



MD 4653 C1 2020.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4653** (13) **C1**
(51) Int.Cl.: *C07F 1/08* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 241/38 (2006.01)
C07C 49/14 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2017 0091 (22) Data depozit: 2017.10.17</p> <p>(41) Data publicării cererii: 2019.04.30, BOPI nr. 4/2019</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2019.10.31, BOPI nr. 10/2019</p>
<p>(71) Solicitant: INSTITUTUL DE FIZICĂ APLICATĂ, MD (72) Inventatori: MELNIC Elena, MD; KRAVȚOV Victor, MD; BACA Svetlana, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE FIZICĂ APLICATĂ, MD</p>	

(54) **Procedeu de obținere a compusului coordinativ al cuprului(II): bis(μ_2 -1-(7-cloro-6-metil-2,3-bis(piridin-2-il)-5H-ciclopenta[b]pirazin-5-il)etanonă)-dicloro-di-cupru(II) metanol solvat**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la chimia compușilor coordinativi, și anume la combinațiile complexe metaloorganice ale Cu(II) cu derivați ai pirazinei și piridinei, în special la clasa 2,3-bis(2-piridil)pirazinei. Acești compuși datorită activității lor antimicrobiene și antitumorale pot fi candidați promițători pentru aplicare în medicină.

Conform invenției, se revendică un procedeu de obținere a compusului coordinativ bis(μ_2 -1-(7-cloro-6-metil-2,3-bis(piridin-2-il)-5H-ciclopenta[b]pirazin-5-il)etanonă)-dicloro-di-cupru(II) metanol solvat, cu formula

2
[Cu₂(acdpp)₂Cl₂]-2(CH₃OH), care constă în aceea că se dizolvă clorură de cupru(II) dihidrat și 2,3-bis(2-piridil)pirazină în metanol, apoi se adăugă acetilacetona, soluția rezultantă se filtrează și se evaporă lent cu formarea monocristalelor compusului menționat, care conține un ligand monodeprotonat nou 1-(7-cloro-6-metil-2,3-bis(piridin-2-il)-5H-ciclopenta[b]pirazin-5-il)etanonă, obținut în rezultatul reacției de condensare a liganzilor 2,3-bis(2-piridil)pirazină și acetilacetona.

Revendicări: 1

Figuri: 3

MD 4653 C1 2020.07.31

(54) Process for producing the coordinative compound of copper(II): bis(μ_2 -1-(7-chloro-6-methyl-2,3-bis(pyridin-2-yl)-5H-cyclopenta[b]pyrazin-5-yl)ethanone)-dichloro-di-copper(II) methanol solvate

(57) Abstract:

1
The invention relates to the chemistry of coordinative compounds, namely to metal-organic complex compounds of copper(II) with pyrazine and pyridine derivatives, in particular to the class of 2,3-bis(2-pyridyl)pyrazine. Due to their antimicrobial and antitumor activity, these compounds may be promising candidates for use in medicine.

According to the invention, a process for producing the coordinative compound bis(μ_2 -1-(7-chloro-6-methyl-2,3-bis(pyridin-2-yl)-5H-cyclopenta[b]pyrazin-5-yl)ethanone)-dichloro-di-copper(II) methanol solvate is claimed, with the formula $[\text{Cu}_2(\text{acdpp})_2\text{Cl}_2] \cdot 2(\text{CH}_3\text{OH})$, which consists in

2
dissolving copper(II) chloride dihydrate and 2,3-bis(2-pyridyl)pyrazine in methanol, with subsequent addition of acetylacetone, the resulting solution is filtered and slowly evaporated with the formation of single crystals of the above compound, which comprises a new monodeprotonated ligand 1-(7-chloro-6-methyl-2,3-bis(pyridin-2-yl)-5H-cyclopenta[b]pyrazin-5-yl)ethanone, produced as a result of condensation reaction of 2,3-bis(2-pyridyl)pyrazine and acetylacetone ligands.

Claims: 1

Fig.: 3

(54) Способ получения координационного соединения меди(II): бис(μ_2 -1-(7-хлоро-6-метил-2,3-бис(пиридин-2-ил)-5Н-циклопента[б]пиразин-5-ил)этанон)-дихлоро-ди-медь(II) сольват метанола

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к химии координационных соединений, а именно к металло-органическим комплексным соединениям меди(II) с производными пиразина и пиридина, в частности к классу 2,3-бис(2-пиридил)пиразина. Эти соединения благодаря их противомикробной и противоопухолевой активности могут являться перспективными кандидатами для использования в медицине.

Согласно изобретению, заявляется способ получения координационного соединения бис(μ_2 -1-(7-хлоро-6-метил-2,3-бис(пиридин-2-ил)-5Н-циклопента[б]пиразин-5-ил)этанон)-дихлоро-ди-медь(II) сольват метанола, с

2
формулой $[\text{Cu}_2(\text{acdpp})_2\text{Cl}_2] \cdot 2(\text{CH}_3\text{OH})$, который состоит в том, что растворяют дигидрат хлорида меди(II) и 2,3-бис(2-пиридил)пиразин в метаноле, с последующим добавлением ацетилацетона, полученный раствор фильтруют и медленно испаряют, с образованием монокристаллов упомянутого соединения, которое содержит монодепротонированный новый лиганд 1-(7-хлоро-6-метил-2,3-бис(пиридин-2-ил)-5Н-циклопента[б]пиразин-5-ил)этанон, полученный в результате реакции конденсации лигандов 2,3-бис(2-пиридил)пиразина и ацетилацетона.

П. формулы: 1

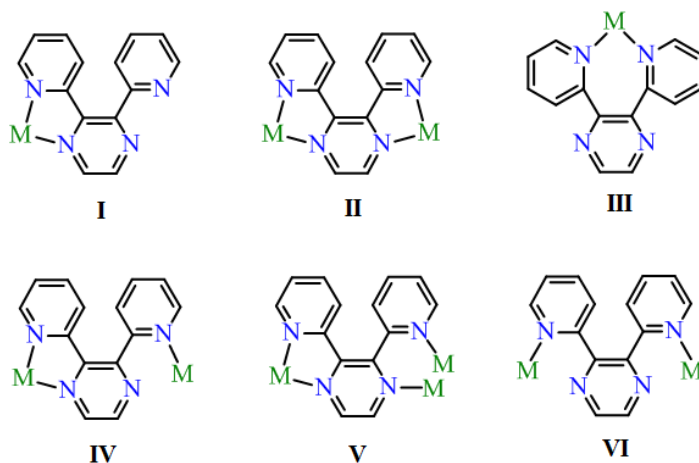
Фиг.: 3

Descriere:

Invenția se referă la chimia compușilor coordinativi, și anume la combinațiile complexe metaloorganice ale Cu(II) cu derivați ai pirazinei și piridinei, în special la clasa 2,3-bis(2-piridil)pirazinei. Acești compuși datorită activității lor antimicrobiene și antitumorale pot fi candidați promițători pentru aplicare în medicină.

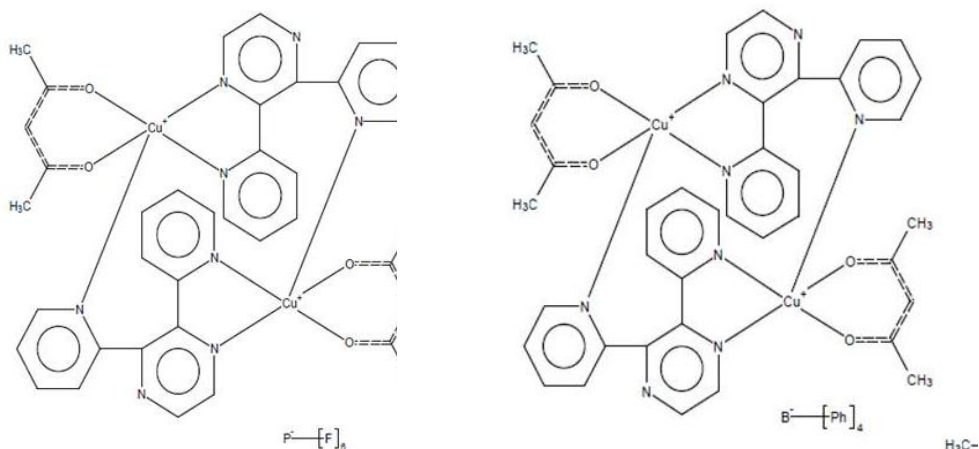
În literatură sunt descriși compuși complecși ai cuprului, derivați ai pirazolinei, piridinei și pirimidinei, precum și activitatea lor antitumorală și antimicrobiană (E. Nassar. Journal of American Science, 2010, vol. 6, p. 338; C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzano. Chem. Rev., 2014, vol. 114, p. 815).

O analiză detaliată a compușilor metalelor de tranziție cu ligandul 2,3-bis(2-piridil)pirazină, efectuată conform rezultatelor extrase din Baza de Date Structurale Cambridge (BDSC, ConQuest, versiunea 1.19, anul 2016), arată că acest ligand este multifuncțional și relevă mai multe moduri de coordinare ce conduc la formarea compușilor complecși mono-, di- și polinucleari, modurile de coordinare fiind prezentate în schemă:



Sunt cunoscuți aproximativ 32 compuși complecși ai cuprului(II) cu 2,3-bis(2-piridil)pirazină, cinci din ei coordonează conform modului de coordinare IV, trei exemple reprezintă crearea compușilor coordinativi dinucleari, iar două cazuri țin de formarea polimerilor coordinativi unidimensionali (H. Grove, M. Julve, F. Lloret, P. E. Kruger, K. W. Tornroos, J. Sletten. Inorg. Chim. Acta, 2001, vol. 325, p. 115; D. J. Chesnut, A. Kusnetzow, R. R. Birge, J. Zubieta. Inorg. Chem., 1999. vol. 38, p. 2663).

În rezultatul studiului literaturii s-a stabilit că cei mai apropiați de substanța declarată după esența tehnică și rezultatul obținut sunt procedeele de obținere a doi compuși dinucleari bis(μ_2 -2,3-bis(piridin-2-il)pirazină)-bis(acetilacetonat)-di-cupru bis(hexafluorofosfat) (a) și bis(μ_2 -2,3-bis(piridin-2-il)pirazină)-bis(acetilacetonat)-di-cupru bis(tetrafenilborat)metanol solvat (b) ce conțin fragmentele 2,3-bis(2-piridil)pirazină și acetilacetonă [1], cu formulele de structură:



**bis(μ_2 -2,3-bis(piridin-2-il)pirazină)-
bis(acetilacetona)-di-cupru
bis(hexafluorofosfat)**

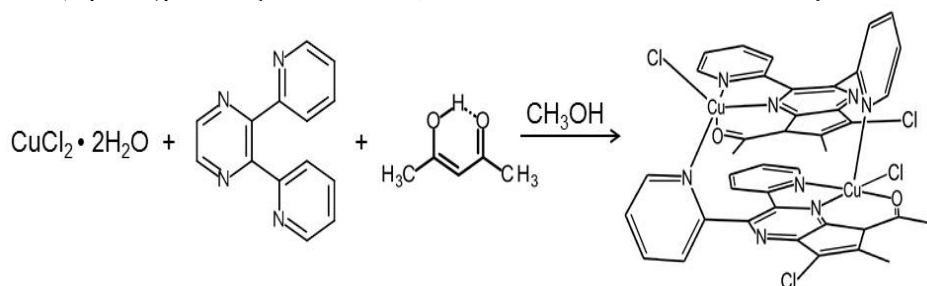
**bis(μ_2 -2,3-bis(piridin-2-il)pirazină)-
bis(acetilacetona)-di-cupru
bis(tetrafenilborat)metanol solvat**

5 Acești compuși s-au obținut în rezultatul interacțiunii soluției de $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ în metanol la care s-a adăugat soluție de KPF_6 cu 2,3-bis(2-piridil)pirazină în metanol pentru (a) și cloroform și soluție de NaBPh_4 cu 2,3-bis(2-piridil)pirazină în amestec de metanol/cloroform pentru (b). Dacă soluția obținută pentru (a) s-a agitat timp de trei zile, apoi s-a răcit la temperatura camerei, atunci pentru (b) s-a agitat 24 ore și a fost răcită până la 0°C . Ca rezultat, amestecurile reactante au furnizat cristale de culoare verde în ambele cazuri.

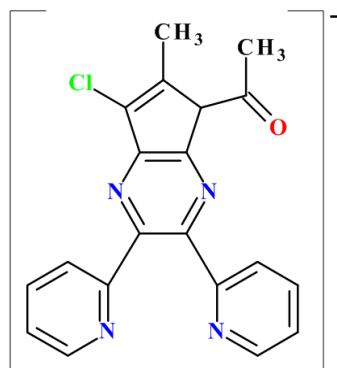
10 Un dezavantaj evident al ambelor procedee de sinteză constă în faptul, că la condițiile utilizate, nu are loc transformarea chimică prin condensare a liganzilor 2,3-bis(2-piridil)pirazină și acetilacetona cu formarea unui nou ligand, aceștea fiind antrenați în analogii structurali menționați în forma inițială. Alte dezavantaje ale acestora sunt utilizarea amestecurilor de substanțe costisitoare și timpul de sinteză relativ mare.

15 Problema pe care o rezolvă invenția constă în stabilirea unui procedeu optim de sinteză a compusului coordinativ nou al cuprului(II) cu condensarea fragmentelor de 2,3-bis(2-piridil)pirazină și acetilacetona, ce a condus la formarea unui ligand nou 1-(7-cloro-6-metil-2,3-bis(piridin-2-il)-5H-ciclopenta[b]pirazin-5-il)etanona (acdpp), precum și în micșorarea timpului de sinteză și creștere a monocristalelor.

20 Esența invenției constă în aceea că se propune un procedeu de obținere a compusului coordinativ bis(μ_2 -1-(7-cloro-6-metil-2,3-bis(piridin-2-il)-5H-ciclopenta[b]pirazin-5-il)etanona)-dicloro-di-cupru(II) metanol solvat, care include dizolvarea clorurii de cupru(II) dihidrat și 2,3-bis(2-piridil)pirazinei în metanol, apoi se adăugă acetilacetona, soluția rezultantă se filtrează și se evaporă lent cu formarea monocristalelor compusului menționat, care conține un ligand monodeprotonat nou 1-(7-cloro-6-metil-2,3-bis(piridin-2-il)-5H-ciclopenta[b]pirazin-5-il)etanona, obținut în rezultatul reacției de condensare a liganzilor 2,3-bis(2-piridil)pirazină și acetilacetona, conform următoarei scheme de reacție:



30 Rezultatul tehnic al invenției constă în obținerea compusului complex nou dinuclear neutru de cupru(II) tip dimer bis(μ_2 -1-(7-cloro-6-metil-2,3-bis(piridin-2-il)-5H-ciclopenta[b]pirazin-5-il)etanona)-dicloro-di-cupru(II) metanol solvat cu un ligand monodeprotonat fără precedent 1-(7-cloro-6-metil-2,3-bis(piridin-2-il)-5H-ciclopenta[b]pirazin-5-il)etanona (acdpp) cu formula de structură:



35 obținut *in situ* ca produs de condensare a 2,3-bis(2-piridil)pirazinei cu rezidul de acetilacetona. Procesul de condensare conduce la fuzionarea fragmentului de pirazină cu

pentaciclul aromatic C₅. Ca urmare compusul cristalizează cu molecule de solvent având formula [Cu₂(acdpp)₂Cl₂]₂·2(CH₃OH) (**1**).

Compusul revendicat, proprietățile lui și metoda de obținere nu sunt descrise în literatură.

- 5 Procedeu de obținere a compusului revendicat, spre deosebire de analogii menționați [1], este un procedeu simplu în executare, substanțele inițiale sunt accesibile și condițiile de sinteză și cristalizare sunt optime pentru realizarea condensării fragmentelor de 2,3-bis(2-piridil)pirazină și acetilacetonă cu formarea unui ligand unicat.

Invenția se explică cu ajutorul desenelor din fig. 1-3, care reprezintă:

- 10 - fig. 1, structura unității de bază a compusului **1** cu numerotarea parțială a atomilor;
 - fig. 2, (a) modul de realizare a interacțiunilor de tip „π-π stacking” în interiorul compusului dinuclear **1**, (b) interacțiuni „π-π stacking” infinite stabilite între ciclurile aromatice ale unităților dinucleare ce formează o rețea 2D de tipul “bricks wall”;
 - fig. 3, modul de realizare a interacțiunilor „π-π stacking” între straturi.

15 **Exemplu de realizare a invenției**

- Amestecul format din clorură de cupru(II) dihidrat CuCl₂·2H₂O (0,017 g, 0,1 mmol) și 2,3-bis(2-piridil)pirazină (0,023 g, 0,1 mmol) s-a dizolvat în 5 mL metanol, la care apoi s-a adăugat 0,01 mL acetilacetonă. Soluția rezultantă, de culoare verde închis, a fost filtrată și plasată într-un recipient acoperit cu un capac din plastic. Evaporarea lentă a amestecului reactant a condus la creșterea doar a unui număr finit de monocristale. Cristalele obținute de culoare brună în formă de prismă au fost spălate, filtrate, apoi uscate la aer la temperatura camerei. Masa produsului obținut este de 0,008 g. Randamentul – 16% în raport cu Cu. Compusul este stabil la aer, bine solubil în etanol, dimetilformamidă, dimetilsulfoxidă și insolubil în apă, metanol, acetonă și acetonitril.

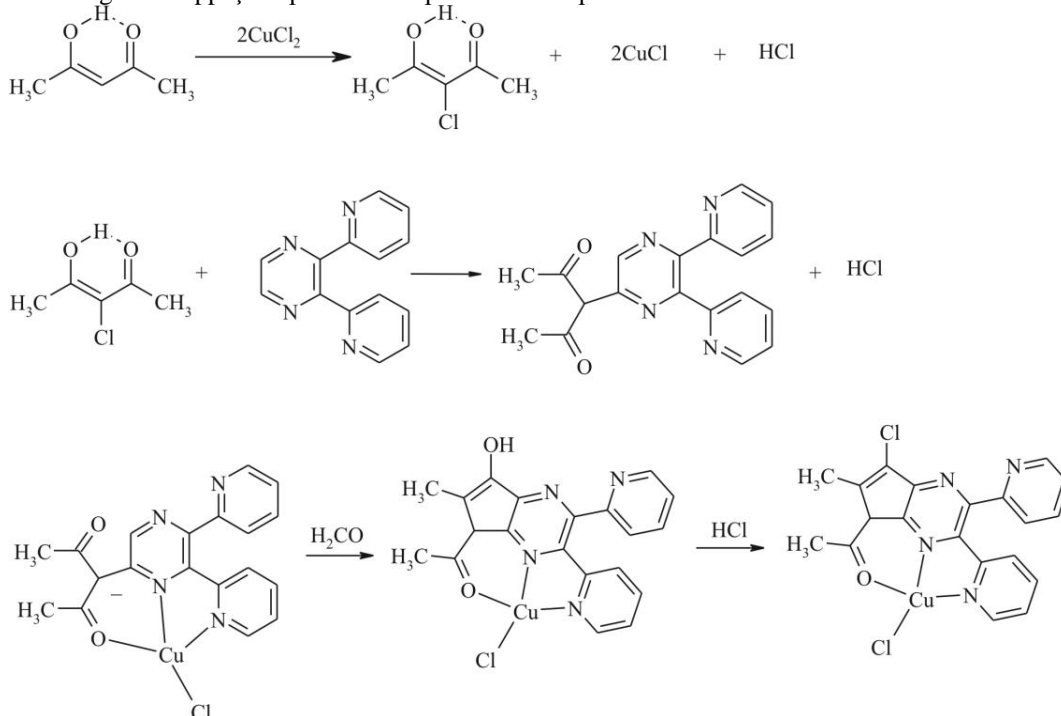
- 25 Datele analizei elementale, %:

 Calculat, % pentru C₄₂H₃₆Cl₄Cu₂N₈O₄: C 54.32; H 3.54; N 11.76.

 Determinat, %: C 54.73; H 3.94; N 12.16.

- Benzile în spectrul IR (KBr, cm⁻¹): 3502(f.s), 3070(f.s), 2924(s), 1680(f.s), 1626(f.s), 1597(s), 1586(f.s), 1566(m), 1502(m), 1480(f.s), 1459(f.s), 1449(f.s), 1409(s), 1389(p), 1361(f.s), 1352(f.s), 1288(p), 1267(s), 1237(m), 1197(s), 1165(m), 1143(f.s), 1105(f.s), 1068(m), 1016(m), 1003(f.s), 988(p), 938(p), 901(f.s), 855(s), 829(m), 798(f.s), 774(p), 758(m), 746(m), 717(f.s), 673(p).

- 30 Modul posibil de condensare a liganzilor 2,3-bis(2-piridil)pirazină și acetilacetonat în prezența clorurii de cupru(II) dihidrat într-o soluție metanolică ce a condus la formarea noului ligand acdpp și respectiv a compusului **1** este prezentat în următoarea schemă:



Ca urmare în prim pas al acestei reacții are loc clorurarea acetilacetonei (Л. Физер, М. Физер. «Реагенты для органического синтеза», 1971. том. 5, стр. 282-283), urmată de alchilarea 1,4 - diazinei cu formarea complexului de cupru(II). Pe baza structurii produsului final, condensarea aldol poate fi interpretată prin substituirea grupei hidroxilice cu halogenul sub acțiunea acidului clorhidric.

Determinarea structurii compusului **1** s-a efectuat în baza experimentului de difracție cu raze X pe monocristal utilizând difractometru modern Xcalibur E echipat cu un detector CCD și un monocromator de grafit (radiația MoK α , $\lambda = 0,71073$ Å). Ca urmare s-a constatat că acest compus cristalizează în grupul spațial C2/c al singoniei monoclinice, parametrii celulei elementare fiind $a = 23.4257(10)$ Å, $b = 13.3795(5)$ Å, $c = 13.9099(7)$ Å, $\beta = 111.862(5)^\circ$ (tabelul 1). În celula elementară a fost identificat un cation Cu(II) în poziție generală cristalografic independent, un ligand monodeprotonat acdpp $^-$ și un anion Cl $^-$, ce compensează sarcina ionului de metal (fig. 1), și o moleculă de metanol în sfera externă a compusului complex.

Tabelul 1. Date cristalografice și parametrii de structură pentru compusul **1**

Formula empirică	C ₄₁ H ₃₆ Cl ₄ Cu ₂ N ₈ O ₄
Mr	985.67
Singonia	monoclinică
Grupul spațial	C2/c
Z	4
a(Å)	23.4257(10)
b(Å)	13.3795(5)
c(Å)	13.9099(7)
α (grad)	90
β (grad)	111.862(5)
Γ (grad)	90
V(Å ³)	4046.2(3)
D _c (g/cm ⁻³)	1.618
μ (mm ⁻¹)	1.371
F(000)	2008
Dimensiunile cristalului (mm ³)	0.3 x 0.06 x 0.03
Reflexele colectate/unice	6653 / 3748 [$R_{(int)} = 0.0345$]
Parametri fitați	276
GOF on F^2	1.000
$R_1, wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.0532, 0.1083
R_1, wR_2 (pentru toate reflexele)	0.0920, 0.1224

O analiză a rezultatelor din Baza de Date Structurale Cambridge (versiunea 1.19, 2016) a evidențiat că acest compus este nou, atât prin conținut, cât și prin modul de coordonare a ligandului nou unicat. În cristal, complexul binuclear este poziționat în jurul axei de ordinul doi și posedă simetria moleculară C₂. Poliedrul de coordonare al atomului de metal Cu1 format din cinci atomi N₃OCl poate fi descris ca intermediar între pătrat – piramidal și trigonal – bipiramidal. Gradul de distorsiune este indicat de indicele descriptiv $\tau = (\beta - \alpha) / 60$ pentru complecșii pentacoordinați, unde α și β sunt cele două unghiuri mai mari formate de atomii ce coordonează, deoarece pentru extremele piramidale idealizate și bipiramidă trigonală, $\tau = 0$ și 1, respectiv, iar pentru compusul **1** τ este egal cu 0.496.

Ligandul tetradentat NNNO de tip monoanion acdpp $^-$ coordonează la atomul Cu1 în mod coplanar prin setul de atomi donori NNO, formand cicluri metalice din cinci – și șase membri, Cu–N1/N2 = 1.961(3)/2.013(3) Å, Cu1–O1 = 1.968(3) Å. Completează poliedrul de coordonare al metalului atomul N4, acesta fiind atomul de azot primit prin transformare simetrică în complex, Cu1–N4 = 2.270(3) Å. Geometria poliedrului de coordonare a atomului Cu(II) este finalizată de atomul Cl1 situat la distanța de 2.284(2) Å (fig.1, tabelul 2).

Tabelul 2. Distanțele interatomice și unghiurile de valență din poliedrul de coordinare al Cu(II) din compusul **1**

	<i>d</i> , Å		<i>d</i> , Å
Cu1—N1	2.013(3)	Cu1—N4#1	2.270(3)
Cu1—N2	1.961(3)	Cu1—C11	2.284(2)
Cu1—O1	1.968(3)		
	ω , grad		ω , grad
N2—Cu1—O1	91.72(12)	N1—Cu1—N4#1	91.13(13)
N2—Cu1—N1	78.97(13)	N2—Cu1—C11	140.91(10)
O1—Cu1—N1	170.65(12)	O1—Cu1—C11	93.14(9)
N2—Cu1—N4#1	118.21(12)	N1—Cu1—C11	94.68(10)
O1—Cu1—N4#1	92.51(12)	N4#1—Cu1—C11	100.30(9)

#1 $-x+2, y, -z+1/2$

Atomul Cu1 și atomii ligandului organic, cu excepția inelului piridinic și a atomilor de H din grupările metil, se află aproape într-un plan cu devierile $-0.118 - 0.141$ Å, iar unghiul diedru dintre acest plan și cel al inelului de piridină necoplanar cu primul este egal cu 86.99° . În dimer, fragmentele plane extinse sunt aproape paralele și formează un unghi diedru de numai 0.15° între inelele lor, implicând metalociclurile, ce se suprapun complet indicând la interacțiunea de tip „ $\pi-\pi$ stacking” (de stivuire) (fig. 2(a)). Devierile atomilor inelelor aromatice de la planul mediu simetric se află în intervalul $3.263 - 3.467$ Å. Inelele aromatice formate din cinci atomi de carbon (C_5) din compus se aranjază paralel având distanța centroid··centroid egală cu 3.429 Å. De asemenea, și celelalte inele se aranjază în formă de trepte cu distanțele pirazină··pirazină 3.506 Å, piridină··piridină 3.590 Å, pirazină··metalociclu cu șase membri 3.525 Å, pirazină··metalociclu cu cinci membri 3.734 Å, iar distanța dintre două cicluri metalice formate din cinci membri este de 3.659 Å.

Impachetarea compusului **1** relevă formarea unui motiv structural format din straturi paralele planului cristalografic (011) stabilizat prin interacțiuni de tip „ $\pi-\pi$ stacking” între complecșii binucleari (fig. 2(b)). Această arhitectură este stabilizată prin interacțiuni „ $\pi-\pi$ stacking”, fragmentele de piridină paralele fiind legate prin centru de simetrie cu distanțele interplanare și centroid··centroid de 3.458 și 3.578 Å, respectiv. Un model similar de aranjament în cristal se relevă și pentru inelele aromatice C_5 cu distanțele interplanare și centroid··centroid egale cu 3.488 și 3.621 Å, respectiv.

Aceste straturi paralele interacționează suplimentar de-a lungul axei cristalografice *a* și prin interacțiunea „ $\pi-\pi$ stacking” dintre fragmentele de piridină care nu participă la interacțiunile „ $\pi-\pi$ stacking” din dimer. Distanțele interplanare și centroid··centroid sunt egale cu 3.492 și 3.619 Å, respectiv (fig. 3). O caracteristică remarcabilă a structurii compusului **1** constă în faptul că interacțiunile de tip „ $\pi-\pi$ stacking” reprezintă principalele forțe motrice atât în structura moleculară, cât și în cea cristalină.

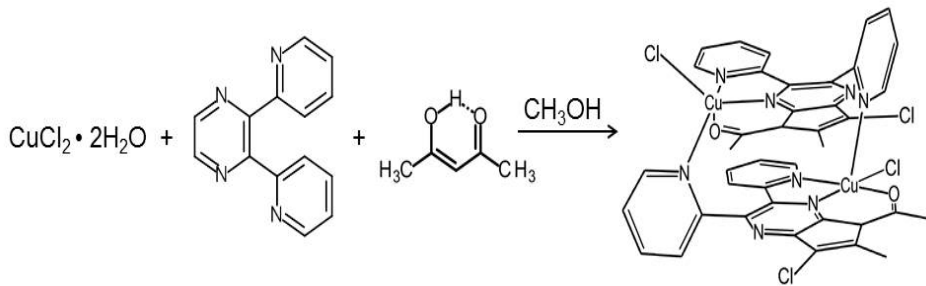
Astfel, s-au stabilit condițiile optime de sinteză a compusului complex dinuclear revendicat bis(μ_2 -1-(7-cloro-6-metil-2,3-bis(piridin-2-il)-5H-ciclopenta[b]pirazin-5-il)etanonă)-dicloro-di-cupru(II) metanol solvat, sinteză realizată într-o singură etapă în prezența ionilor de cupru(II), fapt ce a dus la condensarea a doi liganzi organici neutri cu formarea unui nou ligand anionic monodeprotonat antrenat ca ligand cu funcție chelat-punte.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Angel Gutierrez et al. Influence of the counter anion and solvent in the structure of copper derivatives with the 2,3-bis(2-pyridyl)pyrazine ligand. *Inorganica Chimica Acta*, 2010, vol. 363, pag. 2443-2451

(57) Revendicări:

Procedeu de obținere a compusului coordinativ bis(μ_2 -1-(7-cloro-6-metil-2,3-bis(piridin-2-il)-5H-ciclopenta[b]pirazin-5-il)etanonă)-dicloro-di-cupru(II) metanol solvat, care constă în aceea că se dizolvă clorură de cupru(II) dihidrat și 2,3-bis(2-piridil)pirazină în metanol, apoi se adăugă acetilacetona, soluția rezultantă se filtrează și se evaporă lent cu formarea monocristalelor compusului bis(μ_2 -1-(7-cloro-6-metil-2,3-bis(piridin-2-il)-5H-ciclopenta[b]pirazin-5-il)etanonă)-dicloro-di-cupru(II) metanol solvat, care conține un ligand monodeprotonat nou 1-(7-cloro-6-metil-2,3-bis(piridin-2-il)-5H-ciclopenta[b]pirazin-5-il)etanonă, obținut în rezultatul reacției de condensare a liganzilor 2,3-bis(2-piridil)pirazină și acetilacetona, conform următoarei scheme de reacție:



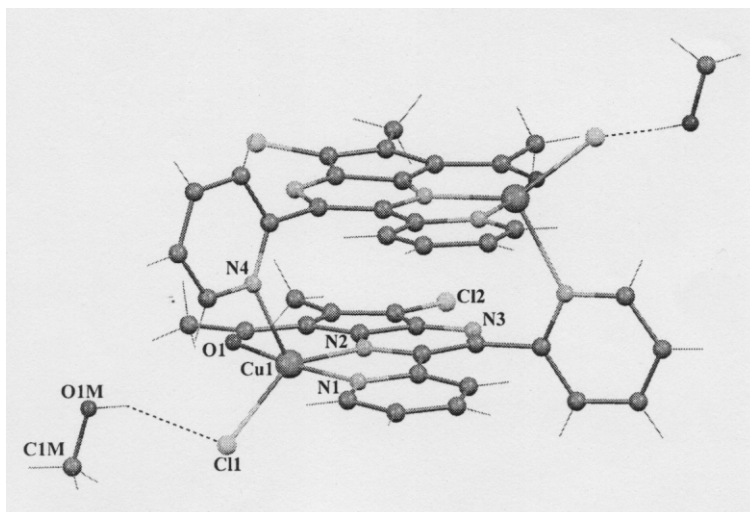


Fig. 1

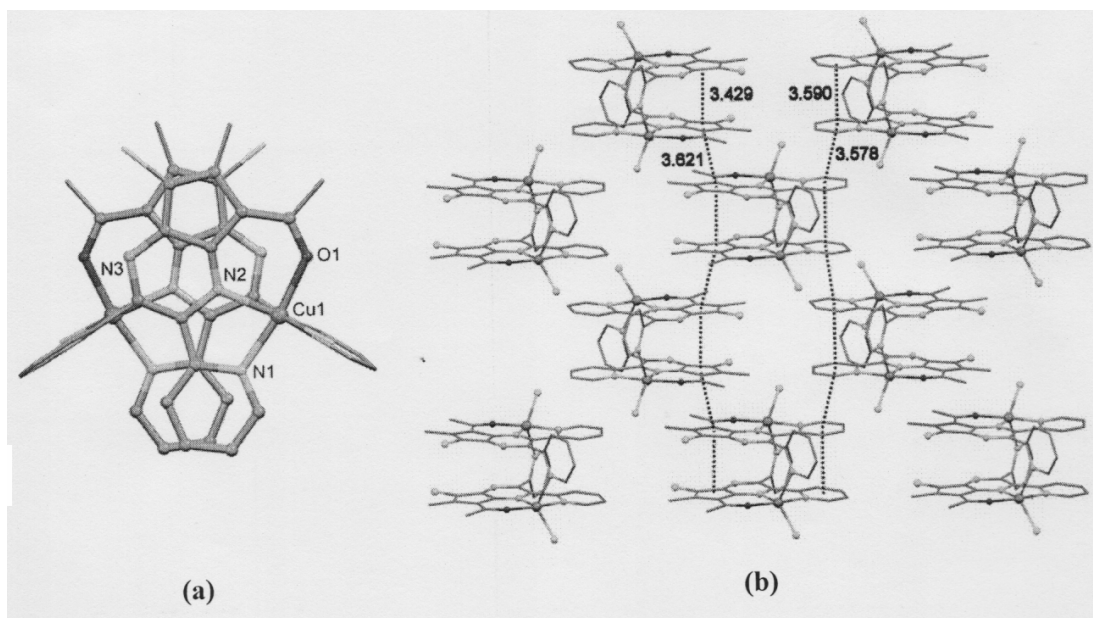


Fig. 2

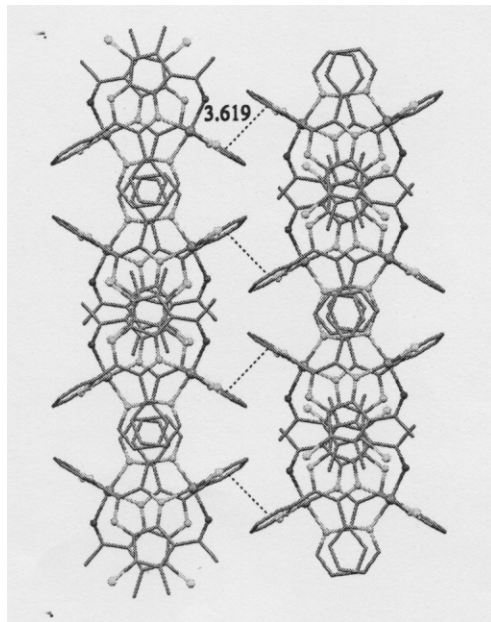


Fig. 3