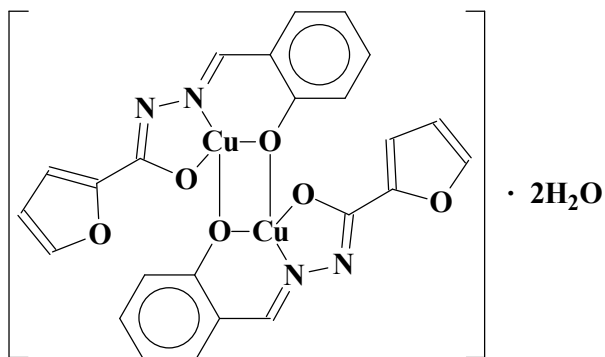


Invenția se referă la chimie, și anume la sinteza unui compus coordinativ din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție și poate fi aplicată în medicină pentru profilaxia și tratamentul leucemiei mieloide.

Din compușii coordinativi, care inhibă leucemia mieloidă, cel mai înalt efect cancerostatic a fost obținut în cazul di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxifuroilhidrazino(2-)cupru] [1] cu formula :

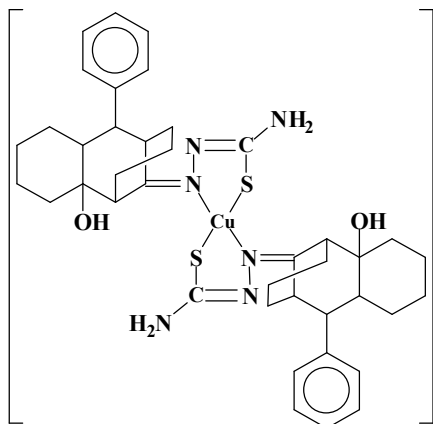


Complexul dat inhibă creșterea și multiplicarea celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide la concentrația 10^{-6} M.

Dezavantajul utilizării di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxifuroilhidrazino(2-)cupru] constă în faptul că el nu posedă o activitate anticancerasă înaltă, inhibând la concentrația dată numai 12% de celule și până acum nu a găsit aplicare în medicină.

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

Esența invenției constă în aceea că în calitate de inhibitor al leucemiei mieloide umane se propune bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2,7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazonato)cupru cu formula:

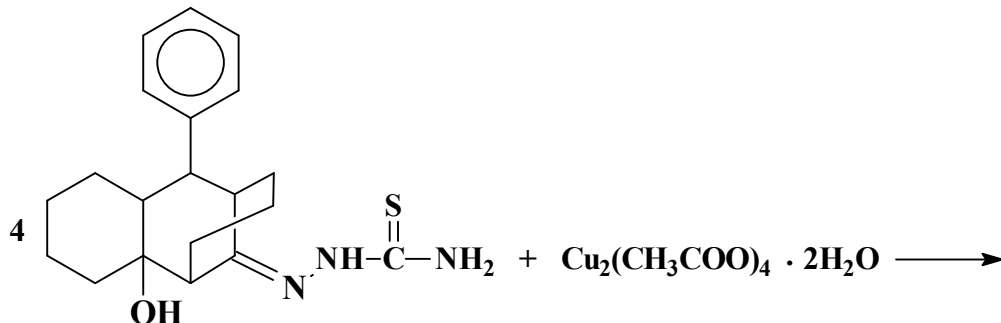


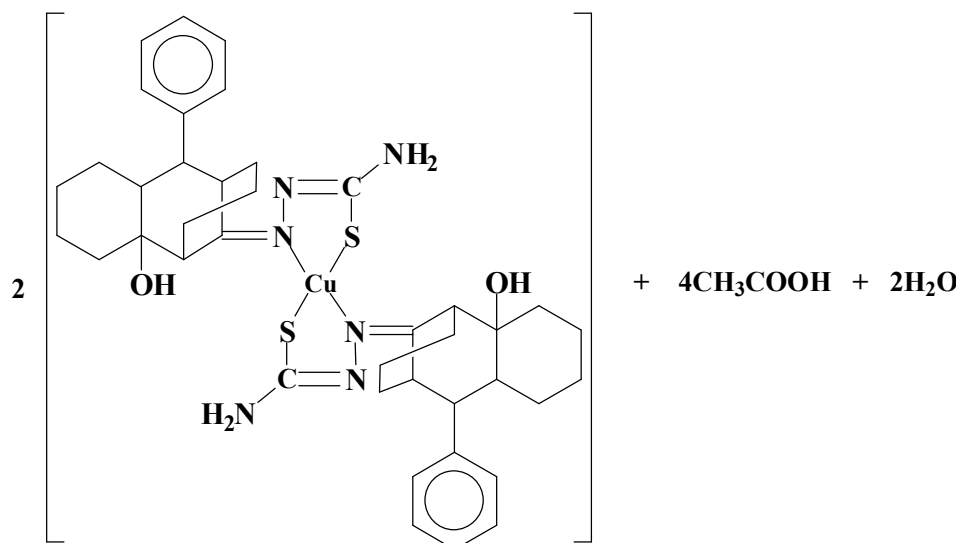
Complexul dat, proprietățile lui și procedeul de obținere nu sunt descrise în literatură.

Rezultatul invenției constă în stabilirea la compusul declarat a activității anticancerigene, care depășește de 1,83 ori caracteristicile analoage ale di(μ -O_{fenoxi})-di[N-(2-oxi-1-benzali)-N¹- α -oxifuralihidrazino(2-)cupru].

Rezultatul invenției constă în aceea că pentru prima dată în calitate de inhibitor al leucemiei mieloide umane se propune bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2,7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazonato)cupru, care conține o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Compusul declarat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) ale Cu₂(CH₃COO)₄ · 2H₂O cu 2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2,7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazona, luate în raport molar de 1 : 4. Reacția decurge în 3,5...4,0 ore conform următoarei scheme :





Mecanismul reacției date constă în aceea că în amestecul reactant grupa -NH-C(S)-NH_2 a fragmentului tiosemicarbazonic trece din forma tiocetonică tautomeră în forma tienolică (-N=C(OH)-NH_2). În prezența acetat-ionului, care joacă rolul de reagent protono-acceptor, decurge deprotonizarea grupelor hidroxilice ale fragmentelor tienolice. Obținuți în acest mod, doi anioni ai azometinei respective monodeprotonizate coordonează la ionul de cupru(2+), având rolul de ligand N,S-bidentat. Tiosemicarbazona 2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2.7}/tridecan-13-onei inițială a fost sintetizată după metoda descrisă în lucrarea (Rosu T., Gulea A., Georgescu R. Complexes of 3 d Metal Ions with Thiosemicarbazones: Synthesis and Antimicrobial Activity.//Molecules, 2007, N.12, p. 782-796).

Exemplu de obținere a bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2.7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazono)cupru.

Se amestecă 50 ml de soluție etanolică, care conține 10 mmol de 2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2.7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazona cu 2,5 mmol de $\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, trecută în suspensie în 30 ml de alcool. Amestecul reactant este încălzit (50...55°C) și amestecat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 3,5...4,0 ore. La răcire din soluție se depun cristale mărunte de culoare verde-deschis, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu etanol, eter și uscate la aer.

S-a determinat, % : C – 62,18; H – 6,58; Cu – 8,00; N – 10,48.

Pentru $\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{CuN}_6\text{O}_2\text{S}_2$ s-a calculat, % : C – 61,75; H – 6,94; Cu – 8,16; N – 10,80 .

Procedeele de obținere a compusului declarat este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 63% 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 dimetilsulfid, practic insolubil în eter.

Valoarea conductivității molare ($3 \Omega^{-1} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$) a bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2.7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazono)cupru a arătat că el este neelectrolit.

Descompunerea termică a complexului declarat decurge în două etape (248...450 și 453...690°C). Pierderea de masă în primul interval de temperatură se explică prin pierderea a unei molecule de 2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2.7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazona. Rămășița finală a fost analizată cu ajutorul spectroscopiei IR, identificându-se ca CuO , iar partea de masă a cuprului corespunde cu cea calculată anterior.

În spectrul IR al complexului declarat valoarea frecvenței $\nu_{\text{C=N}^1} = 1591 \text{ cm}^{-1}$ descrește, iar valoarea frecvenței $\nu_{\text{N}^1-\text{N}^2} = 1108 \text{ cm}^{-1}$ crește în comparație cu valorile spectrului ligandului ($\nu_{\text{C=N}^1} = 1633$; $\nu_{\text{N}^1-\text{N}^2} = 1075$; $\nu_{\text{N}^2\text{H}} = 3191$; $\nu_{\text{NH}} = 3338$; $\nu_{\text{C=S}} + \nu_{\text{C=N}} = 798, 1302$; $\nu_{\text{OH}} = 3424, 1132 \text{ cm}^{-1}$). Schimbarea nesemnificativă a frecvențelor $\nu_{\text{N}^2\text{H}}$ sugerează că 2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2.7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazona coordonează la ionii de metal prin intermediul atomului N^1 . Benzile $\nu_{\text{N}^2\text{H}}$, $\nu_{\text{C=S}}$ și banda asociată $\nu_{\text{C=S}} + \nu_{\text{C=N}}$ dispar, dar apare banda $\nu_{\text{C-S}}$ la 590 cm^{-1} . Acest comportament confirmă coordinarea ligandului în formă tienolică deprotonată de către atomul de sulf. Valoarea energiei (12630 cm^{-1}) de tranziție d-d ($^2\text{B}_2 \rightarrow ^2\text{A}_1$), obținută din spectrele electronice ale bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2.7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazono)cupru sugerează o aranjare tetraedrică distorsionată a ionului de metal.

Valoarea g din spectrele REP complexului declarat ($g_x = 2,040$, $g_y = 2,116$ și $g_z = 2,210$) confirmă simetria uniaxială, care corespunde următoarei secvențe: $g_z > g_y$; $g_z > g_x$.

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

Exemplu al utilizării bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2.7}/tridecan-13-on-tiosemicarbazono)cupru în calitate de inhibitor al leucemiei mieloid umane

Celulele leucemiei mieloid umane 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 UI penicilină/ml și 100 μg de streptomycină/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 1·10⁵ celule/ml/compartiment și tratate cu soluții de diferită concentrație ale compusului declarat în apă sterilă. Fiecare procedură de tratare cu aceeași concentrație a fost efectuată în câte trei compartimente.

Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților anticanceroase ale bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2,7}/-tridecan-13-on-tiosemicarbazonato) cupru demonstrează că la concentrația 10⁻⁵ M el inhibă 100%, iar la concentrația 10⁻⁶ - 20% de celule HL-60 ale leucemiei mieloide. Datele obținute indică că acest complex de cupru(II), după activitatea anticancerigenă, depășește de 1,83 ori caracteristicile analoage.

Proprietățile depistate ale bis(2-hidroxi-8-fenil-triciclo/7.3.1.0.^{2,7}/-tridecan-13-on-tiosemicarbazonato)cupru prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai leucemiei mieloide.