

УДК 547.631.6.831+579.864

Л. В. Гришук, **Е. І. Іванов**, Г. М. Турянська¹, Д. Є. Степанов, В. П. Лозицький², В. О. Пушкіна²

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, відділ каталізу, Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна.

¹Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова, кафедра фармацевтичної хімії, вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна.

²Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І. І. Мечникова, вул. Церковна, 4, Одеса, 65003, Україна

СИНТЕЗ І АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ 2-RS-ХІНОЛІНІВ

Взаємодією 2-меркапто-3-нітро-4-фенілхінолінів з відповідними R-заміщеними фенацилбромідами отримані нові 2-RS-похідні 1,2-дигідро-3-нітро-4-фенілхінолін-2-ону. Вивчена антибактеріальна активність 2-(3-нітро-4-феніл-6-хлорохінолін-2-іл-сульфаніл)-1-(2,3-дигідробензо[1,4]-діоксан-6-іл)-етанону у відношенні до штамів збудника холери. Виявлена повна інгібіція росту вібріонів еталонного токсигенного штаму збудника холери *Vibrio cholerae cholerae* 569В.

Ключові слова: заміщений хінолін, антибактеріальна активність, токсигенний штам, холерний вібріон.

У сучасному арсеналі антибактеріальних хімотерапевтичних препаратів важливе місце належить препаратам на основі хінолінів [1–3].

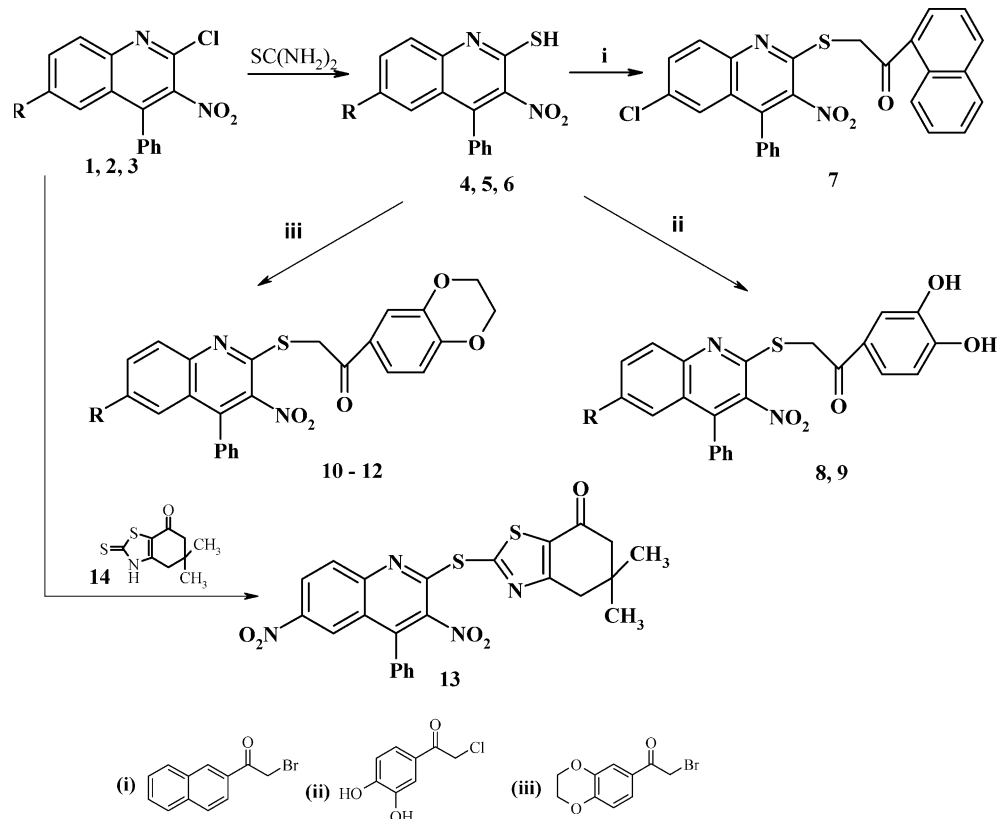
Взаємодією 2-меркапто-3-нітро-4-фенілхінолінів з заміщеними фенацилбромідами отримані нові 2-RS-хіноліни – потенційні ефективні антибактеріальні засоби. Раніше [4, 5] ми повідомляли про синтез таких похідних змішуванням розчину відповідного 2-меркаптохіноліну у етиловому спирті з надлишком заміщеного фенацилброміду у присутності еквімолярної кількості натрій гідроксиду при кімнатній температурі.

В продовження цієї роботи аналогічно синтезовані сполуки (7–12). Сполуки (4, 5, 6) – 3-нітро-6-R-4-фенілхінолін-2-тіоли (схема), отримували кип'ятінням відповідних 2-хлоропохідних хіноліну (1, 2, 3) з тіосечовиною у ізопропіловому спирті за методом [6].

Алкілування хінолін-2-тіолів (4, 5, 6) заміщеними фенацилбромідами триває близько 30–40 хвилин при кімнатній температурі (контроль за перебігом реакції здійснювали методом ТШХ), після чого реакційну суміш залишали для кристалізації. Виходи кінцевих продуктів реакції – 60–75%.

2-(3,6-Динітро-4-фенілхінолін-2-ілсульфаніл)-5,5-диметил-5,6-дигідро-4Н-бензотіазол-7-он (13) [5], потенційний антимікробний засіб [7, 8], отримали, виходячи із 3,6-динітро-4-феніл-2-хлорохіноліну (3) і 5,5-диметил-2-тіоксо-2,3,5,6-тетрагідро-4Н-бензотіазол-7-ону (14) кип'ятінням реакційної суміші у сухому ацетонітрилі з каталітичною кількістю 18-крауна-6. Сполука (14) виділена у результаті кип'ятіння 2-хлор-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагідротіазол-7-ону з тіосечовиною у етиловому спирті.

Схема



Будову синтезованих сполук підтверджено методами мас-спектрометрії, ІЧ спектроскопії і спектроскопії ¹H ЯМР.

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук (7–13) приведені в таблиці 1.

У мас-спектрах синтезованих сполук (7–13) інтенсивність піків молекулярних іонів коливається у межах 5–23%. Основні первинні процеси фрагментації молекулярних іонів пов'язані з розпадом нітрогрупи у третьому положенні та замісника у другому положенні молекули хіноліну.

У спектрах ¹H ЯМР сполук (7–9, 11, 13) присутні сигнали аліфатичних метиленових протонів: — синглети в області 4.76 – 5.12 м.д. При порівнянні спектрів сполук (8) і (9) спостерігається незначний зсув сигналів метиленових протонів у область слабого поля, наприклад: 4.87 м.д. (6-хлорохінолін 8) і 5.0 м.д. (6-нітрохінолін 9). За наявності нафталенового замісника (сполука 7) у спектрі молекули спостерігається зсув сигналу метиленових протонів у область більш слабого поля — 5.12 м.д. У спектрі бензотіазол-7-ону (сполука 13) присутні 2 синглети метиленових протонів 2.94 м.д. і 2.52 м.д., синглет протонів двох CH₃-груп — 1.13 м.д.

Таблиця 1

Дані елементного аналізу, ІЧ спектроскопії, мас-спектрометрії, температура топлення і вихід сполук (7 – 13)

Сполука	Брутто-формула	Знайдено, % Розраховано, %				Т.пл., °С	ІЧ спектр, ν , cm^{-1} KBr	M ⁺ **	Вихід, %
		C	H	Hal	N				
7	$\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$	$\frac{66.80}{66.87}$	$\frac{3.59}{3.53}$	$\frac{7.39}{7.31}$	$\frac{5.72}{5.78}$	$\frac{6.66}{6.61}$	1660, 1580, 1520, 1330, 2920	484	75.1
8	$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$	$\frac{59.23}{59.17}$	$\frac{3.20}{3.24}$	$\frac{7.63}{7.59}$	$\frac{6.05}{6.00}$	$\frac{6.82}{6.87}$	1300, 1580, 1650, 3020	466	60.0
9	$\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$	$\frac{57.81}{57.86}$	$\frac{3.13}{3.17}$	—	$\frac{8.85}{8.80}$	$\frac{6.68}{6.72}$	1290, 1580, 1640, 3000	477	57.3
10	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$	$\frac{55.82}{55.88}$	$\frac{3.12}{3.19}$	$\frac{14.81}{14.87}$	$\frac{5.27}{5.21}$	$\frac{5.91}{5.97}$	1650, 1580, 1510, 1380, 1260	536	62.2
11	$\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$	$\frac{60.96}{60.92}$	$\frac{3.44}{3.48}$	$\frac{7.14}{7.19}$	$\frac{5.63}{5.68}$	$\frac{6.45}{6.50}$	1650, 1580, 1520, 1380, 1260	492	59.8
12	$\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$	$\frac{59.59}{59.64}$	$\frac{3.45}{3.40}$	—	$\frac{8.30}{8.35}$	$\frac{6.42}{6.37}$	1650, 1580, 1510, 1380, 1250	503	64.3
13	$\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$	$\frac{56.84}{56.91}$	$\frac{3.52}{3.58}$	—	$\frac{11.00}{11.06}$	$\frac{12.71}{12.66}$	1650, 1580, 1510, 1310, 2920	506	16.1

*Розчинник – етиленгліколь

**Значення M⁺ приведені для частинок, що містять ізотопи Cl^{35} і Br^{79}

При вивченні біологічної активності 2-(3-нітро-4-феніл-6-хлорохінолін-2-іл-сульфаніл)-1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)етанону (сполука **11**) по відношенню до збудника холери як тест-мікроорганізми використали 18-ти годинні культури 2-х штамів холерних вібріонів з музею бактеріальних культур УкрНДПЧІ – еталонний токсигенний штам *Vibrio cholerae cholerae* 569В і штам поточного виділення *Vibrio cholerae* Eltor 496 (таблиця 2), який був ізольований в період епідускладень з захворювання холерою у м. Одесі 1994–1995 рр.

У результаті дослідження виявлено повне гальмування росту холерних вібріонів *Vibrio cholerae cholerae* 569В у порівнянні з контролем. Для штаму поточного виділення *Vibrio cholerae* Eltor 496 гальмування росту холерних вібріонів сполукою (**11**) становило 19,3%.

Таблиця 2

Антибактеріальна активність сполуки **11** по відношенню до збудників холери

Тест штаму	Середня кількість КУО* в дослідних зразках	Середня кількість КУО в контрольних зразках	Гальмування росту у порівнянні з контролем (%)
<i>Vibrio cholerae cholerae</i> 569В	0	28	100
<i>Vibrio cholerae</i> Eltor 496	61	83	19.3

* КУО – колонієутворююча одиниця

Експериментальна частина

Мас-спектри синтезованих сполук зареєстровані на мас-спектрометрі МХ-1321 з використанням системи прямого введення зразка з енергією іонізуючого випромінювання 70 еВ. ФАВ мас-спектр сполуки (**13**) записано на приладі VG Analytical 7070EQ. ІЧ спектри отриманих сполук зареєстровані на приладі Record M-80 в таблетках КВг. Спектри ЯМР ¹Н зареєстровані на приладі Varian-VXR-300 (300 МГц) в розчинах DMSO-d₆, з ТМС як внутрішній стандарт. Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю синтезованих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 (елюент етилацетат-гексан, 1:3, 1:5).

Антибактеріальну активність **2-(3-нітро-4-феніл-6-хлорохінолін-2-іл-сульфаніл)-1-(2,3-дигідробензо-[1,4]діоксан-6-іл)етанону (11)** вивчали за наступною методикою: готували суспензію з концентрацією 10⁹ КУО/мл за оптичним стандартом мутності і двократним титруванням у фізіологічному розчині доводили кінцеву концентрацію до 10³ КУО/мл. Кожний штам дозовано (по 0,1 мл – 100 мікробних клітин) висівали одночасно на 4 чашки лужного агару з додаванням досліджуваного препарату. В 2 контрольні чашки до агару препарат не додавали. Термостатування проводили при 37°C протягом 24 годин і підраховували кількість колоній вібріонів, що вирости.

2-(3-Нітро-4-феніл-6-хлорохінолін-2-іл-сульфаніл)-1-нафтален-1-іл-етанон (7) отриманий за методикою [4] із 2-меркапто-3-нітро-4-феніл-6-хлорохіноліну (**5**) і 2-бromo-1-нафтален-2-іл-етанону. Спектр ЯМР¹Н, δ, м.ч.: Спектр ЯМР¹Н, δ, м.ч.: 7.35 – 8.87 м (15Н, аром.), 5.12 с (2Н, СН₂).

2-(3-Нітро-4-феніл-6-хлорохінолін-2-іл-сульфаніл)-1-(3,4-дигідрокси-феніл)-етанон (8) одержували аналогічно **7** із сполуки (**5**) і 2-хлоро-1-

(3,4-дигідроксифеніл)етанону. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 9.31 с (1H, OH), 9.85 с (1H, OH), 6.86 – 7.82 м (11H, аром.), 4.87 с (2H, CH₂).

1-(3,4-Дигідроксифеніл)-2-(3,6-динітро-4-фенілхінолін-2-іл-сульфаніл)-етанон (9) отримували аналогічно **(8)** із 3,6-динітро-2-меркапто-4-фенілхіноліну **(6)** і 2-хлоро-1-(3,4-дигідроксифеніл)етанону. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 10.05 с (1H, OH), 9.45 с (1H, OH), 7.30 – 8.80 м (11H, аром.), 5.0 с (2H, CH₂).

2-(6-Бromo-3-нітро-4-фенілхінолін-2-іл-сульфаніл)-1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)етанон (10) виділений за методикою [4] із 6-бром-2-меркапто-3-нітро-4-фенілхіноліну **4** і 2-бromo-1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-етанону.

2-(3-Нітро-4-феніл-6-хлорохінолін-2-іл-сульфаніл)-1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)етанон (11) отримано із сполуки **(5)** і 2-бromo-1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)етанону за методом [4]. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 6.99 – 8.28 м (11H, аром.), 4.76 с (2H, CH₂), 4.38 м (2H, OCH₂), 4.31 – 4.38 м (4H, OCH₂CH₂O).

1-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-2-(3,6-динітро-4-фенілхінолін-2-іл-сульфаніл)етанон (12) одержали аналогічно **(10)** із сполуки **(6)** і 2-бromo-1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)етанону.

2-(3,6-Динітро-4-фенілхінолін-2-іл-сульфаніл)-5,5-диметил-5,6-дигідро-4H-бензотіазол-7-он (13). Суміш 0.213 г (0.001 моль) 5,5-диметил-2-тіоксо-2,3,5,6-тетрагідро-4H-бензотіазол-7-ону, 0.329 г (0.001 моль) 3,6-динітро-4-феніл-2-хлорохіноліну **(3)**, 0.6 г K₂CO₃ і каталітичну кількість 18-крауна-6 кип'ятили при перемішуванні у 10 мл сухого ацетонітрилу 4 год. Після охолодження реакційну суміш фільтрували і до фільтрату доливали 50 мл води. Утворений осад фільтрували, кип'ятили у 10 мл етилового спирту 10 хвилин, далі фільтрували гарячим. Залишок на фільтрі кристалізували з етиленгліколю. Отримали 0.080 г продукту. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 7.51-8.70 м (8H, аром.), 2.94 с (2H, 4-CH₂), 2.52 с (2H, 6-CH₂), 1.13 с (6H, 2CH₃).

Література

1. *Fluoronaphthyridines and Quinolones as Antibacterial Agents. 2. Synthesis and Structure – Activity Relationships of New 1-tert-Butyl 7- Substituted Derivatives* / D. Bouzard, Di Cesare P., M. Essiz, J. P. Jacquet, J. R. Kiechel, P. Remuzon, A. Weber, T. Oki, M. Masuyoshi, R. E. Kessler, J. Fung-Toms, Desiderio J. // *J. Med. Chem.* – 1990 – Vol. 33, № 5. – P. 1344–1352.
2. *Бондарева Н. С., Буданов С. В.* Новые фторхинолоны: особенности анти-микробного действия и фармакокинетика // *Антибиотики и химиотерапия.* – 1998. – Т. 43, № 8. – С. 28–33.
3. *Мокрушина Г. А., Чарушин В. Н., Чулахин О. Н.* Взаимосвязь структуры и антибактериальной активности в ряду фторхинолонов (обзор) // *Хим.-фарм. журн.* – 1995 – Т. 29, № 9. – С. 5–19.
4. *О структуре* продуктов термоліза некоторых производных 2-меркаптохинолинов в кипящем ДМФА / Л. В. Гришук, Э. И. Иванов, Р. И. Зубатюк, О. В. Шишкин, Р. Ю. Иванова, И. М. Ракипов // *Укр. хим. журн.* – 2004. – Т. 70, № 12. – С. 95–100.
5. *Synthesis and antibacterial activity of new 2-RS-quinolines* / E. I. Ivanov, L. V. Grishchuk, A. M. Turyanskaya, D. E. Stepanov, V. P. Lozitsky, V. A. Pushkina, A. V. Mazepa // *International conf. “Chemistry of nitrogen containing heterocycles CNH-2006”.* – Kharkiv, – 2006. – Abstract. – P. 235.
6. *4-Арил-3-нітро-6-R-2-хлорохіноліни* та продукти їх взаємодії з деякими N- і S-нуклеофілами / Л. В. Гришук, Е. І. Іванов, Г. М. Турянська, С. П. Красношока, Р. Ю. Іванова // *Укр. хим. журн.* – 2003. – Т. 69, № 2. – С. 116–119.
7. *Синтез* некоторых производных 2-аминотиазола / С. И. Завьялов, Н. Е. Кравченко, Г. И. Ежова, Л. Б. Куликова, А. Г. Завозин, О. В. Дорофеева // *Хим.-фарм. журн.* – 2007. – Т. 41, № 2. – С. 45–48.
8. *Синтез* и антимикробная активность производных 4,5,6,7-тетрагидробензотиазолон-7; 5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиазоло[5,4-с]азепин-8-она и 7,7-диметил-4,5,7,8-тетрагидро-6H-фураза-

но[3,4-с]азепин-4-она / Э. И. Иванов, И. П. Конуп, А. А. Конуп, Д. Е. Степанов, Л. В. Гришук, В. В. Высоцкая // Хим.-фарм. журн. – 1993. – Т. 27, № 7. – С. 37–39.

Л. В. Гришук, Э. И. Иванов, А. М. Турянская, Д. Е. Степанов, В. П. Лоцицкий, В. А. Пушкина

Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, отдел катализа, Люстдорфская дорога, 86, Одесса, 65080, Украина.

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, кафедра фармацевтической химии, ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина.

Украинский научно-исследовательский противочумный институт им. И. И. Мечникова, ул. Церковная, 4, Одесса, 65003, Украина.

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 2-RS-ХИНОЛИНОВ

Резюме

Взаимодействием 2-меркапто-3-нитро-4-фенилхинолинов с соответствующими R-замещенными фенацилбромидами получены новые 2-RS-производные 1,2-дигидро-3-нитро-4-фенилхинолин-2-она. Изучена антибактериальная активность 2-(3-нитро-4-фенил-6-хлорхинолин-2-ил-сульфанил)-1-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксан-6-ил)этанона по отношению к штаммам возбудителя холеры. Обнаружено полное ингибирование роста вибрионов эталонного токсигенного штамма *Vibrio cholerae cholerae* 569B.

Ключевые слова: замещенный хинолин, антибактериальная активность, токсигенный штамм, холерный вибрион

L. V. Grishchuk, E. I. Ivanov, A. M. Turyanskaya, D. E. Stepanov, V. P. Lozitsky, V. A. Pushkina

A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Department of catalysis, 86, Lustdorfskaya doroga, Odessa, 65080, Ukraine.

I. I. Mechnikov Odessa National University, Department of the pharmaceutical chemistry, 2, str. Dvoryanskaya, Odessa, 65026, Ukraine.

I. I. Mechnikov Ukrainian Research Anti-Plague Institute, 4, Tserkovnaya Street, Odessa, 65003, Ukraine.

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NEW 2-RS-QUINOLINES

Summary

The new 2-RS-derivatives of 1,2-dihydro-3-nitro-4-phenylquinoline-2-ones were obtained by interaction of 2-mercapto-3-nitro-4-phenylquinoline-2-one with corresponding R-substituted phenacylbromides. Antibacterial activity of 2-(6-chloro-4-phenyl-3-nitroquinoline-2-yl-sulfanyl)-1-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl)ethanone against choleraic agents was studied. Full inhibition of growth of choleraic vibrios of standard toxigenic strain *Vibrio cholerae cholerae* 569B was discovered.

Keywords: substituted quinoline, antibacterial activity, toxigenic strain, vibrio cholerae.