



MD 2833 F1 2005.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2833** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) Int. Cl.: *C07F 15/06* (2006.01)
C07C 251/70 (2006.01); *C01B 7/19* (2006.01)
C01B 25/00 (2006.01); *C12N 1/14* (2006.01)
C12N 9/30 (2006.01); *C12N 9/42* (2006.01)
C12R 1/685 (2006.01); *C12R 1/80* (2006.01)
C12R 1/845 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

**Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi
revocată în termen de 6 luni de la data publicării**

<p>(21) Nr. depozit: a 2004 0152 (22) Data depozit: 2004.06.21</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.08.31, BOPI nr. 8/2005</p>
<p>(71) Solicitant: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A REPUBLICII MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GĂRBĂLĂU Nicolae, MD; SIMONOV Yurie, MD; BOUROȘ Paulina, MD; DESEATNIC Alexandra, MD; BOLOGA Olga, MD; COROPCEANU Eduard, MD; CONDRUC Viorica, MD; CLAPCO Steliana, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE CHIMIE AL ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A REPUBLICII MOLDOVA, MD</p>	

(54) Fluorură de hexafluorofosfat-bis[di(tiocarbamid)bis(dimetilgliximato) cobalt(III)], care posedă proprietăți de stimulator al creșterii microorganismelor

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la o clasă de compuși coordinați pe bază de cobalt și dimetilgliximă, care pot să-și găsească aplicare în calitate de stimulatori și catalizatori în diferite procese biotehnologice și chimice.

Esența invenției constă în sinteza compusului bioactiv *trans*-[Co(DH)₂(Thio)₂]₂F[PF₆], unde DH este anionul de dimetilgliximă, iar Thio – tiocarbamida, care posedă proprietăți de stimulator al creșterii microorganismelor.

Analiza roentgenostructurală a acestui compus a relevat o îmbinare neobișnuită a diferitelor tipuri

2
5 de legături chimice și interacțiuni nevalente, precum și o poziționare a liganzilor, care permite introducerea într-un singur compus chimic individual a trei microelemente – Co, P și F, necesare pentru dezvoltarea unor microorganisme, în particular a tulpinilor de micromicete din genurile *Rhizopus*, *Aspergillus*, *Penicillium*.

Revendicări: 1

Figuri: 4

15

MD 2833 F1 2005.08.31

Descriere:

Invenția se referă la o clasă de compuși coordinativi pe bază de cobalt și dimetilgloximă, care pot să-și găsească aplicare în calitate de stimulatori și catalizatori în diferite procese biotehnologice și chimice.

5 În α -dioximații Co(III) se întâlnesc câteva tipuri de structuri, care se deosebesc prin gradul de deprotonare a grupelor oximice și natura liganzilor axiali. De obicei, în compușii studiați se realizează raportul metal:ligandul chelat 1:2. Se poate menționa însă că, dacă în reacție participă ionii de fluor, se obțin compuși complecși cu o structură neașteptată – trimeri, ce conțin ioni de cobalt cu grad de oxidare diferit, dimeri cu fragmentul punte O_2 . În special, un studiu mai deplin a fost efectuat în seria combinațiilor complexe, în care ionul de metal central Co(III) coordinează suplimentar cu tiocarbamida, iar în calitate de contranioni se conțin anioni de tipul F^- , SiF_5^- , SiF_6^{2-} , AlF_6^{3-} [1]. În continuare, pentru prima dată a fost obținută informație despre compușii clasei $[Co(DH)_2A_2]X$, unde în calitate de anioni sunt prezenți ionii F^- și $[PF_6]^-$. În literatură n-au fost depistate date despre rolul ionului $[PF_6]^-$ în formarea structurii cristaline cu cationii complecși, care conțin metale 3d.

10 Compusul $[Co(DH)_2(Thio)_2]F[PF_6]$ completează seria dioximaților cu anioni ce conțin atomul de fluor în compoziția lor. Aici se poate menționa faptul că în această structură s-a depistat un mod cu totul neobișnuit de împachetare a unităților structurale, un aranjament cu o simetrie foarte înaltă, cubică. Cationii formează o rețea, cavitățile căreia sunt ocupate de anionii F^- și PF_6^- . Din acest punct de vedere, ea poate fi atribuită compușilor de incluzie clasici de tip „oaspete-gază”, în care în rolul de „gazdă” sunt implicate moleculele de uree sau tiouree, ce formează cavități, având forma unor tunele hexagonale. Cu atât mai mult, acest complex este primul din această clasă de substanțe pentru care, în urma analizei cu raze X, s-a stabilit o includere a anionului PF_6^- . Pe lângă aceasta, în compoziția compusului analizat există doi anioni de natură diferită - F^- și PF_6^- .

15 Ca rezultat al studiului structural s-a stabilit că specific pentru toți acești compuși – $[Co(DH)_2(Thio)_2]_3F[SiF_6] \cdot 1,5H_2O$, $[Co(DH)_2(Thio)_2]_2[SiF_6] \cdot 2H_2O \cdot C_2H_5OH$, $[Co(DH)_2(Thio)_2]_3[AlF_6] \cdot 2H_2O$ – este modul variat de amplasare reciprocă a liganzilor în cationul $[Co(DH)_2(Thio)_2]^+$. Acea poziționare plan-pătratică, găsită la compușii chelați ai metalelor de tranziție cu α -dioximele, la complecșii octaedrici rămâne neschimbată, iar liganzii monodentați suplimentari se situează în poziție axială 1,6. Deci, în cationii menționați mai sus, vom avea: planul ecuatorial ocupat de cele două molecule de dimetilgloximă monodeprotonate, fiecare fiind coordonată cu atomul de metal central prin doi atomi terminali de azot, și legate între ele prin două legături de hidrogen intramoleculare O-H...O, iar în planul perpendicular – două molecule de tiocarbamidă, coordonate prin atomii de sulf.

20 Din această serie de complecși ai cobaltului(III) cel mai apropiat analog al compusului revendicat este fluorura-hexafluorosilicat-tris[bis(dimetilgloximato)di(tiocarbamid)cobalt(III)] sescvihidrat $[Co(DH)_2(Thio)_2]_3F[SiF_6] \cdot 1,5H_2O$, în care în calitate de contranioni se prezintă anioni diferiți, atât după natura, cât și după sarcina lor, de fluor și hexafluorosilicat, care realizează compensarea simultană a sarcinii celor trei cationi complecși [2]. În partea independentă a celei elementare se conțin cinci atomi de cobalt, ce determină cinci cationi complecși $[Co(DH)_2(Thio)_2]^+$, anionii F^- , SiF_6^{2-} și moleculele de H_2O . Atomii de cobalt sunt repartizați în centrele de simetrie astfel încât unul se găsește în poziție generală, iar patru în particulare.

25 Problema pe care o rezolvă invenția este obținerea unui nou compus coordinativ al cobaltului(III) cu dimetilgloxima, în care sarcinile cationilor complecși sunt compensate simultan de ionii F^- și PF_6^- diferiți după natura lor.

30 Problema se soluționează cu ajutorul noului compus coordinativ cu formula I, care reprezintă primul complex al cobaltului(III) cu α -dioximele, în care în calitate de contranioni servesc ionii de fluorură și hexafluorofosfat. Esența invenției constă în sinteza compusului bioactiv $[Co(DH)_2(Thio)_2]_2F[PF_6]$, unde DH este radicalul dimetilgloximei, iar Thio – tiocarbamida.

35 În figurile 1-4 este prezentată structura moleculară și cristalină a complexului:

40 - fig. 1, structura cationului complex, determinată de poziția particulară (specială) a atomului de cobalt;

- fig. 2, 3, 4 diferite aspecte ale împachetării unităților structurale.

45 Rezultatele, care stau la baza acestei invenții, relevă atât îmbinarea neobișnuită a interacțiunilor nevalente intermoleculare, ce se datoresc aranjamentului reciproc diferit al liganzilor în cationul complex din $[Co(DH)_2(Thio)_2]_2F[PF_6]$, cât și existența celor doi anioni de natură diferită. În afară de aceasta, compusul sintetizat posedă o proprietate pronunțată de biostimulator.

50 Deoarece $[Co(DH)_2(Thio)_2]_2F[PF_6]$ în faza monocristalină se stabilizează în grupul de simetrie spațială $Pn-3n$ din singonia cubică, poziția particulară a atomului central de cobalt (pe axa de simetrie de ordinul 2) denotă că în celula elementară a cristalului se vor amplasa 24 cationi complecși, legați

MD 2833 F1 2005.08.31

4

simetric între ei. Pentru Co(III) din cationul simetric independent din domeniul fundamental (independent) al celei elementare se obține poliedrul de coordonare de formă octaedrică. Ca rezultat al așezării în poziție particulară a ionului de metal central, pentru liganzii coordonați la ultimul s-a stabilit independent din punct de vedere simetric câte o jumătate din cei doi monoanioni de dimetilgloximă și o moleculă de tiocarbamidă, aranjată în poziție generală. Ca urmare, poliedrul de coordonare al Co(III) este realizat de patru atomi de azot ai celor doi liganzi bidentați de dimetilgloximă și de doi atomi de sulf ce aparțin celor două molecule monodentate de tiocarbamidă. În urma coordonării dimetilgloximei se formează două cicluri metalice, practic coplanare (unghiul diedru dintre planurile ce trec prin atomii metalociclicurilor este egal cu $1,8^\circ$). Aici se poate de menționat că ultimele sunt amplasate în planul ecuatorial al cationului complex, iar în poziție axială sunt situate moleculele de tiocarbamidă, fapt ce relevă că am obținut rezultate ce sunt în concordanță cu cele stabilite anterior. Moment important pentru complexii de acest tip este aranjamentul reciproc al liganzilor ecuatoriali și axiali, deoarece poziția plan pătratică a chelaților este cimentată suplimentar în plan prin două legături de hidrogen intramoleculare O-H...O (distanța O...O este egală cu $2,559\text{Å}$). Așa cum s-a stabilit anterior, atunci când moleculele de tiocarbamidă pot fi poziționate atât perpendicular pe planul ecuatorial al cationului complex, cât și în poziție practic paralelă, și interacțiunile intramoleculare dintre aceste unități vor fi diferite: în primul caz vom obține punți de hidrogen, ce vor lega unele din cele două grupări aminice ale moleculelor de tiocarbamidă cu atomii de oxigen ai oximelor, iar în celălalt caz între moleculele de tiocarbamidă și ciclurile metalice vor exista interacțiuni de tipul π - π . Din fig. 1 se vede că în cationul complex analizat se realizează primul caz, unghiul diedru dintre planurile formate de cei patru atomi de azot coordinați și fragmentul practic plan al moleculei de tiocarbamidă este egal cu $120,9^\circ$. În cele două punți de hidrogen asemănătoare, fapt determinat de simetria cationului, distanța N...O este egală cu $2,934\text{Å}$.

În spectrul IR al compusului analizat benzile de la $825, 595, 555, 545, 498\text{ cm}^{-1}$ indică prezența anionului de hexafluorofosfat.

În $[\text{Co}(\text{DH})_2(\text{Thio})_2]\text{F}[\text{PF}_6]$ ca donori de proton acționează grupările aminice din moleculele de tiocarbamidă din componența cationului complex, iar ca acceptor acționează atât ionii de fluor și atomii de fluor din componența anionului $[\text{PF}_6]^-$, cât și atomii de oxigen din grupările oximice. Din fig. 2, 3 și 4 se observă că la formarea rețelei cationice un rol important îl joacă cele două punți de hidrogen de tipul N-H...O dintre grupările aminice ale moleculelor coordonate de tiocarbamidă și grupările oximice ale compușilor complecși vecini. Parametrii acestei punți de hidrogen sunt :

$$\text{N}\dots\text{O} = 2,952\text{ Å}, \text{N-H} = 0,900\text{ Å}, \text{O}\dots\text{H} = 2,161\text{ Å}, \angle\text{NHO} = 146,2^\circ.$$

$$\text{N}\dots\text{O} = 2,942\text{ Å}, \text{N-H} = 0,900\text{ Å}, \text{O}\dots\text{H} = 2,130\text{ Å}, \angle\text{NHO} = 149,6^\circ.$$

Din fig. 2 și 3 se observă că fiecare anion PF_6^- prin atomii de fluor este implicat la formarea punților de hidrogen de tipul N-H...F. Cu atât mai mult, fiecare anion hexafluorofosfat este legat prin aceste punți de hidrogen cu patru cationi și în formarea sistemului de punți ce inconjoară anionul participă doar atomul de fluor situat în poziție generală F(1), iar cei patru cationi complecși menționați sunt simetrici prin axa de simetrie de ordinul patru. Parametrii acestei punți de hidrogen sunt :

$$\text{N}\dots\text{F} = 3,145\text{ Å}, \text{N-H} = 0,900\text{ Å}, \text{F}\dots\text{H} = 2,485\text{ Å}, \angle\text{NHF} = 130,6^\circ.$$

Pentru ceilalți doi atomi de fluor situați în poziție particulară s-a stabilit că unul din ei, și anume F(2), este implicat în formarea a patru legături slabe de hidrogen cu grupările donore de proton C-H din grupările metil, iar celălalt – F(3) – participă la o interacțiune slabă de tipul F...F cu distanța interatomică $2,634\text{ Å}$ (fig. 2). În Banca de Date Cristalografice sunt menționate cazuri de un așa tip de interacțiune, însă nu atât de puternice.

Este important de subliniat că ionul de fluor este statistic situat în două poziții. Din fig. 4 se vede clar că ionul F^- , așezat în centrul de simetrie, se leagă prin punți de hidrogen cu șase cationi complecși simetric legați între ei prin axa de inversiune de ordinul trei. Parametrii acestei punți de hidrogen sunt:

$$\text{N}\dots\text{F} = 2,816\text{ Å}, \text{N-H} = 0,900\text{ Å}, \text{F}\dots\text{H} = 1,926\text{ Å}, \angle\text{NHF} = 169,7^\circ.$$

Exemplu de realizare a invenției

0,5 g (0,001 moli) de $[\text{Co}(\text{DH})_2(\text{Thio})_2]\text{F}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ se dizolvă în 20 ml de metanol. Soluția se filtrează, apoi la ea se adaugă 15 ml soluție ce conține 0,2 g (0,001 moli) KPF_6 în H_2O . La amestec se adaugă 0,015 g (0,002 moli) tiocarbamidă dizolvată în 10 ml de apă, pentru preîntâmpinarea procesului de substituție a tiocarbamidei din cationul complex de către apă. Soluția se agită, apoi se încălzește cca 5 min la cca 40°C , se filtrează și se lasă pentru evaporare lentă la temperatura camerei. Din soluție se sedimentează cristale mărunte în formă de piramidă de culoare vișinie, care se separă prin filtrare și se usucă la aer. Randamentul: cca 55 %. Substanța este puțin solubilă în apă, alcool metilic și etilic.

60

MD 2833 F1 2005.08.31

5

Găsit, %: Co 11,08; C 22,73; H 4,21; N 21,32
 Pentru $C_{20}H_{44}Co_2F_7N_{16}O_8S_4P$
 Calculat, %: Co 11,26; C 22,95; H 4,24; N 21,41

Partea experimentală de studiu cu raze X

5 Structura cristalină a compusului complex $[Co(DH)_2(Thio)_2]_2F[PF_6]$ a fost determinată prin metoda analizei cu raze X. Rezultatele experimentale au fost obținute la difractometrul KUMA4 înzestrat cu detector CCD la temperatura 120 K. Iradierea utilizată a fost MoK_{α} . Distanța dintre cristal și detectorul CCD este 60 mm. Setul de date experimentale s-a obținut, utilizând un monocristal, dimensiunile cărui sunt 0,15x0,15x0,05 mm. Ca rezultat s-au înregistrat 486 rame cu 16682 reflexe, măsurătorile fiind
 10 efectuate în 4 etape, timpul înregistrării unei rame – 40 s. Datele experimentale au fost prelucrate în cadrul programului KUMA Diffraction (Vroclaw, Polonia). Ca rezultat s-au stabilit datele cristalografice respective: singonia cubică, grupul spațial de simetrie este $Pn-3n$, parametrul celulei elementare 23,215(3), numărul de unități structurale independente $Z=12$, $\rho(\text{calc.})=1,667$ pentru compoziția $C_{20}H_{44}Co_2N_{16}O_8S_4F_7P$. Structura a fost determinată prin metodele directe și coordonatele atomilor de bază nehidrogenici au fost precizate în varianta anizotropică în cadrul complexelor de programe
 15 SHELX-97. Poziția atomilor de hidrogen a fost stabilită geometric și precizată izotropic în modelul corpului fix cu parametrii termici egali cu 1,2 U_{echiv} al atomului de carbon sau azot legat respectiv cu hidrogenul. Factorul de divergență R rezultat, obținut în baza a 858 reflexe independente, este 0,0855.

Activitatea biologică

20 Complexul $[Co(DH)_2(Thio)_2]_2F[PF_6]$ posedă însușiri de biostimulator, fapt stabilit prin determinarea efectului exercitat asupra capacității biosintetice a unor tulpini de micromicete din genul *Rhizopus*, *Aspergillus*, *Penicillium*. Introducerea complexului în cantități de 1...20 mg/l în mediul de cultivare a sporit cu 4,0...12,0 % productivitatea biomasei la tulpina *Rhizopus arrhizus* (F 67) CNMN FD 03L – producător de lipaze, cu 5,4...13,7 % activitatea amilolitică la tulpina *Aspergillus niger* (33) CNMN FD 05A și cu 10,1...15,3 % activitatea pectolitică la tulpina *Penicillium viride* (227) CNMN FD 04P (tabelul).

Influența $[Co(DH)_2(Thio)_2]_2F[PF_6]$
 asupra capacității biosintetice a tulpinilor de micromicete (fungi)

Variante	Concentrația complexului, mg/l	<i>Rhizopus arrhizus</i>		<i>Aspergillus niger 33</i>		<i>Penicillium viride</i>	
		Randamentul biomasei		Activitatea amilolitică		Activitatea pectolitică	
		g/l	% față de control	u/ml	% față de control	u/ml	% față de control
Experiment	1	13,0	104,0	-	-	-	-
	5	14,0	112,0	127,82	98,9	614,42	110,1
	10	14,0	112,0	135,25	105,4	642,24	115,3
	20	14,0	112,0	145,86	113,7	637,10	114,2
Control	0	12,5	100,0	128,29	100,0	557,88	100,0

30

MD 2833 F1 2005.08.31

6

(57) Revendicare:

5 Fluorură de hexafluorofosfat-bis[di(tiocarbamid)bis(dimetilgloximato) cobalt(III)] cu formula $trans-[Co(DH)_2(Thio)_2]_2F[PF_6]$, unde DH^- reprezintă anionul de dimetilgloximă, Thio – tiocarbamida, care posedă proprietăți de stimulator al creșterii microorganismelor.

(56) Referințe bibliografice:

1. MD 1203 G2 1999.04.30
2. MD 1748 G2 2001. 09.30

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana

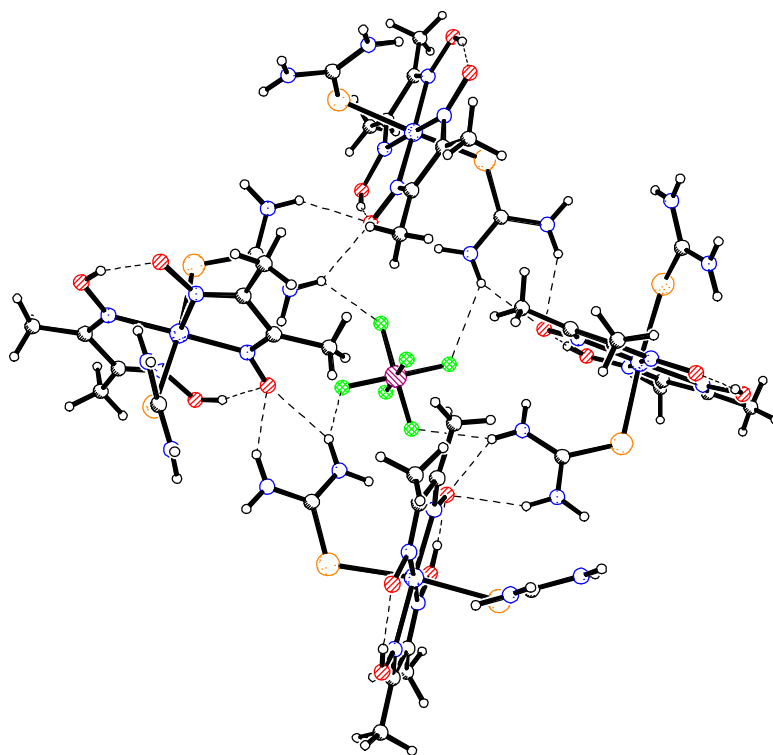


Fig. 2. Patru cationi complecși formează “tunele” ocupate de anionii PF_6^-

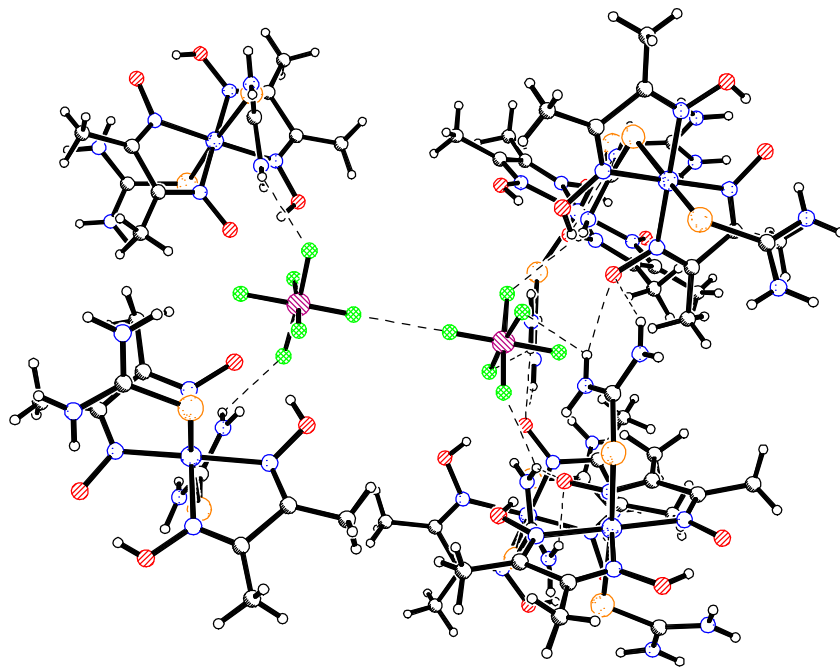


Fig. 3. Modul de dimerizare a anionilor PF_6^- în cristal

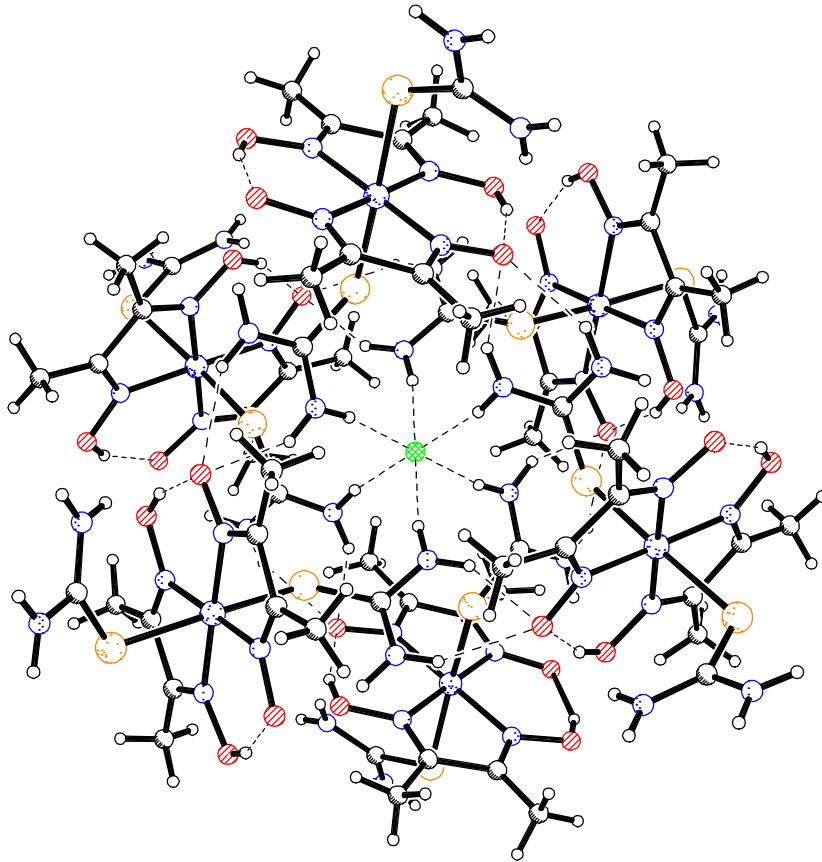


Fig. 4. Arhitectura supramoleculară a compusului cu anionii F^- poziționați în “tunele”