

Синтез и антимикробные свойства олигомерных силсесквиоксанов, содержащих в органическом обрамлении кватернизованные атомы азота и гидроксильные группы

М.А. Гуменная¹, Н.С. Клименко¹, А.В. Стрюцкий¹, Д.М. Годына², Л.А. Метелица², А.В. Шевчук³, В.В.Кравченко³, В.В.Шевченко¹

¹Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины
48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

²Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины
1, ул. Мурманская, Киев, 02660, Украина

³Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко НАН Украины
50, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

*Предложен метод синтеза амфифильных реакционноспособных олигомерных силсесквиоксанов, основанный на реакции кватернизации n-бромдеканом смеси олигосилсесквиоксанов, содержащих в органическом обрамлении третичные аминные, первичные и вторичные гидроксильные группы. Исследована их антимикробная активность по отношению к некоторым бактериальным культурам и грибам. Строение синтезированного вещества охарактеризовано методами ИК- и ¹H ЯМР спектроскопии. Установлено, что данное соединение не влияет на штаммы бактерий *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Escherichia coli* (ATCC-25922) и *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853) и в то же время имеет дозозависимое фунгистатическое действие на гриб *Candida albicans* (M 885 ATCC 10231), клинические изоляты *Candida albicans*, *Candida glabrata* и *Candida krusei*.*

Ключевые слова: олигомерные силсесквиоксаны, кватернизация, четвертичные аммониевые соединения, антимикробная активность.

Полиэдральные олигомерные силсесквиоксаны и органо-неорганические композиты на их основе в последнее время являются объектом широких исследований [1–11]. Интерес к данным соединениям вызван их уникальным строением и свойствами. Они представляют собой трёхмерные органо-неорганические частицы общей формулы $(\text{RSiO}_{1.5})_n$, содержащие в своём составе силсесквиоксановое ядро $(\text{SiO}_{1.5})_n$ и органические радикалы различного строения и функциональности на оболочке. Наиболее изучены октаэдральные олигомерные силсесквиоксаны ($n = 8$, POSS) [1–11], характеризующиеся кубической формой. Особенности данных наночастиц является монодисперсный размер и контролируемая функциональность. Это позволило использовать их для получения наноструктурированных органо-неорганических композитных материалов с повышенными термической и механической стабильностью, стойкостью к окислению, пониженной горючестью, для применения в различных областях [1, 3–9], в т.ч. и биомедицинских целей [5, 7, 8, 10, 11]. В последнем случае важной

особенностью POSS являются наличие инертных и нетоксичных Si–O–Si- и Si–C-связей и возможность введения в органическую часть функциональных групп и фрагментов с необходимыми биологическими свойствами. Так, материалы на основе POSS предложены для тканевой инженерии [12, 13], стоматологии [14, 15], доставки лекарств в организме [16], как биосенсоры [17].

Введение в органическое обрамление POSS четвертичных аммониевых групп открыло возможность использования их в качестве антимикробных материалов [18–21]. Кватернизованные аммониевые производные органических соединений широко используются как дезинфицирующие вещества, антисептики и вещества, препятствующие биологическому обрастанию [22–26]. Известно, что антимикробное действие таких соединений во многом связано с их амфифильностью [22, 26]. Взаимодействие как гидрофильных ионных групп, так и гидрофобных алкильных радикалов кватернизованных фрагментов с клеточной стенкой или цитоплазматической мембраной микроорганизмов приводит к

повреждению последней и препятствуют её дальнейшему функционированию [22, 25, 26]. Перспективность использования POSS как неорганического каркаса для получения антимикробных агентов связана с возможностью объединения в компактной структуре значительного количества аммониевых групп и одновременного регулирования амфифильности изменением как степени гидрофобности (длины) вводимого алкильного радикала, так и общего количества ионных групп и природы аниона, а также с повышением термостабильности полученных соединений.

В то же время информация о получении антимикробных материалов на основе POSS весьма ограничена [18–21]. В [18] описаны кватернизованные POSS, способные предупреждать рост бактерий *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, а также гриба *Candida albicans*. Установлена зависимость их антимикробной активности от количества кватернизованных групп, длины алкильного радикала [18], а также природы противоиона [19]. Синтезированные соединения предлагается использовать при получении антиобрастающих покрытий [20]. Описанный в [21] POSS, содержащий в органическом обрамлении различное количество диметил-*n*-октиламмоний хлоридных групп, характеризуется широким спектром бактерицидной активности и предупреждает рост бактерий *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Учитывая сложность и дороговизну синтеза исходных POSS нами предложен иной подход к синтезу реакционноспособных органо-неорганических кватернизованных бактерицидных соединений с неорганическим ядром силесквиоксановой природы. Он основан на использовании в качестве исходной неорганической составляющей смеси олигомерных силесквиоксанов, содержащих в органическом обрамлении гидроксильные и третичные аминогруппы (OSS(N+OH)) [27], с последующей кватернизацией аминогрупп различными агентами. Простота синтеза OSS(N+OH) и его полифункциональная реакционная способность открывают новые возможности направленного получения органо-неорганических антимикробных агентов. В данном сообщении изложены результаты синтеза первого представителя амфифильных реакционноспособных олигомерных силесквиоксанов, содержащего в своём составе соль четвертичного аммония, и исследования его антимикробной активности по отношению к ряду микроорганизмов.

Экспериментальная часть.

Материалы.

3-Аминопропилтриэтоксисилан (Aldrich, 99%), глицидол (Aldrich, 96%), *n*-бромдекан (Aldrich, 98%) были использованы без дополнительной очистки. Диметилсульфоксид (ДМСО) и ацетонитрил были перегнаны перед применением.

Синтез смеси amino- и гидроксилсодержащих олигомерных силесквиоксанов (OSS(N+OH)). Синтез

исходного OSS(N+OH) осуществляли в соответствии с [27–29]. ИК: ν Si–O–Si (1031 cm^{-1}); ν C–H-связей CH_2 - и CH_3 -групп (2765–3020 cm^{-1}); δ C–H-связей CH_2 - и CH_3 -групп (1462 cm^{-1}); ν O–H-связей (3020–3723 cm^{-1}). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): 0,51 м.д. ($[\text{SiO}_{1,5}]_n\text{-CH}_2\text{-}$); 1,50 м.д. ($=\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 2,38 и 2,78 м.д. ($=\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 3,34; 3,39; 3,56 и 3,71 м.д. ($=\text{N-CH}_2\text{-CH(OH)-}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH(OH)-}$).

Синтез олигомерных силесквиоксанов, содержащих кватернизованные атомы азота и гидроксильные группы (OSS- $\text{C}_{10}\text{N}^+\text{Br}$). К раствору 3,06 г (0,0107 г-экв) OSS(N+OH) в 6 мл ДМСО добавляли 2,37 г (0,0107 г-экв) $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{Br}$ в 2 мл ДМСО и выдерживали при температуре 80 °С в течение 32 ч. Далее растворитель удаляли при пониженном давлении, полученный продукт промывали ацетонитрилом и высушивали в вакууме 20–30 мм рт. ст. при температуре 60 °С. OSS- $\text{C}_{10}\text{N}^+\text{Br}$ при комнатной температуре представляет собой вязкое вещество коричневого цвета. Выход: 4,83 г (89%). ИК: ν Si–O–Si (1043 cm^{-1}); ν C–H-связей CH_2 - и CH_3 -групп (2832–2991 cm^{-1}); δ C–H-связей CH_2 - и CH_3 -групп (1462 cm^{-1}); ν O–H-связей (3018–3690 cm^{-1}). ^1H ЯМР (DMSO- d_6): 0,69 м.д. ($[\text{SiO}_{1,5}]_n\text{-CH}_2\text{-}$); 0,86 м.д. ($-\text{CH}_3$); 1,25 м.д. ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{-}$); 1,77 м.д. ($=\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 3,18 м.д. ($=\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$); 3,38 и 3,48 м.д. ($=\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH(OH)-}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH(OH)-}$); 4,03 ($-\text{CH(OH)-}$).

Методы исследования.

ИК-спектры снимали на спектрофотометре TENSOR 37 FT-IR в спектральной области 600–4000 cm^{-1} , ^1H ЯМР спектры – на спектрометре Varian VXR-400 МГц с использованием в качестве растворителя DMSO- d_6 .

Антимикробную активность OSS- $\text{C}_{10}\text{N}^+\text{Br}$ против бактериальных культур *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Escherichia coli* (ATCC-25922) и *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853), а также против штамма гриба *Candida albicans* (M 885 ATCC 10231) и клинических изолятов грибов *Candida albicans*, *Candida glabrata* и *Candida krusei* определяли диско-диффузионным методом на твердой питательной среде [30] в соответствии с международными стандартами EUCAST, CLSI, а также методическими указаниями МОЗ Украины. Концентрация суспензии исследованных микробных культур (инокулюма) составляла $1 \cdot 10^5$ колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл) культуральной жидкости. Объем инокулюма на чашках Петри составлял 0,2 мл. OSS- $\text{C}_{10}\text{N}^+\text{Br}$ в виде растворов концентрацией 1,0; 0,5 или 0,1 % и объемом 0,02 мл наносили на стандартные бумажные диски (диаметром 6 мм). Инкубацию проводили на протяжении 18 ч. при температуре +37 °С. Антимикробную активность определяли по величине диаметра зоны подавления роста микроорганизмов (мм) вокруг диска с исследованным веществом.

Результаты исследования и их обсуждение.

Синтез исходного OSS(N+OH) основан на реакции гидролитической конденсации продукта взаимодей-

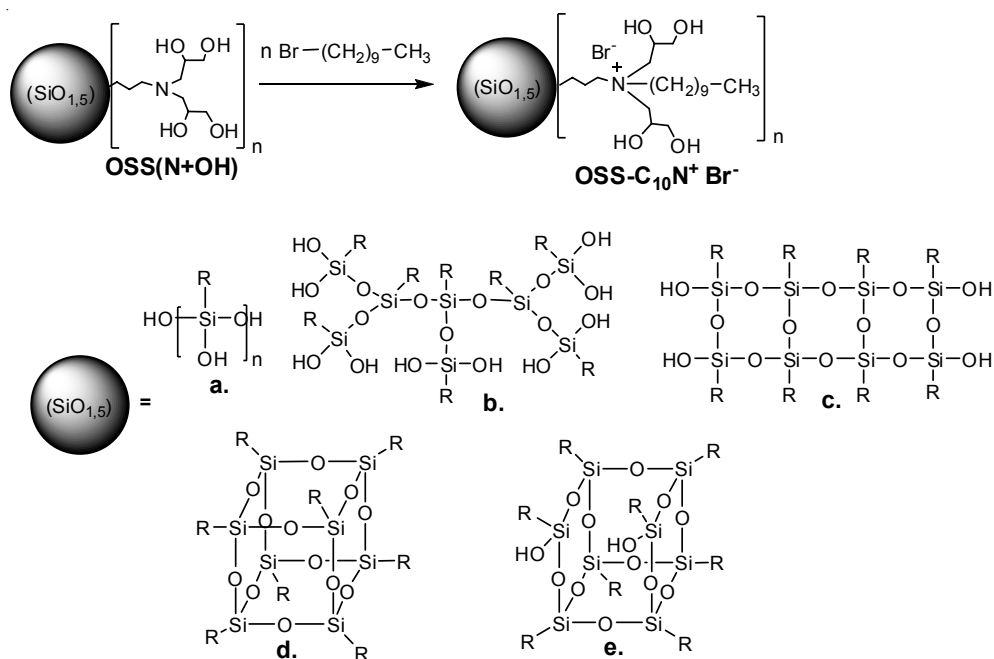


Рис.1. Схема синтеза $\text{OSS-C}_{10}\text{N}^+\text{Br}^-$ на основе OSS(N+OH) , а также образующиеся структуры силесквиоксанового каркаса: линейные (а), разветвлённые (b), лестничные (c), полностью и не полностью конденсированные полиэдральные структуры (на примере октаэдральных) (d и e)

ствия глицидола и 3-аминопропилтриэтоксисилана [27–29]. Полученный продукт при комнатной температуре представляет собой твердое прозрачное стеклообразное гигроскопичное вещество, растворимое в воде, ДМФА, ДМСО и не растворимое в ацетоне, диоксане, бензоле, толуоле и пиридине. OSS(N+OH) является смесью наночастиц размером около 3 нм [27–29], в состав которой, согласно данным MALDI-TOF [27, 28], входят гидроксил- и аминосодержащие силесквиоксаны с различным строением неорганического каркаса (рис. 1). Они включают разветвлённые структуры (содержат не менее пяти силанольных групп в молекуле), лестничные (четыре силанольных группы), частично конденсированные (одна-три силанольных группы) и полностью конденсированные (не содержат силанольных групп). Согласно данным ГПХ, OSS(N+OH) характеризуется полимодальным молекулярно-массовым распределением со значением индекса полидисперсности 1,11. Среднечисленное значение молекулярной массы составляет 4000 г/моль, что соответствует эффективной степени полимеризации $n = \sim 16$ [28, 29]. Наличие значительного количества гидроксильных и третичных аминогрупп делает данные соединения перспективными в качестве исходных соединений для дальнейшей функционализации.

Кватернизацию OSS(N+OH) осуществляли *n*-бромдеканом. Выбор последнего основан на возможности получения амфифильных соединений с определённым гидрофильно-гидрофобным балансом. Известно, что последнее оказывает существенное влияние на характер адсорбции на различных поверхностях, в т.ч. и на

поверхности клеточных мембран [18]. Синтез осуществляли в растворе ДМСО при соотношении $\text{N} : \text{R-Br} = 1:1$ (рис. 1). Продукт реакции $\text{OSS-C}_{10}\text{N}^+\text{Br}^-$ представляет собой смолообразное вещество коричневого цвета растворимое в воде, ДМФА и ДМСО, при нагревании – в этаноле, нерастворимое в ацетонитриле, ацетоне, этилацетате, гексане, хлороформе, ТГФ и толуоле. Способность полученного продукта переходить в жидкое агрегатное состояние при небольшом нагревании позволяет отнести его к классу олигомерных ионных жидкостей органико-неорганического типа.

В ИК-спектрах OSS(N+OH) и $\text{OSS-C}_{10}\text{N}^+\text{Br}^-$ (рис. 2)

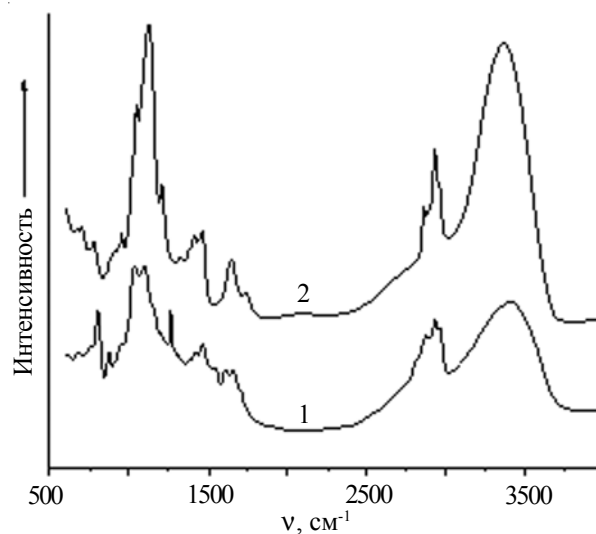


Рис. 2. ИК-спектры: OSS(N+OH) (1) и $\text{OSS-C}_{10}\text{N}^+\text{Br}^-$ (2)

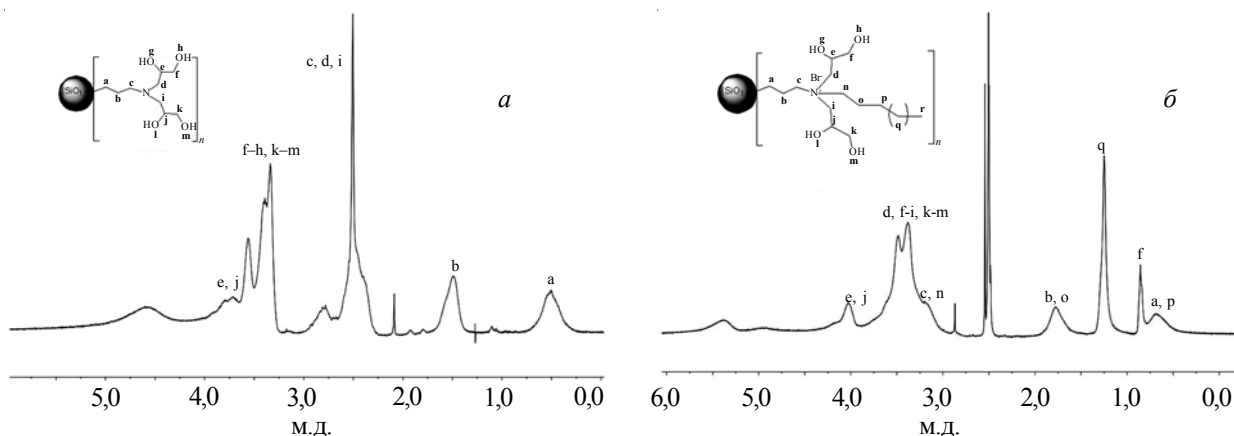


Рис. 3. ^1H ЯМР спектры OSS(N+OH) (а) и OSS-C₁₀N⁺Br (б)

присутствуют полосы поглощения валентных колебаний Si–O–Si-связей (1031–1143 см⁻¹); C–H-связей CH- и CH₂-групп (2765–3020 см⁻¹) и O–H-связей (3000–3700 см⁻¹); деформационных колебаний C–H-связей CH- и CH₂-групп (1462 см⁻¹); OH-связей (3018–3690 см⁻¹).

Строение полученных соединений исследовано методом ^1H ЯМР спектроскопии (рис. 3). В спектре исходного OSS(N+OH) присутствуют сигналы протонов CH₂-групп в α - (2,38 и 2,78 м.д.), β - (1,50 м.д.) и γ - (0,51 м.д.) положениях к третичному атому азота, сигналы протонов CH- и CH₂-групп в α -положении к гидроксильным группам, а также сигналы протонов гидроксильных групп находятся в области 3,25–4,00 м.д. Кроме того в спектре присутствует широкая полоса, свидетельствующая о быстром обмене протонов.

В спектре OSS-C₁₀N⁺Br наблюдается смещение сигналов протонов CH₂-групп в α -положении к атому азота в область слабого поля (3,38 м.д.) по сравнению с таковыми исходного OSS(N+OH). Кроме того, появляются сигналы протонов CH₃-групп (0,86 м.д.), а также повторяющихся CH₂-групп алкильной цепи (1,25 м.д.) присоединённой к атому азота в ходе кватернизации. Исходя из данных ^1H ЯМР спектроскопии, в разработанной методике синтеза образование побочного продукта в результате возможного алкилирования гидроксильных групп *n*-бромдеканом не происходит. В то же время нами обнаружено, что использование в данной реакции хлоралканов (на примере *n*-хлоргексана) приводит к частичному алкилированию гидроксильных групп OSS(N+OH) при тех же условиях проведения процесса.

Диско-диффузионный метод определения чувстви-

тельности микроорганизмов к антибактериальным препаратам основан на способности препаратов диффундировать из пропитанных ими бумажных дисков в питательную среду, угнетая рост микроорганизмов, посеянных на поверхности данной среды. В таблице представлены результаты исследования антимикробной активности OSS-C₁₀N⁺Br против бактериальных культур *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Escherichia coli* (ATCC-25922) и *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853), а также против штамма гриба *Candida albicans* (M 885 ATCC 10231) и клинических изолятов грибов *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*.

Согласно полученным данным, OSS-C₁₀N⁺Br не влияет на исследованные штаммы бактерий и в то же время имеет дозозависимое фунгистатическое действие на культуры гриба *Candida* spp.

Наиболее чувствительными к OSS-C₁₀N⁺Br являются клинические изоляты гриба *C. glabrata* и *C. krusei*. Так вокруг дисков, пропитанных 1 %-ным водным раствором OSS-C₁₀N⁺Br, диаметры зон подавления роста культур *C. glabrata* и *C. krusei* составляли 38 и 24 мм соответственно. Постепенное снижение концентрации OSS-C₁₀N⁺Br приводило к снижению фунгистатического эффекта – при концентрации 0,1 % диаметры зон подавления роста уменьшались и составляли 13 мм для *C. glabrata* и 12 мм для *C. krusei*. Значительное фунгистатическое влияние OSS-C₁₀N⁺Br на *C. krusei* и *C. glabrata* представляет интерес, так как эти культуры, наряду с *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и др., являются известными внутриклеточными клиническими оппортунистическими патогенами с природной,

Таблица. Антимикробная активность OSS-C₁₀N⁺Br

Вещество	Концентрация водного раствора, %	Диаметр зоны подавления роста микроорганизмов, мм						
		<i>E. coli</i> ATCC	<i>Ps. aer.</i> ATCC	<i>St. aur.</i> ATCC	<i>C. alb.</i> ATCC	<i>C. alb.</i>	<i>C. glabr.</i>	<i>C. krusei</i>
OSS-C ₁₀ N ⁺ Br	1	0	0	0	12	10	38	24
	0,5	0	0	0	10	9	20	18
	0,1	0	0	0	8	8	13	12

генетически обусловленной, резистентностью к стандартным противогрибковым препаратам [31].

Фунгистатическое влияние $\text{OSS-C}_{10}\text{N}^+\text{Br}$ на штамм *Candida albicans* (М 885 ATCC 10231) и его клинический изолят также имеет дозозависимый характер, однако чувствительность данных микроорганизмов к действию $\text{OSS-C}_{10}\text{N}^+\text{Br}$ значительно уступает чувствительности *C. glabrata* и *C. krusei*. При концентрации $\text{OSS-C}_{10}\text{N}^+\text{Br}$, равной 1,0 %, диаметры зон подавления роста *Candida albicans* (М 885 ATCC 10231) и его клинического изолята составляли соответственно 12 и 10 мм, а при концентрации $\text{OSS-C}_{10}\text{N}^+\text{Br}$, равной 0,1 % – по 8 мм.

Следует отметить, что фунгистатическое влияние $\text{OSS-C}_{10}\text{N}^+\text{Br}$ на клинические изоляты *Candida* находится на уровне противогрибкового средства МК-099 [32], однако ниже, чем для распространенного препарата флуконазол [33].

Выводы.

Разработан способ синтеза амфифильного реакци-

онноспособного олигомерного силесесквиоксана кватернизацией *n*-бромдеканом смеси олигомерных олигосилесесквиоксанов, содержащих в органическом обрамлении третичные аминные, первичные и вторичные гидроксильные группы, и исследована его антимикробная активность. Показана селективность прохождения реакции в предложенных условиях с образованием четвертичных аммониевых групп. Установлено, что данное вещество не влияет на штаммы бактерий *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Escherichia coli* (ATCC-25922) и *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853) и в то же время имеет дозозависимое фунгистатическое действие на культуры гриба *Candida* spp.

Наличие большого количества гидроксильных групп в данном соединении открывает возможности использования его как для дальнейшей модификации в олигомерном состоянии путём введения другого типа функциональных групп, а также изменения природы кватернизирующего агента, так и для синтеза и модификации различных типов наноструктурированных органо-неорганических полимеров.

Литература

1. Schwab J.J., Lichtenhan J.D. Appl. Organometal. Chem., 1998, **12**, no. 10-11: 707–713.
2. Phillips S.H., Haddad T.S., Tomczak S.J. Current Opinion in Solid State and Materials Sci., 2004, **8**, no. 1: 21–29.
3. Joshi M., Butola B.S. J. of Macromolecular Sci., 2004, **44**, no. 4: 389–410.
4. Pielichowski K., Njuguna J., Janowski B., Pielichowski J. Adv. Polym. Sci., 2006, **201**: 225–296.
5. Wu J., Mather P.T. J. of Macromolecular Sci., Part C: Polymer Reviews, 2009, **49**, no. 1: 25–63.
6. Gnanasekaran D., Madhavan K., Reddy B.S.R. J. of Scientific and Industrial Research, 2009, **68**, no. 6: 437–464.
7. Ayandele E., Sarkar B., Alexandridis P. Nanomaterials, 2012, **2**, no. 4: 445–475.
8. Zhang W., Muller A.H.E. Progress in Polymer Sci., 2013, **38**, no. 8: 1121–1162.
9. Zhou H., Ye Q., Xu J. Mater. Chem. Front., 2017, **1**, no. 2: 212–230.
10. Ghanbari H., Cousins B.G., Seifalian A.M. Macromol. Rapid Commun., 2011, **32**, no. 14: 1032–1046.
11. Zhou Z., Lu Z. Nanomedicine (Lond.), 2014, **9**, no. 15: 2387–2401.
12. Kannan R.Y., Salacinski H.J., Edirisinghe M.J., Hamilton G., Seifalian A.M. Biomaterials, 2006, **27**, no. 26: 4618–4626.
13. Crowley C., Klanrit P., Butler C.R., Varanou A., Plat M., Hynds R.E., Chambers R.C., Seifalian A.M., Birchall M.A., Janes S.M. Biomaterials, 2016, **83**: 283–293.
14. Fong H., Dickens S.H., Flaim G.M. Dental Materials, 2005, **21**, no. 6: 520–529.
15. Kim S.K., Heo S.J., Koak J.Y., Lee J.H., Lee Y.M., Chung D.J., Lee J.I., Hong S.D. J. of Oral Rehabilitation, 2007, **34**, no. 5: 389–395.
16. McCusker C., Carroll J.B., Rotello V.M. Chem. Commun., 2005, no. 8: 996–998.
17. Ye X., Gong J., Wang Z., Zhang Z., Han S., Jiang X. Macromol Biosci., 2013, **13**, no. 7: 921–926.
18. Majumdar P., Lee E., Gubbins N., Stafslie S.J., Daniels J., Thorson C.J., Chisholm B.J. Polymer, 2009, **50**, no. 5: 1124–1133.
19. Majumdar P., He J., Lee E., Kallam A., Gubbins N., Stafslie S.J., Daniels J., Chisholm B.J. J. Coat. Technol. Res., 2010, **7**, no. 4: 455–467.
20. Liu Y., Leng C., Chisholm B., Stafslie S., Majumdar P., Chen Z. Langmuir, 2013, **29**, no. 9: 2897–2905.
21. Chojnowski J., Fortuniak W., Rosciszewski P., Werel W., Lukasiak J., Kamysz W., Halasa R. J. of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials, 2006, **16**, no. 3: 219–230.
22. Gerba C.P. Appl. Environ. Microbiol., 2015, **81**, no. 2: 464–469.
23. Sauvet G., Dupond S., Kazmierski K., Chojnowski J. J. of Appl. Polymer Sci., 2000, **75**, no. 8: 1005–1012.
24. Sauvet G., Fortuniak W., Kazmierski K., Chojnowski J. J. of Polymer Sci.: Part A: Polymer Chemistry, 2003, **41**, no. 19: 2939–2948.
25. Davies A., Bentley M., Field B.S. J. Appl. Bact., 1968, **31**, no. 4: 448–461.
26. Xue Y., Xiao H., Zhang Y. Int. J. Mol. Sci., 2015, **16**, no. 2: 3626–3655.
27. Mori H., Lanzendorfer M.G., Muller A.H.E., Klee J.E. Macromolecules, 2004, **37**, no. 14: 5228–5238.
28. Tereshchenko T.A., Shevchuk A.V., Shevchenko V.V., Snegir S.V., Pokrovskii V.A. Polym Sci. Ser. A, 2006, **48**, no. 12: 1248–1256.
29. Bliznyuk V.N., Tereshchenko T.A., Gumenna M.A.,

Gomza Yu P., Shevchuk A.V., Klimenko N.S., Shevchenko V.V. *Polymer*, 2008, **49**, no. 9: 2298–2305.
30. Bauer A., Kirby W., Sherris J., Turck M. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1966, **45**, no. 4: 493–496.
31. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., Ostrosky-Zeichner L., Reboli A.C., Schuster M.G., Vazquez J.A., Walsh T.J., Zaoutis T.E., Sobel J.D.

Clinical Infectious Diseases, 2016, **62**, no. 4: e.1–e.50.
32. Lozano-Chiu M., Nelson P.W., Paetznick V.L., Rex J.H. *J. of clinical microbiology*, 1999, **37**, no. 5: 1625–1627.
33. Kirkpatrick W.R., Turner T.M., Fothergill A.W., McCarthy D.I., Redding S.W., Rinaldi M.G., Patterson T.F. *J. of clinical microbiology*, 1998, **36**, no. 11: 3429–3432.

Поступила в редакцію 31 мая 2017 г.

Синтез та антимікробні властивості олігомерних силсесквіоксанів, що містять в органічному обрамленні кватернізовані атоми азоту та гідроксильні групи

М.А. Гуменна¹, Н.С. Клименко¹, О.В. Стрюцький¹, Д.М. Година², Л.О. Метелиця², О.В. Шевчук³, В.В. Кравченко³, В.В. Шевченко¹

¹Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України
48, вул. Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

²Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
1, вул. Мурманська, Київ, 02660, Україна

³Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії імені Л.М. Литвиненка НАН України
50, вул. Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

*Запропоновано метод синтезу амфіфільних реакційноздатних олігомерних силсесквіоксанів, що ґрунтується на реакції кватернізації n-бромдеканом суміші олігосилсесквіоксанів, які містять в органічному обрамленні третинні амінні, первинні та вторинні гідроксильні групи та досліджена їхня антимікробна активність до деяких бактеріальних культур і грибів. Будову синтезованої речовини охарактеризовано методами ІЧ- та ¹Н ЯМР спектроскопії. Встановлено, що ця сполука не впливає на штами бактерій *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Escherichia coli* (ATCC-25922) та *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853) і в той же час має дозозалежний фунгістатичний вплив на гриб *Candida albicans* (M 885 ATCC 10231) та клінічні ізоляти *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*.*

Ключові слова: олігомерні силсесквіоксани, кватернізація, четвертинні амонієві сполуки, антимікробна активність.

Synthesis and antimicrobial properties of oligomeric silsesquioxanes containing quaternized nitrogen atoms and hydroxyl groups in organic shell

M.A. Gumenna¹, N.S. Klimenko¹, A.V. Stryutsky¹, D.M. Hodyna², L.A. Metelitsa², A.V. Shevchuk³, V.V. Kravchenko³, V.V. Shevchenko¹

¹Institute of Macromolecular Chemistry of the National academy of sciences of Ukraine
48, Kharkivs'ke shose, Kyiv, 02160, Ukraine

²Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry NAS of Ukraine
1, Murmanska str., Kyiv, 02660, Ukraine

³L. M. Litvinenko Institute of Physical-organic Chemistry and Coal Chemistry NAS of Ukraine
50, Kharkivs'ke shose, Kyiv, 02160, Ukraine

The prospective use of POSS as an inorganic frame for obtaining the antimicrobial agents is associated with the possibility of combining in a compact structure a significant amount of ammonium groups and the simultaneous regulation of amphiphilicity both by a change in the degree of hydrophobicity (length) of the introduced alkyl substituents and the total number of ionic groups and the nature of the anion and also with increase of thermal stability of the obtained compounds. Considering the complexity and high cost of synthesis of POSS we develop a different approach to the synthesis of reactive organic-inorganic quaternized bactericidal compounds with silsesquioxane inorganic nucleus. It is based on the use as a starting inorganic component of a mixture of oligomeric silsesquioxanes containing in organic shell hydroxyl and tertiary amino groups (OSS (N + OH)) followed by quaternization of amino groups with different agents. The simplicity of synthesis of OSS (N + OH) and its multifunctional reactivity opens new possibilities for the directed production of organic-inorganic antimicrobial agents.

A method for the synthesis of amphiphilic reactive oligomeric silsesquioxanes based on reaction of quaternization of oligosilsesquioxanes containing tertiary amine, primary and secondary hydroxyl groups in organic shell with n-bromdecane was proposed and an antimicrobial activity of those compounds against bacteria and fungi was investigated at this report. The structure of the synthesized compounds was characterized by IR- and ¹H NMR spectroscopy. It was found that those compounds do not affect bacterial strains of Staphylococcus aureus (ATCC-25923), Escherichia coli (ATCC-25922) and Pseudomonas aeruginosa (ATCC-27853) and at the same time have a dose-dependent fungistatic effect on the fungus of Candida albicans (M 885 ATCC 10231) and clinical isolates of Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei.

Keywords: oligomeric silsesquioxanes, quaternarization, quaternary ammonium compounds, antimicrobial activity.