

Н. А. Пулина<sup>1</sup>, П. А. Мокин<sup>1</sup>, В. В. Юшков<sup>1</sup>, В. В. Залесов<sup>2</sup>,  
Т. Ф. Одегова<sup>1</sup>, М. В. Томилов<sup>1</sup>, К. В. Яценко<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ N-ГЕТЕРИЛАМИДОВ 4-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-2-БУТЕНОВЫХ КИСЛОТ

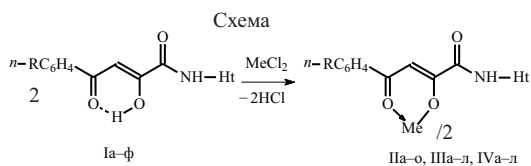
<sup>1</sup> ГОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава, Пермь, Россия;

<sup>2</sup> ГОУ ВПО Пермский государственный университет, Пермь, Россия

При взаимодействии N-гетериламидов-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с дихлоридами меди, цинка, кадмия получены соответственно бис[3-арил-1-(N-гетерил)карбоксамидо-1,3-пропандионато] медь, цинк, кадмий. Найдены соединения, обладающие высокой антимикробной активностью.

N-Гетериламиды-4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпиривиноградных) кислот (I) могут быть использованы в качестве лигандов, благодаря наличию в своей структуре нескольких потенциально активных комплексообразующих групп β-дикарбонильного, амидного и гетероциклического фрагментов. Кроме того, они обладают противовоспалительной, анальгетической активностью, а также слабым антимикробным эффектом и низкой токсичностью [1–3].

Ранее нами была исследована реакция комплексообразования N-гетериламидов I с хлоридами двухвалентных металлов в мягких условиях и показано, что они координируются металлами как бидентатные O–O лиганды [4]. В связи с этим представляло интерес продолжить синтез новых комплексных соединений за счет введения различных заместителей в ароильный и гетерильный фрагменты исходных N-гетериламидов I, а также изучить антимикробную активность всех полученных веществ.



I: R = H, Ht = 2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (a), C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>BrN (б), 3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (в), C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (г), C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S (д), C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S (е), C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub> (ж), C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O (з); R = Cl, Ht = 2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (и), C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>BrN (к), 3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (л), C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (м), C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S (н), C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S (о), C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S (п), C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub> (р); R = Br, Ht = 2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (с), C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (т); R = CH<sub>3</sub>, Ht = C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (у), C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S (ф).

II: Me = Cu<sup>2+</sup>, R = H, Ht = 2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (a), C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>BrN (б), 3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (в), C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (г), C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S (д), C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S (е), C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O (ж); R = Cl, Ht = C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S (з), C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S (и), C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S (к); R = Br, Ht = 2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (л), C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (м); R = CH<sub>3</sub>, Ht = C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (н), C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S (о).

III: Me = Zn<sup>2+</sup>, R = H, Ht = 2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (a), 3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (б), C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (в), C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S (г); R = Cl, Ht = 2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (д), C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>BrN (е), 3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (ж), C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (з), C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S (и), C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S (к), C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub> (л).

IV: Me = Cd<sup>2+</sup>, R = H, Ht = 2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (a), 3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (б), C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (в), C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S (г), C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S (д), C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub> (е); R = Cl, Ht = 2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (ж), 3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (з), C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (и), C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S (к); R = CH<sub>3</sub>, Ht = C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S (л).

Ht = 2-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (2-пиридил), C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>BrN [2-(5-бромпиридил)], 3-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N (3-пиридил), C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>NS (2-тиазолил), C<sub>2</sub>H<sub>1</sub>N<sub>2</sub>S [2-(1,3,4-тиадиазолил)], C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S [2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил)], C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S [2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил)], C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub> [2-бензимидазолил], C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O (1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1Н-4-пиразолил).

Нами установлено, что при взаимодействии N-гетериламидов Ia–ф с дихлоридами меди, цинка, кадмия при соотношении лиганд — металл 2:1 образуются соответственно бис[3-арил-1-(N-гетерил)карбоксамидо-1,3-пропандионато]медь (IIa–o), цинк (IIIa–л), кадмий (IVa–л). Реакция протекает в среде спирта этилового или смеси диоксан — спирт этиловый (1:0,5) (схема).

Соединения IIж, з, IIIa, в, г, и–л, IVa–в, е ранее не описаны, их характеристики приведены в табл. 1. Они представляют собой бесцветные, желтые или светло-зеленые высокоплавкие кристаллические вещества, растворимые в ДМСО и ДМФА, мало растворимые в обычных органических растворителях. В отличие от исходных N-гетериламидов I, комплексные соединения не дают окрашивания со спиртовым раствором хлорида железа(III), что свидетельствует о депротонизации лиганда в ходе реакции.

В ИК-спектрах новых синтезированных хелатов присутствуют полосы поглощения валентных колебаний NH групп в области 3245–3335 см<sup>-1</sup>, амидных карбонильных групп в области 1685–1710 см<sup>-1</sup>, а также полосы поглощения группы C<sup>4</sup>=O и C=N, C=C связей в области 1570–1625 см<sup>-1</sup>. Полоса поглощения карбонильных групп C<sup>4</sup>=O смещена в область низших частот на 10–15 см<sup>-1</sup>, по сравнению с исходными соединениями I, что подтверждает участие этих групп в образовании более прочной координационной связи и хорошо согласуется с литературными данными [4, 5].

### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры записаны на приборе ФСМ-1201 (Россия) в пасте в вазелиновом масле. Химическую чистоту соединений и протекание реакции контролировали методом ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системе эфир — бензол — ацетон, 10:9:1, пятна детектировали парами йода. Данные элементного анализа синтезированных веществ соответствуют вычисленным значениям.

**Бис{3-(4-хлорфенил)-1-[N-2-(1,3,4-тиадиазолил)]-карбоксамидо-1,3-пропандионато}медь (IIз).** К суспензии 6,19 г (0,02 моль) N-[2-(1,3,4-тиадиазо-

## Характеристики новых бис[3-арил-1-(N-гетерил)карбоксамидо-1,3-пропандионато]меди (Пж, з), цинка (Ша, в, г, и – л), кадмия (IVa – в, е)

Соединение	Выход, %	Т. пл. (разл.), °С	Брутто-формула	Молек. масса	ИК-спектры, $\nu_{\max}$ , $\text{см}^{-1}$		
					NHCO	CONH	C <sup>4</sup> =O, C=N, C=C
Пж	46	228 – 230	C <sub>42</sub> H <sub>36</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> Cu	816,33	3280	1685, 1665*	1610, 1570
Пз	87	298 – 300	C <sub>24</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Cu	680,98	3275	1700	1610, 1580
Ша	56	320 – 321	C <sub>30</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> Zn	599,89	3330	1710	1610, 1575
Пв	95	264 – 266	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Zn	611,94	3250	1685	1605, 1595
Пг	74	282 – 284	C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Zn	641,97	3245	1685	1605, 1580
Пш	72	> 325	C <sub>24</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Zn	682,82	3280	1705	1605, 1580
Пк	69	243 – 245	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Zn	710,87	3270	1685	1610, 1590
Пл	78	276 – 278	C <sub>34</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> Zn	746,87	3105**ш 3265	1710	1625, 1575
IVa	83	308 – 310	C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> Cd	646,93	3325	1705	1610, 1580
IVб	87	> 325	C <sub>30</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> Cd	646,93	3335	1700	1600, 1580
IVв	79	330 – 332	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> Cd	658,98	3280	1700	1610, 1575
IVе	80	242 – 244	C <sub>34</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> Cd	725,01	3110**ш 3295	1695	1625, 1580

\* Отнесен к C=O пиразола, \*\* отнесен к NH гетероцикла.

лил)]амида 2-гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеновой кислоты (Ин) в 50 мл спирта этилового прибавляют раствор 2,24 г (0,01 моль) CuCl<sub>2</sub> · 5H<sub>2</sub>O в 20 мл того же растворителя, перемешивают до полного растворения реагента и выдерживают при комнатной температуре в течение 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают горячим толуолом и высушивают.

Соединение Пж получено аналогично.

**Бис[3-фенил-1-[N-2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил)]карбоксамидо-1,3-пропандионато}цинк (Пг).** К суспензии 5,78 г (0,02 моль) N-[2-(5-метил-1,3,4-тиадиазолил)]амида 2-гидрокси-4-оксо-4-фенил-2-бутеновой кислоты (Ид) в 45 мл спирта этилового прибавляют раствор 1,36 г (0,01 моль) ZnCl<sub>2</sub> в 20 мл того же растворителя, перемешивают до полного растворения реагента и выдерживают при комнатной температуре в течение 48 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают горячим этилацетатом и высушивают.

Соединения Ша, в, и, к, л получены аналогично.

**Бис[3-фенил-1-[N-(2-бензимидазолил)]карбоксамидо-1,3-пропандионато}кадмий (IVе).** К раствору 6,14 г (0,02 моль) N-(2-бензимидазолил)амида 2-гидрокси-4-оксо-4-фенил-2-бутеновой кислоты (Иж) в 50 мл диоксана прибавляют раствор 2,28 г (0,01 моль) CdCl<sub>2</sub> · 2,5H<sub>2</sub>O в 25 мл спирта этилового и нагревают до температуры кипения. Реакционную смесь охлаждают до 0 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают горячим толуолом и высушивают.

Соединения IVa – в получены аналогично.

#### Экспериментальная биологическая часть

Острую токсичность изучали на белых беспородных мышах обоего пола массой 18 – 22 г. Соединение вводили перорально в виде взвеси в 2 % крахмальном растворе однократно, после чего животные находи-

лись под наблюдением в течение 7 сут. Показателем токсичности служила доза, вызывающая к концу опыта гибель 50 % животных (ЛД<sub>50</sub>) [6, 7]. Каждое соединение испытывали на 6 животных.

Антимикробную активность определяли по отношению к штаммам *St. aureus* ATCC 6538-P и *E. coli* ATCC 25922 методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [8]. В качестве растворителя использовали деметилформамид. Посевы производили в мясопептонный бульон (рН 7,0) с раз-

Таблица 2  
Антимикробная активность комплексных соединений II – IV

Соединение	МИК, мкг/мл		Соединение	МИК, мкг/мл	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherihia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherihia coli</i>
Па	250	250	Пж	125	125
Пб	250	125	Пз	500	500
Пв	125	125	Пш	500	1000
Пг	250	500	Пк	1000	1000
Пд	125	125	Пл	500	1000
Пе	250	250	IVa	2,0	2,0
Пж	250	125	IVб	15,6	62,0
Пз	500	500	IVв	2,0	3,9
Пи	500	500	IVг	125	125
Пк	1000	1000	IVд	250	62,0
Пл	125	125	IVе	125	250
Пм	250	250	IVж	250	31,0
Пн	1000	1000	IVз	62,0	62,0
По	1000	1000	IVи	1,0	1,0
Ша	31,0	3,9	IVк	250	125
Пб	125	500	IVл	125	125
Пв	125	250	CuCl <sub>2</sub> · 5H <sub>2</sub> O	500	500
Пг	250	500	ZnCl <sub>2</sub>	250	250
Пд	31,0	62,0	CdCl <sub>2</sub> · 2,5H <sub>2</sub> O	125	125
Пе	250	500	Хлоргексидин	125	125

Таблица 3  
**Антимикробная активность соединений IIIa, IVa, в, и по отношению к музейным штаммам микроорганизмов**

Соединение	МИК, мкг/мл					
	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>B. cereus</i>	<i>B. anthracis</i>
IIIa	62,0	500	62,0	62,0	62,0	62,0
IVa	15,6	125	15,6	7,8	7,8	15,6
IVв	15,6	250	15,6	7,8	15,6	62,0
IVи	7,8	125	7,8	3,9	3,9	3,9

личной концентрацией испытуемых соединений. Микробная нагрузка составляла 250 000 микробных тел на 1 мл. Через 18 – 20 ч выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при температуре 37 °С фиксировали результат. Для всех исследуемых соединений определяли минимальные ингибирующие концентрации (МИК) в мкг/мл. В качестве препарата сравнения использовали хлоргексидин. Кроме того эффект соединений сравнивали с дихлоридами меди, цинка и кадмия.

Для хелатов IIIa, IVa, в, и, проявивших высокую бактериостатическую активность, были проведены углубленные исследования по отношению к тест-культурам Всероссийского музея патогенных микроорганизмов *S. epidermidis* ATCC 14990, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885 – 653, *B. subtilis* ATCC 6633, *B. cereus* ATCC 8035, *B. anthracis* ATCC 010021.

Установлено, что большинство изученных комплексных соединений II – IV обладает антимикробной активностью (табл. 2), которая зависит, в первую очередь, от природы металла и характера гетероцикла. Среди медных хелатов II выявлено лишь 3 соединения

(IIв, д, л), обладающих активностью, сравнимой с действием хлоргексидина. Химическая модификация N-гетериламидов I до цинковых производных III позволила существенно увеличить их активность при использовании в качестве гетероциклического заместителя 2-пиридила (соединения IIIa, д). В целом, наибольшей активностью, значительно превышающей препарат сравнения, обладают кадмиевые хелаты IV, содержащие в своей структуре тиазольные и пиридиновые фрагменты.

Проведенное расширенное исследование соединений IIIa, IVa, в, и по отношению к музейным штаммам микроорганизмов подтвердило их широкий спектр антимикробного действия, включая противогрибковый эффект (табл. 3).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. С. Андрейчиков, А. В. Милютин, И. В. Крылова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **24**(7), 33 – 35 (1990).
2. А. В. Милютин, Л. Р. Амирова, Ф. Я. Назметдинов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **30**(6), 47 – 49 (1996).
3. А. В. Милютин, Л. Р. Амирова, И. В. Крылова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **31**(1), 32 – 35 (1996).
4. Н. А. Пулина, В. В. Залесов, П. А. Мокин, *Баш. хим. журн.*, **14**(3), 52 – 56 (2007).
5. В. В. Скопенко, В. М. Амирханов, Т. Ю. Слива и др., *Успехи химии*, **73**(8), 797 – 813 (2004).
6. В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. И. Демченко, *Фармакол. и токсикол.*, **4**, 497 – 502 (1978).
7. Р. У. Хабриев (ред.), *Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ*, Медицина, Москва (2005), сс. 41 – 54.
8. В. П. Фисенко (ред.), *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, ИИА “Ремедиум”, Москва (2000), сс. 264 – 273.

Поступила 20.03.08

## SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF COMPLEX COMPOUNDS BASED ON N-HETERYLAMIDES OF 4-ARYL-2-HYDROXY-4-OXO-2-BUTENOIC ACIDS

N. A. Pulina<sup>1</sup>, P. A. Mokin<sup>1</sup>, V. V. Yushkov<sup>1</sup>, V. V. Zalesov<sup>2</sup>, T. F. Odegova<sup>1</sup>, M. V. Tomilov<sup>1</sup>, and K. V. Yatsenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia;

<sup>2</sup> Perm State University, Perm, Russia

The interaction of N-heterylamides of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic acids with dichlorides of copper, zinc, and cadmium led to the formation of bis[3-aryl-1-(N-heteryl)carboxamido-1,3-propanedionato]-copper, -zinc and -cadmium, respectively. Compounds with high antimicrobial activity were found among these products.