

Ю. В. Короткий¹, Д. М. Дудікова², Н. О. Вринчану², О. А. Смертенко¹
 ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ¹, КИЇВ
 ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ², КИЇВ

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЧЕТВЕРТИННИХ СОЛЕЙ 1-[4-(1-АДАМАНТИЛ)-ФЕНОКСИ]-3-ДІАЛКІЛАМІНО-2-ПРОПАНОЛУ

Здійснено синтез, вивчено фізико-хімічні властивості та антимікробну активність четвертинних солей 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу.

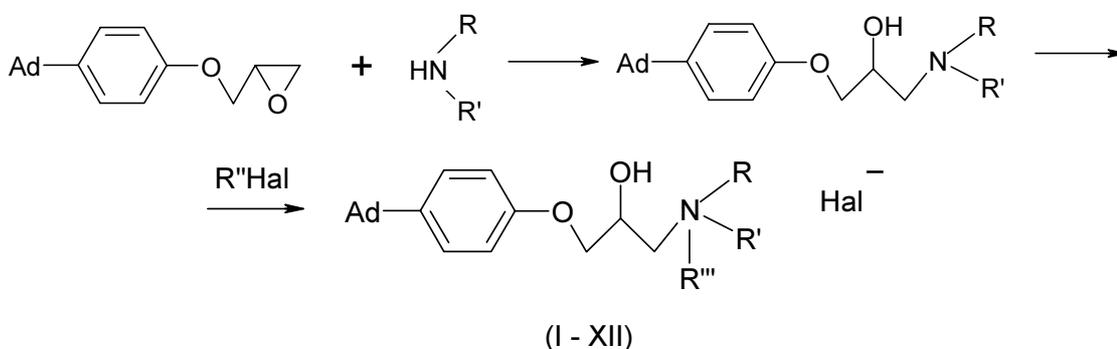
КЛЮЧОВІ СЛОВА: адамантан, діалкіламінопропаноли, антибактеріальна активність, антифунгальна дія.

ВСТУП. У клінічній практиці для лікування та профілактики захворювань, зумовлених патогенними мікроорганізмами, застосовують близько 30 груп антимікробних засобів. Незважаючи на своєчасне їх використання, кількість інфекційних захворювань не зменшується. Однією з причин недостатньої ефективності терапії є зниження чутливості збудників до антимікробних препаратів, що сприяє хронізації процесу та збільшує матеріальні витрати на лікування пацієнтів [5, 6]. Зменшення ефективності препаратів, зростання кількості антибіотикорезистентних штамів потребують пошуку активних сполук та розробки на їх основі нових антимікробних препаратів. Пошук активних речовин здійснюють як серед відомих класів, так і серед нових структур. У роботах [7, 8] раніше було показано, що похідні 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу, а також деякі їх четвертинні солі проявляють значні антибактеріальні та антифунгальні ефекти.

З метою пошуку нових протимікробних сполук було синтезовано четвертинні солі 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Синтез вихідного 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-2,3-епоксипропану описано в роботі [7].

Об'єкти дослідження – похідні 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу (I–XII) синтезовано шляхом взаємодії 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-2,3-епоксипропану з 50 % надлишком вторинних амінів при нагріванні в ізопропанолі. Отримані адамантановмісні аміноспирти без виділення обробляли 5 % надлишком галоїдних алкілів (CH₃I, C₆H₅CH₂Cl, 4-NO₂-C₆H₄CH₂Cl, 4-CH₃O-C₆H₄CH₂Cl, CH₂=CH-CH₂I) в ацетоні чи ацетонітрилі, реакційну суміш гріли протягом 10 год, у результаті чого одержували четвертинні солі 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу за такою схемою:



© Ю. В. Короткий, Д. М. Дудікова, Н. О. Вринчану, О. А. Смертенко, 2015.

Отримані сполуки являли собою білі чи злегка жовтуваті речовини, малорозчинні у воді, добре – в етанолі, ДМСО (табл. 1). Будову та індивідуальність доведено ходом синтезу, даними елементного аналізу, ІЧ- та ПМР-спектроскопії. Дані елементного аналізу (С, N, H) відповідали обчисленим. В ІЧ-спектрах (KBr, плівка, см^{-1}) синтезованих сполук виявляли характерні смуги поглинання гідроксильної групи 3500–3200, 2975–2840 см^{-1} (CH_2 , CH_3), коливання простого етерного зв'язку 1150–1100 см^{-1} ; смуги поглинання NO_2 -групи 1540–1510 та 1360–1340 см^{-1} . У ПМР-спектрах спостерігали характерні сигнали адамантильного замісника (1,71–2,05 м.д.), дублет дублетів CH_2 -групи бензильних фрагментів (4,70–5,24 м.д.), групу сигналів ароматичних протонів (6,86–8,32 м.д.).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. ПМР-спектри синтезованих речовин знято на приладі VARIAN VXP, робоча частота складала 299,945 МГц, розчинник – ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. ІЧ-спектри знято на приладі UR-20 в таблетках KBr.

1-[4-(1-Адамантил)фенокси]-3-(N-бензил морфоліній)-2-пропанол хлорид (I). Загальна методика одержання. Суміш 1,42 г (0,05 моль) 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-2,3-епокси-пропану, 0,65 г (0,075 моль) морфоліну в 5 мл ізопропанолу кип'ятили 6–8 год. Надлишок аміну та спирту випаровували у вакуумі, залишок розчиняли в 10 мл ацетону, додавали 0,055 моль хлористого бензилу, кип'ятили впродовж 10 год. Після охолодження до реакційної суміші додавали 5 мл сухого діетилового етеру, витримували 4–6 год при температурі +5–+8 °С. Осад, який випав, фільтрували, промивали діетиловим етером, перекристалізували із суміші ацетон – діетиловий етер 6:4. Вихід – 2,12 г (72 %). $T_{\text{топл}}$ – 211–213 °С (I).

Аналогічно було отримано інші четвертинні солі (II–XII).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Анти-мікробну активність синтезованих речовин (I–XII) визначали методом двократних серійних розведень [1, 9] у рідких поживних середовищах відносно грам-позитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), грам-негативних (*Escherichia coli* ATCC 25922) бактерій та грибів (*Candida albicans* NCTC 885/653). Мікробне навантаження складало: $1-2 \times 10^5$ КУО/мл (бактерії), $1-2 \times 10^4$ грибних елементів/мл (гриби). Для досліджень використовували рідкі середовища: Мюллера–Хінтона та Сабуро. Культури

інкубували в термостаті 18–24 год при 35–37 °С (бактерії) або 24–48 год при 30–32 °С (гриби). В експериментах препаратом порівняння слугував мірамістин. Антимікробну активність оцінювали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), який визначали як максимальне розведення речовин, при яких ріст візуально був відсутній упродовж визначеного експериментами часу. Результати наведено в таблиці 2.

Активність відносно грам-позитивних бактерій (*S. aureus*) проявили практично всі досліджені сполуки (за винятком сполуки IX), МІК – у діапазоні концентрацій 0,6–15,0 мкг/мл. Найбільш виражену антистафілококову дію спостерігали у сполук II, VII, XI, XII. За вираженням інгібуючого ефекту (МІК) усі сполуки мали переваги або не поступались препарату порівняння – мірамістину (крім сполук IV та VIII).

Відносно грам-негативних бактерій (*E. coli*) активність проявили сполуки I–VII. За ступенем вираження інгібуючого ефекту сполуки III, VI та VII переважали мірамістин.

Дослідження антифунгальних властивостей сполук показало, що усі вперше синтезовані речовини порушували ріст та розмноження грибів *C. albicans*, МІК – у діапазоні концентрацій 0,3–15,0 мкг/мл. Сполуки II, IV–VII, X за показником МІК переважали дію мірамістину.

На найбільш активні сполуки II, VI та VII отримано патенти України [2–4].

Таким чином, четвертинні солі 1-[4-(1-адамантил)-фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу проявили полівалентну дію, інгібували ріст та розмноження як бактерій, так і грибів, що свідчить про перспективність створення на основі цих сполук препаратів для лікування захворювань, зумовлених мікст-збудниками.

ВИСНОВКИ. 1. Синтезовано 12 нових четвертинних солей 1-[4-(1-адамантил)фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанолу, будову яких підтверджено елементним аналізом, ІЧ- та ПМР-спектроскопією.

2. Встановлено, що вперше синтезовані сполуки проявляють як мононаправлену дію (сполука IV), так і широкий спектр антимікробної активності (сполуки I–III, V–VII, X–XII), пригнічуючи ріст та розмноження бактерій і грибів.

3. Доцільним є подальше вивчення властивостей найбільш активних сполук II, VI та VII з метою оцінки перспективності створення на їх основі нових ефективних антимікробних препаратів.

Таблиця 1 – Фізико-хімічні властивості сполук (I–XII)

Сполука	T _{топл.} , °С	Вихід, %	Брутто-формула	ПМР-спектр, δ, м.д.			Сигнали протонів інших груп
				Ad	OH	Ar	
I	211–213	72	C ₃₀ H ₄₀ NO ₃ Cl	1,72 с (6H, 3xCH ₂) 1,83 с (6H, 3xCH ₂) 2,04 с (3H, 3xCH)	6,24 д	6,92 д (2H), 7,27 д (2H), 7,54 м, 7,67 м (5H, C ₆ H ₅)	3,56 м, 3,78 м (6H, N(CH ₂) ₃), 3,99 м, 4,05 м (6H, OCH ₂ , (CH ₂) ₂ O), 4,71 м (1H, CH), 4,90 д, 4,97 д (2H, CH ₂ Ph)
II	194–196	68	C ₃₃ H ₄₆ NO ₂ Cl	1,71 с (6H, 3xCH ₂) 1,82 с (6H, 3xCH ₂) 2,04 с (3H, 3xCH)	6,02 д 6,19 д	6,86дд (2H), 7,26 дд (2H), 7,51 м, 7,64 м (5H, C ₆ H ₅)	1,29 (6H, м, 3xCH ₂ , циклогексил), 1,70–2,04 м (4H, 2xCH ₂ , циклогексил), 2,93 с, 3,04 с (3H, NCH ₃), 3,66 м (3H, CH ₂ N; NCH), 3,96 м (2H, OCH ₂), 4,40 (1H, CH), 4,60 м (2H, CH ₂ Ph)
III	225–227	58,5	C ₂₆ H ₄₀ NO ₂ I	1,72 с (6H, 3xCH ₂) 1,83 с (6H, 3xCH ₂) 2,05 с (3H, 3xCH)	5,90 д	6,88 д (2H), 7,28 д (2H)	0,86 м (3H, CH ₃), 1,5–2,05 м (5H, (CH ₂) ₂ CH пиперидин), 3,07 с, 3,14 с (3H, NCH ₃), 2,83–3,30 м (6H, N(CH ₂) ₃), 3,95 м (2H, OCH ₂), 4,17 м (1H, CH)
IV	126–128	64	C ₃₀ H ₄₀ NO ₂ Cl	1,72 с (6H, 3xCH ₂) 1,81 с (6H, 3xCH ₂) 2,04 с (3H, 3xCH)	6,25 д	6,90 д (2H), 7,27 д (2H), 7,53 м, 7,66 м (5H, C ₆ H ₅)	2,1 м (4H, 2xCH ₂ пиролид.), 3,4–3,7 м (6H, N(CH ₂) ₃), 3,91 м, 4,00 м (2H, OCH ₂), 4,64 м (1H, CH), 4,76 дд (2H, CH ₂ Ph)
V	189–192	71,5	C ₃₂ H ₄₄ NO ₃ I	1,71 с (6H, 3xCH ₂) 1,81 с (6H, 3xCH ₂) 2,05 с (3H, 3xCH)	5,79 д	6,88 д (2H), 7,29 д (2H)	1,11 д (6H, 2xCH ₃), 3,10 м, 3,59 м (6H, N(CH ₂) ₃), 3,23 с, 3,29 с (3H, NCH ₃), 3,90–3,95 м (2H, OCH ₂), 4,16 м, 4,53 м (3H, 3xCH)
VI	187–189	69	C ₂₆ H ₄₀ NO ₂ I	1,72 с (6H, 3xCH ₂) 1,81 с (6H, 3xCH ₂) 2,03 с (3H, 3xCH)	5,77 д	6,87 д (2H), 7,30 д (2H)	1,50–2,0 (8H, (CH ₂) ₄), 3,12 с (3H, NCH ₃), 3,98 м (2H, OCH ₂), 3,62 м (6H, N(CH ₂) ₃), 4,43 м (1H, CH)
VII	192–193	70	C ₂₈ H ₃₈ NO ₂ Cl	1,72 с (6H, 3xCH ₂) 1,81 с (6H, 3xCH ₂) 2,04 с (3H, 3xCH)	6,07 д	6,90 д (2H), 7,27 д (2H), 7,54 м, 7,60 м (5H, C ₆ H ₅)	3,11 д (6H, 2xCH ₃), 3,50 (2H, CH ₂ N), 3,90 дд, 3,98 дд (2H, OCH ₂), 4,57 м (1H, CH), 4,73 дд (2H, CH ₂ Ph)
VIII	178–181	78	C ₃₂ H ₄₄ NO ₂ Cl	1,72 с (6H, 3xCH ₂) 1,81 с (6H, 3xCH ₂) 2,06 с (3H, 3xCH)	6,23 д	6,88 д (2H), 7,28 д (2H), 7,53 м, 7,60 м (5H, C ₆ H ₅)	0,88 м (3H, CH ₃), 1,5–2,06 м (5H, (CH ₂) ₂ CH пиперидин), 2,80–3,31 м (6H, N(CH ₂) ₃), 3,96 м (2H, OCH ₂), 4,21 м (1H, CH), 4,76 дд (2H, CH ₂ Ph)
IX	164–166	64	C ₃₂ H ₄₄ NO ₂ Cl	1,71 с (6H, 3xCH ₂) 1,80 с (6H, 3xCH ₂) 2,04 с (3H, 3xCH)	6,08 д	6,87 д (2H), 7,29 д (2H), 7,52 м, 7,60 м (5H, C ₆ H ₅)	1,65 м, 1,84 м (8H, (CH ₂) ₄), 3,16–3,75 м (6H, N(CH ₂) ₃), 3,95 м (2H, OCH ₂), 4,21 м (1H, CH), 4,71 дд (2H, CH ₂ Ph)
X	165–167	68	C ₂₄ H ₃₆ NO ₂ I	1,72 с (6H, 3xCH ₂) 1,81 с (6H, 3xCH ₂) 2,05 с (3H, 3xCH)	5,81 д	6,89 д (2H), 7,27 д (2H)	3,09 с, 3,11 с (6H, 2xCH ₃), 3,29 м (2H, CH ₂ Ph), 3,95 м (2H, OCH ₂), 4,17 м (1H, CH), 5,04 м (2H, CH ₂ =), 5,91 м (1H, HC=)
XI	205–207	59	C ₂₈ H ₃₇ N ₂ O ₄ Cl	1,71 с (6H, 3xCH ₂) 1,81 с (6H, 3xCH ₂) 2,05 с (3H, 3xCH)	6,10 д	6,90 д (2H), 7,26 д (2H), 7,98 д, 8,32 д (4H, C ₆ H ₄)	3,12 д (6H, 2xCH ₂), 3,53 (2H, CH ₂ N), 3,95 м, 4,01 м (2H, OCH ₂), 4,56 м (1H, CH), 4,74 дд (2H, CH ₂ Ph)
XII	142–144	61	C ₂₈ H ₄₀ NO ₃ Cl	1,71 с (6H, 3xCH ₂) 1,80 с (6H, 3xCH ₂) 2,05 с (3H, 3xCH)	6,14 д	6,89 д (2H), 7,27 д (2H), 7,94 д, 8,30 д (2H, CH ₂ C ₆ H ₄)	3,09 д (6H, 2xCH ₂), 3,52 (2H, CH ₂ N), 3,77 с (3H, OCH ₃), 4,51 м (1H, CH), 4,72 дд (2H, CH ₂ Ph)

Таблиця 2 – Антимікробна активність (МІК, мкг/мл) четвертинних солей (I–XII)

Сполука	R, R', R''	Мікроорганізми		
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
I	R, R' = (CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ , R'' = CH ₂ C ₆ H ₅ , Cl ⁻	2,5	10,0	1,25
II	R = CH ₃ , R' = цикло-C ₆ H ₁₁ , R'' = CH ₂ C ₆ H ₅ , Cl ⁻	0,6	10,0	0,6
III	R, R' = (CH ₂) ₂ CHCH ₃ (CH ₂) ₂ , R'' = CH ₃ , I ⁻	1,25	2,5	1,25
IV	R, R' = (CH ₂) ₄ , R'' = CH ₂ C ₆ H ₅ , Cl ⁻	10,0	50,0	2,5
V	R, R' = (CH ₂ CH(CH ₃)OCH(CH ₃)CH ₂) ₂ , R'' = CH ₃ , I ⁻	5,0	20,0	0,6
VI	R, R' = (CH ₂) ₆ , R'' = CH ₃ , I ⁻	1,25	2,5	0,3
VII	R, R' = (CH ₂) ₂ , R'' = CH ₂ C ₆ H ₅ , Cl ⁻	0,6	2,5	0,6
VIII	R, R' = (CH ₂) ₂ CHCH ₃ (CH ₂) ₂ , R'' = CH ₂ C ₆ H ₅ , Cl ⁻	15,0	>50,0	15,0
IX	R, R' = (CH ₂) ₆ , R'' = CH ₂ C ₆ H ₅ , Cl ⁻	>50,0	>50,0	>50
X	R, R' = (CH ₃) ₂ , R'' – аліл, I ⁻	2,5	>20,0	0,75
XI	R, R' = (CH ₃) ₂ , R'' = 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂ , Cl ⁻	0,93	>50,0	3,75
XII	R, R' = (CH ₃) ₂ , R'' = 4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ , Cl ⁻	0,93	>50,0	2,5
Мірамістин	–	2,5	5,0	1,25

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам : метод. указания МУК 4.2.1890-04 // Клинич. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2004. – 6, № 4. – С. 306–359.
2. Пат. 84649 Україна, МПК С07С 217/32. 1-[4-(1-Адамантил)-фенокси]-3-[N-бензил, N-метил(циклогексил)амоній]-2-пропанол хлорид / Максимов Ю. М., Короткий Ю. В., Вринчану Н. О. [та ін]. – № а200705294 ; заявл. 15.05.07 ; опубл. 10.11.08, Бюл. № 21.
3. Пат. 89570 Україна, МПК (2009) С07С 213/00. 1-[4-(1-Адамантил)-фенокси]-3-(N-бензил, N-диметиламіно)-2-пропанол хлорид / Короткий Ю. В., Максимов Ю. М., Вринчану Н. О. [та ін]. – № а200804978 ; заявл. 17.04.08 ; опубл. 10.02.10, Бюл. № 3.
4. Пат. 93583 Україна, МПК (2011.01) С07С 215/00. Солі 1-[4-(1-адамантил)фенокси]-3-(гексаметиленіміну)-2-пропанолу, які виявляють антимікробні властивості / Короткий Ю. В., Вринчану Н. О., Гриневич С. В. [та ін]. – № а200904567 ; заявл. 08.05.09 ; опубл. 25.02.11, Бюл. № 4.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск : МАКМАХ, 2007. – 464 с.
6. Сергеев А. Ю. Грибковые инфекции : руководство для врачей / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – М. : ООО Бином-пресс, 2004. – 440 с.
7. Синтез, антимікробна активність 1-(4-(1-адамантил)фенокси)-3-аміно-2-пропанола / Ю. В. Короткий, Н. А. Вринчану, Ю. Н. Максимов [и др.] // Хим. фармац. журн. – 2009. – 43, № 6. – С. 10–13.
8. Синтез, антимікробна и противогрибковая активність четвертинных солей адамантансодержащих алкоксидиалкиламинопропанолов / Ю. В. Короткий, Н. А. Вринчану, Ю. Н. Максимов [и др.] // Хим. фармац. журн. – 2011. – 45, № 1. – С. 21–23.
9. Method for the determination of broth dilution of antifungal agents for fermentative yeasts: EDef 7.2 Revision. – EUCAST, 2012 – 21 p.

Ю. В. Короткий¹, Д. М. Дудикова², Н. А. Врынчану², Е. А. Смертенко¹
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН УКРАИНЫ¹, КИЕВ
ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ², КИЕВ

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ 1-[4-(1-АДАМАНТИЛ)-ФЕНОКСИ]-3-ДИАЛКИЛАМИНО-2-ПРОПАНОЛА

Резюме

Осуществлен синтез, изучены физико-химические свойства и антимикробная активность четвертичных солей 1-[4-(1-адамантил)-феноксид]-3-диалкиламино-2-пропанола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адамантан, диалкиламинопропанола, антибактериальная активность, антифунгальное действие.

Yu. V. Korotkyi¹, D. M. Dudikova², N. O. Vrynchanu², O. A. Smertenko¹
INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY OF NAS OF UKRAINE¹, KYIV
INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF NAMS OF UKRAINE², KYIV

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 1-[4-(1-ADAMANTYL)-PHENOXY]- 3-DIALKYLAMINO-2-PROPANOL QUATERNARY SALTS

Summary

The synthesis and investigation of physico-chemical properties of 1-[4-(1-adamantyl)-phenoxy]-3-dialkylamino-2-propanol quaternary salts was carried out. Some of obtained substances demonstrated high antimicrobial activity.

KEY WORDS: adamantane, dialkylamino propanoles, antibacterial activity, antifungal action.

Отримано 20.01.15

Адреса для листування: Д. М. Дудікова, Інститут фармакології та токсикології НАМН України, вул. Е. Потьє, 14, Київ, 03680, Україна, e-mail: dardardud@gmail.com.