

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПОЛИЦИАНОЗАМЕЩЕННЫХ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛОВ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ ТЕТРАЦИАНОЭТИЛЕНА

Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

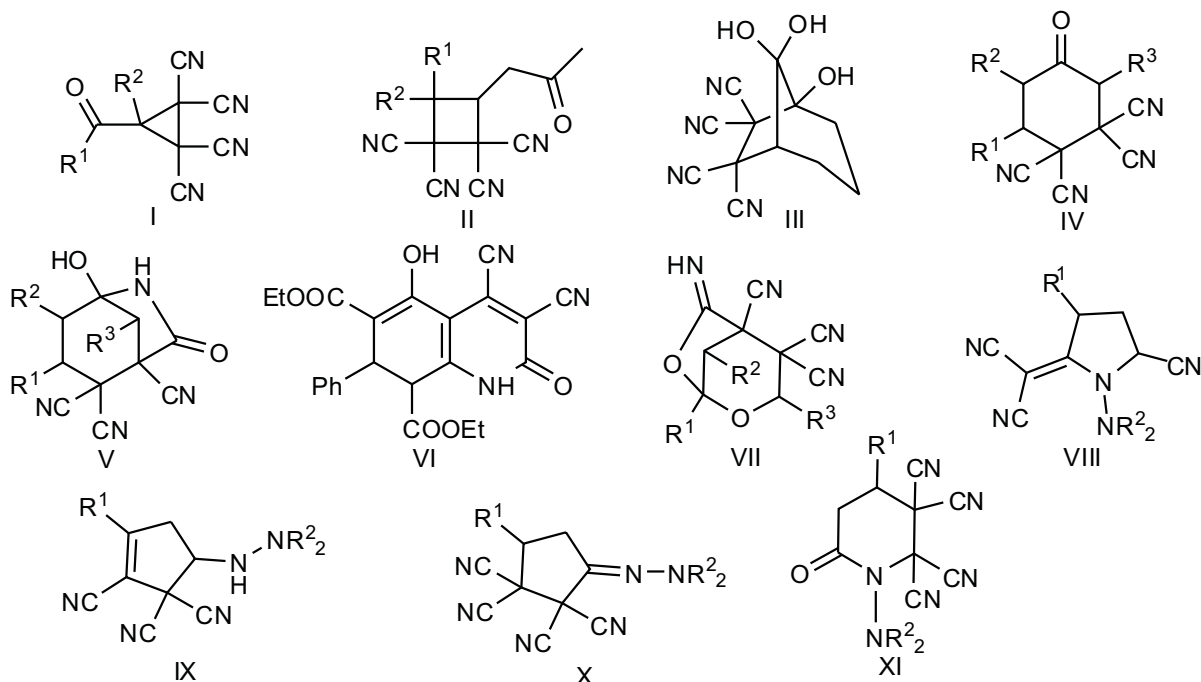
Исследования антимикробной активности полицианосодержащих карбо- и гетероциклов, полученных на основе тетрацианоэтилена, показали, что наиболее активны из них те, которые содержат 1,1,2,2-тетрацианоэтильный фрагмент.

Ключевые слова: антимикробная активность, полицианосодержащие карбо- и гетероциклы.

Ранее было установлено, что многие полицианосодержащие карбо- и гетероциклы, синтезированные на основе тетрацианоэтилена, обладают противоопухолевыми свойствами [1, 2]. Некоторые противоопухолевые и противомикробные препараты являются структурными аналогами, например тетрациклины [3]. Следовательно, существует определенная вероятность обнаружения среди антинеопластиков соединений с антимикробной активностью. В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение антимикробной активности ряда синтезированных нами цианосодер-

жащих карбо- и гетероциклов. Синтез всех исследованных соединений был описан ранее [4 – 11].

Циклопропаны I и циклобутаны II получены из тетрацианоэтилена (ТЦЭ) и α -хлор- и β -бромкетонатов [4, 5]. Синтез бицикла III осуществлен при смешении ТЦЭ с циклогександионом-1,2 [6]. Циклогексаноны IV образуются в результате реакции ТЦЭ с α , β -непредельными кетонами [7]. Под действием воды соединения IV превращаются в азабициклы V [7]. Реакция ТЦЭ с диэтил-6-фенил-2,4-диоксоциклогексан-1,5-дикарбоксилатом дает хинолин VI [8]. Тетрацианоэтилирование кетонатов до 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, а



- I: а) $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$; б) $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_3H_7$; в) $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$.
 II: а) $R^1 = C_2H_5$, $R^2 = H$; б) $R^1 = R^2 = CH_3$, $R^2 = C_3H_7$; в) $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$.
 IV: а) $R^1 = C_3H_7$, $R^2 = C_3H_7$, $R^3 = H$; б) $R^1 = 4-CH_3OC_6H_4$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$.
 V: $R^1 = R^2 = C_3H_7$, $R^3 = H$; б) $R^1 = 4-CH_3OC_6H_4$, $R^2 = H$, $R^3 = CH_3$.
 VII: а) $R^1 + R^2 = (CH_2)_4$, $R^3 = H$; б) $R^1 + R^2 = (CH_2)_4$, $R^3 = C_6H_5$.
 VIII: а) $R^1 = R^2 = CH_3$; б) $R^1 = C_3H_7$, $R^2 = C_3H_7$.
 IX: а) $R^1 = R^2 = CH_3$; б) $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = CH_3$.
 X: а) $R^1 = R^2 = CH_3$; б) $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = CH_3$.
 XI: а) $R^1 = R^2 = CH_3$; б) $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_2H_5$.

Антимикробная активность соединений I – XI

Соединение	МИК, мкг/мл			
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Pseud. aeruginosa</i>	Дифтероиды
Ia	310	625	625	625
Iв	310	625	625	625
IIб	310	625	625	310
III	310	625	625	310
IVa	625	625	625	625
IVб	625	625	625	625
Va	1250	1250	2500	1250
Vб	1250	1250	2500	2500
VI	625	625	2500	1250
VIIa	625	2500	625	1250
VIIб	625	2500	625	1250
VIIIa	1250	625	625	1250
VIIIб	1250	625	625	1250
IXa	625	625	625	625
IXб	625	625	625	625
Xa	310	625	625	1250
Xб	310	625	625	1250
XIa	310	625	1250	1250
XIб	310	625	1250	1250
Этакридина лактат	2000	–	–	–
Фурацилин	310	310	155	155

затем взаимодействие последних с альдегидами приводит к диоксабициклам VII [9]. Синтез карбо- и гетероциклов VIII – IX [10, 11] осуществлен через 3-(2,2-диалкилгидразино)-4-R-циклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы, которые получены в результате восстановления ТЦЭ [12] и реакции образующегося 1,1,2,2-тетрацианоэтана с диалкилгидразонами α , β -непределных альдегидов [13].

Экспериментальная биологическая часть

Исследование антимикробной активности соединений I – XI проводили методом двукратных серийных разведений в мясопептоном бульоне на эталонных штаммах золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), стрептококка (*Streptococcus*), синегнойной

палочки (*P. aeruginosa*), дифтероидов (Df.). Результаты опытов учитывали после 18 – 20 ч выдержки контрольных и опытных образцов в термостате при 36 – 37 °С. Регистрировали наличие или отсутствие роста бактериальных культур за счет бактериостатического действия соединений. За действующую дозу принимали минимальную ингибирующую концентрацию соединения (МИК, мкг/мл), которая задерживает рост бактериальных культур. В качестве препаратов сравнения использовали этакридина лактат и фурацилин.

Установлено, что наивысшую антимикробную активность (МИК ~ 310 – 625 мкг/мл) имеют карбо- и гетероциклы, содержащие 4 цианогруппы, — это соединения I – IV, X, XI (таблица). Соединения V – IX, содержащие в своем составе меньшее число нитрильных групп, обладают более слабым антимикробным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. Е. Насакин, А. Н. Лыщиков, Я. С. Каюков, В. П. Шевердов, *Хим.-фарм. журн.*, **34**(4), 11 – 23 (2000).
2. Д. Ланчини, Ф. Паренти, *Антибиотики*, Мир, Москва (1985), сс. 180 – 181.
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Москва (2007), сс. 802 – 807, 998 – 1001.
4. В. П. Шевердов, О. В. Ершов, О. Е. Насакин и др., *Журн. орган. химии*, **36**(4), 617 – 618 (2000).
5. В. П. Шевердов, О. В. Ершов, О. Е. Насакин и др., *Журн. общей химии*, **72**(6), 1051 – 1052 (2002).
6. В. П. Шевердов, О. В. Ершов, О. Е. Насакин и др., *Журн. орган. химии*, **37**(2), 304 – 305 (2001).
7. V. P. Sheverdov, O. V. Ershov, O. E. Nasakin, A. N. Chernushkin, *Tetrahedron*, **57**, 5815 – 5824 (2001).
8. В. П. Шевердов, О. В. Ершов, А. С. Николаенко и др., *Журн. орган. химии*, **37**(9), 1421 – 1422 (2001).
9. Я. С. Каюков, П. М. Лукин, О. Е. Насакин и др., *Химия гетероцикл. соед.*, № 4, 497 – 499 (1997).
10. В. П. Шевердов, В. В. Булкин, О. В. Ершов и др., *Журн. общей химии*, **72**(6), 972 – 974 (2002).
11. В. П. Шевердов, В. В. Булкин, О. Е. Насакин, В. А. Тафеенко, *Журн. общей химии*, **74**(1), 91 – 93 (2004).
12. О. Е. Насакин, Г. Н. Петров, В. В. Алексеев, *Журн. орган. химии*, **17**, 872 – 873 (1981).
13. О. Е. Насакин, В. П. Шевердов, П. М. Лукин, В. А. Тафеенко, *Журн. орган. химии*, **28**(9), 1841 – 1849 (1992).

Поступила 01.07.08

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF POLYCYANO-SUBSTITUTED CARBO- AND HETEROCYCLES BASED ON TETRACYANOETHYLENE

V. P. Sheverdov, O. V. Ershov, O. E. Nasakin, and A. N. Chernushkin

Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russia

The antimicrobial activity of a series of polycyano-containing carbo- and heterocycles based on tetracyanoethylene has been studied. The most active compounds contain 1,1,2,2-tetracyanoethyl fragment.

Key words: antimicrobial activity, polycyano-substituted carbo- and heterocycles.