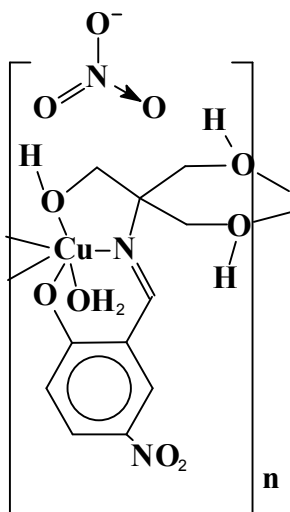


Invenția se referă la chimia compușilor coordinativi ai metalelor de tranziție, complexilor binucleari ai cuprului din clasa salicilideniminoalcoolaților cu ligand punte de imidazol și anume la $(\mu\text{-imidazol-N,N'})\text{-bis}\{4\text{-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolato(2-)}\text{cupru}\}$. Acest compus poate găsi aplicare în medicină sau în medicina veterinară, deoarece manifestă activitate antimicrobică față de fungii levruci și miceliari.

Compusul revendicat, proprietățile și procedeul de obținere a lui nu sunt descrise în literatură.

Ca analog al substanței revendicate servește catena- $\mu\text{-}\{2\text{-hidroximetil-2-}[(2\text{-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino}]\text{-propan-1,3-diol}\}$ aquacupru(II) [1] cu formula :



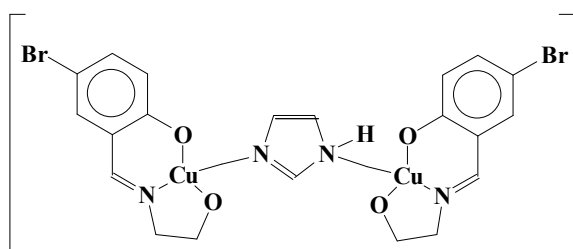
$n = 310\ 000 \dots 490\ 000$

După activitatea antimicrobică față de fungii levruci și miceliari acest compus depășește de 2,4...109,5 ori caracteristicile respective ale nistatinei, utilizate în medicină pentru tratarea și profilaxia micozelor. Dezavantajul lui constă în faptul că activitatea depistată totuși nu este înaltă și din această cauză compusul dat nu a găsit o aplicare în medicină sau în medicina veterinară.

Conform bazei de date Cambridge [November 2004 release of the Cambridge Structural Database System (version 5, 26)], nu sunt cunoscuți compuși coordinativi polinucleari ai metalelor de tranziție cu bazele Schiff, în care imidazolul îndeplinește funcția de ligand punte (analogul structural lipsește).

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea unui compus nou binuclear cu un ligand punte de imidazol, care manifestă proprietăți antimicrobice înalte.

Esența invenției constă în sinteza $(\mu\text{-imidazol-N,N'})\text{-bis}\{4\text{-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolato(2-)}\text{cupru}\}$ cu formula:

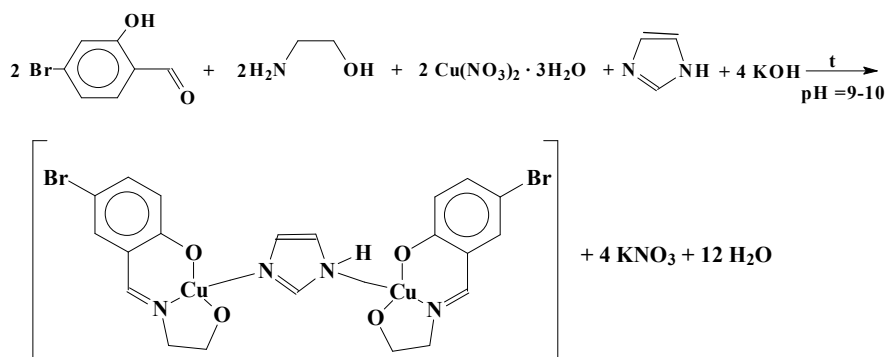


care manifestă activitate antimicrobică.

Rezultatul invenției constă în obținerea unui compus coordinativ nou, care manifestă activitate antimicrobică față de fungii miceliari și levruci, ce depășește de 1,2...1,5 ori activitatea analogului [1].

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

Complexul revendicat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) ale trihidratului nitrului de cupru(II) cu aldehida 5-bromsalicilică, monoetanolamina și imidazolul luate în raport molar 2 : 2 : 2 : 1 în prezența hidroxidului de potasiu (pH = 9...10). Reacția decurge în 30...40 min conform următoarei scheme a ecuației :



Mecanismul prezentei reacții este legat de faptul că în timpul sintezei în amestecul reactant are loc condensarea aldehidei 5-bromsalicilice cu monoetanolamina și formarea 4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolului care, fiind deprotonat de două ori cu exces de KOH, coordonează la ionii de cupru(2+) ca ligand tridentat-O,N,O. Al patrulea loc în sfera internă a atomului central în două molecule vecine îl ocupă diferiți atomi de azot ai uneia și aceleași molecule de imidazol. În urma acestor procese imidazolul începe să joace rolul de ligand punte-N,N'.

Procedeele de obținere a compusului revendicat este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 80 % față de cel teoretic calculat. Complexul este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă și alcooli, este solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, 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 (grupa spațială P2(1)/c, parametrii celulei elementare: $a = 9,5433 \text{ \AA}$, $b = 21,9750 \text{ \AA}$, $c = 44,8589 \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 90,45^\circ$, $\gamma = 90,00^\circ$, $V = 9407,25 \text{ \AA}^3$, coeficientul de absorbție $4,76 \text{ mm}^{-1}$, $\rho_{\text{calc.}} = 1,790 \text{ mg/m}^3$). Analiza roentgenostructurală a demonstrat (Fig. 1) că în celula elementară se află trei complecși independenți. Compusul revendicat reprezintă un dimer și conține în componența sa două piramide trigonale în centrul cărora se află ionii de cupru. La atomii centrali coordonează prin oxigenii fenolic, aloolic și azotul azometinic câte o moleculă de 4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenol dublu deprotonată. Al patrulea loc coordinativ în aceste fragmente de complex îl ocupă molecula imidazolului, care îndeplinește funcția de ligand punte.

Exemplu de obținere a (μ -imidazol-N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolato(2-)cupru}

La soluția etanolică, care conține 10 mmol de trihidrat al nitratului de cupru(2+) în 30 ml etanol, încălzită și amestecată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă 70 ml de soluție alcoolică ce conține 10 mmol de aldehydă 5-bromsalicilică, 10 mmol de monoetanolamină și 5 mmol de imidazol. După aceasta, pH-ul amestecului reactant se ridică până la 9...10 cu ajutorul soluției etanolice de hidroxid de potasiu și se încălzește cu refrigerent ascendent pe parcursul a 30...40 min. La răcire din amestecul reactant se depun cristale mărunte de culoare verde deschisă, care se filtrează pe filtru de sticlă, se spală cu etanol, eter dietilic și se usucă la aer.

S-a determinat, %: C – 36,92; H – 3,07; Br – 23,35; Cu – 18,67; N – 8,09. Pentru $C_{21}H_{20}Br_2Cu_2N_4O_4$ s-a calculat, %: C – 37,06; H – 2,94; Br – 23,53; Cu – 18,82; N – 8,24.

Având informație despre structura complexului declarat, a fost efectuată atribuirea benzilor de absorbție din spectrele IR. Faptul că 4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolul în complex se comportă ca un ligand tridentat dublu deprotonizat este confirmat prin :

- dispariția benzilor de absorbție $\nu(\text{OH})$ și $\delta(\text{OH})$, care în aldehyda 5-bromsalicilică și monoetanolamină libere se observă în domeniile $3300...3100$ și $1250...1230 \text{ cm}^{-1}$;
- scindarea și deplasarea cu $25...20 \text{ cm}^{-1}$ spre frecvențe mai mici $\nu(\text{C}=\text{N})$ în comparație cu poziția acestei benzi în spectrele IR ale bazelor Schiff analoge, descrise în literatura de specialitate;
- aparitia unui șir de benzi de absorbție în domeniul $550...400 \text{ cm}^{-1}$, care corespund $\nu(\text{Cu}-\text{N}) = 525$ și 415 cm^{-1} și $\nu(\text{Cu}-\text{O}) = 485 \text{ cm}^{-1}$.

În afară de aceasta, în spectrul IR al complexului revendicat în domeniul $3100...3000 \text{ cm}^{-1}$ se observă prezența a patru noi benzi, care conform datelor din literatură se atribuie $\nu(\text{NH})$ imidazol.

La temperatura camerei (294 K) complexul dat are momentul efectiv magnetic egal cu 1,74 m. B. (calculat pentru un atom paramagnetic).

Pe derivatograma (μ -imidazol-N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolato-cupru} la temperatura 365°C se observă un singur efect exotermic care corespunde destrucției termooxidative a liganzilor organici în complex.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor și cercetărilor fizice și fizico-chimice a fost stabilită compoziția și structura compusului revendicat.

Proprietățile antimicotice ale dihidratului nitratului (μ -imidazol-N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxietilimino)-metil]-fenolato(2-)cupru} au fost cercetate in vitro pe tulpini de laborator: *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus* 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 obținute privind studierea proprietăților antimicotice ale compusului revendicat prezentate în tabel demonstrează că acesta manifestă activitate față de toate tulpinile cercetate de fungi în concentrație de 12,5...23,6

$\mu\text{g/ml}$. Pentru comparație în același tabel se dau date privind activitatea nitratului de catena- μ -{2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo}aquacupru(II) (analog).

Activitatea fungiostatică ($\mu\text{g/ml}$) a compusului revendicat în comparație cu analogul

Compusul	Tipul de fungi		
	Aspergillus niger	Aspergillus fumigatus	Candida albicans
Nitratul de catena- μ -{2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo}aquacupru(II) (analog)	16,5	16,5	33,0
(μ -imidazol-N,N')-bis{4-bromo-2-[2-(oxietil-imino)-metil]-fenolato(2-)cupru}	13,75	13,75	23,6

Datele prezentate în tabel demonstrează că substanța revendicată manifestă activitate antimicotică față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1,2...1,5 ori activitatea analogului său.

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