



MD 2195 F1 2003.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 2195 (13) F1
(51) Int. Cl.⁷: C 07 F 1/08; A 61 K 31/30,
31/045, 31/05;
A 61 P 31/10

(12) BREVET DE INVENȚIE

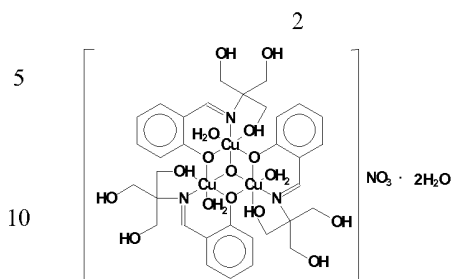
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2002 0148 (22) Data depozit: 2002.05.27	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2003.06.30, BOPI nr. 6/2003
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ȚAPCOV Victor, MD; SIMONOV Iurie, MD; IAROȘENCO Victoria, MD; CRUDU Valeriu, MD; CIUMACOV Iurie, MD; SAMUSI Nina, MD; GULEA Aurelian, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Dihidratul nitratului $(\mu_3\text{-oxo})\text{-tris-}\{(\mu_2\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-2-}[(2\text{-hidroxibenziliden})\text{amino-2-hidroxi}]\text{metilpropan-1,3-diolo-acvacupru(II)}\}$

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimia compușilor coordina-
nativi ai metalelor de tranziție și anume la primii
reprezentanți ai clasei noi de $\mu_3\text{-oxo}$ -complecși ai
cuprului cu liganzi polidentanți. Acești compuși pot
fi utilizați în medicină sau în medicina veterinară
ca compuși ce manifestă activitate antimicrobică față
de fungii levurici și miceliari.

Esența invenției constă în sinteza dihidratului
nitratului $(\mu_3\text{-oxo})\text{-tris-}\{(\mu_2\text{-O}_{\text{fenoxi}})\text{-2-}[(2\text{-hidroxibenziliden})\text{amino-2-hidroxi}]\text{metilpropan-1,3-diolo-acvacupru(II)}\}$ cu formula :



care manifestă activitate antimicrobică.

Revendicări: 2

Figuri: 4

MD 2195 F1 2003.06.30

MD 2195 F1 2003.06.30

3

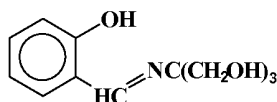
Descriere:

Invenția se referă la chimia compușilor coordinativi ai metalelor de tranziție și anume la primii reprezentanți ai clasei noi de μ_3 -oxo-complecși ai cuprului cu liganzi polidentati, în particular la dihidratul nitratului (μ_3 -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ -O_{fenoxi})-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diolu-acvacupru(II)}. Acest compus poate găsi aplicare în medicină sau în medicina veterinară, deoarece

manifestă activitate antimicrobică față de fungii levurici și miceliari.

Conform bazei de date Cambridge [1], clasa de compuși coordinativi, la care se referă complexul declarat, proprietățile lor și procedeele de obținere nu sunt descrise în literatură.

Drept cea mai apropiată soluție pentru substanța declarată servește 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan-1,3-diolul [2], care are următoarea formulă:

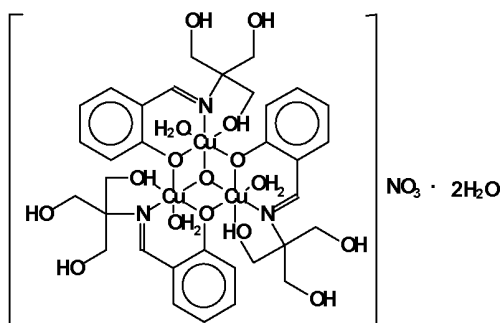


Dezavantajul acestui compus constă în faptul că el nu posedă o activitate antimicrobică înaltă și deocamdată nu a găsit aplicare în medicină sau în medicina veterinară la tratamentul micozelor, în plus, acesta inhibă creșterea și multiplicarea majorității fungilor miceliari și levurici în concentrație de 120 μ g/ml.

Analogul structural al compusului declarat lipsește.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea primului reprezentant al clasei noi de μ_3 -oxo-complecși ai cuprului cu liganzi polidentati, care manifestă proprietăți antimicrobice înalte.

Esența invenției constă în sinteza dihidratului nitratului (μ_3 -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ -O_{fenoxi})-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diolu-acvacupru(II)} cu formula :

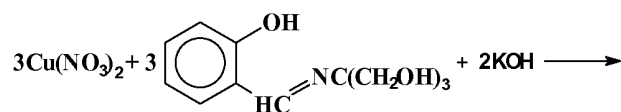


Acest compus manifestă activitate antimicrobică.

Rezultatul invenției constă în obținerea primului reprezentant al clasei noi de μ_3 -oxo-complecși ai cuprului cu liganzi polidentati, care manifestă activitate antimicrobică față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1.7 ori activitatea celei mai apropiate soluții - 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan-1,3-diol [2].

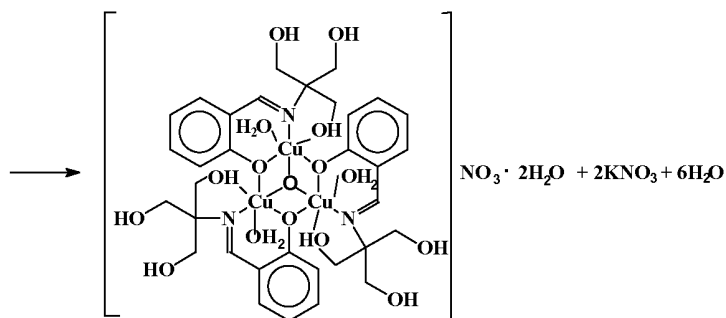
Rezultatul obținut se datorează faptului că se realizează o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Complexul declarat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55°C) ale trihidratului nitratului de cupru(II) cu 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan-1,3-diol și hidroxid de potasiu luate în raport molar 1:1:0.66. Reacția decurge în 25...30 min conform următoarei scheme a ecuației:

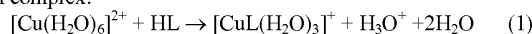


MD 2195 F1 2003.06.30

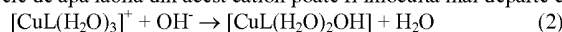
4



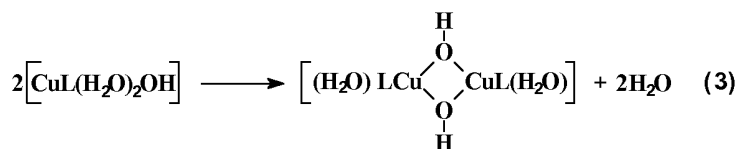
5 Se poate de presupus că mecanismul reacției date este următorul: la prima treaptă, acva-cationul de cupru (2+), care apare în soluție în urma dizolvării trihidratului nitratului de cupru(2+), reacționează cu 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metil-propan-1,3-diol [HL = 2-HO-C₆H₄-HC=N-C(CH₂OH)₃] formând un nou cation complex:



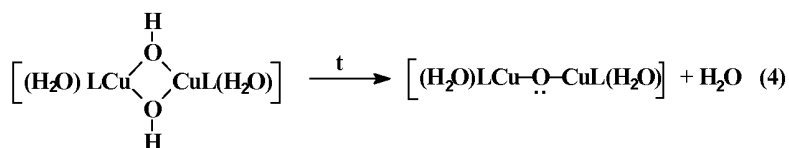
Una din moleculele de apă labilă din acest cation poate fi înlocuită mai departe cu grupa OH⁻:



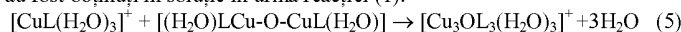
10 Doi hidroxi-complecși formați în urma reacției (2) reacționează mai departe între ei, formând un dimer complex, în care grupele OH joacă rolul de liganzi-punte:



15 Conform datelor experimentale, generalizate în (Murray K. S., Binuclear oxo-bridged iron(III) complexes, Coord. Chem. Rev., 1974, vol.12, nr.1, p.1-35), astfel de particule complexe intermediare nu sunt stabile și la încălzire ușor trec în μ-oxo-dimeri:



Cu ajutorul acestei perechi de electroni μ-oxo-dimerul format poate reacționa cu cationii complecși ai cuprului, care au fost obținuți în soluție în urma reacției (1):



20 Paralel cu decurgerea reacțiilor (1-5) la una din trepte, ligandul 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan-1,3-diol (HL) monodeprotonizat, având la atomul de oxigen fenolic tot o pereche de electroni, formează legătura chimică după mecanismul donor-acceptor cu ionul de cupru vecin coordinativ nesaturat. Ca rezultat al acestor procese în amestecul reactant apare cationul (μ₃-oxo)-tris-[(μ₂-O_{fenoxi})-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diol-o-acvacupru(II)}. La evaporarea soluției el se cristalizează împreună cu anionul NO₃⁻ și două molecule de apă de cristalizare.

25 Procedeele de obținere a compusului declarat este simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile, randamentul constituie 64% față de cel teoretic calculat. Complexul are culoarea verde întunecată, este stabil în contact cu aerul, solubil în apă, alcoolii alifatici, dimetilformamidă și dimetilsulfoxid, practic insolubil în eter.

30 La recristalizarea compusului din soluția etanolică au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X. Cristalele lui au grupa spațială Cc. [a = 17.777(4), b = 30.529(6), c = 18.945(1) Å, α = 90.00(0), β = 115.41(7), γ = 90.00(0)°, R1 = 0.0616 pentru 8385 reflexii]. Structura a fost determinată folosind metode directe. În celula independentă a cristalului compusului declarat se conțin doi complecși trinucleari ai cuprului cu 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diol (Fig. 1, 2).

35

MD 2195 F1 2003.06.30

5

Trimerii dați se formează prin legături de coordinație a O(1) cu trei atomi de metal la următoarele distanțe: Cu(1)-O(1) 1.969(8), Cu(2)-O(1) 1.993(4), Cu(3)-O(1) 1.999(7) Å. Doi dintre acești atomi de cupru coordonează încă cu atomii de oxigen fenolic, alcoolic și de azot azometinic, formând un pătrat puternic deformat. Distanțele de la atomii centrali până la atomii donori indicați se află în intervalul 1.845(7)...1.987(8) Å. Atomii de cupru se deplasează cu 0.109 și 0.091 Å din planul mediu, format de atomii coordonați. Unghiul dintre aceste plane este de 0.06°. Poliedrul de coordonare pentru al treilea atom de cupru este o piramidă deformată, care are drept bază atomii de oxigen O(1), fenolic și de azot azometinic cu distanțe până la atomul central egale cu 1.890(7)...1.993(8) Å. Deplasarea atomului metalului din planul mediu, format de acești atomi donori, este de 0.116 Å. Planul acesta formează cu planele analogice ale primilor doi complecși de cupru unghiurile de 76.4° și 79.3°. Poziția apicală din poliedrul de coordonație a celui de-al treilea atom de cupru este ocupată de atomul de oxigen a apei cu distanța de 2.396(3) Å. Legătura acestui atom de oxigen cu atomul central formează cu legătura Cu-O(fenolic) și Cu-N(azometinic) unghiurile de 73.9(3) și 114.2(3)°, pe când unghiurile analogice cu alți atomi donori în acest poliedru sunt cuprinse în diapazonul 82.4(4)...98.9(3)° și 170.4(4)...174.9(4)° respectiv.

Având informație despre structura complexului declarat, a fost efectuată atribuirea benzilor de absorbție ale spectrului lui IR (Fig. 3 și 4). Faptul că 2-[(2-hidroxibenziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diol (HL) în complex se comportă ca un ligand tridentat monodeprotonizat este confirmat prin:

a) dispariția benzii de absorbție $\delta(\text{OH})_{\text{fenolic}}$, care în HL liber se observă în domeniul 1230...1237 cm^{-1} ;

b) banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ este deplasată cu 15...20 cm^{-1} spre frecvențe mai mici [în HL inițial $\nu(\text{C}=\text{N})$ se observă în domeniul 1640...1635 cm^{-1}];

c) deplasarea cu scindarea (sau lărgirea) benzilor de absorbție ale grupelor OH alcoolice [$\nu(\text{OH})_{\text{alc}} = 3270...3290 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{alc}} = 1050...1055 \text{ cm}^{-1}$] și lărgirea benzii $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{fenolic}} = 1540 \text{ cm}^{-1}$;

d) apariția unui șir de noi benzi de absorbție în domeniul 540...400 cm^{-1} , care corespund $\nu(\text{Cu}-\text{N}) = 510$ și 405 cm^{-1} și $\nu(\text{Cu}-\text{O}) = 460...470 \text{ cm}^{-1}$ (largă).

În afară de aceasta, în spectrul IR al complexului declarat la 600 cm^{-1} se observă prezența unei noi benzi. Conform datelor din literatura de specialitate (Montri L., Cannon R. D. Vibrational Spectra of Carboxylato Complexes V. Vibration of the Bridged Oxid Iron of the Trinuclear Complex $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{CH}_3\text{COO})_6(\text{C}_3\text{H}_5\text{N})_3]^+$, Spectrochim. Acta., 1985, vol. 14A, nr.4, p.643-646), așa bandă de absorbție în cazul μ_3 -oxo-carboxilaților fierului(III) și cromului(III) se atribuie $\nu(\text{M}_3\text{O})$. Se poate de presupus, că în complexul declarat această bandă de absorbție se detectează ca $\nu(\text{Cu}_3\text{O})$.

Prezența în componența dihidratului nitratalui (μ_3 -oxo)-tris- $\{(\mu_2\text{-O}_{\text{fenoxi}})-2-[(2\text{-hidroxibenziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan}]-1,3\text{-diolo-acvacupru(II)}\}$ a ionului nitrat necoordonat și a moleculelor de apă se confirmă prin prezența în spectrul lui de absorbție a benzilor de absorbție caracteristice [în cazul nitratalui: $\nu_3(\text{E}) = 1325$, $\nu_2(\text{A}_2) = 895$ și $\nu_4(\text{E}) = 730 \text{ cm}^{-1}$, iar al apei: $\nu(\text{H}_2\text{O}) = 3590$, $\delta(\text{H}_2\text{O}) = 1590$ și $\gamma(\text{H}_2\text{O}) = 900 \text{ cm}^{-1}$].

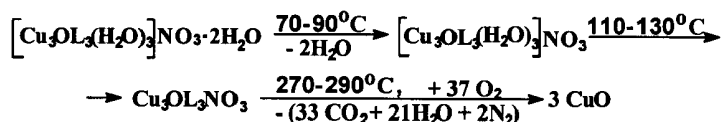
Exemplu de obținere a dihidratului nitratalui (μ_3 -oxo)-tris- $\{(\mu_2\text{-O}_{\text{fenoxi}})-2-[(2\text{-hidroxibenziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan}]-1,3\text{-diolo-acvacupru(II)}\}$

La soluția etanolică, care conține 10 mmol de trihidrat al nitratalui de cupru(2+) în 50 ml etanol, încălzită la (50...55°C) și amestecată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluție de 10 mmol de 2-[(2-hidroxibenziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diol în 30 ml de alcool și 6.67 mmol de hidroxid de potasiu în 20 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. După aceasta, amestecul reactant se încălzește în continuare cu refrigerent ascendent pe parcurs de 40...60 min. Peste 2...3 zile de evaporare în aer a soluției obținute se depun cristale de culoare verde întunecată, care se filtrează prin filtru de sticlă, se spală cu cantități mici de alcool, eter și se usucă în aer.

S-a determinat, %: C - 38.18, H - 4.97, Cu - 18.49, N - 5.31. Pentru $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{Cu}_3\text{N}_4\text{O}_{21}$ calculat, % : C - 38.37, H - 5.04, Cu - 18.60, N - 5.43.

La temperatura camerei (291 K) complexul dat are momentul efectiv magnetic egal cu 1, 64 m.B. (calculat pentru un atom paramagnetic).

Pe derivatograma compusului declarat sunt două efecte endotermice și un efect exotermic. Primele două trepte de piroliză sunt procese de deshidratare și deacvatare, iar ultimul - distrucția termooxidativă a liganzilor în complex. Aceste procese pot fi descrise prin următoarea ecuație de reacție topochimică :



55

MD 2195 F1 2003.06.30

6

Proprietățile antimicotice ale dihidratului nitratului (μ_3 -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ -O_{fenoxi})-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan-1,3-diol]-acvacupru(II)} au fost cercetate *in vitro* pe tulpini de laborator: *Aspergillus niger* și *Candida albicans*. Activitatea s-a determinat în mediul nutritiv lichid Sabouroud (pH 6.8). Inoculatele se pregăteau din tulpini de fungi recoltate în decurs de 3...7 zile. Concentrația lor în suspensie constituie $(2-4) \cdot 10^6$ unități formatoare de colonii într-un mililitru. Însămânțările pentru levuri au fost incubate în decurs de 7, iar miceliile – 14 zile la temperatura 37°C.

Datele experimentale obținute, privind studierea proprietăților antimicotice ale compusului declarat, sunt prezentate în tabel, care demonstrează că el manifestă activitate față de toate tulpinile cercetate de fungi în concentrație de 33...120 μ g/ml. Pentru comparație în același tabel se dau datele privind activitatea 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan-1,3-diolului (analogului structural).

Activitatea antimicotică (μ g/ml) a compusului declarat în comparație
cu cea mai apropiată soluție

Compusul	Tipul de fungi	
	<i>Aspergillus niger</i> (reprezentantul fungilor miceliari)	<i>Candida albicans</i> (reprezentantul fungilor levurici)
2-[(2-hidroxi-benziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diol (cea mai apropiată soluție)	120	120
Dihidratul nitratului (μ_3 -oxo)- tris- $\{(\mu_2$ -O _{fenoxi})-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diol-acvacupru(II)}	72.5	72.5

Datele prezentate în tabel demonstrează că substanța declarată manifestă activitate antimicotică față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1.7 ori activitatea celei mai apropiate soluții sau - 2-[(2-hidroxi-benziliden)amino]-2-hidroxi-metilpropan-1,3-diol.

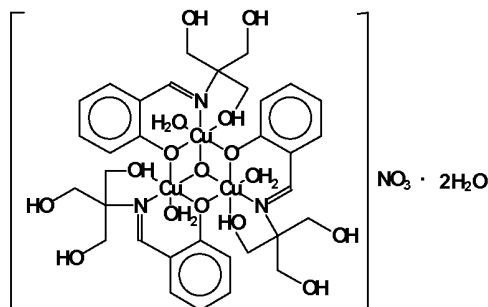
Proprietățile depistate ale complexului sintetizat prezintă interes pentru practica medicală din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

MD 2195 F1 2003.06.30

7

(57) Revendicări:

1. Dihidratul nitrului (μ_3 -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ -O_{fenoxi})-2-[(2-hidroxibenziliden)amino-2-hidroximetilpropan]-1,3-diolol-acvacupru(II)} cu formula :



5

2. Compus conform revendicării 1, care manifestă activitate antimicrobică.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. Allen F. N., Kennard O. Chemical design automation news. 1993, Vol. 8, p. 131
2. MD 1491 G2 2000.12.31

Șef-adjunct
Direcție Inventii:

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana

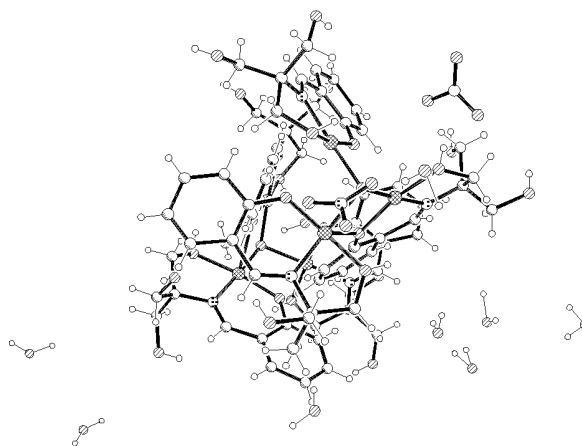


Fig. 1. Structura moleculei dihidratului nitratului (μ_3 -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ - $O_{\text{fenoxi}})$ -2-[(2-hidroxi-benziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diolo-acvacupru(II)} $\}$

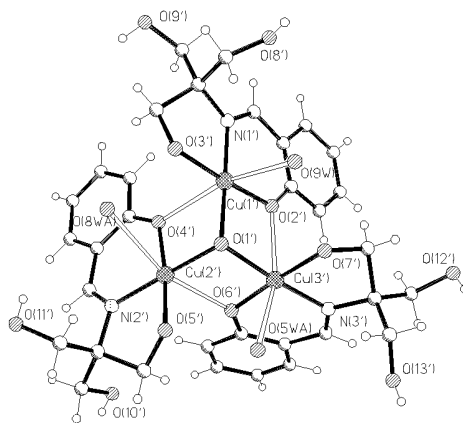


Fig. 2. Structura cationului (μ_3 -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ - $O_{\text{fenoxi}})$ -2-[(2-hidroxi-benziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diolo-acvacupru(II)} $\}$

MD 2195 F1 2003.06.30

9

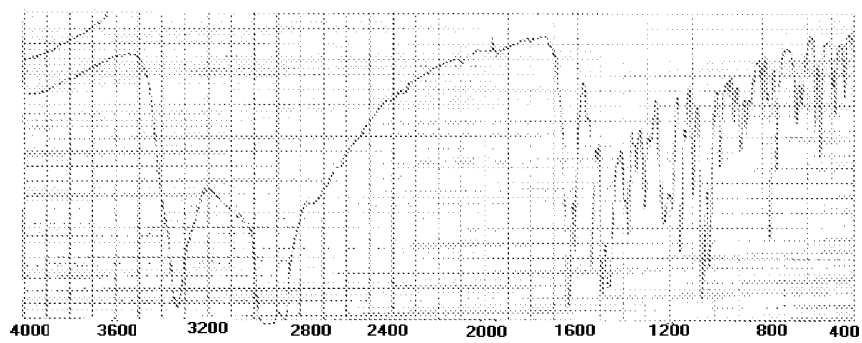


Fig. 3. Spectrul IR 2-[(2-hidroxi benziliden)amino-2-hidroxi metilpropan]-1,3-diolului

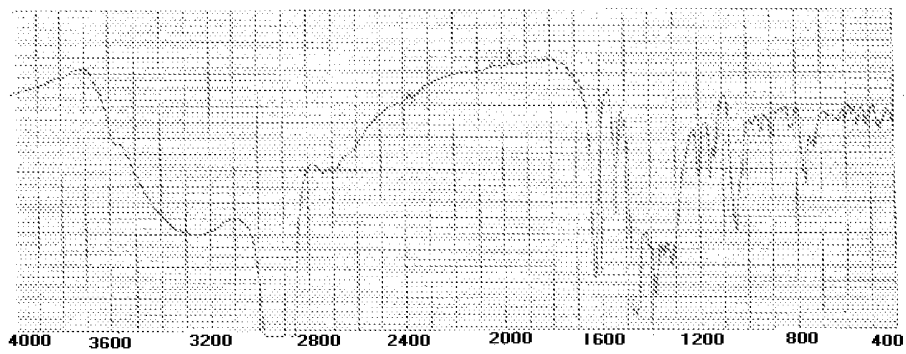


Fig. 4. Spectrul IR dihidratului nitratului (μ_3 -oxo)-tris- $\{(\mu_2$ -O_{fenoxi})-2-[(2-hidroxi benziliden)amino-2-hidroxi metilpropan]-1,3-diolu-acvacupru(II)}

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2002 0148		
(22) Data depozit: 2002.05.27		
(51) ⁷ : C 07 F 1/08; A 61 K 31/30, 31/045, 31/05; A 61 P 31/10 Alți indici de clasificare: Titlul : Dihidratul nitrului (?3-oxo)-tris-{{(?2-Ofenoxi)-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino-2-hidroxi-metilpropan]-1,3-diolo-acvacupru(II)}} (71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD Termeni caracteristici : compușilor coordinativi ai metalelor de tranziție		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
(MD Baza de date naționale: 1994-2002 EA Revista Euroasiatică: 1996-2002 SU Colecția de certificate de autor la BRIT) Int. Cl. ⁷ C 07 F 1/08; A 61 K 31/30, 31/045, 31/05; A 61 P 31/10		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
	MD 1491 G2, 2000.12.31	
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2003.03.06
Examinatorul		Egorova Tamara