

**ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА И СТРОЕНИЯ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ
ПРОИЗВОДНЫХ МЕТРОНИДАЗОЛА С ИОНАМИ
 Fe^{2+} , Mn^{2+} и Cu^{2+}**

© 2014 А. В. Лепина¹, К. В. Богатырев², Е. Ф. Лозинская³

¹аспирант каф. химии
e-mail: nas.lepina@yandex.ru

²аспирант каф. химии
e-mail: labOS.kgu.mail.ru

³канд. хим. наук, доцент каф. химии
lozinskaja.ed@mail.ru

Курский государственный университет

Исследованы состав и строение комплексных соединений производных метронидазола с катионами 4d-металлов: Mn^{2+} , Fe^{2+} и Cu^{2+} в водно-этанольном растворе. Стехиометрия реакции комплексообразования установлена спектрофотометрически по методу молярных отношений, рассчитаны условные константы устойчивости комплексов методом Комаря. По данным ИК-спектроскопии лигандов и комплексов показано, что сайтом связывания с исследуемыми катионами можно считать азот пятичленного цикла метронидазольного фрагмента соединения.

Ключевые слова: производные метронидазола, биометаллы.

В последние два десятилетия исследования в области фармацевтической химии были направлены на поиск новых лекарственных препаратов, обладающих противомикробными свойствами [Obaleya 2007]. Большинство этих веществ представляет собой комплексные соединения биометаллов (Fe^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} и др.) с производными гетероциклических аминов, иминов, оксазола, имидазола, выступающих в качестве лигандов из-за наличия в их составе донорных атомов азота, кислорода, серы и т.д. В связи с тем что в одном таком соединении сочетаются различные виды активности, которые к тому же могут взаимно усиливать друг друга, они находят применение в медицине и сельском хозяйстве [Obaleya 2009].

Производные нитроимидазола являются устоявшейся группой антипротозойных и антибактериальных средств [David 1983]. Широко известным препаратом этой группы является метронидазол – 1-(b-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол (рис. 1). По своему химическому строению он принадлежит к ряду имидазола и благодаря наличию в составе донорного атома азота может выступать в качестве активного лиганда в реакциях комплексообразования с переходными металлами.

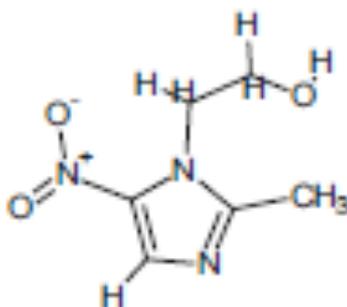


Рис.1. 1-(b-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол

Поэтому возможно предположить, что и производные метронидазола, обладающие антибактериальной активностью [Богатырев 2013] – (2-(5-нитро-1Н-имидазол-1-ил) этил 2-(9-тиооксоакридин-10 (9Н)-ил) ацетат (L_1), 2-метокси-N-(2-(2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-ил) этил) акридин-9-амин (L_2), 2-(2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-ил) этил-2-((4-(2-(2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-ил) этокси) карбонил) фенил) амино) бензоат (L_3), 2-(2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-ил) этил 2-((3-((2-(2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-ил) этокси) карбонил) фенил) амин) бензоат (L_4), 2-(2-метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-ил)этил-(9-акридон-10-ил)ацетат (L_5)? – участвуют в реакциях комплексообразования, а для полученных на их основе координационных соединений с металлами характерно взаимное усиление таких свойств.

Условные константы депротонизации производных метронидазола определяли спектрофотометрически при различной ионной силе. Экстраполяцией полученных значений на нулевую ионную силу растворов рассчитывали значения констант депротонизации (табл. 1).

Таблица 1

Константы депротонизации производных метронидазола, $P=0,95$, $n=3$

Лиганд	K_1	pK_1	K_2	pK_2
L_1	$0,13 \pm 0,05$	$0,86 \pm 0,09$	$1,00 \cdot 10^{-2} \pm 0,35 \cdot 10^{-2}$	$2,00 \pm 0,13$
L_2	$9,64 \cdot 10^{-3} \pm 1,77 \cdot 10^{-3}$	$1,25 \pm 0,13$	$1,66 \cdot 10^{-2} \pm 0,29 \cdot 10^{-2}$	$1,77 \pm 0,15$
L_3	$1,91 \cdot 10^{-2} \pm 0,36 \cdot 10^{-2}$	$1,72 \pm 0,08$	$9,50 \cdot 10^{-3} \pm 0,25 \cdot 10^{-3}$	$2,02 \pm 0,02$
L_4	$2,48 \cdot 10^{-2} \pm 0,17 \cdot 10^{-2}$	$1,60 \pm 0,03$	$1,20 \cdot 10^{-2} \pm 0,12 \cdot 10^{-2}$	$1,88 \pm 0,05$
L_5	–	–	$1,00 \cdot 10^{-2} \pm 0,25 \cdot 10^{-2}$	$2,00 \pm 0,09$

Синтез комплексных соединений ионов $Mn(II)$, $Fe(II)$ и $Cu(II)$ с производными метронидазола производили из водно-этанольных растворов соответствующих солей и лигандов в диапазоне рН от 3,5 до 7,5. Навески хлоридов марганца (II), меди (II) и сульфата железа (II) квалификации «ч.д.а», а также лигандов растворяли в этиловом спирте на теплой водяной бане. Затем при постоянном перемешивании приливали раствор соли в этанольный раствор лиганда в мольном соотношении 1:1 и оставляли на 5 часов при комнатной температуре. Затем отгоняли этиловый спирт из раствора комплексной соли нагреванием при температуре $80^{\circ}C$, а образовавшиеся нерастворимые комплексы отделяли фильтрованием под вакуумом, промывали этанолом для удаления не вступивших в реакцию солей и производных метронидазола, а затем высушивали при $60^{\circ}C$.

С целью определения строения координационного узла комплексов использовали метод ИК-спектроскопии. Спектры L_5 и его комплекса с ионами Fe^{2+} представлены на рисунке 2.

В ИК-спектрах комплексов с d-металлами по сравнению со спектрами лигандов наблюдается изменение характера поглощения в области $1180-1300 \text{ см}^{-1}$. Это дает возможность предположить, что лигандным атомом выступает азот пятичленного цикла метронидазольного фрагмента соединения, следовательно, реагенты в комплексах ведут себя как монодентатные лиганды.

Лепина А. В., Богатырев К. В., Лозинская Е. Ф. Изучение состава и строения координационных соединений производных метронидазола с ионами Fe^{2+} , Mn^{2+} и Cu^{2+}

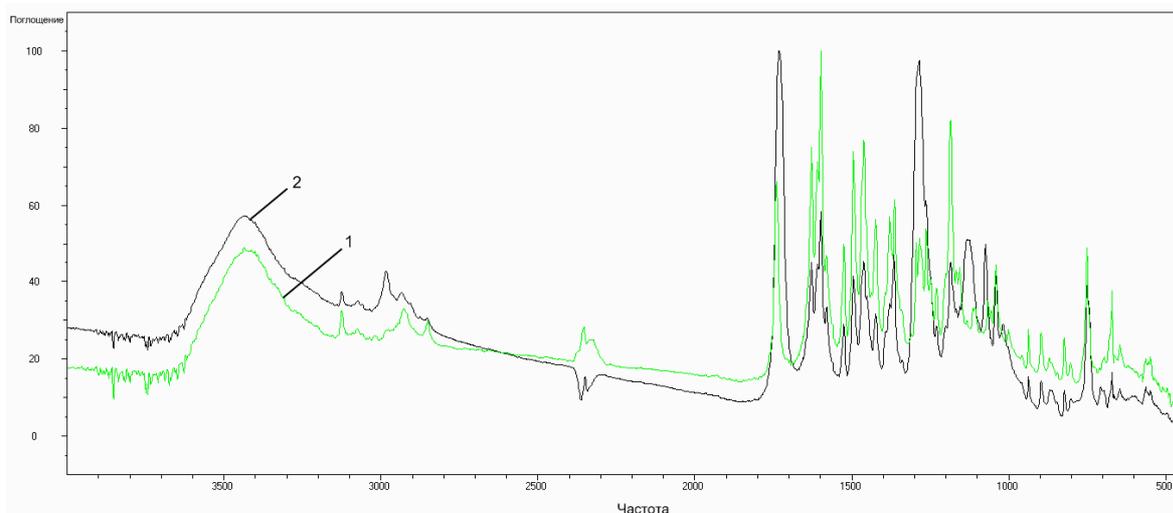


Рис. 2. ИК-спектр (KBr) L_5 (1) и его комплекса с железом (2): $\text{Ar}-\text{C}=\text{O} - 1630 \text{ см}^{-1}$; $-\text{C}=\text{C}-(\text{ar}) - 1400 - 1500,7 \text{ см}^{-1}$; $\text{C}-\text{H} - 3125 - 3075 \text{ см}^{-1}$, $2980 - 2849 \text{ см}^{-1}$; $\text{C}=\text{O}$ эфирн - 1630 см^{-1} ; $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N} - 1611, 1597, 1581, 1495, 1460 \text{ см}^{-1}$; $\text{NO}_2 - 1526 \text{ см}^{-1}$; $\text{C}-(\text{ar})-\text{N} - 1180 \text{ см}^{-1}$ [Наканиси 1965]

Стехиометрию реакции комплексообразования изучали спектрофотометрически в водно-этанольном растворе (90:10). Мольные отношения $\text{Me} - \text{лиганд}$ в составе комплексов с ионами Mn(II) , Fe(II) и Cu(II) в водно-этанольном растворе, а также некоторые физико-химические характеристики образующихся соединений определяли методом молярных отношений (по кривой «насыщения») по известным методикам [Булатов, Калинин 1986]. Оптическую плотность растворов лигандов и металлокомплексов измеряли на спектрофотометре UV – 1800 SHIMADZU в диапазоне длин волн 200-400 нм с точностью $\pm 0,5 \text{ нм}$ с использованием стандартной кварцевой кюветы с толщиной светопоглощающего слоя 10 мм. Выбор аналитической длины волны для измерения оптической плотности серий растворов проводили с использованием спектров поглощения лиганда и металлокомплексов.

Полученные комплексные соединения характеризуются хорошей растворимостью в этиловом спирте.

На рисунках 3 и 4 представлены кривые насыщения при постоянной концентрации лиганда и переменной концентрации металла для комплексов L_1 и L_3 с ионами Mn(II) и Fe(II) .

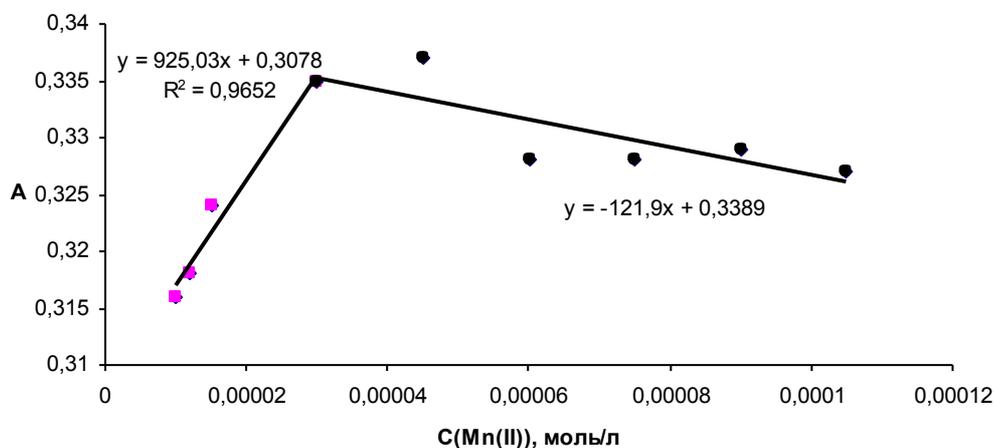


Рис. 3. Кривая насыщения для комплекса L₁ с ионами марганца (II): концентрация L₁ 3*10⁻⁵ моль/дм³ при λ=275 нм

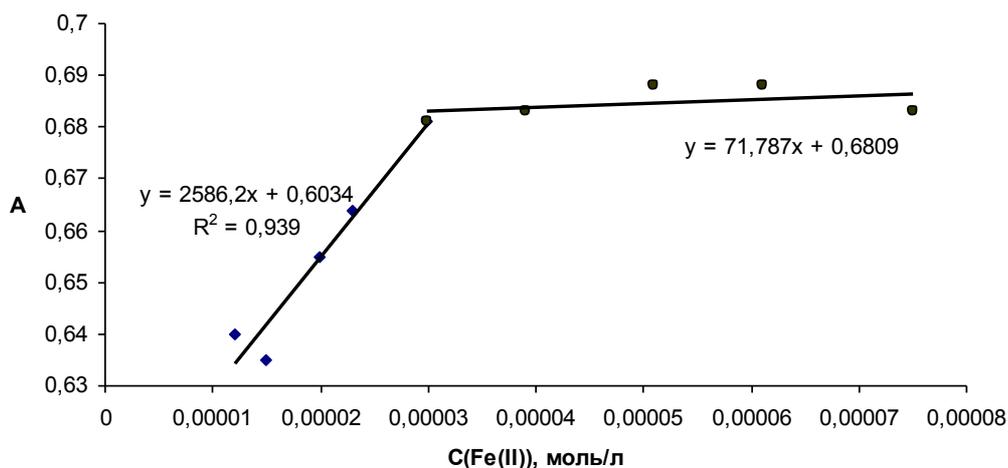


Рис. 4. Кривая насыщения для комплекса L₃ с ионами железа (II): концентрация L₃ 3*10⁻⁵ моль/дм³ при λ=275 нм

Состав комплексов устанавливали по отношению концентраций реагирующих компонентов (соответствует отношению стехиометрических коэффициентов) в точке-абсциссе точки эквивалентности, которую определяли экстраполяцией прямолинейных участков кривой насыщения при постоянной концентрации лиганда до взаимного пересечения.

Отношение стехиометрических коэффициентов экстраполяционных прямых соответствует 1:1. Следовательно, уравнение реакции комплексообразования имеет вид $Me^{2+} + L \leftrightarrow [MeL]^+$.

Для каждого комплекса методом Комаря были рассчитаны условные константы устойчивости (табл. 2).

Таблица 2

Условные константы устойчивости для комплексных соединений P=0,95, n=6

Молекулярная формула	$\beta' \cdot 10^5$ комплексов с ионами Cu ²⁺	$\beta' \cdot 10^5$ комплексов с ионами Fe ²⁺	$\beta' \cdot 10^5$ комплексов с ионами Mn ²⁺
MeL ₁	2,95±0,07	1,57±0,34	0,81±0,22
MeL ₂	43,9± 8,1	0,29±0,02	1,08±0,36
MeL ₃	2,76±0,16	1,82±0,14	1,25±0,32
MeL ₄	2,77±0,36	0,25±0,05	0,14±0,03
MeL ₅	1,14±0,03	0,31±0,02	0,27±0,01

Полученные условные константы устойчивости координационных соединений соответствуют ряду Ирвинга–Вильямса.

Таким образом, в водно-этанольном растворе производные метронидазола с катионами 4d-металлов – Mn²⁺, Fe²⁺ и Cu²⁺ образуют окрашенные комплексные соединения состава Me(II):лиганд = 1:1. Стехиометрия реакции комплексообразования установлена спектрофотометрически по методу молярных отношений, методом Комаря рассчитаны условные константы устойчивости комплексов. По данным ИК-спектроскопии лигандов и комплексов показано, что сайтом связывания с исследуемыми катионами можно считать азот пятичленного цикла метронидазольного фрагмента соединения.

Библиографический список

Bouchoucha A. Iron and nickel complexes with heterocyclic ligands: Stability, synthesis, spectral characterization, antimicrobial activity, acute and subacute toxicity // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2013. Vol. 1. P. 1–12.

David M. L. Platinum and Other Metal Complexes of 2-Methyl-5-nitrobenzimidazole and Metronidazole // Inorganica Chimica Acta. 1983. Vol. 78. P. 1–4.

Goall G. G. The Ionization Constants of Some Imidazoles // Journal of Chemistry. 1963. Vol. 29. P. 862–864.

Obaleya J.A. Synthesis and antibacterial studies of mixed metronidazole – vitamin C metal complexes // Centrepoint (Science Edition). 2009. Vol. 15. P. 54–59.

Obaleya J.A. Synthesis, Characterization and Antifungal Studies of Some Metronidazole Complexes // Journal of Applied Sciences and Environmental Management. 2007. Vol. 11. P. 15–18.

Богатырев К. В., Кудрявцева Т. Н., Бушина Л.Г., Климова Л.Г. Синтез и изучение антимикробной активности новых производных акридонкарбоновых кислот // Ученые записки: электронный журнал Курского государственного университета. Курск, 2013. № 3 (27). URL: <http://scientific-notes.ru/pdf/032-018.pdf> (дата обращения: 20.12.2013)

Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. 5-е изд., перераб. Л.: Химия, 1986. 432 с.