

З. В. Губрій, О. М. Фігурка, Г. М. Хоміцька,
Ю. В. Хамула, А. О. Милянч, С. В. Хом'як
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
semkhom@ukr. net

ТІОПІРАНІАЗОЛОНОВІ ПОХІДНІ ПРОСТОРОВО ЕКРАНОВАНОГО ФЕНОЛУ

© Губрій З. В., Фігурка О. М., Хоміцька Г. М., Хамула Ю. В., Милянч А. О., Хом'як С. В., 2017

Просторово екранований фенол входить у структуру дарбуфелону – відомого нестероїдного протизапального засобу. Одержано тіопірантіазолонові похідні із застосуванням *гетеро*-варіанта реакції Дільса-Альдера в ацетатній кислоті взаємодією 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксibenзиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідону з феніл-пірол-2,5-діоном, 1-*n*-толіл-пірол-2,5-діоном, 1-(4-метокси-феніл) пірол-2,5-діоном і пропеналем. Підтверджено будову синтезованих сполук та наведено їх спектральні характеристики. Здійснено прогнозований та експериментальний скринінг біологічної активності синтезованих сполук.

Ключові слова: 4-тіоксо-тіазолідин-2-он, 2,6-ди-*трет*-бутилфенол, *гетеро*-варіант реакції Дільса-Альдера, тіопірантіазол-2-он.

Z. V. Gubriy, O. M. Figurka, G. M. Khomitska,
Yu. V. Khamula, A. O. Mylyanych, S. V. Khomyak

HINDERED PHENOLE DERIVATIVES OF THIOPYRANTHIAZOLONE

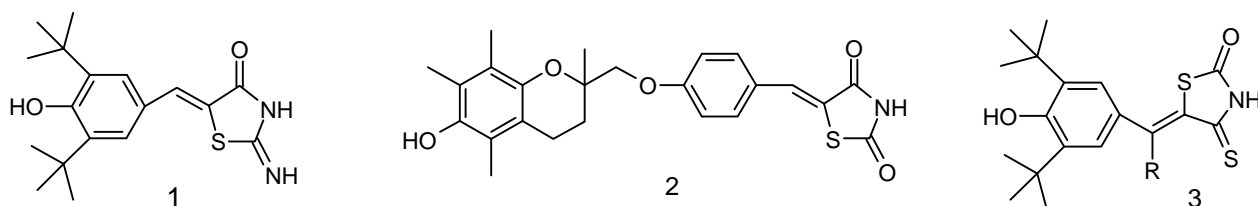
© Gubriy Z. V., Figurka O. M., Khomitska G. M., Khamula Yu. V., Mylyanych A. O., Khomyak S. V., 2017

Hindered phenole is a part of nonsteroidal anti-inflammatory drugs such as darbuphелone. Thiopyranthiazolone derivatives using *hetero*-Diels-Alder reaction in acetic acid were obtained by reaction of 5-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzaldehyde)-4-thioxo-2-thiazolidones with phenyl-pyrrole-2,5-dione, 1-*p*-tolyl-pyrrole-2,5-dione, 1-(4-methoxy-phenyl)-pyrrole-2,5-dione and propenal. Structure of the synthesized compounds and their spectral characteristics were confirmed. Predicted and experimental screening of biological activity of the synthesized compounds have been done.

Key words: 4-thioxo-thiazolidin-2-one, 2,6-di-*tert*-butylphenole, *hetero*-Diels-Alder reaction, thiopyranthiazol-2-one.

Постановка проблеми. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – це клас лікарських засобів, які забезпечують анальгетичний, протизапальний та жарознижувальний ефекти. Механізм дії нестероїдних протизапальних препаратів полягає у неселективному інгібуванні ферментів – циклооксигенази, яка має дві форми циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) і циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) та 5-ліпоксигенази (5-ЛОГ). Завдяки ЦОГ відбувається перетворення арахідонової кислоти у простагландини, а також зниження вироблення тромбоксанів, що призводить до гальмування розвитку запального процесу, зменшення болю, а також може призводити до зниження температури тіла. Фармакологічно інгібування ЦОГ послаблює симптоми запалення і болю. Прикладом таких інгібіторів є аспірин та ібупрофен [1]. Але також відомо, що ЦОГ бере участь у розвитку та прогресуванні багатьох видів раку, таких, як рак підшлункової залози, легень, прямої кишки, передміхурової залози [2]. Отже, використання подвійних інгібіторів (ЦОГ-1) та (ЦОГ-2) відкриває нові перспективи у профілактичному лікуванні різних захворювань.

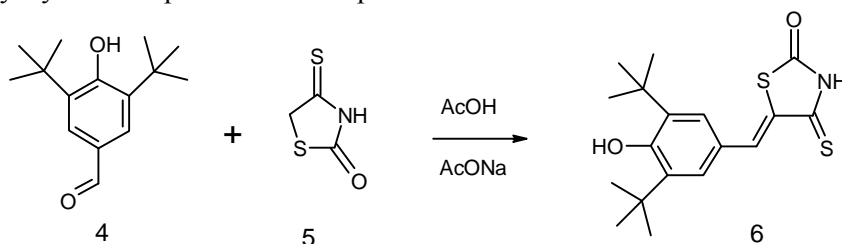
Аналіз останніх досліджень і публікацій. 2,6-Ди-*трет*-бутилфеноли, заміщені у четвертому положенні п'яти- або шестичленими гетероциклами, виявилися ефективними подвійними інгібіторами ЦОГ-2 та 5-ЛОГ [3]. Фенольний фрагмент, що надає їм антиоксидантні властивості, відповідає також за їх протизапальний потенціал і низьку виразковогенну (ульцерогенну) активність. Терапевтичний індекс цих сполук (співвідношення протизапальної ефективності до безпеки кишечника) вищий, ніж у класичних НПЗП [4]. Досліджено, що медичний препарат дарбуфелон **1**, до структури якого входить 2,6-ди-*трет*-бутилфенольний фрагмент, виступає інгібітором метаболізму арахідонової кислоти, проявляє сильні протизапальні і безпечні властивості та є доволі безпечним для шлунково-кишкового тракту [5]. Дарбуфелон виступає подвійним інгібітором продукування клітинних простагландину і лейкотрієнів. Іншим типом сполук, у яких поєднано антиоксидантний фрагмент та тiazолідон, є похідні троглітазону **2**, у яких поєднано тiazолідин-2,4-діон та хроман – попередник вітаміну Е [6]. Троглітазони застосовуються як антидіабетичні агенти і також відомо про їх протиракову активність [7].



Синтезовано бензилідентіазолідин-2,4-діони **3** конденсацією Кновенагеля 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксибензальдегіду з 4-тіоксо-тіазолідин-2-оном [8], у яких поєднані три складові антиоксидантної активності: антирадикальна активність фенольного фрагменту, активність S- та N-вмісних груп проти пероксидів і синергічна компонента, що зумовлена одночасною присутністю кількох антиоксидантноактивних груп в одній молекулі [9, 10]. Тому цікавим є подальший синтез з поєднанням просторово екранованого фенолу, тiazолідону та Сульфуру (II) для підсилення антиоксидантних властивостей.

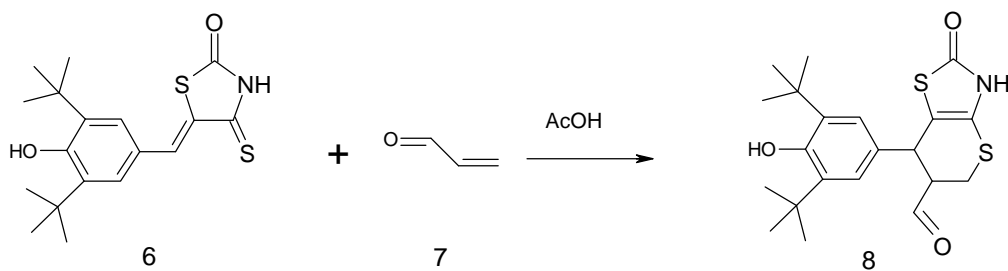
Мета роботи – синтез тіопіранотіазолонових похідних просторово екранованого фенолу, дослідження їх фізичних та мікробіологічних властивостей.

Виклад основного матеріалу і обговорення результатів. Для синтезу тіопіранотіазолонових сполук був використаний *гетеро*-варіант реакції Дільса-Альдера [11]. Як дієн використано 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксибензиліден)-4-тіокси-2-тіазолідон **6**, який був одержаний взаємодією ізороданіну **5** з 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксибензальдегідом **4**. Реакцію проводили у середовищі ацетатної кислоти з додаванням каталітичної кількості ацетату натрію з одержанням продукту світло-оранжевого забарвлення.



5-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гідроксибензиліден)-4-тіокси-2-тіазолідон **6** є зручним синтоном для *гетеро*-варіанта реакції Дільса-Альдера, у результаті якої отримують тіопірано [2,3-*d*] тіазолонові похідні [12]. Як електрофільні агенти використаний пропеналь (акролеїн) та арилмалеїміди.

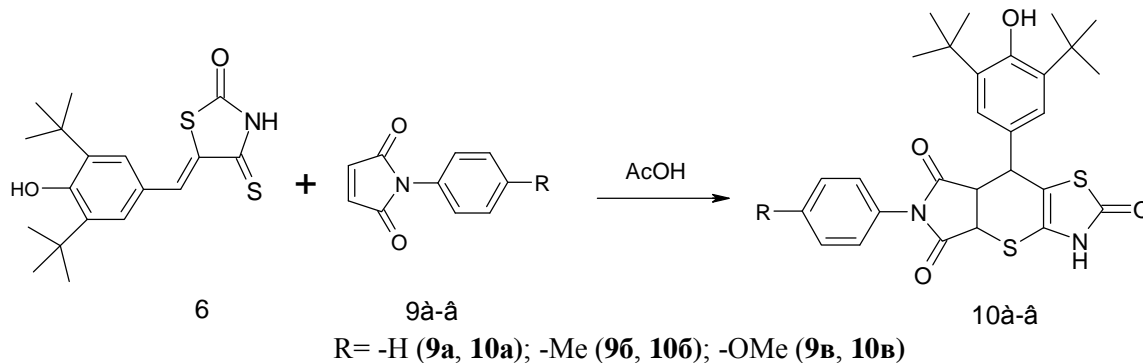
Взаємодію 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксибензиліден)-4-тіокси-2-тіазолідону з акролеїном проводили при охолодженні до 5 °С, перемішуючи 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксибензиліден)-4-тіокси-2-тіазолідон **6**, пропеналь **7** і кілька кристалів гідрокінону (інгібітор полімеризації) у середовищі ацетатної кислоти протягом 10 год з одержанням 7-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксо-гексагідротіопірано [2,3-*d*] тіазол-6-карбальдегіду **8** – безколірного порошку.



Необхідно зазначити, що альдегідна група у цій сполуці розміщується у положенні 6 тіопіранотіазолонового циклу. Теоретично це обґрунтовується розподілом електронної густини за рахунок мезомерних та індукційних ефектів і підтверджується спектрами ПМР. Так, у спектрі ПМР 7-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-2-оксо-гексагідротіопірано [2,3-*d*] тіазол-6-карбальдегіду **8** спостерігається сигнал протону у положенні 7 у вигляді дублету при 4,25 м. ч. За іншого варіанта проходження реакції цей сигнал мав би вигляд триплету, тому розщеплення сигналу у вигляді дублету однозначно підтверджує утворення продукту з альдегідною групою у положенні 6. Константа спин-спінової взаємодії протону у положенні 7 ($J = 4,6$ Гц) свідчить про його часткове транс-розташування до протону у положенні 6. В ПМР спектрі також спостерігається характерний субспектр тіопіранового фрагмента $-\text{CH}_2\text{CH}-$ у вигляді трьох однопротонних сигналів у ділянці 3,00–3,35 м. ч., який можна пояснити діастереотропністю метиленової групи.

В ІЧ-спектрі одержаного альдегіду **8** спостерігаються смуги поглинання, зумовлені фрагментами: екранованої гідроксильної групи 3604 cm^{-1} , тіазолідинового кільця 1724 ($\text{C}=\text{O}$) і 1436 cm^{-1} , альдегідної групи при 1660 та 1436 cm^{-1} та високоінтенсивні смуги при 1388 – 1368 cm^{-1} , що відповідають деформаційним коливанням С-Н у циклоалканах.

Взаємодію 5-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксибензиліден)-4-тіокси-2-тіазолідону **6** з відповідним арилмалеїмідом **9а-в** проводили під час кип'ятіння в ацетатній кислоті протягом однієї години, додавши кілька кристалів гідрокінону як інгібітора небажаної полімеризації. Одержані тіопірани **10а-в** за зовнішнім виглядом кристали сірого кольору, фактично нерозчинні в органічних розчинниках, розчинні у ДМСО, а під час нагрівання – в ацетатній кислоті і толуені.



В ІЧ-спектрах одержаних тіопіранів **10а-в** спостерігаються смуги поглинання, зумовлені фрагментом просторово екранованого фенолу: вузькі смуги поглинання при 3616 – 3580 cm^{-1} , характерні для валентних коливань Н-О групи в екранованих фенолах, смуги поглинання при 3000 – 2850 cm^{-1} – валентні коливання, а при 1350 – 1320 cm^{-1} – деформаційні коливання СН у метильних групах, а в інтервалі 1265 – 1210 cm^{-1} проявляється смуга поглинання середньої інтенсивності, типова для коливань гідроксилу у просторово-екранованих фенолах. Крім того, у спектрах синтезованих сполук спостерігаються смуги поглинання змінної інтенсивності, які належать до коливань тіазолідинового кільця: 1440 – 1410 , 1180 – 1164 і 1010 – 960 cm^{-1} . Також спостерігаються смуги поглинання в області 3350 – 3200 cm^{-1} , типові для валентних коливань NH-групи у вторинних амінах. Інтенсивний максимум при 1660 cm^{-1} відповідає коливанням карбонільних груп, зокрема у тіазолідиновому фрагменті (амід I), смуга поглинання у межах 1610 – 1580 cm^{-1} – коливання С-Н-Н (амід II) збігаються зі смугами поглинання ароматики, а поглинання при 1310 – 1290 cm^{-1} можна зарахувати до складових коливань С-Н (амід III). Присутні також смуги поглинання змінної інтенсивності при 2700 – 2600 , 1330 – 1320 , 800 – 690 , 600 – 570 cm^{-1} належать до коливань зв'язків С-S.

Спектри ПМР одержаних сполук **10а-в** узгоджуються з даними ІЧ-спектроскопії і у них присутні характерні сигнали протонів тіопіранового циклу у вигляді триплету і двох дублетів при 3,7–5,5 м. д. Загалом спектри описуються сигналами вісімнадцяти метильних протонів *трет*-бутильних груп, що проявляються у вигляді синглетів при 1,36–1,47 м. ч.; сигнали протонів ОН-групи проявляються синглетами при 6,9–7,1 м. ч., а сигнали NH-груп – у вигляді широких синглетів при 9,8–11,90 м. ч. У сполуки **10б** протониметильного фрагмента проявляються синглетом при 2.3 м. ч., а у **3.6в** метоксильні протони – синглетом при 3.8 м. ч.

Здійснено комп'ютерний скринінг потенційної біологічної активності за допомогою веб-ресурсу PASS Online [13], результати якого показали можливу антимікробну, антиоксидантну, протипухлинну, протизапальну, гіпотензивну, протиартритну та інші види активності синтезованих сполук. Попередній експериментальний біологічний скринінг показав напрямки щодо подальших досліджень та пошук ефективних фунгібактерицидів та антиоксидантів.

Експериментальна частина. 5-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксибензиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідинон **6.**

До розчину 5 ммоль 3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензальдегіду у 10 мл ацетатної кислоти додали 0,66 г (5,5 ммоль) 4-тіокситіазолідин-2-ону **6** і 0,4 г (5 ммоль) ацетату натрію. Реакційну масу нагрівали до кипіння та витримували так протягом 20 хв. Після охолодження відфільтровували утворений осад. Перекристалізували з етанолу.

Вихід 79 %, Т. топл. = 151°C. Знайдено: С 62,47 %, Н 6,98 %, N 3,45 %, S 16,85 %. Обчислено: С 61,86 %, Н 6,63 %, N 4,01 %, S 18,35 %. (C₁₈H₂₃NO₂S₂). ІЧ-спектр, см⁻¹: 3616(OH), 3500-3300(NH), 3000-2800(CH), 1724(C=O), 1572 1420, 1384, 1184(OH), 930, 920, 750(C=S), 688(C=S), 648, 560, 520, 464. λ_{max}=426нм. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,48с (18H, t-Bu), 5,80с (1H, OH), 7,45с (2H, C₆H₂), 8,17с (1H, C₆H₂-CH=C), 9,50с (1H, NH).

7-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2-окси-гексагідротіопірано [2,3-d] тіазол-6-карбальдегід **8.**

У круглодонну колбу завантажили 0,5 ммоль 5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензиліден)-4-тіокси-2-тіазолідину **6**, прилили 1 мл пропеналю **7**, 10 мл льодяної ацетатної кислоти і додали кілька кристалів гідрокінону. Перемішували реагенти під час охолодження до 5 °С протягом 10 год. Відфільтрували, промили водою, етанолом, перекристалізували з ацетатної кислоти.

Вихід 81 %, Т. топл. = 132°C. Знайдено, %: С 62,19, Н 6,71, N 3,45, S15,81. Обчислено: С 62,02, Н 6,45, N3,96, S15,05. (C₂₁H₂₇N₂O₄S₂). ІЧ-спектр, см⁻¹: 3604(OH), 3400-3350(NH), 3000-2800(CH), 1724(C=O), 1660(CHO), 1572 1436, 1388(C-H), 1208(CO), 1120-1100(OH), 670(C=S). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,47с (18H, tBu), 3,03м, 3,19м, 3,31м (3H, CH₂CHCHO), 4,25д (1H, J = 4,6, 7-H), 5,20с (1H, OH), 6,95с (2H, C₆H₂), 8,38 ш. с. (1H, CHO), 9,71ш. с. (1H, NH).

Загальна методика синтезу 8-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-6-арил-3,4а,7а,8-тетрагідропіроло [3',4':5,6] тіопірано [2,3-d] тіазол-2,5,7-тріонів **10а-в.**

У круглодонну колбу завантажили 5 ммоль (1,75 г) 5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензиліден)-4-тіокси-2-тіазолідину **6**, 5 ммоль відповідного арилмалеїміду **9а-в**, кілька кристалів гідрокінону і 10 мл льодяної ацетатної кислоти. Кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 год охолодили. Відфільтрували одержані тіопірани, промили етанолом, перекристалізували з толуолу.

8-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-6-феніл-3,4а,7а,8-тетрагідропіроло [3',4':5,6] тіопірано [2,3-d] тіазол-2,5,7-тріон **10а.**

Вихід 86 %, Т. топл. = 172°C. Знайдено, %: С 64,34, Н 5,79, N 5,36, S12,27. Обчислено, %: С 64,72, Н 6,01, N4,96, S12,05. (C₂₈H₃₀N₂O₄S₂). ІЧ-спектр, см⁻¹: 3592(OH), 3000, 2960-2850(CH), 1662(CN), 1580(CH), 1440-1420, 1350, 1302, 1230, 1140, 1020, 970, 885, 644, 592(C-S), 540. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,26с (18H, t-Bu); 3,78 т (1H, J=6,6, CH-CO-N); 4,38д (1H, J=6, CH-C₆H₂); 5,32д (1H, J=8,7, CH-S); 6,33д (2H, J=9,9, N-C₆H₅); 7,03с (C₆H₂), 7,05с (1H, OH); 7,26-7,29м (3H, N-C₆H₅); 11,76с (1H, NH).

8-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксибеніл)-6-толіл-3,4а,7а,8-тетрагідропіроло [3',4':5,6] тіопірано [2,3-d] тіазол-2,5,7-тріон **10б**.

Вихід 79 %, Т. топл. = 176°C. Знайдено, %: С 64,90, Н 6,01, N 5,22, S 11,95. Обчислено, %: С 64,99, Н 6,15, N4,98, S12,15. (C₂₉H₃₂N₂O₄S₂). ІЧ-спектр, см⁻¹: 3596(OH), 3000, 2960-2850, 1666(CN), 1576(CH), 1440-1420, 1350, 1302, 1230, 1144, 1012, 972, 880, 644, 592(C-S). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,49с (18H, t-Bu); 2,29с (3H, CH₃); 3,91т (1H, J=6,2, CH-CO-N); 4,68д (1H, J=5,8, CH-C₆H₂); 5,32д (1H, J=9,1, CH-S); 5,89с (1H, OH); 7,10м (2H, N-C₆H₄); 7,40м (2H, N-C₆H₄); 7,73д (2H, C₆H₂); 9,85с (1H, NH).

8-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксибеніл)-6-(4-метоксибеніл)-3,4а,7а,8-тетрагідропіроло- [3',4':5,6] тіопірано [2,3-d] тіазол-2,5,7-тріон **10в**.

Вихід 81 %, Т. топл. = 179°C. Знайдено, %: С 63,02, Н 5,84, N 5,07, S 11,60. Обчислено, %: С 62,90, Н 5,75, N4,94, S12,01. (C₂₉H₃₂N₂O₅S₂). ІЧ-спектр, см⁻¹: 3596(OH), 3000, 2960-2850, 1666, 1576(CH), 1444-1424, 1352, 1300, 1236, 1144, 1012, 972, 880, 644, 592. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,31с (18H, t-Bu); 3,78т (1H, J=6,6, CH-CO-N); 3,84с (3H, OCH₃); 4,38д (1H, J=6, CH-C₆H₂); 5,32д (1H, J=8,7, CH-S); 6,33д (2H, J=9,9, N-C₆H₅); 7,03с (C₆H₂); 7,05с (1H, OH); 7,26-7,39м (4H, N-C₆H₄); 10,86с (1H, NH).

Висновок. Синтезовано бензилідентіазолідин-2,4-діонове похідне просторово екранованого фенолу. Вперше на основі 5-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксибензиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідинону проведено *гетеро*-варіант реакції Дільса-Альдера з одержанням тіопіранотіазолонових похідних просторово екранованого фенолу з прийнятними виходами. Підтверджено регіоселективність цієї реакції розміщенням альдегідної групи у положенні 6 тіопіранотіазолонового циклу за взаємодії з акролеїном. Будова одержаних сполук підтверджена результатами елементного аналізу, ІЧ- та ¹H ЯМР-спектроскопій. Проведено попередній віртуальний та експериментальний біологічний скринінг синтезованих сполук.

1. Charlier C. . *Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs* / C. Charlier, C. Michaux et al. // *Eur J Med Chem* – 2003. – Т.38. – P. 645–659. 2. J. Zhu. *Using COX-2 inhibitors as molecular platforms to develop a new class of apoptosis-inducing agents* / J. Zhu, X. Song, V. Marquez et al. // *J Natl Cancer Inst* (2002) 94 (23): P. 1745–1757. 3. Isomura Y. *Studies on the synthesis and anti-inflammatory activity of 2, 6-di-tert-butylphenols with a heterocyclic group at the 4-position.* / Isomura Y., Ito N., Kubo K. et al. // *Chem Pharm Bull* – 1983. – vol. 31. – №9. – P. 3168–73. 4. Y. Song. *Synthesis, structure activity relationships, and in vivo evaluations of substituted di-tert-butylphenols as a novel class of potent, selective and orally active cyclooxygenase-2 inhibitors* / Y. Song, D. Connor, P. Unangst, R. Dyer // *J Med Chem* – 1999. – Т.42. – P. 1151–60. 5. Ye X. *Darbufelone, a novel anti-inflammatory drug, induces growth inhibition of lung cancer cells both in vitro and in vivo* / Ye X, Zhou W, Li Y, et al. // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2010. – 66(2). – P.277–85. 6. S. Salamone. *Synthesis of new troglitazone derivatives: Anti-proliferative activity in breast cancer cell lines and preliminary toxicological study* / S. Salamone, C. Colin, M. Boisbrun et al. // *Eur J Med Chem* – 2012. – Vol. 51. – P. 206–215. 7. K. O'Leary / *Effect of flavonoids and Vitamin E on COX-2 transcription* / K. O'Leary, S. Tereasa, G. Williamson et al. // *Mutation Research Fund. Mol. Mech. Mutagenesis.* V 551, Iss. 1–2, 2004. – P. 245–254. 8. Хом'як С. В. *Синтез ізороданінів з просторово екранованим фенолом* / Хом'як С. В. // *Вісник НУ "ЛП". Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2011. – № 700. – С.108–111. 9. Зіменковський Б. С., Лесик Р. Б. *4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи.* // *Вінниця: Н. книга, 2004.* – 106 с. 10. D. Kaminsky. *Isorhodanine and thiorhodanine motifs in the synthesis of fused thiopyrano [2,3-d][1,3] thiazoles* / D. Kaminsky, O. Vasylenko, D. Atamanyuk, A. Gzella, R. Lesyk // *Synlett.* – 2011. – Vol.10. – Pp. 1385–1388. 11. Havrylyuk D. *Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline–thiazolidine–based hybrids.* / Havrylyuk D, Roman O, Lesyk R. // *Eur J Med Chem* 2016;113: P.145–66. 12. Bryhas A. *A new three-step domino Knoevenagel–hetero-Diels–Alder oxidation reaction* / A. Bryhas, Y. Horak, Y. Ostapiuk, M. Obushak, V. Matiychuk // *Tetrahedron Lett* – 2011. – Vol. 52. – P. 2324–26. 12. Havrylyuk D. *Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety* / Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Gzella A., Lesyk R. // *Eur J Med Chem* 2010;45(11): P. 5012–21. 13. <http://www.way2drug.com/PASSOnline/>.