

УДК 579.61–547-316

Н.Ю. Лисовенко, С.Ю. Баландина

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

**ОЦЕНКА ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ
1-(4-ГАЛОГЕНФЕНИЛ)-4,4,4-ТРИХЛОРБУТАН-1,3-ДИОНОВ**

Исследована противомикробная активность 1-(4-галогенфенил)-4,4,4-трихлорбутан-1,3-дионов.

Ключевые слова: 1-(4-галогенфенил)-4,4,4-трихлорбутан-1,3-дионы; противомикробная активность.

N.Yu. Lisovenko, S.Yu. Balandina

Perm State University, Perm, Russia

**THE STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY
OF 1-(4-HALOGENPHENYL)-4,4,4-TRICHLORO-1,3-BUTANEDIONE**

The antimicrobial activity of a series 1-(4-halogenphenyl)-4,4,4-trichloro-1,3-butanedioneare described.

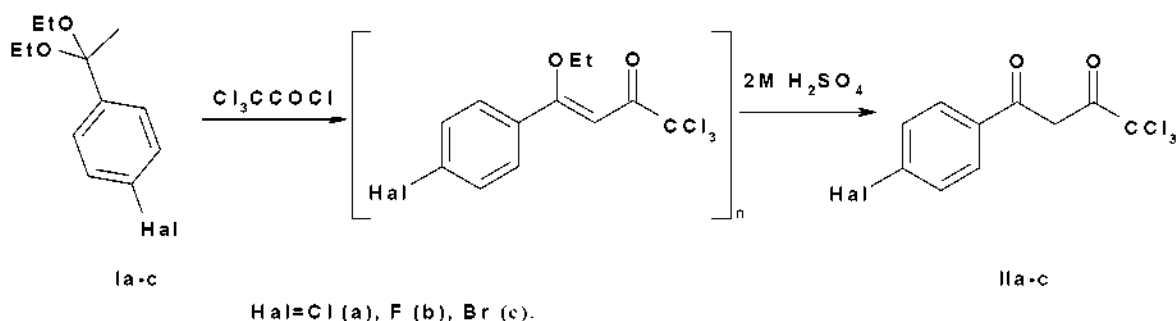
Keywords: antimicrobial activity; 1-(4-halogenphenyl)-4,4,4-trichloro-1,3-butanedione.

Введение

Учеными было выявлено, что введение трихлорметильной группы в органические соединения может привести к значительным изменениям в физических, химических и биологических свойствах последних, что в результате позволяет получить новые соединения, пригодные для фармакологических, агрохимических, аналитических или синтетических целей [1, 2]. Наше внимание привлек ряд 1-арил-4,4,4-трихлорбутан-1,3-дионов, содержащих в четвер-

том положении арильного заместителя атом галогена. Было выявлено, что они являются не только прекурсорами для многих гетероциклических соединений, но и проявляют некоторые виды биологической активности [3, 4].

Нами, по известному способу, реакцией 1-(4-галогенфенил)-1,1-диэтоксиацеталей **Ia-c** [5] с хлорангидридом трихлоруксусной кислоты и последующим кислотным гидролизом были получены 1-(4-галогенфенил)-4,4,4-трихлорбутан-1,3-дионы **IIa-c**.



ИК-, ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектры полученных соединений **IIa-c** полностью соответствуют описанным в литературе спектральным данным [1, 2, 3, 6].

Противомикробная активность

Оценку противомикробной активности 1-(4-галогенфенил)-4,4,4-трихлорбутан-1,3-дионов проводили в соответствии с методическими рекомендациями [7, 8].

Изучение противомикробной активности производных 4-замещенных-1,3-дикетонов проведено на тест-штаммах *Staphylococcus aureus* (штамм 906), *Escherichia coli* (штамм 1257), *Candida albicans*, 774, полученных в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России.

Антимикробная активность соединений оценивалась по минимальной ингибирующей концентрации (МИК) – наименьшей концентрации соединения, тормозящей рост тест-культур и минимальной бактерицидной (фунгицидной) концентрации (МБК) – наименьшей концентрации соединения, вызывающей гибель микроорганизмов.

Для исследований использовали общепринятый метод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Исходное разведение испытуемого соединения соответствовало 1000 мкг в 1 мл питательной среды. Микробная нагрузка соответствовала $2,5 \times 10^5$ микробных тел в 1 мл.

Противомикробная активность
1-(4-галогенфенил)-4,4,4-трихлорбутан-1,3-дионов

№ п/п	Соединение	Hal	Противомикробная активность, мкг/мл					
			<i>St. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>	
			МИК	МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
1	Па	Cl	7,8	15,6	250,0	500,0	1,0	2,0
2	Пб	F	31,2	62,5	250,0	250,0	3,9	15,6
3	Пс	Br	1,0	15,6	250,0	250,0	2,0	7,8
	Фенилсалицилат		1000,0	-	-	-	-	-
4	Контроль среды		рост	рост	рост	рост	рост	рост

Примечание: «-» – отсутствие противомикробного действия в испытанных концентрациях

Полученные результаты (см. таблицу) свидетельствуют о том, что исследованные 1-(4-галогенфенил)-4,4,4-трихлорбутан-1,3-дионы **Па-с** обладают как антибактериальной, так и фунгицидной активностью. В отношении тест-штамма *E. coli* соединения обладают низкой противомикробной активностью, так как гибель культуры наступает от воздействия концентраций соединений в 250,0–500,0 мкг/мл.

Соединение **Пб**, проявило умеренную активность. В отношении *St. Aureus* МИК равна 31,2 мкг/мл, МБК – 62,5 мкг/мл. Торможение роста дрожжевых грибов *C. albicans* наступает в концентрации 3,9 мкг/мл, гибель – в концентрации 15,6 мкг/мл.

Выраженный противомикробный эффект проявило соединение **Пс** (оно ингибирует рост *St. Aureus* в концентрации 1,0 мкг/мл), а бактерицидное действие выявлено в концентрации 15,6 мкг/мл. Соединение **Пс** обладает и фунгистатическим действием в отношении *C. albicans* в концентрации 2,0 мкг/мл, фунгицидным – в концентрации 7,8 мкг/мл.

В ряду 1-(4-галогенфенил)-4,4,4-трихлорбутан-1,3-дионов **Па-с** выявлено соединение, которое обладает высокой противогрибковой и антибактериальной активностью. Соеди-

нение **Па** ингибирует рост *C. albicans* в концентрации 1,0 мкг/мл, фунгицидный эффект достигнут в концентрации 2,0 мкг/мл. Вещество ингибирует рост *St. aureus* в концентрации 7,8 мкг/мл. Бактерицидный эффект наступает в концентрации 15,6 мкг/мл.

Таким образом, нами было выявлено, что спектр антибактериальной и противогрибковой активности трех исследованных соединений во много раз превосходит противомикробную активность эталонного препарата сравнения.

Согласно методических рекомендаций по доклиническим исследованиям [8] соединения являются перспективными для дальнейшего изучения, если значение их МИК *in vitro* на тест-штаммах не превышает 10–20 мкг/мл. Соединения **Па,с** на исследованных культурах имеют значение МИК в диапазоне 1,0–7,8 мкг/мл, в связи с чем являются перспективными для дальнейшего углубленного изучения.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ-14-03-96012 урал_a.

Библиографический список

1. Brondani S., Zanatta N., Rosa A. et al., Synthesis of 1,1,1-trihalo-4-methoxy-4-[2-heteroaryl]-3-buten-2-ones, the corresponding butan-1,3-dione andazole derivatives // *Tetrahedron Letters*. 2002. Vol. 43, № 48. P. 8701–8705.
2. Martins M.A.P., Brondani S., Leidens V.L. et al. Synthesis and structure of new trichloromethyl- β -diketones 5-Trichloromethylisoxazole and 5-isoxazolecarboxylic acid derivatives // *Canadian Journal of Chemistry*. 2005. Vol. 83, № 8. P. 1171–1177.
3. Патент США US 3636214 A 19720118 (1972). Database: CAPLUS
4. Патент Китай CN 101711760 A20100526 (2010). Database: CAPLUS.
5. Wohl R. A., Synthesis, 1974, P. 38–40.
6. Flores F.C., Martins M.J., Frigo L.M. et al, Synthesis and Structure of Novel 1-Aryl-4,4,4-trichloro-1,3-butanediones // *Synthetic Communications*. 2012. Vol. 42, № 5. P. 727–737.
7. Методы экспериментальной химиотерапии / под ред. Г.Н. Першина, М.: Медицина. 1971, с.109.
8. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч.1. М.: Гриф и К, 2012. 197 с.
- butan-1,3-dione andazole derivatives, *Tetrahedron Letters*, Vol. 43, no. 48, pp. 8701–8705.
2. Martins, M.A.P., Brondani, S., Leidens, V.L. et al. (2005), Synthesis and structure of new trichloromethyl- β -diketones 5-Trichloromethylisoxazole and 5-isoxazolecarboxylic acid derivatives, *Canadian Journal of Chemistry*, Vol. 83, no. 8, pp. 1171–1177.
3. Clark, Elton L, Grace W R & Co (1972), *Certain substituted 1 3 diketones as soil fungicides*, US, Pat. № US 3636214 A.
4. Liuzong, Ying, SI Shu, Yi, Jiang, Wei, Li, Zhuorong, Yang, Yi, He, Xiaobo, a Shao, Hua, Zheng, Zihui and Guo, Huifang (2010), *Thiophene derivative with excellent function of blood glucose reduction and adduct PPAR alpha:gamma double agonists thereof*. China, Pat. № CN 101711760 A.
5. Wohl R. A. (1974), Synthesis, 38–40.
6. Flores F.C., Martins M.J., Frigo L.M. et al (2012), Synthesis and Structure of Novel 1-Aryl-4,4,4-trichloro-1,3-butanediones // *Synthetic Communications*, Vol. 42, № 5, pp. 727–737.
7. Pershin, G.N. (ed) (1971), *Metody eksperimental'noy khimioterapii* [Methods of Experimental Chemotherapy], Medicina, Moscow, SU. (In Russ.).
8. Mironov, A.N. (2012), *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya* [Guidelines for preclinical studies of drugs. Part 1], Grif I K, Moscow, RU. (In Russ.).

References

1. Brondani, S., Zanatta, N., Rosa, A. et al. (2002), Synthesis of 1,1,1-trihalo-4-methoxy-4-[2-heteroaryl]-3-buten-2-ones, the corresponding

Поступила в редакцию 11.03.2016

Об авторах

Лисовенко Наталья Юрьевна,
кандидат химических наук, доцент кафедры при-
родных и биологически активных соединений
ФГБОУ ВПО «Пермский государственный на-
циональный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.
+7 (342) 239 64 01
lisovn@mail.ru

Баландина Светлана Юрьевна,
заведующий лабораторией «Бактерицид» кафедр-
ы природных и биологически активных соеди-
нений
ФГБОУ ВПО «Пермский государственный на-
циональный исследовательский университет»
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15.
+7 (342) 2-396-437
bactericid@yandex.ru

About the authors

Lisovenko Natal'ya Yur'evna,
candidate of chemistry, associate professor of the
Department of Natural and Bioactive Compounds
Perm State University. 15, Bukireva st., Perm, Rus-
sia, 614990.
+7 (342) 239 64 01
lisovn@mail.ru

Balandina Svetlana Yur'evna,
Head of the laboratory «Bactericid» of Department
of Natural and Bioactive Compounds
Perm State University. 15, Bukireva st., Perm, Rus-
sia, 614990.
+7 (342) 2-396-437
bactericid@yandex.ru

Информация для цитирования

Лисовенко Н.Ю., Баландина С.Ю. Оценка противомикробной активности 1-(4-галогенфенил)-4,4,4-трихлорбутан-1,3-дионов // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2016. Вып. 1(21). С. 101–105.

Lisovenko, N.Yu. and Balandina, S.Yu. (2016), "The study of antimicrobial activity of 1-(4-halogenphenyl)-4,4,4-trichloro-1,3-butanedione", *Bulletin of Perm University. CHEMISTRY*, no 1(21), pp. 101–105. (in Russ.).