

Т.О. Олексієнко¹, І.С. Гриценко¹, Т.П. Осолодченко²

СИНТЕЗ 2-АЛКИЛАМИНО-4-МЕТИЛХІНОЛІН-6-*R*'-ФЕНІЛСУЛЬФАМІДІВ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
²Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова, м. Харків

Ключові слова: хіноліни, амінохіноліни, сульфаміди, синтез, антимікробна активність.

Взаємодією 4-метил-2-хлорхінолін-6-фенілсульфамідів з відповідними аліфатичними амінами в умовах мікрохвильового випромінювання отримано ряд нових 2-алкіламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфамідів і вивчено їх фізико-хімічні характеристики. За результатами мікробіологічного скринінгу встановлено, що синтезовані сполуки проявили високу активність відносно до грампозитивних мікроорганізмів і *C. albicans*, але виявились менш активними відносно до грамнегативних мікроорганізмів. Встановлено окремі закономірності зв'язку «структура-активність».

Синтез 2-алкіламіно-4-метилхінолін-6-*R*'-фенілсульфамидов и изучение их противомикробной активности

Т.А. Алексеенко, И.С. Гриценко, Т.П. Осолодченко

Взаимодействием 4-метил-2-хлорхинолин-6-фенилсульфамидов с соответствующими алифатическими аминами в условиях микроволнового излучения синтезирован ряд новых 2-алкиламино-4-метилхинолин-6-фенилсульфамидов, а также изучены их физико-химические характеристики. По результатам проведенного микробиологического скрининга установлено, что синтезированные соединения проявили высокую активность по отношению к грампозитивным микроорганизмам и *C. albicans*, но были менее активными по отношению к грамнегативным микроорганизмам. Установлены некоторые закономерности связи «структура-активность».

Ключевые слова: хинолины, аминахинолины, сульфамиды, синтез, антимикробная активность.

Synthesis of 2-alkylamino-4-methylquinoline-6-*R*'-phenylsulfamides and their antimicrobial activity

T.O. Oleksiyenko, I.S. Grytsenko, T.P. Osolodchenko

Series of new 2-alkylamino-4-methylquinoline-6-phenylsulfamides was obtained by the reaction of 2-chloro-4-methylquinoline-6-phenylsulfamides with appropriate aliphatic amines in conditions of microwave radiation and their physical and chemical characteristics were studied. The results of microbiological screening revealed that the synthesized compounds showed high activity against Gram-positive microorganisms and *C. albicans*, but revealed less active effect against gram-negative microorganisms. Some «structure-activity» relationships have been found.

Key words: quinoline, aminoquinoline, sulfamide, synthesis, antimicrobial activity.

Нині 2-амінохіноліни вивчають переважно в якості структурного фрагмента ДНК [1–3] і речовин для лікування порушень функціонування статевих залоз, доброякісних пухлин і раку передміхурової залози (I) [4]. Серед алкіламінохінолінів на сьогодні відомі сполуки з протималярійною, антидепресивною, антиконвульсивною (II) дією, а деякі 4-метил-8-метокси-2-амінохіноліни (III) широко застосовують у якості сполук з антибактеріальною, протигрибковою та протизапальною активністю [5,6].

За результатами попередніх досліджень, здійснених на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету, встановлено, що в ряду 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-сульфамідів виявлено сполуки з помірною протимікробною активністю [7]. Тому з метою подальшого вивчення реакційної здатності 4-метил-2-хлорхінолінів і

дослідження зв'язку структура-активність цікаво отримати ряд 2-алкіламінохінолінів.

МЕТА РОБОТИ

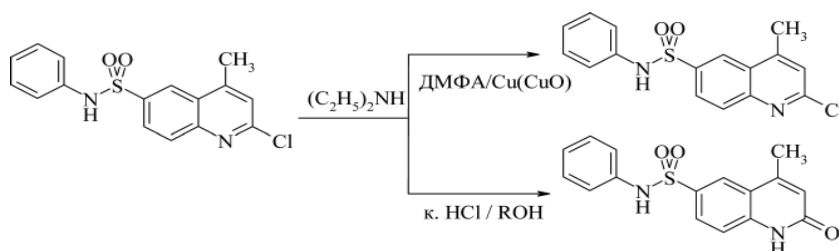
Синтез ряду 2-алкіламіно-4-метилхінолін-6-*R*-фенілсульфамідів, вивчення їх біологічної активності та встановлення взаємозв'язку «структура-біологічна активність».

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальна хімічна частина

Спектри ¹H ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-d₆ на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота – 200 МГц, внутрішній стандарт – ТМС. Для синтезу із застосуванням мікрохвильової активації використовували пристрій Emrys™ Initiator одномодовий режим з постійною частотою 2.45 ГГц. Елементний аналіз проведено на автоматичному аналізаторі EuroVector EA-3000.





Аміди 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфонової кислоти (1) синтезовані за раніше описаною методикою [7,8].

Загальна методика синтезу 2-алкіламіно-4-метил-хінолін-6-сульфамідів (2 а-и)

Суміш 0,01 Моль 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфаміду, 0,01 Моль відповідного аліфатичного аміну в 5 мл н-бутанолу піддають мікрохвильовому випромінюванню протягом 45–60 хвилин при 160–180°C. Розчинник упарюють, реакційну суміш розбавляють водою та екстрагують етилацетатом. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу.

Синтез 2-пропіламін-4-метилхінолін-6-метокси-фенілсульфаміду (2 а)

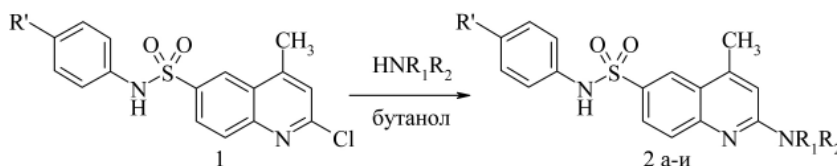
Суміш 2,57 г (0,01 Моль) 4-метил-2-хлорхінолін-6-фенілсульфаміду, 0,01 Моль пропіламіну в 5 мл н-бутанолу

піддають мікрохвильовій активації протягом 45 хвилин при 160°C. Розчинник упарюють, реакційну суміш розбавляють водою та екстрагують етилацетатом. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу.

Аналогічно синтезовано сполуки 2 б-и.

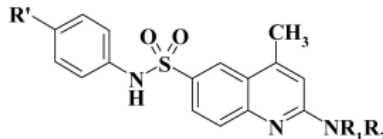
Експериментальна біологічна частина

Фармакологічне дослідження синтезованих сполук на протимікробну активність здійснювали методом дифузії в агар «колодязями». Розчин досліджуваних сполук у димексиді вносили в лунки агару Мюллера-Хінтона на чашці Петрі. Оцінку антимікробної активності виконано шляхом вимірювання діаметру затримки росту мікроорганізмів. Як тест-мікроорганізми використовували референс-штами *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans* та *P. vulgaris*.



Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 2-алкіл(гетерил)аміно-4-метилхінолін-6-R'-фенілсульфонамідів (2 а-и)



Сполука	R'	R ₁	R ₂	Брутто-формула	Розраховано, %			T _{пл.} , °C	Вихід %	Rf*
					Знайдено, %	C	H			
2а	OCH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	62,32 62,29	6,01 5,92	10,90 10,81	128-129	76	0,54
2б	OCH ₃		H	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	63,46 63,39	5,83 5,76	10,57 10,41	186-187	64	0,55
2в	OCH ₃	CH ₃	H	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	60,49 60,53	5,36 5,23	11,76 11,64	124-125	79	0,47
2г	OCH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	63,13 63,01	6,31 6,21	10,52 10,38	132-133	81	0,62
2д	H			C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	62,64 62,57	5,52 5,43	10,96 10,84	233-234	86	0,62
2е	H			C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	65,37 65,43	5,76 5,71	11,43 11,51	214-215	71	0,58
2є	H	CH ₃	CH ₃	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	61,44 61,48	5,70 5,84	11,31 11,38	196-197	89	0,61
2ж	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	66,47 66,38	6,85 6,75	10,57 10,41	237-238	65	0,50
2з	H	(CH ₂) ₃ OH	H	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	60,49 60,38	5,36 5,25	11,76 11,81	241-242	72	0,54
2и	OCH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	66,49 66,40	5,35 5,41	9,96 9,59	158-160	73	0,51

Примітка: система розчинників гексан-етилацетат (1:1).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показано в попередній роботі [7], синтез 2-ариламінохінолінів можна здійснити за реакцією Ульмана при нагріванні вихідного 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфаміду з ариламинами в середовищі ДМФА за наявності каталізатора міді чи міді оксиду або шляхом нагрівання відповідних 2-хлорхінолінів з надлишком ароматичного аміну в середовищі етанолу та при додаванні еквівалентної кількості концентрованої хлороводневої кислоти.

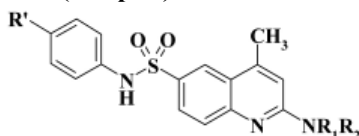
Відомо, що заміщення атому хлору в структурі хіноліну на аміногрупу при нагріванні з надлишком аліфатичного аміну або в середовищі етанолу має відбуватися значно легше порівняно з ароматичними амінами, що пов'язано з їх вищою

основністю. Але при спробі здійснення реакції в даних умовах, а також використовуючи умови реакції Ульмана отримати цільові 2-алкіламінохіноліни не вдалось (схема 1). У результаті виділено вихідні 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфаміди.

При здійсненні синтезу за наявності концентрованої хлороводневої кислоти отримано 4-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-сульфаміди. Таку відмінність у перебігу реакції порівняно з ароматичними амінами можна пояснити основністю алкіламінів. Оскільки у випадку з аліфатичними амінами, що є більш основними за хінолін, утворюються амонієві солі алкіламінів, що значно знижує їх реакційну здатність у реакціях нуклеофільного заміщення.

Виходячи з наведеного, синтез 2-алкіламіно-4-метил-

Таблиця 2

Спектри ПМР 2-алкіл(гетерил)аміно-4-метилхінолін-6-R'-фенілсульфонамідів (2 а-и)


Сполука	Хімічний зсув, δ, м.ч.							
	H _{аром.}				6-SO ₂ NH 1H, c	4-CH ₃ 3H, c	2-NH-	Інші протони
	5-H	7-H	8-H	3-H				
2а	8,00; 1H, c	7,62-7,44, 2H, м		6,73, c; 1H	9,80	2,42	7,55; 1H, т J=4,4(2)	7,05-6,94, 2H, м (феніл) 6,82-6,75, 3H, м (феніл) 3,65, 3H, c (-OCH ₃) 0,94, т, J=7,3(2) -CH ₂ CH ₃ 1,58, скст, J=6,9(5) CH ₂ CH ₃ 3,26...3,34, 2H, м (-CH ₂ -) [#]
2б	7,99; 1H, c	7,68-7,60; 1H, м	7,52-7,43; 2H, м	6,72, c; 1H	9,79	2,41	7,52-7,43; 2H, м	7,03-6,94, 2H, м (феніл) 6,83-6,74, 2H, м (феніл) 3,65, 3H, c (-OCH ₃) 3,26, 2H, т, J=5,8(2) (-CH ₂ -) 1,13-1,02, 1H, м (-CH ₂ -) 0,49-0,40, 2H, м (ц-пропан) 0,28-0,18, 2H, м (ц-пропан)
2в	7,89; 1H, д J=1,8	7,56-7,44; 2H, м		6,68, c, 1H	9,72	2,39	7,58; 1H, т J=4,4 (2)	2,72, 3H, c (-CH ₃) 3,65, 3H, c (-OCH ₃)
2г	7,96; 1H, д J=1,8	7,62; 1H, дд J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	7,46; 1H, д, J=8,8	6,66, c; 1H	9,77	2,37	7,44; 1H, т J=4,4 (2)	7,03-6,90, 2H, м (феніл) 6,81-6,70, 2H, м (феніл) 3,61, 3H, c (-OCH ₃) 3,26-3,34, 2H, м (-CH ₂ -) [#] 1,52, 2H, кв, J=7,3(4) CH ₃ 1,33, 2H, скст, J=6,9(5) CH ₂ 0,88, 3H, т, J=7,3(2) CH ₃
2д	8,11; 1H, д J=1,8	7,74; 1H, дд J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	7,55; 1H, д, J=8,8	7,25-6,92, м, 6H*	10,17	2,52	-	7,25-6,90, м, 6H* 3,78-3,55, м, 8H(морфоліл)
2е	7,91; 1H, c	7,69-7,63 1H, м	7,56; 1H, д, J=8,8	6,87, c, 1H	10,20	2,47	-	7,34-7,21, 3H, м (феніл) 7,16-7,09, 2H, м (феніл) 3,67-3,49, 4H, м, 2,05-1,93, 4H, м
2є	8,11; 1H, д J=1,8	7,76; 1H, дд J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	7,58; 1H, д, J=8,8	6,89-7,21, м, 6H	10,15	2,51	-	6,89-7,21, м, 6H (феніл) 3,11, c, 6H (CH ₃) ₂
2ж	8,09; 1H, д J=1,8	7,71; 1H, дд J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	7,52; 1H, д, J=8,8	6,91-7,24 6H, м*	10,14	2,37	7,91; 1H, т J=4,4 (2)	6,91-7,24, 6H, м* (феніл) 3,26-3,34, 2H, м (-CH ₂ -) [#] 1,38-1,13, 8H, м (-CH ₂ -) ₄ 0,74, 3H, т, J=6,6(2) -CH ₃
2з	8,15; 1H, c	7,62-7,56; м, 2H, м		6,85-7,25 6H, м*	10,11	2,42	7,89; 1H, т J=4,4(2)	6,85-7,25 6H, м* 4,92, 1H, т J=5,3 (2) (-OH) 3,24-3,31, 2H, м (-CH ₂ -) [#] 2,91, 2H, кв J=6,2(3) -CH ₂
2и	7,98; 1H, д J=1,8	7,64; 1H, дд J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	7,48; 1H, д, J=8,8	6,73, 1H, c	9,80	2,39	7,91, 1H, т J=4,8 (2)	7,02-6,91, 2H, м (феніл) 6,82-6,73, 2H, м (феніл) 7,40-7,21, 5H, м (феніл) 4,61, д, J=5,9 (-CH ₂ -) 3,61, 3H, c (-OCH ₃)

Примітки: * – мультиплет має інтегральну інтенсивність 6H і містить сигнали C-3 протону хінолонового ядра та протони ароматичного замісника при сульфамідному фрагменті; ** – сигнал протонів метильної групи по C-4 положенню перекривається сигналом ДМСО; # – сигнал протону метильної групи перекривається сигналом води розчинника.



хінолінів 2 а-и вдалось здійснити взаємодію 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфамідів 1 з еквівалентною кількістю відповідного аліфатичного або гетероциклічного аміну в середовищі бутанолу із застосуванням мікрохвильової активації (схема 2). Реакція проходила при 160°C протягом 45–60 хвилин. Вихід цільових продуктів склав 64–89%.

Отримані сполуки 2 а-и являють собою білі кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, розчинні в етанолі, і-пропанолі, ДМФА та нерозчинні у воді, чистоту контролювали тонкошаровою хроматографією в системі гексан-етилацетат (1:1) (табл. 1).

Структуру відповідних 2-алкіл(гетерил)аміно-4-метилхінолін-6-R'-фенілсульфамідів (2 а-и) підтверджено даними елементного аналізу та даними ПМР ¹H-спектроскопії (табл. 2).

На відміну від спектрів 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-сульфамідів [7], у спектрах 2-алкіламіно-4-метилхінолін-6-сульфамідів сигнали протонів аміногрупи по С-2 положенню хінолінового гетероциклу (2 а,б,в,г,ж-и) проявляються у вигляді триплетів, у сполуках 2 д-е сигнал цього протону відсутній, що пояснюється структурою аліфатичного та гетероциклічного аміну.

Результати мікробіологічного скринінгу синтезованих сполук 2 а-и наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Антибактеріальна активність 2-алкіл(гетерил-)аміно-4-метилхінолін-6-R'-фенілсульфамідів (2 а-и)

Сполука	Діаметри зон затримки росту, мм					
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> 885/653
2 а	15,15,14	Ріст	14,13,13	ріст	16,16,17	19,19,19
2 б	17,17,16	16,16,16	15,15,15	17,17,19	15,16,16	17,19,17
2 в	15,15,14	Ріст	13,13,12	ріст	14,14,15	17,16,16
2 г	20,19,19	17,17,18	17,17,18	20,19,20	17,18,19	24,23,23
2 д	19,19,19	15,16,16	19,18,18	ріст	18,18,18	22,23,23
2 е	17,17,16	14,13,13	17,16,16	ріст	18,18,19	20,21,21
2 є	18,18,19	13,14, 14	16,15,15	ріст	17,17,17	22,23,23
2 ж	17,18,18	15,15,15	17,16,16	18,19,19	18,17,18	22,21,22
2 з	19,19,18	15,15,16	17,17,17	19,20,19	18,18,19	22,23,24
2 и	17,17,18	16,16,17	18,18,18	19,20,18	17,17,16	19,19,20

Згідно до отриманих результатів, всі досліджувані сполуки 2 а-и виявились активними відносно грам-позитивних мікроорганізмів та *Candida albicans*, але виявили досить різноманітну активність відносно запропонованих грам-негативних штамів.

На відміну від 2-ариламінохінолінів [7], синтезовані 2-алкіламінохіноліни виявляють активність до грам-нега-

тивної *P. aeruginosa*, але повністю втрачається активність сполук 2 а та 2 в відносно до грам-негативних *E. coli* та *P. vulgaris*, а сполук 2 д, 2 е та 2 є – відносно *P. vulgaris*.

Серед найактивніших сполук слід виділити 2 б, г, ж, з, и, які є активними відносно до всіх запропонованих штамів мікроорганізмів. Дані щодо впливу одночасно на декілька збудників інфекційних захворювань є достатньо цікавими, оскільки в сучасній клінічній практиці дуже часто трапляються інфекції, викликані змішаною мікробною флорою.

Аналізуючи отримані результати можна зазначити, що введення алкіл- та гетериламінів у С-2 положення хінолінового гетероциклу є перспективною передумовою для пошуку нових протимікробних і протигрибкових засобів.

ВИСНОВКИ

1. З метою пошуку біологічно активних речовин синтезовано ряд 2-алкіламіно-4-метилхінолін-6-R'-фенілсульфамідів шляхом нуклеофільного заміщення похідних 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфамідів з аліфатичними й гетероциклічними амінами в умовах мікрохвильового випромінювання.

2. Для отриманих сполук здійснено скринінгове дослідження протимікробної активності, за результатами якого встановлено, що заміщення атому хлору в 2-хлорхінолінах на відповідні аліфатичні та гетероциклічні аміни сприяє підвищенню аналізованої активності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cheng Y. From Fragment Screening to In Vivo Efficacy: Optimization of a Series of 2-Aminoquinolines as Potent Inhibitors of Beta-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1 (BACE1) / Y. Cheng, T. C. Judd, M. D. Bartberger [et al.] // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54, №16. – P. 5836–5857.
2. Synthesis of certain novel 4H-pyrano[3,2-h]quinoline derivatives / A. M. El-Agrody, A. M. Al-Ghamd // ARKIVOC. – 2011. – №XI. – P. 134–146.
3. Sasmala S. Design and optimization of quinazoline derivatives as melanin concentrating hormone receptor 1 (MCHR1) antagonists / S. Sasmala, G. Balajia, H. R. Kanna Reddy [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2012. – Vol. 22, №9. – P. 3157–3162.
4. QSAR Analysis of Aminoquinoline Analogues as MCH1 Receptor Antagonist / D. M. Patel, N. M. Patel // J. Sci. Res. – 2009. – Vol. 1, № 3. – P. 594–605.
5. Synthesis and Biological Activity of Some 2-(2'-(Substituted Phenyl-4-thiazolidinone-3-yl)-1'3'-isoxazol-4-yl)aminoquinoline Derivatives / M.K. Ahirwar, S.P. Shrivastava // E-Journal of Chemistry. – 2011. – Vol. 8, №2. – P. 931–937.
6. Synthesis and Invitro Antimicrobial Screening of some new Substituted benzilidene-3-(4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-yl)-6-methyl-quinoline / M. Shaikh, S.N. Kinkar, S. R. Chavan // Archives of Applied Science Research. – 2011. – Vol. 3, №1. – P. 401–406.
7. Методи синтезу 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфамідів та їх антимікробна активність / Т.О. Олексієнко, І.С. Гриценко, Т.П. Осолодченко // Фармацевтичний часопис. – 2012. – №4. – С. 17–20.
8. Синтез біологічно активних речовин з антимікробною активністю в ряду 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфамідів / І.С. Гриценко, Т.О. Олексієнко, В.О. Зубков, Т. О. Цанко // Вісник фармації. – 2011. – №2(66). – С. 24–28.

Відомості про авторів:

Олексієнко Т.О., аспірант каф. медичної хімії НФаУ.

Гриценко І.С., д. хім. н., професор, зав. каф. медичної хімії НФаУ.

Осолодченко Т.П., к. біол. н., зав. лабораторії біохімії мікроорганізмів і поживних середовищ «Інституту мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова».

Поступила в редакцію 01.03.2013 г.