

П. П. Пурьгин¹, И. А. Потапова¹, З. П. Белоусова¹, Е. С. Селезнева¹,
А. Е. Васин¹, И. С. Липатов²

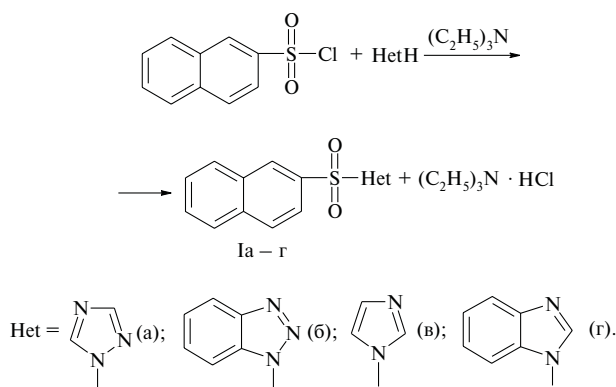
СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АЗОЛИДОВ 2-НАФТАЛИНСУЛЬФОКИСЛОТЫ

¹ Самарский государственный университет;

² Самарский государственный медицинский университет

Целью данной работы являлся синтез и исследование антибактериальных свойств N-азолидов 2-нафталинсульфокислоты (Ia – г).

В качестве реагентов были использованы хлорангидрид 2-нафталинсульфокислоты и азотсодержащие гетероциклы: имидазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол и бензотриазол. Реакцию проводили при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, выполняющего роль акцептора хлористого водорода, по следующей схеме:



Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры снимали на приборе ИКС-29 ЛОМО (Россия) и таблетках KBr, спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе Bruker WP-270 SY (Германия) (рабочая частота 270,12 МГц). В качестве растворителя

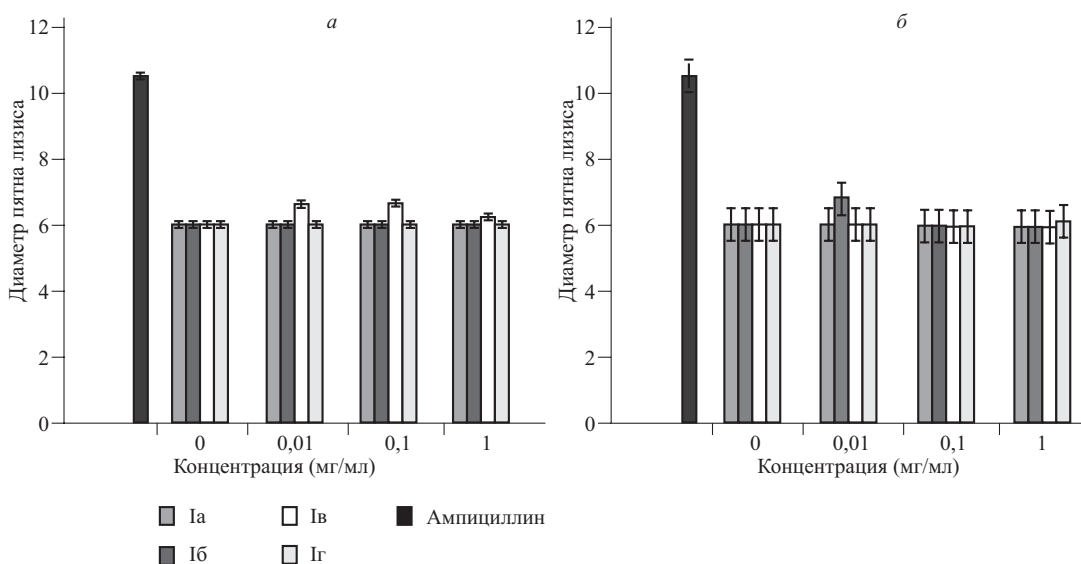
применяли ДМСО-d₆. Выходы и физико-химические характеристики соединений Ia – г приведены в таблице. Найденные величины элементных анализов соответствуют вычисленным.

1,2,4-Триазолид 2-нафталинсульфокислоты (Ia). К раствору 0,28 г (4 ммоль) триазола в 10 мл безводного этанола добавляют 0,5 г (5 ммоль) триэтиламина, а затем при перемешивании в течение 30 мин прибавляют раствор 0,90 г (4 ммоль) хлорангидрида 2-нафталинсульфокислоты в 5 мл безводного этанола. Через 4 ч выпавший осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают, фильтрат выпаривают в вакууме. Получают 0,22 г (86 %) соединения Ia в виде масла желтого цвета.

1-Бензотриазолид 2-нафталинсульфокислоты (Iб), имидазолид 2-нафталинсульфокислоты (Iв), бензимидазолид 2-нафталинсульфокислоты (Iг) получают аналогично, выходы 86 – 87 %.

Экспериментальная биологическая часть

Антибактериальную активность веществ Ia – г по отношению к кишечной палочке (*Escherichia coli*) и золотистому стафилококку (*Staphylococcus aureus*) оценивали с помощью стандартного метода диффузии веществ в агар с бумажных дисков, пропитанных раствором исследуемых соединений и помещенных на бактериальный газон [1].



Антибактериальная активность азолидов 2-нафталинсульфокислоты: а – антистафилококковая, б – антиколидная

Физико-химические характеристики соединений Ia – г

Соединение	Брутто-формула	ИК-спектр ν_{\max} , см^{-1}	ЯМР ^1H , δ , м.д.	
			Нафталиновое ядро	Гетероциклы
Ia	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	1050, 1340 (SO_2)	7,55 с (1H, H-8), 7,51 с (1H, H-4), 7,36 – 7,31 м (1H, H-6), 7,94 с (1H, H-1), 7,90 с (1H, H-3), 7,83 с (1H, H-4), 7,76 – 7,65 м (1H, H-7)	8,66 с (2H) (триазол)
Iб	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$	1170, 1380 (SO_2)	5,09 с (1H, H-1), 7,99 с (1H, H-3), 7,68 – 7,65 м (1H, H-4), 6,96 – 6,93 д (1H, H-5), 7,23 – 7,16 м (1H, H-6), 7,29 – 7,24 м (1H, H-7), 7,62 – 7,61 д (1H, H-8)	7,77 – 7,69 м (1H, H-4), 6,79 с (1H, H-5), 6,62 – 6,58 т (1H, H-6), 8,09 с (1H, H-7) (бензотриазол)
Iв	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	2950	7,95 с (1H, H-1), 8,02 с (1H, H-3), 7,89 с (1H, H-4), 7,72 с (1H, H-5), 7,61 – 7,57 т (1H, H-6), 7,84 – 7,80 с (1H, H-7), 7,34 – 7,32 д (1H, H-8)	8,64 с (1H, H-2), 8,21 с (1H, H-4), 8,15 с (1H, H-5) (имидазол)
Iг	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	1390 (SO_2)	8,04 с (1H, H-1), 8,79 с (1H, H-3), 7,97 – 7,95 д (1H, H-4), 7,91 с (1H, H-5), 7,54 – 7,48 м (1H, H-6), 7,79 – 7,59 м (1H, H-7), 7,83 – 7,83 д (1H, H-8)	9,18 с (1H, H-2), 8,02 – 8,0 д (1H, H-4), 7,35 – 7,29 м (1H, H-5), 7,22 – 7,14 т (1H, H-6), 8,71 с (1H, H-7) (бензимидазол)

Вещества исследовали в трех концентрациях: 0,01; 0,1 и 1 мг/мл. Растворителем служила спирто-масляная эмульсия в соотношении 1:1 (использовали 96° спирт и очищенное подсолнечное масло). Использовали бумажные диски диаметром 6 мм. Антибактериальную активность оценивали по диаметру пятна лизиса на бактериальном газоне. Контролем служили диски, пропитанные растворителем, и диски, пропитанные раствором ампицилина (100 мкг/диск).

Достоверность различий между опытом и контролем оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, кроме того был проведен одно- и двухфакторный дисперсионный анализ [2].

Установлено, что соединения Ia и Iг не влияют на рост *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, вещество

Iб не проявляет антистафилококковую активность, но в концентрации 0,01 мг/мл достоверно подавляет рост кишечной палочки, тогда как соединение Iв не влияет на последнюю, однако обладает антистафилококковой активностью (рисунок).

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. Министерство Здравоохранения СССР, Москва (1983), с. 16.
2. Г. Ф. Лакин, *Биометрия*, Высшая школа, Москва (1990), с. 352.

Поступила 05.03.01.