

Л. П. Юнникова, Т. А. Акентьева, В. В. Эсенбаева<sup>1</sup>**ТРОПИЛИРОВАНИЕ АРИЛАМИНОВ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-(7-ЦИКЛОГЕПТА-1,3,5-ТРИЕНИЛ)-N-(1-ЦИКЛОГЕПТА-2,4,6-ТРИЕНИЛ)АНИЛИНА**<sup>1</sup> ГБОУ ВПО "Пермская государственная сельскохозяйственная академия им. академика Д. Н. Прянишникова", 614990, ул. Петропавловская 23, Пермь, Пермский край, Россия; e-mail: yunnikova@yahoo.com, akentjeva-perm@yandex.ru, Cherniialmaz@mail.ru.

Тропилирование *n*-анизидина перхлоратом тропилия приводит к образованию соли — перхлората 8-*n*-метоксифенил-8-азагептафульвеня, — которая в присутствии имидазола превращается в *N*-бензилиден-4-метоксианилин, вследствие сужения тропилиевого цикла. Тропилированием 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилина перхлоратом тропилия получен 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)-*N*-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилин, который проявил антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus* №906, *Escherichia coli* и антимикотическую активность в отношении 5 штаммов дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

**Ключевые слова:** перхлорат тропилия; анилин; *n*-анизидин; 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилин; 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)-*N*-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилин; имидазол; антимикробная; антибактериальная и антимикотическая активность.

Анилин как амбидентное нуклеофильное соединение может реагировать с электрофильными реагентами с образованием *N*-, *орто*- или *пара*-замещённых продуктов [1 – 3]. Так установлено [3], что взаимодействие анилина или ариламинов с тетрафторборатом тропилия приводит к образованию *N*-продуктов — 8-арил-8-азагептафульвеням.

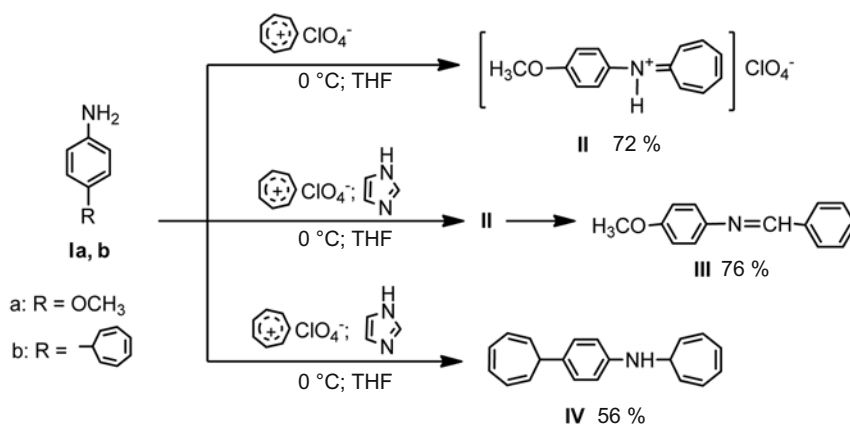
Ранее нами показано [4, 5], что перхлорат тропилия, в отличие от тетрафторбората, реагирует с анилином с образованием *пара*-замещённого продукта — 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилина, который обладает высокой антимикробной активностью широкого спектра действия. В продолжение этих исследований изучена возможность тропилирования ариламинов (Ia, b) с использованием перхлората тропилия.

Установлено, что при взаимодействии *n*-анизидина (Ia) с перхлоратом тропилия получен перхлорат 8-*n*-метоксифенил-8-азагептафульвеня (II) (схема). Однако в присутствии активатора имидазола, который ранее успешно использовался в процессе синтеза тро-

пилированных вторичных ароматических аминов [6], в качестве конечного продукта получен имин — *N*-бензилиден-4-метоксианилин (III), это указывает на бензилиденное сужение 1,3,5-циклогептатриенового цикла в соединении (II). Реакция протекает при следующем соотношении исходных реагентов: *n*-анизидин, перхлорат тропилия, имидазол — 1:2:2.

Замена метоксигруппы в *n*-анизидине на тропилиевый фрагмент приводит к изменению направления реакции. В этом случае взаимодействие 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилина (Ib) с перхлоратом тропилия в присутствии имидазола сопровождается образованием *N*-продукта — 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)-*N*-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилина (IV) (схема). Полученное соединение IV представляет собой кристаллическое вещество белого цвета, которое легко отмывается от примесей гексаном, растворимо в эфире и в этаноле при нагревании. В процессе масс-спектрометрического исследования соединение IV подвергается дегидрированию, поэтому в масс-спектре обнаружен

Схема



молекулярный ион и фрагментация, соответствующая ранее описанному соединению — *N*-бензилиден-4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилину ( $m/z$ ,  $I_{\text{отн}}$ ): 271 (100), 194 (6), 180 (2), 167 (80), 91 (5), 77 (6) [7], у которого молярная масса 271 г/моль, вместо ожидаемой 273 г/моль для соединения (IV).

#### Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  сняты на приборе Mercury 300 (300 МГц) (фирма Varian, USA), внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектры сняты на хроматомасс-спектрометре Agilent Technologies 6890N/5975B (фирма Agilent Technologies, USA), колонка HP — 5 ms (30 м × 0,25 мм, 0,25  $\mu\text{m}$ ).

Методика синтеза соединения (Ib) приведена в работе [4], а перхлората тропилия — в работе [8]. ИК-спектры сняты на приборе ИК-Фурье спектрометр (Bruker, Germany) в суспензии вазелинового масла. Элементный анализ проведён на анализаторе углерода, водорода, азота и серы CHNS-932 (LECO Corporation, USA). Полученные данные соответствуют вычисленным значениям.

**Перхлорат 8-*n*-метоксифенил-8-азагептафульвения (II).** К раствору 0,12 г (1 ммоль) *n*-анизидина в 3 мл тетрагидрофурана (ТГФ) прибавляют 0,19 г (1 ммоль) перхлората тропилия. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре (25 °С) в течение 1 ч, затем охлаждают до 0 °С с использованием бани со льдом, выпавший осадок желто-оранжевого цвета отделяют, промывают 2 мл ТГФ и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход 0,20 г (72 %). Т. пл. 146 – 147 °С.  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}_5\text{Cl}$ . ИК-спектр,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3473 (N-H);  $\delta_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1663, 838 (N-H).

***N*-Бензилиден-4-метоксианилин (III).** К раствору 0,11 г (1 ммоль) *n*-анизидина в 3 мл ТГФ добавляют 0,38 г (2 ммоль) перхлората тропилия и 0,14 г (2 ммоль) имидазола. Коническую колбу погружают в баню со льдом, содержимое перемешивают в течение 4 ч при 0 °С с использованием магнитной мешалки (скорость 150 об/мин.). К реакционной массе добавляют 20 мл дистиллированной воды, нейтрализуют до pH = 7 10 % раствором гидроксида натрия, осадок отделяют и перекристаллизовывают из гексана. Выход 0,16 г (76 %). Физические константы и спектральные

характеристики полученного продукта III соответствуют данным, приведенным в работе [9].

**4-(7-Циклогепта-1,3,5-триенил)-*N*-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилин (IV).** 0,68 г (10 ммоль) имидазола растворяют в 15 мл ТГФ и добавляют 1,14 г (6 ммоль) перхлората тропилия, раствор охлаждают до 0 °С и добавляют 0,91 г (5 ммоль) 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)анилина. Реакционную массу перемешивают 2 ч при 0 °С с использованием магнитной мешалки (скорость 150 об/мин). К реакционной массе добавляют 5 мл дистиллированной воды и нейтрализуют до pH = 7 10 % раствором гидроксида натрия. Масло промывают 3 раза холодной (0 – 2 °С) водой, образующееся кристаллическое вещество отмывают гексаном. Выход 0,76 г (56 %). Белые кристаллы с т. пл. 76 – 78 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2,59 (т, 1H,  $J_{1,2}$  4,5 Гц,  $J_{2,3}$  5,4 Гц,  $\text{C}^7\text{H}$  в  $\text{C}_7\text{H}_7$ ), 3,45 (уш. с, 1H,  $\text{C}^1\text{H}$  в  $\text{C}_7\text{H}_7\text{-N}$ ), 3,80 (уш. с, 1H, NH), 5,36 – 5,46 (м, 4H,  $\text{C}^1\text{H}$  в  $\text{C}_7\text{H}_7 + \text{C}^{2,7}\text{H}$  в  $\text{C}_7\text{H}_7\text{-N}$ ), 6,20 – 6,30 (м, 4H,  $\text{C}^{2,5}\text{H}$  в  $\text{C}_7\text{H}_7 + \text{C}^{3,6}\text{H}$  в  $\text{C}_7\text{H}_7\text{-N}$ ), 6,63 – 6,72 (м, 6H, *ortho*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N} + \text{C}^{3,4}\text{H}$  в  $\text{C}_7\text{H}_7 + \text{C}^{4,5}\text{H}$  в  $\text{C}_7\text{H}_7\text{-N}$ ), 7,15 (д, J 9,0 Гц, 2H, *meta*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$ ).  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}$ . ИК-спектр,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3380 (N-H).

#### Экспериментальная фармакологическая часть

Антимикробную активность изучали на музейных штаммах условно-патогенных микроорганизмов *Staphylococcus aureus* № 906, *Escherichia coli* № 1257 и 5 штаммах дрожжеподобных грибов рода *Candida*: *Candida albicans* № 24433, *Candida albicans* № 774, *Candida albicans* № 113, *Candida parapsilosis* и *Candida krusii*. Для исследований использовали общепринятый метод двукратных серийных разведений с исходной концентрацией 1000 мкг/мл [10]. Эксперименты начинали с подготовки исходных разведений на рыбно-питательном бульоне музейных штаммов из точной агаровой культуры по оптическому стандартному образцу мутности на 10 МЕ. Микробная нагрузка соответствовала  $2,5 \cdot 10^5$  микробных тел в 1 мл. Исследуемое вещество IV в необходимых концентрациях растворяли в 0,5 мл диметилсульфоксида. Микробную взвесь вносили в каждое из приготовленных разведений исследуемого соединения (IV) в питательной среде объемом 7 мл. Факт ингибирования (торможения) роста бактерий отмечали визуально после 20 ч термостатирования при 37 °С. Окончательные результаты

#### Антимикробная активность 4-(7-циклогепта-1,3,5-триенил)-*N*-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилина (IV) в сравнении с соединением Ib

Соединение	<i>Escherichia coli</i> № 1257		<i>Staphylococcus aureus</i> № 906		<i>Candida albicans</i>				<i>Candida</i>					
					№ 24433		№ 774		№ 113		parapsilosis		krusii	
	МИК*	МБК**	МИК*	МБК**	МИК**	МФК***	МИК**	МФК***	МИК**	МФК***	МИК**	МФК***	МИК**	МФК***
Ib [4]	–	–	62,5	125,0	15,6	31,2								
IV	125	> 250	31,2 – 62,5	62,5	125 – 250	250	125 – 250	250	125 – 250	250	250	250	500	125 – 250

**Примечание:** \* МИК — минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл; \*\* МБК — минимальная бактерицидная концентрация, мкг/мл; \*\*\* МФК — минимальная фунгицидная концентрация, мкг/мл; “–” — отсутствие противомикробного действия в испытанных концентрациях.

фиксируют через 7 сут при 37 °С. Противомикробную (ингибирующую и бактерицидную) активность оценивали по минимальной действующей концентрации.

Результаты исследования приведены в таблице в сравнении с активностью ранее описанного соединения Ib [4].

Результаты исследований антимикробной активности соединения IV показали, что оно проявляет активность, как в отношении грибов, так и в отношении бактерий. Минимальная ингибирующая концентрация в отношении 5 штаммов микроскопических грибов *Candida* составила 125 – 250 мкг/мл; в отношении *Staphylococcus aureus* — 31,2 – 62,5 мкг/мл; в отношении *Escherichia coli* № 1257 – 125 мкг/мл. Проведённые исследования показали, что минимальная бактерицидная концентрация (МБК) в отношении *Staphylococcus aureus* 62,5 мкг/мл; *Escherichia coli* № 1257 > 250 мкг/мл, а гибель (МФК) 5 штаммов грибов *Candida* наступает от воздействия концентрации 250 – 500 мкг/мл.

Результаты исследования биологической активности соединения IV показывают, что его антимикробная активность сопоставима с активностью соединения Ib, а в некоторых случаях его превосходит. Так соединение IV, в отличие от Ib, проявляет активность в отношении *Escherichia coli* № 1257, и его активность выше в отношении *Staphylococcus aureus* № 906.

Таким образом, выявленная высокая антимикробная активность соединения IV, содержащего в своем

составе два 1,3,5-циклогептатриеновых цикла, указывает на целесообразность поиска новых эффективных антимикробных веществ ряда тропилированных анилинов.

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

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования Пермского края (2014).

## ЛИТЕРАТУРА

1. C. Jutz, F. Voithenleitner, *Chem. Ber.*, **97**(1), 29 – 48 (1964).
2. K. Takahashi, S. Takenaka, T. Nozoe, *Tetrahedron*, **30**, 2191 – 2195 (1974).
3. K. Sanechika, S. Kajigaeshi, S. Kanemasa, *Synthesis*, **3**, 202 – 204 (1977).
4. Патент России 2479571 / С1, *Бюл. изобрет.*, № 11 (2013).
5. Л. П. Юнникова, Т. А. Акентьева, Г. А. Александрова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **48**(1), 26 – 29 (2014); *Pharm. Chem. J.*, **48**(1), 22 – 25 (2014).
6. L. P. Yunnikova, T. A. Akentieva, T. V. Makhova, *Int. J. Organic Chem.*, **3**(2), 148 – 150 (2013).
7. Л. П. Юнникова, Т. А. Акентьева, Г. А. Александрова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **46**(12), 27 – 29 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(12), 723 – 725 (2013).
8. Д. Н. Курсанов, М. Е. Вольпин., *Докл. АН СССР*, **113**(2), 339 – 342 (1957).
9. В. О. Minbayev, *Almaty*, part 1 (2001), p. 350; part 2 (2004), p. 310.
10. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), с. 318.

Поступила 27.09.14

## TROPYLATION OF ARYLAMINES AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 4-(7-CYCLOHEPTA-1,3,5-TRIENYL)-N-(1-CYCLOHEPTA-2,4,6-TRIENYL)ANILINE

L. P. Yunnikova\*, T. A. Akent'eva, and V. V. Esenbaeva

Perm State Agricultural Academy, Perm, 614990 Russia

\* e-mail: yunnikova@yahoo.com

Tropylation of *p*-anisidine with tropylium perchlorate leads to the formation of a salt, 8-*p*-methoxyphenyl-8-azaheptafulvenium perchlorate, which converts in the presence of imidazole into *N*-benzylidene-4-methoxyaniline as a result of the contraction of tropylium cycle. The tropylation of 4-(7-cyclohepta-1,3,5-trienyl)-aniline with tropylium perchlorate was used to obtain 4-(7-cyclohepta-1,3,5-trienyl)-*N*-(1-cyclohepta-2,4,6-trienyl)aniline. This compound showed antibacterial activity with respect to *Staphylococcus aureus* 906 and *Escherichia coli* and antimycotic activity with respect to five strains of yeast fungi of *Candida* genus.

**Keywords:** tropylium perchlorate; aniline; *p*-anisidine; 4-(7-cyclohepta-1,3,5-trienyl)-aniline; 4-(7-cyclohepta-1,3,5-trienyl)-*N*-(1-cyclohepta-2,4,6-trienyl)aniline; imidazole; antibacterial activity; antimycotic activity.