

**УДК 547.814.1:615.28**

**DOI 10.37279/2413-1725-2020-6-3-256-261**

## **АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-АРИЛИМИНОМЕТИЛХРОМОНОВ**

*Хаева О. Э.<sup>1</sup>, Икоева Л. П.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова», Владикавказ, РСО-Алания, Россия*

<sup>2</sup>*Северо-Кавказский научно-исследовательский институт горного и предгорного сельского хозяйства – филиал Владикавказского научного центра Российской академии наук, с. Михайловское, РСО-Алания, Россия*  
*E-mail: oksana\_haeva@mail.ru*

Представлены материалы изучения уровня антибактериальной активности 3-арилиминометилхромон в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Исследуемые соединения активнее антибактериального препарата из группы сульфаниламидов – норсульфазола по отношению к болезнетворным штаммам *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*. Невысокую бактериостатическую активность синтезированные соединения проявляют по отношению к штамму *Pseudomonas aeruginosa*. Экспериментальные исследования показали, что природа и положение заместителей в структуре 3-арилиминометилхромон влияет на их антибактериальную активность в отношении штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*, штамма грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*.

**Ключевые слова:** 3-арилиминометилхромон, антибактериальная активность, антибиотики, штамм *Staphylococcus aureus*, штамм *Bacillus subtilis*, штамм *Escherichia coli*, штамм *Pseudomonas aeruginosa*.

### **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время основным методом борьбы с патогенными и условно-патогенными бактериями – возбудителями инфекционных заболеваний является использование различных групп химиотерапевтических препаратов с выраженной антибактериальной активностью, наиболее эффективными из которых по-прежнему остаются природные антибиотики и их синтетические аналоги. К сожалению, повсеместно применяемая антибиотикотерапия имеет ряд негативных последствий, одно из которых проявляется в формировании множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов к еще недавно успешно применяемым лекарственным препаратам [1]. В связи с этим поиск новых химиотерапевтических средств, обладающих выраженным бактерицидным или бактериостатическим эффектом, по-прежнему сохраняет свою актуальность. При разработке и получении химиотерапевтических препаратов новых поколений перспективным является химическая модификация различных органических соединений с защищенными от воздействия бактериальных энзимов активными радикалами, что позволяет расширить спектр их действия для решения проблемы резистентности.

Цель данной работы – изучение уровня антибактериальной активности 3-арилиминометилхромон в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* как наиболее характерных представителей грамположительных и грамотрицательных бактерий.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования был испытан ряд новых синтетических веществ с предполагаемыми антибактериальными свойствами – 3-арилиминометилхромон (рис. 1), полученных по методике, представленной в работе [2]. Производные хромона, обладающие высоким спектром фармакологической активности, находят широкое применение в медицинской практике в качестве мембраностабилизирующих, антибактериальных, противовоспалительных, кардиопротекторных, антиоксидантных средств [2-4].

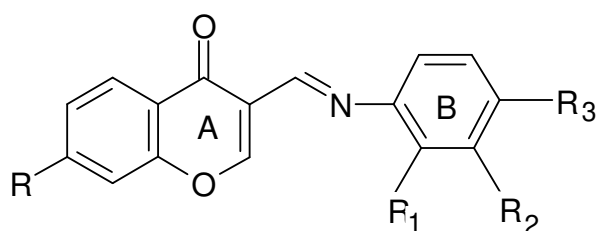


Рис. 1. Общая структурная формула 3-арилиминометилхромон, где  
 G<sub>1</sub>: R= R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=Br; G<sub>2</sub>: R= R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;  
 G<sub>3</sub>: R= R<sub>2</sub>= R<sub>3</sub>=H, R<sub>1</sub>=COOH; G<sub>4</sub>: R= R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>= OH, R<sub>3</sub>=COOH;  
 G<sub>5</sub>: R= R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=NO<sub>2</sub>; G<sub>6</sub>: R= OAc, R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=COOH;  
 G<sub>7</sub>: R= OAc, R<sub>1</sub>=COOH, R<sub>2</sub>= R<sub>3</sub>=H; G<sub>8</sub>: R= OAc, R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=Br;  
 G<sub>9</sub>: R= OAc, R<sub>1</sub>= R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; G<sub>10</sub>: R= OAc, R<sub>1</sub>= R<sub>3</sub>=H, R<sub>2</sub>=NO<sub>2</sub>.

Структура синтезированных соединений установлена на основании данных элементного анализа, ИК и ПМР спектроскопии.

В качестве тест-объектов при исследовании антимикробной активности 3-арилиминометилхромон использовали штаммы представителей грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* 209p, *Staphylococcus aureus* (Макаров), *Bacillus subtilis* L – 2; грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli* F-50, *Pseudomonas aeruginosa* 9027. Бактериостатическое действие исследуемых веществ исследовали по общепринятой в микробиологии методике – методом серийных разведений в жидкой питательной среде - мясо-пептоном бульоне [4, 5] нагрузке 300000 микробных тел в 1 мл. Результаты эксперимента учитывали после инкубации при температуре 37 °С через 24 ч. Наименьшую концентрацию соединения, задерживающую рост микроорганизмов, принимали за минимальную подавляющую концентрацию (МПК)

В качестве эталона сравнения использовали применяемый в медицинской практике антибактериальный препарат из группы сульфаниламидов – норсульфазол.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования антибактериальной активности 3-арилиминометилхромонов представлены в таблице 1.

В результате проведенного исследования было выявлено, что наиболее высокую чувствительность к исследуемым соединениям проявляют грамположительные бактерии: *St. aureus* при росте на жидкой питательной среде. При инкубации штаммов *Staphylococcus aureus* на мясо-пептоном бульоне с 7-ацетокси-3-(*n*-бромфенил)-иминометилхромоном (соединение G<sub>8</sub>) визуально отмечалась наибольшая прозрачность бактериальной взвеси по сравнению с контролем. Минимальные подавляющие концентрации наиболее активных веществ в отношении к штаммам *St. aureus* составляет для соединения (G<sub>8</sub>) – 10 мкг/мл и для соединений (G<sub>1</sub>, G<sub>9</sub>) – 20 мкг/мл. Другие соединения (G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>, G<sub>5</sub>, G<sub>6</sub>, G<sub>7</sub>, G<sub>10</sub>) проявляют меньшую ингибирующую активность по отношению исследуемым штаммам *Staphylococcus aureus*, МПК – от 40 мкг/мл и выше. Наиболее высокую антибактериальную активность по отношению к спорообразующим бактериям *Bacillus subtilis* выявлено для соединений (G<sub>1</sub>, G<sub>8</sub>) (МПК – 20 мкг/мл). Соединения (G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>, G<sub>5</sub>, G<sub>6</sub>, G<sub>7</sub>, G<sub>9</sub>, G<sub>10</sub>) в отношении споровых бактерий проявляют невысокую бактериостатическую активность (МПК составляют от 80 мкг/мл до 320 мкг/мл).

**Таблица 1**  
Минимальная подавляющая концентрация 3-арилиминометилхромонов

Шифр соединения	Минимальная подавляющая концентрация соединения, мкг/мл				
	<i>St. aureus</i> 209p	<i>St. aureus</i> (Макаров)	<i>B. subtilis</i> L-2	<i>E. coli</i> F-50	<i>Ps. aeruginosa</i> 9027
G <sub>1</sub>	20	20	20	80	>320
G <sub>2</sub>	40	320	320	40	>320
G <sub>3</sub>	80	80	160	80	>320
G <sub>4</sub>	80	40	80	160	>320
G <sub>5</sub>	40	40	80	160	>320
G <sub>6</sub>	40	40	80	80	>320
G <sub>7</sub>	160	80	160	80	>320
G <sub>8</sub>	10	10	20	40	>320
G <sub>9</sub>	20	20	160	40	>320
G <sub>10</sub>	80	40	160	160	>320
Норсульфазол	40	40	40	40	Не активен

3-арилиминометилхромоны проявляют невысокую бактериостатическую активность в отношении грамотрицательных бактерий *E. coli* F-50 (МПК составляет от 80 мкг/мл до 320 мкг/мл) и *Ps. aeruginosa* 9027 (МПК – выше 320 мкг/мл). Соединения (G<sub>2</sub>, G<sub>8</sub>, G<sub>9</sub>) губительно действуют в отношении штамма *E. coli* (МПК составляет 40 мкг/мл).

Представленные данные свидетельствуют о том, что высокое бактериостатическое действие 3-арилиминометилхромон (G<sub>1</sub>, G<sub>8</sub>, G<sub>9</sub>) в отношении штаммов грамположительных бактерий: *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*, штамма грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, обусловлено содержанием в их структуре нескольких фармакофорных групп. Соединения (G<sub>8</sub>, G<sub>9</sub>), содержащее электронодонорную группу (ацетоксигруппа) в положении 7 хромонного кольца (кольцо А), проявляют наибольшую бактериостатическую активность по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, что обусловлено формированием единой цепи сопряжения за счет стабилизацией плоскостной ориентации кольца «А», достигаемое за счет удлинения внутренней цепи сопряжения. Введение брома в положение 4' фрагмента В существенно усиливает антибактериальную активность (антистафилакокковую активность).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что 3-арилиминометилхромоны активнее антибактериального препарата из группы сульфаниламидов – норсульфазола по отношению к болезнетворным штаммам *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*. Невысокую бактериостатическую активность синтезированные соединения проявляют по отношению к штамму *Pseudomonas aeruginosa*. Экспериментальные исследования показали, что природа и положение заместителей в структуре 3-арилиминометилхромон влияет на их антибактериальную активность в отношении штаммов *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*.

### Список литературы

1. Супотницкий М. В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий / М. В. Супотницкий // Биопрепараты. – 2011. – № 2. – С. 4–11.
2. Хаева О. Э. Синтез и электрохимические реакции фармакологически активных производных бенз-γ-пирона: автореферат дис. ... кандидата химических наук / О. Э. Хаева – Краснодар, 2001. – 21 с.
3. Икоева Л. П. 7-Ацетокси-3-(N-бромфенил)-иминометилхромон, обладающий антибактериальной активностью: пат. 2186777 Рос. Федерация: МПК<sup>51</sup>: C07D311/22, A61K31/352, A61P31/04/ Икоева Л. П., Хаева О. Э., Люткин Н. И.; заявитель и патентообладатель Северо-Кавказский НИИ горного и предгорного сельского хозяйства. – № 2000131803/04; заяв. 18.12.2000; опубл. 10.08.2002, Бюл. № 22.
4. Хаева О. Э. 4-Иминометил-3-(7-ацетоксихромон-3-ил)-бензойная кислота, обладающая антибактериальной активностью: пат. 2404174 Рос. Федерация: МПК<sup>51</sup>: C07D 311/22, A61K 31/352, A61P 31/04. / Хаева О. Э., Цалиев А. Б. – № 2008148425/04; заявл. 08.12.2008; опубл. 20.11.2010, Бюл. № 32.
5. Ведьмина Е. А. Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней / Е. А. Ведьмина, Н. М. Фурер. – М.: Медицина, 1964. – Т.1 – С. 670–675.
6. Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Г. Н. Першина. – М.: Медицина, 1971. – С. 507–533.

## ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 3-ARYLIMINOMETHYLCHROMONES

*Khaeva O. E.<sup>1</sup>, Ikoeva L. P.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*FSBEI HE North Ossetian State University named after Kosta Levanovich Khetagurov, Vladikavkaz, Russia*

<sup>2</sup>*Federal Agency of Scientific Organizations North Caucasus Research Institute of Mountain and Foothill Agriculture, RAS, village Mikhaylovskoye, Russia*  
*E-mail: oksana\_haeva@mail.ru*

In conditions of multiple drug resistance of microorganisms to recently used drugs, the search for new chemotherapeutic agents with a pronounced bactericidal or bacteriostatic effect with low toxicity and teratogenicity remains relevant. Chromone derivatives with a wide spectrum of pharmacological activity (membrane-stabilizing, antiviral, antibacterial, anti-inflammatory, cardioprotective, antioxidant) are promising compounds for the search for new generation chemotherapeutic drugs.

As a result of the study, it was found that gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* shows the highest sensitivity to the studied compounds when growing on a liquid nutrient medium. The studied compounds are also active against pathogenic strains of *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*. The minimum inhibitory concentration (IPC) of the most active substances in relation to *St. strains aureus* is 10 µg/ml for 7-acetoxy-3-(*p*-bromophenyl)iminomethylchromone, and for 3-(*p*-bromophenyl)-iminomethylchromone and 7-acetoxy-3-(*p*-sulfamidophenyl)iminomethylchromone – 20 µg/ml. For 7-acetoxy-3-(*p*-bromophenyl)iminomethylchromone and 3-(*p*-bromophenyl)iminomethylchromone, a high antibacterial activity was revealed with respect to the spore-forming bacteria *Bacillus subtilis* – MPC – 20 µg / ml. The synthesized compounds exhibit a low bacteriostatic activity with respect to the *Pseudomonas aeruginosa* strain.

Experimental studies have shown that the nature and position of substituents in the structure of 3-aryliminomethylchromones affects their antibacterial activity against strains of gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*, a strain of gram-negative bacteria: *Escherichia coli*. The presence in the series of synthesized 3-aryliminomethylchromones of compounds with high bacteriostatic activity at the level of an antibacterial drug from the group of sulfonamides – norsulfazole was established.

**Keywords:** 3-aryliminomethylchromone, antibacterial activity, antibiotics, *Staphylococcus aureus* strain, *Bacillus subtilis* strain, *Escherichia coli* strain, *Pseudomonas aeruginosa* strain.

### References

1. Supotnitsky M. V. Mechanisms for the development of antibiotic resistance in bacteria, *Biological products*, 2, 4 (2011).
2. Khaeva O. E. Synthesis and electrochemical reactions of pharmacologically active derivatives of benz- $\gamma$ -pyrone, *abstract ... candidate of chemical sciences*, 21 (2001).
3. Ikoeva L. P., Khaeva O. E., Lyutkin N. I. 7-Acetoxy-3-(*N*-bromophenyl)-iminomethylchromone, possessing antibacterial activity, Pat. 2186777 Ros. Federation IPC51 C07D311 / 22, A61K31 / 352, A61P31 / 04/ Ikoeva L. P., Khaeva O. E., Lyutkin N. I.; Applicant and patent holder North Caucasian

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-АРИЛИМИНОМЕТИЛХРОМОНОВ

---

- Research Institute of Mining and Piedmont Agriculture. - No. 2000131803/04; application 12/18/2000; publ. 08/10/2002, Bull. Number 22.
4. Khaeva O. E., Tsaliev A. B. 4-Iminomethyl-3-(7-acetoxychromon-3-yl)-benzoic acid, which has antibacterial activity, Pat. 2404174 ROS. Federation IPC51 C07D 311/22, A61K 31/352, A61P 31/04. / Khaeva O. E., Tsaliev A. B. – No. 2008148425/04; declared 12/08/2008; publ. 11/20/2010, Bull. Number 32.
  5. Vedmina E. A., Furer N. M. Guide to microbiology, clinic and epidemiology of infectious diseases, *publ. of the Medicine*, **1**, 670 (1964).
  6. Pershin G. N. Methods of experimental chemotherapy, *publ. of the Medicine*, 530 (1971).