

Химия

УДК 547.724

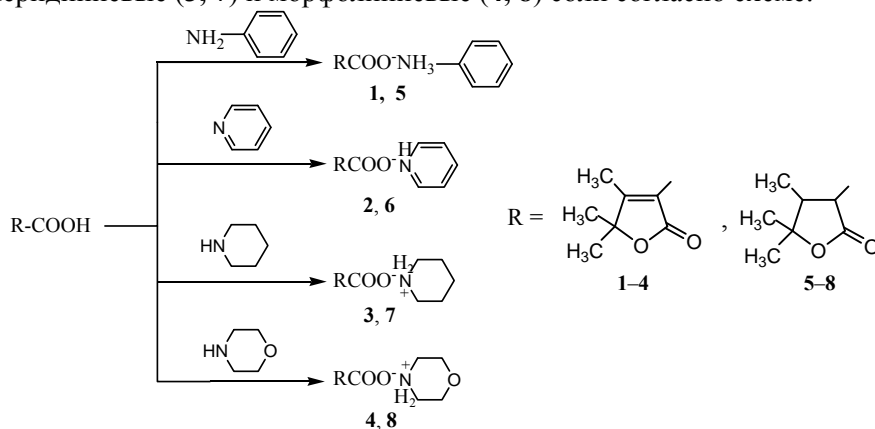
Г. Г. ТОКМАДЖЯН, А. А. МНАЦАКАНЯН, Л. С. БАЛАЯН, М. БИДАР, Р. В. ПАРОНИКЯН

СИНТЕЗ АНИЛИНИЕВЫХ, МОРФОЛИНИЕВЫХ, ПИПЕРИДИНИЕВЫХ И ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ 2,3,4,5-ТЕТРАГИДРО- И 2,5-ДИГИДРО-4,5,5-ТРИМЕТИЛ-2-ОКСОФУРАН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

На базе 2,3,4,5-тетрагидро- и 2,5-дигидро-4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновых кислот получены анилиниевые, морфолиниевые, пиперидиниевые и пиридиниевые соли. Изучена антимикробная активность синтезированных соединений и выявлена ее зависимость от их строения.

Большой интерес к производным насыщенных и ненасыщенных γ -лактонов обусловлен как их разносторонними синтетическими возможностями, так и широким спектром биологического действия. Многие представители этих классов соединений успешно применяются в медицинской практике в качестве веществ, оказывающих инотропное действие на сердечную мышцу (карденолиды), а также антибактериальных [1], противовирусных, противоопухолевых, антидиабетических, антиульцерогенных препаратов и т.д. [2, 3].

Ранее в [4] была изучена солеобразующая способность 3-карбокси-5,5-диалкил-2-бутен-4-олидов при их взаимодействии с различными аминами. С целью получения новых производных насыщенных и ненасыщенных γ -лактонов с предполагаемой биологической активностью нами были на базе 2,3,4,5-тетрагидро-[5] и 2,5-дигидро-4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновых кислот [6, 7] получены их анилиниевые (1, 5), пиридиниевые (2, 6), пиперидиниевые (3, 7) и морфолиниевые (4, 8) соли согласно схеме:



Все вышеуказанные реакции осуществлялись простым смешиванием эквимольных количеств исходных компонентов в эфире при комнатной температуре или слабом нагревании, что приводило к целевым солям с почти количественными выходами. Строение соединений **1–8** было доказано ИК- и ПМР-спектральными данными. Для выявления биологической активности соединений **1–8** они были проверены на антимикробную активность. Испытания были проведены в лаборатории химиотерапии ИТОХ НТЦ ОФХ НАН РА.

Антимикробная активность изучалась с использованием известного метода диффузии в агаре с нагрузкой 20 млн. микробных тел в 1 мл среды [8]. Опыты проводились на различных микробных штаммах: на грам-положительных стафилококках (*Staphylococcus aureus* 209 p:1) и грам-отрицательных кишечных и дизентерийных палочках (*Sh. Dysenteriae Flexneri* 6858, *Esherichia Coli* 0-55) в условиях разбавления в соотношении 1:20. Так как испытываемые соединения нерастворимы в воде, они были растворены в диметилсульфоксиде, который не обладает антимикробными свойствами.

Результаты антимикробного воздействия изучаемых соединений **1–8** оценивались величиной диаметра (d , мм) зоны подавления роста микроорганизмов. Опыты повторялись не менее трех раз, в качестве контроля было использовано широко известное лекарственное средство фуразолидон.

Как показало изучение антимикробной активности, соединения **1–8** в условиях разбавления в соотношении 1:20 обладают антибактериальной активностью в отношении всех использованных штаммов, подавляя рост микробов в зоне с диаметром 10–15 мм. Однако активности испытываемых соединений в зависимости от их химического строения довольно отличаются друг от друга. Так, морфолиновые и пиперидиновые соли проявляют слабую антимикробную активность ($d = 9–10$ мм), тогда как у фениламмониевых и пиридиниевых солей она более выражена ($d = 12–15$ мм). Было выявлено также, что насыщенность или ненасыщенность γ -лактонного кольца не оказывает существенного влияния на антимикробную активность. Следует отметить, что изученные соединения проявляют умеренную антимикробную активность по сравнению с контрольным фуразолидоном ($d=23–24$ мм).

На основании полученных данных можно сделать заключение, что указанный ряд соединений обладает антимикробными свойствами. Выявлена также определенная связь между их химическим строением и биологической активностью, что указывает на целесообразность поиска новых, более активных соединений в ряду насыщенных и ненасыщенных γ -лактонов.

Экспериментальная часть. ИК-спектры синтезированных соединений в вазелиновом масле сняты на спектрометре Specord 75 IR, спектры ЯМР – на Mercury–300 Varian с применением в качестве внутреннего стандарта тетраметилсилана. Чистота синтезированных соединений контролировалась методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе элюентов ацетон–бензол (1:2), проявление парами иода и в УФ-свете.

Взаимодействие 2,3,4,5-тетрагидро- и 2,5-дигидро-4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновых кислот с анилином, пиридином, пиперидином и морфолином (общая методика). К 0,006 моль 2,3,4,5-тетрагидро- и 2,5-дигидро-4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновых кислот, растворенных в 5 мл абс. диэтилового эфира, добавляют 0,007 моль соответствующего амина и

оставляют при комнатной температуре (или слабо нагревают) в течение 10–15 ч. Удаляют растворитель и получают соли **1–8**.

Анилиниевая соль 2,5-дигидро-4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновой кислоты (1). Выход 90%. $T_{пл.}$ 99–101⁰C (гексан:хлороформ=4:1). R_f 0,7. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1040, 1190, 1260, 1300 (C–O, C–N); 1580 (N^+H_2), 1640 (C=C лакт.), 1700 (C=O, COO⁻), 1740 (C=O лакт.).

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,50 с (6H, 2CH₃); 2,25 с (3H, CH₃); 6,25 м (3H, аром.); 6,96 м (2H аром.); 8,00 с (3H, NH₃).

Пиридиниевая соль 2,5-дигидро-4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновой кислоты (2). Выход 80%. $T_{пл.}$ 88–89⁰C (гексан:хлороформ=4:1). R_f 0,65. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1060, 1130 (аром. кольцо), 1270, 1300, 1340 (COO⁻, C–N), 1660 (C=C лакт.), 1700 (C=O, COO⁻), 1750 (C=O лакт.).

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,55 с (6H, 2CH₃); 2,32 с (3H, CH₃); 7,82–8,51 м (5H аром.).

Пиперидиниевая соль 2,5-дигидро-4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновой кислоты (3). Выход 80%. $T_{пл.}$ 139–140⁰C (ацетон). R_f 0,68. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1060, 1190, 1260, 1300 (C–N, C–O), 1580 (N^+H_2), 1620 (C=C лакт.), 1680 (C=O, COO⁻), 1740 (C=O лакт.).

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,25 м (2H, CH₂); 1,50 с (6H, 2CH₃); 2,20 с (3H, CH₃); 2,52 м (4H, 2CH₂); 3,43 м (4H, 2CH₂); 7,01 с (2H, NH₂).

Морфолиниевая соль 2,5-дигидро-4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновой кислоты (4). Выход 95%. $T_{пл.}$ 129–131⁰C (ацетон). R_f 0,57. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1090, 1170, 1290, 1360 (C–N, C–O), 1572 (N^+H_2), 1620 (C=C лакт.), 1680 (C=O, COO⁻), 1727 (C=O лакт.).

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,52 с (6H, 2CH₃); 2,25 с (3H, CH₃); 3,50 т (4H, $J=7,1$); 4,11 т (4H, $J=7,1$); 7,01 с (2H, NH₂).

Анилиниевая соль 2,3,4,5-тетрагидро-4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновой кислоты (5). Выход 65%. $T_{пл.}$ 175⁰C (ацетон). R_f 0,59. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1060, 1130 (аром.), 1040, 1190, 1260, 1300 (C–O, C–N), 1580 (N^+H_2), 1660 (C=O, COO⁻), 1740 (C=O лакт.).

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,10 д (3H, $J=6,9$); 1,26 с (3H); 1,49 с (3H); 2,74 д кв (1H, $J_1=12,4$; $J_2=6,9$); 3,72 д (1H, $J=12,4$); 6,45 м (3H аром.); 7,02 м (3H, аром.); 8,10 с (3H, NH₃).

Пиридиниевая соль 2,3,4,5-тетрагидро-4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновой кислоты (6). Выход 80%. $T_{пл.}$ 250⁰C. R_f 0,52. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 1060–1130 (аром.), 1270, 1300, 1340 (C–N, C–O), 1700 (C=O, COO⁻), 1750 (C=O лакт.).

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,15 д (3H, $J=7,0$); 1,22 с (3H); 1,46 с (3H); 2,68 д кв (1H, $J_1=12,1$; $J_2=7,0$); 3,70 д (1H, $J=12,1$); 7,90–8,60 м (5H, аром.).

Пиперидиниевая соль 2,3,4,5-тетрагидро-4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновой кислоты (7). Выход 83%. $T_{пл.}$ 220–225⁰C. R_f 0,55. ИК-спектр, ν , $см^{-1}$: 040, 1190, 1260, 1300 (C–O, C–N), 1580 (N^+H_2), 1650 (C=O, COO⁻), 1740 (C=O лакт.).

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,09 д (3H, $J=6,9$); 1,20 м (2H, CH₂); 1,30 с (3H, CH₃); 1,44 с (3H, CH₃); 2,30 м (4H, 2CH₂); 2,60 д кв (1H, $J_1=12,0$; $J_2=6,9$); 3,62 д (1H, $J=12,0$); 3,70 м (4H, 2CH₂); 7,00 с (2H, NH₂).

Морфолиниевая соль 2,3,4,5-тетрагидро-4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновой кислоты (8). Выход 81%. T_{пл.} 140–145⁰С. R_f 0,55. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1090, 1170, 1290, 1360 (C–N, C–O), 1570 (NH₂⁺), 1620 (C=O, COO⁻), 1727 (C=O лакт.).

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1,10 д (3H, J=7,0); 1,29 с (3H, 2CH₃); 1,46 с (3H, CH₃); 2,68 д кв (1H, J₁=12,4; J₂=7,0); 3,70 д (1H, J=12,4); 3,89 т (4H, J=7,0; 2CH₂); 4,15 т (4H, J=7,0; 2CH₂); 7,10 с (2H, NH₂).

Кафедра органической химии

Поступила 10.11.2010

ЛИТЕРАТУРА

1. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства. 15-ое изд-ие. М.: Новая волна, 2007, сс. 372–378, 627.
2. **Аветисян А.А., Токмаджян Г. Г.** Арм. хим. ж., 1993, т. 46, № 3–4, с. 219.
3. **Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г.** Хим. ж. Армении, 2007, т. 60, № 4, с. 698.
4. **Аветисян А.А., Меликян Г.С., Дангян М.Т.** Арм. хим. ж., 1972, т. 25, № 2, с. 140.
5. **Аветисян А.А., Меликян Г.С., Дангян М.Т., Мацоян С.Г.** ЖОрХ, 1972, т. 8, вып. 5, с. 961.
6. **Аветисян А.А., Татевосян Г.Е., Дангян М.Т.** Арм. хим. ж., 1971, т. 24, № 9, с. 777.
7. **Егоров Н.С.** Основы учения об антибиотиках. М.: Высшая школа, 1979, с. 168–176.

Գ. Գ. ԹՈՔՄԱԶՅԱՆ, Ա. Ա. ՄՆԱՏԱԿԱՆՅԱՆ, Լ. Ս. ԲԱԼԱՅԱՆ, Մ. ԲԻԴԱՐ,
Ռ. Վ. ՊԱՐՈՆԻԿՅԱՆ

2,3,4,5-ՏԵՏՐԱՀԻԴՐՈՒ ԵՎ 2,5-ԴԻՀԻԴՐՈՒ-4,5,5-ՏՐԻՄԵԹԻԼ-2-ՕՔՍՈՖՈՐԱՆ-3-ԿԱՐԲՈՆՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ԱՆԻԼԻՆԻՆՈՒՄԱՅԻՆ, ՄՈՐՖՈԼԻՆԻՆՈՒՄԱՅԻՆ, ՊԻՊԵՐԻԴԻՆԻՆՈՒՄԱՅԻՆ ԵՎ ՊԻՐԻԴԻՆԻՆՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՀԱԿԱՍԻԿՐՈՐԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

2,3,4,5-Տետրահիդրո- և 2,5-դիհիդրո-4,5,5-տրիմեթիլ-2-օքսոֆուրան-3-կարբոնաթթուների բազայի վրա սինթեզված են անիլինիումային, մորֆոլինիումային, պիպերիդինիումային և պիրիդինիումային աղերը: Ուսումնասիրված է սինթեզված աղերի հակամիկրոբային ակտիվությունը և բացահայտված է դրա կախվածությունը սինթեզված աղերի կառուցվածքից:

G. G. TOKMAJYAN, A. A. MNATSAKANYAN, L. S. BALAYAN, M. BIDAR, R. V. PARONIKYAN

SYNTHESIS OF ANILINE, MORPHOLINE, PIPERIDINE AND PYRIDINIUM SALTS OF 2,3,4,5-TETRAHYDRO- AND 2,5-DIHYDRO- 4,5,5-TRIMETHYL-2-OXOFURAN-3-CARBONIC ACIDS AND STUDY OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Summary

On the base of 2,3,4,5-tetrahydro- and 2,5-dihydro-4,5,5-trimethyl-2-oxofuran-3-carbonic acids were synthesized aniline, morpholine, piperidine and pyridinium salts. Antimicrobial activity of synthesized salts was studied and its dependence on the structure of synthesized salts was revealed.