

SYNTÉZA, KINETIKA A BIOLOGICKÁ AKTIVITA 2-FENYLCHINAZOLIN-4-THIONŮ

JÍŘÍ HANUSEK

Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická,
Univerzita Pardubice, Nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice,
e-mail: Jiri.Hanusek@upce.cz

Došlo dne 28.VI.2001

Klíčová slova: 2-fenylchinazolin-4-thiony, biologická aktivita, kinetika, cyklizace

Úvod

Deriváty chinazolin-4-onu resp. 4-thionu jsou potenciálně použitelné zejména¹ jako humánní léčiva. Zájem o tuto skupinu látek odstartoval objev antimalarické aktivity přírodního alkaloidu *Febrifuginu*. Současně s vývojem nových antimalarik bylo zjištěno, že deriváty chinazolin-4-onu vykazují obecně tlumivý účinek na centrální nervový systém a mají hypnotické, sedativní, analgetické, antipyretické, ale také diuretické

vlastnosti. V současné době je registrováno² okolo 25 přípravků na bázi chinazolin-4-onu a jeho derivátů.

Téměř neprobádanou oblastí jsou sírná analoga derivátů 2-(subst.fenyl)chinazolin-4-onu, u nichž byla v několika případech^{3,4} rovněž nalezena biologická aktivita. Proto jsem věnoval pozornost syntéze a biologické aktivitě z větší části dosud nepopsaných derivátů chinazolin-4-thionu, které byly připraveny cyklizací odpovídajících, rovněž dosud nepopsaných 2-(benzoylamino)thiobenzamidů. Pro optimalizaci syntézy 2-(subst.fenyl)chinazolin-4-thionů byl proveden detailní výzkum vlivu substituce na cyklizační reakci v alkalickém prostředí (methanolát sodný v methanolu).

Syntéza studovaných látek

Acylování⁵ 2-aminothiobenzamidu resp. 2-(methylamino)-thiobenzamidu substituovanými acylchloridy byly připraveny požadované 2-(benzoylamino)thiobenzamidy, které byly následně cyklizovány v alkalickém prostředí methanolátu sodného na odpovídající 2-(subst.fenyl)chinazolin-4-thiony (schéma 1).

Jak 2-(benzoylamino)thiobenzamidy, tak 2-fenylchinazo-

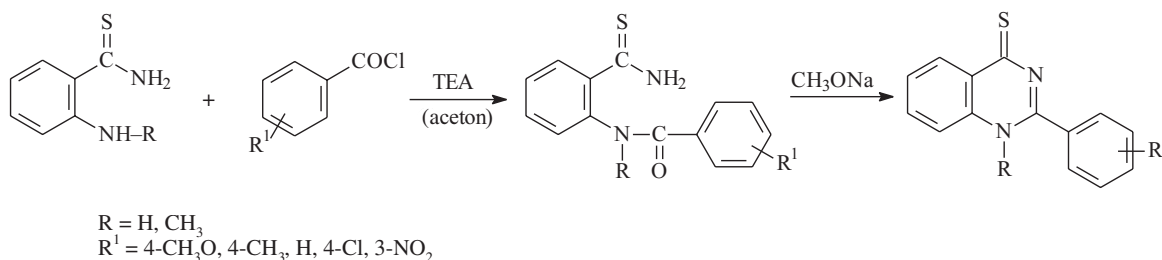


Schéma 1

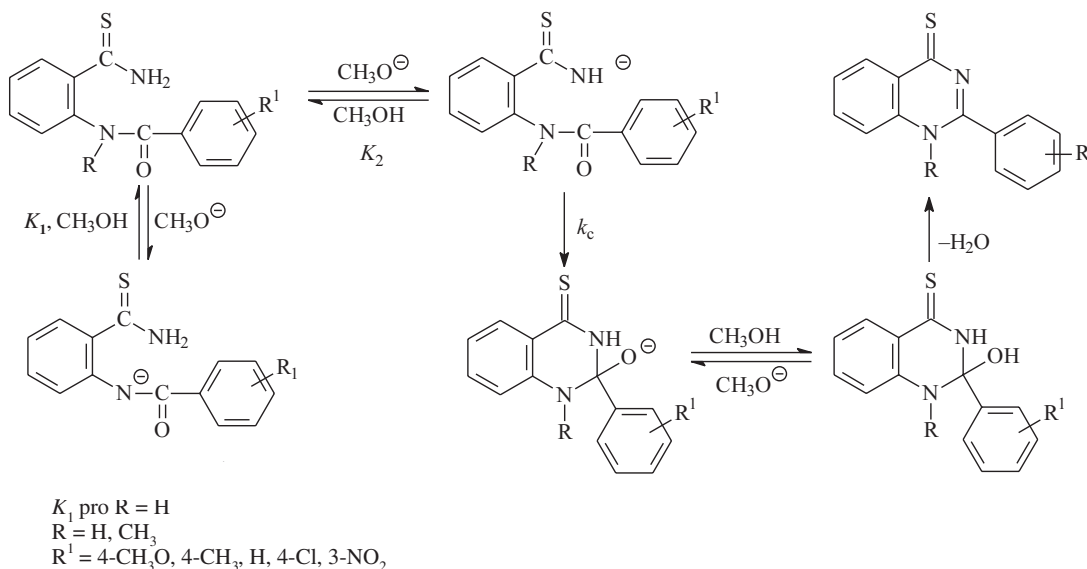
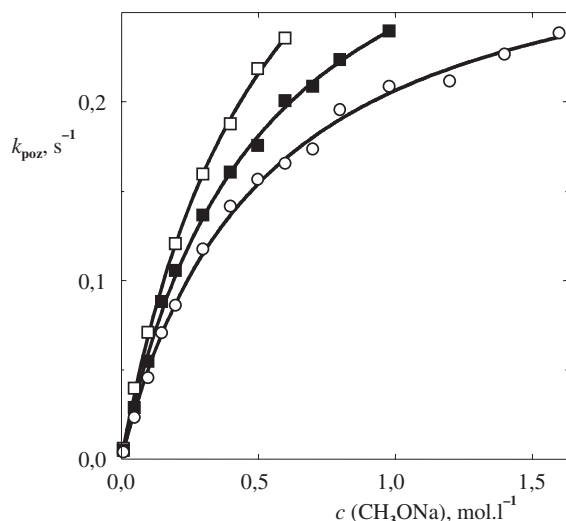
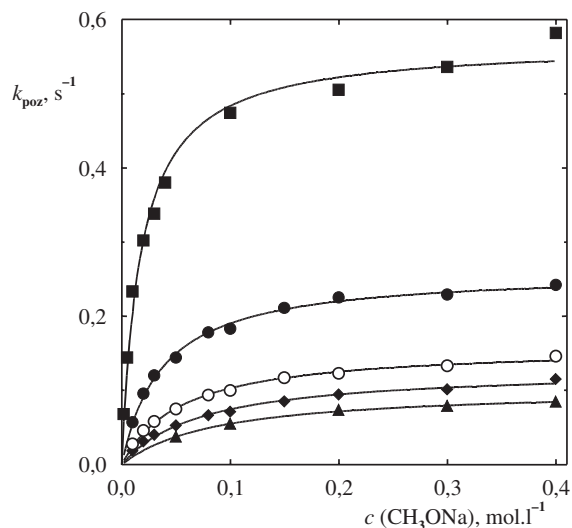


Schéma 2



Obr. 1. Závislost pozorované rychlostní konstanty cyklizace k_{poz} 2-(benzoylamino)thiobenzamidů ($R = \text{CH}_3$) na koncentraci methanolátu sodného $c(\text{CH}_3\text{ONa})$; body představují experimentální hodnoty a křivky jsou vypočteny podle rovnice (1) odvozené na základě mechanismu; \circ 4- OCH_3 , \blacksquare 4- CH_3 , \square 4-H



Obr. 2. Závislost pozorované rychlostní konstanty cyklizace k_{poz} 2-(benzoylamino)thiobenzamidů ($R = \text{H}$) na koncentraci methanolátu sodného $c(\text{CH}_3\text{ONa})$; body představují experimentální hodnoty a křivky jsou vypočteny podle rovnice (2) odvozené na základě mechanismu; \blacksquare 3- NO_2 , \bullet 4- Cl , \circ H, \blacklozenge 4- CH_3 , \blacktriangle 4- OCH_3

Tabulka I

Antimykotická aktivita vůči *Candida albicans* ATCC 44859 (CA), *C. tropicalis* 156 (CT), *C. krusei* E28 (CK), *C. glabrata* 20/I (CG), *Trichosporon beigeli* 1188 (TB), *Trichophyton mentagrophytes* 445 (tm), *Aspergillus fumigatus* 231 (AF) a *Absidia corymbifera* 272 (AC)

Kmen	Doba [h]	MIC [$\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$]			Kmen	Doba [h]	MIC [$\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$]		
		I	II	III			I	II	III
(tm)	72	250	31,25	15,6	CG	24	62,5	>125	>500
	120	250	31,25	31,25		48	>250	>125	>500
CA	24	250	125	31,25	TB	24	>250	62,5	125
	48	>250	>125	62,5		48	>250	>125	500
CT	24	>250	>125	>500	AF	24	>250	>125	>500
	48	>250	>125	>500		48	>250	>125	>500
CK	24	>250	62,5	125	AC	24	>250	>125	>500
	48	>250	62,5	500		48	>250	>125	>500

lin-4-thiony byly charakterizovány pomocí spektrálních metod ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, UV-VIS, IR, MS).

Kinetika a mechanismus cyklizační reakce

Detailním studiem cyklizační reakce (schéma 1) bylo zjištěno, že rychlost cyklizace je nelineárně závislá na koncentraci použité báze tj. na koncentraci methanolátu sodného, a to pro celou škálu substituentů jak na atomu dusíku ($R = \text{H}$, CH_3), tak i na benzenovém jádře výchozího 2-(benzoylamino)thiobenzamidu. Na základě navrženého mechanismu (schéma 2) při respektování podmínek pseudoprvního řádu reakce byly pro obě skupiny derivátů ($R = \text{H}$ nebo CH_3) matematicky odvozeny vztahy pro pozorovanou rychlostní konstantu k_{poz}

kteří velice dobře popisují chování systému reakcí. Velmi dobrá shoda experimentálně naměřených dat s teoreticky navrženými rovnicemi (1) a (2) popisujícími systém reakcí je patrná z obr. 1 a 2.

$$k_{\text{poz}} = \frac{k_c \cdot K_2 \cdot [\text{CH}_3\text{ONa}]}{1 + K_2 \cdot [\text{CH}_3\text{ONa}]} \quad \text{pro } R = \text{CH}_3 \quad (1)$$

$$k_{\text{poz}} = \frac{k_c \cdot K_2 \cdot [\text{CH}_3\text{ONa}]}{1 + (K_1 + K_2) \cdot [\text{CH}_3\text{ONa}]} \quad \text{pro } R = \text{H} \quad (2)$$

Testování biologické aktivity

Připravené 2-(benzoylamino)thiobenzamidy a 2-fenylchinazolin-4-thiony byly testovány na antimykotickou, antialgální a antituberkulotickou aktivitu.

Antimykotická aktivita byla testována *in vitro* mikrodiluční bujonovou metodou^o za použití živného média RPMI 1640 (SEVAC) při pH 7. Minimální inhibiční koncentrace MIC byly stanoveny po 24 a 48 hodinách statické inkubace při 35 °C. Z 2-(benzoylamino)thiobenzamidů byly aktivní (tab. I) pouze deriváty s R = H (I, R = R¹ = H; II, R = H, R¹ = 4-Cl; III, R = H, R¹ = 3-NO₂). Pro účinek je patrně nutná přítomnost jednoho vodíku na aminoskupině v poloze 2, protože 2-(benzoylamino)thiobenzamidy s *N*-methylskupinou (R = CH₃) byly zcela neaktivní. Rovněž cyklizace 2-(benzoylamino)thiobenzamidů na deriváty chinazolin-4-thionu vedla vždy k neúčinným látkám.

Dále byla studována inhibice produkce chlorofylu v zelených řasách *Chlorella vulgaris*. Vyšší antialgální aktivita NH derivátů (R = H) v porovnání s *N*-methylderiváty (R = CH₃) indikuje význam přítomnosti vodíku na aminoskupině sloučeniny, interagujícího s algálním fotosyntetickým aparátem. Ve skupině 2-(benzoylamino)thiobenzamidů byla nejúčinnější látka s R = CH₃, R¹ = 4-Cl ($IC_{50} = 0,033 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$). Mezi chinazolin-4-thiony byl nejúčinnější derivát s R = CH₃ a R¹ = H ($IC_{50} = 0,031 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$). Lze konstatovat, že studované sloučeniny nevykazovaly příliš vysokou antialgální aktivitu, což může souviset s jejich sníženou rozpustností ve vodě, která má za následek jejich limitovaný průchod hydrofilními částmi thylakoidní membrány.

Antituberkulotická aktivita byla testována v rámci programu TAACF (Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility). Byla sledována inhibiční aktivita proti kmeni *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv při koncentraci 6,25 μg·ml⁻¹, která se pohybovala od 1 do 51 % inhibice v porovnání s komerčním standardem.

Autor děkuje za finanční podporu Grantové agentury ČR (grant č. 203/01/0227).

LITERATURA

1. Amin A. H., Mehta D. R., Samarth S. S.: Fortschr. Arzneimittelforsch. 14, 218 (1970).
2. Negwer M.: *Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms*, 7. vyd. Akademie Verlag, Berlin 1994.
3. Juby P. F., Hudyma T. W. (Bristol-Myers Co.): U.S. 4,079,057; Chem. Abstr. 89, 24358 (1978).
4. Shiba S. A., El-Khamry A. A., Shaban M. E., Atia K. S.: Pharmazie 52, 189 (1997).
5. Hanusek J., Hejtmánková L., Kubicová L., Sedlák M.: Molecules 6, 323 (2001).
6. Klimešová V., Svoboda M., Waisser K., Macháček M., Buchtá V., Odlerová Ž.: Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 329, 438 (1996).
7. Wellburn A. R. J.: Plant Physiol. 144, 307 (1994).

J. Hanusek (*Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, Pardubice*): **Synthesis, Kinetics, and Biological Activity of 2-Phenylquinazoline-4-thiones**

Derivatives of quinazolin-4-one and -4-thione are potential drugs. At present, about 25 preparations based on quinazolin-4-one are registered. An almost unexplored area is that of sulfur analogues of 2-(substituted phenyl)quinazolin-4-one derivatives, some of which also showing biological activity. Therefore, attention was focused on synthesis and biological activity of a series of mostly unpublished quinazolin-4-thione derivatives. The required 2-benzamidothiobenzamides were prepared by acylation of 2-aminothiobenzamide with benzoyl chlorides and subsequent cyclisation in alkaline medium. A detailed study of the cyclisation has revealed that its rate depends nonlinearly on concentration of the base used. Selected compounds have been tested for antialgal, antimycotic, and antituberculous activity.