

УДК 547.836.3

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И АНАЛИЗ МАСС-СПЕКТРАЛЬНОГО РАСПАДА ТРИФТОРМЕТИЛПИРРОЛОХИНОЛОНОВ

Степаненко И.С., Ямашкин С.А., Котькин А.И.

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический институт им. М.Е. Евсевьева», Саранск, e-mail: 19aleksey90@mail.ru

Проводятся испытания по выявлению биологической активности трифторметил производных пирролохинолонового ряда. Получены предварительные результаты о противомикробном действии для некоторых трифторметилпирролохинолонов. Изученные нами фторпирролохинолоны обладают достаточно широким спектром действия как в отношении тест-штаммов, так и клинических штаммов микроорганизмов. В сообщении приводится анализ масс-спектрального распада ранее полученных нами различно сочлененных с разными заместителями соединений, для точного доказательства их структуры. Из анализа масс-спектрального распада различно сочлененных трифторпирролохинолонов следует, что они ведут себя как полиметилированные индолы. В случае наличия в молекуле метокси-группы, пери-заместителей в пирроло[3,2-*h*]хинолонах значительный вклад в схему масс-спектрального распада вносят эти заместители. Подробные масс-спектры трифторпирролохинолонов получены на масс-спектрометре FINNIGAN MAT. INCOS-50 с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации 70 эВ.

Ключевые слова: трифторметилпирролохинолоны, масс-спектрометрический метод, антимикробная активность, пери-заместители, полиметилированные индолы

BIOLOGICAL ACTIVITY AND ANALYSIS MASS SPECTRAL DECAY TRIFLUOROMETHYL PYRROLOQUINOLONES

Stepanenko I.S., Yamashkin S.A., Kotkin A.I.

Mordovian M.E. Yevseviev State Pedagogical Institute, Saransk, e-mail: 19aleksey90@mail.ru

Tests have been conducted to the biological activity of trifluoromethyl derivatives of pyrrolo quinolones series. Preliminary results of the antimicrobial action of some trifluoromethyl pyrrolo quinolones. The studied fluoro pyrrolo quinolones have a sufficiently broad spectrum of activity as against test strains and clinical strains of microorganisms. The report provides analysis of the mass-spectral decay previously received by us different articulated with different substituents of the compounds for accurate evidence of their structure. From the analysis of the mass spectral decay variously articulated trifluoro pyrrolo quinolones it follows that they behave as poly-methylated indoles. In the case of the presence in the molecule methoxy group, peri-substituents in the pyrrolo [3,2-*h*] quinolones a significant contribution to the scheme of mass-spectral decay make these substituents. Detailed mass-spectrums trifluoro pyrrolo quinolones received on the mass spectrometer FINNIGAN MAT. INCOS-50 with the direct input of the sample into the ion source when the ionization energy of 70 eV.

Keywords: trifluoromethyl pyrroloquinolones, mass spectrometry, antimicrobial activity, peri-substituent, methylated poly indoles

Мы, коллектив авторов, проводим исследование противогрибковой и противомикробной активности трифторметил производных индольного [3] и пирролохинолонового ряда [1, 2] в рамках реализации одного из фундаментальных принципов преодоления антибиотикорезистентности микроорганизмов – поиска новых соединений с противомикробной активностью и, возможно, с иным механизмом действия.

Получены предварительные результаты о противомикробном действии для некоторых трифторметилпирролохинолонов.

Определение чувствительности микроорганизмов к исследуемым препаратам проводили методом серийных разведений в бульоне (макротетодом «пробирочным») и диско-диффузионным методом.

В качестве тест-микроорганизмов использовали 14 музейных штаммов: *Staphylococcus aureus* 29213, *Escherichia coli* 25922,

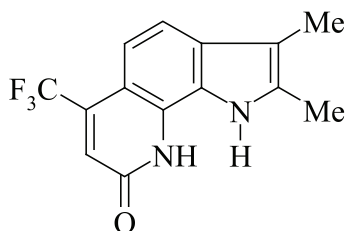
Pseudomonas aeruginosa 27853, *Streptococcus pyogenes* 1238, *Salmonella enteritidis* 5765 ATCC, *Shigella sonnei* S-форма 20, *Pseudomonas aeruginosa* 453, *Escherichia coli* M17 утамм, *Staphylococcus aureus* 906, *Enterococcus faecalis* 2919 ATCC, *Citrobacter freundii* 101/57, *Proteus vulgaris* 222, *Klebsiella pneumoniae* 9172, *Bacillus cereus* 96.

Музейные штаммы, используемые в работе, получены из коллекции музея живых культур ФГУН ГИСК им. Л.А. Тарасевича Роспотребнадзора. В качестве опытных исследовались штаммы микроорганизмов *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *S. sonnei*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *M. morgani*, *C. freundii*, *A. baumani*, *P. aeruginosa*, изолированных из материала, взятого от больных ГБУЗ РМ «РИКБ» с неспецифическими заболеваниями органов дыхания и мочевыводящих

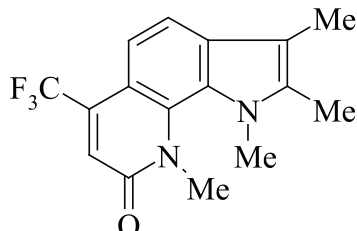
путей. Источником выделения патогенов служила моча, мокрота, слизь из зева, носа и носоглотки.

Изучение спектра противомикробной активности соединений **8**, **10**, **16** в отношении

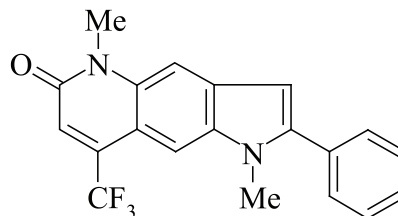
На основании, вышеприведенных данных можно предположить, что синтезируемые и исследуемые нами соединения могут являться новой группой противомикробных препаратов и требуют дальнейшего изучения.

**8**

2,3-диметил-6-(трифторметил)-1,9-дигидро-8Н-пирроло[3,2-*h*]хинолин-8-он

**10**

1,2,3,9-тетраметил-6-(трифторметил)-1,9-дигидро-8Н-пирроло[3,2-*h*]хинолин-8-он

**16**

1,5-диметил-2-фенил-8-(трифторметил)-1,5-дигидро-6Н-пирроло[2,3-*g*]хинолин-6-он

тест-штаммов микроорганизмов показало, что они обладают различным спектром активности как относительно грамотрицательных микроорганизмов, так и грамположительных микроорганизмов.

Чувствительность к исследуемому соединению **16** наблюдалась у клинических штаммов грамположительных микроорганизмов *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*, *S. uberis*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. agalactia*, *B. cereus* и грамотрицательных микроорганизмов *E. coli*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. sonnei*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *M. morgani*, *A. baumani*. Другие исследуемые микроорганизмы *E. faecalis*, *E. faecium*, *K. oxytoca*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* были малочувствительны к исследуемому соединению.

Исследование соединения **10** показали, что данное вещество обладает широким спектром активности. Оно проявляет противомикробный эффект как в отношении грамотрицательных, так и грамположительных микроорганизмов.

Соединение **8** обладает более узким спектром действия как в отношении тест-штаммов, так и клинических штаммов микроорганизмов. Оно проявляло противомикробную активность только в отношении представителей рода *Streptococcus spp.* и, в частности, было наиболее активно в отношении *S. pyogenes*.

Таким образом, изученные нами фторпирролохинолоны обладают достаточно широким спектром действия и в отношении тест-штаммов и клинических штаммов микроорганизмов.

В связи с вышеизложенным нами, для точного доказательства структуры исследуемых соединений использован масс-спектрометрический метод. Проведен анализ масс-спектрального распада ранее полученных нами серии различно сочлененных с разными заместителями соединений [4–16].

Масс-спектральный распад метилзамещенных трифторметилпирролохинолонов **1-9**, как и полиметилированных индолов [2], подчиняется схеме 1. Значения $J_{отн}$, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о высокой стабильности анализируемых пирролохинолонов.

Введенная по азоту пиридинового кольца метильная группа (соединение **10**), по видимому, способствует элиминированию оксида углерода с образованием пирролоиндола из молекулярного иона пирролохинолона, а также иона пирролохинолона из иона пиридохинолона (схема 2).

Введенная в бензольное кольцо метоксигруппа (соединения **11**, **12**) дестабилизирует пирролохинолоны к электронному удару. При этом изменяется схема масс-спектрального распада (схема 3).

Определяет при этом направление масс-спектрального распада O–Me группа. Молекулярный ион пирролохинолона **11** элиминирует метильный радикал с последующим отщеплением молекулы оксида углерода с максимальным пиком иона m/z 267. Аналогичная схема распада наблюдается и для пирролохинолона **12**. Соединение более устойчиво к действию электронного удара из-за наличия дополнительной метильной группы. Пик молекулярного иона m/z 324 является самым интенсивным.

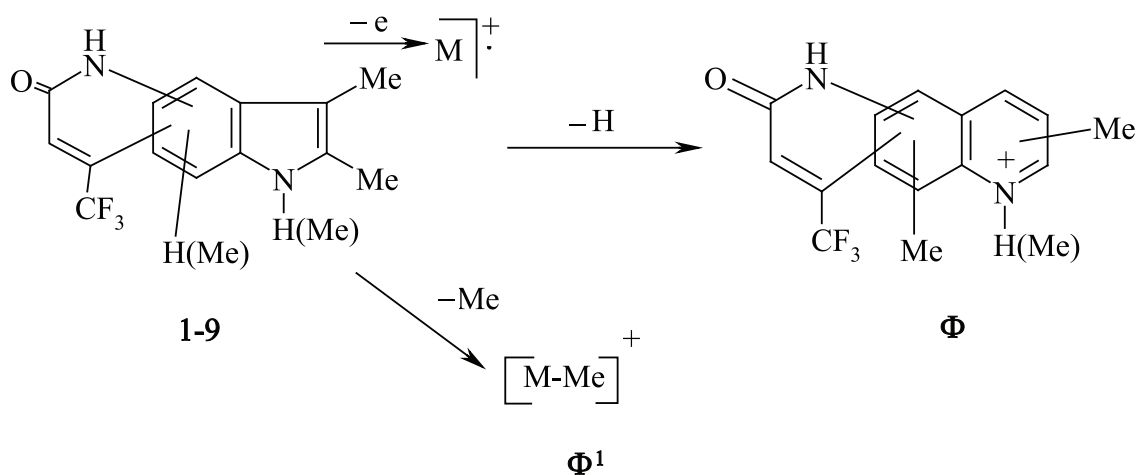


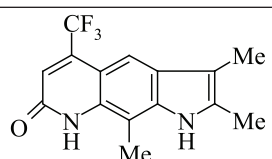
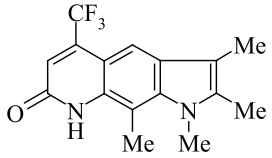
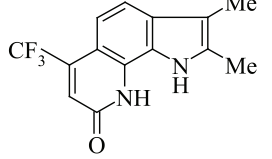
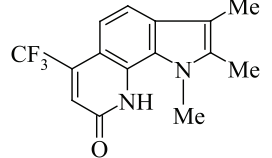
Схема 1

Таблица 1

Значения $J_{отн}$ в % для молекулярных и фрагментных ионов Φ, Φ¹ в масс-спектрах соединений 1-9

№ п/п	Соединения	Масс-спектр, m/z ($J_{отн}$, %)		
		М	Φ	Φ ¹
1	2	3	4	5
1		290 (100)	279 (83)	265 (37)
2		294 (100)	293 (87)	279 (48)
3		280 (100)	279 (73)	265 (40)
4		294 (100)	293 (73)	279 (38)
5		294 (100)	293 (67)	279 (29)

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
6		294 (100)	293 (61)	279 (29)
7		308 (100)	307 (45)	293 (59)
8		280 (100)	279 (96)	265 (34)
9		294 (100)	293 (90)	279 (50)

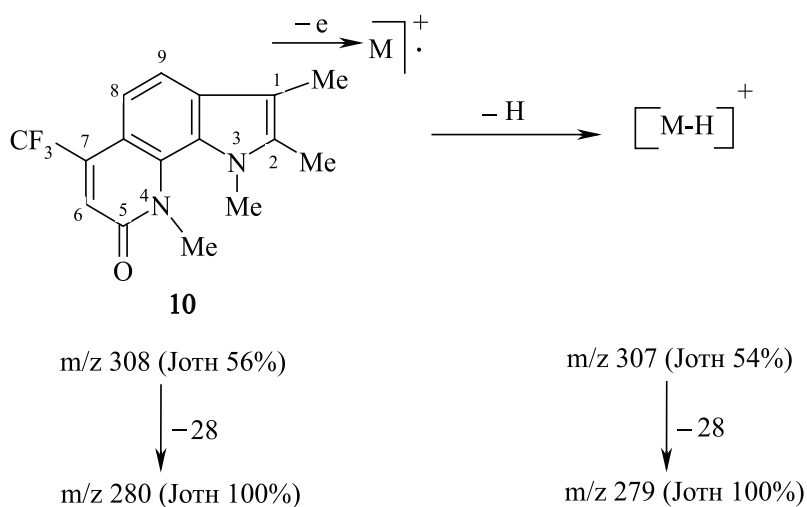


Схема 2

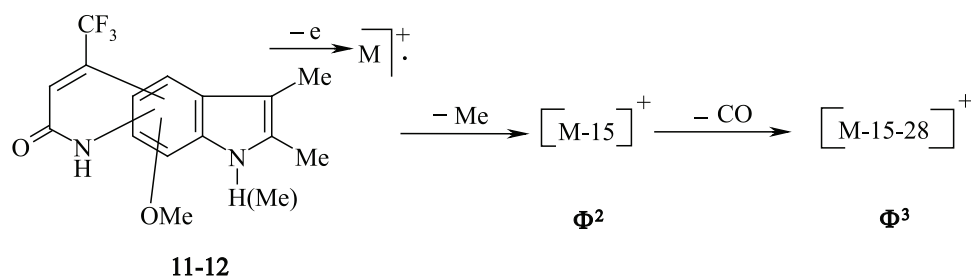


Схема 3

Таблица 2

Значения $J_{отн}$ в % для молекулярных и фрагментных ионов Φ^2, Φ^3 в масс-спектрах соединений 11–12

№ п/п	Соединения	Масс-спектр, m/z ($J_{отн}$, %)		
		M	Φ^2	Φ^3
11		310 (74)	295 (35)	267 (100)
12		324 (100)	309 (33)	291 (79)

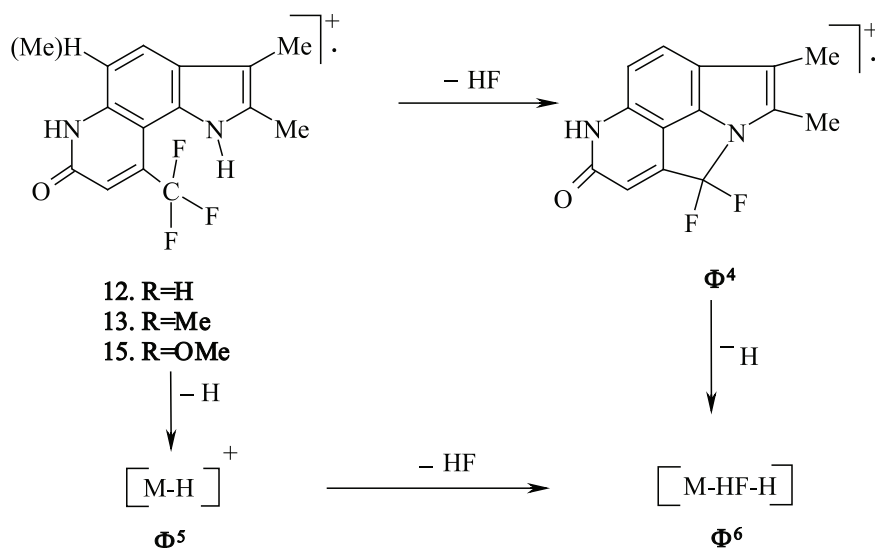


Схема 4

Таблица 3

Значения $J_{отн}$ в % для молекулярных и фрагментных ионов $\Phi^4-\Phi^6$ в масс-спектрах соединений 13, 14

№ п/п	Соединения	Масс-спектр, m/z ($J_{отн}$, %)			
		M	Φ^4	Φ^5	Φ^6
13		100	23	30	45
14		100	10	–	23

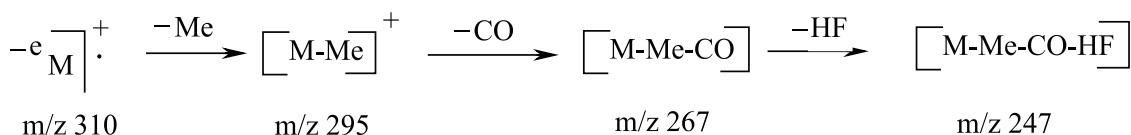


Схема 5

В масс-спектре пирролохинолонов **13**, **14** кроме пиков молекулярного иона с максимальной интенсивностью имеются сигналы с m/z $[M-20]^+$ и $[M-1-20]$, обусловленные, по-видимому, элиминированием HF от взаимодействующих пери-заместителей (CF_3 , N-H) и образованием иона полициклической структуры.

В рассмотренном масс-спектральном распаде пирролохинолона **15** помимо ионов Φ^2 , Φ^3 , обусловленных наличием метоксильной группы, имеется сигнал с m/z 247, по-видимому образующийся по следующей схеме (схема 5).

Таким образом, из анализа масс-спектрального распада различно сочлененных трифторпирролохинолонов следует, что они ведут себя как полиметилированные индолы и их метоксипроизводные. В случае наличия метоксильной группы первоначальное направление масс-спектрального распада определяет O- CH_3 группа.

При наличии в молекуле пери-расположенной к N-H пиррольного кольца трифторметильной группы под действием электронного удара происходит элиминирование молекулы фтористого водорода с образованием полициклической структуры с узловым атомом азота.

Резко изменяется схема распада трифтор[3,2-h]пирролохинолона **10** с пери-заместителями.

Подробные масс-спектры трифторпирролохинолонов получены на масс-спектрометре FINNIGAN MAT. INCOS-50 с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации 70 эВ и приведены в процитированных источниках без анализа.

Все масс-спектрально проанализированные трифторпирролохинолоны исследуются на антимикробную активность.

Список литературы

1. Кадималиев Д.А. Влияние различно замещенных пирролохинолонов на физиолого-биохимические характеристики лигнолитического гриба *Lentinus tigrinus* / Д.А. Кадималиев, И.С. Степаненко, О.С. Надеждина, С.А. Ямашкин // Микология и фитопатология – 2014. – Т. 48. – Вып. 5. – С. 309–314.
2. Степаненко И.С. Пирролохинолины: перспективный класс соединений с противомикробной активностью / И.С. Степаненко, А.И. Коткин, С.А. Ямашкин // Проблемы медицинской микологии – 2015. – Т. 17. – № 3. – С. 135–136.
3. Хмельницкий В.А. Масс-спектрометрия индольных соединений // ХГС. – 1974. – № 3. – С. 291–293.
4. Ямашкин С.А. Синтез функционально замещенных пирроло[3,2-g] хинолинов из 6-амино-7-метокси-1,2,3-триметилиндола / С.А. Ямашкин, Е.А. Орешкина, И.С. Романова, М.А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – № 10. – С. 1529–1539.

5. Ямашкин С.А. Возможности использования 6-метил-, 1,6-диметил-2-фенил-5-аминоиндолы в синтезе трифторметилзамещенных пирролохинолинов / С.А. Ямашкин, Г.А. Романова // Реактив-2003: материалы XVI Международной конференции. Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. – М.-Уфа, Государственное изд-во научно-технической литературы «Реактив», 2003. – С. 45.

6. Ямашкин С.А. Использование результатов масс-спектрометрии при доказательстве строения продуктов первичной реакции аминокислот с β -кетозфирями / С.А. Ямашкин, И.С. Степаненко, А.И. Коткин // Успехи современного естествознания. – 2016. – № 2. – С. 76–79.

7. Ямашкин С.А. О возможности использования 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-5-метокси(метил)-6-аминоиндолы в синтезе трифторметилпирроло[2,3-f]хинолинов / С.А. Ямашкин, Е.А. Орешкина, И.С. Романова // Реактив-2004: материалы XVII Международной конференции. Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. – Уфа: Государственное изд-во научно-технической литературы «Реактив», 2004. – С. 35–36.

8. Ямашкин С.А. О возможности использования 5-, 6-амино-2,3,7-триметил-, 1,2,3,7-тетраметилиндолы в синтезе трифторметилпирролохинолонов / С.А. Ямашкин, Е.А. Орешкина, М.А. Юровская // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. – 2005. – Т. 46. – № 6. – С. 382–387.

9. Ямашкин С.А. Синтез пирролохинолинов из 1,2,3-триметил-7-метокси-аминоиндола / С.А. Ямашкин, Е.А. Орешкина, И.С. Романова // Реактив-2003: материалы XVI Международной конференции. Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. – М.: Государственное изд-во научно-технической литературы «Реактив», 2003. – С. 46–47.

10. Ямашкин С.А. Синтез метил-, метоксипирроло[3,2-f]хинолонов и их фторированных аналогов из 6-замещенных-5-аминоиндолы / С.А. Ямашкин, Г.А. Романова, М.А. Юровская // Вестник Московского университета. – сер. 2. Химия. – 2004. – Т. 45. – № 1. – С. 12–18.

11. Ямашкин С.А. Синтез пирролохинолинов из 2,3-диметил-, 1,2,3-триметил-6-аминоиндолы и 4,4,4-трифторацетоксусного эфира / С.А. Ямашкин, Е.А. Орешкина, И.С. Романова // Сборник тезисов Международной конференции по химии гетероциклических соединений, посвященной 90-летию А.Н. Коста, Россия. – М., 2005. – С. 376.

12. Ямашкин С.А. Синтез пирролохинолинов из 5- и 7-аминоиндолы / С.А. Ямашкин, Г.А. Романова, О.В. Игнатьев // Реактив-2001: материалы XIV Международной конференции. Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. – Уфа: Государственное изд-во научно-технической литературы «Реактив», 2001. – С. 91.

13. Ямашкин С.А. Синтез трифторметилпирролохинолонов из 2-фенил-, 1-метил-2-фенил-5-аминоиндолы и 4,4,4-трифторацетоксусного эфира / С.А. Ямашкин, Г.А. Романова // Реактив-2002: материалы XV Международной конференции. Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. – Уфа: Государственное изд-во научно-технической литературы «Реактив», 2002. – С. 20.

14. Ямашкин С.А. Синтез фторзамещенных пирролохинолинов / С.А. Ямашкин, И.С. Ямашкина, Г.А. Романова // 1-ая Всероссийская конференция по химии гетероциклов памяти А. Н. Коста. – Суздаль, 2000. – С. 432.

15. Ямашкин С.А. Синтез фторсодержащих пирроло[2,3-g] хинолинов / С.А. Ямашкин, Н.В. Артаева, Е.А. Орешкина, Г.А. Романова // Реактив-2001: материалы XIV Международной конференции. Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. – Уфа: Государственное изд-во научно-технической литературы «Реактив», 2001. – С. 89–90.

16. Ямашкин С.А. Синтез функционально замещенных пирроло[3,2-h]хинолинов из 2,3-диметил-, 1,2,3-триметил-7-аминоиндолы / С.А. Ямашкин, Г.А. Романова, И.С. Романова, М.А. Юровская // ХГС. – 2003. – № 8. – С. 1202–1211.