УДК 547.791.4

СИНТЕЗ НОВЫХ *N*-АЦИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛЬНЫХ ХАЛКОНОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

© 2020 г. И. С. Один¹, S. Cao², D. Hughes², Э. В. Замаратский³, Ю. П. Зарубин³, П. П. Пурыгин³, А. А. Голованов^{1,*}, С. С. Злотский⁴

Представлено академиком РАН А. А. Берлиным 16.03.2020 г. Поступило 14.04.2020 г. После доработки 15.06.2020 г. Принято к публикации 04.08.2020 г.

В результате ацилирования калиевых солей 4-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)-5-фенил-1,2,3-триазолидов хлорангидридами карбоновых кислот получены не описанные ранее *N*-ацилпроизводные 1,2,3-триазольных халконов. Показано, что при введении *N*-ацильного остатка в гетероциклический фрагмент 1-арил-3-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-онов образуются соединения, обладающие антибактериальной активностью.

Ключевые слова: 1,2,3-триазолы, халконы, *N*-ацилпроизводные, антибактериальная активность **DOI:** 10.31857/S2686953520040068

Функциональные производные 1,2,3-триазола и бензотриазола являются эффективными средствами против золотистого стафилококка - одного из основных патогенов человека, вызывающего широкий спектр клинических инфекций [1-3]. Например, 1,2,3-триазолы, содержащие кумариновые [1], хинолиновые [2, 3] заместители, арилгидразоны 1-арил-1,2,3-триазол-4-карбальдегидов [4], бис-триазольные производные [5], а также эфиры триазолкарбоновых кислот [6], обладают ярко выраженным противомикробным действием. В настоящее время ведется интенсивный поиск новых антибактериальных веществ триазольного ряда, обладающих низкой токсичностью. Актуально выявление зависимости антибактериальной активности триазольных производных от их структуры (зависимость структура-свойство). В этой связи для получения новых соединений этого класса с потенциально высокими антибактериальными свойствами мы впервые синтезировали *N*-ацильные производные 1,2,3-триазольных халконов. Для этого проводили реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения 1,5-диарилпент-2-ен-4-ин-1-онов Ia, 6с KN_3 с образованием промежуточных солей IIa, 6. Последние без выделения гидролизовали водным раствором HCl или обрабатывали хлорангидридами карбоновых кислот в среде ДМФА, в результате чего получали целевые гетероциклы IIIa, 6 и IVа-в с выходами 89–92%. Аналогично, на основе 1-фенил-5-арилпент-1-ен-4ин-3-онов Va, 6 через промежуточные калиевые соли VIa, 6 синтезировали соединения VIIa, 6, и VIII (рис. 1, табл. 1).

Строение выделенных продуктов подтверждено спектрами ЯМР (табл. 2). В спектрах ¹Н ЯМР халконов **Ша,б, VIIa,б** присутствуют характеристические сигналы *транс*-винильных протонов в области $\delta_{\rm H}$ 7.7–8.1 м. д. (³ $J_{\rm HH}$ 15–16 Гц) и уширенные синглеты NH-групп гетероцикла в области $\delta_{\rm H}$ 7–16 м. д. В спектрах ¹³С ЯМР атом углерода кето-группы резонирует при $\delta_{\rm C}$ 188–192 м. д. Остальные сигналы соответствуют протонам и атомам углерода арильных колец.

Спектры продуктов **IVa–в**, **VIII** и их предшественников **IIIa,6**, **VIIa,6** в целом аналогичны и свидетельствуют о региоселективном ацилировании солей **IIa,6** и **VIa,6**. Ядра атомов углерода карбонильных групп в спектрах ¹³С ЯМР *N*-ацильных халконов **IVa–в** и **VIII** резонируют при $\delta_{\rm C}$ 164–166 (RC(O)N) и 188–193 (C(O)CH=CH) м. д.

Из результатов биотестирования (табл. 3) следует, что неацилированные халконы IIIa,6 и

¹Тольяттинский государственный университет, Тольятти, Россия

²Uppsala University, Department of Medical Biochemistry and Microbiology, BMX, Uppsala, Sweden

³Самарский национальный исследовательский

университет имени академика С.П. Королева

⁽Самарский университет), Самара, Россия

⁴Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, Россия

^{*}E-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru







Рис. 1. Схема синтеза 1,2,3-триазольных халконов и их *N*-ацильных производных.

VIIa,6, а также их *N*-бензоильное производное VIII не подавляют бактерии золотистого стафилококка, тогда как минимальные ингибирующие концентрации (МИК) соединений **IVa**–**B** находятся на уровне наиболее активных хинолиновых производных 1,2,3-триазолов [6]. Проведенное исследование впервые показало, что на антибактериальную активность *N*-ацильных производных 1,2,3-триазольных халконов влияет положение кето-группы в пропеноновом фрагменте. Так, соединение **IV6**, в котором кето-группа и гетероцикл разделены двойной связью, подавляет стафилококк, тогда как его изомер **VIII** неактивен.

Таким образом, нами впервые показано, что введение *N*-ацильного фрагмента в (*E*)-1-арил-3-

Соединение	Выход, %	т. пл., °C ¹	Найдено, %		Брутто-	Вычислено, %	
			С	Н	формула	С	Н
IIIa	97	134-135	74.30	5.11	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O	74.16	4.76
Шб	91	166-167	47.50	2.83	$C_{17}H_{11}Br_2 N_3O$	47.15	2.56
IVa	92	139-140	71.82	4.80	$C_{19}H_{15}N_3O_2$	71.91	4.76
ІVб	90	109-110	75.91	4.68	$C_{24}H_{17}N_3O_2$	75.98	4.52
IVB	89	143-144	71.47	4.19	$C_{22}H_{15}N_3O_3$	71.54	4.09
VIIa	94	171-172	65.93	3.95	$\mathrm{C}_{17}\mathrm{H}_{12}\mathrm{Cl}\mathrm{N}_{3}\mathrm{O}$	65.92	3.91
VIIG	84	191-192	63.58	3.87	$C_{17}H_{12}N_4O_3$	63.75	3.78
VIII	85	139-140	75.88	4.70	$C_{24}H_{17}N_3O_2$	75.98	4.52

Таблица 1. Выход, температуры плавления и данные элементного анализа соединений IV, VII и VIII

¹Соединение **IV6** перекристаллизовано из смеси EtOH–H₂O, остальные соединения – из смеси C₆H₆–петролейный эфир.

ДОКЛАДЫ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК. ХИМИЯ, НАУКИ О МАТЕРИАЛАХ том 492-493 2020

Соединение	¹ Н Спектр ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , δ, м. д.)	Спектр ¹³ С ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , δ, м. д.)						
IIIa	7.37–7.65 (м, 8H, H ^{Ar}), 7.92 (д, 1H, ${}^{3}J_{HH}$ 15.8 Гц, =C ³ H), 8.02–8.06 (м, 2H, H ^{Ar}), 8.09 (д, 1H, ${}^{3}J_{HH}$ 15.4 Гц, =C ² H), 12.39 (ушир. с, 1H, NH)	124.6, 127.9, 128.4, 128.8, 128.9, 129.2, 129.6, 130.8, 133.4, 137.5, 138.5, 144.2, 190.2						
III6	7.27–7.67 (м, 8H, NH, =C ³ H, H ^{Ar}), 7.93 (д, 1H, ${}^{3}J_{\text{HH}}$ 15.4 Гц, =C ² H), 7.98–8.01 (м, 2H, H ^{Ar})	122.6, 123.8, 127.5, 130.0 (2C), 130.4 (2C), 132.0, 132.2 (2C), 136.1, 141.1, 187.9						
IVa	2.86 (c, 3H, CH ₃), 7.56–7.73 (M, 9H, H ^{Ar} + + C(O)CH=C <u>H</u>), 7.96 (α , 1H, ³ J _{HH} 15.4 $\Gamma \alpha$, C(O)C <u>H</u> =CH), 8.04 (α , 2H, ³ J _{HH} 7.1, H ^{Ar})	22.1, 127.6, 128.2, 128.4, 128.5, 128.9, 129.2, 129.4, 130.0, 133.6, 136.6, 143.8, 150.1, 165.9, 188.5						
ІVб	7.47–7.76 (м, 12H, H ^{Ar} + C(O)CH=C <u>H</u>), 7.92– 8.06 (м, 5H, H ^{Ar} + C(O)C <u>H</u> =CH)	123.6, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 128.9, 129.1, 129.2, 130.4, 130.5, 130.8, 131.6, 132.7, 133.2, 137.2, 167.3, 188.8						
IVB	6.91–6.92 (M, 1H, H ^{Fu}), 7.56–7.80 (M, 9H, H ^{Ar} + + C(O)CH=C <u>H</u>), 7.99–8.07 (M, 3H, H ^{Ar} + + C(O)C <u>H</u> =CH), 8.21–8.22 (M, 1H, H ^{Fu}), 8.29– 8.30 (M, 1H, H ^{Fu})	113.5, 117.6, 126.2, 128.0, 128.2, 128.5(2), 128.9, 129.1, 129.1, 130.1, 133.6, 136.6, 143.1, 144.1, 146.9, 150.1, 188.5						
VIIa	7.45–7.54 (м, 5H, H ^{Ar}), 7.75 (д, 1H, ³ <i>J</i> _{HH} 16.1 Гц, =C ³ H), 7.79–7.94 (м, 5H, H ^{Ar} , =C ² H), 15.94 (ушир. с, 1H, NH)	124.1, 127.9, 128.4, 129.1, 129.3, 129.7, 130.2, 131.2, 135.8, 139.6, 139.9, 144.3, 188.7						
V116	7.36–7.52 (M, 5H, H ^{Ar}), 7.72–8.10 (M, 5H, H ^{Ar} + $C\underline{H}=C\underline{H}C(O)$), 8.26–8.29 (M, 1H, H ^{Ar}) ¹	123.0, 124.0, 127.6, 128.2, 128.3, 128.7, 129.0, 129.2, 129.7, 140.3, 140.8, 145.9, 192.9						
VIII	7.29–7.85 (M, 12H, $H^{Ar} + C(O)C\underline{H} = C\underline{H}$), 7.92– 8.01 (M, 5H, $H^{Ar} + C(O)C\underline{H} = CH$)	123.4, 127.5, 127.9, 128.2, 128.4, 128.5, 128.9, 129.0, 129.1, 129.5, 129.8, 130.2, 130.7, 134.4, 141.5, 144.9, 168.3, 184.0						

Таблица 2. Спектральные характеристики соединений IV, VII и VIII

¹ Сигнал NH-протона отсутствует.

(5-арил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)проп-2-ен-1-оны **Ша,б** повышает их антибактериальную активность.

Несмотря на то, что активность полученных нами соединений существенно уступает стандартному препарату — ципрофлоксацину, выявленные закономерности вида структура—свойство представляют интерес для разработки новых лекарственных препаратов класса 1,2,3-триазолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР снимали на приборе Bruker AM-300 (США) при рабочих частотах 300 и 75 МГц соответственно с использованием Me₄Si в качестве внутреннего стандарта. Ход реакций и чистоту получаемых соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинах Sorbfil (Россия) в системе EtOAc-циклогексан. Ениноны **Ia**,6 и **Va**,6 получали по методикам, описанным нами ранее [10]. 1,2,3-Триазольные халконы Ша,б и VIIа,б. К раствору 1 ммоль енинона Ia,б или Va,б в 5 мл ДМФА добавляли 81 мг (1 ммоль) KN₃ и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, после чего растворитель отгоняли в вакууме, к остатку (соли IIa,б или VIa,б) добавляли 2.5 мл

Таблица 3. Результаты определения минимальной подавляющей концентрации (МИК) соединений III, IV, VII и VIII для золотистого стафилококка

Соединение	МИК, мкг/мл
IIIa	>64
III6	>64
IVa	32
IV6	32
IVв	32
VIIa	>64
VII6	>64
VIII	>64
Ципрофлоксацин (стандарт)	0.25

воды и 10%-й раствор HCl до pH 5–6. Твердый осадок отфильтровывали, промывали 10%-ным EtOH и сушили в вакууме (40–50 мм рт. ст.) при 90–95°С в течение 2 ч. Т. пл. и выходы см. в табл. 1.

N-Ацилированные 1,2,3-триазольные халконы **IVа-в** и **VIII**. К раствору соли **IIa,6** или **VIa,6**, полученному по методике, описанной выше, добавляли по каплям 1 ммоль соответствующего хлорангидрида и перемешивали раствор в течение 24 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, к полученному твердому остатку (т. пл. см. в табл. 1) добавляли 5 мл 50%-го раствора EtOH и фильтровали продукт, после чего промывали его 3 мл 50%-го раствора EtOH и сушили в течение 2 ч при 20–30 мм рт. ст., а затем над CaCl₂.

Антибактериальную активность против золотистого стафилококка "дикого типа" (Staphylococcus aureus, ATCC 29213, WT) измеряли согласно методикам CLSI и EUCAST, описанным в стандарте ISO 16256:2012. Бактериальные инокулы готовили путем культивирования в течение 10 ч в среде Мюллера-Хинтона II (МНІІ) со стандартизированным содержанием катионов из изолированных колоний на чашках с агаром с последующим разбавлением для оценки колониеобразующих елиниц (КОЕ) с использованием стандарта мутности Макфарланда. 96-луночные микротитровальные планшеты инокулировали с 5 × 10⁵ КОЕ/мл изолята в 100 мкл конечного объема в МНП, а растворы тестируемых соединений получали серийным разбавлением из исходных растворов в ДМСО (5 мг/мл). Конечная концентрация ДМСО в анализе должна быть меньше 2%. МИК измеряли в диапазоне концентраций соединений 64-0.125 мкг/мл. После инкубации в течение 20-22 ч при $35 \pm 2^{\circ}$ С оптическую плотность оценивали с помощью микропланшетного спектрофотометра, а конечную точку МИК определяли как самую низкую концентрацию антибиотика, при которой не было видимого роста, используя среду (без бактерий) в качестве контроля. Каждое соединение анализировали, по меньшей мере, в двух повторностях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 20-33-80004.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wertheim H.F., Melles D.C., Vos M.C., van Leeuwen W., van Belkum A., Verbrugh H.A., Nouwen J.L. // Lancet Infect. Dis. 2005. V. 5. P. 751.
- 2. Coates R., Moran J., Horsburgh M. J. // Future Microbiol. 2014. V. 9. P. 75.
- Schlecht L.M., Peters B.M., Krom B.P., Freiberg J.A., Hänsch G.M., Filler S.G., Jabra-Rizk M.A., Shirtliff M.E. // Microbiology. 2015. V. 161. P. 168.
- López-Rojas P., Janeczko M., Kubiński K., Amesty Á., Masłyk M., Estévez-Braun A. // Molecules. 2018. V. 23. P. 199.
- Holla B.S., Mahalinga M., Karthikeyan M.S., Poojary B., Akberali P.M., Kumari N.S. // Eur. J. Med. Chem. 2005. V. 40. P. 1173.
- Sumangala V., Poojary B., Chidananda N., Fernandes J., Kumari N.S. // Arch. Pharm. Res. 2010. V. 33. P. 1911.
- Dai Z.-C., Chen Y.-F., Zhang M., Li S.-K., Yang T.-T., Shen L., Wang J.-X., Qian S.-S., Zhu H.-L., Ye Y.-H. // Org. Biomol. Chem. 2015. V. 13. P. 477.
- Banday A.H., Shameem S.A., Ganai B.A. // Org. Med. Chem. Lett. 2012. V. 2. P. 13.
- Mokhtaria B., Douniazad E. A. // IOSR J. Appl. Chem. 2017. V. 10. P. 69.
- Голованов А.А., Латыпова Д.Р., Бекин В.В., Писарева В.С., Вологжанина А.В., Докичев В.А. // ЖОрХ. 2013. Т. 49. С. 1282.

SYNTHESIS OF NEW *N*-ACYL-1,2,3-TRIAZOLE CHALCONES AND DETERMINATION OF THEIR ANTIBACTERIAL ACTIVITY

I. S. Odin^{*a*}, S. Cao^{*b*}, D. Hughes^{*b*}, E. V. Zamaratskii^{*c*}, Yu. P. Zarubin^{*c*}, P. P. Purygin^{*c*}, A. A. Golovanov^{*a*,#}, and S. S. Zlotskii^{*d*}

^a Togliatti State University, Togliatti, Russian Federation

^b Uppsala University, Department of Medical Biochemistry and Microbiology, BMX, Uppsala, Sweden

^c Samara State Aerospace University named after academician S.P. Korolev (Samara Research University),

Samara, Russian Federation

^d Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, Russian Federation [#]E-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru

L-mail. aleksanagolovanov @yanaex.ru

Presented by Academician of the RAS A. A. Berlin March 16, 2020

As a result of the acylation of the potassium salts of 4-(3-0x0-3-phenylprop-1-en-1-yl)-5-phenyl-1,2,3-triazolides with carboxylic acid chlorides were obtained previously undescribed*N*-acyl derivatives of 1,2,3-triazole chalcones. It was shown that the introduction of the*N*-acyl residue into the heterocyclic fragment of1-aryl-3-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl) prop-2-en-1-ones allows to switch to substances with antibacterial activity.

Keywords: 1,2,3-triazoles, chalcones, N-acyl derivatives, antibacterial activity