

## CONTRIBUȚII LA STUDIUL DERIVAȚILOR SIDNONICI

### I. Cercetări privind sinteza, polarografia și acțiunea antimicrobiană a acetatului de 3-fenil-4-mercur-sidnonă

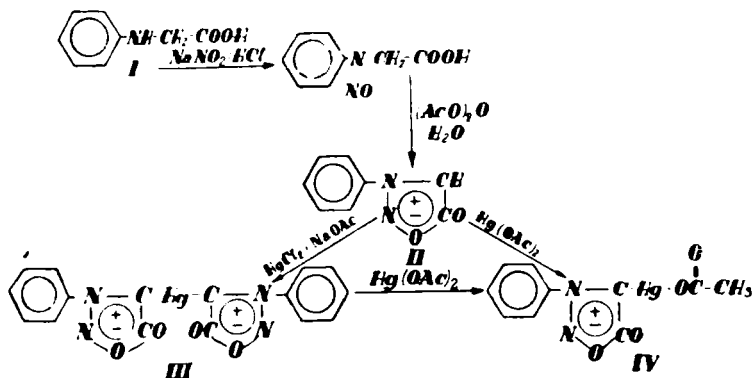
L. Albert, B. Tőkés, I. Czégeni, L. Domokos

Studiile întreprinse în domeniul sidnonelor prezintă interes datorită structurii mezoionice (1) și acțiunii biologice multiple ale acestor combinații (2—5). Continuând cercetările noastre privind reacțiile de substituție ale fenilsidnonei (6—8), ne-am propus sinteza și studiul derivaților mercurorganici ai sidnonelor, compuși cu presupusă activitate antibacteriană. Pe baza datelor din literatură și din cercetările noastre (9, 10), rezultă că legătura C—Hg din aceste combinații trebuie să fie polarografic activă, furnizând trepte polarografice care permit analiza lor. În lucrarea de față prezentăm sinteza acetatului de 3-fenil-4-mercur-sidnonă, analiza, studiul polarografic, precum și activitatea antimicrobiană a acestui compus.

#### Rezultate și discuții

##### 1. Sinteza 3-fenil-4-mercur-sidnonei

Mercurarea nucleului sidmonic poate fi efectuată cu acetat de mercur sau clorură mercurică. Drept solvent se propune în literatură utilizarea acetonei (11). Experiențele noastre au dovedit că acetona formează derivat mercurorganic cu acești compuși (12), motiv pentru care am renunțat la acest solvent. Am sintetizat acetatul de 3-fenil-4-mercur-sidnonă



(III) în soluție alcoolică prin reacția 3-fenilsidnonei cu acetatul de mercur. Pentru justificarea structurii produsului și pe cale chimică, am preparat substanța (III) și pe cale indirectă, prin 4,4' -mercur-bis-(3-fenilsidnonă) (IV). Sinteza 3-fenilsidnonei (II) s-a efectuat pornind de la fenilglicină (I) prin reacție de nitrozare și închiderea nucleului sidnic în prezența anhidridei acetice.

Justificarea structurii produsului (III) s-a realizat prin analiză elementală, polarografică și spectrală. Prezența CH-lui liber din poziția 4 a compusului nemercurat (II) generează absorbție caracteristică la 3097  $\text{cm}^{-1}$ . Această bandă lipsește din spectrul substanței (III), dovedind substituirea hidrogenului din poziția 4 în cursul reacției de acetomercurare. Totodată se deplasează și banda caracteristică grupării CO de la 1740  $\text{cm}^{-1}$  la 1768  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2. Polarografia acetatului de 3-fenil-4-mercur-sidnonă

În soluții de NaOH 0,1 N, folosind ca solvent etanol-apă 20 % acetatul de 3-fenil-4-mercur-sidnonă furnizează o polarogramă compusă din trei trepte (fig. nr. 1, curba a), din care primele două corespund reduce-

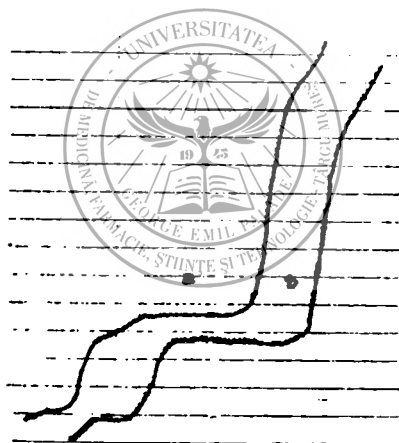


Fig. nr. 1

rii electrochimice a legăturii C—Hg și se caracterizează prin potențialele de semiundă  $E_{1/2} = -0,440$  V, respectiv,  $E_{1/2} = -0,660$  V, iar treapta a treia îi aparține fenilsidnonei, avind  $E_{1/2} = -1,280$  V. Treptele de reducere a legăturii C—Hg adesea se suprapun (fig. nr. 1, curba b), ele putînd fi distinse doar prin mărirea adecvată a puterii de rezoluție a aparatului. În astfel de cazuri treapta polarografică corespunzătoare se caracterizează printr-o singură valoare a curentului global și a potențiale-

lui de semiundă ( $E_{1/2} = -0,530$  V). Curentul global se compune aditiv din curenții etapelor.

Faptul că intensitatea curentului limită, corespunzătoare ruperii legăturii C—Hg este direct proporțională cu concentrația depolarizantului, ecuația lui Ilkovic satisfăcându-se cu o bună aproximație ( $i_l = \mu A$ ,  $c = mM$ ):

$$\bar{i}_l = (1,487 \pm 0,056) c + (1,25 \pm 0,26) \mu A$$

$n = 9; r = 0,995; s_0 = \pm 0,42 \mu A$       adică

$$c = 0,672 i_l - 0,841 mM,$$

precum și tipul dependenței curentului limită de înălțimea coloanei de mercur:

$$\bar{i}_l = 1,62 h^{0,43} \mu A \quad [h] = cm$$

demonstrează că procesul de electrod este controlat de difuziune. Potențialul de semiundă se deplasează spre valori mai puțin negative odată cu creșterea perioadei de picurare, ceea ce denotă caracterul ireversibil al procesului electrochimic. Din ecuația liniei de regresie:

$$E_{1/2} = (0,0576 \pm 0,0035) \lg t_1 - (0,5511 \pm 0,0007) V$$

$n = 7; r = 0,991; s_0 = \pm 0,0013 V$

rezultă că  $\alpha n_s = 0,504 \pm 0,031$ , această mărime fiind identică cu ordinul cinetic parțial în raport cu electronul. Deoarece în procesele similare (9) în etapa determinantă de potențial se transferă un singur electron ( $n_s = 1$ ), rezultă că coeficientul de transfer al electronului este de 0,50, și implicit pledează pentru o structură simetrică a complexului critic în procesul de electrod, în raport cu structura compusului inițial și cel final. Cît privește influența temperaturii am constatat că logaritmul curentului limită variază liniar cu inversul temperaturii absolute:

$$1 \bar{g}_i = -(690 \pm 48) \frac{1}{T} + (3,24 \pm 0,16)$$

$n = 7; r = -0,988; s_0 = \pm 0,014$

Din această expresie pentru energia de activare a procesului de transport s-a obținut  $E_t = 6,31 \pm 0,44$  kcal/mol. Această energie — în concordanță cu coeficientul de temperatură corespunzător al curentului (1,70) — subliniază încă o dată caracterul de difuziune al curenților limită înregistrați.

Relațiile prezentate dintre parametrii polarografici și acțiunea diferiților factori experimentali permit stabilirea condițiilor optime de analiză calitativă și cantitativă a derivaților mercurorganici ai sidnonelor și furnizează date importante privind structura chimică a acestor combinații.

### 3. Activitatea antimicrobiană a acetatului de 3-fenil-4-mercur-sidnonă

S-au determinat concentrația minimă inhibitoare (C.M.I.) și concentrația minimă bactericidă (C.M.B.) prin metoda diluțiilor succesive față de *Staphylococcus aureus* Oxford, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus pseudoanthracis* (microorganism test, cultură de 24 ore, numărul germenilor  $9 \cdot 10^8$  germeni/ml). Rezultatele obținute sînt prezentate în tabelul nr. 1, alături de acțiunea 3-fenilsidnonei, Fenoseptului și a solventului utilizat.

Se observă că mercurarea 3-fenilsidnonei duce la exaltarea acțiunii antibacteriene, acetatul de 3-fenil-4-mercur-sidnonă avînd efect bactericid comparabil cu acela al Fenoseptului față de Staphylococcus aureus și Escherichia coli.

Tabelul nr. 1

Activitatea antibacteriană a acetatului de 3-fenil-4-mercur-sidnonă în raport cu activitatea 3-fenilsidnonei și a Fenoseptului

Denumirea tulpinii bacteriene	Substanța cercetată							
	Fenilsidnonă 0,001 %		Acetat de 3-fenil- 4-mercur-sidnonă 0,001 %		Fenosept 0,001 %		Etanol 50 %	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Staphylococcus aureus	1/8	1/2	1/8192	1/2048	1/16384	1/4096	1/4	—
Escherichia coli	1/4	1/2	1/32	1/16	1/32	1/16	1/2	—
Pseudomonas aeruginosa	1/2	—	1/32	1/16	1/128	1/64	—	—
Bacillus pseudoanthracis	—	—	1/128	1/16	1/16384	1/8192	—	—

Rezultatele preliminare obținute justifică lărgirea ulterioară a investigațiilor în vederea determinării spectrului antimicrobian.

### Partea experimentală

**Reactivi și aparatură.** Toți reactivii utilizați la sinteze, analize polarografice și spectrale au fost de calitate p. a. Polarogramele au fost înregistrate cu un polarograf LP — 7e, asamblat cu un înregistrator TZ 213 S. Temperatura constantă a determinărilor a fost asigurată de un termostat U 10, cu o precizie de  $\pm 0,05^\circ$  C. Spectrele în IR au fost înregistrate cu un spectrometru SPECTROMOM — 2000.

#### Tehnica de lucru

Curbele polarografice au fost înregistrate dintr-o soluție de bază de NaOH 0,1 M, conținînd 20 % etanol pentru asigurarea solubilității depolarizantului. Maximele polarografice au fost suprimate cu Triton—100, într-o concentrație minimă posibilă (0,01 %). Oxigenul atmosferic dizolvat a fost eliminat prin barbotare cu metan purificat, timp de 10 minute, înainte de începerea înregistrărilor. Potențialele de semiundă s-au măsurat față de un electrod de calomel saturat (ECS). Electrocul picător utilizat se caracterizează prin următoarea valoare a constantei capilare K, în funcție de înălțime h (cm) a coloanei de mercur:  $K = 0,80 h^{0,43} = = m^{2/3} t^{1/6}$ . Spectrele în IR au fost determinate în pastile cu KBr.

### Sinteza acetatului de 3-fenil-4-mercur-sidonă (III)

Se fierbe la reflux timp de o oră amestecul soluțiilor de 2,69 g acetat de mercur în 15 ml apă și 1,5 g 3-fenilsidonă în 30 ml metanol. La răcire cristalizează acetatul de 3-fenil-4-mercur-sidonă sub forma unei substanțe albe. Se filtrează și se spală prin filtru cu apă fierbinte. Randament 3,3 g. Formula moleculară  $C_{10}H_8O_4N_2Hg$ . P. t. = 203 — 204,5° C (din acetonă).

N % calculat = 6,64

N % găsit = 6,38

Hg % calculat = 46,90

Hg % găsit = 47,52

### Sinteza 4,4'-mercur-bis-(3-fenilsidon)-ei (IV)

Se fierbe la reflux timp de 5 ore o soluție compusă din 3,6 g 3-fenilsidonă, 6 g clorură mercurică și 7,2 g acetat de sodiu în 150 ml metanol 50 %. La răcire cristalizează produsul sub forma unei substanțe albe. Se filtrează, se spală prin filtru cu acetonă și apă caldă. Randament 3,7 g. Formula moleculară  $C_{16}H_{10}O_7N_7Hg$ . P. t. = 275—276° C.

N % calculat = 10,78

N % găsit = 10,44

Hg % calculat = 38,40

Hg % găsit = 37,98

Sosit la redacție: 21 noiembrie 1978.



1. Baker W., Ollis W. D.: Quart. Rev. (1957), 11, 15;
2. Ackermann E.: Pharmazie (1967), 22, 537;
3. Baumann D.: Pharmazie (1976), 2, 36;
4. Pala G., Mantegani A., Coppi G., Genova R.: Chim. Ther. (1969), 4, 31;
5. Cameron D. P., Wiseman E. H.: J. Med. Chem. (1968), 11 (4), 820;
6. Kiss Á., Albert L., Trifu V.: A VIII-a Sesiune științifică a cadrelor didactice I.M.F. Tg.-Mureș, 17 dec. 1971. Volumul de rezumate; 166;
7. Kiss Á., Albert L., Czégeni I., Claudia Szánthó: Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tg.-Mureș, 1976. Volumul de rezumate, 94;
8. Kiss Á., Albert L., Czégeni I.: Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tg.-Mureș, 1977. Volumul de rezumate, 94;
9. Mairanovski S. G.: Uspekhi Khim. (1976), 45, 604;
10. Albert L., Tőkés B., Fülöp L.: Corelații între structura, reducerea electrochimică și spectrele electronice ale unor derivați mercurorganici din clasa sidonelor. Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tg.-Mureș, 1978;
11. Iashunski V. G., Vasileva V. F., Sheinker I. N.: Zhur. Obshch. Khim. (1959), 29, 2712;
12. Tőkés B., Fülöp L.: Studiul compușilor organo-mercurici prin metoda polarografică. Comunicare la ședința U.S.S.M., Filiala Mureș, Secția farmacie, 11 mai 1977;

*L. Albert, B. Tőkés, I. Czégent, L. Domokos*

**CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF SYNDON DERIVATIVES  
I. RESEARCH ON SYNTHESIS, POLAROGRAPHY AND ANTIMICROBIAN  
ACTION OF 3-PHENYL-4-MERCURY-SYNDON-ACETATE**

The authors elaborated an improved method for the synthesis of 3-phenyl-4-mercury-syndon-acetate. The character of the limited current dependent on the concentration, height of mercury column, capillary parameters of the electrode and temperature made it possible to demonstrate the validity of Vilkovič equations. The results permit a qualitative and quantitative polarographical determination of the studied depolarizer. The experimented substance presents a remarkable antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.

---