

Aktywność biologiczna *in vitro* pochodnych kwasu cynamonowego zawierających ugrupowanie 4-chloro-2-merkaptobenzenosulfonamidu



Anita Bułakowska¹, Jarosław Sławiński¹, Rafał Hałasa², Anna Hering³,
Piotr Graczyk³, Magdalena Gucwa³, Justyna Stefanowicz-Hajduk³

¹Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk,

²Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk,

³Katedra i Zakład Biologii i Botaniki Farmaceutycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Al. Gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

www.gumed.edu.pl

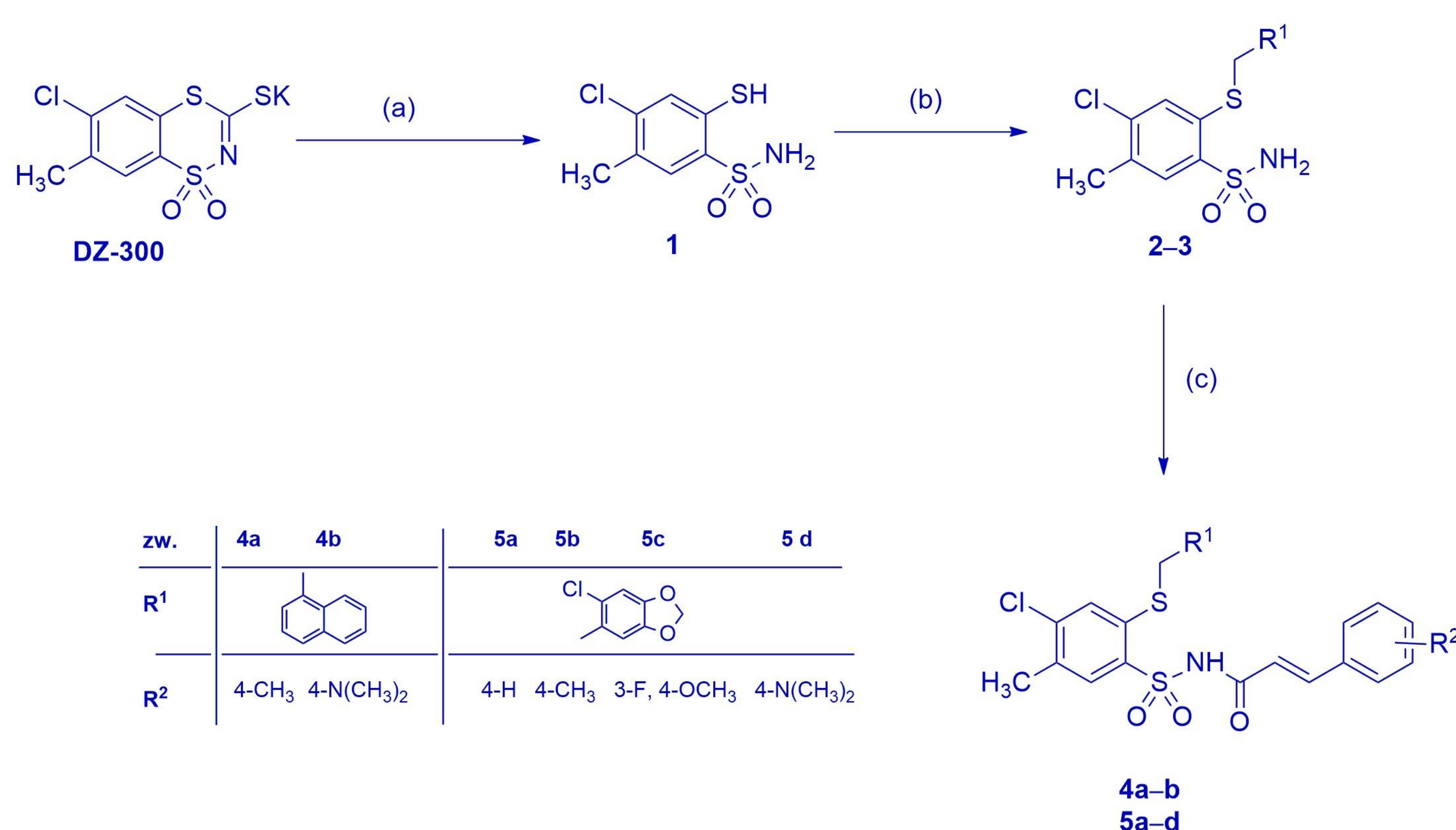
e-mail: anita.bulakowska@gumed.edu.pl

WPROWADZENIE

Kwas cynamonowy jest metabolitem roślinnym o szerokim spektrum aktywności biologicznej m.in. antybakteryjnej, przeciwnowotworowej i przeciwutleniającej. Jego syntetyczne pochodne wykazują często silniejsze działanie biologiczne *in vitro* niż związki macierzyste [1]. Prezentowane badania włączają się w nurt poszukiwań nowych cząsteczek hybrydowych tworzonych w wyniku kombinacji różnych farmakoforów o interesujących profilach biologicznych i stanowią kontynuację projektów prowadzonych w naszym zespole [2–3].

SYNTEZA

Uwzględniając wcześniejsze wyniki badań własnych podjęto syntezę pochodnych *N*-(4-chloro-2-merkaptobenzosulfonylo)cynamamidu **4a–b–5a–d**. Substratami, które posłużyły do zaplanowanych syntez były pochodne **2–3**. Otrzymano je w wyniku dwóch reakcji opisanych w literaturze [4]. Pierwsza przebiegała pomiędzy **DZ-300**, 99% wodzianem hydrazyny i NaOH w temperaturze wrzenia dając produkt **1**. Następnie dokonano modyfikacji poprzez wprowadzenie podstawnika 1-metylonafylowego (**2**) lub 6-chloropiperonyloвого (**3**) na atom siarki. Końcowy etap zaplanowanych syntez stanowiła reakcja pomiędzy substratami **2** lub **3** z odpowiednimi pochodnymi kwasu cynamonowego (**Schemat 1**).



Odczynniki i warunki: (a) 99% wodzian hydrazyny, NaOH/H₂O, t. w., 3,5 h. (b) X-CH₂R¹, CH₂Cl₂/TEA, t. pok., 24 h. (c) pochodna kwasu cynamonowego, EDCI, DMAP, CH₂Cl₂, t. pok., 24 h.

Schemat 1. Synteza *N*-(4-chloro-2-merkaptobenzosulfonylo)cynamamidu **4a–b–5a–d**.

AKTYWNOŚĆ PRZECIWBAKTERYJNA

Aktywność przeciwbakteryjną 6-ciu z otrzymanych związków potwierdzono w testach *in vitro* wobec bakterii Gram-dodatnich: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. hirae*, *E. faecalis*, *B. subtilis*, *C. diphtheriae*, a także Gram-ujemnych: *E. coli* oraz drożdżaków *C. albicans*. Za związki referencyjne posłużyły kotrimoksazol i ketokonazol. Badane pochodne wykazały znaczącą aktywność wobec wzorcowych szczepów w granicach 1 – 125 µg/ml.

związek	MIC [µg/ml]							
	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	<i>E. hirae</i> ATCC 10541	<i>E. faecalis</i> ATCC 51299	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. diphtheriae</i>	<i>C. albicans</i> ATCC10231	<i>E. coli</i> ATCC 8739
4a	1	1	2	2	62,5	>125	>125	>125
4b	16	2	62,5	125	125	>125	>125	>125
5a	2	4	8	8	62,5	>125	>125	>125
5b	4	4	4	4	62,5	62,5	>125	>125
5c	2	2	4	4	62,5	125	>125	>125
5d	16	4	62,5	125	125	>125	>125	>125
Kotrimoksazol	<1/0,2	2/0,4	312,5/62,5	312,5/62,5	<1/0,2	2/0,4	N	312,5/62,5
Ketokonazol	N	N	N	N	N	N	>125	N

„N” niebadane

AKTYWNOŚĆ PRZECIWNOWOTWOROWA

Aktywność przeciwnowotworową związków **4a–b–5a–d** oceniono na ludzkich liniach komórkowych raka szyjki macicy (HeLa), raka jajnika (SKOV-3), raka żołądka (AGS) oraz raka okrężnicy HCT-116 wykonując test MTT po 24 h inkubacji. Wartości IC₅₀ dla przebadanych związków mieściły się w zakresie 7,70 – 35,60 µg/ml.

związek	IC ₅₀ [µg/ml]			
	HeLa	SKOV-3	AGS	HCT-116
4a	17,17±0,32	9,65±1,52	11,20±0,06	10,46±0,42
4b	35,56±0,28	33,25±2,63	7,70±0,76	17,32±1,04
5a	17,51±0,64	10,51±1,32	11,78±1,23	12,52±0,13
5b	32,07±0,01	17,47±0,30	20,65±1,12	16,58±1,45
5c	33,70±0,66	18,09±1,56	12,49±0,37	10,11±0,09
5d	29,13±3,43	16,19±0,73	22,87±0,09	10,18±0,63
Oksaliplatyna	35,76±1,72	N	17,90±1,20	N

„N” niebadane

AKTYWNOŚĆ PRZECIWUTLENIAJĄCA

Aktywność przeciwutleniającą pochodnych **4a–b–5a–d** oceniono za pomocą testów ABTS, DPPH oraz FRAP. Najwyższą zdolność do zmiatania wolnych rodników wykazano dla związków **5c** i **5d**, które uzyskały w teście ABTS wartości IC₅₀ w granicach 57,23 – 58,58 µg/ml.

Literatura:

[1] Ruwizhi, N. Aderibigbe, B. A., *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 5712

[2] Żołnowska, B. et al., *Molecules* **2015**, *20*, 19101.

[3] Bułakowska, A. et al., *Molecules* **2023**, *28*, 3087.

[4] Sławiński, J., Brzozowski, Z., *Acta Pol. Pharm.* **1984**, *41*, 133.