

VILNIAUS UNIVERSITETAS
CHEMIJOS FAKULTETAS
ORGANINĖS CHEMIJOS KATEDRA

Edita Čapkauskaitė

Chinolino darinių, slopinančių karboanhidrazę,
sintezė

Magistro darbas

Darbo vadovas: Dr. V. Dudutienė,

Konsultantas: Dr. D. Matulis

Vilnius, 2008

Turiny

Naudoti trumpiniai.....	3
Įvadas.....	4
Literatūros apžvalga.....	6
Rezultatų aptarimas.....	16
Eksperimentinė dalis.....	22
Išvados.....	32
Summary.....	33
Publikacijų sąrašas.....	34
Literatūros sąrašas.....	35

Naudoti trumpiniai

Ac – acetil;

Ar – aril;

Bu – butil;

CDI – 1,1'-karbonildiimidazolas;

m-CPBR – 3-chlorperbenzoinė rūgštis;

DMF – N,N-dimetilformamidas;

Et – etil;

HASR - hidroksilamino-O-sulfonrūgštis;

hCA – žmogaus karoanhidrazė;

HMPA – heksametilfosforamidas;

Me – metil;

Ph – fenil;

Pr – propil;

TFA – trifluoretano rūgštis;

THF – tetrahidrofuranas;

tioCDI - 1,1'-tiokarbonildiimidazolas.

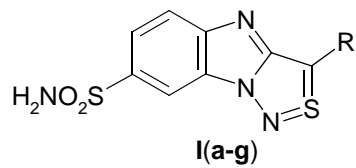
Įvadas

Karboanhidrazės (CA) yra cinką savo struktūroje turintys fermentai, katalizuojantys grįžtamą anglies dioksido hidratacijos reakciją. Jie dalyvauja esminiuose fiziologiniuose procesuose, susijusiuose su kvėpavimu, CO₂/bikarbonato pernaša tarp plaučių ir metabolizuojančių audinių, pH ir CO₂ homeostazėje, elektrolitų sekrecijoje daugelyje audinių/organų ir kt. Žinomos dvi pagrindinės karboanhidrazių slopiklių klasės: 1) metalų kompleksuojantys anijonai ir 2) sulfonamido grupę turintys aromatiniai ir heterocikliniai slopikliai. Sulfonamidų klasės CA slopikliai plačiai naudojami kaip terapeutiniai preparatai, gydant įvairias ligas. Kadangi karboanhidrazės dalyvauja daugelyje esminių fiziologinių procesų, nereguluojama CA izoformų ekspresija sukelia svarbias patologines pasekmes. Todėl CA aktyvumo reguliavimas, slopinant arba aktyvuojant, siūlo įdomias terapeutines perspektyvas.

Nustatyta keletas ligų, kurioms būdingas anglies dioksido ir bikarbonato mainų proceso sutrikimas, lemiantis pH pokyčius, sutrikdantis jonų transportą, skysčių sekreciją ir kt. Klasikinis tokios ligos pavyzdys būtų glaukoma. Ir nors CA slopikliai yra dažniausiai naudojami glaukamai gydyti, jų veikimo diapazonas kur kas platesnis. Jie gali būti naudojami edemai, vandenligei, aukštumų ligai, viršutinio viškinamojo trakto opoms, chroniškam inkstų nepakankamumui, Parkinsono ligai, epilepsijos priepuoliams, kurių neveikia kiti vaistai, gydyti. Be to, buvo pastebėta, kad CA slopikliai yra efektyvūs, gydant kai kurias vėžio rūšis. Pavyzdžiui buvo iširta, kad CA slopikliai slopina leukemijos, melanomos, plaučių, kiaušidžių, gaubtinės žarnos, inkstų, prostatos, krūties, CNS vėžio ląstelių augimą [1, 2].

Nežiūrint to, kad buvo susintetinta daug įvairių CA sulfonamidinių slopiklių, esami farmaciniai preparatai jų pagrindu turi daug trūkumų. Vienas iš svarbiausių trūkumų yra tai, kad slopinamos karboanhidrazės visame organizme ir, naudojant sulfonamidinius slopiklius, pasireiškia įvairūs nelaukti pašaliniai poveikiai, dažniausiai dėl to, kad jie veikia nespecifiškai visas CA izoformas, bei yra toksiški. Todėl skirtingoms izoformoms specifinių arba atskiriems organams selektyvių sulfonamidinių slopiklių sukūrimas vis dar lieka labai aktualia ir svarbia užduotimi [3].

Mūsų laboratorijoje buvo susintetinti naujos klasės sulfonamidai- benzimidazo[1,2-*c*][1,2,3]tiadiazolo-7-sulfonamidai (I) [4], kurie pasižymėjo ne mažesniu už egzistuojančius karboanhidrazių slopiklius, naudojamus kaip vaistai, efektyvumu, tačiau pasižymėjo žymiai didesniu specifiškumu.



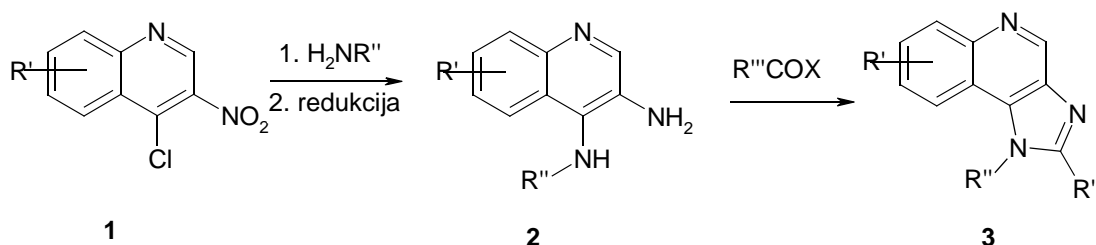
Siekiant gauti skirtingoms hCA izoformoms specifinius sulfonamidinius slopiklius, ši tema buvo toliau plėtojama, ir nuspręsta susintetinti panašios struktūros, ar turinčius didesnę žiedų sistemą junginius.

Literatūros apžvalga

Literatūrinėje šio darbo dalyje buvo tikslinga apžvelgti imidazo[4,5-*c*]chinolino ir jo darinių sintezės metodus, taip pat pagrindinius heterociklinių sulfonamidų sintezės būdus.

Imidazo[4,5-*c*]chinolino ir jo darinių sintezės metodai

1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinai sintetinami keliais būdais, tačiau visus juos galima apibendrinti viena schema:

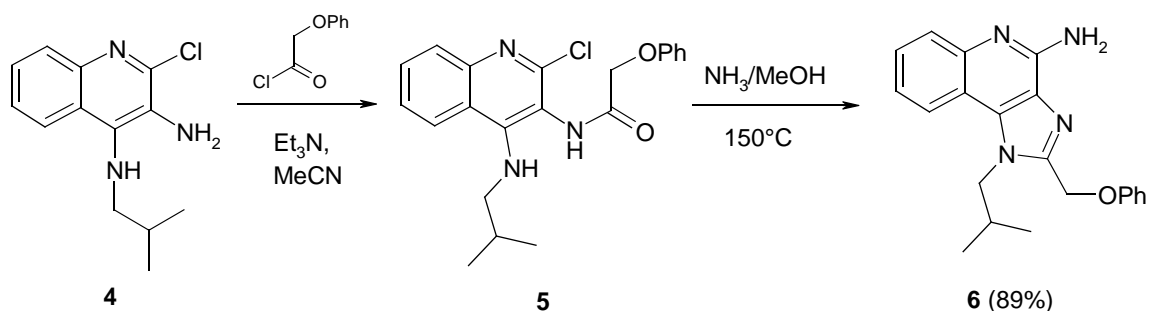


4-chlor-3-nitrochinolinai **1** veikiami amoniaku, arba pirminiais aminais, susidarę 4-amino-3-nitro junginiai redukuojami iki diaminochinolinų **2**. Gautus diaminus **2** kondensuojant su įvairiais karboksirūgščių dariniais RCOX gaunami norimi imidazochinolinai **3**.

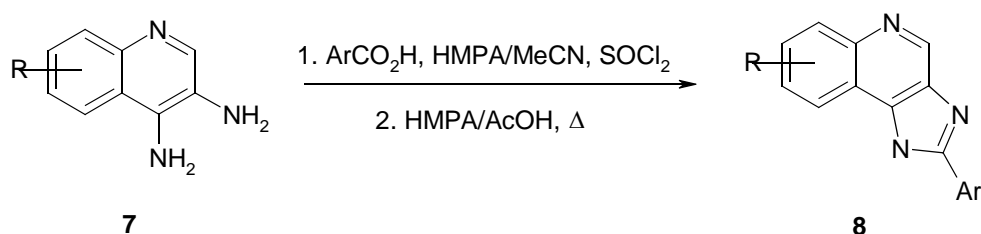
Toliau tikslinga plačiau apžvelgti negausiuose literatūros šaltiniuose paminėtus diaminochinolino darinių kondensacijos reakcijas su karboksirūgščių dariniais.

Atitinkami imidazochinolinai gaunami diaminochinolino darinius šildant polifosforo rūgštyje 100°C temperatūroje su alkil-, aril-, heteroarilkarboksirūgštimis, 27-46 % išeiga [5, 6].

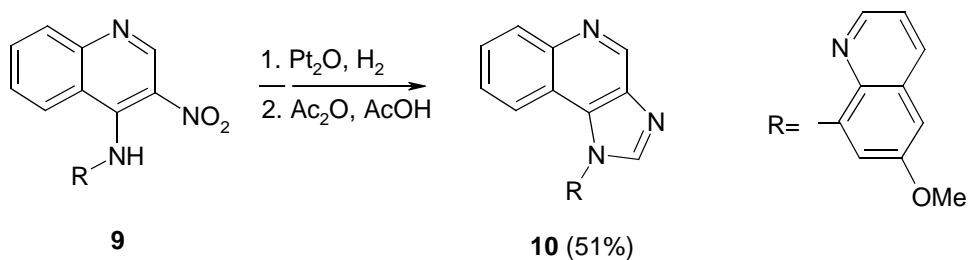
Kondensuojant 3,4-diaminochinolino darinius su rūgščių chloranhidridais esant bazei ir susidariusį amidą ciklizuojant 150°C temperatūroje, gaunami atitinkami imidazochinolinai, pavyzdžiui diaminą **4** veikiant fenoksiacetylchloridu gaunamas amidas **5**, kurį veikiant metanoliniu 7% amoniako tirpalu susidaro junginys **6** tuo pat metu vykstant chloro atomo pakeitimui amoniaku [7].



Aril-, heteroarilkarboksirūgščių chloranhidridai, pagaminti iš rūgšties ir sulfonilchlorido, *in situ* kondensuojami su diaminochinolino **7** dariniais, susidaręs amidas išskiriamas, tačiau neidentifikuojamas. Jį kaitinant heksametilfosforamide esant acto rūgšties 180°C temperatūroje, gaunamas ciklokondensacijos produktas **8** [8].

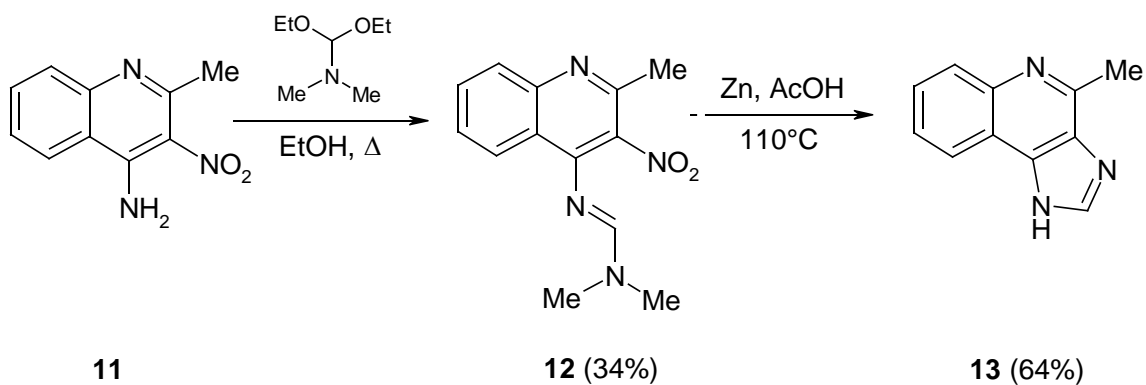


Redukuojant *N*-[6-(metiloksi)-8-chinolinil]-3-nitro-4-chinolinamino (**9**) nitrogrupę susidaręs diaminas *in situ* kondensuojamas su acto anhidridu susidarant 1-[6-(metiloksi)-8-chinolinil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinui (**10**) [9].

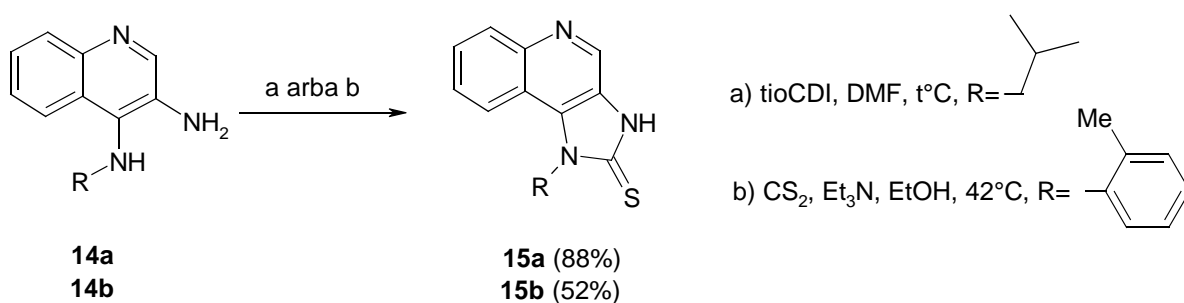


Antroje padėtyje nepakeisti imidazochinolinai taip pat sintetinami kondensuojant 3,4-diaminochinoliną ar jo darinius su skruzdžių rūgštimi virinant (išeiga 59-90%) [10, 11] ir jos dariniais - dietoksimetilacetatu, trietilortoformiatu šildant arba virinant [7].

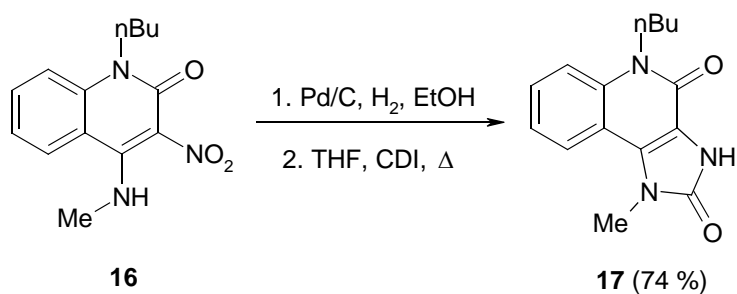
2-metil-3-nitro-4-chinolinaminą (**11**) kondensuojant su dimetilformamido dietilacetaliu, gautas formamidinas **12** redukuojamas cinku ir *in situ* ciklizuojamas susidarant 4-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinui (**13**) [12].



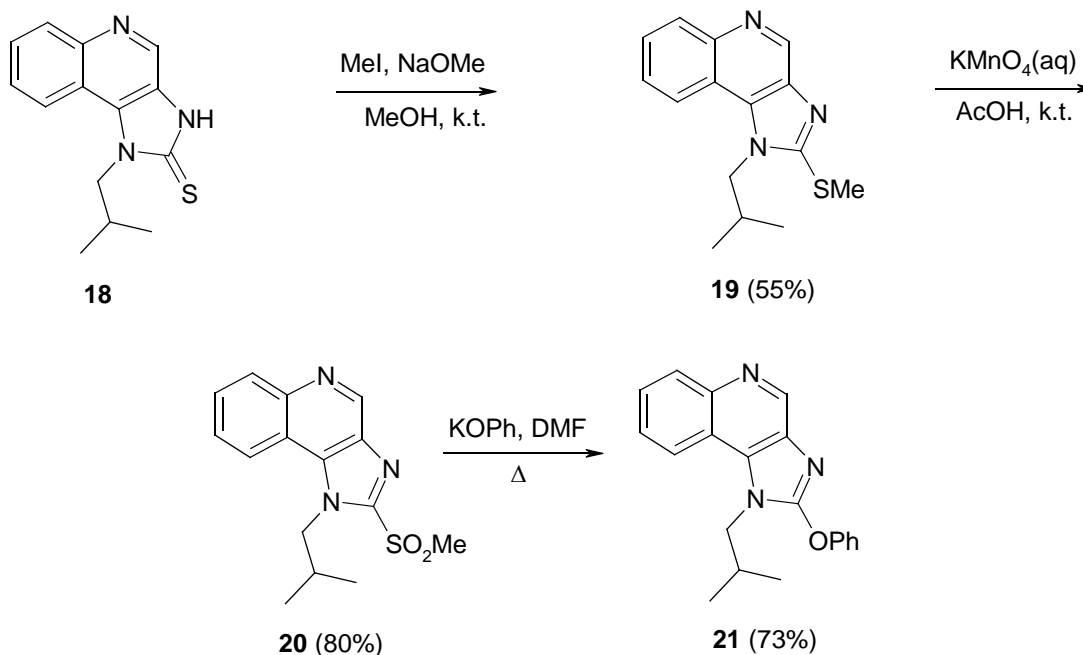
Imidazochinolinionai **15a,b** sintetinami diaminochinoliną **14a,b** veikiant (a) 1,1'-tiokarbonildiimidazolu [7, 13], arba (b) anglies disulfidu šarminėje terpėje [10].



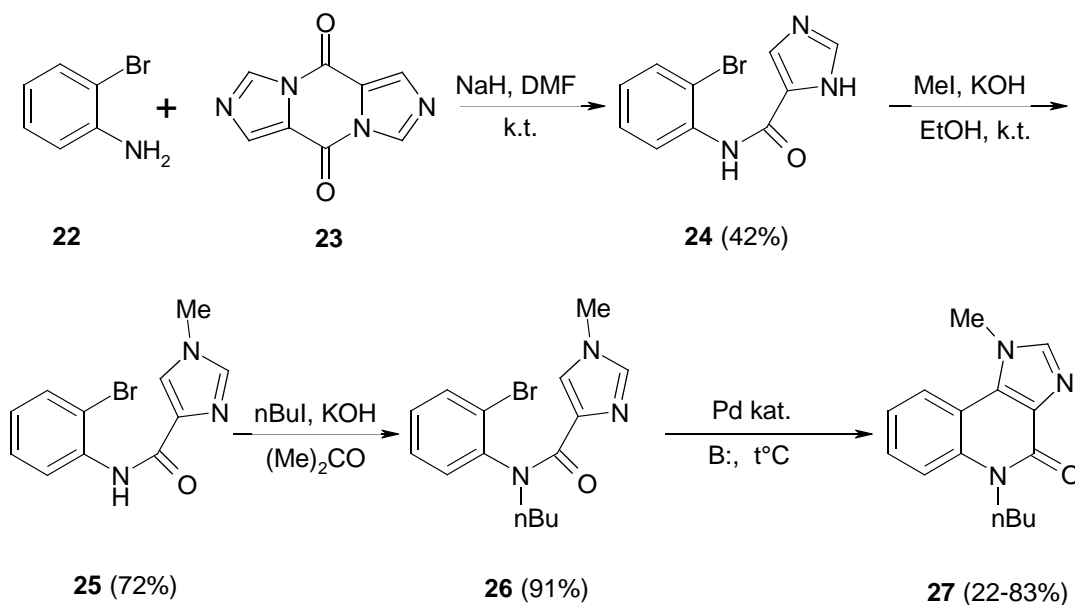
Junginiai, kurių antroje imidazolo padėtyje būtų deguonies atomas, gaunami redukuojant 1-butil-4-(metilamino)-3-nitro-2(1*H*)-chinolinoną (**16**) ir *in situ* veikiant 1,1'-karbonildiimidazolu susidarant imidazochinolinidionui **17** [13],



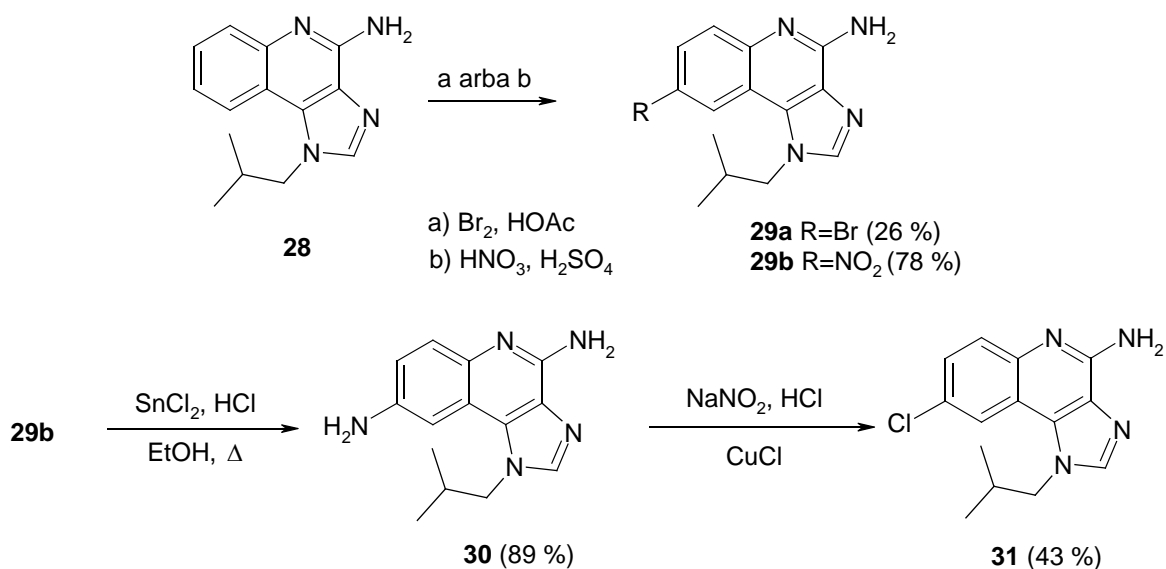
arba oksiduojant S-metilintą tioną **19**, gautą iš imidazochinoliniono **18** ir metilsulfongrupę pakeičiant nukleofilu [7].



Taip pat verta paminėti kitokį imidazochinolino sintezės būdą, kai chinolino žiedas formuojamas jau esant imidazolo žiedui. Vykstant vidumolekulinei susijungimo reakcijai, esant paladžio katalizatoriui, gaunamas 5-butil-1-metil-1,5-dihidro-4*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-onas (**27**) [14].

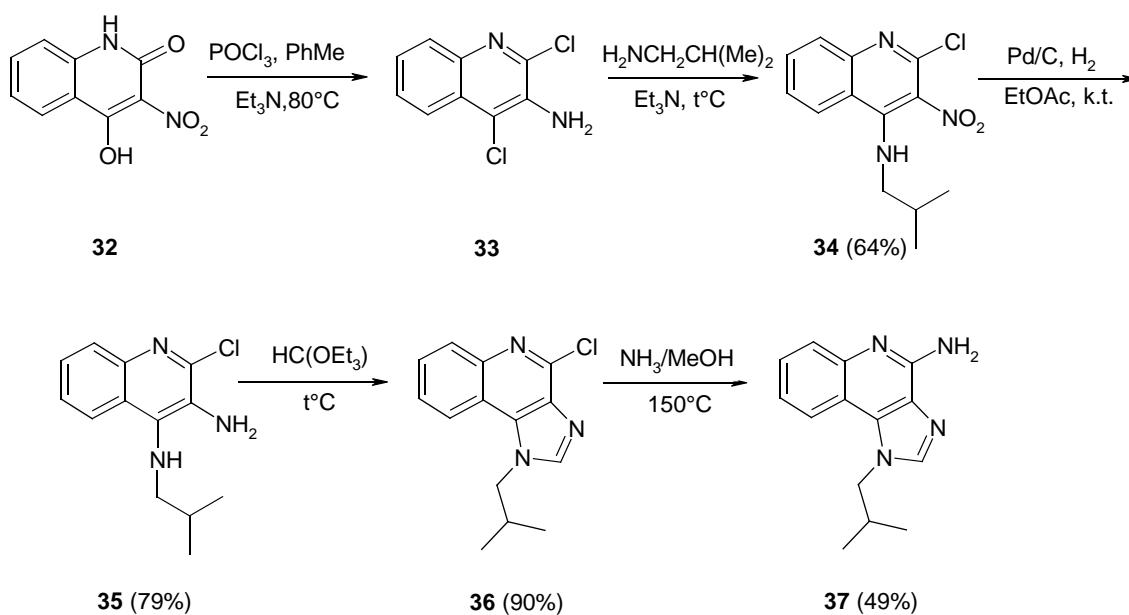


1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolinai, turintys pakaitus aromatiniame žiede, dažniausiai gaunami iš atitinkamų antranilinės rūgšties [13] ar diaminochinolino darinių [8], nors yra duomenų apie imidazochinolino brominimą ir nitrinimą [7]. Atlikus junginio **29b** nitrogrupės redukciją gaunama aminopakeistas imidazochinolinas **30**, kurio aminogrupė pakeičiama chloru atliekant diazotinimą ir gaunamas junginys **31**.



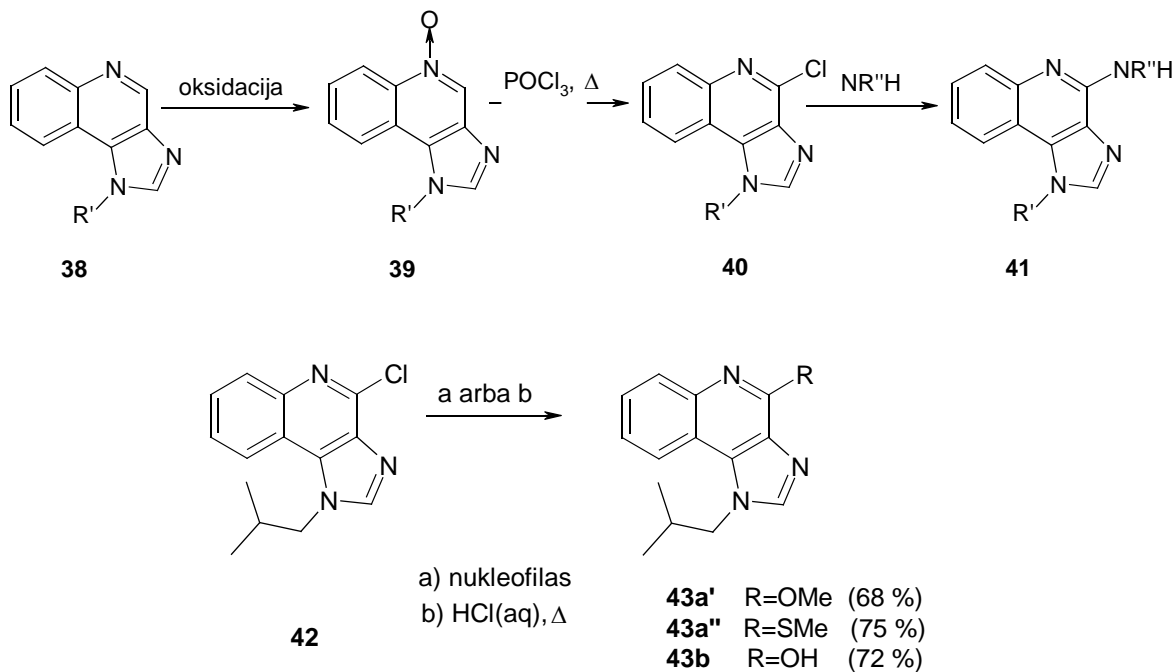
Šiomis dvejomis strategijomis – įvedant pakaitą prieš suformuojant arba jau suformavus imidazochinolino sistemą taip pat naudojamosi gaunant 4- arba 5- pakeistus imidazochinolinas.

4-pakeistas imidazochinolinas **36** susintetintas iš chinolino, jau turinčio funkcinę grupę antroje padėtyje. Chlorinant 4-hidroksi-3-nitro-1*H*-chinolin-2-oną (**32**) gaunamas 2,4-dichlor-3-nitrochinolinas (**33**). Šio junginio ketvirtos padėties chloras selektyviai pakeičiamas pirminiu aminu susidarant chinolino dariniui **34**, kurį katalitiškai hidrinant gaunamas diaminas **35**. Pastarajam dalyvaujant kondensacijoje su trietilortoformiatu gaunamas atitinkamas imidazochinolinas **36**, kurį veikiant metanoliniu amoniako tirpalu susidaro aminintas junginys **37** [7].

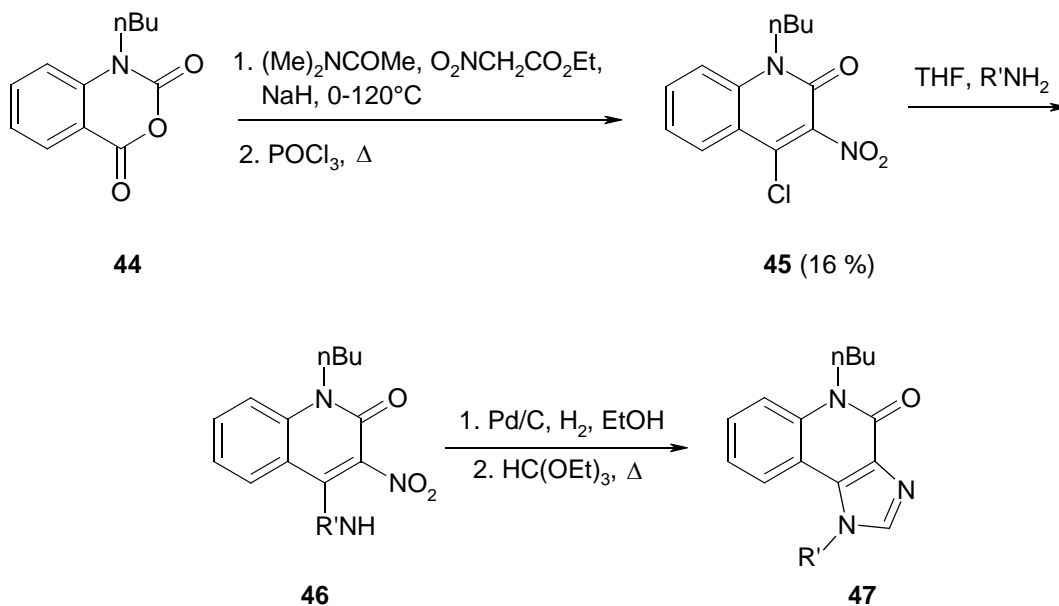


Imidazochinolilai, turintys pakaitą ketvirtoje padėtyje, dažniausiai sintetinami kitu būdu – jau suformuotas imidazochinolinas **38** oksiduojamas susidarant N-oksidui **39**, kurį

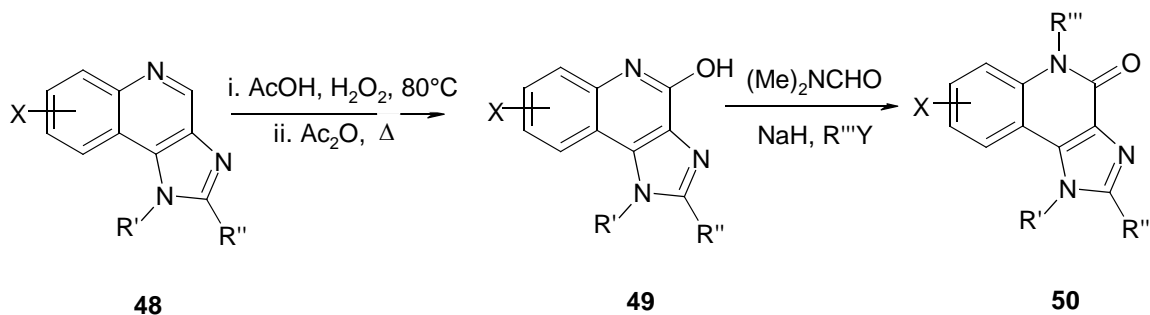
veikiant fosforilchloridu vyksta chlorinimas bei persigrupavimas ir gauto junginio **40** chloro atomas pakeičiamas amoniaku, pirminiais aminais [5, 6, 7] ir kitais nukleofilais, arba hidrolizuojamas [7].



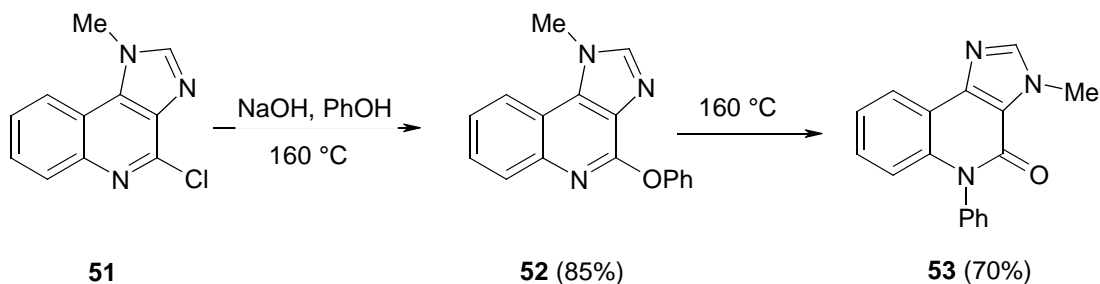
1-butil-2*H*-3,1-benzoksazin-2,4(1*H*)-dionui (**44**) reaguojant su etilnitroacetato anijonu gaunamas chinolinonas, kurio ketvirtos padėties hidroksigrupė pakeičiama chloru susidarant 1-butil-4-chlor-3-nitro-2(1*H*)-chinolinonui (**45**). Pastarąjį veikiant pirminiu aminu, gaunamas junginys **46**, kuris paskui suredukuojamas ir ciklizuojamas naudojant trietilortoformiatą susidarant junginiui **47** [13].



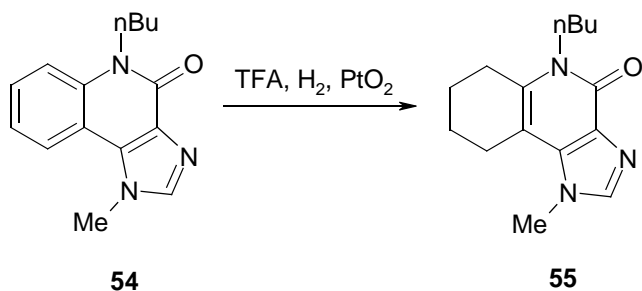
Imidazochinolinono 1-pakeisti dariniai taip pat gaunami jau suformavus imidazochinolino sistemą. Junginį **48** oksiduojant ir vykstant susidariusio N-oksido persigrupavimui virinant acto anhidride susidaro 4-hidroksiimidazochinolinas **49**. Pastarąjį veikiant įvairiais elektrofilais, gaunami atitinkami 1-pakeisti imidazochinolinonai **50** [13].



Nevykstant tiesioginiam amido azoto chinolinone arilnimui, 1-pakeisti imidazochinolono dariniai buvo gauti kitu būdu. Iš 4-chlor-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolino **51** veikiant fenoliu šarminėje terpėje 160°C temperatūroje vykstant Chapman persigrupavimui gaunamas N-fenildarinys **53**. Taip pat imidazolo žiede vyksta N-metilgrupės migracija susidarant termiškai stabilesniam produktui [15].



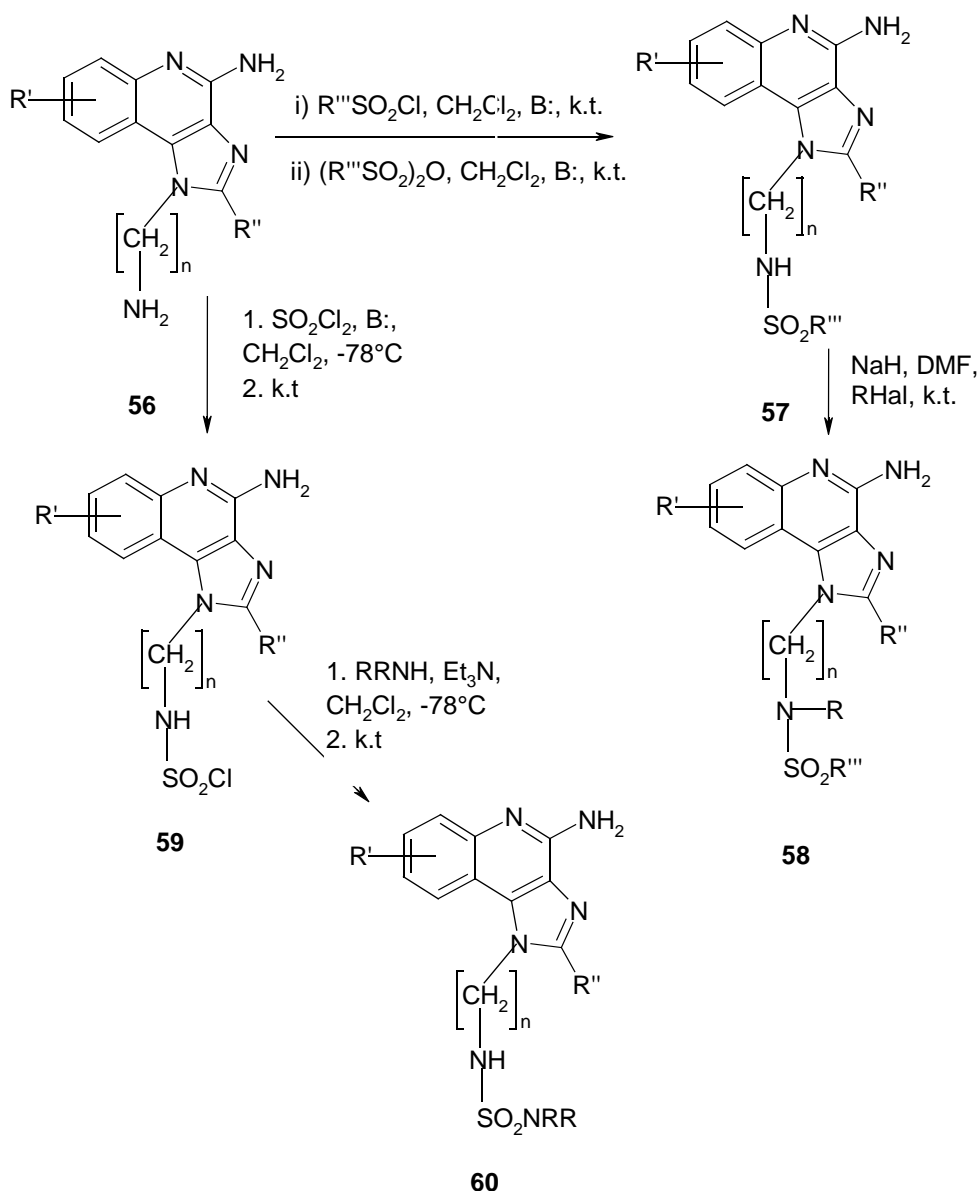
Imidazochinolinonas **54** redukuojamas naudojant katalizatorių platinos oksidą vandenilio atmosferoje esant 60 psi. Gaunamas tetrahidro darinys **55** [13].



Heterocikliniai sulfonamidai

Apžvelgus literatūrą, rastas tik vieno tipo imidazochinolino darinys, turintis sulfonamidinę grupę. Ši grupė prijungta prie imidazochinolino 1-aminoalkilpakaito [16].

Aminoalkilpakeistą 1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-4-aminą **56** veikiant sulfonilchloridu arba sulfonilanhidridu gaunamas junginys **57**. Pastarąjį alkilinant gaunamas tretinis sulfonamidas **58**. Iš imidazochinolino **56** *in situ* pagaminto sulfamoilchlorido **59** veikiant antriniu aminu gaunamas junginys **60**.



Deja, nėra duomenų apie imidazochinolino junginius, turinčius sulfonamidinę grupę chinolino žiede.

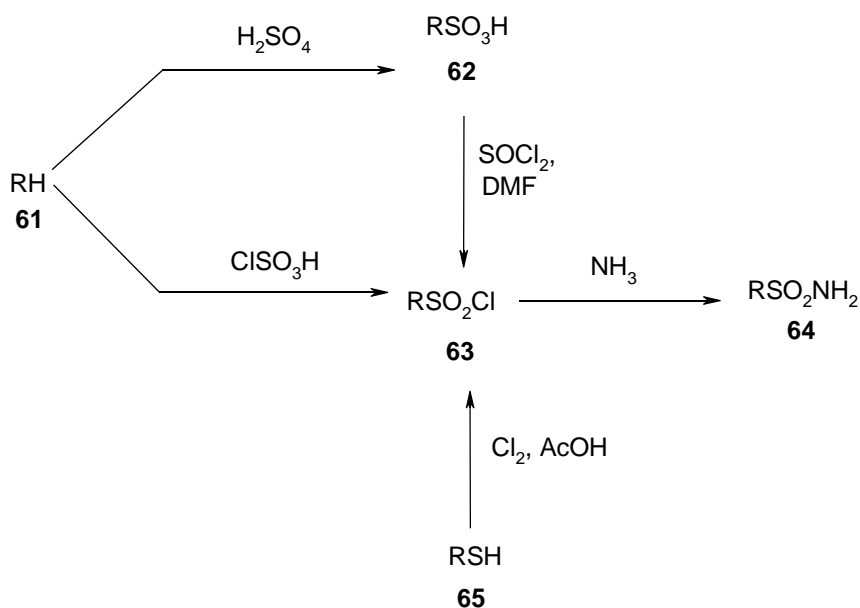
Būtų tikslinga trumpai apžvelgti heterociklinių sulfonamidų sintezės strategiją, nes pačių heterociklinių sulfonamidų yra susintetinta įvairiausių ir tikrai nemažai ir nėra prasmės minėti kiekvieną atvejį.

R. O. Roblin's grupė susintetino daug įvairių heterociklinių sulfonamidų imidazolo, alkil- ir aril imidazolo, benzimidazolo, benzotiazolo, 1,2,4-triazolo, tiazolo, tetrazolo, alkil/aril tetrazolo, 1,3,4-tiadiazolo, pirimidino, pirazino ir kt. pagrindu [17].

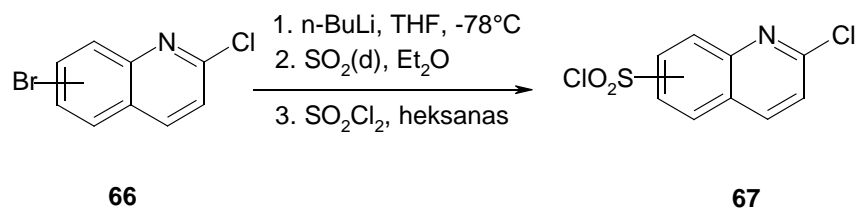
Šių darinių sintezei naudojamos dvi strategijos:

1. Heterociklinių junginių **61** sulfoninimas/chlorsulfoninimas, susidariusios sulforūgšties **62** pavertimas sulfonilchloridu **63** ir jo amidinimas, susidarant sulfonamidui **64**.
2. Heterociklinių tiolių **65** oksidacinis chlorinimas, gauto sulfonilchlorido **64** amidinimas susidarant sulfonamidui **64**.

Šis antras būdas taikomas ganėtinai dažnai, nes neretai heterociklinių junginių sulfoninimas/chlorsulfoninimas būna nesėkmingas, o heterocikliniai tioliai yra lengvai paruošiami įvairiais būdais, iš jų gera išeiga gaunami sulfonilchloridai, puiki būna ir sulfonamidų išeiga.



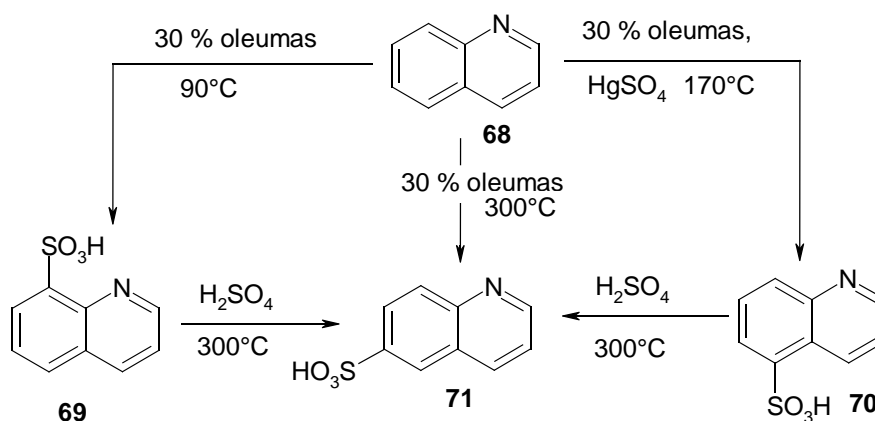
Taip pat sulfonamidai gaunami naudojant metaloorganinius reagentus. Pavyzdžiui, chinolino darinį **66** litinant ir paskui veikiant dujiniu sieros dioksidu, susidaręs ličio sulfinitas *in situ* chlorinamas ir gaunamas sulfochloridas **67** [18], kuris gali būti veikiamas amoniaku ar pirminiais aminais susidarant sulfonamidui.



Literatūroje nėra duomenų apie imidazochinolinų sulfoninimą/chlorsulfoninimą. Sulfoninant chinoliną produktų susidarymas priklauso nuo pasirinkto temperatūros režimo [19].

Pavyzdžiui, sulfoninant chinoliną **68** esant 90 °C temperatūrai daugiausia susidaro 8-sulforūgštis **69**, keliant temperatūrą didėja 5-pakeisto produkto **70** santykis su 8-pakeistu **69**, ir jis susidaro vienintelis esant HgSO₄.

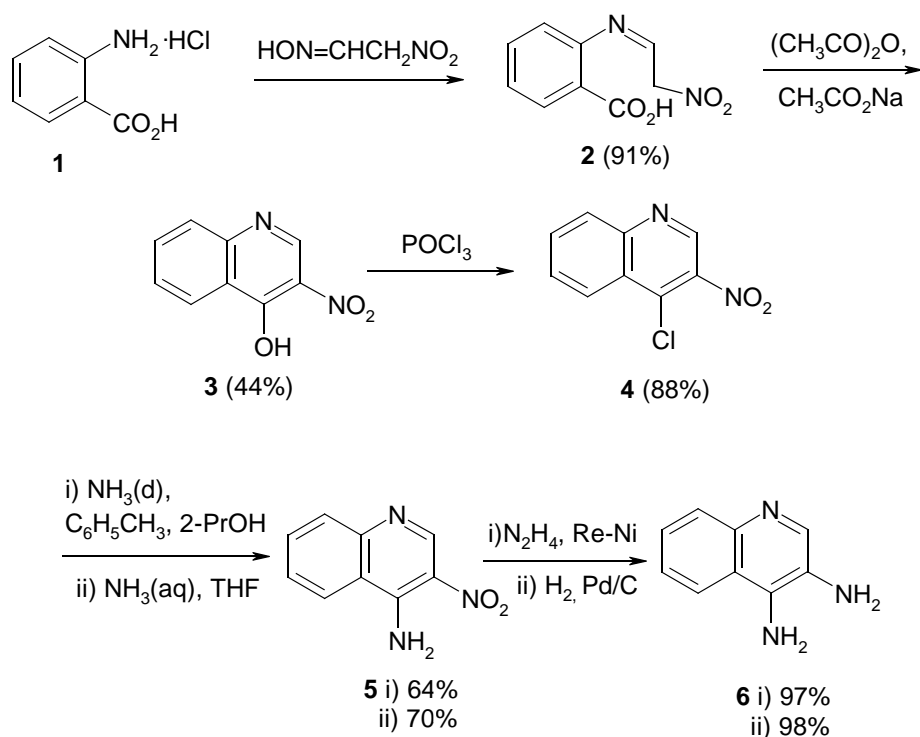
Reakciją atliekant 300°C temperatūroje, susidaro vienintelis produktas 6-sulforūgštis **71**. Kaitinant 8-sulforūgštį **69** ir 5-sulforūgštį **70** 300°C temperatūroje, jos persigrupuoja į 6-sulforūgštį **71**,



Rezultatų aptarimas

Heterociklinių sulfonamidų imidazochinolino pagrindu sintezei pasirinktas 3,4-diaminochinolinas, kuris gautas pagal literatūroje siūlomą sintezės kelią iš 2-aminobenzoinės rūgšties (1 schema). Jos hidrochloridą (**1**) kondensuojant su 2-nitroacetaldehido oksimu, *in situ* pagaminto iš nitrometano ir natrio šarmo, gauta 2-((2-nitroetiliden)amino)benzoinė rūgštis (**2**). Pastarąją veikiant acto rūgšties anhidridu esant natrio acetato, išskirtas ciklokondensacijos produktas **3** [20], kurio hidroksigrupės pakeitimas chloru atliktas virinant fosforilchloride, susidarant 4-chloro-3-nitrochinolinui (**4**). 4-amino-3-nitrochinolinas (**5**) susintetintas leidžiant dujinį amoniaką į reakcijos mišinį arba reakciją atliekant literatūroje neaprašytu būdu - su vandeniniu amoniako tirpalu tetrahidrofurane. Atlikus junginio **5** katalitinį hidrinimą, naudojant 5% paladžio ant anglies katalizatorių, arba hidrazino hidratą ir Renėjaus nikelį gautas 3,4-diaminochinolinas (**6**) [5].

1 schema



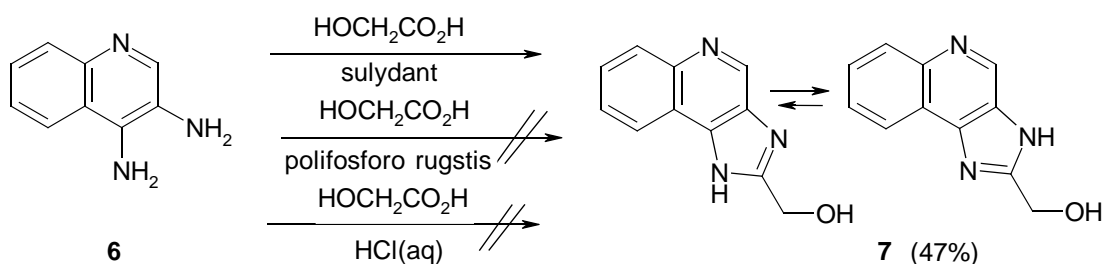
Siekiant susintetinti heterociklinius sulfonamidus, buvo nuspręsta pirmiausia susintetinti atitinkamus heterociklus, o jau paskui įvesti sulfonamidinę grupę.

Yra žinoma, kad diaminai dalyvauja ciklokondensacijos reakcijose su karboksirūgštimis arba jų chloranhidridais, skruzdžių rūgšties dariniais susidarant imidazolo

žiedui. Taigi, buvo siekiama susintetinti 1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-ilmetanolį, diamina kondensuojant su hidroksiacto rūgštimi.

Virinant pradinių junginių mišinį vandeniniame druskos rūgšties tirpale 4 val., išskirtas pradinis junginys. Šildant polifosforo rūgštyje, taip pat nepasiekta teigiamų rezultatų - susidarė produktų mišinys, kurio išskirti nepavyko. Susidūrus su chinolino inertiškumu, buvo pasekta analogiškos reakcijos su 3,4-diaminopiridinu [21] pavyzdžiu. Sulydant sumažintame slėgyje gautas 1*H*(3*H*)-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-ilmetanolis (**7**) (2 schema).

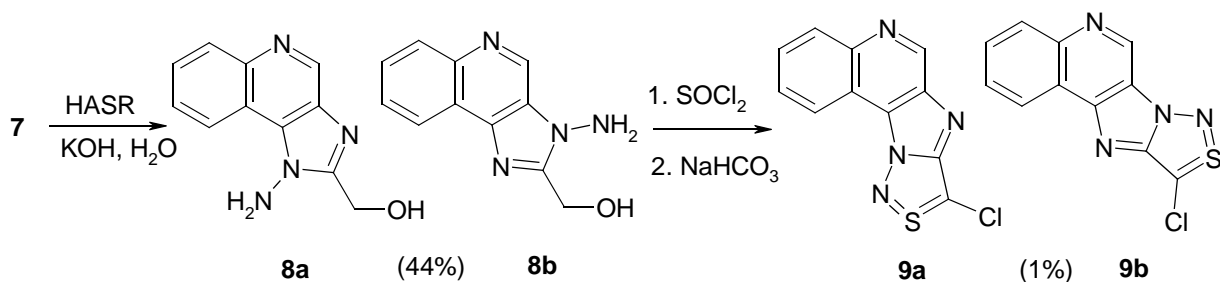
2 schema



¹H BMR spektre yra stebimi du išplitę imidazolo N-protono singletai ties 13,19 m. d. 0,38 H ir 13,72 m. d. 0,62H, bylojantys apie imidazolo tautomerų mišinį, taip pat metilengrupės singletas ties 4,86 m. d. bei išplitęs hidroksigrupės singletas ties 5,95 m. d. ¹³C BMR spektre atsiranda antros imidazolo anglies signalas ties 162,56 m. d.

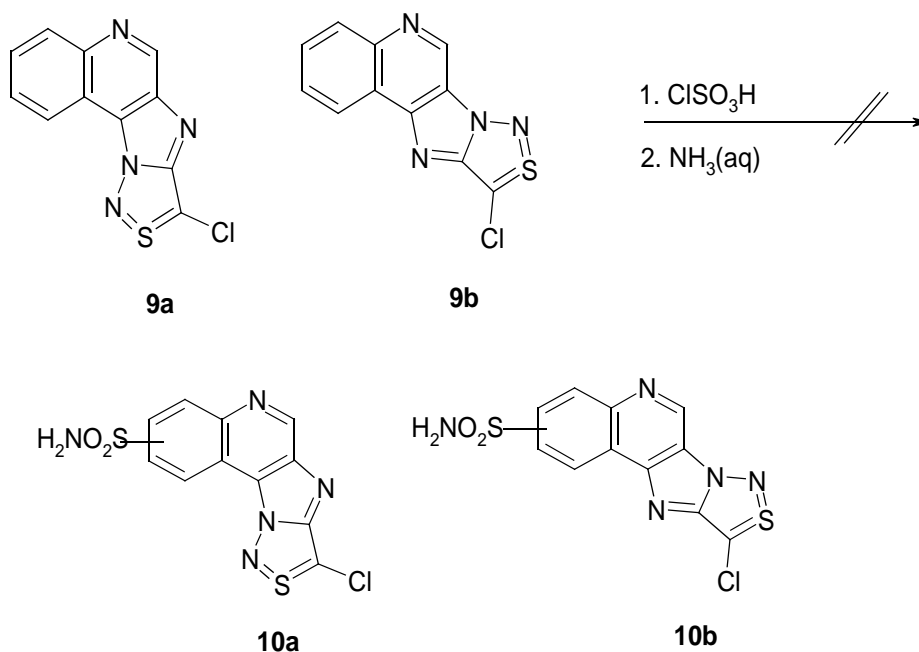
Atliekant junginio **7** amininimą su hidroksilamino-O-sulfonrūgštimi (3 schema), gautas (1-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-il)metanolio (**8a**) ir (3-amino-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-il)metanolio (**8b**) mišinys. ¹H BMR spektre išnyksta imidazolo N-protono singletai ir atsiranda išplitęs amino grupės singletas ties 7,34 m. d. Aminintų junginių **8a, b** mišinį virinant sulfinilchloride, susidaro sudėtingas produktų mišinys, iš kurio išskirtas 8-chlor-[1,2,3]tiadiazolo[3',4':1,2]imidazo[4,5-*c*]chinolino (**9a**) ir 9-chlor-[1,2,3]tiadiazolo[4',3':2,3]imidazo[4,5-*c*]chinolino (**9b**) mišinys. Mišinio ¹H BMR spektre išnyksta metilengrupės ir hidroksigrupės singletai, bei amino grupės singletas. Siekiant nustatyti kiekvieno izomero tik jam būdingą struktūrą rentgenostruktūrinės analizės pagalba jie buvo atskirti santykiu 1:1,2 naudojant analitinę plonasluoksnių chromatografinę plokštelę. Tačiau dėl junginių nepatvarumo, rentgenostruktūrinei analizei jų paruošti nepavyko.

3 schema



Tiadiazolų **9a,b** nestabilumas taip pat pasireiškė virinant jų mišinį chlorsulfoninėje rūgštyje, taigi nepavyko įvesti sulfonamidinės grupės į **9a,b** junginius ir sulfonamidai **10a,b** negauti (4 schema).

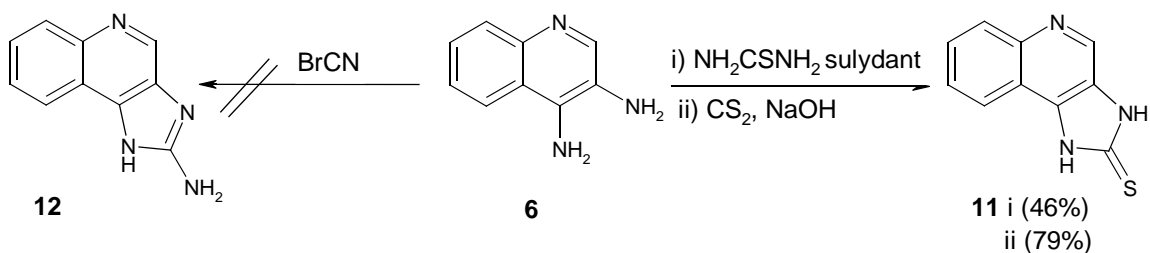
4 schema



Buvo nutarta susintetinti kitas trijų žiedų heterociklines sistemas chinolino pagrindu, kurie galbūt būtų patvaresni sulfoninimo sąlygomis bei turėtų atitinkamas funkcines grupes, kurių dėka būtų galima konstruoti ketvirtą žiedą.

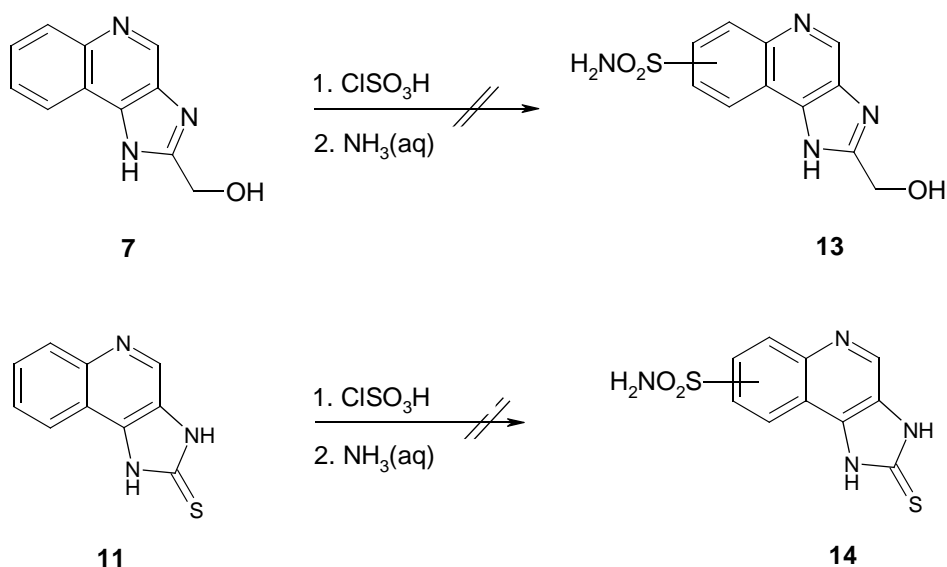
1,3-dihidro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-tionas (**11**) (5 schema) gautas 3,4-diaminochinoliną (**6**) sulydant su tiokarbamidu, arba veikiant anglies disulfidu esant natrio šarmo. Paskutiniu atveju didesnė išeiga ir paprastesnis reakcijos atlikimo būdas. ¹H BMR spektre atsiranda išplitę dviejų N-H grupių singletai ties 13,18 m. d. ir 13,80 m. d., ¹³C BMR spektre atsiranda tiono grupės signalas ties 169,00 m. d. 3,4-diaminochinolinui (**6**) reaguojant su ciano bromidu bevandeniame acetonitrile kambario temperatūroje, arba šildant, vietoje 3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-amino (**12**) susidarė sudėtingas nenustatytų produktų mišinys.

5 schema



Turimi imidazochinolinai **7**, **11** pasirodė esą inertiški juos virinant chlorsulfoninėje rūgštyje (8 val.) ir pagedaujami sulfonamidai **13**, **14** nebuvo gauti – išskirti pradiniai junginiai. (6 schema).

6 schema

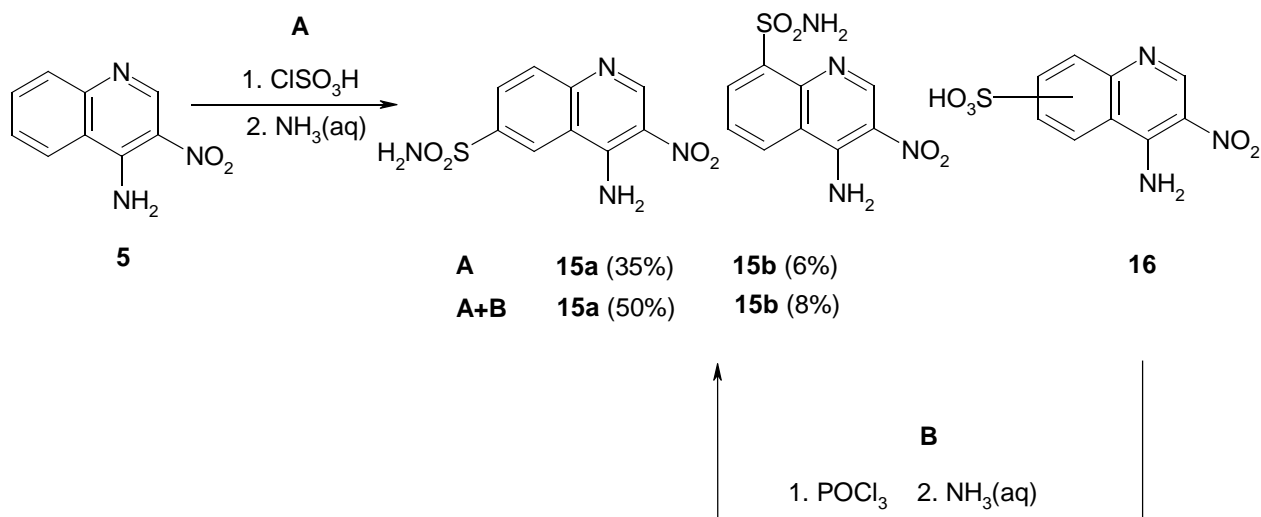


Buvo nuspręsta įvesti sulfonamidinę grupę prieš suformuojant imidazolo žiedą. Buvo pasirinktas 3-nitro-4-aminochinolinai (**5**), o ne 3,4-diaminochinolinai (**6**), nes chinolino trečios padėties amino grupė linkusi labiau protonizuotis nei ketvirtos padėties amino grupė, o tai apsunkintų elektrofilinį pakeitimą aromatiniam žiede.

3-nitro-4-aminochinoliną (**5**) virinant chlorsulfoninėje rūgštyje ir paskui veikiant vandeniniu amoniako tirpalu, susidarė 4-amino-3-nitro-6-chinolinsulfonamidas (**15a**) ir nedaug 4-amino-3-nitro-8-chinolinsulfonamido (**15b**). Iš reakcijos mišinio taip pat buvo išskirtas, kaip spėjama, sulforūgščių amonio druskų mišinys **16**, kurį virinant fosforilchloride ir paskui veikiant vandeniniu amoniako tirpalu panašiu santykiu susidarė chinolinsulfonamidai **15a, b** (7 schema).

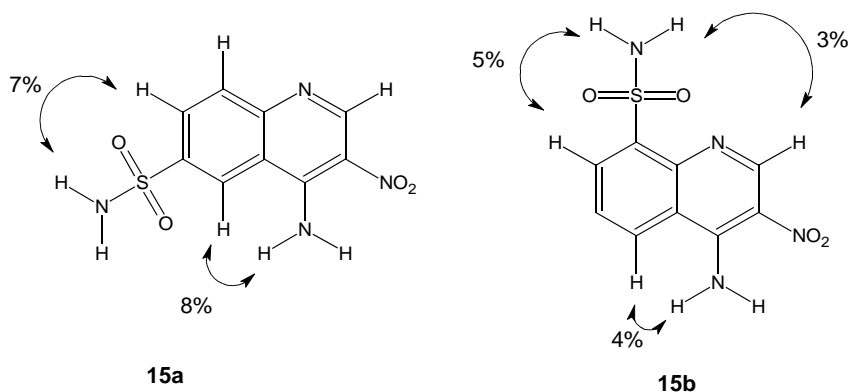
6-pakeisto junginio **15a** ^1H BMR spektre stebimas sulfonamidinės grupės N-protonų singletas ties 7,57 m. d., 8-pakeisto junginio **15a** ^1H BMR spektre stebimas sulfonamidinės grupės N-protonų singletas ties 7,28 m. d.

7 schema



15a ir **15b** junginių struktūrai patvirtinti buvo atliktas branduolinio Overhauzerio efekto eksperimentas. Eksperimento metu buvo užrašyti ^1H BMR spektrai deuteruotame dimetilsulfoksido. Apšvitinus junginio **15a** sulfonamidinės grupės protonus (7,57 m. d.), C₇-H protono signalas suintensyvėjo 8 %, o apšvitinus amino grupės protonus (9,22 m. d.), C₅-H protono signalas suintensyvėjo 7 %. Apšvitinus junginio **15b** sulfonamidinės grupės protonus (7,28 m. d.), C₂-H ir C₇-H protonų signalai suintensyvėjo atitinkamai 3 ir 5 %, o apšvitinus amino grupės protonus (9,20 m. d.), C₅-H protono signalas suintensyvėjo 4 %.

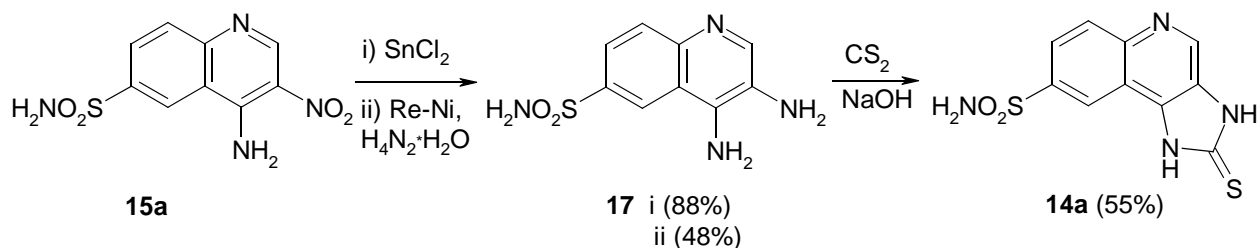
8 schema



Atlikus junginio **15a** katalitinį hidrinimą virinant metanolyje esant Renėjaus nikelio ir hidrazino hidrato, arba redukuojant alavo dichloridu etilacetate, gautas 4-amino-3-nitro-6-chinolinsulfonamidas (**17**). Paskutiniu atveju junginys **17** gaunamas geresnė išeiga. ^1H BMR spektre atsiranda išplitęs amino grupės singletas ties 4,98 m. d.

3,4-diamino-6-chinolinsulfonamidui (**17**) reaguojant su anglies disulfidu esant natrio šarmo, susidaro 2-tiokso-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-8-sulfonamidas (**14a**). ¹H BMR spektre atsiranda išplitę dviejų N-H grupių singletai ties 13,37 m. d. ir 13,99 m. d., ¹³C BMR spektre atsiranda tiono grupės signalas ties 169,72 m. d.

9 schema



Izoterminio titravimo kalorimetrijos metodu buvo išmatuota karboanhidrazės formų – I (hCA I) ir II (hCA II) jungimosi su sulfonamidiniais slopikliais 2-tiokso-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-8-sulfonamidu (**14a**) ir 4-amino-3-nitro-6-chinolinsulfonamidu (**15a**) metu išskiriama šiluma ir nustatytos jungimosi konstantos (K_b)*.

Junginys **14a** jungiasi su I (hCA I) ($K_b=1,9 \times 10^6$) viena eile stipriau nei su II (hCA II) ($K_b=2,1 \times 10^5$), o junginio **15a** sąveika su I (hCA I) ($K_b < 1 \times 10^5$) nestebima, kai jungimasis su II (hCA II) ($K_b=1,7 \times 10^5$) panašus į junginio **14a**.

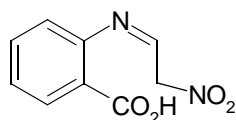
Šios jungimosi konstantos byloja apie gerą jungimąsi, o sulfonamidinio slopiklio **15a** atveju stebimas specifiškumas, tačiau tik išmatavus likusių karboanhidrazių – sulfonamidinio ligando jungimosi konstantas galima būtų daryti svaresnes išvadas.

*Jungimosi konstantos išmatuotos Biotechnologijos Institute izoterminio titravimo kalorimetru VP-ITC (MicroCal, Inc. North Hampton, MA). Sąlygos: pH 7,0, 50 mM fosfatinis buferis, turintis 50 mM NaCl, 37 °C. Darbus atliko dokt. Lina Baranauskienė.

Eksperimentinė dalis

¹H-BMR ir ¹³C-BMR spektrai užrašyti spektrometru Varian Unity Inova (300MHz), vidiniu standartu naudojant tetrametilsilaną. IR spektrai užrašyti Perkin-Elmer spektrofotometru Spectrum BX II. Reakcijos ir produktų grynumas buvo kontroliuojami plonasluoksnės chromatografijos metodu, naudojant DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck plokšteles. Masių spektrai užrašyti Kaune spektrometru Waters ZQ 2000 ir Paryžiuje, Muséum National d'Histoire Naturelle, Laboratoire de Chimie et Biochimie des Substances Naturelles spektrometru Applied Biosystems QSAR Pulsar ESI-Qq-TOF.

2-β-nitroetilidenaminobenzoinė rūgštis (2)

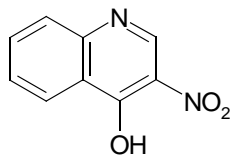


Į šaldomą ir maišomą natrio šarmo tirpalą, paruoštą iš natrio šarmo (53,4 g, 1,34 mol) ir vandens (107 ml), sulašinamas nitrometanas (24,5 g, 401 mmol) palaikant 25-30 °C temperatūrą. Tuomet mišinys šildomas iki 40 °C, ir vėl šaldomas bei maišomas, kol lėtai sulašinama kita nitrometano (24,5 g, 401 mmol) porcija išlaikant 40-45 °C temperatūrą. Ištirpus visoms nuosėdoms ir tirpalui įgavus raudoną spalvą, pastarasis šildomas 5 minutes 50-55 °C temperatūroje, atvėsinamas iki 30 °C, išpilamas ant 120 g susmulkinto ledo ir parūgštinamas 120 ml konc. druskos rūgšties tirpalu. Gautas tirpalas nedelsiant supilamas į nufiltruotą tirpalą iš 2-aminobenzoinės rūgšties (50,0 g, 0,36 mol) ir 34,0 ml konc. druskos rūgšties 730 ml vandens. Gautas mišinys paliekamas stovėti kambario temperatūroje 12 val. Iškritusios nuosėdos nufiltruojamos, džiovinamos kambario temperatūroje ir 110 °C temperatūroje iškaitinamos iki pastovaus svorio.

Išeiga: 69,07 g (91 %); lyd.t. 196-197 °C.

Lit. duomenys [1]: išeiga (85-90 %); lyd.t. 196-197 °C.

3-nitro-4-hidroksichinolinas (3)

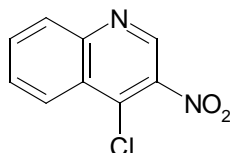


Į trigurklę kolbą (mažiausiai 1000 ml talpos) su termometru, mechaniniu maišikliu ir grįžtamuju šaldytuvu supilamas mišinys iš 2- β -nitroetilidenaminobenzoinės rūgšties (2) (69,0 g, 332 mmol) ir acto rūgšties anhidrido (332 ml). Maišoma kaitinant iki 100-105 °C temperatūros, kol tirpalas nuskaidrėja. Kaitinimas nutraukiamas ir maišant greitai sudedamas bevandenis natrio acetatas (27,7 g, 338 mmol). Temperatūra gali pakilti iki 134-138 °C. Temperatūrai pradėjus kristi, reakcijos mišinys papildomai virinamas 15 min. energingai maišant, tada atvėsinaamas kambario temperatūroje. Nuosėdos filtruojamos ir plaunamos ledine acto rūgštimi, kol paskutinė filtrato porcija tampa bespalvė. Produktas suspenduojamas 300 ml vandens, filtruojamas, plaunamas vandeniu ir džiovinamas 110 °C temperatūroje.

Išeiga: 27,73 g (44 %); lyd.t. >300 °C.

Lit. duomenys [1]: išeiga (43-45 %); lyd.t. >300 °C.

3-nitro-4-chlorchinolinas (4)

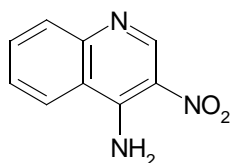


Į fosforilchloridą (138 g, 903 mmol) maišant sudedamas 3-nitro-4-hidroksichinolinas (3) (27,7 g, 146 mmol). Mišinys virinamas 30 min. Atvėsinus tirpiklis nudistilijuojamas vandens vakuume, ir sirupo konsistencijos liekana išpilama ant susmulkinto ledo (~1 kg). Po 1 val. susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos šaltu vandeniu, ištirpinamos dichlormetane su šiek tiek metanolio. Tirpalas plaunamas atšaldytu 1M natrio šarmo tirpalu tirpalu ir džiovinamas magnio sulfatu pridėjus aktyvuotos anglies. Tirpalas filtruojamas, tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje, liekana ištrinama dietilo eteriye ir džiovinama vakuume.

Išeiga: 26,77g (88 %); lyd.t. 120-121 °C.

Lit. duomenys [2]: išeiga (89 %); lyd.t. 120-121 °C.

3-nitro-4-aminochinolinas (5)



Metodas A: Per 3-nitro-4-chlorochinolino (4) (3,00 g, 14,4 mmol) tirpalą bevandenio tolueno (25 ml) ir bevandenio 2-propanolio mišinyje (6,0 ml) maišant 5 val. leidžiamas sausas amoniakas. Temperatūra keliama palaipsniui iki 70°C ir tokia išlaikoma paskutinį pusvalandį. Atvėsinus nuosėdos filtruojamos, plaunamos tolueno ir 2-propanolio mišiniu (70:30), eteriu, šaltu vandeniu.

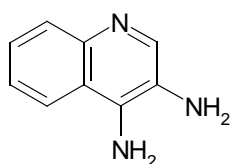
Išeiga: 1,73 g (64 %); lyd.t. 268-270 °C.

Lit. duomenys [2]: išeiga (97 %); lyd.t. 268-270 °C.

Metodas B: Į 3-nitro-4-chlorochinolino (4) (3,00 g, 14,4 mmol) tirpalą tetrahidrofurane (70 ml) ~ 0°C temperatūroje sulašinamas 25 % vandeninis amoniako tirpalas (2,15 g, 31,6 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 3 paras, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, liekana suspenduojama dichlormetane. Nuosėdos filtruojamos, plaunamos dichlormetanu, vandeniu ir džiovinamos.

Išeiga: 1,90 g (70 %); lyd.t. 268-270 °C.

3,4-diaminochinolinas (6)



Metodas A: Į 3-nitro-4-aminochinolino (5) (2,00 g, 10,6 mmol) ir 0,08 g 5 % Pd/C suspensiją metanolyje (40 ml) kambario temperatūroje 2,5 val. leidžiamas vandenilis. Reakcijos mišinys nufiltruojamas, tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje, gauta alyva suplakama su nedideliu kiekiu eterio, iškritusios nuosėdos filtruojamos ir praplaunamos eteriu.

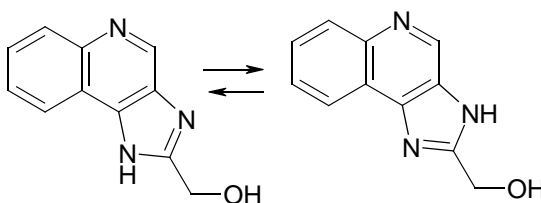
Išeiga: 1,62 g (96 %); lyd.t. 171-173 °C.

Lit. duomenys [2]: išeiga (98 %); lyd.t. 171-173 °C.

Metodas B: Į verdantį 3-nitro-4-aminochinolino (**5**) (2,00 g, 10,6 mmol) tirpalą metanolyje (40 ml) sulašinamas hidrazino hidratas (2,56 g, 51,2 mmol) ir sudedamas Renėjaus nikelis, paruoštas iš nikelio - aliuminio lydinio (4,4 g). Reakcijos mišinys virinamas 10 min., atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir filtruojamas. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje, gauta alyva suplakama su nedideliu kiekiu eterio iškritusios nuosėdos filtruojamos ir praplaunamos eteriu.

Išeiga: 1,63 g (97 %); lyd.t. 171-173 °C.

1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-ilmetanolis (**7**)



3,4-diaminochinolinas (**6**) (2,00 g, 12,6 mmol) ir hidroksiacto rūgštis (1,15 g, 15,1 mmol) sulydoma esant vandens vakuumui per 1val. palaipsniui keliant temperatūrą iki 170°C. Reakcijos mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, tirpinamas ~800 ml vandens, neutralinamas 1M natrio šarmo tirpalu ir iškritusios nuosėdos nufiltruojamos. Filtratas nugarinamas sumažintame slėgyje iki 1/5 tūrio ir paliekamas 12 val. Iškritusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos.

Išeiga: 1,00 g (40 %); lyd.t.232-234 °C(skyla). (iš vandens)

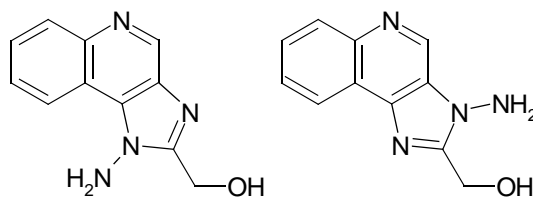
¹H-BMR (DMSO-D₆): 4,86 (s, 2H, CH₂); 5,95 (pl. s. 1H, OH); 7,67 (m, 2H, C_{7,8}-H); 8,11 (m, 1H, C₉-H); 8,11 (pl. m, 1H, C₆-H); 9,15 (s, 1H, C₄-H); 13,19 (pl. s. 0,38 H, NH)13,72 (pl. s. 0,62H, NH).

¹³C-BMR (DMSO-D₆, esant trifluoracto rūgščiai): 58,28; 117,90; 121,73; 123,44; 129,45; 131,65; 133,28; 134,96; 137,36; 143,87; 162,56.

IR: 3405, 3073 (NH, OH)cm⁻¹.

MS, m/z: rasta: 200,0820 C₁₁H₁₀N₃O; apskaičiuota: 200,0822.

(1-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-il)metanolis (8a**) ir
(3-amino-3*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-il)metanolis (**8b**)**



1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]chinolin-2-ilmetanolis (**7**) (1,00 g, 5,02 mmol) ištirpinama kalio hidroksido (0,85 g, 15,1 mmol) ir vandens tirpale (25 ml) ir šildoma iki 45°C temperatūros. Tuomet supilamas vandeninis hidroksilaminosulforūgštis natrio druskos tirpalas, pagamintas iš hidroksilaminosulforūgštis (1,00 g, 8,89 mmol), vandens (2 ml) ir natrio hidrokarbonato (perteklius). Pusvalandį šildoma 45°C temperatūroje. Reakcijos mišinys neutralinamas 1 M druskos rūgštis tirpalu. Vanduo pašalinamas sumažintame slėgyje, liekana plaunama 2-propanoliu ir filtratas išgarinamas sumažintame slėgyje. Produktas gryninamas chromatografiškai: nešiklis trichlormetanas:metanolis (2:1), $R_f=0,22$

Išeiga: 0,473 g (44 %).

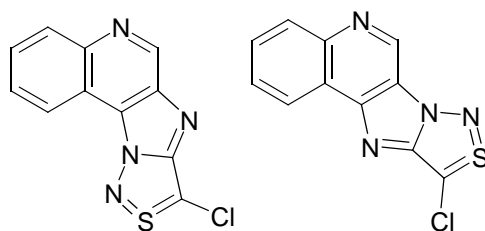
¹H-BMR (DMSO-D₆): 4,76 (s, 2H, CH₂); 5,50 (pl. s. 1H, OH); 7,34 (pl. s. 2H, NH₂); 7,75 (ddd, $J=0,9$ Hz, $J=7,8$ Hz, $J=6,9$ Hz, 1H, C₈-H); 7,84 (ddd, $J=1,8$ Hz, $J=8,7$ Hz, $J=6,9$ Hz, 1H, C₇-H); 8,46 (d, $J=8,1$ Hz, 1H, C₉-H); 8,61 (dd, $J=1,8$ Hz, $J=8,7$ Hz, 1H, C₆-H); 9,20 (s, 1H, C₄-H).

¹³C-BMR (DMSO-D₆): 61,16; 119,06; 120,99; 123,54; 126,98; 128,91; 135,54; 137,80; 138,32; 152,90; 173,85.

IR:3435 (NH₂, OH) cm⁻¹.

MS, m/z: rasta: 215,0934 C₁₁H₁₁N₄O; apskaičiuota: 215,0931.

8-chlor-[1,2,3,]tiadiazolo[3',4':1,2]imidazo[4,5-*c*]chinolinas (9a**) ir
9-chlor-[1,2,3,]tiadiazolo[4',3':2,3]imidazo[4,5-*c*]chinolinas (**9b**)**



Į sulfinilchloridą (7 ml) sudedamas junginių **8a** ir **8b** (0,500g, 2,34 mmol) mišinys ir virinamas 1val. Sulfinilchloridas pašalinamas sumažintame slėgyje, reakcijos mišinys

neutralinamas natrio hidrokarbonatu. Produktas ekstrahuojamas etilacetatu, organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu. Tirpalas filtruojamas, tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje, ir produktas gryninamas chromatografiškai: nešiklis trichlormetanas:metanolis (10:1), $R_f=0,64$.

Išeiga: 0,006 g (1 %) (**9a** ir **9b**);

MS, m/z (%):261 (M+1, 100 %), 263 (M+1, 38 %)

Izomerai atskirti analitinės chromatografinės plokštelės pagalba: nešiklis trichlormetanas:metanolis (27:1), $R_f=0,33$ ir 0,44. Izomerų santykis 1:1,2.

Produkto, kurio $R_f=0,44$: lyd.t. 132 °C (skyla).

$^1\text{H-BMR}$ (DMSO- D_6): 7,79 (m, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$); 7,89 (ddd, $J=1,5$ Hz, $J=8,4$ Hz, $J=6,9$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$); 8,20 (d, $J=7,5$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 8,65 (dd, $J=1,5$ Hz, $J=7,8$ Hz, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$); 9,66 (s, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$).

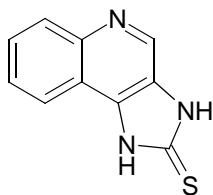
$^{13}\text{C-BMR}$ (DMSO- D_6):122,89; 123,05; 123,47; 127,75; 127,99; 130,30; 130,55; 138,26; 146,15; 152,93; 155,15.

Produkto, kurio $R_f=0,33$: lyd.t. 93 °C (skyla).

$^1\text{H-BMR}$ (CDCl_3): 7,85 (m, 2H, $\text{C}_{2,3}\text{-H}$); 8,39 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 8,87 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$); 9,63 (s, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$).

1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]chinolin-2-tionas

(11)



Metodas A: 3,4-diaminochinolininas (**6**) (0,300 g, 1,89 mmol) ir tiokarbamidas (0,172 g, 2,27 mmol) sulydoma esant vandens vakuumui per 1 val. palaipsniui keliant temperatūrą iki 170°C. Reakcijos mišinys atvėsinaamas, suspenduojamas 20 ml vandens, nuosėdos filtruojamos ir plaunamos vandeniu.

Išeiga: 0,183 g (48 %); lyd.t. 324-326 °C (skyla).

Metodas B: Į 3,4-diaminochinolino (**6**) (0,100 g, 0,628 mmol) tirpalą metanolyje (5 ml) sulašinamas vandeninis natrio šarmo tirpalas, paruoštas iš natrio šarmo (0,028 g, 0,691 mmol) ir vandens (1 ml) ir anglies disulfidas (0,053 g, 0,691 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 3 valandas ir paliekamas parą maišytis kambario temperatūroje. Neutralinama su

0,5 M druskos rūgštis tirpalu, tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, liekana suspenduojama vandenyje, filtruojama ir plaunama vandeniu.

Išeiga: 0,100 g (79 %); lyd.t. 324-326 °C (skyla).

¹H-BMR (DMSO-D₆): 7,67 (m, 2H, C_{7,8}-H); 8,04 (d, J=9,3 Hz, 1H, C₉-H); 8,30 (d, J=9,6 Hz, 1H, C₆-H); 8,77 (s, 1H, C₄-H); 13,18 (pl. s. 1H, NH); 13,80 (pl. s. 1H, NH).

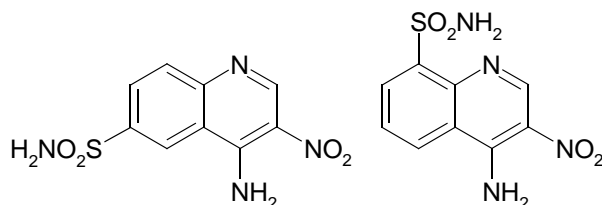
¹³C-BMR (DMSO-D₆): 115,36; 122,15; 126,44; 127,59; 128,40; 130,21; 133,82; 135,04; 144,48; 169,00.

IR: 3044 (NH), 1498, 1193 (C=SNH) cm⁻¹.

MS, m/z: rasta: 202,0434 C₁₀H₈N₃S; apskaičiuota: 202,0438.

.4-amino-3-nitro-6-chinolinsulfonamidas (15a),

4-amino-3-nitro-8-chinolinsulfonamidas (15b)



Etapas A: 3-nitro-4-aminochinolino (5) (2,43 g, 12,9 mmol) ir chlorsulfoninės rūgštis (5 ml) mišinys virinamas 4,5 val., atvėsinaamas, išpilamas ant ledu ir maišant sulašinamas (25%) vandeninis amoniako tirpalas iki šarminės terpės (pH~9-10). Nuosėdos filtruojamos ir plaunamos dideliu kiekiu šalto vandens. Kristalinamos iš nedidelio kiekio vandens, neištirpusi liekana nufiltruojama ir plaunama karštu vandeniu.

Iš filtrato išsikristalina - 4-amino-3-nitro-6-chinolinsulfonamidas (15a).

Neištirpusi liekana - 4-amino-3-nitro-8-chinolinsulfonamidas (15b).

Etapas B: Iki 1/5 tūrio nugarinus filtratą sumažintame slėgyje, iškritusios ir išdžiovintos nuosėdos (1,62 g) virinamos fosforilchloride (6ml) 4,5 val. Fosforilchloridas nudistilijuojamas vandens vakuume, liekana tirpinama tetrahidrofurane (25 ml) ir atsargiai sulašinama į maišomą ir ledais šaldomą 25% amoniako tirpalą vandenyje. Po pusvalandžio reakcijos mišinio tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, liekana plaunama dideliu kiekiu šalto vandens. Susidaręs sulfonamidų mišinys atskiriamas kristalinant iš vandens, kaip aprašyta metodikoje aukščiau.

4-amino-3-nitro-6-chinolinsulfonamidas (15a):

Išeiga: 1,21 g (35 %) **A** + 0,52 g **B** = 1,73 g (50 %); lyd.t. 275-277°C (skyla) (iš vandens).

¹H-BMR (DMSO-D₆): 7,57 (s, 2H, SO₂NH₂); 8,06 (d, J=8,4 Hz, 1H, C₈-H); 8,22 (dd, J=1,8 Hz, J=8,7 Hz, 1H, C₇-H); 9,12 (s, J=1,8 Hz, 1H, C₅-H); 9,22 (pl. s, 2H, NH₂); 9,27 (s, 1H, C₂-H).

¹³C-BMR (DMSO-D₆): 118,90; 123,30; 124,57; 129,90; 131,26; 142,19; 149,59; 149,74; 150,25.

IR: 3393, 3343, 3271, 3088 (NH₂) cm⁻¹.

Elementinė analizė: rasta %: C, 40,68; H, 3,17. C₉H₈N₄O₄S; apskaičiuota %: C, 40,30; H, 3,01.

4-amino-3-nitro-8-chinolinsulfonamidas (**15b**):

Išeiga: 0,21 g (6 %) **A** + 0,08 g **B** = 0,29 g (8 %); lyd.t. 270-272°C (skyla).

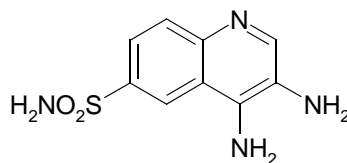
¹H-BMR (DMSO-D₆): 7,28 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,74 (t, J=8,1 Hz, 7,5 Hz, 1H, C₆-H); 8,34 (d, J=7,5 Hz, 1H, C₇-H); 8,85 (d, J=8,4 Hz, 1H, C₅-H); 9,20 (s, 2H, NH₂); 9,31 (s, 1H, C₂-H).

¹³C-BMR (DMSO-D₆): 120,61; 124,33; 126,06; 129,41; 131,56; 140,66; 144,47; 148,31; 149,40.

IR: 3418, 3302, 3242 (NH₂) cm⁻¹.

Elementinė analizė: rasta %: C, 40,66; H, 3,43. C₉H₈N₄O₄S; apskaičiuota %: C, 40,30; H, 3,01.

3,4-diamino-6-chinolinsulfonamidas (**17**)



Metodas A: Į verdantį 4-amino-3-nitro-6-chinolinsulfonamido (**15a**) (0,112 g, 0,418 mmol) tirpalą metanolyje (10 ml) sulašinamas hidrazino hidratas (0,210 g, 4,18 mmol) ir sudedamas Renėjaus nikelis, paruoštas iš nikelio - aliuminio lydinio (0,44 g). Reakcijos mišinys virinamas 40 min., atvėsinaamas, filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje. Medžiaga gryninama chromatografiškai: nešiklis etilacetatas:metanolis (1:1), R_F=0,40.

Išeiga: 0,0473 g (48 %); lyd.t. 241-243°C (skyla).

Metodas B: 4-amino-3-nitro-8-chinolinsulfonamido (**15a**) (0,100 g, 0,373 mmol) ir alavo dichlorido dihidrato (0,421 g, 1,86 mmol) mišinys etilacetate (15 ml) maišomas kambario temperatūroje 1 parą, filtruojamas, nuosėdos plaunamas etilacetatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, liekana tirpinama nedideliame kiekyje vandens, šarminama 1M natrio šarmo tirpalu iki pH~11 ir ekstrahuojama etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, džiovinamas magnio sulfatu, filtruojamas ir tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje.

Išeiga: 0,0784 g (88 %); lyd.t. 241-243 °C (skyla).

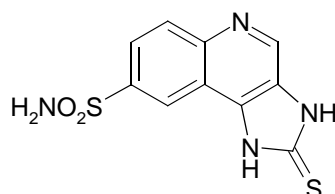
¹H-BMR (DMSO-D₆): 4,99 (pl. s, 2H, C₃-NH₂); 6,21 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,35 (pl. s, 2H, C₄-NH₂); 7,71 (d, J=8,7 Hz, 1H, C₈-H); 7,80 (d, J=8,7 Hz, C₇-H); 8,30 (s, C₂-H); 8,57 (s, 1H, C₅-H).

¹³C-BMR (DMSO-D₆): 117,63; 120,67; 121,36; 127,12; 130,50; 135,81; 139,21; 143,02; 144,03.

IR: 3402, 3366, 3326 (NH₂)cm⁻¹.

Elementinė analizė: rasta %: C, 44,36; H, 4,28. C₉H₁₀N₄O₂S; apskaičiuota %: C, 45,37; H, 4,28.

2-tiokso-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]chinolin -8-sulfonamidas (**14a**)



Į 3,4-diamino-6-chinolinsulfonamido (**17**) (0,100 g, 0,420 mmol) tirpalą metanolyje (8 ml) sulašinamas vandeninis natrio šarmo tirpalas, paruoštas iš natrio šarmo (0,019 g, 0,462 mmol) ir vandens (1 ml) ir anglies disulfidas (0,035 g, 0,462 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 3 valandas ir paliekamas parą maišytis kambario temperatūroje. Neutralinama su 1M druskos rūgšties tirpalu, tirpikliai nugarinami sumažintame slėgyje, liekana suspenduojama vandenyje, filtruojama ir plaunama vandeniu.

Išeiga: 0,0648 g (55 %); lyd.t. 327-329 °C.

¹H-BMR (DMSO-D₆): 7,58 (s, 2H, SO₂NH₂); 8,06 (dd, J=2,1 Hz, J=9 Hz, 1H, C₆-H); 8,23 (d, J=9 Hz, 1H, C₇-H); 8,88 (s, C₄-H); 8,95 (dd, J=2,1 Hz, 1H, C₉-H); 13,37 (s, 1H, NH₂); 13,99 (s, 1H, NH₂).

^{13}C -BMR (DMSO- D_6): 114,25; 121,02; 124,78; 127,44; 131,49; 134,85; 136,79; 142,38; 145,10; 169,71.

IR: 3301, 3060 (NH, NH_2), cm^{-1} .

Elementinė analizė: rasta %: C, 41,74; H, 3,46. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$; apskaičiuota %: C, 42,85; H, 2,88.

Išvados

1. Ištirtas heterociklinių sulfonamidų imidazochinolino pagrindu sintezės kelias, sulfonamidinę grupę įvedant į 3-nitro-4-aminochinolimą ir paskui formuojant imidazolo žiedą.
2. Išmatuotos dviejų sulfonamidų jungimosi konstantos su I (hCA I) ir II (hCA II).
3. Susintetinta nauja heterociklinė sistema [1,2,3]tiadiazolo[3',4':1,2]imidazo[4,5-*c*]chinolinas ir [1,2,3]tiadiazolo[4',3':2,3]imidazo[4,5-*c*]chinolinas.

Synthesis of quinoline derivatives as carbonic anhydrase inhibitors

Edita Čapkauskaitė

Graduation thesis for master degree

Research supervisor: Dr. V. Dudutiene

Consultant: Dr. D. Matulis

Summary

Study on the synthesis of heterocyclic sulfonamide based on imidazo[4,5-*c*]quinoline has been carried out. 1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoline-2-thione was obtained from 3,4-quinolinediamine by treatment either carbon disulfide or thiocarbamide. 8-chloro-[1,2,3]tiadiazolo[3',4':1,2]imidazo[4,5-*c*]quinoline and 9-chloro-[1,2,3]tiadiazolo[4',3':2,3]imidazo[4,5-*c*]quinoline were obtained from 3,4-quinolinediamine by subsequent reactions. Cyclocondensation reaction of 3,4-quinolinediamine with hydroxyacetic acid led to the formation of 1(3)*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-ylmethanol and amination reaction of its with hydroxylamino-*O*-sulfonic acid resulted mixture of (1-amino-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-yl)methanol and (3-amino-3*H*-imidazo[4,5-*c*]quinolin-2-yl)methanol and treatment of this mixture with thionyl dichloride afforded the corresponding derivatives.

However treatment of the latter compounds with chlorosulfonic acid and then ammonia has not provide desired sulfonamides. Chlorosulfonation and then aminolysis of 3-nitro-4-quinolinamine was successful under the same conditions and led to a formation of 4-amino-3-nitro-6-quinolinesulfonamide, 4-amino-3-nitro-8-quinolinesulfonamide. Reduction of nitro group of 4-amino-3-nitro-6-quinolinesulfonamide either with stannous chloride or Raney nickel/hydrazine hydrate resulted of diamine derivative and subsequent condensation with carbon disulfide provided 2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoline-8-sulfonamide. Binding constants of 4-amino-3-nitro-6-quinolinesulfonamide and 2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]quinoline-8-sulfonamide with hCA I and hCA II has been determined.

Publikacijų sąrašas

1. E. Čapkauskaitė, vad. V. Dudutienė. Pradinių junginių karboanhidrazės slopikliams gauti sintezė. Studentų mokslinės konferencijos „Studentų mokslinė praktika 2006-2007m.“ pranešimų medžiaga, 2008, p. 22-23.
2. E. Čapkauskaitė, vad. M. Dailidė, S. Tumkevičius. 6-amilamino-7-metil-7H-pirololo[2,3-*d*]pirimidinų sintezė. Mokslinės konferencijos „Organinė chemija“ pranešimų medžiaga, 2007, p. 43-44.

Literatūros sąrašas

1. C. T. Supuran, A. Scozzafava, J. Conway. Carbonic Anhydrase. Its Inhibitors and Activators. USA: CRC Press LLC, 2004, p.1-363.
2. C. Supuran et al. 2000, Eur. J. Med. Chem. Vol. 35, p 867-874;
3. C. Supuran, Nature reviews. 2008, vol. 7, p. 168-181;
4. Patentinė paraiška PCT/LT2007/000005;
5. P. J. M. Galen, P. Nissen, I. Wijngaarden, A. P. IJzerman, W. Soudjin. J. Med. Chem. 1991, vol. 34, p. 1202-1206.
6. A. Goblyos, Z. Gao, J. Brusse, R. Connestari, S. N. Santiago K. Ye, A. P. IJzerman, K. A. Jacobson. J. Med. Chem. 2006, vol. 49, p. 3354-3361.
7. J. F. Gerster, K. J. Lindstrom, R. L. Miller, M. A. Tomai et al. J. Med. Chem. 2005, vol. 48, p. 3481-3491.
8. S. Takada, T. Sasatani, N. Chomei, M. Adachi, T. Fujishita, M. Eigyo, S. Murata, K. Kawasaki, A. Matsushita. J. Med. Chem. 1996, vol. 39, p. 2844-2851.
9. G. B. Bachman, G. E. Bennett, R. S. Barker. J. Org. Chem. 1950, vol. 15, p. 1278-1281.
10. T. H. Brown, R. J. Ife, D. J. Keeling, S. M. Laigin, M. E. Parsons, C. A. Price, D. R. Reavill, K. J. Wiggall. J. Med. Chem. 1990, vol. 33, p. 527-533.
11. P. C. Jain, V. Kapoor, N. Anand, G. K. Patnaik, A. Ahmad, M. M. Vohra. J. Med. Chem. 1968, vol. 11, p. 87-92.
12. P. Г. Глушков, Н. К. Давыдова, Н. Б. Марченко Хим. Гет. Соед. 1989, № 2, 231-232.
13. F. Suzuki, T. Kuroda, Y. Nakasato, H. Manabe, K. Ohmori, S. Kitamura, S. Ichikava, Y. Ohno. J. Med. Chem. 1992, vol. 35, 4045-4053.
14. T. Kuroda, F. Suzuki. Tetrahedron Lett. 1991, vol. 47, p. 6915-6918.
15. T. Kuroda, F. Suzuki. Tetrahedron Lett. 1992, vol. 33, p. 2027-2028.
16. Patentas US 7,030,131. 2006.
17. R. O. Roblin, J. W. Clapp. J. Am. Chem. Soc. 1950, vol. 72, p. 4890-4892.
18. M. R. Becker, W. R. Ewing, R. S. Davis, H. W. Pauls, C. Ly, A. Li, H. J. Mason, Y. M. C. Sledeski, A. P. Spada, V. Chu et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, vol. 9, p. 2753-2758.

19. T. Eicher, S. Hauptmann. *The Chemistry of Heterocycles*, Second Edition. 2003, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, p. 319-320
20. G. B. Bachman, D. E. Welton, D. L. Jenkins, J. E. Christian. *J. Am. Chem. Soc.* 1947, vol. 69, 365-371.
21. W. Knobloch, H. Kuhne, *J. Pract. Chem.* 1962, vol. 17, p. 199-210.