



MD 2195 G2 2003.06.30

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 2195<sup>(13)</sup> G2  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: C 07 F 1/08; A 61 K 31/30,  
31/045, 31/05;  
A 61 P 31/10

## (12) BREVET DE INVENȚIE

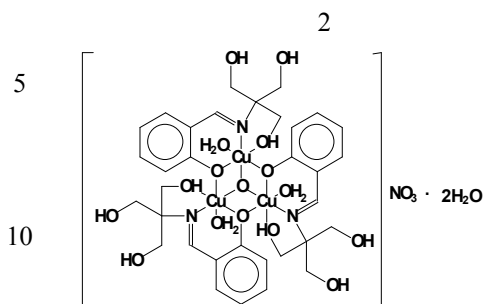
<p>(21) Nr. depozit: a 2002 0148 (22) Data depozit: 2002.05.27</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2003.06.30, BOPI nr. 6/2003</p>
<p>(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ȚAPCOV Victor, MD; SIMONOV Iurie, MD; IAROȘENCO Victoria, MD; CRUDU Valeriu, MD; CIUMACOV Iurie, MD; SAMUSI Nina, MD; GULEA Aurelian, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD</p>	

(54) Dihidratul nitratului  $(\mu_3\text{-oxo})\text{-tris-}\{(\mu_2\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-2-}[(2\text{-hidroxibenziliden})\text{amino-2-hidroximetilpropan}]\text{-1,3-diolo-acvacupru(II)}\}$

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la chimia compușilor coordina-  
nativi ai metalelor de tranziție și anume la primii  
reprezentanți ai clasei noi de  $\mu_3\text{-oxo}$ -complecși ai  
cuprului cu liganzi polidentanți. Acești compuși pot  
fi utilizați în medicină sau în medicina veterinară ca  
compuși ce manifestă activitate antimicrobică față de  
fungii levurici și miceliari.

10  
Esența invenției constă în sinteza dihidratului  
nitratului  $(\mu_3\text{-oxo})\text{-tris-}\{(\mu_2\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-2-}[(2\text{-hidroxibenziliden})\text{amino-2-hidroximetilpropan}]\text{-1,3-diolo-}$   
acvacupru(II)} cu formula :



15  
care manifestă activitate antimicrobică.

Revendicări: 2

Figuri: 4

MD 2195 G2 2003.06.30

# MD 2195 G2 2003.06.30

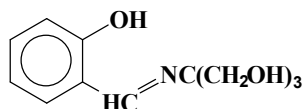
3

## Descriere:

Invenția se referă la chimia compușilor coordinativi ai metalelor de tranziție și anume la primii reprezentanți ai clasei noi de  $\mu_3$ -oxo-complecși ai cuprului cu liganzi polidentanți, în particular la dihidratul nitrului ( $\mu_3$ -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ -O<sub>fenoxi</sub>)-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diolo-acvacupru(II)}. Acest compus poate găsi aplicare în medicină sau în medicina veterinară, deoarece manifestă activitate antimicrobică față de fungii levurici și miceliari.

Conform bazei de date Cambridge [1], clasa de compuși coordinativi, la care se referă complexul declarat, proprietățile lor și procedeul de obținere nu sunt descrise în literatură.

Drept cea mai apropiată soluție pentru substanța declarată servește 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan-1,3-diolul [2], care are următoarea formulă:

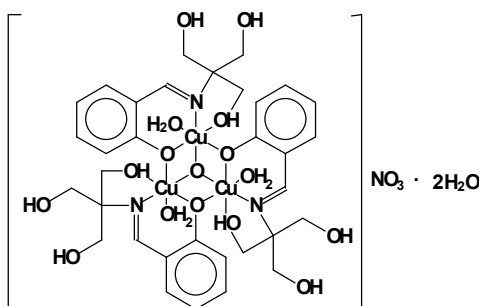


Dezavantajul acestui compus constă în faptul că el nu posedă o activitate antimicrobică înaltă și deocamdată nu a găsit aplicare în medicină sau în medicina veterinară la tratamentul micozelor, în plus, acesta inhibă creșterea și multiplicarea majorității fungilor miceliari și levurici în concentrație de 120  $\mu$ g/ml.

Analogul structural al compusului declarat lipsește.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea primului reprezentant al clasei noi de  $\mu_3$ -oxo-complecși ai cuprului cu liganzi polidentanți, care manifestă proprietăți antimicrobice înalte.

Esența invenției constă în sinteza dihidratului nitrului ( $\mu_3$ -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ -O<sub>fenoxi</sub>)-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diolo-acvacupru(II)} cu formula :

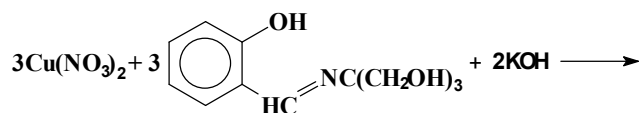


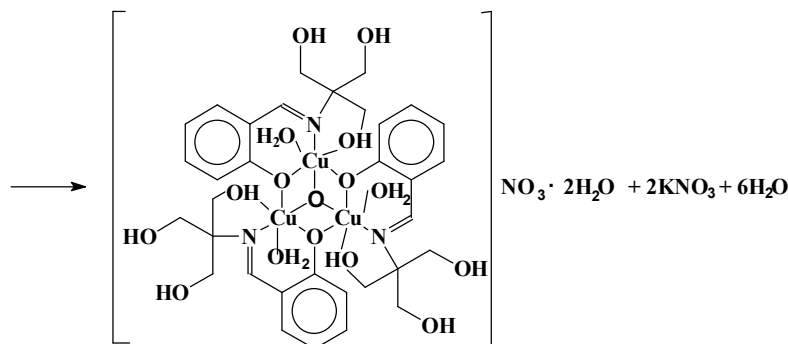
Acest compus manifestă activitate antimicrobică.

Rezultatul invenției constă în obținerea primului reprezentant al clasei noi de  $\mu_3$ -oxo-complecși ai cuprului cu liganzi polidentanți, care manifestă activitate antimicrobică față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1.7 ori activitatea celei mai apropiate soluții - 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan-1,3-diol [2].

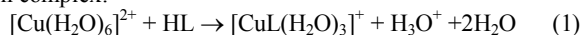
Rezultatul obținut se datorează faptului că se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Complexul declarat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) ale trihidratului nitrului de cupru(II) cu 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan-1,3-diol și hidroxid de potasiu luate în raport molar 1:1:0.66. Reacția decurge în 25...30 min conform următoarei scheme a ecuației:

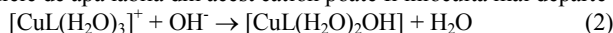




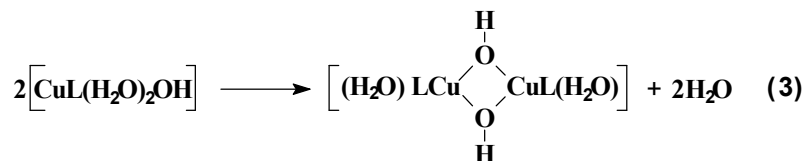
Se poate de presupus că mecanismul reacției date este următorul: la prima treaptă, acva-cationul de cupru (2+), care apare în soluție în urma dizolvării trihidratului nitrului de cupru(2+), reacționează cu 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metil-propan-1,3-diol [HL = 2-HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-HC=N-C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>] formând un nou cation complex:



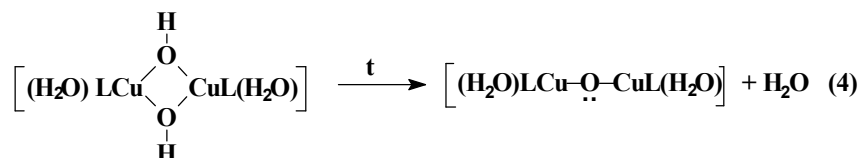
Una din moleculele de apă labilă din acest cation poate fi înlocuită mai departe cu grupa OH<sup>-</sup>:



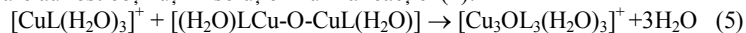
Doi hidroxi-complecși formați în urma reacției (2) reacționează mai departe între ei, formând un dimer complex, în care grupele OH<sup>-</sup> joacă rolul de liganzi-punte:



Conform datelor experimentale, generalizate în (Murray K. S., Binuclear oxo-bridged iron(III) complexes, Coord. Chem. Rev., 1974, vol.12, nr.1, p.1-35), astfel de particule complexe intermediare nu sunt stabile și la încălzire ușor trec în μ-oxo-dimeri:



Cu ajutorul acestei perechi de electroni μ-oxo-dimerul format poate reacționa cu cationii complecși ai cuprului, care au fost obținuți în soluție în urma reacției (1):



Paralel cu decurgerea reacțiilor (1-5) la una din trepte, ligandul 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan-1,3-diol (HL) monodeprotonizat, având la atomul de oxigen fenolic tot o pereche de electroni, formează legătura chimică după mecanismul donor-acceptor cu ionul de cupru vecin coordinativ nesaturat. Ca rezultat al acestor procese în amestecul reactant apare cationul (μ<sub>3</sub>-oxo)-tris-[(μ<sub>2</sub>-O<sub>fenoxi</sub>)-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diolo-acvacupru(II)}. La evaporarea soluției el se cristalizează împreună cu anionul NO<sub>3</sub><sup>-</sup> și două molecule de apă de cristalizare.

Procedeeul de obținere a compusului declarat este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 64% față de cel teoretic calculat. Complexul are culoarea verde întunecată, este stabil în contact cu aerul, solubil în apă, alcoolii alifatici, dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubil în eter.

La recristalizarea compusului din soluția etanolică au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X. Cristalele lui au grupa spațială Cc. [a = 17.777(4), b = 30.529(6), c = 18.945(1) Å, α = 90.00(0), β = 115.41(7), γ = 90.00(0)°, R1 = 0.0616 pentru 8385 reflexii]. Structura a fost determinată folosind metode directe. În celula independentă a cristalului compusului declarat se conțin doi complecși trinucleari ai cuprului cu 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diol (Fig. 1, 2).

## MD 2195 G2 2003.06.30

5

Trimerii dați se formează prin legături de coordinație a O(1) cu trei atomi de metal la următoarele distanțe: Cu(1)-O(1) 1.969(8), Cu(2)-O(1) 1.993(4), Cu(3)-O(1) 1.999(7) Å. Doi dintre acești atomi de cupru coordonează încă cu atomii de oxigen fenolic, alcoolic și de azot azometinic, formând un pătrat puternic deformat. Distanțele de la atomii centrali până la atomii donori indicați se află în intervalul 1.845(7)...1.987(8) Å. Atomii de cupru se deplasează cu 0.109 și 0.091 Å din planul mediu, format de atomii coordonați. Unghiul dintre aceste plane este de 0.06°. Poliedrul de coordinare pentru al treilea atom de cupru este o piramidă deformată, care are drept bază atomii de oxigen O(1), fenolic și de azot azometinic cu distanțe până la atomul central egale cu 1.890(7)...1.993(8) Å. Deplasarea atomului metalului din planul mediu, format de acești atomi donori, este de 0.116 Å. Planul acesta formează cu planele analogice ale primilor doi complecși de cupru unghiurile de 76.4° și 79.3°. Poziția apicală din poliedrul de coordinație a celui de-al treilea atom de cupru este ocupată de atomul de oxigen a apei cu distanța de 2.396(3) Å. Legătura acestui atom de oxigen cu atomul central formează cu legătura Cu-O(fenolic) și Cu-N(azometinic) unghiurile de 73.9(3) și 114.2(3)°, pe când unghiurile analogice cu alți atomi donori în acest poliedru sunt cuprinse în diapazonul 82.4(4)...98.9(3)° și 170.4(4)...174.9(4)° respectiv.

Având informație despre structura complexului declarat, a fost efectuată atribuirea benzilor de absorbție ale spectrului lui IR (Fig. 3 și 4). Faptul că 2-[(2-hidroxibenziliden)-amino-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diol (HL) în complex se comportă ca un ligand tridentat monodeprotonizat este confirmat prin:

a) dispariția benzii de absorbție  $\delta(\text{OH})_{\text{fenolic}}$ , care în HL liber se observă în domeniul 1230...1237  $\text{cm}^{-1}$ ;

b) banda  $\nu(\text{C}=\text{N})$  este deplasată cu 15...20  $\text{cm}^{-1}$  spre frecvențe mai mici [în HL inițial  $\nu(\text{C}=\text{N})$  se observă în domeniul 1640...1635  $\text{cm}^{-1}$ ];

c) deplasarea cu scindarea (sau lărgirea) benzilor de absorbție ale grupelor OH alcoolice [ $\nu(\text{OH})_{\text{alc}} = 3270...3290 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{alc}} = 1050...1055 \text{ cm}^{-1}$ ] și lărgirea benzii  $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{fenolic}} = 1540 \text{ cm}^{-1}$ ;

d) apariția unui șir de noi benzi de absorbție în domeniul 540...400  $\text{cm}^{-1}$ , care corespund  $\nu(\text{Cu}-\text{N}) = 510$  și 405  $\text{cm}^{-1}$  și  $\nu(\text{Cu}-\text{O}) = 460...470 \text{ cm}^{-1}$  (largă).

În afară de aceasta, în spectrul IR al complexului declarat la 600  $\text{cm}^{-1}$  se observă prezența unei noi benzi. Conform datelor din literatura de specialitate (Montri L., Cannon R. D. Vibrational Spectra of Carboxylato Complexes V. Vibration of the Bridged Oxid Iron of the Trinuclear Complex  $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_3]^+$ , Spectrochim. Acta., 1985, vol. 14A, nr.4, p.643-646), așa bandă de absorbție în cazul  $\mu_3$ -oxo-carboxilaților fierului(III) și cromului (III) se atribuie  $\nu(\text{M}_3\text{O})$ . Se poate de presupus, că în complexul declarat această bandă de absorbție se detectează ca  $\nu(\text{Cu}_3\text{O})$ .

Prezența în componența dihidratului nitratalui ( $\mu_3$ -oxo)-tris- $\{(\mu_2\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-}2\text{-}[(2\text{-hidroxibenziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan]-1,3\text{-diolo-acvacupru(II)}\}$  a ionului nitrat necoordonat și a moleculelor de apă se confirmă prin prezența în spectrul lui de absorbție a benzilor de absorbție caracteristice [în cazul nitrat-ionului:  $\nu_3(\text{E}) = 1325$ ,  $\nu_2(\text{A}_2) = 895$  și  $\nu_4(\text{E}) = 730 \text{ cm}^{-1}$ , iar al apei:  $\nu(\text{H}_2\text{O}) = 3590$ ,  $\delta(\text{H}_2\text{O}) = 1590$  și  $\gamma(\text{H}_2\text{O}) = 900 \text{ cm}^{-1}$ ].

Exemplu de obținere a dihidratului nitratalui ( $\mu_3$ -oxo)-tris- $\{(\mu_2\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-}2\text{-}[(2\text{-hidroxibenziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan]-1,3\text{-diolo-acvacupru(II)}\}$

La soluția etanolică, care conține 10 mmol de trihidrat al nitratalui de cupru(2+) în 50 ml etanol, încălzită la (50...55°C) și amestecată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluție de 10 mmol de 2-[(2-hidroxibenziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diol în 30 ml de alcool și 6.67 mmol de hidroxid de potasiu în 20 ml  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ . După aceasta, amestecul reactant se încălzește în continuare cu refrigerent ascendent pe parcurs de 40...60 min. Peste 2...3 zile de evaporare în aer a soluției obținute se depun cristale de culoare verde întunecată, care se filtrează prin filtru de sticlă, se spală cu cantități mici de alcool, eter și se usucă în aer.

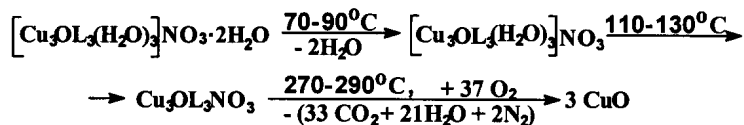
S-a determinat, %: C - 38.18, H - 4.97, Cu - 18.49, N - 5.31. Pentru  $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{Cu}_3\text{N}_4\text{O}_{21}$  calculat, %: C - 38.37, H - 5.04, Cu - 18.60, N - 5.43.

La temperatura camerei (291 K) complexul dat are momentul efectiv magnetic egal cu 1, 64 m.B. (calculat pentru un atom paramagnetic).

Pe derivatograma compusului declarat sunt două efecte endotermice și un efect exotermic. Primele două trepte de piroliză sunt procese de deshidratare și deacvatare, iar ultimul - destrucția termooxidativă a liganzilor în complex. Aceste procese pot fi descrise prin următoarea ecuație de reacție topochimică:

## MD 2195 G2 2003.06.30

6



Proprietățile antimicotice ale dihidratului nitratului ( $\mu_3$ -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ -O<sub>fenoxi</sub>)-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino-2-hidroximetilpropan-1,3-diol]-acvacupru(II)} au fost cercetate *in vitro* pe tulpini de laborator: *Aspergillus niger* 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 compusului declarat, sunt prezentate în tabel, care demonstrează că el manifestă activitate față de toate tulpinile cercetate de fungi în concentrație de 33...120 μg/ml. Pentru comparație în același tabel se dau datele privind activitatea 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroximetilpropan-1,3-diolului (analogului structural).

Activitatea antimicotică (μg/ml) a compusului declarat în comparație  
cu cea mai apropiată soluție

Compusul	Tipul de fungi	
	<i>Aspergillus niger</i> (reprezentantul fungilor miceliari)	<i>Candida albicans</i> (reprezentantul fungilor levurici)
2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroximetilpropan-1,3-diol (cea mai apropiată soluție)	120	120
Dihidratul nitratului ( $\mu_3$ -oxo)- tris- $\{(\mu_2$ -O <sub>fenoxi</sub> )-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroximetilpropan-1,3-diol}-acvacupru(II)}	72.5	72.5

Datele prezentate în tabel demonstrează că substanța declarată manifestă activitate antimicotică față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1.7 ori activitatea celei mai apropiate soluții sau 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroximetilpropan-1,3-diol.

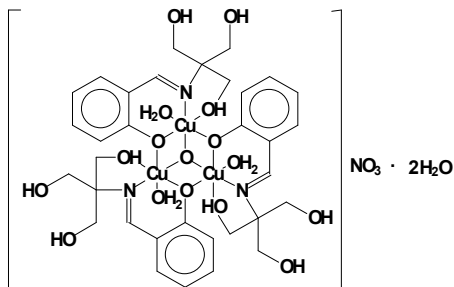
Proprietățile depistate ale complexului sintetizat prezintă interes pentru practica medicală din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

# MD 2195 G2 2003.06.30

7

## (57) Revendicări:

1. Dihidratul nitrului ( $\mu_3$ -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ -O<sub>fenoxi</sub>)-2-[(2-hidroxibenziliden)amino-2-hidroximetilpropan]-1,3-diolo-acvacupru(II)} cu formula :



2. Compus conform revendicării 1, care manifestă activitate antimicrobică.

## (56) Referințe bibliografice:

1. Allen F. N., Kennard O. Chemical design automation news. 1993, Vol. 8, p. 131
2. MD 1491 G2 2000.12.31

Șef-adjunct  
Direcție Inventii:

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana

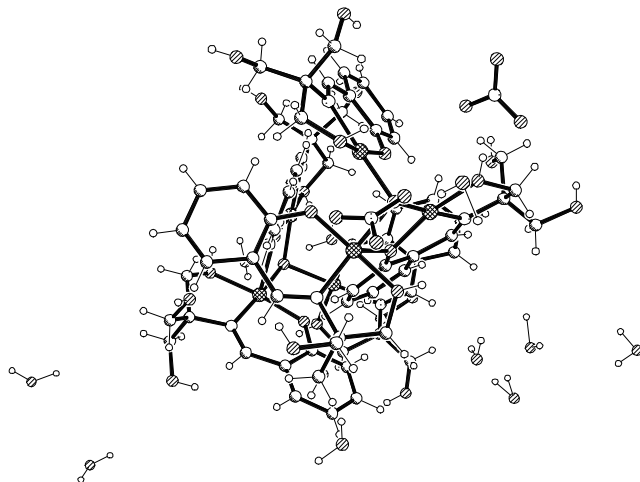


Fig. 1. Structura moleculei dihidratul nitratului ( $\mu_3$ -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ -O<sub>fenoxi</sub>)-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diolo-acvacupru(II)}\}

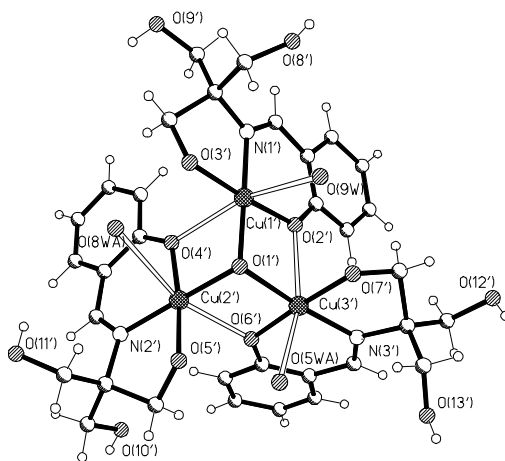


Fig. 2. Structura cationului ( $\mu_3$ -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ -O<sub>fenoxi</sub>)-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diolo-acvacupru(II)}\}

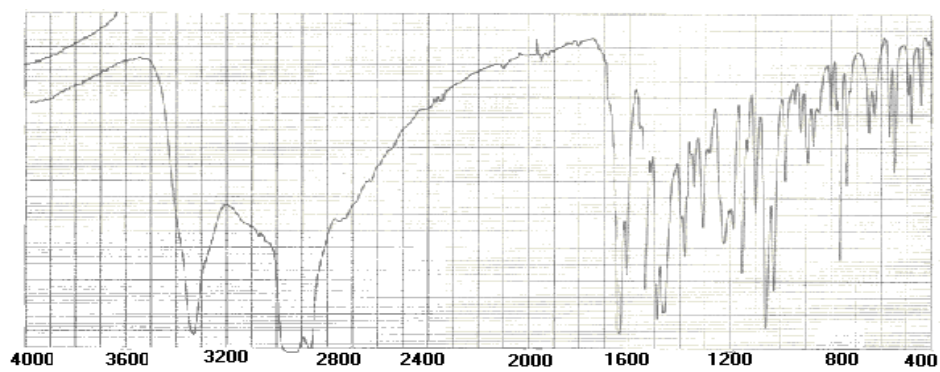


Fig. 3. Spectrul IR 2-[(2-hidroxi benziliden)amino-2-hidroxi metilpropan]-1,3-diolului

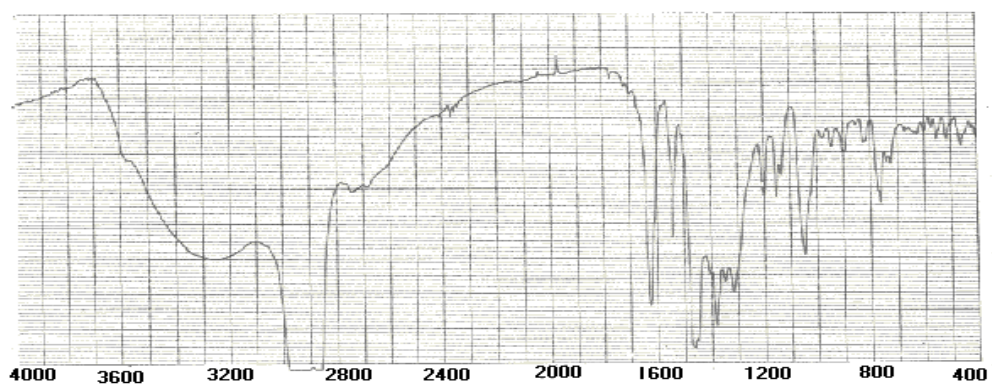


Fig. 4. Spectrul IR dihidratului nitratului ( $\mu_3$ -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ -O<sub>fenoxi</sub>)-2-[(2-hidroxi benziliden)amino-2-hidroxi metilpropan]-1,3-diolu-aevacupru(II)}