

В. Ю. Горохов, Т. В. Махова

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОВ И ИМИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЦИКЛЫ (АЗА, ТИО)КСАНТЕНОВ

ФГБОУ ВПО "Пермская государственная сельскохозяйственная академия им. академика Д. Н. Прянишникова", Россия, 614990, Пермь, Пермский край, ул. Петропавловская 23; e-mail: gorokhov V. Yu@mail.ru, makhova.tanya@mail.ru

Взаимодействием иминов и аминов с ксантгидролом, тиоксантгидролом и 1-азаксантгидролом получены *N*-арил(гетерил)метилден-4-(9-(тио)ксантенил)анилины, *N*-арилметилден-[4-(5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]амины и *N*-арил(гетерил)-метил-4-(9-(тио)ксантенил)анилины, проявившие антибактериальную активность в отношении *St. aureus* № 906, *Escherichia coli* № 1257. Было проведено расширенное исследование на 6 музейных и 5 госпитальных штаммах микроорганизмов 3 соединений, проявивших ранее высокую биологическую активность на 3 культурах (*St. aureus* № 906, *Escherichia coli* № 1257, *Candida albicans* № 24433).

Ключевые слова: дибензопиран-9-ол (ксантгидрол); дибензотиопиран-9-ол (тиоксантгидрол); 5-гидроксибензопирано[2, 3-*b*]пиридин (1-азаксантгидрол); имины; амины; антибактериальная активность.

Известно, что производные (аза, тио)ксантенов обладают антиоксидантным [1], антибактериальным, противовирусным [2], противовоспалительным [3, 4], антипаразитарным [5], противораковым [6, 7], антигипертензивным, антитромботическим [8, 9], антигистаминным и бронхолитическим [10] действием.

Ранее мы обнаружили, что некоторые производные *N*-арил(гетерил)метилден-[4-(5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]аминов проявили антибактериальную активность [11]. Для продолжения исследований нами синтезированы имины и амины, содержащие (аза, тио)ксантеновый фрагмент. Взаимодействием ксантгидрола (Ia), тиоксантгидрола (Ib) и 1-азаксантгидрола (Ic) с имидами (IIa – c) получены *N*-арилметилден-[4-(5*H*-хромено[2, 3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]амины (IIIa, b) и *N*-арил(гетерил)метилден-4-(9-(тио)ксантенил)анилины (IIIc, d) (схема 1). Физические константы, масс- и ЯМР ¹H спектры представлены в табл. 1.

Взаимодействием ксантгидрола (Ia) и тиоксантгидрола (Ib) с аминами (IVa, b) получены *N*-арил(гетерил)метил-4-(9-(тио)ксантенил)анилины (Va – c) (схема 2). Физические константы, масс- и ЯМР ¹H спектры представлены в табл. 2.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Mercury 300BB (300 МГц) (фирма Varian, USA), масс-спектры сняты на хроматомасс-спектрометре Agilent Technologies 6890N/5975B (фирма Agilent Technologies, USA), колонка HP — 5ms (30 м × 0,25 мм, 0,25 μм).

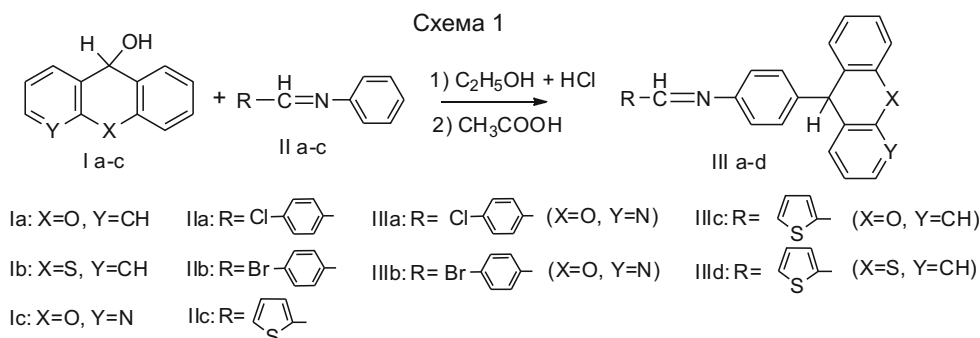
Имины (IIa – c) синтезированы по методу [12], вторичные амины (IVa, b) — по [13].

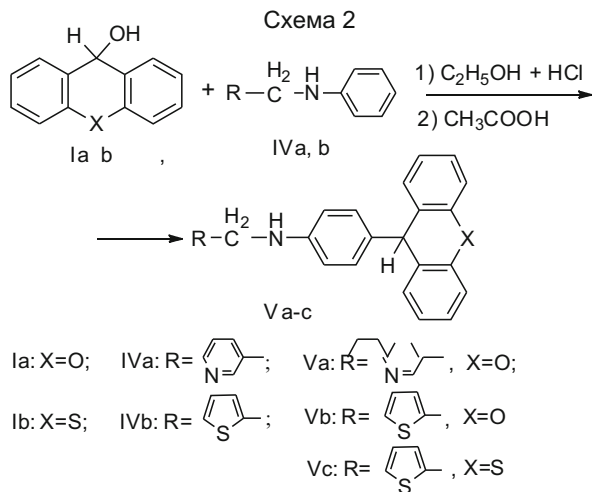
4-Хлорфенилметилден-[4-(5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]амин (IIIa). 4-Хлорбензальанилин (IIa) 0,21 г (0,001 моль) и 1-азаксантгидрол (Ic) 0,19 г (0,001 моль) в 10 мл уксусной кислоты нагревают при 100 °С в течение 10 мин. Полученную смесь охлаждают, нейтрализуют до pH 7, осадок отфильтровывают.

Аналогично получают соединение IIIb.

***N*-2-Тиофенметилден-4-(9-ксантенил)анилина (IIIc).** Тиофенальанилин (IIc) 0,31 г (0,001 моль) и ксантгидрол (Ia) 0,3 г (0,001 моль) в 10 мл этанола нагревают при 78 °С в течение 5 мин. Затем к полученному раствору прибавляют 1 каплю конц. HCl. Полученную смесь охлаждают, нейтрализуют до pH 7, осадок отфильтровывают.

Аналогично получают соединения IIIc, IIIд, Va – c.





Экспериментальная биологическая часть

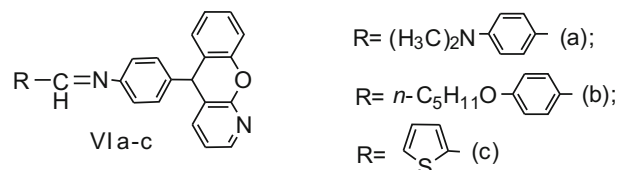
Антибактериальную активность изучали на 2 музейных условно-патогенных микроорганизмах: *Staphylococcus aureus* № 906, *Escherichia coli* № 1257. Для исследований использовали общепринятый метод двукратных серийных разведений с исходной концентрацией 1000 мкг/мл [14]. Эксперименты начинали с подготовки исходных разведений на питательном бульоне музейных штаммов из суточной агаровой культуры по оптическому стандартному образцу мутности на 10 МЕ. Микробная нагрузка соответствовала $2,5 \times 10^5$ микробных тел в 1 мл. Исследуемые вещества в необходимых концентрациях растворяли в 0,5 мл диметилсульфоксида при небольшом нагревании. Микробную взвесь вносили в приготовленные разведения препаратов в питательной среде объемом 7 мл. Факт ингибирования (торможения) роста бактерий отмечали после 20 ч термостатирования при 37 °С. Окончательные результаты фиксировали через 7 сут при 37 °С и пересе-

вов на твердый скошенный агар (РПА). Антибактериальную (ингибирующую и бактерицидную) активность оценивали по минимальной действующей концентрации.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований показали, что соединения IIIa, IIIc и Vb проявили ингибирующее действие в отношении культуры *St. aureus* № 906 в концентрации 1000 мкг/мл. Соединения IIIb, IIIд, Va, Vc антибактериальных свойств в испытанных концентрациях в отношении *St. aureus* №906 и *Escherichia coli* № 1257 не проявили.

Ранее был проведен первичный скрининг соединений N-арил(гетерил)метилден-[4-(5H-хромено[2,3-b]-пиридин-5-ил)фенил]аминов (VI) на 3 условно-патогенных микроорганизмах: *St. aureus* № 906, *Escherichia coli* № 1257, *Candida albicans* № 24433. Три соединения VIa – с проявили наиболее высокую антибактериальную активность [11].



С целью дальнейшего изучения антибактериальной активности этих соединений проведены расширенные исследования на 6 музейных и 5 госпитальных штаммах микроорганизмов, результаты которых представлены в табл. 3.

Таким образом, получены новые ранее не описанные в литературе N-арил(гетерил)метилден-4-(9-(тио)ксантенил)анилины, N-арилметилден-[4-(5H-хромено[2,3-b]-пиридин-5-ил)фенил]амины и N-арил(гетерил)-

Таблица 1

Физические константы, масс- и ЯМР ¹H спектры иминов IIIa – d

Соединение, молекулярная формула	Выход, %	Т. пл., °С, растворитель	Масс-спектр, m/z (I _{отн})	C ⁵ H ц., δ, м.д.	Другие протоны δ, м.д. (CDCl ₃)
IIIa C ₂₅ H ₁₇ ClN ₂ O	52	169 – 170, бензол	396(100), 258(16), 215(93), 182(100), 76(5)	5,30 (с, 1H)	7,00 – 7,79 (м, 15H, Ar+Het), 8,19 – 8,35 (д, CH=N Het)
IIIb C ₂₅ H ₁₇ BrN ₂ O	55	183 – 184, гексан	440(100), 259(4), 258(16), 182(100), 76(5)	5,32 (с, 1H)	7,02 – 7,74 (м, 15H, Ar+Het), 8,21 – 8,36 (д, CH=N Het)
IIIc C ₂₄ H ₁₇ NOS	60	136 – 137, бензол	367(100), 271(1), 181(100)	5,24 (с, 1H)	6,53 – 7,45 (м, 15H, Ar+Het), 8,47 (с, 1H, CH=N)
IIIд C ₂₄ H ₁₇ NS ₂	40	134 – 136, бензол	383(33), 273(10), 197(100)	5,32 (с, 1H)	6,97 – 7,58 (м, 15H, Ar+Het), 8,46 (с, 1H, CH=N)

Таблица 2

Физические константы, масс- и ЯМР ¹H спектры анилинов Va – с

Соединение, молекулярная формула	Выход, %	Т. пл., °С, растворитель	Масс-спектр, m/z (I _{отн})	C ⁵ H ц., δ, м.д.	Другие протоны δ, м.д. (CDCl ₃)
Va C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O	71	181 – 182, бензол	364(7), 362(29), 181(100)	5,12 – 5,14 (д, 1H)	3,99 (с, 1H, NH), 4,28 – 4,29 (д, 2H, CH ₂), 6,93 – 7,24 (м, 16H, Ar+Het), 8,51 – 8,58 (д, CH=N пирид. цикла)
Vb C ₂₄ H ₁₉ NOS	85	131, этанол	369(39), 181(53), 97(100)	5,12 (с, 1H)	3,97 (с, 1H, NH), 4,43 (с, 1H, CH ₂), 6,92 – 7,23 (м, 15H, Ar+Het)
Vc C ₂₄ H ₁₉ NS ₂	55	135 – 137, бензол	385(49), 383(6), 197(73), 97(100)	5,20 (с, 1H)	3,94 (с, 1H, NH), 4,39 (с, 1H, CH ₂), 6,47 – 7,42 (м, 15H, Ar+Het)

Антибактериальная активность соединений VIa – с

Штамм микроорганизмов	VIa		VIb		VIc		Аналог по фармакологическому действию — фенилсалицилат	
	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
Музейные штаммы микроорганизмов								
<i>Staphylococcus aureus</i> , 6538P	1000	–	1000	–	> 1000	–	750	2000
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	125	–	< 500 > 250	1000	250	–	1000	2000
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1000	–	< 1000 > 500	–	> 1000	–	1000	2000
<i>Streptococcus faecalis</i>	> 1000	–	< 1000 > 500	1000	> 1000	–	–	–
<i>Candida albicans</i>	250	1000	1000	–	500	–	–	–
<i>Salmonella enteritidis</i>	–	–	–	–	–	–	–	–
Госпитальные штаммы микроорганизмов								
<i>Staphylococcus aureus</i> № 1754	500	–	–	–	500	–	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i> № 154	500	–	–	–	500	–	–	–
<i>Staphylococcus cohnii</i> № 154	500	–	500	–	500	–	–	–
<i>Staphylococcus cohnii</i> № 160	500	–	500	–	500	–	–	–
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> № 156	500	–	500	–	500	–	–	–

* МИК — минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл;
** МБК — минимальная бактерицидная концентрация, мкг/мл;
“–” — отсутствие антибактериального действия в испытанных концентрациях.

метил-4-(9-(тио)ксантенил)анилины, проявившие антибактериальную активность в отношении *St. aureus* № 906, *Escherichia coli* № 1257.

Расширенное исследование *N*-арил(гетерил)метил-4-(5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]аминов на 6 музейных и 5 госпитальных штаммах микроорганизмов показало, что *N*-арил(гетерил)метил-4-(5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]амины проявляют антибактериальную активность в МИК от 125 до 1000 мкг/мл, а МБК — в пределах 1000 мкг/мл, что указывает на перспективность дальнейших исследований.

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику НИИ лаборатории “Бактерицид” Александровой Г. А. за исследования антибактериальной активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования Пермского края.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Галочкин, В. П. Галочкина, *Сельскохозяйств. биол.*, № 4, 3 – 15 (2011).
2. Патент Японии 56005480 (1981); *Chem. Abstr.*, **95**, 80922b (1981).

3. Патент США 9706178 (1997); *Chem. Abstr.*, **126**, P212377y (1997).
4. М. Nakanishi, Т. Ое, М. Tsuruda, Н. Matsuo, et al., *Yakugaku Zasshi*, **96**(1), 99 – 109 (1976).
5. S. Archer, L. P. Mattocchia, D. Cioli, et al., *J. Med. Chem.*, **31**(1), 254 – 260 (1988).
6. М. P. Wentland, R. B. Perni, A. G. Hlavac, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**(4), 609 – 614 (1994).
7. Z. Y. Sun, E. Botros, A. D. Su, et al., *J. Med. Chem.*, **43**(22), 4160 – 4186 (2000).
8. М. М. М. Pinto, М. Е. Sousa and М. Nascimento, *J. Cur. Med. Chem.*, **12**(21), 2517 – 2538 (2005).
9. L. W. Wang, J. J. Kang, I. J. Chen, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **10**(3), 567 – 572 (2002).
10. F. J. Villani, Т. А. Mann, Е. А. Wefer, et al., *J. Med. Chem.*, **18**(1), 1 – 5 (1975).
11. В. Ю. Горохов, Л. П. Юнникова, Т. В. Махова и др., *Бутильковские сообщения*, **32**(10), 27 – 29 (2012).
12. Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, Химия, Москва (1968), сс. 470 – 472.
13. Б. А. Казанский, *Синтезы органических препаратов*, Т. 1, Гос. изд. иностранной лит., Москва (1949), сс. 85 – 86.
14. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), с. 318.

Поступила 29.01.14

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF AMINES AND IMINES CONTAINING (AZA, THIO)XANTHENE RINGS

V. Yu. Gorokhov* and T. V. Makhova

Perm State Agricultural Academy, Perm, 614990 Russia;

* e-mail: gorokhov V. Yu@mail.ru

Reactions of amines and imines with xanthidrole, thioxanthidrole and 1-azaxanthidrole were used to obtain *N*-aryl(heteryl)methylene-4-(9-(thio)xanthenyl)anilines, *N*-arylmethylene-[4-(5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-yl)фенил]амины, and *N*-aryl(heteryl)methyl-4-(9-(thio)xanthenyl)anilines possessing expressed antibacterial activity against *St. aureus* No. 906 and *Escherichia coli* No. 1257. Extensive investigation on six museum and five of hospital strains of microorganisms was carried out for three compounds, which previously showed high biological activity on the three cultures (*St. aureus* No. 906, *E. coli* No. 1257, and *C. albicans* No. 24433).

Keywords: dibenzopyran-9-ol (xanthidrol); dibenzothiopyran-9-ol (thioxanthidrol); 5-hydroxybenzopyrano[2,3-*b*]pyridine (1-azaxanthidrol); imines; amines; antibacterial activity.