



MD 4611 C1 2019.07.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4611** (13) **C1**
(51) Int.Cl: C07C 337/04 (2006.01)
C07C 65/01 (2006.01)
C07C 65/11 (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01)
A61K 31/30 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

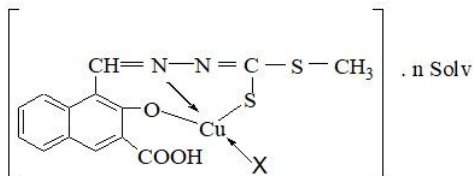
(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2017 0062 (22) Data depozit: 2017.06.06	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2018.12.31, BOPI nr. 12/2018
(71) Solicitanți: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD; INSTITUTUL DE FIZICĂ APLICATĂ AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD; UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: LAZARESCU Ana, MD; MELNIC Elena, MD; BOUROȘ Pavlina, MD; ZARICIUC Elena, MD	
(73) Titulari: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD; INSTITUTUL DE FIZICĂ APLICATĂ AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI, MD; UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) Compuși coordinativi ai cuprului(II) cu S-metil-β-N-(2-hidroxi-3-carboxinaftilmetilen)ditiocarbazonat care manifestă activitate antimicrobiană

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compuși hidrazonici cu
formula generală:



(1-7),

unde: X = Cl, n Solv = 2H₂O (1); X = Br, n
Solv = 0,5C₂H₅OH (2); X = H₂O, n Solv
lipsește (3); X = Cl, n Solv = DMSO (4); X =
Br, n Solv = DMSO (5); X = DMSO, n Solv
lipsește (6); X = DMF, n Solv lipsește (7).

Compușii manifestă activitate
antimicrobiană față de microorganismele
grampozitive și gramnegative.

Revendicări: 2

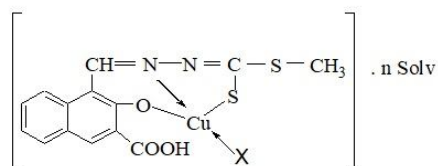
Figuri: 4

MD 4611 C1 2019.07.31

(54) Coordinative compounds of copper(II) with S-methyl-β-N-(2-hydroxy-3-carboxynaphthylmethylene)dithiocarbazate exhibiting antimicrobial activity

(57) Abstract:

The invention relates to hydrazone compounds of general formula:



(1-7),

where: X = Cl, n Solv = 2H₂O (1); X = Br, n Solv = 0.5 C₂H₅OH (2); X = H₂O, n Solv is absent (3); X = Cl, n Solv = DMSO (4); X = Br, n Solv = DMSO (5); X = DMSO, n Solv is absent (6); X = DMF, n Solv is absent (7).

The compounds exhibit antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative microorganisms.

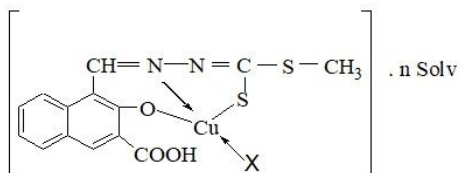
Claims: 2

Fig.: 4

(54) Координационные соединения меди(II) с S-метил-β-N-(2-гидрокси-3-карбокснафтилметилден)дитиокарбазатом проявляющие противомикробную активность

(57) Реферат:

Изобретение относится к гидразоновым соединениям общей формулы:



(1-7),

где: X = Cl, n Solv = 2H₂O (1); X = Br, n Solv = 0,5C₂H₅OH (2); X = H₂O, n Solv

отсутствует (3); X = Cl, n Solv = ДМСО (4); X = Br, n Solv = ДМСО (5); X = ДМСО, n Solv отсутствует (6); X = ДМФА, n Solv отсутствует (7).

Соединения проявляют антимикробную активность против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

П. формулы: 2

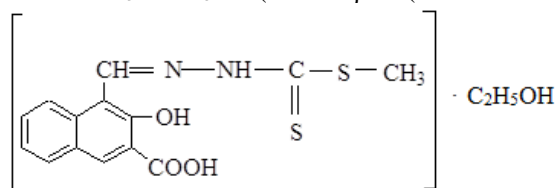
Фиг.: 4

Descriere:
(Descrierea se publică în redacția solicitantului)

5 Invenția se referă la o clasă de compuși coordinativi ai cuprului(II) cu ditiocarbometoxihidrazona acidului 4-formil-3-hidroxi-2-naftoic.

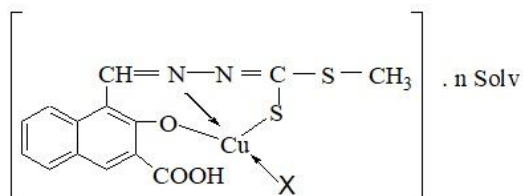
În prezent asortimentul preparatelor medicamentoase cu o eficacitate înaltă față de agenții patogeni este destul de redus. O utilizare mai largă contra microorganismelor patogene sunt antibioticele. În ultimele decade, au apărut semnale puternice legate de fenomenul de rezistență bacteriană – capacitate naturală sau dobândită a unui microorganism de a rezista efectelor unuia sau mai multor antibiotice (Richard J. Fairl și Yitzhak Tor. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. Perspectives in Medicinal Chemistry, 2014, vol. 6, p. 25-64; Helen W. Boucher et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. The Infectious Diseases Society of America Report, 2009, vol. 48, nr. 1, p. 1-12). Dezvoltarea rezistenței la antibiotice a bacteriilor este un proces evolutiv legat de o serie de factori umani și de dobândirea genelor de rezistență la microorganisme. Bacteriile ce suferă o mutație benefică (aparitia rezistenței la antibiotic) supraviețuiesc și capătă o capacitate înaltă de a nu se supune tratamentelor uzuale cu antibiotice. Utilizarea din ce în ce mai frecventă a antibioticelor are ca efect apariția unui număr tot mai mare de tulpini bacteriene rezistente la un număr tot mai mare de antibiotice. În asemenea condiții de creștere a agresivității bolilor bacteriene, adaptării patogenilor la preparatele existente, emergența speciilor rezistente noi, ca rezultat este necesară crearea și reînnoirea preparatelor medicamentoase, capabile să inactiveze microorganismele patogene. Ca urmare, toate acestea presupun studiul unor reacții și produși chimici biologic activi noi.

Hidrazonile, produși ai condensării compușilor carbonilici cu hidrazina sau derivații ei, sunt studiate pe larg ca agenți de chelatare a metalelor tranziționale, fiind menționați în literatura de specialitate cu un spectru larg de proprietăți biologice, cum sunt antivirale, antifungice, anticancer și antibacteriene (Lakshmi Narayana Suvarapu et al. Review on Analytical and Biological applications of Hydrazones and their Metal Complexes. E-Journal of Chemistry, 2012, vol. 9, nr. 3, p. 1288-1304; D. Nagakavitha și K Hussain Reddy. Synthesis, Spectral Characterization and DNA Binding Properties of Copper(II) Complexes of Functionalized Hydrazones. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 2014, vol. 5, nr. 3, p. 1806-1815; Angel A. Recio Despaigne et al. ROS-Mediated Cytotoxic Effect of Copper(II) Hydrazone Complexes against Human Glioma Cells. Molecules, 2014, vol. 19, p. 17202-17220). Anterior a fost inițiată sinteza de compuși organici din clasa hidrazonelor, și anume tio și feniltiosemicarbazone ale acidului 4-formil-3-hidroxi-2-naftoic care manifestă activitate antimicrobiană contra tulpinelor de bacterii grampozitive și gramnegative, cum sunt *E. coli* (-), *St. Aureus* [1]. Ținând cont de faptul cunoscut din literatură că coordinarea ligandului organic la ionul de cupru(II) conduce la mărirea activității antimicrobiene, s-au sintetizat și caracterizat o serie de compuși coordinativi hidrazonici noi cu formula generală $Cu(H_{1-2}L)X \cdot nSolv$ (1-7), sintetizați prin coordonare cu ligandul nou $H_3L \cdot C_2H_5OH$ (S-metil-β-N-(2-hidroxi-3-carboxi-naftiliden) ditiocarbazonat):



Problema pe care o rezolvă invenția revendicată constă în extinderea gamei de substanțe care manifestă activitate antimicrobiană, prin sinteza de compuși hidrazonici noi ai cuprului(II) cu ligandul S-metil-β-N-(2-hidroxi-3-carboxi-naftiliden) ditiocarbazonat, care manifestă activitate antimicrobiană la concentrații mai mici comparativ cu preparatele cunoscute.

Esența invenției constă în sinteza unei clase de compuși coordinativi noi ai cuprului(II) (1-7) în baza ligandului hidrazonic $H_3L \cdot C_2H_5OH$, cu formula generală:



(1-7),

unde: X = Cl, n Solv = 2H₂O (1); X = Br, n Solv = 0,5C₂H₅OH (2); X = H₂O, n Solv lipsește (3); X = Cl, n Solv = DMSO (4); X = Br, n Solv = DMSO (5); X = DMSO, n Solv lipsește (6); X = DMF, n Solv lipsește (7). Compușii manifestă proprietăți de combatere a unor tulpini de bacterii, cum sunt *S.aureus*(+), *C.albicans* (+), *E.coli* (-), *Kl. Pneumoniae*(-).

Rezultatul invenției constă în aceea că, variind condițiile de sinteză, au fost separați o serie din 7 compuși hidrazonici noi, derivați ai acidului 4-formil-3-hidroxi-2-naftoic, ce au proprietate de combatere a unor tulpini de microorganisme grampozitive (*S.aureus*, *C.albicans*) la concentrații de 7...15 μg/mL și a unor tulpini de microorganisme gramnegative (*E.coli*, *Kl. Pneumoniae*) la concentrații de 60...120 μg/mL.

Compușii revendicați 1-7 reprezintă compuși neutri ai cuprului(II) cu o structură monomerică sau polimerică internă, determinată prin analiză elementală, spectroscopie IR, analiză termică și prin metoda difracției de raze X pe monocristal, pentru 4-6.

O analiză a Bazei de Date Structurale Cambridge (BDSC) (Allen. F.H. Acta Crystallogr. 2002, vol. B58, p. 38) a evidențiat lipsa totală a compușilor coordinativi în baza ligandului ditiocarbometoxihidrazonic ca derivat al acidului 4-formil-3-hidroxi-2-naftoic.

Studiul cu raze X pe monocristal a permis stabilirea structurilor compușilor monomerici [Cu(H₂L)Cl]·DMSO (4), [Cu(HL)(DMSO)] (6) și a unui compus tip polimer coordinativ cu formula {[Cu(H₂L)Br]·DMSO}_n (5), sintetizați la interacțiunea ligandului H₃L·C₂H₅OH cu diferite săruri de Cu(II) (Cl⁻, NO₃⁻, Br⁻), ceea ce a confirmat univoc compoziția, forma poliedrului de coordinare al metalului central și modul de împachetare a componentelor în cristal influențată de anionul anorganic implicat.

Invenția se explică cu ajutorul desenelor din fig. 1-4, care reprezintă:

- fig. 1, Structura compusului [Cu(H₂L)Cl]DMSO (4) și notația atomilor;

- fig. 2, Formarea polimerului coordinativ 1D în compusul [Cu(H₂L)Br]_n·DMSO (5), în structură nu sunt prezentate moleculele de DMSO și atomii de hidrogen pentru claritate;

- fig. 3, Structura compusului [Cu(HL)(DMSO)] (6) și notația atomilor;

- fig. 4, Datele de analiză termică ale combinațiilor complexe 1, 3, 6 și 7.

Odată cu determinarea structurii s-a stabilit că cei trei compuși ai cuprului(II) (4-6) sunt compuși moleculari, în care sarcina cationului de metal este compensată atât de ligandul organic monodeprotonat, anionul anorganic Cl⁻ și Br⁻ (4 și 5), cât și prin coordonarea ligandului la metal în formă bideprotonată (6) (Fig. 1-3). În cristalele ligandului și compușilor 4 și 5 au fost depistate molecule de cristalizare de EtOH și DMSO respectiv. Ligandul H₂L⁻ și HL²⁻ în 4-6 coordonează tridentat prin setul de atomi donori ONS, raportul de combinare Cu:H₂L⁻/HL²⁻ în acești compuși fiind 1:1. În urma coordinării ligandului organic H₂L⁻/HL²⁻ la Cu(II), el este supus deprotonării, totodată suferă schimbări conformaționale, ceea ce i-a permis să coordoneze prin setul de atomi donori ONS, formând cu Cu(II) două cicluri metalice chelate asociate, unul fiind format din șase membri (CuOCCCN), iar celălalt din cinci membri (CuNNCS) (Fig. 1-3). Ca urmare, în H₂L⁻/HL²⁻ în procesul reacției a avut loc o rotire în jurul legăturii simple centrale N-C din fragmentul ditiocarbometoxihidrazonic. Acest mod de coordonare a liganzilor din această clasă cu antrenarea atomului de sulf nealchilat s-a evidențiat atât în compușii cu Cu(II) (Allen. F.H. Acta Crystallogr. 2002, vol. B58, p. 38; Mohammad Akbar Ali et al. Mixed-ligand nickel(II) and copper(II) complexes of tridentate ONS and NNS ligands derived from S-alkyldithiocarbazates with the saccharinate ion as a co-ligand. Polyhedron, 2012, vol. 48, nr. 1, p. 167-173; Mohammad Akbar Ali et al. Synthesis and characterization of copper(II) complexes of the methylpyruvate Schiff base of S-methyldithiocarbazate (Hmpsme) and the X-crystal structures of Hmpsme and [Cu(mpsme)Cl]. Polyhedron, 2001, vol. 20, nr. 9-10, p. 1037-1043; Mohammad Akbar Ali et al. Synthesis, spectroscopy, and X-ray crystal structures of copper(II) complexes of the tridentate ONS ligand formed by condensation of 4,4,4-trifluoro-1-(2-thienyl)-2,4-butanedione with S-benzylthiocarbazate. Transition Metal Chemistry, 2011, vol. 36, nr. 5, p. 471-479), cat și în compușii de Ni(II), V(IV), Mo(V) și

Cd(II) (Sheng-Li Li et al. Preparation, characterization, two-photon absorption and optical limiting properties of a novel metal complex containing carbazole. *Optical Materials*, 2006, vol. 28, nr. 8-9, p. 897-903; Sanchita Kundu et al. Nonoxido Vanadium(IV) Compounds Involving Dithiocarbamate-Based Tridentate ONS Ligands: Synthesis, Electronic and Molecular Structure, Spectroscopic and Redox Properties. *Inorganic Chemistry*, 2015, vol. 54, nr. 13, p. 6203-6215; Mannar R. Maurya et al. Synthesis, characterization, reactivity and catalytic activity of dioxidomolybdenum(VI) complexes derived from tribasic ONS donor ligands. *Polyhedron*, 2014, vol. 81, p. 154-167).

Poliedrul de coordonare al cuprului(II) este completat până la plan-pătratic în compușii 4 și 5 de anionul Cl⁻ ori Br⁻ și în compusul 6 prin atomul de oxigen al ligandului de DMSO coordonat. Distanțele interatomice Cu-S, Cu-N și Cu-O în 4-6 sunt în intervalele 2,240(2)...2,285(3) Å, 1,927(5)...1,970(13) Å și 1,927(4)...1,931(11) Å respectiv (Tab. 2) și corespund cu cele stabilite în compușii de Cu(II) cu tiosemicarbazone nealchilate cu asemenea înconjurări. Distanțele interatomice suplimentare Cu-Cl, Cu-Br și Cu-O, egale cu 2,239(2), 2,389(2) și 1,935(6) Å, în 4-6 corespund cu cele stabilite în compușii de Cu(II) cu același set de atomi donori.

O analiză mai riguroasă a distanțelor interatomice metal-ligand în 4 și 6 a stabilit pentru atomii de metal o apropiere a unor atomi donori din compușii de Cu(II) vecini ori a anionului anorganic coordonat (Cu-Cl* și Cu-O* egale cu 3,172 și 3,004 Å), datorită împachetării în straturi a structurilor planare și interacțiunilor de tip „stacking” π...π ce acționează între ciclurile metalice și fragmentele aromatice ale compușilor învecinați. Însă, în compusul 5, unde distanța interatomică Cu-Br* în cristal este egală cu 3,175 Å, fragmentele planare de [Cu(H₂L)Br] se unesc în lanț polimeric coordinativ 1D (Fig. 2). Moleculele de DMSO din sfera externă în compușii 4 și 5 sunt legate prin legături de hidrogen, în care atomii de O din acestea sunt antrenați ca acceptori, donori de proton fiind grupele N-H din liganzii (H₂L) (Tab. 3, Fig. 2). Figurile 1-3 reprezintă structurile moleculare ale compușilor de cupru(II) 4-6, confirmați experimental prin difracție de raze X pe monocristal.

Tab. 1. Datele cristalografice și parametrii de structură pentru compușii 4-6

Compușii	4	5	6
Formula	C ₁₆ H ₁₇ N ₂ O ₄ S ₃ Cl ₁ Cu ₁	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₃ Br ₁ Cu ₁	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₃ Cu ₁
Mr	496,49	539,94	460,03
Singonia	Monoclinică	Monoclinică	Monoclinică
Grupul spațial	Cc	Cc	C2/c
Z	4	4	8
a (Å)	18,0674(12)	18,1745(11)	38,496(10)
b (Å)	13,3441(7)	13,3394(10)	5,6396(11)
c (Å)	8,4527(6)	8,5329(8)	20,093(6)
β, (grad)	105,121(7)	104,946(7)	120,62(4)
V (Å ³)	1967,3(2)	1998,7(3)	3754(2)
D _{calc} (g/cm ⁻³)	1,676	1,794	1,628
μ(mm ⁻¹)	1,590	3,430	1,521
F(000)	1012	1080	1880
Nr. reflexii colectate /unice	3504/2458	3311/ 2301	9779/3318
Reflexe [I>2σ(I)]	1909	1504	1644
Parametrii fițați	248	248	257
GOOF	0,962	0,999	0,999
R ₁ , wR ₂ [I > 2Σ(I)]	0,0474, 0,0578	0,0635, 0,0874	0,0643, 0,0921
R ₁ , wR ₂ (pentru toate datele)	0,0684, 0,0632	0,1092, 0,0981	0,1479, 0,1239

Tab. 2. Distanțele interatomice și unghiurile de valență din poliedrul de coordinare pentru compușii 4-6

Legătura interatomică	d, Å		
	4	5	6
Cu1-N1	1,937(7)	1,970(13)	1,927(5)
Cu1-O1	1,928(6)	1,931(11)	1,927(4)
Cu1-S1	2,285(3)	2,280(5)	2,240(2)
Cu1-Cl1/Br1/O4	2,239(2)	2,389(2)	1,935 (6)
Unghiurile de valență	Ω, grade		
	4	5	6
N1Cu1O1	88,4(3)	89,5(5)	90,8(2)
N1Cu1S1	86,7(2)	86,0(4)	87,5(2)
N1Cu1Cl1/Br1/O4	174,4(2)	174,7(4)	171,5(3)
O1Cu1S1	173,8(2)	173,5(3)	174,8(1)
O1Cu1Cl1/Br1/O4	90,6(2)	90,6(3)	94,4(4)
S1Cu1Cl1/Br1/O4	93,9(1)	93,45(13)	88,0(4)

Tab. 3. Parametrii legăturilor de hidrogen intra- și intermoleculare din 4-6

D-H...A	Distanța, Å			Unghiul DHA	Coordinatele acceptorului A
	D-H	H...A	D...A		
H ₃ L·C ₂ H ₅ OH [7]					
O1-H...O2	0,82	1,87	2,603(3)	148	x, y, z
O3-H...O1E	1,06	1,78	2,825(3)	170	x, y, z
N2-H...S2	0,86	2,69	3,526(4)	164	-x, -y+1, -z
O1E-H...O2	0,85	1,81	2,659(4)	176	-x, y, -z+1/2
5					
4					
O2-H...O1	0,82	1,76	2,516(8)	153	x, y, z
N2-H...S3	0,86	2,93	3,762(8)	163	x, -y+1, z+1/2
N2-H...O4	0,86	1,77	2,622(11)	168	x, -y+1, z+1/2
5					
O2-H...O1	0,82	1,78	2,52(2)	151	x, y, z
N2-H...S3	0,86	2,90	3,75(2)	168	x, -y+2, z-1/2
N2-H...O4	0,86	1,80	2,63(2)	163	x, -y+2, z-1/2
6					
O3-H...O1	0,82	1,76	2,519(5)	153	x, y, z

Compușii de cupru(II) 1-3 reprezintă prafuri și substanțe mărunț cristaline (4-7) de culoare verde deschis până la verde închis - maroniu, sunt solubili în alcool etilic, acetonă, tetrahidrofuran, DMSO, DMF, PEG 400 și insolubili în benzen, toluen, acetoneitril și apă.

- 10 În spectrele IR ale combinațiilor de cupru(II) sintetizate se urmărește dispariția benzilor de absorbție în domeniul 3240, 2998 și 1057 cm⁻¹, caracteristice vibrațiilor de valență ν(OH), ν(N-H) și ν(C=S) prezente în spectrul ligandului liber. Totodată, în spectrele compușilor de cupru(II) apare o bandă nouă la ~ 650 cm⁻¹ atribuită vibrațiilor de valență ν(C-S). Datele pledează pentru un mod de coordinare (ONS) a ligandului tienolic la ionul de Cu(II), fapt confirmat prin
- 15 difracție de raze X pe monocristal. Banda puternică din domeniul 1713 cm⁻¹ este caracteristică vibrațiilor de valență ale grupării (C=O) din gruparea carboxilică nedeprotonată -COOH prezentă în ligandul inițial. De menționat este că această bandă este prezentă și în spectrele compușilor de cupru(II), ceea ce indică neparticiparea grupării carboxilice la coordinare, fiind în unele cazuri deplasată datorită implicării în legături de hidrogen intra- și intermoleculare.

- 20 Prin metoda termogravimetrică a fost studiat comportamentul termic al compușilor de cupru(II) sintetizați (1-7), fiind prezentate selectiv curbele TG, DTG și DTA, corespunzător compușilor 1, 3, 6 (caracterizat structural) și compusului 7 în figura 4 (a-d). Descompunerea termică a tuturor compușilor are loc în câteva etape. În intervalul de temperaturi 20...250°C în derivatograme se observă un efect (1-5) sau unu-două (6, 7) efecte endotermice, care după
- 25 pierderea de masă se atribuie pierderii moleculelor de solvent extern sau intern: H₂O - 3,8% (1),

4,0% (3); 1/2C₂H₅OH – 4,7% (2); DMSO – 17,81% (4), 13,89% (5), 12,95% (6) și DMF – 13,84% (8). În domeniul de temperaturi 250...800 °C urmează un șir de efecte exotermice legate de arderea treptată a ligandului hidrazinic. Temperatura finală de descompunere a combinațiilor este: 840 (1), 780 (2), 810 (3), 780 (4), 790 (5) °C. O analogie a curbelor TG, DTG în derivatogramele compusului 7 și 6 (caracterizat structural), în intervalul de temperaturi 20...250 °C indică prezența solventului DMF și DMSO, respectiv și o structură asemănătoare pentru acești compuși, în comparație cu compușii 1-3 sintetizați în mediul de alcool cu efecte endotermice foarte mici. Datele de analiză termică sunt în concordanță cu datele de analiză elementală și structurală și sugerează compoziția propusă.

10 Datele se explică prin figura 4, care reprezintă mersul curbelor TG, DTG și DTA pentru compușii 1, 3, 6, 7 și caracterizează comportamentul lor termic.

15 Datele de analiză elementală pentru C, H, N și halogen pentru substanțele 1-7 au fost obținute de grupul de Analiză al Institutului de Chimie al Academiei de Științe a Republicii Moldovei. Analiza la clor a fost efectuată prin metoda Schöniger cu titrare ulterioară (Климова В.А. Основные микрометоды анализа органических соединений. Химия, 1975, 217 p.). Temperatura de topire a ligandului a fost determinată la aparatul: Melting Point Meter A.KRÜSS OPTRONIC (Germany). Spectrele în IR (ATR) pentru combinațiile studiate au fost înregistrate la aparatul SPECTRUM 100FT – IR SPECTROMETER [Perkin Elmer] în domeniul 4000...600 cm⁻¹. Spectrele în IR au fost atribuite în baza datelor din literatură (Накамото К. Инфракрасные спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений. Москва: Мир, 1991, 504p.; Margareta Avram, G.D. Mateescu. Spectroscopia în IR cu aplicații în chimia organică. Editura Tehnică București, 1966). Descompunerea termică s-a efectuat la derivatograful Paulik-Paulik-Erdei în intervalul de temperaturi 20...1000°C în atmosferă de aer [PAULIK, J., ERDEY, L., Deryvatography A. Complex Method in Thermal Analyses.-Talanta, 13, 1966, p. 1405]. Viteza de încălzire de 2,50°C/min. Sensibilitatea măsurătorilor DTA-1/5, DTG-1/5, ca etalon a servit oxidul de aluminiu (Al₂O₃).

20 Toate măsurătorile pentru compușii 1-6 s-au efectuat la difractometrul modern automatizat Xcalibur E, înzestrat cu detector spațial sensibil CCD, utilizând iradierea *MoKα*, λ = 0,71073 Å (monocromatorul fiind din grafit) la temperatura camerei. Datele cristalografice și parametrii ajustării structurii sunt incluse în Tab. 1. Structura cristalină a acestor compuși s-a determinat prin metode directe și a fost precizată prin metoda celor mai mici pătrate în cadrul complexului de programe SHELXS-97 (Sheldrick G.M. Acta Crystallogr A. 2008, vol. 64, nr. 1, p. 112), precizarea pentru atomii nehidrogenici fiind efectuată în aproximația anizotropică, iar a atomilor de hidrogen în aproximația izotropică. Valorile distanțelor interatomice și ale unghiurilor de valență din poliedrele de coordinare ale atomului de metal sunt prezentate în Tab. 2, iar parametrii legăturilor de hidrogen în Tab. 3.

25 Exemple de realizare

Sinteza ligandului H₃L·C₂H₅OH

30 La soluția de acid 4-formil-3-hidroxi-2-naftoic (0,216 g, 0,001 mol) dizolvat în 30 mL de alcool etilic se adaugă 0,206 g (0,001 mol) de NH₂NH-C(S)-SCH₃ dizolvat în 15 mL alcool etilic. După amestecarea soluțiilor are loc formarea unui precipitat floconos de culoare galben-oranj. După agitare timp de 0,5 ore produsul condensat a fost filtrat și spălat cu porții mici de alcool etilic și uscat la aer. Randamentul constituie 54%. IR, cm⁻¹: 3674, 3240, 2988, 2913, 1713, 1625, 1605, 1578, 1524, 1454, 1389, 1371, 1308, 1295, 1239, 1205, 1176, 1124, 1103, 1057, 1000, 954, 936, 858, 785,757, 740, 701, 672. t_{top.} = 234°C. Pentru formula {C₁₄H₁₂N₂O₃S₂·C₂H₅OH} (1) găsit, în %: C 55,03, H 5,15, N 7,89, S 17,28; calculat, în %: C 55,17, H 5,17, N 8,04, S 17,75%.

35 Sinteza compușilor coordinativi

[Cu(H₂L)Cl]·H₂O (1)

40 Cloro-(S-metil-β-N-(2-hidroxi-3-carboxinaftiliden)ditiocarbazato-N,O,S)-cupru(II) monohidrat

45 La soluția de 0,32 g (0,001 mol) de ligand H₃L·C₂H₅OH dizolvat în 50 mL de alcool etilic se adaugă 0,17 g (0,001 mol) de CuCl₂·2H₂O dizolvat în același solvent. După amestecarea componentelor de reacție are loc formarea unui precipitat verde. După agitare timp de 0,5 ore compusul format se filtrează pe filtru de sticlă, se spală cu porții mici de alcool etilic, eter și se usucă la aer (R = 84,6%). IR, cm⁻¹: 3385, 3178, 2990, 2645, 2572, 1678, 1609, 1579, 1535, 1505, 1457, 1416, 1401, 1356, 1324, 1257, 1229, 1208, 1183, 1169, 1132, 1113, 1024, 1001, 961, 946, 900, 864, 799, 778, 765, 757, 743, 706, 653. Pentru formula {C₁₄H₁₃N₂S₂ClO₄Cu}

(2) găsit, în %: C 38,23, H 2,83, N 6,43, Cl 7,89 ; calculat, în %: C 38,53, H 2,97, N 6,42, Cl 8,14%.

[Cu(H₂L)Br]·0,5C₂H₅OH (2)

Bromo-(S-metil-β-N-(2-hidroxi-3-carboxinaftiliden)ditiocarbazato-N,O,S)-cupru(II)

5 quinque etanol

Compusul 2 a fost sintetizat prin analogie cu compusul 1 numai că în loc de clorură de cupru(II) se adaugă 0,233 g (0,001 mol) de bromură de cupru(II). Produsul format se spală cu alcool etilic, eter și se usucă la aer (R = 79%). IR, cm⁻¹: 3162, 2984, 2645, 2564, 2293, 1978, 1676, 1609, 1578, 1535, 1505, 1455, 1416, 1400, 1357, 1324, 1229, 1208, 1183, 1169, 1132, 113, 1024, 1001, 962, 946,900, 889, 863, 799, 778, 765, 758, 705, 653. Pentru formula [CuC₁₅H₁₄N₂S₂O_{3,5}Br] (3) găsit, în %: C 36,76, H 2,23, N 5,44%; calculat, în %: C 37,09; H 2,28, N 5,77.

[Cu(HL)(H₂O)] (3)

Aqua-(S-metil-β-N-(2-hidroxi-3-carboxinaftiliden)ditiocarbazato-N,O,S)-cupru(II)

15 Compusul a fost sintetizat aplicând aceeași procedură ca și în cazul compușilor 2 sau 1, folosind în calitate de sare de cupru(II) azotatul de cupru(II) trihidrat în cantitate de 0,24 g (0,001 mol). R = 56%. IR, cm⁻¹: 3315, 3064, 3041, 2922, 1684, 1654, 1613, 1589, 1574, 1540, 1502, 1464, 1451, 1411, 1384, 1356, 1323, 1253, 1219, 1159, 1112, 1050, 1026, 981, 961, 935, 863 796, 745, 778, 765, 745, 701, 654. Pentru formula {C₁₄H₁₂N₂S₂O₄Cu} (4) găsit, în %: C 40,46, H 3,90, N 6,76; calculat, în %: C 42,06, H 3,00, N 7,01.

[Cu(H₂L)Cl]·DMSO (4)

Cloro-(S-metil-β-N-(2-hidroxi-3-carboxinaftiliden)ditiocarbazato-N,O,S)-cupru(II)
dimetilsulfoxidă

25 La soluția de 0,32 g (0,001 mol) de ligand H₃L·C₂H₅OH dizolvat în 25 mL dimetilsulfoxidă se adaugă 0,17 g (0,001 mol) de clorură de cupru(II) dihidrat dizolvată în 30 mL alcool etilic. Soluția se filtrează și se lasă la evaporare lentă la temperatura camerei. Din mediul de reacție s-a reușit obținerea unor monocristale susceptibile studiului prin metoda difracției de raze X. Substanța cristalină obținută a fost filtrată, spălată cu porții mici de alcool etilic și uscată la aer, R = 36%; IR, cm⁻¹: 3009, 2926, 2554, 2197, 1702, 1617, 1604, 1596, 1583, 1542, 1504, 1455, 1404, 1392, 1383, 1358, 1336, 1324, 1311, 1293, 1253, 1231, 1196, 1174, 1163, 1135, 1111, 1039, 1023, 987, 953, 927, 893, 860, 798,778, 749, 739, 706, 655. Pentru formula {C₁₆H₁₇N₂S₃O₄ClCu} (5) găsit, în %: C 38,71, H 3,20, N 5,15, Cl 6,7 ; calculat, în %: C 38,71, H 3,42, N 5,64, Cl 6,9.

{[Cu(H₂L)Br]·DMSO}_n (5)

35 *Catena*-{Bromo-(S-metil-β-N-(2-hidroxi-3-carboxinaftiliden)ditiocarbazato-N,O,S)-cupru(II) dimetilsulfoxidă}

Compusul se obține asemănător metodei de sinteză a compusului 4, înlocuind clorura de cupru(II) cu 0,233 g (0,001 mol) de bromură de cupru(II). În urma reacției au fost obținute monocristale de compus de culoare verde-cafeniu, care au permis determinarea structurii prin metoda difracției cu raze X pe monocristal. R = 42%. IR, cm⁻¹: 3007, 2924, 2630, 2197, 1700, 1616, 1601, 1582, 1541, 1504, 1454,1382, 1336, 1323, 1311, 1292, 1251, 1292, 1230, 1196, 1173, 1162, 1135, 1110, 1038, 1022, 986, 951, 927, 860, 798, 778, 749, 738, 705, 654. Pentru formula {C₁₆H₁₇N₂S₃O₄BrCu} (6) găsit, în % : C 35,17, H 2,80, N 5,00; calculat, în %: C 35,59, H 2,96, N 5,19.

[Cu(HL)(DMSO)] (6)

(S-metil-β-N-(2-hidroxi-3-carboxinaftiliden)ditiocarbazato-N,O,S)-dimetilsulfoxidă
cupru(II)

50 Compusul se obține asemănător metodei de sinteză a compusului 5, folosind în loc de clorură de cupru(II) 0,24 g (0,001mol) de azotat de cupru(II) trihidrat. În urma reacției s-au obținut cristale și monocristale de culoare verde închis, care au permis stabilirea structurii compusului prin metoda difracției de raze X. R = 35%. IR, cm⁻¹: 2998, 2921, 2542, 1705, 1616, 1594, 1574, 1537, 1499, 1474, 1448, 1404, 1377, 1330, 1314, 1250, 1225, 1191, 1168, 1108, 1100, 1044, 1038, 1016, 987, 978, 963, 932, 899, 857, 800, 778, 759, 737, 702, 655. Pentru formula {C₁₆H₁₆N₂S₃O₄Cu} găsit în %: C 41,57, H 3,26, N 6,00 calculat, în %: C 41,77, H 3,48, N 6,09.

[Cu(HL)(DMF)] (7)

(S-metil-β-N-(2-hidroxi-3-carboxinaftiliden)ditiocarbazato-N,O,S)-dimetilformamidă
cupru(II)

La soluția de 0,32 g (0,001 mol) de ligand $H_3L \cdot C_2H_5OH$ dizolvat în 10 mL de dimetilformamidă se adaugă 0,241 g (0,001 moli) de azotat de cupru(II) trihidrat dizolvat în 15 mL de alcool etilic. După filtrarea soluției de amestec și evaporarea ei lentă la temperatura camerei, are loc formarea unei substanțe cristaline de culoare verde. $R = 37,5\%$. IR, cm^{-1} : 3240, 3171, 3028, 2989, 1706, 1671, 1657, 1619, 1590, 1543, 1502, 1460, 1406, 1375, 1361, 1332, 1319, 1302, 1252, 1215, 1169, 1104, 1077, 1067, 1045, 1018, 979, 947, 927, 862, 823, 795, 763, 731, 697, 650. Pentru formula $\{C_{17}H_{17}N_3S_2O_4Cu\}$ (8) găsit în %: C 44,74, H 4,24, N 8,97; calculat, în % : C 44,89, H 3,74, N 9,24.

Activitatea biologică

Determinarea activității antimicrobiene a substanțelor prezentate 1-7 a fost efectuată în bulion peptonat de 2%. În calitate de culturi de referință în experimentul *in vitro* au fost folosite 4 tulpini standard, reprezentanți ai tipurilor grampozitive și gramnegative: *Staphylococcus aureus* ATCC 25922 (G+), *Candida albicans* ГИСК 885 (G+), *Escherichia coli* ATCC 25923 (G-) și *Klebsiella pneumoniae* (G-).

Cultivarea microorganismelor, obținerea suspensiei, determinarea CMI și CMB s-au realizat după metoda diluțiilor succesive (Krivosein I.S. Compendiu pentru lucrări practice la microbiologia medicală și diagnostic de laborator al bolilor infectioase. 1990, Chișinău, Lumina, 318 p.). Bulionul Hottinger se toarnă în eprubete aranjate câte 10 în fiecare rând. S-a pregătit soluția de 2% a preparatului și în prima eprubetă s-a adăugat 1 mL de preparat, din care se transferă în următoarea s.a.m.d. până la a 9-a eprubetă, din care se înlătură 2 mL. Combinațiile sintetizate au fost testate în formă de soluții în dimexid. În calitate de control a servit eprubeta a 10-a care nu conține soluție de antibiotic. Cultura de microorganisme timp de 24 ore se standartizează după standardul de turbiditate. În toate eprubetele rândului, începând cu cea de control, se introduc câte 0,2 mL de suspensie de microorganisme obținută. Rezultatele experienței se determină după incubare în termostat timp de 24 ore la 37°C. Concentrația minimă inhibitoare (CMI) a preparatului se determină după ultima eprubetă cu bulion transparent în comparație cu creșterea intensă a microorganismelor în eprubeta de control. CMB s-a determinat prin metoda diluțiilor succesive pe medii solide (cutia Petri). Rezultatele experimentale obținute la studierea proprietăților antibacteriene ale compușilor sunt prezentate în tab. 4.

Tab. 4. Concentrația minimă de inhibare (CMI, $\mu g/mL$) și concentrația minimă bactericidă (CMB, $\mu g/mL$) a compușilor revendicați 1-7 față de tulpini de microorganisme grampozitive și gramnegative.

Formula substanței	Tulpini de referință							
	<i>Staphylococcus aureus</i> (G+)		<i>Candida albicans</i> (G+)		<i>Escherichia coli</i> , (G-)		<i>Klebsiella pneumoniae</i> , (G-)	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
$[Cu(H_2L)Cl] \cdot H_2O$ (1)	3	7	3	15	125	250	125	250
$[Cu(H_2L)Br] \cdot 0.5C_2H_5OH$ (2)	3	7	3	15	500	500	500	500
$[Cu(H_2L)(H_2O)]$ (3)	3	15	15	30	500	1000	500	1000
$[Cu(H_2L)Cl] \cdot DMSO$ (4)	60	250	60	120	30	60	1000	2000
$[Cu(H_2L)Br]_n \cdot DMSO$ (5)	60	120	30	60	1000	1000	1000	1000
$[Cu(HL)(DMSO)]$ (6)	30	30	50	30	1000	1000	1000	1000
$[Cu(HL)(DMF)]$ (7)	30	30	30	30	1000	1000	1000	1000
$C_{13}H_{11}N_3SO_3 \cdot CH_3OH$ [1]	120	250	120	120	250	500	500	500
Furacilină	700	1500	700	1500	700	1500	1500	3000

Din datele prezentate, urmează că compușii revendicați 1-7 manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă atât contra microorganismelor grampozitive, cât și celor gramnegative. Din tab. 4 urmează că efectul antibacterian contra tulpinilor grampozitive și celor gramnegative este diferit. În comparație cu ligandul inițial, compușii 1-7 manifestă o

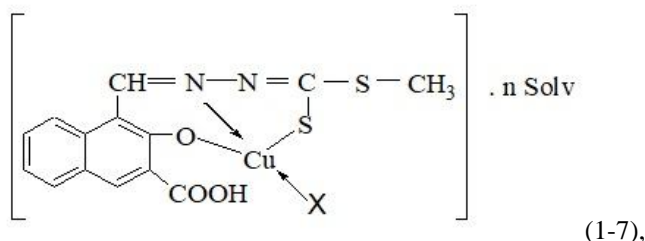
activitate mai pronunțată față de tulpinile grampozitive (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*). Coordinarea ionului de Cu(II) duce la creșterea activității antimicrobiene pentru acest grup de tulpini. Prezența moleculelor de solvent DMSO sau DMF în compoziția compușilor 4-7 duce la o scădere a activității. Mai activi s-au adeverit a fi analogii 1-3, sintetizați în mediul alcoolic. Cea mai înaltă activitate contra tulpinilor grampozitive o manifestă compuşii 1 și 2, care conțin ligandul monodeprotonat și câte un atom de halogen coordinat la metal. Cu trecerea la compusul 3, și activitatea antimicrobiană capătă o scădere aproape de 2 ori. Din tabel urmează, că în cazul tulpinilor gramnegative, combinațiile prezentate sunt mai puțin efective cu excepția compusului [Cu(H₂L)Cl]·DMSO (4). Compusul prezintă o activitate contra tulpinii *Escherichia coli* de până la 30...60 μg/mL. Destul de eficient în cazul tulpinilor gramnegative rămâne a fi însuși ligandul H₃L·C₂H₅OH (S-metil-β-N-(2-hidroxi-3-carboxi-naftiliden)ditiocarbazonat), care manifestă o activitate constantă de 60...120 μg/mL contra ambelor tulpini gramnegative (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). Astfel, clasa de compuși manifestă activitate antimicrobiană contra ambelor tipuri de microorganisme, fiind mai efectivi față de bacteriile grampozitive. Soluțiile acestor substanțe au perspectiva de a fi folosite în diferite domenii, și anume în medicină, veterinarie și agricultură, unde este necesară prelucrarea antiseptică a materialelor.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. MD 4174 B1 2012.06.30

(57) Revendicări:

1. Compuși hidrazonici cu formula generală:



unde: X = Cl, n Solv = 2H₂O (1); X = Br, n Solv = 0,5C₂H₅OH (2); X = H₂O, n Solv lipsește (3); X = Cl, n Solv = DMSO (4); X = Br, n Solv = DMSO (5); X = DMSO, n Solv lipsește (6); X = DMF, n Solv lipsește (7).

2. Compuși, conform revendicării 1, care manifestă activitate antimicrobiană față de microorganismele grampozitive și gramnegative.

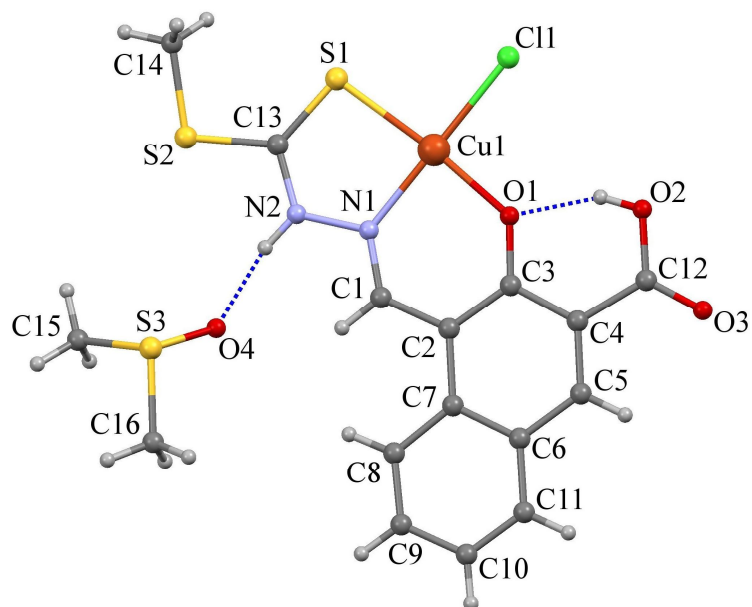


Fig. 1

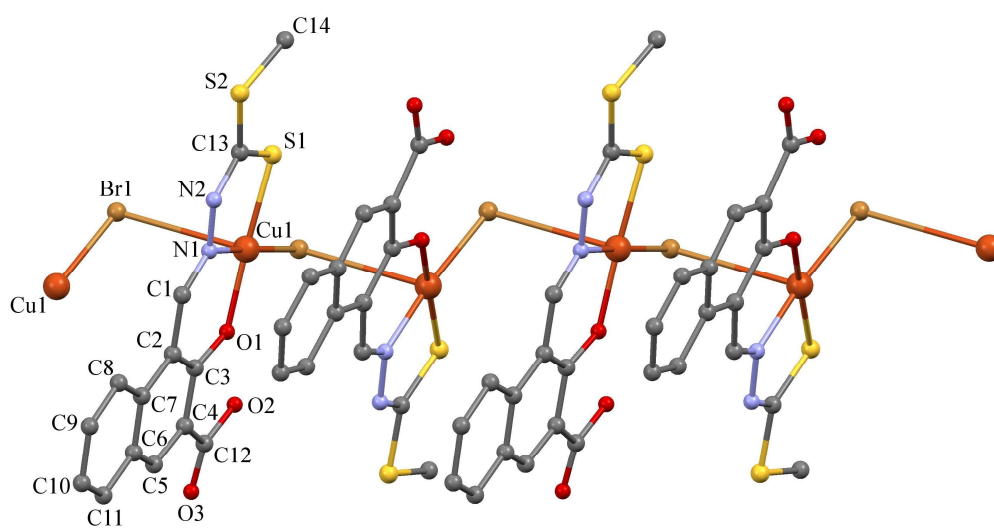


Fig. 2

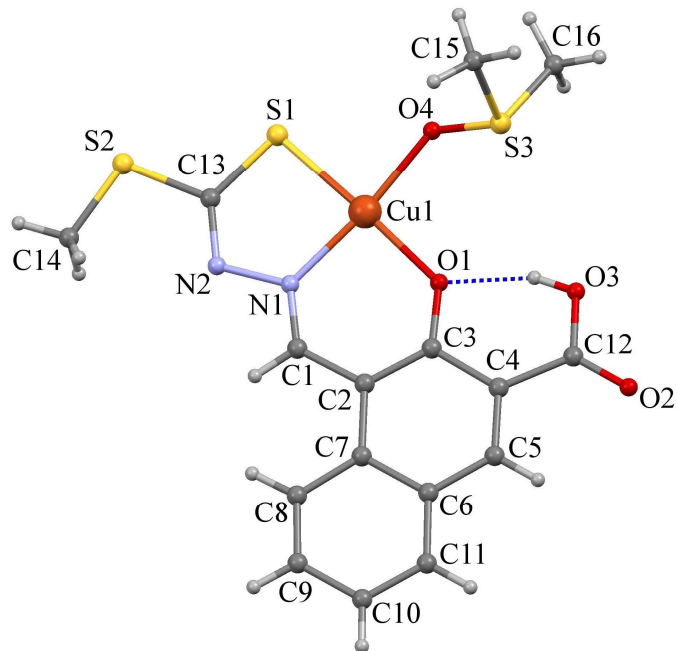


Fig. 3

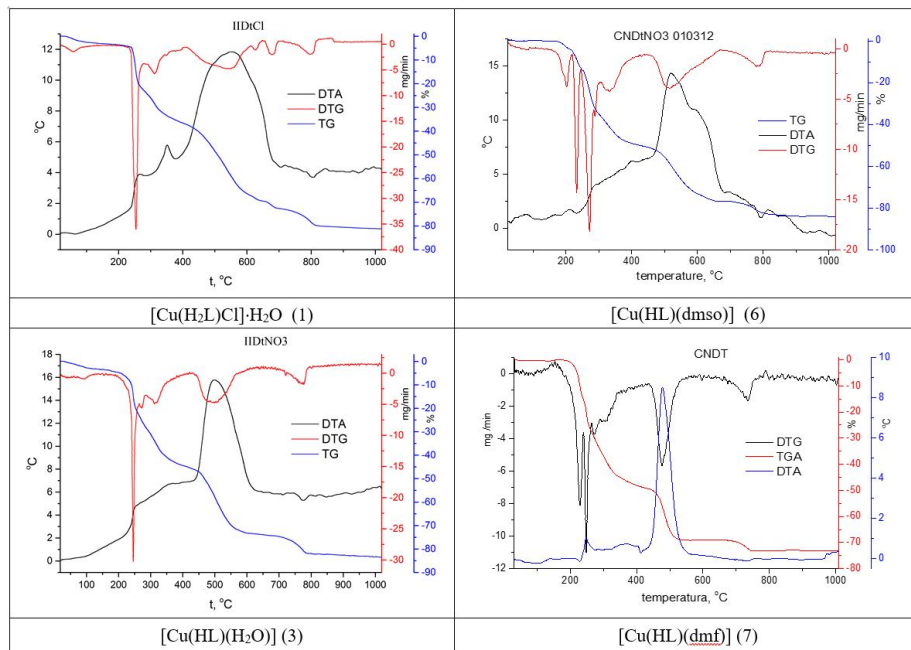


Fig. 4