

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛНА АКТИВНОСТ НА НОВИ 1-ЗАМЕСТЕНИ ТЕТРАХИДРОИЗОХИНОЛИНОВИ ПРОИЗВОДНИ

*Стела Статкова-Абегхе¹, Данаил Георгиев², Илиян Иванов¹ и
Стоянка Николова¹*

¹ *Катедра Органична химия, ПУ „П. Хилендарски”, ул. „Цар Асен”24,
Пловдив 4000, България*

² *Катедра Биохимия и микробиология, ПУ „П. Хилендарски”,
ул. „Цар Асен”24, Пловдив 4000, България*

ABSTRACT

A series of new 1-substituted tetrahydroisoquinoline derivatives were obtained by amidoalkylation of 1-indanone and 1,3-cyclohexanedione with N-acyliminium reagents formed from 3,4-dihydroisoquinoline and acyl chlorides. The antimicrobial activities of all of the compounds were investigated using Gram-positive (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*) and Gram-negative (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) bacteria.

Keywords: α -Amidoalkylation, Synthesis, Tetrahydroisoquinoline, Antimicrobial activity

Реакцията на α -амидоалкилиране, водеща до формирането на С-С връзка при взаимодействието на въглеродни нуклеофили и N-ацилиминиеви йони, намира широко синтетично приложение [1-3]. Тя дава възможност за получаване на различни природни и синтетични амидни производни, в това число и на разнообразни изохинолинови съединения. Нарастващият интерес към търсене на методи за синтез на тези хетероциклични съединения се дължи преди всичко на разнообразната биологична активност на различните групи изохинолинови съединения и приложението на редица от тях в медицинската практика [4-9]. В предишни наши публикации бяха представени възможностите за използване на електрофилни реагенти, получени от циклични имини и ацилхлориди за амидоалкилиране на хетероциклични ароматни съединения [10-11].

Интерес представлява възможността за амидоалкилиране на някои циклични моно- и дикарбонилни съединения с изследваните от нас ацилиминиеви реагенти. В тази връзка насочихме вниманието си към производни на 1-инданона и 1,3-циклохександиона, чиито производни са с известна фармакологична активност [12-17].

Изследвани са възможностите за приложение на реакцията на междумолекулно α -амидоалкилиране на различно заместени в ароматното ядро инданони **4** с ацилиминиеви реагенти **3**, получени от 3,4-дихидроизохинолин **1** и ацилхлориди **2**, получаването на съединения съдържащи едновременно инданов и изохинолинов пръстен. В резултат е установено, че реакцията на амидоалкилиране на инданони протича успешно при стайна температура с получаването на един продукт, а именно 2-(тетраhydroизохинолин-1-ил)-индан-1-он **5**. Добивите се повишават съществено с провеждане на реакцията при 80°C. Продукти **5a-d** са получени с добиви 48-65%. Установено е, че добивите на продуктите зависят от вида на използвания при адуктообразуването ацилхлорид. Резултатите от тези изследвания са представени на **Схема 1**.

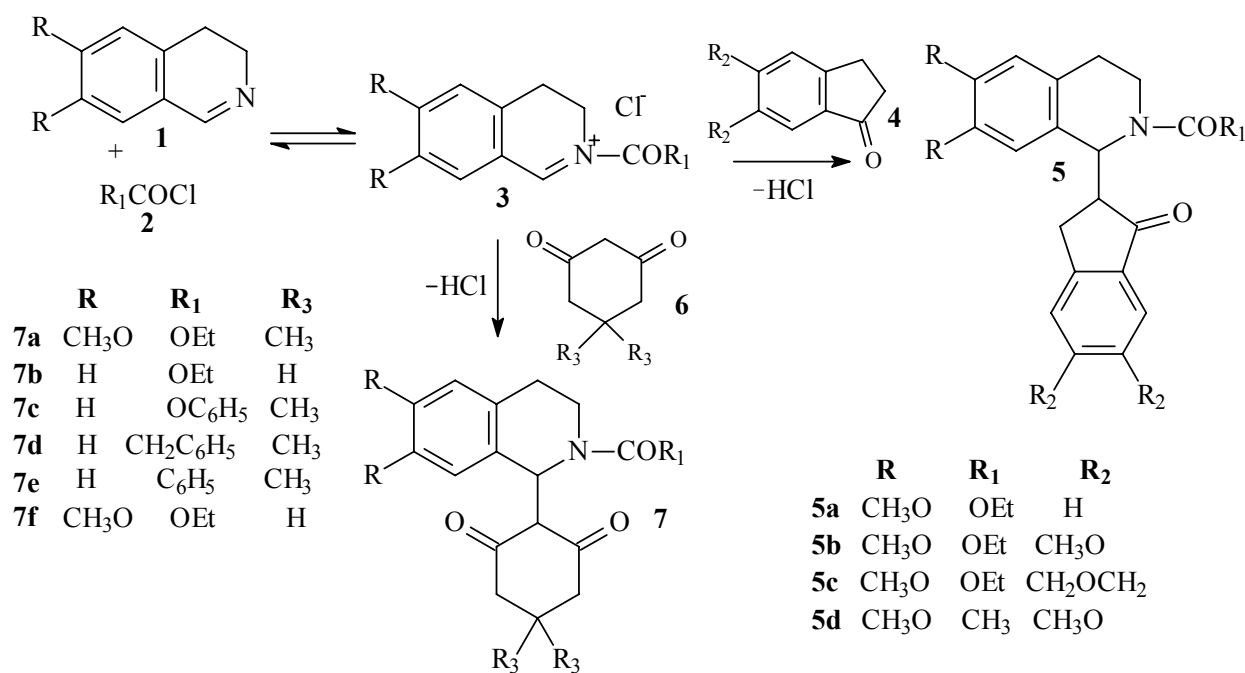


Схема 1.

Изследванията на реакцията на α -амидоалкилиране с N-ацил-изохинолиниевии реагенти **3** бяха продължени с използването на различно заместени циклохекса-1,3-диони **6** в качеството на метилен-активни съединения.

В резултат са синтезирани шест нови изохинолинови производни, **7a-f**, представляващи интерес с оглед изследване структурата и биологичната им активност.

Предприети са първоначални изследвания за установяване на потенциална антибактериална активност. Изследването е проведено по дифузионния метод

на Мюлер-Хинтън агар, като веществата са разтворени в DMSO и всеки диск съдържа по 50µg от съответното вещество. Използвани са 24 часови бульонни култури от изследваните щамове (с концентрация 10^5 клетки на милилитър), за Gram (-) бактерии – *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, а от Gram (+) бактерии - *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus saprophyticus*.

Резултатите са отчетени след инкубиране при 37 °C за 24h, чрез измерване на диаметрите на стерилните зони в милиметри. Резултатите от тестовете са представени в Таблица 1.

Таблица 1. Антибактериална активност на изохинолиновите производни

| бактерии | диаметър на стерилната зона [mm] | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------------------|----|-----|----|----|-----|----|-----|----|-----|
| | 5a | 5b | 5c | 5d | 7a | 7b | 7c | 7d | 7e | 7f |
| <i>Escherichia coli</i> | R | R | R | R | 11 | R | R | R | R | 10 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | R | R | <10 | R | R | <10 | 10 | <10 | 10 | <10 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | R | 13 | R | R | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | R | R | R | R | 12 | 12 | 11 | 11 | 10 | 12 |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i> | 15 | R | R | R | R | R | R | R | R | R |

*R- резистентен

Резултатите от тестовете показват, че две от изследваните инданови производни проявяват избирателна антибактериална активност: **5a** спрямо *Staphylococcus saprophyticus*, а **5b** спрямо *Ps. aeruginosa*. За разлика от тях, всички новосинтезирани 1-(циклохекса-1,3-дион-2-ил)-2-ацил-тетрахидро-изохинолини **7a-f** са активни спрямо *Ps. aeruginosa* и *St. aureus*, докато *Staphylococcus saprophyticus* е резистентен.

Получените в резултат на реакцията на междумолекулно α -амидоалкилиране нови съединения **5a-d** и **7a-f** са характеризирани спектрално (ИЧ, ЯМР). Данните са на разположение в катедрата по Органична химия на ПУ “П. Хилендарски”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* 2000, 56, 3817-3856
2. Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *InComprehensive Organic Synthesis*, Pergamon: Oxford, 1991, Vol.2, pp 1047-1082
3. Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* 2004, (104), 1431
4. Iwasa, K., Moriyasu, M., Tachibana, Y., Kim, H.-S., Wataya, Y., Wiegrebe, W., Bastow, K. F., Cosentino, L. M., Kozuka, M., Lee, K.-H., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2001, 9, 2871-2884.
5. Bermejo, A., Andreu, I., Suvire, F., Leonce, S., Caignard, D. H., Renard, P., Pierre, A., Enriz, R. D., Cortes, D., Cabedo, N., *J. Med. Chem.* 2002, 45, 5058-5068.
6. Itoh, T., Nagata, K., Yokoya, M., Miyazaki, M., Kameoka, K., Nakamura, S., Ohsawa, A., *Chem. Pharm. Bull.* 2003, 51(8), 951-955.
7. Kakefuda, A., Watanabe, T., Taguchi, Y., Masuda, N., Tanaka, A., Yanagisawa, I., *Chem. Pharm. Bull.* 2003, 51 (4), 390-398.
8. Kaur, J., Ghosh, N. N., Talwar, A., Candra, R., *Chem. Pharm. Bull.* 2002, 50(9), 1223-1228.
9. Bentley, K. W. *The Isoquinoline Alkaloids*, Overseas Publishers Association, Amster., 1998.
10. Venkov, A. P., Statkova-Abeghe, S. M., Donova, A. K., *Cent. Eur. J. Chem.*, 2004, 2 (1), 234.
11. Donova, A. K., Statkova-Abeghe, S. M., Venkov, A. P., Ivanov, I., *Synth. Commun.*, 34 (15), 2813, 2004.
12. Haadsma-Svensson, S. R., Cleek, K. A., Dinh, D. M., Duncan, J. N., Haber, C. L., Huff, J. *Med. Chem.*, 2001, 44(26), 4716.
13. Sigimoto, H., Yamanishi, Y., Ogura, H., Iimura, Y., Yamatsu, K., *Yakugaku Zasshi.*, 1999, 119(2), 101.
14. Li, C. S., Black, W. C. et al., *J. Med. Chem.*, 1995, 38(25), 4897.
15. Leoni, M., Hamel, E., Genini, D., Shih, H., Carrera, C., Cottam, H., Carson, D., *JNCI*, 2000, 92, 217.
16. Tetsuro, Ito et al., *J. Nat. Prod.*, 2004, 67, 932.
17. Nagle, D. G., Zhou, Y. D., Park, V. J., Rajbhandari, I., Duncan, C. J., Pasco, D.S., *J. Nat. Prod.*, 2000, 63 (10), 1431.
18. D.F Sahn, J.A. Washington in *Am. Soc. Microbiol.*, (Eds. A. Balowes. W. J. Hausler, K. L. Hermann and H. D. Shadomy Washington 5th Ed. 1105-1116 (1991).