

УДК 541.49+547 (564.4+565.2)

Т. В. КОВАЛЬЧУК, Н. В. ЛОГИНОВА, А. Т. ГРЕСЬ,
Г. И. ПОЛОЗОВ, Н. П. ОСИПОВИЧ, А. А. ЧЕРНЯВСКАЯ,
Р. А. ЖЕЛДАКОВА, О. И. ШАДЫРО

БИОАКТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ Co(II), Ni(II) И Zn(II) С ПРОИЗВОДНЫМИ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ДИФЕНОЛОВ

Одной из актуальных проблем современной химии является синтез субстанций и разработка эффективных лекарственных препаратов для борьбы с микробными и паразитарными инфекционными заболеваниями, которые составляют 20 % от общего числа летальных исходов [1]. В этой связи первостепенное значение приобретает поиск и разработка новых лекарственных средств широкого спектра действия для комбинированной химиотерапии инфекций из-за возросшего уровня резистентности микроорганизмов к известным антимикробным средствам, в том числе к антибиотикам и сульфаниламидам [2, 3]. Ранее было показано [4, 5], что перспективной областью поиска биоактивных соединений для этих целей являются комплексы меди(II) с производными пространственно экранированных серосодержащих дифенолов, которые продемонстрировали высокий уровень антибактериальной и антифунгальной активности. В данной статье представлены результаты исследования, посвященного синтезу и свойствам биоактивных комплексов Co(II), Ni(II) и Zn(II) с производными серосодержащих дифенолов.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для получения комплексов Co(II), Ni(II) и Zn(II) в качестве лигандов использовались органические соединения **I–IV** (рисунок).

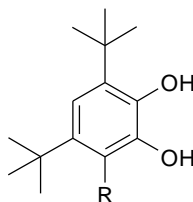


Рис. Общая структурная формула серосодержащих производных дифенола: лиганды **I–V**: R = SCH₂CH₂OH – 4,6-ди-*трет*-бутил-3-(2-гидроксиэтил-сульфанил)-1,2-дигидроксибензол (**I**), R = SCH₂COOH – 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенил-сульфанил) уксусная кислота (**II**), R = SOCH₂COOH – 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфинил) уксусная кислота (**III**), R = SCH₂CH(OH)CH₂(OH) – 4,6-ди-*трет*-бутил-3-(2,3-гидроксипропил-сульфанил)-1,2-дигидроксибензол (**IV**);

Производные пространственно экранированных дифенолов I–IV (см. рис.) синтезировали по методике [6], их металлокомплексы – по общей методике [5]. Рентгенофазовый анализ проводили на приборе ДРОН–3 ($\text{CuK}\alpha$ -излучение). Для расчета молярной электропроводности растворов металлокомплексов сопротивление R раствора (10^{-3} моль/л) в ацетонитриле измеряли при 20°C с использованием стандартной (1 см) кюветы, платиновых электродов и измерителя импеданса TESLA BMS91. ИК-спектры снимали на инфракрасном FT-IR спектрометре Spectrum 1000 в диапазоне $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$. Образцы готовили в виде суспензий в вазелиновом масле. Термограммы записывали на приборе ОД–103 при изменении температуры от 20°C до 450°C со скоростью 5 град/мин. Элементный анализ выполнен в лаборатории Института биоорганической химии НАН Беларуси согласно стандартным методикам [7]. Оптические спектры поглощения растворов лигандов и их металлокомплексов в ацетонитриле записывали на спектрофотометре SPECORD M500 в диапазоне длин волн $220\text{--}900\text{ нм}$ с точностью $\pm 2\text{ нм}$ с использованием стандартной 1 см кюветы. Антимикробная активность определялась по стандартной методике [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С использованием потенциометрического метода изучено комплексообразование ионов Co(II) , Ni(II) и Zn(II) с выше указанными производными фенольного ряда в водно-этанольном растворе [9]. На основании полученных результатов рассчитаны константы депротонирования лигандов, а также определены константы устойчивости образующихся в растворе металлокомплексов. При использовании разработанной нами методики синтеза [5] в твердую фазу выделен ряд комплексов Co(II) , Ni(II) и Zn(II) с соединениями I–IV. Согласно данным рентгенофазового анализа, они характеризуется индивидуальным набором межплоскостных расстояний. Данные элементного анализа комплексов, приведенные в таблице 3, свидетельствуют об образовании металлокомплексов с различным стехиометрическим отношением металла и лиганда, причем в некоторых случаях расчет указывает на присутствие в их составе молекул воды.

Величины молярной электропроводности для комплексов (в ацетонитриле) находятся в интервале $\Lambda_{\text{мол}}=2,2\div 10,6\ \Omega^{-1}\text{см}^2\text{моль}^{-1}$ и свидетельствуют об их неэлектролитной природе [10].

Для всех исследованных металлокомплексов на кривых ДТА в области температур $60\text{--}150^\circ\text{C}$ не наблюдается эндотермических пиков. Следовательно, молекулы растворителя не входят в состав их внешней

координационной сферы [11]. Как видно из табл. 2, комплексы термически устойчивы вплоть до 160 С. Термическое разложение металлокомплексов характеризуется различным количеством экзо-пиков, однако, в целом, можно выделить несколько стадий.

Таблица 1

Результаты элементного анализа металлокомплексов с лигандами I–IV

Комплекс	Брутто-формула	Содержание элементов, % (найдено/вычислено)			
		С	Н	S	Металл
Co(L ^I) ₂	C ₃₂ H ₅₀ S ₂ O ₆ Co	58,73/58,81	7,65/7,71	9,74/9,82	8,94/9,02
Ni(L ^I) ₂	C ₃₂ H ₅₀ S ₂ O ₆ Ni	58,74/58,83	7,61/7,71	9,73/9,82	8,90/8,99
Co(H ₂ O) ₂ L ^{II}	C ₁₆ H ₂₆ S ₂ O ₆ Co	47,31/47,42	6,31/6,42	7,81/7,90	14,47/14,56
Ni(L ^{II}) ₂	C ₃₂ H ₄₆ S ₂ O ₈ Ni	56,28/56,37	6,69/6,80	9,32/9,41	8,53/8,62
Zn(L ^{II}) ₂	C ₃₂ H ₄₆ S ₂ O ₈ Zn	55,74/55,82	6,62/6,73	9,23/9,32	9,42/9,51
Co(L ^{III}) ₂	C ₃₂ H ₄₆ S ₂ O ₁₀ Co	53,74/53,82	6,41/6,49	8,90/8,99	8,17/8,26
Ni(L ^{III}) ₂	C ₃₂ H ₄₆ S ₂ O ₁₀ Ni	53,76/53,85	6,40/6,49	8,88/8,99	8,15/8,23
Zn(L ^{III}) ₂	C ₃₂ H ₄₆ S ₂ O ₁₀ Zn	53,25/53,34	6,34/6,43	8,80/8,91	9,00/9,08
Co(L ^{IV}) ₂	C ₃₄ H ₅₄ S ₂ O ₈ Co	57,11/57,22	7,48/7,57	8,88/8,98	8,19/8,27

Первой стадии разложения соответствует температурный интервал 160–260 °С, что может быть связано с частичной деструкцией лигандов [11]. Второй экзотермический пик находится в области температур 290–430 °С и соответствует максимальной потере массы на кривой ТГ, которая происходит вплоть до полного разложения комплексов, причем лиганды окончательно разлагаются выше 400 °С.

Таблица 2

Результаты термогравиметрического анализа комплексов Co(II), Ni(II) и Zn(II) с лигандами I–IV

Комплекс	Температурный интервал разложения (°С)	Процесс	Потеря массы, %	
			Найдено	Вычислено
Co(L ^I) ₂	180–390	Экзотермический	87,4	88,6
Ni(L ^I) ₂	210–430	Экзотермический	87,5	88,6
Co(H ₂ O) ₂ L ^{II}	290–360	Экзотермический	80,6	81,5
Ni(L ^{II}) ₂	170–390	Экзотермический	88,2	89,0
Zn(L ^{II}) ₂	210–400	Экзотермический	87,5	88,2
Co(L ^{III}) ₂	170–390	Экзотермический	79,9	89,5
Ni(L ^{III}) ₂	170–380	Экзотермический	88,8	89,5
Zn(L ^{III}) ₂	180–400	Экзотермический	88,1	88,7
Co(L ^{IV}) ₂	160–380	Экзотермический	88,8	89,5

Способ координации лигандов I–IV в вышеуказанных комплексах и геометрия их координационных узлов устанавливались с использованием методов спектроскопии (табл. 3 и 4). Согласно результатам анализа ИК-

спектров при комплексообразовании, как правило, реализуются возможности координации через атомы кислорода карбоксильной, сульфоксидной и фенольной группы, а также через атом серы, который находится в боковой цепи и связан с бензольным кольцом.

Таблица 3

Основные максимумы полос поглощения (ν , см^{-1}) в ИК-спектрах лигандов I–IV и их комплексов Co(II), Ni(II) и Zn(II)

Соединение	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C-S})$	$\nu(\text{COO}^-)$	$\nu(\text{S=O})$	$\nu(\text{Me-O})$
1	2	3	4	5	6	8
L^{I}	3536 ср., 3339 ср.	1202 сл., 1062 ср., 1004 сл.	848 сл., 680 сл.	–	–	–
$\text{Co}(\text{L}^{\text{I}})_2$	3617 сл., 3338 сл.	1056 ср.	634 сл.	–	–	581 сл., 532 сл.
$\text{Ni}(\text{L}^{\text{I}})_2$	3425 ср.	1012 сл.	638 сл.	–	–	578 сл., 532 сл.
L^{II}	3545 с., 3447 сл., 3349 с.	1207 оч.с 1163 ср., 1117 сл., 1027 сл.	775 сл., 677 ср., 665 ср., 614 сл.	–	–	–
$\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_2\text{L}^{\text{II}}$	3424 с.	1169 с.	639 с.	1573 оч.с	–	576 сл., 477 сл.
$\text{Ni}(\text{L}^{\text{II}})_2$	3366 с.	1168 ср. 1027 сл.	767 сл., 638 сл.	1581 с.	–	579 сл.
$\text{Zn}(\text{L}^{\text{II}})_2$	3545 сл.	1156 ср. 1026 сл.	769 сл.	1580 ср.	–	579 сл., 510 сл.
L^{III}	3510 с., 3463 с., 3348 с.	1167 с., 1134 ср.	687 с., 612 с.	–	1005 с.	–
$\text{Co}(\text{L}^{\text{III}})_2$	3622 ср. 3403 ср.	1168 ср. 1136 сл.	685 ср., 613 сл.	1577 с.	1024 сл.	477 сл.
$\text{Ni}(\text{L}^{\text{III}})_2$	3627 с., 3392 оч.с.	1169 с., 1125 ср.	684 оч. с., 617 с.	1588 оч. с	1026 ср.	447 ср., 415 ср.
$\text{Zn}(\text{L}^{\text{III}})_2$	3624 сл. 3404 сл. 3201 сл.	1168 сл. 1134 сл.	685 ср., 616 ср.	1578 ср.	1023 сл.	515 сл.
L^{IV}	3554 с., 3345 с.	1069 с., 1025 с.	679 ср., 613 ср.	–	–	–
$\text{Co}(\text{L}^{\text{IV}})_2$	3570 с., 3253 с.	1168 ср. 1062 с., 1015 ср.	691 ср.	–	–	566 сл., 490 сл., 447сл.

Различия в положении и интенсивности полос $\nu(\text{OH})$ и $\nu(\text{C-O})$ в спектрах подавляющего большинства лигандов и соответствующих им металлокомплексов указывают на координацию лиганда через атом

кислорода фенольной группы (в протонированной или депротонированной форме); и лишь в металлокомплексах, образованных лигандом **III**, гидроксогруппа не участвует в формировании координационного узла. Одной из характерных особенностей координации исследовавшихся лигандов в металлокомплексах является неперенное вовлечение в нее карбоксильной и сульфоксидной групп, если они присутствуют в молекуле лиганда, причем сульфоксидная группа, как правило, координируется через атом кислорода.

Таблица 4

Основные характеристики электронных спектров поглощения комплексов Co(II), Ni(II) и Zn(II) и их координационных узлов

Комплекс	Хромофор	Полосы поглощения, λ_{\max} , нм	Геометрия координационного узла
$\text{Co(L}^{\text{VII}})_2$	CoO_4	405sh ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 345 ($\text{O}_{\text{S=O}} \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 305, 255, 225 (ВПЛ)	плоскоквадратный
$\text{Ni(L}^{\text{VII}})_2$	NiO_4	400sh ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 340 ($\text{O}_{\text{S=O}} \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 305, 255, 225 (ВПЛ)	плоскоквадратный
$\text{Zn(L}^{\text{VII}})_2$	ZnO_4	305, 255, 225 (ВПЛ)	тетраэдрический
$\text{Co(L}^{\text{V}})_2$, $\text{Co(L}^{\text{IX}})_2$	CoO_2S_2	510–520sh ($d-d$); 400–405 ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 315–320 ($\text{S} \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 255, 225 (ВПЛ)	плоскоквадратный
$\text{Ni(L}^{\text{V}})_2$	NiO_2S_2	440sh ($d-d$); 390sh ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 315–320 ($\text{S} \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 255, 225 (ВПЛ)	плоскоквадратный
$\text{Co(H}_2\text{O)}_2\text{L}^{\text{VI}}$	CoO_5S	545sh ($d-d$); 410 ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 355 ($\text{S} \rightarrow \text{Co}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 305, 230 (ВПЛ)	октаэдрический
$\text{Ni(L}^{\text{VI}})_2$	NiO_4S_2	540sh ($d-d$); 420 ($\text{O}_{\text{phenolate}} \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 360 ($\text{S} \rightarrow \text{Ni}^{\text{II}}$ ПЗЛМ); 305, 230 (ВПЛ)	октаэдрический
$\text{Zn(L}^{\text{VI}})_2$	ZnO_4S_2	300, 230 (ВПЛ)	октаэдрический

В металлокомплексах, образованных лигандами **I**, **II** и **IV**, в координации участвует связанный с бензольным кольцом атом серы заместителя, находящегося в *орто*-положении к одной из фенольных групп, при этом

образуются пятичленные координационные узлы, в состав которых не входит вторая фенольная группа производных дифенола.

Следует отметить, что изменения в положении и интенсивности полос, свидетельствующие об образовании металлокомплексов, происходят в низкочастотной области ИК-спектров ($\nu < 580 \text{ см}^{-1}$), где расположены полосы валентных колебаний М–О.

Для определения геометрии координационных узлов металлокомплексов проведен анализ электронных спектров поглощения. Для комплексов наблюдаются различные переходы ($d-d$, перенос заряда с участием орбиталей лиганда и металла (ПЗЛМ)), а также внутреннее поглощение лиганда (ВПЛ) (табл. 4). Анализ электронных спектров поглощения металлокомплексов указывает на плоскоквадратную (MO_2S_2) и октаэдрическую (MO_4S_2 , MO_5S) геометрию их координационных узлов.

Для исследованных металлокомплексов и лигандов проведено микробиологическое исследование в отношении тест-культур бактерий, дрожжей и грибов. Следует отметить высокий уровень активности металлокомплексов в отношении грамположительных бактерий *Bacillus subtilis*, *Sarcina lutea* и *Staphylococcus saprophyticus* и практически отсутствие активности в отношении грамотрицательных бактерий. Так, комплексы $\text{Co}(\text{L}^{\text{III}})_2$ и $\text{Zn}(\text{L}^{\text{III}})_2$ весьма активны в отношении штамма *Staphylococcus saprophyticus* (минимальная ингибирующая концентрация, МИК = $6,2 \div 12,5$ мкг/мл), причем их активность превосходит ингибирующее действие исходных лигандов (МИК = $12,5 \div 50$ мкг/мл).

Обращает на себя внимание достаточно высокая антифунгальная активность всех исследованных серосодержащих дифенолов и их металлокомплексов в отношении таких грибов, как *Sclerotinia sclerotiorum* и *Botrytis cinerea* (коэффициент ингибирования роста тест-культур, RI = 100 %), особенно с учетом того, что поиск эффективных способов борьбы с *Botrytis cinerea* представляет в настоящее время серьезную проблему практической микологии [12].

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы и выделены в индивидуальном состоянии 9 новых комплексов $\text{Co}(\text{II})$, $\text{Ni}(\text{II})$ и $\text{Zn}(\text{II})$ с производными серосодержащих дифенолов. Установлено, что их состав соответствует общим формулам ML_2 или ML ; они нерастворимы в воде и являются неэлектролитами.

2. Координационные узлы синтезированных комплексов Co(II), Ni(II) и Zn(II) производных серосодержащих дифенолов характеризуются плоскоквадратной (MO₂S₂) и октаэдрической геометрией (MO₄S₂, MO₅S).
3. Результаты микробиологического исследования указывают на наличие у вышеуказанных комплексов высокой активности в отношении *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Sarcina lutea*, *Sclerotinia sclerotiorum*, *Botrytis cinerea*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schiffmann R., Neugebauer A., Klein Ch. D. // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. P. 511–522.
2. Singh K., Barwa M. S., Tyagi P. // Eur. J. Med Chem. 2006. Vol. 41. P. 147–153.
3. Kasuga N.Ch., Sekino K., Koumo Ch. et al. // J. Inorg. Biochem. 2001. Vol. 84. P. 55–65.
4. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Zheldakova R. A. et al. // Polyhedron. 2006. Vol. 25. P. 3603–3610.
5. Loginova N.V., Koval'chuk T.V., Zheldakova R.A. et al. // Centr. Eur. J. Chem. 2006. Vol. 4, № 3. P. 440–457.
6. Шадыро О. И., Тимошук В. А., Полозов Г. И. и др. // Хим.-фарм. журнал. 1999. №7. С. 25–27.
7. Климова В.А. Основные микрометоды анализа органических соединений – М.: Химия, 1975. – 223 с.
8. Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии М.: Медицина, 1971. 536 с.
9. Ковальчук Т. В. Синтез и свойства биоактивных комплексов меди(II), кобальта(II), никеля(II) и цинка(II) с производными пространственно экранированных дифенолов и аминифенолов: Дис. ... кад. хим. наук. Мн., 2007. 158 с.
10. Malhotra R., Singh J. P., Dudeja M. at al. // J. Inorg. Biochem. 1992. Vol. 46. P. 119–127.
11. Кукушкин Ю.Н., Будакова В.Ф., Седова Г.Н. Термические превращения координационных соединений в твердой фазе. Л.: Изд-во ЛГУ, 1981. 176 с.
12. Weiqun Z., Wen Y., Liqun X. at al. // J. Inorg. Biochem. 2005. Vol. 99. P. 1314–1319.

УДК 541.49+547 (564.4+565.2)

Ковальчук Т. В., Логинова Н. В., Гресь А. Т., Полозов Г. И., Осипович Н. П., Чернявская А. А., Желдакова Р. А., Шадыро О. И., Синтез и свойства биоактивных комплексов Co(II), Ni(II) и Zn(II) с производными серосодержащих дифенолов // Свиридовские чтения: Сб. ст. Вып. 4. Минск, 2008. С.

Было изучено комплексообразование ионов Co(II), Ni(II) и Zn(II) с серосодержащими производными дифенолов, а также проведен их фармакологический скрининг. Изучены кислотно-основные свойства лигандов, определены константы устойчивости их металлокомплексов. Разработана методика синтеза комплексов, определен их элементный состав, основные физико-химические свойства а также характеристики координационных узлов (MO_4 и MO_2S_2). По результатам фармакологического скрининга металлокомплексы могут оцениваться как потенциальные химиотерапевтические агенты с широким спектром действия.

Библиогр. 12 назв., ил. 1, табл. 4.

Koval'chuk T. V., Loginova N. V., Gres' A. T., Polozov G. I., Osipovich N. P., Chernyavskaya A. A., Zheldakova R. A., Shadyro O. I., **Synthesis and properties of bioactive Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes with sulfur-containing derivatives of difenols** // Sviridov readings. Iss 4. Minsk, 2008. P.

The complexation of Co(II), Ni(II) and Zn(II) ions with sulfur-containing diphenol derivatives was investigated and carried out their pharmacological screening. Acid-base properties of the ligands have been examined and stability constants of their metal complexes were determined. The synthetic procedure for the complexes has been developed, their elemental composition and the main physico-chemical properties were determined along with characteristics of coordination core (MO_4 and MO_2S_2). According to the results of their pharmacological screening the metal complexes may be regarded as possible chemotherapeutic agents with a broad spectrum of action.