

Л. П. Юнникова¹, Т. А. Акентьева¹, Г. А. Александрова²**СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОВ И ИМИНОВ С ЦИКЛОГЕПТАТРИЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Пермская государственная сельскохозяйственная академия имени академика Д. Н. Прянишникова", Пермь, Россия, e-mail: yunnikova@yahoo.com, akentjeva-perm@rambler.ru;

² Естественно-научный институт Пермского государственного университета, Пермь, Россия

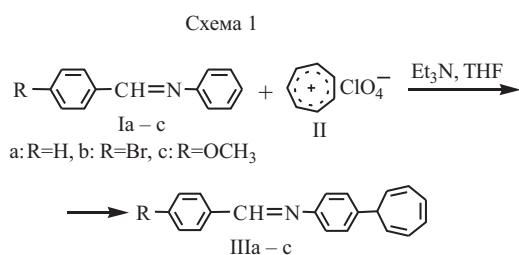
Тропилированием иминов получены: N-бензилиден-4-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилин (IIIa), N-(4-бромфенилметилден)-4¹-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилин (IIIb), N-(4-метоксифенилметилден)-4¹-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилин (IIIc). 4-(5-Дибензо[*a,d*]циклогептен-5-ил)анилин (V) получен реакцией анилина с дибензосуберенолом (VI), а N-бензилиден-4-(5-дибензо[*a,d*]циклогептен-5-ил)анилин (IV) из бензальанилина и соединения (V). Изучение их антимикробактериальной активности показало, что соединения IIIa, IIIc и IV обладают ингибирующим действием в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* в концентрации > 1000 мгк/мл, соединения IIIa и V соответственно ингибируют рост бактерий *Escherchia coli* или грибов *Candida albicans* в концентрации 1000 мгк/мл.

Ключевые слова: синтез; противомикробная активность; N-арилметилден-4-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилины.

1,3,5-Циклогептариеновый цикл входит в состав многих природных биологически активных соединений (колхамин, колхицин), используемых для лечения опухолевых заболеваний [1]. 1,3,5-Циклогептарие и его производные (тропон, трополон) обладают бактерицидной [2,3] активностью, а соединения, содержащие фрагмент 5Н-дибензо[*a,d*]циклогептена (дибензосуберена), являются антидепрессантами [4] и могут быть использованы при лечении опухолевых заболеваний [5].

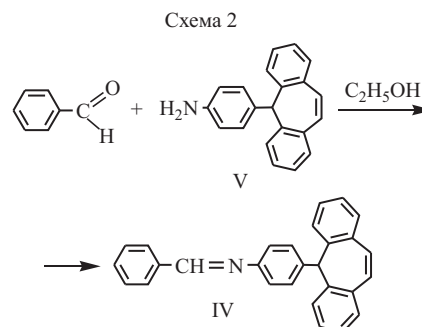
В данном сообщении показано, что ранее неизвестные имины, содержащие биогенные циклы тропилидена или дибензосуберена, можно получить новым методом – тропилированием оснований Шиффа катионом тропилия или традиционным способом – взаимодействием бензальдегида с анилином [6].

Взаимодействием N-арилметилденанилинов (иминов) (Ia – c) с перхлоратом тропилия (II) в присутствии триэтиламина и тетрагидрофурана (схема 1) были получены N-арилметилден-4-(1-циклогепта-2,4,6-триенил)анилины (IIIa – c). Реакция протекает при комнатной температуре в течение 2 ч с выходом (IIIa – c) 26 – 27%.

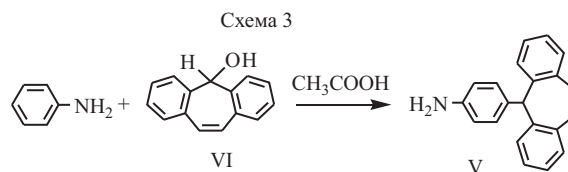


Имин, содержащий дибензосуберенильный фрагмент, N-арилметилден-4-(5-дибензо[*a,d*]циклогептен)анилин (IV) синтезирован из бензального альдеги-

да и 4-(5-дибензо[*a,d*]циклогептен-5-ил)анилина (V) (схема 2).



4-(5-Дибензо[*a,d*]циклогептен-5-ил)анилин (V) получен взаимодействием анилина с дибензосуберенолом (5Н-дибензо[*a,d*]циклогептен-5-олом) (схема 3).



Строение полученных соединений подтверждено масс- и ЯМР ¹H спектрами.

Изучена антимикробактериальная активность соединений IIIa – c, IV и V на 3 музейных условно-патогенных микроорганизмах: *Staphylococcus aureus* (штамм 906), *Escherchia coli* (штамм 1257), *Candida albicans* № 24433 ATCC. Установлено, что соединения IIIa, IIIc и IV обладают ингибирующим действием в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* в концентрации >1000 мгк/мл, соединения IIIa и V соответственно ингибируют рост бактерий *Escherchia coli* или грибов *Candida albicans* в концентрации 1000 мгк/мл. Для со-

единения IIIb в аналогичных условиях антимикобактериальные свойства не обнаружены.

Результаты исследований антимикобактериальной активности приведены в таблице.

Экспериментальная химическая часть

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

Имины (Ia – c) получены по методу [6], перхлорат тропилия получен по методу [7], дибензосуберенол использовали коммерческий (фирма “Вектон” Санкт-Петербург).

N-Бензилиден-4-(1-циклопента-2,4,6-триенил)-анилин (IIIa). Растворяют 0,056 г N-бензилиденанилина (Ia) (0,3 ммоль) в 3 мл тетрагидрофурана, затем добавляют 0,057 г (0,3 ммоль) перхлората тропилия (II) и 0,015 г (0,15 ммоль) триэтиламина. Смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре, нейтрализуют до pH = 7 и отфильтровывают осадок. Выход 0,021 г (26 %), белые кристаллы с т. пл. 59 – 60 °C (этанол). ЯМР ^1H спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 2,75 (т, $J_{1,2}$ 5,7 Гц, $J_{2,3}$ 5,4 Гц, 1H, C^1H в C_7H_7), 5,41 – 5,46 (дд, 2H, $\text{C}^{2,7}\text{H}$ в C_7H_7), 6,24 – 6,28 (м, 2H, $\text{C}^{3,6}\text{H}$ в C_7H_7), 6,75 (т, $J_{1,2}$ 3,3 Гц, $J_{2,3}$ 3,0 Гц, 2H, $\text{C}^{4,5}\text{H}$ в C_7H_7), 7,22 – 7,26 (д.д, 2H, *орто*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$), 7,39 (д, $J=8,4$, 2H, *мета*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$), 7,46 – 7,49 (м, 3H, *мета*- и *пара*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}$), 7,89 – 7,92 (д.д, 2H, *орто*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}$), 8,49 (с, 1H, CH=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 271 (100), 194 (6), 180 (2), 167 (80), 91 (5), 77 (6).

Аналогичной методикой получены N-арилметилен-4-(1-циклопента-1,3,5-триенил)анилины (IIIb, c).

N-(4-Бромфенилметил)-4¹-(1-циклопента-2,4,6-триенил)анилин (IIIb). Выход 0,03 г (27 %), жёлтые кристаллы с т. пл. 143 – 144 °C (этанол). ЯМР ^1H спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 2,75 (т, J 5,4 Гц, 1H, C^1H в C_7H_7), 5,40 – 5,45 (дд, 2H, $\text{C}^{2,7}\text{H}$ в C_7H_7), 6,24 – 6,29 (м, 2H, $\text{C}^{3,6}\text{H}$ в C_7H_7), 6,73 – 6,76 (м, 2H, $\text{C}^{4,5}\text{H}$ в C_7H_7), 7,21 – 7,24 (дд, 2H, *орто*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$), 7,39 (д, J 8,4 Гц, 2H, *мета*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$), 7,59 – 7,61 (дд, 2H, *мета*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}$), 7,75 – 7,78 (дд, 2H, *орто*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}$), 8,43 (с, 1H,

CH=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 349 (46), 194 (5), 168 (14), 167 (100), 91 (5), 76 (8).

N-(4-Метоксифенилметил)-4¹-(1-циклопента-2,4,6-триенил)анилин (IIIc). Выход 0,025 г (27%), белые кристаллы с т. пл. 108 – 109 °C (этанол). ЯМР ^1H спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 2,74 (т, J 5,4 Гц, 1H, C^1H в C_7H_7), 3,87 (с, 3H, OCH_3), 5,41 – 5,46 (дд, 2H, $\text{C}^{2,7}\text{H}$ в C_7H_7), 6,23 – 6,29 (м, 2H, $\text{C}^{3,6}\text{H}$ в C_7H_7), 6,75 (т, $J_{1,2}$ 3,3 Гц, $J_{2,3}$ 3,0 Гц, 2H, $\text{C}^{4,5}\text{H}$ в C_7H_7), 6,96 – 6,99 (дд, 2H, *орто*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$), 7,19 – 7,22 (дд, 2H, *мета*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$); 7,35 – 7,39 (дд, 2H, *мета*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}$), 7,82 – 7,87 (дд, 2H, *орто*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}$), 8,41 (с, 1H, CH=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 301 (100), 270 (1), 167 (74), 134 (3), 91 (8), 76 (3).

N-Бензилиден-4-(5H-дибензо[*a,d*]циклопентен-5-ил)анилин (IV). К 0,14 г (0,5 ммоль) дибензосуберениланилина (V) добавляют 5 мл этилового спирта и 0,05 г (0,5 ммоль) бензальдегида, смесь нагревают до полного растворения компонентов, охлаждают, выпавший осадок отделяют. Кристаллы промывают эфиром. Выход 0,16 г (89 %), белые кристаллы с т. пл. 186 – 187 °C (гексан). Спектр ЯМР ^1H спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 5,37 (с, 1H, C^5H в $\text{C}_{15}\text{H}_{11}$), 6,59 (д, J 8,1 Гц, 2H, *орто*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$), 6,72 (с, 2H, C^{10-11}H в $\text{C}_{15}\text{H}_{11}$), 6,92 (д, J 8,4 Гц, 2H, *мета*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-N}$), 7,25 – 7,50 (м, 11H: 2H *мета*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}$, 1H *пара*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}$, 8H $\text{C}^{1-4, 6-9}\text{H}$ в $\text{C}_{15}\text{H}_{11}$), 7,82 (дд, 2H, *орто*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}$), 8,36 (с, 1H, CH=N). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 371 (100), 267 (23), 191 (18), 90 (3), 77 (2).

4-(5H-Дибензо[*a,d*]циклопентен-5-ил)анилин (V). К раствору 0,21 г (1 ммоль) дибензосуберенола в 4 мл уксусной кислоты добавляют 0,14 г (1,5 ммоль) анилина, перемешивают 4 ч при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляют 10 мл воды и нейтрализуют до pH 7, осадок отфильтровывают. Выход 0,23 г (82 %), белые кристаллы с т. пл. 152 – 153 °C (гексан). ЯМР ^1H спектр (CDCl_3), δ , м.д.: 3,50 (уш. с, 2H, NH_2), 5,27 (с, 1H, C^5H в $\text{C}_{15}\text{H}_{11}$), 6,33 – 6,40 (м, 4H, C_6H_4), 6,71 (с, 2H, C^{10-11}H в $\text{C}_{15}\text{H}_{11}$), 7,25 – 7,45 (м, 8H, $\text{C}^{1-4, 6-9}\text{H}$ в $\text{C}_{15}\text{H}_{11}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 283 (100), 282 (45), 281 (5), 267 (13), 191(15), 190 (6), 91 (100), 77 (5).

Антимикобактериальная активность соединений III – V

Соединения	<i>E. coli</i>		<i>St. aureus</i>		<i>St. epidermis</i>		<i>St. saprophyticus</i>		<i>Cand. albicans</i>	
	МИК*	МБК**	МИК*	МБК**	МИК*	МБК**	МИК*	МБК**	МИК*	МФК***
IIIa	1000	–	> 1000	–	–	–	–	–	1000	–
IIIb	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
IIIc	–	–	> 1000	–	–	–	–	–	–	–
IV	–	–	> 1000	–	–	–	–	–	–	–
V	1000	–	–	–	–	–	–	–	1000	–

* МИК – минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл;

** МБК – минимальная бактерицидная концентрация, мкг/мл;

*** МФК – минимальная фунгицидная концентрация, мкг/мл;

(–) – отсутствие противомикробного действия.

Для исследований использовали общепринятый метод двукратных серийных разведений [8]. Эксперименты начинали с подготовки исходных разведений на питательном бульоне музейных штаммов из суточной агаровой культуры по оптическому стандартному образцу мутности на 10 МЕ. Микробная нагрузка соответствовала $2,5 \times 10^5$ микробных тел в 1 мл. Микробную взвесь вносили в приготовленные разведения препаратов в питательной среде. Факт ингибирования роста бактерий и дрожжеподобных грибов наблюдали после 20 ч термостатирования при 37 °С. Результаты фиксировали через 7 сут при 37 °С, а окончательно – после высева на твердый скошенный агар (РПА). Противомикробную (ингибирующую, бактерицидную и фунгицидную) активность оценивали по минимально действующей концентрации.

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, т. 2, ООО Новая волна, Москва (2002), сс. 432 – 433.
2. T. J. Trust and K. H. Bartlett, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **8**(3), 381 – 383 (1975).
3. T. J. Trust, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **7**(5), 500 – 506 (1975).
4. Патент Франции 1570404 (1969); *РЖ Химия*, 12Н 561П (1970).
5. Патент США 6440989 (2002); *РЖ Химия*, 03.11-190.106П (2003).
6. Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, Химия, Москва (1968), сс. 470 – 472.
7. Д. Н. Курсанов, М. Е. Вольпин, *Докл. АН СССР*, **113**(2), 339 – 342 (1957).
8. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), с. 318.

Поступила 18.01.12

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF AMINES AND IMINES WITH CYCLOHEPTATRIENE FRAGMENTS

L. P. Yunnikova¹, T. A. Akent'eva¹, and G. A. Aleksandrova²

¹ Perm State Agricultural Academy, Perm, 614000 Russia;

² Institute of Natural Sciences, Perm State University, Perm, 614990 Russia

N-benzylidene-4-(1-cyclohepta-2,4,6-trienyl)aniline (IIIa), N-(4-bromphenylmethylene)-41-(1-cyclohepta-2,4,6-trienyl)aniline (IIIb), and N-(4-methoxyphenylmethylene)-41-(1-cyclohepta-2,4,6-trienyl)aniline (IIIc) were obtained by tropylation of the corresponding imines. 4-(5-Dibenzo[a, d]cyclohepten-5-yl)aniline (V) was obtained by the reaction of aniline with dibenzosuberone (VI), and N-benzylidene-4-(5-dibenzo[a, d]cyclohepten-5-yl)aniline (IV) was obtained from N-benzylideneaniline and compound V. The study of antimycobacterial activity of the synthesized compounds showed that compounds IIIa, IIIc, and IV exhibit inhibitory activity against *Staphylococcus aureus* at concentrations 1000 µg/ml. Compounds IIIa and V at 1000 µg/ml inhibit the growth of *Escherchia coli* and *Candida albicans*, respectively.

Key words: synthesis; N-aryl(methylene-4-(1-cyclohepta-2,4,6-trienyl)anilines; antimicrobial activity