

УДК 54.057:547.831.7

НОВИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 3-СУЛЬФОНІЛАМІДО-6-ФТОРОХІНОЛІН-4-ОНІВ

В.Ю.Гудіна, О.В.Силін, С.М.Коваленко, І.О.Журавель

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: kosn@ukrfa.kharkov.ua

Ключові слова: реакція Гоулда-Якобса; сульфоніламіди; 6-фторохінолони

Вперше за реакцією Гоулда-Якобса одержані 3-сульфоніламідохінолін-4-они, з яких у подальшому синтезовані ряди 3-сульфоніламідів- N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-онів.

A NEW METHOD OF SYNTHESIS OF 3-SULFONYLAMIDO-6-FLUOROQUINOLIN-4-ONES DERIVATIVES

V.Yu.Gudina, O.V.Sylin, S.M.Kovalenko, I.O.Zhuravel

For the first time 3-sulfonylamidoquinolin-4-ones have been obtained by the Gould-Jacobs reaction, with the further synthesis of the series of 3-sulfonylamido- N^1 -alkyl-7-dialkylamino-6-fluoroquinolin-4-ones.

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 3-СУЛЬФОНИЛАМИДО-6-ФТОРОХИНОЛИН-4-ОНОВ

В.Ю.Гудина, А.В.Силин, С.Н.Коваленко, И.А.Журавель

Впервые по реакции Гоулда-Якобса получены 3-сульфониламидохинолин-4-оны, из которых далее синтезированы ряды 3-сульфониламидов- N^1 -алкил-7-диалкиламино-6-фторохинолин-4-онов.

Продовжуючи дослідження щодо вивчення нових класів фторохінолонів як високоефективних антибактеріальних агентів [1], доцільно, на наш погляд, звернути увагу на похідні хінолон-3-сульфонокислот, а саме на 3-сульфоніламіди, які в своїй структурі поєднують декілька фармакофорів, типових для антимікробних засобів.

Вперше синтез хінолон-3-сульфонокислот було розглянуто в роботі [2], де застосована доволі складна стратегія з використанням сульфатного захисту сульфонової кислотної функції.

Однак такий підхід не дозволяє селективно трансформувати сульфонокислоту до сульфоніламідів (схема 1).

У роботі [3] розглянуто шлях формування хінолонового циклу з готовим сульфамідним угрупованням (схема 2).

У наступних роботах [4-6] дослідники одержували сульфаміди завдяки введенню сульфогрупи в структуру хіноліну чи хінолону (схема 3).

Таким чином, усі досі існуючі підходи до синтезу сульфамідів хінолонів є трудомісткими і практично не дозволяють виходити на похідні 7-аміно-6-фторохінолонів через недостатню селективну взаємодію у разі використання 6,7-дифторохінолонових фрагментів.

Предметом даного дослідження нами обрано розробку методу синтезу 3-сульфоніламідів- N^1 -

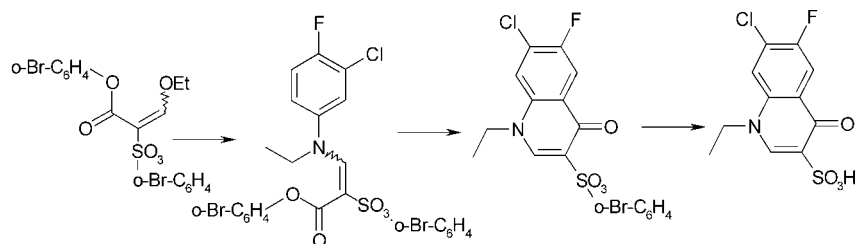


Схема 1

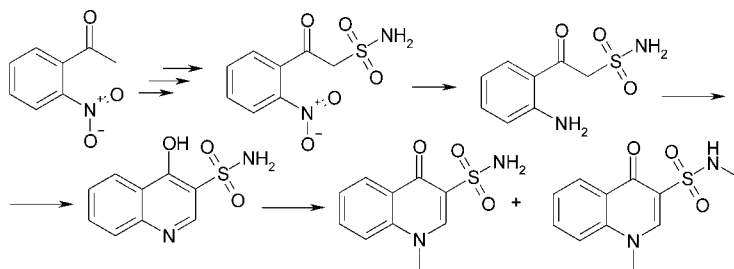


Схема 2

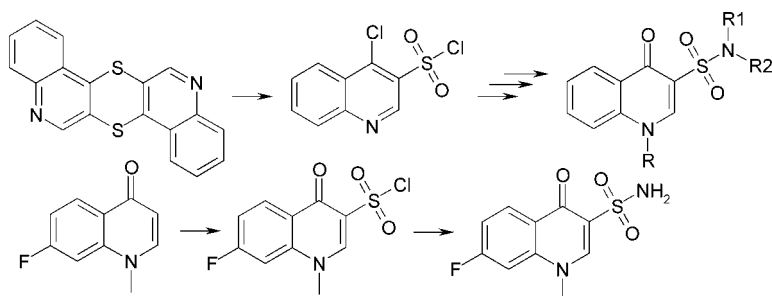


Схема 3

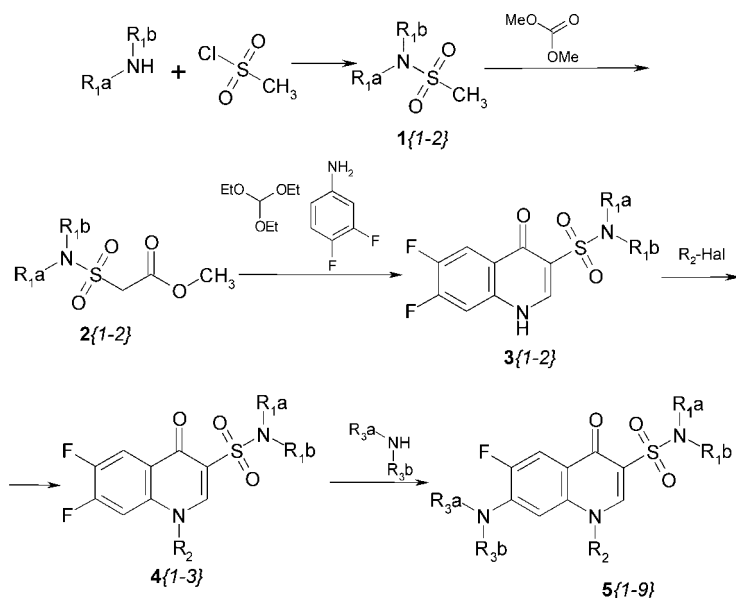


Схема 4

алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-онів. Важливо було запропонувати простий, ефективний і доступний підхід з високою селективністю периферійних трансформацій. Для вирішення даного синтетичного завдання нами розглянуто можливість використання того ж синтетичного підходу, який застосовано в нашій попередній роботі [1], а саме формування хінолонового ядра за реакцією Гоулда-Якобса [7].

Синтез цільових сполук здійснювали за схемою 4.

Естери сульфоніламідооцтової кислоти **2{1-2}**, синтез яких раніше здійснювали з використанням

важкодоступного хлоросульфонілацетату [8, 9], були одержані із відповідних метилсульфоніламідів **1{1-2}** в умовах реакції Кляйзена. Як вже було зазначено, принциповою стадією в схемі є синтез хінолонового ядра за реакцією Гоулда-Якобса. Нами розроблено трикомпонентний “однореакторний” протокол цієї реакції — взаємодія метиленактивних естерів **2{1-2}** з ортоестером і 3,4-дифтороаніліном [1] (схема 5).

Утворення 3-сульфоніламідо-6,7-дифторохінолін-4-онів **3{1-2}** підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ- та ¹H-ЯМР-спектроскопії (табл. 1, 2).

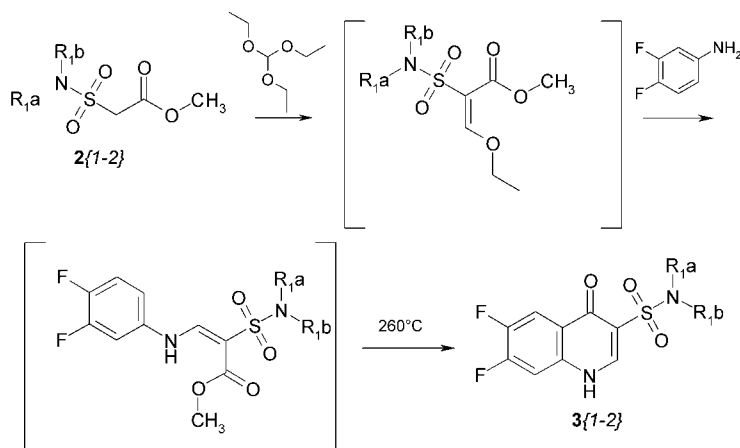
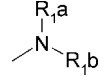
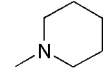
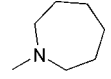


Схема 5

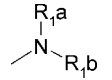
Таблиця 1

Характеристики 3-сульфоніамідо-6,7-дифторохінолін-4-онів 3{1-2}

Сполука		Мол. формула, М.м.	N, %, розр./експ.	Вихід, %	Т. пл., °C
3{1}		C ₁₄ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₃ S, 328.34	8.53/8.57	49	>300
3{2}		C ₁₅ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₃ S, 342.37	8.18/8.21	55	>300

Таблиця 2

¹H-ЯМР та ІЧ-спектри 3-сульфоніамідо-6,7-дифторохінолін-4-онів 3{1-2}

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.д.					ІЧ, ν, см ⁻¹	
	H-2 (s, 1H)	H-5 (dd, 1H)	H-8 (dd, 1H)	N ¹ -H (br.s, 1H)		ν N-H, ν C-H _{Ar} , ν C-H _{Alk}	ν C=O, ν C=C
3{1}	8.52	8.02	7.70	12.6	3.13 (m, 4H), 1.47 (m, 6H)	3251, 3132, 2935	1617, 1541
3{2}	8.57	8.00	7.68	12.5	3.25 (m, 4H), 1.55 (m, 8H)	3214, 3075, 2983, 2860	1609, 1545

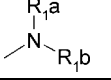
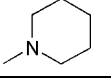
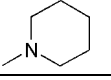
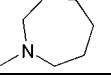
Оскільки обрані нами структури не мають сульф-аніламідної NH групи, реакція алкілування не зазнає жодних ускладнень і відбувається по атому N¹ [10, 11] з утворенням 3-сульфоніамідо-N¹-алкіл-6,7-дифторохінолін-4-онів 4{1-3} (табл. 3). В ¹H-ЯМР-спектрах продуктів реакції відсутній сигнал

NH-протону, натомість з'являються сигнали алкільних замісників відповідної мультиплетності, а сигнал протону зазнає суттєвої слабкопольної зміни в 8-му положенні хінолону (табл. 4).

Для одержання цільових продуктів нами було використано методику, опубліковану раніше [1],

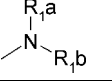
Таблиця 3

Характеристики 3-сульфоніамідо-N¹-R₂-6,7-дифторохінолін-4-онів 4{1-3}

Сполука		R ₂	Мол. формула, М.м.	N, %, розр./експ.	Вихід, %	Т. пл., °C
4{1}		CH ₃	C ₁₅ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₃ S, 342.37	8.18/8.23	85	299-300
4{2}		C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₃ S, 356.39	7.86/7.90	79	218-219
4{3}		CH ₃	C ₁₆ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₃ S, 356.39	7.86/7.81	88	279-280

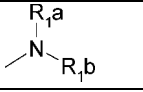
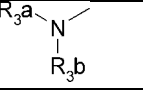
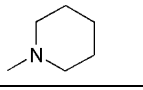
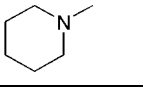
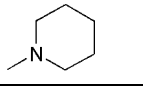
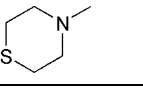
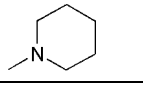
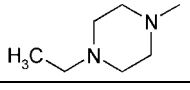
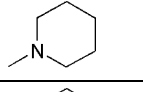
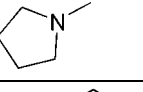
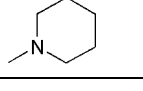
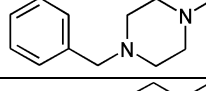
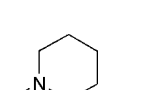
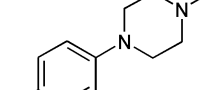
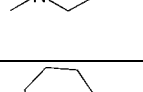
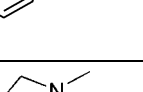
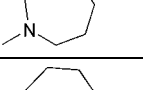
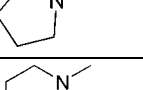
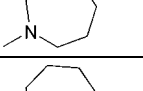
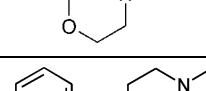
Таблиця 4

¹H-ЯМР та ІЧ-спектри 3-сульфоніамідо-N¹-R₂-6,7-дифторохінолін-4-онів 4{1-3}

Сполука	Хімічний зсув, δ, м.д.					ІЧ, ν, см ⁻¹	
	H-2 (s, 1H)	H-5 (dd, 1H)	H-8 (dd, 1H)	N ¹ -R ₂		ν C-H _{Ar} , ν C-H _{Alk}	ν C=O, ν C=C
4{1}	8.60	8.15...7.92		3.12 (m, 4H), 1.48 (m, 6H)	3.90 (s, 3H)	3065, 2962, 2883	1622, 1607
4{2}	8.61	8.18...8.02		3.15 (m, 4H), 1.45 (m, 6H)	1.33 (t, 3H), 4.40 (q, 2H)	3051, 2963, 2860	1620, 1603
4{3}	8.61	8.08	7.98	3.30 (m, 4H), 1.58 (m, 8H)	3.90 (s, 3H)	3054, 2955, 2870	1625, 1600

Таблиця 5

Характеристики 3-сульфоніамідо- N^1 - R_2 -6-фторо-7-діалкіламінозаміщених хінолін-4-онів 5{1-9}

Сполука		R_2		Мол. формула, М.м.	N, %, розр./експ.	Вихід, %	Т. пл., °C
5{1}		CH ₃		C ₂₀ H ₂₆ FN ₃ O ₃ S, 407.51	10.31/10.33	84	215-216
5{2}		CH ₃		C ₁₉ H ₂₄ FN ₃ O ₃ S ₂ , 425.55	9.87/9.85	91	250-251
5{3}		CH ₃		C ₂₁ H ₂₉ FN ₄ O ₃ S, 436.55	12.83/12.86	79	181-183
5{4}		C ₂ H ₅		C ₂₀ H ₂₆ FN ₃ O ₃ S, 407.51	10.31/10.35	94	192-193
5{5}		C ₂ H ₅		C ₂₇ H ₃₃ FN ₄ O ₃ S, 512.65	10.93/10.91	81	169-171
5{6}		C ₂ H ₅		C ₂₇ H ₃₃ FN ₄ O ₄ S, 528.65	10.60/10.64	85	220-221
5{7}		CH ₃		C ₂₀ H ₂₆ FN ₃ O ₃ S, 407.51	10.31/10.33	92	172-173
5{8}		CH ₃		C ₂₀ H ₂₆ FN ₃ O ₄ S, 423.51	9.92/9.89	86	211-212
5{9}		CH ₃		C ₂₇ H ₃₃ FN ₄ O ₃ S, 512.65	10.93/10.94	89	158-160

а саме нагрівання вихідних сполук у середовищі диметилсульфоксиду з використанням DBU (1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундецену-7) в якості основи. Запропонований метод як і в попередньому випадку показав добрі результати і може бути рекомендований як загальний метод синтезу 3-сульфонілпохідних N^1 -алкіл-6-фторо-7-діалкіламінозаміщених хінолін-4-онів. Структура сполук 5{1-9} підтверджена даними елементного аналізу, ^1H -ЯМР- та ІЧ-спектроскопії (табл. 5, 6).

Експериментальна частина

Всі розчинники та реагенти одержані з комерційних джерел. Температури плавлення (°C) визначали за допомогою приладу Кофлера. ІЧ-спектри записані на приладі FT-IR Bruker Tensor-27 в таблетках KBr. Спектри ^1H -ЯМР одержані на приладі Varian Mercury (200 MHz) в DMSO- d_6 , внутрішній стандарт — TMS.

Загальна методика синтезу метилсульфоніамідоацетатів 2{1-2}. До суміші відповідного аміну (0,1 Моль) та K_2CO_3 (0,4 Моль, 55,2 г) в 200 мл діоксану при охолодженні додавали метилсульфонілхлорид (0,1 Моль, 7,7 мл). Суміш кип'ятили

протягом 4 год, відфільтрували, упарювали до 1/4 об'єму.

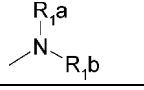
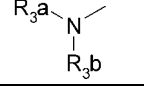
Отриманий таким чином розчин метилсульфоніамідів 1{1-2} додавали до суміші диметилкарбонату (0,3 Моль, 27 г), NaH (0,2 Моль, 8 г 60%) в 100 мл діоксану, кип'ятили протягом 8 год. Далі до реакційної суміші додавали при охолодженні 20 мл оцтової кислоти, 200 мл води, екстрагували хлороформом (3 по 100 мл). Об'єднані екстракти випарювали і досушували під глибоким вакуумом. Продукт далі використовували без додаткової очистки. Вихід становить 60-80%.

Загальна методика синтезу 3-сульфоніамідо-6,7-дифторохінолін-4-онів 3{1-2}. Суміші відповідного метилового естеру сульфоніамідооцтової кислоти 2{1-2} (0,1 Моль), триетилортоформиату (0,1 Моль, 14,8 г) та 3,4-дифтороаніліну (0,1 Моль, 12,9 г) кип'ятили протягом 2 год. Далі до реакційної суміші додавали 200 мл дифенілового етеру, кип'ятили впродовж 1 год при температурі 255°C. Після охолодження осад відфільтрували, промивали пропанолом-2 і кристалізували із ДМФА.

Загальна методика синтезу 3-сульфоніамідо- N^1 - R_2 -6,7-дифторохінолін-4-онів 4{1-3}. В 30 мл

Таблиця 6

 ^1H -ЯМР та ІЧ-спектри 3-сульфоніламідо- N^1 - R_2 -6-фторо-7-діалкіламінозаміщених хінолін-4-онів 5{1-9}

Сполука	Хімічний зсув, δ , м.д.						ІЧ, ν , cm^{-1}	
	H-2 (с, 1H)	H-5 (д, 1H)	H-8 (д, 1H)		N^1 - R_2		ν C-H _{Ar} , ν C-H _{Alk}	ν C=O, ν C=C
5{1}	8.48	7.74	7.00	3.10 (m, 4H), 1.45 (m, 6H)	3.90 (s, 3H)	3.20 (m, 4H), 1.65 (m, 6H)	3044, 2931, 2850	1619, 1595, 1543
5{2}	8.50	7.75	7.07	3.13 (m, 4H), 1.46 (m, 6H)	3.91 (s, 3H)	3.50 (m, 4H), 2.78 (m, 4H)	3043, 2936, 2850	1619, 1542
5{3}	8.50	7.75	7.00	3.12 (m, 4H), 1.46 (m, 6H)	3.90 (s, 3H)	3.25 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.39 (q, 2H), 1.02 (t, 3H)	3060, 2935, 2850, 2822	1619, 1592, 1543
5{4}	8.40	7.66	6.55	3.12 (m, 4H), 1.45 (m, 6H)	1.40 (t, 3H), 4.35 (q, 2H)	3.53 (m, 4H), 1.98 (m, 4H)	3056, 2978, 2942, 2858	1622, 1583, 1543
5{5}	8.48	7.75	7.05	3.13 (m, 4H), 1.45 (m, 6H)	1.35 (t, 3H), 4.40 (q, 2H)	7.34 (m, 5H), 3.54 (s, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.55 (m, 4H)	3044, 2948, 2838, 2814	1616, 1587
5{6}	8.50	7.80	7.10	3.14 (m, 4H), 1.45 (m, 6H)	1.37 (t, 3H), 4.44 (q, 2H)	6.95 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.21 (m, 4H), 2.55 (m, 4H)	3037, 2935, 2820	1619
5{7}	8.42	7.65	6.49	3.30 (m, 4H), 1.55 (m, 8H)	3.84 (s, 3H)	3.51 (m, 4H), 1.94 (m, 4H)	3060, 2924, 2853	1630, 1584
5{8}	8.50	7.78	7.00	3.30 (m, 4H), 1.57 (m, 8H)	3.90 (s, 3H)	3.77 (m, 4H), 3.25 (m, 4H)	3059, 2925, 2850	1628, 1591
5{9}	8.50	7.75	7.00	3.30 (m, 4H), 1.55 (m, 8H)	3.89 (s, 3H)	7.31 (m, 5H), 3.54 (s, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.55 (m, 4H)	3044, 2927, 2851	1617, 1588

диметилформаміду розчиняли вихідний 3-сульфоніламідо-6,7-дифторохінолін-4-он 3{1-2} (0,025 Моль), додавали відповідний алкілгалогенід (0,03 Моль) і калію карбонат (0,1 Моль, 13,8 г). Реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 4 год, охолоджували і розбавляли водою (100 мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом (2 по 20 мл) і висушували.

Загальна методика синтезу 3-сульфоніламідо- N^1 - R_2 -7-діалкіламінозаміщених 6-фторохінолін-4-онів 5{1-9}. В 3 мл диметилсульфоксиду розчиняли вихідний 3-сульфоніламідо- N^1 - R_2 -6,7-дифторохінолін-4-он 4{1-3} (0,001 Моль), додавали відповідний вторинний амін (0,0012 Моль) і DBU (0,0013 Моль, 200 мг). Реакційну суміш нагрівали при 60°C і постійному перемішуванні протягом 5 год. Після

охолодження масу розбавляли водою (10 мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою (3 по 5 мл) і висушували.

Висновки

Розроблено новий ефективний та простий метод одержання 3-сульфоніламідо- N^1 -алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-онів з побудовою хінолінового ядра за реакцією Гоулда-Якобса. Висока селективність периферійних трансформацій забезпечила можливість синтезу раніше не описаних сульфоніламідних аналогів фторохінолінових антибактеріальних засобів. Запропоновані протоколи синтезу з використанням одnoreакторного підходу дозволили значно спростити експериментальну процедуру при збереженні високих виходів кінцевих продуктів.

Література

1. Гудіна В.Ю., Силін О.В., Коваленко С.М., Журавель І.О. // *ЖОФХ*. — 2011. — Т. 9, №1 (33). — С. 41-46.
2. Kim C.U., Luh B.Y. // *Heterocycles*. — 1988. — Vol. 27, №5. — P. 1119-1122.
3. Yanagisawa H., Nakao H., Ando A. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1973. — Vol. 21. — P. 1080-1089.
4. Maslankiewicz A., Skrzypek L. // *Heterocycles*. — 1994. — Vol. 38, №5. — P. 1317-1331.
5. Skrzypek L., Maslankiewicz A. // *Heterocycles*. — 1997. — Vol. 45, №10. — P. 2015-2021.

6. Loewe W., Dietz M. // *Scientia Pharmaceutica*. — 1996. — Vol. 64, №3. — P. 555-564.
7. Gould R.Jr., Jacobs W.A. // *J. Am. Chem. Soc.* — 1939. — Vol. 61. — P. 2890-2893.
8. Gilmore W.F., Lin H.J. // *J. Org. Chem.* — 1978. — Vol. 43, №23. — P. 4535-4537.
9. Whitlock G.A., Dack K.N., Dickinson R.P., Lewis M.L. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2007. — Vol. 17, №24. — P. 6750-6753.
10. Tamura Y., Fujita M., Chen L.C. et al. // *Chem. Pharm. Bull.* — 1981. — Vol. 29, №3. — P. 739-743.
11. Katritzky A.R., Ellison J., Frank J., Meszaros Z.R. // *J. Royal Netherlands Chem. Soc.* — 1981. — Vol. 100, №1. — P. 30-34.

Надійшла до редакції 29.04.2011 р.