

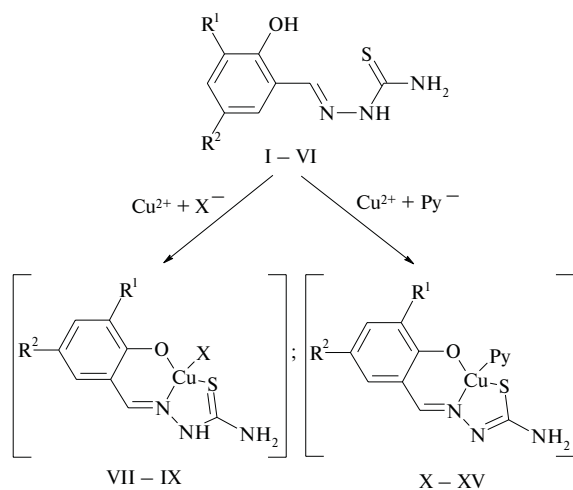
СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ МЕДИ С ТИОСЕМИКАРБАЗОНИМИ ЗАМЕЩЕННЫХ САЛИЦИЛОВОГО АЛЬДЕГИДА

* Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану; Молдавский государственный университет, Кишинев

Синтезированы новые координационные соединения меди с тиосемикарбазонами 5-хлор-, 5-бром-, 5-нитро-, 5-метил-, 3,5-дихлор- и 3,5-дибромсалицилового альдегида, обладающие высокой антимикробной активностью. На основании данных элементного анализа, магнетохимического, ИК-спектроскопического и термогравиметрического исследований высказано суждение о составе и строении полученных комплексов. Выявлено влияние природы заместителя в бензольном кольце тиосемикарбазона и ацидо-лигандов на антимикробную активность соединений по отношению к 8 штаммам стафилококков, стрептококков и кишечных палочек. Установлено, что из всех исследуемых веществ наиболее высокой активностью обладают координационные соединения меди с тиосемикарбазоном 3,5-дибромсалицилового альдегида.

Производные тиосемикарбазида находят применение в медицине в качестве препаратов, обладающих противомикробным, противотуберкулезным, противоопухолевым, противогрибковым действием [1 – 4]. Установлено [5 – 7], что многие координационные соединения d-элементов с такими лигандами также обладают биологической активностью, причем в ряде случаев чувствительность микроорганизмов к ним выше, чем к исходным органическим производным тиосемикарбазида. В связи с этим синтез и исследование новых комплексов биометаллов с подобными лигандами представляет как научный, так и практический интерес.

Цель настоящей работы — поиск условий получения, изучение состава, строения и физико-химических свойств новых антимикробных средств на основе координационных соединений меди с тиосемикарбазонами 5-хлор (I)-, 5-бром (II)-, 5-нитро (III)-, 5-метил (IV)-, 3,5-дихлор (V)- и 3,5-дибромсалицилового (VI) альдегидов. Синтез комплексов осуществлен по схеме:



I: R¹ = H, R² = Cl; II: R¹ = H, R² = Br; III: R¹ = H, R² = NO₂; IV: R¹ = H, R² = Me; V: R¹ = R² = Cl; VI: R¹ = R² = Br; VII: R¹ = R² = Br, X = Cl; VIII: R¹ = R² = X = Br; IX: R¹ = R² = Br, X = NO₃; X: R¹ = H, R² = Cl; XI: R¹ = H, R² = Br; XII: R¹ = H, R² = NO₂; XIII: R¹ = H, R² = Me; XIV: R¹ = Cl, R² = Br; XV: R¹ = R² = Br.

Комплексы VII – IX получены при взаимодействии спиртовых растворов гидратов хлорида, бромида и нитрата меди с тиосемикарбазоном II, взятыми в молярном отношении 1:1. Пиридинсодержащие соединения X – XV синтезированы по аналогичной методике при взаимодействии вышеуказанных солей меди и тиосемикарбазонов I – VI в присутствии пиридина (pH 7,0 – 7,5). Выходы и физико-химические характеристики выделенных комплексов приведены в табл. 1. Они представляют собой хроматографически чистые мелкокристаллические вещества темно-зеленого цвета, нерастворимые в эфире, мало растворимые в воде и спиртах, хорошо растворимые в диметилформамиде и диметилсульфоксиде.

На основании магнетохимического исследования синтезированных веществ установлено (табл. 1), что все они, по-видимому, имеют мономерное строение, поскольку значения их эффективных магнитных моментов соответствуют спиновому значению для одного неспаренного электрона.

Термический анализ координационных соединений VII – XV показал, что их термолит протекает в две стадии. На дериватограммах пиридинсодержащих соединений X – XV в области 120 – 180 °C наблюдается эндотермический эффект, который судя по потере в массе соответствует их дезаминированию. Последующий термоэффект, наблюдаемый в области 400 – 470 °C является экзотермическим и связан с термоокислительной деструкцией координированных тиосемикарбазонов I – VI. Установлено, что на температуру максимума этого эффекта основное влияние оказывает природа заместителя в бензольном кольце салицилиденного фрагмента и при одном и том же составе комплекса изменяется в ряду: $t^{\circ}\text{C}(\text{CH}_3) > t^{\circ}\text{C}(\text{Br}) \geq t^{\circ}\text{C}(\text{Cl}) > t^{\circ}\text{C}(\text{NO}_2)$. Введение второго атома галогена в состав лиганда приводит к понижению температуры разложения комплекса. На нее влияет также природа внутрисферного кислотного остатка и для комплексов одинакового состава она уменьшается при замене хлорид- на бромид- или нитрат-ион.

С целью определения способа координации лигандов I – VI с центральными ионами проведен сравнительный анализ ИК-спектров синтезированных комплексов VII – XV, исходных тиосемикарбазонов, а также описанных в литературе [8 – 10] координационных соединений переходных металлов с тиосемикарбазонами ароматических 2-гидроксиальдегидов. Установлено, что тиосемикарбазоны I – VI в исследуемых веществах ведут себя как тридентатные O,N,S-лиганды и присоединяются к иону-комплексобразователю через фенольный кислород, серу, а также через азотинитрогенный азот с образованием пяти- и шестичленного металлоциклов. В пользу этого свидетельствует наличие в ИК-спектрах соединений VII – IX полос поглощения валентных колебаний связей C=N и C=S, которые смещены на 45 – 25 см⁻¹ в длинноволновую область по сравнению с аналогичными полосами поглощения исходных тиосемикарбазонов и подобных лигандов, а также появление ряда новых полос в области металл – кислород, металл – азот и металл – сера. Следует отметить, что в комплексах X – XV атом серы тиосемикарбазидного фрагмента лигандов I – VI находится в депротонированной тиоенольной таутомерной форме. На это указывает исчезновение в ИК-спектрах всех комплексов полосы C=S при 770 – 780 см⁻¹, а также появление полосы валентного колебания связей >C=N–N=C< в области 1575 – 1565 см⁻¹. Участие других функциональных групп лигандов I – VI в координации с центральными атомами исключается, так как их характеристические полосы поглощения проявляются в тех же областях, что и в свободных тиосемикарбазонах. Наличие в синтезированных веществах координированной молекулы пиридина подтверждается присутствием в их ИК-спектрах соответствующих полос поглощения.

Вышеприведенные экспериментальные данные находятся в согласии с ранее полученными при изучении подобных комплексов [8 – 10].

Таблица 1
Выходы и физико-химические свойства соединений VII – XV

Соединение	Выход, %	Брутто-формула	Эффективные магнитные моменты	Температура полного разложения комплекса, °С
VII	69	C ₈ H ₆ Br ₂ ClCuN ₃ OS	1,93	470
VIII	75	C ₈ H ₈ Br ₃ CuN ₃ O ₂ S	1,85	460
IX	61	C ₈ H ₆ Br ₂ CuN ₄ O ₄ S	1,99	425
X	72	C ₃ H ₁₁ ClCuN ₄ OS	1,78	440
XI	75	C ₁₃ H ₁₁ BrCuN ₄ OS	1,93	450
XII	69	C ₁₃ H ₁₁ CuN ₅ O ₃ S	1,84	400
XIII	70	C ₁₄ H ₁₄ CuN ₄ OS	1,75	460
XIV	76	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₂ CuN ₄ OS	1,80	410
XV	78	C ₁₃ H ₁₀ Br ₂ CuN ₄ OS	1,78	420

* При 292 К, в магнетонах Бора

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры веществ регистрировали на спектрофотометре Perkin-Elmer 337 (образцы в виде суспензии в вазелиновом и фторированном маслах). Эффективные магнитные моменты соединений VII – XV определяли по методу Гуи. Дериواتограммы исследуемых комплексов снимали на дериватографе системы Paulik-Paulik-Erday в интервале температур 20 – 1000 °С в атмосфере воздуха (эталон — Al₂O₃, тигель — корундовый). Исходные тиосемикарбазоны I – VI получали по методикам, описанным в [10].

Хлоро-(3,5-дибромсалицилиден)тиосемикарбазидо-медь (VII). Смешивают 100 мл этанольного раствора, содержащего 3,53 г (10 ммоль) тиосемикарбазона II, с 1,71 г (10 ммоль) дигидрата дихлорида меди. Полученную реакционную смесь нагревают (50 – 55 °С) при непрерывном перемешивании в течение 30 – 40 мин на магнитной мешалке. При охлаждении выпадает темно-зеленый осадок, который отфильтровывают на стеклянном фильтре, промывают спиртом, эфиром и сушат на воздухе.

Аналогично, используя в качестве исходных веществ тиосемикарбазон II и бромид или тригидрат ди-

Таблица 2
Минимальные подавляющие (МПК) и бактерицидные (МБК) концентрации соединений I – XV по отношению к тест-микробам (в мкг/мл)

Соединение	Грамположительные микроорганизмы								Грамотрицательные микроорганизмы							
	<i>Staphylococcus aureus</i>						<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i> (O-111)		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Proteus vulgaris</i>			
	Wood-46		Smith		209P				МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК	МПК	МБК
I – VI	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
VII	0,145	0,58	0,145	0,58	0,29	0,58	0,29	0,29	0,036	0,145	1,16	37,5	2000	2000	2,33	300
VIII	0,145	0,58	0,018	0,29	0,29	1,16	0,29	0,58	0,018	0,072	4,67	4,67	300	2000	4,67	75
IX	0,145	0,145	0,036	0,145	0,072	0,145	0,072	0,29	0,58	0,58	9,35	9,35	300	2000	75	>300
X	4,67	9,35	4,67	4,67	2,33	4,67	4,67	9,35	4,67	18,7	>300	>300	>300	>300	150	300
XI	2,33	2,33	1,16	2,33	2,33	2,33	2,33	4,67	18,7	18,7	300	>300	300	>300	300	300
XII	18,7	37,5	2,33	2,33	1,16	1,16	9,35	18,7	75	150	>300	>300	>300	>300	>300	>300
XIII	4,67	4,67	9,35	9,35	18,7	37,5	2,33	2,33	18,7	18,7	300	>300	150	150	300	300
XIV	0,58	1,16	0,58	1,16	1,16	2,33	0,58	1,16	9,35	18,7	>300	>300	300	>300	>300	>300
XV	0,009	0,009	0,009	0,018	0,009	0,018	0,009	0,009	0,036	0,072	>300	>300	>300	>300	>300	>300

нитрата меди, взятые в молярном отношении 1:1, синтезируют координационные соединения VIII и IX. Комплексы X – XV получают при взаимодействии вышеуказанных исходных солей с тиосемикарбазами I – VI в присутствии пиридина (pH 7,0 – 7,5). Их выходы и некоторые физико-химические характеристики приведены в табл. 1.

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность изучали “*in vitro*” методом двукратных серийных разведений [11] в жидкой питательной среде (мясопептонный бульон, pH = 7,0). Вещества растворяли в ДМСО из расчета 10 мг/мл, а последующие разведения готовили на мясопептонном бульоне. В качестве тест-микробов использованы стандартные штаммы *Staphylococcus aureus* (Wood-46, Smith, 209P), *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (O-111), *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus vulgaris*. Для посева использовали 18-часовую агаровую культуру указанных микроорганизмов. Посевная доза — 250 – 500 тыс. микробных тел в 1 мл среды (по оптическому стандарту мутности). Пробирки встряхивали и помещали в термостат на 24 ч при 37 °С. Контролем служила питательная среда с культурой без испытуемого химического соединения. О бактериостатической активности судили по отсутствию роста в жидкой питательной среде, а о бактерицидной — по отсутствию видимого роста после повторного высева на твердую питательную среду и последующей инкубации.

Установлено, что исходные тиосемикарбазоны I – VI не активны в отношении приведенных тест-микробов, тогда как координационные соединения VII – XV проявляют как бактериостатическую, так и бактерицидную активность в основном по отношению к грамположительным микроорганизмам (табл. 2).

Антибактериальное действие комплексов зависит от природы и положения заместителей в бензольном

кольце салицилидепового фрагмента лиганда и в случае пиридинсодержащих соединений X – XV активность изменяется в следующем ряду: 3,5-дибром- > 3,5-дихлор- > 5-бром- > 5-хлор- = 5-нитро- > 5-метил. Природа внутрисферного кислотного остатка также влияет на антибактериальное действие веществ: при одном и том же заместителе в хелатирующем лиганде наибольшую активность проявил бромидный, а наименьшую — хлоридный комплекс.

Вышеприведенные экспериментальные данные указывают на перспективность дальнейшего поиска противомикробных веществ среди координационных соединений биометаллов с биолигандами на основе тиосемикарбазонов.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 2, Беларусь, Минск (1987), сс. 277 – 290.
2. Г. И. Жунгиету, В. Г. Граник, *Основные принципы конструирования лекарств*, МолдГУ, Кишинев (2000), сс. 264 – 276.
3. А. Б. Томчин, В. С. Вележева, Е. Б. Шустов, *Хим.-фарм. журн.*, **32**(2), 7 – 10 (1998).
4. О. В. Федорова, Г. Г. Мордовский, Г. Л. Русинов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(2), 11 – 12 (1998).
5. К. Н. Зеленин, О. Б. Кузнецова, А. Г. Саминская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **28**(2), 34 – 37 (1994).
6. Т. Р. Овсепян, Г. К. Симонян, Г. Е. Габриелян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(12), 3 – 5 (1997).
7. Т. Р. Овсепян, Г. Е. Габриелян, Г. К. Симонян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **34**(5), 21 – 23 (2000).
8. А. В. Аблов, О. А. Болога, *Журн. неорган. химии*, **19**(7), 1964 – 1968 (1974).
9. А. В. Аблов, Н. И. Беличук, Л. Ф. Чапурина, *Журн. неорган. химии*, **15**(1), 112 – 118 (1970).
10. Н. В. Гэрбэлэу, *Автореф. дис. докт. хим. наук*, Москва (1973).
11. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), сс. 357 – 359.

Поступила 16.02.04.

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF COPPER(II) COORDINATION COMPOUNDS WITH THIOSEMICARBAZONES OF SUBSTITUTED SALICYLALDEHYDE

V. I. Prisakar¹, V. I. Tsapkov², S. A. Buracheeva¹, M. S. Byrke², and A. P. Gulya²

¹ State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Moldova;

² Moldova State University of, Chisinau, Moldova

New coordination compounds of copper(II) with thiosemicarbazones of 5-chloro, 5-bromo, 5-nitro, 5-methyl, 3,5-dichloro and 3,5-dibromosalicylaldehyde, have been synthesized. These compounds exhibit high antimicrobial activity. The composition and structure of the synthesized complexes have been studied by means of elemental analysis, and magnetochemical, IR, and thermogravimetric techniques. The nature of the substituent in the benzene ring of salicylaldehyde, as well as the nature of the acid ligand, influence the antimicrobial activity of the obtained complexes toward eight strains of staphylococcus, streptococcus and colon bacillus. The maximum antimicrobial activity was observed for copper(II) coordination compound with thiosemicarbazone of 3,5-dibromosalicylaldehyde.