

Н. В. Ельчищева¹, Ю. В. Шкляев¹, Ж. А. Внутских¹, Т. Ф. Одегова²,
Ю. С. Чекрышкин¹, С. С. Дубровина²

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ МОНО- И БИКВАТЕРНИЗОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИПИРИДИЛЭТАНА И ДИПИРИДИЛЭТИЛЕНОВ

¹ Институт технической химии УрО РАН, Пермь, Россия;

² Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия

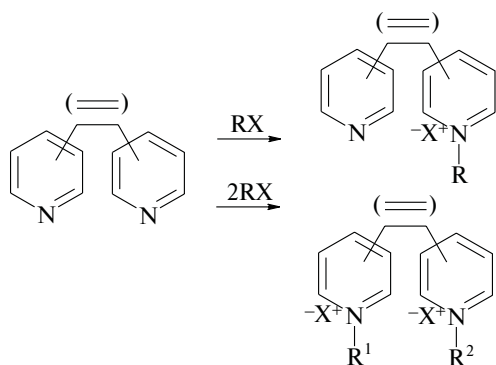
С целью изучения противомикробной активности синтезированы моно- и бикватернизованные производные дипиридилэтана (этиленов). Исследована противомикробная активность (ПМА) полученных соединений в отношении штаммов грамотрицательной кишечной палочки и грамположительного золотистого стафилококка. Установлена зависимость проявляемой ПМА от природы радикала при атоме азота, положения этано- и этеномостиков между циклами относительно ониевого атома азота, наличия сопряженной системы между ними. Максимальную ПМА проявляет бромид 1-(N-додецилпиридиний-4-ил)-2-(4-пиридил)этилена в отношении изученных штаммов (3,9 и 2,0 мкг/мл соответственно).

Ключевые слова: кватернизация, 3-дипиридилэтан, дипиридилэтилены, противомикробная активность.

Кватернизованные азотсодержащие гетероциклические системы хорошо известны как биологически активные вещества, в частности, многие подобные соединения обладают противомикробными свойствами [1 – 5]. Например, цетилпиридиний хлорид входит в состав препарата “Церигель” [1].

В развитие предыдущих исследований [5] нами осуществлен синтез и изучена противомикробная активность (ПМА) моно- и бикватернизованных производных 3-дипиридилэтана и 3(4)-дипиридилэтиленов, которые отличаются природой алкилирующего агента, длиной углеводородного радикала и положением этано-этеностики относительно атомов азота в циклах.

Моно- и бикватернизованные производные дипиридилэтана (этиленов) получали по схеме:



I, IV, IX: Пиридильные кольца связаны этаномостиком в положении 3.
VII: пиридильные кольца связаны этеномостиком в положении.

II, III, V, VI, VIII, X: пиридильные кольца связаны этеномостиком в положении 4.

R: CH₂-CH=CH₂ (I, II, III), C₁₂H₂₅ (IV, V, VI), C₁₆H₃₃ (VII), CH₂COOC₂H₅ (VIII), CH₂CONH₂ (IX, X). R¹=R² (III, VI, VII), R²=0 (I, II, IV, V, VIII – X).

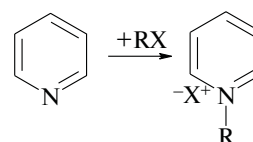
X: Cl (VII – XI), Br (I – VI).

В ¹H ЯМР спектрах полученных соединений, кроме сигналов протонов пиридильных и пиридиниевых ко-

лец (7,17 – 10,07 м. д.), наблюдаются сигналы протонов метиленовой группы, связанной с ониевым атомом азота (4,57 – 6,51 м. д.). В алкильных радикалах сигналы протонов метиленовой группы, находящейся в β-положении к ониевому атому азота, смещены в область слабого поля (1,87 – 1,97 м. д.).

Синтезированные соединения охарактеризованы ИК-спектрами (ν см⁻¹): 1680 (C=O), 1440 (-CH₂-C=O), 1540, 1600 (C=C), 3350 – 3450 (=C-OH).

Для сравнения противомикробной активности синтезированы кватернизованные производные пиридина:



R = CH₂CONH₂ (XI), CH₂COC₆H₅ (XII), X: Cl (XI), I (XII).

Экспериментальная химическая часть

ИК спектры записывали на ИК спектрометре с Фурье преобразованием IFS 66. Спектры ¹H ЯМР записывали на приборе “MERCURY plus-300” фирмы Varian с рабочей частотой 300 МГц в растворе DMSO-d₆ (I – III, VII – XII), ацетон (IV), CDCl₃ (V, VI), внутренний стандарт — ТМС. Элементный анализ проводили на приборе CHNS-932 фирмы “LECO Corporation”, США.

Исходные соединения получали окислением соответствующих пиколинов [6].

Общая методика кватернизации дипиридилэтана (этиленов) алкилгалогенидами

Реакции проводили в среде бензола (XI, XII) или ацетонитрила (I – X). Эквимольные количества исходных соединений кипятили (2 – 40 ч) при перемешива-

нии. Полноту протекания реакции и чистоту веществ контролировали ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе этанол — хлороформ — ацетон 3:1:0,1 + 2 капли H₂SO₄ на 10 мл смеси. Проявляли хроматограммы в иодной камере. Растворитель частично отгоняли, выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из воды и промывали диэтиловым эфиром. Все полученные соединения растворимы в воде.

Другие характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1.

Бромид 1-(N-аллилпиридиний-3-ил)-2-(3-пиридил)этана (I).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3,03 (т, 2H, H_{CH₂-CH₂}); 3,14 (т, 2H, H_{CH₂-CH₂}); 5,25 (д, 2H, CH₂N⁺); 5,36 (д, 1H, =CH₂); 5,42 (д, 1H, =CH₂); 6,12 (м, 1H, =CH); 7,43 (т, 1H, H_{5'-py}); 7,81 (д, 1H, H_{4'-py}); 8,09 (т, 1H, H_{5-py}); 8,45 (д, 1H, H_{4-py}); 8,50 (д, 1H, H_{6'-py}); 8,54 (д, 1H, H_{6-py}); 8,93 (с, 1H, H_{2'-py}); 9,07 (с, 1H, H_{2-py}).

Бромид 1-(N-аллилпиридиний-4-ил)-2-(4-пиридил)этилена (II).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5,20 (д, 2H, =CH₂); 5,41 (д, 2H, CH₂-N⁺); 6,14 (м, 1H, =CH); 7,60 (д, 2H, H_{3',5'-py}); 7,86 (д, 1H, =CH); 8,01 (д, 1H, =CH); 8,37 (д, 2H, H_{3,5-py}); 8,64 (д, 2H, H_{2',6'-py}); 8,99 (д, 2H, H_{2,6-py}).

Дибромид 1,2-бис-(N-аллилпиридиний-4-ил)этилена (III).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5,23 – 5,26 (д, 4H, =CH₂); 5,37 – 5,45 (д, 4H, CH₂-N⁺); 6,08 – 6,21 (м, 2H, =CH); 8,23 (д, 2H, HC=CH); 8,39 – 8,41 (д, 4H, H_{3,5-py}); 9,07 – 9,09 (д, 4H, H_{2,6-py}).

Бромид 1-(N-додецилпиридиний-3-ил)-2-(3-пиридил)этана (IV).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0,83 (т, 3H, CH₃); 1,22 (м, 18H, CH₂-алк); 1,98 (м, 2H, β-CH₂); 3,12 – 3,17 (т, 2H, CH₂); 3,24 – 3,29 (т, 2H, CH₂); 4,90 – 4,95 (т, 2H, CH₂-N⁺); 7,17 – 7,22 (т, 1H, H_{5'-py}); 7,87 – 7,81 (д, 1H, H_{4'-py}); 8,01 – 8,06 (т, 1H, H_{5-py}); 8,32 – 8,34 (д, 1H, H_{6'-py}); 8,46 (с, 1H, H_{2'-py}); 8,43 – 8,52 (д, 1H, H_{4-py}); 9,41 – 9,43 (д, 1H, H_{6-py}); 10,07 (с, 1H, H_{2-py}).

Бромид 1-(N-додецилпиридиний-4-ил)-2-(4-пиридил)этилена (V).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0,79 (т, 3H, CH₃); 1,15 (м, 18H, CH₂-алк.); 1,94 (м, 2H, β-CH₂); 4,77 (т, 2H, CH₂-N⁺); 7,51 (т, 2H, H_{3',5'-py}); 7,55 (д, 1H, =CH); 7,76 (д, 1H, =CH); 8,28 (д, 2H, H_{3,5-py}); 8,60 (д, 2H, H_{2',6'-py}); 9,12 (д, 2H, H_{2,6-py}).

Дибромид 1,2-бис-(N-додецилпиридиний-4-ил)этилена (VI).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0,79 (т, 6H, CH₃); 1,16 (м, 36H, CH₂); 1,93 (м, 4H, β-CH₂); 4,83 (т, 4H, CH₂-N⁺); 7,52 (д, 1H, =CH); 7,76 (д, 1H, =CH); 8,28 (д, 2H, H_{5-py}); 8,59 (д, 2H, H_{3-py}); 9,19 (д, 4H, H_{2,6-py}).

Дихлорид 1,2-бис-(N-цетилпиридиний-3-ил)этилена (VII).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0,81 (т, 6H, CH₃); 1,7 (м, 52H, CH₂); 1,94 (м, 4H, β-CH₂); 4,83 (т, 4H, CH₂-N⁺); 7,42 (д, 2H, HC=CH); 7,47 (т, 2H, H_{5-py}); 8,13 (д, 2H, H_{4-py}); 8,43 (д, 2H, H_{6-py}); 9,45 (с, 2H, H_{2-py}).

Хлорид 1-(N-карбэтоксиметилпиридиний-4-ил)-2-(4-пиридил)этилена (VIII).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1,17 (т, 3H, CH₃); 4,13 (м, 2H, -O-CH₂); 5,54 (ш, 2H, CH₂-N⁺); 7,61 (д, 2H, H_{3',5'-py}); 8,02 (д, 1H, =CH); 8,20 (д, 2H, H_{2',6'-py}); 8,57 (д, 2H, H_{3,5-py}); 8,78 (д, 1H, =CH); 9,07 (д, 2H, H_{2,6-py}).

Хлорид 1-(N-аминокарбонилметилпиридиний-3-ил)-2-(3-пиридил)этана (IX).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2,95 (т, 2H, HCH₂-CH₂); 3,10 (т, 2H, H_{CH₂-CH₂}); 5,36 (с, 2H, CH₂-N⁺); 7,27 (т, 1H, H_{5'-py}); 7,64 (т, 1H, H_{5-py}); 7,67 (с, 1H, NH₂); 8,03 (д, 1H, H_{4'-py}); 8,16 (с, 1H, NH₂); 8,36 (д, 1H, H_{4-py}); 8,41 (д, 1H, H_{6'-py}); 8,50 (д, 1H, H_{6-py}); 8,79 (с, 1H, H_{2'-py}); 8,97 (с, 1H, H_{2-py}).

Хлорид 1-(N-аминокарбонилметилпиридиний-4-ил)-2-(4-пиридил)этилена (X).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5,34 (с, 2H, CH₂-N⁺); 7,68 (с, 1H, NH₂); 7,75 (д, 2H, H_{3',5'-py}); 7,84 (д, 1H, =CH); 7,97 (д, 1H, =CH); 8,14 (с, 1H, NH₂); 8,30 (д, 2H, H_{3,5-py}); 8,68 (д, 2H, H_{2',6'-py}); 8,89 (д, 2H, H_{2,6-py}).

Хлорид N-аминокарбонилметилпиридиния (XI).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5,48 (с, 2H, CH₂-N⁺); 7,14 (с, 1H, NH₂); 8,18 (т, 2H, H_{3,5-py}); 8,22 (т, 1H, H_{4-py}); 8,65 (с, 1H, NH₂); 9,02 (д, 2H, H_{2,6-py}).

Йодид фенацилпиридиния (XII).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 6,51 (с, 2H, CH₂-N⁺); 7,61 (т, 2H, м-CH_{ар}); 7,73 (т, 1H, n-CH_{ар}); 8,02 (д, 2H, o-CH_{ар}); 8,26 (т, 2H, H_{3,5-py}); 8,72 (т, 1H, H_{4-py}); 9,02 (д, 2H, H_{2,6-py}).

Широко известный в медицине цетилпиридиний-хлорид (R = C₁₆H₃₃, X = Cl) по нашим данным имеет значение ПМА для *St. aureus* и *E. coli* 1 и 0,5 мкг/мл соответственно.

Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [7]. Для всех исследуемых соединений были определены МПК в отношении музейных штаммов *St. aureus* ATCC 6538-P, *E. coli* ATCC 25922. Была

Физико-химические свойства и противомикробная активность соединений I – XII

Соединение	Выход, %	T _{пл.} , °C	Брутто-формула	МПК, мкг/мл	
				<i>St. aureus</i>	<i>E. coli</i>
I	70,5	207 – 209	C ₁₅ H ₁₇ N ₂ Br	250	250
II	93	201 – 202	C ₁₄ H ₁₅ N ₂ Br	125	125
III	51	229 – 230	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ Br ₂	500	500
IV	31	237 – 240	C ₂₄ H ₃₇ N ₂ Br	15,6	31
V	23	276 – 278	C ₂₄ H ₃₅ N ₂ Br	3,9	2,0
VI	68	290 – 291	C ₃₆ H ₆₀ N ₂ Br ₂	250	150
VII	25	107 – 109	C ₄₂ H ₇₆ N ₂ Cl ₂	500	500
VIII	48	≥ 240 разл.	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ Cl	1000	н/а
IX	20	151 – 152	C ₁₄ H ₁₆ N ₃ OCl	н/а	н/а
X	7	187 – 189	C ₁₄ H ₁₄ N ₃ OCl	1000	н/а
XI	74	215 – 218	C ₇ H ₉ N ₃ OCl	н/а	н/а
XII	57	210 – 213	C ₁₃ H ₁₂ NOJ	н/а	н/а

использована 18-часовая тест-культура. Микробная нагрузка составила 250000 микробных тел в 1 мл. В качестве растворителя использовали диметилсульфоксид.

Учет результатов производили через 18 – 20 ч выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при температуре 37 °С.

Как видно из таблицы, большинство изученных соединений проявляет слабую антибактериальную активность. Наиболее выраженное антибактериальное действие оказывает соединение V.

2. J. R. Burke and P. A. Frly, *J. Org. Chem.*, **61**, 530 – 533(1996).
3. О. В. Федорова, Г. Г. Мордовский, Г. Л. Русинов и др., *Хим-фарм. журн.*, **32**(2), 11 – 12 (1998).
4. И. Г. Овчинникова, О. В. Федорова, Г. Л. Русинов и др., *Хим-фарм. журн.*, **37**(11), 17 – 19 (2003).
5. Ж. А. Внутских, Ю. В. Шкляев, Т. Ф. Одегова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **40**(4), 19 – 22 (2006).
6. Ю. С. Чекрышкин, О. А. Тетенова, А. А. Федоров, *Нефтехимия*, **42**(1), 41 – 44 (2002).
7. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Медицина, Москва (2000), сс. 264, 273.

Поступила 30.03.09

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 2, ООО “Новая Волна”, Москва, (2002), с. 475.

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW MONO- AND BIQUATERNIZED DIPYRIDYLETHANES AND DIPYRIDYLETHYLENES

N. V. El'chishcheva¹, Yu. V. Shklyayev¹, Zh. A. Vnutskikh¹, T. F. Odegova², Yu. S. Chekryshkin¹, and S. S. Dubrovina²

¹ Institute of Technical Chemistry, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russia;

² Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

A series of mono- and bisquaternized derivatives of dipyridylethane and dipyridylethylenes were synthesized in order to study their antimicrobial activity. The activity of the synthesized compounds was studied with respect to Gram-negative (*E. coli*) and Gram-positive (*St. aureus*) species. It is established that the antimicrobial activity depends on the nature of radical at the nitrogen atom, the positions of ethane and ethene bridges between cycles relative to the onium nitrogen atoms, and the presence of conjugation systems between these atoms. The maximum antimicrobial activity with respect to the indicated test microbe strains was observed for 1-(N-dodecylpyridin-4-yl)-2-(4-pyridyl)ethylene bromide (MIC: 3.9 and 2.0 µg/ml, respectively).

Key words: Quaternization, dipyridylethane, dipyridylethylenes, antimicrobial activity