

УДК 547.567.5

С. О. Коновалова¹, А. П. Авдєєнко¹, В. І. Лубенець², О. З. Комаровська-Порохнявець², І. Ю. Якименко³, О. М. Лисенко⁴¹ Донбаська державна машинобудівна академія, кафедра хімії і ОП, вул. Академічна, 72, Краматорськ, 84313, Україна, e-mail: chimist@dgma.donetsk.ua² Національний університет «Львівська політехніка», кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, вул. С. Бандери, 12, м. Львів, 79013, Україна³ ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет», кафедра фармації та технології органічних речовин, пр. Гагаріна, 8, м. Дніпро, 49005, Україна⁴ Донецький національний медичний університет, кафедра загальної та біологічної хімії № 1, вул. Привокзальна, 27, м. Лиман, Донецька область, 84404, Україна

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ *N*-{3-[(4-МЕТИЛБЕНЗЕН-1-СУЛЬФОНІЛ)ІМІНО]-6-ОКСОЦИКЛОГЕКСА-1,4-ДІЕН-1-ІЛ} АРИЛАМІДІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

Дослідження методом серійних розведень показали, що *N*-{3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл} арилами́ди та їх похідні проявляють бактерицидну і фунгіцидну активності – мінімальна бактерицидна концентрація складає 62,5 мкг/мл по відношенню до бактерій *Mycobacterium luteum*, мінімальна фунгіцидна концентрація дорівнює 62,5 мкг/мл при дії на цвілеві гриби *Aspergillus niger*. Методом дифузії речовин в агар встановлено, що дані сполуки в досліджуваних концентраціях проявили низькі показники активності по відношенню до бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* і грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*.

Ключові слова: бактерицидна активність, фунгіцидна активність, хінонімін, бензамід, метод дифузії речовин в агар, метод серійних розведень.

Інфекційні захворювання завжди були основною причиною масової загибелі населення, особливо під час епідемій. І хоча зараз вірусна інфекція залишається серйозною загрозою для людей, за останні 60 років завдяки антибіотикам вдалося досягти значного прогресу в зниженні захворюваності та летальності від бактеріальних інфекцій. Однак, вже зараз буває важко своєчасно визначити адекватну антибактеріальну терапію і не можна сказати, що застосування найсучасніших антибіотиків гарантує клінічний успіх при важкій інфекції [1].

Часте використання і зловживання антибіотиками за минулі кілька десятиліть зросло в медицині, ветеринарії і сільському господарстві. Поява резистентних інфекційних агентів стає важливою і загрозовою проблемою. Наприклад, сепсис залишається однією з головних причин смертності і захворюваності, незважаючи на високий рівень медичного обслуговування і доступність антибіотиків широкої дії [2].

Серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі стали питання поширення і лікування полірезистентних інфекцій, названих Американським товариством з інфекційних захворювань (IDSA) «ESKAPE»-патогенами, до яких, наприклад, відноситься золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus*, MRSA) [3].

Внаслідок широкого застосування антибіотиків комменсальна флора людини, до якої відноситься кишкова паличка (*Escherichia coli*), також набуває резистент-

ності [4]. *Escherichia coli* – найчисленніші аеробні комменсали товстого кишечника. Певні штами викликають діарею, всі штами можуть викликати інфекцію, якщо вони потрапляють в стерильні локуси організму людини [5]. Негативний вплив має також кругообіг патогенів через продукти харчування та об'єкти навколишнього середовища. Виявлено значне зниження чутливості до антибіотиків у *Escherichia coli*, виділених із сирого курчати, овочового салату, сирого м'яса, поверхні сирого яйця, непастеризованого молока та ін. [6]. Підвищення частоти негоспітальних інфекцій, обумовлених *Escherichia coli* – продуцентом ESBL, визнається головною клінічною проблемою в Європі та інших регіонах світу [7].

Тому актуальним є пошук нових структурних прототипів високоактивних «сполук-лідерів» для створення антимікробних засобів. В попередніх дослідженнях встановлено, що деякі похідні, які містять хіноїдний фрагмент показали бактерицидний ефект по відношенню до бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та *Mycobacterium luteum* та високі значення фунгіцидної активності до культури грибів *Aspergillus niger* і *Candida tenuis* [8, 9]. Похідні хінонімінів проявляють також фунгіцидну активність [10]. З іншого боку, бензамід та його похідні проявляють широкий спектр біологічної активності, зокрема, протимікробну, знеболюючу, протизапальну, протипухлинну, серцево-судинну [11, 12].

Раніше синтезовано нові *N*-{3-[(арил-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}ариламіді [13, 14], які в своїй структурі містять хіноїдне ядро і ациламіногрупу. Нові синтезовані ариламіді можуть бути структурними прототипами високоактивних «сполук-лідерів» для створення антимікробних і фунгіцидних препаратів. Тому доцільно провести скринінгові дослідження серед сполук даного класу на предмет виявлення речовин із вираженими антимікробними або фунгіцидними властивостями.

Метою даної роботи є визначення антибактеріальної дії нових *N*-{3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}ариламідів та їх похідних по відношенню до бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, а також їх фунгіцидних властивостей по відношенню до грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

ІЧ спектри синтезованих сполук записували на спектрометрі UR-20 в таблетках KBr. Аналіз чистоти досліджуваних сполук проводили методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254. Для сполук **1a–f**, **3–5** в якості розчинника використовували хлороформ, елюент – система розчинників бензен-гексан, 10:1, для сполук **2a–e** в якості розчинника використовували пропан-2-он, елюент – система розчинників бензен-етилацетат, 10:1. Прояв УФ-світлом.

N-{3-[(4-Метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}ариламіді **1a–f** синтезовано за реакцією відповідних *N*-(4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-ілден)арилсульфонамідів з *N*-хлорамідами зі співвідношенням реагентів 1:2 у розчині пропан-2-ону за присутності триетиламіну за методикою [15]. Характеристики сполук **1a–f** відповідають літературним даним – **1a, b, d** [15], **1c, e, f** [13].

***N*-{2-Гідрокси-5-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)аміно]феніл}ариламіди 2а, б** синтезовані в результаті відновлення відповідних *N*-{3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}ариламідів [15], **ариламіди 2с, д** отримано в результаті гідрогалогенування, **ариламід 2е** – в результаті тіоціанування відповідних *N*-{3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}ариламідів **1** за методикою [14].

***N*-{4-[(4-Метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-1-оксо-1,4-дигідронафтален-2-іл}бензамід 3**, ***N*-[3-(карбамойламіно)-4-оксонафтален-1(4*H*)-іліден]-4-метилбензен-1-сульфонамід 4** синтезовано за методикою [15], ***N*, *N*'-(3,6-діоксоциклогекса-1,4-дієн-1,4-дііл)дибензамід 5** – за методикою [16].

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали на тест-культурах бактерій *Escherichia coli* 67, *Staphylococcus aureus* 209-р, *Mycobacterium luteum* ВКМ В-868 та грибів *Candida tenuis* ВКМ Y-70, *Aspergillus niger* ВКМ F-1119 методом дифузії речовин в агар (із застосуванням лунок) на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар МПА – для бактерій, сусло-агар СА – для грибів). Мікробне навантаження становило 10⁹ КУО в 1 мл (для виготовлення суспензії бактерій використовували стандарт мутності 10 за МакФарландом; підрахунок клітин (спор) грибів здійснювали в камері Горяєва). Тривалість інкубації бактерій складала 24 год. при температурі 35 °С, грибів – 48–72 год. при температурі 28–30 °С.

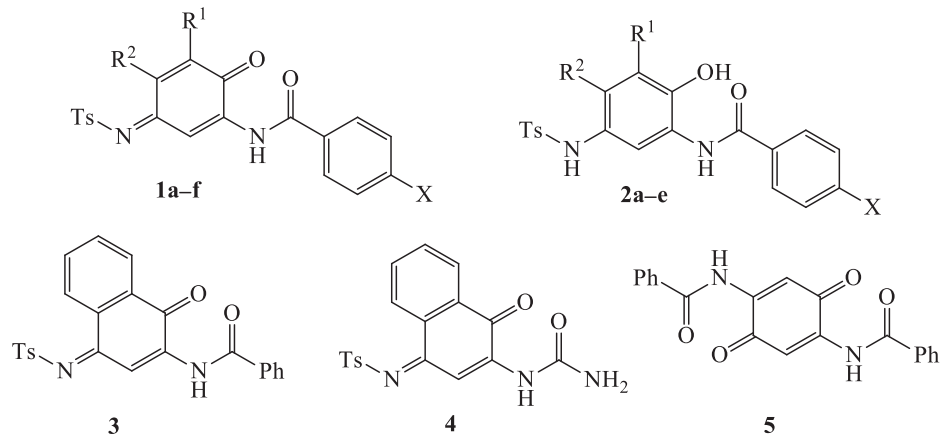
Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за величиною діаметрів зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів, вважаючи, що при діаметрі 11–15 мм мікроорганізм малочутливий до препарату, при 16–25 мм – чутливий, при діаметрі більше 25 мм – високочутливий. Повторюваність кожного досліду трикратна.

Мінімальну інгібуючу (МІК), бактерицидну (МБК) і фунгіцидну (МФК) концентрацію визначали методом серійних розведень речовини в рідкому поживному середовищі (м'ясо-пептонний бульон для бактерій та неохмелене пивне сусло 6–8⁰Б для грибів) в межах 0,9–500 мкг/мл із застосуванням попередньо приготованого робочого розчину сполуки в ДМСО в концентрації 10000 мкг/мл. У поживне середовище інокулювали посівний матеріал бактерій і грибів (мікробне навантаження 10⁶ КУО на 1 мл, використовуючи стандарт мутності 0,5 за МакФарландом). Засіяні пробірки витримували в термостаті при відповідній температурі (37 °С для бактерій, 30 °С для грибів) протягом 24–72 год. Результати оцінювали за наявністю чи відсутністю росту мікроорганізмів, здійснюючи візуальний контроль в проходячому світлі, порівнюючи ступінь мікробної мутності поживного середовища з «негативним контролем».

Для визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) або мінімальної фунгіцидної концентрації (МФК) з пробірок, в яких розчини середовища виявилися візуально прозорими відбирали по 0,02 мл середовища і наносили на стерильні МПА (для бактерій) або СА (для грибів) у стерильних чашках Петрі, які інкубували в термостаті. Оцінку результатів здійснювали для тест-бактерій через 24 год., для тест-грибів через 48–72 год. За відсутністю росту колоній мікроорганізмів на інкубованих чашках Петрі визначали МБК чи МФК досліджуваної речовини. Повторюваність досліду трикратна.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ АНАЛІЗ

Дослідження антибактеріальної дії по відношенню до бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* і фунгіцидних властивостей по відношенню до грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* проведено на сполуках **1–5** (схема 1), які з одного боку містять хіноїдне/амінофенольне ядро, а з іншого – ариламідний фрагмент.



1: R¹=R²=X=H (**a**), R¹=Me, R²=X=H (**b**), R¹=X=Me, R²=H (**c**), R¹=X=H, R²=Me (**d**), R¹=H, R²=X=Me (**e**), R¹=R²=X=Me (**f**) **2:** R¹=R²=X=H (**a**), R¹=Me, R²=X=H (**b**), R¹=X=Cl, R²=Me (**c**), R¹=Br, R²=Me, X=Cl (**d**), R¹=SCN, R²=Me, X=Cl (**e**).

Схема 1.

Первинна оцінка антимікробної активності сполук **1–5** проведена за допомогою методу дифузії речовини в агар при концентраціях речовини 0,5 і 0,1%. Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що в досліджуваних межах концентрацій тестові культури бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та грибів *Candida tenuis* і *Aspergillus niger* виявилися нечутливими до дії всіх досліджуваних сполук – діаметр зон пригнічення не перевищував 10 мм (таблиця 1). Тільки культура бактерій *Mycobacterium luteum* виявилася малочутливою до дії сполук **2 a, b**.

Аналіз показників мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) і мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) сполук **1–5**, визначених методом серійних розведень, показав, що найбільш ефективними серед досліджуваних сполук являються ариламідні **1d**, **2a** та **3**. МІК сполуки **2a** складала 31,2 мкг/мл проти бактерій *Mycobacterium luteum*, сполук **1d** та **3** – 62,5 мкг/мл проти бактерій *Mycobacterium luteum* та *Staphylococcus aureus*, відповідно (таблиця 2).

Аналіз фунгіцидної активності досліджуваних сполук показав, що найбільш ефективними серед досліджуваних сполук є ариламідні **1a** та **2b** по відношенню до грибів *Aspergillus niger* (таблиця 3). Мінімальна інгібуюча концентрація складала 31,2 мкг/мл, а мінімальна фунгіцидна концентрація – 62,5 мкг/мл. Тестові культури грибів *Candida tenuis* та *Aspergillus niger* виявилися резистентними до дії сполук **1b–f**, **3–5**.

Таблиця 1

Фунгібактерицидна активність сполук 1–5 (метод дифузії речовини в агар)

Table 1

Fungibactericidal activity of compounds 1–5
(the method of diffusion of the substances into agar)

Номер сполуки	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>M.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
1a	0,5	0	0	0	0	7,0
	0,1	0	0	0	0	0
1b	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
1c	0,5	0	0	0	0	7,0
	0,1	0	0	0	0	0
1d	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
1e	0,5	0	0	0	0	7,0
	0,1	0	0	0	0	0
1f	0,5	0	0	0	0	7,0
	0,1	0	0	0	0	0
2a	0,5	7,0	10,0	15,0	0	7,0
	0,1	0	0	8,0	0	0
2b	0,5	8,0	0	12,0	0	10,0
	0,1	0	0	0	0	0
2c	0,5	0	0	0	0	7,0
	0,1	0	0	0	0	0
2d	0,5	0	0	0	0	7,0
	0,1	0	0	0	0	0
2e	0,5	0	0	0	0	7,0
	0,1	0	0	0	0	0
3	0,5	0	10,0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
4	0,5	0	7,0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
5	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0

Таблиця 2

Показники мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) і мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) сполук 1–5, що визначені методом серійних розведень

Table 2

Indicators of minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of compounds 1–5, determined by the method of serial dilutions

Номер сполуки	Культури бактерій					
	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Mycobacterium luteum</i>	
	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК мкг/мл	МБК мкг/мл
1a	+	+	+	+	125,0	500,0
1b	+	+	250,0	*	125,0	250,0
1c	+	+	+	+	250,0	*
1d	+	+	500,0	*	62,5	250,0
1e	+	+	+	+	250,0	*
1f	+	+	+	+	+	+
2a	+	+	500,0	*	31,2	62,5
2b	+	+	+	+	125,0	250,0
2c	+	+	+	+	250,0	500,0
2d	+	+	+	+	+	+
2e	+	+	+	+	500,0	*
3	+	+	62,5	125,0	+	+
4	+	+	125,0	250,0	+	+
5	+	+	+	+	+	+

Примітка. + – в досліджуваних концентраціях спостерігався ріст мікроорганізму на рівні контролю;

* – в досліджуваних концентраціях показники біоцидного ефекту не встановлено.

ВИСНОВКИ

Дослідження біологічної активності *N*-{3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл} ариламідів та їх похідних методом серійних розведень показали, що найбільшу бактерицидну активність мають *N*-{4-метил-3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл} бензамід, *N*-{2-гідрокси-5-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)аміно]феніл} бензамід та *N*-{4-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-1-оксо-1,4-дигідронафтален-2-іл} бензамід,

Таблиця 3

Показники мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) і мінімальної фунгіцидної концентрації (МФК) сполук 1–5, що визначені методом серійних розведень

Table 3

Indicators of minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum fungicidal concentration (MPC) of compounds 1–5, determined by the method of serial dilutions

Номер сполуки	Культури грибів			
	<i>Candida tenuis</i>		<i>Aspergillus niger</i>	
	МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл
1a	250,0	500,0	31,2	62,5
1b	+	+	+	+
1c	+	+	+	+
1d	+	+	+	+
1e	+	+	+	+
1f	+	+	+	+
2a	500,0	*	500,0	*
2b	500,0	*	31,2	62,5
2c	+	+	500,0	*
2d	+	+	500,0	*
2e	+	+	500,0	*
3	+	+	+	+
4	+	+	+	+
5	+	+	+	+

Примітка. + – в досліджуваних концентраціях спостерігався ріст мікроорганізму на рівні контролю;

* – в досліджуваних концентраціях показники біоцидного ефекту не встановлено.

а найбільшу фунгіцидну активність проявили ариламід N-{3-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамід та N-{2-гідрокси-3-метил-5-[(4-метилбензен-1-сульфоніл)аміно]феніл}бензамід. Методом дифузії речовин в агар встановлено, що дані сполуки проявили низькі показники активності в досліджуваних концентраціях по відношенню до бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* і грибів *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* на твердому поживному середовищі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Глумчер Ф. С., Дубров С. А., Кучин Ю. Л. Полирезистентная инфекция: актуальность, определение, механизмы, наиболее распространенные патогены, лечение, профилактика // Наука і практика. – 2014. – № 1. – С. 129–149. http://nbuv.gov.ua/UJRN/nauipr_2014_1_19
2. Schechner V., Gottesman T., Schwartz O., Korem M., Maor Y., Rahav G., Karplus R., Lazarovitch T., Braun E., Finkelstein R., Lachish T., Wiener-Well Y., Alon D., Chowers M., Bardenstein R., Zimhony O., Paz A., Potasman I., Giladi M., Schwaber M. J., Klarfeld-Lidji S., Hochman M., Marchaim D., Carmeli Y. Pseudomonas aeruginosa bacteremia upon hospital admission: risk factors for mortality and influence of inadequate empirical antimicrobial therapy // Diagnostic Microbiol. Infectious Disease. – 2011. – Vol. 71, N1. – P. 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.010>
3. Pendleton J. N., Gorman S. P., Gilmore B. F. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens // Expert Rev. Anti-infective Therapy. – 2013. – Vol. 11, N3. – P. 297–308. <https://doi.org/10.1586/eri.13.12>
4. Pormohammad A., Nasiri M. J., Azimi T. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains simultaneously isolated from humans, animals, food, and the environment: a systematic review and meta-analysis // Infection and Drug Resistance. – 2019. – Vol. 12. – P. 1181–1197. <https://doi.org/10.2147/IDR.S201324>
5. Vila J., Sáez-López E., Johnson J. R., Römling U., Dobrindt U., Cantón R., Giske C. G., Naas T., Carattoli A., Martínez-Medina M., Bosch J., Retamar P., Rodríguez-Baño J., Baquero F., Soto S. M. *Escherichia coli*: an old friend with new tidings // FEMS Microbiol. Rev. – 2016. – Vol. 40, N4. – P. 437–463. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw005>
6. Rasheed M. U., Thajuddin N., Ahamed P., Teklemariam Z., Jamil K. Antimicrobial drug resistance in strains of *Escherichia coli* isolated from food sources // Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. – 2014. – Vol. 56, N4. – P. 341–346. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652014000400012>
7. Ортенберг Э. А., Шпилькина Л. В., Хохлявина П. М., Кирушок Г. И., Христенко Я. В. Клиническая значимость и динамика антибиотикорезистентности потенциальных БЛРС-продуцентов в многопрофильном стационаре (локальные данные) // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 341–344.
8. Думанська Ю. А. Синтез, хімічні та біологічні властивості конденсованих гетероциклічних похідних хінонів // Дис. ... канд. хім. наук. – Львів, 2017. – 206 с.
9. Kurban S., Deniz N. G., Sayil C., Ozyurek M., Guclu K., Stasevych M., Zvarych V., Komarovska-Porokhnyavet O., Novikov V. Synthesis, Antimicrobial Properties, and Inhibition of Catalase Activity of 1,4-Naphtho- and Benzoquinone Derivatives Containing N-, S-, O-Substituted // Heteroatom Chem. – 2019. – Vol. 2019. – Article ID1658417. – 12 p. <https://doi.org/10.1155/2019/1658417>
10. Авдєєнко А. П., Коновалова С. О. Хіноніміни: від протиракових препаратів до молекулярних комп'ютерів: монографія. – Краматорськ: ДДМА, 2018. – 516 с.
11. Asif M. Pharmacological Potential of Benzamide Analogues and their Uses in Medicinal Chemistry // Modern Chem. Appl. – 2016. – Vol. 4, N4. – Article ID1000194. <https://doi.org/10.4172/2329-6798.1000194>
12. Gao X.-h., Liu L.-b., Liu H.-r., Tang J.-j., Kang L., Wu H., Cui P., Yan J. Structure-activity relationship investigation of benzamide and picolinamide derivatives containing dimethylamine side chain as acetylcholinesterase inhibitors // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2018. – Vol. 33, N1. – P. 110–114. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1399885>
13. Коновалова С. О., Авдєєнко А. П., Якименко І. Ю. Ациламінування N-арилсульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів // Вісник ОНУ. Хімія. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 81–88. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2020.4\(76\).212831](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2020.4(76).212831)
14. Коновалова С. О., Авдєєнко А. П., Якименко І. Ю. Деякі реакції N-{3-[(арил-1-сульфоніл)іміно]-6-оксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл}бензамідів // J. Chem. Technol. – 2020. – Т. 28, № 3. – С. 242–250. <http://dx.doi.org/10.15421/082026>
15. Безверхий Н. П., Якименко І. Ю., Харченко А. В. Взаимодействие N-арилсульфонилхинониминов с O-ацилбензгидроксамовыми кислотами // Вопросы химии и хим. технол. – 2010. – № 3. – С. 9–12.
16. Безверхий Н. П., Якименко І. Ю., Харченко О. В. Синтез 2,5-бис(бензоиламидо)-1,4-бензохинона ациламинированием 1,4-бензохинона // Вопросы химии и хим. технол. – 2011. – № 3 – С. 161.

Стаття надійшла до редакції 20.01.2021

С. А. Коновалова¹, А. П. Авдеенко¹, В. И. Лубенец², О. З. Комаровская-Порохнявец², И. Ю. Якименко³, Е. Н. Лысенко⁴

¹ Донбасская государственная машиностроительная академия, кафедра химии и ОТ, ул. Академическая, 72, Краматорск, 84313, Украина, e-mail: chimist@dgma.donetsk.ua

² Национальный университет «Львовская политехника», кафедра технологии биологически активных соединений, фармации и биотехнологии, ул. С. Бандеры, 12, г. Львов, 79013, Украина

³ ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет», кафедра фармации и технологии органических веществ, пр. Гагарина, 8, г. Днепр, 49005, Украина

⁴ Донецкий национальный медицинский университет, кафедра общей и биологической химии № 1, ул. Привокзальная, 27, г. Лиман, Донецкая область, 84404, Украина

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *N*-{3-[(4-МЕТИЛБЕНЗЕН-1-СУЛЬФОНИЛ)ИМИНО]-6-ОКСОЦИКЛОГЕКСА-1,4-ДИЕН-1-ИЛ}АРИЛАМИДОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Исследования методом серийных разведений показали, что *N*-{3-[(4-метилбензол-1-сульфонил)имино]-6-оксоциклогекса-1,4-диен-1-ил}ариламиды и их производные проявляют бактерицидную и фунгицидную активности – минимальная бактерицидная концентрация составляет 62,5 мкг/мл по отношению к бактериям *Mycobacterium luteum*, минимальная фунгицидная концентрация равна 62,5 мкг/мл при воздействии на плесневые грибы *Aspergillus niger*. Методом диффузии веществ в агар установлено, что данные соединения в исследуемых концентрациях проявили низкие показатели активности по отношению к бактериям *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* и грибам *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*.

Ключевые слова: бактерицидная активность, фунгицидная активность, хинонимин, бензамид, метод диффузии веществ в агар, метод серийных разведений.

S. A. Konovalova¹, A. P. Avdeenko¹, V. I. Lubenets², O. Z. Komarovska-Porokhnyavets², I. Yu. Yakymenko³, E. N. Lysenko⁴

¹ Donbass State Engineering Academy, Akademichna str., 72, Kramatorsk-13, 84313, Ukraine; chimist@dgma.donetsk.ua

² Lviv Polytechnic National University, Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, S. Bandera str. 12, Lviv, 79013, Ukraine

³ Ukrainian State University of Chemical Technology, Gagarin ave., 8, Dnipro, 49005, Ukraine

⁴ Donetsk National Medical University, Department of General and Biological Chemistry No.1, Railway Station str., 27, Liman, Donetsk region, 84404, Ukraine

BIOLOGICAL ACTIVITY OF *N*-{3-[(4-METHYLBENZENE-1-SULFONYL)IMINO]-6-OXOCYCLOHEXA-1,4-DIEN-1-YL}ARYLAMIDES AND THEIR DERIVATIVES

N-{3-[(4-Methylbenzene-1-sulfonyl)imino]-6-oxocyclohexa-1,4-dien-1-yl}arylamides and their derivatives were synthesized by the reaction of the corresponding *N*-(4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)arylsulfonamides with *N*-chloramides. The biological activity of the synthesized compounds was studied on test cultures of *Escherichia coli* 67,

Staphylococcus aureus 209-р, *Mycobacterium luteum* VKM B-868 and fungi *Candida tenuis* VKM Y-70, *Aspergillus niger* VKM F-1119 by the method of diffusion of substances into agar on a solid nutrient medium. The degree of activity of the test compounds was determined by the diameter of the zones of inhibition of growth of test cultures of microorganisms. The minimum inhibitory, bactericidal and fungicidal concentrations were determined by the method of serial dilutions of the substance in a liquid nutrient medium. At the studied concentration, the method of diffusion of substances into agar on a solid nutrient medium has shown that these compounds have low activity against bacteria *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* and fungi *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*. The diameters of the zones of inhibition of growth of test cultures of microorganisms were less than 15 mm. In research by the method of serial dilutions of the substance in a liquid nutrient medium, they have been found to have bactericidal and fungicidal activity. The minimum inhibitory concentration of N-{2-hydroxy-5-[(4-methylbenzene-1-sulfonyl)amino]phenyl}benzamide was 31.2 µg/ml against bacteria *Mycobacterium luteum*. The minimum inhibitory concentration of N-{2-hydroxy-3-methyl-5-[(4-methylbenzene-1-sulfonyl)amino]phenyl}benzamide against fungi *Aspergillus niger* was 31.2 µg/ml. The minimum bactericidal concentration of N-{2-hydroxy-5-[(4-methylbenzene-1-sulfonyl)amino]phenyl}benzamide was 62.5 µg/ml against bacteria *Mycobacterium luteum*. Minimum fungicidal concentration of N-{3-[(4-methylbenzene-1-sulfonyl)imino]-6-oxocyclohexa-1,4-dien-1-yl}benzamide and N-{2-hydroxy-3-methyl-5-[(4-methylbenzene-1-sulfonyl)amino]phenyl}benzamide was 62.5 µg/ml in action to mold fungi *Aspergillus niger*.

Key words: bactericidal activity, fungicidal activity, quinone imine, benzamide, method of diffusion of substances into agar, serial dilution method.

REFERENCES

1. Glumcher F.S., Dubrov S.A., Kuchin Ju. L. *Polirezistentnaja infekcija: aktual'nost', opredelenie, mehanizmy, naibolee rasprostranennye patogeny, lechenie, profilaktika*. Sci. Practice, 2014, no. 1, pp. 129–149. http://nbuv.gov.ua/UJRN/naupr_2014_1_19 (in Russian)
2. Schechner V., Gottesman T., Schwartz O., Korem M., Maor Y., Rahav G., Karplus R., Lazarovitch T., Braun E., Finkelstein R., Lachish T., Wiener-Well Y., Alon D., Chowder M., Bardenstein R., Zimhony O., Paz A., Potasman I., Giladi M., Schwaber M.J., Klarfeld-Lidji S., Hochman M., Marchaim D., Carmeli Y. *Pseudomonas aeruginosa bacteremia upon hospital admission: risk factors for mortality and influence of inadequate empirical antimicrobial therapy*. Diagnostic Microbiol. Infectious Disease, 2011, vol. 71, no. 1, pp. 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.05.010>
3. Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F. *Clinical relevance of the ESKAPE pathogens*. Expert Rev. Antimicrobial Therapy, 2013, vol. 11, no. 3, pp. 297–308. <https://doi.org/10.1586/eri.13.12>
4. Pormohammad A., Nasiri M.J., Azimi T. *Prevalence of antibiotic resistance in Escherichia coli strains simultaneously isolated from humans, animals, food, and the environment: a systematic review and meta-analysis*. Infection Drug Resistance, 2019, vol. 12, pp. 1181–1197. <https://doi.org/10.2147/IDR.S201324>
5. Vila J., Sáez-López E., Johnson J.R., Römling U., Dobrindt U., Cantón R., Giske C.G., Naas T., Carattoli A., Martínez-Medina M., Bosch J., Retamar P., Rodríguez-Baño J., Baquero F., Soto S.M. *Escherichia coli: an old friend with new tidings*. FEMS Microbiol. Rev., 2016, vol. 40, no 4, pp. 437–463. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuw005>
6. Rasheed M.U., Thajuddin N., Ahamed P., Teklemariam Z., Jamil K. *Antimicrobial drug resistance in strains of Escherichia coli isolated from food sources*. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 2014, vol. 56, no 4, pp. 341–346. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652014000400012>
7. Ortenberg E.A., Shpilkin L.V., Khokhlyavina R.M., Kirushok G.I., Khristenko Ya.V. *Clinical significance and changes in antimicrobial resistance in ESBL producers isolated over the 2014–2016 in a regional teaching hospital*. Clinical Microbiol. Antimicrob. Chemother., 2017, vol. 9, no 4, pp. 341–344. (in Russian)
8. Dumanska Yu.A. *Sintez, himicheskie i biologicheskie svojstva kondensirovannyh geterociklicheskih proizvodnyh hinonov* [Synthesis, chemical and biological properties of condensed heterocyclic derivatives of quinones. Dr. phyl. and chem. sci. diss.]. Lviv, 2017. 206 p.
9. Kurban S., Deniz N.G., Sayil C., Ozyurek M., Guclu K., Stasevych M., Zvarych V., Komarovska-Porokhnyavets O., Novikov V. *Synthesis, Antimicrobial Properties, and Inhibition of Catalase Activity of 1,4-Naphtho- and*

- Benzoquinone Derivatives Containing N-, S-, O-Substituted*. Heteroatom Chem., 2019, vol. 2019, ID article 1658417, 12 p. <https://doi.org/10.1155/2019/1658417>
10. Avdeenko A.P., Konovalova S.A. *Hinoniminy ot protivorakovykh preparatov v molekulyarnykh komp'yuterov: monografija*. [Quinone imines: from anticancer drugs to molecular computers: monograph]. Kramatorsk, 2018, 516 p. ISBN978-617-7415-40-3; 978-966-379-835-6 (in Russian).
 11. Asif M. *Pharmacological Potential of Benzamide Analogues and their Uses in Medicinal Chemistry*. Modern Chem. Appl., 2016, vol. 4, no 4, ID article 1000194. <https://doi.org/10.4172/2329-6798.1000194>
 12. Gao X.-h., Liu L.-b., Liu H.-r., Tang J.-j., Kang L., Wu H., Cui P., Yan J. *Structure-activity relationship investigation of benzamide and picolinamide derivatives containing dimethylamine side chain as acetylcholinesterase inhibitors*. J. Enzyme Inhib.d Med. Chem., 2018, vol. 33, no. 1, pp. 110-114. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1399885>
 13. Konovalova S. A., Avdeenko A. P., Yakymenko I. Yu. *Acylation of N-arylsulphonyl-1,4-benzoquinone monoimines*. Visn. Odes. nac. univ. Him., 2020, vol. 25, no 4, pp. 81-88. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2020.4\(76\).212831](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2020.4(76).212831) (in Ukrainian)
 14. Konovalova S. A., Avdeenko A. P., Yakymenko I. Yu. *Some reactions of N-{3-[(aryl-1-sulfonyl)imino]-6-oxocyclohexa-1,4-diene-1-yl}benzamides*. J. Chem. Technol., 2020, vol. 28, no 3, pp. 242-250. <http://dx.doi.org/10.15421/082026> (in Ukrainian)
 15. Bezverhij N.P., Yakymenko I. Yu., Harchenko A.V. *Vzaimodejstvie N-arylsul'fonilhinoniminov s O-acilbenzgidroksamovymi kislotami* [Interaction of N-arylsulfonylquinone imines with O-acylbenzhydroxamic acids]. Voprosy Khimii i Khim. Tekhnol., 2010, no 3, pp. 9-12. (in Russian)
 16. Bezverhij N.P., Yakymenko I. Yu., Harchenko A.V. *Sintez 2,5-bis(benzoilamido)-1,4-benzokhinona acilaminirovaniem 1,4-benzokhinona* [Synthesis of 2,5-bis(benzoylamido)-1,4-benzoquinone by acylation of 1,4-benzoquinone]. Voprosy Khimii i Khim. Tekhnol., 2011, no 3, p. 161. (in Russian)