

Susanna Zierler, Joanna Zaißerer, Johann Schredelseker, Thomas Gudermann,
Vladimir Chubanov // Scientific Reports. – Volume 7. – Issue 8806. – 2017.

УДК 547.551.525.211.1-615.282.84

А.А. Русских, В.В. Новикова, В.Л. Гейн, О.В. Бобровская
СИНТЕЗ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРЕБРЯНОЙ
СОЛИ ЕНАМИНОЭФИРА 4-ХЛОРБЕНЗОИЛПИРОВИНОГРАДНОЙ
КИСЛОТЫ

Кафедра общей и органической химии
Кафедра микробиологии
Пермская государственная фармацевтическая академия
Пермь, Российская Федерация

SYNTHESIS AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF SILVER SALT OF 4-
CHLOROBENZOYLPYROVIC ACID ENAMINOESTER

Department of General and Organic Chemistry
Department of Microbiology
Perm State Pharmaceutical Academy
Perm, Russian Federation

E-mail: vvnperm@yandex.ru

Аннотация. В статье рассмотрено получение серебряной соли метил (2Z)-4-оксо-2-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноата, изучена ее активность в отношении типовых представителей *Candida spp.* Установлено наличие высокой противогрибковой активности нового соединения, превышающей препараты сравнения.

Annotation. The article discusses the preparation of the silver salt of methyl (2Z)-4-oxo-2-{4-[(1,3-thiazol-2-yl)sulfamoyl]phenylamino}-4-(4-chlorophenyl)but-2-enoate and the study its activity to typical strains of *Candida spp.* The high antifungal activity of the new compound exceeding the reference drugs was established.

Ключевые слова: серебряная соль, енаминоэфиры, противогрибковая активность.

Key words: silver salt, enaminoesters, antifungal activity.

Введение

Противомикробный эффект лекарственных средств, содержащих серебро, известен давно и успешно используется в практической медицине: препараты Протаргол, Сиалор (серебра протеинат), Аргосульфам (серебряная соль сульфатиазола) и Дермазин (серебряная соль сульфадиазина) [2]. Механизм антимикробного действия ионов серебра связан с их взаимодействием с тиоловыми (сульфгидрильными) группами в ферментах и белках, а также

ингибированием деления клеток и повреждением клеточной оболочки бактерий [5]. Однако использование данных веществ с целью воздействия на возбудителей микозов практически не применяется.

Ранее были получены серебряные соли пирролопиразолов [1] и пиразол-3-карбоксамидов [4], проявивших высокую противогрибковую активность. В продолжение этих работ нами синтезирована **серебряная соль метил (2Z)-4-оксо-2-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноата**.

Цель исследования – получение серебряной соли енаминоэфира 4-хлорбензоилпировиноградной кислоты и изучение ее противогрибкового действия.

Материалы и методы исследования

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker AM-300 (300 МГц), Bruker Avance III HD (400 МГц) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры сняты на ИК Фурье-спектрометре IRAffinity-1 Shimadzu (Япония) в KBr. Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления определены на приборе Melting Point M-565.

Методика получения серебряной соли метил (2Z)-4-оксо-2-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноата (II) К горячему раствору 0,002 моль метил (2Z)-4-оксо-2-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноата (I) в 15-20 мл смеси этанол–ДМФА (2:1) добавляли горячий раствор 0,002 моль серебра нитрата в 17 мл этанола (2% раствор). Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывали, промывали на фильтре от следов серебра нитрата этанолом и водой, высушивали, снова промывали этанолом и высушивали. Выход 68%, т. пл. 242–244°C.

Экспериментальная биологическая часть

Противогрибковую активность полученного соединения определяли пробирочным методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [3] в двух повторах в отношении четырех типовых штаммов микромицетов. Для приготовления взвеси дрожжевых культур применяли двухсуточные культуры, выращенные на агаре Сабуро. Концентрация микробных клеток в опыте составила $(2-5) \times 10^5$ КОЕ/мл. В качестве положительного контроля использовали питательную среду с внесенной исследуемой культурой. В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду. Посевы инкубировали в термостате при температуре $35 \pm 2^\circ\text{C}$. Оценку роста грибов проводили визуально через 20–24 ч инкубирования. В качестве значения МПК (минимальной подавляющей концентрации) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной пробирке серии разведения. В качестве эталона сравнения противогрибковой активности использовали аргосульфам (аналог по структуре) и часто применяемый антимикотик флуконазол.

Результаты исследования и их обсуждение

Взаимодействием метил (2Z)-4-оксо-2-{4-[(1,3-тазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноата (I) в смеси этанол–ДМФА (2:1) с эквимолярным количеством серебра нитрата (2% раствор в этаноле) получена его серебряная соль (II), рисунок 1.

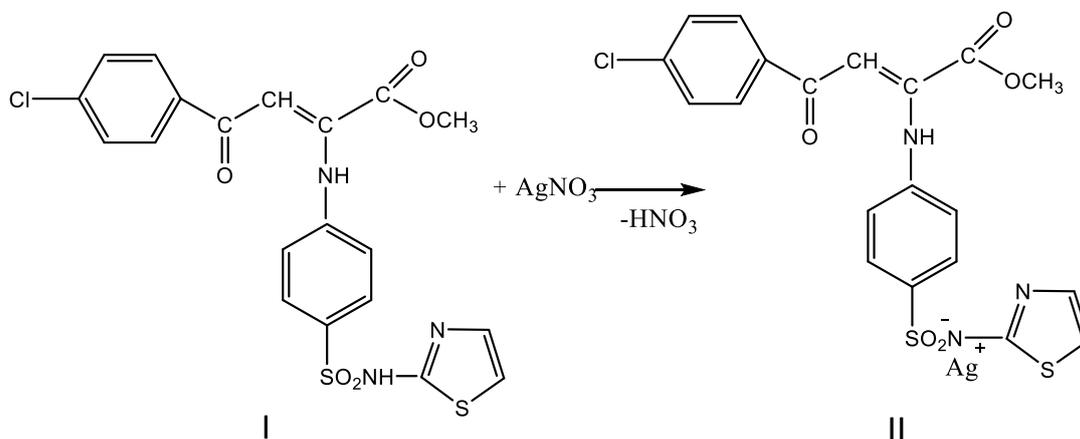


Рис.1. Взаимодействием метил (2Z)-4-оксо-2-{4-[(1,3-тазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноата (I) в смеси этанол–ДМФА (2:1) с эквимолярным количеством серебра нитрата (2% раствор в этаноле)

Соединение II представляет собой желтое кристаллическое вещество, растворимое при нагревании в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, ледяной уксусной кислоте и нерастворимое в воде, этаноле, изопропанол.

В ИК спектрах соединения II наблюдаются полосы валентных колебаний NH-связи (3408, 3339 см⁻¹), сложноэфирной карбонильной группы (1741 см⁻¹), кетонной карбонильной группы (1614 см⁻¹), SO₂-группы (1311, 1136 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединения II присутствуют сигналы ароматических протонов 7.13–8.00 м.д., синглет трех метоксильных протонов (3.74 м.д.), синглет метилиденового протона (6.59 м.д.), дублеты протонов C⁵H и C⁴H тиазольного цикла (6.89, 7.21 м.д., J 3.90 Гц), синглеты протонов аминогрупп NH_E (10.03 м.д.) и NH_Z (11.68 м.д.).

Изучена противогрибковая активность серебряной соли метил (2Z)-4-оксо-2-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамоил]фениламино}-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноата, результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Противогрибковая активность соединения II

Соединение	МПК, мг/л			
		<i>Candida albicans</i> NCTC 885-653	<i>Candida krusei</i> РКПГУ-1472/310	<i>Candida glabrata</i> РКПГУ-1485/47
II	0,25±0,001*	5,4±4,2	10,7±8,4	10,7±8,4

аргосульфа Н	1,9±1,6	23,4±9,0	9,8±6,8	31,2±0,00 1
флуконазол	2,9±1,3	62,5±0,001	15,6±0,001	93,5±44,5

*стандартное отклонение

В ходе исследования выявлено, что изученное соединение проявляет высокую противогрибковую активность в отношении представителей рода *Candida*. в большинстве случаев превышающую активность препаратов сравнения.

Выводы

Таким образом, нами получена новая серебряная соль метил (2Z)-4-оксо-2-{-(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фениламино}-4-(4-хлорфенил)бут-2-еноата, обладающая высокой противогрибковой активностью, перспективная для дальнейших доклинических исследований.

Список литературы:

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства /М.Д. Машковский. - Москва: Новая волна, 2012. - С. 824 – 825.
2. Новикова, В.В. Антимикотическая активность соединений ряда серебряных солей пирролопиразолов в отношении штаммов *C. albicans*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов / В.В. Новикова, Е.В. Еремина, Т.А. Варецкая, Г.В. Селиверстов // Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки: Материалы научно-практ. конф. с междунар. участием (7 декабря 2017 г.), № 20. – Пермь: ПГФА, 2017. - С. 119-122.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под редакцией А.Н. Миронова. - Часть первая. - Москва.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
4. Синтез и биологическая активность 5-арил-N-{4-[(1,3-тиазол-2-ил)сульфамойл]фенил}-1-фенилпиразол-3-карбоксамидов и их солей / В.Л. Гейн., О.В. Бобровская, В.В. Русских А.А. [и др.] // Журн. общей химии. – 2019 –Т. 89. - №. 4 – С. 542-551.
5. Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* / W. K. Jung, H. C. Koo, K. W. Kim [et al.] //Applied and environmental microbiology. – 2008. – Т. 74. – №. 7. – С. 2171-2178.

УДК 615.03

Сагретдинова А.С, Болотова А.В., Гаврилов А.С.
РАЗРАБОТКА ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОГО ПОРОШКА В САШЕ
ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ НАПИТКОВ ПОПУЛЯРНЫХ В СРЕДЕ
ШКОЛЬНИКОВ

Кафедра фармации и химии
Уральский государственный медицинский университет