

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ БЕНЗГІДРАЗИДНИХ КОМПЛЕКСІВ КОБАЛЬТУ ТА НІКЕЛЮ

Кокшарова Т. В.¹, Мандзій Т. В.²

¹Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, м. Одеса, Україна

²Відокремлений структурний підрозділ НУБіП України

"Бережанський агротехнічний інститут",

Бережани, Тернопільська область, Україна

Гідрази́ди ароматичних кислот та їх похідні показують різноманітну біологічну активність, включаючи протипухлинну, антибактеріальну та протигрибкову, протигельмінтну, протисудомну [1–3]. Гідрази́ди кислот виявляють антитуберкульозну активність, яку приписують їх здатності утворювати хелати із двозарядними іонами деяких металів [4]. Багатозаміщені гідрази́ди кислот використовуються для лікування психотичних і психоневротичних станів, при яких головним симптомом є депресія. Гідрази́ди карбонових кислот, їхні похідні та комплекси металів на їх основі використовуються у вирішенні проблем навколишнього середовища, для очищення стічних вод від металів методом екстракції, для сорбції та в іонообміні, для стабілізації полімерів, для аналітичних цілей [2]. Вони є вихідними матеріалами для широкого кола фармацевтичної продукції та поверхнево-активних речовин [3]. Ряд координаційних сполук d-металів здатні виявляти біологічну активність, що перевищує активність вільного ліганду.

Синтезовано координаційні сполуки кобальту(II) та нікелю(II) з бензгідрозидом (Bhz): **I** – $[\text{Co}(\text{Bhz})_3](\text{Benz})_2$; **II** – $[\text{Co}(\text{Bhz})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{Pht})$; **III** – $[\text{Co}(\text{Bhz})_3]_3(\text{HSSal})_3 \cdot 7,5\text{H}_2\text{O}$; **IV** – $[\text{Ni}(\text{Bhz})_2](\text{Benz})_2$; **V** – $[\text{Ni}(\text{Bhz})_3](\text{Benz})_2$; **VI** – $[\text{Ni}(\text{Bhz})_3](\text{Mal})$; **VII** – $[\text{Ni}(\text{Bhz})_3](\text{Pht}) \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; **VIII** – $[\text{Ni}(\text{Bhz})_3]_3(\text{HSSal})_3 \cdot 7,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$, де HBenz – бензойна кислота, H_2Pht – фталева кислота, H_3SSal – 5-сульфосаліцилова кислота, H_2Mal – малінова кислота.

Комплекси **I**, **II**, **IV–VII** синтезували дією на водний розчин бензгідрозиду кристалічного карбоксилату відповідного металу.

Для синтезу комплексів **III** та **VIII** до водного розчину нітрату відповідного металу додавали NaOH, відокремлювали осад гідроксиду і переносили в склянку з 5-сульфосаліциловою кислотою, додавали воду до повного розчинення сульфосаліцилату металу та додавали водний розчин бензгідрозиду [5, 6].

Досліджена біологічна активність синтезованих комплексів кобальту та нікелю щодо ряду мікроорганізмів. Як тест-об'єкти використовували штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Micrococcus luteus* ATCC 4698, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 6896 та дріжджоподібних грибів *Candida albicans* ATCC 18804.

Встановлено, що усі досліджувані комплекси пригнічують приріст біомаси піддослідних штамів. Для більшості речовин найбільше пригнічення росту біомаси спостерігається при концентрації 100 $\mu\text{моль/л}$.

Комплекси кобальту(II) активніші, ніж комплекси нікелю(II). Фунгіцидні властивості виражені сильніше, ніж антимікробні. Грамнегативні бактерії проявляють меншу активність, ніж грампозитивні, для яких чутливість мікроорганізмів спадає в ряді: *Micrococcus luteus* > *Enterococcus faecalis* > *Staphylococcus aureus* > *Bacillus subtilis*.

Було проведено визначення впливу досліджуваних комплексів на формування тест-штамами біоплівки. У цілому, пригнічувальний ефект знижувався у порівнянні з дією на планктонну культуру, що цілком логічно, враховуючи підвищену стійкість мікроорганізмів до антимікробних агентів у складі біоплівок. У більшості випадків максимальне інгібування біоплівкоутворення викликано найвищою з використаних концентрацій. Тим не менш, у випадку культури *M. luteus* незначний ефект спостерігали зазвичай за присутності сполук у мінімальній концентрації – 25 $\mu\text{М}$, у решті варіантів жодного пригнічення формування біоплівки цим тест-штамом не спостерігали.

Комплекси $[\text{Co}(\text{Bhz})_3](\text{H}_2\text{SSal})_2$; $[\text{Ni}(\text{Bhz})_3](\text{Mal})$ та $[\text{Ni}(\text{Bhz})_3]\text{HSSal}$ показали високу здатність до інгібування росту біоплівок як золотавого стафілокока, так і синьогнійної палички.

Таким чином, одержані результати свідчать на користь доцільності подальшого поглибленого вивчення антибактеріальних та фунгіцидних властивостей цих сполук.

Література

1. *Dodoff N., Grancharov K., Gugova R., Spassovska N.* Platinum (II) Complexes of Benzoic- and 3-Methoxybenzoic Acid Hydrazides. Synthesis, Characterization, and Cytotoxic Effect // *J. Inorg. Biochem.* – 1994. – Vol. 54, N 3. – P. 221–233. [http://dx.doi.org/10.1016/0162-0134\(94\)80015-4](http://dx.doi.org/10.1016/0162-0134(94)80015-4).
2. *Odunola O.A., Adeoye I.O., Woods J.A.O.* Synthesis and structural features of copper(II) complexes of benzoic acid and methyl substituted benzoic acid hydrazides and X-ray structure of $\text{Cu}[\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHNH}_2]_2(\text{NO}_3)_2$ // *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry.* – 2002. – Vol. 32, N 4. – P. 801–817. <http://dx.doi.org/10.1081/SIM-120004447>.
3. *Arjunan V., Rani T., Mythili C.V., Mohan S.* Synthesis, FTIR, FT-Raman, UV-visible, ab initio and DFT studies on benzohydrazide // *Spectrochim. Acta. Part A.* – 2011. – Vol. 79, N 3. – P. 486–496. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2011.03.018>.
4. *Sallomi I.J., Al-Daher A.M.* Benzoyl- and Salicyloylhydrazine complexes of mercury(II) chloride. *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1979. Vol. 41, N 11. P. 1608–1609. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-1902\(79\)80189-x](http://dx.doi.org/10.1016/0022-1902(79)80189-x).
5. *Koksharova T., Slyvka Yu., Savchenko O., Mandzii T., Smola S.* 5-Sulfosalicylato Cu(II), Zn(II) and Ni(II) coordination compounds with benzohydrazide: Synthesis, structure and luminescent properties // *J. Mol. Struct.* – 2023. – Vol. 1271. – P. 133980. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133980>.
6. *Koksharova T.V., Slyvka Y.I., Savchenko O.A., Mandzii T.V.* Synthesis and structure of coordination compounds of cobalt(II) 5-sulfosalicylate with benzohydrazide // *Вісник Одеського національного університету.* – 2023. – Vol. 28, N1(84). Хімія. – P. 5–14. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2023.1\(84\).277052](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2023.1(84).277052).