

Рекомендована д.ф.н., професором С.Г. Таран

УДК 547.298.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ N-R-АМІДІВ 4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1-ПРОПІЛ- 1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Л.В. Сидоренко, О.В. Колісник, І.В. Українець, П.О. Безуглий

Національний фармацевтичний університет

З метою визначення впливу окремих функціональних груп на протитуберкульозну активність хінолін-3-карбоксамідів здійснено синтез N-R-амідів 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти. Проведений мікробіологічний скринінг дозволив встановити, що метильна група в положенні 6 гексагідрохінолінового ядра повністю дезактивує молекулу.

При проведенні розширеного пошуку потенційних протитуберкульозних засобів у ряду амідованих похідних 4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот раніше було переконливо показано, що відновлення бензольної частини хінолінового ядра призводить до суттєвого спаду активності [7]. Подальші дослідження виявили, що аналогічна модифікація базової хімічної структури з одночасним метилуванням взагалі практично повністю позбавляє речовини здатності хоча б у якійсь мірі впливати на розвиток мікобактерій туберкульозу [8]. Ця обставина дозволила зробити по-передній висновок про негативний вплив на антимікобактеріальні властивості, перш за все, саме метильної групи у положенні 6 гексагідрохінолінового циклу. Разом з тим таке твердження навряд чи можна вважати у повній мірі коректним, оскільки вивчити вдалося лише N-R-аміди 4-гідрокси-6-метил-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти загальної формули (1), тоді як їх неметильовані аналоги (2) взагалі були незаміщені ($R' = H$ [7]) або ж мали циклопропільний ($R' = \text{циклопропіл}$ [2]) чи фурфурильний ($R' = \text{фурфурил}$ [1]) замісники при циклічному хіноліновому атомі азоту. Усунуті зазначений недолік і покликане наше дослідження, метою якого є беззаперечне визначення ролі метильної групи в біологічних властивостях гексагідрохінолонів.

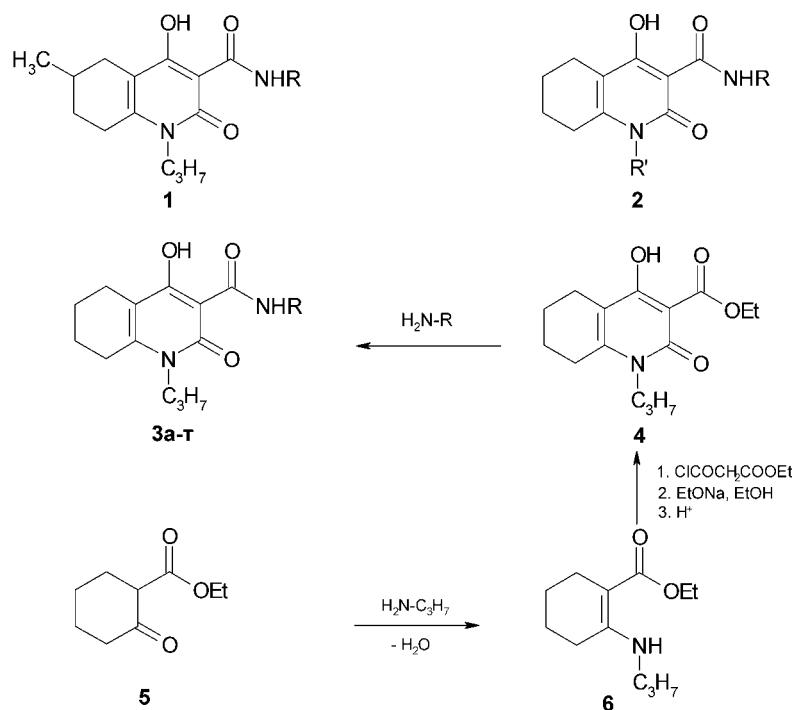
Для досягнення поставленої мети нами проведено порівняльний аналіз протитуберкульозної активності описаних раніше сполук формули (1) [8] та їх найбільш близьких структурних аналогів — відповідних N-R-амідів 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кис-

лоти (За-т), різниця між якими полягає тільки у відсутності 6-метильного фрагменту.

Синтез цільових N-R-амідів За-т здійснено за неодноразово апробованою схемою, тобто амідуванням етилового ефіру 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (4) відповідними гетериламінами та анілінами. У свою чергу, вихідний ефір 4 одержано за також добре відомою методикою, виходячи з етилцикло-гесанон-2-карбоксилату (5), який при взаємодії з пропіламіном легко утворює етиловий ефір 2-пропіламіно-циклогекс-1-ен карбонової кислоти (6). Подальше ацилювання етоксималонілхлоридом та гетероциклізація приводять до ключового ефіру 4 (схема).

Всі одержані N-R-аміди За-т являють собою безбарвні кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення (табл. 1), при кімнатній температурі практично нерозчинні у воді та помірно розчинні в ДМСО та ДМФА.

Хімічна будова всіх синтезованих похідних 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти доведена спектрами ЯМР ^1H (табл. 2). При аналізі спектральних даних нами використані результати попередніх досліджень близьких за структурою амідів (1) та (2), проведених раніше з використанням спеціальних прийомів ЯМР — гомоядерного ефекту Оверхаузера (ЯЕО) та двомірної спектроскопії ЯМР ^1H (COSY) [1, 2, 4, 7, 8]. Це дало змогу зробити однозначні віднесення зазвичай важких для інтерпретації сигналів протонів метиленових ланок гексагідрохінолінового ядра та N-пропільного замісника. Слід все ж таки зазначити, що навіть за таких умов ідентифікувати абсолютно всі протоновмісні функціональні групи вдалося лише для вихідного етилового ефіру 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (4), тоді як у N-R-амідів За-т магнітні властивості протонів NCH_2CH_2 та 6- CH_2 груп виявились настільки близькими, що їх резонансні частоти практично співпадають. У результаті у спектрах для сигналів протонів цих двох груп можна спостерігати



Схема

3: а R = Py-4; б R = Py-3; в R = Py-2; г R = 3-Me-Py-2; д R = 4-Me-Py-2; е R = 5-Me-Py-2; ж R = 6-Me-Py-2; з R = 3-OH-Py-2; и R = 1,3-тіазол-2-іл; і R = 4-метил-1,3-тіазол-2-іл; к R = 5-метил-1,3-тіазол-2-іл; л R = 4-етоксикарбонілметил-1,3-тіазол-2-іл; м R = 4-(адамантил-1)-1,3-тіазол-2-іл; н R = бензтіазол-2-іл; о R = 4-F-Ph; п R = 3-F-Ph; р R = 2-F-Ph; с R = 2-Cl-Ph; т R = 3-Br-Ph

один складний мультиплет загальною інтенсивністю 4Н при 1,60-1,65 м.д. (табл. 2).

Вивчення протитуберкульозних властивостей N-R-амідів 3а-т проведено *in vitro* Національним інститутом алергії та інфекційних захворювань США радіометричним методом [3, 5, 6] у концентрації 6,25 кг/мл по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Порівняння наведених у табл. 1 експериментальних даних первинного мікробіологічного скринінгу синтезованих сполук 3а-т з активністю їх структурних аналогів показує, що видалення з молекули 1 6-метильної групи супроводжується досить значним посиленням протитуберкульозної дії. Таким чином, проведені дослідження дають усі підстави для того, щоб беззаперечно констатувати — метильна група в положенні 6 гексагідрохінолінового циклу дійсно надзвичайно негативно впливає на antimікобактеріальні властивості і її присутність слід визнати недоцільною.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H синтезованих речовин зареєстровані на спектрометрі Varian Mercury-VX-200, робоча частота складає 200 МГц, в усіх випадках розчинник ДМСО-D₆, внутрішній стандарт — ТМС. У роботі використані комерційні етилциклогексанон-2-карбоксилат (5) та пропіламін фірми “Fluka”.

Етиловий ефір 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (4). У колбу зі зворотним холодильником та мішалкою

поміщають 17,02 г (0,1 Моль) етилциклогексанон-2-карбоксилату (5). При інтенсивному перемішуванні та охолодженні проточною водою краплями додають 10,7 мл (0,13 Моль) пропіламіну. Через 1 год охолодження знімають і реакційну суміш підігрівають до 50°C, продовжуючи перемішування протягом 5 год. Залишають на добу при кімнатній температурі. Надлишок пропіламіну відганяють. Залишок розчиняють у 200 мл CH₂Cl₂. Відганяють біля 50 мл розчинника, видаляючи при цьому у вигляді азеотропу воду, яка утворилася внаслідок реакції циклогексанону 5 з аміном. До одержаного розчину енаміну 6 в CH₂Cl₂ додають спочатку 14 мл (0,1 Моль) триетиламіну, а потім при перемішуванні та охолодженні 15,05 г (0,1 Моль) етоксималонілхлориду. Через 5-6 год до реакційної суміші додають 300 мл холодної води і після перемішування відокремлюють органічний шар. Розчин одержаного амідоїфіру малонової кислоти в CH₂Cl₂ сушать над безводним CaCl₂. Розчинник видаляють у кінці під зниженим тиском. До залишку додають розчин етилату натрію [з 4,6 г (0,2 Моль) металічного натрію і 150 мл абсолютноого етилового спирту], нагрівають до кипіння, після чого залишають на 3 год. До охолодженої реакційної маси додають 500 мл холодної води, підкислюють HCl до pH 4. Осад ефіру 4 відфільтровують, промивають холодною водою, сушать. Вихід складає 23,1 г (83%). Т.пл. — 84-86°C

Таблиця 1

Характеристики N-R-амідів 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (За-т)

Сполучка	Емпірична формула	Т.пл., °C	Знайдено, %			Вираховано, %			Вихід, %	Протитуберкульозна активність*
			C	H	N	C	H	N		
1а	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	175-177	66,13	6,58	12,72	66,04	6,47	12,84	87	5
1б	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	127-129	65,95	6,39	12,75	66,04	6,47	12,84	99	0
1в	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	182-184	65,97	6,52	12,94	66,04	6,47	12,84	80	14
1г	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	146-148	66,91	6,70	12,25	66,84	6,79	12,31	75	4
1д	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	165-167	66,80	6,85	12,37	66,84	6,79	12,31	82	26
1е	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	161-163	66,78	6,86	12,34	66,84	6,79	12,31	88	31
1ж	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	143-145	66,93	6,72	12,23	66,84	6,79	12,31	90	69
1з	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₄	194-196	63,05	6,21	12,30	62,96	6,16	12,24	82	3
1и	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	155-157	57,57	5,82	12,53	57,64	5,74	12,60	85	19
1і	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	202-204	58,85	6,18	11,97	58,77	6,09	12,09	87	14
1к	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	150-152	58,88	6,04	12,13	58,77	6,09	12,09	83	16
1л	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	143-145	57,34	5,95	10,09	57,26	6,01	10,02	85	27
1м	C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₃ S	279-281	66,87	7,19	8,89	66,78	7,11	8,99	89	3
1н	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	206-208	62,59	5,46	11,05	62,64	5,52	10,96	92	0
1о	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₃	160-162	66,20	6,07	8,19	66,27	6,15	8,13	90	2
1п	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₃	125-127	66,22	6,10	8,21	66,27	6,15	8,13	87	39
1р	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₃	134-136	66,34	6,18	8,11	66,27	6,15	8,13	83	17
1с	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₃	129-131	63,30	5,83	7,68	63,24	5,87	7,76	81	0
1т	C ₁₉ H ₂₁ BrN ₂ O ₃	171-173	56,39	5,17	6,84	56,31	5,22	6,91	89	13

* Пригнічення росту (в%) *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 в концентрації 6,25 мкг/мл

Таблиця 2

Спектри ЯМР ¹H N-R-амідів 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (За-т)

Сполучка	Хімічні зсуви, δ, м. д.									R
	OH (1H, с)	NH (1H, с)	NCH ₂ (2H, т)	8-CH ₂ (2H, м)	5-CH ₂ (2H, м)	7-CH ₂ (2H, м)	6-CH ₂ + NCH ₂ CH ₂ (4H, м)	CH ₃ (в N-Pr) (3H, т)		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1а	15,00	13,02	3,97	2,80	2,43	1,80	1,62	0,94	8,50 (2H, д, 2,6-Н); 7,62 (2H, д, 3,5-Н)	
1б	15,21	12,84	3,99	2,79	2,44	1,78	1,64	0,92	8,80 (1H, с, 2-Н); 8,38 (1H, д, 6-Н); 8,10 (1H, д, 4-Н); 7,41 (1H, т, 5-Н)	
1в	15,18	13,04	3,96	2,77	2,42	1,82	1,60	0,90	8,40 (1H, д, 6-Н); 8,14 (1H, д, 3-Н); 7,86 (1H, т, 4-Н); 7,19 (1H, т, 5-Н)	
1г	15,49	12,53	3,94	2,78	2,43	1,77	1,61	0,92	8,29 (1H, д, 6-Н); 7,75 (1H, д, 4-Н); 7,24 (1H, т, 5-Н); 2,26 (3H, с, CH ₃)	
1д	15,22	12,97	3,95	2,77	2,45	1,80	1,65	0,93	8,21 (1H, д, 6-Н); 7,98 (1H, с, 3-Н); 7,02 (1H, д, 5-Н); 2,33 (3H, с, CH ₃)	
1е	15,27	12,96	3,96	2,77	2,44	1,81	1,66	0,93	8,19 (1H, с, 6-Н); 8,02 (1H, д, 3-Н); 7,65 (1H, д, 4-Н); 2,27 (3H, с, CH ₃)	
1ж	15,25	12,98	3,94	2,76	2,43	1,80	1,65	0,94	7,93 (1H, д, 3-Н); 7,71 (1H, т, 4-Н); 7,03 (1H, д, 5-Н); 2,48 (3H, с, CH ₃)	
1з	15,50	12,71	3,97	2,78	2,41	1,79	1,62	0,93	10,22 (1H, с, OH-Py); 7,88 (1H, д, 6-Н); 7,27 (1H, д, 4-Н); 7,10 (1H, т, 5-Н)	
1и	14,24	13,90	3,98	2,77	2,42	1,78	1,63	0,90	7,54 (1H, д, 4-Н); 7,35 (1H, д, 5-Н)	
1і	14,27	13,79	3,97	2,78	2,44	1,80	1,64	0,94	6,90 (1H, с, 5-Н); 2,30 (3H, с, CH ₃)	
1к	14,32	13,71	3,97	2,79	2,43	1,82	1,63	0,95	7,22 (1H, с, 4-Н); 2,38 (3H, с, CH ₃)	
1л	14,15	13,83	3,95	2,78	2,45	1,79	1,64	0,93	7,11 (1H, с, 5-Н); 4,13 (2H, к, OCH ₂); 3,71 (2H, с, CH ₂ COO); 1,22 (3H, т, OCH ₂ CH ₃)	

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1м	14,28	13,66	3,97	2,77	2,42	1,80	1,62	0,92	6,79 (1Н, с, 5-Н); 2,08 (3Н, с, γ-Н адамантану); 1,92 (6Н, с, δ-Н адамантану); 1,75 (6Н, с, β-Н адамантану)
1н	14,24	13,75	3,99	2,76	2,44	1,76	1,64	0,95	7,97 (1Н, д, 7-Н); 7,76 (1Н, д, 4-Н); 7,46 (1Н, т, 6-Н); 7,33 (1Н, т, 5-Н)
1о	15,40	12,73	3,97	2,75	2,42	1,80	1,65	0,94	7,65 (2Н, дд, 3,5-Н); 7,18 (2Н, дд, 2,6-Н)
1п	15,17	12,86	3,94	2,73	2,40	1,77	1,62	0,90	7,63 (1Н, д, 2-Н); 7,42 (1Н, т, 4-Н); 7,27 (1Н, д, 6-Н); 6,97 (1Н, т, 5-Н)
1р	15,22	12,98	3,95	2,75	2,41	1,79	1,63	0,92	8,52 (1Н, т, 3-Н); 7,40-7,11 (3Н, м, 4,5,6-Н)
1с	15,24	13,03	3,96	2,76	2,40	1,77	1,61	0,90	8,53 (1Н, д, 3-Н); 7,51 (1Н, д, 6-Н); 7,36 (1Н, т, 4-Н); 7,15 (1Н, т, 5-Н)
1т	15,15	12,84	3,94	2,77	2,42	1,79	1,65	0,91	7,99 (1Н, с, 2-Н); 7,48 (1Н, д, 6-Н); 7,34-7,28 (2Н, м, 4,5-Н)

(етанол). Спектр ЯМР ^1H : 13,20 (1Н, с, OH); 4,31 (2Н, к, OCH_2); 3,82 (2Н, т, NCH_2); 2,73 (2Н, т, 8- CH_2); 2,38 (2Н, т, 5- CH_2); 1,77 (2Н, кв, 7- CH_2); 1,62 (2Н, кв, 6- CH_2); 1,54 (2Н, м, NCH_2CH_2); 1,30 (3Н, т, OCH_2CH_3); 0,89 м.д. (3Н, т, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Знайдено, %: С – 64,56; Н – 7,66; N – 5,10. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вирахувано, %: С – 64,50; Н – 7,58; N – 5,01.

N-R-Аміди 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (За-т). **Загальна методика одержання.** Суміш 2,79 г (0,01 Моль) етилового ефіру 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти (4), 0,01 Моль відповідного гетериламіду чи аніліну та 1 мл ДМФА витримують на металічній бані при 160–170°C протягом 5 хв. Реакційну масу охолод-

жують, додають 20 мл етанолу і ретельно перемішують. Осад аміду За-т відфільтровують, промивають декілька разів спиртом, сушать. Кристалізують з ДМФА.

ВИСНОВКИ

1. Для виявлення закономірностей взаємозв'язку “хімічна будова — протитуберкульозна дія” здійснено синтез та вивчені мікробіологічні властивості серії гетериламідів та анілідів 4-гідрокси-2-оксо-1-пропіл-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислоти.

2. Експериментально доведено, що метильна група у положенні 6 гексагідрохінолонового ядра здатна практично повністю позбавити молекулу протитуберкульозної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Українець І.В., Березнякова Н.Л., Колісник О.В., Туров О.В. // ЖОФХ. – 2007. – Т. 5, вип. 1 (17). – С. 32-38.
2. Українець І.В., Сидоренко Л.В., Горохова О.В. та ін. // Вісник фармації. – 2004. – №2 (38). – С. 7-12.
3. Collins K.S., Franzblau S.G. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1997. – Vol. 41. – P. 1004-1009.
4. Gunther H. NMR Spectroscopy: Basis principles, concepts, and applications in Chemistry. – Chichester: John Wiley and Sons Ltd., 1995. – 602 p.
5. Heifets L.B. Drug susceptibility teste in the management of chemotherapy of tuberculosis / In: Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections / Ed. Heifets L.B. – Boca Raton: CRC Press, 1991. – P. 89-122.
6. Siddiqui S.H. Radiometric (BACTEC) tests for slowly growing mycobacteria / In: Clinical Microbiology Procedures Handbook / Ed. Isenberg H.D. – Washington D.C.: American Sositiy for Microbiology, 1992. – Vol. 1. – P. 5.14.2-5.14.25.
7. Ukrainets I.V., Kolisnyk E.V., Sidorenko L.V. et al. // Chem. Heterocycl. Comp. – 2006. – Vol. 42, №6. – P. 765-775.
8. Ukrainets I.V., Kolisnyk E.V., Sidorenko L.V. et al. // Chem. Heterocycl. Comp. – 2007. – Vol. 43, №3. – P. 326-333.

УДК 547.298.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5
СИНТЕЗ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНА АКТИВНОСТЬ N-R-АМИДОВ 4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1-ПРОПИЛ-1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
Л.В. Сидоренко, Е.В. Колесник, И.В. Українець, П.А. Безуглый
С целью определения влияния отдельных функциональных групп на противотуберкулезную активность хинолин-3-карбоксамидов осуществлен синтез N-R-амидов 4-гидрокси-2-оксо-1-пропил-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты. Проведенный микробиологический скрининг позволил установить, что метильная группа в положении 6 гексагидрохинолинового ядра полностью дезактивирует молекулу.

UDC 547.298.1:547.831.9:615.28:616.441:616-002.5
THE SYNTHESIS AND ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF 4-HYDROXY-2-OXO-1-PROPYL-1,2,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACID N-R-AMIDES
L.V.Sidorenko, Ye.V.Kolisnyk, I.V.Ukrainets, P.A.Bezugly
The synthesis of 4-hydroxy-2-oxo-1-propyl-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylic acid N-R-amides has been performed with the purpose of determination of the influence of some functional groups on antituberculous activity of quinoline-3-carboxamides. The microbiological screening performed has allowed to find that the methyl group in the 6 position of the hexahydroquinoline nucleus inactivates the molecule completely.