

УДК 547.78+547.789

DOI <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-3-5>

Іванна ДАНИЛЮК

кандидат хімічних наук, науковий співробітник відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, Інституту органічної хімії НАН України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

ORCID: 0000-0002-6482-5963

Руслан ВАСЬКЕВИЧ

кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, Інституту органічної хімії НАН України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

ORCID: 0000-0001-9266-7600

Алла ВАСЬКЕВИЧ

кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, Інституту органічної хімії НАН України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

ORCID: 0000-0003-0370-6626

Валентина ТОЛМАЧОВА

кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри хімії, Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601

ORCID: 0000-0002-4082-3381

Олена КОВТУН

доцент кафедри хімії, Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601

ORCID: 0000-0002-2253-8472

Христина КАРПЕНКО

завідувач лабораторії кафедри хімії, Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова, вул. Пирогова, 9, м. Київ, Україна, 01601

ORCID: 0000-0001-6625-4714

Ніна ЯКОВИЧУК

кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 57000

ORCID: 0000-0003-1332-9510

Аліна ГРОЗАВ

кандидат хімічних наук, доцент кафедри медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 57000

ORCID: 0000-0001-9821-0695

Леся САЛІЄВА

кандидат хімічних наук, старший викладач кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Волинська обл., Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Наталія СЛИВКА

кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри органічної хімії та фармації, Волинський національний університет імені Лесі Українки, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Україна, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Михайло БОБК

доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу хімії функціональних гетероциклічних систем, директор Інституту органічної хімії НАН України, вул. Академіка Кухаря, 5, м. Київ, Україна, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

Бібліографічний опис статті: Данилюк, І., Васькевич, Р., Васькевич, А., Толмачова, В., Ковтун, О., Карпенко, Х., Яковичук, Н., Грозав, А., Салієва, Л., Сливка, Н., Вовк, М. (2022). Оцінка протигрибкової активності деяких піролідінонів та конденсованих азепінонів. *Проблеми хімії та сталого розвитку*, 3, 36–42, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-3-5>

ОЦІНКА ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ ПІРОЛІДИНОНІВ ТА КОНДЕНСОВАНИХ АЗЕПІНОНІВ

Робота присвячена вивченню протигрибкової активності деяких похідних піролідінонів та конденсованих азепінонів отриманих внаслідок електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації *N*-незаміщених, *N*-алкіл-, *N*-арил- та *N*-гетериламідів стирилоцтових кислот з різними за природою замісниками в стирильній частині молекули під дією поліфосфорної кислоти та арилсульфенілхлоридів, як ефективних електрофільних реагентів для названих субстратів. Вступна частина статті розкриває важливість амідів ненасичених карбонових кислот для побудови біологічно активних гетероциклічних субстратів, які є перспективними для пошуку біорегуляторів широкого спектру дії.

Наведена загальна схема отримання 1-заміщених 5-арил(гетерил)піролідін-2-онів, 2*H*-бензазепін-2-онів, 2*H*-нафто[1,2-*b*]-, 2*H*-нафто[2,1-*b*]- та 2*H*-нафто[2,3-*b*]азепін-2-онів і 5*H*-тієно[3,2-*b*]азепін-5-онів та їх сульфанільних похідних.

Протигрибкова активність оцінена за величиною мінімальної фунгістатичної концентрації (МФсК) по відношенню до ряду дріжджоподібних грибів (*Asp. fumigatus* K 11, *Asp. niger* K 9, *Asp. amstelodami* K12, *Tr. mentagrophytes* var. *interdigitale* та *Tr. interdigitale* ATCC 9533). З отриманих результатів видно, що мінімальна фунгістатична концентрація для досліджуваних сполук коливається в широких межах (МФсК = 3.90-125 мкг/мл). Серед спектру використаних штамів мікроорганізмів останні виявилися більш селективними щодо грибка *Asp. fumigatus* K 11, зокрема для сполук **1d**, **e** та **2d** мінімальна фунгістатична концентрація становить 3.90 мкг/мл, що на рівні протигрибкового препарату "Мікоспор", який був використаний в якості контролю.

Отримані результати засвідчують перспективність і доцільність використання електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації амідів стирилоцтових кислот для отримання нових ефективних протигрибкових препаратів.

Ключові слова: піролідінони, азепінони, протигрибкова активність, біоскринінг, циклізація, аміди стирилоцтових кислот, поліфосфорна кислота, арилсульфенілхлориди.

Ivanna DANYLIUK

Ph.D., Research Fellow at the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Akademika Kuharya str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0002-6482-5963

Ruslan VASKEVYCH

Ph.D., Senior Research Fellow at the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Akademika Kuharya str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0001-9266-7600

Alla VASKEVYCH

Ph.D., Senior Research Fellow at the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Akademika Kuharya str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0003-0370-6626

Valentina TOLMACHEVA

Ph.D., Associate Professor, Head of the Department of Chemistry, National Pedagogical Dragomanov University, 9 Pirogova str., Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: 0000-0002-4082-3381

Olena KOVTUN

Associate Professor of the Department of Chemistry, Pedagogical Dragomanov University, 9 Pirogova str., Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: 0000-0002-2253-8472

Khrystyna KARPENKO

Head of the laboratory of the Department of Chemistry, Pedagogical Dragomanov University, 9 Pirogova str., Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: 0000-0001-6625-4714

Nina YAKOVYCHUK

Ph.D., Associate Professor of the Department of Microbiology, Bukovinian State Medical University, 2 Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, 58000

ORCID: 0000-0003-1332-9510

Alina GROZAV

Ph.D., Associate Professor of the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Bukovinian State Medical University, 2 Teatralna Square, Chernivtsi, Ukraine, 58000

ORCID: 0000-0001-9821-0695

Lesya SALIYEVA

Ph.D., Senior Lecturer at the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli Avenue, Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-1047-8652

Nataliia SLYVKA

Ph.D., Associate Professor, Head of the Department of Organic Chemistry and Pharmacy, Lesya Ukrainka Volyn National University, 13 Voli Avenue, Lutsk, Ukraine, 43025

ORCID: 0000-0002-3811-7138

Mykhailo VOVK

Doctor of Chemistry, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Head of the Department of Chemistry of Functional Heterocyclic Systems, Director, Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, 5 Akademika Kuharya str., Kyiv, Ukraine, 02660

ORCID: 0000-0003-1753-3535

To cite this article: Danyliuk, I., Vaskevych, R., Vaskevych, A., Tolmacheva, V., Kovtun, O., Karpenko, K., Yakovychuk, N., Grozav, A., Saliyeva, L., Slyvka, N., Vovk, M. (2022). Otsinka protyhyrbkovoï aktyvnosti deiaklykh pirolidynoniv ta kondensovanykh azepinoniv [Assessment of antifungal activity of some pyrrolidinones and condensed azepinones]. *Problems of Chemistry and Sustainable Development*, 3, 36–42, doi: <https://doi.org/10.32782/pcsd-2022-3-5>

ASSESSMENT OF ANTIFUNGAL ACTIVITY OF SOME PYRROLIDINONES AND CONDENSED AZEPINONES

The work is devoted to the study of the antifungal activity of some derivatives of pyrrolidinones and condensed azepinones obtained as a result of electrophilic intramolecular cyclization of N-unsubstituted, N-alkyl-, N-aryl- and N-heterylamides of styrylacetic acids with different substituents in the styrene part of the molecule under the action of

polyphosphoric acid and arylsulfonyl chlorides, as effective electrophilic reagents for the mentioned substrates. The introductory part of the article reveals the importance of amides of unsaturated carboxylic acids for the construction of biologically active heterocyclic substrates, which are promising for the search for bioregulators of a wide spectrum of action.

The general scheme for obtaining 1-unsubstituted and 1-substituted 5-aryl(heteryl)pyrrolidin-2-ones, 2H-benzazepin-2-ones, 2H-naphtho[1,2-b]-, 2H-naphtho[2,1-b]- and 2H-naphtho[2,3-b]azepin-2-ones and 5H-thieno[3,2-b]azepin-5-ones and their sulfonyl derivatives.

Antifungal activity was evaluated by the value of the minimum fungistatic concentration (MfsK) in relation to a number of yeast-like fungi (*Asp. fumigatus* K 11, *Asp. niger* K 9, *Asp. amstelodami* K12, *Tr. mentagrophytes* var. *interdigitale* and *Tr. interdigitale* ATCC 9533). The obtained results show that the minimum fungistatic concentration for the studied compounds varies widely (MfsK = 3.90-125 µg / ml). Among the spectrum of used strains of microorganisms, the latter were more selective for the fungus *Asp. fumigatus* K 11, in particular for compounds **1d,e** and **2d**, the minimum fungistatic concentration is 3.90 µg/ml, which is at the level of the antifungal drug "Mycospor", which was used as a control.

The obtained results prove the perspective and feasibility of using electrophilic intramolecular cyclization of amides of styroacetic acids to obtain new effective antifungal drugs.

Key words: pyrrolidinones, azepinones, antifungal activity, bioscreening, cyclization, amides of styrylacetic acids, polyphosphoric acid, arylsulfonyl chlorides.

Аміди стирилоцтових кислот є оригінальними поліцентровими субстратами для конструювання різноманітних лактамних та лактонних сполук в умовах реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації. Біологічні властивості яких, як правило, визначаються хімічною різноманітністю амідного фрагмента.

Зусилля дослідників, спрямовані на його структурну модифікацію, дозволили розробити методи синтезу інгібіторів гістондеацетилази (Andrianov, Gulite & Sehested, 2009), моноаміноксидази (Legoabe, Kruger & Petzer, 2011), а також речовин, що стимулюють серцево-судинну діяльність (Ozaki, Matsukura & Minami,

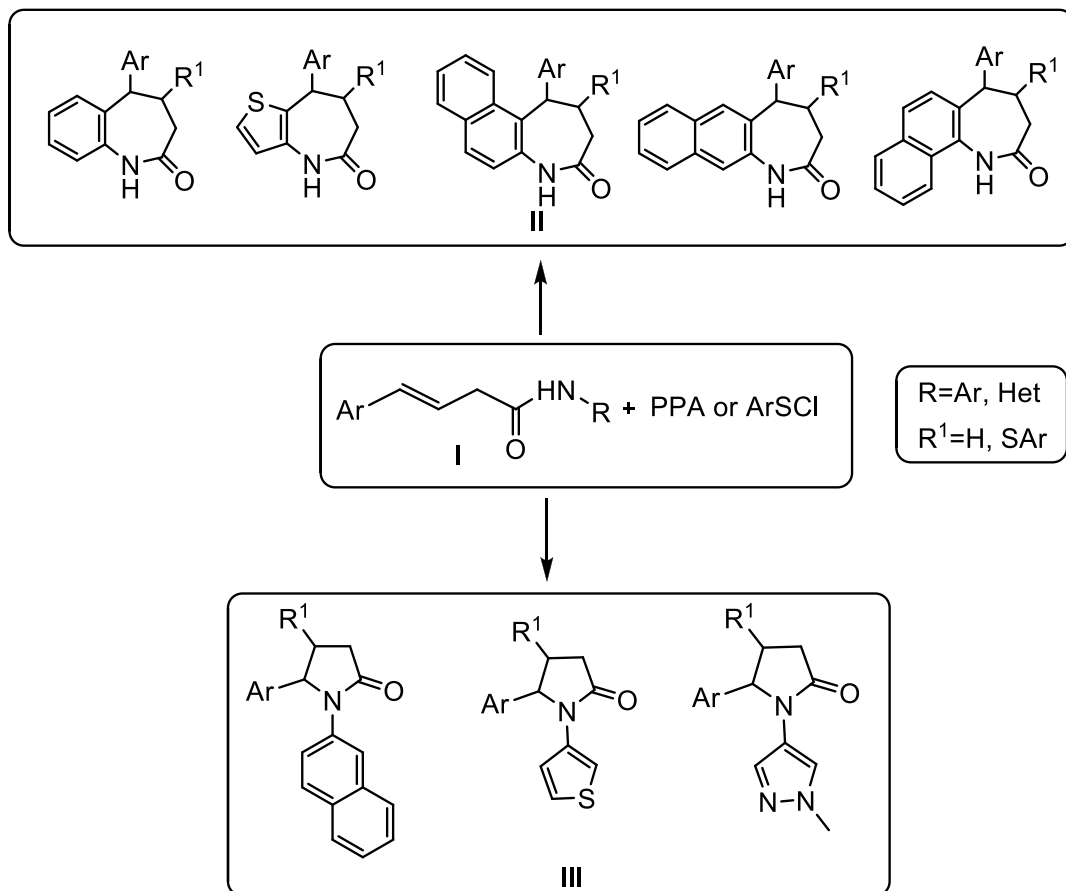


Схема 1. Загальна схема синтезу 5-арил(гетерил)піролідин-2-онів, 2H-бензазепін-2-онів, 2H-нафто[1,2-b]-, 2H-нафто[2,1-b]- та 2H-нафто[2,3-b]азепін-2-онів і 5H-тієно[3,2-b]азепін-5-онів та їх сульфанильних похідних

1992) та виявляють протипухлинну (Dothager, Putt & Hergenrother, 2005) активність.

З метою розширення біологічного потенціалу продуктів циклізації амідів стирилоцтових кислот видавалось доцільним провести оцінку протигрибкової дії раніше синтезова-

них 1-заміщених 5-арил(гетерил)піролідин-2-онів, 2*H*-бензазепін-2-онів, 2*H*-нафто[1,2-*b*]-, 2*H*-нафто[2,1-*b*]- та 2*H*-нафто[2,3-*b*]азепін-2-онів і 5*H*-тієно[3,2-*b*]азепін-5-онів та їх сульфанільних похідних (Данилюк, Васькевич & Вовк, 2013-2021).

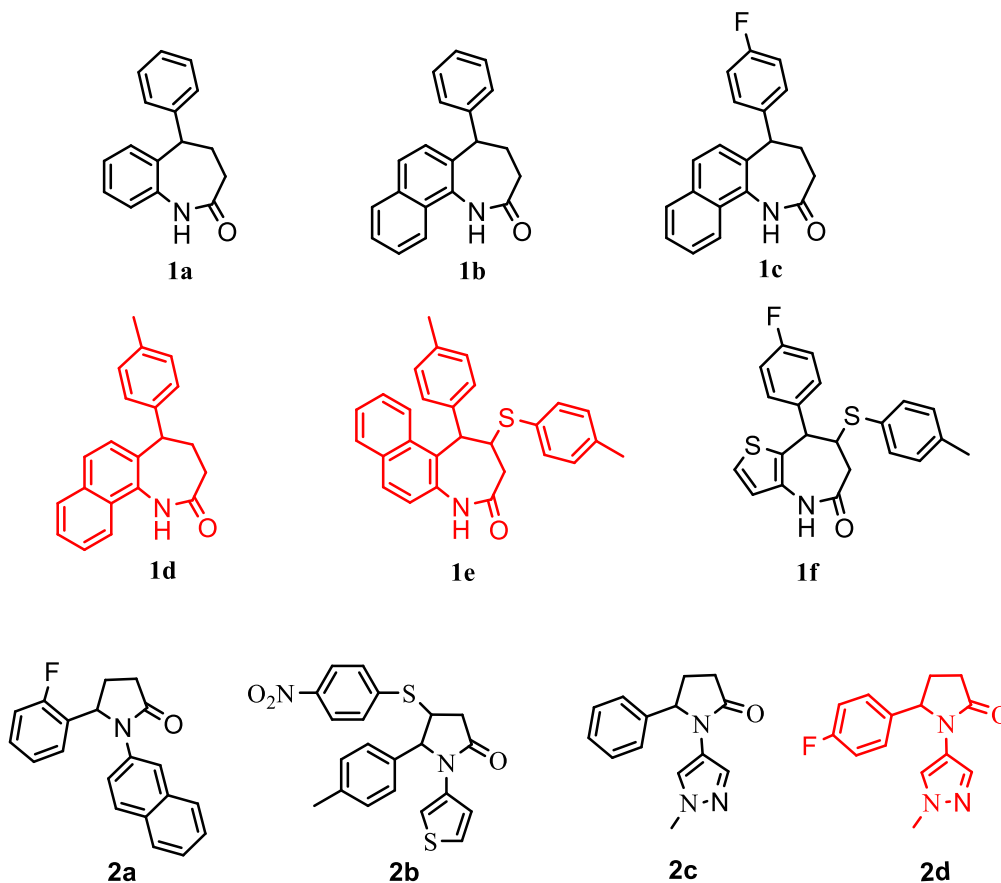


Рис. 1. Структури тестованих азепінонів та піролідінонів

Таблиця 1

Протигрибкова активність деяких азепінонів та піролідінонів

Сполуки	<i>Asp. fumigatus</i> K 11	<i>Asp. niger</i> K 9	<i>Asp. amstelodami</i> K 12	<i>Tr. mentagrophytes</i> var. <i>interdigitale</i>	<i>Tr. interdigitale</i> ATCC 9533
	МФсК (мкг/мл)				
1a	7.81	125	125	15.62	15.62
1b	15.62	125	125	62.50	15.62
1c	62.50	62.50	125	31.25	125
1d	3.90	125	125	62.50	31.25
1e	3.90	125	125	62.50	15.62
1f	62.50	62.50	125	62.50	125
2a	31.25	62.50	125	62.50	31.25
2b	15.62	125	125	62.05	15.62
2c	62.50	62.50	125	31.25	125
2d	3.90	62.50	125	31.25	31.25
*Контроль	3.90	1.95	1.95	0.06	0.06

Примітка: * – як контроль при визначенні протигрибкової активності використовували препарат «Мікоспор» виробництва Байєр Хелсер АГ, Німеччина.

Ряд досліджуваних сполук (**II**, **III**) отримано електрофільною внутрішньомолекулярною циклізацією (ЕВЦ) *N*-арил- та *N*-гетериламідів стирилоцтових кислот з різними за природою замісниками в стирильній частині молекули (**I**) під дією поліфосфорної кислоти (PPA) та арилсульфенілхлоридів (ArSCl) (Схема 1). Встановлено, що на напрямок гетероциклізації має значення вплив природи замісників як в стирильному фрагменті, так і в амідному залишку субстрата. Окрім того, утворення продуктів реакції суттєво залежить від вибору електрофільного реагенту для реакції ЕВЦ. На основі усіх критерій напрямку реакції розроблено препаративно зручні та ефективні підходи для синтезу конденсованих азепінонів та піролідинонів (Данилюк, Васькевич & Вовк, 2013-2021).

Дослідження протигрибкової дії отриманих сполук проводили із використанням мікротоду дворазових серійних розведень (Crowley, Gallagher, 2014) у рідкому живильному середовищі згідно з діючими рекомендаціями щодо визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів (Yakovychuk et al., 2019; Некрасова, Свита, Глушкевич та ін, 2007). Мінімальну фунгістатичну (МФсК) концентрацію конденсованих бензазепінонів **I** та піролідинонів **II** визначали щодо дріжджоподібних грибів (*Asp. fumigatus K 11*, *Asp. niger K 9*, *Asp. amstelodami K12*, *Tr. mentagrophytes var. interdigitale ma Tr. interdigitale ATCC 9533*). Як контроль використовували протигрибковий препарат «Мікоспор» виробництва Байер Хел-

скер АГ, Німеччина, а як розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО). Найменшу концентрацію досліджуваної речовини, у присутності якої не спостерігали росту культури, приймали за фунгістатичну (МФсК) концентрацію. Усі досліди супроводжували відповідними контролями (контролем середовища на стерильність, контролем росту культури в середовищі без сполуки, контролем росту культури в середовищі з розчинником ДМСО), а з метою отримання достовірних результатів експерименти проводилися тричі з кожною концентрацією сполуки та досліджуваною культурою мікроорганізмів.

З отриманих результатів видно, що мінімальна фунгістатична концентрація для досліджуваних сполук (рис. 1) коливається в широких межах (МФсК = 3.90-125 мкг/мл) (таблиця 1). Серед спектру використаних штамів мікроорганізмів останні виявилися більш селективними щодо грибка *Asp. fumigatus K 11*, зокрема для сполук **1d,e** та **2d** мінімальна фунгістатична концентрація становить 3.90 мкг/мл, що прирівнюється до МФсК протигрибкового препарату «Мікоспор», який був використаний в якості контролю.

В результаті ми продемонстрували, що аміди стирилоцтових кислот є ефективними субстратами для побудови нових протигрибкових препаратів. Серед синтезованих речовин знайдені сполуки з явно вираженою протигрибковою активністю, щодо грибка *Asp. fumigatus K 11*. Це робить їх перспективними для подальших біологічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Andrianov V., Gulite V., Lola D., Loza E., Semenikhina V., Kalvinsh I., Petersen K.D., Ritchie J.W.A., Khan N., Tumber A., Collins L.S., Vadlomudi S.M., Bjokling F., Sehested N. Novel amide derivatives as inhibitors of histone deacetylase: design, synthesis and SAR. *Eur. J. Med. Chem.* 2009. 44. P. 1067-1085.
2. Legoabe L., Kruger J., Petzer A., Petzer J.P. Monoamine oxidase inhibition by selected anilide derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2011. 46. P. 5162-5174.
3. Ozaki F., Matsukura M., Kabasawa Y., Ishibashi K., Ikemori M., Hamano S., Minami N. Synthesis and cardiovascular activity of phenylalkylamine derivatives. I. Potential specific bradycardic agents. *Chem. Pharm. Bull.* 1992. 40. P. 2735-2740.
4. Dothager R.S., Putt K.S., Allen B.J., Leslie B.I., Nesterenko V., Hergenrother P.J. Synthesis and Identification of Small Molecules that Potently Induce Apoptosis in Melanoma Cells through G1 Cell Cycle Arrest. *J. Am. Chem. Soc.* 2005. 127. P. 8686-8696.
5. Данилюк І.Ю. Електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація амідів стирилоцтових кислот : дис. ... кандидата хімічних наук : 02.00.03 / Данилюк Іванна Юріївна. – Київ: 2019. – 180 с.
6. Danyliuk I.Y., Vaskevych R.I., Vaskevych A.I., Rusanov E.B., Vovk M.V. Sulfonyl chloride induced heterocyclization of *N*-(pyrazolyl)styrylacetyl amides. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2019. 194. P. 156-162.

7. Danyiuk I.Y., Vaskevych R.I., Vaskevych A.I., Suikov S.Y., Rusanov E.B., Chornous V.O., Vovk M.V. Synthesis of naphtho[1,2-*b*]-, naphtho[2,1-*b*]-, and naphtho[2,3-*b*]azepinones via proton-induced cyclization of *N*-1(2)-naphthyl styrylacetamides. *J. Heterocycl. Chem.* 2020. 57. P. 317-326.
8. Danyiuk I.Y., Vaskevych A.I., Vaskevych R.I., Rusanov E.B., Vovk M.V. Cyclosulfonylation of *N*-(1(2)-naphthyl) styrylacetamides as a synthetic route to 4(2)-arylthio naphtho[1,2-*b*]([2,1-*b*])azepin-2(4)-ones. *J. Sulphur. Chem.* 2021. 42. P. 264-280.
9. Crowley P.D., Gallagher H.C. Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *J. Appl. Microbiol.* 2014. No 117 (3). P. 611–617.
10. Yakovychuk N.D. et al. Antifungal activity of 5-(2-nitrovinyl)imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2018. No 9 (3). P. 369–373.
11. Некрасова, Л.С.; Свита, В.М.; Глушкевич, Т.Г. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007. Київ: МОЗ України, Державна сан.-епід. служба, 2007. 79 с.

REFERENCES:

1. Andrianov, V., Gulite, V., Lola, D., Loza, E., Semenikhina, V., Kalvinsh, I., Petersen, K.D., Ritchie, J.W.A., Khan, N., Tumber, A., Collins, L.S., Vadlomudi, S.M., Bjokling, F., Sehested, N. (2009). Novel amide derivatives as inhibitors of histone deacetylase: design, synthesis and SAR. *Eur. J. Med. Chem.* 44, 1067-1085.
2. Legoabe, L., Kruger, J., Petzer, A., Petzer, J.P. (2011). Monoamine oxidase inhibition by selected anilide derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 46. 5162-5174.
3. Ozaki, F., Matsukura, M., Kabasawa, Y., Ishibashi, K., Ikemori, M., Hamano, S., Minami, N. (1992). Synthesis and cardiovascular activity of phenylalkylamine derivatives. I. Potential specific bradycardic agents. *Chem. Pharm. Bull.* 40. 2735-2740.
4. Dothager, R.S., Putt, K.S., Allen, B.J., Leslie, B.I., Nesterenko, V., Hergenrother, P.J. (2005). Synthesis and Identification of Small Molecules that Potently Induce Apoptosis in Melanoma Cells through G1 Cell Cycle Arrest. *J. Am. Chem. Soc.* 127. 8686-8696.
5. Danyiuk, I.Yu. Elektrofil'na vnutrishn'omolekulyarna tsyklizatsiya amidiv styrylotstovykh kyslot [Electrophilic intramolecular cyclization of styrylactic acids amides]. *Candidate's thesis.* Kyiv [in Ukrainian].
6. Danyiuk, I.Y., Vaskevych, R.I., Vaskevych, A.I., Rusanov, E.B., Vovk, M.V. (2019). Sulfonyl chloride induced heterocyclization of *N*-(pyrazolyl)styrylacetamides. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 194. 156-162.
7. Danyiuk, I.Y., Vaskevych, R.I., Vaskevych, A.I., Suikov, S.Y., Rusanov, E.B., Chornous, V.O., Vovk, M.V. (2020). Synthesis of naphtho[1,2-*b*]-, naphtho[2,1-*b*]-, and naphtho[2,3-*b*]azepinones via proton-induced cyclization of *N*-1(2)-naphthyl styrylacetamides. *J. Heterocycl. Chem.* 57. 317-326.
8. Danyiuk, I.Y., Vaskevych, A.I., Vaskevych, R.I., Rusanov, E.B., Vovk, M.V. (2021). Cyclosulfonylation of *N*-(1(2)-naphthyl) styrylacetamides as a synthetic route to 4(2)-arylthio naphtho[1,2-*b*]([2,1-*b*])azepin-2(4)-ones. *J. Sulphur. Chem.* 42. 264-280.
9. Crowley, P.D., Gallagher, H.C. (2014) Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *J. Appl. Microbiol.* No. 117 (3). 611-617.
10. Yakovychuk N.D. et al. (2018) Antifungal activity of 5-(2-nitrovinyl)imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* No. 9 (3). P. 369-373.
11. Nekrasova, L.S., Svyta, V.M., Hlushkevych, T.H. et al. (2007). Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterial'nykh preparativ. Metodichni vказivky MV 9.9.5-143-2007 [Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Methodical instructions MV 9.9.5-143-2007]. Kyiv: MOZ Ukrainy, Derzhvna san.-epid. sluzhba. [in Ukrainian].