

В. Л. Гейн, Н. А. Рассудихина, Н. В. Шепелина, М. И. Вахрин,  
Е. Б. Бабушкина, Э. В. Воронина

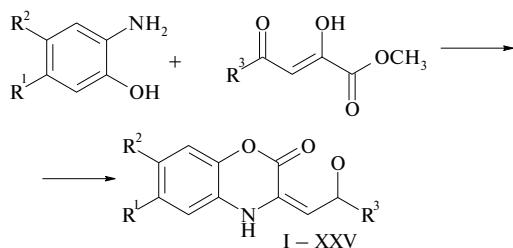
## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ *o*-АМИНОФЕНОЛОВ С ЭФИРАМИ АЦИЛПИРОВИНОГРАДНЫХ КИСЛОТ И $\alpha$ -КЕТОГЛУТАРОВОЙ КИСЛОТОЙ. ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь

Взаимодействие метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с замещенными 2-аминофенолами приводит к образованию 6-(7)-замещенных 3-ацилметилден-1,4-бензоксазин-2-онов. Взаимодействие замещенных 2-аминофенолов с  $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой приводит к образованию 6-замещенных 3-карбонил-1,4-бензоксазин-2-онов. Строение полученных соединений установлено методами ИК-, ЯМР-,  $^1\text{H}$  спектроскопии и масс-спектрометрии. Изучена противомикробная активность полученных соединений.

Известно, что замещенные 1,4-бензоксазины широко используются в синтетической органической химии [1], а ряд этих соединений и их производных обладает различными видами биологической активности [2, 3]. Ранее нами изучено взаимодействие метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с 2-амино-4-этилсульфонилфенолом и показано, что в реакции образуются 6-этилсульфонил-3-ацилметилден-1,4-бензоксазин-2-оны, которые обладают противомикробной активностью [4]. Продолжая поиск биологически активных соединений среди замещенных бензоксазин-2-онов и их производных, мы осуществили синтез соединений этого ряда, содержащих в положении 6 метильную группу и атом хлора, в положении 7-нитро- и метильную группы.

С этой целью нами изучено взаимодействие метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с 2-аминофенолом, 2-амино-4-хлорфенолом, 2-амино-4-метилфенолом, 2-амино-5-нитрофенолом и 2-амино-5-метилфенолом. Проведенные исследования показали, что при кратковременном кипячении эквимолярных количеств исходных реагентов в уксусной кислоте в качестве единственного продукта с хорошим выходом образуются 6-(7)-замещенные-3-ацилметилден-1,4-бензоксазин-2-оны (I – XXV) (табл. 1).



$R^1 = \text{CH}_3$  (XII – XIII, XXV);  $\text{Cl}$  (XIV, XVI);  $\text{H}$  (XV, XVII – XX);  
 $R^2 = \text{CH}_3$  (I – VIII);  $\text{NO}_2$  (X, XI, XXI – XXIV);  
 $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$  (XII, XIV); 4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (XV); 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (VII);  
4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$  (IV, XVI, XXIII); 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$  (XX); 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (XIV);  
3,4-( $\text{CH}_3\text{O}$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_4$  (III); 2,4-диметил-5-тиазолин (XIX, XXII); 2-фурил (V);  
2-тиенил (VI); 4- $\text{HOC}_6\text{H}_4$  (I); 3-метил-5-фенил-2-тиенил (X, XV);  
3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (VIII); 2,4-диметил-5-оксазолин (XI, XVII);  $\text{OCH}_3$  (II);  
 $\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$  (XIII, XXIV).

Полученные соединения I – XXV представляют собой желтые и красные кристаллические вещества, рас-

творимые в диметилформамиде и диметилсульфоксиде и нерастворимые в воде.

В ИК-спектрах бензоксазинов I – XXV присутствует полоса поглощения карбонильной группы в положении 2 (лактонная) при  $1700 - 1790 \text{ см}^{-1}$ , полоса поглощения кетонной карбонильной группы, сопряженной с двойной  $\text{C}=\text{C}$  связью при  $1600 - 1645 \text{ см}^{-1}$ , полоса поглощения  $\text{NH}$ -связи при  $3360 - 3500 \text{ см}^{-1}$ .

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах соединений I – XXV наблюдается сигнал  $\text{CH}=\text{}$  протона при  $6,30 - 6,99 \text{ м. д.}$ , группа

Т а б л и ц а 1  
Физико-химические характеристики соединений I – XXV

| Соединение | Т. пл., °С  | Выход, % | Брутто-формула   |
|------------|-------------|----------|--|
| I          | 255         | 57,30    | $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$                  |
| II         | 211 – 212   | 56,76    | $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$                  |
| III        | 225         | 82,23    | $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5$                  |
| IV         | 204 – 206   | 79,38    | $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$                  |
| V          | 209 – 211   | 81,59    | $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4$                  |
| VI         | 214 – 216   | 95,56    | $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$          |
| VII        | 215 – 216   | 83,57    | $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$                  |
| VIII       | 267 – 268   | 48,46    | $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$         |
| IX         | 227 – 228   | 74,67    | $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$         |
| X          | 215 – 216   | 57,65    | $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$          |
| XI         | 269 – 270,5 | 59,12    | $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ |
| XII        | 252 – 253   | 75,35    | $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_6$         |
| XIII       | 182 – 184   | 80,21    | $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$                  |
| XIV        | > 300       | 5,27     | $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$                  |
| XV         | 222 – 224,5 | 85,22    | $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$                |
| XVI        | 198,5 – 200 | 78,13    | $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_3$          |
| XVII       | 193 – 196   | 63,17    | $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$                |
| XVIII      | 225 – 226   | 64,79    | $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$         |
| XIX        | 168         | 42,20    | $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$                  |
| XX         | 158 – 160   | 72,97    | $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NO}_3\text{S}$          |
| XXI        | 150 – 152,5 | 59,35    | $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FNO}_3$                 |
| XXII       | 189 – 191,5 | 5,07     | $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$         |
| XXIII      | 215         | 65,80    | $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ |
| XXIV       | 248         | 79,98    | $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$         |
| XXV        | 145         | 9,72     | $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$         |
| XXVI       | 175         | 20,66    | $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$                  |
| XXVII      | 200         | 18,45    | $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_4\text{Cl}$            |
| XXVIII     | 203 – 205   | 41,33    | $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$                     |

\* Данные элементного анализа соответствуют вычисленным.

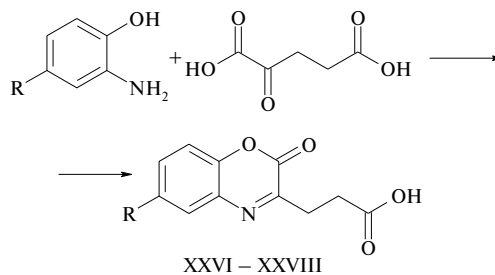
линии ароматических протонов в области 7,00 – 8,20 м. д., сигнал NH-протона при 12,00 – 12,95 м. д.

В масс-спектрах полученных соединений присутствуют пик молекулярного иона и пики фрагментных ионов, подтверждающие данную структуру.

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров свидетельствуют о том, что соединения I – XXV существуют в форме 3-ароил-метилбензоксазинов. Кроме того, по положению сигнала NH-протона в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре можно сделать вывод о существовании полученных соединений (I – XXV в растворе) с внутримолекулярной водородной связью, которая образуется между атомом водорода гетероцикла и атомом кислорода карбонильной группы боковой цепи.

Нами была изучена реакция 2-аминофенола, 2-амино-4-метилфенола и 2-амино-4-хлорфенола с  $\alpha$ -кетоглутаровой кислотой. Эквимолярные количества исходных реагентов растворяли в уксусной кислоте при нагревании, затем сливали и оставляли на 1 сут. Исследования показали, что в качестве единственного продукта образуются 6-замещенные-3-(2-карбокситил)-1,4-бензоксазин-2-оны.

Полученные соединения XXVI – XXVIII представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в спирте, уксусной кислоте, диметилформамиде и диметилсульфоксиде и не растворимые в воде.



R = CH<sub>3</sub> (XXVI); Cl (XXVII); H (XXVIII).

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах данных соединений (XXVI – XXVIII) наблюдается сигнал протона карбоксильной группы при 11,05 – 12,00 м. д., группа линий ароматических протонов в области 7,00 – 7,80 м. д., триплеты протонов (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> с центрами при 3,1 и 3,4 м. д.

В ИК-спектрах бензоксазинов XXVI – XXVIII присутствует полоса поглощения карбонильной группы в положении 2 (лактонная) при 1740 – 1745 см<sup>-1</sup>, полоса поглощения кислотной карбонильной группы в  $\gamma$ -положении боковой цепи при 1700 – 1718 см<sup>-1</sup>, полоса поглощения OH-связи при 3030 – 3145 см<sup>-1</sup>.

Данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектров свидетельствуют о том, что соединения XXVI – XXVIII, в отличие от I – XXV, имеют структуру с эндоазометиновой двойной связью, что по-видимому объясняется наличием карбонильной группы в  $\gamma$ -положении боковой цепи и невозмож-

Таблица 2

Спектральные характеристики синтезированных соединений

| Соединение | ПМР-спектры, $\delta$ , м. д. |      |             |       |  | ИК-спектры, см <sup>-1</sup> |      |      |
|------------|-------------------------------|------|-------------|-------|--|------------------------------|------|------|
|            | CH <sub>3</sub>               | CH=  | Ar          | NH    | Другие протоны                                 | COO                          | CO   | NH   |
| I          |                               |      |             |       |  | 1740                         | 1629 | 3000 |
| II         | 2,25                          | 6,99 | 7,02 – 7,20 | 12,22 |  | 1740                         | 1625 |      |
| III        | 2,25                          | 6,96 | 7,00 – 8,20 | 12,71 | 3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 3,8 – 3,9 | 1760                         | 1630 | 3005 |
| IV         | 2,20                          | 6,80 | 7,05 – 8,02 | 12,80 |  | 1765                         | 1626 | 3400 |
| V          | 2,25                          | 6,65 | 7,0 – 8,0   | 12,50 |  | 1750                         | 1622 | 3440 |
| VI         | 2,20                          | 6,65 | 6,90 – 7,90 | 12,35 |  | 1750                         | 1624 | 3470 |
| VII        | 2,20                          | 6,75 | 6,99 – 7,72 | 12,60 |  |                              |      |      |
| VIII       | 2,20                          | 6,96 | 7,05 – 7,90 | 12,95 |  |                              |      |      |
| IX         |                               |      |             |       |  | 1765                         | 1630 | 3400 |
| X          |                               |      |             |       |  | 1770                         | 1628 | 3360 |
| XI         |                               |      |             |       |  | 1790                         | 1630 | 3440 |
| XII        | 2,35                          | 6,87 | 7,12 – 8,20 | 12,92 |  |                              |      |      |
| XIII       | 2,20                          | 6,12 | 6,70 – 7,45 | 12,0  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 2,9            |                              |      |      |
| XIV        |                               | 6,92 | 7,10 – 8,02 | 12,62 |  |                              |      |      |
| XV         |                               | 6,90 | 7,12 – 8,05 | 12,60 |  |                              |      |      |
| XVI        |                               | 6,90 | 7,05 – 8,0  | 12,55 | 4-OCH <sub>3</sub> 3,85                        |                              |      |      |
| XVII       |                               |      |             |       |  | 1750                         | 1630 |      |
| XVIII      |                               |      |             |       |  | 1665                         | 1620 | 3390 |
| XIX        |                               | 6,40 | 7,10 – 7,45 | 12,55 |  | 1745                         | 1635 | 3440 |
| XX         |                               |      |             |       |  | 1765                         | 1600 | 3380 |
| XXI        |                               |      |             |       |  | 1700                         | 1650 | 3400 |
| XXII       |                               | 6,55 | 7,80 – 8,22 | 12,35 |  | 1760                         | 1630 | 3440 |
| XXIII      |                               | 6,90 | 7,0 – 8,0   | 12,50 | 4-OCH <sub>3</sub> 3,85                        | 1760                         | 1620 | 3440 |
| XXIV       |                               | 6,35 | 7,15 – 8,00 | 12,00 |  | 1780                         | 1645 | 3440 |
| XXV        |                               | 6,25 | 7,00 – 7,22 | 12,20 |  |                              |      |      |
| XXVI       | 2,20                          |      | 7,00 – 8,20 | 11,0  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 3,10 3,40      | 1745                         | 1715 | 3030 |
| XXVII      |                               |      | 7,02 – 8,20 | 12,0  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 3,10 3,40      | 1745                         | 1718 | 3140 |
| XXVIII     |                               |      | 7,00 – 7,80 | 11,45 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 3,10 3,40      | 1740                         | 1700 | 3145 |

ности вследствие этого реализации структуры с внутримолекулярной водородной связью.

#### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре UR-20 в вазелиновом масле. ЯМР  $^1\text{H}$  спектры получены на спектрофотометрах Bruker AM-300 и Bruker AM-500 с рабочей частотой 300 и 500 МГц в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт — тетраметилсилан. Масс-спектры сняты на приборе Кратос MS 890 (энергия ионизирующего излучения 70 эВ).

Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам.

**6-(7)-Замещенные-3-ацилметил-1,4-бензоксазин-2-оны (I – XXV). Общая методика.** Смесь эквивалентных количеств 6-(7)-замещенного-2-аминофенола (0,01 моль) и метилового эфира ароилпировиноградной кислоты (0,01 моль) кипятили в 10 мл уксусной кислоты в течение 1 ч. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 4 – 5 ч. Выпавший осадок отфильтровали, перекристаллизовали из этанола (см. табл. 1).

**6-Замещенные-3-(2-карбоксиэтил)-1,4-бензоксазин-2-оны (XXVI – XXVIII). Общая методика.** Смесь эквивалентных количеств 4-замещенного 2-аминофенола (0,01 моль) и  $\alpha$ -кетоглutarовой кислоты (0,01 моль) кипятили в 10 мл уксусной кислоты около 1 ч. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 4 – 5 ч. Выпавший осадок отфильтровали, перекристаллизовали из этанола.

#### Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность по отношению к *St. aureus* и *E. coli* определяли методом последовательных разведений раствора исследуемого соединения в мясопептонном бульоне (МПБ). Бактериальная нагрузка на 1 мл культуральной жидкости составила 250000 микробных клеток. Результаты опытов оценивали после 18 – 20 ч выдержки контрольных и опытных образцов в термостате при температуре 36 – 37 °С. За действующую дозу принимали минимальную ингибирующую концентрацию веществ

### INTERACTION OF SUBSTITUTED *ORTHO*-AMINOPHENOLS WITH OF ACYLPYRUVIC ACID ESTERS AND $\alpha$ -KETOGLUTARIC ACID: ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF THE SYNTHESIZED COMPOUNDS

V. L. Gein, N. A. Rassudikhina, N. V. Shepelina, M. I. Vakhrin, E. B. Babushkina, and E. V. Voronina

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

Interaction of methyl esters of acylpyruvic acids with substituted 2-aminophenols led to 6(7)-substituted 3-acylmethylene-1,4-benzoxazin-2-ones. Interaction of substituted *ortho*-aminophenols with  $\alpha$ -ketoglutaric acid led to 6-substituted 3-carbonyl-1,4-benzoxazin-2-ones. The proposed structures of the synthesized compounds were confirmed by IR and NMR spectroscopy and mass spectrometry. Antibacterial activity of some compounds was studied.

Таблица 3  
Противомикробная активность соединений I – XXIII

| Соединение        | МИК, мкг/мл       |                |
|-------------------|-------------------|----------------|
|                   | <i>St. aureus</i> | <i>E. coli</i> |
| I                 | 1000              | 1000           |
| II                | 500               | 500            |
| III               | 1000              | 1000           |
| IV                | 1000              | 1000           |
| V                 | 500               | 1000           |
| VI                | 500               | 1000           |
| VII               | 1000              | 1000           |
| IX                | 500               | 1000           |
| XI                | 1000              | 1000           |
| XII               | 1000              | 1000           |
| XIII              | 500               | 1000           |
| XIV               | 500               | 1000           |
| XIX               | 250               | 250            |
| XX                | 1000              | 1000           |
| XXI               | 1000              | 1000           |
| XXII              | 1000              | 1000           |
| Этакридина лактат | 2000              | 500            |
| Ртути дихлорид    | 1000              | 1000           |

(МИК), которая тормозит рост бактериальных культур.

Установлено, что 6-(7)-замещенные 3-ароилиден-1,4-бензоксазин-2-оны обладают противомикробным действием, не уступая по активности этакридину лактату и ртути дихлориду (табл. 3).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 04-03-96042).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Y.-G. Zhou, P.-Y. Yang, X.-W. Han, *J. Org. Chem.*, **70**(5), 1679 (2005).
2. И. В. Машевская, А. Н. Масливец, 2,3-Дигидро-2,3-пирролдионы, конденсированные с различными гетероциклами со стороны [a], и их бензо[b]аналоги: синтез, практическое применение, Пермь (2003), с. 106.
3. А. В. Бабеньшева, Н. А. Лисовская, И. О. Белевич, Н. Ю. Лисовенко, *Хим.-фарм. журн.*, **40**(11), 31 – 32 (2006).
4. В. Л. Гейн, Н. А. Рассудихина, Э. В. Воронина, *Хим.-фарм. журн.*, **40**(10), 77 (2006).

Поступила 02.04.07