

تحضير مشتق استري جديد ل-3-هيدروكسي-2- حمض النفثويك ودراسة بعض خصائصه

الدكتور: محمد كيشي *

المخلص

تم في هذا البحث اصطناع استر جديد: 3,2-ثنائي هيدروكسي بروبيل -3-هيدروكسي 2-نفثالينوات وفق تفاعل فيشر (Fisher Esterification) وذلك بتفاعل الغليسول مع 3-هيدروكسي -2-حمض النفثويك بوجود حفاز حمضي متجانس من ميثان حمض السلفونيك ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) بعدها تم تحديد بعض الخصائص الفيزيائية لنواتج التفاعل من خلال قياس اللزوجة الكيناميكية ودرجة العكارة والكثافة للمحلول المائي.

بعد ذلك تمت دراسة الفعالية الحيوية لنواتج التفاعل على نوعين من الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام ومقارنتها مع مادة مرجعية "جنتاميسين" حيث تبين نتيجة الدراسة قدرة المركب المحضر على تثبيط نمو الجراثيم إيجابية الغرام "St.aureus" أكبر مقارنة مع الجراثيم السلبية "E.coli" وذلك عند تراكيز محددة منه.

تم تتبع سير التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة (T.L.C) ثم فصل نواتج التفاعل كروماتوغرافياً كما حُددت بنيته الجزيئية باستخدام الطرائق الطيفية الحديثة FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$.

الكلمات المفتاحية: الغليسول, تفاعل الاسترة, 3-هيدروكسي -2-حمض النفثويك.

(* مدرس دكتور في الكيمياء العضوية: قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة البعث - حمص - سوريا).

Preparation an new Ester Derivative of 3-Hydroxy-2-Naphthoic Acid and Studying some of its Properties

Dr. Mohammad Keshe *

Abstract

In this paper, 2,3-DiHydroxyPropyl 3-Hydroxy-2-Naphthoate has been synthesized by Fisher Esterification reaction, The glycerol has reacted with 3-Hydroxy-2-Naphthoic Acid in the presence of a homogeneous acid catalyst from methane sulfonic acid ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$). After that, some physical properties of product were determined. by measuring the kinematic viscosity, turbidity and density of the aqueous solution.

After that, the biological activity of the product was studied on two types of bacteria "positive and negative gram" and compared it with a reference substance "gentamicin", the result showed that the ability of product to inhibit the growth of positive gram bacteria "St.aureus" greater than a negative once "E.coli" at a specific concentrations of it.

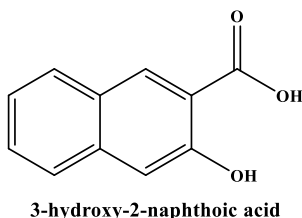
The reaction followed by using thin layer chromatography (T.L.C), the molecular structures have determinate by spectroscopy methods FT- IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$.

Key words: Glycerol, Esterification Reaction, Hydroxy-2-Naphthoic Acid.

*) Doctor of Organic Chemistry: Department of Chemistry - Faculty of Science - Albaath University – Homs - Syria.

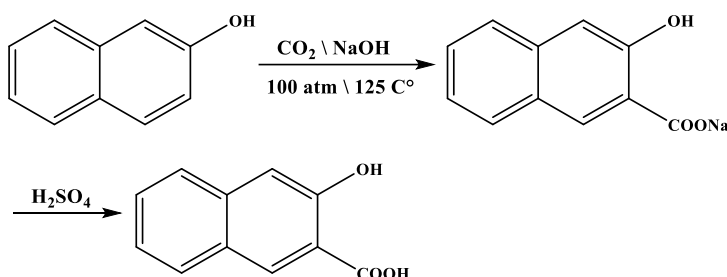
1- المقدمة وهدف البحث:

يُعد 3- هيدروكسي -2- حمض النفثوثيك الذي يمتلك الصيغة الكيميائية الآتية



شكل (1): الصيغة الكيميائية لـ 3- هيدروكسي -2- حمض النفثوثيك.

أحد الأحماض الكربوكسيلية المُشتقة من 2- نفتول حيث يتم تحضيره وفق تفاعل كولبي - شميت "Kolbe-Schmitt Reaction" باستخدام غاز ثنائي أوكسيد الكربون بوجود حرارة وضغط مرتفعين وفق معادلة التفاعل التالي [1]:



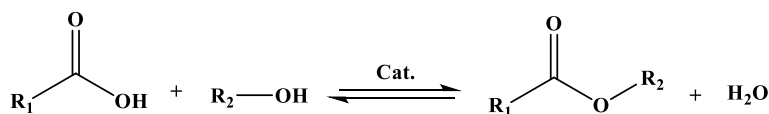
تفاعل (1): تحضير الحمض وفق تفاعل كولبي - شميت.

يدخل 3- هيدروكسي -2- حمض النفثوثيك كمادة أولية في تحضير العديد من أصبغة الأزو حيث يُكسب الصباغ الناتج لوناً شديداً نتيجة الترافق الكبير بين زمرة الأزو مع الحلقة العطرية في الحمض، وتزداد الشدة اللونية بوجود مُستبدلات غير مُشعبة قادرة على الترافق مع زمرة الأزو [2,3]، حيث تُستخدم بعض مُشتقات الحمض الحاوية على زمرة الأزو في صباغة ألياف البولي استر [4]، كما تمتلك مُشتقاته نشاطاً مُضاداً للبكتيريا مثل مركب 3- هيدروكسي -2- نفتانوثيك هيدرازيد الذي أظهر نشاطاً مُضاداً للعديد من الجراثيم ك: "Escherichia coli , Pseudomonas aeruginosa" [5,6].

حديثاً أظهرت مشتقاته الحاوية على حلقة ثيازوليدين نشاطاً مُضاداً للفطريات وكذلك نمو الخلايا السرطانية الكبدية [7].

كيميائياً يمتلك الحمض زمرة كربوكسيلية وكذلك زمرة هيدروكسيل مما يجعله قادراً على الدخول في العديد من التفاعلات الكيميائية لإنتاج مشتقات متنوعة ذات تطبيقات مختلفة، فقد تم تحضير مشتقات أميدية عطرية مختلفة انطلاقاً من تفاعل الأمينات العطرية مع الزمرة الكربوكسيلية في الحمض [8]، كما حُضرت استرات أليفاتية تحتوي سلاسل هيدروكربونية غير مُشبعة عديدة من تفاعله مع أحوال غير مُشبعة [9]، كذلك حُضرت العديد من الاسترات الفينيلية من تفاعله مع الفينولات [10]، كما حُضرت مركبات أميدية عطرية من تفاعله مع مشتقات أمينية عديدة [11]، حيث تدخل المشتقات المُحضرة في العديد من التطبيقات الصيدلانية المتنوعة [12]، كما يُستخدم بعضها كيميائياً ككواشف نوعية لبعض الأيونات المعدنية [13،14].

تُعتبر استرة الحموض الكربوكسيلية العطرية أحد أهم التطبيقات العملية في حماية الزمرة الكربوكسيلية خاصة في المجالات الدوائية حيث يتم تخفيف الآثار الجانبية الحامضية للحموض الكربوكسيلية على المعدة [15]، وتتم استرة الزمرة الكربوكسيلية وفق تفاعل فيشر إما باستخدام حفازات حمضية مثل حمض كلور الماء وحمض الكبريت أو أساسية مثل هيدروكسيد الصوديوم [16].



تفاعل (2): التفاعل العام لاسترة فيشر.

2- هدف البحث:

نظراً لما يتمتع به 3- هيدروكسي-2- حمض النفثونيك ومشتقاته من أهمية كبيرة في العديد من المجالات لذلك هدف هذا البحث إلى ربط الحمض المذكور بمشتق هيدروكسيلي غير سام ورخيص الثمن "الجليسرول" من خلال إجراء تفاعل الاسترة بشروط بسيطة نسبياً "كون الحمض المُستخدم عبارة عن حمض كربوكسيلي عطري" بانتقائية عالية للنواتج ومردود مرتفع نسبياً وتوصيفه طيفياً ثم دراسة بعض الخصائص

الفيزيائية والحيوية على نوعين من الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام لتراكيز مُحددة من الناتج.

3- القسم التجريبي:

1-3- الأجهزة والأدوات المستخدمة:

- جهاز طيف الطنين النووي المغناطيسي بروتوني و كربوني نموذج 400MHz من شركة Bruker السويسرية (هيئة الطاقة الذرية - دمشق).
- جهاز مطيافية الأشعة ما تحت الأحمر نموذج FT-IR-4100 من شركة Jasco اليابانية (قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة البعث - حمص).
- مبخر دوراني نموذج 4.91 من شركة Normschiff الألمانية.
- فرن تجفيف نوع memert.
- جهاز قياس عكارة نوع Martini instruments Mi 415 (قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة البعث - حمص).
- مقياس لزوجة كيناميكية نوع Fungilab Size: 200 (قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة البعث - حمص).
- مقياس كثافة ماركة Iso lab D 97877 Wertheim - Germany (قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة البعث - حمص).
- حاضنة جرثومية نوع memert.
- أطباق بتري وأوساط زرع جرثومية.
- ميزان تحليلي وأدوات زجاجية متنوعة.

2-3- المواد الكيميائية المستخدمة :

غليسرول , 3- هيدروكسي --2- حمض النفتوئيك , ميثان حمض السلفونيك ,
خلات الإيتيل , ميثانول , كلوروفورم , نظامي هكسان , ثنائي ميثيل سلفوكسيد ,
كربونات الصوديوم.

جميع المواد الكيميائية المُستخدمة في البحث من إنتاج شركة: SIGMA

.PDH, MERCK & ALDRICH

3-3- طريقة العمل:

أولاً: تحضير (2,3- ثنائي هيدروكسي بروبيل 3- هيدروكسي -2- نفتالينوات) (2,3-DiHydroxyPropyl 3-Hydroxy-2-Naphthoate) "DHPHN"

يُضاف إلى حوجلة كروية مُصنفة مجهزة بمحرك مغناطيسي ومبرد عكوس (0.4gr , 0.0021mol) من 3- هيدروكسي -2- حمض النفثويك ثم يُضاف (5%mol) من الحفاز الحمضي "ميتان حمض السلفونيك" بعدها يُضاف (1.57gr) (0.017mol) من الغليسول، ثم يُحرك مزيج التفاعل عند درجة حرارة 110°C مع مراقبة سير التفاعل بوساطة كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة "T.L.C" باستخدام جملة جرف مكونة من (خلات الإيتيل : ميتانول) بنسبة (30%:70%) حيث استغرق التفاعل تسع ساعات، بعدها يُترك المزيج ليبرد ثم يُضاف إلى وسط التفاعل ماء قلوي مُشبع بكربونات الصوديوم وذلك لحل الغليسول الفائض والمستخدم كمادة متفاعلة ومذيب في التفاعل وكذلك لتحويل الحمض غير المُتفاعل إلى ملح صوديومي مُنحل بتفاعله مع كربونات الصوديوم في الطور المائي، ثم يُستخلص ناتج التفاعل بخلات الإيتيل عدة مرات، أخيراً يُجمع الطور العضوي ويُخز باستخدام المُبخر الدوار تحت التفريغ ويُنقى باستخدام كروماتوغرافيا الصفائح الزجاجية ليتم الحصول على مُنتج زيتي القوام أصفر اللون لزج بمردود (63%).

ثانياً: تحديد بعض الخصائص الفيزيائية لناتج التفاعل:

يوضع في بيشر مزوّد بمحرك مغناطيسي 0.25gr من الاستر المُحضّر ثم يُضاف 25ml ماء مقطر مع التحريك عند درجة حرارة 30°C مدة نصف ساعة فيتشكل محلول مائي لزج، لنحصل على محلول تركيزه "0.1gr/10ml".

أ- : قياس اللزوجة الكيناميكية [17]:

يتم قياس اللزوجة باستخدام مقياس أوستفالد حيث يُضاف إلى مقياس اللزوجة حوالي 15ml من المحلول المُحضّر سابقاً ويوضع في حمام مائي مدة نصف ساعة مع التحريك عند درجة حرارة 40°C، بعدها يُقاس الزمن اللازم لمرور المحلول ضمن

المقياس ثم يُضرب بثابت الجهاز لنحصل على قيمة اللزوجة وفق العلاقة:

$$C=T.Q \dots\dots\dots (*)$$

حيث: Q: ثابت الجهاز ويساوي 0.094236 عند درجة حرارة 40C°.

T: الزمن اللازم Sec.

ب- : قياس درجة العكارة [18]:

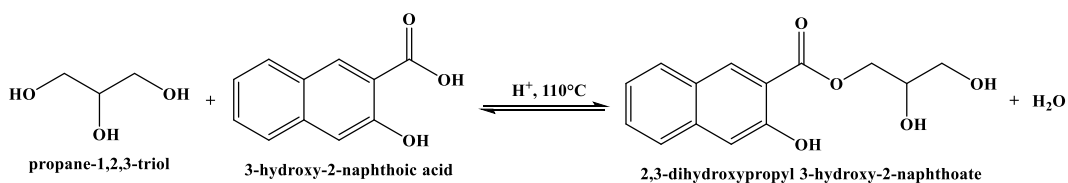
يتم قياس درجة العكارة للمحلول المُحضر بإستخدام جهاز قياس العكارة، حيث يُوضع 10ml من المحلول السابق في عبوة وتوضع ضمن الجهاز.

ت- : قياس الكثافة [19]:

يتم ذلك باستخدام مقياس الكثافة "بكنومتر" دقيق ذي حجم 25ml عن طريق وزن حجم المحلول السابق بدقة.

4- النتائج والمناقشة :

أولاً: تم تحضير الاستر "DHPHN" من خلال تفاعل الغليسول مع 3- هيدروكسي -2- حمض النفثونيك بوجود حفاز حمضي من ميثان حمض السلفونيك ، وقد تم تتبع سير التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة "T.L.C" وفق المعادلة التالية:



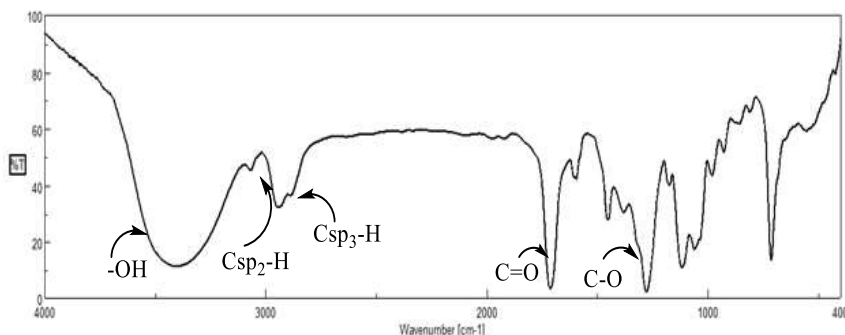
معادلة تفاعل (3): استرة الغليسول ب 3- هيدروكسي -2- حمض النفثونيك.

تم تتبع سير التفاعل باستخدام كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة T.L.C, وأخيراً فُصل الناتج باستخلاصه وتنقيته كروماتوغرافياً.

تم تحديد بنية المركب الناتج "DHPHN" بالطرائق الطيفية المناسبة

(¹³C-NMR, ¹H-NMR ,FT-IR)

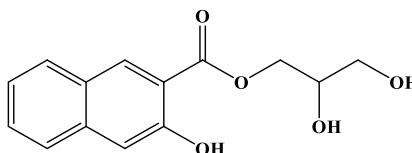
حيث يبين الشكل التالي طيف الأشعة تحت الحمراء للمُحضر



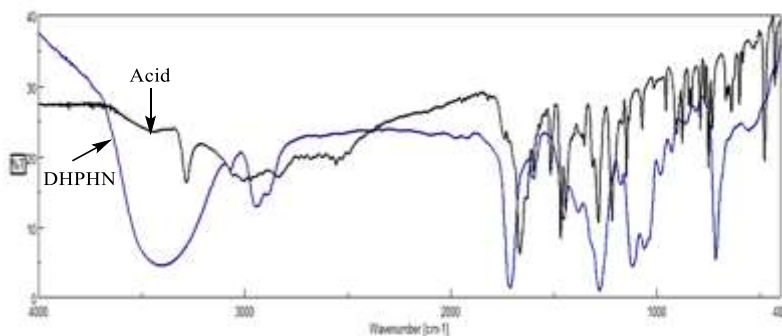
شكل (2): طيف الأشعة تحت الحمراء لـ "DHPHN".

يظهر في الطيف امتطاط لكل من الروابط الاسترية الإيترية والألفاتية والعطرية في المركب المُحضر، حيث يوضح الجدول التالي قيم عصابات الإمتطاط لتلك الروابط.

جدول (1): قيم العدد الموجي في طيف الأشعة تحت الحمراء لـ "DHPHN".

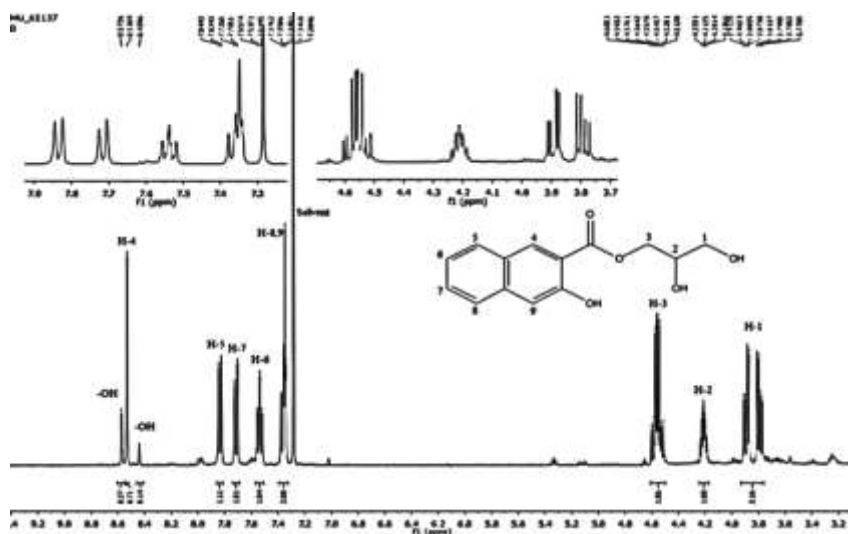
						
C-H Aromatic bent	C-O	C=O	C _{SP} ³ -H	C _{SP} ² -H	OH	الزمرة الوظيفية
698	1218	1686	2918	3077	3368	العدد الموجي "cm ⁻¹ "

كما يُلاحظ من مقارنة طيفي كلاً من 3- هيدروكسي -2- حمض النفثونيك والاستر الناتج إنزياح في قيمة إمتصاص لكل من الزمرة الكربونيلية والاسترية عما هي عليه بالنسبة لزمرة الكربونيل في الحمض دلالة على تشكل المركب



شكل (3): طيف التراكم لكل من الحمض المتفاعل و "DHPHN".

تم إجراء طيف الطنين النووي البروتوني $^1\text{H-NMR}$ لـ "DHPHN" باستخدام مذيب الكلوروفورم المديتر، حيث يلاحظ في الطيف الإشارات العائدة للبروتونات الألفاتية في المركب وإشارات الحلقة العطرية في المجال العطري من الطيف وكذلك الإشارة الأحادية لبروتونات زمرة الهيدروكسيل في المركب واقعة في الحقل الضعيف من الطيف عند قيمة 8.43-8.57 ppm.



شكل (4): طيف $^1\text{H-NMR}$ للنتاج (400 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm).

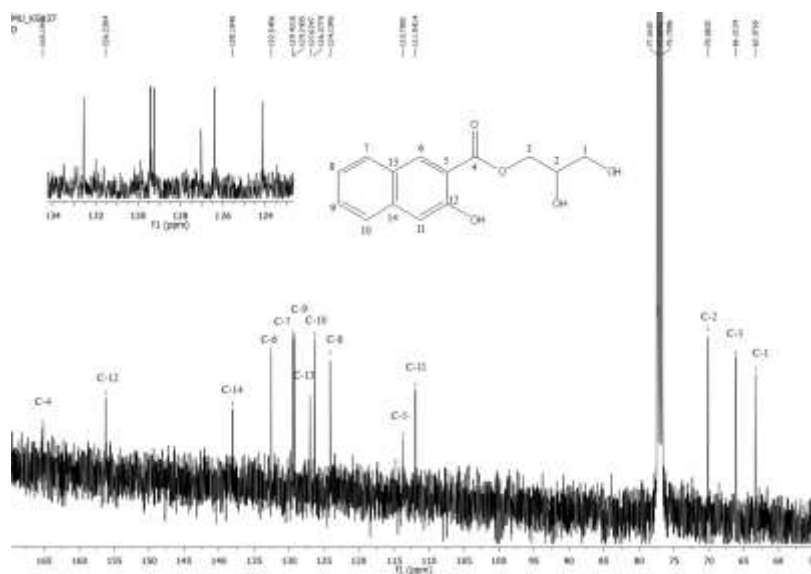
يظهر الجدول (2) الإنزياحات الكيميائية في طيف الطنين المغناطيسي النووي البروتوني للاستر: "DHPHN".

جدول (2): قيم الإنزياحات الكيميائية في طيف الطنين المغناطيسي النووي البروتوني للاستر: "DHPHN".

نوع ذرة الهيدروجين	$^1\text{H-NMR}$ [δ , PPM]	No.
ألفاتية	3.77-3.81 (dq, 2H, $J^2=12$, $J^3=6$, $J^5=2$)	1
ألفاتية	3.87-3.91 (p, 1H, $J^3=4$)	2

ألفاتية	4.51-4.60 (m, 2H)	3
عطرية	8.53 (s, 1H)	4
عطرية	7.82-7.84 (d, 1H, $J^3=8$)	5
عطرية	7.75-7.77 (t, 1H, $J^3=8$)	6
عطرية	7.77-7.79 (d, 1H, $J^3=8$)	7
عطرية	7.34-7.37 (m, 2H)	8,9
OH	8.43-8.57 (S, 2H)	-

كما تم إجراء طيف الطنين المغناطيسي النووي الكربوني $^{13}\text{C-NMR}$ لـ: "DHPHN" باستخدام مذيب الكلوروفورم المديتر, حيث يلاحظ في الطيف الإشارات العائدة للكربون الألفاتية في المركب الواقعة ضمن المجال من 65-75 Ppm وإشارات ذرات الكربون العائدة للحلقة العطرية في المجال العطري من الطيف.



شكل (5): طيف $^{13}\text{C-NMR}$ للاستر (400 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{TMS}} = 0 \text{ ppm}$).

ويحوي الجدول (3) الإنزياحات الكيميائية في الطيف النووي المغناطيسي الكربوني

للاستر: "DHPHN"

جدول (3): قيم الإنزياحات الكيميائية في طيف الطنين النووي المغناطيسي الكربوني

للاستر: "DHPHN".

$^{13}\text{C-NMR} [\delta, \text{PPm}]$	No.	$^{13}\text{C-NMR} [\delta, \text{PPm}]$	No.
124.13	8	63.37	1
129.24	9	66.21	2
126.37	10	70.08	3
111.94	11	165.19	4
156.23	12	113.78	5
127.02	13	132.54	6
138.10	14	129.42	7

5- دراسة الخصائص الفيزيائية للمنتج المحضر:

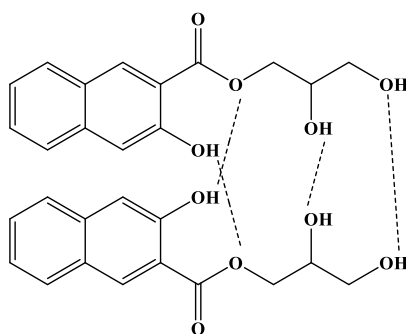
تم تحضير محلول مائي للاستر المُحضر: "DHPHN" بتركيز 0.1gr/10mL، بعدها تم تحديد بعض الخصائص الفيزيائية حيث تم قياس درجة اللزوجة الكيناميكية باستخدام مقياس أوستفالد والذي يعتمد على تأثير الجاذبية الأرضية في سير طبقات المحلول، وبتطبيق العلاقة (*) السابقة نحصل على اللزوجة الكيناميكية، كما تمّ قياس درجة الكثافة من خلال تحديد وزن حجم محدّد بدقة من المحلول السابق وذلك باستخدام مقياس بكنومتر، إضافة إلى تحديد درجة العكارة باستخدام جهاز قياس العكارة الموجود في (قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة البعث - حمص)، حيث يوضح الجدول (4) قيم بعض الخصائص الفيزيائية التي تمّ تحديدها.

جدول (4): قيم بعض الخصائص الفيزيائية للمحلول المائي للاستر المُحضر.

العكارة	الكثافة gr/mL	اللزوجة		العينة
		الزوجة "ستوكس"	الزمن sec	
FNU				

517	1.062	4.429	47	"DHPHN"
-----	-------	-------	----	---------

يُلاحظ من قيم الجدول السابق إلى أنّ المحلول المائي للعينة المُحضّرة يعطي محلول لزج ويُعلّل ذلك بسبب تشكّل الروابط الهيدروجينية بين جزيئات الاستر المُحضر "DHPHN" ممّا يعيق تغلغل جزيئات الماء القطبية وإحاطتها للجزيئية "الإماهة"، حيث يوضح الشكل (6) الروابط الهيدروجينية المُتشكّلة بين جزيئات الاستر المُحضر "DHPHN".



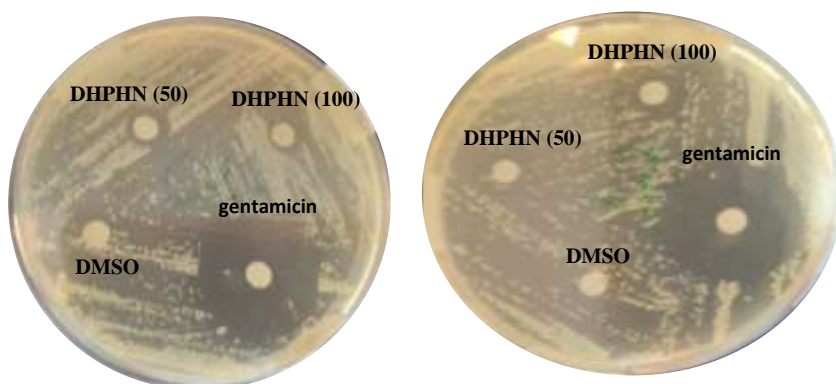
شكل (6): الروابط الهيدروجينية المُتشكّلة بين جزيئات الاستر المُحضر "DHPHN".

6- دراسة الفعالية الحيوية للاستر الجديد المُحضر*

حُضرت محاليل للاستر الجديد المُحضر بتركيز: $100,50 \mu g. mL^{-1}$ (بحله في مُذيب ثنائي ميثيل سلفوكسيد من أجل تحديد الفعالية الحيوية تجاه جرثومة E.coli وجرثومة St.aureus، ثم حُضر محلول من (Tryptic soy broth) TSB وذلك بإذابة (1.5 gr) منه في (50 ml) ماء مقطر ومن ثم تسخينه حتى درجة الغليان وتركه حتى تصبح درجة حرارته (45-50 °C)، وبعد نمو الأحياء الدقيقة يحضر وسط الزرع باستخدام Nutrient Agar (NA) بإذابة (5.6 gr) منه في (200 ml) ماء مقطر للحصول على تركيز $0.028 gr/l$ وذلك بتسخين المحلول حتى الغليان ومن ثم تركه حتى يبرد للدرجة (45-40 °C) ومن ثم صب المحلول في طبقين من أطباق بتري وتُرك حتى يتحول إلى جيلاتين ومن ثم حُفرت أربعة أبار في كل طبق وإجراء زرع للبكتيريا

* أُجريت الدراسة بالتعاون مع مُختبرات ميديكو للصناعات الدوائية.

ومن ثم حقن $10 \mu\text{l}$ من المركبات في الأبار بشكل منفصل بعد ذلك تقاس طول الهالة المتشكلة بعد الحضانة مدة أربعة وعشرون ساعة على درجة حرارة 37°C درجة مئوية حيث يبين الشكل أدناه كيفية تشكل قطر التثبيط، وفي الجدول (5) يبين قيمة قطر التثبيط لكل من الاستر المُحضّر بالتراكيز المُحضرة ومقارنته مع المركب المرجعي (الجنتاميسين) حيث يُلاحظ قدرة ضعيفة للنتائج على تثبيط نمو الجراثيم الإيجابية والجراثيم السلبية وذلك عند التراكيز المُحضرة.



E coli

(-)

St aureus (+)

شكل (7): نتائج الاختبارات الحيوية للنتائج بالمقارنة مع المادة المرجعية.

جدول (5): قيم أقطار التثبيط للنتائج بالمقارنة مع المادة المرجعية.

Compound		التركيز (C $\mu\text{g/ml}$)	قطر التثبيط (mm)
Bacteria (+)	Gyn	-	26
	DHPHN	100	7
		50	5
Bacteria (-)	Gyn	-	27
	DHPHN	100	5
		50	4

7- الإستنتاجات:

- تم اصطناع استر جديد عطري انطلاقاً من تفاعل 3- هيدروكسي -2- حمض النفثويك مع الغليسول الذي يُعد مُتوافر ورخيص الثمن كما أنه غير سام ثم حُددت بنى الناتج بالطرائق الطيفية الحديثة.
- تم استخدام الغليسول الصديق للبيئة كمادة مُتفاعلة ومذيب معاً.
- تم تحديد بعض الخصائص الفيزيائية "للزوجة الكيناميكية، درجة العكارة، الكثافة" للمحاليل المائية للاستر الناتج بغية الإستفادة منها في التطبيقات اللاحقة في المجالات الصناعية والدوائية.
- دُرست الخصائص الحيوية للاستر الناتج على نوعين من الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام " *staphylococcus aureus, Escherichia coli* " حيث تبين نتيجة الدراسة أن للاستر المُحضر قدرة ضعيفة على تثبيط نمو الجراثيم الإيجابية والجراثيم السلبية وذلك عند التراكيز المدروسة بالمقارنة مع المادة المرجعية (الجنتاميسين).

8- المراجع:

- [1] Lindsey, A.S. and Jeskey, H., 1957. The Kolbe - schmitt reaction. Chemical Reviews, 57(4), pp.583-620.
- [2] Hunger, K. and Herbst, W., 2012. Pigments, organic. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry, 27, pp.380-423.
- [3] Ghani, N.A., Issa, Y.M. and Salem, A.A., 1989. Spectrophotometric determination of some lanthanides using 3-hydroxy-2-naphthoic acid azo dyes. Microchemical journal, 39(3), pp.283-288.
- [4] Khalil, A.E.G.M., Berghot, M.A. and Gouda, M.A., 2016. Synthesis and antibacterial activity of some new 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives for dyeing polyester fabrics. Journal of Saudi Chemical Society, 20(2), pp.165-172.

- [5] Dogan, H.N., Rollas, S. and Erdeniz, H., 1998. Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives. II *Farmaco*, 53(7), pp.462-467.
- [6] Popiołek, Ł., Paruch, K., Patrejko, P., Biernasiuk, A. and Wujec, M., 2016. New 3-hydroxy-2-naphthoic hydrazide derivatives: thiosemicarbazides and 1, 2, 4-triazole-3-thiones, their synthesis and in vitro antimicrobial evaluation. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 13(10), pp.1945-1951.
- [7] Popiołek, Ł., Piątkowska-Chmiel, I., Gawrońska-Grzywacz, M., Biernasiuk, A., Izdebska, M., Herbet, M., Sysa, M., Malm, A., Dudka, J. and Wujec, M., 2018. New hydrazide-hydrazones and 1, 3-thiazolidin-4-ones with 3-hydroxy-2-naphthoic moiety: Synthesis, in vitro and in vivo studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, pp.1337-1347.
- [8] Kraska, J. and Boruszczak, Z., 1990. Synthesis of amides of 3-hydroxy-2-naphthoic acid: derivatives of benzimidazolone and benzoxazolone. *Dyes and pigments*, 12(1), pp.57-63.
- [9] Zubareva, N.D., Godunova, L.F., Kurilov, D.V., Razmanov, I.V., Klabunovskii, E.I., Stakheev, A.Y. and Kustov, L.M., 2016. Synthesis of alkenyl 3-hydroxy-2-naphthoates. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 90(12), pp.2393-2396.
- [10] Peters, K., Peters, E.M., Schneider, S. and Bringmann, G., 1999. Crystal structure of 3-methoxy-2-naphthoic acid phenyl ester, C₁₀H₆ (OCH₃)(COOC₆H₅). *Zeitschrift für Kristallographie-New Crystal Structures*, 214(2), pp.245-246.
- [11] Boruszczak, Z. and Kraska, J., 1998. Synthesis and properties of bis-aryldes of 3-hydroxy-2-naphthoic acid, derivatives of 1, 4-phenylenediamines. *Dyes and pigments*, 36(4), pp.339-346.
- [12] Zhao, P., Sharir, H., Kapur, A., Cowan, A., Geller, E.B., Adler, M.W., Seltzman, H.H., Reggio, P.H., Heynen-Genel, S., Sauer, M. and Chung, T.D., 2010. Targeting of the orphan receptor GPR35 by pamoic acid: a potent activator of

- extracellular signal-regulated kinase and β -arrestin2 with antinociceptive activity. *Molecular pharmacology*, 78(4), pp.560-568.
- [13] Guo, R., Su, F., Wang, H., Guo, Y., Yao, H., Huang, G., Li, J., Liang, Z., Shi, K. and Ma, S., 2019. Luminescence tuning of layered rare-earth hydroxides (LRHs, R= Tb, Y) composites with 3-hydroxy-2-naphthoic acid and application to the fluorescent detection of Al^{3+} . *Inorganic chemistry*, 58(8), pp.4979-4988.
- [14] Xie, S.F., Huang, L.Q., Zhong, L., Lai, B.L., Yang, M., Chen, W.B., Zhang, Y.Q. and Dong, W., 2019. Structures, Single-Molecule Magnets, and Fluorescent Properties of Four Dinuclear Lanthanide Complexes Based on 4-Azotriazolyl-3-hydroxy-2-naphthoic Acid. *Inorganic chemistry*, 58(9), pp.5914-5921.
- [15] Bundgaard, H. and Nielsen, N.M., 1988. Glycolamide esters as a novel biolabile prodrug type for non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid drugs. *International journal of pharmaceutics*, 43(1-2), pp.101-110.
- [16] OTERA. J, 2003 esterification, wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, chapter1.
- [17] Herschel, W.H. and Bulkley, R., 2002. The Ostwald viscometer as a consistometer. *The Journal of Physical Chemistry*, 29(10), pp.1217-1223.
- [18] Gillett, D. and Marchiori, A., 2019. A low-cost continuous turbidity monitor. *Sensors*, 19(14), p.3039.
- [19] Viana, M., Jouannin, P., Pontier, C. and Chulia, D., 2002. About pycnometric density measurements. *Talanta*, 57(3), pp.583-593.