



MD 4644 C1 2020.03.31

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4644** (13) **C1**  
(51) Int.Cl: *C07F 11/00* (2006.01)  
*C01G 39/00* (2006.01)  
*A61K 31/724* (2006.01)  
*A61P 39/06* (2006.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2018 0020 (22) Data depozit: 2018.03.22</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.08.31, BOPI nr. 8/2019</p>
<p>(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: FUIOR Arcadie, MD; FLOQUET Sebastien, FR; CADOT Emmanuel, FR; GARBUZ Olga, MD; ȚAPCOV Victor, MD; TODERAȘ Ion, MD; GULEA Aurelian, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD</p>	

## (54) Ansamblu supramolecular

(NMe<sub>4</sub>)(C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>35</sub>)[Mo<sub>10</sub>O<sub>10</sub>S<sub>10</sub>(OH)<sub>11</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>]·27H<sub>2</sub>O care manifestă activitate antioxidantă

## (57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un ansamblu supramolecular biologic activ al ciclului anorganic monoanionic [Mo<sub>10</sub>O<sub>10</sub>S<sub>10</sub>(OH)<sub>11</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>]<sup>-</sup> cu beta-ciclodextrină din clasa polioxotiomolibdaților. Ansamblul supramolecular manifestă activitate antioxidantă înaltă și poate găsi aplicare în medicină în calitate de substanță, care inhibă procesele de oxidare ale moleculelor organice în organismul uman.

Esența invenției constă în obținerea antioxidantului sintetic – ansamblului

2  
supramolecular cu formula (NMe<sub>4</sub>)(C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>35</sub>)[Mo<sub>10</sub>O<sub>10</sub>S<sub>10</sub>(OH)<sub>11</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>]·27H<sub>2</sub>O, unde (NMe<sub>4</sub>)<sup>+</sup> este cation de tetrametilamoniu, iar C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>35</sub> – beta-ciclodextrină.

Ansamblul supramolecular revendicat extinde arsenalul de antioxidanți sintetici cu activitate biologică înaltă.

Revendicări: 2

Figuri: 1

MD 4644 C1 2020.03.31

**(54) Supramolecular ensemble****(NMe<sub>4</sub>)(C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>35</sub>)[Mo<sub>10</sub>O<sub>10</sub>S<sub>10</sub>(OH)<sub>11</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>]·27H<sub>2</sub>O exhibiting antioxidant activity****(57) Abstract:**

1  
The invention relates to chemistry and medicine, in particular to a biologically active supramolecular ensemble of the inorganic monoanionic cycle [Mo<sub>10</sub>O<sub>10</sub>S<sub>10</sub>(OH)<sub>11</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>]<sup>-</sup> with beta-cyclodextrin of the class of polyoxothiomolybdates. The supramolecular ensemble exhibits high antioxidant activity and can be used in medicine as a substance that inhibits the oxidation process of organic molecules in a living organism.

Summary of the invention consists in obtaining a synthetic antioxidant – a

2  
supramolecular ensemble of the formula (NMe<sub>4</sub>)(C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>35</sub>)[Mo<sub>10</sub>O<sub>10</sub>S<sub>10</sub>(OH)<sub>11</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>]·27H<sub>2</sub>O, where (NMe<sub>4</sub>)<sup>+</sup> is the tetramethylammonium cation, and C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>35</sub> – beta-cyclodextrin. The claimed supramolecular ensemble expands the arsenal of highly active synthetic antioxidants.

Claims: 2

Fig.: 1

**(54) Супрамолекулярный ансамбль****(NMe<sub>4</sub>)(C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>35</sub>)[Mo<sub>10</sub>O<sub>10</sub>S<sub>10</sub>(OH)<sub>11</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>]·27H<sub>2</sub>O проявляющий антиоксидантную активность****(57) Реферат:**

1  
Изобретение относится к химии и медицине, а именно к биологически активному супрамолекулярному ансамблю неорганического моноанионного цикла [Mo<sub>10</sub>O<sub>10</sub>S<sub>10</sub>(OH)<sub>11</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>]<sup>-</sup> с бета-циклодекстрином, класса полиоксотиомолибдатов.

Супрамолекулярный ансамбль проявляет высокую антиоксидантную активность и может найти применение в медицине в качестве вещества, которое ингибирует процессы окисления органических молекул в живом организме.

2  
Сущность изобретения заключается в получении синтетического антиоксиданта – супрамолекулярного ансамбля формулы (NMe<sub>4</sub>)(C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>35</sub>)[Mo<sub>10</sub>O<sub>10</sub>S<sub>10</sub>(OH)<sub>11</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>]·27H<sub>2</sub>O, где (NMe<sub>4</sub>)<sup>+</sup> является катионом тетраметиламмония, а C<sub>42</sub>H<sub>70</sub>O<sub>35</sub> – бета-циклодекстрином. Заявленный супрамолекулярный ансамбль расширяет арсенал высокоактивных синтетических антиоксидантов.

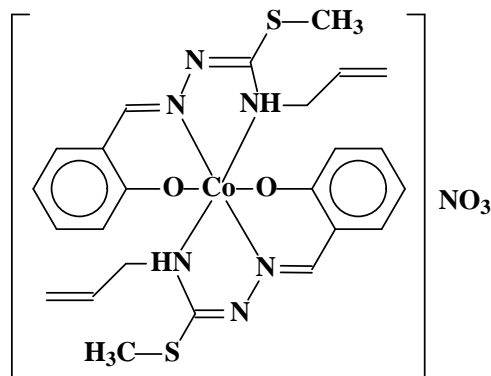
П. формулы: 2

Фиг.: 1

**Descriere:****(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la un ansamblu supramolecular biologic activ al ciclului anorganic monoanionic  $[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4]^-$  cu beta-ciclodextrină din clasa polioxotiomolibdaților. Acest ansamblu supramolecular manifestă activitate antioxidantă înaltă și poate găsi aplicare în medicină în calitate de substanță, care inhibă procesele de oxidare ale moleculelor organice în organismul uman.

10 Din compușii chimici sintetici descriși în literatură, care posedă o activitate antioxidantă, cel mai înalt efect a fost obținut în cazul nitrului de bis{metil-N'-[(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato(1-)}cobalt(III) (prototipul) [1] cu formula:



15 Compusul respectiv are concentrația de inhibare antioxidantă semimaximală  $IC_{50} = 0,5 \mu\text{mol/L}$ .

Dezavantajul prototipului constă în faptul, că compusul dat nu posedă o activitate antioxidantă suficient de înaltă și până acum nu a găsit aplicare în medicină.

20 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în obținerea unui ansamblu supramolecular nou al ciclului anorganic monoanionic  $[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4]^-$  cu beta-ciclodextrină, care extinde arsenalul de antioxidanți sintetici cu activitate biologică înaltă.

Esența invenției constă în obținerea antioxidantului sintetic în baza ansamblului supramolecular cu formula  $(NMe_4)(C_{42}H_{70}O_{35})[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4] \cdot 27H_2O$ , unde  $(NMe_4)^+$  este cation de tetrametilamoniu, iar  $C_{42}H_{70}O_{35}$  – beta-ciclodextrină.

25 Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compusul revendicat a activității antioxidante cu  $IC_{50}$  egală cu  $0,4 \mu\text{mol/L}$  și care este de 1,25 ori mai efektiv decât prototipul. Proprietatea stabilită a ansamblului supramolecular  $(NMe_4)(C_{42}H_{70}O_{35})[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4] \cdot 27H_2O$  sus-numit este nouă, fiindcă până acum nu este descrisă utilizarea lui în calitate de antioxidant.

30 Analiza comparativă a ansamblului supramolecular revendicat cu prototipul demonstrează că ei se deosebesc prin aceea, că se referă la diferite clase de compuși chimici. Datorită acestor particularități în structura compusului revendicat se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

35 Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul, că pentru prima dată în calitate de antioxidant se propune ansamblul supramolecular  $(NMe_4)(C_{42}H_{70}O_{35})[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4] \cdot 27H_2O$ , care conține o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Ansamblul supramolecular dat, proprietățile lui și procedeul de sinteză nu sunt descrise în literatură.

40 Ansamblul supramolecular  $(NMe_4)(C_{42}H_{70}O_{35})[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4] \cdot 27H_2O$  revendicat se obține la interacțiunea soluției apoase fierbinți ( $60^\circ\text{C}$ ) ale  $K_{1.5}(NMe_4)_{0.5}[I_2Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{10}(H_2O)_5] \cdot 20H_2O$  cu beta-ciclodextrina. Pentru obținerea produsului final soluția obținută se menține la temperatura camerei timp de 4 zile. Se obține substanță cristalină omogenă de culoare portocalie.

45 **Exemplu de obținere a ansamblului supramolecular  $(NMe_4)(C_{42}H_{70}O_{35})[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4] \cdot 27H_2O$ .**

La o soluție apoasă de beta-ciclodextrină (0,3 g, 0,264 mmoli) s-a adăugat treptat (0,3 g, 0,125 mmoli)  $K_{1.5}(NMe_4)_{0.5}[I_2Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{10}(H_2O)_5] \cdot 20H_2O$ , menținând amestecarea continuă și încălzind la 60°C. Soluția rezultată s-a filtrat și s-a menținut la temperatura camerei timp de 4 zile. Au fost obținute cristale portocalii, izolate prin filtrare și spălate cu apă rece. Randament: 19 g sau 46,2%.

Analiza elementară calculată teoretic (determinată experimental) pentru  $(NMe_4)(C_{42}H_{70}O_{35})[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4] \cdot 27H_2O$ : C 16,36 (16,12); H 4,57 (4,81); N 0,41 (0,57); S 9,50 (9,56). Raportul atomic EDX calculat pentru  $(NMe_4)(C_{42}H_{70}O_{35})[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4] \cdot 27H_2O$ : Mo / S = 1,00, găsit: 1,01. Nu se conține nicio urmă de potasiu sau iodură de la precursorul de pornire. TGA: între 20°C și 210°C greutatea pierderii de 16,4% corespunde celor 27 de solvați de apă și a patru molecule de apă din sfera internă (calculat 16,5%).

Procedeele de obținere al ansamblului supramolecular  $(NMe_4)(C_{42}H_{70}O_{35})[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4] \cdot 27H_2O$  declarat este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile. Precursorul inițial  $K_{1.5}(NMe_4)_{0.5}[I_2Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{10}(H_2O)_5] \cdot 20H_2O$  a fost sintetizat după metoda descrisă în literatură (Cadot E., Salignac B., Marrot J., Dolbecq A., Secheresse F.  $[Mo_{10}S_{10}O_{10}(OH)_{10}(H_2O)_5]$ : a novel decameric molecular ring showing supramolecular properties. Chem. Commun., 2000, nr.4, pag. 261-262). Ansamblul supramolecular  $(NMe_4)(C_{42}H_{70}O_{35})[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4] \cdot 27H_2O$  revendicat este stabil în contact cu aerul, puțin solubil în apă și alcoolii alifatici, este solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic insolubil în eter.

Structura produsului obținut a fost stabilită folosind analiza cu raze X și corespunde unui ansamblu supramolecular al ciclului anorganic monoanionic  $[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4]^-$  cu interacțiune slabă prin legăturile de hidrogen cu beta-ciclodextrină. Un cation de tetrametilamoniu, care asigură neutralitatea compusului, este găsit prins în interiorul cavității ciclodextrinei (figură – structura ansamblului supramolecular).

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

Esența invenției poate fi confirmată prin următoarele date experimentale.

**Exemplu al utilizării ansamblului supramolecular  $(NMe_4)(C_{42}H_{70}O_{35})[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4] \cdot 27H_2O$  în calitate de antioxidant.** Pentru determinarea activității antioxidante s-a folosit metoda spectrofotometrică, în care la soluțiile ce conțin radicali liberi colorați specific (radicalul cation ABTS<sup>+</sup> (2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolină-6-sulfonat) se adaugă compusul complex revendicat în concentrații diferite și se determină absorbanta. Astfel se măsoară capacitatea substanței de a interacționa cu radicalii ABTS<sup>+</sup>. Radicalul ABTS<sup>+</sup> necesar pentru experiment a fost format prin reacția dintre soluția de ABTS de 7 mM cu soluție de persulfat de potasiu de 140 mM, incubate la 25°C la întuneric timp de 12...16 ore. Soluția apoasă ABTS<sup>+</sup> formată a fost diluată cu soluție tampon de acetat salin (0,02 M, pH 6,5). Au fost preparate diluții de complex 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 ABTS<sup>+</sup> au fost adăugate cu modulul de distribuire a cititorului hibrid (Synergy H1, Biotek). Acest amestec se agită 15 s. Schimbarea absorbantei a fost măsurată la lungimea de undă de 734 nm după 30 min de incubare la 25°C. Experimentul a fost efectuat în 3 repetări. DMSO a fost utilizat ca martor. Troloxul (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<sup>+</sup> 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 ansamblului supramolecular  $(NMe_4)(C_{42}H_{70}O_{35})[Mo_{10}O_{10}S_{10}(OH)_{11}(H_2O)_4] \cdot 27H_2O$  sunt prezentate în Tabel, din care se observă, că în diapazonul concentrațiilor  $10^{-5}$  -  $10^{-7}$  mol/L compusul cercetat posedă concentrația de inhibare semimaximală  $IC_{50} = 0,4 \mu\text{mol/L}$ . Datele obținute indică, că el, după activitatea antioxidantă, depășește de 1,25 ori caracteristicile analoge ale celui mai activ antioxidant sintetic (prototipului).

Proprietățile depistate ale ansamblului supramolecular  $(\text{NMe}_4)(\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_{35})[\text{Mo}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_{10}(\text{OH})_{11}(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 27\text{H}_2\text{O}$  prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de antioxidanți sintetici.

5

**Tabel**Activitatea de captare a radicalilor  $\text{ABTS}^{\cdot+}$  după 30 min

Compusul	$\text{IC}_{50}$ , $\mu\text{M/L}$
Nitratul de bis{metil- $\text{N}^+$ -(2-hidroxifenil)-metiliden]-N-prop-2-en-1-ilhidrazontiocarbamato(1-)}cobalt(III) (prototipul) [1]	0,5
Ansamblul supramolecular $(\text{NMe}_4)(\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_{35})[\text{Mo}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_{10}(\text{OH})_{11}(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 27\text{H}_2\text{O}$	0,4

**(56) Referințe bibliografice citate in descriere:**

1. MD 4527 B1 2017.11.30

**(57) Revendicări:**

1. Ansamblu supramolecular cu formula  $(\text{NMe}_4)(\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_{35})[\text{Mo}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_{10}(\text{OH})_{11}(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 27\text{H}_2\text{O}$ , unde  $(\text{NMe}_4)^+$  este cation de tetrametilamoniu, iar  $\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{O}_{35}$  – beta-ciclodextrină.

2. Ansamblu supramolecular conform revendicării 1, care manifestă activitate antioxidantă.

