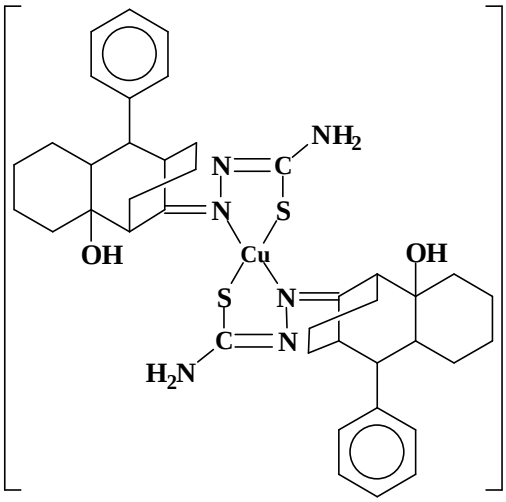
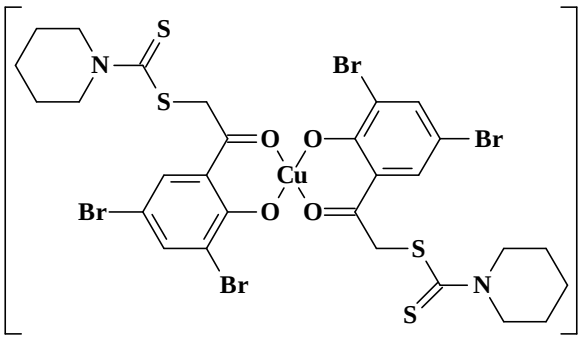
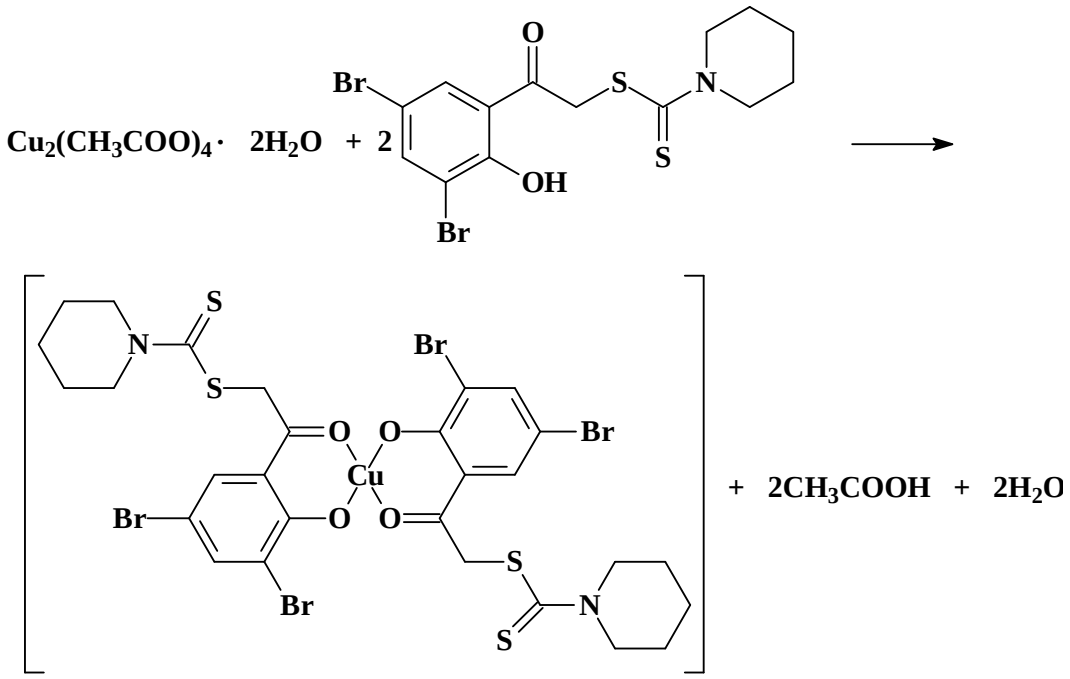
Invenţia se referă la chimie, şi anume la sinteza compuşilor coordinativi din clasa o-acetilfenolaţilor metalelor de tranziţie şi poate găsi aplicare în medicină la profilaxia şi tratamentul leucemiei mieloide umane.
Compusul coordinativ revendicat se aseamănă după structură cu bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2,7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazono)cupru (analogul proxim şi analogul structural [1]) cu formula:



Complexul dat inhibă creşterea şi multiplicarea celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane la concentraţia 10^{-6} M.
Dezavantajul bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2,7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazono)-cuprului constă în faptul că el nu posedă o activitate anticanceroasă suficient de înaltă, inhibând la concentraţia dată numai 20% de celule.
Problema pe care o rezolvă prezenta invenţie constă în extinderea arsenalului de inhibitori ai leucemiei mieloide umane cu activitate biologică înaltă.
Esenţa invenţiei constă în aceea că în calitate de inhibitor al leucemiei mieloide umane (celule HL-60) se propune {bis[2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioato(1−)-O,O′]cupru} cu formula:



Complexul dat, proprietăţile lui şi procedeul de obţinere nu sunt descrise în literatură.
Rezultatul tehnic al invenţiei constă în stabilirea la compusul revendicat a unei activităţi anticanceroase, care depăşeşte de 6,25 ori caracteristicile analoage ale bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2,7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazono)cupru (analogul proxim) [1]. Compusul revendicat se manifestă ca un inhibitor efectiv al leucemiei mieloide umane comparativ cu tiosemicarbazonatul de cupru sus-menţionat, în special, în intervalul de concentraţii 10^{-6}…10^{-7} mol/L.
Rezultatul tehnic al invenţiei este condiţionat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitor al leucemiei mieloide umane se propune {bis[2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioato(1−)-O,O′]cupru}, care conţine o combinaţie nouă de legături chimice deja cunoscute.
Compusul revendicat se obţine la interacţiunea soluţiilor etanolice fierbinţi (50…55°C) de $Cu_2(CH_3COO)_4 \cdot 2H_2O$ şi 2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioat, luate în raport molar de 1 : 4. Reacţia decurge în 45…60 min conform următoarei scheme:



Mecanismul reacţiei date constă în aceea că în amestecul reactant în prezenţa ionului acetat, care joacă rol de reagent protono-acceptor, decurge deprotonizarea grupelor hidroxilice ale fragmentelor fenolice. Obţinuţi în acest mod, doi anioni ai carboditioatului, respectiv monodeprotonizaţi, coordinează la ionul de cupru(2+), având rolul de ligand O,O′-bidentat.

Exemplu de obţinere a {bis[2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioato(1–)-O,O′]cupru}

Se amestecă 50 mL de soluţie etanolică, care conţine 10 mmol de 2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioat (Ciobanu A.S., Goanta M., Birsa A., Asaftei I.V., and Birsa M. L. Synthesis of Mesoionic 4-Methyl-2-(1,3-dithiol-2-ylium-4-yl)phenolates, Anal. Ştiinţ. Univ. Al.I. Cuza, Iaşi, (2008) 16, 61-75) cu 2,5 mmol de $Cu_2(CH_3COO)_4 \cdot 2H_2O$, suspensie în 30 mL de alcool. Amestecul reactant este încălzit la 50...55°C şi amestecat continuu cu ajutorul unui agitator magnetic timp de 45…60 min. La răcire din soluţie se depun cristale mărunte de culoare verde-întunecată, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu etanol, eter şi uscate la aer.

S-a determinat, %: C – 34,50; H –2,74; Br – 32,81; Cu – 6,72; N – 2,59; S – 13,07.

Pentru $C_{28}H_{28}Br_4CuN_2O_4S_4$ s-a calculat, %: C –34,74; H –2,92; Br – 33,02; Cu –6,57; N –2,89; S – 13,25.

Procedeul de obţinere a compusului revendicat este simplu în executare, substanţele iniţiale accesibile, randamentul constituie 71% faţă de cel calculat teoretic. Acest complex este stabil în contact cu aerul, puţin solubil în apă şi alcooli alifatici, bine solubil în dimetilformamidă şi dimetilsulfoxid, practic insolubil în eter.

Valoarea conductivităţii molare (4 $\Omega^{-1} \cdot cm^2 \cdot mol^{-1}$) a {bis[2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioato(1–)-O,O′]cupru} indică faptul că el este neelectrolit.

Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei (294 K) a complexului revendicat a demonstrat că valoarea obţinută a momentului lui magnetic efectiv este apropiată de valoarea de spin pentru un electron necuplat [$\mu_{ef.}$=1,78 m. B). Faptul acesta ne permite să presupunem, că substanţa cercetată are structură monomerică.

În scopul determinării modului de coordinare a fenolatului la ionul de cupru(2+) a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale {bis[2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioato(1–)-O,O′]cupru} şi 2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioatului. S-a stabilit că fenolatul în complexul revendicat se comportă ca un ligand bidentat monodeprotonizat, coordinând la ionul central prin intermediul atomului de oxigen fenolic deprotonizat şi al oxigenului carbonilic al fenolatului, formând un metalociclu din şase atomi. În favoarea acestui fapt vorbeşte dispariţia din spectrele IR ale substanţei revendicate a benzii de absorbţie δ(OH), care în fenolatul mezoionic liber se observă la 1229 cm^{-1}. În afară de aceasta, în spectrul IR al complexului revendicat banda de absorbţie ν(C=O) se deplasează cu 18 cm^{-1} spre frecvenţe mai mici [în 2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioatul iniţial ν(C=O) se observă la 1641 cm^{-1}]. În favoarea modului sus-numit de coordinare a fenolatului vorbeşte şi faptul apariţiei la 470 şi 465 cm^{-1} a două benzi de absorbţie noi, care conform datelor din literatură, se atribuie benzilor ν(Cu-O).

Valoarea energiei de tranziţie d-d ($^2B_2 \rightarrow {}^2A_1$) pentru banda 12610 cm^{-1}, obţinută din spectrul electronic al {bis[2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioato(1–)-O,O′]cupru}, sugerează o înconjurare tetraedrică distorsionată a ionului de metal.

Valoarea *g*, obţinută din spectrul RES complexului revendicat (g_x = 2,030, g_y = 2,110 şi g_z = 2,220), confirmă simetria uniaxială, care corespunde următoarei secvenţe: $g_z>g_y$; $g_z>g_x$. Nu s-a observat semnal RES la jumătatea câmpului (≈ 1600 G) caracteristic pentru dimerul cuprului.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor şi cercetărilor fizico-chimice, a fost stabilită compoziţia şi structura probabilă a compusului revendicat.

Exemplu de utilizare a {bis[2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioato(1–)-O,O′]cupru} în calitate de inhibitor al leucemiei mieloide umane

Celulele leucemiei mieloide umane HL-60 obţinute din Colecţia Culturilor Tip American (*American Type Culture Collection, Rockville, MD*) au fost cultivate în formă de suspensie în mediul RPMI-1640 suplimentat cu 10% (V/V) ser embrionic de bovine, 2 mM de L-glutamină, 100 IU penicilină/mL şi 100 μg de streptomicină/mL şi incubate în atmosferă umedă de 95% aer /5% CO_2 la 37°C. Celulele au fost amestecate de 2…3 ori pe parcursul săptămânii, pentru a le păstra în fază omogenă. După aceasta celulele au fost plasate în vase Falcon din plastic pentru culturi cu 24 de compartimente (2 cm^2/celulă) la densitatea iniţială de $1 \cdot 10^5$ celule/mL/compartiment şi tratate cu soluţii de diferită concentraţie ale compusului revendicat în apă sterilă. Fiecare procedură de tratare cu aceeaşi concentraţie a fost efectuată în câte trei compartimente.

Datele experimentale obţinute privind studiul proprietăţilor anticanceroase ale {bis[2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioato(1–)-O,O′]cupru} demonstrează (tab.) că la concentraţia 10^{-5} M el inhibă creşterea şi multiplicarea a 95%, la 10^{-6} – a 98%, iar la concentraţia 10^{-7} – a 25% de celule HL-60 ale leucemiei mieloide umane. Datele obţinute indică faptul că acest complex de cupru(2+), după activitatea anticanceroasă, depăşeşte de 6,25 ori caracteristicile analoage ale analogului proxim.

Tabel

Partea de celule inhibate ale leucemiei mieloide umane HL-60, %

Compusul	Concentraţie, mol/L		
	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
Bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2,7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazono)cupru [1] (analogul proxim)	100	20	0
{Bis[2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioato(1–)-O,O′]cupru}	95	98	25

Proprietăţile depistate ale {bis[2-(3,5-dibromo-2-hidroxifenil)-2-oxoetil-piperidin-1-carboditioato(1–)-O,O′]cupru} prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai leucemiei mieloide umane.