



І.С. Гриценко, Т.О. Олексієнко, Т.О. Цапко, Є.О. Цапко

Синтез та антимікробна активність сульфаніламідопохідних 2,4,6-тризаміщених хінолінів

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: хіноліни,
сульфаніламід, синтез,
антимікробна активність.

Ключевые слова: хинолины,
сульфаниламиды, синтез,
антимикробная активность.

Key words: quinoline, sulfanilamide,
synthesis, antimicrobial activity.

На основі 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду здійснено цілеспрямований синтез 4-метил-2-хлорхінолін-6-арилсульфонамідів (4 а-д) і 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-сульфонамідів (3 а-д). За результатами мікробіологічного скринінгу вивчено вплив положення сульфаніламідного фрагмента в гетероциклі хіноліну на прояв протимікробної активності отриманих сполук.

На основе 4-метил-2-хлорхинолин-6-сульфохлорида осуществлен целенаправленный синтез 4-метил-2-хлорхинолин-6-сульфонамидов (4 а-д) и 2-ариламино-4-метилхинолин-6-сульфонамидов (3 а-д). По результатам микробиологического скрининга изучено влияние положения сульфаниламидного фрагмента в гетероцикле хинолина на проявление противомикробной активности полученных соединений.

The purposeful synthesis of 2-chloro-4-methylquinoline-6-arylsulfanilamide (4 а-д) and 2-arylamino-4-methylquinoline-6-sulfanilamide (3 а-д) was realized using 2-chloro-4-methylquinoline-6-sulfochloride as a starting compound. According to the results of the microbiological screening the influence of sulfanilamide fragment position in quinoline heterocycle on antibacterial activity for obtained compounds was studied.

Сучасна медицина має велику кількість протимікробних засобів, що представлені переважно антибіотиками, сульфаніламідними препаратами, похідними діамінопіримідину, хіноліну, імідазолу та 5-нітрофурану [1]. Але до багатьох з них виникла резистентність мікроорганізмів, внаслідок чого не завжди досягається бажаний терапевтичний ефект і досить часто виникають побічні дії [2]. Тому пошук нових біологічно активних і малотоксичних речовин з антимікробною активністю залишається актуальним питанням сьогодення.

Мета роботи

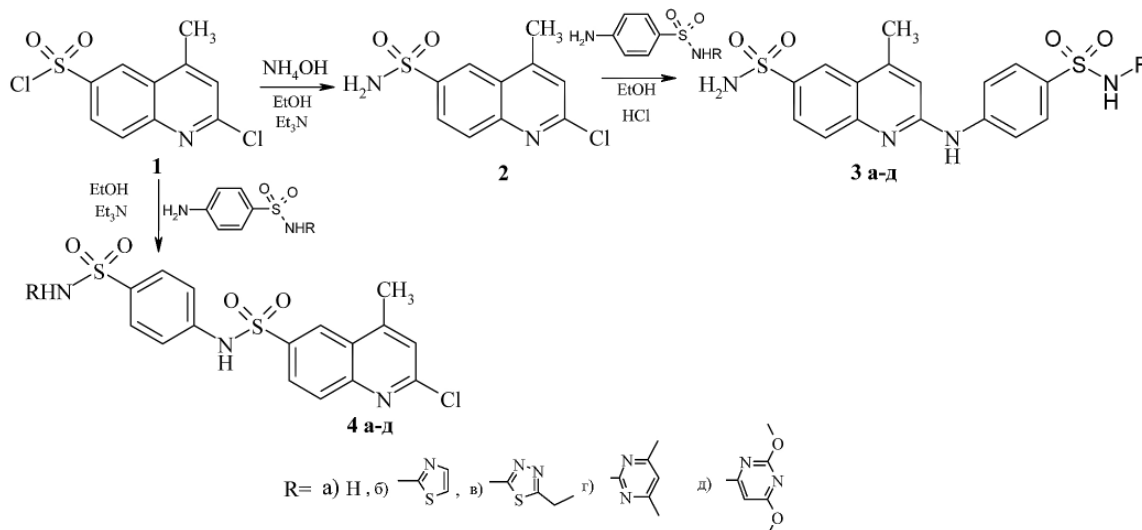
Цілеспрямований синтез нових сульфаніламідохінолінів (3 а-д, 4 а-д) і вивчення їх антимікробної активності залежно від положення сульфаніламідних замісників у молекулі хіноліну. Такий вибір об'єктів зумовлений тим, що, згідно комп'ютерного прогнозу PASS, введення сульфаніламідного фрагмента в положення С-2 або С-6

хінолінового циклу призводить до підвищення показника антимікробної активності.

Матеріали і методи дослідження

У якості вихідної сполуки обрано 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлорид (1). Сульфонамідохіноліни 3 а-д та 4 а-д отримано нуклеофільним заміщенням атому хлору в 4-метил-2-хлор-6-сульфохлориді (1). Фармакологічне дослідження на протимікробну активність синтезованих сполук проведено методом дифузії в агар «колодязями» [3]. Розчин досліджуваних сполук у димексиді вносили в лунки агару Мюллера-Хінтона на чашці Петрі. Оцінку антимікробної активності проводили шляхом вимірювання діаметра затримки росту мікроорганізмів. Як тест-мікроорганізми використовували референс-штами *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans* та *P. vulgaris*.

Схема 1



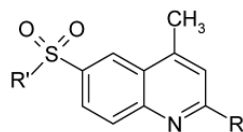
Результати та їх обговорення

За результатами попередніх досліджень, проведених на кафедрі медичної хімії Національного фармацевтичного університету, встановлено, що в ряду 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфамідів виявлено сполуки з помірною протимікробною активністю [4]. Тому з метою подальшого пошуку біологічно активних речовин з антимікробною дією в цьому напрямку цікавим є розширення дослідження шляхом введення в С-2 і С-6 положення хінолінового циклу сульфаніламідного фрагмента та проаналізувати його вплив на прояв біологічної активності.

Введення сульфонамідного фрагмента в положення 6 хінолінового ядра проводили взаємодією вихідної сполуки 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду (1) з розчином ароматичних амінів за наявності триетиламіну (4 а-д) або шляхом насичення розчину сполуки 1 у диметилформаміді сухим амоніаком (2) (схема 1).

Одним з відомих методів синтезу похідних 2-амінохінолінів є нуклеофільне заміщення їх 2-хлорпохідних шляхом нагрівання з аліфатичними або ароматичними амінами в спиртовому середовищі або в середовищі диметилформаміду, тетрагідрофурану чи діоксану за наявності як концентрованих кислот [5,6], так і неорганічних основ [7-9].

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики 2-R-4-метил-6-R'-сульфамідохінолінів (3 а-д, 4 а-д)

Сполука	R'	R	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Вихід, %
3-а	NH ₂		C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₄ S ₂	283 – 284	87
3-б	NH ₂		C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₃	271 – 273	77
3-в	NH ₂		C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₄ S ₃	232 – 234	73
3-г	NH ₂		C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₄ S ₂	228 – 229	68
3-д	NH ₂		C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₆ S ₂	216 – 218	71
4-а		Cl	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₃ O ₄ S ₂	183 – 184	92
4-б		Cl	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₄ O ₄ S ₃	167-169	86
4-в		Cl	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₄ S ₃	151-153	78
4-г		Cl	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₅ O ₄ S ₂	170-172	74
4-д		Cl	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₅ O ₆ S ₂	190-191	78

Цільові 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-сульфонаміди (3 а-д) синтезовано шляхом взаємодії 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфонаміду (2) з ароматичними амінами в середовищі етанолу за наявності концентрованої хлористоводневої кислоти. При застосуванні даного методу реакція перебігає без ускладнень, з досить високими виходами, і сполуки 3 а-д мають вищий ступінь чистоти.

Отримані сульфаміди являють собою кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, білого (4 а-д) та світло-жовтого забарвлення (табл. 1), розчинні в етанолі, ДМФА та нерозчинні у воді. Структуру сполук підтверджено даними ПМР-спектроскопії (табл. 2).

Результати досліджень на протимікробну активність

показали (табл. 3), що синтезовані сполуки (3 б-д) виявляють високу активність відносно *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis* та низьку чутливість до *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans*. Винятком стала сполука 3-б, що не виявила активності відносно *Candida albicans*, а сполука 3-а не проявила активності до всіх запропонованих референс-штамів мікроорганізмів. Сполука 3-д виявила найбільшу активність відносно *Candida albicans*. На відміну від сполуки 3-а, сполука 4-а виявилась біологічно активною відносно *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* та *Pseudomonas aeruginosa*. Введення сульфамідаміної групи у С-6 положення призводить до підвищення анти-

Таблиця 2

Спектри ПМР сполук 3 а-д, 4 а-д

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.ч.									
	Хіноліновий гетероцикл							Сульфамідамідний фрагмент		
	2-NH (1H, c)	5-H (KCCB J=1,8 Гц)	7-H	8-H	-SO ₂ NH ₂	3-H (1H, c)	4-CH ₃ (3H, c)	H _{аром.} (2H, д)	-SO ₂ NH- (1H, c)	R
3-а	9,97	8,32; 1H, д	7,97; 1H, дд, J ₁ =8,82; J ₂ =1,8	7,86, 1H, д, J=8,82	7,38, 2H, c	7,04	2,62	7,76; 8,13	*	-
3-б	9,99	8,31; 1H, д	7,97; 1H, дд, J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	7,85, 1H, д, J=8,8	7,38, 2H, c	7,04	2,61	7,74; 8,12	12,64	6,79, 1H, д, J=4,4 (=CH-S-) 7,23, 1H, д, J=4,4 (-N-CH=)
3-в	9,99	8,31; 1H, д	7,97; 1H, дд, J ₁ =8,83; J ₂ =1,8	7,87, 1H, д, J=8,83	7,38, 2H, c	7,04	2,61	7,75; 8,15	7,63	1,27; 3H, т, J=9,2 (-CH ₂ -CH ₃) 2,8; 2H, кв, J=2,2 (-CH ₂ -CH ₃)
3-г	9,99	8,29; 1H, д	8,06...7,96; 2H, м		7,38, 2H, c	7,03	2,61	7,93; 8,11	7,63	2,24; 6H, c (-CH ₃) ₂ 6,75; 1H, c (=CH-піримідинового гетероциклу)
3-д	11,11	8,31; 1H, д	8,01...7,84; 2H, м		7,4, 2H, c	7,38	2,73	7,72; 8,13	7,66	3,77; 6H, c (-CH ₃) ₂ 6,58; 1H, c (=CH-піримідинового гетероциклу)
4-а	-	8,47; 1H, c	8,18...7,96; 3H, м			7,6	2,62	7,26; 7,79	*	-
4-б	-	8,47; 1H, c	8,14...7,96; 3H, м			6,98	2,66	7,25; 7,64	11,04	6,23, 1H, д, J=4,4 (-CH=CH-) 6,76, 1H, д, J=4,4 (-CH=CH-)
4-в	-	8,48; 1H, c	8,14...7,98; 2H, м			7,6	2,67	7,26; 7,66	11,12	1,19; 3H, т, J=9,2 (-CH ₂ -CH ₃) 2,83; 2H, кв, J=7,7 (-CH ₂ -CH ₃)
4-г	-	8,45; 1H, c	8,18...7,96; 3H, м			7,6	2,62	7,27; 7,8	11,06	2,07, 6H, c (-CH ₃) ₂ 6,58, 1H, c (=CH-піримідинового гетероциклу)
4-д	-	8,47; 1H, c	8,18...7,97; 3H, м			7,58	2,63	7,31; 7,77	11,17	3,75, 6H, c (-CH ₃) ₂ 5,82, 1H, c, (=CH-піримідинового гетероциклу)

Примітки: * – сигнал SO₂NH₂-групи являє собою синглет з інтенсивністю 2H та хімічним зсувом 7,2 м.ч. (3-а) та 11,1 м.ч. (4-а); ** – H_{аром.} є спіновою системою AA'BB' та проявляється у вигляді 2 дублетів з KCCB 8,4 Гц для всіх сполук.

Таблиця 3

Антибактеріальна активність синтезованих сполук 3 а-д, 4 а-д

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
3 а	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст	ріст
3 б	21,20,22	20,19,19	12,14,14	20,18,19	17,18,19	ріст
3 в	25,24,24	24,23,23	12,14,13	20,21,19	17,17,18	12, 12, 12
3 г	22,22,20	23,22,22	14,14,13	21,22,22	19,20,21	11,12,12
3 д	19,19,19	20,18,19	20,18,18	24,25,24	24,25,25	13,13,14
4 а	18,19,18	15,15,14	18,17,18	14,15,14	14,15,16	12, 13, 12
4 б	22,21,22	22,20,21	17,16,16	15,15,16	14,15,15	ріст
4 в	17,18,17	25,23,23	19,18,18	17,17,19	16,17,17	ріст
4 г	17,18,18	20,21,20	15,14,15	15,14,14	17,16,18	15,15,14
4 д	18,18,19	24,23,22	25,23,23	20,22,21	25,25,26	12,11,11
Сульфаніламід	27,28,28	28,27,26	23,22,23	22,22,23	30,33,32	12,12,11
Сульфаєтідол	30,32,32	30,29,28	24,25,24	23,24,24	30,32,32	12,12,12

мікробної активності сполук 4 а-д відносно *Pseudomonas aeruginosa*. Проте найбільш активними сполуками, що виявили протимікробну активність в одному діапазоні з препаратами порівняння сульфаніламідом і сульфаєтідолом, виявились сполуки 3-д, 4-д відносно *Pseudomonas aeruginosa*, 3-б, 3-в, 3-г, 3-д, 4-д – відносно *Proteus vulgaris*, лише 4-д виявились активними відносно *Bacillus subtilis* та 4 г-д – відносно *Candida albicans*.

Отже, введення сульфаніламідного фрагмента по С-6 положенню хінолінового циклу призводить до підвищення протимікробної активності сполук 4-метил-2-хлорхінолін-6-арилсульфонамідів (4 а-д) у порівнянні з синтезованими сполуками 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-сульфонамідами (3 а-д), що містять сульфаніламідний фрагмент по С-2 положенню, що, безперечно, може бути враховано для подальшого синтезу сполук з антимікробною активністю серед похідних сульфаніламідохінолінів.

Експериментальна частина

Спектри ¹H ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-d₆ на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота 200 МГц, внутрішній стандарт – ТМС.

4-Метил-2-хлорхінолін-6-сульфонамід (2). У суспензію 2,76 г (0,01 моль) 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду (1) та 20 мл диметилформаміду пропускають сухий аміак до насичення реакційної суміші. Витримують протягом 2 год, додають воду, підкислюють розведеною кислотою хлористоводневою до рН≈5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з ДМФА. Вихід 2,18 г (85%).

2-ариламіно-4-метилхінолін-6-сульфонамід (3 а). 2,57 г (0,01 моль) 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфонаміда (2), 0,01 моль сульфаніламідів та 0,02 моль хлористоводневої кислоти кип'яють в 20 мл етанолу протягом 3 год під зворотним холодильником. Реакційну суміш розбавляють водою. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу. Вихід 4,42 г (87%).

Аналогічно синтезовано сполуки 3 б-д.

4-Метил-2-хлорхінолін-6-арилсульфонамід (4 а). 2,76 г (0,01 моль) 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлориду, 0,01 моль відповідного сульфаніламідів та 0,01 моль триетиламіну кип'яють у 30 мл етанолу протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляють водою, підкислюють розведеною кислотою хлористоводневою до рН≈5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу або диметилформаміду.

Аналогічно синтезовано сполуки 4 б-д.

Висновки

З метою пошуку нових протимікробних засобів серед похідних хінолін-6-сульфонамідів синтезовано ряд похідних 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-сульфонамідів і 4-метил-2-хлорхінолін-6-арилсульфонамідів, де в якості вихідної сполуки використано 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлорид.

Для синтезованих сполук проведено мікробіологічний скринінг і вивчено вплив сульфамідного фрагмента на прояв протимікробної активності залежно від його розміщення в гетероциклі. Встановлено, що сполуки з сульфаніламідним фрагментом по С-6 положенню є активнішими відносно запропонованих референс-штамів у порівнянні зі сполуками, що містять сульфаніламідний фрагмент по С-2 положенню хінолінового циклу.

Список літератури

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства / Машковский М.Д. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2008. – 1206 с.
2. *Landman D.* Activity of ACHN-490 Tested Alone and in Combination with Other Agents against *Pseudomonas*

aeruginosa / David Landman, Paul Kelly, Martin Bäcker [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55, №5. – P. 2463–2465.

3. *Донцова Д.О.* Сравнительная характеристика антимикробной активности жидких средств гигиены полости рта / Донцова Д.О., Рябоконт С.М., Осолодченко Т.П. // Меди-

- цина сьогодні і завтра. – 2009. – № 3–4. – С. 154–158.
4. Синтез біологічно активних речовин з протимікробною активністю в ряду 4-метил-2-хлорхінолін-6-алкілсульфамідів / І.С. Гриценко, Т.О. Олексієнко, В.О. Зубков, Т.О. Цапко // Вісник фармації. – 2011. – №2 (66). – С. 24–28.
 5. *Avetisyan A.A.* Synthesis of 6,8-substituted 4-(hydroxy-phenylamino)- and 4-(aminophenylamino)-2-methylquinolines / A.A. Avetisyan, I.L. Aleksanyan, L.P. Ambartsumyan // Russ. J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 43, №7. – С. 1048–1051.
 6. *Avetisyan A.A.* Synthesis and transformations of 2- and 4-(2-Methylquinolin-4-ylamino)benzoic acids and ethyl 4-(2-methylquinolin-4-ylamino)benzoates and their fluorescent properties / A.A. Avetisyan, I.L. Aleksanyan, L.P. Ambartsumyan // Russ. J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 43, №7. – С. 1052–1057.
 7. Пат. 6576644 США, МПК⁷ А 61 К 31/4706, С 07 D 215/42, С 07 D 215/44. Quinoline inhibitors cGMP phosphodiesterase / Bi Y., Yu G., Rotella D. P. [et al.]; Bristol-Myers Squibb Co. (USA). – № 09/933066; заявл. 20.08.2001; опубл. 10.01.2003.
 8. *Singh S.* A Study of Antibacterial Activity of Some Novel 8-Methoxy-4-methyl-quinoline Derivatives / Sheoraj Singh, Vikas Kumar, Ashok Kumar [et al.] // Bull. Korean Chem. Soc. – 2010. – Vol. 31, №15. – P. 3605–3610.
 9. Пат. 2004/0259858 США, МПК⁷ С 07 D 417/04, С 07 D 413/04, С 07 D 43/04, С 07 D 41/04. Quinoline derivatives / Klug M. G., Matthey P., Mueller W. [et al.]; Hoffmann-La Roche (USA). – № 10/896445; заявл. 22.07.2004; опубл. 23.12.2004.
-

Відомості про авторів:

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

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

Цапко Т.О., к. фарм. н., асистент каф. медичної хімії НФаУ.

Цапко Є.О., к. фарм. н., асистент каф. медичної хімії НФаУ.

Адреса для листування:

Олексієнко Тетяна Олександрівна. 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, каф. медичної хімії НФаУ.

Тел.: (050) 465 5588.

E-mail: tatiana_olex@ukr.net

Надійшла в редакцію 10.11.2011 р.