

УДК 547.592

Р. М. НУРАЛИЕВ, Д. Ю. КОРУЛЬКИН, Р. А. МУЗЫЧКИНА

**СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
БРОМПРОИЗВОДНЫХ ДЕКАЛИНА**Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан.
E-mail: ravsh_team@mail.ru

Аннотация. Впервые приведены результаты реакции радикального бромирования декалина и биологического скрининга синтезированных бромпроизводных. Для разделения и очистки веществ разработана методика их препаративной ВЭЖХ хроматографии. В индивидуальном виде выделено 14 ранее не описанных бромпроизводных, в том числе по два ди-, тетра-, гекса-, додека- и тетрадекабромдекалина, по одному окта-, дека- и гексадекабромпроизводному, а также пербромдекалин. Структуры производных доказаны комплексом химических и спектральных данных. Для каждого из синтезированных веществ впервые приведены их ¹³C-ЯМР- и масс-спектральные характеристики и изучена их антибактериальная и противогрибковая активность по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, к грамотрицательным штаммам *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и к дрожжевому грибку *Candida albicans*. Выявлены вещества, наиболее перспективные для расширенных биоиспытаний и возможного практического использования.

Ключевые слова: декалин, радикальное бромирование, антибактериальная, противогрибковая активность.

Государственная программа о лекарственной политике страны предусматривает внедрение высокоэффективных, безопасных и доступных лекарственных средств через наиболее полное использование отечественных сырьевых ресурсов.

Направленная химическая модификация природных веществ, для усиления их физиологической активности, в настоящее время является одним из наиболее актуальных путей развития медицинской и фармацевтической химии в ведущих научных центрах мира. В связи с этим, целенаправленное изменение структур промышленно доступных нефтепродуктов, с введением в их структуру новых фармакофорных групп, зачастую приводит к значительному усилению уже имеющихся и появлению новых видов активности, что, помимо решения задач по созданию новых отечественных БАВ, позволит выявить влияние этих структурных фрагментов в синтезированных веществах на активность исходных соединений и в перспективе привести к целенаправленному созданию отечественных БАВ широкого спектра физиологической активности.

Антибактериальные препараты составляют в разных странах от 6 до 21% рынка лекарственных средств. Лечебные заведения в республике тратят на закупку медикаментов 15-20% бюджета стационаров, антибактериальные и противогрибковые средства в этой структуре составляют около 60%. Вместе с тем, проведение рациональной антибактериальной терапии является одной из самых сложных проблем. Это связано с широким распространением в Казахстане в последние десятилетия высокопатогенных штаммов возбудителей и возникновения их лекарственной устойчивости к существующим на фармрынке антибактериальным и противогрибковым препаратам, а также с изменением резистентности микроорганизмов и вторичным иммунодефицитом [1].

Целью исследования являлся направленный синтез новых бромпроизводных декалина и выявление их антибактериальной и противогрибковой активности к штаммам грамположительных и грамотрицательных бактерий, и дрожжевому грибку.

Бромирование декалина осуществляли в условиях радикально-цепного процесса [2] по схеме:

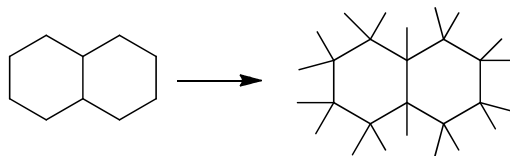


Рисунок 1 – Схема реакции радикального бромирования декалина

Синтезированные вещества разделяли методом препаративной ВЭЖХ хроматографии на колонке Silasorb-600, 5 мкм, при градиентном элюировании в системе хлороформ – гексан, при повышении содержания хлоро-

форма в смеси от 2 до 25% в течение 20 минут и использовании электрохимического детектора [3].

В результате, в индивидуальном виде было получено 13 промежуточных продуктов бромирования декалина (вещества I-XIII) и пербромпроизводное:

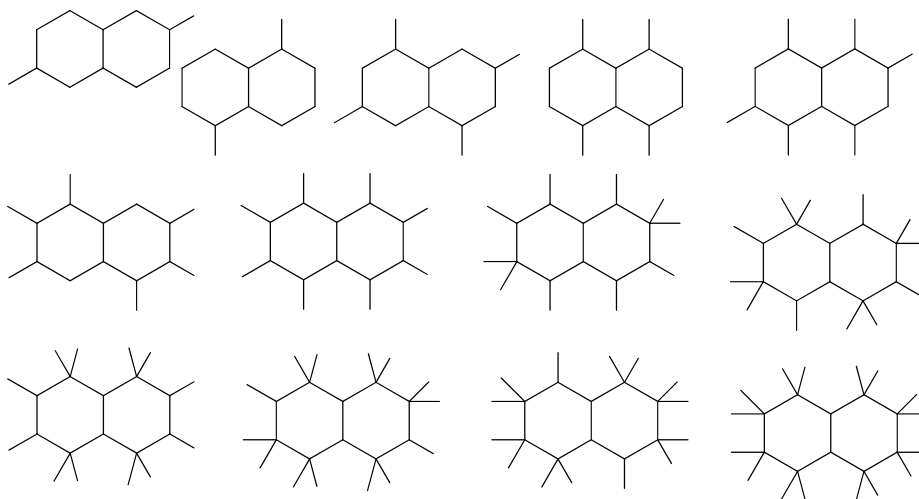


Рисунок 2 – Синтезированные бромпроизводные декалина

2,6-Дибромдекалин (I): MS m/z (70 eV): 296 $[M]^+$, 295 $[M-H]^+$, 215 $[M-H-Br]^+$, 203, 189, 188, 174, 160, 123, 120, 119, 105, 92, 90, 67, 53, 40. ^{13}C -ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) σ м.д.: 44.1 (C-1,5); 52.8 (C-2,6); 40.5 (C-3,7); 26.3 (C-4,8); 35.1 (C-9,10).

1,5-Дибромдекалин (II): MS m/z (70 eV): 296 $[M]^+$, 295 $[M-H]^+$, 215 $[M-H-Br]^+$, 203, 191, 177, 163, 149, 123, 111, 98, 97, 82, 84, 70, 56, 42. ^{13}C -ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) σ м.д.: 54.7 (C-1,5); 40.4 (C-2,6); 21.8 (C-3,7); 16.9 (C-4,8); 39.7 (C-9,10).

1,3,5,7-Тетрабромдекалин (III): MS m/z (70 eV): 454 $[M]^+$, 453 $[M-H]^+$, 373 $[M-H-Br]^+$, 361, 347, 267, 266, 254, 240, 160, 147, 134, 133, 121, 120, 106, 92, 80, 53, 41. ^{13}C -ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) σ м.д.: 40.3 (C-1,5); 48.4 (C-2,6); 42.2 (C-3,7); 49.9 (C-4,8); 34.0 (C-9,10).

1,4,5,8-Тетрабромдекалин (IV): MS m/z (70 eV): 454 $[M]^+$, 453 $[M-H]^+$, 373 $[M-H-Br]^+$, 361, 348, 347, 333, 320, 268, 255, 253, 241, 240, 227, 147, 134, 133, 121, 120, 106, 92, 80, 53, 41. ^{13}C -ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) σ м.д.: 48.9 (C-1,4,5,8); 35.1 (C-2,3,6,7); 42.2 (C-9,10).

1,2,4,5,6,8-Гексабромдекалин (V): MS m/z (70 eV): 612 $[M]^+$, 611 $[M-H]^+$, 531 $[M-H-Br]^+$, 519, 518, 427, 413, 412, 320, 307, 306, 214, 213, 121, 120, 107, 106, 92, 80, 40. ^{13}C -ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) σ м.д.: 49.9 (C-1,5); 48.7 (C-2,6); 38.6 (C-3,7); 45.6 (C-4,8); 36.2 (C-9,10).

1,2,3,5,6,7-Гексабромдекалин (VI): MS m/z (70 eV): 612 $[M]^+$, 611 $[M-H]^+$, 531 $[M-H-Br]^+$, 519, 518, 426, 425, 333, 319, 318, 226, 225, 133, 132, 92, 80, 40. ^{13}C -ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) σ м.д.: 34.8 (C-1,5); 49.2 (C-2,6); 48.3 (C-3,7); 48.8 (C-4,8); 29.8 (C-9,10).

1,2,3,4,5,6,7,8-Октабромдекалин (VII): MS m/z (70 eV): 770 $[M]^+$, 769 $[M-H]^+$, 689 $[M-H-Br]^+$, 677, 584, 583, 491, 490, 398, 397, 305, 292, 291, 199, 198, 106, 105, 92, 80. ^{13}C -ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) σ м.д.: 45.6 (C-1,4,5,8); 44.1 (C-2,3,6,7); 31.6 (C-9,10).

1,2,2,3,4,5,6,6,7,8-Декабромдекалин (VIII): MS m/z (70 eV): 928 $[M]^+$, 848 $[M-Br]^+$, 756 $[M-CBr]^+$, 755, 663, 662, 570, 569, 477, 397, 305, 304, 276, 263, 262, 170, 169, 156, 92, 80. ^{13}C -ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) σ м.д.: 44.9 (C-1,5); 67.1 (C-2,6); 55.6 (C-3,7); 40.1 (C-4,8); 26.8 (C-9,10).

1,2,2,3,4,4,5,6,6,7,8,8-Додекабромдекалин (IX): MS m/z (70 eV): 1086 [M]⁺, 1006 [M-Br]⁺, 914 [M-CBr]⁺, 913, 821, 741, 649, 648, 556, 476, 384, 371, 370, 278, 198, 106, 92, 80. ¹³C-ЯМР (100 MHz, CDCl₃): 39.4 (C-1,5); 62.2 (C-2,6); 64.9 (C-3,7); 54.0 (C-4,8); 33.1 (C-9,10).

1,1,2,3,4,4,5,5,6,6,7,8,8-Додекабромдекалин (X): MS m/z (70 eV): 1086 [M]⁺, 1006 [M-Br]⁺, 914 [M-CBr]⁺, 913, 901, 821, 741, 649, 648, 556, 476, 384, 371, 370, 358, 278, 198, 106, 92, 80. ¹³C-ЯМР (100 MHz, CDCl₃) σ м.д.: 53.9 (C-1,4,5,8); 50.8 (C-2,3,6,7); 42.4 (C-9,10).

1,1,2,2,3,4,4,5,5,6,6,7,8,8,-Тетрадекабромдекалин (XI): MS m/z (70 eV): 1244 [M]⁺, 1164 [M-Br]⁺, 1072 [M-CBr]⁺, 992, 900, 820, 728, 727, 635, 555, 463, 450, 370, 278, 198, 106, 105, 92, 80. ¹³C-ЯМР (100 MHz, CDCl₃) σ м.д.: 62.8 (C-1,5); 71.9 (C-2,6); 60.5 (C-3,7); 49.6 (C-4,8); 38.4 (C-9,10).

1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,-Тетрадекабромдекалин (XII): MS m/z (70 eV): 1244 [M]⁺, 1164 [M-Br]⁺, 1072 [M-CBr]⁺, 992, 900, 899, 820, 807, 728, 727, 635, 555, 463, 450, 370, 278, 265, 198, 185, 106, 105, 92, 80. ¹³C-ЯМР (100 MHz, CDCl₃) σ м.д.: 62.6 (C-1,5); 86.1 (C-2,6); 72.9 (C-3,7); 37.2 (C-4,8); 28.2 (C-9,10).

1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-Гексадекабромдекалин (XIII): MS m/z (70 eV): 1402 [M]⁺, 1322 [M-Br]⁺, 1230 [M-CBr]⁺, 1150, 1058, 978, 886, 806, 714, 634, 542, 529, 449, 357, 277, 185, 105, 92, 80. ¹³C-ЯМР (100 MHz, CDCl₃) σ м.д.: 58.1 (C-1,4,5,8); 82.3 (C-2,3,6,7); 33.2 (C-9,10).

Пербромдекалин (XIV): MS m/z (70 eV): 1560 [M]⁺, 1480 [M-Br]⁺, 1388 [M-CBr]⁺, 1308, 1228, 1148, 1136, 976, 964, 804, 792, 780, 608, 596, 516, 436, 424, 412, 332, 240, 184, 182, 92, 80. ¹³C-ЯМР (100 MHz, CDCl₃) σ м.д.: 62.8 (C-1,4,5,8); 77.6 (C-2,3,6,7); 53.5 (C-9,10).

Для проведения биоскрининга синтезированных бромпроизводных декалина они были переданы в лабораторию фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН.

Изучение антибактериальной и противогрибковой активности полученных бром-производных проводилось по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, к грамотрицательным штаммам *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и к дрожжевому грибку *Candida albicans* методом диффузии в агар [4].

Исследуемый образец растворяли в диметилсульфоксиде в концентрации 1 мг/мл, Препараты сравнения – гентамицин и бензилпенициллина натриевая соль для бактерий и нистатин для дрожжевого грибка *Candida albicans*.

Антибактериальная и противогрибковая активности образцов оценивались по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм). Диаметр зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке оценивали как отсутствие активности, 10-15 мм – слабая активность, 15-20 мм – умеренно-выраженная активность, свыше 20 мм – выраженная. Каждый образец испытывался в трех параллельных опытах.

В результате исследования установлено, что 1,2,2,3,4,5,6,6,7,8-декабром-, 1,1,2,3,4,4,5,5, 6,7,8,8-додекабром-, 1,1,2,2,3,4,4,5,5,6,6,7,8,8,-тетрадекабром- и 1,1,2,2,3,3,4,5,5,6,6,7,7,8,-тетрадекабромдекалины проявляют выраженную активность, в отношении грамположительных штаммов (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), выраженную активность в отношении грамотрицательных штаммов (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) проявили 1,1,2,3,4,4,5,5,6,7,8,8-додекабром-, 1,1,2,2,3,4,4,5,5,6,6,7,8,8,-тетрадекабром-, 1,1,2,2,3,3,4,5,5,6,6,7,7,8,-тетрадекабром-, 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-гекса-

Таблица 1 – Результаты изучения антибактериальной и противогрибковой активности бромпроизводных декалина

Бромпроизводное	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
2,6-ди-Br	9±0.1	7±0.1	11±0.2	12±0.2	4±0.2
1,5-ди-Br	7±0.1	9±0.1	8±0.2	13±0.2	3±0.1
1,3,5,7-тетра-Br	15±0.1	17±0.1	12±0.2	15±0.2	6±0.1
1,4,5,8-тетра-Br	18±0.1	16±0.1	13±0.2	14±0.2	7±0.2
1,2,4,5,6,8-гекса-Br	22±0.1	18±0.1	16±0.2	13±0.2	7±0.1
1,2,3,5,6,7-гекса-Br	23±0.1	22±0.1	18±0.2	14±0.2	9±0.1
1,2,3,4,5,6,7,8-окта-Br	19±0.1	20±0.1	13±0.2	17±0.2	6±0.1
1,2,2,3,4,5,6,6,7,8-дека-Br	27±0.1	18±0.1	16±0.2	18±0.2	13±0.2
1,2,2,3,4,4,5,5,6,6,7,8,8-додека-Br	24±0.1	17±0.1	17±0.2	20±0.2	15±0.1
1,1,2,3,4,4,5,5,6,6,7,8,8-додека-Br	26±0.1	21±0.1	18±0.2	22±0.2	17±0.2
1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7, 8,8-тетрадека-Br	29±0.1	29±0.1	14±0.2	24±0.2	19±0.1
1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7, 7,8-тетрадека-Br	31±0.1	27±0.1	19±0.2	26±0.2	8±0.1
1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6, 7,7,8,8-гекса-дека-Br	20±0.1	24±0.1	21±0.2	22±0.2	9±0.1
Пер-Br	18±0.1	18±0.1	22±0.2	21±0.2	19±0.1
Гентамицин	26±0.1	24±0.1	24±0.1	23±0.2	–
Бензилпенициллина Na соль	16±0.1	15±0.1	–	16±0.1	–
1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7, 7,8-тетрадека-Br	31±0.1	27±0.1	19±0.2	26±0.2	8±0.1

декабром- и пербромдекалин. В отношении дрожжевого грибка *Candida albicans* выраженную активность показали 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8-тетрадекабром- и 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-гексадека-бромдекалины. Остальные бромпроизводные проявили умеренно-выраженную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных штаммов и дрожжевого грибка *Candida albicans*.

Литература

- [1] Белобородова Н.В. Алгоритмы антибактериальной терапии тяжелых инфекций. – М.: Медицина, 2007. – 246 с.
- [2] Муганлинский Ф.Ф., Трегер Ю.А. Химия и технология галогенорганических соединений. – М.: Химия, 2003. – 272 с.
- [3] Vodicka L., Burda J. High-performance liquid chromatography of halogeno derivatives of adamantane and diamantine // J. Chromatogr. A. – 1983. – Vol. 270. – P. 199-205.
- [4] Gupta S.K., Drug Screening Methods. – Kent: Anshan Publishers, 2009. – 682 p.

Резюме

Р. М. Нұрәлиев, Д. Ю. Корулькин, Р. А. Муzychкина

**ДЕКАЛИННИҢ ЖАҢА БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІ
БРОМТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ**

Мақалада декалинді радикалды бромдау реакциялары мен синтезделініп алынған бромтуындыларының биологиялық скрининг нәтижелері келтіріледі. Жеке түрде бұрындары сипатталмаған 14 бромтуындылары бөлініп алынды, соның ішінде екіден ди-, тетра-, гекса-, додека- және тетрадекабромдекалин, бірден окта-, дека- және гексадекабромтуындысы, тағы пербромдекалин. Синтезделінген заттардың әрқайсысы үшін олардың ¹³C-ЯМР- мен масс-спектрлік сипаттамалары келтірілген және олардың бактерия мен саңырауқұлаққа қарсы белсенділіктері зерттелінді.

Тірек сөздер: декалин, радикалды бромдау, бактерияға қарсы, саңырауқұлаққа қарсы белсенділік.

Summary

R. M. Nuraliev, D. Yu. Korulkin, R. A. Muzychkina

**SYNTHESIS OF NEW BIOACTIVE
BROMODERIVATIVES OF DECALIN**

Results of decalin' radical bromination and bioscreening of the synthesized bromoderivatives are presented. As a result of 14 new bromoderivatives were synthesized. For each of the synthesized substances their NMR- and MS- spectral characteristics for the first time are given and their antibacterial activity was researched relating to strains of gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus agalacticae*, relating to gram-negative strain *Escherichia coli* and to yeast fungus *Candida albicans*.

Key words: decalin, radical bromination antibacterial, antifungal activity.