

УДК 547.831.7:547.541.521

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 4-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН- 6-АРИЛСУЛЬФАМІДІВ

В.О.Зубков, І.С.Гриценко, Т.О.Цапко, О.Г.Гейдеріх

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: medchem@ukrfa.kharkov.ua*Ключові слова: хінолін-2-они; сульфохлорування; сульфаміди; синтез; антимікробна активність*

З метою вивчення можливих шляхів модифікації структур хінолін-2-онів проведено сульфохлорування 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів і встановлено напрямок перебігу даної реакції. Виходячи з 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлоридів, здійснено синтез ряду 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-арилсульфамідів, досліджені їх фізико-хімічні характеристики та мікробіологічна активність.

SYNTHESIS AND THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 4-METHYL-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-6-SULFONIC ACID ARYLAMIDES

V.A.Zubkov, I.S.Gritsenko, T.A.Tsapko, O.G.Geyderikh

Sulfochlorination of 4-methyl-1,2-dihydro-quinolin-2-ones has been carried out with the aim of studying the possible ways of modification of quinoline-2-ones structures. The direction of this reaction has been determined. From 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfochlorides the synthesis of 4-methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-6-sulfonic acid arylamides has been carried out, their physical and chemical characteristics and microbiological activity have been studied.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 4-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-6-АРИЛСУЛЬФАМИДОВ

В.А.Зубков, И.С.Гриценко, Т.А.Цапко, О.Г.Гейдерих

С целью изучения возможных путей модификации структур хинолин-2-онов было проведено сульфохлорирование 4-метил-1,2-дигидрохинолин-2-онов и установлено направление протекания данной реакции. Исходя из 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-сульфохлоридов, осуществлен синтез ряда 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-арилсульфамидов, изучены их физико-химические характеристики и микробиологическая активность.

Реакція сульфування хінолінів відома давно та є достатньо добре вивченою [1]. Але, незважаючи на це, на сьогодні сульфопохідні хінолін-2-онів є дуже мало дослідженим класом сполук. У літературі представлені окремі дані щодо синтезу цих похідних [1, 2], але тільки поодинокі повідомлення щодо їх біологічної дії. Так, наприклад, нещодавно були запатентовані 6-сульфамідо-4-трифлуорометил-1,2-дигідрохінолін-2-они як антагоністи андрогенових рецепторів [1, 2], 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-сульфо кислоти та 2-оксо-6-сульфамідо-7-хлор-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти як сполуки з протисудомною дією [1, 2]. Серед похідних цього класу сполук також відомі речовини для лікування тромботичних захворювань [1].

Якщо розглядати сульфо кислоти як об'єкти для пошуку нових БАР, то одними з їх найважливіших похідних є сульфаміди, оскільки сульфамідна група входить до структури таких препаратів як сульфаніламідні антибактеріальні засоби,

діуретики та ін. [1]. Тому з метою пошуку нових біологічно активних речовин нами вважалось цікавим і достатньо перспективним поєднати в структурі однієї молекули два відомих фармакофори шляхом введення до структури хінолінового циклу сульфохлоридної групи та подальшим отриманням на основі цих сполук ряду арилсульфамідів.

Вихідні 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-они (**1a,б**) були синтезовані за методом Кнора, виходячи з відповідних анілідів ацетооцтової кислоти (схема 1) [1].

У структурі 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (**1a,б**) можна виділити два електрофільні центри, а саме атом карбону в положенні 3 піридинового циклу та атоми карбону бензольного кільця гетероциклу. Для попередньої оцінки напрямку реакції сульфування були здійснені квантовохімічні розрахунки повних енергій з оптимізацією геометрії молекули 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**1a**) за допомогою програми "Hyperchem 8.0"* (метод PM3). При з'ясуванні напрямку перебігу суль-

* Повнофункціональна "trial" версія "HyperChem 8.0" доступна в мережі інтернет на сайті компанії HyperCube: www.hyper.com

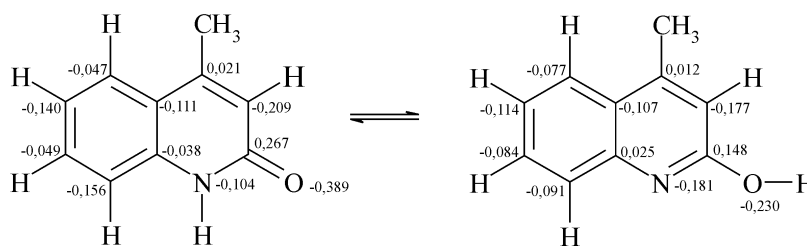


Рис. 1. Квантовохімічні розрахунки повних енергій з оптимізацією геометрії молекули таутомерних форм 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**1a**).

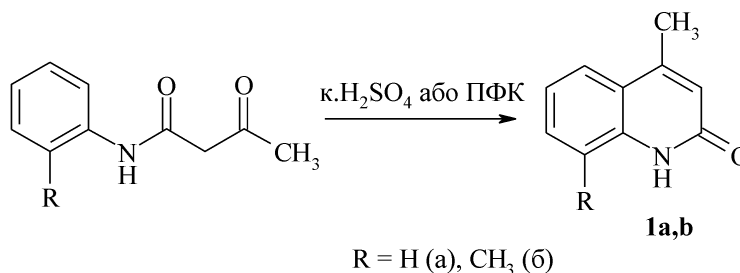


Схема 1

фування слід також враховувати існування лактам-лактимної таутомерії, яка притаманна структурі хінолін-2-онів. Тому квантовохімічні розрахунки були проведені для двох таутомерних форм (рис. 1).

Отримані результати показали, що в лактамній формі 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**1a**) вірогідність перебігу реакцій електрофільного заміщення більше в положення 3. Проте, якщо розглядати таутомерну форму сполуки **1a**, а саме 2-гідрокси-4-метилхінолін, то в даному випадку піридиновий цикл хіноліну буде дезактивований до дії електрофільних реагентів [1]. Тому сульфування буде перебігати ймовірно в бензольне кільце гетероциклу в положення 6 та 8.

Для сульфування вихідних 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів (**1a,б**) як сульфуючий реагент

було використано надлишок хлорсульфонової кислоти (схема 2) [1].

Напрямок перебігу реакції було встановлено за допомогою ПМР-спектроскопії сполуки **3е**, отриманої в результаті подальшої взаємодії продукту сульфохлорування **2a** з *n*-толуїдином (схема 2). При аналізі ПМР-спектра сполуки **3е** видно, що сульфування відбувається виключно по 6 положенню хінолінового циклу. Про це свідчить наявність у спектрі сполуки **3е** синглетного сигналу протону в 3-му положенні при 6,48 м.д., а також характер мультиплетності сигналів трьох ароматичних протонів хінолін-2-ону (рис. 2). Так, сигнал 5-го протону проявляється при 7,96 м.д у вигляді дублету (*J*-1,9 Гц), сигнал 7-го протону — у вигляді дублету дублетів при 7,76 м.д. (*J*-8,8 Гц

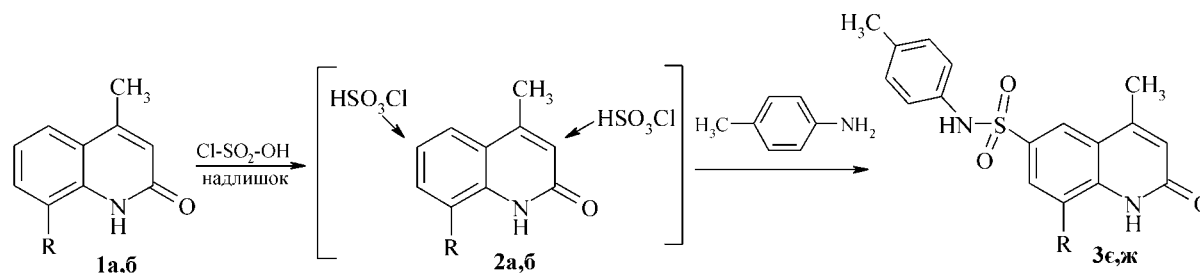


Схема 2

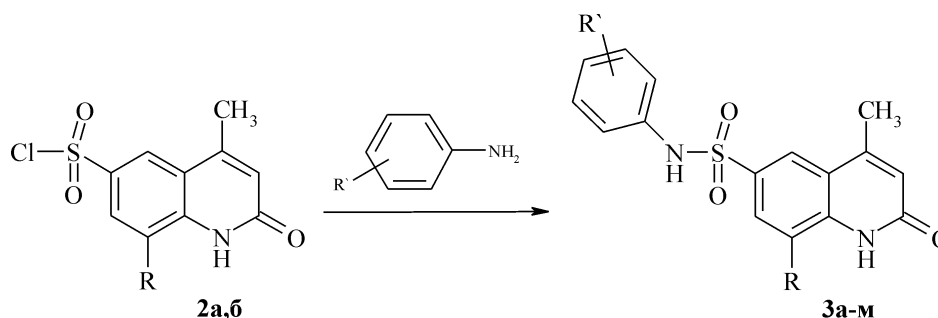


Схема 3

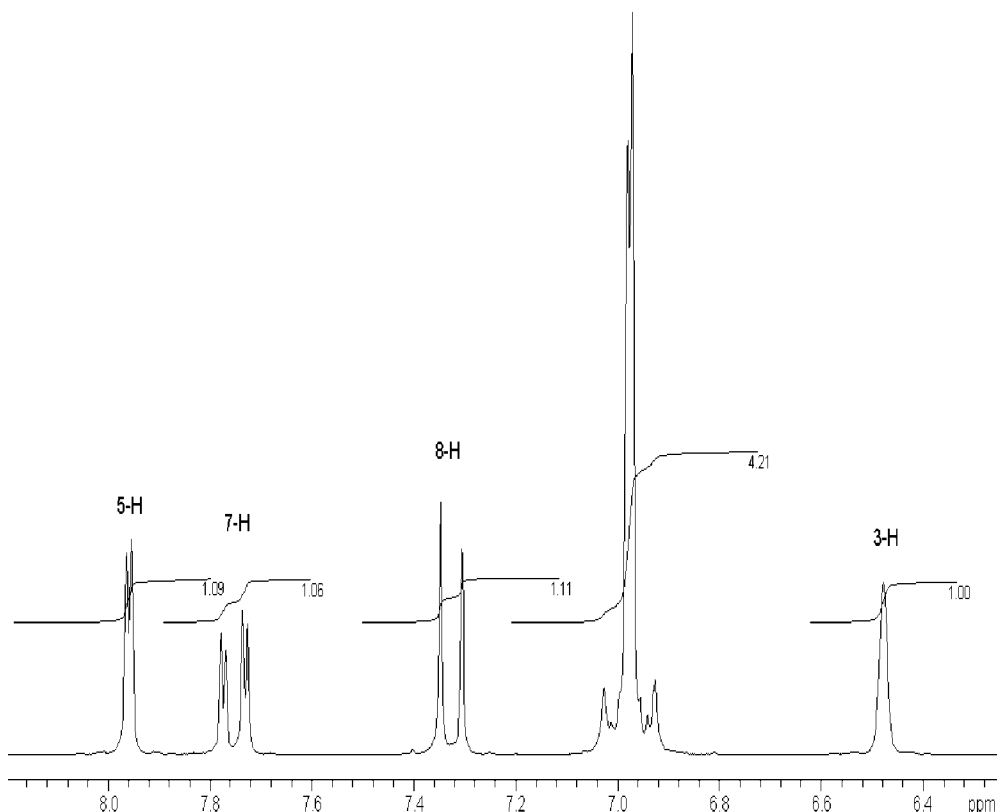


Рис. 2. ПМР-спектр *p*-толіаміду 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфоїкислоти (**3ε**).

і $J=1,9$ Гц) і сигнал 8 протону — у вигляді дублету при 7,33 м.д. ($J=8,8$ Гц).

Сульфонування 4,8-диметил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (**1б**) також перебігає тільки по 6 положенню хінолінового циклу (схема 2). У ПМР-спектрі *p*-толіаміду 4,8-диметил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфоїкислоти (**3ж**) сигнали двох протонів аро-

матичного кільця хіноліну проявляються у вигляді дублетів з КССВ 1,9 Гц (табл. 2).

Синтезовані 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориди (**2а,б**) були використані для подальших перетворень як зручні вихідні реагенти в синтезі ряду нових хінолін-6-арилсульфамідів **3а-м**. Реакцію сульфохлоридів **2а,б** з ароматичними амі-

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів **3а-м**

Сполука	R	R'	Брутто-формула	Т.пл., °C	Вихід, %	Вирахувано, %			Знайдено, %		
						C	H	N	C	H	N
3а	H	H	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	239-240	77	61,13	4,49	8,91	61,20	4,51	8,90
3б	CH ₃	H	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	255-257	79	62,18	4,91	8,53	62,22	4,89	8,51
3в	H	2-CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	245-246	74	62,18	4,91	8,53	62,13	4,87	8,60
3г	CH ₃	2-CH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	226-228	76	63,14	5,30	8,18	63,18	5,28	8,26
3д	H	3-CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	285-287	76	62,18	4,91	8,53	62,26	4,98	8,59
3е	CH ₃	3-CH ₃	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	251-253	77	63,14	5,30	8,18	63,08	5,24	8,16
3ε	H	4-CH ₃	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	286-288	80	62,18	4,91	8,53	62,12	4,95	8,61
3ж	CH ₃	4-CH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	243-245	82	63,14	5,30	8,18	63,21	5,34	8,21
3з	H	3,4-диCH ₃	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	302-304	76	63,14	5,30	8,18	63,19	5,27	8,25
3и	CH ₃	3,4-диCH ₃	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	300-302	75	64,02	5,66	7,86	64,11	5,71	7,89
3і	H	4-Br	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ S	190-192	69	48,87	3,33	7,12	48,78	3,35	7,19
3к	CH ₃	4-Br	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O ₃ S	278-280	73	50,13	3,71	6,88	50,20	3,74	6,92
3л	H	4-OH	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	282-284	73	58,17	4,27	8,48	58,14	4,23	8,45
3м	CH ₃	4-OH	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	244-246	75	59,29	4,68	8,13	59,33	4,70	8,18

Таблиця 2

Спектри ПМР 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів За-м

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.									
	1-NH (1H, c)	NH-SO ₂ (1H, c)	H _{хінол.}				Наром.	8-CH ₃ хінол. (3H, c)	4-CH ₃ хінол. (3H, c)	Інші протони
			5H (1H, д)	7H (1H)	8H (1H, д)	3H (1H, c)				
За	11,94	10,21	7,96	7,76 (дд)	7,33	6,48	6,96-7,25 (5H, м)	-	2,35	-
Зб	11,02	10,17	7,84	7,65 (д)	-	6,50	6,98-7,26 (5H, м)	2,40	2,32	-
Зв	11,96	9,46	7,81	7,70 (дд)	7,36	6,50	7,03-7,16 (3H, м); 6,84-7,00 (1H, м)	-	2,30	1,98 (3H, c, CH ₃)
Зг	10,86 (уш.)	9,40 (уш.)	7,70	7,57 (д)	-	6,51	7,01-7,14 (3H, м); 6,87-6,94 (1H, м)	2,42	2,30	2,00 (3H, c, CH ₃)
Зд	11,94	10,09	8,00	7,80 (дд)	7,35	6,48	7,07 (1H, т); 6,75-6,93 (3H, м)	-	2,36	2,17 (3H, c, CH ₃)
Зе	9,82-11,10 (2H, c, уш.)		7,87	7,63 (д)	-	2,41	7,06 (1H, т); 7,74-7,93 (3H, м)	2,41	2,35	2,18 (3H, c, CH ₃)
Зє	11,92	10,07	7,97	7,75 (дд)	7,33	6,49	6,90-7,05 (4H, м)	-	2,34	2,14 (3H, c, CH ₃)
Зж	10,90 (уш.)	10,04	7,84	7,63 (д)	-	6,50	6,90-7,05 (4H, м)	2,41	2,34	2,15 (3H, c, CH ₃)
Зз	11,93	9,97	7,95	7,76 (дд)	7,32	6,47	6,74-6,96 (3H, м)	-	2,35	2,05 (3H, c, CH ₃) 2,06 (3H, c, CH ₃)
Зи	11,92 (уш.)	10,05 (уш.)	7,84	7,64 (д)	-	6,50	6,76-6,96 (3H, м)	2,40	2,35	2,04 (3H, c, CH ₃) 2,07 (3H, c, CH ₃)
Зі	11,95	10,35	8,00	7,77 (дд)	7,30-7,44 (1H, м)*	6,49	7,30-7,44 (2H, м)*; 7,03 (2H, д)	-	2,38	-
Зк	11,04	10,37	7,87	7,65 (д)	-	6,50	7,38 (2H, д); 7,05 (2H, д)	2,41	2,37	-
Зл	11,92	9,60	7,85	7,68 (дд)	7,30	6,48	6,72 (2H, д); 6,57 (2H, д)	-	2,34	9,28 (1H, c, OH)
Зм	10,93 (уш.)	9,46 (уш.)	7,74	7,57 (д)	-	6,49	6,83 (2H, д); 6,58 (2H, д)	2,42	2,34	9,30 (1H, c, OH)

* мультиплет при 7,30-7,44 м.д. має інтегральну інтенсивність 3H і містить сигнали протону в 8 положенні хінолонового ядра та двох арильних протонів.

нами проводили за відомою методикою [10] в середовищі піридину (схема 3).

Сульфаміди **За-м** представляють собою білі кристалічні речовини, не розчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Структура та індивідуальність сполук підтверджена даними елементно-аналізу та ПМР-спектроскопії (табл. 1, 2).

Враховуючи обмеженість даних щодо біологічної активності отриманого класу сполук, а також спорідненість їх структури з сульфаніламідними препаратами, нами проведені мікробіологічні випробування 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів **За-м**.

Проведене вивчення антимікробної дії не виявило значної антимікробної дії у більшості 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів **За-м** по відношенню до наведених штамів мікроорганізмів. Цікаво відзначити, що три сполуки з метильними радикалами в 8 положенні хінолінового циклу, а саме сполуки **Зб** (R'=H), **Зе** (R'=3-CH₃), **Зж** (R'=4-CH₃) виявили помірну активність (МПК = 125 мкг/мл) по відношенню до *E. Coli* та *P. Aeruginosa*, що є представниками грамнегативних бактерій.

Слід зазначити, що *E. Coli* та *P. Aeruginosa* належать до умовно патогенних мікроорганізмів з високим рівнем природної резистентності до антибіотиків та антисептиків. Це може визначити подальший напрямок поглиблених мікробіологічних досліджень 8-алкілзамішених сульфопохідних 1,2-дигідрохінолін-2-ону по відношенню до грамнегативних збудників інфекцій.

З метою визначення напрямку подальшого вивчення біологічної дії отриманих сполук було проведено комп'ютерне прогнозування біологічної активності за допомогою програми PASS (Prediction Activity Spectra for Substances), результати якого свідчать про перспективність дослідження синтезованих хінолін-6-арилсульфамідів **За-м** як речовин з антипротозойною, протизапальною, протівиразковою, протипухлинною та анальгетичною дією.

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-D₆ на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота 200 МГц, внутрішній стандарт — ТМС.

Загальна методика синтезу 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлоридів (2а,б).

До 0,1 Моль відповідного 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-ону (1а,б) при охолодженні та перемішуванні додають краплями 0,5 Моль кислоти хлорсульфонової протягом 30 хв. Реакційну суміш перемішують при температурі 100-120°C протягом 1,5-2 год, охолоджують і виливають на подрібнений лід. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають великою кількістю води. Т.пл. — >300°C (2а,б); виходи — 83,5% та 86,0% для сполук 2а та 2б відповідно.

Загальна методика синтезу 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфамідів (3а-м).

0,01 Моль відповідного хінолін-6-сульфохлориду 2а,б та 0,011 Моль ароматичного аміну нагрівають у 15 г безводного піридину при перемішуванні при 80°C протягом 4 год. До реакційної суміші додають 100 мл води, підкислюють кислотою хлористоводневою до рН=3-4. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з підходящого розчинника.

Для визначення антимікробної активності було використано метод дворазових серійних розведень у рідкому поживному середовищі, набір 5 референс-штамів мікроорганізмів: *S. Aureus* ATCC 25923, *E. Coli* ATCC 25922, *B. Subtilis* ATCC 6633, *P. Aeruginosa* ATCC 9027, *C. Albicans* ATCC 885-653. Наважка досліджуваної речовини — 1 мг/мл, розчинник — ДМФА (контроль).

Висновки

1. Проведено сульфохлорування 4-метил-1,2-дигідрохінолін-2-онів та встановлено напрямок перебігу цієї реакції.

2. Синтезовані 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфохлориди використані як зручні вихідні реагенти для синтезу ряду нових 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-арилсульфамідів.

3. Проведено мікробіологічне дослідження синтезованих хінолін-6-арилсульфамідів, результати якого показали, що для цього класу сполук антимікробна дія не притаманна. Але деякі сполуки мають помірну активність по відношенню до *E. Coli* та *P. Aeruginosa*.

Література

1. Гетероциклические соединения / Под ред. Р.Эльдерфилда. — М.: Изд-во иностр. литературы, 1955. — В 8-ми т. — Т. 4. — 539 с.
2. DeCroos P.Z., Pedemonte R.P., Philips T.S. // US Patent 569624. — 1997.
3. Ivashchenko A.V., Kobak V.V., Kravchenko D.V. et al. // J. Comb. Chem. — 2005. — Vol. 7, №2. — P. 227-235.
4. Du D.Y., Fyfe M.C.Th., Procter M.J. et al. // US Patent 0085467. — 2005.
5. Du D.Y., Fyfe M.C.Th., Procter M.J. et al. // US Patent 7009052. — 2005.
6. Giovambattista De Sarro, Rosaria Gitto, Emilio Russo et al. // Current Topics in Medicinal Chemistry. — 2005. — №5. — P. 31-42.
7. Cordi A., Lepagnol J. // US Patent 5776949. — 1998.
8. Yasuo K., Minoru O. // Jpn. Patent 10279562. — 1998.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособ. для врачей. — М.: Новая Волна, 2006. — 1206 с.
10. Органикум. Практикум по орг. химии. — М.: Мир, 1979. — В 2-х т. — Т. 1. — 405 с.

Надійшла до редакції 13.05.2008 р.