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 инфекий, вызванных штаммами бактерий, грибов и вирусов, резистентными к широкоприменяемым лекарственным сребствам.

Цель исследования

изучение комплексообразования ионов Mn(II) и Fe(II) с производными пространственно экранированных *о*-дифенолов и *о*-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).

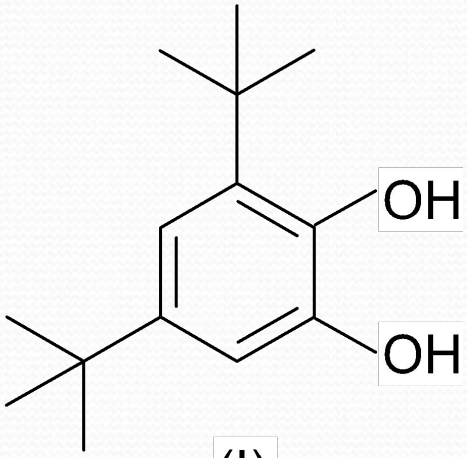
Объекты исследования

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

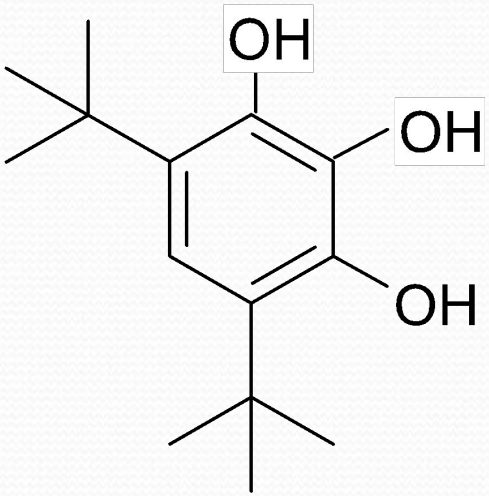
Предмет исследования

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

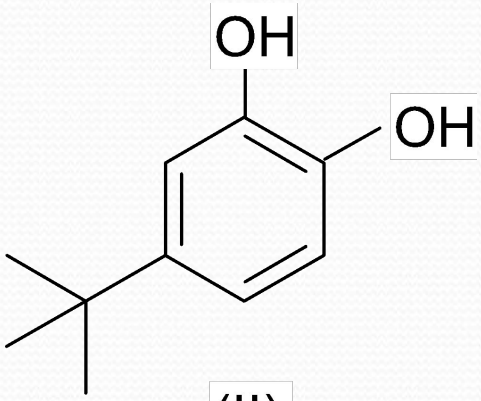
Производные *о*-дифенолов и *о*-аминофенолов



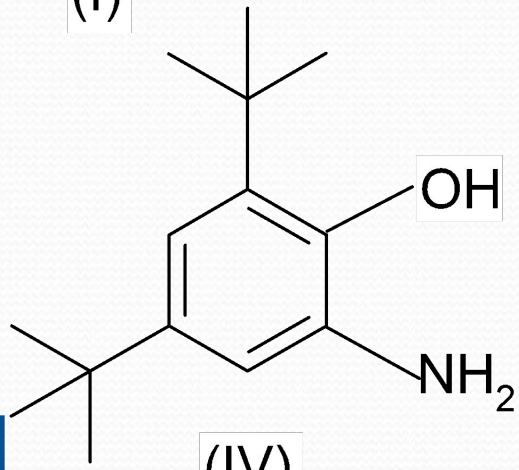
(I)



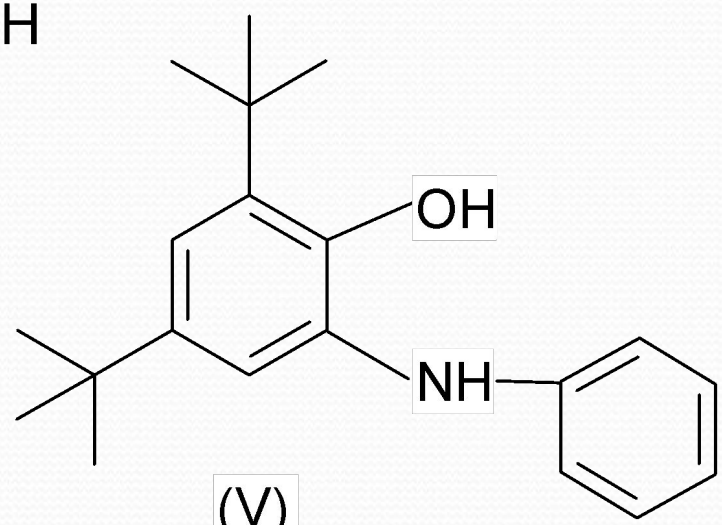
(III)



(II)



(IV)



(V)

Основные положения, выносимые на защиту

- Методы синтеза металлокомплексов производных *о*-дифенолов и *о*-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 *о*-дифенолов и *о*-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 *о*-дифенолов и *о*-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 комплексообразования

$$M^{2+} + H_2L \xleftrightarrow{K_1} MHL^+ + H^+$$

$$MHL^+ + H_2L \xleftrightarrow{K_2} M(HL)_2 + H^+$$

$M = Fe^{2+}, Mn^{2+}$

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

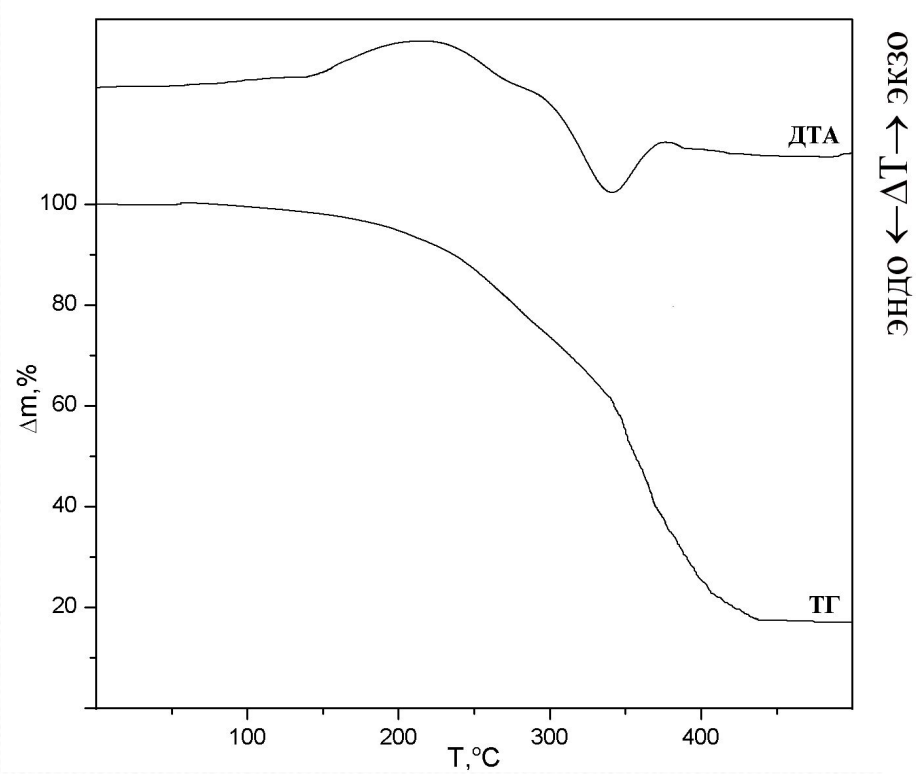
$$M^{2+} + 2L \xrightarrow[\text{Ar, 1,5 h}]{\text{EtOH, } H_2O} ML_2 + 2H^+$$

Металлы-комплексообразователи (M):
Fe^{2+} и Mn^{2+}

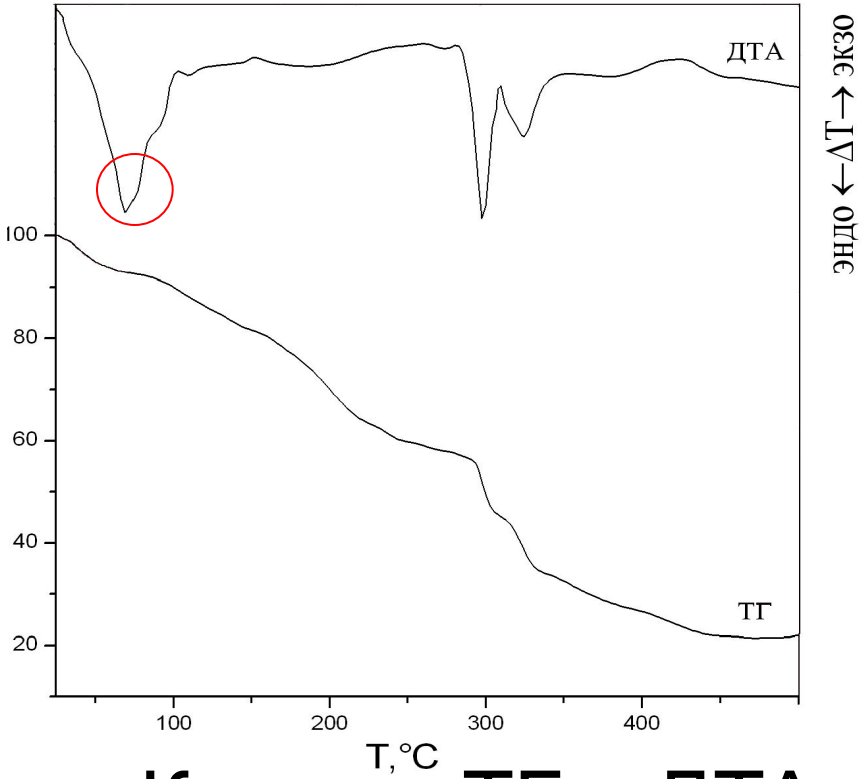
Лиганды (L): производные пространственно экранированных *о*-дифенолов и *о*-амифенолов

Комплексы – неэлектролиты:
$\Lambda_{моль} = 2{,}3 \div 11{,}43\ \Omega^{-1}\ см^2\ моль^{-1}$

Термогравиметрический анализ



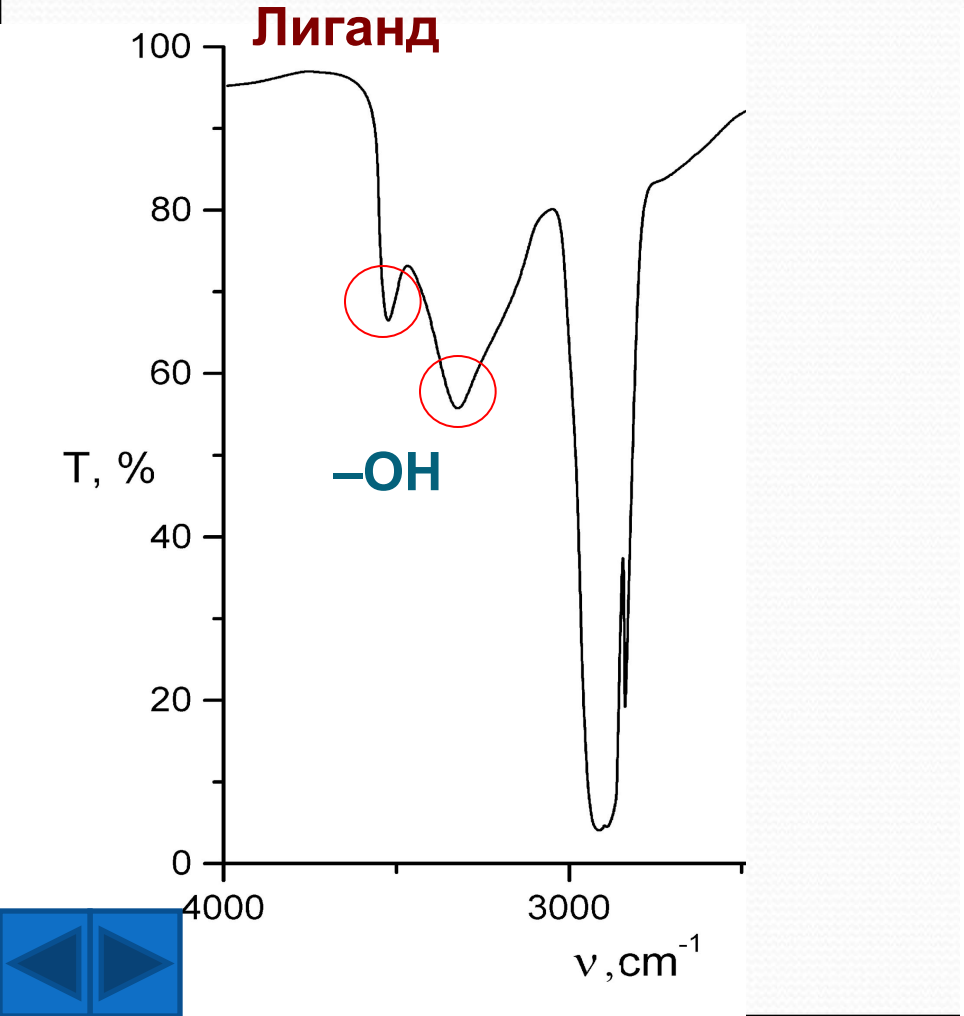
Кривые ТГ и ДТА комплекса $Fe(L^{II})_2$

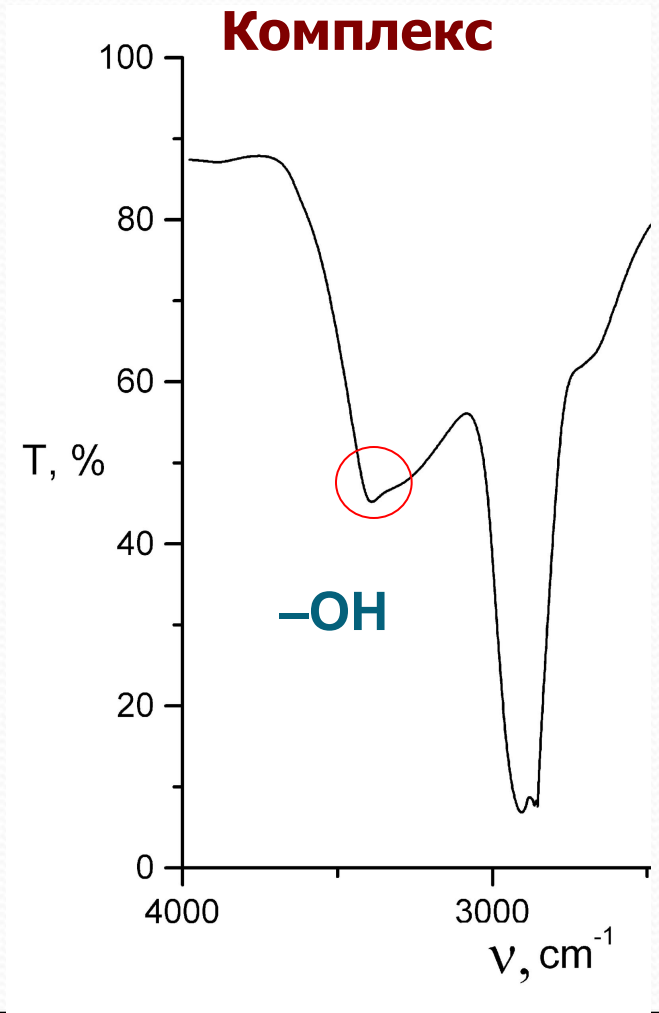


Кривые ТГ и ДТА комплекса $Mn(L^{II})_2$

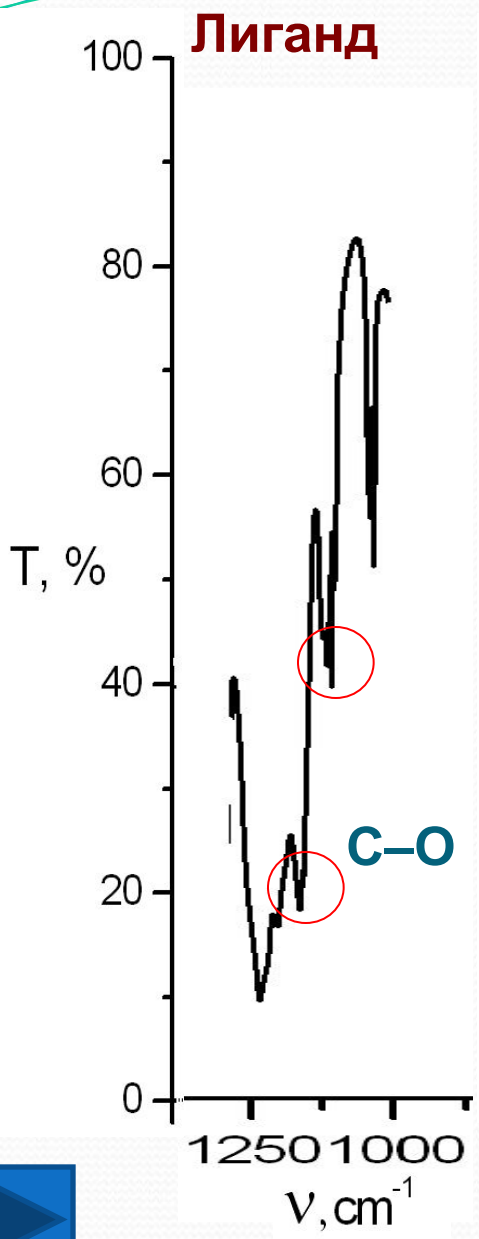
Состав координационных узлов металлокомплексов установлен методом ИК-спектроскопии

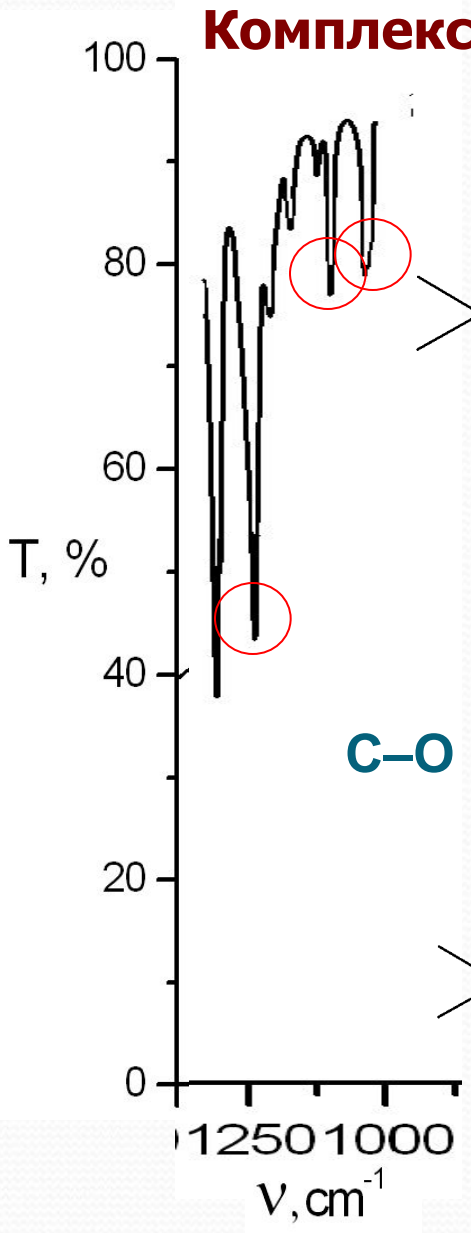
Координация ОН-групп

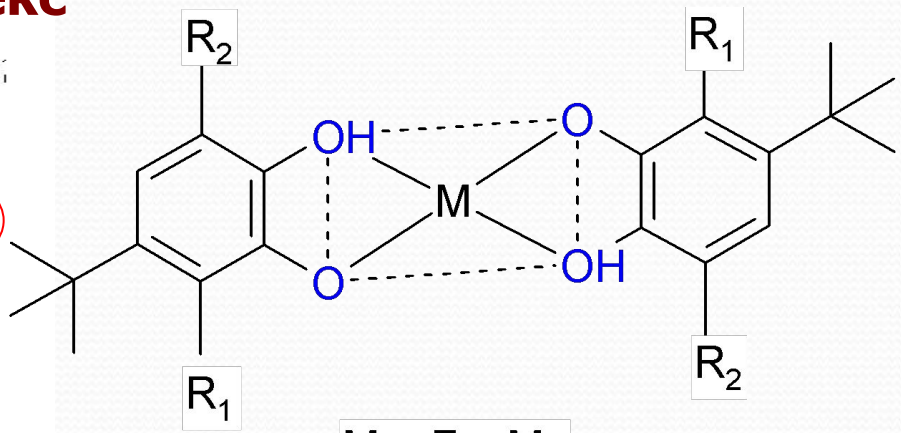




Координация OH-групп

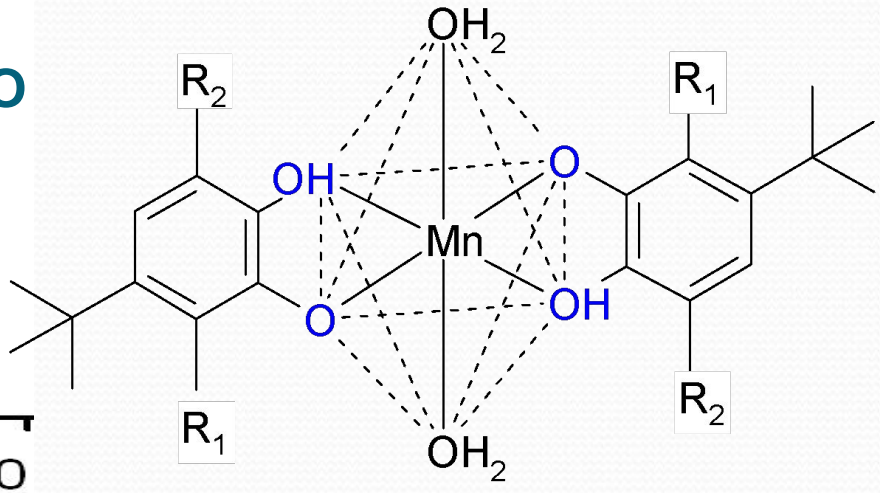






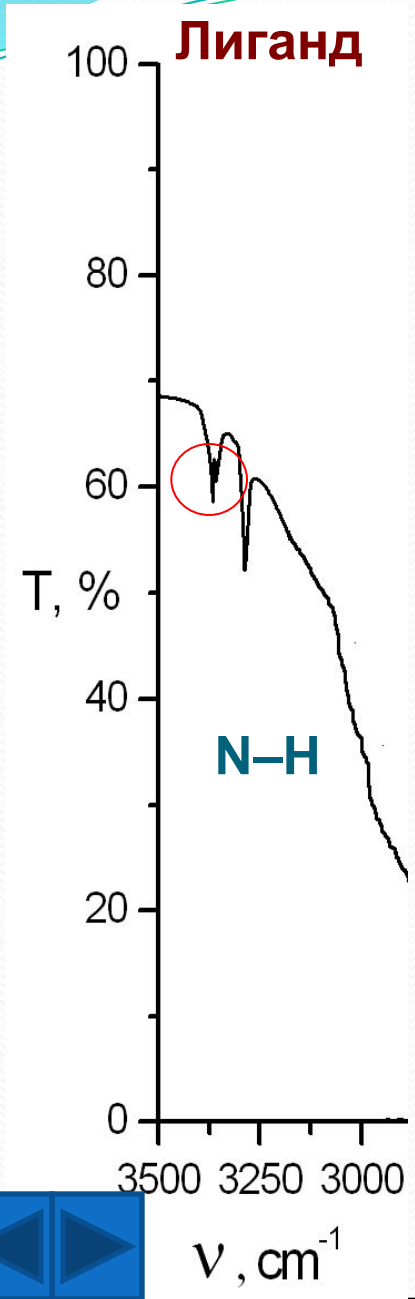
M = Fe, Mn

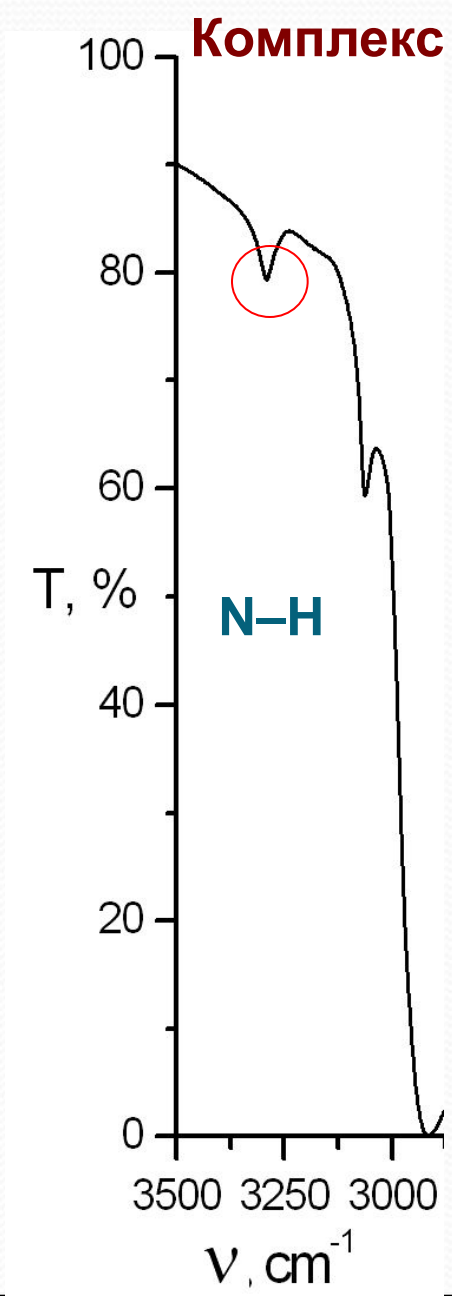
R_1 = H, OH; R_2 = H, $C(CH_3)_3$

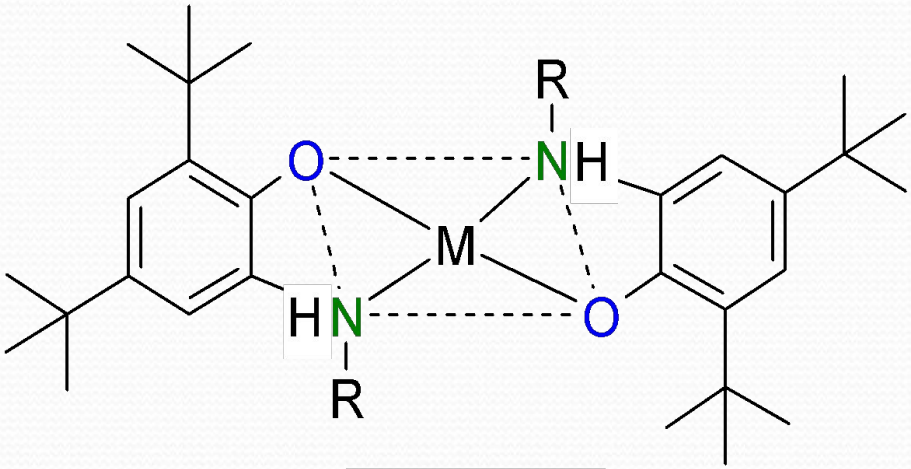


R_1 = H, OH; R_2 = H, $C(CH_3)_3$

Координация -NHR группы



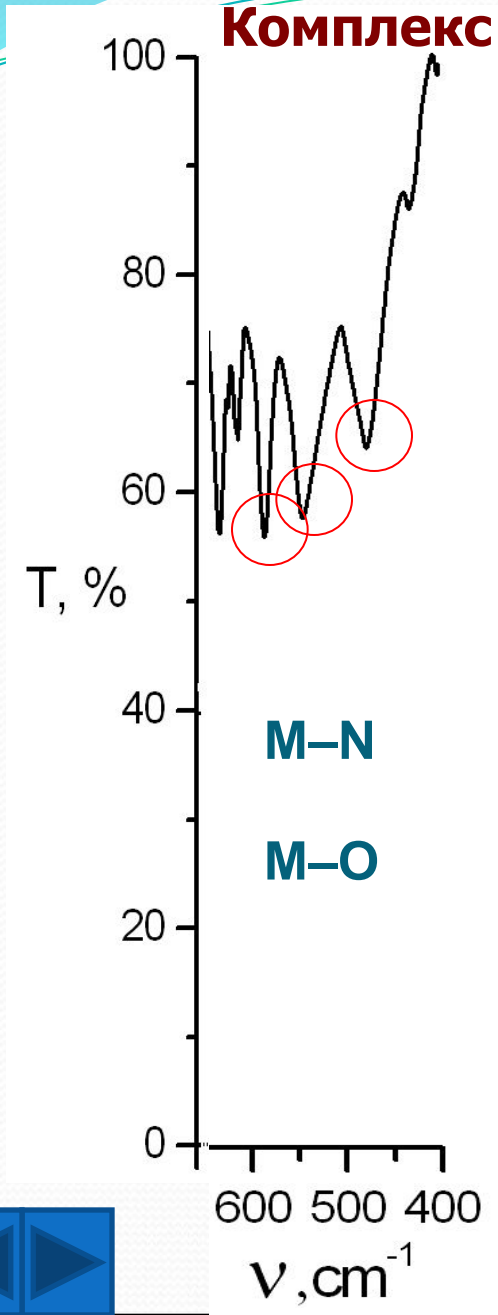


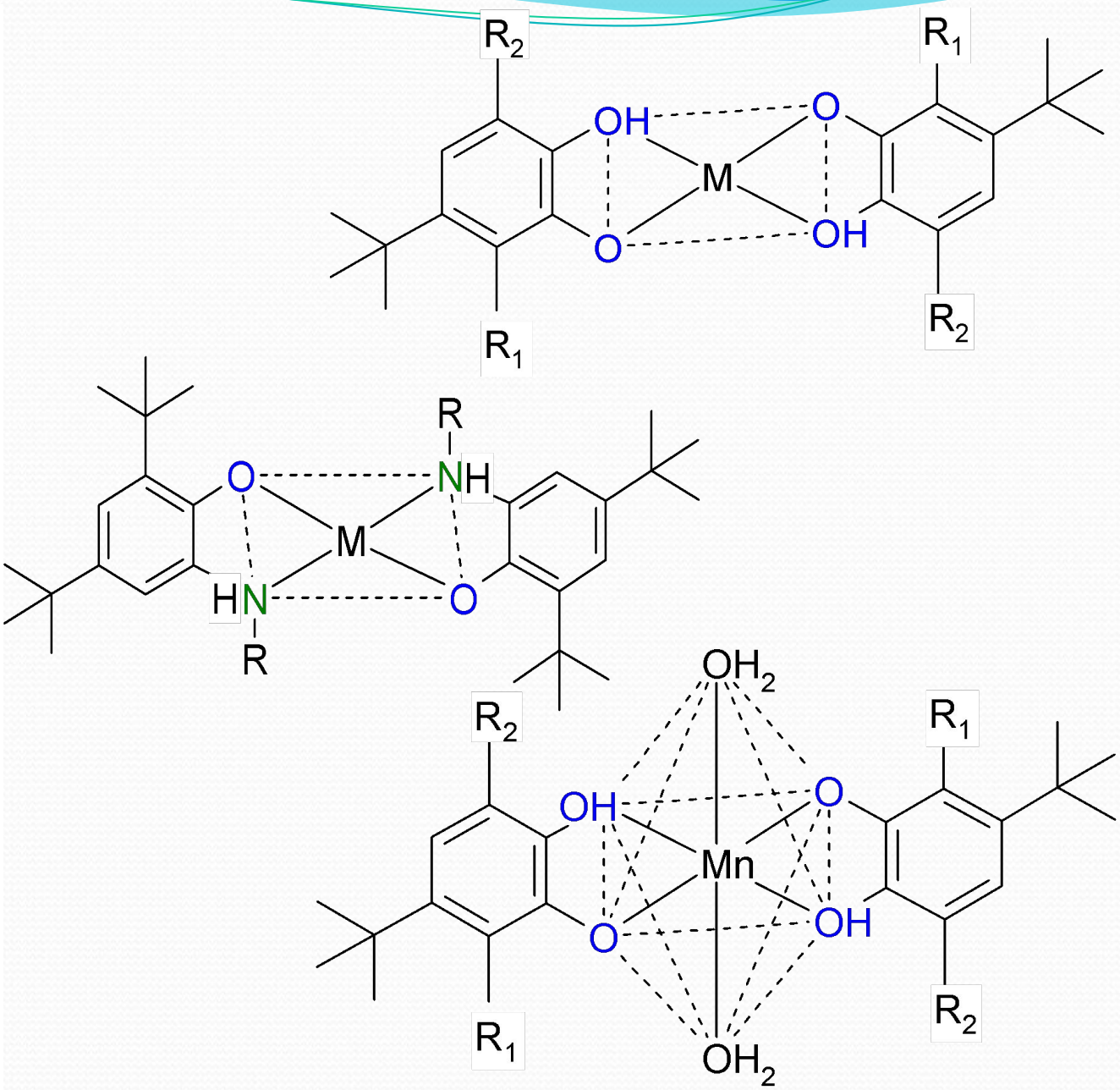


M = Fe, Mn

R = H, Ph

Появление новых полос





В спектрах ЭПР всех исследовавшихся 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**)

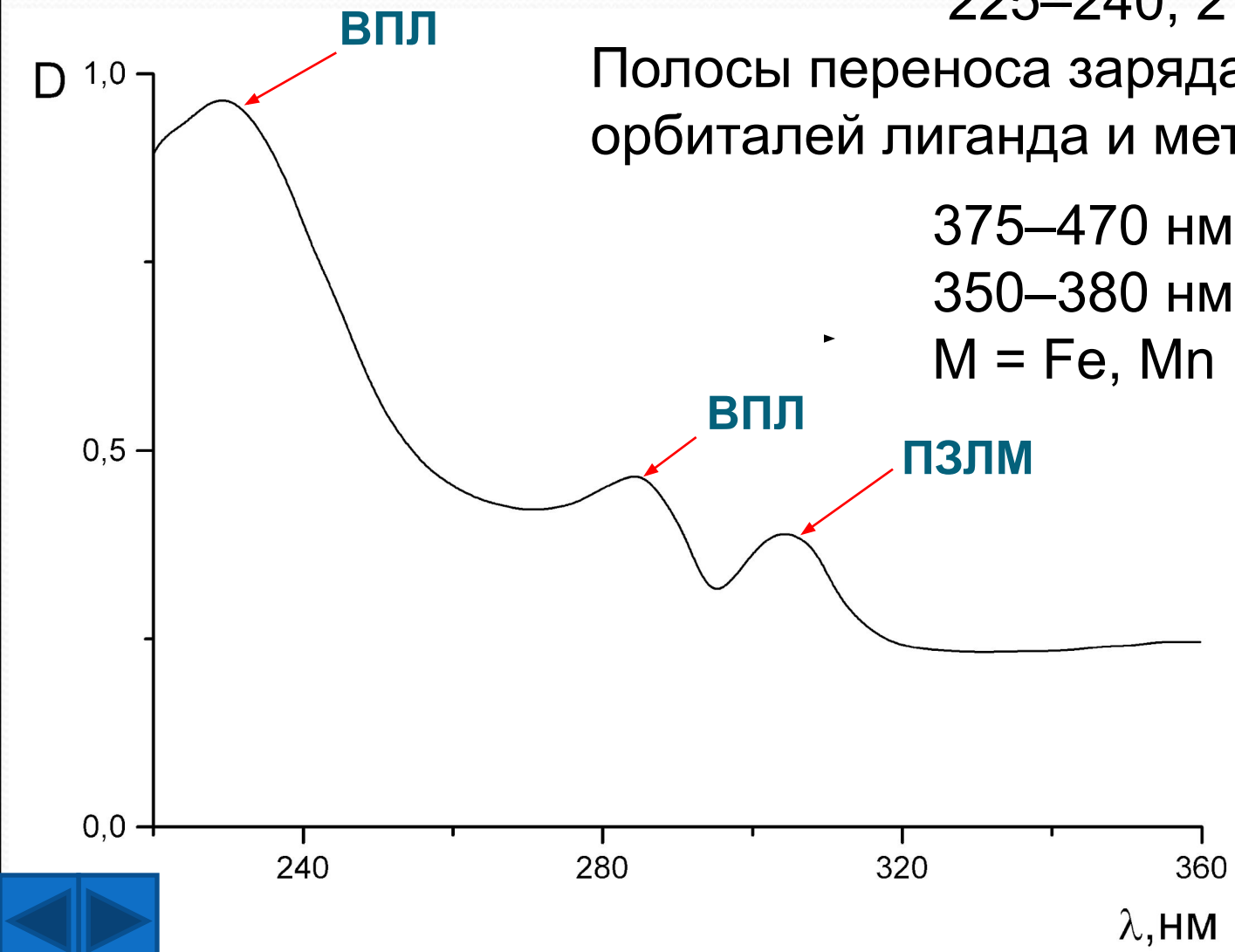
225–240, 275–300 нм

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

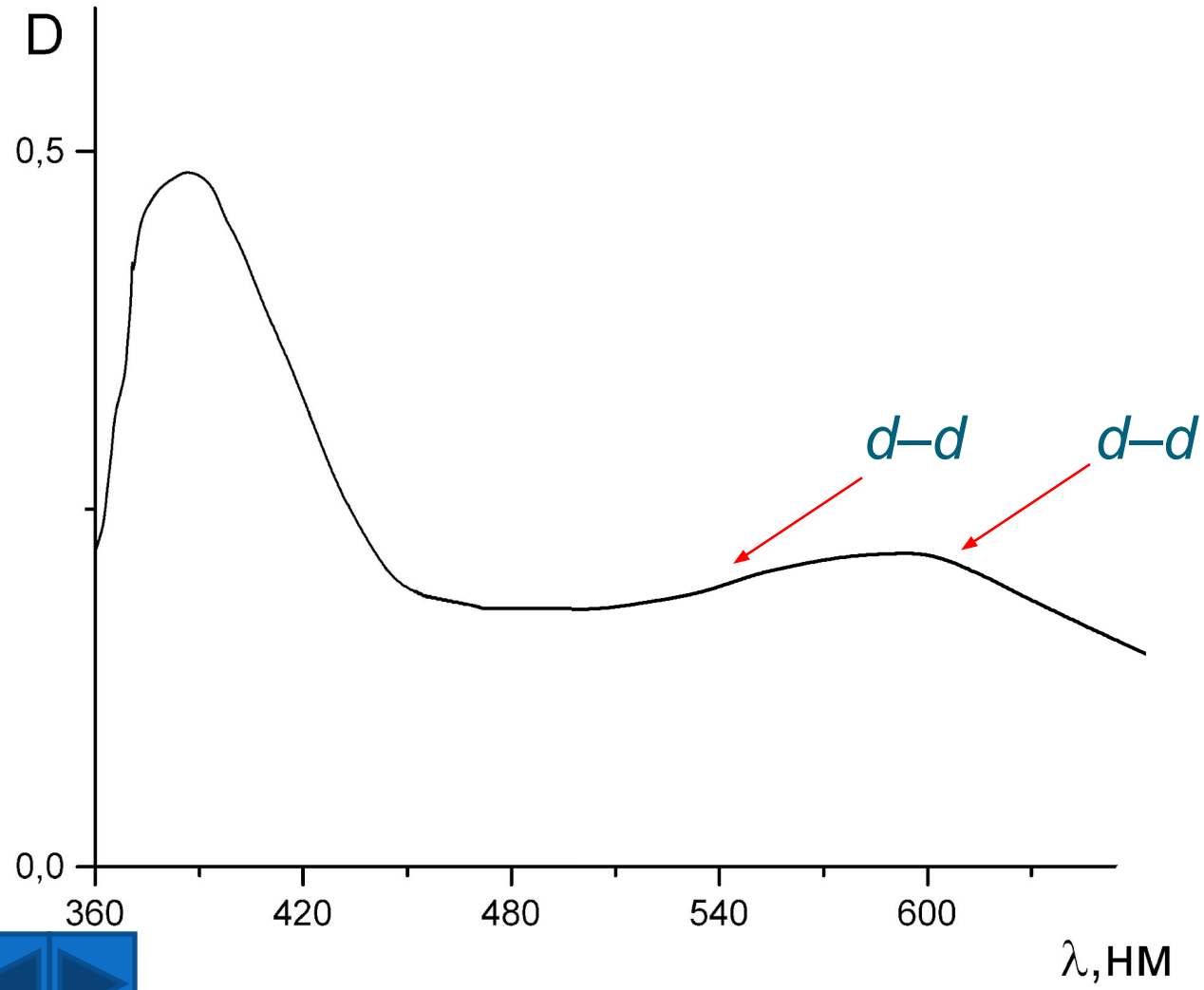
375–470 нм, $O_{phenolate} \rightarrow M^{II}$

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

M = Fe, Mn



Полосы *d–d* переходов в спектрах металлокомплексов



570–585 нм (*d–d*)

MO_4

515–580 нм (*d–d*)

MO_2N_2

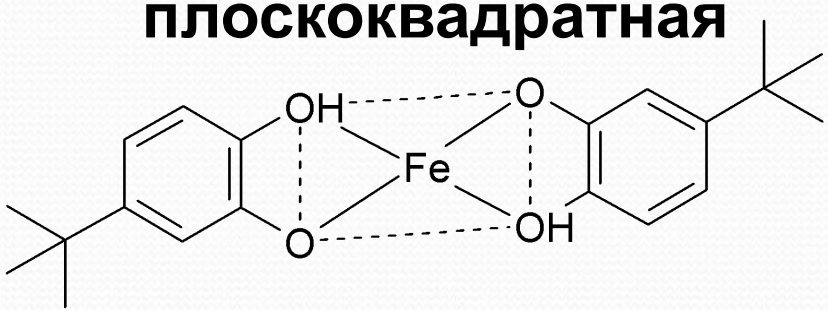
M=Fe, Mn

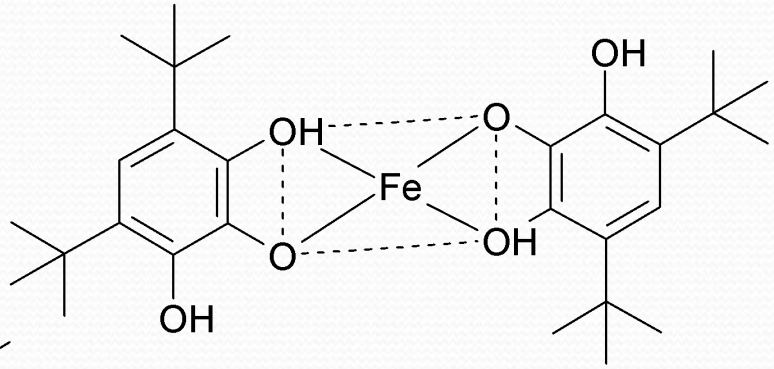
525–570 нм (*d–d*)

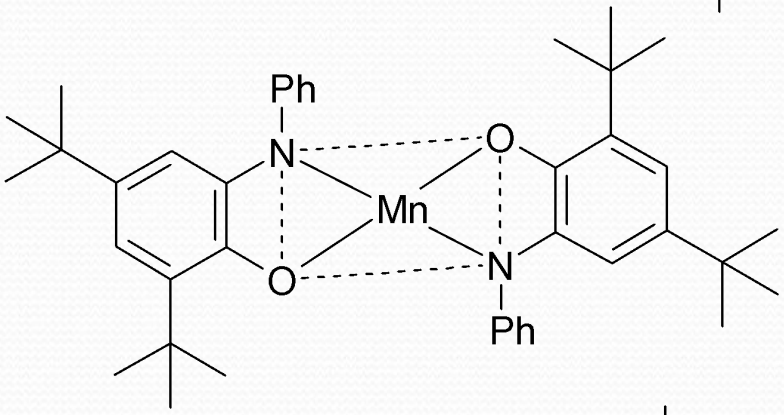
MnO_6

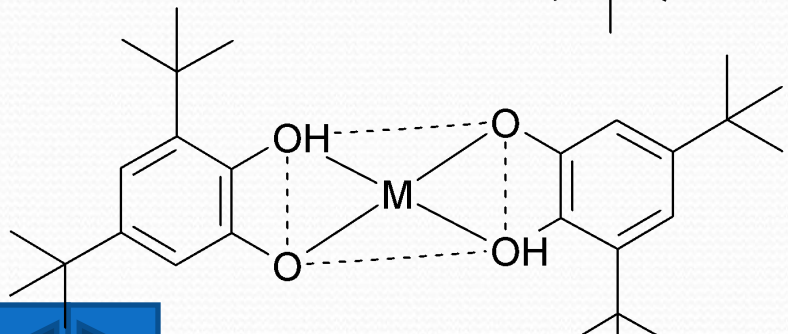
Геометрия координационных узлов комплексов Fe(II) и Mn(II) установлена методом оптической спектроскопии

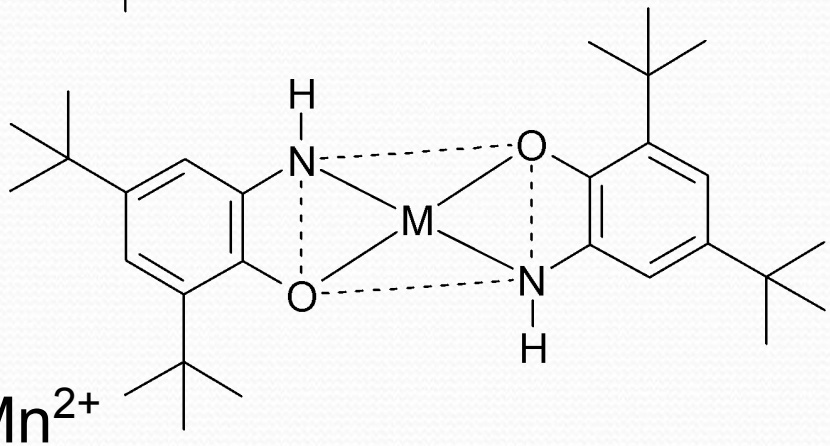
а) плоскоквадратная





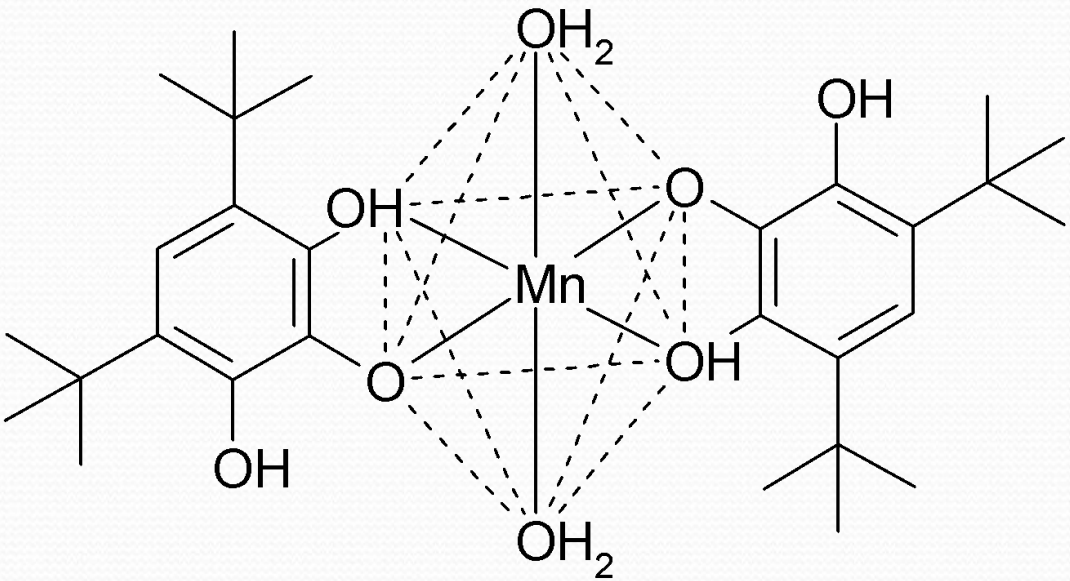


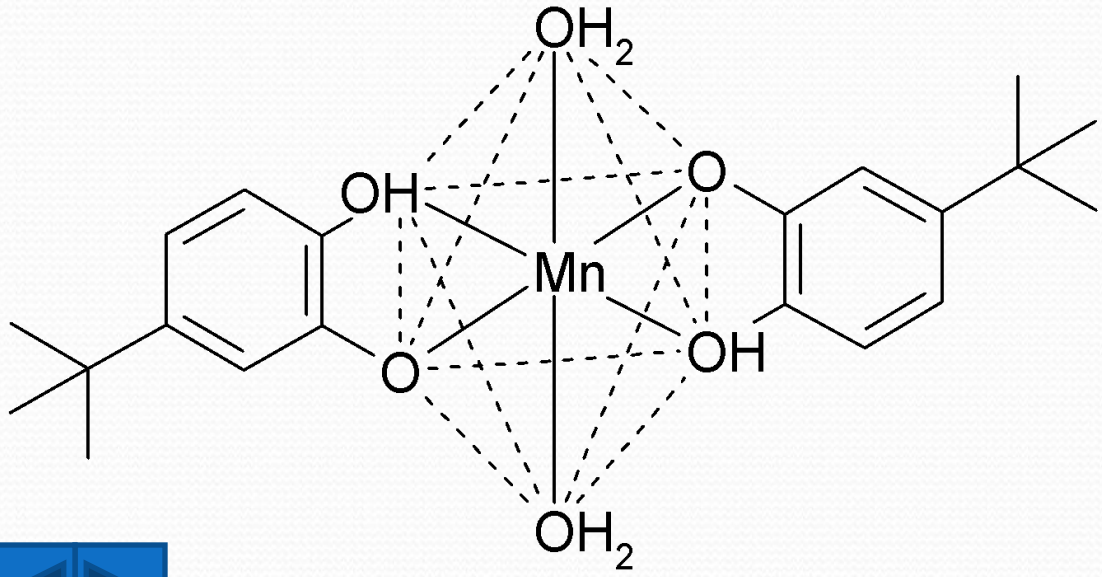




M = Fe^{2+}, Mn^{2+}

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*.

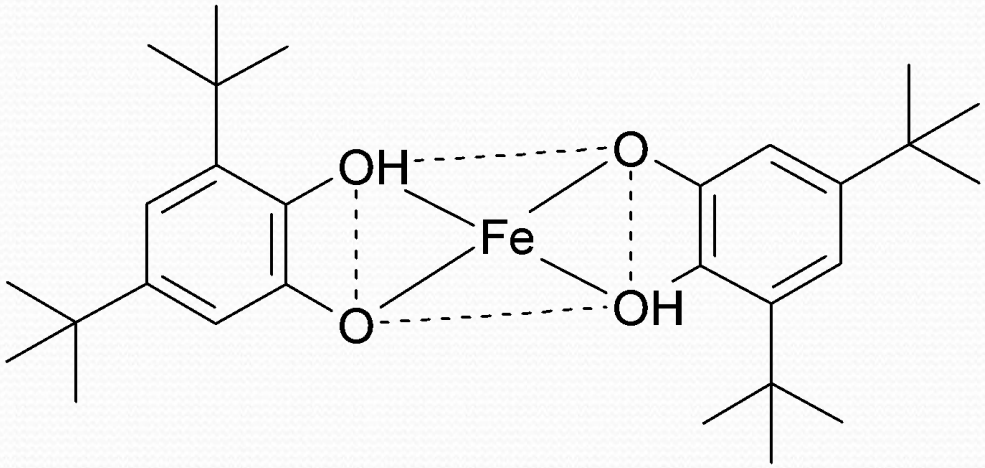
МИК (мкг/мл) лигандов **I–V** и их металлокомплексов в отношении бактерий

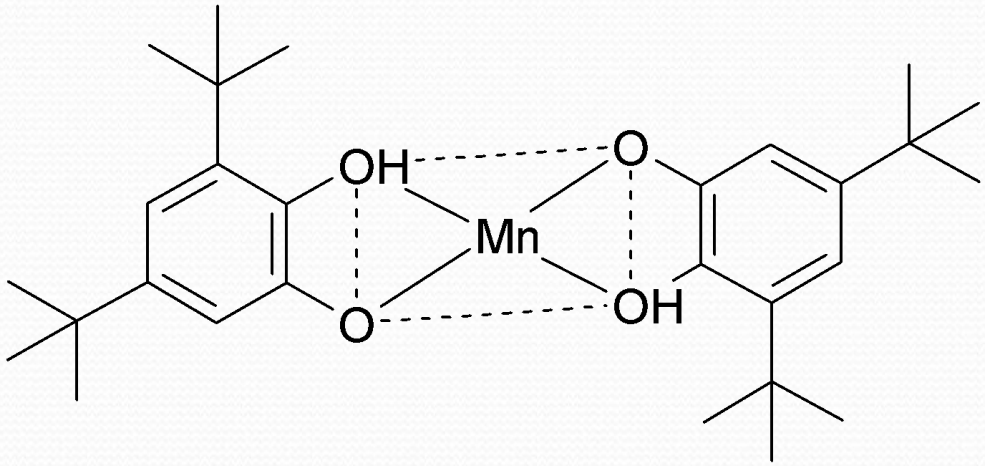
Соединение	*Pseudomonas aeruginosa*	*Serratia marcescens*	*Escherichia coli*	*Bacillus subtilis*	*Sarcina lutea*	*Staphylococcus saprophiticus*
L^{I}	>250	>250	>250	25	12,5	25
$Fe(L^{I})_2$	125	125	125	6,2	6,2	25
$Mn(L^{I})_2$	125	125	125	6,2	6,2	25
L^{II}	>250	>250	125	12,5	6,2	12,5
$Fe(L^{II})_2$	125	125	125	50	50	50
$Mn(H_2O)_2L^{II}{}_2$	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
$Mn(H_2O)_2L^{III}{}_2$	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	Н*	6,2	12,5	6,2
Тетрациклин	Н	Н	3,1	6,2	6,2	6,2
Амфотерицин В	Н	Н	Н	Н	–	Н

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

Соединение	*Aspergillus niger*	*Fusarium spp.*	*Mucor spp.*	*Penicillium lividum*	*Botrytis cinerea*
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
$Mn(H_2O)_2L^{II}{}_2$	0	100	100	20	100
L^{III}	70	100	100	75	100
$Fe(L^{III})_2$	0	100	100	60	100
$Mn(H_2O)_2L^{III}{}_2$	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

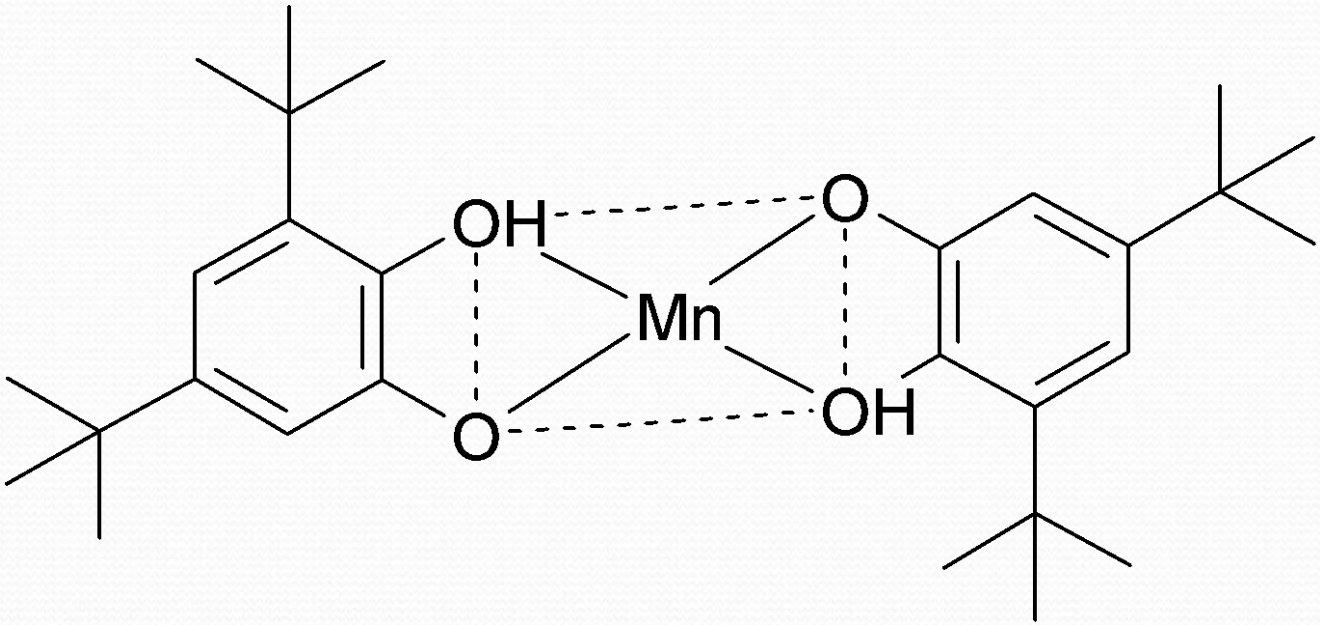
В отношении грамположительных бактерий наиболее активны (МИК~6,2 мкг/мл) металлокомплексы





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 $Mn(L^I)_2$ в отношении грамположительных бактерий и грибов



Выводы

- Изучен процесс комплексообразования ионов Fe(II) и Mn(II) с производными пространственно экранированных *о*-дифенолов и *о*-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 аминофенолов 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.
10. 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!