

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ N-(НИТРОФЕНИЛ)-АДАМАНТИЛ-1-КАРБОКСАМИДОВ И АДАМАНТАНСОДЕРЖАЩИХ ИОДИДОВ N-МЕТИЛПИРИДИНИЯ

© 2007 В.А. Ермохин, Ю.П. Зарубин, П.П. Пурыгин,¹ П.Н. Золотарев²

Синтезированы ароматические и гетероциклические производные адамантана и исследована их антибактериальная активность. Установлено, что наибольшей активностью обладают соединения, имеющие адамантановый заместитель в *пара*-положении по отношению к нитрогруппе и эндоциклическому азоту.

Введение

В течение многих десятилетий в качестве антибактериальных препаратов применяются различные соединения, содержащие нитрогруппу, например производные 5-нитрофурана. Препараты группы 5-нитрофуранов — химиотерапевтические средства с широким антимикробным спектром действия с преимущественной активностью в отношении достаточно широкого спектра аэробных бактерий; некоторые производные нитрофурана обладают также противогрибковым и антипротозойным действием. Среди многочисленных производных фурана, противомикробными свойствами обладают только соединения, содержащие нитрогруппу в положении 5 фуранового цикла. Различия по активности и по спектру антимикробного действия 5-нитрофуранов также зависят от заместителей в положении 2 цикла [1–5].

Результаты изучения чувствительности клинических штаммов бактерий подтверждают важное свойство класса нитросодержащих антимикробных препаратов — медленное развитие резистентности бактерий, даже несмотря на их длительное использование в медицине [6, 7]. Резистентность носит перекрестный характер только в пределах данного класса веществ. К тому же штаммы бактерий, устойчивые к сульфаниламидам, β -лактамам, аминогликозидам, тетрациклинам, фторхинолонам, остаются чувствительными к нитрофуранам. Нитрогруппа существенно значима для проявления антимикробных свойств также для ряда химических соединений: нитрофуранов, нитроимидазолов и хлорамфеникола; получе-

¹Владимир Анатольевич Ермохин, Юрий Павлович Зарубин, Петр Петрович Пурыгин, кафедра органической химии Самарского государственного университета, 443011, Россия, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

²Золотарев Павел Николаевич, кафедра общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Самарского государственного медицинского университета, 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

ны интересные данные о высокой антимикробной активности 6-нитропроизводных хинолона [8]. Из литературных данных известно [9], что способностью подавлять размножение некоторых бактерий обладает ряд производных четырехзамещенного аммония, в том числе и соли пиридиния. Адамантилсодержащие амиды никотиновой и изоникотиновой кислот и их четвертичные соли предложены в качестве антивирусных и противовоспалительных средств.

Результаты и их обсуждение

В связи с выше изложенным представляется интересным найти новые адамантилсодержащие соединения с антимикробной активностью, что и являлся целью этого исследования. Были поставлены следующие задачи: синтез и исследование антибактериальной активности адамантансодержащих нитропроизводных анилина и адамантансодержащих метилиодидов пиридиния.

Реакцией ацилирования хлорангидридом 1-адамантанкарбоновой кислоты (1) производных анилина (2а-д) были получены соединения (3а-д).

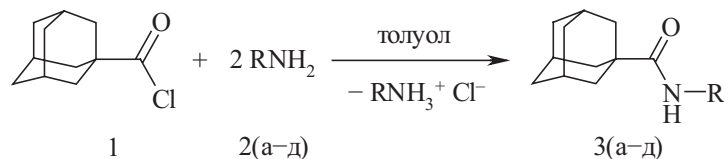
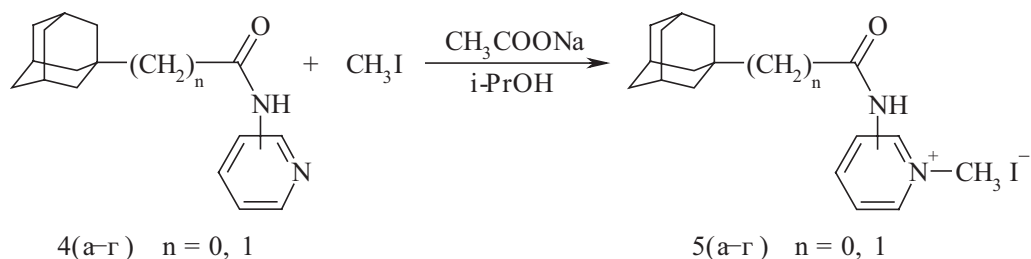


Рис. 2. R = 2-нитрофенил (3а), 3-нитрофенил (3б), 4-нитрофенил (3в), 2,6-дихлор-4-нитрофенил (3г), 2-нитро-4-метилфенил (3д)

Синтез соединений 3(а-д) описан нами в статье [10].

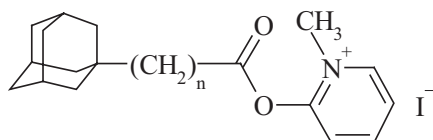
Далее нами было проведен синтез N-метилиодидов адамантилзамещенных соединений.

Синтез N-(1-метилпиридиний-3-ил)-адамантил-1-карбоксамид иодида (5а), N-(1-метилпиридиний-4-ил)-адамантил-1-карбоксамид иодида (5б), 2-(адамантил-1)-N-(1-метилпиридиний-3-ил)-ацетамид иодида (5в) и 2-(адамантил-1)-N-(1-метилпиридиний-4-ил)-ацетамид иодида (5г) осуществлялся взаимодействием исходных амидов с иодистым метилом в среде абсолютного изопропанола в присутствии ацетата натрия:



Синтез 1-метил-2-(адамантил-1-карбонилокси)пиридиний иодида (5д) осуществлялся аналогично:

Индивидуальность всех полученных соединений подтверждена методом ТСХ в этилацетате. Структура соединений доказана методом ИК спектроскопии и ^1H

5д $n = 0$

ЯМР. В табл. 1 представлены время реакции, температуры плавления, R_f и выходы, в табл. 2 представлены данные ИК и ^1H ЯМР спектроскопии полученных соединений.

Таблица 1

Время реакции, температуры плавления, R_f и выходы полученных соединений

Соединение	Время реакции, ч	Т пл., °C	R_f	Выход, %
5а	2	240–242 (с разл.)	0,11	81
5б	2	250–251 (с разл.)	0,10	77
5в	2	192–194 (с разл.)	0,16	91
5г	2	165–166 (с разл.)	0,14	84
5д	4	155–158 (с разл.)	0,12	45

В ИК спектрах полученных соединений наблюдаются полосы поглощения в области $1630\text{--}1690\text{ см}^{-1}$ и $3475\text{--}3300\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям связей N–H и C=O амидных групп, полосы поглощения в области примерно 1530 см^{-1} и 1470 см^{-1} , соответствующие колебанию пиридинового кольца. Деформационные колебания N–H проявляются в области $1590\text{--}1520\text{ см}^{-1}$.

В спектрах ^1H ЯМР характерны сигналы протонов каркаса адамантана в области 1.59–2.00 м.д. Также характерен сигнал протона амидной группы 9.52–11.22 м.д. и синглет с интегральной интенсивностью трех протонов метильной группы при эндоциклическом атоме азота в интервале 4.16–4.36 м.д.

В случае иодида 2-(адамантил-1)-N-(1-метил-пиридиний-4-ил)-ацетамида пиридиновое кольцо представлено двумя дублетами с константой спин-спинового взаимодействия равной 1.7 Гц.

Для 2-(адамантил-1)-N-(1-метил-пиридиний-3-ил)-ацетамид иодида характерно наличие триплета при 8.04 м.д. с интегральной интенсивностью для одного протона H5 пиридинового кольца и двух дублетов в области 8.47–8.61 м.д., а также синглета протона H2 при 9.38 м.д.

Антимикробную активность соединений изучали в отношении музейных штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* (ATCC 25922) [11]. Наличие антимикробных свойств определяли в условиях *in vitro* методом прямой диффузии в питательную среду — мясо-пептонный агар (МПА), предварительно засеянную тест-культурой с содержанием микробных тел $1 \cdot 10^5$ в 1 мл изотонического раствора NaCl. N-(нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамида 3(а–д) вносили в углубление лунок (диаметр 6 мм) питательной среды по 25 мкл в концентрациях 1 мг/мл в диметилсульфоксиде (ДМСО). После внесения соединений чашки Петри, засеянные микроорганизмами, инкубировались в течение 18–24 часов при $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Оценку результатов чувствительности микроорганизмов к N-(нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамидам осуществляли визуально, путем изме-

Таблица 2

Данные ИК и ^1H ЯМР спектроскопии

№	ИК спектр, ν , см^{-1}			Спектр ^1H ЯМР δ , м.д. от TMS	
	CH_2	CO-NHR	Остальные	H_{Ad} , H_{CH_2}	$\text{H}_{Ar(Het)}$, H_{NH}
5а	2846, 2912	3448, 1690, 1539	1504, 1439, 1223, 1176, 1072	1.66 с (12H, CH_2), 1.94 с (3H, CH_2), 4.25 с (3H, CH_3)	8.06 т (1H ₅ , Het); J=4, 8.49 д (1H ₆ , Het); J=2.7, 8.67 д (1H ₄ , Het); J=2, 9.43 с (1H ₂ , Het), 9.75 с (1H, NH)
5б	2850, 2904	3450, 1630, 1520	1454, 1323, 1238, 1080	1.73 с (12H, CH_2), 2.00 с (3H, CH_2), 4.16 с (3H, CH_3)	8.21 д (1H ₃ , Het); J=2.1, 8.69 д (1H ₆ , Het); J=2, 10.43 с (1H, NH)
5в	2890, 2850	3475, 1680, 1580	1530, 1500, 1330, 1320	1.67 с (12H, CH_2), 1.95 с (3H, CH_2), 2.19 с (2H, CH_2), 4.36 с (3H, CH_3)	8.04 т (1H ₅ , Het), J=4; 8.41 д (1H ₆ , Het), J=2.2; 8.67 д (1H ₄ , Het), J=1.4; 9.38 с (1H ₂ , Het), 10.89 с (1H, NH)
5г	2880, 2840	3360, 1630, 1590	1500, 1470, 1310, 1290, 1120	1.59 с (12H, CH_2), 1.93 с (3H, CH_2), 2.23 с (2H, CH_2), 4.16 с (3H, CH_3)	8.07 д (1H _{3,5} , Het); J=1.7, 8.69 д (1H _{2,6} , Het); J=1.7, 11.22 с (1H, NH)
5д	2880, 2840	1630	1590, 1500, 1470, 1310, 1290, 1120	1.67 с (6H, CH_2), 1.78 с (6H, CH_2), 1.96 с (3H, CH)	6.16 т (1H ₅ , Het), 6.30 д (1H ₆ , Het), 7.36 м (2H _{3,4} , Het)

рения диаметра зоны задержки роста (ДЗЗР) микроорганизмов вокруг лунки (с точностью ± 1 мм) [12]. При измерении зоны ориентировались на полную ингибицию видимого роста микроорганизмов. Тесты проводились 9-кратно.

Результаты представлены в табл. 3, где представлены зоны задержки роста микроорганизмов. В качестве препарата сравнения служил раствор 5-нитро-8-оксихинолина (5-НОК) [4].

Установлено, что все исследуемые соединения проявляют антимикробную активность. Среди изученных соединений наиболее выраженной активностью обладают соединения 3в и 3г, имеющие нитрогруппу в *пара*-положении к амидной группе. Вещества 3а и 3б, содержащие нитрогруппу в *орто*-положении, проявили антимикробную активность по отношению к грамположительным бактериям (*Staphylococcus aureus*). N-(3-нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамид (3д), имеющий нитрогруппу в *мета*-положении, проявил антимикробную активность по отношению к грамотрицательным бактериям (*Escherichia coli*), что объясняется особенностями строения клеточной стенки у этих микроорганизмов.

Вещества 3в и 3г по силе антимикробного действия превосходят вещество сравнения — используемый в медицине препарат 5-нитро-8-оксихинолин (5-НОК), что говорит о возможности их применения в качестве антимикробных препаратов.

Таблица 3

**Антимикробная активность
N-(нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамидов**

Соединение	Значения диаметра зоны задержки роста мм	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
ДМСО	0	0
5-НОК (тест)	15±1.2	10±0.3
3а	8±0.2	0
3б	7±0.4	0
3в	18±0.2	14±0.1
3г	16±0.7	15±0.5
3д	0	8±1

Также была обнаружена зависимость антимикробного действия адамантановых производных нитроанилинов от химической структуры, что стало первым этапом дальнейших исследований этой зависимости на большем числе соединений.

Антимикробную активность адамантилзамещенных иодидов метилпиридиния определяли по методике, описанной выше. Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Антимикробная активность адамантилзамещенных
N-(1-метилпиридиний)иодидов**

Соединение	Значения диаметра зоны задержки роста, мм	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
ДМСО	0	0
5-НОК (тест)	15±1.2	10±0.3
5а	0	0
5б	16±0.2	10±0.4
5в	0	0
5г	6±0.1	11±0.5
5д	0	0

Показано, что иодиды N-(1-метилпиридиний-4-ил)-адамантил-1- карбоксамида и 2-(1-адамантил)-N-(1-метилпиридиний-4-ил)-ацетамида проявляют умеренное антимикробное действие, сравнимое с действием антибиотика 5-нитро-8-оксихинолина. Метилиодиды производных 3-аминопиридина и 2-гидроксипиридина не обладают противомикробным действием.

Таким образом, нами был синтезирован ряд адамантилсодержащих соединений, из которых 4 соединения — N-(4-нитрофенил)-адамантил-1-карбоксамида, N-(4-нитро-2,6-дихлорфенил)-адамантил-1-илкарбоксамида, иодиды N-(1-метилпиридиний-4-ил)-адамантил-1-илкарбоксамида и 2-(1-адамантил)-N-(1-метилпиридиний-4-ил)-ацетамида обладают умеренным противомикробным действием.

Экспериментальная химическая часть

1. Синтез N-(1-метилпиридиний-3-ил)-адамантил-1-карбоксамида иодида. Раствор N-(пиридин-3-ил)-адамантил-1-карбоксамида (0,256 г, 1 ммоль) в 10 мл безводного изопропанола в один прием смешивали с иодистым метилом

(0,19 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2 часа. После охлаждения смеси на бане со льдом осадок отфильтровывали, промывали охлажденным до 0°C изопропанолом, высушивали в вакууме. Выход N-(1-метилпиридиний-3-ил)-адамантил-1-карбоксамид иодида 0,322 г (81%), т. разл. 240–242°C. R_f 0,11 (этилацетат).

2. Синтез N-(1-метилпиридиний-4-ил)-адамантил-1-карбоксамид иодида. Раствор N-(пиридин-4-ил)-адамантил-1-карбоксамид (0,256 г, 1 ммоль) в 10 мл безводного изопропанола в один прием смешивали с иодистым метилом (0,19 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2 часа. После охлаждения смеси на бане со льдом осадок отфильтровывали, промывали охлажденным до 0°C изопропанолом, высушивали в вакууме. Выход N-(1-метилпиридиний-4-ил)-адамантил-1-карбоксамид иодида 0,306 г (77%), т. разл. 250–251°C. R_f 0,10 (этилацетат).

3. Синтез 2-(адамантил-1)-N-(1-метилпиридиний-3-ил)-ацетамид иодида. Раствор 2-(адамантил-1)-N-(пиридин-3-ил)-ацетамида (0,268 г, 1 ммоль) в 10 мл безводного изопропанола в один прием смешивали с иодистым метилом (0,21 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2 часа. После охлаждения смеси на бане со льдом осадок отфильтровывали, промывали охлажденным до 0°C изопропанолом, высушивали в вакууме. Выход 2-(адамантил-1)-N-(1-метилпиридиний-3-ил)-ацетамид иодида 0,373 г (91%), т. разл. 192–194°C. R_f 0,16 (этилацетат).

4. Синтез 2-(адамантил-1)-N-(1-метилпиридиний-4-ил)-ацетамид иодида. Раствор 2-(адамантил-1)-N-(пиридин-4-ил)-ацетамида (0,268 г, 1 ммоль) в 10 мл безводного изопропанола в один прием смешивали с иодистым метилом (0,21 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2 часа. После охлаждения смеси на бане со льдом осадок отфильтровывали, промывали охлажденным до 0°C изопропанолом, высушивали в вакууме. Выход 2-(адамантил-1)-N-(1-метилпиридиний-4-ил)-ацетамид иодида 0,344 г (84%), т. пл. 165–166°C. R_f 0,14 (этилацетат).

5. Синтез 2-(1-адамантоилокси)-1-метилпиридиний иодида. Раствор 2-адамантанкарбоксамидопиридина (0,256 г, 1 ммоль) в 10 мл безводного изопропанола в один прием смешивали с иодистым метилом (0,19 мл, 1 ммоль). После этого реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 4 часа. После охлаждения смеси на бане со льдом осадок отфильтровывали, промывали охлажденным до 0°C изопропанолом, высушивали в вакууме. Выход 2-адамантанкарбоксамидометилпиридиний иодида 0,207 г (45%), R_f 0,12 (этилацетат).

Литература

- [1] Dodd, M.C. The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives / M.C.Dodd, W.B.Stillman // J.Pharmacol. Exptl. Therap. – 1944. – №82. – С. 8–11.
- [2] Dann, O., Bacteriostatisch wirkende Nitroverbindungen den Thiophens und Furans / O.Dann, E.F.Moller // Chem. Ber. – 1947. – №80. – С. 23–36.
- [3] Блюгер, А.Ф. Нитрофураны и их применение в медицине / А.Ф.Блюгер. – Изд-во Академии наук Латвийской ССР. – Рига, 1958.
- [4] Ed. Schnitzer, R.J., Chemotherapy of bacterial infections / Ed. R.J.Schnitzer, F.Hawking // Academic Press, Part I. – V. II. – New-York–London, 1964. – С. 37–70.

- [5] Падейская, Е.Н. Синтетические противобактериальные препараты / Е.Н. Падейская // Итоги науки. Фармакология, токсикология, проблемы химиотерапии. – М., 1967. – С. 7–54.
- [6] Страчунский, Л.С. Норфлоксацин (Нолицин) в лечении инфекций мочевыводящих путей / Л.С. Страчунский // Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных. Материалы международного симпозиума. – М., 1999. – С. 29–32.
- [7] Коровина, Н.А. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Л.С. Страчунский // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2002. – 4(4). – С. 337–346.
- [8] Левшин, И.Б. Новые направления в поиске антимикробных средств в ряду производных тиазолидин-4-она и 4-хинолон-3-карбоновой кислоты / И.Б. Левшин // Дисс. (научный доклад). докт. фарм. наук. – М., 1999.
- [9] Г.И. Даниленко [и др.] // Хим. фарм. журн. 1977. №6. С.70–73.
- [10] Ермохин, В.А. Синтез и гемолитическая активность *N*-адамантантоилзамещенных гетероциклических аминов и анилинов / В.А. Ермохин, П.П. Пурыгин, Н.А. Кленова // Вестник Самарского госуниверситета. Естественнонаучная серия. – 2004. – №4. – С. 138–144.
- [11] И.И. Белянин, С.Г. Сафонова // Проблемы туберкулеза. – №2. – 1999. – С. 48–49.
- [12] Лабинская А.С., Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований / А.С. Лабинская, Л.П. Блинкова, А.С. Ещина // М. Медицина. 2004. – 576 С.

Поступила в редакцию 13/*XII*/2006;
в окончательном варианте — 13/*XII*/2006.

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF *N*-(NITROPHENYL)-ADAMANTYL-1-CARBOXAMIDES AND ADAMANTANE DERIVATIVES OF *N*-METHYLPYRIDINE IODIDE

© 2007 V.A. Ermokhin, P.P. Purygin, Y.P. Zarubin³ P.N. Zolotarev⁴

In the paper the antibacterial activity of synthesized compound of adamantane. It is found that compound with adamantoyl radical in *para* have the highest activity level.

Aromatic and heterocyclic derivatives of adamantane are synthesized and their antibacterial activity is investigated. It is established that the compounds having adamantane substituent in *para*-position in relation to nitrogroup and endocyclic nitrogen have the highest activity level.

Paper received 13/*XII*/2006;
Paper accepted 13/*XII*/2006.

³Ermokhin Vladimir Anatolievich, Zarubin Yury Pavlovich, Purygin Pyotr Petrovich, Dept. of Organic Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russia.

⁴Zolotarev Pavel Nikolaevich, Dept. of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Samara, 443099, Russia.