

Б. С. Зименковский¹, Р. В. Куцык³, Р. Б. Лесык¹,
В. С. Матийчук², Н. Д. Обушак², Т. И. Ключфинская³

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ 2,4-ДИОКСОТИАЗОЛИДИН-5-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

¹ Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого;

² Львовский национальный университет имени Ивана Франко;

³ Ивано-Франковская государственная медицинская академия; Украина

Изучена противомикробная активность амидов 2,4-диоксотиазолидин-5-уксусной кислоты и их 3-замещенных аналогов. Эту кислоту получали эффективным одностадийным методом: взаимодействием тиомочевины с малеиновым ангидридом в среде соляной кислоты. Наиболее высокой противостафилококковой активностью обладают N-[5-(R-бензил)тиазол-2-ил]-2-(2,4-диоксотиазолидин-5-ил)ацетамиды.

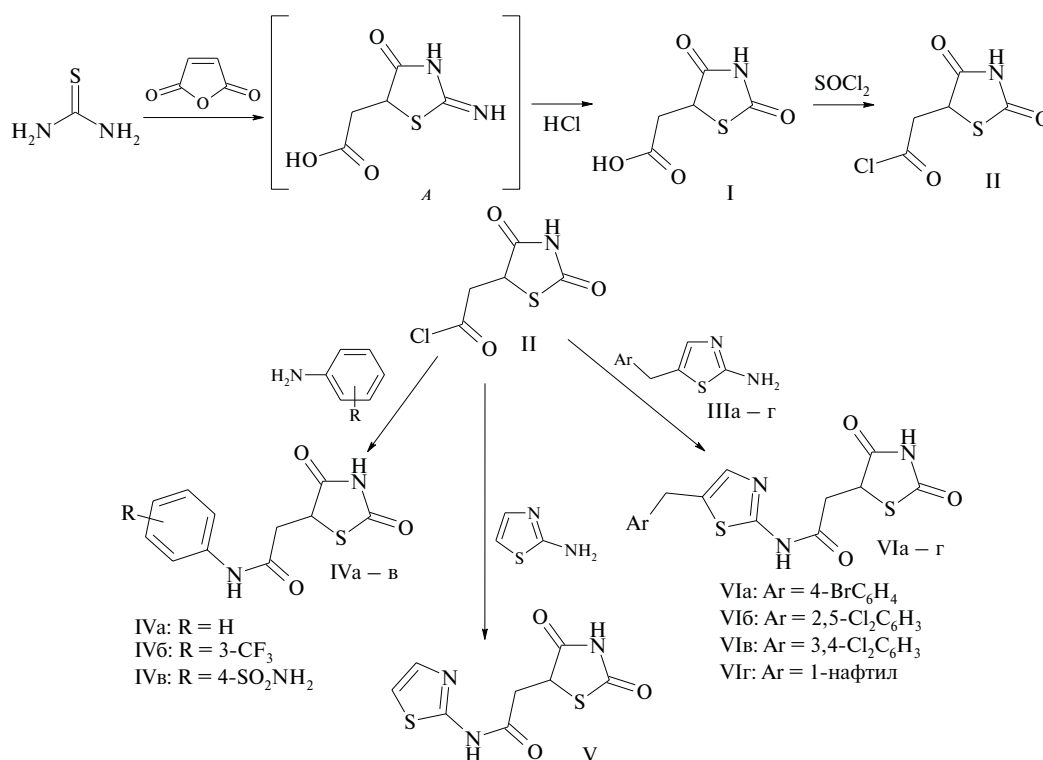
Тиазолидиновый цикл присутствует в структурах многих лекарственных препаратов, включая антибактериальные и противовирусные средства [1 – 5].

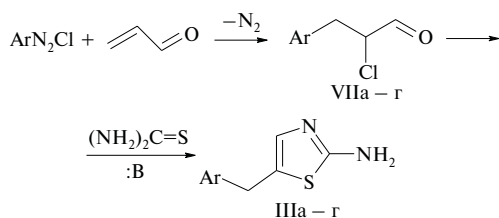
В настоящем сообщении описан синтез амидов 2,4-диоксотиазолидин-5-уксусной кислоты и их 3-замещенных аналогов, а также приведены результаты исследования их противомикробной активности на клинических изолятах, характеризующихся полиантибиотикорезистентностью.

Нами разработан эффективный одностадийный метод синтеза 2,4-диоксотиазолидин-5-уксусной кислоты I. Взаимодействие тиомочевины с малеиновым ангидридом проводили в среде концентрированной соляной кислоты. Промежуточно образующаяся 2-ими-

но-4-оксотиазолидин-5-уксусная кислота (A) не выделялась и в условиях реакции поддавалась гидролизу. Учитывая простоту выполнения синтеза, а также высокий выход и чистоту целевого продукта метод имеет существенные преимущества перед известным [6]. Взаимодействием с тионилхлоридом кислота I превращена в соответствующий хлорангидрид II, который использован для синтеза амидов IV – VI.

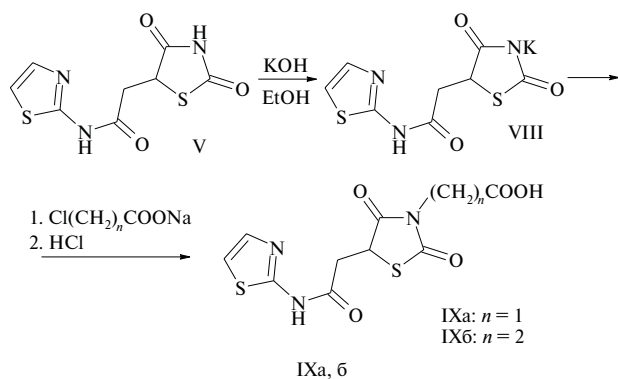
Замещенные 5-бензил-2-аминотиазолы IIIa – г получены по ранее разработанному методу [7]. Исходя из ароматических солей диазония и акролеина синтезировали α-галогенальдегиды VIIa – г, которые последовательной обработкой тиомочевинной и водным аммиаком превращены в аминотиазолы IIIa – г.





III, VIIa: Ar = 4-BrC₆H₄
 III, VIIб: Ar = 2,5-Cl₂C₆H₃
 III, VIIв: Ar = 3,4-Cl₂C₆H₃
 III, VIIг: Ar = 1-нафтил

Атом водорода в положении 3 тиазолидинового цикла синтезированных амидов проявляет кислотные свойства и при взаимодействии с основаниями образует устойчивые соли, что обусловлено возможностью делокализации отрицательного заряда атомами кислорода. С целью получения водорастворимых субстанций синтезирована калиевая соль VIII, которая использована в реакциях алкилирования монохлоруксусной и β-хлорпропионовой кислотами по схеме:



Экспериментальная химическая часть

ПМР-спектры (δ, м.д.; J, Гц) записаны на спектрофотометре Varian VXR-300 с рабочей частотой 300 МГц, растворитель — DMSO-d₆, внутренний стандарт — ГМДС. Данные элементного анализа (N, S) соответствуют вычисленным значениям.

2,4-Диоксотиазолидин-5-уксусная кислота (I). Смесь 15,2 г (0,2 моль) тиомочевины и 19,6 г (0,2 моль) малеинового ангидрида в 50 мл концентрированной соляной кислоты кипятят в течение 5 ч. Осадок, выделившийся при охлаждении реакционной смеси, отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из воды. Выход 75 %, т.пл. 167 – 169 °С. ПМР-спектр: 2,97 дд (1H, CH₂, ²J 17,4, ³J 7,5); 3,05 дд (1H, CH₂, ³J 5,1); 4,65 м (1H, CH); 11,95 с (1H, NH); 12,64 с (1H, COOH). По данным [6] т.пл. 168 °С.

2,4-Диоксотиазолидин-5-ацетилхлорид (II). Смесь 8,75 г (0,05 моль) кислоты I и 11,9 г тионилхлорида в 30 мл диоксана нагревают 0,5 ч. После охлаждения добавляют 100 мл гексана. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола. Выход 72 %, т.пл. 119 – 120 °С.

3-Арил-2-хлорпропаналя (VIIa – г). В трехгорлую колбу, которая снабжена мешалкой, капельной ворон-

кой и счетчиком пузырьков вносят 13,5 мл (0,2 моль) акролеина, 10 г CuCl₂ · 2H₂O и 50 мл ацетона. При хорошем перемешивании из капельной воронки постепенно прибавляют охлажденный раствор 0,2 моль хлорида аренидазония. После окончания выделения азота органический слой отделяют, водный экстрагируют хлороформом и сушат MgSO₄. Растворитель упаривают, а остаток перегоняют в вакууме.

3-(4-Бромфенил)-2-хлорпропаналя (VIIa). Выход 41 %, т.кип. 172 °С/3 мм рт.ст., n_D²⁰ 1,5801.

3-(2,5-Дихлорфенил)-2-хлорпропаналя (VIIб). Выход 46 %, т.кип. 170 °С/3 мм рт.ст., n_D²⁰ 1,5790.

3-(3,4-Дихлорфенил)-2-хлорпропаналя (VIIв). Выход 56 %, т.кип. 178 °С/3 мм рт.ст., n_D²⁰ 1,5779.

3-(1-Нафтил)-2-хлорпропаналя (VIIг) [7]. Выход 44 %, т.кип. 135 °С/2 мм рт.ст., n_D²⁰ 1,6156.

Замещенные 2-амино-5-бензилтиазолы (IIIa – г). Смесь 0,8 г (10 ммоль) тиомочевины и 10 ммоль соответствующего альдегида VIIa – г в 10 мл этанола кипятят на протяжении 1,5 – 2 ч. После охлаждения к реакционной смеси прибавляют 100 мл воды и подщелачивают водным аммиаком. Образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из CCl₄.

2-Амино-5-(4-бромбензил)тиазол (IIIa). Выход 84 %, т.пл. 123 – 125 °С. ПМР-спектр: 3,86 с (2H, CH₂), 6,61 с (2H, NH₂), 6,64 с (1H, 4-Н тиазола), 7,15 д и 7,42 д (4H, C₆H₄, J 8,1).

2-Амино-5-(2,5-дихлорбензил)тиазол (IIIб). Выход 85 %, т.пл. 124 – 125 °С. Спектр ПМР: 3,98 с (2H, CH₂), 6,69 с (2H, NH₂), 6,67 с (4-Н тиазола), 7,26 дд (1H, C₆H₃, ⁴J 2,4, ³J 8,7), 7,34 д (1H, C₆H₃, ⁴J 2,4), 7,40 д (1H, C₆H₃, ³J 8,7).

2-Амино-5-(3,4-дихлорбензил)тиазол (IIIв). Выход 83 %, т.пл. 92 – 94 °С. ПМР-спектр: 3,90 с (2H, CH₂), 6,67 с (3H, NH₂, 4-Н тиазола), 7,17 дд (1H, C₆H₃, ⁴J 1,8, ³J 8,4), 7,40 д (1H, C₆H₃), 7,47 д (1H, C₆H₃, ³J 8,4).

2-Амино-5-(1-нафтилметил)тиазол (IIIг) [7]. Выход 75 %, т.пл. 180 – 181 °С. ПМР-спектр: 4,40 с (2H, CH₂), 6,70 с (2H, NH₂), 6,76 с (1H, 4-Н тиазола), 7,35 – 8,30 м (7H, C₁₀H₇).

Амиды 2,4-диоксотиазолидин-5-уксусной кислоты (IVa – в, V, VIa – г). К раствору 10 ммоль соответствующего амина и 1 мл триэтиламина в 10 мл безводного диоксана прибавляют 1,93 г (10 ммоль) хлорангидрида II в 10 мл диоксана. Нагревают до кипения. После охлаждения смешивают со 100 мл воды, отфильтровывают образовавшийся осадок и перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

N-Фенил-2-(2,4-диоксотиазолидин-5-ил)ацетамид (IVa). Выход 62 %, т.пл. 207 – 209 °С (BuOH). ПМР-спектр: 3,07 дд (1H, CH₂, ²J 17,4, ³J 10,5); 3,23 дд (1H, CH₂; ³J 3,9); 4,72 м (1H, CH); 7,07 т, 7,31 т, 7,55 д (5H, Ph); 10,15 с (1H, NH); 12,01 с (1H, NH тиазолидина).

N-(3-Трифторметилфенил)-2-(2,4-диоксотиазолидин-5-ил)ацетамид (IVб). Выход 55 %, т.пл. 157 – 158 °С (EtOH-H₂O).

N-(4-Сульфамилфенил)-2-(2,4-диоксотиазолидин-5-ил)ацетамид (IVв). Выход 44 %, т.пл. 220 –

221 °С (AcOH). ПМР-спектр: 3,00 дд (1H, CH₂, ²J 17,0, ³J 10,0); 3,25 дд (1H, CH₂, ³J 4,2); 4,55 м (1H, CH); 7,00 с (2H, NH₂); 7,65 д, 7,75 д (4H, Ar); 10,30 с (1H, NH); 11,85 с (1H, NH тиазолидина).

N-(Тиазол-2-ил)-2-(2,4-диоксотиазолидин-5-ил)-ацетамид (V). Выход 58 %, т.пл. 242 – 244 °С (AcOH). ПМР-спектр: 3,05 дд (1H, CH₂, ²J 17,6, ³J 10,3); 3,30 дд (1H, CH₂, ³J 4,4); 4,55 м (1H, CH); 6,95 д, 7,32 д (2H, 4-Н и 5-Н тиазола); 11,85 с (1H, NH); 12,25 с (1H, NH тиазолидина).

N-[5-(4-Бромбензил)тиазол-2-ил]-2-(2,4-диоксотиазолидин-5-ил)ацетамид (VIa). Выход 50 %, т.пл. > 270 °С (EtOH-DMF). ПМР-спектр: 3,12 дд (1H, CH₂CH, ²J 17,6, ³J 8,4), 3,28 дд (1H, CH₂CH, ³J 3,2), 4,06 с (2H, CH₂) 4,74 дд (1H, CH), 7,21 с (1H, 4-Н тиазола), 7,25 д (2H, C₆H₄, J 10,0 Гц), 7,49 д (2H, C₆H₄), 12,05 с (1H, NH), 12,22 с (1H, NH).

N-[5-(2,5-Дихлорбензил)тиазол-2-ил]-2-(2,4-диоксотиазолидин-5-ил)ацетамид (VIб). Выход 47 %, т.пл. > 270 °С (EtOH-DMF). ПМР-спектр: 3,13 дд (1H, CH₂CH, ²J 17,2, ³J 8,8), 3,29 дд (1H, CH₂CH, ³J 4,0), 4,18 с (2H, CH₂), 4,75 дд (1H, CH), 7,28 с (1H, 4-Н тиазола), 7,37 м (1H, 4-Н_{Ar}), 7,49 д (1H, 3-Н_{Ar}, ³J 8,0), 7,54 д (1H, 6-Н_{Ar}, ⁴J 2,4), 12,06 с (1H, NH), 12,26 с (1H, NH).

N-[5-(3,4-Дихлорбензил)тиазол-2-ил]-2-(2,4-диоксотиазолидин-5-ил)ацетамид (VIв). Выход 55 %, т.пл. > 270 °С (EtOH-DMF). ПМР-спектр: 3,13 дд (1H, CH₂CH, ²J 17,2, ³J 9,2), 3,30 дд (1H, CH₂CH, ³J 3,2 Гц), 4,10 с (2H, CH₂), 4,75 дд (1H, CH), 7,26 д (1H, 6-Н_{Ar}, ³J 8,4), 7,29 с (1H, 4-Н тиазола), 7,54 – 7,59 м (2H, 2,5-Н_{Ar}), 12,05 с (1H, NH), 12,24 с (1H, NH).

N-[5-(1-Нафтилметил)тиазол-2-ил]-2-(2,4-диоксотиазолидин-5-ил)ацетамид (VIг). Выход 44 %, т.пл. > 270 °С (EtOH-DMF). ПМР-спектр: 3,08 дд (1H, CH₂CH, ²J 17,2, ³J 8,8), 3,25 дд (1H, CH₂CH, ³J 4,0), 4,55 с (2H, CH₂), 4,70 дд (1H, CH), 7,30 с (1H, 4-Н тиазола), 7,47 – 7,57 м (4H, C₁₀H₇), 7,84 м (1H, C₁₀H₇), 7,94

м (1H, C₁₀H₇), 8,14 д (1H, C₁₀H₇, ³J 7,2), 12,02 с (1H, NH), 12,17с (1H, NH).

Калиевая соль N-(тиазол-2-ил)-2-(2,4-диоксотиазолидин-5-ил)ацетамида (VIII). Суспензию 1,51 г (5,9 ммоль) амида V в 10 мл метанола обрабатывают 0,4 г (7 ммоль) KOH в 6 мл метанола. Через 2 ч осадок отфильтровывают, промывают спиртом и эфиром. Выход 93 %, т.пл. 224 – 225 °С.

[2,4-Диоксо-5-(тиазол-2-илкарбамоилметил)-1,3-тиазолидин-3-ил]уксусная кислота (IXa). Смеси 6 г (0,02 моль) соли VIII и 0,03 моль хлорацетата натрия, образованного взаимодействием 2,8 г (0,03 моль) хлоруксусной кислоты и 1,2 г (0,03 моль) NaOH в 8 мл воды, кипятят 5 ч в 40 мл этанола. Образовавшийся раствор разводят 40 мл воды и подкисляют разведенной HCl до pH = 3. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают спиртом и эфиром. Перекристаллизовывают из смеси этанол – ДМФА. Выход 47 %, т.пл. 246 – 247 °С. ПМР-спектр: 3,07 дд (1H, CH₂, ²J 17,6, ³J 10,3); 3,45 дд (1H, CH₂, ³J 4,4); 4,20 с (2H, NCH₂CO); 4,86 дд (1H, CH); 7,13 д, 7,41 д (2H, 5-Н и 4-Н тиазола); 12,41 ш.с (2H, NH, COOH).

3-[2,4-Диоксо-5-(тиазол-2-илкарбамоилметил)-1,3-тиазолидин-3-ил]пропионовая кислота (IXб) получена по аналогичной методике. Выход 40 %, т.пл. > 250 °С (DMF-EtOH). ПМР-спектр: 2,51 т (2H, CH₂CO), 3,73 т (2H, NCH₂); 3,10 дд (1H, CH₂, ²J 17,6, ³J 10,3); 3,39 дд (1H, CH₂, ³J 4,4); 4,70 м (1H, CH); 7,12 д, 7,41 д (2H, 5-Н и 4-Н тиазола); 12,32 ш.с (2H, NH, COOH).

Экспериментальная биологическая часть

Изучена противомикробная активность синтезированных амидов 2,4-диоксотиазолидин-5-уксусной кислоты методом диффузии в агар. Растворы соединений (0,1 % раствор) в этаноле и 12,5 % водном растворе DMSO вносили в лунки агара на чашке Петри. Опре-

Противомикробная активность соединений I, IVa – в, V, VIa – г, VIII, IXa, б

Соединение	Диаметр зон угнетения роста, мм					
	MSSA	MRSA	MRSE	<i>E. coli</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Pr. vulgaris</i>
I	–	–	–	[5,0 ± 2,0]	–	–
IVa	–	6,3 ± 1,3	–	–	–	–
IVб	5,5 ± 2,8	5,5 ± 3,7	–	–	–	5,0 ± 2,5
IVв	–	–	–	–	–	–
V	–	–	–	–	–	–
VIa	[7,5 ± 1,2]	8,2 ± 0,8	5,7 ± 2,7	–	–	–
VIб	6,0 ± 2,5	[5,0 ± 2,0]	–	–	–	–
VIв	[6,3 ± 1,6]	6,0 ± 0,8	–	6,3 ± 1,3	[6,3 ± 1,3]	–
VIг	[6,0 ± 3,3]	[6,3 ± 2,2]	–	5,0 ± 1,6	5,0 ± 2,5	–
VIII	–	–	–	–	–	–
IXa	–	–	–	5,2 ± 2,9	–	–
IXб	–	[5,0 ± 2,5]	–	5,2 ± 2,9	–	–
Хлоргексидин	13,5 ± 0,6	13,6 ± 0,2	15,0 ± 0,3	7,6 ± 0,5	4,4 ± 0,2	–

Примечания: 1. В квадратных скобках указаны диаметры зон частичного угнетения роста микроорганизмов; 2. Прочерк в таблице означает отсутствие активности; 3. Относительно *Haffnia alvei* и *Candida albicans* все изученные соединения не активны.

деляли диаметр зоны задержки роста микроорганизмов. В качестве тест-микроорганизмов были использованы клинические изоляты условно-патогенных бактерий: *Staphylococcus aureus* — метициллин-чувствительный (MSSA) и метициллин-резистентный (MRSA) штаммы, *Staphylococcus epidermidis* — метициллин-резистентный (MRSE) штамм, а также полирезистентные к антибиотикам штаммы *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Haffnia alvei* и *Candida albicans*. В качестве препарата сравнения использован хлоргексидин (0,05 % раствор). В контрольных лунках, в которые вносили растворители этанол и 12,5 % DMSO, угнетения роста тест-культур не наблюдалось.

Установлено, что среди изученных веществ наиболее активные соединения VIa – г уступают по силе антимикробного действия хлоргексидину (таблица).

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 2,4-DIOXOTHIAZOLIDINE-5-ACETIC ACID AMIDES

B. S. Zimenkovskii¹, R. V. Kutsyk², R. B. Lesyk¹, V. C. Matyichuk³, N. D. Obushak³, and T. I. Klyufinskaya²

¹ Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine;

² Ivano-Frankivsk State Medical Academy, Ivano-Frankivsk, Ukraine;

³ Lviv National University, Lviv, Ukraine

The antimicrobial activity of 2,4-dioxothiazolidine-5-acetic acid amides and their 3-substituted analogs has been studied. The initial acid was obtained by effective one-pot method using the reaction of thiourea with maleic anhydride in hydrochloric acid. The highest anti-staphylococcal activity was exhibited by N-[5-(R-benzyl)thiazol-2-yl]-2-(2,4-dioxothiazolidin-5-yl)acetamides.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Negwer, H.-G. Scharnow, *Organic-chemical drugs and their synonyms*, Wiley-VCH (2001).
2. *The Merck index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*, Merck & Co., Inc, New York (2001).
3. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, 2, Новая волна, Москва (2000).
4. *Drug Evaluations Annual*, American Medical Association (1994).
5. S. P. Singh, S. S. Parmar, K. Raman, V. I. Stenberg, *Chem. Rev.*, **81**(2), 175 – 203 (1981).
6. R. Deghengni and G. Daneault, *Can. J. Chem.*, **38**, 1255 – 1260 (1960).
7. Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Н. И. Ганущак, *Ж. орган. химии*, **33**(7), 1081 – 1083 (1997).
8. А. П. Красильников, *Справочник по антисептике*, Высшая школа, Минск (1995).

Поступила 27.02.03