

Влияние фуран- и пиридинсодержащих заместителей на антибактериальную активность азометинов, производных моно- и дибензокраун-эфиров

Н. Ю. Садовская,^{a@} В. Н. Глушко,^a С. К. Белусь,^a Е. И. Кожухова,^a
В. М. Ретивов,^a Т. А. Чердынцева^b

^aНациональный исследовательский центр «Курчатовский институт», 123182 Москва, Россия

^bМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119234 Москва, Россия

@E-mail: sadovskaya-n@mail.ru

В работе проведен синтез новых азометинов (оснований Шиффа) методом двухкомпонентной конденсации 4-пиридинкарбоксальдегида, 4-метоксибензальдегида или 5-нитро-2-фуранахролеина с краун-эфирами: 4-аминобензо-15-краун-5, 4,4'-диаминодibenзо-18-краун-6 и 4,4'-диаминодibenзо-21-краун-7 в спиртовой среде при повышенной температуре. Соединения получены с выходами 82-89% и идентифицированы с применением ЯМР спектроскопии, рентгеноструктурного и элементного анализа. Исследование антимикробной активности проводили относительно 4 штаммов бактерий: грамположительных *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* и грамотрицательных *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* методом диффузии в агар. Оценивались зоны задержки роста бактерий при воздействии вводимого антибактериального агента. Дизайн данных соединений обусловлен гипотезой аддитивного действия различных по природе структурных элементов, соединение в одной молекуле антибактериальных и транспортных составляющих может повысить антибактериальный эффект соединения в целом. При планировании скрининга нами были выбраны пары соединений по увеличению размера краун-кольца, также для чистоты эксперимента были исследованы все исходные компоненты, известный антибиотик тетрациклин и растворитель DMSO. В ходе работы нами установлено, что синтезированные основания Шиффа проявляют активность против грамположительных бактерий *Micrococcus luteus* и *Staphylococcus aureus* и не проявляют активности против грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*. *Escherichia coli* не чувствительна к испытуемым соединениям, кроме (4,4'-диаминодibenзо-21-краун-7)-4,4'-ди-5-нитро-2-фуранахролеинимина. Проведен сравнительный анализ зон задержки роста бактерий при воздействии синтезированных соединений и известного антибиотика тетрациклина.

Ключевые слова: Азометины, антибактериальная активность, краун-эфиры, координационная химия, органический синтез, медные комплексы, основания Шиффа.

The Influence of Furan- and Pyridine-Containing Substituents on the Antibacterial Activity of Dibenzocrown Ethers

Natalia Yu. Sadovskaya,^{a@} Valentina N. Glushko,^a Svetlana K. Belus,^a
Evgenia I. Kozhukhova,^a Vasilii M. Retivov,^a and Tatiana A. Cherdyntseva^b

^aNational Research Center "Kurchatov Institute", 123182 Moscow, Russia

^bLomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia

@Corresponding author E-mail: sadovskaya-n@mail.ru

In the work, the synthesis of new azomethines (Schiff bases) was carried out by two-component condensation of 4-pyridinecarboxaldehyde, 4-methoxybenzaldehyde or 5-nitro-2-furanacrolein with crown ethers: 4-aminobenzo-15-crown-5, 4,4'-diaminodibenzo-18-crown-6 and 4,4'-diaminodibenzo-21-crown-7 in an alcoholic medium at elevated temperature. The compounds were obtained in high (more than 90%) yields and identified using NMR spectroscopy,

X-ray diffraction and elemental analysis. The study of antimicrobial activity was carried out against 4 strains of bacteria: gram-positive Staphylococcus aureus, Micrococcus luteus and gram-negative Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa by diffusion into agar. Zones of bacterial growth inhibition under the influence of an administered antibacterial agent were assessed. The design of these compounds is determined by the hypothesis of the additive action of structural elements of different nature; the combination of antibacterial and transport components in one molecule can increase the antibacterial effect of the compound as a whole. When planning the screening, we selected pairs of compounds to increase the size of the crown ring, and for the purity of the experiment, we also examined all the starting components, the well-known antibiotic tetracycline and the solvent DMSO. In the course of our work, we found that all synthesized Schiff bases are active against gram-positive bacteria Micrococcus luteus and Staphylococcus aureus and do not show activity against gram-negative bacteria Pseudomonas aeruginosa. Escherichia coli is not sensitive to the test compounds, except for (4,4'-diaminodibenzo-21-crown-7)-4,4'-di-5-nitro-2-furanacroleinimine. A comparative analysis of zones of bacterial growth inhibition under the influence of synthesized compounds and the well-known antibiotic tetracycline was carried out. A decrease in the antibacterial activity of compounds in the series was recorded with increasing molecular weight.

Keywords: Azomethines, antibacterial activity, crown ethers, coordination chemistry, organic synthesis, copper complexes, Schiff bases.

Введение

В современном мире особенно важна защита людей в условиях возросшей угрозы эпидемий. На первый план вышли разработки технологий защиты от вирусов и бактерий. Ведется поиск и среди краун-эфиров и их производных, антибактериальные свойства которых широко исследуются из-за определенного сходства с ионофорными антибиотиками.

Ионофоры в настоящее время хорошо изучены. К ним относится, например, антибиотик валиномицин (полипептидного типа), молекула которого представляет собой почти плоское кольцо, а размер внутренней полости соответствует размерам иона калия. Такие комплексы способны переходить через липидно-белковые слои и, следовательно, валиномицин может обеспечить специфический перенос ионов калия через мембраны. Это имеет существенное значение в механизме действия антибиотиков. Ионы других щелочных металлов связываются валиномицином в меньшей степени. Антибиотик грамицидин может переносить и ионы калия, и ионы натрия. Аналогично своим структурным предшественникам краун-эфиры нередко проявляют антибактериальные свойства, а именно нарушают поток ионов направленный в клетку или из нее, а бактерии (особенно грамположительные) очень чувствительны к этому эффекту.

Первые работы,^[1] посвященные поиску антимикробных свойств у краун-эфиров, опубликованы в начале 1980-х г., хотя такие исследования проводились и ранее, начиная с 1968 г., когда были открыты ионофорные свойства краун-эфиров. Минимальные бактериостатические дозы, измеренные на культуре клеток *Escherichia coli*, составили для 15-краун-5 (15K5), 18-краун-6 (18K6), бензо-18-краун-6 (Б18K6), 4-метил-Б18K6, дициклогексано-18-краун-6 (ДЦ18K6) соответственно, мМ: 50, 5, 7, 5, 5 и 5. Имеющиеся данные о влиянии краун-эфиров на клетки микроорганизмов представляют интерес для раскрытия механизма взаимодействия этих соединений с биологическими мембранами. В работе^[2] установлено, что в целом анти-

бактериальная активность краун-эфиров уменьшается в ряду ДЦ18K6 > 18K6 > 4-метил-Б18K6 > Б18K6 > 15K5. В этой же последовательности снижается эффективность транспорта ионов калия через границу раздела фаз хлороформ-вода в модельном эксперименте. Авторы выдвинули предположение, что антимикробное действие краун-эфиров (КЭ) заключается в нарушении ионного гомеостаза бактериальных клеток за счет транспорта внутриклеточного калия под действием градиента концентраций.

Также в работе^[2] доказано, что алкил-замещенные 18K6 проявляют ингибирующий эффект роста кишечной палочки (*E. coli*), который зависит от присутствия ионов калия и натрия в питательной среде. В ходе исследования были разработаны различные подходы для приготовления антимикробных агентов на основе краун-эфиров, определены минимальные ингибирующие концентрации нескольких алкил-замещенных лариат-эфиров для подавления кишечной палочки (*E. coli*), сенной палочки (*Bacillus subtilis*) и дрожжей.

Авторы предложили механизм токсичности этих соединений, который зависит от способности этих структур переносить ионы. Вероятнее всего, КЭ встраиваются в мембранный би-слой и проводят катионы. На этот процесс существенное влияние оказывают гидрофобность и длина боковых цепей. Чувствительность протестированных организмов зависела от структуры их мембран. Сенная палочка и дрожжи были более чувствительны к действию агентов.

В работе^[3] описан синтез и комплексообразующие свойства пальмитил-, стеарил-, олеил- и ундеценил-замещенных Б18K6, ДБ18K6 и ДБ24K8, а также протестирована их антимикробная активность. Тем не менее, никакой активности не наблюдалось против восьми стандартных бактериальных и грибковых штаммов.

Разработана группа новых краун-эфирных лигандов по типу основания Шиффа,^[4] которые также продемонстрировали заметную активность против различных микроорганизмов, более восприимчивых к новым макроциклическим соединениям, чем к стандартным антибиотикам.

В работе^[5] изучались макроциклы, представляющие собой основания Шиффа, имеющие свойства синтетических нуклеаз, а позже были разработаны комплексы азкараун-соединений с Cu^{2+} , Zn^{2+} и лантаноидами, способные расщеплять ДНК.^[6-8] Эти агенты могут быть сконструированы таким образом, чтобы блокировать ген-специфическую транскрипцию для применения как в качестве антибиотиков, так и в химиотерапии.

Проведены исследования антимикробной активности ряда краун-эфиров (12K4, 15K5, 18K6, Б12К4, Б15К5, Б18К6, ДБ12К4, ДБ18К6, ди-*трет*-бутилдибензо- и ДЦГ18К6) в работе^[9] против грамотрицательной *E. Coli* и грамположительных *B. subtilis*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* и *Micrococcus lysodeikticus*. Производные ДБ18К6 были наиболее активны против грамотрицательной *E. coli*, а ди-*трет*-бутилдибензо- и ДЦГ18К6, показали хорошую активность (в концентрациях 60-100 мг/мл) против четырех грамположительных штаммов, и небольшую активность против *E. coli*.

Исследование физико-химических и структурных свойств комплексов привел к предположению,^[10] что производные Б15К5 имеют жесткую циклическую структуру и высокое сродство этих соединений к ионам натрия, что делает их, по мнению авторов, подобными антибиотiku моненсину.

Анализ структур, исследованных в приведенных работах, показывает, что природа заместителей оказывает значительное влияние на проявление антибактериальной активности краун-соединений. Существенное влияние оказывают гидрофобность и длина боковых цепей. Механизм токсичности основан на способности этих структур переносить ионы через мембраны клеток, нарушая ионный баланс.

Разработка методик синтеза новых производных краун-эфиров ведется нами уже много лет, некоторые соединения получены и охарактеризованы впервые, а для ряда производных значительно улучшены и масштабированы методики.^[11-14]

В качестве объекта исследования нами были выбраны фуран- и пиридинсодержащие азометины, производные краун-эфиров, так как производные фурана и пиридина традиционно применяются в качестве антибактериальных препаратов. А именно нитрофураны характеризуются достаточно широким спектром действия и в высоких концентрациях *in vitro* активны в отношении многих грамотрицательных (*E. coli*, *K. Pneumoniae* и др.) и грамположительных бактерий, некоторых анаэробов, грибов рода *Candida*. Кроме того, фуразолидон и нитрофуран активны в отношении некоторых простейших (лямблии, трихомонады). Являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект.^[15] Производные пиридина также традиционно исследуются в качестве новых потенциальных противомикробных препаратов.^[16-18]

Настоящая работа посвящена синтезу и экспериментальному исследованию биологической активности фуран- и пиридинзамещенных азометинов, производных бензо-15-краун-5, дибензо-18-краун-6 и дибензо-21-краун-

7. Также исследования антибактериальных свойств проведены нами для азометинового производного 4-метоксibenзальдегида и 4-аминобензо-15-краун-5.

Экспериментальная часть

Исследование антимикробной активности проводили методом диффузии в агар чашках Петри на МПА (мясопептонном агаре), в лунки. Образцы растворяли в 1% растворе DMSO. Для выращивания бактерий чашки Петри заливали БТН-агаровой средой (ООО «Биотехновация»). БТН-среду стерилизовали при 2 атм. В расплавленную и остуженную до 40 °С агаризованную среду добавляли тест культуру в количестве $2 \cdot 10^9$ КОЕ и разливали по чашкам, после чего среду в чашке перемешивали и оставляли застывать. После застывания агара в среде сверлом делали лунки 5×5 мм. Тест-культуры были получены из коллекции кафедры микробиологии МГУ им. Ломоносова: грамотрицательные *Escherichia coli* КМ МГУ № 85, *Pseudomonas aeruginosa* КМ МГУ № 47, грамположительные *Staphylococcus aureus* КМ МГУ № 144, *Micrococcus luteus* КМ МГУ № 128. В лунки вносили проверяемые образцы и ставили в термостат бактерии на 37 °С. Через 1–2 сут. смотрели зоны просветления вокруг лунок для качественной оценки антибактериальной активности. Полученные образцы 10 мг растворяли в 0,5 мл 1% DMSO, следовательно, концентрация составила 20 мг/мл, за исключением соединения **1c**, концентрация которого составила 10 мг/мл. В лунку вносили 50 мкл образца.

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР регистрировали на приборе Bruker AVANCE III NanoBau с рабочими частотами 300.28 и 75.50 МГц соответственно, в ДМСО- d_6 при 25 °С. Химические сдвиги ^1H и ^{13}C калибровали по сигналам остаточных протонов (2.50 м.д.) и атомов углерода (39.51 м.д.) ДМСО- d_6 .

Рентгеноструктурное исследование комплексов **3c** и **3d** проведено на дифрактометре «SMART APEX II» (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha)=0.71073$ Å, w-сканирование). Полуэмпирический учет поглощения проводили по программе SADABS. Структуры расшифрованы прямыми методами и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2_{hkl} с анизотропными тепловыми параметрами для всех неводородных атомов. Атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели «наездника». Все расчеты выполнены на персональном компьютере с использованием комплекса программ SHELXTL.

Элементный анализ проводили на CHNS-анализаторе Eurovector «EuroEA 3000».

Синтез (4,4'-диаминодибензо-18-краун-6)-4,4'-дипиридин-карбоксальдегида (1b). К раствору 2.39 г (0.005 моль) 4,4'-диаминодибензо-18-краун-6-эфира (**1a**) в 12 мл MeOH при 50–52 °С добавляли по каплям 1.68 мл (0.012 моль) 4-пиридинкарбоксальдегида. Смесь нагревали 3 ч при 50–52 °С, растворитель упарили, выпавший осадок отфильтровали, перекристаллизовали из изопропанола. Выход 82%, порошок светло-желтого цвета, т.пл. 149.1–150.0 °С. ^1H ЯМР δ_{H} м.д.: 3.86 (уш.с, 8H); 4.06–4.12 (м, 4H); 4.13–4.18 (м, 4H); 6.97–7.07 (м, 6H); 7.81–7.84 (м, 4H); 8.72–8.74 (м, 6H). ^{13}C ЯМР δ_{C} м.д.: 68.46, 68.65, 68.76, 68.81, 69.73, 70.47, 109.91, 113.77, 114.72, 121.94, 142.79, 143.49, 148.13, 148.13, 148.98, 150.39, 156.62. Для $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$ вычислено (%): C, 67.61; H, 6.34; N, 9.86, найдено (%): C, 67.59; H, 6.37; N, 9.88.

Синтез (4,4'-диаминодибензо-21-краун-7)-4,4'-дипиридин-карбоксальдегида (1c), аналогично соединению **1b**, из 2.92 г (0.005 моль) 4,4'-диаминодибензо-21-краун-7-эфира (**1c**), 1.68 мл (0.012 моль) 4-пиридинкарбоксальдегида и 10 мл MeOH при 40–42 °С в течение 3 ч, растворитель упарили, выпавший осадок отфильтровали, перекристаллизовали из изопропанола. Выход 89%, порошок желтого цвета, т.пл. 129–130 °С. ^1H ЯМР δ_{H} м.д. (J, Гц): 3.69 (уш.с, 4 H); 3.74–3.94 (м, 8 H); 4.10–

4.25 (м, 8 H); 6.96 (д.д, 2H, $J = 8.4$, $J = 2.2$); 7.03 (д, 2H, $J = 8.5$); 7.10 (м, 2H, $J = 2.3$); 7.79–7.85 (м, 4H); 8.69–8.76 (м, 6H). ^{13}C ЯМР $\delta_{\text{с}}$ м.д.: 68.46, 68.64, 68.76, 68.81, 69.73, 70.48, 106.89, 113.75, 114.73, 118.43, 121.94, 142.79, 143.49, 148.13, 148.98, 150.39, 156.63. Для $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7$ вычислено (%): С, 66.67; Н, 5.88; N, 9.15, найдено (%): С, 66.69; Н, 5.77; N, 9.18.

Синтез (4,4'-диаминодibenзо-18-краун-6)-4,4-ди-5-нитро-2-фуранакролеинимина (2b). В трехгорлую колбу помещали 2.39 г (0.005 моль) 4,4'-диаминодibenзо-18-краун-6, растворенного в 14 мл метанола, нагревали до 41 °С. Добавляли по каплям 0.987 мл (0.012 моль) 5-нитро-2-фуранакролеина. Выдерживали при перемешивании 1 ч при температуре 35 °С. т. растворитель упарили, выпавший осадок отфильтровали, перекристаллизовали из изопропанола. Отфильтровывали порошок красного цвета с температурой плавления 148.2–149.9 °С. Выход 87%. ^1H ЯМР δ_{H} м.д. (J , Гц): 3.74 (уш.с, 8H); 3.86 (м, 6H); 4.02–4.20 (м, 8H); 6.92 (д.д, 2H, $J = 8.4$, $J = 2.2$); 7.14 (м, 2H, $J = 2.3$); 7.20–7.35 (м, 4H); 7.87–8.52 (м, 2H). ^{13}C ЯМР $\delta_{\text{с}}$ м.д.: 68.36, 68.64, 68.79, 68.82, 70.73, 70.48, 106.67, 114.05, 115.89, 118.67, 120.67, 141.45, 143.37, 148.56, 150.39, 152.12, 153.32. Для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{12}$ вычислено (%): С, 59.30; Н, 4.68; N, 8.12, найдено С, 58.82; Н 4.72; N 8.00.

Синтез (4,4'-диаминодibenзо-21-краун-7)-4,4-ди-5-нитро-2-фуранакролеинимина (2с). В трехгорлую колбу помещали 2.92 г (0.005 моль) 4,4'-диаминодibenзо-21-краун-7, растворенного в 25 мл метанола, нагревали до 40–41 °С. Добавляли по каплям 0.987 мл (0.012 моль) 5-нитро-2-фуранакролеина. Выдерживали при перемешивании 1 ч при температуре 35 °С, растворитель упарили, выпавший осадок отфильтровали, перекристаллизовали из изопропанола. Отфильтровывали порошок бордового цвета с температурой плавления 157–158.5 °С. Выход 82%. ^1H ЯМР δ_{H} м.д. (J , Гц): 3.74–3.92 (м, 8H); 3.92–4.01 (м, 8H), 4.08–4.21 (м, 10H); 6.92 (д.д, 2H, $J = 8.4$, $J = 2.2$); 7.14 (м, 2H, $J = 2.3$); 7.20–7.35 (м, 4H); 7.87–8.52 (м, 2H). ^{13}C ЯМР $\delta_{\text{с}}$ м.д.: 68.03, 68.54, 68.89, 68.97, 70.83, 71.08, 106.67, 114.32, 115.09, 118.78, 119.56, 141.16, 143.37, 147.56, 148.12, 150.10, 152.67, 153.56. Для $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_{13}$ вычислено (%): С, 59.01; Н, 4.95; N, 7.65, найдено С, 59.11; Н 5.10; N 7.44.

Результаты и их обсуждения

Азометины получали конденсацией 4-пиридин-карбоксальдегида-3 или 5-нитро-2-фуранакролеина с соответствующими диаминокраун-эфирами: 4,4'-диаминодibenзо-18-краун-6 (**1a**) и 4,4'-диаминодibenзо-21-краун-7 (**2a**) в среде EtOH при мольном соотношении альдегид : краун-эфир = 2.2 : 1.0 (Рисунок 1).

Получены производные пиридина: при $n=1$, соединение (**1b**) – (4,4'-диаминодibenзо-18-краун-6)-4,4-дипиридинкарбоксальдимин, при $n=2$, соединение (**2b**) – (4,4'-диаминодibenзо-21-краун-7)-4,4-дипиридинкарбоксальдимин.

Получены производные нитрофурана: при $n=1$ соединение (**1с**) – (4,4'-диаминодibenзо-18-краун-6)-4,4'-ди-5-нитро-2-фуранакролеинимин, при $n=2$ соединение (**2с**) – (4,4'-диаминодibenзо-21-краун-7)-4,4'-ди-5-нитро-2-фуранакролеинимин.

Производные бензо-15-краун-5 получены конденсацией 4-пиридинкарбоксальдегида-3, 4-метоксибензальдегида или 5-нитро-2-фуранакролеина с бензо-15-краун-5 (**3a**) в среде EtOH при мольном соотношении альдегид:краун-эфир = 1.1:1.0^[13] (Рисунок 2).

Получены производные: соединение (**3b**) – (4-аминобензо-15-краун-5)-4-пиридинкарбоксальдимин; соединение (**3с**) – (4-аминобензо-15-краун-5)-4,4-5-нитро-2-

фуранакролеинимин; соединение (**3d**) – (4-аминобензо-15-краун-5)-4-метоксибензальдимин.

Строение и состав синтезированных оснований Шиффа были определены на основании данных элементного анализа и ЯМР спектроскопии. Структуры соединений **3с** и **3d** подтверждены РСА. Полные таблицы координат атомов, длин связей, валентных углов и анизотропных тепловых параметров депонированы в Кембриджском банке структурных данных под номерами 2340985 и 2340986, соответственно (Рисунки 3 и 4).

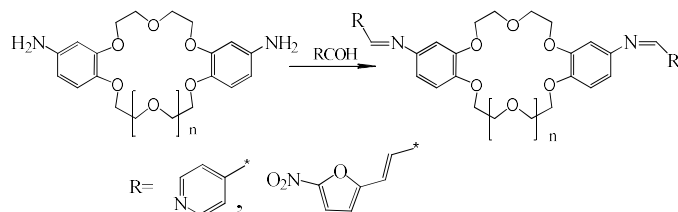


Рисунок 1. Схематическое изображение синтеза азометинов, производных дibenзо-18-краун-6 при $n=1$ и дibenзо-21-краун-7 при $n=2$.

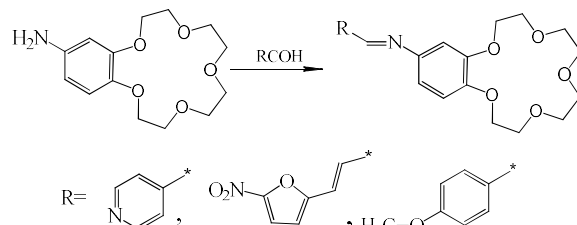


Рисунок 2. Схематическое изображение синтеза азометинов, производных бензо-15-краун-5.

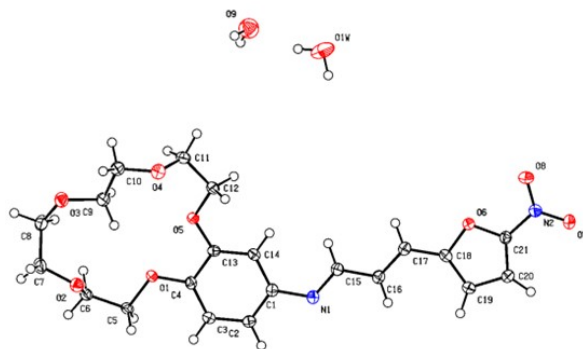


Рисунок 3. Особенности строения (4-аминобензо-15-краун-5)-5-нитро-2-фуранакролеинимина - **3с**.

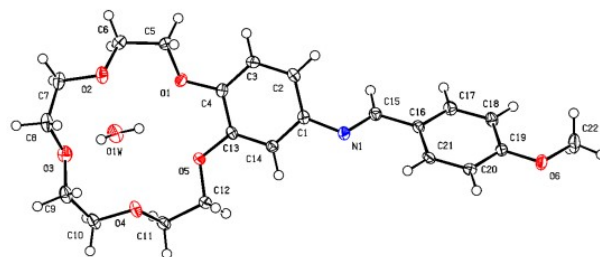


Рисунок 3. Особенности строения (4-аминобензо-15-краун-5)-4-метоксибензальдимина - **3d**.

Таблица 1. Экспериментальные данные по исследованию антимикробной активности полученных соединений.

Образец	Штаммы тест-культур			
	<i>Micrococcus luteus</i> +	<i>Staphylococcus aureus</i> +	<i>Escherichia coli</i> -	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -
1a	9×9	10×10	0	0
1b	12×12	12×12	0	0
1c	9×9	9×9	0	0
2a	9×9	12×12	0	0
2b	12×12	12×12	0	0
2c	12×12	12×12	12×12	0
3a	9×9	10×10	0	0
3b	12×12	0	0	0
3c	12×12	24×24	0	0
3d	11×11	0	0	0
Тетрациклин	30×30	20×20	нп*	нп*
1% DMSO	0	0	0	0

*нп – не проводилось

Тем самым при планировании скрининга нами были выбраны пары соединений по увеличению размера краун-кольца, 18,21-членный цикл дибензокраун-эфиров и азометины 15-членных циклов, производные фурана и пиридина, также для чистоты эксперимента были исследованы все исходные компоненты, известный антибиотик тетрациклин и растворитель DMSO.

При оценке антибактериальной активности изучаемых соединений (Таблица 1), отсутствие зон задержки роста микроорганизмов вокруг лунки, а также зоны задержки до 10 мм указывают на то, что микроорганизм не чувствителен к внесенному в лунку препарату или концентрации антимикробного вещества; зоны задержки роста диаметром 10–15 мм указывают на среднюю чувствительность, более 15 мм на высокую чувствительность культуры к испытываемой концентрации антимикробного вещества.^[19-21]

Диаметры зон задержки роста микроорганизмов замеряли с помощью мерной линейки с погрешностью измерения ±0.1 мм.

Концентрация растворов синтезированных веществ составила 20 мг/мл, за исключением соединения **1c**, которое из-за ограниченной растворимости пришлось растворять в большем количестве растворителя, таким образом концентрация **1c** составила 10 мг/мл.

Данные Таблицы показывают, что для исходных соединений аминокраун-эфиров **1a**, **3a** зоны задержки роста не превышают 10 мм, что говорит о том, что микроорганизм не чувствителен к данным веществам. Исходный аминокраун-эфир **2a** также не проявляет активности против взятых микроорганизмов, за исключением *Staphylococcus aureus*. Грамотрицательные бактерии не проявляют роста в средах синтезированных оснований Шиффа, производных краун-эфиров, кроме соединения **2c**, производного дибензо-21-краун-7 и нитрофурана. Все исследованные соединения не проявляют активности против грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*.

Наглядно видно, что наибольшую активность в отношении всех исследуемых культур проявляет **3c**.

Исходные аминокраун-эфир менее активны, чем их азометиновые производные. В ряду производных дибензо-18-краун-6 отмечается меньшая активность фуранового производного. Это может быть связано с малой растворимостью в DMSO.

При сравнении модельного эксперимента с известным антибиотиком тетрациклином, можно заключить, что соединение **3c** превосходит активность тетрациклина по отношению к *Staphylococcus aureus*.

Механизм токсичности производных краун-эфиров основан на способности этих структур переносить ионы натрия и калия через мембраны клеток, тем самым нарушая электролитный баланс. Чувствительность протестированных организмов зависит от структуры мембран. Грамположительные бактерии защищены однослойной мембраной, проницаемой для краун-эфиров и катионов металлов, тогда как клеточная стенка грамотрицательных бактерий имеет многослойную структуру, и процесс переноса катионов металлов в этом случае затруднен. Данное предположение механизма действия производных краун-эфиров подтверждено настоящим исследованием, антибактериальная активность отмечена против грамположительных бактерий.

Исследование доказывает, что молекулярный дизайн и синтез производных краун-эфиров может привести к расширению ассортимента антибактериальных веществ, так как синтезированные нами новые производные краун-эфиров проявляют активность при значительно меньших концентрациях (20 мг/мл), чем имеющиеся в литературных источниках незамещенные краун-эфир (60–100 мг/мл).^[7-10]

Заключение

Таким образом, в ходе работы нами установлено, что синтезированные основания Шиффа проявляют активность против грамположительных бактерий *Micrococcus luteus* и *Staphylococcus aureus* и не проявляют активности против грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, кроме (4,4'-

диаминодибензо-21-краун-7)-4,4'-ди-5-нитро-2-фуран-акролеинимина. Зафиксирован спад антибактериальной активности соединений в ряду при повышении молекулярной массы.

Проведен сравнительный анализ зон задержки роста бактерий при воздействии синтезированных соединений и известного антибиотика тетрациклина, который показал более низкую активность против *Staphylococcus aureus*, чем синтезированный нами (4-аминобензо-15-краун-5)-4,4-5-нитро-2-фуранакролеинимин.

Благодарность. Синтетическая работа выполнена при финансовой поддержке НИЦ «Курчатовский институт». Аналитические исследования выполнены с использованием научного оборудования ЦКП «Исследовательский химико-аналитический центр НИЦ «Курчатовский институт» при финансовой поддержке проекта Российской Федерацией в лице Минобрнауки России, Соглашение № 075-15-2023-370 от 22.02.2023. За проведение рентгеноструктурного анализа авторы благодарят старшего научного сотрудника ИНЭОС РАН, к.х.н. Смольякова А.Ф.

Список литературы

References

1. Tso W.-W., Fung W.-P. *Inorg. Chim. Acta* **1980**, 46, L33–L34.
2. Tso W.W., Fung, W.P. *Toxicol. Lett.* **1981**, 8, 195–200.
3. Ugras H.I., Cakir U., Azizoglu A., Kilic T., Erk C. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2006**, 55, 159–165.
4. Yildiz M., Kíraz A., Dülger B. *J. Serb. Chem. Soc.* **2007**, 72(3), 215–224.
5. Franklin S.J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 201–208.
6. Laine M., Lonnberg T., Helkearo M., Lonnberg H. *Inorg. Chim. Acta* **2016**, 452, 111–117.
7. Khoramdareh Z.K., Hosseini-Yazdi S.A., Spingler B., Khandar A.A. *Inorg. Chim. Acta* **2014**, 415, 7–13.
8. Sadvskaya N.Yu., Glushko V.N., Blokhina L.I., Retivov V.M. *Chemical Safety [Химическая безопасность]* **2020**, 4(2), 80–100.
9. Konup L.A., Konup I.P., Sklyar V.E., Kosenko K.N., Gorodnyuk V.P., Fedorova G.V., Nazarov E.I., Kotlyar S.A. *Pharm. Chem. J.* **1989**, 23, 402–408.
10. Karawajew L., Glibin E.N., Maleev V.Y., Czerwony G., Dörken B., Davies D.B., Veselkov A.N. *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, 15(5), 331–338.
11. Sadvskaya N.Yu., Glushko V.N., Baryshnikova M.A., Afanasyeva D.A., Zhila M.Yu., Belus S.K. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 440–445.
12. Glushko V.N., Sadvskaya N.Yu., Blokhina L.I., Zhila M.Yu., Belus S.K., Vashchenkova E.S., Shmeleva I.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, 88, 1595–1600.
13. Sadvskaya N.Yu., Glushko V.N., Blokhina L.I., Belus S.K., Retivov V.M., Zhila M.Yu., Cherdynseva T.A. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, 71, 1300–1304.
14. Glushko V.N., Blokhina L.I., Sadvskaya N.Yu., Chigorina E.A., Kovtun I.D., Retivov V.M. *ChemChemTech [Изв. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]* **2023**, 66(40), 101–109.
15. Vass M., Hriska K., Fránek M. *Nitrofurans Antibiotics: a Review on the Application, Prohibition and Residual Analysis. Veterinarni Medicina*, **2008**, 53, 469–500.
16. Koszelewski D., Ostaszewski R., Śmigielski P. *Materials* **2021**, 14(18), 5401.
17. May B.C.H., Zorn J.A., Witkop J., Sherrill J., Wallace A.C., Legname G., Prusiner S.B., Cohen F.E. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 65–73.
18. Reddy T.R.K., Mutter R., Heal W., Guo K., Gillet V.J., Pratt S., Chen B. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 607–615.
19. Methodical instructions MUK 4.2.1890-04 *Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs*, p. 92 [Методические указания МУК 4.2.1890-04 *Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам*, с. 92].
20. Litusov N.V. *General Microbiology. Illustrated textbook. Ekaterinburg: 2015*, 516 p. [Литусов Н.В. *Общая микробиология. Иллюстрированное учебное пособие*. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, **2015**. 516 с.].
21. Polyak M.S. *Laboratory Support for Antibiotic Therapy. St. Petersburg, 2012*, 256 p. [Поляк М.С. *Лабораторное обеспечение антибиотикотерапии*. СПб: «Анатолия», **2012**, 256 с.].

Received 27.04.2024

Accepted 28.08.2024