

В. М. Цялковский¹, Р. В. Куцык², В. С. Матийчук¹, Н. Д. Обушак¹,
Т. И. Ключфинская²

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 5-(R¹-БЕНЗИЛ)-2-(R-БЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗОНО)-3- ФУРФУРИЛ-4-ТИАЗОЛИДИНОВ

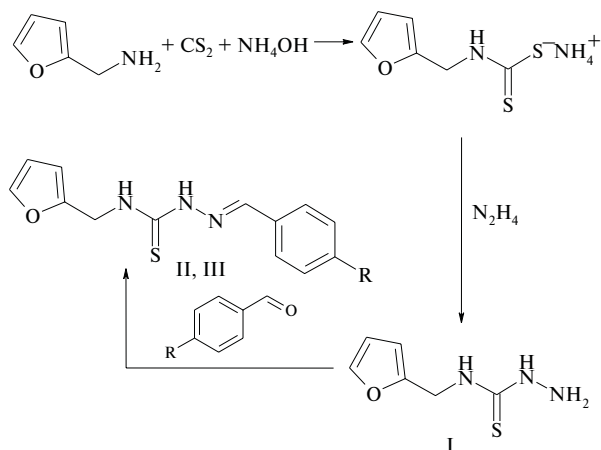
¹ Львовский национальный университет имени Ивана Франко;

² Ивано-Франковская государственная медицинская академия

Показано, что эфиры 3-арил-2-бромпропионовых кислот реагируют с фурфурилтиосемикарбазонами бензальдегида и 4-хлорбензальдегида с образованием 5-(R¹-бензил)-2-(4-R-бензилиденгидразон)-3-фурфурил-4-тиазолидинонов (R = H, 4-Cl 1R¹ = 4-Me, 4-F, 4-Cl). Изучена противомикробная активность синтезированных соединений. Установлено, что активностью обладают препараты с R¹ = Me. Замена метильной группы галогеном приводит к потере активности.

Производные 4-тиазолидинона обладают широким спектром биологической активности [1 – 3]. Наиболее доступными среди производных 4-тиазолидинона являются незамещенные в положении 5 и 5-R-бензилидензамещенные 4-тиазолидиноны [1, 4]. Получение 5-алкил(арил)производных связано, как правило, с использованием труднодоступных исходных соединений или многостадийностью синтеза.

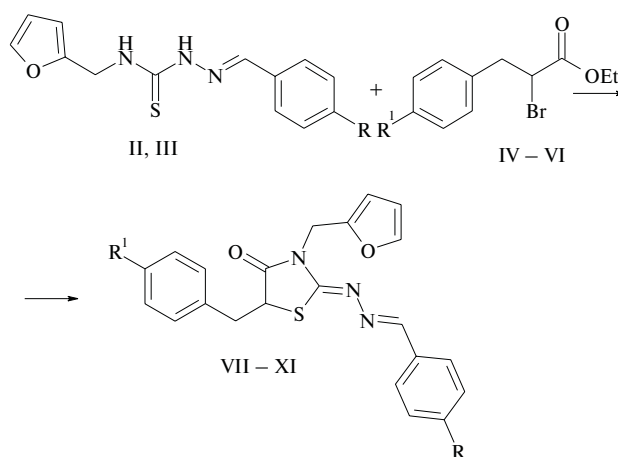
Ранее [5 – 7] мы разработали препаративно удобный метод синтеза 2-замещенных 5-бензил-4-тиазолидинонов циклизацией этил(2-бром-3-арил)пропаноатов с S,N-нуклеофилами. Применяя этот подход в настоящей работе, мы получили соединения, содержащие фурановый и тиазолидиноновый циклы, и изучили их антимикробные свойства. Для этого по методике [8] был получен 4-фурфурилтиосемикарбазид I, который взаимодействием с ароматическими альдегидами превращен в соответствующие тиосемикарбазоны II, III. Установлено, что они легко реагируют с этиловыми эфирами 2-бром-3-арилпропановой кислоты IV – VI, которые получены по методике, описанной в работе [5].



II: R = H; III: R = Cl

На первой стадии реакции происходит алкилирование тиосемикарбазонов по атому серы. Изотиуриониевые соли, которые при этом образовывались, в условиях реакции претерпевали циклизацию. В результате

реакции выделены 5-(R¹-бензил)-2-(R-бензилиденгидразон)-3-фурфурил-4-тиазолидиноны VII – XI.



IV: R¹ = F; V: R¹ = Cl; VI: R¹ = Me;

VII: R = H, R¹ = F; VIII: R = H, R¹ = Me; IX: R = Cl, R¹ = F; X: R = Cl, R¹ = Cl; XI: R = Cl, R¹ = Me.

Регионаправленность циклизации отвечает литературным данным, касающимся синтеза незамещенных в положении 5 4-тиазолидинонов (использование хлоруксусной кислоты), [1, 4, 8]: цикл образуется с участием атома азота, связанного с фурфурильным заместителем. Полученные соединения — светло-желтые вещества, растворимые в ДМФА и горячей уксусной кислоте. Их строение подтверждается данными ПМР-спектроскопии. В спектрах, кроме сигналов ароматических протонов, имеются синглеты протонов групп NCH₂ и CH=N и сигналы фрагмента CH₂CH. Последние образуют спиновую систему АВХ и проявляются как три дублета дублетов.

Установлено, что соединения VII, IX, X индифферентны по отношению к использованным штаммам бактерий (табл. 1), соединения VIII и XI проявили антимикробные свойства. Отметим, что замена метильной группы галогеном (R¹) приводит к потере активности.

Антимикробная активность 5-(R¹-бензил)-2-(4-R-бензилиденгидразоно)-3-фурфурил-4-тиазолидинонов

Соединение	Диаметр зоны угнетения роста, мм					
	MSSA	MRSA	MSSE	MRSE	<i>E. coli</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>
VII	–	–	–	–	–	–
VIII	5,0 ± 2,5	6,0 ± 0,8	–	–	5,7 ± 0,7	6,3 ± 1,3
IX	–	–	–	–	–	–
X	–	–	–	–	–	–
XI	5,0 ± 2,5	–	–	5,5 ± 2,9	–	–
Хлоргексидин	13,5 ± 0,6	13,6 ± 0,2	15,0 ± 0,3	14,8 ± 0,3	7,6 ± 0,5	–
Бетадин (повидон-йодид)	8,5 ± 0,2	7,9 ± 0,2	8,2 ± 0,2	7,2 ± 0,4	5,1 ± 0,4	–

Экспериментальная химическая часть

ПМР-спектры (δ , м.д.) записаны на приборе Bruker (400 МГц), растворитель — ДМСО-*d*₆.

Фурфурилтиосемикарбазид (I) получен по методике, приведенной в [8].

4-Фурфурилтиосемикарбазон бензальдегида (II). К раствору 10,3 г 4-фурфурилтиосемикарбазиды I (0,06 моль) и 6,4 г бензальдегида (0,06 моль) в этаноле прибавляют 2–3 капли пиперидина, смесь нагревают 1 ч с обратным холодильником на водяной бане, охлаждают, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 10,6 г (68 %), т.пл. 130 °С.

4-Фурфурилтиосемикарбазон 4-хлорбензальдегида (III) получают аналогично. Выход 15,9 г (90 %), т.пл. 153 °С.

Эфиры 2-бром-3-арилпропановых кислот IV–VI получены по методике, приведенной в работе [5].

Этиловый эфир 2-бром-3-(4-фторфенил)пропановой кислоты (IV). Выход 48 %, т.кип. 138–140 °С/2 мм рт.ст., n_D^{20} 1,5406.

Этиловый эфир 2-бром-3-(4-хлорфенил)пропановой кислоты (V). Выход 60 %, т.кип. 142–143 °С/2 мм рт.ст., n_D^{20} 1,5391.

Этиловый эфир 2-бром-3-(4-толил)пропановой кислоты (VI). Выход 42 %, т.кип. 149 °С/2 мм рт.ст., n_D^{20} 1,5343.

5-(4-Фторбензил)-2-бензилиденгидразоно-3-фурфурил-4-тиазолидинон (VII). 2,59 г (0,01 моль) тиосемикарбазона II, 2,75 г (0,01 моль) эфира IV и 0,82 г (0,01 моль) ацетата натрия кипятят в 25 мл этанола в течение 4 ч. Реакционную смесь выливают в воду, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают несколько раз водой и перекристаллизовывают из этанола. Выход 2,44 г (60 %), т.пл. 136 °С. C₂₂H₁₈FN₃O₂S. Спектр ЯМР ¹H: 3,05 д.д (1H, J 14,4/8,8 Гц, CH₂), 3,42 д.д (1H, J 4,4 Гц, CH₂), 4,63 д.д (1H, CH), 4,90 с (2H, NCH₂), 6,28 д (1H, J 3,6 Гц, 3-Н фуран), 6,35 д.д (1H, J 2,0/3,2 Гц, 4-Н фуран), 7,02 м (2H, C₆H₄), 7,27 д.д (2H, C₆H₄), 7,41 м (3H, C₆H₅: 3,4,5-Н), 7,48 д (1H, J 2,0 Гц, 5-Н фуран), 7,73 м (2H, C₆H₅: 2,6-Н), 8,41 с (1H, CH=N).

5-(4-Метилбензил)-2-бензилиденгидразоно-3-фурфурил-4-тиазолидинон (VIII). Выход 2,70 г (67 %),

т.пл. 122–124 °С. C₂₃H₂₁N₃O₂S. Спектр ЯМР ¹H: 2,30 с (3H, CH₃), 2,96 д.д (1H, J 14,0/9,6 Гц, CH₂), 3,42 д.д (1H, J 4,0 Гц, CH₂), 4,60 д.д (1H, CH), 4,91 с (2H, NCH₂), 6,28 д (1H, J 4,0 Гц, 3-Н фуран), 6,35 д.д (1H, J 2,4/3,2 Гц, 4-Н фуран), 7,08 д (2H, J 8,4 Гц, C₆H₄), 7,12 д (2H, C₆H₄), 7,40 м (3H, C₆H₅: 3,4,5-Н), 7,48 ш.с (1H, 5-Н фуран), 7,72 м (2H, C₆H₅: 2,6-Н), 8,41 с (1H, CH=N).

5-(4-Фторбензил)-2-(4-хлорбензилиденгидразоно)-3-фурфурил-4-тиазолидинон (IX). Выход 2,83 г (64 %), т.пл. 162–164 °С. C₂₂H₁₇ClFN₃O₂S. Спектр ЯМР ¹H: 3,07 д.д (1H, J 14,2/9,0 Гц, CH₂), 3,42 д.д (1H, J 4,2 Гц, CH₂), 4,63 д.д (1H, CH), 4,91 с (2H, NCH₂), 6,28 д (1H, J 3 Гц, 3-Н фуран), 6,35 д.д (1H, J 2,1/3 Гц, 4-Н фуран), 7,02 м (2H, 4-FC₆H₄), 7,27 д.д (2H, 4-FC₆H₄), 7,42 д (2H, J 7,8 Гц, 4-ClC₆H₄), 7,47 ш.с (1H, 5-Н фуран), 7,74 д (2H, J 8,1 Гц, 4-ClC₆H₄), 8,41 с (1H, CH=N).

5-(4-Хлорбензил)-2-(4-хлорбензилиденгидразоно)-3-фурфурил-4-тиазолидинон (X). Выход 3,99 г (87 %), т.пл. 159–160 °С. C₂₂H₁₇Cl₂N₃O₂S. Спектр ЯМР ¹H: 3,05 д.д (1H, J 14,0/9,2 Гц, CH₂), 3,42 д.д (1H, J 4,4 Гц, CH₂), 4,68 д.д (1H, CH), 4,88 с (2H, NCH₂), 6,26 д (1H, J 2,4 Гц, 3-Н фуран), 6,34 м (1H, 4-Н фуран), 7,24 д (2H, J 8,4 Гц, C₆H₄), 7,27 д (2H, C₆H₄), 7,42

Таблица 2

Эффективные действующие концентрации (мкг/мл) соединений VIII и XI относительно клинических изолятов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов

Микроорганизмы	VIII		XI	
	МИК	МБК	МИК	МБК
<i>Staphylococcus aureus</i>	25	>100	100	–
Коагулазо-отрицательные стафилококки	50–100	–	–	–
<i>E. coli</i>	100	–	100	–
<i>Citrobacter freundii</i>	–	–	–	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	–	–	–
<i>Klebsiella ozenae</i>	100	–	–	–
<i>Haffnia alvei</i>	100	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100	–	100	–
<i>Corynebacterium flaves-cens</i>	<6,25	50	25	<100

Примечание: МИК — минимальная ингибирующая концентрация, МБК — минимальная бактерицидная концентрация.

д (2H, J 8,4 Гц, C₆H₄CH=), 7,48 ш.с (1H, 5-Н фуран), 7,73 д (2H, C₆H₄CH=), 8,41 с (1H, CH=N).

5-(4-Метилбензил)-2-(4-хлорбензилиденгидразоно)-3-фурфурил-4-тиазолидинон (XI). Выход 2,93 г (67 %), т.пл. 140 °С. C₂₃H₂₀Cl₃O₂S. Спектр ЯМР ¹H: 2,30 с (3H, CH₃), 2,96 д.д (1H, J 14,4/10,0 Гц, CH₂), 3,41 д.д (1H, J 3,9 Гц, CH₂), 4,61 д.д (1H, CH), 4,90 с (2H, NCH₂), 6,27 д (1H, J 3,2 Гц, 3-Н фуран), 6,34 м (1H, 4-Н фуран), 7,07 д (2H, J 7,6 Гц, 4-CH₃C₆H₄), 7,11 д (2H, 4-CH₃C₆H₄), 7,41 д (2H, J 8 Гц, 4-ClC₆H₄), 7,48 ш.с (1H, 5-Н фуран), 7,73 д (2H, J 8,8 Гц, 4-ClC₆H₄), 8,41 с (1H, CH=N).

Экспериментальная биологическая часть

Для скринингового исследования антимикробной активности использовали метод диффузии в агар. В лунки агара на чашке Петри вносили по 20 мкл растворов (концентрация 1000 мкг/мл) в этаноле и 12,5 % водном растворе ДМСО и оценивали диаметр зоны задержки роста микроорганизмов. Для тестирования использованы клинические изоляты патогенных и условно-патогенных бактерий: *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* — метициллин-чувствительные (MSSA, MSSE) и метициллин-резистентные (MRSA, MRSE) штаммы, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. В качестве препаратов сравнения использованы известные антисептики — хлоргексидин и бетадин (повидон-йодид).

Установлено, что среди изученных веществ только соединения VIII и XI, содержащие метильную группу в бензильном фрагменте, вызывают угнетение роста микроорганизмов (табл. 1). В контрольных лунках, в которые вносили растворители (этанол и ДМСО), нарушений роста тест-культур не отмечается.

В дальнейшем было проведено углубленное изучение противомикробной активности соединений VIII и

XI относительно 50 клинических изолятов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов методом серийных разведений в агаре. Навеску 2 мг исследуемых соединений растворяли в 1 мл ДМСО и смешивали с 19 мл расплавленного питательного агара. В чашки Петри заливали 10 мл приготовленной среды, а остаток использовали для двукратных серийных разведений, получая таким образом концентрации исследуемых соединений 100, 50, 25, 12,5 и 6,25 мкг/мл. С помощью специального штампа-репликатора в каждую чашку высевали по 25 штаммов исследуемых микроорганизмов. Рост микроорганизмов оценивали дважды после инкубации чашек в термостате при 37 °С в течение 1 и 2 сут. Учитывали макроскопические признаки роста культур, а также наличие микроколоний при исследовании под лупой. На основании этого судили о бактериостатической или бактерицидной активности исследуемых соединений.

Показано, что соединение VIII обладает более широким спектром антимикробного действия и более активно, чем соединение XI (табл. 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. S. P. Singh, S. S. Parmar, K. Raman, et al., *Chem. Rev.*, **81**(2), 175 – 203 (1981).
2. M. Negwer, Organic-chemical drugs and their synonyms; <http://organic.chemweb.com/negwer>.
3. A. A. Parulkar, M. L. Pendergrass, R. Granda-Ayala, et al., *Ann. Int. Med.*, **134**(1), 61 – 71 (2001).
4. F. C. Brown, *Chem. Rev.*, **61**(5), 463 – 521 (1961).
5. Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Н. И. Ганушак, *Журн. орган. химии*, **34**(2), 266 – 271 (1998).
6. Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Н. И. Ганушак и др., *Химия гетероцикл. соед.*, № 4, 555 – 559 (1998).
7. В. С. Матийчук, М. Д. Обушак, Р. Я. Василишин и др., *Фарм. журн.*, № 3, 60 – 63 (2002).
8. R. Kumar, T. K. Gupta, and S. S. Parmar, *J. Prakt. Chem.*, **312**(2), 201 – 204 (1970).

Поступила 19.02.04.

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 5-(R¹-BENZYL)-2-(R²-BENZYLIDENEHYDRAZONO)-3-(2-FURYL METHYL)THIAZOLIDIN-4-ONES

V. M. Tsyalkovsky¹, R. V. Kutsyk², V. S. Matiychuk¹, M. D. Obushak¹, and T. I. Klyufinska²

¹ Lviv National University, Lviv, Ukraine;

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

Ethyl(3-aryl-2-bromo)propanoate reacts with 4-(furan-2-ylmethyl)thiosemicarbazones of benzaldehyde and 4-chlorobenzaldehyde to form 5-(R¹-benzyl)-2-(R-benzylidenehydrazono)-3-(2-furylmethyl)thiazolidin-4-ones (R = H, 4-Cl; R¹ = 4-Me, 4-F, 4-Cl). Antimicrobial activity of the synthesized compounds was studied, and it was established that only the compounds with R¹ = Me are active. The replacement of methyl group by halogen results in the loss of activity.