

УДК 547.543:547.26'122:548.737

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ S-ЕСТЕРІВ 2,3-ДИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОХІНОКСАЛІН-6-ТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ

В.І.Лубенець, С.В.Василюк, О.В.Гой, С.О.Бут*, О.М.Чернега*, В.П.Новіков

Національний університет “Львівська політехніка”,
79013, м. Львів, вул. С.Бандери, 12; E-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

* Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфо кислота; S-естери

Синтезовано нові S-естери 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфо кислоти. Здійснено прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих сполук з використанням програми PASS. Проведено рентгеноструктурне дослідження натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфо кислоти.

SYNTHESIS AND PROPERTIES 2,3-DIOXO-1,2,3,4-TETRAHYDRO-QUINOXALINE-6-THIOSULFONIC ACID S-ESTERS

V.I.Lubenets, S.V.Vasylyuk, O.V.Goy, S.A.Boot, A.N.Chernega, V.P.Novikov

The new S-esters of 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-6-thiosulfonic acid have been synthesized. The predicted screening of the biological activity of the compounds synthesized has been performed using the PASS program. The X-ray diffraction research of the sodium salt of 2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-6-thiosulfonic acid has been carried out.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА S-ЭФИРОВ 2,3-ДИОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОКСАЛИН-6-ТИОСУЛЬФОКИСЛОТЫ

В.И.Лубенец, С.В.Василюк, О.В.Гой, С.А.Бут, А.Н.Чернега, В.П.Новиков

Синтезированы новые эфиры 2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-тиосульфо кислоты. Осуществлен прогнозированный скрининг биологической активности синтезированных соединений с использованием программы PASS. Проведено рентгеноструктурное исследование натриевой соли 2,3-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-6-тиосульфо кислоты.

Протягом останніх років сполуки, які містять гетероцикл хіноксаліну, все частіше привертають увагу як речовини широкого спектра біологічної дії. На сьогодні відомою є здатність похідних хіноксаліну проявляти антидепресантну, спазмолітичну, антисептичну, противірусну, протибактерійну, рістрегулюючу, протиракову та інші види активності [1-9]. Продовжуючи дослідження співробітників кафедри біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ “Львівська політехніка” в галузі хімії похідних тіосульфо кислот ми повідомляємо про отримання тіосульфонатних похідних на основі хіноксаліну і результати прогнозованого та експериментального скринінгу їх біологічної активності.

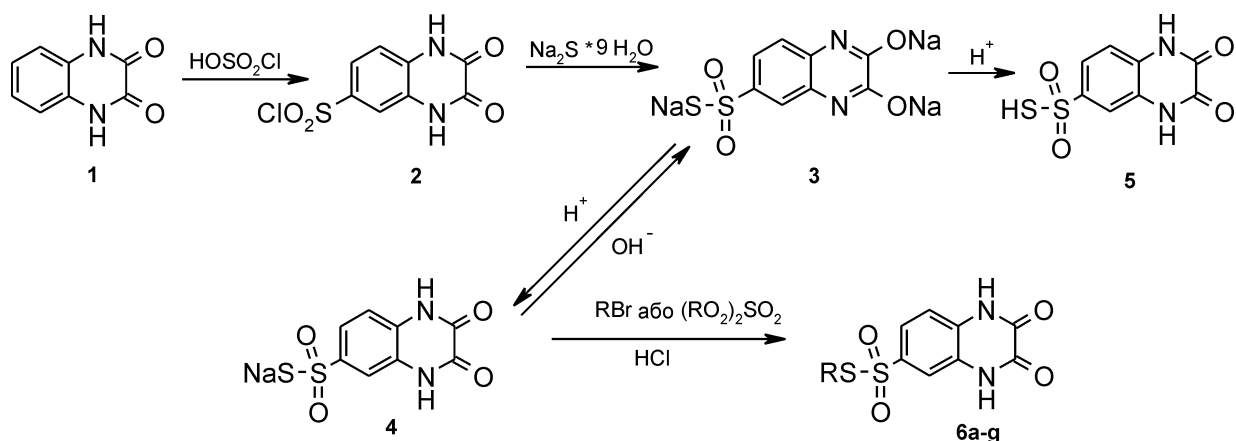
Синтез алкілових S-естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфо кислоти здійснено з 1,4-дигідрохіноксалін-2,3-діону, отриманого конденсацією о-фенілендіаміну з оксалатною кислотою [10], за схемою 1.

Сульфохлоруванням хіноксаліндіону 1 п'яти-мольною кількістю хлорсульфонової кислоти досягнуто 85% виходу сульфохлориду 2, окисно-відновною взаємодією якого з розчином натрій сульфіді виділено в результаті лактим-лактамною таутомерії тіосульфонат у вигляді сполуки 3. При

підкисленні водного розчину тіосульфонату 3 ми отримали натрієву сіль 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфо кислоти 4.

Будова сполуки 4 підтверджена рентгеноструктурним методом. Загальний вигляд аніона сполуки 4, а також основні довжини зв'язків і валентні кути наведені на рис. 1. Центральна біциклічна система N(1)N(2)C(1-8) практично плоска: відхилення атомів від середньоквадратичної площини не перевищують 0,066 Å; двограний кут між кільцями N(1)N(2)C(4)C(5)C(7)C(8) і C(1-6) складає лише 2,7°. Атоми N(1) і N(2) мають плоско-тригональну конфігурацію зв'язків — відповідна сума валентних кутів у межах похибки експерименту складає 360,0°. У результаті спряження неподілених електронних пар атомів N(1) і N(2) з π-системами подвійних зв'язків C(7)=O(3), C(8)=O(4) і бензольного кільця C(1-6) зв'язки N(1)-C(4) 1,405(8), N(1)-C(7) 1,358(9), N(2)-C(5) 1,410(9) і N(2)-C(8) 1,350(9) Å є явно вкороченими у порівнянні зі стандартним для одинарних зв'язків N(sp²)-C(sp²) значенням 1,45 Å [11].

У кристалі сполуки 4 кожен з катіонів Na⁺ координує шість атомів кисню (відповідні відстані Na ··· O складають 2,343-2,547(5) Å), формуючи центросиметричні катіон-аніонні димери (рис. 2).



R = CH₃ (a), C₂H₅ (b), n-C₃H₇ (c), (CH₃)₂CH (d), CH₂=CH-CH₂ (e), n-C₄H₉ (f), CH₂CH₂N(CH₃)₂ (g)

Схема 1

У свою чергу, за рахунок системи міжмолекулярних водневих зв'язків O-H...O, N-H...O і O-H...S ці димери утворюють складну тривимірну систему.

Підкисненням тиосульфатів 3, 4 хлоридною або оцтовою кислотами виділено досить стійку 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфоїкислоту 5, розчинну при нагріванні у воді, яка кристалізується із водого розчину у вигляді голчастих кристалів.

Будова сполуки 5 підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ- та ¹H ЯМР-спектроскопій та мас-хроматоспектроскопії. Мас-спектрометрична поведінка 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфоїкислоти 5 свідчить, що під дією електронного удару утворюється нестійкий аніон-радикал (молекулярний іон) — відносна інтенсивність його піку не перевищує 5%. Початковий розпад цієї тиосульфоїкислоти свідчить про елімінування молекули сульфуру, тому основний пік масового іона — 225(100)[M-S]⁺. Температурні межі стійкості 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосуль-

фоїкислоти 5 встановлено методом термогравіметричного (ТГА) і диференціалнотермічного (ДТА) аналізів у динамічному режимі. У результаті досліджень встановлено, що ця кислота розкладається при нагріванні вище 180°C. При нагріванні її водного розчину при рН=1 вище 90°C 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфоїкислота 5 розкладається з виділенням сульфуру.

Алкилюванням натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфоїкислоти 4 в ацетонно-водному середовищі алкілбромідами та диметилсульфатом нами вперше отримані алкілові S-естери 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфоїкислоти 6a-g. Температури плавлення, дані елементного аналізу, ІЧ- та ¹H ЯМР-спектроскопій естерів 6a-g наведені в таблицях 1 та 2.

Проведено синтез карбоксиметилового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфоїкислоти бі алкілюванням тиосульфату 3 бромцтовою кислотою та алкілюванням тиосульфату 4 натрієвою сіллю бромцтової кислоти. Вищі виходи цільового продукту отримано при ви-

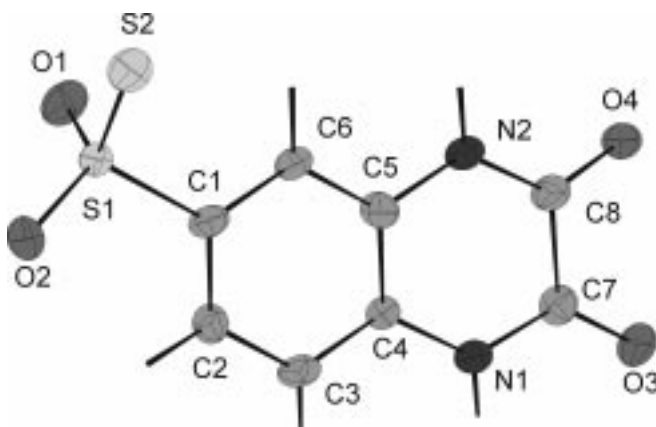


Рис. 1. Загальний вигляд молекули сполуки 4. Основні довжини зв'язків (Å) і валентні кути (град.): S(1)-S(2) 1.962(3), S(1)-O(1) 1.461(6), S(1)-O(2) 1.448(5), S(1)-C(1) 1.785(7), N(1)-C(4) 1.405(8), N(1)-C(7) 1.358(9), N(2)-C(5) 1.410(9), N(2)-C(8) 1.350(9), C(4)N(1)C(7) 124.9(6), C(5)N(2)C(8) 123.9(6).

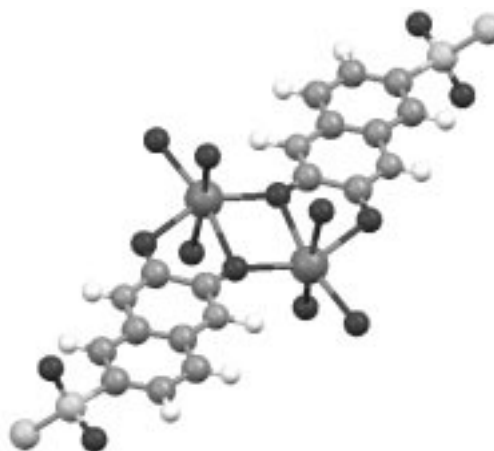


Рис. 2. Загальний вигляд центросиметричного катіон-аніонного димеру сполуки 4.

Таблиця 1

Характеристики сполук 2-5, 6а-і, 7, 8

| № | Вихід, % | Т.пл., °С | Знайдено, % Обчислено, % | | | | Брутто-формула |
|-------|----------|---------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| | | | С | Н | N | S | |
| 2* | 85 | 164 | $\frac{36,57}{36,86}$ | $\frac{1,75}{1,93}$ | $\frac{10,34}{10,75}$ | $\frac{12,17}{12,30}$ | C ₈ H ₅ ClN ₂ O ₄ S |
| 3 | 73 | >300 | $\frac{29,19}{29,63}$ | $\frac{1,15}{0,93}$ | $\frac{8,21}{8,64}$ | $\frac{20,15}{19,75}$ | C ₈ H ₃ Na ₃ N ₂ O ₄ S ₂ |
| 4 | 85 | >300 | $\frac{33,96}{34,29}$ | $\frac{1,98}{1,79}$ | $\frac{9,56}{9,99}$ | $\frac{22,61}{22,88}$ | C ₈ H ₅ NaN ₂ O ₄ S ₂ |
| 5 | 80 | 180 (з розклад.) | $\frac{37,3}{37,20}$ | $\frac{2,41}{2,34}$ | $\frac{10,11}{10,85}$ | $\frac{24,56}{24,83}$ | C ₈ H ₆ N ₂ O ₄ S ₂ |
| 6а | 67 | 238-240 | $\frac{39,32}{39,71}$ | $\frac{3,19}{2,94}$ | $\frac{9,95}{10,29}$ | $\frac{23,21}{23,52}$ | C ₉ H ₈ N ₂ O ₄ S ₂ |
| 6b | 65 | 250-252 | $\frac{41,51}{41,96}$ | $\frac{3,74}{3,50}$ | $\frac{9,42}{9,79}$ | $\frac{23,47}{23,88}$ | C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₄ S ₂ |
| 6c | 60 | 208-209 | $\frac{43,72}{44,05}$ | $\frac{4,32}{4,02}$ | $\frac{8,97}{9,33}$ | $\frac{20,95}{21,33}$ | C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂ |
| 6d | 62 | 212-213 | $\frac{43,67}{44,05}$ | $\frac{4,35}{4,02}$ | $\frac{8,89}{9,33}$ | $\frac{21,62}{21,33}$ | C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂ |
| 6e | 70 | 225-226 | $\frac{43,85}{44,29}$ | $\frac{3,75}{3,36}$ | $\frac{9,12}{9,39}$ | $\frac{21,12}{21,48}$ | C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₄ S ₂ |
| 6f | 55 | 201-202 | $\frac{45,71}{46,15}$ | $\frac{4,78}{4,49}$ | $\frac{8,65}{8,97}$ | $\frac{20,12}{20,51}$ | C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ S ₂ |
| 6g | 75 | 196-198 | $\frac{43,25}{43,77}$ | $\frac{4,79}{4,56}$ | $\frac{12,32}{12,77}$ | $\frac{18,96}{19,45}$ | C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₄ S ₂ |
| 6h | 92 | 300 (з розклад.) | $\frac{37,72}{37,97}$ | $\frac{2,62}{2,53}$ | $\frac{8,47}{8,86}$ | $\frac{19,90}{20,25}$ | C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₆ S ₂ |
| 6i | 80 | 200 (з розклад.) | $\frac{37,72}{35,50}$ | $\frac{2,62}{2,09}$ | $\frac{8,47}{8,28}$ | $\frac{19,90}{18,96}$ | C ₁₀ H ₇ N ₂ O ₆ S ₂ Na |
| 6j** | 57 | 49-50 | $\frac{37,25}{37,66}$ | $\frac{3,43}{3,16}$ | $\frac{8,23}{7,99}$ | $\frac{17,84}{18,28}$ | C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O ₅ S ₂ |
| 6k*** | 40 | 193-194 | $\frac{47,73}{48,17}$ | $\frac{2,18}{2,02}$ | $\frac{5,93}{6,24}$ | $\frac{13,89}{14,28}$ | C ₁₈ H ₉ ClN ₂ O ₆ S ₂ |
| 6l | 30 | 196-197 | $\frac{49,89}{50,23}$ | $\frac{2,59}{2,34}$ | $\frac{6,23}{6,51}$ | $\frac{14,57}{14,90}$ | C ₁₈ H ₁₀ N ₂ O ₇ S ₂ |
| 7**** | 62 | >300 | $\frac{34,01}{34,54}$ | $\frac{2,79}{2,63}$ | $\frac{7,06}{7,32}$ | $\frac{16,42}{16,77}$ | C ₂₂ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ S ₄ O ₁₀ Zn |
| 8 | 62 | 255-257 | $\frac{46,23}{46,56}$ | $\frac{2,29}{2,10}$ | $\frac{7,98}{8,35}$ | $\frac{18,74}{19,12}$ | C ₂₆ H ₁₄ N ₄ O ₁₀ S ₄ |

* Cl: Знайдено 12,97% Обчислено 13,6%

** Cl: Знайдено 9,89% Обчислено 10,11%

*** Cl: Знайдено 7,63% Обчислено 7,89%

**** Cl: Знайдено 9,13% Обчислено 9,26%

користанні натрієвої солі бромцтової кислоти. Натрієва сіль карбоксиметилового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфо-кислоти 6h — високотопка речовина білого кольору частково розчинна у воді і у спиртах (вода:2-пропанол — 1:4). Дією розчину хлоридної кислоти сполуку 6h перетворювали на карбоксиметильовий S-естер 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфо-кислоти 6i (схема 2).

Взаємодія 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфо-кислоти з епіхлоргідринном в ацетон-водному розчині без каталізатора відбува-

ється з α-розкриттям оксиранового циклу. Синтезований 2-гідрокси-3-хлорпропіловий S-естер 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфо-кислоти 6j є в'язким легкоотопким продуктом, розчинним у воді (схема 3).

Його будова підтверджена даними ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопії та елементним аналізом (табл. 1, 2). ІЧ-спектр сполуки 6j має інтенсивні смуги поглинання в області 1136, 1304 см⁻¹, які характеризують симетричні та асиметричні коливання SO₂-групи, уширену смугу поглинання в області 3260-3400 см⁻¹, що відповідає асоційованій гідроксиль-

Таблиця 2

Дані ІЧ- та ^1H ЯМР-спектроскопії сполук 4,5,6 а-г, і-і, 8

| № | ІЧ-спектр, частота поглинання ν , cm^{-1} | ^1H ЯМР спектр, хімічний зсув δ , м.д. |
|----|---|---|
| 4 | 1136 γ_s , 1336 γ_{as} (SO_2); 1584, 1596, 1608 (Ar); 1688 (CO); 1636, 3120 (NH) | 6,27-6,82 м (3H, Ar), 11,16 с (1H, NHCO), 11,26 с (1H, NHCO) |
| 5 | 1132 γ_s , 1336 γ_{as} (SO_2); 1560, 1584, 1592 (Ar); 1688 (CO); 1624, 3128 (NH) | 1,64 с (H, SH), 6,22-6,72 м (3H, Ar), 11,16 с (1H, NHCO), 11,26 с (1H, NHCO) |
| 6a | 1136 γ_s , 1320 γ_{as} (SO_2); 1542, 1554, 1608 (Ar); 1696 (CO); 1628, 3192 (NH) | 1,74 с (3H, SCH_3), 7,22-7,53 м (3H, Ar), 12,1 с (1H, NHCO), 12,25 с (1H, NHCO) |
| 6b | 1128 γ_s , 1320 γ_{as} (SO_2); 1576, 1584, 1608 (Ar); 1688 (CO); 3112-3216 (NH) | 1,26 т (3H, CH_3), 3,25 к (2H, SCH_2), 7,26-7,58 м (3H, Ar), 12,11 с (1H, NHCO), 12,27 с (1H, NHCO) |
| 6c | 1120 γ_s , 1312 γ_{as} (SO_2); 1586, 1592, 1608 (Ar); 1640 (NH); 1690 (CO); 3122-3210 (NHCO) | 1,5 т (3H, CH_3), 3,1 м (2H, CH_2), 4,1 т (2H, CH_2), 7,3-7,67 м (3H, Ar), 12,1 с (1H, NHCO), 12,3 с (1H, NHCO) |
| 6d | 1132 γ_s , 1324 γ_{as} (SO_2); 1576, 1588, 1602 (Ar); 1632 (NH); 1696 (CO); 3122-3215 (NHCO) | 1,28 м (6H, 2CH_3), 2,95 м (1H, $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$), 7,32-7,58 м (3H, Ar), 12,12 с (1H, NHCO), 12,36 с (1H, NHCO) |
| 6e | 1136 γ_s , 1336 γ_{as} (SO_2); 1572, 1586, 1608 (Ar); 1636 (NH); 1696 (CO); 3120-3192 (NH) | 4,08 д (2H, SCH_2), 5,12-5,32 м (2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,52-5,68 м (1H, $\text{CH}=\text{}$), 7,30-7,56 м (3H, Ar), 12,12 с (1H, NHCO), 12,26 с (1H, NHCO) |
| 6f | 1128 γ_s , 1332 γ_{as} (SO_2); 1584, 1588, 1592 (Ar); 1618 (NH); 1692 (CO) | 0,88 м (3H, CH_3), 1,12-1,89 м (4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,72 м (2H, S-CH_2), 7,32-7,64 м (3H, Ar), 12,1 с (1H, NHCO), 12,28 с (1H, NHCO) |
| 6g | 1128 γ_s , 1340 γ_{as} (SO_2); 1586, 1596, 1616 (Ar); 1636 (NH); 1702 (CO), 3132-3212 (NH) | 2,17 с (6H, CH_3), 2,73 м (2H, N-CH_2), 2,92 м (2H, S-CH_2), 7,56-7,84 м (3H, Ar), 11,97 с (1H, NHCO), 12,1 с (1H, NHCO) |
| 6i | 1128 γ_s , 1292 γ_{as} (SO_2); 1542, 1598, 1612 (Ar); 1636 (NH); 1716 (CO) | 3,67 к (2H, S-CH_2), 7,4-8,12 м (3H, Ar), 10,12 м (1H, OH), 11,84 с (1H, NHCO), 11,98 с (1H, NHCO) |
| 6j | 1136 γ_s , 1304 γ_{as} (SO_2); 1624(NH), 1704 ($\text{C}=\text{O}$), 3384 (NH), 3400-3260 (OH) | 3,38 м (2H, S-CH_2), 3,64 м (2H, Cl-CH_2), 4,44 м (1H, OH-CH), 4,95 д (1H, OH), 7,64-7,96 м (3H, Ar), 11,92 с (1H, NHCO), 11,98 с (1H, NHCO) |
| 6k | 1134 α_s , 1320 γ_s (SO_2); 1588, 1600 ($\text{C}=\text{C}_{ap}$), 1616 (NH), 1684 ($\text{C}=\text{O}$), 1702 ($\text{C}=\text{O}$), 3360 (NH) | 7,76-8,64 м (7H, Ar), 11,84 с (1H, NHCO), 11,96 с (1H, NHCO) |
| 6l | 1144 γ_s , 1328 γ_{as} (SO_2); 1564, 1584, 1604 ($\text{C}=\text{C}_{ap}$), 1640, 1648, 1672 ($\text{C}=\text{O}$), 3200-3484 (OH) | 7,76-8,48 м (7H, Ar), 11,86 с (1H, NHCO), 11,96 с (1H, NHCO), 12,26 м (1H, OH) |
| 8 | 1136 γ_{as} , 1324 γ_s (SO_2); 1592, 1600 ($\text{C}=\text{C}_{ap}$), 1612 (NH), 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1704 ($\text{C}=\text{O}$), 3360 (NH) | 7,78-8,26 м (10H, Ar), 11,82 с (1H, NHCO), 11,86 с (1H, NHCO), 11,92 с (1H, NHCO), 11,98 с (1H, NHCO) |

ній групі. Присутність 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагід-рохіноксалінового кільця підтверджена смугами 3384 cm^{-1} (NH), 1704 cm^{-1} (CO).

Тіосульфат 3 у присутності цинку хлориду взаємодіє з епіхлоргідрином з утворенням (вихід 62%) цинкового комплексу 7, що підтверджено

даними ІЧ-спектроскопії. ІЧ-спектр сполуки 7 має смуги поглинання в області 1624 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$), 1688 cm^{-1} (CO), а також смуги 1136 γ_s , 1300 γ_{as} (SO_2) і 3280-3416 (OH), що підтверджують присутність 2-гідрокси-3-хлорпропільного тіосульфатного фрагменту (схема 4).

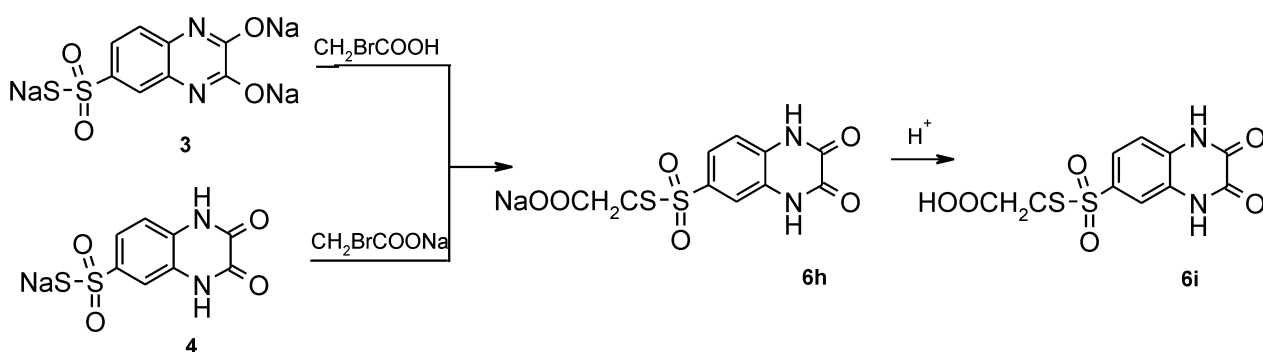


Схема 2

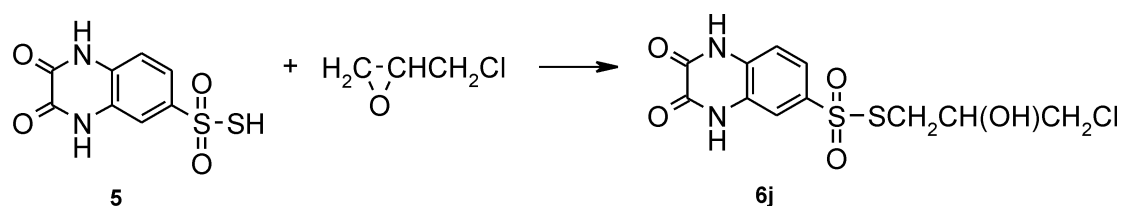


Схема 3

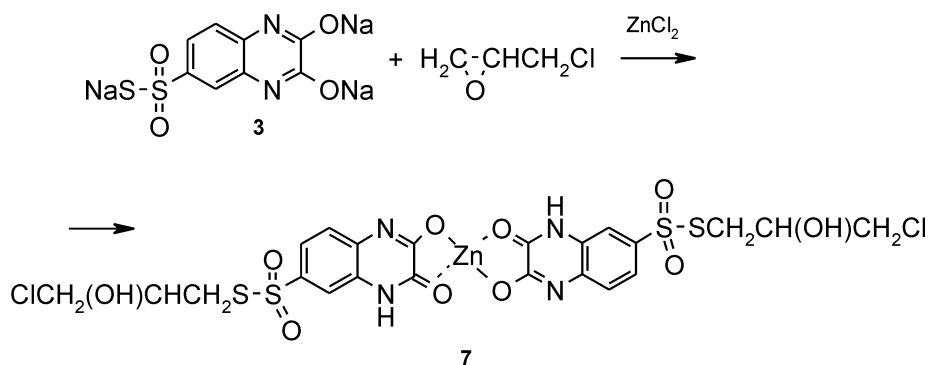


Схема 4

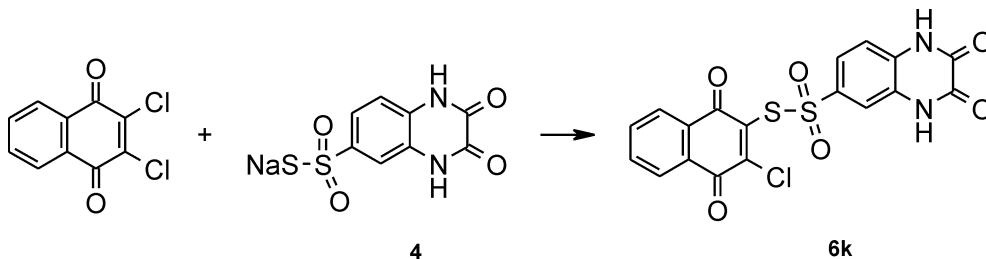


Схема 5

Одержаний комплекс 7 розкладається під дією хлоридної кислоти з отриманням сполуки бj.

Нуклеофільним заміщенням галогенів у 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноні та 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохіноні тіосульфатом 4 нами синтезовано нафтохінонові S-естери 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти бк, л, 8. Слід відзначити, що при взаємодії ацетонового розчину 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону з кристалічною натрієвою сіллю 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти нами виділено лише продукт монозаміщення бк (схема 5).

У випадку використання ацетонового розчину натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти відбувається заміщення двох атомів хлору з утворення сполуки 8, характеристики якої подані в табл. 1 та 2 (схема 6).

Внаслідок зменшення реакційної здатності атома хлору в 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохіноні його заміщення натрієвою сіллю 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти відбувається значно важче. При тривалому кип'ятінні ацетонового розчину 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохінону з сіллю тіосульфоїкислоти заміщення відбувається лише на 30% (табл. 1, 2) (схема 7).

Відомо, що сполуки з $-\text{SO}_2\text{S}$ -групою проявляють широкий спектр біологічної активності [12]. Немало з них запропоновані як лікарські засоби, консерванти фруктів та овочів, ефективні засоби захисту рослин, рістрегулятори, біоцидні добавки, інсектициди, радіопротектори. Для вивчення впливу хіноксалінового фрагменту на біологічну активність синтезованих тіосульфоестерів було досліджено антибактеріальну активність сполук ба, б, е

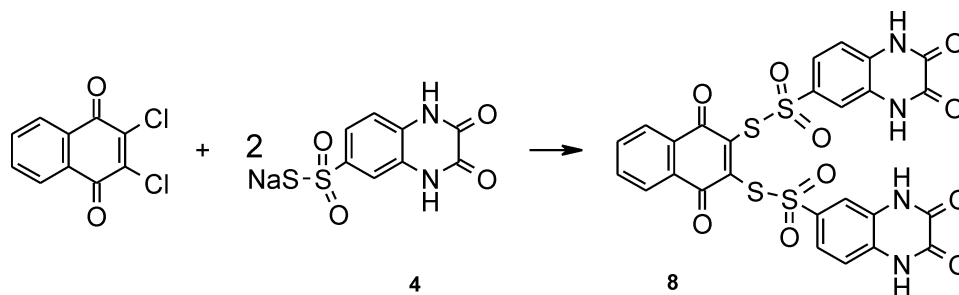


Схема 6

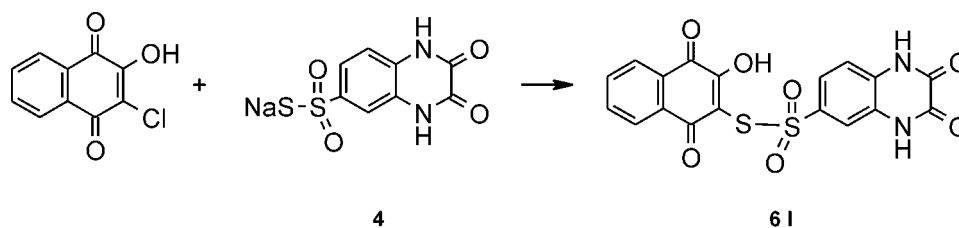


Схема 7

Таблиця 3

Бактерицидна активність сполук ба,b,e

| № | Burkholderia | | | | Alkaligenes | | | |
|----|----------------------|------------------|------------------|------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Розведення препарату | | | | Розведення препарату | | | |
| | 10 ⁻¹ | 10 ⁻² | 10 ⁻³ | 10 ⁻⁴ | 10 ⁻¹ | 10 ⁻² | 10 ⁻³ | 10 ⁻⁴ |
| ба | b/c | b/c | b/c | g | b/c | b/c | g | g |
| бб | b/c | g | g | g | g | g | g | g |
| бе | b/c | b/c | b/c | g | b/c | b/c | b/c | g |

b/c - бактерицидна дія препарату; g - відсутня дія препарату

до бактерій *Burkholderia* та *Alkaligenes* в Інституті мікробіології і вірусології ім. Заболотного НАН України. Результати їх антибактеріальної дії наведені у табл. 3.

Із застосуванням комп'ютерної програми PASS [13, 14] нами був проведений прогнозований скринінг біологічної активності 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксіноксалін-6-тіосульфокислоти 5, її натрієвої солі 4 та алкілових S-естерів ба-f. Одержані результати наведені в табл. 4 та 5 і показують, що ці сполуки доцільно дослідити на різні види біологічної активності з метою пошуку нових регуляторів ліпідного метаболізму, нефрологічних, судинних, протигрибкових та інших лікарських засобів.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри зареєстровані на спектрофотометрі "Specord M 80" в таблетках з KBr. Спектри Н¹ ЯМР записані на спектрометрі "Varian VXR-300", робоча частота — 300 МГц, внутрішній стандарт — ТМС. Хроматомас-спектри зареєстровані з використанням рідинного хроматографа "Agilent 1100 Series", обладнаного діодно-матричним і мас-

селективним детектором "Agilent LC\MSD SL" (спосіб іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI); режим іонізації — одночасне сканування додатніх і від'ємних іонів у діапазоні маси 80-1000 m/z). Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю сполук проводили методом ТШХ на пластинках "Silufol UV 254".

2,3-Діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксіноксалін-6-сульфонілхлорид (2). До 101,57 мл (1,543 Моль) хлорсульфонової кислоти при температурі 0-5°C та інтенсивному перемішуванні протягом 30 хв додавали 50 г (0,309 Моль) 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксіноксаліну 1. Через 1 год витримки при температурі 0-5°C суміш нагрівали до 60°C та витримували до повного виділення HCl. Реакційну масу охолоджували і виливали на лід. Сірий осад, який випав, відфільтровували, сушили на повітрі. Вихід — 68,5 г (85%).

Натрієва сіль 2,3-гідроксіноксалін-6-тіосульфокислоти (3). До 50,67 г (0,2111 Моль) Na₂S*9H₂O в 60 мл води при температурі -5-0°C та інтенсивному перемішуванні додавали 50 г (0,1919 Моль) сульфохлориду 2. Після витримки при охолодженні протягом 1 год реакційну масу нагрівали до

Таблиця 4

Прогноз спектра біологічної активності з імовірністю Pa>50% алкілових S-естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксіноксалін-6-тіосульфокислоти (ба-f)

| Активність | Pa (Pi) | | | | | |
|--------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | ба | бб | бс | бд | бе | бф |
| Cardiovascular analeptic | 0,513 (0,121) | - | - | 0,609 (0,074) | - | - |
| Acute neurologic disorders treatment | 0,622 (0,013) | 0,506 (0,014) | 0,536 (0,027) | 0,533 (0,028) | 0,611 (0,014) | 0,554 (0,023) |
| Antacid | 0,528 (0,088) | - | - | 0,546 (0,057) | 0,530 (0,085) | - |
| Fibrinolytic | - | - | - | 0,517 (0,183) | - | - |
| Antifungal | 0,527 (0,020) | 0,697 (0,007) | 0,599 (0,010) | 0,532 (0,019) | 0,725 (0,006) | 0,611 (0,008) |
| Excitatory amino acid antagonist | - | 0,506 (0,014) | - | - | - | - |
| Antitoxic | - | - | 0,648 (0,016) | 0,522 (0,048) | - | 0,640 (0,017) |
| Antihypertensive | - | - | 0,526 (0,032) | 0,554 (0,026) | - | 0,532 (0,031) |
| Radioprotector | - | - | - | 0,540 (0,029) | - | - |
| Lipid metabolism regulator | - | - | - | - | 0,854 (0,007) | - |
| Antihypercholesterolemic | - | - | - | - | 0,547 (0,030) | - |
| Antiamebic | - | - | - | - | 0,514 (0,007) | - |

Таблиця 5

Прогноз спектра біологічної активності з імовірністю $P_a > 50\%$ 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (5) та її натрієвої солі (4)

| Активність | P_a (P_i) | |
|--------------------------------------|-----------------|---------------|
| | 5 | 4 |
| Cardiovascular analeptic | 0,684 (0,035) | 0,681 (0,036) |
| Acute neurologic disorders treatment | 0,601 (0,015) | 0,617 (0,014) |
| Anticonvulsant | 0,564 (0,032) | - |
| Antacid | 0,563 (0,034) | 0,561 (0,036) |
| Fibrinolytic | 0,608 (0,080) | 0,604 (0,084) |
| NMDA receptor glycine site agonist | 0,534 (0,029) | 0,531 (0,030) |
| Convulsant | 0,567 (0,075) | 0,558 (0,079) |
| Antiinfective | 0,529 (0,040) | - |
| ATPase inhibitor | 0,512 (0,043) | 0,509 (0,045) |
| Toxic | 0,518 (0,051) | - |
| Alzheimer's disease treatment | 0,502 (0,062) | 0,500 (0,065) |
| HDL-cholesterol increasing | 0,516 (0,083) | 0,510 (0,087) |
| Arrhythmogenic | 0,525 (0,132) | 0,518 (0,136) |
| Psychosexual dysfunction treatment | 0,507 (0,119) | 0,504 (0,123) |

70°C та витримували ще 1 год. Додавали 5 г активованого вугілля і витримували при нагріванні протягом 5 хв, після чого фільтрували. Фільтрат випарювали до 2/3 попереднього об'єму, охолоджували, осад, який випав, фільтрували. Вихід — 45,42 г (73%).

Натрієва сіль 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (4). Розчин 15 г (0,0462 Моль) тіосульфату 3 в мінімальній кількості води при кімнатній температурі підкисляли до нейтрального середовища, утворений осад фільтрували, очищали перекристалізацією з води. Вихід — 11 г (85%).

2,3-Діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислота (5). Розчин 15 г (0,0462 Моль) тіосульфату 3 в 70 мл води при кімнатній температурі підкисляли розчином HCl. Осад кислоти, який випав, фільтрували, промивали льодяною водою. Вихід — 9,5 г (80%).

Загальна методика синтезу S-естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (6a-g). До розчину 12,9 г (0,0462 Моль) тіосульфату 4 у водному ацетоні при кімнатній температурі додавали (0,0462 Моль) алкілюючого реагенту. Реакційну масу витримували при кімнатній температурі певний час, залежно від реакційної здатності алкілюючого реагенту. Осад, що випав, фільтрували, промивали водою і кристалізували з придатного розчинника.

Натрієва сіль карбоксиметилового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (6h). До розчину 15 г (0,0462 Моль) тіосуль-

фонату 3 в 70 мл ацетону та 15 мл води при кімнатній температурі додавали 6,4 г (0,0462 Моль) бромцтової кислоти. Витримували протягом 1 доби. Осад, який випав, фільтрували, промивали водою, кристалізували з етанолу. Вихід — 12,49 г (80%).

Аналогічно з 13 г (0,0464 Моль) 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфату натрію 4 в 50 мл ацетону та 15 мл і 7,47 г (0,0464 Моль) натрієвої солі бромцтової кислоти отримували сполуку 6h. Вихід — 14,43 г (92%).

Карбоксиметилловий S-естер 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (6i). Розчин 15 г (0,0444 Моль) натрієвої солі карбоксиметилового S-естеру 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти 6h в 10 мл води і 40 мл 2-пропанолу при кімнатній температурі підкисляли розчином HCl. Осад, який випав, фільтрували, промивали льодяною водою. Вихід — 11,22 г (80%).

2-Гідрокси-3-хлорпропіловий S-естер 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти (6j). До суспензії 15 г (0,0581 Моль) 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти 5 в 25 мл води при перемішуванні прикапували розчин 5 мл (0,0639 Моль) піхлоргідрину в 25 мл ацетону. Реакційну масу витримували при кімнатній температурі на протязі однієї доби. Осад відфільтровували. Розчинник відганяли у вакуумі. Вихід продукту 6j — 11,61 г (57%).

2-О-цинк-3-оксо-6-(4-гідрокси-1,1-діоксо-5-хлоро-1,2-дитіапентил)-3,4-дигідроксикалінін (7). До розчину 15 г (0,0462 Моль) тіосульфату 3 в 40 мл ацетону та 40 мл води при кімнатній температурі додавали 3,14 г (0,0231 Моль) безводного $ZnCl_2$ і 5,8 мл (0,0504 Моль) епіхлоргідрину. Реакційну масу витримували при 20°C протягом однієї доби. Осад відфільтровували. Розчинник відганяли у вакуумі. Вихід — 10,94 г (62%). ІЧ-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1136 γ_s , 1300 γ_s (SO_2), 1624 (NH), 1688 (CO), 3280-3416 (OH).

2-(2-(2,3-Діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-іл)-2,2-діоксо-1,2-дитіаєтил)-3-хлоро-1,4-нафтохінон (6k). До розчину 1 г (0,0044 Моль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону в 20 мл ацетону охолодженого до -18°C при інтенсивному перемішуванні повільно додавали 1,23 г (0,0044 Моль) сухої натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосульфокислоти 4. Реакційну масу витримували на протязі 20 год, фільтрували. З фільтрату при охолодженні розчинник відганяли у вакуумі, одержаний кристалічний продукт промивали водою і очищали перекристалізацією з метанолу. Вихід продукту 6k — 0,79 г (40%).

2,3-Ди(2-(2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-іл)-2,2-діоксо-1,2-дитіаєтил)-1,4-нафтохінон (8). До розчину 1 г (0,0044 Моль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону в 20 мл ацетону охолодженого до -18°C при інтенсивному перемішуванні повільно додавали розчин 1,23 г (0,0044 Моль) натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксикалінін-6-тіосуль-

фокусності 4 в 10 мл ацетону і 15 мл води. Реакційну масу витримували на протязі 20 год, фільтрували. З фільтрату при охолодженні розчинник відганяли у вакуумі, одержаний кристалічний продукт промивали водою і очищали перекристалізацією з метанолу. Вихід продукту 8 — 0,92 г (62%).

2-(2-(2,3-Діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-іл)-2,2,-діоксо-1,2-дигіаєтил)-3-гідрокси-1,4-нафтохінон (61). До розчину 0,3 г (0,0014 Моль) 2-гідрокси-3-хлор-1,4-нафтохінону в 15 мл ацетону при перемішуванні додавали розчин 0,39 г (0,0014 Моль) натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфокислоти в 10 мл ацетону і 5 мл води. Реакційну масу витримували при кипінні протягом 8 год, фільтрували. З фільтрату розчинник відганяли у вакуумі, одержаний кристалічний продукт промивали холодною водою і очищали перекристалізацією із метанолу. Вихід продукту 61 — 0,18 г (30%).

Рентгеноструктурне дослідження

Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки 4 з лінійними розмірами 0,34x0,37x0,43 мм проведено при кімнатній температурі на автоматичному чотирикружному дифрактометрі Enraf-Nonius CAD-4 (МоК_α — випромінювання, $\lambda = 0,71069 \text{ \AA}$, співвідношення швидкостей сканування $2\theta/\omega$ 1,2, $\theta_{\text{макс}} 25^\circ$, сегмент сфери $0 \leq h \leq 5$, $-9 \leq k \leq 9$, $-15 \leq l \leq 15$). Всього було зібрано 2245 рефлексів. Кристали сполуки 4 триклинні, а 6,601(2), b 7,892(2), c 13,407(2) \AA , $\alpha 99,61(2)$, $\beta 95,68(2)$, $\gamma 102,91(2)^\circ$, V 664,5(3) \AA^3 , M 334,3066, Z 2, $d_{\text{обч}} = 1,67 \text{ г/см}^3$, $\mu = 4,65 \text{ см}^{-1}$, F(000) 328, просторова група P 1 (N 2). Структура розшифрована прямим методом і уточнена методом найменших квадратів у повномат-

ричному анізотропному наближенні з використанням комплексу програм CRYSTALS [15]. В уточненні використано 1182 рефлексів з $I > 3\sigma(I)$ (189 параметрів, що уточнюються, число рефлексів на параметр 6,3). Усі атоми водню в аніоні були виявлені з різницевого синтезу електронної густини. Атоми Н(1) і Н(2) були уточнені ізотропно. Положення атомів Н сольватних молекул Н₂О виявити не вдалося. При уточненні була використана вагова схема Чебишева [15] з п'ятьма параметрами: 0,64, -1,68, -0,20, -1,01 і -0,27. Кінцеві значення факторів розбіжності R 0,076 і R_w 0,073, GOF 1,081. Залишкова електронна густина з ряду Фур'є складає 0,56 і -0,56 е/А³. У процесі проведення експерименту кристал розкладався. При обробці експериментального масиву була введена відповідна поправка.

Повний набір рентгеноструктурних даних для сполуки 4 задепонований в Кембріджському банку структурних даних (FCDC № 601420).

Висновки

1. Синтезовано та охарактеризовано 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфокислоту, її натрієві солі та алкілові, алкілзаміщені та нафтохінонові S-естери.

2. Досліджено антибактеріальну активність алкілових S-естерів до бактерій *Burkholderia* та *Alcaligenes*, проведено прогнозований скринінг синтезованих сполук з використанням комп'ютерної програми PASS. Встановлено, що речовини даного класу виявили антимікробну активність і є перспективними об'єктами досліджень у пошуку нових регуляторів ліпідного метаболізму, нефрологічних, судинних, протигрибкових та інших лікарських засобів.

Література

1. Пат. США 4007184 // С. А. — 1977. — Vol. 86, 19008e.
2. Mange A., Martinez M.J. // *An. Quim.* — 1976. — Vol. 72. — P. 263.
3. Elina A.S., Musatova I.S., Padeiskya E.N., Shvarts G. Ya. // *Khim-Pharm. Zh.* — 1977. — Vol. 11. — P. 54.
4. Ohmori J., Sakamoto S., Kuboto H. et al. // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37. — P. 467.
5. Pelke J.D., Im H.K., Hamilkon B.J., Carter D.B. // *Mol. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 42. — P. 294.
6. TenBrink R.E., Im W.B., Sethy V.H. et al. // *J. Med. Chem.* — 1994. — Vol. 37. — P. 758.
7. Sun G., Uretsky N.J., Wallace L.J. et al. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39. — P. 4430.
8. Пат. Японії 7431688 // С. А. — 1974. — Vol. 81, 120670.
9. Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология и применение. — М.: Химия, 1987. — 711 с.
10. Ohmori J., Shimzu-Sasamata M., Okada M., Sakamoto S. // *J. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 39. — P. 3971-3979.
11. Burke-Laing M., Laing M. // *Acta Cryst. (B).* — 1976. — Vol. 32. — P. 3216.
12. Болдырев Б.Г., Билозор Т.К., Вязло Р.И. и др. Биоповреждения в промышленности. — Горький: ГГУ, 1983. — С. 44-52.
13. Поройков В.В., Филимонов Д.А. Сборник "Азотистые гетероциклы и алкалоиды". — М.: Иридиум-пресс, 2001. — Т. 1. — С. 123-129.
14. Поройков В.В. // *Химия в России.* — 1999. — Т. 2. — С. 8-12.
15. Watkin D.J., Prout C.K., Carruthers J.R., Betteridge P.W. CRYSTALS, Issue 10, Chemical Crystallography Laboratory. — Univ. of Oxford. 1996.
16. Carruthers J.R., Watkin D.J. // *Acta Cryst. (A).* — 1979. — Vol. 35, №3. — P. 698-699.

Надійшла до редакції 27.11.2006 р.

Робота виконана за підтримки фонду УНТЦ, проект 1930.