

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АРОИЛВИНИЛКЕТОНОВ

Р. Дж. ХАЧИКЯН*, З. Г. ОВАКИМЯН, Э. О. КАРАМЯН, Р. В. ПАРОНИКЯН,
Г. М. СТЕПАНЯН и А. А. БАЛЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: khachikyanraya@gmail.com

Поступило 25 I 2017

Установлено, что (Е)-1-(β-ароилвинил)пиридинийбромиды с тиомочевинной образуют (Z)-2-[(β-ароилвинил)сульфанил]-6-арилпиримидины, с N,N'-дифенилтиомочевинной – 2-арил-5-ароил-1-фенилпиридинийбромиды, а с анилином – (Е)-β-ароилвиниланилины. Взаимодействием сходно построенных четвертичных фосфониевых солей с гидрохлоридом гидроксилamina получены соответствующие оксимные производные. Результаты биологических исследований показали, что все изученные вещества обладают противомикробными свойствами.

Табл. 1, библиограф. ссылки 8.

В связи с интенсивным развитием органической химии медицина обогатилась большим числом физиологически активных природных и синтетических препаратов. Известно, что многие препараты обладают ярко выраженной антибактериальной активностью, однако их значимость заметно уменьшилась в связи с быстрым развитием лекарственной устойчивости бактерий к ним. С этой точки зрения поиск новых соединений, обладающих антибактериальной активностью, представляется весьма актуальным.

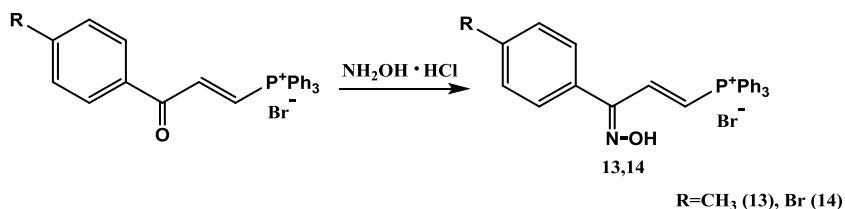
Из литературных данных известно, что α,β-непредельные кетоны, в которых карбонильная группа сопряжена с ароматическим радикалом, обладают бактериостатической активностью [1]. Так, фенилвинилкетон и, в особенности, *о*-галоген-, *р*-гидрокси- и *р*-алкилпроизводные проявляют существенную антибактериальную активность [2,3]. С другой стороны, большинство синтетических пиридинов, пиримидинов и аминов,

наряду с их природными производными, также широко применяются в качестве терапевтических средств.

Исходя из литературных и собственных данных в поисках новых биологически активных синтетических соединений несложного строения, обладающих антибактериальной активностью, нами предпочтение отдается тем соединениям, в которых сохраняется арилкетовинильная группа. В полученных комбинированных молекулах появляются качественно новые физиологические свойства.

В настоящей работе нами изучены реакции β -ароилвинилтрифенилфосфоний- и пиридинийбромидов [4] с бинуклеофилами. Так, взаимодействием (E)-1-(β -ароилвинил)пиридинийбромидов с тиомочевинной получены (Z)-6-арил-2-[(β -ароилвинил)сульфанил]пиримидины **1-3**, с N,N'-дифенилтиомочевинной — 2-арил-5-ароил-1-фенилпиридинийбромиды **4-6**, а с анилином — енаминокетоны **7-9**. Строение полученных соединений установлено данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P , а в случае соединения **4** — также данными РСА[5].

Следует отметить, что соединения, полученные в результате взаимодействия ароилвинилтрифенилфосфонийбромидов с бинуклеофилами, не проявляют существенной антибактериальной активности, за исключением оксимных производных названных солей **13, 14**.



Антибактериальную активность соединений **1-14** изучали методами "диффузии в агаре" и двукратных серийных разведений на мясопептонном бульоне (pH-7.2-7.4) [6,7] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Shigella Flexneri* 6858, *Esherichia Coli* 0-55). При диффузионном методе растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20. На чашки Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили растворы испытуемых веществ по 0.1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (d, мм) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединений после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37°C. Опыты повторялись не менее трех раз. Полученные результаты обрабатывали статистически по методу Стьюдента-Фишера.

При методе серийных разведений на каждый подопытный микроорганизм составляли ряды по 7-8 пробирок, содержащих питательную среду с различными концентрациями испытуемых веществ, начиная с концентрации 1 мг/мл. Пробирки засевали одинаковым количеством

бактериальной взвеси, приготовленной из 18-часовой культуры. Результаты опыта оценивали визуально по отсутствию и по интенсивности роста микробов после 20-24 ч инкубации в термостате при 37°C. В качестве положительного контроля использовали лекарственный препарат фуразолидон [8] (производство ОАО "Борисовский завод медицинских препаратов", Республика Беларусь, г. Борисово).

Исследования показали, что испытуемые вещества обладают антибактериальной активностью различной степени в отношении всех использованных штаммов микроорганизмов (табл.). При этом большинство соединений проявляют высокую активность, подавляя рост стафилококков в зоне диаметром 25-37 мм, а в отношении грамотрицательных микроорганизмов их активность несколько понижена ($d = 20-28$ мм). Некоторые соединения **7,8**, в структуре которых *p*-заместители в ароматическом ядре (*p*-метил, *p*-хлор), проявляют умеренную активность ($d = 15-20$ мм). При замене атома хлора и метильной группы атомом брома активность вещества **9** существенно снижается ($d = 10-13$ мм). Такая закономерность наблюдается также при сравнении активностей соединений **1** и **3**.

Таблица

Антибактериальная активность соединений 1-14

№	Диаметр зоны отсутствия роста микроорганизмов, мм				Минимальная подавляющая концентрация (МПК), мкг/мл	
	Staphylococcus aureus		Shigella Flexneri 6858	Esherichia Coli 0-55	St. aureus 209 p	Shigella Flexneri 6858
	209 p	1				
1	25.0±2.0	27.3±0.6	20.0±2.0	24.5±1.5	7.8	250
2	22.0±1.0	25.0±2.0	20.6±0.6	15.0±1.0	—	—
3	15.5±0.5	15.0±1.0	16.6±0.6	15.3±0.6	—	—
4	30.0±2.0	32.5±1.1	25.3±0.6	18.3±0.6	0.9	125
5	30.5±1.1	32.3±0.6	25.0±2.0	30.0±1.0	0.9	125
6	30.3±0.6	32.0±2.0	28.6±1.5	20.5±1.1	7.8	125
7	19.0±1.0	20.0±1.0	20.5±1.1	18.6±0.6	—	—
8	15.0±1.0	16.3±0.6	15.3±0.6	16.0±0	—	—
9	13.0±1.0	12.3±0.6	10.0±0	10.0±0	—	—
10	37.0±2.0	37.6±2.2	24.5±1.5	22.0±2.0	0.9	62.5
11	34.5±0.9	36.6±0.6	25.6±0.6	28.5±0.9	0.9	62.5
12	27.0±2.0	26.3±0.6	22.0±1.0	16.6±0.6	7.8	250
13	27.6±0.6	25.5±1.5	23.3±0.6	46.0±1.0	3.9	250
14	25.3±0.6	23.5±0.9	11.0±0	13.6±0.6	—	—
Фуразолидон	25.0±2.0	24.0±1.0	24.6±0.6	24.5±1.5	31.2	31.2

Следует отметить, что большинство изученных соединений по активности превосходят контрольный препарат фуразолидон ($d = 24-25$ мм).

Активные вещества были изучены методом двукратных серийных разведений на *Staphylococcus aureus* 209p и *Shigella Flexneri* 6858. Исследования показали, что испытуемые вещества подавляют рост стафилококка в концентрациях 0.9-7.8 мкг/мл (табл.), в то время как в отношении дизентерийной палочки их активность проявляется в значительно высокой концентрации (МПК = 68.5-250 мкг/мл). Изученные этим методом соединения по активности на грамположительных микробах существенно превосходят контрольный препарат фуразолидон МПК = 31.2 мкг/мл, а в случае дизентерийной палочки они уступают фуразолидону.

Экспериментальная часть

Транс-1-(β -ароилвинил)пиридиний и -трифенилфосфоний бромиды синтезированы по методике [5].

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений сняты на приборе "Varian Mercury-300" с рабочей частотой 300.08 МГц на ядрах ^1H , при температуре 303 К. Химические сдвиги приведены относительно сигнала ТМС как внутреннего стандарта для спектров ЯМР ^1H и сигнала ортофосфорной кислоты как внешнего стандарта для спектров ЯМР ^{31}P .

Оксимы β -ароилвинилтрифенилфосфонийбромидов (13,14) (общая методика). К насыщенному раствору 0.001 моля арилкетовинилфосфониевых солей в ацетонитриле (метаноле) прибавляли 0.42 г (0.006 моля) гидрохлорида гидроксиламина в минимальном количестве воды. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 27-30 ч, затем после ее охлаждения выливали в 200 мл воды, экстрагировали хлороформом и переосаждали эфиром. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром и высушивали в вакууме.

Оксим β -(*p*-толуил)-винилтрифенилфосфонийбромида (13). Получили 0.39 г (78%) с общим выходом (Е)-син- и антиоксимов в соотношении ~3:7, соответственно. Найдено, %: С 66.89; Н 4.93; N 2.81; Br 16.99. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{BrNOP}$. Вычислено, %: С 66.93; Н 4.98; N 2.79; Br 15.93.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$, 1:3), δ , м.д., Гц: 2.41 (с, 0.9Н, CH_3), 2.42 (с, 2.1Н, CH_3), 6.91 (дд, 0.5Н, $\text{CH} =$, $J = 19.8$, 17.2), 7.05 (дд, 0.5Н, $\text{CH} =$, $J = 22.0$, 17.2), 7.24-7.58 (м, 4Н, Ar), 7.65-8.00 (м, 15 Н, Ph), 12.36 (с, 0.3Н, OH), 12.46 (с, 0.7Н, OH). Спектр ЯМР ^{31}P 25.90 и 26.70 δ , м. д.

Оксим β -(*p*-бромбензоил)-винилтрифенилфосфонийбромида (14). Получили 0.46 г (82%) с общим выходом (Е)-син- и -антиоксимов в соотношении ~2:3, соответственно. Найдено, %: С 57.24; Н 3.79; N 2.43; Br 28.12. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{NOP}$. Вычислено, %: С 57.14; P 3.88; N 2.46; Br 28.21.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6/\text{CCl}_4$, 1:3), δ , м.д., Гц: 6.98 (д, 0.5Н, $\text{CH} =$, $J = 3.0$), 7.05 (д, 0.5Н, $\text{CH} =$, $J = 4.8$), 7.38-7.42 (м, 1.2Н, Ar), 7.51-7.95 (м, 18.6Н, Ph и Ar), 12.63 (с, 0.4, OH), 12.73 (с, 0.6, OH).

Спектр ЯМР ^{31}P 26.03 и 26.73 δ , м. д.

**ԱՐՈՒԼՎԻՆԻԼԿԵՏՈՆՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ՍՏԱՅՎԱԾ
ՆՅՈՒԹԵՐԻ ՆԱԿԱՄԱՆՐԷԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ռ. Զ. ԽԱՉԻԿՅԱՆ, Զ. Ն. ՆՈՎԱԿԻՄՅԱՆ, Է. Օ. ԲԱՐԱՄՅԱՆ, Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ,
Ն. Մ. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ և Ա. Ա. ԲԱԼՅԱՆ**

Հաստատվել է, որ (E)-1-(β-արոիլվինիլ)պիրիդինիումբրոմիդների և թիոմիզանյութի փոխազդեցությունը բերում է (Z)-2-[(β-արոիլվինիլ)սուլֆանիլ]-6-արիլպիրիմիդինների առաջացման: Նշված աղերը N,N'-դիֆենիլթիոմիզանյութի հետ առաջացնում են 2-արիլ-5-արոիլ-1-ֆենիլպիրիդինիումբրոմիդներ: Վերոհիշյալ աղերի հետ անիլինի փոխազդեցության արդյունքում առաջանում են β-արոիլվինիլանիլիններ: Նմանակ ֆոսֆոնումային աղերի և հիդրոքսիլամինի հիդրոքսիլամինի փոխազդեցությունը բերում է համապատասխան օքսիմների առաջացման: Ստացված նյութերի կենսաբանական հետազոտությունների արդյունքում պարզվել է, որ բոլոր հետազոտված նյութերը ունեն հակա-մանրէային ակտիվություն:

**SYNTHESIS AND STUDY OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY
OF AROYLVINYL KETONES DERIVATIVES**

**R. Dj. KHACHIKYAN*, Z. H. HOVAKIMYAN, E. O. KARAMYAN,
R. V. PARONIKYAN, H. M. STEPANYA and A. A. BALYAN**

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: khachikyanraya@gmail.com

It has been established that (E)-1-(β-aroilylvinyl)pyridinium bromides with thiourea form (Z)-2[(β-aroilylvinyl)sulfanyl]-6-aryl-pyrimidines and with N,N'-diphenylthiourea – afford 2-aryl-5-aroilyl-1-phenylpyridinium bromides. It has been also shown that the analogs of above-mentioned phosphonium salts react with hydroxylamine hydrochloride affording the corresponding oximes. According to biological studies, all the resulting compounds have an antimicrobial activity.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Qeiger W.B. // Arch. Biochem., 1948, 16, p. 423.
- [2] Cramer B.J., Schroeder W., Moran W.J. // J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., 1948, 37, p. 439.
- [3] Papa D., Schwink E., Villani F., Klinsberd E. // J. Am. Chem. Soc., 1948, v. 70, p. 3356.
- [4] Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Инджикян М.Г. // ЖОХ, 2014, т. 84, вып. 3, с. 453. DOI: 10.1134/S1070363214030177
- [5] Хачикян Р.Дж., Овакимян З.Г., Паносян Г.А., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г. // ЖОХ, 2016, т. 86, вып. 7, с. 1095. DOI: 10.1134/S1070363216070070.
- [6] Перишин Г.Н., Методы экспериментальной химиотерапии, М., Медицина, 1971, с. 507.
- [7] Руководство по проведению исследований доклинических лекарственных средств / под ред. Миронова А.Н. М., Медицина, 2012 с. 509.
- [8] Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., Новая волна, 2010, с. 851.