



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

265 796

(11) (B1)

(13)

(51) Int. Cl.⁴

C 01 G 3/00

(22) Prihlášené 11 05 88

(21) PV 3169-88.T

(40) Zverejnené 10 02 89

(45) Vydané 15 12 89

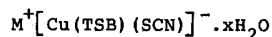
(75)
Autor vynálezu

KRÄTSMÁR-ŠMOGROVIČ JURAJ doc. DrPh. PhMr. CSc.,
SERESSOVÁ VALÉRIA RNDr., BRATISLAVA, GAŽOVÁ ĽUBOMÍRA PharmDr.,
HORNÁ KRUPÁ, VARKONDA ŠTEFAN RNDr. CSc., KONEČNÝ VÁCLAV RNDr. CSc.,
BRATISLAVA

(54) Koordinačné zlúčeniny miednaté a spôsob ich prípravy

(57) Vynález sa týka koordinačných zlúčenín typu N-salicylidén- α -amino-alkanoáto-tiokyanátomeďnatánov, všeobecného vzorca kde M^+ predstavuje kation alkalického kovu, kation $[NH_4]^+$, alebo niektorý jeho substituovaný derivát $[R_4N]^+$ (R = alkyl, alebo aryl); TSB znamená dianión trojdonorovej Schifftovej zásady, odvodennej od α -aminoalkánkarboxylovej kyseliny a salicylaldehydu, prípadne jeho rôznych, na jadre substituovaných derivátov, x = 0, 1, 2, 3; a spôsobu ich prípravy reakciami N-salicylidén- α -amino-alkanoátomeďnatých komplexov, zloženia $[Cu(TSB)L]$, alebo $[Cu_2(TSB)_2]$ (L = jedno-donorový molekulový ligand, vrátane H_2O) s príslušným tiokyanatomom M^+SCN^- . Finálne zlúčeniny majú významné antimikrobiálne, najmä fungicídne vlastnosti.

Vynález sa týka koordinačných zlúčenín meďnatých, všeobecného vzorca



kde M^+ predstavuje kation alkalického kovu, $[NH_4]^+$, alebo niektorý jeho substituovaný derivát $[R_4N]^+$ (R = alkyl, alebo aryl), TSB znamená dianión trojdonorovej Schiffovej zásady ($O.C_6H_4.CH=N.CR.H.CO_2$)²⁻ (R = H, alebo alkyl) odvodený od niektorej z α -aminokyselín a salicylaldehydu, prípadne jeho rôznych, na aromatickom jadre substituovaných derivátov a $x = 0, 1, 2$, alebo 3; ako aj spôsobu prípravy koordinačných zlúčenín uvedeného typu.

Sú známe viaceré koordinačné zlúčeniny meďnaté s dianiónmi trojdonorových Schiffových zásad, zloženia $[Cu(TSB)L]$, alebo $[Cu_2(TSB)_2]$. V prvom prípade koordinuje Cu(II) okrem dianiónu (TSB) ešte ďalší, jednodorový molekulový ligand (H_2O , N-ligandy typu pyridínu, alebo diazolov, S-ligandy typu tiomočoviny atď.). V druhom prípade ide o dvojjadrové komplexy, v ktorých jeden z O-donorových atómov (TSB) je koordinovaný mostíkovy.

Viaceré z týchto koordinačných zlúčenín sa študovali ako modelové zlúčeniny pre biologické systémy a niektoré z nich prejavili v screeningových testoch aj pozoruhodnú antimikrobiálnu aktivitu.

Nevýhodou týchto zlúčenín pri testovaní biologickej aktivity, ako aj pri iných aplikáciách je ich obmedzená, často až zanedbateľná rozpustnosť vo vode a v polárnych organických rozpúšťadlách všeobecne.

V chemickej literatúre doteraz neboli opísané koordinačné zlúčeniny meďnaté s dianiónmi trojdonorových Schiffových zásad uvedeného typu, ktoré viazaním ďalšieho aniónového liganda SCN^- vytvárajú komplexný anión, ako zložku vo vode rozpustných solí zloženia $M^+[Cu(TSB)(SCN)]^-.xH_2O$.

Spôsob prípravy koordinačných zlúčenín podľa vynálezu spočíva v reakciách príslušných východiskových zlúčenín typu $[Cu(TSB)L]$, obvykle $[Cu(TSB)(H_2O)]$, prípadne $[Cu_2(TSB)_2]$, kde uvádzané skratky znamenajú to isté ako vyššie, použitých ako bezvodé zlúčeniny, alebo rôzne kryštalohydráty s nadbytočným M^+SCN^- v práve potrebnom množstve rozpúšťadla (voda, metanol, etanol, acetón) alebo ich zmesi pri teplotách 25 až 80 °C. Po vychladnutí prefiltrovaných roztokov vykryštalizujú zlúčeniny podľa vynálezu v dobrých výťažkoch ako kryštalické, tmavomodrozeleno sfarbené produkty, dobrého stupňa čistoty.

Vybrané príklady ilustrujú, ale neobmedzujú všeobecnú metódu prípravy zlúčenín podľa vynálezu a charakterizujú ich zloženie, ako aj niektoré vlastnosti a účinky. Okrem výťažkov, stanoveného obsahu prvkov (C, H, N), spektrálnej charakteristiky v tuhom skupenstve (technika nujolových suspenzií), na základe polohy absorpčného pásu d-d prechodov vo viditeľnej oblasti, sa uvádza aj zistená antimikrobiálna účinnosť voči Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Microsporum gypseum a Trichophyton terrestre, charakterizovaná minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC v $\mu g.cm^{-3}$).

P r í k l a d 1

Zmes 0,08 mólu tiokyanatanu draselného a 0,02 mólu hemihydrátu, alebo tetrahydrátu akva-N-salicylidénglycinátomeďnatého komplexu, prípadne 0,01 mólu bis(N-salicylidénglycináto)-dimeďnatého komplexu sa rozpustí v 40 cm^3 vody, pri teplote ~ 60 °C. Z prefiltrovaného roztoku vykryštalizuje po pridaní 120 cm^3 etanolu a vychladení na ~ 0 °C finálny produkt vo forme tmavo modrozeleno sfarbených kryštálikov, ktoré sa po izolovaní na frite premyjú vychladeným etanolom, potom éterom a usušia voľne pri laboratórnej teplote. Výťažok dihydrátu N-salicylidénglycináto-tiokyanatomeďnatu draselného je 86,2 %.

Analýza. Pre $C_{10}H_{11}N_2O_5SCuK$, $M_r = 373,9$; vypočítané/zistené: 32,12/32,24 %C; 2,96/2,80 %H;

7,49/7,60 %N. Elektronové spektrum (VIS): $\bar{\nu}_{\max} = 16\,460\text{ cm}^{-1}$. MIC: 700, 60, 700, 100, 100.

P r í k l a d 2

Zmes 0,08 mólu tiokyanatanu draselného a 0,02 mólu N-salicylidén-D,L- α -alaninátomeďnatého komplexu vo forme bezvodnej zlúčeniny, alebo monohydrátu, sa rozpustí v zmesi 70 cm³ vody a 10 cm³ metanolu pri teplote $\sim 60^\circ\text{C}$, z prefiltrovaného roztoku vykryštalizuje po pridaní 50 cm³ etanolu a vychladení na $\sim 0^\circ\text{C}$ finálny produkt, vo forme tmavo modrozeleno sfarbených kryštálikov, ktoré sa po izolovaní na frite premyjú vychladeným etanolom, potom éterom a usušia voľne pri izbovej teplote. Výťažok N-salicylidén-D,L- α -alanináto-tiokyanatomeďnatanu draselného je 79 %.

Analýza. Pre $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3\text{SCuK}$, $M_r = 351,9$; vypočítané/zistené: 37,54/37,57 %C; 2,58/2,66 %H; 7,96/7,71 %N. Elektronové spektrum (VIS): $\bar{\nu}_{\max} = 16\,380\text{ cm}^{-1}$. MIC: 900, 200, 800, 90, 90.

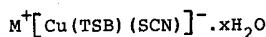
P r í k l a d 3

Zmes 0,06 mólu tiokyanatanu draselného a 0,02 mólu N-salicylidén-D,L-valinátomeďnatého komplexu vo forme bezvodnej zlúčeniny, alebo monohydrátu sa rozpustí v 80 cm³ zriedeného etanolu ($\sim 65\%$), zahriateho na teplotu $\sim 70^\circ\text{C}$. Z prefiltrovaného roztoku vykryštalizuje po vychladení na 0°C finálny produkt vo forme tmavo modrozeleno sfarbených kryštálikov, ktoré sa po izolovaní na frite premyjú vychladeným etanolom, potom éterom a usušia voľne pri izbovej teplote. Výťažok N-salicylidén-D,L-valináto-tiokyanatomeďnatanu draselného je 74 %.

Analýza: Pre $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCuK}$, $M_r = 379,9$; vypočítané/zistené: 41,09/41,25 %C; 3,45/3,68 %H; 7,37/7,36 %N. Elektronové spektrum (VIS): $\bar{\nu}_{\max} = 16\,385\text{ cm}^{-1}$. MIC: $>1\,000$, 400, $>1\,000$, 200, 300.

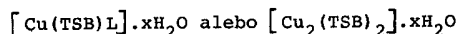
P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Koordinačné zlúčeniny meďnaté všeobecného vzorca



kde M^+ predstavuje kation alkalického kovu, prípadne $[\text{NH}_4]^+$, alebo niektorý jeho substituovaný derivát $[\text{R}_4\text{N}]^+$, kde $\text{R} = \text{alkyl}$, alebo aryl , TSB znamená dianión trojdonorovej Schiffovej zásady $(\text{O}_6\text{C}_4\text{H}_4\text{CH}=\text{N}.\text{CR}^-\text{H}.\text{COO})^{2-}$, kde $\text{R}^- = \text{H}$; alkyl odvodenej od α -aminoalkánkarboxylovej kyseliny a salicylaldehydu, alebo jeho rôznych, na aromatickom jadre substituovaných derivátov a $x = 0, 1, 2, 3$.

2. Spôsob prípravy zlúčenín podľa bodu 1 vyznačený tým, že sa nechá zreagovať ako východisková látka niektorá z koordinačných zlúčenín meďnatých všeobecného vzorca



kde L značí jednodonorový molekulový ligand, vrátane H_2O a ostatné obecné substitueny majú vyššie uvedený význam s M^+SCN^- v molovom pomere 1:1,5 až 1:20 v prospech M^+SCN^- v práve potrebnom množstve vody, metanolu, etanolu, acetónu, alebo zmesi týchto rozpúšťadiel, pri teplotách 30 až 80°C .