

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ 3-(R-БЕНЗИЛИДЕНАМИНО)-6-БРОМ(ЙОД)-2-ФЕНИЛХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНОВ

Н. А. Власова, Е. Р. Курбатов, Л. М. Коркодинова, Т. Ф. Одегова, О. Л. Визгунова

ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России
Поступила в редакцию 13.03.2012 г.

Аннотация. Путем внутримолекулярной циклизации гидразидов NH-бензоил-5-бром(йод)антралиловых кислот и последующей конденсацией 3-амино-6-бром(йод)-2-фенилхинаязолин-4(3H)-онов с различными ароматическими альдегидами получены соответствующие 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхинаязолин-4(3H)-оны. Строение соединений установлено методами ЯМР ¹H-, ИК-спектроскопии и изучена противомикробная активность.

Ключевые слова: синтез, 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхинаязолин-4(3H)-оны, противомикробная активность.

Abstract. The series of novel 3-(R-benzylidenamino)-6-brom(iod)-2-phenylquinazolin-4(3H)-ones were prepared by intramolecular cyclization of hydrazides of NH-benzoil-5-brom(iod)anthranilic acids and by the following condensation products of reaction with different aromatic aldehydes. The structures of compounds were confirmed by ¹H NMR- and IR-spectroscopy. Than the compounds prepared were tested for its antibacterial activity.

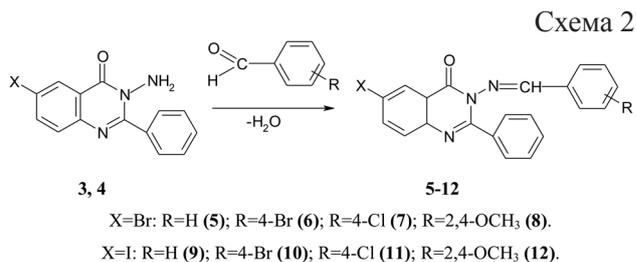
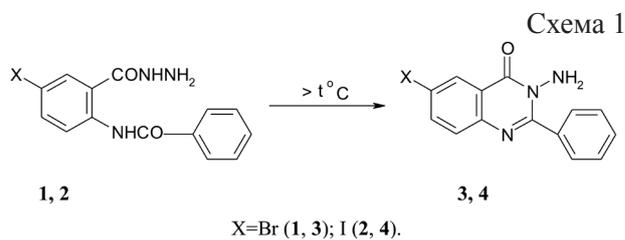
Keywords: synthesis, 3-(R-benzylidenamino)-6-brom(iod)-2-phenylquinazolin-4(3H)-ones, antimicrobial activity.

ВВЕДЕНИЕ

Данная работа посвящена синтезу и исследованию противомикробной активности азотсодержащих гетероциклических соединений – хинаязолинов. Известно, что производные данного ряда проявляют широкий спектр биологического действия [1-4].

В качестве исходных соединений были использованы NH-бензоил-5-бром- и 5-йодантралиловые кислоты, которые при кипячении в уксусном ангидриде образуют 2-фенил-6-бром(йод)-3,1-бензоксазин-4-оны [5]. Рециклизацией последних с гидразингидратом в среде 95%-ного этанола при температуре 18-20 °С получены гидразиды NH-бензоил-5-бром(йод)антралиловых кислот (1, 2) [6]. Нагревание соединений 1, 2 до температуры плавления [1] (схема 1) привело к образованию циклических продуктов – 3-амино-6-бром(йод)-2-фенилхинаязолин-4(3H)-онов (3, 4).

Путем конденсации 3-амино-6-бром(йод)-2-фенилхинаязолин-4(3H)-онов с различными ароматическими альдегидами в среде 95%-ного этанола при температуре 18-20 °С [7] (схема 2) были синтезированы 3-(R-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхинаязолин-4(3H)-оны (5-12).



Полученные соединения 5-12 являются кристаллическими веществами белого цвета, растворимые в ДМСО, ДМФА и нерастворимые в воде. Физико-химические свойства и данные ЯМР ¹H- и ИК-спектров синтезированных соединений представлены в табл. 1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений записаны на Фурье-спектрометре фир-

Физико-химические и спектральные характеристики
3-(*R*-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3*H*)-оно

Соединение	Т пл., °С	Выход, %	ИК спектр, ν , см^{-1} (таб. KBr)	Спектры ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ
5	188-189	42,3	1680 CON; 1608 N=CH.	7,17-8,20 м (13H, Ar); 8,91 с (H, =CH-).
6	230-232	65,2	1680 CON; 1592 N=CH.	7,34-8,20 м (12H, Ar), 8,94 с (H, =CH-).
7	212-214	40,5	-	7,34-8,20 м (12H, Ar), 8,95 с (H, =CH-).
8	218-220	81,2	-	3,81 с (6H, OCH ₃); 6,42-8,19 м (11H, Ar), 8,93 с (H, =CH-).
9	175-177	32,4	1680 CON; 1592 N=CH.	7,20-8,38 м (13H, Ar), 8,89 с (H, =CH-).
10	216-219	75,0	1680 CON; 1592 N=CH.	7,33-8,37 м (12H, Ar), 8,93 с (H, =CH-).
11	210-212	77,5	-	7,34-8,38 м (12H, Ar), 8,94 с (H, =CH-).
12	234-235	66,7	-	3,80 с (6H, OCH ₃); 6,46-8,38 м (11H, Ar), 8,92 с (H, =CH-).

мы Tesla BS-567A (рабочая частота 100 МГц) в ДМСО- d_6 (дейтерированном диметилсульфоксиде), внутренний стандарт – ГМДС. ИК-спектры соединений выполнены на спектрометре Specord M-80 в таблетках KBr. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254® в системе бензол-ацетон-хлороформ, 9:1:1, пятна детектировали парами йода.

3-Бензилиденамино-6-бром-2-фенилхиназолин-4(3*H*)-он (5).

К 0,20 г (0,00063 моль) 3-амино-6-бром-2-фенилхиназолин-4(3*H*)-она в 5 мл 95%-ого этанола приливают при перемешивании 0,1 г (0,00095 моль) бензальдегида и 2 капли концентрированной соляной кислоты. Выдерживают в течение часа при 18 °С. Реакционную массу нейтрализуют раствором натрия карбоната. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из ацетонитрила. Выход продукта: 0,11 г (42,3%).

Остальные соединения (6-12) получены аналогично.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Бактериостатическую активность по отношению к штаммам *S. aureus* ATCC 6538-P и *E. coli* ATCC 25922 определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [8]. В качестве растворителя соединений использовали диметилформамид. Посевы производили в мясопептонный бульон (рН 7,0) с различной концентрацией испытуемых соединений. Микробная нагрузка составила 250000 микробных тел на 1 мл.

Параллельно проводили контрольный опыт, через 18-20 ч выдержки в термостате при температуре 37 °С фиксировали результат. Для всех исследуемых соединений определяли минимальные подавляющие концентрации (табл. 2).

Таблица 2

Противомикробное действие 3-(*R*-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3*H*)-оно

Соединение	Противомикробная активность, МПК, мкг/мл	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
3	500	1000
4	>1000	>1000
5	500	1000
6	500	1000
7	500	500
8	1000	1000
9	250	250
10	500	1000
11	1000	1000
12	1000	1000
Диоксидин	62,5-1000	3,9-62,5

Установлено, что исследованные 3-(*R*-бензилиденамино)-6-бром(йод)-2-фенилхиназолин-4(3*H*)-оны проявляют угнетающее действие на рост микроорганизмов. Так, 3-бензилиденамино-6-бром-2-фенилхиназолин-4(3*H*)-он (5) и 3-(4-бромбензилиденамино)-6-бром-2-фенилхиназолин-4(3*H*)-он (6) проявляют бактериостатическую активность на уровне исходного соединения (3). При замене в четвертом положении *N*-бензилиденового фрагмента атома брома (6) на хлор (7) происходит увеличение ак-

тивности относительно *E. coli* N-штамма, а введение метоксигрупп во 2 и 4 положения понижает активность против *S. aureus* N-штамма.

В ряду 6-йодпроизводных МПК исходного соединения (4) относительно обоих штаммов микроорганизмов составляет более 1000 мкг/мл. Введение в третье положение 4-бромбензилиденового (10), 4-хлорбензилиденового (11) и 2,4-диметоксibenзилиденового (12) фрагментов привело к увеличению активности относительно *S. aureus* и *E. coli* N-штаммов. Наибольшее противомикробное действие проявил 3-бензилиденамино-6-йод-2-фенилхинолин-4(3H)-он (9), активность которого в отношении используемых штаммов составила 250 мкг/мл.

Таким образом, данный класс соединений является перспективным для поиска веществ с противомикробным действием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синтез и сравнительная характеристика противомикробной активности 6-бром(йод)-2-фенил-3-аминохинолин-4(3H)-онов и их NH-ацильных производных / Н.А. Власова [и др.] // Вопросы биол., мед. и фармац. химии. — 2010. — № 2. — С. 17-19.
2. Synthesis and anti-inflammatory activity of 2,3-diaryl-4(3H)-quinazolinones / M.R.Yadav [et al.] // Химия гетероцикл. соединений. — 2006. — №8. — С. 1198-1205.
3. Синтез N-циклогексенкарбонилзамещенных гидразидов 2-амино-бензойной кислоты и получение на их основе 3-циклогексениламидо-1,2-дигидрохинолин-4-онов / Д. Зицане [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. — 2007. — № 6. — С. 894-898.
4. Фторсодержащие гетероциклы. XIX*. Синтез фторсодержащих хинолин-4-онов на основе 1,3-бензоксазин-4-онов / А.А. Лаева [и др.] // Журн. органич. химии. — 2009. — Т. 45, вып. 6. — С. 925-932.
5. Синтез и противовоспалительная активность 3,1-бензоксазин-4(3H)-онов и амидов N-ацил-5-йодантраниловых кислот / Е.Р. Курбатов [и др.] // Хим.-фармац. журн. — 2008. — Т. 42, № 12. — С.16-18.
6. Власова Н.А. Синтез и свойства ацилгидразидов N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты / Н.А. Власова, Е.Р. Курбатов, Л.М. Коркодинова // Достижения и перспективы в области создания новых лек. средств : материалы Росс. науч. – практ. конф., посвящ. 70-летию ПГФА (27–28 ноября 2007 г, Пермь). — Пермь, 2007. — С. 19–22.
7. Синтез биологически активных соединений, полученных на основе N-аллиламида 4(3H)-3,1-бензоксазин-4-он-2-карбоновой кислоты с гидразином и продуктов его превращения / Л.М. Коркодинова [и др.] // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. работ. — Томск, 2004. — Т.3, № 2. — С.277-279.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологически активных веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 2005. — 832 с.

Власова Надежда Александровна — ассистент кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения ПГФА

Курбатов Евгений Раисович — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения ПГФА; e-mail: kurbatov@pfa.ru

Коркодинова Любовь Михайловна доктор фармацевтических наук, – доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии факультета очного обучения ПГФА

Vlasova Nadejda A. — the assistant of chair of pharmaceutical chemistry of the internal teaching PGFA

Kurbatov Evgenie R. — the candidate of pharmaceutical sciences, associate professor of chair of pharmaceutical chemistry of the internal teaching PGFA; e-mail: kurbatov@pfa.ru

Korkodinova Ljubov M. — the doctor of pharmaceutical sciences, the professor, the manager by the chair of pharmaceutical chemistry of the internal teaching PGFA

Одегова Татьяна Федоровна — доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии с основами гигиены, ректор ПГФА.

Визгунова Ольга Львовна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения ПГФА.

Odegova Tatyana F. — the doctor of pharmaceutical sciences, the professor, the manager by the chair of microbiology with hygiene bases, rector PGFA;

Vizgunova Olga L. — the candidate of pharmaceutical sciences, associate professor of chair of pharmaceutical chemistry of the internal teaching PGFA.