

Министерство здравоохранения РСФСР

**Рязанский медицинский институт
имени академика И. П. Павлова**

**СИНТЕЗ
И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВ**

Рязань

ИДК 615.277.3:547.461/.462:814:577.15/.17 .

И.А.Журявель, С.Н.Коваленко, В.П. Черных, И.В.Беранник,
В.М.Маркова, С.М.Ивков

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ 4-(КУМАРИН-3'-)
ТИАЗОЛИЛ-2-СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Харьковский фармацевтический институт

В продолжение работ по поиску новых биологически активных соединений нами был осуществлен синтез 4-(кумарин-3')-тиазолил-2-сукцинаминовых кислот и их амидов.

Выбор дигетерильных структур в качестве объекта исследования был обусловлен двумя причинами. Во-первых, объединение в единую систему кумаринового и тиазольного ядер позволяет выявить аддитивность и синергизм фармакологических эффектов отдельных фармакофоров. И, если биологическая активность кумаринов (2) и тиазолов (3) подробно исследована, то по свойствам соединений, содержащих оба гетероцикла, имеется лишь отрывочные разрозненные сведения (4, 5, 7). Во-вторых, введение заместителей различной электронной природы в дистальные концы молекулы относительно несложными приемами химической модификации структуры позволяет существенно расширить спектр биологической активности соединений. В этом направлении перспективным представляется связывание 3-(2'-аминотиазолил-4') кумаринов, соединений, содержащих как кумариновое, так и тиазольное ядра, с остатками производных янтарной кислоты как естественными метаболитами человеческого организма с целью снижения токсичности веществ.

Экспериментальная часть

Синтез 4-(кумарилил-3') тиазолил-2-сукцинамидных кислот (I) был осуществлен двумя способами: амидированием 3-(2'-аминотиазолил-4') кумаринов янтарным ангидридом и взаимодействием 2-(бромэтил)кумаринов с N-сукцинилтиомочевинной (схема).

Введение амидного остатка на первой стадии реакции является более предпочтительным вариантом схемы, так как аминогруппа тиомочевины более реакционноспособна, чем аминогруппа в положении 2 тиазольного кольца, что позволяет проводить синтез с высокими выходами конечных продуктов.

При нагревании прлученных сукциламидных кислот в присутствии водостойких агентов образуется 3-(2'-пирролидинион-2", 5"-тиазолил-4') кумарины (2). При их взаимодействии с аминами происходит раскрытие сукциламидного цикла с образованием соответствующих амидов (3-10, табл. I)

Вследствие повышенной электрофильности циклических амидов образование амидов протекает с более высокими выходами, чем в случае прямого амидирования 4-(кумарилил-3') тиазолил-2-сукцинамидных кислот.

Строение синтезированных веществ подтверждено данными элементного анализа, ИК-, УФ-спектроскопии и масс-спектрометрии. Индивидуальность соединений доказана методом ТСХ.

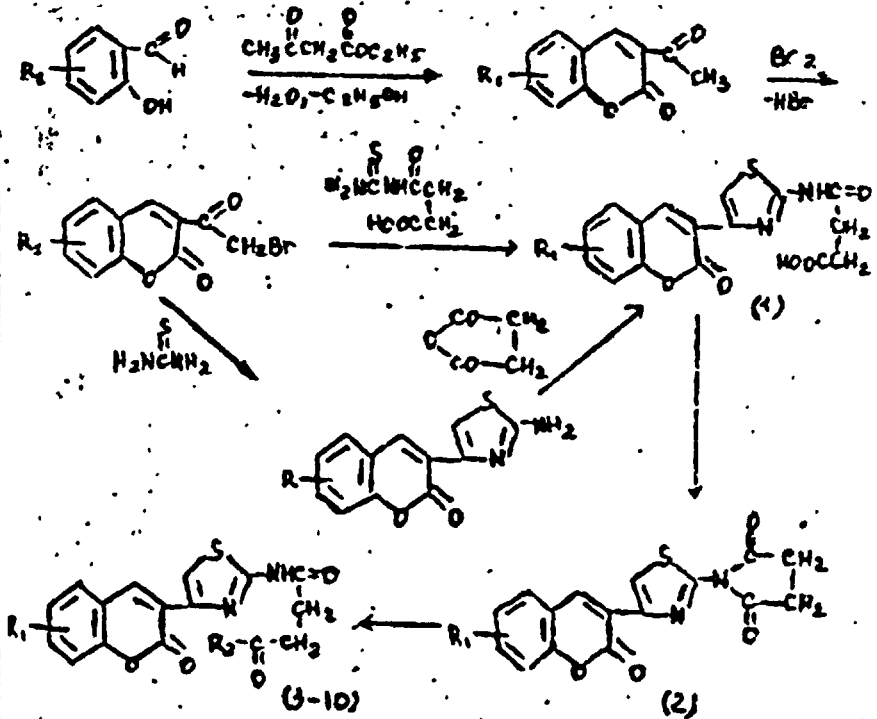




Таблица I

4-(КУМАРИН-3-ИЛ)ТИАЗОЛИД-2-СУКЦИНАМИНОВЫЕ
КИСЛОТЫ (1), ИХ ИМИДЫ (2) И АМИДЫ (3).

№ п/п	R ₂	Брутто-формула	Т.пл., °C	В ₁ , К ₁ , К ₂ , К ₃	Н глицер. нейд.	Выход, %
1	2	3	4	5	6	7
1а	-	C ₁₆ H ₁₂ R ₂ O ₅ S 334,34	259-50	0,12 0,28 0,51	8,13 8,10	56,9
1б	-	C ₂₀ H ₁₄ R ₂ O ₅ S 394,40	233-35	0,65 0,43 0,46	7,10	85,5

I	2	3	4	5	6	7
2a	-	$C_{15}H_{10}N_2O_4S$ 326,33	242-43	0,78 0,72 0,56	8,60 8,53	96,4
2c	-	$C_{20}H_{12}N_2O_4S$ 376,39	300	0,67 0,30 0,58	7,44 7,41	96,0
3a	NH ₂	$C_{16}H_{15}N_3O_4S$ 343,36	255-57	0,13 0,41 0,35	12,23 12,26	94,7
3b	NH ₂	$C_{20}H_{15}N_3O_4S$ 393,42	278-80	0,59 0,49 0,44	10,68 10,72	90,9
4a	NHCH ₃	$C_{17}H_{15}N_3O_4S$ 357,39	300	0,21 0,63 0,32	11,75 11,79	91,5
5a	NEt ₂	$C_{20}H_{21}N_3O_4S$ 399,46	299-31	0,67 0,42 0,45	10,51 10,54	87,5
5c	NEt ₂	$C_{24}H_{23}N_3O_4S$ 449,53	236-37	0,58 0,47 0,35	9,34 9,29	95,6
6a	NH- 	$C_{22}H_{23}N_3O_4S$ 425,50	287-88	0,44 0,41 0,18	9,87 9,85	96,2
6b	NH- 	$C_{26}H_{25}N_3O_4S$ 475,54	252-54	0,63 0,44 0,43	8,88 8,86	72,6
7a	NH-Rh	$C_{22}H_{17}N_3O_4S$ 431,54	279-81	0,52 0,25 0,30	9,74 9,75	95,6
7b	NH-Ph	$C_{26}H_{19}N_3O_4S$ 469,50	255-57	0,58 0,48 0,39	8,94 8,89	97,9
8a	NHCH ₂ Ph	$C_{23}H_{19}N_3O_4S$ 433,48	285-86	0,43 0,43 0,30	9,69 9,65	96,5
8c	NHCH ₂ Ph	$C_{27}H_{21}N_3O_4S$ 483,54	249-51	0,55 0,42 0,22	8,69 8,62	98,9
9a	NHCH ₂ CH ₂ OH	$C_{18}H_{17}N_3O_5S$ 387,41	252-54	0,14 0,45 0,38	10,84 10,87	90,0

I :	2 :	3 :	4 :	5 :	6 :	7 :
96	NHCH_2CH_2 OH	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 437,47	234-36	0,58 0,47 0,37	9,60 9,63	92,0
106	NHCH_2CH_2 HOCH ₂	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 452,50	250-52	0,52 0,51 0,47	9,30 9,34	95,2

а) R_I = H; б) R_I = 5,6-бензо.

Все соединения в УФ-спектрах имеют три-четыре полосы поглощения в области 47400-25200 см⁻¹, интенсивность и расположение которых характерны для кумариновых систем (6). Ацилирование аминогруппы тиазольного кольца не приводит к существенным изменениям в спектрах. При замыкании сульфинимидного цикла происходит небольшое гипсохромное смещение длинноволновой полосы на 200-1100 см⁻¹ (табл. 2).

Таблица 2
СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Соед- нения:	УФ-спектры			ИК-спектры		
	$\nu \cdot 10^{-3}$ см ⁻¹	$\epsilon \cdot 10^{-3}$ л · см ⁻¹ моль ⁻¹	$\nu_{\text{N-H}}$ см ⁻¹	$\nu_{\text{C=O}}$ см ⁻¹	$\nu_{\text{C-N}}$ см ⁻¹	$\nu_{\text{C=C}}$ см ⁻¹
I :	2 :	3 :	4 :	5 :	6 :	7 :
1а	47,0 35,9 28,4	34,3 11,3 19,4	~3300	1702	1644	1536
1б	44,0 32,2 25,4	59,7 6,0 20,3	~3360	1695	1640	1540
2а *	47,4 34,6 29,5	33,6 10,4 18,7	-	1780 1720 1700	1645	1544
2б	44,2 25,2	59,5 19,9	-	1740 1725	1662	1562
3а *	45,7 27,8	26,4 18,5	~3200	1704	1640	1540
3б	45,2 41,6 26,2	43,5 36,1 24,6	~3300	1720	1636	1550

1	2	3	4	5	6	7
4 а*	45,5 27,5	26,3 18,4	~3400	1720	1640	1544
5 а*	41,6 27,7	26,5 18,6	~3300	1700	1648	1540
5 б	45,5 42,0 26,2	58,4 43,8 29,5	~3380	1724	1632	1549
6 а*	46,0 35,9 28,4	27,9 9,9 18,2	~3300	1704	1648	1542
6 б	45,5 42,0 26,2	58,4 43,8 29,5	~3290	1720	1636	1544
7 а*	46,0 28,5	27,8 18,7	~3300	1680	1660	1540
7 б	45,4 41,9 26,2	56,5 49,4 28,6	~3270	1700	1660	1544
8 а*	46,0 35,8 28,4	35,3 10,7 19,9	~2300	1700	1660	1550
8 б	45,5 42,0 26,2	52,3 29,2 26,3	~3300	1720	1636	1560
9 а*	46,0 35,9 26,5	29,9 10,1 18,8	~3400	1700	1640	1550
9 б	45,2 42,1 26,2	58,6 39,7 27,0	~3300	1720	1630	1560
10 б	45,2 26,2	64,4 36,2	~3320	1724	1632	1540

* УФ-спектры данных образцов измерены в диоксане, осталь-
ных - в этаноле

В ИК-спектрах всех соединений наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний лактонных карбонильных групп ($1720-1700 \text{ см}^{-1}$) и связей C+C ($1530-1570, 1600-1612 \text{ см}^{-1}$) кумаринового ядра (7), а также полосы поглощения связей C-N ($1620-1670 \text{ см}^{-1}$) и C-S ($1180-1280 \text{ см}^{-1}$), характерные для тиазольной системы (8). Кроме того, в спектрах проявляются колебания, обусловленные структурными фрагментами сукциналимной кислоты: в области $3050-3500 \text{ см}^{-1}$ - валентные колебания ассоциированной и неассоциированной OH-группы; в случае кислот и амидов, содержащих OH-группу, происходит перекрывание полос поглощения $\nu_{\text{N-H}}$ и $\nu_{\text{O-H}}$; в интервале $1530-1570 \text{ см}^{-1}$ проявляются деформационные колебания δ_{NH} амидной группы. В спектрах циклических имидов исчезает полоса поглощения валентных колебаний $\nu_{\text{N-H}}$ и за счет резонанса Ферми проявляются малоинтенсивная ($1750-1790 \text{ см}^{-1}$) и интенсивная ($1700-1730 \text{ см}^{-1}$) полосы ν^{as} и ν^{s} карбонильных групп.

Для масс-спектров синтезированных соединений характерно наличие интенсивного пика молекулярного иона и пиков осколочных ионов, полностью подтверждающих структуру веществ (для Ia и Ib наблюдается интенсивный пик иона $[\text{M-OH}]^+$).

Все синтезированные соединения были тестированы на выявление мембраностабилизирующей активности по методу Шрека (9). Суть его состоит в том, что при суправитальном окрашивании живые клетки костного мозга не пропускают краситель, а мертвые воспринимают окраску. Определялась концентрация и время инкубации суспензии клеток с цитотоксином, нарушающим процесс биосинтеза белка, стимулирующим перекисное окисление липидов и угнетающим функции митохондрий. В качестве препарата сравнения использовали преднизолон.

В ходе проведения эксперимента установлено, что в 30% случаев наблюдалось уменьшение гибели клеток костного мозга, три соединения (3б, 5б, 8б) проявили активность выше, чем препарат сравнения, остальные были неактивны или проявили цитотоксическое действие.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в случае поражения костного мозга химическими, медикаментозными или другими токсическими агентами некоторые производные кумарина представленной серии могли бы оказывать протекторный эффект.

МЕТОДИКИ СИНТЕЗА

4-(кумаринил-3')тиазолил-2-сукцинаминовые кислоты (I).

I) 0,01 моль 3-(2'-аминотиазолил-4')кумарина и 0,01 моль янтарного ангидрида нагревали в среде бензола (4 часа) или в среде ледяной уксусной кислоты (10-20 мин). Смесь охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

II) К раствору 0,01 моль 3-(α -бромацетил)кумарина в 30 мл спирта прибавили 0,01 моль N-сукцинилтиомочевины. Реакционную смесь нагревали 10-15 мин., охлаждали, приливали 30 мл воды и подщелачивали раствором аммиака. Осадок отфильтровывали и кристаллизовали из этилового спирта.

Проба смешения образцов, полученных по методикам (I) и (II), депрессии температуры плавления не дала.

3-(2'-Тиропролидиндиол-2",5"-тиазолил-4')кумарин (2).

0,01 моль 4-(кумаринил-3')тиазолил-2-сукцинаминовой кислоты, 0,004 моль ацетата натрия и 0,15 моль уксусного ангидрида нагревали до растворения. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой, выпавший осадок отфильтровывали и кристаллизовали из дioxсена.

Амиды 4-(кумаринил-3')тиазолил-2-сукцинаминовых кислот (3-10)

К 0,01 моль вещества (2) в 30 мл дioxсена прибавляли 10% избыток аммиака. Реакционную смесь нагревали в течение 2-3 часов, охлаждали, разбавляли водой и подкисляли раствором HCl (1:1) до pH 7. Выпавший осадок отфильтровывали и очищали перекристаллизацией.

УФ-спектры соединений измерены на спектрофотометре "Spesord UV-VIS M-40", ИК-спектры - на спектрофотометре "Spesord M-80" в таблетках КВ, масс-спектры - на спектрометре Varian MAT-311A. Ход реакции и чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках "Силуфол UV-254" в системах: этанол-хлороформ (9:1) (Rf_1); гексан-ацетон (1:1) (Rf_2); бензол-дioxсан-ЛУК (9:4:1) (Rf_3) с проявлением в УФ-свете.

В ы в о д ы:

1. Синтезированы 4-(кумаринил-3')тиазолил-2-сукцинаминовые кислоты и их амиды, проведены спектральные исследования полученных соединений.
2. В результате биологических испытаний синтезированных веществ выявлен ряд соединений, проявляющих мембраностабилизирующее

действие.

Л и т е р а т у р а

1. Келарев В.И., Швахгеймер Г.А. // Химия гетероцикл. соед. - 1984. - №6. - С.761-764.
2. Кузнецова Г.А. Природные кумарины и фурукумарины. - Л.: Наука, 1967. - 247 с.
3. Общая органическая химия. /Под ред. Д.Бартона и У.Д.Сллиса. Т.9. - Т.: Химия, 1985. - С. 481.
4. El_Morisy S.S., Padda A.A., El-Hossini M.S. // J. Ind. Chem. Soc. - 1988. - Vol. 65, N10. - P. 699-701
5. Pat. 0284017 EP
6. Pavjoroulos T.G. // Spektrochim. Acta. - 1986. - Vol: 12 A, N 1. - P; 47-52.
7. Ravjerwar Rao V., Padmanadha Rao T.V. // Ind. J. Chem. - 1986. - Vol. 25B. N 4. - P. 419-415.
8. Shrek R. // Amer. I. Cancer. - 1936. - Vol. 28, N3; - P. 382-392.