

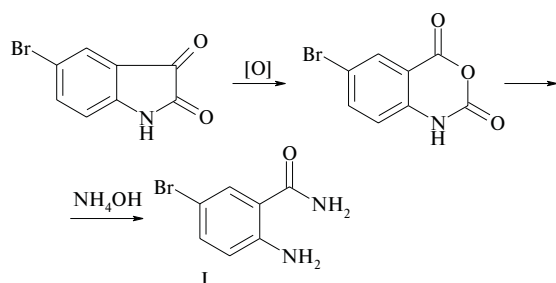
А. В. Долженко-Подчезерцева, В. В. Новикова,
Л. М. Коркодинова, Т. Ф. Одегова

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ N-АЦИЛ-5-БРОМАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Пермская государственная фармацевтическая академия

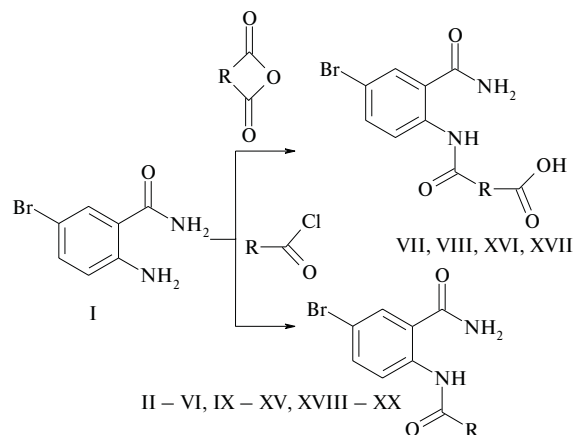
Ацилированием 5-бромантрамиламида соответствующими ангидридами получено 19 амидов N-ацил-5-бромантраниловых кислот. Изучена противомикробная активность синтезированных соединений против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Обнаружено, что соединения с дифенилацетильным, фууроильным и тетрахлорфтальильным остатком в ацильном фрагменте молекулы проявили значительное угнетение роста микроорганизмов. Минимальная подавляющая концентрация для этих соединений составила 15,6 мкг/мл против *S. aureus* и 15,6–31 мкг/мл против *E. coli*. Остальные изученные амиды были значительно менее активны.

Антралиловая кислота является ключевым метаболитом в биосинтезе ряда алкалоидов и антибиотиков [1]. Некоторые N-ацилантралиламида участвуют в жизнедеятельности микроорганизмов [2, 3] и растений [4]. Известно, что они обладают биоцидным действием по отношению к гельминтам [5], грибкам [3] и таким микроводорослям, как *Chlorella* и *Scenedesmus* [5]. Однако до настоящего момента антибактериальная активность соединений этого ряда остается практически не исследованной.

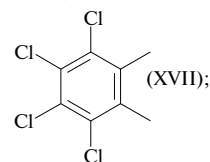
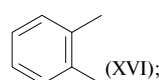


С целью поиска новых противомикробных соединений среди антралиловых кислот синтезированы амиды N-ацилзамещенной 5-бромантралиловой кислоты (II – XX). Амид 5-бромантралиловой кислоты (I) по-

лучен по известной методике [6] аммонолизом 6-бромизатового ангидрида, предварительно синтезированного окислением 5-бромизатина оксидом хрома (VI) [7]. N-Ацил-производные (II – XX) получены согласно описанным ранее методам [8, 9].



R = CH₃ (II); C₂H₅ (III); C₂H₄Cl (IV); C₃H₇ (V); CH₂CH(CH₃)₂ (VI);
–CH₂CH₂– (VII); –CH=CH– (VIII); C(CH₃)=CH₂ (IX);
C₆H₅ (X); 4-BrC₆H₄ (XI); 4-ClC₆H₄ (XII); 4-CH₃C₆H₄ (XIII);
2-OCH₃C₆H₄ (XIV); 3-NO₂C₆H₄ (XV);



CH₂C₆H₅ (XVIII); CH(C₆H₅)₂ (XIX); (XX)

Таблица 1

Физико-химические характеристики новых амидов N-ацил-5-бромантралиловой кислоты (IV, VI, XII, XVIII)

Соединение	Выход, %	Т.пл., °С	Брутто-формула	Спектры ПМР (ДМСО-d ₆), δ, м.д.
IV	85	170 – 171	C ₁₀ H ₁₀ BrClN ₂ O ₂	2,80 т (2H, CH ₂ Cl), 3,77 т (2H, COCH ₂), 7,60 – 8,50 м (5H, аром, NH ₂), 11,63 с (1H, NH)
VI	68	251 – 253	C ₁₃ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	0,87 д (6H, 2CH ₃), 2,00 м (1H, CH), 2,40 д (2H, CH ₂), 7,33 – 8,27 м (6H, аром, NH ₂), 12,27 с (1H, NH)
XII	80	241 – 243	C ₁₄ H ₁₀ BrClN ₂ O ₂	7,33 – 8,77 м (9H, аром, NH ₂), 12,83 с (1H, NH)
XVIII	86	133 – 135	C ₁₅ H ₁₃ BrN ₂ O ₂	3,60 с (2H, CH ₂), 7,03 – 8,63 м (10H, аром, NH ₂), 11,80 с (1H, NH)

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

Строение синтезированных соединений подтверждено данными ПМР-спектров (табл. 1).

Экспериментальная химическая часть

Синтез амидов I – III, V, VII – XI, XIII – XVII, XIX, XX описан в предыдущих статьях [8, 9].

Спектры ¹H ЯМР полученных соединений записаны на приборе РЯ-2310 (рабочая частота 60 МГц) в

Таблица 2
Противомикробная активность амида 5-бромантраниловой кислоты (I) и его N-ацил-производных (II – XX)

Соединение	Противомикробная активность, МПК, мкг/мл	
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
I	1000	1000
II	> 1000	> 1000
III	1000	500
IV	1000	> 1000
V	1000	1000
VI	1000	1000
VII	1000	1000
VIII	500	1000
IX	125	250
X	500	500
XI	> 1000	> 1000
XII	1000	> 1000
XIII	1000	1000
XIV	> 1000	> 1000
XV	> 1000	> 1000
XVI	1000	1000
XVII	15,6	15,6
XVIII	1000	1000
XIX	15,6	31
XX	15,6	31

растворе ДМСО-d₆, внутренний стандарт — ГМДС. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254® в системе ацетон — бензол, 1:6, пятна детектировали в УФ-свете и при проявлении парами йода. Физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений представлены в табл. 1. Данные элементного анализа синтезированных веществ соответствуют значениям, вычисленным по брутто-формулам.

Амид N-фенилацетил-5-бромантраниловой кислоты (XVIII). К суспензии, состоящей из 0,50 г (0,0025 моль) амида 5-бромантраниловой кислоты в 5 мл бензола, прибавляют 0,46 г (0,003 моль) хлорангидрида фенилуксусной кислоты и кипятят на водяной бане 30 мин. Бензол отгоняют, реакцию массу после охлаждения выливают в 40 мл воды, нейтрализуют карбонатом натрия. Полученный осадок отфильтровывают, сушат и кристаллизуют из 70 % этанола. Выход 0,67 г (86 %). Т.пл. 133 – 135 °С.

Соединения IV, VI и XII получены аналогично.

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF N-ACYL-5-BROMANTHRANILIC ACID AMIDES

A. V. Dolzhenko-Podchezertseva, V. V. Novikova, L. M. Korkodinova, T. F. Odegova

Perm State Pharmaceutical Academy

Nineteen N-acyl-5-bromanthranilic acid amides were prepared via acylation of 5-bromanthranilamide with suitable anhydrides. The antimicrobial activity of the synthesized N-acyl-5-bromanthranilic acid amides against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* was evaluated. It was found that compounds with diphenyl, furoyl and tetrachlorophthalyl moiety as the acyl part of molecule showed significant inhibition of the microorganism grow. Minimum inhibitory concentrations of this compounds were 15.6 mg/mL against *S. aureus* and 15,6 – 31 mg/mL against *E. coli*. Other tested amides were considerably less active.

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 [10]. В качестве растворителя соединений использовали диметилформамид. Посевы производили в мясопептонный бульон (рН 7,0) с различной концентрацией испытуемых соединений. Микробная нагрузка при определении противомикробной активности составила 250 000 микробных тел на 1 мл.

Через 18 – 20 ч выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при температуре 37 °С фиксировали результат. Для всех исследуемых соединений определяли минимальные подавляющие концентрации (МПК).

Установлено, что большинство изучаемых амидов обладает слабой бактериостатической активностью (табл. 2).

Наиболее высокую бактериостатическую активность проявляют лишь амиды N-дифенилацетил-5-бромантраниловой кислоты (XIX) и N-фураноил-5-бромантраниловой кислоты (XX), а также вещество с тетрачлорфталильным фрагментом (XVII).

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Luckner, *Secondary metabolism in microorganisms, plants and animals*, 3rd Edn. Springer-Verlag, Fisher, Jena, Germany (1990), pp. 332 – 339.
2. H. Onuki, H. Miyashige, H. Hasegawa, S. Yamashita, *J. Antibiot.*, (Tokyo), **51**(4), 442 – 444 (1998).
3. N. Phay, H. Yada, T. Higashiyama, et al., *J. Antibiot.*, (Tokyo), **49**(7), 703 – 705 (1996).
4. F. Parada, D. Krajewski, C. Duque, et al., *Phytochemistry*, **42**, 871 – 873 (1996).
5. M. A. Biabani, M. Baake, B. Lovisetto, et al., *J. Antibiot.* (Tokyo), **51**(3), 333 – 340 (1998).
6. R. P. Staiger and E. C. Wagner, *J. Org. Chem.*, **13**(3), 347 – 352 (1948).
7. R. Adams and H. R. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**(6), 1411 – 1415 (1938).
8. А. В. Долженко-Подчерцева, Л. М. Коркодинова, М. В. Васильюк, В. П. Котегов, *Хим.-фарм. журн.*, **36**(12), 12 – 13 (2002).
9. А. В. Долженко-Подчерцева, Л. М. Коркодинова, В. П. Котегов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(8), 27 – 28 (2004)
10. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Бионт, Москва (2000), сс. 264 – 273.

Поступила 07.07.03