

ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЕ ФЕНОЛЫ В ИССЛЕДОВАНИИ СТРУКТУРНЫХ ЭФФЕКТОРОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

© 2021 г. В. Б. Вольева, М. Н. Овсянникова, Н. Л. Комиссарова, А. В. Рыжакова*

ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», Россия, 119334 Москва, ул. Косыгина, 4
*e-mail: hvostik85@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.11.2020 г.

После доработки 15.11.2020 г.

Принята к публикации 16.11.2020 г.

Производные пространственно-затрудненных фенолов обладают антибактериальной активностью, уровень которой можно связать с определенными элементами структуры – структурными эффекторами (СЭ). Критерий СЭ, характеризующий корреляцию структуры и биологической активности, использован при анализе антибактериальной активности двух групп органических соединений – алифатических спиртов и карбоновых кислот.

Ключевые слова: пространственно-затрудненные фенолы, антибактериальная активность, структурные эффекторы, алифатические спирты, карбоновые кислоты

DOI: 10.31857/S051474922102004X

ВВЕДЕНИЕ

Производные экранированных 2,4- и 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов (ДТБФ) известны как многофункциональные антиоксиданты биомедицинского назначения [1]. Кроме того, они являются удобными объектами для исследования механизмов биологической активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При тестировании ряда замещенных ДТБФ на антибактериальную активность (АБА) выявлены

элементы структуры – структурные эффекторы (СЭ), соответствующие наиболее активным соединениям. К ним относятся хелатирующие группировки, способные к образованию циклических металлокомплексов, а также поплавокковые фрагменты со свойствами ПАВ (схема 1) [2].

Изменения в структурной группе СЭ приводят к ожидаемым изменениям в уровне АБА. Из 2 изомерных ди-*трет*-бутилдиалкиламинометилфенолов **1** и **2** активностью обладает только *орто*-диалкиламинометильный изомер **2** (схема 2).

Схема 1

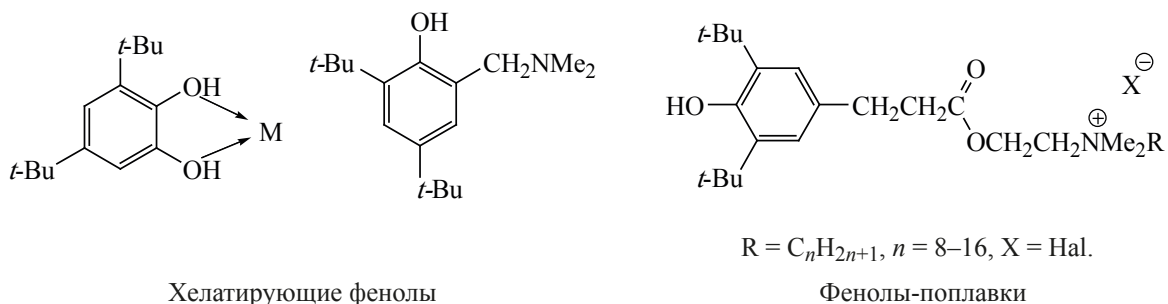


Схема 2

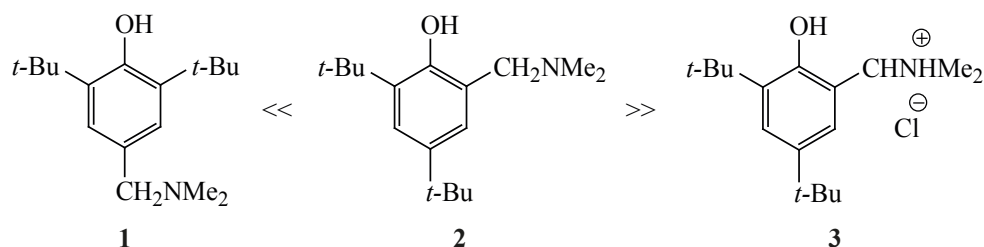
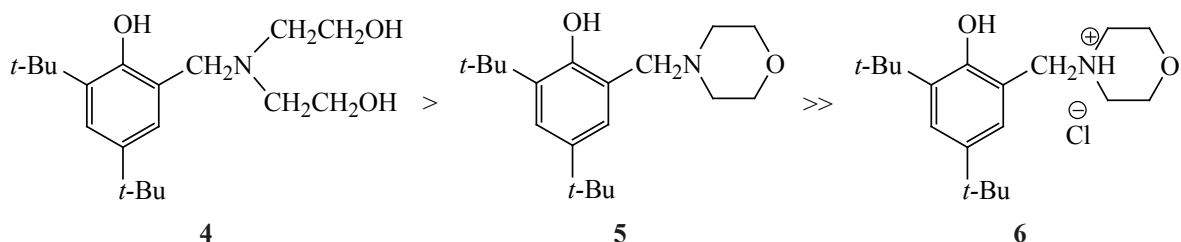


Схема 3



Метилирование фенола **2** с образованием аммониевой соли **3** приводит к потере АБА, так как координирующий заместитель лишается способности к комплексообразованию с металлами.

Соответствующие изменения наблюдаются в ряду производных 2,4-ди-*трет*-бутилди-(2-гидроксиэтил)аминометилфенола **4**. Они связаны с изменением стерической ситуации у атома азота в морфолилметилфеноле **5** и блокированием электронной пары азота в аммонийной соли **6** (схема 3).

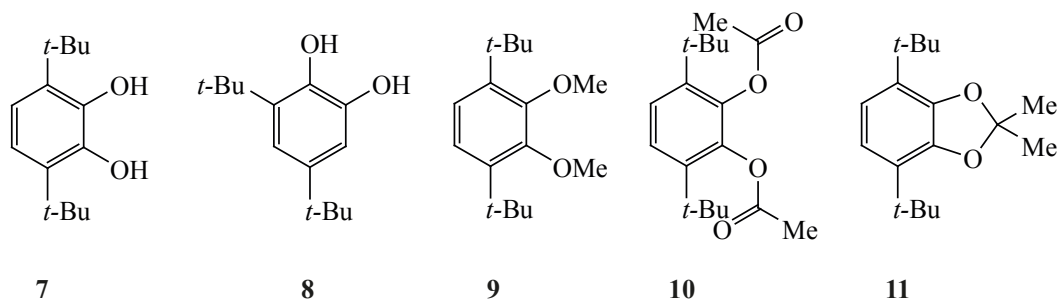
К потере АБА приводит алкилирование или ацилирование гидроксильных групп в обладающих наибольшей активностью изомерных 3,6- и 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехинах **7** и **8**, лишаящихся таким образом координирующей способности (неактивные соединения **9**, **10** и **11**) (схема 4).

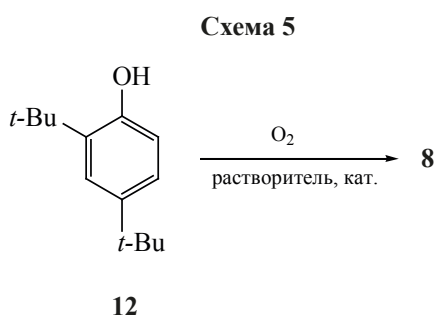
Представление об СЭ позволило объяснить высокую АБА (на уровне пирокатехинов **7** и **8**) 2,4-ди-*трет*-бутилфенола **12**, не имеющего в своей структуре очевидных элементов, обеспечивающих такой уровень АБА. Оказалось, что в этом случае СЭ генерируется в бактериальной среде *in situ* в результате *орто*-гидроксилирования фенола **12** с образованием 3,5-ди-*трет*-бутилпирокатехина **8** (схема 5) [2].

Для активных фенолов с поплавковым СЭ активность определяется гидрофобно-гидрофильным балансом между заряженным гидрофильным «якорем» и гидрофобным «поплавком» и зависит от длины углеводородного поплавка C_nH_{2n+1} .

Критерий СЭ, устанавливающий связь строения вещества с его биологической активностью, позволяет с единой точки зрения анализировать результаты исследования АБА и даже ее прогно-

Схема 4





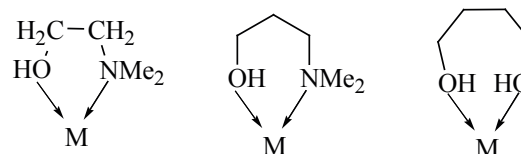
зировать. Об этом свидетельствуют данные определения АБА для двух рядов органических соединений – алифатических спиртов и карбоновых кислот (табл. 1, 2).

Из данных табл. 1 следует, что в АБА спиртов проявляются обе группы приведенных выше СЭ. Наибольшей активностью обладают способные к хелатообразованию спирты – первичные диолы и аминокспирты (соединения **13–17**), а также спирты-«поплавки» с гидрофобным радикалом $C_nH_{2n+1}OH$, в которых гидрофильная OH группа выполняет функцию якоря (соединения **21–27**).

Таблица 1. Антибактериальная активность алифатических спиртов **13–27**

Соединение	Структура	Площадь стерильной зоны <i>Staphylococcus albus</i> , мм ²
13	$H_2NCH_2CH_2OH$	648
14	$Me_2NCH_2CH_2OH$	660
15	$Me_2NCH_2CH_2CH_2OH$	640
16	$ONCH_2CH_2OH$	200
17	$HOCH_2CH_2CH_2CH_2OH$	189
18	$HOCH_2CH_2CH(OH)Me$	10
19	$MeCH(OH)CH_2CH_2CH(OH)Me$	12
20	Me_3COH	4
21	$MeCH_2CH_2CH_2OH$	117
22	Me_3CCH_2OH	104
23	$Me(CH_2)_6CH_2OH$	660
24	$Me(CH_2)_8CH_2OH$	660
25	$Me(CH_2)_{10}CH_2OH$	452
26	$Me(CH_2)_{13}CH_2OH$	615
27	$(CH_2)_5CHOH$	445

Схема 6



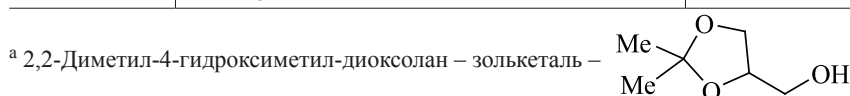
Диапазон $n = 4–15$, по-видимому, определяет необходимый для реализации поплавковых свойств гидрофобно-гидрофильный баланс.

В группе хелатирующих спиртов лучшие результаты дают соединения с вицинальным расположением координирующих функций, которым потенциально соответствуют пятичленные хелатные металлокомплексы. Несколько меньшие значения АБА отмечены для 1,3- и 1,4-замещенных соединений, образующих шести- и семичленные хелаты (схема 6).

Вторичные диолы не проявляют АБА (соединения **18** и **19**), по-видимому, по стерическим причинам.

Таблица 2. Антибактериальная активность карбоновых кислот **28–35**

Соединение	Структура	Площадь стерильной зоны, мм ²	
		<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus albus</i>
28	HOCH ₂ COOH	330	232
29	HOOCCH(OH)CH(OH)COOH	240	113
30	H ₂ NCH ₂ COOH	2	4
31	HOCH ₂ NHCH ₂ COOH	113	64
32	C ₁₀ H ₂₁ COOH	Нет данных	200
33	C ₁₇ H ₃₅ COOH	Нет данных	4
34	C ₁₇ H ₃₅ COOH + 2,2-диметил-4-гидрокси-метилдиоксолан-1,3 ^a	Нет данных	80
35	Me ₃ CCOOH	804	452



В группе изомерных бутанолов интересно отметить полное отсутствие активности *трет*-бутанола **20**, в то время как изомерные первичные бутанолы **21** и **22** обладают заметной активностью. По-видимому, отсутствие активности можно объяснить стерическими препятствиями для встраивания *трет*-бутанола в клеточный мембранный комплекс. Кроме того, *трет*-бутанол обладает неограниченной растворимостью в воде, в связи с чем для него предпочтительно расположение в водной фазе. Наибольшей активностью обладают спирты C_nH_{2n+1}OH с n = 8–15. К поплавоквому типу, по-видимому, следует отнести АБА циклогексанола.

Аналогичная классификация применима к анализу АБА карбоновых кислот (табл. 2).

Значительной активностью обладают хелатирующие α-оксикислоты **28** и **29**. Однако структурно аналогичная α-аминоуксусная кислота **30** практически неактивна. Такой результат объясняется сильным внутримолекулярным взаимодействием карбоксильной и аминогруппы с образованием диполярного цвиттер-иона (схема 7).

В иминодиуксусной кислоте **31** это взаимодействие ослаблено, что отражается в увеличении активности.

Из представленных в табл. 2 кислот наиболее активная триметилуксусная **35** и наименее активная стеариновая **33** относятся к поплавоквому типу. В кислоте **35**, по-видимому, оптимально соотношение между гидрофильностью карбоксиль-

Схема 7

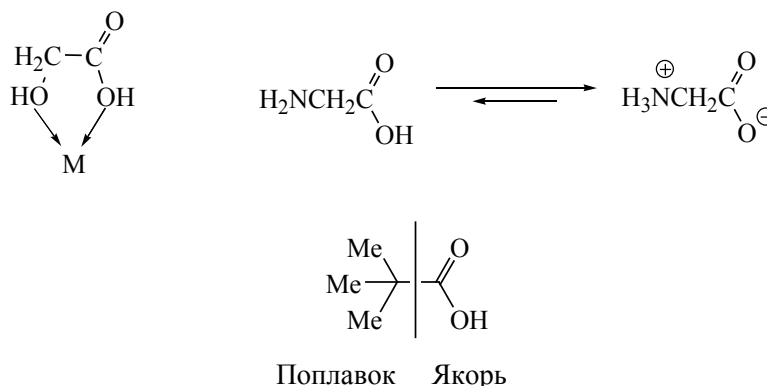


Таблица 3. Антибактериальная активность низших карбоновых кислот

Кислота	Площадь стерильной зоны <i>Staphylococcus albus</i> , мм ²	
	при диффузном распространении жидкого вещества	газовая фаза
MeCH ₂ COOH	1133	Вся площадь газона
MeCH ₂ CH ₂ COOH	1017	Вся площадь газона
MeCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	228	Вся площадь газона

ного якоря и гидрофобностью *трет*-бутильного радикала.

Безводная стеариновая кислота не обладает АБА, что объясняется подавлением якорной функции карбоксильной группы длинноцепочечным C₁₇H₃₅ радикалом (неблагоприятный гидрофобно-гидрофильный баланс). Эту функцию можно стимулировать с помощью агентов-посредников, увеличивающих ее гидрофильность. В этом качестве использован циклический кеталь – 2,2-диметил-4-гидроксиметилдиоксолан-1,3, не обладающий собственной АБА. Действительно, АБА появляется в специально полученном комплексе стеариновой кислоты с кеталем **34**. Таким образом, в ряду карбоновых кислот C_nH_{2n+1}COOH значение *n* = 16, по-видимому, является крайней точкой диапазона, в котором можно ожидать наличия АБА.

Относительно низших (летучих) жирных кислот (ЛЖК), начиная с уксусной, заведомо известно, что они обладают АБА. Это проявляется, в частности, в некоторых биологических процессах. Так, уксусная, пропионовая, масляная кислоты, генерируемые ацидогенными бактериями в процессе переработки сахаридов, оказывают на производящие их микроорганизмы токсический эффект, вследствие чего процессы становятся аутоингибированными [3].

Интересно отметить, что ЛЖК (в соответствии с их названием) проявляют АБА и в газовой фазе (табл. 3). В таком случае АБА имеет поверхностный характер и с прекращением воздействия газобразной кислоты эффект АБА утрачивается.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для оценки АБА испытуемых веществ использовали стандартный метод [2]. Вещества дозированно наносили на агаризованный газон,

засеянный микроорганизмами *Escherichia coli* и *Staphylococcus albus*, выдерживали в течение 2 сут с термостатированием при 37°C. В месте нанесения развивается стерильная зона, площадь которой соответствует эффекту АБА. При определении активности ЛЖК в газовой фазе использована модифицированная в лаборатории методика, при которой ЛЖК помещали на бактериальный газон в небольшой стеклянной емкости, исключаяющей прямой контакт жидкой кислоты с материалом газона.

В работе использованы коммерчески доступные соединения ACROS organics.

ВЫВОДЫ

Структурные эффекторы АБА, выявленные при тестировании производных ДТБФ, применены к анализу АБА алифатических спиртов и карбоновых кислот.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vol'eva V.B., Komissarova N.L., Ovsyannikova M.N., Domnina N.S., Malkova A.V. *Structure Modification of Bioantioxidants Based on Hindered Phenols, Antioxidants in Systems of Varying Complexity Chemical, Biochemical, and Biological Aspects*. Eds. L.N. Shishkina, A.N. Goloshchapov, L.I. Weisfeld. Toronto: Apple Academic Press, **2020**, 3–40.
2. Вольева В.Б., Овсянникова М.Н., Белостоцкая И.С., Комиссарова Н.Л., Малкова А.В. *Хим.-фарм. ж.* **2016**, *50*, 29–32. [Vol'eva V.B., Ovsyannikova M.N., Belostotskaya I.S., Komissarova N.L., Malkova A.V. *Pharm. Chem. J.* **2016**, *50*, 306–309.] doi 10.30906/0023-1134-2016-50-5-29-32

3. Varfolomeev S.D., Gladchenko M.A., Gaydamaka S.N., Murygina V.P., Volieva V.B., Komissarova N.L., Gumerov F.M., Usmanov R.A., Koversanova E.V. *Chemistry and Technology of Plant Substances: Chemical and Biochemical Aspects*. Eds. A.V. Kutchin, L.N. Shishkina, L.I. Weisfeld. Toronto: Apple Academic Press, 2017, 111–132.

Hindered Phenols in the Study of Structural Effectors of Antibacterial Activity

V. B. Vol'eva, M. N. Ovsyannikova, N. L. Komissarova, and A. V. Ryzhakova*

*N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences,
ul. Kosygina, 4, Moscow, 119334 Russia
e-mail: hvostik85@yandex.ru

Received November 5, 2020; revised November 15, 2020; accepted November 16, 2020

Derivatives of hindered phenols have antibacterial activity, which level can be associated with certain structural elements – structural effectors (SE). The SE criterion, which correlates the structure with bioactivity, was used in the analysis of antibacterial activity of two groups of organic compounds – aliphatic alcohols and carboxylic acids, that opens up the prognostic possibilities of SE.

Keywords: hindered phenols, antibacterial activity, structural effectors, aliphatic alcohols, carboxylic acids