

УДК 5147.543:547.26',122

Баранович Д.Б., Стадницька Н.Є., Комаровська О.З.,  
 Гой О.В., Лубенець В.І., Новіков В.П.  
 ДУ "Львівська політехніка", кафедра ТБСНБ

## ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТІОСУЛЬФАТІВ ВІД КИСЛОТНОЇ І ТІОЛЬНОЇ СКЛАДОВОЇ

© Баранович Д.Б., Стадницька Н.Є., Комаровська О.З., Гой О.В.,  
 Лубенець В.І., Новіков В.П., 2000

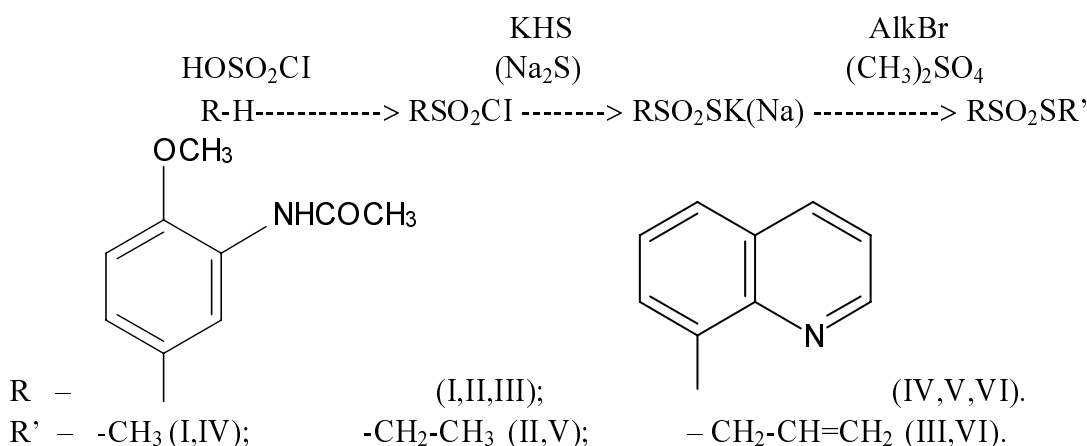
Розроблені методики синтезу S-алкіл-3-ацетиламіно-4-метоксibenзол- і S-алкіл(-8-хінолін)тіосульфонатів. Досліджена їх бактеріостатична і фунгістатична активність для створення нових препаратів.

Methods of the synthesis of the S-alkyl-3-acetylamino-4-methoxybenzenethio-sulfonates and S-alkyl-(8-quinoline)thiosulfonates were developed, and their biological activity was studied with the purpose of the creating of a new preparations.

Завдяки високій біологічній активності тіосульфонати успішно використовуються як фармацевтичні препарати [1]. Етилтіосульфонат у вигляді 1 % есуланової мазі запропонований як засіб лікування епідермофітії стоп і інших грибкових захворювань [2]. Через кералітичні властивості есуланова мазь забезпечує кращий лікувальний ефект, ніж клотримазолова мазь аналогічної дії. Тіосульфонати хінолінового ряду є цікавими як противопаразитарні препарати. Ефективним при лікуванні бабезіозу і піроплазмозу виявився S-(2-хіноліл)-8-хінолінтіосульфонат [1].

Для вивчення залежності біологічної активності від будови кислотної і тіольної складової були синтезовані тіосульфонати R-SO<sub>2</sub>-S-R' (I-VI) на основі о-ацетиламіноанізоли і хіноліну.

Синтез тіосульфонатів (I-VI) здійснено згідно за такою схемою перетворень:



Синтони сульфохлорували технічною хлорсульфоною кислотою. Одержані сульфохлориди взаємодією з водними розчинами гідросульфиду калію і сульфиду натрію переводили в відповідні солі. Ефіри були отримані алкілуванням диметилсульфатом, етилбромідом і алілбромідом.

Дослідження бактеріостатичної і фунгістатичної активності синтезованих тіосульфонатів (I-VI) проводились методом дисків і серійних розведень [3]. Були використані тест-культури *Escherichia coli* шт. С-600, дріжджоподібні гриби *Candida albicans*. Для культивування кишкової палички аеромонад використовували триптозо-соєвий агар (TSA) фірми "Difko", кандіди вирощували на рідкому і твердому середовищі Чапека. В дослідах використовували другі генерації 24-годинних культур бактерій, 48-годинних культур кандід.

При визначенні біологічної активності методом дисків стандартні диски діаметром 5 мм виготовляли з фільтрувального паперу і просочували розчинами препаратів значної концентрації (2 мг/мл). Встановлено, що досліджувані тіосульфонати як антибактеріально, так і протикандіозно активні, пригнічують також розвиток грибів, контамінуючих рибні комбікорми.

Для уточнення ефективних концентрацій досліджуваних S-алкіл-3-ацетиламіно-4-метоксибензол- (I-III) і S-алкіл(-8-хінолін)тіосульфонатів (IV-VI) відносно тест-культур *Escherichia coli* шт. С-600, грибів роду *Candida* використовували метод серійних розведень. Розведення препаратів у живильних середовищах готували у співвідношеннях 1:500 (2 мг/мл), 1:1000 (1 мг/мл), 1:2000 (0,5 мг/мл), 1:5000 (0,2 мг/мл), 1:10000 (0,1 мг/мл).

Результати досліджень, наведені в таблиці, показують, що при практично однаковій бактеріоцидній активності, де повна затримка розвитку *Escherichia coli* проходить при мінімальній концентрації 0,1 мг/мл, тіосульфонати залежно від будови мають різну фунгістатичну активність. S-Метил(-8-хінолін)тіосульфонат (IV) повністю пригнічує розвиток *Candida albicans* в концентрації 1 мг/мл за 48 годин, тоді як S-метил-3-ацетиламіно-4-метоксибензолтіосульфонат (I) є фунгіцидно активним лише протягом перших 24 годин при концентрації 2 мг/мл і частково затримує розвиток *Candida albicans* в максимальній досліджуваній концентрації після 48 годин інкубації.

**Чутливість тест-культур до тіосульфонатів**

Сполука	Тест-препарат	Час дсліду, год	Розведення та концентрація препарату				
			1:500 (2 мг/мл)	1:1000 (1 мг/мл)	1:2000 (0,5 мг/мл)	1:5000 (0,2 мг/мл)	1:10000 (0,1 мг/мл)
I	<i>Escherichia coli</i>	24	+	+	+	+	+
		48	+	+	+	+	±
	<i>Candida albicans</i>	24	+	±	±	±	-
		48	±	±	-	-	-
II	<i>Escherichia coli</i>	24	+	+	+	+	±
		48	+	+	+	+	±
	<i>Candida albicans</i>	24	+	+	+	+	+
		48	+	+	+	+	±
III	<i>Escherichia coli</i>	24	+	+	+	+	+
		48	+	+	+	+	+
	<i>Candida albicans</i>	24	+	±	±	±	-
		48	+	±	±	-	-

Продовження таблиці

IV	Escherihia coli	24	+	+	+	+	+
		48	+	+	+	+	+
	Candida albicans	24	+	+	$\pm$	$\pm$	$\pm$
		48	+	+	$\pm$	-	-
V	Escherihia coli	24	+	+	+	+	+
		48	+	+	+	+	+
	Candida albicans	24	+	+	+	+	$\pm$
		48	+	+	+	+	$\pm$
VI	Escherihia coli	24	+	+	+	+	+
		48	+	+	+	+	+
	Candida albicans	24	+	+	+	+	+
		48	+	+	+	+	+

+ – повна затримка розвитку тест-культури;  $\pm$  – часткова затримка розвитку тест-культури; – – відсутність впливу препарату на розвиток тест-культури

При дослідженні S-етилтіосульфонатів (II,V) одержані аналогічні результати – мінімальна фунгіцидна концентрація препаратів становила 0,2мг/мл. Найактивнішим виявився S-аліл(-8-хінолін)тіосульфонат (VI), бактеріоцидна і фунгіцидна дія якого проявлялась при максимальному розведенні. Фунгіцидна дія S-аліл-3-ацетиламіно-4-метоксибензолтіосульфонату (III) проявилась у концентрації 2 мг/мл, при зменшенні концентрації препарат частково затримував розвиток Candida albicans до припинення його дії в мінімальній концентрації.

Результати свідчать про наявність бактеріоцидної активності досліджуваних препаратів у всіх концентраціях відносно тест-культури Escherichia coli шт. С-600 і показують відмінність протикандідозної активності залежно від будови тіосульфонату.

*S-Метил-3-ацетиламіно-4-метоксибензолтіосульфонат (I).* При 20 °С до розчину 12,2 г (0,043 моль) натрієвої солі 3-ацетиламіно-4-метоксибензолтіосульфокислоти в 30 мл ацетону і 3 мл води додавали 3,4 мл (0,036 моль) диметилсульфату. Витримували 2 години. Розчинник частково відганяли у вакуумі, осад фільтрували, промивали водою, перекристалізовували з бензолу, сушили. Вихід 8,1 г. ІЧ-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1122, 1326 ( $\text{SO}_2$ ); 1578, 1592, 1610 (Ar); 3300, 1668 (NH). Спектри ПМР ( $\delta$ , м.д.): 2,200 сінг. (3H,  $\text{COCH}_3$ ); 2,567 сінг. ( $\text{SCH}_3$ ); 4,005 сінг. ( $\text{OCH}_3$ ); 7,261, 7,7611 дуб. (3H, H аром.). Мас-спектр: в “+” іонах: M=275,4 V=+10, N=36000; m/z 276,4-КМІ [M+H] ; m/z 552-[2M+H] – подвійний однозарядний молекулярний іон; у “-“ іонах M=275,4 V=-10кВ: N=36000; m/z 474,7-КМІ [M-H]; m/z 228 – характерний уламок молекули a1; m/z 260 – характерний уламок молекули a2.

*S-Метил(-8хінолін)тіосульфонат (IV).* При 20 °С до розчину 5,2 г (0,02моль) калієвої солі 8-хінолінтіосульфокислоти в 50 мл ацетону і 75 мл води додавали 2,26 мл (0,02 моль) диметилсульфату. Витримували 3 години. Розчинник частково відганяли у вакуумі, осад фільтрували, перекристалізовували з етанолу, сушили. ІЧ-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1132, 1306 ( $\text{SO}_2$ ); 764, 788, 832 (хінолінове ядро).

*S-Етил-3-ацетиламіно-4-метоксибензолтіосульфонат (II).* При 20 °С до розчину 9 г (0,032 моль) натрієвої солі 3-ацетиламіно-4-метоксибензолтіосульфокислоти в 30 мл метанолу додавали 2,6 мл (0,026 моль) бромистого етилу. Витримували 6 годин при 45 °С.

Розчинник відганяли у вакуумі, осад промивали водою, перекристалізували з бензолу, сушили. Вихід 5,1 г. ІЧ-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1130, 1318 ( $\text{SO}_2$ ); 1578, 1588, 1600 (Ar); 3236, 1668 (NH).

*S*-Етил(-8-хінолін)тіосульфонат (V). При 20 °С до розчину 5,2 г (0,02 моль) калієвої солі 8-хінолінтіосульфокислоти в 100 мл метанолу додавали 1,5 мл (0,02 моль) бромистого етилу. Витримували 3 доби при 40 °С, охолоджували, осад відфільтровували, промивали водою. З фільтрату розчинник відганяли у вакуумі. Осади об'єднували, перекристалізували з етанолу, сушили. ІЧ-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1124, 1136, 13018 ( $\text{SO}_2$ ); 760, 784, 828 (хінолінове ядро). Спектри ПМР ( $\delta$ , м.д.): 1,224 т (3Н,  $\text{CH}_3$ ); 2,786 кв (2Н,  $\text{CH}_2$ ); 7,759-7,879 м (3Н, Н аром.); 3,301 кв (2Н,  $\text{SCH}_2$ ); 7,759-9,155 м (6Н, Н аром.).

*S*-Аліл-3-ацетиламіно-4-метоксибензолтіосульфонат (III). При 20 °С до розчину 12,6 г (0,042 моль) калієвої солі 3-ацетиламіно-4-метоксибензолтіосульфокислоти в 25 мл ацетону і 2,5 мл води додавали 3,4 мл (0,035 моль) бромистого алілу. Витримували дві години. Розчинник частково відганяли у вакуумі, осад фільтрували, промивали водою, перекристалізували з суміші бензолу і чотирихлористого вуглецю 1:1, сушили. Вихід 6,7 г. ІЧ-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1128, 1320 ( $\text{SO}_2$ ); 1578, 1586, 1596 (Ar); 3252, 1650 (NH).

*S*-Аліл(-8-хінолін)тіосульфонат (VI). При 20 °С до суспензії 5,2 г (0,02 моль) натрієвої солі 8-хінолінтіосульфокислоти в 100 мл ацетону і 25 мл води додавали 1,72 мл (0,02 моль) бромистого алілу. Витримували 5 годин. Осад відфільтровували, промивали водою, фільтрат частково відганяли у вакуумі. Осад відфільтровували, промивали водою. Осади об'єднували, перекристалізували з етанолу, сушили. ІЧ-спектр ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1160, 1136, 1320 ( $\text{SO}_2$ ); 772, 792, 832 (хінолінове ядро). Спектри ПМР ( $\delta$ , м.д.): 4,02 д (2Н,  $\text{SCH}_2$ ); 4,98-5,88 м (2Н,  $=\text{CH}_2$ ); 5,52-5,86 м (Н,  $\text{CH}=\text{}$ ); 7,70-9,20 м (6Н, Н аром.); 7,70-7,90 м (3Н, Н аром.).

1. Пат. 8417286. Франції. 16.05.1986. Р.Ж.Х, 1987. – 9О138П. 2. Болдарев Б.Г., Колмыкова А.Е., Перишин Г.М., Миланова С.Н., Пожарская А.М. // Хим.-фарм. журн. 1968. Т.2. № 4. С.12-16. 3. Лабинская А.С. // Микробиология с техникой микробиологических исследований. М., 1972. С.4.