

© Р. Т. Тлегинов, 2008

Р. Т. Тлегинов

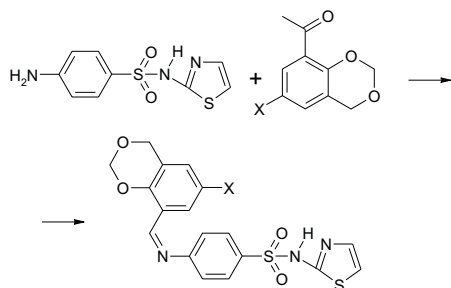
СИНТЕЗ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 8-БЕНЗОДИОКСАНОВЫХ АЗОМЕТИНОВ 4-АМИНОБЕНЗОЛСУЛЬФАМИДО-2-ТИАЗОЛА

Каракалпакский государственный университет им. Бердаха, г. Нукус, Республика Каракалпакстан, Узбекистан, e-mail: rustem_t@rambler.ru

При взаимодействии 4-аминобензолсульфамидо-2-тиазола с соответствующими 8-бензодиоксановыми альдегидами были синтезированы ранее неизвестные азометины. Строение синтезированных соединений установлено методами ИК и ПМР-спектроскопии. Показано, что азометины обладают высокой противотуберкулезной активностью 97 – 100 % в отношении H37Rv в концентрациях 0,2 – 1,5 мг/мл *in vitro*.

Исходя из необходимости преодоления возникающей устойчивости к антибиотикам форм бактерий *Mycobacterium tuberculosis* [1] в настоящее время ощущается критическая потребность в эффективной разработке желательных недорогих лекарственных средств для лечения туберкулеза. Производные тиазола, благодаря своим разнообразным химическим свойствам, являются удобными исходными продуктами для формирования комбинаторных рядов гетероциклических соединений и моделирования структуры потенциальных биологически активных соединений, что и определяет высокую практическую значимость исследований в данном направлении [2 – 6]. Варьирование заместителей в продукте конденсации 4-амино-N-1,3-тиазол-2-илбензолсульфамида (АТ) с замещенными 8-бензодиоксановыми альдегидами может привести к большому числу веществ с потенциальной биологической активностью.

С этой целью при конденсации АТ с соответствующими 8-бензодиоксановыми альдегидами путем кипячения спиртовых растворов исходных веществ в течение 2 – 3 часов были получены следующие азометины:



X: Cl (1); NO₂ (2); COOH (3)

Азометины представляют собой интенсивно окрашенные, преимущественно в желтый цвет, мелкокристаллические вещества, мало растворимые в органических растворителях. Строение синтезированных соединений установлено методами УФ, ИК и ПМР спектроскопии. УФ-спектры поглощения синтезиро-

ванных соединений характеризуются широкими полосами поглощения в области 280 – 320 нм средней интенсивности, возникающие у азометиновых групп. В ИК-спектрах азометинов присутствуют полосы поглощения (NH) в области 3185 – 3215, (C=N) — 1632 – 1645, (Ar) — 1581 – 1605, (SO₂) — 1215 – 1254 см⁻¹, а также для соединения **2** наличие групп (NO₂) подтверждается характеристичными полосами поглощения в области 1520 – 1542 см⁻¹.

В ПМР-спектрах азометинов **1** – **2** характеризуется сигналом протона СН=N-группы, проявляющимся в виде синглета с химическим сдвигом 8,5 м. д. А для азометина **3** смещена в сторону слабого поля на 0,2 м. д., по сравнению с его обычным положением около 8,5 м. д., очевидно, вследствие попадания его в область экранирования карбонильной группы бензодиоксанового фрагмента. Сигналы 2 протонов тиазольного фрагмента наблюдаются в виде мультиплетов в диапазоне 7,5 – 7,8 м. д. Ароматические протоны фенила — в виде мультиплета при 7,0 – 7,9 м. д. Кроме этого, в спектрах **1** – **3** наблюдаются уширенные синглеты NH протонов в интервале 11,8 – 12,2 м. д. Наличие других сигналов определяется характером заместителя.

Экспериментальная химическая часть

Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Merck, Германия), элюент — бензол — этанол, 9:1. ИК-спектры снимали на приборе Specord IR-75 в области 500 – 4000 см⁻¹ в КВг. УФ-спектры сняты на спектрофотометре СФ-26, толщина кюветы 10 мм; концентрация 0,002 %.

ПМР-спектры регистрировали на приборе Bruker AC-300 (Германия) (с рабочей частотой 300 МГц) в DMSO-d₆; в качестве внутреннего стандарта использовали Me₄Si. Данные элементного анализа соединений отвечали вычисленным. Исходные 8-формил-6-X-1,3-бензодиоксаны были получены по методикам опубликованным в [7, 8].

4-{{(6-Хлор-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)метиле}-амино}-N-1,3-тиазол-2-илбензолсульфонамид (1). Смесь спиртового раствора 0,02 моль АТ и 0,02 моль соответствующего альдегида нагревали на водяной бане с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения раствора осадок отфильтровывали, промывали этанолом, сушили. Мелкокристаллический порошок с желтоватым оттенком, без запаха; выход 80 %. Т. пл. 237–239 °С. $R_f = 0,55$. $C_{18}H_{14}N_3O_4S_2Cl$. УФ-спектр (ДМФА), λ_{max} , нм (lg ϵ): 280 (3,72); ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3185 (NH), 1637 (CH=N), 1593 (Ar), 1235 (SO₂), 962 (C-Cl). ПМР-спектр (ДМСО-d₆, δ , м. д.): 6,2–6,6 м (3Н, 1Н аром. и ОСН₂O), 6,9 д (1Н аром.), 7,0–7,3 м (3Н аром.), 7,5–7,7 м (2Н аром.), 7,8 д (2Н аром.), 8,5 с (1Н, CH=N), 11,8 уш. с. (1Н, NH).

4-{{(6-Нитро-4Н-1,3-бензодиоксин-8-ил)метиле}-амино}-N-1,3-тиазол-2-илбензолсульфонамид (2). Выход 85 %. Т. пл. 241–242° С. $R_f = 0,38$. $C_{18}H_{14}N_4O_6S_2$. УФ-спектр (ДМФА), λ_{max} , нм (lg ϵ): 290 (3,54). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3215 (NH), 1645 (CH=N), 1605 (Ar), 1542 (NO₂), 1254 (SO₂). ПМР-спектр (ДМСО-d₆, δ , м. д.): 6,0–6,5 м (3Н, 1Н аром.), 6,7 д (1Н аром.), 7,1–7,4 м (3Н аром.), 7,5–7,7 м (2Н аром.), 7,9 д (2Н аром.), 8,5 с (1Н, CH=N), 12,2 уш. с. (1Н, NH).

8-{{4-[(1,3-Тиазол-2-иламино)сульфонил]фенил}-имино)метил]-4Н-1,3-бензодиоксин-6-карбоновая кислота (3). Выход 74 %. Т. пл. 254–255 °С. $R_f = 0,63$. $C_{19}H_{15}N_3O_6S_2$. УФ-спектр (ДМФА), λ_{max} , нм (lg ϵ): 320 (3,78). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3320 (OH), 3210 (NH), 1716 (C=O), 1635 (CH=N), 1581 (Ar), 1215 (SO₂). ПМР-спектр (ДМСО-d₆, δ , м. д.): 6,1–6,7 м (3Н, 1Н аром. и ОСН₂O), 7,0 д (1Н аром.), 7,2–7,4 м (3Н аром.), 7,5–7,8 м (2Н аром.), 7,9 д (2Н аром.), 8,7 с (1Н, CH=N), 10,3 с (1Н, OH), 11,9 уш. с. (1Н, NH).

Экспериментальная биологическая часть

Синтезированные вещества были исследованы *in vitro* на противотуберкулезную активность по отношению к *M. tuberculosis* R37Rv в Южном научно-исследовательском институте (США) по методике работы [9].

Результаты биологического тестирования показали, что соединения **1–3** обладают высокой противотубер-

Противотуберкулезная активность синтезированных веществ (1–3) в отношении *M. tuberculosis* H37Rv (*in vitro*)

| Соединение | Минимальная ингибирующая концентрация, мг/мл | % Ингибирования |
|------------|--|-----------------|
| 1 | 0,2 | 100 |
| 2 | 0,78 | 97 |
| 3 | 1,56 | 97 |

кулезной активностью 97–100 % против *M. tuberculosis* R37Rv при концентрации 0,2–1,5 мг/мл *in vitro*.

Сравнение воздействия синтезированных веществ и противотуберкулезной активности известных антибиотиков показало, что исследуемые азометины **1–3** приближаются по действию к наиболее распространенным антибиотикам, что является перспективным и может служить основанием для использования их в качестве химиотерапевтических веществ.

Автор благодарен сотрудникам Южного научно-исследовательского института (США) за помощь при определении противотуберкулезной активности синтезированных соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. F. Macaev, G. Rusu, S. Pogrebnoi, et al., *Bioorgan. Med. Chem.*, **13**(16), 4842–4850 (2005).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Харьков (1998).
3. А. Т. Солдатенков, М. Н. Колядина, И. В. Шендрик, *Основы органической химии лекарственных веществ*, Химия, Москва (2001), с. 192.
4. Г. Дайсон, П. Мей, *Химия синтетических лекарственных препаратов*, Мир, Москва (1964), с. 485.
5. Е. Н. Падейская, Л. М. Полухина, *Новые сульфаниламидные препараты длительного действия*, Медицина, Москва (1974), с. 172.
6. А. М. Badawey and T. Карпе, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **330**(3), 59 (1997).
7. А. Айтмамбетов, Р. Даулетмуратова, А. А. Кубжетерова, З. Менлимуратова, *Вестник ККО АН РУз.*, № 3, 44 (1999).
8. А. Айтмамбетов, А. А. Кубжетерова, З. Менлимураова, *Вестник ККО АН РУз.*, № 2, 56–58 (1999).
9. L. Collins and S. G. Franzblau, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**, 1004–1009 (1997).

Поступила 20.03.07

SYNTHESIS AND ANTITUBERCULOUS ACTIVITY OF 8-BENZODIOXANE AZOMETHINES OF 4-AMINOBENZENESULFAMIDO-2-THIAZOLE

R. T. Tlegenov

Karakalpak State University, Nukus, Karakalpak Republic, Uzbekistan
e-mail: rustem t@rambler.ru

The reactions of 4-(aminobenzenesulfoamido)-2-thiazole with appropriate 8-benzodioxane aldehydes were used to synthesize a series of new azomethines. The proposed structures are confirmed by spectroscopic methods. It is shown that the obtained azomethines exhibit high (97–100%) activity against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv at a concentration of 0.2–1.5 mg/ml *in vitro*.