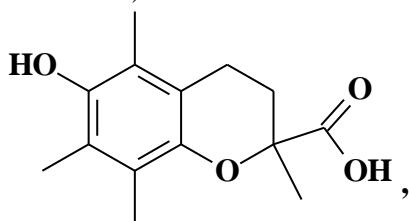


Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea compușilor coordinativi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor 3d în calitate de antioxidanți. Ei pot găsi aplicare în medicină în calitate de substanțe, care inhibă procesele de oxidare ale moleculelor organice în organismul uman.

Activarea excesivă a reacțiilor de oxidare cu participarea radicalilor liberi reprezintă un proces patologic tipic întâlnit în cazul diferitor boli și a acțiunilor distructive asupra organismului. Radicalii liberi reprezintă molecule cu electroni decuplați plasați pe învelișul electronic exterior al atomului sau moleculei, respectiv, posedă o reactivitate înaltă și, ca rezultat, o acțiune pronunțată de distrugere a macromoleculelor celulare. Este cunoscută participarea radicalilor liberi în patogeniza unui număr mare de îmbolnăviri: șoc de diversă geneză, ateroscleroză, dereglări ale circulației sanguine cerebrovasculare, coronariene și periferice, diabet zaharat și angiopatie diabetică, boli reumatice, inflamatorii și degenerative ale sistemului locomotor, leziuni oculare, boli pulmonare, patologii canceroase, leziuni termice, diverse intoxicații, leziuni de reperfuzie și îmbătrânire prematură. Apariția radicalilor liberi în organism este condiționată și de administrarea medicamentelor pro-oxidative, a unui șir de proceduri medicale (terapie cu oxigen, terapie cu oxigen hiperbaric, iradiere cu raze ultraviolete, corectarea vederii cu laser, radioterapie), precum și de acțiunea factorilor ecologic nefavorabili ale mediului ambiant. Mecanismul de oxidare radicalică și sistemul antioxidant asociat acestui mecanism sunt examinate ca o verigă importantă a multiplelor procese patologice. De acest mecanism într-o măsură considerabilă depinde integritatea structurală și funcțională a celulelor și țesuturilor organismului, care este direct asociată cu procesele inflamatorii, precum și cu îmbătrânirea și transformările neoplazice.

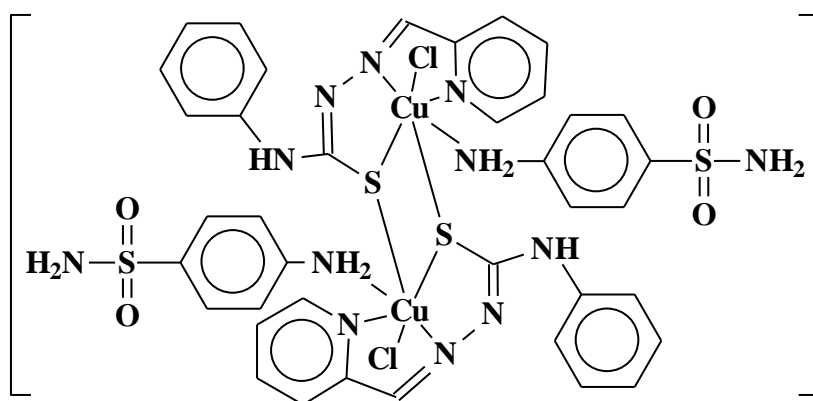
Respectiv, una din direcțiile prioritare ale chimiei aplicative moderne reprezintă sinteza noilor compuși, care inhibă sau încetinesc esențial procesele oxidative în organismul uman. Substanțele capabile să transforme radicalii liberi într-o formă inactivă sunt numite antioxidanți. Cel mai des în calitate de antioxidanți în practica medicală se utilizează extracte din produse naturale. Dar cantitățile de substanțe biologic active în aceste produse sunt limitate, în legătura cu ce eficacitatea lor este mică. În calitate de etalon pentru determinarea activității antioxidante a produselor naturale și sintetice în analiza biochimică se utilizează *Trolox* (acid 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilchroman-2-carboxilic) cu formula:



care reprezintă analogul vitaminelor E și C, solubil în apă [1].

Dezavantajul troloxului constă în faptul, că întrebuințarea lui în practica medicală este limitată, deoarece el nu posedă o activitate antioxidantă înaltă [concentrația de inhibare semimaximală (IC_{50}) constituie doar 33,33 $\mu\text{mol/L}$], precum și în faptul efectelor secundare [1].

Din compușii chimici sintetici, descriși în literatură, care conțin în componența lor fragmentul tioamidic și care posedă o activitate antioxidantă, cel mai înalt efect a fost obținut în cazul di(μ -S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]-cupru(II)} (prototipul) [2] cu formula:

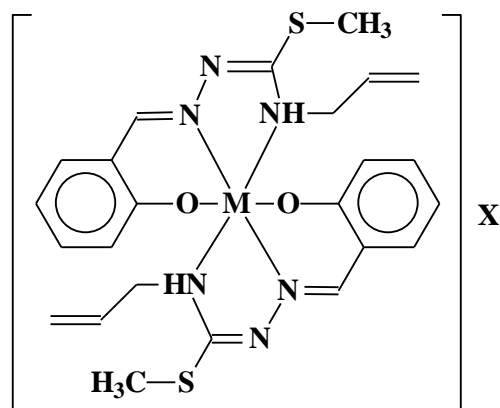


Compusul dat manifestă activitate antioxidantă în diapazonul concentrațiilor 10^{-5} - 10^{-7} mol/L, care depășește de 33,3 ori activitatea *Troloxului* și are concentrația de inhibare semimaximală $IC_{50} = 1,0 \mu\text{mol/L}$.

Dezavantajul di(μ -S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)-cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]-cupru(II)} (prototipului) [2] constă în faptul, că compusul dat nu posedă o activitate antioxidantă suficient de înaltă și până acum nu a găsit aplicare în medicină.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este extinderea arsenalului de antioxidanți cu activitate antioxidantă înaltă.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de antioxidanți a saliciliden-4-alil-S-metilzotiosemicarbazidaților de fier(III) și cobalt(III) cu formula generală:



I-III

I : $M = Fe^{3+}$, $X = Cl^-$; II : $M = Fe^{3+}$, $X = NO_3^-$; III : $M = Co^{3+}$, $X = NO_3^-$.

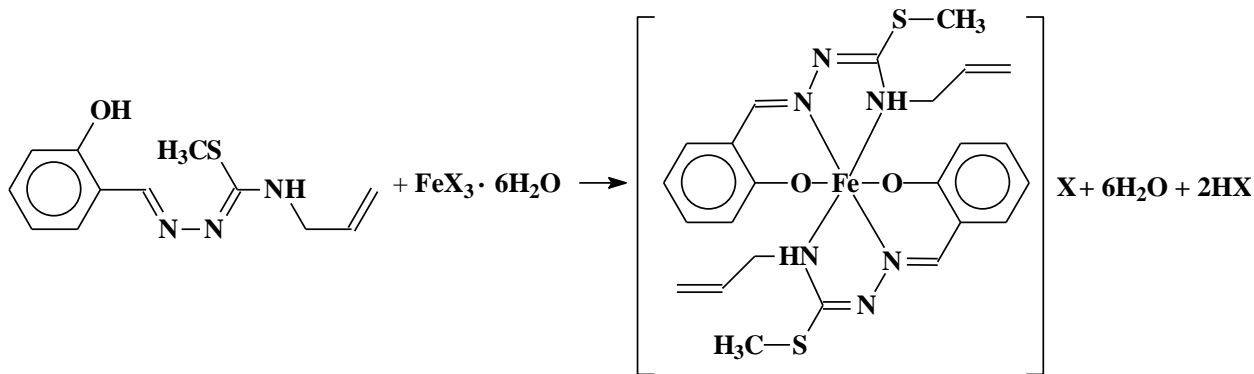
Compoziția compușilor coordinați I-III este descrisă în literatură [3-4], dar procedeul lor de sinteză, structura și proprietățile fizico-chimice nu sunt descrise. A fost stabilit [3-4] că, ei posedă activitate antimicrobiană și antitumorală selectivă, dar din cauza activității joase până acum nu au găsit aplicare în medicină.

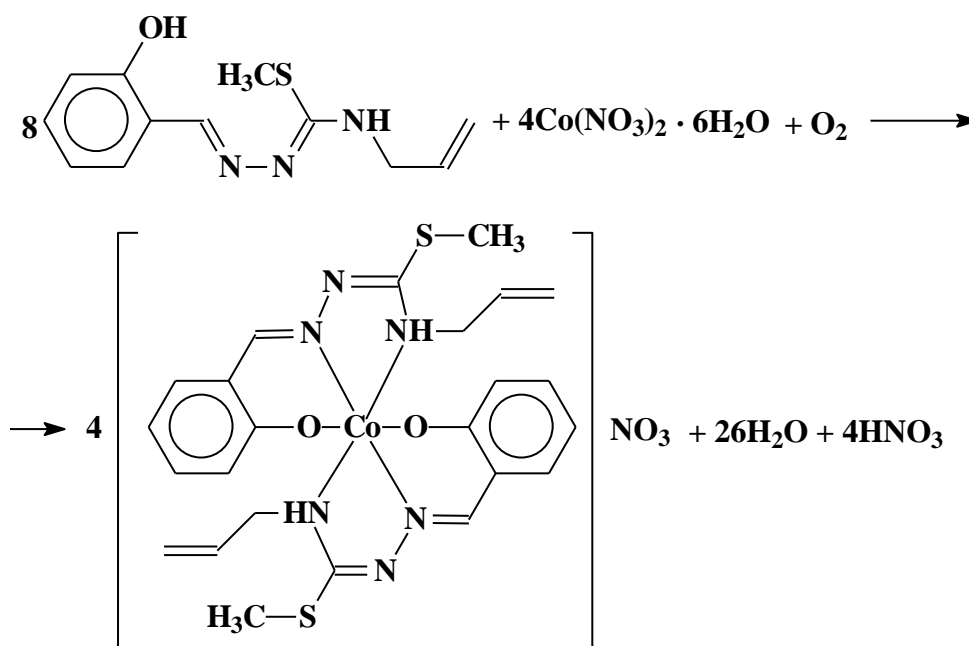
Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compușii I-III a activității antioxidative, care depășește de 66,7-47,6 ori activitatea Troloxului și de 2,0-1,4 ori caracteristicile analoge ale celui mai activ antioxidant sintetic (prototipului).

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul, că pentru prima dată în calitate de antioxidant se propun compușii coordinați I-III.

Analiza comparativă a compușilor revendicați cu prototipul demonstrează că ei se deosebesc prin aceea, că în analogul structural atomul central de cupru(II) este înlocuit cu fier(III) sau cobalt(III), păstrând numărul de coordinare al atomului central egal cu 6 prin introducerea în sfera internă a complexului a doi metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato-ioni. În sfera exterioară a complexelor I-III se află anionul nitrat- sau clor. În afară de acesta, fragmentul picolidenic al azometinei în compușii revendicați I-III este înlocuit cu cel salicilidenic, iar în poziția 4 a fragmentului tiosemicarbazidic radicalul fenil este înlocuit cu radicalul alilic și atomul de sulf este alchilat cu radicalul metil. Datorită acestor particularități în structura complexelor I-III se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Complecșii revendicați I-III se obțin la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50-55° C) ale hexahidraților clorurii sau nitratului de fier(III) și hexahidratului nitratului de cobalt(II) cu 4-alil-S-metilzotiosemicarbazona aldehidei salicilice, luate în raport molar 1:2. Reacția decurge în 50-60 min conform următoarelor scheme:

X=Cl⁻, NO₃⁻



Mecanismul prezentelor reacții este legat de faptul, că în timpul sintezei, în amestecul reactant, are loc adăția la ionul de fier(3+) a două molecule de 4-aliil-S-metilzotiosemicarbazona aldehidei salicilice, care joacă rolul de liganzi-O,N,N tridentatăți monodeprotonați. În cazul cobaltului are loc oxidarea cu oxigenul din aer a sării inițiale și formarea compusului III izostructural cu compusul II. În rezultatul acestor procese are loc formarea complexelor revendicați cu structură octaedrică distorsionată.

Exemplu de obținere al clorurii de bis{metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato-(1-)}fier(III) (Compusului I). Se amestecă 40 ml de soluție etanolică, care conține 20 mmol de 4-aliil-S-metilzotiosemicarbazona aldehidei salicilice cu 10 mmol de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, dizolvat în 10 ml de alcool. Amestecul reactant este încălzit ($50-55^\circ\text{C}$) și amestecat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 50-60 min. La răcire din soluție se depun cristale mărunte de culoare brună, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu cantitate mică de etanol, eter și uscate la aer.

După o metodă analogă, folosind în calitate de substanțe inițiale hexahidrații nitraților de fier(3+) (în cazul compusului II) sau de cobalt(2+) (în cazul compusului III) și 4-aliil-S-metilzotiosemicarbazona aldehidei salicilice, luate în raport molar 1:2 se sintetizează compușii II-III. Denumirile lor chimice și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în Tabele 1- 2.

La recristalizarea compușilor I-III din soluție etanolică au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X. Experimentul s-a efectuat la difractometrul Xcalibur-Gemini "Oxford Diffraction". Structurile au fost determinate prin metoda directă și stabilite folosind metoda patraților minime în apropiere anizotrope pentru atomii de hidrogen după programele SHELX-97. Parametrii principali ai experimentului sunt prezentați în Tabelul 3.

S-a stabilit (Fig 1), că compușii coordinativi revendicați posedă o configurație tetragonal-bipiramidală în care două molecule de 4-aliil-S-metilzotiosemicarbazona aldehidei salicilice (metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamatul) coordonează la ionii de fier(III) sau cobalt(III) în două planuri reciproc perpendiculare prin intermediul atomilor de oxigen fenolic și atomii de azot azometinic și tiocarbamidic (N^4), formând metalocicluri din șase și cinci atomi (Fig. 1). Distanțele interatomice și unghiurile de valență se află în limitele apropiate de valorile întâlnite în literatură pentru complexii din această clasă de compuși coordinativi.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor, cercetării fizico-chimice și analizei cu raze X a fost stabilită compoziția și structura compușilor revendicați.

Exemplu al utilizării compușilor I-III în calitate de antioxidanți. Pentru determinarea activității antioxidante s-a folosit metoda spectrofotometrică, în care la soluțiile ce conțin radicali liberi colorați specific (radicalul cation $\text{ABTS}^{+\cdot}$ (2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolină-6-sulfonat) se adaugă compușii I-III în concentrații diferite și se determina absorbanta. Astfel se măsoară capacitatea substanței de a interacționa cu radicali $\text{ABTS}^{+\cdot}$. Radicalul $\text{ABTS}^{+\cdot}$ necesar pentru experiment a fost format prin reacția între soluția de ABTS de 7 mM cu soluție de persulfat de potasiu, 140 mM, incubate la 25°C la întuneric timp de 12-16 ore. Soluția apoasă $\text{ABTS}^{+\cdot}$ formată a fost diluată cu soluție tampon de acetat salin (0,02 M, pH 6,5). Au fost preparate diluții de compușii I-III în DMSO. După aceea, 20 μL din fiecare diluție a substanței experimentale au fost transferate într-o placă de microtitrare cu 96 de godeuri și 180 μL de soluție de lucru $\text{ABTS}^{+\cdot}$ a fost adăugată cu modulul de distribuire a cititorului hibrid (Synergy H1, Biotek). Acest amestec se agită 15 s. Schimbarea absorbantei a fost măsurată la lungime de undă de 734 nm după 30 de minute de incubare la 25°C . Experimentul a fost efectuat în 3 repetari. DMSO a fost utilizat ca martor. Trolox (soluție metanolică de 2 mM) a fost utilizat ca referință în concentrații de diluție variind de la 0,1 până la 100 μM .

Partea de radicali ABTS ^{•+} inhibitate a fost calculată după formula:

$$[(A_0 - A_1) / A_0] \times 100,$$

unde A_0 - absorbanta controlului, iar A_1 - absorbanta probei.

Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților antioxidative ale clorurii de bis{metil-N'-[(2-hidroxfenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazon-tiocarbamato-(1-)}fier(III), nitraturii de bis{metil-N'-[(2-hidroxfenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato(1-)}fier(III) și nitraturii de bis{metil-N'-[(2-hidroxfenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato(1-)}cobalt(III) (corespunzător compușii I-III) sunt prezentate în Tabelul 4, din care se observă, că în diapazonul concentrațiilor 10^{-5} - 10^{-7} mol/L compușii posedă concentrația de inhibare semimaximală $IC_{50} = 0,5-0,7 \mu\text{mol/L}$. Datele obținute indică, că acești compuși coordiativi, după activitatea antioxidantă, depășesc de 66,7-47,6 ori activitatea *Troloxului* și de 2,0-1,4 ori caracteristicile analoge ale celui mai activ antioxidant sintetic (prototipului).

Proprietățile depistate ale saliciliden-4-alil-S-metil-izotiosemicarbazidaților de fier(III) și cobalt(III) prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de antioxidanți sintetici.