

Гресь Анна Тадеушевна

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ИОНОВ Mn(II) И Fe(II) С ПРОСТРАНСТВЕННО ЭКРАНИРОВАННЫМИ О-ДИФЕНОЛАМИ И О-АМИНОФЕНОЛАМИ

*Руководитель:
к.х.н., доцент Логинова Н.В.*



Основные направления исследований координационных взаимодействий ионов металлов с биоактивными соединениями

- синтез новых классов металлокомплексов с биологически активными и лекарственными веществами;
- определение их строения и свойств; нахождение корреляции между физико-химическими свойствами полученных соединений и их биологической активностью;
- выяснение механизма терапевтического действия металлокомплексов на молекулярном уровне;
- сравнение терапевтических свойств лекарственных веществ и металлокомплексов на их основе.



Функциональная модификация биоактивных и лекарственных веществ с использованием

комплексообразования

повышение
фармакологического
эффекта

уменьшение побочного
действия и токсичности

преодоление устойчивости
патогенных микроорганизмов
по отношению к традиционным
лекарственным средствам



Актуальность комбинированной химиотерапии смешанных инфекций и разработки новых лекарственных средств широкого спектра действия обусловлены следующими причинами

- увеличением числа пациентов с ослабленным иммунитетом и высоким риском развития оппортунистических инфекций (туберкулеза, кандидоза, аспергиллеза и др.), невосприимчивых к стандартной антимикробной терапии;
- ростом частоты инфекций, вызванных штаммами бактерий, грибов и вирусов, резистентными к широкоприменяемым лекарственным средствам.



Цель исследования

изучение комплексообразования ионов $Mn(II)$ и $Fe(II)$ с производными пространственно экранированными *o*-дифенолов и *o*-аминофенолов в водно-этанольном растворе, определение состава комплексов и геометрии их координационных узлов в твердом состоянии, а также оценка уровня их антимикробной активности.



Задачи исследования

- изучить возможность образования комплексов $Mn(II)$ и $Fe(II)$ с полидентатными лигандами фенольного ряда и провести оценку их устойчивости в растворах;
- разработать метод синтеза, выделения и очистки устойчивых комплексов;
- определить состав, структуру и физико-химические свойства комплексов;
- провести фармакологический скрининг лигандов и их комплексов с ионами $Mn(II)$ и $Fe(II)$.



Объекты исследования

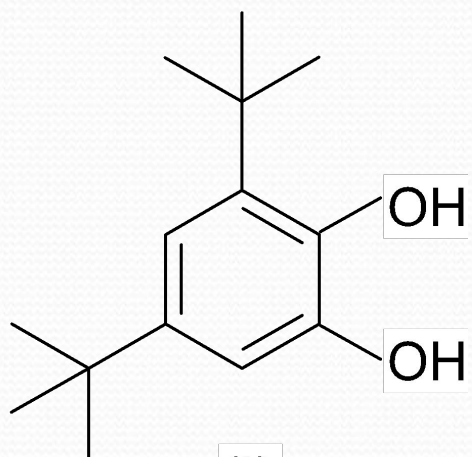
комплексы Mn(II) и Fe(II) с производными пространственно экранированных *o*-дифенолов и *o*-аминофенолов.

Предмет исследования

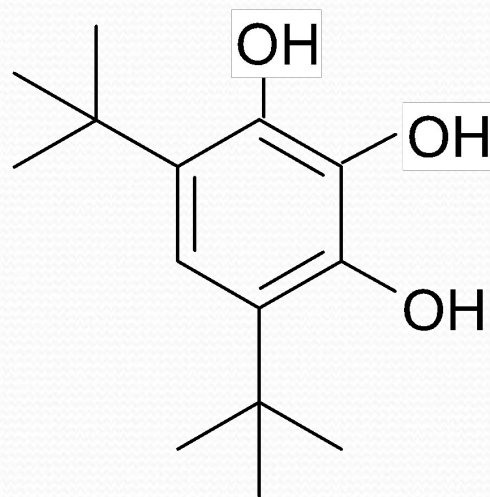
структурные, физико-химические параметры и биологическая активность указанных объектов, а также реакции комплексообразования и редокс-процессы с участием *o*-дифенолов и *o*-аминофенолов и ионов металлов в растворе.



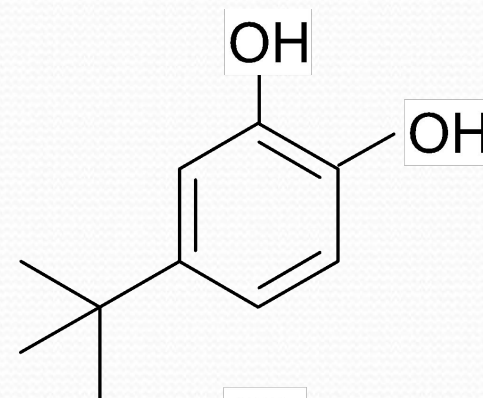
Производные *o*-дифенолов и *o*-аминофенолов



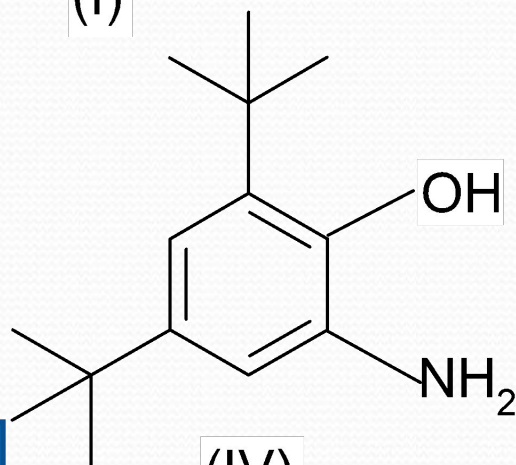
(I)



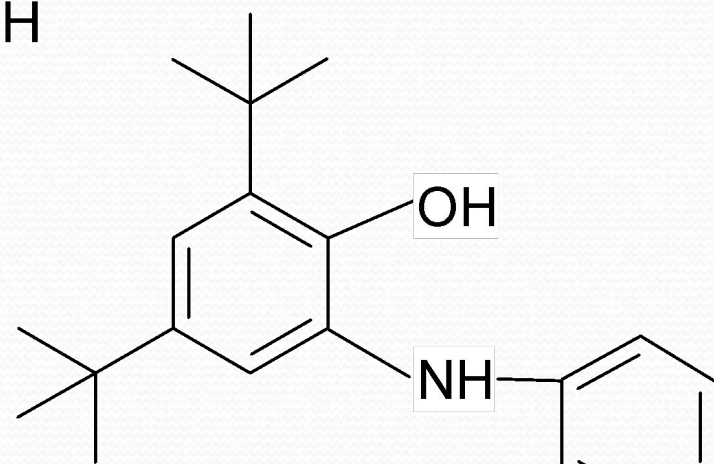
(II)



(III)



(IV)



(V)



Основные положения, выносимые на защиту

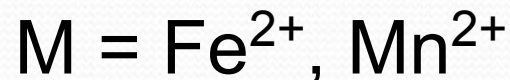
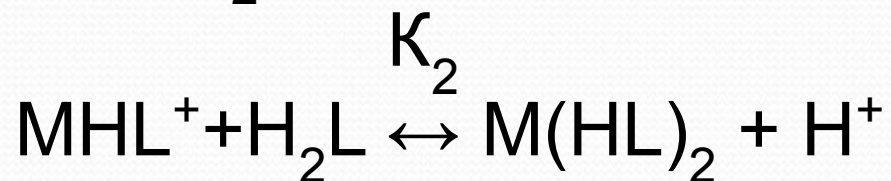
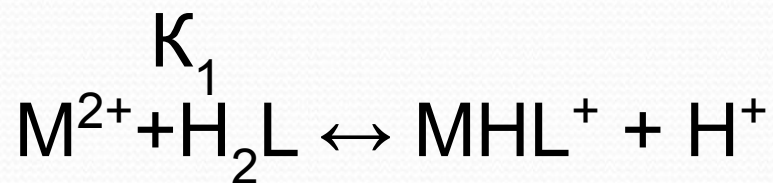
- Методы синтеза металлокомплексов производных *o*-дифенолов и *o*-аминофенолов, основанные на представлениях о том, что для их направленного синтеза необходимо использовать лиганды в определенных редокс и ионной формах с высокой нуклеофильностью центров координации ионов металлов.
- Совокупность теоретических представлений и экспериментальных данных по комплексообразованию в водно-этанольном растворе *o*-дифенолов и *o*-аминофенолов с ионами металлов, на основании которых установлено участие в процессе определенных ионных и редокс форм лигандов.
- Результаты физико-химических исследований, позволившие установить состав и геометрические параметры координационных узлов металлокомплексов, охарактеризовать их как неэлектролиты, низкоспиновые пара- и диамагнетики, термически устойчивые и высоколипофильные соединения.
- Результаты исследования биологической активности металлокомплексов *o*-дифенолов и *o*-аминофенолов, на основании которых среди них определены базовые структуры с антимикробной активностью.

Методы исследования

- Потенциометрическое титрование
- Рентгенофазовый анализ
- Элементный анализ
- Кондуктометрия
- Термогравиметрический анализ
- ИК-спектроскопия
- ЭПР-спектроскопия
- Оптическая спектроскопия
- Микробиологическое исследование



Основные равновесия комплексобразования



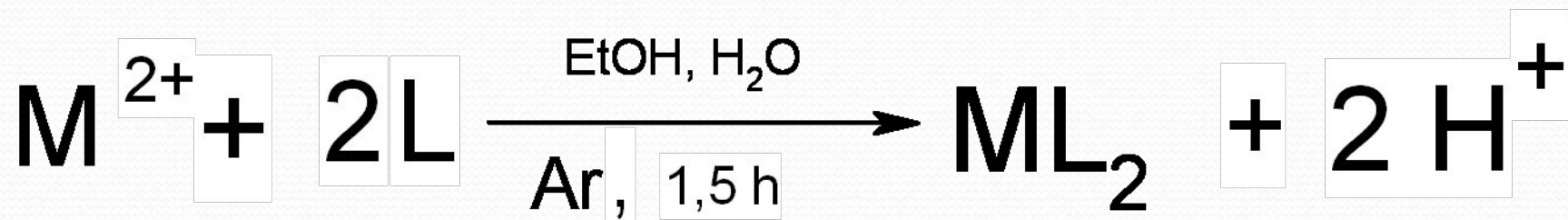
Было исследовано 10 систем ион металла(II)–лиганд.

Рассчитанные величины общих констант

устойчивости металлокомплексов находятся в

интервале $1,86 \cdot 10^5 \div 1,70 \cdot 10^6$.

Общая схема синтеза металлокомплексов



Металлы-комплексобразователи (M):

Fe^{2+} и Mn^{2+}

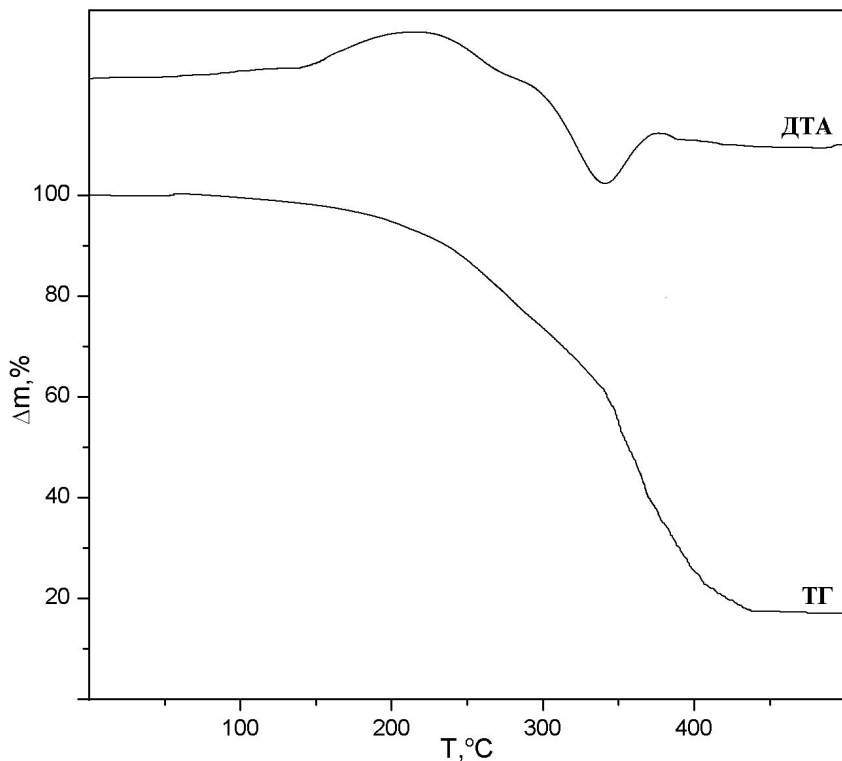
Лиганды (L): производные пространственно экранированных *o*-дифенолов и *o*-амифенолов

Комплексы – неэлектролиты:

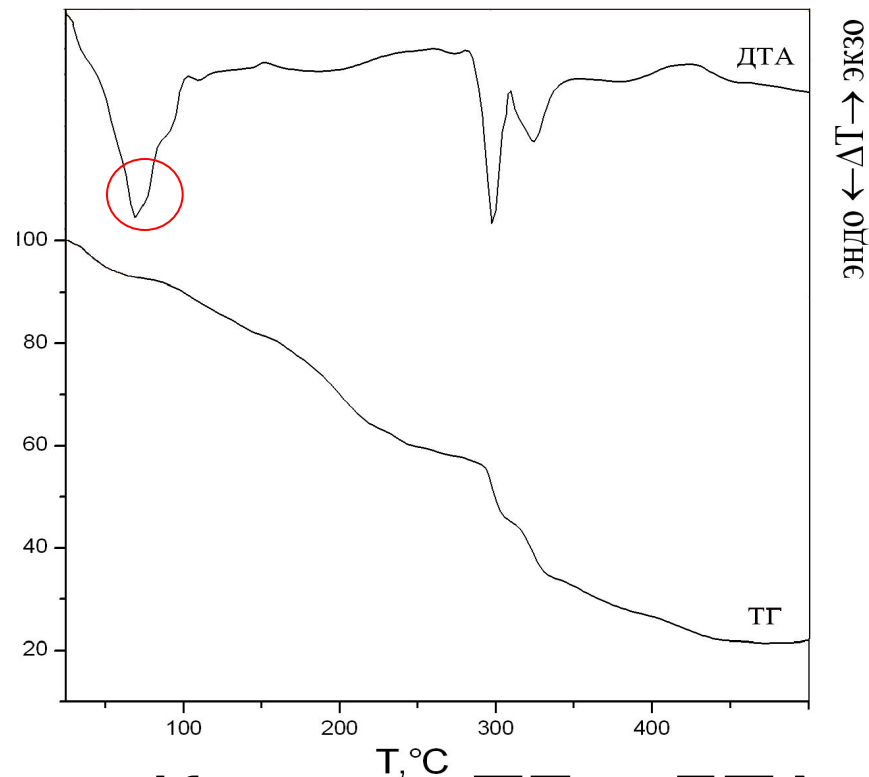
$\Lambda_{\text{моль}} = 2,3 \div 11,43 \text{ } \Omega^{-1} \text{ см}^2 \text{ моль}^{-1}$

моль

Термогравиметрический анализ



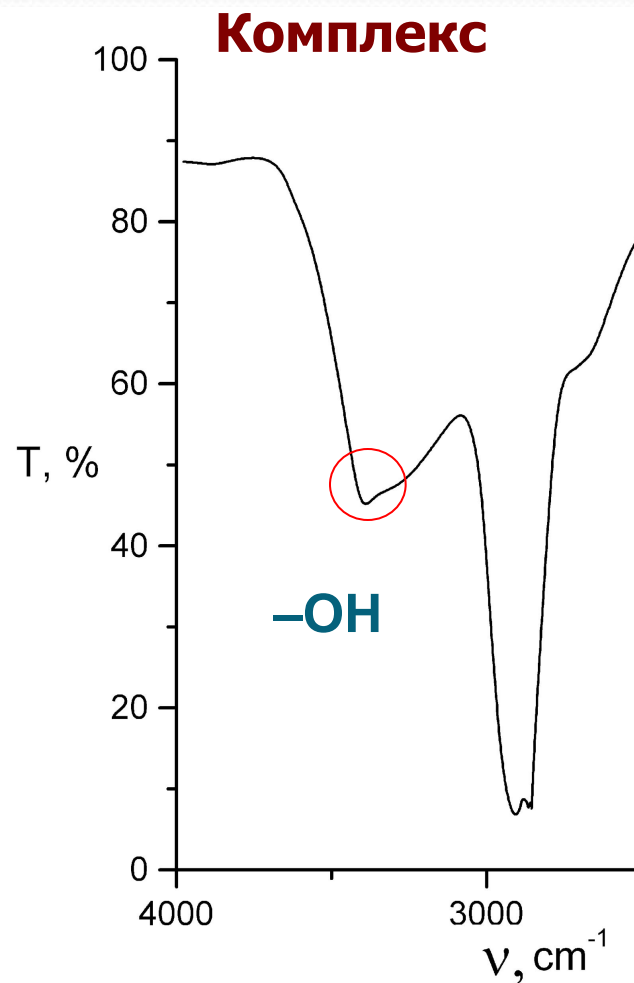
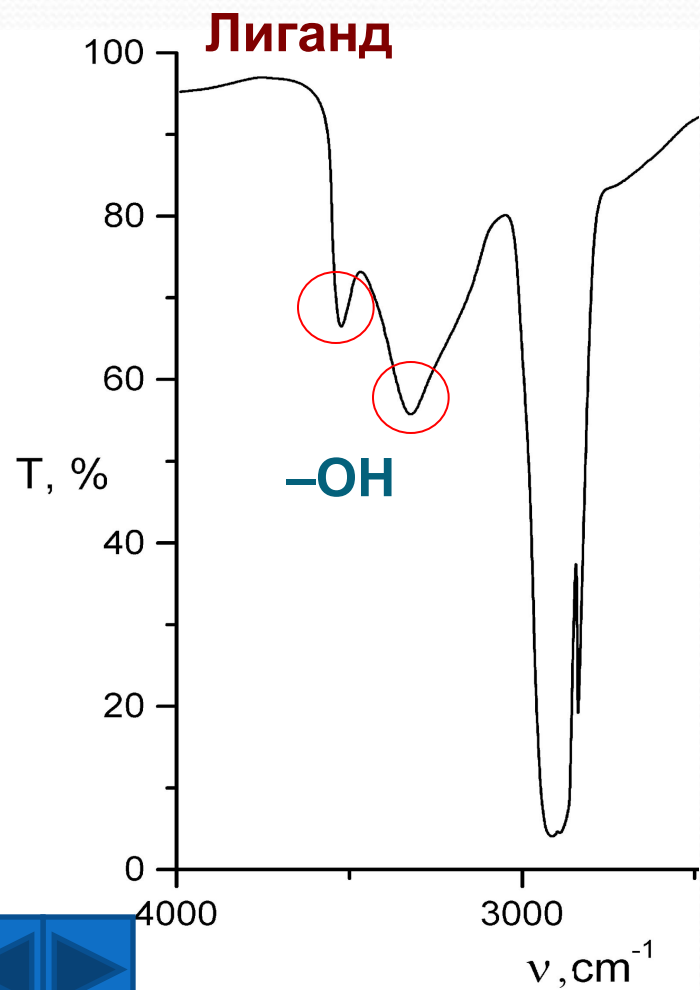
Кривые ТГ и ДТА
комплекса $\text{Fe}(\text{L}^{\text{II}})_2$



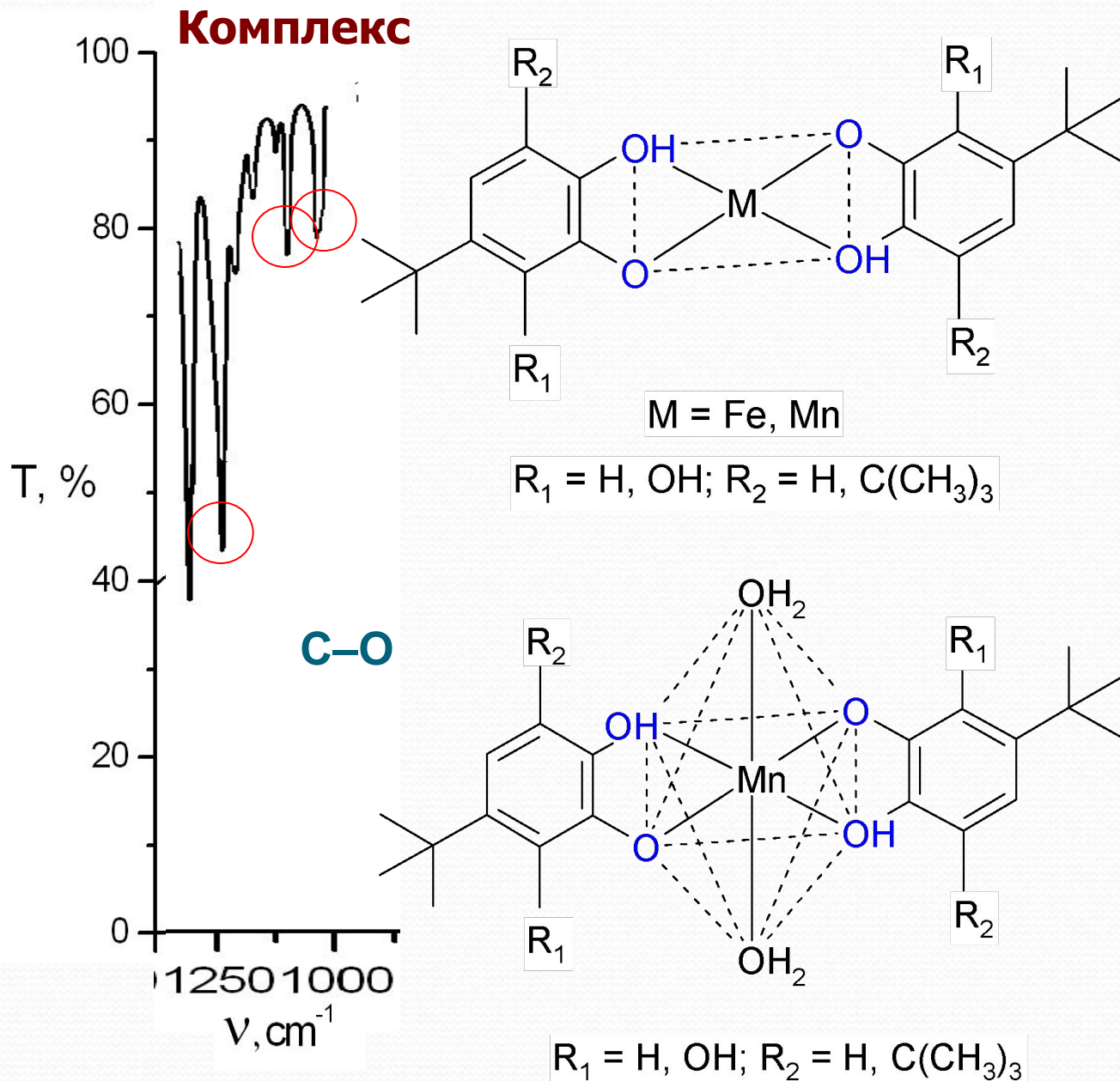
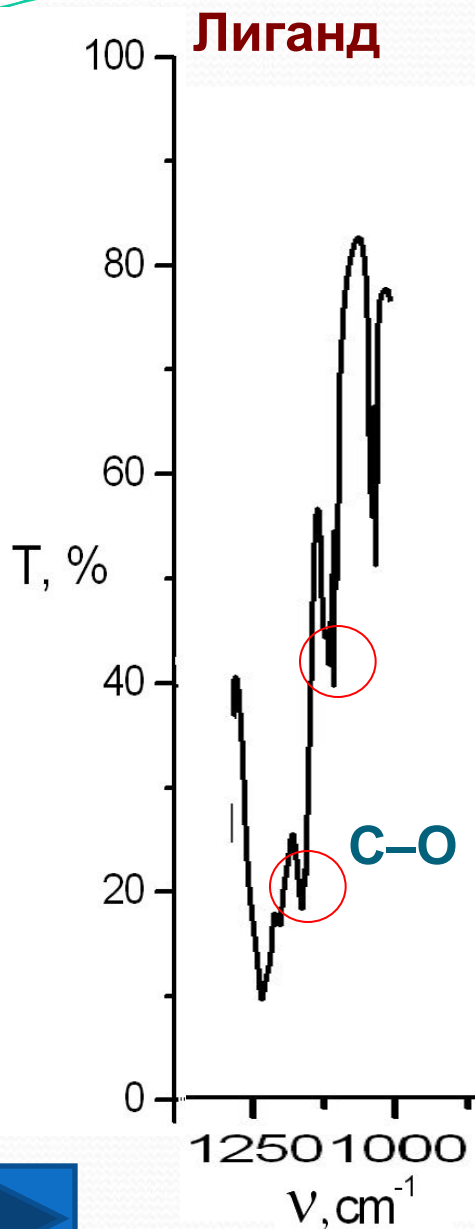
Кривые ТГ и ДТА
комплекса $\text{Mn}(\text{L}^{\text{II}})_2$

Состав координационных узлов металлокомплексов установлен методом ИК-спектроскопии

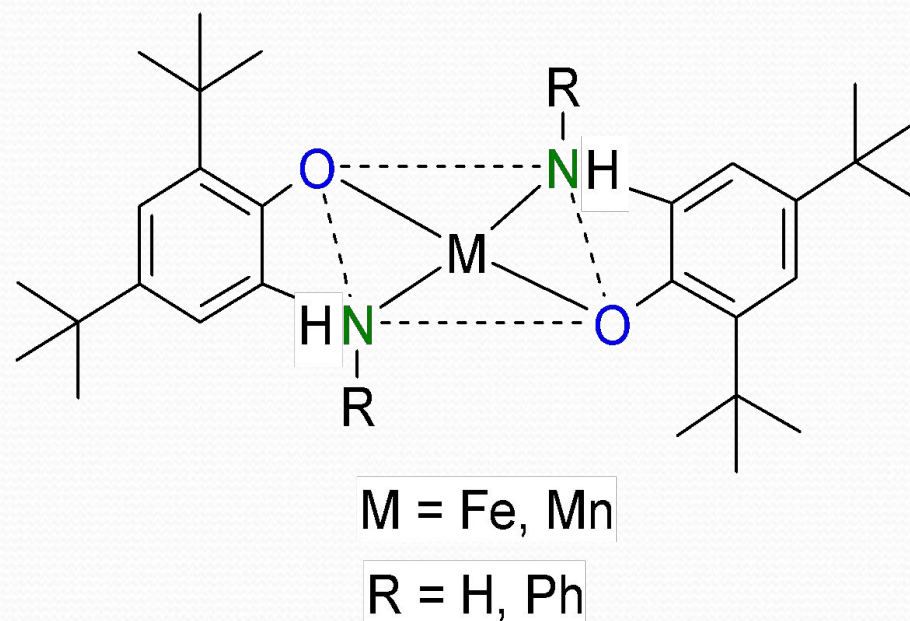
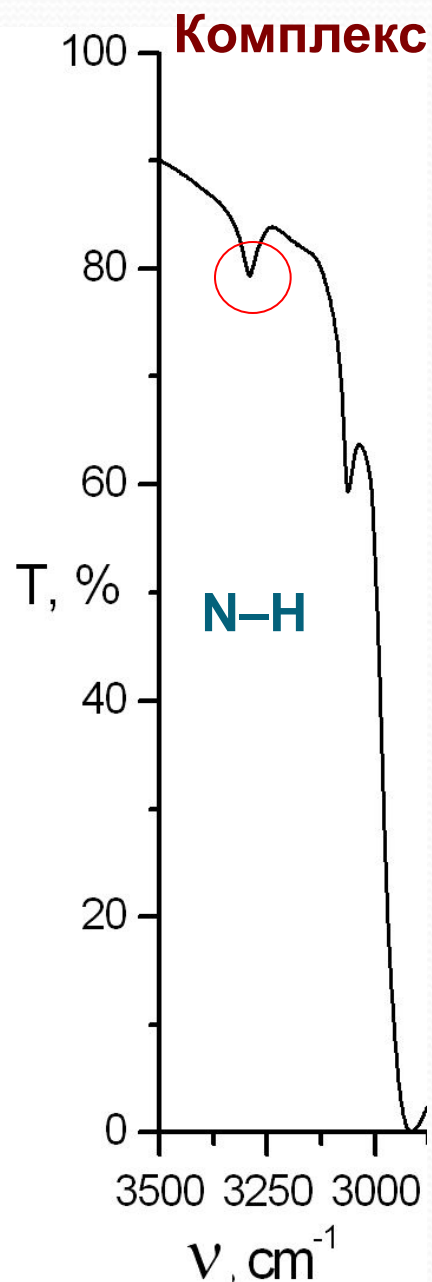
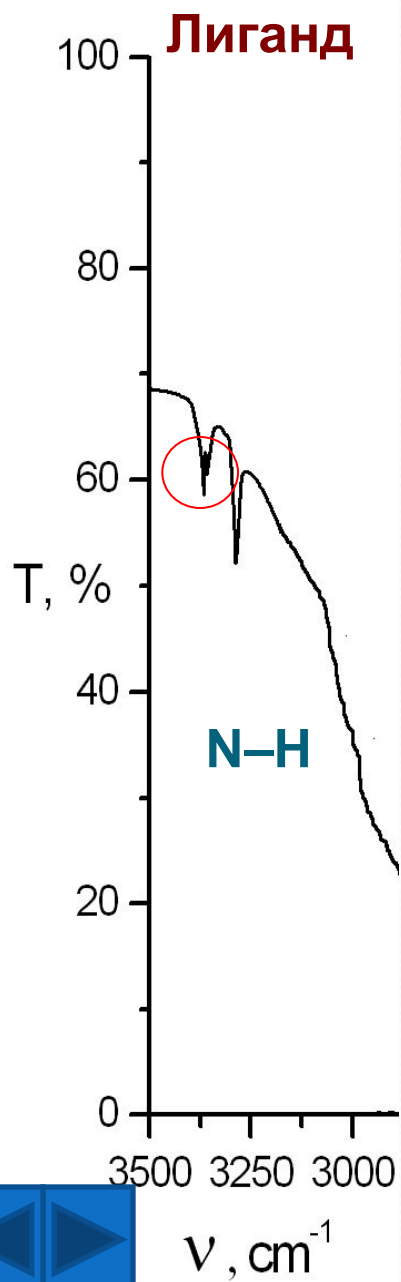
Координация ОН-групп



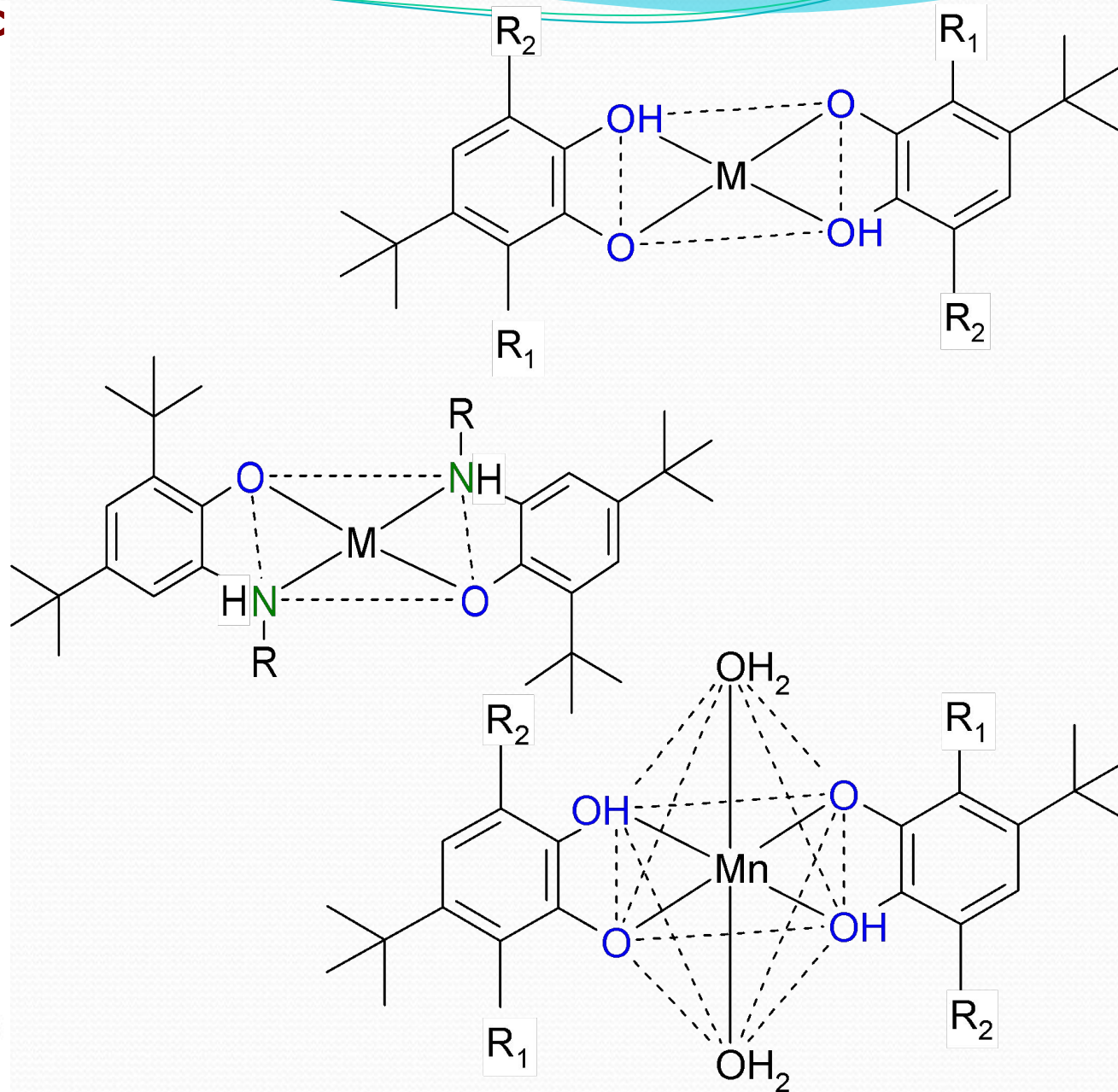
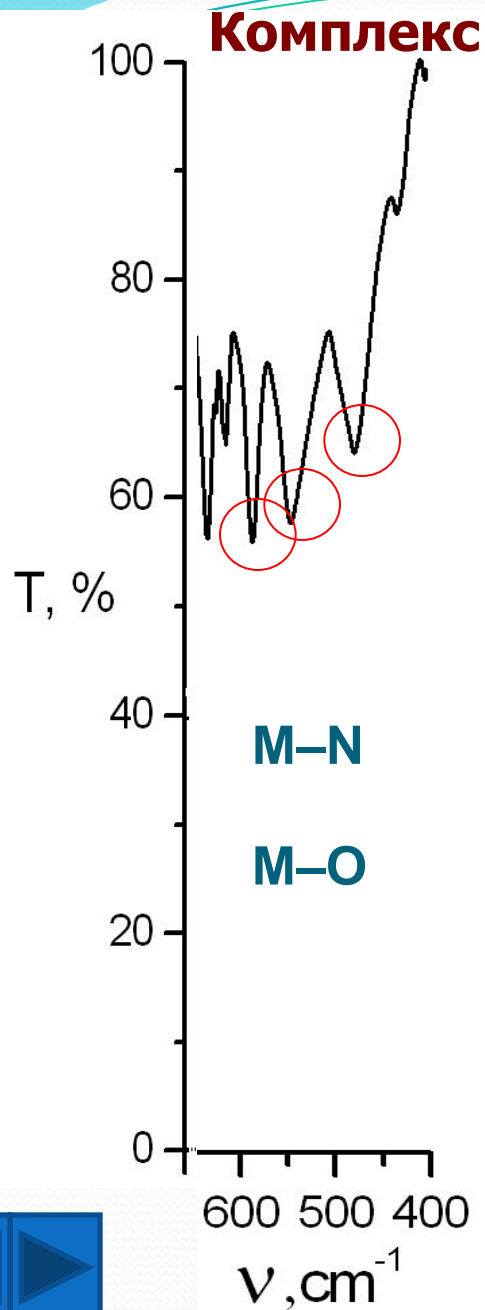
Координация ОН-групп



Координация -NHR группы



Появление новых полос



В спектрах ЭПР всех исследованных комплексов $Mn(II)$ присутствует широкий сигнал (200–500 G), величина g -фактора которого составляет 2,015–2,04.

Отсутствие сигнала в спектрах ЭПР у комплексов $Fe(II)$ свидетельствует об их диамагнитном состоянии.



Полосы ВПЛ и ПЗЛМ в спектрах металлокомплексов

Внутреннее поглощение лиганда (**ВПЛ**)

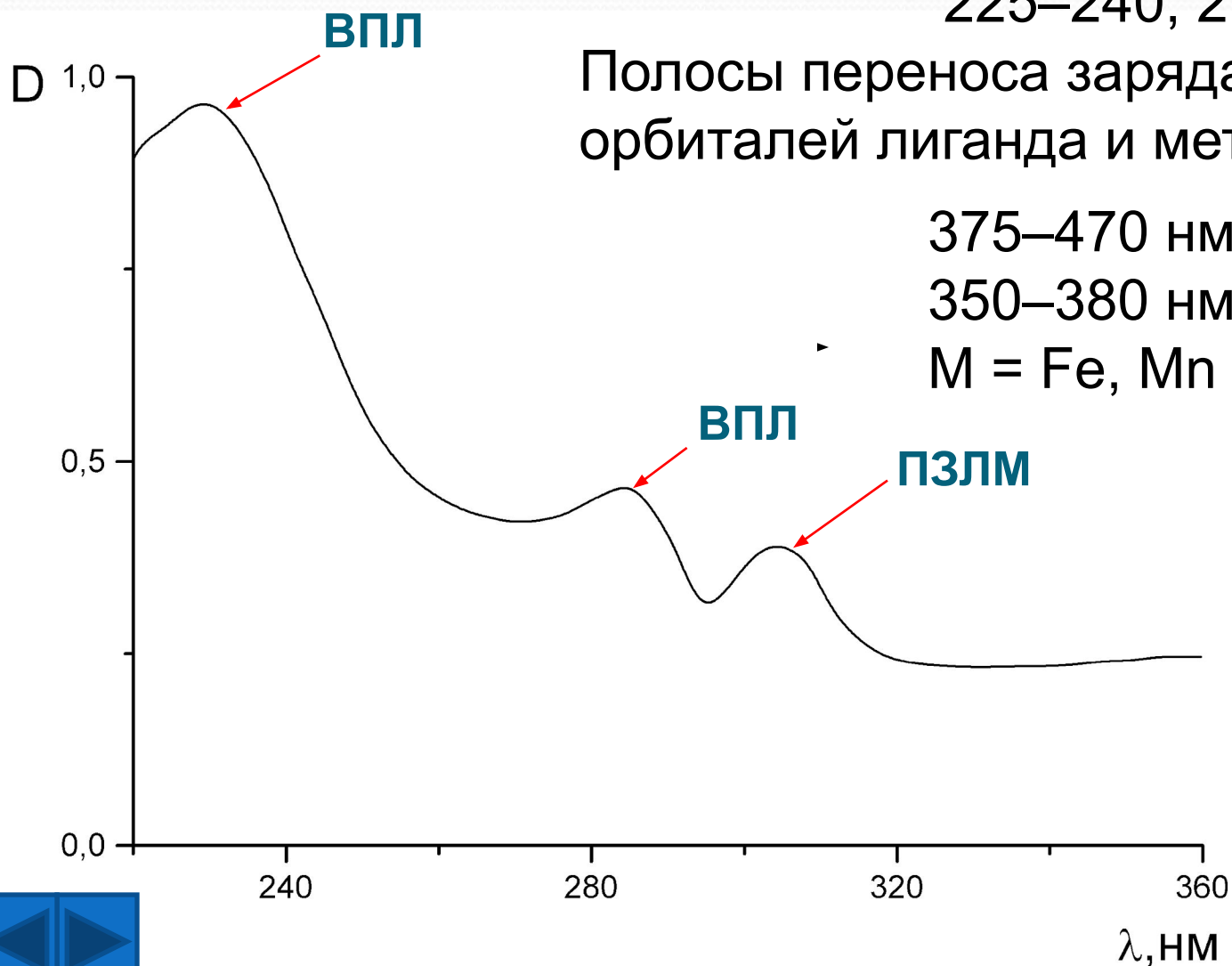
225–240, 275–300 нм

Полосы переноса заряда с участием орбиталей лиганда и металла (**ПЗЛМ**)

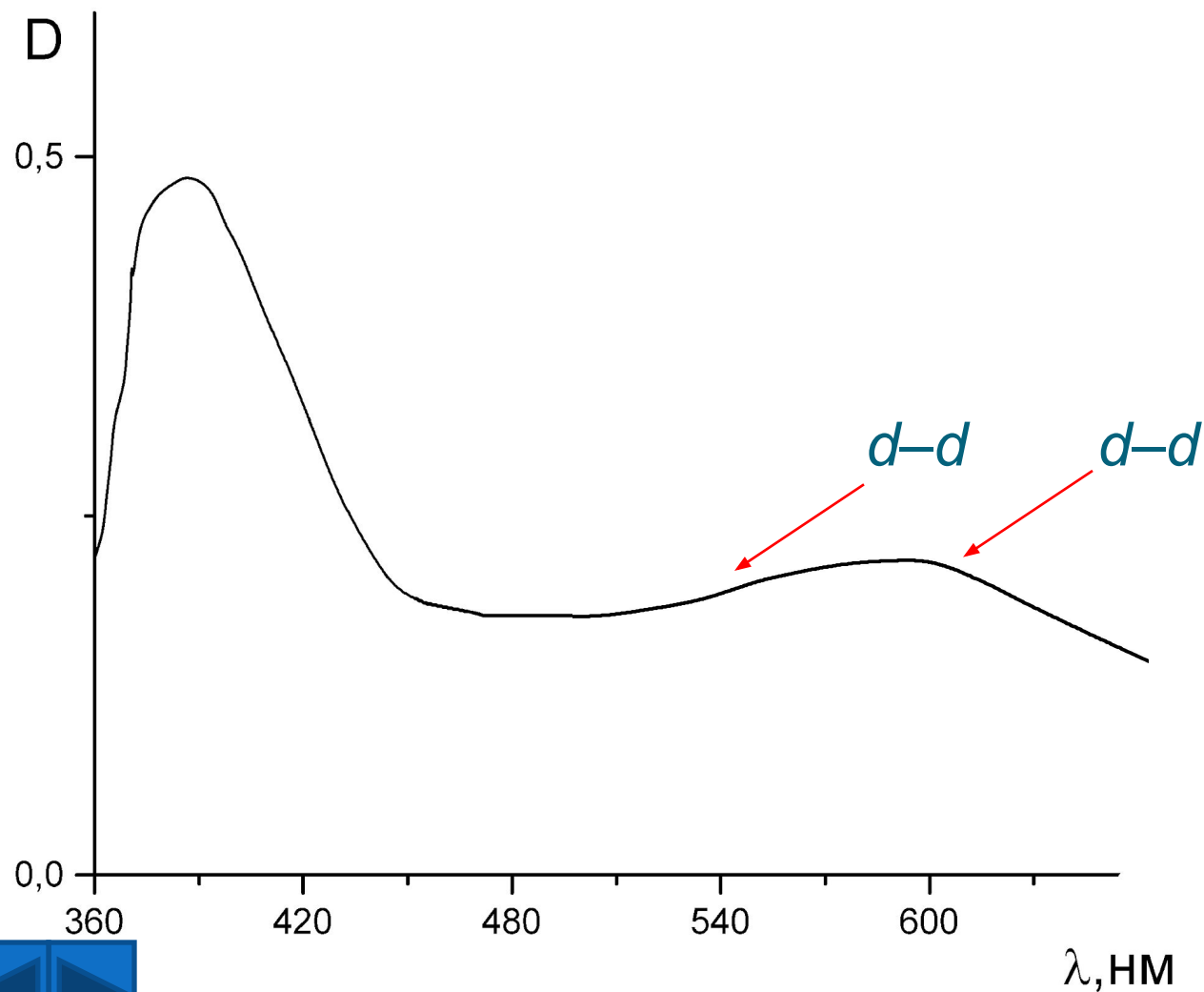
375–470 нм, $O_{\text{phenolate}} \rightarrow M^{II}$

350–380 нм, $N(\sigma) \rightarrow M^{II}$

$M = Fe, Mn$



Полосы $d-d$ переходов в спектрах металлокомплексов



570–585 нм ($d-d$)



515–580 нм ($d-d$)



M=Fe, Mn

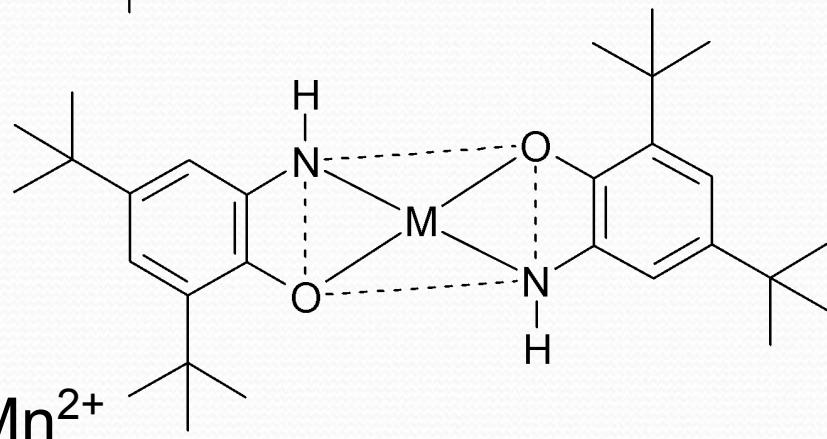
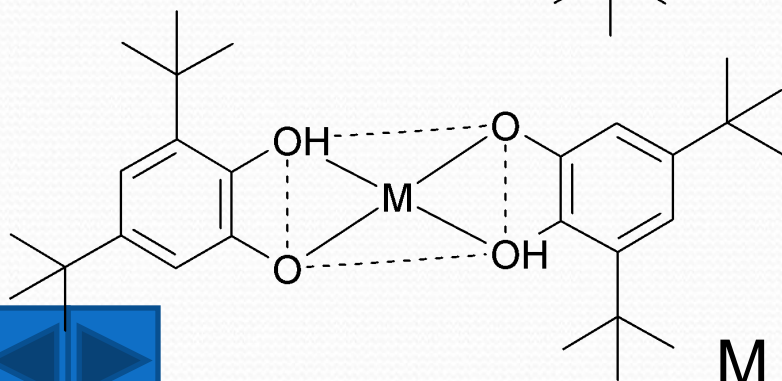
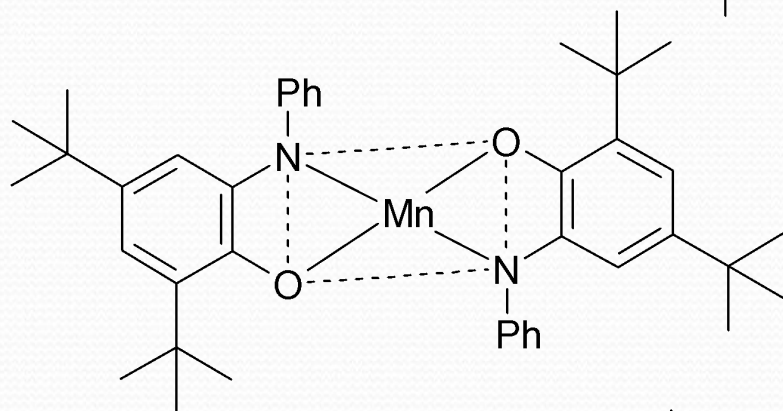
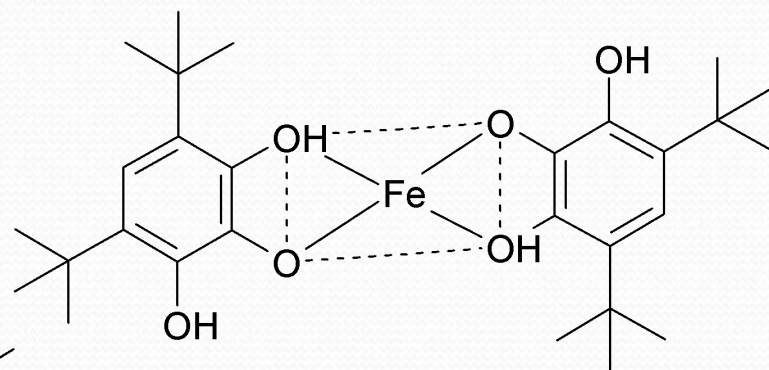
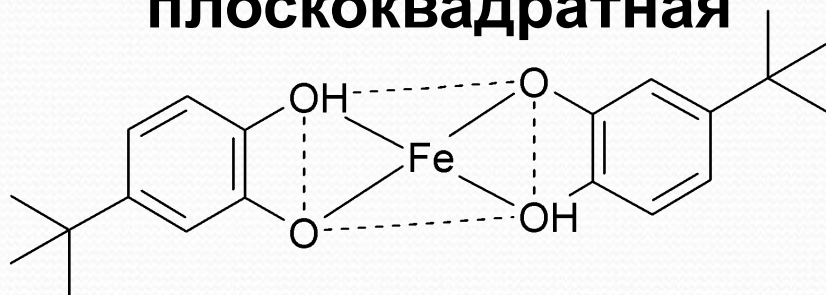
525–570 нм ($d-d$)



Геометрия координационных узлов комплексов Fe(II) и Mn(II) установлена методом оптической спектроскопии

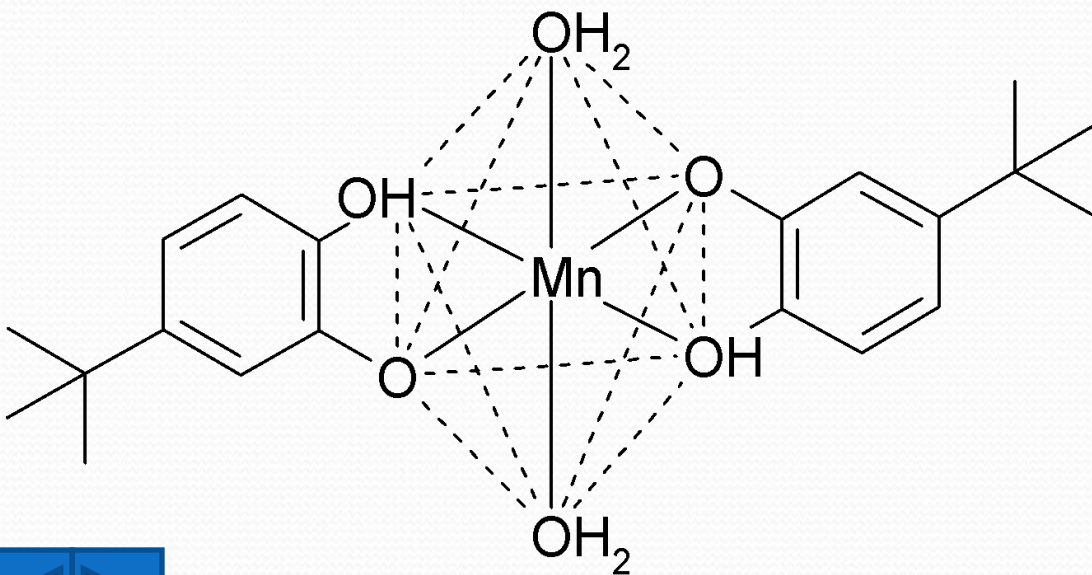
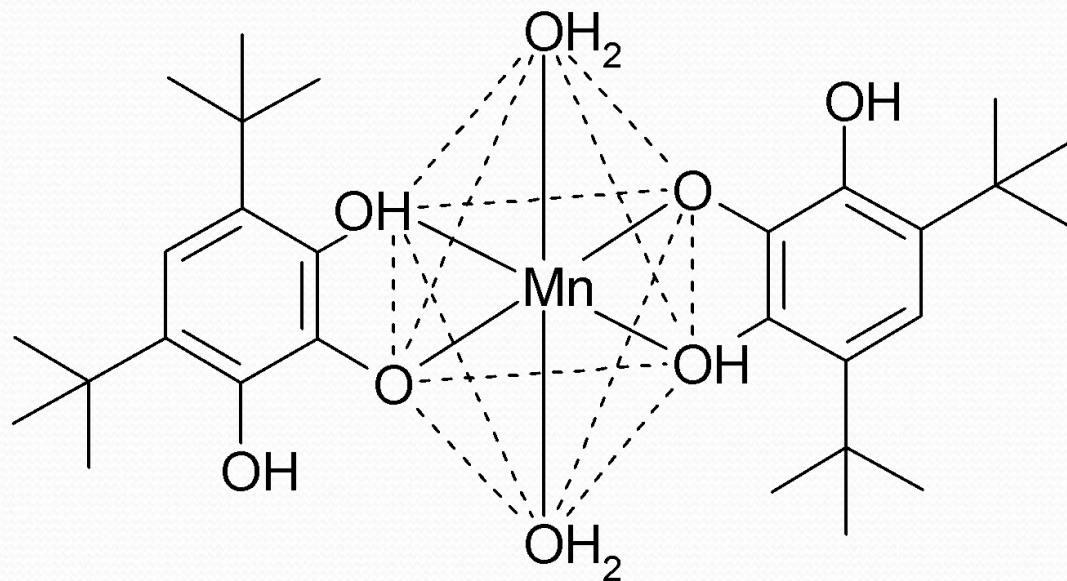
a)

плоскоквадратная



M = Fe²⁺, Mn²⁺

б) октаэдрическая



Тест-культуры

- 1) Грамположительные бактерии:
Staphylococcus saprophiticus, *Bacillus subtilis*, *Sarcina lutea*;
- 2) Грамотрицательные бактерии:
Escherichia coli, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*;
- 3) Грибы: *Aspergillus niger*, *Fusarium sp.*, *Mucor sp.*, *Penicillium lividum*, *Botrytis cinerea*.



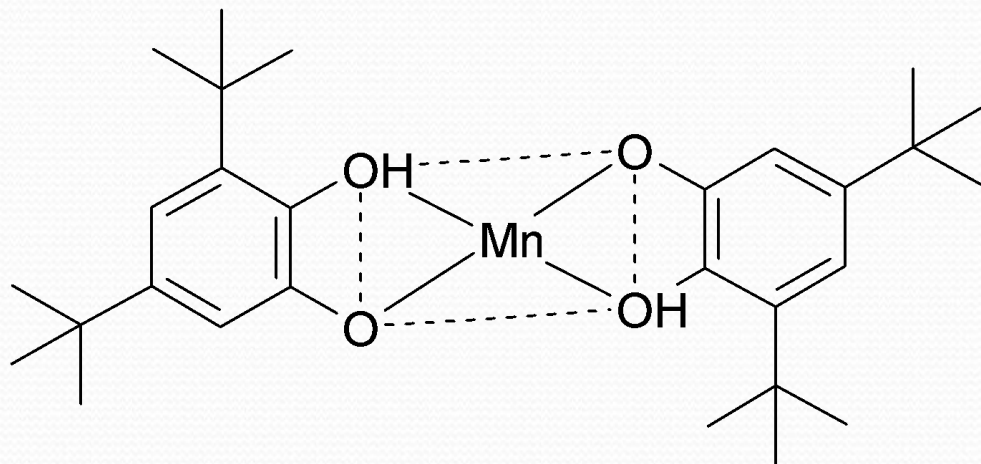
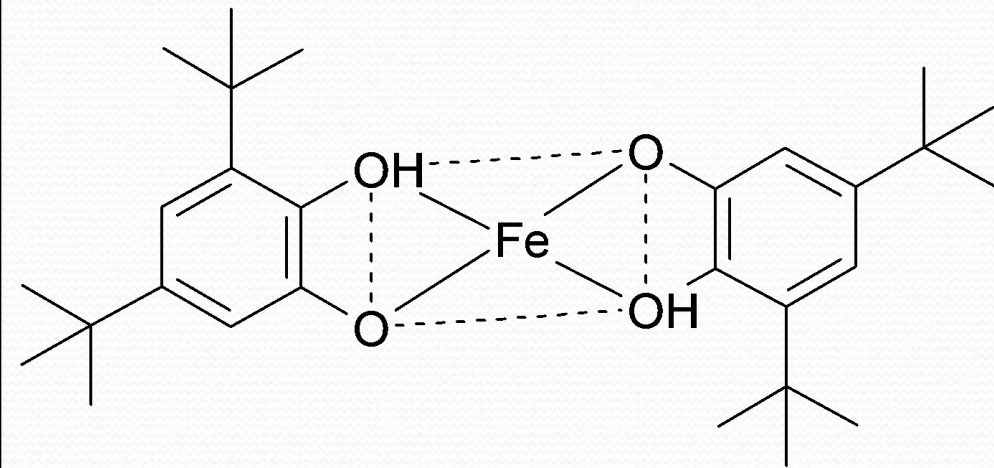
МИК (мкг/мл) лигандов I–V и их металлокомплексов в отношении бактерий

Соединение	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Sarcina lutea</i>	<i>Staphylococcus saprophiticus</i>
L ^I	>250	>250	>250	25	12,5	25
Fe(L ^I) ₂	125	125	125	6,2	6,2	25
Mn(L ^I) ₂	125	125	125	6,2	6,2	25
L ^{II}	>250	>250	125	12,5	6,2	12,5
Fe(L ^{II}) ₂	125	125	125	50	50	50
Mn(H ₂ O) ₂ L ^{II} ₂	125	125	125	25	6,2	25
L ^{III}	>250	>250	>250	25	6,2	25
Fe(L ^{III}) ₂	125	125	125	50	50	25
Mn(H ₂ O) ₂ L ^{III} ₂	125	125	125	25	12,5	25
L ^{IV}	>100	>100	>100	25	12,5	50
Fe(L ^{IV}) ₂	>100	>100	>100	50	12,5	50
Mn(L ^{IV}) ₂	>100	>100	>100	>100	25	50
L ^V	>100	>100	>100	>100	100	>100
Mn(L ^V) ₂	>100	>100	>100	50	25	25
Стрептомицин	>250	6,2	H*	6,2	12,5	6,2
Тетрациклин	H	H	3,1	6,2	6,2	6,2
Амфотерицин В	H	H	H	H	–	H

Степень ингибирования радиального роста культуры грибов (RI, %) лигандами I–V и их металлокомплексами

Соединение	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium spp.</i>	<i>Mucor spp.</i>	<i>Penicillium lividum</i>	<i>Botrytis cinerea</i>
L ^I	65	100	100	80	100
Fe(L ^I) ₂	70	100	100	40	100
Mn(L ^I) ₂	100	100	100	100	100
L ^{II}	40	70	100	75	90
Fe(L ^{II}) ₂	0	100	100	20	100
Mn(H ₂ O) ₂ L ^{II} ₂	0	100	100	20	100
L ^{III}	70	100	100	75	100
Fe(L ^{III}) ₂	0	100	100	60	100
Mn(H ₂ O) ₂ L ^{III} ₂	75	100	100	60	100
L ^{IV}	50	65	50	40	60
Fe(L ^{IV}) ₂	50	45	75	50	60
Mn(L ^{IV}) ₂	40	55	80	60	60
L ^V	40	60	30	30	50
Mn(L ^V) ₂	40	50	60	40	60
Нистатин	80	90	100	90	60
Тербинафин	80	80	25	40	60
Имфотерицин В	100	60	30	30	30

В отношении грамположительных бактерий наиболее активны (МИК~6,2 мкг/мл) металлокомплексы



Все комплексы Mn(II) и Fe(II) с лигандами I–III

продемонстрировали очень

высокую активность

($RI = 90–100\%$) в отношении

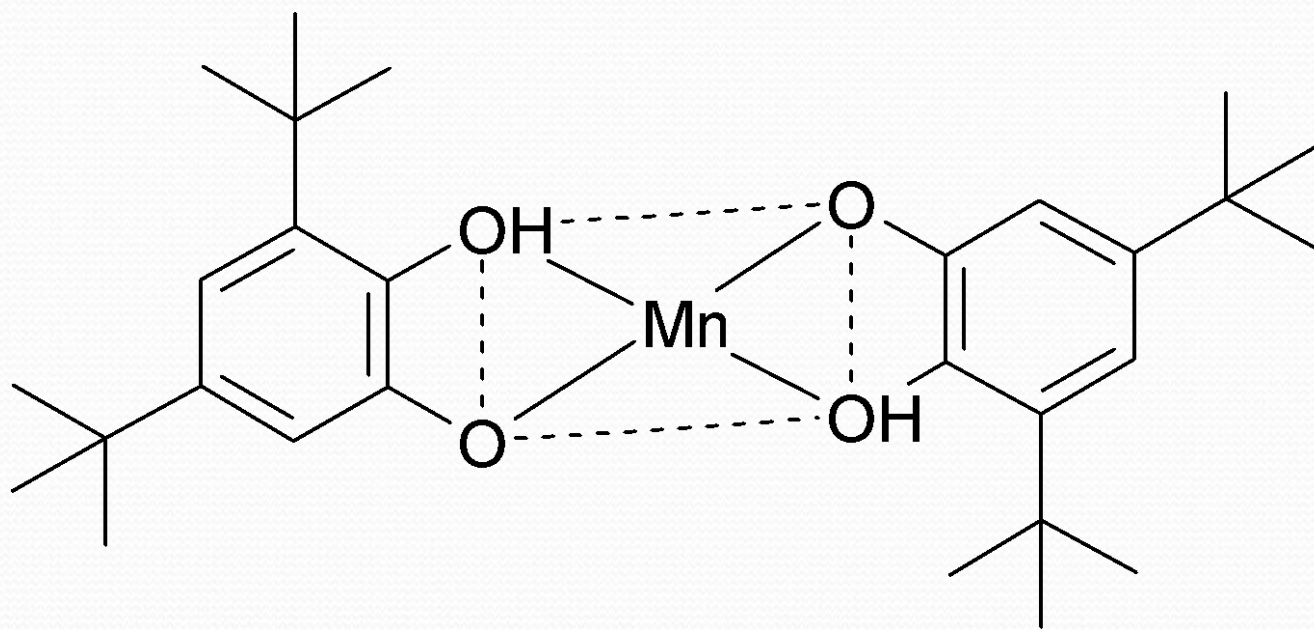
культур мицелиальных грибов

Mucor spp., *Fusarium spp.* и

Botrytis cinerea.



Установлена высокая активность комплекса $Mn(L^1)_2$ в отношении грамположительных бактерий и грибов



Выводы

- Изучен процесс комплексообразования ионов Fe(II) и Mn(II) с производными пространственно экранированных *o*-дифенолов и *o*-аминофенолов.
- Установлено образование в водно-этанольном растворе металлокомплексов, в которых отношение M(II):L=1:2, их общие константы устойчивости изменяются в пределах $1,86 \cdot 10^5 \div 1,70 \cdot 10^6$.
- Синтезировано 9 новых комплексов Fe(II) и Mn(II).
- Методами спектроскопии установлена плоскоквадратная (MO_4 и MO_2N_2) и октаэдрическая (MnO_6) геометрия координационных узлов металлокомплексов.
- Выявлена умеренная антибактериальная и высокая антифунгальная активность синтезированных комплексов Mn(II) и Fe(II).

Основные публикации

1. Комплексообразование Fe(II) и Mn(II) с производными пространственно экранированных серосодержащих дифенолов / Т.В. Ковальчук, Н.В. Логинова, А.Т. Гресь, Г.И. Полозов, Н.П. Осипович, О.И. Шадыро // Физико-химические процессы в неорганических материалах: сб. науч. ст., Кемерово, 10–12 сент. 2007 г.: в 2 т. / Кемер. гос. ун-т.; – Кемерово, 2007. – Т.2. – С.99–101.
2. Комплексообразование Mn(II) и Fe(II) с производными аминифенолов и серосодержащих дифенолов / А.Т. Гресь, Т.В. Ковальчук, Н.В. Логинова, Г.И. Полозов, Н.П. Осипович, А.А. Чернявская, И.И. Азарко, Р.А. Желдакова, О.И. Шадыро // Свиридовские чтения: сб. ст., Минск 8–10 апреля 2008 г. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: Т.Н. Воробьева [и др.]. – Минск, 2008. – Вып. 4. – С. 149–156.
3. Биоактивные комплексы Co(II), Ni(II) и Zn(II) с производными серосодержащих дифенолов / Т.В. Ковальчук, Н.В. Логинова, А.Т. Гресь, Г.И. Полозов, Н.П. Осипович, А.А. Чернявская, Р.А. Желдакова, О.И. Шадыро // Свиридовские чтения : сб. ст., Минск 8–10 апреля 2008 г. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: Т.Н. Воробьева [и др.]. – Минск, 2008. – Вып. 4.– С. 142–148.
4. Комплексообразование Cu(II), Mn(II) и Fe(II) с фосфонатными производными дифенолов / Т.В. Ковальчук, Н.В. Логинова, А.Т. Гресь, Г.И. Полозов, Н.П. Осипович, А.А. Чернявская, О.И. Шадыро // Свиридовские чтения: сб. ст. / Белорус. гос. ун-т; редкол.: Т.Н. Воробьева [и др.]. – Минск, 2009. – Вып. 5.– С. 212–217.
5. Комплексообразование ионов железа(II) с производными серосодержащих о-дифенолов / Т.В. Ковальчук, Н.В. Логинова, А.Т. Гресь, Г.И. Полозов, Р.А. Желдакова, Н.П. Осипович, А.А. Чернявская, О.И. Шадыро // XXIV Междунар. Чугаевская конф. по коорд. химии: тез. докл., Санкт-Петербург, 14–19 июня 2009 г. / Ин-т. общ. и неорг. химии им. Н.С.Курнакова РАН. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 584–585.

Основные публикации

6. Биоактивные комплексы марганца(II) с фосфонатными производными пространственно экранированных дифенолов / А.А. Чернявская, Т.В. Ковальчук, Н.В. Логинова, А.Т. Гресь, Р.А. Желдакова, Г.И. Полозов, Н.П. Осипович, О.И. Шадыро // XXIV Междунар. Чугаевская конф. по корд. химии: тез. докл., Санкт-Петербург, 14–19 июня 2009 г. / Ин-т. общ. и неорг. химии им. Н.С. Курнакова РАН. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 601.
7. Redox-active metal(II) complexes of sterically hindered phenolic ligands: antibacterial activities and reduction of cytochrome *c* / N.V. Loginova, Y.V. Faletrov; T.V. Koval'chuk, N.P. Osipovich, G.I. Polozov, A.A. Chernyavskaya, R.A. Zheldakova; I.I. Azarko; A.T. Gres'; O.I. Shadyro; V.M. Shkumatov // Polyhedron. – 2010. – Vol. 29. – P. 1646–1652.
8. Антифунгальная активность комплексов железа(II) с производными пространственно экранированных серосодержащих дифенолов / Т.В. Ковальчук, А.Т. Гресь, Н.В. Логинова, Г.И. Полозов, Р.А. Желдакова, Н.П. Осипович, А.А. Чернявская, О.И. Шадыро // Медико-социальная экология личности : состояние и перспективы : материалы VIII Междунар. конф., Минск, 2–3 апреля 2010 г.: в 2 ч. / Белорус. гос. ун-т ; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск: Изд. центр БГУ, 2010. – Ч. 2 – С. 139–141.
9. Биоактивные комплексы Mn(II) и Fe(II) с пространственно экранированными о-дифенолами / А. Т. Гресь, Т.В. Ковальчук, А.А. Чернявская // Первый шаг в науку – 2010: сб. материалов междунар. форума студ. и учащ. молодежи, Минск, 3–6 мая 2010 г. / Центр студ. научных инициатив НАН Беларуси. – Минск: «Четыре четверти», 2010. – С. 329–331.
0. Комплексообразование Mn(II) и Fe(II) с пространственно экранированными о-дифенолами и о-аминофенолами / А.Т. Гресь, Т.В. Ковальчук // Научные стремления – 2010: сб. материалов Респ. науч.-практ. молодеж. конф. с междунар. участием, Минск, 1–3 ноября 2010 г. В 2 ч. Ч. 2 / Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых НАН Беларуси; редкол.: В. В. Казбанов [и др.]. — Минск: Беларус. навука, 2010. –С. 636–639.

Спасибо за внимание!

