

**Valorile constantei vitezei de dizolvare și a timpului de înjumătățire  
a Metiluracilului din 4 compoziții de unguente**

<i>Denumirea</i>	<i>K, min<sup>-1</sup></i>	<i>T<sub>1/2</sub></i>
Compoziția Nr. 1	$1,64 \cdot 10^{-2}$	42,2
Compoziția Nr. 2	$3,53 \cdot 10^{-3}$	196,3
Compoziția Nr. 3	$8,43 \cdot 10^{-3}$	82,2
Compoziția Nr. 4	$1,37 \cdot 10^{-2}$	50,6

### Discuții

Dintre metodele de determinare a disponibilității substanțelor medicamentoase testele *in vitro* au avantajul ușurinței de determinare și a reproductibilității, permițând mai ales studiul unor factori, ce pot influența procesele fizico-chimice în absența variabilelor fiziologice. Aceste teste sunt utile, când există corelația dintre datele *in vivo* și *in vitro*.

Pentru cercetarea unguentului combinat, în primul rând s-a elaborat formula optimală și tehnologia de preparare pentru această formă farmaceutică. S-au utilizat diferiți excipienți, obținându-se patru modele de unguente combinate. În fiecare din ele conținutul izohidrafuralului fiind de 0,1 g și a metiluracilului de 5,0 g.

Astfel, rezultatele studiului au arătat, că unguentul combinat cu cea mai mare cedare a substanțelor active și cu valori optime ale parametrilor de calitate au fost cele preparate pe bază de PEG. Ele au prezentat interes datorită formulei și tehnologiei de fabricație simple, precum și din punct de vedere terapeutic. Anume pentru această compoziție s-a elaborat tehnologia optimală de preparare.

### Concluzii

În urma studiului efectuat rezultă că o disponibilitate bună manifestă unguentul cu compoziția nr.1 preparat pe PEG 400, alcool stearinic, glicerină, lauril sulfat de sodiu, apă purificată.

### Bibliografie

1. Diug Eugen, Guranda Diana, Biofarmacie și farmacocinetică, ed. "Universul", Chișinău, 2009, 143 p.
2. Lazăr M., Lazăr Doina. Controlul medicamentelor. Litografia, Iași – 1980;
3. Leucuță S.E. Tehnologia formelor farmaceutice. Ed.Dacia, Cluj-Napoca- 1995.
4. Uncu L. Ciobanu N., Ciobanu C., Prisacari V., Vislouh O. Tehnologia și determinarea disponibilității farmaceutice pentru unguentele cu Izohidrafural. Analele științifice ale USMF „N.Testemițanu”, vol. I, Probleme medico-biologice și farmaceutice. Chișinău, 2008, p. 273-279.

## NOI COMBINAȚII COORDINATIVE ALE Pd(II) CU S-METILTIOSEMICARBAZONELE ALDEHIDEI SALICILICE SUBSTITUITE

**Elena Jora**

Catedra Chimie Generală, USMF „N. Testemițanu”

### Summary

#### *New coordination compounds of the Pd(II) with alkylated salicylaldehyde thiosemicarbazones*

Two new complex of Pd(II) with S-alkylated substituted salicylaldehyde thiosemicarbazones, have been synthesized. The substituents (5-Cl and 5-Br) do not change the molar ratio Pd:L = 1:1 and composition of the final products.

## Rezumat

Au fost obținuți doi compuși coordinativi ai paladiului (II) cu tiosemicarbazonele S-alchilate ale aldehidei salicilice substituite. Prezența substituentului în poziția 5 a aldehidei salicilice nu schimbă raportul molar de combinare Pd:L = 1:1 și nu modifică compoziția produselor finale.

## Introducere

Tiosemicarbazonele reprezintă un grup de reactivi organici utilizați pe scară largă în calitate de liganzi în chimia coordinativă.

Aceste substanțe formează combinații coordinative, care de multe ori, posedă proprietăți antimicrobiene sau reprezintă catalizatori activi.

Printre acești agenți de coordinare un interes deosebit reprezintă tiosemicarbazona aldehidei salicilice, compușii coordinativi ai căreia posedă în funcție de atomul central atât proprietăți antibacteriene evidente (cu cuprul) cât și de catalizatori (cu paladiul) [4,13,14].

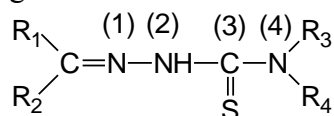
Activitatea biologică a combinațiilor coordinative ale cuprului cu tiosemicarbazonele aldehidei salicilice sunt strict dependente de natura substituentului atât din fragmentul tiosemicarbazidic, cât și din cel carbonilic.

O situație similară se observă și în cazul compușilor paladiului cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice, care manifestă proprietăți catalitice în reacția Suzuki-Miyamura.

Tiosemicarbazonele sunt cunoscute în special pentru posibilitatea lor de a funcționa ca liganzi polidentificați, iar prin coordonarea lor la diferiți ioni metalici, care sunt prezenți în sistemele biologice, se obțin combinații complexe cu o eficiență medicamentoasă mult crescută față de cea a liganzilor liberi [17-18].

În rezultatul reacției de complexare a reactivilor organici cu metalul are loc redistribuirea densității electronice. Se formează noi succesiuni de legături care conferă compușilor coordinativi proprietăți fizice și chimice diferite de cele ale produselor inițiale. Mulți dintre compușii obținuți manifestă proprietăți optice specifice, în timp ce alții pot fi sedimentați sau extrași în diferiți solvenți. Toate acestea au permis utilizarea acestor reactivi organici pentru identificarea și separarea metalelor [2-3].

Tiosemicarbazonele au formula generală



și reprezintă o clasă de substanțe organice, care se formează la condensarea unui compus carbonilic cu tiosemicarbazida sau derivații ei, care conțin grupa hidrazinică  $-NH_2$  nesubstituită.

În funcție de aranjarea grupelor funcționale din fragmentul carbonilic, de natura atomilor donori din aceste grupe, pentru tiosemicarbazone devine posibilă prepararea unei serii variate de reactivi organici, care se manifestă în calitate de liganzi și formează o gamă largă de compuși coordinativi cu diferite metale de tranziție.

Structura acestor compuși și proprietățile lor sunt dependente de mai mulți factori printre care au fost evidențiate natura metalului, natura componentei carbonilice, precum și a substituenților din ambele componente ale moleculei.

Prezența și topologia grupei funcționale din componenta carbonilică poate oferi noduri de coordinare suplimentare, care combinându-se cu proprietățile de coordinare ale fragmentului tiosemicarbazidic dau naștere la liganzi tri- sau tetradentați [19].

Este evident că numărul de centre de coordinare din molecula agentului de coordinare împreună cu natura ionului metalic au influență asupra structurii produsului, care la rândul ei are repercusiuni asupra proprietăților fizice, chimice și biologice.

Printre proprietățile tiosemicarbazonelor care atrag atenția cercetătorilor sunt și cele de substanțe biologice active, care pot încetini sau chiar stopa completamente creșterea și înmulțirea

unor bacterii, viruși sau altor agenți patogeni. Deseori proprietățile antibacteriene apar sau se aprofundează după coordinarea tiosemicarbazonelor. Din aceste motive sinteza, studiul structurii și proprietăților combinațiilor coordinative ale metalelor de tranziție cu acești agenți de coordinare atrag atenția specialiștilor [16].

Un alt aspect atractiv din chimia compușilor coordinativi ai tiosemicarbazonelor cu metalele de tranziție este studiul proprietăților catalitice. Un interes special reprezintă compușii paladiului cu acești agenți de coordinare, care manifestă în dependență de natura ligandului proprietăți antibacteriene și/sau proprietăți catalitice. Despre acțiunea catalitică în reacția Suzuki–Miyamura a compușilor paladiului cu tiosemicarbazona aldehidei salicilice a fost semnalat în [10-12].

Tiosemicarbazona aldehidei salicilice se coordonează în sfera metalelor de tranziție în forma neutră, mono- sau bi-deprotonată, coordinându-se, în majoritatea cazurilor, ca și un ligand tridentat, prin intermediul setului de atomi donori O,N,S. [1, 8, 15].

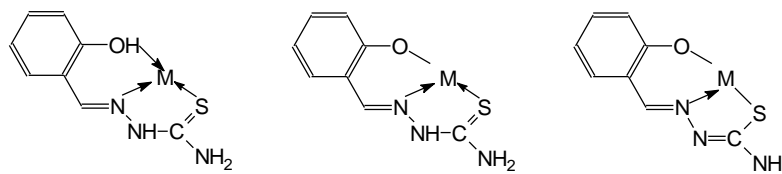
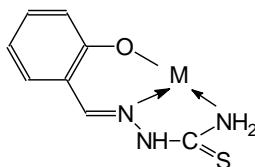


Fig.1. Diferite moduri de coordinare tridentată a tiosemicarbazonei aldehidei salicilice.

Cu toate că modul tridentat de coordinare este cel mai des întâlnit, există și excepții. Sunt descrise cazuri când fragmentul tiosemicarbazidic formează cu ionul metalic Tl(III) legături prin intermediul atomilor donori N(2),S, generând cicluri din patru atomi [5,6]. Sunt semnalate cazuri când liganzii din grupa tiosemicarbazonelor se comportă în compușii Pd(II), Bi(III) și Cu(II) ca și cei monodentați, folosind pentru aceasta doar atomii de sulf [5,6,8,15,19].

Indiferent de numărul total de atomi implicați în coordinare, în toate structurile menționate mai sus una din legături se realizează prin intermediul atomului de sulf [9].

O abatere de la această afirmație constituie compusul tiosemicarbazonei aldehidei salicilice cu Mo(VI) descris în [7], unde ligandul rămâne tridentat, dar folosește pentru coordinare setul de atomi O, N, N(4):



Din aceste puncte de vedere un interes separat reprezintă derivații tioalchilați ai tiosemicarbazonei aldehidei salicilice (R-S-H<sub>2</sub>L), care în combinațiile coordinative cu metalele de tranziție 3d se comportă ca liganzi tridentati de tipul O,N,N și nu O,N,S.

Derivații tioalchilați din această clasă de substanțe organice se caracterizează prin reactivitate mărită, participă în reacții metalopromotorii, care generează noi combinații de atomi și legături, precum și modalități neobișnuite de coordinare. Acești compuși servesc ca precursori indispensabili în reacțiile template de obținere a liganzilor macrociclici polidentati, inclusiv bicompartimentali.

În [21] a fost semnalat ca S-metiltiosemicarbazona aldehidei salicilice formează cu paladiu compuși de tipul [Pd(CH<sub>3</sub>-S-HL)Cl] care au structură planară.

În sfera internă a compusului paladiului este situat un ligand tridentat, coordinând cu setul de atomi O,N,S și un ion de clor, precum este indicat în figura 2.

Acest compus este primul caz, când tiosemicarbazona alchilată folosește pentru coordinare atomul de sulf. În acest compus setul de atomi coordinativi este identic cu cel din compusul cu derivatul nealchilat [Pd(O,N,S)Cl], care este un catalizator eficient în reacția Suzuki-Miyamura.

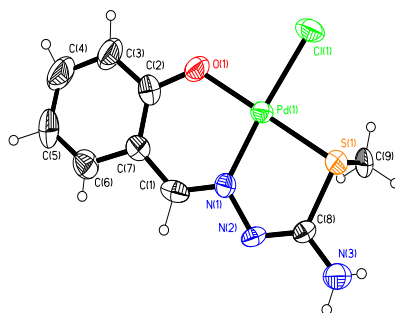


Fig.2. Structura moleculară a combinației coordinative a Pd(II) cu S-metiltiosemicarbazona aldehidei salicilice.

**Obiectivele** acestei lucrări sunt: sinteza unor noi compuși coordinativi ai paladiului cu unii derivați ai S-metiltiosemicarbazonei aldehidei salicilice, separarea lor în stare pură, găsirea condițiilor de creștere a monocristalelor pentru studierea structurii, cercetarea influenței substituenților din fragmentul salicilic asupra compoziției complexelor, precum și pregătirea lor pentru studiul proprietăților catalitice în reacția Suzuki-Miyamura.

### Rezultate și discuții

S-metiltiosemicarbazonele aldehidei salicilice substituie au fost obținute conform schemei:

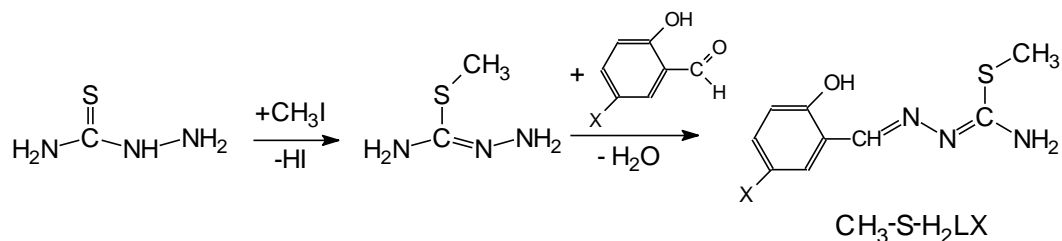


Fig. 3. Schema sintezei tiosemicarbazonei aldehidei salicilice substituie ( $\text{CH}_3\text{-S-H}_2\text{LX}$ ) ( $X=\text{H, Cl Br}$ ).

Pentru sinteza combinațiilor coordinative a fost folosită sarea  $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$ , obținută conform procedurii descrise în [20].

**Sinteza  $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{-S-LX})\text{Cl}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ .** La o soluție încălzită ( $65^\circ\text{C}$ ), ce conține 0.326 g (1 mmol)  $\text{K}_2[\text{PdCl}_4]$  în 10 ml apă se adaugă o soluție fierbinte, care conține 1 mmol de S-metiltiosemicarbazona unei aldehide salicilice substituie ( $X = \text{H, Cl, Br}$ ) în 25 ml metanol. După o răcire lentă pînă la temperatura ambiantă, se separă precipitatul de culoare roșie-oranj în formă de cristale rombice. Precipitatul se spală cu metanol, eter și se usucă la temperatura camerei. Cristale calitative pentru un studiu cu raze X pot fi obținute după recristalizare din alcool izopropilic. Randamentul reacției este 0,31 g. Rezultatele analizelor sunt prezentate în tabelul:

Formula	%, calculat/găsit							
	Pd		C		H		N	
$[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{-SLCl})\text{Cl}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{PdS}$	26,37	26,16	26,86	26,69	2,74	2,92	10,45	10,63
$[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{-SLBr})\text{Cl}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrClN}_3\text{O}_2\text{PdS}$	23,74	23,63	24,19	24,31	2,46	2,63	9,41	9,52

Substanțele separate reprezintă compuși coordinativi ai paladiului, în care raportul molar de combinare Pd:L se păstrează 1:1, ca și în cazul descris pentru derivatul aldehidei nesubstituie.

Culoarea și forma cristalelor nu se deosebesc esențial de cele relatate pentru  $[Pd(CH_3-S-LH)Cl] \cdot H_2O$ , în care ligandul organic se coordonează în jurul paladiului cu setul de atomi O,N,S [21]. Probabil că în compușii obținuți se păstrează același mod de coordonare al ligandului și o structură plan-pătratică a complexului.

Pentru demonstrarea acestei ipoteze, cristalele obținute la recristalizare din alcool izopropilic au fost transmise pentru un studiu cu raze X. Compușii sunt suficient de bine solubili în solvenți organici pentru a putea fi testați în calitate de catalizatori în reacția Suzuki-Miyamura.

### Concluzie

Introducerea substituentului în poziția 5 a aldehidei salicilice nu schimbă raportul molar de combinare Pd:L = 1:1 și nu modifică esențial proprietățile fizice și solubilitatea compușilor coordinativi.

### Bibliografie

1. Allen F.H. // *Acta Crystallogr.* 2002. V. 58B. №3–1. P. 380.
2. Basuli F, Ruf M, Pierpont C G and Bhattacharya S 1998 *Inorg. Chem.* 37 6113.
3. Basuli F, Peng S M and Bhattacharya S 2000 *Inorg. Chem.* 39 1120.
4. Campbell M.J.M. // *Coord. Chem. Rev.* 1975. V. 15. №2–3. P. 279.
5. Casas J.S., Castellano E.E., Macias A. et al. // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1993. № 2. P. 353.
6. Casas J.S., Castellano E.E., Ellena J. et al. // *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2003. V. 629. № 2. P.261.
7. Cindric M., Vrdoljak V., Strukan N., Kamenar B. // *Polyhedron.* 2005. V. 24. № 2. P. 369.
8. Kovala-Demertzi D., Yadav P.N., Demertzis M.A. et al. // *Tetrahedron Lett.* 2004. V. 45. №14. P. 2923.
9. Kostas I.D., Heropoulos G.A., Kovala-Demertzi D. et al. // *Tetrahedron Lett.* 2006. V. 47. №26. P. 4403.
10. Miyaura, Norio; Yamada, Kinji; Suzuki, Akira (1979). A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. // *Tetrahedron Letters* 20 (36): 3437–3440. DOI:10.1016/S0040-4039(01)95429-2.
11. Miyaura, Norio; Suzuki, Akira (1979). Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst. // *Chem. Comm.*(19): 866–867. DOI:10.1039/C39790000866.
12. Miyaura, Norio; Suzuki, Akira (1995). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. // *Chemical Reviews* 95 (7): 2457–2483. DOI:10.1021/cr00039a007.
13. Padhye S., Kauffman G.B. // *Coord. Chem. Rev.* 1985. V. 63. № 4. P. 127.
14. Pal I, Basuli F, Mak T C W and Bhattacharya S 2001 *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 40 2923.
15. Papathanasis L., Demertzis M.A., Yadav P.N. et al. // *Inorg. Chim. Acta.* 2004. V. 357. №16. P. 4113.
16. Tudor Roșu, Viorel Cîrcu, Simona Păsculescu, Anca Nicolae. *REV.CHIM. (București)* 58 Nr.1, 2007.
17. West D.X., Padhye S.B., Sonawane P.B. // *Struct. Bonding.* 1991. V. 76. P. 1.
18. West D.X., Liberta A.E., Chikate S.B. et al. // *Coord. Chem. Rev.* 1993. V. 123. № 1–2. P.49.
19. Zheng H.-G., Zeng D.-X., Xin X.-Q., Wong W.-T. // *Polyhedron.*1997. V. 16. № 20. P. 3499.
20. Синтез комплексных соединений металлов платиновой группы. М. Наука, 1964. С.173.
21. М.Д. Ревенко, Ю.А. Симонов, Г.Г.Дука, П.Н. Боурош, П.И.Бульмага, Е.И.Жора, В.Ю.Кукушкин, М.Гданец. Амбидентность и реакционная способность S-метилизотиосемикарбазона салицилового альдегида в комплексах палладия (II). *Журнал неорганической химии*, 2009, том 54, №5, с.1-10.