

УДК 576.8:620.193

А. П. Третяк, к. б. н., зав. каф. биол., Н. В. Смыкун, аспирант,

С. В. Приходько, ас. каф. хим., А. П. Макей, ас. каф. хим.,

И. Н. Курмакова, к. х. н., доц. каф. хим.

Черниговский государственный педагогический университет им. Т. Г. Шевченко,  
Чернигов, Украина

### АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗЕПИНА КОНДЕНСИРОВАННОГО С ТРИАЗОЛОМ И ИМИДАЗОЛОМ

Установлено высокое антибактериальное действие на коррозионно-опасные микроорганизмы синтезированных производных триазолоазепина с электронодонорными заместителями и бромидо имидзо [1,2-а]азепиний.

**Ключевые слова:** антимикробные свойства, биоциды, производные азепина.

Для защиты металла от коррозии, обусловленной микроорганизмами, широко применяют биоциды, которые способны адсорбироваться на поверхности бактериальной клетки, преодолевать барьер клеточной мембраны и при попадании в клетку мигрировать внутри нее за счет гидрофильно-липофильных взаимодействий [1-4]. Соединения с такими свойствами известны среди азотсодержащих гетероциклов – производных пиридина, имидазола, триазола, бензимидазола [1-5]. Антимикробные свойства в ряду производных азепина не изучены. В связи с этим представляло интерес синтезировать и исследовать биоцидную активность производных азепина, конденсированного с триазолом и имидазолом.

Цель данной работы – выявление взаимосвязи между антимикробными свойствами и строением конденсированных производных азепина.

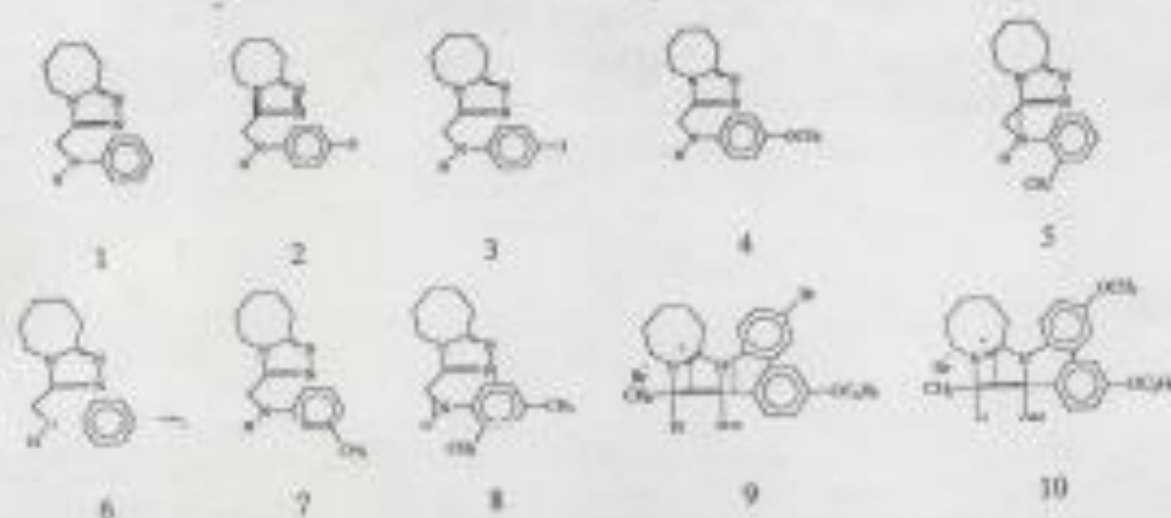
#### Материалы и методы

Замещенные триазолоазепины (табл. 1, вещества 1-8) получены взаимодействием 2-метоксикапролактама с гидразидами аминокислот. Четвертичные соли имидзо[1,2-а]азепиния (табл. 1, вещества 9 и 10) синтезированы при взаимодействии амидинов с ароматическими галогенкетонами. Состав и строение веществ подтверждены современными методами физико-химического анализа.

Антибактериальное действие изучали общепринятым методом диффузии в агар с использованием бумажных дисков, пропитанных 0,1%, 0,2% и 2% спиртовыми растворами веществ, и оценивали по диаметру зоны подавления роста микроорганизмов [6]. В качестве тест-культур использовали коррозионно-опасные ассоциации, выделенные нами из почвы в зоне непосредственного контакта со стальной корродирующей конструкцией: железовосстанавливающих бактерий (ЖВБ) на среде Калининко и сульфатредуцирующих бактерий (СРБ) на среде Постгейта «В» [7].

Результаты и их обсуждение  
Структурные формулы и антибактериальные свойства синтезированных и исследованных веществ приведены в табл.

Таблица  
Антибактериальные свойства конденсированных противных азения



Условное обозначение	Диаметр зоны угнетения роста при соответствующей концентрации вещества, мм					
	Ассоциация ЖВС			Ассоциация СРБ		
	0,1%	0,2%	2,0%	0,1%	0,2%	2,0%
1	8,3±0,4	8,3±0,4	8,3±0,4	-	-	-
2	10,7±0,9	10,7±0,9	10,7±0,9	-	-	-
3	-	8,0±0,7	9,0±0,7	-	-	-
4	8,0±0,1	8,0±0,1	8,0±0,1	-	-	-
5	10,0±0,1	10,0±0,1	10,7±0,4	21,0±1,0	28,0±2,0	42,7±4,0
6	10,7±0,4	11,7±0,4	12,7±0,4	*	*	*
7	9,7±0,9	12,7±0,4	12,7±0,7	25,7±1,9	37,3±2,7	49,3±4,7
8	8,0±0,1	8,0±0,1	8,0±0,1	10,0**±0,7	10,0**±0,9	20,0**±1,2
9	11,0±0,1	12,3±1,0	28,0±2,0	32,0±2,0	38,0±2,6	39,5±0,5
10	12,7±1,2	13,0±1,0	30,3±3,0	17,0±1,0	24,7±2,3	28,0±2,0

Примечание: «-» - угнетения роста не наблюдалось; «\*» - рост бактерий полностью подавлен; «\*\*» - в зоне подавления наблюдаются отдельные колонии

Все синтезированные и исследованные вещества проявляют слабое биоцидное действие на ассоциацию ЖВБ. Биоцидные свойства по отношению к ассоциации СРБ различны. Производные триазолоазепина с электроноакцепторными заместителями (1-3) практически не подавляют рост СРБ. В то же время, изомеры с электронодонорными заместителями (5-8), кроме вещества с  $CH_3O$ -заместителем (4), проявляют высокие антибактериальные свойства по отношению к данным микроорганизмам. Токсичность этих веществ может быть обусловлена достаточной липофильностью, которая повышается, в случае электронодонорных заместителей, за счет смещения электронной плотности и увеличения прочности связи  $N-H$ .

По возрастанию бактерицидного эффекта к ассоциации СРБ изомеры, содержащие  $CH_3$ -заместитель (5-7), можно расположить в следующем порядке: орто- < мета- < пара-. Согласно представлениям о распределении электронов в ароматическом кольце, замещение в определенном положении приводит к резонансу, охватывающему всю циклическую систему. При этом в соответствии с константами Гаммета,  $CH_3$ -группа в пара-положении будет способствовать большему электронодонорному эффекту, чем в мета-положении ( $\sigma_p = 0,069$ ;  $\sigma_m = -0,17$ ), и следовательно, усилению биоцидного действия.

Введение в молекулу второго метильного радикала (8) значительно снижает антибактериальное действие. Эффективной оказалась только концентрация 2%. При этом выявилась гетерорезистентность популяции СРБ к данному соединению (при меньших концентрациях в зоне угнетения роста наблюдались отдельные колонии). Вероятно, наличие двух электронодонорных заместителей изменяет коэффициент распределения масло-вода – важное условие антимикробных свойств соединений [1]. Та же причина может объяснить отсутствие биоцидного действия у вещества 4 с  $CH_3O$ -заместителем – наиболее сильным донором ( $\sigma_p = -0,27$ ).

Отсутствие достаточной токсичности липофильных соединений, содержащих электронодонорные заместители, ассоциации ЖВБ может быть обусловлено как отличием от СРБ метаболизмом, так и возможным действием на внеклеточные ферменты, ферменты внешней мембраны, характер транспорта веществ в клетку.

К производным имидазолилазепина (9 и 10) чувствительность ассоциации ЖВБ и СРБ достаточно высока при концентрации 2%. В отличие от веществ 1-8, соединения 9 и 10 являются катионоактивными. СРБ чувствительны к низким концентрациям веществ: 0,1% для вещества 9 и 0,2% для вещества 10. Более высокая эффективность соединения 9 может быть обусловлена наличием в бензольном кольце электроноакцепторного  $Nr$ -заместителя, который приводит к повышению заряда на атомах азота, что способствует усилению адсорбции вещества на отрицательно заряженной поверхности клеток микроорганизмов [1-4]. Введение электронодонорного  $CH_3O$ -заместителя приводит к уменьшению положительного заряда на атомах азота, и, соответственно, снижению способности вещества адсорбироваться.

Таким образом, установлено высокое антибактериальное действие на коррозионно-опасные микроорганизмы производных триазолоазепина с электронодонорными метильными заместителями и бромидов имидазо [1, 2-а] азепина.

### Литература

1. Амелинов А. А., Семачев А. С., Александров Н. Ф. и др. Биохимические аспекты проблемы защиты промышленных материалов от повреждения микроорганизмами (обзор) // Актуальные вопросы биокоррозии. - М.: Наука, 1983. - С. 77-101.
2. Гердашев А. А. Защита машин от биокоррозии. - М.: Машиностроение, 1984. - 112 с.
3. Аббасов В. М., Мамедов Н. А., Абдуллаев В. Ш. Защита стали от сероводородной коррозии с применением бактерицидов // Защита металлов. - 1995. - 31, №2. - С. 205-208.
4. Пасребко Н., Косова Н., Пурин Л., Якушев К. Электрохимические и микробиологические аспекты ингибирования процессов коррозии металлов в водных агрессивных средах // Фізико-хімічна механіка матеріалів. - 2000. - Спец. вип. №1. - Т.2. - С. 479-481.
5. Романчик В. В. Промислові бензімідазола, проявляющие антагонистическую и биодетоксикационную активность // Фізико-хімічна механіка матеріалів. - 2000. - Спец. вип. №1. - Т.2. - С. 513-515.
6. Есирев Н. С. Основы учения об антибиотиках. - М.: Высшая школа, 1969. - 480 с.
7. Ровинский В. И., Кузнецов С. И. Экология микроорганизмов. - М.: Наука, 1974. - 194 с.

А. П. Третьяк, Н. В. Сымаук, С. В. Приходько, А. П. Макоя, И. Н. Курмакова  
АНТИМИКРОБНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ АЗЕПІНУ  
КОНДЕНСОВАНОГО З ТРИАЗОЛОМ ТА ІМІДАЗОЛОМ

#### Резюме

Встановлена висока антибактеріальна дія на корозійно-небезпечні мікроорганізми (сульфатредукуючі та залізовідновлюючі бактерії) синтезованих похідних триазолоазепіну з електронодонорними замісниками та бромідів імідазо[1,2-а]азепіну. Бактерицидні властивості похідних триазолоазепіну пояснюються їх достатньою ліпофільністю, а катіоноактивних бромідів імідазо [1,2-а] азепіну – здатністю адсорбуватися на негативно зарядженій поверхні мікробної клітини.

**Ключові слова:** антимікробні властивості, біоциди, похідні азепіну

A. P. Tretiyak, N. V. Symauk, S. V. Prichodko, A. P. Makey, I. N. Kurmakova  
ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF SOME DERIVATIVES OF AZEPINE  
CONDENSATED WITH AZIMIDE AND IMIDAZOLE

#### Summary

The derivatives triazolazepine and bromides imidazo[1,2-a]azepine are synthesized. High antibacterial action on corrosion-dangerous microorganisms (sulfate-reducing and iron-recovering bacteria) of derivatives triazolazepine with electron-donating substations and bromides imidazo[1,2-a]azepine are fixed. Biocide properties of triazolazepine derivatives are based on their lipophilicity, and imidazo[1,2-a]azepine bromides on their ability to adsorb on the negatively charged cell surface.

**Key words:** antimicrobial properties, biocides, derivatives of azepine.

