

УДК 615.272.349:547.491.2

Х.АЛЬРАХАВІ, Г.П.ПЕТЮНІН, д-р фармац. наук, проф.,  
І.Л.ДИКІЙ, д-р мед. наук, проф.

Факультет фармації університету Сана'а (Ємен),  
Харківська медична академія післядипломної освіти,  
Національний фармацевтичний університет

## СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ АРЕНСУЛЬФОНІЛОКСАМОЇЛ- ТА АРЕНСУЛЬФОГІДРАЗИДООКСАЛІЛАМІНОКИСЛОТ ТА ЇХ СОЛЕЙ З 2-ЕТОКСИ-6,9-ДІАМИНОАКРИДИНОМ

**Ключові слова:** синтез, аренсульфонілоксамоїламінокислоти, аренсульфогідразидооксаліламінокислоти, біологічна активність

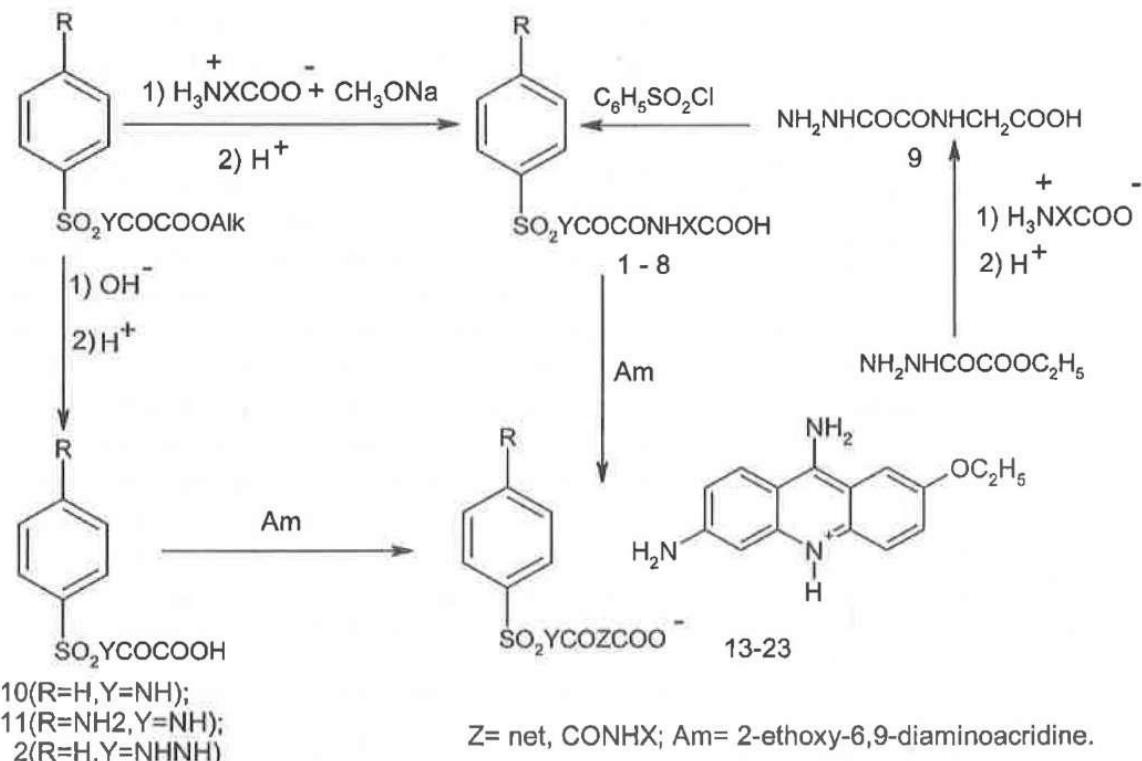
Заміщені аміди аренсульфонілоксамінової та аренсульфогідразидошавлевої кислот відомі своєю різноманітною біологічною активністю [1, 2]. Ацильні похідні амінокислот також виявляють різносторонню активність [5, 6]. Тому було цікавим поєднати в одній молекулі зазначені вище фрагменти і вивчити біологічну активність цих речовин.

Синтез цільових аренсульфонілоксамоїл- та аренсульфогідразидо-оксаліламінокислот проводили за схемою, виходячи, відповідно, з ефірів аренсульфонілоксамінової або аренсульфогідразидошавлевої кислоти, якою ацилювали амінокислоти в абсолютному метанолі за наявності метоксиду натрію (див. схему).

Сполука 7 була також одержана зустрічним синтезом з етилового ефіру гідразидошавлевої кислоти [3]. Амінування ефіру гліцином в умовах, що описані вище, призводило до утворення гідразидооксалілгліцину 9, реакцією якого з аренсульфохлоридом була одержана цільова кислота 7.

Отримані аренсульфонілоксамоїламінокислоти та аренсульфогідразидо-оксаліламінокислоти 1–8 (табл. 1) являють собою безбарвні кристалічні речовини, які добре розчиняються у полярних органічних розчинниках та водних лугах, але нерозчинні у воді. Індивідуальність сполук 1–8 контролювали методом тонкошарової

© Колектив авторів, 2008



хроматографії у трьох рухомих фазах (табл. 1). Кислоти 1–8 є двохосновними, про що свідчать величини рKa (табл. 1), причому величина, що відповідає більшій кислотності, відноситься до іонізації карбоксильної групи.

Для синтезованих кислот були вивчені УФ-, ІЧ- та ПМР-спектри.

УФ-спектри кислот 1–8, виходячи з їх структури, визначаються поглинанням карбонільних та ароматичного хромофорів і мають по два максимуми поглинання у ділянках 205–225 та 266–282 нм. ІЧ-спектри сполук 1–8 за кількістю і положенням валентних коливань теж відповідають їх структурі (табл. 2). Структура синтезованих сполук була також підтверджена спектрами ПМР, характеристики яких наведені в табл. 2.

Для кислот 1–8 були вивчені цукрознижуvalна та діуретична активність. Найбільшу гіпоглікемічну активність у дозах 100 мг/кг, яка дорівнює активності хлорпропаміду, показали сполуки 1, 2 та 8. Інші сполуки виявили значно менший ефект (табл. 2).

Значні діуретичні властивості виявили кислоти 7 та 8, які в рівних з індапамідом дозах (150 мг/кг) перевищують його за активністю (табл. 2). При цьому обидві сполуки дещо менш активно виводять іони натрію, а кислота 8 удвічі сильніше затримує виведення іонів калію ніж індапамід.

З метою пошуку антибактеріальних засобів на основі синтезованих кислот 1–8 були отримані їх солі катіонно-аніонного типу дії [4] з основою етакридину лактату 13–19. Для виявлення впливу залишку амінокислоти на біологічну дію сполук також були одержані солі 20–23 аренсульфонілоксамінової та аренсульфогідразидоцавлевої кислот, які не мають фрагментів амінокислот. Останні були синтезовані взаємодією еквівалентних кількостей 2-етокси-6,9-діаміноакридину та кислот 10–12, які були отримані гідролізом вихідних ефірів.

Солі 13–23 (табл. 3) являють собою жовті кристалічні сполуки, розчинні у воді і нерозчинні в органічних розчинниках. Їх УФ-спектри відзначаються поглинанням катіона й аналогічні спектрам етакридину лактату, які свідчать про те, що солеутворення відбувається за кільцевим азотом.

В ІЧ-спектрах солей 13–23 поряд зі смугами поглинання вихідних кислот є смуги акридинового циклу (1491, 1448, 1381  $\text{cm}^{-1}$ ).

Для синтезованих солей 13–23 було вивчено антимікробну активність порівняно з етакридину лактатом. Мінімальну концентрацію, що пригнічує ріст

Таблиця 1  
Аренсульфонілоксамоїл-та аренсульфонідрозидоксаліламінокислоти

Сполучка	R	Y	X	Вихід, %	Т.топл., °C	Емпірична формула	Значення Rf	pKa
1	H	NH	CH <sub>3</sub>	40	210–212	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S	1 2	3 I II
2	H	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	60	151–153	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S	0,71 0,72	3,55 4,33
3	H	NH	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	66	196–198	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S	0,78 0,78	4,20 4,99
4	H	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	82	186–188	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> N <sub>2</sub> S	0,89 0,72	3,88 4,89
5	NH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>3</sub>	78	216–218	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub> N <sub>3</sub> S	0,62 0,63	4,57 5,95
6	NH <sub>2</sub>	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	69	153–155	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> O <sub>6</sub> N <sub>3</sub> S	0,85 0,59	5,25 6,65
7	H	NHNH	CH <sub>3</sub>	76	214–216	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> O <sub>6</sub> N <sub>3</sub> S	— 0,77	4,64 7,95
8	H	NHNH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	67	187–188	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> O <sub>6</sub> N <sub>3</sub> S	— 0,75	5,58 7,94

\*Рукою фази: 1) н-бутиanol—օдтова кислота—вода (4:1:1); 2) хлороформ—метанол (7:3; 3) н-бутиanol—1% аміак (9:1).

мікроорганізмів, визначали методом двократних серійних розведенъ [7]. Мікробіологічною моделлю слугував набір референтних штамів *S.aureus* ATCC–25923, *E. coli* ATCC–25922, *B.subtilis* ATCC–6633, *P.aeruginosa* ATCC–9027. Одержані результати наведені в таблиці 4.

Як свідчать наведені дані, солі 13–19 відрізняються від базової речовини підвищеною бактеріостатичною активністю відносно *S. aureus* до 2,5 разу. Одночасно для всіх солей встановлено розширення спектра антимікробної активності відносно *B. subtilis*, як типового представника грампозитивних мікроорганізмів. Вивчення антимікробної активності солей 20–23, які не мають залишків амінокислот, показало, що вони в основному поступаються за активністю солям 13–19.

### Експериментальна частина

УФ-спектри речовин знімали у водних розчинах на спектрофотометрі UV-160 IPC (Shimadzu) у концентрації 10<sup>-5</sup> моль; ІЧ-спектри — на приладі IR-FTIR-8300 (Shimadzu) у таблетках калію броміду в діапазоні 4000–400cm<sup>-1</sup>. ЯМР-спектри були отримані на спектрометрі «Varian Mercury-VX-200 (200 MHz)» з використанням як розчинника DMSO-d6, а внутрішнього стандарту — ТМС. Константи іонізації визначали потенціометричним титруванням у 50 % водного діоксані на pH-метрі FTI-6 Universal Digital pH-meter (England). Температуру плавлення визначали на приладі SMP-3 (England). ТІХ проводили на пластинках 0,25 mm silica gel 60 F254 (Merk, Germany).

### Синтез аренсульфонілоксамоїл- та аренсульфонідрозидоксаліламінокислот(1–8)

Змішували розчини 0,01 моля ефіру аренсульфонілоксамінової або аренсульфонідрозидоцавлевої кислоти у 5 мл абсолютноого метанолу і 0,01 моля амінокислоти у 10 мл розчину метоксиду натрію, отриманого розчиненням 0,02 г металічного натрію у 10 мл абсолютноого метанолу. Реакційну масу залишали стояти на 24 години, після чого на водяній бані відганяли метанол. Сухий залишок розчиняли в мінімальній кількості води і підкислювали хлористоводневою кислотою (1:1) до pH=3. Осад, що випав, відфільтровували та кристалізували з етанолу.

**Солі 2-етокси-6,9-діаміноакридину (13–23).** До розчину 0,005 моля кислоти 1–8 або 10–12 у 5 мл етанолу додають 5 мл етанольного розчину 0,005 моля 2-етокси-6,9-діаміноакридину

Таблиця 2  
Параметри ІЧ- та ПМР-спектрів та біологічна активність синтезованих сполук 1–8

Спо- луга	ІЧ-спектр (KBr), $\nu$ $\text{cm}^{-1}$	ПМР-спектри ( $\delta$ , м.ч.)	Біологічна* активність
			гіпоглікемічна, %
1	3375–3250 ( $\nu\text{NH}$ ), 1690 ( $\nu\text{CO}_{\text{коул}}$ ), 1625 ( $\nu\text{CO}$ ), 1550 ( $\nu\text{CONH}$ ), 1600 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1355, 1150 ( $\nu\text{SO}_2$ )	3,37–3,54д (2H, $\text{CH}_2$ ); 7,30–7,48м (3H, $\text{аром}$ ); 7,70–7,87т (2H, $\text{аром}$ ); 8,03–8,20т (1H, $\text{NHCH}_2$ )	11,8±2,7
2	3350, 3320 ( $\nu\text{NH}$ ), 1750 ( $\nu\text{CO}_{\text{коул}}$ ), 1690 ( $\nu\text{CO}$ ), 1540 ( $\nu\text{CONH}$ ), 1590 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1355, 1158 ( $\nu\text{SO}_2$ )	1,22–1,40д (3H, $\text{CH}_3$ ); 4,15–4,38м (1H, $\text{CH}$ ); 7,50–7,72м (3H, $\text{аром}$ ); 7,87–8,20т (2H, $\text{аром}$ ); 8,93–9,20д (1H, $\text{NHCH}$ )	3,8±1,7
3	3385, 3200 ( $\nu\text{NH}$ ), 1730 ( $\nu\text{CO}_{\text{коул}}$ ), 1695 ( $\nu\text{CO}$ ), 1540 ( $\nu\text{CONH}$ ), 1595 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1355, 1155 ( $\nu\text{SO}_2$ )	1,24–1,49т (2H, $\text{CH}_2\text{COOH}$ ); 4,15–4,40м (2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 7,50–7,75м (3H, $\text{аром}$ ); 7,85–8,08т (2H, $\text{аром}$ ); 9,00–9,23т (1H, $\text{NHCH}$ )	2,30±1,4
4	3390, 3100 ( $\nu\text{NH}$ ), 1700 ( $\nu\text{CO}_{\text{коул}}$ ), 1692 ( $\nu\text{CO}$ ), 1550 ( $\nu\text{CONH}$ ), 1596 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1375, 1173 ( $\nu\text{SO}_2$ )	1,50–1,72м (2H, $\beta\text{CH}_2$ ); 2,03–2,25м (2H, $\alpha\text{CH}_2$ ); 2,95–3,15д (2H, $\gamma\text{CH}_2$ ); 7,53–7,74м (3H, $\text{аром}$ ); 7,84–8,05т (2H, $\text{аром}$ ); 8,80–9,02т (1H, $\text{NHCH}_2$ )	3,1±1,1
5	3486, 3382 ( $\nu\text{NH}$ ), 1765, 1732 ( $\nu\text{CO}_{\text{коул}}$ ), 1689 ( $\nu\text{CO}$ ), 1627 ( $\nu\text{CONH}$ ), 1593 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1351, 1173 ( $\nu\text{SO}_2$ )	3,67–3,89д (2H, $\text{CH}_2$ ); 6,45–6,65д (2H, $\text{аром}$ ); 7,40–7,62д (2H, $\text{аром}$ ); 9,00–9,20т ( $\text{NHCH}_2$ )	—
6	3486, 3391 ( $\nu\text{NH}$ ), 1750 ( $\nu\text{CO}_{\text{коул}}$ ), 1727 ( $\nu\text{CO}$ ), 1625 ( $\nu\text{CONH}$ ), 1593 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1348, 1170 ( $\nu\text{SO}_2$ )	1,50–1,73м (2H, $\beta\text{CH}_2$ ); 2,00–2,29м (2H, $\alpha\text{CH}_2$ ); 2,90–3,12к (2H, $\gamma\text{CH}_2$ ); 6,51–6,75д (2H, $\text{аром}$ ); 7,45–7,68д (2H, $\text{аром}$ ); 8,82–9,08т (1H, $\text{NHCH}_2$ )	—
7	3336, 3243 ( $\nu\text{NH}$ ), 1733 ( $\nu\text{CO}_{\text{коул}}$ ), 1674 ( $\nu\text{CO}$ ), 1521 ( $\nu\text{CONH}$ ), 1590 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1358, 1176 ( $\nu\text{SO}_2$ )	3,63–3,84д (2H, $\text{CH}_2$ ); 7,44–7,63м (3H, $\text{аром}$ ); 7,70–7,92т (2H, $\text{аром}$ ); 8,69–8,90т (1H, $\text{NHCH}_2$ ), 9,90–10,12д (1H, $\text{NH}_2\text{NHCO}$ ); 10,62–10,81д (1H, $\text{SO}_2\text{NH}_2\text{NHCO}$ )	2,7±1,3
8	3279, 3220 ( $\nu\text{NH}$ ), 1738 ( $\nu\text{CO}_{\text{коул}}$ ), 1652 ( $\nu\text{CO}$ ), 1521 ( $\nu\text{CONH}$ ), 1590 ( $\nu\text{C=C}$ ), 1351, 1174 ( $\nu\text{SO}_2$ )	1,50–1,70м (2H, $\beta\text{CH}_2$ ); 2,00–2,22м (2H, $\alpha\text{CH}_2$ ); 2,90–3,10к (2H, $\gamma\text{CH}_2$ ); 7,40–7,60м (3H, $\text{аром}$ ); 7,70–7,90т (2H, $\text{аром}$ ); 8,68–8,88т (1H, $\text{NHCH}_2$ ); 9,90–10,12д (1H, $\text{NH}_2\text{NHCO}$ ); 10,67–10,90д (1H, $\text{SO}_2\text{NH}_2\text{NHCO}$ )	20,04±6,5
Хлорпропамід			25,6±3,7

\* Діуретична активність для сполук 7 становить 255 %; для сполук 8–234 %, а для індапаміду – 213 %.

Таблиця 3  
Солі синтезованих кислот з 2-етокси-6,9-діаміноакридіном

Сполука	Кислота	Вихід, %	Т.топл., °C	Знайдено N, %	Емпірична формула	Вирахувано N, %
13	1	85	121–122	13,09	$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$	12,97
14	2	84	106–108	12,75	$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$	12,64
15	3	79	106–108	12,81	$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$	12,64
16	4	83	116–118	12,41	$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$	12,33
17	5	78	151–152	15,42	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$	15,15
18	6	95	94–96	14,63	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$	14,42
19	7	83	171–173	15,22	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$	15,15
20	8	82	97–99	14,60	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$	14,42
21	10	85	215–217	11,35	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$	11,60
22	11	90	150–151	14,20	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$	14,07
23	12	95	198–199	14,30	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$	14,07

Таблиця 4

Антимікробна активність солей 13–23

Сполука	MIC, мкг/мл			
	S. aureus	B. subtilis	E. coli	P. aeruginosa
13	12,5±1,3	6,3±0,6	25,0±2,4	25,0±2,8
14	12,5±1,3	15,6±2,1	25,0±2,8	25,0±2,5
15	12,5±1,2	15,6±1,9	25,0±3,1	25,0±2,6
16	12,5±1,2	6,3±0,8	25,0±2,2	25,0±2,7
17	12,5±1,2	12,5±2,5	12,5±2,3	12,5±2,5
18	12,5±0,9	12,5±2,6	12,5±2,2	12,5±1,5
19	25,0±2,7	3,1±0,5	12,5±2,7	25,0±2,6
20	6,3±0,5	6,3±0,9	12,5±2,8	25,0±2,9
21	12,5±1,6	6,3±0,8	25,0±2,2	25,0±2,6
22	6,3±0,7	12,5±2,5	12,5±2,2	12,5±2,3
23	12,5±2,3	6,3±0,7	25,0±2,5	25,0±2,6
Rivanol	15,6±2,2	—	—	—

і залишають стояти до зникнення лужної реакції середовища (за універсальним індикаторним папірцем). Осад солі, що випав, відфільтровують, промивають безводним дієтиловим ефіром та сушать.

### Висновки

1. Здійснено синтез аренсульфонілоксамоїл- та аренсульфогідразидооксаліламінокислот і отримано їх солі катіонно-аніонного типу з основою етакридину. Структуру синтезованих сполук було встановлено комплексом сучасних фізико-хімічних методів та зустрічним синтезом.

2. За результатами біологічних досліджень виявлено сполуки з високою діуретичною, гіпоглікемічною та антимікробною активністю.

1. Алсурі А.А. Синтез, властивості та біологічна активність похідних оксалурової кислоти: Автореф. дис.... канд. фармац. наук. – Х., 1999. – 20 с.
2. Ільченко І.В., Заремба О.В., Щеряков О.О. та ін. // Журн. орган. та фармац. хімії. – 2007. – Вип. 1. – С. 68–75.
3. А.с. 226634 СССР. Способ получения эфиров арилгидразидов щавелевой кислоты / П.А.Петюнин, Н.Н.Валяшко. – Опубл. 21.01. 1969, Бюл. № 29. – 4 с.
4. Петюнин Г.П., Дмитриевская Ж.В., Чубенко А.В. и др. Создание катионно-анионных веществ – способ повышения эффективности поиска биологически активных соединений // Тез. докл. IV съезда фармацевтов Украины. – Запорожье, 1984. – С. 128 – 129.
5. Bruneau C., Renaud J., Jérphagnon T. // Coord. Chem. Rev. – 2008. – Vol. 252, № 5. – P. 532 – 544.
6. Galeazzi R., Martelli G., Mobbili G. et al. // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62, № 44. – P. 10450 – 10455.
7. Manual of clinical microbiology / Editor in chief P.R.Murray. – Washington: ASM Press, 1998. – 1480 р.

Надійшла до редакції 02.09.2008.

Х.Альрахаві, Г.П.Петюнін, І.Л.Дикий

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АРЕНСУЛЬФОНИЛ-ОКСАМОИЛ- И АРЕНСУЛЬФОГИДРАЗИДООКСАЛИЛАМИНОКИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ С 2-ЭТОКСИ-6,9-ДИАМИНОАКРИДИНОМ

**Ключевые слова:** синтез, аренсульфонилоксамоиламинокислоты, аренсульфогидразидооксалиминокислоты, биологическая активность

Осуществлен синтез неизвестных ранее аренсульфонилоксамоил- и аренсульфогидразидооксалиминокислот, а на их основе солей катионно-аніонного типа действия с 2-этокси-6,9-диаминоакридином. Структура полученных соединений установлена комплексом физико-хімических методов – УФ-, ИК- и ПМР-спектроскопией, а также встречным синтезом.

Проведенные биологические испытания виявили соединения с высокой диуретической, гіпоглікеміческою та антимікробною активністю.

*Kh.M.Alrahawi, G.P.Petyunin, I.L.Dikiy*

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF ARENSULPHONYL-OXAMOYL- AND ARENSULPHOHYDRAZIDOXA LYLAMINO ACIDS AND THEIR SALTS WITH 2-ETHOXY-6,9-DIAMINOACRIDINE

**Key words:** synthesis, arensulphonyloxamoylaminoacid, ren sulphohyrazidoxyl-amino acids, biological activity

SUMMARY

Arensulphonyloxamoylamino acids, arensulphohyrazidoxylamino acids and their salts with 2-ethoxy-6,9-diaminoacridine were synthesized. Their structures were characterized by using IR, UV and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopies. Biological study showed that the synthesized acids displayed high hypoglycemic and diuretic activity compared to chloropropamide and indapamide. Most of the synthesized compounds showed significant antibacterial activity compared to rivanol.