

**АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ МЕТАЛЛОВ
И ФАРМАКОФОРНЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

**Дикусар Е.А., Маргун Е.Н., Ахламенок Т.П., Филиппович Л.Н., Стёпин С.Г.,
Богданова Н.В.**

Дикусар Е.А.

*Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений государственного научного учреждения «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси»,
г. Минск, Беларусь
digusar@ifoch.bas-net.by*

Маргун Е.Н.

*Младший научный сотрудник, магистрант лаборатории химии гетероциклических соединений государственного научного учреждения «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси»,
г. Минск, Беларусь
margunen@ifoch.bas-net.by*

Ахламенок Т.П.

*Младший научный сотрудник, магистрант лаборатории химии биоконъюгатов государственного научного учреждения «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси»,
г. Минск, Беларусь
t.akhlamionak@gmail.com*

Филиппович Л.Н.

*Кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений государственного научного учреждения «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси»,
г. Минск, Беларусь
luda1977@list.ru*

Стёпин С.Г.

*Кандидат химических наук, доцент кафедры общей и органической химии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
г. Витебск, Беларусь
stepins@tut.by*

Богданова Н.В.

*Старший преподаватель кафедры экологической химии и биохимии УО «Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова» Белорусского государственного университета,
г. Минск, Беларусь
tasha.bo@mail.ru*

*В данной статье представлены схемы получения и предварительные пилотные результаты по антимикробной активности солей широкого набора переходных металлов и ряда фармакофорных карбоновых кислот по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Дана оценка антимикробной активности этих соединений методом диффузии в агар. Сделаны выводы о*

наиболее и наименее перспективных металлах для их использования в составе антисептических средств для наружного применения.

Ключевые слова: антимикробная активность, переходные металлы, соли фармакофорных карбоновых кислот, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF METAL SALTS AND PHARMACOPHORIC CARBOXYLIC ACIDS

Dikusar E.A.

Candidate of Chemical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Heterocyclic Compound Chemistry, Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
digusar@ifoch.bas-net.by

Margun E.N.

Junior Researcher, Master's Student of the Laboratory of Heterocyclic Compound Chemistry, Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
margunen@ifoch.bas-net.by

Akhlamionok T.P.

Junior Researcher, Master's Student of the Laboratory of Bioconjugate Chemistry, Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
t.akhlamionak@gmail.com

Filippovich L.N.

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Heterocyclic Compound Chemistry, Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus
luda1977@list.ru

Stepin S.G.

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of General and Organic Chemistry at the Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Vitebsk, Belarus
stepins@tut.by

Bogdanova N.V.

Senior Lecturer of the Department of Environmental Chemistry and Biochemistry of the Sakharov International State Ecological Institute of the Belarusian State University, Minsk, Belarus
tasha.bo@mail.ru

*This paper presents synthetic schemes and preliminary results on the antimicrobial activity of salts of a wide range of transition metals and several pharmacophoric carboxylic acids against strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. Antimicrobial activity was assessed using the agar diffusion method. The most and least promising metals for use in topical antiseptic formulations were identified.*

Key words: antimicrobial activity, transition metal salts, salts of pharmacophoric carboxylic acids, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*

Соединения на основе металлов имеют долгую историю применения в качестве антибактериальных средств и привлекают большой интерес в рамках борьбы с устойчивостью к антибиотикам [1]. Ионы металлов имеют уникальный многоцелевой механизм действия (воздействуют на клеточные мембраны, входят в состав металлоферментов, ингибиторов/регуляторов системы захвата/оттока, являются индукторами окислительного стресса) в отличие от органических антибиотиков, которые действуют на специфические мишени на таких биохимических путях, как репликация, транскрипция, трансляция и ферментативная реакция [1, 2]. Помимо наиболее привычных комплексов висмута, серебра, платины и меди активно изучаются также соединения таких металлов, как кобальт, никель, марганец и олово и [3–6].

Цель данной работы состояла в синтезе медных 7–12 и цинковых 13–17 солей хинальдиновой (2-хинолинкарбоновой) **1**, цинхофена (2-фенилхинолин-4-карбоновой) **2**, 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой **3**, 5-аминооротовой (5-амино-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой) **4**, 2-(4-диметиламинобензил)-3-оксо-изоиндолин-4-карбоновой **5** и 2-(3,4-диметоксифенэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоновой **6** кислот и оценке их антимикробной активности методом диффузии в агар (рис. 1). Интерес к биоактивным соединениям обусловлен поиском новых лекарственных субстанций [7–10].

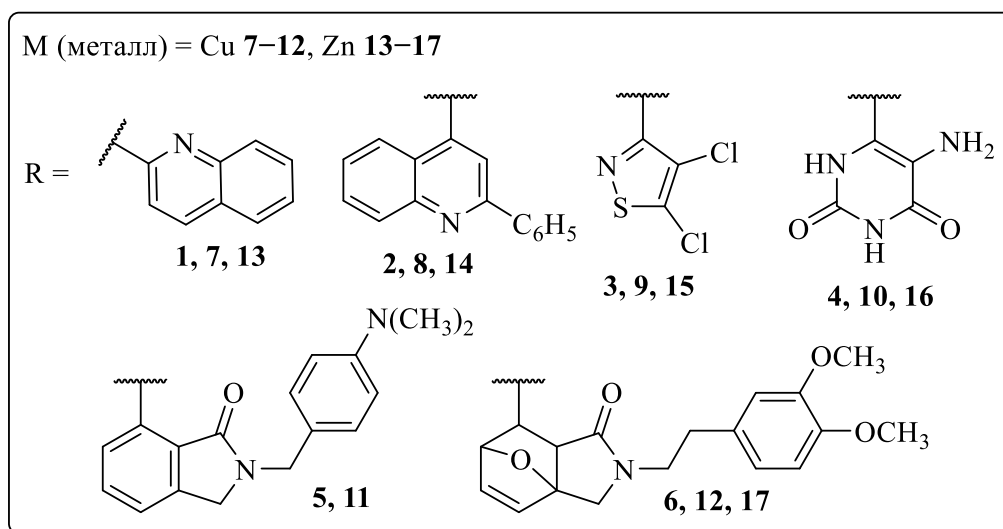
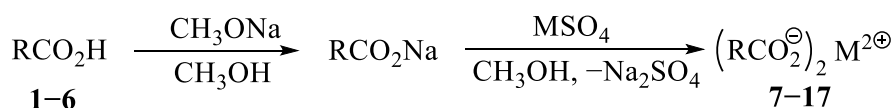


Рис. 1. Схема синтеза медных и цинковых солей 7–17

В результате исследования антимикробной активности к *Staphylococcus aureus* установлено, что в отношении грамположительного тест микроорганизма *Staphylococcus aureus* исследуемые образцы **10** и **11** проявляют умеренную антибактериальную активность (в диапазоне 11-12 мм зоны задержки роста), образцы

8 и **12** проявляют слабую антибактериальную активность (в диапазоне 7–9 мм зоны задержки роста), образцы **7** и **9** не проявили антибактериальной активности в отношении исследуемого штамма.

В результате антимикробного исследования установлено, что в отношении грамположительного тест микроорганизма *Staphylococcus aureus* исследуемые образцы **15**, **14**, **17** проявляют слабую антибактериальную активность (в диапазоне 8–9 мм зоны задержки роста), образцы **13** и **16** не проявили антибактериальной активности в отношении исследуемого штамма.

В отношении грамотрицательного тест микроорганизма *Escherichia coli* умеренную антибактериальную активность проявляют образцы **15**, **14**, **17** (в диапазоне 10–13 мм зоны задержки роста), слабую антибактериальную активность проявил образец **13** (в диапазоне 7 мм зоны задержки роста), образец **16** не проявил антибактериальной активности в отношении исследуемого штамма.

По полностью аналогичной методике были синтезированы соли цинхофена **2**, хинальдиновой кислоты **1**, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)бензойной кислоты **18** и следующих металлов: меди (соль **19**), цинка **20**, кобальта **21**, **22**, никеля **23**, бария **24**, марганца **25**, олова **26**, **27**, иттрия **28**, **29** и индия **30**, **31** (рис. 2).

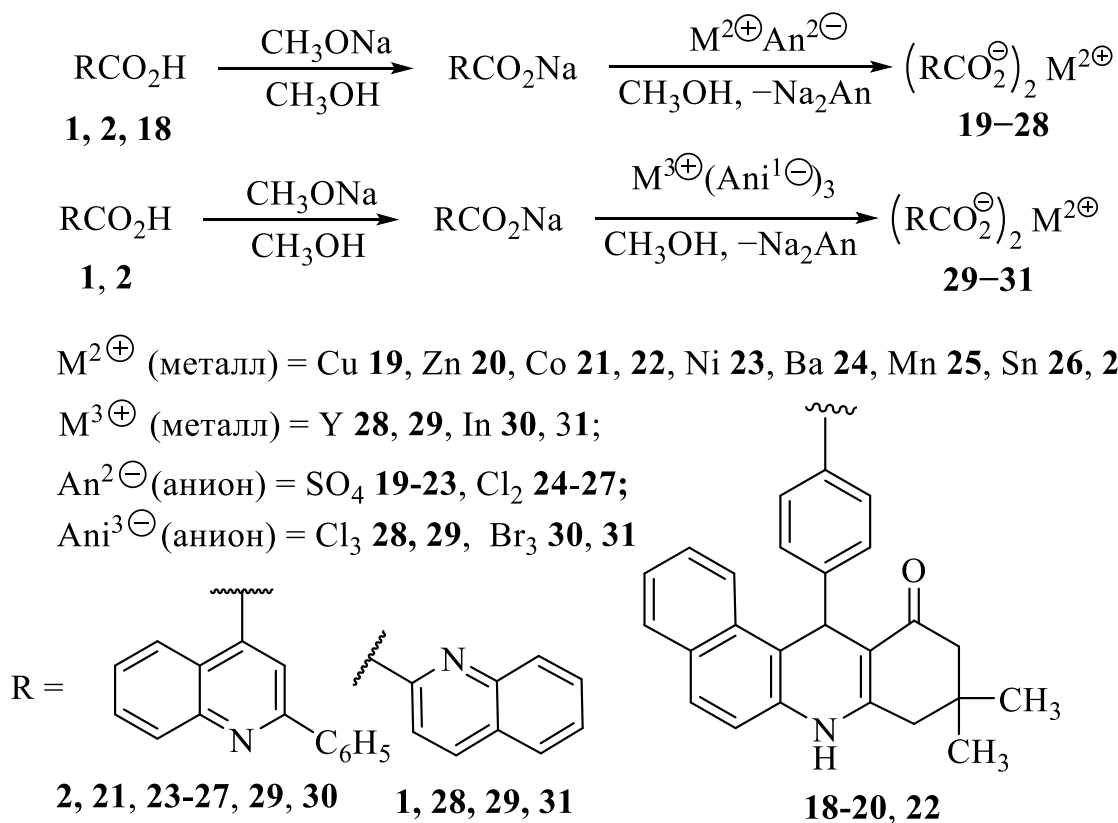


Рис. 2. Схема синтеза солей металлов **19–31**

Было установлено, что соли кобальта, никеля, бария, марганца, олова, иттрия и индия **19–31** в использованных условиях не проявили антибактериальной активности в отношении референтных штаммов грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* и грамотрицательной бактерии *Escherichia coli*.

Также были синтезированы серебряные соли хинальдиновой кислоты **1**, цинхофена **2**, 4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензойной кислоты **32**, 4-(9,9-диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)бензойной кислоты **18**, 4,5-дихлороизотиазол-3-карбоновой кислоты **3**, 6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*,8,10*a*-эпокси[1,3]оксазино[2,3*a*]изоиндол-7-карбоновой кислоты **33** (рис. 3).

Синтезированные серебряные соли азотсодержащих гетероциклических карбоновых кислот **34–39** проявили довольно высокую антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и несколько меньшую — в отношении грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*. Полученные серебросодержащие соединения могут быть перспективными антисептиками при их нанесении на перевязочные материалы для наружного применения.

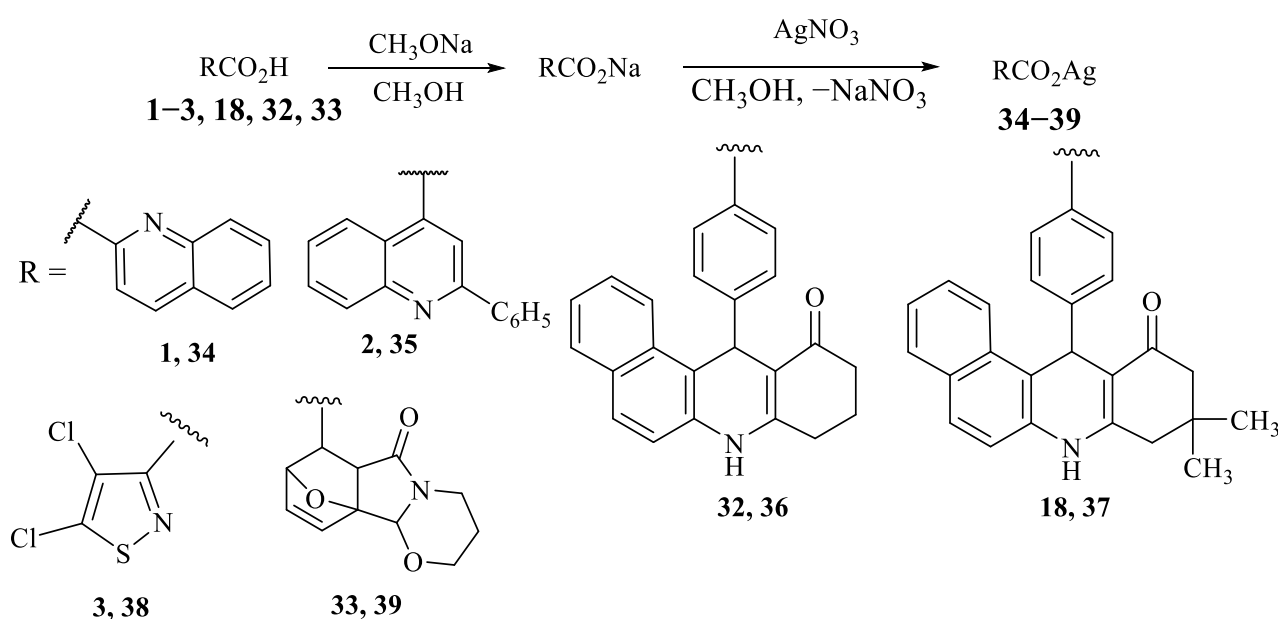


Рис. 3. Схема синтеза солей серебра **34–39**

Выводы. Наиболее перспективными металлами, соли которых проявили антибактериальную активность в отношении штаммов грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* и грамотрицательной бактерии *Escherichia coli* являются серебро, медь и цинк. Соли остальных исследованных металлов (кобальт, никель, барий, марганец, олово, иттрий и индий) оказались неактивными. Зависимость антимикробной активности исследованных солей от структуры карбоновых кислот, в отличие от влияния входящих в их состав металлов, оказалась незначительной. В дальнейшем предполагается провести исследование синтезированных соединений на противогрибковую (фунгицидную) активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант X25-008.

Список литературы

- 1 Wang, Ch. Metal-Based Approaches for the Fight against Antimicrobial Resistance: Mechanisms, Opportunities, and Challenges / Ch. Wang [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2025. – Vol. 147. – P. 12361–12380.
- 2 Sharma, B. Antimicrobial Agents Based on Metal Complexes: Present Situation and Future Prospects / B. Sharma [et al.] // *International Journal of Biomaterials*. – 2022. – №6819080. – 21 p.
- 3 Vitali, V. Metal compounds as antimicrobial agents: ‘smart’ approaches for discovering new effective treatments / V. Vitali, S. Zineddu, L. Messori // *RSC Advances*. – 2025. – Vol. 15. – P. 748–753.
- 4 Waters, J. E. Recent advances in the development of metal complexes as antibacterial agents with metal-specific modes of action / J. E. Waters, L. Stevens-Cullinane, L. Siebenmann, J. Hess // *Current Opinion in Microbiology*. – 2023. – Vol. 75. – №102347. – 11 p.
- 5 Rizzotto, M. Metal Complexes as Antimicrobial Agents / M. Rizzotto // In: *A Search for Antibacterial Agents*. – 2012. – 17 p.
- 6 Liang, J. Discovery of metal-based complexes as promising antimicrobial agents / J. Liang [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 224. – №113696.
- 7 Belyakova, Yu.Yu. Organic Chemistry in the Creation of Molecules with Practically Useful Properties / Yu.Yu. Belyakova [at al.] // *Rus. J. Gen. Chem.* – 2026. – Vol. 96, N. 1. P. 1–350.
- 8 Дикусар, Е.А. Аминовые соли органических кислот / Е.А. Дикусар [и др.] – Нукус: «Каракалпакстан», 2009. – 143 с.
- 9 Дикусар, Е.А. Бензальдегиды ванилинового ряда. Синтез, применение, биологическая активность / Е.А. Дикусар – London, Chisinau, Europe: LAP LAMBERT Academic Publishing Ru / Dodo Books Indian Ocean Ltd and OmniScriptum S.R.L. publishing group, 2025. – 636 с.
- 10 Дикусар, Е.А. Синтез хелатированных медных и цинковых солей азотсодержащих гетероциклических карбоновых кислот и их антимикробная активность / Е.А. Дикусар [и др.] // *Вестник фармации*. – 2025. – № 3 (109). – С. 51–57.