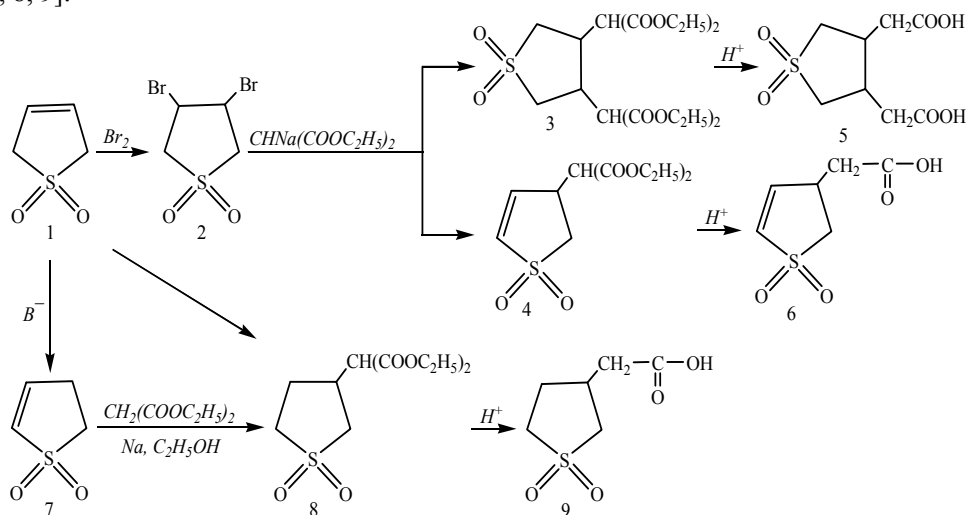


УДК 547.733:572.08

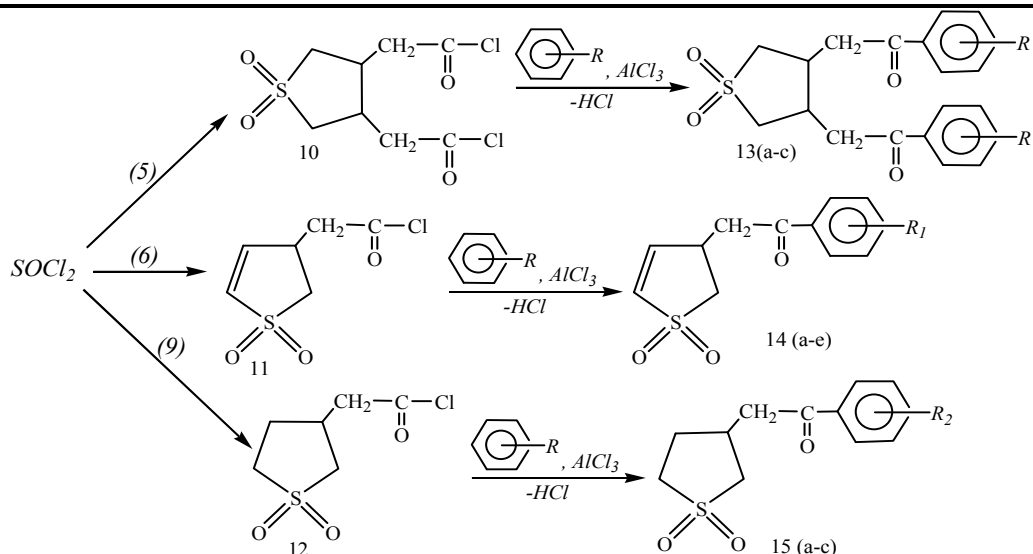
ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ  
ЗАМІЩЕНИХ ФЕНІЛКАРБОКСИМЕТИЛТІОЛАН- І ТІОЛЕН-1,1-ДІОКСИДІВ  
ВІД ЇХ БУДОВИ

Гетероциклічні кетони, що містять сульфоланове кільце, синтезовані раніше і використані як пластифікатори і розчинники целюлози [1-3]. Розвиваючи ці дослідження запропоновано спосіб одержання 3-фенацилтіолан-1,1-діоксиду приєднанням ацетофенону до 3-тіолен-1,1-діоксиду в присутності основ [4]. В цих умовах кетони реагують з тіолен-1,1-діоксидами з утворенням різних продуктів приєднання за карбонільною групою, тому авторами [5] запропоновано синтез деяких 3-фенацилтіолан- і 4-фенацил-2-тіолен-1,1-діоксидів за реакцією Фріделя-Крафтса. Зазначені сполуки як лікарські засоби дослідниками [1-5] не розглядалися.

З метою синтезу нових гетероарилкетонів та вивчення їх фармакологічної дії залежно від будови, нами було обрано як вихідну речовину 3-тіолен-1,1-діоксид **1**, яка бромуються до 3,4-дибромтіолан-1,1-діоксиду **2**, здатного до взаємодії з СН-кислотами з утворенням відповідних естерів **3** та **4** [2, 4, 6]. Останні легко гідролізуються у кислому середовищі до 1,1-діоксотіолан-3,4-біс(ацетатної) **5** та 1,1-діоксо-2-тіолен-4-іл-ацетатної **6** кислот відповідно [6-8]. 1,1-Діоксотіолан-3-іл-ацетатну кислоту **9** одержано безпосередньо з 3-тіолен-1,1-діоксиду або з 2-тіолен-1,1-діоксиду, який утворюється зі сполуки **1** у лужному середовищі, за схемою [2, 8, 9]:



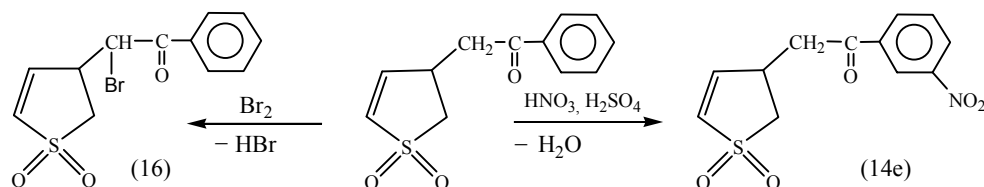
Для підвищення електрофільності кислот **5**, **6**, **9** при дії тіонілхлориду за методиками [8, 10] одержані хлорангідриди **10-12**, які використані для синтезу відповідних гетероарилкетонів за реакцією Фріделя-Крафтса. Ацилування аренів хлорангідридами кислот у присутності алюміній хлориду було проведено за методиками [5] згідно схеми:



де  $R=R_1=R_2$ : H (a);  $R=R_1=R_2$ :CH<sub>3</sub>-п (b);  $R=R_1=R_2$ :OCH<sub>3</sub>-п (c);  $R_1$ : Cl-п (d); NO<sub>2</sub>-м (e).

Реакцію проводили при 80–100°C і співвідношенні реагентів – хлорангідрид : арен : AlCl<sub>3</sub> = 1.0:10.0:2.4 (у випадку хлорангідриду 10) або 1.0:10.0:1.2 (у випадку хлорангідридів 11, 12).

При дії на сполуку 14а діоксандиброміду нами одержано галогенкетон в α-положенні до гетероциклу, а за дії HNO<sub>3</sub> в присутності H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> кетон 14е [5, 8], що містить нітрогрупу в мета-положенні ароматичного кільця:



У цих умовах вихід кетонів 13а-с – не перевищував 47% , а кетонів 14b, с та 16 – від 78 до 92%. Їх склад та температури плавлення та виходи наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Температури плавлення та виходи (%) одержаних кетонів

Сполука	R	Емпірична формула	Знайдено, %		Обчислено, %		T <sub>пл.</sub> , °C	Вихід, %
			S	N	S	N		
13а	H	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> S	9.2	–	9.0	–	205	42.1
13b	4-CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> S	8.7	–	8.4	–	170-172	47.0
13c	4-CH <sub>3</sub> O	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub> S	7.8	–	7.7	–	97-99	43.4
14b	4-CH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> S	12.8	–	12.8	–	157-158	92.9
14c	4-CH <sub>3</sub> O	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> S	11.8	–	12.0	–	–	83.8
16	H	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> O <sub>3</sub> SBr	10.5	–	10.2	–	133-134	78.6

Сполуки 14а, d, е та 15 а-с синтезовані за методиками [5] і їх виходи відповідали описаним раніше.

Будова одержаних кетонів підтверджена даними ІЧ- і ЯМР <sup>13</sup>C-спектроскопії [5, 8]. Так, в ІЧ спектрах зазначених речовин присутні смуги поглинання νSO<sub>2</sub>-групи при 1125–1315, 1120–1312, 1120-1295 см<sup>-1</sup>, νC=O групи при 1650, 1675, 1685, 1690, 1695 см<sup>-1</sup>, νC–H– групи при 3020, 3025, 3030 см<sup>-1</sup>, νC=C групи при 1485-1625, 1450-1605, 1440-1600 см<sup>-1</sup>.

Для встановлення положення подвійного зв'язку в 1,1-діоксотіолоновому кільці в кетонах 14а-д були вивчені їх спектри ЯМР <sup>13</sup>C [5]. Критерієм для визначення положення подвійного зв'язку в кільці нами обрана різниця хімічних зсувів сигналів СН<sub>2</sub>-груп у різних положеннях 1,1-діоксотіолонового кільця. Різниця хімічних зсувів у 3-заміщених 3-тіолен-1,1-діоксидах рівна 0-2.8 м. ч., а в 4- та 3-заміщених 2-тіолен-1,1-діоксидах вона складає 14.5-20.7 м. ч. [8]. Відповідно, присутність у спектрах сполук 14а-д триплета і дублета sp<sup>3</sup>-гібридизованих атомів Δδ C<sub>5</sub>–C<sub>4</sub>, що дорівнює 18–19 м. ч. вказує на те, що ці кетони є 4-заміщеними 2-тіолен-1,1-діоксидами.

Відомо [11], що активність ароматичних сполук пов'язана з електронними та стеричними властивостями замісників у бензеновому кільці. Для з'ясування кореляції взаємозв'язку: будова–активність нами досліджена залежність фармакологічної дії кетонів 13–16 від їх будови. Одержані результати наведено в табл. 2.

Залежність активності сполук **13-16** від їх будови (у %)

Сполука	Замісник R	1*	2	3	4	5	6	7	8
<b>13a</b>	H	86.1	74.6	72.2	72.8	69.6	76.2	70.8	62.3
<b>13b</b>	4-CH <sub>3</sub>	84.9	65.5	53.8	61.7	68.4	70.2	72.4	45.7
<b>13c</b>	4-CH <sub>3</sub> O	85.6	41.2	38.0	55.8	53.8	46.3	63.2	48.1
<b>14a</b>	H	80.7	56.6	59.7	61.1	62.0	54.5	70.2	48.0
<b>14b</b>	4-CH <sub>3</sub>	79.8	45.7	38.0	49.8	60.1	41.2	71.8	33.5
<b>14c</b>	4-CH <sub>3</sub> O	81.2	31.5	26.0	44.7	39.7	–	62.5	35.2
<b>14d</b>	4-Cl	83.3	34.3	41.5	65.7	46.4	72.6	68.9	28.4
<b>14e</b>	3-NO <sub>2</sub>	53.2	70.1	26.3	79.6	63.4	–	67.0	–
<b>15a</b>	H	79.2	59.6	67.1	63.8	62.7	62.4	64.0	54.0
<b>15b</b>	4-CH <sub>3</sub>	78.4	48.1	46.4	52.3	60.9	49.9	65.9	37.7
<b>15c</b>	4-CH <sub>3</sub> O	80.0	32.6	31.9	47.0	40.6	–	53.3	–
<b>16</b>	H	–	64.5	62.8	54.9	57.1	43.6	58.6	44.5

\* 1-Antineurotic, 2-Acylglycerol lipase inhibitor, 3-Ligase inhibitor, 4-GST A substrate, 5-Hydrolase inhibitor, 6-Transferase stimulant, 7-Mucomembranous protector, 8-Antineurotoxic.

Згідно табл.2, фармакологічна активність кетонів залежить як від електронних, так і стеричних ефектів замісника R в ароматичному кільці. Так, для сполук **13a-e** заміна замісника R в ароматичному кільці з H на OCH<sub>3</sub> (рис. 1) призводить до збільшення об'єму молекули і зменшення інгібування лігас у наступному ряді:

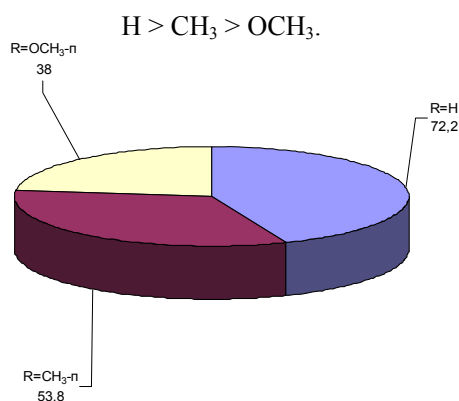
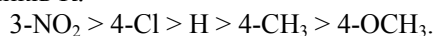


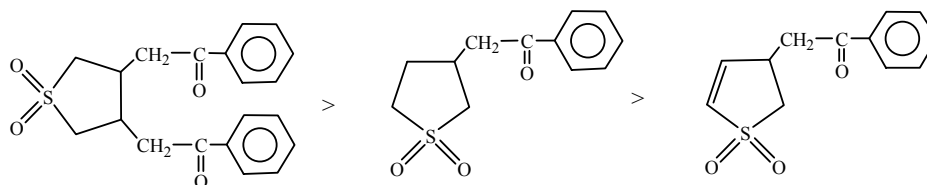
Рис. 1. Залежність інгібування лігас від електронних властивостей замісника R в кетонах **14a-c**

На фармакологічну дію кетонів впливають і електронні властивості замісників R в ароматичному кільці, які характеризуються константами Гаммета ( $\sigma$ ). Так, вплив кетонів **14a-e** на GST A субстрат зменшується у наступному ряді замісників R:



Цей ряд корелює з константами ( $\sigma$ ), які є мірою електронних ефектів замісників R (поля і резонансного ефекта) в бензеновому кільці. Тоді як введення брому в  $\alpha$ -положення до 1,1-діоксотіолонового кільця (сполука **16**) призводить до зниження зазначеної дії на 6.2%.

На фармакологічну активність впливає і будова гетероциклу. Так, інгібує та протекторна дії сполук **13-15** зменшується у ряді:



Таким чином, нами одержані нові гетероарилкетони, які можуть бути основами для створення нових лікарських засобів. Врахування залежності «структура – активність» дозволяє спрямовано проводити синтез нових потенційно біологічно активних речовин серед цього класу сполук.

#### Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук **13-15** записані на спектрометрах Spеcord-80 та UR-20 у таблетках КВг, спектри ЯМР <sup>13</sup>C – на спектрометрі «Bruker WP-200» I =50,33 МГц в ДМСО-d<sub>6</sub> (T=295 K), внутрішній стандарт –

ТМС. Віднесення сигналів у спектрах  $^{13}\text{C}$  здійснювалося за допомогою неповної розв'язки від протонів. Контроль за чистотою продуктів реакції проведено методом ТШХ на оксиді алюмінію II ступеня активності в діетиловому етері [5].

Моделювання фармакологічної активності одержаних сполук **13a-c**, **14a-e**, **15a-c**, **16** проведено за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703.

**3,4-Біс(фенілкарбоксиметил)тіолан-1,1-діоксид (13a)**. До охолодженого до  $+5^\circ\text{C}$  розчину 6.1 г (0.02 моль) хлорангідриду (10) в 60 мл абсолютного бензену додають 5.3 г (0.04 моль) безводного  $\text{AlCl}_3$  і кип'ятять протягом 8 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, підкислюють  $\text{HCl}$  до  $\text{pH}\approx 2$  і виливають на подрібнений лід. В'язкоподібну масу, що випала в осад, і органічний шар відділяють, а водний розчин екстрагують бенzenом (3 рази по 20 мл). Об'єднані екстракти сушать безводним  $\text{CaCl}_2$ , бензен відганяють. Кристалізують з 50% водного розчину оцтової кислоти.

Аналогічно до сполуки **13a** одержані **13b-c**.

**4-n-метилфенілкарбоксиметил-2-тіолан-1,1-діоксид (14b)**. Одержують в умовах досліду сполуки **3a** з хлорангідриду кислоти (11), бензену та  $\text{AlCl}_3$  у співвідношенні реагентів хлорангідрид : арен :  $\text{AlCl}_3$  = 1.0 : 10.0 : 1.2. Після підкислення  $\text{HCl}$  до  $\text{pH}\approx 2$  у льодяній воді випадає осад кетону. Кристалізують з етанолу або суміші етанол : ацетон = 1 : 1.

Аналогічно сполуці **13b** одержана **13c**.

**4-фенілкарбоксібромметил-2-тіолан-1,1-діоксид (16)**. До розчину 7 г (0.03 моль) кетону **14a** у 40 мл діоксану по краплях додають 4.8 г (0.03 моль)  $\text{Br}_2$ . Суміш нагрівають при температурі  $45-50^\circ\text{C}$  до знебарвлення розчину. Діоксан відганяють при зниженому тиску та перекристалізують сухий залишок з етанолу.

## РЕЗЮМЕ

Розглянуті як фармакологічно активні речовини гетероароматичні кетони, що містять як гетероцикл тіолан- або тіолан-1,1-діоксид. Досліджені їх спектральні, фізико-хімічні особливості та взаємозв'язок "структура – активність". Показана перспективність досліджуваних кетонів для пошуку нових лікарських засобів.

## РЕЗЮМЕ

Рассмотрены в качестве фармакологически активных веществ гетероароматические кетоны, которые содержат как гетероцикл тиолан- или тиолан-1,1-диоксид. Исследованы их спектральные, физико-химические особенности и взаимосвязь "структура - активность". Показана перспективность исследуемых кетонов для поиска новых лекарственных средств.

## SUMMARY

The heteroaromatic ketones as pharmacologically active substances containing either heterocycles tiolan or tiolan-1,1-dioxide are considered. Their spectral, physical and chemical characteristics and the correlation "structure – activity" are also investigated. The article shows the perspective of investigated ketones for searching new medicines.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Безменова Т. Э. Химия тиолан-1,1-диоксидов / Т. Э. Безменова – Киев: Наукова думка, 1981. – 289 с.
2. Faith H. E. Tetrahydrothiophene-1,1-Dioxide Derivatives / H. E. Faith, M. P. Kautsky, B. E. Abrew // Journ. Of Organic Chemistry. – 1963. – V. 27. – № 8. – P. 2889-2897.
3. Pat. UA № 2810728/ Deta-sulphonyl ketones S.Beasley, I.A.John, J.G.N.Drewitt: British Celanese Limited. – заявл. 25.10.51; опубл. 22.10.57. – Режим доступу: <http://www.uspto.gov/patft/index.html>.
4. Butadiene Sulphone Chemistry / C. S. Argyle, S. C. Goadby, K. G. Mason [et al.] // Journ. of Chem. Society. – 1967. – № 21. – P. 2156-2180.
5. Синтез 3-фенацилтиолан- и 4-фенацил-2-тиолан-1,1-диоксидов по реакции Фриделя-Крафтса // В. В. Суховеев, С. М. Лукашов, А. Б. Роженко, П. И. Пархоменко // Укр. хим. журнал. – 1992. – № 4. – С. 333-336.
6. Сульфонирование производных малоновой кислоты / Т. Э. Безменова, Ю. Н. Усенко, А. Ф. Рекакшева [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 1972. – № 6. – С. 767-769.
7. Безменова Т. Э. Синтез, изомеризация и гидролиз 3-(дикарбоксиметил)сульфолонов / Т. Э. Безменова, И. Г. Турянчик, А. П. Соболева // Химия гетероцикл. соединений. – 1971. – № 3. – С. 7-11.
8. Суховеев В.В. Синтез и исследование свойств  $\beta$ -карбоксиметилтиолан- и тиолан-1,1-диоксидов и их производных: автореф. дис. ... канд. хим. наук.: спец. 02.00.13 "Нефтохимия" / Суховеев Владимир Владимирович. – К., 1987. – 18 с.
9. А. с. 215232 СССР МКИ С 07 Д. Способ получения сульфолона-2 / И. Г. Турянчик, Т. Э. Безменова. – № 1136729/23-4; заявл. 27.02.67; опубл. 3.04.68, Бюл. № 13.
10. Синтез и некоторые свойства амидов 4-карбоксиметил-2-тиолан-1,1-диоксида / В. В. Суховеев, С. М. Лукашов, В. И. Слуцкий, Т. Э. Безменова // Химия гетероцикл. соединений. – 1984. – № 12. – С. 1622-1625.
11. Суховеев В.В. Нітрогено-, сульфуро- та оксигеновмісні металохелати: синтез, хімотологічні та біологічні властивості: дис. ... докт. хім. наук: 02.00.13 / Суховеев Володимир Володимирович. – К., 2009. – 378 с.

Поступило до редакції 01.06.2010 р.