

УДК 541.49: 546.814. 131:547.288.3

Н. В. Шматкова¹, И. И. Сейфуллина¹, А. И. Александрова²,
И. А. Кравченко², А. А. Коберник²

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова
'кафедра общей химии и полимеров, ул. Дворянская, 2, Одесса,

65026. e-mail: nshmatkova@ukr.net

²кафедра фармацевтической химии

О НОВЫХ КОМПЛЕКСАХ ОЛОВА(IV) С 5-БРОМ-САЛИЦИЛОИЛ-ГИДРАЗОНАМИ ЗАМЕЩЁННЫХ БЕНЗОЙНОГО АЛЬДЕГИДА

Взаимодействием SnCl_4 с 5-бром-салицилоилгидразонами 4-Я-бензальдегидов (5-Br- 2-OH-HB-4R-b) в ацетонитриле получены комплексы $[\text{SnCl}_4(5\text{-Br-2-OH-HB-4R-b})]$ ($\text{R} = \text{OCH}_3$), Br(II) и $[\text{SnCl}_4(5\text{-Br-2-OH-B-4R-bH})]$ ($\text{R} = \text{N}(\text{CH}_3)_2$) (III). В комплексах реализуется бидентатная $\text{O}_{(\text{C}=\text{O}/\text{C}-\text{O})}$, $\text{N}_{(\text{CH}=\text{N})}$ - координация кетонной (I, II) или енольной, протонированной по третичному атому азота альдегидного фрагмента формы лиганда (III). Исследована их противовоспалительная активность на модели асептического каррагинан-индуцированного отека.

Ключевые слова: противовоспалительная активность, олово (IV), SnCl_4 , гидразоны, координационные соединения.

Настоящая работа является продолжением исследований [1, 2], связанных с разработкой методик синтеза, определения строения, свойств, в том числе биологических, комплексов тетрахлорида олова с продуктами конденсации гидразида салициловой кислоты, которая широко используется при производстве антисептиков, антиревматических и др. средств [3], и замещённых бензальдегида. Ранее нами были синтезированы комплексы олова (IV) состава $[\text{SnCl}_4(2\text{-OH-HB-Rb})]$ (1, 2) и $[\text{SnCl}_4(2\text{-OH-B-Rb H})]$ (3), где 2-OH-HB-Rb - салицилоилгидразоны R-замещённых бензальдегида: $\text{R} = 4\text{-OCH}_3$ (1), 4-Br (2), 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (3) [1, 2]. Установлено, что при замене R в альдегидном фрагменте молекулы гидразона (L) молярное соотношение $\text{Sn} : \text{Cl} : \text{L} = 1 : 4 : 1$ в комплексах сохраняется, реализуется одинаковая бидентатная O, N— координация лиганда, при этом меняется форма гидразона: кетонная (1, 2) и енольная (3). Соединения 1-3 устойчивы на воздухе, относятся к неэлектролитам, характеризуются практически одинаковым процессом термораспада. Более тонкие различия были обнаружены при исследовании их противовоспалительной активности: наиболее эффективным оказался комплекс (2), его пероральное введение на фоне модельного асептического каррагинан- индуцированного отека приводило к интенсивному снижению воспаления по сравнению с используемыми в медицинской практике салициловой кислотой и ибупрофеном [2]. Полученные данные свидетельствовали в пользу перспективности поиска новых противовоспалительных средств среди координационных соединений олова (IV), в первую очередь с бром-замещёнными гидразонами.

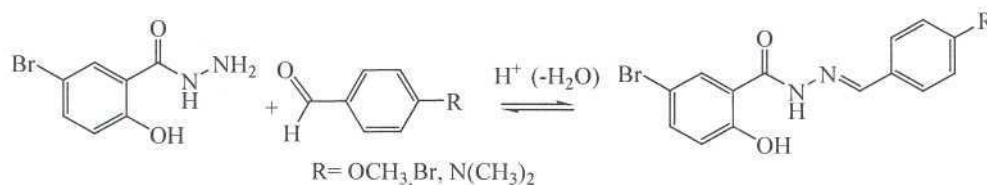
Интерес представляло выяснить, как скажется введение брома в молекулу салициловой кислоты на состав, строение и, следовательно, противовоспалительную активность образующихся комплексов олова (IV) с рассматриваемыми гидразонами. Таким образом, была сформулирована цель данной работы: расширить ряд исследуемых комплексов, получить координационные соединения

тетрахлорида олова на основе продуктов конденсации гидразидов 5-бром-салициловой кислоты с 4-43-бензальдегидами ($R = OCH_3, Br, N(CH_3)_2$) и всесторонне их охарактеризовать.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали $SnCl_4$ «осч» ($\rho = 2,232$ г/мл), гидразид 5-бром-2-гидроксибензойной кислоты «ч», иора-метоксибензальдегид ($\rho = 1,119$ г/мл) «хч», «ора-бромбензальдегид «хч», пара-диметиламинобензальдегид «хч», органические растворители «осч».

5-бром-салицилоилгидразоны 4-Я-бензальдегидов (5-Br-2-OH-HB-4R-b, $R = OCH_3, Br, N(CH_3)_2$) синтезировали в соответствии с общей методикой, приведенной в [4], по схеме:



Полученные продукты представляли собой кристаллические вещества белого ($R = OCH_3, Br$) и жёлтого ($R = N(CH_3)_2$) цветов. Их чистоту контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в элюенте хлороформ : метанол = 20 : 1. Тпл., °С (выход, %): 248 (98,5), 258 (96), 250 (95) для $R = OCH_3, Br, N(CH_3)_2$.

Комплексы $[SnCl_4(5-Br-2-OH-HB-4R-b)]$, где $R = OCH_3$ (I), Br(II) и $[SnCl_4(5-Br-2-OH-B-4R-b-H)]$, где $R = N(CH_3)_2$ (III) синтезировали прибавлением $SnCl_4$ к горячей взвеси гидразона (1: 1) в ацетонитриле. Образующиеся растворы выдерживали при 50-55 °С до прекращения выделения из них белого дыма, при этом в случае

1 наблюдалось образование кристаллического осадка. Раствор II оставляли для изотермического испарения при 35-40 °С до уменьшения объема растворителя в 2 раза. Затем для полноты осаждения все реакционные смеси оставляли на 0,5 (I) и 2 часа (II, III) при комнатной температуре. Осадки отделяли на фильтре Шотта, промывали ацетонитрилом (I) или смесью ацетонитрил : диэтиловый эфир = 1:1 (II), 1: 2(III), а затем сушили при 80 °С до постоянной массы. Выход 82, 92, 87 % для I-II.

Содержание азота определяли по методу Дюма [5], суммарное содержание галогена (хлор, бром (Gal) - меркурометрически [5], олова - комплексонометрически [6]. Молярную электропроводность (κ) 0,001 М растворов в нитробензоле и ДМФА измеряли на кондуктометре «Эксперт-002» при 25 °С, тип электролита определяли в соответствии с таблицами [7]. Результаты анализа и значения (ρ) растворов приведены в табл. 1.

ИК спектры поглощения ($400-4000$ см⁻¹) гидразонов и комплексов, таблетированных с КВг, записывали на спектрометре Shimadzu FTIR-8400S. Термическую устойчивость изучали в платиновых тиглях на дериватографе Q-1500 D Paulik-Paulik-Erdey в воздушной среде в интервале 20-1000 °С (скорость нагревания - 10 град/мин, чувствительность ДТА и ДТГ - 1/5 максимальной, эталон - Al_2O_3 , навеска образца 70 мг).

Таблица 1

Результаты элементного анализа и значения (λ) растворов комплексов (I-III).

№	Вычислено, %			Валовый состав	Найдено, %			λ , $\text{Ом}^{-1} \times$ $\text{см}^2 \times \text{моль}^{-1}$ нитробензол / ДМФА
	Sn	Gal	N		Sn	Gal	N	
(I)	19,50	36,46	4,60	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{BrCl}_4\text{Sn}$	19,41	36,51	4,66	3,3 / 34,0
(II)	18,05	45,90	4,26	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}_2\text{Cl}_4\text{Sn}$	18,04	45,83	4,46	4,0 / 31,0
(III)	19,06	35,60	6,75	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrCl}_4\text{Sn}$	19,11	35,65	6,64	3,0 / 28,0

Противовоспалительная активность новых комплексных соединений (I-III) изучалась на модели каррагинан-индуцированного воспаления [8]. В качестве флогогенного агента использовался 0,2 % раствор каррагинана, который вводился (0,2 мл) в заднюю конечность крысы (четыре группы животных). После развития воспаления трём группам животных перорально вводились в твиновой эмульсии исследуемые соединения. Доза рассчитывалась исходя из одинакового содержания остатка салициловой кислоты в их молекулах (для салициловой кислоты - 40 мг/ кг) [9]. Противовоспалительное действие соединений оценивали по изменению морфологического показателя - ширины пораженной конечности животных. Полученные данные рассчитывали в % по сравнению с соответствующими показаниями в группе интактных животных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При взаимодействии SnCl_4 с 5-бром-салицилоилгидразолами 4-11-бензальдегидов в ацетонитриле были получены комплексы, которые в соответствии с результатами элементного анализа и электропроводности в разных по донорной способности растворителях (нитробензоле ($\text{DN}_{\text{sbas}} = 4.4$) и ДМФА ($\text{DN}_{\text{sbc15}} = 26.6$)), являются неэлектролитами [7] одинакового состава с молярным соотношением Sn : гидразон : Cl = 1:1:4 (табл.1): $[\text{SnCl}_4(5\text{-Br-2-OH-NB-4R-b})]$ (R = OCH₃), Br(II) и $[\text{SnCl}_4(5\text{-Br-2-OH-NB-4R-b-H})]$ (R = N(CH₃X (III)). Они представляют собой кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМФА, ДМСО, нитробензоле и среднерастворимые в ацетонитриле (II).

Анализ термогравиметрических кривых комплексов I-III показал, что их термолит имеет ряд отличий. Термораспад I, III протекает практически однотипно в две стадии, а II - в три стадии. По данным элементного анализа продукт изотермического закалывания I при температуре начала первой стадии термораспада (280 °C) содержал Sn и Br в молярном соотношении равным 1:1. Это свидетельствовало о том, что на этой стадии в интервале температур 280- 320 °C (280ф,310ф) происходит элиминация в газовую фазу в случае I всех хлоридных ионов (Ат по ТГ = 23, 3 / Ат (- 4Cl) = 23,9 %), а для III, с учётом расчетов по термогравиметрической кривой (ТГ), только трёх - (Ат по ТГ = 16,1 / Ат (- 3Cl) = 16,9 %). При этом на кривых ДТА соответствующих термогравиметрических кривых наблюдается эндо-эффект, переходящий в экзо-. На второй стадии термолита I, III происходит значительная убыль массы ~ 65,0 (I), 66, 1% (III) в интервалах 320-770°C (540ф,680ф,730ф) (I) и 325-720 °C (500ф, 680) (III),

которая сопровождается экзо-эффектами окислительной термодеструкции органической части их молекул.

Выводы о характере термораспада II, в связи с отсутствием термически устойчивых фаз, были сделаны на основании расчётов по ТГ, сравнения его термограммы и соответствующего гидразона (5-Br-2-OH-NB-4Br-b). По всей вероятности, первая стадия термолита II в интервале 160-210(200ф) сопровождается удалением хлора (Дт по ТГ = 16,9 / Ам (-ЗСГ) = 15,6 %), что, однако, происходит при относительно низкой для этого процесса температуре. Вторая стадия в интервале 210-330°C (270|, 320|) сопровождается убылью массы по ТГ 33,0 %.

Характерно, что температурные интервалы второй стадии термораспада II и первой для I, III достаточно близки, однако, в случае II происходит удаление не только хлоридного, но и двух бромидных ионов. В пользу этого свидетельствует тот факт, что термолит соответствующего гидразона (5-Br-2-OH-NB-4Br-b) в интервале 290-320 °C (290|, 310ф) сопровождается полным удалением двух бромидных ионов, что доказано в результате анализа продукта его изотермического выдерживания при 290 °C. Третья стадия термолита II, в отличие от I, III, сопровождается убылью массы ~ 37,0 % и одним экзо-эффектом окислительной термодеструкции органической части его молекулы в интервале 330-670 °C (620|).

Общим для термолита I-III является то, что масса остатка по ТГ для них на 12-14 % меньше теоретически рассчитанной для SnO, за счёт удаления летучих оловосодержащих частиц на второй стадии термолита I, III и на третьей II, что характерно для хлоридных комплексов олова (IV) [1, 10, 11].

Способ координации гидразона в I-III определяли методом ИК-спектроскопии, сравнением их спектров со спектрами соответствующих гидразонов с использованием [12-15]. Характеристические частоты колебаний основных функциональных групп, ответственных за образование связей с комплексообразователем, приведены в табл. 2.

Таблица 2

Данные ИК-спектров гидразонов и комплексов I – III

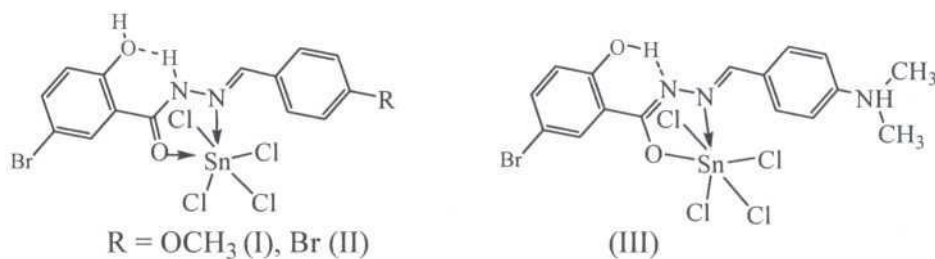
Соединение	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{CH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\delta(\text{CH})$	$[\delta(\text{NH}) + \delta(\text{NCO})]$	$\nu(\text{Sn-N})$	$\nu(\text{Sn-O})$
2OH-5Br- NB-4OCH ₃ b	3429	3268	3075	1659 оч.сл.	1631	1609, 1575, 1487	1561		
(I)	3433	3237	3077	1653	1621	1593, 1481	1550 1529	571	478
2OH-5Br- NB-4Brb	3435	3251	3069	1657	1634	1594, 1488	1554		
(II)	3434	3240	3065	1648	1628	1594, 1481	1571 1540	565	469
2OH-5Br- NB- 4N(CH ₃) ₂ -b	3440	3262	3060	1651	1629	1600, 1486	1555		
(III)	3431	-	3096	-	1620	1604, 1508	-	568	482

О новых комплексах олова(IV) с 5-бром-салицилгидразонами

Сохранение значения частоты валентных колебаний гидроксильной группы $\nu(\text{OH})$ гидразидного фрагмента в спектрах всех комплексов таким же, как и в исходных гидразонах, позволяет заключить, что она остаётся вакантной и участвует только во внутримолекулярной водородной связи $\text{HO}\dots\text{H-N}$ (I, II) и $\text{OH}\dots\text{N}$ (III), что ранее было отмечено для комплексов (1) и (3) [2]. При этом, полоса $\nu(\text{C}=\text{N})$ азо- метиновой группы в спектрах I-III претерпевает низкочастотное смещение вследствие её участия в связывании с атомом олова.

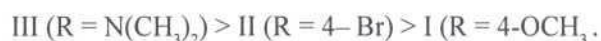
Характерно, что ИК спектр III существенно отличается от остальных: отсутствуют полосы $\nu(\text{NH})$ и $\nu(\text{C}=\text{O})$, а также смешанных колебаний $[5(\text{NH}) + 5(\text{NCO})]$, что может быть вызвано только изменением координированной формы гидразона (с кетонной на енольную). Следует отметить, что в ИК спектрах I, II это не наблюдается, происходит смещение в низкочастотную область $\nu(\text{NH})$ и $\nu(\text{C}=\text{O})$ и расщепление колебаний $[5(\text{NH}) + 5(\text{NCO})]$, которые можно объяснить вовлечением в координацию $\text{C}=\text{O}$ -группы с сохранением кетонной формы лиганда [1,2].

Из приведенных данных следует, что образование комплексов I-III сопровождается замыканием пятичленных металлоциклов с участием указанных выше групп, что подтверждается появлением в их спектрах новых частот $\nu(\text{Sn O})$ и $\nu(\text{Sn-N})$ [11, 13, 14]. С учётом наличия четырёх ионов хлора в составе молекулы III, енольной формы гидразона, отсутствия внешней сферы и электронейтральности комплекса в целом, для него может быть предложена цвиттер-ионная структура, подобная описанной в [1, 2, 10] с протонированным атомом азота диметиламинного фрагмента. Соединения I, II представляют собой молекулярные комплексы тетрахлорида олова с кетонной формой гидразонов. Соответственно для них предложены следующие схемы строения:



Исследование противовоспалительной активности комплексных соединений I-III на модели асептического каррагинан-индуцированного отёка показало, что указанное действие оказывают все соединения (рис. 1).

Так, комплексы I, II через сутки после их перорального введения снижают воспалительный процесс на 44 %, а III уменьшает ширину конечности на 35 % относительно животных, которым терапия не проводилась. Однако, на пятые сутки терапии соединение III максимально уменьшает данный показатель и выходит на уровень показателя интактных животных - 100 % (контроль). Соединение II достигает этого показателя на шестой день эксперимента, а соединение I — на седьмой. Таким образом, конечная активность по данному морфологическому показателю, уменьшается в ряду:



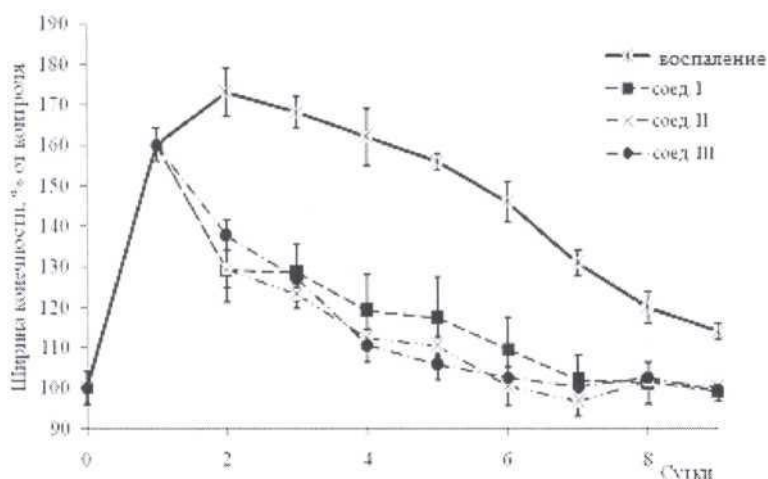


Рис. 1. Изменение ширины пораженной конечности крыс при пероральном введении комплексов I-III.

Сравнение активности комплексов с одинаковыми заместителями (R) в альдегидном фрагменте: новых I-III и ранее полученных с салицилоилгидразами (1-3) показало, что I, III проявляют более выраженный противовоспалительный эффект по сравнению с (1), (3) соответственно. Соединение II, наоборот, уступает по активности (2).

Таким образом, введение дополнительного атома брома в гидразидный фрагмент лиганда только в случае комплексов I (R = 4-OCH₃) и III (R = 4-N(CH₃)₂), демонстрирует усиление их противовоспалительной активности и уменьшение времени достижения ширины пораженной конечности крыс до уровня интактных животных по сравнению с (1), (3). Это указывает на то, что максимальный эффект достигается только при определённом сочетании заместителей, как в гидразидном, так и в альдегидном фрагментах.

Проведенные исследования подтвердили возможность получения новых координационных соединений олова (IV) с большей фармакологической активностью путём введения новых заместителей в структуры их молекул [16]. Рассмотренные соединения можно рекомендовать для углубленных клинических испытаний в качестве противовоспалительных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шматкова Н.В. Продукты взаимодействия SnCl₄ с R-бензоилгидразами бем-(p-N,N-диметиламинобенз-)альдегидов в ацетонитриле / Н.В. Шматкова, И.И. Сейфуллина, В.Г. Согомоян, С.Э. Самбурский // Вісник ОНУ. Хімія. - 2010. - Т. 15, № 3. - С.77-84.
2. Шматкова Н.В. Комплексы [тетрахлоро-(ГЧ-4-К-бензилиден-салицилоилгидразинато-М, 0)олова (IV)] (R = OCH₃, Br, N(0-1,)) и их противовоспалительная активность / Н.В. Шматкова, И.И. Сейфуллина, А.И. Александрова, А.В. Полищук. // Вісник ОНУ. Хімія. - 2013. - Т. 18, №.2 (46). - С. 16-24.
3. *Нестероидные* обезболивающие противовоспалительные средства: Пер. с англ. / Под ред. Трещинского А.И. - К.: ВП. - 1996. - 128 с.
4. Gunjan J. Synthesis, spectral and biological evaluation of some hydrazone Derivatives / Gunjan J., Ku-mawat L. // International J. Pharmaceutical Sci. Res. - 2011. - Vol. 2.-№ 9. - P. 2408-2412.

5. Ключников Н.Г. Руководство по неорганическому синтезу / Н.Г. Ключников - М.: Химия, 1965. - 104 с.
6. Спиваковский В.Б. Аналитическая химия олова / В.Б. Спиваковский - М.: Наука - 1975. - 245с.
7. Geary W.J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds / W.J. Geary // Coord. Chem. Rev. - 1971. -№ 7. - P. 81-122.
8. Morris C.J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse/C.J. Morris//Methods Mol. Biol. - 2003- Vol. 225.-P. 115-121.
9. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон: пер с англ. - М.: Мир. - 1991. -268 с.
10. Шматкова Н.В. Продукты взаимодействия SnCl₄с нафтоил-(3-гидрокси-2-нафтоил)гидразонами бензойного и 4-N,N-диметиламинобензойного альдегидов / Н.В. Шматкова, И.И. Сейфуллина, В.Г. Согомоян //Вопросы химии и хим. технологии - 2011. -№5. - С. 101-105.
11. Sedaghat T. Some New Organotin(IV) Schiff Base Adducts: Synthesis, Spectroscopic Characterization and Thermal Studies/T. Sedaghat, M. Monajjemzadeh // J. Iran. Chem. Soc. - 2011. - Vol. 8, №. 2. - P. 477-483.
12. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / К. Наканиси - М.: Мир, 1965.-216 с.
13. Dutta R.L. Coordination chemistry. Chemistry of acyl, aroyl, heteroaroylhedralones and related ligands / Dutta R.L., Hossain Md. Munkir // J. of Scientific and Ind. Research. - 1985. - Vol.44. - P.635-674.
14. Min Hong. Synthesis and structural characterization of organotin(IV) compounds derived from the self-assembly of hydrazone Schiff base series and various alkyltin salts/ Min Hong, Han-Dong Yin, Shao-Wen Chen, Da-Qi Wang. // J.Organomet.Chem. - 2010. - Vol. 695, №5. - P.653-662.
15. Туйебахова З.К. Колебательные спектры салициловой кислоты и салицилаты кобальта(II), никеля (II), марганца (II), цинка и кадмия: Автореф. Дис... канд. хим. наук: 02.00.04/ Москва, 1984. - 197 с.
16. Баренбойм Г. М. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска/Баренбойм Г. М., Маленков В. Г. - М.: Наука, 1986. - 363 с.

Стаття надійшла до редакції 25.08.13

**Н. В. Шматкова¹, И. Й. Сейфулліна¹, О. І. Олександрова²,
І. А. Кравченко², А. А. Коберник²**

Одесський національний університет імені І.І. Мечникова, вул.

Дворянська, 2, 65026, Одеса

¹кафедра загальної хімії та полімерів, e-mail: nshmatkova@ukr.net

²кафедра фармацевтичної хімії

ПРО НОВІ КОМПЛЕКСИ СТАНУМУ(IV) З 5-БРОМ-САЛІЦИЛОЇЛ-ГІДРАЗОНАМИ ЗАМІЩЕНИХ БЕНЗОЙНОГО АЛЬДЕГІДУ

Взаємодією SnCl₄ з 5-бром-саліцилолгидразонами 4-Я-бензальдегідів (5-Br-2-OH-НВ- 4R-b) в ацетонітрилі отримано комплекси [SnCl₄(5-Br-2-OH-НВ-4R-b)] (R = OCH₃ (I), Br(II) и [SnCl₄(5-Br-2-OH-В-4R-b Н)] (R = N(CH₃)₂ (III)). У комплексах реалізується бідентатна O_(C=O/C-O), N_(CH=N) - координація кетонної (I, II) або енольної, протонованої по третичному атому Нітрогену альдегідного фрагменту форми ліганду (III). Досліджено протизапальну активність (I-III) на моделі асептичного каррагінан-індукованого набряку.

Ключові слова: протизапальна активність, станум (IV), SnCl₄, гідразони, координаційні сполуки.

N. V. Shmatkova¹, I. I. Seifullina¹, A. I. Alexandrova²,

I. A. Kravchenko², A. A. Kobernik²

Odessa National University, Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65026

¹Department of general chemistry and polymers,

e-mail: nshmatkova@ukr.net

²Department of Pharmaceutical Chemistry

**ABOUT NEW COMPLEXES TIN (IV) WITH 5- BROM
SALICYLOYLHYDRAZONES OF SUBSTITUTED OF BENZALDEHYDE**

The complexes [SnCl₄(5-Br-2-OH-HB-4R-b)] (R = OCH₃(I). Br(II) and [SnCl₄(5-Br-2-OH- B-4R-b H)] (R = N(CH₃)₂ (III)) were obtained by interaction of SnCl₄ with 5- brom-salicyloylhydrazones 4—R- benzaldehydes (5-Br-2-OH-HB-4R-b) in acetonitrile. In the complexes is realized bidentate O_(C=O/C-O), N_(CH=N) - coordination of ketone (I, II) or the enol, the protonated tertiary nitrogen atom of the aldehyde fragment form of the ligand (III). It was studied the anti-inflammatory activity of (I-III) in model of aseptic carrageenan induced swelling.

Keywords- anti-inflammatory activity, tin (IV), SnCl₄, hydrazones, coordination compounds.