

8. Рідкофазний синтез комбінаторної бібліотеки 5-заміщених похідних 2-(3-феніл-2-пропеніліден)гідразоно-4-тіазолідону / Р. Б. Лесик, Б. С. Зіменковський, Г. В. Казьмірчук [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2004. – № 4. – С. 41–46.
9. Rao V. R. Studies of coumarin derivatives: Part 1 – Synthesis of some substituted thiazolyl- and benzoxazinyl-coumarins / V. R. Rao, T. V. P. Rao // Indian Journal of Chemistry Section B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry. – 1986. – Vol. 25B, № 4. – P. 413–415.
10. Ягодинець П. І. Онієві і гетероциклічні похідні 6-фенілазокумарину / П. І. Ягодинець, О. В. Скрипська // Вісник національного університету "Львівська політехніка". Випуск "Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 2005. – № 529. – С. 106–111.
11. Brahmabhatt D. I. Useful synthesis of 3-(2-pyridyl)- and 8-(2-pyridyl)coumarins / D. I. Brahmabhatt, B. R. Hirani // Indian Journal of Chemistry Section B: Organic Chemistry including Medicinal Chemistry. – 1994. – Vol. 33B, № 11. – P. 1072–1074.
12. Поиск соединений с цитопротекторной активностью в ряду производных 3-тиазолилкумаринов / И. А. Журавель, С. Н. Коваленко, В. М. Маркова [и др.] // Реализация науч. достижений в практику фармации : тез. докл. республ. науч. конф. – Харьков, 1991. – С. 126, 127.
13. Сараф А. С. Поиск новых противоаллергических соединений в ряду производных кумарина и изучение механизмов действия / А. С. Сараф, А. В. Симонян, Э. Т. Оганесян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1993. – № 2. – С. 47–51.
14. Ансамбли циклов с кумариновым звеном 4. Синтез 3-(имидазо[1,2-а]-пиридинил-2)-, 3-(имидазо[1,2-а]-пиримидил-2)- и 3-(пиролло-[1,2-а]-пиридинил-2)кумаринов / И. В. Орленко, С. Н. Коваленко, И. А. Журавель [и др.] // Фізіологічно активні речовини. – 2001. – № 2 (32). – С. 25–28.
15. Орленко И. В. Синтез и противоопухолевая активность 3-(имидазо[1,2-а-пиридинил]-2)кумаринов / И. В. Орленко, И. А. Журавель, С. В. Власов // Медицина третьего тысячелетия : зб. тез конф. молодых ученых / Харківського державний медичний ун-т. – Харків, 2000. – Ч. 1. – С. 31, 32.
16. Kruhnke F. Syntheses durch Michael-Addition von Pyridiniumsalzen / F. Kruhnke, W. Zecher // Angewandte Chemie. – 1962. – Bd. 74, № 9. – S. 811–817.
17. Kruhnke F. Neuere der preparativen organischen Chemie. Synthesen mit Hilfe von Pyridinium-Salzen / F. Kruhnke // Angewandte Chemie. – 1963. – Bd. 75, № 4. – S. 181–194.

Поступило до редакції 16.01.2009 р.

**Б. Д. Грищук, Р. В. Симчак, С. І. Климнюк*, О. В. Покришко*,
Н. М. Цизорик, І. Ю. Найко**, В. С. Барановський
Тернопільський національний педагогічний університет
ім. Володимира Гнатюка**

*** Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського**

**** Буковинський університет, м. Чернівці**

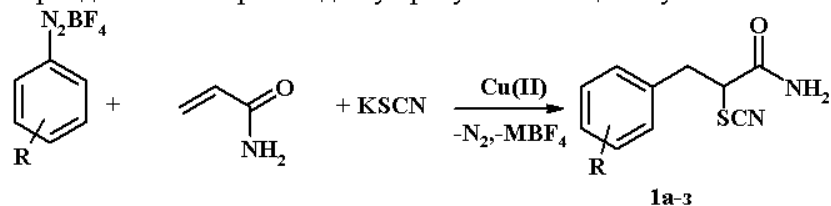
УДК 547.53:311.37

СИНТЕЗ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 2-ТІОЦІАНАТО- 3-АРИЛПРОПІОНАМІДІВ ТА ПРОДУКТІВ ЇХ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ

Органічні тіоціанати є цінним інструментом в конструюванні гетероциклів, оскільки комбінація атома сульфуру з нітрильною групою дозволяє широко застосовувати їх в реакціях циклізації [1]. Особливе значення в даному аспекті мають α -функціоналізовані тіоціанати, зручним методом одержання яких є реакція аніонарилювання [2, 3].

В роботі [4] показано, що тетрафлуороборати арилдіазонію взаємодіють з акриламідом у присутності роданідів лужних металів або амонію з виділенням азоту діазогрупи і утворенням амідів 2-тіоціанато-3-арилпропіонових кислот, що можуть становити інтерес як антимікробні препарати [5]. Реакція відбувається у водно-ацетоновому 1:2 середовищі, і обов'язковою умовою її проходження є наявність каталізатора – солей купруму або феруму. При цьому як арилюючі реагенти використані лише тетрафлуороборати феніл, *n*-толіл та *n*-метоксифенілдіазонію.

Нами розширене коло 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів **1a-з**, одержаних взаємодією тетрафлуороборатів арилдіазонію з акриламідом у присутності тіоціанату калію за схемою:



R=H (**a**), 2-Me (**б**), 3-Me (**в**), 4-Me (**г**), 2-MeO (**д**), 4-MeO (**е**), 4-Br (**є**), 2,5-Cl₂ (**ж**), 4-COOH (**з**)

Реакція відбувається у водно-ацетоновому середовищі (1:2.5) у присутності тіоціанату калію і каталітичних кількостей тетрафлуороборату купруму (II) при -15° – -10° С. Оптимальне співвідношення реагентів ароматична сіль діазонію : акриламід : роданід калію : тетрафлуороборат купруму (II) складає 1.3:1:1.5:0.1. Реакція також супроводжується утворенням суміші тіо- та ізотіоціанатоаренів в кількості до 15-20%. Виходи, константи та дані елементного аналізу 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів **1a-з** представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Виходи, константи і дані елементного аналізу 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів **1a-з**

№	Вихід, %	$T_{\text{топл.}}$, °С *	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
			N	S		N	S
1a	65	72	13.45	15.61	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS	13.58	15.55
1б	63	131	12.49	14.39	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	12.72	14.56
1в	59	71	12.87	14.77	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	12.72	14.56
1г	78	105	12.58	14.42	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	12.72	14.56
1д	65	123	11.65	13.71	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	11.86	13.57
1е	76	169	11.75	13.40	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	11.86	13.57
1є	75	108	9.93	11.36	C ₁₀ H ₉ BrN ₂ OS	9.82	11.24
1ж	80	99	10.27	11.73	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₂ OS	10.18	11.65
1з	77	196	11.06	12.75	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	11.19	12.81

Примітка. * Речовини перекристалізовані з метанолу.

Будова одержаних тіоціанатоамідів **1a-з** підтверджується даними ІЧ та ЯМР ¹Н спектрів. ІЧ спектри цих сполук містять смуги поглинання карбонільної, тіоціанатної і амідної груп відповідно в областях 1716-1732, 2152-2164 і 3412-3420 см⁻¹.

Таблиця 2

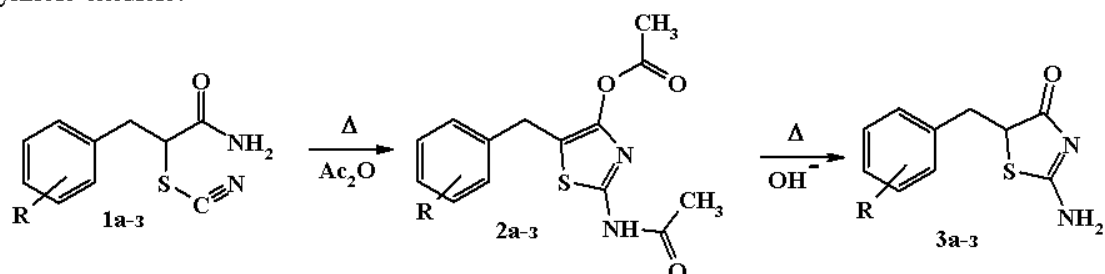
Дані ЯМР ¹Н спектрів 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів **1a-з**

№	Хімічний зсув, δ м.ч.				
	Ar	-NH ₂	-CH(SCN)	CH ₂ Ar	R
1a	7.43-7.15 м (5H)	7.68 с	4.24 т	3.28 дд, 3.09 дд	–
1б	7.24-7.08 м (4H)	7.69 с, 7.45 с	4.17 т	3.28 дд, 3.05 дд	2.33 с
1в	7.26-6.98 м (4H)	7.68 с, 7.39 с	4.22 т	3.25 дд, 3.03 дд	2.29 с
1г	7.14 дд (4H)	7.65 с, 7.34 с	4.20 т	3.24 дд, 3.02 дд	2.28 с
1д	7.30-6.80 м (4H)	7.66 с, 7.35 с	4.19 т	3.20 дд, 3.06 дд	3.82 с
1е	7.17 д, 6.88 д (4H)	7.75 с, 7.47 с	4.18 т	3.21 дд, 3.00 дд	3.73 с
1є	7.52 д, 7.23 д (4H)	7.76 с, 7.48 с	4.23 т	3.25 дд, 3.08 дд	–
1ж	7.60-7.37 м (3H)	7.86 с, 7.73 с	4.26 т	3.38 дд, 3.22 дд	–
1з	7.90 д, 7.41 д (4H)	7.77 с, 7.49 с	4.28 т	3.36 дд, 3.15 дд	12.92 с

Спектри ЯМР ¹Н тіоціанатоарильованих похідних акриламідів містять сигнали протонів ароматичних ядер в ділянці 7.6-6.8 м.ч. (мультиплет). Протони метиленових груп, зв'язані з ароматичним фрагментом проявляються двома дублетами дублетів відповідно при 3.38-3.20 і 3.22-3.00 м.ч. з константами спин-спінової взаємодії 7.8-7.4 і 7.4-6.8 Гц відповідно, а метинових груп, зв'язаних з тіоціанатною, – триплетами при 4.28-4.17 м.ч. Дані ЯМР ¹Н спектрів сполук **1a-з** представлені в табл. 2.

За рахунок наявності в структурі молекул даних сполук тіоціанатної та амідної групи розкриваються можливості для конструювання нових гетероциклічних систем, зокрема 5-заміщених похідних тiazол-4-ону.

Нами досліджено циклізацію 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів **1** у оцтовому ангідриді, що відбувається з утворенням 2-ацетамідо-5-бензилтіазол-4-іл-ацетатів **2**, які в лужному середовищі легко деацильовуються і перетворюються в 2-аміно-5-бензилтіазол-4-они **3**. Синтез сполук **2а-з** і **3а-з** проводили за наступною схемою:



R=H (**а**), 2-Me (**б**), 3-Me (**в**), 4-Me (**г**), 2-MeO (**д**), 4-MeO (**е**), 4-Br (**є**), 2,5-Cl₂ (**ж**), 4-COOH (**з**)

Гетероциклізація вихідних тіоціанатоамідів **1а-з** відбувається при кип'ятінні у оцтовому ангідриді впродовж 4-6 год. Виходи 2-ацетамідо-5-бензилтіазол-4-іл-ацетатів **2а-з** становлять 65-80%, а їх перетворення у 2-амінотіазол-4-они **3а-з**, під дією гідроксиду калію в етанолі при нагріванні, проходить кількісно. Виходи, константи і дані елементного аналізу синтезованих сполук **2** і **3** представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Виходи, константи і дані елементного аналізу 2-ацетамідо-5-бензилтіазол-4-іл-ацетатів **2а-з** та 2-аміно-5-бензилтіазол-4-онів **3а-з**

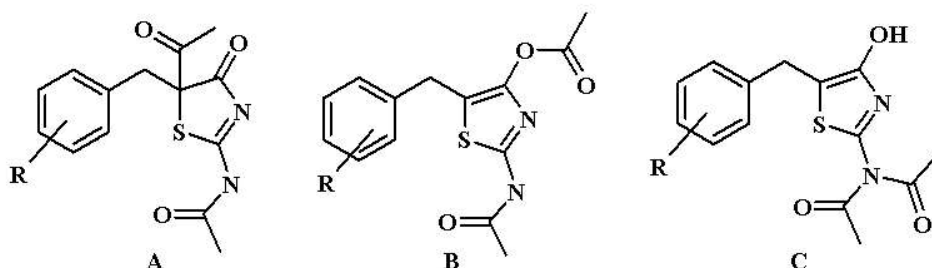
№	Вихід, %	$T_{\text{тонн.}}^{\circ} \text{C}^{**}$	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
			N	S		N	S
2а	77	173	9.74	11.22	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	9.65	11.04
2б	70	154	9.01	10.43	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	9.20	10.54
2в	74	114	9.27	10.65	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	9.20	10.54
2г	85	168	9.09	10.49	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	9.20	10.54
2д	65	129	8.59	9.90	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	8.74	10.01
2е	74	156	8.68	10.07	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄ S	8.74	10.01
2є	77	94	7.41	8.80	C ₁₄ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ S	7.59	8.68
2ж	82	204	7.86	8.88	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	7.80	8.93
2з	79	162	8.17	9.41	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₅ S	8.38	9.59
3а	*	192	13.64	15.41	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS	13.58	15.55
3б	- " -	218	12.64	14.39	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	12.72	14.56
3в	- " -	244	12.81	14.69	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	12.72	14.56
3г	- " -	215	12.79	14.45	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	12.72	14.56
3д	- " -	226	11.99	13.70	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	11.86	13.57
3е	- " -	245	11.77	13.61	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	11.86	13.57
3є	- " -	231	9.72	11.06	C ₁₀ H ₉ BrN ₂ OS	9.82	11.24
3ж	- " -	251	10.23	11.84	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₂ OS	10.18	11.65
3з	- " -	238	10.90	12.99	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	11.19	12.81

Примітка: * – виходи речовин кількісні; ** – речовини перекристалізовані з метанолу.

Структура одержаних похідних тiazолу **2** і **3** узгоджується з даними ІЧ спектрів. При переході від тіоціанату **1** до ацетильного похідного **2** зникають характеристичні смуги вбирання тіоціанатної (2148 см⁻¹) та амідної (3388 см⁻¹) груп, що засвідчує безпосередню участь даних груп у формуванні тiazольного циклу. Натомість, замість однієї смуги карбонільної групи (1676 см⁻¹), характерної для сполук **1**, проявляються дві смуги з максимумами при 1736 і 1704 см⁻¹, що є ознакою наявності у структурі сполук **2** двох карбонільних груп у складі різних фрагментів. При переході **2**→**3** одна смуга в даній ділянці спектру зникає внаслідок деацильовання.

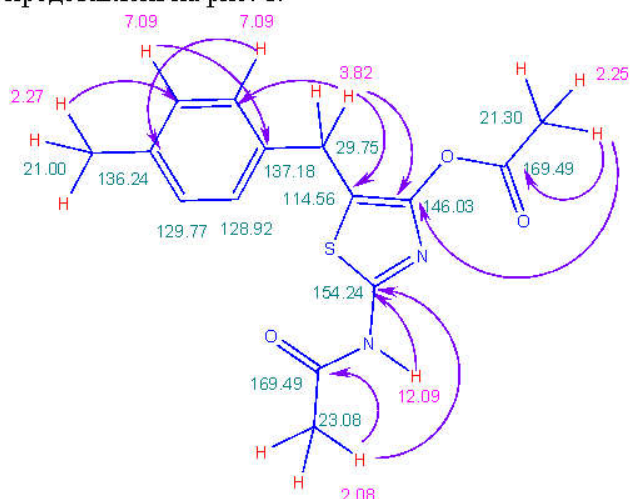
З метою з'ясування структури синтезованих сполук нами проведене ЯМР-спектроскопічне дослідження. ЯМР ^1H спектр продукту циклізації 2-тіоціанато-3-фенілпропіонамиду **2a** характеризується мультиплетним сигналом п'яти протонів фенільного ядра в ділянці 7.33-7.20 м.ч., протонів метиленової групи бензильного фрагменту (синглет при 3.88 м.ч.) та протонів метильних груп (два синглети при 2.27 і 2.09 м.ч.). Протон NH-групи ацетамідного фрагменту утворює синглет при 12.07 м.ч. Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів метильних протонів вказує, що їх кількість вдвічі більша, ніж у випадку продуктів гетероциклізації тіоціанатоамідів на основі метакриламиду – N-(5-бензил-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл)-ацетамідів [6]. Даний факт свідчить, що продукт гетероциклізації **2a** повинен містити два ацильні фрагменти, один з яких входить до складу ацетамідного.

В результаті циклізації 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів **1** можуть утворюватися продукти різної структури, що містять два ацильних фрагменти, і будова яких може узгоджуватися з даними ЯМР ^1H спектрів.



Тому для з'ясування структури продуктів гетероциклізації нами знятий ЯМР ^{13}C спектр сполуки (**2г**). Аналіз даного спектру засвідчує відсутність сигналів в ділянці ~ 200 м.ч., що відповідали б карбонільному атому карбону ацильної групи в 5 положенні тіазольного циклу. Це дозволило однозначно відхилити можливу структуру (A), але вибір між структурами (B) і (C) здійснити не вдалося.

Для вирішення даного завдання був проведений комплексний аналіз спектрів гетероядерної кореляції НМВС і НМQC за результатами якого здійснене повне віднесення протонів і атомів карбону, що в свою чергу дозволило виключити з розгляду імовірну структуру (C). Знайдені кореляції представлені на рис. 1.



$^1\text{H}, \delta$	$^{13}\text{C}, \delta$	
	НМQC	НМВС
2.27	21.00	129.77,
7.09	129.77	136.24
7.09	128.92	137.18
3.82	29.75	128.92, 114.56, 146.03
2.25	21.30	169.49
12.09	-	154.24
2.08	23.08	169.49, 154.24

Рис. 1. Результати кореляційного аналізу НМВС і НМQC структури 2-ацетамідо-5-(4-метилбензил)тіазол-4-іл-ацетату **2г**

Отже, гетероциклізація 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів супроводжується ацилюванням в положення 4 тіазольного циклу, яке стає можливим внаслідок міграції атома гідрогену з положення 5 за механізмом кето-енольної таутомерії. Саме тому, продукти циклізації **2a-з** містять два ацильних фрагменти і їх структура відрізняється від гетероциклів, одержаних на основі 2-тіоціанато-2-метил-3-арилпропіонамідів, при утворенні яких міграція гідрогену неможлива внаслідок наявності метильної групи в 5-положенні [6].

Характеристика ЯМР ^1H спектрів продуктів циклізації 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів представлена в табл. 4.

Таким чином, одержані експериментальні дані дозволяють стверджувати, що аралкільні α -тіоціанатоаміди є зручними синтонами для одержання важкодоступних 5-арилзаміщених тіазол-4-онів.

Відомо, що 5-заміщені похідні тіазолу характеризуються високою біологічною активністю широкого спектру дії [7, 8]. Наприклад, 5-арилзаміщені тіазолідин-2,4-діони [9] знаходять практичне застосування як субстанції антидіабетичних препаратів [10].

Таблиця 4

Дані ЯМР ^1H спектрів 2-ацетамідо-5-бензилтіазол-4-іл-ацетатів 2а-з та 2-аміно-5-бензилтіазол-4-онів 3а-з

№	Хімічний зсув, δ м.ч.					
	Ar	-NH- (NH ₂)	-CH-	-C(O)CH ₃	CH ₂ Ar	R
2а	7.33-7.20 м (5H)	12.07 с	–	2.27 с, 2.09 с	3.88 с	–
2б	7.15 с (4H)	12.08 с	–	2.22 с, 2.08 с	3.86 с	2.23 с
2в	7.21-6.99 м (4H)	12.06 с	–	2.24 с, 2.10 с	3.85 с	2.22 с
2г	7.09 с (4H)	12.09 с	–	2.25 с, 2.08 с	3.82 с	2.27 с
2д	7.31-6.94 м (4H)	12.01 с	–	2.26 с, 2.08 с	3.81 с	3.75 с
2е	7.13 д, 6.86 д (4H)	12.00 с	–	2.27 с, 2.09 с	3.80 с	3.73 с
2є	7.87 д, 7.66 д (4H)	12.11 с	–	2.26 с, 2.10 с	3.87 с	–
2ж	7.56-7.27 м (3H)	12.12 с	–	2.24 с, 2.10 с	4.00 с	–
2з	7.88 д, 7.33 д (4H)	12.10 с	–	2.26 с, 2.10 с	3.97 с	12.83 с
3а	7.32-7.18 м (5H)	8.85 ш.с.	4.58 дд	–	3.38 дд, 2.88 дд	–
3б	7.28-7.00 м (4H)	8.99 ш.с, 8.75 ш.с	4.55 дд	–	3.46 дд, 2.81 дд	2.30 с
3в	7.25-6.97 м (4H)	8.91 ш.с	4.54 дд	–	3.35 дд, 2.81 дд	2.27 с
3г	7.21-6.99 м (4H)	8.92 ш.с, 8.70 ш.с	4.55 дд	–	3.32 дд, 2.85 дд	2.26 с
3д	7.28-6.89 м (4H)	8.94 ш.с, 8.62 ш.с	4.57 дд	–	3.38 дд, 2.84 дд	3.75 с
3е	7.11 д, 6.82 д (4H)	8.88 ш.с, 8.65 ш.с	4.54 дд	–	3.37 дд, 2.91 дд	3.74 с
3є	7.47 д, 7.19 д (4H)	8.92 ш.с, 8.76 ш.с	4.59 дд	–	3.31 дд, 2.93 дд	–
3ж	7.67-7.31 м (3H)	8.96 ш.с	4.62 дд	–	3.48 дд, 3.02 дд	–
3з	7.85 д, 7.35 д (4H)	8.90 ш.с, 8.74 ш.с	4.61 дд	–	3.43 дд, 3.01 дд	12.79 с

Зважаючи на це, нами досліджено антимікробну дію 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів 1а-ж та 2-аміно-5-бензилтіазол-4-онів 3а-ж відносно 6 музейних штамів: *S. aureus* ATCC 6538, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *S. typhimurium* ATCC 55, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *C. albicans* ATCC 885-653.

Для визначення антимікробної активності синтезованих речовин користувались методом серійних розведень у рідкому живильному середовищі – м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ). Спочатку готували 1% маточні розчини речовин у 96.3%-ному етанолі. Безпосередньо перед дослідом їх розводили в МПБ від 1:20 до 1: 2560. У кожен пробірку вносили по 0.2 мл бактеріальної суспензії досліджуваних культур з концентрацією мікробних тіл 10^5 в 1 мл. Посіви інкубували при 37°C протягом 18-24 год., після чого візуально враховували наявність чи відсутність росту. За мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБСК) приймали ту найменшу кількість речовини, в присутності якої відбувалось пригнічення росту культури. Її виражали числовим значенням розведення активного субстрату і перераховували у мкг/мл. Висіваючи зміст пробірок з відсутністю ознак росту на м'ясо-пептонний агар у чашках Петрі, визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБЦК). Контролем були пробірки, які містили еквівалентну кількість етилового спирту. Кожний дослід повторювався десятикратно. Результати оброблено за методом варіаційної статистики з використанням значення медіани (Me).

Як показали дослідження, синтезовані сполуки виявилися достатньо ефективними стосовно тест-мікроорганізмів (табл. 5).

Серед синтезованих 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів 1 найбільш ефективними антибактеріальними та антигрибковими властивостями характеризується сполука 1є, що можливо, зв'язано з наявністю в її структурі атома бром у *para*-положенні ароматичного ядра.

Усі 2-аміно-5-бензилтіазол-4-они **3а-ж** мають яскраво виражену антигрибкову дію та більшість з них діють бактерицидно на культуру дріжджових грибів при концентрації 3.9 мкг/мл, що свідчить про їх надзвичайно високу активність.

Таблиця 5

Антибактеріальна та антигрибкова активність 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів **1а-ж** та 2-аміно-5-бензилтіазол-4-онів **3а-ж**

№	Досліджувані мікроорганізми											
	S. aureus		E. coli		S. typhimurium		C. albicans		B. cereus		P. aeruginosa	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1а	62.5	125	62.5	125	125	250	62.5	125	31.2	62.5	125	250
1б	31.2	62.5	125	250	125	250	62.5	125	125	250	250	500
1в	62.5	125	62.5	125	62.5	125	31.2	62.5	31.2	62.5	125	250
1г	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125	125	250	250	500
1д	125	250	62.5	125	250	500	31.2	62.5	62.5	125	125	250
1е	125	250	125	250	125	250	62.5	125	125	250	62.5	125
1є	31.2	62.5	15.6	31.2	15.6	31.2	3.9	7.8	7.8	15.6	31.2	62.5
1ж	62.5	125	125	250	62.5	125	3.9	7.8	15.6	31.2	125	250
3а	62.5	125	62.5	125	125	250	3.9	7.8	125	250	250	500
3б	250	500	125	250	125	250	3.9	7.8	125	250	125	250
3в	62.5	125	125	250	125	250	3.9	7.8	125	250	62.5	125
3г	62.5	125	125	250	125	250	3.9	7.8	62.5	125	125	250
3д	62.5	125	62.5	125	125	250	15.6	31.2	125	250	125	250
3е	62.5	125	125	250	125	250	3.9	7.8	125	250	125	250
3є	62.5	125	125	250	125	250	3.9	7.8	125	250	250	500
3ж	125	250	125	250	125	250	31.2	62.5	125	250	250	500

Таким чином, синтезовані 2-тіоціанато-3-арилпропіонаміди та 2-аміно-5-бензилтіазол-4-они проявляють антимікробну активність щодо досліджених тест-мікроорганізмів. Найефективнішими усі сполуки виявилися стосовно дріжджових грибів роду *Candida*, а найменш виражену бактерицидну дію вони мали на штами *P. aeruginosa*, *S. typhimurium* та *B. cereus*.

Одержані дані засвідчують, що серед синтезованих 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів **1а-ж** та 2-аміно-5-бензилтіазол-4-онів **3а-ж** виявлені сполуки, які можуть стати основою для створення нових антимікробних (**1є**) і антигрибкових (**1є, 3а-є**) препаратів.

Експериментальна частина

ІЧ спектри синтезованих сполук записані у вазеліновій олії на спектрометрі SPECORD M80 в діапазоні 4000-400 см⁻¹. Спектри ЯМР ¹H та ЯМР ¹³C отримані в ДМСО-d₆ на приладі Varian Mercury (400 МГц), зовнішній стандарт – ТМС. Дані елементного аналізу відповідають брутто-формулам. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках Silufol UV-254 (елюент – метанол : ацетон (5:2)).

2-Тіоціанато-3-(4-бромофеніл)пропіонамід **1є**.

До 6.25 г (0.088 моль) акриламід, 3.04 г (0.008 моль) гексагідрату тетрафлуороборату купруму (II) і 8.77 г (0.09 моль) роданіду калію в 270 мл водно-ацетонової суміші (1:2.5) додавали протягом 1 год. 25 г (0.09 моль) тетрафлуороборату *n*-бромофенілдіазонію. Азот виділявся при -15⁰С протягом 2 год. Після припинення виділення азоту в реакційну суміш додавали 150 мл води і екстрагували 200 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою, сушили хлоридом кальцію. Після упарювання етеру проводили відгонку суміші тіо- та ізотіоціанатобензолу у вакуумі. Залишок після перегонки кристалізували з метанолу. Одержали 19.6 г (75%) сполуки **1є** у вигляді білих кристалів з T_{топл} = 108⁰С. Аналогічно синтезовані 2-тіоціанато-3-арилпропіонаміди з іншими ароматичними замісниками.

2-Ацетамідо-5-бензилтіазол-4-іл-ацетат **2а**.

1.5 г (0.0073 моль) 2-тіоціанато-3-фенілпропіонаміду (**1**) розчиняли в 20 мл оцтового ангідриду, розчин кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 4 год. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску до об'єму 5 мл, після чого охолоджували. Спостерігалось утворення білих кристалів, після перекристалізації яких з метанолу одержали 1.6 г (77%) сполуки **2а** з T_{топл} = 173⁰С.

Аналогічно проводили гетероциклізацію інших 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів і одержували сполуки **2б-з**.

2-Аміно-5-бензилтіазол-4-он 3а

1 г (0.0034 моль) 2-ацетамідо-5-бензилтіазол-4-іл-ацетату **2а** розчиняли в 15 мл 96%-ного етанолу і додавали розчин 1.8 г (0.03 моль) гідроксиду кальцію в 3 мл води. Суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником впродовж 2 год., після чого охолоджували до кімнатної температури і екстрагували 15 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою і висушували за допомогою безводного хлориду кальцію. Після упарювання етеру залишок кристалізували з метанолу. Одержано 0.67 г (95%) сполуки **3а** у вигляді безбарвних кристалів з $T_{\text{топл}} = 192^{\circ}\text{C}$. Аналогічно одержані сполуки **3б-з**.

РЕЗЮМЕ

Досліджено гетероциклізацію продуктів тіоціанатоарилювання акриламідів – 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів у оцтовому ангідриді, що відбувається з утворенням ацетильних похідних 2-аміно-5-бензилтіазол-4-ону. Показано, що гетероциклізація 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів також супроводжується ацилюванням в положення 4 тіазольного циклу. Розроблено методики синтезу 2-ацетамідо-5-бензилтіазол-4-іл-ацетатів і 2-аміно-5-бензилтіазол-4-онів та досліджено їх антимікробні властивості.

РЕЗЮМЕ

Исследовано гетероциклізацію продуктів тіоціанатоарилювання акриламида – 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів в оцтовому ангідриді, которая протекает с образованием ацетильных производных 2-амино-5-бензилтиазол-4-она. Показано, что гетероциклізація 2-тіоціанато-3-арилпропіонамідів также сопровождается ацилированием в положение 4 тиазольного цикла. Разработаны методики синтеза 2-ацетамідо-5-бензилтіазол-4-іл-ацетатов, 2-аміно-5-бензилтіазол-4-онов и исследованы их антимікробные свойства.

SUMMARY

It has been carried out, that the heterocyclization of 2-thiocyanato-3-arylpropionamides in acetic anhydride proceeds with formation of acetyl derivatives of 2-amino-5-benzylthiazol-4-ones. The heteroring formation of 2-thiocyanato-3-arylpropionamides also is accompanied by an acylation in the position 4 of thiazole cycle. Synthesis procedures of 2-acetamido-5-benzylthiazol-4-yl acetates and 2-amino-5-benzylthiazol-4-ones were developed, and their antimicrobial properties were investigated.

ЛІТЕРАТУРА

1. Erian A. W. The chemistry of thiocyanic esters / A. W. Erian, S. M. Sherif // *Tetrahedron*. – 1999. – Vol. 55. – P. 7957–8024.
2. Реакции ароматических солей диазония с непредельными соединениями в присутствии нуклеофилов / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Н. И. Ганущак [и др.] // *Успехи химии*. – 1994. – Т. 63. – С. 269–279.
3. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський [та ін.] // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2008. – Т. 6, Вип. 3(23). – С. 16–32.
4. Взаимодействие тетрафтороборатов арилдиазония с акриламидом в присутствии тиоцианатов, бромидов, хлоридов щелочных металлов и аммония / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Н. И. Ганущак [и др.] // *Журнал общей химии*. – 1993. – Т. 63, Вып. 10. – С. 2335–2340.
5. Синтез біологічно активних похідних ненасичених сполук реакцією аніонарилювання / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський [та ін.] // *Наукові записки Тернопільського державного педагогічного університету. Серія: Хімія*. – 2002. – Вип. 6. – С. 3–13.
6. Барановський В. С. Синтез і гетероциклізація продуктів тіоціанатоарилювання метакриламида / В. С. Барановський, Р. В. Симчак, Б. Д. Гришук // *Журнал общей химии*. – 2009. – Т. 79, Вып. 2. – С. 280–284.
7. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
8. Hui-Ling Liu. Synthesis and fungicidal activity of 2-imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and their 5-arylidene derivatives / Liu Hui-Ling, Li Zongcheng, Anthonsen Thorleif // *Molecules*. – 2000. – №5. – P. 1055–1061.

9. US Patent N 4725610. C07D 417/12. Thiazolodinedione derivatives, their production and use / Kanji Meguro & Takeshi Fujita (Japan); Takeda Chemical Industries Ltd. – № 783628; Filed. 13.10.85; Publ. 16.02.88. – 27 p.
10. Osei K. Thiazolidinediones increase hepatic insulin extraction in African Americans with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. A pilot study of rosiglitazone / K. Osei, T. Gaillard, D. Schuster // Metabolism. – 2007. – V.56. – P.24-29.

Поступило до редакції 06.06.2009 р.

М. В. Мельник, О. В. Боднарчук, Б. М. Гуцуляк
Івано-Франківський національний медичний університет

УДК 547.835

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЇ ЧЕТВЕРТИННИХ СОЛЕЙ *N*-АЛКІЛЦИКЛОПЕНТА[*c*]ХІНОЛІНІЮ ІЗ АРОМАТИЧНИМИ АЛЬДЕГІДАМИ

Наявність в гетероциклічних сполуках, що містять хінолінове кільце насиченого п'ятичленного циклу робить їх подібними до стероїдів і є ознакою їх біологічної активності [1]. Представники хінолінів відомі як протипухлинні препарати [2,3], імунодепресанти [4], речовини із антикоагуляційною активністю [5], засоби для лікування ЦНС [6]. Пошук нових лікарських препаратів вимагає широкого набору сполук, що містять різні замісники в фармакофорних фрагментах молекули.

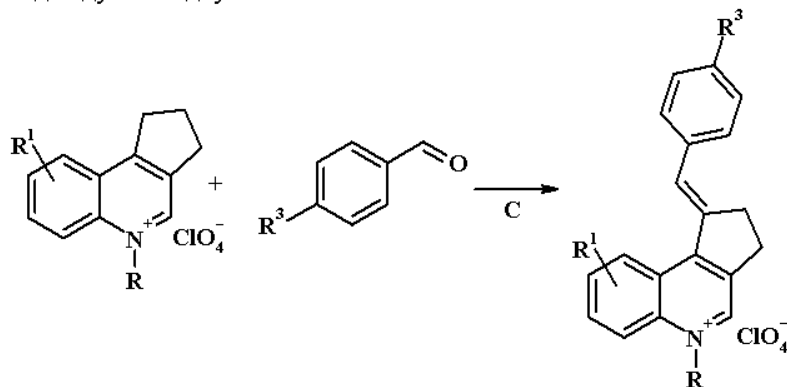
Таким фармакофорним фрагментом є циклопента[*c*]хінолінієвий цикл, умови одержання якого були вивчені нами раніше [7] при взаємодії вторинних ароматичних амінів з формальдегідом і циклопентаном в суміші бутанолу і нітробензолу в кислому середовищі (HClO₄) в одну стадію.

Відомо, що наявність активних метиленових груп в γ -положенні піридинового циклу робить дані сполуки нуклеофільними реагентами в реакціях нуклеофільного приєднання – відщеплення за участю карбонільної групи ароматичних альдегідів.

Залежно від ступеня активності метиленової групи реакція відбувається в спиртах у присутності основних катализаторів, піридині, оцтовій кислоті і оцтовому ангідриді. Найменш активні сполуки реагують тільки в розчині оцтової кислоти чи оцтовому ангідриді [8]. Для виключення впливу замісника на атомі нітрогену на активність метиленової групи, нами були підібрані солі циклопента[*c*]хінолінію із радикалами етил- і бензил-, які подібні за спектральними характеристиками.

Наявність в ароматичних альдегідах замісників як донорного, так і акцепторного характеру в *n*-положенні ароматичного ядра дозволяє вивчити їх вплив на активність карбонільної групи, умови проходження реакції, спектральні характеристики та біологічну активність одержаних продуктів реакції конденсації їх з солями циклопента[*c*]хінолінію.

Дослідження умов проходження реакції виявило їх залежність від впливу замісника в ароматичному ядрі альдегіду яка відбувається за схемою:



1,2 а-е

1. R = Et, R¹ = H, R³ = H (а), R³ = OH (б), R³ = NO₂ (в), R³ = Cl (г), R³ = 4-OH, 3-OMe (д), R³ = NMe₂ (е)
2. R = Bz, R¹ = H, R³ = H (а), R³ = OH (б), R³ = NO₂ (в), R³ = Cl (г), R³ = 4-OH, 3-OMe (д), R³ = NMe₂ (е)