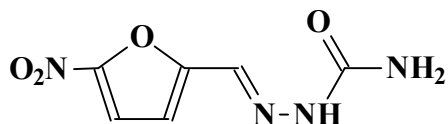


Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un compus coordinativ al cuprului biologic activ din clasa tiosemicarbazonaților.

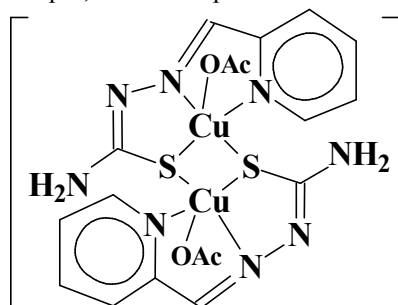
Acest compus coordinativ manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de bacteriile din genul *Bacillus cereus*. Datorită acestor proprietăți el poate găsi aplicare în medicină și medicina veterinară în calitate de preparat antimicrobian.

*Bacillus cereus* reprezintă o bacterie levurică de sol, gram-pozitivă. Ea provoacă toxicoinfecții la om (inclusiv sindromul vomitiv și diareic), produce enterotoxine. În practica medicală pentru tratarea și profilaxia proceselor provocate de bacteria dată se utilizează compusul organic furacilină - semicarbazona aldehidei 5-nitro-2-furanice, care are următoarea formulă :



Acest compus inhibă creșterea și multiplicarea bacteriilor din genul *Bacillus cereus* la concentrația 4,68 μg/mL, însă nu poate fi utilizat în cazurile, când este necesară o activitate antimicrobiană mai înaltă a preparatului față de bacteria sus-numită [1].

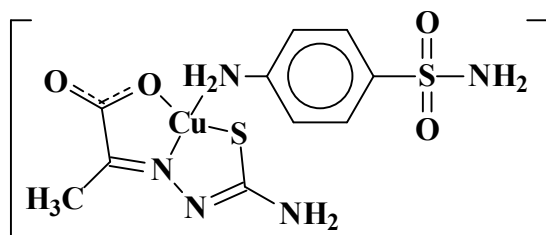
Se cunosc compuși coordinativi ai cuprului cu tiosemicarbazone care manifestă proprietăți antimicrobiene. De exemplu, chelatul cupru-tiosemicarbazona piridin-2-carboxaldehidei [2] cu formula:



Dezavantajele complexului dat constau în faptul că el inhibă creșterea și multiplicarea bacteriilor din genul *Bacillus cereus* în limitele concentrațiilor 5...40 mg/mL, însă nu a putut găsi aplicare în practica medicală din cauza activității scăzute față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în obținerea unui compus coordinativ nou, care posedă activitate bacteriostatică și bactericidă înaltă față de bacteriile din genul *Bacillus cereus*.

Esența invenției constă în sinteza unui nou compus al cuprului cu doi liganzi biologic activi [(2-carbamotioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru cu formula:

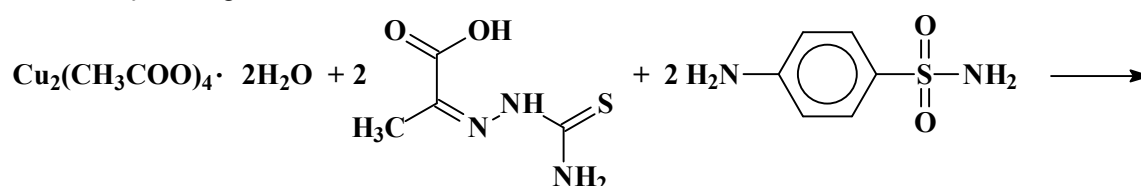


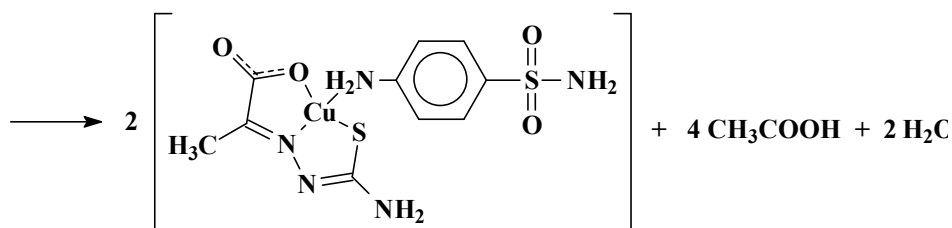
Rezultatul invenției constă în aceea că noul compus manifestă activitate antimicrobiană față de bacteriile din genul *Bacillus cereus* de 33...156 ori mai înaltă decât furacilina și aproximativ de  $1 \cdot 10^5$  ori mai înaltă decât analogul structural – complexul cuprului cu tiosemicarbazona 2-formilpiridinei.

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitor de creștere și multiplicare a bacteriilor din genul *Bacillus cereus* se propune un compus coordinativ al cuprului cu streptocidul și tiosemicarbazona acidului piruvic, care conține o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

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

Compusul revendicat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) ale acetatului de cupru(II) monohidrat cu tiosemicarbazona acidului piruvic și 4-aminobenzensulfamida (streptocid), luate în raportul molar 1:1:1. Reacția decurge în 50...60 min conform următoarei scheme:





Mecanismul reacției constă în deprotonizarea grupelor carboxilice și tiolice ale tiosemicarbazonei în prezența acetat-ionilor sării inițiale, care joacă rolul de acceptor de protoni. Astfel obținut, anionul (2-carbamotioilhidrazon)propionat(2-) coordonează la ionul de cupru(2+) ca un ligand O,N,S-tridentat dublu deprotonizat. Al patrulea loc în sfera internă a atomului central îl ocupă atomul de azot al moleculei de streptocid.

Procedeele de obținere a compusului revendicat este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 77% față de cel teoretic calculat. Tiosemicarbazona acidului piruvic se obține ușor după metodica descrisă (Китаев Ю. П., Бузыкин Б. И. Гидразоны. Москва, Наука, 1974, с. 225-226). Complexul sintetizat are culoarea verde întunecată, este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă și alcoolii alifatici, solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubil în eter.

Exemplu de obținere a [(2-carbamotioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru.

La suspensia etanolică, care conține 10 mmol de acetat de cupru(II) monohidrat în 50 mL etanol, încălzită (50...55°C) și amestecată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluție de 10 mmol de tiosemicarbazona acidului piruvic și 10 mmol de streptocid (4-aminobenzensulfamidă) în 100 mL de alcool etilic. După aceasta, amestecul reactant se refluxează în decurs 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 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, eter și se usucă în aer.

S-a determinat, % : C – 30,30, H – 3,55, Cu – 15,91; N – 17,77, S – 16,48.

Pentru C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>CuN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> s-a calculat, % : C – 30,41; H – 3,32; Cu – 16,09; N – 17,73; S – 16,24.

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 metodele de analiză a elementelor, spectroscopia IR, magnetochimia și termogravimetria.

Determinarea conductibilității electrice molare în dimetilformamidă a [(2-carbamotioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru revendicat a demonstrat că el este un neelectrolit [ $\kappa = 4 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$ , 20°C, C<sub>M</sub>=0,001 mol/L].

Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei (294K) a complexului revendicat a demonstrat că valoarea obținută a momentului lui magnetic efectiv este apropiată de valoarea de spin pentru un electron necuplat [ $\mu_{\text{ef}} = 1,87$  m. B]. Faptul acesta ne permite să presupunem că substanța cercetată are structură monomerică.

În scopul determinării modului de coordonare a liganzilor la ionul de cupru a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compusului revendicat, tiosemicarbazonei acidului piruvic și streptocidului. S-a stabilit că tiosemicarbazona în complex se comportă ca un ligand tridentat dublu deprotonizat, coordonându-se la ionul central prin intermediul atomului de oxigen carboxilic, atomului de azot al grupei C=N și al sulfului, cu formarea a două metalocicluri din cinci atomi. În favoarea acestui fapt indică dispariția în spectrul IR al substanței revendicate a benzilor de absorbție  $\nu(\text{NH})$  și  $\nu(\text{C}=\text{S})$ , care în tiosemicarbazona liberă se observă corespunzător în domeniile 3450...3150 și 1125...1115 cm<sup>-1</sup>. În afară de aceasta, în spectru se observă banda de absorbție  $\nu(\text{C}-\text{S})$  la 785 cm<sup>-1</sup>, iar benzile  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ ,  $\nu_{\text{a}}(\text{COO}^-)$  și  $\nu(\text{C}=\text{N})$  se deplasează cu 15...30 cm<sup>-1</sup> spre frecvența mai mică [în tiosemicarbazona inițială ele se observă în domeniile 1605, 1375 și 1630 cm<sup>-1</sup> corespunzător]. În domeniul 1570...1560 cm<sup>-1</sup> al spectrului complexului se observă banda de absorbție, care este condiționată de oscilațiile de valență  $>\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}<$ . Acest caracter al spectrelor IR demonstrează enolizarea tiosemicarbazonei în procesul de formare a complexului revendicat. În afară de aceasta, în spectrul IR al complexului revendicat, în domeniul 530...400 cm<sup>-1</sup> apar patru benzi noi de absorbție, care conform datelor din literatură, se detectează ca  $\nu(\text{Cu}-\text{N})$ ,  $\nu(\text{Cu}-\text{O})$  și  $\nu(\text{Cu}-\text{S})$ . Prezența în complexul revendicat a 4-aminobenzensulfamidei (streptocidului) se confirmă prin existența în spectrul lui a benzilor de absorbție caracteristice [ $\nu(\text{NH}) = 3420, 3340, 3190, 3175, 1520, \delta(\text{C}-\text{N}) = 1335, 1118, \nu_{\text{s}}(\text{SO}_2) = 1322, \nu_{\text{as}}(\text{SO}_2) = 1145, \nu(\text{C}-\text{N}) = 987, 938, \nu(\text{S}-\text{N}) = 855, \delta(\text{SO}_2) = 564 \text{ cm}^{-1}$ ].

Analiza termică a demonstrat că pe derivatograma [(2-carbamotioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru se observă un singur efect exotermic la 460°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 compoziția și structura probabilă a compusului revendicat.

Determinarea activității antimicrobiene a [(2-carbamotioilhidrazon)propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru a fost efectuată în mediu nutritiv lichid [bulion peptonat din carne de 2%, pH 7,0] prin metoda diluțiilor succesive. În calitate de cultură de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite tulpinile standard de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ГИСК 8035), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Shigella sonnei* și *Salmonella abony* (ГИСК 03/03). Dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, cultivarea

microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea concentrației minime de inhibare (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metoda standard descrisă în literatură.

Rezultatele studiului activității antimicrobiene a [(2-carbamotioilhidrazon)-propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru sunt prezentate în tabel, din care se vede că compușii inițiali nu manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele sus-numite, iar complexul revendicat posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,03...75,0 μg/mL față de bacteriile gram-pozitive și 150,0...300,0 μg/mL față de microorganismele gram-negative. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice furacilinei [1] și analogului proxim [2]. Datele experimentale obținute demonstrează că compusul revendicat manifestă o activitate antimicrobiană față de bacteriile de genul *Bacillus cereus*, care depășește de 33...156 ori caracteristicile anologice ale furacilinei [1] și de 1,7...2,9·10<sup>5</sup> ori caracteristicile analogului structural [2].

Proprietățile depistate ale compusului nominalizat prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene și poate fi utilizat în cazul rezistenței bacteriilor din genul *Bacillus cereus* față de medicamentele tradiționale.

#### Tabel

Concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația bactericidă minimă (CBM) a compusului coordonativ revendicat față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative (μg/mL)

Compusul	Microorganismele gram-pozitive				Microorganismele gram-negative					
	<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923		<i>Bacillus cereus</i> ГИСК 8035		<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922		<i>Shigella sonnei</i>		<i>Salmonella abony</i> , ГИСК 03/03	
	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM	CMI	CBM
Compușii inițiali <sup>a)</sup>	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300
[(2-carbamotioilhidrazon)-propionato(2-)]-(4-aminobenzensulfamid)cupru	37,5	75	0,03	0,14	> 300	> 300	> 300	> 300	150	300
Furacilina	2,34	9,37	4,68	4,68	2,34	9,37	2,34	4,68	4,68	4,68
Analogul structural	1250	40000	5000	40000	1250	40000	b	b	b	b

Notă : a) Compușii inițiali – Cu<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>COO)<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O, tiosemicarbazona acidului piruvic, 4-aminobenzensulfamida (streptocidul), b) activitatea antimicrobiană a analogului structural față de aceste tulpini în [2] nu a fost studiată.