

Mecanismul prezentei reacții este următorul : în timpul sintezei în amestecul reactant are loc coordinarea la ionul de cupru(2+) a unei molecule de 4-feniltiosemicarbazona a aldehidei salicilice substituie, care joacă rolul de ligand-O,N,S tridentat monodeprotonizat. Al patrulea loc coordinativ în sfera internă a atomului central în particula complexă formată este ocupat de o molecula de apă. În rezultatul acestor procese are loc formarea cationului complex 5-bromo- și 5-nitrosaliciliden-4-feniltiosemicarbazona-aquacupru(2+), sarcina pozitivă a căruia este compensată de sarcina negativă a perclorat-ionului din sfera exterioară.

Exemplu de obținere al percloratului de 5-bromosaliciliden-4-feniltiosemicarbazona(1)-aquacupru(II)

Compusul I

Se amestecă 30 mL de soluție etanolică, care conține 10 mmol de 4-feniltiosemicarbazona a aldehidei 5-bromosalicilice cu 10 mmol de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, dizolvat în 20 ml de alcool. Amestecul reactant este încălzit (50...55° C) și amestecat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 45...50 min. La răcire din soluție se depun cristale mărunte de culoare verde, care sunt filtrate printr-un filtru de sticlă, spălate cu etanol, eter și uscate la aer. Compoziția substanței a fost stabilită în baza rezultatelor analizei elementelor.

Pentru compusul $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrClCuN}_3\text{O}_6\text{S}$

Determinat, % : C - 31,48; H - 2,29; Br - 14,84; Cl - 6,40; Cu - 11,75; N - 7,71; S - 6,84.

Calculat, % : C - 31,71; H - 2,47; Br - 15,07; Cl - 6,69; Cu - 11,98; N - 7,92; S - 6,95.

După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale hexahidrat al percloratului de cupru(2+) și 4-feniltiosemicarbazona aldehidei 5-nitrosalicilice, luate în raportul molar de 1:1, se sintetizează compusul II. Compoziția complexului dat a fost stabilită în baza rezultatelor analizei elementelor.

Pentru compusul $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClCuN}_4\text{O}_8\text{S}$

Determinat, % : C - 33,61; H - 2,49; Cl - 6,89; Cu - 12,57; N - 11,00; S - 6,21. Calculat, % : C - 33,88; H - 2,64; Cl - 7,14; Cu - 12,80; N - 11,29; S - 6,46.

Procedeul de obținere a compușilor revendicați este simplu în executare, substanțele inițiale accesibile, randamentul constituie 67(I) și 61(II)% față de cel teoretic calculat. Complecșii sunt stabili în contact cu aerul, solubili în apă și alcooli, bine solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic insolubili în eter.

Cercetarea vizuală sub microscop a compușilor coordinativi I și II demonstrează că ei posedă omogenitate fazică. Din cauza dimensiunilor mici și absenței monocristalelor acestor complecși, pentru determinarea individualității compoziției și structurii lor au fost utilizate următoarele metode de analiză a elementelor: spectroscopia IR, magnetochimia și termogravimetria.

În baza determinării conductibilității electrice molare ale I și II în dimetilformamidă s-a stabilit, că complecșii dați sunt electroliți binari [$\lambda = 67$ (I) și 74 (II) $\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, 20° C, $C_M=0,001$ mol/L].

Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei (294 K) a complecșilor revendicați a demonstrat că valorile obținute ale momentelor lor magnetice efective sunt apropiate de valoarea de spin pentru un electron necuplat [μ_{ef} (I) = 1,84; μ_{ef} (II) = 2,01 m, B). Faptul acesta ne permite să presupunem, că substanțele cercetate au structură monomerică.

În scopul determinării modului de coordonare a azometinelor la ionul de cupru(2+), a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale complecșilor I și II, tiosemicarbazonatelor aldehydelor salicilice substituie și ale analogilor lor structurali descriși. S-a stabilit că tiosemicarbazonatele aldehydelor 5-bromo- și 5-nitrosalicilice în complecșii revendicați se comportă ca liganzii tridentati monodeprotonizați, coordinând la ionii centrali prin intermediul atomului de oxigen fenolic deprotonizat, azotului azometinic și sulfului, formând metalocicliuri din cinci și șase atomi. În favoarea acestui fapt vorbește dispariția din spectrele IR ale substanțelor revendicate și ale analogilor structurali a benzii de absorbție $\delta(\text{OH})$, care în tiosemicarbazonatele libere se observă în domeniul 1250...1240 cm^{-1} . În complecșii I și II și analogii lor structurali banda de absorbție $\nu(\text{C}=\text{N})$ se deplasează cu 25...15 cm^{-1} spre frecvențe mai mici [în 4-feniltiosemicarbazonatele inițiale $\nu(\text{C}=\text{N})$ se observă în domeniul 1620...1610 cm^{-1}]. În favoarea modului numit de coordonare a 4-feniltiosemicarbazonelor aldehydelor salicilice substituie vorbește și faptul apariției în domeniul 530...405 cm^{-1} a unui șir de benzi de absorbție noi, care conform datelor luate din literatură, se detectează ca $\nu(\text{Cu}-\text{N})$, $\nu(\text{Cu}-\text{O})$ și $\nu(\text{Cu}-\text{S})$. În afară de aceasta, în spectrele IR ale compușilor I și II sunt prezente benzile de absorbție caracteristice moleculei de apă din sfera interioară [$\nu(\text{H}_2\text{O})=3595...3585$, $\delta(\text{H}_2\text{O})=1590...1585$, $\gamma(\text{H}_2\text{O})=925...910$ cm^{-1}].

Analiza termică a complecșilor revendicați a demonstrat că termoliza lor decurge în trepte: în intervalul de temperaturi 160...170°C cu efect endotermic decurge procesul de deaquare, iar la 370 (I) și 320 (II) °C cu efect exotermic are loc distrucția termooxidativă completă a complecșilor revendicați.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor și cercetărilor fizico-chimice, a fost stabilită compoziția și structura compușilor coordinativi revendicați.

Esența invenției poate fi confirmată de următoarele date experimentale.

Exemplu de utilizare a percloratului de 5-bromosaliciliden-4-feniltiosemi-carbazona(1)-aquacupru(II) (compusului I) și percloratului de 5-nitrosaliciliden-4-feniltiosemicarbazona(1)-aquacupru(II) (compusului II) în calitate de inhibitori ai activității enzimei 17 β -HSD și proliferării celulelor cancerului prostatei [Inhibiția de tipul 1 17 β -HSD (transformarea estronului (E1) în estradiol (E2))]. Celulele de Human Embryonic Kidney (HEK-293) transferate cu ADNC codare pentru tipul 1 17 β -HSD au fost dezmembrate pentru a degaja enzima brută ce a fost utilizată ca sursă de enzime fără a fi mai apoi purificată. Această probă s-a efectuat în felul următor: pentru început s-a preparat soluția inițială (soluția mamă), ce conține substratul radiomarcant [14]-E₁ (0.1 μ M), NADH (1 mM) în soluție-tampon

de fosfat (pH 7,4, 50 mM KH₂PO₄, EDTA 1 mM, 20% glicerină). Pentru testare 890 µL de soluție inițială și 10 µL de soluție de inhibitor, dizolvate în alcool etilic, s-au turnat într-un tub. Reacția a început prin adăugarea a 100 µL de soluție de enzimă brută obținută prin metoda descrisă mai sus. Durata de incubare a amestecului a fost de 1 h la 37°C, iar la sfârșitul reacției s-a adăugat un exces de E₁ și E₂ neradiomarcate. Steroizii au fost extrași cu eter dietilic, iar solventul a fost înlăturat la presiune scăzută. Rămășițele au fost dizolvate în CH₂Cl₂, identificate pe o placă de silicagel (TLC, 20 X 20 cm X 0,2 cm, Kieselgel 60 F254) și spălate cu CH₂Cl₂/EtOAc (9:1). E₁ mai puțin polar și E₂ mai mult polar s-au identificat pe TLC ca două rânduri de picături vizibile la lumina UV. Pentru detectarea și determinarea cantității semnalelor radioactivității atribuite pentru [¹⁴C]-E₁ și [¹⁴C]-E₂ s-a folosit detectorul atomilor marcați (Sunny Vale, CA). Procentajul transformării [¹⁴C]-E₁ în [¹⁴C]-E₂ s-a calculat astfel: % trans. = 100 x [¹⁴C]-E₂ (cpm) / ([¹⁴C]-E₁ (cpm) + [¹⁴C]-E₂ (cpm)). Prin urmare, procentajul inhibiției = 100 X [(% trans. a controlului - % trans. a compusului) / (% trans. controlului)].

Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților anticanceroase ale percloratului de 5-bromosaliciliden-4-feniltiosemicarbazonato(1-)aquaocupru(II) (compusul I) și percloratului de 5-nitrosaliciliden-4-feniltiosemicarbazonato(1-)aquaocupru(II) (compusul II) sunt prezentate în tab. 1. Conform datelor din tabel se observă că complexii revendicați inhibă activitatea enzimei 17β-HSD Tipul 1 și proliferarea celulelor cancerului prostatei în limitele concentrațiilor 10⁻⁵...10⁻⁷ mol/l. La concentrația de 10⁻⁵ M inhibă 100%, 10⁻⁶ M – 80...85%, iar la concentrația de 10⁻⁷ M – 33...48% din celulele a cancerului prostatei. Datele obținute indică (vezi tabelul) că compușii declarați, după activitatea antitumorală, depășesc de 1,1...1,6 ori caracteristicile cancerostatice ale cei mai apropiate soluții.

Tabel

Partea celulelor de enzimă 17β-HSD Tipul 1 inhibate, %

Concentrație, mol/L Compusul	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
4-Feniltiosemicarbazona aldehidei salicilice (cea mai apropiată soluție)	90	78	33
Percloratul de 5-bromosaliciliden-4-feniltiosemicarbazonato(1-)aquaocupru(II) (compusul I)	100	80	33
Percloratul de 5-nitrosaliciliden-4-feniltiosemicarbazonato(1-)aquaocupru(II) (compusul II)	100	85	48

Proprietățile depistate ale 5-bromosaliciliden-4-feniltiosemicarbazonato(1-) aqua-cupru(II) și percloratului de 5-nitrosaliciliden-4-feniltiosemicarbazonato(1-)aquaocupru(II) prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai activității enzimei 17β-HSD Tipul 1, care stimulează proliferarea celulelor cancerului prostatei.