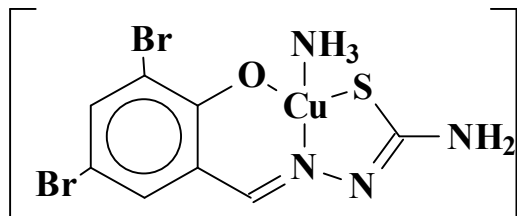


Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la di(μ -O)-bis(3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidocupru). Acest compus manifestă activitate bactericidă față de un spectru larg de microorganisme patogene. El poate găsi aplicare în medicină și veterinărie în calitate de preparat cu acțiune antimicrobiană sau în calitate de ingredient în crearea mediilor nutritive selective de cultivare a microorganismelor.

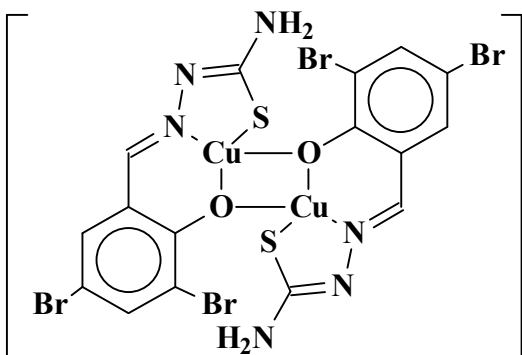
Di(μ -O)-bis(3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidocupru) se aseamănă după structură cu 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidoammincupru (cea mai apropiată soluție și analogul structural [1]) cu formula :



Complexul dat inhibă creșterea și multiplicarea majorității microorganismelor gram-pozitive în limitele concentrațiilor 0,036...0,58 $\mu\text{g/ml}$, însă nu găsește aplicare în practica medicală din cauza activității scăzute față de microorganismele gram-negative.

Problema de rezolvare a prezentei invenții este obținerea unui compus nou, care ar poseda de un spectru larg de acțiune antimicrobiană.

Esența invenției constă în obținerea compusului nou di(μ -O)-bis(3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidocupru) cu formula :

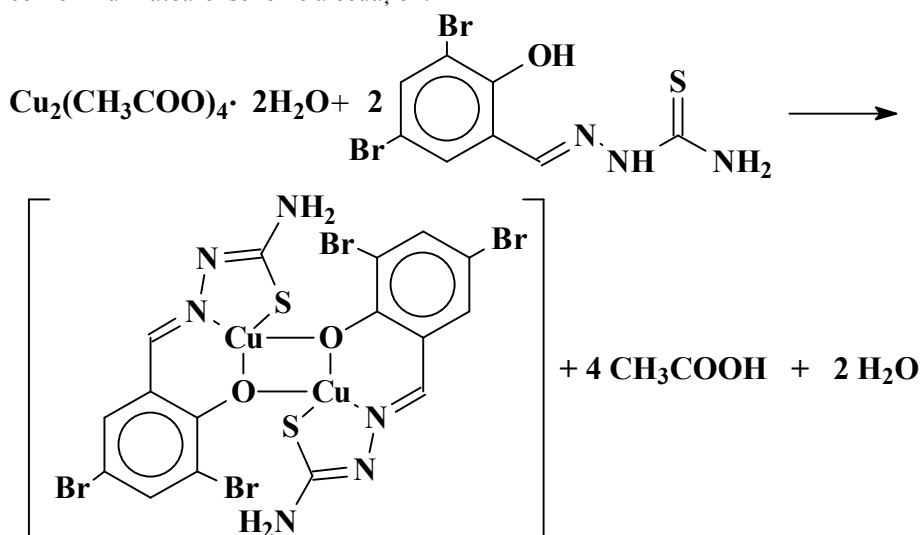


Rezultatul invenției constă în sinteza unui compus nou, care manifestă activitate antimicrobiană înaltă.

Complexul dat, proprietățile lui și metoda de sinteză nu sunt descrise în literatură.

Analiza comparativă a compusului declarat cu prototipul demonstrează că ei se deosebesc numai prin aceea, că în analogul structural molecula de amoniac este înlocuită prin atomul fenolic de oxigen a moleculei vecine. Totodată, în molecula vecină al patrulea loc coordinativ este ocupat de atomul de oxigen fenolic al primei molecule de complex. Datorită acestor particularități în structura compusului coordinativ declarat se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Complexul declarat se obține la interacțiunea suspensiei metanolice fierbinte (50-55^o C) a hidratului diacetatului de cupru(2+) cu tiosemicarbazona aldehidei 3,5-dibromsalicilice luate în raport molar 1:1. Reacția decurge în 50-60 min conform următoarei scheme a ecuației :



Mecanismul reacției date constă în deprotonizarea grupelor fenolice și tiolice ale tiosemicarbazonei în prezența acetat-ionilor sării inițiale, care joacă rolul de acceptor de protoni. Astfel obținut, anionul 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidic coordonează la ionul de cupru(2+) ca ligand O,N,S-tridentat dublu deprotonizat. Al patrulea loc în sfera internă al atomului central îl ocupă atomul fenolic de oxigen al moleculei vecine. La rândul său, în molecula vecină al patrulea loc coordonativ este ocupat de atomul de oxigen fenolic al primului fragment de complex.

Procedeele de obținere al compusului declarat este simplu în executare, substanțele inițiale accesibile, randamentul constituie 78% față de cel teoretic calculat. Complexul sintetizat are culoarea verde întunecată, este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă și alcooli alifatici, este solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic insolubil în eter.

Exemplu de obținere a di(μ -O)-bis(3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidocupru). La suspensia metanolică, care conține 10 mmol de hidrat al acetatului de cupru(II) în 50 ml metanol, încălzită (50...55°C) și amestecată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluție de 10 mmol de tiosemicarbazonă a aldehidei 3,5-dibromsalicilice în 50 ml de alcool metilic. După aceasta, amestecul reactant se încălzește în continuare cu refrigerent ascendent pe parcurs de 50...60 min. La răcire din amestecul reactant se depun cristale mărunte de culoare verde întunecată, care se filtrează prin filtru din sticlă, se spală cu CH₃OH, eter și se usucă în aer.

S-a determinat, % : C – 23.01, H – 0.99, Br – 38.46, Cu – 15.30, N – 9.94, S – 7.52. Pentru C₈H₅Br₂CuN₃OS calculat, % : C – 23.13, H – 1.20, Br – 38.55, Cu – 15.42, N – 10.12, S – 7.71.

Cercetarea vizuală la microscop a compusului coordonativ sintetizat demonstrează că el posedă omogenitate fazică. Din cauza dimensiunilor mici și absenței monocristalelor acestui complex, pentru determinarea individualității componenței lui și structurii au fost utilizate metode de analiză a elementelor, spectroscopia IR, magnetochimia și termogravimetria.

În baza determinării în dimetilformamidă conductibilității electrice molare a di(μ -O)-bis(3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidocupru) declarat s-a determinat, că el este un neelectrolit [κ =3 Ohm⁻¹cm²mol⁻¹, 20° C, C_M=0.001 mol/l].

În baza cercetărilor magnetochimice la temperatura camerei (291 K) s-a stabilit, că complexul dat posedă momentul magnetic mai mic (μ_{ef} = 1.64 m. B) comparativ cu cel spinic (S = 1/2), fapt care vorbește despre structura lui polinucleară.

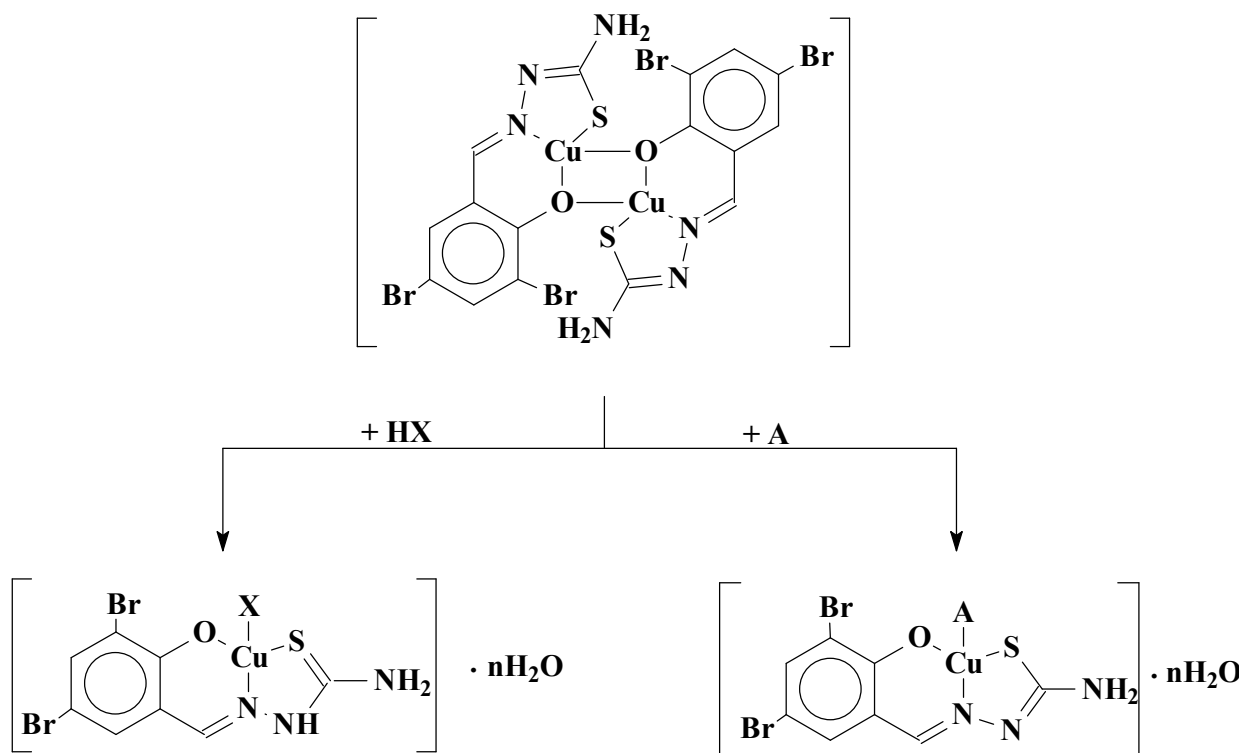
Pentru determinarea modului de coordonare a tiosemicarbazonei aldehidei 3,5-dibromsalicilice cu ionul de cupru(2+) a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compusului declarat și a analogului lui structural, descris în [1]. S-a stabilit, că tiosemicarbazona în di(μ -O)-bis(3,5-dibromsalicilidentiosemi-carbazidocupru) se comportă ca un ligand tridentat dublu deprotonizat, unindu-se cu ionul central prin intermediul atomului de oxigen fenolic, a azotului azometinic și a sulfurii, formând două metalocicluri din cinci și șase atomi. În favoarea acestui fapt vorbește dispariția în spectrele IR ale substanței declarate și a analogului structural a benzilor de absorbție δ (OH), ν (NH) și ν (C=S), care în tiosemicarbazona liberă se observă corespunzător în domeniile 1245-1240, 1540-1535 și 1125-1120 cm⁻¹. În ambii complecși se observă banda de absorbție ν (C-S) în domeniul 750-740 cm⁻¹, iar banda ν (C=N) se deplasează cu 35-30 cm⁻¹ spre frecvențe mai mici [în tiosemicarbazona inițială ν (C=N) se observă în domeniul 1620-1610 cm⁻¹], fiind însoțită de scindare în doi componenți. În domeniul 1570-1560 cm⁻¹ spectrului di(μ -O)-bis(3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidocupru) se observă banda de absorbție, care este condiționată de oscilațiile de valență >C=N-N=C<. Acest caracter al spectrelor IR demonstrează enolizarea tiosemicarbazonei în procesul de formare a complexului declarat. În afară de aceasta în cazul compusului declarat banda ν (C-O), menționată în spectrele azometinei inițiale la 1520-1518 cm⁻¹ este deplasată la 15-10 cm⁻¹ în domeniul undelor scurte. O asemenea deplasare de frecvență înaltă a ν (C-O) fenolic, de obicei, se utilizează ca diagnostic la determinarea caracterului de punte al atomului de oxigen fenolic. În domeniul 600-405 cm⁻¹ în spectrul complexului se observă o serie de noi benzi de absorbție, care conform datelor luate din literatură, se detectează ca ν (Cu-N), ν (Cu-O) și ν (Cu-S).

Analiza termică a demonstrat, că pe derivatograma compusului declarat se observă un singur efect exotermic la 300° C, care corespunde procesului de destrucție termooxidativă a tiosemicarbazonei în complex.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor și cercetărilor fizico-chimice a fost stabilită componența și structura probabilă a compusului declarat.

Demnitatea compusului declarat constă și în aceea că el poate servi ca precursor unui șir larg de compuși coordonativi al cuprului cu tiosemicarbazona aldehidei 3,5-dibromsalicilice care manifestă un spectru larg de activitate biologică [1, 2].

Sinteza lor poate fi efectuată conform următoarei scheme :



unde X = Cl, Br, NO₃ ; A = NH₃, C₅H₅N, 2-CH₃C₅H₄N, 3-CH₃C₅H₄N, 4-CH₃C₅H₄N, 2-NH₂C₅H₄N, 4-NH₂C₅H₄N.

Determinarea activității antimicrobiene a complexului sintetizat cât și a prototipului lui, a fost efectuată în mediu nutritiv lichid [bulion peptonat din carne

(pH 7,0) de 2 %] prin metoda diluțiilor succesive. În calitate de cultură de referință în experimentul „in vitro” au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* (Wood-46, Smith, 209-P), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus grupeii* A, *Enterococcus faecalis*, *Escherihia coli* (O-111), *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus vulgaris*.. Dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei , determinarea dozei minime de inhibare (DMI) și concentrației minimale bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda descrisă în literatura.

Studierea toxicității complexului declarat s-a efectuat „in vivo” pe șobolani albi prin introducerea în stomac a suspensiei substanței în apă fiartă.

Rezultatele studiului activității antimicrobiene ale di(μ-O)-bis(3,5-dibrom-salicilidentiosemicarbazidocupru) sunt prezentate în tabela 1, din care se vede că compusul declarat posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0.072-600 μg/ml față de bacteriile cât gram-pozitive, atât și gram-negative. Pentru comparație în aceleași tabelul sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice 3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidoammin-cuprului – prototipului și analogului structural al compusului declarat, care manifestă una din cele mai înalte activități dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic, cunoscute în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează, că compusul coordonativ declarat manifestă activitate antimicrobiană față de majoritatea microorganismelor la nivelul prototipului, iar în cazul tulpinilor *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa* manifestă activitatea bacteriostatică și bactericidă de 2-6,7 ori mai înaltă în comparație cu cea a prototipului.

Toxicitatea (LD₅₀) al di(μ-O)-bis(3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazido-cupru) constituie >1500 mg/kg (face parte din clasa compușilor cu toxicitate joasă).

Proprietățile depistate ale compusului sintetizat si studiat prezintă interes din punct de vedere al lărgirii arsenalului de remedii antimicrobiene.