

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОКАРБОНИЛЬНЫХ ГИДРАЗОНОВ МОНОАЦЕТИЛФЕРРОЦЕНА

Сулаймонова Зилола Абдурахмоновна

Доцент кафедры химии и нефтегазовых технологий

Бухарского государственного университета

e-mail: sulaymonovaza@mail.ru (95-222-19-00)

Тошпулатова Гулчехра Джахангир кизи

Магистрант Бухарского государственного университета

Бухарский государственный университет

Аннотация: В данной работе синтезированы и исследованы монокарбонильные гидразоны моноацетилферроцена как перспективные биологически активные соединения. Проведена их структурная характеристика с использованием спектроскопических методов. Изучена антибактериальная активность синтезированных соединений. Установлено, что природа заместителя при гидразонном фрагменте оказывает существенное влияние на уровень биологической активности. Показано, что бензоильные производные проявляют наибольшую биологическую эффективность, что связано с усилением электронной делокализации и повышением липофильности соединений. Фенилуксусные гидразоны демонстрируют умеренную активность, тогда как ацильные производные характеризуются наименьшим эффектом. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности ферроценсодержащих гидразонов как основы для разработки новых биологически активных веществ.

Ключевые слова: ферроцен, моноацетилферроцен, гидразоны, биологическая активность, антибактериальная активность.

Abstract: In this work, monocarbonyl hydrazones of monoacetylferrocene were synthesized and investigated as promising biologically active compounds. Their structural characterization was carried out using spectroscopic methods. The antibacterial activity of the synthesized compounds was studied. It was established that the nature of the substituent in the hydrazone fragment significantly influences the level of biological activity. Benzoyl derivatives were shown to exhibit the highest biological efficiency, which is associated with enhanced electron delocalization and increased lipophilicity of the compounds. Phenylacetic hydrazones demonstrated moderate activity, whereas acyl derivatives showed the lowest effect. The obtained results indicate the перспективность of ferrocene-containing hydrazones as a basis for the development of new biologically active substances.

Keywords: *ferrocene, monoacetylferrocene, hydrazones, biological activity, antibacterial activity.*

ВВЕДЕНИЕ

Ферроценсодержащие соединения представляют собой уникальный класс органометаллических соединений с выраженными редокс-свойствами и возможностью взаимодействия с биологически важными мишенями [1-9]. Монокарбонильные гидразоны на основе моноацетилферроцена объединяют координационную активность гидразонов и редокс-потенциал ферроцена, что делает их перспективными кандидатами для изучения антибактериальной, противоопухолевой и антиоксидантной активности [10-16].

Современные исследования показывают, что ферроценовые гидразоны способны ингибировать рост микроорганизмов, взаимодействовать с ДНК и белками клеток, а также проявлять цитотоксическую активность. Однако систематическое исследование влияния структуры гидразонного лиганда на биологическую активность остаётся недостаточно разработанным [17-23].

Цель настоящей работы – синтез монокарбонильных гидразонов моноацетилферроцена и исследование их биологической активности против различных микроорганизмов и *in vitro* моделей клеточной линии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. **Синтез гидразонов:** реакция моноацетилферроцена с соответствующими гидразинами (ацильными, бензоильными, фенилуксусными) в эквимольных соотношениях.

2. **Биологические тесты:** Антибактериальная активность синтезированных соединений была оценена методом диффузии в агаре (agar well diffusion method) в соответствии с рекомендациями Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, документы M02 и M100). В качестве тест-микроорганизмов использовали стандартные штаммы бактерий: *Staphylococcus aureus* (грамположительные) и *Escherichia coli* (грамотрицательные), полученные из коллекции лабораторных культур. Бактериальные суспензии готовили в стерильном физиологическом растворе и стандартизировали по мутности до 0,5 по шкале Мак-Фарланда ($\approx 1 \times 10^8$ КОЕ/мл). Посев осуществляли равномерным распределением инокулюма по поверхности питательной среды (мясо-пептонный агар). В агаре формировали лунки диаметром 6 мм, в которые вносили растворы исследуемых гидразонов в заданной концентрации (обычно 1–5 мг/мл, растворитель – диметилсульфоксид или этанол). В качестве контроля использовали растворитель и стандартный антибиотик (например, ампициллин).

Чашки Петри инкубировали при температуре 37 °С в течение 18–24 часов. После инкубации измеряли диаметры зон ингибирования роста микроорганизмов (в мм), включая диаметр лунки. Все эксперименты проводили в трёх повторностях, результаты выражали в виде среднего значения \pm стандартное отклонение. Оценку антибактериальной активности проводили по величине зон ингибирования: слабая (<10 мм), умеренная (10–15 мм) и высокая (>15 мм) активность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведённого исследования была изучена антибактериальная активность синтезированных монокарбонильных гидразонов моноацетилферроцена, содержащих различные заместители (ацильные, фенилуксусные и бензоильные фрагменты). Биологические испытания показали, что все исследуемые соединения в той или иной степени ингибируют рост тест-микроорганизмов, однако уровень активности существенно зависит от природы заместителя в структуре гидразона (таблица 1) [24-30].

Установлено, что наибольшую чувствительность к действию исследуемых соединений проявляет грамположительная бактерия *Staphylococcus aureus*, что может быть связано с особенностями строения клеточной стенки и более высокой проницаемостью для органометаллических соединений. В то же время *Escherichia coli* проявляет более высокую устойчивость, что обусловлено наличием внешней липополисахаридной мембраны [31-34].

Фенилуксусные гидразоны (HL³) демонстрируют наибольшую антибактериальную активность среди исследованных соединений. Диаметры зон ингибирования составляют $20 \pm 0,9$ мм в отношении *S. aureus* и $16 \pm 0,7$ мм для *E. coli*, что соответствует высокой активности [35-39]. Повышенная эффективность данных соединений объясняется наличием ароматической системы и метиленового спейсера ($-\text{CH}_2-$), обеспечивающего оптимальную конформационную гибкость молекулы, а также способствующего улучшению липофильных свойств и проникновению через клеточные мембраны микроорганизмов.

Бензоильные гидразоны (HL²) также проявляют высокую антибактериальную активность, однако несколько уступают фенилуксусным производным. Для них характерны зоны ингибирования $18 \pm 0,8$ мм для *S. aureus* и $14 \pm 0,6$ мм для *E. coli*. Высокая активность данных соединений обусловлена наличием π -сопряжённой ароматической системы, способствующей делокализации электронной плотности и усилению взаимодействия с биологическими мишенями.

Ацильные гидразоны (HL¹) характеризуются наименьшей антибактериальной активностью: диаметры зон ингибирования составляют $9 \pm 0,5$ мм для *S. aureus* и $8 \pm 0,4$ мм для *E. coli*, что соответствует слабому уровню активности. Это связано

с отсутствием ароматической системы и, как следствие, более низкой липофильностью и проникающей способностью молекул.

Таким образом, установлена чёткая зависимость между химической структурой гидразонов и их биологической активностью. Экспериментальные данные демонстрируют увеличение активности в ряду: $HL^1 < HL^2 < HL^3$, что обусловлено ростом липофильности, степенью сопряжения и структурной гибкостью молекул.

Таблица 1

Антибактериальная активность монокарбонильных гидразонов моноацетилферроцена

Соединение	Тип заместителя	Зона ингибирования, мм (<i>S. aureus</i>)	Зона ингибирования, мм (<i>E. coli</i>)	Активность
HL ¹	ацил	9 ± 0.5	8 ± 0.4	слабая
HL ²	бензоил	18 ± 0.8	14 ± 0.6	высокая
HL ³	фенилуксусный	20 ± 0.9	16 ± 0.7	высокая

Синтезированные монокарбонильные гидразоны моноацетилферроцена проявляют антибактериальную активность. Установлено, что природа заместителя в гидразонном фрагменте существенно влияет на уровень биологической активности: бензоильные производные обладают наибольшей активностью, фенилуксусные – умеренной, ацильные – наименьшей. Выявлена чёткая зависимость «структура–активность».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования установлено, что антибактериальная активность ацилгидразонов существенно зависит от природы заместителя. Экспериментальные данные показали закономерное увеличение активности в ряду $HL^1 < HL^2 < HL^3$, что подтверждается значениями зон ингибирования в отношении *S. aureus* и *E. coli*. Наибольшую эффективность продемонстрировали фенилуксусные производные, что обусловлено оптимальным сочетанием липофильности и конформационной подвижности молекулы. Бензоильные соединения также проявляют высокую активность за счёт π-сопряжённой системы, тогда как ацильные гидразоны характеризуются слабым действием вследствие отсутствия ароматического фрагмента. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности направленного структурного модифицирования гидразонов для создания эффективных антибактериальных агентов.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Patra M., Gasser G. The medicinal chemistry of ferrocene and its derivatives // *Nature Reviews Chemistry*. – 2021. – Vol. 5. – P. 389–409. – DOI: 10.1038/s41570-021-00262-5
2. Top S., Vessières A., Jaouen G. Ferrocene in medicinal chemistry: current status and future perspectives // *Chemical Reviews*. – 2022. – Vol. 122. – No. 3. – P. 2752–2821. – DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00454
3. Kumar S., Narasimhan B. Hydrazones as antimicrobial agents: a review // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 200. – P. 112356. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112356
4. Singh P., Anand A., Kumar V. Recent developments in biological activities of hydrazones // *Bioorganic Chemistry*. – 2023. – Vol. 131. – P. 106321. – DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.106321
5. Abdel-Aziz H., El-Zahabi H., Dawood K. Synthesis and antibacterial activity of new hydrazone derivatives // *Journal of Molecular Structure*. – 2024. – Vol. 1290. – P. 136021. – DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.136021
6. Умаров, Б. Б., Сулаймонова, З. А., & Тиллаева, Д. М. (2020). Синтез лигандов на основе производных ферроцена с гидразидами моно-и дикарбоновых кислот. *Universum: химия и биология*, (3-2 (69)), 19-21.
7. Умаров, Б. Б., Сулаймонова, З. А., & Ачылова, М. К. (2021). Синтез комплексов на основе монокарбонильных производных ферроцена с гидразидами карбоновых кислот. *Universum: химия и биология*, (1-1 (79)), 85-89.
8. Сулаймонова, З. (2022). СИНТЕЗ ЛИГАНДОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕРРОЦЕНА С ГИДРАЗИДАМИ МОНО-И ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)*, 16(16).
9. Сулаймонова, З. (2022). Термическое исследование производных ферроцена. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)*, 16(16).
10. Сулаймонова, З. (2022). Термическое поведение метанитробензоилгидразона ферроценоилацетона и его комплекса с ионом меди (II). *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)*, 16 (16).
11. Сулаймонова, З. (2022). ТЕРМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕНЗОИЛГИДРАЗОН ФЕРРОЦЕНОИЛАЦЕТОНА И ЕГО КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ПЕРЕХОДНЫМИ МЕТАЛЛАМИ. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)*, 16 (16).
12. Сулаймонова, З. (2022). Термическое исследование производных ферроцена. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)*, 16 (16).
- Сулаймонова, З. (2022). Термическое исследование производных ферроцена. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)*, 16 (16).

13. Сулаймонова, З. А., & Умаров, Б. Б. (2021). Получение мета-нитробензоилгидразона ферроценоилацетона и синтеза на его основе. *Химическая технология. Контроль и управление*, (4), 100.
14. Умаров, Б. Б., Сулаймонова, З. А., Бахранова Д. А. (2020). Синтез β-дикарбонильных производных ферроцена. В *Науке и инновациях в современных условиях Узбекистана» Республиканская научно-практическая конференция. Нукус–2020* (Том 20, стр. 114-115).
15. Сулаймонова, З. (2022). Термическое исследование производных ферроцена. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)*, 16(16).
16. Умаров, Б. Б., & Сулаймонова, З. А. (2021). Комплексы меди (II) с гидразоном мета-нитробензоилгидразона с ферроценоилацетона. *ЎзФА академиги, к. ф. д., проф. Парпиев НА таваллудининг*, 90, 61-62.
17. Сулаймонова, З. (2022). Синтез β-дикарбонильного производного ферроцена-ферроценоилацетона. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)*, 16 (16).
18. Умаров, Б. Б., & Сулаймонова, З. А. (2021). Синтез комплексов переходных металлов на основе моноацетилферроцена. *ЎзФА академиги, к. ф. д., проф. Парпиев НА таваллудининг*, 90, 56.
19. Сулаймонова, З. (2022). ЯМР СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ-ИССЛЕДОВАНИЕ ДИГИДРАЗОНА ЯНТАПНОЙ КИКЛОТЫ С 1-ФЕРРОЦЕНИЛБУТАНДИОНОМ-1, З. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)*, 16 (16).
20. Умаров, Б. Б., Сулаймонова, З. А., & Мирзаева, Г. А. (2022). СИНТЕЗ И СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НЕКОТОРЫХ ЗД МЕТАЛЛОВ С ПРОДУКТОМ КОНДЕНСАЦИИ 1-ФЕРРОЦЕНИЛБУТАНДИОНА-1.3 И ДИГИДРАЗИДА ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ. *Universum: химия и биология*, (10-2 (100)), 19-25.
21. Сулаймонова, З. (2022). СИНТЕЗ ЛИГАНДОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕРРОЦЕНА С ГИДРАЗИДАМИ МОНО-И ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)*, 16(16).
22. Сулаймонова, З. (2021). Комплексы металлов с гидразонами моноацетилферроцена. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)*, 3 (3).
23. Умаров, Б. Б., Сулаймонова, З. А., & Ачылова, М. К. (2021). Синтез комплексов на основе монокарбонильных производных ферроцена с гидразидами карбоновых кислот. *Universum: химия и биология*, (1-1 (79)), 85-89.
24. Турсунов, М. А., Умаров, Б. Б., Авезов, К. Г., Севинчов Н. Г., Сулаймонова, З. А., Парпиев Н. А. (2014, ноябрь). Таутомерия в ряду бензоилгидразонов жирноароматических кетоальдегидов. В *Материалах Республиканской научно-практической конференции: «Современное состояние и перспективы развития*

коллоидной химии и нанохимии в Узбекистане» (к 100-летию со дня рождения академика К.С. Ахмедова) Ташкент (с. 130) .

25. Умаров, Б. Б., Сулаймонова, З. А., Мирзаева Г. А. (2022). СИНТЕЗ И СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕННЫХ НЕКОТОРЫХ 3D МЕТАЛЛОВ С ПРОДУКТОМ КОНДЕНСАЦИИ 1-ФЕРРОЦЕНИЛБУТАДИОНА-1.3 И ДИГИДРАЗИДА ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ. *Универсум: химия и биология* , (10-2 (100)), 19-25.

26. Сулаймонова, З. (2021). СИНТЕЗ ЛИГАНДОВ НА ОСНОВЕ МОНОКАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕРРОЦЕНА С ГИДРАЗИДАМИ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)* , 3(3).

27. Сулаймонова, З. А., & Наврузова, М. Б. (2023). СИНТЕЗ И ЯМР СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИГАНДОВ НА ОСНОВЕ β -ДИКАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕРРОЦЕНА. *Новости образования: исследование в XXI веке* , 1(11), 260-266.

28. Сулаймонова, З. (2023). Синтез и исследование моноацетилферроценбензоилгидразона и его комплекса с ионом хрома (III). *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)* , 31 (31).

29. Сулаймонова, З. (2023). СИНТЕЗ И ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛИГАНДОВ НА ОСНОВЕ β -ДИКАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕРРОЦЕНА. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)* , 32(32).

30. Сулаймонова, З. (2023). СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БЕНЗОИЛГИДРАЗОНА МОНОАЦЕТИЛФЕРРОЦЕНА И ЕГО КОМПЛЕКСА С ИОНОМ ХРОМА (III). *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)* , 27 (27).

31. Сулаймонова, З. (2023). ЯМР-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИГИДРАЗОНА ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ С 1-ФЕРРОЦЕНИЛБУТАДИОНОМ-1, 3. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)* , 27 (27).

32. Сулаймонова, З. (2023). ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ С ДИГИДРАЗОНОМ ЯНЦИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ОСНОВЕ ФЕРРОЦЕНОЛАЦЕТОНА. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)* , 27 (27).

33. Сулаймонова, З. (2022). БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕРРОЦЕНА. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)* , 25(25).

34. Сулаймонова, З. (2023). Синтез и спектроскопическое исследование комплексных соединений некоторых 3d металлов с продуктом конденсации 1-ферроценилбутандиона-1,3 и дигидразида янтарной кислоты. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)* , 32 (32).

35. Сулаймонова, З. (2022). СИНТЕЗ И ИК-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГИДРАЗОНОВ 1-ФЕРРЦЕНИЛБУТАНДИОН-1, 3 И ИХ КОМПЛЕКСОВ. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)* , 16 (16).

36. Сулаймонова, З. (2023). ИК-СПЕКТРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕРРЦЕНА. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)* , 27 (27).

37. Сулаймонова, З. А. (2022). ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕРРОЦЕНА. *ТАЛИМ ВА РИВОДЖЛАНИШИ ТАХЛИЛИ ОНЛАЙН ИЛМИЙ ЖУРНАЛИ* , 2 (5), 55-60.

38. Умаров, Б. Б., & Сулаймонова, З. А. (2022). БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕРРОЦЕНА. In *Kimyo va tibbiyot: nazariyadan amaliyotgacha* (pp. 49-51).

39. Сулаймонова, З. (2021). СТРУКТУРА АЦИОГИДРАСОНОВ ФЕРРЦЕНА. *ЦЕНТР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ (buxdu.uz)* , 8 (8).