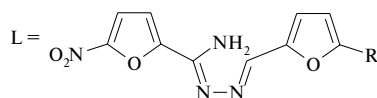


А. Б. Фурсина<sup>1</sup>, П. А. Павлов<sup>1</sup>, Ф. А. Колоколов<sup>1</sup>, В. И. Терехов<sup>2</sup>**СИНТЕЗ, АНТИМИКРОБНАЯ И АНТИМИКОЗНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ d-ЭЛЕМЕНТОВ С ФУРАНСОДЕРЖАЩИМИ КАРБОКСАМИДРАЗОНАМИ**<sup>1</sup> Кубанский государственный университет, Краснодар;<sup>2</sup> Краснодарская краевая научно-исследовательская ветеринарная станция

Комплексы переходных металлов с биологически активными лигандами зачастую обладают большей биологической активностью и меньшей токсичностью по сравнению с исходными лигандами, что открывает возможность их применения в медицине и биохимии [1]. Нами осуществлен синтез комплексных соединений амидразонов (I – III) с солями кобальта, никеля, меди общей формулы:  $ML_2Cl_2 \cdot nH_2O$  (IV – XII), где  $M = Co(2+), Ni(2+), Cu(2+)$ , а

R = H (I), Br (II), NO<sub>2</sub> (III)

Комплексы получены взаимодействием растворов лиганда в ацетоне с ацетоновыми [для  $Co(2+)$  и  $Cu(2+)$ ] или спиртовым [для  $Ni(2+)$ ] растворами солей соответствующих металлов (M) при соотношении  $M : L, 1 : 2$ . Полученные комплексы представляют собой высокодисперсные окрашенные кристаллы, их состав и строение установлены на основании данных элементного анализа (табл. 1) и ИК-спектров (табл. 2).

По данным ИК-спектров полоса поглощения азометиновой группы лиганда при  $1620\text{ см}^{-1}$  ( $C=N$ ) смещается при комплексообразовании на  $50 - 60\text{ см}^{-1}$ , что соответствует литературным данным [2]. В длинноволновых спектрах всех комплексов наблюдаются полосы в области  $260 - 340\text{ см}^{-1}$ , которые могут быть отнесены к валентным колебаниям связи  $M-Cl$ , а также полосы валентных колебаний связи  $M-N$  при  $390 - 430\text{ см}^{-1}$ , отсутствующие в спектрах лигандов [3]. Наличие кристаллизационной воды в комплексах установлено по данным ИК-спектров ( $\nu_{O-H}$   $3200 - 3700\text{ см}^{-1}$ ) и термографического анализа.

Таблица 1

**Характеристики комплексов IV – XII**

Соединение	Т.пл., °C	Брутто-формула	Выход %
IV	210	$C_{20}H_{16}N_8O_8 \cdot CoCl_2 \cdot 2H_2O$	52
V	263	$C_{20}H_{16}N_8O_8 \cdot NiCl_2 \cdot 4H_2O$	72
VI	198	$C_{20}H_{16}N_8O_8 \cdot CuCl_2 \cdot 2H_2O$	65
VII	225	$C_{20}H_{14}N_8O_8Br_2 \cdot CoCl_2 \cdot 2H_2O$	70
VIII	204	$C_{20}H_{14}Br_2N_8O_8 \cdot NiCl_2 \cdot 4H_2O$	63
IX	190	$C_{20}H_{14}Br_2N_8O_8 \cdot CuCl_2 \cdot 2H_2O$	81
X	292	$C_{20}H_{14}N_{10}O_{12} \cdot CoCl_2 \cdot 2H_2O$	51
XI	> 350	$C_{20}H_{14}N_{10}O_{12} \cdot NiCl_2 \cdot 4H_2O$	77
XII	283	$C_{20}H_{14}N_{10}O_{12} \cdot CuCl_2 \cdot 2H_2O$	85

Как уже было сказано, лиганды полидентатны, имеют несколько потенциальных координационных центров. Частоты валентных колебаний нитрогруппы и фуранового цикла в спектрах комплексов практически не изменяются сравнительно с таковыми в спектрах лигандов, следовательно эти структурные фрагменты в координации не участвуют. Анализ ИК-спектров комплексов и лигандов в сопоставлении с данными литературы [4, 5] позволяют сделать вывод о координации лиганда к металлу через атомы азота азометиновой и аминогрупп.

*Экспериментальная химическая часть*

ИК-спектры в средней и ближней области записывались на спектрометре “Specord-71 IR” (диапазон волновых чисел спектров от  $4000$  до  $650\text{ см}^{-1}$ ), в длинноволновой области — на Фурье-спектрометре “ЛАФС-1000” (диапазон волновых чисел от  $450$  до  $80\text{ см}^{-1}$ ); образцы готовили в виде суспензии в вазелиновом масле. Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам (табл. 1).

**Комплексы N-(5-фурфурилиден)-5-нитрофуран-2-карбоксамидраза (IV – VI).** К раствору  $0,01$  моль I в  $50$  мл ацетона при перемешивании прибавляют раствор  $0,005$  моль  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$  или  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  в  $10$  мл ацетона, или раствор  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  в  $10$  мл этанола. Через  $3$  ч осадки отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси этанол — ацетон,  $1 : 1$ , и высушивают на воздухе (см. табл. 1).

**Комплексы N-(5-бромфурфурилиден)-5-нитрофуран-2-карбоксамидраза (VII – IX).** К раствору  $0,01$  моль карбоксамидраза II в  $50$  мл ацетона прибавляют раствор  $0,005$  моль  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$  или  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  в  $10$  мл ацетона, или раствор  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  в  $10$  мл этанола. Комплексы выпадают в осадок сразу, их перекристаллизовывают из смеси этанол — ацетон,  $1 : 1$ , и высушивают на воздухе. (см. табл. 1).

**Комплексы N-(5-нитрофурфурилиден)-5-нитрофуран-2-карбоксамидраза (X – XII).** К раствору  $0,01$  моль карбоксамидраза III в  $150$  мл ацетона прибавляют раствор  $0,005$  моль  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$  или  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  в  $10$  мл ацетона, или раствор  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  в  $10$  мл этанола. Комплекс X выпадает в осадок через сутки; комплексы XI и XII — через  $2$  ч. Комплексы отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси этанол — ацетон,  $1 : 1$ , и высушивают на воздухе.

Таблица 2  
Спектральные характеристики соединений I – XII

Соединение	ИК-спектр, $\nu_{\max}$ , $\text{см}^{-1}$
I	3385 (NH <sub>2</sub> ), 1602 (C=N)
II	3390 (NH <sub>2</sub> ), 1615 (C=N)
III	3395 (NH <sub>2</sub> ), 1610 (C=N)
IV	3430 (NH <sub>2</sub> ), 1569 (C=N), 429 (M-N), 300 (M-Cl), 263 (M-Cl)
V	3420 (NH <sub>2</sub> ), 1570 (C=N), 420 (M-N), 305 (M-Cl), 292 (M-Cl)
VI	3430 (NH <sub>2</sub> ), 1582 (C=N), 415 (M-N), 305 (M-Cl), 287 (M-Cl)
VII	3425 (NH <sub>2</sub> ), 1591 (C=N), 421 (M-N), 312 (M-Cl), 301 (M-Cl)
VIII	3430 (NH <sub>2</sub> ), 1548 (C=N), 422 (M-N), 317 (M-Cl), 306 (M-Cl)
IX	3435 (NH <sub>2</sub> ), 1569 (C=N), 418 (M-N), 332 (M-Cl), 312 (M-Cl)
X	3440 (NH <sub>2</sub> ), 1595 (C=N), 390 (M-N), 291 (M-Cl), 265 (M-Cl)
XI	3435 (NH <sub>2</sub> ), 1591 (C=N), 405 (M-N), 329 (M-Cl), 303 (M-Cl)
XII	3440 (NH <sub>2</sub> ), 1590 (C=N), 394 (M-N), 308 (M-Cl), 281 (M-Cl)

Полученные комплексные соединения растворимы в ДМФА, ДМСО, ацетоне, 1,4-диоксане, ограниченно растворимы в спирте, не растворимы в CCl<sub>4</sub>.

#### Экспериментальная биологическая часть

Антимикозную активность определяли методом серийных разведений в плотной питательной среде Сабуро. Первичные разведения препаратов проводили в ДМСО и стерильном физрастворе при pH 7,2. В пробирки с расплавленной и охлажденной до 56 °С средой вносили исследуемые препараты из расчета 1000 мкг/мл, после чего их тщательно смешивали со средой и агар скашивали. Среду засеивали смывом суточной культуры *Candida albicans*. Смывы проводили стерильным физиологическим раствором. Для контроля роста культуры использовали аналогичную среду без препаратов. Учет результатов проводили через 24 и 48 ч.

Противомикробную активность по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *E. coli* M-1749

Таблица 3  
Антимикробная активность комплексных соединений IV – XII

Соединение	Металл	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл	
		<i>St. aureus</i> 209	<i>E. coli</i> M-1749
I		2,34	9,37
II		9,37	> 150
III		2,34	> 150
IV	Co <sup>2+</sup>	2,34	75
V	Ni <sup>2+</sup>	4,68	18,75
VI	Cu <sup>2+</sup>	4,68	9,37
VII	Co <sup>2+</sup>	0,568	150
VIII	Ni <sup>2+</sup>	4,67	150
IX	Cu <sup>2+</sup>	4,67	> 150

и золотистого стафилококка *St. aureus* P-209 изучали стандартным методом двукратных серийных разведений в мясopептонном бульоне [6]. За действующую дозу принимали минимальную ингибирующую концентрацию.

Установлено, что изученные препараты обладают слабой антибактериальной активностью и лишены противогрибковых свойств (табл. 3).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Г. К. Корниенко, А. Д. Шебалдова, В. И. Марьин, *Хим.-фарм. журн.*, **18**(11), 1339 – 1344 (1984).
2. В. Т. Панюшкин, А. Д. Гарновский, В. И. Минкин, О. А. Осипов, *Ж. неорган. химии*, **12**(9), 2443 – 2448 (1967).
3. А. Финч, П. Гейтс, К. Редклив, Ф. Диксон и др., *Применение длинноволновой спектроскопии в химии*, Мир, Москва (1973).
4. А. Д. Гарновский, О. А. Осипов, Л. И. Кузнецова, Н. Н. Богдасhev, *Успехи химии*, **41**(2), 177 – 215 (1973).
5. Р. Перлова, Г. П. Сырцова, Н. В. Гэрбэлзу, А. Н. Шишков и др., *Ж. неорган. химии*, **28**(6), 1506 – 1510 (1983).
6. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971).

Поступила 21.02.02