



MD 2454 G2 2004.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **2454** ⁽¹³⁾ **G2**
(51) **Int. Cl.⁷**: C 07 F 1/08; C 07 C 47/56,
215/10; A 61 K 31/30;
A 61 P 31/10

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2003 0042 (22) Data depozit: 2003.02.04	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2004.05.31, BOPI nr. 5/2004
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ȚAPCOV Victor, MD; CIUMACOV Iurie, MD; CRUDU Valeriu, MD; SAMUSI Nina, MD; GULEA Aurelian, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

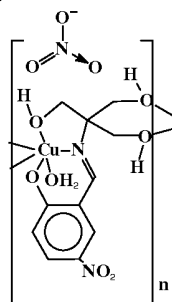
(54) **Nitratul de catenă-μ-{2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo}aquacupru(II)**

(57) **Rezumat:**

1

Invenția se referă la chimia combinațiilor
coordinative ale metalelor de tranziție.

Esența invenției constă în sinteza nitratului de
catenă-μ-{2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitroben-
ziliden)amino]-propan-1,3-diolo}aquacupru(II) cu
formula :



2

Compusul manifestă proprietăți fungicide.

Rezultatul invenției constă în obținerea unui
compus coordinativ, care posedă activitate anti-
micotică față de fungii miceliari și levurici, ce depă-
șește de 1,5...2,0 ori activitatea analogului.

Revendicări: 2

Figuri: 2

10

15

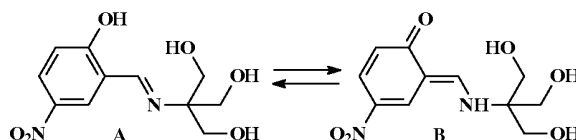
MD 2454 G2 2004.05.31

Descriere:

Invenția se referă la chimia combinațiilor coordinative ale metalelor de tranziție, în special la nitratul de catena-μ-[2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo]aqua cupru(II). Acest compus manifestă activitate fungistatică față de fungii levurici și miceliari, ca urmare își poate găsi o aplicare în practica medicală sau veterinară în calitate de preparat antimicotic.

Compusul declarat, proprietățile și procedeul obținerii lui nu sunt descrise în literatura.

Ca analog al substanței declarate servește produsul condensării tris(hidroxi-1,1-bis-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo]aqua cupru(II) cu aldehida 5-nitrosalicilică [1], care, în soluții se află în forma tautomeră benzoidă (A) și chinoidă (B) :

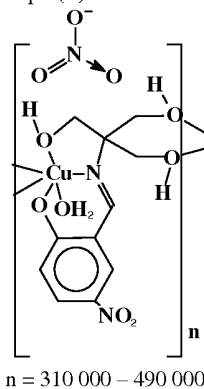


Până la momentul actual a fost separată în stare solidă numai forma chinoidă {6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]metilen]-4-nitrociclohexa-2,4-dienon}. Forma tautomeră benoidă {2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]propan-1,3-diolo] nu a fost separată din soluție. După activitatea antimicotică față de fungii levurici și miceliari, acest produs de condensare (forma tautomeră B) depășește de 7,3-1,6 ori activitatea nistatinei, utilizată în medicină. Dezavantajul 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]metilen]-4-nitrociclohexa-2,4-dieno-nei constă în faptul că activitatea depistată nu este totuși suficient de înaltă și din aceasta cauza compusul dat nu și-a găsit o aplicare în medicină sau veterinarie, la profilaxia și tratarea micozelor.

Analogul structural al complexului declarat lipsește.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este obținerea unui compus nou, care manifestă proprietăți antimicotice înalte.

Esența invenției constă în sinteza nitrului de catena-μ-[2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo]aqua cupru(II) cu formula:

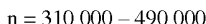


Acest compus manifestă proprietăți antifungice.

Rezultatul al invenției constă în obținerea unui compus coordinativ, care manifestă activitate antimicotică față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1,5...2,0 ori activitatea celei mai apropiate soluții [1].

Rezultatul obținut se datorează faptului, că se realizează o combinație nouă a unor legături chimice deja cunoscute.

Complexul declarat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți (50...55° C) a trihidratului nitrului de cupru(II) cu 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]metilen]-4-nitrociclohexa-2,4-dienon luate în raport molar 1 : 1. Reacția decurge în 50...60 min, conform următoarei scheme a ecuației:



b) banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ este deplasată cu 20-25 cm^{-1} spre frecvențe mai mici în comparație cu azometinele asemănătoare;

MD 2454 G2 2004.05.31

5

c) deplasarea cu scindarea benzilor de absorbție a grupelor OH alcoolice cu 10-15 cm⁻¹ spre frecvențe mai mici [în produsul de condensare inițial $\nu(\text{OH})_{\text{alc}} = 3270\text{-}3290\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C-O})_{\text{alc}} = 1050\text{-}1055\text{ cm}^{-1}$];

5 d) apariția unui șir de noi benzi de absorbție în domeniul 530-405 cm⁻¹, care corespund $\nu(\text{Cu-N}) = 525$, 415 cm⁻¹ și $\nu(\text{Cu-O}) = 490\text{ cm}^{-1}$ (largă).

În afară de aceasta, în spectrul IR al compusului declarat sunt prezente toate benzile de absorbție, caracteristice ionului nitrat necoordonat [$\nu_3(\text{E}) = 1342$, $\nu_2(\text{A}_2) = 875$, $\nu_4(\text{E}) = 725$ și $\nu_1(\text{A}) = 1050\text{ cm}^{-1}$] și moleculei de apă din sfera interioară [$\nu(\text{H}_2\text{O}) = 3590$, $\delta(\text{H}_2\text{O}) = 1587$, $\gamma(\text{H}_2\text{O}) = 918\text{ cm}^{-1}$].

10 **Exemplu de obținere a nitratului de catena- μ -{2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo}aquacupru(II)**. La soluția etanolică, care conține 10 mmol de trihidrat al nitratului de cupru(2+) în 50 ml etanol, încălzită (50...55°C) și agitată în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic, se adaugă soluție de 10 mmol de 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)metilen]-4-nitrociclohexa-2,4-dienon în 30 ml de alcool. După aceasta, amestecul reactant se încălzește în continuare cu refrigerent ascendent, pe parcurs de 30...40 min. La răcire, din amestecul reactant se depun cristale mărunte de culoare verde, care se filtrează prin filtru de sticlă, se spală cu cantități mici de alcool, eter și se usucă la aer.

15 S-a determinat, % : C – 31.89, H – 3.45, Cu – 15.11, N – 9.85. Pentru $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{CuN}_3\text{O}_{10}$ calculat, % : C – 32.01, H – 3.66, Cu – 15.39, N – 10.18.

20 La temperatura camerei (290 K), complexul dat are momentul efectiv magnetic egal cu 1,61 m. B. Termoliza compusului declarat decurge în două trepte : în intervalul de temperaturi 175...230°C, pe derivatograma lui se observă un efect endotermic, care, conform scăderii masei corespunde eliminării moleculei de apă din sfera interioară (deacuatării), iar la 560°C, cu efect exotermic decurge destrucția termooxidativă completă a 2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)-amino]propan-1,3-diolului coordonat.

25 Proprietățile antimicotice ale dihidratului nitratului (μ_3 -oxo)- tris-{(μ_2 -O_{fenoxi})-2-[(2-hidroxi-benziliden)amino-2-hidroximetilpropan-1,3-diolo-aquacupru(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) 10^6 unități formatoare de colonii într-un mililitru. Însămînțările pentru levuri au fost incubate în decurs de 7, iar miceliile – 14 zile la temperatura 37°C.

30 Datele experimentale privind studierea proprietăților antimicotice a compusului declarat, sunt prezentate în tabelul 1, ele demonstrează că el manifestă activitate față de toate tulpinile cercetate de fungi în concentrație de 16,5-33 $\mu\text{g/ml}$. Pentru comparație în același tabel se aduc date privind activitatea 6-[(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-4-nitrociclohexa-2,4-dienonului (soluției celei mai apropiate).

Tabelul 1

Activitatea fungistatică ($\mu\text{g/ml}$) a compusului declarat în comparație cu prototipul

Compusul	Tipul de fungi		
	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Candida albicans</i>
6-[(2-Hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-4-nitrociclohexa-2,4-dienon (prototipul)]	33.0	33.0	50
Nitratul de catena- μ -{2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo}aquacupru(II)	16.5	16.5	33

40 Datele prezentate în tabelul 1 demonstrează, că substanța declarată manifestă activitate antimicotică față de fungii miceliari și levurici, ce depășește de 1,5-2,0 ori activitatea celei mai apropiate soluții său.

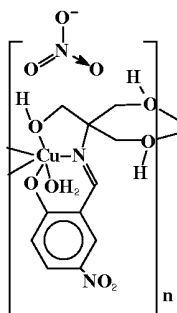
45 Proprietățile depistate ale complexului sintetizat prezintă interes pentru practica medicală și veterinară din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antimicotice.

MD 2454 G2 2004.05.31

6

(57) Revendicări:

1. Nitratul de catenă- μ -{2-hidroximetil-2-[(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo}aquacupru(II) cu formula:



5

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

10

(56) Referințe bibliografice:

1. MD 1491 G1 2000.06.30

15

**Director-adjunct
Departament:**

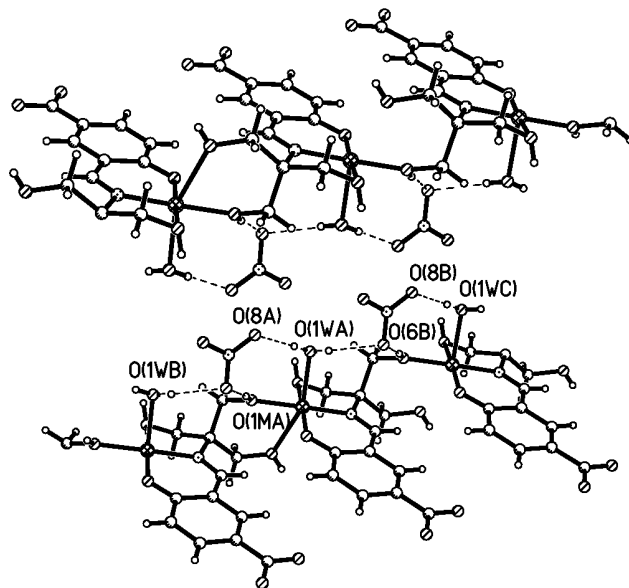
JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

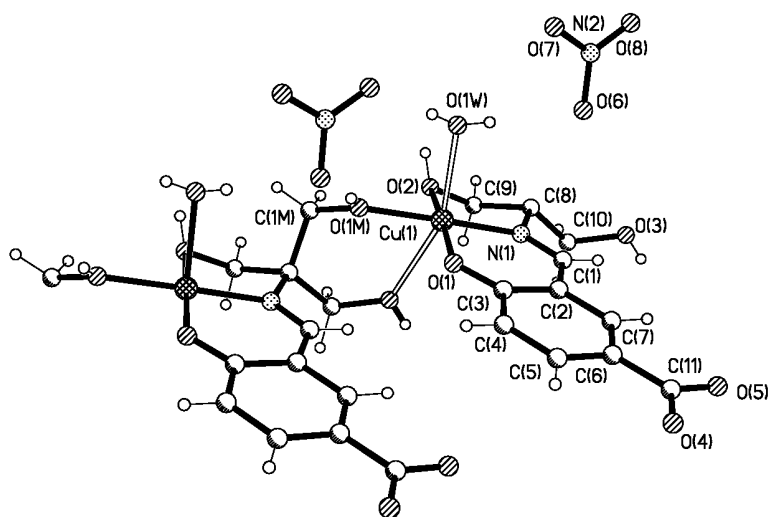
Redactor:

UNGUREANU Mihail



5

Fig. 1. Fragment al structurii cristaline a lanțurilor polimerice în cristal compusului declarat



10

Fig. 2. Structura fragmentului elementar al lanțurilor polimerice

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2003 0042		
(22) Data depozit: 2003.02.04		
(51) ⁷ : C 07 F 1/08; C 07 C 47/56, 215/10; A 61 K 31/30; A 61 P 31/10 Alți indici de clasificare: Titlul : Nitratul de catenă-μ-{2-hidroximetil-2- [(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo}aquacupru(II) (71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD Termeni caracteristici : combinațiilor coordinative ale metalelor de tranziție, nitratul de catenă-μ-{2-hidroximetil-2- [(2-hidroxi-5-nitrobenziliden)amino]-propan-1,3-diolo}aquacupru(II) координационные соединения переходных металлов, нитрат катена-μ-{2-гидроксиметил-2- [(2-гидрокси-5-нитробензилиден)амино]-пропан-1,3-диола}аквамедь(II)		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
MD baza de date 1994-2003 EA Buletine Oficial 1995-2003 SU Colecția de certificate de autor 1970-1991 Int. Cl. ⁷ C 07 F 1/08; C 07 C 47/56, 215/10; A 61 K 31/30; A 61 P 31/10		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
	MD 1491 G1 2000.06.30	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ 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 evidența 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		2002.03.01
Examinatorul		EGOROVA Tamara