

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
УДК 547.789.1
DOI 10.11603/2312-0967.2017.3.8125

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-(4-R-БЕНЗИЛ)-2-ТІАЗОЛІЛАМІДІВ 5-АРИЛІДЕНРОДАНИН-3-АЛКАНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

© Д. А. Фролов¹, В. Я. Горішній², О. О. Бліндер³, Ю. В. Остап'юк¹, В. С. Матійчук¹

Львівський національний університет імені Івана Франка¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького²

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»³

matichuk@mail.lviv.ua

Мета роботи. Синтез N-[5-(4-R-бензил)тіазол-2-іл]-2-[5-(4-R¹-бензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацет- та пропіонамідів із наступним дослідженням їх антимікробної активності.

Матеріали і методи. При виконанні експериментальної частини роботи використано традиційні методи органічного синтезу. Вихідні реагенти синтезовані за відомими методиками із комерційно доступних реактивів. Спектри ЯМР одержаних сполук знімали на приладі Varian VXR-400, розчинник DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Антимікробну активність отриманих сполук вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових 96-лункових стерильних полістиролових планшетів та мікротитраторів Такачі.

Результати й обговорення. Взаємодією 5-(4-R-бензил)-1,3-тіазол-2-амінів **1a-c** з хлорангідридами (5-R¹-бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)оцтових **2a-c** та пропіонових **3a-c** кислот отримано ряд нових амідів **9a-i** та **10a-i**. Досліджено їх антимікробну активність. Встановлено, що сполуки **9a** та **10h** проявляють високу активність по відношенню до *S.aureus* ATCC № 25923.

Висновки. Вперше отримано низку N-[5-(4-R-бензил)тіазол-2-іл]-2-[5-(4-R¹-бензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацет- **9a-i** і пропіонамідів **10a-i** та досліджено *in vitro* їх антимікробну активність.

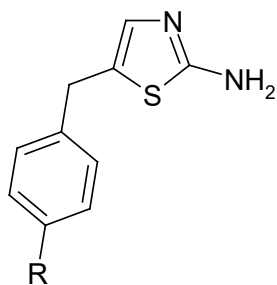
Знайдено сполуки, що володіють високою активністю по відношенню до *S.aureus* ATCC № 25923.

Ключові слова: тіазол; 2-тіоксотіазолідин-4-он; хлороарилування; антимікробна активність.

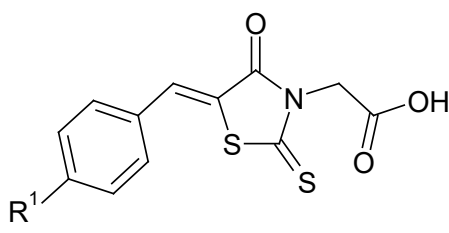
Вступ. Похідні 2-амінотіазолу широко відомі як біологічно активні сполуки. Серед цього класу знайдено речовини, що володіють протипухлинною, проти-запальною, протівірусною, протимікробною, нейропротекторною та іншими видами активності [1–4]. Ряд таких сполук використовується як лікарські препарати. Це, зокрема, такі відомі препарати, як фамотидин, абафунгін, цефдинір, судоксикам, мелоксикам, праміпексол [5]. На сьогодні 2-амінотіазольний фрагмент прийнято вважати привілейованою структурою в медичній хімії. Іншим важливим похідним тіазолу є 2-тіоксотіазолідин-4-он (роданін). Як і 2-амінотіазольний, даний гетероцикл також розглядається як привілейований [6]. Зважаючи на це, вважаємо актуальним поєднання цих двох гетероциклів в одній молекулі та пошук серед отриманих гібридів біологічно активних речовин.

Матеріали і методи. При виконанні експериментальної частини роботи використані традиційні методи органічного синтезу. Спектри ЯМР одержаних сполук знімалися на приладі Varian VXR-400, розчинник DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Антимікробну активність отриманих сполук вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових 96-лункових стерильних полістиролових планшетів та мікротитраторів Такачі.

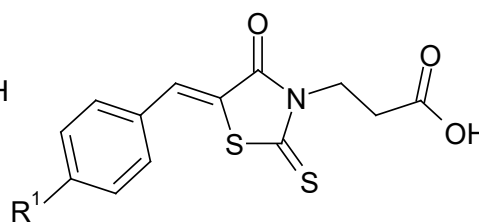
Результати й обговорення. У роботі описано синтез та дослідження антимікробних властивостей N-[5-(4-R-бензил)тіазол-2-іл]-2-[5-(4-R¹-бензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацет- **9a-i** та пропіонамідів **10a-i**. Вихідними речовинами для їх отримання слугували 5-(4-R-бензил)-1,3-тіазол-2-аміни **1a-c**, (5-бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)оцтові **2a-c** та пропіонові **3a-c** кислоти.



1a-c



2a-c

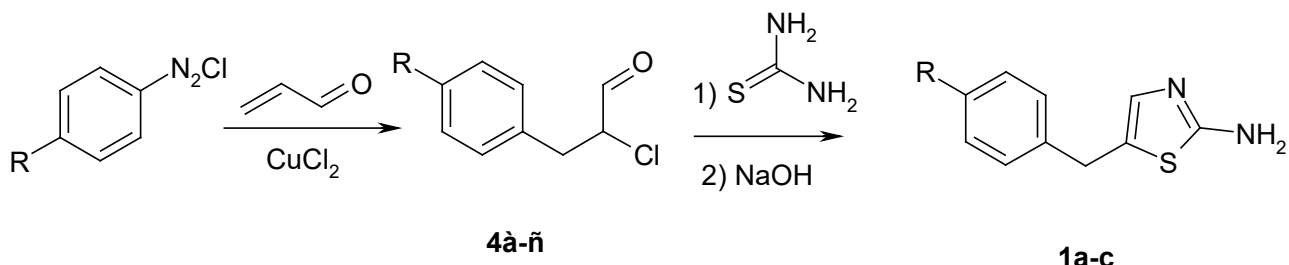


3a-c

1a-c R = H(a), CH₃(b), Cl(c); 2a-c, 3a-c R¹ = H(a), CH₃(b), Cl(c).

Аміни 1a-c синтезували взаємодією 3-арил-2-хлоропропаналів 4a-c з тиосечовиною [7]. 3-Арил-2-

хлоропропаналі 4a-c, у свою чергу, отримано хлороарилюванням акролеїну арендіазонієвими солями.

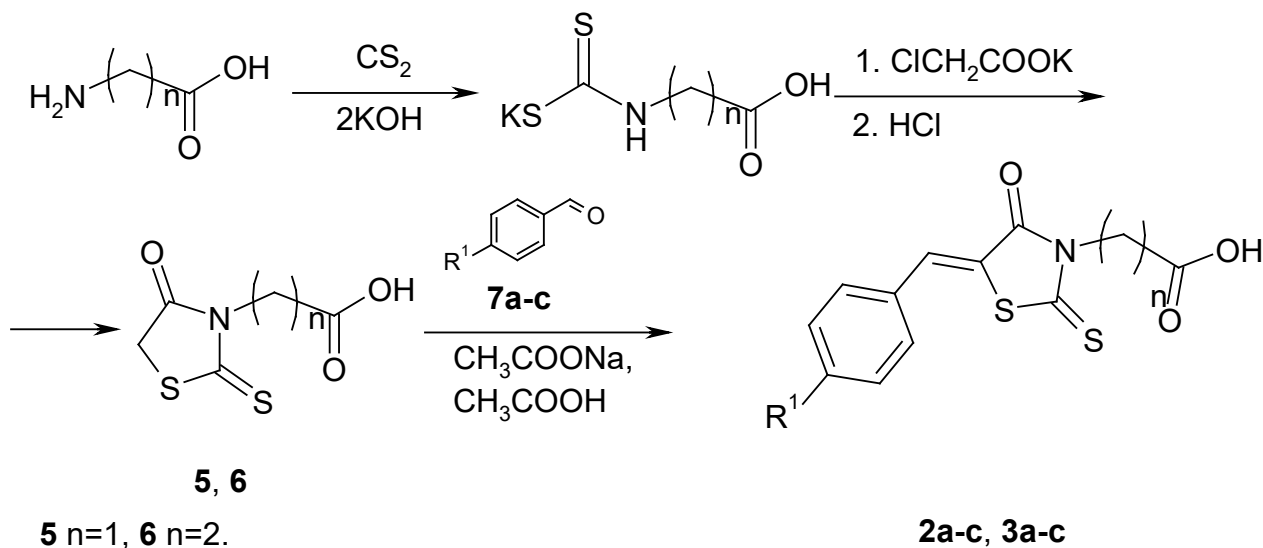


4a-n

1a-c

Вихідними речовинами для синтезу 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідинон-3-алканкарбонових кислот 2a-c і 3a-c слугували 2-амінооцтова та 3-амінопропіонова кислоти. Їх дитіокарбамінантним методом було перетворено у відповідні (4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)оцтову 5 та пропіонову 6 кислоти. Реакцію Кньовенагеля 5 і 6 з ароматичними

альдегідами 7a-c отримували кислоти 2a-c і 3a-c. Цю взаємодію здійснювали класичним методом – в середовищі оцтової кислоти у присутності ацетату натрію. Запропоновані в літературі альтернативні підходи до синтезу кислот не мають жодних переваг, а в деяких випадках містять тільки теоретичний інтерес [8–10].



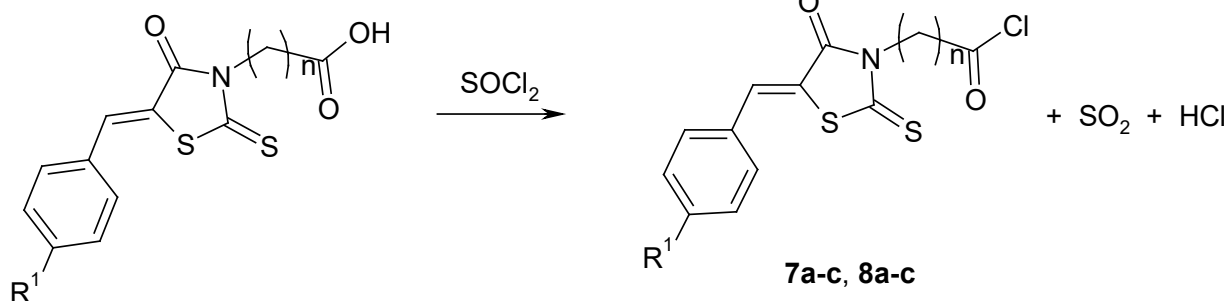
5, 6

5 n=1, 6 n=2.

2a-c, 3a-c

З метою активування карбоксильної функції 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонових кислот **2a-c** та **3a-c** вони були перетворені у відповідні хлорангідриди. Для цього їх кип'ятили в суміші тио-

нілхлориду та безводного бензолу або толуолу. Закінченням реакції вважалось повне розчинення вихідних речовин. Одержані хлорангідриди виділялись осадженням петролейним ефіром.

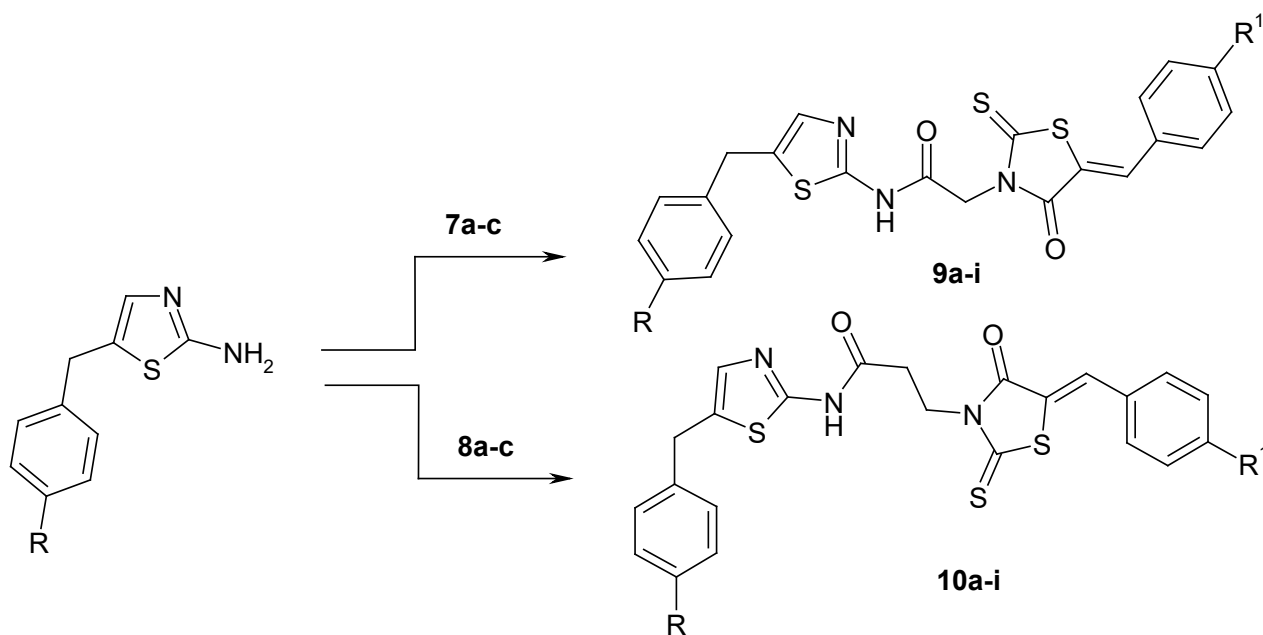


7a-c n = 1, R¹ = H(**a**), CH₃(**b**), Cl(**c**)

8a-c n = 2, R¹ = H(**a**), CH₃(**b**), Cl(**c**).

Цільові амідн **9a-i** і **10a-i** отримано взаємодією аміднів **1a-c** з хлорангідридами кислот **7a-c** та **8a-c**. Реак-

цію проводили в середовищі діоксану в присутності триетиламіну як основи.



9a-i, 10a-i R = H, R¹ = H(**a**), CH₃(**b**), Cl(**c**),

R = CH₃, R¹ = H(**d**), CH₃(**e**), Cl(**f**),

R = Cl, R¹ = H(**g**), CH₃(**h**), Cl(**i**).

Отримані амідн високоплавкі речовини жовтого або жовто-оранжевого кольору, добре розчинні в полярних органічних розчинниках. Їх будова доведена за допомогою ¹H ЯМР спектроскопії. Зокрема, сигнали метиленових груп спостерігали при 4,93 – 4,94 м. д. та 4,01 – 4,09 м. д., амідних протонів 12,48 – 12,53 м. д. (сполуки **9a-i**) та 12,06 – 12,11 м. д. (**10a-i**).

Антимікробну активність вивчали щодо п'яти штамів бактерій (*E. coli* ATCC 25928, *P. mirabilis* 410, *S.*

aureus ATCC № 25923, *P. aeruginosa* ATCC № 27853, *B. subtilis* ATCC № 6633) та двох мікроскопічних грибків (*C. albicans*, *S. cerevisiae* 61). *E. coli* ATCC 25928 та *P. mirabilis* 410 належать до родини ентеробактерій і можуть викликати інфекційні захворювання шлунково-кишкового тракту людини. Золотистий стафілокок *S. aureus* ATCC № 25923 часто є причиною гнійно-запальних захворювань. На відміну від попередніх штамів, які є грамнегативними, він належить до грам-

позитивних бактерій. Псевдомонади *P.aeruginosa* ATCC № 27853 часто зустрічаються у навколишньому середовищі, але можуть спричиняти захворювання в імуноскомпрометованих людей. Штам *B.subtilis* ATCC № 6633 є сапрофітом, який не завдає шкоди здоров'ю людини. Але він здатний утворювати спори, як і деякі високопатогенні для людини бактерії. *S. albicans* та *S.cerevisiae* 61 належать до мікроскопічних грибків. Кандіди (*S.albicans*) є патогенними для людини, а сахароміцети (*S.cerevisiae*) належать до «істинних» грибів і не патогенні.

У результаті досліджень антимікробної активності встановлено, що синтезовані сполуки у відношенні до грамнегативних тест-штамів бактерій (кишкової палички, протею та псевдомонад), а також у відношенні до штаму *B.subtilis* ATCC № 6633, активності не виявляють, або вона спостерігається тільки при найвищій вивченій концентрації – 500 мкг/мл. Висока антибактеріальна активність у відношенні до стафілококу виявлена у речовин **9a** та **10h**. Помітна активність у відношенні до цього ж штаму спостерігалася для речовини **10i**. Цікавий факт – речовина **9a** мала так звану парадоксальну дію. Тобто, концентрація 500 мкг/мл проявляла антибактеріальну дію. В інтервалі концентрацій 250-31,3 мкг/мл дії не було, а нижчі концентрації (аж до 3,9 мкг/мл включно) знову виявляли антибактеріальну дію.

Висновки. Вперше отримано низку N-[5-(4-R-бензил)тіазол-2-іл]-2-[5-(4-R¹-бензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацет- та пропіонамідів і досліджено *in vitro* їх антимікробну активність.

Знайдено сполуки, що володіють високою активністю по відношенню до *S.aureus* ATCC № 25923.

Експериментальна частина

Загальна методика одержання (5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)алканкарбонових кислот 2a-с, 3a-с

У круглодонну колбу зі зворотним холодильником поміщають 50 ммоль 2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонової кислоти, 60 ммоль відповідного заміщеного бензальдегіду, 50 ммоль безводного натрію ацетату і 50 мл кислоти ацетатної. Реакційну суміш кип'ятять протягом 3-х годин. Охолоджують, продукт реакції відфільтровують, промивають ацетатною кислотою, водою, висушують і перекристалізують з суміші ДМФА – ацетатна кислота.

(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл) оцтова кислота 2a. Вихід 78 %. Т.пл 235–237°C. Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.47 с (1H, COOH), 7.91 с (1H, =CH), 7.68 д (2H, J = 6.5 Hz, C₆H₄), 7.61 – 7.50 м (3H, C₆H₅), 4.75 с (2H, CH₂).

[5-(4-Метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]оцтова кислота 2b. Вихід 82 %. Т.пл. > 260°C. Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.81 с (1H, =CH), 7.55 д (2H, J = 7.9 Hz, C₆H₄), 7.38 д (2H, J = 7.9 Hz, C₆H₄), 4.61 с (2H, CH₂), 2.37 с (3H, CH₃).

[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]оцтова кислота 2c. Вихід 79 %. Т.пл. 258–260 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 14.02 – 13.14 ш.с (1H, COOH), 7.90 с (1H, =CH), 7.70 д (2H, J = 8.4 Hz, C₆H₄), 7.63 д (2H, J = 8.5 Hz, C₆H₄), 4.74с (2H, CH₂).

3-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)пропанова кислота 3a. Вихід 73 %. Т.пл. 178–180 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.77 – 12.07 ш.с (1H, COOH), 7.82 с (1H, =CH), 7.64 д (2H, J = 7.0 Hz, C₆H₅), 7.61 – 7.46 м (3H, C₆H₅), 4.23 т (2H, J = 7.7 Hz, CH₂), 2.64 т (2H, J = 7.7 Hz, CH₂).

3-[5-(4-Метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропанова кислота 3b. Вихід 76 %. Т.пл. 152–153 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.50 с (1H, COOH), 7.77 с (1H, =CH), 7.52 д (2H, J = 8.1 Hz, C₆H₄), 7.36 д (2H, J = 8.0 Hz, C₆H₄), 4.21 т (2H, J = 7.7 Hz, CH₂), 2.62 т (2H, J = 7.7 Hz, CH₂), 2.36 с (1H, CH₃).

3-[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропанова кислота 3c. Вихід 79 %. Т.пл. 236–237 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.03 – 11.99 ш.с (1H, COOH), 7.81 с (1H, =CH), 7.66 д (2H, J = 8.4 Hz, C₆H₄), 7.61 д (2H, J = 8.4 Hz, C₆H₄), 4.22 т (2H, J = 7.6 Hz, CH₂), 2.63 т (2H, J = 7.6 Hz, CH₂).

Загальна методика одержання хлорангідридів (5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)алканкарбонових кислот 7a-с, 8a-с

У круглодонну колбу зі зворотним холодильником поміщають 50 ммоль 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідон-3-алканкарбонової кислоти, додають 50 мл безводного бензолу та 25 мл SOCl₂ і кип'ятять до повного розчинення. Розчин вливають до 50 мл гексану або петролейного ефіру, утворений осад відфільтровують і перекристалізують з бензолу або суміші бензол – гексан.

(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл) ацетил хлорид 7a. Вихід 89 %. Т.пл. 140–141°C.

[5-(4-Метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетил хлорид 7b. Вихід %. Т.пл. 145–147 °С.

[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетил хлорид 7c. Вихід 88 %. Т.пл. 141–143 °С.

3-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл) пропіоніл хлорид 8a. Вихід 99 %. Т.пл. 105–106 °С.

3-[5-(4-Метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропіоніл хлорид 8b. Вихід 99 %. Т.пл. 152–153 °С.

3-[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропіоніл хлорид 8c. Вихід 96 %. Т.пл. 156–158 °С.

Загальна методика синтезу амідів 9a-i, 10f-i

До розчину 0.01 моль 5-(4-R-бензил)-1,3-тіазол-2-аміну **1a-с** та 1.5мл триетиламіну в 15 мл діоксану додавали розчин 0.01 моль відповідного хлорангі-

дриду в 20 мл діоксану. Залишали на 1 год. Реакційну суміш виливали в 100 мл води. Осад, що утворився, фільтрували та перекристалізували із суміші ДМФА – ацетатна кислота.

2-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-N-(5-бензилтіазол-2-іл)ацетамід 9a. Вихід 91 %. Т.пл. 229–231 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.50 с (1H, NH), 7.88 с (1H, =CH), 7.67 д (2H, $J = 6.1$ Hz, C_6H_5), 7.58 – 7.53 м (3H, C_6H_5), 7.30 – 7.19 м (6H, C_6H_5 , 4- $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 4.94 с (2H, CH_2), 4.07 с (2H, CH_2).

N-(5-бензилтіазол-2-іл)-2-[5-(4-метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід 9b. Вихід 86%. Тпл > 260 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.50 с (1H, NH), 7.85 с (1H, =CH), 7.57 д (2H, $J = 7.8$ Hz, C_6H_4), 7.39 д (2H, $J = 7.7$ Hz, C_6H_4), 7.34 – 7.16 м (6H, C_6H_5 , 4- $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 4.93 с (2H, CH_2), 4.07 с (2H, CH_2), 2.38 с (3H, CH_3).

N-(5-бензилтіазол-2-іл)-2-[5-(4-хлорбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід 9c. Вихід 88 %. Т.пл. 263–265 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.52 с (1H, NH), 7.91 с (1H, =CH), 7.72 д (2H, $J = 8.5$ Hz, C_6H_4), 7.66 д (2H, $J = 8.6$ Hz, C_6H_4), 7.36 – 7.18 м (6H, C_6H_5 , 4- $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 4.96 с (2H, CH_2), 4.09 с (2H, CH_2).

2-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-N-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]ацетамід 9d. Вихід 96 %. Т.пл. 231–233 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.48 с (1H, NH), 7.88 с (1H, =CH), 7.67 д (2H, $J = 7.0$ Hz, C_6H_5), 7.64 – 7.45 м (3H, C_6H_5), 7.24 с (1H, 4- $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 7.11 д (2H, $J = 8.2$ Hz, C_6H_4), 7.09 д (2H, $J = 8.0$ Hz, C_6H_4), 4.93 с (2H, CH_2), 4.01 с (2H, CH_2), 2.24 с (3H, CH_3).

2-[5-(4-Метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]ацетамід 9e. Вихід 96 %. Т.пл. 234–237 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.48 с (1H, NH), 7.84 с (1H, =CH), 7.57 д (2H, $J = 7.6$ Hz, C_6H_4), 7.39 д (2H, $J = 7.5$ Hz, C_6H_4), 7.25 с (1H, $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 7.11 (ш.с, 4H, C_6H_4), 4.93 с (2H, CH_2), 4.01 с (2H, CH_2), 2.37 с (3H, CH_3), 2.24 с (3H, CH_3).

2-[5-(4-Хлорбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]ацетамід 9f. Вихід 93 %. Т.пл. 234–236 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.49 с (1H, NH), 7.89 с (1H, =CH), 7.70 д (2H, $J = 8.5$ Hz, C_6H_4), 7.64 д (2H, $J = 8.5$ Hz, C_6H_4), 7.25 с (1H, 4- $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 7.12 д (2H, $J = 8.3$ Hz, MeC_6H_4), 7.09 д (2H, $J = 8.4$ Hz, MeC_6H_4), 4.93 с (2H, CH_2), 4.02 с (2H, CH_2), 2.25 с (3H, CH_3).

2-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-N-[5-(4-хлорбензил)-тіазол-2-іл]ацетамід 9g. Вихід 86 %. Т.пл. 252–254 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.52 с (1H, NH), 7.88 с (1H, =CH), 7.68 д (2H, $J = 6.0$ Hz, Ar), 7.60 – 7.54 м (3H, Ar), 7.35 д (2H, $J = 7.4$ Hz, Ar), 7.30 – 7.24 м (3H, Ar, 4- $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 4.94 с (2H, CH_2), 4.08 с (2H, CH_2).

N-[5-(4-хлорбензил)-тіазол-2-іл]-2-[5-(4-метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]ацетамід 9h. Вихід 93 %. Т.пл. 234–236 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.52 с (1H, NH), 7.85 с (1H, =CH), 7.57 д (2H, $J = 8.0$ Hz, MeC_6H_4), 7.39 д (2H, $J = 8.0$ Hz, MeC_6H_4), 7.35 д (2H, $J = 8.3$ Hz, C_6H_4), 7.30 – 7.25 м (3H, C_6H_4 , 4- $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 4.94 с (2H, CH_2), 4.08 с (2H, CH_2), 2.38 с (3H, CH_3).

2-[5-(4-Хлорбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-хлорбензил)-тіазол-2-іл]ацетамід 9i. Вихід 99 %. Т.пл. 241–243 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.53 с (1H, NH), 7.89 с (1H, =CH), 7.70 д (2H, $J = 8.6$ Hz, C_6H_4), 7.63 д (2H, $J = 8.6$ Hz, C_6H_4), 7.35 д (2H, $J = 8.3$ Hz, C_6H_4), 7.29 с (1H, 4- $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 7.27 д (2H, $J = 8.7$ Hz, C_6H_4), 4.94 с (2H, CH_2), 4.08 с (2H, CH_2).

3-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-N-(5-бензилтіазол-2-іл)пропіоамід 10a. Вихід 90 %. Т.пл. 240–242 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.11 с (1H, NH), 7.83 с (1H, =CH), 7.66 д (2H, $J = 7.2$ Hz, C_6H_5), 7.61 – 7.53 м (3H, Ar), 7.36 – 7.30 м (2H, Ar), 7.29 – 7.21 м (4H, Ar, 4- $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 4.33 т (2H, $J = 6.8$ Hz, CH_2N), 4.09 с (2H, PhCH_2), 2.82 т (2H, $J = 6.9$ Hz, CH_2N).

N-(5-бензилтіазол-2-іл)-3-[5-(4-метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропіоамід 10b. Вихід 86 %. Т.пл. 242–244 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.08 с (1H, NH), 7.77 с (1H, =CH), 7.54 д (2H, $J = 7.6$ Hz, C_6H_4), 7.37 д (2H, $J = 7.6$ Hz, C_6H_4), 7.33 – 7.17 м (6H, C_6H_5 , 4- $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 4.31 т (2H, $J = 6.5$ Hz, CH_2N), 4.06 с (2H, CH_2), 2.79 т (2H, $J = 6.5$ Hz, CH_2CO), 2.37 с (3H, CH_3).

N-(5-бензилтіазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропіоамід 10c. Вихід 89 %. Т.пл. 256–258 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.09 с (1H, NH), 7.82 с (1H, =CH), 7.67 д (2H, $J = 6.9$ Hz, C_6H_4), 7.62 д (2H, $J = 8.1$ Hz, C_6H_4), 7.30 д (2H, $J = 6.9$ Hz, C_6H_5), 7.28 – 7.17 м (4H, C_6H_5 , 4- $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 4.31 т (2H, $J = 7.3$ Hz, CH_2N), 4.07 с (2H, CH_2), 2.79 т (2H, CH_2CO).

3-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-N-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]пропіоамід 10d. Вихід 90 %. Т.пл. 232–234 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.07 с (1H, NH), 7.81 с (1H, =CH), 7.64 д (2H, $J = 6.7$ Hz, C_6H_5), 7.58–7.51 м (3H, C_6H_5), 7.20 с (1H, 4- $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 7.13 д (2H, $J = 7.9$ Hz, C_6H_4), 7.11 д (2H, $J = 7.9$ Hz, C_6H_4), 4.31 т (2H, $J = 6.6$ Hz, CH_2N), 4.01 с (2H, CH_2), 2.80 т (2H, $J = 6.4$ Hz, CH_2CO), 2.26 с (3H, CH_3).

3-[5-(4-Метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]пропіоамід 10e. Вихід 97 %. Т.пл. 239–241 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.06 с (1H, NH), 7.77 с (1H, =CH), 7.53 д (2H, $J = 7.8$ Hz, C_6H_4), 7.37 д (2H, $J = 7.9$ Hz, C_6H_4), 7.19 с (1H, 4- $\text{H}_{\text{тіазол}}$), 7.13 д (2H, $J = 7.8$ Hz, C_6H_4), 7.10 д (2H, $J = 7.7$ Hz, C_6H_4), 4.31 т (2H, $J = 6.8$ Hz, CH_2N), 4.01 с (2H, CH_2).

2.79 т (2H, J = 6.8 Hz, CH₂CO), 2.37 с (3H, CH₃), 2.26 с (3H, CH₃).

3-[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]пропіоамід 10f. Вихід 98 %. Т.пл. 257–259 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.07 с (1H, NH), 7.82 с (1H, =CH), 7.67 д (2H, J = 8.5 Hz, C₆H₄), 7.62 д (2H, J = 8.4 Hz, C₆H₄), 7.20 с (1H, 4-H_{тиазол}), 7.13 д (2H, J = 8.0 Hz, MeC₆H₄), 7.11 д (2H, J = 7.7 Hz, MeC₆H₄), 4.31 т (2H, J = 6.7 Hz, CH₂N), 4.01 с (2H, CH₂), 2.79 т (2H, J = 6.5 Hz, CH₂CO), 2.26 с (3H, CH₃).

3-(5-Бензиліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-N-[5-(4-хлоробензил)-тіазол-2-іл]пропіоамід 10g. Вихід 98 %. Т.пл. 245–247 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.11 с (1H, NH), 7.81 с (1H, =CH), 7.64 д (2H, J = 6.9 Hz, C₆H₅), 7.60 – 7.48 м (3H, C₆H₅), 7.36 д (2H, J = 8.2 Hz, C₆H₄), 7.28 д (2H, J = 8.2 Hz, C₆H₄), 7.23 с (1H, 4-H_{тиазол}), 4.32 т (2H, J = 6.9 Hz, CH₂N), 4.07 с (2H, CH₂), 2.80 т (2H, J = 6.9 Hz, CH₂CO).

N-[5-(4-хлоробензил)-тіазол-2-іл]-3-[5-(4-метилбензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]пропіоамід 10h. Вихід 72 %. Т.пл. 238–240 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.11 с (1H, NH), 7.77 с (1H, =CH), 7.54 д (2H, J = 7.9 Hz, MeC₆H₄), 7.38 д (2H, J = 7.9 Hz, MeC₆H₄), 7.36 д (2H, J = 8.2 Hz, C₆H₄), 7.28 д (2H, J = 8.2 Hz, C₆H₄), 7.22 с (1H, 4-H_{тиазол}), 4.31 т (2H, J = 6.9 Hz, CH₂N), 4.07 с (2H, CH₂), 2.80 т (2H, J = 6.8 Hz, CH₂CO), 2.37 с (3H, CH₃).

3-[5-(4-Хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-N-[5-(4-хлоробензил)-тіазол-2-іл]пропіоамід 10i. Вихід 99 %. Т.пл. 241–243 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.11 с (1H, NH), 7.81 с (1H, =CH), 7.67 д (2H, J = 8.6 Hz, C₆H₄), 7.62 д (2H, J = 8.5 Hz, C₆H₄), 7.36 д (2H, J = 8.3 Hz, C₆H₄), 7.28 д (2H, J = 8.1 Hz, C₆H₄), 7.23 с (1H, 4-H_{тиазол}), 4.31 т (2H, J = 6.8 Hz, CH₂N), 4.07 с (2H, CH₂), 2.80 т (2H, J = 7.1 Hz, CH₂CO).

Методика дослідження антимікробної активності

Антимікробну активність отриманих сполук вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових 96-лункових стерильних полістиролових планшет та мікротитраторів Такачі. Тест-штами бактерій вирощували протягом 18 – 20 год на скошеному м'ясо-пептонному агарі (МПА) при температурі +37° С. При вивченні чутливості штаму *B.subtilis* ATCC № 6633 використовували суспензію спор цієї бактерії. Грибки культивували в рідкому середовищі Сабуро 18 – 20 год при температурі +30° С. З отриманих культур готували суспензії з оптичною густиною 0.5 одиниці Макфарланда. Для цього використано денситометер DEN-1. Отримані вихідні суспензії розведені до робочої концентрації, яка була близькою до 1·10³ колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл, з використанням рідких поживних середовищ – поживного бульйону з пептоном (ПБ) (для бактерій) та рідкого середовища Сабуро (для грибків). З метою контролю правильності виготовлення робочих суспензій з них робили висіви на МПА (для бактерій) та на тверде середовище Сабуро (у випадку грибків) у чашках Петрі. Для кожної суспензії виконували два паралельні висіви. Чашки інкубувались при +37° С 18 – 20 год (для бактерій) та при +30° С 42 – 44 години (для грибків), після чого проводився підрахунок кількості колоній, які виростили, з наступним розрахунком концентрацій тест-штамів у робочих суспензіях.

У лунки одноразового стерильного полістиролового планшета вносили по 0.05 мл робочих суспензій. За допомогою титраторів Такачі готували розведення досліджуваних речовин від 1:1 (500 мкг/мл) до 1:256 (3,9 мкг/мл).

Планшети з тест-штамами бактерій інкубували у вологій камері при t° +37° С протягом 18 – 20 год, з тест-штамами грибків при t° +30° С протягом 42 – 44 год, після чого проведено облік результатів.

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА 5-(4-R-БЕНЗИЛ)-2-ТИАЗОЛИЛАМИДОВ 5-АРИЛИДЕНРОДАНИН-3-АЛКАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Д. А. Фролов¹, В. Я. Горишний², О. О. Блиндер³, Ю. В. Остапюк¹, В. С. Матийчук¹

Львовский национальный университет имени Ивана Франко¹

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого²

ГВУЗ Украины «Буковинский медицинский университет»³

matichyk@mail.lviv.ua

Цель работы. Синтез N-[5-(4-R-бензил)тиазол-2-ил]-2-[5-(4-R¹-бензилиден)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]ацетилпропионамидов с дальнейшим исследованием их антимикробной активности.

Материалы и методы. При выполнении экспериментальной части работы использованы традиционные методы органического синтеза. Спектры ЯМР полученных соединений снимались на приборе Varian VXR-400, растворитель DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Антимикробную активность полученных соединений изучали с помощью микрометода с использованием одноразовых 96-луночных стерильных полистироловых планшетов и микротитраторов Такача.

Результаты и обсуждение. Взаимодействием 5-(4-*R*-бензил)-1,3-тиазол-2-аминов **1a-c** с хлорангидридами (5-*R*¹-бензилиден-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил)уксусной **7a-c** и пропионовой кислот **8a-c** получен ряд новых амидов **9a-i** та **10a-i**. Исследована их антимикробная активность. Установлено, что соединения **9a** и **10h** обладают высокой активностью в отношении *S.aureus* ATCC № 25923.

Выводы. Впервые получен ряд *N*-[5-(4-*R*-бензил)тиазол-2-ил]-2-[5-(4-*R*¹-бензилиден)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]ацет- и пропионамидов, исследована *in vitro* их антимикробная активность. Найдены соединения, обладающие высокой активностью в отношении *S.aureus* ATCC № 25923.

Ключевые слова: тиазол; 2-тиоксотиазолидин-4-он; хлорарилрование; антимикробная активность.

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF 5-(4-R-BENZYL)THIAZOLYLAMIDES OF 5-ARYLIDENRHODANINE-3-ALKANECARBOXYLIC ACIDS

D. A. Frolov¹, V. Ya. Horishny², O. O. Blinde³, Yu. V. Ostapiuk¹, V. S. Matychuk¹

Ivan Franko Lviv National University¹

Danylo Halytsky Lviv National Medical University²

Bukovyna State Medical University³

matychuk@mail.lviv.ua

The aim of the work. Synthesis of 5-(4-*R*-benzyl)thiazol-2-yl]-2-[5-(4-*R*¹-benzylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]acet- and propionamides and study of their antimicrobial activity.

Materials and Methods. Traditional methods of organic synthesis during performing of experimental part were used. The ¹H and ¹³C NMR spectra of the synthesized compounds were recorded on a Varian VXR-400 instrument, DMSO-*d*₆ solvent, tetramethylsilane standard. The antimicrobial activity of the synthesized compounds was studied using a micromethod using single-use 96-well sterile polystyrene tablets and Takachi microtracters.

Results and Discussion. A row of novel *N*-[5-(4-*R*-benzyl) thiazol-2-yl]-2-[5-(4-*R*¹-benzylidene)-4-oxo-2-thioxotiazolidin-3-yl]acet- and propionamides were prepared by the reaction of 5-(4-*R*-benzyl)-1,3-thiazole-2-amines with (5-*R*¹-benzylidene-4-oxo-2-thioxotiazolidin-3-yl)acetic- and propionic acid chlorides. The antimicrobial activity of synthesized compounds was investigated. We established that compounds **9a** and **10h** showed activity against to *S.aureus* ATCC No. 25923.

Conclusions. A series of new *N*-[5-(4-*R*-benzyl)thiazol-2-yl]-2-[5-(4-*R*¹-benzylidene)-4-oxo-2-thioxotiazolidin-3-yl]acet- and propionamides and their *in vitro* antimicrobial activity was studied.

Compounds with high activity against to *S. aureus* ATCC No. 25923 were found.

Key words: 2-aminothiazole; 2-thioxothiazolidin-4-one; chloroarylation; antimicrobial activity.

Список літератури

1. Nevagi R. J. Biological and medicinal significance of 2-aminothiazoles / R. J. Nevagi // *Pharm. Let.* – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 134–150.
2. Das Debasis. Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry / Debasis Das, Papiya Sikdar, Moumita Bairagi // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 109. – P. 89–98.
3. Girish Kumar Gupta. Thiazole: A privileged scaffold in drug discovery / Girish Kumar Gupta, Vinod Kumar Walter de Gruyter GmbH & Co KG // *Chemical Drug Design.* – 2016. – 297 p.
4. Thiazole: A review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives / M. T. Chhabria, S. Patel, P. Modi [et al.] // *Curr. Top Med. Chem.* – Vol. 16, Iss. 26. – 2016. – P. 2841–2862.
5. Лекарственные средства / [М. Д. Машковский]. – М. : Новая волна, 2010. – 1216 с.
6. Tomasić T. Rhodanine as a privileged scaffold in drug discovery / T. Tomasić, L. P. Masic // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16, № 13. – P. 1596–1629.
7. Обушак Н. Д. Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования неопределенных соединений. X. 3-Арил-2-хлорпропанами – реагенты для синтеза производных 2-амино-1,3-тиазола / Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Р. Я. Васылышин и др. // *Журн. орган. хим.* – 2004. – Т. 40, Вып. 3. – С. 412–417; *Russ. J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 40, № 3. – P. 383–389.
8. Subhedar D. D. [Et₃NH][HSO₄] catalyzed efficient synthesis of 5-arylidene-rhodanine conjugates and their antitubercular activity / D. D. Subhedar, M. H. Shaikh, L. Nawale, et al. // *Research on Chemical Intermediates.* – 2016. – Vol. 42, № 8. – P. 6607–6626.
9. Synthesis and biological evaluation of 5-benzylidenerhodanine-3-acetic acid derivatives as AChE and 15-LOX inhibitors / N. Shafii, M. Khoobi, M. Amini [et al.] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 389–395.
10. Facile synthesis of 5-benzylidene rhodamine derivatives under microwave irradiation / J. Zhou, Y. Song, F. Zhu [et al.] // *Synthetic Communications.* – 2006. – Vol. 36, № 22. – P. 3297–3303.

References

1. Nevagi RJ. Biological and medicinal significance of 2-aminothiazoles. *Pharm. Let.* 2014;6(5):134-50.
2. Debasis Das, Papiya Sikdar, Moumita Bairagi. Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry. *Eur J Med Chem.* 2016;109(15): 89-98.
3. Girish Kumar Gupta, Vinod Kumar Walter de Gruyter GmbH & Co KG. Thiazole: A privileged scaffold in drug discovery. *Chemical Drug Design.* 2016:297.
4. Chhabria MT, Patel S, Modi P, Brahmkshatriya PS. Thiazole: A review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(26): 2841-62.
5. Mashkovsky MD. Medicinal products. [Лекарственные средства]. М.: Новая волна;2010: 1216. Russian.
6. Tomasić T, Masic LP. Rhodanine as a privileged scaffold in drug discovery. *Curr. Med. Chem.* 2009;16(13): 1596-629.
7. Obushak ND, Matiichuk VS, Vasylyshin RYa, Ostapyuk YuV. [Heterocyclic syntheses on the basis of arylation products of unsaturated compounds: X. 3-Aryl-2-chloropropanals as reagents for the synthesis of 2-amino-1,3-thiazole derivatives]. *Russ J Org Chem.* 2004;40(3): 383-9. Russian.
8. Subhedar DD, Shaikh MH, Nawale L, Yeware A, Sarkar D, Shingate BB. [Et₃NH][HSO₄] catalyzed efficient synthesis of 5-arylidene-rhodanine conjugates and their antitubercular activity. *Research on Chemical Intermediates.* 2016;42(8): 6607-26.
9. Shafii N, Khoobi M, Amini M, Sakhteman A, Nadri H, Moradi A, et al. Synthesis and biological evaluation of 5-benzylidenerhodanine-3-acetic acid derivatives as AChE and 15-LOX inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* 2015;30(3): 389-95.
10. Zhou JF, Song YZ, Zhu FX, Zhu YL. Facile synthesis of 5-benzylidene rhodamine derivatives under microwave irradiation. *Synthetic Communications.* 2006;36(22): 3297-303.

Отримано 11.07.2017