

УДК 54(082)
ББК 24я43
С24

Сборник основан в 2004 году

Редакционная коллегия:
академик НАН Беларуси, доктор химических наук,
профессор *О. А. Ивашкевич* (председатель);
доктор химических наук, профессор *Т. Н. Воробьева* (отв. редактор);
доктор педагогических наук, профессор *Е. Я. Аршанский*;
доктор химических наук, профессор *Г. А. Браницкий*;
кандидат химических наук, доцент *Е. И. Василевская*;
доктор химических наук, профессор *Н. П. Гапоник*;
доктор педагогических наук, доцент *З. С. Кунцевич*;
член-корреспондент НАН Беларуси, доктор химических наук,
профессор *С. К. Рахманов*;
доктор химических наук, профессор *Д. В. Свиридов*;
доктор химических наук, профессор *Е. А. Стрельцов*

Рецензенты:
академик НАН Беларуси, доктор химических наук,
профессор *А. И. Лесникович*;
доктор химических наук, профессор *А. И. Кулак*

Свиридовские чтения : сб. ст. Вып. 9 / редкол. : О. А. Ивашкевич
С24 (пред.) [и др.]. — Минск : БГУ, 2011. — 327 с. : ил.
ISBN 978-985-518-850-7.

Сборник содержит научные статьи по химии твердотельных макро-, микро- и наноструктурных систем, молекулярных систем и комплексных соединений, а также по проблемам организации учебного процесса и преподавания химии в высшей школе. Тематика сборника определена направлениями научной школы, основанной известным белорусским ученым и педагогом, академиком НАН Беларуси В. В. Свиридовым.

Для специалистов-химиков — ученых, преподавателей, инженеров, а также аспирантов, магистрантов.

УДК 54(082)
ББК 24я43

ISBN 978-985-518-850-7

© БГУ, 2013

УДК 541.49

Т. В. КОВАЛЬЧУК¹, А. Т. ГРЕСЬ¹, Н. В. ЛОГИНОВА¹,
Н. П. ОСИПОВИЧ², Ю. С. ГОЛОВКО¹, Г. И. ПОЛОЗОВ¹

БИОАКТИВНЫЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ С 2-(4,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-2,3-ДИГИДРОКСИФЕНИЛ- СУЛЬФАНИЛ)ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

¹Белорусский государственный университет,
химический факультет, Минск, Беларусь

²НИИ физико-химических проблем
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

Методом рН-метрического титрования изучен процесс комплексообразования 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)пропионовой кислоты с ионами Cu(II) и Ni(II), определен состав комплексов (M(II) : L = 1 : 1) и константы их устойчивости в водно-этанольном растворе. Определены физико-химические характеристики синтезированных комплексов, а также состав и геометрия их координационных полиэдров. Проведена оценка уровня антимикробной активности комплексов.

The complexation of 2-(4,6-di-*tret*-butyl-2,3-dihydroxyphenylsulfanyl) propionic acid with Cu(II) and Ni(II) ions was studied using the method of pH-metric titration, composition of complexes (M(II) : L=1 : 1) and their stability constants were determined in ethanol-water solution. Physico-chemical characteristics of the synthesized complexes, as well as the composition and structure of their coordination cores were determined. The level of antimicrobial activity of the complexes was estimated.

Ключевые слова: комплексообразование, ионы Cu(II) и Ni(II), состав и константы устойчивости, антимикробная активность

Key words: complexation, Cu(II) and Ni(II) ions, composition and stability constants, antimicrobial activity

Ранее нами синтезированы и изучены комплексы Cu(II) и Ni(II) с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)уксусной кислотой, которые продемонстрировали высокий уровень антимикробной и антивирусной активности [1]. В данной работе проведено модифицирование лиганда с целью получения новых высокоактивных антимикробных субстанций и изучения взаимосвязи «структура – активность».

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для синтеза комплексов Cu(II) и Ni(II) в качестве лиганда использовали новое фенольное производное – 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидро-

ксифенилсульфанил)пропионовую кислоту (L) [2]. Изучение комплексообразования ионов Cu(II) и Ni(II) проводили методом pH-метрического титрования в водно-этанольном растворе (1 : 1) и атмосфере аргона с помощью иономера И-130. Комплексы синтезировали по методике, приведенной ниже. Рентгенофазовый анализ проводили на приборе ДРОН-2 (CuK α -излучение). ИК-спектры снимали на инфракрасном спектрометре FT-IR «Nicolet 380» фирмы «Thermo Electron Corporation» с использованием «Smart Performer» 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 согласно стандартным методикам [3]. 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 кристаллических 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-пикрилгидразильный свободный радикал и Mn²⁺-ион в решетке MgO. Коэффициент распределения (P_{ow}) комплексов Cu(II) и Ni(II) оценивали с использованием метода распределения этих веществ в воде и октанол-1 [4]. Среднюю молекулярную массу комплексов определяли методом Раста [5]. Для квантово-химического расчета параметров электронной и геометрической структуры комплексов использовали методы теории функционала электронной плотности [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование особенностей комплексообразования в водно-этанольном (1 : 1) растворе ионов Ni(II) и Cu(II) с лигандом HL показало, что в условиях эксперимента образуются комплексы состава M(II) : L = 1 : 1 (табл. 1).

Таблица 1

Константы устойчивости металлокомплексов (pK_{уст.})

Лиганд	pK _{уст.}	Металл	
		Ni(II)	Cu(II)
HL	pK _I	3,75 \pm 0,11	4,03 \pm 0,15
	pK _{II}	–	–
	lg β	3,75 \pm 0,11	4,03 \pm 0,15

Синтез комплексов осуществляли по методике, разработанной на основании результатов потенциометрического исследования: 10 см³ водного раствора 5 · 10⁻³ моль/дм³ соли металла (ацетата Ni(II) или Cu(II)) по каплям прибавляли к 10 см³ раствора 1 · 10⁻² моль/дм³ лиганда в этаноле при постоянном перемешивании. При таком порядке сливания растворов реагентов комплек-

сообразование происходило в избытке лиганда. Синтез проводили при непрерывном пропускании аргона через реакционную смесь ($\text{pH} \leq 6$). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем образовавшиеся осадки отфильтровывали на мембранном фильтре (0,2 мкм), промывали последовательно этанолом и водой или их смесью (1 : 1) ($3 \times 35 \text{ см}^3$), а затем сушили при комнатной температуре. Следует отметить, что осаждение комплексов происходило сразу же после сливания растворов реагентов. Выход комплексов более 70 %.

Результаты химического элементного анализа, а также определения средней молекулярной массы синтезированных соединений близки к рассчитанным величинам и свидетельствуют о том, что комплексы являются олигомерными $(\text{NiL})_n$ и $(\text{CuL})_n$, где $n = 3$ (табл. 2).

Комплексы нерастворимы в воде, этаноле, диэтиловом эфире, нитрометане, но растворяются в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, ацетонитриле и ацетоне.

Таблица 2

Результаты химического элементного анализа металлокомплексов

Комплекс (окраска)	Брутто-формула	Мол. масса, г/моль	Содержание элементов, % (найденно/вычислено)			
			C	H	S	Металл
$(\text{NiL})_3$ (светло-зеленый)	$\text{C}_{51}\text{H}_{72}\text{S}_3\text{O}_{12}\text{Ni}_3$	1148 ± 130	53,18/53,29	6,49/6,31	8,22/8,37	15,22/15,32
$(\text{CuL})_3$ (серо-фиолетовый)	$\text{C}_{51}\text{H}_{72}\text{S}_3\text{O}_{12}\text{Cu}_3$	1163 ± 120	52,52/52,63	6,51/6,23	8,18/8,27	16,47/16,38

Рентгенограммы осадков отличны от рентгенограмм исходных лигандов и характеризуются воспроизводимыми наборами межплоскостных расстояний, что позволяет считать их новыми химическими соединениями.

В таблице 3 представлены данные термогравиметрического анализа комплексов. На кривых ДТА в области температур 60–150 °С не наблюдается эндотермических пиков. Следовательно, молекулы растворителя не входят в состав их координационной сферы [6]. Термическое разложение комплексов Ni(II) и Cu(II) характеризуется тремя экзотермическими пиками в интервале температур 190–410 °С, обусловленными частичной деструкцией лигандов, причем незначительное изменение массы в интервале температур 300–410 °С также указывает на декарбоксилирование координированных COO^- -групп лиганда в составе комплексов [6]. При температурах выше 400 °С происходит пиролитическое разложение лигандов. Согласно рентгенофазовому анализу конечным продуктом разложения комплексов являются оксид никеля(II) и оксид меди(II). Установлено, что экспериментально найденная потеря массы при разложении этих комплексов соответствует теоретически рассчитанной (см. табл. 3).

Таблица 3

**Результаты термогравиметрического анализа
металлокомплексов**

Комплекс	Температура, °С	Процесс	Потеря массы, %	
			Найдено	Вычислено
(NiL) ₃	200–370	Экзотермический	78,9	80,5
(CuL) ₃	220–315	Экзотермический	81,9	79,6

Величины молярной электропроводности ($\Lambda_{\text{мол}}$) в ацетонитриле для комплексов Cu(II) и Ni(II) равны 36,5 и 6,1 $\Omega^{-1}\text{см}^2\text{моль}^{-1}$ соответственно, что указывает на их неэлектролитную природу [7].

Коэффициенты распределения комплексов (P_{ow}) представлены в табл. 4 и указывают на очень высокую степень их липофильности (10^3 – 10^4), что является важной характеристикой биоактивных веществ, пригодных для фармацевтической разработки.

Таблица 4

**Коэффициенты распределения металлокомплексов (P_{ow})
в системе октанол – вода**

Комплекс	$C_{\text{октанол-1}}$, моль/дм ³	$C_{\text{водн.}}$, моль/дм ³	P_{ow}
(NiL) ₃	$(8,96 \pm 0,52) \cdot 10^{-2}$	$(2,86 \pm 0,20) \cdot 10^{-5}$	$(3,13 \pm 0,15) \cdot 10^3$
(CuL) ₃	$(2,58 \pm 0,13) \cdot 10^{-1}$	$(3,62 \pm 0,25) \cdot 10^{-6}$	$(7,12 \pm 0,19) \cdot 10^4$

Способ координации лиганда в комплексах Cu(II) и Ni(II) устанавливали с использованием ИК-спектроскопии (табл. 5).

Таблица 5

**Основные максимумы полос поглощения (ν , см⁻¹) в ИК-спектрах лиганда
и его металлокомплексов**

Соединение	$\nu(-\text{OH})$	$\nu(\text{C}-\text{O})$, $\delta(\text{OH})$, $\delta(\text{OH})_{\text{фенол}}$	$\nu(\text{C}-\text{S})$	$\nu(\text{COO}^-)$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{Me}-\text{O})$
HL	3538 ср. 3340 ср.	1360 с. 1291 с. 1233 с. 1205 с. 1183 с. 1145 ср.	764 сл. 697 сл. 679 ср. 648 ср. 617 сл.	—	1608 сл. 1564 сл. 1480 ср.	—

Окончание табл. 5

Соединение	$\nu(-\text{OH})$	$\nu(\text{C}-\text{O}), \delta(\text{OH}), \delta(\text{OH})_{\text{фенол}}$	$\nu(\text{C}-\text{S})$	$\nu(\text{COO}^-)$	$\nu(\text{C}=\text{C})$	$\nu(\text{Me}-\text{O})$
$(\text{CuL})_3$	3350 ср.	1310 сл. 1257 ср. 1237 с. 1170 сл. 1026 сл.	730 ср. 676 ср. 612 сл.	1563 с. 1394 с.	1483 сл.	580 сл. 545 сл. 516 сл.
$(\text{NiL})_3$	3343 сл.	1311 сл. 1209 ср. 1160 ср. 1026 сл.	748 сл. 676 ср. 636 с. 623 с.	1564 ср. 1392 с.	1483 сл. 1461 сл.	577 с. 520 ср.

В спектрах лиганда наблюдаются две интенсивные и узкие полосы в области 3538–3340 см^{-1} , что свидетельствует о наличии межмолекулярных водородных связей с участием фенольных OH -групп [8]. В спектрах комплексов $\text{Cu}(\text{II})$ и $\text{Ni}(\text{II})$ в данной области присутствует лишь одна широкая полоса, что указывает на вовлечение этих функциональных групп в координационное взаимодействие. В пользу последнего свидетельствует также смещение в низкочастотную область полос поглощения валентных колебаний $\text{C}-\text{O}$ связи (см. табл. 5) [8]. В спектрах комплексов $\text{Cu}(\text{II})$ и $\text{Ni}(\text{II})$ заметно изменяются положение и интенсивность полос валентных колебаний связи $\text{C}-\text{S}$, что связано с участием атома серы в формировании их координационных полиэдров. Вместо характеристических валентных колебаний COOH -группы 1780–1690 см^{-1} появляются новые полосы в области 1580–1563 см^{-1} и 1400–1390 см^{-1} , свойственные аниону COO^- , координационно связанному с ионом металла (см. табл. 5). Интенсивные полосы в области 580–470 см^{-1} , как правило, принадлежат связи $\text{M}-\text{O}$ [8]. В спектрах комплексов не наблюдается полоса, характерная для хинонов (около 1680 см^{-1}) [9], что указывает на отсутствие окисленных форм лиганда в их составе.

Для определения геометрии координационного полиэдра комплекса $\text{Cu}(\text{II})$ использовали метод ЭПР-спектроскопии. Спектр комплекса представляет собой широкий интенсивный сигнал. Такой тип спектров характерен для комплексов с объемными замещенными органическими лигандами, имеющими значительный ковалентный характер связи металл – лиганд [10], в том числе и для комплексов $\text{Cu}(\text{II})$ с аксиальной симметрией. Величина параметра $g_{\text{iso}} > 2,04$ свидетельствует об основном состоянии иона металла-комплексобразователя $d_{x^2-y^2}$. Следует отметить, что вышеуказанные характеристики спектра могут быть связаны не столько с небольшим вкладом $d_{x^2-y^2}$, сколько со вкладом орбитали металла d_{z^2} в электронно-колебательные эффекты, которые усредняют плоскостные значения основных параметров, при этом низкое значение g_{iso} указывает на присутствие координационной связи атома серы с ионом $\text{Cu}(\text{II})$ [11].

Величины магнитных моментов комплексов Ni(II) ($\mu_{\text{эфф}} = 0$) свидетельствуют об их диамагнитном состоянии. С учетом данных литературы [12] можно предположить, что координационные полиэдры низкоспинового Ni(II) комплекса имеют плоскоквадратную форму.

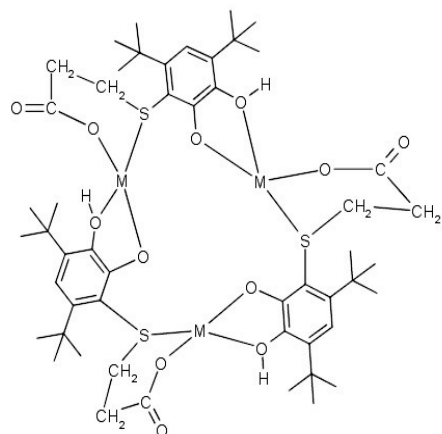
Электронные спектры поглощения комплексов Cu(II) и Ni(II) включают переходы кристаллического поля ($d-d$) и с переносом заряда с участием орбиталей лиганда и металла (ПЗЛМ), а также внутреннее поглощение лиганда (ВПЛ) (табл. 6). Спектры лиганда имеют полосы ВПЛ в области 225–300 нм. В спектре комплексов происходит батохромный сдвиг полос ВПЛ в область 230–235 нм вследствие изменения конформации молекулы лиганда в результате комплексообразования [13]. Появление в спектрах комплексов максимумов поглощения в областях 320–360 нм и 420–485 нм свидетельствует о наличии переходов, обусловленных ПЗЛМ: $S \rightarrow M^{II}$ и $O_{\text{phenolate}} \rightarrow M^{II}$ соответственно [13]. Для комплексов Cu(II) и Ni(II) характерна полоса поглощения в области 500–510 нм ($d-d$ переходы), что может свидетельствовать о плоскоквадратном окружении ионов металлов в координационных полиэдрах комплексов (см. табл. 6). Выводы, сделанные на основании спектроскопических данных, хорошо соответствуют результатам квантово-химического расчета геометрических параметров комплексов и подтверждают плоскоквадратную геометрию их хромофора $[MO_3S]$ (см. рисунок).

Таблица 6

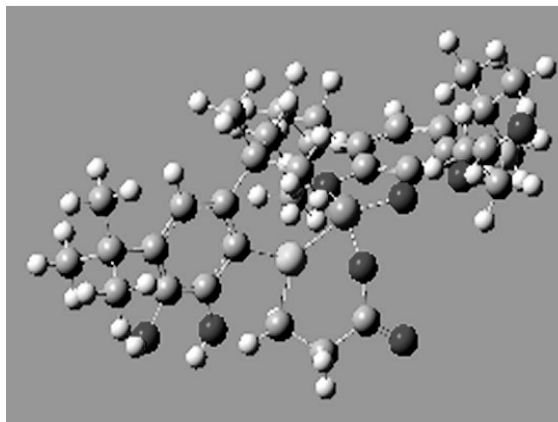
**Основные характеристики электронных спектров поглощения
металлокомплексов**

Комплекс	Хромофор	Полосы поглощения, λ_{max} , нм	Геометрия координационного узла
(NiL) ₃	NiO ₃ S	505 ($d-d$) 475 ($O_{\text{phen}} \rightarrow Ni^{II}$ ПЗЛМ) 320 ($S \rightarrow Ni^{II}$ ПЗЛМ) 225, 300 (ВПЛ)	Плоскоквадратный
(CuL) ₃	CuO ₃ S	510 ($d-d$) 485 ($O_{\text{phen}} \rightarrow Cu^{II}$ ПЗЛМ) 320 ($S \rightarrow Cu^{II}$ ПЗЛМ) 235, 300 (ВПЛ)	Плоскоквадратный

Согласно данным микробиологического исследования синтезированные комплексы Cu(II) и Ni(II) продемонстрировали высокий уровень активности в отношении тест-культур плесневых грибов *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea*, *Mucor spp.*, *Aspergillus niger*, *Sclerotinia sclerotiorum* (RI=80÷100 %), а также штаммов грамотрицательных (*Pseudomonas putida*, *Salmonella typhimurium*) и грамположительных (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *Mycobacterium smegmatis*) бактерий (МИК = 12,5÷25мкг/см³).



а



б

Схематическое изображение структуры комплексов (а); структура фрагмента комплекса, оптимизированная с использованием уровня теории ВЗРW91/6-31G(d)+LANL2DZ (б)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате введения метиленового звена в боковой серосодержащий заместитель фенольного лиганда получены комплексы Ni(II) и Cu(II) с 2-(4,6-ди-*трет*-бутил-2,3-дигидроксифенилсульфанил)пропионой кислотой. Определены состав комплексов (M(II) : L = 1 : 1), геометрия их координационных полиэдров и константы их устойчивости в водно-этанольном растворе ($\lg\beta = 3,75 \pm 0,11$ и $\lg\beta = 4,03 \pm 0,15$ для комплексов Ni(II) и Cu(II) соответственно). Показана их активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также плесневых грибов, что расширяет спектр их фармакологического действия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Loginova N. V., Koval'chuk T. V., Faletrov Y. V. [et al.] // Polyhedron. 2011. Vol. 30. P. 2581–2591.
2. Loginova N. V., Polozov G. I., Koval'chuk T. V. [et al.] // Chapter 2 in Benzene and its Derivatives / ed. G. Tranfo. Hauppauge, New York: Nova Science Publisher's, 2011. P. 32–79.
3. Климова В. А. Основные микрометоды анализа органических соединений. М. : Химия, 1975.
4. Leo A., Hansch, C., Elkins D. // Chem. Rev. 1971. Vol. 71, № 6. P. 525–616.
5. Wawzonek S. // J. Chem. Educ. 1972. Vol. 49, № 6. P. 399–342.

6. Кукушкин Ю. Н., Будакова В. Ф., Седова Г. Н. Термические превращения координационных соединений в твердой фазе. Л. : Изд-во ЛГУ, 1981.
7. Geary W. J. // *Coord. Chem. Rev.* 1971. Vol. 7. P. 81–122.
8. Белами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул. М. : Изд-во ин. лит., 1963.
9. Lange Chr. W., Pierpont Cortlandt G. // *Inorg. Chim. Acta.* 1997. Vol. 263. P. 219–224.
10. Kulkarni N. V. // *Spectroscopy Letters.* 2010. Vol. 43. P. 235–246.
11. Ferrer E. G., López T., Libertad L. [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* 2007. Vol. 101. P. 741–749.
12. Басоло Ф., Пирсон Р. Механизм неорганических реакций. Изучение комплексов металлов в растворе. М. : Мир, 1971.
13. Ливер Э. Электронная спектроскопия неорганических соединений. Т. 2. М. : Мир, 1987.

Поступила в редакцию 08.11.2012.