

*М.К.БРАТЕНКО, канд. хім. наук, доц., В.О.ЧОРНОУС, канд. хім. наук,
О.І.ПАНИМАРЧУК, асистент, М.В.ВОВК, д-р. хім. наук,
І.П.БУРДЕНЮК, канд. мед. наук*

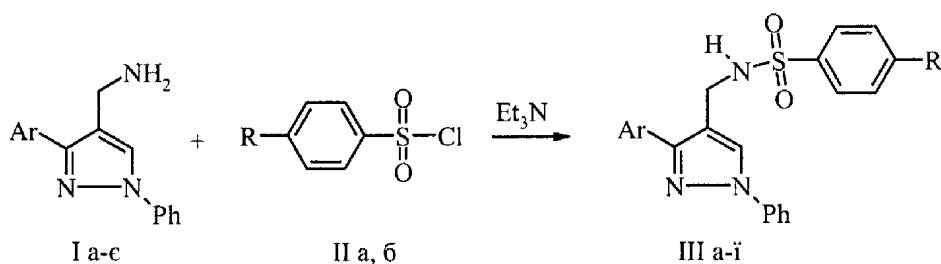
*Буковинський державний медичний університет,
Інститут органічної хімії НАН України*

СИНТЕЗ І ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ N-[(4-ПІРАЗОЛІЛ)МЕТИЛ]БЕНЗОЛСУЛЬФАМІДІВ

Сполуки з сульфамідним фрагментом у своїй структурі є пептидоміметиками і широко використовуються в медицині як протимікробні препарати. Серед них варто відзначити ряд сульфонопохідних гетероциклічних амінів — норсульфазол, сульфазин, етазол, лідоприм [6]. Пошук нових лікарських засобів даного класу обумовлений появою стійких до дії відомих препаратів штамів бактерій. В аспекті спрямованої модифікації сульфамідних препаратів видається перспективним використання як гетероциклічної складової піразольного залишку, оскільки в ряду 4-функціональнозаміщених піразолів знайдені речовини з протимікробною активністю [1—4, 8, 9].

Базовими сполуками даного дослідження були обрані нещодавно [5] синтезовані нами 4-амінометилпіразоли (I а-є). Встановлено, що при нагріванні в ацетонітрилі в присутності триетиламіну вони відносно легко ацилюються заміщеними бензолсульфохлоридами (II а, б) з утворенням з високими виходами N-[(4-піразоліл)метил]бензолсульфамідів (III а-ї).

Синтезовані сполуки III а-ї (табл. 1) — безбарвні кристалічні речовини, обмежено розчинні в органічних розчинниках, окрім ДМСО, ДМФА. Їх індивідуальність підтверджена методом тонкошарової хроматографії, склад — результатами елементного аналізу, а структура — даними ПМР-спектрів.



Ar = C₆H₅ (Ia); 4-FC₆H₄ (Iб); 4-ClC₆H₄ (Iв); 4-BrC₆H₄ (Iг); 4-CH₃C₆H₄ (Iд);
4-CH₃OC₆H₄ (Iе); R=CH₃ (IIa); NHC(O)CH₃ (IIб)

В ПМР-спектрах синтезованих сполук наявні дублети протонів метиленових груп в діапазоні 3,97—4,02 м.ч ($J = 2,0$ Гц), синглети C—H⁵ протонів піразольного циклу в інтервалі 8,12—8,23 м.ч, триплети сульфамідних NH протонів у ділянці 7,81—7,90 м.ч ($J = 2,0$ Гц) та мультиплети ароматичних протонів у типовій для них ділянці 6,88—7,89 м.ч.

Експериментальна частина

Хід реакцій і чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках «Silufol-UV-254» в системі діетиловий ефір—хлороформ (1:3). ПМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі Varin-Gemini (300 МГц) в розчині ДМСО-d₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан.

N-[(1,3-Дифенілпіразол-4-іл)метил]-4-метилбензолсульфамід (IIIa). До розчину 1,25 г (5 ммоль) аміну (Ia) в 15 мл ацетонітрилу додавали 0,95 г (5 ммоль) сульфохлориду (IIa), 0,5 г (5 ммоль) триетиламіну і нагрівали при кип'ятінні протягом 2 год. Суміш охолоджували, додавали 30 мл води. Осад відфільтровували, промивали водою, сушили. Вихід — 98 %, кристалізували з оцтової кислоти.

Сполуки III б-ї отримували аналогічно.

Таблиця 1

N-[(4-Піразоліл)метил]бензолсульфаміди (III a-ї)

| Сполука | Ar | R | Т. топл., °C | Вихід, % | Знайдено, % | | | Емпірична формула | Вираховано, % | | |
|---------|--|-----------------------|--------------|----------|-------------|------|-------|---|---------------|------|-------|
| | | | | | C | H | N | | C | H | N |
| IIIa | C ₆ H ₅ | CH ₃ | 175—176 | 98 | 68,26 | 5,18 | 10,61 | C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃ S | 68,36 | 5,25 | 10,41 |
| IIIб | C ₆ H ₅ | NHC(O)CH ₃ | 220—222 | 59 | 64,49 | 4,90 | 12,65 | C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₃ S | 64,56 | 4,97 | 12,55 |
| IIIв | 4-FC ₆ H ₄ | CH ₃ | 135—136 | 92 | 65,51 | 4,63 | 10,07 | C ₂₃ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S | 65,54 | 4,78 | 9,97 |
| IIIг | 4-FC ₆ H ₄ | NHC(O)CH ₃ | 210—211 | 54 | 62,00 | 4,47 | 12,16 | C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ O ₃ S | 62,06 | 4,56 | 12,06 |
| IIIд | 4-ClC ₆ H ₄ | CH ₃ | 151—152 | 93 | 62,98 | 4,50 | 9,69 | C ₂₃ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ S | 63,08 | 4,60 | 9,59 |
| IIIе | 4-ClC ₆ H ₄ | NHC(O)CH ₃ | 178—180 | 65 | 59,83 | 4,30 | 11,76 | C ₂₄ H ₂₁ ClN ₄ O ₃ S | 59,93 | 4,40 | 11,65 |
| IIIж | 4-BrC ₆ H ₄ | CH ₃ | 148—149 | 95 | 57,20 | 4,03 | 8,88 | C ₂₃ H ₂₀ BrN ₃ O ₂ S | 57,27 | 4,18 | 8,71 |
| IIIз | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ | CH ₃ | 132—133 | 95 | 69,00 | 5,50 | 10,16 | C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₂ S | 69,04 | 5,55 | 10,06 |
| IIIі | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | CH ₃ | 165—166 | 76 | 66,40 | 5,31 | 9,79 | C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₃ S | 66,49 | 5,35 | 9,69 |
| IIIї | 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ | NHC(O)CH ₃ | 208—210 | 61 | 63,24 | 5,28 | 11,51 | C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄ S | 63,01 | 5,08 | 11,76 |

Протимікробну активність синтезованих сполук відносно еталонних штамів грам-позитивних (*S. aureus* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC 29213, *B. subtilis* 8236F800) та грам-негативних (*E. coli* ATCC 29922, *P. aeruginosa* ATCC 27853) бактерій визначали стандартним методом серійних подвійних розведень у м'ясопептонному бульйоні при бактеріальному навантаженні $2,5 \cdot 10^5$ мікробних одиниць в 1 см³ розчину [7]. За діючу дозу приймали мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК) сполук — максимальне розведення, яке приводить до повного пригнічення бактеріальних тест-культур.

Таблиця 2

ПМР-спектри сполук (III а-ї)

| Сполука | C(O)CH ₃ , 3H, C | CH ₃ , 3H, C | CH ₂ , 2H, δ, J=2,0 Гц | Ароматичні протони, M | C-H ^α 1H, C | Інші протони |
|---------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|--|
| IIIa | — | 238 | 4,02 | 7,29–7,89 (14H) | 8,20 | 7,89 (1H, τ, NH) |
| IIIб | 2,08 | — | 4,01 | 7,28–7,72 (14H) | 8,21 | 7,84 (1H, τ, NH), 10,23 (1H, c, NH) |
| IIIв | — | 2,32 | 3,99 | 7,16–7,68 (13H) | 8,20 | 7,90 (1H, τ, NH) |
| IIIг | 2,09 | — | 4,00 | 7,17–7,74 (13H) | 8,20 | 7,84 (1H, τ, NH), 10,25 (1H, c, NH) |
| IIIд | — | 2,38 | 3,99 | 7,27–7,77 (13H) | 8,23 | 7,90 (1H, τ, NH) |
| IIIе | 2,09 | — | 3,99 | 7,29–7,75 (13H) | 8,22 | 7,82 (1H, τ, NH), 10,24 (1H, c, NH) |
| IIIж | — | 2,39 | 4,00 | 7,28–7,76 (13H) | 8,23 | 7,89 (1H, τ, NH) |
| IIIз | — | 2,37 | 3,99 | 7,20–7,74 (13H) | 8,12 | 2,40 (3H, c, CH ₃), 7,88 (1H, τ, NH) |
| IIIі | — | 2,38 | 3,98 | 6,91–7,69 (13H) | 8,16 | 3,82 (3H, c, CH ₃ O), 7,86 (1H, τ, NH) |
| IIIї | 2,08 | — | 3,97 | 6,88–7,70 (13H) | 8,19 | 3,81 (3H, c, CH ₃ O), 7,81 (1H, τ, NH) |

Результати досліджень (табл. 3) показали, що сульфаміди III а-ї мають помірну протимікробну дію. Найбільш чутливими до цих сполук є штами золотистого стафілокока (*S. aureus* ATCC 25925).

Висновки

1. Розроблений метод синтезу нових N-[(4-піразол)метил]бензолсульфамідів, будова яких підтверджена елементним аналізом, ПМР-спектроскопією, а індивідуальність — тонкошаровою хроматографією.

2. Встановлено, що синтезовані сполуки виявляють помірну протимікробну активність.

Таблиця 3

Результати вивчення протимікробної активності синтезованих сполук (III а-ї)

| Сполука | МБЦК, мкг/мл | | | | |
|------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| | <i>S. aureus</i> ATCC 25923 | <i>E. faecalis</i> ATCC 29213 | <i>B. subtilis</i> 8236 F800 | <i>E. coli</i> ATCC 25922 | <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 |
| IIIa | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| IIIб | 31,2 | 125 | 62,5 | 125 | 125 |
| IIIв | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| IIIг | 15,5 | 62,5 | 31,2 | 125 | 125 |
| IIIд | 62,5 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| IIIе | 31,2 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| IIIж | 125 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| IIIз | 62,5 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| IIIі | 62,5 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| IIIї | 31,2 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| Стрептоцид | 62,5 | 31,2 | 62,5 | 62,5 | 125 |

1. Братенко М.К., Вовк М.В., Сидорчук І.Й. // Фармац. журн. — 1999. — № 1. — С. 68–76.
2. Братенко М.К., Черноус В.О., Вовк М.В. та ін. // Там же. — 2002. — № 2. — С. 55–59.
3. Братенко М.К., Волошин Н.П., Петрулин Н.О. и др. // Хим.-фармац. журн. — 1998. — Т. 32, № 6. — С. 29–30.
4. Братенко М.К., Сидорчук И.И., Халатурник М.В. и др. // Там же. — 1999. — Т. 33, № 2. — С. 24–25.
5. Братенко М.К., Панимарчук О.И., Мельниченко Н.В. и др. // Журн. орган. химии. — 2005. — Т. 41, Вып. 2. — С. 247–251.
6. Махновський М.Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2002. — Т. 2. — 540 с.
7. Методы экспериментальной химиотерапии / Под. ред. Г.Н.Першина. — М.: Медицина, 1971. — 539 с.
8. Черноус В.А., Братенко М.К., Вовк М.В. и др. // Хим.-фармац. журн. — 2001. — Т. 35, № 4. — С. 26–28.
9. Thana M.A., Abdu A.-R.E. // J. Chem. Technol. And Biotechnol. — 1992. — Vol. 55, № 2. — P. 157–161.

Надійшла до редакції 11.04.2005.

М.К.Братенко, В.А.Чорноус, О.И.Панимарчук, М.В.Вовк, І.П.Бурденюк

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ
N-[(4-ПИРАЗОЛИЛ)МЕТИЛ]БЕНЗОЛСУЛЬФАМИДОВ

Осуществлен синтез новых N-[(4-пиразолил)метил]бензолсульфамидов ацилированием 4-аминометилпиразолов бензолсульфохлоридами. Строение полученных соединений подтверждено элементным анализом, ПМР-спектроскопией, а индивидуальность — тонкослойной хроматографией. Показано, что синтезированные соединения проявляют умеренную противомикробную активность.

M.K.Bratemko, V.O.Chornous, O.I.Panimarchuk, M.V.Vovk, I.P.Burdenuk

SYNTHESIS AND ANTIMICROBAL ACTIVITI
OF N-[(PYRAZOLYL)METHYL]BENZENESULFAMIDES SAMMARY

SUMMARY

N-[(4-Pyrazolul)methyl]benzenesulfamides were synthesized by acylation of 4-aminomefhylypyrazols with benzenesulfochlorides. A structure of the obtaininy compounds were confirmed by elemental analysis ¹HNMR-spectroscopy and their individuality by TLC. It's established that obtaininy compounds possess moderate antimicrobial activity.