

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.І. МЕЧНИКОВА
ФАКУЛЬТЕТ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ ХІМІЇ ТА ПОЛІМЕРІВ

Дипломна робота
бакалавра

на тему: «Синтез, будова та противірусна активність ароїлгідразонів

4-диметиламінобензальдегіду та їх Sn(IV) комплексів»

Synthesis, structure and antiviral activity of 4-dimethylaminobenzaldehyde
aroylhydrazones and their Sn(IV) complexes

Виконала: студентка V курсу заочної форми
навчання напряму підготовки 6.040101 Хімія

Гайтанжи Тетяна Дмитрівна

Керівник: к. х. н., доц. Шматкова Н.В. _____

(підпис)

Рецензент: д. х. н., проф. Сейфулліна І. Й.

Рекомендовано до захисту:
Протокол засідання кафедри
№ _____ від _____ 2019 р.

Завідувач кафедри
_____ д. х. н., проф. Сейфулліна І. Й.
(підпис)

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії № ____
протокол № ____ від _____ 2019 р.

Оцінка _____ / _____ / _____

(за національною шкалою, шкалою ECTS, бали)

Голова екзаменаційної комісії
_____ д.х.н., проф. Ішков Ю.В.
(підпис)

Одеса-2019

РЕФЕРАТ

Дипломна робота виконана на кафедрі загальної хімії та полімерів та присвячена синтезу комплексів Sn(IV) з ароїлгідрозонами 4-диметиламінобензальдегіду, встановленню їх складу, будови, а також визначенню впливу на ріст бактеріального тест-штаму *S. Aureus* та протифагову дію на модельній системі бактерія *Staphylococcus aureus* – полівалентний стафілококовий бактеріофаг

В роботі синтезовано 2-гідроксибензоїл-, нікотиноїл- та ізонікотиноїлгідрозони 4-диметиламінобензальдегіду, та отримано нові відповідні комплекси Sn(IV), визначено їх склад та будову.

Встановлено, що всі комплекси представляють собою цвіттер-іонні сполуки за рахунок локалізації негативного заряду на координаційному вузлі стануму, який компенсується протонуванням нітрогенвмісного заступника (N_{py}) в гідразидному або в альдегідному ($R = 4-N(CH_3)_2$) фрагментах молекул гідразону.

У всіх сполук виявлено досить високу здатність знижувати літичну активність стафілококового бактеріофага щодо *Staphylococcus aureus*. Комплекси стануму(IV) в цілому показали більш високу активність щодо бактеріофага, ніж відповідні гідразони. Причому найбільш виражену антифагову дію виявив комплекс з нікотиноїлгідрозоном (інгібування на рівні 99 %).

Найбільш активні комплекси з нікотиноїл- та ізонікотиноїлгідрозонами можуть бути рекомендовані для вивчення активності щодо вірусів ссавців на моделі культури клітин.

Можлива область застосування: фармація (фізіологічно активні речовини).

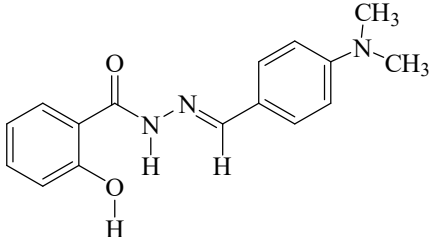
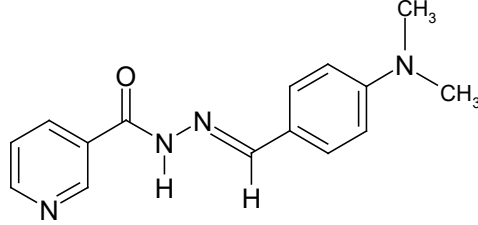
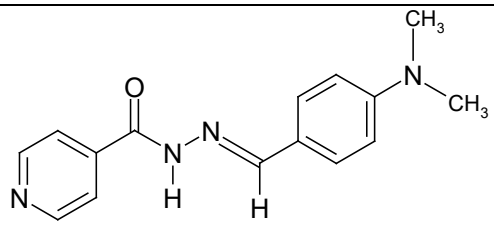
Ключові слова: гідразони, комплекси Sn(IV), протифагова дія, протимікробна дія, *Staphylococcus aureus*

Робота викладена на 43 сторінках, має 4 таблиці, 13 малюнків. У роботі використано 44 літературних джерел (29 вітчизняних, 15 зарубіжних).

ЗМІСТ

Список скорочень і умовних позначень	4
Вступ.....	4
Розділ 1. Огляд літератури	6
1.1. Стан комплексоутворююча і здатність станум тетрахлориду і органохлоростануму(IV) в різних середовищах	6
1.1.2. Комплексоутворення Sn (IV) з нітроген- і оксигенвмісними органічними молекулами	8
Розділ 2. Експериментальна частина.....	21
2.1 Методики проведення експерименту	21
2.1.1. Методика синтезу і ідентифікація 2-ОН-бензоїл- і піридиноїлгідрозонів 4-N, N- диметиламінобензойного альдегіду.....	21
2.1.2. Методики синтезу і склад комплексів $SnCl_4$ з 2-ОН-бензоїл- і піридиноїлгідрозонами 4-N, N- диметиламінобензойного альдегіду.....	22
2.1.3. Методика визначення впливу сполук на ріст культури <i>Staphylococcus aureus</i> .	23
2.1.4. Методика визначення протифагової активності сполук.....	24
2.2. Методи аналізу і фізико-хімічних досліджень комплексів.....	25
2.3. Обговорення результатів.	26
2.3.1 Склад і будова комплексів $SnCl_4$ з 2-ОН-бензоїл- и піридиноїлгідрозонами 4– диметиламінобензальдегіду	26
2.3.2. Оцінка потенційної противірусної активності ароїлгідрозонів та відповідних комплексів $SnCl_4$ у модельній системі «бактеріофаг-хазяїн»	31
Висновки	35
Список літератури	36

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Назва	Позначення	Формула
2-гідрокси-бензоїлгідрозон <i>para</i> -N,N- диметиламінобензальдегіду	2-OH-HVdb	
нікотиноїлгідрозон <i>para</i> -N,N- диметиламінобензальдегіду	HNdb	
ізонікотиноїлгідрозон <i>para</i> -N,N- диметиламінобензальдегіду	HIdb	

РСА	рентгеноструктурний аналіз
ДТА	диференційний термічний аналіз
ДТГ	диференційний термогравіметричний аналіз
ТГ	термогравіметрична крива
ІЧ	інфрачервона спектроскопія

ВСТУП

За останні десятиріччя всесвітній фармацевтичний ринок насичувався десятками нових противірусних препаратів, але проблема профілактики та етіотропної терапії найбільш розповсюджених вірусних інфекцій не вирішена. Тому пошук активних хіміотерапевтичних засобів проти вірусних патогенів залишається актуальним і перспективним завданням. Тривалий час вивчаються біологічні ефекти численної групи сполук, об'єднаної загальною назвою «гідразони». На сьогоднішній день у представників цієї групи виявлено антибактеріальну, протизапальну, протисудомну, антипаразитарну та інші види активності, серед яких і противірусна [1].

Особливий інтерес в цьому плані представляє створення вище зазначених засобів на основі металокомплексів, молекули яких містять дві біологічно активні складові, зокрема як у нашому випадку Sn(IV) і відповідні гідразони. Координація останніх до Sn(IV) супроводжується зміною конформації, розподілу електронної густини в ньому і, як наслідок синергізму їх дії, тобто до посилення біологічної активності. Це було доведено нами на прикладі багатьох координаційних сполук Sn(IV) з різними гідразонами, які було отримано на кафедрі загальної хімії та полімерів [2-13].

Робота з вірусами людини та тварин пов'язана з досить високим ризиком для дослідника, тривалим часом інкубації, значною трудомісткістю та матеріальними витратами, тому на етапі скринінгу необхідним є використання відносно безпечних та дешевих моделей «вірус/клітина-хазяїн». Однією з таких моделей може служити система «бактеріофаг-хазяїн» [14]

Метою роботи був синтез нових комплексів SnCl₄ та оцінка потенційних противірусних властивостей 2-гідроксибензоїл-, нікотиноїл- та ізонікотиноїлгідразонів 4-диметиламінобензальдегіду та їх комплексів зі станумом(IV) на модельній системі «бактеріофаг-хазяїн».

З метою подальшого вивчення комплексоутворюючої здатності SnCl₄ в даній роботі в якості **об'єктів вивчення** були взяті бензоїл- і піридиноїлгідразони R¹-бензойного альдегіду, який відрізняється наявністю,

положенням та природою замісника як в гідразидному ($R=H$, 2-OH, 2-,4-NH₂, α -, β -, γ - N_{py}), так і в альдегідному ($R=H$, 4-N(CH₃)₂) фрагментах їх молекул. Це дозволяє відстежити вплив на склад, будову та координаційну форму ліганду в комплексах, в тому числі, при одночасній наявності двох нітрогенвмісних замісників.

Дані цілі лягли в основу формулювання завдань дослідження:

- ✓ Синтезувати 2-гідроксибензоїл-, нікотиноїл- та ізонікотиноїлгідразони 4-диметиламінобензальдегіду.
- ✓ Взаємодією SnCl₄ з ароїлгідразонами в ацетонітрилі синтезувати комплекси, определить их состав и строение.
- ✓ Простежити вплив гідразидного (2-OH-бензоїл- і β -, γ -піридиноїл-) і альдегідного (пара-диметиламінобенз-) фрагментів молекул на будову, координовану форму ліганду і центри протонування в комплексах.
- ✓ Дослідити вплив гідразонів та комплексів на ріст бактеріального тест-штаму *S. Aureus*
- ✓ Дослідити протифагову дію гідразонів та комплексів на модельній системі бактерія *Staphylococcus aureus* – полівалентний стафілококовий бактеріофаг та визначити вплив комплексоутворення на ефективність дії.

Об'єкти дослідження – комплекси SnCl₄ з арилгідразонами бенз- (пара-диметиламінобенз-) альдегідів.

Предмет дослідження – склад і будова нових координаційних сполук олова (IV) з арилгідразонами бензальдегіду і пара-диметиламінобензальдегіду.

Методи дослідження – елементний аналіз, кондуктометрія, мас спектрометрія та ІЧ спектроскопія, спектрофотометрія, термогравіметрія, титриметрія.

ВИСНОВКИ

1. Взаємодією SnCl_4 з 2-ОН-бензоіл- і β -, γ - піридиноїлгідрозонамі 4-диметиламінобензойного альдегіду (HL) в ацетонітрилі синтезовані комплекси $[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H})]$, в яких реалізується $\text{O}_{(\text{C}\cdot\text{O})}\text{-N}_{(\text{CH}=\text{N})}$ -координація енольної форми ліганду та координаційний вузел $\{\text{SnCl}_4\text{ON}\}$.
2. Встановлено, що зміщенню кето-енольної рівноваги в молекулах гідрозонів сприяє наявність в їх фрагментах вакантного атома нітрогену, за рахунок протонування якого $(\text{HN}_{\text{py}}^+)$ і $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2^+$ компенсується негативний заряд, локалізований на координаційному вузлі стануму(IV) і утворюються цвіттер-іонні комплекси; при наявності таких атомів одночасно в гідрозидному і в альдегідному фрагментах, протонується тільки $(\text{HN}_{\text{py}}^+)$ в гідрозидному.
3. Встановлено, що гідрозони та комплекси Sn(IV) у концентраціях 25, 50 та 100 мкг не викликала повного пригнічення росту бактеріального штаму *S. aureus* ATCC 25923, що був використаний як чутлива до бактеріофага модель.
4. Виявлено досить високу здатність гідрозонів та комплексів знижувати літичну активність стафілококового бактеріофага щодо *Staphylococcus aureus*. Комплекси стануму(IV) в цілому показали більш високу активність щодо бактеріофага (89 – 99%), ніж відповідні гідрозони (50 – 70%). Найбільш виражену антифагову дію виявив комплекс Sn(IV) з нікотиноїлгідрозоном (інгібування на рівні 99 %).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Singh N., Ranjana R., Kumari M., Kumar B. A Review on Biological Activities of Hydrazone Derivatives // International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. – 2016. – Vol. 8(3). – P. 162-166.
2. Зинченко О.Ю., Шматкова Н.В., Сейфуллина И.И., 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.
3. Шматкова Н.В. Продукты взаимодействия SnCl_4 с R-бензоилгидразонами бенз-(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.
4. Шматкова Н.В., Сейфуллина И.И., Зинченко О.Ю. Синтез, строение и противомикробная активность хелатов SnCl_4 с пиридинойгидразонами ароматических альдегидов // Укр. хим. журнал. – 2013. – Т. 79, № 3 – С. 33-39.
5. Шматкова Н.В., Сейфуллина И.И., Александрова А.И., Полищук А.В. Комплексы [тетрахлоро-(N-4-R-бензилиден-салицилоилгидразинато- N, O) олова (IV)], где R = OCH_3 , Br, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и их противовоспалительная активность // Вісник ОНУ. Хімія.- 2013. - Т. 18 (46)-№2. С. 16-24.
6. Варбанец Л.Д., Мацелюх О.В., Нідялкова Н.А., Гудзенко О.В., Авдіюк К.В., Шматкова Н.В., Сейфулліна І.Й. Вплив координаційних сполук германію(IV) та стануму(IV) на активність деяких гліколітичних і протеолітичних ферментів мікроорганізмів // Мікробіол. журн. – 2014. – №6. – С.11-18.
7. Нідялкова Н. А., Варбанець Л. Д., Сейфулліна І. Й., Шматкова Н. В. Вплив координаційних сполук стануму(IV) та германію (IV) на активність пептидаз *Bacillus thuringiensis* VAR. *israelensis* IMB B-7465 // *Biotechnologia Acta*, 2015. Т. 8. № 4. С 82-91. DOI: 10.15407/biotech8.04.082

8. Зінченко О.Ю., Шматкова Н.В., Сейфулліна І.Й., Лерер В.О. Вплив похідних ізоніазиду на чутливість лактамазапродукувальних *Staphylococcus aureus* до пеніциліну // Мікробіологія і біотехнологія. - 2014. - №4. – С.52-60.
9. Александрова О.І. Протисудомна й антидепресивна активність нових комплексів SnCl_4 з саліцилоїлгідрозонами бензальдегіду та 4-бромбензальдегіду при пероральному введенні / О.І. Александрова, І.А. Кравченко, О.Г. Прокопчук, Н.В. Шматкова, І.Й. Сейфулліна // Одеський медичний журнал. – 2015. – Т. 151 - №5. – С. 24 – 27
10. Шматкова Н.В. Комплексы Sn(IV) с 2-нафтоил-(3-гидрокси-2-нафтоил)гидразонами 2- гидроксикарбальдегидов / Шматкова Н.В., Яловский Г.В., Сейфуллина И.И., Самбурский С.Э. // Вопросы химии и хим. технологи. 2009. – №4. – С. 165-168.
11. Сейфуллина И.И. Новый этап в развитии координационной химии ароил-(пиридиноил)гидразонов замещенных бенз-(1-нафт)альдегидов / Сейфуллина И.И., Шматкова Н.В. // Вісник ОНУ. - Т.13, №2. С. 5-26.
12. Шматкова Н.В. Синтез, термическая устойчивость и строение комплексов олова (IV) с бензоил-(салицилоил)гидразонами ароматических альдегидов / Шматкова Н.В., Яловский Г.В., Сейфуллина И.И., Самбурский С.Э. // Вісник ОНУ. - Т.13, №12. С. 65-72.
13. Шматкова Н.В. Вплив ізонікотиноїлгідрозона 2-гидроксибензальдегіду та його комплексів на ріст умовно-патогенних бактерій / Шматкова Н.В., Зінченко О.Ю., Сейфулліна І.Й., Філіпова Т.О., Подуст В.С. // Вісник ОНУ. 2009. - Т. 14, №.4 - С. 67-73.
14. Cock I., Kalt F. R. A modified MS₂ bacteriophage plaque reduction assay for the rapid screening of antiviral plant extracts // Pharmacognosy Res. – 2010. – Vol. 2(4). – P. 221–228.
15. Рипан Р. Неорганическая химия. Химия металлов. / Рипан Р., Четяну И. Пер. с рум. – М.:Мир, 1971. – Т. 1. – 560 с.

16. Спицин В.И. Неорганическая химия / Спицин В.И., Мартыненко Л.И. – М. :МГУ, 1994. – 624 с
17. Третьяков И.Л. Неорганическая химия. / Третьяков И.Л. М. :МГУ, 2004. – 324 с.
18. Реми Г. Курс неорганической химии. / Реми Г. – М. :Мир, 1972. – 824 с.
19. Гутман В. Химия координационных соединений в неводных средах. / Гутман В. – М. :Мир, 1971. – 220 с
20. Морисон Р. Органическая химия. / Морисон Р., Бойд.Р – М.:Мир, 1974. – 1132 с.
21. Коттон Ф. Современная неорганическая химия. / Коттон Ф., Уилкинсон Дж. – М.:Мир, 1969. – 494 с
22. Basu Baul Swarnali. Organotin (IV) complexes of aromatic acid hydrazides: Preparation and spectroscopic studies / Basu Baul Swarnali, Basu Baul Tushar S., Rivarova T. // Synth. and React. Inorg. and Metal-Org. Chem. 2 – 1999. – Vol.29. –P.215-231.
23. Kriza A. Complexes of tin (IV) with some Schiff base derived from 1-H-idol-2, 3-dione / Kriza A., Parnau C // Acta chim. sloven. N 3. – 2001. – Vol.48. –P.445-452
24. Гарновский А.Д. Комплексные соединения титана (IV), олова (IV) и тория с ароматическими и гетероциклическими азометинами / Гарновский А.Д., Минкин В.И., Осипов О.А., Панюшкин В.Т. и др. // Журн. неорган. химии. – 1967. – Т.12, №9. – С. 2443-2447.
25. Гарновский А.Д. Типоуправляемый синтез координационных соединений / Гарновский А.Д. // Коорд. химия. – 1992. – Т.18, вып.7. – С. 675-698
26. Biradar N.S. A spectroscopic study of tin (IV) complexes with multidentate Schiff bases / Biradar N.S., Kulkarni V.H. // J. inorg. nucl. Chem. – 1971. – Vol.33. –P. 3781-3786

27. Aggarwal R.C. Synthesis and characterization of tin (IV) complexes chloride complexes of acetone pyridinoyl hydrazones / Aggarwal R.C., Varaprasada Rao Dss. // *Inorg. nucl. Chem.* – 1981. – Vol.43. – P. 1922-1926.
28. Han Dong Yin Synthesis and structural characterization of diorganotin (IV) with pyruvic acid isonicotinyldihydrazone and pyruvic acid salicylaldehyde Schiff base / Han Dong Yin, Min Hong, Da Qi Wang, Sheng Cai Xue. // *J. of Organometallic Chem.* – 2005. – Vol.690, №6 – P. 1669-1676.
29. Han Dong Yin. Synthesis and characterization of di- and triorganotin(IV) complexes with Schiff base ligand pyruvic acid 3-hydroxy-2-naphthoyl dihydrazone / Han Dong Yin, Shao Wen Chen. // *J. of Organometallic Chem.* – 2006. – Vol. 5, № 12 – P. 1567-1570.
30. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии / Вейганд-Хильгетаг. – М.: Химия, 1968. – 944 с.
31. Danesh A., Behravan J., Ramezani M., Sabeti Noghabi Z. Development of a Plaque Reduction Assay as an Antiphage Activity Evaluation Method // *Research in Molecular Medicine.* – 2015. – Vol. 3 (3). – P. 23-27.
32. Merrill C.R., Friedman T.B., Yarkin R. Isolation of bacteriophages from commercial sera // *In Vitro.* – 1972. – Vol. 8. – P. 91-93.
33. Гордон А., Форд Р. Спутник химика / Гордон А., Форд Р. – М.: Мир, 1976. – 541 с.
34. Органические растворители. Физические свойства и строение / Вайсбергер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Тупс Э. – М.: ИЛ, 1958. – 519 с.
35. Ключников Н.Г. Руководство по неорганическому синтезу / Ключников Н.Г. – М.: Химия, 1965. – 104 с.
36. Спиваковский В.Б. Аналитическая химия олова/В.Б.Спиваковский//М.:Наука – 1975. – 245с.
37. Geary W.J. The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds / Geary W.J. // *Coord. Chem. Rev.* – 1971. – № 7. – P. 81-122.

38. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / Наканиси К. – М.: Мир, 1965. – 216 с.
39. Накамото К. Инфракрасные спектры неорганических и координационных соединений / Накамото К. – М.: Мир, 1966. – 411 с.
40. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / Беллами Л. – М.: ИЛ, 1963. – 590 с
41. Орисик С.І. Координаційні сполуки родію (III) з саліциліденгідразонами карбонових кислот / Орисик С.І., Чундак С.Ю., Волков С.В., Пехньо В.І., Харькова Л.Б. // Укр. хим. журнал. – 2001. – Т.67, № 1. – С. 3-7.
42. Angela Kriza. Complexes of Sn(IV) and Zr(IV) with a Schiff base ligand derived from isatin and o-aminophenol / Angela Kriza, Carmen Pârnaşu, N. Popa. // Analele University Bucurestii. 2002. – Vol. 11-№ 1. – p.191-195.
43. *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
44. 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.