

Procedul de obținere a compușilor declarați este simplu în executare, cu substanțele inițiale accesibile, randamentul constituind 64-90 % de la cel teoretic calculat. Ei sunt stabili în contact cu aerul, la temperatura camerei sunt solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, iar la încălzire – în apă, alcoolii și acetona.

**Exemplu de obținere a produsului de condensare a tris(hidroximetil)- aminometanului cu aldehida salicilică (IA și B).** La soluția, care conține 10 mmol de tris(hidroximetil)aminometan în 30 ml de metanol, încălzită (50-55° C ) și agitată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluția de 10 mmol de aldehydă salicilică în 15 ml de alcool. Ca rezultat se formează o soluție de culoare oranj- întunecat, din care la răcire se depun cristale mărunte de culoare galben-oranj, care se filtrează pe filtru de sticlă, se spală cu o cantitate mică de metanol și se usucă la aer.

După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale tris(hidroximetil)aminometan și aldehidele 5-clor-(II), 5-brom-(III), 5-nitro-(IV), 3,5-diclor-(V) sau 3,5-dibrom-salicilice(VI), luate în raportul molar 1:1, se sintetizează compușii II-VI. Denumirile lor și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tabelul 1.

La recristalizarea substanțelor I și II din soluțiile metanol-dimetilformamidice (3:1) au fost obținute monocristale de culoare galben-oranj, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X. Cristalele compusului I au singonie monoclinică [  $a=10.518(2)$ ,  $b=8.691(2)$ ,  $c=12.513(2)$  Å;  $\alpha=90$ ,  $\beta=101.54(2)$ ,  $\gamma=90^\circ$ ; grupa spațială P2<sub>1</sub>, Z=4, R=0.0464], iar II – sistem triclinic [  $a=7.196(1)$ ,  $b=10.248(2)$ ,  $c=16.835(3)$  Å;  $\alpha=100.57(3)$ ,  $\beta=90.42(3)$ ,  $\gamma=94.68(3)^\circ$ ; grupa spațială P-1, Z=2, R=0.072 ]. Structurile au fost determinate folosind metode directe. În partea independentă a celulelor ambelor cristale se conțin câte două molecule independente (fig. 1 și 2). Totodată în cazul I se observă simultan două forme tautomere: benzoică (A) și chinoică (B). În II ambele molecule se află în forma chinoică (B).

Structura substanțelor III-VI a fost stabilită în rezultatul analizei comparate a spectrelor IR cu spectrele I și II. S-a determinat că poziția principalelor benzi de absorbție caracteristice coincid [ $\nu(\text{OH})_{\text{Alc}}=3270-3220$ ,  $\nu(\text{C}=\text{O})=1660-1650$ ,  $\nu(\text{C}=\text{N})=1620-1615$  și  $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{Alc}}=1062-1052$  cm<sup>-1</sup> (aceasta, cum și prima grupă de benzi, coincide cu spectrul IR al aminoalcoolului inițial). Diferențe au fost observate în domeniul 3325-3320 cm<sup>-1</sup>, în care este prezentă banda de absorbție  $\nu(\text{OH})_{\text{Ar}}$ : în cazul substanțelor II-VI ea lipsește. Acest fapt confirmă identitatea structurilor combinațiilor II ( fig.2 ) și III-VI, ce tot există numai în forma tautomeră chinoică. Astfel, pentru a obține forma chinoică a substanței în stare solidă este necesară prezența în inelul aromatic a unui substituent electrono-acceptor.

Proprietățile antimicotice ale substanțelor declarate I-VI au fost cercetate *in vitro* pe tulpini de laborator: *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus* și *Candida albicans*. Activitatea s-a determinat în mediul nutritiv lichid Sabouroud (pH 6.8). Inoculatele se pregăteau din tulpini de fungi recoltate în decurs de 3-7 zile. Concentrația lor în suspensie constituie (2-4) 10<sup>6</sup> unități formatoare de colonii într-un mililitru. Însămânțările pentru levuri au fost incubate în decurs de 7, iar miceliile – 14 zile la temperatura 37°C.

Datele experimentale obținute, privind studiarea proprietăților antimicotice ale compușilor declarați, sunt prezentate în tabelul 2, care demonstrează că ei manifestă activitate față de toate tulpinile cercetate de fungi în concentrația de 33-120 μg/ml. Pentru comparație în același tabel se prezintă date privind activitatea nistatinei ( cel mai apropiat analog și analogul structural ), utilizată în medicină pentru tratarea micozelor.

Datele prezentate în tabelul 2 demonstrează că substanțele declarate manifestă față de fungii miceliari o activitate antimicotică de 2-7.3 ori mai înaltă decât nistatina. S-a determinat că introducerea în componența I a substituenților electrono-acceptori ( trecerea în forma tautomeră chinoică ) duce la mărirea proprietăților antifungice ale compusului. Cel mai mare interes practic prezintă compusul IY, care conține în componența sa grupa nitrică.

Proprietățile observate ale substanțelor sintetizate prezintă interes pentru practica medicală din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

Tabelul 1. Denumirea și unele caracteristici fizico-chimice ale produșilor condensării tris(hidroximetil)aminometanului cu aldehida salicilică și substituenții ei

Compusul	Forma tautomeră	Denumirea chimică	Formula brută	R	Rezultatele analizei elementare (determinat/calculat), %			Temperatura de topire, °C
					C	H	N	
I	A, B	2-[(2-Hidroxibenziliden)amino]-2-hidroximetilpropan-1,3-diol (A); 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-ciclohexa-2,4-dienon (B)	$C_{11}H_{15}NO_4$	64	58.4 9/58.67	6. 50/6.67	6.04 /6.22	141-143
I	B	6-[(2-Hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-4-clor-ciclohexa-2,4-dienon	$C_{11}H_{14}ClNO_4$	80	50.6 9/50.87	5. 21/5.39	5.30 /5.39	145-147
II	B	6-[(2-Hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-4-brom-ciclohexa-2,4-dienon	$C_{11}H_{14}BrNO_4$	85	43.2 8/43.42	4. 53/4.61	4.45 /4.61	148-150
I	B	6-[(2-Hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-4-nitro-ciclohexa-2,4-dienon	$C_{11}H_{14}N_2O_6$	88	48.6 8/48.89	4. 97/5.19	10.2 0/10.37	14-216
Y	B	6-[(2-Hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-metilen]-2,4-diclor-ciclohexa-2,4-dienon	$C_{11}H_{13}Cl_2NO_4$	88	44.7 2/44.90	4. 26/4.42	4.59 /4.76	17-219
Y	B	6-[(2-Hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-2,4-dibrom-ciclohexa-2,4-dienon	$C_{11}H_{13}Br_2NO_4$	90	34.2 8/34.46	3. 18/3.39	3.49 /3.66	22-224

\*Notă: Compusul I conține în componența sa ambele forme tautomere în raportul molar 1:1

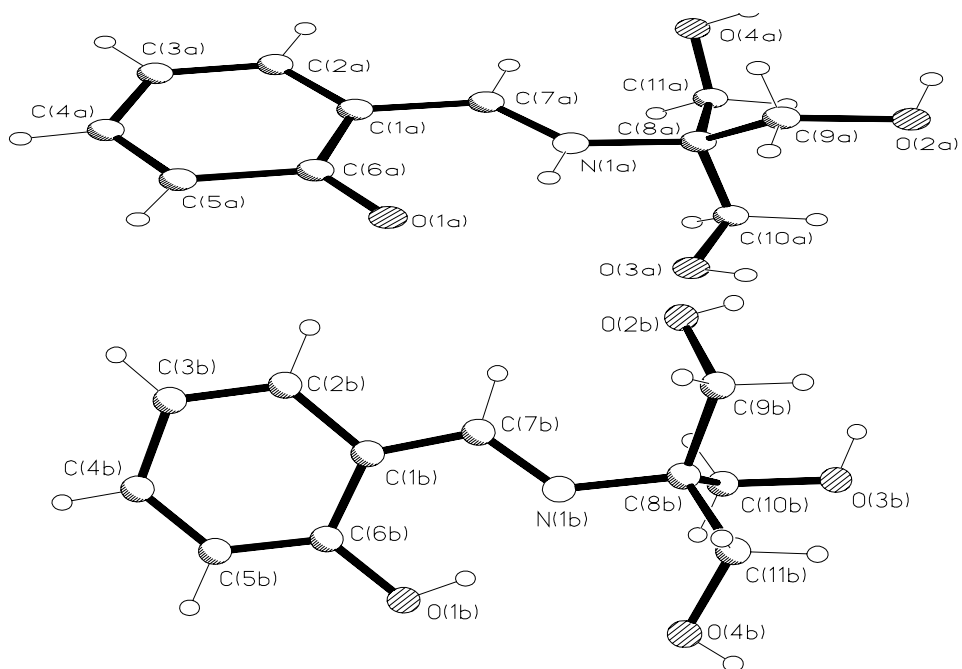


Fig.1 Structura moleculei I

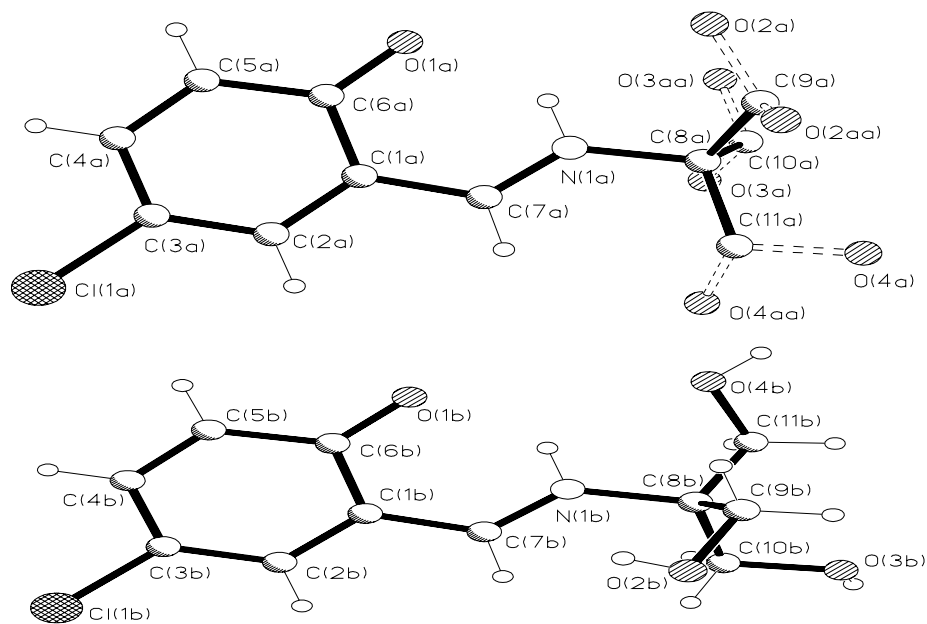


Fig2. Structura moleculei II

Tabelul 2. Activitatea antimicrobică ( $\mu\text{g/ml}$ ) a compușilor declarați în comparație cu nistatina

Compusul	Tipul de fungi		
	Miceli		Levuri
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Candida albicans</i>
Nistatina	240	240	80

I*	120*	120*	120*
II	50	50	50
III	50	50	50
IY	33	33	50
Y	100	100	100
YI	100	100	100

\*Notă : În experiment a fost folosit amestecul (1:1) de forme tautomere ale compusului I