

Нарынгенін шырока распаўсюджаны ў прыродзе, што аблягчае здабычу з натуральнага сыравіння, ён мае станоўчыя фармакакінетычныя ўласцівасці, паспяхова метабалізуецца, не з'яўляецца інгібітарам важных ферментаў і не мае таксічнага эфекту.

ЛІТАРАТУРА

1. Folts, O. Effect of temperature on LUMO-HOMO gap of the N-(3,5-DI-tert-butyl-2-hydroxyphenyl) methanesulfonamide / O. Folts, M. Statsi, D. Garbuzov, S. Shahab // XII International scientific conference of young scientists "Actual environmental problems 2022", Minsk, 2022 / ISEI BSU; the general editorship: S. Maskevich – Minsk: ISEI BSU, 2022 – 194-195 pp.
2. Shahab, S. DFT, molecular docking and ADME prediction of tenofovir drug as a promising therapeutic inhibitor of SARS-CoV-2 Mpro / S. Shahab, M. Sheikhi, M. Khanchouski, H. Yahyaei // Main Group Chemistry – 2023 – 115-128 pp.
3. Shahab, S. Density functional theory investigation, bioactivity, absorption, distribution, metabolism, and excretion properties, docking and in silico analysis of new effective piperazine derivatives against Alzheimer's disease // Russian Journal of Physical Chemistry/ S. Shahab [et al.] – 2023 – 725-737 pp.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И СЕНСОРНЫЕ СВОЙСТВА ПИРИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОАЗОБЕНЗОЛА И КУРКУМИНА ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND SENSORY PROPERTIES OF 4-AMINOAZOBENZENE AND CURCUMIN PYRIDINE DERIVATIVES

**Е. А. Акишина¹, Л. Н. Филиппович^{1,2,3}, Е. А. Дикусар¹,
Н. В. Богданова³, Е. Е. Скидан³, Ж. В. Игнатович², С. Н. Шахаб^{1,2,3}
Е. А. Akishina¹, L. N. Filippovich^{1,2,3}, E. A. Dikusar¹,
N. V. Bogdanova³, E. E. Skydan³, Zh. V. Ignatovich², S. N. Shahab^{1,2,3}**

¹ Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь, che.semenovaea@mail.ru;

² Институт химии новых материалов НАН Беларуси, Минск, Беларусь;

³ Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск Республика Беларусь.

¹ Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, che.semenovaea@mail.ru;

² Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus;

³ International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Синтезированы различные (Е,Е)-азоазометины конденсацией сложных эфиров никотиновой/изоникотиновой кислот с 4-аминоазобензолом в метаноле. Кватернизацией альдегидозифоров и (Е,Е)-азоазометинов в растворе дихлорметана в присутствии избытка йодметана получены соответствующие йодметилаты. Проведена оценка антимикробной активности соединений в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* методом диффузии в агар. Исследованы сенсорные свойства пленок из поливинилового спирта, куркумина и композитов полианилина и полипиррола с наночастицами оксидов титана и цинка.

Various (E,E)-azomethines were synthesized by condensation of nicotinic/isonicotinic acid esters with 4-aminoazobenzene in methanol. The corresponding iodomethylates were obtained by quaternization of aldehyde esters and (E,E)-azomethines in a dichloromethane solution in the presence of iodomethane excess. The antimicrobial activity of the compounds against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* was assessed using the agar diffusion method. The sensory properties of films made of polyvinyl alcohol, curcumin, and composites of polyaniline and polypyrrole with nanoparticles of titanium and zinc oxides were studied.

Ключевые слова: азоазометины, 4-аминоазобензол, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, гидроксibenзальдегиды, антибактериальные пленки, поливиниловый спирт, композиты полианилина и полипиррола, наночастицы оксидов титана и цинка, сенсор, умная упаковка.

Keywords: azomethines, 4-aminoazobenzene, nicotinic acid, isonicotinic acid, hydroxybenzaldehydes, antibacterial films, polyvinyl alcohol, polyaniline and polypyrrole composites, titanium and zinc oxide nanoparticles, sensor, smart packaging.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-276-279>

Введение. Производные азобензола интенсивно изучаются в качестве новых антибактериальных агентов, как в индивидуальном виде, так и в составе полимерной матрицы [1]. Благодаря своим уникальным свойствам производные азобензола привлекают внимание ученых для создания пролекарств и систем доставки нового поколения для направленной противоопухолевой терапии и лечения других заболеваний [2]. Поиск экологичных пленочных материалов с бактерицидными свойствами для создания перевязочных средств, а также упаковки пищевых продуктов является актуальным направлением в области создания новых композиционных полимерных материалов [3]. Одним из самых удачных и широко используемых для создания перевязочных средств полимерных материалов является поливиниловый спирт (ПВС), благодаря его биосовместимости, биоинертности, а также возможности обеспечивать стабилизацию иммобилизованных биоактивных молекул и пролонгированное лечебное действие. Применение ПВС, как носителя антибактериальных препаратов, может повысить их терапевтический эффект.

В последнее время куркумин привлек большое внимание из-за широкого спектра его физиологических действий, таких как противоопухолевое, противовоспалительное, антитромботическое, антидиабетическое и антимикробное действие. Это фитохимическое вещество можно использовать в качестве чувствительного материала для обнаружения химических веществ благодаря его оптическим свойствам флуоресцентного полифенола.

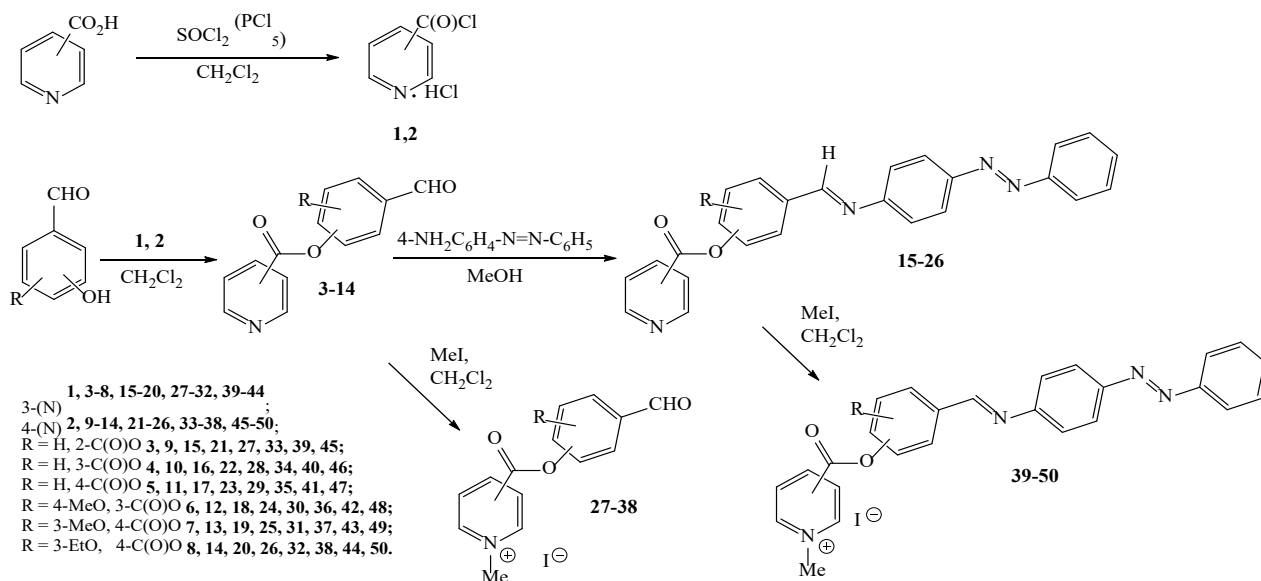
Пленки на основе ПВС находят применение в качестве биodeградебельных упаковочных материалов. Эти пленочные материалы обладают высокими барьерными свойствами и могут использоваться в пищевой отрасли, медицине, химической промышленности. С целью улучшения функциональных характеристик и расширения областей применения разрабатываются разнообразные композитные материалы на основе ПВС. В качестве функциональных добавок обычно используют наночастицы серебра, оксиды металлов (ZnO, CuO, TiO₂), а также агенты природного происхождения (антимикробные ферменты, растительные экстракты, эфирные масла и др.). Перспективными среди них являются поиски экологичных пленочных материалов с бактерицидными свойствами. Авторы [4] разработали сенсор из смеси камеди тары, ПВС и куркумина и провели тест на порчу креветок (при порче рыбы обычно выделяется аммиак). Обнаружено очевидное изменение, указывающее на то, что пленку можно использовать в качестве датчика (сенсора) пищевой промышленности. Авторы [5] установили антибактериальную активность нанокомпозита полианилин/поливиниловый спирт/Ag (ПАНИ/ПВС/Ag) в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*) и грамотрицательных кишечных палочек (*E. coli*).

Результаты и обсуждение. В настоящей работе представлены результаты синтеза производных *n*-аминоазобензола с фрагментами никотиновой и изоникотиновой кислот. Ацилированием хлорангидридами **1** и **2** замещенных гидроксibenзальдегидов в среде дихлорметана в присутствии триэтиламина были синтезированы сложные эфиры **3–14** с выходом 81–88%. Гидрохлориды хлорангидридов никотиновой кислоты **1** и изоникотиновой **2** кислот получены взаимодействием соответствующих кислот с хлористым тиоилом или пентахлоридом фосфора в среде дихлорметана.

Альдегидоэфиры **3–14** являются реакционноспособными соединениями, и при их конденсации с 4-аминоазобензолом в среде метанола, образуют азометины **15–26** с выходами 70–82% (схема 1). Синтезированным азоазометинам приписана (*E,E*)-конфигурация (соединения **15–26**) на основании сравнения их спектров со спектрами ранее синтезированных нами родственных соединений.

Альдегидоэфиры **3–14** и (*E,E*)-азометины **15–26** при взаимодействии с избытком иодметана в растворе дихлорметана при температуре 20–23°C образуют иодметилаты **27–50** с выходом 75–85%. Известно, что соли пиридиния подавляют рост различных микроорганизмов, таких как бактерии, вирусы и грибы, причем они обычно проявляют более высокую активность, чем исходные амины. Кватернизация также позволяет повысить растворимость соединений в воде, что важно для выбора наиболее рациональных путей введения лекарственного препарата в организм.

Схема 1



Оценка антимикробной активности образцов проводилась методом диффузии в агар. Вещества взвешивали в эппендорф примерно 25мг и растворяли в 1 мл дистиллированной воды при нагревании до 80° С с использованием ультразвука на ультразвуковой бане. Полученный коллоидный раствор наносили на диск, предварительно сделанный из фильтровальной бумаги марки «Красная лента». Все манипуляции с бактериальными клетками выполняли со строгим соблюдением правил стерильности. Исследуемую чистую культуру *St. aureus*, *E. Coli* выращивали 18-20 ч на МПА (мясопептонный агар) при 35° С. Из полученной культуры готовили смесь плотностью в 10 ЕД оптического стандарта на изотоническом растворе (РУП «Белмедпрепараты», РБ), после чего наносили на чашку Петри с заранее приготовленной средой Мюллера-Хилтона 30 мкл бактериальной суспензии и с помощью шпателя Дрегалевского равномерно распределяли бактериальную суспензию по чашке, после чего клали на предварительно расчерченные сегменты диски с антибиотиком (цефотаксим 10 U на диск) и исследуемым веществом, а также диск контроля, без нанесенных на него веществ. Инкубировали в термостате при 34° С в течении 24 часов.

Антимикробная активность образца оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм) вокруг диска, включая диаметр самого диска: отсутствие зоны задержки роста - испытываемая культура не чувствительна к данной концентрации образца; диаметр зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке - отсутствие антибактериальной активности, 10-15 мм – слабая активность, 15-20 мм – умеренно выраженная активность, свыше 20 мм – выраженная. Для сравнительной характеристики антимикробной активности использовали диски с антибиотиком (цефотаксим).

Для изготовления пленок использовался поливиниловый спирт марки «Mowiol 28-99» (Германия). Пленки формировали из полимерных растворов, в которых оптимальное соотношение компонентов составляло (мас.%): {9-10 Поливиниловый спирт (ПВС), 4,0-4,5 ДМСО, 5,0-7,5 C₂H₅ОН, 0,05-0,10 Н₃ВО₃, 2,8-3,0 глицерина, 0,04 азоазометин и до 100% Н₂О}.

Проведена предварительная оценка антибактериальной активности азоазометинов **15-17, 20, 21, 25**, ПВС пленок на их основе, а также йодметилатов **41, 45, 49** методом диффузии в агар на тест-штаммах микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*. Установлено, что тестируемые соединения проявляют антибактериальную активность в отношении данных патогенных тест-штаммов в различной степени (Таблица 1). Умеренно выраженную активность показали азоазометин **15** и йодметилат **49** в отношении *E. Coli* и *St. Aureus* соответственно. Слабую активность проявили азоазометины **16, 17** в отношении *E. Coli*, а также азоазометины **20, 25** в составе ПВС пленок в отношении обеих тест-штаммов (концентрация активного вещества в полимерной матрице была значительно ниже, чем в эксперименте с индивидуальными соединениями). По отношению к остальным образцам данные тест-штаммы микроорганизмов оказались не чувствительны.

Таблица 1
Среднее значение зон подавления роста (мм) стандартных тест-культур микроорганизмов

Шифр образца	азоазометины		ПВС пленки		Йодметилаты 41, 45, 49	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
15 (ZZ-2)	–	18 ± 0,2	–	–		
16 (ZZ-3)	–	12 ± 0,2	–	–		
17 (ZZ-6)	–	13 ± 0,1	–	–	–	–
20 (ZZ-12)	8 ± 0,2	–	12±0,2	–		
21 (ZZ-1)	–	–	–	7±0,1	7±0,1	8±0,2
25 (ZZ-9)	9 ± 0,1	–	14±0,1	10±0,1	20±0,2	–
Цефотаксим	24 ± 0,1	21 ± 0,1	24 ± 0,1	21 ± 0,1	24 ± 0,1	21 ± 0,1

На рисунке 1 представлены вольтамперные (ВА) кривые токопроводящих пленочных материалов на основе ПВС и куркумина с добавками синтезированных композитов полипиррол-оксид титана (образец 1, электропроводность $\sigma = 6,06 \cdot 10^{-4} \div 2,46 \cdot 10^{-3}$ См/м.), с добавкой композита сополимера анилина и пиррола-оксид цинка (образец 2, $\sigma = 4,66 \div 8,14 \cdot 10^{-3}$ См/м), дополнительно содержащие щавелевую кислоту (ЩК).

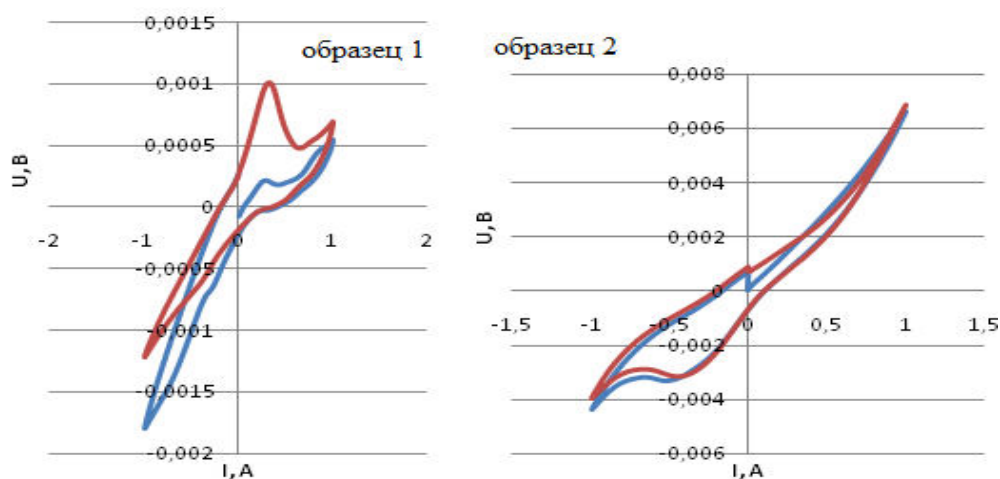


Рисунок 2 – ВА - кривые пленок (образцы 1, 2)

Пленки отливали, как описано выше. Вместо азоазометина в композицию вводили в (мас. %) куркумин (Fluka, Германия, 0,04), композит полипиррол-оксид титана (7,5 мл) – образец 1) и куркумин (0,04), сополимер анилина и пиррола-оксид цинка (3,0) и ЩК (допант) (2,5 – 4,0) и нагревали на водяной бане до температуры 85-90°C до полного растворения ПВС в воде. Пленки сушили при комнатной температуре, толщина пленок составила 15-20 мкм. Композиты получали следующим образом: к 0,9 % водной эмульсии пиррола добавили 1,35 г щавелевой кислоты (ЩК, допант), перемешивали на магнитной мешалке до растворения кислоты. Затем прибавили 0,05 г НЧ TiO₂ и 4,1 г персульфата аммония. В случае композита полипиррол – ZnO брали 0,4 мл пиррола и 0,5 мл анилина на 100 мл дист. воды, добавили 1,35 г ЩК, перемешивая на магнитной мешалке, прибавили 2,5 мл водной суспензии наночастиц ZnO (размер 100 нм, Merk) и 4,1 г персульфата аммония. В обоих случаях реакцию проводили 20 ч при комнатной температуре, осадок отделяли фильтрованием на фильтре Шотта с промывкой дистиллированной водой и 0,5 М водно-этанольным раствором ЩК.

Полианилин (ПАНИ) и полипиррол (ППир), являясь проводящими материалами, а также изменяя свои свойства в присутствии аммиака, представляют интерес для создания чувствительных элементов - сенсоров паров аммиака. Образец 1 (пленка) помещалась в герметичный бокс с находящейся внутри тканью с каплей 10% раствора аммиака (100 мкл). После воздействия аммиака электропроводность пленки изменилась незначительно (до $\sigma = 1,0 - 2,3 \cdot 10^{-3}$ См/м), однако изменился цвет от оранжевого до синего, что делает их перспективными в качестве гибких газовых сенсоров в том числе, пригодных для индикации качества продуктов питания «умная упаковка».

Заключение. Таким образом, установлено, что некоторые синтезированные азоазометины и йодметилаты проявляют умеренно выраженную активность в отношении *E.Coli* и *St.Aureus* соответственно, что позволяет использовать эти соединения в качестве антимикробных агентов в перевязочных материалах из ПВС. Пленки, основу которых составляет нетоксичный ПВС с добавками биологически активного куркумина и добавок композитов ПАНИ и ППир с наночастицами TiO₂ и ZnO перспективны в качестве материалов для «умной упаковки» с антибактериальными свойствами.

Работа выполнена в рамках проекта БРФФИ № X23-012.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azobenzene as Antimicrobial Molecules / M. Di Martino [et al.] //Molecules. – 2022. – Vol. 27, № 17. – P. 5643. <https://doi.org/10.3390/molecules27175643>.
2. Triggered azobenzene-based prodrugs and drug delivery systems / J. Zhu [et al.] // J Control Release. –2022. – Vol. 345. – P. 475-493. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.03.041.
3. Progress on biodegradable films for antibacterial food packaging / Han G. [et al.] // E3S Web Conf. –2020. – Vol. 145. –№ 01036. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202014501036>
4. Qianyun Ma, LinDu, LijuanWang. Tara gum/polyvinyl alcohol-based colorimetric NH₃ indicator films incorporating curcumin for intelligent packaging // Sensors and Actuators B: Chemical.- 2017. V. 244, P.759-766.
5. Mansour G-M, Hassan Eslahi. Synthesis, characterization and antibacterial properties of a novel nanocomposite based on polyaniline/polyvinyl alcohol/Ag // Arabian Journal of Chemistry. - 2014. V. 7, Iss.5, Pages 846-855.