

Cercetări privind sinteza și activitatea biologică a sărurilor de 1,2,4-ditiazoliu-3,5-disubstituite

II. Obținere și caracterizare

IRINA ZARAFU^{1*}, LUCIA VERONICA IVAN¹, CONSTANTIN DRĂGHICI²

¹Universitatea din București, Facultatea de Chimie, Șoseaua Panduri, Nr. 90-92, 050663, București, România

²Academia Română, Centrul de Chimie Organică "C.D.Nenițescu", Splaiul Independenței, Nr. 202, 060023, București, România

In the latest studies in this field, a great attention was paid on the dithiazolium salts disubstituted in positions 3, 5 with phenyl radicals or substituted-phenyl [1-7]. The synthesis of these compounds has been patented because they are of applied interest. The researches performed in the Departement of Organic Chemistry concerning the synthesis of 3,5-disubstituted dithiazolium salts have been extended about the compounds substituted with stiryl radicals and vinylen-heterocycles [8-12]. In this paper we have proposed a comparative study on the synthesis of the 3,5-disubstituted-1,2,4-dithiazolium tribromides and triiodides in order to establish the optimal reaction conditions and to establish the structures of the new synthesised compounds.

Keywords : 1,2,4-dithiazolium salts, α,β -insaturated thioamides, biological activity

Studiul literaturii recente de specialitate a evidențiat potențialul sintetic și importanța practică a sărurilor de 1,2,4-ditiazoliu-3,5-disubstituite [1-7].

Cercetările efectuate au arătat capacitatea acestor compuși de a permite substituirea, cu relativă ușurință, a atomului de sulf cu alți heteroatomi (oxigen, azot), putând astfel servi drept precursori în sinteza unor noi compuși din seria triazolului, oxadiazolului, benzotriazolului, triazinei etc [5].

Interesul aplicativ al sărurilor de 1,2,4-ditiazoliu a determinat continuarea și extinderea studiilor începute în cadrul Catedrei de Chimie Organică a Universității din București [8-12] asupra acestor compuși în scopul elucidării influenței anionului de tipul ClO_4^- , H_2PO_4^- [13], Br_3^- , I_3^- asupra randamentului de obținere, precum și a reactivității chimice și biologice.

În această lucrare cercetările au vizat sinteza, caracterizarea și testarea activității antibacteriene a unor noi reprezentanți din seria tribromurilor și triiodurilor de 1,2,4-ditiazoliu-3,5-disubstituite cu radicali de tip stiril, vinilen-heterociclu etc.

Prepararea compușilor heterociclici de tipul **2** și **3** s-a realizat prin reacția de oxidare a tioamidelor α,β -nesaturate **1** (schema 1) aplicată și în cazul percloraților și fosfaților de 1,2,4-ditiazoliu-3,5-disubstituiți [13].

Procesul de reacție s-a efectuat în prezența oxidantului (brom, respectiv iod) sub agitare, la temperaturi diferite și respectiv sub acțiunea ultrasunetelor.

Stabilirea condițiilor optime de reacție au fost studiate în cazul tiocinamamidei, cap de serie și extinse asupra a 8 tioamide α,β -nesaturate.

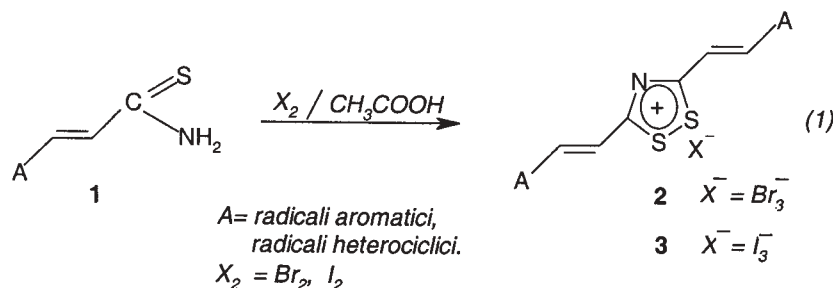
Partea experimentală.

Sinteza tribromurii de tipul **2** –varianta optimă.

Într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent, tub de clorură de calciu, termometru, pâlnie de picurare cu egalizare de presiune și agitator magnetic se introduc 0,01 moli tioamida peste care se adaugă sub agitare 18 mL CH_3COOH glacial. Apoi se adaugă timp de 30 min sub agitare energetică, în picătură, soluția de 0,01 moli Br_2 în 2 mL CH_3COOH glacial. Amestecul de reacție se încălzește pe baie de apă timp de 30 min. Apoi se lasă sub agitare la temperatura camerei timp de 2 h. Precipitatul obținut se filtrează la trompa de vid și se spală cu 30 mL *n*-hexan și apoi cu 50 mL apă. Tribromurile obținute au fost purificate prin recristalizare din etanol. Au fost supuse analizei CSS utilizând următoarele amestecuri : EP : T : A : EE = 20 : 12 : 16 : 3 și B : THF : AP = 7 : 3 : 0,5. Cromatografiile au fost efectuate pe plăci cromatografice Merck de tip DC Plasticfolien Kieselgel 60 F₂₅₄. Pentru dezvoltare s-a utilizat lumină UV-lampa VL-4C, 4W-254nm, putere 8W. Punctele de topire au fost determinate la aparat Bötius.

Sinteza triiodurii de tipul **3** –varianta optimă.

Într-o instalație identică cu cea utilizată în obținerea tribromurilor se introduc 0,007 moli I_2 fin mojarat peste care se adaugă CH_3COOH glacial sub continuă agitare până la



Schema 1

A = radicali aromatici,
radicali heterociclici.
 $\text{X}_2 = \text{Br}_2, \text{I}_2$

* Tel.: +40 (021)4103178

Tabelul 1
 CONDIȚII DE OXIDARE ÎN CAZUL OBTINERII TRIBROMURII DE 3,5-DISTIRIL-1,2,4-DITIAZOLIUI

Varianta	Condiții de reacție	Timp de picurare Br ₂	Timp de agitare Temp. camerei	Rand. (%)
1.	Încălzire la 90-100 ⁰ C timp de 30 min.	10 min.	15 min.	48
2.	Încălzire la 90-100 ⁰ C timp de 30 min.	30 min.	120 min.	77
3.	Încălzire la 118-122 ⁰ C timp de 30 min.	5 min.	5 min.	29

solubilizare totală a iodului, apoi se adaugă 0,007moli tioamidă și se agită 15 min. Amestecul de reacție se încălzește la temperatura de 116-118⁰C timp de 60 min, sub continuă agitare. Se oprește încălzirea și se agită la temperatura camerei timp de 24 h. Reacția este controlată cromatografic. Amestecul de reacție, sub agitare, se toarnă în 50mL apa cu gheață. Precipitatul cristalin obținut se filtrează.

Varianta de sinteză a triiodurilor în prezența ultrasunetelor.

În acest scop s-a folosit o baie de ultrasunete de tip Bransonic 1510 E-MT (putere 70W, frecvența 42 KHZ⁺/-60% având dimensiunile MT (Lx W x H mm) = 140x150x100. Amestecul de reacție format din cantități identice cu cel utilizat în experiența anterioară a fost supus 30 min acțiunii ultrasunetelor și apoi agitării în continuare 24 h la temperatura camerei. Produsul obținut se toarnă în 50mL apă cu gheață și se filtrează.

Purificarea triiodurilor de tipul 3 se realizează din amestecul nitrometan :eter=1 :1 și respectiv alcool metilic :eter etilic= 1 :1.

Puritatea produsilor s-a verificat prin CSS. S-au utilizat plăci cromatografice Merck de tip DC Plasticfolien Kieselgel 60 F₂₅₄, ca eluent s-a aplicat amestecul EP :T :A :EE= 10 :6 :8 :1, dezvoltarea s-a realizat cu lampa UV tip VL-4C, 4W-254nm, putere 8W. Punctele de fuziune au fost determinate cu un aparat Bötius.

Rezultate și discuții

Sinteza și stabilirea structurii tribromurilor de 1,2,4-ditiazoliu-3,5-disubstituite de tipul 2.

Obținerea tribromurilor de tipul 2, după cum s-a menționat, a fost realizată prin ciclizarea oxidativă a tioamidelor α,β -nesaturate de tipul 1 (schema 1) variind parametrii de reacție, respectiv : timpul de adăugare a oxidantului, temperatura procesului și timpul de repaus la temperatura camerei.

În tabelul 1 sunt prezentate 3 variante experimentale în procesul de oxidare a tiocinamamidei, cap de serie, pentru selectarea celei mai bune metode de sinteză.

Din datele menționate s-a evidențiat varianta 2 care permite obținerea celor mai ridicate randamente și care a fost aplicată asupra a 8 tioamide α,β -nesaturate(tabelul 2).

Purificarea tribromurilor de 1,2,4-ditiazoliu de tipul 2 a fost efectuată prin recristalizări repetate din etanol, puritatea verificată prin CSS.

Elucidarea structurilor compușilor de tip 2 a fost realizată prin analiză spectrală RMN (tabelul 3) și SM (tabelul 4), rezultatele obținute confirmând structurile propuse.

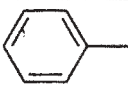
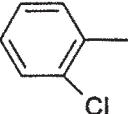
Datele menționate în tabelul 3 evidențiază prezența semnalelor caracteristice protonilor aromatici vinilici, iar valoarea constantelor de cuplaj J confirmă structura *trans* a acestora.

În tabelul 4 s-au prezentat datele analizelor SM pentru tribromurile 2b-2e.

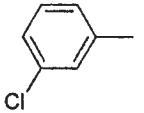
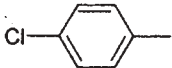
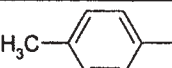
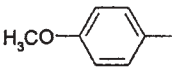

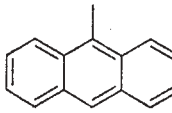
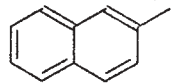
Datele analizelor spectrale SM confirmă picul corespunzător cationului K⁺ din tribromurile 3,5-disubstituite 2b-2e.

Sinteza și stabilirea structurii triiodurilor de 1,2,4-ditiazoliu

Tabelul 2
 TRIBROMURILE DE TIP 2 OBTINUTE PRIN VARIANTA OPTIMĂ

Nr.	A	Rand. (η%)	P.t. (°C)	Culoare cristale	Rf ₁ ¹	Rf ₂ ²
2a		77	158	Roșu	0,78	0,60
2b		71	107-109	Roșu-vișiniu	0,89	0,61

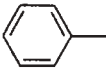
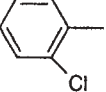
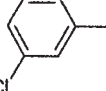
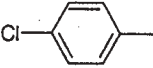
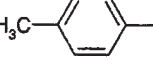
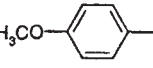

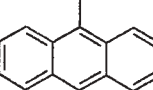
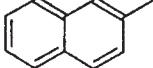
continuare

2c		44	167-169	Roșu-vișiniu	0,87	0,63
2d		40	155	Roșu-orange	0,90	0,65
2e		46	159-160	Roșu-închis	0,88	0,75
2f		100	151-152	Violet-închis	0,84	0,85
2g		92	249-250	Negru	0,70	0,82
2h		97	166-172	Kaky	0,90	0,73
2i		68	108-110	Maro-vișiniu	0,89	0,65

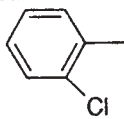
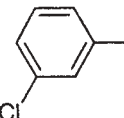
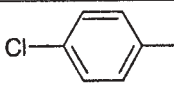
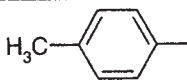
¹ Eluent = eter de petrol : toluen : acetona : eter etilic = 5 : 3 : 4 : 0,75

² Eluent = benzen : tetrahidrofuran : acid propionic = 7 : 3 : 0,5

Tabelul 3
DATELE SPECTRALE ¹H - RMN PENTRU TRIBROMURI DE TIP 2

Nr.comp.	A	¹ HRMN (δ ppm)
2a		6,5 (d, 2H, J _{trans} = 14,5Hz); 6,8-7,5(m, 10H, -C ₆ H ₅); 7,4 (d, 2H, J _{trans} = 14,45)
2b		7,22 (d, 2H, J _{trans} = 14Hz), 7,4-8,54 (m, 8H, -C ₆ H ₄ -), 7,55 (d, 2H, J _{trans} = 14Hz)
2c		6,50(d, 2H, J _{trans} = 15,40Hz); 7,10-7,50(m, 8H, -C ₆ H ₄ -); 7,55(d, 2H, J _{trans} = 15,40Hz)
2d		6,78 (d, 2H, J _{trans} = 14,5Hz); 7,65 (d, 4H, J _{orto} = 7,48Hz); 7,92 (d, 4H, J _{orto} = 7,48Hz); 7,67 (s, 2H, J _{trans} = 14,5Hz)
2e		2,35(s, 6H, -CH ₃); 7,285(d, 2H, J _{trans} = 14Hz); 7,385(d, 4H, J _{orto} = 7,94Hz); 7,75(d, 4H, J _{orto} = 8,1Hz); 7,785(d, 2H, J _{trans} = 14Hz)
2f		3,9(s, 6H, -OCH ₃); 6,9(d, 2H, J _{trans} = 15,20); 7,0-7,5(m, 8H, -C ₆ H ₄ -); 7,45(d, 2H, J _{trans} = 15,0Hz).
2g		6,45(d, 2H, J _{trans} = 15,90Hz); 7,65(d, 2H, J _{trans} = 15,90Hz); 6,65-7,55(m, 6H)
2h		6,55(d, 2H, J _{trans} = 15,0Hz); 7,65(d, 2H, J _{trans} = 15,0Hz); 7,45-8,89(m, 18H)
2i		6,55 (d, 2H, J _{trans} = 15Hz); 7,40 (d, 2H, J _{trans} = 15Hz); 7,6-8,0(m, 14H)

Tabelul 4
ANALIZA SM A TRIBROMURILOR DE 1,2,4-DITIAZOLIU DE TIPUL 2

Nr. Comp.	A	SM, m/e (abundența)
2b		376,9 (K ⁺ , 17,5); 368; 256,2; 195,9; 170,5; 160,2 (100,0); 144,5; 125,5; 96,2.
2c		377,2 (K ⁺ , 12,5); 367,5; 255,2; 196,2; 171,2 (25,5); 160,1 (100,0); 144,5; 126,2; 97,1.
2d		377,3 (K ⁺ , 16,2); 368,1; 257; 197,2; 170,1 (27,0); 159,5 (100,0); 145,5; 125,5; 98.
2e		336,3 (K ⁺ , 15,6), 307,2 (15,9), 280,2 (8,4), 237,4 (9,6), 160,0 (100,0).

Datele analizelor spectrale SM confirmă picul corespunzător cationului K⁺ din tribromurile 3,5-disubstituite **2b-2e**

Tabelul 5
SINTEZA TRIIODURII **3A**-CONDIȚIILE DE OXIDARE A TIOCINAMAMIDEI

Varianta	Condiții de reacție	Timp de agitare la temperatura camerei	Rand. (%)
1.	Încălzire la 116-118 Timp de 30 min.	2h	40
2.	Încălzire la 116-118 Timp de 60 min.	24h	62
3.	Timp de expunere la ultrasunete = 30min.	24h	15

Triiodurile de 1,2,4-ditiazoliu-3,5-disubstituite de tipul **3** au fost sintetizate utilizând ca intermediari cheie tioamidele α,β -nesaturate (schema 1).

În scopul stabilirii condițiilor optime de reacție la obținerea triiodurii de 3,5-distiril-1,2,4-ditiazoliu **3a** (luată ca etalon) s-au efectuat mai multe variante (tabelul 5) și s-a constatat că, din metodele studiate cele mai slabe randamente (15%) au fost obținute prin supunerea amestecului de reacție la ultrasunete.

După cum reiese din datele prezentate în tabelul 5, cele mai bune rezultate se obțin prin aplicarea variantei 2, metodă de oxidare extinsă asupra unui număr de 9 tioamide α,β -nesaturate. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 6.

Confirmarea structurii compușilor de tipul **3** s-a realizat prin dozarea sulfurii și azotului prin metoda semimicro (tabelul 7), analize spectroscopice IR (tabelul 8) și RMN (tabelul 9).

Spectrele IR ale triiodurilor de tipul **3** au fost determinate în pastila KBr în zona de frecvență cuprinsă între 500-4000cm⁻¹. Analiza spectrelor IR evidențiază apariția de benzi intense la valori de ~3150cm⁻¹, corespunzător vibrației ν_{CH} ,

la ~3040cm⁻¹ corespunzător $\nu_{CHaromatic}$, în domeniul 1600-1688cm⁻¹ corespunzător $\nu_{C=Cvinilen}$, benzi caracteristice structurilor propuse.

În tabelul 9 sunt prezentate rezultatele analizelor spectrale ¹H RMN și ¹³C RMN ale compușilor de tipul **3** care evidențiază deplasări caracteristice în domeniul protonilor vinilici ($\delta = 6,5-8ppm$) cu constanta de cuplaj J_{trans} cu valori cuprinse între 14-17 Hz.

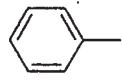
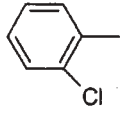
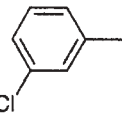
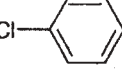
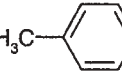
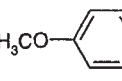
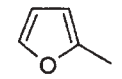
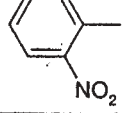
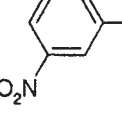
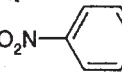
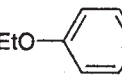
Din spectrele ¹H RMN se constată o scindare în dublet a semnalelor vinilice și în multipliet a semnalelor corespunzătoare protonilor aromatici.

Analiza spectrelor ¹H RMN și ¹³C RMN confirmă simetria moleculelor triiodurilor de 1,2,4-ditiazoliu-3,5-disubstituite.

Datele reieșite din spectrele ¹³C RMN confirmă numărul și tipul atomilor de carbon.

De asemenea, s-a realizat studiul descompunerii termice în condiții neizoterme (derivatograf 1500 tip Paulik-Paulik-Erdeley, interval de încălzire 20-1000°C) a triiodurilor de tipul **3** constatându-se o stabilitate termică ridicată care depășește 250°C.

Tabelul 6
TRIIODURI DE TIPUL 3 OBTINUTE PRIN VARIANTA OPTIMĂ

No.	A	Formula Molec. (M)	Culoare Cristale	P.t. (°C)	Rand. (η %)	Rf ^{**}
3a*		C ₁₃ H ₁₂ NS ₂ I ₃ (689)	Negre	145	62	0,56
3b		C ₁₄ H ₁₂ NS ₂ ClI ₃ (758)	Negre	181-182	50	0,67
3c		C ₁₄ H ₁₂ NS ₂ ClI ₃ (758)	Negre	132-133	89	0,72
3d		C ₁₄ H ₁₂ NS ₂ ClI ₃ (758)	Maro-închis	149-150	48	0,80
3e		C ₂₀ H ₁₈ NS ₂ I ₃ (717)	Maro-închis	125-126	91	0,69
3f		C ₂₀ H ₁₈ O ₂ NS ₂ I ₃ (794)	Negre	169-170	80	0,71
3g		C ₁₄ H ₁₀ O ₂ NS ₂ I ₃ (669)	Negre	181-182	63	0,78
3j		C ₁₄ H ₁₂ O ₄ N ₂ S ₂ I ₃ (779)	Maro f. închis	180-181	32	0,76
3k		C ₁₄ H ₁₂ O ₄ N ₂ S ₂ I ₃ (779)	Maro-închis	167	35	0,64
3l		C ₁₄ H ₁₂ O ₄ N ₂ S ₂ I ₃ (779)	Maro-închis	173	40	0,75
3m		C ₂₂ H ₂₂ O ₂ NS ₂ I ₃ (777)	Vișiniu-închis	152	64	0,57

*Compuși cunoscuți

**Eluent = Eter de petrol :toluen :acetona :eter etilic = 16 :6 :8 :1

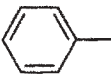
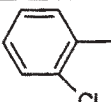
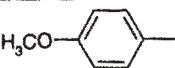

Tabelul 7
ANALIZA ELEMENTALĂ A TRIIODURILOR 3,5-DISUBSTITUITE.

Nr. compus	Analiza S (%)		Analiza N (%)	
	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.
	3a*	9,29	9,00	2,03
3b	8,44	8,25	1,846	1,89
3c	8,44	8,30	1,846	1,90
3d	8,44	8,40	1,846	1,92
3e	8,92	8,70	1,95	1,99

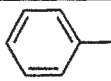
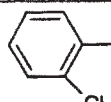
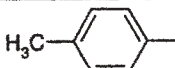

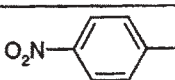
continuare

3f	8,54	8,30	1,869	1,98
3g	9,56	9,40	2,09	2,10
3j	8,21	8,40	5,39	5,45
3k	8,21	8,10	5,39	5,40
3l	8,21	8,02	5,39	5,48
3m	8,23	8,50	1,80	1,90

Compușii sunt descriși în literatură [12].

Nr. Comp.	A	IR (KBr) ν (cm ⁻¹)
3a		3030-2900 $\nu_{\text{CH arom}}$; 1660, 1450, 1400, 1180, 1150, 1070, 1020, 1000, 980 $\nu_{\text{CH-trans}}$; 760, 700;
3b		3500; 3400; 3100; 3050 $\nu_{\text{CH arom}}$; 2800; 2750; 2560; 1620; 1580; 1480; 1350; 1280; 1200; 1140; 1050.
3f		3015-3040 $\nu_{\text{CH arom}}$; 2850 $\nu_{\text{arom CH}_3}$; 1675 $\nu_{\text{C=C vinil}}$; 1605; 1580 $\nu_{\text{C=Carom}}$; 972 $\nu_{\text{CH-trans}}$; 815 $\delta_{\text{CH p-subst}}$
3g		3390-3200; 3060 $\nu_{\text{CH arom}}$; 2920; 2600; 2400; 2200; 1920; 1760; 1600; 1540 $\nu_{\text{C=Carom}}$; 1380; 1140; 1050; 1000; 920; 860; 760.

Tabelul 8
DATELE ANALIZEI IR PENTRU
TRIODURI DE TIPUL 3

Nr. Comp.	A	¹ H RMN δ (ppm)	¹³ C RMN δ (ppm)
3a		6,5-8,0 (m, 14H, -CH=CH-C ₆ H ₅)	118,96(C _{vinil}); 120,95(C _{arom tert}); 128,17(C _{arom tert}); 129,63(C _{arom tert}); 135,5(C _{arom cuater}); 142,28 (C _{vinil-heterociclu}); 167,49(C _{heterociclu})
3b		6,65(d, 2H, J _{trans} = 15,98Hz); 7,0-7,7(m, 8H, -C ₆ H ₄ -); 7,47(d, 2H, J _{trans} = 15,98Hz).	120,27(C _{vinil}); 127,54(C _{tert arom}); 129,9(C _{tert arom}); 132,9(C _{tert arom}); 133,22(C _{tert arom}); 137,50(C _{cuatermar-vinil}); 139,049(C _{cuatermar-Cl}); 145,44(C _{vinil-heterociclu}); 166,08(S-C _{heterociclu-N}).
3e		2,28 (s, 6H); 6,68 (d, 2H, J _{trans} = 15,76); 7,26 (d, 4H, J _{orto} = 7,89Hz); 7,49 (d, 4H, J _{orto} = 7,89Hz); 7,58 (d, 2H, J _{trans} = 15,76Hz).	21,38 (CH ₃); 120,99 (C _{vinil}); 128,56 (C _{arom}); 130,09 (C _{arom}); 132,57 (C _{arom-CH=CH}); 138,99 (C _{arom-CH₃}); 141,56 (C _{vinil}); 168,86 (C _{heterociclu})
3g		6,55(d, 2H, J _{trans} = 14,8Hz); 6,35(d, 2H _{furil} , J = 3,4Hz); 6,48(t, 2H _{furil} , J = 3,2Hz); 6,61(d, 2H _{furil} , J = 1,5Hz); 7,87(d, 2H, J _{trans} = 14,8Hz);	114,96(C _{vinil}); 116,45 (C _{furil}); 126,7(C _{furil}); 130,5(C _{furil}); 146,5(C _{furil}); 155,12 (C _{vinil-heterociclu}); 198,85(S-C _{heterociclu-N})
3l		6,58(d, 2H, J _{trans} = 14,5Hz); 7,62(d, 4H, J _{orto} = 7,8Hz); 8,2(d, 4H, J _{orto} = 7,8Hz); 7,8(d, 2H, J _{trans} = 14,5Hz).	114,5(C _{vinil}); 120,5(C _{arom tert}); 123,46(C _{arom tert}); 130,83(C _{arom cuatermar}); 135(C _{arom cuatermar-NO₂}); 140,0(C _{vinil-heterociclu}); 155,20(C _{heterociclu}).

Tabelul 9
DATELE SPECTRALE ¹H RMN ȘI ¹³C RMN
PENTRU TRIODURI DE TIPUL 3

Determinarea activității antibacteriene a compușilor de tipul 2 și 3

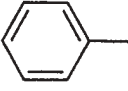
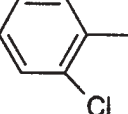
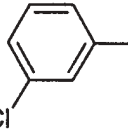
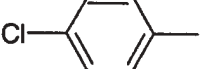
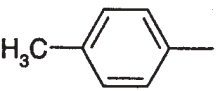
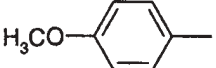
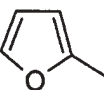
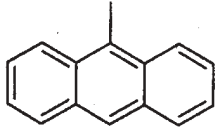
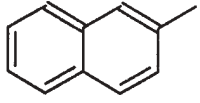
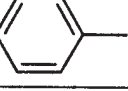
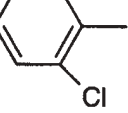
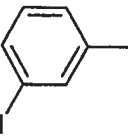
Studiul activității antimicrobiene a tribromurilor de tipul 2 și a triiodurilor de tipul 3 s-a realizat asupra unor tulpini bacteriene, respectiv germeni gram-pozitivi și gram-negativi izolați clinic din diverse surse infecțioase din care menționăm lichide pleurale, urină, puroi și exudate faringiene.

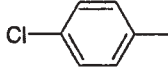
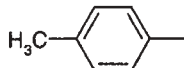
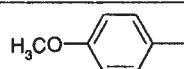

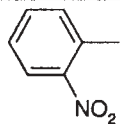
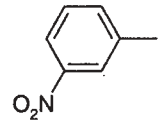
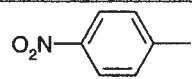
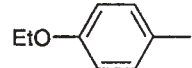
Cercetările au fost efectuate în cadrul laboratorului de imunomicrobiologie al Institutului de Pneumoftiziologie "Marius Nasta".

Compușii de tipul 2 și 3 au fost selectați pentru testarea biologică în baza solubilității în apă și acetonă (tabelul 10) (s-au utilizat probe de 0,1g).

Pentru determinarea activității antimicrobiene s-a folosit tehnica difuziometrică și s-au utilizat 8 tulpini de germeni (gram-negativi și gram-pozitivi) izolate clinice, nestandardizate.

Tabelul 10
SOLUBILITATEA ÎN APĂ ȘI ACETONĂ A COMPUȘILOR DE TIPUL 2 ȘI 3

Nr.comp.	A	Solubilitate Apa	Solubilitate Acetona
2a		-	+++
2b		-	+++
2c		-	++
2d		-	+
2e		-	+++
2f		-	+
2g		-	+++
2h		-	++
2i		-	+++
3a		-	+++
3b		-	+
3c		-	++

3d		-	+
3e		-	+++
3f		-	+
3g		-	+
3j		-	+
3k		-	+
3l		-	+
3m		-	+++

* - insolubili ; + greu solubile ; ++solubilitate medie ; +++ solubilitate mărită.

Tabelul 11
REZULTATELE ACTIVITĂȚII ANTIMICROBIENE A COMPUȘILOR SELECTAȚI DE TIPUL 2 ȘI 3

Comp.	<i>E. Coli</i>	<i>Pyocyanique</i>	<i>Proteus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Pseudo-monas aerugin.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. β-hem.</i>	<i>Act. hemolit</i>
2a	+	++	++	++	++	++	+	+
2b	+	+	+	+	+	+	+	++
2d	-	-	-	-	-	-	-	-
2e	+	+	+	+	+	+	+	+
2f	-	-	-	-	-	-	-	-
2g	-	-	-	-	-	-	-	-
2h	+	+	+	+	+	+	+	+
2i	+	+	+	+	+	+	+	+
3a	+	+	+	+	++	++	++	++
3b	-	-	-	-	-	-	-	-
3e	+	++	++	++	++	++	++	++
3f	-	-	-	-	-	-	-	-
3m	+	+	+	+	+	+	+	+

Activitate antibacteriană: „+++” = puternică; „++” = medie; „-”, = inactiv.

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 11.

Din compușii studiați, activitatea marcantă antibacteriană prezintă triiodurile **3c** și **3e** precum și **2a**.

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 11.

Concluzii

Extinderea cercetărilor efectuate în domeniul sintezei și a activității biologice a sărurilor de 1,2,4-ditiazoliu-3,5-disubstituite evidențiază următoarele concluzii:

-Ciclizarea oxidativă a tioamidelor α,β -nesaturate care comportă nucleu aromatic și heterociclic a fost aplicată și în cazul obținerii tribromurilor de tipul **2** și a triiodurilor de tipul **3** și s-au stabilit condițiile optime de reacție care permit obținerea de randamente satisfăcătoare. Metoda aplicată a permis obținerea de randamente superioare în cazul tribromurilor, comparativ cu triiodurilor de 1,2,4-ditiazoliu, constatare ce evidențiază influența anionului Br_3^- respectiv I_3^- .

-Cele mai ridicate randamente au fost obținute prin aplicarea metodelor selectate asupra reacției de oxidare a p-metoxitiocinamamidei cu obținerea compușilor **2f** și **3f**.

-S-a aplicat pentru prima oară reacția de oxidare a tioamidelor α,β -nesaturate prin expunere la ultrasunete (agenți oxidanți iod și brom), randamentele obținute au fost relativ scăzute.

-S-au confirmat structurile tribromurilor de tip **2** și a triiodurilor de tip **3** prin metode fizice și chimice, s-au

obținut și caracterizat 18 produși nedescrși în literatură din această serie.

-S-a testat activitatea antimicrobiană a 11 compuși de tipul **2** și **3**, constatându-se o activitate marcantă a compușilor **2c**, **3c** și **3e** asupra a 8 tulpini studiate.

Bibliografie

1. LIEBSCHER, J., HARTMANN, H., Liebigs Ann. Chem., **6**, 1977, 1005
2. LIEBSCHER, J., PATZEL, M., KELBORO, J.F., Synthesis, **10**, 1989, 672
3. LIEBSCHER, J., PATZEL, M., U. Bechstein, Synthesis, **10**, 1989, 968
4. MICHAEL, P., LIEBSCHER, J., ANDREAE, S., SCHMITZ, E., Synthesis, 1990, **11**, p. 1071
5. LIEBSCHER, J., HARTMANN, H., Heterocycles, 1945, **23**, nr. 4, p. 997
6. LIEBSCHER, J., HARTMANN, H., DDR-Patent 126 306, 1977, 6pg.
7. ROLFS, A., LIEBSCHER, J., J. Org. Chem., 1997, **62**, p. 3480
8. CORNEA, F., HARASIM, I., IVAN, L., Anal. Univ. București, **I**, 1992, p. 77
9. CREȚU, I., ZARAFU, I., IVAN, L., BACIU, I., ROBBA, M., Rev. Chim. (București), **52**, nr. 4, 2001, p. 210
10. ZARAFU, I., ARNĂUTU, A., HARASIM, I., IVAN, L., Actes du deuxieme Colloque Franco-Roumain de Chimie Appliquee -COFrRoCA 2002" (Bacău), 2002, **II**, p. 45
11. ZARAFU, I., ARNĂUTU, A., IVAN, L., Journal of the University Technology and Metallurgy (Sofia), XXXVII, 5, 2002, p. 31
12. ZARAFU, I., IVAN, L., BACIU, I., TOADER, C., Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering- RICCCE 13- 13th 2003, București, România (comunicare par poster)
13. ZARAFU, I., IVAN, L., BACIU, I., TOADER, C., Rev. Chim. (București), **56**, nr. 4, 2005, p. 403

Intrat în redacție: 19.07.2006