

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 546.47 : 541.49

ТВЕРДЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЦИНКА(II) С ЦЕФАЗОЛИНОМ И ЦЕФОТАКСИМОМ

М.Н. Маякова, В.Г. Алексеев, А.И. Иванова, С.С. Рясенский

Тверской государственной университет
Кафедра неорганической и аналитической химии

При взаимодействии водных растворов хлорида цинка и натриевых солей цефазолина (NaCzl) и цефотаксима (NaСхm) получены и выделены в твердом виде цинковые комплексы цефазолина и цефотаксима состава $Zn(Czl)_2 \cdot H_2O$ и $Zn(Схm)_2 \cdot H_2O$. Комплексы малорастворимы в воде и в этиловом спирте. Полученные соединения исследованы методами ИК-спектроскопии, электронно-зондового анализа и термического ТГ/ДСК анализа. Полученные комплексы имеют хелатную структуру.

Ключевые слова: координационные соединения цинка, цефазолин, цефотаксим, комплексы цефазолина, комплексы цефотаксима, цефалоспорины.

Современная фармацевтическая химия ставит задачей получение новых antimicrobных препаратов, ввиду того, что статистические данные говорят об увеличении количества штаммов микроорганизмов, резистентных к antimicrobным препаратам, в том числе и к широко применяемым антибиотикам цефалоспориновой группы. Цефазолин и цефотаксим являются одними из наиболее распространенных antimicrobных препаратов, которые назначают в лечебных учреждениях РФ.

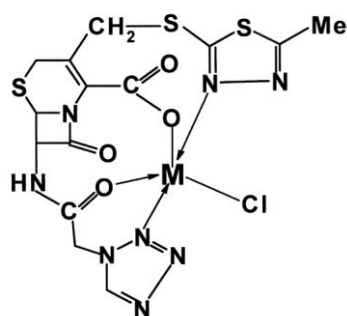
Цефазолин – антибиотик группы цефалоспоринов I поколения. Относится к антибиотикам кислотного типа [1], содержит одну карбоксильную группу. В водном растворе ведет себя как органическая кислота, диссоциирует в одну стадию. В медицине используется в виде натриевой соли NaCzl [2].

Цефотаксим – антибиотик группы цефалоспоринов III поколения, широкого спектра действия. Относится к антибиотикам амфотерного типа [1], содержит аминотиазольную и карбоксильную группы. В кислой среде существует в виде катиона или цвиттер-иона, в нейтральной и щелочной – в виде аниона. В медицине используется в виде натриевой соли NaСхm [2].

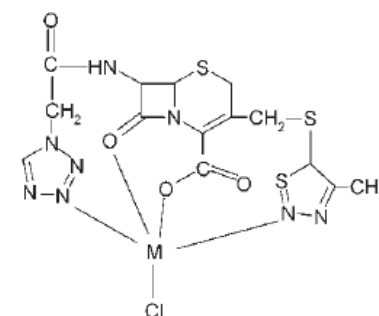
Молекулы цефалоспоринов содержат электронодонорные функциональные группы, которые обеспечивают возможность

взаимодействия с катионами металлов с образованием комплексных соединений [3]. С каждым годом всё актуальнее исследование комплексных соединений бета-лактамовых антибиотиков с катионами металлов, прежде всего получение и исследование свойств твердых комплексов [4 – 6]. При этом, с точки зрения возможного применения в медицине, наиболее перспективными выглядят комплексы цинка, ввиду его малотоксичности.

Литературных данных о цинковых комплексах цефазолина немного. Сообщалось о получении и исследовании комплексов состава $[ZnClCzl]$ [7; 8]. Авторы обеих работ предполагают тетрадентатную координацию аниона цефазолина с участием атомов азота гетероциклов боковых цепей и атомов кислорода карбоксилатной и амидной [7] или бета-лактамовой групп.

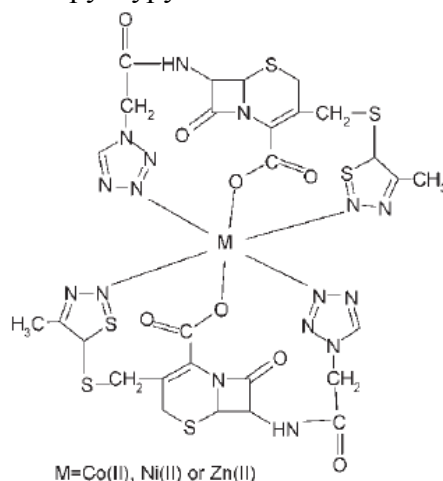


Р и с . 1. Предполагаемая структура комплекса $[ZnClCzl]$ по данным работы [7]



Р и с . 2. Предполагаемая структура комплекса $[ZnClCzl]$ по данным работы [8]

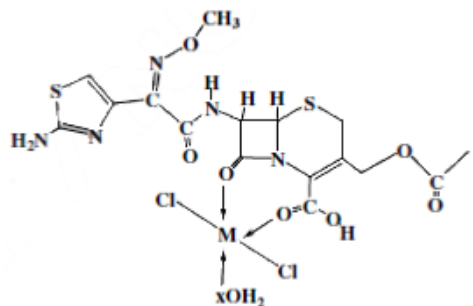
Также в [8] сообщается о получении комплексов состава $Zn(Czl)_2Cl_2$, имеющих структуру:



Р и с . 3. Предполагаемая структура комплекса $[Zn(Czl)_2]Cl_2$ по данным работы [8]

Однако эти результаты противоречат стехиометрии, что вызывает сомнение в достоверности результатов работы в целом.

Цинковый комплекс цефотаксима состава $[Zn(Cxm)_2] \cdot 3H_2O$ получен и исследован в [9], однако выводов о структуре координационной сферы комплекса авторами работы не сделано. В [10] сообщается о получении комплекса состава $[Zn(Cxm)Cl_2(H_2O)_2]$, т.е. с молекулами, а не анионами цефотаксима. На основании исследования с использованием комплекса физико-химических методов предполагается следующая структура:



Р и с . 4. Структура комплекса $[Zn(Cxm)Cl_2(H_2O)_2]$ по данным работы [10]

Таким образом, имеющиеся данные о цинковых комплексах цефазолина и цефотаксима требуют дополнения и уточнения, что и было целью нашего исследования.

Экспериментальная часть

Для проведения эксперимента использовали натриевые соли цефазолина ($NaCzl$) и цефотаксима ($NaCxm$) производства компании «Деко» г. Москва и цинк хлористый по ГОСТ 4529-78 ($ZnCl_2$).

Комплексы были получены в виде осадков в результате взаимодействия в нейтральном водном растворе хлорида цинка и натриевых солей цефазолина и цефотаксима в мольном соотношении 1:4. После промывания охлажденной до $5^\circ C$ водой на фильтре осадки были высушены на воздухе сначала при комнатной температуре, затем в сушильном шкафу в течение 3 часов при $80^\circ C$. В дальнейшем полученные образцы хранили в эксикаторе над слоем силикагеля в закрытом шкафу во избежание воздействия света. Полученные цинксодержащие соединения цефазолина и цефотаксима малорастворимы в воде и в спирте. Растворимость полученных соединений в воде составляет 0.33 г/100мл для $Zn(Czl)_2 \cdot H_2O$ и 0.46 г/100мл $Zn(Cxm)_2 \cdot H_2O$.

Электронно-зондовый анализ проведен с помощью энергодисперсионного спектрометра INCA Energy 350, используемого в качестве аналитической приставки к растровому электронному микроскопу JEOL JSM-6610LV.

Синхронный термический анализ (одновременная запись кривых ТГ и ДСК) проведен на установке Netzsch STA 449 F3 Jupiter в атмосфере воздуха. Навеску образца в закрытом алюминиевом тигле помещали в прибор и анализировали в соответствии с программой измерений в температурном диапазоне 28–550 °С.

ИК-спектры образцов в виде таблеток с KBr (2 мг вещества на 200 мг KBr) записывали на Фурье-спектрометре Bruker Equinox 55 в диапазоне 4000–400 см⁻¹.

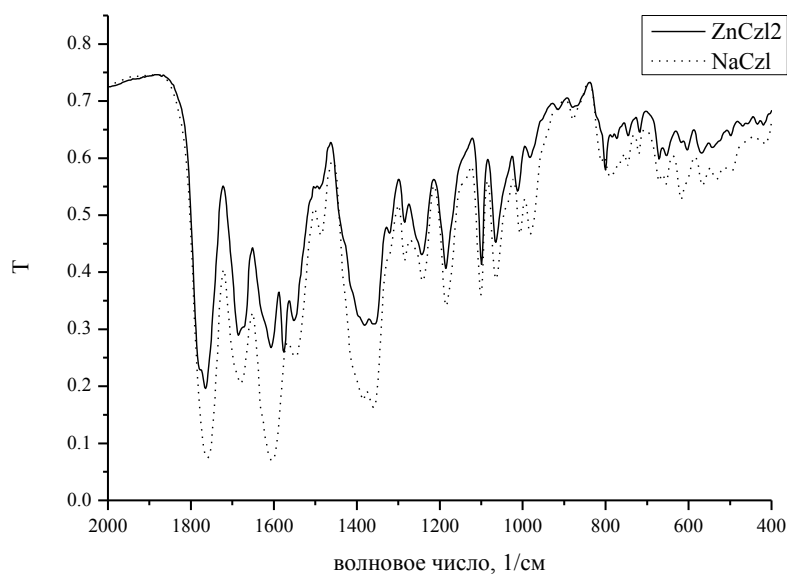
Результаты исследования и их обсуждение

Исследование полученных образцов методом ИК-спектроскопии показало, что в процессе получения комплексов химическая структура антибиотиков не претерпела изменений. ИК-спектры цинковых комплексов и соответствующих натриевых солей (рис. 5, 6) схожи между собой. При этом отмечается смещение полос поглощения валентных колебаний C=O бета-лактамной, амидной и карбоксилатной групп (табл.1), что можно расценивать как координацию этих групп с ионом цинка.

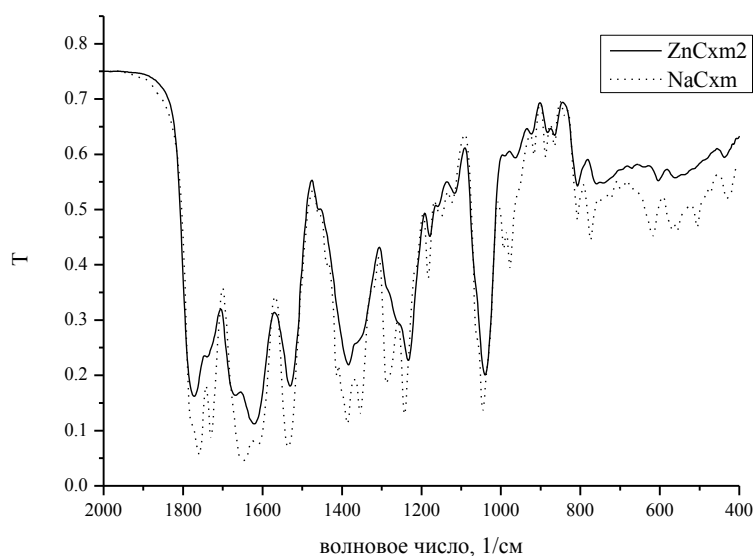
Таблица 1
Волновые числа характеристических полос поглощения натриевых и цинковых солей цефазолина и цефотаксима

Образец	Волновое число, см ⁻¹		
	$\nu(\text{C=O})$ бета-лактамного цикла	$\nu(\text{C=O})_{\text{as}}$ карбоксилатной группы	$\nu(\text{C=O})$ амидной группы
NaCzl	1761	1604	1680
ZnCzl ₂	1765	1606	1687
NaCxm	1759	1612	1647
ZnCxm ₂	1772	1620	1668

Содержание кристаллизационной воды в образцах и их термическая устойчивость были исследованы методом синхронного термического анализа, результаты которого приведены на рис. 7 и 8.



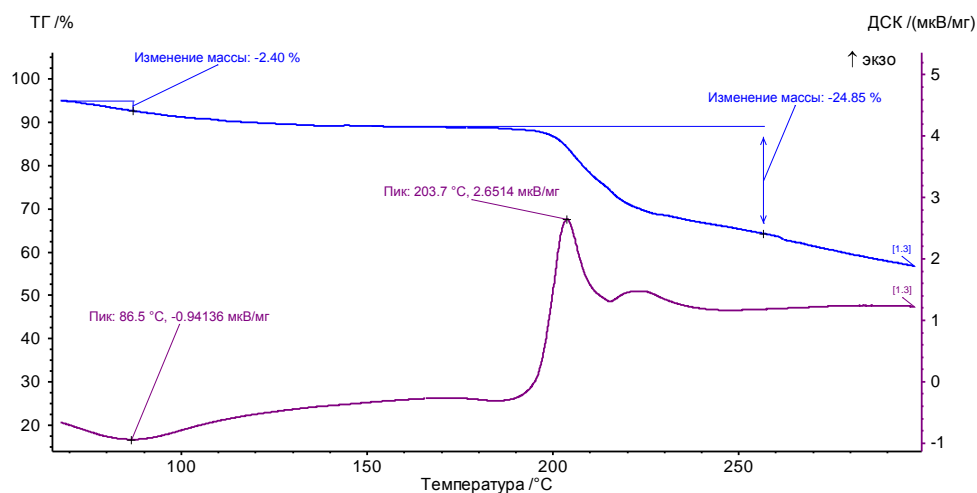
Р и с . 5. ИК-спектры образцов NaCzl и ZnCzl₂



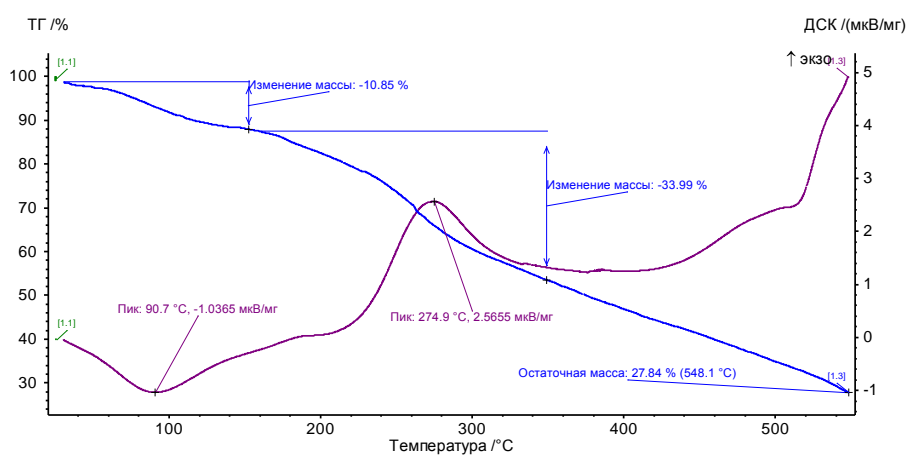
Р и с . 6. ИК-спектры образцов NaCxм и ZnCxм₂

Из кривой ДСК цинкового комплекса цефазолина (рис.7) видно, что при температуре 86.5 °С наблюдается слабый эндотермический пик,

изменение массы образца при этом по ТГ кривой составляет 2.4%. Эти эффекты, очевидно, соответствуют испарению кристаллизационной воды. Ярко выраженный экзотермический пик наблюдается при температуре 203.7 °С с потерей массы 24.85%, что соответствует разрушению структуры и окислению аниона цефазолина. Остаточная масса составила 19.66%.



Р и с . 7. Кривые ДСК и ТГ цинкового комплекса цефазолина



Р и с . 8. Кривые ДСК и ТГ цинкового комплекса цефотаксима

Аналогичные эффекты наблюдались и при исследовании цинкового комплекса цефотаксима. По кривой ДСК (рис. 8) видно, что при температуре 90.7 °С наблюдается эндотермический пик, изменение массы вещества по ТГ кривой составляет 10.85%. При температуре

274.9 °С – экзотермический пик с потерей массы 33.99%. Остаточная масса составила 27.84%.

Элементный анализ полученных образцов был проведен методом электронно-зондового анализа, который позволяет определить присутствие и количественное содержание всех элементов, кроме водорода. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты элементного анализа цинковых комплексов цефазолина и цефотаксима электронно-зондовым методом

Образец	Содержание элементов (найденно / вычислено), %					
	C	N	O	S	Zn	H
Zn(Czl) ₂ ·H ₂ O	36.02 / 33.96	26.82 / 22.63	17.62 / 14.54	13.25 / 19.42	6.29 / 6.60	- / 2.85
Zn(Cxm) ₂ ·H ₂ O	42.58 / 38.73	18.03 / 14.12	25.10 / 24.18	8.45 / 12.92	5.85 / 6.59	- / 3.45

На основании данных термического и электронно-зондового анализа был сделан вывод о том, что полученные комплексы имеют состав Zn(Czl)₂·H₂O и Zn(Cxm)₂·H₂O, причем вода не входит в координационную сферу комплекса, так как испаряется при температуре около 90 °С. В сочетании с результатами ИК-спектроскопии были построены предполагаемые структурные формулы комплексов, в которых анионы цефазолина и цефотаксима координированы ионом цинка одинаково через атомы кислорода бета-лактамной, амидной и карбоксилатной групп с замыканием хелатных циклов (рис. 9, 10).

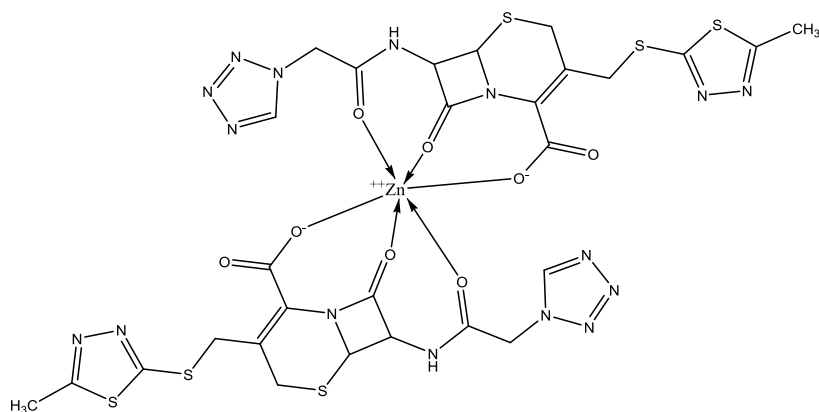
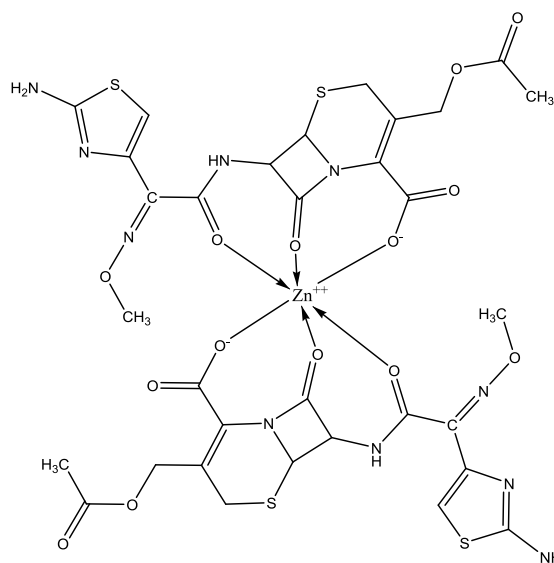


Рис. 9. Предполагаемая структурная формула комплекса [Zn(Czl)₂]



Р и с . 10. Предполагаемая структурная формула комплекса $[Zn(Cxm)_2]$

Исследования проведены при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках выполнения государственных работ в сфере научной деятельности, НИР № 4.1325.2014/К, и государственного задания «Обеспечение проведения научных исследований» № 1055.

Эксперименты выполнены на приборах Тверского регионального межведомственного центра коллективного пользования.

Список литературы

1. Алексеев В.Г. // Хим.-фарм. журн. 2010. Т.44, № 1. С. 16–26.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.
3. Алексеев В.Г. // Хим.-фарм. журн. 2011. Т.45, № 11. С. 31–48.
4. Thompson K. H., Orvig C. // Science. 2003. V.300, № 5621. P. 936–939.
5. Ming L.J. // Med. Res. Rev. 2003. V. 23, № 6. P. 697–762.
6. Chen D., Milacic V., Frezza M., Dou Q.P. // Curr. Pharm. Des. 2009. V.15, № 7. P.777–791.
7. Anaconda J. R., Alvarez P. // Transition metal chemistry. 2002. V. 27, № 8. P. 856–860.
8. Chohan Z. H., Supuran C. T., Scozzafava A. // J. enzyme inhibition and medicinal chemistry. 2004. V. 19, № 1. P. 79–84.
9. Aly A.A.M., Osman A.H., Abo El-Maali N., Al-Hazmi G.A.A. // J. thermal analysis and calorimetry. 2004. V. 75, № 1. P. 159–168.

10. Masoud M.S., Ali A.E., Elasala G.S. // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2015. V. 149. P. 363–377.

SOLID STATE COMPLEXES OF ZINC (II) WITH CEFAZOLIN AND CEFOTAXIME

M.N. Mayakova, V.G. Alekseev, A.I. Ivanova, S.S. Ryasensky

Tver State University
Department of inorganic and analytical chemistry

When reacting aqueous solutions of zinc chloride and sodium salts of cefazolin (NaCzl) and cefotaxime (NaCxm) prepared and isolated in solid state zinc complexes of cefazolin and cefotaxime composition $Zn(Czl)_2 \cdot H_2O$ and $Zn(Cxm)_2 \cdot H_2O$. Complexes sparingly soluble in water and in ethanol. The compounds were studied by IR spectroscopy, electron microprobe analysis and thermal TG / DSC analysis. The resulting complexes are chelating structure.

Keywords: *coordination compounds of zinc, cefazolin, cefotaxime, cefazolin complexes, complexes of cefotaxime, cephalosporin.*

Об авторах:

МАЯКОВА Мария Николаевна – аспирант кафедры неорганической и аналитической химии, Тверской государственный университет, e-mail: marysya_m@mail.ru

АЛЕКСЕЕВ Владимир Георгиевич – доктор химических наук, профессор кафедры неорганической и аналитической химии Тверского государственного университета, e-mail: vg_alekseev@rambler.ru

ИВАНОВА Александра Ивановна – старший преподаватель кафедры прикладной физики Тверского государственного университета, e-mail: alex.ivanova33@yandex.ru

РЯСЕНСКИЙ Сергей Станиславович – кандидат химических наук, декан химико-технологического факультета Тверского государственного университета, e-mail: p000199@mail.ru

у

