

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 54.057:547.831.9:547.551.4:616-002.5

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МОНОФТОРБЕНЗИЛАМІДІВ 1-R-4-ГІДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Л.В.Сидоренко, І.В.Українець, Т.В.Алексєєва

Національний фармацевтичний університет

Здійснено синтез 2'-, 3'- і 4'-фторбензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонних кислот, будова яких підтверджена даними елементного аналізу і спектроскопією ЯМР. Наведені результати вивчення протитуберкульозної активності синтезованих сполук.

При вивченні біологічних властивостей монофторзаміщених анілідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонних кислот нами були виявлені перспективні сполуки з високою антимікробною активністю відносно *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*, а також комплексу *Mycobacterium avium* [4-6]. Продовжуючи пошук структурно-біологічних закономірностей у ряду фторовмісних амідованих похідних 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонних кислот, наступний етап наших досліджень присвячений монофторзаміщеним бензиламидам.

Синтез таких сполук у принципі можливий за методикою, аналогічною одержанню анілідів [15], тобто амідуванням етилових ефірів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонних кислот (1) відповідними бензиламидами в умовах термолізу (схема). Однак, враховуючи високу схильність усіх бензиламінів, у тому числі і фторовмісних, легко утворювати солі з вуглекислою повітря, реакцію, що розглядається, зручніше проводити у спиртовому середовищі, недивлячись на те, що такий варіант значно триваліший за часом.

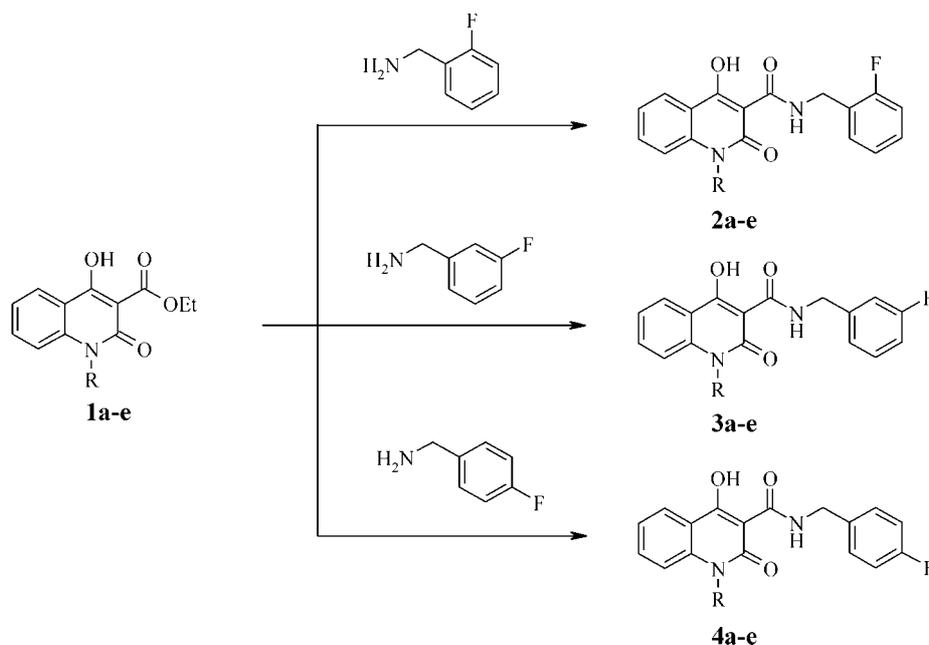
Одержані сполуки (табл. 1) представляють собою безбарвні кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення, практично нерозчинні у воді, добре розчинні у ДМФА і ДМСО, мало розчинні у спирті.

У спектрах ЯМР ^1H монофторбензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонних кислот (табл. 2) сигнали протонів більшості функціональних груп інтерпретуються досить легко. Труднощі виникають лише з віднесенням сигналів деяких ароматичних протонів, зок-

рема Н-6, Н-8 хінолону і протонів бензильного замісника, які у спектрах ЯМР ^1H проявляються у вигляді складного мультиплету загальною інтенсивністю 6Н на ділянці 7,0-7,5 м.д. При необхідності однозначне вирішення цієї задачі можливе лише з використанням спеціальних прийомів в експериментах з ядерного магнітного резонансу, наприклад, таких як подвійний резонанс [1]. На окреме обговорення заслуговують сигнали протонів метиленової групи бензильного фрагмента. У більшості спектрів монофторбензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонних кислот вони представляють собою теоретичні дублети, однак у деяких випадках (аміди **2a**, **3a**) розщеплюються у триплет з константою спінової взаємодії 3,0 Гц. Іншими словами, протони метиленової групи стають магнітно нееквівалентними, що і викликає відповідні зміни у спектрі. Зазвичай взаємодія між гемінальними (тобто зв'язаними з одним і тим же атомом вуглецю) протонами спостерігається у тому випадку, якщо метиленова група є частиною циклічної системи [1]. У нашому випадку це виключено, тому ефект, що спостерігається, вочевидь викликаний міцними внутрішньомолекулярними водневими зв'язками, наявність яких підтверджена рентгеноструктурним аналізом дуже близьких за будовою речовин — 1-фенілетиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонних кислот [13, 14].

Вивчення протитуберкульозних властивостей усіх синтезованих сполук здійснено в Національному інституті алергічних та інфекційних захворювань США в рамках програми ТААСФ (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility). Випробовування проведені *in vitro* на штаммах *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* ATCC 27294 з використанням радіометричної системи ВАС-ТЕС 460 та поживного середовища ВАСТЕС 12В [7-11] за детально описаною раніше методикою [3].

Мікробіологічні дослідження монофторбензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-



1-4: а R = H; б R = CH₃; в R = C₂H₅; г R = CH₂CH=CH₂; д R = C₃H₇; е R = C₄H₉

Схема

3-карбонових кислот (**2-4**) показали, що введення метиленової групи між карбамідною групою і монофторзаміщеним ароматичним кільцем приводить до повної втрати протитуберкульозних влас-

тивостей незалежно від положення атома фтору. Цікаво, що аналогічний ефект метиленова група викликає, коли вона знаходиться між хіноліновим ядром і карбанілідним угрупованням: фтораніліди

Таблиця 1

Характеристики монофторбензиламідів
1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2-4a-e)

Сполука	Емпірична формула	Т.пл., °С (ДМФА — етанол)	Вирахувано, %			Знайдено, %			Вихід, %
			С	Н	N	С	Н	N	
2а	C ₁₇ H ₁₃ FN ₂ O ₃	252-254	65,38	4,19	8,97	65,20	4,07	8,86	93
2б	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₃	165-167	66,25	4,63	8,58	66,28	4,51	8,77	90
2в	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₃	110-112	67,05	5,03	8,23	67,20	5,18	8,36	84
2г	C ₂₀ H ₁₇ FN ₂ O ₃	99-101	68,17	4,86	7,95	68,33	4,72	7,83	80
2д	C ₂₀ H ₁₉ FN ₂ O ₃	115-117	67,79	5,40	7,90	67,90	5,51	7,80	92
2е	C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₃	111-113	68,46	5,75	7,60	68,65	5,83	7,54	88
3а	C ₁₇ H ₁₃ FN ₂ O ₃	248-250	65,38	4,19	8,97	65,44	4,30	8,91	96
3б	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₃	167-169	66,25	4,63	8,58	66,12	4,72	8,48	92
3в	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₃	106-108	67,05	5,03	8,23	67,19	5,09	8,09	86
3г	C ₂₀ H ₁₇ FN ₂ O ₃	93-95	68,17	4,86	7,95	68,03	4,95	7,92	84
3д	C ₂₀ H ₁₉ FN ₂ O ₃	120-122	67,79	5,40	7,90	67,62	5,38	7,97	93
3е	C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₃	84-86	68,46	5,75	7,60	68,50	5,66	7,71	90
4а	C ₁₇ H ₁₃ FN ₂ O ₃	258-260	65,38	4,19	8,97	65,49	4,23	8,85	95
4б	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₃	144-146	66,25	4,63	8,58	66,34	4,57	8,64	90
4в	C ₁₉ H ₁₇ FN ₂ O ₃	117-119	67,05	5,03	8,23	67,26	5,15	8,31	84
4г	C ₂₀ H ₁₇ FN ₂ O ₃	109-111	68,17	4,86	7,95	68,22	4,77	7,88	88
4д	C ₂₀ H ₁₉ FN ₂ O ₃	150-152	67,79	5,40	7,90	67,70	5,46	7,96	92
4е	C ₂₁ H ₂₁ FN ₂ O ₃	103-105	68,46	5,75	7,60	68,40	5,68	7,68	86

Сpektри ЯМР ^1H монофторбензиламідів
1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2-4а-е)

Сполука	ОН (1H, с)	NHCH ₂ (1H, т)	Наром. хінолону		8,6-H + Наром. Bzl (6H, м)	NCH ₂ (2H)	R
			5-H (1H, д)	7-H (1H, т)			
2a	16,92	10,67	7,97	7,67	7,53-7,09	4,64 т	11,88 (1H, с, NH)
2б	16,90	10,63	7,99	7,68	7,55-7,11	4,60 д	3,66 (3H, с, Me)
2в	16,85	10,60	7,96	7,65	7,52-7,08	4,65 д	4,42 (2H, к, NCH ₂); 1,33 (3H, т, Me)
2г	16,91	10,64	7,97	7,69	7,50-7,07	4,62 д	5,98 (1H, м, CH=); 5,12 (2H, м, =CH ₂); 4,96 (2H, д, NCH ₂)
2д	16,88	10,59	7,98	7,69	7,52-7,10	4,60 д	4,35 (2H, т, NCH ₂); 1,67 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,00 (3H, т, Me)
2е	16,89	10,62	7,99	7,67	7,51-7,11	4,61 д	4,32 (2H, т, NCH ₂); 1,61 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 1,02 (3H, т, Me)
3a	16,96	10,69	7,96	7,69	7,54-7,05	4,61 т	11,85 (1H, с, NH)
3б	16,93	10,65	7,97	7,70	7,55-7,13	4,62 д	3,69 (3H, с, Me)
3в	16,90	10,61	7,98	7,68	7,53-7,10	4,60 д	4,43 (2H, к, NCH ₂); 1,31 (3H, т, Me)
3г	16,94	10,63	7,99	7,70	7,54-7,08	4,61 д	6,00 (1H, м, CH=); 5,15 (2H, м, =CH ₂); 4,97 (2H, д, NCH ₂)
3д	16,90	10,64	7,97	7,67	7,53-7,12	4,62 д	4,33 (2H, т, NCH ₂); 1,66 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,01 (3H, т, Me)
3е	16,94	10,60	7,98	7,69	7,51-7,08	4,60 д	4,31 (2H, т, NCH ₂); 1,63 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 1,00 (3H, т, Me)
4a	17,03	10,65	7,94	7,68	7,53-7,04	4,56 д	11,84 (1H, с, NH)
4б	16,98	10,67	7,96	7,70	7,56-7,07	4,58 д	3,69 (3H, с, Me)
4в	16,94	10,64	7,95	7,69	7,55-7,09	4,59 д	4,43 (2H, к, NCH ₂); 1,32 (3H, т, Me)
4г	16,99	10,68	7,97	7,71	7,56-7,09	4,60 д	5,95 (1H, м, CH=); 5,10 (2H, м, =CH ₂); 4,94 (2H, д, NCH ₂)
4д	17,01	10,65	7,96	7,70	7,54-7,11	4,58 д	4,34 (2H, т, NCH ₂); 1,65 (2H, м, NCH ₂ CH ₂); 1,01 (3H, т, Me)
4е	16,96	10,67	7,98	7,69	7,53-7,07	4,59 д	4,33 (2H, т, NCH ₂); 1,64 (4H, м, (CH ₂) ₂ Me); 1,03 (3H, т, Me)

1H-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-хінолін-3-оцтової кислоти також інертні по відношенню до *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* ATCC 27294 [2].

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР ^1H синтезованих сполук записані на приборі Bruker WP-100 SY (100 МГц) в розчині ДМСО- D_6 , внутрішній стандарт — ТМС. Етилові ефіри 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (**1**) одержані за методикою роботи [12].

Загальна методика одержання монофторбензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот (2-4 а-е). До розчину 0,01 Моль етилового ефіру відповідної 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (**1**) у 30 мл етанолу додають 0,011 Моль відповідного фторбензиламіну і кип'яють із зворотним холодильником протягом 4 год. Охолоджують, розбавляють

реакційну суміш водою і підкислюють HCl до pH 4. Осад, що виділяється, відфільтровують, промивають водою, сушать. Одержані монофторбензиламиди **2-4** кристалізують із суміші ДМФА — етанол.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено синтез монофторбензиламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот взаємодією етилових ефірів відповідних хінолін-3-карбонових кислот і фторбензиламінів у спиртовому середовищі. Хімічна будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу і спектроскопією ЯМР.

2. За результатами проведених мікробіологічних досліджень виявлено, що введення метилової групи між карбамідним угрупованням і монофторзаміщеним ароматичним ядром приводить до повної втрати протитуберкульозних властивостей незалежно від положення атома фтору.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кларидж Т.Д.В. *Сучасні методики ЯМР високого розділення в хімії* / Пер. з англ. під ред. О.В.Турова і Д.О.Пенського. — К., 2006. — 350 с.
2. Таран С.Г., Українець І.В., Каменецька О.Л. та ін. // *Вісник фармації*. — 2000. — №4 (24). — С. 3-6.
3. Українець І.В., Джарадат Нідаль Амін, Безуглий П.О. та ін. // *Вісник фармації*. — 2000. — №1 (21). — С. 13-15.
4. Українець І.В., Абдель Насер Х.Н. Дакках, Таран С.Г. и др. // *Фізіологічно активні речовини*. — 2000. — №1(29). — С. 18-21.
5. Українець І.В., Абдель Насер Х.Н. Дакках, Безуглий П.О. та ін. // *Вісник фармації*. — 2001. — №1 (25). — С. 9-12.
6. Українець І.В., Абдель Насер Х.Н. Дакках, Безуглий П.А. и др. // *Фармаком*. — 2002. — №2. — С. 71-74.
7. Collins K.S., Franzblau S.G. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1997. — Vol. 41. — P. 1004-1009.
8. Heifets L.B. *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections* / Ed. L.B.Heifets. — Boca Raton: CRC Press, 1991. — P. 89-122.
9. Inderleid C.B., Nash K.A. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. — 4-th ed. / Ed. V.Lorian. — Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. — P. 127-175.
10. Inderleid C.B., Salfinger M. *Manual of Clinical Microbiology* / Ed. P.R.Murray, E.J.Baron, M.A.Pfaller et al. — Washington D.C.: ASM Press, 1995. — P. 1385-1404.
11. Siddiqui S.H. *Clinical Microbiology Procedures Handbook* / Ed. H.D.Isenberg. — Washington D.C.: American Society for Microbiology, 1992. — Vol. 1. — P. 5.14.2-5.14.25.
12. Ukrainets I.V., Gorokhova O.V., Taran S.G. et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 1994. — Vol. 30, №7. — P. 829-836.
13. Ukrainets I.V., Taran S.G., Likhanova N.V. et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2000. — Vol. 36, №1. — P. 49-56.
14. Ukrainets I.V., Taran S.G., Likhanova N.V. et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2000. — Vol. 36, №1. — P. 57-61.
15. Ukrainets I.V., Taran S.G., Gorokhova O.V. et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2000. — Vol. 36, №2. — P. 166-169.

УДК 54.057:547.831.9:547.551.4:616-002.5

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОНОФТОРБЕНЗИЛАМИДОВ 1-R-4-ГИДРОКСИ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОХИНОЛИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Л.В.Сидоренко, И.В.Украинец, Т.В.Алексеева

Осуществлен синтез 2'-, 3'- и 4'-фторбензилами́дов 1-R-4-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновых кислот, строение которых подтверждено данными элементного анализа и спектроскопией ЯМР. Приведены результаты изучения противотуберкулезной активности синтезированных соединений.

UDC 54.057:547.831.9:547.551.4:616-002.5

THE SYNTHESIS AND STUDY OF THE ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF MONOFLUOROBENZYLAMIDES OF 1-R-4-HYDROXY-2-OXO-1,2-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS

L.V.Sidorenko, I.V.Ukrainets, T.V.Alexeeva

The synthesis of monofluorobenzylamides of 1-R-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carboxylic acids has been carried out. Their structure is confirmed by the elemental analysis and NMR ¹H spectra. The results of the study of the antituberculous activity of the compounds synthesized have been given.