

ческого процесса сушки мы использовали уравнение Ерофеева-Авраами. В соответствии с расчетами по этому уравнению 85 % воды поглощается за время менее 1 с, 95 % — за сутки, а дальше скорость резко снижается. Так, 97 % воды поглощается почти за 1 год, а 98 % — за 20 лет. При этом содержание воды в спирте должно снизиться всего до 0,1%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поляченко О. Г., Поляченко Л. Д., Дудкина Е. Н. и др. // К 30-летию МГУП: Сб. научн. тр. Минск : Изд. Центр БГУ, 2003. С. 67—75.
2. Воскресенский П. И. Техника лабораторных работ. М. : Химия, 1973. 717 с.
3. Стабников В. Н. Перегонка и ректификация этилового спирта. М.: Пищ. пром., 1969. 456 с.
4. Берлин А. Я. Техника лабораторных работ в органической химии. М.: Химия, 1973. 366 с.
5. Козловская Е. И., Жогальский А. Н., Поляченко Л. Д. и др. // Материалы 3 Международ. науч.-техн. конф. «Техника и технология пищевых производств», МГТИ. Могилев, 2002. С. 282—283.
6. Краткий справочник физико-химических величин. Л.: Химия, 1983. 232 с.
7. Gmelins Handbuch der Anorg // Chem. 8 Auflage, System-Nummer 60, Kupfer, Teil B — Lieferung 1, 1958. S. 500 — 567.
8. Кургинцев А. Н., Трушников Л. Н., Лаврентьева В. Г. Растворимость неорганических веществ в воде: Справочник. Л.: Химия, 1972. 248 с.
9. Galwey A. K. // Thermochim. Acta. 2000. Vol. 355. P. 181—238.
10. Пахоменко А. Н., Иорбалиди А. А., Поляченко Л. Д. и др. // Свиридовские чтения. Минск : БГУ, 2005. Вып. 2. С. 32—35.
11. Грег С., Синг К. Адсорбция, удельная поверхность, пористость. М.: Мир, 1984. 306 с.
12. Polyachenok O. G., Dudkina E. N., Branovitskaya N. V. et al. // Thermochim. Acta. 2008. Vol. 467. P. 44—53.
13. Термические константы веществ: Справочник в 10 вып. / отв. ред. В. П. Глушко и др. М.: Изд-во ВИНТИ АН СССР, 1965—1982. Вып. 1—10.
14. Справочник химика. М.; Л.: Химия, 1965. Т. 3. 1008 с.
15. Стабников В. Н., Ройтер И. М., Процюк Т. Б. Этиловый спирт. М.: Пищ. пром., 1976. 272 с.

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

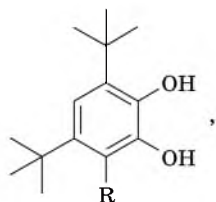
БИОАКТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ Co(II), Ni(II) И Zn(II) С ПРОИЗВОДНЫМИ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ДИФЕНОЛОВ

Одной из актуальных проблем современной химии является синтез субстанций и разработка эффективных лекарственных препаратов для борьбы с микробными и паразитарными инфекционными заболеваниями, которые являются причиной 20 % 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 биоактивных комплексов Co(II), Ni(II) и Zn(II) с производными серосодержащих дифенолов и их свойствам.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для получения комплексов Co(II), Ni(II) и Zn(II) в качестве лигандов использовались серосодержащие производные дифенола I—IV с общей структурной формулой:



в которых R имеет состав: R = $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ — 4,6-ди-*трет*-бутил-3-(2-гидроксиэтилсульфанил)-1,2-дигидроксибензол (I), R = SCH_2COOH — 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусная кислота (II), R = SOCH_2COOH — 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфенил)уксусная кислота (III), R = $\text{SCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$ — 4,6-ди-*трет*-бутил-3-(2,3-гидроксипропилсульфанил)-1,2-дигидроксибензол (IV).

Производные пространственно экранированных дифенолов I—IV и их металлокомплексы синтезировали по методикам, ранее опубликованным нами соответственно в работах [6, 7] и [5]. Рентгенофазовый анализ проводили на приборе ДРОН—3 (CuK_α -излучение). Для расчета молярной электропроводности растворов металлокомплексов сопротивление R раствора (10^{-3} моль/дм³) в ацетонитриле измеряли при 20 °С 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—400 см⁻¹. Образцы готовили в виде суспензий в вазелиновом масле. Термограммы записывали на приборе ОД—103 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 $\pm 0,01$ %). Атомно-эмиссионный анализ содержания металла в комплексах проводился на спектрометре Spectroflame Modula. Образец разлагался при обработке раствором $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{O}_2$ (1 : 1) в микроволновой установке Milestone mls 1200 в герметичном контейнере. После разложения комплекса определялось содержание металла в полученном растворе. 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. Антимикробную активность определяли 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. Использование разработанной нами и описанной в [5] методики синтеза позволило выделить в твердую фазу ряд комплексов Co(II), Ni(II) и Zn(II) с соединениями I—IV. Согласно данным рентгенофазового анализа, они характеризуются индивидуальным набором межплоскостных расстояний. Данные элементного анализа комплексов, приведенные в табл. 1, свидетельствуют об образовании металлокомплексов с различным стехиометрическим отношением металла и лиганда, причем в некоторых случаях расчет указывает на присутствие в их составе молекул воды.

Таблица 1
Результаты элементного анализа металлокомплексов с лигандами I—IV

Комплекс	Брутто-формула	Содержание элементов, % (найдено/вычислено)			
		C	H	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 SO 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

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

На кривых ДТА всех исследованных металлокомплексов в области температур 60—150 °С 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 экзопиков, однако в целом можно выделить две стадии.

Таблица 2

Результаты термогравиметрического анализа комплексов
в Co(II), Ni(II) и Zn(II) с лигандами I—IV при экзотермическом процессе

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

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

Способ координации лигандов I—IV в вышеуказанных комплексах и геометрию их координационных узлов устанавливали с использованием методов спектроскопии (табл. 3, 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.

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). Лишь в металлокомплексах, образованных лигандом III, гидроксогруппа не участвует в формировании координационного узла. Одной из характерных особенностей координации исследовавшихся лигандов в металлокомплексах является непременно вовлечение в нее карбоксильной и сульфоксидной групп, если они присутствуют в молекуле лиганда, причем сульфоксидная группа, как правило, координируется через атом кислорода.

В металлокомплексах, образованных лигандами I, II и IV, в координации участвует связанный с бензольным кольцом атом серы-заместителя, находящегося в *ortho*-положении к одной из фенольных групп, при этом образуются пятичленные координационные узлы, в состав которых не входит вторая фенольная группа производных дифенола.

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	$\nu(\text{—OH})$	$\nu(\text{C—O})$	$\nu(\text{C—S})$	$\nu(\text{COO—})$	$\nu(\text{S=O})$	$\nu(\text{Me—O})$
L ^I	3536 ср 3339 ср	1202 сл 1062 ср 1004 сл	848 сл 680 сл	—	—	—
Co(L ^I) ₂	3617 сл 3338 сл	1056 ср	634 сл	—	—	581 сл 532 сл
Ni(L ^I) ₂	3425 ср	1012 сл	638 сл	—	—	578 сл 532 сл
L ^{II}	3545 с 3447 сл 3349 с	1207 ос 1163 ср 1117 сл 1027 сл	775 сл 677 ср 665 ср 614 сл	—	—	—
Co(H ₂ O) ₂ L ^{II}	3424 с	1169 с	639 с	1573 ос	—	576 сл 477 сл
Ni(L ^{II}) ₂	3366 с	1168 ср 1027 сл	767 сл 638 сл	1581 с	—	579 сл
Zn(L ^{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	—
Co(L ^{III}) ₂	3622 ср 3403 ср	1168 ср 1136 сл	685 ср 613 сл	1577 с	1024 сл	477 сл
Ni(L ^{III}) ₂	3627 с 3392 ос	1169 с 1125 ср	684 ос 617 с	1588 ос	1026 ср	447 ср 415 ср
Zn(L ^{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	—	—	—
Co(L ^{IV}) ₂	3570 с 3253 с	1168 ср 1062 с 1015 ср	691 ср	—	—	566 сл 490 сл 447 сл

Примечание: ос — очень сильное, с — сильное, ср — среднее, сл — слабое.

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.

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
Co(L ^{VI}) ₂	CoO ₄	405 sh (O _{phenolate} →Co ^{II} ПЗЛМ); 345 (O _{S=O} →Co ^{II} ПЗЛМ); 305, 255, 225 (ВПЛ)	Плоскоквадратный
Ni(L ^{VI}) ₂	NiO ₄	400 sh (O _{phenolate} →Ni ^{II} ПЗЛМ); 340(O _{S=O} →Ni ^{II} ПЗЛМ); 305, 255, 225 (ВПЛ)	Плоскоквадратный
Zn(L ^{VI}) ₂	ZnO ₄	305, 255, 225 (ВПЛ)	Тетраэдрический
Co(L ^V) ₂ , Co(L ^{IX}) ₂	CoO ₂ S ₂	510—520 sh (d—d); 400—405 (O _{phenolate} →Co ^{II} ПЗЛМ); 315—320 (S→Co ^{II} ПЗЛМ); 255, 225 (ВПЛ)	Плоскоквадратный
Ni(L ^V) ₂	NiO ₂ S ₂	440 sh (d—d); 390 sh (O _{phenolate} →Ni ^{II} ПЗЛМ); 315—320 (S→Ni ^{II} ПЗЛМ); 255, 225 (ВПЛ)	Плоскоквадратный
Co(H ₂ O) ₂ L ^{VI}	CoO ₅ S	545sh (d—d); 410 (O _{phenolate} →Co ^{II} ПЗЛМ); 355 (S→Co ^{II} ПЗЛМ); 305, 230 (ВПЛ)	Октаэдрический
Ni(L ^{VI}) ₂	NiO ₄ S ₂	540 sh (d—d); 420 (O _{phenolate} →Ni ^{II} ПЗЛМ); 360 (S→Ni ^{II} ПЗЛМ); 305, 230 (ВПЛ)	Октаэдрический
Zn(L ^{VI}) ₂	ZnO ₄ S ₂	300, 230 (ВПЛ)	Октаэдрический

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 (MO₂S₂) и октаэдрическую (MO₄S₂, MO₅S) геометрию их координационных узлов.

Для исследовавшихся 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 Co(L^{III})₂ и Zn(L^{III})₂ весьма активны в отношении штамма *Staphylococcus saprophyticus*

(минимальная ингибирующая концентрация, МИК = $6,2 + 12,5$ мкг/см³), причем их активность превосходит ингибирующее действие исходных лигандов (МИК = $12,5 + 50$ мкг/см³).

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. С использованием разработанной нами ранее методики получены в индивидуальном состоянии 9 новых комплексов Со(II), Ni(II) и Zn(II) с производными серосодержащих дифенолов. Установлено, что их состав соответствует общим формулам ML_2 или $M(H_2O)_2L$ и они являются неэлектролитами.

2. Координационные узлы синтезированных комплексов Со(II), Ni(II) и Zn(II) производных серосодержащих дифенолов характеризуются плоскоквадратной (MO_2S_2) и октаэдрической геометрией (MO_4S_2 , MO_5S).

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. журн. 1999. № 7. С. 25—27.
7. Масловская Л. А., Петрикевич Д. К., Шадыро О. И. и др. // Журн. общ. химии. 1996. Т. 66, № 11. С. 1899—1902.
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. ... канд. хим. наук. Минск, 2007. 158 с.
10. Malhotra R., Singh J. P., Dudeja M. et 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. et al. // J. Inorg. Biochem. 2005. Vol. 99. P. 1314—1319.