

Кузьминов Олег Владимирович

аспирант

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава России

г. Волгоград, Волгоградская область

АЛКИЛИРОВАНИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ БЕНЗИЛХЛОРАЦЕТАТОМ

***Аннотация:** в статье рассматриваются Алкилирование азотсодержащих гетероциклических соединений бензилхлорацетатом с целью поиска новых перспективных антибактериальных агентов методом N-алкилирования синтезирован ряд соединений, содержащих фрагмент бензилацетата. В качестве азотсодержащих гетероциклов использовались урацил, тимин, 2-гидроксибензимидазол, бензотриазол.*

***Ключевые слова:** N-алкилирование, азотсодержащий гетероцикл, анти-микробная активность.*

***Введение.** Ранее было описано производное хиназолин-4(3H)-она под лабораторным шифром VMA-13–03, имеющее в своем составе фрагмент бензилацетата. Данное соединение проявило высокую активность в отношении золотистого стафилококка и ряда других возбудителей бактериальных инфекций *in vitro* [1; 2] при низкой острой токсичности *in vivo* [3]. В связи с этим представляет существенный интерес синтез и исследование антимикробной активности других гетероциклических производных с аналогичным характером замещения при атомах азота.*

***Экспериментальная часть.** ЯМР спектры полученных соединений были зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 600 (600 МГц для ^1H и 150 МГц для ^{13}C) в ДМСО- D_6 , в качестве внутреннего стандарта использовался тетраметилсилан. Тонкослойная хроматография проведена на пластинках TLC Silica gel 60 F₂₅₄ с последующим проявлением в УФ-свете. Определение темпе-*

ратуры плавления было выполнено в стеклянных капиллярах с помощью прибора Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

Общий метод получения N¹-замещенных сложноэфирных производных азотсодержащих гетероциклов.

Соответствующий азотсодержащий гетероцикл (0,016 моль) и 3,5 г (0,024 моль) тонко измельченного калия карбоната перемешивают 30 мин в 40 мл безводного ДМФА при комнатной температуре, добавляют 3,0 г (0,018 моль) бензилхлорацетата и перемешивают при той же температуре в течение 48 ч. Фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток растирают с 50 мл воды и выдерживают при температуре 0–5 °С в течение суток. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и кристаллизуют из подходящего растворителя.

1-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)урацил. Выход 56%, $T_{пл}$ 196–200 °С, R_f 0.31 (этилацетат – петролейный эфир, 2:1). ¹H-ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ , м. д. (J, Гц): 11.40 (1H, s, NH), 7.63–7.64 (1H, d, J = 8, H⁶), 7.32–7.39 (5H, m, C₆H₅), 5.61–5.62 (1H, d, J = 8, H⁵), 5.19 (2H, s, OCH₂), 4.59 (2H, s, NCH₂). ¹³C-ЯМР (150 МГц ДМСО-D₆), δ , м. д.: 168.56, 164.19, 151.46, 146.28, 135.97, 128.93, 128.40, 101.61, 66.94, 49.13, 39.98.

1-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)тимин. Выход 50%, $T_{пл}$ 198–200 °С, R_f 0.28 (этилацетат – петролейный эфир, 1:1). ¹H-ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ , м. д. (J, Гц): 11.39 (1H, s, NH), 7.51 (1H, s, H⁶), 7.33–7.37 (5H, m, C₆H₅), 5.18 (2H, s, OCH₂), 4.55 (2H, s, NCH₂), 1.75 (3H, s, CH₃). ¹³C-ЯМР (150 МГц ДМСО-D₆), δ , м. д.: 168.65, 164.75, 151.44, 141.98, 136.00, 128.92, 128.39, 109.12, 66.89, 48.94, 39.99, 12.33.

1-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)2-гидроксибензимидазол. Выход 36%, $T_{пл}$ 106–110 °С, R_f 0.55 (этилацетат – петролейный эфир, 1:2). ¹H-ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ , м. д. (J, Гц): 7.32–7.37 (5H, m, C₆H₅), 7.19–7.21 (2H, m, H⁴, H⁷), 7.07–7.09 (2H, m, H⁵, H⁶), 5.19 (2H, s, OCH₂), 4.84 (2H, s, NCH₂). ¹³C-ЯМР (150 МГц ДМСО-D₆), δ , м. д.: 168.45, 153.92, 136.03, 129.38, 128.91, 128.39, 121.90, 108.87, 66.94, 42.51, 40.01.

1-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)бензотриазол. Выход 40%, $T_{пл}$ 105–109,5 °C, R_f 0.5 (этилацетат – гексан, 1:2). 1H -ЯМР-спектр (ДМСО- D_6), δ , м. д. (J, Гц): 8.07–8.08 (1H, d, J = 8.2, H⁷), 7.85–7.87 (1H, d, J = 7.5, H⁵), 7.56–7.57 (1H, t, J = 7.5, H⁶), 7.42–7.43 (1H, d, J = 8.2, H⁴), 7.32–7.37 (5H, m, C₆H₅), 5.88 (2H, s, OCH₂), 5.22 (2H, s, NCH₂). ^{13}C -ЯМР (150 МГц ДМСО- D_6), δ , м. д.: 167.74, 145.56, 135.81, 133.99, 128.92, 128.50, 128.06, 124.57, 119.63, 111.20, 67.32, 49.06, 40.01.

Выводы. Синтезирован новый ряд соединений – производных азотсодержащих гетероциклов, представляющих интерес в качестве потенциальных антибактериальных агентов.

Список литературы

1. Оценка противомикробной активности пиримидинового соединения в отношении *Klebsiella pneumoniae* / А.Б. Салах, А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2023. – Т. 68. – №.1–2. – С. 22–26. DOI 10.37489/0235-2990-2023-68-1-2-22-26. EDN KUNKCI

2. Противомикробная активность нового производного хиназолина VMA-13–03 / М.А. Самотруева, А.А. Цибизова, Н.М. Габитова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83. – №.8. – С. 24–28. DOI 10.30906/0869-2092-2020-83-8-24-28. EDN SPSOPN

3. Оценка острой токсичности нового пиримидинового производного / А.А. Цибизова, А.Л. Ясенявская, А.А. Озеров [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2021. – Т. 16. – №.1. – С. 82–87. DOI 10.17021/2021.16.1.82.87. EDN DBUUEQ