

Карпенко И.В.¹, Новохатко А.А.¹, Компанец М.А.², Новикова Е.В.², Куш О.В.¹,
Опейда Л.И.¹, Карпенко Е.В.¹

¹Отделение физико-химии горючих ископаемых Института физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко НАН Украины, г. Львов, Украина;

e.v.karpenko@gmail.com

²Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко НАН Украины, г. Киев, Украина;

m.kompanets@nas.gov.ua

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ N-ГИДРОКСИФТАЛИМИДОВ НА ИХ БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Синтезированы производные N-гидроксифталимида (NHPI), содержащие в бензольном кольце электронодонорный и электроноакцепторный заместители, и N-ацетоксифталимид. Показано накопление фталимид-N-оксильных радикалов в водном растворе при взаимодействии перманганата калия с NHPI и достаточно высокую антимикробную активность N-гидроксифталимида и его производных по отношению к микроорганизмам Escherichia coli и Staphylococcus aureus, резистентным ко многим антибиотикам. Введение заместителей в NHPI не влияет на антимикробную активность его производных.

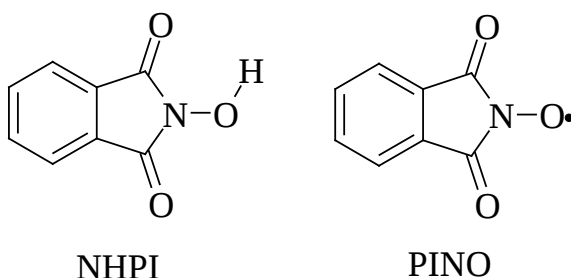
Substituted N-hydroxyphthalimides (NHPI) containing electron-donating and electron-withdrawing groups in the benzene ring and N-acetoxypthalimide were synthesized. It was shown the formation of phthalimide-N-oxy radicals in an aqueous solution by the interaction of potassium permanganate with NHPI and the sufficiently high antimicrobial activity of N-hydroxyphthalimide and its derivatives with respect to microorganisms resistant to many antibiotics. The introduction of substituents in the NHPI does not significantly affect the antimicrobial activity of its derivatives.

Ключевые слова: N-гидроксифталимид; антимикробная активность; микроорганизмы.

Keywords: N-hydroxyphthalimid; antimicrobial activity; microorganisms.

Введение

N-гидроксифталимид в настоящее время широко используется в качестве активного катализатора во многих радикально-цепных реакциях окисления органических веществ. Он генерирует N-оксифталимидный радикал (PINO)



который проявляет не антиоксидантные, а прооксидантные свойства в связи с участием в реакциях переноса атома водорода. Такое его свойство может быть использовано для лечения опухолей, разрушением мембран злокачественных клеток путем активации, а не торможения радикально-цепных процессов. Представляет собой интерес проверить, будут ли по такому механизму гидроксимины проявлять и антимикробную активность. Структура гидроксиминов влияет на их каталитическую активность и способность окисляться ионами металлов переменной валентности с образованием активных радикалов, поэтому можно ожидать влияния структуры на прооксидантные свойства гидроксиминов, в частности на их биологическую активность.

В данной работе были синтезированы производные NHPI, содержащие в бензольном кольце электронодонорный (4-ОСН₃) и электроноакцепторный заместители (4,5-Cl,Cl): 4-метокси-N-гидроксифталиимид, (4-Me-NHPI); 4,5-дихлор-N-гидроксифталиимид (4,5-Cl-NHPI); и N-ацетоксифталиимид, (NAPI). Исследовано влияние их структуры на способность продуцировать N-окисльные радикалы при взаимодействии с перманганатом калия в водной среде и на антимикробные свойства по сравнению с незамещенным NHPI.

Доказательством накопления фталиимид-N-окисльных радикалов при взаимодействии перманганата калия с NHPI в водном растворе является постепенное увеличение, до максимального значения за 25 мин, оптической плотности при длине волны 382 нм, что соответствует максимуму поглощения PINO, в УФ-видимом спектре (рис. 1).

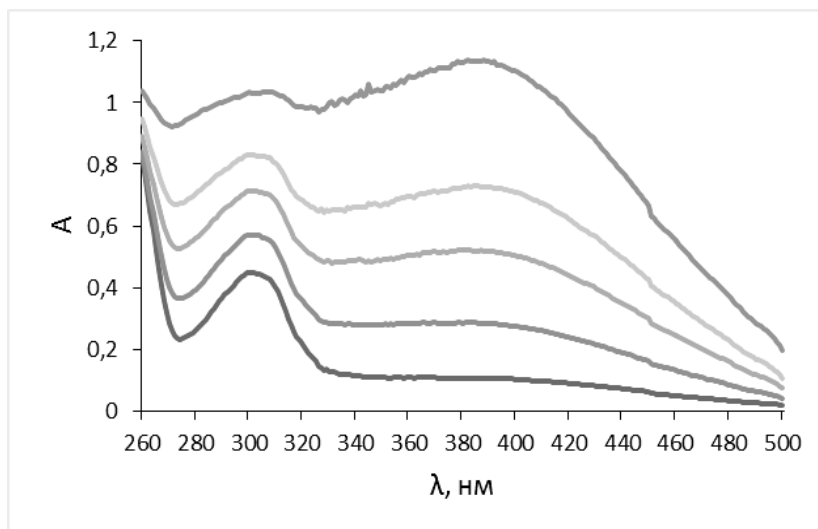


Рисунок 1. УФ-спектр накопления радикала PINO в воде. $[KMnO_4] = 2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $[NHPI] = 5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, 25 °C

При исследовании антимикробной активности N-гидроксифталиимида и его производных определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) и минимальную бактерицидную концентрацию (МБК) (рис. 2) относительно тестовых микроорганизмов *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, которые являются резистентными к различным антибиотикам (см. табл.).

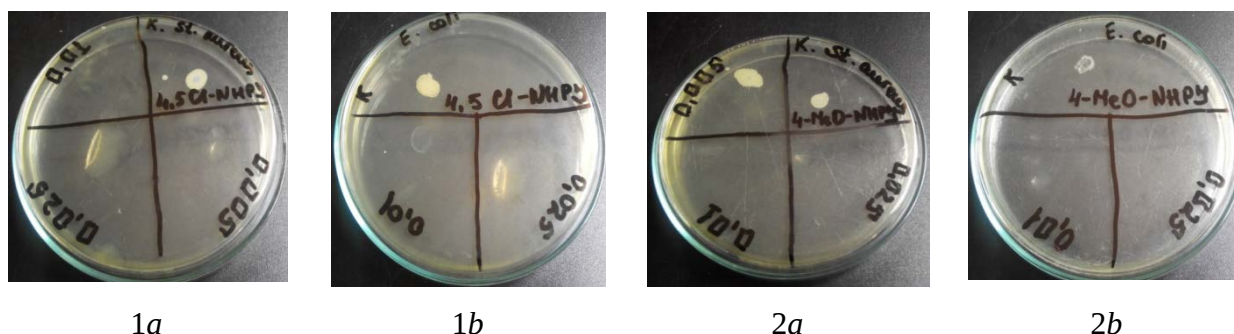


Рисунок 2. Определение минимальной бактерицидной концентрации (МБК) исследуемых соединений относительно *S. aureus* (a) и *E. coli* (b): 1 – 4,5-Cl-NHPI, 2 – 4-Me-NHPI.

Антимикробная активность NHPI и его замещенных

Микроорганизмы	NAPI		NHPI		4,5-Cl-NHPI		4-Me-NHPI	
	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
<i>E. coli</i>	0,005	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
<i>S. aureus</i>	0,005	0,01	0,005	0,01	0,005	0,005	0,005	0,01

Данные таблицы показывают, что *N*-гидроксифталиимид и его производные имеют достаточно высокую антимикробную активность относительно *E. coli* и *S. Aureus*, которую оценивали по шкале: МИК $\leq$ 8,0 мкг/мл – микроорганизм чувствительный, МИК $>$ 8,0 и 32,0 мкг/мл – микроорганизм умеренно чувствительный; МИК $\geq$ 32,0 мкг/мл – микроорганизм резистентный. Введение заместителей в бензольное кольцо мало влияет на антимикробную активность производных NHPI, несколько увеличивает такую активность замена атома Н в *N*-гидроксифталиимиде на ацильную группу (в случае NAPI).