

УДК 541.49: 546.814. 131 : 547.288.3

Н. В. Шматкова¹, И. И. Сейфуллина¹, О. Ю. Зинченко², И. С. Линенко¹Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова,
ул. Дворянская, 2, Одесса 65082, Украина.¹химический факультет, кафедра общей химии и полимеров,

E-mail: nshmatkova@ukr.net

²биологический факультет, кафедра микробиологии, вирусологии и биотехнологии,

E-mail: farmikr@mail.ru

**ПРОДУКТЫ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ SnCl₄
С САЛИЦИЛОИЛ-(β-, γ-ПИРИДИНОИЛ)ГИДРАЗОНАМИ
2- И 4-МЕТОКСИБЕНЗОЙНЫХ АЛЬДЕГИДОВ,
ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ**

Синтезированы шесть комплексов SnCl₄ с салицилоил- (HL^{1,2}), β-,γ-пиридиноилгидразонами (HL³⁻⁶) 2- и 4-метоксибензальдегидов: молекулярные хелаты [SnCl₄(HL^{1,2})]·nCH₃CN (I, II) и цвиттер-ионные [SnCl₄(L·H³⁻⁶)] · nCH₃CN (III-VI). Методами ИК спектроскопии и масс-спектрометрии установлено, что в I-VI реализуется бидентатно-циклическая координация гидразонов в разных формах: кетонной O_(C=O)-N_(CH=N) (I, II) или енольной O_(C=O)-N_(CH=N) (III-VI) при наличии протонированного (HN⁺Py) пиридинового атома азота. Термолиз I-VI начинается дегидрохлорированием, которое для III-VI проходит при более высокой температуре: ~ 230 (III, V) и ~ 275 (IV, VI). Проведен первичный скрининг гидразонов и II, V, VI на проявление антимикробной активности и обнаружено 100% ингибирование комплексом II культур *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* и VI – *B. Subtilis*.

Ключевые слова: антимикробная активность, олово(IV), SnCl₄, гидразоны, координационные соединения.

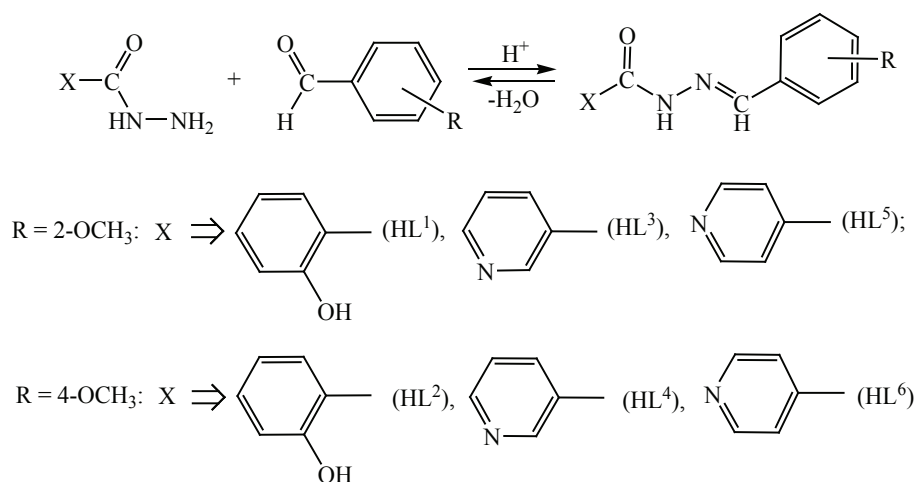
В ходе систематического исследования комплексообразования тетрахлоорида олова с широко применяемыми в координационной химии лигандами – гидразонами были синтезированы координационные соединения с пиридиноилгидразонами R- бензойных альдегидов (R = H, 4-N(CH₃)₂, 2-OH) [1–5]. Установлен их состав, строение, проведен сравнительный анализ влияния исходных гидразонов и соответствующих комплексов на рост условно-патогенных бактерий [2, 6]. Обнаружено, что исследованные соединения в зависимости от концентраций 25, 50 и 100 мкг/мл способны как значительно подавлять, так и стимулировать накопление биомассы грамположительных и грамотрицательных тест-штаммов, в частности они угнетают *S. aureus* и *B. subtilis* и наименее активны в отношении *E. coli*. Высокую активность проявили изоникотиноилгидразон с R = 2-OH и соответствующий комплекс (100% подавление роста). Из этого следовало, что специфику влияния на рост условно-патогенных бактерий определяют особенности состава и строения молекул исследуемых соединений, а также биологических свойств тест-штаммов.

Изученные комплексы проявляют синергизм действия биологически активных олова(IV) [7] и гидразонов [8, 9], а изменение положения азота (α-, β-, γ – NPy) в их молекулах и введение различных заместителей (R) в альдегидный фрагмент – перспективный подход для создания нового поколения антимикробных препаратов.

Материалы и методы исследования

В работе использованы SnCl_4 «осч» ($\rho=2,03\text{г/мл}$), гидразиды салициловой, никотиновой и изоникотиновой кислот «ч», 2-и 4-метокси-бензойные альдегиды «ч» и органические растворители «осч».

Синтез гидразонов проводили по общей методике реакцией конденсации [8] гидразидов салициловой, никотиновой и изоникотиновой кислот с эквимольным количеством 2-метокси- и 4-метоксибензальдегидов в этаноле (схема). Полученные гидразоны промывали этанолом и сушили при 80°C до постоянной массы. Их чистоту контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в элюенте хлороформ : метанол = 20 : 1. Выход, % ($T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$): HL^1 – 92 (230), HL^2 – 94 (245), HL^3 – 98 (256), HL^4 – 89 (249), HL^5 – 87 (239), HL^6 – 98 (262).



Схема

Комплексы SnCl_4 с салицилоил- [$\text{SnCl}_4(\text{HL}^1)] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ (**I**), [$\text{SnCl}_4(\text{HL}^2)$] (**II**), никотиноил- [$\text{SnCl}_4(\text{L} \cdot \text{H}^3)] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ (**III**), [$\text{SnCl}_4(\text{L} \cdot \text{H}^4)$] (**IV**) и изоникотиноилгидразами [$\text{SnCl}_4(\text{L} \cdot \text{H}^5)$] (**V**), [$\text{SnCl}_4(\text{L} \cdot \text{H}^6)] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ (**VI**) 2- и 4-метоксибензойных альдегидов были получены по методике: к насыщенному при t кип. ацетонитрильным раствором, содержащим $3 \cdot 10^{-3}$ моль гидразонов HL^1 , HL^{4-6} и взвесь $\text{HL}^{2,3}$ (в 20, 38 мл растворителя) прибавляли при непрерывном перемешивании $3 \cdot 10^{-3}$ моль SnCl_4 . Полученные желтые растворы выдерживали при $\sim 55^\circ\text{C}$ до прекращения выделения из них белого дыма. При этом для **I**, **III** – **VI** практически сразу наблюдалось образование белого (**I**) и светло-желтых (**III** – **VI**) кристаллических осадков, которые после перемешивания отделяли из горячей смеси. Для выделения **II** – белого цвета, из соответствующего раствора отгоняли растворитель до объема 10 мл, а затем оставляли для кристаллизации при 20°C на 30 мин. Комплексы **I** – **VI** промывали на Shott-фильтре эфиром (**I**, **II**), ацетонитрилом (**III** – **VI**) и сушили при 80°C до постоянной массы. Результаты элементного анализа, молярной электропроводности (λ) и выход **I** – **VI** представлены в табл. 1.

Таблица 1
 Результаты элементного анализа, молярной электропроводности (λ), выход I – VI

№	Вычислено, %				Брутто формула	Найдено, %				λ , Ом ⁻¹ ·см ² ·моль ⁻¹ С ₆ Н ₃ NO ₂ /ДФФА	Выход, %	
	С	Н	Н	С		С	Н	С	С			
I	35,68	2,97	7,35	24,84	20,76	35,63	2,91	7,31	24,80	20,72	4,0 / 42-72	66
II	33,96	2,64	5,28	26,76	22,38	33,91	2,68	5,30	26,71	22,39	2,8 / 47-70	61
III	33,05	2,94	10,28	26,07	21,79	33,09	2,87	10,34	26,14	21,74	4,1 / 38	76
IV	30,98	2,58	8,34	28,19	23,57	31,05	2,63	8,42	28,23	23,53	3,6 / 32	85
V	30,98	2,58	8,34	28,19	23,57	30,91	2,51	8,40	28,12	23,61	3,6 / 36	80
VI	33,05	2,94	10,28	26,07	21,79	33,11	2,84	10,31	26,10	21,82	4,1 / 40	83

В выделенных соединениях содержание хлора определяли меркурометрически [10], олова – комплексонометрическим титрованием [11], а также методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ICP) на приборе «Optima – 2100 DV» фирмы «Perkin – Elmer», углерода, водорода и азота на CHN анализаторе Flash EA 1112.

Термогравиметрические исследования проведены на Q-дериватографе системы Паулик-Паулик-Эрдей. Образцы нагревали на воздухе от 20 до 1000°C со скоростью 10 град/мин. Навеска вещества 80 мг, держатель образца – платиновый тигель без крышки, эталон – прокаленный оксид алюминия. Удельное сопротивление 10^{-3}M растворов I – VI измеряли в нитробензоле и ДМФА с помощью цифрового измерителя «Экономикс – эксперт», тип электролита определяли в соответствии [12]. Масс-спектры записывали на приборе МХ-1321 с прямым вводом пробы в область ионизации при ионизирующем напряжении 70 эВ, температура источника 220°C. ИК спектры поглощения ($4000 - 400\text{cm}^{-1}$) лигандов и комплексов, таблетированных в КВг, записывали на спектрофотометре Shimadzu FTIR-8400S.

В качестве тест-микроорганизмов использовали штаммы бактерий *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Bacillus subtilis* ATCC 6633, полученные из музея культур микроорганизмов Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского АМН Украины. Все штаммы являются стандартными, рекомендованными для определения антибактериальной активности новых соединений: *E. coli* и *S. aureus* – для выяснения особенностей их действия на грамотрицательные и грамположительные бактерии, а *B. subtilis* – как спорообразующий микроорганизм, обладающий повышенной устойчивостью к действию антибиотиков и дезинфектантов, который обычно включают в стандартный набор тест-культур для скрининга потенциальных антибактериальных соединений. Для определения антибактериальной активности готовили рабочие растворы, содержащие 5,0 мМ каждого вещества в 1 мл диметилсульфоксида. В опытные пробирки отбирали по 40 мкл рабочих растворов и доводили объем до 2 мл средой Гисса с глюкозой без индикатора Андреде. Таким образом, конечная концентрация соединений в среде составляла 100 мкМ. В дальнейшем готовили двукратные разведения соединений в среде Гисса, перенося 1 мл раствора из первой пробирки в следующую пробирку с 1 мл среды. Таким образом готовили ряд разведений от 100 мкМ до 25 мкМ.

Интенсивность роста тест-штаммов определяли по оптической плотности культуры, которую измеряли на спектрофотометре «Spekol-10» при длине волны 540 нм (контроль – культуры микроорганизмов, параллельно выращенные в среде Гисса, не содержащей исследованных веществ). Полная методика проведения эксперимента описана в [6].

Результаты исследования и их обсуждение

При взаимодействии SnCl_4 с салицилоил- и β -, γ -пиридиноилгидразами 2-метоксибензойного (HL^1 , HL^3 , HL^5) и 4-метоксибензойного (HL^2 , HL^4 , HL^6) альдегидов получены комплексы одинакового состава с мольным соотношением $\text{Sn} : \text{HL} : \text{Cl} = 1 : 1 : 4$ (табл. 1). Они представляют собой кристаллические вещества хорошо растворимые в ДМФА, ДМСО, нитробензоле и среднерастворимые в ацетонитриле, бензоле. По результатам измерения электропроводности свежеприготовленных растворов комплексов в нитробензоле и ДМФА (табл. 1) они являются неэлектролитами [12]. В растворе ДМФА электропроводность I, II постепенно воз-

растает (значения их λ сначала находятся в пределах $42-47 \text{ Ом}^{-1}\cdot\text{см}^2\cdot\text{моль}^{-1}$, а затем в течение 24 ч достигают значений, характерных для двухионных электролитов в соответствии с пределами $\lambda = 65-90 \text{ Ом}^{-1}\cdot\text{см}^2\cdot\text{моль}^{-1}$). В отличие от них **III – VI** не подвергаются сольволизу в ДМФА.

С учетом состава и поведения в разных по донорной способности растворителях комплексы можно отнести к разнолигандным, которым соответствуют формулы **I – VI**: $[\text{SnCl}_4(\text{HL}^1)]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ (**I**), $[\text{SnCl}_4(\text{HL}^2)]$ (**II**), $[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H}^3)]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ (**III**), $[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H}^4)]$ (**IV**), $[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H}^5)]$ (**V**), $[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H}^6)]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ (**VI**).

Сольватный состав **I, III, VI** определяли их изотермическим выдерживанием при t начала первого эндо-эффекта на кривых ДТА термогравимграмм (табл. 2). Убыль массы при этом ($\Delta m_{\text{выд}} = \pm 0.5 \%$) совпадала с Δm по ТГ кривым соответствующего эффекта, а содержание хлора и олова в образовавшихся продуктах соответствовало вычисленным для несольватированных комплексов $[\text{SnCl}_4(\text{HL}^1)] - 26,76(\text{Cl}), 22,37\% (\text{Sn})$ и $[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H}^{3,6})] - 27,54(\text{Cl}), 23,02\% (\text{Sn})$.

Таблица 2

Результаты исследования термической устойчивости **I – VI**

№	Комплекс	Температурный интервал $\Delta T (t_{\text{max}}, ^\circ\text{C}) \uparrow \downarrow$	Δm (ТГ), %	$\Delta m_{\text{теор}}^*$ %	$\text{SnO}_2^{\text{теор}}$ %	$\text{SnO}_2^{\text{практ}}$ %
I	$[\text{SnCl}_4(\text{HL}^1)]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$	120-180(150↓)	7,5	7,2 ($-\text{CH}_3\text{CN}$)	26,4	24,4
		210-280(230↓)	11,4			
		280-330(320↓)	21,4			
		340-650(550↑)	42,8			
II	$[\text{SnCl}_4(\text{HL}^2)]$	215-290(235↓)	13	28,4	26,1	
		310-330(315↓)	20,3			
		330-660(570↑)	40,6			
III	$[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H}^3)]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$	150-220(200↓)	7,9	7,4 ($-\text{CH}_3\text{CN}$) 7,1 ($-\text{HCl}$)	29,2	18,5
		230-295(260↓, 290↓)	7,9			
		320-395(380↓, 400↑)	32,1			
		395-685(520↑, 620↑)	33,6			
IV	$[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H}^4)]$	275-350(320↓)	6,8	7,1($-\text{HCl}$)	27,5	21,5
		370-400(380↓, 400↑)	37,1			
		400-675(620↑)	35,7			
V	$[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H}^5)]$	220-320(270↓)	17,1	29,2	14,3	
		340-470(410↓, 440↑)	40,0			
		470-790(580↑, 780↓)	28,6			
VI	$[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H}^6)]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$	100-210(190↓)	7,3	7,4 ($-\text{CH}_3\text{CN}$) 7,1 ($-\text{HCl}$)	27,5	19,1
		280-330(310↓)	7,1			
		370-480(410↓, 450↑)	38,6			
		480-900(600↑)	29,5			

Интерпретация данных ТГ-, ДТГ анализа и кривых ДТА комплексов показала, что несмотря на их одинаковый состав, характер термолита **I**, **II** и **III** – **VI** имеет ряд отличий. В качестве примера на рис. 1, 2 приведены термогравиметрические кривые **I**, **III**, **V**, **VI**. Термораспад **I** (десольватированного) и **II** начинается при 210-215°C и проходит в три стадии без образования термически устойчивых фаз (табл. 2, рис. 1а). Первая сопровождается эндо-эффектом с убылью массы по ТГ 11-13 % и обусловлена, вероятно, дегидрохлорированием, что характерно для хлорсодержащих комплексов олова (IV) [3-5, 13]. На второй наблюдается эндо-эффект, переходящий в экзо-, с более значительной Δm по ТГ (22-23%), что свидетельствует о дальнейшей деструкции, которая завершается на третьей стадии с Δm вплоть до 42 % и сопровождается интенсивным экзо-эффектом окисления органической части молекулы с образованием SnO_2 – продукта, характерного для комплексов олова [3-5, 13].

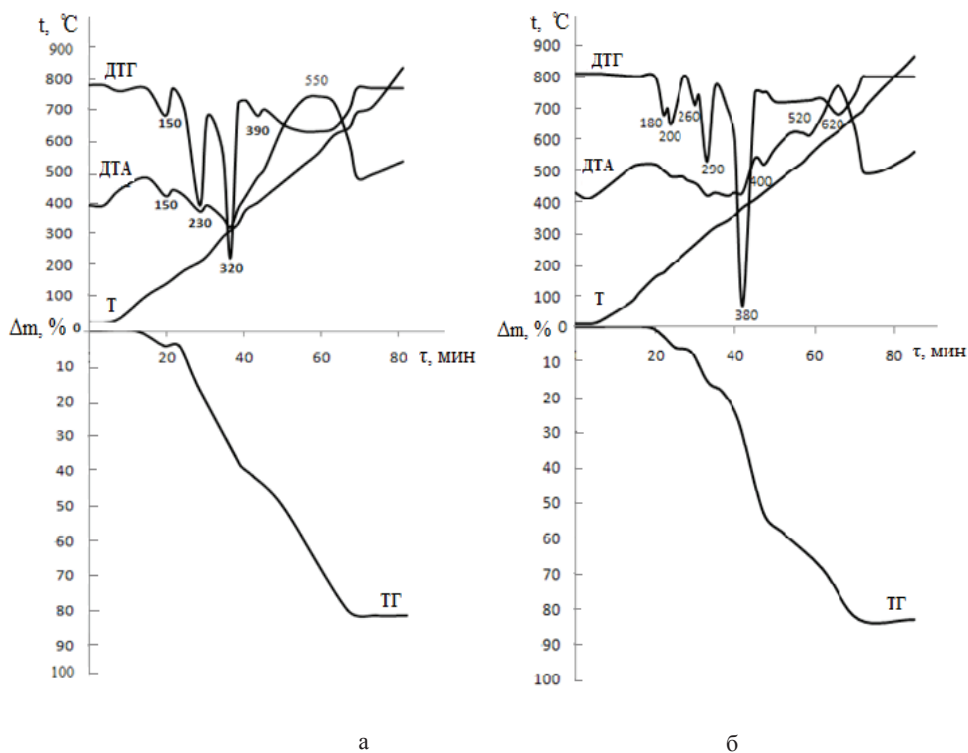


Рис.1. Термогравиметрические кривые комплексов: а – (I), б – (III)

Термолит **III** – **VI** также протекает в три стадии, но в отличие от **I**, **II** начинается при более высокой температуре (табл. 2): комплексы с пиридиноилгидразами 4-метоксибенальдегида (**IV**, **VI**) характеризуются более высокой термической устойчивостью (рис. 2б) по сравнению с **III** (рис. 1б), **V** (рис. 2а). Наличие на термогравиметрических кривых **III**, **IV**, **VI** после первого эффекта термически стабильного участка позволило провести их изотермическое выдерживание при 230°C (**III**), 280°C (**IV**, **VI**). Анализ образовавшихся продуктов подтвердил равенство $\Delta m_{\text{выд}} \approx$

$\Delta m(TГ) \approx \Delta m_{теор}(-HCl)$, согласующееся с удалением 1 моль хлороводорода (найде-но $Cl(Sn)$, %: 22,12 (24,67) – **III**; 22,25 (24,74) – **IV**; 22,20 (24,76) – **VI**; вычислено $Cl(Sn)$: 22,22 (24,77) для $[SnCl_3(L^{3,4,6})]$. Для комплекса **V** (рис. 2а) этот эффект свя-зан с удалением большего количества HCl , на что указывает более значительная убыль массы 17%.

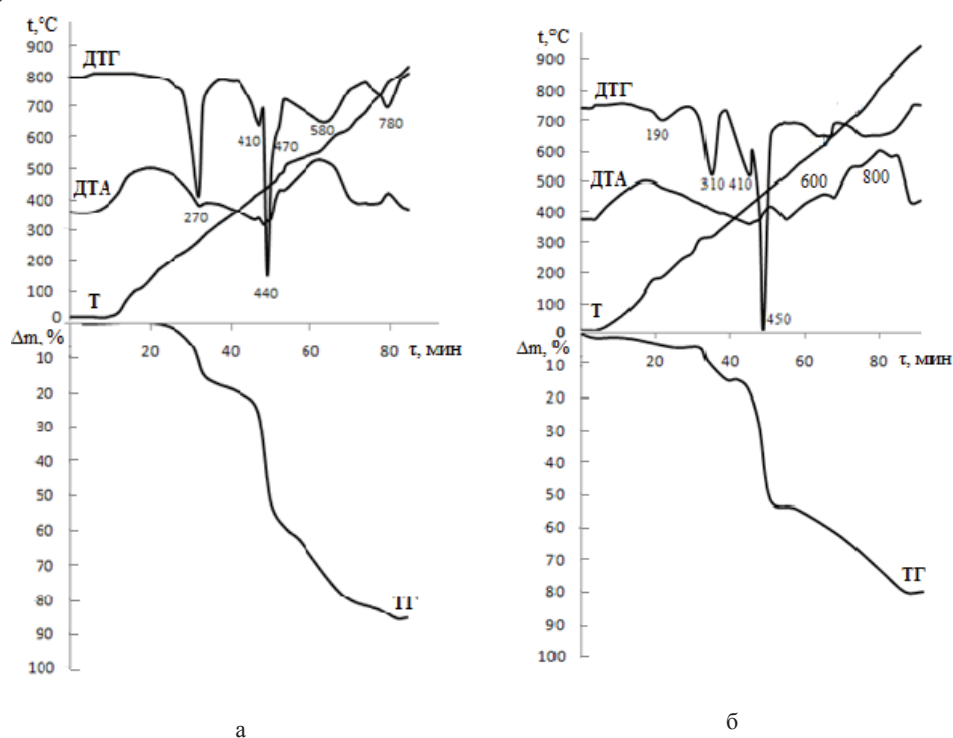


Рис. 2. Термогравиметрии комплексов: а – (V), б – (VI)

Вторая и третья стадии термоллиза комплексов **III** – **VI** практически подобны описанным выше для **I**, **II**. При этом обращает на себя внимание тот факт, что масса остатка по ТГ для **III** – **VI** меньше теоретически рассчитанной для SnO_2 (табл. 2), что объясняется удалением во время термоллиза летучих оловосодержащих частиц – процесса характерного для оловохлорсодержащих комплексов $Sn(IV)$ [13].

Следует отметить, что в масс-спектрах комплексов **I**, **II** присутствуют пики ионов с m/z 36 $[HCl]^+$, 225 $[SnCl_3]^+$ и гидразона 270 $[HL^{1,2}]^+$, а в **III** – **VI** – 36 $[HCl]^+$ и 480 $[^{120}SnCl_3(L^{3-6})]^+$ с наибольшей интенсивностью пика олова ^{120}Sn . Такое различие в масс-спектрах **I**, **II** и **III** – **VI** косвенно свидетельствует о различном способе связывания гидразонов в этих комплексах.

Способ координации лигандов в **I** – **VI** доказывали методом ИК спектроскопии сравнением соответствующих спектров гидразонов и комплексов с использованием [1, 3-5, 14-16]. При этом основное внимание было уделено частотам колебаний основных функциональных групп, способных участвовать в координации. Обращает на себя тот факт, что изменения в спектрах **I**, **II** и **III** – **VI** отличаются (табл. 3).

Таблица 3

Данные ИК спектров гидразонов и комплексов I – VI

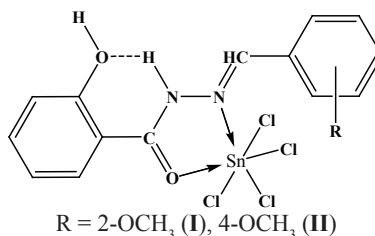
№	$\nu(NH)$	$\nu(CH)$ кольца	$\nu_s(CH_3)$ (Ar-O-CH ₃)	ν (C=O)	ν (C=N)	$\delta(CH_{\text{кольца}})$ $\delta^*(Py_{\text{кольца}})$	$\delta(NH)+$ $\nu(C-N)$	$\frac{\nu_{as}(CH_3)}{\nu_s(CH_3)}$	$\nu_{as}(C_{Ar}-O-C)$
HL ¹	3250	3060	2950 2929 2830	1642	1627	1605 1510	1550	$\frac{1450}{1370}$	1250
I	3120	3058	2951 2930 2835	1630	1610	1598	1555 1530	$\frac{1460}{1374}$	1252
HL ²	3257	3061	2951 2929 2835	1640	1627	1607 1513	1552	$\frac{1455}{1376}$	1255
II	3116	3058	2951 2844	1630	1615	1597	1560 1540	$\frac{1464}{1374}$	1250
HL ³	3192	3066 3030	2937 2838	1650	1630	1600 1005*	1565	$\frac{1480}{1464}$ 1364	1251
III	-	3068 3020	2936 2839	-	1610	1590 1517 1011*	1540	1476 $\frac{1462}{1370}$	1246
HL ⁴	3200	3060 3030	2941 2840	1654	1630	1600 1002*	1560с	$\frac{1474}{1370}$	1260
IV	-	3042 3030	2929 2835	-	1615	1597 1580 1025*	1545	$\frac{1472}{1363}$	1252
HL ⁵	3210	3060 3023	2940 2845	1650	1625	1600 1510 998*	1564	$\frac{1480}{1468}$ 1370	1250
V	-	3059 3030	2935 2837	-	1608	1592 1511 1007*	1540	1478 $\frac{1464}{1367}$	1247
HL ⁶	3203 3155	3037	2874 2845	1656	1625	1597 1513 1003*	1550	$\frac{1477}{1371}$	1255
VI	-	3092 3030	2929 2835	-	1610	1587 1511 1017*	1540	$\frac{1480}{1362}$	1260

Так, в спектрах салицилоилгидразонов в области 1656-1605 cm^{-1} наблюдаются три полосы поглощения, которые можно идентифицировать как $\nu(C=O)$, $\nu(C=N)$ и $\sigma(CH_{\text{кольца}})$. В спектрах соответствующих комплексов **I**, **II** первые две смещаются в низкочастотную область на 10-17 cm^{-1} , при этом полосы, ответственные за колебания $\nu(NH)$ претерпевают аналогичное смещение, но более значительное по величине (на 130-140 cm^{-1}). Эти изменения, с учётом появления в спектрах полос, ответственных за колебания $\nu(Sn-O)$ 584 (**I**), 572 (**II**) и $\nu(Sn-N)$ 470 (**I**), 479 (**II**) [3-5, 16], указывают на сохранение в **I**, **II** кетонной формы лиганда и вовлечение атомов кислорода карбонильной группы и азота азометиновой в координацию с оловом.

Следует отметить, что интенсивная полоса совместных колебаний [$\delta(NH)+\nu(C-N)$] в спектрах гидразонов HL^{1,2} при ~ 1550 cm^{-1} в ИК спектрах **I**, **II**

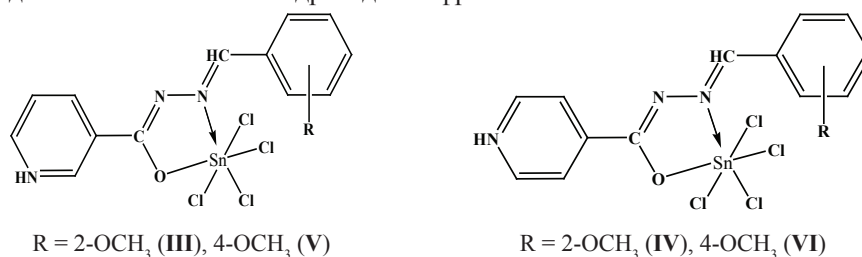
расщепляется на две при 1555-1560 и 1530-1540 cm^{-1} (табл. 3), что может быть объяснено изменением частот колебаний групп центрального фрагмента молекулы лиганда, ответственных за образование пятичленного металлоцикла. Обращает на себя внимание тот факт, что полосы $\nu(\text{OH})$, ответственные за колебания OH-группы, наблюдающиеся в спектрах HL^{1,2} при 3400-3390 cm^{-1} в виде широкой мало интенсивной полосы, в спектрах **I**, **II** сохраняются, из чего следует, что она не участвует в координации с оловом [15].

С учётом того, что атом кислорода альдегидной 2-OCH₃ группы может связываться с оловом, было обращено внимание на частоты $\nu_s(\text{CH}_3)$ фрагмента (Ag-O-CH₃), $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)/\nu_s(\text{CH}_3)$, а также $\nu_{\text{as}}(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C})$ [14]. Их сравнение в ИК спектрах гидразонов и комплексов **I** – **VI** (табл. 3) показало, что наблюдаемые независимо от положения метокси-группы однотипные незначительные изменения в **I** – **VI** не связаны с координацией. Таким образом, данные ИК спектров **I**, **II** свидетельствуют о бидентатной O_(C=O)–N_(CH=N) координации амидной формы лиганда и реализации в них координационного узла {SnCl₄ON}:



В отличие от **I**, **II** в спектрах комплексов **III** – **VI** в области 1660-1600 cm^{-1} высокочастотная полоса $\nu(\text{C}=\text{O})$ отсутствует и наблюдается низкочастотное смещение $\nu(\text{C}=\text{N})$. Из этого можно заключить, что в **III** – **VI** реализуется енольная форма гидразонов с координацией через атом кислорода оксиазиновой группы и замыканием цикла через азометиновый атом азота. Это согласуется с появлением новых частот $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ 577-580 cm^{-1} и $\nu(\text{Sn}-\text{N})$ 474-480 cm^{-1} . Расщепление полосы колебаний [$\delta(\text{NH}) + \nu(\text{C}-\text{N})$], характерное для спектров **I**, **II**, в спектрах **III** – **VI** не происходит: наблюдается ее низкочастотное смещение (на 10-25 cm^{-1}) и значительное понижение её интенсивности по сравнению с гидразонами. Это также указывает на отличие в таутомерных формах лигандов **III** – **VI** по сравнению с **I**, **II**.

С учётом данного способа связывания, результатов элементного анализа и кондуктометрии на координационном узле {SnCl₄ON} в **III** – **VI** возникает отрицательный заряд, компенсация которого возможна только за счёт протонирования пиридинового атома азота гидразидного фрагмента:



Указанное коррелирует с высокочастотным смещением на $10\text{-}12\text{ см}^{-1}$ $\delta(\text{NPy})$ в области $1000\text{-}1017\text{ см}^{-1}$ в ИК спектрах **III** – **VI** по сравнению с гидразонами, что ранее обнаружено в спектрах структурно охарактеризованных цвиттер-ионных комплексов с изоникотиноилгидразами R- бензойных альдегидов ($\text{R}=\text{4-N}(\text{CH}_3)_2, \text{2-OH}$) [4, 5].

Проведено исследование антибактериальной активности салицилоилгидразона на 4-OCH_3 -бензальдегида (HL^2), изоникотиноилгидразонов 2-OCH_3 - и 4-OCH_3 -бензойных альдегидов ($\text{HL}^{5,6}$) и соответствующих комплексов **II**, **V**, **VI** на примере стандартных штаммов *E. coli*, *S. aureus* и *B. subtilis*. Определение влияния салицилоилгидразона (HL^2) на рост грамотрицательного *E. coli* показало, что в его присутствии при всех концентрациях накопление биомассы тест-штамма шло более активно (130%), чем в контроле (100%) (рис. 3а).

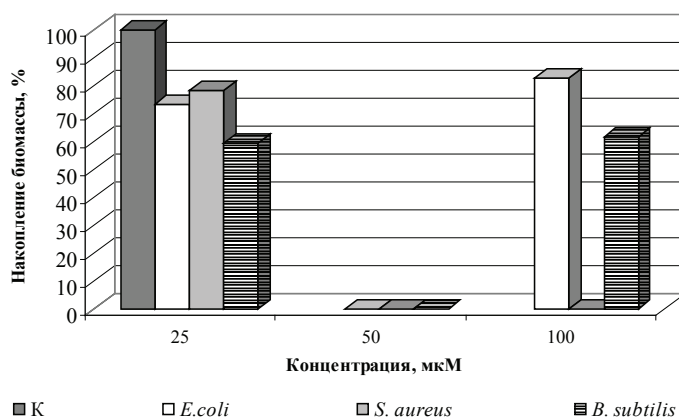
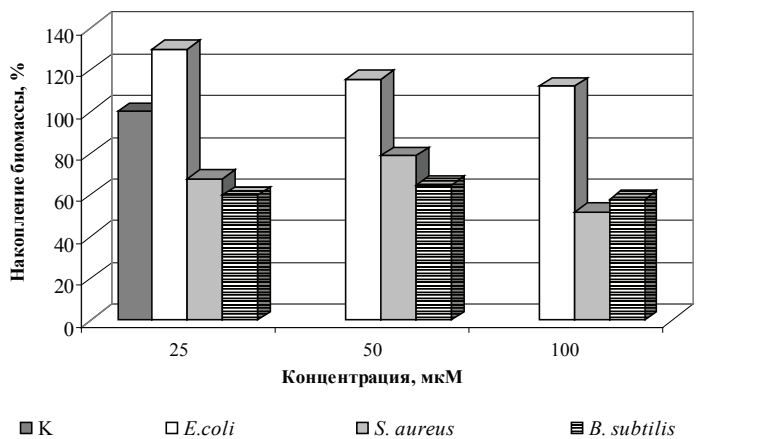


Рис. 3. Влияние на рост тест-микроорганизмов: а – HL^2 , б – $[\text{SnCl}_4(\text{HL}^2)]$ (**II**).

Такой же стимулирующий эффект (вплоть до 140%) наблюдали при добавлении к среде изоникотиноилгидразона (HL⁶). Гидразон (HL⁵), в отличие от них, вызывал задержку накопления биомассы на 9,5 и 20,8% при концентрации в среде 50 и 100 мкМ соответственно. Противоположная картина наблюдалась в случае грамположительных тест-штаммов. Так, при добавлении к среде HL² рост *S. aureus* подавлялся на 21,2-48,4% (максимально при 100 мкМ), а *B. subtilis* на 35,1 до 42,2% (максимальное при 100 мкМ). Следует отметить, что в обоих случаях зависимость ингибирующего эффекта от концентрации не была линейной (рис. 3а). Изоникотиноилгидразон HL⁵ неоднозначно влиял на культуру *S. aureus*: при концентрации 25 мкМ наблюдалось незначительное стимулирование роста (10%), при 50 и 100 мкМ – ингибирующий эффект на уровне 17,7% и 39,2%. Ингибирование роста *B. subtilis* составило от 23,9 до 50,8%. Наименее активным среди гидразонов оказался гидразон HL⁶: его максимальный угнетающий эффект по отношению в культурам грамположительных микроорганизмов был практически одинаковым и составлял ~33% при его максимальной концентрации в среде.

Исследование влияния соответствующих комплексов II, V, VI на рост тест-микроорганизмов в большинстве случаев выявило увеличение ингибирующей активности по сравнению с гидразонами, что можно расценивать только как результат их координации к SnCl₄ и синергизма действия комплексообразователя и лиганда в составе образующихся комплексов.

Так, накопление биомассы *E. coli* в присутствии [SnCl₄(HL²)] (II) в зависимости от концентрации подавлялось на 17,0-100,0%, максимальный эффект наблюдался при 50 мкМ (рис. 3б). В случае *S. aureus* полное угнетение было зарегистрировано при концентрации 50 и 100 мкМ соединения II, в культуре *B. subtilis* – только при 50 мкМ (рис. 3б).

В отличие от него комплекс [SnCl₄(L·H⁵)] (V) оказался более активным, чем соответствующий гидразон HL⁵ только по отношению к штамму *B. subtilis* – антимикробный эффект возрос до 63,2% уже при минимальной концентрации. В культурах *S. aureus* и *E. coli* достоверного увеличения активности не наблюдалось. Комплекс [SnCl₄(L·H⁶)]·CH₃CN (VI) в концентрации 25 мкМ проявил незначительную ингибирующую активность (11,9%) в отношении *E. coli* в отличие от стимулирующего эффекта гидразона при данной концентрации. В случае *S. aureus* отличий в ингибирующем действии комплекса и гидразона не наблюдалось. Следует отметить, что угнетение роста *B. subtilis* составляло 90% при минимальной концентрации VI, что значительно выше соответствующего гидразона.

Наиболее активным среди исследуемых комплексов оказался [SnCl₄(HL²)] (II), который вызвал полную остановку роста всех тест-штаммов при 50 мкМ. Ответ на вопрос, почему именно он проявил максимальную противомикробную активность, был получен в результате сравнения его состава и строения с V, VI. Комплекс II – молекулярный хелат, а V и VI – цвиттерионные; в составе II, V, VI одинаковый альдегидный фрагмент, но разные гидразидные (салицилоил – II), изоникотиноил – V, VI); отличаются и координированные формы гидразонов: кетонная – II и енольная – V, VI. Таким образом, было установлено, что на проявляемую антимикробную активность рассматриваемых комплексов оказывает влияние сочетание всех указанных выше различных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шматкова Н.В., Сейфуллина И.И., Дивакова А.И., Мазепя А.В. Темплатная конденсация в системах типа «гидразиды – SnCl₄ – альдегиды – CH₃CN» // Вісник ОНУ. Хімія. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 5-12.

2. Шматкова Н.В., Сейфулліна І.І., Зінченко О.Ю. Синтез, строение и противомикробная активность хелатов SnCl₄ с пиридинолгидразонами ароматических альдегидов // Укр. хим. журнал. – 2013. – Т. 79, № 3 – С. 33-39.
3. Shmatkova N.V., Seifullina I.I., Starikova Z.A. Tin(IV) complexes with 2-hydroxybenz(2-hydroxynaphth)aldehyde nicotinoylhydrazones (H₂Ns, H₂Nnf). Molecular and crystal structures of [SnCl₄(HNnf)]·2DMF // Rus. J. Coord. Chem. – 2015. – Vol. 41, N 5. – P. 293-299. <http://dx.doi.org/10.7868/S0132344X15050072>
4. Seifullina I.I., Shmatkova N.V., Shishkin O.V., Zubatyuk R.I. Tin(IV) complexes with 2-hydroxybenz-(2-hydroxynaphth)aldehyde picolinoylhydrazones (H₂Ps, H₂Pnf). Crystal structure of [SnCl₄(Ps · H)]·CH₃OH and [SnCl₄(Pnf · H)]·CH₃OH // Russ. J. Inorg. Chem. – 2007. – Vol. 58, N 1. – P. 26-32. <http://dx.doi.org/10.1134/S0036023613010154>
5. Shmatkova N.V., Seifullina I.I., Arkhipov D.E., Korlyukov A.A. Tin tetrachloride chelates with 4-dimethylaminobenzaldehyde pyridinoylhydrazones. Molecular and crystal structures of [SnCl₄(γ-Idb · H)]·CH₃CN and [SnCl₄(γ-Idb · H)]·DMF // Rus. J. Coord. Chem. – 2015. – Vol. 41, N 8. – P. 503-508. <http://dx.doi.org/10.7868/S0132344X15080058>
6. Зінченко О.Ю., Шматкова Н.В., Сейфулліна І.І., Галкин Б.Н., Филлипова Т.О. Антимикробная активность производных изоникотиновой кислоты и комплексов олова(IV) на их основе // Микробиология и биотехнология. – 2013. – № 2. – С. 69-78.
7. Prasad K.S., Kumar L. Shiva, Prasad Melvin, Hosakere D. Revanasiddappa. Novel Organotin(IV) Schiff Base Complexes: Synthesis, Characterization, Antimicrobial Activity, and DNA Interaction Studies // Bioinorg. Chem. Appl. – 2010. – Article ID 854514. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/854514>
8. Jadon G., Kumawat L. Synthesis, spectral and biological evaluation of some hydrazone Derivatives // IJPSR. – 2011. – Vol. 2, N 9. – P. 2408-2412.
9. Rollas S., Küçükgülmez Güniz S. Biological Activities of Hydrazone Derivatives // Molecules. – 2007. – N 12. – P. 1910-1939. <http://dx.doi.org/10.3390/12081910>
10. Ключников Н.Г. Руководство по неорганическому синтезу. – М.: Химия, 1965. – 104 с.
11. Стиваковский В.Б. Аналитическая химия олова. – М.: Наука, – 1975. – 245 с.
12. Geary W.J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds // Coord. Chem. Rev. – 1971. – N 7. – P. 81-122. [http://dx.doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80009-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80009-0)
13. Sedaghat T., Monajjemzadeh M. Some New Organotin(IV) Schiff Base Adducts: Synthesis, Spectroscopic Characterization and Thermal Studies // J. Iran. Chem. Soc. – 2011. – Vol. 8, N 2. – P. 477-483.
14. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. – М.: Мир, 1965. – 216 с.
15. Shmatkova N.V., Seifullina I.I., Korlyukov A.A. Complexation of SnCl₄ with benzaldehyde 2-R-benzoyl-(R-HBb) and 3-R-2-naphthoylhydrazones (R = H, OH): The structure of [SnCl₄(2-OH-HBb)]·CH₃CN // Rus. J. Inorg. Chem. – 2015. – Vol. 60, N 9. – P. 1068-1073. <http://dx.doi.org/10.7868/S0044457X15090160>
16. Min Hong, Han-Dong Yin, Shao-Wen Chen, Da-Qi Wang. Synthesis and structural characterization of organotin(IV) compounds derived from the self-assembly of hydrazone Schiff base series and various alkyltin salts // J. Organomet. Chem. – 2010. – Vol. 695, N 5. – P. 653-662. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2009.11.035>

Стаття надійшла до редакції 12.01.16

Н. В. Шматкова¹, І. Й. Сейфулліна¹, О. Ю. Зінченко², І. С. Ліненко¹

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, вул. Дворянська, 2, Одеса 65082, Україна.

¹хімічний факультет, кафедра загальної хімії та полімерів,

E-mail: nshmatkova@ukr.net

²біологічний факультет, кафедра мікробіології, вірусології та біотехнології,

E-mail: farmikr@mail.ru

ПРОДУКТИ КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ SnCl₄ З САЛІЦИЛОЇЛ-(β-, γ-ПІРИДИНОЇЛ)ГІДРАЗОНІВ 2- ТА 4-МЕТОКСИБЕНЗОЙНИХ АЛЬДЕГІДІВ, ЇХ ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

Синтезовано шість комплексів SnCl₄ з саліцилол-(HL^{1,2}), β-,γ- піридинолгідрозонами (HL³⁻⁶) 2- та 4-метоксибензальдегідів: молекулярні хелати [SnCl₄(HL^{1,2})]·nCH₃CN (I, II) і цвіттер-іонні [SnCl₄(L^{H³⁻⁶)] · nCH₃CN (III–VI). Методами ІЧ спектроскопії та мас-}

спектрометрії встановлено, що в I–VI реалізується бідентатно-циклічна координація гідразонів в різних формах: кетонної $O_{(C=O)}-N_{(CH=N)}$ (I, II) або енольної $O_{(C-O)}-N_{(CH=N)}$ (III–VI) при наявності протонованого (HN^+Py) піридинового атома нітрогену. Термоліз I–VI починається дегідрохлоруванням, яке для III–VI відбувається при більш високій температурі: ~ 230 (III, V) і 275 (IV, VI). Проведено первинний скринінг гідразонів і II, V, VI на прояв антимікробної активності і виявлено високе інгібування комплексом II культур *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* і VI – *B. Subtilis*.

Ключові слова: антимікробна активність, станум (IV), $SnCl_4$, гідразони, координаційні сполуки

N. V. Shmatkova¹, I. I. Seifullina¹, O. Yu. Zinchenko², I. S. Linenko¹

I.I. Mechnikov Odessa National University, Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65082, Ukraine

¹faculty of chemistry, department of general chemistry and polymers,

E-mail: nshmatkova@ukr.net

²faculty of biology, department of microbiology, virology and biotechnology,

E-mail: farmikr@mail.ru

PRODUCTS OF COMPLEXATION OF $SnCl_4$ WITH SALICYLOYL-(β -, γ -PYRIDINOYL)HYDRAZONES OF 2- AND 4-METHOXYALDEHYDES, THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Complexes of different types: molecular chelates $[SnCl_4(HL^{1,2})] \cdot nCH_3CN$ (I, II) and zwitterionic $[SnCl_4(L \cdot H^{3-6})] \cdot nCH_3CN$ (III–VI) – were synthesized by interaction of $SnCl_4$ with salicyloyl-($HL^{1,2}$), β -, γ -pyridinoyl)hydrazones (HL^{3-6}) of 2- and 4-methoxyaldehydes. Complexes I, II, unlike III–VI, are subjected to solvolysis in DMF by the reaction: $[SnCl_4(HL^{1,2})] + ДМФА \rightarrow [SnCl_3(HL^{1,2})(ДМФА)] + Cl^-$. The mass spectra of I, II contains peaks of ions with m/z $36[HCli]^+$, $225[SnCl_3]^+$ and hydrazone $270[HL^{1,2}]^+$, spectra of III–VI – $36[HCli]^+$ and $480[^{120}SnCl_3(L^{3-6})]^+$. In the IR spectra of I, II bands $\nu(C=O)$, $\nu(NH)$ are displaced to lower frequencies as compared to hydrazones; in the spectra of III–VI they are absent; in I–VI appear new $\nu(Sn-O)$ and $\nu(Sn-N)$, retained frequency $\nu_{as}(CH_3)/\nu_s(CH_3)$, $\nu_{as}(C_{Ar}-O-C)$ and $\nu(OH)$ (I, II). This indicated, that in I–VI realized bidentate coordination of hydrazones in different forms: ketone $O_{(C=O)}-N_{(CH=N)}$ (I, II) or enol $O_{(C-O)}-N_{(CH=N)}$ (III–VI) in the presence of a protonated (HN^+Py) pyridine nitrogen atom. Thermolysis of I–VI begins by dehydrochlorination, which for III–VI occurs at a higher temperature: ~ 230 (III, V) and 275 (IV, VI) with formation of the final product SnO_2 . A primary screening of hydrazones and II, V, VI on the manifestation of antimicrobial activity was conducted, it is shown that depending on the concentrations of 25, 50 and 100 mcg/ml they able to significantly inhibit or induce the accumulation of biomass strains of *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis*. It was found 100% inhibition complex II of all cultures and VI – only *B. subtilis*.

Keywords: antimicrobial activity, tin (IV), $SnCl_4$, hydrazones, coordination compounds.

References

1. Shmatkova N.V., Seifullina I.I., Divakova A.I., Mazepa A.V. *Templatnaya kondensatsiya v sistemah tipa «gidrazidyyi – $SnCl_4$ – aldehyde CH_3CN »*. Visn. Odes. nac. univ., Him., 2012, vol. 17, no. 41, pp.5-12. (in Russian)
2. Shmatkova N.V., Seifullina I.I., Zinchenko O.YU. *Cintez, stroenie i protivomikrobnaya aktivnost' helatov $SnCl_4$ s piridinoilgidrazonami aromatcheskih al'degidov*. Ukr. Him. Zhurnal, 2013, vol. 79, no. 3, pp. 33-39. (in Russian)
3. Shmatkova N.V., Seifullina I.I., Starikova Z.A. *Tin(IV) complexes with 2-hydroxybenz(2-hydroxynaphth)aldehyde nicotinoylhydrazones (H_2Ns , H_2Nnf)*. Molecular and crystal structures of $[SnCl_3(HNnf)]$ 2DMF. Russ. J. Coord. Chem., 2015, vol. 41, no. 5, pp. 293-299. <http://dx.doi.org/10.7868/S0132344X15050072>

- Seifullina I.I., Shmatkova N.V., Shishkin O.V., Zubatyuk R.I. *Tin(IV) complexes with 2-hydroxybenz-(2-hydroxynaphth)aldehyde picolinoylhydrazones (H_2Ps , H_2Pnf). Crystal structure of $[\text{SnCl}_3(\text{Ps} \cdot \text{H})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ and $[\text{SnCl}_3(\text{Pnf} \cdot \text{H})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$.* Russ. J. Inorg. Chem., 2007, vol. 58, no 1, pp. 26-32. <http://dx.doi.org/10.1134/S0036023613010154>
- Shmatkova N.V., Seifullina I.I., Arkhipov D.E., Korlyukov A.A. *Tin tetrachloride chelates with 4-dimethylaminobenzaldehyde pyridinoylhydrazones. Molecular and crystal structures of $[\text{SnCl}_4(\gamma\text{-Idb} \cdot \text{H})] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$ and $[\text{SnCl}_4(\gamma\text{-Idb} \cdot \text{H})] \cdot \text{DMF}$.* Russ. J. Coord. Chem., 2015, vol. 41, no. 8, pp. 503-508. <http://dx.doi.org/10.7868/S0132344X15080058>
- Zinchenko O.Yu., Shmatkova N.V., Sejifullina I.I., Galkin B.N., Fillipova T. O. *Antimikrobnaya aktivnost' proizvodnyh izonikotinovykh kisloty i kompleksov olova(IV) na ih osnove.* Mikrobiologiya i biotekhnologiya, 2013, no. 2, pp. 69-78.
- Prasad K.S., Kumar L. Shiva, Prasad Melvin, Hosakere D. Revanasiddappa. *Novel Organotin(IV) Schiff Base Complexes: Synthesis, Characterization, Antimicrobial Activity, and DNA.* Bioinorg. Chem. Appl., 2010, Article ID 854514. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/854514>
- Jadon G., Kumawat L. *Synthesis, spectral and biological evaluation of some hydrazine Derivatives.* IJPSR, 2011, vol 2, no. 9, pp. 2408-2412.
- Rollas S. Küçükgülzel S. G. *Biological Activities of Hydrazone Derivatives.* Molecules, 2007, no. 12, pp. 1910-1939. <http://dx.doi.org/10.3390/12081910>
- Kliychnikov N.G. *Rukovodstvo po neorganicheskomu sintezu.* Moscow: Himiya, 1965. 104 p. (in Russian)
- Spivakovskij V.B. *Analiticheskaya himiya olova.* Moscow: Nauka, 1975. 245 p. (in Russian)
- Geary W.J. *The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds.* Coord. Chem. Rev, 1971, no. 7, pp. 81-122. 10.1016/S0010-8545(00)80009-0
- Sedaghat T., Monajjemzadeh M. *Some New Organotin(IV) Schiff Base Adducts: Synthesis, Spectroscopic Characterization and Thermal Studies.* J. Iran. Chem. Soc, 2011, vol. 8, no. 2, pp. 477-483.
- Nakanisi K. *Infrakrasnyie spektry i stroenie organicheskikh soedineniji.* Moscow: Mir, 1965. 216 p. (in Russian)
- Shmatkova N.V., Seifullina I.I., Korlyukov A.A. *Complexation of SnCl_4 with benzaldehyde 2-R-benzoyl-(R-HBb) and 3-R-2-naphthoylhydrazones ($R = \text{H}, \text{OH}$): The structure of $[\text{SnCl}_4(2\text{-OH-HBb})] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$.* Russ. J. Inorg. Chem., 2015, vol. 60, no 9, pp. 1068-1073. <http://dx.doi.org/10.7868/S0044457X15090160>
- Min Hong, Han-Dong Yin, Shao-Wen Chen, Da-Qi Wang. *Synthesis and structural characterization of organotin(IV) compounds derived from the self-assembly of hydrazone Schiff base series and various alkyltin salts.* J. Organomet. Chem, 2010, vol. 695, no. 5, pp. 653-662. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2009.11.035>