

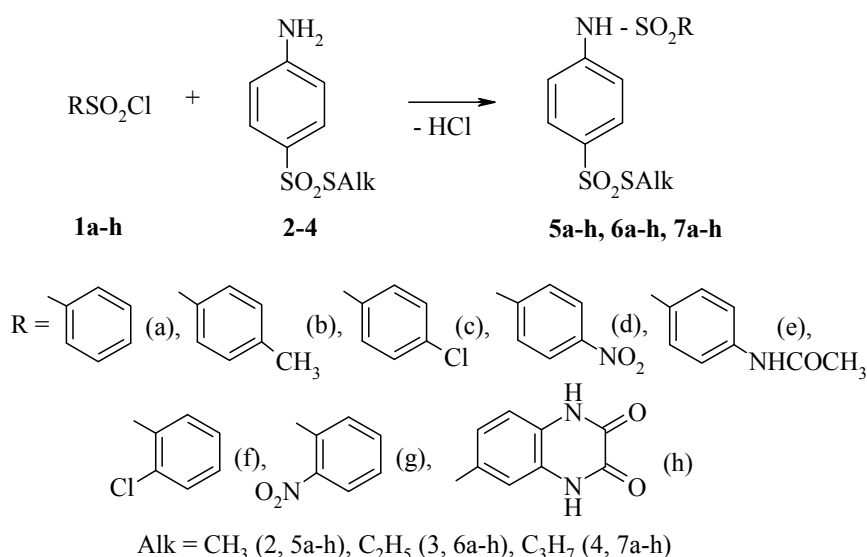
УДК 547.543:547.26.122

СИНТЕЗ АЛКІЛОВИХ ЕСТЕРІВ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ З СУЛЬФАМІДНИМИ ФРАГМЕНТАМИ ТА ПРОГНОЗОВАНИЙ СКРИНІНГ ЇХ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Відомо, що сульфаніламідні препарати проявляють високу ефективність при лікуванні різних бактеріальних захворювань. Більшість з них містять в своїй структурі вільну аміногрупу, ацилування якої, як правило приводить до повної втрати антибактеріальної активності. Однак деякі речовини такого типу знаходять застосування в медичній практиці, наприклад, фталазол і дисульфан. Вони проявляють високу ефективність проти грамнегативних бактерій і застосовуються для лікування шлунково-кишкових інфекцій [1].

Багато естерів тіосульфокислот, і зокрема, похідні тіосульфанилової кислоти відзначаються широким спектром протимікробної дії [2], тому перспективними можуть бути сполуки, які містять у своїй структурі тіоестерну і сульфамідну групи.

Синтез алкілових естерів тіосульфокислот **5a-h**, **6a-h**, **7a-h**, які містять сульфамідні групи здійснено за наступною схемою:



Сульфонілювання аміногрупи алкілових S-естерів 4-амінобензентіосульфокислоти проводили в різних розчинниках (ацетон, діоксан, бензен) при різних температурних режимах в присутності третинних амінів (триетиламін, піридин). Встановлено, що найкращі виходи цільових продуктів досягаються при проведенні реакції в діоксані у присутності піридину при 50-60°C.

Будова та індивідуальність синтезованих тіосульфоестерів (**5a-h**, **6a-h**, **7a-h**) узгоджується з даними ІЧ спектроскопії, елементного аналізу та ТШХ (табл. 1).

Проведено прогнозований скринінг біологічної активності тіосульфоестерів (**5a-h**, **6a-h**, **7a-h**) за програмою PASS [3]. Результати прогнозу представлено в табл. 2.

За результатами прогнозу відібрано перспективні напрямки експериментальних біологічних досліджень. Зокрема, для всіх одержаних тіосульфоестерів з сульфамідними фрагментами доцільно провести експериментальні біологічні дослідження антипухлинного (*Antineoplastic*) та антипротозойного (*Antiprotozoal*) ефектів. Ймовірність (P_a) прояву вказаних ефектів, обчислена з допомогою програми PASS, знаходиться в межах 70-90%. Крім того, серед сполук (**5a-h**, **6a-c**) доцільно провести пошук субстанцій для лікування ішемії міокарда (*Myocardial ischemia treatment*), оскільки ймовірність прояву такого ефекту для зазначених сполук становить близько 60-72%.

Виходи, константи, дані елементного аналізу та ІЧ спектрів тіосульфоестерів (5a-h, 6a-h, 7a-h)

№	Емпірична формула	Вихід, %	T _{топл.} , °C	ІЧ-спектр, \square , см ⁻¹	Знайдено, % Обчислено, %			
					C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9
5a	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ S ₃	55	олія	1140, 1164 _{□s} , 1310, 1350 _{□as} (SO ₂), 1580, 1586, 1608 (C=C _{ap}), 1540, 1650, 3182 (NH)	<u>45.28</u> 45.46	<u>4.05</u> 3.82	<u>3.85</u> 4.08	<u>27.65</u> 28.01
5b	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ S ₃	78	51-52	1136, 1162 _{□s} , 1308, 1348 _{□as} (SO ₂), 1582, 1608 (C=C _{ap}), 1548, 1658, 3182 (NH)	<u>46.79</u> 47.04	<u>4.38</u> 4.23	<u>3.79</u> 3.92	<u>26.76</u> 26.91
5c	C ₁₃ H ₁₂ NO ₄ S ₃ Cl	65	олія	1132, 1172 _{□s} , 1312, 1352 _{□as} (SO ₂), 1588, 1610 (C=C _{ap}), 1540, 1640, 3188 (NH)	<u>40.93</u> 41.32	<u>3.42</u> 3.20	<u>3.98</u> 3.71	<u>25.27</u> 25.46
5d	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₆ S ₃	57	олія	1128, 1160 _{□s} , 1304, 1372 _{□as} (SO ₂), 1508 (NO ₂), 1586, 1602 (C=C _{ap}), 1542, 1638, 3180 (NH)	<u>39.69</u> 40.20	<u>3.35</u> 3.11	<u>7.11</u> 7.21	<u>24.69</u> 24.76
5e	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅ S ₃	80	198-200	1124, 1166 _{□s} , 1298, 1368 _{□as} (SO ₂), 1580, 1598 (C=C _{ap}), 1540, 1572, 3184, 3210 (NH)	<u>44.78</u> 44.99	<u>4.23</u> 4.03	<u>6.75</u> 6.99	<u>23.85</u> 24.02
5f	C ₁₃ H ₁₂ NO ₄ S ₃ Cl	49	олія	1120, 1172 _{□s} , 1296, 1368 _{□as} (SO ₂), 1584, 1602 (C=C _{ap}), 1670 (C=O), 1544, 1648, 3208 (NH)	<u>41.03</u> 41.32	<u>3.32</u> 3.20	<u>3.83</u> 3.71	<u>25.15</u> 25.46
5g	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₆ S ₃	53	олія	1136, 1180 _{□s} , 1302, 1360 _{□as} (SO ₂), 1524 (NO ₂), 1594, 1608 (C=C _{ap}), 1540, 1650, 3188 (NH)	<u>39.81</u> 40.20	<u>3.24</u> 3.11	<u>7.38</u> 7.21	<u>24.69</u> 24.76
5h	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₆ S ₃	69	294-296	1122, 1176 _{□s} , 1316, 1376 _{□as} (SO ₂), 1588, 1606 (C=C _{ap}), 1690 (C=O), 1636, 3180-3212 (NH)	<u>41.86</u> 42.15	<u>3.28</u> 3.07	<u>9.58</u> 9.83	<u>22.27</u> 22.50
6a	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ S ₃	78	олія	1136, 1160 _{□s} , 1308, 1350 _{□as} (SO ₂), 1578, 1586, 1600 (C=C _{ap}), 1542, 1650, 3188 (NH)	<u>46.83</u> 47.04	<u>4.39</u> 4.23	<u>3.78</u> 3.92	<u>26.72</u> 26.91
6b	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ S ₃	72	58-60	1132, 1162 _{□s} , 1316, 1340 _{□as} (SO ₂), 1580, 1602 (C=C _{ap}), 1540, 1652, 3200 (NH)	<u>48.27</u> 48.50	<u>4.86</u> 4.61	<u>3.95</u> 3.77	<u>25.63</u> 25.89
6c	C ₁₄ H ₁₄ NO ₄ S ₃ Cl	73	олія	1140, 1172 _{□s} , 1328, 1352 _{□as} (SO ₂), 1588, 1608 (C=C _{ap}), 1544, 1648, 3204 (NH)	<u>42.78</u> 42.91	<u>3.79</u> 3.60	<u>3.42</u> 3.57	<u>24.34</u> 24.54
6d	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆ S ₃	69	олія	1128, 1158 _{□s} , 1304, 1364 _{□as} (SO ₂), 1516 (NO ₂), 1598, 1606 (C=C _{ap}), 1542, 1640, 3189 (NH)	<u>41.51</u> 41.78	<u>3.77</u> 3.51	<u>6.75</u> 6.96	<u>23.69</u> 23.90
6e	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅ S ₃	76	205-206	1128, 1172 _{□s} , 1298, 1360 _{□as} (SO ₂), 1592, 1604 (C=C _{ap}), 1678 (C=O), 1536, 1572, 3192, 3210 (NH)	<u>46.08</u> 46.36	<u>4.53</u> 4.38	<u>6.85</u> 6.76	<u>23.45</u> 23.21
6f	C ₁₄ H ₁₄ NO ₄ S ₃ Cl	48	олія	1128, 1172 _{□s} , 1302, 1368 _{□as} (SO ₂), 1592, 1608 (C=C _{ap}), 1544, 1650, 3204 (NH)	<u>42.70</u> 42.91	<u>3.81</u> 3.60	<u>3.42</u> 3.57	<u>24.18</u> 24.54
6g	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆ S ₃	57	олія	1136, 1178 _{□s} , 1298, 1360 _{□as} (SO ₂), 1528 (NO ₂), 1600, 1608 (C=C _{ap}), 1536, 1636, 3188 (NH)	<u>41.51</u> 41.78	<u>3.65</u> 3.51	<u>6.68</u> 6.96	<u>23.69</u> 23.90
6h	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₆ S ₃	65	298-300	1128, 1176 _{□s} , 1324, 1372 _{□as} (SO ₂), 1592, 1606 (C=C _{ap}), 1686 (C=O), 1640, 3186-3204 (NH)	<u>43.18</u> 43.53	<u>3.65</u> 3.42	<u>9.68</u> 9.52	<u>21.45</u> 21.79
7a	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄ S ₃	59	олія	1132, 1176 _{□s} , 1324, 1360 _{□as} (SO ₂), 1576, 1588, 1602 (C=C _{ap}), 1662 (CH=CH ₂), 1548, 1636, 3192 (NH)	<u>48.58</u> 48.76	<u>4.25</u> 4.09	<u>3.85</u> 3.79	<u>26.29</u> 26.03
7b	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄ S ₃	51	48-50	1132, 1162 _{□s} , 1302, 1358 _{□as} (SO ₂), 1582, 1608 (C=C _{ap}), 1660 (CH=CH ₂), 1548, 1658, 3182 (NH)	<u>49.85</u> 50.11	<u>4.65</u> 4.47	<u>3.85</u> 3.65	<u>24.83</u> 25.08
7c	C ₁₅ H ₁₄ NO ₄ S ₃ Cl	45	олія	1136, 1172 _{□s} , 1312, 1352 _{□as} (SO ₂), 1584, 1606 (C=C _{ap}), 1660 (CH=CH ₂), 1538, 1640, 3186 (NH)	<u>44.48</u> 44.60	<u>3.65</u> 3.49	<u>3.64</u> 3.47	<u>23.58</u> 23.81
7d	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₆ S ₃	58	олія	1130, 1164 _{□s} , 1304, 1370 _{□as} (SO ₂), 1518 (NO ₂), 1590, 1604 (C=C _{ap}), 1658 (CH=CH ₂), 1540, 1648, 3188 (NH)	<u>43.08</u> 43.47	<u>3.65</u> 3.40	<u>6.52</u> 6.76	<u>23.03</u> 23.21
7e	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₅ S ₃	71	188-190	1120, 1172 _{□s} , 1302, 1368 _{□as} (SO ₂), 1580, 1610 (C=C _{ap}), 1652 (CH=CH ₂), 1678 (C=O), 1540, 1640, 3184, 3210 (NH)	<u>47.58</u> 47.87	<u>4.35</u> 4.25	<u>6.38</u> 6.57	<u>22.27</u> 22.55

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

1	2	3	4	5	6	7	8	9
7f	C ₁₅ H ₁₄ NO ₄ S ₃ Cl	49	олія	1126, 1174 _{□s} , 1302, 1360 _{□as} (SO ₂), 1580, 1602 (C=C _{ap}), 1652 (CH=CH ₂), 1544, 1650, 3192 (NH)	44.28 44.60	3.67 3.49	3.25 3.47	23.65 23.81
7g	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₆ S ₃	56	олія	1140, 1180 _{□s} , 1308, 1360 _{□as} (SO ₂), 1528 (NO ₂), 1594, 1608 (C=C _{ap}), 1660 (CH=CH ₂), 1544, 1648, 3188 (NH)	43.08 43.47	3.59 3.40	6.85 6.76	23.02 23.21
7h	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₆ S ₃	62	286- 288	1136, 1176 _{□s} , 1336, 1380 _{□as} (SO ₂), 1572, 1608 (C=C _{ap}), 1662 (CH=CH ₂), 1696 (C=O), 1636, 3120-3192 (NH)	44.79 45.02	3.56 3.33	9.12 9.27	21.45 21.21

Таблиця 2

Прогноз спектру біологічної активності тіосульфонатів з ймовірністю Pa>50%

№	Ймовірність наявності певного виду біологічної активності Pa,%															
	Antineoplastic (brain cancer)	Antineoplastic (colorectal cancer)	Antiprotozoal (Toxoplasma)	Antibesity	Microtubule formation stimulant	Antiinflammatory, intestinal	Tocolytic	Arrhythmogenic	Myocardial ischemia treatment	Antiprotozoal (Coccidial)	Muscular dystrophy treatment	Loop diuretic	Acute neurologic disorders treatment	Antifungal	Opioid dependency treatment	Antiprotozoal (Amoeba)
5a	90.9	86.4	80.4	56.8	55.3	53.5	52.6	54.9	72.2	-	-	-	-	-	-	-
5b	87.4	82.0	77.2	53.1	54.3	54.3	50.3	50.0	72.6	-	-	-	-	-	-	-
5c	88.5	82.8	83.8	59.0	52.8	58.2	-	58.2	71.2	59.2	-	-	-	-	-	-
5d	87.1	79.3	72.0	-	-	-	-	-	67.8	64.1	50.8	-	-	-	-	-
5e	83.3	77.5	75.8	-	-	-	-	-	63.5	52.0	-	-	-	-	-	-
5f	88.3	79.0	76.5	62.2	-	-	-	51.6	65.3	-	-	59.3	-	-	-	-
5g	86.9	75.0	64.7	-	-	-	-	-	63.1	-	-	-	-	-	-	-
5h	85.6	75.7	72.6	-	-	-	-	-	59.9	-	-	-	57.5	-	-	-
6a	87.0	81.1	76.2	-	51.3	-	-	-	59.6	-	-	-	-	-	-	-
6b	83.7	77.6	73.8	-	51.1	-	-	-	63.0	-	-	-	-	-	-	-
6c	84.2	77.3	80.5	-	-	-	-	-	59.8	50.6	-	-	-	52.4	-	-
6d	82.2	73.5	68.1	-	-	-	-	-	-	58.2	-	-	-	52.3	-	-
6e	80.1	74.4	72.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	54.1	-
6f	84.0	73.4	72.8	51.2	-	-	-	-	-	-	-	55.6	-	-	-	-
6g	82.0	69.4	60.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6h	80.9	70.6	69.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7a	85.1	77.4	71.9	-	59.8	-	54.2	-	-	-	-	-	-	55.1	-	54.2
7b	80.6	73.2	69.7	-	58.5	-	52.1	-	-	-	-	-	-	56.3	-	52.1
7c	82.2	73.8	77.2	-	57.6	-	51.7	-	-	-	-	-	-	58.9	-	52.9
7d	79.9	69.9	63.6	-	54.9	-	-	-	-	-	-	-	-	58.8	-	57.2
7e	75.4	69.6	69.1	-	50.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7f	82.1	70.0	68.8	-	53.1	-	-	-	-	-	-	51.8	-	53.2	-	50.3
7g	79.8	66.0	55.8	-	51.4	-	-	-	-	-	-	-	-	52.2	-	54.4
7h	78.8	67.5	65.4	-	51.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Експериментальна частина

ІЧ спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі "SPECORD M 80" в таблетках з КВР та тонких плівках. Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю сполук проводили методом ТШХ на пластинках "Silufol UV 254".

Загальна методика синтезу алкілових естерів тіосульфокислот з сульфамідними фрагментами (5a-h, 6a-h, 7a-h).

До розчину, що містить (0.005 моль) відповідного алкілового естеру тіосульфаноїлової кислоти в 20 мл діоксану та (0.005 моль) піридину, охолодженого до 8-12°C, додавали невеликими порціями (0.005 моль) відповідного сульфохлориду. Далі розчин поступово нагрівали до 50-60°C і при цій температурі витримували протягом кількох годин. Перебіг реакції контролювали методом ТШХ. Потім реакційну масу охолоджували до кімнатної температури і виливали в 100 мл води з льодом. Цільовий продукт екстрагували діетиловим етером. Етерний екстракт сушили хлоридом кальцію. Після упарювання етеру маслянистий продукт витримували у вакуумі.

У випадку одержання при виливанні реакційної маси на льодяну воду твердих цільових продуктів, осад фільтрували, промивали водою і двічі перекристалізували з метанольно-етанольної суміші (1:1).

РЕЗЮМЕ

Досліджено сульфонування алкілових S-естерів 4-амінобензентіосульфокислоти ароматичними та гетероциклічними сульфохлоридами. Синтезовані алкілові естери тіосульфокислот з сульфамідними фрагментами. На основі даних віртуального фармакологічного скринінгу синтезованих сполук за програмою PASS, встановлено перспективні напрямки їх експериментальних біологічних досліджень.

РЕЗЮМЕ

Исследовано сульфонилование алкиловых S-эфиров 4-аминобензолтиосульфокислоты ароматическими и гетероциклическими сульфохлоридами. Синтезировано алкиловые эфиры тиосульфокислот с сульфамидными фрагментами. На основе данных виртуального фармакологического скрининга синтезированных соединений с использованием программы PASS, определены перспективные направления их экспериментальных биологических исследований.

SUMMARY

Sulfonylation of alkyl S-esters of 4-aminobenzenthiosulfoacid with aromatic and heterocyclic sulfochlorides has been investigated. Series of alkyl esters of thiosulfoacids with sulfamide fragments has been synthesized. On the basis of information of virtual pharmacological screening (PASS) of the synthesized compounds the perspective directions of their experimental biological researches have been found.

ЛІТЕРАТУРА

1. Nogwer M. Organo-chemical drugs and their synonyms / M. Nogwer – Berlin: Akad.Verlag, 1987. – S. 2470.
2. Хімія і застосування ефірів тіосульфокислот / В. І. Лубенець, В. П. Новіков, О. В. Лужецька-Швед [та ін.] // Вісник ДУ "Львівська політехніка". "Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 1997. – № 332. – С. 215-219.
3. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // Bioinformatics. – 2000. – V. 16 (8). – P. 747-748.

Поступило до редакції 30.05.2011 р.