

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 541.49:546.57

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРЕБРЯНЫХ СОЛЕЙ ЦЕФАЗОЛИНА И ЦЕФОТАКСИМА

К.А. Нилова, В.Г. Алексеев, С.С. Рясенский, А.И. Иванова

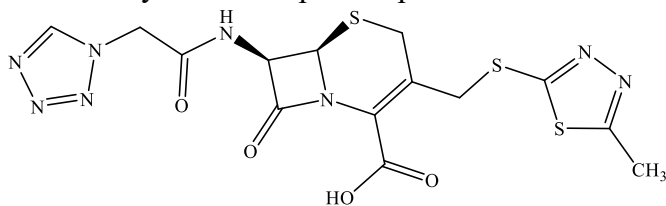
Тверской государственной университет
Кафедры неорганической и аналитической химии

Соли серебра(I) с анионами цефазолина (Czl^-) и цефотаксима (Cxm^-) состава $AgCzl$ и $AgCxm$ выделены в твердом состоянии из водного раствора, исследованы методами электронно-зондового анализа, ИК спектроскопии и термического ТГ/ДСК анализа.

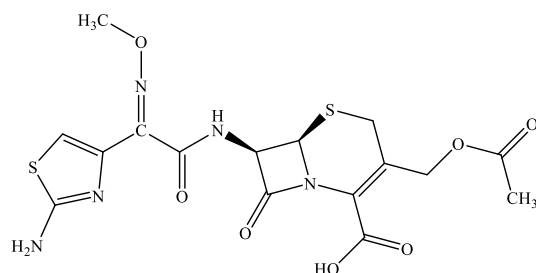
Ключевые слова: соли серебра, цефазолин, цефотаксим, комплексные соединения цефалоспоринов

DOI 10.26456/vtchem2019.4.11

Цефалоспорины – группа высокоэффективных антибиотиков, широко применяемых в современной медицине [1]. В форме анионов цефалоспорины способны образовывать комплексные соли с катионами d -элементов [2]. Эти соединения активно изучаются как перспективные антибиотики нового типа – «металлоантибиотики» [3]. При этом до настоящего времени практически не исследованы соли цефалоспоринов с $Ag(I)$, хотя ионы Ag^+ сами обладают антимикробным действием, и в их комплексах с органическими антибиотиками возможно проявление синергизма действия. Ранее нами были получены в твердом состоянии и исследованы соли $Ag(I)$ с анионами пенициллинов [4], которые химически родственны цефалоспоринам. Целью данной работы было получение в твердом состоянии и исследование серебряных производных двух часто используемых в медицине цефалоспориновых антибиотиков: цефазолина ($HCzl$) и цефотаксима ($HCxm$). Ранее сообщалось о получении серебряных солей цефазолина и цефотаксима, однако количественные данные о составе, спектральных и термических свойствах полученных образцов представлены не были [5].



цефазолин



цефотаксим

Для экспериментов были использованы фармацевтические препараты натриевых солей цефазолина (NaCzl) и цефотаксима (NaCxm), AgNO_3 «х.ч.». Все растворы готовили на бидистиллированной воде. Серебряные соли цефалоспоринов были получены в виде осадков в результате взаимодействия 0.2 моль/л водных растворов AgNO_3 и натриевых солей антибиотиков в мольном соотношении 1:1. После промывания охлажденной до 5 °С водой на фильтре, осадки были высушены на воздухе сначала при комнатной температуре, затем в сушильном шкафу в течение 3 часов при 80 °С. В дальнейшем полученные образцы хранили в эксикаторе над слоем силикагеля в закрытом шкафу во избежание воздействия света.

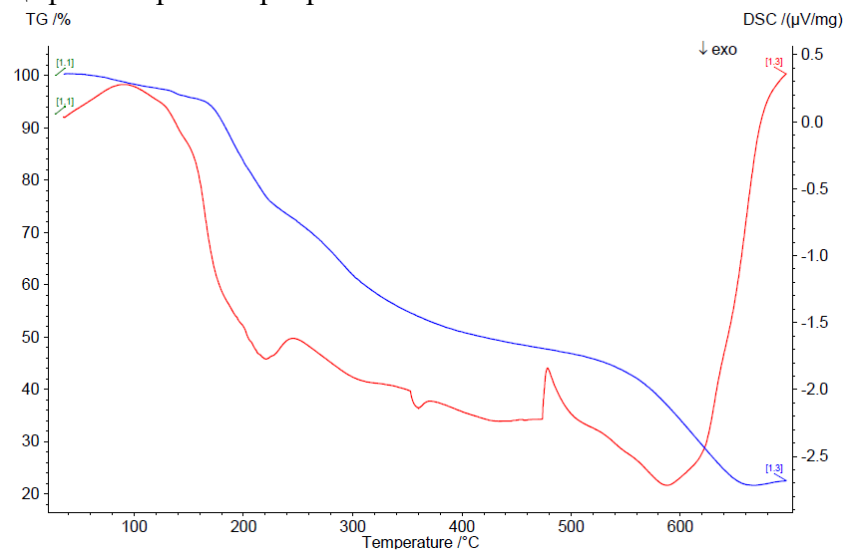
Электронно-зондовый анализ для определения серебра и серы проведен с помощью энергодисперсионного спектрометра INCA Energy 350, используемого в качестве аналитической приставки к растровому электронному микроскопу JEOL JSM-6610LV. Термический анализ (ТГ и ДСК) проведен на установке Netzsch STA 449 F3 Jupiter в атмосфере воздуха. Навеску образца в открытом керамическом тигле помещали в прибор и анализировали в соответствии с программой измерений в температурном диапазоне 35–700 °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 cm^{-1} .

Эксперименты выполнены на приборах Тверского регионального межведомственного центра коллективного пользования.

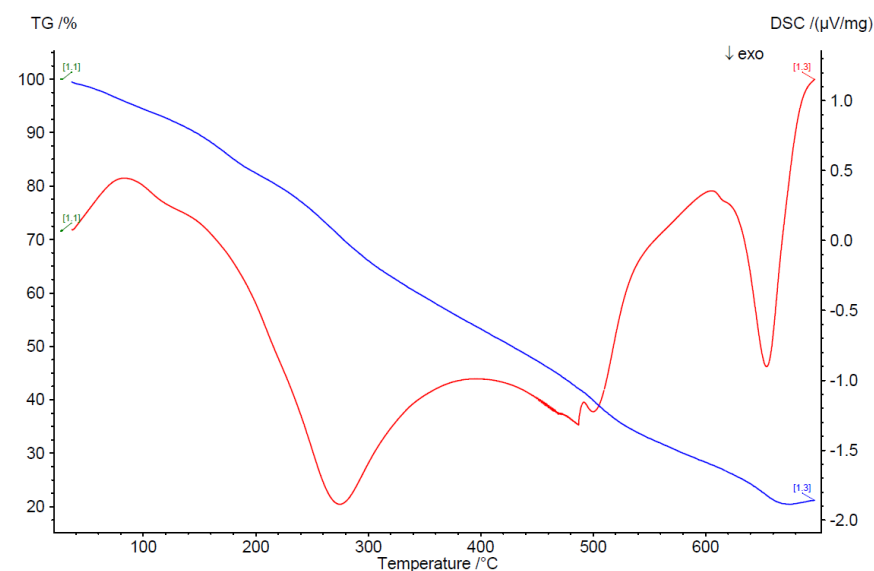
Результаты и их обсуждение

Полученные образцы серебряных солей цефалоспоринов представляют собой мелкокристаллические порошки красного ($\text{AgCzl}\cdot\text{H}_2\text{O}$) и серо-коричневого ($\text{AgCxm}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$) цвета. Химический состав образцов был определен по результатам термического (рис.1 и 2, табл.1) и элементного электронно-зондового анализа (табл. 2). На рисунке приведены кривые ТГ и ДСК. Небольшой эндотерпический пик, сопровождающийся потерей около 1–2 % массы, соответствует испарению небольшого количества влаги, не входящей, скорее всего в

координационную сферу серебра. Разложение образцов начинается при 150 °С и сопровождается значительными экзотермическими пиками и резкой потерей массы. Элементный электронно-зондовый анализ показал соотношение атомных процентов серебра и серы, которое в обоих случаях соответствует эквимольному соотношению цефалоспорин : серебро.



Р и с . 1 . Кривые ТГ (синяя) и ДСК (красная) для образца AgCz1·H₂O



Р и с . 2 . Кривые ТГ (синяя) и ДСК (красная) для образца AgCxm·2H₂O

Исследование методом ИК спектроскопии показало, что интенсивные полосы колебаний функциональных групп, характеризующих структуру антибиотиков, в первую очередь, склонной к гидролизу бета-лактамной группы, сохраняются в спектрах их серебряных солей. Полученные спектральные характеристики хорошо согласуются с литературными данными (табл. 2). В ИК спектрах AgCzI и AgCxm наблюдается смещение полос поглощения $\nu(\text{C}=\text{O})$ бета-лактамной и амидной групп в область более высоких частот по сравнению со спектрами соответствующих натриевых солей, что свидетельствует о возможной координации карбонильных атомов кислорода бета-лактамной и амидной групп анионов CzI^- и Cxm^- серебром. По данным ИК спектроскопии нельзя сделать обоснованный вывод о координации серебром(I) карбоксилатной группы, т.к. смещения полосы $\nu(\text{C}(\text{O})\text{O}^-)_{\text{as}}$ в этом случае не происходит. Это было показано ранее при изучении серебряных солей пенициллинов [4]. В спектрах серебряных солей цефалоспоринов смещения полосы $\nu(\text{C}(\text{O})\text{O}^-)_{\text{as}}$ также не наблюдается (табл.2).

Таблица 1

Результаты термического анализа образцов $\text{AgCzI} \cdot \text{H}_2\text{O}$ и $\text{AgCxm} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Образец	Эндотермический пик, °C	Остаточная масса при 110 °C, %	Экзотермические пики, °C	Остаточная масса при 700 °C, %
$\text{AgCzI} \cdot \text{H}_2\text{O}$	91	97.9	219, 589	22.51
$\text{AgCxm} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	85	93.6	285, 487, 654	21.18

Таблица 2

Спектральные характеристики образцов в ИК области*

Образец	Волновое число, cm^{-1}		
	$\nu(\text{C}=\text{O})$ β -лактам	$\nu(\text{C}=\text{O})$ амид	$\nu(\text{C}(\text{O})\text{O}^-)_{\text{as}}$
NaCzI	1761, <i>1761</i> [9]	1680, <i>1671</i> [6]	1604, <i>1601</i> [6]
AgCzI	1772	1697	1608
NaCxm	1758, <i>1760</i> [10]	1647, <i>1647</i> [7]	1612, <i>1610</i> [7]
AgCxm	1772	1674	1610

* Литературные данные выделены курсивом

Предполагая, что координационное число серебра в комплексах равно четырём, а также учитывая темную окраску полученных образцов, можно сделать вывод, что серебряные соли цефазолина и цефотаксима представляют собой внутриклеточные соединения димерной или полимерной структуры. Ионы серебра координируют,

помимо карбоксилатной, бета-лактамной и амидной групп, также гетероциклы боковых цепей. Наиболее вероятно участие тетразольной группы в случае цефазолина и тиазольной группы в случае цефотаксима.

Список литературы:

1. Fernandes R., Amador P., Prudêncio C. // Rev. Med. Microbiol. 2013. V.24. № 1. P.7.
2. Alekseev V.G. // Pharm. Chem. Journal. 2012. V.45. № 11. P.679.
3. Sabale P.M., Kaur P., Patel Y., Patel J., Patel R. // J. Chem. Pharm. Res. 2012. V.4. № 11. P.4921.
4. Alekseev V.G., Nilova K.A., Ryasenskii S.S., Ivanova A.I. // Russ. J. Inorg. Chem. 2016. V. 61. № 1. P. 69.
5. Алексеева Е.П., Феофанова М.А., Папулов Ю.Г. // Вестник Тверского гос. университета Серия: Химия. 2013. № 15. С. 193–200.
6. Pedroso T. M., Salgado H. R. N. // Phys. Chem. 2013. V.3. № 2. P.29.
7. Kumar V.J., Gupta P.B., Kumar K.S.R.P. et al // Der Pharma Chemica. 2010. V.2. № 3. P.230.

SYNTHESIS AND STUDY OF SILVER SALTS OF CEPHAZOLINE AND CEFOTAXIM

K.A. Nilova, V.G. Alekseev, S.S. Ryasensky, A.I. Ivanova

Tver state University

Silver(I) salts with cefazolin (CzI^-) and cefotaxime (Cxm^-) anions of $AgCzI$ and $AgCxm$ compositions were isolated in the solid state from an aqueous solution, studied by electron probe analysis, IR spectroscopy, and thermal TG/DTA analysis.

Keywords: *silver salts, cefazolin, cefotaxime, cephalosporin complex compounds.*

Об авторах:

НИЛОВА Ксения Александровна – аспирант кафедры неорганической и аналитической химии, Тверской государственной университет (ТвГУ).
e-mail: silver-winter@yandex.ru

АЛЕКСЕЕВ Владимир Георгиевич – доктор химических наук, доцент, профессор кафедры неорганической и аналитической химии, ТвГУ. email: Alekseev.VG@tversu.ru

РЯСЕНСКИЙ Сергей Станиславович – кандидат химических наук, доцент, декан химико-технологического факультета, ТвГУ. e-mail: Ryasenskiy.SS@tversu.ru

Вестник ТвГУ. Серия: Химия. 2019. № 4 (38).

ИВАНОВА Александра Ивановна – кандидат физико-математических наук, старший преподаватель кафедры прикладной физики, ТвГУ. E-mail: Ivanova.AI@tversu.ru

Поступила в редакцию 21 октября 2019 г.