



MD 2454 G2 2004.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 2454 (13) G2  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: C 07 F 1/08; C 07 C 47/56,  
215/10; A 61 K 31/30;  
A 61 P 31/10

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2003 0042 (22) Data depozit: 2003.02.04</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2004.05.31, BOPi nr. 5/2004</p>
<p>(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ȚAPCOV Victor, MD; CIUMACOV Iurie, MD; CRUDU Valeriu, MD; SAMUSI Nina, MD; GULEA Aurelian, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD</p>	

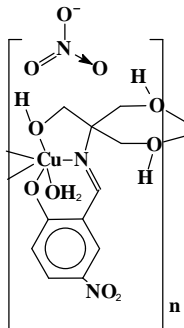
(54) Nitratul de catenă-μ-{2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo}aquacupru(II)

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la chimia combinațiilor coordinative ale metalelor de tranziție.

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



2

Compusul manifestă proprietăți fungicide. Rezultatul invenției constă în obținerea unui compus coordinativ, care posedă activitate antimicotică față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1,5...2,0 ori activitatea analogului.

Revendicări: 2  
Figuri: 2

5

10

15

MD 2454 G2 2004.05.31

# MD 2454 G2 2004.05.31

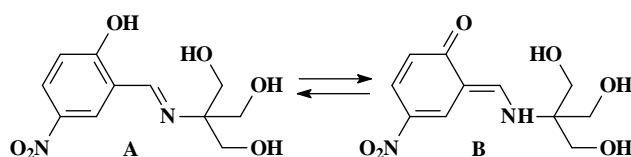
3

## Descriere:

Invenția se referă la chimia combinațiilor coordinative ale metalelor de tranziție, în special la nitratul de catena- $\mu$ -{2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diol}aquacupru(II). Acest compus manifestă activitate fungistatică 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 lui nu sunt descrise în literatura.

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

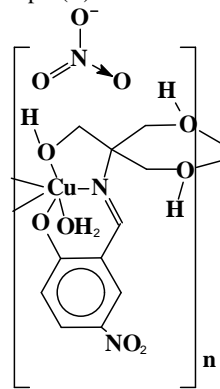


Până la momentul actual a fost separată în stare solidă numai forma chinoidă {6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]propan-1,3-diol)} nu a fost separată din soluție. După activitatea antimicotică față de fungii levurici și miceliari, acest produs de condensare (forma tautomeră 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-nitrosalicilic)amino]propan-1,3-diol)} 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- $\mu$ -{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.

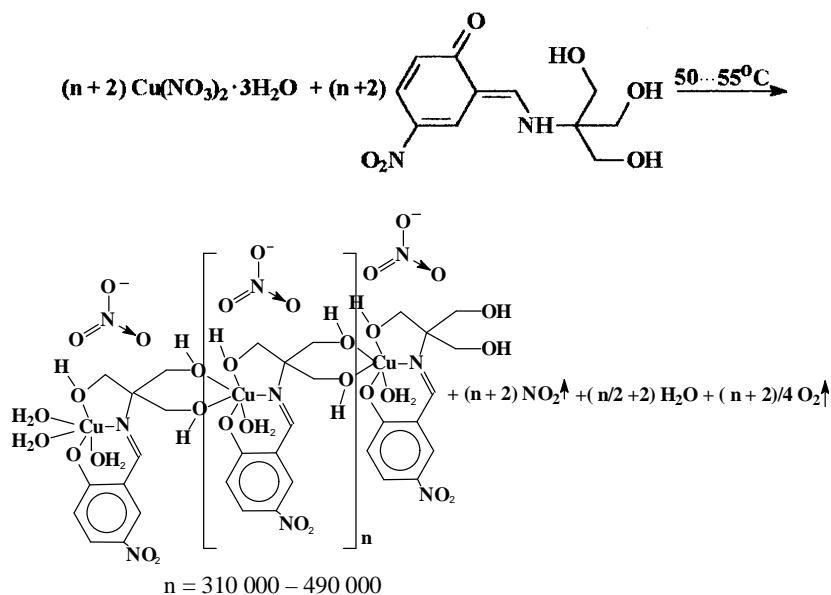
Rezultatul al invenției constă în obținerea unui compus coordinativ, care manifestă activitate antimicotică față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1,5...2,0 ori activitatea celei mai apropiate soluții [1].

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-nitrosalicilic)amino]propan-1,3-diol)} luate în raport molar 1 : 1. Reacția decurge în 50...60 min, conform următoarei scheme a ecuației:

# MD 2454 G2 2004.05.31

4



5 Mecanismul prezentei reacții este legat de aditია la ionul de cupru(2+) a moleculei de 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-metil-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

10 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. Al șaselea loc în sfera coordinativă

15 interioară îl ocupă molecula de apă. Pentru compensarea sarcinii cationului polimeric în sfera exterioară se află anionul nitrat.

Procedeeul 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 alcooli, este solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic

20 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-hidroxi-metil-etilamino)-4-nitrociclohexa-2,4-dienon (proto-tipul) în forma tautomeră benzoidă monodeprotonată. 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(3<sup>1</sup>) al grupeii alcoolice vecine, din 2-hidoximetil-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 grupeii nitrat participă de asemenea și la formarea legăturilor de hidrogen între lanțurile polimerice vecine.

25

30

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-hidroxi-metil-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 :

35

a) dispariția benzii de absorbție  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , care în produsul de condensare necoordonat, se observă în domeniul  $1660-1650 \text{ cm}^{-1}$ ;

40

b) banda  $\nu(\text{C}=\text{N})$  este deplasată cu  $20-25 \text{ cm}^{-1}$  spre frecvențe mai mici în comparație cu azometinele asemănătoare;

## MD 2454 G2 2004.05.31

5

c) deplasarea cu scindarea benzilor de absorbție a grupelor OH alcoolice cu 10-15  $\text{cm}^{-1}$  spre frecvențe mai mici [în produsul de condensare inițial  $\nu(\text{OH})_{\text{alc}} = 3270\text{-}3290 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu(\text{C-O})_{\text{alc}} = 1050\text{-}1055 \text{ cm}^{-1}$ ];

d) apariția unui șir de noi benzi de absorbție în domeniul 530-405  $\text{cm}^{-1}$ , care corespund  $\nu(\text{Cu-N}) = 525, 415 \text{ cm}^{-1}$  și  $\nu(\text{Cu-O}) = 490 \text{ cm}^{-1}$  (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- $\mu$ -{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  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{CuN}_3\text{O}_{10}$  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 (decauatării), iar la 560°C, cu efect exotermic decurge destrucția termooxidativă completă a 2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)-amino]propan-1,3-diolului coordonat.

Proprietățile antimicotice ale dihidratului nitratului ( $\mu_3$ -oxo)- tris- $\{(\mu_2\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-}2\text{-}[(2\text{-hidroxi-benziliden)amino-}2\text{-hidroximetilpropan-}1,3\text{-diolo-aquacupru(II)}\}$  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) $\cdot 10^6$  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 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  $\mu\text{g/ml}$ . 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 fungiostatică ( $\mu\text{g/ml}$ ) 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- $\mu$ -{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.

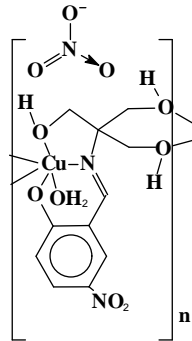
Proprietățile depistate ale complexului sintetizat prezintă interes pentru practica medicală și veterinară din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

# MD 2454 G2 2004.05.31

6

## (57) Revendicări:

1. Nitratul de catenă- $\mu$ -{2-hidroxi-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diol}aquacupru(II) cu formula:



5

2. Compus coordinativ conform revendicării 1, care manifestă activitate antimicotică.

10

## (56) Referințe bibliografice:

1. MD 1491 G1 2000.06.30

15

**Director-adjunct**  
**Departament:**

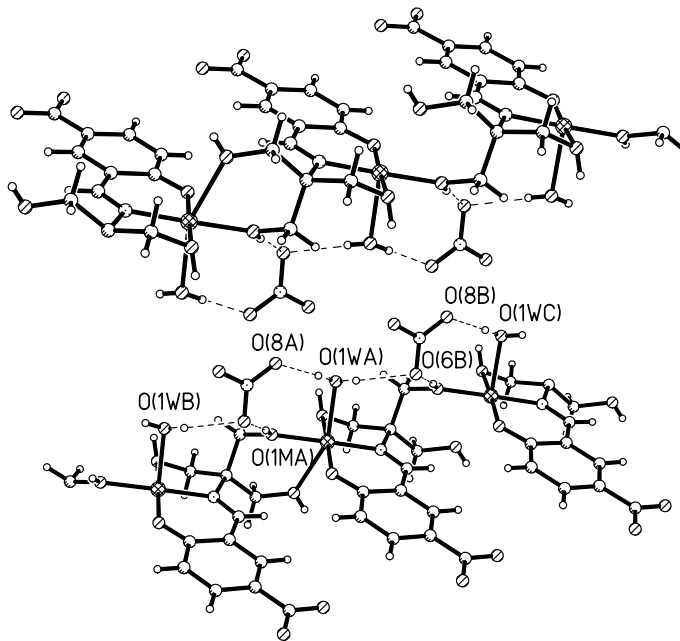
JOVMIR Tudor

**Examinator:**

EGOROVA Tamara

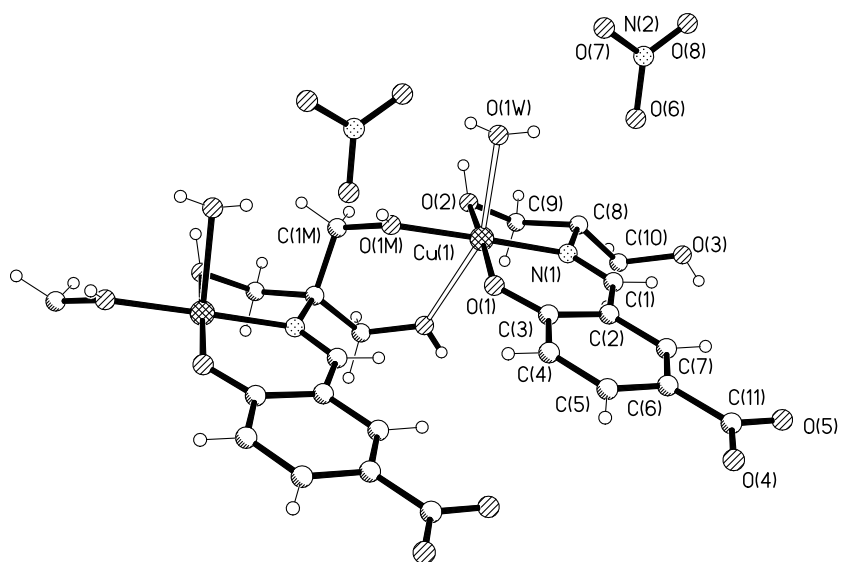
**Redactor:**

UNGUREANU Mihail



5

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



10

Fig. 2. Structura fragmentului elementar al lanțurilor polimerice