

УДК 547.576:658.382.3

## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ 3d-МЕТАЛЛОВ НА БИОАКТИВНОСТЬ ИХ ВНУТРИКОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С О-ОКСИАЗОМЕТИНАМИ

Аптекарь М.Д., Лосев С.С.

*Восточноукраинский национальный университет им. В.Даля, 91034, г.Луганск, кв.Молодежный 20А*

При образовании ВКС с о- оксиазометинами происходит воздействие комплексообразователя на  $\pi$ - электронную систему лиганда.

Известно, что перераспределение электронной плотности лиганда при комплексообразовании обусловлено как индуктивной поляризацией связей со стороны комплексообразователя, так и подключением подходящих по симметрии d- орбит ( $d_{xz}$ ,  $d_{xy}$ ) иона металла к  $\pi$ - системе лиганда ( $d\pi$ -  $p\pi$ ) сопряжение [1]. Поэтому в ряду одинаковых ВКС Zn- Cu- Ni возрастает их устойчивость. Следовало ожидать, что изменение в электронной плотности о- оксиазометинов при образовании координационных соединений приведет и к изменению их бактериостатической активности. При этом, поскольку, как указывается в литературе [2] действие микроэлемента обусловлено его координационным соединением, биоактивность ВКС в целом, как следовало предположить, будет выше от таковой для ионов металла и свободных лигандов. Подтверждают наше предположение в литературные данные по увеличению биоактивности комплексов в сравнении с исходными лигандами [3]. Это согласуется с тем, что между активностью лигандов и устойчивостью, каталитической активностью соответствующих ВКС наблюдается параллелизм.

Исследования бактериостатической активности веществ проводились на кафедре анестезиологии и реанимации Луганского государственного медицинского университета.

Бактериостатическая активность азометинов и координационных соединений изучалась методом серийных разведений *in vitro* [4].

Определялась минимальная ингибиторная концентрация (МИК, моль/л) препаратов по отношению к исследуемым культурам бактерий: кишечной палочке *E.coli*, золотистому стафилококку (*Staph. aureus* 209), палочке синезеленого гноя (*P. alurginosa*), условно патогенной палочке (*K. pneumoniae*) образующим ряд минимальной устойчивости к внешней среде.

Из-за плохой растворимости азометинов ( $10^{-4}$ - $10^{-6}$  моль/л) и металлокомплексов (ниже  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л) в воде в качестве растворителя использовался раствор диметилформамида (ДМФА), в котором растворимость веществ значительно увеличивается. Основные растворы готовили растворением 5 или 10 мг.соединения в 5 мл. 1 – 20% раствора ДМФА ( $C_{исх} = 1$  мг. / мл. или  $C_{исх} = 2$  мг./ мл.). Общий объем проб в каждой пробирке составлял 2мл. Концентрация исследуемых веществ (азометинов, солей 3d-металлов или их координационных соединений) изменялась разбавлением исходного раствора раствором ДМФА в соотношении 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256, 1:512 при 10 разбавлениях и в соотношении 1 : 1, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, при 5разбавлениях. В качестве питательной среды использовали мясopептонный бульон (МПБ). В каждую пробирку с пробой вносили по 0,1 мл. 18 часовой культуры соответствующего микроба. Все пробы термостатировались при температуре 37°C. Учет велся по наличию или отсутствию роста микробов через 18,48,72 часа. Повторность опытов трехкратная. В каждой серии опытов ставился контроль культуры и контроль растворителя. Контрольные опыты, поставленные для исследования действия растворителя показали, что ДМФА во взятых разведениях не

влияет на рост исследуемых микроорганизмов.

Мы изучали бактериостатическое действие ВКС Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) по основе 2-оксибензилиден- и 2-окси-1-нафтилиден анилинов (табл.1, 2). Нами определено, что как мы и предполагали, бактериостатическая активность комплексов, как правило, выше, чем активность исходных лигандов.

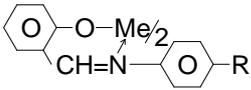
Наблюдается повышение активности в сравнении с исходными лигандами (2-окси-нафтилиденанилинами) у соответствующих ВКС Cu (II) и Ni (II) (табл.2, NN 2,3). При сравнении активности комплексов металлов с азометинами (табл.1, 2) соответствующих ацетатов металла в ДМФА, H<sub>2</sub>O показывает, что комплексообразование (ВКС с азометинами) усиливает бактериостатический эффект центральных ионов. Предполагаем, что

это связано с большей устойчивостью комплексов металлов с азометинами, чем с ДМФА.

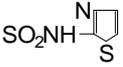
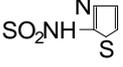
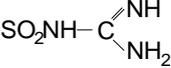
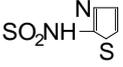
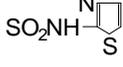
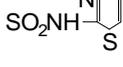
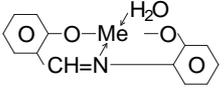
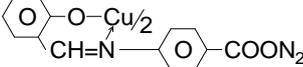
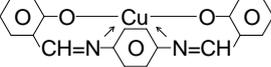
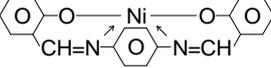
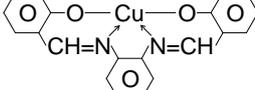
Подтверждает наше предположение установленная нами зависимость между активностью комплексов Cu(II) (табл.1, NN 3,6- 8) к Sh.sonne и их константами устойчивости(рис.). Рассчитанные коэффициенты корреляции, уравнение аппроксимирующей прямой по МНК, дисперсия точек равны :  $r = 0,54$  ;  $\lg C^{-1} = -1,32 + 0,37 \cdot \lg \beta$  ;  $S_u^2 = 4,97$ . Данные по константам устойчивости взяты нами из работы [5]. Как видно из рисунка, увеличение устойчивости ВКС сопровождается усилением их бактериостатической активности.

Таблица 1

**Бактериостатическая активность комплексов с N-(2-оксибензилиден) арилиминами и сульфаниламидными производными**

N п/п			МИК • 10 <sup>4</sup> , моль·л <sup>-1</sup>			
	Me	R	St. aureus	E. Coli	Sh. Sonne	B. Subtilis
1	2	3	4	5	6	7
1	Co	H	2,2	2,2	2,2	4,4
2	Ni	H	1,1	1,1	0,88	2,2
3	Cu	H	0,71	1,5	1,5	0,71
4	Zn	H	0,43	0,43	0,43	0,86
5	Cd	H	1,6	0,8	0,8	1,6
6	Cu	CH <sub>3</sub>	0,74	1,5	0,74	1,5
7	Cu	OCH <sub>3</sub>	0,59	0,59	0,59	0,59
8	Cu	Cl	0,76	0,76	0,76	2,3
9	Cu	NO <sub>2</sub>	2,2	2,2	2,2	4,1
10	Cu	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1,2	1,2	0,51	1,2
11	Zn	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,51	0,51	0,51	1,2
12	Cu	COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1,6	1,6	1,6	1,6
13	Zn	COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	1,1	0,56	0,56	1,1

продолжение табл.1

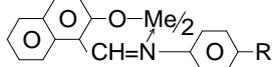
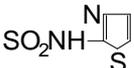
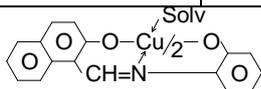
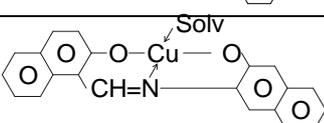
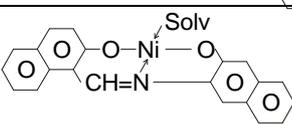
1	2	3	4	5	6	7
14	Cu	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	0,51	1,1	1,1	0,51
15	Zn	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	0,51	0,51	0,51	0,51
16	Cu		0,45	0,89	0,89	0,45
17	Zn		0,22	0,22	0,45	0,22
18	Cu		0,51	0,22	0,34	0,59
19	Ni		0,89	0,89	0,76	0,89
20	Co		1,1	1,1	1,5	1,5
21	Mn		0,89	0,51	0,89	1,1
						
22	Co		11	1,5	1,5	11
23	Ni		1,5	1,5	1,5	1,5
24	Cu		1,4	1,4	1,4	1,4
25	Zn		3,2	1,3	1,3	3,2
26			1,1	1,1	0,51	0,51
27			1,1	2,6	2,6	2,6
28			5,4	2,7	2,7	5,4
29			2,6	1,1	1,1	2,6

продолжение табл.1

30			2,7	2,7	2,7	5,4
			МИК • 10 <sup>4</sup> , моль·л <sup>-1</sup>			
1	Me	R	St. aureus	E. Coli	Sh. sonne	B. Subtilis
1	2	3	4	5	6	7
31	Cu		0,22	0,22	0,33	0,33
32	Cu		1,1	0,51	0,8	0,8
33	Cu		0,32	0,51	0,45	0,32
34	Ni		0,43	0,51	0,89	0,6
35	Co		0,68	0,43	0,51	0,51
36	Zn		0,33	0,33	0,43	0,43
	Me	R				
37	Cu		0,5	0,32	0,43	0,43
38	Cu		0,22	0,15	0,2	0,2
39	Cu		0,15	0,1	0,1	0,15

Таблиця 2

## Бактериостатическая активность комплексов с N-(2-окси-1-нафталиден) арилиминами

N п/п			МИК • 10 <sup>4</sup> , моль·л <sup>-1</sup>			
	Me	R	St. aureus	E. Coli	Sh. sonne	B. Subtilis
1	2	3	4	5	6	7
1	Cu	H	0,7	1,4	1,4	3
2	Ni	Cl	2,6	1,3	1,3	1,3
3	Cu	Cl	1,2	1,2	0,65	2,5
4	Cu	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	0,5	0,5	0,5
5	Zn	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,8	0,8	0,4	0,8
1	2	3	4	5	6	7
6	Cu	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	0,71	1,7	1,7	1,7
7	Cu		0,78	0,39	0,39	0,78
8			3,7	3,7	3,7	3,7
			9		0,75	0,75
10			3,1	3,1	1,6	3,1

Поскольку, устойчивость одинаковых ВКС возрастает в ряду Zn– Cu– Ni, следовало ожидать, что будет и увеличение активности в этом ряду для аналогичных ВКС. Однако как видно из табл.1(N 3,10,14,16) и табл.2(N4) активность ВКС меди ниже, чем соответствующих ВКС Zn (табл.1, NN 4,11,15,16; табл.2, N5). По– видимому на бактериостатическую активность заметно влияет

физиологическая активность центрального атома.

Это хорошо согласуется с тем, что соединения цинка обладают более дезинфицирующей способностью, чем соединения меди [6]. По этой же причине более активными

оказываются комплексы Cu(II) чем аналогичные комплексы Ni(II) (табл.2, NN 2–3, 8–10).

При сравнении биологического действия комплексов Cu(II) с различными лигандами– азометинами (табл.1, NN 6–10, 14, 16; табл.2, NN 1,3,4,6,7) видно, что на их активность оказывает заметное влияние и лиганд. Приходим к выводу, что и природа лиганда(его активность) оказывает влияние на антимикробное действие комплексов. Отдельной группой в табл.1 вынесены координационные соединения 3d- металлов с некоторыми сульфаниламидными препаратами (NN 31–36). Как видно из таблицы, они проявляют повышенное бактериостатическое действие. Учитывая, что сами лиганды– сульфаниламиды обладают значительным антимикробным дей-

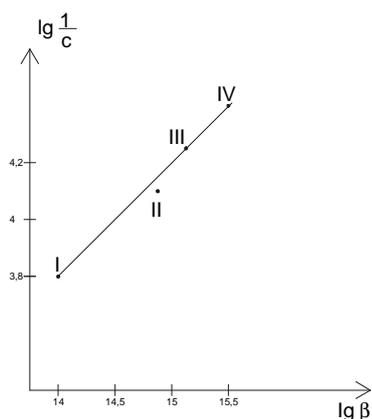
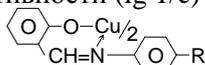


Рис. Зависимость бактериостатической активности ( $\lg 1/c$ ) комплексов меди



от их устойчивости ( $\lg \beta$ )

№	R
I	H
II	Cl
III	CH <sub>3</sub>
IV	OCH <sub>3</sub>

ствием, мы наблюдаем влияние природы лиганда на проявление бактериостатической активности, что подтверждает наш вывод.

Большую активность проявляет ВКС на основе 2-окси-нафталиденариламинов по отношению к *E. coli* и *Sh. sonne*. Эти комплексы более устойчивы, чем ВКС на основе 2-оксибензилиденанилинов, а также сами 2-окси-1-нафталиденанилины оказывают на бактерии кишечной группы сильное бактериостатическое воздействие.

Однако действие 2-оксибензилиденариламинов на *St. aureus* и *B. Subtilis* сильнее чем 2-окси-1-нафтализометинов, хотя последние более устойчивы (табл. 1, NN 3, 8; 14, 16). Здесь, видимо, физиологическая активность лигандов превалирует над фактором устойчивости комплексов. Это еще раз подтверждает наш вывод о влиянии природы лиганда на антимикробную активность.

Изучение зависимости бактериостатических свойств комплексов от природы центрального атома (табл. 1, 2) показывает, что комплексообразователи по влиянию на антимикробную активность хелатов можно расположить в следующем порядке:

1. *B. Subtilis*: Cu > Zn > Cd > Ni > Co

2. *Sh. sonne*: Zn > Cd > Ni > Cu > Co

3. *E. coli*: Zn > Cd > Ni > Cu > Co

4. *St. aureus*: Zn > Cu > Ni > Cd > Co

Соединения Co обладают невысокой бактериостатической активностью, по-видимому, из-за небольшой активности солей кобальта.

Увеличение содержания металла в комплексах, при образовании биядерных ВКС приводит к повышению их бактериостатической активности (табл. 1, NN 16, 31–33, NN 37–39). Значит можно предположить, что на антибактериальное действие ВКС влияет не только природа центрального атома но и его количество, и чем оно больше, тем сильнее активность [7].

Итак, бактериостатическая активность ВКС исследованных металлов (Cu, Zn, Cd, Ni, Co) выше в сравнении с исходными лигандами. Антимикробное действие ВКС зависит от:

а) устойчивости комплекса;

б) активности лиганда;

в) активности и количества центрального иона.

В ряду для одного металла, где лиганды по активности не очень рознятся, МИК определяется устойчивостью ВКС, при этом, чем выше устойчивость ВКС, тем сильнее бактериостатическое их действие. Фактор физиологического действия исходных компонентов ВКС (центрального иона, лиганда) зачастую превалирует над фактором устойчивости комплексов. Это хорошо видно из того, что соединения Zn(II) проявляют высокую активность (табл. 3.17, 3.18), хотя и не обладают высокой устойчивостью.

Следует отметить, что эти выводы справедливы при сравнении активностей веществ в пределах их растворимости (для повышения их растворимости мы использовали 20% водно-диметилформамидные смеси).

И, наконец, как мы показали, действие ВКС к различным микробам избирательно.

## Література

1. Thankarajan N., Mohanan K. Lanthanide (III) complexes of N-salicylidene-glycine and N-(2-hydroxy-1-naphthylidene) glycine // Indian Acad. Sci. Chem. Sci.–1988.–V. 100, N. 1.–P. 7–11.

2. Wang K. Biological metal ligand system. // Pure and Appl. Chem.–V. 60, N8.–P. 1279–1284.

3. Самусь Н.М., Фам Нгок Фунг, Цанков В. И., Попов М. С. Синтез и противомикробная активность координационных соединений 3d-элементов с основаниями Шиффа, полученными из салицилового альдегида, анилина и его пара-замещенных // Коорд. и полимер. соед.: Синтез. Свойства. – Молд. гос. ун-т.– Кишинев, 1991.– С. 3–8.

4. Мимгроу А.Е. Андрианова Л.Н. Синтез и противовирусная активность солей переходных металлов и производных п-аминобензолсульфамида. // Хим. фарм. журн.– 1985.–Т.19.,№3.–С.163–165.

5. Аптекарь М.Д., Овчаренко О.Г., Лосев С.С., Голуб О.А. Синтез, вивчення бактеріостатичної активності координаційних сполук деяких 3d-металів з сульфаниламідними препаратами та їх шиффовими основами салицилового альдегіду. // Вісник Київського ун-ту. - 1998. - Вип. 35. – С.52 – 56.

6. Мелентьева Г. А. Фармацевтическая химия – М.: Медицина, 1976.– С. 828.

7. В. А. Коган, Н. И. Дорохова, О. А. Осипов. Устойчивость комплексов Cu(II) с основаниями Шиффа салицилового альдегида и замещенными анилина // Журн. неорг. хим.– 1971.– N 25–С. 179.

## INFLUENCE OF COMPLEXATION OF 3d-METALS ON BIOACTIVITY THEM INTRACOMPLEX COMBINATIONS WITH O- OXYAZOMETHINES

**Aptekar M.D., Losev S.S.**

The data on bacteriostatic activity in vitro of intracomplex combinations of 3d-metals with o-oxyazomethines are received. Is established, that the activity of complex combinations is higher, than initial salts of 3d-metals and ligands. Is found, that the activity of complexes is influenced by a nature of ligand, metal, stability of a complex, the contents in him of metal.