

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
УДК 547.831.7

МЕТОДИ СИНТЕЗУ 2-АРИЛАМІНО-4-МЕТИЛХІНОЛІН-6-ФЕНІЛСУЛЬФАМІДІВ ТА ЇХ АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

©Т. О. Олексієнко, І. С. Гриценко, Т. П. Осолодченко¹

Національний фармацевтичний університет, Харків

¹Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечнікова

Резюме: взаємодією 4-метил-2-хлорхінолін-6-фенілсульфаміду з відповідними ароматичними амінами здійснено синтез нових 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфамідів (3 а-е) та вивчено їх фізико-хімічні характеристики. Підтверджено перспективність застосування реакції Ульмана для синтезу 2-ариламінохінолінів. Вивчено антибактеріальну активність нових синтезованих похідних щодо запропонованих референс-штамів та проаналізовано вплив замісників на їх активність відносно *C. albicans*, *S. aureus*, *B. Subtilis*, *E. coli* та *P. Vulgaris*.

Ключові слова: хіноліни, 2-ариламінохіноліни, сульфаніламіди, синтез, антимікробна активність.

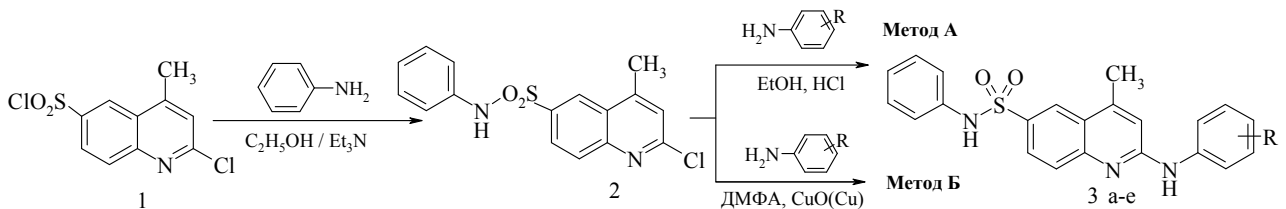
Вступ. Продовжуючи дослідження реакційної здатності похідних 4-метил-6-сульфамідхінолінів та пошук на їх основі нових протимікробних засобів, ми на основі 4-метил-2-хлорхінолін-6-фенілсульфаміду одержали ряд 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфамідів.

Методи дослідження. Синтез 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфамідів було здійснено двома методами (схема). Як вихідну сполуку

використано 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфохлаорид (1), амінолізом якого було синтезовано 4-метил-2-хлорхінолін-6-фенілсульфамід (2).

Шляхом взаємодії сполуки 2 з надлишком ароматичного аміну в середовищі етанолу, в присутності концентрованої хлоридної кислоти, одержано відповідні 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфаміди (метод А).

Схема



а). R=H; б). R=4-CH₃; в). R=2,4-CH₃; г). R=3-Cl; д). R=3,4-CH₃; е). R=3-NO₂

Для синтезу амінопохідних NH-гетероциклічних структур, зокрема хінолінів, в літературі широко описується застосування реакції Ульмана [5] як найбільш зручної та економічної альтернативи вже відомим методам [1, 4, 6].

Суть методу Б полягала у взаємодії 4-метил-2-хлорхінолін-6-фенілсульфаміду (2) з еквімолярною кількістю відповідного ароматичного аміну в середовищі диметилформаміду та в присутності мідного каталізатора.

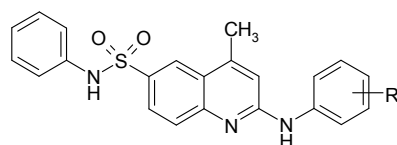
Фармакологічне дослідження синтезованих сполук на протимікробну активність проводять методом дифузії в агар «колодязями». Розчин досліджуваних сполук в димексиді вносять в лунки агару Мюллера-Хінтона на чашці Петрі. Оцінку антимікробної активності проводять шляхом вимірювання діаметра зон затрим-

ки росту мікроорганізмів. Як тест-мікроорганізми використовували референс-штами *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans* та *P. vulgaris*.

Результати й обговорення. Як з'ясувалось, метод Б виявився перспективнішим для синтезу цільових 2-ариламінохінолінів (3 а-е), оскільки потребує менших затрат часу, на відміну від реакції кислотного гідролізу та призводить до підвищення виходу та чистоти цільових сполук 3 (табл. 1).

Одержані сполуки 3 а-е – жовті кристалічні речовини, розчинні в етанолі, пропанолі-2, ДМФА і нерозчинні у воді, чистоту яких контролювали тонкошаровою хроматографією (див. табл. 1). Структура сполук підтверджена даними ПМР-спектроскопії (табл. 2).

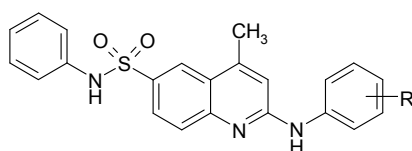
Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфонамідів (3 а-е)



Сполука	R	Брутто-формула	T _{пл.} , °C	Вихід, %		Rf*
				метод А	метод Б	
а	H	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	182-183	77	86	0,62
б	4-CH ₃	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	186-187	71	78	0,58
в	2,4-CH ₃	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	168-169	68	74	0,54
г	3-Cl	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	196-197	63	68	0,67
д	3,4-CH ₃	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	172-173	67	80	0,50
е	3-NO ₂	C ₂₂ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	201-202	73	82	0,48

Примітка. * – система розчинників гексан-ізопропанол-2 (1:1).

Таблиця 2. Спектри ПМР 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфонамідів (3 а-е)



Сполука	Хімічний зсув, δ, м.ч.									
	H _{хінол.}				4-CH ₃ _{хінол.} (3H, c)	2-NH- (1H, c)	2-H _{аром}	6-NH- (1H, c)	6-H _{аром}	R
	5-H	7-H	8-H 1H, д, J=8,8	3-H						
3-а	8,15 (1H, д, J=1,8)	7,80; 1H, дд, J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	7,69	7,36-7,06, 6H, м*	2,52	9,60	7,91, 2H, д, J=7,7 7,03-6,91, 3H, м	10,21	7,36-7,06, 6H, м*	-
3-б	8,14 (1H, д, J=1,8)	7,82-7,74 м, 3H**	7,66	7,25-7,07, 6H, м*	2,49	9,51	7,82-7,74, 3H, м** 7,03-6,90, 2H, м	10,20	7,25-7,07, 6H, м*	2,25, 3H, c
3-в	8,24 (1H, д, J=1,8)	7,95; 1H, дд J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	7,86	7,26-7,08 6H, м*	2,56	10,44	7,05-6,95, 1H, м 7,40-7,30, 2H, м	10,99	7,26-7,08 6H, м*	2,23, 6H, c
3-г	8,25 (1H, д, J=1,2)	7,93; 1H, дд J ₁ =8,8; J ₂ =1,2	7,83	7,27-7,08, 6H, м*	2,55	10,41	8,01, 1H, c 7,65, 1H, д, J=8,2 7,4, 1H, т, J=7,9(2) 6,99, 1H, т, J=6,7(2)	10,88	7,27-7,08, 6H, м*	-
3-д	8,24 (1H, д, J=1,8)	7,95; 1H, дд J ₁ =8,8; J ₂ =1,8	7,86	7,26-7,08 6H, м*	2,56	10,44	7,05-6,95, 1H, м 7,38-7,25, 2H, м	10,99	7,26-7,08 6H, м*	2,23, 6H, c
3-е	8,21, (1H, д, J=1,2)	7,84, 1H, дд J ₁ =8,8; J ₂ =1,2	7,76	7,25-7,06 6H, м*	2,54	10,14	7,90, 1H, c 7,58, 1H, т, J=7,9(2) 7,04-6,93, 2H, м	10,27	7,25-7,06 6H, м*	-

Примітки: * – мультиплет має інтегральну інтенсивність 6H і містить сигнали C-3 протона хінолонового ядра та протони ароматичного замісника при сульфамідному фрагменті; ** – мультиплет має інтегральну інтенсивність 3H і містить сигнали C-7 протона хінолонового ядра та два протони ароматичного замісника при C-2 положенні хінолінового гетероциклу.

У спектрах ¹H ЯМР синтезованих 2-ариламіно-сульфамідів **3 а-е** спостерігають характерні сигнали ароматичних протонів хінолінового гетероциклу у вигляді АВС-системи, наявний синглет

протона сульфамідної групи (10,20...10,99 м. ч.), який проявляється у більш слабкому полі на відміну від 2-хлорзаміщеного хіноліна (10,19...10,25 м.ч.) та синглет NH-групи при C-2

положенні хінолінового циклу (9,51...10,44 м. ч.), який відсутній в спектрах відповідних 2-хлорхінолінів [2]. Крім того, в спектрах сполук 3 а-е з'являються сигнали ароматичних протонів в С-2 положенні хінолінового циклу, мультиплетність якого залежить від структури ароматичного аміну, та сигнали аліфатичних протонів замісників.

Таблиця 3. Антибактеріальна активність 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфонамідів (3 а-е)

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	19,19,19	15,15,14	Pict	20,21,19	19,19,19	21,22,22
3 б	17,18,18	17,17,19	Pict	17,17,17	17, 19, 17	20,21,19
3 в	16,16,16	Pict	Pict	Pict	17,16,16	17,17,18
3 г	20,20,19	17,16,16	Pict	20,20,19	21,21,22	24,25,24
3 д	15,16,15	Pict	Pict	Pict	17,17,18	17,16,18
3 е	22,21,22	12, 14, 13	Pict	21,22,22	24,25,25	25,25,26
Фурацилін	19,18,18	18,16,17	16,15,16	17,18,18	18,19,19	23,24,24

Згідно з результатами (табл. 3) видно, що досліджувані сполуки **3 а-е** виявились активними щодо стандартних референс-штамів мікроорганізмів, винятком стала *Pseudomonas aeruginosa*, відносно якої 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфонаміди показали відсутність зон затримки росту.

Так, активність сполуки, що містить незаміщений фенільний радикал (**3 а**), знаходиться на рівні препарату порівняння, а щодо *Proteus vulgaris*, то перевищує його. Введення акцепторних замісників до фенільного радикала в С-2 положення хінолінового гетероциклу (сполуки **3 г** та **3 е**) приводить до підвищення протимікробної активності. Винятком стала *Escherichia coli*, до якої активність сполуки **3 е** з нітрогрупою у фенільному ядрі нижча, ніж у сполуки **3 а** та препарату порівняння. Заміна акцепторного замісника на метильну групу (**3 б**) приводить до підвищення активності відносно *Escherichia coli* та до її зниження відносно зазначених референс-штамів. Але зони затримки росту сполуки **3 б** знаходяться на рівні зони затримки росту фурациліну. А введення двох метильних груп (**3 в**, **3 д**) призводить до зниження антимікробної активності відносно *Staphylococcus aureus*, *Bacillus Subtilis*, *Candida albicans* та дані сполуки стають неактивними відносно *Proteus vulgaris* та *Escherichia coli*.

Отже, аналізуючи результати можна відмітити, що введення ариламінів у С-2 положення хінолінового гетероциклу є перспективною передумовою для пошуку нових протимікробних та антигрибкових засобів, а підвищенню даної активності сприяє введення акцепторних груп у бензольне ядро ариламіну 2-*R*-феніламінохінолінів, про що також свідчать і попередні дослідження [3].

Синтезовані 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфонаміди (**3 а-е**) досліджено на наявність протимікробної активності щодо стандартних референс-штамів мікроорганізмів: *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *C. albicans* та *P. vulgaris*. Як препарат порівняння було використано фурацилін (табл. 3).

Експериментальна частина

Спектри ¹H ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-*d*₆ на приладі Varian Mercury VX-200, робоча частота 200 МГц, внутрішній стандарт – ТМС.

4-Метил-2-хлорхінолін-6-фенілсульфамід (2) 2,76 г (0,01 моль) 4-метил-2-хлорхінолін-6-сульфофториду, 0,01 моль аніліну та 0,01 моль тріетиламіну кип'яють в 30 мл етанолу протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляють водою, підкислюють розведеною хлоридною кислотою до рН≈5. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу.

4-метил-2-феніламіно-6-сульфамідохінолін (3 а) (Метод А)

2,57 г (0,01 моль) 4-метил-2-хлор-6-фенілсульфаміду (2), 0,02 моль аніліну та 0,02 моль хлоридної кислоти кип'яють в 20–30 мл етанолу протягом 5 год під зворотним холодильником. Реакційну суміш розводять водою. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу.

Аналогічно синтезовано сполуки 3 б-д.

4-метилхінолін-2-феніламіно-6-фенілсульфамід (3 а) (Метод Б)

2,57 г (0,01 моль) 4-метил-2-хлор-6-фенілсульфаміду (2), 0,01 моль аніліну та 0,005 моль хлоридної кислоти кип'яють в 5 мл диметилформаміді протягом 2 год під зворотним холодильником. Реакційну суміш розбавляють водою. Осад, що утворився, відфільтровують. Кристалізують з етанолу.

Аналогічно синтезовано сполуки 3 б-д.

Висновки. 1. Шляхом кислотного гідролізу та за реакцією Ульмана здійснено синтез 2-ариламіно-4-метилхінолін-6-фенілсульфамідів. Встановлено переваги та недоліки для кожного з запропонованих методів.

2. Для синтезованих сполук проведено скринінгове дослідження протимікробної активності, за результатами якого виявлено, що введення акцепторних замісників в структуру 2-ариламі-

нохінолінів приводить до підвищення активності відносно *Staphylococcus aureus*, *Proteus Vulgaris*, *Bacillus subtilis* та *Candida albicans*, а введення донорних замісників – до її зниження.

Література

1. Пат. 2010/7825253 США, МПК⁷ С 07 D 215/38. 2-Aminoquinoline derivatives / Kolezewski S., Riemer C., Steward L. et al.; Hoffmann-La Roche Inc. (US). – № 11/859045; заявл. 03.04.2008; опубл. 02.11.2010.
2. 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. Цапко // Вісник фармації. – 2011. – № 2(66). – С. 24–28.
3. Синтез та антимікробна активність сульфаниламідоподібних 2,4,6-трізаміщених хінолінів / І. С. Гриценко, Т. О. Олексієнко, Т. О. Цапко, Є. О. Цапко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 1(8). – С. 31-35.
4. Synthesis and biological evaluation of phenolic Mannich bases of benzaldehyde and (thio)semicarbazone derivatives against the cysteine protease falcipain-2 and a chloroquine resistant strain of *Plasmodium falciparum* / A. Chipeleme, J. Gut, P. J. Rosenthal [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15, № 1. – P. 273–282.
5. Islam M. An efficient recyclable polymer supported copper (II) catalyst for C-N bond formation by N-arylation / M. Islam, S. Mondal, P. Mondal [et al.] // Catal. Lett. – 2011. – № 141. – P. 1171–1181.
6. A Study of Antibacterial Activity of Some Novel 8-Methoxy-4-methyl-quinoline Derivatives / S. Singh, V. Kumar, A. Kumar [et al.] // Bull. Korean Chem. Soc. – 2010. – Vol. 31, № 12. – P. 3605–3610.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА 2-АРИЛАМИНО-4-МЕТИЛХИНОЛИН-6-ФЕНИЛСУЛЬФАМИДОВ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

Т. А. Алексеенко, И. С. Гриценко, Т. П. Осолодченко¹

Национальный фармацевтический университет, Харьков

¹Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова

Резюме: взаимодействием 4-метил-2-хлорхинолин-6-фенилсульфамида с соответствующими ароматическими аминами осуществлён синтез новых 2-ариламино-4-метилхинолин-6-фенилсульфамидов (3 а-е) и изучены их физико-химические свойства. Подтверждена перспективность использования реакции Ульмана для синтеза 2-ариламинохинолинов. Изучена антибактериальная активность новых синтезированных производных по отношению к представленным референс-штамам и проанализировано влияние заместителей на их активность по отношению к *C. albicans*, *S. aureus*, *B. Subtilis*, *E. coli* и *P. Vulgaris*.

Ключевые слова: хинолины, 2-ариламинохинолины, сульфаниламиды, синтез, антимикробная активность.

SYNTHESIS OF 2-ARYLAMINO-4-METHYLQUINOLINE-6-PHENYLSULFAMIDE AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Т. О. Oleksiyenko, I. S. Hrytsenko, Т. P. Osolodchenko¹

Nathional University of Pharmacy, Kharkiv

¹Institute of Microbiology and Immunology by I. I. Mechnykov

Summary: the new 2-arylamino-4-methylquinoline-6-phenylsulfamides (3 a-e) were obtained by interaction of 4-methyl-2-chloroquinoline-6-phenylsulfamide (2) with corresponding arylamines. Physico-chemical properties for these substances were studied. Perspective of the use of Ullmann reaction was confirmed for the synthesis of 2-arylaminoquinolines. According to the results of microbiological screening obtained compounds possess high-activity in relation to *C. albicans*, *S. aureus*, *B. Subtilis* and selective active to *E. coli* and *P. vulgaris*.

Key words: quinoline, 2-arylaminoquinoline, sulfanilamides, synthesis, antimicrobial activity.