

УДК 541.49:546.814.131:547.288.3

Н. В. Шматкова¹, О. Ю. Зинченко², И. И. Сейфуллина¹¹Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, кафедра общей химии и полимеров, ул. Дворянская, 2, г. Одесса, 65026, Украина;
e-mail: nshmatkova@ukr.net²Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова, кафедра микробиологии, вирусологии и биотехнологии, Шампанский переулок, 2, г. Одесса, 65058, Украина; e-mail: farmikr@ukr.net**КОМПЛЕКСЫ Sn(IV) С ИЗОНИКОТИНОИЛГИДРАЗОНАМИ АРОМАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ. СИНТЕЗ, ХАРАКТЕРИСТИКА, ВЛИЯНИЕ НА РОСТ *Mycobacterium Tuberculosis***

Взаимодействием SnCl_4 с изоникотиноилгидразонами R-бензойных альдегидов (R-HIb) в ацетонитриле синтезированы $[\text{SnCl}_4(\text{R-Ib-H})]$, где R=H (1), 4-Br (2), 4- NO_2 (3), 2- OCH_3 (4), 4- OCH_3 (5), $-\text{OC}_7\text{H}_{15}$ (6), а с гидразоном 2-ОН-нафтольного альдегида (2-ОН- H_2Inf) – $[\text{SnCl}_4(2\text{-OH-Inf-H})]$ (9). Комплексы охарактеризованы методами масс-спектрометрии, кондуктометрии, термогравиметрии и ИК спектроскопии. Установлено влияние состава комплексов, природы заместителей (R) на активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis*.

Ключевые слова: тетрахлорид олова, SnCl_4 , изоникотиноилгидразоны, комплексы Sn(IV), минимальная ингибирующая концентрация, МИК, *Mycobacterium tuberculosis*

В современных условиях к основным особенностям туберкулеза следует отнести негативную динамику всех эпидемиологических показателей, а также возросшую устойчивость микобактерий к противотуберкулезным препаратам. В некоторых странах, в том числе, в Украине инфицированность взрослого населения микобактериями туберкулеза достигает 80-90%, ежедневно умирают от туберкулеза 29 человек, частота первичной химиорезистентности составляет от 7 до 25 % больных в разных регионах, а вторичная резистентность достигает 75 % [1].

К числу перспективных путей преодоления микробной резистентности можно отнести направленный синтез биокоординационных соединений, объединяющих в себе действие лекарственного препарата и биологически активного металла-комплексобразователя [2, 3]. К таким препаратам относится гидразид изоникотиновой кислоты (изониазид) – «Тубазид» [4], который ингибирует рост туберкулезных бактерий, эффективен в комбинированной терапии туберкулеза и является активным противоопухолевым агентом. Его основной побочный эффект – повреждение печени, которое значительно снижается в составе комплекса с медью по аналогии с комплексами других препаратов, в частности на основе изоникотиноилгидразонов – продуктов конденсации изониазида с альдегидами, к которым относится «Фтивазид». В их составе сохраняется C(O)NH-группа, присутствие которой, наряду с другими функциональными группами [2], оказывает влияние на биологическую активность гидразидов и гидразонов [2, 5].

В последние годы выявлена биологическая активность органических производных олова(IV) [6], а также полученных нами оловохлорсодержащих комплексов с ароилгидразонами [7-12]. Прослежено, что физиологическое действие во многом

определяется типом комплекса (молекулярные и цвиттер-ионные хелаты, внутри-комплексные), составом координационного узла, наличием, природой и сочетанием заместителей в молекулах лигандов.

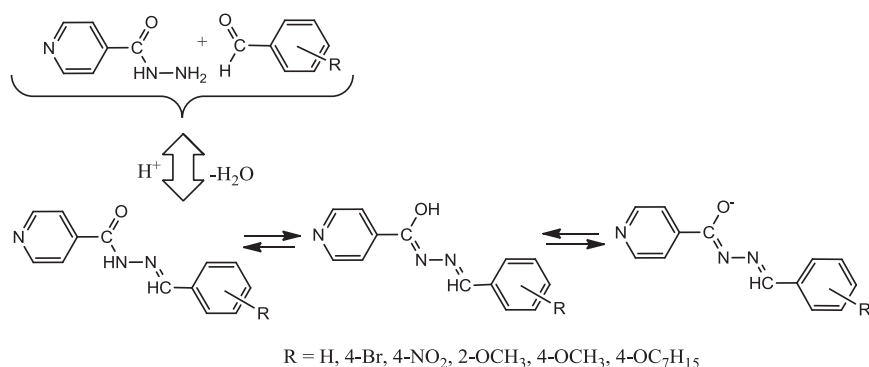
Среди ряда цвиттер-ионных комплексов Sn(IV) особый интерес вызывает комплекс с изоникотиноилгидразоном 4-диметиламинобензальдегида (Hldb), так как в составе его молекулы $[\text{SnCl}_4(\text{ldb}\cdot\text{H})](7)$, присутствуют два вакантных высокоосновных атома азота (N_{py} и $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) [12]. Рентгеноструктурный анализ показал, что компенсация заряда на узле $\{\text{SnCl}_4\text{ON}\}^-$ происходит за счёт HN^+_{py} . При введении 2-ОН-группы в альдегидный фрагмент (H_2Is) цвиттер-ионный тип комплекса сохраняется $[\text{SnCl}_3(\text{Is}\cdot\text{H})](8)$, а состав координационного узла меняется на $\{\text{SnCl}_3\text{O}_2\text{N}\}^-$ [11]. Особенностью 7, 8 является делокализация заряда и длин связей в оксиазиновом фрагменте.

Открытым оставался вопрос, какое влияние на состав, строение и, следовательно, противотуберкулёзную активность комплексов олова(IV) с изоникотиноилгидразонами окажет введение различных заместителей в альдегидный фрагмент их молекул. В связи с этим была сформулирована цель настоящей работы: синтезировать и охарактеризовать комплексы олова(IV) с изоникотиноилгидразонами R-бензойных альдегидов, где R = H, 4-Br, 4-NO₂, 2-OCH₃, 4-OCH₃, 4-OC₇H₁₅ и 2-ОН-нафтольного альдегида, установить влияние состава координационных узлов Sn(IV), а также природы и положения заместителей (R) в их молекулах на рост *Mycobacterium tuberculosis*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы SnCl_4 “осч” ($\rho=2,03\text{ г/мл}$), гидразид изоникотиновой кислоты “ч”, R-бензойные (R=H, 4-Br, 4-NO₂, 2-OCH₃, 4-OCH₃, 4-OC₇H₁₅) и 2-ОН-нафталальдегиды “ч”; органические растворители очищали по [13].

Синтез гидразонов проводили по общей методике реакцией конденсации [11] гидразида изоникотиновой кислоты с эквимольным количеством R-бензойных альдегидов (R-HIb) и 2-ОН-нафталальдегида (2-ОН-H₂Inf) в этаноле по схеме:



Полученные гидразоны промывали этанолом и сушили при 80 °С до постоянной массы, чистоту контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в элюенте хлороформ : метанол = 20 : 1. Выход R-HIb, % и ($T_{\text{пл}}$, °С): R = H – 88(202),

R = 4-Br – 81(225), R = 4-NO₂ – 78(256), R = 2-OCH₃ – 87(239), R = 4-OCH₃ – 82(262), R = OC₇H₁₅ – 80(234); 2-OH-H₂Inf – 87(242).

Комплексы SnCl₄ с изоникотиноилгидразонами [SnCl₄(R-Ib·H)] · nCH₃CN, R = H (**1**); 4-Br (**2**); 4-NO₂ (**3**); 2-OCH₃ (**4**); n=1, 4-OCH₃ (**5**); n=1, 4-OC₇H₁₅ (**6**) получали прибавлением при непрерывном перемешивании 2·10⁻³ моль SnCl₄ к насыщенным при t кип. ацетонитрильным растворам, содержащим 2·10⁻³ моль гидразонов. Полученные растворы выдерживали при ~55 °С до образования светло-желтых кристаллических осадков, которые после перемешивания отделяли из горячих смесей, промывали на Shott-фильтре ацетонитрилом (2×5 мл) и сушили при 80 °С до постоянной массы. Выход 72-85 %.

Комплекс [SnCl₃(2-OH-Inf·H)] (**9**) синтезирован добавлением при непрерывном перемешивании 0.002 моль (0.23 мл) SnCl₄ к горячему (50 °С) раствору 2-OH-H₂Inf (0.002 моль в 40 мл метанола). Образующийся при этом осадок сразу отделяли на Shott-фильтре, промывали горячим метанолом (2×10 мл) и сушили при 80 °С до постоянной массы. Выход 67%.

Удельное сопротивление 10⁻³М растворов (1-6, 9) измеряли в нитробензоле и ДМФА с помощью цифрового измерителя «Экономикс – эксперт», тип электролита определяли в соответствии [14]. Содержание галогена (Gal) определяли меркурометрически [15], олова – методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ICP) на приборе «Optima – 2100 DV» фирмы «Perkin – Elmer», углерода, водорода и азота на C, H, N анализаторе Flash EA 1112. Результаты элементного анализа представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты элементного анализа 1-6, 9 и их минимальные ингибирующие концентрации (МИК) на штамм *M. tuberculosis* H37Av

№	Вычислено, %					Брутто формула	Найдено, %					МИК, мкМ/мл
	C	H	N	Gal	Sn		C	H	N	Gal	Sn	
1	32,13	2,27	8,65	29,21	24,45	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ OSnCl ₄	32,06	2,21	8,75	29,19	24,49	3,125
2	27,64	1,78	7,44	39,28	21,03	C ₁₃ H ₁₀ N ₃ OSnCl ₄ Br	27,74	1,84	7,53	39,36	21,13	3,125
3	29,41	1,89	10,56	26,73	22,38	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₃ SnCl ₄	29,49	1,73	10,64	26,79	22,31	6,25
4	32,61	2,52	8,15	27,50	23,02	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ SnCl ₄	32,67	2,47	8,25	27,55	23,12	0,78
5	34,52	2,87	10,06	25,48	21,33	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ SnCl ₄	34,45	2,93	10,13	25,45	21,23	3,125
6	41,24	4,37	8,74	22,13	18,53	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂ SnCl ₄	41,32	4,30	8,67	22,10	18,45	3,125
9	39,63	2,33	8,15	20,64	23,04	C ₁₇ H ₁₂ N ₃ O ₂ SnCl ₃	39,55	2,24	8,21	20,57	22,87	25,0

Термогравиметрические исследования проведены на Q-derivатографе системы Паулик-Паулик-Эрдей. Образцы нагревали на воздухе от 20 до 1000 °С со скоростью 10 град/мин. Навеска 80 мг, держатель образца – платиновый тигель без крышки, эталон – прокаленный Al_2O_3 . Масс-спектры записывали на приборе МХ-1321 с прямым вводом пробы в область ионизации при напряжении 70 эВ, температура 220 °С. ИК спектры поглощения ($4000 - 400\text{см}^{-1}$) соединений, таблетированных с KBr, записывали на спектрофотометре Shimadzu FTIR-8400S.

Исследование антимикотической активности проводили микрометодом серийных разведений (МАВА) в жидкой среде 7Н9 (Middlebrook 7Н9 Broth) без твина-80 в диапазоне концентраций 0,4-100 мкМ/мл [16]. В качестве препарата сравнения использовали «Тубазид» в концентрациях 0,04-18,6 мкМ/мл. Тест-организмом служил штамм *M. tuberculosis* H37Av. Жизнеспособность клеток определяли после 7 суток инкубации в присутствии 1-9 с помощью красителя Alamar Blue. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) определяли визуально по лунке с наибольшим разведением 1-9, в которой не изменился цвет индикатора, и с помощью планшетного ридера Fluostar Omega (BMG Labtech) по флюоресценции среды при 570 нм. Результаты приведены в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимодействием $SnCl_4$ с изоникотиноилгидразами R-бензойных альдегидов (R-HIb) в ацетонитриле синтезированы комплексы $[SnCl_4(R-Ib \cdot H)] \cdot nCH_3CN$, R = H (**1**); 4-Br (**2**); 4-NO₂ (**3**); 2-OCH₃ (**4**); n=1, 4-OCH₃ (**5**); n=1, 4-OC₇H₁₅ (**6**), в которых независимо от альдегидного фрагмента (рис. 1) реализуется одинаковое мольное соотношение Sn : гидразон : Cl = 1 : 1 : 4. Все комплексы являются неэлектролитами в нитробензоле ($\lambda < 10\text{ Ом}^{-1}\cdot\text{см}^2\cdot\text{моль}^{-1}$), хорошо растворимы в ДМФА (неэлектролиты, $\lambda = 31 - 34\text{ Ом}^{-1}\cdot\text{см}^2\cdot\text{моль}^{-1}$), ДМСО, средне – в метаноле и ацетонитриле, и практически нерастворимы в диэтиловом эфире и хлороформе.

Характерно, что в масс-спектрах комплексов присутствуют пики с m/z 36[HCl]⁺ и $[SnCl_3(R-Ib)]^+$, где R-HIb – молярная масса соответствующего гидразона. Среди оловосодержащих частиц наибольшей интенсивностью характеризуется пик ¹²⁰Sn.

Сольватный состав **5**, **6** был доказан расчётами по кривым ТГ (Δm (ТГ), % = 7,3(**5**) и 6,5(**6**) – ($\Delta m_{\text{теор}},\% = 7,4$ (**5**) и 6,4(**6**) для удаления 1Моль CH_3CN соответственно)), а также результатами элементного анализа образцов, полученных изотермическим выдерживанием при температурах начала соответствующих эффектов 110-210 °С (170↓) – (**5**), 120-230 °С (190↓) – (**6**).

Дальнейший термораспад **5**, **6** подобно 1-4 проходит ступенчато: на первой стадии – дегидрохлорирование, которое в случае **1**, **5**, **6** характеризуется отдельным эндо-эффектом удаления 1 Моль хлороводорода в интервале 280 - 340 °С. Результаты анализа продуктов, образующихся при t_{max} эффекта (330 °С – **1**, 310 °С – **5**, 320 °С – **6**), согласуются с равенством $\Delta m_{\text{зак}} = \Delta m(\text{ТГ}) = \Delta m_{\text{теор}}(-HCl)$. В отличие от **1**, **5**, **6** дегидрохлорирование **2**, **3**, **4** сопровождается более глубокой деструкцией с эндо-эффектом, переходящим в экзо- (в частности, для комплекса (**4**) $t_{\text{max}} = 410\downarrow, 440\uparrow$). Заканчивается термолитиз всех комплексов образованием SnO_2 , масса которого по ТГ меньше теоретически рассчитанной на 15-25 %, за счёт удаления газообразных оловохлорсодержащих частиц при окислительной термодеструкции [11, 12].

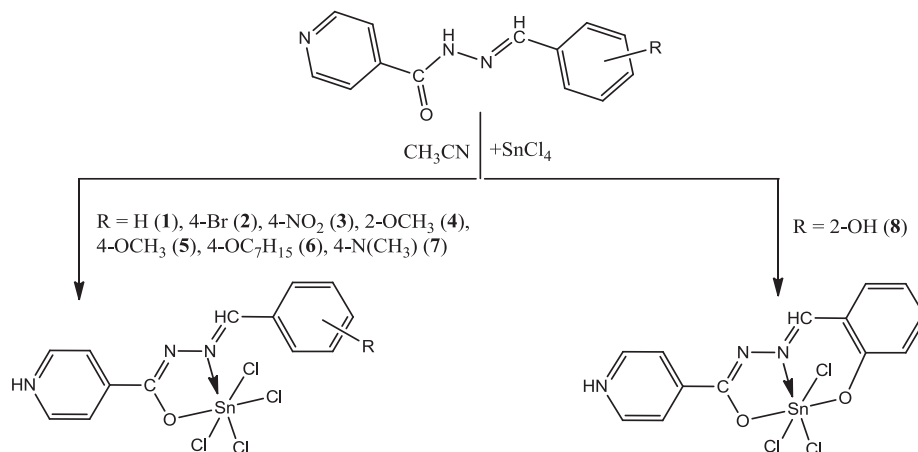


Рис. 1. Схема строения комплексов 1 - 8.

При замене альдегидного фрагмента в молекулах пиридилоилгидразонов (R-бенз- на 2-гидрокси-1-нафт-(2-OH-H₂Inf)) был получен комплекс-неэлектролит ($\lambda_{\text{ДМФА}} = 40 \text{ Ом}^{-1}\cdot\text{см}^2\cdot\text{моль}^{-1}$) состава $[\text{SnCl}_3(2\text{-OH-Inf-H})](9)$ (рис. 2).

Его термолиз сопровождается дегидрохлорированием с образованием устойчивого в интервале 360 – 420°C соединения $[\text{SnCl}_2(2\text{-OH-Inf})]$, а фрагментация под действием электронного удара – частиц с m/z 36 $[\text{HCl}]^+$ и 479 $[\text{SnCl}_2(2\text{-OH-Inf})]^+$.

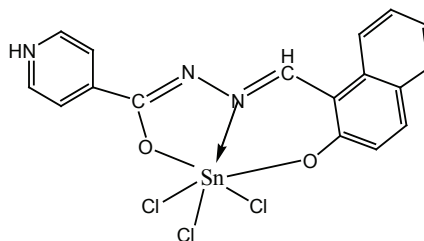


Рис. 2. Схема строения (9)

Сравнение ИК-спектров **1-6** и **9** и ранее полученных охарактеризованных РСА комплексов $[\text{SnCl}_4(\text{Idb-H})](7)$ [12] и $[\text{SnCl}_3(\text{Is-H})](8)$ [11] соответственно показало, что в **1 – 6** реализуется O(C-O)–N(N=CH)-координация енольной формы лиганда и формируется координационный узел $\{\text{SnCl}_4\text{ON}\}^-$ (рис. 1), а в **9**, за счёт O(C-O)–N(N=CH)–O(Ph-O)-координации, состав узла меняется – $\{\text{SnCl}_3\text{O}_2\text{N}\}^-$ (рис. 2), а енольная форма сохраняется.

Так, в спектрах **1-6** и **9** ($\nu(\text{CH})_{\text{кольца}} - 3050-2923$; $\nu(\text{C=N}) - 1630-1615$; $\nu(\text{C=C})_{\text{кольца}} - 1608-1603 / 1586 / 1488-1485$; $\delta_{\text{py}} - 1005-1003/627-625/421-417$; $\nu(\text{Sn-O}) - 584-570$; $\nu(\text{Sn-N}) - 478-470$) в области 1672-1600 см^{-1} , по сравнению с соответствующими гидразонами ($\nu(\text{NH}) - 3215-3190$; $(\text{CH})_{\text{кольца}} - 3058-3027$; $(\text{C=O}) - 1672-1645$; $(\text{C=N}) - 1635-1622$; $(\text{C=C})_{\text{кольца}} - 1605-1603/1588-1576/1488$;

$\{\sigma(\text{NH}) + \delta(\text{NCO})\} - 1560\text{--}1555/1548\text{--}1540$; $\delta_{\text{py}} - 995\text{--}991, 618\text{--}615, 405\text{--}402 \text{ см}^{-1}$) исчезают $\nu(\text{C}=\text{O})$ и наблюдаются только $\nu(\text{CH}=\text{N})$ и $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{кольца}}$ [17, 18]. Наряду с этим, отсутствуют $\nu(\text{NH})$, $\delta(\text{NH})$ и появляются $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ и $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. Частоты ($\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_3$ при $2950, 2929, 2830 \text{ см}^{-1}$), ($\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{C}$, 1250 см^{-1}) и ($\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)/\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$, $1450, 1370 \text{ см}^{-1}$) практически не меняются в спектрах комплексов **4-6** по сравнению с гидразонами [18]. Частота $\nu(\text{OH})$ в спектре **9** отсутствует по сравнению с $2\text{-OH}-\text{H}_2\text{Inf}$ (3380 см^{-1}).

Отрицательный заряд на координационных узлах олова компенсируется за счёт протонирования Npy, о чём свидетельствует смещение в высокочастотную область на $10\text{--}15 \text{ см}^{-1}$ колебаний пиридинового кольца в спектрах всех комплексов. С учётом совокупности вышеприведенных данных комплексы **1-6** и **9** аналогичны структурно охарактеризованным **7** [12] и **8** [11] соответственно и представляют собой цвиттер-ионные хелаты.

Наибольшую активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis* H37Av проявил комплекс **4**, МИК которого составила $0,78 \text{ мкМ/мл}$. МИКи **1, 2, 5, 6, 7** были на уровне $3,125 \text{ мкМ/мл}$. Активность **3, 8** и **9** снижалась в 2, 4 и 8 раз соответственно, по сравнению с соединениями **1, 2, 5, 6, 7** (полное подавление роста культуры микобактерий наблюдалось в присутствии $6,25, 12,5$ и 25 мкМ веществ). МИК «Тубазида» для тест-штамма составила $0,29 \text{ мкМ/мл}$.

Таким образом, активность исследованных веществ была ниже, чем у препарата сравнения. Тем не менее, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, потенциальными противотуберкулезными агентами на этапе скрининга могут считаться вещества, с МИК $\leq 10 \text{ мкМ}$, характеризующиеся менее выраженными побочными эффектами [16]. В нашем исследовании это комплексы **1-7** с координационным узлом $\{\text{SnCl}_4\text{ON}\}$, среди которых наиболее активным оказался $[\text{SnCl}_4(\text{R}-\text{Ib}-\text{H})]$, $\text{R} = 2\text{-OCH}_3$ (**4**), а наименее – $[\text{SnCl}_4(\text{R}-\text{Ib}-\text{H})]$, $\text{R} = 4\text{-NO}_2$ (**3**).

Авторы выражают благодарность сотрудникам Департамента клинической микробиологии Университета Умео (г. Умео, Швеция). К. Ларссону и О. Ржепишевской за предоставленную возможность использования тест-штамма и оборудования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Caminero J.A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, N 4. – P. 382–390.
2. Зеленин К.Н. Физиологически активные комплексы гидразонов // Соросовск. образоват. журн. – 1996. – № 12. – С. 41–46.
3. Mitu L., Ilis M., Raman N., Imran M., Ravichandran S. Transition Metal Complexes of Isonicotinoyl-hydrazone-4-diphenylaminobenzaldehyde: Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies // Eur. J. Chem. – 2012. – Vol. 9. – P. 365–372. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/298175>
4. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. – М.: Боргес – 2002. – 432 с.
5. Rollas S., Kucukguzel S.G. Biological Activities of Hydrazone Derivatives // Molecules. – 2007. – N 12. – P. 1910–1939. <http://dx.doi.org/10.3390/12081910>
6. Hong M., Yin H., Zhang X., Li C., Yue C., Cheng S. Di- and tri-organotin(IV) complexes with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde 5-chloro-2-hydroxybenzoylhydrazone: Synthesis, characterization and in vitro antitumor activities // J. Organomet. Chem. – 2012. – Vol. 724. – P. 23–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jorganchem.2012.10.031>
7. Varbanets L.D., Kyrychenko A.N., Seifullina I.I., Shmatkova N.V., Brovarskaia O.S., Yaroshenko L.V., Popov L.D. Pseudomonas chlororaphis subsp. aureofaciens native and modified by complexes of Ge(IV) and Sn(IV) lipopolysaccharide antiviral activity // Biotechnol. Acta. – 2016. – Vol. 9, N 1. – P. 64–70. <http://dx.doi.org/10.15407/biotech9.01.064>

8. Шматкова Н.В., Сейфулліна І.І., Александрова А.И., Полищук А.В. Комплексы [тетрахлоро-(N-4-R-бензилиденсалицилоилгидразинато- N, O) олова (IV)] (R = OCH₃, Br, N(CH₃)₂) и их противовоспалительная активность // Вісник ОНУ: Хімія. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 16–24.
9. Зінченко О.Ю., Шматкова Н.В., Сейфулліна І.І., Галкін Б.М., Філіпова Т.О. Антимікробна активність похідних ізонікотинової кислоти та комплексів стануму (IV) на їх основі // Мікробіологія і біотехнологія. – 2012. – № 2. – С. 69–78.
10. Шматкова Н.В., Сейфулліна І.І., Зінченко О.Ю. Синтез, строение и противомикробная активность хелатов SnCl₄ с пиридилоилгидразонами ароматических альдегидов // Укр. хим. журн. – 2013. – Т. 79, № 3. – С. 33–39.
11. Shmatkova N.V., Seifullina I. I., Korlyukov A. A. Complexation of SnCl₄ with salicylic aldehyde benzoylhydrazone (H₂Bs) and isonicotinoylhydrazone (H₂Is): Molecular and crystal structures of [SnCl₄(HBs)] and [SnCl₄(IsH)₂CH₃CN] // Russ. J. Inorg. Chem. – 2015, Vol. 60, N 7 – P. 879–885. <https://doi.org/10.1134/s0036023615070141>
12. 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 // Russ. J. Coord. Chem. – 2015. – Vol. 41, N. 8 – P. 503–508. <http://dx.doi.org/10.1134/S1070328415080059>
13. Вайсбергер А., Проскауэр Э., Риддик Дж., Тупс Э. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки: Пер. с англ. М.: ИЛ, 1958. – 520 с.
14. 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).
15. Cheng F.W. A rapid method for microdetermination of halogen in organic compounds. // Microchem. J. – 1959. – Vol. 24, N 6. – P. 989–991.
16. Cho S., Lee H.S., Franzblau S. Microplate Alamar Blue Assay (MABA) and Low Oxygen Recovery Assay (LORA) for *Mycobacterium tuberculosis* // Methods Mol. Biol. – 2015. – Vol. 1285. – P. 281–292. doi: 10.1007/978-1-4939-2450-9_17
17. 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 // Russ. J. Coord. Chem. – 2015. – Vol. 41, N 5. – P. 293–299. <http://dx.doi.org/10.1134/S1070328415050073>
18. Накамото К. ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений: Пер. с англ. М.: Мир, 1991. – 536 с.

Стаття надійшла до редакції 12.11.2017

Н. В. Шматкова¹, О. Ю. Зінченко², І. І. Сейфулліна¹

¹Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, кафедра загальної хімії та полімерів, вул. Дворянська, 2, м. Одеса, 65026, Україна; e-mail: nshmatkova@ukr.net

²Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, кафедра мікробіології, вірусології та біотехнології, Шампанський провулок, 2, м. Одеса, 65058, Україна; e-mail: farmikr@ukr.net

КОМПЛЕКСИ Sn(IV) З ІЗОНІКОТИНОЇЛГІДРАЗОНАМИ АРОМАТИЧНИХ АЛЬДЕГІДІВ. СИНТЕЗ, ХАРАКТЕРИСТИКА, ВПЛИВ НА РІСТ *Mycobacterium Tuberculosis*

Взаємодією SnCl₄ з ізонікотиноїлгідразонами R-бензойних альдегідів (R-HIb) в ацетонітрілі синтезовані [SnCl₄(R-Ib·H)], де R=H (**1**), 4-Br (**2**), 4-NO₂ (**3**), 2-OCH₃ (**4**), 4-OCH₃ (**5**), -OC₇H₁₅ (**6**), а з гідразоном 2-ОН-нафтоїного альдегіду (2-ОН-H₂Inf) – [SnCl₄(2-ОН-Inf·H)] (**9**). Сполуки охарактеризовані методами мас-спектрометрії, кондуктометрії, термогравіметрії та ІЧ спектроскопії. Установлено вплив складу комплексів, природи замісників (R) на активність щодо *Mycobacterium tuberculosis*.

Ключові слова: станум тетрахлорид, SnCl₄, ізонікотиноїлгідразони, комплекси Sn(IV), мінімальна інгібуюча концентрація, МІК, *Mycobacterium tuberculosis*

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

¹Odessa I.I. Mechnikov National University, Department of General Chemistry and Polymers, Dvoryanskaya str., 2, Odessa, 65026, Ukraine; e-mail: nshmatkova@ukr.net

²Odessa I.I. Mechnikov National University, Department of Microbiology, Virology and Biotechnology, Shampans'ky lane, 2, Odesa, 65058, Ukraine; e-mail: farmikr@ukr.net

COMPLEXES OF Sn(IV) WITH ISONICOTINOYLHYDRAZONES OF AROMATIC ALDEHYDES. SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, EFFECT ON THE GROWTH OF *Mycobacterium Tuberculosis*

Complexes $[\text{SnCl}_4(\text{R-Ib}\cdot\text{H})]$, where $\text{R}=\text{H}$ (**1**), 4-Br (**2**), 4-NO₂ (**3**), 2-OCH₃ (**4**), 4-OCH₃ (**5**), -OC₇H₁₅ (**6**), were synthesized by interaction of SnCl₄ with isonicotinoylhydrazones of R-benzoic aldehydes (R-Ib) in acetonitrile and complex $[\text{SnCl}_3(2\text{-OH-Inf}\cdot\text{H})]$ (**9**) – by interaction of SnCl₄ with 2-OH-naphthaldehyde isonicotinoylhydrazone (2-OH-H₂Inf). In (1-6) bidentate O(C-O)–N(N=CH)-coordination of the enol form of the ligand is realized and the coordination node $\{\text{SnCl}_4\text{ON}\}^-$ is formed, and in (**9**) the enol form remains, but the composition of the node changes – $\{\text{SnCl}_3\text{O}_2\text{N}\}^-$ due to O(C-O)–N(N=CH)–O(Ph-O)- tridentate coordination. The compounds were characterized by the methods of elemental analysis, mass spectrometry, conductometry, thermogravimetry. Their structure was established by comparing the mass- and IR spectra (1-6) and (**9**) with previously obtained and X-ray structurally characterized complexes $[\text{SnCl}_4(\text{R-Ib}\cdot\text{H})]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ ($\text{R}=4\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ (**7**)) and $[\text{SnCl}_3(\text{R-Ib}\cdot\text{H})]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ ($\text{R}=2\text{-OH}$ (**8**)) with bi- (**7**) and tridentate coordination (**8**) of isonicotinoylhydrazones, respectively. It is shown that (1-6) and (**9**) are complex compounds of the zwitterionic type: the negative charge on the coordination nodes of tin(IV) is delocalized by the oxyazine fragment $\text{N}=\text{C}-\text{O}$, and the positive charge – by the protonation of the vacant pyridine nitrogen atom of hydrazide fragment. The influence of the composition of the coordination node of complexes (1-9), as well as the nature and position of the substituents (R) in their molecules on the activity against *Mycobacterium tuberculosis* was determined. It was found that the effect of complexes with tridentate hydrazones (**8**) and (**9**) on the growth of pathogen is lower (MIC = 12.5 and 25 µM/ml, respectively) compared with bidentate hydrazones (MIC (1-7) = 0,8 – 6,25 µM/ml), among which $[\text{SnCl}_4(2\text{-OCH}_3\text{-Ib}\cdot\text{H})]$ (**4**) stand out (MIC = 0.8 µM/ml).

Key words: tin tetrachloride, SnCl₄, isonicotinoylhydrazones, Sn(IV) complex, minimal inhibitory concentration, MIC, *Mycobacterium tuberculosis*

REFERENCES

1. Caminero J.A. *Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding*. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2010, vol. 14, no 4, pp. 382–390.
2. Zelenin K.N. *Fiziologicheski aktivnye komplekсы gidrazonov* [Physiologically active complexes of hydrazones]. Soros. Obrazovat. Zh., 1996, no 12, pp. 41–46. (in Russian)
3. Mitu L., Ilis M., Raman N., Imran M., Ravichandran S. *Transition Metal Complexes of Isonicotinoyl-hydrazone-4-diphenylaminobenzaldehyde: Synthesis, Characterization and Antimicrobial Studies*. Eur. J. Chem., 2012, vol. 9, pp. 365–372. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/298175>
4. Strachunskij L.S., Kozlov S.N. *Sovremennaja antimikrobnaja himioterapija. Rukovodstvo dlja vrachej* [Modern antimicrobial chemotherapy. A guide for doctors]. Moscow, Borges, 2002, 432 p. (in Russian)

5. Rollas S., Kucukguzel S.G. *Biological Activities of Hydrazone Derivatives*. Molecules, 2007, no 12, pp. 1910–1939. <http://dx.doi.org/10.3390/12081910>
6. Hong M., Yin H., Zhang X., Li C., Yue C., Cheng S. *Di- and tri-organotin(IV) complexes with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde 5-chloro-2-hydroxybenzoylhydrazone: Synthesis, characterization and in vitro antitumor activities*. J. Organomet. Chem., 2012, vol. 724, pp. 23–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jorgchem.2012.10.031>
7. Varbanets L.D., Kyrychenko A.N., Seifullina I.I., Shmatkova N.V., Brovanskaya O.S., Yaroshenko L.V., Popov L.D. *Pseudomonas chlororaphis subsp. aureofaciens native and modified by complexes of Ge(IV) and Sn(IV) lipopolysaccharide antiviral activity*. Biotechnol. Acta, 2016, vol. 9, no 1, pp. 64–70. <http://dx.doi.org/10.15407/biotech9.01.064>
8. Shmatkova N.V., Seifullina I.I., Aleksandrova A.I., Polishchuk A.V. *Kompleksy [tetrachloro-(N-4-R-benzilidenesalicyloylhydrazinato-N, O) olova(IV)] (R = OCH₃, Br, N(CH₃)₂) i ikh protivovospalitel'naya aktivnost'* [The complexes [tetrachlorido-(N-4-R-benzylidenesalicyloylhydrazinato- N,O) tin(IV)] (R = OCH₃, Br, N(CH₃)₂) and their anti-inflammatory activity]. Visn. Odes. nac. univ., Him., 2013, vol. 18, no 2, pp. 16–24. (in Russian)
9. Zinchenko O.Yu., Shmatkova N.V., Seifullina I.I., Galkin B.M., Filipova T.O. *Antymikrobna aktyvnist' pokhidnykh izonikotynovoi kysloty ta kompleksiv stanumu(IV) na ikh osnovi* [Antimicrobial activity of izonicotinic acid derivatives and tin(IV) complexes on their basis]. Mikrobiol. Biotechnol., 2012, no 2, pp. 69–78. (in Ukrainian)
10. Shmatkova N.V., Seifullina I.I., Zinchenko O.Yu. *Sintez, stroenie i protivomikrobnaya aktivnost' khelatov SnCl₄ s piridinoilgidrazonami aromaticeskikh al'degidov* [Synthesis, structure, and antimicrobial activity of SnCl₄ chelates with pyridinoylhydrazones of aromatic aldehydes]. Ukr. Khim. Zh., 2013, vol. 79, no 3, pp. 33–39. (in Russian)
11. Shmatkova N.V. Seifullina I. I., Korlyukov A. A. *Complexation of SnCl₄ with salicylic aldehyde benzoylhydrazone (H₂Bs) and isonicotinoylhydrazone (H₂Is): Molecular and crystal structures of [SnCl₄(HBs)] and [SnCl₄(IsH)₂CH₃CN*. Russ. J. Inorg. Chem., 2015, vol 60, no 7, pp. 879–885. <https://doi.org/10.1134/s0036023615070141>
12. 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*. Russ. J. Coord. Chem. 2015, vol. 41, no 8. pp. 503–508. <http://dx.doi.org/10.1134/S1070328415080059>
13. Weissberger A., Proskauer E.S., *Organic Solvents. Physical Properties and Methods of Purification*, Riddick, J.A., Toops, E.E., Eds., New York; London: Intersci., 1955, 552 p.
14. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0010-8545\(0000\)80009-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0010-8545(0000)80009-0)
15. Cheng F.W. *A rapid method for microdetermination of halogen in organic compounds*. Microchem. J., 1959, vol. 24, no 6, pp. 989–991.
16. Cho S., Lee H.S., Franzblau S. *Microplate Alamar Blue Assay (MABA) and Low Oxygen Recovery Assay (LORA) for Mycobacterium tuberculosis*. Methods Mol. Biol. 2015, vol. 1285, pp. 281–292. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2450-9_17.
17. 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*. Russ. J. Coord. Chem., 2015, vol 41, no 5, pp. 293–299. <http://dx.doi.org/10.1134/S1070328415050073>
18. Nakamoto K., *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, New York: John Wiley, 1986, 484 p.