

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИНОВ С АЗАКСАНТЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

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

² Естественно-научный институт федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет", Пермь, Россия

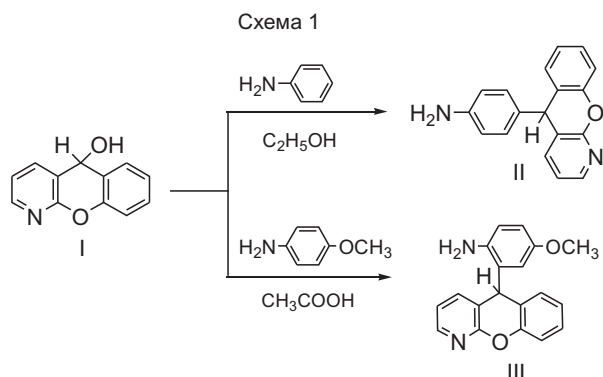
Гетерилированием первичных и вторичных ароматических аминов 1-азаксантгидролом получены [4-(5Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]амин, [2-(5Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-4-метоксифенил]амин и N-арилметил-[4-(5Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]амины. Изучение их антимикробной активности показало, что [4-(5Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]амин в интервале концентраций < 2000 < 1000 мгк/мл проявил ингибирующее действие в отношении культуры грибка *Candida albicans*, [2-(5Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-4-метоксифенил]амин и N-(*n*-нитрофенил)метил-[4-(5Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]амин замедляют рост культуры *Staphylococcus aureus* в интервале концентраций > 1000 < 2000 мгк/мл.

Ключевые слова: амины с азаксантиновым фрагментом, синтез, антимикробная активность.

Среди производных 1-азаксантина обнаружены биологически активные вещества, обладающие антигистаминным, бронхолитическим [1] или противовоспалительным [2] действием. Изучение антимикробной активности гетероаналогов азаксантина — ксантена и тиоксантина — позволило выявить их бактериостатическое действие в отношении *Staphylococcus aureus* [3].

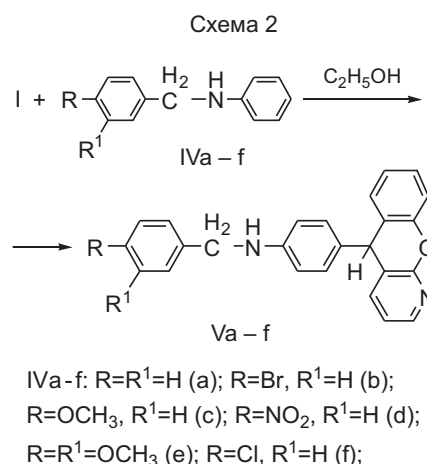
В данном сообщении описан синтез первичных и вторичных ароматических аминов, содержащих азаксантиновый фрагмент, и приведены результаты по исследованию их антимикробной активности.

Изучено взаимодействие 5-гидроксибензопирано[2,3-*b*]пиридина (1-азаксантгидрола, I) с ароматическими аминами — анилином и анизидином. В результате реакции получены [4-(5Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]амин (II) и [2-(5Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-4-метоксифенил]амин (III) (схема 1).



Взаимодействие 5-гидроксибензопирано[2,3-*b*]пиридина со вторичными ароматическими аминами (IVa – f) сопровождается образованием N-арилметил-[4-(5Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]аминов (Va – f) (схема 2).

Характеристики полученных соединений, масс- и ЯМР ¹H спектры представлены в табл. 1 и 2.



В ЯМР ¹H спектрах соединений II, III и Va – f имеются характерные сигналы азотинного протона CH=N группы гетероцикла в области 7,95 – 8,20 м.д. и протона C⁵H группы азаксантинового цикла в области 5,14 – 5,20 м.д. Спектры соединений Va – f имеют сигнал протона NH группы в виде уширенного синглета в области 3,95 – 4,25 м.д. и протонов группы CH₂ в области 4,18 – 4,42 м.д. Масс-спектры всех полученных соединений содержат соответствующие структуре молекулярные ионы, а спектры соединений Va – f имеют характерные сигналы с *m/z*: 258, 182 и 76.

Результаты исследований показали, что соединение II проявило ингибирующее действие в отношении культуры грибка *Candida albicans* в интервале концентраций < 2000 < 1000 мгк/мл. Противомикробное действие соединения II в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* в испытанных концентрациях

не обнаружено. Соединения III и Vd замедляют рост культуры *Staphylococcus aureus* в интервале концентраций > 1000 < 2000 мгк/мл. Соединения III и Vd не проявили противомикробного действия в испытанных концентрациях в отношении *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Для соединений Va – c, Ve – f в аналогичных условиях антимикробные свойства не обнаружены.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Mercury 300BB (300 МГц) (фирма Varian, USA), масс-спектры сняты на хроматомасс-спектрометре Agilent Technologies 6890N/5975B (фирма Agilent Technologies, USA), колонка HP-5ms (30 м × 0,25 мм, 0,25 μm). Элементный анализ осуществлен на анализаторе углерода, водорода, азота и серы CHNS-932 LECO Corporation (фирма LECO INSTRUMENTE GmbH, Germany). Результаты элементного анализа соответствуют расчетным данным для приведенных молекулярных формул II ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$), Va ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$), Vc ($\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$), Ve ($\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$), Vf ($\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OCl}$).

Вторичные амины получены по методу [4].

[4-(5Н-Хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]амин (II). Анилин и 5-гидроксибензопирано[2,3-*b*]пиридин (I), взятые в эквимолекулярных соотношениях 0,001 моль (0,12 и 0,25 г) в 5 мл этанола нагревают при 78 °С 5 мин в присутствии 1 капли концентрированной соляной кислоты. Полученный продукт нейтрализуют до pH = 7, осадок отфильтровывают, промывают водой. Сухой остаток перекристаллизовывают из этанола.

[2-(5Н-Хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-4-метокси-фенил]амин (III). Анизидин и 5-гидроксибензопирано[2,3-*b*]пиридин (I), взятые в эквимолекулярных соотношениях 0,001 моль (0,12 и 0,20 г) в 5 мл уксусной кислоты кипятят 1 ч. Полученный продукт нейтрализуют до pH = 7, осадок отфильтровывают, промывают водой. Сухой остаток перекристаллизовывают из этанола.

N-Бензил-4-(5Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-анилин (Va). 0,183 г N-бензиланилина (0,001 моль) и 0,199 г и 5-гидроксибензопирано[2,3-*b*]пиридина (I) (0,001 моль) в 10 мл этанола нагревают при 78 °С 20 мин в присутствии 1 мл концентрированной соляной кислоты. Полученную смесь нейтрализуют до pH = 7 и отфильтровывают осадок. Сухой осадок перекристаллизовывают из ацетона. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$.

N-Арилметил-[4-(5Н-хромено[2,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]амины (Vb – f) получены с помощью аналогичной методики. Растворитель для кристаллизации – этанол.

Экспериментальная фармакологическая часть

Противомикробную активность изучали на 3 мутуэльных условно-патогенных микроорганизмах: *Staphylococcus aureus* (штамм 906), *Escherichia coli* (штамм 1257), *Candida albicans* № 24433 ATCC. Для исследований использовали общепринятый метод двукратных серийных разведений [5]. 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 со-

Таблица 1

Масс-спектры и характеристики соединений II, III, V

Соединение	Выход %	Т. пл., °С	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$)	Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$)
II	40	150	274 (81), 258 (10), 182 (100), 76 (1)	Vc	40	155 – 156	394 (22), 258 (2), 182 (16), 76 (1)
III	50	230 – 233	304 (57), 211 (100), 121 (10), 76 (2)	Vd	42	148	409 (43), 258 (11), 182 (100), 76 (2)
Va	60	165 – 166	364 (100), 258 (15), 182 (85), 76 (2)	Ve	50	141 – 142	422 (62), 258 (21), 182 (100), 76 (3)
Vb	70	130 – 132	442 (52), 258 (17), 182 (100), 76 (4)	Vf	65	130 – 134	398 (91), 258 (15), 182 (100), 76 (3)

Таблица 2

Спектры ЯМР ^1H , δ , м.д. (CDCl_3) соединений II, III, V

Соединение	C^5H , с	$\text{CH}=\text{N}$, д цикла	Аг, м	Другие протоны
II	5,20	8,20	6,98 – 7,86	4,30 (с, 2H, NH_2)
III	5,20	7,95	6,65 – 7,54	4,30 (с, 2H, NH_2), 3,66 (с, 3H, OCH_3)
Va	5,16	8,15	6,52 – 7,41	4,26 (с, 2H, CH_2), 4,03 (с, 1H, NH)
Vb	5,17	8,16	6,50 – 7,45	4,23 (с, 2H, CH_2), 4,00 (с, 1H, NH)
Vc	5,16	8,15	6,52 – 7,41	4,18 (с, 2H, CH_2), 3,95 (с, 1H, NH), 3,77 (с, 3H, CH_3O)
Vd	5,17	8,18	6,47 – 7,51	4,42 (с, 2H, CH_2), 4,26 (с, 1H, NH)
Ve	5,15	8,14	6,53 – 7,41	4,18 (с, 2H, CH_2), 3,98 (с, 1H, NH), 3,84 (с, 3H, CH_3O) 3,82 (с, 3H, CH_3O)
Vf	5,14	8,13	6,48 – 7,39	4,22 (с, 2H, CH_2), 4,07 (с, 1H, NH)

ответствовала $2,5 \times 10^5$ 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, и окончательно — после высева на твердый скошенный агар (РПА). Максимально испытанная концентрация < 2000 мгк/мл. Противомикробную (ингибирующую и бактерицидную) активность оценивали по минимально действующей концентрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. F. J. Villani, T. A. Mann, E. A. Wefer, et al., *J. Med. Chem.*, **18**(1), 1 – 5 (1975).
2. M. Nakanishi, T. Oe, M. Tsuruda, H. Matsuo, et al., *Yakugaku Zasshi*, **96**(1), 99 – 109 (1976).
3. Л. П. Юнникова, Э. В. Воронина, *Хим.-фарм. журн.*, **30**(11), 31 – 32 (1995); L. P. Yunnikova, É. V. Voronina, *Pharm. Chem. J.*, **30**(11), 695 – 696 (1996)
4. А. с. СССР 472123, *Бюл. изобрет.*, № 20, 2 (1975).
5. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), с. 318.

Поступила 07.09.12

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF AMINES WITH AZAXANTHINE FRAGMENTS

L. P. Yunnikova^{1*}, V. Yu. Gorokhov¹, T. V. Makhova¹, and G. A. Aleksandrova²

¹ Perm State Agricultural Academy, Perm, 614000, Russia;

² Institute for Natural Sciences, Perm State University, Perm, 614990, Russia;

* e-mail: yunnikova@yahoo.com

The heterylation of primary and secondary aromatic amines by 1-azaxanthine hydrate yielded [4-(5H-chromeno[2,3-*b*] pyridine-5-yl)phenyl]amine, [2-(5H-chromeno[2,3-*b*]pyridine-5-yl)-4-methoxyphenyl]amine, and N-arylmethyl-[4-(5H-chromeno[2,3-*b*]pyridine-5-yl)phenyl]amines. The study of their antimicrobial activity showed that [4-(5H-chromeno[2,3-*b*]pyridine-5-yl)phenyl]amine in the range of concentrations within 1000 – 1000 µg/mL produced inhibitory effect on a culture of *Candida albicans* fungus, while [2-(5H-chromeno[2,3-*b*]pyridine-5-yl)-4-methoxyphenyl]amine and N-(*p*-nitrophenyl)methyl-[4-(5H-chromeno[2,3-*b*]pyridine-5-yl)phenyl]amine in the range of concentrations within 1000 – 2000 µg/mL slows down the growth of a culture of *Staphylococcus aureus*.

Keywords: amines with azaxanthine fragments, synthesis, antimicrobial activity