

С. А. Серков, Н. В. Сига́й, Н. Н. Костикова, П. В. Булатов, М. А. Епишина

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ ФЕНИЛТИО- И БЕНЗИЛСУЛЬФОНИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ 2-АМИНО-5-АЛКИЛ(АРИЛАЛКИЛ)-1,3,4-ТИАДИАЗОЛОВ

ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН), Москва, Россия, E-mail: sa_serkov@rambler.ru

Синтезирован ряд N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(фенилтио)ацетамидов и 2-(бензилсульфонил)-N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамидов, проверена их биологическая активность.

Ключевые слова: N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(фенилтио)ацетамиды; 2-(бензилсульфонил)-N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамиды; синтез; противомикробная активность.

Известно, что ряд производных 2-амино-5-алкил-1,3,4-тиадиазола являются биологически активными веществами [1–3]. Однако амиды 2-амино-5-алкил-1,3,4-тиадиазолов на основе фенилмеркаптоуксусной и бензилсульфонилюксусной кислот ранее не изучались.

Упоминание о возможной активности такого типа структур можно найти в работе [4], при этом сами соединения не синтезировались. В связи с этим нами получены вещества Ia – e и IIa – г и изучена их противомикробная активность.

При взаимодействии 2-амино-5-алкил(арилалкил)-1,3,4-тиадиазола с хлорангидридом фенилтиоуксусной кислоты и 2-амино-5-алкил-1,3,4-тиадиазола с хлорангидридом бензилсульфонилюксусной кислоты были получены соответствующие N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(фенилтио)ацетамиды (I) и 2-(бензилсульфонил)-N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамиды (II) (схема).

Исходные амины — производные 2-амино-1,3,4-тиадиазола — синтезированы известным способом [5] путём конденсации соответствующей кислоты и тиосемикарбазида в серной кислоте. Бензилсульфонилюксусная кислота получена по методу [6] окислением бензилтиоуксусной кислоты перекисью водорода, а её хлорангидрид — обработкой кислоты тионилхлоридом [7].

Синтез амидов I и II проводился в ацетонитриле в присутствии триэтиламина.

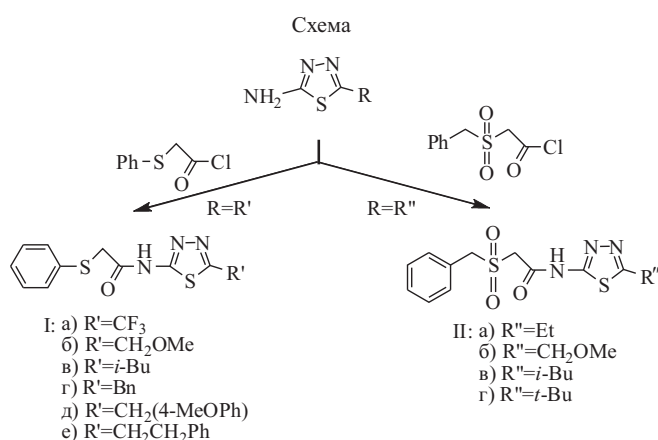


Таблица 1

Выходы и температуры плавления I, II

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
Ia	48	172 – 174	C ₁₁ H ₈ F ₃ N ₃ OS ₂
Iб	60	146 – 148	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂
Iв	68	175 – 177	C ₁₅ H ₁₉ N ₂ OS ₂
Iг	75	196 – 198	C ₁₇ H ₁₅ N ₂ OS ₂
Id	72	183 – 185	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂
Ie	69	174 – 175	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ OS ₂
IIa	34	251 – 253	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ S ₂
IIб	65	222 – 225	C ₁₃ H ₁₅ N ₄ O ₄ S ₂
IIв	38	215 – 218	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₂
IIг	67	246 – 249	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S ₂

Таблица 2

Данные ¹H ЯМР спектров I, ДМСО-d₆, δ, м.д.

Соединение	S-CH ₂ (с)	Ароматические протоны (м)	NH (уш. с.)	Другие протоны
Ia	3,95	7,17 – 7,40	13,40	–
Iб	4,00	7,15 – 7,40	12,68	3,35(с) CH ₂ OCH ₃ , 4,75 (с) CH ₂ OCH ₃
Iв	3,85	7,15 – 7,40	12,55	1,00(с) CH ₂ C(CH ₃) ₃ , 2,83 (с) CH ₂ C(CH ₃) ₃
Iг	3,87	7,15 – 7,40	12,60	4,30(с) CH ₂ Ph
Id	3,85	6,80 – 7,40	12,52	2,98 (с) CH ₂ (4-CH ₃ OPh), 4,22 (с) CH ₂ (4-CH ₃ OPh)
Ie	3,98	7,15 – 7,40	12,63	3,00 (с) CH ₂ CH ₂ Ph, 3,30 (с) CH ₂ CH ₂ Ph

Данные ^1H ЯМР спектров II, ДМСО- d_6 , δ , м.д.

Соединение			Ароматические протоны (м)	NH (уш. с.)	Другие протоны
IIa	4,30	4,62	7,35 – 7,50	12,85	1,38(т) CH_2CH_3 , 3,05 (к) CH_2CH_3
IIб	4,32	4,65	7,37 – 7,50	13,05	3,42(с) CH_2OCH_3 , 4,78 (с) CH_2OCH_3
IIв	4,30	4,65	7,37 – 7,48	12,90	1,01(д) $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 2,09 (м) $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 2,89 (д) $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
IIг	4,38	4,70	7,35 – 7,48	12,95	1,42 (с) $\text{C}(\text{CH}_3)_3$

Строение целевых структур подтверждено данными ПМР-спектроскопии и элементного анализа.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 МГц в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт TMS.

Общая методика синтеза (N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(фенилтио)ацетамидов (I) и 2-(бензилсульфонил)-N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамидов (II)

К смеси 5 ммоль 5-алкил- или 5-арилалкил-2-амино-1,3,4-тиадиазола и 5 ммоль триэтиламина в 10 мл сухого ацетонитрила при перемешивании на магнитной мешалке добавляют 5 ммоль хлорангидрида соответствующей кислоты. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре без перемешивания в течение 5 дней. По истечении срока выдержки реакционную смесь разбавляют 70 мл воды, осадок отфильтровывают, далее осадок промывают последовательно 10 мл 3 % раствора соды, 10 мл воды, 10 мл 5 % раствора соляной кислоты, 10 мл воды, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Экспериментальная биологическая часть

Исследования новых химических соединений проведены в Межвузовской зональной лаборатории био-

логически активных веществ ЕНИ при ПермГУ (лицензия ГСЭН 1.58.7 от 26.02.02 МЗ РФ) на 2 штаммах условно-патогенных культур *E. coli* и *St. aureus* по методу двукратных серийных разведений [8] под руководством зав. лабораторией И. О. Белевич.

Проведённые исследования показали, что соединения IIв и IIг проявили ингибирующее действие в отношении *St. aureus* в концентрациях 125 и 500 мкг/мл соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства: пособие для врачей*, Новая волна, Москва (2005), сс. 505, 827.
2. A. Berry, P. F. Cirillo, E. R. Hickey, et al., Patent US2008 / 39464 A1 (2008).
3. I. E. Marx, E. F. Dimauro, J. Human and M. W. Martin, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, **19**(1), 31 – 35 (2009).
4. Заявка на патент US2009 / 0163545; Chem. Abstr. 151:92846 (2009).
5. P. Mishra, A. K. Shakya, R. H. Agrawal, and G. K. Patraik, *J. Ind. Chem. Soc.*, **67**(6), 520 – 521 (1990).
6. A.-M. A. Abdel-Wahab, A. M. El-Khawaga, M. F. El-Zohry, and A. A. Khalef, *Phosphorus Sulfur Rel. Elements*, **19**, 31 – 44 (1984).
7. R. Lesser, A. Mehrander, *Chem. Berichte*, **56**(7), 1942 – 48 (1923).
8. Г. И. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), с. 101.

Поступила 11.01.13

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF AMIDES OF PHENYLTHIO- AND BENZYL SULFONYLACETIC ACIDS SYNTHESIZED FROM 2-AMINO-5-ALKYL(ARYLALKYL)-1,3,4-THIADIAZOLES

S. A. Serkov*, N. V. Sigai, N. N. Kostikova, P. V. Bulatov and M. A. Epishina

Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia;

* e-mail: sa serkov@rambler.ru

A series of N-(5-alkyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(phenylthio)acetamides (I) and 2-(benzylsulfonyl)-N-(5-alkyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamides (II) have been synthesized using reactions of phenylthio- and benzylsulfonylacetic acids with 2-amino-5-alkyl(arylalkyl)-1,3,4-thiadiazoles. The proposed structures are confirmed by ^1H NMR spectroscopy. Results of investigation of the antimicrobial activity of the synthesized compounds are presented.

Keywords: N-(5-alkyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(phenylthio)acetamides; 2-(benzylsulfonyl)-N-(5-butyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamides, synthesis, antimicrobial activity