

А. П. Гуля¹, В. И. Присакар², В. И. Цапков¹, С. А. Бурачева², С. Н. Спыну¹,
Н. П. Беженарь¹, Д. Пуарье³, Ж. Рой³

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАНИЛАМИДСОДЕРЖАЩИХ САЛИЦИЛИДЕН- ТИОСЕМИКАРБАЗИДАТОВ МЕДИ И НИКЕЛЯ

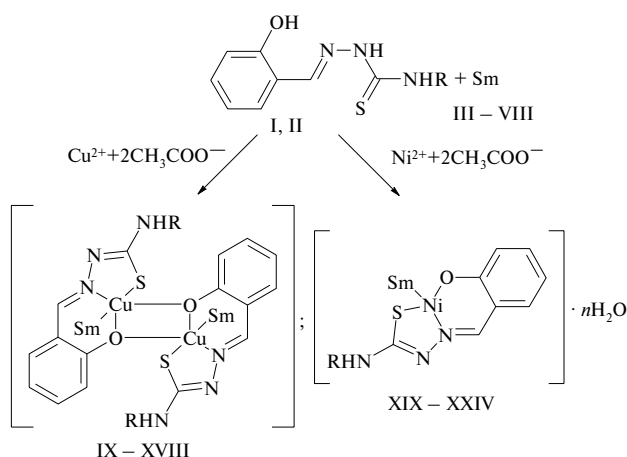
¹ Молдавский государственный университет, Кишинев;

² Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Кишинев;

³ Университет Лаваль, Канада

Синтезированы стрептоцид-, сульфацил-, норсульфазол-, этазол-, сульфадимезин- и сульфацилпиридазинсодержащие салицилидентииосемикарбазидаты и салицилиден-4-фенилтиосемикарбазидаты меди(II) и никеля(II), обладающие антимикробной активностью. На основании данных элементного анализа, магнетохимического, ИК-спектроскопического и термogrавиметрического исследований высказано суждение о составе и строении полученных комплексов. Выявлено влияние природы центрального атома, сульфаниламида и фенильного радикала в тиосемикарбазидном фрагменте азометина на антимикробную активность соединений по отношению к 10 штаммам стафилококков, стрептококков и кишечных палочек. Установлено, что из всех исследуемых веществ наиболее высокой активностью обладают норсульфазолсодержащий салицилидентииосемикарбазидат меди и сульфацилсодержащие салицилидентииосемикарбазидат и салицилиден-4-фенилтиосемикарбазидат меди.

Ранее нами установлено, что смешаннолигандные внутрикoмплексные салицилидентииосемикарбазидаты меди, содержащие в своем составе пиридин и его производные, обладают высокой антимикробной активностью [1]. В продолжение этих работ найдены условия синтеза и изучена бактериостатическая и бактерицидная активность координационных соединений меди и никеля с тиосемикарбазоном (I), 4-фенилтиосемикарбазоном (II) салицилового альдегида и такими сульфаниламидами (Sm) как стрептоцид (III), сульфацил (IV), норсульфазол (V), этазол (VI), сульфадимезин (VII) и сульфацилпиридазин (VIII). Синтез намеченных соединений осуществлен по схеме:



I: R = H; II: R = C₆H₅; III: Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH₂; IV: Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NHC(O)CH₃; V: Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₃H₂NS; VI: Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₂N₂(C₂H₅); VII: Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₄H₂N₂(CH₃)₂; VIII: Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₄H₂N₂(OCH₃); IX: R = H, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH₂; X: R = H, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NHC(O)CH₃; XI: R = H, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₃H₂NS; XII: R = H, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₂N₂(C₂H₅); XIII: R = H,

Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₄H₂N₂(CH₃)₂; XIV: R = H, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₄H₂N₂(OCH₃); XV: R = C₆H₅, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH₂; XVI: R = C₆H₅, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NHC(O)CH₃; XVII: R = C₆H₅, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₂N₂(C₂H₅); XVIII: R = C₆H₅, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₄H₂N₂(CH₃)₂; XIX: R = H, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH₂, n = 3; XX: R = H, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NHC(O)CH₃, n = 3; XXI: R = H, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₃H₂NS, n = 1; XXII: R = H, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₂N₂(C₂H₅), n = 2; XXIII: R = H, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₄H₂N₂(CH₃)₂, n = 3; XXIV: R = H, Sm = 4-H₂N-C₆H₄-SO₂NH-C₄H₂N₂(OCH₃), n = 1.

Комплексы IX – XXIV получены при взаимодействии метанольных растворов гидратов ацетатов вышеуказанных металлов с тиосемикарбазонами I, II и сульфаниламидами III – VIII, взятыми в молярном отношении 1:1:1. Они представляют собой хроматографически чистые мелкокристаллические вещества темно-зеленого (IX – XVIII) или красно-коричневого (XIX – XXIV) цвета, нерастворимые в эфире, мало растворимые в воде и спиртах, хорошо растворимые в диметилформамиде (ДМФА) и диметилсульфоксиде.

Визуальное микроскопическое исследование координационных соединений IX – XXIV показало, что их порошки обладают фазовой однородностью и состоят из кристаллитов различных форм. Ввиду их малых размеров, а также при отсутствии монокристаллов данных соединений для установления индивидуальности состава и строения использовали методы элементного и термического анализов, молярной электропроводности, ИК-спектроскопии и магнетохимии.

Определение молярной электропроводности синтезированных комплексов в ДМФА показало, что все они являются неэлектролитами.

На основании магнетохимического исследования установлено, у медных соединений IX – XVIII величины эффективных магнитных моментов занижены по сравнению со спиновым значением для одного неспа-

ренного электрона. Эти экспериментальные данные дают основание предположить для исследуемых комплексов IX – XVIII полядерное строение, при котором между парамагнитными ионами меди имеется спин-спиновое взаимодействие. Координационные соединения XIX – XXIV диамагнитны, а это указывает на то, что центральный ион никеля в них находится в квадратно-плоскостном лигандном окружении.

Термический анализ синтезированных комплексов показал, что их термолит протекает в две стадии. На дериватограммах соединений XIX – XXIV в области 65 – 105 °С имеется эндотермический эффект, который, судя по убыли в массе, соответствует их дегидратации. Последующий термоэффект, наблюдаемый в области 300 – 510 °С является экзотермическим и связан с термоокислительной деструкцией координированных тиосемикарбазонов I, II и сульфаниламидов III – VIII. Установлено, что на температуру максимума этого эффекта оказывает влияние природа центрального атома, внутрисферных лигандов и при однотипном составе комплекса изменяется в ряду: $t^\circ(\text{Cu}) > t^\circ(\text{Ni})$, $t^\circ(\text{I}) > t^\circ(\text{II})$ и $t^\circ(\text{VII}) > t^\circ(\text{VI}) > t^\circ(\text{VIII}) > t^\circ(\text{V}) > t^\circ(\text{IV}) > t^\circ(\text{III})$.

С целью определения способа координации лигандов I – VIII с центральными ионами проведен сравнительный анализ ИК-спектров синтезированных комплексов IX – XXIV, исходных тиосемикарбазонов и сульфаниламидов, а также описанных в литературе [1 – 4] координационных соединений переходных металлов с подобными азометинами. Установлено, что тиосемикарбазоны I и II в исследуемых веществах ведут себя как тридентатные дважды депротонированные O, N, S-лиганды и присоединяются к иону-комплексобразователю через фенольный кислород, азометиновый азот и серу, образуя пяти- и шестичленный металло-

циклы. В пользу этого свидетельствует исчезновение в ИК-спектрах исследуемых комплексов полос поглощения $\delta(\text{OH})$, $\nu(\text{NH})$ и $\nu(\text{C}=\text{S})$, которые в свободных тиосемикарбазонах наблюдаются в областях 1245 – 1240, 1540 – 1535 и 1125 – 1120 cm^{-1} соответственно. Кроме того, в спектрах веществ имеется полоса поглощения $\nu(\text{C}-\text{S})$ в области 750 – 740 cm^{-1} , а полоса $\nu(\text{C}=\text{N})$ расщеплена на две компоненты и смещена в низкочастотную область на 35 – 30 cm^{-1} (в исходных азометинах I и II она наблюдается при 1625 – 1605 cm^{-1}). В области 1570 – 1560 cm^{-1} в ИК-спектрах комплексов присутствует полоса поглощения, которую согласно литературным данным относят к валентным колебаниям $>\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}<$. Такой характер спектров указывает на енолизацию тиосемикарбазонов в ходе образования координационных соединений IX – XXIV. Следует отметить, что в случае комплексов меди при 730 – 725 cm^{-1} появляется новая полоса поглощения, которая согласно литературным данным [5, 6] указывает на появление в них мостиковых Cu–O–Cu связей. Участие других функциональных групп лигандов I и II в координации с центральными атомами исключается, так как их характеристические полосы поглощения проявляются в тех же областях, что и в свободных азометинах. Что касается сульфаниламидов, то их наличие в комплексах подтверждается присутствием соответствующих полос поглощения. Судя по полученным данным, координация стрептоцида и сульфацила имеет место через атом азота аминогруппы, норсульфазола и этазола — тиазольный и тиadiaзольный азот, а сульфадимезина и сульфацилазида — через один из пиридиновых и пиридазиновых азотов. В области 550 – 405 cm^{-1} в спектрах соединений IX – XXIV появляется ряд новых полос поглощения, которые согласно литературным данным относятся к валентным колебаниям связей металл — кислород, металл — азот и металл — сера. Наличие в синтезированных веществах XIX – XXIV кристаллизационных молекул воды подтверждается присутствием в их ИК-спектрах соответствующих полос поглощения.

Таким образом, на основании результатов элементного анализа и физико-химического исследования был установлен состав и строение синтезированных веществ.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры веществ регистрировали на спектрофотометре Perkin-Elmer FTIR 1650 (образцы в виде суспензии в вазелиновом масле). Эффективные магнитные моменты соединений IX – XXIV определяли по методу Гуи. Дериватограммы исследуемых комплексов снимали на дериватографе системы Paulik-Paulik-Erday в интервале температур 20 – 1000 °С в атмосфере воздуха (эталон — Al_2O_3 , тигель — корундовый). Исходные тиосемикарбазоны I и II получали по методикам, описанным в [7].

Т а б л и ц а 1
Физико-химические характеристики соединений IX – XXIV

Соединение	Выход, %	Брутто-формула	Эффективные магнитные моменты ^{a)}	Температура полного разложения комплекса, °С
IX	63	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{CuN}_5\text{O}_3\text{S}_2$	1,60	450
X	60	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{CuN}_5\text{O}_4\text{S}_2$	1,65	460
XI	65	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{CuN}_6\text{O}_3\text{S}_3$	1,52	480
XII	70	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{CuN}_7\text{O}_3\text{S}_3$	1,45	500
XIII	75	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{CuN}_7\text{O}_3\text{S}_3$	1,40	510
XIV	79	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{CuN}_7\text{O}_4\text{S}_2$	1,44	490
XV	68	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{CuN}_5\text{O}_3\text{S}_2$	1,55	440
XVI	62	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{CuN}_5\text{O}_4\text{S}_2$	1,64	430
XVII	79	$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{CuN}_7\text{O}_3\text{S}_3$	1,60	460
XVIII	82	$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{CuN}_7\text{O}_3\text{S}_2$	1,68	490
XIX	68	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{NiO}_6\text{S}_2$	^{b)}	300
XX	72	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{NiO}_7\text{S}_2$	^{b)}	320
XXI	75	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{NiO}_4\text{S}_3$	^{b)}	350
XXII	80	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{NiO}_5\text{S}_3$	^{b)}	380
XXIII	81	$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{NiO}_6\text{S}_2$	^{b)}	370
XXIV	80	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{NiO}_5\text{S}_2$	^{b)}	350

^{a)} при 294 К, в магнетонах Бора, ^{b)} диамагнитен.

Ди-(μ-О)-ди{(4-аминобензолсульфамид)салицилентииосемикарбазидомедь}. К спиртовой суспензии, которая содержит 2,0 г (10 ммоль) гидрата диацетата меди в 60 мл метилового спирта, прибавляют 1,95 г (10 ммоль) тиосемикарбазона I и 1,72 г (10 ммоль) стрептоцида (4-аминобензолсульфамида) в 100 мл метанола. Полученную реакционную смесь нагревают (50 – 55 °С) при непрерывном перемешивании в течение 50 – 60 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 гидрат диацетата меди или тетрагидрат диацетата никеля, тиосемикарбазоны (I, II) и стрептоцид, сульфацил, норсульфазол, этазол, сульфадимезин, сульфациридазин, взятые в молярном отношении 1:1:1,

синтезируют координационные соединения IX – XXIV. Их выходы и некоторые физико-химические характеристики приведены в табл. 1.

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность изучали *in vitro* методом двукратных серийных разведений [8] 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, 209P), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* группы А, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (O-111), *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus vulgaris*. Для

Таблица 2
Острая токсичность, минимальные подавляющие (МПК) и бактерицидные (МБК) концентрации соединений I – XXIV

Соединение	Противомикробная активность (мкг/мл)	Грамположительные микроорганизмы					Грамотрицательные микроорганизмы					ЛД ₅₀ ^{a)} мг/кг
		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Streptococcus</i> группа А	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	
		Wood-46	209-P									
I – VIII	МПК	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	а)
	МБК	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000	
IX	МПК	0,015	0,015	0,03	0,015	250,0	250,0	250,0	500	1000	15,6	5550
	МБК	0,015	0,12	0,03	0,015	250,0	250,0	250,0	500	> 2000	15,6	
X	МПК	0,0018	0,015	0,24	0,0009	15,6	250,0	250,0	250,0	2000	250,0	5250
	МБК	0,0018	0,015	0,49	0,0009	31,2	250,0	250,0	250,0	> 2000	250,0	
XI	МПК	0,0075	0,015	0,12	0,0037	1,95	125,0	125,0	15,6	250,0	31,2	а)
	МБК	0,015	0,06	0,12	0,03	31,2	125,0	125,0	31,2	1000	31,2	
XII	МПК	0,03	0,03	0,03	0,06	0,03	15,6	7,8	7,8	250,0	7,8	4250
	МБК	0,03	0,03	0,06	0,06	0,097	15,6	31,2	15,6	250,0	15,6	
XIII	МПК	0,24	0,12	0,97	0,06	1,95	250,0	125,0	125,0	1000	62,5	а)
	МБК	0,24	0,49	0,97	0,06	1,95	250,0	125,0	125,0	2000	62,5	
XIV	МПК	0,0037	0,015	0,06	0,0075	3,9	62,5	31,2	31,2	—	15,6	а)
	МБК	0,0037	0,015	0,12	0,03	62,5	62,5	62,5	31,2	—	15,6	
XV	МПК	0,06	0,06	0,24	^{б)}	0,12	2000	2000	2000	2000	2000	а)
	МБК	0,12	0,12	0,24	^{б)}	0,97	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	2000	
XVI	МПК	0,00012	0,0076	0,0076	^{б)}	0,03	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	а)
	МБК	0,00012	0,012	0,015	^{б)}	0,97	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	
XVII	МПК	0,19	0,78	0,19	0,097	1,56	2000	2000	2000	2000	2000	а)
	МБК	1,56	0,78	0,78	0,097	1,56	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	
XVIII	МПК	0,06	0,06	0,03	^{б)}	0,06	> 1000	> 1000	> 2000	> 2000	> 2000	> 1500
	МБК	0,06	0,06	0,06	^{б)}	0,06	> 1000	> 1000	> 2000	> 2000	> 2000	
XIX	МПК	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	а)
	МБК	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	> 300	
XX	МПК	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	а)
	МБК	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	
XXI	МПК	31,2	15,6	62,5	15,6	62,5	1000	1000	1000	2000	2000	а)
	МБК	31,2	15,6	62,5	31,2	125,0	1000	1000	1000	2000	2000	
XXII	МПК	3,9	3,9	62,5	3,9	31,2	125,0	250	125,0	—	250,0	а)
	МБК	62,5	62,5	125,0	15,6	31,2	250,0	> 300	250,0	—	250,0	
XXIII	МПК	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	а)
	МБК	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	> 2000	
XXIV	МПК	0,06	0,06	0,97	0,06	1,95	62,5	62,5	31,2	500	31,2	1500
	МБК	0,06	0,06	0,97	0,06	3,9	125,0	125,0	31,2	1000	31,2	

а) ЛД₅₀ этих веществ не определялась, б) МПК и МБК веществ в отношении этих тест-микробов не определялись.

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 видимого роста в жидкой питательной среде, а о бактерицидной — по отсутствию роста после повторного высева на твердую питательную среду (мясопептонный агар) и последующей инкубации.

Острую токсичность (LD_{50}) наиболее активных из исследуемых координационных соединений при введении внутрь определяли на белых крысах.

Полученные экспериментальные данные приведены в табл. 2, из которой видно, что исходные тиосемикарбазоны I, II и сульфаниламиды III – VIII обладают только бактериостатическим действием в диапазоне исследованных концентраций (> 4000 мкг/мл), тогда как координационные соединения IX – XXIV, проявляют как бактериостатическую, так и бактерицидную активность. Наибольшую активность ко всем изученным грамположительным штаммам тест-микробов проявляют сульфацил- и норсульфазолсодержащий салицилиден-4-фенилтиосемикарбазидат меди и сульфацилсодержащий салицилиден-4-фенилтиосемикарбазидат

меди. Природа центрального атома влияет на противомикробную активность комплекса: при одном и том же тиосемикарбазоне и сульфаниламиде их МПК и МБК снижаются при замене никеля на медь. Природа внутрисферных лигандов также влияет на бактериостатическую и бактерицидную активность комплексов: при одном и том же ионе-комплексобразователе МПК и МБК повышаются при замене тиосемикарбазона II на I и сульфацила или норсульфазола на остальные сульфаниламиды.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. И. Присакарь, В. И. Цапков, С. А. Бурачева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **39**(5), 93 – 95 (2005).
2. А. Б. Томчин, В. С. Вележева, Е. Б. Шустов, *Хим.-фарм. журн.*, **32**(2), 7 – 10 (1998).
3. О. В. Федорова, Г. Г. Мордовский, Г. Л. Русинов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **32**(2), 11 – 12 (1998).
4. К. Н. Зеленин, О. Б. Кузнецова, А. Г. Саминская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **28**(2), 34 – 37 (1994).
5. В. В. Луков, Н. А. Абрамова, В. А. Коган и др., *Журн. неорган. химии*, **33**(2), 391 – 396 (1988).
6. Н. М. Самусь, В. И. Присакарь, В. И. Цапков и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(7), 27 – 29 (2004).
7. Н. В. Гэрбэлэу, *Автореф. дис. докт. хим. наук*, Москва (1973).
8. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), сс. 357 – 359.

Поступила 08.11.05

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SULFANILAMIDE-CONTAINING COPPER(II) AND NICKEL(II) SALICYLIDENETHIOSEMICARBAZIDATES

A. P. Gulya¹, V. I. Prisacar², V. I. Tsapkov¹, S. A. Buracheva², S. N. Spynu¹, N. P. Bezhenar¹, D. Poirier, and J. Roy

¹ Moldova State University, Chisinau, Moldova;

² State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Moldova;

³ Laval University, Canada

A series of streptocide-, sulfacyl-, norsulfazole-, etazole-, sulfadimezine- and sulfapyridazine-containing copper(II) and nickel(II) salicylidenethiosemicarbazidates and salicylidene-4-phenylthiosemicarbazidates possessing high antimicrobial activity have been synthesized. The composition and probable structures of the obtained coordination compounds are proposed based on the elemental analysis, magnetochemical, IR spectroscopy and thermogravimetric data. The dependence of the antimicrobial activity of compounds on the nature of the central atom, sulfanilamide, and phenyl radicals in the thiosemicarbazide fragment of azomethine has been studied with respect to ten species of staphylococcus, streptococcus, and intestine bacillus strains. The maximum activity was exhibited by norsulfazole- and sulfacyl-containing Cu(II) salicylidenethiosemicarbazidate and Cu(II) salicylidene-4-phenylthiosemicarbazidate.