

Invenția se referă la chimia compușilor coordinativi cu liganzi organici din clasa nitroimidazolilor, care pot fi utilizați în calitate de compuși biologic activi, catalizatori etc.

Imidazolii reprezintă o clasă foarte importantă de compuși, din care fac parte preparate farmaceutice și substanțe biologice active cu diverse aplicări ca agenți antibacterieni, antifungici, chemoterapeutici etc. Nitroimidazolii sunt utilizați și în calitate de agenți citotoxici selectivi la hipoxie.

Ciclu imidazolic intră în componența histidinei, component esențial al multor proteine. El joacă un rol important în activitatea enzimelor [1], datorită faptului că atomii de azot imidazolici nu sunt încorporați în legătura peptidică și sunt liberi pentru a forma în continuare o structură supramoleculară în prezența ionilor multor metale [2, 3]. Din acest punct de vedere compușii coordinativi ai imidazolului prezintă un interes deosebit pentru a investiga reacțiile care au loc cu gruparea imidazolică din proteine în vederea obținerii compușilor biologice activi.

Pe de altă parte, este cunoscut faptul că nitrocompușii imidazolului au o activitate înaltă antimicrobiană și sunt folosiți pe larg în medicină [4]. Compușii cu nucleul 2-nitroimidazolic manifestă o afinitate puternică față de celulele hipoxice din tumorile canceroase. De exemplu, 2-nitroimidazolii au fost propuși în calitate de radiosensibilizatori pentru celulele tumorale hipoxice, de asemenea și ca agenți antiprotozoici [5]. Afinitatea puternică față de celulele hipoxice a permis ca 2-nitroimidazolii să fie utilizați în calitate de agenți hipoxici selectivi, anume ca biomarkeri bioreductibili pentru tumorile hipoxice (v. referințele din [6]).

Reacția de nitrare directă a compușilor imidazolului în poziția C2 este dificilă și poate fi efectuată în mod practic numai indirect în mai multe stadii [7]. Compusul natural „azomicin”, care este un antibiotic antiprotozoic puternic și reprezintă 2-nitroimidazolul, se formează sub acțiunea enzimelor, iar mecanismul acestei reacții nu este bine cunoscut la moment.

Datorită spectrului larg de proprietăți utile sus-menționate, prezintă interes sinteza nitroderivatului 4,5-difenilimidazolului, proprietățile chimice și biologice ale cărora vor fi puternic influențate de prezența a doi substituenți voluminoși și aromatici cu efecte stereoelectronice pronunțate asupra inelului heterociclic.

Este cunoscut, că la încercarea de a introduce gruparea nitro în nucleul heterociclic al 4,5-difenilimidazolului cu un agent acid de nitrare standard ( $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$ ), nitrarea are loc doar în nucleul aromatic - se obține cu un randament redus 4,5-bis-(p-nitrofenil)imidazolul [8]. Ulterior a fost elaborat un procedeu de nitrare similară în poziția *para*- cu un randament bun, efectuându-se nitrarea cu agentul nitrant acid sus-menționat în prezența ureei [9, v. exemplul nr. 3]. În ambele procedee nu este posibil de a introduce grupa  $\text{NO}_2$  în poziția C2 a inelului heterociclic, iar inelul imidazolic posedă o rezistență înaltă la acești agenți de oxidare puternici.

Anterior a fost propus un procedeu de obținere a unor derivați cu proprietăți antiinflamatorii, în special pentru tratarea artritei, și anume a 4,5-bis(4-R-fenil)-2-nitroimidazolului prin nitrarea indirectă a 4,5-difenilimidazolului. Reacția include mai multe stadii:

- protejarea atomului N1 al 4,5-difenilimidazolului, având diferiți substituenți în poziția *para*- a inelului aromatic;
- tratarea produsului protejat cu o bază puternică, de exemplu, butillitiu ( $n\text{-BuLi}$ ), urmată de tratarea cu un agent de nitrare, de exemplu, dinitrogen tetraoxid ( $\text{N}_2\text{O}_4$ ) sau acetil nitrat și, în final, deprotecția în mediu acid [10].

Dacă 4,5-difenilimidazolul este tratat ( $70\text{...}80^\circ\text{C}$ , 4 ore) cu un exces mare de acid azotic dizolvat în acid acetic glacial, compusul inițial se oxidează complet până la benzil. În cazul în care reacția se efectuează cu un mic exces de acid azotic, după primele 5 min se poate de izolat cu un randament bun heterociclu nitrat în poziția C2: 2-nitro-4,5-difenilimidazolul [11]. Deși randamentul nitrării este mare, reacția descrisă este bazată pe utilizarea unui agent chimic foarte activ, în primul rând ca oxidant extrem de puternic, coroziv și periculos, fapt ce poate crea probleme privind securitatea realizării procedurii de nitrare. Agenții de nitrare sus-menționați de asemenea nu sunt „prietenoși” pentru mediul ambiant.

Anterior au fost propuși în calitate de agenți de nitrare alternativi unii nitrați ai metalelor de tranziție 3d (Cu, Co, Zn, Ni, Fe, Cr, Cd, Mn) pe suporturi minerale de alumosilicați, în special argile montmorillonitice [12]. Reacția decurge într-un regim eterogen în prezența anhidridei acetice și a unui adaos mic de acid azotic. Deși alumosilicații modificați cu nitrații sus-menționați reprezintă agenți de nitrare mai inofensivi și mai prietenoși pentru mediu, ei sunt efectivi doar pentru mononitrarea sau polinitrarea nucleelor aromatice carbociclice.

În calitate de agent de nitrare pentru alchilfenolii, care au și substituenți heterociclici, inclusiv imidazolul, a fost propus nitratul de aluminiu [13]. Reacția se produce numai la nucleul aromatic cu eliminarea alchilului (ipsonitrarea), iar substituenții heterociclici nu sunt supuși nitrării. Ionul de aluminiu rămâne necoordinat la produsul reacției din cauza afinității slabe la liganzii organici cu atomi de azot donor și, nu în ultimul rând, datorită condițiilor nefavorabile pentru coordonare.

Până în prezent nu au fost propuse metode alternative de nitrare directă a 4,5-difenilimidazolului cu agenți de nitrare mai blânzi și acceptabili ecologic. Elaborarea noilor metode de nitrare cu utilizarea agenților alternativi de nitrare, mai inofensivi pentru mediu, reprezintă un imperativ al chimiei verzi.

Pe de altă parte, până în prezent nu au fost sintetizați compușii coordinativi ai metalelor cu 2-nitro-4,5-difenilimidazolul cunoscut, care ar putea poseda diverse proprietăți utile, inclusiv să manifeste diverse activități biologice, pornind de la faptul că la coordonare pot participa doi parteneri activi - atât ionii metalelor, cât și derivatul nitroimidazolului.

În literatura de specialitate nu sunt menționate metode de nitrare a nucleului imidazolic cu utilizarea nitraților de metal și, în plus, ionul de metal din nitratul utilizat să fie coordonat la produsul reacției de nitrare.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unui procedeu de sinteză a compușilor coordinativi ai biometalelor tranzitionale 3d cu 2-nitro-4,5-difenilimidazol bazat pe nitrarea *in situ* a 4,5-difenilimidazolului în poziția C2 cu nitrații metalelor 3d respectivi și coordinarea concomitentă a produsului reacției de nitrare cu ionii inițiali de metal.

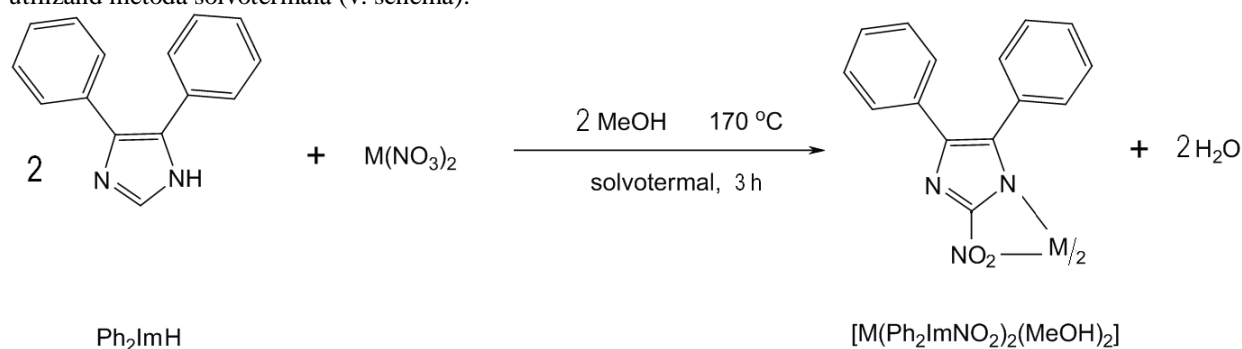
Esența invenției constă în aceea că se propune un procedeu de obținere a compușilor coordinativi ai unor biometale, așa ca Co(II), Ni(II) și Zn(II) cu 2-nitro-4,5-difenilimidazol la interacțiunea 4,5-difenilimidazolului cu nitrații de Co(II), Ni(II) și Zn(II), în metanol pur sau cu un conținut mic de apă. În condiții solvotermale (170°C, 3 ore) nucleul heterociclic al 4,5-difenilimidazolului este nitrat în poziția C2, iar ionii metalelor inițiale se coordinează cu produsul nitrării prin chelatare, cu implicarea grupei nitro și a unui atom de azot din nucleul heterociclic. Totodată solventul (metanolul) completează sfera de coordinare a ionului central. Efectuarea reacției în alte condiții (160°C sau 180°C) duce la scăderea randamentului și formarea altor compuși.

Rezultatul invenției constă în aceea că în condițiile solvotermale se produce concomitent nitrarea nucleului heterociclic și coordinarea produsului reacției, nitrații metalelor servind ca agenți de nitrare neacizi și ca sursă de ioni centrali pentru chelatarea cu nitroimidazolul rezultat.

Reacția de nitrare propusă are avantajul că nitrații metalelor tranzitionale utilizate în calitate de agenți de nitrare sunt mai inofensivi comparativ cu amestecurile de nitrare acide sau agenții de nitrare pe suporturi minerale.

Invenția se explică prin figură, care reprezintă structura complexului  $[\text{Ni}(4,5\text{-Ph}_2\text{ImNO}_2)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ .

Sinteza combinațiilor complexe ale metalelor tranzitionale  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$  cu 4,5-difenilimidazolul a fost efectuată, utilizând metoda solvotermală (v. schema):



#### Exemple de realizare a invenției

1. Sinteza compusului  $[\text{Ni}(4,5\text{-Ph}_2\text{ImNO}_2)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$  (1) - bis(4,5-difenil-2-nitroimidazol)bis(metanol) nichel(II)  
 Amestecul format din  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  - 92,8 mg (0,32 mmol) și 4,5-difenilimidazol - 140,8 mg (0,64 mmol) dizolvat prin agitare în 9 mL metanol, a fost pus într-un vas de teflon cu capacitatea de 15 mL. Acest vas a fost plasat într-un reactor chimic ermetic de metal și încălzit la 170°C timp de 3 ore, menținându-se o temperatură constantă, apoi răcit până la temperatura camerei cu rata 0,06 °C/min. Cristalele brune aciforme obținute au fost filtrate și spălate de 3 ori cu câte 2 mL metanol pe filtru de hârtie, apoi uscate la aer. Masa produsului constituie 120 mg (randamentul calculat după sarea metalului este  $\eta = 58\%$ ). Compusul este solubil la încălzire în DMF, DMAA, etanol, izopropanol, acetonă, acetonitril și insolubil în apă, metanol, toluen, cloroform.

Datele analizei elementale, %:

determinat - C 58,12; H 4,60; N 12,65; Ni 9,00;

calculat pentru  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6\text{Ni}$  - C 59,01; H 4,33; N 12,90; Ni 9,01.

Punctul de topire :  $t_{\text{top}} > 355^\circ\text{C}$ .

Benzile în spectrul IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3676(s), 2988(m), 2901(m), 2796(m), 1604(s), 1576(s), 1500(m), 1467(m), 1438(i), 1387(f.i), 1314(m), 1285(m), 1265(i), 1241(m), 1150(f.i), 1099(i), 1073(i), 1015(f.i), 976(i), 918(m), 835(m), 783(m), 772(m), 740(m), 733(m), 696(i), 679(m), 662(m).

2. Sinteza compusului  $[\text{Zn}(4,5\text{-Ph}_2\text{ImNO}_2)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$  (2) - bis(4,5-difenil-2-nitroimidazol)bis(metanol) zinc(II)

Folosind aceeași metodă ca în cazul (1) sinteza compusului (2) s-a efectuat cu următoarele cantități de substanță:  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  - 95 mg (0,32 mmol) și 4,5-difenilimidazol - 140,8 mg (0,64 mmol). Au fost obținute cristale aciforme oranj-deschis cu masa de 140 mg (randamentul calculat după sarea metalului  $\eta = 67\%$ ). Compusul este solubil la încălzire în DMF, DMAA, etanol, izopropanol, acetonă, acetonitril și insolubil în apă, metanol, toluen, cloroform.

Datele analizei elementale, %:

determinat - C 57,43; H 4,33; N 12,95; Zn 9,44;

calculat pentru  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6\text{Zn}$  - C 58,41; H 4,27; N 12,77; Zn 9,94.

Punctul de topire :  $t_{\text{top}} = 291 \dots 293^\circ\text{C}$ .

Benzile în spectrul IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3649(m), 2988(m), 2901(m), 2796(s), 1603(m), 1577(s), 1502(m), 1471(m), 1457(m), 1438(i), 1401(f.i), 1293(i), 1265(i), 1233(m), 1157(f.i), 1099(i), 1076(m), 1045(i), 1025(i), 975(i), 920(s), 833(m), 782(m), 770(i), 733(m), 695(i), 680(m), 657(s).

Benzile în spectrul  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta = 3,00$  ppm (singlet, 1H, OH); 3,31 și 3,33 ppm (dublet, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,85 ppm (singlet, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,22...7,56 ppm (multiplet, 2OH,  $\text{CH}_{\text{Ph}}$ ).

3. Sinteza compusului  $[\text{Co}(4,5\text{-Ph}_2\text{ImNO}_2)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$  (3) - bis(4,5-difenil-2-nitroimidazolil)bis(metanol)cobalt(II)  
Sinteza compusului  $[\text{Co}(4,5\text{-Ph}_2\text{ImNO}_2)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$  (3) s-a realizat prin două metode:

1) Folosind aceeași metodă ca în cazul (1) sinteza compusului (3) s-a efectuat cu următoarele cantități de substanță:  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  – 93,5 mg (0,32 mmol) și 4,5-difenilimidazol -140,8 mg (0,64 mmol). Au fost obținute cristale aciforme roșii-închis cu masa 70 mg (randamentul calculat după sarea metalului  $\eta = 34\%$ ). Compusul este solubil la încălzire în DMF, DMAA, etanol, izopropanol, acetonă, acetonitril și insolubil în apă, metanol, toluen, clorofom.

2) Sinteza se efectuează ca în pct. 1), însă în calitate de solvent se folosește amestecul metanol-apă (7 și 2 mL respectiv). Au fost obținute cristale aciforme roșii-închis cu masa 140 mg (randamentul calculat după sarea metalului  $\eta = 68\%$ ). Proprietățile și compoziția chimică a produsului sunt similare cu cele obținute conform metodei 1).

Datele analizei elementale, %:

determinat - C 58,07; H 4,60; N 12,40; Co 9,03;

calculat pentru  $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6\text{Co}$  - C 58,99; H 4,33; N 12,90; Co 9,05.

Punctul de topire :  $t_{\text{op}} > 355^\circ\text{C}$ .

Benzile în spectrul IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3657(s), 2989(m), 2902(m), 2772(m), 2542(m), 1605(s), 1577(s), 1523(s), 1499(i), 1468(m), 1437(f.i), 1388(f.i), 1314(m), 1286(m), 1269(i), 1241(m), 1150(f.i), 1099(i), 1073(m), 1032(m), 1018(f.i), 1009(f.i.), 976(i), 919(m), 833(m), 784(m), 772(m), 740(s), 734(m), 696(i), 680(m), 661(m).

Monocristalele compușilor (1), (2) au fost studiate prin analiza cu raze X. Structura compusului  $[\text{Ni}(4,5\text{-Ph}_2\text{ImNO}_2)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$  (1) este prezentată în figură.

Complecșii (2) și (3) au o structură similară, confirmată prin datele analizei röntgenostructurale, precum și prin alte analize (elementală, IR, termogravimetrică), dar există careva diferențe în ceea ce privește unele unghiuri și distanțe interatomice.

Astfel, procedeul revendicat are la bază o nouă reacție de nitrare directă a nucleului heterociclic din 4,5-difenilimidazol cu nitrați ai biometalelor cu care concomitent se coordonează 2-nitroimidazolul rezultat împreună cu solventul utilizat. Este clar pentru un specialist în domeniu, că procedeul revendicat nu se poate limita doar la derivatul 4,5-difenilic al imidazolului, ci poate fi extins și pentru imidazolii cu alți substituenți în pozițiile 4 și 5.