

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. І.А. Мазуром
УДК 615.012.1:547.789

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ДІЕСТРІВ ДІАЛКАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ [5,5']-БІТІАЗОЛІДИНОВОГО РЯДУ

©¹В.Я. Горішній, ¹І.Л. Демчук, ²Ю.Й. Кудрявець, ³Р.В. Куцик

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України

³Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме: запропоновано метод одержання дихлорангідридів та діестрів 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонних кислот. Структура синтезованих сполук підтверджена методом ПМР-спектроскопії. Вивчені деякі аспекти протипухлинної та протимікробної активності синтезованих речовин.

Ключові слова: тіонілхлорид, [5,5']-бітіазолідини, естри, синтез, біологічна активність.

Вступ. Похідні 4-тіазолідону характерні широким спектром біологічної активності, а одним з визначальних факторів її формування є модифікація за положенням 5 тіазолідинового циклу [3]. Одним з оригінальних варіантів такої модифікації є запропонована нами димеризація 3-заміщених 2-тіоксо-4-оксотіазолідину [2], що може знайти застосування в хімічній і фармацевтичній промисловості для одержання напівпродуктів синтезу лікарських засобів, реактивів для аналізу, органічних барвників, фотосенсибілізаторів тощо. Підтвердженням такого припущення є виявлені сполуки з бактеріостатичною, фунгістатичною та протипухлинною активністю серед похідних [5,5']-бітіазолідинового ряду [1, 4].

З метою розширення арсеналу біологічно активних речовин, покращення їх технологічних властивостей, біодоступності та зважаючи на потенційну пролонгацію дії, нами синтезовані симетричні діестри діалканкарбонних кислот [5,5']-бітіазолідинового ряду, вивчені їх фізичні

властивості, спектральні характеристики та деякі види біологічної активності.

Методи дослідження. Вихідними речовинами для синтезу цільових продуктів нами обрані 2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-ілпропанова та відповідна бутанова кислоти (схема 1, сполуки **1,2**), одержані дитіокарбамінатним методом [6] на основі β-аланіну та γ-амінобутиратної кислоти. Взаємодія обраних 5-незаміщених кислот тіазолідинового ряду з тіонілхлоридом в середовищі CCl₄ або толуолу супроводжується утворення хлорангідридів та димеризацією зазначених сполук, що, очевидно, є наслідком високої реакційної здатності метилової групи в положенні 5 тіазолідинового циклу. Утворені таким чином та виділені індивідуальні дихлорангідриди 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-дипропанової (дибутанової) кислот (схема 1, табл. 1, сполуки **3** і **4**) безпосередньо слугували вихідними речовинами для утворення відповідних діестрів **5-16**, шляхом взаємодії зі спиртами та аміноспиртом – диметиламіноетанолом.

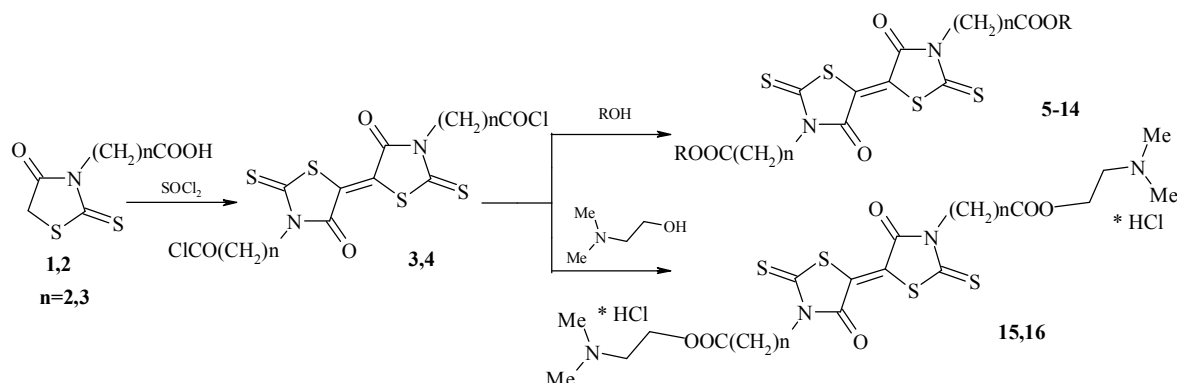


Схема 1. Синтез діалкільних естрів та дигідрохлоридів ди-(2-діетиламіноетилілових естрів) 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонних кислот.

Результати й обговорення. Експериментальна хімічна частина. Загальна методика синтезу дихлорангідридів 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонових кислот (3, 4). 0,1 моль 2-тіоксо-4-оксотіазолідин-3-ілалканкарбонової кислоти і 0,3 моль SOCl_2 в 100 мл CCl_4 кип'яють впродовж 10 год. Реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують і перекристалізують з SOCl_2 .

Загальна методика синтезу діалкільних естрів 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонових кислот (5-14). 1 ммоль дихлорангідриду 3 або 4

розчиняють і кип'яють в суміші 0,5 мл відповідного спирту і 10 мл толуолу безводного протягом 30 хв, розчинники відганяють у вакуумі, залишок перекристалізують з суміші бензол-гексан.

Загальна методика одержання дихлорангідридів ди-(2-диметиламіноетилового естрів) 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонових кислот (15,16). До гарячого розчину 1,5 ммоль дихлорангідриду 3 або 4 в толуолі безводному додають розчин 3 ммоль 2-диметиламіноетанолу в діоксані безводному і реакційну суміш кип'яють протягом 10 хв. Осад продукту реакції відфільтровують і перекристалізують з бутанолу.

Таблиця 1. Характеристики дихлорангідридів та діестрів діалканкарбонових кислот [5,5']-бітіазолідинового ряду

Сполука	R	n	Вихід, %	T _{пл} , С°	Брутто-формула	Вирахувано, %		Знайдено, %	
						N	S	N	S
3	-	2	59	256 _{dec}	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$	6,32	28,93	6,50	28,80
4	-	3	78	180-181	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4$	5,94	27,21	6,10	27,40
5	CH_3	2	45	213-215	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	6,45	29,52	6,70	29,40
6	C_2H_5	2	89	180-181	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	6,06	27,73	6,30	28,00
7	$\text{n-C}_3\text{H}_7$	2	97	150-152	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	5,71	26,14	6,00	26,30
8	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	2	84	133-135	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	5,40	24,73	5,60	24,50
9	$\text{n-C}_5\text{H}_{11}$	2	97	119-120	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	5,12	23,46	5,40	23,70
10	CH_3	3	99	175-177	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	6,06	27,70	6,20	27,90
11	C_2H_5	3	96	119-121	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	5,71	26,10	5,50	26,30
12	$\text{n-C}_3\text{H}_7$	3	95	105-107	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	5,4	24,70	5,70	24,90
13	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	3	99	115-117	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	5,1	23,50	5,40	23,80
14	$\text{n-C}_5\text{H}_{11}$	3	71	99-102	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_4$	4,87	22,30	5,10	22,50
15	-	2	88	228-230	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_4$	8,98	20,56	9,10	20,70
16	-	3	91	218-220	$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_4$	8,62	19,70	8,90	19,60

Спектри ПМР синтезованих сполук знімали на приладах "Varian VXR-300", "Mercury-400", розчинник $\text{DMSO}-d_6$, стандарт-тетраметилсилан. У спектрах ПМР синтезованих сполук спостерігаємо характерні сигнали аліфатичних протонів в ділянці магнітного поля. Протони алкільного

фрагмента залишків карбонових кислот утворюють характерну картину в ділянці сильного магнітного поля в формі двох триплетів при 2,70 та 4,28 м. ч. (n=2) та субспектра з мультиплету та двох триплетів при 1,95, 2,37, 4,12 м.ч. (n=3) (табл. 2).

Таблиця 2. ПМР-спектри діестрів 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонових кислот

Сполука	Спектри ПМР, δ , (м.ч.), J (Гц)	
	$(\text{CH}_2)_n$	інші групи
5	2,71г (4H, 2* CH_2 , J = 7,6 Гц), 4,28г (4H, 2* CH_2CO , J = 7,4 Гц)	3,62с (6H, 2* CH_3)
6	2,70г (4H, 2* CH_2 , J = 7,2 Гц), 4,27г (4H, 2* CH_2CO , J = 7,6 Гц)	1,23т (6H, 2* CH_3 , J = 6,8 Гц), 4,08 кв (4H, 2* CH_2CH_3),
7	2,71г (4H, 2* CH_2 , J = 7,2 Гц), 4,28г (4H, 2* CH_2CO , J = 7,6 Гц)	0,93т (6H, 2* CH_3 , J = 7,6 Гц), 1,61-1,63м (4H, 2* CH_2CH_3), 3,98 т (4H, 2* $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J = 6,4 Гц),
9	2,70г (4H, 2* CH_2 , J = 7,4 Гц), 4,28г (4H, 2* CH_2CO , J = 7,6 Гц)	0,90т (6H, 2* CH_3 , J = 7,2 Гц), 1,30-1,32м (8H, 4* CH_2), 1,54-1,60м (4H, 2* CH_2CH_3), 4,01 т (4H, 2* CH_2 , J = 6,8 Гц),

Сполука	Спектри ПМР, δ , (м.ч.), J (Гц)	
	(CH ₂) _n	інші групи
10	1,93-1,97 _м (4H, 2*NCH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,39 _т (4H, 2*NCH ₂ CH ₂ CH ₂ , $J = 7,2$ Гц), 4,10 _т (4H, 2*CH ₂ CO, $J = 6,8$ Гц)	3,60 _с (6H, 2*CH ₃)
11	1,92-1,95 _м (4H, 2*NCH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,36 _т (4H, 2*CH ₂ , $J = 7,2$ Гц), 4,11 _т (4H, 2*CH ₂ CO, $J = 7,6$ Гц)	1,22 _т (6H, 2*CH ₃ , $J = 6,8$ Гц), 4,05 _{кв} (4H, 2*CH ₂ CH ₃)
12	1,93-1,97 _м (4H, 2*NCH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,37 _т (4H, 2*NCH ₂ CH ₂ CH ₃ , $J = 7,2$ Гц), 4,11 _т (4H, 2*CH ₂ CO, $J = 6,8$ Гц)	0,93 _т (6H, 2*CH ₃ , $J = 7,6$ Гц), 1,58-1,64 _м (4H, 2*CH ₂ CH ₂ CH ₃), 3,95 _т (4H, 2*CH ₂ CH ₂ CH ₃ , $J = 6,4$ Гц),
14	1,93-1,97 _м (4H, 2*NCH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,36 _т (4H, 2*NCH ₂ CH ₂ CH ₂ , $J = 7,2$ Гц), 4,12 _т (4H, 2*CH ₂ CO, $J = 6,8$ Гц)	0,91 _т (6H, 2*CH ₃ , $J = 7,2$ Гц) 1,31-1,35 _м (8H, 4*CH ₂), 1,55-1,59 _м (4H, 2*CH ₂ CH ₃) 2,70 _т (4H, 2*CH ₂ , $J = 7,4$ Гц), 3,98 _т (4H, 2*CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃ , $J = 6,8$ Гц)

Експериментальна біологічна частина. Протипухлинна активність синтезованих дієстрів **6,11,15,16** вивчалась на клітинних лініях недрібноклітинного раку легень людини та раку молочної залози в Інституті експериментальної патології, онкології та радіології імені Р.Є. Кавецького НАН України за загальноприйнятою

методикою [5]. Дані досліджень, наведені в таблиці 3, вказують на залежність антимітотичної активності від будови алкільного фрагмента дикарбонових кислот: дієстри заміщених [5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-дибутиратної кислоти значно активніші від відповідних заміщених пропіонатної кислоти.

Таблиця 3. Протипухлинна активність дієстрів діалканкарбонових кислот [5,5']-бітіазолідинового ряду

Сполука	Конц., М	Клітини лінії А549	Клітини сублінії А549R	Клітини лінії MCF-7
		% живих клітин	% живих клітин	% живих клітин
AD	5 мкг/мл	24	23	67
MT	0,01 мкг/л	48	39	-
	0,001 мкг/л	61	42	-
CP	5 мкг/мл	37	20	-
	0,5 мкг/л	81	73	-
6	10 ⁻⁴	105	81	-
	10 ⁻⁵	102	92	-
11	10 ⁻⁴	71	45	-
	10 ⁻⁵	106	86	-
15	10 ⁻⁴	108	76	-
	10 ⁻⁵	117	102	-
16	10 ⁻⁴	25	-	38
	10 ⁻⁵	99	-	112

Примітка. AD – адриабластин, MT – метотрексат, CP – цисплатин.

Для вивчення антимікробної активності синтезованих дієстрів [5,5']-бітіазолідинового ряду використовували метод дифузії в агар. В чашки Петрі, розташовані на строго горизонтальній поверхні, заливали по 30 мл МПА, і після застигання в середовищі за допомогою спеціального пробійника виготовляли лунки діаметром 4,0 мм. Поверхню агару рівномірно засівали стандартизованими суспензіями тест-культур (концентрації 1*10⁷ КУО/мл). В лунки агару вносили по 20 мкл розчинів досліджуваних сполук (концентрація 1000 мкг/мл) в 90% етанолі або в суміші етанол-вода-ДМСО (2:1:1). Після інку-

бації в термостаті впродовж доби за допомогою лупи з окуляр-мікрометром визначали діаметри зон затримки росту мікроорганізмів. Дослідження з кожним мікробним штамом виконували як мінімум тричі. Як тест-мікроорганізми були використані колекційні штами метицилінчутливого *Staphylococcus aureus* 209-P (ATCC 6538-P) та *Aspergillus niger* ATCC 704, а також поліантибіотикорезистентні клінічні ізоляти: метицилінрезистентний *S. aureus* «Кунда», *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans*. Результати досліджень наведені в таблиці 4.

Таблиця 4. Антимікробна активність досліджених сполук

Сполука	<i>S. aureus</i> 209-P (MSSA)	<i>S. aureus</i> MRSA	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>Asp. niger</i> ATCC 704
Et	4,19±0,13	4,09±0,06	4,05±0,08	4,60±0,14	4,12±0,12	4,90±0,08	4,15±0,05
Sol	4,05±0,03	4,05±0,03	NA	NA	NA	4,05±0,03	4,05±0,03
HD	11,94±0,25	13,43±0,10	5,20±0,12	7,56±0,47	NA	8,84±0,61	ND
BT	8,63±0,44	9,28±0,15	6,23±0,12	5,12±0,38	NA	5,05±0,26	ND
5	NA	4,38±0,38	NA	NA	NA	4,33±0,20	NA
6	4,88±0,27	5,13±0,25	NA	NA	NA	4,93±0,22	NA
7	NA	4,70±0,11	NA	NA	NA	4,38±0,18	NA
10	8,08±0,08	4,58±0,05	NA	NA	NA	4,35±0,20	NA
11	5,43±0,27	4,45±0,05	NA	NA	NA	4,93±0,08	NA
12	NA	4,73±0,10	NA	NA	NA	4,88±0,07	NA
13	NA	4,40±0,30	NA	NA	NA	NA	NA
14	4,98±0,06	NA	NA	NA	NA	4,40±0,09	NA

Примітка: дані таблиці наведені в мм діаметра зони пригнічення росту мікроорганізмів; **BT** – бетадин (повідон-йодид), **HD** – хлоргексидин; **Sol** – етанол/вода/ДМСО; **Et** – контроль: 90 % етанол; **NA** – відсутність протимікробної активності, **ND** – протимікробну активність не досліджували.

Висновки. 1. Вихідні 2-тіон-4-тіазолідон-3-алканкарбонові кислоти під дією тіонілхлориду димеризуються з утворенням дихлорангідридів 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонових кислот.

2. Взаємодією дихлорангідриди 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідиніліден-3,3'-діалканкарбонових кислот із спиртами та диметиламіноетанолом одержані, відповідно, діалкільні естри та дигідрохлориди ди-(2-ди-

метиламіноетилових естрів) вказаних дикарбонових кислот.

3. Скринінгові дослідження синтезованих діестрів дикарбонових кислот [5,5']-бітіазолідинового ряду показали залежність протипухлинної активності від будови алкільного фрагмента.

4. Дослідження антимікробної активності синтезованих сполук вказують на відсутність дії щодо грампозитивних мікроорганізмів та слабку активність стосовно грамнегативних.

Література

1. А.с. 1626628 СССР. МПК С 07 D 277/36, А 61 К 31/425. 3,3'-Ди(γ-карбокиспропил)-5-(2'-тионтиазолідон-4'-илиден-5')-2-тионтиазолідон-4, проявляющий бактериостатическое и фунгистатическое действие / В.Я. Горишний, Е.В. Владзимирская, Н.М. Туркевич, В.М. Герман, А.Я. Ухов Заявл. 31.05.1989; Зарегист. 08.10.1990 (непублик.).
 2. А.с. 1525154 СССР. МПК С 07 D 277/36. Способ получения 3,3'-Дизамещенных 5-(2'-тионтиазолідон-4'-илиден-5')-2-тионтиазолідонов-4 / В.Я. Горишний, Е.В. Владзимирская, Н.М. Туркевич, И.С.Б. Мажейка Заявл. 15.02.1988; Оpubл. 30.11.1989.
 3. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи: монографія. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2004. – 106 с.
 4. Пат. 38601. Україна С07D277/00. Діариламіди 2,2'-дитіоксо-4,4'-діоксо-[5,5']-бітіазолідинілідендііл-3,3'-

діалканкарбонових кислот, що виявляє протипухлинну активність / В.Я. Горішній, І.Л. Демчук, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, Ю.Й. Кудрявець, І.О. Нектегаєв (Україна). Заявл. 17.07.2008; Оpubл. 12.01.2009.
 5. Пат. 32820. Україна С07D277/00 N-(гідроксифеніл)-4-(5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)бутанамідів, що виявляють протипухлинну активність / В.Я. Горішній, Б.С. Зіменковський, І.Л. Демчук, Р.Б. Лесик, І.О. Нектегаєв (Україна). Заявл. 25.02.2008; Оpubл. 26.05.2008.
 6. Пат. 35571. Україна С07D277/08. 4-(2-діетиламіноетоксикарбоніл)феніламіди 5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-ілалканкарбонових кислот, що виявляють протипухлинну активність / І.Л. Демчук, Б.С. Зіменковський, Ю.Й. Кудрявець, В.Я. Горішній, О.В. Владзімірська, Р.Б. Лесик, І.О. Нектегаєв (Україна). Заявл. 24.04.08; Оpubл. 25.09.2008.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИЭФИРОВ ДИАЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ [5,5']-БИТИАЗОЛИДИНОВОГО РЯДА

¹В.Я. Горишний, ¹И.Л. Демчук, ²Ю.Й. Кудрявец, ³Р.В. Куцик

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

²Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р.Е. Кавецкого НАН Украины

³Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Резюме: предложен метод получения дихлорангидридов и диэфиров 2,2'-дитиоксо-4,4'-диоксо-[5,5']-битазolidинилиден-3,3'-диалканкарбоновых кислот. Структура синтезированных соединений подтверждена методом ПМР-спектроскопии. Изучены некоторые аспекты противоопухолевой и противомикробной активности полученных соединений.

Ключевые слова: тионилхлорид, [5,5']-битазolidины, эфиры, синтез, биологическая активность.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF DIESTERS OF [5,5']-BITHIAZOLIDINONE DIALKANECARBOXYLIC ACIDS ROW

¹V.Ya. Horishny, ¹I.L. Demchuk, ²U.J. Kudriavets, ³R.V. Kutsyk

¹Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

²Institute Of Experimental, Patology, Oncology And Radiobiology by R. E. Kavetsky

³Ivano-Frankivsk National Medical University

Summary: the method of dichlorides and diesters of 2,2'-dithiooxo-4,4'-dioxo-[5,5']-bithiazolidynilidene-3,3'-dialkanecarboxylic acids synthesis was proposed. Structure of synthesized compounds was confirmed by ¹H PMR spectroscopy. Some aspects of anticancer and antibacterial activities were established.

Key words: thionyl chloride, [5,5']-bithiazolidines, esters, synthesis, biological activity.