

УДК 541.49: 546.814. 131 : 547.288.3

**Н. В. Шматкова<sup>1</sup>, И. И. Сейфуллина<sup>1</sup>, О. Ю. Зинченко<sup>2</sup>, И. С. Линенко<sup>1</sup>**Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова,  
ул. Дворянская, 2, Одесса 65082, Украина.<sup>1</sup>химический факультет, кафедра общей химии и полимеров,

E-mail: nshmatkova@ukr.net

<sup>2</sup>биологический факультет, кафедра микробиологии, вирусологии и биотехнологии,

E-mail: farmikr@mail.ru

**ПРОДУКТЫ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ  $\text{SnCl}_4$   
С САЛИЦИЛОИЛ-( $\beta$ -,  $\gamma$ -ПИРИДИНОИЛ)ГИДРАЗОНАМИ  
2- И 4-МЕТОКСИБЕНЗОЙНЫХ АЛЬДЕГИДОВ,  
ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ**

Синтезированы шесть комплексов  $\text{SnCl}_4$  с салицилоил- ( $\text{HL}^{1,2}$ ),  $\beta$ - $\gamma$ -пиридиноилгидразонами ( $\text{HL}^{3-6}$ ) 2- и 4-метоксибензальдегидов: молекулярные хелаты  $[\text{SnCl}_4(\text{HL}^{1,2})] \cdot n\text{CH}_3\text{CN}$  (I, II) и цвиттер-ионные  $[\text{SnCl}_4(\text{L} \cdot \text{H}^{3-6})] \cdot n\text{CH}_3\text{CN}$  (III-VI). Методами ИК спектроскопии и масс-спектрометрии установлено, что в I-VI реализуется бидентатно-циклическая координация гидразонов в разных формах: кетонной  $\text{O}_{(\text{C}=\text{O})}-\text{N}_{(\text{CH}=\text{N})}$  (I, II) или енольной  $\text{O}_{(\text{C}=\text{O})}-\text{N}_{(\text{CH}=\text{N})}$  (III-VI) при наличии протонированного ( $\text{HN}^+\text{Py}$ ) пиридинового атома азота. Термолиз I-VI начинается дегидрохлорированием, которое для III-VI проходит при более высокой температуре:  $\sim 230$  (III, V) и  $\sim 275$  (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),  $\text{SnCl}_4$ , гидразоны, координационные соединения.

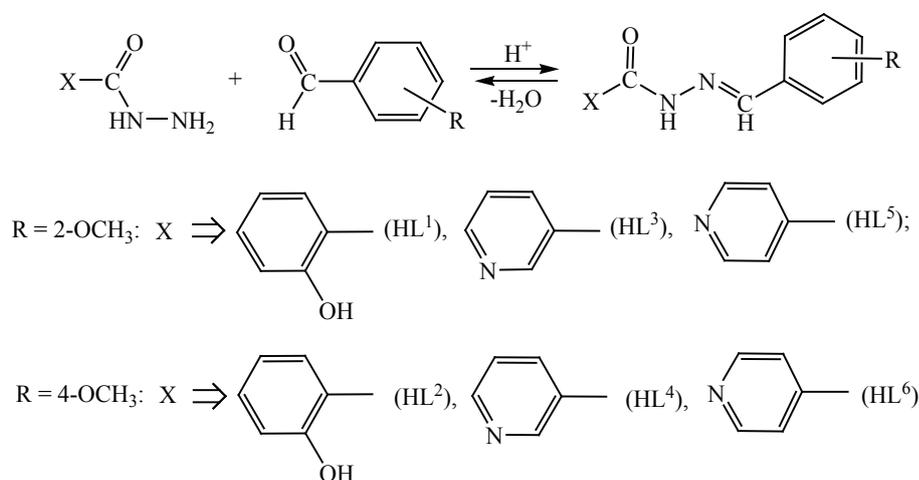
В ходе систематического исследования комплексообразования тетрахлоорида олова с широко применяемыми в координационной химии лигандами – гидразонами были синтезированы координационные соединения с пиридиноилгидразонами R- бензойных альдегидов ( $\text{R} = \text{H}$ , 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , 2-ОН) [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  $\text{R} = 2\text{-OH}$  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 ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$  – 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  $\text{SnCl}_4$  «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 реакции 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  $80^\circ\text{C}$  до постоянной массы. Их чистоту контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в элюенте хлороформ : метанол = 20 : 1. Выход, % ( $T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$ ):  $\text{HL}^1$  – 92 (230),  $\text{HL}^2$  – 94 (245),  $\text{HL}^3$  – 98 (256),  $\text{HL}^4$  – 89 (249),  $\text{HL}^5$  – 87 (239),  $\text{HL}^6$  – 98 (262).



Схема

Комплексы  $\text{SnCl}_4$  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  $\text{HL}^1$ ,  $\text{HL}^{4-6}$  и взвесь  $\text{HL}^{2,3}$  (в 20, 38 мл растворителя) прибавляли при непрерывном перемешивании  $3 \cdot 10^{-3}$  моль  $\text{SnCl}_4$ . 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  $20^\circ\text{C}$  на 30 мин. Комплексы **I** – **VI** промывали на Shott-фильтре эфиром (**I**, **II**), ацетонитрилом (**III** – **VI**) и сушили при  $80^\circ\text{C}$  до постоянной массы. Результаты элементного анализа, молярной электропроводности ( $\lambda$ ) и выход **I** – **VI** представлены в табл. 1.

Таблица 1  
 Результаты элементного анализа, молярной электропроводности ( $\lambda$ ), выход I – VI

№	Вычислено, %				Брутто формула	Найдено, %				$\lambda$ , Ом <sup>-1</sup> ·см <sup>2</sup> ·моль <sup>-1</sup> С <sub>6</sub> Н <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> /ДФФА	Выход, %	
	С	Н	Н	С		С	Н	Н	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*  $10^{-3}\text{M}$  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 ( $4000 - 400\text{см}^{-1}$ ) 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 Андресе. 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  $\text{SnCl}_4$  с салицилоил- и  $\beta$ -,  $\gamma$ -пиридиноилгидразами 2-метоксибензойного ( $\text{HL}^1$ ,  $\text{HL}^3$ ,  $\text{HL}^5$ ) и 4-метоксибензойного ( $\text{HL}^2$ ,  $\text{HL}^4$ ,  $\text{HL}^6$ ) 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  $\lambda$  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  $\Delta m$  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 $\Delta T (t_{\text{max}}, ^\circ\text{C}) \uparrow \downarrow$	$\Delta m$ (ТГ), %	$\Delta m_{\text{теор}}^*$ %	$\text{SnO}_2^{\text{теор}}$ %	$\text{SnO}_2^{\text{практ}}$ %
<b>I</b>	$[\text{SnCl}_4(\text{HL}^1)]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$	120-180(150↓) 210-280(230↓) 280-330(320↓) 340-650(550↑)	7,5 11,4 21,4 42,8	7,2 ( $-\text{CH}_3\text{CN}$ )	26,4	24,4
<b>II</b>	$[\text{SnCl}_4(\text{HL}^2)]$	215-290(235↓) 310-330(315↓) 330-660(570↑)	13 20,3 40,6		28,4	26,1
<b>III</b>	$[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H}^3)]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$	150-220(200↓) 230-295(260↓, 290↓) 320-395(380↓, 400↑) 395-685(520↑, 620↑)	7,9 7,9 32,1 33,6	7,4 ( $-\text{CH}_3\text{CN}$ ) 7,1 ( $-\text{HCl}$ )	29,2	18,5
<b>IV</b>	$[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H}^4)]$	275-350(320↓) 370-400(380↓, 400↑) 400-675(620↑)	6,8 37,1 35,7	7,1( $-\text{HCl}$ )	27,5	21,5
<b>V</b>	$[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H}^5)]$	220-320(270↓) 340-470(410↓, 440↑) 470-790(580↑, 780↓)	17,1 40,0 28,6		29,2	14,3
<b>VI</b>	$[\text{SnCl}_4(\text{L}\cdot\text{H}^6)]\cdot\text{CH}_3\text{CN}$	100-210(190↓) 280-330(310↓) 370-480(410↓, 450↑) 480-900(600↑)	7,3 7,1 38,6 29,5	7,4 ( $-\text{CH}_3\text{CN}$ ) 7,1 ( $-\text{HCl}$ )	27,5	19,1

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  $\Delta m$  по ТГ (22-23%), что свидетельствует о дальнейшей деструкции, которая завершается на третьей стадии с  $\Delta m$  вплоть до 42 % и сопровождается интенсивным экзо-эффектом окисления органической части молекулы с образованием  $\text{SnO}_2$  – продукта, характерного для комплексов олова [3-5, 13].

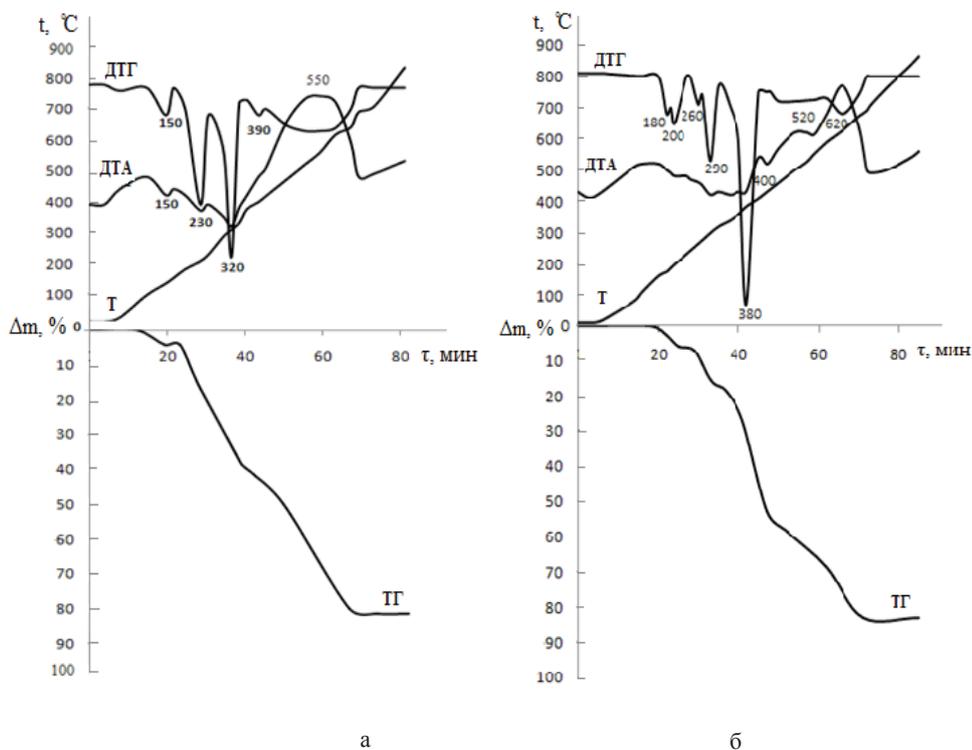


Рис.1. Термогравиметрические кривые комплексов: а – (I), б – (III)

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%.

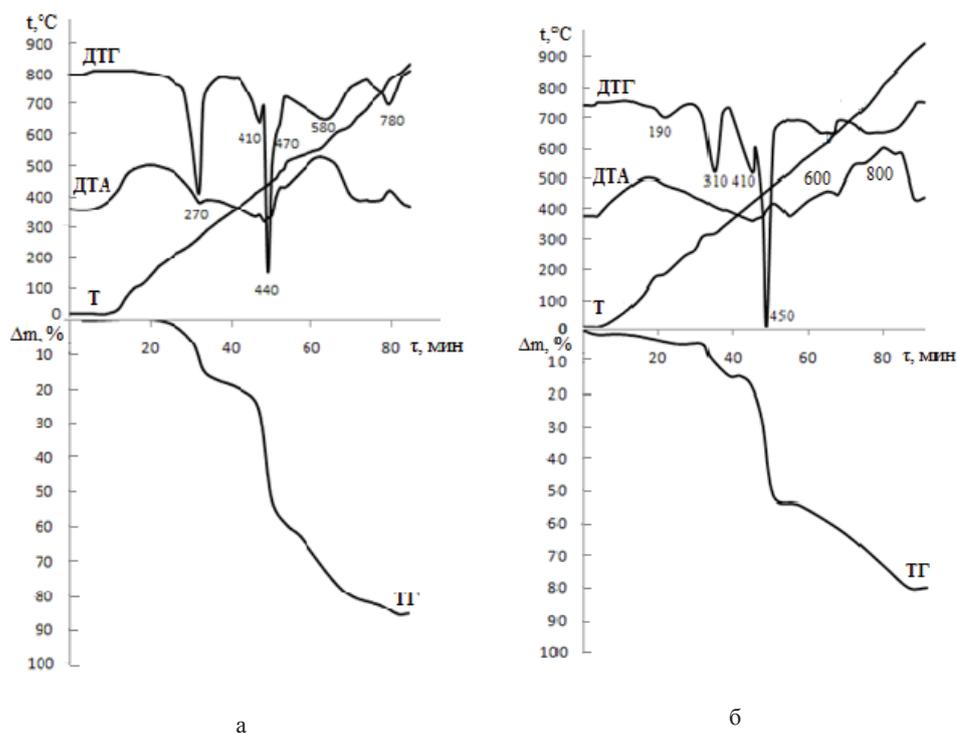


Рис. 2. Термогравиметрические кривые комплексов: а – (V), б – (VI)

Вторая и третья стадии термолитического разложения 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 термолитического разложения 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

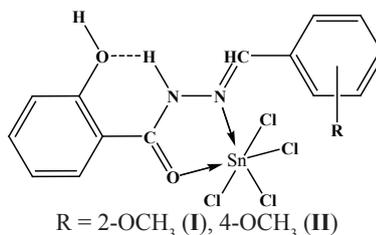
№	$\nu(NH)$	$\nu(CH)$ кольца	$\nu_s(CH_3)$ (Ar-O-CH <sub>3</sub> )	$\nu$ (C=O)	$\nu$ (C=N)	$\delta(CH_{\text{кольца}})$ $\delta^*(Py_{\text{кольца}})$	$\delta(NH)+$ $\nu(C-N)$	$\frac{\nu_{as}(CH_3)}{\nu_s(CH_3)}$	$\nu_{as}(C_{Ar}-O-C)$
HL <sup>1</sup>	3250	3060	2950 2929 2830	1642	1627	1605 1510	1550	$\frac{1450}{1370}$	1250
I	3120	3058	2951 2930 2835	1630	1610	1598	1555 1530	$\frac{1460}{1374}$	1252
HL <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	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 <sup>4</sup>	3200	3060 3030	2941 2840	1654	1630	1600 1002*	1560c	$\frac{1474}{1370}$	1260
IV	-	3042 3030	2929 2835	-	1615	1597 1580 1025*	1545	$\frac{1472}{1363}$	1252
HL <sup>5</sup>	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 <sup>6</sup>	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<sup>1,2</sup> при  $\sim 1550$   $cm^{-1}$  в ИК спектрах **I**, **II**

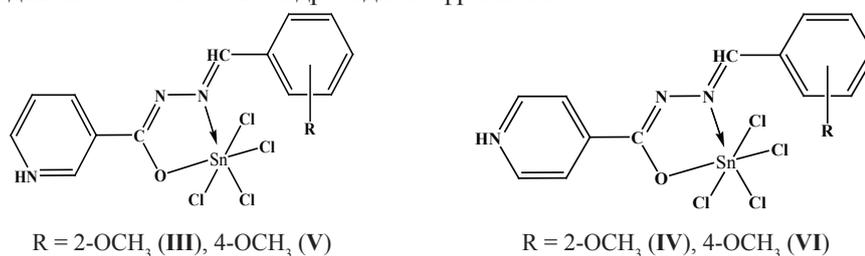
расщепляется на две при 1555-1560 и 1530-1540  $\text{cm}^{-1}$  (табл. 3), что может быть объяснено изменением частот колебаний групп центрального фрагмента молекулы лиганда, ответственных за образование пятичленного металлоцикла. Обращает на себя внимание тот факт, что полосы  $\nu(\text{OH})$ , ответственные за колебания  $\text{OH}$ -группы, наблюдающиеся в спектрах  $\text{HL}^{1,2}$  при 3400-3390  $\text{cm}^{-1}$  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- $\text{OCH}_3$  группы может связываться с оловом, было обращено внимание на частоты  $\nu_s(\text{CH}_3)$  фрагмента ( $\text{Ar-O-CH}_3$ ),  $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)/\nu_s(\text{CH}_3)$ , 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  $\text{O}_{(\text{C}=\text{O})}-\text{N}_{(\text{CH}=\text{N})}$  координации амидной формы лиганда и реализации в них координационного узла  $\{\text{SnCl}_4\text{ON}\}$ :



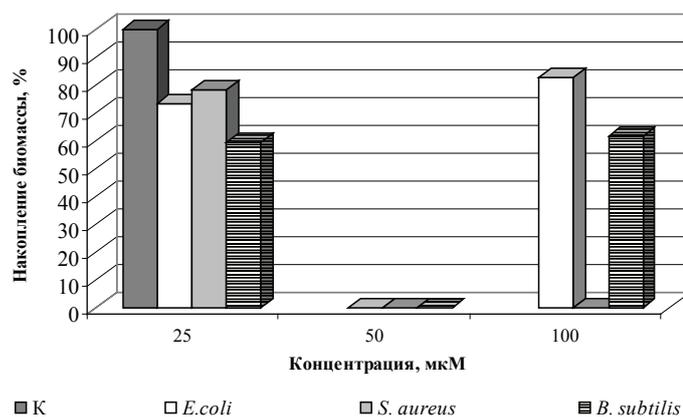
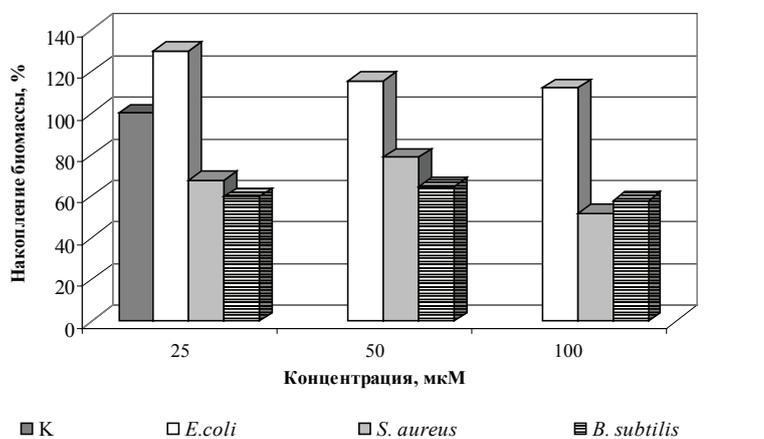
В отличие от **I**, **II** в спектрах комплексов **III – VI** в области 1660-1600 $\text{cm}^{-1}$  высокочастотная полоса  $\nu(\text{C}=\text{O})$  отсутствует и наблюдается низкочастотное смещение  $\nu(\text{C}=\text{N})$ . Из этого можно заключить, что в **III – VI** реализуется енольная форма гидразонов 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  $\text{cm}^{-1}$  и  $\nu(\text{Sn}-\text{N})$  474-480  $\text{cm}^{-1}$ . 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 $\text{cm}^{-1}$ ) 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  $\{\text{SnCl}_4\text{ON}\}$  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 гидразами, 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  $4\text{-OCH}_3$ -бензальдегида ( $\text{HL}^2$ ), изоникотиноилгидразонов  $2\text{-OCH}_3$ - и  $4\text{-OCH}_3$ -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 ( $\text{HL}^2$ ) 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).



б

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

Такой же стимулирующий эффект (вплоть до 140%) наблюдали при добавлении к среде изоникотиноилгидразона (HL<sup>6</sup>). Гидразон (HL<sup>5</sup>), 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 HL<sup>2</sup> 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 HL<sup>5</sup> 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 HL<sup>6</sup>: 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 SnCl<sub>4</sub> и синергизма действия комплексообразователя и лиганда в составе образующихся комплексов.

Так, накопление биомассы *E. coli* в присутствии [SnCl<sub>4</sub>(HL<sup>2</sup>)] (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 [SnCl<sub>4</sub>(L·H<sup>5</sup>)] (V) оказался более активным, чем соответствующий гидразон HL<sup>5</sup> 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 [SnCl<sub>4</sub>(L·H<sup>6</sup>)]·CH<sub>3</sub>CN (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 [SnCl<sub>4</sub>(HL<sup>2</sup>)] (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., Мазепина А.В. Темплатная конденсация в системах типа «гидразиды – SnCl<sub>4</sub> – альдегиды – CH<sub>3</sub>CN» // 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  $\text{SnCl}_4$  с пиридиноилгидразоном 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 ( $\text{H}_2\text{Ns}$ ,  $\text{H}_2\text{Nnf}$ ). Molecular and crystal structures of  $[\text{SnCl}_4(\text{HNnf})] \cdot 2\text{DMF}$  // 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 ( $\text{H}_2\text{Ps}$ ,  $\text{H}_2\text{Pnf}$ ). Crystal structure of  $[\text{SnCl}_4(\text{Ps} \cdot \text{H})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$  and  $[\text{SnCl}_4(\text{Pnf} \cdot \text{H})] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$  // 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  $[\text{SnCl}_4(\gamma\text{-Idb} \cdot \text{H})] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  and  $[\text{SnCl}_4(\gamma\text{-Idb} \cdot \text{H})] \cdot \text{DMF}$  // 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  $\text{SnCl}_4$  with benzaldehyde 2-R-benzoyl-(R-HBb) and 3-R-2-naphthoylhydrazones (R = H, OH): The structure of  $[\text{SnCl}_4(2\text{-OH-HBb})] \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  // 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. Шматкова<sup>1</sup>, І. Й. Сейфулліна<sup>1</sup>, О. Ю. Зінченко<sup>2</sup>, І. С. Ліненко<sup>1</sup>**

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

<sup>1</sup>хімічний факультет, кафедра загальної хімії та полімерів,

E-mail: nshmatkova@ukr.net

<sup>2</sup>біологічний факультет, кафедра мікробіології, вірусології та біотехнології,

E-mail: farmikr@mail.ru

## ПРОДУКТИ КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ $\text{SnCl}_4$ З САЛІЦИЛОЇЛ-( $\beta$ -, $\gamma$ -ПІРИДИНОЇЛ)ГІДРАЗОНІВ 2- ТА 4-МЕТОКСИБЕНЗОЙНИХ АЛЬДЕГІДІВ, ЇХ ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

Синтезовано шість комплексів  $\text{SnCl}_4$  з саліцилоіл-( $\text{HL}^{1,2}$ ),  $\beta$ -,  $\gamma$ -піридиноілгідразонами ( $\text{HL}^{3-6}$ ) 2- та 4-метоксибензальдегідів: молекулярні хелати  $[\text{SnCl}_4(\text{HL}^{1,2})] \cdot n\text{CH}_3\text{CN}$  (I, II) і цвіттер-іонні  $[\text{SnCl}_4(\text{L}^{3-6})] \cdot n\text{CH}_3\text{CN}$  (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. Shmatkova<sup>1</sup>, I. I. Seifullina<sup>1</sup>, O. Yu. Zinchenko<sup>2</sup>, I. S. Linenko<sup>1</sup>**

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

<sup>1</sup>faculty of chemistry, department of general chemistry and polymers,

E-mail: nshmatkova@ukr.net

<sup>2</sup>faculty of biology, department of microbiology, virology and biotechnology,

E-mail: farmikr@mail.ru

## PRODUCTS OF COMPLEXATION OF $SnCl_4$ WITH SALICYLOYL-( $\beta$ -, $\gamma$ -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-( $HL^{1,2}$ ),  $\beta$ -,  $\gamma$ -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 $[HCl]^+$ , 225 $[SnCl_3]^+$  and hydrazone 270 $[HL^{1,2}]^+$ , spectra of III–VI – 36 $[HCl]^+$  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 izonikotinovyh 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  $\text{SnCl}_4$  with benzaldehyde 2-R-benzoyl-(R-HBb) and 3-R-2-naphthoylhydrazones (R = H, 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>