

Р. Дж. Хачикян, З. Г. Овакимян, А. А. Микаелян,  
Р. В. Пароникян, Г. М. Степанян

## СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЛЕЙ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ $\beta$ -АРОИЛАКРИЛОВЫХ КИСЛОТ

Институт органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Армении, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутяна, 26;  
e-mail: khachikyanraya@gmail.com

Синтезированы некоторые соли  $\beta$ -*p*-толуилакриловой кислоты с различными аминами, в молекулах которых сохраняется фрагмент, ответственный за антибактериальную активность. Предложен новый эффективный метод для получения бромидов  $\beta$ -ароилвинил-1-пиридиния и трифенилфосфония. Исследования антибактериальной активности показали, что все изученные вещества обладают противомикробными свойствами.

**Ключевые слова:** соли  $\beta$ -ароилакриловых кислот;  $\beta$ -ароилвинил-1-пиридиний бромид;  $\beta$ -ароилвинилтрифенилфосфоний бромид; синтез; антибактериальная активность.

Исходя из данных литературы и собственных исследований о высокой биологической активности  $\beta$ -ароилакриловых кислот и их производных, в молекулах которых сохраняется фрагмент  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})=\text{O}$ , ответственный за антибактериальную активность [1–9], нами синтезированы некоторые новые соли указанных кислот с различными аминами (I–V) и изучена их антибактериальная активность.

Предпочтение отдавалось тем аминам, которые обладают определённой терапевтической активностью, либо входят в структуру эффективных лекарственных веществ.

В продолжение поисков в области создания сравнительно простых синтетических соединений на основе  $\beta$ -ароилакриловых кислот, имеющих общие фрагменты структур со структурами природных антибиотиков, нами синтезированы другие по характеру соли, в частности,  $\beta$ -ароилвинил-1-пиридиний и  $\beta$ -ароилвинилфосфоний бромиды VI–XIII [10].

Предлагаемый нами эффективный метод синтеза вышеназванных солей VI–XIII является удобным альтернативным методом по сравнению с описанными в литературе.

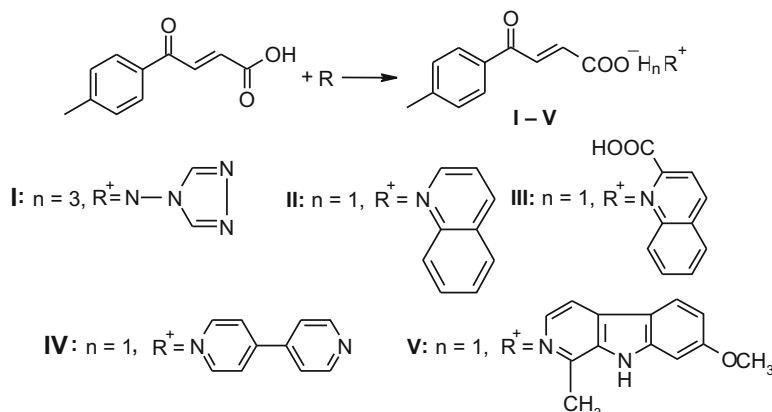
В молекулах полученных солей также сохраняется фрагмент  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})=\text{O}$ , содержащийся в пеницил-

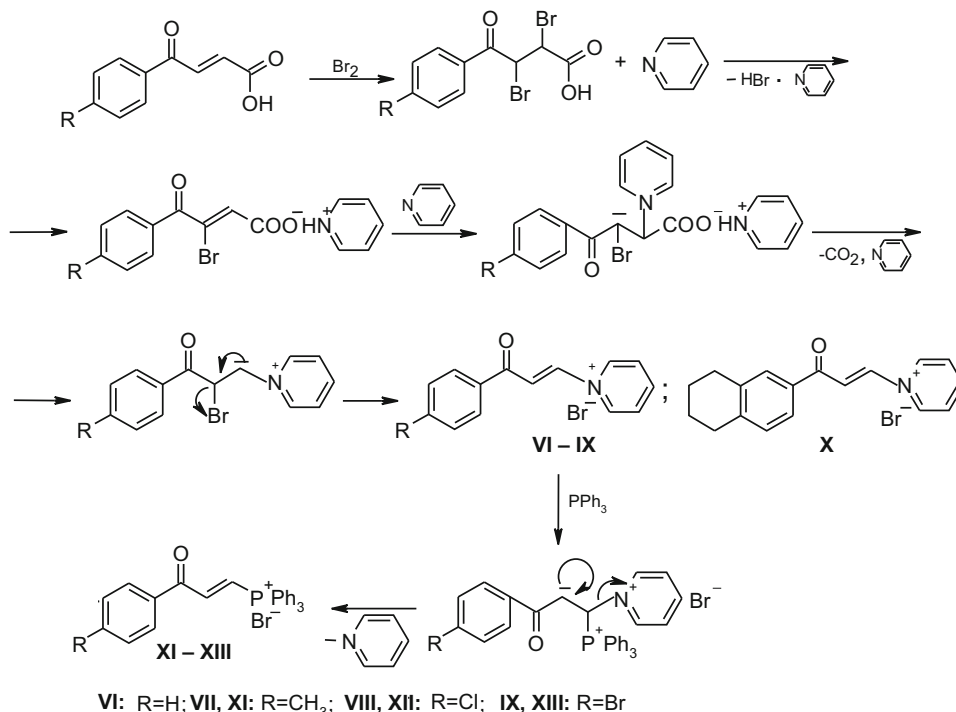
ловой кислоте и клавадине, кроме того, эти соли сочетают в себе различные по биоактивности функциональные группы.

Строение синтезированных соединений I–XIII доказано методами ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ , ИК-спектроскопии и элементным анализом. В ИК-спектрах сохраняется полоса поглощения кетонного карбонила в области

Таблица 1  
Физико-химические характеристики синтезированных соединений I–XIII

Соединение	Выход, %	$T_{\text{пл}}$ , °C	Брутто-формула
I	71	140–141	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$
II	73	65–66	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$
III	69	117–118	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_5$
IV	72	147–148	$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$
V	92	158–160	$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$
VI	67	160–161	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}$
VII	71	227–228	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}$
VIII	79	231–233	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrClNO}$
IX	98	235–236	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}$
X	88	139–140	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}$
XI	88	79–80	$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{BrOP}$
XII	65	82–83	$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{BrOPCl}$
XIII	96	149–150	$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{OP}$





1670 – 1680 см<sup>-1</sup> и наблюдаются полосы поглощения 1610, 1580, 1540, 1510 (CH=CH, CH=Nаром., COO<sup>-</sup>) см<sup>-1</sup> для соединений I – V.

#### Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P сняты на приборе “Varian Mercury-300” с рабочей частотой 300 МГц, внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры снимали на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Температуры плавления определены на приборе “Voetius”.

**Соли транс-β-(n-толуил)акриловой кислоты с гетероциклическими аминами (I – IV).** К раствору 1,9 г (0,01 моль) β-(n-толуил)акриловой кислоты в 10 – 15 мл ацетона приливают раствор 0,01 моль амина в 5 мл ацетона. Смесь выдерживают 24 ч при комнатной температуре (18 – 20 °С). Затем образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают 5 мл холодного ацетона, сушат в вакууме.

Таблица 2

#### Характеристики спектров ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных соединений I – X

Соединение	Спектры ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> + CCl <sub>4</sub> 1:3) δ, м.д., (J), Гц
<b>I</b>	2,45 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 5,98 (с, 2H, NH <sub>2</sub> ), 6,68 (д, 1H, =CH, J 15,5), 7,31 (д, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8,3), 7,80 (д, 1H, =CH, J 15,5), 7,90 (д, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8,3), 8,17 (с, 2H, N=CH-N-CH=N), 12,72 (ш, 1H, COOH)
<b>II</b>	2,45 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 6,68 (д, 1H, =CH, J 15,5), 7,31 (д, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8,3), 7,80 (д, 1H, =CH, J 15,5), 7,81 – 7,87 (м, 1H, аром.), 7,90 (д, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8,3), 7,96 (дд, 1H, J 8,1, 5,1 аром.), 8,01 – 8,07 (м, 1H, аром.), 8,24 (д, 1H, J 8,3, аром.), 8,58 (д, 1H, J 8,6, аром.), 8,98 (д, 1H, J 8,4, аром.), 9,21 – 9,24 (м, 1H, аром.), 12,71 (ш, 1H, COOH)
<b>III</b>	2,45 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 6,68 (д, 1H, =CH, J 15,5), 7,31 (д, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8,1), 7,65 (ддд, 1H, аром., J 8,1, 6,9, 1,2), 7,76 – 7,82 (м, 1H, аром.), 7,80 (д, 1H, =CH, J 15,5), 7,89 (д, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8,3), 7,96 (дд, 1H, аром., J 8,1, 1,3), 8,12 (д, 1H, аром., J 8,5), 8,15 – 8,19 (м, 1H, аром.), 8,39 (дд, 1H, аром., J 8,5, 0,7), 12,7 (ш, 2H, 2COOH)
<b>IV</b>	2,45 (с, 6H, 2CH <sub>3</sub> ), 6,68 (д, 2H, 2=CH, J 15,5), 7,30 (д, 4H, 2C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8,3), 7,62 – 7,65 (м, 4H, 2Py), 7,80 (д, 2H, 2=CH, J 15,5), 7,90 (д, 4H, 2C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8,3), 8,65 – 8,67 (м, 4H, 2Py), 12,70 (ш, 2H, 2COOH)
<b>V</b>	2,45 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2,75 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3,90 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 5,18 (ш, 1H, N <sup>+</sup> H), 6,68 (д, 1H, =CH, J 15,5), 6,75 (дд, 1H, аром., J 8,6, 2,2), 6,97 (д, 1H, аром., J 2,2), 7,34 (д, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , J 8,3), 7,63 (д, 1H, аром., J 5,3), 7,80 (д, 1H, =CH, J 15,5), 7,86 – 7,92 (м, 3H, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> и 1H, аром.), 8,08 (д, 1H, аром., J 5,3), 11,10 (с, 1H, NH)
<b>VI</b>	7,55 – 7,62 (м, 2H, H-м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7,65 – 7,71 (м, 1H, H-р, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 8,32 – 8,40 (м, 4H, H-о, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> и H-м, Py), 8,58 (д, 1H, =CH, J 13,8 Гц), 8,79 (д, 1H, =CH, J 13,8), 8,83 – 8,90 (м, 1H, H-р, Py), 9,96 – 10,00 (м, 2H, H-о, Py)
<b>VII</b>	2,44 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7,44 – 7,48 (м, 2H) и 8,11 – 8,16 (м, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,30 – 8,37 (м, 2H, H-м, Py), 8,41 (д, 1H) и 8,45 (д, 1H, J 13,9, CH=CH), 8,77 – 8,84 (м, 1H, H-р, Py), 9,58 – 9,62 (м, 2H, H-о, Py)
<b>VIII</b>	7,60 – 7,65 (м, 2H) и 8,58 – 8,60 (м, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,30 – 8,36 (м, 2H, H-м, Py), 8,45 (д, 1H, =CH, J 13,8 Гц), 8,61 (д, 1H, =CH, J 13,8 Гц), 8,80 – 8,90 (м, 1H, H-р, Py), 9,58 – 9,62 (м, 2H, H-о, Py)
<b>IX</b>	7,84 – 7,89 (м, 2H) и 8,13 – 8,18 (м, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8,31 – 8,37 (м, 2H, H-м, Py), 8,41 (д, 1H, =CH, J 13,8 Гц), 8,49 (д, 1H, =CH, J 13,8 Гц), 8,78 – 8,85 (м, 1H, H-р, Py), 9,58 – 9,63 (м, 2H, H-о, Py)
<b>X</b>	1,70 – 1,80 (м, 4H, 2H <sub>2</sub> циклогексил), 2,75 – 2,80 (м, 4H, 2H <sub>2</sub> циклогексил), 7,89 – 8,10 (м, 4H, Py и аром.), 8,55 – 8,60 (м, 2H, Py и аром.), 8,95 – 9,10 (м, 4H, Py и CH=CH)

Таблица 3  
Характеристики спектров ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P синтезированных соединений XI – XIII

Соединение	Спектры ЯМР <sup>1</sup> H (DMCO-d <sub>6</sub> + CCl <sub>4</sub> , 1:3) δ, м.д., (J), Гц	Спектр ЯМР <sup>31</sup> P, δ, м.д.
XI <sup>a</sup>	2,46 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ), 7,32 – 7,36 (м, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,77 – 7,99 (м, 18H, Ar), 8,25 (дд, 1H, =CH, J <sub>1</sub> 21,2, J <sub>2</sub> 16,7 Гц)	25,24
XII	7,02 – 7,78 (м, 2H) и 7,83 – 7,87 (м, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,80 – 8,00 (м, 16H, Ar), 8,22 (дд, 1H, =CH, J <sub>1</sub> 20,8, J <sub>2</sub> 16,7 Гц)	25,15
XIII	7,69 – 7,73 (м, 2H) и 7,97 – 8,02 (м, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7,78 – 7,97 (м, 16H, Ar), 8,25 (дд, 1H, =CH, J <sub>1</sub> 20,9, J <sub>2</sub> 16,7 Гц)	25,15

<sup>a</sup> Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (отнесения сделаны на основании первого фонда экс. DEPT) 116,86 (д, J<sub>C</sub>, ρ 90,9, C<sub>ipso</sub> PPh<sub>3</sub>); 121,81 (д, J<sub>C,ρ</sub> 82,8, PCH=CH); 130,06 (д, J 13,2); 132,77 (д, J 2,3); 134,0 (д, J 10,9); 135,08 (J<sub>C,ρ</sub> 3,0); 148,27 (д, J<sub>C</sub>, ρ 3,3, P CH=C); 185,56 (д, J<sub>C</sub>, ρ 19,2 CO).

Соль *транс-β-(п-толуил)акриловой кислоты с гармином (V)*. Смесь 1,9 г (0,01 моль) β-(п-толуил)акриловой кислоты и 2,1 г (0,01 моль) гармина кипятят 4 ч в бензоле (метаноле). Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают бензолом (метанолом) и сушат в вакууме. Выходы, температуры плавления и данные спектров ЯМР <sup>1</sup>H полученных соединений (I – V) приведены в табл. 1 и 2.

**β-Ароилвинил-1-пиридиний бромиды (VI – X)**. Смесь 0,005 моль β-ароил-α,β-ди-бромпропионовых кислот и 0,01 моль пиридина кипятят в 5 – 7 мл ацетонитрила 2 ч. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают ацетонитрилом, сушат в вакууме. Характеристики полученных соединений VI – X приведены в табл. 1, 2.

**β-Ароилвинилтрифенилфосфоний бромиды (XI – XIII)**. Смесь 0,001 моль β-ароилвинил-1-пиридиний бромидов (VII – IX) и 0,001 моль трифенилфосфина кипятят в 10 мл ацетонитрила 4 ч. Ацетонитрильный фильтрат вливают в эфир, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, сушат в вакууме. Характеристики полученных соединений (XI – XIII) приведены в табл. 1, 3.

#### Экспериментальная биологическая часть

Антибактериальную активность соединений I – XIII изучали по методике [11] при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды. В экспериментах использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p, 1) и грамотрицательные палочки (*Sh. flexneri* 6858, *E. coli* 0 – 55). Растворы соединений и контрольного препарата готовили в ДМСО в разведении 1:20. В чашках Петри с посевами вышеуказанных штаммов микроорганизмов наносили растворы испытуемых веществ по 0,1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (d, мм) зоны отсутствия роста микробов на месте нанесения соединений после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37 °С. Опыты повторяли не менее 3 раз. Статистическую обработку проводили по методу Стьюдента —

Таблица 4  
Антибактериальная активность соединений I – XIII

Соединение	Диаметр зоны угнетения роста микробов (мм)			
	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Sh. flexneri</i>	<i>E. coli</i>
	209 p	1	6858	0 – 55
I	27,5 ± 1,5	31,0 ± 2,0	31,6 ± 1,5	27,3 ± 0,6
II	28,6 ± 1,5	31,0 ± 2,5	31,0 ± 2,0	28,6 ± 1,5
III	27,0 ± 2,0	31,0 ± 2,0	29,6 ± 1,5	26,0 ± 1,0
IV	21,0 ± 1,0	25,6 ± 0,6	25,6 ± 1,8	18,0 ± 0
V	28,0 ± 2,0	29,6 ± 1,5	29,0 ± 2,0	30,0 ± 2,5
VI	23,0 ± 2,0	25,0 ± 1,0	22,3 ± 0,6	19,5 ± 0,5
VII	23,6 ± 1,8	22,0 ± 2,0	20,0 ± 2,0	19,3 ± 0,6
VIII	20,0 ± 1,0	22,0 ± 2,0	21,6 ± 0,6	20,0 ± 1,0
IX	17,3 ± 0,6	17,6 ± 0,6	16,0 ± 1,0	14,0 ± 0
X	24,5 ± 0,5	21,0 ± 1,0	18,0 ± 0	16,0 ± 0
XI	20,6 ± 1,8	20,0 ± 2,0	15,0 ± 0	15,3 ± 0,6
XII	26,0 ± 2,0	26,5 ± 0,5	25,0 ± 1,0	25,3 ± 0,6
XIII	17,5 ± 0,5	17,3 ± 0,6	16,0 ± 1,0	14,3 ± 0,6
Фуразолидон	25,0 ± 1,0	24,0 ± 2,0	24,6 ± 0,6	24,3 ± 0,6

Фишера. В качестве положительного контроля использовали фуразолидон (производство ОАО “Борисовский завод медицинских препаратов”, Республика Беларусь, Борисово), с учетом количества активного вещества в таблетках [12].

#### Результаты и их обсуждение

Исследования антибактериальной активности показали, что все изученные вещества обладают противомикробными свойствами.

Соединения I – III, V, содержащие в структуре хинолиновую и аминотриазоловую группы, проявляют высокую активность, подавляя рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром 25 – 31 мм (табл. 4). Данные вещества по активности несколько превосходят контрольный препарат (d = 24 – 25 мм). β-(p-Хлорбензоил)винилтрифенилфосфоний бромид (XII) проявляет равную с фуразолидином активность (d = 25 – 26 мм). Остальные вещества обладают выраженной активностью (d = 15 – 25 мм) и незначительно уступают контрольному препарату.

Таким образом, полученные данные и выявленные некоторые связи между химической структурой и антибактериальной активностью указывают на целесообразность продолжения поиска новых более эффективных веществ в данном ряду.

#### ЛИТЕРАТУРА

- W. B. Qeiger and J. E. Conn, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 112 – 116 (1945).
- W. B. Qeiger, *Arch. Biochem.*, **16**, 423 – 435 (1948).
- B. J. Cramer, W. Schroeder, W. J. Moran, et al., *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, **37**, 439 – 449 (1948).
- R. L. Worrall, *Med. World*, **2** (1946).
- F. K. Kichner, J. H. Bailey, C. J. Cavallito, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1210 – 1213 (1949).

6. M. Semonsky, A. Cerny, B. Kakac, et al., *Coll.*, **28**, 3278 – 3289 (1963).
7. M. Semonsky, N. Kucharczyk, V. Zikan, et al., *Coll.*, **34**, 3533 – 3539 (1969).
8. V. Zikan, B. Kakac, J. Holubec, et al., *Coll.*, **41**, 3113 – 3118 (1976).
9. K. Bowden and D. C. Parkin, *Chem. Commun.*, 75 – 78 (1968).
10. Р. Дж. Хачикян, З. Г. Овакимян, Г. А. Паносян и др., *Ж. общей химии*, **84**(3), 453 (2014).
11. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), сс. 507 – 522.
12. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2010), с. 851.

Поступила 23.05.14

## SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SALTS DERIVED ON THE BASIS OF $\beta$ -AROYLACRYLIC ACIDS

R. J. Khachikyan\*, Z. G. Hovakimyan, A. A. Mikaelyan, R. V. Paronikyan, and H. M. Stepanyan

A. L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, 0014 Yerevan, 375014 Armenia;

\* e-mail: khachikyanraya@gmail.com

A series of  $\beta$ -*p*-toluylacrylic acid salts with various amines have been synthesized, in which a molecular fragment responsible for the antibacterial activity is retained. A new efficient method is proposed for obtaining  $\beta$ -aroylvinyll-1-pyridinium and triphenylphosphonium bromides. Antimicrobial activity testing showed that all investigated substances possess antibacterial properties.

**Keywords:** salts of  $\beta$ -aroylacrylic acids;  $\beta$ -aroylvinyll-1-pyridinium bromide;  $\beta$ -aroylvinylltriphenylphosphonium bromide; synthesis; antibacterial activity.