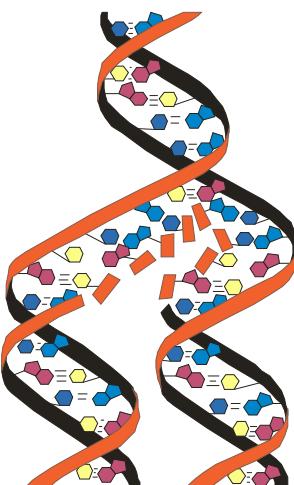


Всеукраїнська громадська наукова організація "Українська академія наук"
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського"

МЕДИЧНА ХІМІЯ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



*All-Ukrainian Public Scientific Organization
"Ukrainian Academy of Sciences"
SHEI "I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University"*

MEDICAL CHEMISTRY

SCIENTIFIC JOURNAL

2(43) ТОМ 12
2010

I.В. Українець, О.В. Моспанова¹, Л.О. Гріневич, О.В. Колісник

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ
ІНСТИТУТ ХІМІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ СХІДНОУКРАЇНСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ ВОЛОДИМИРА ДАЛЯ¹, РУБІЖНЕ

КРИСТАЛІЧНА БУДОВА ПІРIMІДИН-2-ІЛАMІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСІ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ФАКТОР, ЩО ВИЗНАЧАЄ ЇХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНУ АКТИВНІСТЬ

Проведено порівняльний аналіз рентгенодифракційних даних піримідин-2-іlamідів 1-етил- та 1-гексил-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Висловлено припущення, що однією з причин посилення протитуберкульозних властивостей, яке спостерігається при подовженні 1-N-алкільного замісника, може бути перебудова системи міжмолекулярних водневих зв'язків та кристалічної упаковки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: аміди, 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти, піримідини, протитуберкульозна активність, РСА.

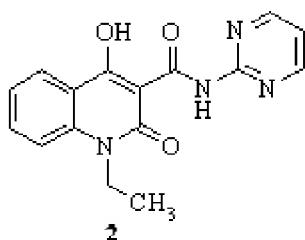
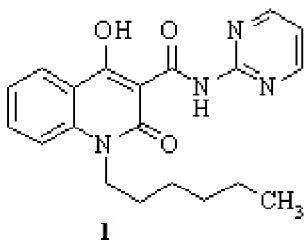
ВСТУП. Розширене вивчення біологічних властивостей N-R-амідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот дозволило неодноразово констатувати той факт, що протитуберкульозні властивості таких сполук визначаються перш за все будовою алкільного замісника при атомі нітрогену хінолонового ядра. Як правило, здатність активно стримувати розмноження *Mycobacterium tuberculosis* з'являється в 1-N-бутильних похідних. З подовженням вуглеводневого ланцюжка активність поступово зростає, досягаючи максимуму в 1-N-гексил- чи гептилзаміщених хінолонів [10-12].

З іншого боку, на силу протитуберкульозної дії 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів значно впливають також амідні фрагменти. Причому вибір тут значно ширший – позитивно визнано присутність найрізноманітніших молекулярних угруповань: анілідного [12], 3-фтор- [1] чи 4-бромфенільного [12], тіазольного [5], бензтіазольного [2], 2-, 3- або 4-піridинового [6], піримідинового [11], піразинового [10] та багатьох інших. Цікаво, що, крім однотипного біологічного впливу, означені замісники поєднує ще одна спільна особливість – всі вони без винятку є ароматичними. Це дозволяє вважати їх певною мірою біоізостерними, тобто схожими не стільки за розмірами чи об'ємом, скільки такими, що проявляють аналогічні фізико-хімічні властивості й тому індукують близький фармакологічний ефект [8]. Іншими словами, будо-

ва амідного фрагмента може варіюватись у досить широких межах без помітної втрати протитуберкульозних властивостей 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідами в цілому. І навпаки, навіть незначна трансформація 1-N-алкільного замісника призводить до суттєвих змін в біологічній активності. Здатність органічної речовини так чи інакше взаємодіяти з біологічними мішенями і тим самим проявляти притаманну їй фармакологічну дію значною мірою визначається просторовою будовою, характером між- та внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, а також кристалічною упаковкою [3]. Звідси логічно припустити, що зі значними змінами саме цих параметрів і пов'язана вища чутливість протитуберкульозних властивостей досліджуваної нами групи сполук до введення декількох додаткових метиленових ланок в 1-N-алкільний замісник, ніж до модифікації амідного залишку. Що ж насправді відбувається в структурі 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів при збільшенні лінійних розмірів їх 1-N-алкільних замісників, ми й спробували з'ясувати в даному дослідженні.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Однозначне вирішення поставленого завдання можливе за умови застосування одного з найбільш досконаліх методів дослідження будови органічних речовин – рентгеноструктурного аналізу (РСА). Цей метод ми і використали для вивчення кристалічної будови піримідин-2-іlamіду 1-гексил-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (1):

© І.В. Українець, О.В. Моспанова, Л.О. Гріневич, О.В. Колісник, 2010.



Зазначимо, що як об'єкт дослідження цю сполуку обрано не випадково. По-перше, вона проявляє високу активність відносно мікобактерій туберкульозу. По-друге, раніше [11] нами вже були вивчені особливості просторової будови біологічно інертного прямого структурного аналога з тим же гетероциклом в амідній частині молекули – піримідин-2-іlamіду 1-етил-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохіолін-3-карбонової кислоти (2), що дозволяє провести коректний порівняльний аналіз і прослідкувати характер структурних змін, викликаних хімічною модифікацією лише 1-N-алкільного замісника.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА. Синтез, спектральні характеристики та протитуберкульозні властивості піримідин-2-іlamідів 1-гексил- та 1-етил-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохіолін-3-карбонових кислот (1 та 2) наведено у роботі [11].

Рентгеноструктурне дослідження. Кристали піримідин-2-іlamіду 1-гексил-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохіолін-3-карбонової кислоти (1) моноклінні (ДМФА), при 20°C $a=12.314(1)$, $b=9.770(1)$, $c=15.399(1)$ Å, $\beta=94.19(1)^{\circ}$, $V=1847.7(1)$ Å 3 , $M_r=366.42$, $Z=4$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{вир}}=1.317$ г/см 3 , $\mu(\text{MoKa})=0.091$ мм $^{-1}$, $F(000)=776$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 20 499 відображені (4207 незалежних, $R_{\text{int}}=0.024$) виміряно на дифрактометрі Xcalibur-3 (MoKa випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}}=55^{\circ}$). Структуру розшифровано прямим методом за комплексом програм SHELXTL [9]. При уточненні структури накладали обмеження на довжини зв'язків в алкільному заміснику (Csp^3-Csp^3 1.53 Å). Положення атомів водню виявлено із синтезу електронної густини й уточнено на моделі “наїзника” с $U_{\text{iso}}=n U_{\text{екв}}$ ($n=1.5$ для метильної групи і $n=1.2$ для інших атомів водню). Атоми водню, які беруть участь в утворенні водневих зв'язків, уточнювали в ізотропному наближенні. Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2=0.248$ за 4046 відображеннями ($R_1=0.078$ за 2501 відображенням з $F>4\sigma$ (F), $S=0.975$). Повну кристалографічну інформацію депоновано в Кембриджському банку струк-

турних даних – депонент № CCDC 773611. Міжатомні відстані й валентні кути наведено в таблицях 1 і 2 відповідно.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Згідно з даними проведенного РСА (рис. 1, табл. 1 і 2), біциклічний фрагмент, карbamідна, гідроксильна, 2-карбонільна групи й атом C(15) піримідин-2-іlamіду 1-гексил-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохіолін-3-карбонової кислоти (1) лежать в одній площині з точністю 0.04 Å, чому сприяє утворення внутрішньомолекулярних водневих зв'язків O(2)-H(2O)...O(3) [H...O 1.54 Å, O-H...O 139°] та N(2)-H(2N)...O(1) [H...O 1.90 Å, N-H...O 139°]. Слід підкреслити, що 1-N-етильне похідне (2) має аналогічну систему внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, причому набагато міцніших [11]. Утворенням означених водневих зв'язків пояснюється також і типовий для первинних N-R-амідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохіолін-3-карбонових кислот перерозподіл електронної густини в хілоновому ядрі, який проявляється подовженням зв'язків O(1)-C(9) 1.241(3) Å, O(3)-C(10) 1.249(2) Å і C(7)-C(8) 1.393(3) Å порівняно з їх середніми значеннями 1.210 та 1.322 Å [7], а також скороченням зв'язків O(2)-C(7) 1.320(2) Å і C(8)-C(9) 1.446(2) Å (середні значення 1.333 та 1.455 Å відповідно).

Піримідиновий цикл амідного фрагмента перебуває в ар-конформації відносно зв'язку C(8)-C(10) і дещо повернутий відносно зв'язку C(10)-N(2) [торсійні кути C(11)-N(2)-C(10)-C(8) -179.4(2)°, C(10)-N(2)-C(11)-N(3) 6.6(4)°], що, ймовірно, пояснюється відштовхуванням між атомами карbamідної групи та ароматичним кільцем (скорочений внутрішньомолекулярний контакт N(3)...O(3) 2.75 Å, сума вандерваальсових радіусів [4] 2.79 Å). Нагевно, це ж відштовхування зумовлює і подовження зв'язку N(2)-C(11) до 1.399(3) Å порівняно з його середнім значенням 1.380 Å. Цікаво, що в 1-N-етилзаміщеного аналога (2) піримідиновий цикл повернутий у протилежний бік [11], щоправда кут розвороту в обох випадках невеликий.

Відштовхування між зближеними у просторі атомами 1-N-гексильного замісника та хілонового ядра [скорочені внутрішньомолекулярні контакти H(2)...C(15) 2.56 Å (2.87 Å,

H(2)...H(15a) 2.06 Å (2.34 Å), H(15a)...C(2) 2.59 Å (2.87 Å) та H(15b)...O(1) 2.25 Å (2.46 Å)] призводить до подовження зв'язків N(1)-C(9) 1.377(2) Å та N(1)-C(1) 1.397(3) Å порівняно з їх середніми значеннями 1.353 і 1.371 Å відповідно. Гексильний замісник розміщений таким чином, що зв'язок C(15)-C(16) практично перпендикулярний площині біциклічного фрагменту [торсійний кут C(9)-N(1)-C(15)-C(16) складає 96.9(2)°] і перебуває в *ар* – +*sc* – *ар* – -*sc*-конформації [торсійні кути N(1)-C(15)-C(16)-C(17) 175.4(2)°, C(15)-C(16)-C(17)-C(18) 73.6(5)°, C(16)-C(17)-C(18)-C(19) -171.8(4)°, C(17)-C(18)-C(19)-C(20) -56.6(8)°]. При цьому в 1-N-алкільному заміснику виникають скорочені внутрішньомолекулярні контакти H(15b)...H(18b) 2.22 Å (2.34 Å) та H(18b)...C(15) 2.77 Å (2.87 Å).

Однак найбільш суттєві зміни після подовження 1-N-алкільному заміснику відбуваються в кристалічній упаковці молекул піримідин-2-іlamідів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. Так зокрема,

молекули 1-N-гексильного похідного (1) в кристалі утворюють чітко виражені шари (рис. 2). При цьому молекули в сусідніх шарах розміщені практично одна над одною за типом “голова до хвоста”, а відстань між хінолоновим циклом однієї молекули та піримідиновим ядром іншої складає 3.34 Å, що дозволяє припустити наявність стекінг-взаємодії. Крім того, в кристалі виявлено один слабкий міжмолекулярний водневий зв'язок: C(13)-H(13)...N(3)' (2-*x*, -0.5+*y*, 1.5-*z*) H...N 2.45 Å, C-H...N 166°.

Зовсім інша картина спостерігається щодо 1-N-етилзаміщеного продукту (2). В кристалі молекули цієї сполуки утворюють два різні шари, паралельні двом окремим кристалографічним площинам: (110) та (-111). В результаті спостерігається так звана “паркетна” кристалічна упаковка, наочно представлена на рисунку 2. Всередині кожного шару окремі молекули, як і в попередньому прикладі, також поєднані між собою слабким міжмолекулярним водневим зв'язком, але вже дещо іншого типу: C(12)-H(12)...O(3)' (1-*x*, -*y*, -*z*) H...O 2.43 Å, C-H...O 159°.

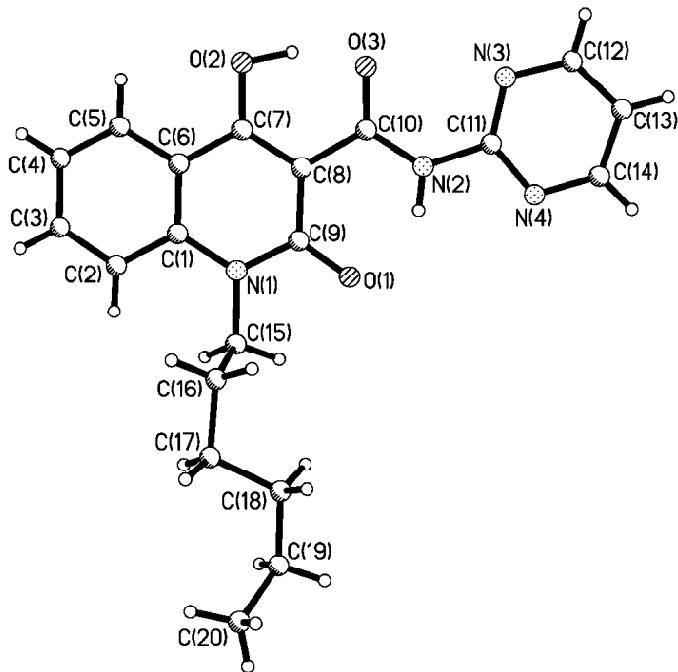


Рис. 1. Будова молекули аміду 1 з нумерацією атомів.

Таблиця 1 – Довжини зв'язків у структурі аміду 1

Зв'язок	<i>I</i> , Å	Зв'язок	<i>I</i> , Å	Зв'язок	<i>I</i> , Å
N(1)-C(9)	1.377(2)	C(8)-C(9)	1.446(2)	O(3)-C(10)	1.249(2)
N(1)-C(15)	1.471(2)	C(12)-C(13)	1.362(3)	C(1)-C(2)	1.405(3)
N(2)-C(11)	1.399(3)	C(15)-C(16)	1.530(1)	C(3)-C(4)	1.380(4)
N(3)-C(12)	1.335(3)	C(17)-C(18)	1.529(1)	C(5)-C(6)	1.409(3)
N(4)-C(11)	1.337(3)	C(19)-C(20)	1.529(1)	C(7)-C(8)	1.393(3)
O(2)-C(7)	1.320(2)	N(1)-C(1)	1.397(3)	C(8)-C(10)	1.476(3)
C(1)-C(6)	1.392(3)	N(2)-C(10)	1.335(3)	C(13)-C(14)	1.375(3)
C(2)-C(3)	1.374(4)	N(3)-C(11)	1.320(3)	C(16)-C(17)	1.529(1)
C(4)-C(5)	1.363(3)	N(4)-C(14)	1.327(3)	C(18)-C(19)	1.530(1)
C(6)-C(7)	1.435(3)	O(1)-C(9)	1.241(3)		

Таблиця 2 – Валентні кути в структурі аміду 1

Валентний кут	ω , град.	Валентний кут	ω , град.	Валентний кут	ω , град.
C(9)–N(1)–C(1)	122.9(2)	O(3)–C(10)–C(8)	119.7(2)	C(1)–C(6)–C(5)	120.0(2)
C(1)–N(1)–C(15)	120.8(2)	N(3)–C(11)–N(4)	127.3(2)	C(5)–C(6)–C(7)	120.9(2)
C(11)–N(3)–C(12)	114.9(2)	N(4)–C(11)–N(2)	112.6(2)	O(2)–C(7)–C(6)	117.8(2)
C(6)–C(1)–N(1)	120.0(2)	C(12)–C(13)–C(14)	115.8(2)	C(7)–C(8)–C(9)	120.1(2)
N(1)–C(1)–C(2)	121.4(2)	N(1)–C(15)–C(16)	112.2(2)	C(9)–C(8)–C(10)	122.3(2)
C(2)–C(3)–C(4)	122.5(2)	C(18)–C(17)–C(16)	112.0(3)	O(1)–C(9)–C(8)	122.8(2)
C(4)–C(5)–C(6)	121.0(2)	C(20)–C(19)–C(18)	118.8(4)	O(3)–C(10)–N(2)	122.8(2)
C(1)–C(6)–C(7)	119.0(2)	C(9)–N(1)–C(15)	116.4(2)	N(2)–C(10)–C(8)	117.6(2)
O(2)–C(7)–C(8)	122.1(2)	C(10)–N(2)–C(11)	129.2(2)	N(3)–C(11)–N(2)	120.1(2)
C(8)–C(7)–C(6)	120.2(2)	C(14)–N(4)–C(11)	115.0(2)	N(3)–C(12)–C(13)	123.6(2)
C(7)–C(8)–C(10)	117.6(2)	C(6)–C(1)–C(2)	118.6(2)	N(4)–C(14)–C(13)	123.3(2)
O(1)–C(9)–N(1)	119.4(2)	C(3)–C(2)–C(1)	119.4(2)	C(17)–C(16)–C(15)	111.3(2)
N(1)–C(9)–C(8)	117.8(2)	C(5)–C(4)–C(3)	118.5(2)	C(17)–C(18)–C(19)	115.4(3)

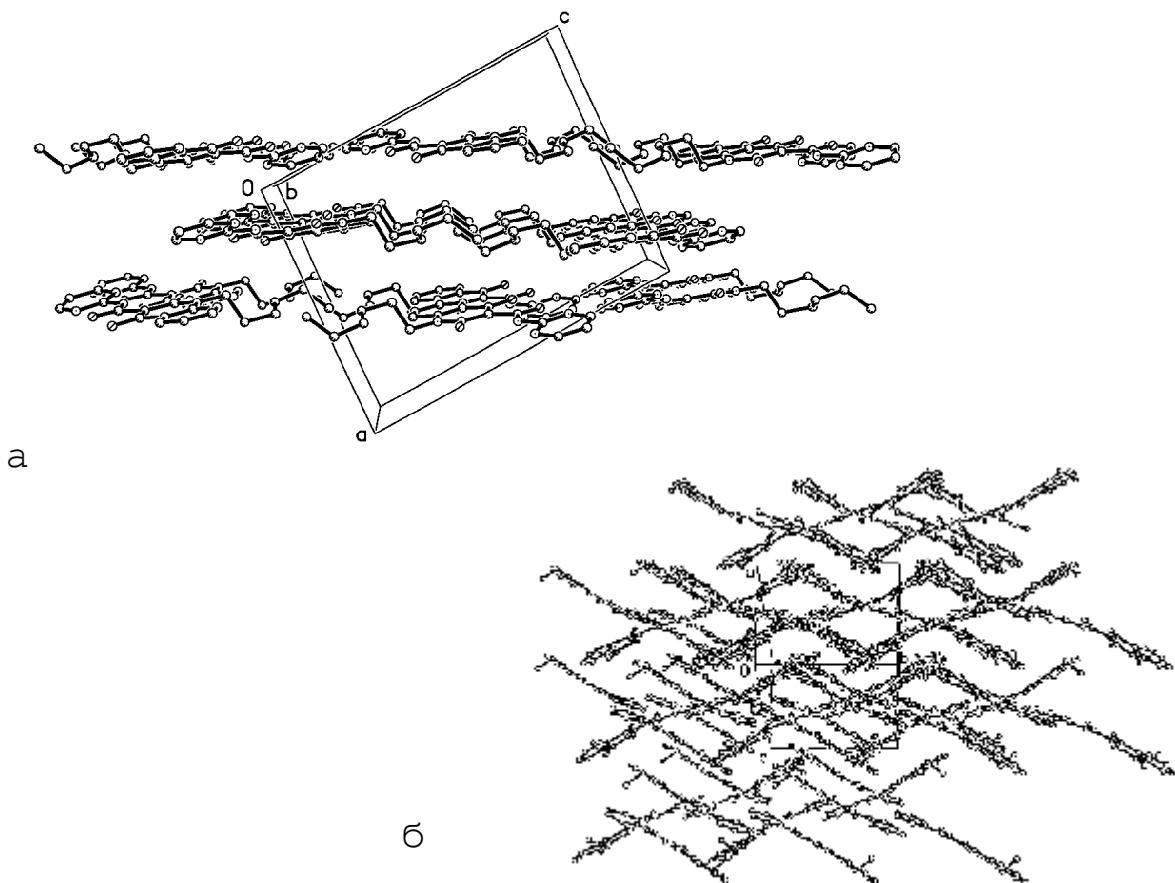


Рис. 2. Упаковка молекул у кристалі: 1-N-гексилазаміщеного аміду 1 (а) та його 1-N-етильного аналога 2 б).

ВИСНОВКИ. Проведено рентгеноструктурне вивчення особливостей будови піримідин-2-іламіду 1-гексил-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти. Порівняння одержаних при цьому даних з результатами попередніх досліджень показало, що подовження 1-N-алкільного замісника супроводжується зміною взаємної просторової орієнтації хінолонового та амідного фрагментів, повною

перебудовою системи міжмолекулярних водневих зв'язків і кристалічної упаковки. Оскільки ці параметри здатні активно впливати на біодоступність будь-якої речовини, то, очевидно, можна припустити, що саме вони значною мірою визначають чітку залежність протитуберкульозних властивостей 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів від лінійних розмірів 1-N-алкільних замісників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдель Насер Даракх. Синтез, будова та протитуберкульозна активність фторзаміщених амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот: Дис. ... канд. фармац. наук. – Харків, 2003. – 129 с.
2. Амжад І.М. Абу Шарх. Синтез, фізико-хімічні та протитуберкульозні властивості бензтіазоліл-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот: Дис. ... канд. фармац. наук. – Харків, 2003. – 138 с.
3. Бернштейн Дж. Поліморфізм молекулярних кристаллов. – М.: Наука, 2007. – 500 с.
4. Зефиров Ю.В. Сокращенные межмолекулярные контакты и специфические взаимодействия в молекулярных кристаллах // Кристаллография. – 1997. – **42**, № 5. – С. 936-958.
5. Петрушова Л.О. Синтез, хімічні та біологічні властивості тіазоліл-2-амідів 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот: Дис. ... канд. фармац. наук. – Харків, 2006. – 121 с.
6. Українець І.В., Ель Каяль С.А., Горохова О.В. та ін. Піридиламіди 1-R-2-оксо-4-гідроксихінолін-3-карбонових кислот. Синтез, фізико-хімічні та протитуберкульозні властивості // Вісник фармації. – 2004. – № 1 (37). – С. 12-19.
7. Burgi H.-B., Dunitz J.D. Structure correlation. – Weinheim: VCH, 1994. – Vol. 2. – 926 p.
8. Medicinal Chemistry: Principles and Practice / Ed. by F.D. King. – Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2003. – 400 р.
9. Sheldrick G.M. SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. – University of Gottingen. – Germany. – Rev. 5.1. – 1998.
10. Ukrainets I.V., Grinevich L.A., Tkach A.A. et al. 4-Hydroxy-2-quinolones. 168. Synthesis, chemical and antitubercular properties of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid pyrazin-2-ylamides // Chem. Heterocycl. Comp. – 2009. – **45**, № 9. – Р. 1058-1068.
11. Ukrainets I.V., Tkach A.A., Grinevich L.A. et al. 4-Hydroxy-2-quinolones. 154. Pyrimidin-2-ylamides of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinoline-3-carboxylic acids. Synthesis, structure, and properties // Chem. Heterocycl. Comp. – 2009. – **45**, № 5. – Р. 567-579.
12. Ukrainets I.V., Tkach A.A., Sidorenko L.V., Gorokhova O.V. 4-Hydroxy-2-quinolones. 110. Bromination of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acids anilides // Chem. Heterocycl. Comp. – 2006. – **42**, № 10. – Р. 1301-1307.

І.В. Українець, Е.В. Моспанова¹, Л.А. Гріневич, Е.В. Колесник

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

ІНСТИТУТ ХІМИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГІЙ ВОСТОЧНОУКРАЇНСКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТА
ІМЕНИ ВЛАДИМИРА ДАЛЯ¹, РУБЕЖНОЕ

КРИСТАЛЛИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПИРИМИДИН-2-ИЛАМИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНУЮ АКТИВНОСТЬ

Резюме

Проведен сравнительный анализ рентгенодифракционных данных пирамидин-2-иламидов 1-этил- и 1-гексил-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот. Высказано предположение, что одной из причин наблюдаемого при удлинении 1-N-алкильного заместителя усиления противотуберкулезных свойств может быть перестройка системы межмолекулярных водородных связей и кристаллической упаковки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амиды, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, пирамидины, противотуберкулезная активность, РСА.

I.V. Ukrainianets, O.V. Mospanova¹, L.O. Hrinevich, O.V. Kolisnyk

NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

CHEMICAL TECHNOLOGIES INSTITUTE OF THE VOLODYMYR DAL

EASTERN-UKRAINIAN NATIONAL UNIVERSITY¹, RUBIZHNE

THE CRYSTALLINE STRUCTURE OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLIN-3-CARBOXYLIC ACID PYRIMIDINE-2-YLAMIDES AS THE FACTOR THAT DETERMINES THEIR ANTITUBERCULAR ACTIVITY

Summary

The comparative analysis of X-ray structural analysis data of pyrimidine-2-ylamides of 1-ethyl- and 1-hexyl-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic has been carried out. The assumption has been made that one of the cause of the antitubercular properties intensification while extending 1-N-alkyl substituent can be the reorganization of the system of intermolecular hydrogen bonds and crystalline packing.

KEY WORDS: амиды, 4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновые кислоты, пирамидины, противотуберкулезная активность, X-ray structural analysis.

Отримано 15.03.10

Адреса для листування: І.В. Українець, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, Харків, 61002, Україна.