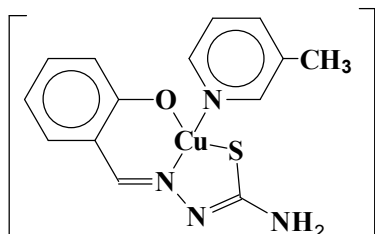


Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un compus coordinativ de nichel, biologic activ din clasa salicilidentiosemicarbazidaților metalelor de tranziție. Acest complex manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme gram-pozitive și gram-negative. Datorită acestor proprietăți el poate găsi aplicare în practica medicală și veterinarie în calitate de preparat antimicrobian.

Anterior combinațiile coordinative ale nichelului n-au manifestat activitate antimicrobiană, care prezintă interes practic. Din acest motiv cel mai apropiat compusului declarat după structură, esență tehnică și rezultatul obținut este salicilidentiosemicarbazido-3-picolincupru (prototipul și analogul structural [1]) cu formula:

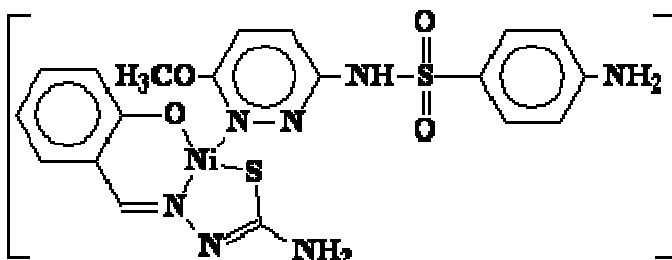


Compusul coordinativ dat este de 3-10 ori (în dependență de tulpina microorganismului) mai activ față de stafilococi în comparație cu furacilina, folosită în medicină.

Dezavantajul acestui complex constă în faptul, că el absolut nu manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile gram-negative.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea unui compus nou, care ar poseda un spectru larg de acțiune antimicrobiană.

Esența invenției constă în obținerea salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzen-sulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichelului cu formula :

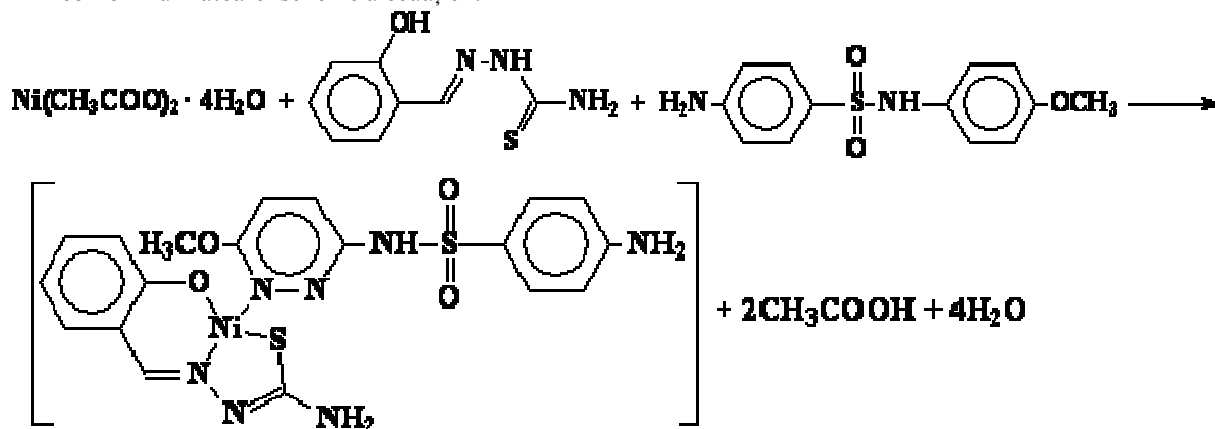


Rezultatul tehnic obținut este cauzat de faptul, că complexul declarat conține în componența sa o combinație nouă a tipurilor de legături chimice deja cunoscute.

Salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichel, proprietățile lui și metoda de sinteză nu sunt descrise în literatură.

Analiza comparativă a compusului dat cu prototipul demonstrează că ei se deosebesc numai prin aceea, că în analogul structural atomul central de cupru este înlocuit cu nichel și molecula de 3-picolină - cu sulfanilamida corespunzătoare. Datorită acestor particularități în structura compusului coordinativ declarat el manifestă activitate antimicrobiană înaltă.

Salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichel se obține la interacțiunea soluției etanolice fierbinți (50-55° C) a tetrahidratului diacetatului de nichel(2+) cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice și sulfapiridazina [6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin] luate în raport molar 1:1:1. Reacția decurge în 40-45 min conform următoarei scheme a ecuației :



Mecanismul reacției de formare a compusului declarat 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 salicilidentiosemicarbazidic coordonează la ionul de nichel ca ligand O,N,S-tridentat dublu deprotonizat. Al patrulea loc în sfera internă al atomului central îl ocupă atomul de azot al moleculei de sulfapiridazina.

Procesul de obținere al salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichelului este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 72 % față de cel teoretic calculat. Complexul sintetizat este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă și alcoolii alifatici, este solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic insolubil în eter.

Exemplu de obținere a salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichelului.

La soluția etanolică, care conține 5 mmol (1,145 g) de tetrahidrat al acetatului de nichel(2+) în 60 ml etanol, încălzită (50-55°C) și agitată în permanență pe agitatorul magnetic, se adaugă soluția de 5 mmol (0,975 g) tiosemicarbazona a aldehidei salicilice în 100 ml de alcool. Peste 15-20 min în amestecul reactant se adaugă 5 mmol (1,40 g) de 6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin (sulfapiridazinei) și se încălzește încă 30-40 min. La răcire din amestecul reactant se depun cristale mărunte de culoare roșie, care se filtrează pe filtru de sticlă, se spală cu etanol, eter dietilic și se usucă la aer.

S-a determinat, % : C – 41.30, H – 3.55, N – 17.77, Ni – 10.52, S – 11.48.

Pentru $C_{19}H_{21}N_7NiO_5S_2$ s-a calculat, % : C – 41.45, H – 3.82, N – 17.82, Ni – 10.73,

S – 11.64.

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

Determinarea în dimetilformamidă a conductibilității electrice molare a saliciliden-tiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichelului declarat a demonstrat, că el este un neelectrolit [$\kappa=2 \text{ Ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, 20°C, $C_M=0.001 \text{ mol/l}$].

În baza investigațiilor magnetochimice a complexului sintetizat s-a stabilit că el este diamagnetic iar ionul central are nodul coordinativ plan-pătratic.

În scopul determinării modului de coordonare a liganzilor la ionul de nichel a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compusului declarat, tiosemicarbazonei aldehidei salicilice și sulfapiridazinei. S-a stabilit, că tiosemicarbazona în el se comportă ca un ligand tridentat dublu deprotonizat, coordonându-se la ionul central prin intermediul atomului de oxigen fenolic, a azotului azometinic și a sulfurii, cu formarea a două metalocicluri din cinci și șase atomi. În favoarea acestui fapt indică dispariția în spectrul IR al substanței declarate a benzilor de absorbție $\nu(\text{OH})$, $\nu(\text{NH})$ și $\nu(\text{C}=\text{S})$, care în tiosemicarbazona liberă se observă corespunzător în domeniile 1245, 3450-3150 și 1125 cm^{-1} . În afară de aceasta, în spectrul se observă banda de absorbție $\nu(\text{C}-\text{S})$ la 785 cm^{-1} , iar banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ se deplasează cu 30 cm^{-1} spre frecvența mai mică [în tiosemicarbazona inițială $\nu(\text{C}=\text{N})$ se observă în domeniul la 1610 cm^{-1}], fiind însoțită de scindare în doi componenți. În afară de această, în spectrul IR al complexului declarat, în domeniul 530-400 cm^{-1} apar patru noi benzi de absorbție, care conform datelor din literatură, se detectează ca $\nu(\text{Ni}-\text{N})$, $\nu(\text{Ni}-\text{O})$ și $\nu(\text{Ni}-\text{S})$. Prezența în complexul declarat a 6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazinei (sulfapiridazinei) se confirmă prin existența în spectrul lui a benzilor de absorbție caracteristice [$\delta(\text{C}-\text{N}) = 1335, 1118$, $\nu_s(\text{SO}_2) = 1322$, $\nu_{as}(\text{SO}_2) = 1145$, $\nu(\text{C}-\text{N}) = 987, 938$, $\nu(\text{S}-\text{N}) = 855$, $\delta(\text{SO}_2) = 564 \text{ cm}^{-1}$].

Analiza termică a demonstrat, că pe derivatograma salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzen-sulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichelului se observă un singur efect exotermic la 410°C, care corespunde procesului de destrucție termooxidativă a liganzilor organici din complex.

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

Determinarea activității antimicrobiene al compusului declarat 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, 209-P), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus grupei A*, *Enterococcus faecalis*, *Escherihia coli* (M-17), *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae* și *Proteus vulgaris*. Dizolvarea substanței studiate în apă, cultivarea microorganismelor, obținerea soluției, determinarea dozei minime de inhibare (DMI) și concentrației minimale bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda, descrisă în literatura.

Rezultatele studiului activității antimicrobiene ale salicilidentiosemicarbazido-[6-(4-aminobenzensulfamido)-3-metoxipiridazin]-nichelului sunt prezentate în tabelul 1, din care se vede că compusul declarat posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0.06-125 $\mu\text{g/ml}$ față de bacteriile cât gram-pozitive, atât și gram-negative. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice salicilidentiosemicarbazido-3-picolincuprului – prototipului și analogului structural al compusului declarat, care manifestă una din cele mai înalte activități dintre substanțele din șirul salicilidentiosemicarbazidic, cunoscute în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează, că compusul coordinativ declarat manifestă activitate antimicrobiană de 41,6-2,6 ori mai înaltă față de stafilococi și streptococi decât prototipul și de 240-2,4 ori depășește activitatea lui bacteriostatică și bactericidă față de microorganismele gram-negative.

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

Tabelul

Doza minimă de inhibare (DMI) și concentrația bactericidă minimală (CBM) a compusului declarat și analogului lui structural față de test-microorganisme, $\mu\text{g/ml}$

Tulpina microorganismului		Compusul declarat		Prototipul și analogul structural [1]	
		DMI	CBM	DMI	CBM
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Wood-46</i>	0,06	0,06	1,25	1,25
	<i>209-P</i>	0,06	0,06	1,25	1,25
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		0,97	0,97	1,25	2,5
<i>Streptococcus grupeii A</i>		0,06	0,06	a	a
<i>Enterococcus faecalis</i>		1,95	3,9	a	a
<i>Escherihia coli</i>	<i>M-17</i>	62,5	125	>300	>300
<i>Salmonella typhimurium</i>		62,5	125	>300	>300
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		31,2	31,2	>300	>300
<i>Proteus vulgaris</i>		31,2	31,2	>300	>300

Notă : a) DMI sau CBM față de aceste microorganisme în [1] nu a fost stabilită