

СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ Sn(II) И Pb(II) С ЦЕФТРИАКСОНОМ

Сталоверова Н.А., Лыхин А.О.

научный руководитель канд. хим. наук Новикова Г.В.

Сибирский Федеральный Университет

Цефтриаксон (CefTriaNa₂) является полусинтетическим цефалоспорином III поколения состава C₁₈H₁₈N₈O₇S₃ (рисунок 1).

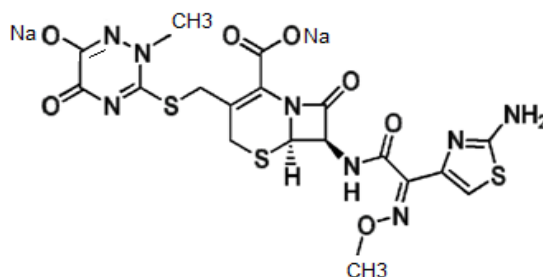


Рисунок 1 – Графическая формула натриевой соли цефтриаксона

Препарат был создан и изучен в лаборатории швейцарской фармацевтической фирмы Хоффманн-Ля Рош в начале 1980 – х годов. Этот антибиотик активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Бактерицидная активность обусловлена подавлением синтеза клеточной стенки бактерий[1].

Из литературных данных известно, что соединения цефтриаксона с металлами обладают как токсикологическими, так и фармакологическими свойствами. При этом антибактериальные свойства комплексных солей может, как увеличиваться, так и уменьшаться относительно цефтриаксона. Поэтому синтез комплексных соединений металл-антибиотик является важным направлением в развитии химии и медицины. Цель настоящей работы синтез соединений Sn(II) и Pb(II) с цефтриаксоном.

Экспериментальная часть

Методика синтеза соединения Sn(II) с цефтриаксоном

Навеску 0,3г ($4,52 \cdot 10^{-4}$ моль) кристаллогидрата натриевой соли цефтриаксона растворяем в 30 мл водно-спиртового раствора, далее добавляем 0,116г SnCl₂·2H₂O ($4,52 \cdot 10^{-4}$ моль) и перемешиваем в течении 1 часа. Выпадает соединение белого цвета, которое отфильтровываем, промываем спиртом, сушим в эксикаторе. Синтез проводили в атмосфере N₂.

Методика синтеза соединения Pb(II) с цефтриаксоном.

Растворяем навеску 0,3г ($4,52 \cdot 10^{-4}$ моль) CefTriaNa₂·3,5H₂O в смеси 10 мл дистиллированной воды и 10 мл C₂H₅OH. Навеску 0,15г ($4,52 \cdot 10^{-4}$ моль) нитрата свинца добавляем в водно-спиртовой раствор с CefTriaNa₂·3,5 H₂O. Полученную смесь оставляем на 30 минут в темном месте, затем отфильтровываем, промываем этиловым спиртом. Оставляем осадок сушиться в эксикаторе. Полученное соединение белого цвета.

Количественное определение свинца(II) проводили комплексометрическим титрованием с индикатором ПАР [2], содержание олова(II) устанавливали йодатометрическим титрованием[3].

В электронных спектрах поглощения водных растворов цефтриаксона имеются две полосы с максимумами при 240 нм ($\epsilon=2,7 \cdot 10^4$) и 270 нм ($\epsilon=2,7 \cdot 10^4$). Массовую долю

цефтриаксона в соединениях находили с помощью калибровочных зависимостей оптическая плотность (A) – концентрация (с) при этих длинах волн (рисунок 2). Совпадение результатов анализа при разных длинах волн (λ , нм) повышало их достоверность.

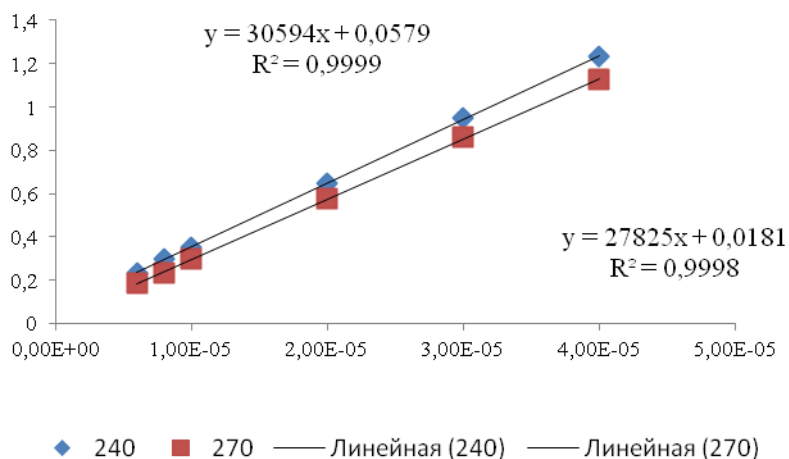


Рисунок 2- Градуировочный график поглощения CefTriaNa₂

При определении биологической активности соединений, на чашки Петри с питательной средой производился посев "газоном" чистой культуры бактерии (грамм-положительных *Staphylococcus aureus* или грамм-отрицательных *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), с помощью заранее приготовленной взвеси. Далее наносятся стандартные диски для антибиограмм предварительно вымоченные в жидкости исследуемого раствора, затем их убираются в термостат ($t=36^{\circ}\text{C}$). Через сутки фиксировался результат, представляющий собой диаметр зон задержки роста бактерий вокруг дисков.

Обсуждение результатов

Синтезированные вещества получены в аморфном состоянии. Перекристаллизовать их не удалось, поскольку вещества не растворимы в воде, при нагревании и при хранении в водных растворах более 6ч происходит разрушение антибиотика. Сведения о химическом анализе синтезированных веществ представлены в таблице 1 и 2:

Таблица 1 – Результаты химического анализа соединения $[\text{Pb}(\text{CefTria})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$

| | $\omega_{\text{пр}}, \%$ | $\omega_{\text{т}}, \%$ |
|----------------------|--------------------------|-------------------------|
| Pb^{2+} | $21,5 \pm 1,0$ | 22,5 |
| цефтриаксон | $73,5 \pm 1,9$ | 71,7 |
| H_2O | 5,35 | 5,85 |

Таблица 2 – Данные химического анализа соединения $[\text{Sn}(\text{CefTria})]\cdot \text{H}_2\text{O}$

| | $\omega_{\text{пр}}, \%$ | $\omega_{\text{т}}, \%$ |
|----------------------|--------------------------|-------------------------|
| Sn^{2+} | $14,1 \pm 3,2$ | 17,3 |
| цефтриаксон | $82,0 \pm 1,9$ | 80,1 |
| H_2O | 2,34 | 2,62 |

Данные термического анализа комплексной соли $[\text{Pb}(\text{CefTria})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ позволили предположить наличие трех молекул кристаллизационной воды в составе препарата. Этот вывод подтвердился результатами термического анализа вещества (рисунок 3).

Так, из кривой ТГ следует, что до температуры 150°C масса препарата изменяется на 5,35%. Потере массы при 10°C, 290°C соответствуют экзоэффекты, а при 75°C-эндоэффект.

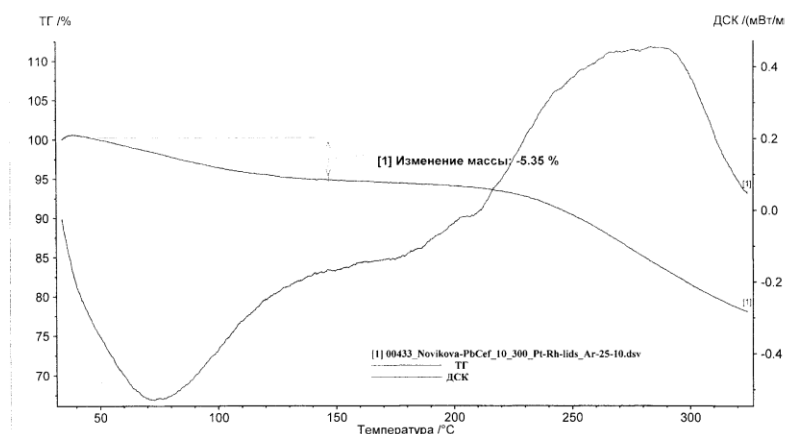


Рисунок 3 - Термограмма соединения $[Pb(CefTria)] \cdot 3H_2O$

По результатам термогравиметрического анализа $[Sn(CefTria)] \cdot H_2O$ было предположено наличие одной молекулы воды в составе препарата (рисунок 4). Так, из кривой ТГ следует, что при температуре 120°C масса препарата изменяется на 2,34%. Потере массы при 60°C, 140°C соответствуют экзоэффекты, а при 95°C-эндоэффект.

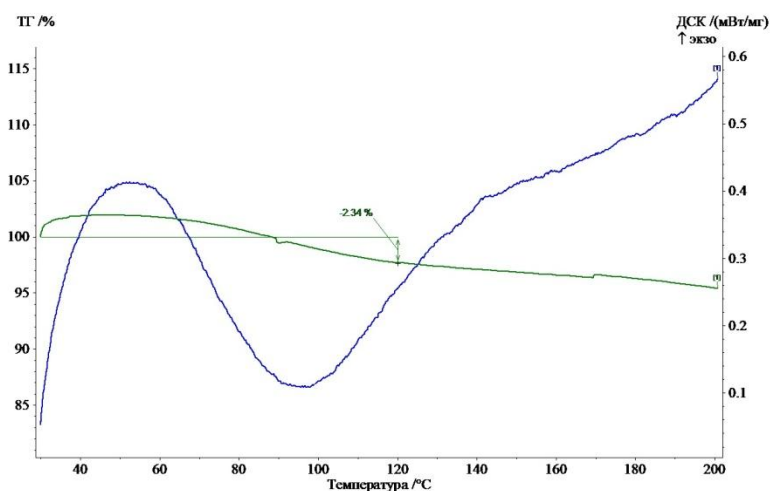


Рисунок 4 - Термограмма соединения $[Sn(CefTria)] \cdot H_2O$

Цефтриаксон содержит несколько донорных атомов: кислород COO^- -группы, кислорода β -лактамного и триазольного кольца, а также атомы азота NH_2 -группы и триазольного кольца. Для установления способов координации лиганда к центральному атому, были сопоставлены ИК-спектры натриевой соли цефтриаксона и комплексных солей $[PbCefTria] \cdot 3H_2O$ и $[SnCefTria] \cdot H_2O$. Полоса 1761 и 1768см^{-1} для $[PbCefTria] \cdot 3H_2O$ и $[SnCefTria] \cdot H_2O$ соответственно отнесена к $\nu(C=O)$ -лактам, при этом она смещена в более коротковолновую область относительно полосы в цефтриаксоне $\nu(C=O)$ -лактам= 1744см^{-1} . В ИК-спектрах комплексов происходит смещение полосы ассиметричных валентных колебаний карбоксильной группы, что указывает на образование связи с металлом ($\nu_{ас}(COO) = 1610 - CefTriaNa_2$; $1615 - [PbCefTria] \cdot 3H_2O$; $1614\text{см}^{-1} - [SnCefTria] \cdot H_2O$). Это же смещение происходит и в случае симметричных колебаний. Наблюдается полоса $\nu(C=O)=1530\text{см}^{-1}$ оксо-группы в 6 положении

триазинильного цикла в свободном лиганде, в комплексах происходит смещение этой полосы до 1551см^{-1} ($[\text{PbCefTria}]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$) и 1537 ($[\text{SnCefTria}]\cdot \text{H}_2\text{O}$), что указывает на образовании связи через атом кислорода. В спектрах комплексных солей $\approx 180\text{см}^{-1}$ происходит смещение полос $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ и $\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ относительно не связанного лиганда, что также указывает на координацию цефтриаксона через атом азота амидной группы к металлу.

Таким образом, координация цефтриаксона к металлу, в случае комплексов со Sn(II) и Pb(II), осуществляется за счет атома кислорода COO^- группы, кислорода β -лактамного и триазольного кольца и атом азота NH_2 -группы.

Таблица 3 – Характеристические частоты CefTriaNa_2 , $[\text{PbCefTria}]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{SnCefTria}]\cdot \text{H}_2\text{O}$ (см^{-1})

| Соединение | $\nu(\text{C}=\text{O})$ - лактам | $\nu(\text{C}=\text{O})$ -амид + $\nu(\text{C}=\text{O})$ -триазол | $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ | $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ | $\nu(\text{C}-\text{O})$ - триазол |
|---|--------------------------------------|---|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| CefTriaNa_2 | 1744 | 1647 | 1610 | 1400 | 1530 |
| $[\text{PbCefTria}]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ | 1761 | 1654 | 1615 | 1410 | 1551 |
| $[\text{SnCefTria}]\cdot \text{H}_2\text{O}$ | 1768 | 1668 | 1614 | 1408 | 1537 |

Биологическая активность препаратов $[\text{PbCefTria}]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{SnCefTria}]\cdot \text{H}_2\text{O}$ на грамм-положительные и грамм-отрицательные микроорганизмы была исследована при концентрациях вещества 0,4мг/мл, 0,8мг/мл, 1,0мг/мл, 1,2мг/мл. Установлено, что биологическая активность у синтезированных веществ меньше чем у $\text{CefTriaNa}_2\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ для всех видов исследуемых бактерий. Действие препаратов на *Klebsiella pneumoniae* не проявилось. На исходные соли металлов задержка зоны роста микроорганизмов не происходила за исключением $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (*Escherichia coli*=11 мм), результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты биологической активности

| вещество | Концентрация, мг/мл | диаметры зон, мм | | |
|---|------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| | | <i>Klebsiella pneumoniae</i> (Г-) | <i>Escherichia coli</i> (Г-) | <i>Staphylococcus aureus</i> (Г+) |
| $\text{CefTriaNa}_2\cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ | 0,4 | 10 | 29 | 37 |
| $[\text{PbCefTria}]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ | 1,0 | 0 | 41 | 24 |
| | 0,8 | 0 | 39 | 23 |
| | 0,4 | 0 | 37 | 0 |
| $[\text{SnCefTria}]\cdot \text{H}_2\text{O}$ | 1,2 | 0 | 22 | 26 |
| | 1,0 | 0 | 29 | 27 |
| | 0,8 | 0 | 28 | 27 |

Список литературы:

1. Анасона, J. R. Synthesis and antibacterial activity of ceftriaxone metal complexes / J. R. Анасона, A. A. Rodriguez // Transition Metal Chemistry – 2005. - P 897-901.
2. Лурье, Ю.Ю. Справочник по аналитической химии/ Ю.Ю. Лурье. - М.: Мир, 1979. – 480 с.
3. Спиваковский, В.Б. Аналитическая химия олова / В.Б. Спиваковский. – М.: Наука, 1975. – 326с.