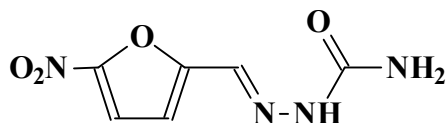


Invenția se referă la chimie, și anume la compușii coordinativi ai cuprului biologic activi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care pot fi utilizați în calitate de preparate antimicrobiene în medicină și veterinarie.

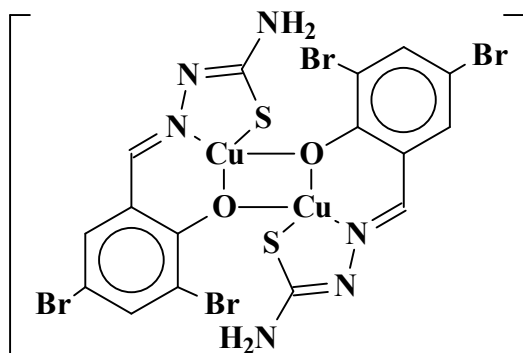
Se cunoaște utilizarea în practica medicală, pentru tratarea și profilaxia proceselor inflamatorii și purulente, a furacilinei – semicarbazona aldehidei 5-nitro-2-furanice [1], care are următoarea formulă:



Acest compus inhibă creșterea și multiplicarea majorității microorganismelor gram-pozitive și gram-negative în limitele concentrațiilor 2,34...9,37 μg/ml.

Dezavantajul compusului constă în aceea că unele microorganisme nu sunt sensibile la furacilină.

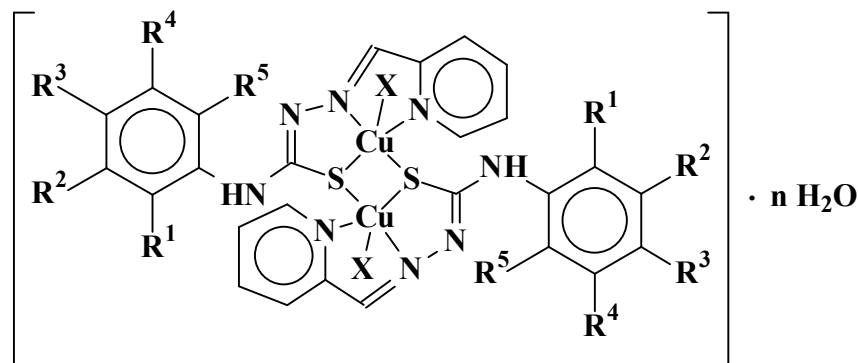
În calitate de cea mai apropiată soluție servește compusul coordinativ di(μ-O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) [2] (analogul structural) cu formula:



Dezavantajele compusului dat constau în faptul că el inhibă creșterea și multiplicarea microorganismelor gram-pozitive în limitele concentrațiilor 0,072...600 μg/ml, însă nu este aplicat în practica medicală din cauza activității scăzute față de microorganismele gram-negative.

Problema pe care o rezolvă invenția solicitată constă în obținerea unor compuși noi, cu un spectru larg de acțiune antimicrobiană.

Problema se soluționează prin aceea că se obțin compuși coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei cu formula generală:



I – VI

I : $R^1 = R^5 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$; $X = \text{Cl}$; $n = 4$.

II : $R^1 = R^5 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$; $X = \text{NO}_3$; $n = 4$.

III : $R^1 = R^4 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$; $X = \text{Cl}$; $n = 2$.

IV : $R^1 = R^4 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$; $X = \text{NO}_3$; $n = 4$.

V : $R^2 = R^3 = \text{CH}_3$; $R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}$; $X = \text{NO}_3$; $n = 4$.

VI : $R^1 = R^3 = \text{CH}_3$; $R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$; $X = \text{NO}_3$; $n = 4$,

care manifestă activitate antimicrobiană.

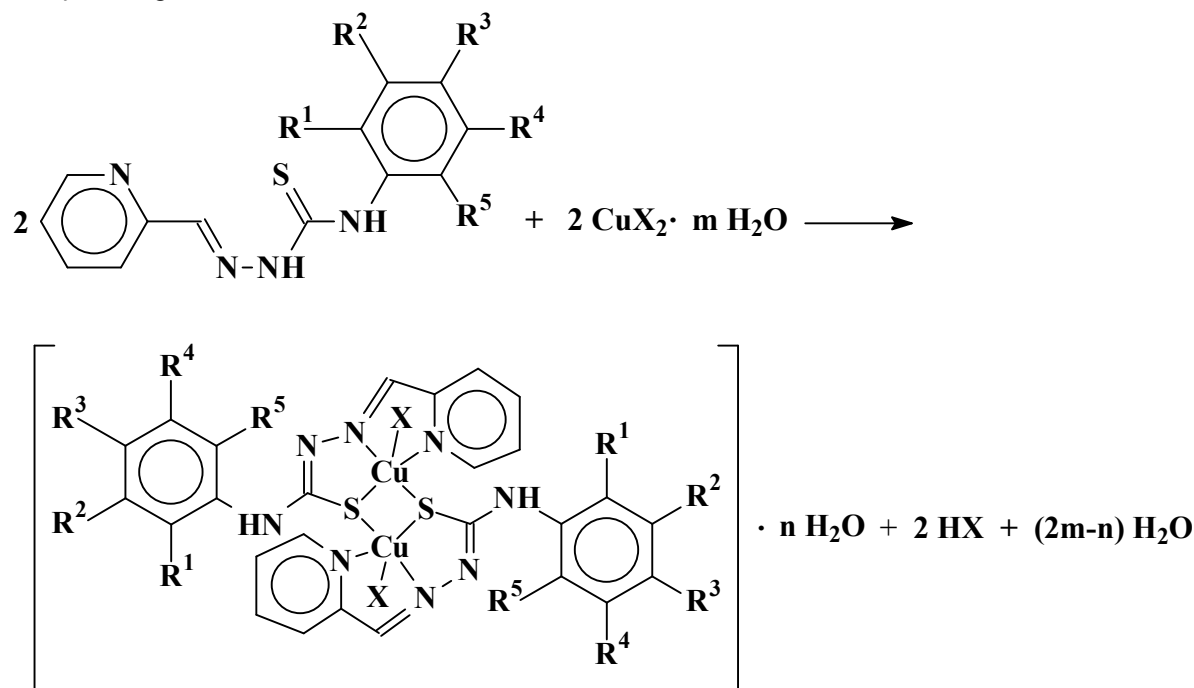
Rezultatul tehnic al invenției constă în sinteza unor compuși noi cu activitate antimicrobiană, care depășește de 4...520 ori caracteristicile furacilinei și de 2...16 ori ale di(μ-O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru).

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitori ai creșterii și multiplicării microorganismelor gram-pozitive și gram-negative se propun compușii coordinativi ai cuprului cu 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei, care conțin o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Compușii revendicați, proprietățile lor și metoda de sinteză nu sunt descrise în literatură.

Analiza comparativă a compușilor revendicați cu cea mai apropiată soluție demonstrează că ei se deosebesc prin aceea că în analogul structural este mărit numărul de coordinare al atomului central prin introducerea în sfera internă a compusului a unui anion (clorură sau nitrat), fragmentul 3,5-dibromosalicilidenic este înlocuit cu 2-formilpiridinic și atomul de hidrogen al grupei NH₂- marginale este înlocuit cu grupa dimetilfenilică. Datorită acestor particularități în structura compușilor revendicați se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Compușii I – VI se obțin la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) a hidraților clorurii (I și III) sau nitraturii (II și IV-VI) de cupru(2+) cu 4-(2,6-dimetilfenil)-(I și II), 4-(2,5-dimetilfenil)-(III și IV), 4-(3,4-dimetilfenil)-(V) sau 4-(2,4-dimetilfenil)-(VI)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei luate în raport molar de 1:1. Reacția decurge în 50...60 min conform următoarei scheme:



I – VI

I : R¹ = R⁵ = CH₃; R² = R³ = R⁴ = H; X = Cl; m = 2; n = 4.

II : R¹ = R⁵ = CH₃; R² = R³ = R⁴ = H; X = NO₃; m = 3; n = 4.

III : R¹ = R⁴ = CH₃; R² = R³ = R⁵ = H; X = Cl; m = 2; n = 2.

IV : R¹ = R⁴ = CH₃; R² = R³ = R⁵ = H; X = NO₃; m = 3; n = 4.

V : R² = R³ = CH₃; R¹ = R⁴ = R⁵ = H; X = NO₃; m = 3; n = 4.

VI : R¹ = R³ = CH₃; R² = R⁴ = R⁵ = H; X = NO₃; m = 3; n = 4.

Mecanismul reacției date constă în deprotonizarea grupelor tiolice ale tiosemicarbazonelelor sus-numite în prezența azotului piridinic al liganzilor și coordonarea anionilor formați la ionul de cupru(2+) ca liganzi N,N,S-tridentateți monodeprotonați. Al patrulea loc în sfera internă a atomului central îl ocupă atomul de sulf al moleculei vecine. La rîndul său, în molecula vecină al patrulea loc coordonativ este ocupat de atomul de sulf al primului fragment de compus. Al cincilea loc în sfera coordonativă a ambilor atomi centrali de cupru îl ocupă ionii de clor (I și III) sau nitrat (II și IV – VI).

Procedeele de obținere a compușilor I – VI este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 64...72%, față de cel teoretic calculat. Compușii sintetizați au culoarea verde întunecată, sunt stabili în contact cu aerul, puțin solubili în apă și alcooli alifatici, sunt solubili în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic insolubili în eter.

Exemplu de obținere a di(μ-S)-bis{cloro-[2-picoliden-4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} tetrahidrat (compusul I). La soluția etanolică, care conține 10 mmol de dihidrat al clorurii de cupru(2+) în 20 ml de etanol, încălzită (50...55°C) și amestecată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluția din 10 mmol de 4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei în 50 ml de etanol. După aceasta, amestecul reactant se încălzește în continuare cu refrigerent ascendent timp de 50...60 min. La răcire, din amestecul reactant se depun cristale mărunte de culoare verde întunecată, care se filtrează printr-un filtru din sticlă, se spală cu etanol, eter și se usucă în aer.

După o metodă analogică, folosind în calitate de substanțe inițiale trihidratul nitraturii de cupru (compușii II, IV – VI) sau dihidratul clorurii de cupru (compusul III) și 4-(2,6-dimetilfenil)- (II), 4-(2,5-dimetilfenil)- (III și IV), 4-(3,4-dimetilfenil)- (V) și 4-(2,4-dimetilfenil)- (VI) tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei luate în raport molar de 1:1 se sintetizează compușii II-VI. Denumirile lor chimice și unele caracteristici fizico-chimice sunt prezentate în tab. 1 și 2.

Cercetarea vizuală la microscop a compușilor coordinativi sintetizați demonstrează că ei posedă omogenitate fazică. Din cauza dimensiunilor mici și absenței monocristalelor acestor compuși, pentru determinarea individualității componenței și structurii lor au fost utilizate metoda de analiză a elementelor, spectroscopia IR, magnetochimia și termogravimetria.

În baza determinării în dimetilformamidă a conductibilității electrice molare (κ) a compușilor I – VI s-a stabilit (tab. 2) că ei sunt neelectroliți ($\kappa = 2...6 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, 20°C , $C_M = 0,001 \text{ mol/l}$).

Cercetarea magnetochimică la temperatura camerei (293 K) a compușilor revendicați a demonstrat (tab. 2) că compușii revendicați posedă momente efective magnetice scăzute ($\mu_{\text{ef.}} = 0,90...1,10 \text{ m. B.}$) comparativ cu cele spinice ($S = 1/2$), fapt care vorbește despre structura lor polinucleară.

Pentru determinarea modului de coordonare a liganzilor la ionul de cupru(2+) a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compușilor revendicați cu cele ale analogului lor structural, tiosemicarbazonele inițiale. S-a stabilit (tab. 2) că tiosemicarbazonele în compușii I – VI se comportă ca liganzi tridentați monodeprotonizați, unindu-se cu ionul central prin intermediul atomilor de azot piridinic și azometinic și ai sulfului, formând două metalocicluri din cinci atomi. În favoarea acestui fapt vorbește dispariția în spectrele IR ale compușilor revendicați și ale analogului structural a benzilor de absorbție $\nu(\text{NH})$ și $\nu(\text{C}=\text{S})$, care în tiosemicarbazonele libere se observă corespunzător în domeniile $1540...1535$ și $1125...1120 \text{ cm}^{-1}$. În ambele tipuri de compuși se observă banda de absorbție $\nu(\text{C}-\text{S})$ în domeniul $750...740 \text{ cm}^{-1}$, iar banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ se deplasează cu $35...30 \text{ cm}^{-1}$ spre frecvențe mai mici (în tiosemicarbazonele inițiale $\nu(\text{C}=\text{N})$ se observă în domeniul $1625...1605 \text{ cm}^{-1}$), fiind însoțită de scindare în două componente. În domeniul $1570...1560 \text{ cm}^{-1}$ al spectrului compușilor I – VI 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 tiosemicarbazonele în procesul de formare a compușilor revendicați. În afară de aceasta, în domeniul $550...405 \text{ cm}^{-1}$ în spectrul compușilor I – VI se observă o serie de benzi de absorbție noi care, conform datelor luate din literatură, se detectează ca $\nu(\text{Cu}-\text{N})$ și $\nu(\text{Cu}-\text{S})$.

Analiza termică a demonstrat că pe derivatogramele compușilor declarați se observă un singur efect exotermic la $350...520^\circ\text{C}$, care corespunde procesului de destrucție termooxidativă a liganzilor organici în compuși.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor și cercetărilor fizico-chimice a fost stabilită componența și structura probabilă a compușilor revendicați.

Activitatea antimicrobiană a compușilor I – VI a fost determinată 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 a concentrației minime bactericide (CMB) au fost efectuate după metode standard descrise în literatură.

Rezultatele studiului activității antimicrobiene a compușilor I – VI sunt prezentate în tab. 3, din care se vede că 4-(dimetilfenil)-tiosemicarbazonele 2-formilpiridinei inițiale nu manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele sus-numite, iar compușii revendicați posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor $0,009...2,34 \mu\text{g/ml}$ față de bacteriile gram-pozitive și $0,009...75,0 \mu\text{g/ml}$ față de microorganismele gram-negative. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice furacilinei și di(μ -O)-bis(3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazidocupru) – analogul structural al compușilor revendicați, care manifestă cea mai înaltă activitate dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic, cunoscute în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează că compușii coordinativi I-VI manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele gram-pozitive de 320...520 ori mai înaltă decât furacilina și de 8...16 ori mai înaltă decât analogul lor structural. Activitatea bacteriostatică și bactericidă a compușilor I-VI față de *Escherichia coli* și *Salmonella abony* se află la nivelul furacilinei, iar față de *Shigella sonnei* depășește activitatea furacilinei de 8...520 ori.

Proprietățile depistate ale compușilor revendicați prezintă interes din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicrobiene și pot fi utilizate în cazul rezistenței microorganismelor față de medicamentele antibacteriene cunoscute.

Tabelul 1

Denumirea și analiza chimică a compușilor coordinativi revendicați

Compusul	Denumirea chimică	Formula brută	Randa-mentul, %	Determinat / calculat, %		
				Cu	N	S
I	Di(μ -S)-bis{cloro-[2-picoliden-4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} tetrahidrat	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClCuN}_4\text{O}_2\text{S}$	70	15,01 / 15,29	13,17 / 13,38	7,41 / 7,65

II	Di(μ -S)-bis{nitrato-[2-picoliden-4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} tetrahidrat	$C_{15}H_{19}CuN_5O_5S$	64	14,27 / 14,38	15,54 / 15,73	6,90 / 7,19
III	Di(μ -S)-bis{cloro-[2-picoliden-4-(2,5-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} dihidrat	$C_{15}H_{17}ClCuN_4OS$	72	16,09 / 15,98	13,77 / 13,99	8,19 / 7,99
IV	Di(μ -S)-bis{nitrato-[2-picoliden-4-(2,5-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} tetrahidrat	$C_{15}H_{19}CuN_5O_5S$	68	14,11 / 14,38	15,57 / 15,73	7,01 / 7,19
V	Di(μ -S)-bis{nitrato-[2-picoliden-4-(3,4-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} tetrahidrat	$C_{15}H_{19}CuN_5O_5S$	67	14,19 / 14,38	15,46 / 15,73	6,92 / 7,19
VI	Di(μ -S)-bis{nitrato-[2-picoliden-4-(2,4-dimetilfenil)tiosemicarbazido-(1-)]cupru} tetrahidrat	$C_{15}H_{19}CuN_5O_5S$	70	14,44 / 14,38	15,61 / 15,73	6,90 / 7,19

Tabelul 2

Proprietățile fizico-chimice ale compuşilor coordinativi revendicați

Compusul ^{a)}	$\epsilon^{b)}$, Ω^{-1} , $cm^2 \cdot mol^{-1}$	$\mu_{ef.}$, m. B. (293 K)	$T^c)$, $^{\circ}C$	Unele benzi (cm^{-1}) de absorbție găsite în spectrele IR ale compuşilor I – VI ^{d)}							
				ν (NH)	ν (C=N)	ν (>C=N- N=C<)	δ (C- N)	ν (C=S)	ν (C- N)	ν (C-S)	ν (Cu- N), ν (Cu- S)
HL ¹	-	-	210 – 212	1538	1625	-	1194, 1149	1125	988, 944	-	-
I	2	0,94	520	-	1590, 1585	1565	1174, 1143	-	974, 931	741	515, 443, 416
II	6	1,04	360	-	1595, 1590	1570	1175, 1140	-	975, 930	750	530, 445, 415
HL ²	-	-	188 – 191	1540	1620	-	1190, 1150	1120	990, 940	-	-
III	3	0,91	485	-	1590, 1585	1565	1180, 1140	-	970, 932	740	525, 452, 430
IV	5	0,90	350	-	1592, 1587	1560	1175, 1145	-	975, 935	742	520, 450, 425
HL ³	-	-	197 – 200	1535	1625	-	1192, 1150	1120	987, 940	-	-
V	4	0,97	350	-	1600, 1595	1565	1170, 1141	-	970, 930	745	517, 447, 420
HL ⁴	-	-	204 – 206	1536	1620	-	1195, 1140	1124	988, 945	-	-
VI	6	1,10	350	-	1595, 1588	1570	1175, 1140	-	970, 931	744	525, 450, 415

Notă : ^{a)} HL¹ - 4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL² - 4-(2,5-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL³ - 4-(3,4-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL⁴ - 4-(2,4-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei; ^{b)} æ – conductibilitatea electrică molară (293 K); ^{c)} temperatura de descompunere completă (I-VI) sau de topire (HL¹⁻⁴); ^{d)} compușii preventiv au fost încălziți la 105°C până la o masă constantă.

Tabelul 3

Concentrația minimă de inhibare (CMI) și concentrația MINIMĂ bactericidă (CMB) a compușilor coordinați revendicați față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative (μg/ml)

Compusul ^{a)}	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	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
HL ¹⁻⁴	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
I	0,009	0,018	0,009	0,018	9,37	37,5	0,07	0,07	9,37	9,37
II	0,58	2,34	0,58	1,17	37,5	75	0,58	0,58	37,5	75
III	0,018	0,018	0,009	0,03	9,37	18,75	0,018	0,018	9,37	9,37
IV	0,018	0,018	0,03	0,03	37,5	75	0,07	0,029	37,5	75
V	0,009	0,03	0,009	0,018	37,5	75	0,009	0,009	9,35	18,75
VI	0,009	0,009	0,018	0,018	9,37	37,5	0,009	0,009	9,37	9,37
Furacilină	2,34	9,37	4,68	4,68	2,34	9,37	2,34	4,68	4,68	4,68
AS	0,145	0,145	b	b	18,7	37,5	b	b	b	b

Notă : ^{a)} HL¹ - 4-(2,6-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL² - 4-(2,5-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL³ - 4-(3,4-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei, HL⁴ - 4-(2,4-dimetilfenil)tiosemicarbazona 2-formilpiridinei; AS - analogul structural; ^{b)} activitatea antimicrobiană față de aceste microorganisme în AS nu a fost studiată.