

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д.ф.н., професором П.О. Безуглім

УДК 547.831.8

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА МІКРОБІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3-АЛКІЛПОХІДНИХ 2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ОНІВ

І.М.Подольський, І.С.Гриценко, В.О.Зубков, М.М.Велика, Л.Ф.Силаєва

Національний фармацевтичний університет

Здійснено синтез похідних 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів — синтетичних аналогів природних біологічно активних сполук, досліджені їх фізико-хімічні характеристики та мікробіологічні властивості. Результати проведених мікробіологічних досліджень показали, що більшість сполук проявляє помірну антимікробну та протигрибкову активність.

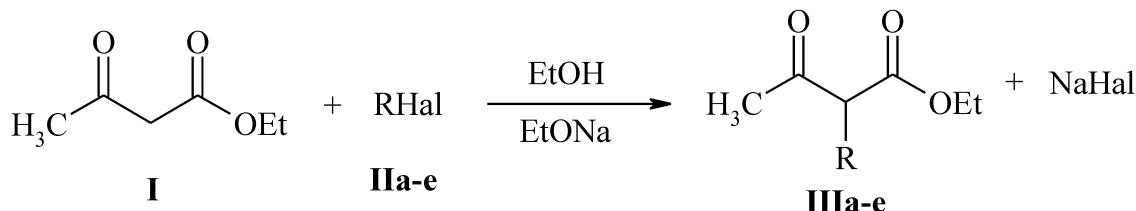
Похідні хіноліну та хінолону вже багато років привертають увагу дослідників з точки зору пошуку серед них потенційних біологічно активних сполук. Аналіз літературних джерел показав, що алкілпохідні цього класу сполук є недостатньо вивченими, хоча серед них виявлені структури, що проявляють противірусну, антихелікобактерну, психотропну та інші види активності [3, 4]. Крім того, слід відзначити, що алкілзаміщені хіноліни та хінолони широко розповсюджені в природі. За останній час дослідниками була виділена велика кількість нових алкалоїдів з вищих рослин, грибів і мікроорганізмів, у яких фармакологічний скринінг виявив широкий спектр біологічної дії [5, 6, 7]. І хоча активність цих сполук не можна назвати надзвичайно високою, але їх низька токсичність робить алкілпохідні хінолінів та хінолонів пер-

спективними об'єктами пошуку нових фармакологічно активних сполук.

Отже, метою даної роботи була розробка препаративного методу синтезу 3-алкілзаміщених 2-метилхінолін-4-онів, вивчення їх фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Синтез хінолонової системи здійснювали за відомим методом Конрада-Лімпаха, використовуючи в якості дикарбонільних компонентів алкіловані ацетооцтові естери, що дозволило ввести відповідний алкільний замісник у положення 3 вже на початкових стадіях синтезу. Вихідні алкіл-ацетооцтові естери **IIIa-e** з високими выходами були одержані алкілуванням ацетооцтового естера **I** алкілгалогенідами **IIa-e** у середовищі абсолютноного етанолу в присутності етаноляту натрію [2] (схема 1).

Цільові сполуки **Va-p** одержували конденсацією синтезованих алкілацетооцтових естерів **IIIa-e** з відповідними ароматичними амінами **IVa-v** у середовищі бензолу в присутності каталітичних кількостей *n*-толуолсульфокислоти з азеотропною відгонкою води, що виділяється у процесі реакції. Одержані етилові естери β -анілінокротонових кислот без додаткової очистки піддавали термічній циклізації кип'ятінням у дифенілоксиді або поліфосфорній кислоті [4] (схема 2).



a R=C₂H₅; **b** R=C₃H₇; **c** R=C₄H₉; **d** R=C₅H₁₁; **e** R=C₆H₁₃; **f** R=CH₂C₆H₅

Схема 1

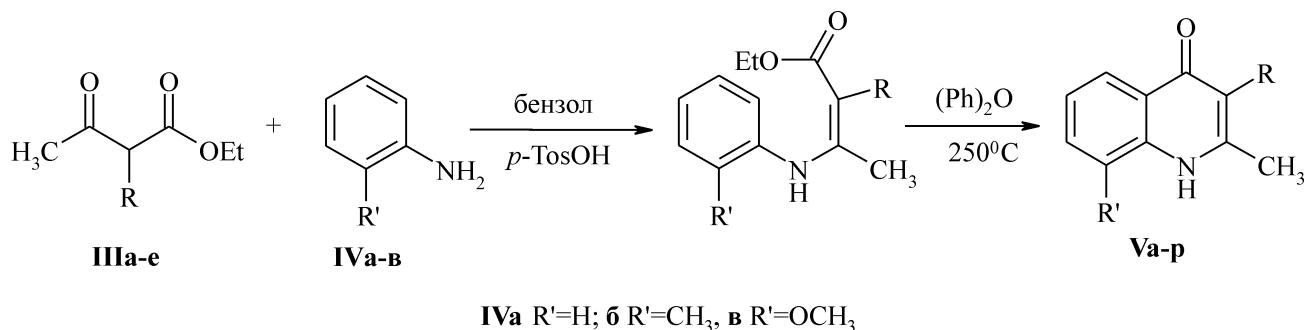


Схема 2

Структуру синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- і ПМР-спектроскопії (табл. 1-3).

Дані ІЧ-спектроскопії підтверджують наявність основних функціональних груп, що входять у структуру 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів. ІЧ-спектри синтезованих сполук мають однотипний характер, що повторює ІЧ-спектр не заміщених по 3-му положенню похідних і практично не залежить від довжини вуглеводневого радикалу в гетероциклічному фрагменті хінолону. Смуга поглинання C=O групи 8-метилзаміщених похідних має батохромний зсув на відміну від незаміщених 3-алкіл-2-метилхінолонів і проявляється при 1629-1627 см⁻¹ (табл. 2).

У ПМР-спектрах 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів (табл. 3) спостерігаються характерні сигнали протонів ABCD або ABC системи хінолону, метильної

групи в положенні 2, замісника в положенні 8 при його наявності, сигнал NH-протону та сигнали протонів відповідних алкільніх замісників у положенні 3. Цікавим є той факт, що в ПМР-спектрах 3-алкіл-2-метил-8-метоксихінолін-4-онів симетрично по обидва боки сигналів ароматичних протонів з невеликою інтенсивністю проявляються так звані “spinning side bands” зі спіновими величинами 18 Гц (рис.).

Утворення таких сигналів спричиняється неоднорідністю магнітного поля [10], що в нашому випадку відбувається за рахунок донорного замісника в 8-му положенні. Сигнали 5-го протону мають вигляд дублету дублетів з КССВ 5,9 і 3,4 Гц, а сигнали протонів 6-го та 7-го положень накладаються один на одного і проявляються у вигляді мультиплетного сигналу при 7,15-7,18 м.д.

Фізико-хімічні характеристики 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів Va-p

Сполука	R	R'	Брутто-формула	T _{пл} , С°	Вихід, %	Вираховано, %			Знайдено, %		
						C	H	N	C	H	N
Va	C ₂ H ₅	H	C ₁₂ H ₁₃ NO	294-296	70	76,98	7,00	7,48	76,89	7,07	7,40
Vб	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₁₃ H ₁₅ NO	288-290	72	77,58	7,51	6,96	77,50	7,52	6,94
Vв	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂	260-262	75	71,87	6,96	6,45	71,77	7,01	6,46
Vг	C ₃ H ₇	H	C ₁₃ H ₁₅ NO	274-276	74	77,58	7,51	6,96	77,65	7,56	6,91
Vд	C ₃ H ₇	CH ₃	C ₁₄ H ₁₇ NO	258-260	77	78,10	7,96	6,51	78,04	7,87	6,56
Vе	C ₃ H ₇	OCH ₃	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂	202-204	78	72,70	7,41	6,06	72,72	7,50	6,15
Vе	C ₄ H ₉	H	C ₁₄ H ₁₇ NO	244-246	76	78,10	7,96	6,51	78,17	7,95	6,54
Vж	C ₄ H ₉	CH ₃	C ₁₅ H ₁₉ NO	212-214	79	78,56	8,35	6,11	78,66	8,42	6,19
Vз	C ₄ H ₉	OCH ₃	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂	194-196	83	73,44	7,81	5,71	73,40	7,80	5,75
Vи	C ₅ H ₁₁	H	C ₁₅ H ₁₉ NO	232-234	76	78,56	8,35	6,11	78,59	8,39	6,17
Vi	C ₅ H ₁₁	CH ₃	C ₁₆ H ₂₁ NO	208-210	78	78,97	8,70	5,76	78,90	8,62	5,71
Vк	C ₅ H ₁₁	OCH ₃	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂	168-170	82	74,10	8,16	5,40	74,01	8,13	5,45
Vл	C ₆ H ₁₃	H	C ₁₆ H ₂₁ NO	238-240	70	78,97	8,70	5,76	79,05	8,63	5,71
Vм	C ₆ H ₁₃	CH ₃	C ₁₇ H ₂₃ NO	198-200	71	79,33	9,01	5,44	79,25	9,10	5,43
Vн	C ₆ H ₁₃	OCH ₃	C ₁₇ H ₂₃ NO ₂	154-156	73	74,69	8,48	5,12	74,80	8,49	5,15
Vo	CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₁₇ H ₁₅ NO	278-280	80	81,90	6,06	5,62	81,95	6,02	5,67
Vп	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₈ H ₁₇ NO	246-248	83	82,10	6,51	5,32	82,14	6,44	5,30
Vр	CH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂	96-98	88	77,40	6,13	5,01	77,55	6,17	5,09

Таблиця 2
ІЧ-спектри 3-алкілзаміщених 2-метилхінолін-4-онів

Сполука	ν NH	ν CH аром	ν_{as} CH3	ν_{as} CH2	ν_s CH2	ν_{as} CH3	ν C=O	ν C=C
V _a	3275	3195-3042	2960	2930	2890-2850		1638	1607-1592
V _г	3276	3192-3034	2950		2925-2840		1638	1606-1587
V _д	3270	3223-3150	2958		2941-2885	2867	1627	1612-1597
V _л	3276	3196-3034	2956	2918	2874	2854	1639	1607-1590
V _м	3261	3176-3032	2956	2929	2870	2850	1629	1611-1594
V _о	3277	3196-3039		2960-2837			1638	1605-1592

Для вивчення біологічних властивостей синтезованих 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів, у першу чергу, був проведений мікробіологічний скринінг, оскільки хінолінові та хінолонові цикли входять до складу багатьох сполук, які використовуються в медичній практиці як антимікробні агенти [1].

Дослідження антимікробної активності проводилося методом двократних серійних розведенів у рідкому поживному середовищі відносно 5 тест-

штамів: *S.aureus* ATCC 25923, *B.subtilis* ATCC 6633, *P.aeruginosa* ATCC 9027, *E.coli* ATCC 25922, *C.albicans* ATCC 885-653. Мікробне навантаження складало 10^6 мікробних клітин в 1 мл середовища. Сполуки розчиняли із розрахунку 20 мг/10 мл диметилформаміду. Диметилформамід попередньо розбавляли водою для ін'єкцій (1:1).

Результати проведених досліджень свідчать про те, що 3-алкілпохідні 2-метилхінолін-4-онів вияв-

Спектри ПМР 3-алкілзаміщених 2-метилхінолін-4-онів Va-р (δ, м.д.)

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.д.				
	NH (1Н, с)	2-CH ₃ (3Н, с)	8-R (3Н, с)	Н аром	замісник у положенні 3
V _a	11,37	2,40	—	7,24 (1Н, т); 7,48 (1Н, д); 7,57 (1Н, т); 8,08 (1Н, д)	1,01 (3Н, т); 2,52 (2Н, кв)
V _б	10,04	2,48-2,56 (8Н, м)*	7,14 (1Н, т); 7,40 (1Н, д); 7,95 (1Н, д)		1,00 (3Н, т)
V _в	10,69	2,46	3,98	7,16-7,18 (2Н, м); 7,64 (1Н, дд)	0,99 (3Н, т); 2,51 (2Н, кв)
V _г	11,36	2,39	—	7,23 (1Н, т); 7,47 (1Н, д); 7,57 (1Н, т); 8,06 (1Н, д)	0,91 (3Н, т); 1,37-1,50 (2Н, м); 2,48 (2Н, т)
V _д	10,05	2,45-2,54 (8Н, м)*	7,14 (1Н, т); 7,40 (1Н, д); 7,94 (1Н, д)		0,91 (3Н, т); 1,36-1,49 (2Н, м)
V _е	10,69	2,45	3,98	7,16-7,18 (2Н, м); 7,62 (1Н, дд)	0,90 (3Н, т); 1,35-1,48 (2Н, м); 2,50 (2Н, т)
V _е	11,34	2,39	—	7,23 (1Н, т); 7,46 (1Н, д); 7,56 (1Н, т); 8,05 (1Н, д)	0,90 (3Н, т); 1,27-1,44 (4Н, м); 2,51 (2Н, т)
V _ж	10,03	2,47-2,55 (8Н, м)*	7,13 (1Н, т); 7,40 (1Н, д); 7,97 (1Н, д)		0,90 (3Н, т); 1,27-1,43 (4Н, м)
V _з	10,69	2,44	3,98	7,15-7,17 (2Н, м); 7,62 (1Н, дд)	0,90 (3Н, т); 1,28-1,39 (4Н, м); 2,50 (2Н, т)
V _и	11,34	2,38	—	7,23 (1Н, т); 7,46 (1Н, д); 7,56 (1Н, т); 8,05 (1Н, д)	0,87 (3Н, т); 1,27-1,45 (6Н, м); 2,50 (2Н, т)
V _и	10,04	2,47-2,54 (8Н, м)*	7,13 (1Н, т); 7,40 (1Н, д); 7,94 (1Н, д)		0,87 (3Н, т); 1,27-1,44 (6Н, м)
V _к	10,70	2,44	3,98	7,16-7,18 (2Н, м); 7,63 (1Н, дд)	0,87 (3Н, т); 1,27-1,43 (6Н, м); 2,51 (2Н, т)
V _л	11,37	2,38	—	7,23 (1Н, т); 7,46 (1Н, д); 7,56 (1Н, т); 8,05 (1Н, д)	0,86 (3Н, т); 1,26-1,46 (8Н, м); 2,49 (2Н, т)
V _м	10,06	2,47-2,54 (8Н, м)*	7,13 (1Н, т); 7,40 (1Н, д); 7,94 (1Н, д)		0,86 (3Н, т); 1,22-1,42 (8Н, м)
V _н	10,69	2,44	3,98	7,15-7,17 (2Н, м); 7,62 (1Н, дд)	0,86 (3Н, т); 1,24-1,40 (8Н, м); 2,51 (2Н, т)
V _о	11,53	2,35	—	7,27 (1Н, т); 7,50 (1Н, д); 7,60 (1Н, т); 8,10 (1Н, д)	3,91 (2Н, с); 7,08-7,22 (5Н, м)
V _п	10,20	2,43-2,53 (8Н, м)*	7,08-7,25 (6Н, м); 7,44 (1Н, д); 8,00 (1Н, д)		3,92 (2Н, с)
V _р	10,86	2,40	3,99	7,08-7,22 (7Н, м); 7,67 (1Н, дд)	3,90 (2Н, с)

* сигнал протонів CH₂-групи, безпосередньо зв'язаної з кільцем, накладається на синглетні сигнали метильних груп у 2 та 8 положеннях.

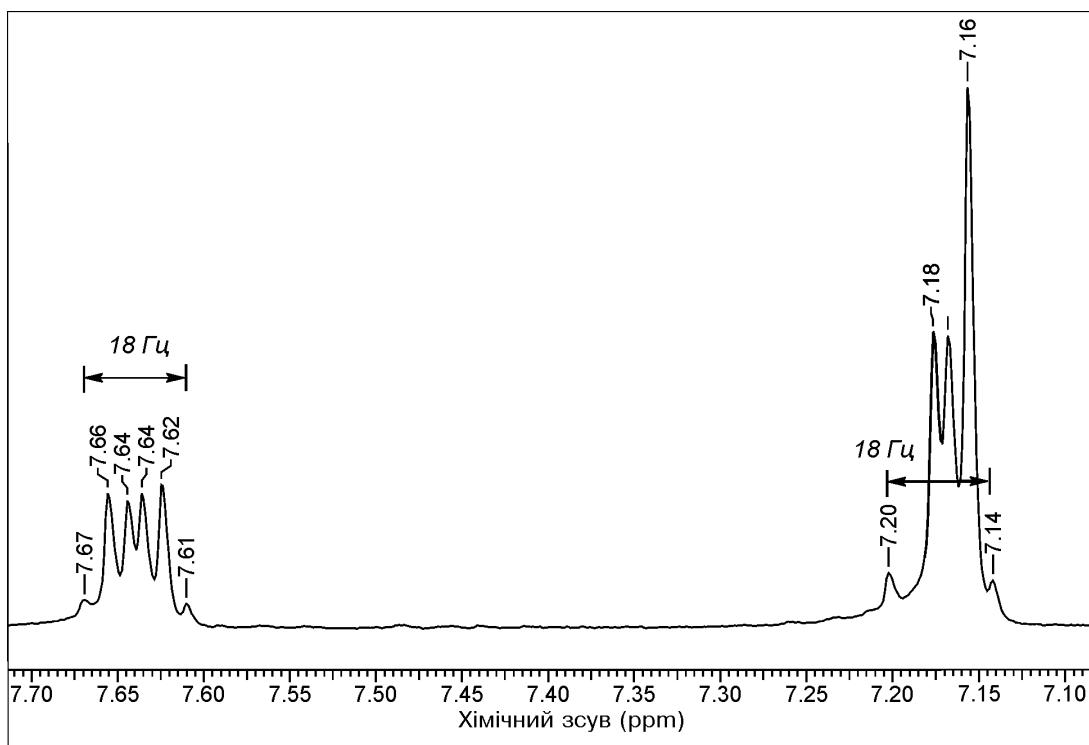


Рис. ПМР-спектр 3-етил-2-метил-8-метоксихінолін-4-ону (ароматична область).

ляють широкий спектр помірної антимікробної активності (табл. 4). При цьому як позитивний висновок слід зазначити, що досліджені сполуки виявляють не тільки антибактеріальний, але й антифунгальний ефект. У зв'язку з тим, що застосування антибіотиків і антисептиків часто супроводжується виникненням дисбактеріозів грибкового походження [8], встановлена антимікстова активність перспективна для подальшого поглиблених дослідження в ряду зазначених похідних. Деталізуючи отримані результати, слід відзначити,

що антимікробна активність синтезованих 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів не суттєво відрізняється за абсолютними показниками.

Для оцінки перспективності пошуку нових видів біологічної активності для 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів за допомогою програми PASS було проведено комп’ютерне прогнозування спектра фармакологічної активності [9]. Отримані результати свідчать про високу вірогідність наявності у синтезованих похідних противірусної, протизапальної, протиепілептичної та інших видів активності.

Таблиця 4

Антимікробна активність 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів

Сполука	Мінімальна пригнічуоча концентрація, мкг/мл				
	S.aureus	B.subtilis	P.aeruginosa	E.coli	C.albicans
V _a	52,6±1,4	58,5±1,8	46,8±2,2	34,5±1,8	78,3±4,2
V _b	42,5±1,2	46,6±1,3	35,4±1,8	47,5±1,4	67,4±2,2
V _b	55,3±1,6	30,4±1,7	72,8±6,3	85,5±4,4	97,4±2,8
V _c	78,6±3,2	45,4±1,8	86,6±3,2	128,6±5,8	114,4±5,7
V _c	85,5±4,0	56,3±2,8	105,4±5,5	130,4±7,6	95,8±3,7
V _d	62,8±3,3	43,7±3,4	96,8±7,2	94,8±4,4	108,5±3,6
V _e	95,5±4,2	70,7±3,8	136,6±6,2	136,5±6,3	120,4±4,8
V _f	78,4±5,5	66,8±6,0	125,4±5,4	147,4±5,5	135,5±6,0
V _g	112,3±5,5	105,7±6,0	144,3±5,8	165,5±8,2	167,6±6,3
V _h	66,7±3,0	70,5±5,0	118,4±4,4	147,8±6,6	130,5±4,2
V _i	43,5±2,6	48,7±2,8	85,3±3,2	97,8±3,4	60,5±3,3
V _j	55,7±4,2	72,4±3,8	106,7±3,2	97,4±3,2	115,5±4,8

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук були зареєстровані на спектрофотометрі “TENSOR-27” в області 4000-400 cm^{-1} у таблетках з безводним бромідом калію (концентрація речовин складала 1%). Спектри ПМР синтезованих речовин записані в розчині ДМСО-Д₆ на приладі Varian VXR-300, робоча частота — 300 МГц, внутрішній стандарт — ТМС.

Загальна методика синтезу алкілацетооцтових естерів (ІІа-е)

В 150 мл абсолютноого етанолу розчиняють 6,9 г (0,3 Моль) металічного натрію. Після розчинення всього натрію краплями додають 38,0 мл (0,3 Моль) ацетооцтового естера I, після чого при інтенсивному перемішуванні краплями додають 0,33 Моль відповідного алкілгалогеніду ІІа-е і нагрівають протягом 2-6 год до зникнення лужної реакції середовища. Етанол упарюють під вакуумом та додають до реакційної суміші 100 мл води та 3 мл розчину HCl (1:1). Ефірний шар, що виділився, відокремлюють, а водний екстрагують хлороформом. Органічні фази об’єднують та упарюють хлороформ. Залишок переганяють під вакуумом (10-

12 мм рт.ст.), відбираючи необхідні фракції. Вихід — 55-79%.

Загальна методика синтезу 3-алкіл-2-метилхінолін-4-онів (ІІа-р)

0,1 Моль відповідного алкілацетооцтового естера ІІа-е, 0,11 Моль відповідного ароматичного аміну IVа-в, 0,1 г *n*-толуолсульфокислоти в 100 мл бензолу кип’ятять із насадкою Діна-Старка протягом 4-5 год до повного відділення води. Бензол упарюють під вакуумом, масло, що утворюється, доливають до 100 мл киплячого дифенілоксиду та реакційну суміш кип’ятять протягом 30 хв. Вміст колби охолоджують і розбавляють 150 мл гексану. Осад, що випав, відфільтровують і кристалізують з підходящого розчинника. Вихід — 70-83%.

ВИСНОВКИ

1. Синтезовані заміщені 3-алкілпохідні 2-метилхінолін-4-онів — синтетичні аналоги природних біологічно активних сполук, дослідженні їх фізико-хімічні та мікробіологічні характеристики.

2. Результати проведених мікробіологічних досліджень показали, що фактично всі синтезовані похідні проявляють помірну антимікробну та протигрибкову активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособ. для врачей.* — М.: Новая Волна, 2006. — 1206 с.
2. *Органикум. Практикум по органической химии.* — М.: Мир, 1992. — В 2-х т. — Т. 2. — 474 с.
3. Пат. 6080757 США, МКИ⁷ A 61 K 31/47, A 01 N 43/42, C 07 D 215/16, 215/36 / Brown M.F. Заявл.: 28.05.1997. Опубл.: 27.06.2000. — НКИ 514/312.
4. Пат. 6541470 США, МКИ⁷ C 07 D 215/16, A 61 K 31/47, A 61 P 31/12 / Tamura T., Kuriyama H., Agoh M. Заявл.: 29.08.2000. Опубл.: 01.04.2003. — НКИ 514/228.2.
5. Adams M., Kunert O., Haslinger E., Bauer R. // *Planta Med.* — 2004. — Vol. 70. — P. 904-908.
6. Michael J.P. // *Nat. Prod. Rep.* — 2001. — Vol. 18. — P. 543-559.
7. Michael J.P. // *Nat. Prod. Rep.* — 2004. — Vol. 21. — P. 650-668.
8. Nwokedi E., Omole-Ohonsi A. // *J. of Medicine and Rehabilitation.* — 2007. — Vol. 1, №1. — P. 28-32.
9. Poroikov V., Filimonov D. *Rational Approaches to Drug Design.* — Eds. H.-D.Holtje, W.Sippl., Barcelona: Prous Sci., 2001. — P. 403-407.
10. Silverstein R.M., Bassler G.U., Morrill T.C. *Spectrometric identification of organic compounds.* — 7th ed. — Wiley: New York, 2005. — 512 p.

УДК 547.831.8

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМИЧЕСКИЕ И МІКРОБІОЛОГІЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3-АЛКІЛПРОІЗВОДНИХ 2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ОНІВ

І.Н.Подольський, І.С.Грищенко, В.А.Зубков, М.М.Великая, Л.Ф.Силаєва

Осуществлен синтез замещенных 3-алкилпроизводных 2-метилхинолин-4-онов — синтетических аналогов природных биологически активных соединений, исследованы их физико-химические характеристики и микробиологические свойства. Результаты проведенных микробиологических исследований показали, что большинство соединений проявляет умеренную антимикробную и противогрибковую активность.

UDC 547.831.8

THE SYNTHESIS, PHYSICO-CHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL PROPERTIES OF 3-ALKYLDERIVATIVES OF 2-METHYLQUINOLIN-4-ONES

I.N.Podolsky, I.S.Gritsenko, V.A.Zubkov, M.M.Velikaya, L.F.Silayeva

The synthesis of 3-alkylderivatives of 2-methylquinolin-4-ones as synthetic analogues of natural biologically active compounds has been carried out, its physico-chemical characteristics and microbiological properties have been studied. The data of the microbiological investigations performed have demonstrated that the most of the compounds reveal the moderate antimicrobial and antifungal activity.