

Таким образом, использование УЗИ в качестве активатора процесса получения ряда замещенных акридонов сопровождается снижением энергии активации процесса.

Библиографический список

1. Мейсон Т., Линдли Дж., Дэвидсон Р. Химия и ультразвук: Монография / Пер. с англ. Л.И. Кирковского; Под ред. А.С. Козьмина. - М.: Мир, 1993.- 190 с.
2. Antimalarial drug quinacrine binds to C-terminal helix of cellular prion protein / M. Vogtherr, [a.o.] // *J. Med. Chem.*-№46.-2003.- P.3563-3564.
3. Antileishmanial and antifungal acridone derivatives from the roots of *Thamnosma rhodesica* / Ahua K.M. [a.o.] // *Phytochemistry*. 2004. V. 65. № 7. P. 963–968.
4. Synthesis and pharmacological evaluation of 9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents / Salimon J., [a.o.]// *Arab. J. Chem.* 2010. V. 3. № 4. P. 205–210.
5. Anti-herpesvirus activity of citrussinine-I, a new acridone alkaloid, and related compounds / Yamamoto N. [a.o.] // *Antiviral Res.* 1989. V. 12. № 1. P. 21–36.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. Издание 14. Том 1. - ООО«Изд-во Новая Волна» 2001.- С. 174.
7. Изучение кинетики реакций циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот с использованием тонкослойной хроматографии с денситометрией / Маркович Ю.Д. и др. // *Зав. лабор. Диагностика материалов*. 2008. № 4. С. 7-10.
8. Изучение кинетики реакций внутримолекулярной конденсации дифениламин-2-карбоновых кислот / Пелевин Н.А. и др. // *Материалы междунар. науч. конф. молодых ученых, аспирантов и студентов «Перспектива-2008»*. Нальчик: КБГУ. 2008. Т. III. С. 214-218.
9. Преч Э., Бюльман Ф., Афвольтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. - М.: Мир, 2006.-.438 с.

УДК 547.835.8:615.28

К.В. Богатырев¹, Т.Н. Кудрявцева¹, Л.Г. Климова²

¹ Курский государственный университет, Курск, Россия

² Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

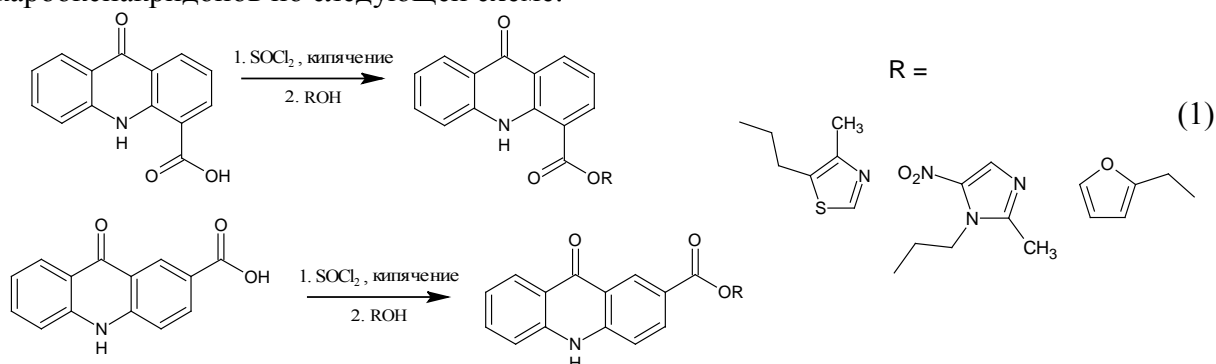
ИССЛЕДОВАНИЕ СИНТЕЗА И АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ РЯДА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АКРИДОНА

Синтезирован ряд новых производных акридонуксусных кислот и карбоксиакридонов, проведена оценка их антибактериальной активности по отношению к группе тест-штаммов микроорганизмов.

Some new derivatives of acridoneacetic acids and carboxyacridones were synthesized, their antibacterial activity against a group of test microorganism strains were investigated.

Среди различных биологически-активных производных акридонового ряда к настоящему времени можно выделить целую серию продуктов, обладающих ценными фармакологическими свойствами, например противоопухолевой [1, 2] и противовирусной активностью [3, 4], противогрибковым [5, 6], антимикробным [7] и антипаразитарным [8] действием. Производные акридонуксусной кислоты (АУК) успешно применяются в медицине в качестве противовирусных,

иммуномодулирующих средств (препараты камедон, неовир, анандин, циклоферон) [9]. Поэтому поиск новых перспективных соединений в данном ряду является весьма важной практической задачей. Нами был получен ряд сложных эфиров 2- и 4-карбоксиакридонов по следующей схеме:



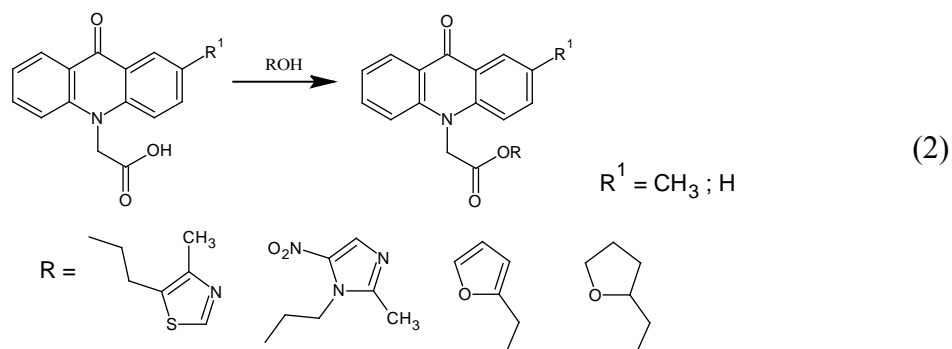
В качестве исходных реагентов использовали хлорангидриды карбоксиакридонов (КА), так как прямая этерификация КА (или переэтерификация бутиловых эфиров КА) протекает с низкими выходами целевых соединений. 2-(4-Метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловые эфиры получали нагреванием хлорангидридов КА в среде 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазола (данный спирт выступал и в качестве акцептора HCl). Эфиры 2-(гидроксиметил)фурана получали аналогично, но с добавлением пиридина. Эфиры кристаллического 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазола получали в среде дихлорметана.

Изучение антибактериальной активности некоторых продуктов по отношению к группе тест-штаммов микроорганизмов показало, что данные соединения эффективно подавляют рост *Candida albicans* (а продукт 2 также *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli*), самые высокие показатели среди исследованных образцов у 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этилового эфира 4-карбоксиакридона (Таблица 1). Продукт 2 по некоторым показателям превосходит стандартный препарат метронидазол.

Табл. 1. Микробиологическая активность продуктов: 1 – 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этилового эфира 4-карбоксиакридона, 2 – 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этилового эфира 4-карбоксиакридона в сравнении со стандартными препаратами риванолом и метронидазолом (схема 3)

Вещество	С, %	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>Ps. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>Pr. vulgaris</i> (ATCC 4636)	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>B. subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>Candida albicans</i> (NCTC2625)
		Зона задержки роста, мм					
1	0,5	9,00±0,32	8,00±0,37	9,50±0,56	7,00±0,44	8,00±0,46	11,00±0,32
	1	9,50±0,49	8,25±0,70	10,00±0,43	7,50±0,61	8,50±0,72	12,00±0,43
	2	10,00±0,42	9,00±0,38	11,00±0,33	8,00±0,41	9,00±0,35	13,50±0,72
Риванол	1	12,75±0,47	12,00±1,14	12,50±0,83	17,00±1,02	14,05±0,94	13,50±0,56
	2	14,50±0,57	15,00±0,93	15,00±0,66	20,00±0,97	15,00±1,14	15,00±0,96
2	0,5	12,00±0,36	11,50±0,59	10,00±0,41	11,00±0,33	23,00±0,66	14,00±0,50
	1	14,00±0,44	12,00±0,32	10,50±0,60	12,00±0,52	24,00±0,72	16,00±0,40
	2	16,00±0,38	12,50±0,54	11,50±0,51	14,00±0,44	27,00±0,81	20,00±0,69
Метронидазол	0,5	11,00±0,34	18,00±0,67	11,50±0,36	20,00±0,65	14,00±0,39	16,00±0,41
	1	11,50±0,39	20,00±0,74	14,00±0,42	22,00±0,70	14,50±0,37	20,00±0,63
	2	12,00±0,35	21,00±0,61	22,00±0,73	25,00±0,68	15,00±0,40	25,00±0,75

На следующем этапе работы мы синтезировали серию сложных эфиров акридонуксусной кислоты (АУК) и 2-метил АУК:



Технологически удобным способом синтеза 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых и фуран-2-илметиловых эфиров АУК оказался перевод акридонуксусных кислот в бутиловые эфиры с их последующей переэтерификацией соответствующим спиртом, содержащим пятичленный гетероциклический фрагмент, и с NaOCH_3 в качестве катализатора. 2-(2-Метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этиловые эфиры получали с высоким выходом взаимодействием акридонуксусных кислот с метронидазолом в среде ДМФА в присутствии дициклогексилкарбодиимида и N,N-диметиламинопиридина. Тетрагидрофуран-2-илметиловые эфиры получали этерификацией соответствующей АУК в присутствии серной кислоты.

Некоторые из полученных продуктов были исследованы на антибактериальную активность по отношению к группе тест-штаммов микроорганизмов (Таблица 2). Среди выбранных соединений 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этиловый эфир АУК эффективно ингибирует рост микроорганизмов *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* (показатели выше, чем у стандарта метронидазола) и *Candida albicans* (показатели сравнимы с метронидазолом). Фуран-2-илметиловый эфир АУК превосходит стандарт риванол по значениям зон задержки роста для *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* и *Candida albicans*. Продукт 5 по ряду показателей также сопоставим либо эффективнее риванола. В ряде случаев (соединения 4 и 5) более высокие значения зон задержки роста бактерий наблюдались при меньших концентрациях образцов.

Табл. 2. Микробиологическая активность продуктов: 3 – 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этилового эфира АУК, 4 – фуран-2-илметилового эфира АУК и 5 – тетрагидрофуран-2-илметилового эфира АУК в сравнении со стандартными препаратами риванолом и метронидазолом

Вещество	С, %	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>Ps. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>Pr. vulgaris</i> (ATCC 4636)	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>B. subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>Candida albicans</i> (NCTC2625)
		Зона задержки роста, мм					
3	0,5	14,00±0,34	12,00±0,49	9,50±0,47	7,50±0,28	22,00±0,68	19,00±0,51
	1	15,00±0,41	13,00±0,52	10,00±0,33	8,00±0,30	23,00±0,59	21,00±0,63
	2	18,00±0,37	15,00±0,60	10,00±0,40	8,00±0,33	25,00±0,72	24,00±0,60
Метронидазол	0,5	11,00±0,34	18,00±0,67	11,50±0,36	20,00±0,65	14,00±0,39	16,00±0,41
	1	11,50±0,39	20,00±0,74	14,00±0,42	22,00±0,70	14,50±0,37	20,00±0,63
	2	12,00±0,35	21,00±0,61	22,00±0,73	25,00±0,68	15,00±0,40	25,00±0,75
4	0,5	11,50±0,36	10,50±0,31	17,00±0,43	13,00±0,37	10,00±0,31	17,00±0,45
	1	12,00±0,32	10,00±0,39	13,00±0,40	11,00±0,30	10,50±0,35	18,00±0,39
	2	15,00±0,42	11,00±0,35	16,50±0,44	12,00±0,41	13,00±0,56	18,00±0,68
5	0,5	9,00±0,32	11,50±0,62	8,00±0,31	14,50±0,37	13,00±0,66	14,00±0,63
	1	9,50±0,36	12,00±0,43	9,00±0,33	15,00±0,40	14,00±0,71	14,50±0,38
	2	10,00±0,35	14,00±0,48	10,50±0,45	16,00±0,42	12,00±0,52	17,00±0,69
Риванол	1	12,75±0,47	12,00±1,14	12,50±0,83	17,00±1,02	14,05±0,94	13,50±0,56
	2	14,50±0,57	15,00±0,93	15,00±0,66	20,00±0,97	15,00±1,14	15,00±0,96

Чистоту всех соединений контролировали методом ТСХ и ВЭЖХ, состав и

структуру веществ подтверждали методами ИК-, УФ-спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии.

Библиографический список

1. Design and synthesis of modified quinolones as antitumoral acridones / Tabarrini O. [a.o.] // *J. Med. Chem.* – 1999. – № 12. – P. 2136-2144.
2. Synthesis, chemical characterization of novel 1,3-dimethyl acridones as cytotoxic agents, and their DNA-binding studies / Sathish N.K. [a.o.] // *Med. Chem. Res.* – 2010. – № 7. – P. 674-689.
3. Anti-herpesvirus activity of citrussinine-I, a new acridone alkaloid, and related compounds / Yamamoto N. [a.o.] // *Antiviral Res.* – 1989. – № 1. – P. 21–36.
4. Acridone derivatives are selective inhibitors of HIV-1 replication in chronically infected cells / Fujiwara M. [a.o.] // *Antiviral Res.* – 1999. – № 3. – P. 189–199.
5. Antileishmanial and antifungal acridone derivatives from the roots of *Thamnosma rhodesica* / Ahua K.M. [a.o.] // *Phytochemistry.* – 2004. – № 7. – P. 963–968.
6. Algicidal and antifungal compounds from the roots of *Ruta graveolens* and synthesis of their analogs / Meepagala K.M. [a.o.] // *Phytochemistry.* – 2005. – № 22. – P. 2689–2695.
7. Synthesis and pharmacological evaluation of 9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents / Salimon J. [a.o.] // *Arab. J. Chem.* – 2010. – № 4. – P. 205–210.
8. Structure and in vitro antiparasitic activity of constituents of *Citropsis articulata* root bark / Lacroix D. [a.o.] // *J. Nat. Prod.* – 2011. – № 10. – P. 2286–2289.
9. Direct antiviral effect of cycloferon (10-carboxymethyl-9-acridanone) against adenovirus type 6 in vitro / Zarubaev V.V. [a.o.] // *Antiviral Res.* 2003. № 58 (2). p. 131–137.

УДК 547.831.1; 547.74; 547.75; 547.756

С.Н. Мантров, О.В. Мурзакова, Л.И. Година, М.А. Капацына

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ 6-,7- И 8-БРОМПИРРОЛО[4,3,2-de]ХИНОЛИН-2-ОНОВ

Разработан новый метод синтеза бромзамещенных 4-фенилпирроло[4,3,2-de]хинолин-2-онов из 4,6- и 4,7-дибромизатинов.

The new synthetic route of bromine substituted 4-phenylpyrrolo[4,3,2-de]quinolin-2-ones preparation from 4,6- and 4,7- dibromoisatines was worked out.

В настоящее время рак является одной из самых распространенных причин смертности в мире. В связи с этим поиск препаратов, позволяющих тем или иным способом уничтожать раковые клетки, является приоритетной задачей современной медицины. Одно из направлений, позволяющих осуществлять этот поиск – исследование противоопухолевой активности среди природных структур и получение синтетических аналогов на их основе.

Среди выделенных в последнее время из растительного сырья соединений алкалоидной природы интересными с точки зрения цитотоксичности и разработки новых противоопухолевых препаратов являются так называемый аммосамид В (рис. 1) [1]: