

Sisteme heterociclice cu azot în punte.

Sinteza și caracterizarea de noi [1,2,4]triazolo[3,4b] [1,3,4]tiadiazoli și [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazine cu potențială acțiune antimicrobiană

GABRIELA LAURA ALMĂJAN¹, ȘTEFANIA FELICIA BĂRBUCEANU¹, IOANA ȘARAMET¹, CONSTANTIN DRĂGHICI²,
RADU SOCOTEANU³

¹UMF "Carol Davila", Facultatea de Farmacie, Str. Traian Vuia, Nr.6, 020956, București, România

²Institutul de Chimie Organică "C.D.Nenișescu", Spaiul Independenței, Nr. 202B, 71102, București, România

³Institutul de Chimie Fizică al Academiei Române "I.G. Murgulescu", Splaiul Independenței, Nr. 202, 77208 București, România

Starting from 4-amino-5-[4-(4X-phenylsulfonyl)phenyl]-4H-1,2,4-triazole-3-thiols 1(a-c), X=H, Cl, Br, a series of new [1,3,4]thiadiazoles and [1,3,4]thiadiazines were prepared. Elemental analysis, IR, ¹H- and ¹³C-NMR data confirmed the structure of newly synthesized compounds. Triazolo-thiadiazoles/ thiadiazines were pretested for their antimicrobial activities.

Keywords: [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles, [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines, antimicrobial activity

În ultimii ani, sistemele heterociclice condensate constituie un domeniu de interes, atât prin varietatea tehnicilor de sinteză implicate, cât și prin proprietățile biologice pe care mulți dintre acești compuși le posedă.

Referirile la proprietățile biologice ale compușilor heterociclici condensati din clasa s-triazolo-[3,4-b][1,3,4]tiadiazol și [1,3,4]tiadiazină sunt legate de acțiunea lor antivirală [1], antibacteriană [2,3], antiinflamatoare și analgezică [4-6].

Având în vedere aceste date de literatură, ca și cercetările noastre în domeniul 3-mercapto-1,2,4-triazolilor, 1,3,4-tiadiazolilor-2-amino-substituiți cu radicali alchil/aryl [7-9] și care au greșit pe nucleul heterociclic în poziția 5 un rest difenilsulfonă, a cărei acțiune antimicrobiană este bine cunoscută [10,11], ne-am gândit că reunirea celor două structuri prin condensare, ar putea prezenta interes din punct de vedere al proprietăților noilor compuși. S-a considerat, de asemenea, că și obținerea unui nou sistem heterociclic prin condensarea acestor triazoli cu un nucleu 1,3,4-tiadiazinic, nucleu cu importante proprietăți farmacologice [12] ar aduce unele contribuții atât din punct de vedere al metodelor de sinteză, cât și al stabilirii unor relații între structură și activitatea lor biologică

Pornind de la aceste premise, în lucrarea de față este prezentată sinteza, caracterizarea și testarea preliminară a unor noi [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazoli/tiadiazine, pornind de la 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazoli care conțin pe nucleul heterociclic, în poziția 5, un rest difenilsulfonă.

Partea experimentală

Punctele de topire au fost determinate cu un aparat Boetius cu plită electrică și o rată de încălzirii de 3°C/min. și sunt necorectate. Spectrele IR au fost înregistrate în pastilă de KBr, cu un aparat FTS-135 BioRad, în intervalul 4000-400 cm⁻¹. Spectrele RMN s-au realizat cu un aparat VARIAN GEMINI 300BB, la 300 MHz pentru ¹H și 75 MHz pentru ¹³C, folosind TMS ca standard intern. Testele biologice au fost realizate prin metoda difuzimetrică, folosind o concentrație a compusului de testat de 600 μg/disc.

Pentru obținerea sistemelor condensate de tipul [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazoli și [1,2,4]triazolo[1,3,4]tiadiazine s-au folosit ca materii prime 4-amino-5-[4-(4X-fenilsulfonyl)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiolii **1(a-c)**, X=H, Cl, Br sintetizați anterior [13], compuși care conțin două centre nucleofile: grupele -NH₂ și -SH exociclice.

Reacția amino-triazolilor **1(a-c)** cu CS₂ în KOH etanolic conduce la 3-[4-(4X-fenilsulfonyl)fenil]-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazolo-6(5H)-tionele **2(a-c)**. Prin refluxare cu α-bromoacetofenona în etanol amino-triazolii **1(a-c)** se transformă în 3-[4-(4X-fenilsulfonyl)fenil]-6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazinele **3(a-c)** (Schema 1).

a) Obținerea 3-[4-(4X-fenilsulfonyl)fenil]-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazolo-6(5H)-tionelor 2(a-c)

La o soluție de 1,2,4-triazol **1(a-c)** (1 mmol) în etanol (10 mL) la cald, se adaugă KOH (1,7 mmoli) și CS₂ (3,3 mmoli), iar amestecul obținut se refluxează 2-3 h. La încetarea degajării de hidrogen sulfurat (se verifică cu acetat de plumb), se elimină solventul la vid, iar peste reziduul obținut se adaugă sub agitare 10 mL apă cu gheață. Se obține un precipitat, care se filtrează, se spală cu apă și se recristalizează din etanol.

3-[4-(4-fenilsulfonyl)fenil]-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazolo-6(5H)-tiona (2a);

η = 68,5%; p.t. = 244-245°C

C₁₅H₁₀N₄O₂S₂ (374,46 g/mol),

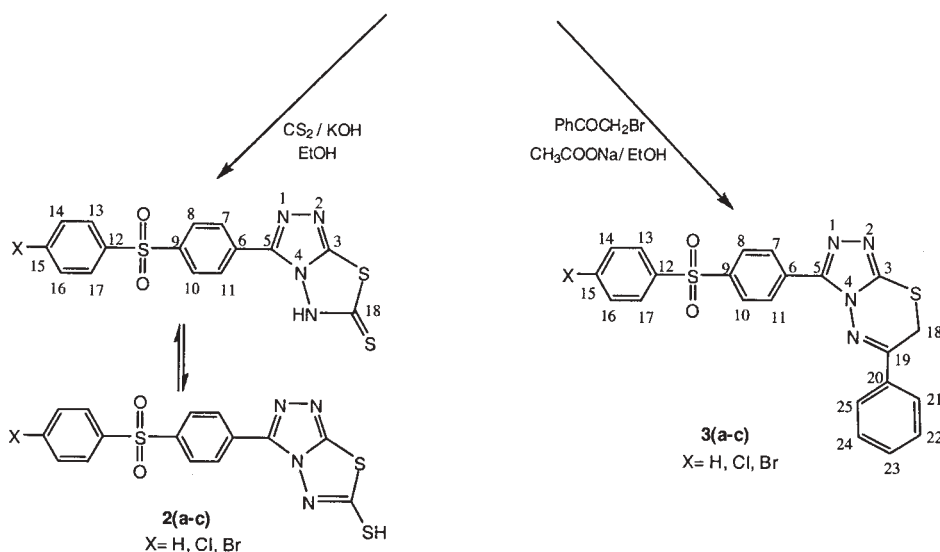
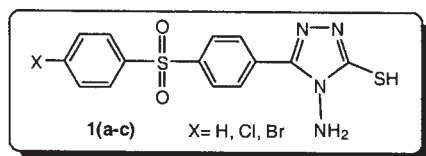
(%) exp. C-48,03; N-14,87; S-25,60;

calc. C-48,11; N-14,96; S-25,69

IR (KBr, cm⁻¹): 3408larg (NH), 3096i, 2952m (CH aril), 2578s (SH), 1320fi, 1158fi (SO₂), 1576m, 1501i, 962i (C=C+C=N), 1281m (C=S), 1010i (N-N)

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ, ppm, J, Hz): 8,27d (8,5)-2H (H-7,11); 8,00d (8,5)-2H (H-8,10); 8,11d (7,8)-2H (H-13,17); 7,63t (7,8)-2H (H-14,16); 7,70t (7,8; 1,5)-1H (H-15); 5,80s (NH)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, δ, ppm): 167,37-C3; 147,94-C5; 130,40-C6; 129,05-C7,11; 127,60-C8,10; 142,31-C9; 140,64-C12; 127,47-C13,17; 129,86-C-14,16; 133,97-C15; 178,02-C18



Schema 1

3-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazolo-6(5H)-tiona (2b)

$\eta = 48\%$; p.t. = 241-243°C

C₁₅H₉ClN₄O₂S₃ (408,91 g/mol),

(%) : exp. C-43,94; N-13,61; S-23,47;

calc. C-44,06; N-13,70; S-23,52

IR (KBr, cm⁻¹): 3410larg (NH), 3090i, 2942m (CH aril), 1324fi, 1154fi (SO₂), 1578m, 1496i, 965i (C=C+C=N), 1293m (C=S), 1010i (N-N), 760i (C-Cl)

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ , ppm, J, Hz): 8,06d (8,8)-2H (H-7,11); 8,13d (8,8)-2H (H-8,10); 7,99d (8,6)-2H (H-13,17); 7,70d (8,6)-2H (H-14,16); 5,80s (NH)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, η , ppm): 166,80-C3; 159,35-C5; 127,47-C6; 128,62-C7,11; 127,57-C8,10; 143,51-C9; 139,56-C12; 129,70-C13,17; 130,24-C-14,16; 139,41-C15; 178,30-C18

3-[4-(4-bromofenilsulfonil)fenil]-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazolo-6(5H)-tiona (2c)

$\eta = 71\%$; p.t. = 238°C

C₁₅H₉BrN₄O₂S₃ (453,36 g/mol),

(%) : exp. C-39,69; N-12,29; S-21,16;

calc. C-39,74; N-12,36; S-21,22

IR (KBr, cm⁻¹): 3416larg (NH), 3091larg (CH aril), 1324fi, 1156fi (SO₂), 1616m, 1572m, 958m (C=C+C=N), 1288m (C=S), 1010i (N-N), 575i (C-Br)

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ , ppm, J, Hz): 8,09d (8,5)-2H (H-7,11); 8,28d (8,5)-2H (H-8,10); 7,92d (8,7)-2H (H-13,17); 7,84d (8,7)-2H (H-14,16); 5,80s (NH)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, δ , ppm): 167,56-C3; 159,40-C5; 128,35-C6; 128,52-C7,11; 127,76-C8,10; 143,87-C9; 139,76-C12; 129,59-C13,17; 133,08-C-14,16; 128,40-C15; 179,18-C18

b) Obținerea 3-[4-(4X-fenilsulfonil)fenil]-6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazinelor 3(a-c)

Un amestec format din 1,2,4-triazol **1(a-c)** (1 mmol), acetat de sodiu (2,5 moli) și α -bromoacetofenonă (1 mmol) în etanol absolut se refluxează 3-4 ore. Solventul se elimină la vid, iar peste reziduuil obținut se adaugă 10 mL apă cu gheață. Se obține un precipitat care se filtrează, se spală cu apă și se recrystalizează din acetat de etil: eter de petrol (1:1 v/v)

3-[(4-fenilsulfonil)fenil]-6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazina (3a)

$\eta = 76\%$; p.t. = 259-261°C

C₂₀H₁₆N₄O₂S₂ (432,52 g/mol),

(%) : exp. C-61,01; N-12,88; S-14,78;

calc. C-61,09; N-12,95; S-14,83

IR (KBr, cm⁻¹): 3104m, 3064i, 2998m (CH aril), 1357fi, 1153fi (SO₂), 1596m, 1570i, 967i (C=C+C=N), 1008i (N-N)

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ , ppm, J, Hz): 8,27d (8,7)-2H (H-7,11); 8,17d (8,7)-2H (H-8,10); 8,00dd (8,4; 1,6)-2H (H-13,17); 7,51-7,85m-3H (H-14,15,16); 4,44s-2H (H-18); 8,00dd (8,4; 1,6)-2H (H-21,25); 7,51-7,85m-3H (H-22,23,24);

¹³C-RMN (DMSO-d₆, δ , ppm): 162,03-C3; 156,66-C5; 130,56-C6; 128,02-C7,11; 127,58-C8,10; 143,77-C9; 142,15-C12; 129,98-C13,17; 128,92-C-14,16; 133,28-C15; 22,93-C18; 150,28-C19; 134,09-C20; 127,83-C21,25; 129,25-C22,24; 132,22-C23

3-[4-(4-clorofenilsulfonil)fenil]-6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazina (3b)

$\eta = 75\%$; p.t. = 279-281°C

C₂₀H₁₅ClN₄O₂S₂ (466,96 g/mol),

(%) : exp. C-56,52; N-11,92; S-13,67;

calc. C-56,59; N-12,00; S-13,73

IR (KBr, cm⁻¹): 3062m, 2999i, 2910m (CH aril), 1349fi, 1153fi (SO₂), 1598m, 1577i, 968i (C=C+C=N), 1011i (N-N), 760i (C-Cl)

¹H-RMN (DMSO-d₆, δ , ppm, J, Hz): 8,21d (8,6)-2H (H-7,11); 8,11d (8,6)-2H (H-8,10); 7,91d (8,5)-2H (H-13,17); 7,55d (8,5)-2H (H-14,16); 4,30s-2H (H-18); 7,94dd (7,5; 2,2)-2H (H-21,25); 7,59t (7,5)-2H (H-22,24); 7,73tt (7,5; 2,2)-1H (H-23)

¹³C-RMN (DMSO-d₆, δ , ppm): 160,48-C3; 158,78-C5; 130,13-C6; 128,26-C7,11; 127,93-C8,10; 144,47-C9; 141,36-C12; 129,74-C13,17; 129,74-C-14,16; 138,04-C15; 22,46-C18; 150,32-C19; 134,22-C20; 127,93-C21,25; 128,27-C22,24; 129,35-C23

3-[4-(4-bromofenilsulfonil)fenil]-6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazina (3c)

$\eta = 73\%$; p.t. = 269-271°C

C₂₂H₁₅BrN₄O₂S₂ (511,41 g/mol),

(%) : exp. C-51,59; N-10,88; S-12,48;

calc. C-51,67; N-10,96; S-12,54

IR (KBr, cm^{-1}): 3089m, 3063m, 2947m, (CH aril), 1325fi, 1156fi (SO_2), 1571m, 1504m, 966m ($\text{C}=\text{C}+\text{C}=\text{N}$), 1008i (N-N), 574i (C-Br)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ , ppm, J , Hz): 8,30d (8,3)-2H (H-7,11); 8,18d (8,3)-2H (H-8,10); 7,95d (8,1)-2H (H-13,17); 7,60d (8,1)-2H (H-14,16); 4,46s-2H (H-18); 8,03dd (8,1; 1,3)-2H (H-21,25); 7,63t (8,1)-2H (H-22,24); 7,87t (8,1)-1H (H-23)

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6 , δ , ppm): 164,50-C3; 156,62-C5; 130,74-C6; 128,06-C7,11; 127,78-C8,10; 139,90-C9; 141,54-C12; 132,16-C13,17; 129,20-C-14,16; 128,28-C15; 22,87-C18; 150,16-C19; 133,24-C20; 127,79-C21,25; 128,87-C22,24; 129,55-C23

c) Testarea biologică

Noii compuși sintetizați au fost supuși testelor preliminare de determinare a acțiunii antimicrobiene, comparativ cu 1,2,4-triazolii **1(a-c)**, folosind metoda difuzimetrică, în vederea stabilirii relației structură-acțiune biologică.

Substanțele au fost testate pe bacterii gram- pozitive (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), gram-negative (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*) și fungi (*Aspergillus niger*). S-au folosit discuri de 5 mm din hârtie de filtru Whatman nr. 1, care au fost sterilizate în autoclavă la 120°C pentru 15 min. Discurile sterile au fost impregnate cu compușii de testat la o concentrație de 600 $\mu\text{g}/\text{disc}$.

Însămânțarea s-a făcut în mediu Mueller-Hinton depus în cutii Petri. Discurile impregnate au fost plasate în aceste cutii și incubate la 5°C timp de o oră, pentru predifuzare, timp în care substanțele de testat difuzează în mediu înainte de creșterea microorganismelor, creștere care nu este inactivată de temperatură. Apoi, se incubează probele la 37°C, 24 h pentru bacterii și la 28°C, 72 h pentru fungi.

Zona de inhibiție asupra microorganismelor, determinată de compușii de testat, se măsoară în mm, iar rezultatele apar în tabelul 1.

Rezultate și discuții

Structura noilor compuși rezultați din ecuațiile reacțiilor de sinteză a fost confirmată prin analize spectrale. Astfel, în regiunea 3200-3400 cm^{-1} , caracteristică vibrațiilor de valență ale grupelor -NH, -NH₂, unde în spectrul IR al 1,2,4-triazolilor **1(a-c)** apăreau trei benzi care erau atribuite vibrațiilor de valență ale grupelor -NH, -NH₂ [13], în cazul triazolo-tiadiazolilor **2(a-c)** apare o singură bandă, largă, la 3408-3418 cm^{-1} , atribuită vibrațiilor de valență ale grupei -NH. Pentru cazul compușilor (**2b**), (**2c**), în regiunea 1280-1293 cm^{-1} apare o bandă atribuită vibrației de valență a grupei C=S, iar pentru triazolo-tiadiazolul (**2a**), apare o bandă de absorbție și la 2578 cm^{-1} , caracteristică vibrației de valență a grupei -SH, ceea ce demonstrează echilibrul tautomer tiol-tionă pentru cazul acestui compus.

În spectrul $^1\text{H-RMN}$ al compușilor **2(a-c)** se evidențiază semnalele de la 5,80 ppm, atribuite protonilor din grupa -NH- și, care împreună cu valorile deplasărilor chimice obținute pentru atomul de carbon C-18, aflate în regiunea 178-179 ppm, confirmă existența formei tionice a triazolo-tiadiazolilor **2(a-c)** [14].

În cazul triazolo-tiadiazinelor **3(a-c)**, absența din spectrul IR a benzilor de absorbție caracteristice vibrațiilor de valență ale grupelor -SH(-C=S) și -NH₂ din materiile prime confirmă transformarea triazolilor **1(a-c)** în compușii noi sintetizați. În spectrele $^1\text{H-RMN}$ ale compușilor **3(a-c)** semnalul apărut în regiunea 4,30-4,46 ppm sub formă de singlet este atribuit celor 2 protoni din grupa -SCH₂- din nucleul triazolo-tiadiazinic. Atomul de carbon al aceleiași grupe rezonază în intervalul 22,46-22,93 ppm, în concordanță cu datele obținute în literatură [15].

Pentru fragmentul difenilsulfonic spectrele IR, $^1\text{H-RMN}$ și $^{13}\text{C-RMN}$ sunt în concordanță cu cele obținute pentru cazul compușilor care conțin acest fragment, sintetizați de grupul nostru de cercetare [7-9].

După cum se observă din tabelul 1, 1,2,4-triazolii **1(a-c)** au o sensibilitate moderată asupra *E. coli*, pe când, condensarea cu un nucleu tiadiazolic determină creșterea acțiunii compușilor **2(a-c)** asupra acestui microorganism. Dacă triazolii **1(a-c)** se transformă în triazolo-tiadiazinele **3(a-c)**, acțiunea asupra *E. coli* nu se modifică semnificativ.

Tabelul 1
ACȚIUNEA ANTIBACTERIANĂ ȘI ANTIFUNGICĂ A HETEROCICLURILOR CONDENSAȚI **2(a-c)**, **3(a-c)**
COMPARATIV CU 1,2,4-TRIAZOLULUI PARINTE **1(a-c)**

Microorg. Compus	Gram- pozitive		Gram-negative		Fungi
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>A. niger</i>
1a.	++ (9,5 mm)	++ (10 mm)	++ (10 mm)	+ (8 mm)	- (3 mm)
2a.	++ (12 mm)	++ (9,5 mm)	+++ (13 mm)	++ (10 mm)	- (3 mm)
3a.	- (4 mm)	++ (10 mm)	++ (11 mm)	+ (5,5 mm)	- (3 mm)
1b.	+++ (13,5 mm)	++ (10,5 mm)	++ (10,5 mm)	+++ (14 mm)	- (4 mm)
2b.	+++ (15 mm)	++ (11 mm)	+++ (14 mm)	+++ (15,5 mm)	- (3 mm)
3b.	+ (6,5 mm)	+++ (12,5 mm)	++ (10 mm)	++ (9 mm)	- (3 mm)
1c.	++ (10 mm)	++ (10 mm)	++ (10 mm)	+++ (13 mm)	- (4 mm)
2c.	+++ (12,5 mm)	++ (11 mm)	+++ (15 mm)	+++ (15 mm)	- (3 mm)
3c.	+ (6 mm)	+++ (14 mm)	++ (10 mm)	++ (10 mm)	- (3 mm)

Foarte sensibil = +++ (zona de inhibiție > 12 mm)
Sensibilitate moderată = ++ (zona de inhibiție = 9-12 mm)
Sensibilitate mică = + (zona de inhibiție = 6-9 mm)
Insensibil = - (zona de inhibiție < 6 mm)

Prezența halogenilor Cl, Br pe restul difenilsulfonic din molecula triazolilor **1b**, **1c** determină o creștere a acțiunii asupra *K. pneumonia* și *S. aureus*, comparativ cu **1a**, iar condensarea acestor triazoli cu un nucleu tiadiazolic mărește semnificativ această acțiune. În schimb, transformarea în triazolo-tiadiazinele **3(a-c)** determină o scădere considerabilă a sensibilității la *K. pneumonia*. Asupra *S. aureus* triazolo-tiadiazinele **3(a-c)** prezintă o sensibilitate scăzută sau sunt insensibile.

Transformarea triazolilor **1(a-c)** în triazolo-tiadiazolii **2(a-c)** sau triazolo-tiadiazinele **3(a-c)** nu modifică acțiunea acestora, substanțele testate prezentând o sensibilitate moderată asupra *B. subtilis*, ceea ce demonstrează că acțiunea asupra acestui microorganism este dată de prezența nucleului triazolic.

Nici unul din compușii testați nu este activ pe *A. niger*.

În urma rezultatelor obținute prin aceste teste, pentru compușii care prezintă sensibilitate mare la acțiunea microorganismelor alese se va determina concentrația minimă inhibitorie (MIC).

Concluzii

Au fost sintetizați, caracterizați și testați șase noi compuși din clasa [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazolilor/tiadiazinelor în vederea stabilirii relației structură-activitate antimicrobiană. Prezența nucleelor tiadiazolice/tiadiazinice condensate cu nucleul triazolic determină modificări ale acțiunii asupra microorganismelor gram-pozitive sau gram-negative, comparativ cu 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazolii 5 substituiți de la care s-a pornit.

Concentrația minimă inhibitorie (CMI) a compușilor nou sintetizați urmează a fi determinată.

Bibliografie

1. HOLLA B.S., POORJARY N.K., RAO S.B., Eur. J. Med. Chem., **37**, 2002, p. 511
2. -DEMIRBAS N., DEMIRBAS A., KARAOGLU S.A., ÇELIK E., Arkivoc, **(1)**, 2005, p. 75
3. FOROUMADI A., MIRZAEI M., SHAFIEE A., Pharmazie, **56**, 2001, 610
4. MULLICAN M.D., WILSON M.W., CONNOR D.T., KOSTLAN C.R., SCHRIER D.J., DYER R.D., J. Med. Chem., **36**, 1993, p. 1090
5. TOZKOPARAN B., GOKHAN N., ATKAY G., YESILADA E., ERTAN M., Eur. J. Med. Chem., **35**, 2000, p. 743
6. MATHEW V., KESHAVAYAYYA J., VAIDYA V.P., Eur. J. Med. Chem., **41**, 2006, p. 1048
7. BĂRBUCEANU Ș., ALMĂJAN G.L., ȘARAMET I., DRĂGHICI B., Rev. Chim. (București), **56**, nr. 12, 2005, p. 1270
8. BĂRBUCEANU Ș., ALMĂJAN G.L., ȘARAMET I., DRĂGHICI C., Rev. Chim. (București), **57**, nr. 4, 2006, p. 355
9. SOCEA L.I., ȘARAMET I., BĂRBUCEANU Ș., DRĂGHICI B., Rev. Chim. (București), **56**, nr. 11, 2005, p. 1154
10. MAVRODIN A., ZOTTA V., STOENESCU M., OȚLEANU D.-Pharm. Zentralhalle, **9**, 1956, 353; **10**, 1957, p. 509
11. ELSLAGER E.F., GAVRILIS Z.B., PHILLIPS A.A., TYORTH D.F., J. Med. Chem., **12**, 1969, p. 357
12. HURST D.R., SCHWARTZ M.A., YONGHAO Y., GHAFFARI M.A., KOZAKAREKAR P., CAO J., SANG M.-X. A., Biochem. J., **15**, 392(Pt 3), 2005, p. 527
13. ALMĂJAN G.L., BĂRBUCEANU Ș.F., ȘARAMET I., DRĂGHICI C., Rev. Chim. (București), **56**, nr. 11, 2005, p. 1182
14. FATHALLA W., OAJAN M., PAZDERA P., Molecules, **5**, 2000, p. 1210
15. SHAFIEE A., NAINI E., MANSIBI P., FOROUMADI A., SHEKARI M., J. Het. Chem., **32**, 1995, p. 1235

Întrată în redacție: 7. 12, 2006