

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БИС(4-АРИЛ-1-ОКСО-1-ЭТОКСИБУТАН-2,4-ДИОНАТО)МЕТАЛЛОВ(II)

© 2019 г. Е. А. Кунавина^{а,*}, В. О. Козьминых^б, А. Н. Сизенцов^а, Е. В. Саликова^а,
М. Л. Русяева^а, Д. С. Королькова^а

^а Оренбургский государственный университет, пр. Победы 13, Оренбург, 460018 Россия
*e-mail: kea20072007@yandex.ru

^б Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет, Пермь, Россия

Поступило в Редакцию 5 июля 2018 г.

После доработки 5 июля 2018 г.

Принято к печати 13 июля 2018 г.

В результате реакции металлообмена 4-арил-1,4-диоксо-1-этокси-2-бутен-2-олятов натрия, полученных конденсацией арилметилкетонс с диэтилоксалатом в присутствии натрия или гидрида натрия, с солями Mg(II), Zn(II), Co(II) и Cu(II) выделены бис(4-арил-1-оксо-1-этоксипутан-2,4-дионато)металлы. С использованием диффузионных методов изучена противомикробная активность полученных металлокомплексов по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам.

Ключевые слова: металлокомплексы, оксоеноляты натрия, спектральный анализ, противомикробная активность

DOI: 10.1134/S0044460X19010128

Металлокомплексы нашли широкое применение во многих сферах науки и техники. Практическая значимость таких систем обусловлена возможностью использования их в качестве молекулярных магнетиков, полифункциональных наноматериалов, а также фармацевтических препаратов [1–6]. Актуальным представляется получение перспективных биологически активных металлокомплексов на основе карбонильных соединений с сопряженными α - и β -диоксофрагментами.

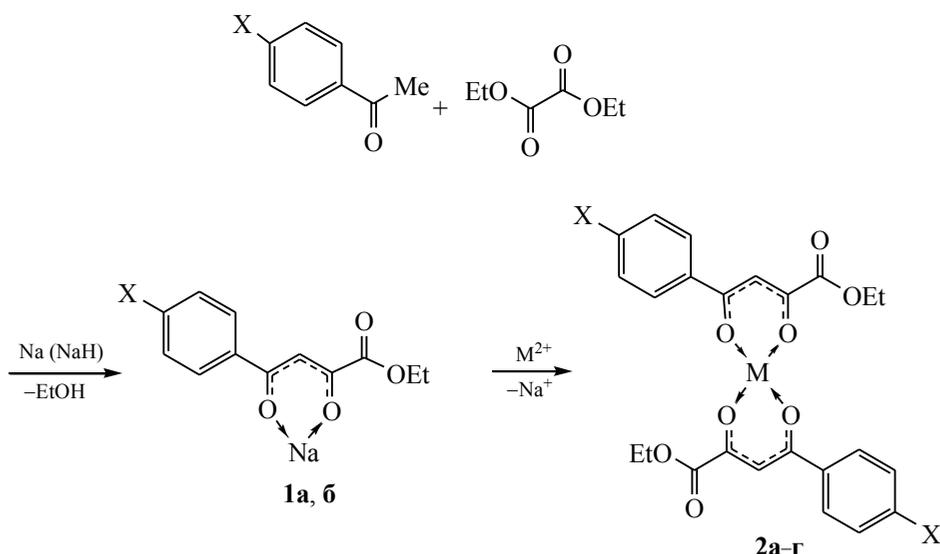
Конденсацией арилметилкетонс с диэтилоксалатом в присутствии натрия или гидрида натрия по предложенной нами ранее методике [7] синтезированы 4-(4'-бромфенил)-1,4-диоксо-1-этокси-2-бутен-2-олят натрия **1a** и 4-(4'-нитрофенил)-1,4-диоксо-1-этокси-2-бутен-2-олят натрия **1b** (схема 1). В результате реакции металлообмена натриевых производных **1a**, **1b** с солями магния(II), цинка(II), кобальта(II) и меди(II) в водной среде выделены новые бис(4-арил-1-оксо-1-этоксипутан-2,4-дионато)-металлы(II) **2**.

В табл. 1 приведены физико-химические характеристики синтезированных металлокомплексов

2a–г. Строение комплексов подтверждено методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. ИК спектры твердых образцов бис(4-арил-1-оксо-1-этоксипутан-2,4-дионато)металлов(II) **2a–г** характеризуются присутствием интенсивной полосы валентных колебаний сложноэфирной карбонильной группы в области 1727–1711 см⁻¹. Полосы в области 1625–1440 см⁻¹ обусловлены колебаниями замещенных ароматических колец. Эфирная полоса высокой интенсивности, проявляется в области 1277–1268 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H комплексов **2a** и **2b**, записанных в растворе диметилсульфоксида, наблюдаются триплетные сигналы метильных групп при 1.30 м. д. ($J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц) и квартетные сигналы метиленовых групп при 4.20–4.21 м. д. ($J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц) этоксифрагментов. Синглеты метиновых протонов зарегистрированы при 6.58–6.85 м. д. Протоны *para*-замещенных ароматических колец идентифицированы по двум дублетным сигналам в области 7.68–7.84 м. д. ($J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц).

Схема 1.



X = Br (**1a**, **2a**, **2б**), NO₂ (**1б**, **2в**, **2г**); M = Mg(II) (**2a**), Zn(II) (**2б**), Co(II) (**2в**), Cu(II) (**2г**).

В масс-спектрах, записанных в растворе ДМСО и ацетонитрила в режиме электрораспыления, наблюдаются сигналы протонированных и катионированных молекул $[M + H]^+$ и $[M + Na]^+$, а также кластерных ионов $[2M + Na]^+$.

Синтезированные металлокомплексы **2a–г** были испытаны на противомикробную активность по отношению к клиническим изолятам грамположительных и грамотрицательных бактериальных штаммов *Bacillus subtilis* 534, *Escherichia coli* M17 и *Staphylococcus aureus* P-209. Полученные результаты сопоставлены с препаратом сравнения – фурацилином, обладающим выраженной противомикробной активностью к данным тест-организмам (табл. 2). Оценку бактерицидного действия исследуемых соединений в отношении микроорганизмов проводили с использованием метода агаровых лунок. Эксперимент выполняли в соответствии с методикой [8].

Анализируя полученные данные, следует отметить, что все исследуемые соединения обладают выраженной бактерицидной активностью, однако при проведении сравнения с фурацилином отмечается более высокая резистентность микроорганизмов в отношении металлокомплексов **2a** и **2б**. Наиболее интересные результаты были получены при оценке биотоксичности соединений **2в** и **2г** в отношении *E. coli* M17. Так, соединение **2в** проявило более высокое токсическое действие в первом разведении по сравнению с фурацилином,

однако по мере уменьшения концентрации данного вещества в составе питательного субстрата снижается и его противомикробная активность более чем в 2 раза в последнем разведении по сравнению с исследуемым антисептиком. Обратная зависимость зарегистрирована у соединения **2г**, у которого по мере снижения концентрации возрастает биологическая активность и превышает в последнем разведении показатели контроля (применение фурацилина), что в перспективе может быть использовано для разработки эффективного бактерицидного препарата. В отношении грамположительных штаммов микроорганизмов *B. subtilis* 534 и *S. aureus* P-209 соединения **2a–г** существенно уступают фурацилину.

Таким образом, синтезированы новые металло(II)-комплексы исходя из 4-арил-1,4-диоксо-1-этокси-2-бутен-2-олятов натрия. Установлено их строение и выявлено противомикробное действие по отно-

Таблица 1. Выходы и температуры плавления бис(4-арил-1-оксо-1-этоксипутан-2,4-дионато)металлов(II) **2a–г**

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
2a	35	162–164	C ₂₄ H ₂₀ Br ₂ O ₈ Mg
2б	37	153–155	C ₂₄ H ₂₀ Br ₂ O ₈ Zn
2в	54	211–212	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₁₂ Co
2г	43	200–202	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₁₂ Cu

Таблица 2. Экспериментальные данные по противомикробной активности бис(4-арил-1-оксо-1-этоксипутан-2,4-дионато)металлов(II) **2а–г** в сравнении с фурацилином

Соединение	Концентрация, моль/л				
	1	0.5	0.25	0.125	0.063
	<i>E. coli</i> M 17				
2а	18.33±1.67	14.67±2.33 ^а	10.00±0.03 ^б	–	–
2б	16.67±1.67	15.00±2.00 ^а	11.67±0.33 ^в	10.33±1.45 ^а	8.67±0.67 ^в
2в	23.67±0.33 ^а	18.67±0.33	14.67±0.33	9.7±0.33 ^в	6.67±0.33 ^б
2г	19.00±1.00	19.67±1.20	22.00±0.58	20.00±1.15	18.67±0.88 ^в
Фурацилин	21.00±0.58	21.67±1.20	20.33±1.21	17.00±1.53	14.67±0.88
	<i>B. subtilis</i> 534				
2а	20.00±0.02	15.00±0.06 ^а	10.00±1.00 ^в	5.33±1.33 ^б	–
2б	18.00±1.15 ^а	18.00±1.53	14.67±1.20 ^а	12.67±1.45 ^в	8.33±0.33
2в	21.33±0.33	19.33±0.33	13.00±0.58 ^в	9.67±0.33 ^б	6.7±0.33 ^б
2г	21.33±1.20	21.33±0.67	19.33±0.33	18.00±1.53	16.67±0.33 ^в
Фурацилин	25.33±2.33	25.00±2.52	21.33±1.86	21.33±1.33	21.00±1.00
	<i>S. aureus</i> P-209				
2а	20.00±0.01 ^а	15.00±0.56 ^а	10.02±1.00 ^б	6.67±1.33 ^в	–
2б	18.00±1.53 ^а	17.33±0.33 ^а	15.67±2.33 ^а	13.37±0.88 ^в	11.33±1.67 ^а
2в	24.00±1.53	23.33±0.67	13.67±0.33 ^в	10.33±0.33 ^в	–
2г	23.67±1.86	21.67±1.45	16.67±1.67 ^а	14.67±1.76 ^а	11.67±1.86
Фурацилин	30.00±3.00	27.33±2.33	25.67±1.76	22.33±1.86	18.67±1.76

^а $p \leq 0.05$. ^б $p \leq 0.001$. ^в $p \leq 0.01$.

шению к трем стандартным бактериальным штаммам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре Bruker Alpha (приставка НПВО, ZnSe). Спектры ЯМР ¹H в ДМСО-*d*₆ получены на ЯМР Фурье-спектрометре Bruker AVANCE II (400 МГц), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры записаны на квадрупольно-времяпролетном масс-спектрометре сверхвысокого разрешения maXis impact HD, Bruker Daltonik GmbH (Центр коллективного пользования «Спектроскопия и анализ органических соединений», Институт органического синтеза Уральского отделения РАН). Зарегистрированы положительные ионы в режиме электрораспылительной ионизации (ESI) в диапазоне масс 50–1300 Да.

Синтез бис(4-арил-1-оксо-1-этоксипутан-2,4-дионато)металлов(II) (2а–г) (общая методика). К раствору 2.0 ммоль 4-арил-1,4-диоксо-1-этоксипутан-2-олята натрия **1а**, **б** в 30–50 мл воды добавляли при перемешивании раствор 1.0 ммоль (0.20 г) гексагидрата хлорида магния (**2а**), 1.0 ммоль (0.18 г) ацетата цинка (**2б**), 1.0 ммоль (0.24 г) гексагидрата хлорида кобальта (**2в**) или 1.0 ммоль (0.18 г) ацетата меди (**2г**) в 30–50 мл воды. Через 30 мин осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола или этилацетата. Получали целевые металлокомплексы **2а–г** – кристаллические бесцветные (**2а–в**) или зеленые (**2г**) вещества.

Бис[4-(4'-бромфенил)-1-оксо-1-этоксипутан-2,4-дионато]магний(II) (2а). Выход 0.43 г (35%), т. пл. 162–164°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2976 [$\nu_{\text{ас}}(\text{CH}_3)$], 1725 (C=O), 1613 (C=C , Ar), 1567, 1514 (C=C ,

Ar), 1461 [$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1269 (C–O–C), 1250, 1187 [$\delta_{\text{маятн}}(\text{OC}_2\text{H}_5)$], 167, 1111 [$\delta_{\text{пл}}(\text{CH}, \text{Ar})$], 1079, 1007 (C_{Ar}–Br), 863, 843, 823 [$\delta_{\text{непл}}(\text{C–H}, \text{Ar})$], 774 [$\delta_{\text{маятн}}(\text{CH}_2)$], 758, 684, 543. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.30 т (6H, COOCH₂CH₃, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 4.20 к (4H, COOCH₂CH₃, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 6.85 с (2H, C³H), 7.72 д и 7.84 д (8H, C₆H₄, $J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц). Масс-спектр, m/z : 618.9444 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₂₄H₂₁O₈Br₂Mg: 618.9448).

Бис[4-(4'-бромфенил)-1-оксо-1-этоксипутан-2,4-дионат]цинк(II) (2б). Выход 0.49 г (37%), т. пл. 153–155°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1727 (COOC₂H₅), 1610 (C=C, Ar), 1585 (C=C, Ar), 1565, 1517 (C=C, Ar), 1482, 1448 [$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1363 [$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], 1314, 1268 (C–O–C), 1253, 1078, 1008 (C_{Ar}–Br), 820 [$\delta_{\text{непл}}(\text{CH}, \text{Ar})$], 776 [$\delta_{\text{маятн}}(\text{CH}_2)$], 759, 744, 683, 626. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.30 т (6H, COOCH₂CH₃, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 4.21 к (4H, COOCH₂CH₃, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 6.58 с (2H, C³H), 7.68 д и 7.78 д (8H, C₆H₄, $J_{\text{HH}} = 8.1$ Гц). Масс-спектр, m/z : 658.8880 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₂₄H₂₁O₈Br₂Zn: 658.8889).

Бис[4-(4'-нитрофенил)-1-оксо-1-этоксипутан-2,4-дионат]кобальт(II) (2в). Выход 0.63 г (54%), т. пл. 211–212°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1711 (COOC₂H₅), 1629, 1596 (C=C, Ar), 1521 (C=C, Ar), [$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$], 1449 [$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1393, 1348 [$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], [$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$], 1318 [$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$], 1277 (C–O–C), 1230, 1162, 1108 [$\delta_{\text{пл}}(\text{CH}, \text{Ar})$], 1063, 1012, 863, 850, 827 [$\delta_{\text{непл}}(\text{CH}, \text{Ar})$], 754, 716, 665, 533. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 588.0421 (45) [$M + H$]⁺, 610.0236 (100) [$M + Na$]⁺, 1197.0586 (14) [$2M + Na$]⁺.

Бис[4-(4'-нитрофенил)-1-оксо-1-этоксипутан-2,4-дионат]медь(II) (2г). Выход 0.51 г (43%), т. пл. 200–203°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2987 [$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$], 1713 [(COOC₂H₅)], 1632, 1598 (C=C, Ar), 1573 (C=C, Ar), 1524 (C=C, Ar), [$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$], 1349 [$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$], [$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$], 1317 [$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$], 1275 (C–O–C), 1231, 1187 [$\delta_{\text{маятн}}(\text{OC}_2\text{H}_5)$], 1162, 1108 [$\delta_{\text{пл}}(\text{CH}, \text{Ar})$], 1064, 1013, 961, 864, 850 [$\delta_{\text{непл}}(\text{CH}, \text{Ar})$], 828, 782 [$\delta_{\text{маятн}}(\text{CH}_2)$], 753, 717, 665, 535. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 592.0380 (39) [$M + H$]⁺, 614.0200 (64) [$M + Na$]⁺, 1205.0522 (9) [$2M + Na$]⁺.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скопенко В.В., Амирханов В.М., Слива Т.Ю., Васильченко И.С., Анпилова Е.Л., Гарновский А.Д. // Усп. хим. 2004. Т.73. № 8. С. 797; Skopenko V.V., Amirkhanov V.M., Sliva T.Yu., Vasilchenko I.S., Anpilova E.L., Garnovskii A.D. // Russ. Chem. Rev. 2004. Vol. 73. N 8. P. 737. doi 10.1070/RC2004v073n08ABEH000909
2. Kryatov S.V., Mohanraj B.S., Tarasov V.V., Kryatova O.P., Rybak-Akimova E.V. // Inorg. Chem. 2002. Vol. 41. N 4. P. 923. doi 10.1021/ic010397n
3. Тищенко К.И., Белоглазкина Е.К., Мажуга А.Г., Моисеева А.А., Зык Н.В. // Вестн. Московск. унив. Сер. 2. Химия. 2014. Т. 55. № 1. С. 29; Tishchenko K.I., Beloglazkina E.K., Majouga A.G., Moiseeva A.A., Zyk N.V. // Moscow Univ. Chem. Bull. 2014. Vol. 69. N 1. P. 25.
4. Garnovskii A.D., Nivorozhkin A.L., Minkin V.I. // Coord. Chem. Rev. 1993. Vol. 126. N 1. P. 1. doi 10.1016/0010-8545(93)85032-Y
5. Рашихова Т.В., Носова Э.В., Слепухин П.А., Валова М.С., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 11. С. 2302; Trashakhova T.V., Nosova E.V., Slepukhin P.A., Valova M.S., Lipunova G.N., Charushin V.N. // Russ. Chem. Bull. 2011. Vol. 60. N 11. P. 2347. doi 10.1007/s11172-011-0360-z
6. Козьминых В.О., Кириллова Е.А., Виноградов А.Н., Муковоз П.П., Щербаков Ю.В., Мозгунова Е.М., Голоцван А.В., Козьминых Е.Н. // Вестн. Оренбургск. гос. унив. 2009. № 4 (110). С. 135.
7. Козьминых В.О., Муковоз П.П., Кириллова Е.А., Щербаков Ю.В., Виноградов А.Н., Соловьева Е.А., Мозгунова Е.М., Литвинова Е.С., Свиридов А.П., Нарбеков И.В., Гамбург Т.В., Федосеев С.А., Козьминых Е.Н. // Вестн. Оренбургск. гос. унив. 2009. № 1 (107). С. 128.
8. Sizentsov A.N., Kvan O.V., Miroshnikova E.P., Gavrish I.A., Serdaeva V.A., Bykov A.V. // Environ. Sci. Pollut. Res. 2018. Vol. 25. P. 1. doi 10.1007/s11356-018-1761-4

Synthesis, Structure, and Biological Activity of Bis(4-aryl-1-oxo-1-ethoxybutane-2,4-dionato)metals(II)

E. A. Kunavina^{a, *}, V. O. Kozminykh^b, A. N. Sizensov^a, E. V. Salikova^a,
M. L. Rusyaeva^a, and D. S. Korol'kova^a

^a Orenburg State University, pr. Pobedy 13, Orenburg, 460018 Russia

*e-mail: kea20072007@yandex.ru

^b Perm State Humanitarian and Pedagogical University, Perm, Russia

Received July 5, 2018

Revised July 5, 2018

Accepted July 13, 2018

Bis(4-aryl-1-oxo-1-ethoxybutane-2,4-dionato)metals were synthesized through the metal exchange reaction of sodium 4-aryl-1,4-dioxo-1-ethoxy-2-buten-2-olates, obtained by condensation of aryl methyl ketones with diethyl oxalate in the presence of sodium or sodium hydride, with Mg(II), Zn(II), Co(II) and Cu(II) salts. Using diffusion methods, antimicrobial activity of the obtained metal complexes with respect to gram-positive and gram-negative microorganisms was studied.

Keywords: metal complexes, sodium oxoenolates, spectral analysis, antimicrobial activity