

УДК 547.724 + 615.281

© Скрипська О.В.¹, Єленіч О.В.¹, Бліндер О.В.², Литвин Р.З.³, Горак Ю.І.³,
Обушак М.Д.³, Ягодинець П.І.¹, 2015¹Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича,
58012, Чернівці, вул. Коцюбинського, 2;²Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки
імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Відділ медико-екологічних
проблем, 58022, Чернівці, вул. Федьковича, 30³Львівський національний університет імені Івана Франка, 79005, Львів, вул. Кирила і Мефодія, 6**СИНТЕЗ І АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ОНІЄВИХ ПОХІДНИХ
5-(4-БРОМАЦЕТИЛФЕНІЛ)ФУРФУРОЛУ**

Розроблено методику одержання 5-(4-ацетилфеніл)фурфуролу. Реакцією 5-(4-бром-ацетилфеніл)фурфуролу з нітрогеновмісними основами і трифенілфосфіном одержано четвертинні солі з 4-(5-форміл-2-фурил)фенільним фрагментом. Вивчено антимікробну та протигрибкову активність синтезованих сполук.

Ключові слова: арилфурани, 5-(4-ацетилфеніл)фурфурол, онієві солі, антимікробна та протигрибкова активність.

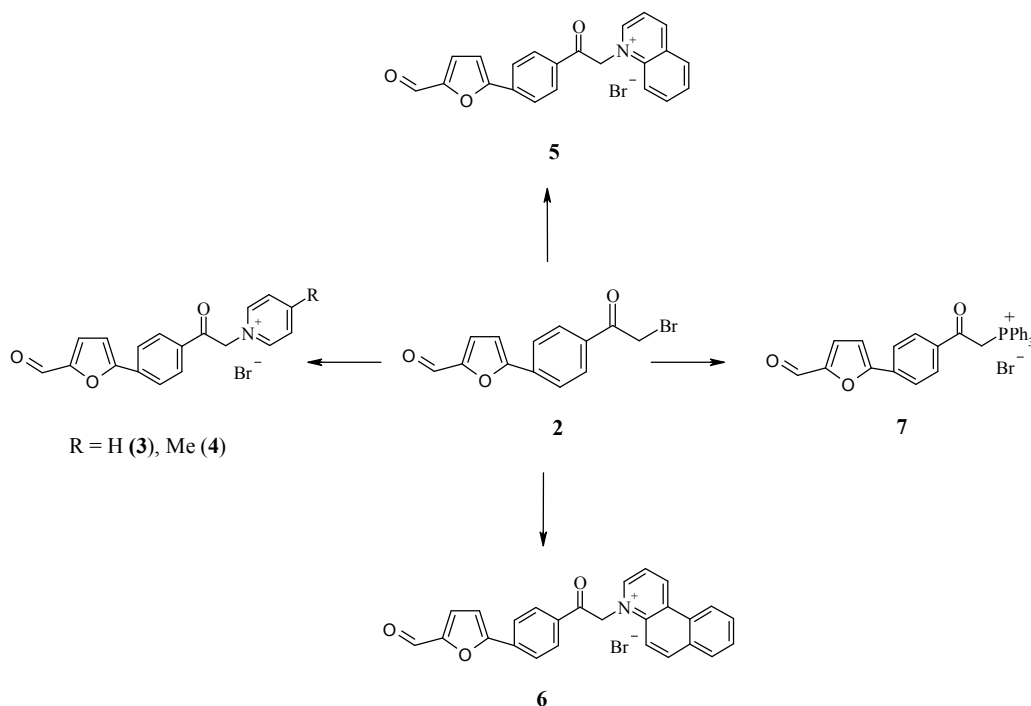
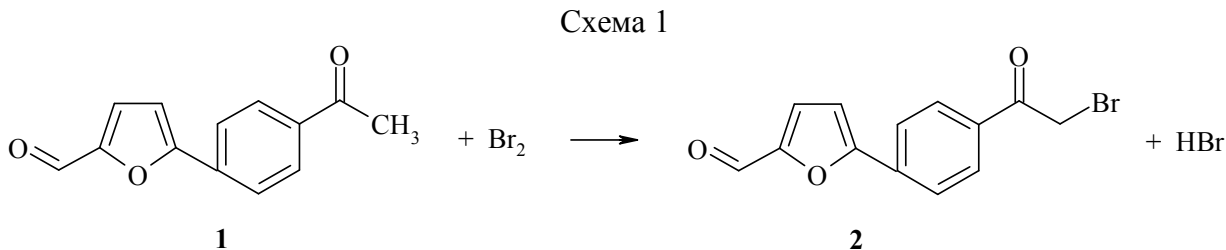
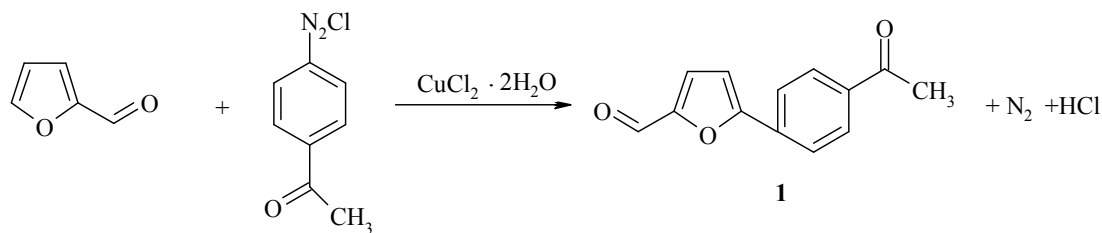
Серед похідних фуранового ряду є значна кількість сполук, які застосовують у медицині як лікарські засоби [1-3]. Останнім часом поряд з широковідомими нітрофурановими сполуками увагу хіміків привернули похідні арилфурану, які мають широкий спектр біологічної дії [4, 5]. Деякі сполуки цього типу (нітрафудан, дандролен, клоданолен, азимілід тощо) вже використовують у терапевтичній практиці [6, 7]. Моно- та бісчетвертинні амонієві та фосфонієві солі (препарати етоній, декамін, декаметоксин, N-цетилпіридиній хлорид тощо) виявляють високу антимікробну активність [8]. Перераховані сполуки у різноманітних лікарських формах використовуються як антисептичні дезінфікуючі засоби у всіх галузях медицини. Поєднання в одній структурі двох фармакофорів повинно призвести до потенційних біологічно активних сполук. Тому спрямований синтез арилфуранів, що містять онієвий фрагмент, цілком обґрунтований.

Важливим вихідним реагентом для конструювання гетероциклічних систем з арилфурановим фрагментом є 5-арил-2-фурфуролу, які одержують за допомогою реакції Меєрвейна [9]. Продовжуючи дослідження у сфері похідних арилфуранів, нами здійснена реакція арилювання фурфуролу діазотованим 4-аміноацетофеноном, у результаті якої нами вперше отримано 5-(4-

ацетилфеніл)фурфурол **1** з виходом 48 %. Реакція проходить за наявності каталізатора купрум (II) хлориду у водно-ацетоновому середовищі за кімнатної температури (схема 1). Достовірність такого протікання реакції підтверджується ЯМР ¹H спектром сполуки **1**, в якому сигнал протону альдегідної групи спостерігається у вигляді гострого піка при 9.79 м.ч., а синглетний сигнал протонів метильної групи – при 2.47 м.ч. За даними ІЧ спектрів коливання карбонільної групи знаходяться при 1691 см⁻¹.

Бромовання 5-(4-ацетилфеніл)фурфуролу **1** при нагріванні в хлороформі приводить до утворення відповідного бромозаміщеного похідного – 5-(4-бромацетилфеніл)фурфуролу **2** (схема 2). У ЯМР ¹H спектрі синглетний сигнал протонів метиленової групи виявляється при 4.69 м.ч.

Реакційна здатність бромацетильної групи 5-(4-бромацетилфеніл)фурфуролу **2** використана для здійснення реакцій алкілювання з нітрогеновмісними гетероциклічними основами: піридином, 4-метилпіридином, хіноліном, бензо[f]хіноліном та трифенілфосфіном. Реакції протікають при кип'ятінні вказаних реагентів у толуені протягом 5-10 хвилин з утворенням четвертинних солей **3-7** (схема 3), характеристика яких наведена в табл. 1



Онiєві солі **3-7** розчинні у спиртах, диметилсульфоксиді, частково розчинні у воді, тому є зручними об'єктами для дослідження біологічної активності.

За даними ІЧ спектрів, смуга поглинання карбонільної групи в четвертинних солях знаходиться в області $1660-1670\text{ см}^{-1}$, а коливання зв'язку N-CH₂ характеризуються поглинанням в області 3400 см^{-1} .

Антимікробну активність отриманих сполук

вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових стерильних полістиролових планшет і мікротитраторів Такачі.

Результати вивчення мінімальної інгібуючої концентрації фурановмісних сполук **1-7** і препарату етоній для порівняння стосовно семи тест-культур мікроорганізмів наведено в табл. 2.

Аналізуючи наведені в табл. 2 дані,

відзначимо високу антимікробну та протигрибкову активність 5-(4-бромацетилфеніл)фурфуролу у відношенні до всіх тест-штамів. Решта синтезованих речовин виявили слабку інгібуючу активність відносно грамнегативних бактерій – ентеробактерій та псевдомонад. Мінімальні, пригнічуючі ріст цих мікроорганізмів, концентрації сполук знаходилися в межах 31.3 – 250 мкг/мл. У порівнянні вища чутливість до інгібуючої дії сполук 2-5 спостерігається в спороутворюючих бактерій. Мінімальні, інгібуючі зростання тест-культури *B.subtilis* ATCC 6633 концентрації

сполук становили 3.9 – 7.8 мкг/мл. 4-Метилпіридинієва 4 і хінолінієва солі 5 виявили досить високу активність стосовно дріжджоподібних грибів *Candida*. Мінімальні мікостатичні концентрації цих сполук відповідали 15.6 – 31.3 мкг/мл. 4-Метилпіридинієва сіль 4 виявилася високоактивною до сахароміцети (мінімальна інгібуюча концентрація 3.9 мкг/мл). Піридинієва сіль 3 виявила високу активність лише до спороутворюючих бактерій *B.subtilis* ATCC 6633.

Таблиця 1

Температури плавлення, виходи і дані елементного аналізу четвертинних солей 3-7

№ сполуки	Вихід, %	Т.пл.°С (розчинник для кристалізації)	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
			Br	N (P)		Br	N (P)
3	72	228-230 (оцтова кислота)	21.03	4.01	C ₁₈ H ₁₄ BrNO ₃	21.47	3.76
4	79	238-240 (-//-)	20.62	3.90	C ₁₉ H ₁₆ BrNO ₃	20.69	3.63
5	59	220-222 (-//-)	18.71	3.44	C ₂₂ H ₁₆ BrNO ₃	18.92	3.32
6	44	244-246 (-//-)	16.59	2.73	C ₂₆ H ₁₆ BrNO ₃	16.92	2.97
7	56	250-252 (-//-)	14.58	(5.73)	C ₃₁ H ₂₄ BrO ₃ P	14.39	(5.58)

Таблиця 2

Антимікробна активність (мінімальні інгібуючі концентрації, мкг/мл) фурановмісних сполук

Номер сполук и	<i>S.typhimurium</i> 4414	<i>P.mirabilis</i> 410	<i>S.aureus</i> ATCC 25923	<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>B.subtilis</i> ATCC 6633	<i>C.albi-cans</i>	<i>S.cerevisiae</i> 61
1	250	500	н/а	500	250	500	31.3
2	7.8	≤3.9	≤1.95	≤3.9	≤3.9	7.8	≤3.9
3	250	125	31.3	125	7.8	62.5	62.5
4	62.5	125	7.8	31.3	≤3.9	15.6	≤3.9
5	31.3	125	15.6	62.5	≤3.9	31.3	15.6
6	250	250	250	250	125	125	31.3
7	н/а	н/а	250	н/а	250	н/а	н/а
Етоній	500	500	0.98	500	31.3	500	500

Примітка: н/а – речовина не виявила дії у найвищій застосованій концентрації – 500 мкг/мл

Експериментальна хімічна частина.

ІЧ спектри сполук записані на спектрофотометрі Specord IR-75 в таблетках KBr. Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian Mercury 400 (400 MHz) в $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – ТМС. Температури плавлення визначали на приладі Voetius. Дані елементного аналізу синтезованих сполук узгоджуються з обчисленими значеннями.

5-(4-Ацетилфеніл)фурфурол (1). Розчин 13.5 г (0.1 моль) 4-аміноацетофенону в 40 мл 20%-ої хлоридної кислоти охолоджували до температури 0-5°C і витримували при цій температурі 5 хв. При цьому спостерігалось випадання осаду гідрохлориду 4-аміноацетофенону. До одержаної суспензії при інтенсивному перемішуванні й ефективному охолодженні додавали по краплях розчин 7 г (0.1 моль) натрій нітриту в 25 мл води. Після закінчення докапування натрій нітриту реакційну суміш залишали на 15 хв в льодяній бані. Отриманий розчин фільтрували, фільтрат порціями в 20-30 мл нейтралізували насиченим розчином натрій ацетату до рН 6 і докапували (зі швидкістю 1-2 краплі в секунду) у тришийкову колбу з мішалкою та лічильником бульбашок, яка містила 19.2 г (0.2 моль) фурфуролу, 1 г купрум (II) хлорид дигідрату і 40 мл ацетону. Після закінчення виділення азоту реакційну суміш розводили водою (150 мл), продукт відфільтровували і перекристалізували зі спирту. Т.пл. 126-127 °С. Вихід 48%. Знайдено, %: С 73.06; Н 4.58. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$. Обчислено, %: С 72.89; Н 4.71. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.47 (3H, с, CH_3CO), 6.94 (1H, д, 4-Н фуран), 7.35 (1H, д, 3-Н фуран), 9.79 (1H, с, СНО).

5-(4-Бромацетилфеніл)фурфурол (2). У круглодонну тришийкову колбу, обладнану механічною мішалкою, холодильником та краплинною лійкою вносили 0.86 г (0.004 моль) 5-(4-ацетилфеніл)фурфуролу та 40 мл хлороформу. До отриманого розчину при температурі 40-45 °С та при інтенсивному перемішуванні додавали по краплях розчин 0.21 мл (0.004 моль) бром у 5 мл хлороформу. Перемішування продовжували до повного припинення виділення бромоводню, який уловлювали через склянку Тищенко 10 %-вим розчином натрій гідроксиду. Розчин виливали в чашку Петрі, хлороформ випаровували. Утворену масу розтирали в етері. Вихід 0.85 г (73 %). Кристалізували з 2-пропанолу. Т.пл. 114-116 °С. Знайдено, %: Br 27.54. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_3$. Обчислено, %: Br 27.26.

1-[2-[4-(5-Форміл-2-фурил)феніл]-2-

оксоетил]піридиній бромід (3), 1-[2-[4-(5-форміл-2-фурил)феніл]-2-оксоетил]-4-метилпіридиній бромід (4), 1-[2-[4-(5-форміл-2-фурил)феніл]-2-оксоетил]хіноліній бромід (5), 1-[2-[4-(5-форміл-2-фурил)феніл]-2-оксоетил]бензо[*f*]хіноліній бромід (6), [2-[4-(5-форміл-2-фурил)феніл]-2-оксоетил]трифенілфосфоній бромід (7). Суміш 0.37 г (0.00125 моль) сполуки 2 і еквімолярну кількість відповідної гетероциклічної основи: піридину, 4-метилпіридину, хіноліну, бензо[*f*]хіноліну або трифенілфосфіну в 10 мл толуену кип'ятили 5-10 хвилин і залишили на добу при кімнатній температурі. Утворені осаді солей відфільтровували, промивали діетиловим етером. Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу наведені в табл. 1. Сполука 3. ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1690 (H-C=O), 1660 (C=O), 3400 (N – CH₂). Сполука 7. ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1695 (H-C=O), 1670 (C=O), 1400 і 995 (P – C).

Експериментальна біологічна частина.

Антимікробну активність отриманих сполук вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових стерильних полістиролових планшет та мікротитраторів Такачі. Тест-штами бактерій вирощували протягом 4 годин у поживному бульйоні (ПБ) за температури +37 °С. Грибки культивували в рідкому середовищі Сабуро 18-20 год за температури +30 °С. Отримані вихідні суспензії розведені до робочої концентрації – 1×10^3 колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл, з використанням рідких поживних середовищ – ПБ (для бактерій) та рідкого середовища Сабуро (для грибків).

У лунки одноразового стерильного полістиролового планшета вносили по 0.05 мл робочих суспензій або розчинів. За допомогою титраторів Такачі готували розведення досліджуваних речовин від 1:1 (500 мкг/мл) до 1:256 (3.9 мкг/мл).

Планшети з тест-штамами бактерій інкубували у вологій камері за +37 °С протягом 18-20 год, з тест-штамами грибків – за +30 °С протягом 42-44 год, після чого проведено облік результатів. Отримані дані наведені у табл. 2. Цифри у таблиці означають найнижчу концентрацію речовини (мкг/мл), яка цілком пригнічувала зростання тест-штаму, тобто виявила бактеріо- або мікостатичну дію.

Висновки

Установлено, що фурфурол в умовах реакції Меєрвейна взаємодіє з 4-ацетилфенілдіазоній хлоридом з утворенням

продукту арилювання 5-(4-ацетилфеніл)фурфурулу.

Взаємодією 5-(4-бромацетилфеніл)фурфурулу з піридином, 4-метилпіридином, хіноліном, бензо[*f*]хіноліном та трифенілфосфіном синтезовано нові арилфурановмісні четвертинні солі.

Функціональні похідні арилфурану володіють значною антимікробною та протигрибковою активністю.

Список літератури

1. Ковтуненко В.О. Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему. – К.: Ірпінь, 1997. – 462 с.
2. Солдатенков А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. – М.: Мир, 2003. – 192 с.
3. Лидак М.Ю. Создание лекарственных препаратов гетероциклического строения в институте органического синтеза АН Латвийской ССР / М.Ю. Лидак // Химия гетероцикл. соед. – 1985. – №1. – С. 5-17.
4. Holla B.S. Studies on arylfuran derivatives.

Part X. Synthesis and antibacterial properties of arylfuryl- Δ^2 -pyrazolines / B.S. Holla, P.M. Akberali, M.K. Shivananda // *Farmaco.* – 2000. – Vol. 55, № 4. – P. 256-263.

5. Sunkyoung Lee. (5-Arylfuran-2-ylcarbonyl)guanidines as cardioprotectives through the inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger isoform-1 / Lee Sunkyoung, Yi Kyu Yang, Sun Kyung Hwang et al. // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48, № 8. – P. 2882-2891.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая Волна, 2000. – Т. 1. – 540 с.; Т. 2 – 608 с.
7. Negwer M., Scharnow H.-G. Organic-chemical drugs and their synonyms. – Wiley, 2001. – 4698 p.
8. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія / За редакцією В.П. Широбокова. – Вінниця: Нова Книга, 2011. – С. 166.
9. Обушак Н.Д. О каталитическом арилировании фурфурула солями арилдиазония / Н.Д. Обушак, А.И. Лесюк, Н.И. Ганущак и др. // *Журн. орган. химии.* – 1986. – № 22, Вып. 11. – С. 2331-2336

Summary

Skrypska O.V.¹, Elenich O.V.¹, Blinder O.V.², Lytvyn R.Z.³, Horak Yu.I.³, Obushak M.D.³, Yagodinets P.I.¹

¹Yurii Fed'kovich Chernivtsi National University, Chernivtsi

²L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Department of Medical and Ecological Problems, Chernivtsi

³Ivan Franko Lviv National University, Lviv

THE SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 5-(4-BROMOACETYLPHENYL)FURFUROL ONIUM DERIVATIVES

5-(4-Acetylphenyl)furfurol by the reaction of furfurol with 4-acetylphenyldiazonium chloride was synthesized. Reactions of 5-(4-bromoacetylphenyl)furfurol with pyridine, 4-methylpyridine, quinoline, benzo[*f*]quinoline and triphenylphosphine afforded quaternary salts. The authors have investigated the antimicrobial activity of prepared products pertaining to 7 test cultures of microorganism.

Key words: arylfuran derivatives, 5-(4-acetylphenyl)furfurol, onium salts, antimicrobial and antifungal activity.