

Г. Л. Арутюнян, А. Д. Арутюнян, К. А. Геворкян, С. П. Гаспарян,
Р. В. Пароникян, Г. М. Степанян, Н. С. Минасян

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. 32. СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИГИДРОХЛОРИДОВ АЗОМЕТИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ АЗААДАМАНТАНОВЫЕ ГРУППЫ

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, Армения, Ереван;
e-mail: gayane_dam@mail.ru

Осуществлен синтез новых азометинов (оснований Шиффа), содержащих с одной стороны азаадамантановые группы, с другой — структурные фрагменты некоторых биологически активных препаратов. Изучение антибактериальной активности дигидрохлоридов этих соединений показало, что наиболее активными являются азометины, содержащие нитрофурильную группу.

Ключевые слова: 1,3-диазаадамантан; 1,3,5-триазаадамантан; азометины; основания Шиффа; конденсация; антибактериальная активность.

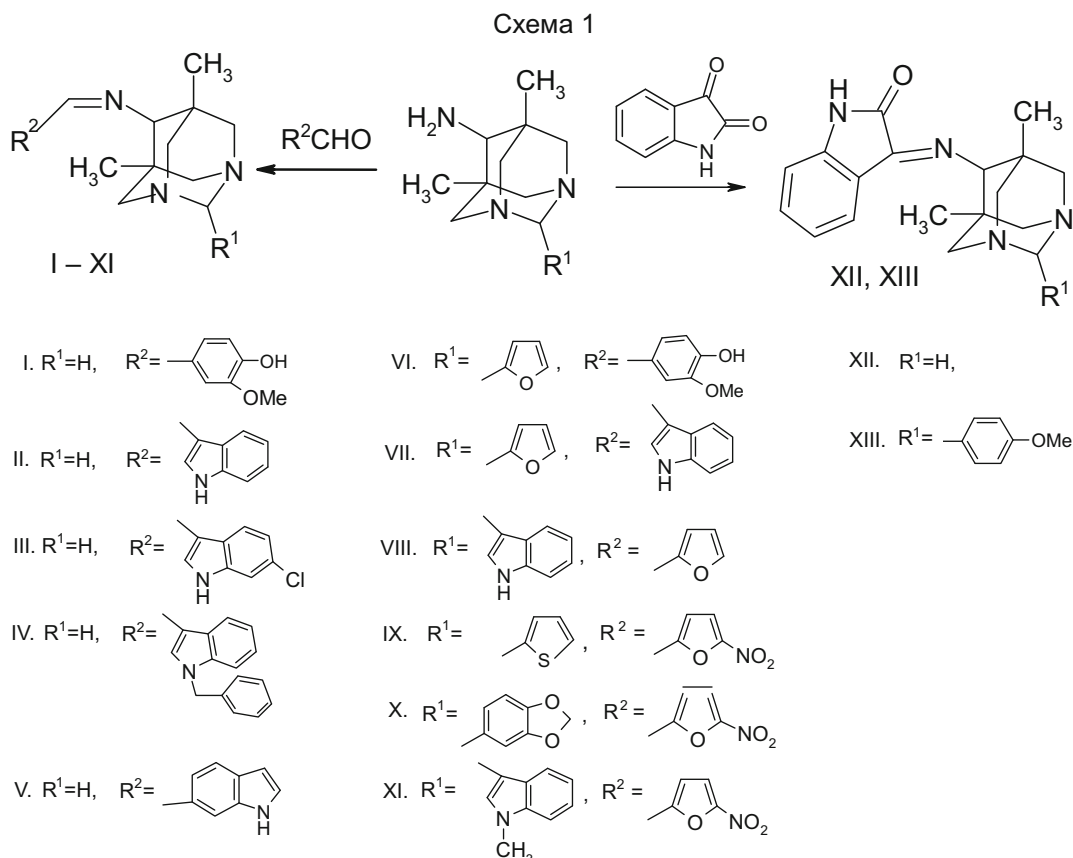
Исследования антибактериальной активности различных производных 1,3-диазаадамантана выявили среди них ряд соединений, угнетающих рост и развитие как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [1]. Более того, как показали наши недавние исследования, введение в молекулу азаадамантанов 8-гидроксихинолиновой группы привело к резкому усилению антибактериальных свойств.

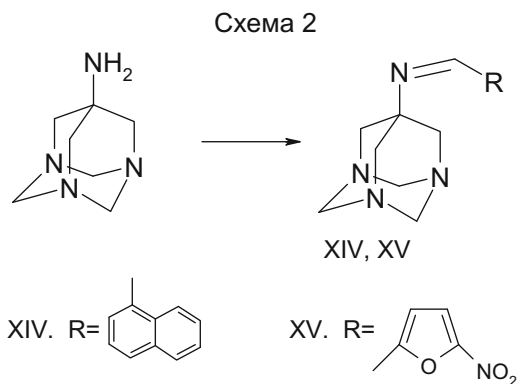
С целью продолжения поиска новых антибактериальных средств, нами осуществлен синтез азометинов (оснований Шиффа), содержащих с одной стороны

азаадамантановые группы, с другой — структурные фрагменты некоторых известных биологически активных препаратов, например, такие как 5-нитрофурил, индолил, нафтил и др.

Азометины I – XIII синтезированы конденсацией 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана или его 2-замещенных производных [2] с соответствующими ароматическими альдегидами или изатином (схема 1).

В свою очередь, 7-амино-1,3,5-триазаадамантан, известный своей антивирусной активностью [3], был по-





ставлен в конденсацию с нафталальдегидом и 5-нитрофурфуролом (схема 2).

Строение всех синтезированных соединений подтверждено результатами элементного анализа, ИК- и ЯМР ^1H спектров (табл. 1, 2). В ИК-спектрах соединений I – XV наблюдается характерная для метилиминной группы ($\text{CH}=\text{N}$) полоса поглощения в области $1644 - 1612 \text{ см}^{-1}$. В спектрах ЯМР ^1H соединений I – XI, XIV и XV сигнал протона $\text{CH}=\text{N}$ группы проявляется в области $8,04 - 8,85 \text{ м.д.}$

С целью изучения биологических свойств полученные соединения I – XV переведены в водорастворимые дигидрохлориды.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре “FT-IR NEXUS”, спектры ЯМР ^1H — на приборе Varian Mercury-300 (300 МГц) в диметилсульфоксиде DMSO-d_6 , внутренний стандарт — ТМС. Ход реакции и чистоту веществ контролировали с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системах пропанол — вода, 7:3 (А), бутанол — нас. NH_3 (Б), проявитель — нингидрин. Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соедине-

ний представлены в табл. 1 и 2. Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

Общая методика синтеза 5,7-диметил-6-(арилмети-лимино)-1,3-диазаадамантанов (I – V). К раствору 0,9 г (0,005 моль) 6-амино-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана [2] в 50 мл абсолютного толуола прибавляют 0,005 моль ванилина или соответствующего индолальдегида, 0,002 г *n*-толуолсульфокислоты и кипятят в колбе с водоотделительной насадкой до окончания реакции (около 10 ч, контроль ТСХ). Фильтруют и фильтрат отгоняют в вакууме. Остаток кристаллизуют гексаном, фильтруют и перекристаллизовывают из смеси гексана и бензола.

Общая методика синтеза 5,7-диметил-6-(арилмети-лимино)-2-арил-1,3-диазаадамантанов (VI – XIII). Получают аналогично из 0,005 моль соответствующего 6-амино-2-арил-5,7-диметил-1,3-диазаадамантана [3], 0,002 г *n*-толуолсульфокислоты и 0,005 моль ванилина, соответствующего гетероциклического альдегида или изатина в 50 мл абсолютного толуола. Фильтруют и фильтрат отгоняют в вакууме. Остаток кристаллизуют гексаном, фильтруют и перекристаллизовывают из абсолютного этанола.

Общая методика синтеза 7-(арилмети-лимино)-1,3,5-триазаадамантанов (XIV, XV). Получают аналогично из 0,8 г (0,005 моль) 7-амино-1,3,5-триазаадамантана, 0,005 моль нафталальдегида или 5-нитрофурфурола, 0,002 г *n*-толуолсульфокислоты в 50 мл абсолютного толуола. Перекристаллизация из гептана (XIV) или из смеси гексан — бензол, 1:1 (XV).

Общая методика получения дигидрохлоридов соединений I – XV. Растворяют 1 г соединения в 15 мл абсолютного этанола и медленно прикапывают эфирный раствор хлористого водорода до кислой реакции. Осадок фильтруют, промывают 4 – 5 раз абсолютным эфиром до нейтральной реакции, сушат и перекристаллизовывают из абсолютного этанола.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики соединений I – XV

Соединение	Выход, %	$T_{\text{пл}}, ^\circ\text{C}$	R_f	Молекулярная формула	$T_{\text{пл}}$ дигидрохлоридов, $^\circ\text{C}$
I	70	147 – 149	0,24 (Б)	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$	255 – 256
II	65	256 – 258	0,40 (Б)	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4$	266 – 267
III	70	248 – 250	0,26 (А)	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_4$	240 – 241
IV	80	180 – 181	0,29 (Б)	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4$	208 – 209
V	73	278 – 280	0,31 (Б)	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4$	303 (разл.)
VI	72	244 – 245	0,58 (А)	$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$	203 – 204
VII	75	158 – 159	0,70 (А)	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$	258 – 260
VIII	59	255 – 256	0,31 (А)	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$	275 – 278
IX	57	178 – 180	0,25 (А)	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$	237 – 239
X	61	197 – 198	0,33 (А)	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$	300 (разл.)
XI	42	194 – 195	0,28 (А)	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$	220 – 221
XII	65	261 – 262	0,32 (Б)	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$	315 – 316
XIII	63	227 – 228	0,74 (А)	$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$	255 – 256
XIV	71	171 – 172	0,26 (А)	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4$	223 – 224
XV	66	209 – 211	0,28 (Б)	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$	223 – 225

Спектральные характеристики соединений I – XV

Соединение	ЯМР ^1H спектры (ДМСО), химические сдвиги, δ , м.д. (J, Гц)		ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1}
	протоны азадамантановых групп	протоны ароматических групп	
I	0,40 (с, 6H, 2CH ₃), 2,63 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,4$, $^4\text{J} = 1,2$), 2,78 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,4$, $^4\text{J} = 3,0$), 2,92 (д, 2H, $^2\text{J} = 12,4$) и 3,41 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,4$, $^4\text{J} = 3,0$, 4CH ₂ N), 2,80 (уш.с, 1H, NCH), 3,82 (с, 2H, NCH ₂ N).	3,88 (с, 3H, OCH ₃), 6,77(д, 1H, $^3\text{J} = 8,1$, 5-H), 7,08 (дд, 1H, $^3\text{J} = 8,1$, $^4\text{J} = 1,9$, 6-H) и 7,30 (д, 1H, $^4\text{J} = 1,9$, 2-H, C ₆ H ₃), 8,04 (с, 1H, N=CH), 8,96 (ш, 1H, OH).	1640 (C=N), 1600, 1580, 1510 (аром.)
II	0,44 (с, 6H, 2CH ₃), 2,66 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,4$, $^4\text{J} = 1,2$), 2,81 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,6$, $^4\text{J} = 2,8$), 2,95 (д, 2H, $^2\text{J} = 12,4$) и 3,51 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,6$, $^4\text{J} = 2,8$, 4CH ₂ N), 2,75 (уш.с, 1H, NCH), 3,86 (с, 2H, NCH ₂ N).	7,04 – 7,15 (м, 2H), 7,37 (дд, 1H, $^3\text{J} = 7,7$, $^4\text{J} = 1,4$) и 8,25 (дд, 1H, $^3\text{J} = 7,3$, $^4\text{J} = 1,6$, C ₆ H ₄), 7,51(д, 1H, $^3\text{J} = 2,6$, NCH=), 8,35 (с, 1H, N=CH), 11,19 (уш.д, 1H, $^3\text{J} = 2,6$, NH).	1638,9 (C=N), 1585, 1530, 1500 (аром.)
III	0,43(с, 6H, 2CH ₃), 2,66 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,4$, $^4\text{J} = 1,2$), 2,80 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,6$, $^4\text{J} = 2,9$), 2,94 (д, 2H, $^2\text{J} = 12,4$) и 3,47 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,6$, $^4\text{J} = 2,9$, 4CH ₂ N), 2,76 (уш.с, 1H, NCH), 3,85 (с, 2H, NCH ₂ N).	7,06 (дд, 1H, $^3\text{J} = 8,5$, $^4\text{J} = 2,0$, 5-H), 7,39 (д, 1H, $^4\text{J} = 2,0$, 7-H) и 8,21 (д, 1H, $^3\text{J} = 8,5$, 4-H, C ₆ H ₃), 7,54 (д, 1H, $^3\text{J} = 2,7$, NCH=), 8,32 (с, 1H, N=CH), 11,34 (уш.д, 1H, $^3\text{J} = 2,7$, NH).	1640,5 (C=N), 1580, 1530 (аром.)
IV	0,45 (с, 6H, 2CH ₃), 2,66 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,4$, $^4\text{J} = 1,2$), 2,81(дд, 2H, $^2\text{J} = 12,5$, $^4\text{J} = 2,9$), 2,94 (д, 2H, $^2\text{J} = 12,4$) и 3,50 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,5$, $^4\text{J} = 2,9$, 4CH ₂ N), 2,77 (уш.с, 1H, NCH), 3,85 (с, 2H, NCH ₂ N).	5,41 (с, 2H, CH ₂ -C ₆ H ₅), 7,10 – 7,33 (м, 8H, C ₆ H ₅) и 8,28 – 8,34 (м, 1H, C ₆ H ₄ и C ₆ H ₅), 7,61 (с, 1H, NCH=), 8,34 (с, 1H, N=CH).	1636,1 (C=N), 1600, 1570, 1540 (аром.)
V	0,43 (с, 6H, 2CH ₃), 2,65 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,5$, $^4\text{J} = 1,4$), 2,80 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,8$, $^4\text{J} = 2,9$), 2,94 (д, 2H, $^2\text{J} = 12,5$) и 3,47 (дд, 2H, $^2\text{J} = 12,5$, $^4\text{J} = 2,9$, 4CH ₂ N), 3,84 (с, 2H, NCH ₂ N), 2,86 (уш.с, 1H, NCH).	6,39 (уш.с, 1H) и 7,28 (т, 1H, J = 2,8, NCH=CH), 7,47 (дд, 1H, $^3\text{J} = 8,2$, $^4\text{J} = 1,1$, 5-H), 7,50 (д, 1H, $^3\text{J} = 8,2$, 4-H) и 7,73 (уш.с, 1H, 7-H, C ₆ H ₃), 8,25 (с, 1H, N=CH), 10,98 (уш.с, 1H, NH).	3627 (NH), 1639,8 (C=N), 1610, 1560 (аром.)
VI	0,32 (с, 3H) и 0,47 (с, 3H, 2CH ₃), 2,59 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,2$, $^4\text{J} = 2,8$), 2,76 (уш.д, 1H, $^2\text{J} = 13,1$), 2,83 (уш.д, 1H, $^2\text{J} = 12,9$), 2,97 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,1$, $^4\text{J} = 2,8$), 3,05 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,2$, $^4\text{J} = 1,7$), 3,14 (уш.д, 1H, $^2\text{J} = 13,1$), 3,23 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,1$, $^4\text{J} = 2,8$) и 3,62 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,2$, $^4\text{J} = 2,8$, 4CH ₂ N), 2,81 (с, 1H, NCH), 4,88 (с, 1H, NCHN).	3,88 (с, 3H, OCH ₃), 6,26 (уш.д, 1H, $^3\text{J} = 3,2$, H-3), 6,35 (дд, 1H, $^3\text{J} = 3,2$, $^3\text{J} = 1,8$, 4-H) и 7,40 (уш.с, 1H, 5-H, фурил), 6,78 (д, 1H, $^3\text{J} = 8,1$, 6-H), 7,09 (дд, 1H, $^3\text{J} = 8,1$, $^4\text{J} = 1,8$, 5-H) и 7,32 (д, 1H, $^4\text{J} = 1,8$, C ₆ H ₃), 8,05 (с, 1H, N=CH), 8,91 (уш.с, 1H, OH).	1643,6 (C=N), 1600, 1512 (аром.)
VII	0,36 (с, 3H) и 0,51 (с, 3H, 2CH ₃), 2,63 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,3$, $^4\text{J} = 2,9$), 2,86 (уш.д, 1H, $^2\text{J} = 12,8$), 2,94 – 3,03 (м, 2H), 3,06 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,3$, $^4\text{J} = 1,8$), 3,16 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,1$, $^4\text{J} = 1,8$), 3,33 (дд, 1H, $^2\text{J} = 12,8$, $^4\text{J} = 2,9$) и 3,72 (дд, 1H, $^2\text{J} = 12,8$, $^4\text{J} = 2,9$, 4CH ₂ N), 2,77 (уш.с, 1H, NCH), 4,91 (уш.с, 1H, NCHN).	6,28 (уш.д, 1H, $^3\text{J} = 3,3$, H-3), 6,37 (дд, 1H, $^3\text{J} = 3,3$, $^3\text{J} = 1,9$, 4-H) и 7,41 (уш.д, 1H, $^3\text{J} = 1,9$, 5-H, фурил), 7,04 – 7,15 (м, 2H), 7,38 (уш.д, 1H, J = 7,8) и 8,27 (уш.д, 1H, $^3\text{J} = 8,0$, C ₆ H ₄), 7,53 (д, 1H, $^3\text{J} = 2,6$, NCH=), 8,36 (с, 1H, N=CH), 11,21 (уш.д, 1H, J = 2,6, NH).	1636,1 (C=N), 1580, 1535, 1500 (аром.)
VIII	0,26 (с, 3H) и 0,51 (с, 3H, 2CH ₃), 2,57 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,2$, $^4\text{J} = 2,9$), 2,96 (уш.д, 2H, $^2\text{J} = 12,7$), 3,05 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,1$, $^4\text{J} = 3,1$), 3,18 (дд, 1H, $^2\text{J} = 12,8$, $^4\text{J} = 2,9$), 3,23 – 3,30 (м, 2H) и 3,67 (дд, 1H, $^2\text{J} = 12,5$, $^4\text{J} = 3,1$, 4CH ₂ N), 2,83 (с, 1H, NCH), 5,14 (с, 1H, NCHN).	6,50 (дд, 1H, $^3\text{J} = 3,4$, $^4\text{J} = 1,7$, H-4), 6,81 (дд, 1H, $^3\text{J} = 3,4$, $^4\text{J} = 2,0$, 3-H) и 7,60 (д, 1H, $^4\text{J} = 2,0$, 5-H, фурил), 6,86 (ддд, 1H, $^3\text{J} = 8,0$, $^4\text{J} = 7,0$, $^3\text{J} = 1,2$), 6,98 (ддд, 1H, $^3\text{J} = 8,0$, $^4\text{J} = 7,0$, $^3\text{J} = 1,3$), 7,28 (уш.д, 1H, J = 8,0) и 7,90 (уш.д, 1H, J = 8,0, C ₆ H ₄), 7,13 (уш.с, 1H, NCH=), 8,06 (с, 1H, N=CH), 10,63 (уш.с, 1H, NH).	1640 (C=N), 1610, 1590, 1539 (аром.)
IX	0,31 (с, 3H) и 0,50 (с, 3H, 2CH ₃), 2,62 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,5$, $^4\text{J} = 3,1$), 2,88 – 3,06 (м, 3H), 3,13 – 3,24 (м, 3H) и 3,59 (дд, 1H, $^2\text{J} = 12,9$, $^4\text{J} = 3,0$, 4CH ₂ N), 3,01 (уш.с, 1H, NCH), 5,05 (с, 1H, NCHN).	6,93 – 6,98 (м, 2H) и 7,23 – 7,26 (м, 1H, тиенил), 7,18 (д, 1H, J = 3,8, 3-H) и 7,59 (д, 1H, J = 3,8, 4-H, фурил), 8,24 (с, 1H, N=CH).	1637,7 (C=N), 1580, 1523 (аром.)
X	0,28 (с, 3H) и 0,50 (с, 3H, 2CH ₃), 2,56 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,3$, $^4\text{J} = 3,1$), 2,68 (уш.д, 1H, $^2\text{J} = 13,0$), 2,89 (уш.д, 1H, $^2\text{J} = 12,8$), 2,96 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,3$, $^4\text{J} = 1,9$), 3,03 – 3,13 (м, 2H) и 3,65 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,0$, $^4\text{J} = 1,9$), и 3,62 (дд, 1H, $^2\text{J} = 12,8$, $^4\text{J} = 3,1$, 4CH ₂ N), 2,99 (уш.с, 1H, NCH), 4,80 (уш.с, 1H, NCHN).	5,95 (с, 2H, OCH ₂ O), 6,75 (д, 1H, $^3\text{J} = 8,6$) и 7,02 – 7,05 (м, 2H, C ₆ H ₃), 7,18 (д, 1H, J = 3,9, 3-H) и 7,58 (д, 1H, J = 3,9, 4-H, фурил), 8,23 (с, 1H, N=CH).	1641,6 (C=N), 1584,3, 1526,9 (аром.)
XI	0,27 (с, 3H) и 0,51 (с, 3H, 2CH ₃), 2,61 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,2$, $^4\text{J} = 2,9$), 2,95 – 3,02 (м, 2H), 3,08 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,2$, $^4\text{J} = 3,1$), 3,17 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,0$, $^4\text{J} = 2,9$), 3,23 – 3,31 (м, 2H) и 3,65 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13,2$, $^4\text{J} = 3,1$, 4CH ₂ N), 3,01(уш.с, 1H, NCH), 5,15 (уш.с, 1H, NCHN).	3,82 (с, 3H, NCH ₃), 6,91 (ддд, 1H, $^3\text{J} = 8,0$, $^3\text{J} = 7,0$, $^4\text{J} = 1,0$), 7,07 (ддд, 1H, $^3\text{J} = 8,1$, $^3\text{J} = 7,0$, $^4\text{J} = 1,2$), 7,24 (д, 1H, $^3\text{J} = 8,1$) и 7,92 (уш.д, 1H, $^3\text{J} = 8,0$, C ₆ H ₄), 7,08 (д, 1H, NCH=), 7,18 (д, 1H, $^3\text{J} = 3,8$, 3-H) и 7,59 (д, 1H, $^3\text{J} = 3,8$, 4-H, фурил), 8,23 (с, 1H, N=CH).	1640,5 (C=N), 1573, 1525,3 (аром.)
XII	0,43 (с, 6H, 2CH ₃), 2,57 (уш.д, 2H, J = 12,6), 2,87 – 2,98 (м, 4H) и 3,51 (уш.д, 2H, J = 12,6, 4CH ₂ N), 3,84 (с, 2H, NCH ₂ N), 5,38 (с, 1H, NCH).	6,78 (д, 1H, J = 7,7), 6,93 (ддд, 1H, $^3\text{J} = 7,7$, $^3\text{J} = 7,5$, $^4\text{J} = 0,8$), 7,27 (тд, 1H, $^3\text{J} = 7,7$, $^4\text{J} = 1,2$) и 7,49 (дд, 1H, $^3\text{J} = 7,5$, $^4\text{J} = 0,8$, C ₆ H ₄), 10,74 (уш.с, 1H, NH).	1715 (C=O), 1631 (C=N), 1580, 1520 (аром.)
XIII	0,28 (с, 3H) и 0,52 (с, 3H, 2CH ₃), 2,55 – 2,67 (м, 2H), 2,79 – 2,99 (м, 2H), 3,13 – 3,31 (м, 3H) и 3,79 – 3,84 (м, 1H, 4CH ₂ N), 4,85 (с, 1H, NCHN), 5,38 (с, 1H, NCH).	3,79 (с, 3H, OCH ₃), 6,79 (д, 1H, J = 7,8), 6,95 (дд, 1H, $^3\text{J} = 7,8$, $^4\text{J} = 7,6$), 7,28 (тд, 1H, $^3\text{J} = 7,6$, $^3\text{J} = 1,3$) и 7,50 (дд, 1H, $^3\text{J} = 7,6$, $^4\text{J} = 1,3$, C ₆ H ₄), 6,80 – 6,85 (м, 2H) и 7,43 – 7,48 (м, 2H, C ₆ H ₄ O), 10,72 (уш.с, 1H, NH).	1717 (C=O), 1613 (C=N), 1580, 1505 (аром.)
XIV	3,46 (с, 6H, 3NCH ₂), 4,03 (уш.д, 3H, J = 12,2) и 4,39 (уш.д, 3H, J = 12,2, 3NCH ₂ N).	7,47 – 7,58 (м, 3H), 7,85 – 7,93 (м, 3H) и 8,99 (уш.д, 1H, J = 8,3, C ₁₀ H ₇), 8,85 (с, 1H, N=CH).	1612 (C=N), 1590, 1509 (аром.)
XV	3,35 (с, 6H, 3NCH ₂), 3,97 (уш.д, 3H, J = 12,3) и 4,35 (уш.д, 3H, J = 12,3, 3NCH ₂ N).	7,11 (д, 1H, $^3\text{J} = 3,8$, 4-H) и 7,54 (д, 1H, $^3\text{J} = 3,8$, 3-H, фурил), 8,19 (с, 1H, N=CH).	1632 (C=N), 1590, 1520 (аром.)

Антибактериальная активность дигидрохлоридов соединений I – XV

Дигидрохлорид соединения	Величина диаметра зоны угнетения роста, мм				МПК, мкг/мл	
	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Sh. dysen. Flexneri</i> 6858	<i>E. coli</i> 0 – 55	<i>Staphylococcus aureus</i> 209p	<i>Sh. dysen. Flexneri</i> 6858
	209p	1				
I	14 ± 0,5	14 ± 0,5	15 ± 1,0	13 ± 0,5		
II	0	0	0	0		
III	13 ± 0,5	13 ± 1,0	15 ± 1,0	13 ± 0,5		
IV	18 ± 1,0	19 ± 1,0	30 ± 1,0	28 ± 1,0	-	125
V	14 ± 1,0	14 ± 0,5	15 ± 1,0	15 ± 1,0		
VI	0	0	15 ± 0,5	15 ± 0,5		
VII	18 ± 1,0	18 ± 1,0	32 ± 2,0	28 ± 1,7	-	125
VIII	0	0	0	0		
IX	30 ± 2,0	27 ± 1,0	25 ± 1,0	23 ± 1,0	125	250
X	32 ± 2,0	28 ± 1,7	27 ± 1,7	24 ± 1,0	125	250
XI	29 ± 1,7	25 ± 1,0	23 ± 0,5	23 ± 1,0	125	250
XII	14 ± 1,0	14 ± 0,5	14 ± 0,5	12 ± 0,5		
XIII	15 ± 1,0	14 ± 1,0	15 ± 0,5	15 ± 1,0		
XIV	16 ± 1,0	14 ± 0,5	17 ± 0,5	15 ± 0,5		
XV	28 ± 1,0	26 ± 0,5	30 ± 1,7	28 ± 1,0	125	125
Фуразолидон	25 ± 1,0	24 ± 1,0	24 ± 0,5	23 ± 0,5	31,2	31,2

Приведены средние показатели 3 опытов.

Экспериментальная биологическая часть

Антибактериальную активность дигидрохлоридов соединений I – XV изучали методами “диффузии в агаре” и “двукратных серийных разведений” на мясо-пептонном бульоне (рН 7,2 – 7,4) при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [4, 5].

При методе “диффузии в агаре” в качестве тест-объектов использовали грамположительные стафилококки (*Staphylococcus aureus* 209p и 1) и грамотрицательные штаммы (*Sh. dysenteriae Flexneri* 6858, *E. coli* 0 – 55). Растворы соединений готовили в физиологическом растворе в концентрации 1:20. В чашке Петри с посевами использованных штаммов микроорганизмов наносили испытуемые вещества по 0,1 мл. Учет результатов проводили по диаметру (d , мм) зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения соединений после суточного выращивания тест-культур в термостате при 37 °С.

В опытах серийного разведения использовали штаммы *Staphylococcus aureus* 209p и *Sh. dysenteriae Flexneri* 6858. На каждый подопытный микроорганизм составляли ряды по 7 – 8 пробирок, содержащих питательную среду с различными концентрациями испытуемых веществ. Пробирки засеивали одинаковым количеством бактериальной взвеси, приготовленной из 18-часовой культуры. Результаты опыта учитывали визуально по интенсивности роста микробов после 20 – 24-часовой инкубации в термостате при 37 °С.

В качестве положительного контроля в аналогичных условиях использовали фуразолидон [6] (производство ОАО “Борисовский завод медицинских препаратов”, Республика Беларусь, Борисово). Раствор фу-

разолидона готовили в ДМСО с учетом количества чистого вещества в таблетках препарата.

Исследования методом “диффузии в агаре” показали, что все изученные дигидрохлориды азометинов, за исключением дигидрохлоридов соединений II и VIII, обладают антибактериальной активностью (табл. 3). Наиболее высокую активность проявляют дигидрохлориды соединений IX – XI и XV, содержащие нитрофурильную группу. Они угнетают рост микроорганизмов в зоне диаметром 23 – 32 мм, при этом мало отличаются как между собой, так и по действию на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Эти соединения по активности превосходят фуразолидон. Сравнительно высокую активность, особенно на грамотрицательные бактерии ($d = 28 – 32$ мм), показали также дигидрохлориды соединений IV и VII, содержащие индольные группы.

Исследования методом серийных разведений показали, что минимальная подавляющая концентрация (МПК) дигидрохлоридов соединений IV, VII, IX – XI и XV составляет 125 – 250 мкг/мл, что значительно уступает контрольному препарату фуразолидону (МПК = 31,2 мкг/мл) (табл. 3).

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлены соединения, обладающие высокой антибактериальной активностью *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Л. Арутюнян, Р. В. Пароникян, К. А. Геворкян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **42**(1), 20 – 23 (2008); *Pharm. Chem. J.*, **42**(1), 18 – 22 (2008).
2. Г. Л. Арутюнян, К. А. Геворкян, А. Д. Арутюнян и др., *Химия гетероцикл. соедин.*, № 11, 1786 – 1791 (2012).
3. Патент США 3301854, *Chem. Abstr.*, **67**, 2193h (1967).

4. Н. С. Егоров, *Основы учения об антибиотиках*, Высшая школа, Москва (1979), с. 179.
5. А. Н. Миронов, Н. Д. Бунатян и др., *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, часть 1*, Министерство здравоохранения и социального развития РФ, ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, 2012.
6. Д. М. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая волна, Москва (2010), с. 858.

Поступила 13.03.15

**SYNTHESIS AND CONVERSIONS OF POLYHEDRAL COMPOUNDS.
PART 32: SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY
OF DIHYDROCHLORIDES OF AZOMETHINES
CONTAINING AZAADAMANTANE GROUPS**

G. L. Harutyunyan, A. D. Harutyunyan, K. A. Gevorkyan, S. P. Gasparyan,
R. V. Paronikyan, H. M. Stepanyan, and N. S. Minasyan

Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia,
0014 Yerevan, 375014 Armenia

* e-mail: gayane dam@mail.ru

We have synthesized a series of new azomethines (Schiff bases) containing azaadamantane groups on one hand and structural fragments of some biologically active drugs on the other hand. Study of the antibacterial properties of these compounds showed that maximum activity is inherent in azomethines containing nitrofuril group.

Keywords: 1,3-diazaadamantane; 1,3,5-triazaadamantane; azomethines; Schiff bases; condensation; antibacterial activity.