

# СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ МОНО- И ДИГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-АЦИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

К. В. Андрюков, Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова, М. В. Томилов,  
Т. Ф. Одегова, **Ю. В. Кожевников**

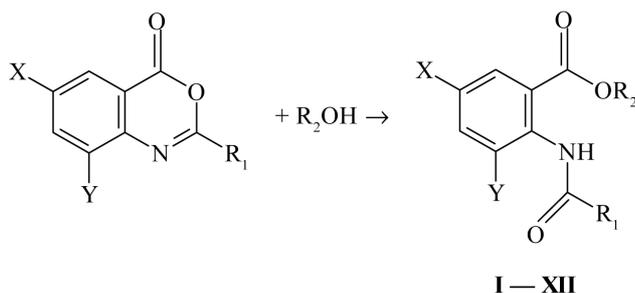
*Пермская государственная фармацевтическая академия*

Реакцией этерификации 2-замещенных 6-йод-, 6-бром- и (6,8-дибром)-3,1-бензоксазин-4(3Н)-онов с этанолом и метанолом, при нагревании в присутствии триметиламина, синтезировано двенадцать сложных эфиров N-ацил-5-йод-, 5-бром и (3,5-дибром) антралиловых кислот. Изучены физико-химические свойства и противомикробная активность полученных соединений против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Сложные эфиры N-ацилантралиловых кислот, являются биологически активными продуктами жизнедеятельности ряда растений [1, 2], проявляющими противогрибковую и противомикробную активности. Известны синтетически полученные сложные эфиры N-ацилантралиловых кислот, обладающие широким спектром фармакологического действия. Так, метиловые эфиры N-ацилантралиловых кислот обладают местноанестезирующим действием [3], проявляют противомикробную активность [2]. Этиловые эфиры N-ацилантралиловых кислот предложены в качестве противогрибковых и противоязвенных средств [4].

В настоящей работе осуществлен синтез сложных эфиров N-ацил-5-йод, 5-бром и 3,5-дибром антралиловых кислот (I—XII) и изучены их физико-химические свойства.

В качестве исходных соединений для получения сложных эфиров N-ацил- 5-йод, 5-бром и 3,5-дибром антралиловых кислот мы использовали 2-замещенные 6-йод-, 6-бром- и (6,8-дибром)-3,1-бензоксазин-4(3Н)-оны, которые при нагревании до 80 °С в присутствии триметиламина вступают в реакцию этерификации со спиртами, в результате образуются сложные эфиры N-ацил- 5-йод, 5-бром и 3,5-дибром антралиловых кислот (I—XII).



X = Br, Y = Br, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (I);  
X = Br, Y = Br, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>Cl, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> (II);  
X = Br, Y = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (III);  
X = Br, Y = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>Cl, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (IV);  
X = Br, Y = H, R<sub>1</sub> = 2-фурил, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (V);  
X = Br, Y = H, R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (VI);  
X = Br, Y = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (VII);  
X = Br, Y = H, R<sub>1</sub> = CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  
R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (VIII);  
X = I, Y = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (IX);  
X = I, Y = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (X);  
X = I, Y = H, R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (XI);  
X = I, Y = H, R<sub>1</sub> = 2-фурил, R<sub>2</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (XII).

Полученные соединения представляют собой белые или белые с кремоватым оттенком кристаллические вещества, нерастворимые в воде, растворимые в этаноле, изопропанол, ацетоне, ДМСО, ДМФА.

Строение синтезированных соединений (I—XII) подтверждено данными <sup>1</sup>H ЯМР-спектров (табл. 1).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Спектры <sup>1</sup>H ЯМР — соединений (I—XII) записаны на спектрометре BS-567A (рабочая частота прибора 100 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний стандарт — ГМДС. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254® в системе ацетон — хлороформ, (1 : 9), пятна детектировали парами йода. Физико-химические характеристики полученных соединений представлены в табл. 1.

**Этиловый эфир N-ацетил-3,5-дибромантралиловой кислоты (I).** К 0.63 г (0,002 моль) 6,8-дибром-2-метил-3,1-бензоксазин-4(3Н)-она отмеривают 5 мл этанола 96%-ного, добавляют по кап-

Физико-химические характеристики сложных эфиров *N*-ацил-5-йод, 5-бром и 3,5-дибром замещенных антралиловых кислот

Соед.	Выход, %	$T_{пл.}, ^\circ\text{C}$	Спектры ПМР (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м.д.
I	35.00	130—132	1.3 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1.95 (с, 1H, CH <sub>3</sub> ); 4.1 (кв, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7.65-7.95 (м, 2H, Ar); 9.6 (с, 1H, NHCO)
II	42.75	134—136	3.7 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4.2 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7.75-8.1 (м, 2H, Ar); 10.0 (с, 1H, NHCO)
III	32.00	133—135	1.2 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1.95 (с, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4.3 (кв, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7.45-8.0 (м, 3H, Ar); 10.25 (с, 1H, NHCO)
IV	24.00	133—135	1.3 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4.15 (кв, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4.3 (с, 2H, CH <sub>2</sub> Cl); 7.5-8.25 (м, 3H, Ar); 11.05 (с, 1H, NHCO)
V	63.50	144—146	1.35 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4.3 (кв, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6.5-8.6 (м, 6H, Ar, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 11.65 (с, 1H, NHCO)
VI	54.24	134—136	1.38 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4.3 (кв, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7.5-8.4 (м, 8H, Ar); 11.3 (с, 1H, NHCO)
VII	38.07	133—135	1.35 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3.68 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4.25 (кв, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7.25-8.4 (м, 8H, Ar); 10.7 (с, 1H, NHCO)
VIII	52.00	155—157	1.35 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3.81 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4.32 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5.03 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 5.72 (м, 1H, CH); 7.51-8.54 (м, 3H, Ar); 8.92 (с, 1H, CONH); 12.14 (с, 1H, NHCO)
IX	45.00	78—80	0.95 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1.35 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 1.72 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2.31 (т, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4.27 (кв, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7.55-8.42 (м, 3H, Ar); 10.87 (с, 1H, NHCO)
X	51.00	150—152	1.28 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 3.63 (с, 2H, CH <sub>2</sub> ); 4.21 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7.17-8.19 (м, 8H, Ar); 10.66 (с, 1H, NHCO)
XI	39.00	138—140	1.35 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4.95 (м, 2H, CH <sub>2</sub> ); 7.33-8.59 (м, 8H, Ar); 11.79 (с, 1H, NHCO)
XII	57.00	126—128	1.35 (т, 3H, CH <sub>3</sub> ); 4.31 (кв, 2H, CH <sub>2</sub> ); 6.47-8.43 (м, 6H, Ar, C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O); 11.64 (с, 1H, NHCO)

лям (4—5 кап.) триметиламина до сильнощелочной реакции среды (рН = 10,0). Затем нагревают на водяной бане 1 час. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси вода : этанол (1:3). Выход: 0.25 г (35%).

Соединения II—XII получены аналогично.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Исследована противомикробная активность соединений (III—V, VIII—XII) по отношению к двум тест-штаммам *S. aureus* ATCC 6538-Р и *E. coli* ATCC 25922 методом двух кратных серийных разведений в жидкой питательной среде [5]. Установлено, что большинство из изученных сложных эфиров не обладает противомикробной активностью. Слабую противомикробную активность 1000 мкг/мл в отношении *S. aureus* проявляет этиловый эфир N-хлорацетил- 5-бромантраниловой кислоты (IV).

Таким образом, для поиска новых биологически активных веществ среди сложных эфиров N-

ацил- 5-йод, 5-бром и 3,5-дибром антраниловых кислот необходимо проведение фармакологических испытаний на противогрибковую и противоязвенную активность.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tan R. X.* Secoiridoid glycosides and an antifungal anthranilate derivatives from *Gentiana tibetica* / R. X. Tan // *Phytochemistry*. — 1998. — Vol.47, №7. — P. 1223—1226.
2. *Choudhary M. J.* A succinyl anthranilic acid ester and other boactive constituents of *Jolina Laminarioides* / M. J. Choudhary // *Phytochemistry*. — 1997. — Vol.46, №7. — P. 1215—1218.
3. *Epstein E.* Alkyl and diethylaminoethyl esters of N — substituted aminoacylaminobenzoic acids / E. Epstein // *J. Amer. Chem.* — 1957. — Vol. 79, №21. — P. 5815—5817.
4. Патент JP 895665 (1989). — *Chem. Absrt.* 111: 173785y.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2000. — С. 264—273.