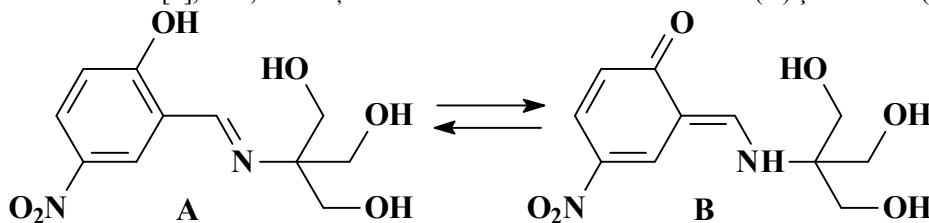


Invenția se referă la chimia combinațiilor coordinative ale metalelor de tranziție, în special la nitratul de catena- μ -{2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diol}aquacupru(II). Acest compus manifestă activitate fungiostatică față de fungii levurici și miceliari, ca urmare își poate găsi o aplicare în practica medicală sau veterinară în calitate de preparat antimicotic.

Compusul declarat, proprietățile și procedeul obținerii a lui nu sunt descrise în literatura.

Ca analog al substanței declarate servește produsul condensării tris(hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]propan-1,3-diol) cu aldehida 5-nitrosalicilică [1], care, în soluții se află în forma tautomeră benzoidă (A) și chinoidă (B) :

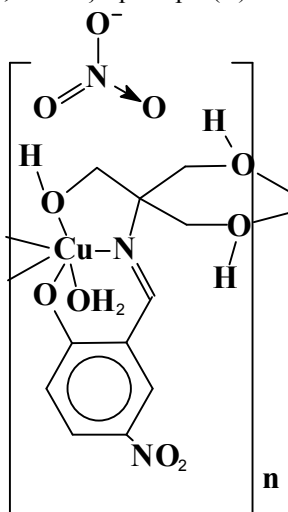


Până la momentul actual a fost separată în stare solidă numai forma chinoidă {6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]propan-1,3-diol)metilen]-4-nitrociclohexa-2,4-dienon}. Forma tautomeră benzoidă {2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]propan-1,3-diol} nu a fost separată din soluție. După activitatea antimicotică față de fungii levurici și miceliari, acest produs de condensare (forma tautomeră B) depășește de 7,3-1,6 ori activitatea nistatinei, utilizată în medicină. Dezavantajul 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]propan-1,3-diol)metilen]-4-nitrociclohexa-2,4-dieno-nei constă în faptul că activitatea depistată nu este totuși suficient de înaltă și din aceasta cauza compusul dat nu și-a găsit o aplicare în medicină sau veterinarie, la profilaxia și tratarea micozelor.

Analogul structural al complexului declarat lipsește.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea unui compus nou, care manifestă proprietăți antimicotice înalte.

Esența invenției constă în sinteza nitrului de catena- μ -{2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]propan-1,3-diol}aquacupru(II) cu formula :



$$n = 310\ 000 - 490\ 000$$

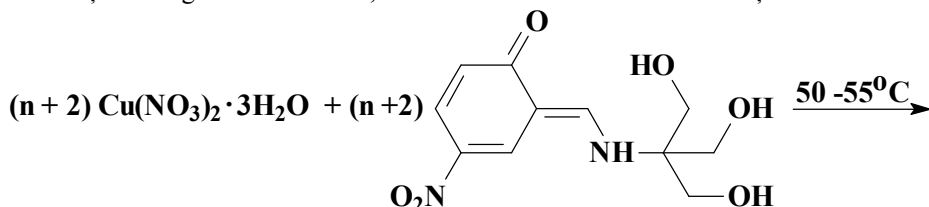
Acest compus manifestă proprietăți antifungice.

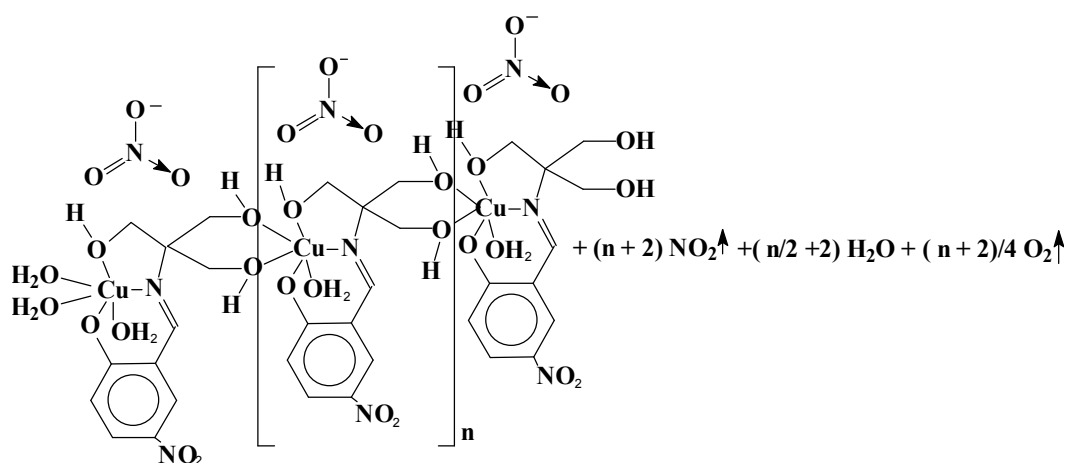
Rezultatul al invenției constă în obținerea unui compus coordinativ, care manifestă activitate antimicotică față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1,5-2,0 ori activitatea celei mai apropiate soluții [1].

Rezultatul obținut se datorează faptului, că se realizează o combinație nouă a unor legături chimice deja cunoscute.

Complexul declarat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) a trihidratului nitrului de cupru(II) cu 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]propan-1,3-diol)metilen]-4-nitrociclohexa-2,4-dienon luate în raport molar 1 :

1. Reacția decurge în 50...60 min, conform următoarei scheme a ecuației :





$$n = 310\ 000 - 490\ 000$$

Mecanismul prezentei reacții este legat de adăția la ionul de cupru(2+) a moleculei de 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)metilen]-4-nitrociclohexa-2,4-dienonei, care, în acest moment trece în forma tautomeră benzoidă. Paralel, ligandul-O,N,O tridentat 2-hidoximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]propan-1,3-diol se deprotonizează și formează încă două legături chimice după mecanismul donor-acceptor cu ionul de cupru vecin, prin intermediul grupelor hidroxil alcoolice libere. La acest ion de cupru de asemenea coordonează o moleculă de azometină, grupele funcționale ale căreia participă la formarea legăturilor chimice cu al treilea ion de cupru și procesul continuă. În urma acestor procese, în componența complexului, apare 2-hidoximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]propan-1,3-diol (forma tautomeră A), care îndeplinește funcția de ligand-punte, folosind pentru aceasta toate grupele funcționale, capabile la coordonare. A₁ șaselea loc în sfera coordinativă interioară îl ocupă molecula de apă. Pentru compensarea sarcinii cationului polimeric în sfera exterioară se află anionul nitrat.

Procedeele de obținere a compusului declarat este simplu în executare, substanțele inițiale accesibile, randamentul constituie 86 % față de cel teoretic calculat. Complexul este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă și alcoolii, este solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic insolubil în eter.

La recristalizarea compusului din soluție etanolică au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X. Analiza roentgenostructurală a demonstrat că acest compus declarat reprezintă un polimer coordinativ (Fig. 1), ce conține 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-4-nitrociclohexa-2,4-dienon (proto-tipul)] în forma tautomeră benzoidă monodeprotonizată. Poliedrul coordinativ al atomului central, în celula elementară, reprezintă o bipiramidă tetragonală alungită (Fig. 2), în planul ecuatorial al căreia sunt situați atomii de oxigen O(1), O(2) și azot N(1) azometinic proprii, precum și atomul de oxigen O(1M) al complexului vecin. Pozițiile apicale ale poliedrului coordinativ al atomului de cupru sunt ocupate de molecula de apă O(1w) și atomul de oxigen O(31) al grupei alcoolice vecine, din 2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diol. În fiecare lanț polimeric, moleculele de apă formează legături de hidrogen cu doi ioni nitrat vecini din sfera externă prin intermediul atomilor de oxigen O(6) și O(8). Atomii de oxigen ai grupei nitrat participă de asemenea și la formarea legăturilor de hidrogen între lanțurile polimerice vecine.

În baza informației despre structura complexului declarat, a fost efectuată atribuirea benzilor de absorbție ale spectrului lui IR. Faptul că 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)metilen]-4-nitrociclohexa-2,4-dienonă (forma tautomeră B) trece în 2-hidoximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]propan-1,3-diol (forma tautomeră A), se deprotonizează și se comportă în componența compusului declarat ca ligand-punte este confirmat prin :

- dispariția benzii de absorbție $\nu(\text{C}=\text{O})$, care în produsul de condensare necoordonat, se observă în domeniul 1660-1650 cm^{-1} ;
- banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ este deplasată cu 20-25 cm^{-1} spre frecvențe mai mici în comparație cu azometinele asemănătoare;
- deplasarea cu scindarea benzilor de absorbție a grupelor OH alcoolice cu 10-15 cm^{-1} spre frecvențe mai mici [în produsul de condensare inițial $\nu(\text{OH})_{\text{alc}} = 3270-3290 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{alc}} = 1050-1055 \text{ cm}^{-1}$];
- apariția unui șir de noi benzi de absorbție în domeniul 530-405 cm^{-1} , care corespund $\nu(\text{Cu}-\text{N}) = 525, 415 \text{ cm}^{-1}$ și $\nu(\text{Cu}-\text{O}) = 490 \text{ cm}^{-1}$ (largă).

În afară de aceasta, în spectrul IR al compusului declarat sunt prezente toate benzile de absorbție, caracteristice ionului nitrat necoordonat [$\nu_3(\text{E}) = 1342$, $\nu_2(\text{A}_2) = 875$, $\nu_4(\text{E}) 725$ și $\nu_1(\text{A}) = 1050 \text{ cm}^{-1}$] și moleculei de apă din sfera interioară [$\nu(\text{H}_2\text{O})=3590$, $\delta(\text{H}_2\text{O})=1587$, $\gamma(\text{H}_2\text{O})= 918 \text{ cm}^{-1}$].

Exemplu de obținere a nitratului de catena- μ -{2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo}aquacupru(II). La soluția etanolică, care conține 10 mmol de trihidrat al nitratului de cupru(2+) în 50 ml etanol, încălzită (50...55°C) și agitată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluție de 10 mmol de 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)metilen]-4-nitrociclohexa-2,4-dienon în 30 ml de alcool. După aceasta, amestecul reactant se încălzește în continuare cu refrigerent ascendent, pe parcurs de 30...40 min. La răcire, din amestecul reactant se depun cristale mărunte de culoare verde, care se filtrează prin filtru de sticlă, se spală cu cantități mici de alcool, eter și se usucă la aer.

S-a determinat, % : C – 31.89, H – 3.45, Cu – 15.11, N – 9.85. Pentru $C_{11}H_{15}CuN_3O_{10}$ calculat, % : C – 32.01, H – 3.66, Cu – 15.39, N – 10.18.

La temperatura camerei (290 K), complexul dat, are momentul efectiv magnetic egal cu 1,61 m. B.

Termoliza compusului declarat decurge în două trepte : în intervalul de temperaturi 175...230°C, pe derivatograma lui se observă un efect endotermic, care, conform scăderii masei corespunde eliminării moleculei de apă din sfera interioară (deacuatării), iar la 560°C, cu efect exotermic decurge destrucția termooxidativă completă a 2-hidoximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)-amino]propan-1,3-diolului coordonat.

Proprietățile antimicotice ale dihidratului nitratului (μ 3-oxo)- tris- $\{(\mu$ 2-Ofenoxi)-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino-2-hidroximetilpropan-1,3-diolo-aquacupru(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).106 unități formatoare de colonii într-un mililitru. Însămînțările pentru levuri au fost incubate în decurs de 7, iar miceliile – 14 zile la temperatura 37°C.

Datele experimentale obținute, privind studierea proprietăților antimicotice a compusului declarat, sunt prezentate în tabelul 1, ele demonstrează că el manifestă activitate față de toate tulpinile cercetate de fungi în concentrație de 16,5-33 μ g/ml. Pentru comparație în același tabel se aduc date privind activitatea 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino]-4-nitrociclohexa-2,4-dienonului (soluției celei mai apropiate).

Tabelul 1

Activitatea fungicidică (μ g/ml) a compusului declarat în comparație cu prototipul

Compusul	Tipul de fungi		
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Candida albicans</i>
6-[(2-Hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino]-4-nitrociclohexa-2,4-dienon (prototipul)	33.0	33.0	50
Nitratul de catena- μ - $\{2$ -hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo}aquacupru(II)	16.5	16.5	33

Datele prezentate în tabelul 1 demonstrează, că substanța declarată manifestă activitate antimicotică față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1,5-2,0 ori activitatea celei mai apropiate soluții său.

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

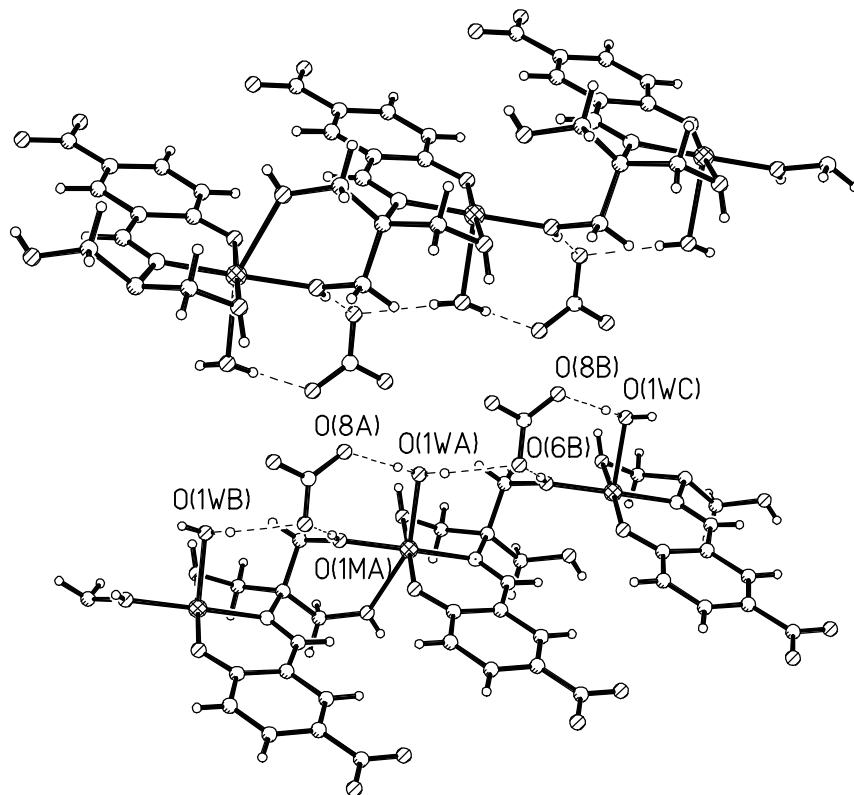


Fig. 1 Fragment al structurii cristaline a lanțurilor polimerice în cristal compusului declarat.

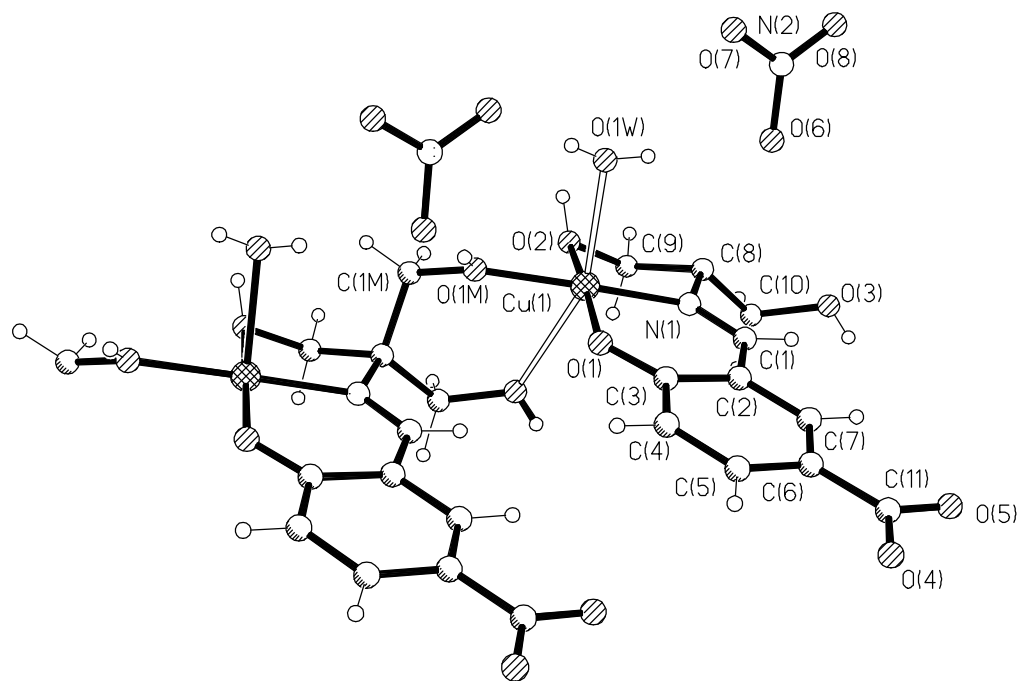


Fig. 2 Structura fragmentului elementar al lanțurilor polimerice