

Т. В. КОВАЛЬЧУК, Н. В. ЛОГИНОВА, Н. В. УШАКОВ,
Г. И. ПОЛОЗОВ, Н. П. ОСИПОВИЧ, А. А. ЧЕРНЯВСКАЯ,
Г. А. КСЕНДЗОВА, В. Л. СОРОКИН, О. И. ШАДЫРО

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ Bi(III) С ПРОИЗВОДНЫМИ АМИНОФЕНОЛОВ

Лекарственные препараты, в состав которых входят соединения Bi(III), использовали с XVIII века для лечения гастродуоденальных заболеваний и инфекций, вызванных спирохетами [1]. Среди наиболее часто используемых во второй половине XX века препаратов – основной карбонат, основной галлат, основной нитрат, основной салицилат и основной цитрат Bi(III) [2]. Установлено [3], что эти соединения Bi(III) содержат полиэдральные структурные фрагменты – протонированные полиядерные катионы $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3]^{5+}$ и $[\text{Bi}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]^{6+}$. Наиболее изучена роль коллоидного основного цитрата и основного салицилата Bi(III) в желудочной и дуоденальной язвенной терапии, а также их антибактериальное действие в отношении *Helicobacter pilory* [4]. Следует отметить несомненные достоинства этих препаратов Bi(III): малую всасываемость (менее 1 %) и, следовательно, низкую токсичность; более низкий уровень минимальной подавляющей концентрации, чем у блокаторов H_2 -рецепторов гистамина и блокаторов протонного насоса; отсутствие специфического воздействия на организм человека и преодоление выработанной в результате терапии антибиотиками устойчивости известных штаммов *Helicobacter pilory* [5]. Комплексы Bi(III) с другими лигандами [6] также рассматриваются как перспективные химиотерапевтические агенты, причем биоактивность таких комплексов не ограничивается лишь антихеликобактерным эффектом. Установлено, что комплексы Bi(III) с производными тиосемикарбазонов, дитиокарбаматов, дитиолатов и фторхинолонами, а также некоторые висмуторганические соединения (галоидные производные Ph_3Bi) [7, 8] обладают антимикробной активностью в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов. Комплексы Bi(III) с цистеином, нитрилотриуксусной кислотой, а также полилигандный комплекс Bi(III) с цитратом и ранитидином проявили заметную противовирусную активность, в частности в отношении SARS-коронавируса, вызывающего атипичную пневмонию [9]. Заслуживают внимания и многообещающие результаты скрининга, которые показали антипролиферативную активность комплексов Bi(III) с производными дитиокарбаматов, дитиолатов и висмуторганических соединений (производных Ph_3Bi) [10].

Цель данной работы – синтез и изучение свойств комплексов Bi(III) с производными аминифенолов, определение их состава и геометрии координационного полиэдра, а также оценка уровня их антифунгальной активности.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для получения комплексов Bi(III) с производными аминифенолов в качестве лигандов использовали органические соединения, структурные формулы которых приведены на рис. 1.

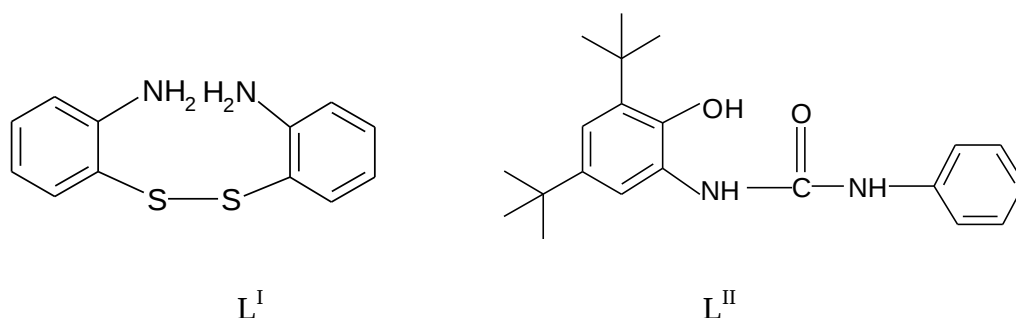


Рис. 1. Структурные формулы производных аминифенола: дисульфид-2-аминотиофенол (L^I), N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)-N'-фенилмочевина (L^{II})

В качестве реагентов использовали раствор лиганда в этаноле ($3 \cdot 10^{-3}$ моль/дм³) и раствор BiCl₃ в концентрированной соляной кислоте (1,2 моль/дм³) (мольное отношение Bi(III) : лиганд = 1 : 2). Раствор лиганда приливали по каплям в раствор соли Bi(III); синтез проводили при непрерывном пропускании аргона через реакционную смесь в течении 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали на мембранном фильтре (0,2 мкм) и дополнительно промывали водно-этанольной смесью (1:1) для удаления непрореагировавшего органического соединения и соли металла, а затем сушили при комнатной температуре до постоянного веса.

Рентгенофазовый анализ проводили на приборе ДРОН-3 (CoK α -излучение). ИК-спектры снимали на инфракрасном FT-IR спектрометре Spectrum 1000 в диапазоне 4000–400 см⁻¹. Термограммы записывали на приборе NETZSCH STA 449 C при изменении температуры от 20 °C до 450 °C со скоростью 5 град/мин. Элементный анализ выполнен в Институте физики НАН Беларуси на приборе Vario EL GmbH (CHNS mode) (с точностью $\pm 0,01$ %). Оптические спектры поглощения растворов лигандов и их металлокомплексов в ацетонитриле записывали на спектрофотометре SPECORD M500 в диапазоне длин волн 220–900 нм с точностью ± 2 нм с использованием стандартной (1 см) кюветы. Спектры ЭПР поликристаллических образцов регистрировали на приборе Varian E-112 (X-диапазон; 9,3 ГГц) при температуре кипения жидкого азота (77 K) и при комнатной температуре с использованием в качестве стандартов 1,1-дифенил-2-пикрилгидразильного свободного радикала и иона Mn²⁺ в решетке MgO. Антифунгальную активность определяли по стандартной методике [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С использованием описанной выше методики синтеза выделены в кристаллическом состоянии комплексы Bi(III) с лигандами L^I и L^{II} . Эти комплексы не растворимы в воде, диэтиловом эфире, нитрометане и хлороформе, однако хорошо растворимы в ацетонитриле, диметилсульфоксиде. Согласно данным рентгенофазового анализа, продукты синтеза характеризуются воспроизводимыми наборами межплоскостных расстояний, что позволяет считать их индивидуальными химическими соединениями. Результаты элементного анализа (табл. 1 и 2) свидетельствуют об образовании комплексов, состав которых соответствует общей формуле $Bi_2Cl_{10}L_2 \cdot 4H_2O$.

Таблица 1

Результаты элементного анализа металлокомплекса Bi(III) с лигандом I

Комплекс	Брутто-формула	Содержание элементов, % (найденно/вычислено)					
		C	H	S	N	Bi	Cl
$Bi_2Cl_{10}L^I_2 \cdot 4H_2O$	$C_{24}H_{28}S_4N_4Bi_2Cl_{10}$	22,51/	1,06/	9,92/	4,29/	32,71/	27,75/
		22,62	2,19	10,05	4,39	32,84	27,89

Таблица 2

Результаты химического элементного анализа металлокомплекса Bi(III) с лигандом II

Комплекс	Брутто-формула	Содержание элементов, % (найденно/вычислено)				
		C	H	N	Bi	Cl
$Bi_2Cl_{10}L^{II}_2 \cdot 4H_2O$	$C_{42}H_{60}N_4O_4Bi_2Cl_{10}$	34,46/	4,02/	3,76/	28,51/	24,21/
		34,54	4,11	3,84	28,65	24,33

На термограммах металлокомплексов в области температур 60–150 °C на кривых ДТА наблюдается эндотермический пик, что указывает на присутствие молекул растворителя в их координационной сфере, а расчет, выполненный на основании данных элементного анализа и термогравиметрического анализа, свидетельствует о наличии 4-х молекул воды в составе комплексов.

Для определения состава координационных полиэдров металлокомплексов использовали метод ИК-спектроскопии. При образовании комплексов в их спектрах происходит изменение интенсивности и положения полос валентных колебаний NH-групп лигандов L^I , L^{II} и их смещение в высокочастотную область (табл. 3). Положение полосы, соответствующей валентным колебаниям C–N связи, в комплексах не изменяется, однако происходит изменение ее интенсивности. Положение же полос колебаний, относящихся к связи C–S в спектре комплекса $Bi_2Cl_{10}L^I_2 \cdot 4H_2O$, изменяется незначительно, что может указывать на отсутствие атомов серы в координационном узле комплекса. В спектрах комплексов в области 3200–3300 cm^{-1} расположена очень широкая полоса, которая может быть отнесена к колебаниям OH-групп

молекул воды. Связь Bi–Cl в комплексном соединении проявляется слабыми полосами при 825 см^{-1} .

Таблица 3

Основные максимумы полос поглощения (ν , см^{-1}) в ИК-спектрах лигандов и их комплексов с Bi(III)

Соединение	$\nu(\text{—OH})$	$\nu(\text{C—O})$	$\nu(\text{C—N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{—NH})$	$\nu(\text{C—S})$
L^{I}	—	—	1280 ср	1583 сл	3296 сл, 3375 сл	667 ср, 692 ср, 745 ср
$\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}^{\text{I}}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	—	—	1278 ср	1558 сл	3462 сл	669 сл, 752 с
L^{II}	3377 с	1026 сл, 1064 ср, 1155 ср, 1197 ср	1295 ср	1596 ср	3301 ср	—
$\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}^{\text{II}}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	3370 ср	1064 ср, 1155 ср, 1197 ср	1295 сл	1595 ср	3370 ср	—

С целью подтверждения образования хлоридного комплекса Bi(III) в растворах, используемых для его осаждения, было проведено спектрофотометрическое исследование. Установлено, что спектр поглощения исследовавшейся системы имеет два максимума в областях 290–328 нм и 333–355 нм (рис. 2, а, б, в). Сравнение полученных нами данных с литературными [8] позволяет сделать вывод, что в этой системе присутствуют комплексные анионы состава BiCl_5^{2-} или $[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}]^{4-}$. Согласно данным элементного анализа состав комплексов соответствует общей формуле $\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Следовательно, их молекула содержит димер $[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}]^{4-}$. Отметим, что присутствие органического лиганда в комплексах $\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}^{\text{I}}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}^{\text{II}}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ обуславливает появление в спектре характерной для него полосы поглощения с максимумом 340 нм (рис. 2, в).

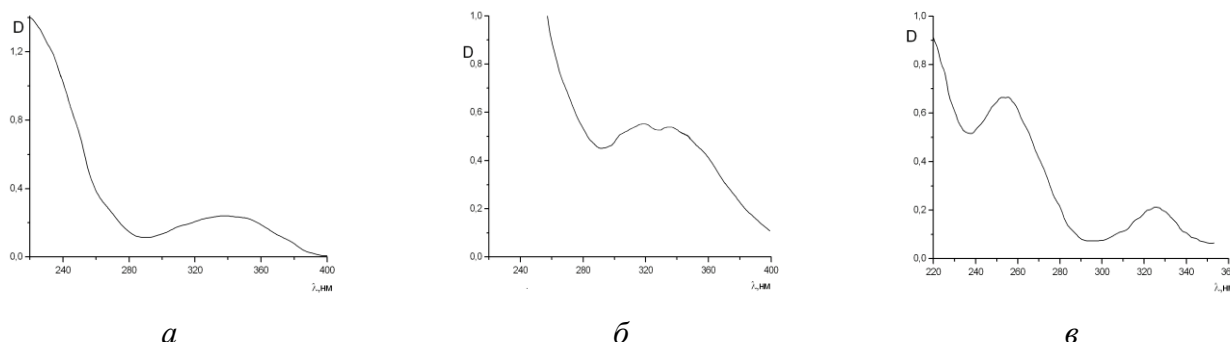


Рис. 2. Спектры поглощения лиганда L^{I} (а), комплекса $\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}^{\text{I}}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (б) и $[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}]^{4-}$ (в)

Отсутствие смещения полосы поглощения 325 нм аниона $[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}]^{4-}$ в составе комплексов по сравнению с ее положением в спектре комплекса $\text{H}_4[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}]$ свидетельствует о том, что молекулы лиганда непосредственно не входят в состав координационных полиэдров комплексов $\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}^{\text{I}}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и

$\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}^{\text{II}}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Таким образом, можно предположить, что при кристаллизации из раствора этих комплексов $\text{Bi}(\text{III})$ происходит димеризация ионов BiCl_5^{2-} и образуются координационные полиэдры сложного состава, представляющие собой биядерный анион $[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}]^{4-}$, который связан с двумя молекулами органического лиганда в протонированной форме ионной связью.

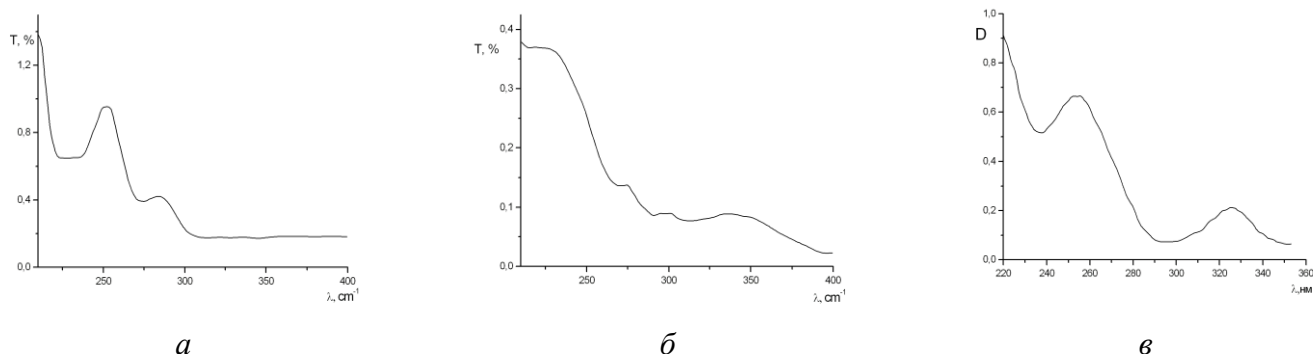


Рис. 3. Спектры поглощения лиганда L^{II} (а), комплекса $\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}^{\text{II}}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (б) и $[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}]^{4-}$ (в)

Согласно данным ЭПР исследования в синтезированных комплексах $\text{Bi}(\text{III})$ свободнорадикальные частицы отсутствуют.

Нами проведена первичная количественная оценка антифунгальной активности синтезированных комплексов $\text{Bi}(\text{III})$ на 8 тест-культурах условно патогенных грибов. Выявлена умеренная антифунгальная активность комплексов (коэффициент ингибирования роста мицелия $RI = 50\text{--}100\%$). Наиболее высокую активность продемонстрировал комплекс $\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}^{\text{II}}_2$ в отношении *Sclerotinia sclerotiorum*, *Fusarium spp.*, *Botrytis cinerea* ($RI = 100\%$), для комплекса $\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}^{\text{I}}_2$ столь высокий ингибирующий эффект зафиксирован лишь в отношении *Sclerotinia sclerotiorum*.

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы и выделены в кристаллическом состоянии комплексы $\text{Bi}(\text{III})$, состав которых соответствует общей формуле $\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.
2. Установлено, что координационный полиэдр комплексов является биядерным анионом $[\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}]^{4-}$, с которым органические лиганды связаны в протонированной форме.
3. Выявлена умеренная антифунгальная активность комплексов $\text{Bi}(\text{III})$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gielen M., Tiekink E. R. T. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine*. Weinheim: Wiley-VCH 2005. 598 p.
2. Машиковский М. Д. Средства для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. М.: 14-е изд., испр. и доп., 2001. Гл. 12. С. 220–372.
3. Briand G. G., Burford N. // *Chem. Rev.* 1999. Vol. 99. P. 2601–2657.
4. Ge R., Sun H. // *Acc. Chem. Res.* 2007. Vol. 40. P. 267–274.
5. Yang N., Sun H. // *Coord. Chem. Rev.* 2007. Vol. 251. P. 2354–2366.
6. Cantón R., Martín A. C., Rafael L. et al. // *Rev. Med. Microbiol.* 2001. Vol. 12, № 1. P. 47–61.
7. Dittes U., Vogel E., Keppler B. K. // *Coord. Chem. Rev.* 1997. Vol. 163. P. 345–364.

8. *Chauhan H. P. S., Shaik N. M., Singh U. P. // Appl. Organomet. Chem. 2006. Vol. 20. P. 142–148.*