БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФЕРРОЦЕНСОДЕРЖАЩИХ ГИДРАЗОНОВ С ПЕРЕХОДНЫМИ МЕТАЛЛАМИ

Сулаймонова Зилола Абдурахмоновна
Доцент кафедры химии и нефтегазовых технологий
Бухарского государственного университета
E-mail: sulaymonovaza@mail.ru (95-222-19-00)
Умаров Бако Бафоевич
Д.х.н, профессор кафедры химии и нефтегазовых технологий
Бухарского государственного университета
e-mail: umarovbako@mail.ru (90-511-90-40)

Аннотация: В данной работе представлены результаты синтеза и исследования биологической активности комплексных соединений на основе ферроценсодержащих гидразонов с ионами переходных металлов (Cu(II), Ni(II), Zn(II)). Изучена их антимикробная активность в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибов рода *Candida*. Установлено, что комплексообразование способствует повышению биологической активности по сравнению с исходными лигандными соединениями. Особенно высокая активность наблюдается у комплексов меди(II) и цинка(II), что делает их перспективными объектами для дальнейших фармакологических исследований.

Ключевые слова: ферроцен, гидразоны, комплексные соединения, переходные металлы, антимикробная активность, биологическая активность, спектроскопия, координационные соединения

Annotatsiya: Ushbu maqolada ferrotsen saqlovchi gidrazonlar asosidagi oraliq metall ionlari (Cu(II), Ni(II), Zn(II)) bilan kompleks birikmalarning sintezi va biologik faolligini o‘rganish natijalari keltirilgan. Ularning bir qator gramm-musbat va grammusbat bakteriyalarga, shuningdek, Candida zamburug'lariga qarshi mikroblarga qarshi faolligi o'rganilgan. Aniqlanishicha, kompleks hosil bo'lish asl ligand birikmalariga nisbatan biologik faollikning oshishiga yordam beradi. Ayniqsa, yuqori faollik mis(II) va rux(II) komplekslarida kuzatiladi, bu ularni keyingi farmakologik tadqiqotlar uchun istiqbolli ob'ektlarga aylantiradi.

Kalit so'zlar: ferrotsen, gidrazonlar, kompleks birikmalar, mikroblarga qarshi faollik, biologik faollik.

Abstract: This paper presents the results of the synthesis and study of the biological activity of complex compounds based on ferrocene-containing hydrazones with transition metal ions (Cu(II), Ni(II), Zn(II)). Their antimicrobial activity against a number of gram-positive and gram-negative bacteria, as well as Candida fungi, was studied. It was found that complex formation contributes to an

ISSN 3030-3907

increase in biological activity compared to the original ligand compounds. Particularly high activity is observed in copper(II) and zinc(II) complexes, which makes them promising objects for further pharmacological studies.

Keywords: ferrocene, hydrazones, complex compounds, transition metals, antimicrobial activity, biological activity, spectroscopy, coordination compounds

Введение

Ферроцен и его производные широко исследуются как структурные элементы в дизайне биологически активных соединений благодаря их стабильности, липофильности и способности к электронному обмену. Интеграция ферроценильного фрагмента в структуру биологически активных молекул, таких как гидразоны, позволяет создавать соединения с улучшенными фармакологическими характеристиками [1–3].

Гидразоны представляют собой класс органических соединений, обладающих разнообразной биологической активностью, включая антибактериальные, противоопухолевые, противовирусные, противогрибковые и противотуберкулёзные свойства [4–6]. Их активность объясняется, в частности, способностью к образованию водородных связей с биомишенями, координации с ионами металлов в активных центрах ферментов, а также участием в реакциях окислительно-восстановительного типа. Ферроценсодержащие гидразоны объединяют свойства обоих фрагментов — биологическую активность гидразонного звена и редокс-активность ферроцена. Это позволяет значительно расширить область их применения. Исследования показывают, что включение ферроценильной группы может усиливать противоопухолевую активность за счёт генерации активных форм кислорода (ROS) в клетках, нарушая митохондриальные функции и вызывая апоптоз [7]. Некоторые ферроцен-гидразоны проявляют селективную токсичность по отношению к раковым клеткам, демонстрируя низкую токсичность по отношению к нормальным клеткам, что делает их перспективными кандидатами для разработки химиотерапевтических препаратов.

Также были выявлены выраженные антибактериальные и противогрибковые свойства ферроценилгидразонов, особенно при наличии ароматических заместителей в структуре, что указывает на возможность их использования в разработке новых антимикробных агентов [8]. Их механизмы действия предполагают нарушение синтеза клеточной стенки, ингибирование ферментативной активности или вмешательство в процессы репликации ДНК. Дополнительно, за счёт способности к координации, ферроцен-гидразоны могут взаимодействовать с биометаллами (например,

ISSN 3030-3907

Fe^{3+}, Cu^{2+} или Zn^{2+}), изменяя их биодоступность и активность в клетке, что также может играть роль в их фармакологическом действии [9].

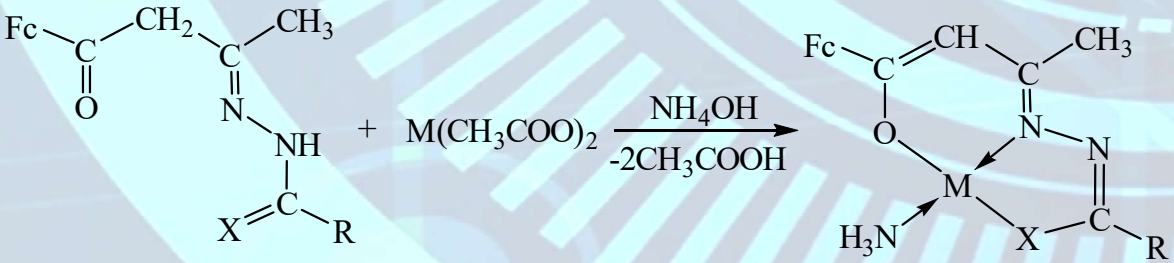
Таким образом, гидразоны ферроцена представляют собой многообещающий класс соединений для фармацевтической химии, сочетающий в себе широкий спектр биологической активности с возможностью тонкой молекулярной модификации.

Кроме того, гидразоны ферроцена демонстрируют перспективную антимикробную и антипаразитарную активность. Установлено, что введение ферроцена в структуру классических гидразонных антибиотиков может повышать их активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также против грибов рода *Candida* и протозойных паразитов (*Plasmodium*, *Trypanosoma*). Механизмы действия включают ингибирование синтеза нуклеиновых кислот, разрушение клеточных мембран и подавление жизненно важных ферментов.

Некоторые ферроценсодержащие гидразоны также проявляют противовоспалительное, антиоксидантное и антипролиферативное действие, что расширяет их спектр потенциального терапевтического применения. Например, соединения этого класса показали ингибирующую активность в отношении циклооксигеназы (COX), участвующей в развитии воспалительной реакции. Благодаря возможности варьирования как ферроценильного, так и гидразонного фрагмента, эти соединения обладают высокой структурной гибкостью, что позволяет направленно модифицировать их свойства для создания новых лекарственных агентов с улучшенной биодоступностью, селективностью и фармакокинетическими характеристиками.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Смешиванием горячих спиртовых растворов гидразонов H_2L и водно-аммиачного раствора ацетатов переходных металлов $M(CH_3COO)_2$, где M=Cu(II) (**A**), Ni(II) (**B**) и Zn(II) (**C**) в эквимолярном соотношении, были получены комплексные соединения (схема1) [10-13].



M= Cu(II), Ni(II) и Zn(II)

X=O: R=CH_3

Схема 1

ISSN 3030-3907

Образцы культивировали на плотных питательных средах Чапека методом агаровых лунок против патогенных микроорганизмов. Проведено исследование антагонизма в отношении штаммов условно-патогенных микроскопических грибов F. solani и A. alternata. Результаты проверки представлены в таблице 1. Концентрация суспензий всех тестовых штаммов составила 1,5x108 КОЕ/мл в соответствии со стандартом Макфарланда. Тестовые штаммы высевали на питательную агаровую среду и инкубировали в течение 15 минут при температуре 37°C. В качестве отрицательного контроля использовали ДМСО. После этого химикаты помещаются в чашку Петри. В лунки помещали по 50 мкл. Чашки Петри, куда были высеяны исследуемые штаммы и разлиты образцы, инкубировали в течение 24 часов в термостате при температуре 37°C. После инкубации зону ингибирования измеряли с помощью HiAntibiotic ZoneScale-c (Himedia). Эксперименты проводились дважды.

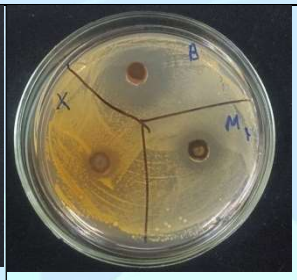
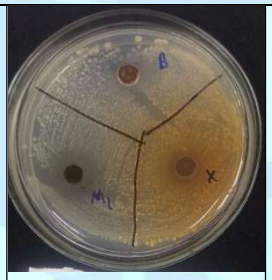
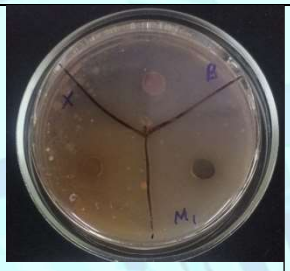
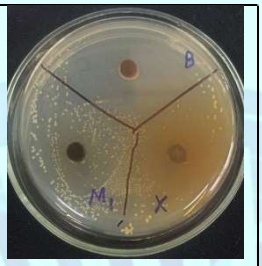
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Проведено исследование антимикробной активности трёх образцов (B, X и M1) в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также грибка *Candida albicans*. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

№	Образцы	Грамположительные бактерии		Грамотрицательные бактерии		*Candida albicans*
		Bacillus subtilis	*Staphylococcus aureus*	*Escherichia coli*	*Pseudomonas aeruginosa*	
1	**A**	30	24	-	-	28
2	**B**	15	12	-	-	20
3	**C**	32	18	18	-	-

ISSN 3030-3907

				
Bacillus subtilis	*Staphylococcus aureus*	*Escherichia coli*	*Pseudomonas aeruginosa*	*Candida albicans*

Антимикробная активность образцов **A, B** и **C** была исследована по отношению к ряду грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также к дрожжевому грибку *Candida albicans*. Результаты представлены в таблице и интерпретируются следующим образом:

Образец **A** продемонстрировал высокую активность против грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* (30 мм) и *Staphylococcus aureus* (24 мм), а также ярко выраженное противогрибковое действие против *Candida albicans* (28 мм). Однако активность против граммотрицательных бактерий (*Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*) отсутствовала.

Образец **B** показал умеренную активность против тех же грамположительных бактерий (*B. subtilis* – 15 мм, *S. aureus* – 12 мм) и относительно слабую активность против *C. albicans* (20 мм), при этом также не проявляя действия на грамотрицательные штаммы.

Наибольший интерес представляет образец **C**, проявивший высокую активность против *B. subtilis* (32 мм) и умеренную – как против *S. aureus* (18 мм), так и против *E. coli* (18 мм). Несмотря на отсутствие действия на *P. aeruginosa* и *C. albicans*, этот образец отличается более широким спектром антибактериального действия по сравнению с другими.

Анализ полученных данных показывает, что все исследуемые образцы проявляют антимикробную активность, но с разной степенью и спектром действия. Полученные результаты подтверждают важность структурных особенностей соединений для их биологической активности и могут послужить основой для дальнейшего синтеза новых производных с более широким спектром действия.

ВЫВОДЫ

Все исследованные соединения проявили антимикробную активность в различной степени, преимущественно в отношении грамположительных бактерий. Образец **A** показал высокую активность против *B. subtilis*, *S. aureus* и грибка *Candida albicans*, что делает его перспективным как противогрибковое и антиграмположительное средство. Образец **B** обладает наименьшей антимикробной активностью и требует дальнейшей

ISSN 3030-3907

структурной модификации для повышения эффективности. Образец **C** характеризуется наибольшим спектром антибактериальной активности, включая эффективность против грамотрицательной бактерии *E. coli*, что выделяет его среди исследуемых соединений. Ни одно из соединений не проявило активности против *Pseudomonas aeruginosa*, что свидетельствует о высокой устойчивости этого микроорганизма и необходимости дальнейшего поиска активных структур против него.

Таким образом, среди исследованных соединений наибольшую антибактериальную эффективность продемонстрировал образец **C**, а наибольшую противогрибковую активность – образец **A**.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alfonso I., Quesada R. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3009–3019.
2. Liu T., Bao C., Wang H., Fei L., Yang R., Long Y., Zhu L. *NewJ. Chem.* **2014**, *38*, 3507–3513.
3. Kralj M., Tušek-Božić L., Frkanec L. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1478–1492.
4. Adamovich S.N., Mirskova A.N., Mirskov R.G., Perminova O.M., Chipanina N.N., Aksamentova T.N., Voronkov M.G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 1007–1010.
5. Guberović I., Marjanović M., Mioč M., Ester K., Martin-Kleiner I., Ramljak T.Š., Mlinarić-Majerski K., Kralj M. *Sci.Rep.* **2018**, *8*(1), 14467.
6. Cantwell R., Garrad E.C., Gokel M.R., Hayes M.J., Meisel J.W., Negin S., Patel M.B., Gokel G.W. *Curr. Org. Chem.***2015**, *19*, 2229–2236.
7. Negin S., Patel M.B., Gokel M.R., Meisel J.W., Gokel G.W. *ChemBioChem* **2016**, *17*, 2153–2161.
8. Heinze K., Lang H. Ferrocene beautyand function. // Organometallics 2013. №32. P.5623-5625.
9. Xin Z., Shino X., Zhongyang Ch., Jianfeng Y., Yaofeng Y. Progress in studying the electron transport properties of ferrocene-containing single molecule compounds. // Chinese Journal of Organic Chemistry. 2023. Vol. 7. №43. P.2313-2322
10. Сулаймонова З.А., Умаров Б.Б., Атоева А.А., Наврузова М.Б. Биологическая активность ферроценоилацетона комплекснқх соединений с переходными металлами // “Проблемы инновационные предложения и решения в области химии и технологии нефти и газа” сборник метариалов международной научно-технической конференции. Бухара-2023, 14-15 декабря, С. 270-273.
11. Сулаймонова З.А., Наврузова М.Б. Ферроцен ҳосилалари асосида биостимуляторлар синтези // Международный научный журнал «Научный импульс», № 17 (100), часть 2, 2024, С. 494-512.

ISSN 3030-3907

10. Sulaymonova Z.A., Kodirova Z.Q., Xudoynazarova G.A. Synthesis and spectroscopic study of complex compounds of some 3D metals with the condensation product of 1-ferrocenylbutanedione-1,3 and succinic acid dihydrozide // Journal Materials Today: Proceedings, 2214-7853/ 2023 Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.matpr.2023.05.574

12. Умаров Б.Б., Сулаймонова З.А., Тиллаева Д.М. Синтез лигандов на основе производных ферроцена с гидразидами моно- и дикарбоновых кислот // Universum: Химия и биология. Россия, –2020. № 3(69). –С. 19-22 URL: http://7universum.com/ru/nature/archive/item/8966

13. Умаров Б.Б., Сулаймонова З.А., Тиллаева Д.М. Комплексные соединения переходных металлов на основе продуктов конденсации ферроценоилацетона с гидразидами карбоновых кислот // Бухоро муҳандислик технология институти “Фан ва технологиялар тараққиёти” журнали Узбекистан,– 2020. – №6. – С. 7-12.

ISSN 3030-3907