

УДК 547.362.818

М. С. МУКАНОВА, К. Б. ЕРЖАНОВ

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНО- И ДИАЦЕТИЛЕНОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 2,5-ДИМЕТИЛТЕТРАГИДРОТИОПИРАН-4-ОНА**

Институт химических наук им. А. Б. Бектурова, Алматы, Казахстан.
E-mail: chem_mukan@mail.ru

Аннотация. Изучена антибактериальная, антималярийная и антилишманиозная активность новых моно- и диацетиленовых спиртов и гликолей тетрагидропиранового ряда. Выявлены вещества, проявившие наибольшую антибактериальную активность в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* ($IC_{50} = 10.05$,

1.38, 10.28 мкг/мл), *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* ($IC_{50} = 18.2, 1.14, 12.85$ мкг/мл) и *Mycobacterium intracellulare* ($IC_{50} = 2.54$ мкг/мл).

Ключевые слова: антибактериальная, антималярийная, антилишманиозная активность, моно- и диацетиленовые спирты, гликоли.

Ранее была исследована антибактериальная активность моно- и диацетиленовых спиртов и гликолей тетрагидротиопиранового и фосфабициклодеканового рядов, их хлорпроизводных и ацетатов [1-3]. Анализ результатов испытаний позволил установить зависимость между строением соединений и их антибактериальной активностью. Так, моноацетиленовые спирты обладают более широким спектром антибактериального действия, чем их ацетаты. Диацетиленовые гликоли обладают большим антибактериальным действием, чем диацетиленовые спирты. Арилоксипропиниловые спирты фосфабициклодеканового ряда в отличие от спиртов и гликолей тетрагидротиопиранового ряда не оказывают антибактериального действия на дрожжеподобные грибы.

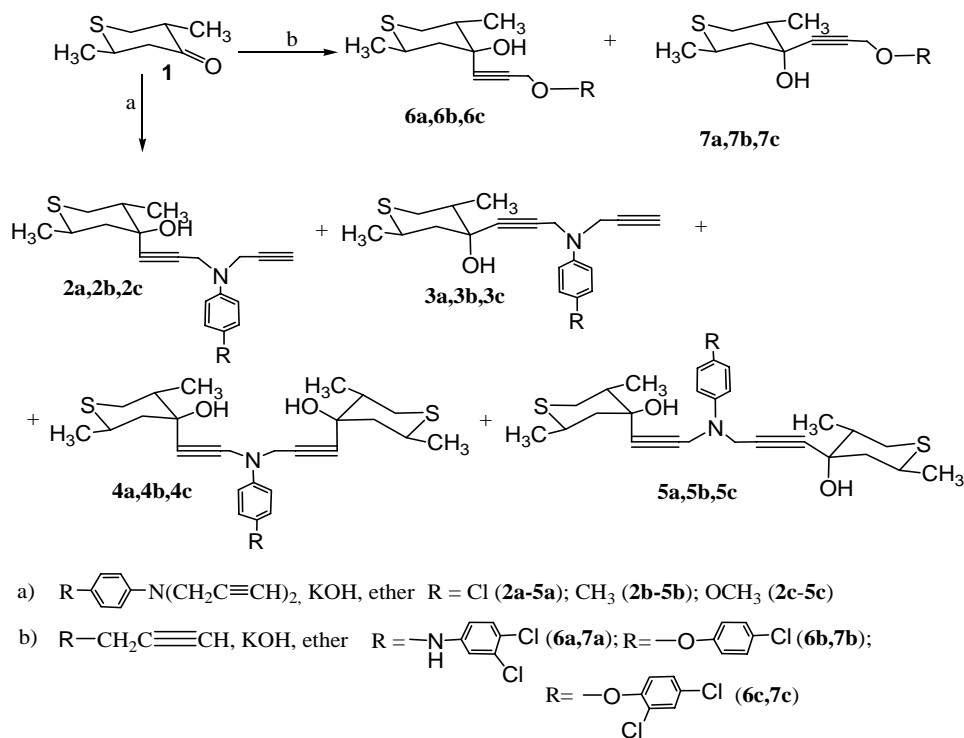
На антибактериальную активность оказывает влияние пространственное строение соединений. Так, в ряду эпимерных пар спиртов и гликолей, аксиальный изомер и изомер гликоля, имеющий одну аксиально ориентированную ОН группу проявляют на определенные микроорганизмы большее антибактериальное действие по сравнению с экваториальными эпимерами спирта и гликоля. В ряду эпимерной пары ароксипропиниловых спиртов фосфабициклодеканового ряда изомер спирта с аксиальной ОН группой проявляет большее антибактериальное действие, чем экваториальный изомер.

Среди испытанных соединений были выявлены вещества, а именно диацетиленовые спирты и гликоли тетрагидротиопиранового ряда, показавшие высокую антибактериальную активность в отношении бактерий, которые являются возбудителями гнилей и слизистого бактериоза у овощных и фруктовых культур, а также воспаления легких и грибковых заболеваний [4, 5].

Таким образом, найденные закономерности взаимосвязи структуры и пространственного строения с активностью позволяют вести целенаправленный синтез эффективных биологически активных соединений.

В связи с этим были продолжены исследования по синтезу моно- и диацетиленовых спиртов и гликолей тетрагидротиопиранового ряда [6, 7]. Ацетиленовые производные тетрагидротиопиранового ряда синтезированы реакцией конденсации нуклеофильных агентов (N,N-дипропинил-п-хлоранилин, N,N-дипропинил-п-метиланилин, N,N-дипропинил-п-метоксианилин, N-пропинил-3,4-дихлоранилин, 1-(п-хлорфеноксид)-2-пропин и 1-(2,4-дихлорфеноксид)-2-пропин) с индивидуальным транс-изомером кетона 2,5-диметилтетрагидротиопиран-4-она **1** при комнатной температуре в присутствии избытка технического КОН в среде абсолютного диэтилового эфира. Выделение из реакционной смеси и разделение смесей эпимеров на индивидуальные изомеры проводили методом колоночной хроматографии на силикагеле Silpearl. Состав и индивидуальность полученных соединений

подтверждены данными элементного анализа, ТСХ и ИК-спектроскопии. Пространственное строение стереоизомеров моно- и диацетиленовых спиртов и гликолей установлено на основании данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C .



С целью поиска биологически активных препаратов синтезированные соединения **2a,4a,2c,3b,5b,6a,6b,6c** были переданы на испытания антибактериальной, антималярийной и антилишманиозной активности [8].

Результаты испытаний приведены в таблицах 1, 2. Из данных таблицы 1 следует, что соединения **3b,6a,6b,6c** проявили антибактериальную активность в отношении *A. Fumigatus*, *C. Neoformans*, *S. Aureus*, MRS, *M. Intracellulare*. Наибольшую активность показали диацетиленовый спирт **3b** и моноацетиленовые спирты **6a,6c** в отношении *Staphylococcus aureus* ($\text{IC}_{50}=10.05, 1.38, 10.28$ мкг/мл) и *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* ($\text{IC}_{50}=18.2, 1.14, 12.85$ мкг/мл). Среди испытанных соединений только моноацетиленовый спирт **6a** проявил активность в отношении бактерии *Mycobacterium intracellulare* ($\text{IC}_{50}=2.54$ мкг/мл).

Моно- и диацетиленовые спирты и гликоли **2a,4a,2c,3b,5b,6a,6b,6c** проходили испытания на антималярийную активность в отношении возбудителей малярии *P falciparum* D6 IC_{50} , *P falciparum* D6 SI, *P falciparum* W2 IC_{50} , *P falciparum* W2 SI, Vero IC_{50} . Данные испытаний противомаларийной активности приведены в таблице 2. Из таблицы видно, что синтезированные соединения не обладают антималярийной активностью.

Таблица 1 – Антибактериальная активность соединений **2a, 2c, 3b, 4a, 5b, 6a, 6b, 6c**

№ соед.	Грибки, IC ₅₀ мкг/мл					Бактерии, IC ₅₀ мкг/мл				
	C.albicans	C.glabrata	C.krusei	A.fumigatus	C.neoformans	S.aureus	MRS	E.coli	P.aeruginosa	M.intracellulare
2a	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20
2c	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20
3b	>20	>20	>20	>20	12,94	10,05	18.2	>20	>20	>20
4a	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20
5b	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20	>20
6a	>20	>20	>20	>20	>20	1.38	1.14	>20	>20	2.54
6b	>20	>20	>20	>20	8.14	>20	>20	>20	>20	>20
6c	>20	>20	>20	11.82	6.62	10.28	12.85	>20	>20	>20

Таблица 2 – Антималарийная и антилейшманиозная активность соединений **2a, 2c, 3b, 4a, 5b, 6a, 6b, 6c**

№ соед.	Антималарийная активность, IC ₅₀ нг/мл					Антилейшманиозная активность, IC ₅₀ мкг/мл	
	P.falciparum D6 IC50	P.falciparum D6 SI	P.falciparum W2 IC50	P.falciparum W2 SI	Vero IC50	L.donovani IC50	L.donovani IC90
2a	>4760	1,00	>4760	1,00	>4760	32.93	>40
2c	>4760	1,00	>4760	1,00	>4760	34.02	>40
3b	>4760	1,00	>4760	1,00	>4760	30.31	36.71
4a	>4760	1,00	>4760	1,00	>4760	21.75	30.62
5b	>4760	1,00	>4760	1,00	>4760	30.46	37.98
6a	>4760	1,00	>4760	1,00	>4760	35.08	>40
6b	>4760	1,00	>4760	1,00	>4760	31.57	37.97
6c	>4760	1,00	>4760	1,00	>4760	30.30	37.32

Данные соединения были испытаны на антилейшманиозную активность в отношении возбудителей лиша L donovani IC50, L donovani IC90. Из таблицы видно, что все испытанные соединения показали незначительную антилейшманиозную активность.

Анализ результатов испытаний показал, что среди моно- и диацетиленовых спиртов и гликолей наибольшую антибактериальную активность проявили соединения, содержащие в ароматическом кольце два атома хлора.

Литература

- [1] Логунов А.П., Муканова М.С., Ержанов К.Б., Б.М. Бутин Синтез и пространственное строение ароксипропилиловых спиртов тетрагидро-тиопиранового и тетра-гидропиранового рядов // Журн. общей химии. – 2002. – Т. 72, № 3. – С. 469-473.
- [2] Муканова М.С., Логунов А.П., Б.М. Бутин, Ержанов К.Б. Стереохимия арилоксипропилиловых спиртов фосфабициклодеканового ряда // Журн. общей химии. – 2006. – Т. 76, № 2. – С. 224-228.
- [3] Муканова М.С., Логунов А.П., Ержанов К.Б., Треножникова Л.П., Хасенова А.Х. Синтез и антибактериальная активность аминодиацетиленовых спиртов и гликолей тетрагидропиранового ряда // Химический журнал Казахстана. – 2007 (16). – Спец. выпуск. – С. 42-44.
- [4] Муканова М.С., Логунов А.П., Ержанов К.Б., Треножникова Л.П., Хасенова А.Х. 1,4-ди(3'-(2'',5''-диметилтетрагидротиопиран-4''-е-гидроксид)-2'-пропинил-1'-окси)бензол, обладающий антибактериальной активностью // Предпатент РК № 18912. Бюл. № 11. опубл. 15.11.07.
- [5] Муканова М.С., Ержанов К.Б., Треножникова Л.П., Хасенова А.Х. N,N-Ди-(4-гидроксид)-2,5-диметил-4-(пропинил-1)тетрагидротиопиран-п-хлоранилин, обладающий антибактериальной активностью // Инновационный патент РК № 20537. Бюл. № 12. опубл. 15.12.08.
- [6] Муканова М.С., Уразов П.А., Ержанов К.Б. Синтез и стереохимия хлорсодержащих феноксипропилиловых спиртов на основе 2,5-диметилтетрагидротиопиран-4-она // Хим. журн. Казахстана. – 2011. – № 3. – С. 116-123.
- [7] Mukanova M.S., Yerzhanov K.B. Synthesis and stereochemistry of 2,5-dimethyltetrahydrothiopyrane-4-one and diacetylenic derivatives // Russian chemical bulletin. – 2014. – Vol. 63, N 1. – P. 130-136.
- [8] Omyrzakov M., Kiyashev D., Aliakbar Y., Mukanova M., Yerzhanov K., Mostafa A., Ross S.A. Synthesis and biological activity of 2,5-dimethyltetrahydrothiopyran-4-one mono- and diacetylenic derivatives // American Society of Pharmacognosy 2014 Annual Meeting – Held in conjunction with the 14th Annual Oxford International Conference on the Science of Botanicals Oxford. – Mississippi, USA, 2014. – Planta Medica. – 2014. – Issue 10.

Резюме

М. С. Мұқанова, Қ. Б. Ержанов

2,5-ДИМЕТИЛТЕТРАГИДРОТИОПИРАН-4-ОННЫҢ МОНО- ЖӘНЕ ДИАЦЕТИЛЕНДІ ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ АКТИВТІЛІГІ

Тетрагидротиопиран қатарындағы жаңа моно- және диацетиленді спирттер мен гликольдердің бактерияға, малярияға, лишманиозға қарсы активтілігі зерттелген. *Staphylococcus aureus* (IC₅₀=10.05, 1.38, 10.28 мкг/мл), *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (IC₅₀=18.2, 1.14, 12.85 мкг/мл) и *Mycobacterium intracellulare* (IC₅₀ = 2.54 мкг/мл) бактериялары қатынасында біршама белсенділік көрсететін заттар табылған.

Тірек сөздер: бактерия, малярия, лишманиозға қарсы активтілік, моно- және диацетиленді спирттер, гликольдер

Summary

M. S. Mukanova, K. B. Yerzhanov

**BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2,5-DIMETHYLTETRAHYDROTHIOPYRAN-4-ONE
MONO- AND DIACETYLENIC DERIVATIVES**

The antibacterial, antimalarial and antileishmanial activity of novel mono- and diacetylenic alcohols and glycols tetrahydrothiopyrane series was screened. Substances showed the greatest antibacterial activity against bacteria *Staphylococcus aureus* (IC₅₀ = 10.05, 1.38, 10.28 mg / ml), Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (IC₅₀ = 18.2, 1.14, 12.85 mg / ml) and *Mycobacterium intracellulare* (IC₅₀ = 2.54 mg / ml) were identified.

Key words: antibacterial, antimalarial, antileishmanial activity, mono- and diacetylenic alcohols, glycols.