

Тартраты переходных металлов с противомикобактериальной активностью

Работа выполнена:

Баландина Т. С., ученица 10Л класса СУНЦ МГУ

Научный руководитель:

Доктор химических наук, Луценко И. А.,
аспирантка ИОНХ РАН, Кошенкова К. А.;
лаборатория химии координационных
полиядерных соединений ИОНХ РАН

2024 г.

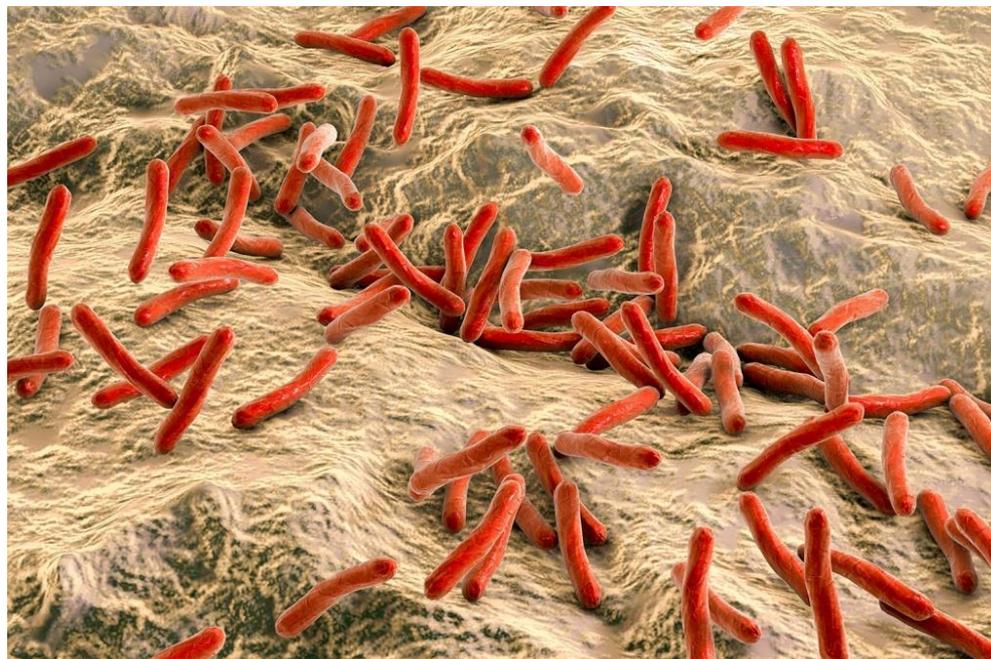


Актуальность:

- 1,3 миллиона случаев заболевания туберкулёзом из 10,6 миллионов зарегистрированных привели к летальному исходу (чуть больше 12%)
- появление резистентных штаммов бактерий (МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ)

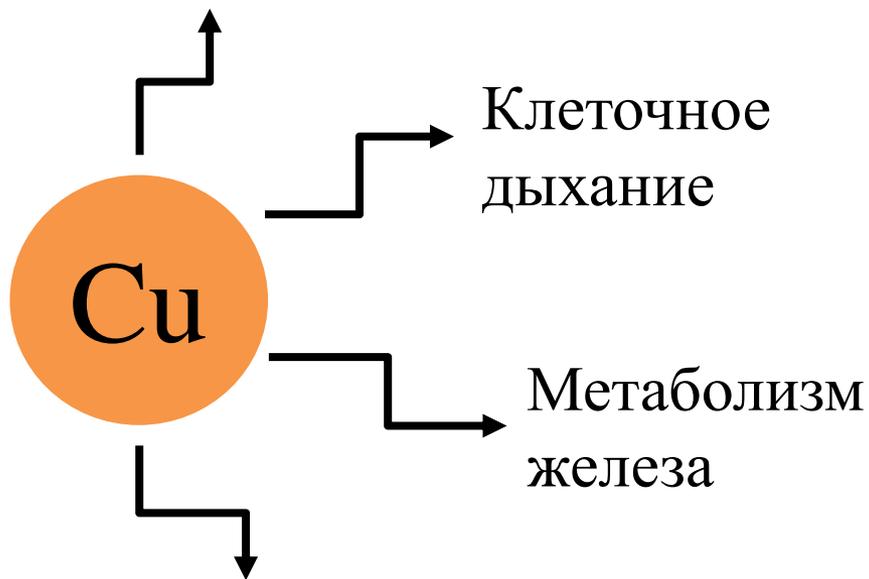
Рис.1. Фото бактерий туберкулёза

<https://naked-science.ru/wp-content/uploads/2021/03/leprox.jpg>



Медь и тартраты

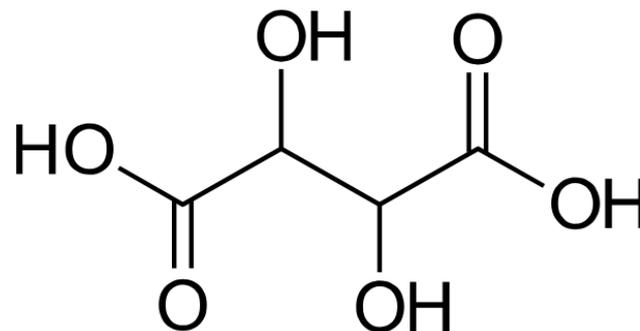
Гормональная
регуляция



Формирование
нейромедиаторов

Функции меди в
организме человека

Рис.2. Структурная формула
винной кислоты (H_4vin)



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/05/Tartaric_acid.svg



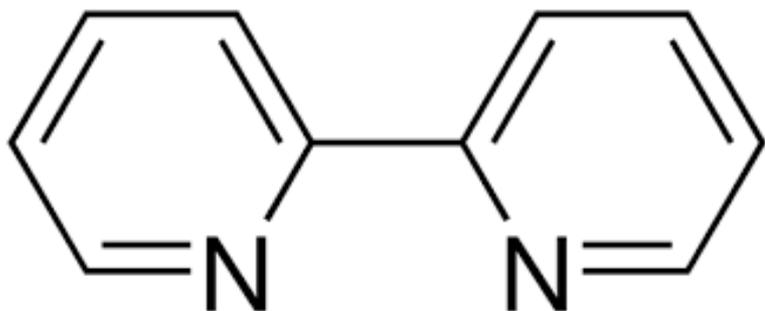
Рис.3. Тартрат калия-натрия

https://st32.stpulsцен.ru/images/product/478/060/615_original.jpg

N-донорные лиганды

2,2'-бипиридин (bpy)

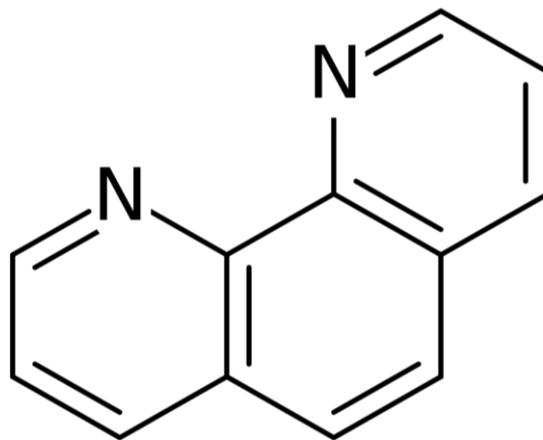
Способен усиливать биологическую активность



<https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/product/structures/370/596/855ad963-c0d8-4acc-9fb8-1045d47f250c/640/855ad963-c0d8-4acc-9fb8-1045d47f250c.png>

1,10-фенантролин (phen)

Соединения меди с 1,10-фенантролином способны взаимодействовать с ДНК и РНК



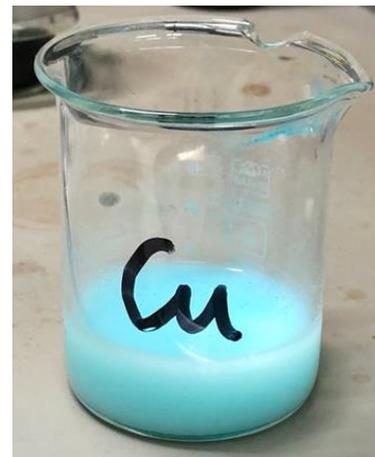
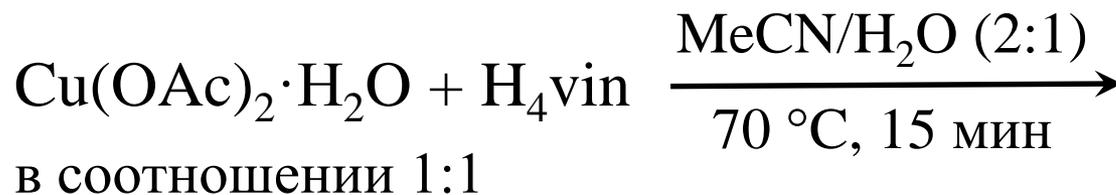
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/b/b7/1%2C10-phenanthroline.svg/1200px-1%2C10-phenanthroline.svg.png>

Цель — разработать методику синтеза тартратов меди(II) с противомикобактериальной активностью.

Задачи:

1. разработать подходы к синтезу тартратов меди(II) с 1,10-фенантролином и 2,2'-бипиридином;
2. охарактеризовать комплексы с помощью ИК-спектроскопии;
3. определить структуры комплексов с помощью рентгеноструктурного анализа;
4. подготовить образцы для биологических испытаний.

Схема синтеза



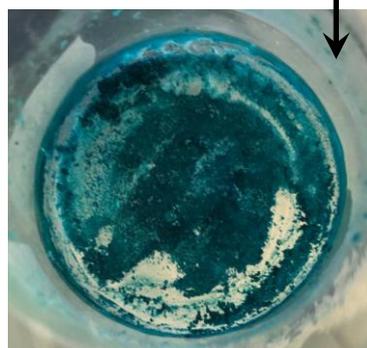
L/MeCN
L = phen, bpy

Комплекс с
1,10-phen



ЭА Found/Calc.
C, 46.78/46.60
H, 3.65/3.63
N, 7.49/7.76
Выход: 55%

Комплекс с
2,2'-bpy



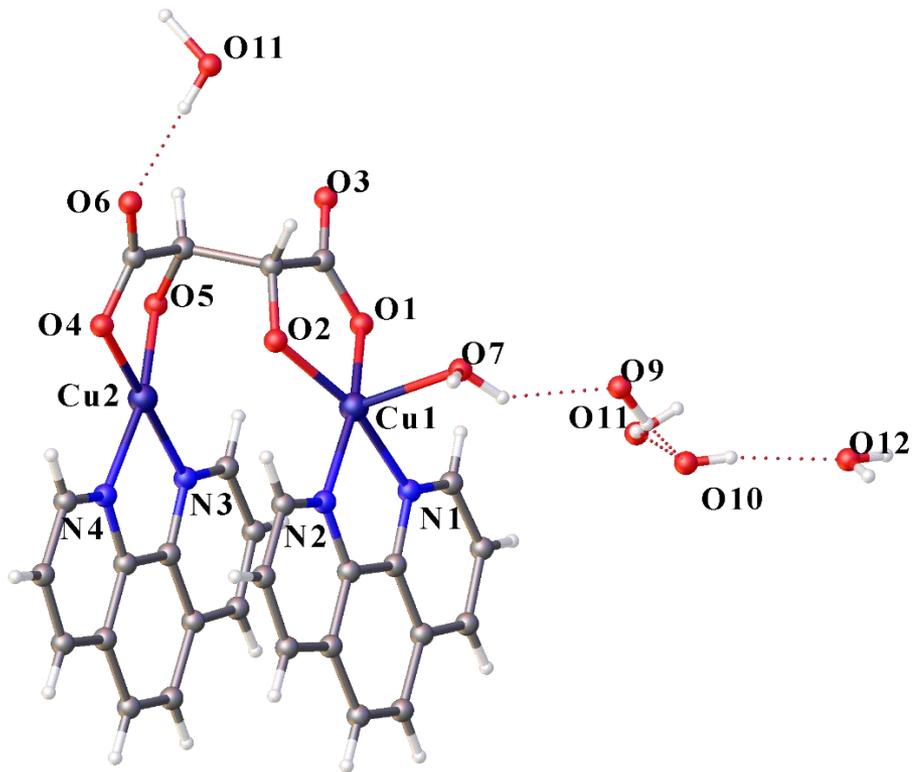
ЭА Found/Calc.
C, 36.24/36.73
H, 4.79/4.84
N, 6.17/6.12
Выход: 43%

Медленное
выпаривание



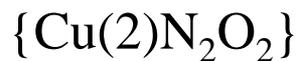
1,5 мл 25%-ого
 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Структуры комплексов



KЧ_{Cu} = 5

Квадратно-
пирамидальное
окружение



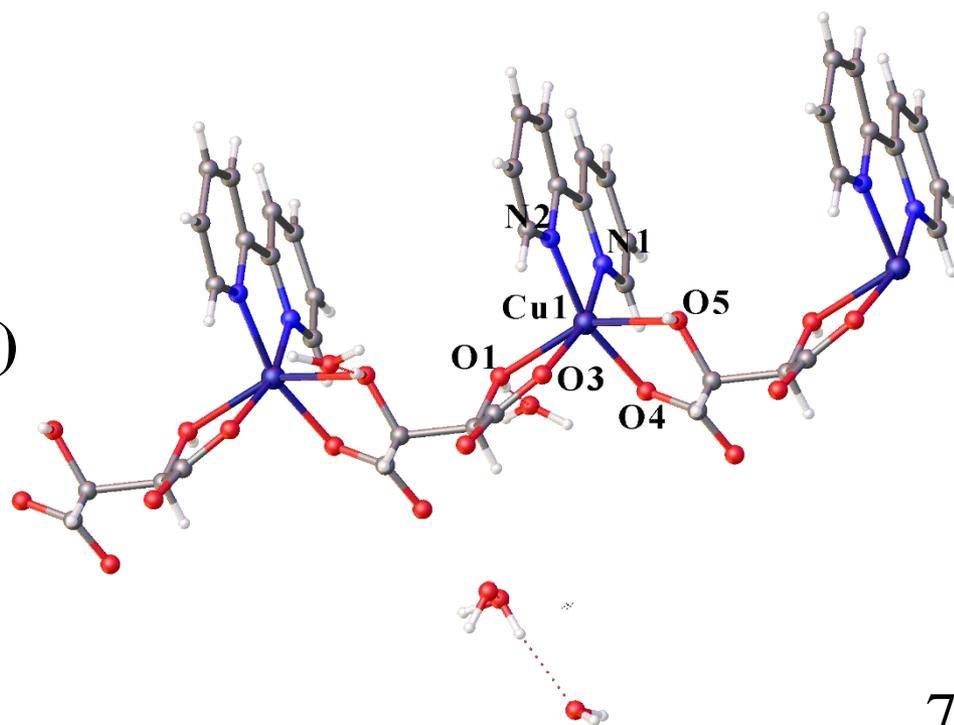
KЧ_{Cu} = 4

Плоско-
квадратное
окружение



KЧ_{Cu} = 6

Бипирамидальное
окружение

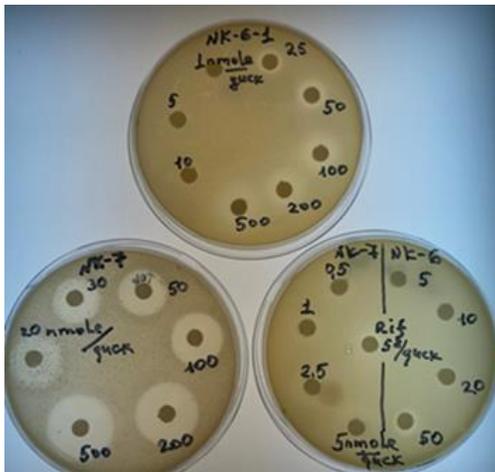


Антибактериальная активность

Метод определения и результаты антибактериальной активности *in vitro* в отношении модельного непатогенного штамма *Mycobacterium smegmatis*.

МИК (минимальная ингибирующая концентрация) – концентрация вещества, при которой наблюдается минимальная видимая зона подавления роста.

Критерием отбора кандидатов в лекарственные препараты является концентрация вещества **<100 нмоль/диск** (10 мкг/мл), в отличие от *M. tuberculosis* (<2 мкг/мл).



Чашки Петри с дисками с испытуемыми образцами

Соединение	МИК, нмоль/диск		Зона ингибирования роста, мм	
	24 ч	120 ч	24 ч	120 ч
1	10		6,6	6,5*
2	100		6,4	6,4*
H ₄ vin	2000		6.5	6.2
phen	45		7.5	0
bpy	500		0	0
Rifampicinum	5		7.2	7.1

~~зона ингибирования роста культуры не~~ 8
 зарастает в течение указанного времени

Результаты и выводы

1. Синтезированы 2 новых комплекса Cu(II): $[\text{Cu}_2(\text{vin})\text{phen}_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (**1**) и $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{vin})\text{bpy}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (**2**), которые выделены в виде монокристаллов, охарактеризованы методом ИК-спектроскопии; их структура расшифрована РСА;
2. Показано, что ионы меди(II) с анионами винной кислоты и N-донорными лигандами образуют комплексы различного строения: в случае 1,10-фенантролина – биядерный, в случае 2,2'-бипиридина – полимерный;
3. Исследована антибактериальная активность комплексов **1** и **2** *in vitro* в отношении модельного непатогенного штамма *Mycobacterium smegmatis*. Наибольшую активность показал комплекс **1**, его эффективность превосходит исходные лиганды и сопоставима с препаратом сравнения рифампицином.

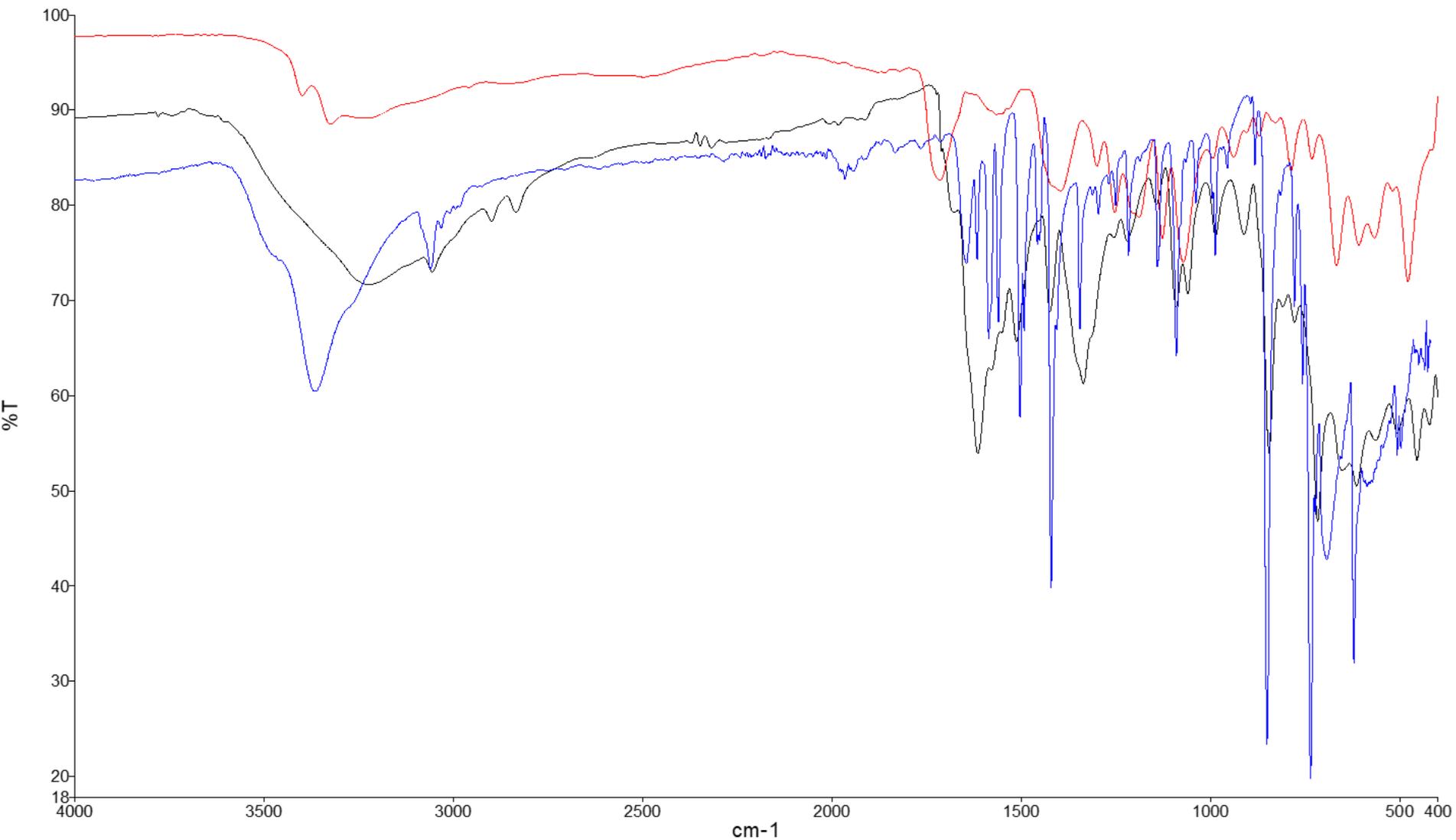
Список литературы:

1. Туберкулёз. // who.int – <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/tuberculosis>
2. Caue B. S., Renan L., Adelino V., Chung M., Jean L., Fernando R. Recent advances in drug discovery against Mycobacterium tuberculosis: Metal-based complexes. // European journal of Medicinal Chemistry 214 (2021) 113166, p. 2
3. Copper Coordination Compounds as Biologically Active Agents. // PubMed – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32486510/>
4. Парахонский А. П. РОЛЬ МЕДИ В ОРГАНИЗМЕ И ЗНАЧЕНИЕ ЕЁ ДИСБАЛАНСА. // Естественно-гуманитарные исследования, 2015, №10(4), с. 73-84.
5. Никифорова Т. А., Губасова Т. Н. Органическая продукция и пищевые добавки для её производства. // Пищевая промышленность, 2012, №6, с. 52-54.
6. Филиппова В. Н. ФРУКТОВЫЕ КИСЛОТЫ. ИХ РОЛЬ В КОСМЕТИКЕ. // Сервис в России и за рубежом, 2007, с. 163-165.
7. Голубева Ю. А. Разнолигандные комплексные соединения меди(II), кобальта(II), никеля(II) и марганца(II) с олигопиридинами и производными тетразола и изотиазола: синтез, строение и цитотоксическая активность. – Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук.

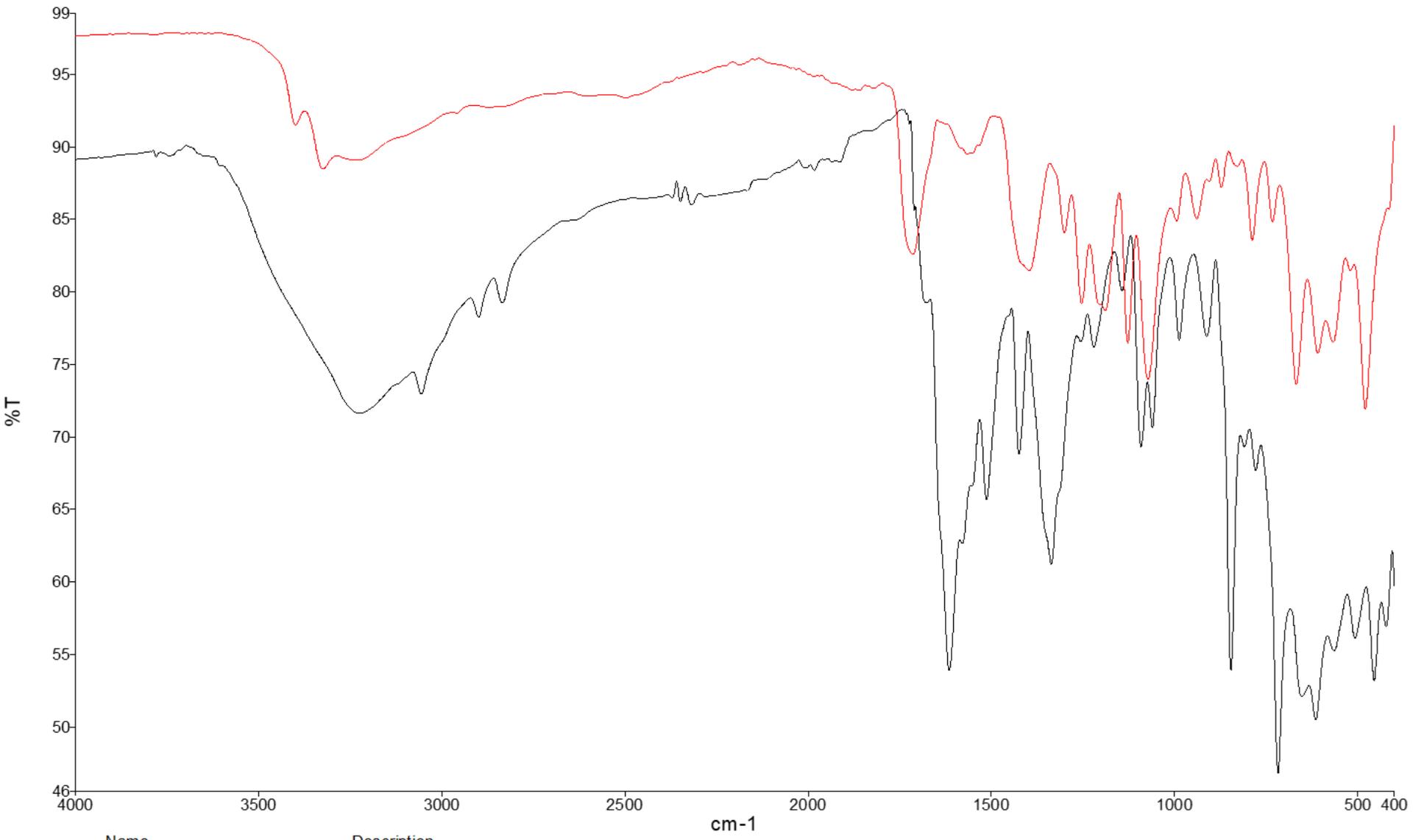
Спасибо за внимание!



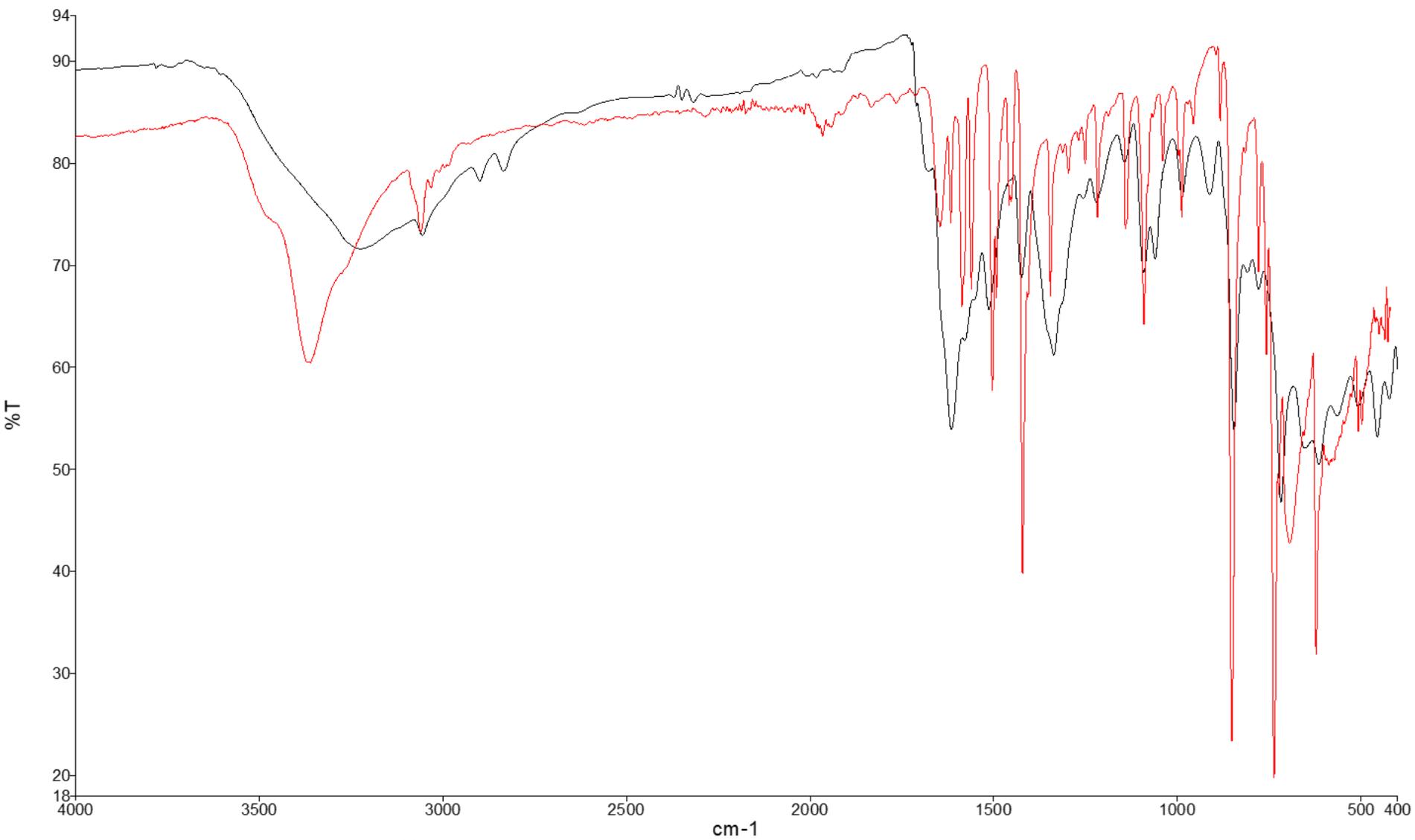
https://animals.pibig.info/uploads/posts/2023-04/1680528534_animals-pibig-info-p-samoe-miloe-zhivotnoe-zhivotnie-pinterest-42.jpg



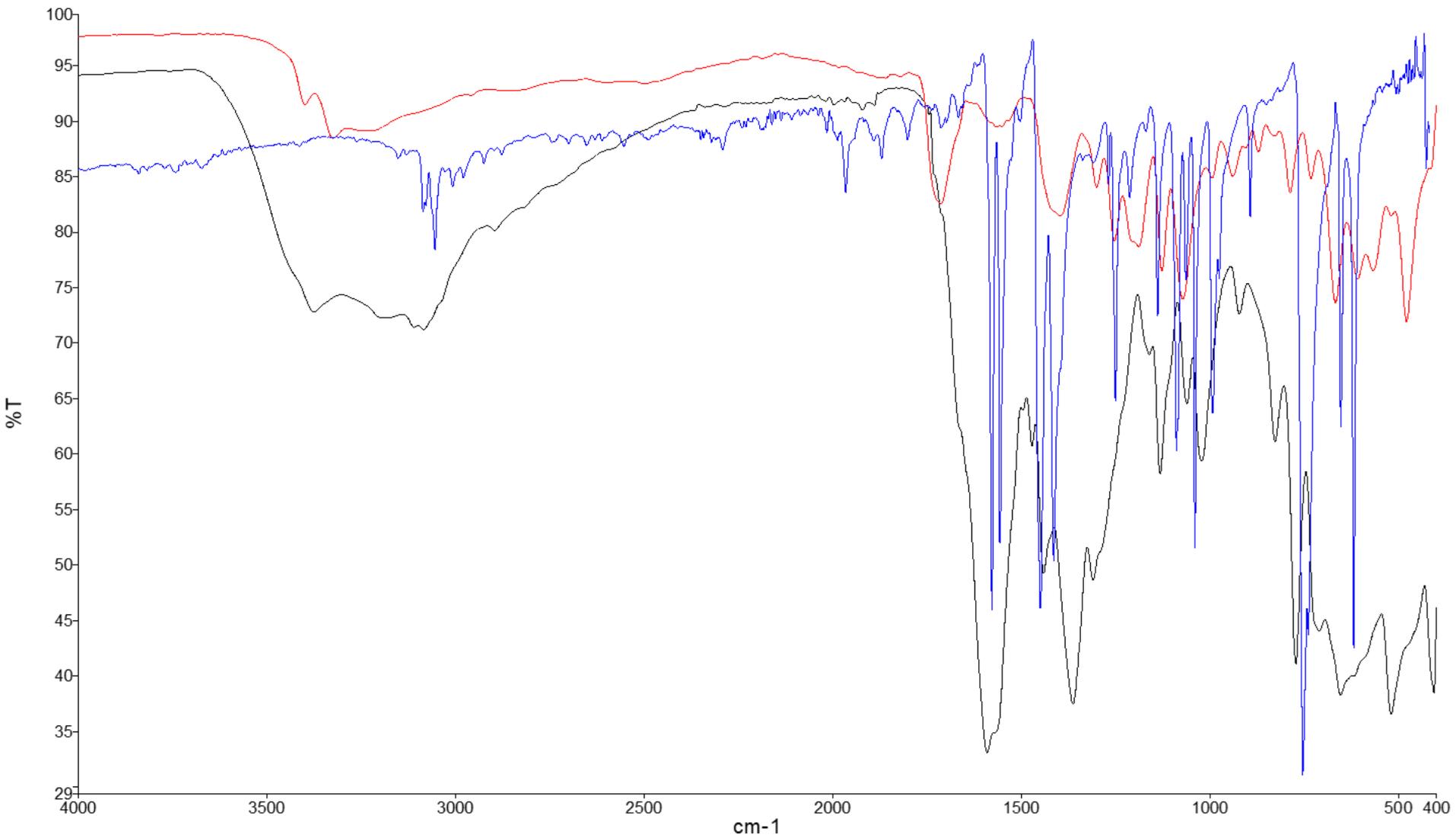
Name	Description
Cu vin phen	Sample 006 By User Date понедельник, марта 18 2024
vin	Sample 002 By User Date понедельник, марта 18 2024
1,10-Phenantroline	Sample 011 By User Date среда, октября 03 2018



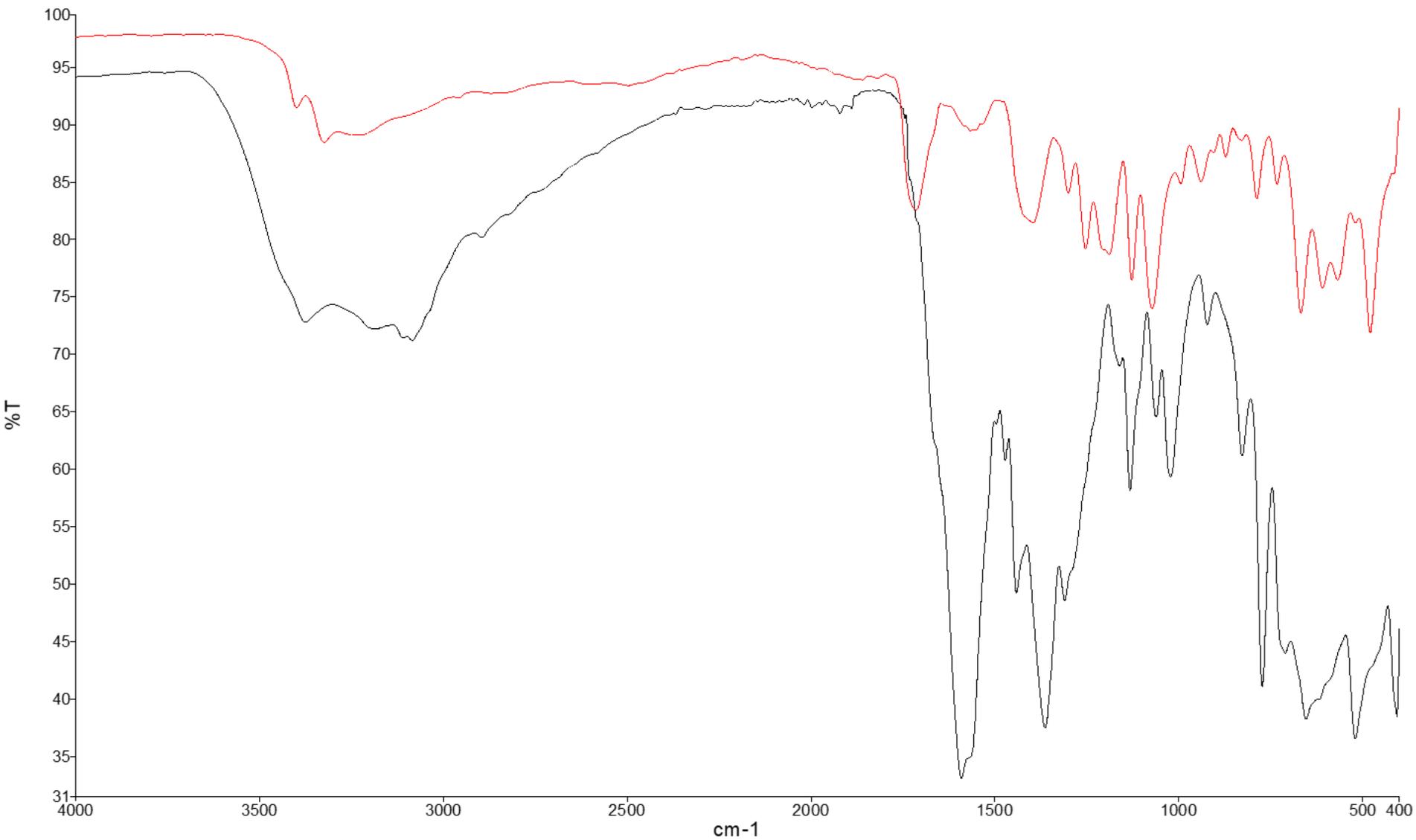
Name	Description
Cu vin phen	Sample 006 By User Date понедельник, марта 18 2024
vin	Sample 002 By User Date понедельник, марта 18 2024



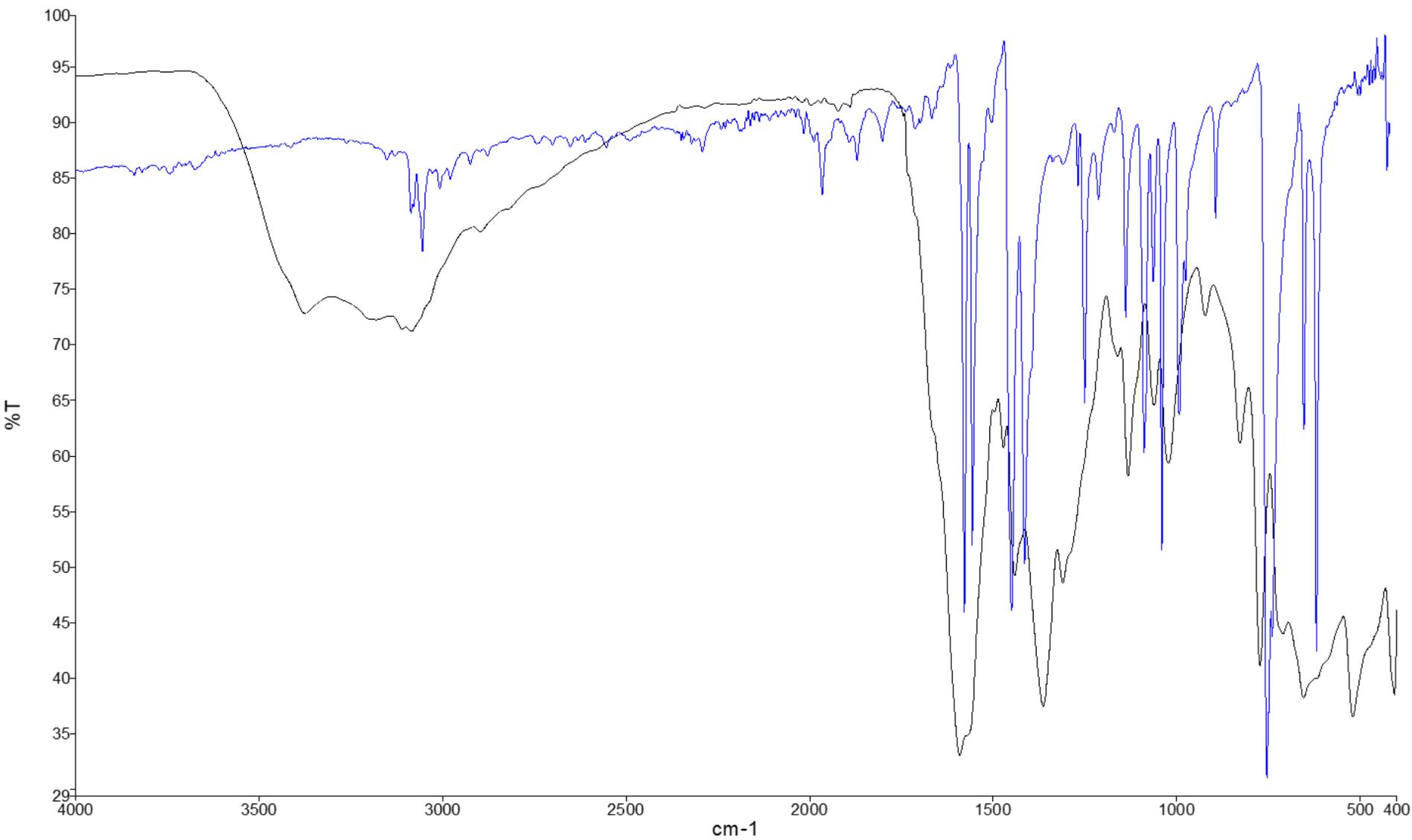
Name	Description
Cu vin phen	Sample 006 By User Date понедельник, марта 18 2024
1,10-Phenantroline	Sample 011 By User Date среда, октября 03 2018



Name	Description
Cu vin bpy	Sample 001 By User Date понедельник, марта 18 2024
vin	Sample 002 By User Date понедельник, марта 18 2024
2,2-bipyridine	Sample 010 By User Date среда, октября 03 2018



Name	Description
— Cu vin bry	Sample 001 By User Date понедельник, марта 18 2024
— vin	Sample 002 By User Date понедельник, марта 18 2024



Name	Description
Cu vin bpy	Sample 001 By User Date понедельник, марта 18 2024
2,2-bipyridine	Sample 010 By User Date среда, октября 03 2018

Схема синтеза [Cu₂(vin)phen₂(H₂O)]

Cu(OAc)₂·H₂O → 10 мл MeCN

H₄vin → 5 мл H₂O

phen → 5 мл MeCN

} $\xrightarrow[15 \text{ мин}]{70 \text{ }^\circ\text{C}}$



↓ Phen/MeCN



← 1,5 мл
25%-ого
NH₃·H₂O



Через неделю медленного
выпаривания

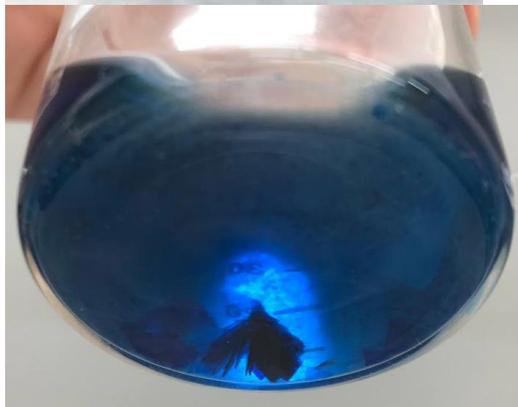
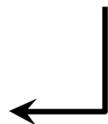
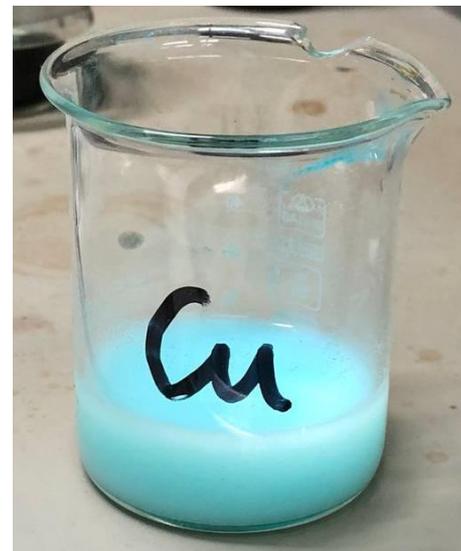
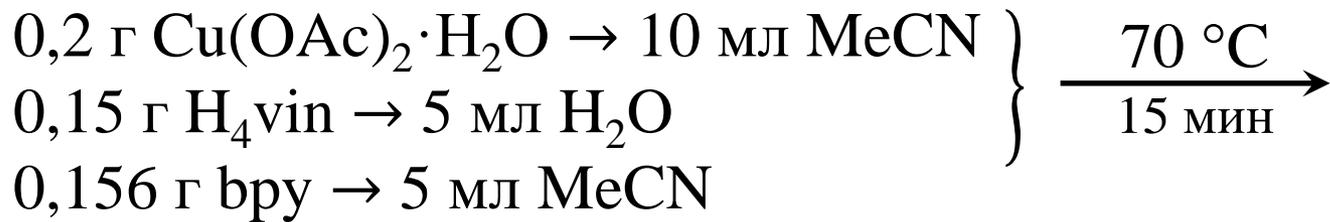
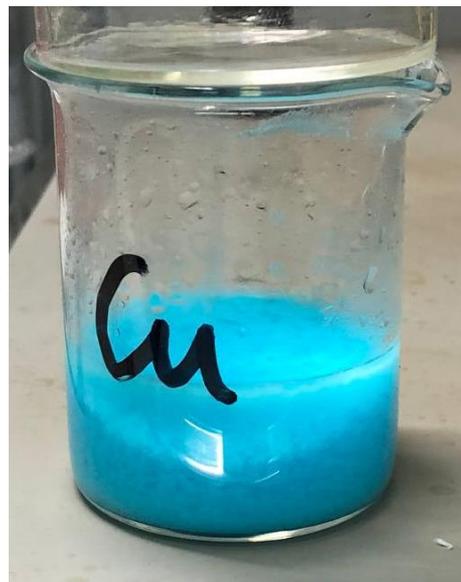


Схема синтеза $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{vin})\text{bpy}]$



↓ bpy/MeCN



Через месяц медленного
выпаривания



1,5 мл
25%-ого
 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

