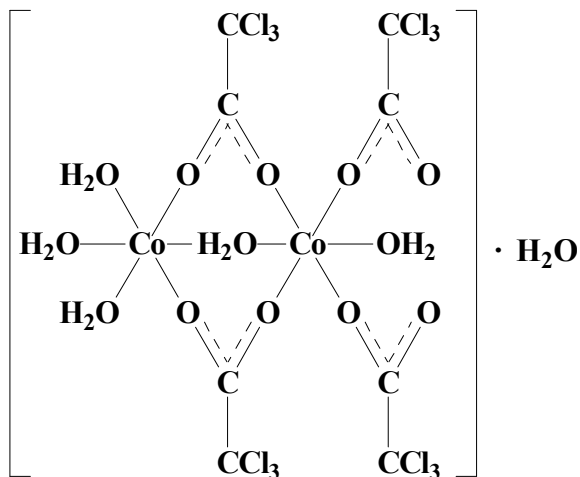


Invenția se referă la chimie și anume la sinteza compusului coordinativ din clasa aroilhidronaților metalelor de tranziție și poate găsi aplicare în medicină la profilaxia și tratarea leucemiei umane mieloide.

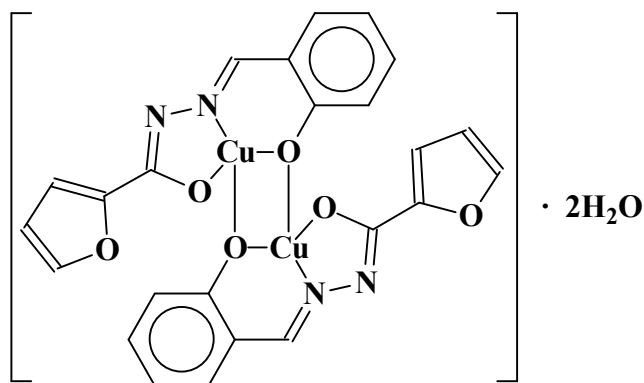
Din compușii coordinativi, care inhibă leucemia umană mieloidă, cel mai înalt efect cancerostatic a fost obținut în cazul (μ -aqua)di(μ -tricloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis(triclor-acetato)cobaltului [1] cu formula :



Complexul dat inhibă creșterea și multiplicarea celulelor HL-60 ale leucemiei umane mieloide în limitele concentrațiilor $0,55-0,60 \cdot 10^{-6}$ M. Dezavantajul (μ -aqua)di(μ -tricloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis(triclor-acetato)cobaltului constă în faptul, că el nu posedă o activitate anticancer înaltă și pînă acum nu a găsit aplicare în medicină.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție dată este extinderea arsenalului de inhibitori ai leucemiei umane mieloide cu activitate biologică înaltă.

Esența invenției constă în aceea, că în calitate de inhibitori ai leucemiei umane mieloide se propune dihidrat de di(μ - O_{fenoxi})-di[N-(2-oxi-1-benzali)- N^1 - α -oxifuralihidrazino(2-)cupru] cu formula :

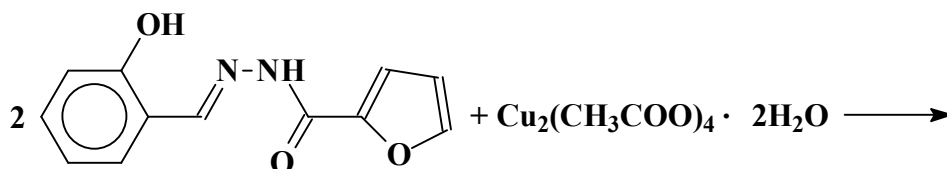


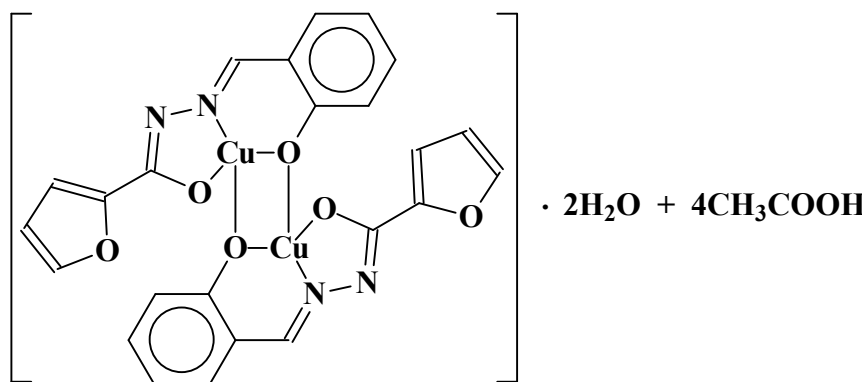
Complexul dat, proprietățile lui și procedeul de obținere nu sunt descrise în literatură.

Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compusul declarat a activității anticancerigene, care depășește de 1,49 ori caracteristicile anologice ale (μ -aqua)di(μ -tricloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis(tricloracetato)cobaltului [1] (prototipului).

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul, că pentru prima dată în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloide se propune dihidrat de di(μ - O_{fenoxi})-di[N-(2-oxi-1-benzali)- N^1 - α -oxifuralihidrazino(2-)cupru], care conține o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Compusul declarat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți ($50-55^{\circ}$ C) a $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ cu furoilhidrazona aldehydei salicilice, luate în raport molar 1 : 1. Reacția decurge în 50-60 min conform următoarei scheme :





Mecanismul reacției date constă în aceea, că în amestecul reactant grupa $\text{-NH-C(O)-C}_6\text{H}_5\text{O}$ a hidrazonului trece din forma cetonică tautomică în forma enolică ($\text{-N=C(OH)-C}_6\text{H}_5\text{O}$). În prezența acetat-ionului, care joacă rol de reagent protono-acceptor, decurge deprotonizarea grupelor hidroxilice ale fragmentelor fenolice și hidrazinice. Obținut în acest mod, anionul azometinei respective cu încărcătură dublă coordonează la ionul de cupru(2+), având rolul de ligand O,N,O-tridentat. Al patrulea loc coordinativ al ionului central îl ocupă atomul de oxigen fenolic, având rolul de atom de punte.

Exemplu de obținere a dihidratului de $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(2\text{-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxifuralihidrazino}(2\text{-})\text{ cupru}]$. Se amestecă 50 ml de soluție etanolică, care conține 10 mmol de furoilhidrazona aldehidei salicilice cu 5 mmol de $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, suspenzată în 25 ml de alcool. Amestecul reactant este încălzit ($50\text{-}55^\circ\text{C}$) și amestecat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 50-60 min. La răcire din soluție se depun cristale mărunte de culoare verde-cafenie, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu etanol, eter și uscate la aer.

S-a determinat, % : C – 46.38, H – 3.05, Cu – 20.31, N – 8.75.

Pentru $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cu}_2\text{N}_4\text{O}_8$ calculat, % : C – 46.53, H – 3.25, Cu – 20.51, N – 9.04.

Procedeul de obținere al compusului declarat este simplu în executare, substanțele inițiale accesibile, randamentul constituie 65 % față de cel calculat teoretic. Acest complex este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă și alcooli alifatici, bine solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic insolubil în eter.

Cercetarea vizuală microscopică a compusului declarat a demonstrat, că el se caracterizează prin omogenitate de fază. În absența monocristalelor acestui compus pentru stabilirea individualității compoziției și structurii, au fost utilizate metode de analiză elementelor, magnetochimia, spectroscopia IR și termogravimetria.

Determinarea conductibilității electrice molare a dihidratului de $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(2\text{-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxifuralihidrazino}(2\text{-})\text{ cupru}]$ în dimetilformamidă a demonstrat, că el este neelectrolit ($\kappa = 4\text{ Ohm}^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, 20°C , $C_m = 0.001\text{M}$).

În baza cercetărilor magnetochimice la temperatura camerei (292 K) s-a stabilit, că complexul dat posedă moment magnetic mai mic ($\mu_{\text{ef}} = 1.62\text{ m. B}$) comparativ cu cel spinic ($S = \frac{1}{2}$), fapt care vorbește despre structura lui polinucleară.

În scopul determinării modului de coordonare a ligandului cu ionul central a fost efectuată analiza comparativă a spectrelor IR ale compusului declarat și furoilhidrazonului aldehidei salicilice. S-a stabilit, că în spectrele IR ale compusului declarat lipsesc benzile oscilațiilor de valență $\nu(\text{NH})$ și $\nu(\text{C=O})$, care în spectrele hidrazonului sunt prezente la $3280\text{-}3270$, $3208\text{-}3212$ și $1650\text{-}1640\text{ cm}^{-1}$. Banda la $1755\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$ în spectrul azometinei este condiționată de oscilațiile de valență C-NH și oscilațiile de deformare NH. În spectrul IR al dihidratului de $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(2\text{-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxifuralihidrazino}(2\text{-})\text{ cupru}]$ această banda lipsește, dar apar noi benzi la $1670\text{-}1660$ și $1585\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$, condiționate de oscilațiile de valență $\nu(\text{O-C=O})$ și $\nu(\text{C=N})$, iar banda la $1570\text{-}1560\text{ cm}^{-1}$ este condiționată de oscilațiile de valență $>\text{C=N-N=C}<$. Acest caracter al spectrelor IR demonstrează enolizarea ligandului în procesul de formare a complexului. În afară de aceasta, în spectrul IR al compusului declarat lipsește banda oscilației de valență a grupei OH fenolice, iar banda $\nu(\text{C-O})$, menționată în spectrul azometinei inițiale la $1520\text{-}1518\text{ cm}^{-1}$, este deplasată cu $15\text{-}10\text{ cm}^{-1}$ în domeniul undelor scurte. Așa o deplasare de frecvență înaltă a $\nu(\text{C-O})$ fenolic, de obicei, se utilizează în scopul identificării caracterului de punte al atomului de oxigen fenolic. Prin urmare, furoilhidrazona aldehidei salicilice în complexul declarat se manifestă ca ligand de punte O,N,O-tridentat deprotonizat de două ori, coordinând la atomul de cupru prin oxigenul hidroxilului fenolic, azotul azometinic și oxigenul grupei amidice, cu formarea metalociclurilor din cinci și șase atomi. Confirmă aceasta și apariția în spectrul IR al dihidratului de $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(2\text{-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxifuralihidrazino}(2\text{-})\text{ cupru}]$ a patru benzi de oscilație noi în domeniul $530\text{-}405\text{ cm}^{-1}$, condiționate de oscilațiile de valență a legăturilor metal-azot (525 și 415 cm^{-1}) și metal-oxigen (450 și 440 cm^{-1}). Prezența în compusul declarat a moleculelor de apă se confirmă prin prezența în spectrul lui IR a benzilor de absorbție caracteristice [$\nu(\text{H}_2\text{O})$ $3610\text{-}3600$, $\delta(\text{H}_2\text{O})$ $1590\text{-}1580$, $\gamma(\text{H}_2\text{O})$ $925\text{-}920\text{ cm}^{-1}$].

Analiza termică a demonstrat, că termoliza dihidratului de $\text{di}(\mu\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-di}[\text{N}-(2\text{-oxi-1-benzali})\text{-N}^1\text{-}\alpha\text{-oxifuralihidrazino}(2\text{-})\text{ cupru}]$ decurge în două trepte : pe derivatogramă, în intervalul de temperatură $105\text{-}115^\circ\text{C}$ are loc efectul endotermic cu micșorarea masei, ce corespunde deshidratării lui. Confirmă aceasta și valoarea energiei de

activare ($E_a = 48.2$ kJ/mol) și ale factorului preexponențial ($\lg Z = 4.6$) calculați după metoda Horowitz-Metzger-Topor, care sunt apropiate de valorile parametrilor cinetici pentru procese asemănătoare descrise în literatură. În intervalul de temperatură 400-420°C are loc ultimul efect pe termogramă, care corespunde destrucției termooxidative complete a hidrazoni în complex.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor și cercetărilor fizico-chimice a fost stabilită compoziția și structura probabilă a compusului declarat..

Exemplu al utilizării di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxifuralihidrazino(2-)] cupru] dihidrat în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloide. Celulele leucemiei umane mieloide HL-60 obținute din Colecția 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 Sovine, 2 mM de L-glutamină, 100 IU penicilină/ml și 100 μ g de streptomicină/ml și incubate în atmosferă umedă de 95 % aer / 5 % CO₂ 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 cm²/celulă) la densitatea inițială de $1 \cdot 10^5$ celule/ml/compartiment și tratate cu soluții de diferită concentrație a compușilor I-II în apă sterilă. Fiecare procedură de tratare cu aceeași concentrație, a fost efectuată în câte trei compartimente. O cantitate echivalentă de citarabin a fost adăugată la cultură ca probă de control (CTL). Celulele au fost incubate timp de 4 zile, apoi procesul de tratare a fost stopat prin centrifugare și folosind metoda de scanare electronică s-a determinat numărul de celule.

Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților anticanceroase a dihidratului de di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxifuralihidrazino(2-)] cupru] demonstrează, că el manifestă o acțiune de inhibare a celulelor HL-60 ale leucemiei umane mieloide în limitele concentrațiilor $0.37-0.40 \cdot 10^{-6}$ M. Datele obținute indică, că acest salicilidenfuroilhidrazidat dimer de cupru(II), după activitatea anticancerigenă depășește de 1.5 ori caracteristicile analoage prototipului.

Proprietățile depistate ale dihidratului de di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxifuralihidrazino(2-)] cupru] prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al lărgirii arsenalului de inhibitori ai leucemiei umane mieloide.