerii (2) și (3) se pot separa prin metode convenționale (cromatografie), însă pentru uz insecticid și nematocid se folosește amestecul format în reacție [70]. Au fost obținute și amestecuri de compuși (2) și (3) prin reacția compușilor (1) cu clorură de (N,N-dimetil)-carbamoil ( $R^5=R^6=Me$ ,  $Z=Cl$ ) în MeCN/ $K_2CO_3$ : ( $R^1=Me_2CH$ , EtCHMe,  $Me_3C$ , ciclopropil;  $R=(CH_2)_nOR^2$ ;  $R^2=alchil$  C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; n=1-2;) [73], ( $R^1=Me_2CH$ , MeCHEt,  $Me_3C$ , Me-substituit, ciclopropil;  $R=CH_2(Ph-$  mono sau disubstituit cu Me sau halogen) [74], sau cu ( $R^1=alchil$  C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, aril;  $R=(CH_2)_nR^2$ ;  $R^2=alchil$  C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, aril C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, carboxiaril, CN, CONH<sub>2</sub>; n=1-2) [75], ( $R^1=Me_2CH$ , MeCHEt, ciclopropil; CMe<sub>3</sub>, metilciclopropil;  $R=CHR^2(CH_2)_nSR^3$ ;  $R^2=H$ , Me;  $R^3=alchil$ ; n=0-1; X=Cl) [76,77]. (Schema 120)

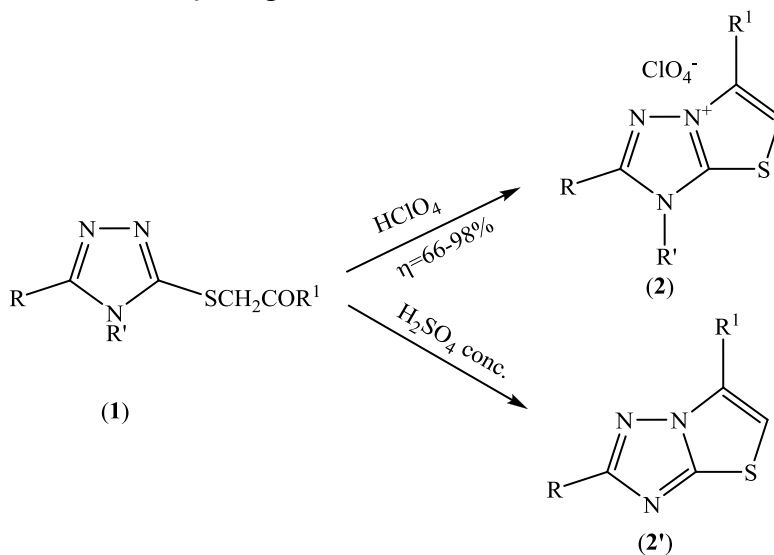




- i.  $\text{R}^1 = \text{tBu, sBu, iPr}$ ;  $\text{R} = 2\text{-propinil, 2-bromoalil, 2-cloroalil}$ ;  $\text{R}^5 = \text{Me}$ ;  $\text{R}^6 = \text{Me, Et}$ ;  $\text{Z} = \text{Cl}$ ; reflux 8h in acetona/ $\text{K}_2\text{CO}_3$  anh.
- ii.  $\text{R}^1 = \text{tBu, iPr, sBu}$ ;  $\text{R} = \text{Me, Et, Pr, 2-cloroalil}$ ;  $\text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{Me}$ ;  $\text{Z} = \text{Cl}$ ; reflux 5h in THF anh./NaH
- iii.  $\text{R}^1 = \text{tBu}$ ;  $\text{R} = 2\text{-butenil (crotil)}$ ;  $\text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{Me}$ ;  $\text{Z} = \text{Cl}$ ; reflux 5h in acetona/ $\text{K}_2\text{CO}_3$  anh.
- iv.  $\text{R}^1 = \text{tBu}$ ;  $\text{R} = \text{vinil}$ ;  $\text{Z} = \text{Cl}$ ; agitare la temp. camerei in THF anh./NaH

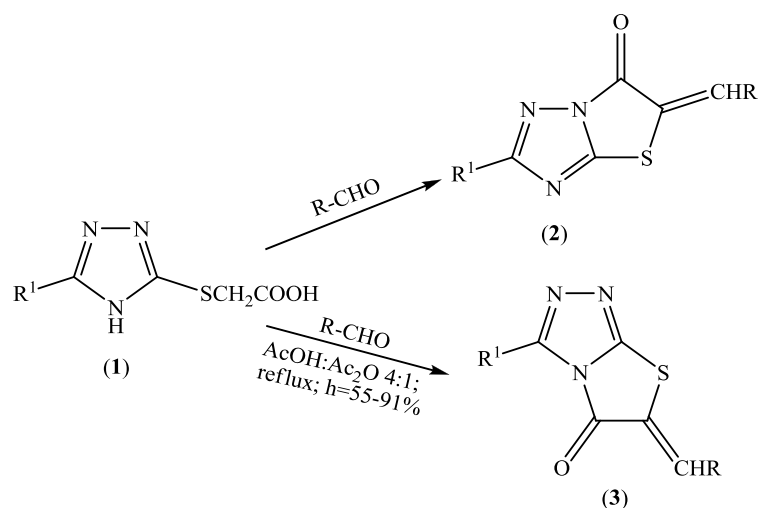
**Schema 120**

Prin tratarea cu acid percloric a derivaților S-alchilați (**1**) ( $\text{R} = \text{H, Me, Ph}$ ) are loc ciclizarea intramoleculară la percloratul de 1*H*-tiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazoliu (**2**), cu randamente cuprinse între 66-98% [81]. La tratarea triazolilor (**1**) ( $\text{R} = \text{Ph}$ ;  $\text{R}' = \text{H}$ ;  $\text{R}^1 = \text{Me, Et, CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , (5-fenil-1,2,4-triazol-3-iltio) $\text{CH}_2$ ) cu  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrat, se obțin tiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazolii (**2'**), ce posedă acțiune antihelmintică, bacticidă și fungică [208]. (Schema 121)

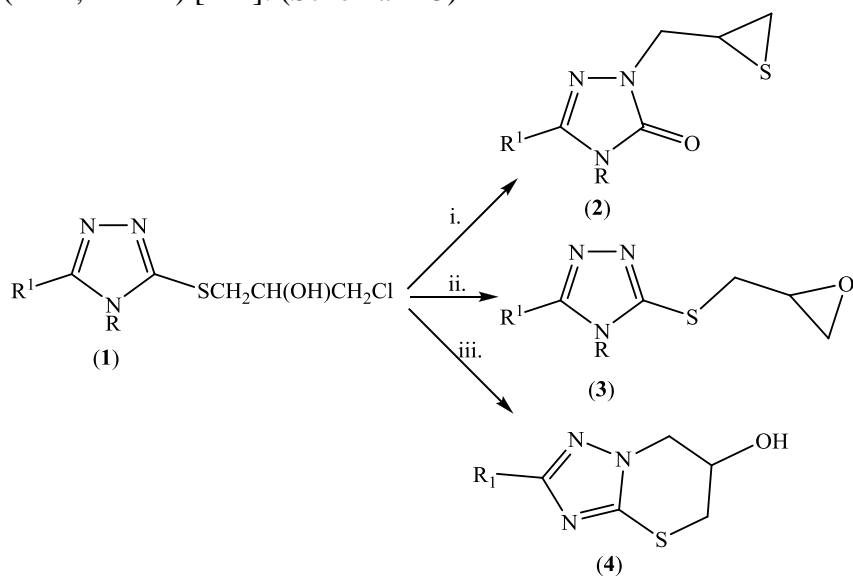


**Schema 121**

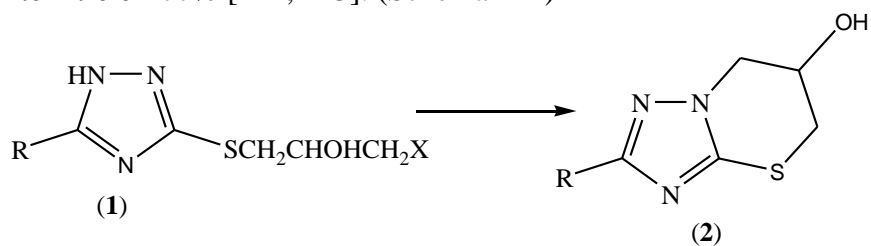
Prin reacția compusului (**1**) ( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ) cu benzaldehide 4-substituie ( $\text{R} = 4\text{-Me}_2\text{N-Ph, 4-Et}_2\text{N-Ph}$ ) iau naștere compușii de ciclizare (**2**), cu randamente de 82% ( $\text{R} = \text{NMe}_2$ ) și 86% ( $\text{R} = \text{NEt}_2$ ) [81]. Prin ciclocondensarea acidului (1,2,4-triazol-5-iltio)acetic (**1**) ( $\text{R}^1 = \text{Me, Ph}$ ) cu  $\text{RCHO}$  ( $\text{R} = \text{Ph, PhCH=CH, o-MeO-Ph, p-MeO-Ph, o-O}_2\text{N-Ph, p-O}_2\text{N-Ph, p-Me}_2\text{N Ph, p-F-Ph, p-Cl-Ph}$ ) la reflux în amestec  $\text{AcOH}:\text{Ac}_2\text{O} = 4:1$  se obțin 3-*R*-6-iltientiazolidino[3,2-*c*]-1,2,4-triazol-5-one (**3**), cu randamente între 55-91%. Acești compuși prezintă toxicitate scăzută și activități antiinflamatoare, analgezice, antihipotoxice, neurotropice și antibacteriene moderate [209]. Tot compuși (**3**) se obțin și din reacția (**1**) ( $\text{R}^1 = \text{H, Me, Ph}$ ) cu  $\text{RCHO}$  ( $\text{R} = \text{Ph, Ph substituit, 5-nitro-2-furilvinil}$ ), cu randamente între 39-94%. Acești compuși prezintă activitate antiinflamatoare mai bună decât butadiona [210]. (Schema 122)



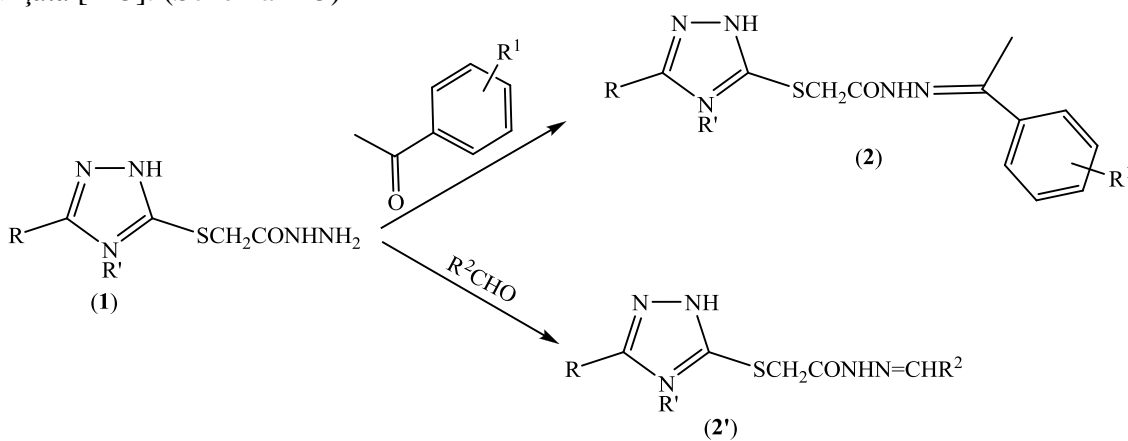
Compusul (1) ( $R=Ph, H, Me$ ;  $R^1= Ph, Me$ ) suferă trei tipuri de reacții de conversie ulterioară, obținându-se (epitiopropil)azolonele (2), (glicidiltio)azoli (3) ( $R=R^1=Ph$ ), respectiv azolotiazine (4) ( $R=H, R^1=Ph$ ) [211]. (Schema 123)



Prin ciclizarea compușilor monoalchilați (1) ( $R=H, X=Cl$ ) se obțin tetrahydrotriazolotiazinele (2) [137]. La tratarea triazolitiolilor cu epibromohidrină nu se obțin compușii S-alchilați (1) ( $R=Me, Ph; X=Br$ ), ci direct 3-hidroxi-1,2,4-triazolo[5,1-b]-1,3-tiazinele (2), cu randamente între 61-77% [212, 213]. (Schema 124)

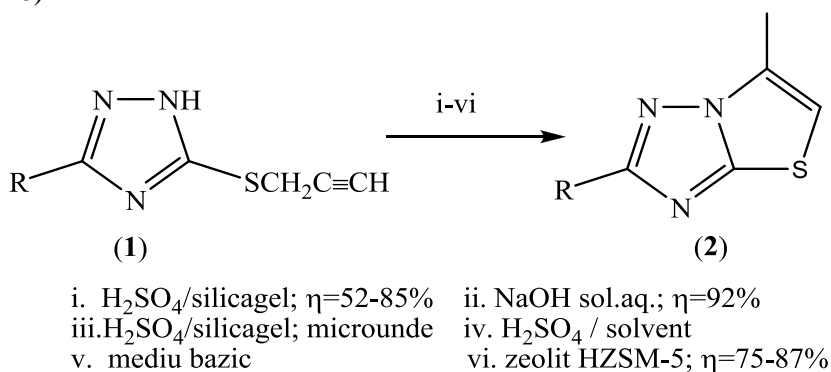


Prin reacția 2-(3-substituit-1,2,4-triazol-5-iltio)acetohidrazidelor (**1**) ( $R=H, Me, Et; R'=H$ ) cu acetofenone orto- sau para- substituie ( $R^1=4-Cl, 4-OH, 4-NO_2, 2-Cl, 2-OH, 2-NO_2$ ) în EtOH absolut se obțin baze Schiff (**2**) cu slabă activitate împotriva bacteriilor Gram (+) și Gram (-) și cu activitate moderată împotriva speciilor *Candida* [214]. Prin condensarea compușilor (**1**) ( $R=H, 4$ -piridil, Ph;  $R'=H, Ph$ ) cu aldehyde  $R^2CHO$  ( $R^2= 2$ -(5-nitro-2-furil)vinil, 3- $NO_2Ph$ , 2,4-dihidroxiPh, 2,4-dicloroPh, 5-nitro-2-furil) se formează compușii azometinici (**2'**), cu randamente între 68-93%. Compușii (**2**) ( $R^2=3-NO_2Ph$  și 2,4-dihidroxiPh) prezintă activitate bactericidă și fungicidă pronunțată [215]. (Schema 125)



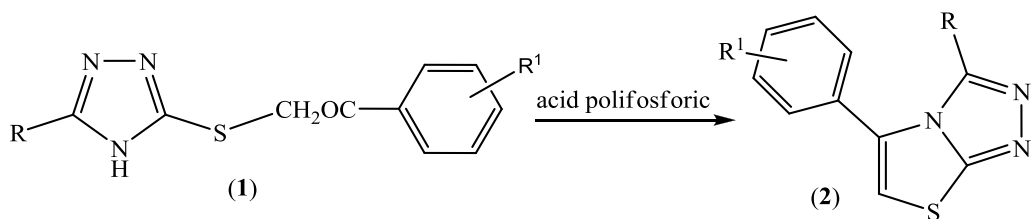
Schema 125

Ciclizarea regioselectivă a 3-propargiltio-*s*-triazolilor ( $R=H, Me, Ph$ ) (**1**) la 5-metiltiazolo[3,2-*b*]-*s*-triazoli-5-substituiți se poate realiza facil în prezența  $H_2SO_4$  adsorbit pe silicagel ( $\eta=52-85\%$ ) (i.) [216] sau în prezența  $NaOH_{(aq)}$  ( $R=Me; \eta=92\%$ ) (ii.) [217]. Tiazoli condensati (**2**) se pot obține cu randamente satisfăcătoare prin acțiunea  $H_2SO_4$  adsorbit pe silicagel asupra compușilor (**1**) într-un sistem fără solvenți în prezența microundelor (iii.) [218], în prezența  $H_2SO_4$  în solvent (iv.) ( $R=H, Me, Ph, MeC_6H_4, ClC_6H_4$ ) [219], în mediu bazic (v.) [220] sau în prezența catalizatorilor eterogeni de tip zeolit (HZSM-5) (vi.) ( $R=H, Me, Ph$ ), cu randamente bune [221]. (Schema 126)



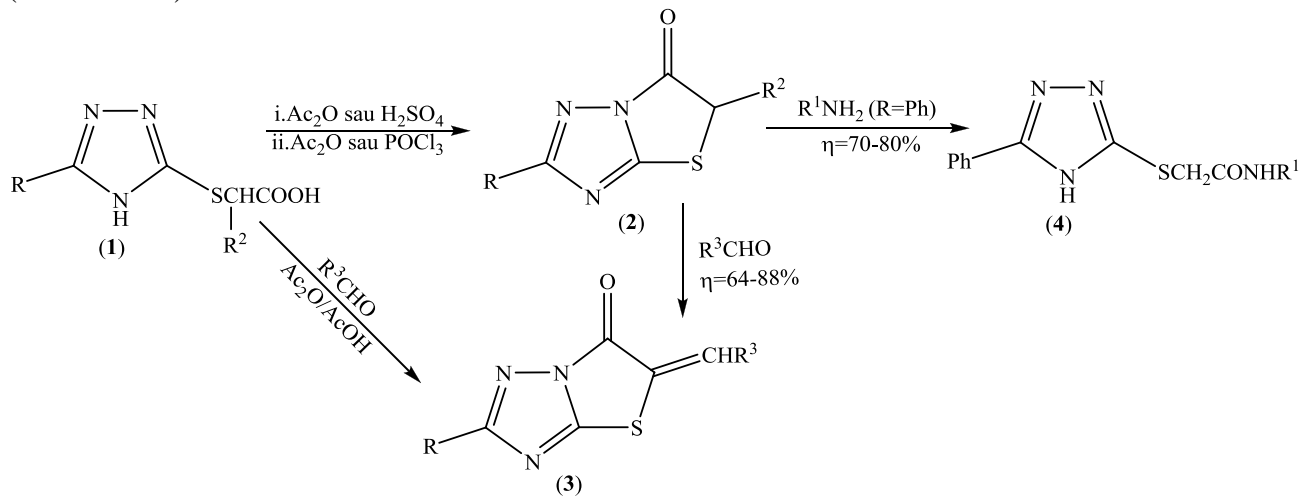
Schema 126

Triazolii S-alchilați (**1**) ( $R=4$ -piridil;  $R^1=H, 4-Cl, 4-Me, 4-NO_2, 4-Ph, 3-NO_2$ ) [122], ( $R=3$ -piridil;  $R^1=4-Br$ ) [83] ciclizează în prezența acidului polifosforic la tiazolotriazolii (**2**). (Schema 127)



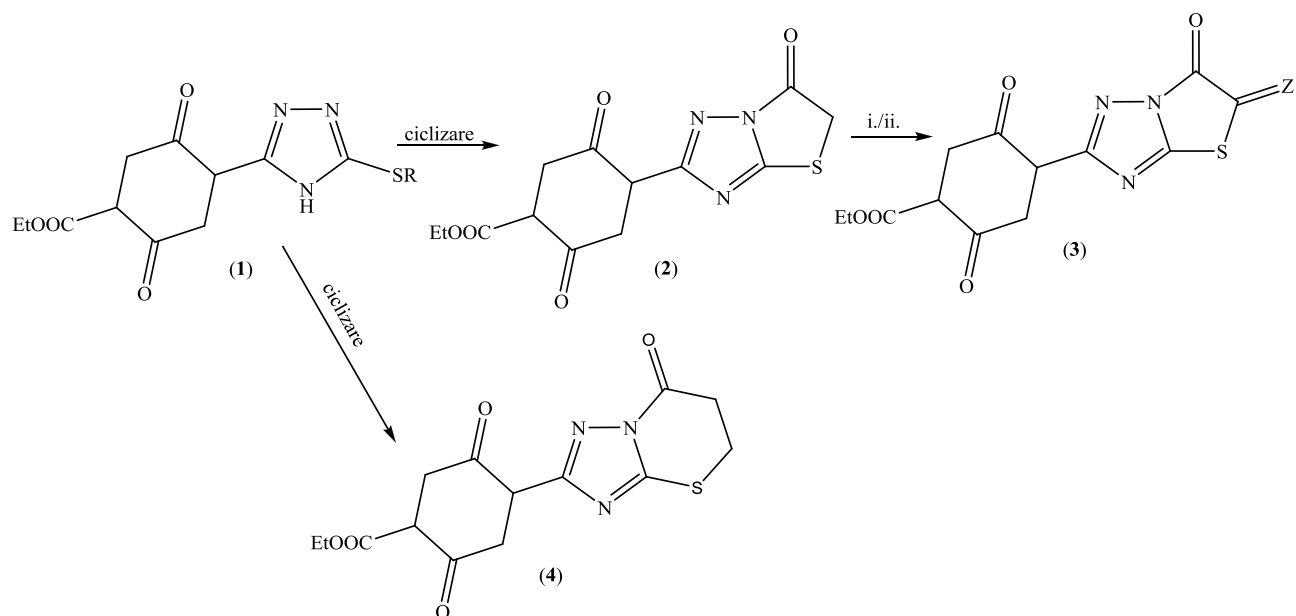
Schema 127

Prin tratarea compușilor (1) ( $R = \text{Bn}, 2,6\text{-dicloro-Ph}, 2\text{-pirazinil}, 4\text{-piridil}, 4\text{-cloro-Ph}$ ) cu  $\text{Ac}_2\text{O}$  sau  $\text{H}_2\text{SO}_4$  se obțin tiazolo-triazolii (2) ( $R^2 = \text{H}$ ;  $R^2 = \text{Me}$  doar pentru  $R = 2,6\text{-dicloro-Ph}$ ) sau cu aldehyde  $\text{R}^3\text{CHO}$  ( $\text{R}^3 = \text{Ph}, 4\text{-cloro-Ph}, 2,6\text{-dicloro-Ph}$ ) în prezența  $\text{Ac}_2\text{O} / \text{AcOH}$  se obțin tiazolo-triazolii (3) ( $R$  și  $\text{R}^3$  amintiți, în diferite combinații). Testele farmacologice nu au indicat activitatea compușilor asupra sistemului circulator [222]. Derivații carboximetiltio (1) ( $R = \text{Ph}, 4\text{-tolil}, 2\text{-Cl-Ph}$ ;  $R^2 = \text{H}$ ) ciclizează în prezența  $\text{Ac}_2\text{O}$  sau  $\text{POCl}_3$  la compușii (2) ( $R^2 = \text{H}$ ). Condensarea tiazolo-triazolilor (2) cu aldehyde aromatice conduce cu randamente cuprinse între 64-88% la compușii (3) ( $\text{R}^3 = \text{Ph}, 4\text{-metoxi-Ph}, 2\text{-nitro-Ph}, 3\text{-nitro-Ph}, 4\text{-cloro-Ph}$ ). Prin cuplarea compușilor (2) ( $R = \text{Ph}$ ) cu amine s-au obținut compușii (4) ( $\text{R}^1 = \text{Ph}, 4\text{-tolil}, \text{Bn}, \text{PhNH}$ ) cu randamente între 70-80% [96]. (Schema 128)



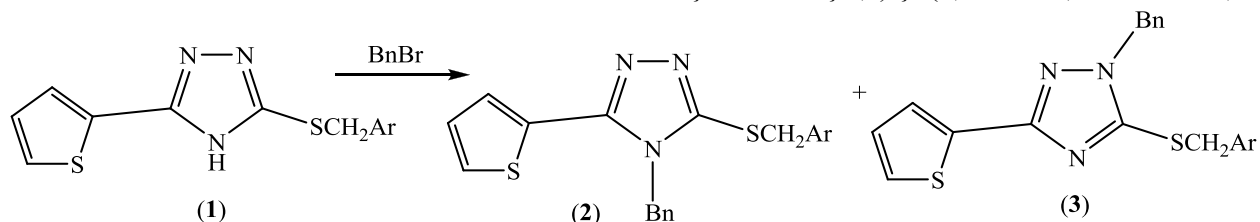
Schema 128

Au fost preparați ciclohexiltriazolii (1) ( $R = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{Bn}, \text{CH}_2\text{COOH}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ). Prin ciclizarea compusului (1) ( $R = \text{CH}_2\text{COOH}$ ) se obține tiazolotriazolul (2), care a reacționat cu săruri de arildiazoni (i.) și aldehyde aromatice (ii.) obținându-se compușii (3) ( $Z = \text{NNHAr}, \text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-metoxi-Ph}$ ;  $Z = \text{CH-Ar}, \text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-cloro-Ph}, 4\text{-metoxi-Ph}, 3\text{-nitro-Ph}$ ). Tiazinotriazolul (4) a fost obținut prin ciclizarea compusului (1) ( $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ) și a fost oxidat la sulfonă [223]. (Schema 129)



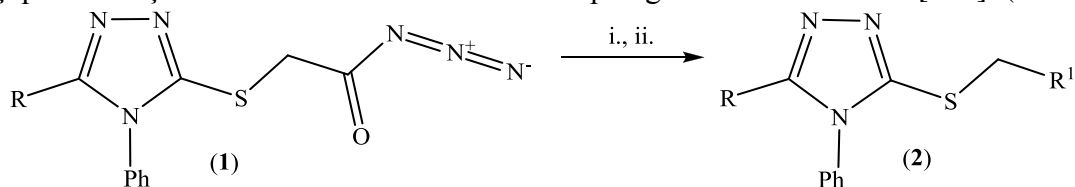
**Schema 129**

Tratarea 3-(2-tienil)-1,2,4-triazolului-5-mercapto-substituit **(1)** ( $R=Ph$ , 4-cloro-Ph, 4-nitro-Ph) cu bromură de benzil conduce la un amestec de derivați dialchilați **(2)** și **(3)** [224]. (Schema 130)



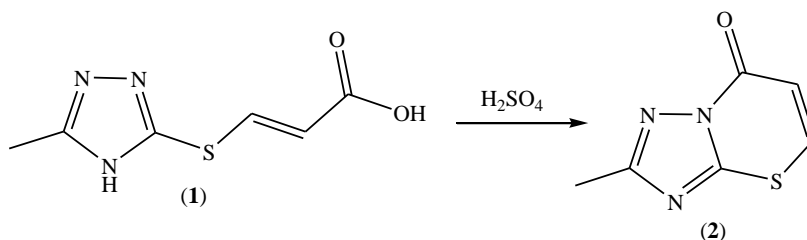
**Schema 130**

Reacția 4-fenil-1,2,4-triazol-3-il-tioacetoazidei **(1)** ( $R=4$ -nitro-Ph, tiofen-2-il) cu alcoolii anhidrii sau amine în benzen anhidru (i.) conduce la alchil (triazoliltiometil)carbamați **(2)** ( $R^1=NHR^2$ ;  $R^2=$ carboxialchil) sau la (triazoliltiometil)uree disubstituite ( $R^1=NHR^2$ ;  $R^2=$ carbamoilalchil). Unii derivați de uree au manifestat activitate antimicrobiană [225]. Printr-o metodă asemănătoare au fost sintetizați pornind de la compuşii **(1)** ( $R=4$ -nitro-Ph, tiofen-2-il) și alcoolii sau amine corespunzătoare în benzen (ii.) compuşii **(2)** ( $R^1=COR^2$ ;  $R^2=OMe$ ,  $OEt$ ,  $OPr$ ,  $NHPr$ ,  $NHBu$ ,  $NHCHMeEt$ ,  $NHC_6H_4-Cl-4$ ,  $NHC_6H_4-O_2N-4$ ). Testele antimicrobiene efectuate pentru șapte derivați de uree au arătat o activitate antipatogenică semnificativă [226]. (Schema 131)



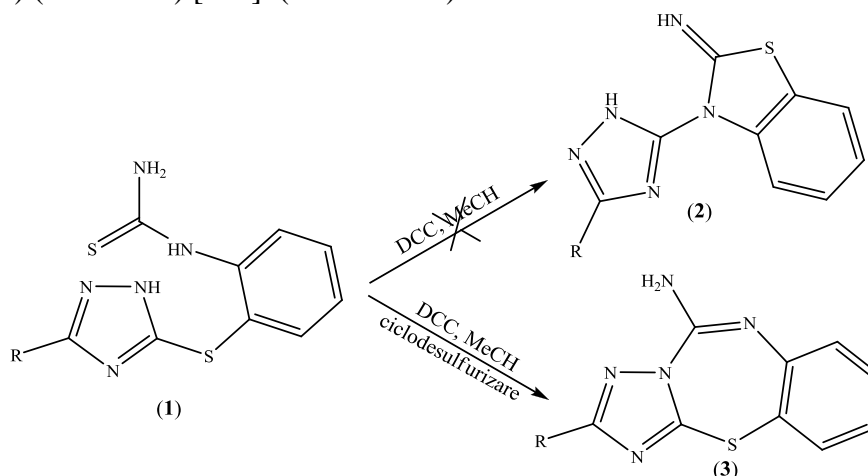
**Schema 131**

Prin tratarea acizilor (1,2,4-triazol-3-il-sulfanil)acrilici-5-substituiți **(1)** ( $R=H$ , Me, Ph) cu acid sulfuric se obțin 7*H*-[1,2,4]triazolo[5,1-*b*][1,3]tiazin-7-one-2-substituite **(2)**, sinteza decurgând regioselectiv la atomul N(2) [227]. (Schema 132)



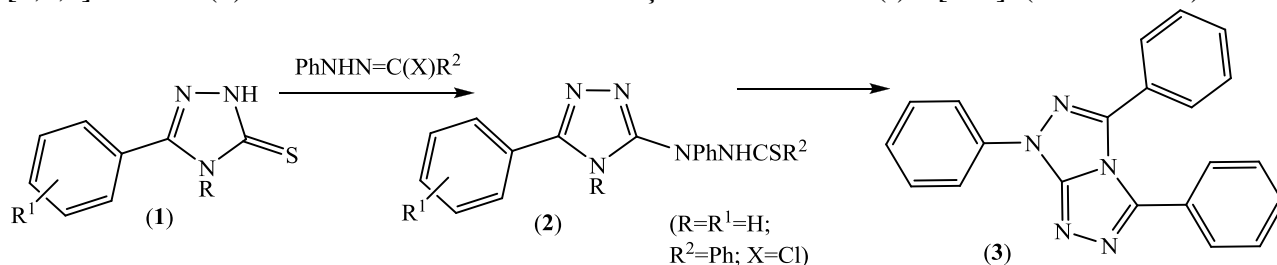
**Schema 132**

S-a încercat sinteza triazolilor (2) prin reacția N-[2-(1,2,4-triazol-5-il-tio)fenil]tioureeilor (1) (R=H, Ph, 4-Cl-Ph) cu DCC (diclohexilcarbodiimidă) în MeCN, însă sinteza a condus la obținerea 1,2,4-triazolo[5,1-b]1,3,5-tiadiazepin-5-il-aminelor (3), datorită ciclodesulfurării materiei prime în prezența DCC. Date de structură cristalină sunt prezentate pentru unul din compușii 1,3,5-tiadiazepinici (3) (R=4-ClPh) [228]. (Schema 133)



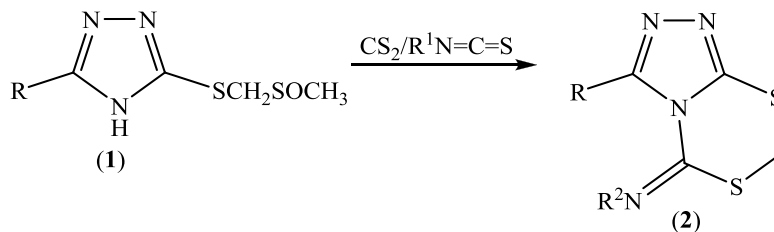
**Schema 133**

Au fost determinate valorile constantelor de aciditate  $K_a$  pentru 3,4-diaril-1H-1,2,4-triazol-5-tionele (1) (R=Ph, R<sup>1</sup>=H, 4-Cl, 3-Br, 4-Me, 4-NO<sub>2</sub>, 4-MeO) precum și o relație de corelare liniară a valorii logK<sub>a</sub> cu constantele de substituent Hammett; determinările indică faptul că (1) există predominant în formă tautomerică tionică. Prin reacția compușilor (1) (R=Ph, R<sup>1</sup>=H, 4-Cl, 4-Me) cu PhNHN=C(X)R<sup>2</sup> (R<sup>2</sup>=Ph, PhNHCO, COOEt, Ac; X=I) se obțin tiohidrazidele corespunzătoare (2). O reacție similară a (1) (R, R<sup>1</sup>=H) cu PhNHN=C(X)Ph (X=Cl) conduce la tiohidrazida corespunzătoare, care poate fi transformată în 1,3,5-trifenil-1H-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,2,4]triazolul (3). Este discutat mecanismul reacției cu PhNHN=C(I)R [229]. (Schema 134)



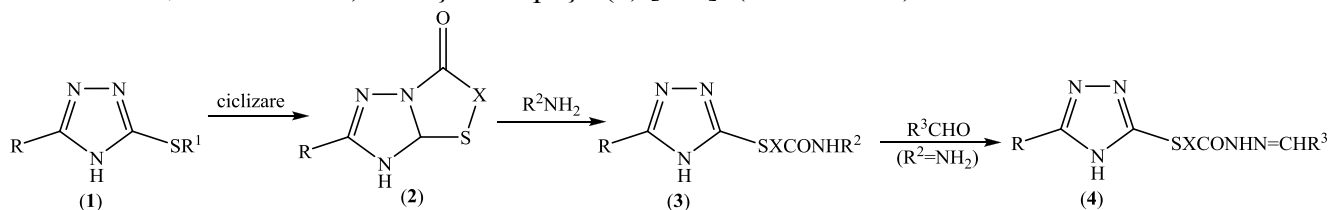
**Schema 134**

Prin adiția nucleofilă a 5-aryl-3-metilsulfonilmetiltio-1,2,4-triazolilor (1) ( $R=Ar$ ) la  $CS_2$  și izotiocianați de aril/ciclohexil  $R^1N=C=S$  ( $R^1=Ar$ ), urmată de o nouă ciclizare intramoleculară ce implică gruparea fugace acid-labilă metilsulfonil, se obțin [1,2,4]-triazolo[3,4-d]ditiazine (2) [230]. (Schema 135)



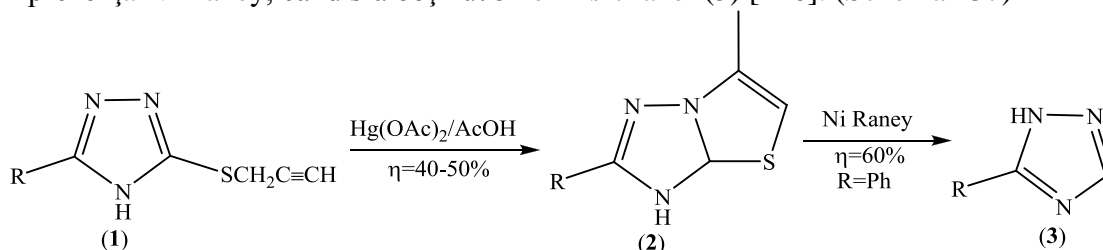
**Schema 135**

Prođușii S-alchilați (1) ( $R=Ph$ ;  $R^1=CH(Me)COOH$ ,  $CH_2CH_2COOH$ ) ciclizează la tiazolo- și tiazinotriazolone (2) ( $X = CHMe$ ,  $CH_2CH_2$ ). Prođușii (2) ( $X = CH_2$ ,  $CHMe$ ,  $CH_2CH_2$ ) reacționează cu  $R^2NH_2$  ( $R^2 = NH_2$ ,  $PhNH$ ,  $Ph$ , 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) cu deschidere de ciclu, formând prođușii (3). Prin condensarea compusului (3) ( $R=Ph$ ;  $R^2=NH_2$ ) cu  $R^3CHO$  ( $R^3 = Ph$ , 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) se obțin compușii (4) [114]. (Schema 136)



**Schema 136**

La tratarea compușilor (1) cu  $Hg(OAc)_2$  în AcOH, s-au obținut prođușii de ciclizare 2-aryl-5-metiltiazolo[3,2-b]-s-triazolii (2). Compusul (2) ( $R=Ph$ ) a fost desulfurat cu un randament de 60% în prezența Ni Raney, când s-a obținut 5-fenil-s-triazol (3) [116]. (Schema 137)



**Schema 137**

## I.5. Metode de obținere a complecșilor metalici ce conțin ca liganzi 1,2,4-triazoli funcționalizați

1,2,4-triazolii și derivații acestora sunt considerați liganzi importanți în chimia combinațiilor complexe, mai ales datorită faptului că pot forma complecși metalici polinucleari, cu proprietăți interesante. În ceea ce privește capacitatea de coordonare a 1,2,4-triazolilor, aceasta este extrem de diversă, mai ales dacă pe nucleul triazolic sunt grefate și alte grupe funcționale donoare de electroni.

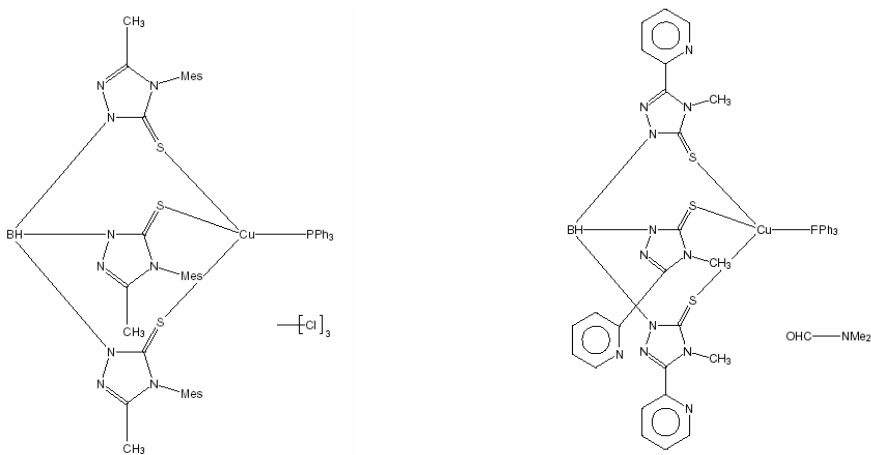
Deși compuși coordinativi ai 1,2,4-triazolilor sunt cunoscuți de mai bine de un secol [231], studiul sistematic al acestora a început în anii 1970, o dată cu publicarea structurilor cristaline ale unui complex polinuclear al  $\text{Cu}^{2+}$  [232], respectiv trinuclear al  $\text{Ni}^{2+}$  [233].

Chimia complexelor 1,2,4-triazolilor și elucidarea structurii și proprietăților acestora este într-o dezvoltare extrem de rapidă datorită faptului că liganzii triazolici sunt similari ca geometrie cu imidazoli, care sunt foarte răspândiți în natură [234].

Grefarea pe inelul triazolic a unor grupe funcționale ce posedă perechi de electroni neparticipanți, bune donoare de electroni în reacții de complexare prezintă interes în chimia complexelor.

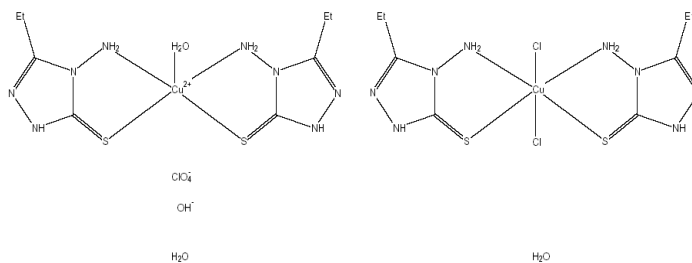
Sinteza complexelor mercapto-triazolilor este realizată în mediu de solvent polar sau nepolar, prin introducerea ligandului și a unei sări metalice a ionului complexant în raportul molar dorit.

Sunt menționate sinteze de complecși tetracoordinați micști ai  $\text{Cu(I)}$  realizate în cloroform, dimetilformamidă sau diclormetan [235]; în ambele situații, coordinarea are loc prin intermediul grupării tionice exociclice, mesitilarea azotului aminic făcând ca ligandul să se comporte ca monodentat. (Schema 138).



**Schema 138**

Folosirea ca ligand a 4-amino-3-etil-1,2,4-triazol-5-tionei în complexarea  $\text{Cu}^{2+}$  în mediu apos bazic a condus la obținerea unui compus sesquihidrat pentacoordinat, pe când în mediu acid s-a obținut un complex hexacoordinat; în ambele situații, ligandul comportându-se bidentat prin sulf și azotul aminic exociclic [236]. (Schema 139)

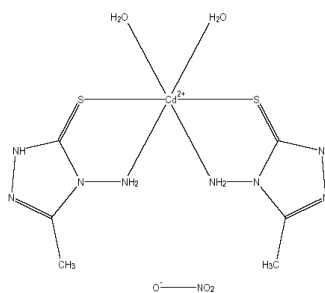


**Schema 139**

O combinație complexă asemănătoare a fost obținută de M.Hakimi și colab. în prezența  $\text{Cd}(\text{NO}_3)_2$ ; ionul  $\text{Cd}^{2+}$  adoptă coordinația 6 prin legarea a două molecule de ligand heterociclic

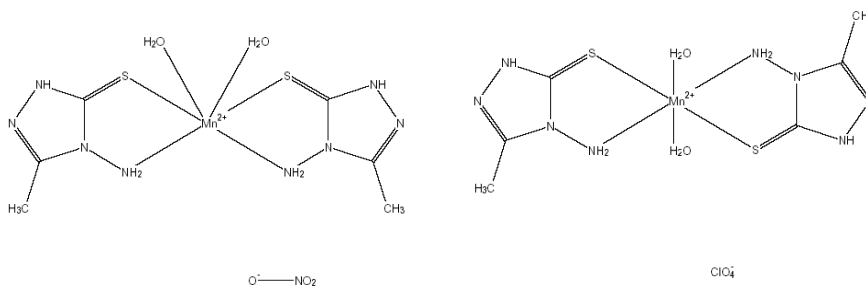


bidentat (în acest caz 4-amino-3-metil-1,2,4-triazol-5-tiona) și a două molecule de apă; anionul compensator este azotatul din sarea anorganică; complexul rezultat este izomerul *cis* [237]. (Schema 140)



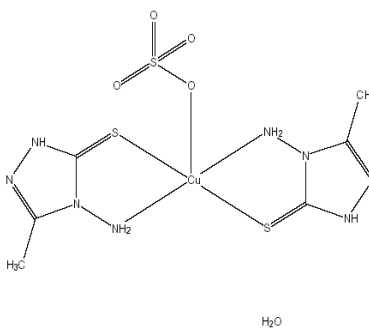
**Schema 140**

Același ligand a fost folosit în sinteza complexilor de  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  și  $Cu^{2+}$ . În cazul  $Mn^{2+}$  s-a pornit într-o sinteză de la azotat, când s-a obținut complexul *cis*, iar în cealaltă sinteză de la perclorat, rezultând izomerul *trans* (Schema 141). În cazul celorlalți cationi, s-a lucrat cu azotați, rezultând, după caz, izomerii *cis* ( $Zn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ) sau *trans* ( $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ) [238].



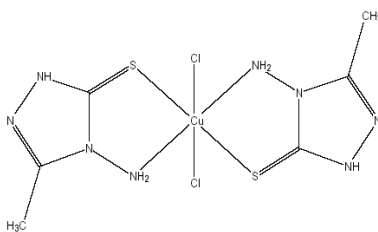
**Schema 141**

A fost sintetizat și un complex al  $Cu^{2+}$  (pornind de la  $CuSO_4$ ), când s-a obținut un complex mixt în care  $Cu^{2+}$  coordonează două molecule de ligand heterociclic și un ion sulfat, prin intermediul unei perechi de electroni de la un atom de oxigen (Schema 142); în stare solidă, complexul cristalizează cu două molecule de apă [239].



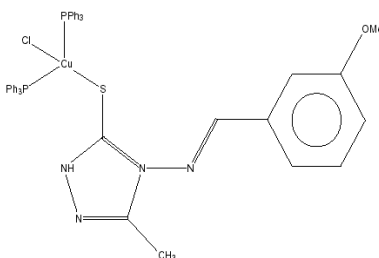
**Schema 142**

Un compus asemănător cu cel obținut de Long Yi [236] este complexul  $Cu^{2+}$  cu 4-amino-3-metil-1,2,4-triazol-5-tiona, în raport molar 1:2; la folosirea  $CuCl_2$ , se obține complexul hexacoordinat cu structura de mai jos:[240] (Schema 143)



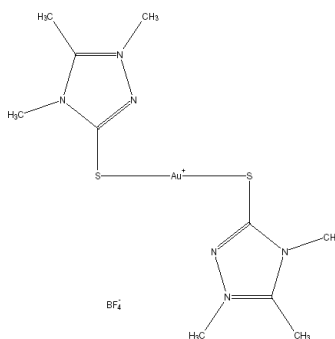
**Schema 143**

Un complex tetracoordinat al  $\text{Cu}^{1+}$  a fost obținut de M.Ghassemzadeh, în structura căruia intră, pe lângă ligandul triazolic, două molecule de trifenilfosfină și un anion clorură. Coordinarea triazolului se face prin gruparea tiolică, ligandul comportându-se monodentat [241]. (Schema 144)



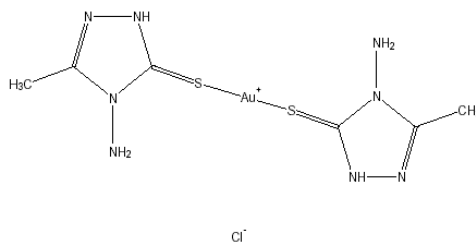
**Schema 144**

Ionul  $\text{Au}^+$  adoptă coordinația doi în complexul de mai jos, prin intermediul unui ligand triazolic monodentat; compensarea sferei primare de coordinare se face cu ajutorul anionului  $\text{BF}_4^-$  [242]. (Schema 145)



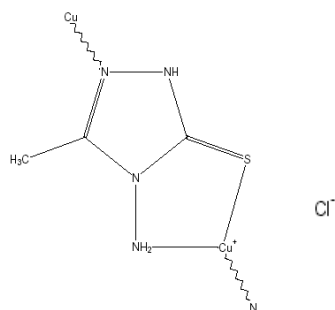
**Schema 145**

Tot în cadrul complecșilor de  $\text{Au}^+$ , s-a arătat că acest ion tinde să coordineze într-un singur punct de coordinare câte două molecule de ligand bidentat, decât să formeze complex cu o singură moleculă de ligand ce prezintă doi centri de dentanță [242]. (Schema 146)



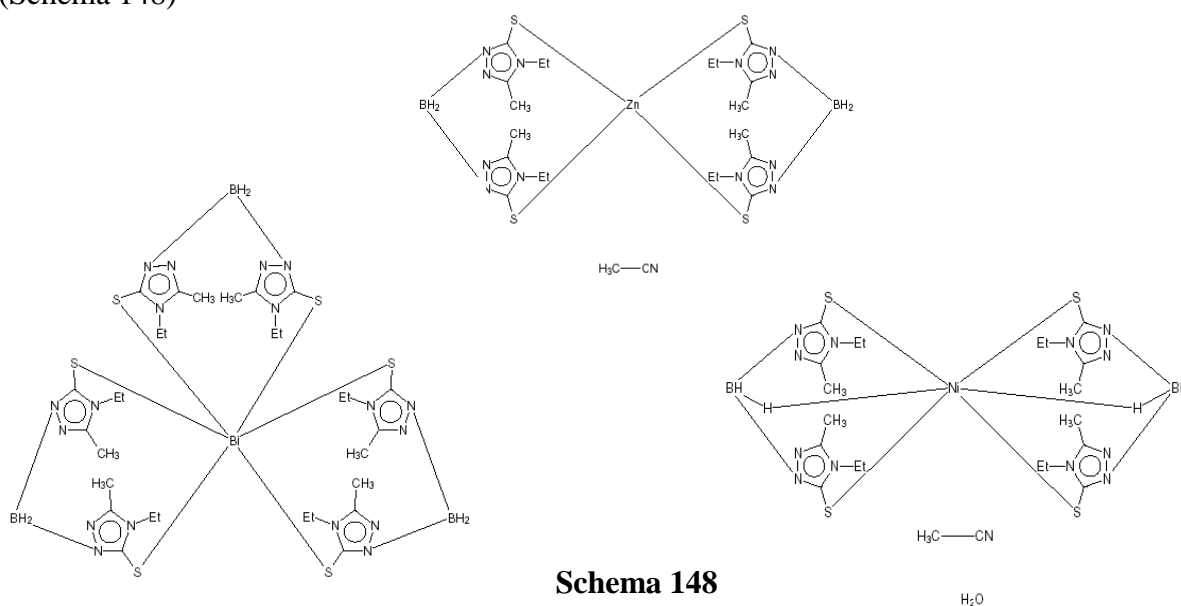
**Schema 146**

În cazul aceluiași ligand, pentru ionul  $\text{Cu}^+$ , complexul prezintă o structură catenară, ligandul se comportă bidentat față de un ion central prin grupările exociclice și monodentat față de un ion central al moleculei vecine prin intermediul unui azot din ciclu; ionul compensator de sarcină este, în acest caz,  $\text{Cl}^-$  [243]. (Schema 147)



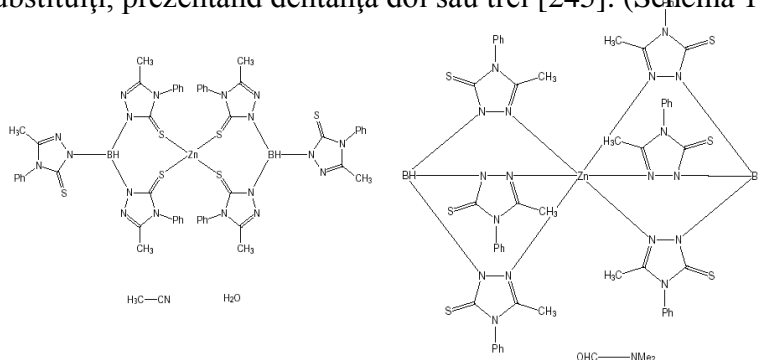
Schema 147

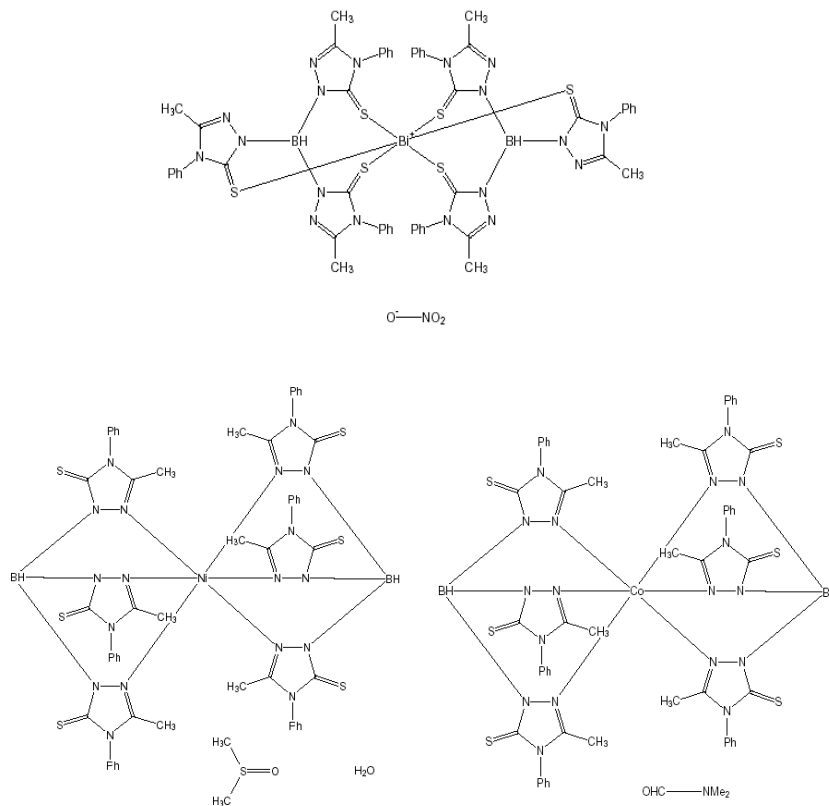
R.Cammi și colaboratorii au obținut complecși de  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  și  $\text{Bi}^{3+}$  în acetonitril, utilizând ligand constituit din două molecule de triazol legate prin punte de boran. Cei trei cationi adoptă coordinațiile 4, respectiv 6 și 6; complexul de nichel cristalizează cu o moleculă de apă [244]. (Schema 148)



Schema 148

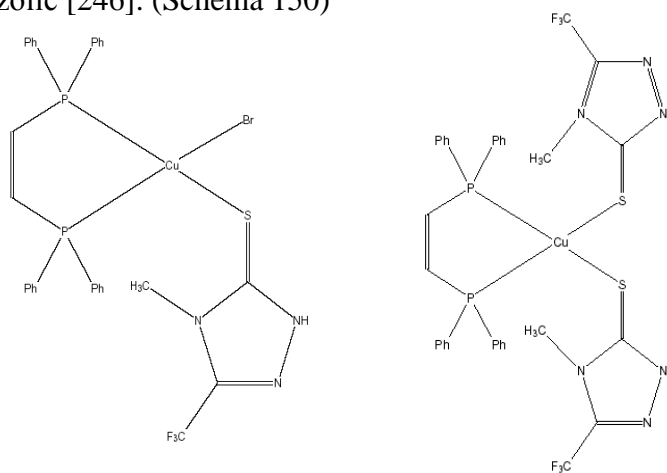
Aceiași autori menționează sinteza unor complecși ai Zn, Ni, Co și Bi în care se adoptă coordinația 4 (un complex al Zn) sau coordinația 6 (la Zn, Ni, Co și Bi). Liganzii sunt derivați de boran di- sau trisubstituiți, prezentând dentață doi sau trei [245]. (Schema 149)





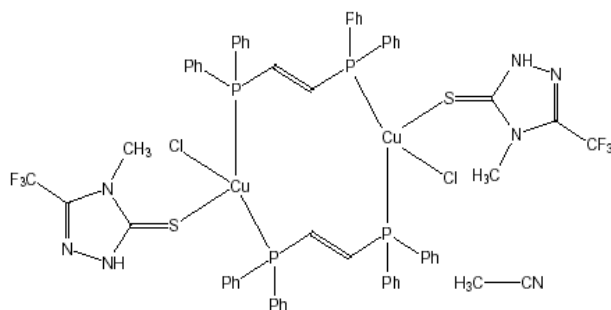
**Schema 149**

P.Aslandis și colaboratorii au anunțat sinteza unei combinații complexe tetraedrice a  $\text{Cu}^+$ , în care există trei liganzi: un anion  $\text{Br}^-$ , un triazol monodentat printr-o grupare tionică și 1,2-(difenilfosfin)etenă, bidentată. A fost obținut și complexul în care anionul  $\text{Br}^-$  este înlocuit cu o altă moleculă de ligand triazolic [246]. (Schema 150)



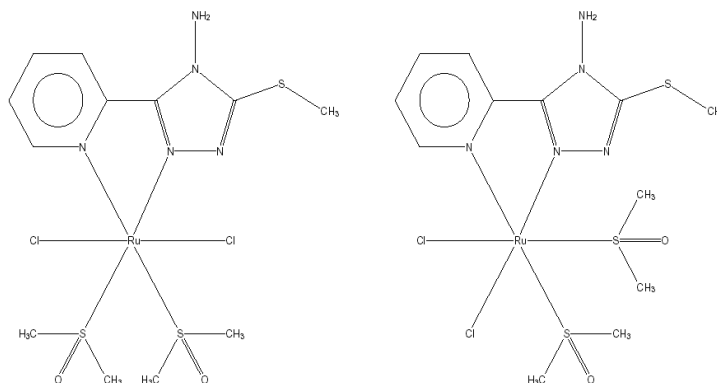
**Schema 150**

A fost obținut și un complex binuclear, în care fosfinitena substituită se coordonează prin câte un punct de dentanță la doi ioni  $\text{Cu}^+$ ; sinteza a fost condusă în acetonitril [247]. (Schema 151)



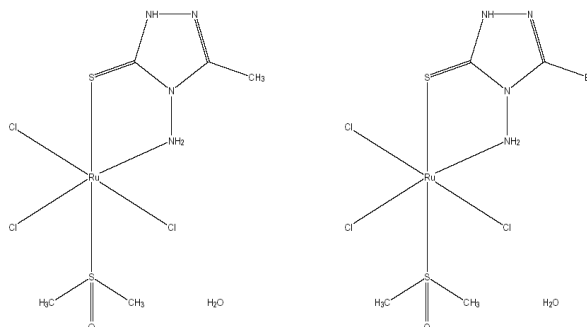
**Schema 151**

M.B.Cingi și colaboratorii au studiat formarea complexelor de  $Ru^{2+}$  și  $Ru^{3+}$  cu triazoli ce prezintă în poziția 3 un rest 2-piridil, iar atomul de sulf din poziția 5 metilat. Alături de azotul hidrazinic din poziția doi, la complexare a participat azotul din restul 2-piridil; ca alți liganzi, la formarea complexelor au participat anioni  $Cl^-$  și molecule de DMSO, ionul  $Ru^{2+}$  adoptând coordinația 6. Izomerii formați au fost: trans,cis-dicloro-bis(dimetilsulfoxid-S)-(4-amino-5-(metiltio)-3-(2-piridil)-1,2,4-triazol-N,N')-ruteniu(II), respectiv cis,cis-dicloro-bis(dimetilsulfoxid-S)-(4-amino-5-(metiltio)-3-(2-piridil)-1,2,4-triazol-N,N')-ruteniu(II) [248]. (Schema 152)



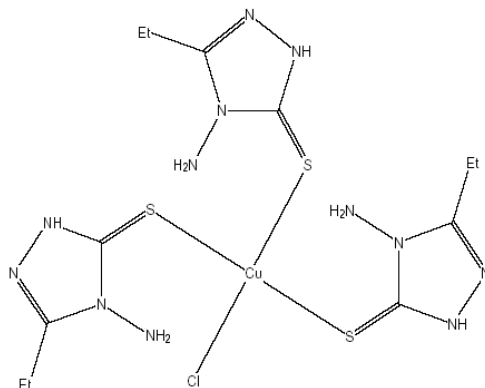
**Schema 152**

Folosind drept ligand 4-amino-3-metil-1,2,4-triazol-5-tiona, respectiv 4-amino-3-etil-1,2,4-triazol-5-tiona, complexii obținuți au prezentat structuri asemănătoare: triazolul s-a comportat bidentat, iar la formarea speciei complexe au mai participat anioni  $Cl^-$  și DMSO [248]. (Schema 153)



**Schema 153**

Ligandul etilat mai sus amintit a fost utilizat și în sinteza unui complex în care a participat ca monodentat prin sulf la ionul  $\text{Cu}^+$ ; participarea a trei molecule de ligand și a unui ion  $\text{Cl}^-$  a generat următorul complex tetracoordinat [249]. (Schema 154)



**Schema 154**

Compușii coordinativi metalici derivați din 1,2,4-triazol prezintă o mare diversitate a structurilor, aceasta fiind în strânsă legătură cu proprietățile și structura inelului triazolic. Deși triazolii nu sunt, în mare parte, compuși de proveniență naturală, geometria lor îi face potriviți pentru a înlocui imidazolii în diverse sisteme biochimice. Interacțiunile triazol-metal joacă un rol important în domeniul farmaceutic, agrochimic, tehnic (agenți anti-coroziune, materiale fotografice, pigmenți, aditivi pentru uleiuri și vaseline etc.), chimic (agenți pentru determinări spectrofotometrice în determinări de ioni metalici) și medical [234].

## Bibliografie

1. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* vol. 4, Pergamon Press, 1996, 128;
2. Kubota, S.; Uda, M. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1975**, 23(5), 955;
3. Blackman, A. J.; Bowie, J. H. *Australian Journal of Chemistry*, **1972**, 25(2), 335;
4. Potts, K. T.; Armbruster, R.; Houghton, E. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1971**, 8(5), 773;
5. El-Toukhy, A.; Al-Kubaisi, A. H.; Kenawy, I. *Qatar University Science Journal* **1991**, 11, 71;
6. Aouial, M.; Bernardini, A.; Viallefont, P. *Organic Mass Spectrometry* **1977**, 12(10), 638;
7. Turan-Zitouni, G.; Kaplancikli, Z.A.; Yildiz, M.T.; Chevallet, P.; Kaya, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 607;
8. Walczak, K.; Gondela, A.; Suwinski, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 849;
9. Mavrova, A.T.; Wesselinova, D.; Tsenov, Y.A.; Denkova, P., *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 63;
10. Al-Soud, Y.A.; Al-Masoudi, N.A.; Ferwanah, A.R.S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 1701;
11. Almasirad, A.; Tabatabai, S.A.; Faizi, M.; Kebriaeezadeh, A.; Mehrabi, N.; Dalvandi, A.; Shafiee, A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 6057;
12. Amir, M.; Shikha, K., *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 535;
13. Sun, S.J.; Lou, H.X.; Gao, Y.H.; Fan, P.H.; Ma, B.; Ge, W.Y.; Wang, X.N., *Biomed. Anal.* **2004**, 34, 1117;
14. Clemons, M.; Coleman, R.E.; Verma, S., *Cancer Treat., Rev.* **2004**, 30, 325.
15. Collin, X., Sauleau, A., Coulon, J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, 13(15), 2601;
16. Singh, K.; Barwa, M. S.; Tyagi, P., *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41(1), 147;
17. Gudasi, K. B.; Patil, S. A.; Vadavi, R. S.; Shenoy, R. V.; Patil, M. S., *Transition Metal Chemistry* **2005**, 30(8), 1014;
18. Al-Deeb, O. A.; Al-Omar, M.A.A.; El-Brollosy, N.R.; Habib, E.E.; Ibrahim, T.M.; El-Amam, A.A., *Arzneim-Forsch./Drug Res.* **2006**, 56(1), 40;
19. Trzhtsinskaya, B.V.; Aleksandrova, A.E.; Apakina, E.V.; Vinogradova, T.I.; Shchegoleva, R.A.; Afonin, A.V.; *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1991**, 25(3), 25-7;
20. Berghot, M.A.; *Archives Of Pharmacal Research*, **2001**, 24(4), 263-269;
21. Shinzato, T.O.; Grynberg, N.F.; Gnomes, R.M.; Echevarria, A.; Miller, J.; *Medical Science Research* **1989**, 17(20), 865-6;
22. Bekircan, O.; Bektas, H., *Molecules* **2006**, 11, 469;
23. Ye, X.-X.; Chen, Z.-F.; Zhang, An-J.; Zhang, L.-X., *Molecules*, **2007**, 12, 1202;
24. Zhou, X.; Shao, L.; Jin, Z.; Liu, J.-B.; Dai, H.; Fang, J.-X, *Heteroatom Chem.* **2007**, 18, 55;
25. Brandt, C.D.; Kitchen, J.A.; Beckmann, U.; White, N.G.; Jameson, G.B.; Brooker, S.; *Supramol. Chem.* **2007**, 19, 18;
26. Doleschall, G., *Tetrahedron* **1976**, 32(21), 2549;
27. Kubota, S.; Uda, M.; Sato, K., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1978**, 26(3), 893;

28. Bernstein, J.; Yale, H.; L.; Losee, K.; Holsing, M.; Martins, J.; Lott, W., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 906;
29. El-Feky, S. A.; Al-Ashmawi, M. I.; Hazzaa, A. A. B.; El-Fattah, B. A., *Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences* **1985**, 24(1-4), 39;
30. Goswami, B. N.; Katakya, J. C. S.; Jogendra N., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1984**, 21(4), 1225;
31. Goswami, B.N.; Katakya, J. C. S.; Boruah, J.N.; Nath, S. C.; Bordoloi, D. N., *J. Indian Chem.Soc.* **1984**, 61, 530;
32. El-Shafei, A. K.; Ghattas, A.-B. A. G.; Sultan, A.; El-Kashef, H. S.; Vernin, G., *Gazzetta Chimica Italiana* **1982**, 112(9-10), 345;
33. Yanchenko, V. A.; Demchenko, A. M.; Lozinskii, M. O., *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal* **2002**, 68(11-12), 76;
34. Booth, J. H.; Ross, A. S. (American Cyanamid Co.), US 4336375, **1982**;
35. Curran, W.V. (American Cyanamid Co.), US 4334062, **1982**;
36. Veverka, M., *Farmaco* **1994**, 49(3), 201;
37. DeMarinis, R. M.; Hoover, J. R. E. (Smithkline Corp.), US 74-529164, **1975**;
38. Dunn, G. L. (Smithkline Corp.), US 3988451, **1976**;
39. Dunn, G. L.; Hoover, J. R. E. (Smithkline Corp.), US 3985739, **1976**;
40. Nannini, G.; Molgora, G.; Biasoli, G.; Cozzi, P.; Casabuona, F.; Galli, G.; Severino, D.; Sala, L.; Confalonieri, C.; *Arzneimittel-Forschung* **1977**, 27(2), 343;
41. Yoshida, Y.; Sasaki, H.; Matsuda, K.; Takasugi, H. (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), WO 9617850, **1996**;
42. Singh, R.; Fiakpui, C.; Galpin, J.; Stewart, J.; Singh, M. P.; Micetich, R. G. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, 31(4), 301;
43. Takano, T.; Kurita, M.; Nikaido, H.; Mera, M.; Konishi, N.; Nakagawa, R., (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan), JP 54034758, **1979**;
44. Masuda, K.; Adachi, J.; Shibata, T.; Nomura, K., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1979**, 27(7), 1683;
45. Goswami, B.N.; Rastogi, R. C., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1992**, 31B(10), 703;
46. El-Barbary, A. A.; Fahmy, M.; El-Badawi, M.; El-Brembaly, K.; El-Brollosi, N. R. *Revue Roumaine de Chimie* **1991**, 36(4-7), 619;
47. Sauleau, A.; Sauleau, J. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2000**, 167, 219;
48. El-Feky, S. A. H., *Journal of the Chemical Society of Pakistan* **1991**, 13(2), 107;
49. El-Emam, A. A., *Sulfur Letters* **1991**, 12(4-5), 201;
50. Eisa, H. M.; El-Eman, A. A.; Moustafa, M. A.; El-Kerdawy, M. M., *Journal of the Chinese Chemical Society* **1988**, 35(5), 393;
51. Saczewski, F.; Foks, H., *Acta Poloniae Pharmaceutica* **1988**, 45(6), 465;
52. Korotkikh, N. I., *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1989**, 25(7), 1533;
53. Foks, H.; Rudnicka, W.; Glowka, M.; Kaliszan, R.; Nasal, A.; Damasiewicz, B.; Radwanska, A.; Petruszewicz, J.; Trzeciak, H. *et al.*, *Pharmazie* **1992**, 47(10), 770;
54. Goswami, B. N.; Katakya, J. C. S.; Baruah, J. N., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1986**, 23(5), 1439;
55. Eweiss, N. F.; Bahajaj, A. A.; Elsherbini, E. A., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1986**, 23(5), 1451;
56. Gad, L. M.; Goda, F. E.; *Mansoura Journal of Pharmaceutical Sciences* **1996**, 12(1), 110;



57. Lee, An R., US 5498720, **1996**;
58. El-Emam, A. A.; Abdelal, A. M., Moustafa, M. A.; El-Ashmawy, M. B., *Chin. Pharm. J.* **1993**, 45(2), 101 (rezumat în limba engleză, *Chem. Abs.*, **1993**, 119, 249918);
59. Balkovec, J. M.; Thieringer, R.; Mundt, S. S.; Hermanowski-Vosatka, A.; Graham, D. W.; Patel, G. F.; Aster, S. D.; Waddell, S. T.; Olson, S. H.; Maletic, M., (Merck & Co., Inc.), WO 2003065983, **2003**;
60. Sarva, M. C.; Romeo, G.; Guerrero, F.; Siracusa, M.; Salerno, L.; Russo, F.; Cagnotto, A.; Goegan, M.; Mennini, T., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, 10(2), 313;
61. Salerno, L.; Siracusa, M.; Guerrero, F.; Romeo, G.; Pittalà, V.; Modica, M.; Mennini, T.; Russo, F., *Arkivoc* **2004** (v), 312;
62. Moustafa, H. M., *Synthetic Communications* **2001**, 31(1), 97;
63. Sun, X.-W.; Hui, X.-P.; Chu, C.-H.; Zhang, Z.-Y., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **2000**, 39B(10), 779;
64. Elwahy, A. H. M.; Abbas, A. A.; Kassab, R. M., *Synthesis* **2002**, 2, 260;
65. Khalil, M. A.; Raslan, M. A.; Dawood, K. M.; Sayed, S. M., *Heterocyclic Communications* **1999**, 5(5), 463;
66. Tandon, M.; Barthwal, J. P.; Bhalla, T. N.; Bhargava, K. P., *Indian J. Chem. Sect. B* **1981**, 20(11), 1017;
67. Abdel-Raham, A. E.; Awad, I. M. A.; Bakhite, E. A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1990**, 48(1-4), 289;
68. Barascut, J. L.; Daunis, J.; Jacquier, R., *Bulletin de la Societe Chimique de France* **1973**, (1)(Pt. 2), 323;
69. Bany, T.; Santus, M., *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, Sectio AA: Physica et Chemia* **1980**, 31-32, 247-55;
70. Watkins, T. I.; Weighton, D. M. (Boots Co. Ltd., UK), US 4255435, **1981**;
71. Kirkpatrick, J. L. (Gulf Oil Corp., USA), US 4160839, **1979**;
72. Cherkovskaya, L. G.; Knysh, E. G.; Rogul'chenko, G. K.; Drogovoz, S. M.; Sal'nikova, S. I.; Steblyuk, I. N. *Farmatsevtichnii Zhurnal* **1989**, 5, 67;
73. (Ciba-Geigy A.-G., Switz.), JP 56032469, **1981**;
74. Kristiansen, O.; Drabek, J., (Ciba-Geigy A.-G., Switz.), DE 3031191, **1981**;
75. Doleschall, G., *Tetrahedron Letters* **1980**, 21(43), 4183;
76. Kristiansen, O.; Drabek, J. (Ciba-Geigy A.-G., Switz.), EP 14734, **1980**;
77. Drabek, J.; Kristiansen, O., (Ciba-Geigy A.-G., Switz.), BR 7905717, **1980**;
78. Watkins, T. I.; Weighton, D. M., (Boots Co. Ltd., UK), DE 2530287, **1976**;
79. Shi, H.; Wang, Z.; Shi, H., *Chinese Journal of Synthetic Chemistry* **1997**, 5(1), 75-78, 82 (rezumat în limba engleză, *Chem. Abs.*, **1997**, 127, 331446);
80. Singh, A.; Handa, R. N.; Pujari, H. K. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1978**, 16B(6), 75;
81. Babichev, F. S.; Kovtunenkov, V. A.; Tyltin, A. K.; Lelyukh, I. G., *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1977**, 8, 1132;
82. Abdel-Fattah, A. M.; Soliman, A. A. W.; Hussain, S. M.; Moharram, H. H., *Egyptian Journal of Chemistry* **1985**, 27(3), 347;
83. Sangita; Pujari, H. K., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1979**, 17B(4), 364;
84. Jacobson, R. M.; Nguyen L. T.; Thirugnanam, M., (Rohm and Haas Co., USA), EP 337815, **1989**;

85. Jacobson, R. M.; Ramsay, J. R.; Aller, H. E.; Thirugnanam, M., (Rohm and Haas Co., USA), EP 213718, **1987**;
86. Knysh, E. G.; Mazur, I. A.; Zimenkovskii, B. S.; Stets, V. R.; Komissarenko, N. F., *Farmatsevtichnii Zhurnal* **1987**, 5, 35;
87. Bandurco, V. T.; Wachter, M. P.; Murray, W. V.; Schwender, C. F. (Ortho Pharmaceutical Corp., USA), EP 554107, **1993**;
88. Bandurco, V. T.; Murray, W. V.; Gill, A.; Addo, M.; Lewis, J.; Wachter, M. P.; Hadden, S.; Underwood, D. C.; Cheung, W. M., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1993**, 3(2), 375;
89. Knysh, E. G.; Trubchanin, N. I., RU 2144534, **2000**;
90. Rud'ko, N. P.; Davydov, V. V., *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya* **2001**, 64(3), 53;
91. Vizir, V. A.; Filimonov, V. I.; Mokhort, M. A.; Tsurkan, O. O.; Kechin, I. L.; Panasenko, O. I.; Knish, E. G.; Buryak, V. P., *Klinichna Farmatsiya* **2001**, 5(4), 42;
92. Davydov, V. V.; Shvets, V. N., *Experimental Gerontology* **2002**, 37(4), 571;
93. Chepel, P. V.; Panasenko, O. I.; Buriak, V. P.; Knysh, Ye. H.; Galdash, V. I., *Medichna Khimiya* **2002**, 4(1), 68;
94. Mekuskiene, G.; Gaidelis, P.; Vainilavicius, P., *Pharmazie* **1998**, 53(2), 94;
95. Wang, Z.-Y.; You, T.-P.; Shi, H.-J.; Shi, H.-X., *Chinese Journal of Organic Chemistry* **1997**, 17(6), 535 (rezumat în limba engleză, *Chem. Abs.*, **1998**, 128, 48174);
96. Ali, M. I.; Mostafa, A. B.; Soliman, A. A., *Journal für Praktische Chemie* **1976**, 318(1), 12;
97. Abdel-Fattah, A. M.; Soliman, A. A. W.; Yousif, N. M.; Ali, M. I., *Egyptian Journal of Chemistry* **1985**, 27(3), 321;
98. Mazzone, G.; Bonina, F.; Blandino, G., *Farmaco, Edizione Scientifica* **1981**, 36(12), 1004;
99. Mazzone, G.; Bonina, F.; Arrigo Reina, R.; Blandino, G., *Farmaco, Edizione Scientifica* **1981**, 36(3), 181;
100. Lipanova, M. D.; Burov, E. V.; Kulikova, L. K., Kharchenko, V. G. (Ed.), *Issled. Obl. Sint. Katal. Org. Soedin.*, 29 Sarat. Univ., Saratov, USSR, **1975**;
101. Benjamin, L. E.; Snyder, H. R., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1976**, 13(5), 1115;
102. Mndzhoyan, A. L.; Afrikyan, V. G.; Badalyan, V. E., *Izvest. Akad. Nauk Armyan S.S.R., Ser. Khim. Nauk* **1957**, 10, 421;
103. Berghot, M. A., *Archives of Pharmacal Research* **2001**, 24(4), 263;
104. Zhao, W.-G.; Chen, H.-S.; Li, Z.-M.; Han, Y.-F.; Yan, H.; Lai, J.-Y.; Wang, S.-H., *Chemical Journal of Chinese Universities* **2001**, 22(6), 939 (rezumat în limba engleză, *Chem. Abs.*, **2001**, 135, 210994);
105. Wang, Z.; Shi, H.; Shi, H., *Chinese Journal of Synthetic Chemistry* **1997**, 5(3), 265 (rezumat în limba engleză, *Chem. Abs.*, **1998**, 128, 257390);
106. Foks, H.; Czarnocka-Janowicz, A.; Rudnicka, W.; Damasiewicz, B.; Nasal, A., *Acta Poloniae Pharmaceutica* **1995**, 52(5), 415;
107. Wang, Z.; Shi, H.; Shi, H.; Zhang, Z., *Chemistry Bulletin* **1995**, 2, 46 (rezumat în limba engleză, *Chem. Abs.*, **1995**, 123, 285879);
108. Panasenko, O. I.; Shevchenko, I. M.; Samura, B. A.; Bakumenko, M. I.; Toryanik, O. L.; Knish, E. G., *Farmatsevtichnii Zhurnal* **1999**, 3, 44;
109. El-Deen, I.M., *Journal of the Indian Chemical Society* **1992**, 69(9), 601;

110. El-Deen, I. M., *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research* **1993**, 35(7-8), 261;
111. El Farargy, A.; Yassin, F.; Abdel-Chani, E.; El-Said, N.; Saleh, R., *Heterocycles* **1992**, 34(1), 25;
112. Czarnocka-Janowicz, A.; Foks, H.; Nasal, A.; Petruszewicz, J.; Damasiewicz, B.; Radwanska, A.; Kaliszan, R., *Pharmazie* **1991**, 46(2), 109;
113. McKusick, B. C., (du Pont de Nemours, E. I., and Co.), US 3308131, **1967**;
114. Ali, M. I.; Soliman, A. A. W., *Journal für Praktische Chemie* **1983**, 325(5), 869;
115. Abdel-Fattah, A. M.; Soliman, A. A. W.; Yousif, N. M.; Ali, M. I., *Egyptian Journal of Chemistry* **1985**, 27(3), 321;
116. Upadhyaya, V. P.; Nath, T. G. S.; Srinivasan, V. R., *Synthesis* **1978**, 4, 288;
117. Upadhyaya, V. P.; Nath, T. G. S.; Srinivasan, V. R., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1977**, 15B(3), 220;
118. Boyle, J. T. A.; Saunders, J. C., (John Wyeth and Brother Ltd., UK), US 3962237, **1976**;
119. Gomha, S., M.; Riyadh, S., M., *Arkivoc* **2009**, (xi), 58-68;
120. Marino, J., P., et al., *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3777-3785;
121. Reiter, J.; Kajtar-Peredy, M.; Bauer, L., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1997**, 34(2), 637-641;
122. Jain, K.; Handa, R. N., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1982**, 21B(8), 732-4;
123. Hasegawa, Y.; Kuriyama, T.; Shimomura, H.; Sugai, S.; Okazaki, T.; Kajiwarra, Y.; Kimura, T.; Kawada, T.; Kanbara, T., (Ohta Pharmaceutical Co., Ltd., Japan), JP 61148176, **1986**;
124. Heindel, N. D.; Reid, J. R., *Journal of Organic Chemistry* **1980**, 45(12), 2479-82;
125. Glotova, T. E.; Nakhmanovich, A. S.; Aleksandrova, A. E.; Shchegoleva, R. A.; Vinogradova, T. I., *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1989**, 23(11), 1338-40;
126. Glotova, T. E.; Nakhmanovich, A. S.; Sigalov, M. V., *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1988**, 24(10), 2151-6;
127. Trzhtsinskaya, B. V.; Skvortsova, G. G.; Mansurov, Yu. A.; Buchin, P. I.; Viderker, M. G., *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1982**, 16(12), 1466-8;
128. Trzhtsinskaya, B. V.; Rudakova, E. V.; Afonin, A. V.; Voronov, V. K.; Pertsikov, B. Z., *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1986**, 12, 2745-7.
129. Trzhitsinskaya, B. V.; Rudakova, E. V.; Afonin, A. V.; Pertsikov, B. Z.; Mansurov, Yu. A.; Aksenov, V. P., *Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya* **1986**, 7, 1674-6;
130. Abramova, N. D.; Trzhtsinskaya, B. V.; Skvortsov, Yu. M.; Mal'kina, A. G.; Albanov, A. I.; Skvortsova, G. G., *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii* **1982**, 8, 1051-3;
131. Prasad, M. V. S. R.; Naidu, M. S. R., *Journal of the Indian Chemical Society* **1991**, 68(11), 619-21;
132. Ratnakar, A.; Reddy, R. B.; Mouli, G. V. P. Chandra; Reddy, Y. D., *Asian Journal of Chemistry* **1992**, 4(2), 197-200;
133. Gogoi, P. C.; Katakya, J. C. S., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1990**, 29B(12), 1143-5;
134. Nakhmanovich, A. S.; Elokhina, V. N.; Glotova, T. E.; Karnaukhova, R. V.; Komarova, T. N., *Sulfur Letters* **1987**, 7(2), 35-42;
135. Kalluraya, B.; D'Souza, A.; Holla, B. S., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1994**, 33B(11), 1017-22;

136. Heindel, N. H.; Laskin, J. D.; Heck, D. E.; Guillon, C.; Rapp, R. D., US 2003125562, **2003**;
137. Trzhtsinskaya, B. V.; Kositsyna, E. I.; Pertsikov, B. Z.; Rudakova, E. V.; Voronov, V. K.; Skvortsova, G. G., *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1987**, 2, 271-4;
138. Trzhtsinskaya, B. V.; Aleksandrova, A. E.; Apakina, E. V.; Vinogradova, T. I.; Shchegoleva, R. A.; Afonin, A. V., *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1991**, 25(3), 25-7;
139. Knysh, E. G.; Mazur, I. A.; Savenkova, N. N.; Stets, V.R, Martynovskii, N. N., *Khimiko-farmatsevtichnii Zhurnal* **1983**, 17(7), 798-801;
140. Knysh, E. G.; Mazur, I. A.; Stets, V. R.; Savenkova, N. N., *Farmatsevtichnii Zhurnal* **1986**, 2, 49-51;
141. Knysh, E. G.; Gurko, I. V.; Stets, V. R.; Mazur, I. A., *Farmatsevtichnii Zhurnal* **1983**, 2, 64-5;
142. Altland, H. W.; Briffa, B. F., Jr., *Journal of Organic Chemistry* **1985**, 50(4), 433-7;
143. Yanai, T.; Otsu, T.; Sawada, Y.; Yokoi, S.; Ichinose, R.; Oohara, S., (Sankyo Co, Japan), JP 06157516, **1994**;
144. Tang, P. C.; McMahon, G., (Sugen, Inc., USA), CA 2192796, **1996**;
145. Tang, P. C.; McMahon, G.; Ramphal, J. Y. (Sugen, Inc., USA), WO 9856376, **1998**;
146. Berner, H.; Turnowsky, F.; Laber, G.; Hildebrandt, J. (Sandoz A.-G., Switz.), EP 13768, **1980**;
147. Chai, B.; Qian, X.; Cao, S.; Liu, H.; Song, G., *Arkivoc* **2003**, ii, 141-145;
148. Gupta, R.; Sudan, S.; Mengi, V.; Kachroo, P. L., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1996**, 35B(6), 621-623;
149. Sudan, S.; Gupta, R.; Swara, R.; Singh, G. B.; Bani, S.; Kachroo, P. L., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1995**, 34B(5), 458-60;
150. Rao, V. R.; Rao, M. S.; Rao, T. V. P., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1993**, 32B(3), 365-6;
151. Rao, V. R.; Sharma, V. M.; Rao, T. V. P., *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **1993**, 58(5), 1191-4;
152. Andreae, S.; Schmitz, E., (Akademie der Wissenschaften der DDR, Ger. Dem. Rep.), DD 210685, **1984**;
153. Grundmann, C. J.; Kreutzberber, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2839;
154. Dobosz, M., *Ann. UMCS, Sectio AA*, **1979**, 34(18), 163;
155. Samorai, T.; Szilaayi, G.; Bozo, E.; Nagy, G., *Hung. Teljes* **1983**, 34, 457;
156. Pathak, U. S.; Devani, M. B.; Shishoo, C. J.; Shah, S. A., *Indian J.Chem.Sect.B* **1989**, 28(1-11), 83-86;
157. Dobosz, M.; Pitucha, M.; Wujec, M., *Acta Polon. Pharm.* **1996**, 53(1), 31;
158. Dobosz, M.; Maliszewska-Guz A., *Annales UMCS, Sectio AA*, **1991/1992**, 46/47(9), 50;
159. Dobosz, M.; Sikorska, M., *Acta Polon. Pharm.* **1994**, 51(4-5), 369-380;
160. Dobosz, M.; Pachuta-Stec, A., *Acta Polon. Pharm.* **1995**, 52(2), 103;
161. Dobosz, M.; Wujec, M.; Pitucha, M., *Annales UMCS, Sectio AA* **1995/1996**, 50/51, 67;
162. Dobosz, M.; Pachuta-Stec, A., *Acta Polon. Pharm.* **1996**, 53(2), 123;
163. Igbal, R.; Rama, N. H.; Yunes, U.; Saeed, A.; Zamari, K., *J. Chem. Soc. Pak.* **1997**, 19(2), 145;
164. Wojahn H., *Arch. Pharm.* **1952**, 285, 122;

165. Kumer, A.; Asthana, B. P., *J. Indian. Chem. Soc.* **1983**, 60(7), 682;
166. Kendal, J. D.; Duffin, G. F.; Waddigton, H. R. J., *British Patent* **1956**, 766, 380;
167. Aisworth C.; Jones, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4915;
168. Kane, J. M.; Miller, E. P., EU 221,485, **1987**;
169. Minunni, S.; d'Urso, S., *Gazz. Chim. Ital.* **1928**, 58, 808;
170. Bany, T.; Dobosz, M., *Roczniki Chem.* **1972**, 46, 1123;
171. Bany, T.; Dobosz, M., *Annales UMCS, Sectio AA* **1971/1972**, 26/27(4), 23;
172. Holla, B. S.; Rao, B. S.; Shridhara, K.; Akberali, P. M., *Farmaco* **2000**, 55(5), 338-344;
173. Kalluraya, B.; Gunaga, P.; Ananda, K., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* **1999**, 38B(11), 1295-1298;
174. Bany, T.; Santus, M., *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, Sectio AA: Physica et Chemia* **1980**, 31-32, 247-55;
175. Bany, T.; Dobosz, M., *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, Sectio AA: Physica et Chemia* **1977**, 28, 95-110;
176. Mazzone, G.; Bonina, F.; Blandino, G., *Farmaco, Edizione Scientifica* **1981**, 6(12), 1004-18;
177. Kubota, S.; Uda, M.; Ohtsuka, M., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1971**, 19(11), 2331-6;
178. Ertan, R.; Ayhan, G., *FABAD Farmasotik Bilimler Dergisi (1976-2000)*, **1990**, 15(1), 1-11;
179. Bany, T.; Dobosz, M., *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska, Sectio AA: Physica et Chemia* **1977**, 28, 111-18;
180. Fahmy, S. M.; Kandeel, E. M.; Elsayed, El-F. R.; Elnagdi, M. H., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1978**, 15(8), 1291-3;
181. Vereshchagin, L. I.; Bol'shedvorskaya, R. L.; Pavlova, G. A.; Alekseeva, N. V., *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* **1979**, 11, 1552-6;
182. Jacobson, R. M.; Nguyen L. T., (Rohm and Haas Co., USA), EP 338685, **1989**;
183. Watanabe, M.; Nabeoka, Y.; Hanyu, T., (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Japan), JP 01226884, **1989**;
184. Kirstgen, R.; Neubauer, H. J.; Otter, R.; Kuenast, C.; Kardorff, U.; Harries, V., (BASF A.-G., Germany), DE 4219731, **1992**;
185. Haga, T.; Toki, T.; Koyanagi, T.; Imai, O.; Morita, M.; Matsumoto, M., (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd., Japan), JP 02129173, **1990**;
186. Donia, S. G.; Arief, M. M. H.; El-Sawy, A. A., *Journal of the Chemical Society of Pakistan* **1985**, 7(3), 225-30;
187. "IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book)", editat de A. D. McNaught și A. Wilkinson, Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1997**;
188. Bercean, V.N., "Reacțiile compușilor organici", Ed. Politehnica, Timișoara, **2005**;
189. Mobinikhaledi, A.; Forughifar, N.; Kahlor, M.; *Turk J. Chem.* **2010**, 34, 367;
190. Demirbas, N.; Demirbas, A.; Karaoglu, S.A., *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2005**, 31, 387;
191. Zhang, R.; Wang, Q.; Li, Q.; Ma, C.; *Inorganica Chimica Acta* **2009**, 362, 2762;
192. Bayrak, H.; Demirbas, A.; Demirbas, N.; Karaoglu, S.A., *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 44, 4362;
193. Khanmohammadi, H.; Abnosi, M.H.; Hosseinzadeh, A.; Erfantalab, M., *Spectrochimica Acta: Part A* **2008**, 71, 1474;
194. Demirbas, A.; Sahin, D.; Demirbas, N.; Karaoglu, S.A.; Bektas, H.; *Turk J. Chem* **2010**, 34, 347;

195. Sujith, K.V.; Rao, J.N.; Shetty, P.; Kalluraya, B., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44(9), 3697;
196. Soni, B.; Ranawat, M.S.; Sharma, R.; Bhandari, A.; Sharma, S., *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2398;
197. Mostafa, Y.A.-H.; Hussein, M.A.; Radwan, A.A.; Kfayy, A.El-H.N., *Arch. Pharm. Res.* **2008**, 31(3), 279;
198. Ye, X.-X.; Chen, Z.-F.; Zhang, An-J.; Zhang, L.-X., *Molecules*, **2007**, 12, 1202;
199. Badwaik, V. B.; Aswar, A. S., *Russian Journal of Coordination Chemistry*, **2007**, 33(10), 755;
200. Isloor, A.M.; Kalluraya, B.; Shetty, P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44(9), 3784;
201. Li, Z.; Gu, Z.; Yin, K.; Zhang, R.; Deng, Q.; Xiang, J., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44(11), 4716;
202. Foroughifar, N.; Mobinikhaledi, A.; Ebrahimi, S.; Moghanian, H.; Fard, M.A.B.; Kalhor, M., *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 836;
203. Sung, K.; Lee, A. R., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1992**, 29(5), 1101-9;
204. Donia, S. G., *Egyptian Journal of Chemistry* **1987**, 29(2), 259-63;
205. Goswami, B. N.; Katakya, J. C. S.; Baruah, J. N., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1986**, 23(5), 1439-42;
206. Lee, A. R., US 5498720, **1996**;
207. Blackman, A. J., *Australian Journal of Chemistry* **1970**, 23(3), 631-3;
208. Simiti, I.; Marie, A., *Revue Roumaine de Chimie* **1982**, 27(2), 273-9 ;
209. Knysh, E. G.; Mazur, I. A.; Zimenkovskii, B. S.; Shelevii, D. A.; Tkachuk, B. V.; Stets, V. R.; Steblyuk, P. N., *Farmatsevtichnii Zhurnal* **1990**, 2, 66-7;
210. Knysh, E. G.; Mazur, I. A.; Zimenkovskii, B. S.; Stets, V. R.; Dunaev, V. V.; Steblyuk, P. N., *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1984**, 18(11), 1324-7;
211. Korotkikh, N. I., *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1989**, 25(7), 1533-42;
212. Heravi, M. M.; Rabiee, M.; Bolurtchian, M., *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* **1998**, 8(2), 165-166;
213. Heravi, M. M.; Rabiee, M.; Bolurtchian, M., *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* **2000**, 10(2), 153-154;
214. Ersan, S.; Nacak, S.; Berkem, R., *Farmaco* **1998**, 53(12), 773-776;
215. Knysh, E. G.; Mazur, I. A.; Steblyuk, P. M.; Protsenko, T. V.; Gurko, I. V., *Farmatsevtichnii Zhurnal* **1986**, 5, 66-7;
216. Heravi, M. M.; Tajbakhsh, M.; Ramezani, N., *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* **1998**, 7(4), 309-310;
217. Heravi, M. M.; Tajbakhsh, M., *Journal of Chemical Research, Synopses* **1998**, 8, 488-489;
218. Heravi, M. M.; Montazeri, N.; Rahimizadeh, M.; Bakavolia, M.; Ghassemzadeh, M., *Journal of Chemical Research, Synopses* **2000**, 10, 464-465;
219. Heravi, M. M.; Tajbakhsh, M.; Rahimizadeh, M.; Davoodnia, A.; Aghapoor, K., *Synthetic Communications* **1999**, 29(24), 4417-4422;
220. Heravi, M. M.; Tajbakhsh, M.; Rahimizadeh, M.; Davoodnia, A., *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* **1999**, 8(4), 341-342;
221. Heravi, M. M.; Tajbakhsh, M.; Mohajerani, B.; Riahi, N., *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* **1999**, 8(3), 247-248;
222. Foks, H.; Czarnocka-Janowicz, A.; Rudnicka, W.; Damasiewicz, B.; Nasal, A., *Acta Poloniae Pharmaceutica* **1995**, 52(5), 415-20;

223. Fikry, R. M.; Hataba, A. A.; Ismail, N. A.; Hodeeb, A. M., *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* **1995**, 5(1), 67-72;
224. El-Ashmawy, M. B., *Mansoura Journal of Pharmaceutical Sciences* **1991**, 7(2), 168-77;
225. Rigo, B.; Couturier, D., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1989**, 26(6), 1723-7;
226. Eisa, H. M., *Sulfur Letters* **1990**, 11(1-2), 13-19;
227. Heravi, M. M.; Montazeri, N.; Rahimizadeh, M.; Bakavoli, M.; Ghassemzadeh, M., *Monatshefte für Chemie* **2001**, 132(10), 1225-1228;
228. Song, C. E.; Kim, J.-S.; Choi, J. H.; Jin, B. W., *Heterocycles* **1999**, 51(1), 161-168;
229. Mosselhi, M. A. N.; Abdallah, M. A.; Riyadh, S. M.; Harhash, A. E.; Shawali, A. S., *Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung* **1998**, 340(2), 160-164;
230. Yadav, L. D. S.; Vaish, A., *Journal of Chemical Research, Synopses* **1993**, 12, 508-9;
231. Freund, M., Meinecke, C., *Berichte* **1896**, 29, 2483;
232. Jarvis, J.A.J., *Acta Crystallographica* **1962**, 15, 964;
233. Reimann, C. W., Zocchi, M., *Acta Crystallographica Sect. B* **1971**, 27, 682;
234. Haasnoot, J., G., *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, 200-202, 131-185;
235. Gennari, M., Lanfranchi, M., Marchio, L., Pellinghelli, M.A., Tegoni, M., Cammi, R., *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 3456;
236. Yi, L., Zhu, L.N., Ding, B., Cheng, P., Liao, D.Z., Zhai, Y.P., Yan, S.P., Jiang, Z.H., *Transition Met. Chem.* **2004**, 29, 200;
237. Hakimi, M., Yazdanbakhsh, M., Heravi, M.M., Ghassemzadeh, M., Neumuller, B., *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2000**, 628, 1899;
238. Clark, R.W., Squattrito, P.J., Sen, A.K., Dubey, S.N. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, 293, 61;
239. Ferloni, E., Lanfranchi, M., Marchio, L., Metta, G., Pellinghelli, M. A., Tegoni, M. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 147;
240. Cai, X.Q. *et al.*, *Acta Crystallogr. ,Sect.E: Struct. Rep. Online* **2004**, 60, 1980;
241. Ghassemzadeh, M., Tabatabaee, M., Soleimani, S., Neumuller, B. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2005**, 631, 1871;
242. Deaton, J.C., Luss, H.R. *J.Chem.Soc.,Dalton Trans.*, **1999**, 3163;
243. Cingi, M.B., Bigoli, F., Lanfranchi, M., Leporati, E., Pellinghelli, M.A., Foglia, C., *Inorg.Chim.Acta* **1995**, 235, 37;
244. Cammi, R., Lanfranchi, M., Marchio, L., Mora, C., Paiola, C., Pellinghelli, M.A. *Inorg.Chem.* **2003**, 42, 1769;
245. Lanfranchi, M., Marchio, L., Mora, C., Pellinghelli, M.A., *Inorg.Chim.Acta*, **2004**, 357, 367;
246. Aslanidis, P., Cox, P.J., Divanidis, S., Karagiannidis P., *Inorg.Chim.Acta* **2004**, 357, 1063;
247. Aslanidis, P., Cox, P.J., Divanidis, S., Karagiannidis P., *Inorg.Chim.Acta* **2004**, 357, 4231;
248. Cingi, M.B., Lanfranchi, M., Pellinghelli, M.A., Tegoni, M., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 703;
249. Biagini, M.C., Lanfranchi, M., Marchio, L., Pellinghelli, M.A. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 305, 95;

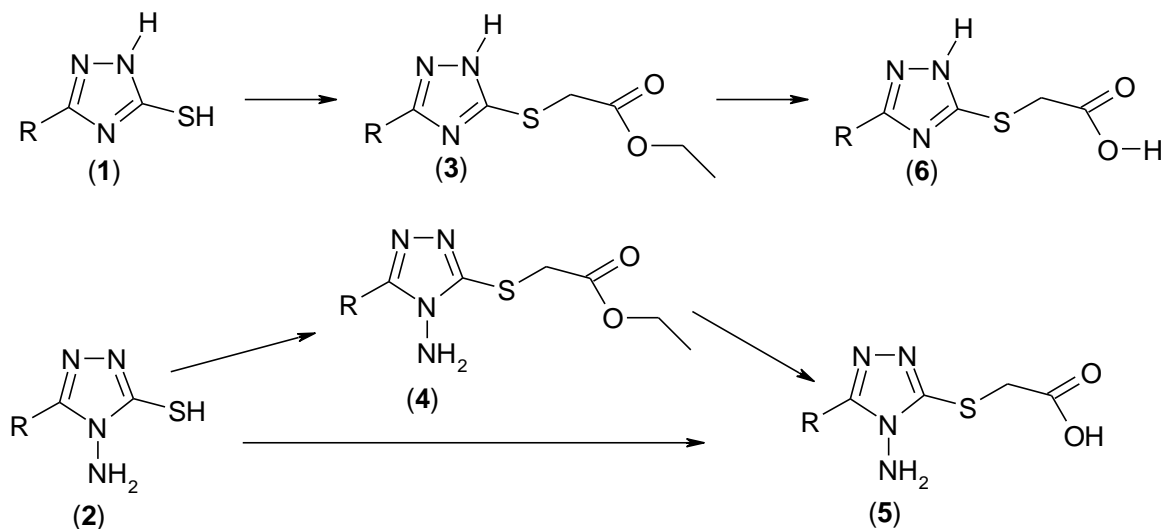
## II. Contribuții originale

### II.1 Alchilarea 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului și a 4*H*-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului

#### II.1.1. Introducere

Interesul constant pentru 1*H*-5-mercapto-1,2,4-triazolii 3-substituiți (**1**) și 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolii 3-substituiți (**2**) și derivații lor se datorează proprietăților biologice (precum acțiune antimicrobiană, antibacteriană, antiinflamatoare, antiHIV)[1-6] și proprietăților de complexare ale cationilor [7-8].

Deoarece derivații de acid acetic constituie o clasă importantă de compuși nesteroidi cu acțiune antiinflamatoare[9], iar pe de altă parte, prezența grupării carboxi-metil grefată pe nucleul triazolic modifică proprietățile de complexare ale acestora, ne-am propus sinteza, caracterizarea și, ulterior, studiul proprietăților biologice și de complexare ale unor 1*H*-5-mercapto-1,2,4-triazoli 3-substituiți și 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli 3-substituiți, alchilați la atomul de sulf exociclic cu grupări -CH<sub>2</sub>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, respectiv -CH<sub>2</sub>-COOH. (**Schema 1**).



**Schema 1.** Reacții de S-alchilare ale 1*H*-5-mercapto-1,2,4-triazolilor 3-substituiți (**1**) și 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor 3-substituiți (**2**)

Literatura prezintă diferite metode de alchilare la atomul de de sulf exociclic sau la atomul de azot endociclic din 1*H*-5-mercapto-1,2,4-triazoli 3-substituiți (**1**) și 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli 3-substituiți (**2**), metode prezentate pe larg în **Capitolul I**.

Astfel, se afirmă că S-alchilarea compușilor de forma (**1**)(*R*=H, Me, Et) are loc cu bromoacetat de etil în mediu alcalin[10], S-alchilarea compușilor de forma (**2**) (*R*=aril) cu cloroacetat de etil în mediu alcalin[11], cu bromoacetat de etil în alcool etilic, în prezența trietilaminei[12], cu acid cloroacetic în acid acetic-etanol, la reflux[13], respectiv cu cloroacetat de etil în etanol, la reflux [14]. Pe de altă parte, se afirmă că N-alchilarea compușilor (**1**) (*R*=adamantil) are loc cu cloroacetat de sodiu în hidroxid de sodiu etanolic[15], cu bromoacetat de etil în prezența etoxidului de sodiu (*R*=CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)[15].

Se mai afirmă că alchilarea compușilor de forma (**2**) (*R*=Ar) cu cloroacetat de etil în alcool etilic în prezența acetatului de sodiu sau cu cloroacetat de etil în mediu bazic conduce la



amestecuri, în timp ce alchilarea cu acid cloroacetic în mediu de alcool etilic, în prezența acetatului de sodiu, conduce exclusiv la produsul S-alchilat [13].

Aceste inconsecvențe ne-au determinat să încercăm să stabilim condițiile reacției de S-alchilare a compușilor de forma (1) și (2) (în care  $R=C_6H_5$ ) și apoi să le aplicăm și la alchilarea altor mercapto-triazoli (1, 2).

### II.1.2. Rezultate și discuții

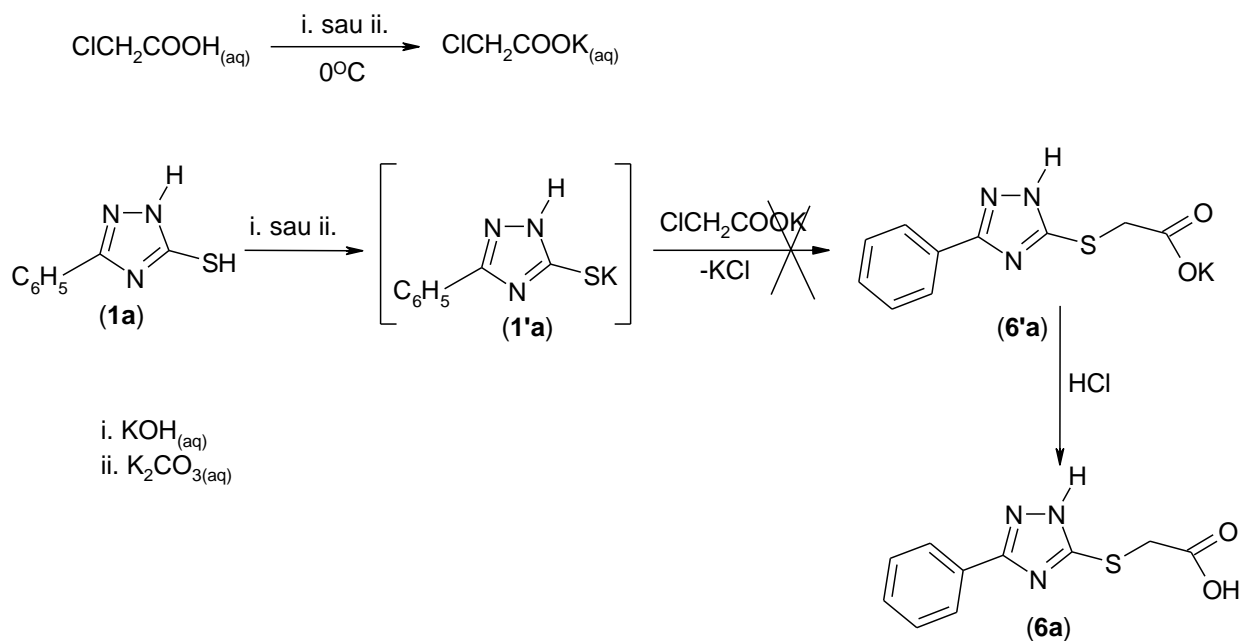
Încercările preliminare de alchilare ale sării de potasiu a 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (1a) cu soluție apoasă de cloroacetat de potasiu au eșuat, atât la rece, la temperatura camerei cât și la încălzire. La adăugarea în picătură și la rece (0-5 °C) a soluției de cloroacetat de potasiu peste soluția sării potasice a 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (1'a), se formează un precipitat alb, care ulterior s-a dovedit a fi 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (prin cromatografie în strat subțire și punct de topire). Obținerea 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului din sarea sa potasică se datorează protonării în soluție apoasă a acesteia, la adăugarea soluției de cloroacetat de potasiu, a cărui pH a fost 2,5-3. Protonarea în soluție apoasă este susținută și de modificările de pH ce apar în timpul amestecării soluțiilor, și anume: formarea mercaptidei de potasiu în soluție apoasă are loc la un pH peste 7,5, când întreaga cantitate de 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol se solubilizează în soluție, însă după adăugarea întregii cantități de soluție de cloroacetat de potasiu, pH-ul soluției devine aproximativ 6,5.

După filtrarea materiei prime precipitate prin protonarea sării de potasiu, soluția este acidulată cu soluție de HCl 15% până la pH~4 în vederea eventualei precipitări a unui produs de alchilare (6a), în acest caz obținându-se un amestec care conține pe lângă materia primă și produsul de alchilare în urme.

O nouă încercare de alchilare s-a realizat în condiții asemănătoare, încercându-se însă evitarea precipitării 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului prin protonarea sării potasice, menținând în permanență un pH ~7, însă și în acest caz s-au obținut amestecuri de materii prime și urme de produs de alchilare.

Datorită faptului că produsul de alchilare se formează în cantități mici, o explicație posibilă ar fi hidroliza cloroacetatului de potasiu la picurarea acestuia în soluție cu pH>7, de aceea s-a încercat o variantă de alchilare a 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului la pH~4 (sarea potasică acidulată cu HCl 15% până la pH~4). Nici în această situație, reacția de alchilare nu a avut loc.

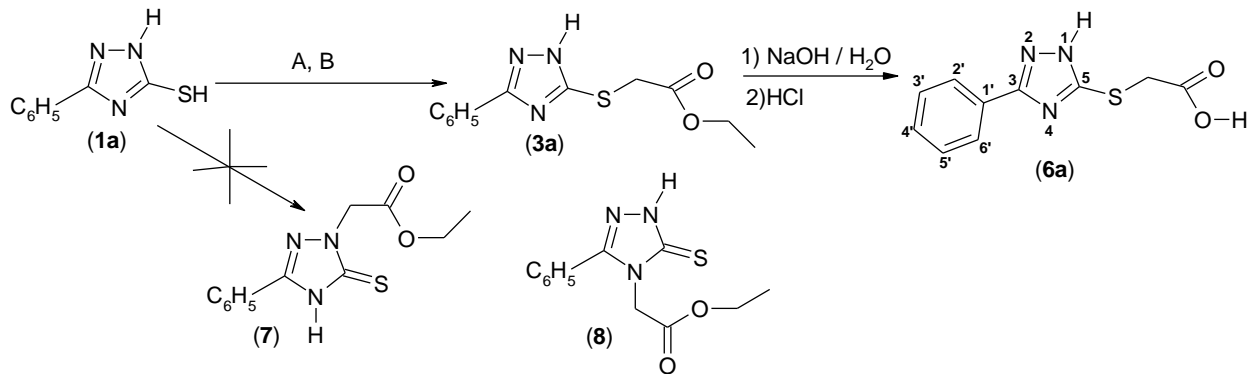
Aceleași rezultate se obțin și dacă se utilizează  $K_2CO_3$  pentru obținerea sării de potasiu a 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului, respectiv a acidului monocloroacetic. (**Schema 2a**)



**Schema 2a.** Încercările preliminare de alchilare a 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului

Alchilarea 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**1a**) cu cloroacetat de etil la 1*H*-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**3a**) (varianta A) s-a realizat prin analogie cu indicațiile din literatură pentru alchilarea 4*H*-4-amino-5-mercapto-3-fenil-1,2,4-triazolului (**2a**) și a condus cu randament 96% la compusul (**3a**). Faptul că alchilarea compusului (**1a**) cu cloroacetat de etil nu necesită folosirea unei baze, este determinată de bazicitatea mare a nucleului triazolic, care îl face apt să fixeze acidul clorhidric format în reacție și sugerează că forma de tiolat a 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**1a**) este favorizată în mediu alcoolic.

Alchilarea sării de sodiu a 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**1a**), preparată *in situ*, cu cloroacetat de etil în alcool etilic la reflux, a condus, cu randament de 94% (varianta B) la același compus, 1*H*-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**3a**). Avantajul sintezei compusului (**3a**) prin metoda pusă la punct în cadrul colectivului nostru de cercetare (varianta B) este reprezentată de reducerea timpului de reflux de la 7 ore în varianta A, la 15 minute în varianta B (**Schema 2b**).



A=  $\text{ClCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 / \text{C}_2\text{H}_5\text{OH abs.} / \text{reflux}$

B= 1)  $\text{NaOH} / \text{H}_2\text{O}$  distilare la sec 2)  $\text{ClCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 / \text{C}_2\text{H}_5\text{OH abs.} / \text{reflux}$

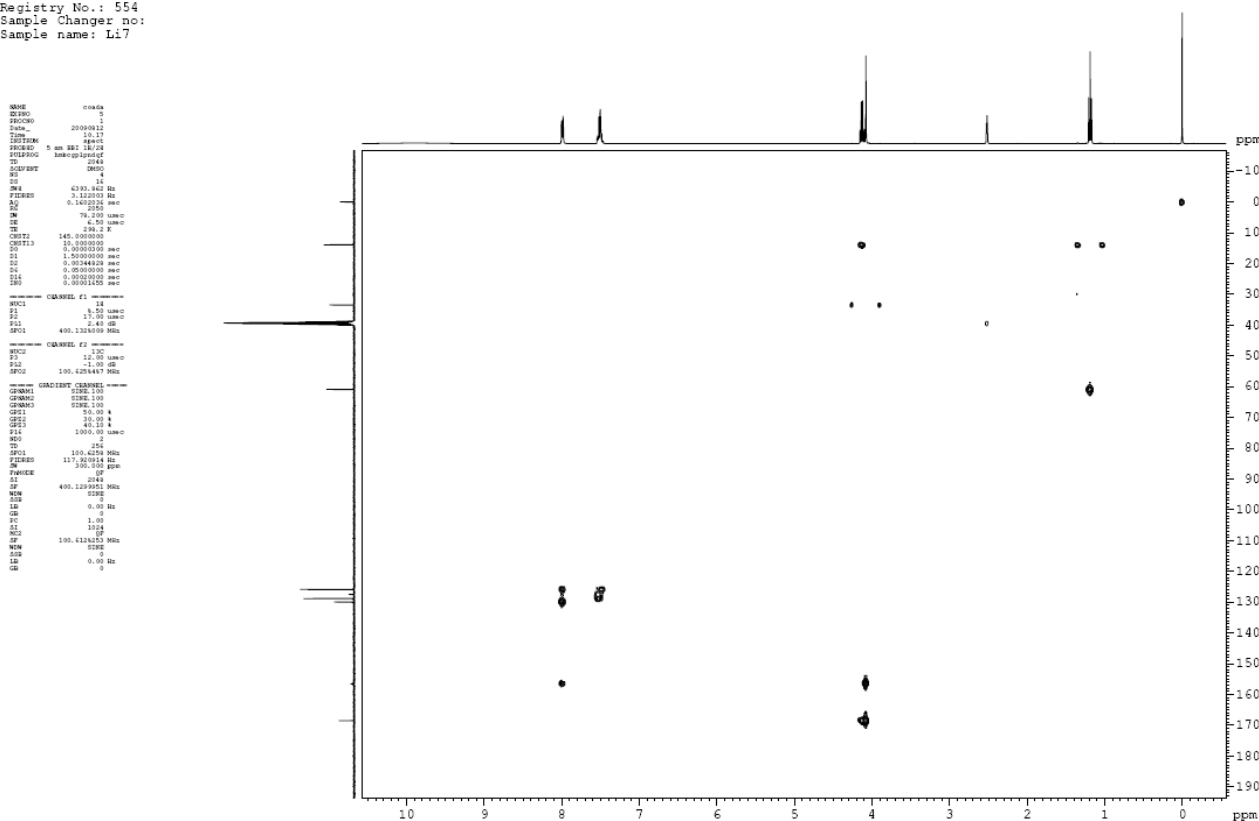
**Schema 2b.** S-alchilarea 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului

Formarea unui produs alchilat este dovedită de vibrațiile caracteristice grupelor carbonil esterice ( $\nu_{\text{CO}}=1730\text{i}, 1728\text{i}$ ) din spectrul IR și prin picul molecular și fragmentările caracteristice esterilor în spectrometrul de masă ( $M^+-C_2H_5$ ,  $M^+-COOC_2H_5$ ).

Formarea produsului S-alchilat (**3a**) și nu a produșilor N-alchilați (**7**) sau (**8**), a fost confirmată prin spectroscopie  $^{13}\text{C}$ -RMN: în spectru nu mai apare deplasarea caracteristică pentru gruparea C=S ( $\delta=180$  ppm) posibilă doar în compușii N-alchilați (**7**) sau (**8**).

În același timp, analizând spectrele 2D RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC ale compusului (**3a**), se observă cuplajele la distanță  $^3J$  ale carbonilor triazolici 3-C cu protonii fenilici 2'-H și 6'-H,  $^3J_{2',6'-\text{H}, 3-\text{C}}$ , respectiv 5-C cu protonii metilenici -S-CH<sub>2</sub>-,  $^3J_{\text{S-CH}_2-, 5-\text{C}}$ . De asemenea, se observă că are loc un cuplaj la distanță  $^2J$  al atomului de carbon din grupa carbonil C=O cu protonii metilenici -S-CH<sub>2</sub>-,  $^2J_{\text{C=O}, -\text{S-CH}_2-}$  și un cuplaj  $^3J$  cu protonii metilenici O-CH<sub>2</sub>-,  $^3J_{\text{C=O}, \text{O-CH}_2-}$ . (**Figura 1**).

Parameter Set: OHMBCgs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse long range correlation with z gradients.  
 Operator: ME  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 554  
 Sample Changer no:  
 Sample name: L17



**Figura 1.** Spectrul 2D RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC al compusului (**3a**)

Din analiza spectrului 2D RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC al produsului de hidroliză (**6a**), se observă cuplajele la distanță  $^3J$  ale carbonului triazolic 3-C cu 2'-H and 6'-H,  $^3J_{2',6'-\text{H}, 3-\text{C}}$ , respectiv al carbonului triazolic 5-C cu protonii metilenici -S-CH<sub>2</sub>-,  $^3J_{\text{S-CH}_2-, 5-\text{C}}$ . Un alt cuplaj la distanță  $^2J$  se observă, cel al atomului de carbon din gruparea C=O carboxilică cu protonii metilenici -S-CH<sub>2</sub>-,  $^2J_{\text{C=O}, -\text{S-CH}_2-}$  (**Figura 2**).

Parameter Set: OHMBCgs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse long range correlation with z gradients.  
 Operator: ME  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 553  
 Sample Changer No:  
 Sample name: Li7B (solubilizata la incalzire, filtrata)

```

NAME      c-m-a-a
EXPNO     2
PROCNO    1
Date_     20100811
Time      17.14
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBI-1H/13
PULPROG   smptzgpg30
PCPDPRG   smptzgpg30
CQSCALE   200.0
RG         4.00
SI         1
SF         625.013600 MHz
F2SF2F3   132.905000 MHz
AQ        0.100000 sec
SFO        76.200000 MHz
AQ        4.00 sec
TE        300.2
DELTA     145.000000
DELTA2    0.000000
DELTA3    0.000000
D1        1.5000000 sec
D2        0.0000000 sec
D3        0.0000000 sec
SFO        600.137460 MHz
SFO        0.0000000 sec
SFO        0.0000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13
P1         1.500000
NUC2       1
P2         17.000000
SFO1       600.137460 MHz
SFO2       127.700000 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC1       13
P1         1.500000
NUC2       1
P2         17.000000
SFO1       600.137460 MHz
SFO2       127.700000 MHz

===== CHANNEL f3 =====
NUC1       13
P1         1.500000
NUC2       1
P2         17.000000
SFO1       600.137460 MHz
SFO2       127.700000 MHz
  
```

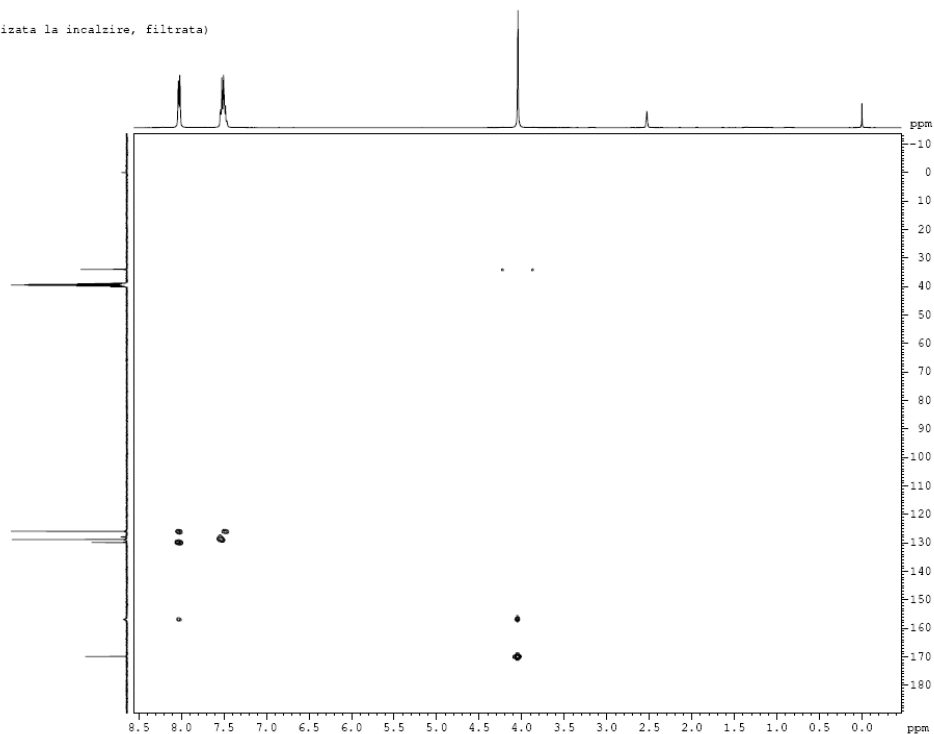
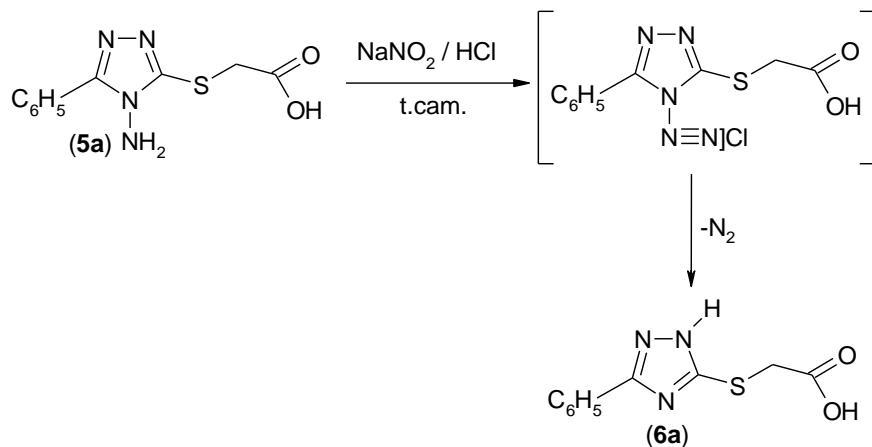


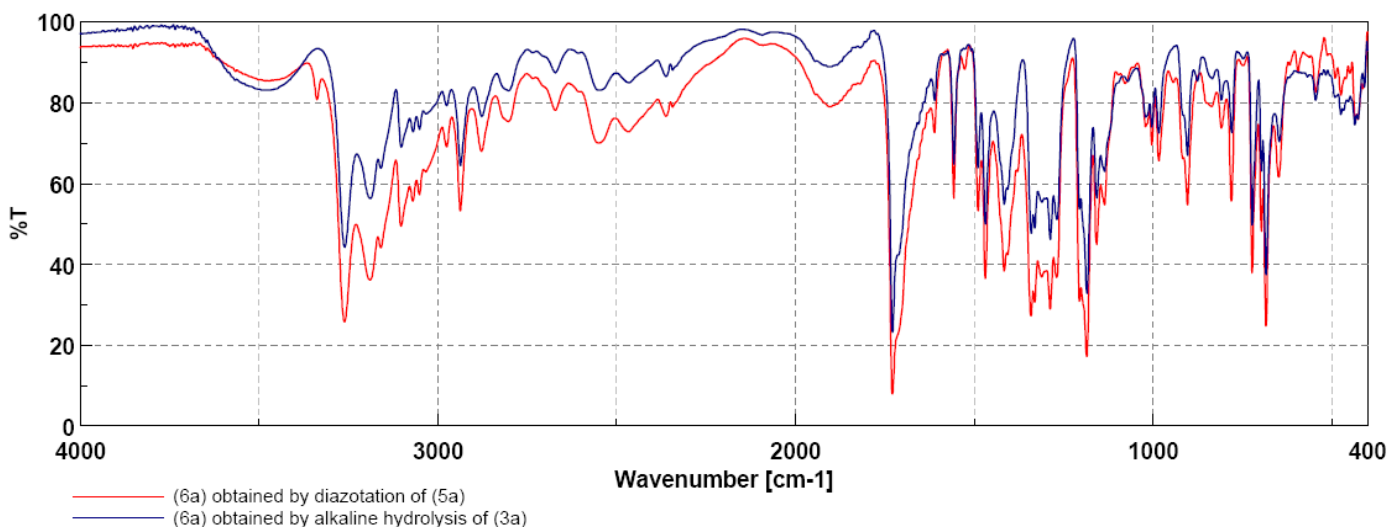
Figura 2. Spectrul 2D RMN  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC al compusului (6a)

Aceste cuplaje la distanță confirmă structura compușilor sintetizați și permit atribuirea corectă a deplasărilor chimice din spectrele  $^1\text{H}$ -RMN și  $^{13}\text{C}$ -RMN.

O dovadă suplimentară a S-alkilării o constituie formarea 1*H*-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazolului (6a) la diazotarea 4*H*-4-amino-5-carboxi-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazolului (5a) în prezența acidului azotos (generat *in situ* din azotit de sodiu și acid clorhidric) la temperatura camerei (reacție de dezaminare) (Schema 3). Compusul astfel obținut prin diazotare-dezaminare este identic cu cel obținut la hidroliza alcalină a 1*H*-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazolului (3a) (Schema 2b), lucru evidențiat de proprietățile fizice și similaritatea celor două spectre IR (Figura 3).



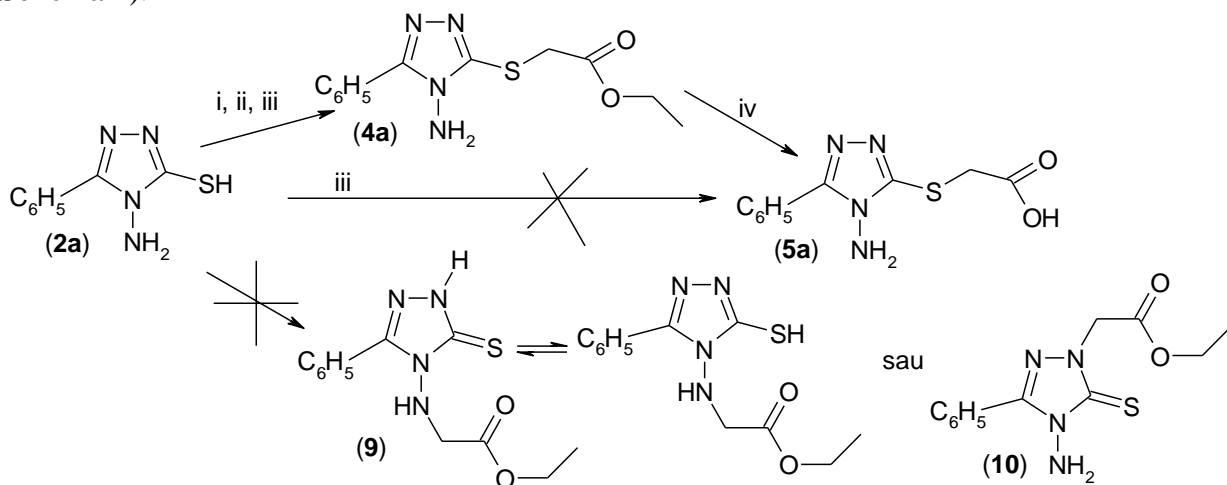
Schema 3. Eliminarea grupei N-amino prin diazotare-dezaminare



**Figura 3.** Suprapunerea spectrelor IR pentru (6a) obținute prin hidroliza alcalină a compusului (3a), respectiv prin dezaminarea compusului (5a).

Alchilarea 4*H*-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (2a) cu cloroacetat de etil și hidroliza alcalină a 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazolului (4a) la 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (5a) s-a efectuat conform indicațiilor din literatură [13].

Încercarea de alchilare directă a 4*H*-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (2a) la 4*H*-4-amino-5-carboxi-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (5a) cu acid cloroacetic în alcool etilic absolut, la reflux, a condus cu randament de ~14% la esterul (4a), fapt confirmat prin identitatea caracteristicilor fizice și spectroscopice ale acestuia cu cele ale produsului obținut pe căile i, ii (Schema 4).



i=  $\text{ClCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 / \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} / \text{reflux}$  (varianta C);

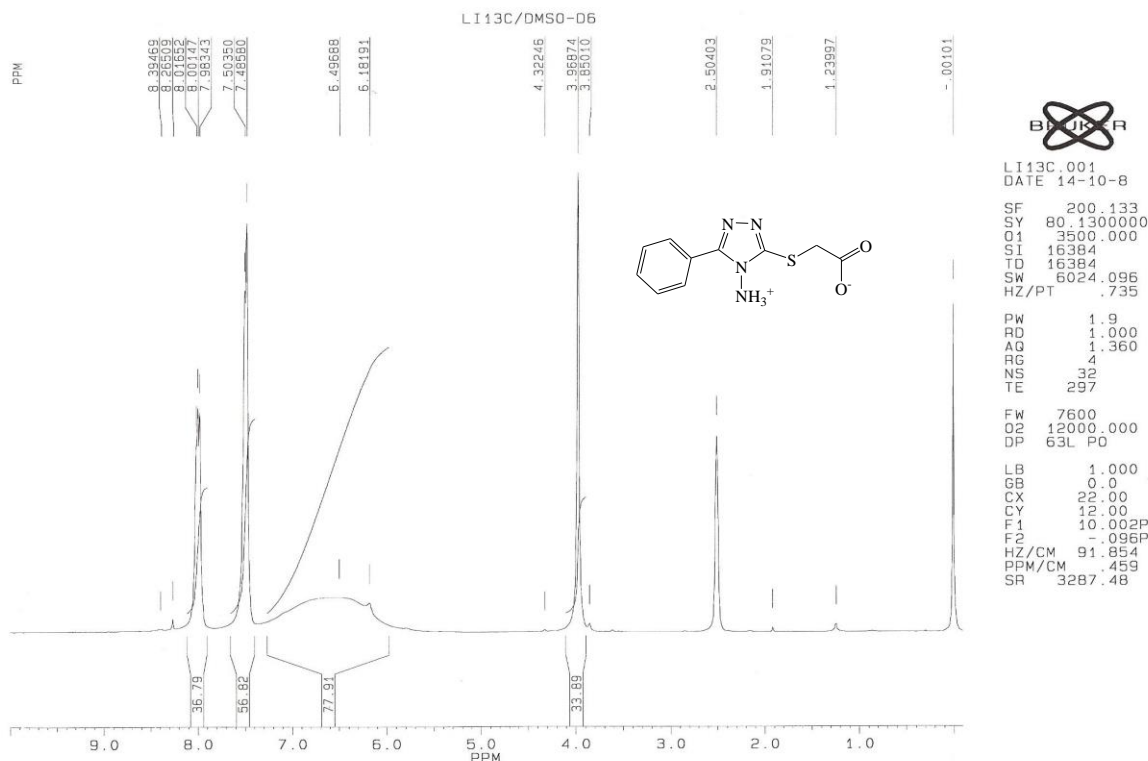
ii= a)  $\text{NaOH} / \text{H}_2\text{O}$ ; distilare la sec; b)  $\text{ClCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 / \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} / \text{reflux}$  (varianta A)

iii=  $\text{ClCH}_2\text{COOH} / \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} / \text{reflux}$  (varianta B); iv= a)  $\text{NaOH} / \text{H}_2\text{O} / \text{reflux}$  b)  $\text{HCl}$  diluat

**Schema 4.** S-alkilarea 4*H*-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (2a)

Randamentele scăzute în reacțiile de alchilare cu cloroacetat de etil, respectiv cu acid cloroacetic, ne-au determinat să încercăm altă metodă de sinteză, și anume, alchilarea sării de sodiu a 4H-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**2a**), preparată *in situ*, cu cloroacetat de etil în alcool etilic absolut, la reflux. Prin această metodă, randamentul a crescut la 87%, esterul (**4a**) având caracteristici identice cu cele ale produsului preparat anterior.

Formarea unui produs alchilat este dovedită de vibrațiile caracteristice grupelor carbonil esterice ( $\nu_{\text{CO}}=1737 \text{ cm}^{-1}$ ). Și în acest caz alchilarea la atomul de azot endociclic, a fost exclusă prin absența deplasării caracteristice C=S ( $\delta=180 \text{ ppm}$ ) din spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN. Alchilarea la atomul de azot aminic (exociclic) este exclusă prin analiza spectrului  $^1\text{H}$ -RMN, datorită prezenței în spectru a unui semnal (singlet) la  $\delta=6.20 \text{ ppm}$ , ce corespunde la 2 protoni (**Figura 4**).



**Figura 4.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al 4H-4-amino-5-carboximetilsulfanyl-3-fenil-1,2,4-triazolului (**5a**)

Altă dovadă a alchilării la atomul de sulf este reacția de dezaminare a compusului **5a** prin diazotare și descompunerea sării de diazoniu cu formarea compusul S-alchilat **6a**, după cum s-a menționat anterior. (**Schema 3**)

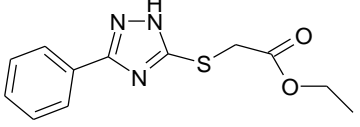
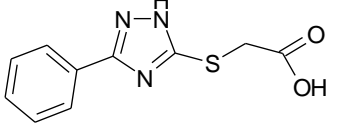
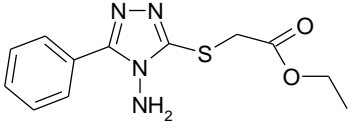
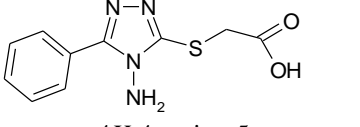
O proprietate interesantă a triazolilor **4a**, **5a** este bazicitatea crescută a grupării  $-\text{NH}_2$  exociclice, care poate lega protonul chiar și în mediu apos. Ca urmare, spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al compusului **4a**, sintetizat prin varianta B, indică protonarea grupării  $-\text{NH}_2$  exociclice de către HCl generat din reacție (semnal larg la  $\delta=6.38 \text{ ppm}$ , corespunzător la trei protoni), în timp ce pentru compusul **4a** obținut din sarea de sodiu a triazolului **2a** (Varianta A), semnalul nu este observat (chiar dacă punctele de topire ale celor doi compuși sunt identice).

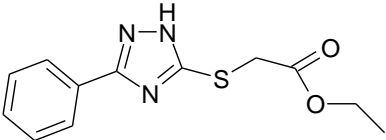
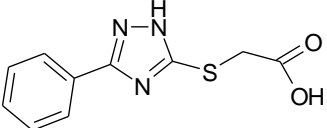
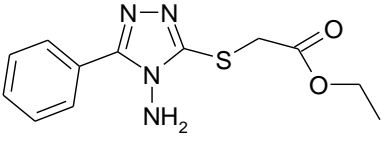
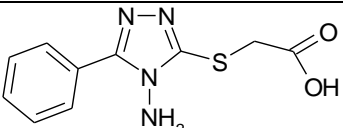
Din analiza spectrului  $^1\text{H}$ -RMN al compusului **5a**, protonarea grupării  $-\text{NH}_2$  exociclice este datorată structurii amfionice, lucru demonstrat de absența deplasării chimice corespunzătoare

protonului carboxilic (de la  $\delta=12.3$  ppm) și de prezența unui semnal larg la  $\delta=6.49$  ppm, ce corespunde la trei protoni din gruparea  $-\text{NH}_3^+$  (**Figura 4**).

Compușii obținuți (**3a**, **4a**, **5a**, **6a**) au fost caracterizați prin C.S.S., p.t., spectroscopie IR, de masă,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN și 2D-RMN.

**Tabelul 1.** Caracterizarea compușilor **3a**, **4a**, **5a**, **6a**

Nr. crt.	Compușii obținuți	Varianta de sinteză	p.t. (°C)	C.S.S.	$\eta$ (%)	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )
1	 1H-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol ( <b>3a</b> )	A	137-139	1 spot	96	3436, 2936, 2845 (-CH <sub>2</sub> -), 2651 (larg, -NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ), 1730 (i, C=O), 1614, 1502, 1311, 1181, 1024, 867, 694
		B	137-139	1 spot	94	3430, 2978, 2854 (-CH <sub>2</sub> -), 1724 (i, C=O), 1631, 1502, 1304, 1177, 1020, 867, 690
2	 1H-5-carboxi-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol ( <b>6a</b> )		172-174	1 spot	97	3488 (OH), 3261, 3188, 2937, 2877 (-CH <sub>2</sub> -), 2546, 1728 (i, C=O), 1611, 1489, 1468, 1330, 1185, 903, 723, 683
3	 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol ( <b>4a</b> )	A (ii)	174-175	1 spot	87	3258 (-NH <sub>2</sub> ), 3136, 2985, 2940(CH <sub>2</sub> ), 1738 (C=O), 1645, 1454, 1309, 1179, 1031, 693, 530
		B (iii)	174-176	1 spot	14	3256 (-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ), 3137, 2984, 2938(CH <sub>2</sub> ), 1737 (C=O), 1645, 1455, 1310, 1180, 1033, 692, 530
		C (i)	172-174	1 spot	25	3255, 3136, 2983, 2940 (CH <sub>2</sub> ), 1735 (C=O), 1643, 694
4	 4H-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol ( <b>5a</b> )		182-184	1 spot	73	3620 (OH), 3545, 3338, 3262, 3196, 2934 (CH <sub>2</sub> ), 1714 (C=O), 1617, 1402, 1250 (OH), 695, 566

Nr. crt.	Compușii obținuți	Varianta de sinteză	$\delta_H$ (DMSO- $d_6$ , 400MHz*, 200MHz**)	$\delta_C$ (DMSO- $d_6$ , 100MHz*, 50MHz**)
1	 <p>1H-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (<b>3a</b>)</p>	A	* 9.89 (br.,s., 2H, NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> ); 8.00-7.98 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.53-7.48 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 4.12(q, 2H, J=7.1Hz, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 4.07(s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -); 1.18(t, 3H, J=7.1Hz, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )	* 168.6 (C=O); 156.7 (3-C); 156.6 (5-C); 130.0 (4'-C); 128.9 (3'-C, 5'-C); 127.5 (1'-C); 125.9 (2'-C, 6'-C); 60.1 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 33.5 (-S-CH <sub>2</sub> -); 13.9 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ).
		B	* 14.45 (br.,s., 1H, NH); 7.98-7.96 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.54-7.48 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 4.13(q, 2H, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 4.08(s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -); 1.19 (t, 3H, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )	* 168.7 (C=O); 165.8 (3-C); 165.7 (5-C); 129.9 (4'-C); 128.9 (3'-C, 5'-C); 127.4 (1'-C); 125.9 (2'-C, 6'-C); 61.0 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 33.5 (-S-CH <sub>2</sub> -); 13.9 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ).
2	 <p>1H-5-carboxi-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (<b>6a</b>)</p>		* 13.7 (br., s, 1H, COOH); 8.03-8.01 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.54-7.48 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 4.04 (s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -).	* 169.9 (C=O); 156.9 (3-C); 156.8 (5-C); 129.9 (4'-C); 128.9 (3'-C, 5'-C); 127.9 (1'-C); 125.9 (2'-C, 6'-C); 34.0 (-S-CH <sub>2</sub> -)
3	 <p>4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (<b>4a</b>)</p>	A	** 8.01-7.97 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.50-7.48 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 6.20 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 4.15(q, 2H, J=7.0 Hz, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 4.08 (s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -); 1.21 (t, 3H, J=7.0 Hz, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )	** 168.4 (C=O); 154.1 (3-C); 152.8 (5-C); 129.5 (4'-C); 128.4 (3'-C, 5'-C); 127.7 (1'-C); 126.8 (2'-C, 6'-C); 61.2 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 33.1 (-S-CH <sub>2</sub> -); 13.9 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ).
		B	** 8.02-7.98 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.52-7.49 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 6.38 (br.,s, 3H, -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ); 4.16(q, 2H, J=7.1 Hz, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 4.05 (s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -); 1.20 (t, 3H, J=7.1 Hz, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )	** 168.3 (C=O); 153.9 (3-C); 153.1 (5-C); 129.8 (4'-C); 128.4 (3'-C, 5'-C); 127.8 (1'-C); 126.1 (2'-C, 6'-C); 61.2 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 33.1 (-S-CH <sub>2</sub> -); 13.9 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )
		C	-	-
4	 <p>4H-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (<b>5a</b>)</p>		** 8.02-7.98 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.50-7.49 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 6.49 (br.,s, 3H, -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ); 3.96 (s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -)	** 169.9 (C=O); 153.9 (3-C); 153.2 (5-C); 129.5 (4'-C); 128.3 (3'-C, 5'-C); 127.7 (1'-C); 126.8 (2'-C, 6'-C); 34.8 (-S-CH <sub>2</sub> -)



### II.1.3. Concluzii

Încercările preliminare de alchilare ale sării de potasiu a 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**1**) cu soluție apoasă de cloroacetat de potasiu nu au reușit în niciuna din variantele de sinteză încercate, când materia primă triazolică fie s-a regăsit în întregime în amestecul de reacție, fie produsul de S-alchilare s-a obținut în urme.

Alchilarea sărurilor de sodiu ale 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**1a**) și a 4*H*-3-fenil-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**2a**), preparate *in situ*, cu cloroacetat de etil în alcool etilic absolut, conduce cu randamente foarte bune la 1*H*-3-fenil-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (**3a**) și la 4*H*-3-fenil-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (**4a**) și este o metodă simplă, cu caracter general, pentru obținerea compușilor S-alchilați. Prin hidroliza alcalină a esterilor (**3a**, **4a**) se obține 1*H*-3-fenil-5-carboxi-metilsulfanil-1,2,4-triazolul (**6a**) și 4*H*-3-fenil-4-amino-5-carboxi-metilsulfanil-1,2,4-triazolul (**5a**).

Compușii au fost caracterizați prin SM, spectroscopie IR, <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN, iar confirmarea S-alchilării a fost dovedită cu ajutorul spectrelor RMN 2D <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C.

Metoda a fost extinsă la alchilarea cu alți esteri ai acizilor α-halogenaiți, precum și la alți mercapto-triazoli.

## II.2 Alchilarea 4*H*-4-amino-3-fenilalchil-5-mercapto-1,2,4-triazolilor

### II.2.1. Introducere

Dintre compușii cu formula generală **11a-c**, în care R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, literatura menționează doar derivații în care R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-, iar compușii cu formula generală **13b,c**, **14b,c**, în care R are semnificațiile de mai sus, NU sunt menționați (**Schema 5**).

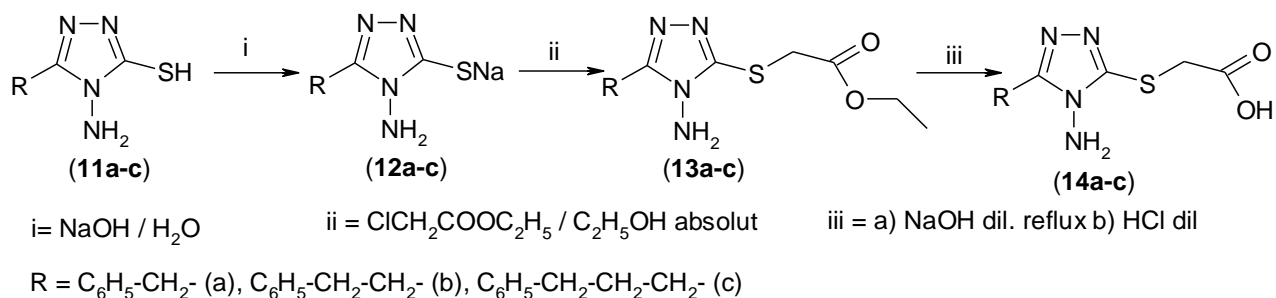
Ca urmare a faptului mai sus menționat, scopul lucrărilor noastre l-a constituit studiul reacției de obținere și a proprietăților mercapto-triazolilor S-alchilați, precum și a unor derivați funcționalizați la atomul de azot exociclic.

Mercapto-1,2,4-triazolii și derivații lor (baze Schiff, baze Mannich, complecși metalici) sunt cunoscuți pentru activitatea lor antimicrobiană, antibacteriană, antiinflamatoare, antiHIV[1,3,5,7,8,16].

În studiile noastre precedente, am stabilit o nouă metodă eficientă pentru sinteza 4*H*-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolilor S-alchilați (**1a**, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-), prin reacția sării de sodiu preparată *in situ* a 4*H*-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**1a**, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-) cu cloroacetat de etil, în etanol absolut [17]. (**Schema 4**)

Pe de altă parte, datele de literatură recente raportează sinteza 4*H*-4-amino-3-benzil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**11a**), ca și compus nou ce manifestă proprietăți antifungice și antibacteriene [18].

Din aceste considerente, am extins studiul reacțiilor de alchilare la atomul de sulf exociclic, folosind metoda anterior menționată, la 4*H*-4-amino-3-benzil-5-mercapto-1,2,4-triazol (**11a**), precum și la noi 1,2,4-triazoli, cum sunt 4*H*-4-amino-5-(2-fenetil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**11b**; R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) și 4*H*-4-amino-5-(3-fenilpropil)-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**11c**; R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)[19], în scopul obținerii unor noi compuși potențial bioactivi (**13a-c**, **14a-c**).



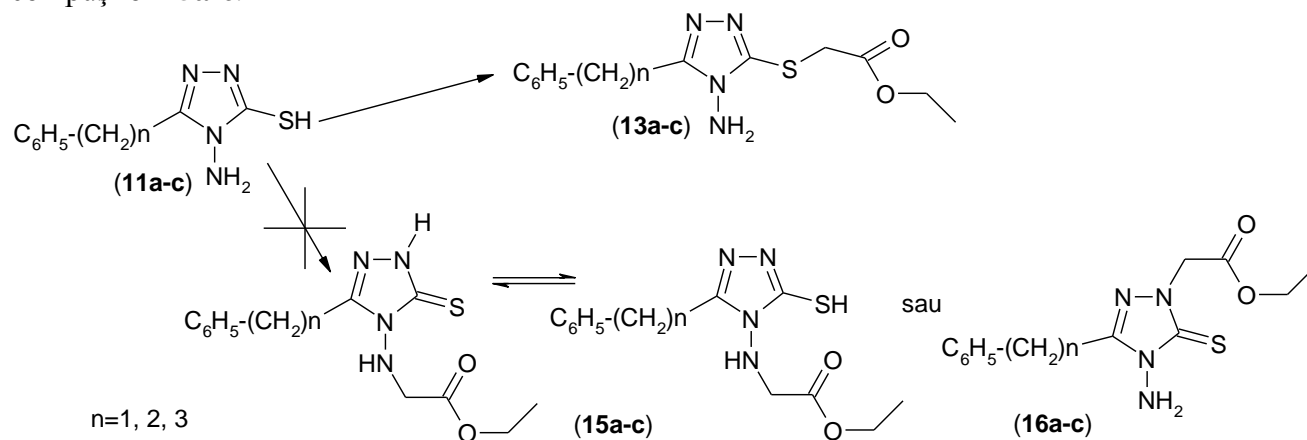
**Schema 5.** Alchilarea 4*H*-4-amino-3-fenilalchil-5-mercapto-1,2,4-triazolilor (**11a-c**) cu cloroacetat de etil

## II.2.2. Rezultate și discuții

Alchilarea sărurilor de sodiu ale 4*H*-4-amino-3-fenilalchil-5-mercapto-1,2,4-triazolilor (**12a-c**), preparate *in situ*, cu cloroacetat de etil în alcool etilic absolut la reflux, a condus cu randamente între 63-72% la compușii S-funcționalizați, și anume 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonilmetilsulfanil-3-fenilalchil-1,2,4-triazolii (**13a-c**). Hidroliza alcalină a acestora, urmată de acidulare, conduce cu randamente cuprinse între 33-72% la acizii corespunzători, și anume 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenilalchil-1,2,4-triazolii (**14a-c**).

Din analiza spectrelor IR ale noilor compuși sintetizați, se observă vibrațiile caracteristice grupării C=O esterice la 1730, 1720, 1731  $\text{cm}^{-1}$ , respectiv pentru grupările C=O carboxilice la 1704 și 1718  $\text{cm}^{-1}$ , a vibrațiilor de valență caracteristice grupelor  $\text{-NH}_2$ ,  $\nu^{\text{as}}$  la 3318-3447  $\text{cm}^{-1}$  și  $\nu^{\text{s}}$  la 3260-3282  $\text{cm}^{-1}$ , pentru compușii **13a-c**, respectiv  $\nu^{\text{as}}$  la 3334-3362  $\text{cm}^{-1}$  și  $\nu^{\text{s}}$  la 3264-3268  $\text{cm}^{-1}$  pentru compușii **14a-c** și vibrațiilor de valență caracteristice grupelor metilen ( $\nu^{\text{as}}_{\text{CH}_2} = 2962\text{s}, 2986\text{s}, 2983\text{s}$  și  $\nu^{\text{s}}_{\text{CH}_2} = 2929\text{s}, 2945\text{s}, 2922\text{s}$ ).

În spectrul  $^1\text{H-RMN}$  al compușilor **13a-c**, **14a-c**, deplasarea chimică caracteristică grupei -SH ( $\delta \sim 13$  ppm) dispare din spectru, pe când cea caracteristică grupelor  $\text{-NH}_2$  ( $\delta = 5,89\text{-}5,94$ ) este în continuare prezentă, ceea ce exclude alchilarea la grupa amino exociclică, adică exclude formarea compușilor **15a-c**.

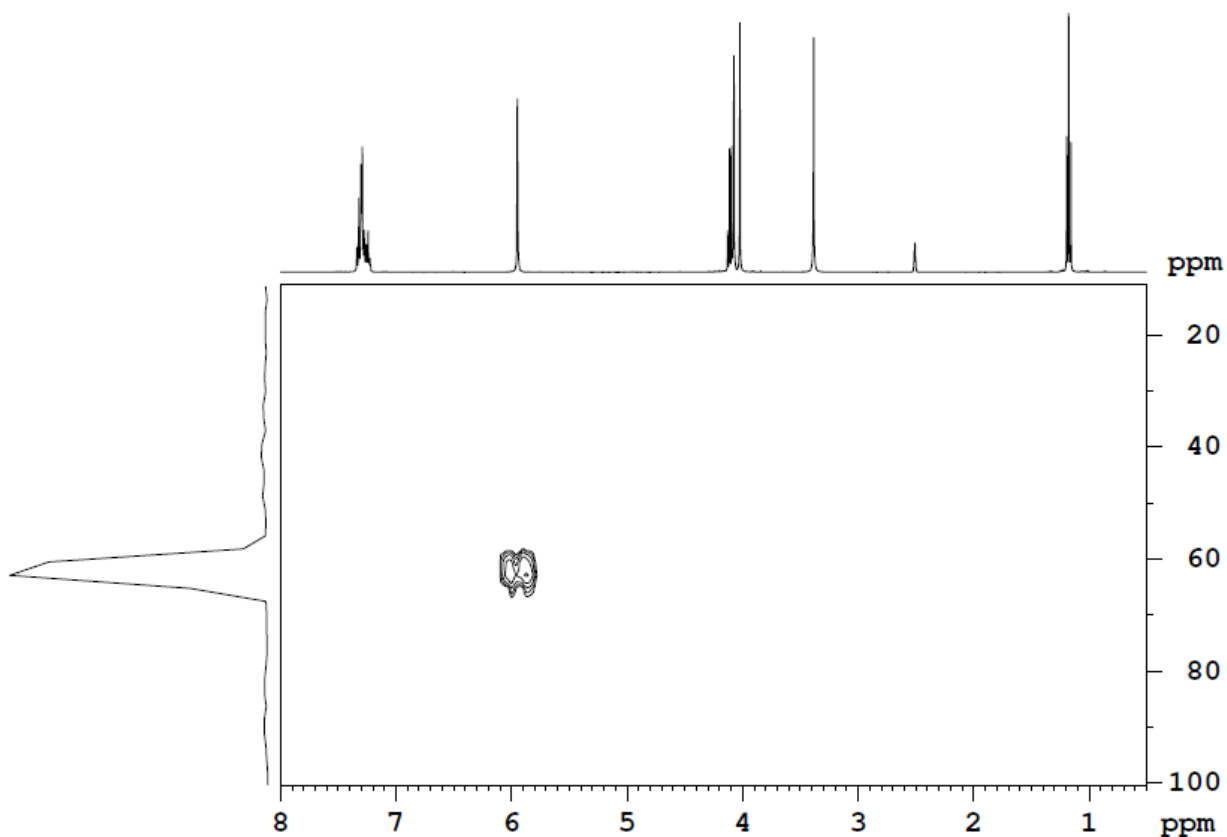


**Schema 6.** Posibilități de alchilare ale 4*H*-4-amino-3-fenilalchil-5-mercapto-1,2,4-triazolilor (**11a-c**) cu cloroacetat de etil

Prin analiza spectroscopică  $^{13}\text{C}$ -RMN a compușilor alchilați, semnalul ce ar corespunde legăturii exociclice C=S de la  $\delta=180$  ppm nu este prezent în spectrele analizate, ceea ce exclude formarea unui produs de N-alchilare, atât la atomul de azot heterociclic, cât și la cel aminic exocilic, adică formarea compușilor **15a-c** și **16a-c**. Existența formei tautomere tiolice pentru compusul (**15**) a fost, de asemenea, exclusă, fiind cunoscută proprietatea 5-mercapto-1,2,4-triazolilor de a exista în forma tautomeră tionică [20].

Alchilarea la atomul de sulf tiolic și nu la atomul de azot 1-N este confirmată prin deplasarea semnalului pentru atomul de carbon 5-C din spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN cu  $\sim 10$  ppm mai jos în cazul compușilor alchilați comparativ cu cei nealchilați (de la aproximativ 166 ppm la aproximativ 151 ppm). Această deplasare are loc datorită faptului că în urma alchilării, atomul de carbon 5-C trece din forma tautomeră tionică în cea tiolică.

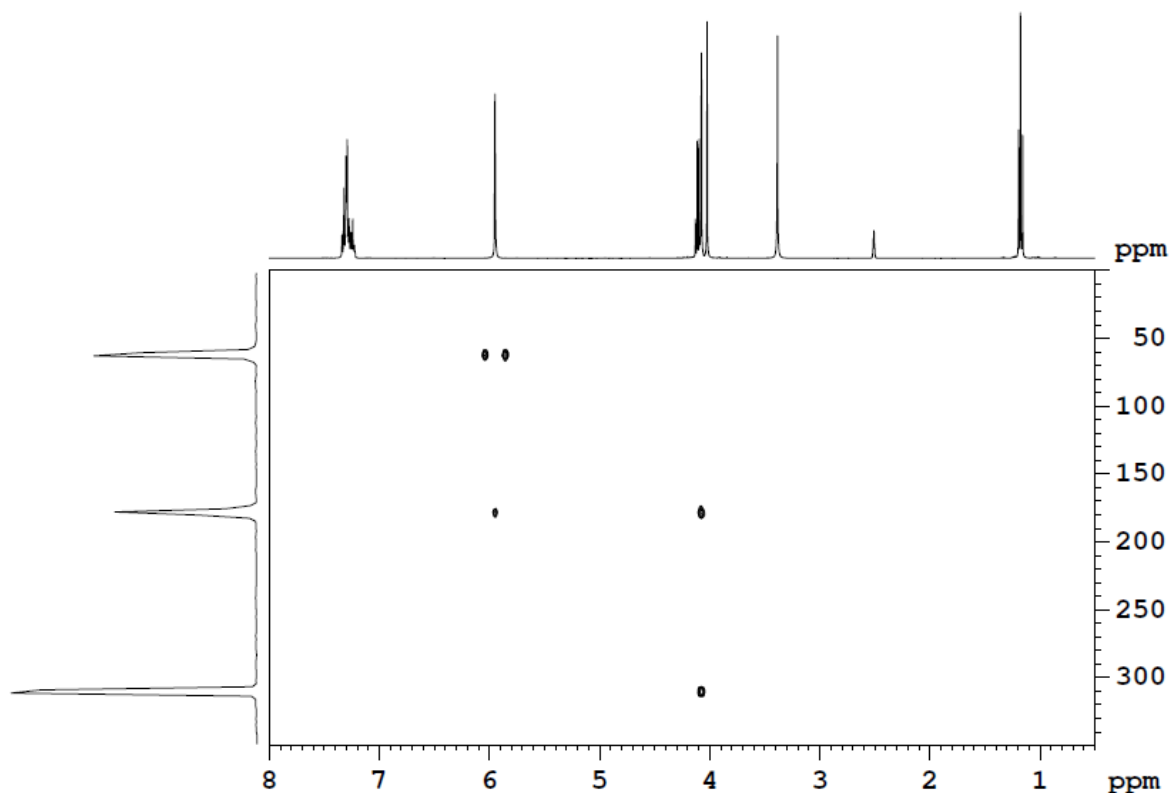
Dovezile cele mai convingătoare pentru alchilarea la atomul de S exociclic sunt aduse de spectrele  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMQC (**Figura 5**) și HMBC (**Figura 6**) ale compusului 4*H*-4-amino-3-benzil-5-etoxicarbonilmetilsulfanil-1,2,4-triazol (**13a**).



**Figura 5.** Spectrul 2D  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMQC al compusului (**13a**)

În spectrul  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMQC al compusului (**13a**) se observă cuplajul direct dintre atomul de azot de la 62,4 ppm și semnalul pentru protonii aminici  $-\text{NH}_2$  de la 5,93 ppm. Ca urmare se confirmă că semnalul pentru azotul de la 62,4 ppm corespunde atomului de azot aminic  $-\text{NH}_2$ , și, în consecință, acesta nu este alchilat.

În spectrul  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC al compusului (**13a**) se observă cuplajul la distanță dintre un atom de azot de la 177,7 ppm și protonii aminici  $-\text{NH}_2$  de la 5,93 ppm și cu protonii metilenici  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$  de la 4,06 ppm. Singurul atom de azot care poate da aceste cuplaje este atomul 4-N care dă un cuplaj la distanță  $^2J$  cu protonii aminici  $-\text{NH}_2$  și un cuplaj  $^3J$  cu protonii metilenici  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$ . În spectrul  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC se mai observă un al doilea cuplaj la distanță dintre un atom de azot de la 310,1 ppm și protonii metilenici  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$  de la 4,06 ppm. Singurul atom de azot care ar mai putea da cuplaj la distanță  $^3J$  cu protonii metilenici  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$  este atomul 2-N.



**Figura 6.** Spectrul 2D RMN  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC al compusului (**13a**)

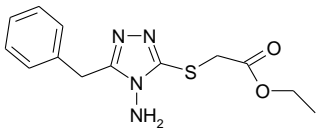
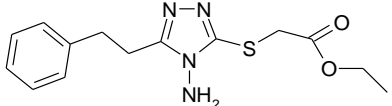
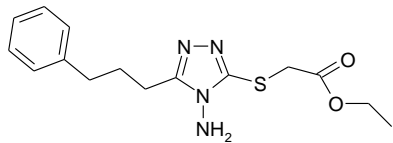
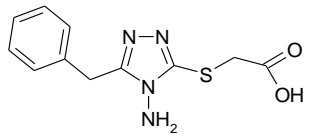
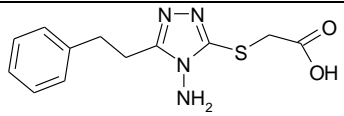
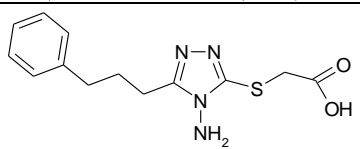
În concluzie, pentru compusul **13a** au fost puși în evidență și confirmați atomii de azot heterociclici 4-N și 2-N prin cuplajele la distanță cu protonii metilenici  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$  și respectiv aminici  $-\text{NH}_2$ .

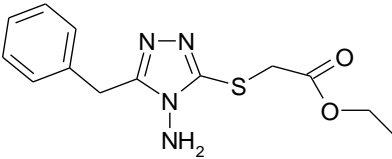
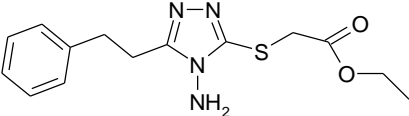
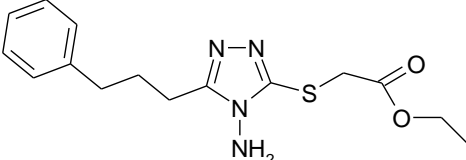
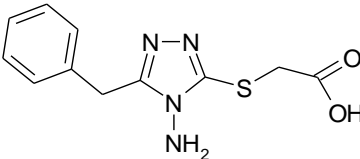
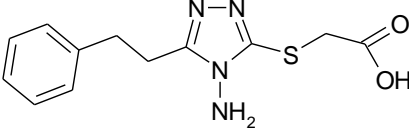
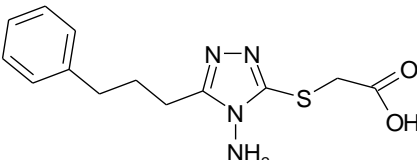
Absența cuplajului la distanță dintre atomul de azot 1-N și protonii metilenici  $-\text{S-CH}_2\text{-}$  confirmă că alchilarea 4*H*-4-amino-3-benzil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**11a**) cu cloroacetat de etil a avut loc la atomul de sulf și compusul **13a** conține gruparea  $-\text{S-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$  și nu  $1\text{-N-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$ . În cazul în care alchilarea ar fi avut loc la atomul de azot 1-N, s-ar fi observat cuplaje la distanță  $^3J$  ale atomului 1-N cu protonii metilenici  $-\text{S-CH}_2\text{-}$ .

Lucrând în condiții identice pentru obținerea compușilor **13b,c**, considerăm că toți au structura similară ca cea a compusului **13a**.

Compușii obținuți (**13a-c**, **14a-c**) au fost caracterizați prin C.S.S., p.t., spectroscopie IR, de masă,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN și 2D.

**Tabel 2.** Caracterizarea compușilor **13a-c**, **14a-c**

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t. (°C)	C.S.S.	η(%)	IR (cm <sup>-1</sup> )
1	 <p><i>4H</i>-4-amino-3-benzil-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (<b>13a</b>)</p>	66-69	1 spot	76	3318, 3198, 3274, 2962, 2360, 1730, 1626, 1513, 1462, 1390, 1310, 1178, 1028, 973, 903, 730, 697, 572
2	 <p><i>4H</i>-4-amino-3-etoxicarbonil-metilsulfanil-5-(2-fenetil)-1,2,4-triazol (<b>13b</b>)</p>	84-87	1 spot	63	3314, 3260, 3189, 3057, 2986, 2930, 1720, 1614, 1521, 1458, 1402, 1369, 1267, 1171, 1078, 1023, 926, 794, 756, 706
3	 <p><i>4H</i>-4-amino-3-etoxicarbonil-metilsulfanil-5-(3-fenilpropil)-1,2,4-triazol (<b>13c</b>)</p>	65-67	1 spot	66	3445, 3281, 3178, 2983, 1731, 1644, 1501, 1454, 1399, 1370, 1307, 1179, 1094, 1026, 949, 903, 753, 718, 698
4	 <p><i>4H</i>-4-amino-3-benzil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazol (<b>14a</b>)</p>	118-120	1 spot	67	3337, 3268, 3198, 3033, 2929, 2713, 2598, 2362, 1704, 1628, 1519, 1464, 1421, 1371, 1300, 1220, 1186, 1016, 894, 728, 696, 673, 569
5	 <p><i>4H</i>-4-amino-3-carboximetilsulfanil-5-(2-fenetil)-1,2,4-triazol (<b>14b</b>)</p>	179-182	1 spot	72	3344, 3362, 3267, 3029, 2945, 2862, 2418, 1718, 1637, 1485, 1454, 1419, 1376, 1264, 1174, 1078, 933, 886, 752, 702, 576
6	 <p><i>4H</i>-4-amino-3-carboximetilsulfanil-5-(3-fenilpropil)-1,2,4-triazol (<b>14c</b>)</p>	152-155	1 spot	33	3447, 3334, 3264, 3215, 3023, 2922, 2858, 2381, 1718, 1625, 1476, 1453, 1254, 1167, 1078, 1054, 961, 878, 742, 701, 600

Nr. crt.	Compușii obținuți	$\delta_H$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400MHz)	$\delta_C$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100MHz)
1	 <b>(13a)</b>	7.32-7.28 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); 5.94 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 4.09 (q, 2H, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 4.06 (s, 2H, Ph-CH <sub>2</sub> ); 4.01 (s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -); 1.16 (t, 3H, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )	168.4 (-C=O); 155.3 (3-C); 150.4 (5-C); 136.4 (1'-C); 128.3 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C); 126.4 (4'-C); 61.1 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 33.2 (-S-CH <sub>2</sub> -); 29.5 (Ph-CH <sub>2</sub> -); 13.9 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )
2	 <b>(13b)</b>	7.32-7.27 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); 5.93 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 4.11 (q, 2H, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J=7.2Hz); 4.02 (s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -); 3.01-2.93 (m, 4H, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -); 1.18 (t, 3H, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , J=7.2Hz)	168.4 (-C=O); 155.6 (3-C); 150.3 (5-C); 140.8 (1'-C); 128.2 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C); 125.9 (4'-C); 61.0 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 32.8 (-S-CH <sub>2</sub> -); 32.2 (Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -); 25.5 (Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -); 13.9 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )
3	 <b>(13c)</b>	7.31-7.23 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 5.89 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 4.09 (q, 2H, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 4.01 (s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -); 2.70-2.65 (m, 4H, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -); 1.97 (qv, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -); 1.18 (t, 3H, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> .)	168.4 (-C=O); 156.1 (3-C); 150.2 (5-C); 141.5 (1'-C); 128.2 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C); 125.7 (4'-C); 61.0 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 34.15 (Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -); 32.95 (-S-CH <sub>2</sub> -); 27.75 (Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -); 23.1 (Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -); 13.9 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )
4	 <b>(14a)</b>	12.86 (s, 1H, -OH); 7.33-7.21 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); 5.94 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 4.08 (s, 2H, Ph-CH <sub>2</sub> ); 3.96 (s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -);	169.6 (-C=O); 155.2 (3-C); 150.8 (5-C); 136.3 (1'-C); 128.3 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C); 126.5 (4'-C); 33.5 (-S-CH <sub>2</sub> -); 29.4 (Ph-CH <sub>2</sub> -);
5	 <b>(14b)</b>	12.87 (s, 1H, -OH); 7.32-7.20 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); 5.93 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 3.96 (s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -); 3.01-2.95 (m, 4H, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -);	169.7 (-C=O); 155.6 (3-C); 150.7 (5-C); 140.8 (1'-C); 128.2 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C); 126.0 (4'-C); 33.3 (-S-CH <sub>2</sub> -); 31.85 (Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -); 25.5 (Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -);
6	 <b>(14c)</b>	12.87 (s, 1H, -OH) 7.31-7.17 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 5.89 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 3.95 (s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -); 2.70-2.65 (m, 4H, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -); 2.01-1.96 (m, 2H, -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -);	169.7 (-C=O); 156.0 (3-C); 150.6 (5-C); 141.5 (1'-C); 128.2 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C); 125.7 (4'-C); 34.5 (Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -); 33.3 (-S-CH <sub>2</sub> -); 27.8 (Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -); 23.0 (Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -);

### II.2.3. Concluzii

Alchilarea cu cloroacetat de etil în etanol absolut a sărurilor de sodiu ale 4*H*-4-amino-3-fenilalchil-5-mercapto-1,2,4-triazolilor (**12a-c**), preparate *in situ*, conduce, cu randamente bune, la noi compuși S-alchilați, și anume 4*H*-4-amino-5-etoxycarbonil-metilsulfanil-3-fenilalchil-1,2,4-triazolii (**13a-c**). Hidroliza alcalină a acestora, urmată de acidulare, conduce la acizii corespunzători, 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenilalchil-1,2,4-triazolii (**14a-c**).

Au fost aduse argumente spectroscopice (RMN) în sprijinul formării compușilor S-alchilați, excluzând posibilitatea alchilării la atomul de azot ciclic triazolic sau atomului de azot exociclic.

## II.3. Alchilarea 4*H*-4-amino-3-(2-Py, 3-Py, 4-Py)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor

### II.3.1. Introducere

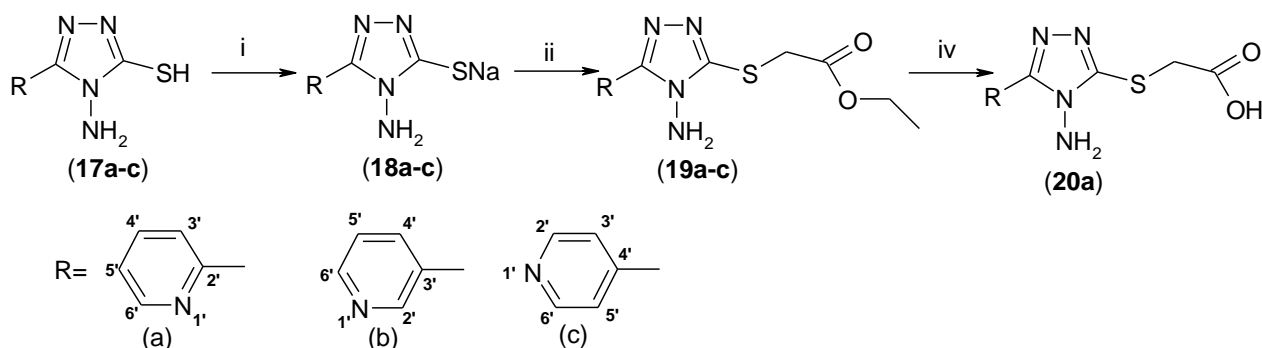
Derivații triazolici ce conțin în moleculă resturi de piridină sunt considerați compuși importanți în domeniul biologic, manifestând activitate antifungică [21], acțiune de inhibare a xantin-oxidoreductazei [22], ca agenți cu activitate antituberculoasă împotriva H<sub>37</sub>Rv și antimicrobiană [23], în domeniul chimiei combinațiilor complexe, fiind liganzi importanți pentru diverși cationi tranziționali, formând atât complecși mononucleari, cât și polinucleari ai Cu<sup>2+</sup> [24,25], Zn<sup>2+</sup> [26], Ag<sup>+</sup> [27], Rh<sup>3+</sup> [28] etc., dar și în tehnică, acționând ca agenți de inhibare ai coroziunii oțelului cu conținut scăzut în carbon în mediu acid [29].

În ultimele decenii, datorită eficacității utilizării compușilor antiinflamatori nesteroidieni precum ibuprofenul și indometacinul, cercetările s-au îndreptat înspre sinteze de acizi arilalcanoici și arilcarboxilici. Sinteza și proprietățile 4*H*-4-amino-3-(2-Py, 3-Py, 4-Py)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor S-alchilați sunt puțin menționate în literatura de specialitate, principalele date putând fi obținute mai ales din brevete, unde se menționează sinteza unor derivați ce conțin resturi de acid acetic sau acetoacetic. An-Rong Lee [30] menționează sinteza 4*H*-4-amino-3-(4-piridil)-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**1c**), precum și obținerea produsului de S-alchilare cu cloroacetat de metil. Esterul metilic (4*H*-4-amino-5-metoxycarbonil-metilsulfanil-3-(4-piridil)-1,2,4-triazolul) s-a sintetizat cu un randament de 45%, pornind de la 4*H*-4-amino-3-(4-piridil)-5-mercapto-1,2,4-triazol (20mmol) în acetonă anhidră (50 mL), în prezența a 1,5 echivalenți de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidru. Agentul de alchilare (cloroacetatul de metil) s-a introdus în exces față de triazol (1,2 echivalenți), amestecul refluxându-se timp de 10 ore. Produsul obținut se recrystalizează din etanol, obținându-se cu un randament de 45%. Hidroliza alcalină a esterului metilic s-a realizat în mediu de hidroxid de sodiu apos, cu un exces molar NaOH:triazol de 3:1, timp de 4 ore la reflux, 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-(4-piridil)-1,2,4-triazolul obținându-se prin acidularea sării de sodiu cu soluție de HCl 3N cu un randament de 44%.

În continuarea lucrărilor noastre de sinteză de noi derivați ai 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor-3-substituiți cu potențiale proprietăți biologice, am realizat alchilarea 4*H*-4-amino-5-mercapto-3-(2-, 3-, 4-piridil)-1,2,4-triazolilor (**17a-c**) cu cloroacetat de etil, folosind metoda de sinteză utilizată anterior în cadrul colectivului de cercetare. (**Schema 7**).

### II.3.2. Rezultate și discuții

Alchilarea sărurilor de sodiu ale 4*H*-4-amino-3-(2-, 3-, 4-piridil)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor (**18a-c**), preparate *in situ*, cu cloroacetat de etil în alcool etilic absolut la reflux, a condus cu randamente cuprinse între 15-49% la compușii S-funcționalizați, și anume 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(2-, 3-, 4-piridil)-1,2,4-triazolii (**19a-c**). Hidroliza alcalină a compusului (**19a**), urmată de acidulare, conduce cu un randament de 76% la acidul corespunzător, și anume 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazolul (**20a**).



i= NaOH / H<sub>2</sub>O; ii= ClCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> / C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH abs.; iv= a) NaOH dil.reflux; b) HCl dil.

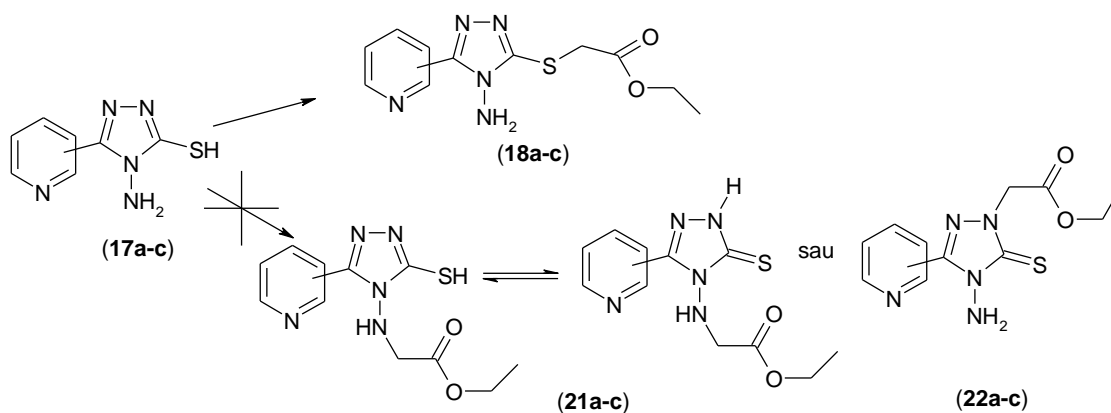
#### Schema 7. Alchilarea 4*H*-4-amino-3-(2-, 3-, 4-piridil)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor (**17a-c**) cu cloroacetat de etil

Din analiza spectrelor IR ale noilor compuși sintetizați, se observă vibrațiile caracteristice grupării C=O esterice la 1737 (**19a**), 1732 (**19b**) și 1731 (**19c**) cm<sup>-1</sup>, respectiv pentru gruparea C=O carboxilică din compusul (**20a**) la 1734 cm<sup>-1</sup>, a vibrațiilor de valență caracteristice grupelor -NH<sub>2</sub>, ν<sup>s</sup> la 3262-3281 cm<sup>-1</sup>, pentru compușii **19a-c**, respectiv ν<sup>s</sup> la 3278 cm<sup>-1</sup> pentru compusul **20a**.

În spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compușilor **19a-c**, **20a**, deplasarea chimică caracteristică grupei tiolice -SH (de la δ~13 ppm) nu apare în spectru, pe când cea caracteristică grupelor -NH<sub>2</sub> (δ= 6,29-6,60) este în continuare prezentă, ceea ce exclude alchilarea la grupa amino exociclică, adică exclude formarea compusului **5**.

Prin analiza spectroscopică <sup>13</sup>C-RMN a compușilor alchilați, semnalul ce ar corespunde legăturii exociclice C=S de la δ=180 ppm nu este prezent în spectrele analizate, ceea ce exclude formarea unui produs de N-alchilare, atât la atomul de azot heterociclic, cât și la cel aminic exociclic, adică formarea compușilor **21** și **22**. Existența formei tautomere tiolice pentru compusul (**5**) a fost, de asemenea, exclusă, fiind cunoscută proprietatea 5-mercapto-1,2,4-triazolilor de a exista în forma tautomeră tionică [20].

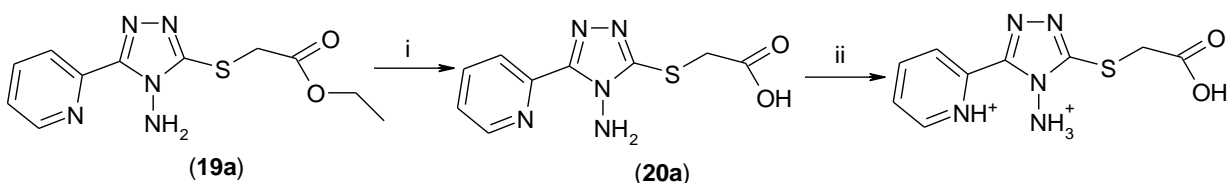




**Schema 8.** Posibilități de alchilare ale 4*H*-4-amino-3-(2-, 3-, 4-piridil)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor (17a-c)

Alchilarea la atomul de sulf exociclic și nu la atomul de azot 1-N este confirmată prin deplasarea semnalului pentru atomul de carbon 5-C din spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN cu 12,2-13,3 ppm mai jos în cazul compușilor alchilați comparativ cu cei nealchilați (de la 164,6 ppm la 152,4 ppm pentru compusul **19a** comparativ cu **17a**, de la 167,2 ppm la 153,4 ppm pentru compusul **19b** comparativ cu **17b**, respectiv de la 167,6 ppm la 154,3 ppm pentru **19c**, comparativ cu **17c**). Această deplasare are loc datorită faptului că în urma alchilării atomul de carbon 5-C trece din forma tautomeră tionică (C=S) în cea tiolică, (C-S).

Prin hidroliza alcalină a esterului (**19a**) se obține sarea de sodiu a 4*H*-4-amino-5-carboxi-metilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazolului (**20a**), care prin acidulare formează 4*H*-4-amino-5-carboxi-metilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazolul (**20a**). În cazul acidulării sării de sodiu a acidului (**20a**), o scădere a valorii pH-ului sub 4 conduce la solubilizarea în mediul apos a compusului (**20a**), lucru care nu se observă în cazul compușilor anterior sintetizați, când precipitarea acidului obținut la hidroliză s-a realizat la valori ale pH-ului între 1 și 2. O explicație a solubilizării acidului (**20a**) ar putea fi protonarea grupei amino exociclice, precum și a azotului din restul piridil, care se comportă ca bază în soluție apoasă. La obținerea produșilor de hidroliză anterior sintetizați, probabila protonare a grupei amino exociclice la  $\text{pH} < 2$  nu este suficientă pentru solubilizarea acestora în mediu apos.

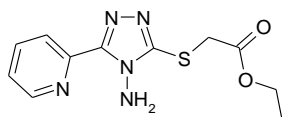
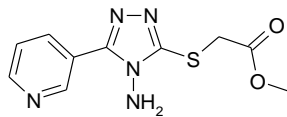
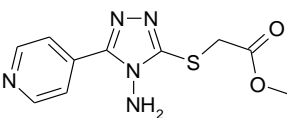
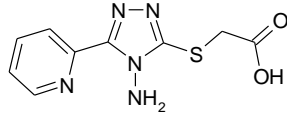


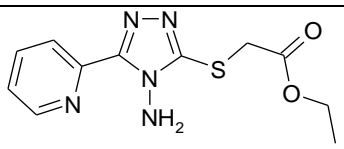
- i. NaOH, incalzire; HCl acidulare, pH~4  
ii. exces HCl, pH < 4

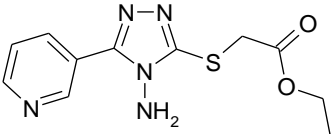
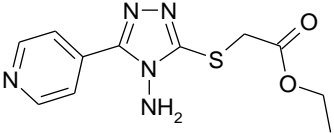
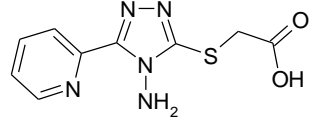
**Schema 9.** Solubilizarea 4*H*-4-amino-5-carboxi-metilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazolului (**20a**) în mediu acid

Toți compușii obținuți au fost caracterizați prin p.t., C.S.S., spectroscopie IR,  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN și 2D.

**Tabelul 3.** Caracterizarea compușilor **19a-c, 20a**

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t. (°C)	C.S.S.	η(%)	IR (cm <sup>-1</sup> )
1	 <p>4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazol (<b>19a</b>)</p>	126-128	1 spot	49	3467, 3281, 3198, 2980, 2938, 1737 (C=O), 1645, 1589, 1422, 1310, 1163, 1035, 784, 681
2	 <p>4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(3-piridil)-1,2,4-triazol (<b>19b</b>)</p>	76-78	1 spot	15	3322, 3183, 3061, 1732 (C=O), 1625, 1444, 1398, 1311, 1186, 1031, 812, 701, 620, 441
3	 <p>4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(4-piridil)-1,2,4-triazol (<b>19c</b>)</p>	179-181	1 spot	39	3262, 3143, 1731 (C=O), 1653, 1508, 1443, 1310, 1179, 1021, 823, 725, 419
4	 <p>4H-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazol (<b>20a</b>)</p>	216-219	1 spot	76	3447, 3278, 3190, 3083, 2507, 1912, 1734 (C=O), 1631, 1590, 1432, 1321, 1196, 906, 799, 650

Nr. crt.	Compușii obținuți	δ <sub>H</sub> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400MHz)	δ <sub>C</sub> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100MHz)
1	 <p>(<b>19a</b>)</p>	8.71 (d, 1H, J = 4.4 Hz, 6'-H); 8.08 (d, 1H, J = 7.8 Hz, 3'-H); 7.81 (t, 1H, J = 7.7 Hz, 4'-H); 7.57-7.47 (m, 1H, 5'-H), 6.60 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 4.17-4.11 (m, 4H, O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , -S-CH <sub>2</sub> -); 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz, O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> );	168.3 (C=O); 152.4 (5-C); 151.0 (3-C); 148.9 (6'-C); 146.9 (2'-C); 137.7 (4'-C); 124.4 (5'-C); 122.0 (3'-C); 61.1 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 32.4 (-S-CH <sub>2</sub> -); 13.9 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ).

Nr. crt.	Compușii obținuți	$\delta_H$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400MHz)	$\delta_C$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100MHz)
2	 <p>(19b)</p>	9.14 (d, 1H, $J_{2'-H, 6'-H} = 1.1$ Hz, 2'-H); 8.69 (dd, 1H, $J_{6'-H, 2'-H} = 1.1$ Hz, $J_{6'-H, 5'-H} = 4.8$ Hz, 6'-H); 8.35 (dt, 1H, $J_{4'-H, 6'-H} = J_{4'-H, 2'-H} = 1.67$ Hz, $J_{4'-H, 5'-H} = 7.8$ Hz, 4'-H); 7.57 (dd, 1H, $J_{5'-H, 6'-H} = 4.8$ Hz, $J_{5'-H, 4'-H} = 7.8$ Hz, 5'-H), 6.29 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 4.13 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 4.12 (s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -); 1.20 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> );	168.3 (-C=O); 153.4 (5-C); 152.2 (3-C); 150.3 (6'-C); 148.0 (2'-C); 134.9 (4'-C); 123.5 (5'-C); 122.9 (3'-C); 61.1 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 33.0 (-S-CH <sub>2</sub> -); 13.9 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )
3	 <p>(19c)</p>	8.74 (d, 2H, $J_{2'-H, 3'-H} = 5.6$ Hz, 2'-H, 6'-H); 8.00 (d, 2H, $J_{3'-H, 5'-H} = 5.6$ Hz, 3'-H, 5'-H); 6.34 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 4.17-4.12 (m, 4H, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , -S-CH <sub>2</sub> -); 1.21 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )	168.3 (-C=O); 154.3 (5-C); 152.0 (3-C); 150.0 (2'-C, 6'-C); 133.8 (4'-C); 121.2 (3'-C, 5'-C); 61.2 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 33.0 (-S-CH <sub>2</sub> -); 13.9 (-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )
4	 <p>(20a)</p>	12.9 (s, 1H, -COOH); 8.71 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz, 6'-H); 8.08 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, 3'-H); 8.01 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, 4'-H); 7.58-7.46 (m, 1H, 5'-H), 6.59 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 4.09 (s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -)	169.9 (C=O); 152.7 (5-C); 151.0 (3-C); 148.9 (6'-C); 146.9 (2'-C); 137.7 (4'-C); 124.4 (5'-C); 122.0 (3'-C); 32.8 (-S-CH <sub>2</sub> -)

### II.3.3. Concluzii

Au fost sintetizați și caracterizați produșii de alchilare cu cloroacetat de etil în mediu de etanol absolut a sărurilor de sodiu, preparate *in situ* ale 4*H*-4-amino-3-(2-, 3-, 4-piridil)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor (18a-c), metodă simplă, utilizată anterior în cadrul colectivului nostru la alchilarea 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului și a unor 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli-3-substituiți.

Produșii de alchilare, 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(2-, 3-, 4-piridil)-1,2,4-triazolii (19a-c) s-au obținut cu randamente cuprinse între 15-75% și au fost caracterizați prin spectroscopie IR, <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN, iar confirmarea S-alchilării a fost dovedită cu ajutorul spectrelor RMN 2D <sup>1</sup>H- <sup>13</sup>C.

Prin hidroliza alcalină a esterului (19a) se obține 4*H*-4-amino-5-carboxi-metilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazolul (20a), caracterizat prin spectroscopie IR, <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN.

Datorită prezenței restului piridil în structura compușilor sintetizați, produsul de hidroliză al esterului (19a), acidul corespunzător (20a) se solubilizează la pH < 4, datorită protonării azotului piridinic și a grupării amino exociclice, fenomen de dizolvare care nu apare la derivații ce conțin în moleculă resturi de fenilalchil.

## II. 4. Noi tioeteri heterociclici derivați din 4H-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli 3-substituiți și acid succinic

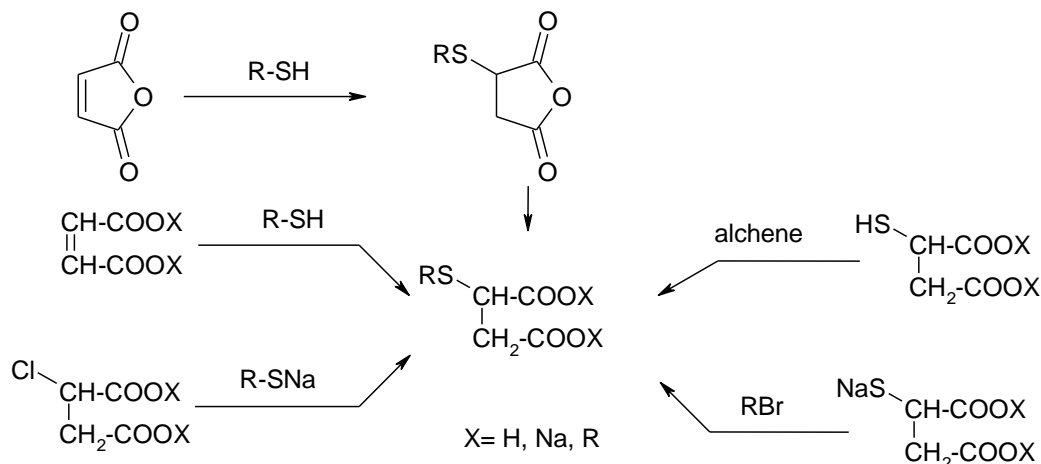
### II.4.1. Introducere

Derivații S-substituiți (tioeterii) ai acidului mercaptosuccinic sunt utilizați în tratamentul cancerului [31], în terapia bolilor autoimune, în artrita psoriazică, neurodermite, insuficiență cardiacă, boli cronice pulmonare obstructive, astm [32], psoriazis [32,33], iar 4H-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolii 3-substituiți și derivații acestora sunt utilizați ca agenți antimicrobieni, antiinflamatori, antiHIV [1,3,5,7,16] și antibacterieni [34].

Deoarece, după cunoștința noastră, literatura nu prezintă tioeteri micști având ca substituenți nucleul 4H-4-amino-3-alkil-1,2,4-triazolic și acidul succinic, ne-am propus sinteza acestora ca și compuși noi cu potențială acțiune biologică, direcție care continuă preocupările noastre anterioare.

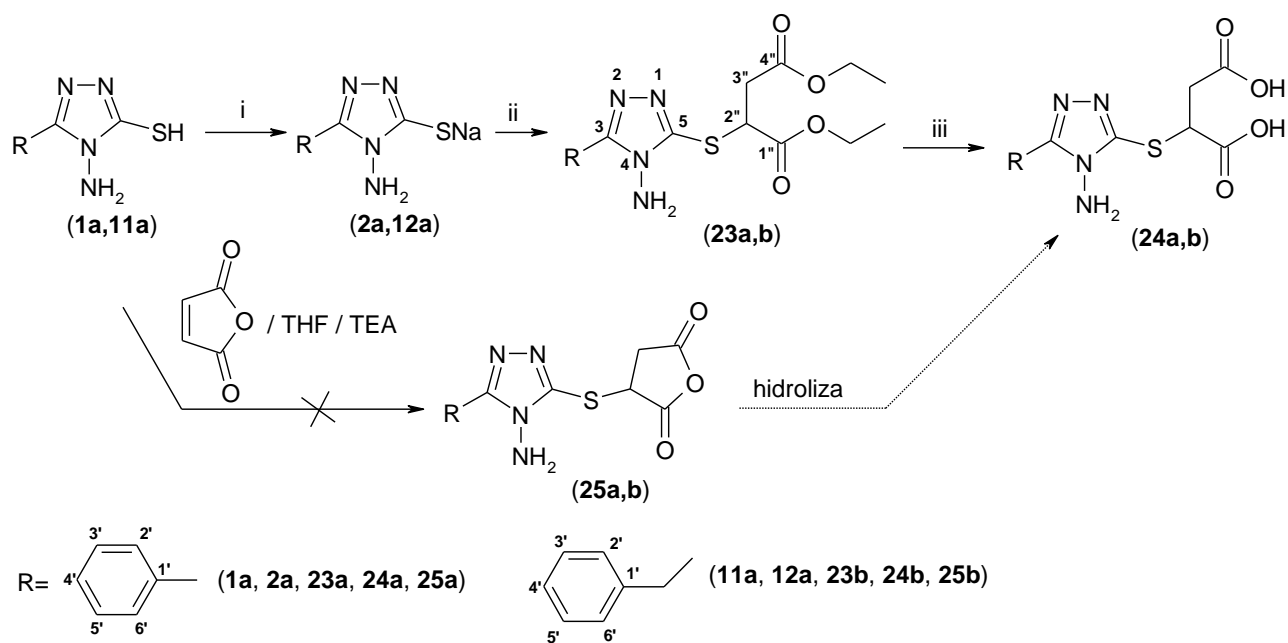
Pentru sinteza tioeterilor derivați din acidul mercapto succinic sunt posibile următoarele căi [35-38] (**Schema 10**):

- adiția mercaptanilor la anhidridă maleică în cataliză acidă, bazică sau prin topire, urmată de hidroliză;
- adiția mercaptanilor la acid maleic sau maleați de alchil;
- adiția acidului mercapto-succinic la alchene;
- reacția mercptidelor cu esteri ai acidului clorosuccinic;
- reacția mercptidelor esterilor acidului mercapto succinic cu compuși halogenați.



**Schema 10.** Posibilități de obținere ale tioeterilor acidului mercapto succinic

Dintre variantele de sinteză prezentate în schema 10, pentru obținerea tioeterilor micști derivați din acidului mercapto succinic și 4H-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli 3-substituiți sunt interesante, datorită accesibilității materiilor prime, variantele care utilizează adiția mercapto-triazolilor (**1a,11a**) la anhidridă maleică și S-alkilarea mercapto-triazolilor (**1a,11a**) cu clorosuccinat de dietil (**Schema 11**).



i= NaOH / H<sub>2</sub>O

ii= ClCH(CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> / C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH abs.

iii= a) NaOH dil., reflux; b) HCl dil.

Schema 11. Obținerea acizilor 4*H*-4-amino-3-fenil(benzil)-1,2,4-triazol-5-il-succinici (**24a,b**) și a esterilor dietilici (**23a,b**)

#### II.4.2. Rezultate și discuții

În lucrări anterioare, am constatat ușurința cu care un mercaptan heterocyclic (2,5-dimercapto-1,3,4-tiadiazolul) se adăunează la anhidrida maleică în mediu de tetrahidrofuran, în prezența trietilaminei [39], motiv pentru care primele încercări de obținere ale compușilor **24a,b** (prin intermediul anhidridelor **25a,b**) au fost realizate prin această variantă, însă nu au dat rezultat.

S-alchilarea selectivă a 4*H*-4-amino-3-fenil(benzil)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor (**1a, 11a**) cu clorosuccinat de dietil, cu formarea esterilor dietilici ai acizilor 4*H*-4-amino-3-fenil(benzil)-1,2,4-triazol-5-iltio-succinici (**23a,b**) s-a efectuat utilizând mercaptidele de sodiu corespunzătoare, preparate *in situ*, metodă pusă la punct în cadrul laboratorului nostru [17], iar hidroliza esterilor la acizii corespunzători (**24a,b**) s-a efectuat în mediu alcalin la reflux, urmată de acidulare.

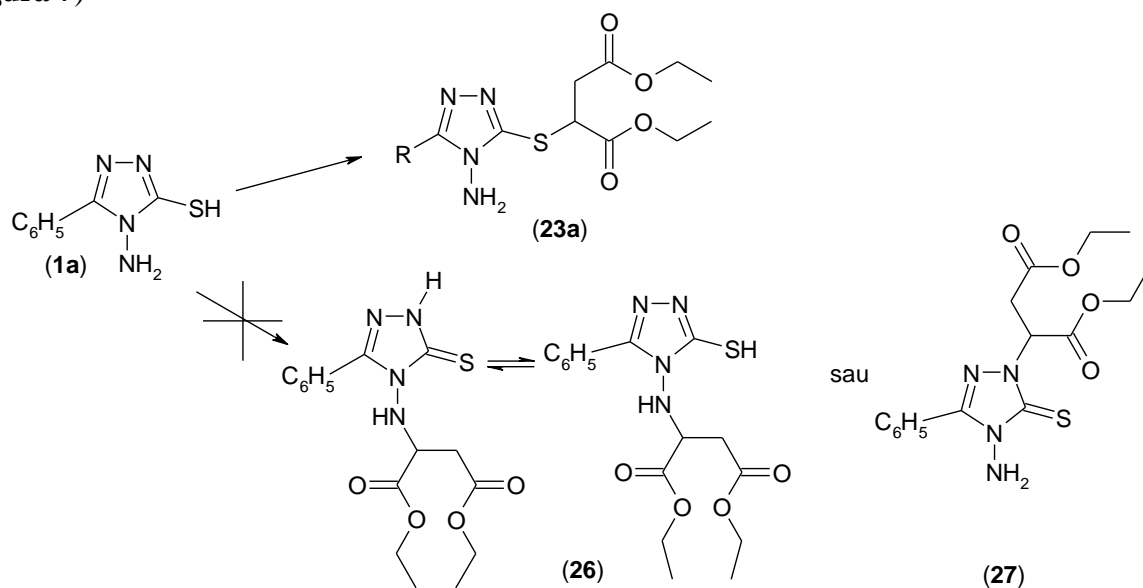
Formarea unui produs alchilat este dovedită de vibrațiile caracteristice grupelor carbonil esterice ( $\nu_{\text{CO}}=1717 - 1730\text{ cm}^{-1}$ ) și metilenice ( $\nu^{\text{as}}_{\text{CH}_2}=2932, 2936\text{ cm}^{-1}$ ) din spectrul IR.

Formarea produsului S-alchilat (**23a**) și nu a produșilor N-alchilați (**26**) sau (**27**), a fost confirmată prin spectroscopie <sup>13</sup>C-RMN, în spectru nu mai apare deplasarea caracteristică pentru gruparea C=S ( $\delta=180\text{ ppm}$ ) posibilă doar în compușii N-alchilați (**26**) sau (**7**) (Schema 12).

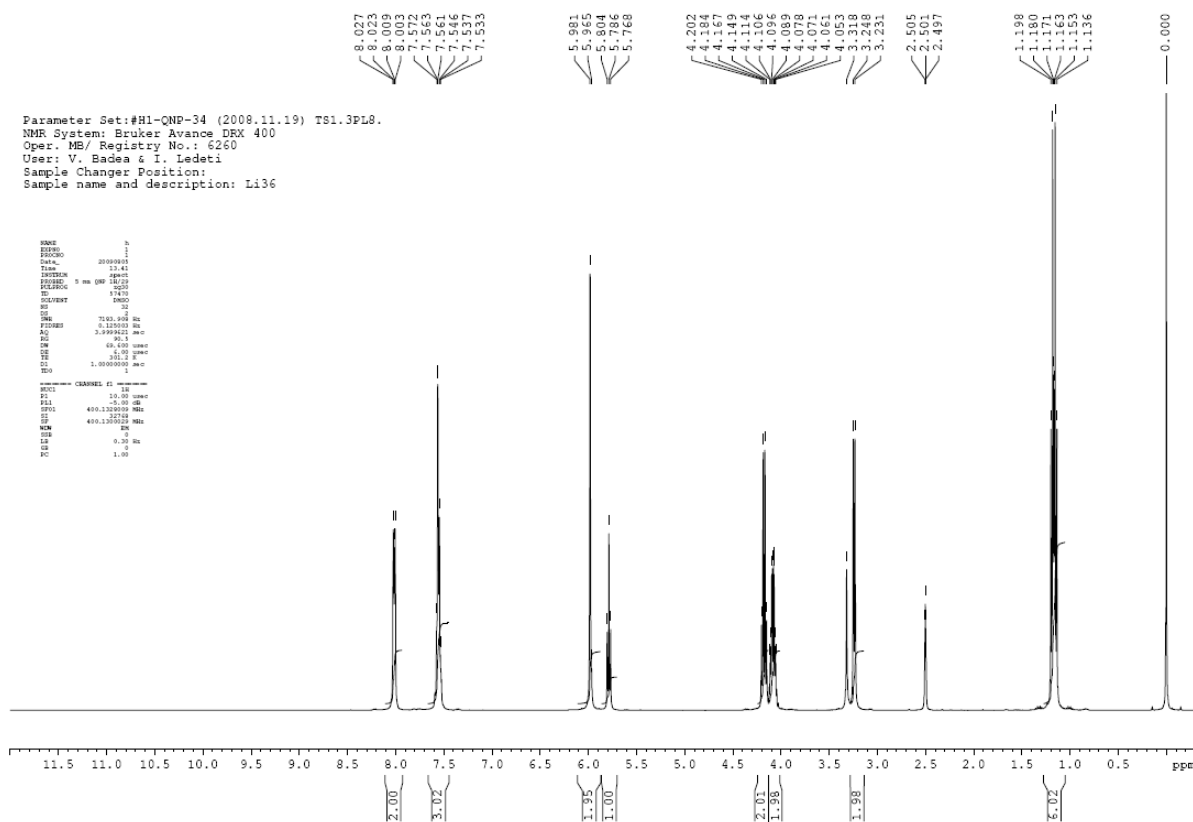
Posibilitatea existenței formei tautomere tiolice în compusul **26** am exclus-o, fiind cunoscută proprietatea 5-mercapto-1,2,4-triazolilor de a exista în forma tautomeră tionică [20].

Din analiza spectrelor <sup>1</sup>H-RMN se observă că cei doi protoni metilenici (3''-H<sub>A</sub> și 3''-H<sub>B</sub>) sunt neechivalenți magnetic, fiind diastereotopici, neechivalență care se datorează prezenței atomului de carbon asimetric 2''-C. Asimetria atomului de carbon 2''-C se răsfrânge și în neechivalența magnetică a protonilor metilenici din grupele esterice (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), care, la rândul lor sunt diastereotopici. Neechivalența acestor protoni face ca semnalele corespunzătoare din

spectrele  $^1\text{H}$ -RMN să apară sub forma unor multiplete destul de complexe și greu de rezolvat. (Figura 7)



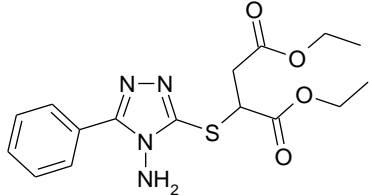
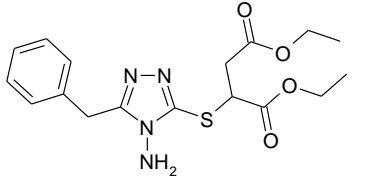
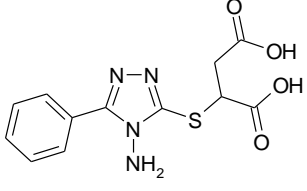
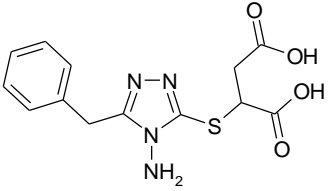
**Schema 12.** Posibilități de alchilare a 4H-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (1a) cu clorosuccinat de dietil

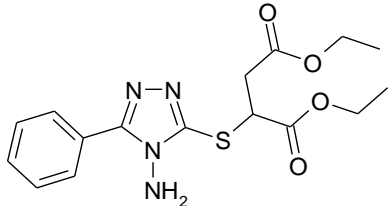
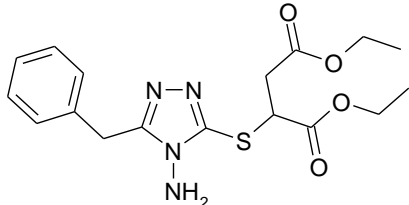
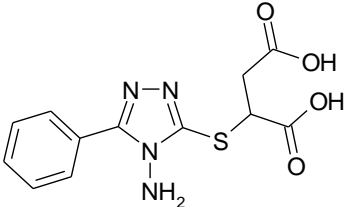


**Figura 7.** Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al compusului 23a

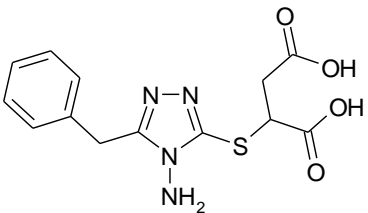
Toți compușii obținuți au fost caracterizați prin p.t., C.S.S., spectroscopie IR, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN și 2D-RMN

**Tabelul 4.** Caracteristicile compușilor **23a,b** și **24a,b**

Nr. crt.	Compușul	p.t. (°C)	η(%)	C.S.S	IR (cm <sup>-1</sup> )
1.	 <p>Esterul dietilic al acidului (4<i>H</i>-4-amino-3-fenil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (<b>23a</b>)</p>	81-82	24	1 spot	3316, 2978, 2932 (-CH <sub>2</sub> -), 1725 (C=O), 1541, 1456, 1427, 1300, 1200, 1072, 1025, 771, 691
2.	 <p>Esterul dietilic al acidului (4<i>H</i>-4-amino-3-benzil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (<b>23b</b>)</p>	110-113	16	1 spot	3320, 2983, 2936 (-CH <sub>2</sub> -), 1730 (C=O), 1573, 1422, 1261, 1028, 734, 590
3.	 <p>Acidul (4<i>H</i>-4-amino-3-fenil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (<b>24a</b>)</p>	178-180 (A)	18	1 spot	3275, 2931 (-CH <sub>2</sub> -), 2542, 1492, 1721 (C=O), 1444, 1342, 1196, 957, 768, 686, 443
		179-181 (B)	74	1 spot	3505 (OH), 3275, 2932 (-CH <sub>2</sub> -), 2540, 1491, 1721 (C=O), 1442, 1342, 1195, 957, 771, 688, 443
4.	 <p>Acidul (4<i>H</i>-4-amino-3-benzil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (<b>24b</b>)</p>	180-182	47	1 spot	3485 (OH), 3328, 2936 (-CH <sub>2</sub> -), 2974, 1754, 1717 (C=O), 1446, 1358, 1192, 957, 772, 633, 527

Nr. crt.	Compusul	$\delta_H$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400MHz)	$\delta_C$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100MHz)
1.	 <p>Esterul dietilic al acidului (4<i>H</i>-4-amino-3-fenil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (<b>23a</b>)</p>	8.03-8.00 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.62-7.59 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 5.98 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 5.79 (t, 1H, J <sub>2''-H, 3''-H</sub> = 7.1Hz, 2''-H); 4.18 (q, 1H, J = 7.1MHz, 4''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 4.12-4.04 (m, 2H, 1''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 3.24 (d, 2H, J = 7.1Hz, 2x 3''-H); 1.20-1.14 (m, 6H, 1''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , 4''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> );	169.0 (1''-C); 167.8 (4''-C); 167.2 (5-C); 148.9 (3-C); 130.8 (4'-C); 128.5 (3'-C, 5'-C); 128.2 (2'-C, 6'-C); 124.9 (1'-C); 61.8 (1''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 60.5 (4''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 57.1 (2''-C); 34.1 (3''-C); 13.9 (1''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 13.8 (4''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ).
2.	 <p>Esterul dietilic al acidului (4<i>H</i>-4-amino-3-benzil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (<b>23b</b>)</p>	7.33-7.29 (m, 2H, 3'-H, 5'-H); 7.26-7.23 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H); 5.72 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 5.68 (t, 1H, J <sub>2''-H, 3''-H</sub> = 7.2Hz, 2''-H); 4.15-4.10 (m, 2H, 4''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 4.10 (s, 2H, Ph-CH <sub>2</sub> -); 4.05-3.98 (m, 2H, 1''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 3.19-3.08 (m, 2H, 3''-H <sub>A</sub> , 3''-H <sub>B</sub> ); 1.15-1.10 (m, 6H, 1''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> , 4''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> );	169.0 (1''-C); 167.4 (4''-C); 167.0 (5-C); 150.8 (3-C); 135.1 (1'-C); 128.5 (2'-C, 6'-C); 128.4 (3'-C, 5'-C); 126.8 (4'-C); 61.7 (1''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 60.4 (4''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 56.7 (2''-C); 34.0 (3''-C); 29.7 (Ph-CH <sub>2</sub> -); 13.8 (1''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 13.7 (4''-C-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ).
3.	 <p>Acidul (4<i>H</i>-4-amino-3-fenil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (<b>24a</b>)</p>	<p>A</p> <p>13.00 (br. s., 2H, 2x-COOH); 8.04-8.01 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.57-7.53 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 5.96 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 5.69 (t, 1H, J = 7.2 Hz, 2''-H), 3.17-3.15 (m, 2H, 2x 3''-H);</p> <p>B</p> <p>13.92 (br. s., 2H, 2x-COOH); 8.04-8.01 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.56-7.53 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 5.96 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 5.69 (t, 1H, J = 7.2 Hz, 2''-H), 3.18-3.15 (m, 2H, 2x 3''-H);</p>	<p>A</p> <p>170.7 (4''-C); 169.1 (1''-C); 167.6 (5-C); 148.6 (3-C); 130.7 (4'-C); 128.5 (3'-C, 5'-C); 128.1 (2'-C, 6'-C); 125.0 (1'-C); 57.2 (2''-C); 34.0 (3''-C);</p> <p>B</p> <p>170.7 (4''-C); 169.1 (1''-C); 167.6 (5-C); 148.5 (3-C); 130.7 (4'-C); 128.5 (3'-C, 5'-C); 128.1 (2'-C, 6'-C); 125.0 (1'-C); 57.2 (2''-C); 34.1 (3''-C);</p>



Nr. crt.	Compusul	$\delta_H$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400MHz)	$\delta_C$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100MHz)
4.	 <p>Acidul (4<i>H</i>-4-amino-3-benzil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (<b>24b</b>)</p>	12.94 (br. s., 2H, 2x-COOH); 7.33-7.29 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.26-7.23 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 5.68 (s, 2H, -NH <sub>2</sub> ); 5.60 (dd, 1H, J <sub>2''-H</sub> , J <sub>3''-HA</sub> = 6.4 Hz, J <sub>2''-H</sub> , J <sub>3''-H</sub> = 8.2 Hz, 2''-H), 4.09 (s, 2H, -CH <sub>2</sub> -Ph); 3.09 (dd, 1H, J <sub>3''-HA</sub> , J <sub>2''-H</sub> = 6.4 Hz, J <sub>3''-HA</sub> , J <sub>3''-HB</sub> = 16.7 Hz, 3''-H <sub>A</sub> ); 3.01 (dd, 1H, J <sub>3''-HB</sub> , J <sub>2''-H</sub> = 8.2 Hz, J <sub>3''-HB</sub> , J <sub>3''-HA</sub> = 16.7 Hz, 3''-H <sub>B</sub> );	170.6 (4''-C); 169.8 (5-C); 169.1 (1''-C); 150.4 (3-C); 135.1 (1'-C); 128.5 (2'-C, 6'-C); 128.4 (3'-C, 5'-C); 126.7 (4'-C); 56.9 (2''-C); 34.0 (3''-C); 29.7 (Ph-CH <sub>2</sub> -)

### II.4.3. Concluzii

Alchilarea 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor-3-fenil-alchil-substituiți cu un ester  $\alpha$ -halogenat, folosind mercaptidele de sodiu corespunzătoare, preparate *in situ*, s-a dovedit și în acest caz o metodă utilă de obținere de noi compuși S-alchilați.

Au fost obținuți patru compuși noi, esterul dietilic al acidului (4*H*-4-amino-3-fenil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (**23a**), esterul dietilic al acidului (4*H*-4-amino-3-benzil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (**23b**), acidul (4*H*-4-amino-3-fenil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (**24a**) și acidul (4*H*-4-amino-3-benzil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (**24b**), cu randamente de 24, 16, 18, respectiv 47%.

## II.5. Obținerea unor (noi) derivați azometinici ai 4*H*-4-amino-3-fenil(benzil)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor

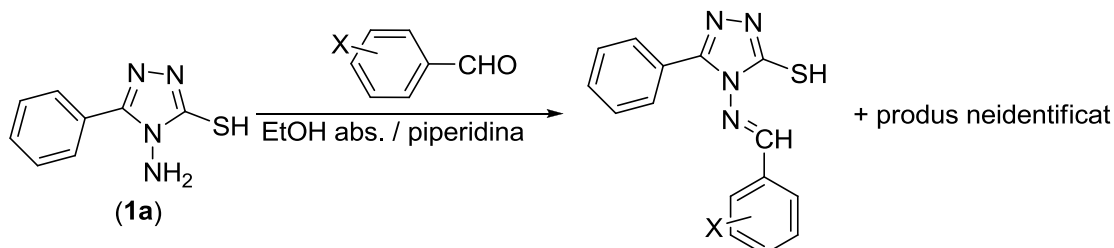
### II.5.1. Introducere

Bazele Schiff derivate din compuși heterociclici prezintă diverse activități biologice, iar unele derivate de la 1,2,4-triazoli au fost testate pentru proprietăților lor analgezice [40], anticanceroase [40], anti-inflamatoare [40], anticonvulsante[40,41], antifungice [41] și antimicrobiale [40,42,43]; totodată, bazele Schiff ce conțin triazoli funcționează ca liganzi în chimia coordinativă a ionilor metalici [44-47].

Sinteza bazelor Schiff derivate de la amino-mercapto-triazoli este realizată, de obicei, în condiții asemănătoare cu cele menționate de literatură pentru sinteza bazelor Schiff ce provin din condensarea alchidelor și cetonelor cu amine primare. Astfel, se menționează sinteza în etanol anhidru fără catalizator [48], etanol în cataliză acidă: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. [49,50] sau HCl [51]), etanol în cataliză bazică (piperidină) [52] sau în acid acetic glacial [53]. Date de literatură mai recente indică sinteza azometinelor condusă în solvenți organici (MeOH, EtOH, DMF, CH<sub>3</sub>CN), în prezența azotaților de metale tranziționale drept catalizatori (M(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · xH<sub>2</sub>O, M=Cu, Ni, Mn), la temperatura camerei, produșii obținându-se cu randamente de peste 25% [54].

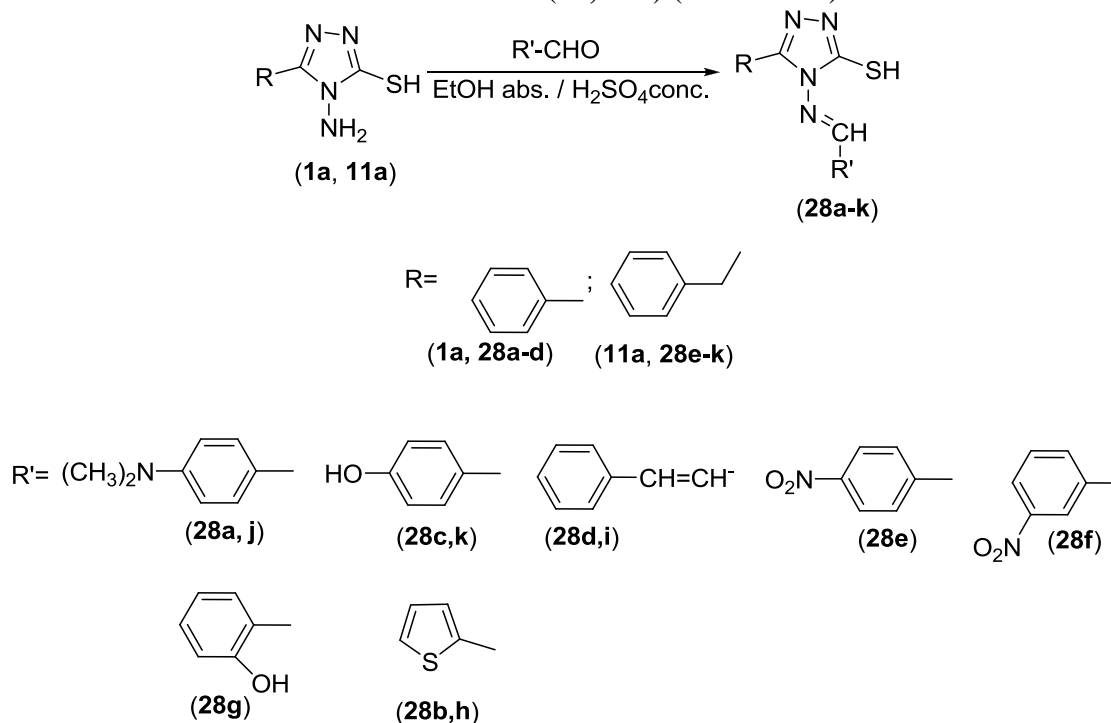
## II.5.2. Rezultate și discuții

Încercările preliminare de obținere a bazelor Schiff derivate din 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (**1a**) utilizând ca mediu de reacție etanol anhidru și piperidină drept catalizator au eșuat, în urma reacției obținându-se un amestec de reacție format din 4 compuși, în care materiile prime nu au reacționat cantitativ și din care baza Schiff nu s-a putut izola. (**Schema 13**)



**Schema 13.** Reacția 4*H*-4-amino-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazol (**1a**) cu benzaldehide substituie, în cataliză bazică

O variantă de sinteză care a condus la baze Schiff cu randamente bune și cu o puritate ridicată a fost cea în care s-a utilizat ca mediu de reacție a etanolului absolut în prezența unui exces molar 15:1 de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrat : amino-triazol (**1a**, **11a**) (**Schema 14**)

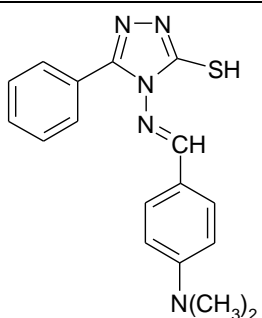
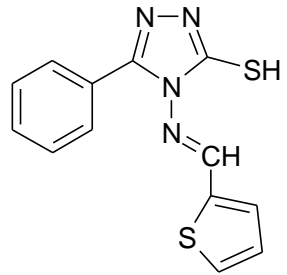
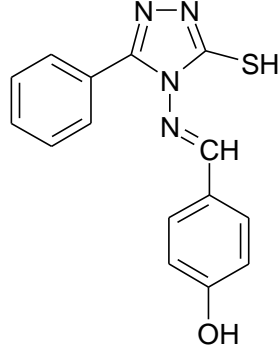


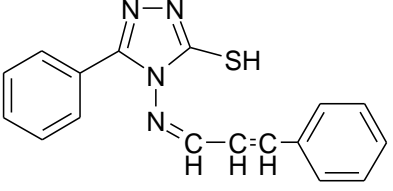
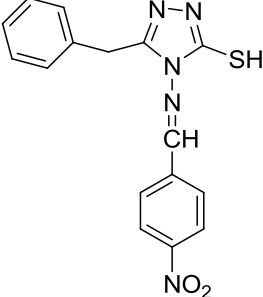
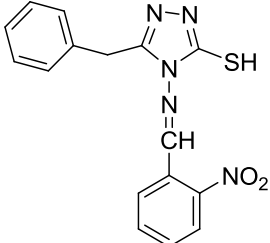
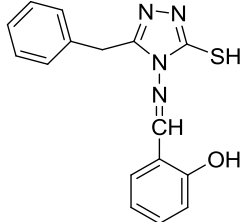
**Schema 14.** Obținerea azometinelor derivate din 4*H*-4-amino-5-fenil(benzil)-3-mercapto-1,2,4-triazol (**1a**, **11a**)

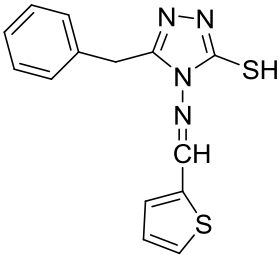
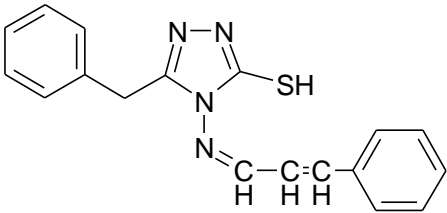
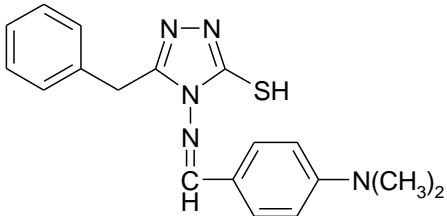
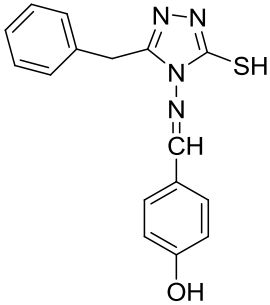
Compușii obținuți au fost caracterizați prin punct de topire, cromatografie în strat subțire și spectroscopie IR. Pentru compușii colorați, au fost efectuate spectrele UV-VIS în THF sau acetat de etil. În mod surprinzător, doar doi compuși, și anume 4*H*-4-(4-*N,N*-dimetilaminobenziliden-amino)-3-benzil-5-mercapto-1,2,4-triazolul (**28j**) au prezentat maxime de absorbție distincte la  $\lambda_{\max} = 362,50$  nm (în THF,  $\epsilon \times 10^{-4} = 1,480$  Lmol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>), respectiv 4*H*-4-(4-

nitro-benziliden-amino)-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazolul (**28e**) la  $\lambda_{\max} = 360,0$  nm (în THF,  $\varepsilon \times 10^{-4} = 0,517$  Lmol<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>), ceilalți compuși colorați nu au prezentat un maxim de absorbție în intervalul 350-450 nm

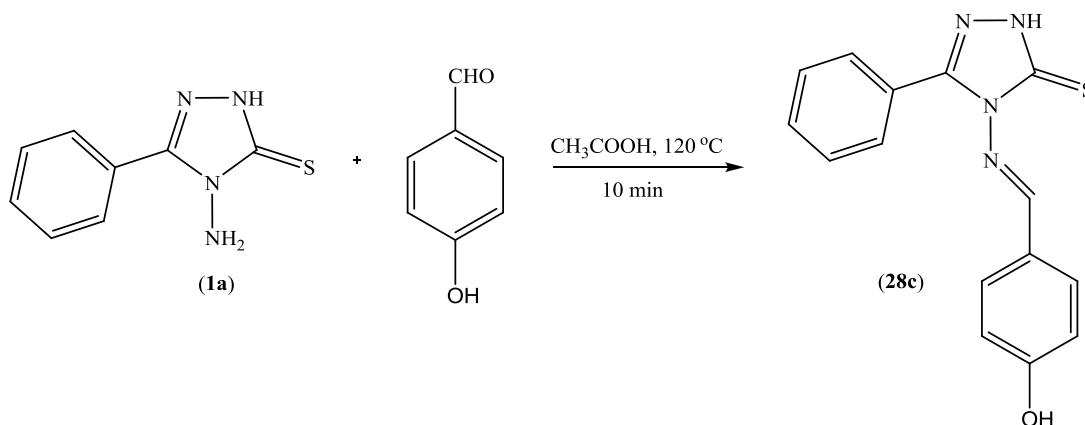
**Tabelul 5.** Caracterizarea 4*H*-4-(arilidenamino)-5-fenil(benzil)-3-mercapto-1,2,4-triazolilor(**28a-k**)

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η%	IR (cm <sup>-1</sup> )
1	 <p>4<i>H</i>-4-(4-<i>N,N</i>-dimetilaminobenziliden-amino)-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazol (<b>28a</b>)</p>	203-208	1 spot	55	$\nu_{\text{CarH}} = 3153(\text{s})$ ; $\nu_{\text{C=N}} = 1609(\text{s})$ ; $\nu_{\text{Sk,ar}} = 1547(\text{s}), 1489(\text{s})$ ; $\gamma_{\text{Sk ar}} = 770(\text{s}), 702(\text{m}), 691(\text{m})$ .
2	 <p>4<i>H</i>-4-(2-tienil-metilenamino)-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (<b>28b</b>)</p>	212-215	1 spot	58	$\nu_{\text{CarH}} = 3109(\text{i}), 3035(\text{m})$ ; $\nu^{\text{as}}_{\text{CH}} = 2983(\text{m})$ ; $\nu_{\text{C=N}} = 1588(\text{i})$ , $\nu_{\text{Sk}} = 1548(\text{m}), 1506(\text{i}), 1483(\text{i})$ ; $\gamma_{\text{Sk ar}} = 838(\text{s}), 713(\text{i}), 684(\text{m})$ .
3	 <p>4<i>H</i>-4-(4-hidroxi-benziliden-amino)-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (<b>28c</b>)</p>	230-233	1 spot	74	$\nu^{\text{asoc}}_{\text{OH}} = 3256(\text{i})$ , $\nu_{\text{CarH}} = 3098(\text{m}), 3030(\text{m})$ ; $\nu_{\text{C=N}} = 1608(\text{i})$ ; $\nu_{\text{Sk}} = 1568(\text{i}), 1538(\text{m}), 1509(\text{i})$ ; $\nu_{\text{C-O}} = 1164(\text{m})$ ; $\gamma_{\text{Sk ar}} = 835(\text{m}), 702(\text{m}), 691(\text{m})$

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η%	IR (cm <sup>-1</sup> )
4	 <p>4H-4-cinamilidenamino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (<b>28d</b>)</p>	195-198	1 spot	61	$\nu_{\text{CarH}}= 3024(\text{m}), 3018(\text{i}); \nu^{\text{as}}_{\text{CH}}= 2813(\text{s}); \nu_{\text{C}=\text{C}}= 1626(\text{i}); \nu_{\text{C}=\text{N}}= 1583(\text{m}); \nu_{\text{Sk}}= 1583(\text{i}), 1540(\text{m}), 1504(\text{i}); \gamma_{\text{Sk ar}}= 766(\text{m}), 752(\text{i}), 685(\text{i}).$
5	 <p>4H-4-(4-nitro-benziliden-amino)-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazol (<b>28e</b>)</p>	235-238	1 spot	60	$\nu_{\text{CarH}}= 3101(\text{m}), 3056(\text{m}), \nu_{\text{CH}_2^{\text{as}}}= 2950(\text{i}), \nu_{\text{CH}_2^{\text{s}}}= 2906(\text{m}), \nu^{\text{s}}_{\text{CH}_2}= 2764(\text{m}), \nu_{\text{Sk ar}}= 1597(\text{m}), 1576(\text{m}), \nu^{\text{as}}_{\text{NO}_2}= 1517(\text{i}), \nu^{\text{s}}_{\text{NO}_2}= 1346(\text{i}), \gamma_{\text{Sk ar}}= 824(\text{m}), 727(\text{m})$
6	 <p>4H-4-(2-nitro-benziliden-amino)-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazol (<b>28f</b>)</p>	208-210	1 spot	24	$\nu_{\text{CarH}}= 3107, 3076; \nu_{\text{CH}_2^{\text{as}}}= 2855\text{m}; 1625; \nu_{\text{Sk ar}}= 1607\text{m}, 1570 \text{ m}; \nu^{\text{as}}_{\text{NO}_2}= 1527\text{i}; \nu^{\text{s}}_{\text{NO}_2}= 1347\text{i}; \gamma_{\text{Sk ar}}= 741\text{m}; 704\text{m}.$
7	 <p>4H-4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazol (<b>28g</b>)</p>	193-198	1 spot	65	$\nu^{\text{asoc}}_{\text{OH}}=3448\text{i}; \nu_{\text{CarH}}= 3107, 3067\text{s}; 2947\text{m}; \nu_{\text{CH}_2^{\text{as}}}= 2857; 1620; \nu_{\text{Sk ar}}= 1604\text{m}, 1588\text{m}; 1444\text{m}; \gamma_{\text{Sk ar}}= 741\text{m}; 704\text{m}.$

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t.(°C)	C.S.S.	η%	IR (cm <sup>-1</sup> )
8	 <p>4H-4-(2-tiofeniliden-amino)-3-benzil-5-mercapto-1,2,4-triazol (<b>28h</b>)</p>	182-186	1 spot	67	$\nu_{\text{CarH}} = 3111(\text{i}), 3053(\text{i}), \nu_{\text{CH}_2^{\text{as}}} = 2946(\text{m}), \nu_{\text{C=N}} = 1589(\text{i}), \nu_{\text{Sk ar}} = 1491(\text{i}), 1471(\text{i}), \gamma_{\text{Sk ar}} = 734(\text{i}), 720(\text{m}), 699(\text{m})$ .
9	 <p>4H-4-cinamilidenamino-3-benzil-5-mercapto-1,2,4-triazol (<b>28i</b>)</p>	160-165	1 spot	32	$\nu_{\text{CarH}} = 3044(\text{i}), 3046(\text{i}), \nu_{\text{CH}_2^{\text{as}}} = 2937(\text{i}), \nu_{\text{CH}_2^{\text{s}}} = 2759, \nu_{\text{C=C}} = 1629(\text{m}), \nu_{\text{C=N}} = 1571(\text{m}), \nu_{\text{Sk ar}} = 1500(\text{i}), \gamma_{\text{Sk ar}} = 750(\text{i}), 722(\text{i}), 688(\text{m})$ .
10	 <p>4H-4-(4-N,N-dimetilaminobenziliden-amino)-3-benzil-5-mercapto-1,2,4-triazol (<b>28j</b>)</p>	180-185	1 spot	37	$\nu_{\text{CarH}} = 3114(\text{i}), \nu_{\text{C=N}} = 1577(\text{m}), \nu_{\text{Sk ar}} = 1606(\text{m}), 1518(\text{m}), 1469(\text{m}), \gamma_{\text{Sk ar}} = 842(\text{m}), 728(\text{m}), 699(\text{m})$ .
11	 <p>4H-4-(4-hidroxi-benziliden-amino)-3-benzil-5-mercapto-1,2,4-triazol (<b>28k</b>)</p>	208-211	1 spot	64	$\nu_{\text{OH}} = 3279(\text{m}), \nu_{\text{CarH}} = 3098(\text{m}), 3044(\text{i}), \nu_{\text{CH}_2^{\text{as}}} = 2902(\text{i}), \nu_{\text{C=N}} = 1604(\text{i}), \nu_{\text{Sk ar}} = 1580(\text{i}), 1509(\text{i}), \nu_{\text{C-O}} = 1159(\text{i}), \gamma_{\text{Sk ar}} = 844(\text{m}), 730(\text{m}), 699(\text{m})$ .

Formarea bazelor Schiff a fost confirmată prin spectroscopie IR, dar și prin compararea unor proprietăți fizice și spectroscopice ale compusului (**28c**) cu datele furnizate de literatură. 4H-4-(4-hidroxi-benziliden-amino)-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolul (**28c**) a fost obținut și caracterizat de Li și colab., refluxând materiile prime timp de 10 minute în acid acetic glacial. Produsul a fost separat prin filtrare și purificat prin spălare cu etanol [55]. Caracteristicile produsului menționat în literatură sunt date comparativ cu cele obținute de noi în **Tabelul 6**. (**Schema 15**)



**Schema 15.** Sinteza 4H-4-(4-hidroxi-benziliden-amino)-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**28c**)

**Tabelul 6.** Caracteristicile 4H-4-(4-hidroxi-benziliden-amino)-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**28c**)

	aspect	$\eta$ (%)	p.t.(°C)	IR (KBr, $\text{cm}^{-1}$ )
Literatură	solid alb	84	227-229	3030, 1606, 1568, 1512, 1356, 1284
Experimental	solid alb	74	230-233	3030, 1608, 1568, 1509, 1356, 1286

Din analiza spectrelor IR ale compușilor sintetizați, se observă vibrațiile de valență și de deformare în afara planului caracteristice grupelor funcționale prezente în moleculă:

1.	VOH	3448-3256
2.	$\nu_{\text{CHar}}$	3111-3044
3.	$\nu_{\text{CH}_2}$	2950-2902
4.	$\nu_{\text{C=N}}$	1609-1571
5.	$\nu_{\text{NO}_2}$	1347-1346
6.	$\nu_{\text{Sk ar}}$	1491-1607
7.	$\gamma_{\text{Sk ar}}$	844-734

Puritatea compușilor a fost bună în toate cazurile, iar randamentul este cuprins între 24 și 74%.

### II.5.3. Concluzii

Încercările preliminare de sinteză ale bazelor Schiff derivate din 4*H*-4-amino-5-fenil(benzil)-3-mercapto-1,2,4-triazoli și benzaldehide substituie (efectuate în etanol absolut în prezență de piperidină) nu au condus la produs unitar.

Au fost sintetizate și caracterizate un număr de 11 baze Schiff derivate din 4*H*-4-amino-5-fenil(benzil)-3-mercapto-1,2,4-triazoli și benzaldehide substituie, respectiv tiofen-2-carboxaldehidă și cinamaldehydă, utilizând metoda de sinteză în etanol absolut în prezența unui exces de acid sulfuric concentrat.

Bazele Schiff, dintre care unele sunt compuși noi, au fost caracterizate preliminar prin C.S.S, punct de topire și spectroscopie IR, precum și prin compararea unor caracteristici fizice și spectroscopice ale unuia din compușii obținuți, cu referința din literatură.

## II.6. Obținerea unor noi derivați azometinici ai 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazolilor-3-substituți

### II.6.1. Introducere

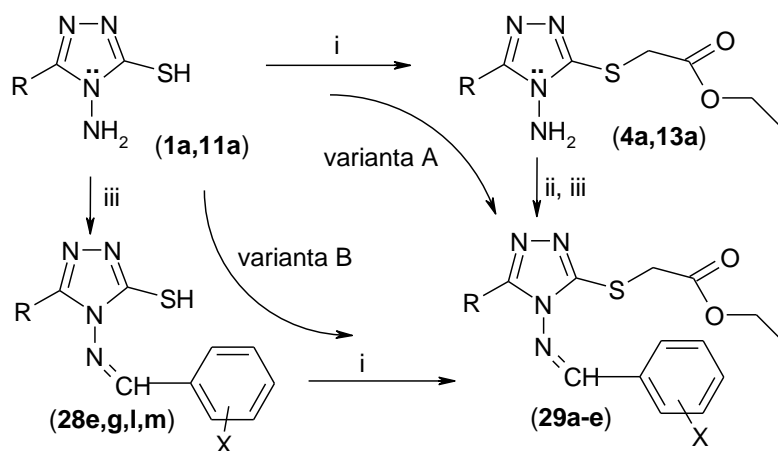
Compușii nesteroidici cu acțiune antiinflamatoare se conțin gruparea acetat sunt utilizați în tratamentul durerii și al inflamației [9]. Există și posibilitatea, menționată recent în literatură, de a lega triazolii și derivații lor de diverse monozaharide pentru a obține noi compuși activi fiziologic [56-58]. Din acest motiv, preocupările noastre s-au îndreptat spre sinteza unor noi baze Schiff derivate din 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazoli-3-substituți (**1a,11a**), compuși cu potențială activitate biologică și cu o capacitate mărită de complexare a cationilor.

Pentru sinteza bazelor Schiff derivate din 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazoli sunt posibile, principal, două căi de sinteză (**Schema 16**):

A. Alchilarea 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor-3-substituți (**1a,11a**) la 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazoli-3-substituți (**4a,13a**) și transformarea acestora în Baze Schiff (**29a-d**).

B. Obținerea bazelor Schiff (**28**) ale 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor-3-substituți (**1a,11a**) urmată de alchilarea acestora cu cloroacetat de etil, cu formarea bazelor Schiff (**29a-d**).

Sinteza compușilor azometinici este de obicei realizată în mediu de solvent organic, în cataliză acidă sau bazică, prin refluxarea compusului carbonilic și a celui aminic în raportul molar dorit[59], iar pentru sinteza bazelor Schiff derivate din 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli-3-substituți (**1a,11a**), datele de literatură indică reacția acestora cu compuși carbonilici în diverse condiții, menționate anterior.



R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>- (1a, 4a, 28m, 29c, d), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>- (11a, 13a, 28e, g, l, 29a, b, e)

X=4-Br (28l, m, 29b, d), 4-O<sub>2</sub>N(28e, 29a, 29c), 2-HO (28g, 29e)

i= a) NaOH / H<sub>2</sub>O; distilat la sec; b) ClCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> / C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH abs. / reflux;

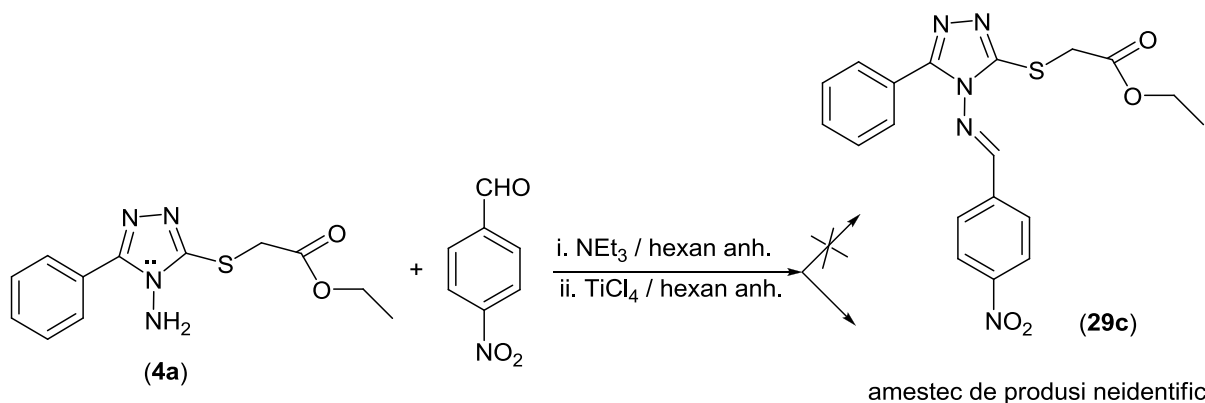
ii= X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CHO, M.W. iii= X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CHO / EtOH / catalizator

**Schema 16.** Sinteza azoetinelor (**29a-d**) derivate din 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazoli-3-substituiți (**1a, 11a**)

## II.6.2. Rezultate și discuții

În încercările preliminare de obținere a azoetinelor **29a-d**, derivate din 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonilmetilsulfanil-1,2,4-triazoli-3-substituiți (**4a, 13a**), și benzaldehide substituie (4-bromobenzaldehida, 4-nitro-benzaldehida, 2-hidroxibenzaldehida), urmând indicațiile de literatură menționate, s-a folosit ca mediu de reacție etanol absolut în absența sau în prezența catalizatorilor acizi (acid acetic 5%, HCl conc.<1%, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. <1%, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. 10%, TiCl<sub>4</sub> în hexan anhidru) sau bazici (piperidină) timp de 3-18 ore de reflux, respectiv metoda distilării azeotrope a apei formată în reacție din mediul toluenic în prezența acidului p-toluensulfonic. În încercările efectuate în absența catalizatorilor, materiile prime nu au reacționat, iar în celelalte cazuri s-au obținut amestecuri complexe care conțineau materiile prime și încă 1-3 componente. În cazul utilizării TiCl<sub>4</sub> în hexan anhidru, se formează în prima etapă un precipitat albastru (probabil un produs de coordonare al triazolului la ionul metalic), apoi soluția devine maronie. După precipitare în apă și extracție cu cloroform, se efectuează cromatografie în strat subțire, rezultând 6 spoturi. (Schema 17a)

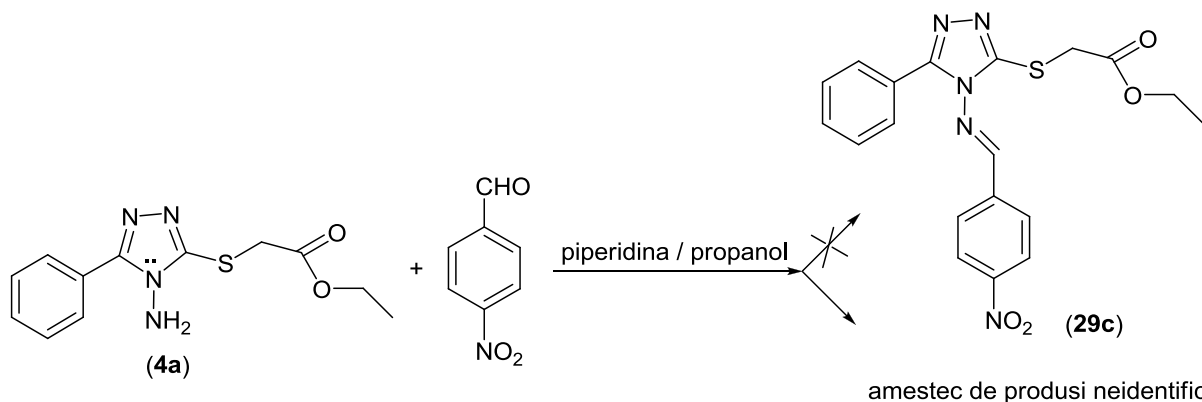




**Schema 17a.** Condensarea p-nitrobenzalhidei cu 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonilmetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazoli (**4a**)

În cazul reluării sintezei în amestec acid acetic:metanol (1:1,4), timp de 18h la reflux, reacția de condensare nu a avut loc, cromatografia în strat subțire indicând prezența materiilor prime nereacționate.

În cazul utilizării propanolului ca solvent, în prezența piperidinei, timp de 4 ore la reflux, se obține în final un amestec format din 4-nitrobenzaldehydă nereacționată și doi produși de reacție neidentificați. Cromatografia în strat subțire, realizată în două sisteme de eluare diferite (benzen : acetat de etil 1 : 1, respectiv benzen :metanol 7 : 3) indică faptul că 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonilmetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazolul (**4a**) nu se mai regăsește în amestecul de reacție; o explicație a acestui fapt ar putea fi transesterificarea esterului etilic în propanol, cu formarea esterului propilic. (**Schema 17b**)



**Schema 17b.** Condensarea p-nitrobenzalhidei cu 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonilmetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazoli (**4a**)

În urma mai multor încercări utilizând condițiile de reacție mai sus enumerate, când nu s-a reușit transformarea completă a materiilor prime în baze Schiff, am apelat la utilizarea microundelor, metodă tot mai des indicată în literatură [60,61].

Sinteza asistată de microunde a azometinelor derivate din 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonilmetilsulfanil-1,2,4-triazoli-3-substituiți s-a realizat în fază solidă, fără utilizare de solvent, prin mojararea etoxicarbonil-metilsulfanil triazolului (**4a**, **13a**) cu benzaldehida corespunzătoare într-o fiolă de sticlă (în cazul în care s-a utilizat o aldehydă solidă) sau prin suspendarea triazolului în aldehydă, în cazul utilizării salicilalhidei. Amestecul de reacție este expus acțiunii microundelor la o putere de 800 W pentru o perioadă de timp optimizată (între 8-20 minute; control CSS), iar

produsul brut obținut se dizolvă în cantitatea minimă de etanol absolut și se menține peste noapte la temperatura camerei.

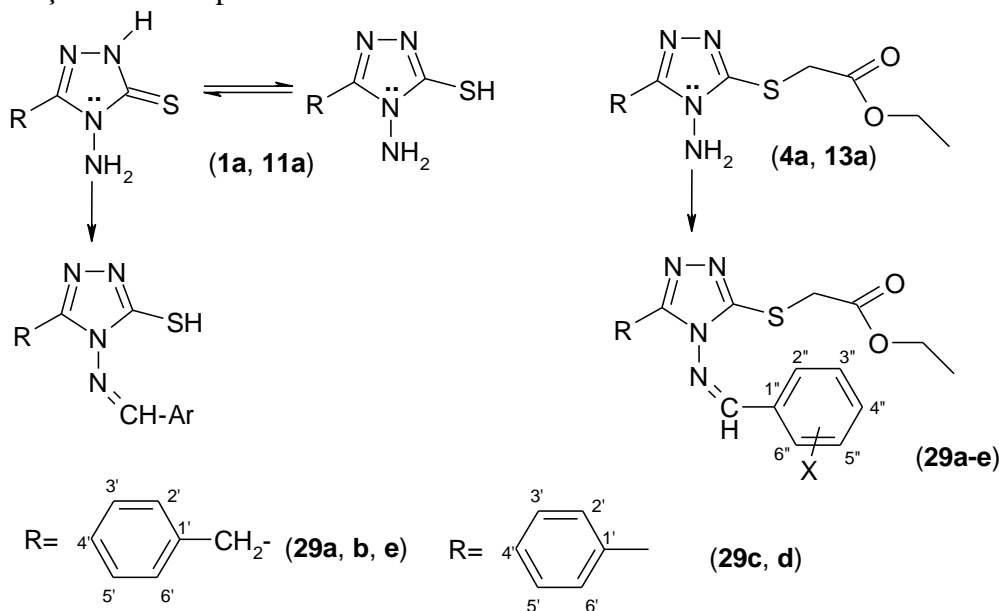
Conform informațiilor noastre, azometinele **29a-e** derivate din 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazoli-3-substituiți nu sunt menționate în literatură. Din acest motiv, structura lor a fost investigată și confirmată prin spectroscopie IR, UV-VIS și RMN (<sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, COSY-2D, DEPT-135, HMQC și HMBC).

Analizând spectrele IR, se pot observa vibrațiile caracteristice ale grupelor funcționale prezente:  $\nu_{C=O}$  esteric ( $1737-1742\text{ cm}^{-1}$ ), metilen ( $\nu^{as}_{CH_2}=2982-2986\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu^s_{CH_2}=2923-2934\text{ cm}^{-1}$ ).

Ca urmare a tranzițiilor electronice, compușii **29a,b** prezintă în spectrele UV-VIS maxime de absorbție în jurul valorii 393nm și 277 nm (respectiv 286 nm).

Din analiza spectrelor RMN și IR, reacția de condensare dintre 4*H*-4-amino-3-benzil-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (**13a**, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-) și 2-hidroxibenzaldehida conduce la un amestec de compuși (produsul **29e** nu a putut fi separat), iar condensarea 4*H*-4-amino-3-fenil-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazolului (**4a**, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-) cu 4-bromobenzaldehida nu are loc (produsul **29d** nu s-a format).

S-a încercat sinteza unei azometine S-alchilate (**29c**), urmărind varianta B de sinteză (Schema 16), și anume sinteza unei azometine nealchilate prin condensarea 4*H*-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (**2a**) cu 4-nitro-benzaldehida, când se formează produsul de condensare, unitar cromatografic. Încercarea de alchilare a sării de sodiu a acesteia în etanol absolut cu cloroacetat de etil la reflux conduce la un amestec complex, care conține materii prime nereacționate și încă 2 componente.



**Schema 18.** Formele tautomere ale triazolilor (**1a, 11a**) și reacțiile de condensare ale compușilor (**1a, 11a**) și (**4a, 13a**) cu benzaldehide

În același timp, analizând spectrele 2D RMN <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC ale compusului (**29b**), se observă cuplajele la distanță <sup>3</sup>J ale carbonilor fenilici 2''-C și 6''-C cu protonul azometinic (-N=CH-), <sup>3</sup>J<sub>2'',6''-C, -N=CH-}. De asemenea, se observă că are loc cuplajul la distanță <sup>2</sup>J al atomului de carbon 1''-C wcu protonul azometinic -N=CH-, <sup>2</sup>J<sub>1''-C, -N=CH-}. Aceste cuplaje la distanță confirmă structura compușilor sintetizați și permit atribuirea corectă a deplasărilor chimice din spectrele <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN.</sub></sub>

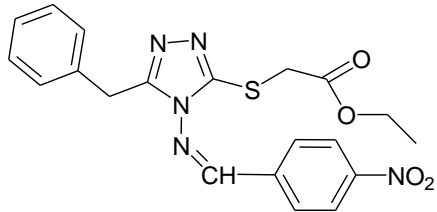
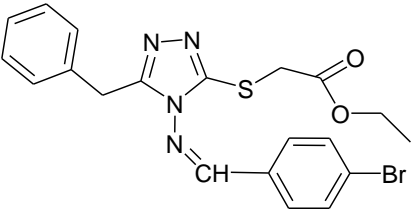
Dificultatea obținerii azometinelor derivate din 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazoli-3-substituiți (**4a**, **13a**) și ușurința cu care se obțin azometinele din 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli-3-substituiți (**1a**, **11a**) [62] credem că își găsește o posibilă explicație în formele tautomere care participă la reacția de condensare cu benzaldehide. Este cunoscut faptul că reacția de condensare dintre compușii carbonilici și amine se realizează prin atacul nucleofil al aminelor asupra grupei carbonil, urmată de eliminarea unei molecule de apă; reacția are loc cu atât mai ușor cu cât amina este mai nucleofilă.

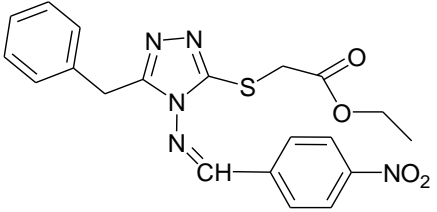
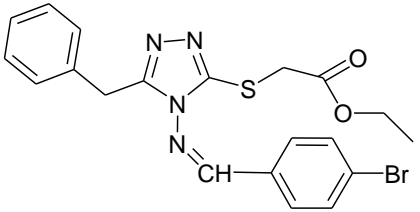
Reactivitatea redusă a compușilor S-alchilați **4a**, **13a** ar putea proveni din faptul că electronii neparticipanți ai atomului de azot din poziția 4 sunt implicați în sistemul aromatic triazolic, fapt care face ca grupa amino exociclică din poziția 4 să fie o amină aromatică, slab bazică (slab nucleofilă).

În triazoli **1a**, **11a**, care se găsesc în forma tautomeră tionică [20], în care conjugarea aromatică a electronilor neparticipanți de la atomul de azot din poziția 4 nu mai este posibilă, gruparea amino exociclică din poziția 4 este o grupare amino "hidrazinică" cu densitate de electroni mărită, cu o nucleofilicitate mărită, deci și cu o reactivitatea crescută.

De asemenea, prezența nucleului benzenic în compusul **4a** (R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-) determină, prin efect inductiv -I și prin conjugarea extinsă din cadrul moleculei, o scădere suplimentară a densității de electroni la grupa amino exociclică, fapt care poate explica lipsa de reactivitate a acesteia în reacția cu benzaldehide, spre deosebire de compusul (**13a**, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-) în care efectul inductiv al grupei fenil este diminuat, și deasemenea, conjugarea extinsă din moleculă este întreruptă de prezența grupei metilen din restul benzil.

**Tablelul 7.** Caracterizarea azometinelor (**29a,b**) derivate din 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazoli-3-substituiți (**4a**, **13a**)

Nr. crt.	Compușii obținuți	p.t. (°C)	C.S.S.	η%	IR (cm <sup>-1</sup> )	UV-VIS (MeOH) λ [nm](ε x10 <sup>-4</sup> )
1	 4 <i>H</i> -4-(4-Nitro-benziliden-amino)-5-benzil-3-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol ( <b>29a</b> )	144-147	1 spot	40	3456, 2984, 2923, 2360, 1738, 1525, 1525, 1442, 1347, 1175, 1027, 851, 731, 688, 491	286,3; (1,548)
2.	 4 <i>H</i> -4-(4-Bromo-benziliden-amino)-5-benzil-3-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol ( <b>29b</b> )	104-106	1 spot	48	2982, 2934, 1742, 1614, 1592, 1442, 1305, 1173, 1009, 818, 727, 574, 499	392,6; (0,01567); 276,7; (2,22).

Nr. crt.	Compușii obținuți	$\delta_H$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400MHz)	$\delta_C$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100MHz)
1	 <p>4H-4-(4-Nitro-benziliden-amino)-5-benzil-3-etoxycarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (<b>29a</b>)</p>	9.00 (s, 1H, -CH=N-); 8.39 (d, 2H, J=8.6Hz, 3''-H, 5''-H); 8.12 (d, 2H, J=8.6Hz, 2''-H, 6''-H); 7.29-7.18 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); 4.34 (s, 2H, Ph-CH <sub>2</sub> -); 4.09-4.05 (m, 4H, -O-CH <sub>2</sub> -, -S-CH <sub>2</sub> -); 1.14 (t, 3H, J=7.1Hz, -CH <sub>3</sub> )	168.0 (C=O); 161.5 (-CH=N-); 151.8 (3-C); 149.6 (4''-C); 146.3 (5-C); 137.4 (1''-C); 135.4 (1'-C); 129.8 (2''-C, 6''-C); 128.6 (2'-C, 6'-C); 128.5 (3'-C, 5'-C); 126.8 (4'-C); 124.2 (3''-C, 5''-C); 61.2 (-O-CH <sub>2</sub> -); 34.5 (-S-CH <sub>2</sub> -); 30.8 (Ph-CH <sub>2</sub> -); 13.8 (-CH <sub>3</sub> )
2	 <p>4H-4-(4-Bromo-benziliden-amino)-5-benzil-3-etoxycarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (<b>29b</b>)</p>	8.82 (s, 1H, -CH=N-); 7.80 (d, 2H, J=9.0 Hz, 3''-H, 5''-H); 7.78 (d, 2H, J= 9.0Hz, 2''-H, 6''-H); 7.28-7.24 (m, 2H, 3'-H, 5'-H); 7.21-7.17 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H); 4.65 (q, 2H, J= 7.1Hz, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ); 4.28 (s, 2H, Ph-CH <sub>2</sub> -); 4.05 (s, 2H, -S-CH <sub>2</sub> -); 1.14 (t, 3H, J=7.1Hz, -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )	168.0 (C=O); 163.8 (-CH=N-); 151.6 (3-C); 145.8 (5-C); 135.5 (1'-C); 132.3 (2''-C, 6''-C); 130.8 (1''-C); 130.5 (3''-C, 5''-C); 128.6 (2'-C, 6'-C); 128.4 (3'-C, 5'-C); 126.72 (4'-C); 126.70 (4''-C); 61.1 (-O-CH <sub>2</sub> -); 34.4 (-S-CH <sub>2</sub> -); 30.7 (Ph-CH <sub>2</sub> -); 13.8 (-CH <sub>3</sub> )

### II.6.3. Concluzii

Condensarea 4H-4-amino-5-etoxycarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazolilor (**4a**, **13a**) cu benzaldehide substituie utilizând metodele uzuale de obținere ale bazelor Schiff conduce la amestecuri de produși.

Condensarea 4H-4-amino-5-etoxycarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazolilor (**13a**) cu benzaldehide substituie sub acțiunea microundelor conduce cu randamente medii la bazele Schiff corespunzătoare, pe când condensarea 4H-4-amino-5-etoxycarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazolilor (**4a**) cu benzaldehide nu are loc.

O posibilă explicație a acestei reactivități scăzute a compușilor (**4a**, **13a**) o constituie:

- bazicitatea redusă (nucleofilicitatea redusă) a grupei 4-amino, datorate caracterului aromatic al nucleului triazolic,
- efectul -I al substituenților din poziția 5, mai accentuat în cazul compusului (**4a**).
- conjugarea extinsă la nivel molecular în cazul compusului (**4a**) și întreruperea acesteia în cazul compusului (**13a**).

S-a încercat sinteza unei azometine S-funcționalizate prin alchilarea sării de sodiu a 4H-4-(4-nitro-benziliden-amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului în etanol absolut cu cloroacetat de etil la reflux, însă, și în această situație se obține un amestec complex, care conține materii prime nereacționate și încă 2 componente.

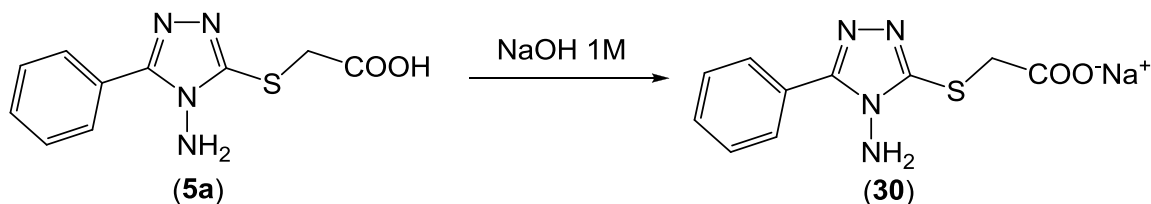
## II.7. Sinteza și caracterizarea preliminară a unor complecși metalici cu cation tranzițional bivalent.

### II.7.1. Introducere

În domeniul chimiei coordinative și supramoleculare, legăturile coordinative ligand-ion metalic au stârnit interesul datorită potențialelor aplicații în cataliză, în optică, în schimbul ionic etc. Sinteza rețelelor complecșilor metalici depinde în mare măsură de ligandul organic, precum și de ionul metalic. Compușii coordinativi ce conțin ca ligand derivați de 1,2,4-triazol sunt studiați intens în ultimii ani, numărul menționărilor în literatura de specialitate fiind de ordinul miilor. Combinațiile complexe cu cation tranzițional își găsesc principalele aplicații ca agenți antibacterieni, ca insecticide și pesticide [63]. Liganzii își găsesc aplicații importante în domeniul chimiei analitice pentru determinări de conținut de metale grele din ape reziduale, utilizând dozări spectrofotometrice ale complecșilor obținuți [64, 65].

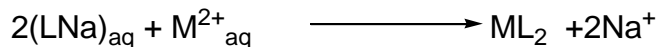
### II.7.2. Rezultate și discuții

Sinteza ligandului (30) s-a realizat pornind de la 4*H*-4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazol (5a), care prin tratarea în mediu apos la 40°C cu cantitatea stoechiometrică de NaOH formează sarea de sodiu solubilă. Sarea de sodiu se purifică prin filtrare la cald cu cărbune activ și se izolează prin îndepărtarea apei la presiune scăzută. Puritatea sării de sodiu se verifică cromatografic, obținându-se un spot unitar în start, utilizând trei sisteme diferite de eluare: benzen: acetat de etil 1:1, benzen: metanol 3:7 și benzen: metanol 7:3.



**Schema 19.** Obținerea sării de sodiu a 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazolului (5a)

Sintezele complecșilor de Co<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> și Mn<sup>2+</sup> au fost realizate în mediu apos, prin picurarea soluției de ligand, sub agitare, în soluția sării metalice, la temperatura camerei, când se obține un precipitat colorat, raportul molar ligand : sare metalică fiind 2 : 1.



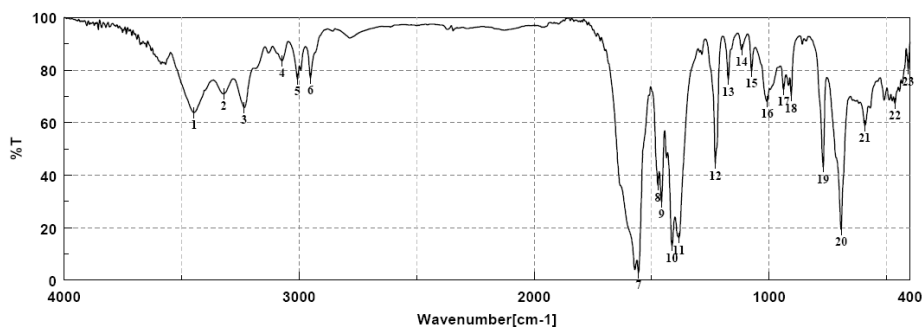
Caracterizarea preliminară a complecșilor obținuți s-a realizat prin punct de topire și spectroscopie IR.

**Tabelul 8.** Caracterizarea preliminară a complexelor obținuți din 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**5a**)

Ionul central	Aspectul complexului	P.t ( °C)	IR (cm <sup>-1</sup> )	Observații
Co <sup>2+</sup>	pulbere roz-pală, amorfă	> 250	3354, 3308, 1590, 1457, 1373, 1237, 942, 780, 696, 568	la aprox. 200°C se formează cristale aciculare incolore, la 228-230 °C acestea devin violet intens
Cd <sup>2+</sup>	pulbere albă, amorfă	> 230	3233, 1555, 1456, 1383, 1228, 769, 693, 592, 463	
Cu <sup>2+</sup>	pulbere albastră-verzuie, amorfă	186-189	3434, 1617, 1460, 1372, 1227, 1134, 1007, 776, 698, 598	peste 189 °C produsul se descompune, cu schimbarea culorii în galben-marou
Ni <sup>2+</sup>	pulbere albastră-pală, amorfă	> 230	3327, 1591, 1474, 1389, 1232, 1005, 907, 774, 696	
Zn <sup>2+</sup>	pulbere cenușie, amorfă	> 230	3316, 3182, 1625, 1559, 1472, 1381, 1219, 892, 773, 695, 517	
Mn <sup>2+</sup>	pulbere albă, amorfă	> 230	3436, 3269, 1580, 1425, 1220, 922, 770, 691, 587	

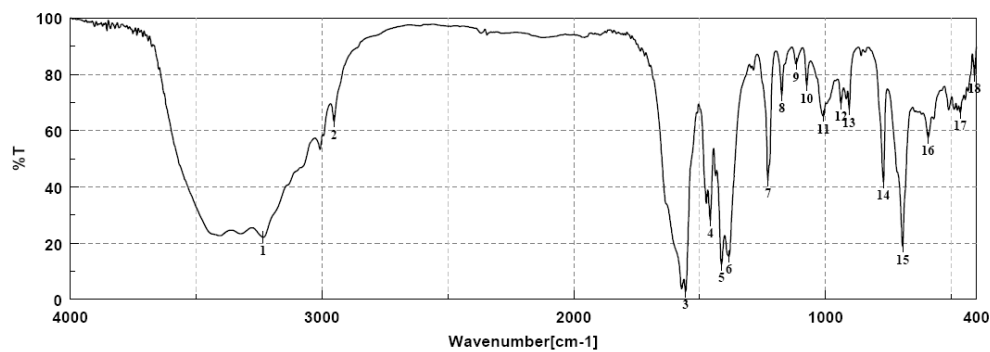
Spectrele FT-IR ale complexelor obținuți au fost înregistrate pe domeniul spectral 4000 – 400 cm<sup>-1</sup>.

Domeniul spectral 4000 – 2000 cm<sup>-1</sup> este relevant pentru caracterizarea grupelor OH și CH din moleculă. Prezența apei de cristalizare în structura complexelor metalice generează în spectrul IR benzile caracteristice ν(H<sub>2</sub>O) în intervalul 2500-3500 cm<sup>-1</sup> pentru compuși chelați. Pe de altă parte, în spectrele IR ale complexelor, vibrațiile caracteristice ale grupei OH carboxilice din forma acidă a ligandului (la 3620 cm<sup>-1</sup>) nu mai sunt prezente, ceea ce susține formarea unui complex cu anionul carboxilat.



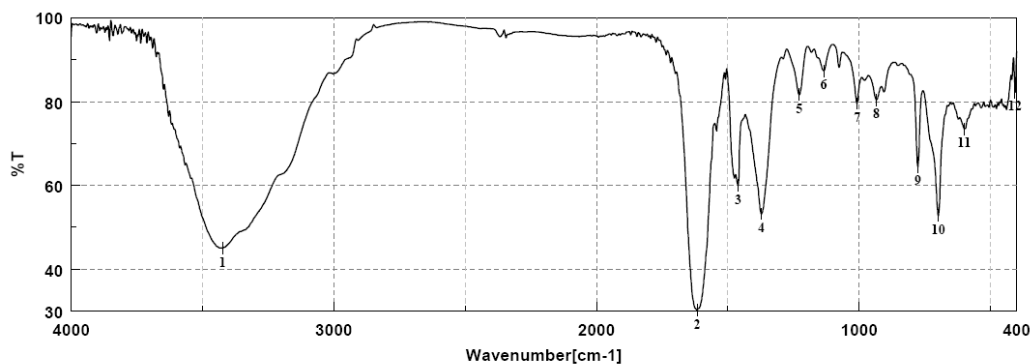
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3447.13	63.8002	2:	3320.82	70.9789	3:	3233.07	65.7706	4:	3073.01	83.5685
5:	3007.44	76.5622	6:	2951.52	76.9836	7:	1555.31	2.9095	8:	1473.35	36.1947
9:	1456.96	29.8792	10:	1412.60	13.1284	11:	1383.68	16.1444	12:	1228.43	44.5049
13:	1173.47	76.3843	14:	1116.58	87.7654	15:	1074.16	79.6360	16:	1007.62	68.0591
17:	938.20	72.5930	18:	905.42	70.2464	19:	769.46	43.0462	20:	693.28	19.3049
21:	592.04	58.8860	22:	463.80	67.3136	23:	407.87	80.4566			

**Figura 8 .** Spectrul IR al complexului de Co<sup>2+</sup>



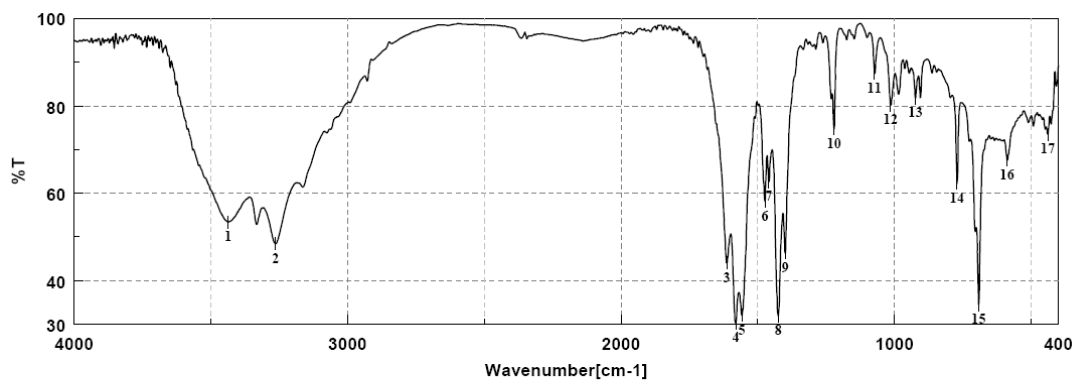
Result of Peak Picking								
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3233.07	22.0440	2:	2952.48	63.2777	3:	1555.31	2.7366
5:	1412.60	12.3976	6:	1383.68	15.2590	7:	1228.43	42.2745
9:	1116.58	83.7008	10:	1074.16	76.0707	11:	1007.62	65.1848
13:	905.42	67.5760	14:	769.46	41.6810	15:	693.28	18.7685
17:	463.80	66.3895	18:	407.87	79.6775	4:	1456.96	28.1796
						8:	1173.47	72.6955
						12:	938.20	69.7320
						16:	592.04	57.5884

Figura 9 . Spectrul IR al complexului de Cd<sup>2+</sup>



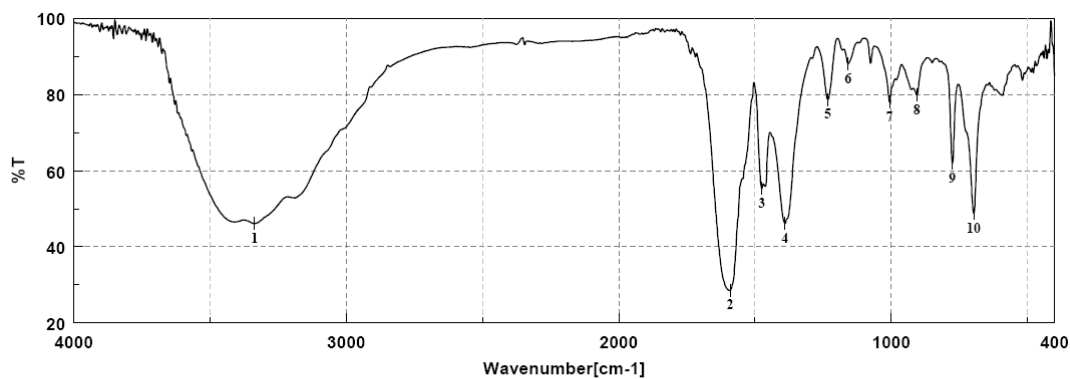
Result of Peak Picking								
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3423.99	45.0829	2:	1617.02	30.2753	3:	1460.81	60.0424
5:	1227.47	81.6372	6:	1134.90	87.3986	7:	1007.62	79.5347
9:	776.21	64.5215	10:	698.11	52.8541	11:	598.79	73.5397
						4:	1372.10	53.2342
						8:	934.34	80.4284
						12:	405.94	82.2091

Figura 10 . Spectrul IR al complexului de Cu<sup>2+</sup>



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3436.53	53.4461	2:	3262.97	48.4851	3:	1613.16	44.0434	4:	1580.38	30.3353
5:	1558.20	32.1045	6:	1473.35	58.2003	7:	1458.89	62.6541	8:	1425.14	31.9433
9:	1399.10	46.3621	10:	1220.72	74.7386	11:	1072.23	87.4664	12:	1013.41	80.1903
13:	922.77	81.8213	14:	770.42	62.2880	15:	691.36	34.4886	16:	587.22	67.6022
17:	438.73	73.5678									

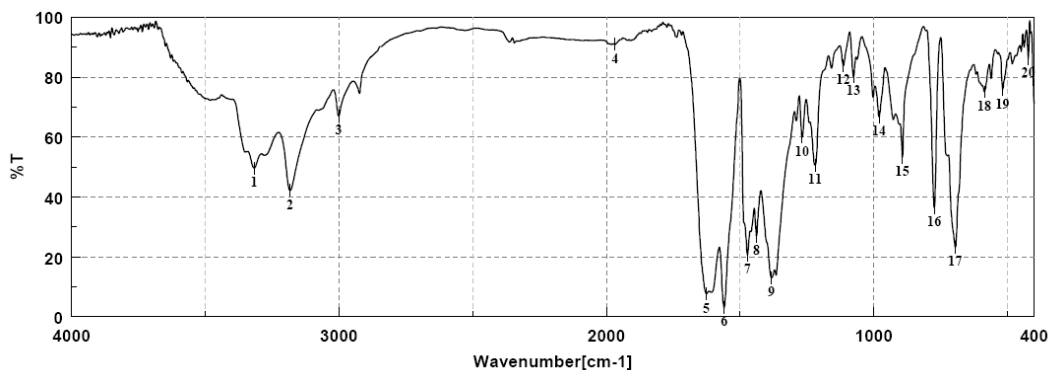
**Figura 11.** Spectrul IR al complexului de  $Mn^{2+}$



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3336.25	46.0790	2:	1591.95	28.5109	3:	1474.31	55.2653	4:	1389.46	46.1356
5:	1232.29	78.6878	6:	1158.04	88.0722	7:	1005.70	78.0567	8:	905.42	79.8274
9:	774.28	61.8974	10:	696.18	48.7607						

**Figura 12 .** Spectrul IR al complexului de  $Ni^{2+}$





Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3316.96	49.6510	2:	3182.93	42.1427	3:	3000.69	66.9689	4:	1968.00	90.9039
5:	1625.70	7.6371	6:	1559.17	3.1273	7:	1472.38	20.5885	8:	1438.64	26.8834
9:	1381.75	13.0449	10:	1267.97	59.9525	11:	1219.76	50.5916	12:	1113.69	83.7801
13:	1075.12	80.2559	14:	980.63	66.7992	15:	892.88	53.1712	16:	773.32	36.4914
17:	695.21	23.2478	18:	586.25	75.0762	19:	517.79	75.8394	20:	422.33	86.1894

**Figura 13 .** Spectrul IR al complexului de  $Zn^{2+}$

Domeniul spectral 2000 – 1000  $cm^{-1}$  este relevant atât pentru unitățile heterociclice, cât și pentru cele alchil-carboxilice din ligand. Cele mai importante benzi ale unității heterociclice apar în domeniul 1560 – 1400  $cm^{-1}$ , respectiv 1200 – 1075  $cm^{-1}$  și sunt atribuite pentru  $\nu(C=N)$  și  $\nu(N-N)$ . În ceea ce privește fragmentul molecular alchil-carboxilic, din spectrul IR se pot obține informații despre ambele grupe:  $CH_2$  și  $COOH$ . Prezența grupei  $CH_2$  este susținută de vibrațiile de deformare în plan  $\delta(CH_2)$  la 1474 - 1430  $cm^{-1}$ , în toate spectrele analizate. Cea mai interesantă comportare o are gruparea  $COOH / COO^-$ . Conform datelor de literatură [66,67], gruparea  $COOH$  este caracterizată de două modalități principale de vibrație:  $\nu(C=O)$  și  $\nu(C-OH)$ , cea din urmă fiind reprezentată de două benzi. O dată cu deprotonarea grupei  $COOH$ , este de așteptat ca gruparea  $COO^-$  să adopte o simetrie  $C_{2v}$  și ca urmare să apară atât vibrații de valență  $\nu^{as}(COO)$  și  $\nu^s(COO)$ . În cazul complexelor, vibrațiile de valență  $\nu(C=O)$  apar la numere de undă mult mai mici (1555  $cm^{-1}$  pentru complexii de  $Cd^{2+}$  și  $Co^{2+}$ , 1580  $cm^{-1}$  pentru complexul de  $Mn^{2+}$ , 1591  $cm^{-1}$  pentru complexul de  $Ni^{2+}$ , 1617  $cm^{-1}$  pentru complexul de  $Cu^{2+}$ , respectiv 1625  $cm^{-1}$  pentru complexul de  $Zn^{2+}$ ) comparativ cu forma acidă a ligandului necomplexat, pentru care  $\nu(C=O)=1714$   $cm^{-1}$ . În concluzie, putem afirma că deprotonarea grupării carboxilice în toți complexii metalici are loc, însă evaluarea structurii complexelor poate fi elucidată doar prin studii ulterioare.

Domeniul spectral 1000 – 400  $cm^{-1}$  este asociat cu vibrațiile de deformare în afara planului ale scheletului triazolic și nu oferă informații asupra complexelor metalici [68].

### II.7.3. Concluzii

Au fost sintetizați și caracterizați preliminar (p.t., spectroscopie IR) un număr de 6 complecși metalici derivați din 4*H*-4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazol (**5a**), folosind ca centru de coordonare o sare metalică tranzițională de cation divalent, și anume:  $Cd^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  și  $Zn^{2+}$ .

Analiza spectrelor IR sugerează că în structura complexelor există apă de coordonare (apar benzile caracteristice pentru  $\nu(H_2O)$  în intervalul 2500-3500  $cm^{-1}$  pentru compuși chelați). Pe de altă parte, în spectrele IR ale complexelor, vibrațiile caracteristice ale grupei OH carboxilice din forma acidă a ligandului (la 3620  $cm^{-1}$ ) nu mai sunt prezente, ceea ce susține formarea unui

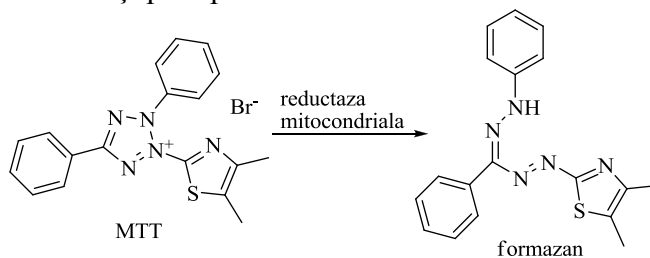
complex cu anionul carboxilat. Totodată, forma carboxilat este susținută și de vibrațiile de valență  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , care apar la numere de undă mult mai mici în complecși, comparativ cu forma acidă a ligandului necomplexat.

## II.8. Evaluarea activității antiproliferative a unor compuși sintetizați

### II.8.1 Introducere

Efectele antiproliferative au fost estimate *in vitro* pe trei linii celulare umane de cancer, și anume: adenocarcinomul cervical (de col uterin) (HeLa), adenocarcinomul mamar (MCF7), respectiv carcinomul celular scuamos (cancer de piele) A431. Toate substanțele au fost testate la 2 concentrații (10  $\mu\text{M}$ , respectiv 30  $\mu\text{M}$ ). Datele reprezintă procentul de inhibiție (pentru concentrația dată cât inhibă proliferarea celulelor canceroase substanța testată).

Celulele canceroase au fost menținute într-un mediu minim-esențial, suplimentat cu 10% serum fetal bovin, un amestec antibiotic-antimicotic și aminoacizi neesențiali. Celulele canceroase au fost introduse într-o microplacă cu 96 de godeuri (well-uri), cu o densitate de 5000/godeu (well). Mediul inițial a fost înlăturat a doua zi, înlocuindu-se cu 200  $\mu\text{L}$  din noul mediu, ce conține compușii pentru testat. Substanțele testate au fost dizolvate în DMSO, iar concentrația finală a solventului (0,1 sau 0,3%) nu are efecte semnificative asupra dezvoltării celulare. După o perioadă de incubare de 72 de ore, în probe s-au adăugat 20  $\mu\text{L}$  soluție ce conține 5 mg/mL bromură de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazoliu] (MTT). MTT a fost transformat de reductaza mitocondrială a celulelor intacte și precipitată sub forma unor cristale albăstrui de formazan.

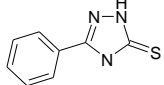


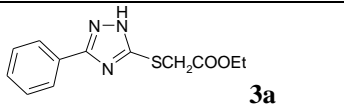
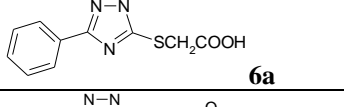
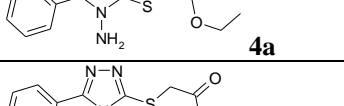
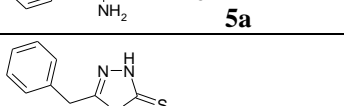
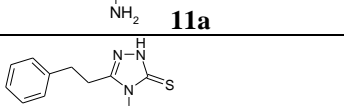
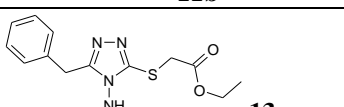
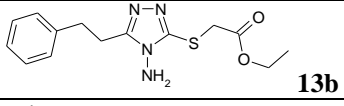
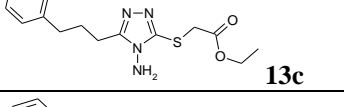
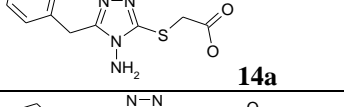
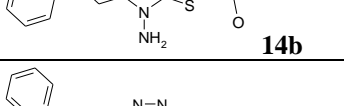
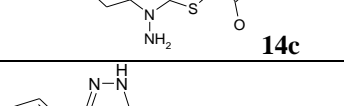
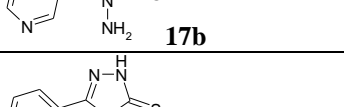
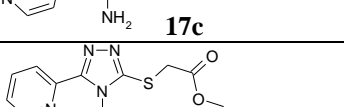
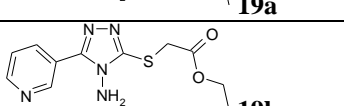


Mediul a fost apoi înlăturat, iar cristalele de formazan au fost dizolvate în 100  $\mu\text{L}$  DMSO, probele fiind analizate cu un cititor de microplăci (microplate reader) la 545 nm. Toate experimentele au fost realizate pe două microplăci, cu 5 măsurători paralele, putându-se calcula valoarea abaterii standard față de medie (SEM).

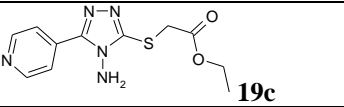
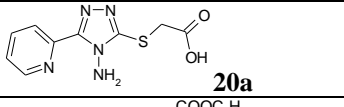
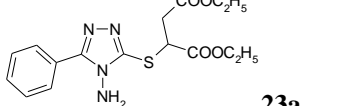
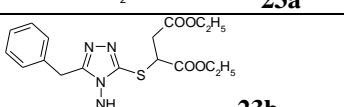
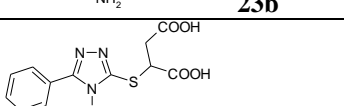
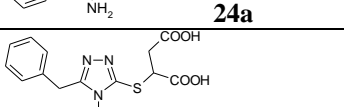
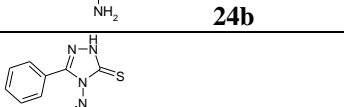

### II.8.2 Rezultate și discuții

Activitatea antiproliferativă a compușilor sintetizați este evaluată pe cele trei linii de celule canceroase în tabelul de mai jos.

**Tabelul 9.** Evaluarea efectului antiproliferativ al compușilor sintetizați

Compusul	Conc ( $\mu\text{M}$ )	HeLa		MCF7		A431	
		Inhibiție (%)	SEM	Inhibiție (%)	SEM	Inhibiție (%)	SEM
 <b>1a</b>	10	<b>17,85</b>	1,79	<b>10,85</b>	3,08	<b>23,28</b>	4,35
	30	<b>16,15</b>	0,55	<b>0,96</b>	1,28	<b>10,49</b>	5,14

 <b>3a</b>	10	<b>6,67</b>	3,48	<b>0,89</b>	3,78	<b>14,5</b>	2,27
	30	<b>2,19</b>	2,05	<b>5,43</b>	3,63	<b>10,91</b>	1,87
 <b>6a</b>	10	<b>4,27</b>	1,30	<b>-0,33</b>	0,44	<b>2,74</b>	2,61
	30	<b>10,19</b>	1,48	<b>0,88</b>	2,46	<b>19,23</b>	2,26
 <b>4a</b>	10	<b>5,41</b>	2,04	<b>-0,31</b>	3,30	<b>-3,62</b>	3,94
	30	<b>4,47</b>	2,68	<b>11,46</b>	1,76	<b>11,62</b>	1,94
 <b>5a</b>	10	<b>1,48</b>	1,58	<b>14,24</b>	4,13	<b>16,70</b>	<b>1,63</b>
	30	<b>4,67</b>	0,55	<b>4,78</b>	2,64	<b>12,96</b>	2,66
 <b>11a</b>	10	<b>9,42</b>	4,74	<b>-0,67</b>	1,40	<b>5,79</b>	3,89
	30	<b>7,94</b>	3,33	<b>3,39</b>	3,92	<b>11,24</b>	4,04
 <b>11b</b>	10	<b>11,75</b>	2,07	<b>3,30</b>	1,34	<b>14,08</b>	4,37
	30	<b>34,31</b>	<b>3,37</b>	<b>19,25</b>	1,56	<b>3,16</b>	2,92
 <b>13a</b>	10	<b>0,98</b>	0,91	<b>-3,09</b>	2,47	<b>8,40</b>	4,30
	30	<b>8,44</b>	3,24	<b>7,83</b>	4,48	<b>18,34</b>	1,86
 <b>13b</b>	10	<b>9,68</b>	2,14	<b>-1,19</b>	3,97	<b>7,47</b>	3,24
	30	<b>9,27</b>	1,23	<b>3,93</b>	2,36	<b>8,56</b>	1,05
 <b>13c</b>	10	<b>27,58</b>	<b>1,67</b>	<b>10,25</b>	3,23	<b>19,95</b>	2,26
	30	<b>36,41</b>	<b>1,13</b>	<b>8,11</b>	1,81	<b>24,05</b>	<b>2,50</b>
 <b>14a</b>	10	<b>-4,50</b>	1,90	<b>-1,00</b>	2,75	<b>5,95</b>	2,29
	30	<b>-4,16</b>	1,93	<b>5,68</b>	4,24	<b>0,12</b>	4,68
 <b>14b</b>	10	<b>7,21</b>	3,98	<b>3,13</b>	2,69	<b>11,79</b>	5,90
	30	<b>6,73</b>	2,53	<b>-3,92</b>	4,14	<b>7,47</b>	9,21
 <b>14c</b>	10	<b>21,87</b>	<b>0,80</b>	<b>-0,32</b>	0,92	<b>17,40</b>	4,17
	30	<b>32,70</b>	<b>1,77</b>	<b>13,39</b>	3,95	<b>26,10</b>	<b>3,35</b>
 <b>17b</b>	10	<b>2,77</b>	1,93	<b>11,02</b>	0,78	<b>-7,58</b>	1,99
	30	<b>15,11</b>	4,00	<b>4,29</b>	2,60	<b>1,20</b>	2,87
 <b>17c</b>	10	<b>17,98</b>	3,29	<b>7,35</b>	2,58	<b>17,01</b>	1,86
	30	<b>33,27</b>	<b>1,94</b>	<b>10,81</b>	3,8	<b>18,73</b>	0,70
 <b>19a</b>	10	<b>-4,73</b>	1,64	<b>-3,73</b>	3,75	<b>-4,45</b>	5,44
	30	<b>15,67</b>	1,93	<b>5,31</b>	3,10	<b>11,97</b>	1,75
 <b>19b</b>	10	<b>19,39</b>	3,39	<b>8,63</b>	1,89	<b>23,19</b>	5,04
	30	<b>29,84</b>	<b>3,93</b>	<b>14,22</b>	3,39	<b>19,13</b>	6,41

 <b>19c</b>	10	17,24	4,00	10,52	3,30	26,69	3,68
	30	17,48	3,20	7,56	3,64	18,55	1,20
 <b>20a</b>	10	8,86	2,96	-5,15	3,10	-5,92	1,63
	30	15,79	3,16	7,86	1,92	0,74	3,63
 <b>23a</b>	10	2,79	0,42	5,10	3,22	9,18	2,82
	30	1,00	0,58	8,20	3,23	9,29	0,81
 <b>23b</b>	10	3,50	1,31	2,11	7,03	-2,27	5,99
	30	3,01	1,25	1,43	4,24	-4,15	6,38
 <b>24a</b>	10	7,97	4,46	-9,57	3,99	-9,64	4,99
	30	14,70	4,28	8,35	2,44	3,47	3,35
 <b>24b</b>	10	38,93	3,10	35,04	2,11	19,52	1,29
	30	25,65	1,99	7,63	1,40	1,19	2,24
 <b>28a</b>	10	7,90	3,18	-0,07	3,74	-0,28	6,72
	30	3,06	4,30	-1,28	3,39	7,54	2,14
 <b>29b</b>	10	15,61	5,50	4,76	6,62	-1,25	4,22
	30	16,40	5,93	5,66	5,27	-3,55	6,74

#### Analiza liniei celulare HeLa

În cazul alchilării triazolului **1a**, se observă o diminuare semnificativă a efectului antiproliferativ (compușii alchilați **3a**, **6a** sunt mai puțin activi decât triazolul nealchilat).

Pentru triazolii fenil-alkil substituiți (**11a-b**, **13a-c**, **14a-c**) se observă o creștere a activității antiproliferative cu mărirea restului alkil din moleculă (compusul **11b** este mai activ decât **11a**). Alchilarea cu cloroacetat de etil a compușilor (**11a-b**) produce scăderea activității biologice, mai ales în cazul compusului **11b** la concentrația de 30  $\mu\text{M}$ , compusul alchilat **13b** putând fi considerat inactiv. Compusul alchilat **13c** este însă destul de activ la ambele concentrații testate, producând o inhibare de peste 25% la concentrația 10  $\mu\text{M}$  și de peste 35% pentru concentrația 30  $\mu\text{M}$ . Acizii obținuți prin hidroliza esterilor (**13a-c**) sunt mai puțin activi decât aceștia, unul dintre ei (**14a**) manifestând efect proliferativ.

Derivații piridinici prezintă o activitate biologică moderată, mai bună decât cea a triazolilor fenil-alkil substituiți. În acest caz, alchilarea cu cloroacetat de etil a compusului **17b** determină creșterea efectului antiproliferativ la ambele concentrații testate. Cel mai activ compus din seria derivaților piridinici este compusul **17c**, ce determină o inhibiție de peste 30%.

Derivații de acid succinic pot fi considerați practic inactivi, cu excepția compusului **24b**, care totodată cel mai activ compus pe linia HeLa, atingând o rată de inhibiție de peste 35% la concentrația 10  $\mu\text{M}$ .

### Analiza liniei celulare MCF7

Dintre toți compușii testați, doi au manifestat activitate antiproliferativă: compusul **11b**, respectiv **24b**, acesta din urmă fiind mai activ la concentrația 10 μM; toți ceilalți compuși sunt considerați practic inactivi.

### Analiza liniei celulare A431

Pe această linie celulară, activitatea antiproliferativă este destul de slabă, cei mai mulți compuși fiind practic inactivi. Totuși, mai activi au fost derivații alchilați, comparativ cu cei nealchilați. Cei mai activi au fost derivații **14c**, respectiv **19c**, fiind și singurii ce au manifestat activitate antiproliferativă de peste 25%.

### **II.8.3. Concluzii**

Compușii sintetizați și testați pentru activitatea antiproliferativă pe cele trei linii celulare canceroase s-au dovedit a fi moderat-activi sau inactivi. Aceștia au fost mai activi pe linia celulară HeLa și practic inactivi pe linia celulară MCF7, cu excepția a doi compuși. Pe linia celulară A431, cei mai activi compuși au fost derivații **14c**, respectiv **19c** cu o activitate antiproliferativă de peste 25%.

Dintre toți compușii studiați, doi au fost activi pe câte două linii celulare, și anume:

- 4*H*-4-amino-3-carboximetilsulfanil-5-(3-fenilpropil)-1,2,4-triazolul (**14c**) este activ pe liniile HeLa, respectiv A431 la concentrația de 30 μM.
- acidul (4*H*-4-amino-3-benzil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (**24b**) este activ pe liniile HeLa, respectiv MCF7 la concentrația de 10 μM.

### III. Parte experimentală

#### III.1. Tehnici analitice

**Solvenții:** Reactivii utilizați au fost produși comerciali (Merck, Fluka, Across, Carlo Erba, Chimopar, Reactivul) utilizați ca atare, fără purificare ulterioară.

**RMN:** Spectrele de rezonanță magnetică nucleară ( $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN și  $^{15}\text{N}$ -RMN) s-au înregistrat la unul din spectrometrele: Bruker AC200, Bruker Avance III 400 sau Bruker DRX 400 la 25 °C în  $\text{CDCl}_3$  sau  $\text{DMSO-}d_6$ , folosind ca referință TMS. Valorile deplasărilor chimice ( $\delta$ ) în spectrele de  $^1\text{H}$ -RMN se exprimă în ppm (pentru  $\text{CDCl}_3$   $\delta = 7,27$  ppm, pentru  $\text{DMSO-}d_6$   $\delta = 2,51$  ppm), iar constantele de cuplaj ( $J$ ) se exprimă în Hz. Abrevierile utilizate pentru multiplicitatea semnalelor sunt : s (singlet); d (dublet); t (triplet); c (cuartet); cv (cvintet) și m (multiplet).

**IR:** Spectrele de IR s-au realizat în pastilă de KBr la un spectrofotometru FT/IR Jasco-410 cu o rezoluție de  $1\text{cm}^{-1}$ , pe domeniul  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ .

**SM:** Spectrele de masă GC-MS s-au realizat la spectrometrul Agilent G1701DA care operează cu 70eV. Mostrele s-au introdus printr-o sondă încălzită între 30-280 °C, utilizând ca solvent purtător metanol. Fragmentele detectate se exprimă în m/e (intensitate relativă).

**UV-VIS:** Spectrele electronice au fost înregistrate cu spectrofotometrul UV-VIS Jasco V-530.

**Cromatografia:** Cromatografia în strat subțire (TLC, CSS) s-a efectuat pe plăci de silicagel Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub> de 0,22 mm grosime, folosind ca eluenți benzen:acetat de etil=1:1(volum), benzen:metanol=7:3 (volum), benzen:metanol=3:7 (volum), benzen:acetat de etil=9:1(volum). Detectarea compușilor s-a realizat prin expunerea plăcii la o lampă de UV ( $\lambda = 254\text{ nm}$ ) și au fost revelați cu vapori de  $\text{I}_2$ .

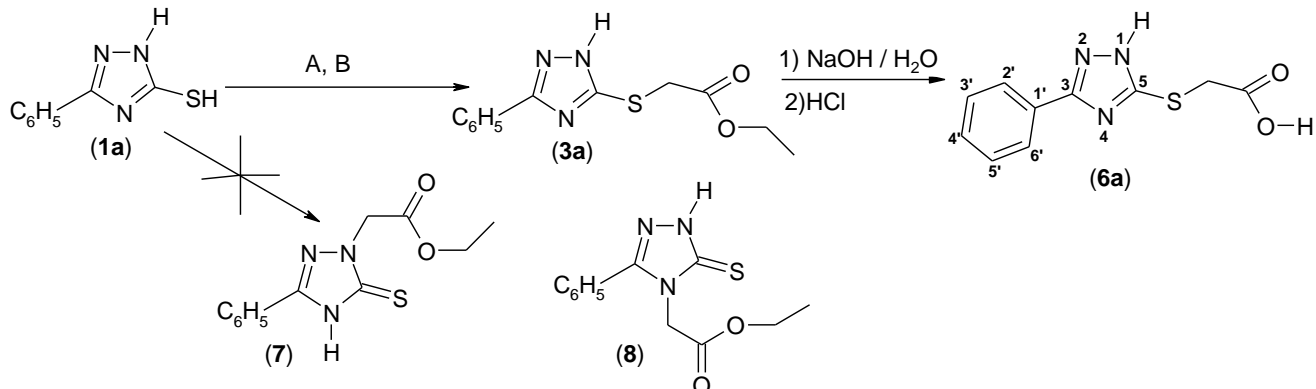
**Punctele de topire:** Punctele de topire au fost determinate cu un aparat Bötius PHMK (Veb Analytik Dresden)

**Evaporarea solvenților** la presiune redusă s-a efectuat la un evaporator Heidolph Laborota 4000 Efficient.

**Sinteza asistată de microunde** s-a realizat într-un cuptor Emerson obișnuit, cu putere de 1100W.

## III.2. Alchilarea 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului și a 4*H*-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului

### III.2.1. Sinteza 1*H*-3-fenil-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazolului



A= ClCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> / C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH abs. / reflux

B= 1) NaOH / H<sub>2</sub>O distilare la sec 2) ClCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> / C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH abs. / reflux

### Mod de lucru :

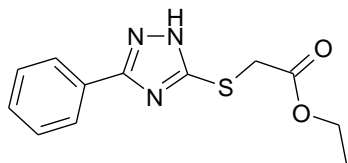
#### Varianta A

Peste o suspensie de 0,5g (2,82 mmol) 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (**1a**) în 10 mL EtOH absolut, se adaugă sub agitare 0,346g (0,30 mL, 2,82 mmol) cloroacetat de etil. Amestecul se încălzește timp de 7 ore la reflux, se răcește la temperatura camerei și se filtrează la vid. Produsul obținut (0,71g) este unitar cromatografic.

#### Varianta B

La o suspensie de 2,2g (12,42 mmol) 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (**1a**) în 20 mL apă distilată se adaugă 12,5 mL soluție NaOH 1M. Amestecul este tratat la cald cu cărbune activ, se filtrează și lichidul galben-pal obținut este evaporat la sec la presiune scăzută (40 °C). Produsul solid obținut se suspendă în 20 mL alcool etilic absolut, se încălzește la reflux, apoi se adaugă 1,53g (1,33mL, 12,5 mmol) cloroacetat de etil. După 15 minute de reflux, amestecul de reacție se răcește la temperatura camerei și se adaugă 10 mL apă distilată; suspensia formată se menține timp de 24 de ore la +5 °C. Etanolul se îndepărtează prin distilare la presiune scăzută, iar suspensia apoasă se filtrează la vid și se spală cu apă distilată până când filtratul este liber de ioni Cl<sup>-</sup> (verificat cu soluție de AgNO<sub>3</sub>).

### 1*H*-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (3a)



Caracterizarea produsului **3a** (C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, M=263,3 g/mol) obținut prin varianta A

Pulbere albă (0,71g, η=96,4%)

**P.t.** 137-139 °C

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3436, 2936, 2845 (-CH<sub>2</sub>-), 2651 (large, -NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1730 (i, C=O), 1614, 1502, 1311, 1181, 1024, 867, 694.

**GC-MS** (70 eV, m/e)= 263 ( M<sup>+</sup>, 73%); 217 (M<sup>+</sup>- C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 36 %); 190 (M<sup>+</sup>- COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 100 %)

**<sup>1</sup>H-RMN** δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 9.89 (br.,s., 2H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 8.00-7.98 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.53-7.48 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 4.12(q, 2H, J=7.1Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.07(s, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-); 1.18(t, 3H, J=7.1Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-RMN } \delta_{\text{C}}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz): 168.6 (C=O); 156.7 (3-C); 156.6 (5-C); 130.0 (4'-C); 128.9 (3'-C, 5'-C); 127.5 (1'-C); 125.9 (2'-C, 6'-C); 60.1 (-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ); 33.5 (-S- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 13.9 (-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ).

Caracterizarea produsului **3a** ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ,  $M=263,3$  g/mol) obținut prin varianta B

Pulbere albă (3,07g,  $\eta=94\%$ )

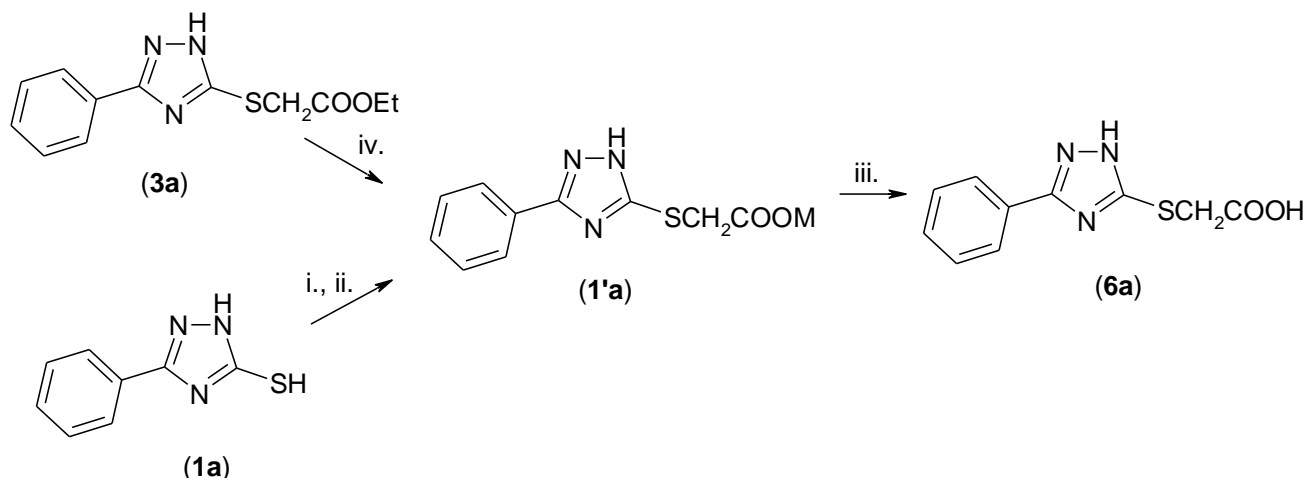
**P.t.** 137-139 °C,

**IR**( $\text{cm}^{-1}$ ): 3430, 2978, 2854 (- $\text{CH}_2$ -), 1724 (i, C=O), 1631, 1502, 1304, 1177, 1020, 867, 690.

**$^1\text{H-RMN } \delta_{\text{H}}$**  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 14.45 (br.,s., 1H, NH); 7.98-7.96 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.54-7.48 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 4.13(q, 2H, -O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ); 4.08(s, 2H, -S- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -); 1.19 (t, 3H, -O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ )

$^{13}\text{C-RMN } \delta_{\text{C}}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz): 168.7 (C=O); 165.8 (3-C); 165.7 (5-C); 129.9 (4'-C); 128.9 (3'-C, 5'-C); 127.4 (1'-C); 125.9 (2'-C, 6'-C); 61.0 (-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ); 33.5 (-S- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 13.9 (-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ).

### III.2.2. Sinteza 1H-5-carboxi-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazolului



A. i. 0,5 eq.  $\text{K}_2\text{CO}_{3(\text{aq})}$ ; ii.  $\text{ClCH}_2\text{COOK}_{(\text{aq})}$ ; iii. HCl;  $M=K^+$

B. i.  $\text{KOH}_{(\text{aq})}$ ; ii.  $\text{ClCH}_2\text{COOK}_{(\text{aq})}$ ; iii. HCl;  $M=K^+$

C. iv. NaOH 10% (1h reflux); iii. HCl;  $M=Na^+$

#### **Mod de lucru:**

##### **Varianta A.**

**1)** Se dizolvă sub agitare 0,01 mol KOH în 10 mL apă distilată, peste care se adaugă 1,77g (0,01 mol) 1H-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (**1a**). Se adaugă cărbune activ și se filtrează la rece, rezultând o soluție incoloră cu pH ~7,5-8.

**2)** Peste o soluție formată din 1,134g (0,012 mol) acid monocloracetic în 2 mL apă distilată, se picură o soluție formată din 0,012 mol KOH în 5 mL apă, menținând temperatura la aproximativ 0 °C. După picurare, soluția formată are pH-ul între 2,5 și 3.

Soluția **2)** se adaugă sub picurare la soluția **1)**, când se observă formarea unui precipitat alb. După perfectare timp de oră, se filtrează la vid (rezultă un precipitat alb identic cu materia primă,



analizat prin cromatografie în strat subțire și punct de topire) apoi filtratul se păstrează timp de 48 ore la rece, se filtrează la vid (rezultă un precipitat alb). Ultimul filtrat se acidulează cu HCl 15% când se observă o precipitare abundentă. Ultimele precipitate obținute prezintă intervale de topire largi, iar C.S.S. indică prezența a două spoturi (din care unul corespunde materiei prime, iar celălalt produsului de alchilare).

#### Varianta B

**1)** Se dizolvă sub agitare 0,691g (0,005 mol)  $K_2CO_3$  anhidru în 10 mL apă distilată, peste care se adaugă 1,77g (0,01 mol) 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (**1a**). După degajarea intensă de  $CO_2$ , amestecul de reacție se încălzește la reflux și se purifică cu cărbune activ la cald (din filtratul astfel format, la răcire se formează un precipitat insolubil); filtratul limpede obținut (pH ~ 8-9) se utilizează în continuare.

**2)** Peste o soluție formată din 0,95g (0,01 mol) acid monocloracetic în 2 mL apă distilată se picură o soluție formată din 0,691g (0,005 mol)  $K_2CO_3$  anhidru în 5 mL apă, menținând temperatura sub 5°C (pH-ul soluției formate este aproximativ 3).

Soluția **2)** se adaugă sub picurare la soluția **1)**, când se observă formarea unui precipitat alb. După perfectare timp de oră, se filtrează la vid (rezultă un precipitat alb identic cu materia primă, analizat prin cromatografie în strat subțire și punct de topire) apoi filtratul se acidulează cu HCl 15% când se observă o precipitare abundentă. Acidulatul se păstrează timp de 15 ore la rece, apoi se filtrează la vid (rezultă un precipitat alb ce prezintă un interval de topire larg, iar C.S.S. indică prezența a două spoturi, din care unul corespunde materiei prime, celălalt produsului de alchilare)

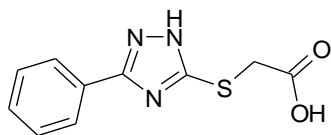
#### Varianta C

O suspensie ce conține 8,1g (30,8 mmol) 1*H*-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**3a**) în 50 mL soluție NaOH 5% se încălzește la reflux timp de o oră, când se obține o soluție gălbuie care se purifică cu cărbune activ la cald, după care se răcește la temperatura camerei și se filtrează la vid. Soluția gălbuie formată se acidulează sub agitare cu o soluție HCl 15% până la pH~3, observându-se formarea unui precipitat alb în timp. După 2h, suspensia albă formată se filtrează la vid, când rezultă un produs unitar cromatografic (**6a**).

#### Varianta D

La o suspensie formată din 0,5g (2,0 mmol) 4*H*-4-amino-5-carboxi-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**5a**) într-un amestec apă-etanol (1:3, v/v, 10 mL) și HCl 1M (5 mL), se adaugă în picături și sub agitare intensă o soluție de  $NaNO_2$  0.5M (5 mL) la temperatura camerei. După încetarea degajării de gaz (aproximativ 30 de minute de agitare), se adaugă apă distilată (10 mL), iar amestecul se degazează la temperatura camerei la vid, apoi se filtrează. Produsul obținut (**6a**) este unitar cromatografic.

#### 1*H*-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (6a)



Caracterizarea produsului **6a** ( $C_{10}H_9N_3O_2S$ ,  $M=235,27$  g/mol) obținut prin varianta C.

Pulbere albă (7.0g,  $\eta=97\%$ )

**P.t.** 172-174 °C

**IR** ( $cm^{-1}$ ): 3488 (OH), 3261, 3188, 2937, 2877 ( $-CH_2-$ ), 2546, 1728 (i, C=O), 1611, 1489, 1468, 1330, 1185, 903, 723, 683

<sup>1</sup>H-RMN δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 13.7 (br., s, 1H, COOH); 8.03-8.01 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.54-7.48 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 4.04 (s, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-).

<sup>13</sup>C-RMN δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): 169.9 (C=O); 156.9 (3-C); 156.8 (5-C); 129.9 (4'-C); 128.9 (3'-C, 5'-C); 127.9 (1'-C); 125.9 (2'-C, 6'-C); 34.0 (-S-CH<sub>2</sub>).

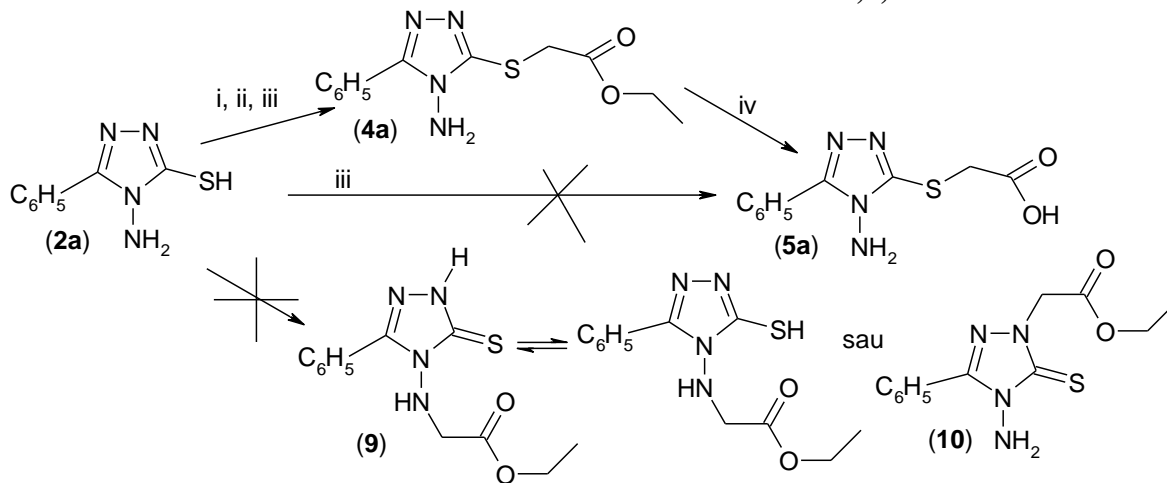
Caracterizarea produsului **6a** (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, M=235,27 g/mol) obținut prin varianta D

Pulbere albă (0,31g, η=66%)

P.t. 172-173 °C,

IR(cm<sup>-1</sup>): 3471 (OH), 3261, 3189, 2937, 2875 (-CH<sub>2</sub>-), 2549, 1728 (i, C=O), 1611, 1489, 1469, 1331, 1186, 903, 723, 685.

### III.2.3. Sinteza 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazolului



i= ClCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> / C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH / reflux

ii= a) NaOH / H<sub>2</sub>O; distilare la sec; b) ClCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> / C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH / reflux;

iii= ClCH<sub>2</sub>COOH / C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH / reflux

iv= a) NaOH / H<sub>2</sub>O / reflux b) HCl diluat

#### Mod de lucru:

##### Varianta A (ii)

La o suspensie formată din 4H-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (**2a**) (3.84g, 20 mmol) în apă distilată (30 mL), se adaugă NaOH solid (0.8g, min. 98%). Soluția maro obținută se filtrează fierbinte după purificare cu cărbune activ, apoi se evaporă la sec sub vid la temperatura camerei. Produsul solid obținut se suspendă în etanol absolut (60 mL), apoi se adaugă cloroacetatul de etil (2.66g, 2.4 mL, 21 mmol), se încălzește la reflux timp de 2 ore, apoi se răcește la temperatura camerei și se distilă la sec. Solidul alb obținut se suspendă în apă distilată, apoi se filtrează.

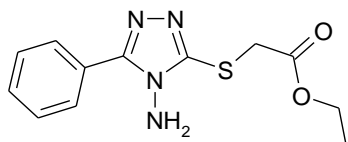
##### Varianta B (iii)

Peste o suspensie formată din 4H-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (**2a**) (0.5g, 2.6 mmol) în etanol absolut (5 mL) se adaugă acid cloroacetic (0,25g, 2.6 mmol). Amestecul se încălzește la reflux timp de 14 ore, se răcește și se filtrează la vid. Produsul brut (0.25g, p.t = 152-154°C) se recrystalizează din alcool etilic.

### Varianta C (i) [14]

La o suspensie formată din 4*H*-4-amino-5-mercapto-3-fenil-1,2,4-triazol (**2a**) (1g, 5.2 mmol) și etanol absolut (25 mL), se adaugă cloroacetat de etil (1.5g, 12.2 mmol). Amestecul se încălzește la reflux timp de 6 ore, după care se evaporă la sec. Produsul brut (1.7g) se suspendă 30 minute cu agitare la temperatura camerei într-un amestec format dintr-o soluție de NaOH 1M (10 mL) și apă distilată (25 mL), după care se filtrează, produsul brut rezultat (0.43g) se recrystalizează din etanol absolut(8.6 mL).

### 4*H*-4-amino-5-etoxycarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (4a)



Caracterizarea produsului **4a** (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, M=278,33 g/mol) obținut prin varianta A

Pulbere albă (4,82g, η=87%)

**P.t.** 174-175 °C

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3258 (-NH<sub>2</sub>), 3136, 2985, 2940(CH<sub>2</sub>), 1738 (C=O), 1645,

1454, 1309, 1179, 1031, 693, 530.

**GC-MS** (70 eV, m/e)= 278 ( M<sup>+</sup>, 27 %); 233 (M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 17 %); 205 (M<sup>+</sup>-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 100 %)

**<sup>1</sup>H-RMN** δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz): 8.01-7.97 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.50-7.48 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 6.20 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 4.15(q, 2H, J=7.0 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.08 (s, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-); 1.21 (t, 3H, J=7.0 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-RMN** δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz): 168.4 (C=O); 154.1 (3-C); 152.8 (5-C); 129.5 (4'-C); 128.4 (3'-C, 5'-C); 127.7 (1'-C); 126.8 (2'-C, 6'-C); 61.2 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 33.1 (-S-CH<sub>2</sub>); 13.9 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

Caracterizarea produsului **4a** (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, M=278,33 g/mol) obținut prin varianta B

Pulbere albă (0,1g, η=14%)

**P.t.** 174-176 °C

**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3256 (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 3137, 2984, 2938(CH<sub>2</sub>), 1737 (C=O), 1645, 1455, 1310, 1180, 1033, 692, 530

**GC-MS** (70eV, m/e)= 278 ( M<sup>+</sup>, 25 %); 233 (M<sup>+</sup>- C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 16 %); 205 (M<sup>+</sup>- COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 100 %)

**<sup>1</sup>H-RMN** δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz): 8.02-7.98 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.52-7.49 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 6.38 (br.,s, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 4.16(q, 2H, J=7.1 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.05 (s, 2H,-S-CH<sub>2</sub>-); 1.20 (t, 3H, J=7.1 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-RMN** δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz): 168.3 (C=O); 153.9 (3-C); 153.1 (5-C); 129.8 (4'-C); 128.4 (3'-C, 5'-C); 127.8 (1'-C); 126.1 (2'-C, 6'-C); 61.2 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 33.1 (-S-CH<sub>2</sub>); 13.9 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

Caracterizarea produsului **4a** (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, M=278,33 g/mol) obținut prin varianta C

Pulbere albă (0,36g, η=25%)

**P.t.** 172-174°C (p.t.= 172-173 °C [Hoggarth])

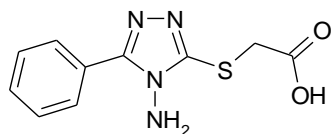
**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3255, 3136, 2983, 2940 (CH<sub>2</sub>), 1735 (C=O), 1643, 694,

### III.2.4. Sinteza 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazolului

#### Mod de lucru:

O suspensie formată din 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**4a**) (2.5g, 9 mmol) și NaOH 1M (20mL) se încălzește la reflux timp de o oră. Soluția formată este acidulată cu HCl diluat până la pH~3, după care este evaporată la sec. Produsul alb (**5a**) este recristalizat din etanol absolut.

#### 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**5a**)



Caracterizarea produsului **5a** (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, M=250,28 g/mol)

Cristale incolore (1.65g, η=73%),

**P.t.** 182-184°C (p.t.=183-184 °C [Hoggarth])

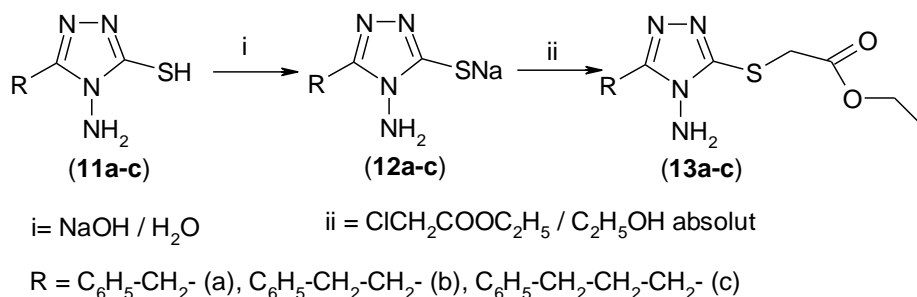
**IR** (cm<sup>-1</sup>): 3620 (OH), 3545, 3338, 3262, 3196, 2934 (CH<sub>2</sub>), 1714 (C=O), 1617, 1402, 1250 (OH), 695, 566

**<sup>1</sup>H-RMN** δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz): 8.02-7.98 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.50-7.49 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 6.49 (br.,s, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 3.96 (s, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-).

**<sup>13</sup>C-RMN** δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz): 169.9 (C=O); 153.9 (3-C); 153.2 (5-C); 129.5 (4'-C); 128.3 (3'-C, 5'-C); 127.7 (1'-C); 126.8 (2'-C, 6'-C); 34.8 (-S-CH<sub>2</sub>).

### III.3. Alchilarea 4H-4-amino-3-fenilalchil-5-mercapto-1,2,4-triazolilor

#### III.3.1. Sinteza 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenilalchil-1,2,4-triazolilor prin alchilarea 4H-4-amino-3-fenilalchil-5-mercapto-1,2,4-triazolilor



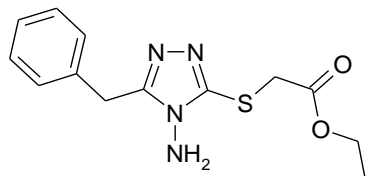
#### a. Sinteza 4H-4-amino-3-benzil-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazolului (R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-)

##### Mod de lucru:

Peste o suspensie ce conține 2,06g (0,01 mol) 4H-4-amino-3-benzil-5-mercapto-1,2,4-triazol (**11a**) în 40 mL apă distilată se adaugă 10 mL soluție NaOH 1N. Amestecul de reacție se încălzește la reflux, se purifică cu cărbune activ și se filtrează la cald. Se obțin 50 mL soluție incolor-violetă, care se evaporă la sec la presiune scăzută (~10 mm Hg) la 50°C. După uscare, solidul alburiu obținut (**12a**) se dizolvă în 25 mL EtOH absolut, apoi se adaugă 1,07 mL (0,01 mol, 1,23g) cloroacetat de etil (M=122,55g/mol, d=1,15g/mL). Amestecul de reacție se menține timp de 3.5h la reflux, apoi se evaporă o parte din solvent la presiune scăzută, când se obține o soluție vâscoasă albă în care se adaugă 5 mL apă distilată (pentru dizolvarea NaCl format din reacție) care se extrage apoi cu cloroform (3x15 mL). Extractul cloroformic se spală cu 3x10 mL soluție NaOH (obținută din 5 mL NaOH 1N și 45 mL apă), apoi se spală cu 15 mL apă distilată.

După îndepărtarea cloroformului se obțin 2,22g produs alb amorf (**13a**), unitar cromatografic.

#### 4H-4-amino-3-benzil-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (13a)



Caracterizarea produsului **13a** (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, M=292,36 g/mol)

Pulbere albă (2,22g, η=76%)

P.t. 66-69 °C

IR(cm<sup>-1</sup>)= 3318, 3198, 3274, 2962, 2360, 1730, 1626, 1513, 1462, 1390, 1310, 1178, 1028, 973, 903, 730, 697, 572

<sup>1</sup>H-RMN δ<sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 7.32-7.28 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); 5.94 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 4.09 (q, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.06 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>); 4.01 (s, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-); 1.16 (t, 3H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN δ<sub>C</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>, 100MHz): 168.4 (-C=O); 155.3 (3-C); 150.4 (5-C); 136.4 (1'-C); 128.3 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C); 126.4 (4'-C); 61.1 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 33.2 (-S-CH<sub>2</sub>-); 29.5 (Ph-CH<sub>2</sub>-); 13.9 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

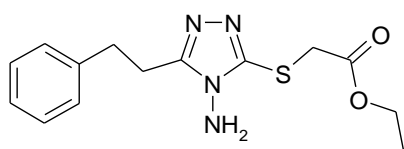
**b. Sinteza 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenetil-1,2,4-triazolului (R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)**

**Mod de lucru:**

Peste o suspensie ce conține 1,10g (0,005 mol) 4H-4-amino-3-fenetil-5-mercapto-1,2,4-triazol (**11b**) în 10 mL apă distilată se adaugă 6 mL soluție NaOH 1N. Amestecul de reacție se încălzește la reflux, se purifică cu cărbune activ și se filtrează la cald. Se obține o dispersie siefie, care se evaporă la sec la presiune scăzută (~10 mm Hg) la 50°C. După uscare, solidul gălbui (**12b**) obținut se dizolvă în 25 mL EtOH absolut, apoi se adaugă 0,54 mL (0,005 mol, 0,613g) cloroacetat de etil (M=122,55g/mol, d=1,15g/mL). Amestecul de reacție se menține timp de 4h la reflux, apoi se evaporă o parte din solvent la presiune scăzută, când se obține un gel alburiu albă în care se adaugă 1 mL apă distilată. Soluția vâscoasă obținută se extrage cu cloroform (3x15 mL). Extractul cloroformic se spală cu 3x10 mL soluție NaOH (obținută din 5 mL NaOH 1N și 45 mL apă), apoi se spală cu 15 mL apă distilată.

După îndepărtarea cloroformului se obțin 0,96g produs brut alb amorf, cu p.t. 84-87°C, neunitar cromatografic. Produsul brut se recrystalizează din EtOH absolut (0,1g produs din 0,5 mL EtOH absolut); extractul etanolic se menține la 5°C timp de 24 de ore, se filtrează și se obține un produs alb cristalin, unitar cromatografic (**13b**).

**4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenetil-1,2,4-triazol (13b)**



Caracterizarea produsului **13b** (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, M=306,39 g/mol)

Pulbere albă (0,44g, η=29%)

P.t. 84-85 °C

IR (cm<sup>-1</sup>)= 3314, 3260, 3189, 3057, 2986, 2930, 1720, 1614, 1521, 1458, 1402, 1369, 1267, 1171, 1078, 1023, 926, 794, 756,

706

<sup>1</sup>H-RMN δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz): 7.32-7.27 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); 5.93 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 4.11 (q, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J=7.2Hz); 4.02 (s, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-); 3.01-2.93 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1.18 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J=7.2Hz)

<sup>13</sup>C-RMN δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz): 168.4 (-C=O); 155.6 (3-C); 150.3 (5-C); 140.8 (1'-C); 128.2 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C); 125.9 (4'-C); 61.0 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 32.8 (-S-CH<sub>2</sub>-); 32.2 (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 25.5 (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 13.9 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

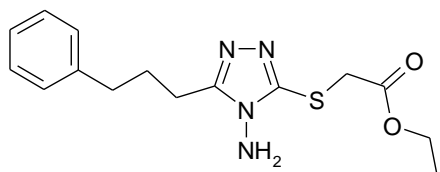
**c. Sinteza 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(3-fenilpropil)-1,2,4-triazolului (R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)**

**Mod de lucru:**

Peste o suspensie ce conține 0,5g (0,002 mol) 4H-4-amino-3-(3-fenilpropil)-5-mercapto-1,2,4-triazol (**11c**) în 3 mL apă distilată se adaugă 2,2 mL soluție NaOH 1N. Amestecul de reacție se încălzește la reflux, se purifică cu cărbune activ și se filtrează la cald. Se obține o soluție gălbuie, care se evaporă la sec la presiune scăzută (~10 mm Hg) la 40°C. După uscare, solidul crem (**12c**) obținut se dizolvă în 12 mL EtOH absolut, apoi se adaugă 0,22 mL (0,002 mol, 0,25g) cloroacetat de etil (M=122,55g/mol, d=1,15g/mL). Amestecul de reacție se menține timp de 2h la reflux, apoi se evaporă o parte din solvent la presiune scăzută, când se obține o suspensie albă la care se adaugă 10 mL apă distilată.

După filtrare și spălare cu apă distilată, se obține un precipitat alb amorf, unitar cromatografic (**13c**).

### 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(3-fenilpropil)-1,2,4-triazol (13c)



Caracterizarea produsului **13c** (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, M=320,42 g/mol)

Pulbere albă amorfă (0,42g, η=66%)

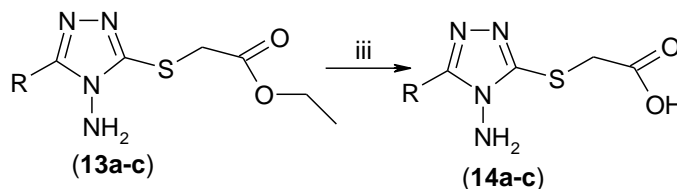
**P.t.** 65-67 °C

**IR** (cm<sup>-1</sup>)= 3445, 3281, 3178, 2983, 1731, 1644, 1501, 1454, 1399, 1370, 1307, 1179, 1094, 1026, 949, 903, 753, 718, 698.

**<sup>1</sup>H-RMN** δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz): 7.31-7.23 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 5.89 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 4.09 (q, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.01 (s, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-); 2.70-2.65 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1.97 (qv, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1.18 (t, 3H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>.)

**<sup>13</sup>C-RMN** δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz): 168.4 (-C=O); 156.1 (3-C); 150.2 (5-C); 141.5 (1'-C); 128.2 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C); 125.7 (4'-C); 61.0 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 34.15 (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 32.95 (-S-CH<sub>2</sub>-); 27.75 (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 23.1 (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 13.9 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

### **III.3.2. Sinteza 4H-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenilalchil-1,2,4-triazolilor prin hidroliza alcalină a 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenilalchil-1,2,4-triazolilor**



iii = a) NaOH dil. reflux b) HCl dil

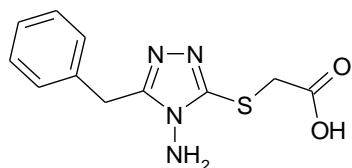
R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>- (a), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (b), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (c)

#### **a. Sinteza 4H-4-amino-3-benzil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazolului (R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-)**

##### **Mod de lucru:**

O suspensie formată din 1,0g (3,4 mmol) 4H-4-amino-3-benzil-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (**13a**) în 4,1 mL soluție NaOH 0.1M (4,1 mmol, raport molar ester:bază 1:1,2) se refluxează timp de o oră. După răcire la temperatura camerei, în soluția limpede gălbuie se picură sub agitare o soluție de HCl 15% până la pH~2. După acidulare, se obține un produs foarte vâscos și aderent, care după aproximativ 2h de agitare la temperatura camerei trece într-o suspensie albă. După filtrare la vid și spălare, se obține un produs alb amorf, unitar cromatografic (**14a**).

#### **4H-4-amino-3-benzil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazol (14a)**



Caracterizarea produsului **14a** (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, M=264,31 g/mol)

Pulbere albă amorfă (0,60g, η=67%)

**P.t.** 118-120 °C

**IR** (cm<sup>-1</sup>)= 3337, 3268, 3198, 3033, 2929, 2713, 2598, 2362, 1704, 1628, 1519, 1464, 1421, 1371, 1300, 1220, 1186, 1016, 894, 728, 696, 673, 569

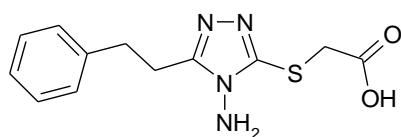
**<sup>1</sup>H-RMN**  $\delta_H$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz): 12.86 (s, 1H, -OH); 7.33-7.21 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); 5.94 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 4.08 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>); 3.96 (s, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-);  
**<sup>13</sup>C-RMN**  $\delta_C$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz): 169.6 (-C=O); 155.2 (3-C); 150.8 (5-C); 136.3 (1'-C); 128.3 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C); 126.5 (4'-C); 33.5 (-S-CH<sub>2</sub>-); 29.4 (Ph-CH<sub>2</sub>-);

#### b. Sinteza 4H-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenetil-1,2,4-triazolului (R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

##### Mod de lucru:

O suspensie formată din 0,2g (0,65 mmol) 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenetil-1,2,4-triazol (**13b**) în 0,8 mL soluție NaOH 0.1M (0,78 mmol, raport molar ester:bază 1:1,2) se refluxează timp de 1,5h. După răcire la temperatura camerei, în soluția incoloră se picură sub agitare o soluție de HCl 15% până la pH~1. După acidulare, se obține o suspensie albă, care se filtrează la vid și se spală cu apă distilată. După uscare se obține un produs alb amorf, unitar cromatografic (**14b**).

##### 4H-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenetil-1,2,4-triazol (14b)



Caracterizarea produsului **14b** (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, M=278,33 g/mol)

Pulbere albă amorfă (0,13g,  $\eta$ =72%)

**P.t.** 179-182 °C

**IR** (cm<sup>-1</sup>)= 3344, 3362, 3267, 3029, 2945, 2862, 2418, 1718, 1637, 1485, 1454, 1419, 1376, 1264, 1174, 1078, 933, 886, 752,

702, 576

**<sup>1</sup>H-RMN**  $\delta_H$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz): 12.87 (s, 1H, -OH); 7.32-7.20 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); 5.93 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 3.96 (s, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-); 3.01-2.95 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-);

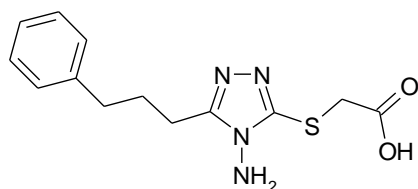
**<sup>13</sup>C-RMN**  $\delta_C$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz): 169.7 (-C=O); 155.6 (3-C); 150.7 (5-C); 140.8 (1'-C); 128.2 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C); 126.0 (4'-C); 33.3 (-S-CH<sub>2</sub>-); 31.85 (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 25.5 (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-);

#### c. Sinteza 4H-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-(3-fenilpropil)-1,2,4-triazolului (R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)

##### Mod de lucru:

O suspensie formată din 0,2g (0,625 mmol) 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(3-fenilpropil)-1,2,4-triazol (**13c**) în 1,0 mL soluție NaOH 0.1M (1,0 mmol, raport molar ester:bază 1:1,6) se refluxează timp de o oră. După răcire la temperatura camerei, în soluția gălbuie se picură sub agitare o soluție de HCl 15% până la pH~2. După acidulare, se obține o suspensie albă, care se filtrează la vid și se spală cu apă distilată. După uscare se obține un produs alb amorf, unitar cromatografic (**14c**).

##### 4H-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-(3-fenilpropil)-1,2,4-triazol (14c)



Caracterizarea produsului **14c** (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, M=292,36 g/mol)

Pulbere albă amorfă (0,06g,  $\eta$ =33%)

**P.t.** 152-155 °C

**IR** (cm<sup>-1</sup>)= 3447, 3334, 3264, 3215, 3023, 2922, 2858, 2381, 1718, 1625, 1476, 1453, 1254, 1167, 1078, 1054, 961, 878, 742, 701, 600.

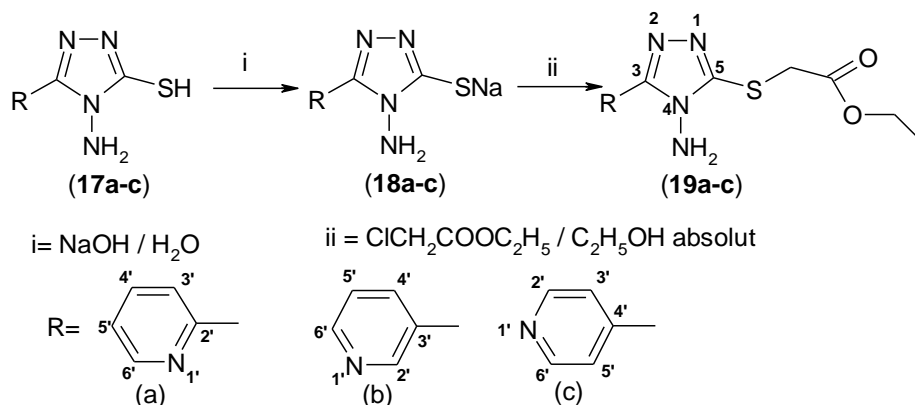
**<sup>1</sup>H-RMN**  $\delta_H$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz): 12.87 (s, 1H, -OH) 7.31-



7.17 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 5.89 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 3.95 (s, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-); 2.70-2.65 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2.01-1.96 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-);  
<sup>13</sup>C-RMN δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz): 169.7 (-C=O); 156.0 (3-C); 150.6 (5-C); 141.5 (1'-C); 128.2 (2'-C, 3'-C, 5'-C, 6'-C); 125.7 (4'-C); 34.5 (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 33.3 (-S-CH<sub>2</sub>-); 27.8 (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 23.0 (Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-);

### III.4. Alchilarea 4*H*-4-amino-3-(2-Py, 3-Py, 4-Py)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor

#### III.4.1. Sinteza 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-piridil-1,2,4-triazolilor prin alchilarea 4*H*-4-amino-5-mercapto-3-piridil-1,2,4-triazolilor



#### a. Sinteza 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazolului (R=2-piridil)

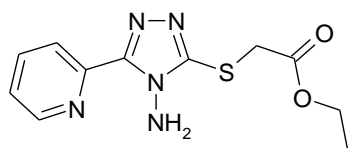
##### Mod de lucru:

Peste o suspensie ce conține 1,93g (0,01 mol) 4*H*-4-amino-5-mercapto-3-(2-piridil)-1,2,4-triazol (**17a**) în 5 mL apă distilată se adaugă 10 mL soluție NaOH 1N. Soluția galbenă obținută se filtrează la temperatura camerei, apoi solventul se evaporă la presiune scăzută (40°C). Uscarea sării de sodiu (**18a**) se face adăugând peste pasta vâscoasă obținută 5 mL EtOH absolut, apoi se evaporă la vid și se obține un solid galben-lămâie.

Peste sarea de sodiu se adaugă 25 mL EtOH absolut, se încălzește la reflux când se obține o suspensie galbenă (sarea de sodiu nu se dizolvă în etanol nici la reflux), apoi se adaugă 1,1 mL (0,01 mol, 1,23g) cloroacetat de etil (M=122.55g/mol, d=1.15g/mL). La adăugarea cloroesterului se observă o intensificare a refluxului, precum și formarea imediată a unui precipitat alb cristalin (NaCl). Amestecul de reacție se refluxează timp de 2h10min, iar la răcire se observă formarea unui precipitat în masă.

După adăugarea a 15 mL apă distilată în amestecul de reacție, se observă dizolvarea NaCl și o precipitare abundentă a produsului de alchilare. Etanolul se evaporă la vid (la 30°C) pentru a scădea solubilitatea esterului și a favoriza dizolvarea NaCl în apa adăugată, apoi precipitatul se filtrează și se spală cu apă distilată până când produsul este liber de ioni Cl<sup>-</sup> (se verifică apa de la filtrare cu AgNO<sub>3</sub>).

#### 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazol (19a)



Caracterizarea produsului **19a** (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, M=279,32 g/mol)

Pulbere albă sifidie (1,36g, η=49%)

P.t. 126-128 °C

IR (cm<sup>-1</sup>) = 3467, 3281, 3198, 2980, 2938, 1737 (C=O), 1645, 1589, 1422, 1310, 1163, 1035, 784, 681.

<sup>1</sup>H-RMN δ<sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): 8.71 (d, 1H, J = 4.4 Hz, 6'-H); 8.08 (d, 1H, J = 7.8 Hz, 3'-H); 7.81 (t, 1H, J = 7.7 Hz, 4'-H); 7.57-7.47 (m, 1H, 5'-H), 6.60 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 4.17-4.11 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>2</sub>-); 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>);

$^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta_{\text{C}}$  (DMSO- $d_6$ , 100MHz): 168.3 (C=O); 152.4 (5-C); 151.0 (3-C); 148.9 (6'-C); 146.9 (2'-C); 137.7 (4'-C); 124.4 (5'-C); 122.0 (3'-C); 61.1 (-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ); 32.4 (-S- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}$ ); 13.9 (-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ).

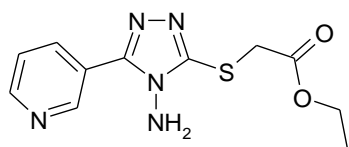
### b. Sinteza 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(3-piridil)-1,2,4-triazolului (R=3-piridil)

#### Mod de lucru:

Peste o suspensie ce conține 0,4g (2,07 mmol) 4H-4-amino-5-mercapto-3-(3-piridil)-1,2,4-triazol (**17b**) în 7 mL apă distilată se adaugă 2,1 mL soluție NaOH 1N. Soluția crem obținută este distilată la sec la presiune scăzută (40°C), când se obține un solid crem (**18b**).

Peste sarea de sodiu se adaugă 5 mL EtOH absolut, se încălzește la reflux când se obține o soluție crem, apoi se adaugă 0,22 mL (2,07 mmol, 0,25g) cloroacetat de etil (M=122.55g/mol, d=1.15g/mL). Amestecul de reacție se refluxează timp de 5h, se răcește la temperatura camerei și solventul se evaporă la presiune scăzută la jumătate din volum, când se obține o soluție vâscoasă maronie în care se adaugă 5 mL apă distilată și se agită timp de două ore la temperatura camerei, când se obține un produs alb amorf, unitar cromatografic (**19b**).

#### 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(3-piridil)-1,2,4-triazol (19b)



Caracterizarea produsului **19b** (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, M=279,32 g/mol)

Pulbere albă (1,36g,  $\eta$ =15%)

P.t. 76-78 °C

IR (cm<sup>-1</sup>)= 3322, 3183, 3061, 1732 (C=O), 1625, 1444, 1398, 1311, 1186, 1031, 812, 701, 620, 441.

$^1\text{H}$ -RMN  $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz): 9.14 (d, 1H,  $J_{2\text{'-H}, 6\text{'-H}} = 1.1$  Hz, 2'-H); 8.69 (dd, 1H,  $J_{6\text{'-H}, 2\text{'-H}} = 1.1$  Hz,  $J_{6\text{'-H}, 5\text{'-H}} = 4.8$  Hz, 6'-H); 8.35 (dt, 1H,  $J_{4\text{'-H}, 6\text{'-H}} = J_{4\text{'-H}, 2\text{'-H}} = 1.67$  Hz,  $J_{4\text{'-H}, 5\text{'-H}} = 7.8$  Hz, 4'-H); 7.57 (dd, 1H,  $J_{5\text{'-H}, 6\text{'-H}} = 4.8$  Hz,  $J_{5\text{'-H}, 4\text{'-H}} = 7.8$  Hz, 5'-H); 6.29 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 4.13 (q, 2H, J = 7.1 Hz, -O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ); 4.12 (s, 2H, -S- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}$ ); 1.20 (t, 3H, J = 7.1 Hz, -O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ );

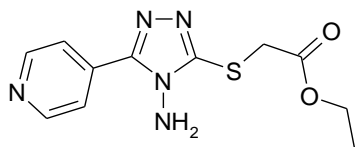
$^{13}\text{C}$ -RMN  $\delta_{\text{C}}$  (DMSO- $d_6$ , 100MHz): 168.3 (-C=O); 153.4 (5-C); 152.2 (3-C); 150.3 (6'-C); 148.0 (2'-C); 134.9 (4'-C); 123.5 (5'-C); 122.9 (3'-C); 61.1 (-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ); 33.0 (-S- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-}$ ); 13.9 (-O- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$ ).

### c. Sinteza 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(4-piridil)-1,2,4-triazolului (R=4-piridil)

#### Mod de lucru:

Peste o suspensie ce conține 0,25g (1,3 mmol) 4H-4-amino-5-mercapto-3-(4-piridil)-1,2,4-triazol (**17c**) în 5 mL apă distilată se adaugă 1,3 mL soluție NaOH 1N. Soluția galbenă obținută este distilată la sec la presiune scăzută (40°C), când se obține un solid gălbui. Sarea de sodiu (**18c**) se suspendă în 5 mL EtOH absolut, se încălzește la reflux când se obține o soluție crem, apoi se adaugă 0,14 mL (1,3 mmol, 0,16g) cloroacetat de etil (M=122.55g/mol, d=1.15g/mL). Amestecul de reacție se refluxează timp de 5h, se răcește la temperatura camerei și solventul se evaporă la presiune scăzută la jumătate din volum, când se obține un precipitat alb sidefiu, se filtrează la vid și se spală cu apă distilată. Produsul obținut (**19c**) este unitar cromatografic.

### 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(4-piridil)-1,2,4-triazol (19c)



Caracterizarea produsului **19c** (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, M=279,32 g/mol)

Pulbere albă (1,36g, η=38,6%)

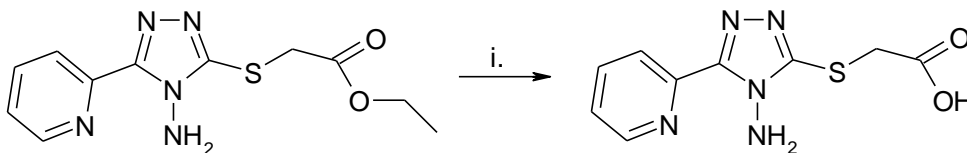
**P.t.** 179-181°C

**IR** (cm<sup>-1</sup>)= 3262, 3143, 1731 (C=O), 1653, 1508, 1443, 1310, 1179, 1021, 823, 725, 419.

**<sup>1</sup>H-RMN** δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz): 8.74 (d, 2H, J<sub>2'-H, 3'-H</sub> = 5.6 Hz, 2'-H, 6'-H); 8.00 (d, 2H, J<sub>3'-H, 5'-H</sub> = 5.6 Hz, 3'-H, 5'-H); 6.34 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 4.17-4.12 (m, 4H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -S-CH<sub>2</sub>-); 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>);

**<sup>13</sup>C-RMN** δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz): 168.3 (-C=O); 154.3 (5-C); 152.0 (3-C); 150.0 (2'-C, 6'-C); 133.8 (4'-C); 121.2 (3'-C, 5'-C); 61.2 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 33.0 (-S-CH<sub>2</sub>-); 13.9 (-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### III.4.2. Sinteza 4H-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazolului prin hidroliza alcalină a 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazolilor

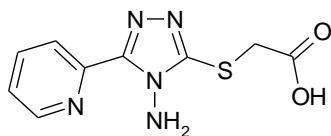


i. a) NaOH diluat, reflux; b) HCl diluat

#### Mod de lucru:

O suspensie formată din 0,5g (1,8 mmol) 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazol (**19a**) în 1,9 mL soluție NaOH 1M (1,9 mmol, raport molar ester:bază 1:1,05) se refluxează timp de o oră. După răcire la temperatura camerei, soluția limpede obținută se acidulează cu o soluție de HCl 15% până la pH~4 (la pH mai scăzut, precipitatul se dizolvă, rezultând o soluție incoloră). După acidulare, se obține un precipitat alb, care după aproximativ 1h de agitare la temperatura camerei se filtrează la vid. După filtrare la vid și spălare, se obține un produs alb amorf (**20a**), unitar cromatografic.

### 4H-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazol (20a)



Caracterizarea produsului **20a** (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, M=251,27 g/mol)

Pulbere albă amorfă (0,34g, η=76%).

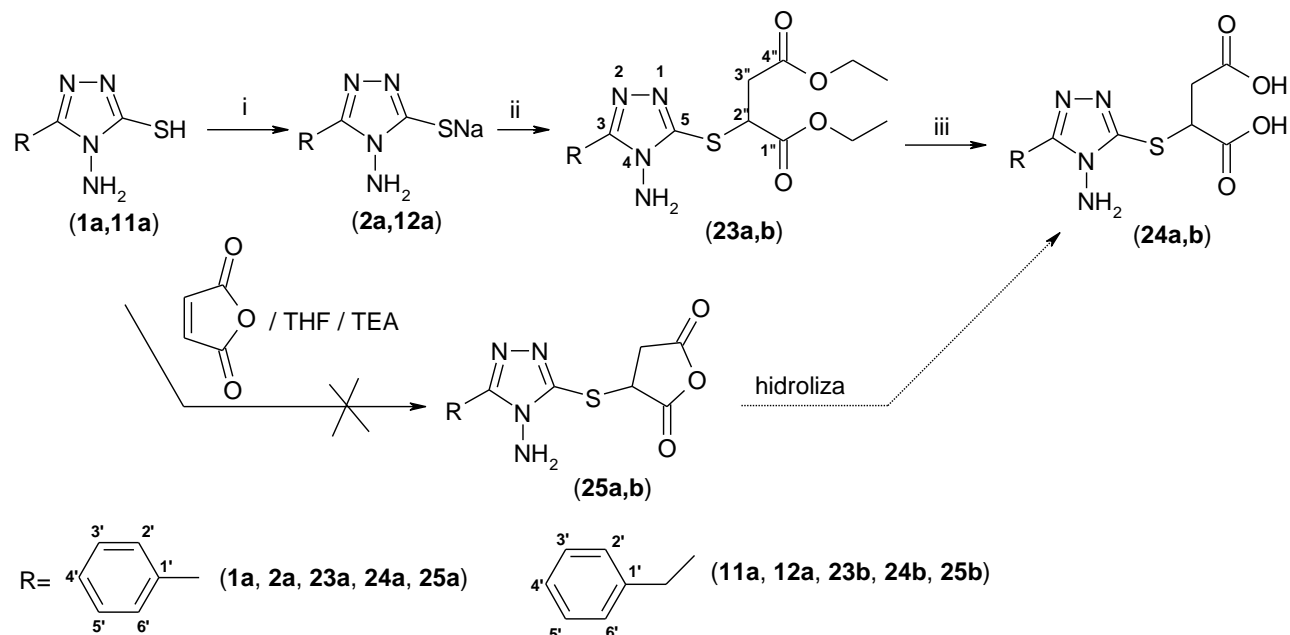
**P.t.** 216-219 °C.

**IR** (cm<sup>-1</sup>)= 3447, 3278, 3190, 3083, 2507, 1912, 1734 (C=O), 1631, 1590, 1432, 1321, 1196, 906, 799, 650.

**<sup>1</sup>H-RMN** δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400MHz): 12,9 (s, 1H, -COOH); 8.71 (d, 1H, J = 4.5 Hz, 6'-H); 8.08 (d, 1H, J = 7.9 Hz, 3'-H); 8.01 (t, 1H, J = 7.7 Hz, 4'-H); 7.58-7.46 (m, 1H, 5'-H), 6.59 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 4.09 (s, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-).

**<sup>13</sup>C-RMN** δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100MHz): 169.9 (C=O); 152.7 (5-C); 151.0 (3-C); 148.9 (6'-C); 146.9 (2'-C); 137.7 (4'-C); 124.4 (5'-C); 122.0 (3'-C); 32.8 (-S-CH<sub>2</sub>-).

### III.5. Sinteza tioeterilor heterociclici derivați din 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli-3-substituiți și acid succinic prin alchilarea 4*H*-4-amino-3-fenil(benzil)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor cu clorosuccinat de dietil



i= NaOH / H<sub>2</sub>O

ii= ClCH(CH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> / C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH abs.

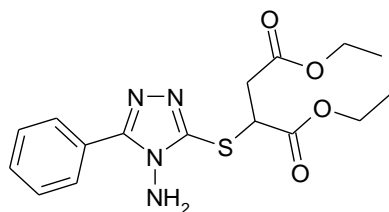
iii= a) NaOH dil., reflux; b) HCl dil.

#### III.5.1. Sinteza esterului dietilic al acidului (4*H*-4-amino-3-fenil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic

##### Mod de lucru:

Într-un balon cu fund rotund prevăzut cu agitator magnetic și refrigerent de reflux se introduc 11,06g (57,6 mmol) 4*H*-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (**1a**), peste care se adaugă 57,6 mL soluție NaOH 1M (57,6 mmol). Se dizolvă sub agitare, se purifică prin încălzire cu cărbune activ, se filtrează la vid apoi se evaporă apa la presiune scăzută; se obțin 12,31g solid alb (**2a**) (sarea de sodiu a 4*H*-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului, 57,5 mmol, M=214,22 g/mol). Sarea de sodiu obținută se dizolvă în 170 mL EtOH absolut, apoi se adaugă 10,45 mL clorosuccinat de dietil (57,6 mmol, 12g, M=208,64 g/mol). Amestecul se menține la reflux timp de 2.5h, apoi se evaporă o parte din alcool la rotavapor (aprox. 2/3). Suspensia albă obținută se filtrează la vid, se spală și se usucă. Cele 5,1g produs brut se se recritalizează din EtOH absolut (0,1g produs din 0,5 mL EtOH), când se obține produsul pur (**23a**), unitar cromatografic.

##### Esterul dietilic al acidului (4*H*-4-amino-3-fenil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (**23a**)



Caracterizarea produsului **23a** (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, M=364,43 g/mol)

Pulbere albă (5,1g, η= 24%)

P.t.= 81-82 °C

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3316, 2978, 2932 (-CH<sub>2</sub>-), 1725 (C=O), 1541, 1456, 1427, 1300, 1200, 1072, 1025, 771, 691

**<sup>1</sup>H-RMN** δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 8.03-8.00 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.62-7.59 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H); 5.98 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 5.79

(t, 1H, J<sub>2''-H, 3''-H</sub> = 7.1Hz, 2''-H); 4.18 (q, 1H, J = 7.1MHz, 4''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.12-4.04 (m, 2H, 1''-

C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.24 (d, 2H, J= 7.1Hz, 2x 3''-H); 1.20-1.14 (m, 6H, 1''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 4''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>);

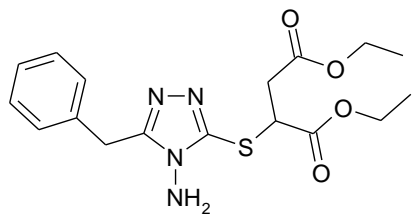
<sup>13</sup>C-RMN δ<sub>C</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): 169.0 (1''-C); 167.8 (4''-C); 167.2 (5-C); 148.9 (3-C); 130.8 (4'-C); 128.5 (3'-C, 5'-C); 128.2 (2'-C, 6'-C); 124.9 (1'-C); 61.8 (1''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 60.5 (4''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 57.1 (2''-C); 34.1 (3''-C); 13.9 (1''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 13.8 (4''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### III.5.2. Sinteza esterului dietilic al acidului (4H-4-amino-3-benzil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic

#### Mod de lucru:

Într-un balon cu fund rotund prevăzut cu agitator magnetic și refrigerent de reflux se introduc 2,06g (10,0 mmol) 4H-4-amino-3-benzil-5-mercapto-1,2,4-triazol (**11a**), peste care se adaugă 10 mL soluție NaOH 1M (10,0 mmol) și 40 mL apă distilată pentru dizolvare. Amestecul se purifică prin încălzire cu cărbune activ, se filtrează la vid, când se obține o soluție violet-incoloră, care se evaporă la presiune scăzută la sec. Sarea de sodiu obținută (**12a**) se dizolvă în 25 mL EtOH absolut, apoi se adaugă 2,0 mL clorosuccinat de dietil (11,1 mmol, 2,31g, M=208,64 g/mol). Amestecul se menține la reflux timp de 19h, apoi se evaporă întreaga cantitate de alcool la presiune scăzută (la 50°C). Amestecul de reacție ce se prezintă sub formă gălbuie vâscoasă se dizolvă în 30 mL cloroform, care se spală apoi cu 3x10 mL soluție NaOH (obținută prin amestecarea a 5 mL soluție NaOH 1N cu 45 mL apă distilată), apoi cu 15 mL apă distilată. Se separă faza organică, se anhidrizează pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, iar după evaporarea solventului se obțin 0,7g produs brut. Produsul brut se recristalizează din EtOH absolut (0.1g produs din 0.5 mL EtOH abs) și se obțin 0.6g produs (**23b**).

#### Esterul dietilic al acidului (4H-4-amino-3-benzil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (23b)



Caracterizarea produsului **23b** (C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, M=378,45 g/mol)

Pulbere albă (0,6g, η=16%);

P.t.= 110-113 °C.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3320, 2983, 2936 (-CH<sub>2</sub>-), 1730 (C=O), 1573, 1422, 1261, 1028, 734, 590.

<sup>1</sup>H-RMN δ<sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 7.33-7.29 (m, 2H, 3'-H, 5'-H); 7.26-7.23 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H); 5.72 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>);

5.68 (t, 1H, J<sub>2''-H, 3''-H</sub>=7.2Hz, 2''-H); 4.15-4.10 (m, 2H, 4''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.10 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-); 4.05-3.98 (m, 2H, 1''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.19-3.08 (m, 2H, 3''-H<sub>A</sub>, 3''-H<sub>B</sub>); 1.15-1.10 (m, 6H, 1''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 4''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-RMN δ<sub>C</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): 169.0 (1''-C); 167.4 (4''-C); 167.0 (5-C); 150.8 (3-C); 135.1 (1'-C); 128.5 (2'-C, 6'-C); 128.4 (3'-C, 5'-C); 126.8 (4'-C); 61.7 (1''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 60.4 (4''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 56.7 (2''-C); 34.0 (3''-C); 29.7 (Ph-CH<sub>2</sub>-); 13.8 (1''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 13.7 (4''-C-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### III.5.3. Sinteza acizilor (4H-4-amino-3-fenil(benzil)-1,2,4-triazol-5-iltio)succinici

#### Mod de lucru:

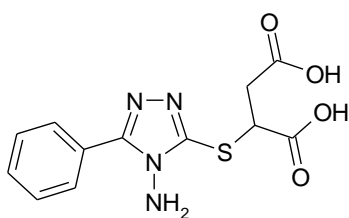
Varianta A: Într-un balon cu fund rotund prevăzut cu agitator magnetic și refrigerent de reflux se introduc 1,92g (10 mmol) 4H-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (**1a**), peste care se adaugă 10 mL soluție NaOH 1M (10 mmol). Se dizolvă sub agitare, când se obține o soluție brună care se purifică prin încălzire cu cărbune activ, se filtrează la vid (rezultă o soluție gălbuie), apoi se evaporă apa la presiune scăzută până se obține un solid alb-gălbui bine uscat (**2a**) (sarea de sodiu a 4H-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului).

Sarea de sodiu se dizolvă în 30 mL EtOH absolut, apoi se adaugă 1.81 mL clorosuccinat de dietil (10 mmol, 2.08g, M=208,64 g/mol). Amestecul de reacție se menține la reflux timp de 3h și se efectuează C.S.S. (masa de reacție mai conține materie primă). Se mai adaugă 1.81 mL clorosuccinat de dietil, se mai refluxează 5 ore, și se efectuează C.S.S (masa de reacție mai conține materie primă). Amestecul se mai refluxează 4 ore, după care se efectuează C.S.S, nici în acest caz materiile prime nu au reacționat complet.

La soluția galben opalescentă se adaugă apă distilată până la volum de aprox. 100 mL, iar în pâlnia de separare se fac extracții cu eter etilic (3x15 mL), obținându-se un extract eteric galben. Stratul organic se spală apoi cu 25 mL soluție NaOH 1M, apoi se spală cu 20 mL apă, se separă faza organică și se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru. Solventul se evaporă la presiune scăzută, când se obține un amestec vâscos, cu aspect uleios, din care produsul alchilat nu se poate separa prin recristalizare.

Amestecul de reacție ce conține produsul alchilat (esterul) se tratează cu 40 mL soluție NaOH 1M (40 mmol), se refluxează timp de 2h. Soluția galben-pai obținută se acidulează la răcire cu o soluție HCl 15% până la pH=1, când se obține un precipitat alb, care se filtrează la vid, se spală cu apă distilată până când pH-ul filtratului este aprox. 5, se usucă și se obțin 0.64g produs (**24a**).

#### **Acidul (4H-4-amino-3-fenil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (24a)**



Caracterizarea produsului **24a** (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, M=308,31 g/mol)

Pulbere albă (0,64g, η=18%);

**P.t.**= 178-180 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3275, 2931 (-CH<sub>2</sub>-), 2542, 1492, 1721 (C=O), 1444, 1342, 1196, 957, 768, 686, 443

**<sup>1</sup>H-RMN** δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 13.00 (br. s., 2H, 2x-COOH); 8.04-8.01 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.57-7.53 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H);

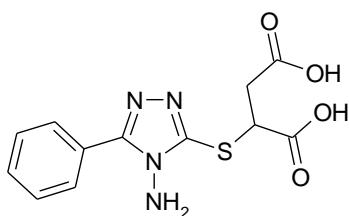
5.96 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 5.69 (t, 1H, J= 7.2 Hz, 2''-H), 3.17-3.15 (m, 2H, 2x 3''-H);

**<sup>13</sup>C-RMN** δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): 170.7 (4''-C); 169.1 (1''-C); 167.6 (5-C); 148.6 (3-C); 130.7 (4'-C); 128.5 (3'-C, 5'-C); 128.1 (2'-C, 6'-C); 125.0 (1'-C); 57.2 (2''-C); 34.0 (3''-C);

**Varianta B:** La o suspensie de ester corespunzător (**23a,b**) (2.75 mmol) în apă distilată (20 mL), se adaugă o soluție de NaOH 1M (7.6 mmol, 7.6 mL). Amestecul de reacție se refluxează timp de 1.5 ore, când se obține o soluție incoloră, care la răcire se acidulează cu HCl 15% până la pH~1.

Producții (**24a,b**) se separă prin filtrare.

#### **Acidul (4H-4-amino-3-fenil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (24a)**



Caracterizarea produsului **24a** (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, M=308,31 g/mol)

Pulbere albă (η=74%);

**P.t.**= 179-181 °C.

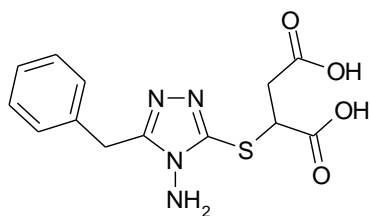
**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3505 (OH), 3275, 2932 (-CH<sub>2</sub>-), 2540, 1491, 1721 (C=O), 1442, 1342, 1195, 957, 771, 688, 443

**<sup>1</sup>H-RMN** δ<sub>H</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 13.92 (br. s., 2H, 2x-COOH); 8.04-8.01 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.56-7.53 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H);

5.96 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 5.69 (t, 1H, J= 7.2 Hz, 2''-H), 3.18-3.15 (m, 2H, 2x 3''-H);

**<sup>13</sup>C-RMN** δ<sub>C</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): 170.7 (4''-C); 169.1 (1''-C); 167.6 (5-C); 148.5 (3-C); 130.7 (4'-C); 128.5 (3'-C, 5'-C); 128.1 (2'-C, 6'-C); 125.0 (1'-C); 57.2 (2''-C); 34.1 (3''-C);

### **Acidul (4*H*-4-amino-3-benzil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (24b)**



Caracterizarea produsului **24b** (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, M=322,34 g/mol)

Pulbere albă ( $\eta=47\%$ );

**P.t.**= 180-182 °C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3485 (OH), 3328, 2936 (-CH<sub>2</sub>-), 2974, 1754, 1717 (C=O), 1446, 1358, 1192, 957, 772, 633, 527

**<sup>1</sup>H-RMN**  $\delta_H$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): 12.94 (br. s., 2H, 2x-COOH); 7.33-7.29 (m, 2H, 2'-H, 6'-H); 7.26-7.23 (m, 3H, 3'-H, 4'-H, 5'-H);

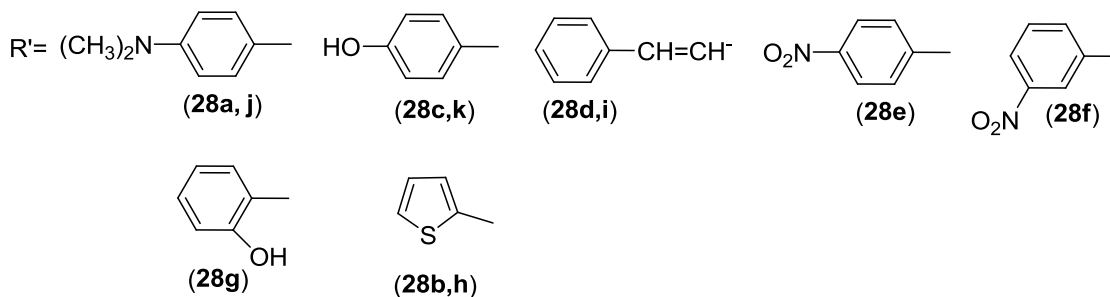
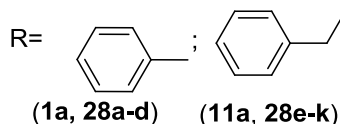
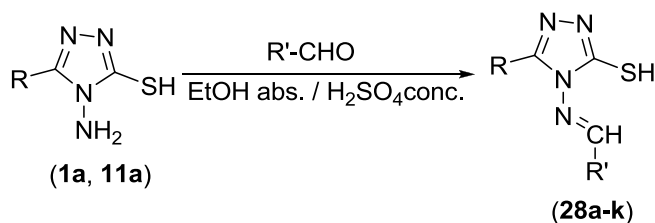
5.68 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>); 5.60 (dd, 1H,  $J_{2''-H, 3''-HA} = 6.4$  Hz,  $J_{2''-H, 3''-H} = 8.2$  Hz, 2''-H), 4.09 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Ph); 3.09 (dd, 1H,  $J_{3''-HA, 2''-H} = 6.4$  Hz,  $J_{3''-HA, 3''-HB} = 16.7$  Hz, 3''-HA); 3.01 (dd, 1H,  $J_{3''-HB, 2''-H} = 8.2$  Hz,  $J_{3''-HB, 3''-HA} = 16.7$  Hz, 3''-HB);

**<sup>13</sup>C-RMN**  $\delta_C$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): 170.6 (4''-C); 169.8 (5-C); 169.1 (1''-C); 150.4 (3-C); 135.1 (1'-C); 128.5 (2'-C, 6'-C); 128.4 (3'-C, 5'-C); 126.7 (4'-C); 56.9 (2''-C); 34.0 (3''-C); 29.7 (Ph-CH<sub>2</sub>-)

**Varianta C:** O suspensie formată din 0,01 mol 4*H*-4-amino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (**1a**) și 0,01 mol anhidridă maleică în 20 mL tetrahidrofuran anhidru se refluxează timp de 1,5h în prezența a 0,5 mL trietilamină. Soluția vișinie formată se răcește la temperatura camerei, apoi se evaporă la sec la presiune scăzută. Cleiul obținut se suspendă în 20 mL soluție de NaOH 1M și se purifică la cald cu cărbune activ. Soluția obținută se acidulează cu ~2 mL soluție HCl conc., se filtrează, iar cromatografia în strat subțire indică formarea unui amestec de produși, din care produsul (**24a**) nu se poate separa.



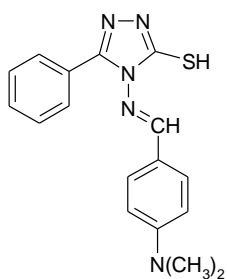
### III.6. Obținerea unor noi derivați azometinici ai 4H-4-amino-3-fenil(benzil)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor



#### Mod de lucru:

0.001 moli 4H-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol-5-substituit se dizolvă la temperatura camerei în 15-20 mL etanol absolut, alături de 0.001 moli aldehydă. După dizolvarea ambilor compuși, balonul se răcește pe baie de apă cu gheață (temp. < 5°C) și se picură 0.75 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc.; suspensia formată se agită pentru perfectare timp de câteva ore, după care produșii de reacție se separă prin filtrare.

#### 4H-4-(4-N,N-dimetilaminobenziliden-amino)-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (28a)



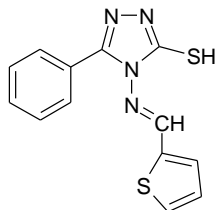
Caracterizarea produsului **28a** (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>S, M= 323,12 g/mol)

Pulbere galbenă (η=55%)

P.t. =203-208 °C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>CarH</sub> = 3153(s); ν<sub>C=N</sub> = 1609(s); ν<sub>Sk,ar</sub> = 1547(s),1489(s); γ<sub>Sk ar</sub> = 770(s),702 (m), 691 (m).

#### 4H-4-(2-tienil-metilenamino)-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (28b)



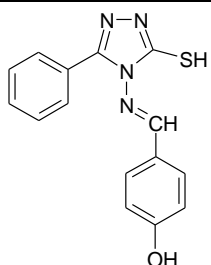
Caracterizarea produsului **28b** (C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, M= 286,38 g/mol)

Pulbere alb-gălbuie (η=58%)

P.t. =212-215 °C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>CarH</sub> = 3109(i),3035(m); ν<sup>as</sup><sub>CH</sub> = 2983(m); ν<sub>C=N</sub> = 1588(i), ν<sub>sk</sub> = 1548(m), 1506(i), 1483(i); γ<sub>Sk ar</sub> = 838(s),713(i), 684(m).

#### 4H-4-(4-hidroxi-benziliden-amino)-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (28c)



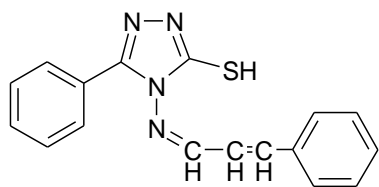
Caracterizarea produsului **28c** (C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, M= 296,35 g/mol)

Pulbere albă (η=74%)

P.t. =230-233 °C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sup>asoc</sup><sub>OH</sub> = 3256(i), ν<sub>CarH</sub> =3098(m),3030(m); ν<sub>C=N</sub> = 1608(i); ν<sub>Sk</sub> = 1568(i), 1538(m); 1509(i); ν<sub>C-O</sub> = 1164(m); γ<sub>Sk ar</sub> = 835(m),702(m), 691(m).

#### 4H-4-cinamilidenamino-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazol (28d)



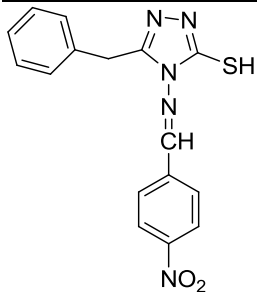
Caracterizarea produsului **28d** (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S, M=306,4 g/mol)

Pulbere galbenă (η=61%)

P.t. =195-198 °C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>CarH</sub> = 3024(m), 3018(i); ν<sup>as</sup><sub>CH</sub> = 2813(s); ν<sub>C=C</sub> = 1626(i); ν<sub>C=N</sub> = 1583(m); ν<sub>Sk</sub> = 1583(i), 1540(m), 1504(i); γ<sub>Sk ar</sub> = 766(m), 752(i), 685(i).

#### 4H-4-(4-nitro-benziliden-amino)-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazol (28e)



Caracterizarea produsului **28e** (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, M= 339,37 g/mol)

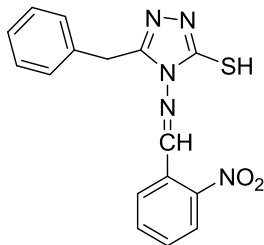
Pulbere galbenă (η=60%)

P.t. =235-238 °C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>CarH</sub> = 3101(m), 3056(m), ν<sub>CH<sub>2</sub><sup>as</sup></sub> = 2950(i), ν<sub>CH<sub>2</sub><sup>s</sup></sub> = 2906(m), ν<sup>s</sup><sub>CH<sub>2</sub></sub> = 2764(m), ν<sub>Sk ar</sub> = 1597 (m), 1576(m), ν<sup>as</sup><sub>NO<sub>2</sub></sub> = 1517(i), ν<sup>s</sup><sub>NO<sub>2</sub></sub> = 1346(i), γ<sub>Sk ar</sub> = 824(m), 727(m).

UV-VIZ: λ<sub>max</sub> [nm] (ε x 10<sup>-4</sup>): 360 (0.517).

#### 4H-4-(2-nitro-benziliden-amino)-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazol (28f)



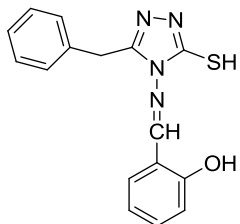
Caracterizarea produsului **28f** (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S, M= 339,37 g/mol)

Pulbere galbenă (η=24%)

P.t. = 208-210 °C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>CarH</sub> = 3107, 3076; ν<sub>CH<sub>2</sub><sup>as</sup></sub> = 2855m; 1625; ν<sub>Sk ar</sub> = 1607m, 1570 m; ν<sup>as</sup><sub>NO<sub>2</sub></sub> = 1527i; ν<sup>s</sup><sub>NO<sub>2</sub></sub> = 1347i; γ<sub>Sk ar</sub> = 741m; 704m.

#### 4H-4-(2-hidroxi-benziliden-amino)-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazol (28g)



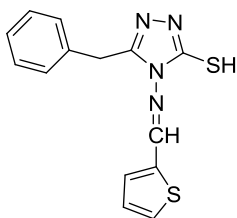
Caracterizarea produsului **28g** (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS, M= 310,37 g/mol)

Pulbere albă (η=65%)

P.t. =193-198 °C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sup>asoc</sup><sub>OH</sub> =3448i; ν<sub>CarH</sub> = 3107, 3067s; 2947m; ν<sub>CH<sub>2</sub><sup>as</sup></sub> = 2857; 1620; ν<sub>Sk ar</sub> = 1604m, 1588m; 1444m; γ<sub>Sk ar</sub> = 741m; 704m.

#### 4H-4-(2-tiofeniliden-amino)-5-benzil-3-mercapto-1,2,4-triazol (28h)



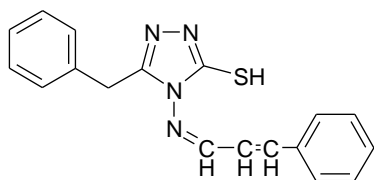
Caracterizarea produsului **28h** (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, M= 300,40 g/mol)

Pulbere galbenă (η=67%)

**P.t.** =182-186 °C

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>CarH</sub>= 3111(i), 3053(i), ν<sub>CH<sub>2</sub><sup>as</sup></sub>= 2946(m), ν<sub>C=N</sub>= 1589(i), ν<sub>Sk ar</sub>= 1491(i), 1471(i), γ<sub>Sk ar</sub>= 734(i), 720(m), 699(m).

#### 4H-4-cinamilidenamino-3-benzil-5-mercapto-1,2,4-triazol (28i)



Caracterizarea produsului **28i** (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S, M=306,4 g/mol)

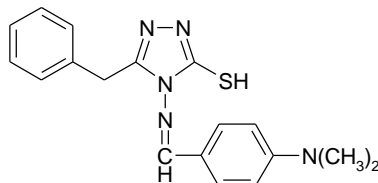
Pulbere galbenă (η=32%)

**P.t.** =160-165 °C

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>CarH</sub>= 3044(i), 3046 (i), ν<sub>CH<sub>2</sub><sup>as</sup></sub>= 2937(i), ν<sub>CH<sub>2</sub><sup>s</sup></sub>= 2759, ν<sub>C=C</sub>= 1629(m), ν<sub>C=N</sub>= 1571(m), ν<sub>Sk ar</sub>= 1500(i), γ<sub>Sk ar</sub>= 750(i), 722(i), 688(m).

#### 4H-4-(4-N,N-dimetilaminobenziliden-amino)-3-benzil-5-mercapto-1,2,4-triazol (28j)

Caracterizarea produsului **28j** (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>S, M=337,44 g/mol)



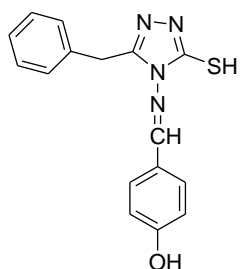
Pulbere portocalie (η=37%), instabilă în timp.

**P.t.** =180-185°C

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>CarH</sub>= 3114(i), ν<sub>C=N</sub>= 1577(m), ν<sub>Sk ar</sub>= 1606(m), 1518(m), 1469(m), γ<sub>Sk ar</sub>= 842(m), 728(m), 699(m).

**UV-VIZ:** λ<sub>max</sub> [nm] (ε x 10<sup>-4</sup>): 362,5 (1,480).

#### 4H-4-(4-hidroxi-benziliden-amino)-3-benzil-5-mercapto-1,2,4-triazol (28k)



Caracterizarea produsului **28k** (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS, M= 310,37 g/mol)

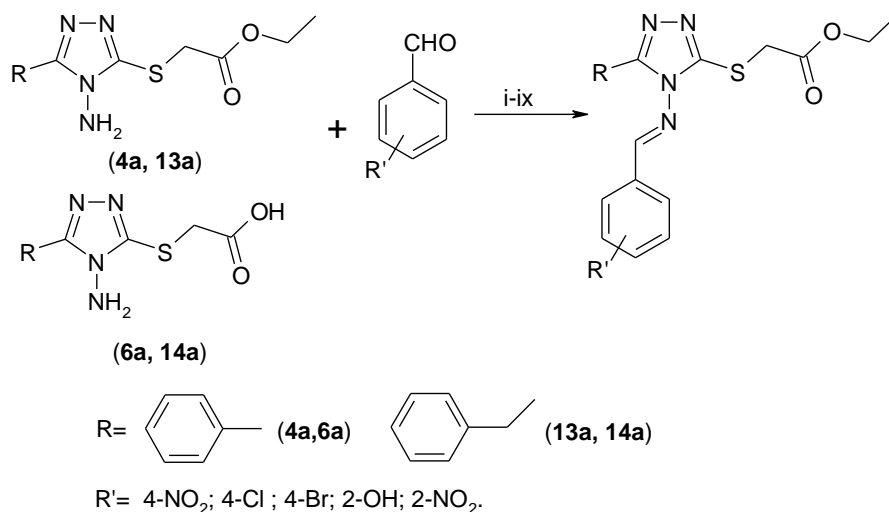
Pulbere galbenă (η=64%)

**P.t.** =208-211 °C

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν<sub>OH</sub>= 3279(m), ν<sub>CarH</sub>= 3098(m), 3044(i), ν<sub>CH<sub>2</sub><sup>as</sup></sub>= 2902(i), ν<sub>C=N</sub>= 1604(i), ν<sub>Sk ar</sub>= 1580(i), 1509(i), ν<sub>C-O</sub>= 1159(i), γ<sub>Sk ar</sub>= 844(m), 730(m), 699(m).

### III.7. Obținerea unor noi derivați azometinici ai 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazolilor-3-substituiți, respectiv ai 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazolului

#### III.7.1. Sinteze de azometine derivate din 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazoli-3-substituiți, respectiv ai 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazolului prin metode convenționale de sinteză



- i. piperidina/EtOH absolut, 5h reflux
- ii. CH<sub>3</sub>COOH glacial /EtOH absolut, 10h reflux
- iii. EtOH absolut, fara catalizator, 8h reflux
- iv. etoxietanol, fara catalizator, 15h reflux
- v. CH<sub>3</sub>COOH glacial : EtOH abs 1:1 (v:v), 10h reflux
- vi. toluen/distilare azeotropa
- vii. CH<sub>3</sub>COOH glacial : MeOH 1:1,4 (v:v), 18h reflux
- viii. piperidina/PrOH, 4h reflux
- ix. TiCl<sub>4</sub>/hexan anhidru

#### Mod de lucru (i):

Într-un balon cu fund rotund prevăzut cu agitator magnetic și refrigerent de reflux se dizolvă 0,28g (1,0 mmol) 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**4a**), respectiv 0,29g (1,0 mmol) 4*H*-4-amino-3-benzil-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (**13a**) în 5 mL EtOH absolut. Peste soluția incoloră rezultată, se adaugă 1.0 mmol benzaldehidă substituită (0,15g 4-nitrobenzaldehydă, 0,14g 4-clorobenzaldehidă, 0,185g 4-bromobenzaldehidă, respectiv 0,15g 2-nitrobenzaldehydă), se încălzește la reflux, apoi se adaugă 4 picături de piperidină. Amestecul de reacție se menține timp de 5h la reflux, obținându-se o soluție vișinie. După răcire la temperatura camerei, solventul se evaporă la presiune scăzută, după care se filtrează. În fiecare situație se obține un amestec de produși de reacție (5 spoturi pe cromatogramă), din care produsul de reacție nu se poate separa.

#### Mod de lucru (ii):

Într-un balon cu fund rotund prevăzut cu agitator magnetic și refrigerent de reflux se dizolvă 0,2g (0,68 mmol) 4*H*-4-amino-3-benzil-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (**13a**) în 5 mL EtOH absolut. Peste soluția incoloră rezultată, se adaugă 0,125g (0,68 mmol) 4-bromobenzaldehidă, se adaugă 5 picături de acid acetic glacial și se încălzește la reflux timp de 10h, obținându-se o soluție

galbenă. După răcire la temperatura camerei, o parte din solvent se evaporă la presiune scăzută, după care soluția concentrată obținută se menține timp de 24h la aprox. +5°C. După filtrare, din precipitat se efectuează cromatografie în strat subțire (5 spoturi). Produsul de reacție nu s-a putut separa.

**Mod de lucru (iii):**

0,103g (0,5 mmol) 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**6a**) se dizolvă în 5 mL EtOH absolut, apoi se adaugă 0,061g (50μL, 0,5mmol) salicilaldehidă. Amestecul se încălzește timp de 8 ore la reflux. După răcire la temperatura camerei, se efectuează cromatografie în strat subțire, când se observă că reacția de condensare nu a avut loc (pe cromatogramă 2 spoturi ce corespund materiilor prime).

**Mod de lucru (iv):**

0,103g (0,5 mmol) 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**6a**) se dizolvă în 5 mL etoxietanol (p.f. 133-135°C), apoi se adaugă 0,061g (50μL, 0,5mmol) salicilaldehidă. Amestecul se încălzește timp de 15 ore la reflux. După răcire la temperatura camerei, se efectuează cromatografie în strat subțire, când se observă că reacția de condensare nu a avut loc (pe cromatogramă 2 spoturi ce corespund materiilor prime).

**Mod de lucru (v):**

0,103g (0,5 mmol) 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**6a**) se dizolvă într-un amestec format din 3 mL EtOH absolut și 3 mL acid acetic glacial, apoi se adaugă 0,061g (50μL, 0,5mmol) salicilaldehidă. Amestecul se încălzește timp de 10 ore la reflux, se observă o ușoară îngălbenire a soluției. După răcire la temperatura camerei, se efectuează cromatografie în strat subțire, când se observă că reacția de condensare nu a avut loc (pe cromatogramă 2 spoturi ce corespund materiilor prime și o urmă).

**Mod de lucru (vi):**

0,103g (0,5 mmol) 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**6a**) se suspendă în 30 mL toluen anhidru, apoi se adaugă 0,061g (50μL, 0,5mmol) salicilaldehidă. Suspensia albă se încălzește timp de 10 ore la reflux folosind o coloană de captare Dean-Stark cu capacitatea de 25 mL; după 10 ore se observă o ușoară îngălbenire a soluției. După răcire la temperatura camerei, se efectuează cromatografie în strat subțire, când se observă că reacția de condensare nu a avut loc (pe cromatogramă 2 spoturi ce corespund materiilor prime și o urmă).

**Mod de lucru (vii):**

0,206g (1,0 mmol) 4*H*-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**6a**) se dizolvă într-un amestec format din 5 mL acid acetic glacial și 7 mL MeOH, apoi se adaugă 0,151g (1,0 mmol) 4-nitrobenzaldehydă. Amestecul se încălzește timp de 18 ore la reflux. După răcire la temperatura camerei, se efectuează cromatografie în strat subțire, când se observă că reacția de condensare nu a avut loc (pe cromatogramă 2 spoturi ce corespund materiilor prime și o urmă).

**Mod de lucru (viii):**

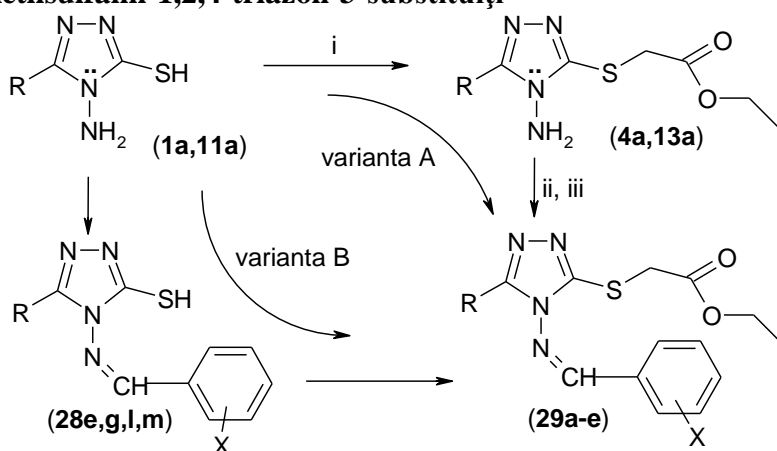
0,28g (1,0 mmol) 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**1a**) se suspendă în 5 mL PrOH, apoi se adaugă peste o suspensie formată din 0,16g (1,0 mmol) 4-nitrobenzaldehydă (**3a**) în 5 mL PrOH. Suspensia albă obținută se încălzește timp de 4 ore la reflux în prezența a 6 picături de piperidină, când se obține o soluție vișinie. După răcire, se evaporă la presiune scăzută jumătate din solvent și se menține soluția timp de 3 ore la +5 °C. După diluare cu apă, se obține o

suspensie gălbui, care se filtrează, și care conține un amestec format din 4-nitrobenzaldehydă nereacționată și doi produși de reacție neidentificați (cromatografie în strat subțire).

### **Mod de lucru (ix)** [69]

0,28g (1,0 mmol) 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenil-1,2,4-triazol (**4a**) se suspendă în 1mL hexan anhidru alături de 0,95 mL (6,8 mmol) NEt<sub>3</sub>, apoi se adaugă 0,151g (1,0 mmol) 4-nitrobenzaldehydă. Amestecul este răcit în baie de gheață la 0°C, apoi se adaugă în picătură un amestec format din 0,15 mL (1,33 mmol) TiCl<sub>4</sub> în 0,3 mL hexan anhidru și se menține 3 ore la agitare. Se formează în prima etapă un precipitat albastru, apoi soluția devine maronie. După precipitare în apă și extracție cu cloroform, se efectuează cromatografie în strat subțire, rezultând 6 spoturi.

### **III.7.2. Sinteza asistată de microunde a azometinelor derivate din 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazoli-3-substituiți**



R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>- (**1a**, **4a**, **28m**, **29c**, **d**), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>- (**11a**, **13a**, **28e**, **g**, **l**, **29a**, **b**, **e**)

X=4-Br (**28l**, **m**, **29b**, **d**), 4-O<sub>2</sub>N(**28e**, **29a**, **29c**), 2-HO (**28g**, **29e**)

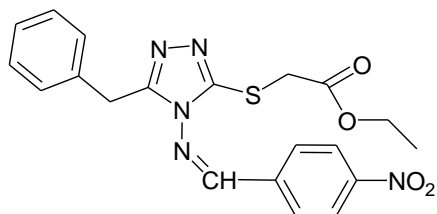
i= a) NaOH / H<sub>2</sub>O; distilat la sec; b) ClCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> / C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH / reflux;

ii= X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CHO, M.W. iii= X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CHO / EtOH / catalizator

### **Mod de lucru:**

Se amestecă 0,9 mmol etoxicarbonil-metilsulfanil triazol (**4a**, **13a**) cu 0,9 mmol benzaldehydă corespunzătoare într-o fiolă de sticlă, care se introduce într-un recipient închis din teflon. Amestecul este expus acțiunii microundelor la o putere de 800 W pentru o perioadă de timp optimizată (8-20 minute). Produsul brut obținut se dizolvă în cantitatea minimă de etanol absolut și se menține peste noapte la temperatura camerei. Compușii (**29a-e**) precipită peste noapte, apoi se separă prin filtrare și se recristalizează din etanol absolut, obținându-se puri doar **29a** și **29b**.

### **4H-4-(4-Nitro-benziliden-amino)-5-benzil-3-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (**29a**)**



Caracterizarea produsului **29a** (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, M= 425,46 g/mol)

Pulbere gălbuie obținută cu randament de 40%

P.t.=144-147 °C

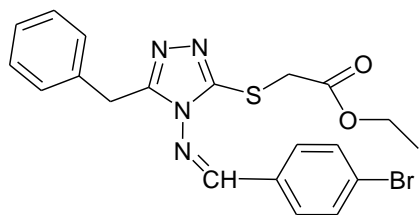
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3456, 2984, 2923, 2360, 1738, 1525, 1525, 1442, 1347, 1175, 1027, 851, 731, 688, 491.

**UV-VIS** (metanol)  $\lambda_{\max}$  [nm] ( $\epsilon \times 10^{-4}$ ): 286,3 (1,548)

**$^1\text{H-RMN}$**   $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz): 9.00 (s, 1H, -CH=N-); 8.39 (d, 2H, J=8.6Hz, 3''-H, 5''-H); 8.12 (d, 2H, J=8.6Hz, 2''-H, 6''-H); 7.29-7.18 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H); 4.34 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-); 4.09-4.05 (m, 4H, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-); 1.14 (t, 3H, J=7.1Hz, -CH<sub>3</sub>)

**$^{13}\text{C-RMN}$**   $\delta_{\text{C}}$  (DMSO- $d_6$ , 100MHz): 168.0 (C=O); 161.5 (-CH=N-); 151.8 (3-C); 149.6 (4''-C); 146.3 (5-C); 137.4 (1''-C); 135.4 (1'-C); 129.8 (2''-C, 6''-C); 128.6 (2'-C, 6'-C); 128.5 (3'-C, 5'-C); 126.8 (4'-C); 124.2 (3''-C, 5''-C); 61.2 (-O-CH<sub>2</sub>-); 34.5 (-S-CH<sub>2</sub>-); 30.8 (Ph-CH<sub>2</sub>-); 13.8 (-CH<sub>3</sub>)

**4H-4-(4-Bromo-benziliden-amino)-5-benzil-3-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (29b)**



Caracterizarea produsului **29b** (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, M= 459,36 g/mol)

Pulbere alb-gălbuie obținută cu randament de 48%

**P.t.**=104-106 °C,

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2982, 2934, 1742, 1614, 1592, 1442, 1305, 1173, 1009, 818, 727, 574, 499.

**UV-VIS** (metanol)  $\lambda_{\max}$ [nm] ( $\epsilon \times 10^{-4}$ ): 392,6 (0,01567); 276,7

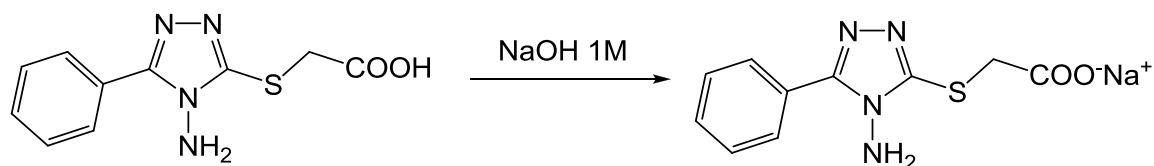
(2,22).

**$^1\text{H-RMN}$**   $\delta_{\text{H}}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz): 8.82 (s, 1H, -CH=N-); 7.80 (d, 2H, J=9.0 Hz, 3''-H, 5''-H); 7.78 (d, 2H, J= 9.0Hz, 2''-H, 6''-H); 7.28-7.24 (m, 2H, 3'-H, 5'-H); 7.21-7.17 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H); 4.65 (q, 2H, J= 7.1Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4.28 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-); 4.05 (s, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-); 1.14 (t, 3H, J=7.1Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

**$^{13}\text{C-RMN}$**   $\delta_{\text{C}}$  (DMSO-  $d_6$ , 100MHz): 168.0 (C=O); 163.8 (-CH=N-); 151.6 (3-C); 145.8 (5-C); 135.5 (1'-C); 132.3 (2''-C, 6''-C); 130.8 (1''-C); 130.5 (3''-C, 5''-C); 128.6 (2'-C, 6'-C); 128.4 (3'-C, 5'-C); 126.72 (4'-C); 126.70 (4''-C); 61.1 (-O-CH<sub>2</sub>-); 34.4 (-S-CH<sub>2</sub>-); 30.7 (Ph-CH<sub>2</sub>-); 13.8 (-CH<sub>3</sub>)

### III.8. Sinteza unor combinații complexe derivate de la sarea sodică a 4H-4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazolului

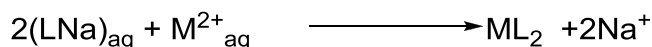
#### III.8.1 Sinteza ligandului (L)



#### Mod de lucru:

Într-un balon cu fund rotund se suspendă 5,00g (20 mmol) 4H-4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazol în 30 mL apă distilată, peste care se adaugă 20,0 mL soluție NaOH 1M. Amestecul se încălzește la 40°C, când se formează o soluție limpede incoloră, care se menține timp de 2h la agitare, se purifică cu cărbune activ, iar după filtrare la vid și răcire, se evaporă apa la presiune scăzută. Se obține un produs cristalin alb (M=272, 26 g/mol), care se va utiliza în sintezele complexelor metalici.

#### III.8.2 Sintezele complexelor de Co<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> și Mn<sup>2+</sup> cu LNa



#### Mod de lucru general:

Se dizolvă 0,545g ligand L (20 mmol) în 5 mL apă distilată, când se obține o soluție incoloră. Separat, se dizolvă în 2 mL apă distilată 0.001 mol sare de metal tranzițional (Tabelul 1). Soluția de ligand se picură, sub agitare, în sarea metalică, când se obține instantaneu (\*) sau după aproximativ 5 minute de la finalizarea picurării soluției de ligand (\*\*), un precipitat colorat. Acesta se agită aprox. 2h la temperatura camerei, apoi se filtrează la vid și se spală cu 10 mL apă distilată. Produsul se usucă în etuvă.

Tabelul 1

	CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O *	CdI <sub>2</sub> *	CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O *	NiCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O *	ZnCl <sub>2</sub> *	MnCl <sub>2</sub> **
m (g)	0,238	0,366	0,17	0,237	0,134	0,126

#### Complexul Co<sup>2+</sup> cu sarea de sodiu a a 4H-4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazolului

Caracterizarea produsului: 0,38g pulbere roz-pală, amorfă;

**P.t.** > 250°C (la aprox. 200°C se formează cristale aciculare incolore, la 228-230 °C acestea devin violet intens)

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3354, 3308, 1590, 1457, 1373, 1237, 942, 780, 696, 568.

#### Complexul Cd<sup>2+</sup> cu sarea de sodiu a a 4H-4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazolului

Caracterizarea produsului: 0,35g pulbere albă, amorfă;

**P.t.** > 230°C

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3233, 1555, 1456, 1383, 1228, 769, 693, 592, 463.



**Complexul Cu<sup>2+</sup> cu sarea de sodiu a a 4H-4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazolului**

Caracterizarea produsului: 0,30g pulbere albastră-verzuie, amorfă;

P.t.= 186-189°C, cu descompunere, schimbarea culorii în galben-marou

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3434, 1617, 1460, 1372, 1227, 1134, 1007, 776, 698, 598.

**Complexul Ni<sup>2+</sup> cu sarea de sodiu a a 4H-4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazolului**

Caracterizarea produsului: 0,14g pulbere albastră-pală, amorfă;

P.t. > 230°C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3327, 1591, 1474, 1389, 1232, 1005, 907, 774, 696.

**Complexul Zn<sup>2+</sup> cu sarea de sodiu a a 4H-4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazolului**

Caracterizarea produsului: 0,19g pulbere cenușie, amorfă;

P.t. > 230°C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3316, 3182, 1625, 1559, 1472, 1381, 1219, 892, 773, 695, 517.

**Complexul Mn<sup>2+</sup> cu sarea de sodiu a a 4H-4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazolului**

Caracterizarea produsului: 0,24g pulbere albă, amorfă;

P.t. > 230°C

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3436, 3269, 1580, 1425, 1220, 922, 770, 691, 587.

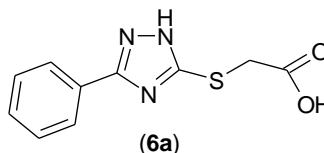
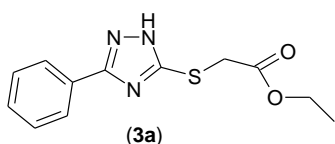
## IV. Concluzii finale

Teza de doctorat cu titlul: “STUDIUL SINTEZEI MERCAPTO-TRIAZOLILOR FUNCȚIONALIZAȚI, COMPUȘI CU POTENȚIALĂ ACTIVITATE BIOLOGICĂ” a avut ca scop studiul reacțiilor de funcționalizare a 1*H*-5-mercapto-1,2,4-triazolilor-3-substituiți și a 4*H*-4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolilor-5-substituiți, respectiv stabilirea regioselectivității acesteia, urmată de obținerea unor serii de produșii de S-alchilare ce prezintă capacitate mărită de complexare și posibilă activitate biologică, respectiv de obținerea unor derivați azometinici la gruparea amino exociclică; de asemenea, s-au sintetizat și caracterizat preliminar complecși ai unor ioni metalici tranziționali bivalenți cu sarea de sodiu a 4*H*-4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazolului;

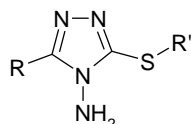
Pentru unii dintre compușii sintetizați, a fost efectuată evaluarea activității biologice, pe baza unor teste *in vitro* pe trei linii celulare canceroase.

În cadrul lucrărilor efectuate, au fost sintetizați un număr de 38 de compuși, majoritatea fiind noi sau sintetizați printr-o metodă nouă, dintre aceștia:

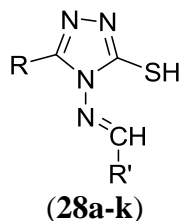
- un număr de 2 compuși sunt derivați S-alchilați ai 1*H*-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului:



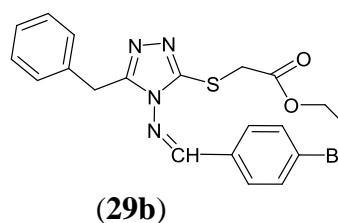
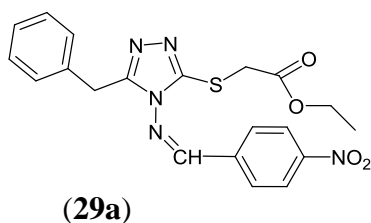
- un număr de 16 compuși sunt derivați S-alchilați ai 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor 3-substituiți:



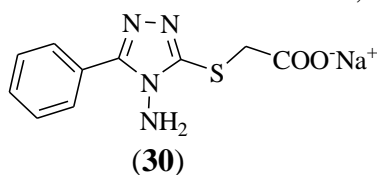
- un număr de 11 compuși sunt derivați azometinici ai 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor 3-substituiți:



- un număr de 2 compuși sunt noi derivați azometinici ai 4*H*-4-amino-3-benzil-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazolului, și anume 4*H*-4-(4-Nitro-benziliden-amino)-5-benzil-3-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (29a), respectiv 4*H*-4-(4-Bromo-benziliden-amino)-5-benzil-3-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (29b):



- un număr de 6 complecși metalici de  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  și  $\text{Mn}^{2+}$  derivați de la sarea de sodiu (30) a 4H-4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazolului.



De asemenea, s-au constatat următoarele:

1). Încercările preliminare de alchilare ale sării de potasiu a 1H-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (1) cu soluție apoasă de cloroacetat de potasiu nu au reușit în niciuna din variantele de sinteză încercate, când materia primă triazolică fie s-a regăsit în întregime în amestecul de reacție, fie produsul de S-alchilare s-a obținut în urme.

Alchilarea sărurilor de sodiu ale 1H-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului (1a) și a 4H-3-fenil-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolului (2a), preparate *in situ*, cu cloroacetat de etil în alcool etilic absolut, conduce cu randamente foarte bune la 1H-3-fenil-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (3a) și la 4H-3-fenil-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazol (4a) și este o metodă simplă, cu caracter general, pentru obținerea compușilor S-alchilați. Prin hidroliza alcalină a esterilor (3a, 4a) se obține 1H-3-fenil-5-carboxi-metilsulfanil-1,2,4-triazolul (6a) și 4H-3-fenil-4-amino-5-carboxi-metilsulfanil-1,2,4-triazolul (5a).

Compușii au fost caracterizați prin spectroscopie de masă, spectroscopie IR,  $^1\text{H}$ -RMN și  $^{13}\text{C}$ -RMN, iar confirmarea S-alchilării a fost dovedită cu ajutorul spectrelor RMN 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ .

Metoda a fost extinsă la alchilarea cu alți esteri ai acizilor  $\alpha$ -halogenați, precum și la alți mercapto-triazoli.

2). Alchilarea cu cloroacetat de etil în etanol absolut a sărurilor de sodiu ale 4H-4-amino-3-fenilalchil-5-mercapto-1,2,4-triazolilor (12a-c), preparate *in situ*, conduce, cu randamente bune, la noi compuși S-alchilați, și anume 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-fenilalchil-1,2,4-triazolii (13a-c). Hidroliza alcalină a acestora, urmată de acidulare, conduce la acizii corespunzători, 4H-4-amino-5-carboximetilsulfanil-3-fenilalchil-1,2,4-triazolii (14a-c).

Au fost aduse argumente spectroscopice (RMN) în sprijinul formării compușilor S-alchilați, excluzând posibilitatea alchilării la atomul de azot ciclic triazolic sau atomului de azot exociclic.

3). Au fost sintetizați și caracterizați produșii de alchilare cu cloroacetat de etil în mediu de etanol absolut a sărurilor de sodiu, preparate *in situ* ale 4H-4-amino-3-(2-, 3-, 4-piridil)-5-mercapto-1,2,4-triazolilor (18a-c), metodă simplă, utilizată anterior în cadrul colectivului nostru la alchilarea 1H-3-fenil-5-mercapto-1,2,4-triazolului și a unor 4H-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoli-3-substituiți.

Produșii de alchilare, 4H-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-3-(2-, 3-, 4-piridil)-1,2,4-triazolii (19a-c) s-au obținut cu randamente cuprinse între 15-75% și au fost caracterizați prin spectroscopie IR,  $^1\text{H}$ -RMN și  $^{13}\text{C}$ -RMN, iar confirmarea S-alchilării a fost dovedită cu ajutorul spectrelor RMN 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ .

Prin hidroliza alcalină a esterului (**19a**) se obține 4*H*-4-amino-5-carboxi-metilsulfanil-3-(2-piridil)-1,2,4-triazolul (**20a**), caracterizat prin spectroscopie IR, <sup>1</sup>H-RMN și <sup>13</sup>C-RMN.

Datorită prezenței restului piridil în structura compușilor sintetizați, produsul de hidroliză al esterului (**19a**), acidul corespunzător (**20a**) se solubilizează la pH < 4, datorită protonării azotului piridinic și a grupării amino exociclice, fenomen de dizolvare care nu apare la derivații ce conțin în moleculă resturi de fenilalchil.

**4).** Alchilarea 4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazolilor-3-fenil-alchil-substituiți cu un ester α-halogenat (clorosuccinatul de dietil), folosind mercaptidele de sodiu corespunzătoare, preparate *in situ*, s-a dovedit și în acest caz o metodă utilă de obținere de noi compuși S-alchilați.

Au fost obținuți patru compuși noi, esterul dietilic al acidului (4*H*-4-amino-3-fenil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (**23a**), esterul dietilic al acidului (4*H*-4-amino-3-benzil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (**23b**), acidul (4*H*-4-amino-3-fenil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (**24a**) și acidul (4*H*-4-amino-3-benzil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (**24b**), cu randamente de 24, 16, 18, respectiv 47%.

**5).** Încercările preliminare de sinteză ale bazelor Schiff derivate din 4*H*-4-amino-5-fenil(benzil)-3-mercapto-1,2,4-triazoli și benzaldehide substituite (efectuate în etanol absolut în prezență de piperidină) nu au condus la produs unitar.

Au fost sintetizate și caracterizate un număr de 11 baze Schiff derivate din 4*H*-4-amino-5-fenil(benzil)-3-mercapto-1,2,4-triazoli și benzaldehide substituite, respectiv tiofen-2-carboxaldehydă și cinamaldehydă, utilizând metoda de sinteză în etanol absolut în prezența unui exces de acid sulfuric concentrat.

Bazele Schiff, dintre care unele sunt compuși noi, au fost caracterizate preliminar prin cromatografie în strat subțire, punct de topire și spectroscopie IR, precum și prin compararea unor caracteristici fizice și spectroscopice ale unuia din compușii obținuți, cu referința din literatură.

**6).** Condensarea 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazolilor (**4a**, **13a**) cu benzaldehide substituite utilizând metodele uzuale de obținere ale bazelor Schiff conduce la amestecuri de produși, pe când condensarea 4*H*-4-amino-5-etoxicarbonil-metilsulfanil-1,2,4-triazolilor (**13a**) cu benzaldehide substituite sub acțiunea microundelor conduce cu randamente medii la bazele Schiff corespunzătoare.

O posibilă explicație a acestei reactivități scăzute a compușilor (**4a**, **13a**) o constituie:

- bazicitatea redusă (nucleofilicitatea redusă) a grupei 4-amino, datorate caracterului aromatic al nucleului triazolic,
- efectul -I al substituenților din poziția 5, mai accentuat în cazul compusului (**4a**).
- conjugarea extinsă la nivel molecular în cazul compusului (**4a**) și întreruperea acesteia în cazul compusului (**13a**).

S-a încercat sinteza unei azometine S-funcționalizate prin alchilarea sării de sodiu a 4*H*-4-(4-nitro-benziliden-amino)-5-fenil-3-mercapto-1,2,4-triazolului în etanol absolut cu cloroacetat de etil la reflux, însă, și în această situație se obține un amestec complex, care conține materii prime nereacționate și încă 2 componente.

**7).** Au fost sintetizați și caracterizați preliminar (p.t., spectroscopie IR) un număr de 6 complecși metalici derivați din 4*H*-4-amino-3-fenil-5-carboximetilsulfanil-1,2,4-triazol (**5a**), folosind ca centru de coordonare o sare metalică tranzițională de cation divalent, și anume: Cd<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> și Zn<sup>2+</sup>.

Analiza spectrelor IR sugerează că în structura complecșilor există apă de coordonare (apar benzile caracteristice pentru ν(H<sub>2</sub>O) în intervalul 2500-3500 cm<sup>-1</sup> pentru compuși chelați). Pe de altă parte, în spectrele IR ale complecșilor, vibrațiile caracteristice ale grupei OH carboxilice din forma acidă a ligandului (la 3620 cm<sup>-1</sup>) nu mai sunt prezente, ceea ce susține formarea unui complex cu anionul carboxilat. Totodată, forma carboxilat este susținută și de vibrațiile de valență

$\nu(\text{C}=\text{O})$ , care apar la numere de undă mult mai mici în complecși, comparativ cu forma acidă a ligandului necomplexat.

**8).** O parte din compușii sintetizați au fost testați *in vitro* pentru activitatea antiproliferativă pe trei linii celulare umane de cancer, și anume: adenocarcinomul cervical (de col uterin) (HeLa), adenocarcinomul mamar (MCF7), respectiv carcinomul celular scuamos (cancer de piele) A431. Toate substanțele au fost testate la 2 concentrații (10  $\mu\text{M}$ , respectiv 30  $\mu\text{M}$ ) și s-au dovedit a fi moderat-activi sau inactivi. Aceștia au fost mai activi pe linia celulară HeLa și practic inactivi pe linia celulară MCF7, cu excepția a doi compuși. Pe linia celulară A431, cei mai activi compuși au fost derivații **14c**, respectiv **19c** cu o activitate antiproliferativă de peste 25%.

Dintre toți compușii studiați, doi au fost activi pe câte două linii celulare, și anume:

- 4*H*-4-amino-3-carboximetilsulfanil-5-(3-fenilpropil)-1,2,4-triazolul (**14c**) este activ pe liniile HeLa, respectiv A431 la concentrația de 30  $\mu\text{M}$ .
- acidul (4*H*-4-amino-3-benzil-1,2,4-triazol-5-iltio)succinic (**24b**) este activ pe liniile HeLa, respectiv MCF7 la concentrația de 10  $\mu\text{M}$ .

## Bibliografie

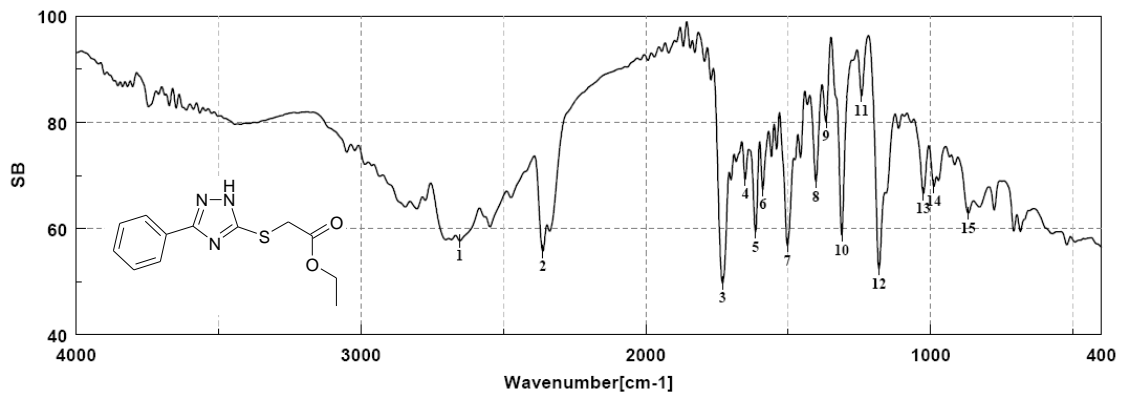
1. Farghaly, A.-R., De Clerq, E., El-Kashef, H., *Arkivoc* **2006**, x, 137.
2. Eweiss, N.F., Bahjaj, A.A., Esherbini, E.A., *J. Heterocyclic Chem.* 1986, 23(145), 1451.
3. Sung, K., Lee, A.-R., *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, 29, 1101.
4. Sisu, I., Bercean, V. N., Badea, V., Caproiu, M.T., Sisu, E., *Rev. Chim. Bucharest* **2006**, 60(9), 884.
5. Marakos, P., Garoufalias, S., Tani, E., Kourounakis, P.N., Athanasiou, G., Lada, A., *Arzneimittel-Forsch.* **2002**, 52(7), 572.
6. Wu, J. *et al.*, *Molecules* **2007**, 12, 2003.
7. Singh, K., Barwa, M. S., Tyagi, P., *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41(1), 147.
8. Gudasi, K.B., Patil, S. A., Vadavi, R. S., Shenoy, R. V., Patil, M. S., *Transit. Metal Chem.* **2005**, 30(8), 1014.
9. Al-Deeb, O. A., Al-Omar, M. A. A., El-Brollosy, N. R., Habib, E. E., Ibrahim, T. M., El-Amam, A. A., *Arzneimittel-Forsch.* **2006**, 56(1), 40.
10. Ersan, S., Nacak, S., Berkem, R., Ozden, T., *Arzneimittel-Forsch.* **1997**, 47, 963.
11. Vainilavicius, P., Smicius, R., Jakubkiene, V., Tumkevicius, S., *Monatsch. Chem.* **2001**, 132(7), 825
12. Mekuškiene, G., Vainilavičius, P., *Chem. Het. Compounds* **2007**, 43(7), 919;
13. Almăjan, G. L. M., *Teză de doctorat*, Universitatea "Carol Davila" București, 2008, România, [http://www.univermed-cdgm.ro/dwl/teze\\_doct/2008\\_med\\_gabriela\\_almajan.pdf](http://www.univermed-cdgm.ro/dwl/teze_doct/2008_med_gabriela_almajan.pdf)
14. Hoggarth, E., *J. Chem. Soc.* **1952**, 4811; Hoggarth, E., *J. Chem. Soc.* **1949**, 1160;
15. Bany, T., Dobosz, M., *Ann.Univ. Marie-Curie-Sklodovska* **1973**, XXXVIII(8), 95;
16. Nadkarni, B.A., Kamat, V.R., Khadse, B.G., *Arzneimittel-Forsch.* **2001**, 51(11), 569;
17. Ledeti, I.V., Bercean, V.N., Badea, V., Bălan, M., Csunderlik, C., *Rev. Chim.* (Bucharest), **2010**, 61(9), 833.
18. Cansiz, A., Demirdad, A., *Molecules* **2004**, 9, 204;
19. Bercean, V.N., Creangă, A.A., Badea, V., Csunderlik, C. (rezultate în curs de publicare).
20. Katritzky, A.R. (editor), Elguero, J., Denisova, O.V., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, **2000**, 76, 234.
21. Maurin, M. B., Vickery, R. D., Gerard, C. A., Hussain, M., *International Journal of Pharmaceutics*, **1993**, 94(1-3), 11.
22. Sato, T., Ashizawa, N., Iwanaga, T., Nakamura, H., Matsumoto, K., Inoue, T., Nagata, O. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, 19(1), 184.
23. Patel, N. B., Khan, I. H., Rajani, S. D. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45(9), 4293.
24. Liu, J., Zhi Yu, Y. S., Zhuang, J., Huang, X., You, X. *Polyhedron* **1999**, 18(10), 1491.
25. Liu, K., Zhu, X., Wang, J., Li, B., Zhang, Y. *Inorganic Chemistry Communications* **2010**, 13(8), 976.
26. He, X., Liu, J.J., Guo, H.M., Shao, M., Li, M.X. *Polyhedron* **2010**, 29(3), 1062.
27. Zhai, Q.G., Hu, M.C., Wang, Y., Ji, W.J., Li, S.N., Jiang, Y.C *Inorganic Chemistry Communications* **2009**, 12(4), 286.
28. Burke, H.M., Gallagher, J.F., Indelli, M.T., Vos, J.G. *Inorganica Chimica Acta* **2004**, 357(10), 2989.
29. Mernari, B., El Attari, H., Traisnel, M., Bentiss, F., Lagrenee, M. *Corrosion Science* **1998**, 40(2-3), 391.
30. Lee, An-Rong, US 5498720, **1996**.

31. Zingaro, R. A., Freireih, E. J., Duzkale, H., Kantarajian, H., Verstovsek, S., Sotelo-Lerma, M., US20050131062, **2005**.
32. Joshi, R. K., Strebel, H.-P., Ulrichova, J., Schmidt, T. J., (Fumapharm AG) WO122652, **2006**.
33. Schmidt, T.J., Ak, M., Mrowietz, U., *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 333.
34. Almăjan, L.G., Şaramet, I., Bărbuceanu, S.F., Drăghici, C., Bancescu, G., *Rev. Chim. (Bucharest)* **2009**, 60(9), 896.
35. Hendrickson, J.G., Hatch, L. F. *J. Org. Chem.* **1960**, **25**(10), 1747;
36. Baumann, M., Bosshard, H., Greuter, H., US 4.652.653, **1987**, Ciba-Geigy Co.;
37. Bentley, R.L, Savage, M.P., Shelton, K.W., US 5.152.929, **1992**, Ciba-Geigy Co.;
38. Taha, M. A. M., *J. Chin. Chem. Soc.* **2005** (52), 137;
39. Bercean, V.-N. (rezultate nepublicate);
40. Isloor, A.M.; Kalluraya, B.; Shetty, P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44(9), 3784;
41. Khanmohammadi, H., Abnosi, M., H., Hosseinzadeh, A., Erfantalab, M., *Spectrochimica Acta: Part A*, **2008**, 71, 1474;
42. Bayrak, H., Demirbas, A., Karaoglu, S., A., Demirbas, N., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44(9), 1057;
43. Sujith, K.V., Rao, J., N., Shetty, P., Kalluraya, B., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44(9), 3697;
44. Sen, A.,K. *et al*, *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **1998**, 110(2),. 75;
45. Sancak, K., Er, M., Unver, Y., Yildirim, M., Degirmencioglu, I., *Transition Metal Chemistry* **2007**, 32, 16;
46. Ghassemzadeh, M., Fallahnedjad, L., Heravi, M.M., Neumuller, B., *Polyhedron* **2008**, 27, 1655;
47. Yadav, V. K., Kar, S., L. Mishra , *Polyhedron* **2009**, 28, 121;
48. Zhang, R.; Wang, Q.; Li, Q.; Ma, C.; *Inorganica Chimica Acta* **2009**, 362, 2762.
49. Demirbas, A.; Sahin, D.; Demirbas, N.; Karaoglu, S.A.; Bektas, H.; *Turk J. Chem* **2010**, 34, 347.
50. Soni, B.; Ranawat, M.S.; Sharma, R.; Bhandari, A.; Sharma, S., *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 2398.
51. Ye, X.-X.; Chen, Z.-F.; Zhang, An-J.; Zhang, L.-X., *Molecules*, **2007**, 12, 1202.
52. Badwaik, V. B.; Aswar, A. S., *Russian Journal of Coordination Chemistry*, **2007**, 33(10), 755.
53. Foroughifar, N.; Mobinikhaledi, A.; Ebrahimi, S.; Moghanian, H.; Fard, M.A.B.; Kalhor, M., *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 836;
54. Mobinikhaledi, A.; Foroughifar, N.; Kahlor, M.; *Turk J. Chem.* **2010**, 34, 367.
55. Li, Z.; Gu, Z.; Yin, K.; Zhang, R.; Deng, Q.; Xiang, J., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44(11), 4716.
56. Lascu, A., Sisu, I., Bercean, V., Lupea, A.X., Căproiu, M.T., Sisu, E., *Rev. Roum. Chim.* **2010**, 55(3), 205;
57. Sisu, I., Bercean, V., Badea, V., Căproiu, M.T., Sisu, E., *Rev. Chim. (Bucharest)* **2009**, 60(9), 884;
58. Sisu, I., Bercean, V., Niculescu, M., Dincă, N., Sisu, E., *Rev.Chim. (Bucharest)*, **2005**, 56(12), 1249;
59. Cozzi, P.G., *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 410;
60. Loupy A. (editor), "Microwaves in Organic Synthesis", 2<sup>nd</sup> edition, **2006**, volumul 2, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 807;

61. Yang, H., J., Sun, W., H., Li, Z., L., Ma, Z., *Chin. Chem. Lett.* **2002**, 13(1), 3;
62. Creangă, A.A., Bercean, V.N., Ledeti, I.V., Badea, V., Csunderlik, C., (rezultate nepublicate);
63. Prakash, G.A., Sangamesh, A.P., *Transition Met. Chem.* **2008**, 33, p.275;
64. Osman, M.M., Makhyoun, M. A., Tadros, A. B., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1980**, 11-12, 1;
65. Henke, K., Atwood, D. A., *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 224;
66. Venter, M.M., Cinta Pinzaru, S., Haiduc, I., Bercean, V., *Studia Univ. Babes-Bolyai, Physica*, **2004**, XLYX(3), 285;
67. Nakamoto, K., "Infrared Spectra and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds", John Wiley & Sons, New York, **1986**;
68. Venter, M.M., Bercean, V.N., Ilici, M., Cîntă Pinzaru, S., Chiș, V., Haiduc, I. *Studia Univ. Babes-Bolyai, Chem.* **2006**, LI 2, 65.
69. Furniss, B.S *et al.* "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", ediția a V-a, , Longman Scientific&Technical copublished with John Wiley & Sons, **1989**, New York, 782.



# ANEXĂ



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	2652.61	57.7221	2:	2361.41	55.7200	3:	1729.83	49.7817	4:	1650.77	69.2811
5:	1614.13	59.4062	6:	1589.06	67.4090	7:	1502.28	56.7983	8:	1402.96	68.9074
9:	1367.28	80.1900	10:	1311.36	58.8589	11:	1241.93	85.0133	12:	1181.19	52.4024
13:	1024.98	66.6349	14:	988.34	67.9553	15:	867.81	62.9001			

**Figura 1.** Spectrul IR al compusului **3a** obținut prin varianta A



**Figura 2.** Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului **3a** obținut prin varianta A

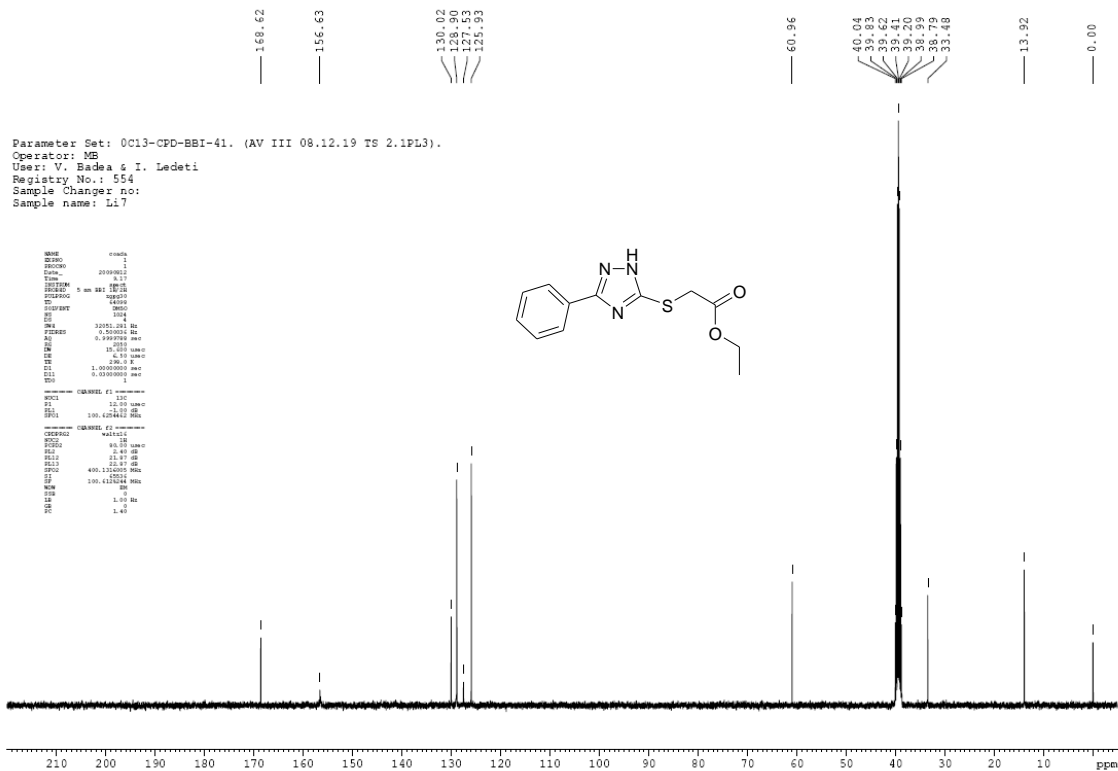


Figura 3. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului **3a** obținut prin varianta A

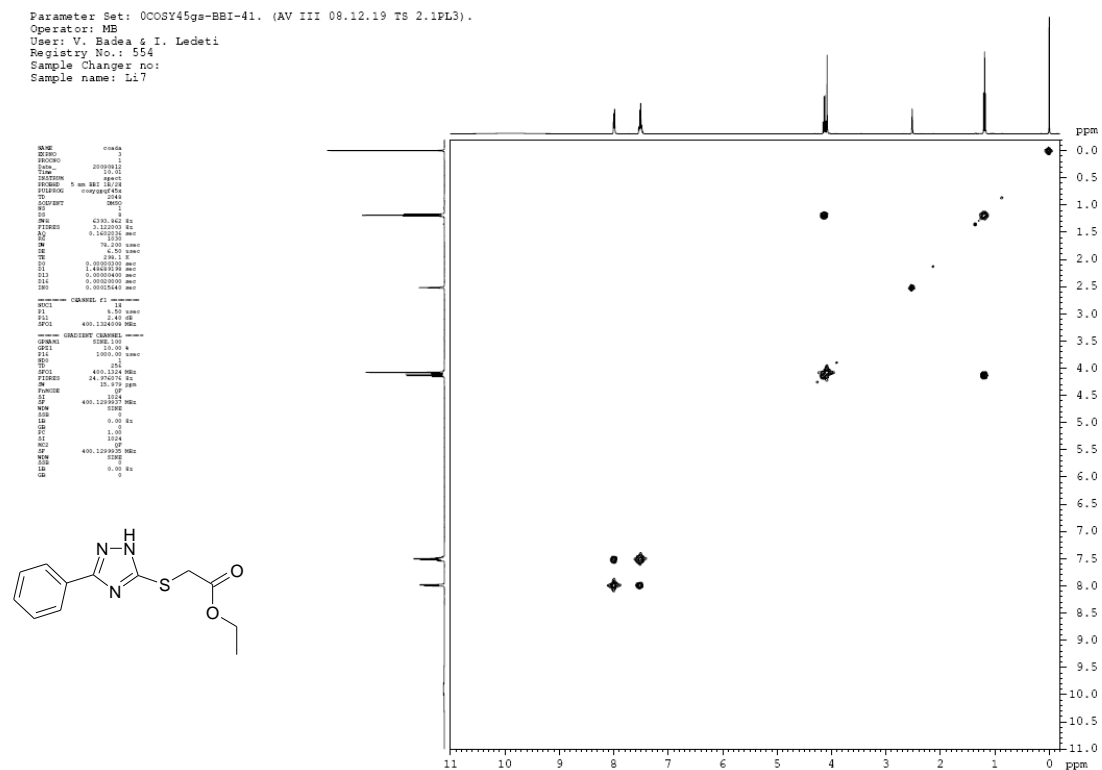


Figura 4. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului **3a** obținut prin varianta A

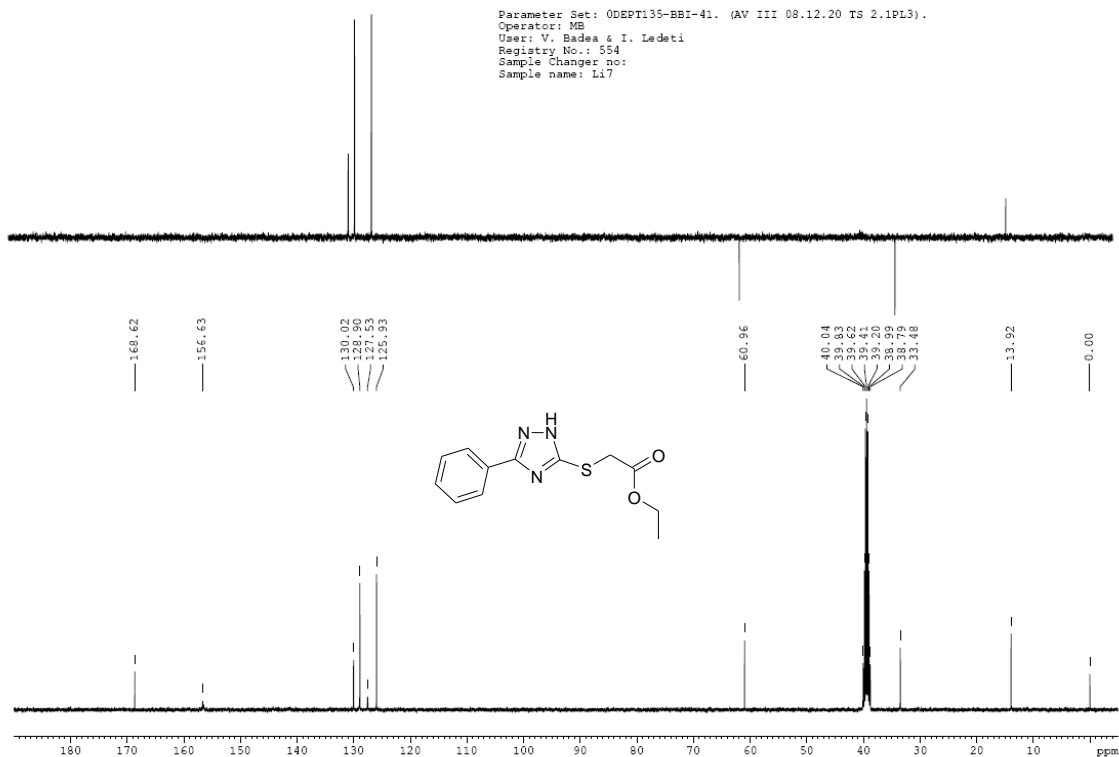


Figura 5. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului **3a** obținut prin varianta A

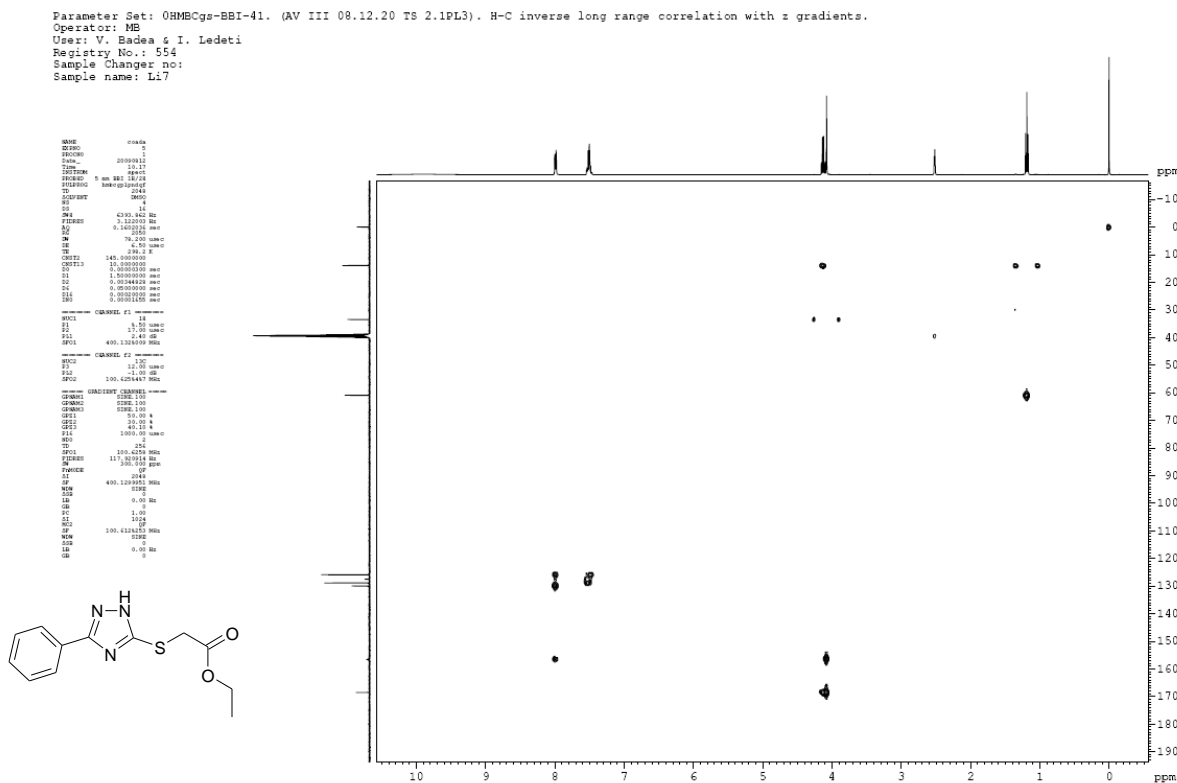


Figura 6. Spectrul 2D HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului **3a** obținut prin varianta A

Parameter Set: 0RMQCgs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse one-bond correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Eacda & I. Ledeti  
 Registry No.: 554  
 Sample Changer no:  
 Sample name: Li7

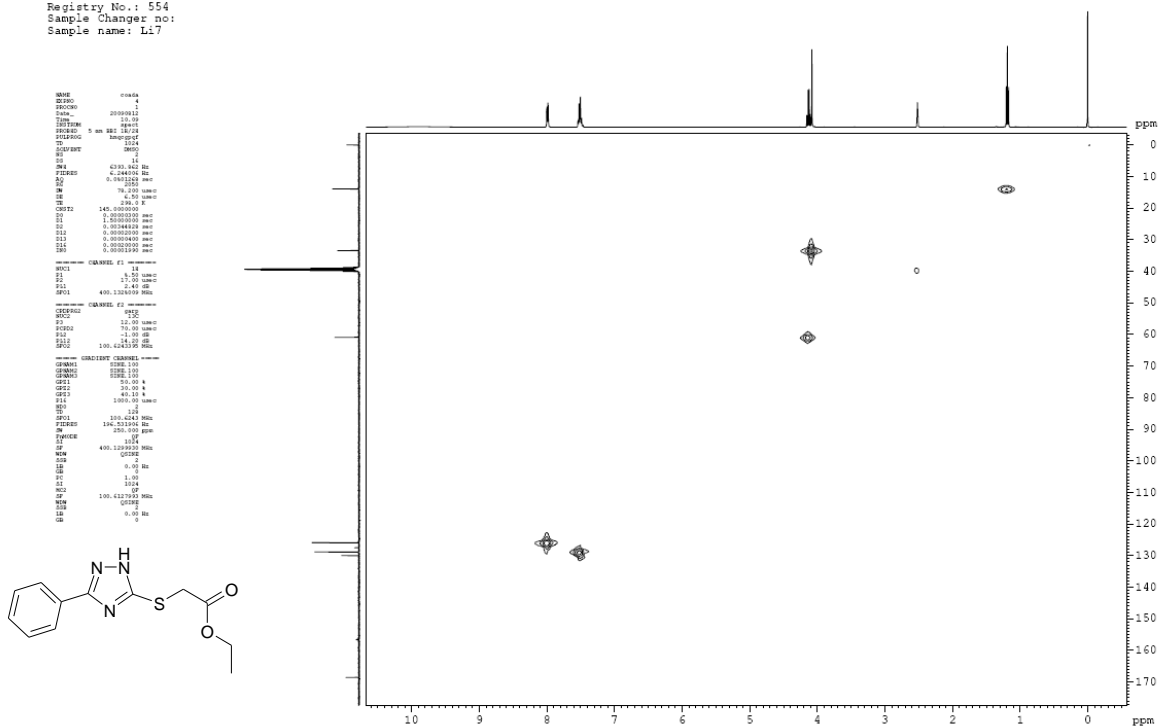
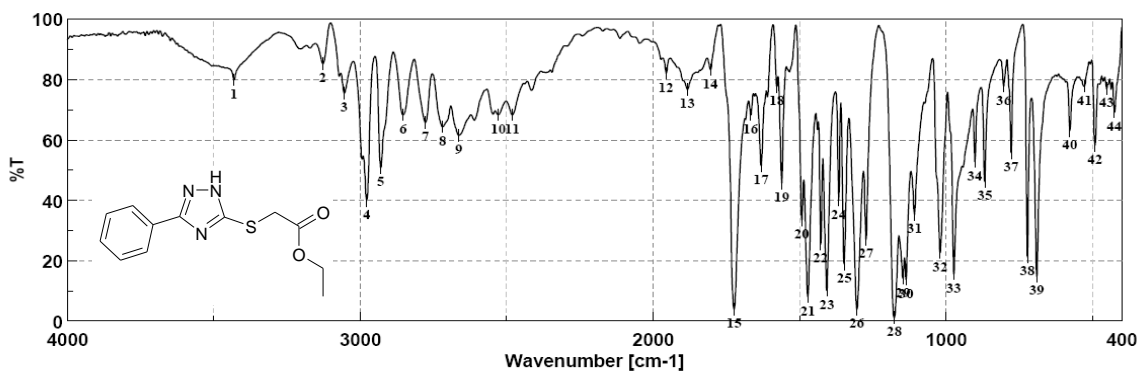


Figura 7. Spectrul 2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului **3a** obținut prin varianta A



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3430.74	79.9633	2:	3127.97	85.3421	3:	3054.69	75.4706	4:	2978.52	39.9733
5:	2930.31	50.9539	6:	2854.13	68.3654	7:	2777.96	65.8430	8:	2719.14	64.3591
9:	2663.21	61.5645	10:	2529.18	68.3271	11:	2480.97	68.3505	12:	1955.47	82.1280
13:	1883.15	76.7827	14:	1804.08	83.2463	15:	1724.05	4.0098	16:	1667.16	68.3169
17:	1631.48	51.4947	18:	1577.49	77.7310	19:	1561.09	45.7560	20:	1492.63	33.5389
21:	1472.38	8.0952	22:	1428.03	25.5703	23:	1406.82	10.2619	24:	1366.32	40.1455
25:	1348.00	18.9836	26:	1304.61	3.9713	27:	1272.79	27.0879	28:	1177.33	1.2001
29:	1147.44	14.2247	30:	1136.83	13.8866	31:	1107.90	35.3451	32:	1020.16	22.7583
33:	973.88	15.6570	34:	901.56	52.8949	35:	867.81	46.3176	36:	803.21	77.8771
37:	777.17	55.8226	38:	722.21	21.3513	39:	690.39	14.9504	40:	576.61	63.1486
41:	527.44	77.8422	42:	491.76	58.3270	43:	451.26	77.1014	44:	425.23	69.2520

Figura 8. Spectrul IR al compusului **3a** obținut prin varianta B





Parameter Set: OHMBCgs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse long range correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 566  
 Sample Changer no:  
 Sample name: Li37

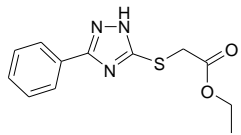
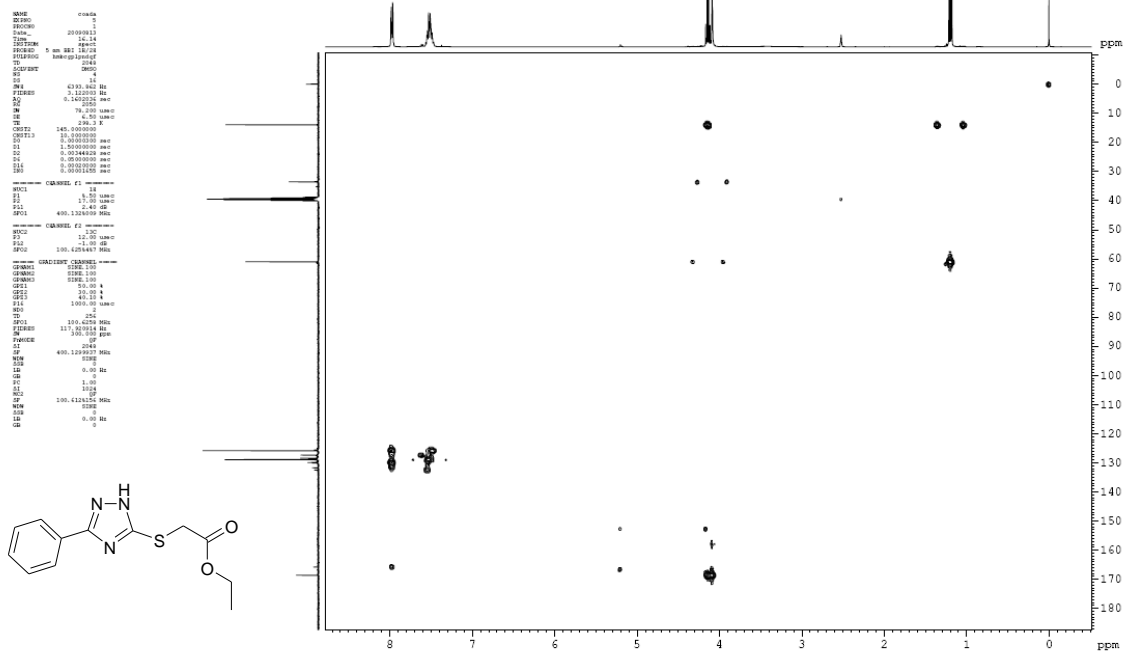


Figura 13. Spectrul 2D HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului **3a** obținut prin varianta B

Parameter Set: OHMCGs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse one-bond correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 566  
 Sample Changer no:  
 Sample name: Li37

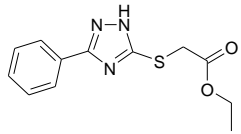
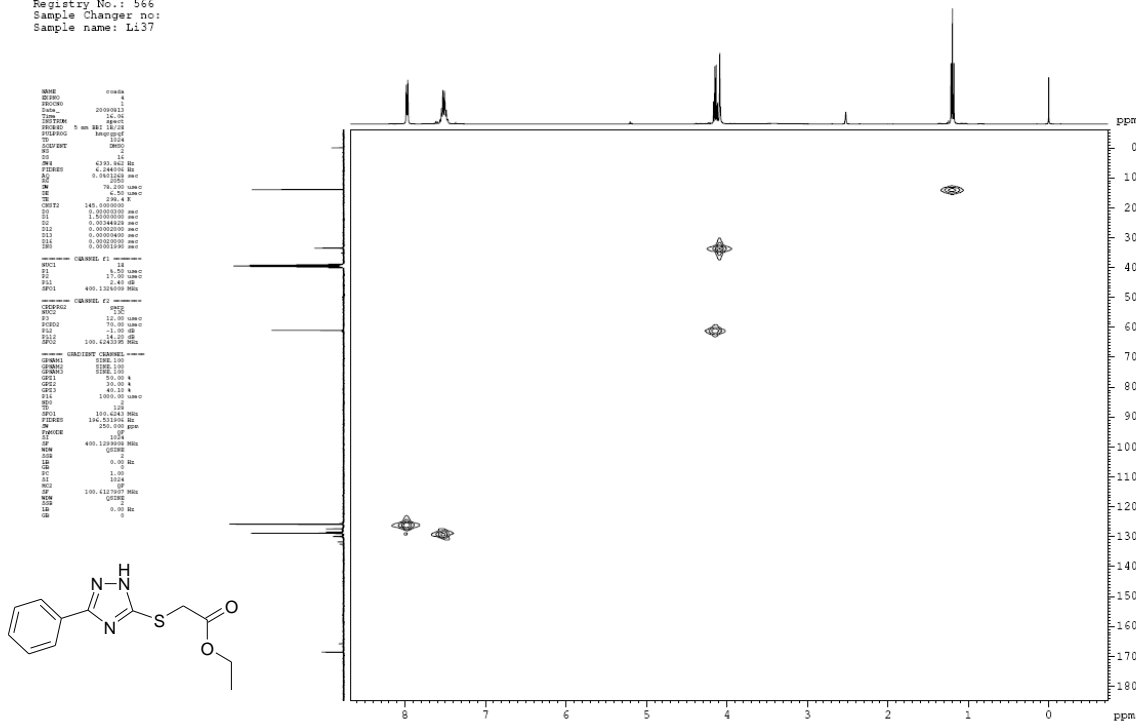
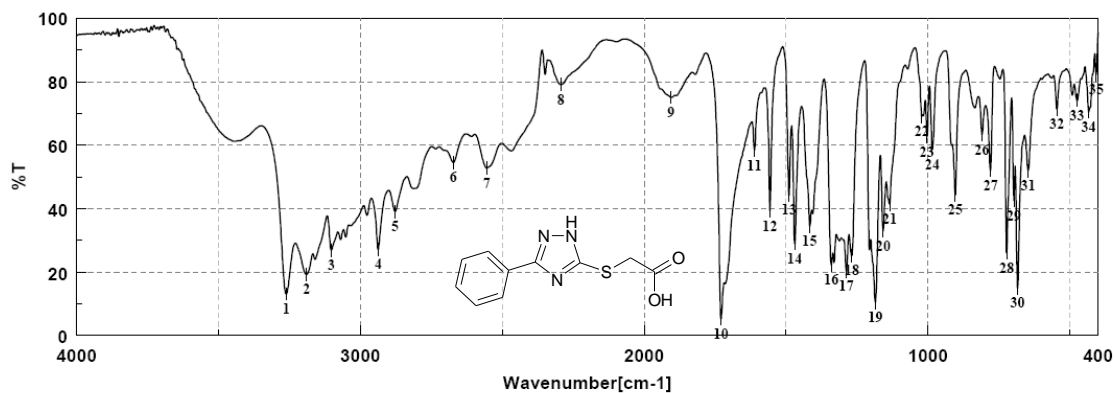


Figura 14. Spectrul 2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului **3a** obținut prin varianta B



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3261.04	13.0592	2:	3189.68	19.2880	3:	3101.94	26.9168	4:	2937.06	27.1565
5:	2877.27	39.0830	6:	2671.89	54.5407	7:	2554.25	52.8012	8:	2293.91	79.1362
9:	1904.36	75.0746	10:	1728.87	5.2521	11:	1611.23	58.4118	12:	1557.24	39.2361
13:	1488.78	44.2525	14:	1469.49	28.9226	15:	1416.46	34.5097	16:	1340.28	22.1648
17:	1287.25	20.3919	18:	1267.97	25.1711	19:	1185.04	10.4402	20:	1158.04	32.9829
21:	1134.90	41.4134	22:	1021.12	69.0573	23:	1002.80	62.5935	24:	984.48	58.7873
25:	903.49	44.2756	26:	808.99	63.3095	27:	779.10	52.1114	28:	722.21	25.9779
29:	697.14	42.5484	30:	683.64	14.8957	31:	646.04	51.9506	32:	544.79	71.3297
33:	474.40	74.1564	34:	432.94	70.4999	35:	406.91	82.3457			

Figura 15. Spectrul IR al compusului 6a

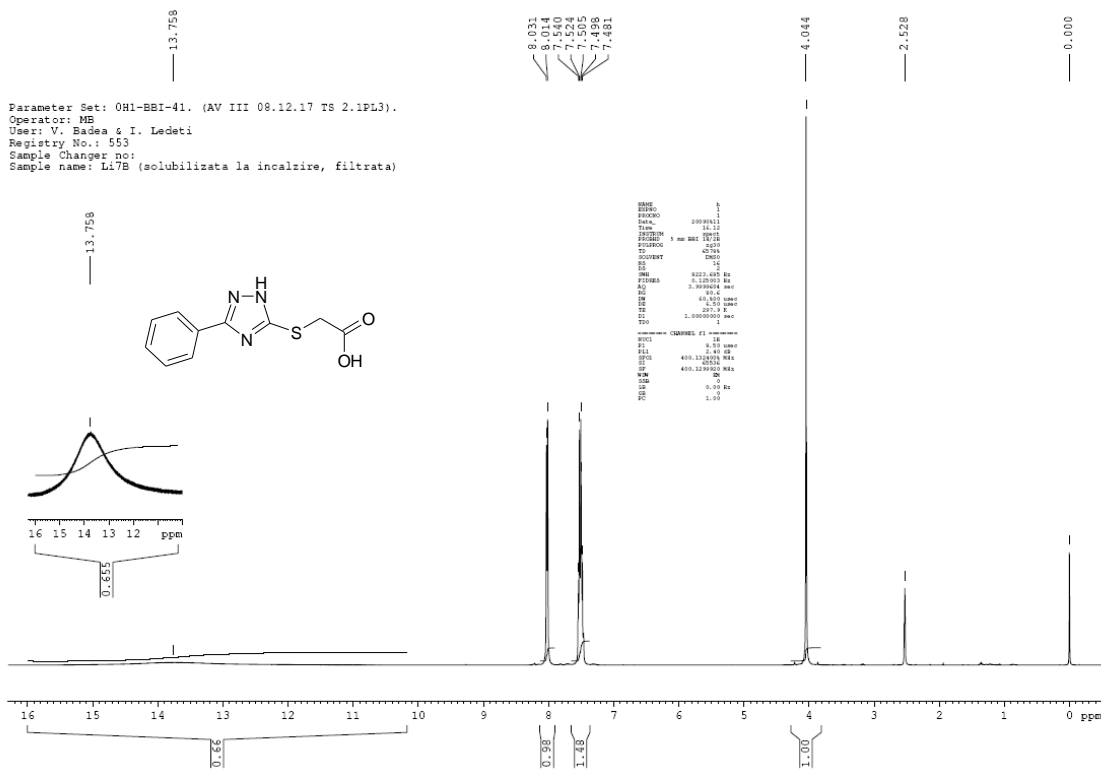


Figura 16. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului 6a



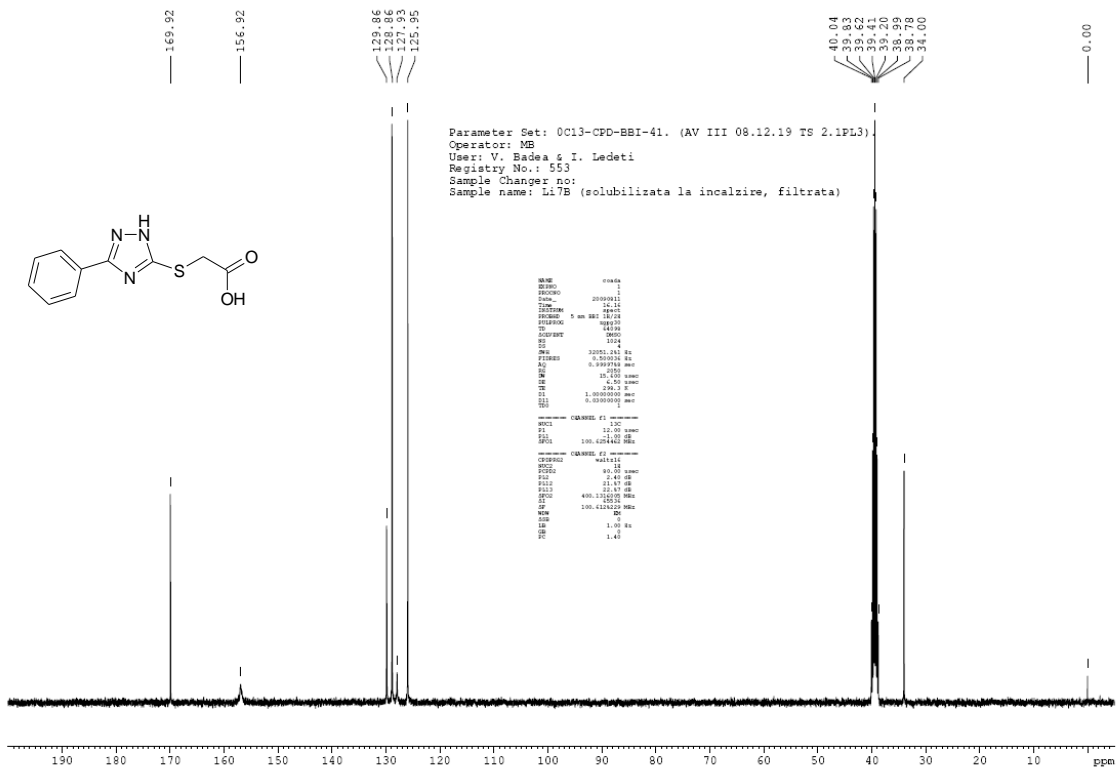


Figura 17. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului 6a

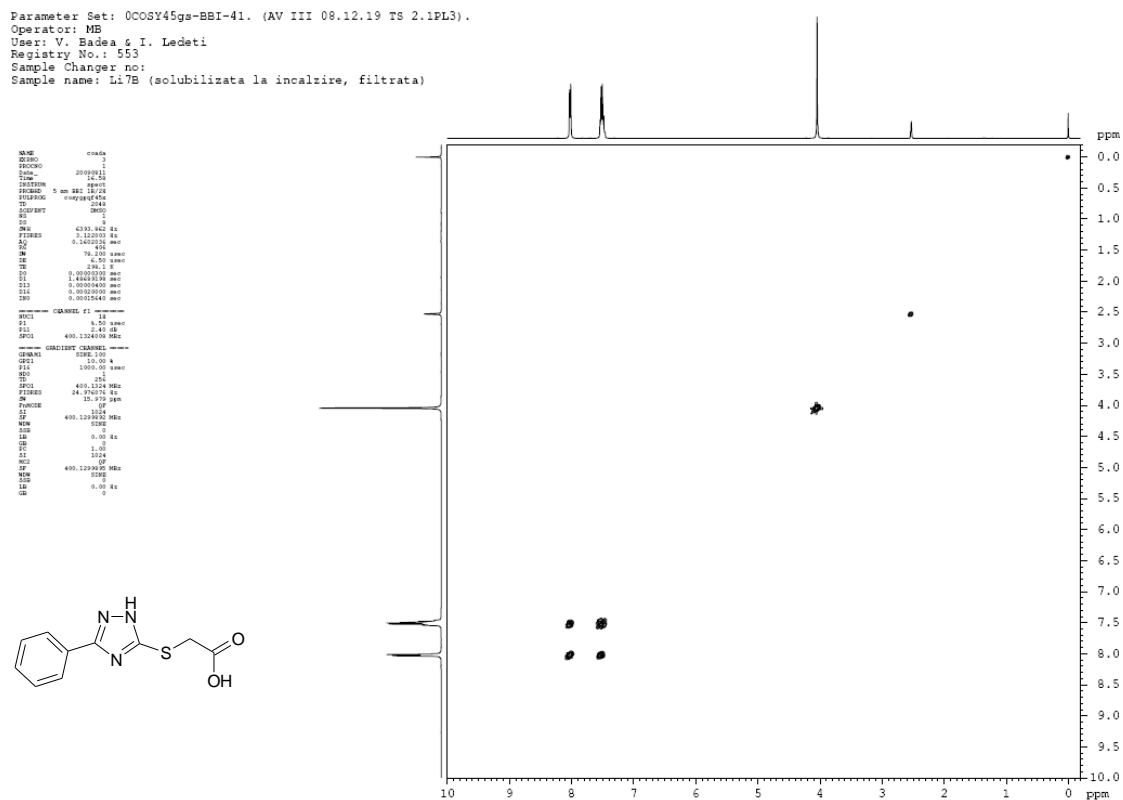


Figura 18. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 6a

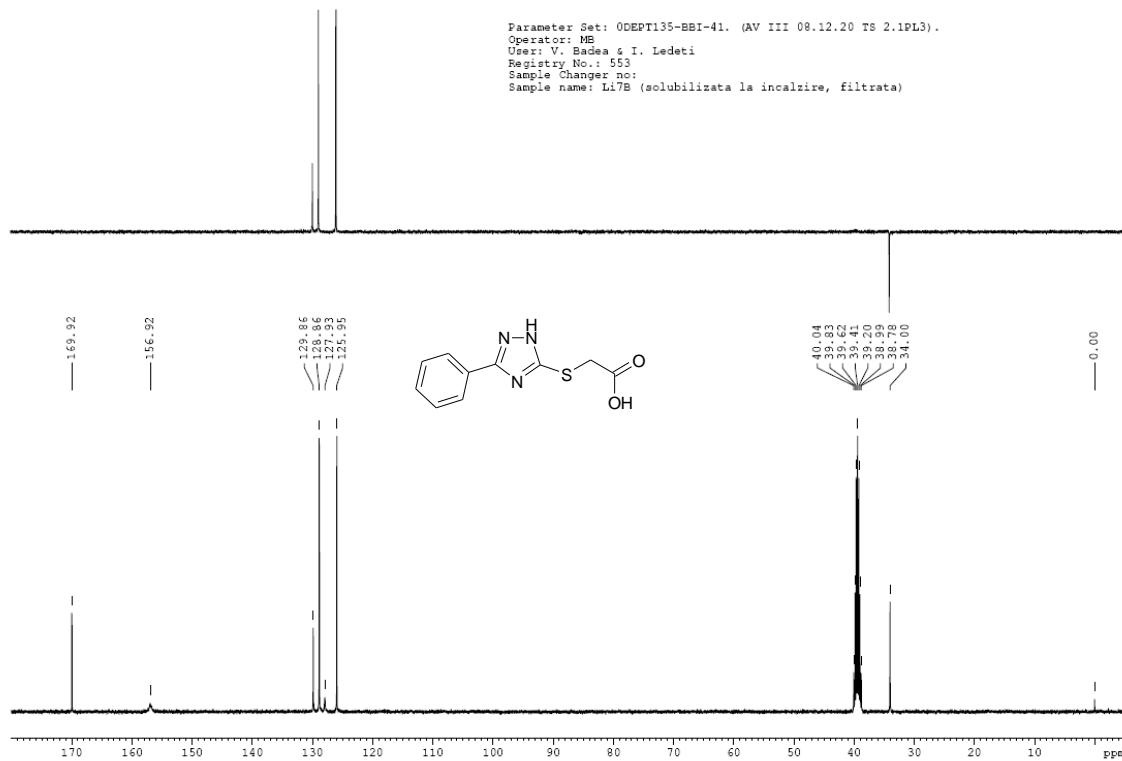


Figura 19. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului 6a

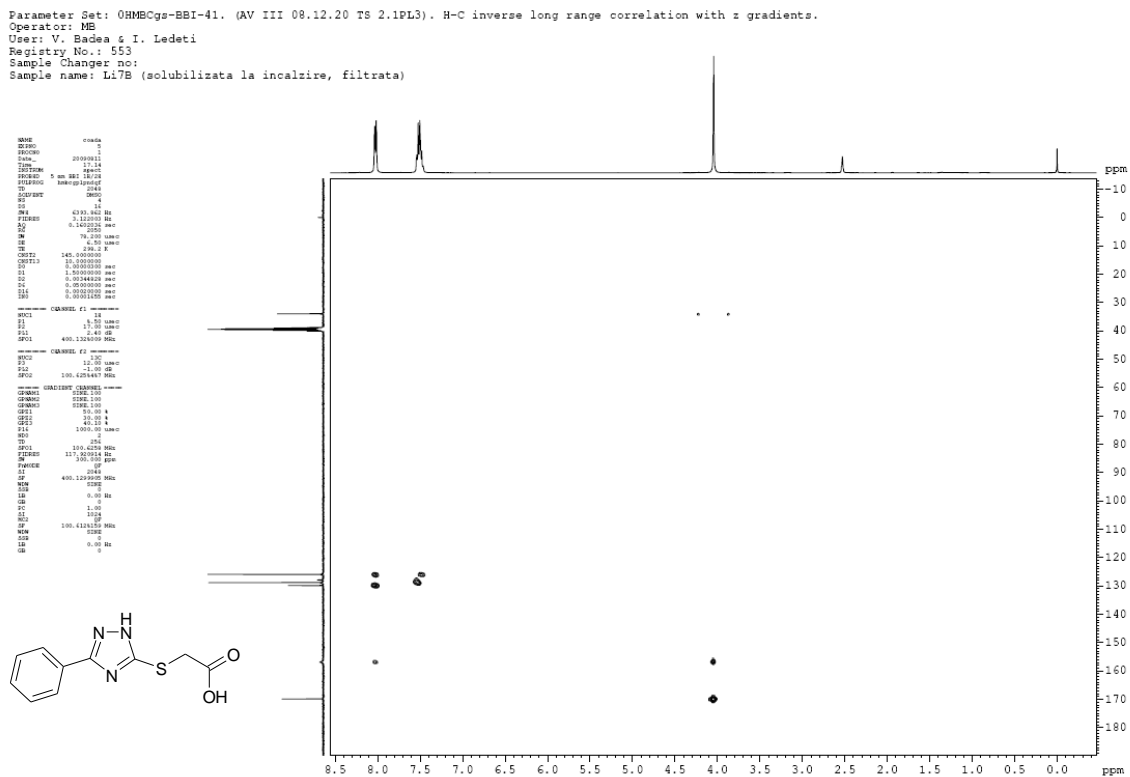


Figura 20. Spectrul 2D HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 6a





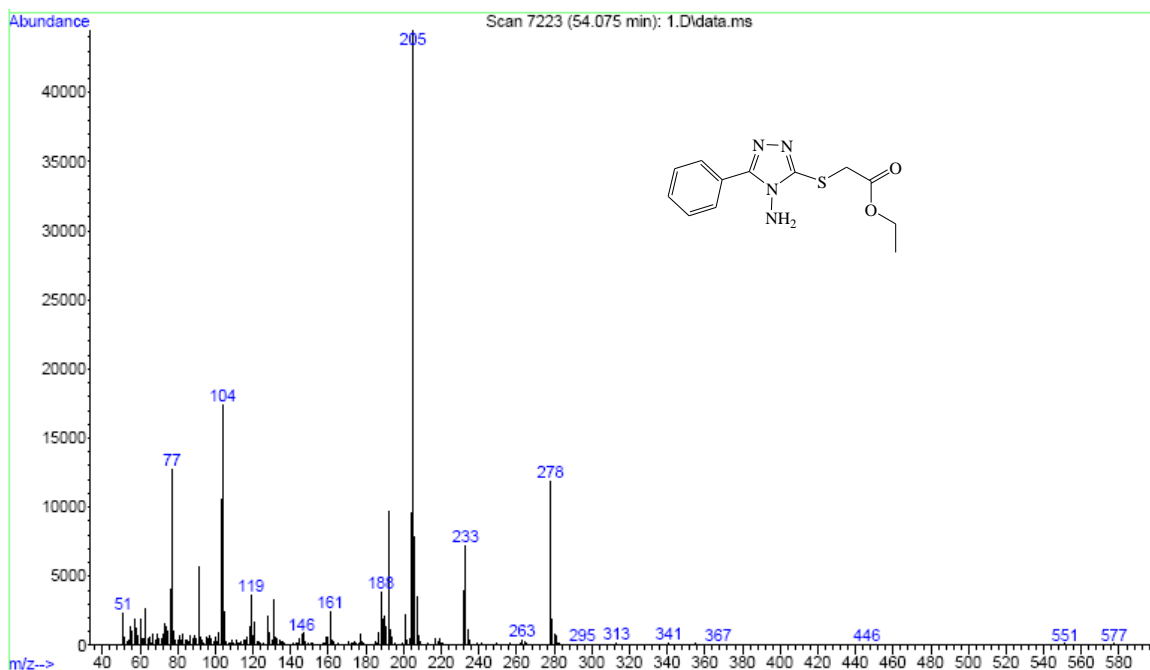
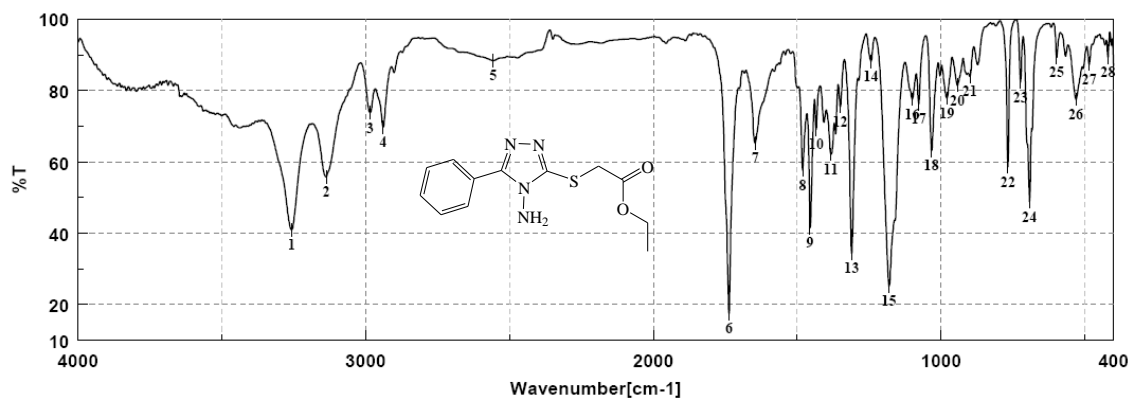


Figura 25. Spectrul de masă al compusului 4a obținut prin varianta A (ii)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3257.18	41.0626	2:	3137.62	55.7807	3:	2984.30	73.8635	4:	2938.98	69.7553
5:	2557.15	88.3881	6:	1736.58	17.5015	7:	1645.95	65.2415	8:	1481.06	57.7144
9:	1455.03	41.5667	10:	1433.82	69.1805	11:	1381.75	62.1657	12:	1349.93	75.5262
13:	1310.39	34.4213	14:	1242.90	88.2109	15:	1180.22	25.1964	16:	1099.23	77.5270
17:	1077.05	76.3371	18:	1032.69	63.1294	19:	979.66	77.8605	20:	943.02	81.5041
21:	899.63	83.9326	22:	767.53	58.6166	23:	723.18	82.3565	24:	692.32	48.8969
25:	597.82	89.2974	26:	530.33	77.5154	27:	485.01	87.3379	28:	419.44	89.3679

Figura 26. Spectrul IR al compusului 4a obținut prin varianta B (iii)

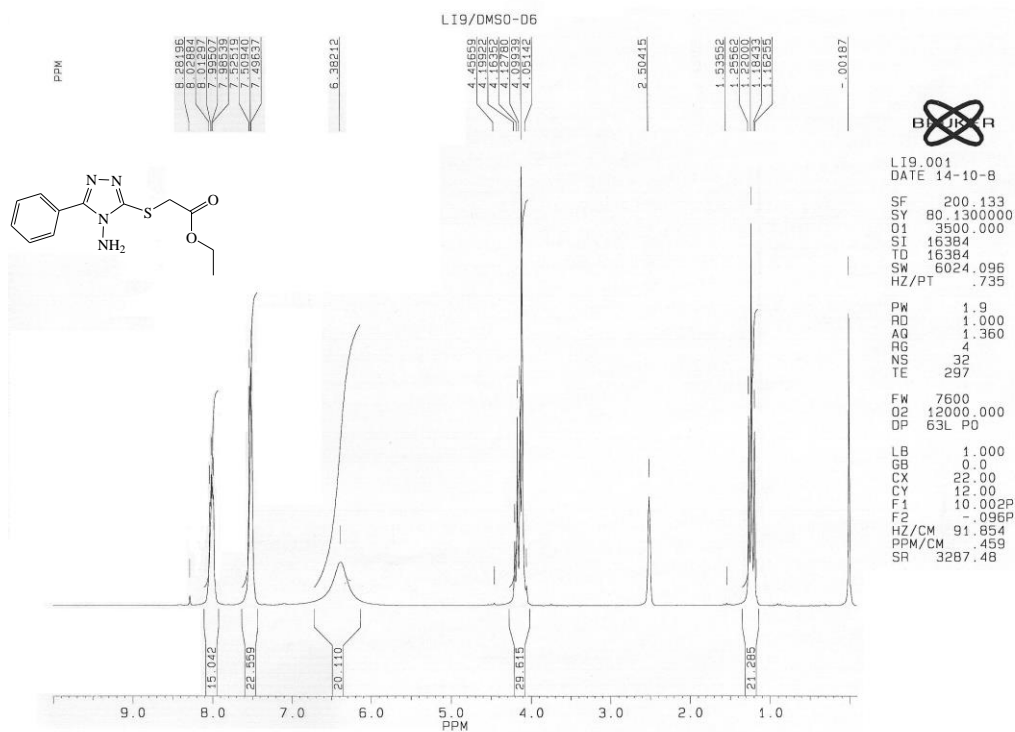


Figura 27. Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al compusului **4a** obținut prin varianta B (iii)

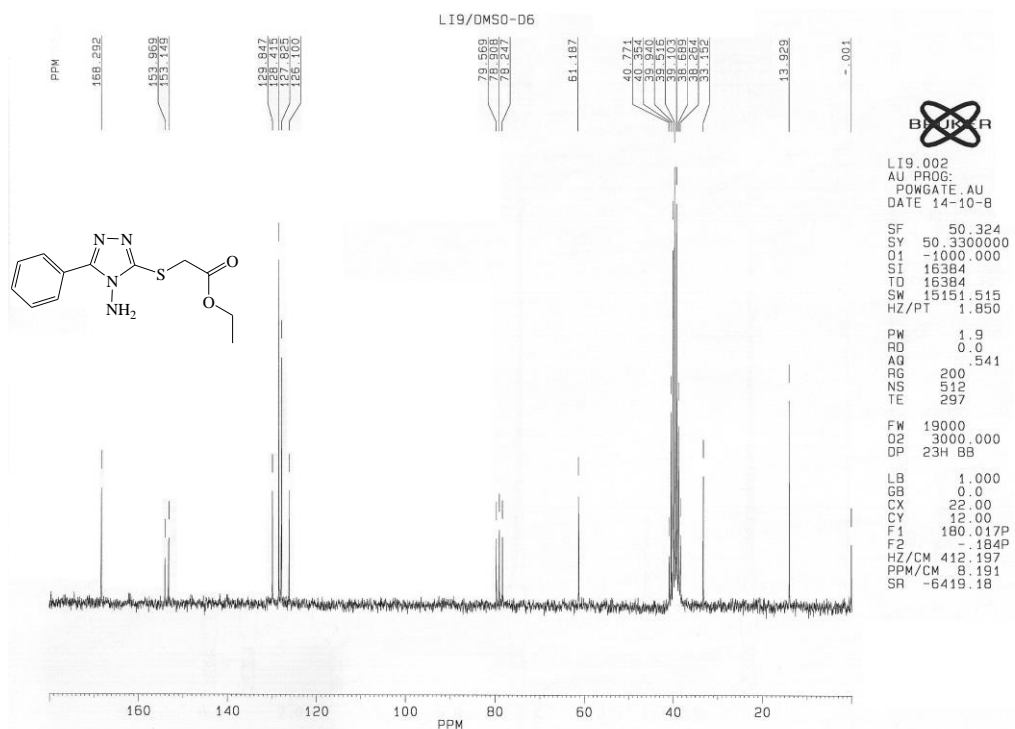


Figura 28. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului **4a** obținut prin varianta B (iii)

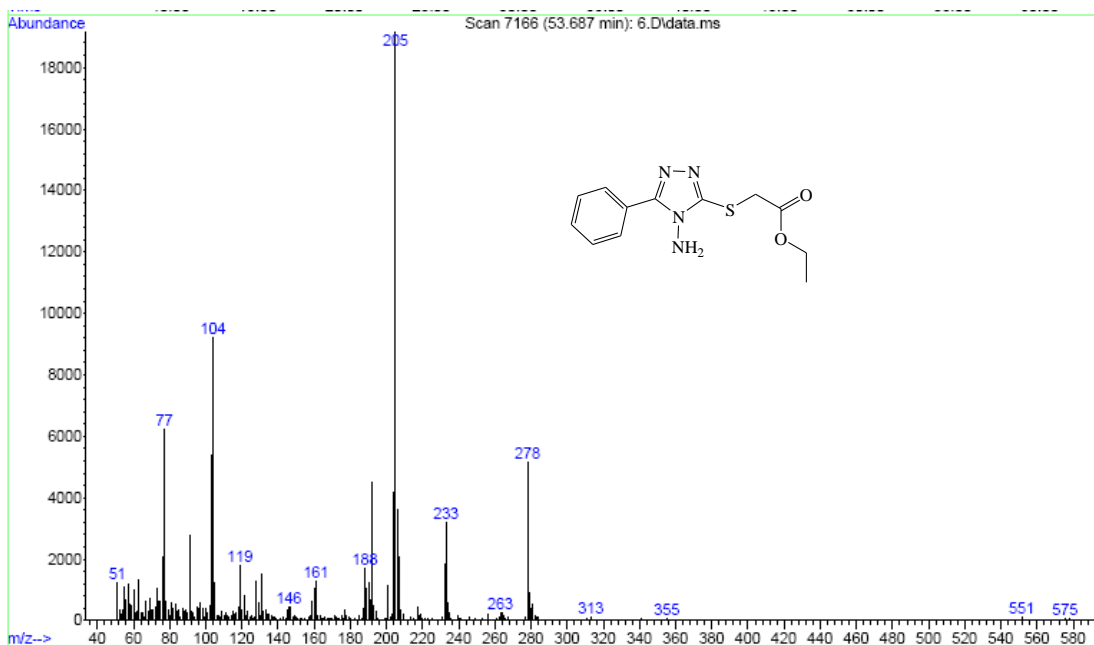
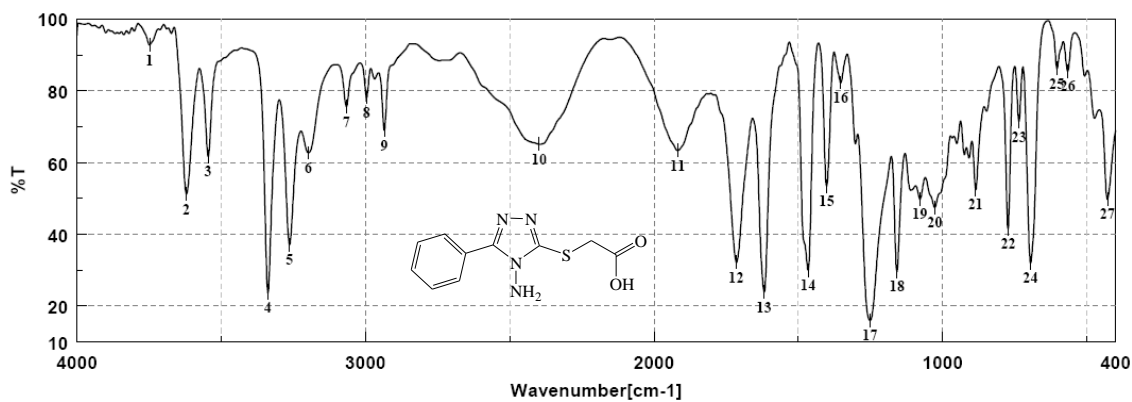


Figura 29. Spectrul de masă al compusului 4a obținut prin varianta B (iii)



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3748.94	92.8085	2:	3620.70	51.2817	3:	3545.49	61.7461	4:	3338.18	23.7301
5:	3262.97	37.1891	6:	3197.40	62.7926	7:	3066.26	75.5819	8:	2995.87	78.1554
9:	2934.16	69.0202	10:	2397.08	65.1554	11:	1917.86	63.3641	12:	1714.41	32.2332
13:	1617.98	23.9401	14:	1465.63	30.0442	15:	1402.00	53.4179	16:	1352.82	82.3023
17:	1251.58	16.0691	18:	1158.04	29.6986	19:	1078.01	49.8064	20:	1026.91	47.5226
21:	885.17	52.5419	22:	772.35	41.6774	23:	734.75	71.4516	24:	695.21	32.0779
25:	603.61	86.2426	26:	566.01	85.4611	27:	428.12	49.8217			

Figura 30. Spectrul IR al compusului 5a

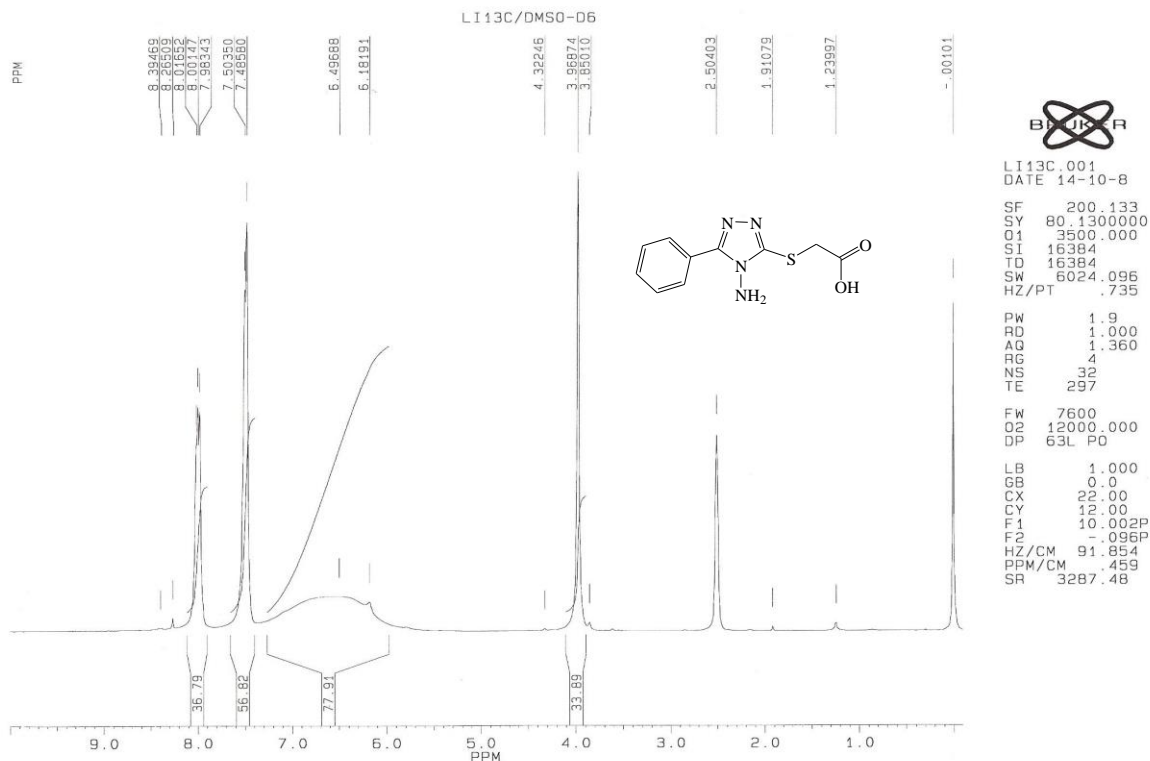


Figura 31. Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al compusului 5a

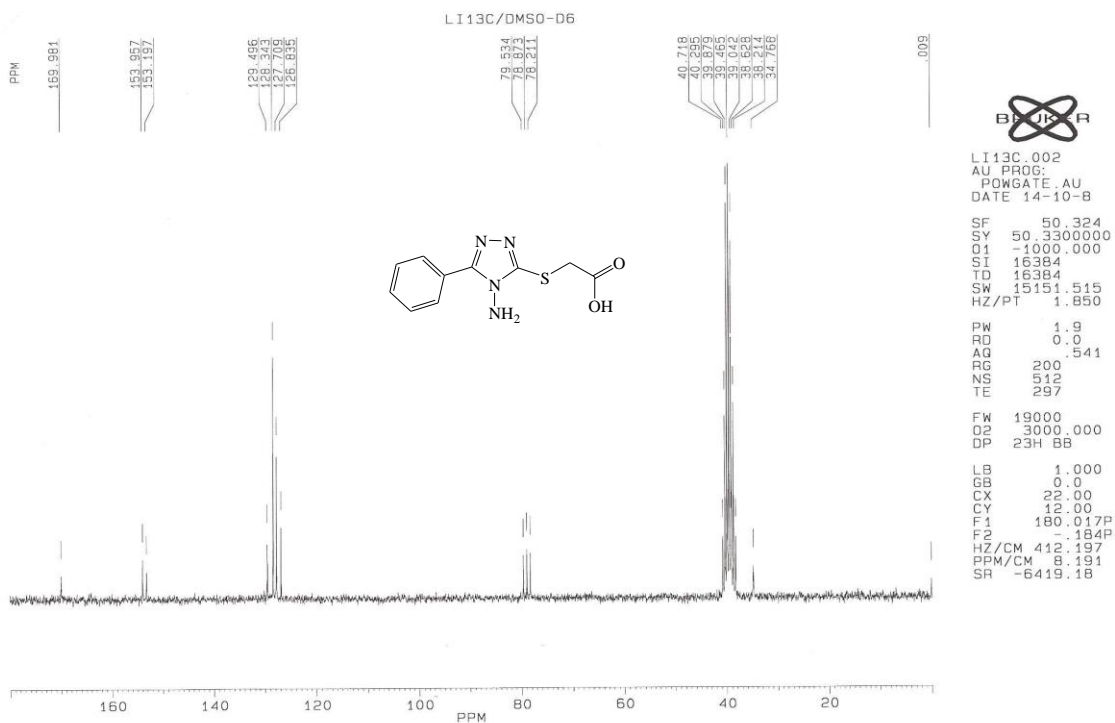


Figura 32. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului 5a





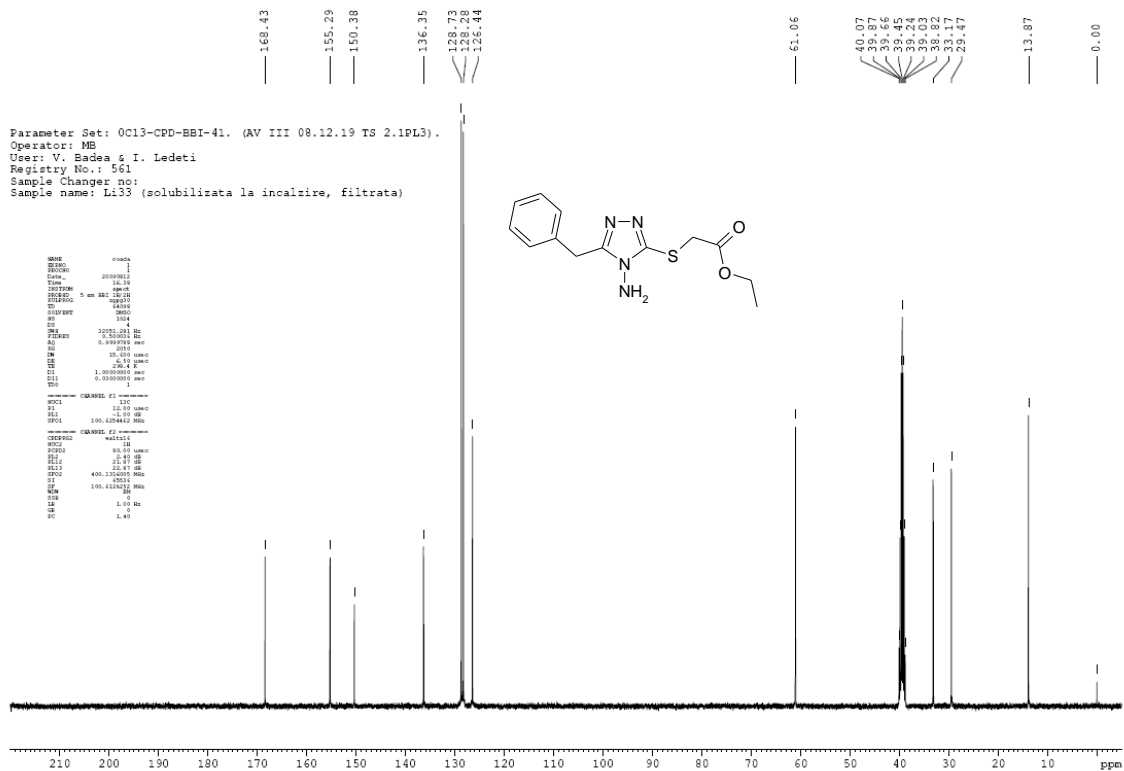


Figura 35. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului 13a

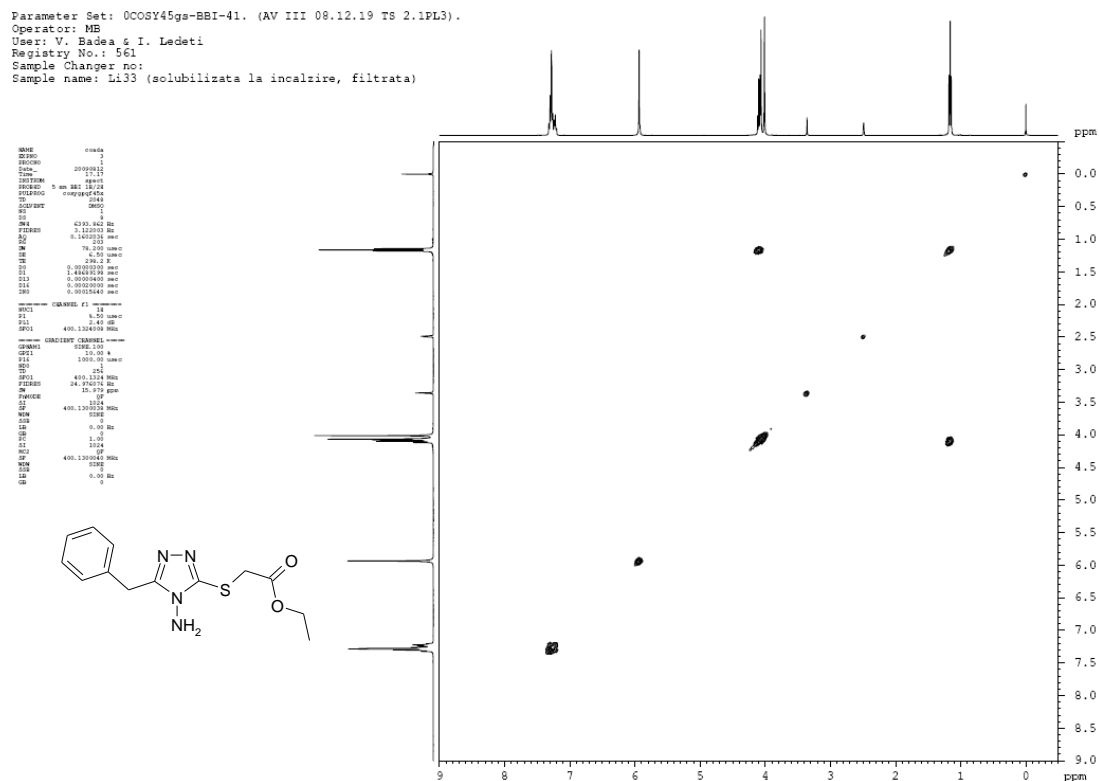


Figura 36. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 13a

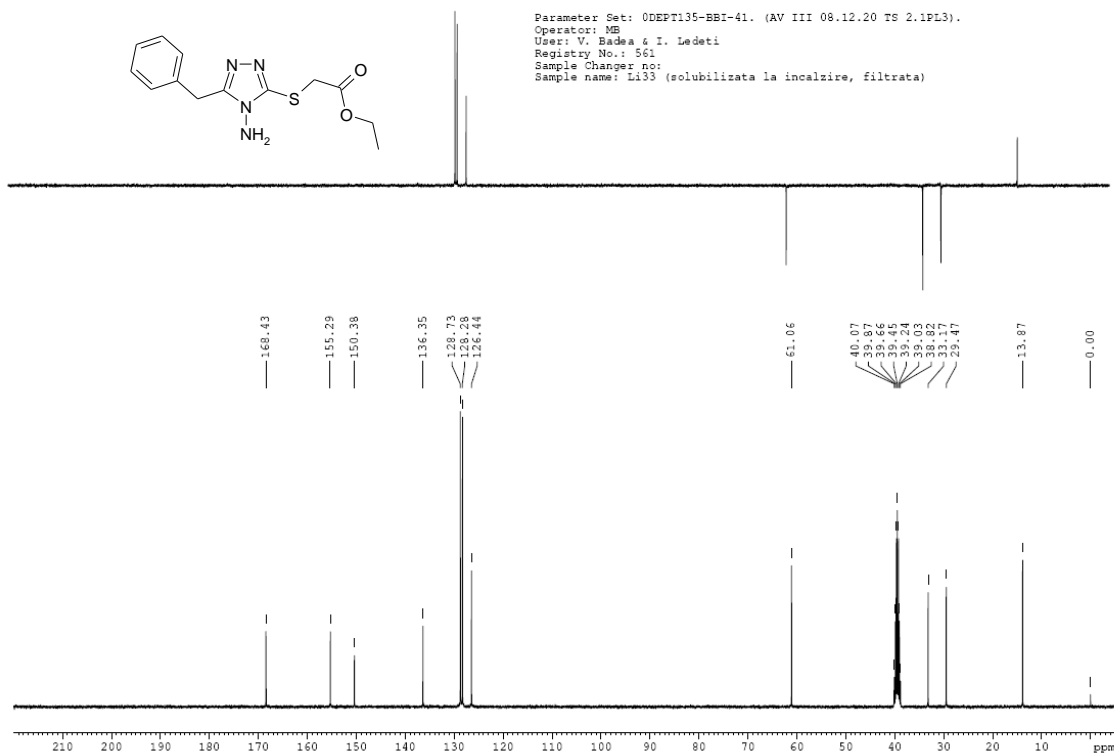


Figura 37. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului 13a

Parameter Set: OHMBCgs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse long range correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 561  
 Sample Change no:  
 Sample name: Li33 (solubilizata la incalzire, filtrata)

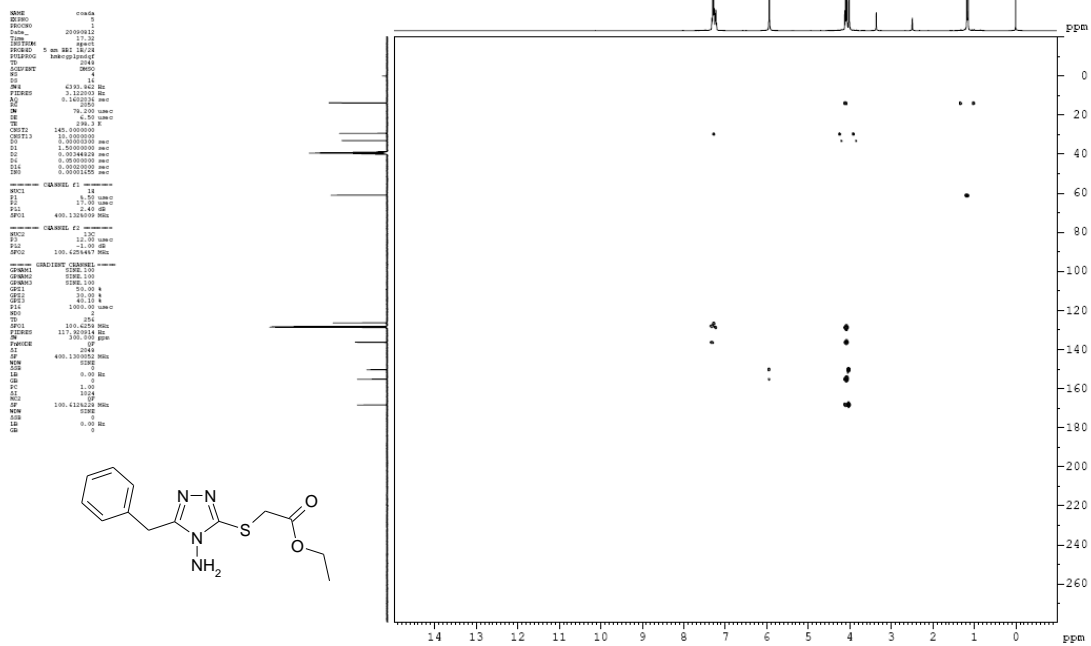


Figura 38. Spectrul 2D HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 13a

Parameter Set: 0RMQCgs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse one-bond correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. SaGea & I. Ledeti  
 Registry No.: 561  
 Sample Changer no:  
 Sample name: Li33 (solubilizata la incalzire, filtrata)

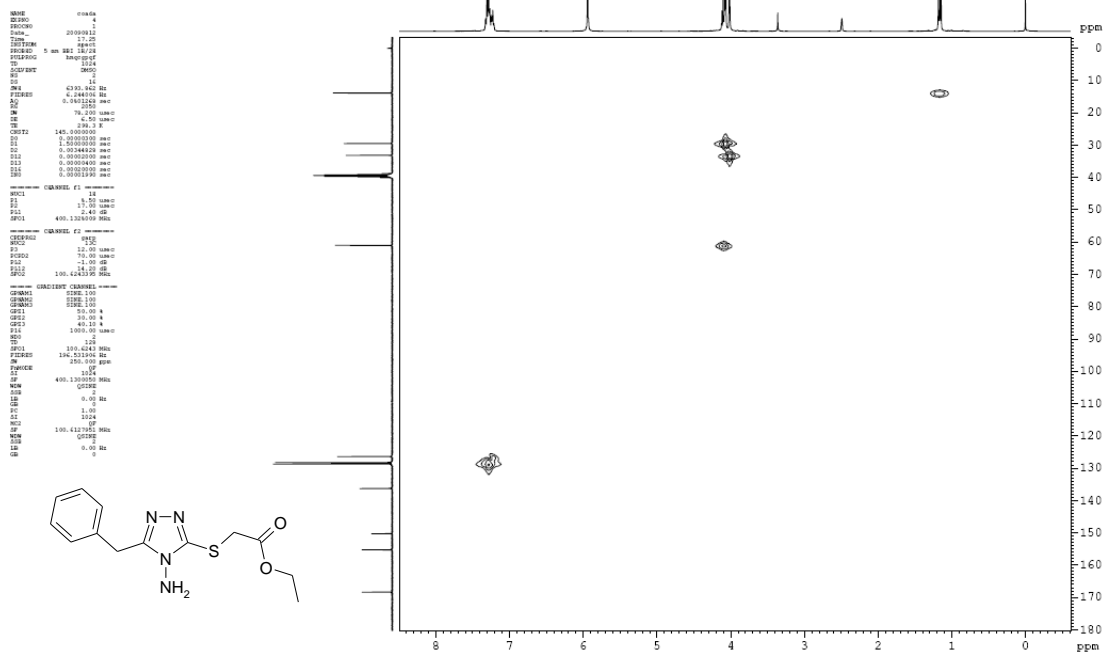
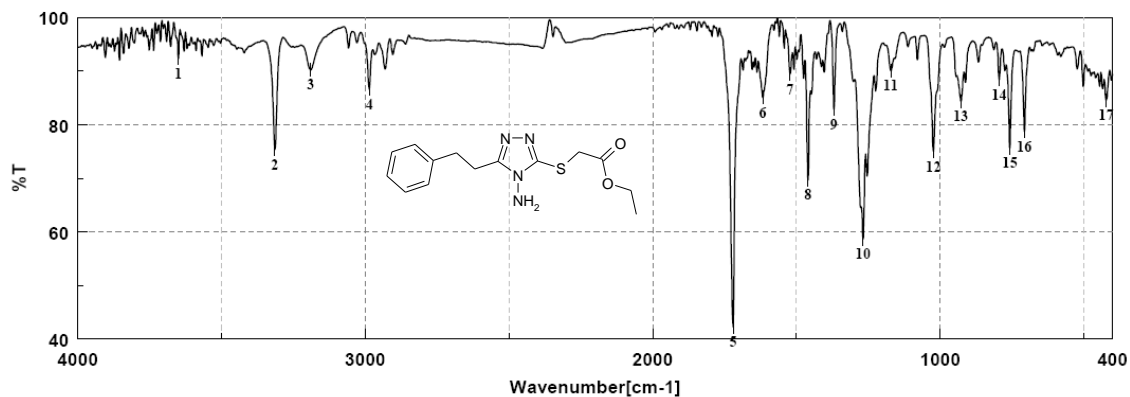


Figura 39. Spectrul 2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 13a



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3649.62	92.4406	2:	3314.07	75.3831	3:	3189.68	90.2488	4:	2986.23	86.5989
5:	1720.19	42.2577	6:	1617.02	85.0845	7:	1521.56	89.4416	8:	1458.89	69.6951
9:	1369.21	82.9300	10:	1267.97	58.6961	11:	1171.54	90.1137	12:	1023.05	75.0594
13:	927.59	84.4363	14:	794.53	88.4222	15:	756.92	75.7445	16:	706.78	78.7654
17:	422.33	84.6038									

Figura 40. Spectrul IR al compusului 13b

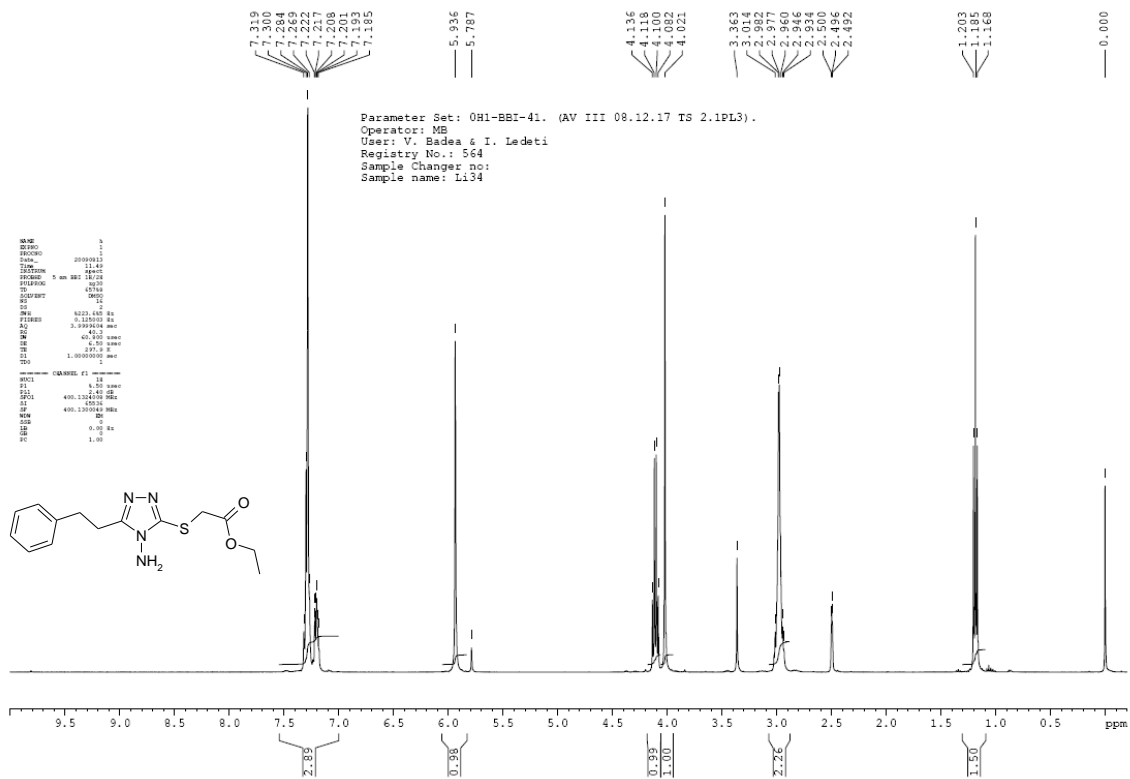


Figura 41. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului 13b

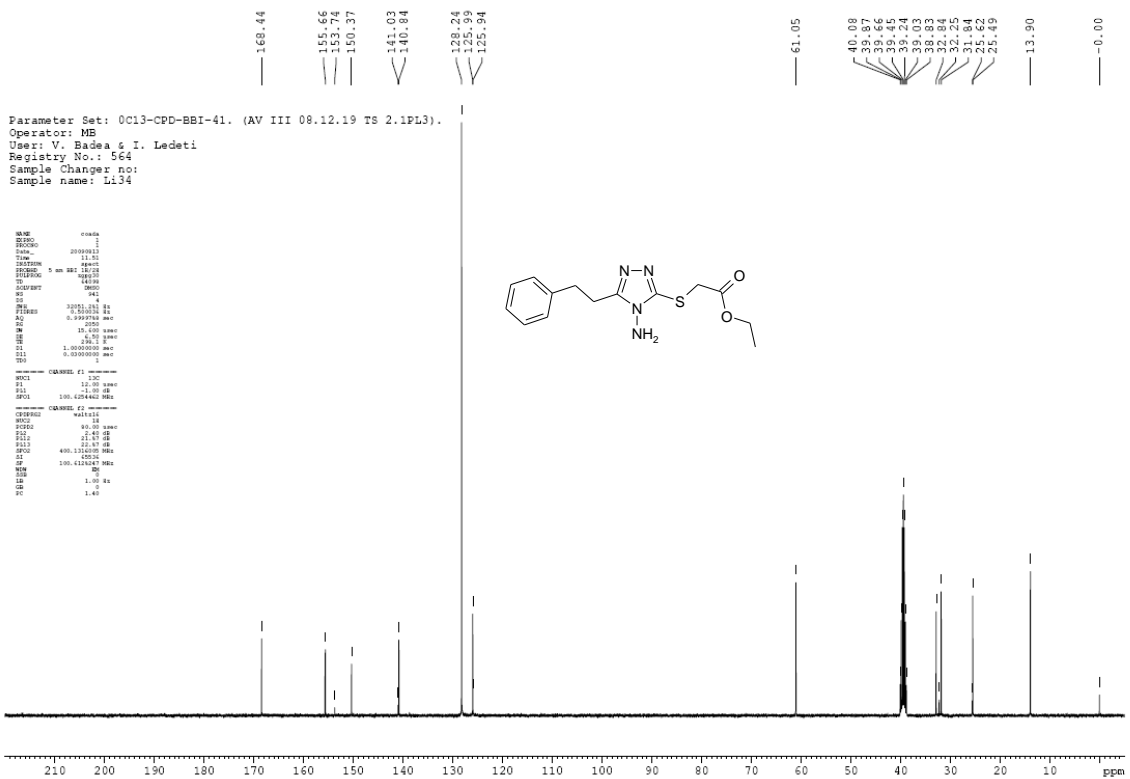


Figura 42. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al compusului 13b

Parameter Set: 0COSY45gs-BBI-41. (AV III 08.12.19 TS 2.1PL3).  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 564  
 Sample Changer no:  
 Sample name: Li34

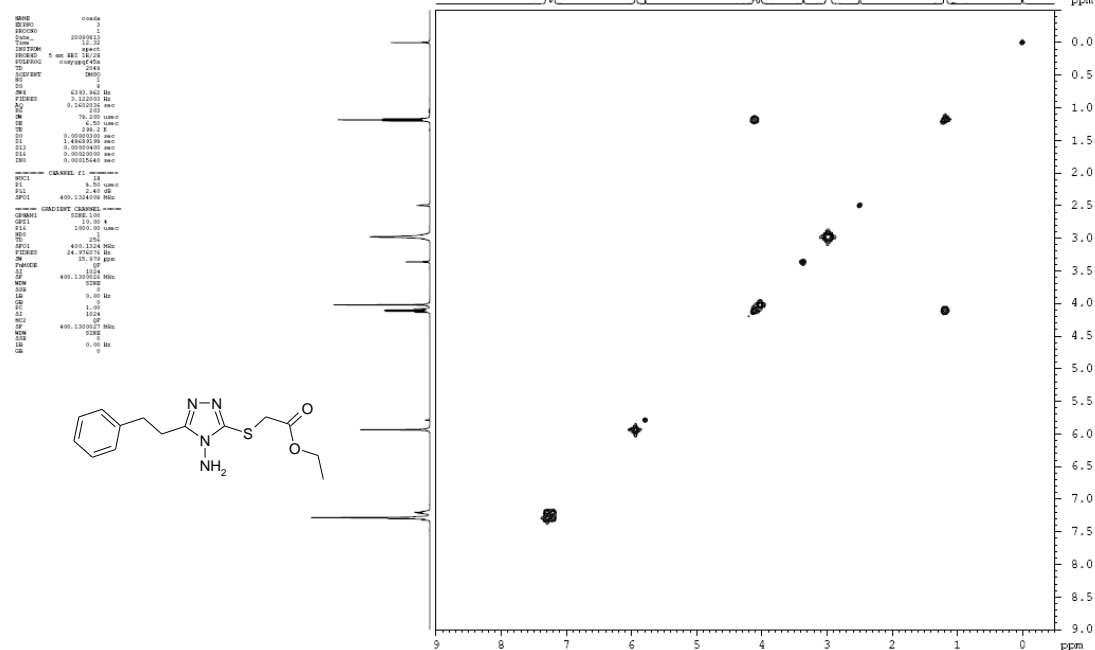


Figura 43. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 13b

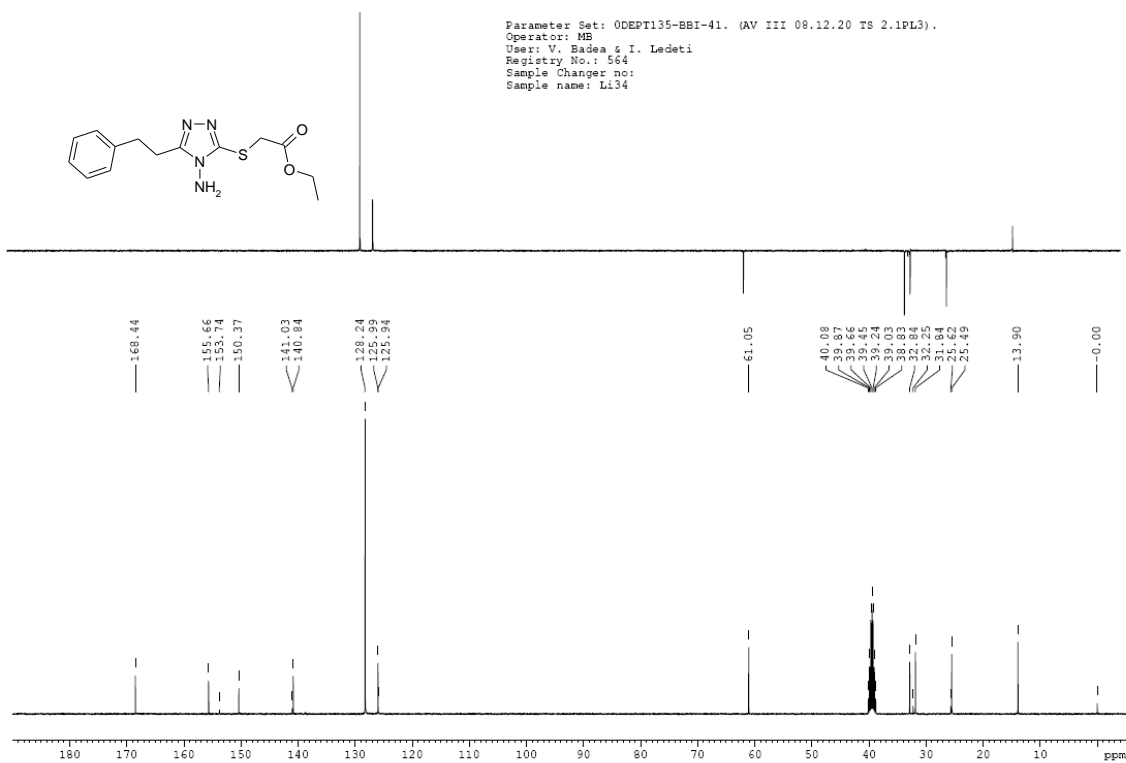


Figura 44. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului 13b

Parameter Set: OHMQCs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse long range correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 564  
 Sample Changer no:  
 Sample name: Li34

```
NAME       ccsda
EXPNO      4
PROCNO     2000011
Date_     12.12.20
TIMEPROG   2000011
PROBHD     5 mm BBI 1H/13
PULPROG    zgpg30
TD         65536
SFOF2      125.760 MHz
NUC1        13
NUC2        1
F2         400.146000 MHz
AQ         0.10000000000000000
RG         79.200
SI         327.500
SF         400.14600000000000000
WDW         EM
SSB         0
LB          0.50000000000000000
GB         0.00000000000000000
PC         140.00000000000000000
PCPD       10.00000000000000000
SI1         0.00000000000000000
SI2         0.00000000000000000
SI3         0.00000000000000000
SI4         0.00000000000000000
===== CHANNEL f1 =====
NUC1        13
NUC2        1
F2         400.146000 MHz
AQ         0.10000000000000000
RG         79.200
SI         327.500
SF         400.14600000000000000
WDW         EM
SSB         0
LB          0.50000000000000000
GB         0.00000000000000000
PC         140.00000000000000000
PCPD       10.00000000000000000
SI1         0.00000000000000000
SI2         0.00000000000000000
SI3         0.00000000000000000
SI4         0.00000000000000000
===== CHANNEL CHANNEL =====
GB1        0.00000000000000000
GB2        0.00000000000000000
GB3        0.00000000000000000
GB4        0.00000000000000000
SI1        0.00000000000000000
SI2        0.00000000000000000
SI3        0.00000000000000000
SI4        0.00000000000000000
===== CHANNEL =====
NUC1        13
NUC2        1
F2         400.146000 MHz
AQ         0.10000000000000000
RG         79.200
SI         327.500
SF         400.14600000000000000
WDW         EM
SSB         0
LB          0.50000000000000000
GB         0.00000000000000000
PC         140.00000000000000000
PCPD       10.00000000000000000
SI1         0.00000000000000000
SI2         0.00000000000000000
SI3         0.00000000000000000
SI4         0.00000000000000000
```

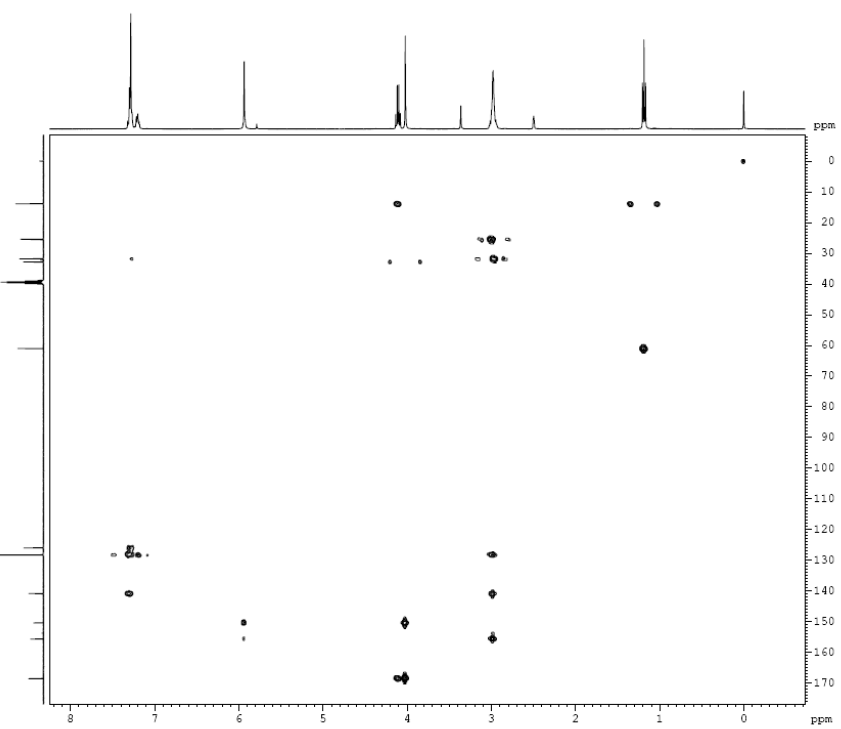
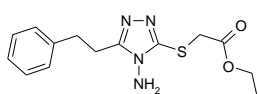


Figura 45. Spectrul 2D HMBC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C al compusului 13b

Parameter Set: OHMQCs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse one-bond correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 564  
 Sample Changer no:  
 Sample name: Li34

```
NAME       ccsda
EXPNO      4
PROCNO     2000011
Date_     12.12.20
TIMEPROG   2000011
PROBHD     5 mm BBI 1H/13
PULPROG    zgpg30
TD         65536
SFOF2      125.760 MHz
NUC1        13
NUC2        1
F2         400.146000 MHz
AQ         0.10000000000000000
RG         79.200
SI         327.500
SF         400.14600000000000000
WDW         EM
SSB         0
LB          0.50000000000000000
GB         0.00000000000000000
PC         140.00000000000000000
PCPD       10.00000000000000000
SI1         0.00000000000000000
SI2         0.00000000000000000
SI3         0.00000000000000000
SI4         0.00000000000000000
===== CHANNEL f1 =====
NUC1        13
NUC2        1
F2         400.146000 MHz
AQ         0.10000000000000000
RG         79.200
SI         327.500
SF         400.14600000000000000
WDW         EM
SSB         0
LB          0.50000000000000000
GB         0.00000000000000000
PC         140.00000000000000000
PCPD       10.00000000000000000
SI1         0.00000000000000000
SI2         0.00000000000000000
SI3         0.00000000000000000
SI4         0.00000000000000000
===== CHANNEL CHANNEL =====
GB1        0.00000000000000000
GB2        0.00000000000000000
GB3        0.00000000000000000
GB4        0.00000000000000000
SI1        0.00000000000000000
SI2        0.00000000000000000
SI3        0.00000000000000000
SI4        0.00000000000000000
===== CHANNEL =====
NUC1        13
NUC2        1
F2         400.146000 MHz
AQ         0.10000000000000000
RG         79.200
SI         327.500
SF         400.14600000000000000
WDW         EM
SSB         0
LB          0.50000000000000000
GB         0.00000000000000000
PC         140.00000000000000000
PCPD       10.00000000000000000
SI1         0.00000000000000000
SI2         0.00000000000000000
SI3         0.00000000000000000
SI4         0.00000000000000000
```

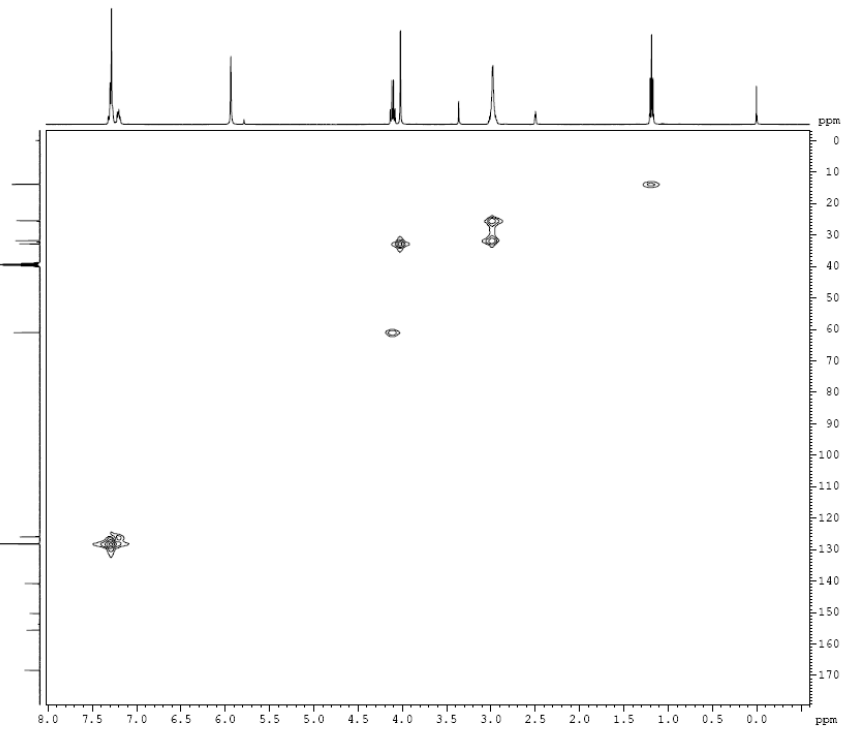
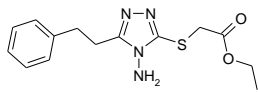
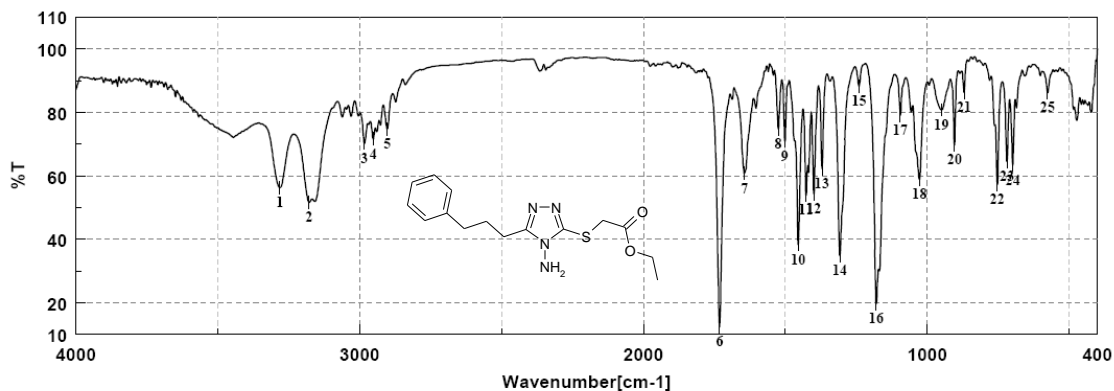


Figura 46. Spectrul 2D HMQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C al compusului 13b



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3281.29	56.2767	2:	3178.11	51.6365	3:	2983.34	70.2846	4:	2952.48	71.5542
5:	2902.34	74.8489	6:	1731.76	12.3986	7:	1644.02	60.7920	8:	1524.45	74.8814
9:	1501.31	70.9475	10:	1454.06	38.3843	11:	1427.07	53.8642	12:	1399.10	54.2465
13:	1370.18	62.2417	14:	1307.50	34.7923	15:	1240.00	88.2501	16:	1179.26	19.6232
17:	1094.40	79.1374	18:	1026.91	58.8174	19:	949.77	80.8095	20:	903.49	69.7781
21:	869.74	86.3427	22:	753.07	57.2563	23:	718.35	64.4668	24:	698.11	63.3828
25:	575.65	86.1701									

Figura 47. Spectrul IR al compusului 13c

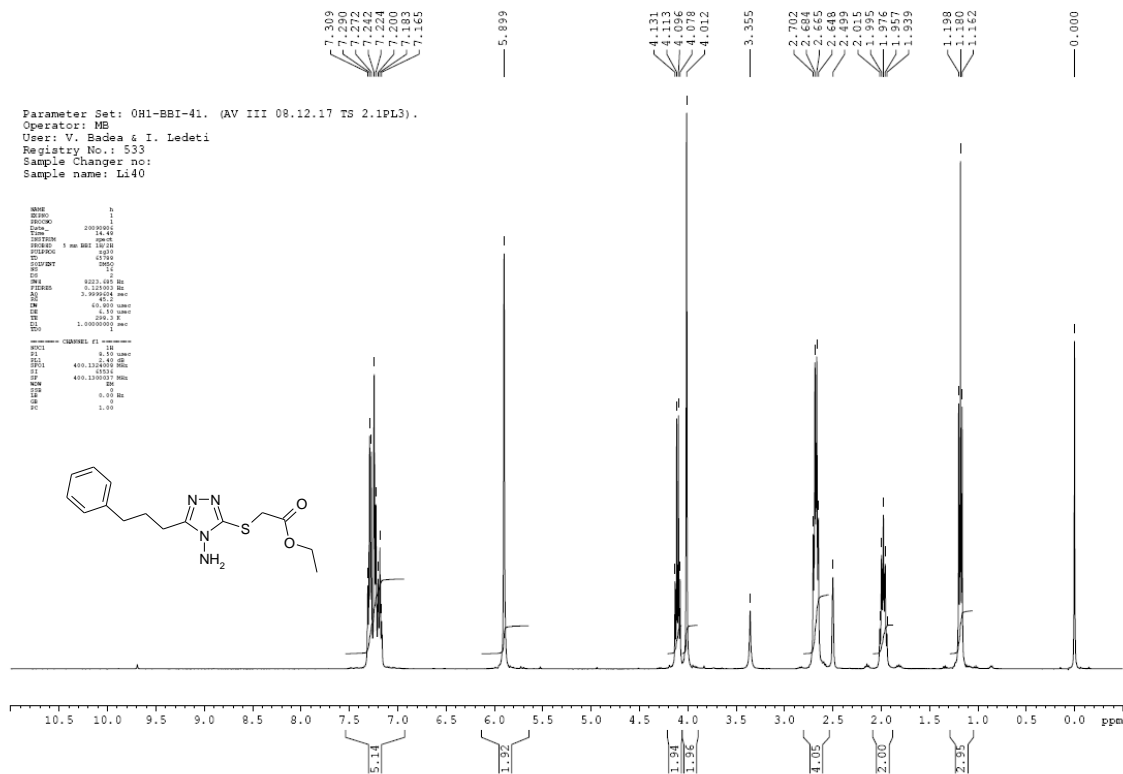


Figura 48. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului 13c



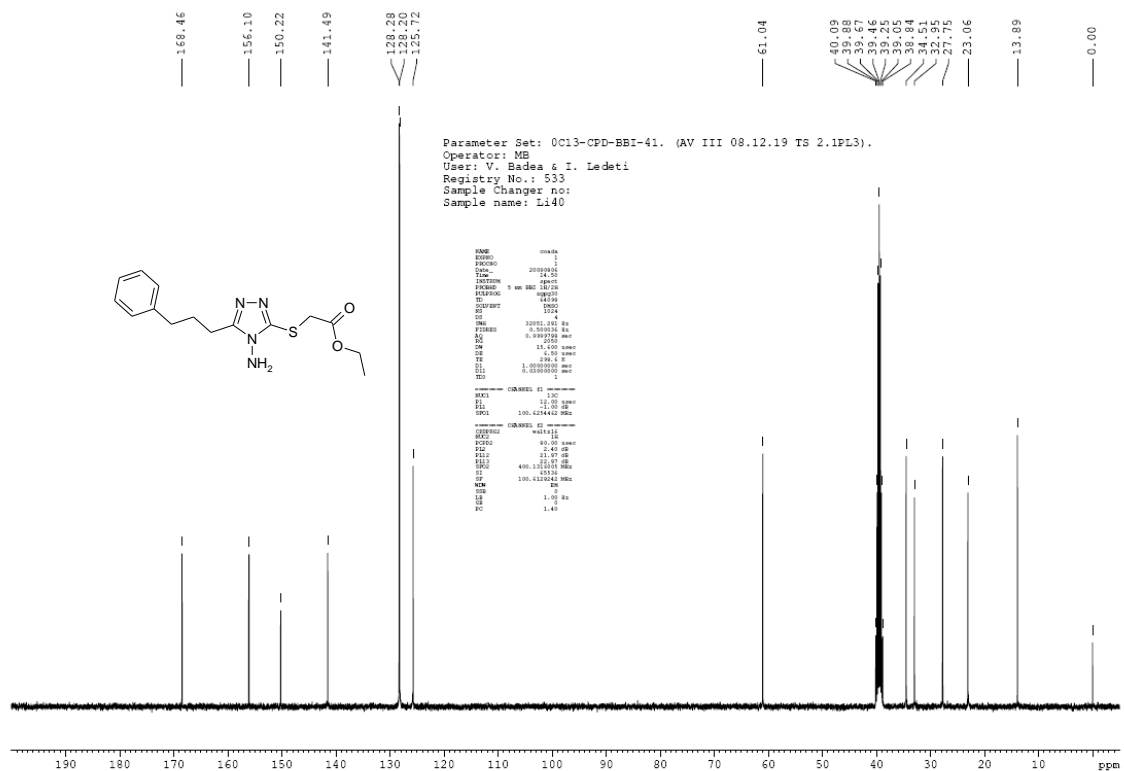


Figura 49. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului 13c

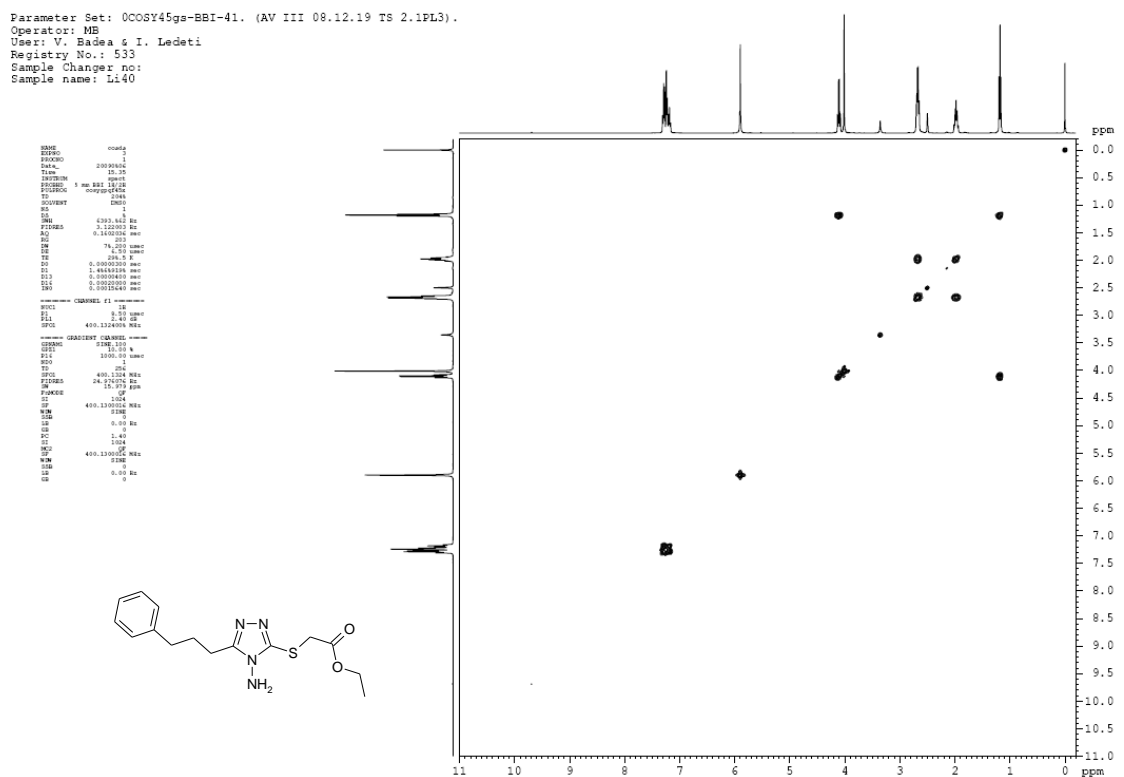
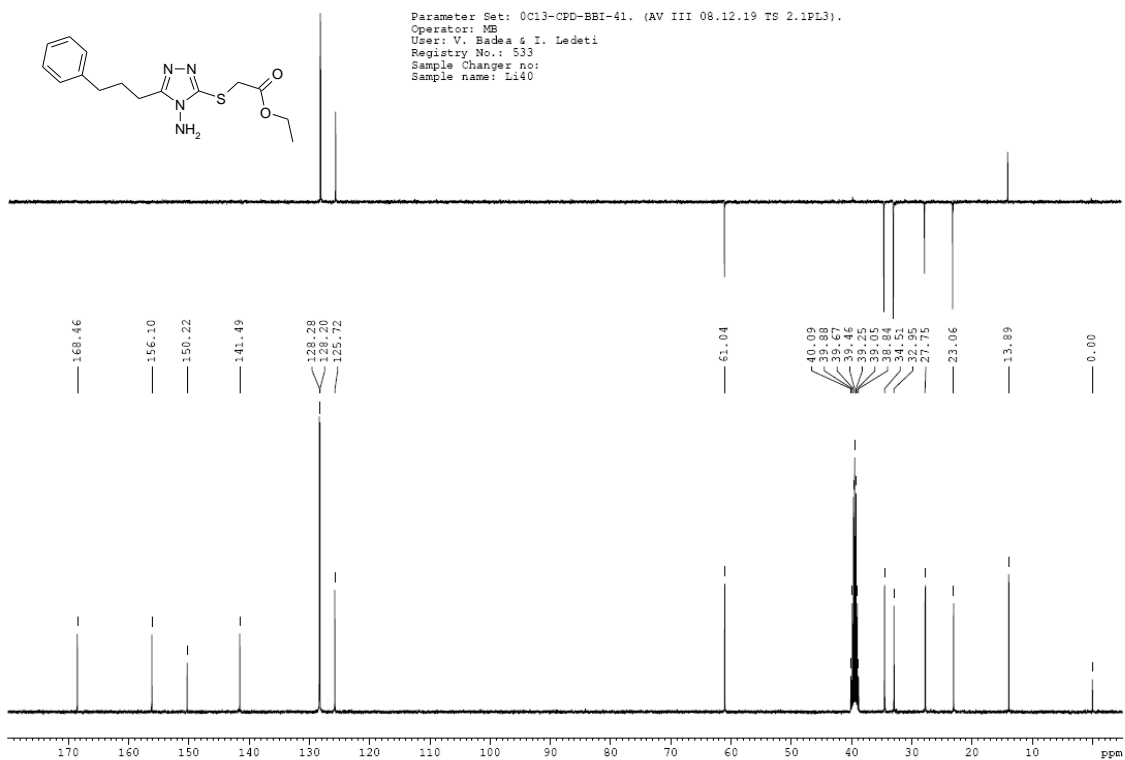
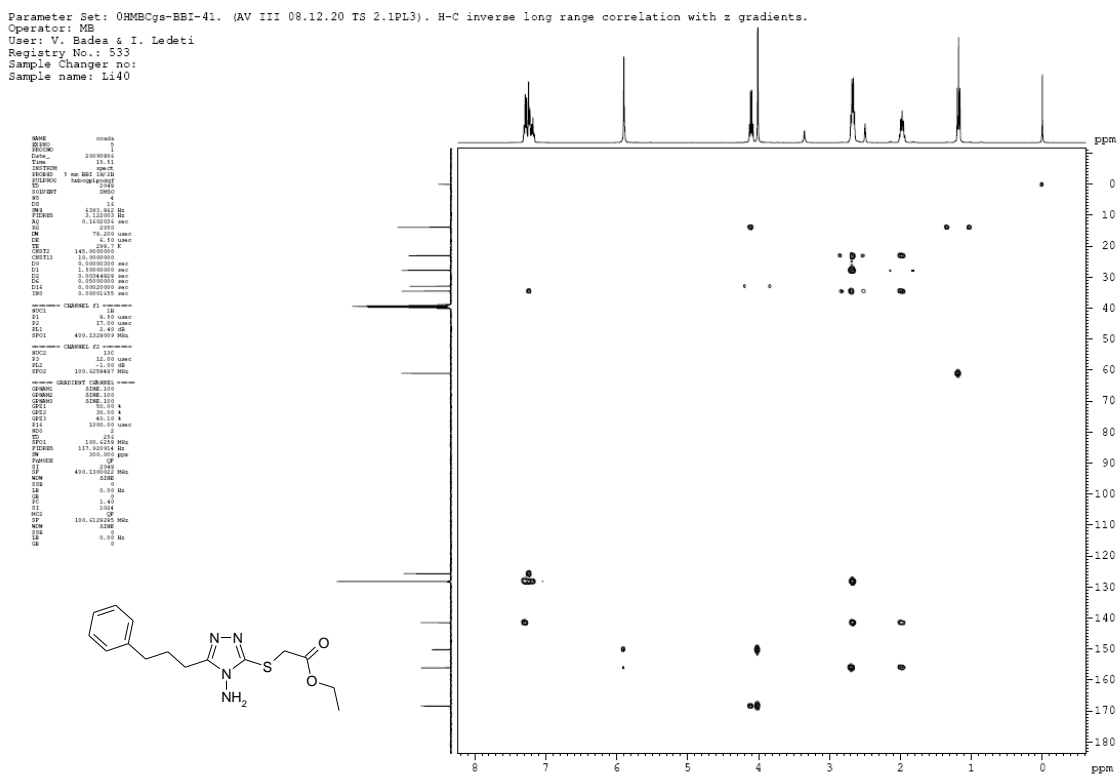


Figura 50. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 13c



**Figura 51.** Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului **13c**



**Figura 52.** Spectrul 2D HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului **13c**

Parameter Set: OHMQCs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse one-bond correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 533  
 Sample Changer no:  
 Sample name: Li40

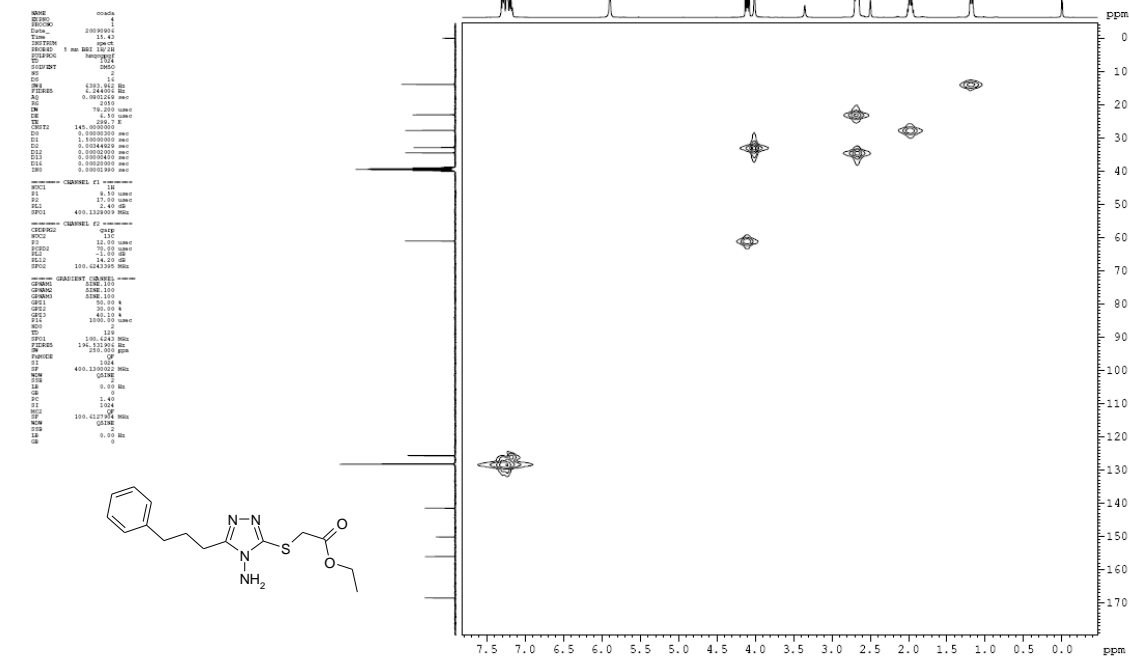
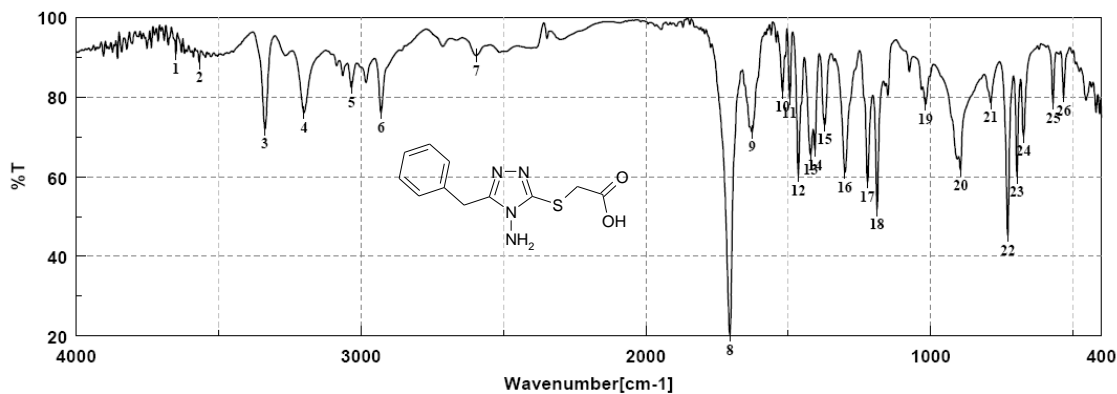


Figura 53. Spectrul 2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 13c



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3649.62	90.8905	2:	3567.66	88.7151	3:	3337.21	72.0509	4:	3200.29	76.1288
5:	3033.48	82.4631	6:	2929.34	76.1027	7:	2595.72	90.4180	8:	1704.76	20.2700
9:	1626.66	71.2344	10:	1519.63	81.3328	11:	1494.56	79.6941	12:	1464.67	60.2314
13:	1421.28	65.4752	14:	1405.85	66.7359	15:	1372.10	73.0246	16:	1300.75	61.1475
17:	1221.68	58.7395	18:	1187.94	51.8198	19:	1017.27	78.2496	20:	894.81	61.7004
21:	788.74	78.6539	22:	728.96	45.2920	23:	696.18	60.0418	24:	674.00	70.2336
25:	569.86	78.5219	26:	532.26	80.3151						

Figura 54. Spectrul IR al compusului 14a

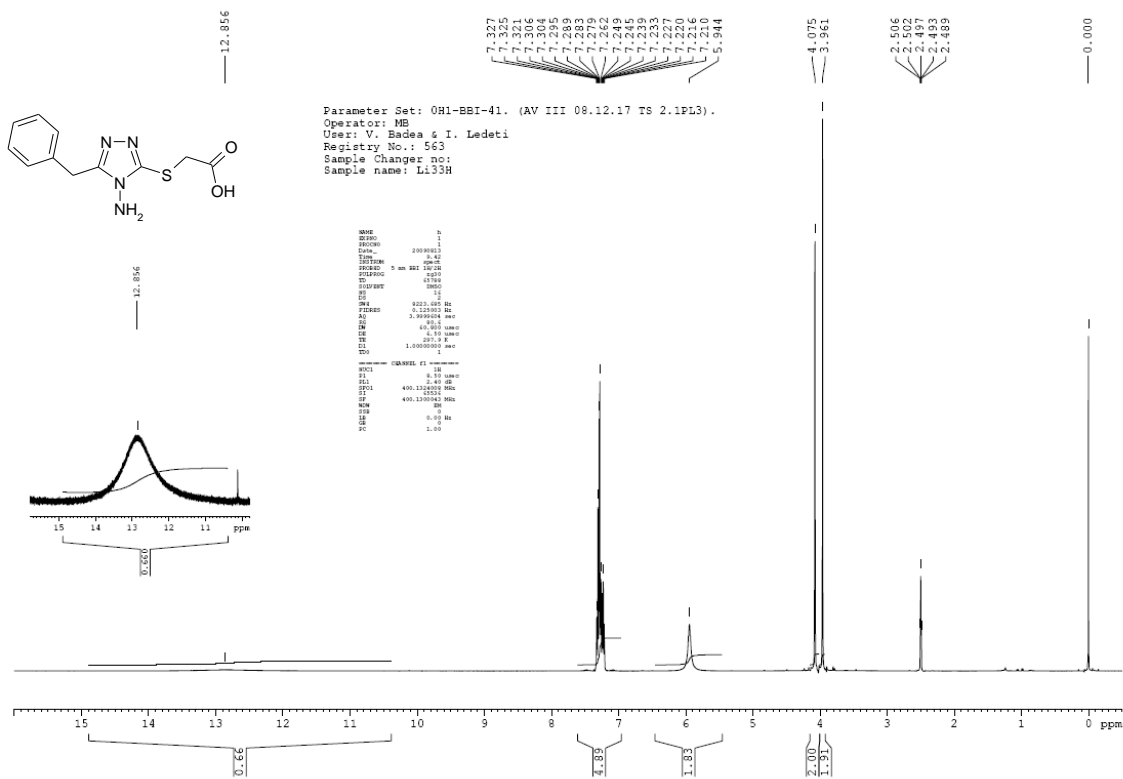


Figura 55. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului 14a

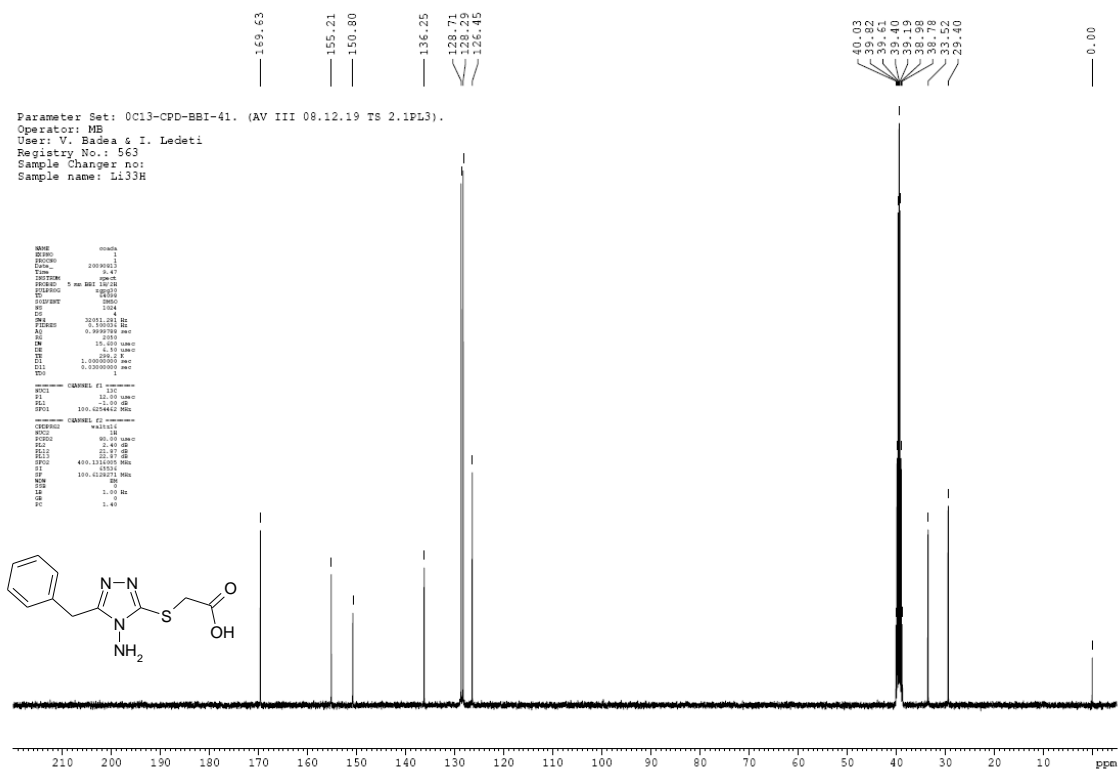


Figura 56. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al compusului 14a

Parameter Set: OCOSY45gs-BBI-41. (AV III 08.12.19 TS 2.1PL3).  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 563  
 Sample Changer no:  
 Sample name: Li33H

```

NAME          ocosa
EXPNO         2
PROCNO        1
Date_         20090113
Time          15.36
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm BBI 1H/13
PULPROG       zgpg30
TD            65536
SFOF0         400.1364199 MHz
SFOF1         101.2532125 MHz
SFOF2         400.1364199 MHz
SFOF3         101.2532125 MHz
AQ            0.00000000 sec
SI            32768
SF            400.1364199 MHz
WDW            EM
SSB            0
LB             0.00 Hz
GB             0.00 Hz
PC            1.00 sec
FT            1024
AQ            0.00000000 sec
SI            32768
SF            400.1364199 MHz
WDW            EM
SSB            0
LB             0.00 Hz
GB             0.00 Hz
PC            1.00 sec
FT            1024
AQ            0.00000000 sec
SI            32768
SF            400.1364199 MHz
WDW            EM
SSB            0
LB             0.00 Hz
GB             0.00 Hz
PC            1.00 sec
FT            1024
  
```

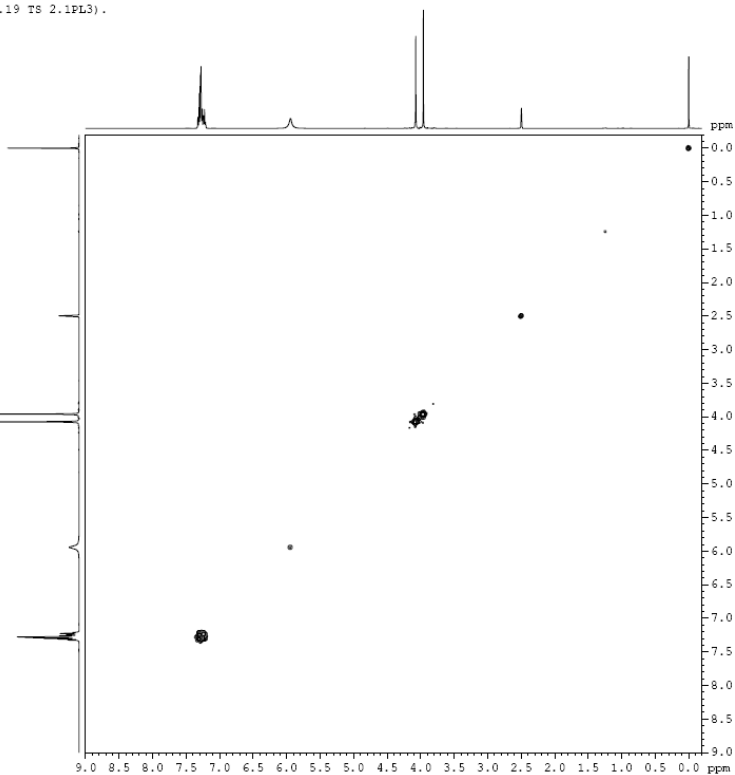
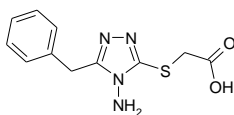
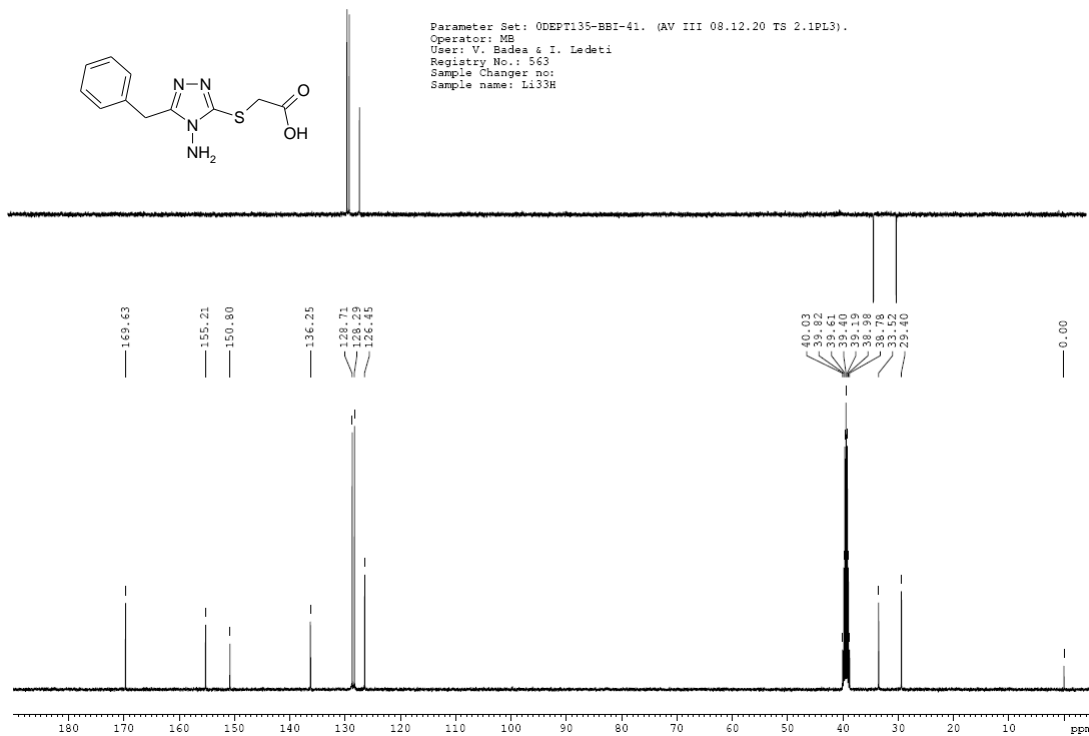


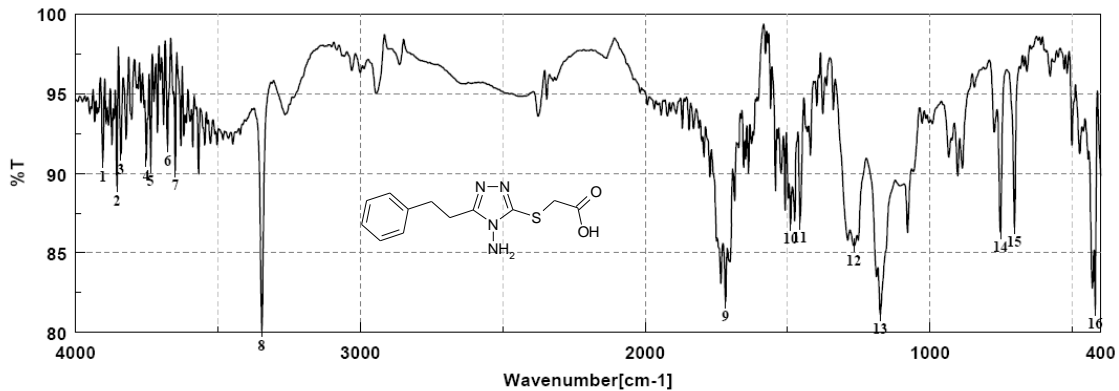
Figura 57. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 14a



Parameter Set: ODEPT135-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3).  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 563  
 Sample Changer no:  
 Sample name: Li33H

Figura 58. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului 14a





Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3904.18	90.7246	2:	3855.01	89.2270	3:	3840.54	91.1967	4:	3751.83	90.8124
5:	3736.40	90.4707	6:	3676.62	91.7336	7:	3649.62	90.1867	8:	3345.89	80.1427
9:	1717.30	81.9322	10:	1488.78	86.8338	11:	1455.99	86.8940	12:	1267.00	85.4798
13:	1174.44	81.1537	14:	752.10	86.3010	15:	702.93	86.6260	16:	419.44	81.4650

Figura 61. Spectrul IR al compusului 14b

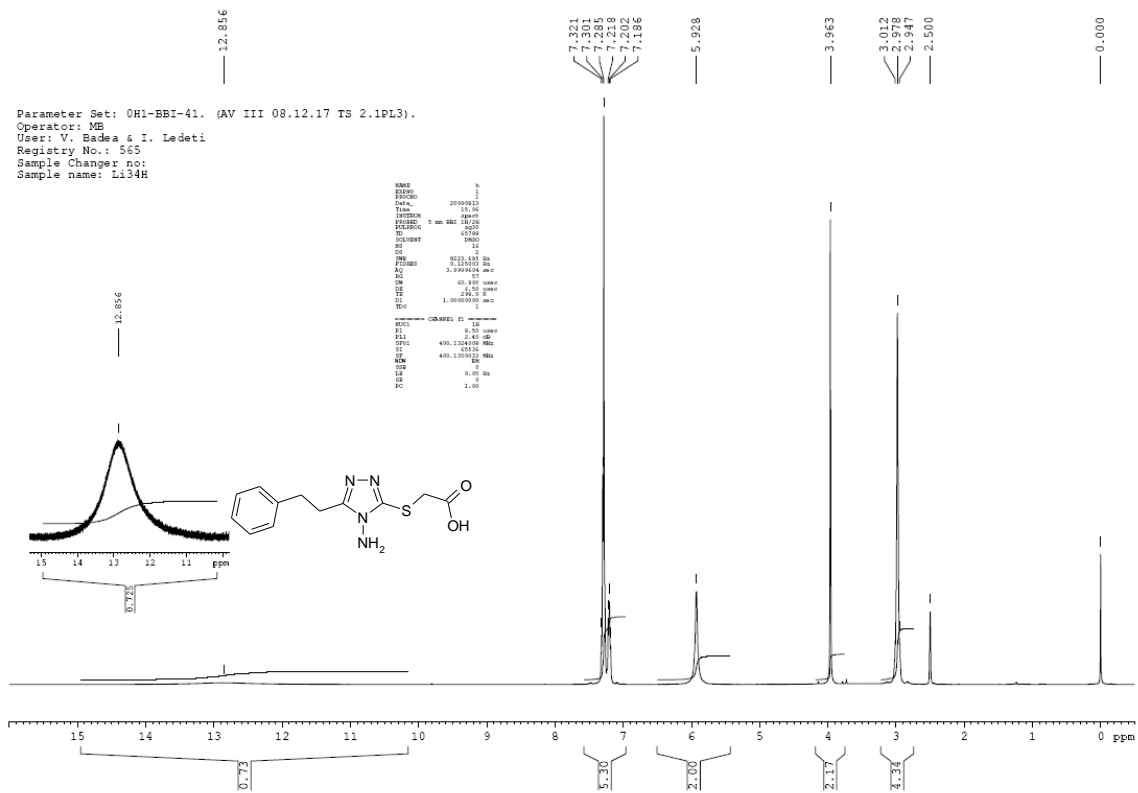


Figura 62. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului 14b

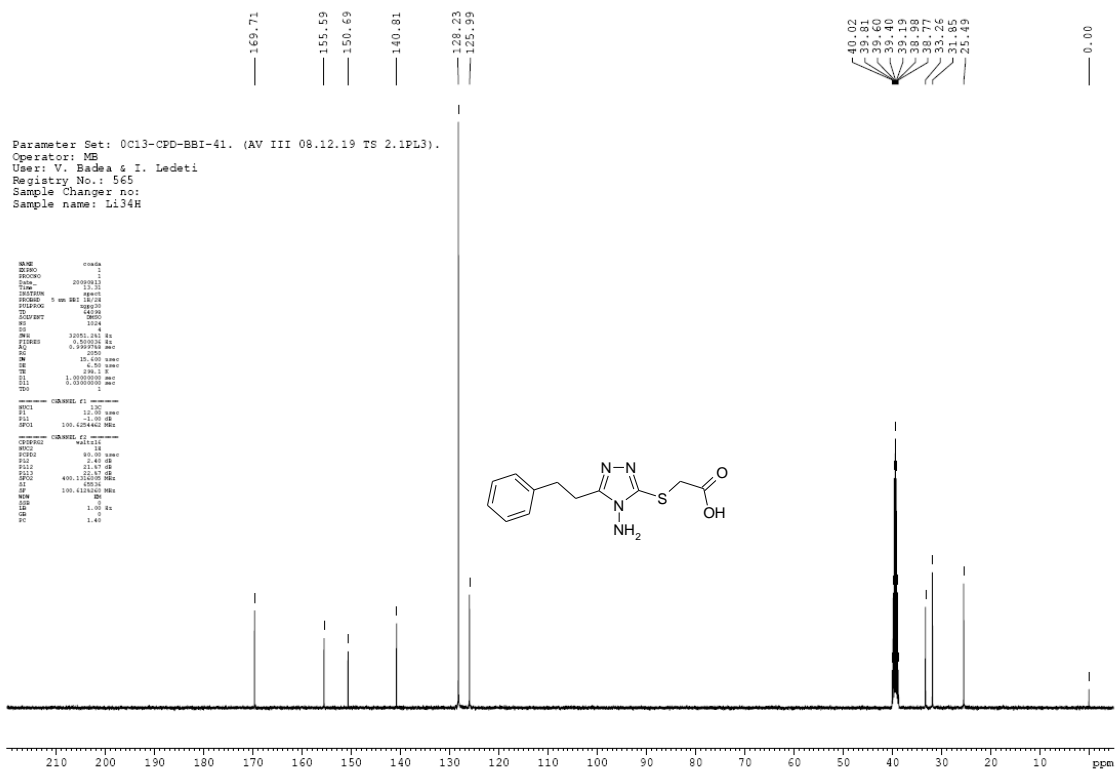


Figura 63. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului **14b**

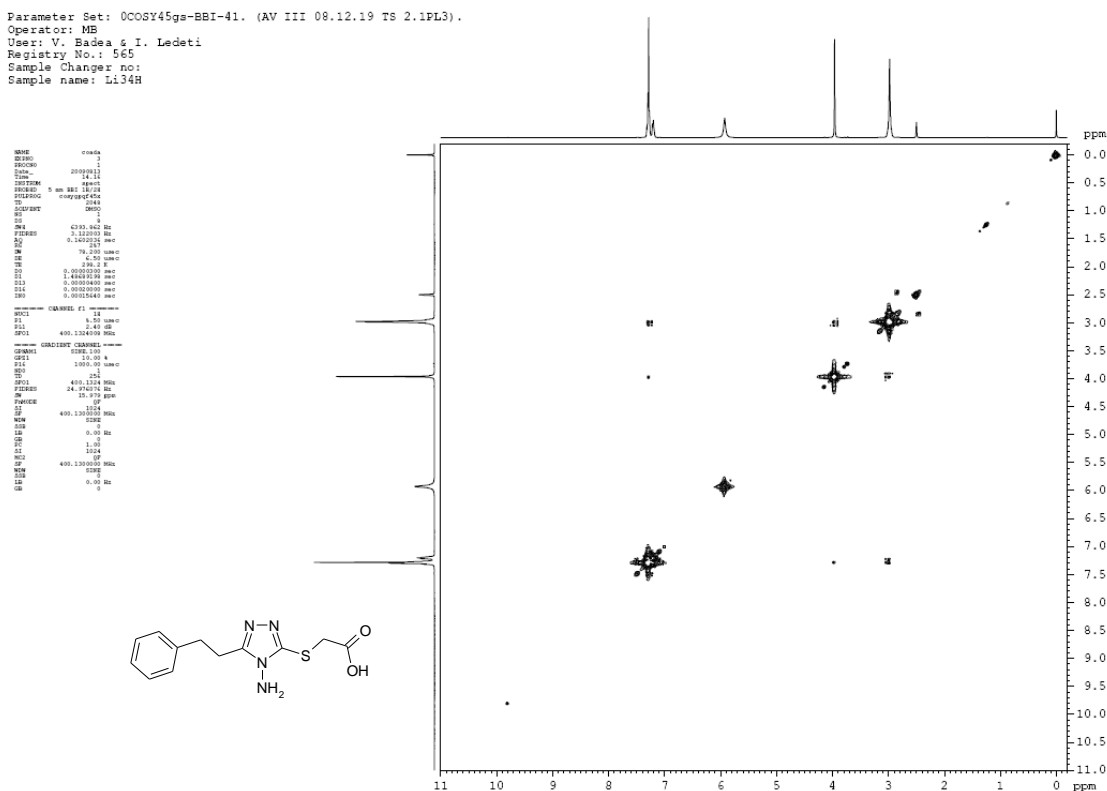


Figura 64. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului **14b**



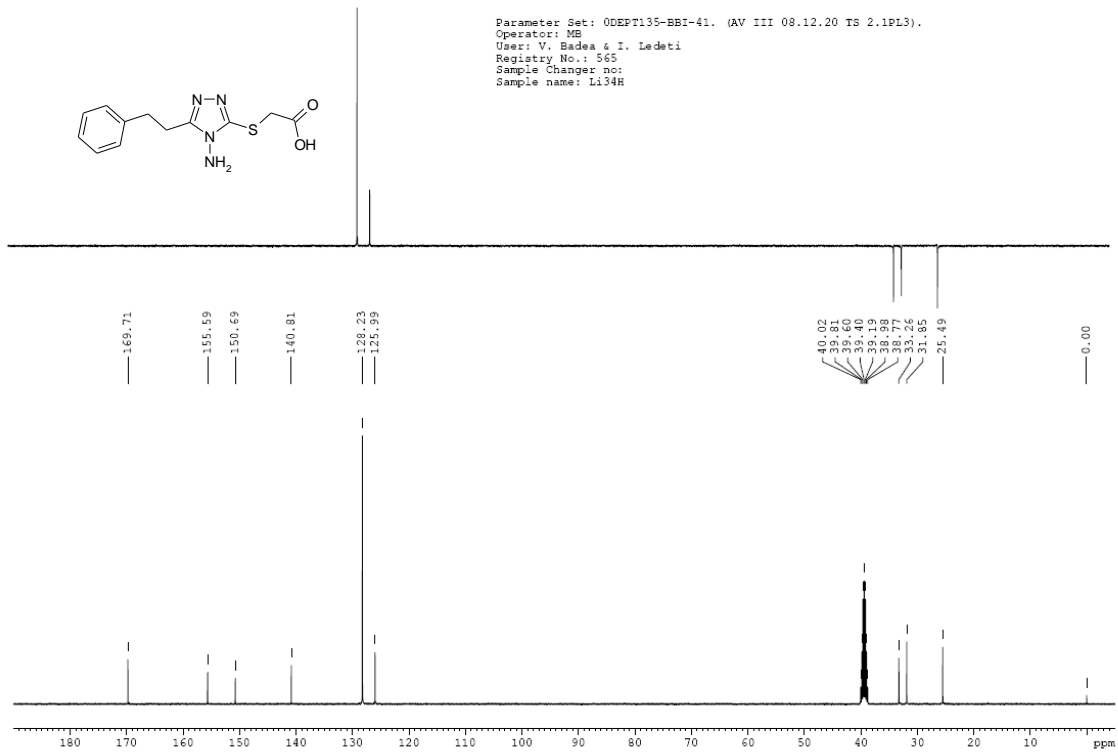


Figura 65. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului 14b

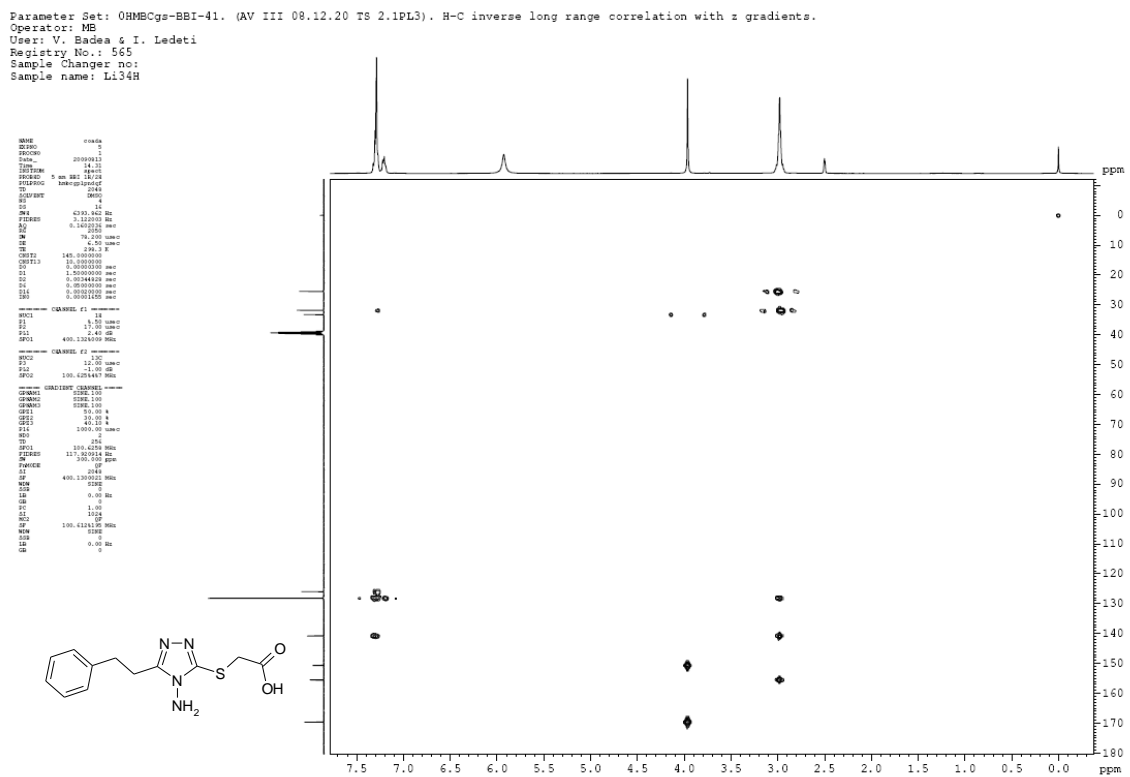


Figura 66. Spectrul 2D HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 14b

Parameter Set: 0HMOCs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse one-bond correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 565  
 Sample Change no:  
 Sample name: Li34H

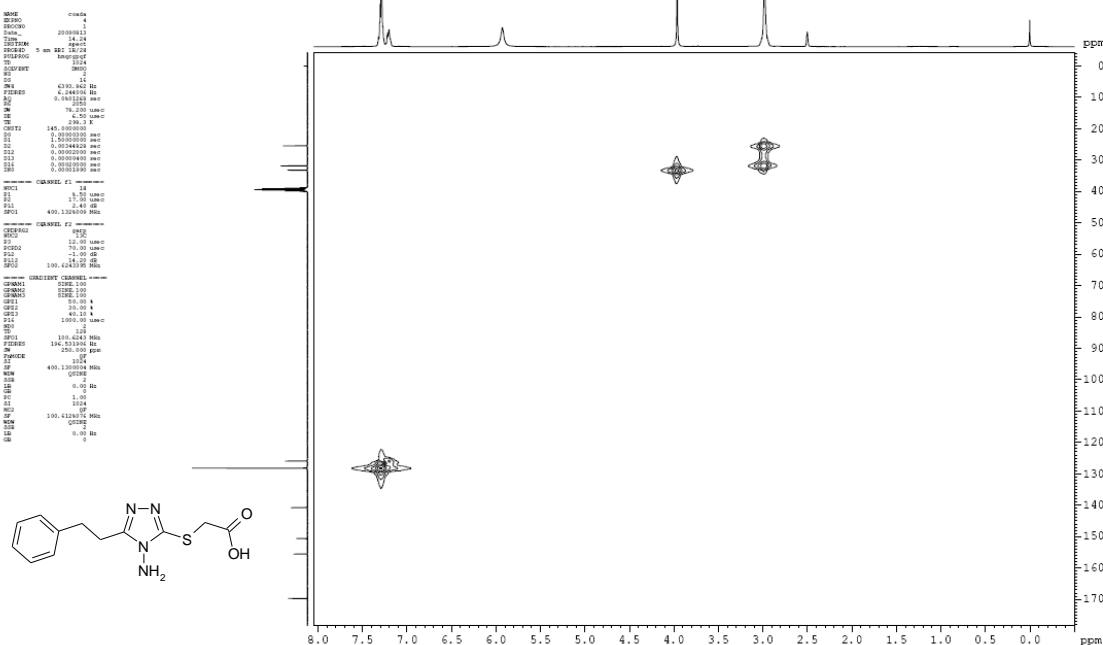
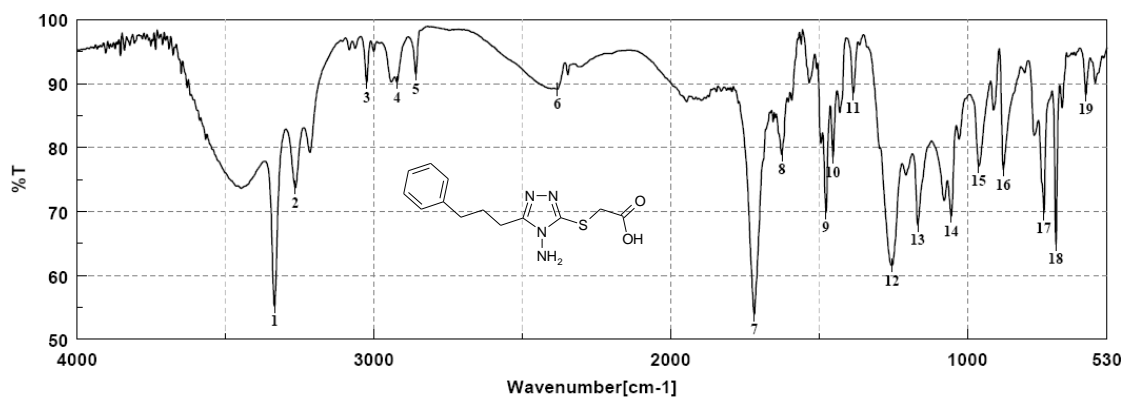


Figura 67. Spectrul 2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 14b



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3334.32	55.1995	2:	3264.89	73.7483	3:	3023.84	90.2389	4:	2922.59	90.1898
5:	2858.95	91.5036	6:	2381.66	89.1485	7:	1718.26	53.9206	8:	1625.70	78.9254
9:	1476.24	69.8350	10:	1453.10	78.5246	11:	1384.64	88.5081	12:	1254.47	61.5514
13:	1167.69	67.8829	14:	1054.87	69.2354	15:	961.34	77.0934	16:	878.42	76.5391
17:	742.46	69.7363	18:	701.96	64.8850	19:	600.72	88.2779			

Figura 68. Spectrul IR al compusului 14c



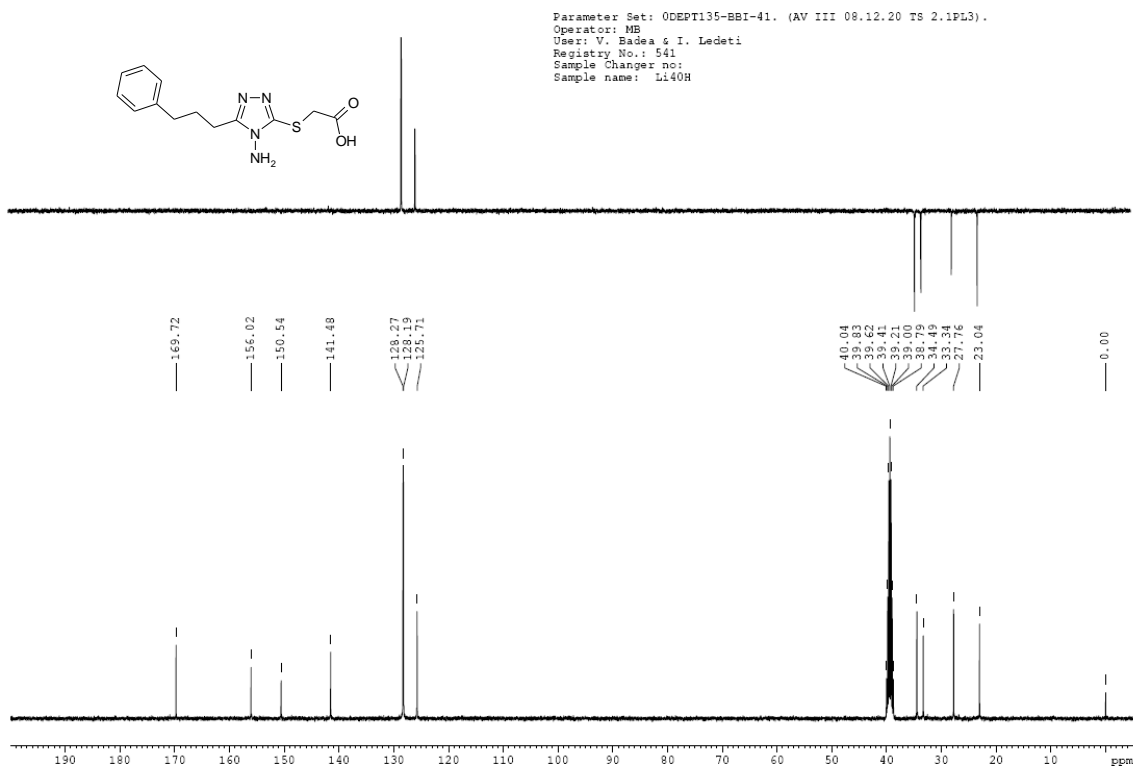
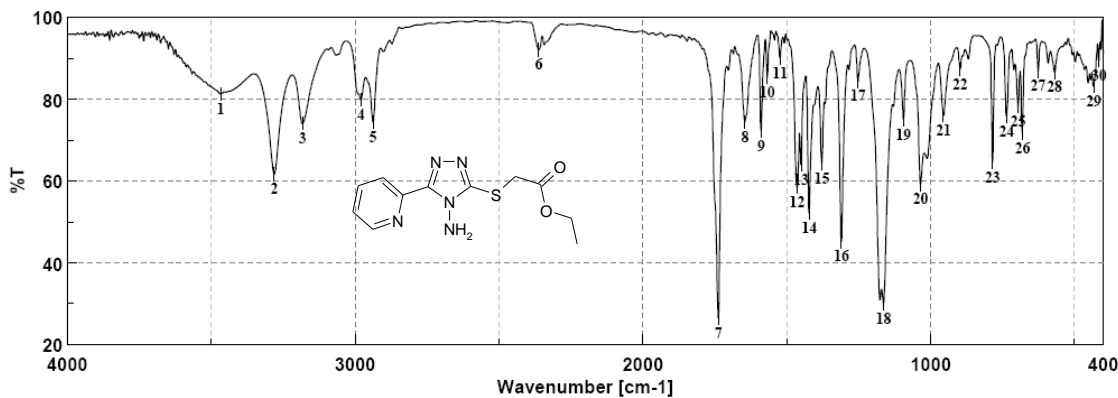


Figura 71. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului 14c



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3467.38	81.3959	2:	3281.29	61.6758	3:	3183.90	74.0566	4:	2980.45	79.8351
5:	2938.02	74.5305	6:	2361.41	92.1675	7:	1737.55	26.5485	8:	1645.95	74.5392
9:	1589.06	72.3132	10:	1567.84	85.3564	11:	1523.49	90.1061	12:	1463.71	58.4458
13:	1450.21	64.0632	14:	1422.24	52.2130	15:	1378.85	64.1777	16:	1310.39	45.2548
17:	1252.54	84.4863	18:	1163.83	30.0455	19:	1094.40	75.0530	20:	1035.59	59.1941
21:	955.56	76.0869	22:	897.70	87.3819	23:	784.89	64.5801	24:	736.67	75.8792
25:	696.18	78.2789	26:	681.71	71.6452	27:	626.75	86.8829	28:	568.90	86.5863
29:	433.91	83.2098	30:	415.58	89.3971						

Figura 72. Spectrul IR al compusului 19a

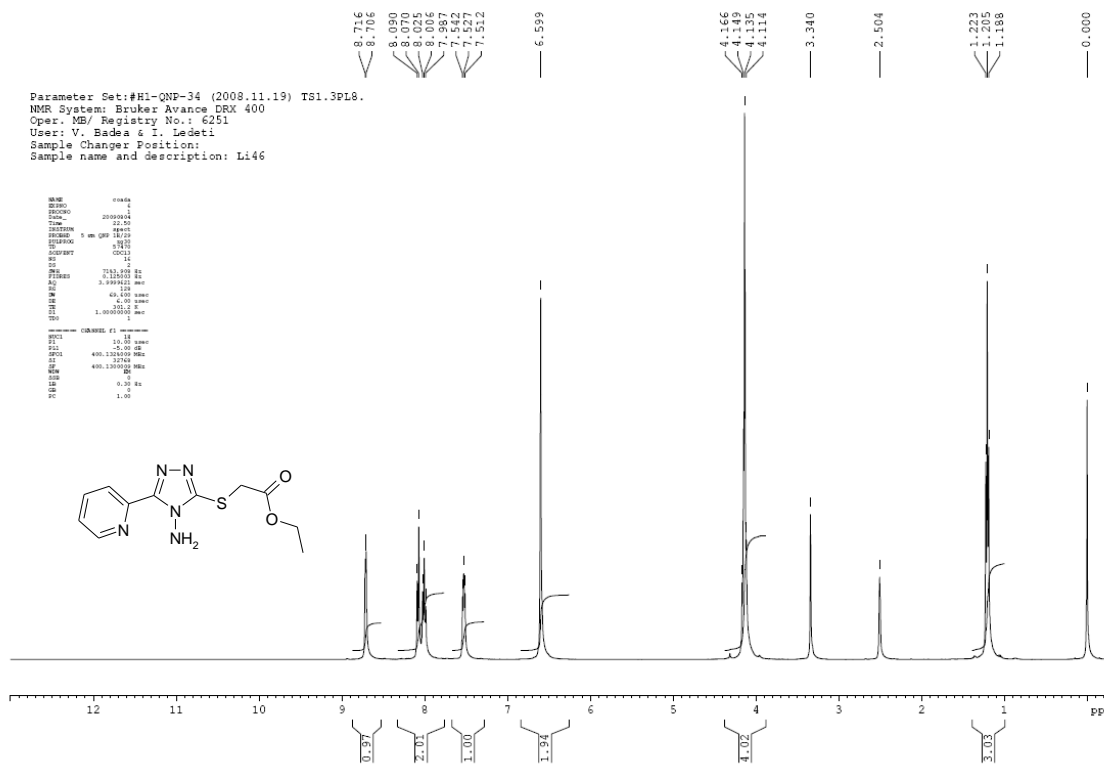


Figura 73. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului 19a

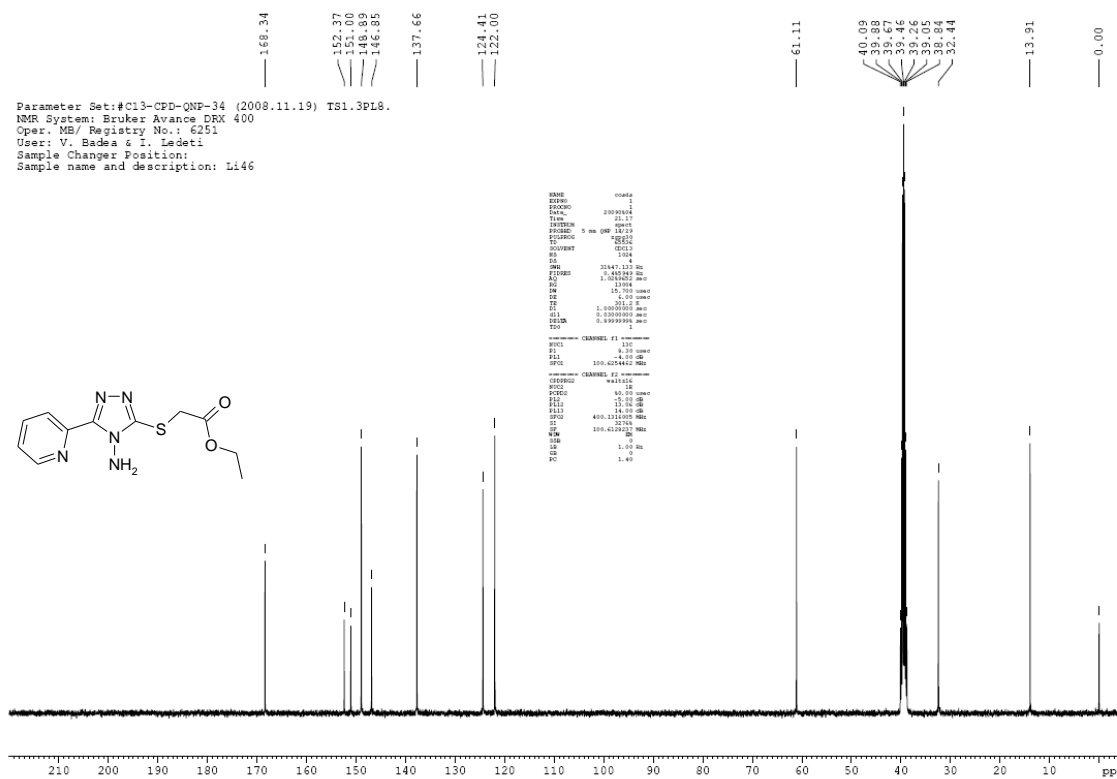


Figura 74. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al compusului 19a

Parameter Set:#COSY45gs-QNP-34 (2008.11.19) TS1.3PL8.  
 NMR System: Bruker Avance DRX 400  
 Oper. MB/ Registry No.: 6251  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Sample Changer Position:  
 Sample name and description: L146

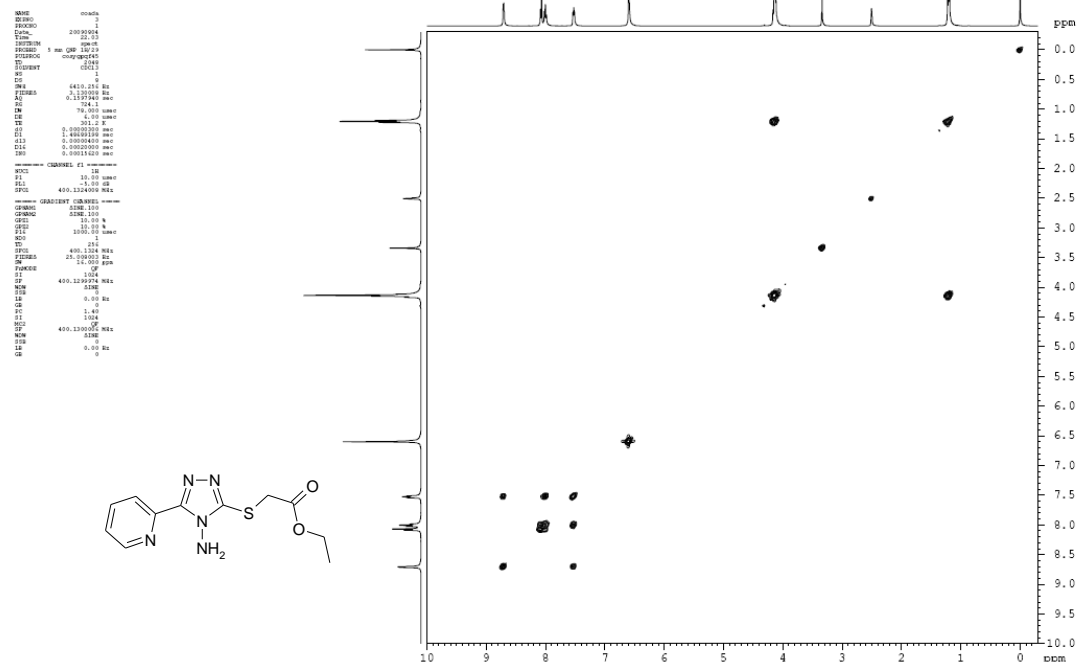


Figura 75. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 19a

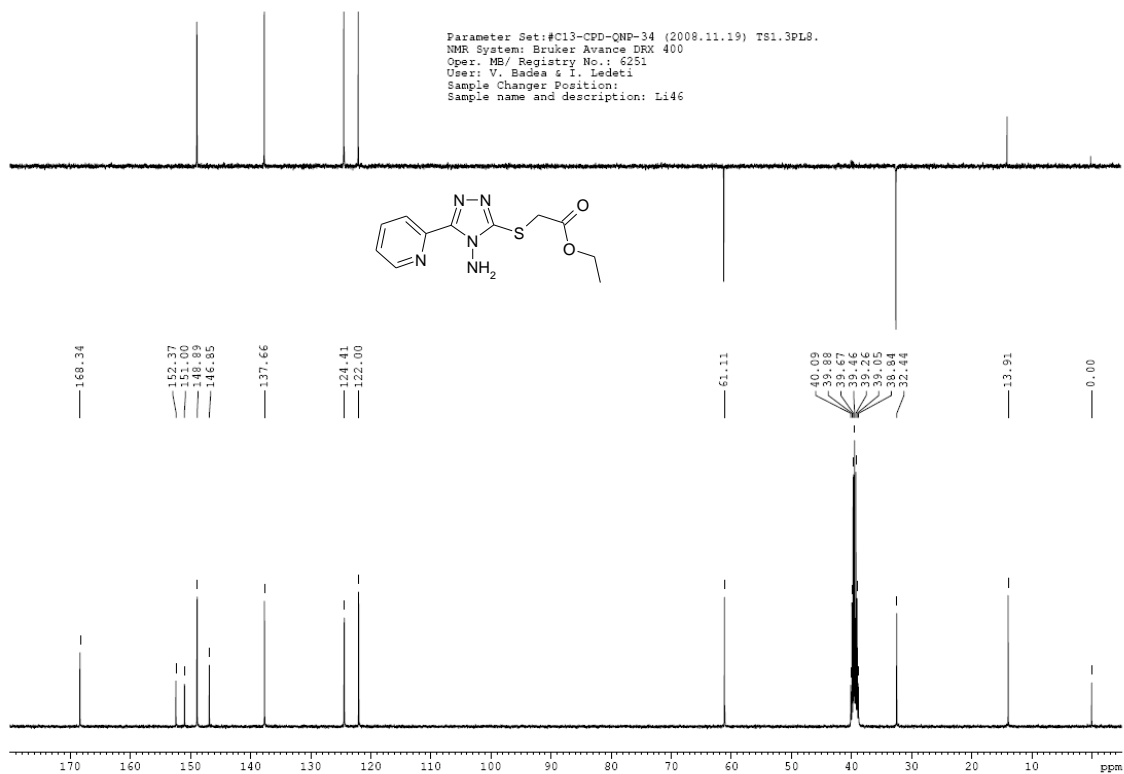
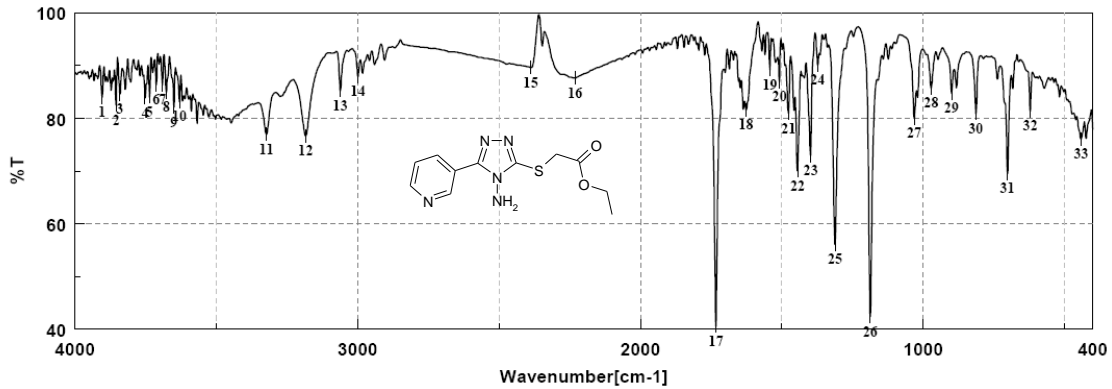


Figura 76. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului 19a





Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3904.18	83.9895	2:	3854.04	82.5490	3:	3840.54	84.6279	4:	3751.83	83.8339
5:	3736.40	84.0545	6:	3712.30	86.3203	7:	3690.12	86.3636	8:	3676.62	84.9731
9:	3649.62	82.1334	10:	3630.34	83.1655	11:	3322.75	76.9429	12:	3183.90	76.7044
13:	3061.44	85.2651	14:	2998.77	87.9541	15:	2387.44	89.6333	16:	2231.24	87.6365
17:	1732.73	40.5788	18:	1625.70	81.5896	19:	1541.81	89.2495	20:	1508.06	86.9944
21:	1476.24	80.9383	22:	1444.42	70.0856	23:	1398.14	72.9922	24:	1373.07	90.1237
25:	1311.36	56.0423	26:	1186.97	42.3793	27:	1031.73	80.0296	28:	971.95	85.7190
29:	899.63	84.7598	30:	812.85	80.8841	31:	701.96	69.5725	32:	620.97	81.3890
33:	441.62	76.0585									

Figura 79. Spectrul IR al compusului 19b

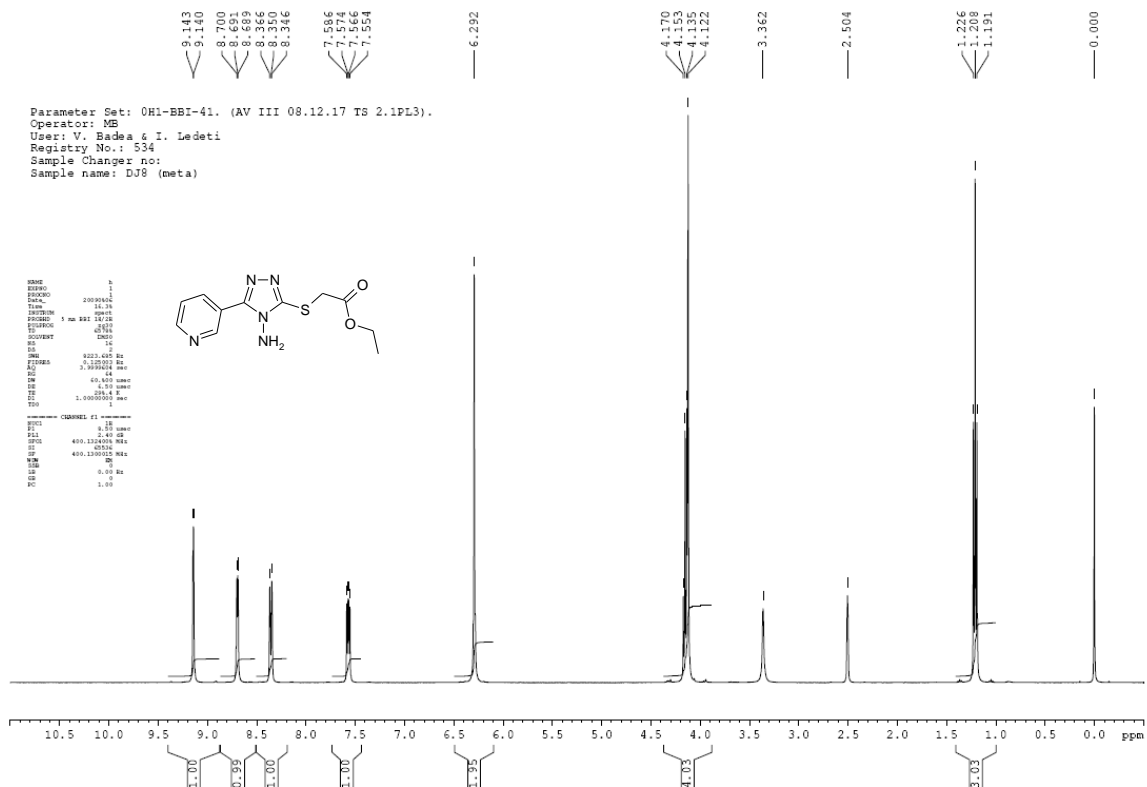


Figura 80. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului 19b





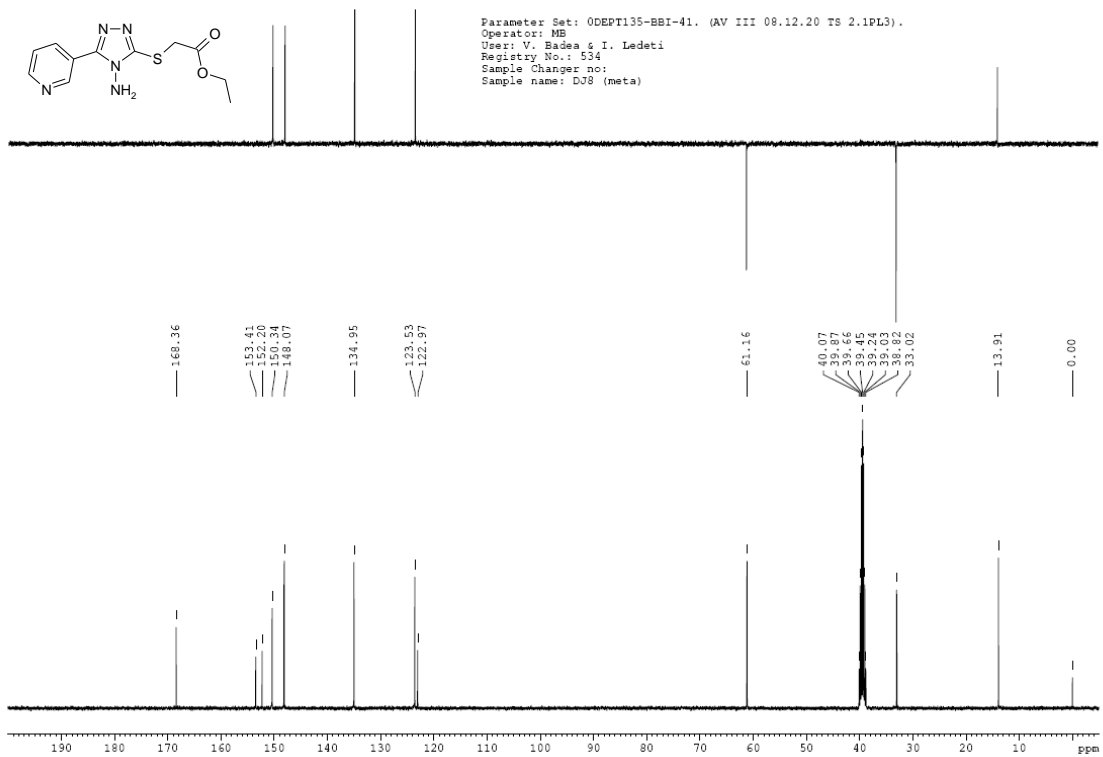


Figura 83. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului **19b**

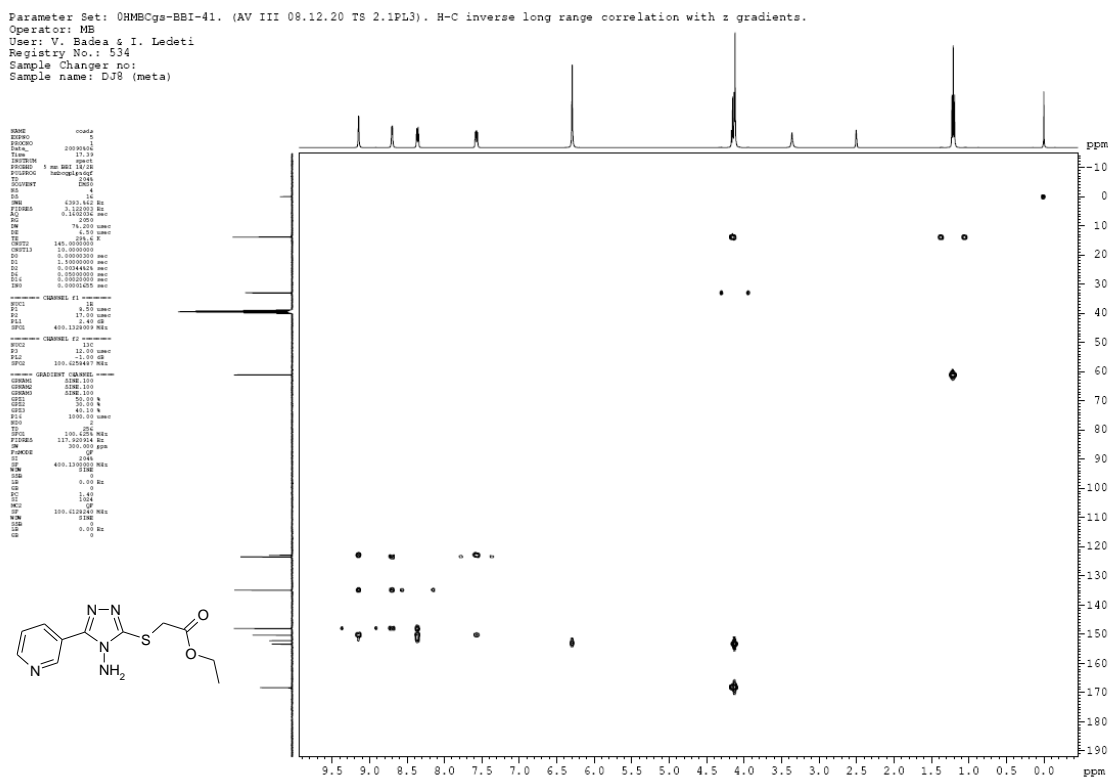


Figura 84. Spectrul 2D HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului **19b**

Parameter Set: OHMQCs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse one-bond correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 534  
 Sample Changer: no  
 Sample name: DJ8 (meta)

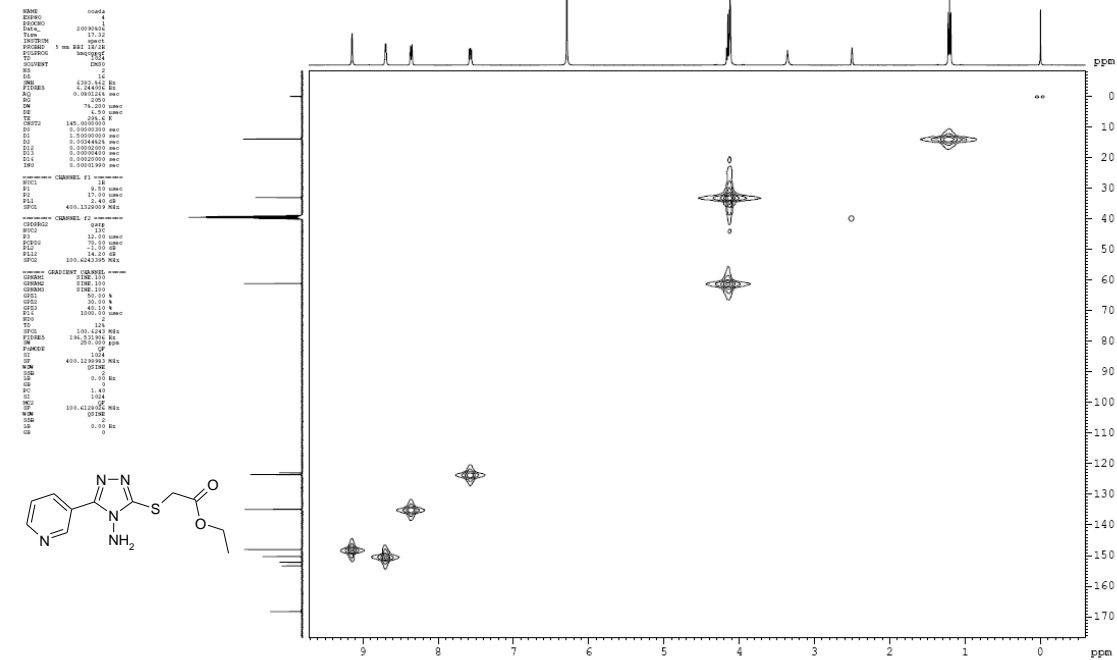
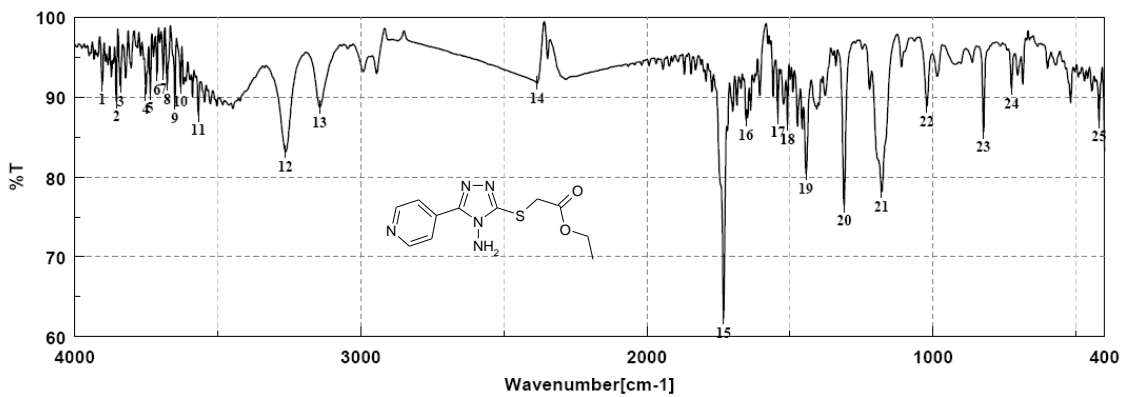


Figura 85. Spectrul 2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului **19b**



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3903.22	91.5772	2:	3854.04	89.4867	3:	3839.58	91.4112	4:	3751.83	90.3852
5:	3736.40	90.5144	6:	3712.30	92.8439	7:	3690.12	92.9615	8:	3676.62	91.6519
9:	3649.62	89.3103	10:	3630.34	91.2923	11:	3567.66	87.7207	12:	3262.97	83.1749
13:	3143.40	88.7471	14:	2383.59	91.7723	15:	1731.76	62.3329	16:	1653.66	87.1203
17:	1541.81	87.4951	18:	1508.06	86.6294	19:	1443.46	80.4582	20:	1310.39	76.4315
21:	1179.26	78.1586	22:	1021.12	88.8735	23:	823.46	85.6740	24:	725.10	91.0757
25:	419.44	86.9756									

Figura 86. Spectrul IR al compusului **19c**

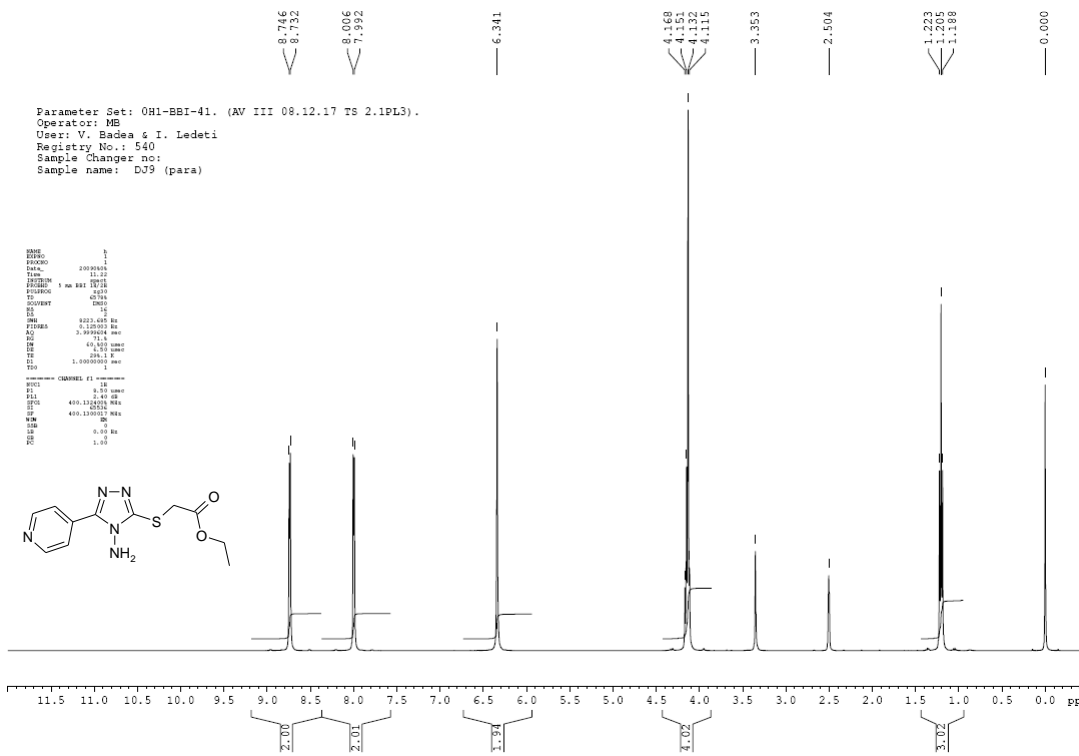


Figura 87. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului 19c

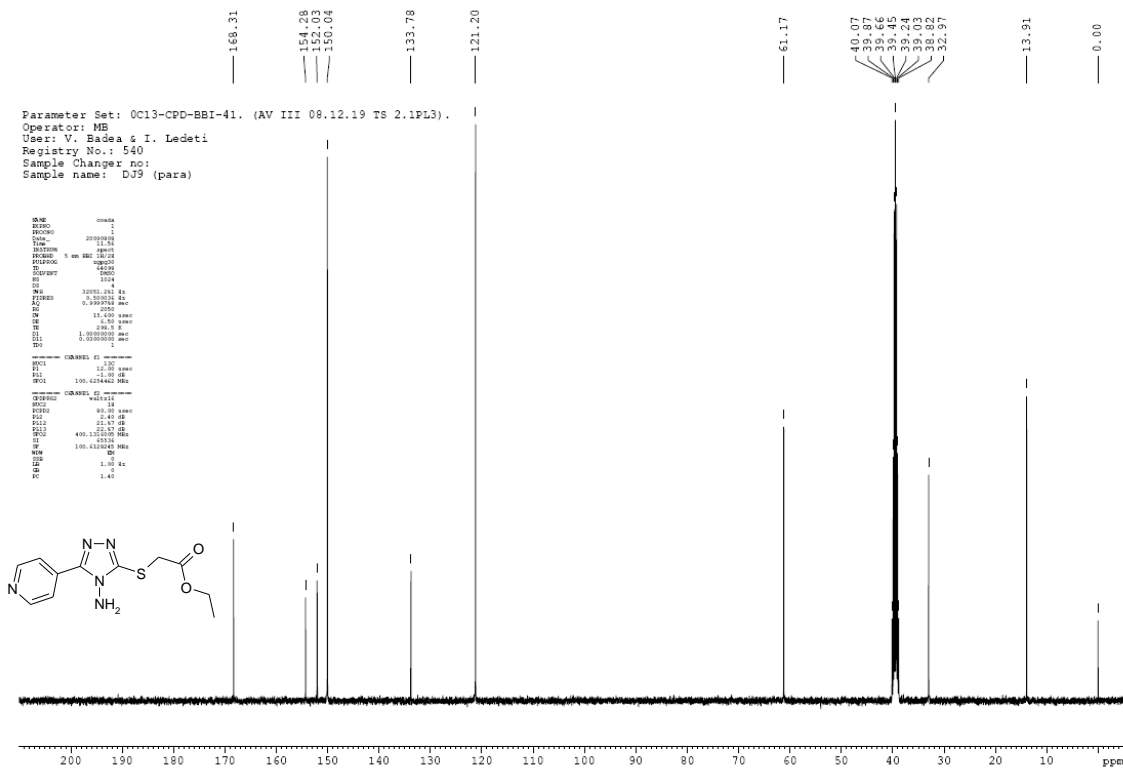


Figura 88. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al compusului 19c

Parameter Set: 0COSY45gs-BBI-41. (AV III 08.12.19 TS 2.1PL3).  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 540  
 Sample Changer no:  
 Sample name: DJ9 (para)

```

NAME          000000
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20020103
Time         16.36
PROBHD        5 mm BBO 1H/13
PULPROG       zgpg30
SFO1          400.141000 MHz
SFO2          100.628150 MHz
AQ            0.14000000 sec
RG            655.000
AQ2           0.03000000 sec
RG2           327.500
SOLVENT       DMSO
NS            2
DS            4
SWH           400.942 MHz
F2          3.1220000 Hz
PC          0.14000000 sec
DE          0.00100000 sec
TE           300.2 K
C1           1.10 mmol
C2           0.00000000 mol
C3           0.00000000 mol
C4           0.00000000 mol
C5           0.00000000 mol
C6           0.00000000 mol
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            0.10 sec
PL1           0.00 dB
SFO1          100.628150 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NAME          000000
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20020103
Time         16.36
PROBHD        5 mm BBO 1H/13
PULPROG       zgpg30
SFO1          400.141000 MHz
SFO2          100.628150 MHz
AQ            0.14000000 sec
RG            655.000
AQ2           0.03000000 sec
RG2           327.500
SOLVENT       DMSO
NS            2
DS            4
SWH           400.942 MHz
F2          3.1220000 Hz
PC          0.14000000 sec
DE          0.00100000 sec
TE           300.2 K
C1           1.10 mmol
C2           0.00000000 mol
C3           0.00000000 mol
C4           0.00000000 mol
C5           0.00000000 mol
C6           0.00000000 mol
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            0.10 sec
PL1           0.00 dB
SFO1          100.628150 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NAME          000000
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20020103
Time         16.36
PROBHD        5 mm BBO 1H/13
PULPROG       zgpg30
SFO1          400.141000 MHz
SFO2          100.628150 MHz
AQ            0.14000000 sec
RG            655.000
AQ2           0.03000000 sec
RG2           327.500
SOLVENT       DMSO
NS            2
DS            4
SWH           400.942 MHz
F2          3.1220000 Hz
PC          0.14000000 sec
DE          0.00100000 sec
TE           300.2 K
C1           1.10 mmol
C2           0.00000000 mol
C3           0.00000000 mol
C4           0.00000000 mol
C5           0.00000000 mol
C6           0.00000000 mol
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            0.10 sec
PL1           0.00 dB
SFO1          100.628150 MHz
===== CHANNEL f2 =====

```

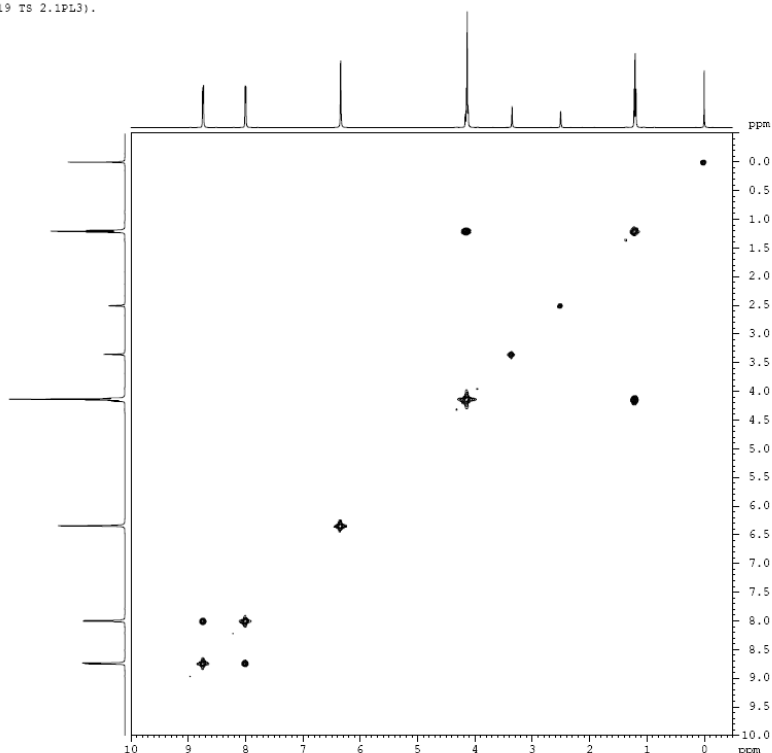
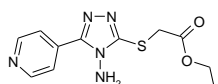


Figura 89. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului **19c**

Parameter Set: 0DEPT135-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3).  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 540  
 Sample Changer no:  
 Sample name: DJ9 (para)

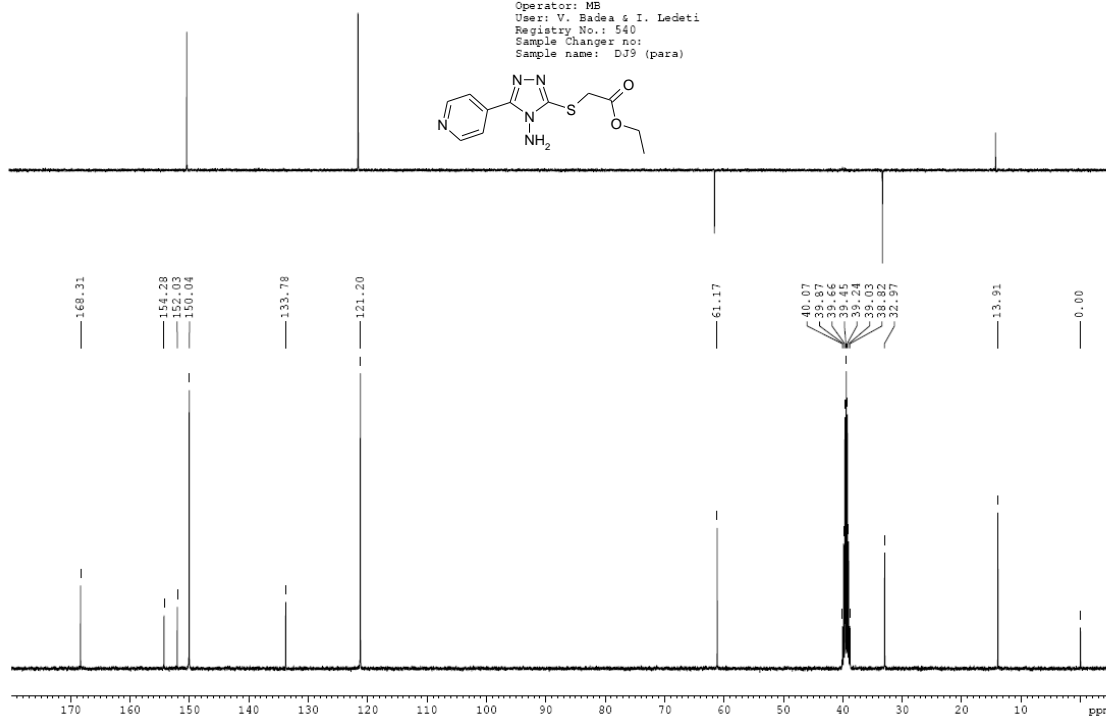
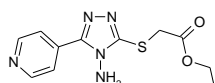


Figura 90. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului **19c**

Parameter Set: OHMBCgs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse long range correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 540  
 Sample Changer no:  
 Sample name: DJ9 (para)

```

NAME          omeas
EXPNO         1
PROCNO        1
F2          200.9910
F1          125.7613
SOLVENT      dmso
PROBHD        5 mm BBI 1H/1
PULPROG      zgpg30
AQ           0.00010000 sec
RG           320.00
SI           1
SF           125.7613 MHz
NUC1          13C
NUC2          1H
PC          1.40
DC          1.00
EC          0.00000000 sec
SC          0.00000000 sec
SS          0.00000000 sec
SFO1         125.7613 MHz
SFO2         400.1258000 MHz
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1           12.00 nsec
PL1          0.00 dB
SFO1         125.7613 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC1          1H
P1           12.00 nsec
PL1          0.00 dB
SFO1         400.1258000 MHz
===== CHANNEL f3 =====
NAME          OHMBCgs
EXPNO         1
PROCNO        1
F2          200.9910
F1          125.7613
SOLVENT      dmso
PROBHD        5 mm BBI 1H/1
PULPROG      zgpg30
AQ           0.00010000 sec
RG           320.00
SI           1
SF           125.7613 MHz
NUC1          13C
NUC2          1H
PC          1.40
DC          1.00
EC          0.00000000 sec
SC          0.00000000 sec
SS          0.00000000 sec
SFO1         125.7613 MHz
SFO2         400.1258000 MHz
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1           12.00 nsec
PL1          0.00 dB
SFO1         125.7613 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC1          1H
P1           12.00 nsec
PL1          0.00 dB
SFO1         400.1258000 MHz
===== CHANNEL f3 =====
NAME          OHMBCgs
EXPNO         1
PROCNO        1
F2          200.9910
F1          125.7613
SOLVENT      dmso
PROBHD        5 mm BBI 1H/1
PULPROG      zgpg30
AQ           0.00010000 sec
RG           320.00
SI           1
SF           125.7613 MHz
NUC1          13C
NUC2          1H
PC          1.40
DC          1.00
EC          0.00000000 sec
SC          0.00000000 sec
SS          0.00000000 sec
SFO1         125.7613 MHz
SFO2         400.1258000 MHz
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1           12.00 nsec
PL1          0.00 dB
SFO1         125.7613 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC1          1H
P1           12.00 nsec
PL1          0.00 dB
SFO1         400.1258000 MHz
===== CHANNEL f3 =====

```

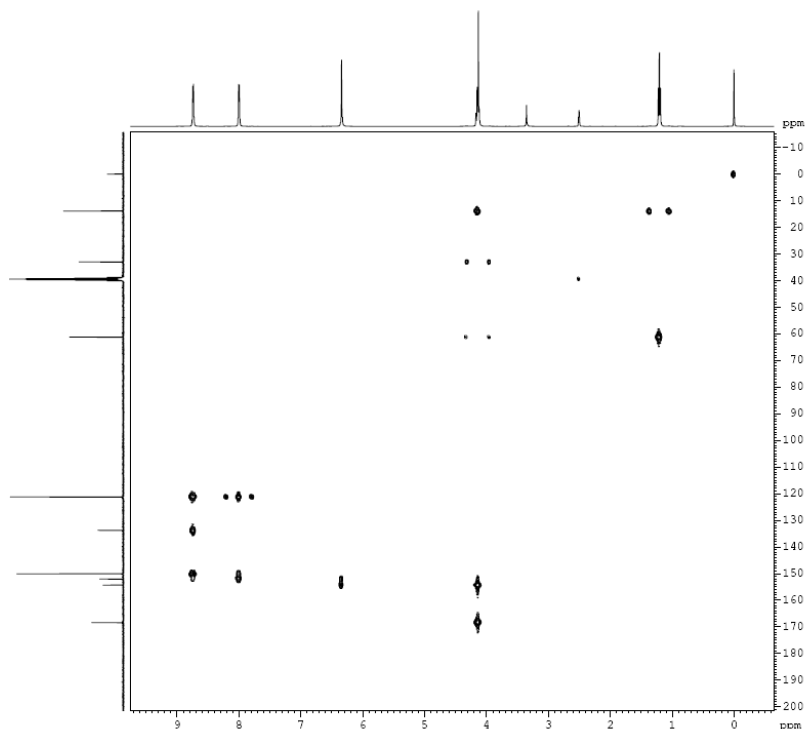
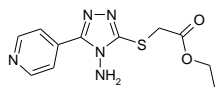


Figura 91. Spectrul 2D HMBC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C al compusului 19c

Parameter Set: OHMQCgs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse one-bond correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 540  
 Sample Changer no:  
 Sample name: DJ9 (para)

```

NAME          omeas
EXPNO         1
PROCNO        1
F2          200.9910
F1          125.7613
SOLVENT      dmso
PROBHD        5 mm BBI 1H/1
PULPROG      zgpg30
AQ           0.00010000 sec
RG           320.00
SI           1
SF           125.7613 MHz
NUC1          13C
NUC2          1H
PC          1.40
DC          1.00
EC          0.00000000 sec
SC          0.00000000 sec
SS          0.00000000 sec
SFO1         125.7613 MHz
SFO2         400.1258000 MHz
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1           12.00 nsec
PL1          0.00 dB
SFO1         125.7613 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC1          1H
P1           12.00 nsec
PL1          0.00 dB
SFO1         400.1258000 MHz
===== CHANNEL f3 =====
NAME          OHMQCgs
EXPNO         1
PROCNO        1
F2          200.9910
F1          125.7613
SOLVENT      dmso
PROBHD        5 mm BBI 1H/1
PULPROG      zgpg30
AQ           0.00010000 sec
RG           320.00
SI           1
SF           125.7613 MHz
NUC1          13C
NUC2          1H
PC          1.40
DC          1.00
EC          0.00000000 sec
SC          0.00000000 sec
SS          0.00000000 sec
SFO1         125.7613 MHz
SFO2         400.1258000 MHz
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1           12.00 nsec
PL1          0.00 dB
SFO1         125.7613 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC1          1H
P1           12.00 nsec
PL1          0.00 dB
SFO1         400.1258000 MHz
===== CHANNEL f3 =====

```

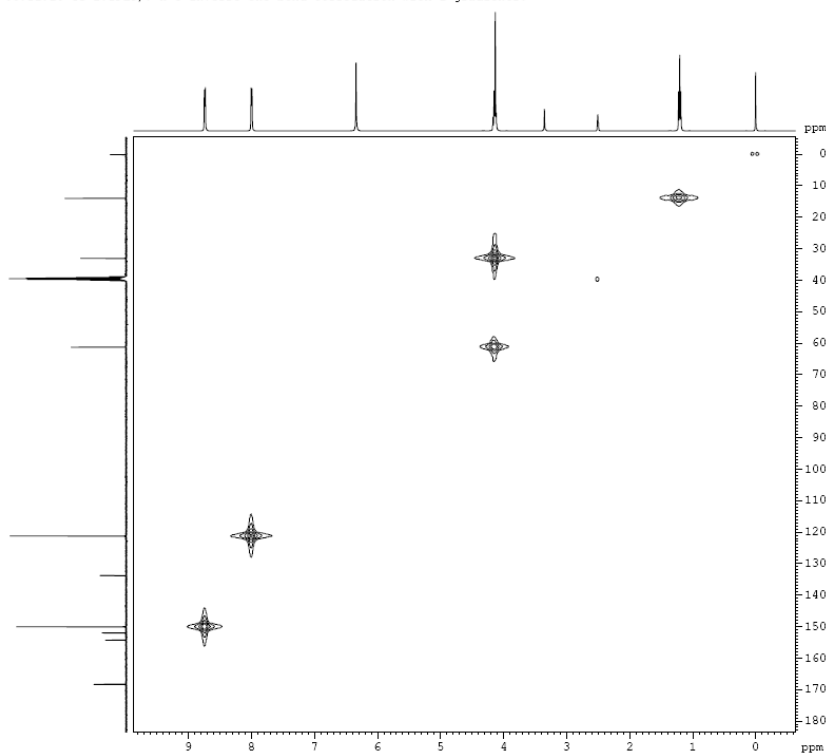
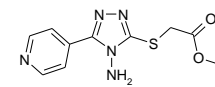
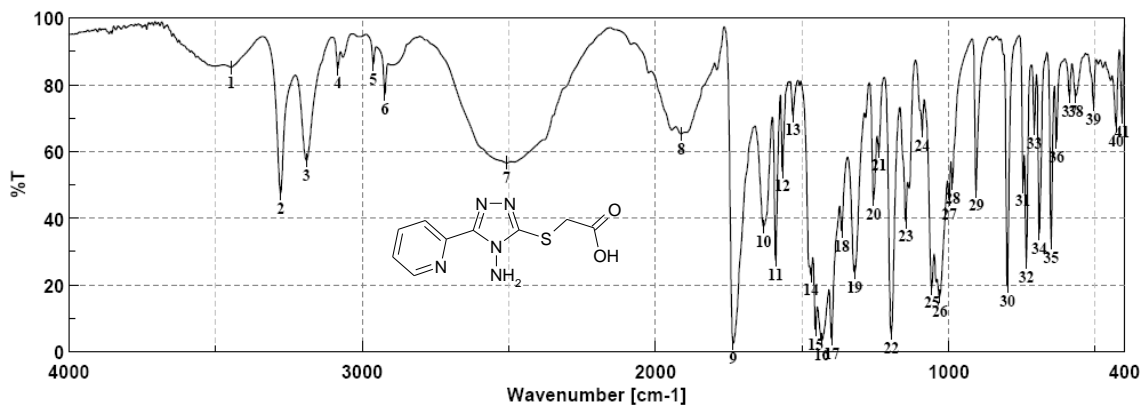


Figura 92. Spectrul 2D HMQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C al compusului 19c



Result of Peak Picking

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3447.13	85.3124	2:	3278.39	47.5280	3:	3190.65	57.4116	4:	3083.62	85.0271
5:	2962.13	86.2834	6:	2922.59	77.1729	7:	2507.97	56.5783	8:	1912.07	65.2933
9:	1734.66	2.5105	10:	1631.48	37.6047	11:	1590.02	27.4262	12:	1566.88	54.1446
13:	1531.20	70.9460	14:	1469.49	22.9242	15:	1454.06	6.7498	16:	1432.85	3.3860
17:	1399.10	3.9139	18:	1364.39	36.2334	19:	1321.00	23.8172	20:	1256.40	45.6360
21:	1238.08	60.2896	22:	1196.61	5.5183	23:	1146.47	39.1306	24:	1090.55	66.2845
25:	1057.76	19.2391	26:	1030.77	16.5604	27:	997.98	45.9105	28:	987.38	50.4826
29:	906.38	48.3873	30:	799.35	19.6365	31:	746.32	49.7586	32:	734.75	26.9414
33:	707.75	66.9842	34:	691.36	35.6103	35:	650.86	32.7488	36:	632.54	62.9348
37:	588.18	76.6010	38:	566.97	76.6571	39:	506.22	74.1835	40:	429.08	67.7333
41:	408.83	70.4425									

Figura 93. Spectrul IR al compusului 20a

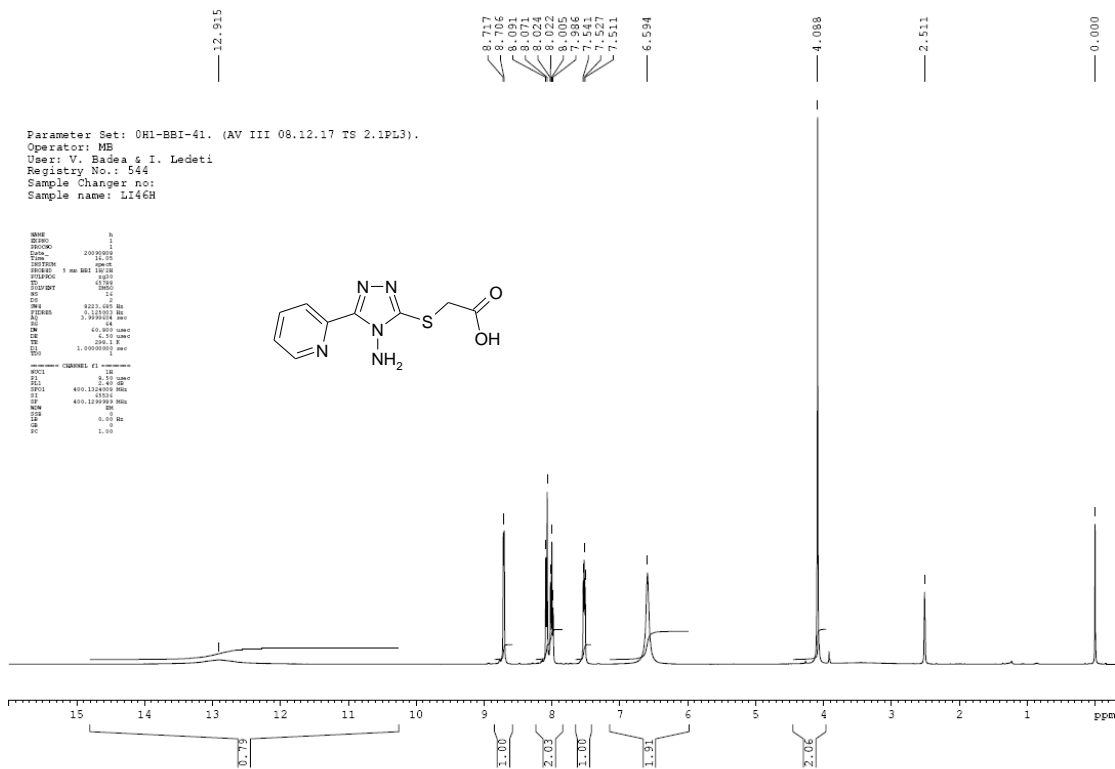


Figura 94. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului 20a

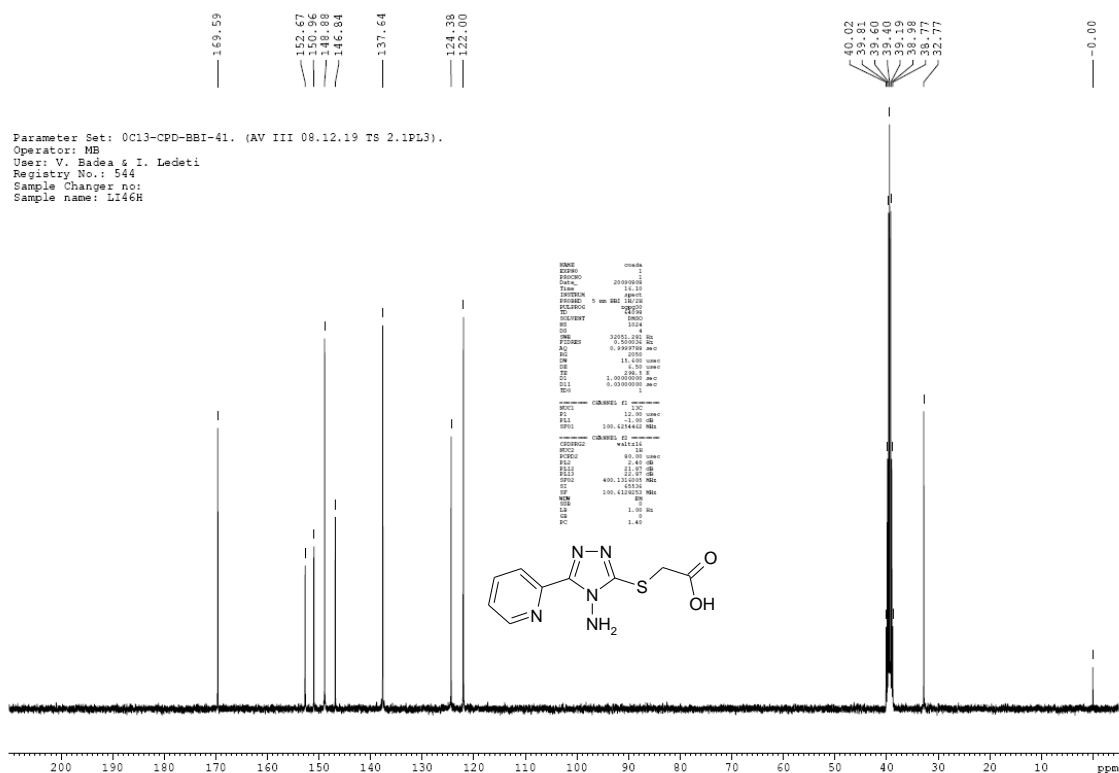


Figura 95. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului 20a

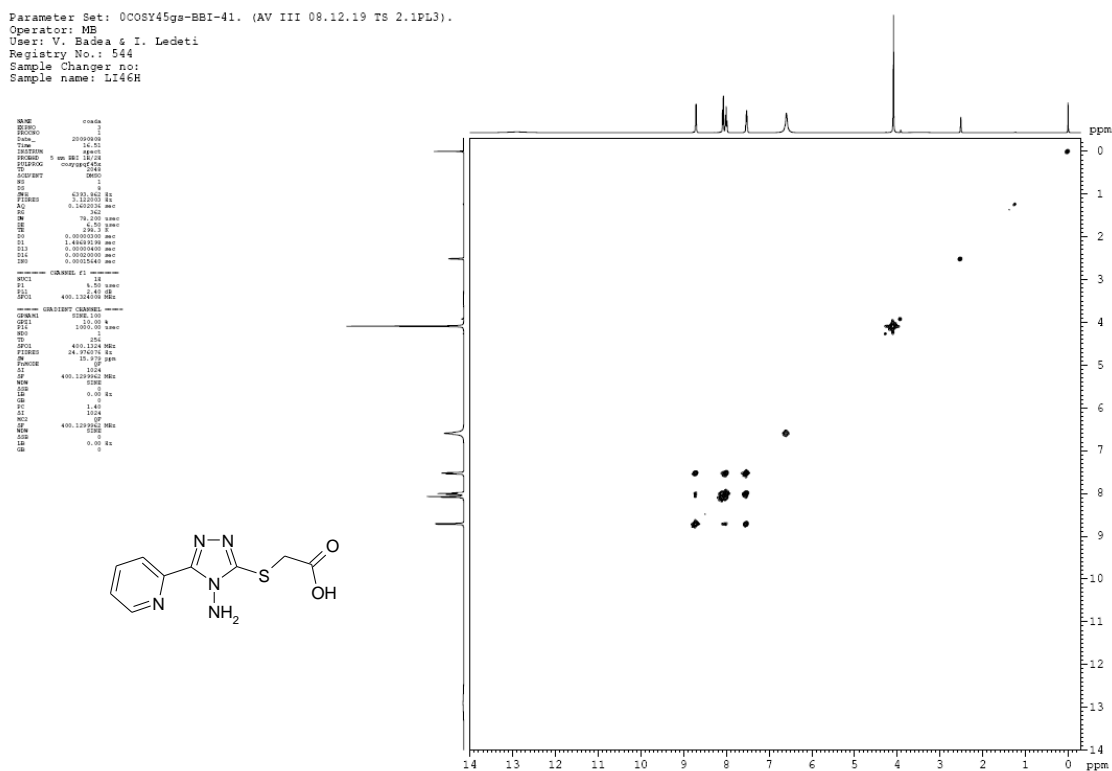


Figura 96. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 20a



Parameter Set: ODEPT135-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3).  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 544  
 Sample Changer no:  
 Sample name: L146H

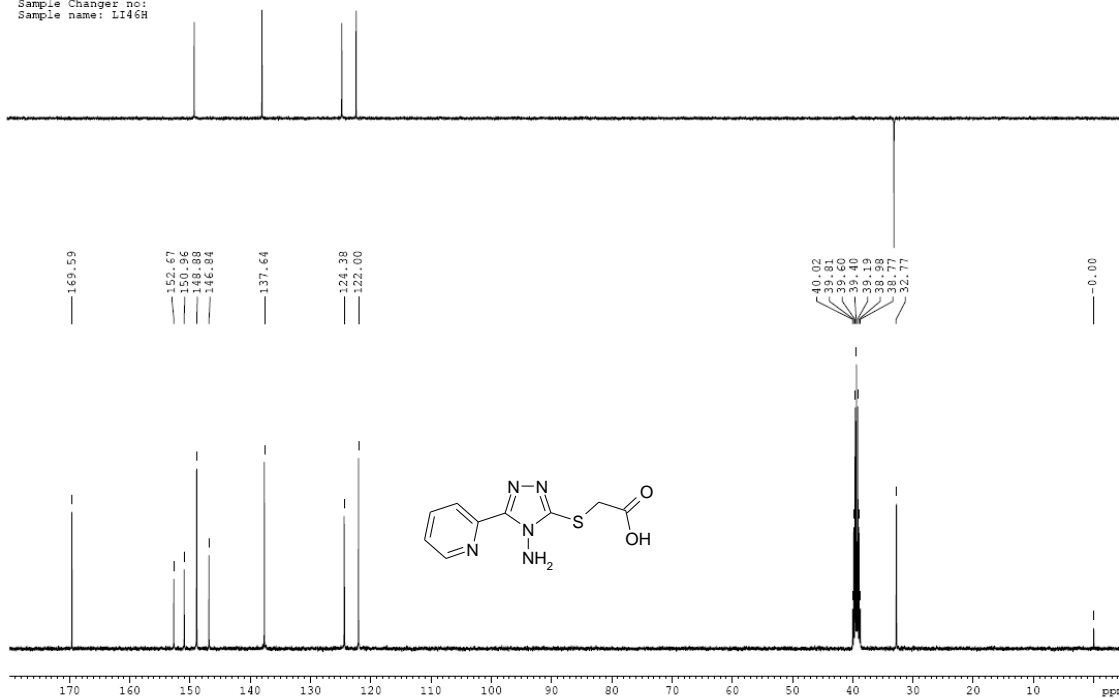


Figura 97. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului 20a

Parameter Set: OHMBCga-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse long range correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 544  
 Sample Changer no:  
 Sample name: L146H

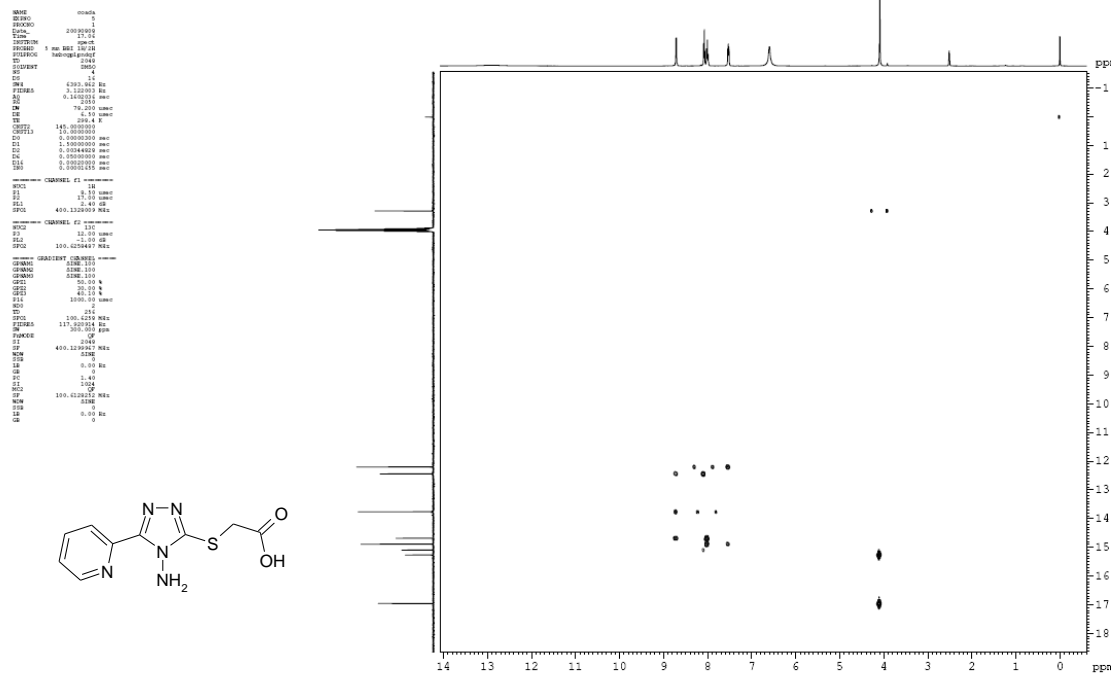


Figura 98. Spectrul 2D HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 20a

Parameter Set: 0HM0Cgs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse one-bond correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Eadua & I. Ledeti  
 Registry No.: 544  
 Sample Changer no:  
 Sample name: L146H

```

NAME: 00000
EXPNO: 4
PROCNO: 1
PROCRES: 1
PROCPRG: 1
PROCSP: 1
PULPROG: zgpg30
RG: 327.500
SFO: 500.136
AQ: 0.02000000
RG2: 327.500
RG3: 327.500
RG4: 327.500
RG5: 327.500
RG6: 327.500
RG7: 327.500
RG8: 327.500
RG9: 327.500
RG10: 327.500
RG11: 327.500
RG12: 327.500
RG13: 327.500
RG14: 327.500
RG15: 327.500
RG16: 327.500
RG17: 327.500
RG18: 327.500
RG19: 327.500
RG20: 327.500
RG21: 327.500
RG22: 327.500
RG23: 327.500
RG24: 327.500
RG25: 327.500
RG26: 327.500
RG27: 327.500
RG28: 327.500
RG29: 327.500
RG30: 327.500
RG31: 327.500
RG32: 327.500
RG33: 327.500
RG34: 327.500
RG35: 327.500
RG36: 327.500
RG37: 327.500
RG38: 327.500
RG39: 327.500
RG40: 327.500
RG41: 327.500
RG42: 327.500
RG43: 327.500
RG44: 327.500
RG45: 327.500
RG46: 327.500
RG47: 327.500
RG48: 327.500
RG49: 327.500
RG50: 327.500
RG51: 327.500
RG52: 327.500
RG53: 327.500
RG54: 327.500
RG55: 327.500
RG56: 327.500
RG57: 327.500
RG58: 327.500
RG59: 327.500
RG60: 327.500
RG61: 327.500
RG62: 327.500
RG63: 327.500
RG64: 327.500
RG65: 327.500
RG66: 327.500
RG67: 327.500
RG68: 327.500
RG69: 327.500
RG70: 327.500
RG71: 327.500
RG72: 327.500
RG73: 327.500
RG74: 327.500
RG75: 327.500
RG76: 327.500
RG77: 327.500
RG78: 327.500
RG79: 327.500
RG80: 327.500
RG81: 327.500
RG82: 327.500
RG83: 327.500
RG84: 327.500
RG85: 327.500
RG86: 327.500
RG87: 327.500
RG88: 327.500
RG89: 327.500
RG90: 327.500
RG91: 327.500
RG92: 327.500
RG93: 327.500
RG94: 327.500
RG95: 327.500
RG96: 327.500
RG97: 327.500
RG98: 327.500
RG99: 327.500
RG100: 327.500
  
```

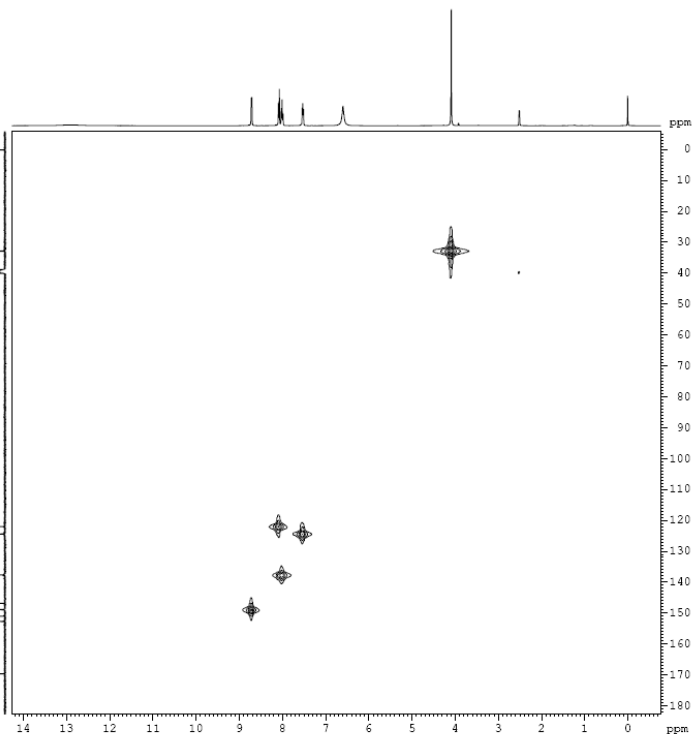
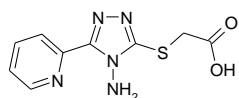
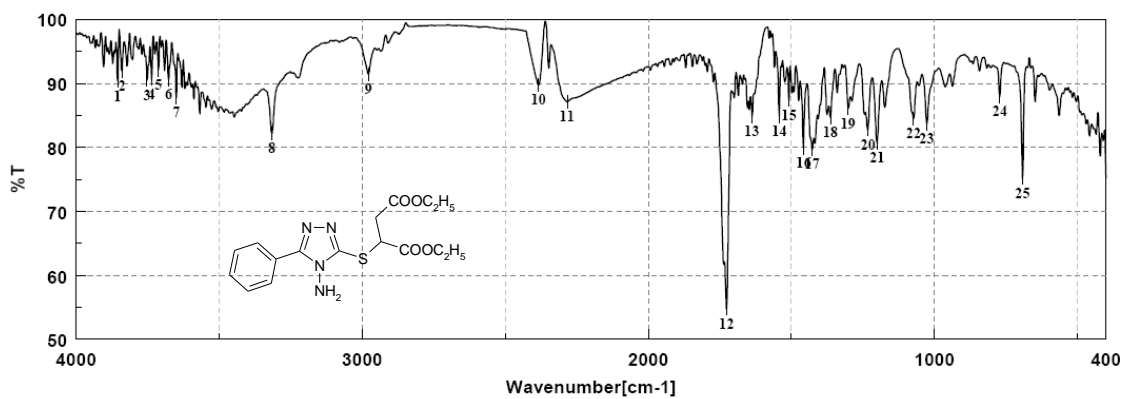


Figura 99. Spectrul 2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 20a



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3855.01	90.4271	2:	3839.58	91.9559	3:	3751.83	90.5365	4:	3736.40	90.6611
5:	3712.30	92.1330	6:	3676.62	90.6471	7:	3649.62	87.8433	8:	3316.00	82.1658
9:	2978.52	91.4366	10:	2383.59	89.7498	11:	2283.30	87.1270	12:	1725.98	54.7434
13:	1637.27	84.8906	14:	1541.81	84.8908	15:	1508.06	87.3944	16:	1456.96	79.9530
17:	1427.07	79.7338	18:	1363.43	84.6373	19:	1300.75	86.1126	20:	1232.29	82.7707
21:	1200.47	80.7756	22:	1072.23	84.4793	23:	1025.94	83.7019	24:	771.39	87.9694
25:	691.36	75.1543									

Figura 100. Spectrul IR al compusului 23a

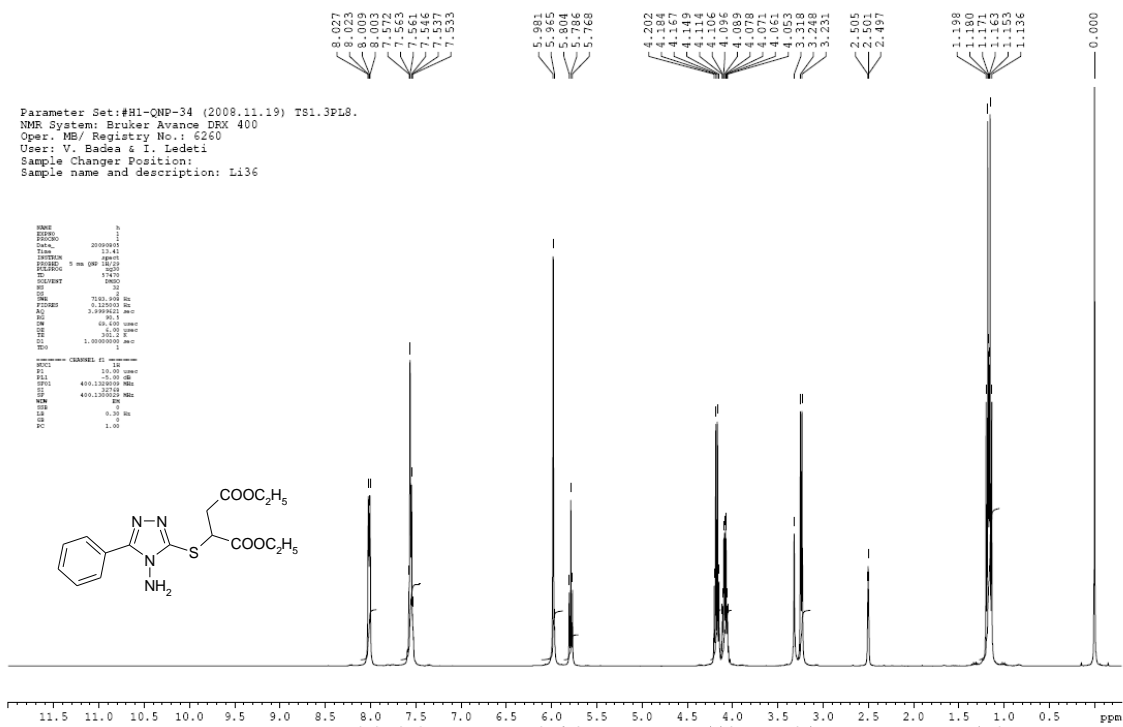


Figura 101. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului 23a

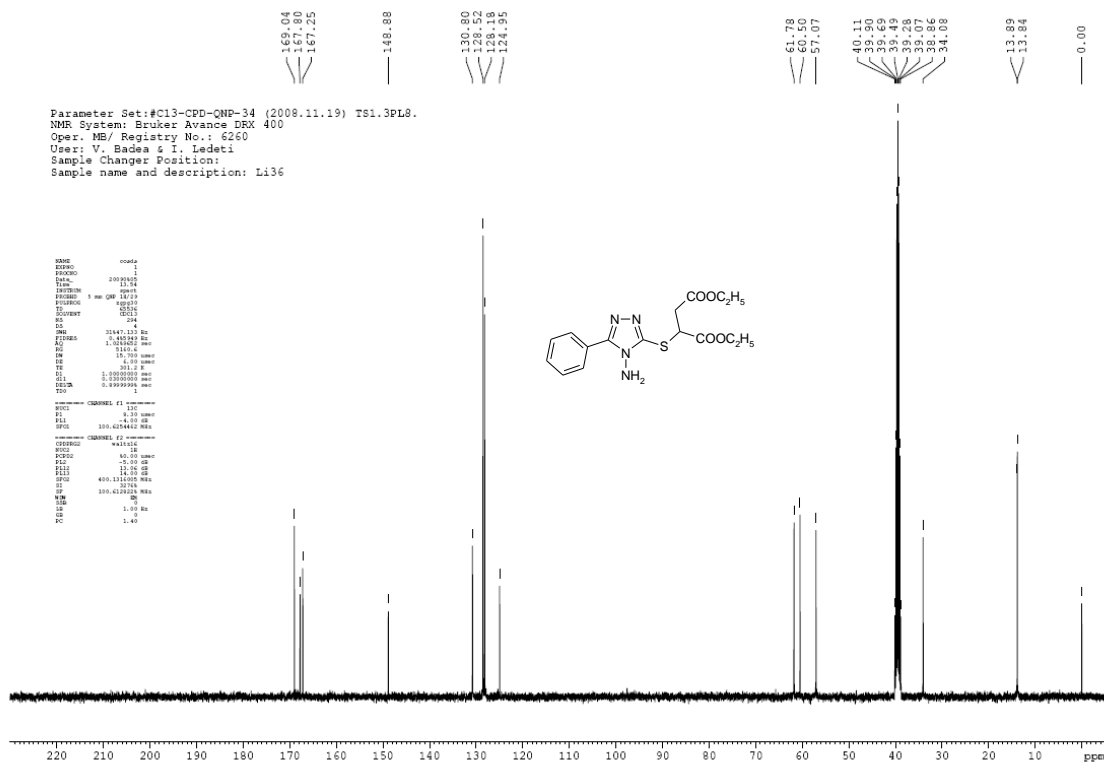
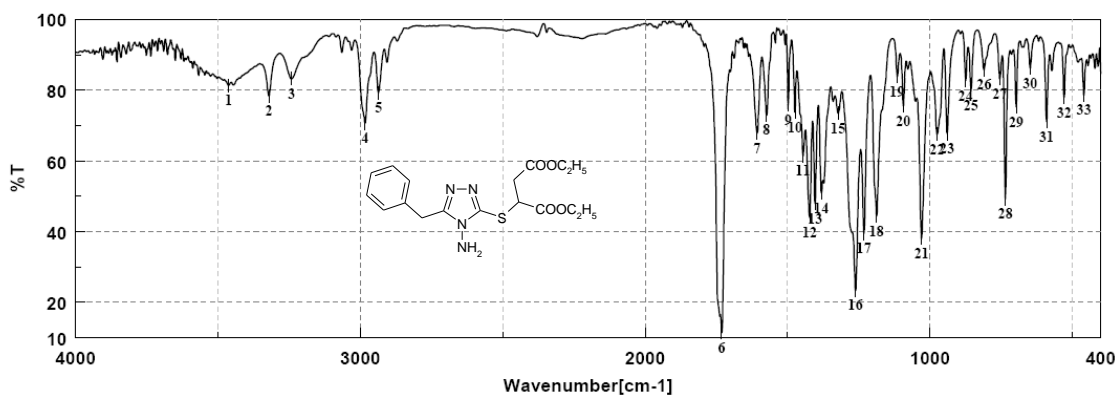


Figura 102. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al compusului 23a







Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3462.56	81.3718	2:	3320.82	78.4219	3:	3241.75	83.2007	4:	2983.34	70.7101
5:	2936.09	79.3237	6:	1730.80	11.4106	7:	1606.41	67.7772	8:	1573.63	73.0269
9:	1497.45	75.8125	10:	1473.35	73.8563	11:	1445.39	61.4126	12:	1422.24	44.0079
13:	1402.96	48.0108	14:	1380.78	51.0069	15:	1321.96	73.4758	16:	1261.22	23.4932
17:	1231.33	39.5306	18:	1186.97	44.4647	19:	1114.65	83.8282	20:	1093.44	75.5603
21:	1028.84	38.1707	22:	974.84	67.4924	23:	939.16	67.7758	24:	874.56	82.7398
25:	855.28	79.8723	26:	809.96	85.7584	27:	754.03	83.2370	28:	734.75	49.3293
29:	697.14	75.2743	30:	647.96	86.2877	31:	590.11	71.1451	32:	528.40	77.9440
33:	458.98	78.6204									

Figura 107. Spectrul IR al compusului 23b

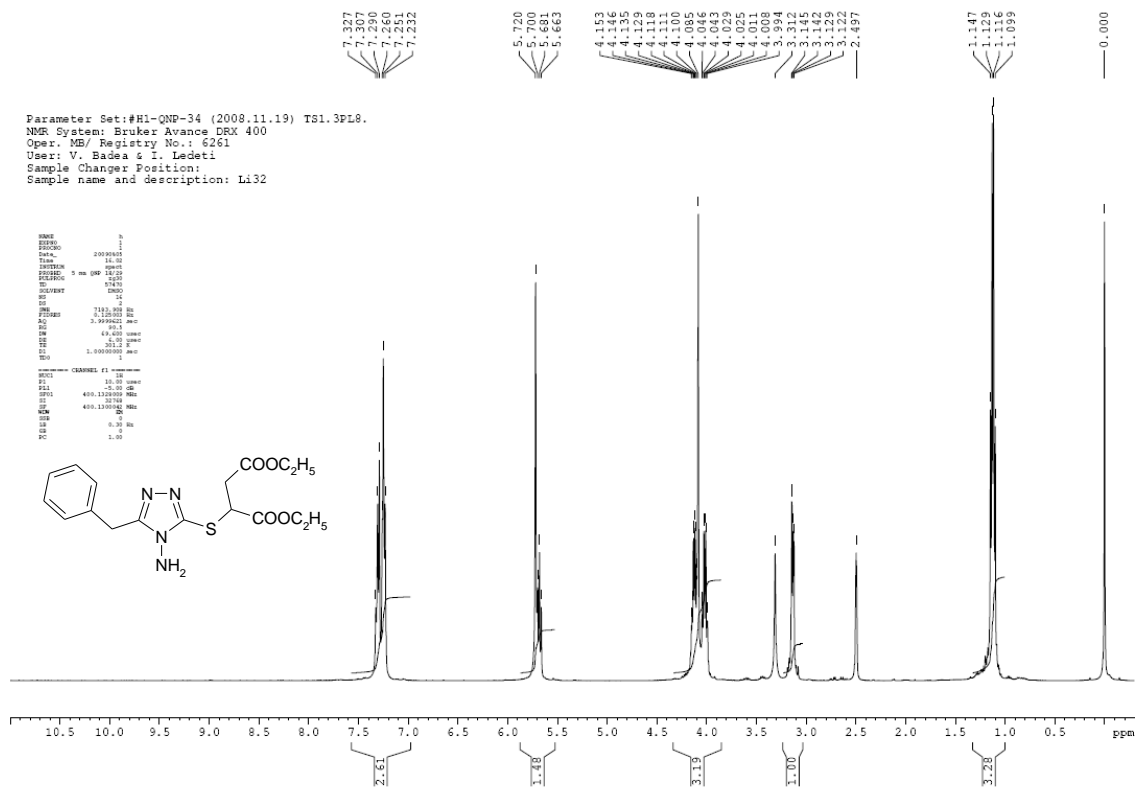


Figura 108. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului 23b

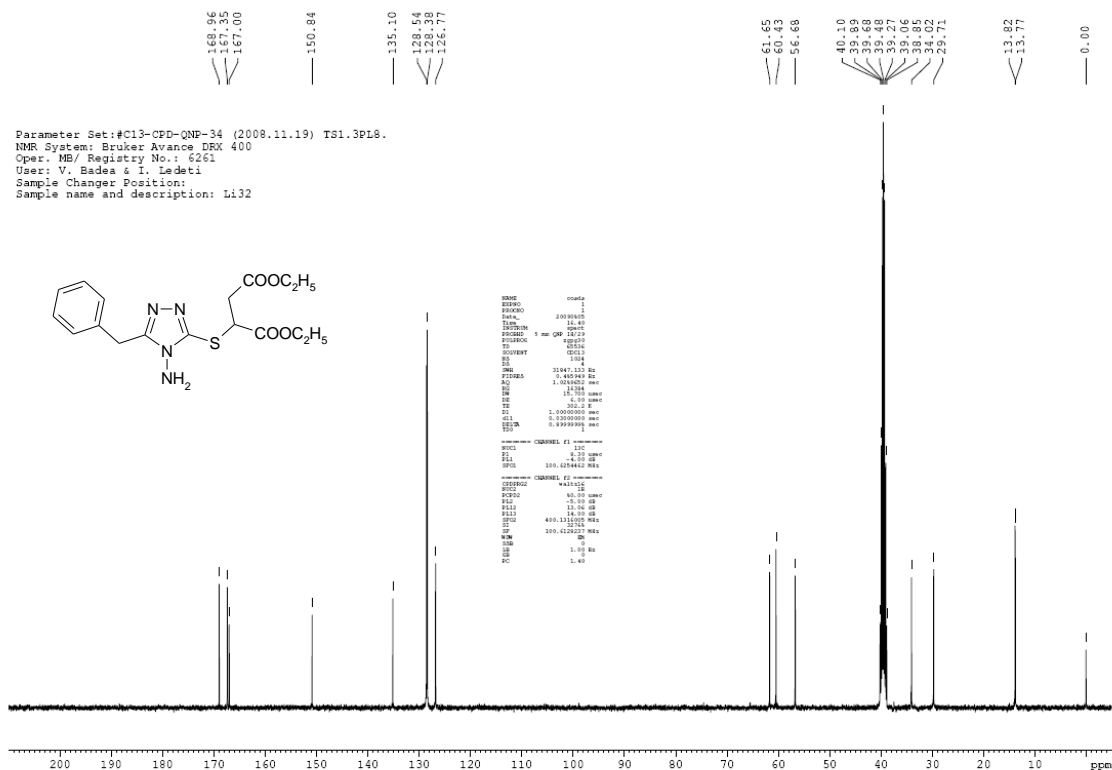


Figura 109. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului 23b

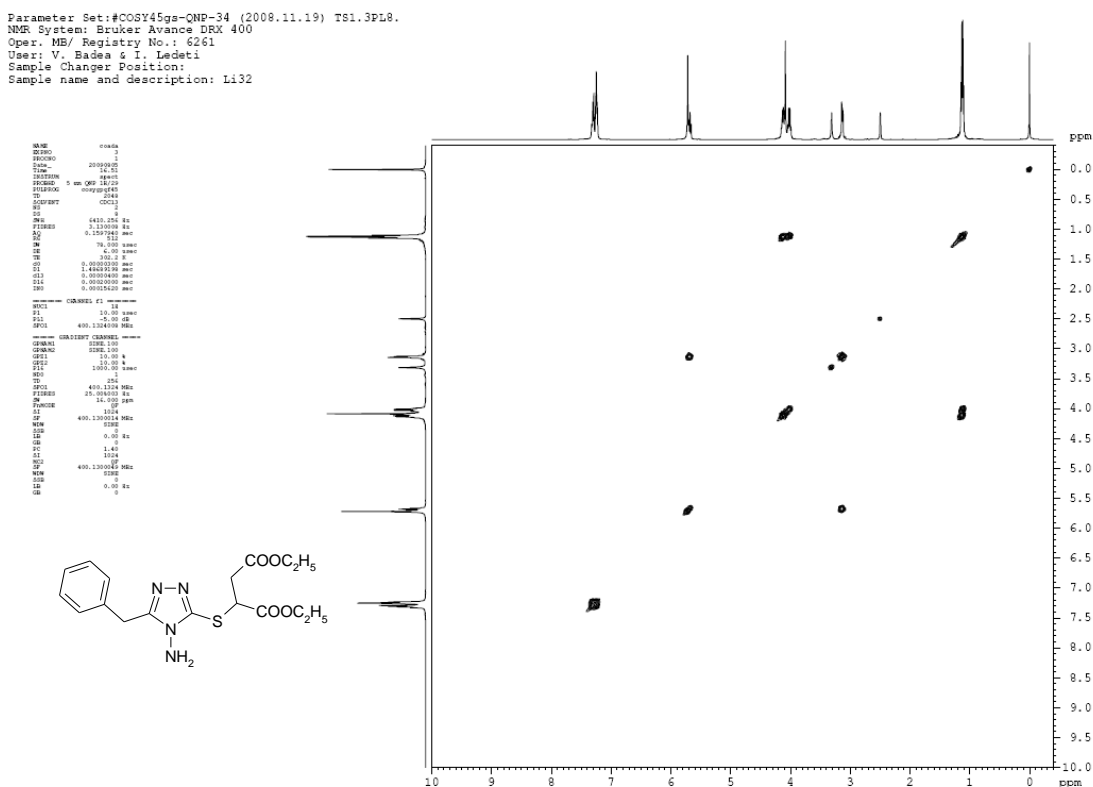


Figura 110. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 23b

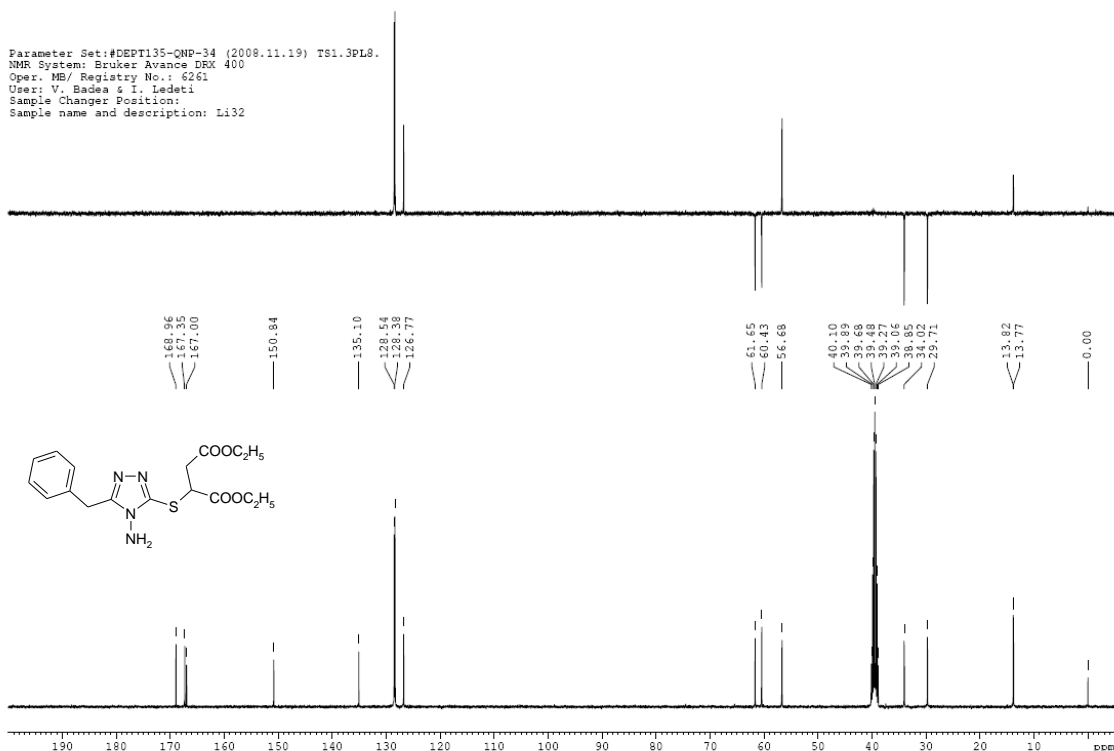


Figura 111. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului 23b

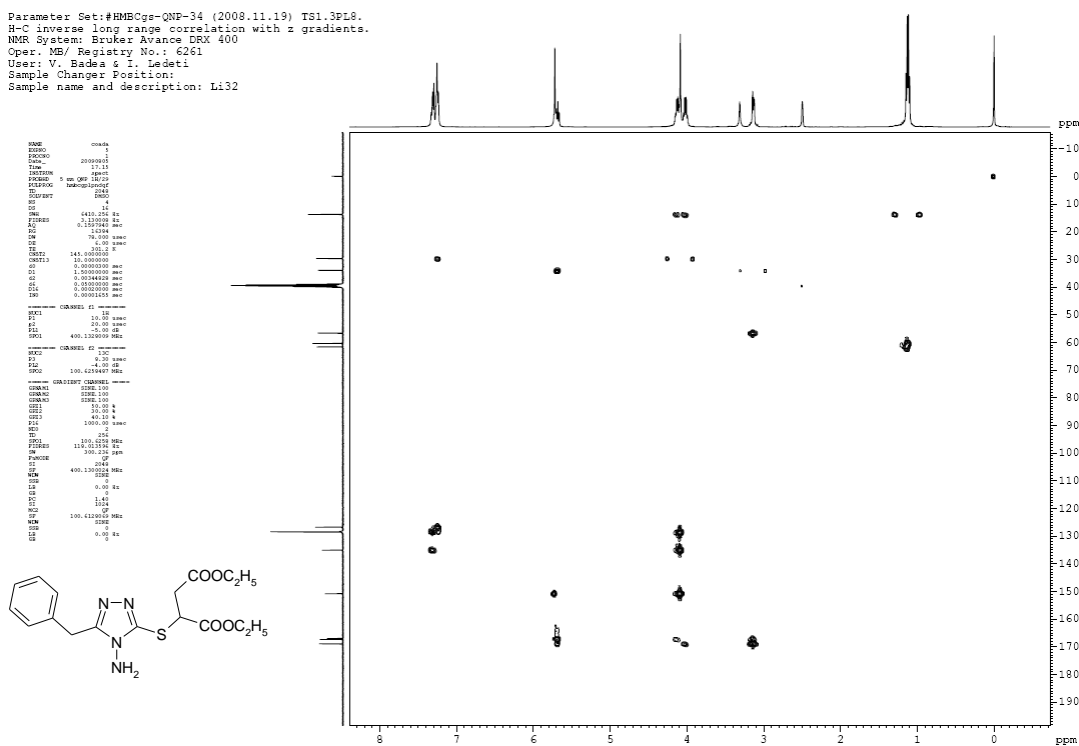


Figura 112. Spectrul 2D HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 23b



Parameter Set: #HMOCgs-QNP-34 (2008.11.19) TSI.3PL8.  
 H-C inverse long range correlation with z gradients.  
 NMR System: Bruker Avance DRX 400  
 Oper. MB/ Registry No.: 6261  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Sample Changer Position:  
 Sample name and description: Li32

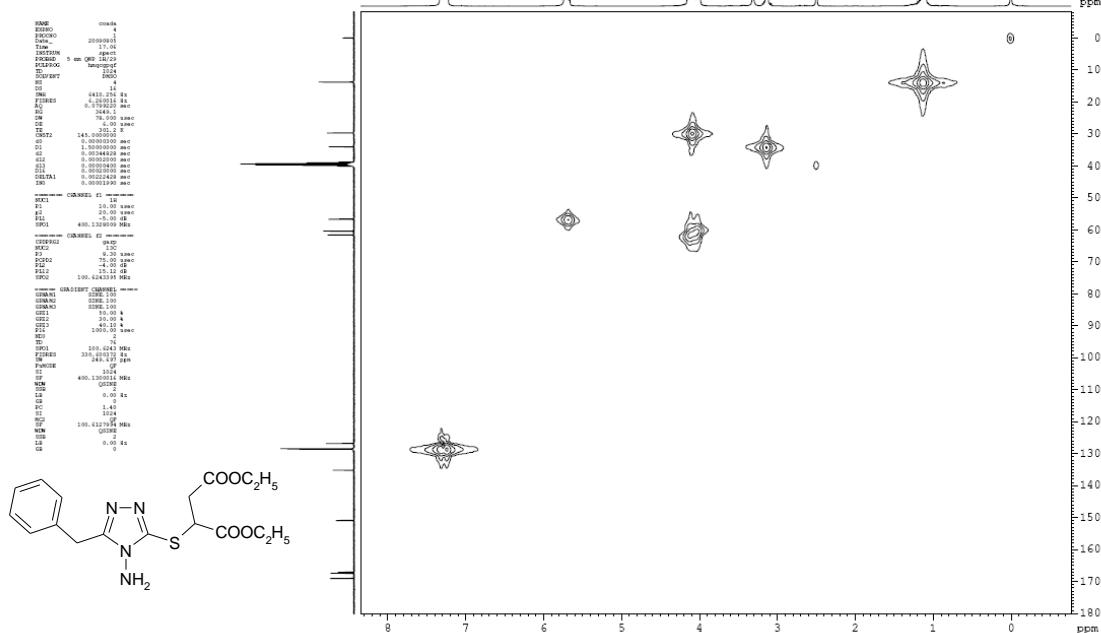
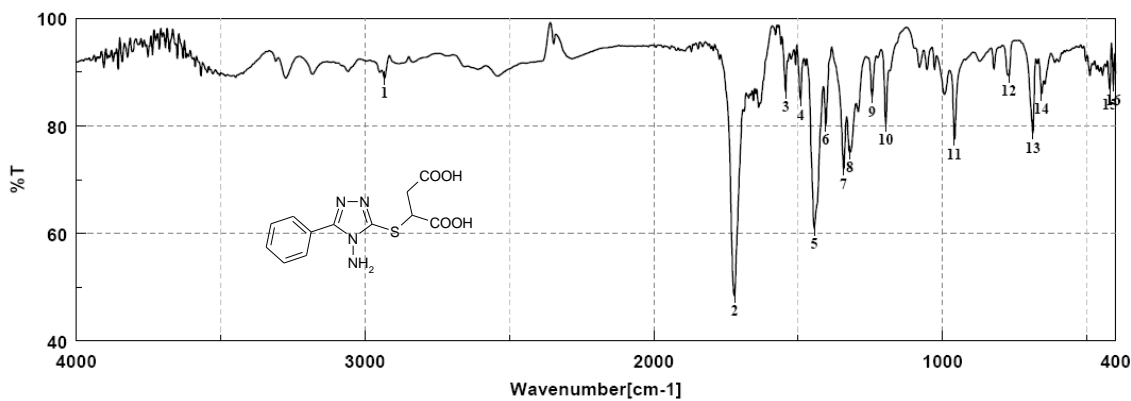


Figura 113. Spectrul 2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 23b



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	2932.23	88.8801	2:	1720.19	48.4400	3:	1542.77	86.3627	4:	1491.67	84.8682
5:	1444.42	60.8847	6:	1403.92	80.2148	7:	1342.21	72.0248	8:	1321.00	75.1037
9:	1243.86	85.4223	10:	1196.61	80.2953	11:	958.45	77.6136	12:	769.46	89.3229
13:	686.53	78.7584	14:	656.64	86.0210	15:	420.41	86.7998	16:	407.87	87.6359

Figura 114. Spectrul IR al compusului 24a obținut prin varianta A

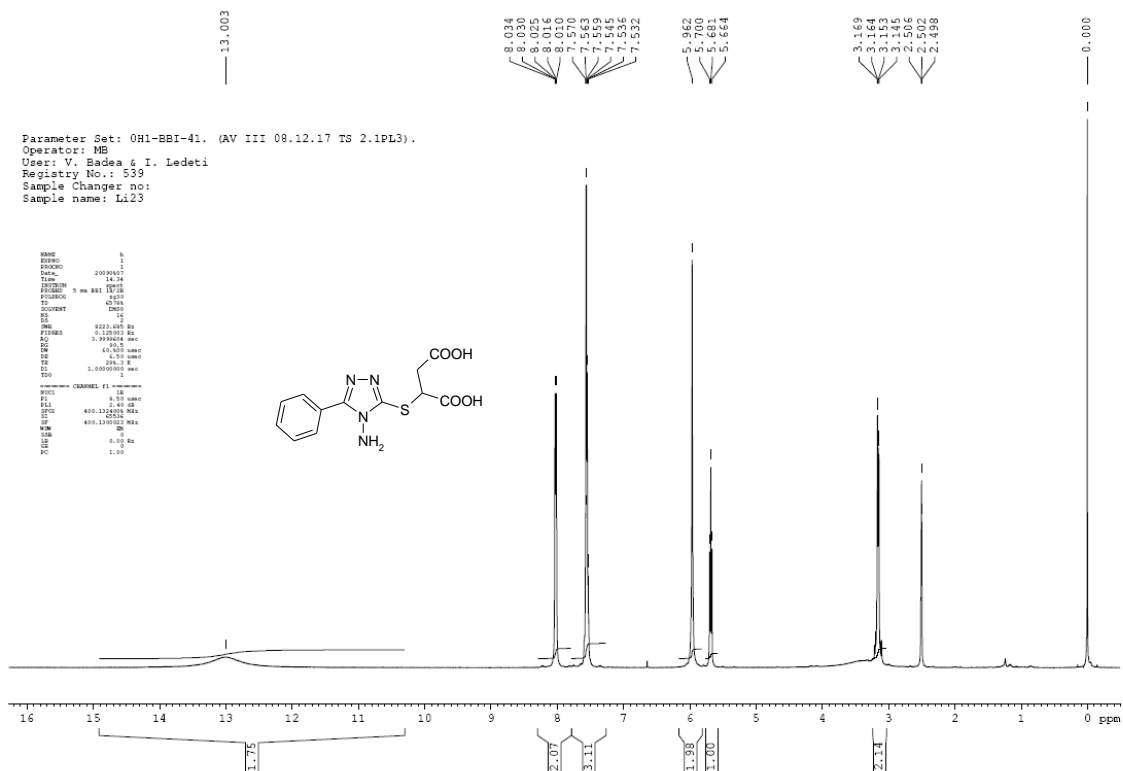


Figura 115. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului **24a** obținut prin varianta A

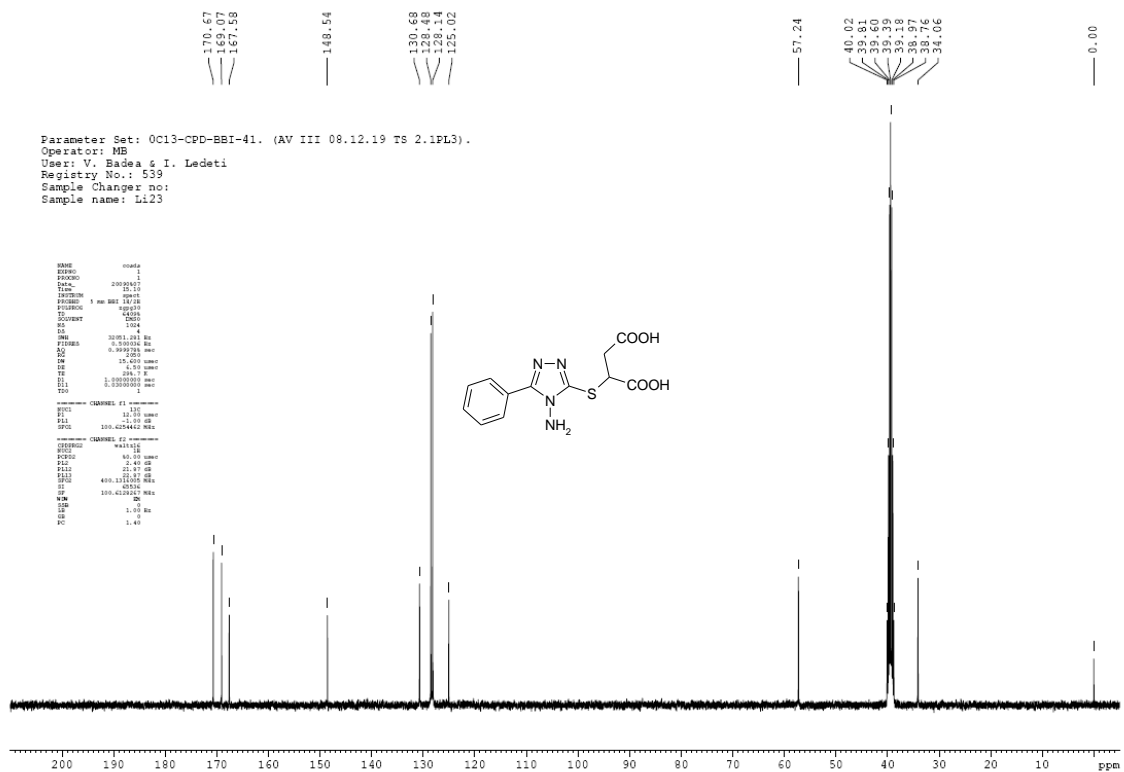


Figura 116. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al compusului **24a** obținut prin varianta A

Parameter Set: 0COSY45qs-BBI-41. (AV III 08.12.19 TS 2.1PL3).  
 Operator: ME  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 539  
 Sample Changer no:  
 Sample name: L123

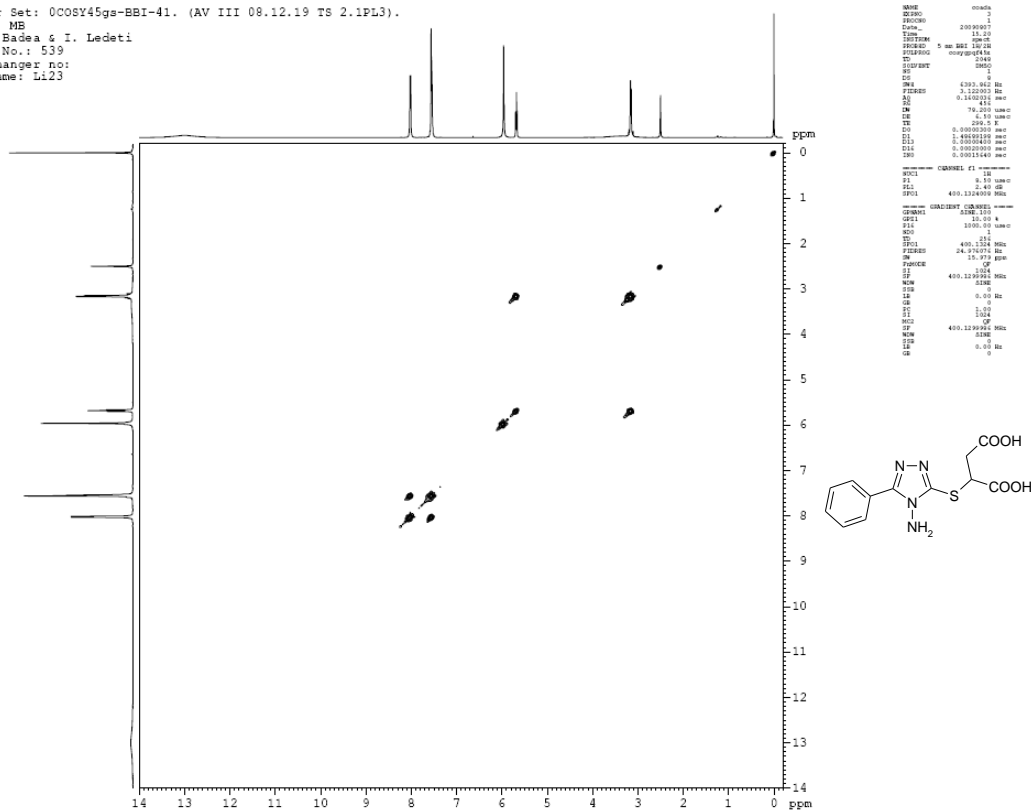


Figura 117. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 24a obținut prin varianta A

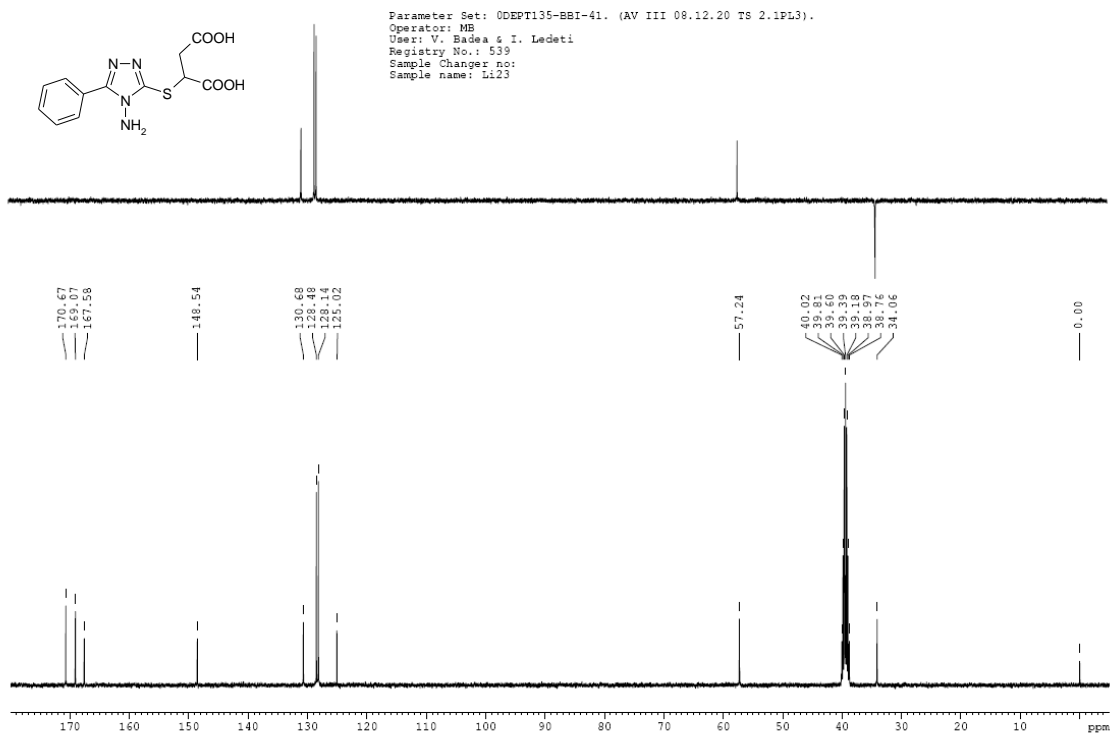


Figura 118. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului 24a obținut prin varianta A

Parameter Set: 0HMBCqs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse long range correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 539  
 Sample Changer no:  
 Sample name: L123

```

NAME *****
EXPNO 1
PROCNO 1
DATE_ 20091017
TIME 11.24
PROCAM 1
PROBHD 1 mm BBI 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
DS 2
F2 430.442 Hz
F1 101.626181 Hz
AQ 0.1400000 sec
RG 320
DE 70.200 umax
TE 300.2 K
NUC1 13C
NUC2 1H
PCPD1 145.000000 sec
PCPD2 2.00000000 sec
PCPD3 0.00440000 sec
PCPD4 0.00000000 sec
PCPD5 0.00000000 sec
PCPD6 0.00000000 sec
PCPD7 0.00000000 sec
PCPD8 0.00000000 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 12.00 umax
SFO1 101.626181 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC2 1H
P2 12.00 umax
SFO2 500.136093 MHz
===== GRABNET CHANNEL =====
GRABNO 1000.100
GRABPC 1000.100
GRABSD 30.00 N
GRABRF 40.120 N
GRABSI 1000.00 umax
GRABSO 0
SFO1 100.626181 MHz
SFO2 101.626181 MHz
===== CHANNEL =====
PCPD1 145.000000 sec
PCPD2 2.00000000 sec
PCPD3 0.00440000 sec
PCPD4 0.00000000 sec
PCPD5 0.00000000 sec
PCPD6 0.00000000 sec
PCPD7 0.00000000 sec
PCPD8 0.00000000 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.00 umax
SFO1 500.136093 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC2 13C
P2 12.00 umax
SFO2 101.626181 MHz
===== GRABNET CHANNEL =====
GRABNO 1000.100
GRABPC 1000.100
GRABSD 30.00 N
GRABRF 40.120 N
GRABSI 1000.00 umax
GRABSO 0
SFO1 100.626181 MHz
SFO2 101.626181 MHz
===== CHANNEL =====
PCPD1 145.000000 sec
PCPD2 2.00000000 sec
PCPD3 0.00440000 sec
PCPD4 0.00000000 sec
PCPD5 0.00000000 sec
PCPD6 0.00000000 sec
PCPD7 0.00000000 sec
PCPD8 0.00000000 sec

```

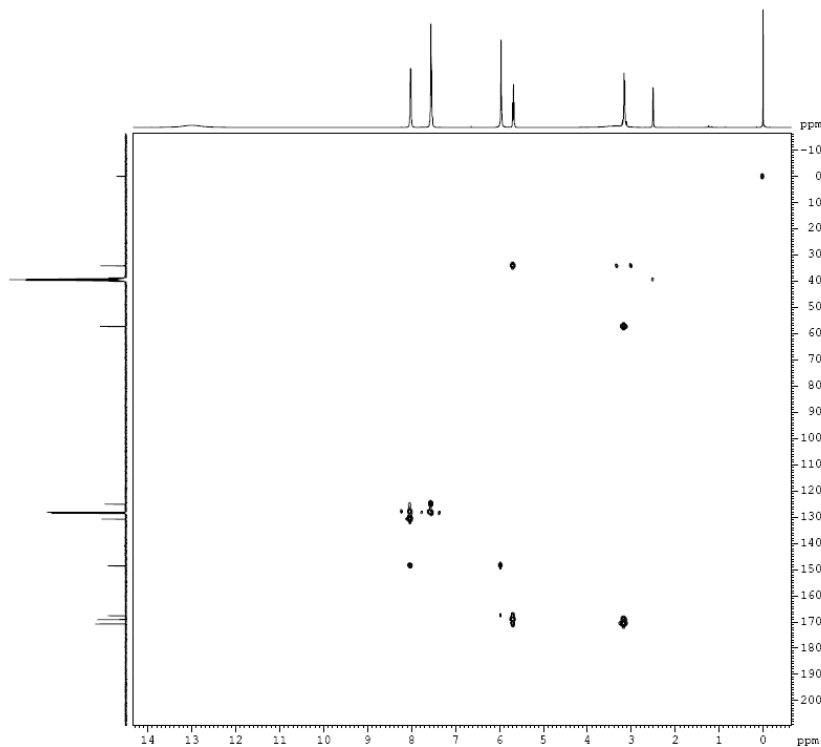
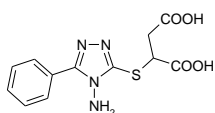


Figura 119. Spectrul 2D HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului **24a** obținut prin varianta A

Parameter Set: 0HMQCqs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse one-bond correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 539  
 Sample Changer no:  
 Sample name: L123

```

NAME *****
EXPNO 1
PROCNO 1
DATE_ 20091017
TIME 11.24
PROCAM 1
PROBHD 1 mm BBI 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
DS 2
F2 430.442 Hz
F1 101.626181 Hz
AQ 0.1400000 sec
RG 320
DE 70.200 umax
TE 300.2 K
NUC1 13C
NUC2 1H
PCPD1 145.000000 sec
PCPD2 2.00000000 sec
PCPD3 0.00440000 sec
PCPD4 0.00000000 sec
PCPD5 0.00000000 sec
PCPD6 0.00000000 sec
PCPD7 0.00000000 sec
PCPD8 0.00000000 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 12.00 umax
SFO1 101.626181 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC2 1H
P2 12.00 umax
SFO2 500.136093 MHz
===== GRABNET CHANNEL =====
GRABNO 1000.100
GRABPC 1000.100
GRABSD 30.00 N
GRABRF 40.120 N
GRABSI 1000.00 umax
GRABSO 0
SFO1 100.626181 MHz
SFO2 101.626181 MHz
===== CHANNEL =====
PCPD1 145.000000 sec
PCPD2 2.00000000 sec
PCPD3 0.00440000 sec
PCPD4 0.00000000 sec
PCPD5 0.00000000 sec
PCPD6 0.00000000 sec
PCPD7 0.00000000 sec
PCPD8 0.00000000 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.00 umax
SFO1 500.136093 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC2 13C
P2 12.00 umax
SFO2 101.626181 MHz
===== GRABNET CHANNEL =====
GRABNO 1000.100
GRABPC 1000.100
GRABSD 30.00 N
GRABRF 40.120 N
GRABSI 1000.00 umax
GRABSO 0
SFO1 100.626181 MHz
SFO2 101.626181 MHz
===== CHANNEL =====
PCPD1 145.000000 sec
PCPD2 2.00000000 sec
PCPD3 0.00440000 sec
PCPD4 0.00000000 sec
PCPD5 0.00000000 sec
PCPD6 0.00000000 sec
PCPD7 0.00000000 sec
PCPD8 0.00000000 sec

```

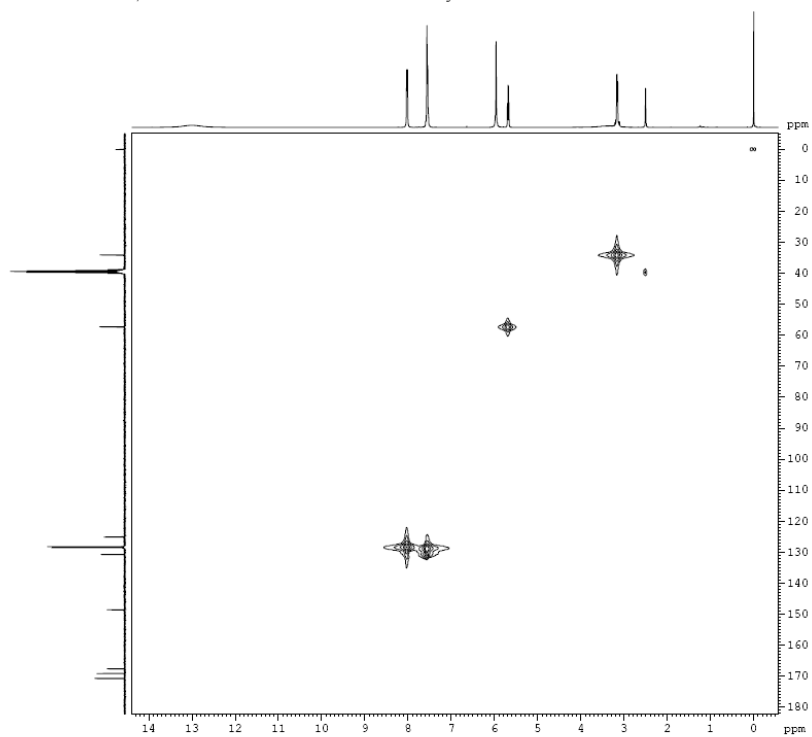
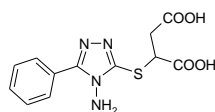
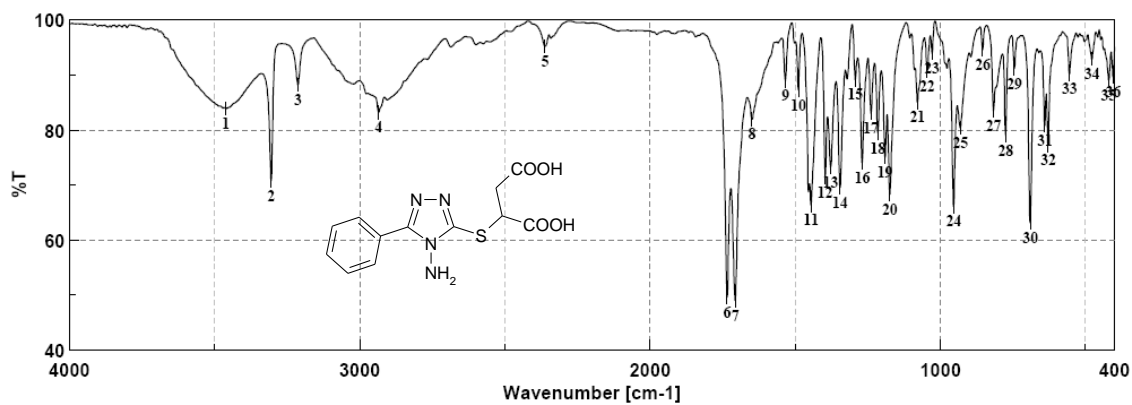


Figura 120. Spectrul 2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului **24a** obținut prin varianta A



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3461.60	83.8757	2:	3305.39	70.7987	3:	3212.83	88.2422	4:	2935.13	83.2060
5:	2361.41	95.2214	6:	1734.66	49.6222	7:	1706.69	49.0413	8:	1648.84	81.9581
9:	1534.10	88.9459	10:	1488.78	87.2612	11:	1445.39	66.3134	12:	1397.17	71.3645
13:	1377.89	73.2451	14:	1346.07	69.5648	15:	1293.04	89.1524	16:	1268.93	74.0813
17:	1239.04	83.0573	18:	1215.90	79.4368	19:	1190.83	75.0489	20:	1174.44	68.3122
21:	1078.98	85.0463	22:	1045.23	90.6820	23:	1028.84	93.9433	24:	954.59	66.0774
25:	931.45	80.4149	26:	854.31	94.5841	27:	816.71	83.4821	28:	775.24	78.9649
29:	745.35	91.1952	30:	690.39	63.1166	31:	640.25	80.8258	32:	628.68	77.2097
33:	555.40	90.1681	34:	478.26	92.8560	35:	420.41	89.0854	36:	404.98	89.5979

Figura 121. Spectrul IR al compusului **24a** obținut prin varianta B

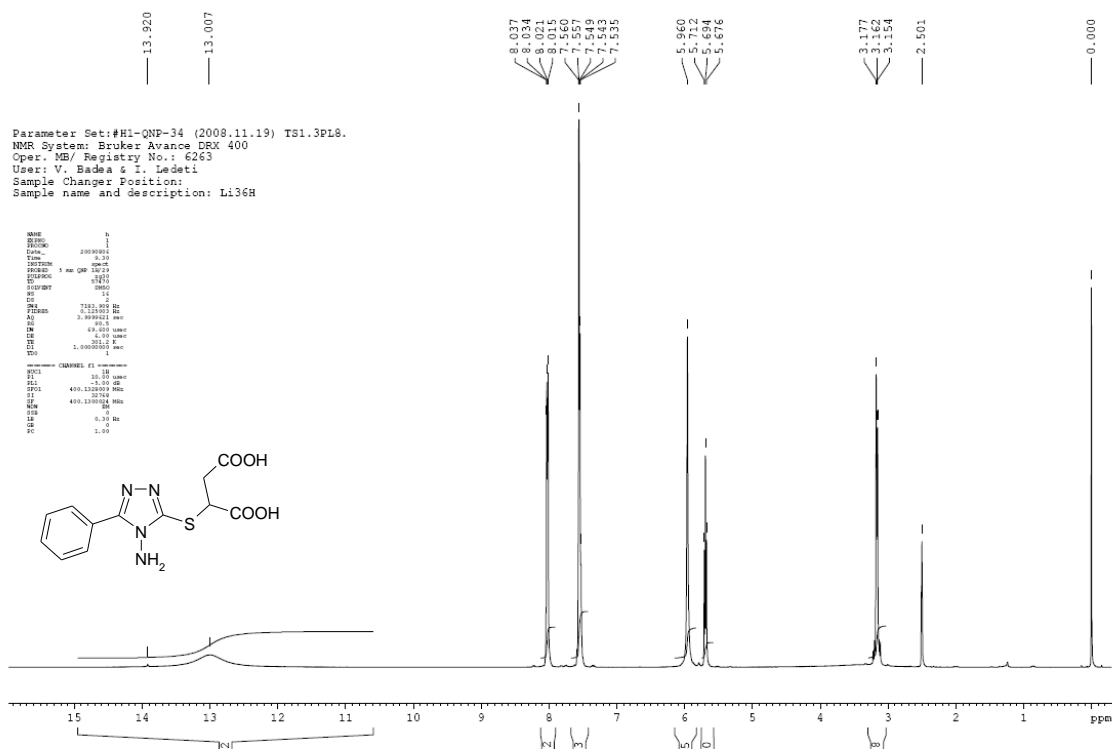


Figura 122. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului **24a** obținut prin varianta B





Parameter Set: #HMOCgs-QNP-34 (2008.11.19) TSI.3PL8.  
 H-C Inverse Long range correlation with z gradients.  
 NMR System: Bruker Avance DRX 400  
 Oper. MB/ Registry No.: 6263  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Sample Changer Position:  
 Sample name and description: Li36H

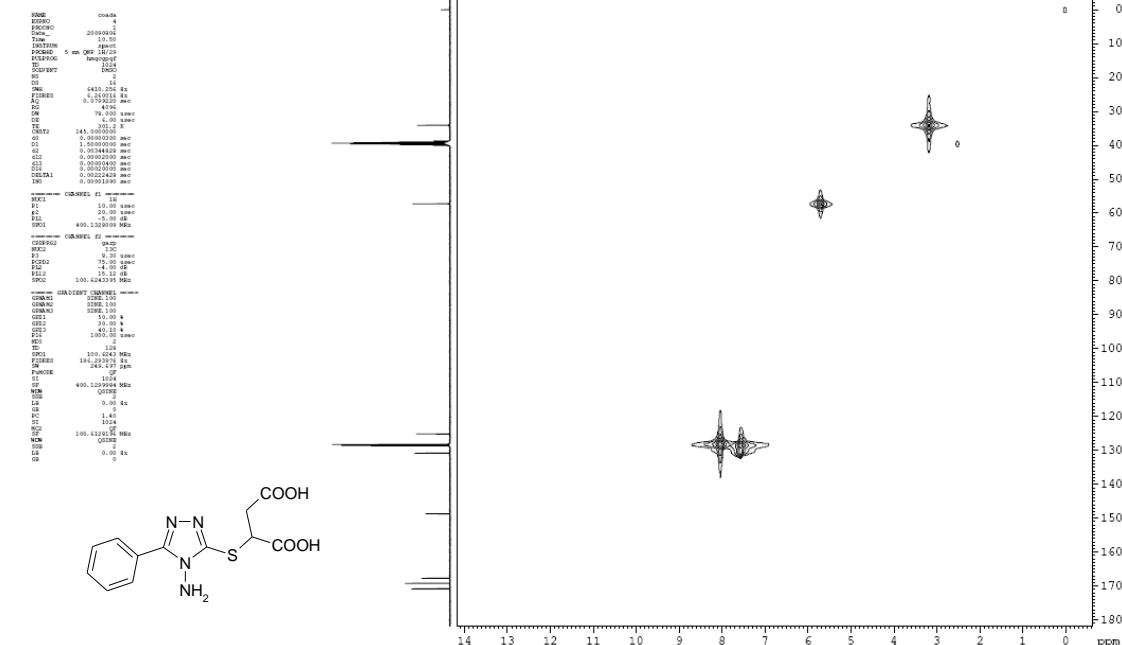
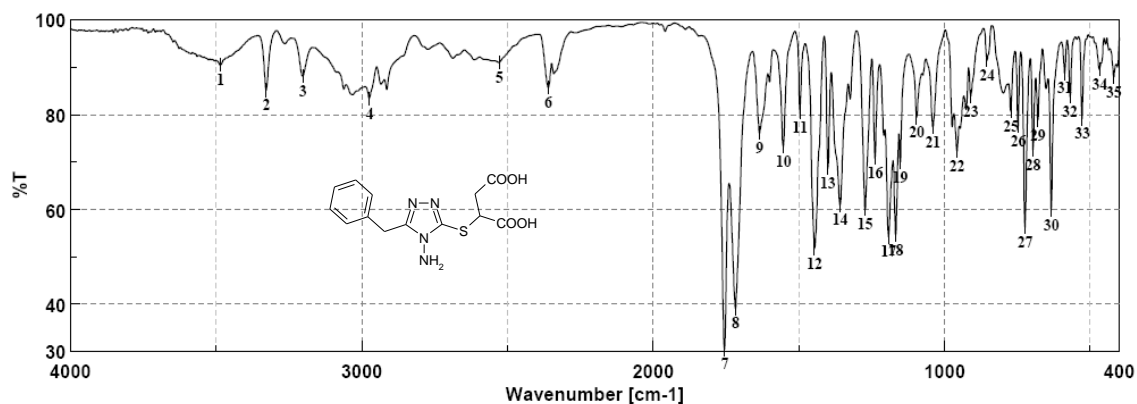


Figura 127. Spectrul 2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului **24a** obținut prin varianta B



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3485.70	90.4934	2:	3328.53	85.2278	3:	3203.18	88.1640	4:	2974.66	83.4804
5:	2529.18	91.0198	6:	2360.44	85.7790	7:	1754.90	30.4801	8:	1717.30	39.1172
9:	1635.34	76.1419	10:	1553.38	73.2903	11:	1496.49	80.5702	12:	1446.35	51.7750
13:	1400.07	68.6987	14:	1358.60	60.8927	15:	1272.79	60.0653	16:	1238.08	70.8791
17:	1192.76	54.1821	18:	1167.69	54.5908	19:	1152.26	70.0215	20:	1095.37	79.4563
21:	1040.41	77.4733	22:	957.48	72.3160	23:	910.24	83.9553	24:	854.31	91.4288
25:	772.35	80.7238	26:	747.28	77.7017	27:	724.14	56.1529	28:	696.18	72.5409
29:	679.78	78.8854	30:	633.50	59.8934	31:	587.22	88.7680	32:	568.90	83.8593
33:	527.44	79.2318	34:	468.62	89.5480	35:	419.44	87.9975			

Figura 128. Spectrul IR al compusului **24b**



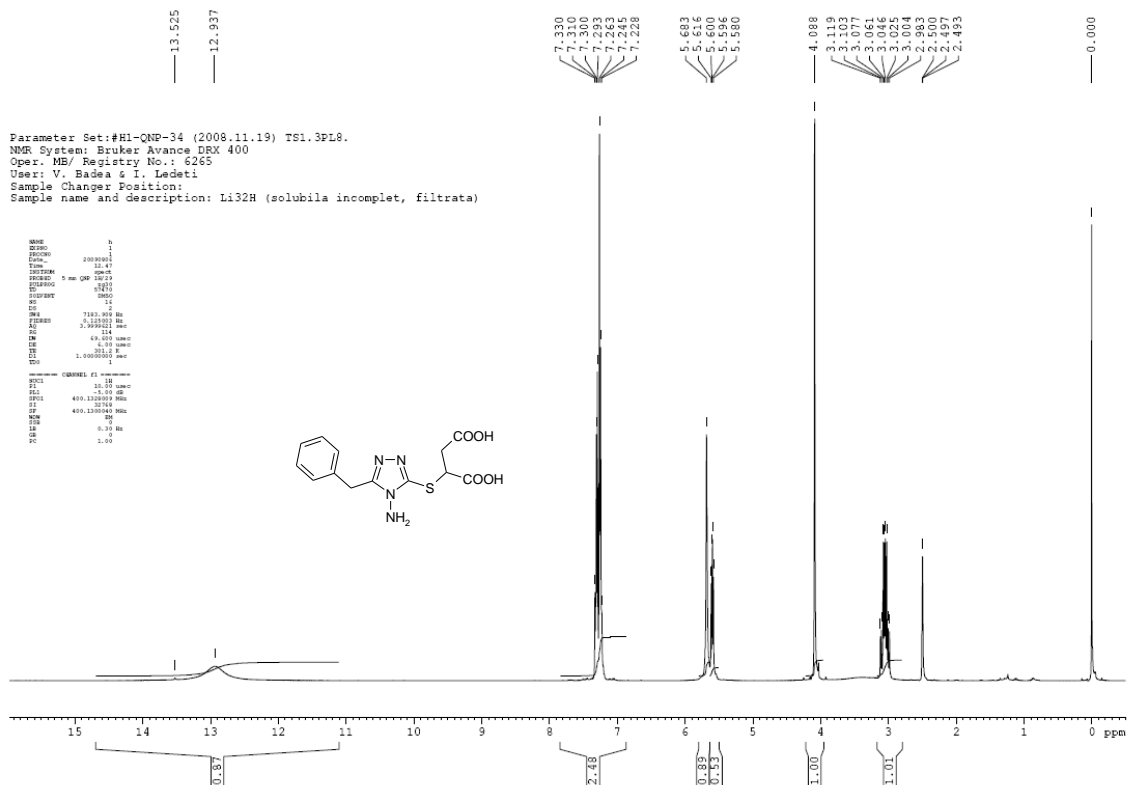


Figura 129. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului 24b

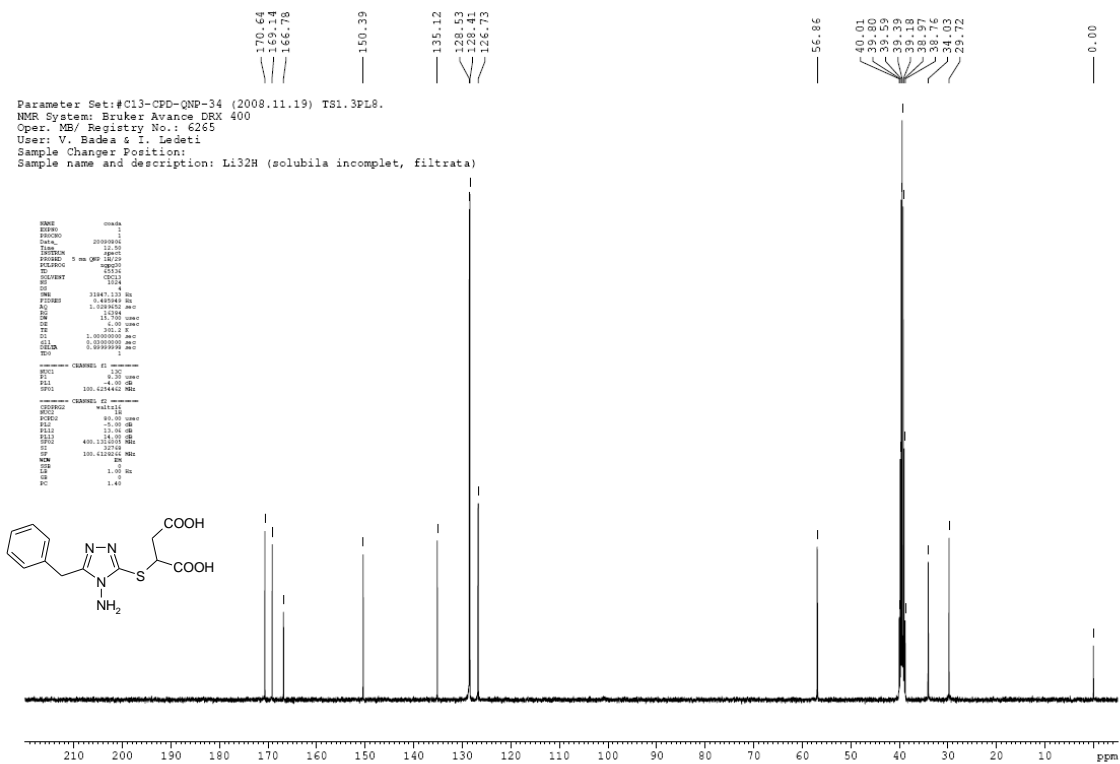


Figura 130. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al compusului 24b

Parameter Set: #COSY45gs-QNP-34 (2008.11.19) TSI.3PL8.  
 NMR System: Bruker Avance DRX 400  
 Oper. MB/ Registry No.: 6265  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Sample Changer Position:  
 Sample name and description: Li32H (solubila incomplet, filtrata)

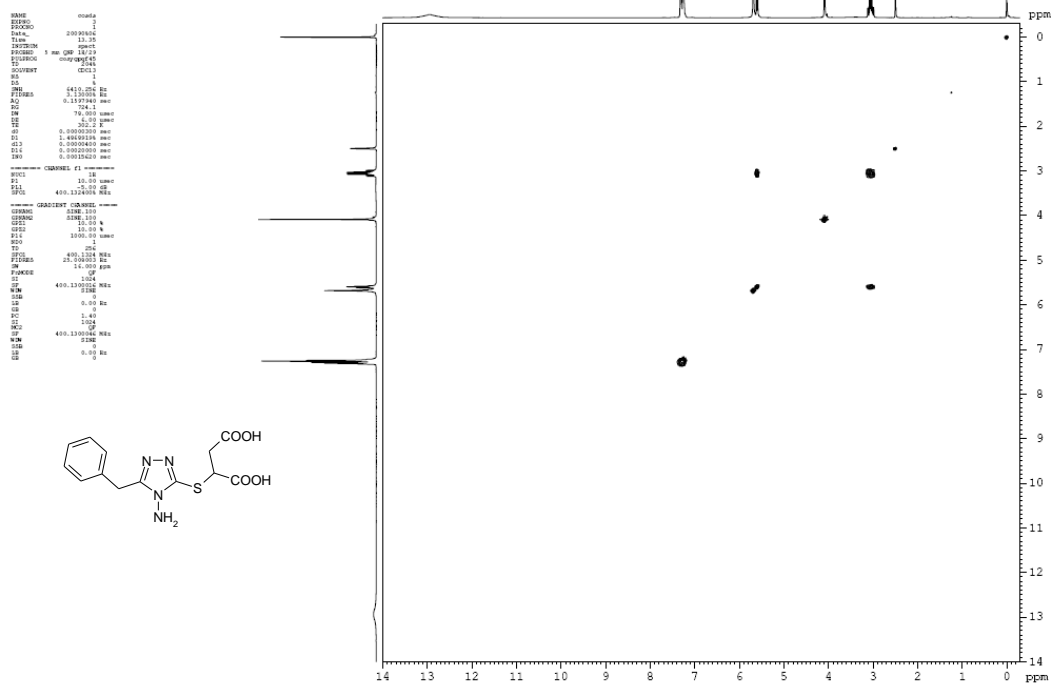


Figura 131. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 24b

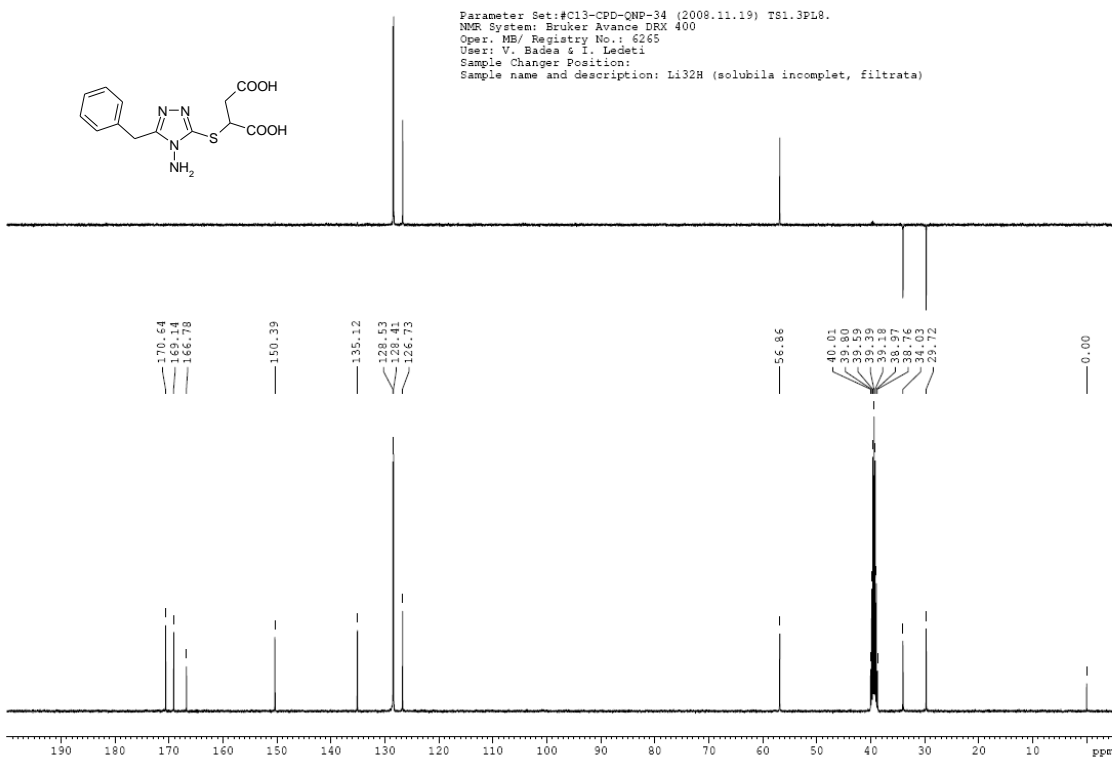
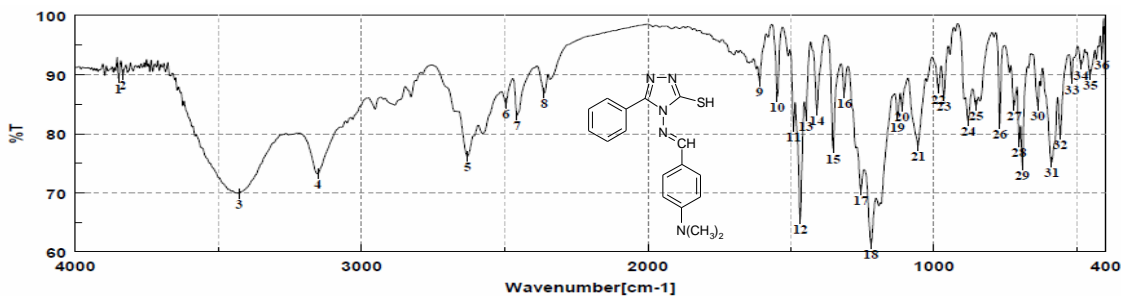


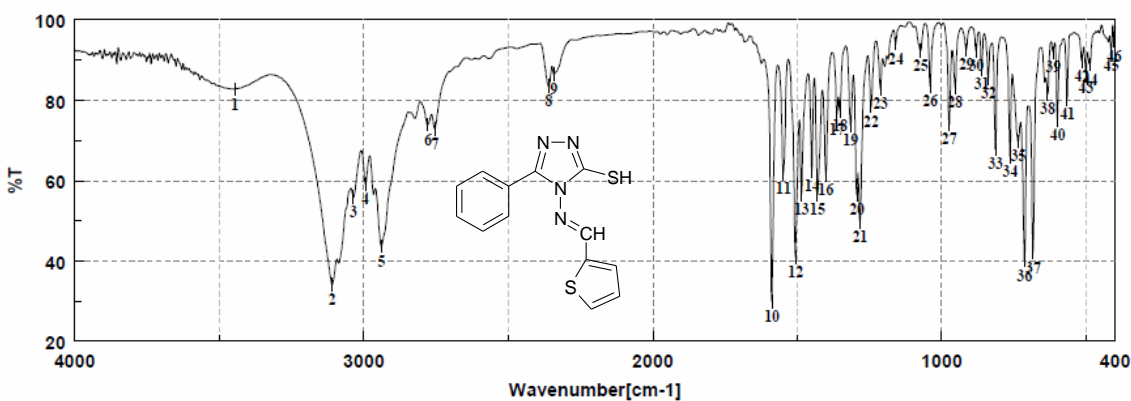
Figura 132. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN DEPT-135 al compusului 24b





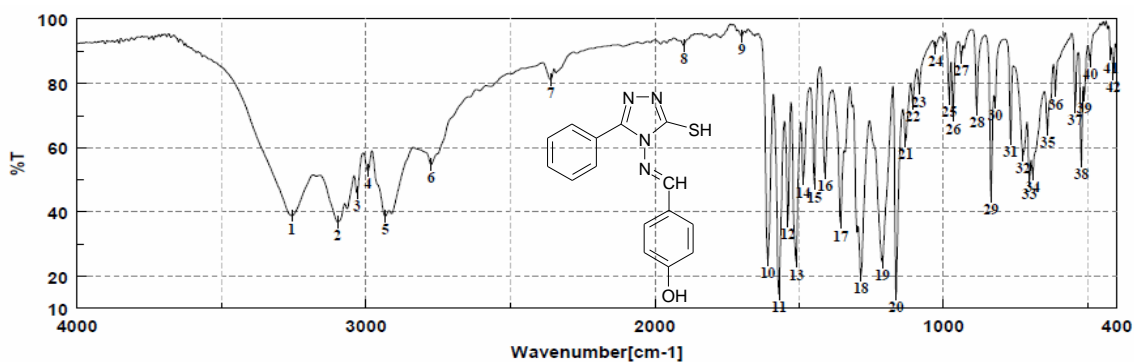
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3849.22	89.4592	2:	3833.79	90.0544	3:	3427.85	69.8726	4:	3153.04	73.2165
5:	2630.43	76.1569	6:	2495.44	85.1165	7:	2456.87	83.1177	8:	2361.41	86.9164
9:	1609.31	88.8901	10:	1547.59	86.2871	11:	1489.74	81.2685	12:	1467.56	65.4927
13:	1447.31	82.9961	14:	1408.75	83.9869	15:	1352.82	77.5593	16:	1313.29	86.9477
17:	1255.43	70.4520	18:	1219.76	61.3826	19:	1127.19	82.9081	20:	1111.76	84.5846
21:	1055.84	78.0185	22:	984.48	87.6581	23:	965.20	86.4333	24:	880.35	82.1575
25:	853.35	84.7604	26:	770.42	81.7238	27:	720.28	84.8230	28:	702.93	78.5759
29:	691.36	74.6478	30:	637.36	84.7548	31:	589.15	75.1922	32:	559.26	79.8654
33:	518.76	89.2647	34:	485.97	91.7051	35:	454.15	90.0282	36:	413.66	93.4409

Figura 135. Spectrul IR al compusului 28a



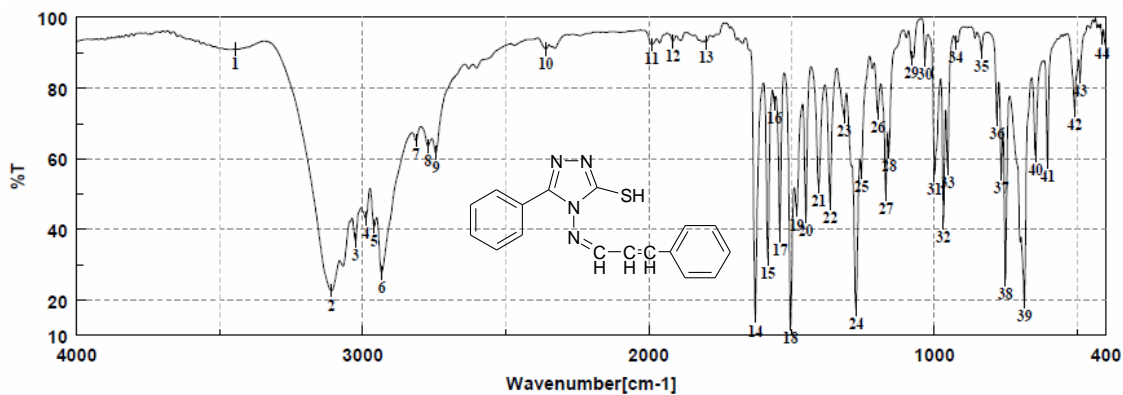
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3446.17	82.8169	2:	3109.65	34.1066	3:	3035.41	55.9353	4:	2993.94	59.1484
5:	2938.98	43.7198	6:	2778.92	73.9986	7:	2753.85	72.9288	8:	2360.44	83.5196
9:	2342.12	86.4368	10:	1588.09	29.8985	11:	1548.56	61.6708	12:	1506.13	41.0112
13:	1484.92	56.6643	14:	1449.24	62.4892	15:	1429.96	56.5907	16:	1401.03	61.4684
17:	1362.46	76.4401	18:	1352.82	77.5300	19:	1315.21	73.9348	20:	1294.00	56.4965
21:	1283.39	49.8109	22:	1244.83	78.4827	23:	1212.04	82.9640	24:	1159.01	94.1444
25:	1073.19	92.3311	26:	1040.41	83.6413	27:	974.84	74.0671	28:	953.63	83.2574
29:	915.06	92.5939	30:	881.31	92.3167	31:	862.02	87.7970	32:	838.88	85.4721
33:	813.81	67.8840	34:	763.67	66.1375	35:	735.71	69.7695	36:	713.53	40.1255
37:	684.61	42.0042	38:	633.50	81.5921	39:	615.18	91.9663	40:	599.75	75.2023
41:	566.01	80.4315	42:	515.86	89.9519	43:	501.40	86.7580	44:	487.90	88.9643
45:	413.66	92.4942	46:	404.01	94.8482						

Figura 136. Spectrul IR al compusului 28b



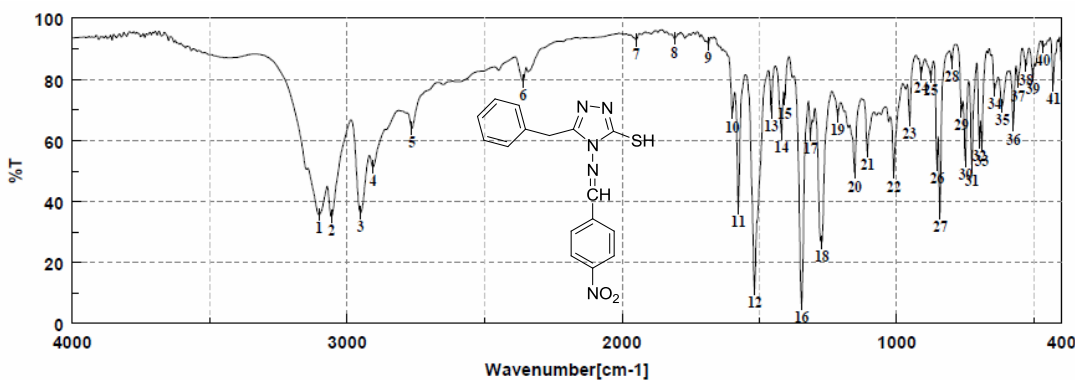
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3256.22	38.8416	2:	3098.08	36.9156	3:	3030.59	46.0702	4:	2992.98	52.9084
5:	2933.20	38.6982	6:	2774.10	54.8035	7:	2360.44	81.1973	8:	1899.54	91.8571
9:	1698.98	94.6961	10:	1608.34	25.2105	11:	1569.77	14.5292	12:	1538.92	37.2720
13:	1509.99	24.5800	14:	1485.88	50.2057	15:	1447.31	48.7710	16:	1410.67	52.0353
17:	1356.68	36.7121	18:	1286.29	20.3025	19:	1213.01	24.5003	20:	1164.79	14.4597
21:	1131.05	62.1570	22:	1106.94	73.8527	23:	1084.76	78.4142	24:	1028.84	91.1451
25:	980.63	75.2890	26:	967.13	70.0159	27:	939.16	88.1664	28:	885.17	71.8927
29:	835.99	44.9184	30:	821.53	74.0806	31:	768.49	62.7915	32:	725.10	57.7209
33:	702.93	49.5645	34:	691.36	51.8103	35:	640.25	65.7385	36:	612.29	77.6702
37:	544.79	72.6141	38:	523.58	56.0739	39:	512.97	76.4822	40:	492.72	87.0741
41:	421.37	89.0400	42:	412.69	83.1725						

Figura 137. Spectrul IR al compusului 28c



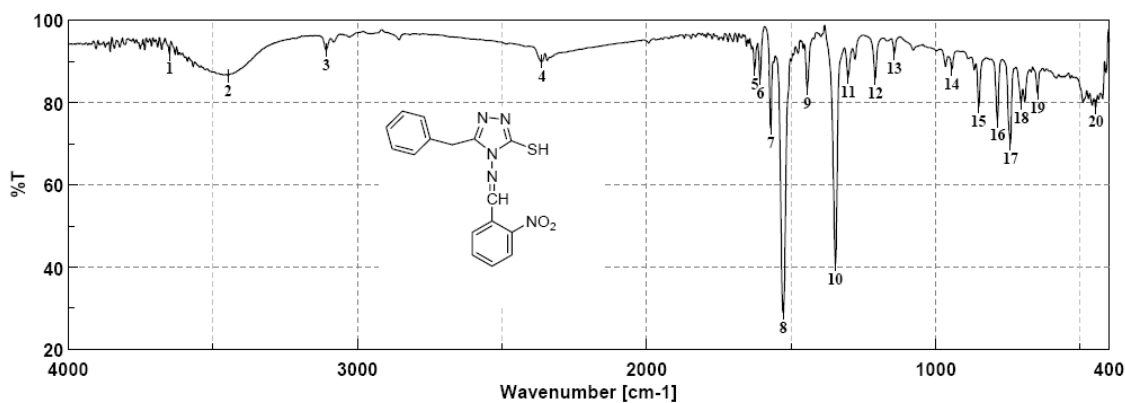
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3446.17	91.0300	2:	3108.69	22.6763	3:	3024.80	36.7817	4:	2989.12	43.1584
5:	2960.20	40.8233	6:	2933.20	27.8552	7:	2813.63	65.3315	8:	2772.17	63.6125
9:	2744.21	61.7047	10:	2359.48	91.1508	11:	1989.21	92.4200	12:	1914.97	93.3719
13:	1799.26	93.0196	14:	1626.66	15.4211	15:	1583.27	31.7295	16:	1559.17	75.6753
17:	1540.85	38.4297	18:	1504.20	13.4366	19:	1482.03	45.4095	20:	1450.21	43.7751
21:	1404.89	52.2506	22:	1365.35	47.5769	23:	1316.18	71.9962	24:	1274.72	17.4835
25:	1256.40	56.2689	26:	1198.54	73.0180	27:	1170.58	49.8781	28:	1159.01	61.9376
29:	1080.91	88.4668	30:	1033.66	88.1967	31:	999.91	55.6268	32:	969.05	42.1112
33:	954.59	57.3172	34:	925.66	92.8480	35:	835.99	90.4050	36:	781.99	71.3018
37:	766.57	56.0659	38:	752.10	25.8282	39:	685.57	19.6494	40:	647.00	60.9312
41:	604.57	59.2407	42:	510.08	73.8575	43:	490.79	83.2202	44:	413.66	94.2097

Figura 138. Spectrul IR al compusului 28d



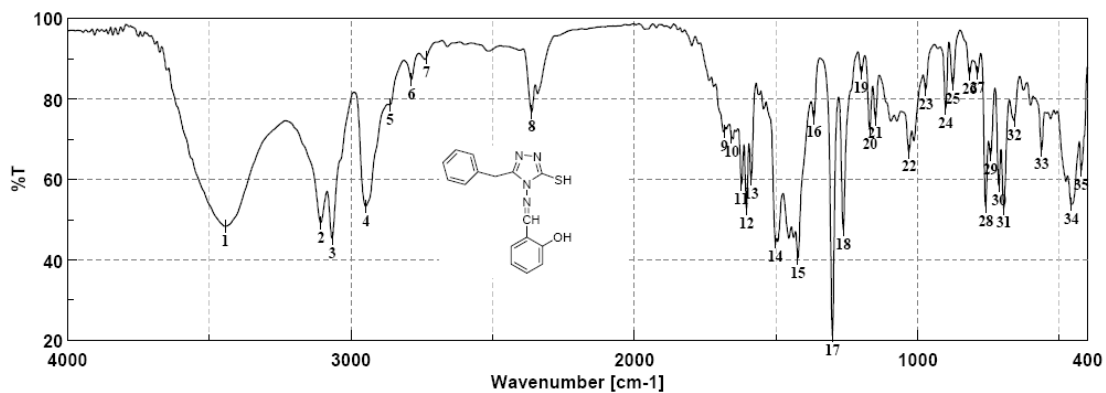
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3101.94	35.7122	2:	3056.62	35.0153	3:	2950.55	36.3977	4:	2906.20	51.3735
5:	2764.46	64.0175	6:	2360.44	79.6215	7:	1948.72	93.0954	8:	1808.90	93.5330
9:	1685.48	91.7590	10:	1597.73	69.0860	11:	1576.52	38.0746	12:	1517.70	11.3837
13:	1456.96	69.4251	14:	1419.35	62.4450	15:	1407.78	73.6265	16:	1346.07	6.5236
17:	1314.25	61.8981	18:	1272.79	26.6319	19:	1214.93	68.1010	20:	1153.22	49.5646
21:	1106.94	56.5521	22:	1010.52	49.5705	23:	953.63	66.7313	24:	911.20	81.9234
25:	876.49	81.0111	26:	854.31	52.3275	27:	842.74	36.4227	28:	799.35	85.8139
29:	764.64	69.5414	30:	750.17	53.3118	31:	727.03	51.5397	32:	700.03	59.4426
33:	690.39	58.0627	34:	644.11	76.6886	35:	616.15	71.4268	36:	575.65	65.0539
37:	559.26	79.2657	38:	529.36	84.5564	39:	505.26	81.4296	40:	467.65	90.7062
41:	431.01	78.3343									

Figura 139. Spectrul IR al compusului 28e



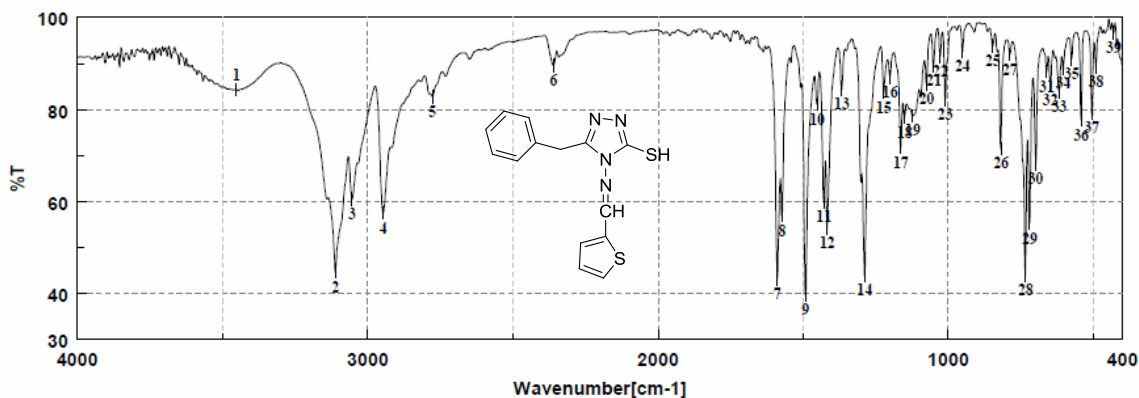
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3649.62	91.8906	2:	3448.10	86.5632	3:	3107.72	92.7834	4:	2362.37	89.9717
5:	1625.70	88.1357	6:	1607.38	85.8946	7:	1570.74	73.8752	8:	1527.35	28.9159
9:	1444.42	83.4291	10:	1347.03	40.7885	11:	1302.68	86.1947	12:	1209.15	85.9300
13:	1143.58	92.0314	14:	943.98	88.1648	15:	851.42	79.0103	16:	785.85	75.7268
17:	741.50	70.0156	18:	704.85	79.9628	19:	647.96	82.3079	20:	446.44	78.9671

Figura 140. Spectrul IR al compusului 28f



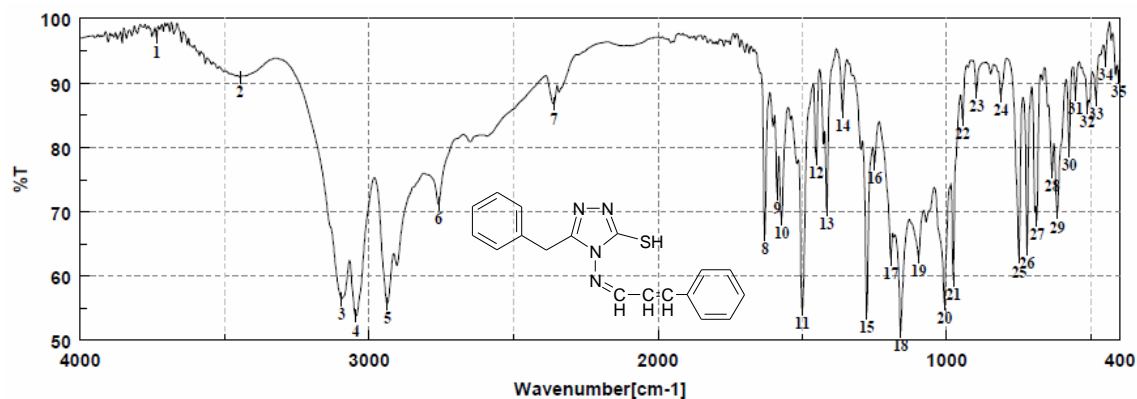
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3444.24	48.3451	2:	3106.76	49.2778	3:	3067.23	45.3952	4:	2947.66	53.3730
5:	2861.84	78.6021	6:	2786.63	84.9358	7:	2733.60	90.3714	8:	2362.37	76.7816
9:	1682.59	72.0561	10:	1656.55	70.6136	11:	1621.84	58.8153	12:	1604.48	52.8149
13:	1588.09	60.1671	14:	1502.28	44.4650	15:	1423.21	40.5416	16:	1366.32	75.3817
17:	1300.75	21.1917	18:	1262.18	47.5827	19:	1199.51	86.5374	20:	1169.62	72.5652
21:	1149.37	75.1812	22:	1030.77	66.9209	23:	971.95	82.4487	24:	901.56	77.6698
25:	876.49	83.7361	26:	816.71	86.1879	27:	789.71	86.4662	28:	759.82	53.2910
29:	743.42	66.0683	30:	713.53	58.5500	31:	696.18	52.9255	32:	659.54	74.7285
33:	563.11	67.4298	34:	458.01	53.7889	35:	423.30	62.3312			

Figura 141. Spectrul IR al compusului 28g



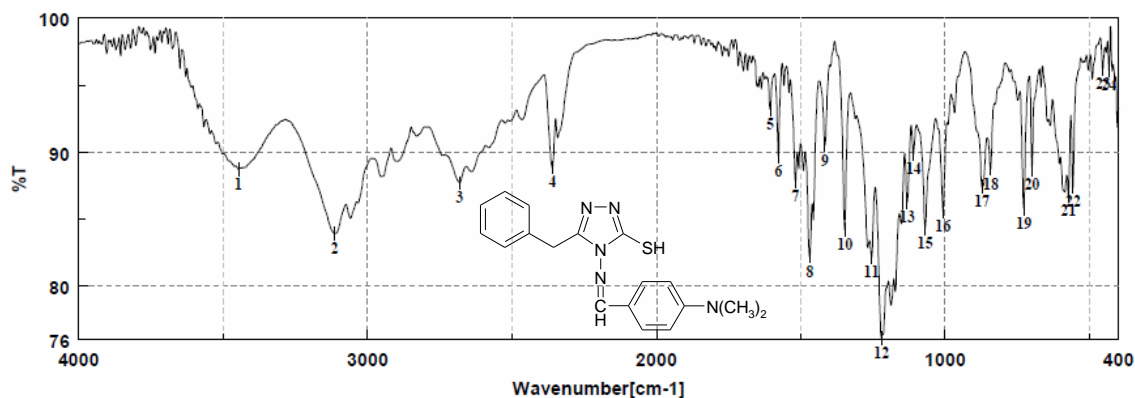
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3451.96	84.3718	2:	3111.58	44.7515	3:	3053.73	60.5580	4:	2946.70	57.5782
5:	2776.99	82.9449	6:	2360.44	89.6770	7:	1589.06	43.3246	8:	1573.63	56.9795
9:	1491.67	39.6861	10:	1452.14	81.1816	11:	1428.99	59.9345	12:	1417.42	54.2164
13:	1367.28	84.4123	14:	1288.22	43.9047	15:	1222.65	83.8080	16:	1201.43	87.0067
17:	1163.83	71.7661	18:	1151.29	78.3379	19:	1122.37	78.6588	20:	1075.12	85.5802
21:	1051.01	89.5505	22:	1027.87	91.7164	23:	1010.52	82.1599	24:	951.70	92.6919
25:	847.56	93.9144	26:	819.60	71.5770	27:	787.78	92.0668	28:	734.75	43.9861
29:	720.28	55.2703	30:	699.07	68.1916	31:	661.46	88.3491	32:	648.93	85.3824
33:	619.04	84.0253	34:	604.57	89.0718	35:	575.65	91.1212	36:	542.86	77.8082
37:	506.22	79.2962	38:	491.76	89.5080	39:	431.01	96.7581			

Figura 142. Spectrul IR al compusului 28h



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3735.44	97.1419	2:	3447.13	90.9401	3:	3094.23	56.4468	4:	3046.01	53.8133
5:	2937.06	55.6881	6:	2759.64	71.1572	7:	2360.44	86.7821	8:	1629.55	66.4659
9:	1587.13	72.8434	10:	1571.70	68.9565	11:	1500.35	54.8980	12:	1452.14	78.2986
13:	1415.49	70.4087	14:	1360.53	85.6463	15:	1276.65	54.3075	16:	1249.65	77.6115
17:	1193.72	62.7519	18:	1159.97	51.4498	19:	1097.30	62.9961	20:	1008.59	55.6821
21:	977.73	59.4575	22:	944.95	84.3791	23:	896.74	88.6939	24:	812.85	88.1267
25:	750.17	62.9621	26:	722.21	64.3623	27:	688.46	68.6661	28:	635.43	76.3003
29:	617.11	69.8839	30:	576.61	79.4861	31:	554.43	88.3416	32:	512.97	86.2120
33:	483.08	87.5080	34:	450.30	93.5835	35:	404.98	90.9491			

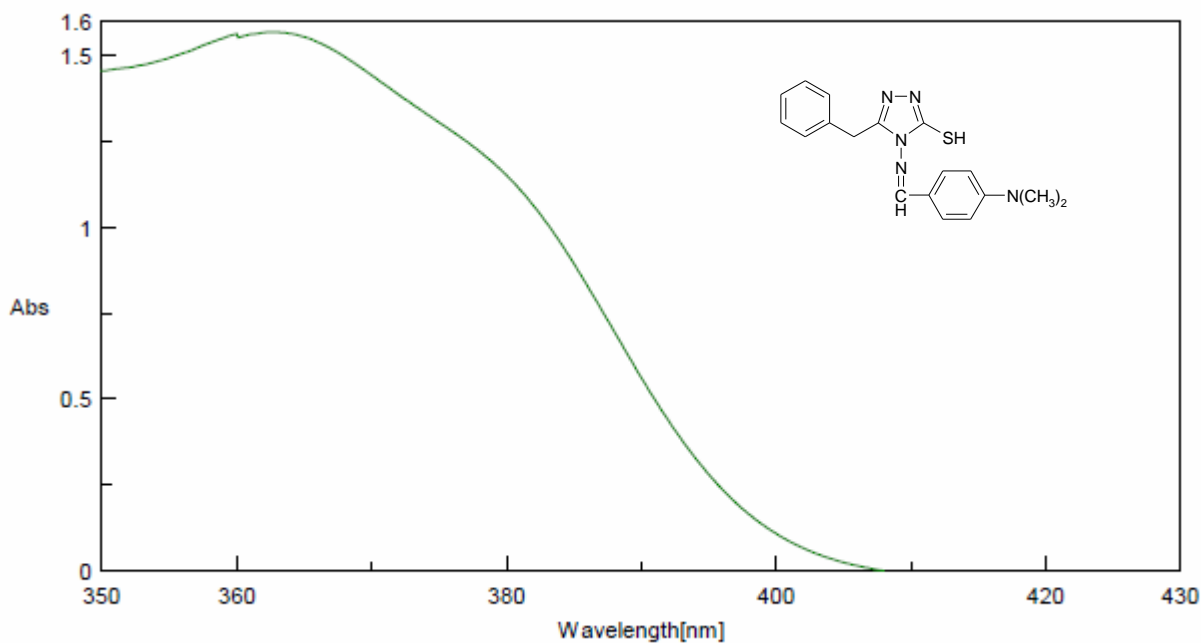
Figura 143. Spectrul IR al compusului 28i



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3447.13	88.7412	2:	3114.47	83.9536	3:	2680.57	87.7321	4:	2360.44	88.8790
5:	1606.41	93.2229	6:	1577.49	89.7313	7:	1518.67	87.8478	8:	1469.49	82.2234
9:	1416.46	90.5343	10:	1348.00	84.2321	11:	1254.47	82.1510	12:	1220.72	76.1366
13:	1131.05	86.2849	14:	1109.83	89.8817	15:	1069.33	84.3569	16:	1007.62	85.5990
17:	872.63	87.4519	18:	842.74	88.7762	19:	728.00	85.7996	20:	699.07	88.7015
21:	573.72	86.7528	22:	557.33	87.4269	23:	454.15	96.2539	24:	432.94	96.1334

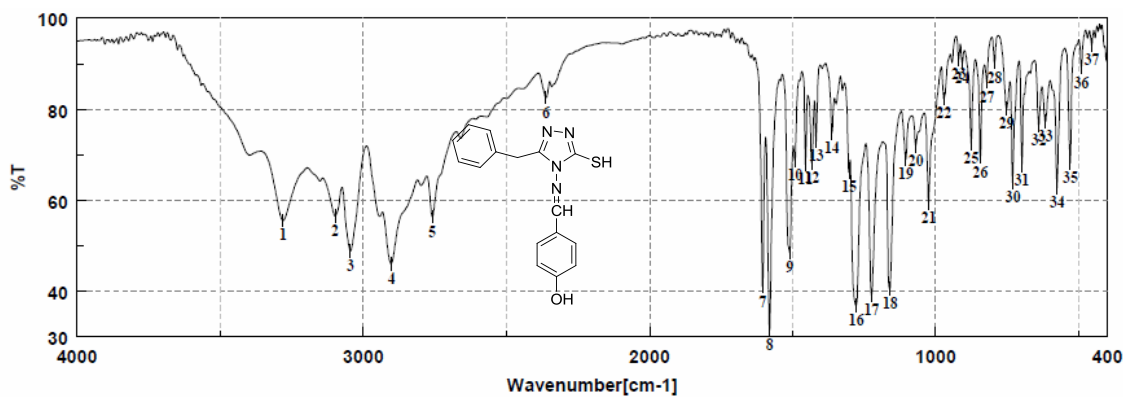
Figura 144. Spectrul IR al compusului 28j





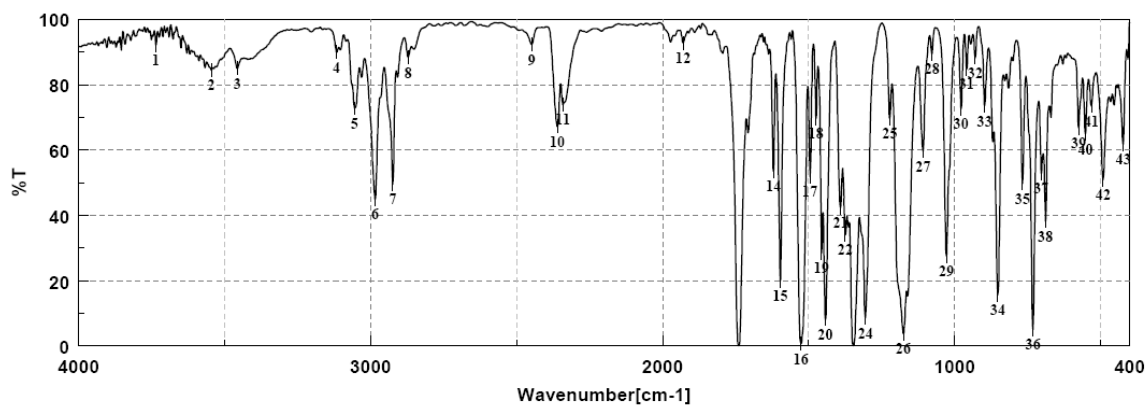
Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	362.50	1.5669	2:	360.00	1.5621						

Figura 145. Spectrul UV-VIS al compusului 28j



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3279.36	55.6014	2:	3098.08	56.6099	3:	3044.09	48.9064	4:	2902.34	46.1558
5:	2758.67	56.4195	6:	2361.41	82.6245	7:	1604.48	40.9886	8:	1580.38	31.5795
9:	1509.99	48.5083	10:	1491.67	68.9037	11:	1455.03	67.9058	12:	1432.85	68.1461
13:	1417.42	73.1410	14:	1362.46	74.8577	15:	1302.68	66.1790	16:	1278.57	36.9197
17:	1224.58	39.0360	18:	1159.97	40.6168	19:	1104.05	69.0525	20:	1070.30	72.0482
21:	1024.98	59.5180	22:	971.95	82.4402	23:	919.88	91.0438	24:	907.34	90.1393
25:	876.49	72.6197	26:	844.67	69.5713	27:	821.53	86.0326	28:	794.53	90.3852
29:	753.07	80.2136	30:	730.89	63.9683	31:	699.07	67.6002	32:	640.25	76.5737
33:	617.11	77.3987	34:	576.61	62.8518	35:	530.33	68.2294	36:	491.76	89.2503
37:	455.12	94.2178									

Figura 146. Spectrul IR al compusului 28k



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3735.44	92.1563	2:	3545.49	84.4968	3:	3456.78	85.0090	4:	3116.40	89.9622
5:	3054.69	72.7957	6:	2984.30	44.9970	7:	2923.56	49.5148	8:	2871.49	88.4160
9:	2448.19	92.3475	10:	2360.44	67.2015	11:	2341.16	73.9496	12:	1929.43	92.8133
13:	1738.51	0.0952	14:	1619.91	53.5679	15:	1596.77	20.0103	16:	1525.42	0.6994
17:	1494.56	51.8711	18:	1474.31	69.6203	19:	1455.03	28.5024	20:	1442.49	8.1729
21:	1390.42	42.3768	22:	1374.03	34.0579	23:	1347.03	0.0981	24:	1305.57	8.5643
25:	1221.68	69.7171	26:	1175.40	3.8348	27:	1107.90	59.6872	28:	1077.05	89.5502
29:	1027.87	27.5573	30:	977.73	72.6951	31:	958.45	84.8805	32:	929.52	88.2413
33:	896.74	73.6028	34:	851.42	15.6203	35:	767.53	49.7586	36:	731.85	5.0428
37:	702.93	52.9285	38:	688.46	38.3213	39:	574.68	66.8137	40:	551.54	64.9152
41:	531.29	73.4499	42:	491.76	50.9723	43:	422.33	61.8414			

Figura 147. Spectrul IR al compusului 29a

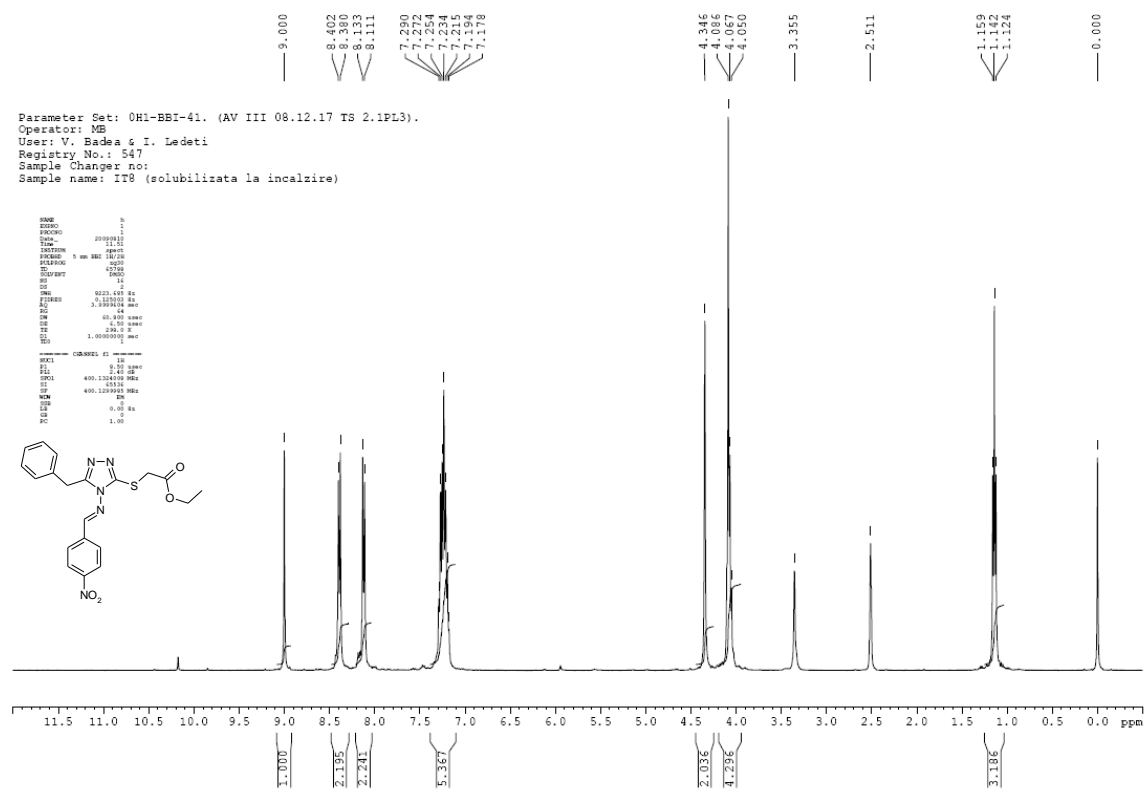


Figura 148. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al compusului 29a

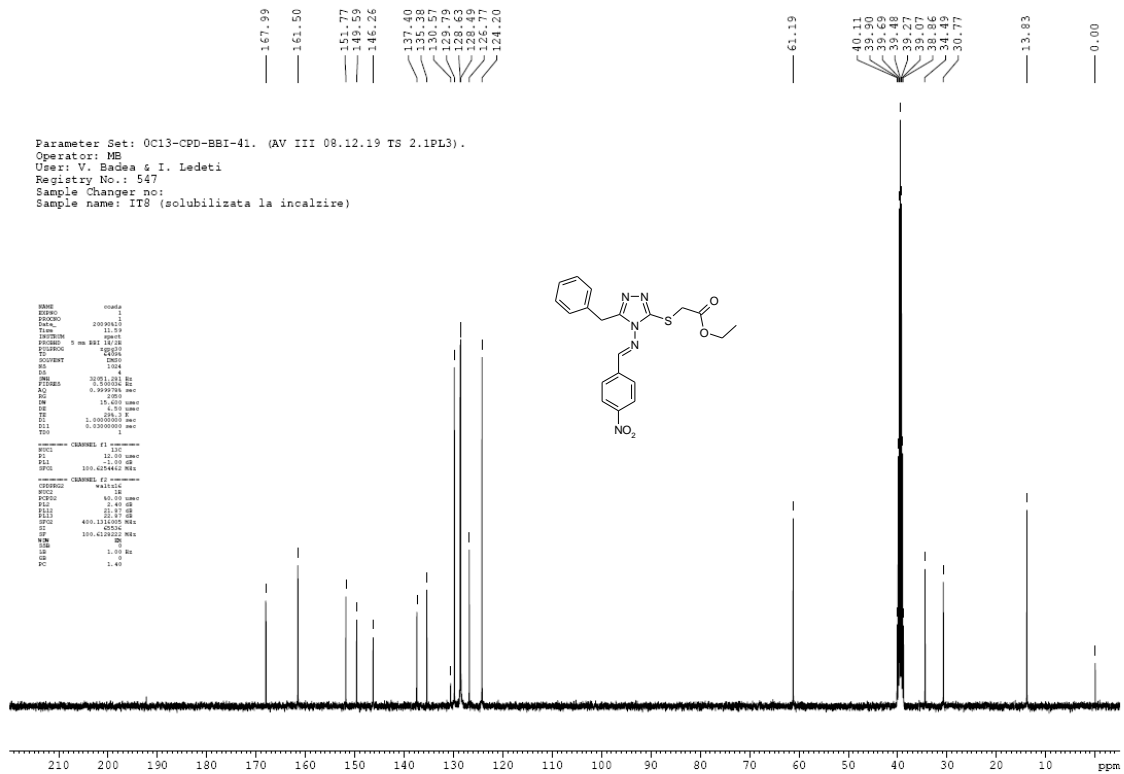


Figura 149. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului 29a

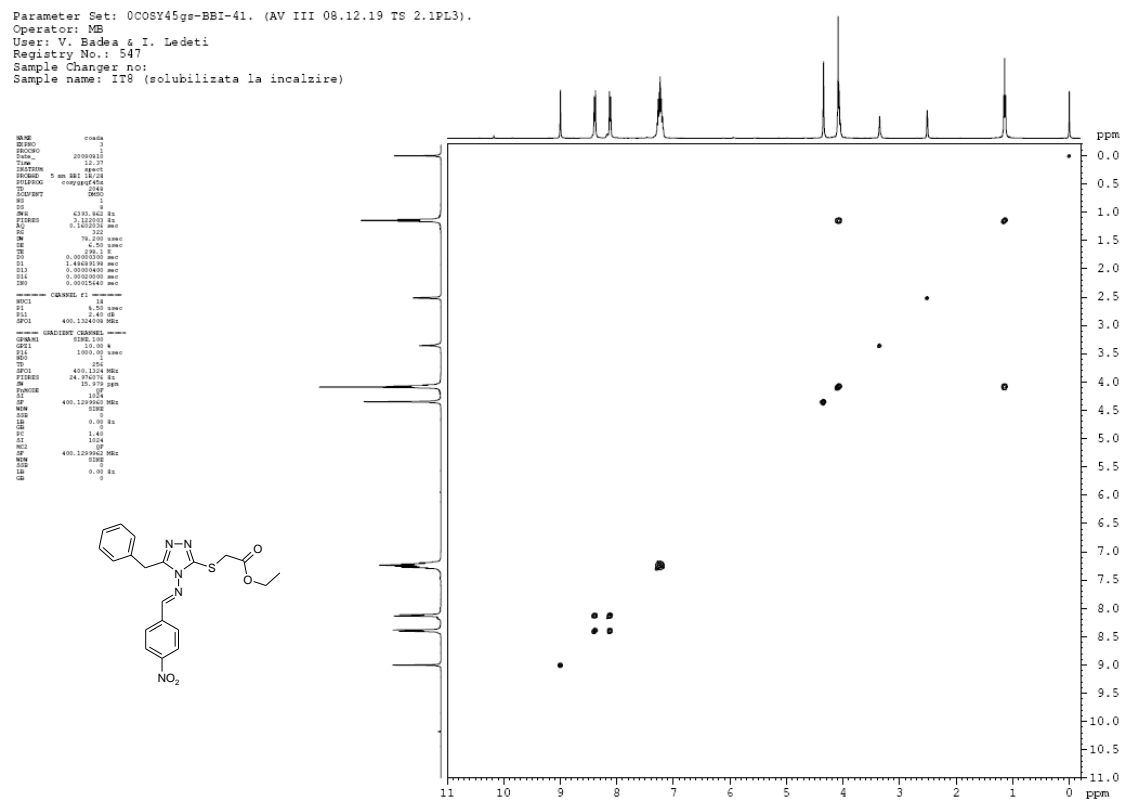


Figura 150. Spectrul 2D COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 29a



Parameter Set: OHMQCs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse one-bond correlation with z gradients.  
 Operator: MB  
 User: V. Badea & I. Ledeti  
 Registry No.: 547  
 Sample Changer no:  
 Sample name: ITS (solubilizata la incalzire)

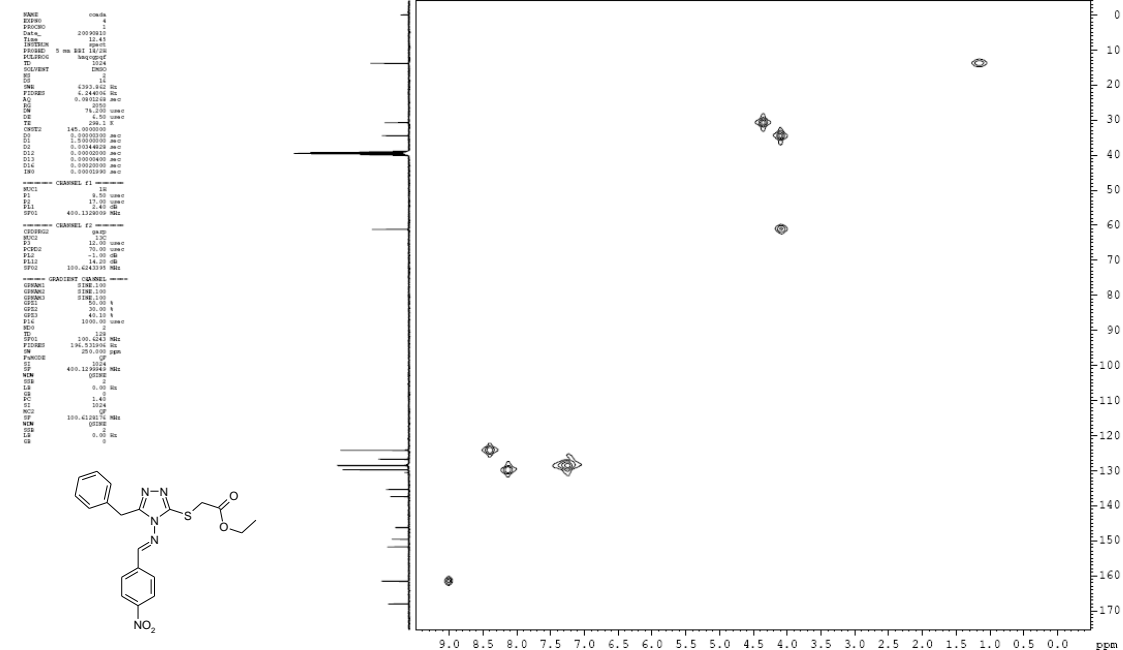
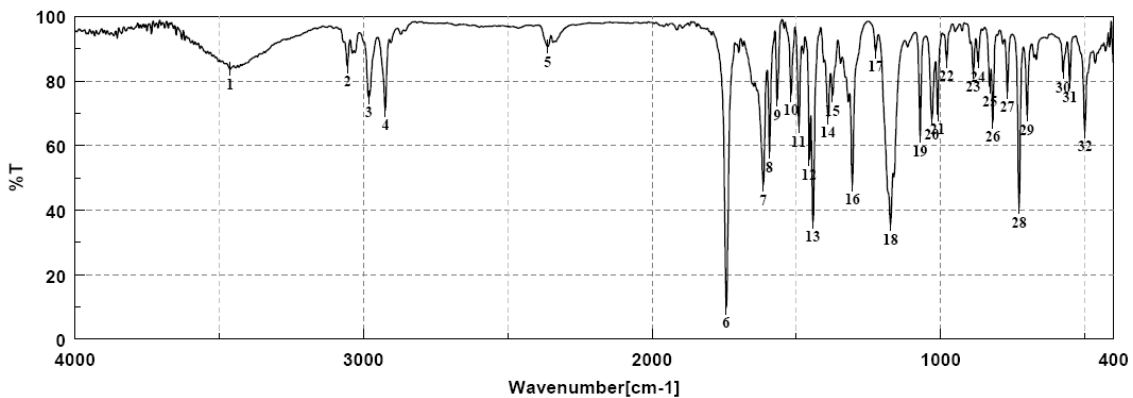


Figura 153. Spectrul 2D HMQC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C al compusului 29a



Result of Peak Picking											
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1:	3461.60	83.6266	2:	3055.66	84.5521	3:	2982.37	74.9190	4:	2924.52	71.0730
5:	2361.41	90.6955	6:	1742.37	9.8072	7:	1614.13	47.6884	8:	1592.91	58.0589
9:	1565.92	74.0939	10:	1517.70	75.5883	11:	1490.70	65.9355	12:	1455.03	55.6105
13:	1442.49	36.4792	14:	1389.46	68.6903	15:	1374.03	75.5658	16:	1305.57	47.9771
17:	1224.58	89.1664	18:	1173.47	35.4979	19:	1070.30	63.0317	20:	1029.80	68.2146
21:	1009.55	69.6090	22:	978.70	86.2489	23:	886.13	82.8470	24:	869.74	85.9312
25:	829.24	78.2987	26:	818.63	67.3683	27:	768.49	76.6220	28:	728.00	40.7955
29:	700.03	69.5424	30:	574.68	82.7241	31:	551.54	79.7321	32:	499.47	64.4563

Figura 154. Spectrul IR al compusului 29b

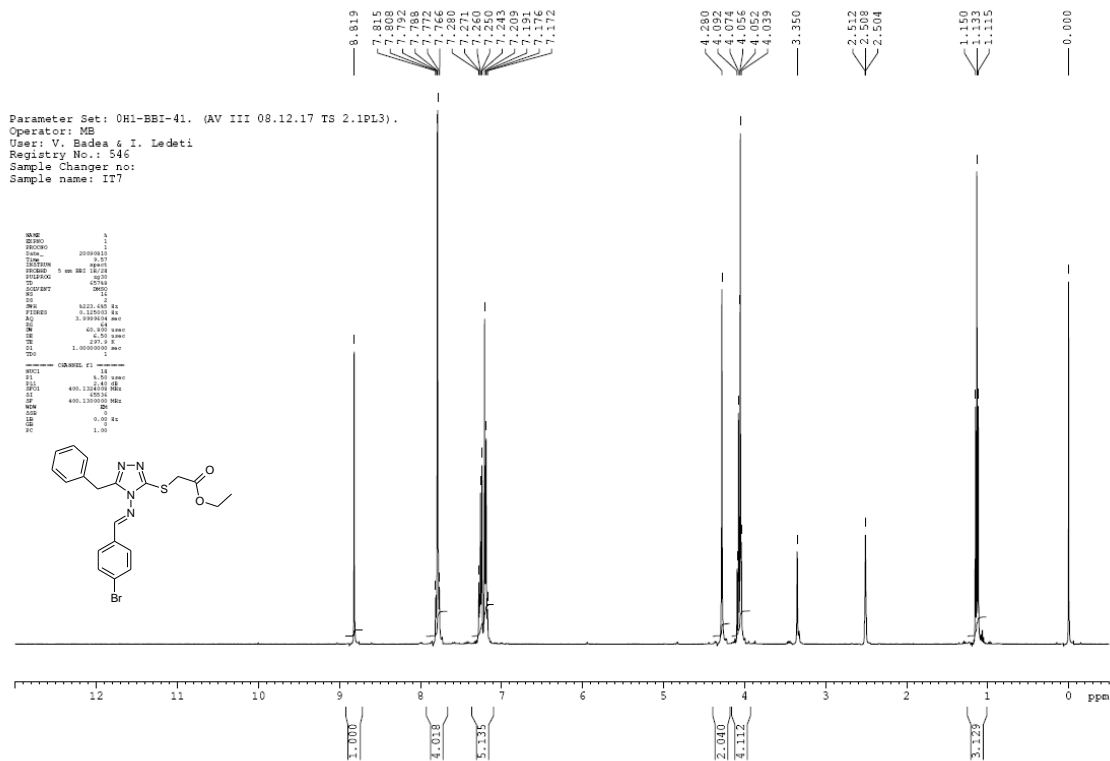


Figura 155. Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al compusului 29b

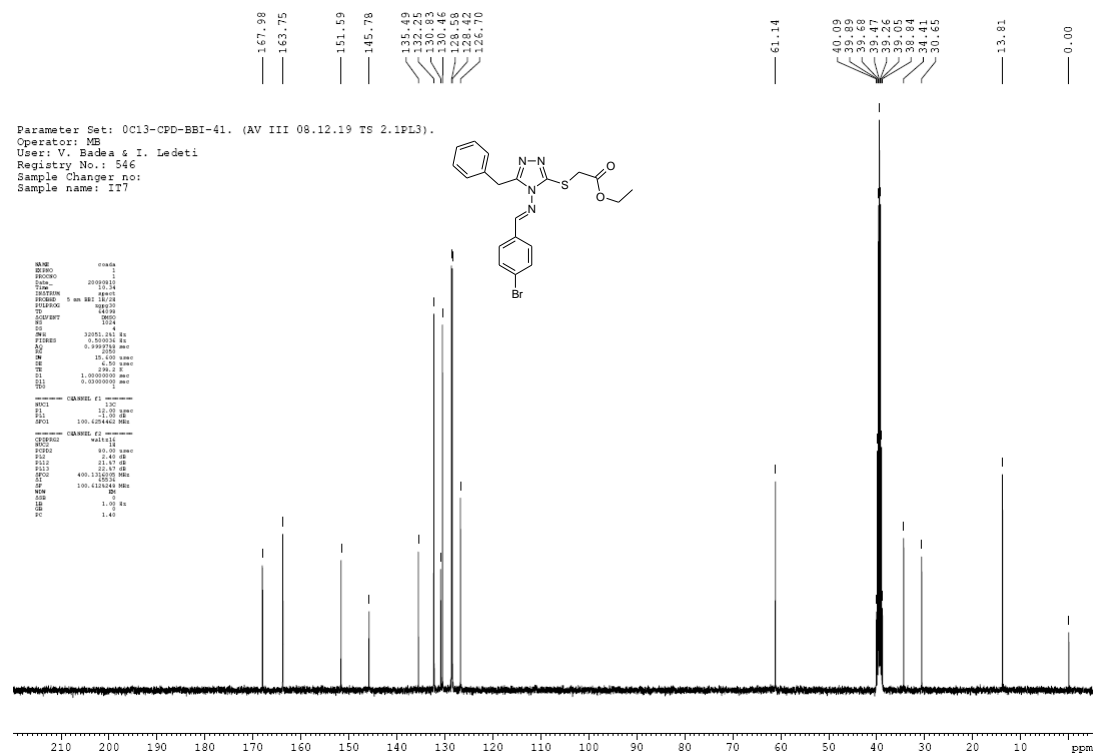


Figura 156. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al compusului 29b



Parameter Set: 0HMBCgs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse long range correlation with z gradients.  
Operator: MB  
User: V. Bades & I. Ledeti  
Registry No.: 546  
Sample Changer no:  
Sample name: IT7

```
NAME cma  
EXPNO 1  
PROCNO 1  
F2 - 200.9013  
T1 12.00  
T1RHO 0.00  
PULPROG 5 wa 841 16.00  
PCORRECT subsp1p00f  
PC 2.00  
SOLVENT DMF  
DS 4  
DMS 430.402 Hz  
AQ 0.002020 Hz  
RG 32.00  
RG2 32.00  
RG3 32.00  
RG4 32.00  
RG5 32.00  
RG6 32.00  
RG7 32.00  
RG8 32.00  
RG9 32.00  
RG10 32.00  
RG11 32.00  
RG12 32.00  
RG13 32.00  
RG14 32.00  
RG15 32.00  
RG16 32.00  
RG17 32.00  
RG18 32.00  
RG19 32.00  
RG20 32.00  
RG21 32.00  
RG22 32.00  
RG23 32.00  
RG24 32.00  
RG25 32.00  
RG26 32.00  
RG27 32.00  
RG28 32.00  
RG29 32.00  
RG30 32.00  
RG31 32.00  
RG32 32.00  
RG33 32.00  
RG34 32.00  
RG35 32.00  
RG36 32.00  
RG37 32.00  
RG38 32.00  
RG39 32.00  
RG40 32.00  
RG41 32.00  
RG42 32.00  
RG43 32.00  
RG44 32.00  
RG45 32.00  
RG46 32.00  
RG47 32.00  
RG48 32.00  
RG49 32.00  
RG50 32.00  
RG51 32.00  
RG52 32.00  
RG53 32.00  
RG54 32.00  
RG55 32.00  
RG56 32.00  
RG57 32.00  
RG58 32.00  
RG59 32.00  
RG60 32.00  
RG61 32.00  
RG62 32.00  
RG63 32.00  
RG64 32.00  
RG65 32.00  
RG66 32.00  
RG67 32.00  
RG68 32.00  
RG69 32.00  
RG70 32.00  
RG71 32.00  
RG72 32.00  
RG73 32.00  
RG74 32.00  
RG75 32.00  
RG76 32.00  
RG77 32.00  
RG78 32.00  
RG79 32.00  
RG80 32.00  
RG81 32.00  
RG82 32.00  
RG83 32.00  
RG84 32.00  
RG85 32.00  
RG86 32.00  
RG87 32.00  
RG88 32.00  
RG89 32.00  
RG90 32.00  
RG91 32.00  
RG92 32.00  
RG93 32.00  
RG94 32.00  
RG95 32.00  
RG96 32.00  
RG97 32.00  
RG98 32.00  
RG99 32.00  
RG100 32.00
```

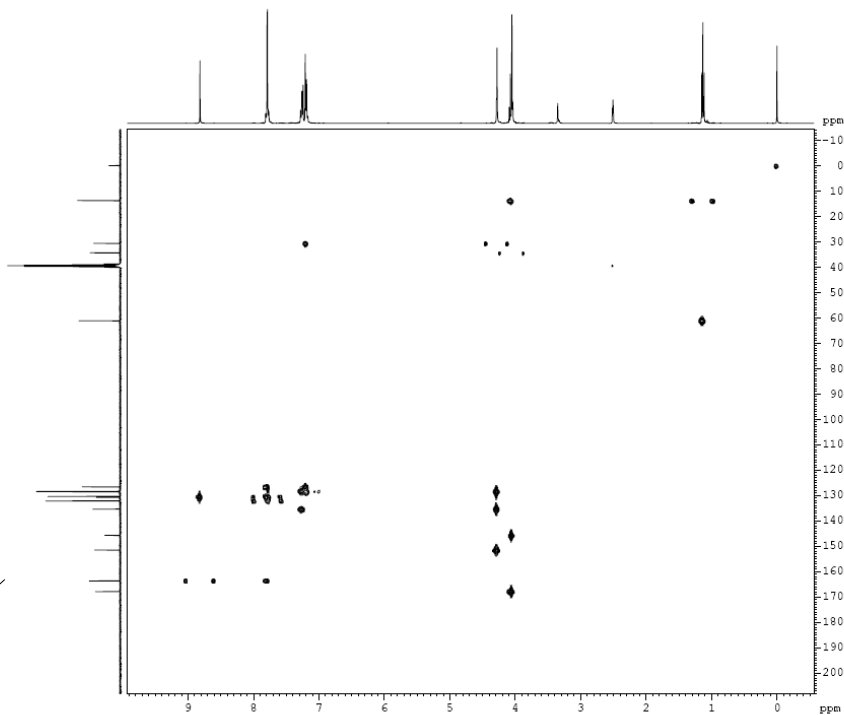
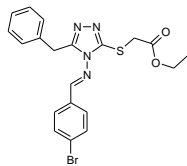


Figura 159. Spectrul 2D HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 29b

Parameter Set: 0HMCGs-BBI-41. (AV III 08.12.20 TS 2.1PL3). H-C inverse one-bond correlation with z gradients.  
Operator: MB  
User: V. Bades & I. Ledeti  
Registry No.: 546  
Sample Changer no:  
Sample name: IT7

```
NAME cma  
EXPNO 1  
PROCNO 1  
F2 - 200.9013  
T1 12.00  
T1RHO 0.00  
PULPROG 5 wa 841 16.00  
PCORRECT subsp1p00f  
PC 2.00  
SOLVENT DMF  
DS 4  
DMS 430.402 Hz  
AQ 0.002020 Hz  
RG 32.00  
RG2 32.00  
RG3 32.00  
RG4 32.00  
RG5 32.00  
RG6 32.00  
RG7 32.00  
RG8 32.00  
RG9 32.00  
RG10 32.00  
RG11 32.00  
RG12 32.00  
RG13 32.00  
RG14 32.00  
RG15 32.00  
RG16 32.00  
RG17 32.00  
RG18 32.00  
RG19 32.00  
RG20 32.00  
RG21 32.00  
RG22 32.00  
RG23 32.00  
RG24 32.00  
RG25 32.00  
RG26 32.00  
RG27 32.00  
RG28 32.00  
RG29 32.00  
RG30 32.00  
RG31 32.00  
RG32 32.00  
RG33 32.00  
RG34 32.00  
RG35 32.00  
RG36 32.00  
RG37 32.00  
RG38 32.00  
RG39 32.00  
RG40 32.00  
RG41 32.00  
RG42 32.00  
RG43 32.00  
RG44 32.00  
RG45 32.00  
RG46 32.00  
RG47 32.00  
RG48 32.00  
RG49 32.00  
RG50 32.00  
RG51 32.00  
RG52 32.00  
RG53 32.00  
RG54 32.00  
RG55 32.00  
RG56 32.00  
RG57 32.00  
RG58 32.00  
RG59 32.00  
RG60 32.00  
RG61 32.00  
RG62 32.00  
RG63 32.00  
RG64 32.00  
RG65 32.00  
RG66 32.00  
RG67 32.00  
RG68 32.00  
RG69 32.00  
RG70 32.00  
RG71 32.00  
RG72 32.00  
RG73 32.00  
RG74 32.00  
RG75 32.00  
RG76 32.00  
RG77 32.00  
RG78 32.00  
RG79 32.00  
RG80 32.00  
RG81 32.00  
RG82 32.00  
RG83 32.00  
RG84 32.00  
RG85 32.00  
RG86 32.00  
RG87 32.00  
RG88 32.00  
RG89 32.00  
RG90 32.00  
RG91 32.00  
RG92 32.00  
RG93 32.00  
RG94 32.00  
RG95 32.00  
RG96 32.00  
RG97 32.00  
RG98 32.00  
RG99 32.00  
RG100 32.00
```

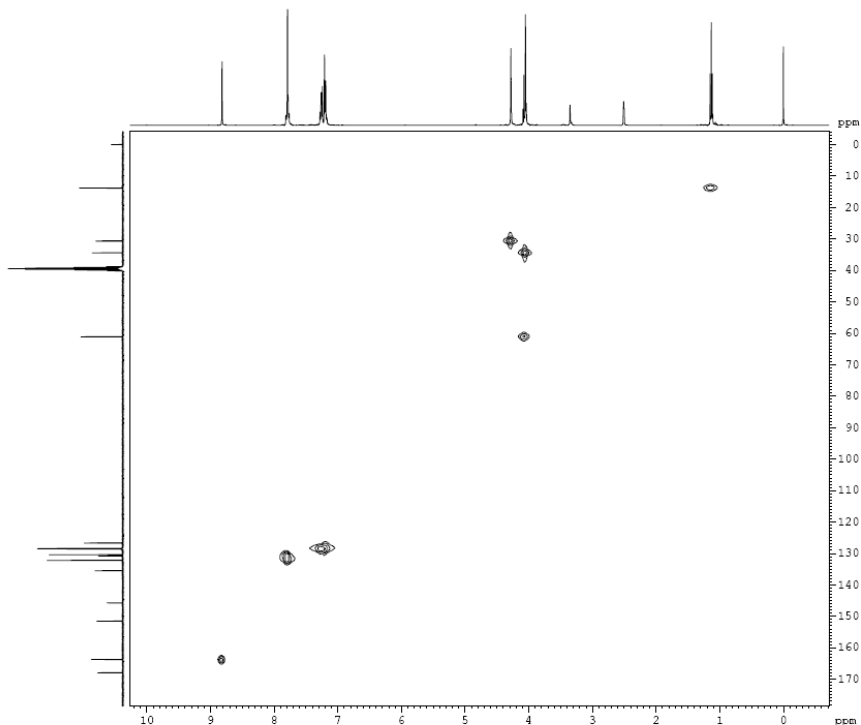
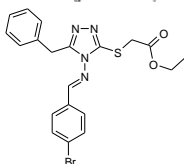
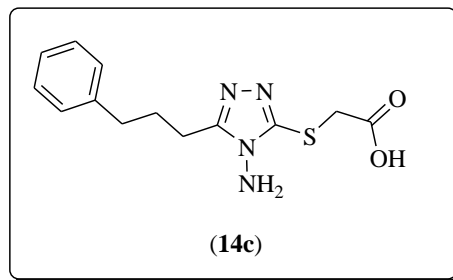
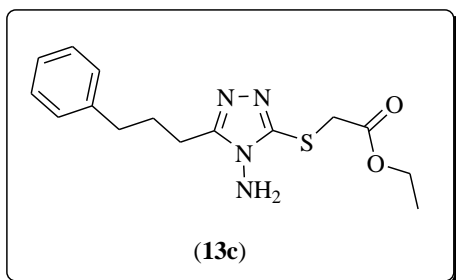
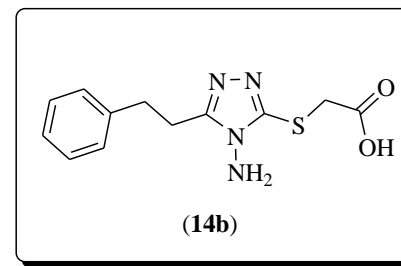
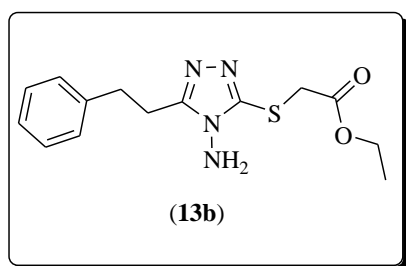
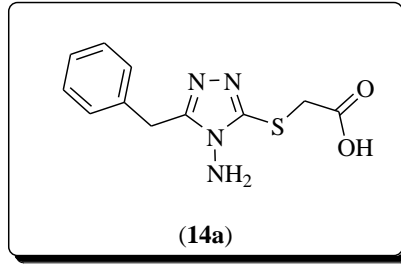
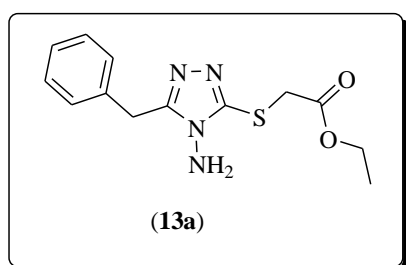
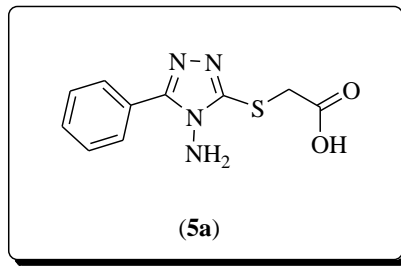
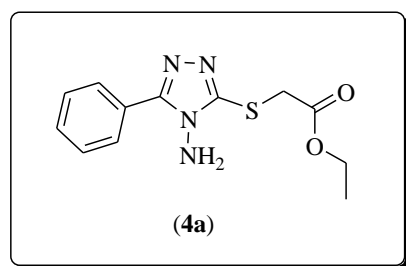
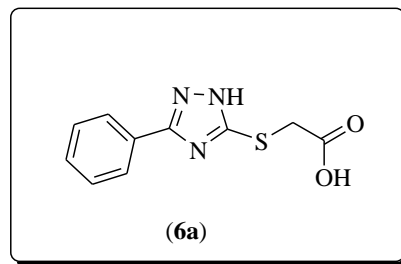
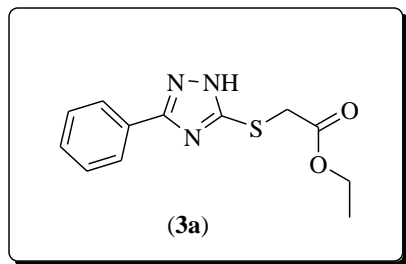
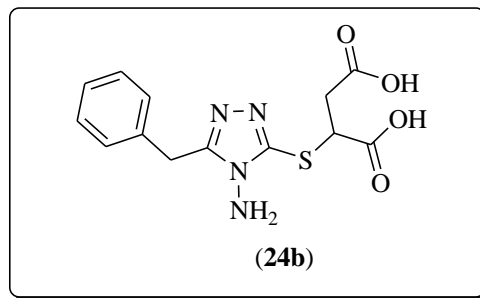
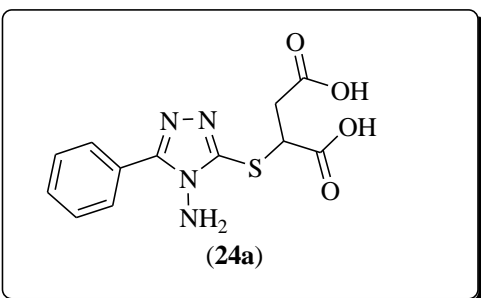
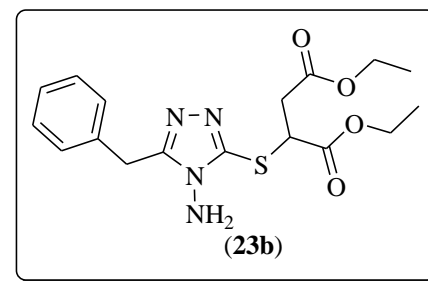
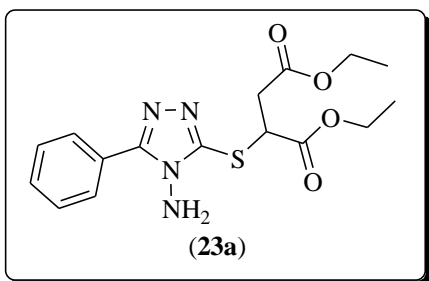
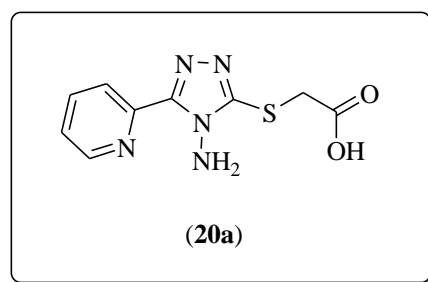
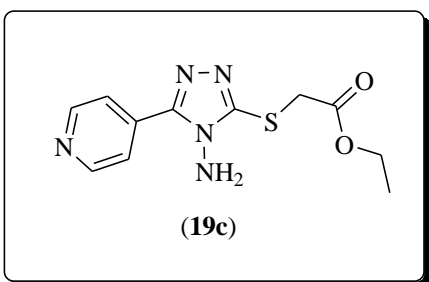
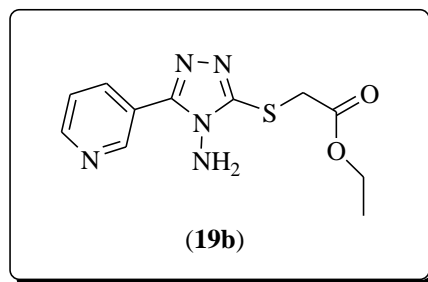
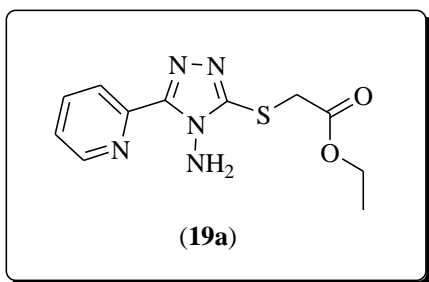


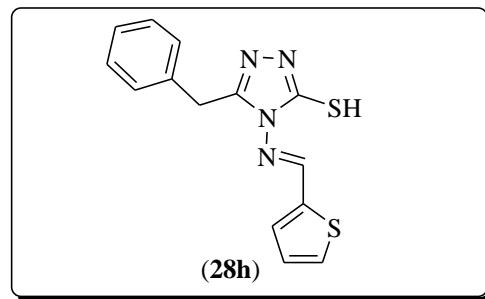
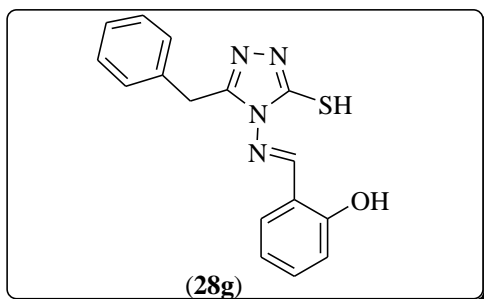
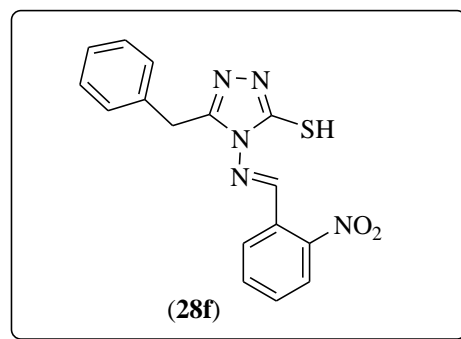
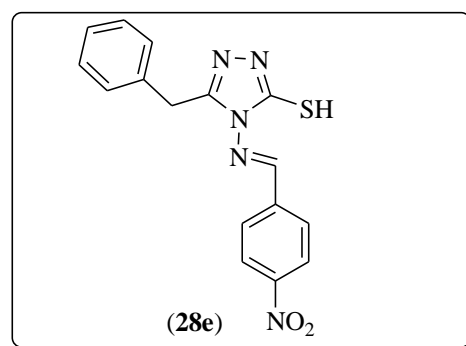
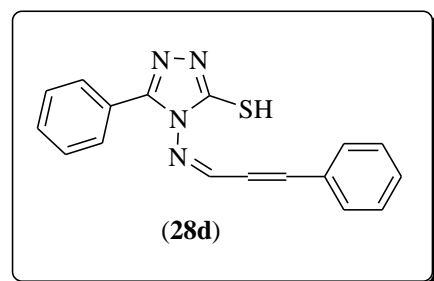
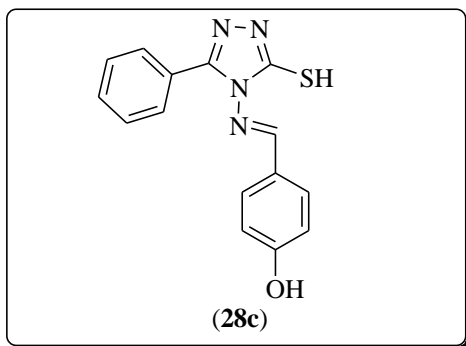
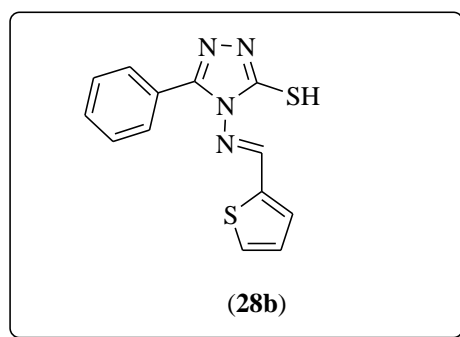
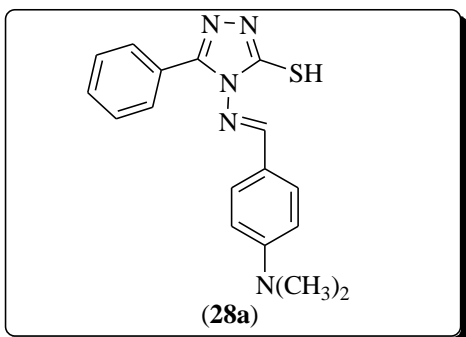
Figura 160. Spectrul 2D HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  al compusului 29b

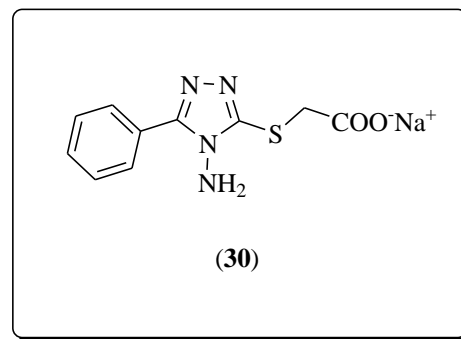
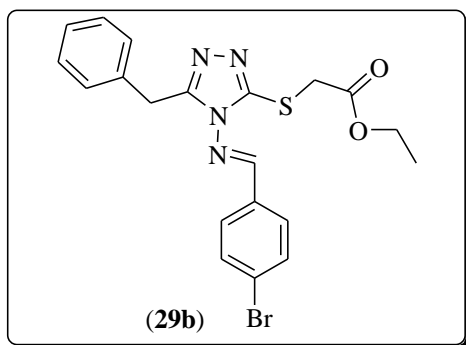
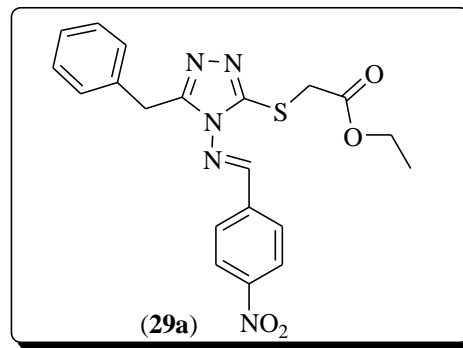
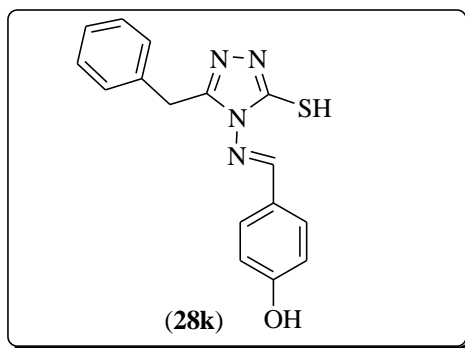
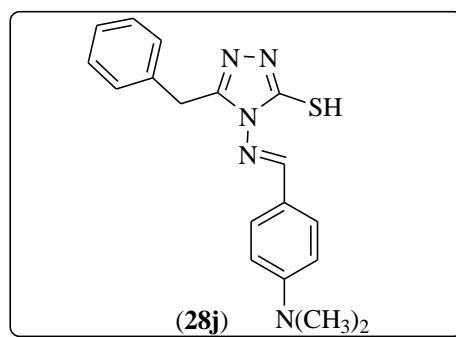
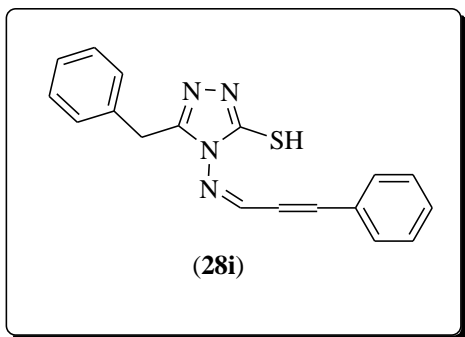


### Lista compușilor sintetizați









## Lista de lucrări

**Ionuț V. Ledeti**, Vasile N. Bercean, Valentin Badea, Mihaela Bălan, Carol Csunderlik  
The alkylation of 1*H*-5-mercapto-3-phenyl -1,2,4-triazole and 4*H*-4-amino-5-mercapto-3-phenyl -1,2,4-triazole  
*Revista de Chimie* (Bucharest) **2010**, 61(9), 833-837.

**Ionuț V. Ledeti**, Vasile N. Bercean, Ionuț M. Tănase, Andreea A. Creangă, Valentin Badea, Carol Csunderlik  
New azomethine Derivatives of 3-substituted-4*H*-4-amino-5-Ethoxycarbonyl-methylsulfanyl-1,2,4-triazoles as Potential Anti-inflammatory Agents  
*Revista de Chimie* (Bucharest) **2010**, 61(10), 935-937.

Vasile N. Bercean, **Ionuț V. Ledeti**, Valentin Badea, Mihaela Bălan, Carol Csunderlik  
New heterocyclic tioether derived from 3-substituted-4*H*-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles and succinic acid  
*Revista de Chimie* (Bucharest)- acceptat spre publicare **2010**, 61(11)

**Ionuț V. Ledeti**, Vasile N. Bercean, Anda A. Creangă, Valentin Badea, Carol Csunderlik  
Synthesis and preliminary characterization of some new metal complexes containing S-alkylated triazole ligand  
New trends and strategies in the chemistry of advanced materials, 4-5 november **2010** Timișoara

Anda A. Creangă, Vasile N. Bercean, **Ionuț V. Ledeti**, Delia P. Iorga, Bianca Indrei, Valentin Badea, Carol Csunderlik  
Facile synthesis of some (new) Schiff bases derived from 4*H*-4-amino-5-mercapto-3-phenyl -1,2,4-triazole  
New trends and strategies in the chemistry of advanced materials, 4-5 november **2010** Timișoara

Andreea-Anda Creangă, Vasile-Nicolae Bercean, Valentin Badea, **Ionuț Ledeti**, Carol Csunderlik  
4*H*-4-amino-5-aryl-3-mercapto-1,2,4-triazoli cu capacitate mărită de complexare  
A XXX-a Conferință Națională de Chimie 8-10 octombrie **2008** Călimănești-Căciulata, P.S.I. -21.

Anda Creangă, Vasile Bercean, **Ionuț Ledeti**, Valentin Badea, Carol Csunderlik  
4*H*-4-amino-3-mercapto-5-pyridil-1,2,4-triazoles with potential biological activity  
New trends and strategies in the chemistry of advanced materials 5-6 november **2009** Timișoara, p.43

**Ionuț Ledeti**, Vasile Bercean, Ionuț Tănase, Anda Creangă, Valentin Badea, Sabina Nițu, Carol Csunderlik  
Synthesis and characterization of some new azomethine derivatives of 4*H*-4-amino-3-aryl-5-ethoxycarbonyl-methylsulfanyl-1,2,4-triazoles as potent anti-inflammatory agents  
New trends and strategies in the chemistry of advanced materials 5-6 november **2009** Timișoara, p.46