



MD 4178 B1 2012.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4178** ⁽¹³⁾ **B1**
(51) Int.Cl: *C07B 61/00* (2006.01)
C07F 3/06 (2006.01)
C07F 15/04 (2006.01)
C07F 15/06 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01)
C07D 233/91 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2012 0023 (22) Data depozit: 2012.02.27	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2012.07.31, BOPI nr. 7/2012
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: INDRICEAN Constantin, MD; VODĂ Irina, MD; DRUȚĂ Vadim, MD; TURȚĂ Constantin, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD	

(54) Procedeu de obținere a 2-nitro-4,5-difenilimidazolului

(57) Rezumat:

1 Invenția se referă la domeniul chimiei, în particular la derivații 2-nitro-4,5-diarilimidazolului, care pot fi utilizați în calitate de compuși biologic activi, catalizatori etc.

Esența invenției constă în aceea că se propune un procedeu de obținere a 2-nitro-4,5-difenilimidazolului prin reacția de demetalare cu un acid mineral la $\text{pH} \leq 2$ în mediu apos a compușilor coordinativi ai Co(II) , Ni(II) și Zn(II) cu 2-nitro-4,5-difenilimidazol. După neutralizarea amestecului rezultat compusul-

2
țintă se extrage cu un solvent imiscibil cu apa și se izolează din extract.

5 Compușii coordinativi inițiali se pot obține la interacțiunea 4,5-difenilimidazolului cu nitratul metalului respectiv în condiții solvo-termale cu nitrarea *in situ* a heterociclului.

10 Revendicări: 2

Figuri: 2

15

MD 4178 B1 2012.07.31

(54) Process for producing 2-nitro-4,5-diphenylimidazole

(57) Abstract:

1 The invention relates to the field of chemistry, in particular to derivatives of 2-nitro-4,5-diarylimidazole that can be used as biologically active compounds, catalysts, etc.

Summary of the invention consists in that it is proposed a process for producing 2-nitro-4,5-diphenylimidazole by the reaction of demetalation with a mineral acid at $\text{pH} \leq 2$ in aqueous medium of coordinative compounds of Co(II), Ni(II) and Zn(II) with 2-nitro-4,5-diphenylimidazole. After neutralization of the resulting mixture the target compound is

2 extracted with a water-immiscible solvent and is isolated from the extract.

5 The initial coordinative compounds can be obtained at the interaction of 4,5-diphenylimidazole with the nitrate of the corresponding metal in solvothermal conditions with *in situ* nitration of heterocycle.

10 Claims: 2

Fig.: 2

(54) Способ получения 2-нитро-4,5-дифенилимидазола

(57) Реферат:

1 Изобретение относится к области химии, в частности к производным 2-нитро-4,5-диарилимидазола, которые могут быть применены в качестве биологически активных соединений, катализаторов и др.

Сущность изобретения состоит в том, что предлагается способ получения 2-нитро-4,5-дифенилимидазола реакцией деме-
10 таллирования координационных соединений Co(II), Ni(II) и Zn(II) с 2-нитро-4,5-дифенилимидазолом при помощи мине-
15 ральной кислоты в водной среде при $\text{pH} \leq 2$. После нейтрализации полученной смеси

2 экстрагируют целевое соединение с несмешивающимся с водой растворителем и выделяют его из экстракта.

5 Исходные координационные соединения могут быть получены при взаимодействии 4,5-дифенилимидазола с нитратом соответствующего металла в сольвотермальных условиях с нитрованием гетероцикла *in situ*.

10 П. формулы: 2

Фиг.: 2

Descriere:

Invenția se referă la domeniul chimiei, în particular la derivații 2-nitro-4,5-diaril-imidazolului, care pot fi utilizați în calitate de compuși biologic activi, catalizatori etc.

5 Imidazolii reprezintă o clasă foarte importantă de compuși, din care fac parte multe preparate farmaceutice și substanțe biologic active cu diverse aplicări, așa ca agenți antibacterieni, antifungici, chemoterapeutici etc. Nitroimidazolii sunt utilizați și în calitate de agenți citotoxici selectivi la hipoxie.

10 Ciclul imidazolic face parte din componența histidinei, component esențial al multor proteine. El joacă un rol important în activitatea enzimelor [1] datorită faptului că atomii de azot imidazolici nu sunt încorporați în legătura peptidică și, ca urmare, sunt liberi pentru a forma în continuare o structură supramoleculară în prezența ionilor multor metale [2, 3]. Din acest punct de vedere compușii coordinativi ai imidazolului prezintă un interes deosebit pentru a investiga reacțiile care au loc cu gruparea imidazolică din proteine în vederea obținerii compușilor biologic activi.

15 Pe de altă parte, este cunoscut faptul că nitro-compușii imidazolului au o activitate înaltă antimicrobiană și sunt folosiți pe larg în medicină [4]. Compușii având nucleul 2-nitro-imidazolic manifestă o afinitate puternică față de celulele hipoxice din tumorile canceroase. De exemplu, 2-nitroimidazolii au fost propuși în calitate de radiosensibilizatori pentru celulele tumorale hipoxice, de asemenea, ca agenți antiprotozoici [5]. Afinitatea puternică 20 față de celulele hipoxice a permis ca 2-nitroimidazolii să fie utilizați în calitate de agenți hipoxici selectivi, și anume ca biomarkeri bioreductibili pentru tumorile hipoxice (v. referințele din [6]).

25 Reacția de nitrare directă a compușilor imidazolului în poziția C2 este dificilă și poate fi efectuată în mod practic numai indirect și în mai multe stadii [7]. Compusul natural azomicina, care este un antibiotic antiprotozoic puternic și reprezintă 2-nitroimidazolul, se formează sub acțiunea enzimelor, iar mecanismul acestei reacții nu este bine cunoscut la moment.

30 Datorită spectrului larg de proprietăți utile menționate, prezintă interes sinteza nitro-derivatului 4,5-difenilimidazolului, proprietățile chimice și biologice ale căruia vor fi puternic influențate de prezența a doi substituenți aromatici voluminoși și cu efecte stereo-electronice pronunțate asupra inelului heterociclic.

35 Este cunoscut că la încercarea de a introduce gruparea nitro în nucleul heterociclic al 4,5-difenilimidazolului cu agentul acid de nitrare standard ($\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$), nitrarea are loc doar în nucleul aromatic – se obține cu un randament redus 4,5-bis-(p-nitrofenil)imidazolul [8]. Ulterior a fost elaborat un procedeu de nitrare similară în poziția *para*- cu un randament bun, efectuându-se nitrarea cu agentul nitrant acid sus-menționat în prezența ureei [9, v. exemplul 3]. În ambele procedee nu este posibil de a introduce grupa NO_2 în poziția C2 a inelului heterociclic, iar inelul imidazolic posedă o rezistență înaltă la acești agenți de oxidare puternici.

40 Este cunoscut un procedeu de obținere a unor derivați cu proprietăți antiinflamatorii, în special a 4,5- bis(4-R-fenil)-2-nitroimidazolului (pentru tratarea artritei), prin nitrarea indirectă a 4,5-difenilimidazolului. Reacția include mai multe stadii:

- protejarea atomului N1 al 4,5-difenilimidazolului, având diferiți substituenți în poziția *para*- a inelului aromatic;
- 45 - tratarea produsului protejat cu o bază puternică, de exemplu, butillitiu (n-BuLi), urmată de tratarea cu un agent de nitrare, de exemplu, dinitrogen tetraoxid (N_2O_4) sau acetil nitrat și, în final, deprotecția în mediu acid [10].

50 Sunt cunoscuți în calitate de agenți de nitrare alternativi unii nitrați ai metalelor tranziționale 3d (Cu, Co, Zn, Ni, Fe, Cr, Cd, Mn) pe suporturi minerale de alumosilicați, în special argile montmorillonitice [11]. Reacția se produce într-un regim eterogen în prezența anhidridei acetice și a unui adaos mic de acid azotic. Deși alumosilicații modificați cu nitrații sus-menționați reprezintă agenți de nitrare mai inofensivi și mai prietenoși cu mediul, ei sunt efectivi doar pentru nitrarea sau polinitrarea nucleelor aromatice carbociclice.

55 În calitate de agent de nitrare pentru alchilfenoli, care au și substituenți heterociclici, inclusiv imidazolul, a fost propus nitratul de aluminiu. Reacția se produce numai cu nucleul aromatic cu eliminarea alchilului (ipsonitrarea), iar substituenții heterociclici nu sunt supuși nitrării. Ionul de aluminiu rămâne necoordinat la produsul reacției datorită afinității slabe la liganzii organici cu atomi de azot donor și nu în ultimul rând datorită condițiilor nefavorabile coordinării [12].

Până în prezent nu sunt cunoscute metode alternative de nitrare directă a 4,5-difenilimidazolului, bazate pe agenți de nitrare mai moi și acceptabili ecologic. Elaborarea noilor metode de nitrare cu utilizarea agenților alternativi de nitrare, mai inofensivi pentru mediu, reprezintă un imperativ al chimiei verzi.

5 Solicitantul a propus anterior un procedeu nou de nitrare a 4,5-difenilimidazolului și obținere concomitentă a compușilor coordinați ai unor metale tranziționale (Co(II), Ni(II) și Zn(II)) cu produsul nitrării 2-nitro-4,5-difenilimidazol (cererea de brevet de invenție MD a 2011 0087, depusă la 2011.10.11 și în curs de examinare la data depozitării cererii prezente [13]). Nitrații acestor metale au un rol dublu - ca agenți de nitrare neacizi în condiții solvoter-
10 male și ca sursă de ioni centrali pentru coordonare, și anume ca sursă de chelatare a ligandului rezultat în urma nitrării în poziția 2 a heterociclului menționat. Prin procedeul dat produsul nitrării 2-nitro-4,5-difenilimidazol este obținut doar în stare legată (coordnată) de ionii metalelor.

15 Dacă 4,5-difenilimidazolul este tratat (70...80°C, 4 ore) cu un exces mare de acid azotic dizolvat în acid acetic glacial, compusul inițial se oxidează complet până la benzil. În cazul în care reacția se produce cu un mic exces de acid azotic, după primele 5 min se poate de izolat cu un randament bun heterociclul nitrat în poziția C2: 2-nitro-4,5-difenilimidazol [14].

20 Deși randamentul nitrării este bun, reacția descrisă este bazată pe utilizarea unui agent chimic foarte activ, în primul rând ca oxidant extrem de puternic, coroziv și periculos, fapt ce poate crea probleme privind securitatea realizării procedurii de nitrare. Agenții de nitrare menționați de asemenea nu sunt prietenoși cu mediul ambiant.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unui procedeu de sinteză a 2-nitro-4,5-difenilimidazolului prin demetalarea compușilor coordinați ai 2-nitro-4,5-difenilimidazolului, în particular a compușilor rezultați în urma nitrării concomitente *in situ* a 4,5-difenilimidazolului cu nitrații metalelor 3d și coordinării produsului nitrării cu ionii respectivi
25 de metal.

Esența invenției constă în aceea că se propune un procedeu de obținere a 2-nitro-4,5-difenilimidazolului prin reacția de demetalare a compușilor coordinați ai Co(II), Ni(II) și Zn(II) cu 2-nitro-4,5-difenilimidazol cu un acid mineral la pH≤2 în mediu apos. După
30 neutralizarea amestecului rezultat până la pH 3...4, 2-nitro-4,5-difenilimidazolul se extrage cu un solvent organic și se izolează prin metode standard bine cunoscute.

Invenția se explică prin fig. 1 și 2, care reprezintă:

- fig. 1, cromatograma și spectrul de masă al 4,5-difenil-2-nitroimidazolului;

- fig. 2, spectrele ^1H RMN (sus) și ^{13}C RMN (jos) ale 4,5-difenil-2-nitroimidazolului.

35 Compușii coordinați ai 2-nitro-4,5-difenilimidazolului ($4,5\text{-Ph}_2\text{ImNO}_2$), care mai conțin metanol în calitate de coligand provenit din solvent, au fost obținuți în condiții solvotermale prin procedeul descris în [13].

Deși metoda de nitrare propusă anterior și procedeul de demetalare revendicat se referă doar la 2-nitro-4,5-difenilimidazol, există o probabilitate înaltă că procedeul revendicat poate
40 fi extins și pentru alți derivați ai 2-nitroimidazolului 4,5-disubstituit, de exemplu, pentru derivații 2-nitro-4,5-diarilici ai imidazolului cu substituenți rezistenți la condițiile de nitrare *in situ* și la demetalarea acidă.

În calitate de compuși coordinați inițiali pentru demetalare pot fi utilizați și alți compuși
45 respectivi, eventual obținuți prin alte metode de sinteză.

Exemple de realizare a invenției

Exemplul 1

200 mg (0,304 mmol) de complex ($[\text{Zn}(4,5\text{-Ph}_2\text{ImNO}_2)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$) se fierb în reflux timp de o oră în amestec de acid sulfuric concentrat (2 mL) luat în exces și apă (10 mL).
50 După distrugerea complexului, în amestec se adaugă soluție saturată de Na_2CO_3 până la pH 3...4, apoi se efectuează extracția compusului organic în clorofom (sau toluen) de 3 ori câte 10 mL. Extrasul se usucă deasupra Na_2SO_4 anhidru, apoi se concentrează până la 15 mL și se lasă la evaporare. Peste două zile se obțin cristale aciforme galben-oranj, care se filtrează și se spală cu apă distilată, apoi se usucă la aer. Masa produsului obținut: 110 mg (randamentul
55 reacției $\eta = 68\%$). Compusul este solubil în toluen, clorofom, acetonă, metanol și insolubil în apă.

Datele analizei elementare, %:

experimental - C 81,76; H 4,28; N 15,36;
calculat pentru $C_{15}H_{11}N_3O_2$ - C 82,19; H 4,15; N 15,85.

Punctul de topire: $t_{\text{top}} = 216...218^\circ\text{C}$.

Benzile în IR (cm^{-1}): 3055(m), 2923(m), 2693(m), 1605(s), 1577(s), 1539(m), 1483(m), 1436(i), 1408(f.i), 1349(f.i), 1319(m), 1287(m), 1262(m), 1193(m), 1159(i), 1092(m), 1075(m), 1021(i), 969(m), 924(m), 842(m), 826(i), 783(m), 765(i), 734(m), 727(m), 694(f.i), 675(m).

Benzile în spectrul ^1H RMN (CD_3COCD_3): $\delta = 7,14...7,58$ ppm (multiplet, 10H, CH_{Ph}).

Benzile în spectrul ^{13}C RMN (CD_3COCD_3): $\delta = 125,2$ ppm; 128,1 ppm; 128,3 ppm; 128,6 ppm; 128,8 ppm.

Exemplul 2

80 mg (0,12 mmol) de complex ($[\text{Ni}(\text{Ph}_2\text{ImNO}_2)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$) se fierb în reflux timp de o oră în amestec de acid clorhidric concentrat (1 mL) luat în exces și apă (4 mL). După distrugerea complexului, în amestec se adaugă soluție saturată de Na_2CO_3 până la pH 3...4, apoi se efectuează extracția compusului organic în cloroform (sau toluen) de 3 ori câte 10 mL. Extrasul se usucă deasupra Na_2SO_4 anhidru, apoi se concentrează până la 5 mL și se lasă la evaporare. Peste două zile se obțin cristale aciforme galben-oranj, care se filtrează și se spală cu apă distilată, apoi se usucă la aer. Masa produsului obținut: 60 mg. Compusul este solubil în toluen, cloroform, acetonă, metanol și insolubil în apă. Datele analizelor elementare, RMN și IR corespund cu datele din exemplul precedent.

Cromatografia în gaz și spectrometria de masă a 4,5-difenil-2-nitroimidazolului

La încălzire în vid 4,5-difenil-2-nitroimidazolul dizolvat în acetonă trece în fază gazoasă fără a se distruge, ceea ce permite studiul compusului în cauză prin metoda spectrometriei de masă.

Cromatograma compusului studiat (fig. 1) demonstrează că acesta practic nu conține impurități și timpul de retenție pe coloana utilizată constituie 24,4 min.

Spectrul de masă înregistrat include picurile ionului molecular $[\text{M}]^+$ cu intensitatea de 100% și ionii fragmentari cu intensități raportate la cea a ionului molecular, care sunt prezentate în tabel.

Etapă inițială a fragmentării ionilor $[\text{M}]^+$ se caracterizează prin dezintegrarea cu formarea ionilor fragmentari $[\text{M}-\text{NO}]^+$, $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ și $[\text{M}-\text{Ph}]^+$. Mai interesant este picul fragmentului cu m/z 235,1, care se formează ca rezultat al pierderii grupării NO însoțite de o transpoziție intramoleculară. Fragmentul cu m/z 217,1 se formează prin eliminarea grupei nitro din ionul molecular. În spectru este prezent picul ce corespunde cationului fenil (m/z 77,0) și cel ce corespunde ionului molecular fără o grupare fenil (m/z 188,0). Prin eliminarea moleculei de acetilenă din fenil-cation se formează cationul $[\text{C}_4\text{H}_3]^+$ cu m/z 51,0.

Tabel

Picurile ionilor identificați în spectrul de masă al 4,5-difenil-2-nitroimidazolului (sunt prezentate valorile m/z și intensitățile relative I (%) ale picurilor ionilor)

Ionii	m/z	I , %
$[\text{M}]^+$	265,1	100,0
$[\text{M}-\text{NO}]^+$	235,1	52,3
$[\text{M}-\text{NO}_2]^+$	217,1	31,4
$[\text{M}-\text{Ph}]^+$	188,0	14,5
$[\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}]^+$	104,0	24,4
$[\text{C}_6\text{H}_5]^+$	77,0	27,3
$[\text{C}_4\text{H}_3]^+$	51,0	11,6

Spectrul de masă și cromatograma (fig. 1), precum și spectrele ^1H RMN și ^{13}C RMN (fig. 2) ale compusului analizat demonstrează structura 4,5-difenil-2-nitroimidazolului și puritatea acestuia.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Charlson R.H., Brown T.L. Inorg. Chem., vol. 5, no. 2, 1966, p. 268
2. Эйхгорн Г. Неорганическая химия, Мир, Москва, 1978, том 1, том 2
3. Palamaru M.N., Iordan A.R., Cecal A. Chimie bioanorganică și metalele vieții, BIT, Iași, 1997, 395 p.
4. Bergan T. Antibacterial activity and pharmacokinetics of nitroimidazoles. A review. Scand. J. Infect. Dis., 1985, vol. 17 (Suppl. 46), p. 64-71
5. US 4241060 A 1980.12.23
6. US 7842278 B2 2010.11.30
7. Новиков С.С. и др. Химия Гетероциклических Соединений, 1970, № 4, с. 503
8. US 5008398 A 1991.04.16
9. US 4199592 A 1980.04.22
10. WO 9419310 A1 1994.09.01
11. CN 1736976 A 2006.02.22
12. Es T. van and Backerberg O.G. Substitution of 4,5-diphenyl-oxazoles and some related compounds. J. Chem. Soc., 1963, p. 1363-1370
13. MD 4150 B1 2012.02.29
14. Yagovkin A.Yu. and Bakibaev A.A. Formation of a 2-Nitro Derivative in the Oxidation of 4,5-Diphenylimidazole to Benzyl using Nitric Acid. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1995, vol.31, No. 12, p. 1696-1697

(57) Revendicări:

1. Procedeu de obținere a 2-nitro-4,5-difenilimidazolului, care cuprinde tratarea cu un acid mineral la $\text{pH} \leq 2$ în mediu de H_2O a compușilor coordinativi ai 2-nitro-4,5-difenilimidazolului cu Co(II) , Ni(II) , Zn(II) , neutralizarea amestecului rezultat până la $\text{pH } 3 \dots 4$, extragerea cu un solvent organic imiscibil cu apa și izolarea din extract a 2-nitro-4,5-difenilimidazolului.

2. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** se tratează cu acid compușii coordinativi ai Co(II) , Ni(II) , Zn(II) cu 2-nitro-4,5-difenilimidazol, care se obțin la interacțiunea 4,5-difenilimidazolului cu nitrații metalelor respective în metanol în condiții solvotermale.

Șef Secție:

IUSTIN Viorel

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

CANȚER Svetlana

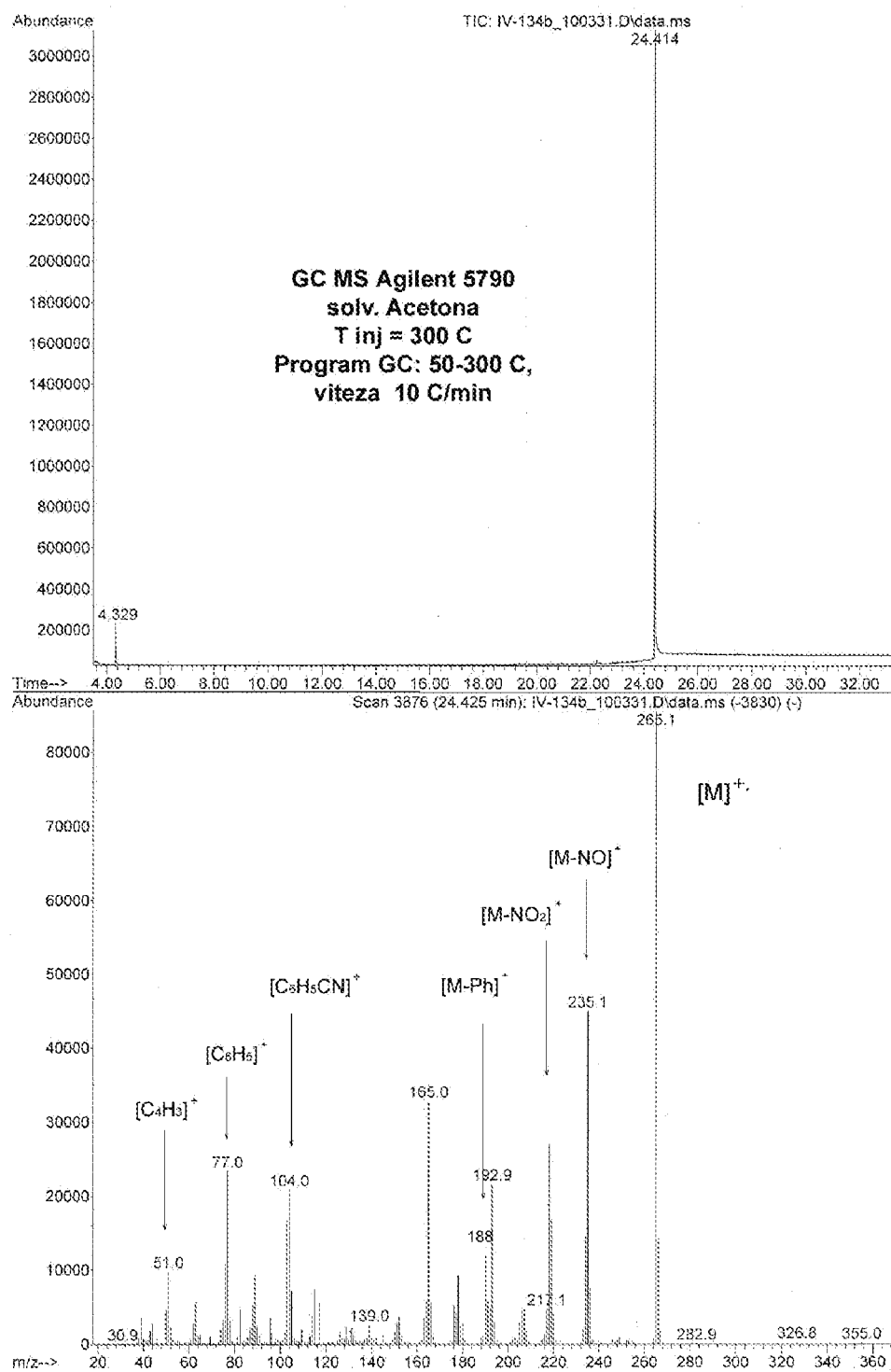
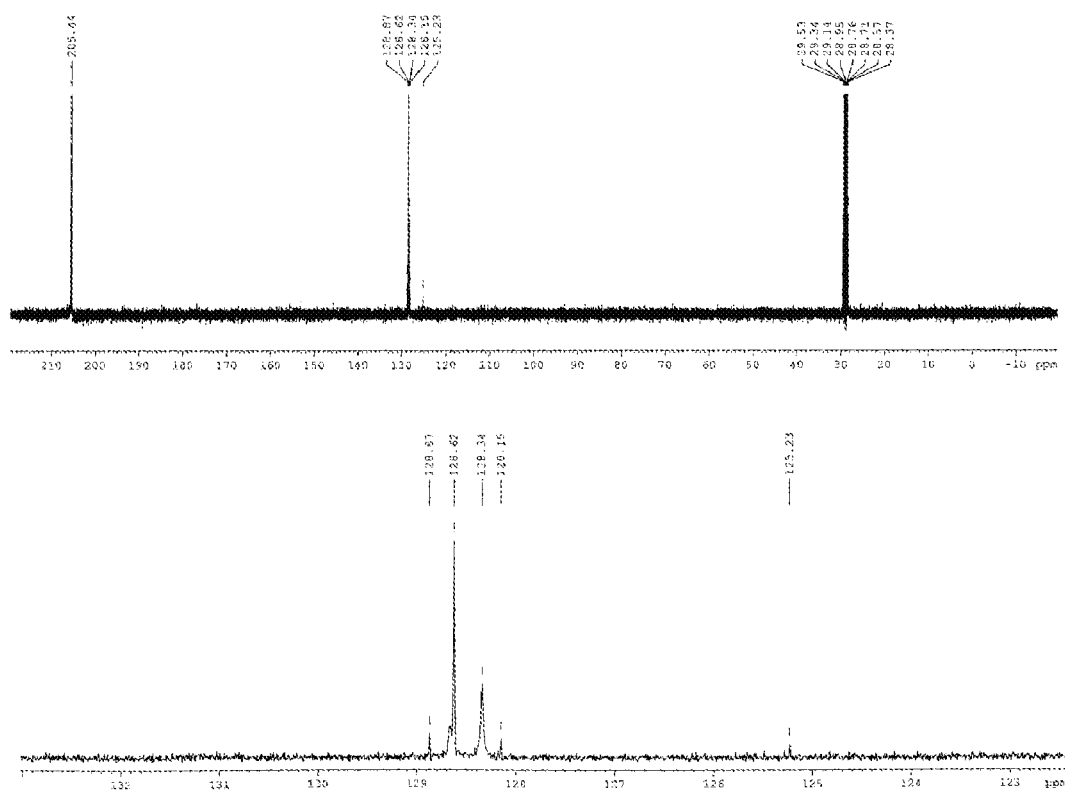


Fig. 1



RAPPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2012 0023

(32) Data de prioritate recunoscută: **N/A**

(22) Data deposit: 2012.02.27

Raport de documentare internațională: **N/A**

(54) Titlul: **Procedeu de obtinere a 2-nitro-4,5-difenilimidazolului**

(71) Solicitant: **INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD**

(51) (Int.Cl.): **Int.Cl:** *C07B 61/00* (2006.01) *C07F 15/06* (2006.01)

C07F 3/06 (2006.01) **C07D 233/54** (2006.01)

C07F 15/04 (2006.01) **C07D 233/91** (2006.01)

II. Condiții de unitate a invenției:

X **satisface**

□ nu satisface

Note:

III.Revendicări: claritatea, susținerea de descriere

Note:

X satisfie

□ nu satisface

IV. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici(KW) suplimentar la indicii de clasificare, ecuații de căutare reprezentative, după caz)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

imidazol ; demetalar :

"Worldwide" (Espacenet; dacă nu este specificat – indicii - IPC, KW - Title/ABS):

demetal* AND (imidazol* OR diphenylimidazol* OR nitroimidazol*) :

demetallat* AND acid* ; demetallat* AND removal :

demetal* AND (coordination OR complex* OR chelat*) ;

demetal* AND acid AND C07D : demetal* AND acid AND C07B :

demetal* AND nitro* ; demetal* AND nitro* AND C07 ;

nitroimidaz* AND coordinat* ; nitroimidaz* AND complex* ;

nitroimidaz* AND chelat* :

“removing of metal” ; “removing of metallic” ; “removing of central” ;

“removing of ions” : “removing of ion” :

EA, CIS (Eapatis) : (нитроимидазол*KW); (дифенилимидазол*KW);

(нитродифенилимидазол* $\backslash KW$) ; (деметаллир* $\backslash KW$) ;

(удаление\KW) AND (метал*\KW) :

(удаляют\KW) AND (метал*\KW) ;

Alte BD –

V. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

VI. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	US 4241060 A 1980.12.23	1
A	US 7842278 B2 2010.11.30	1
A, D	Новиков С.С. и др. Химия Гетероциклических Соединений, 1970, № 4, с. 503	1,2
A, D	US 5008398 A 1991.04.16	1
A, D	US 4199592 A 1980.04.22	1
A, D	WO 9419310 A1 1994.09.01	2
A, D	CN 1736976 A 2006.02.22	2
A, D	Es T. van and Backerberg O.G. Substitution of 4,5-diphenyl-oxazoles and some related compounds. J. Chem. Soc., 1963, p. 1363-1370	1
D,E	MD 4150 B1 2012.02.29	2
A, D, C	Yagovkin A.Yu. and Bakibaev A.A. Formation of a 2-Nitro Derivative in the Oxidation of 4,5-Diphenylimidazole to Benzyl using Nitric Acid. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1995, vol.31, No. 12, p. 1696-1697	1
A, C	RU 2021249 C1 1994.10.15	1
A	Cornelius A., Laszlo P., "Clay supported copper(II) and iron(III) nitrates: novel multipurpose reagents for organic synthesis". Synthesis, October, p. 909-918 (1985)	2
A	WO 2008070336 A2 2010.11.30	1,2
A	US 2010004460 A1 2010.01.07	1,2
A	EP 510036 A1 1992.10.28	1,2
A	Sathururu R and Biehl Ed, "Facile, high-yield, regioselective synthesis of ortho-nitroderivatives of hydroxy heterocycles using cerium (IV) ammonium nitrate", ARCHIVOC, The Archive for Organic Chemistry, 2004 (xiv) 89-95. Published on the web 23 Sep 2004, (regăsit în Internet la 2011.12.20, url: http://quod.lib.umich.edu/cgi/p/pod/dod-idx?c=ark:idno=5550190.0005.e09)	2
A	GB 700211 A 1953.11.25	1

* categoriile speciale ale documentelor citate:

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând	D – document menționat în descrierea cererii de brevet

activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării 2012.05.25	
Examinator JOVMIR Tudor	