

В спектрах ЭПР всех исследованных комплексов Mn(II) присутствует широкий сигнал (200—500 G) величина g -фактора которого заметно отличается от чисто спинового значения 2,0023 ($g = 2,015 \div 2,04$), что характерно для низкоспиновых комплексов Mn(II) с искаженной геометрией координационных узлов и практически без взаимодействия между атомами марганца [7]. Отсутствие сигнала в спектрах ЭПР комплексов Fe(II) свидетельствует об их диамагнитном состоянии.

ВЫВОДЫ

1. Ионы Cu(II) , Mn(II) и Fe(II) образуют в водно-этанольном растворе комплексы с фосфонатными производными o -дифенолов I и II, в которых отношение $\text{M(II)} : \text{L} = 1 : 2$; их константы устойчивости изменяются в пределах $8,31 \cdot 10^2 \div 3,31 \cdot 10^3$.

2. Стехиометрический состав синтезированных металлокомплексов в твердом состоянии соответствует общим формулам ML_2 (где $\text{M} = \text{Cu(II)}$, Fe(II) , $\text{L} = \text{I, II}$) и $\text{ML}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ (где $\text{M} = \text{Mn(II)}$, $\text{L} = \text{I, II}$).

3. Проведенное спектроскопическое исследование металлокомплексов указывает на плоскоквадратную (CuO_4 и FeO_4) и октаэдрическую (MnO_6) геометрию их координационных узлов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Zheldakova R. A. et al. // Polyhedron. 2006. Vol. 25. P. 3603—3610.
2. Uses of Inorganic Chemistry in Medicine / Ed. N. P. Farrell. RCS, 1999. 159 p.
3. Holy A., Clercq E. De., Votruba I. // ACS Symp. Series. 401. 1989. P. 51—71.
4. Шадыро О. И., Тимошук В. А., Полозов Г. И. и др. // Хим.-фарм. журн. 1999. № 7. С. 25—27.
5. Климова В. А. Основные микрометоды анализа органических соединений. М.: Химия, 1975. 223 с.
6. Белами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М.: Изд-во ин. лит., 1963. 590 с.
7. Керрингтон А. Магнитный резонанс и его применение в химии М.: Мир, 1970. 447 с.

УДК 541.49

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 Vi(III) С ПРОИЗВОДНЫМИ АМИНОФЕНОЛОВ

Лекарственные препараты, в состав которых входят соединения Vi(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 Vi(III) [2]. Установлено [3], что эти соединения Vi(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 Vi(III) в желудочной и дуоденальной язвенной терапии, а также их антибактериальное действие в отношении *Helicobacter pilory* [4]. Следует отметить несомненные достоинства этих препаратов Vi(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 Vi(III) с другими лигандами [6] также рассматриваются как перспективные химиотерапевтические агенты, причем биоактивность таких комплексов не ограничивается лишь антихеликобактерным эффектом. Установлено, что комплексы Vi(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 Vi(III) с цистеином, нитрилотриуксусной кислотой, а также полилигандный комплекс Vi(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 Vi(III) с производными дитиокарбаматов, дитиолатов и висмуторганических соединений (производных Ph_3Bi) [10].

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

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

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

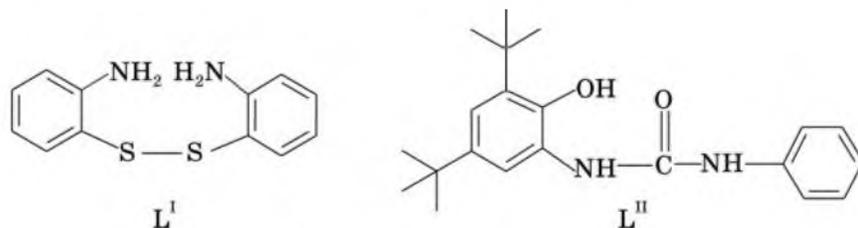


Рис. 1. Структурные формулы производных аминифенола:
дисульфид-2-аминифенол (L^I),
N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)-N'-фенилмочевина (L^{II})

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 течение 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 °С до 450 °С со скоростью 5 град/мин. Элементный анализ выполнен в Институте физики НАН Беларуси на приборе Vario EL GmbH (CHNS mode) (с точностью ±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 К) 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 нерастворимы 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 Bi₂Cl₁₀L₂ · 4H₂O.

На термограммах металлокомплексов в области температур 60—150 °С 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 молекул воды в составе комплексов.

Таблица 1

Результаты элементного анализа металлокомплекса Bi(III) с лигандом I

Комплекс	Брутто-формула	Содержание элементов, % (найдено/вычислено)					
		C	H	S	N	Bi	Cl
Bi ₂ Cl ₁₀ L ₂ ^I · 4H ₂ O	C ₂₄ H ₂₈ S ₄ N ₄ Bi ₂ Cl ₁₀	22,51/ 22,62	1,06/ 2,19	9,92/ 10,05	4,29/ 4,39	32,71/ 32,84	27,75/ 27,89

Таблица 2

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

Комплекс	Брутто-формула	Содержание элементов, % (найдено/вычислено)				
		C	H	N	Bi	Cl
$\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}_2^{\text{II}} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_4\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}$	34,46/ 34,54	4,02/ 4,11	3,76/ 3,84	28,51/ 28,65	24,21/ 24,33

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 $\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}_2^{\text{I}} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 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 cm^{-1} .

Таблица 3

**Основные максимумы полос поглощения (ν , cm^{-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
$\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}_2^{\text{I}} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	—	—	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	—
$\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}_2^{\text{II}} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	3370 ср	1064 ср 1155 ср 1197 ср	1295 сл	1595 ср	3370 ср	—

В целях 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, в, 3, 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 $\text{Bi}_2\text{Cl}_{10}\text{L}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Следова-

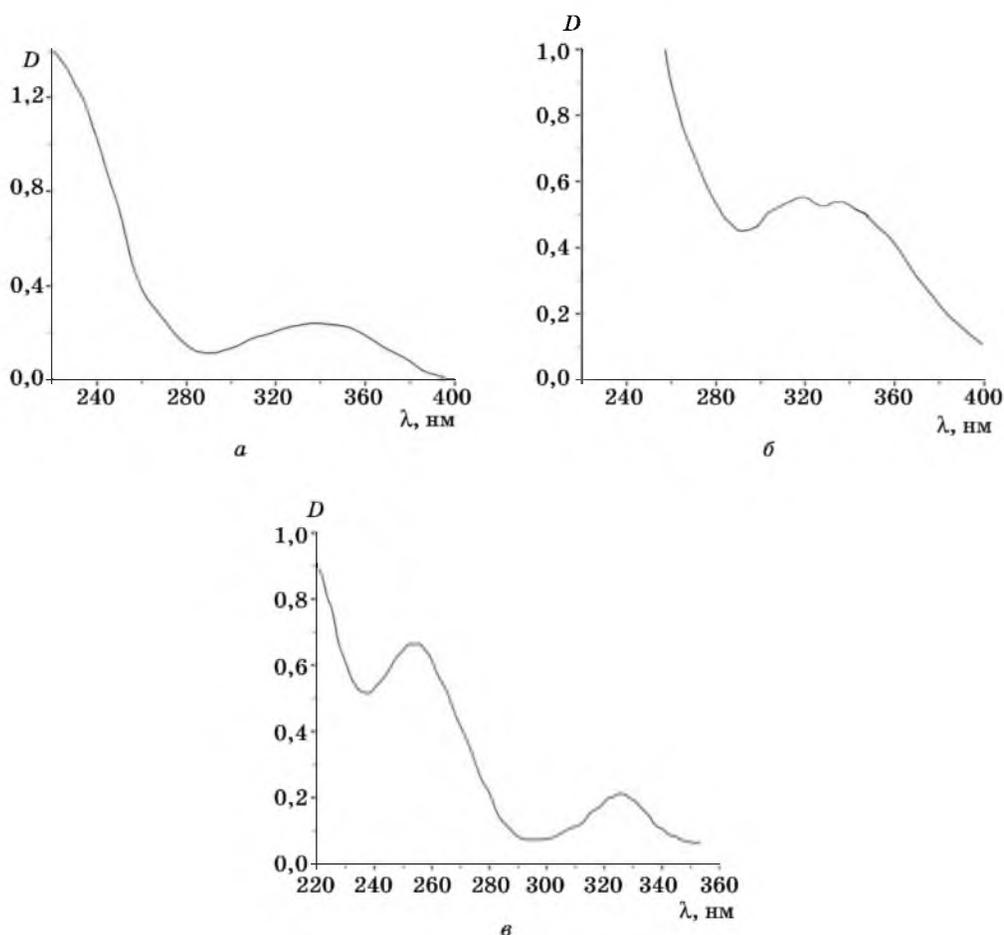


Рис. 2. Спектры поглощения лиганда L^I (а), комплекса $Vi_2Cl_{10}L_2^I \cdot 4H_2O$ (б) и $[Vi_2Cl_{10}]^{4-}$ (в)

тельно, их молекула содержит димер $[Vi_2Cl_{10}]^{4-}$. Отметим, что присутствие органического лиганда в комплексах $Vi_2Cl_{10}L_2^I \cdot 4H_2O$ и $Vi_2Cl_{10}L_2^{II} \cdot 4H_2O$ обуславливает появление в спектре характерной для него полосы поглощения с максимумом 340 нм (рис. 2, 3).

Отсутствие смещения полосы поглощения 325 нм аниона $[Vi_2Cl_{10}]^{4-}$ в составе комплексов по сравнению с ее положением в спектре комплекса $H_4[Vi_2Cl_{10}]$ свидетельствует о том, что молекулы лиганда непосредственно не входят в состав координационных полиэдров комплексов $Vi_2Cl_{10}L_2^I \cdot 4H_2O$ и $Vi_2Cl_{10}L_2^{II} \cdot 4H_2O$. Таким образом, можно предположить, что при кристаллизации из раствора этих комплексов Вi(III) происходит димеризация ионов $ViCl_5^{2-}$ и образуются координационные полиэдры сложного состава, представляющие собой биядерный анион $[Vi_2Cl_{10}]^{4-}$, который связан с двумя молекулами органического лиганда в протонированной форме ионной связью.

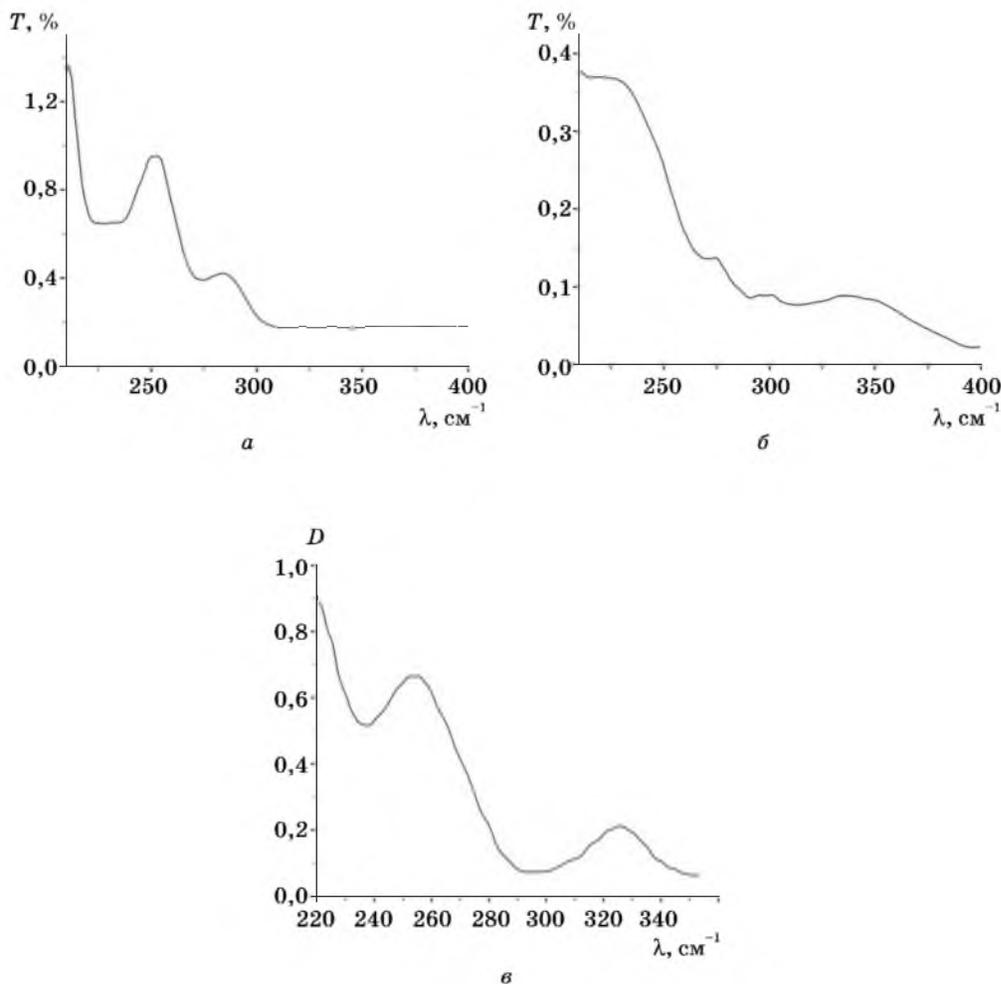


Рис. 3. Спектры поглощения лиганда L^{II} (а), комплекса Bi₂Cl₁₀L^{II} · 4H₂O (б) и [Bi₂Cl₁₀]⁴⁻ (в)

Согласно данным ЭПР исследования в синтезированных комплексах Bi(III) свободнорадикальные частицы отсутствуют.

Нами проведена первичная количественная оценка антифунгальной активности синтезированных комплексов Bi(III) на 8 тест-культурах условно патогенных грибов. Выявлена умеренная антифунгальная активность комплексов (коэффициент ингибирования роста мицелия $RI = 50-100\%$). Наиболее высокую активность продемонстрировал комплекс Bi₂Cl₁₀L^{II} в отношении *Sclerotinia sclerotiorum*, *Fusarium spp.*, *Botrytis cinerea* ($RI = 100\%$), для комплекса Bi₂Cl₁₀L^I столь высокий ингибирующий эффект зафиксирован лишь в отношении *Sclerotinia sclerotiorum*.

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы и выделены в кристаллическом состоянии комплексы Bi(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 Bi(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. *Машковский 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.

УДК 577.175.5

**Я. В. ФАЛЕТРОВ, К. А. ФРОЛЕНКОВ, В. В. РЯБИКОВА,
Н. С. ФРОЛОВА, Е. В. РУДАЯ, В. М. ШКУМАТОВ**

ИССЛЕДОВАНИЕ 1-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ЦИТОХРОМОВ P450

ВВЕДЕНИЕ

Цитохромы P450 являются ферментами класса монооксигеназ, содержащими нековалентно связанный гем, пятым лигандом Fe которого является тиолат-анион цистеина. В организме человека цитохромы P450 осуществляют ключевые реакции окислительного метаболизма ряда классов эндогенных (стероиды, ретиноиды, эйкозаноиды) и экзогенных (ксенобиотики, лекарства) веществ посредством реакций C-гидроксилирования, N-, S-, O-деалкилирования, эпоксилирования и т. п. [1, 2]. Ингибирование определенных форм P450 лекарствами является основой их терапевтического или побочного действия. Селективные ингибиторы P450 используются и активно разрабатываются как противогрибковые, противораковые и другие лекарства [3—5]. Большинство лекарственных ингибиторов P450 содержат в своей структуре N-гетероциклические (имидазоллильные, триазолильные, пиридилильные и т. д.) фрагменты, которые способны образовывать координацион-