



MD 4150 B1 2012.02.29

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4150** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *C07B 43/02* (2006.01)
C07F 3/06 (2006.01)
C07F 15/04 (2006.01)
C07F 15/06 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01)
C07D 233/91 (2006.01)
C07C 31/04 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

| | |
|--|---|
| Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării | |
| (21) Nr. depozit: a 2011 0087 (22) Data depozit: 2011.10.11 | (45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2012.02.29, BOPI nr. 2/2012 |
| (71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD (72) Inventatori: INDRICEAN Constantin, MD; VODĂ Irina, MD; DRUȚĂ Vadim, MD; TURTĂ Constantin, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD | |

(54) **Procedeu de obținere a compușilor coordinativi ai Co(II), Ni(II) și Zn(II) cu 2-nitro-4,5-difenilimidazol pornind de la 4,5-difenilimidazol și nitrații metalelor respective**

(57) Rezumat:

1
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.

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 leagă

2
5 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.

10 Rezultatul invenției constă în aceea că în condițiile solvotermale se produce concomitent nitrarea nucleului heterociclic și coordinarea produsului reacției, totodată nitrații metalelor servesc ca agenți de nitrare neacizi și ca sursă de ioni centrali pentru chelatarea cu nitro-
15 imidazolul rezultat.

Revendicări: 1

Figuri: 1

MD 4150 B1 2012.02.29

(54) Process for producing coordinative compounds of Co(II), Ni(II) and Zn(II) with 2-nitro-4,5-diphenylimidazole starting from 4,5-diphenylimidazole and nitrates of said metals

(57) Abstract:

1
The invention relates to the chemistry of coordinative compounds with organic ligands from the class of nitroimidazoles, which can be used as biologically active compounds, catalysts, etc.

The invention consists in that it is proposed a process for producing coordinative compounds of some biometals, such as Co(II), Ni(II) and Zn(II) with 2-nitro-4,5-diphenylimidazole upon interaction of 4,5-diphenylimidazole with nitrates of Co(II), Ni(II) and Zn(II) in pure methanol or containing a small amount of water. In solvothermal conditions (170°C, 3 hours) the heterocyclic nucleus of 4,5-diphenylimidazole is nitrated in position C2, and the ions of initial metals are associated

2
with the nitration product through chelation, with the involvement of the nitro group and one nitrogen atom of the heterocycle nucleus. At the same time the solvent (methanol) complements the coordination sphere of the central ion.

The result of the invention consists in that in solvothermal conditions it is concomitantly produced the nitration of heterocyclic nucleus and the coordination of the reaction product, at the same time the metal nitrates serve as acid-free nitrating agents and a source of central ions for chelation with the final nitroimidazole.

Claims: 1

Fig.: 1

(54) Способ получения координационных соединений Co(II), Ni(II) и Zn(II) с 2-нитро-4,5-дифенилимидазолом исходя из 4,5-дифенилимидазола и нитратов соответствующих металлов

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к химии координационных соединений с органическими лигандами из класса нитроимидазолов, которые могут быть применены в качестве биологически активных соединений, катализаторов и др.

Сущность изобретения состоит в том, что предлагается способ получения координационных соединений некоторых биометаллов, таких как Co(II), Ni(II) и Zn(II) с 2-нитро-4,5-дифенилимидазолом при взаимодействии 4,5-дифенилимидазола с нитратами Co(II), Ni(II) и Zn(II) в чистом метаноле или содержащем небольшое количество воды. В сольвотермальных условиях (170°C, 3 часа) гетероциклическое ядро 4,5-дифенилимидазола нитруется в положении C2, а ионы исходных металлов

2
связываются с продуктом нитрования через хелатирование, с привлечением нитрогруппы и одного атома азота ядра гетероцикла. При этом растворитель (метанол) дополняет координационную сферу центрального иона.

Результат изобретения состоит в том, что при сольвотермальных условиях одновременно протекает нитрование гетероциклического ядра и координирование продукта реакции, причем нитраты металлов служат в качестве бескислотных нитрующих агентов и источника центральных ионов для хелатирования с конечным нитроимидазолом.

П. формулы: 1

Фиг.: 1

Descriere:

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

5 Imidazolii reprezintă o clasă foarte importantă de compuși, din care fac parte preparate farmaceutice și substanțe biologic active cu diverse aplicații ca agenți antibacterieni, anti-fungici, chemoterapeutici etc. Nitroimidazolii sunt utilizați și în calitate de agenți citotoxici selectivi la hipoxie.

10 Ciclul 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 coordinați ai imidazolului prezintă un interes deosebit pentru a investiga reacțiile care au loc cu gruparea imidazolică din proteine în vederea obținerii compușilor biologic activi.

15 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]).

20 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.

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

30 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 NO_2 în poziția C2 a inelului heterociclic, iar inelul imidazolic posedă o rezistență înaltă la acești agenți de oxidare puternici.

35 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:

40 - 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-BuLi), urmată de tratarea cu un agent de nitrare, de exemplu, dinitrogen tetraoxid (N_2O_4) sau acetil nitrat și, în final, deprotecția în mediu acid [10].

45 Dacă 4,5-difenilimidazolul este tratat (70...80°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 heterociclicul 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 „prietenosi” pentru mediul ambiant.

50 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 prietenosi 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 coordinare.

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 compuși 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 coordinare 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 tranziționale 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 coordonarea concomitentă a produsului reacției de nitrare cu ionii inițiali de metal.

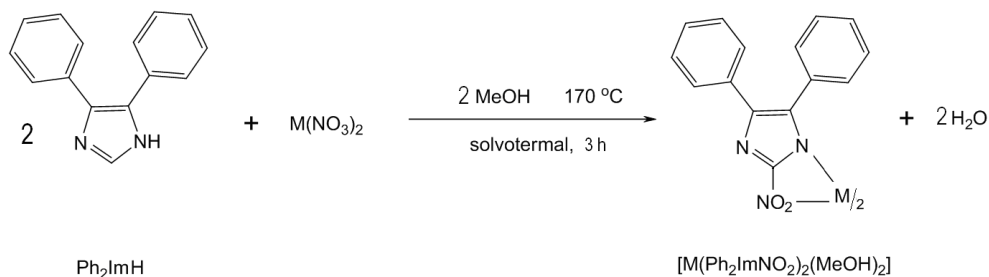
Esența invenției constă în aceea că se propune un procedeu de obținere a compușilor coordinativi ai unor biometale, așa ca Co(II), Ni(II) și Zn(II) cu 2-nitro-4,5-difenilimidazol la interacțiunea 4,5-difenilimidazolului cu nitrații de Co(II), Ni(II) și Zn(II), în metanol pur sau cu un conținut mic de apă. În condiții solvotermale (170°C, 3 ore) nucleul heterociclic al 4,5-difenilimidazolului este nitrat în poziția C2, iar ionii metalelor inițiale se coordonează 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 coordonarea 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 tranziționale 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 $[\text{Ni}(\text{4,5-Ph}_2\text{ImNO}_2)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$.

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



45 Exemple de realizare a invenției

1. Sinteza compusului $[\text{Ni}(\text{4,5-Ph}_2\text{ImNO}_2)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ (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 hartie, 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.

10 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 : $t_{\text{top}} > 355^\circ\text{C}$.

15 Benzile în spectrul IR (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).

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

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

Benzile în spectrul IR (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).

35 Benzile în spectrul ^1H RMN (CD_3COCD_3): $\delta = 3,00$ ppm (singlet, 1H, OH); 3,31 și 3,33 ppm (dublet, 3H, CH_3); 3,85 ppm (singlet, 3H, CH_3); 7,22...7,56 ppm (multiplet, 2OH, CH_{Ph}).

40 3. Sinteza compusului $[\text{Co}(\text{4,5-Ph}_2\text{ImNO}_2)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ (3) - bis(4,5-difenil-2-nitroimidazolil)bis(metanol)cobalt(II)

Sinteza compusului $[\text{Co}(\text{4,5-Ph}_2\text{ImNO}_2)_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ (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, cloroform.

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.

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

Benzile în spectrul IR (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).

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

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

10 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 coordinează 2-nitroimidazolul rezultant 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.

15

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Charlson R.H., Brown T.L. Inorg. Chem., vol. 5, no. 2, 1966, p. 268
2. Эйхгорн Г. Неорганическая химия, Мир, Москва, 1978, том 1, том 2
3. Palamaru M.N., Iordan A.R., Cecal A. Chimie bioanorganică și metalele vieții, BIT, Iași, 1997, 395 p.
4. Bergan T. Antibacterial activity and pharmacokinetics of nitroimidazoles. A review. Scand. J. Infect. Dis., 1985, vol. 17 (Suppl. 46), p. 64-71
5. US 4241060 A 1980.12.23
6. US 7842278 B2 2010.11.30
7. Новиков С.С. и др. Химия Гетероциклических Соединений, 1970, № 4, с. 503
8. Es T. van and Backerberg O.G. Substitution of 4,5-diphenyl-oxazoles and some related compounds. J. Chem. Soc., 1963, p. 1363-1370
9. US 5008398 A 1991.04.16
10. US 4199592 A 1980.04.22
11. Yagovkin A.Yu. and Bakibaev A.A. Formation of a 2-Nitro Derivative in the Oxidation of 4,5-Diphenylimidazole to Benzyl using Nitric Acid. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1995, vol.31, No. 12, p. 1696-1697
12. WO 9419310 A1 1994.09.01
13. CN 1736976 A 2006.02.22

(57) Revendicări:

Procedeu de obținere a compușilor coordinați ai Co(II), Ni(II) și Zn(II) cu 2-nitro-4,5-difenilimidazol, care include interacțiunea în condiții solvotermale la 170°C timp de 3 ore a 4,5-difenilimidazolului respectiv cu un nitrat de Co(II), Ni(II), Zn(II), luați în raportul molar respectiv de 2 : 1, în metanol pur sau cu un conținut volumic de apă maxim reieșind din raportul respectiv de 7 : 2; răcirea amestecului de reacție până la temperatura camerei și separarea sedimentului format, care reprezintă un compus coordinațional, ionul metalului din nitratul inițial este chelat de două molecule bidentate de 2-nitro-4,5-difenilimidazol, fiecare utilizând ca atomi donor un atom de azot heterociclic și un atom de oxigen al grupării nitro, iar sfera de coordinare a ionului central este completată de două molecule de metanol.

| | |
|--------------------|-----------------|
| Șef Secție: | IUSTIN Viorel |
| Examinator: | JOVMIR Tudor |
| Redactor: | CANȚER Svetlana |

