

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 2-КАРБОКСИМЕТИЛ-4-ЗАМЕЩЕННЫХ-4-ПЕНТАНОЛИДОВ**

**Т. В. КОЧИКЯН, Э. В. АРУТЮНЯН, В. С. АРУТЮНЯН, А. А. АВЕТИСЯН,
Р. В. ПАРОНИКЯН и Г. М. СТЕПАНЯН**

Ереванский государственный университет

Институт тонкой органической химии им. А.Л.Мнджояна
НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 5 XI 2007

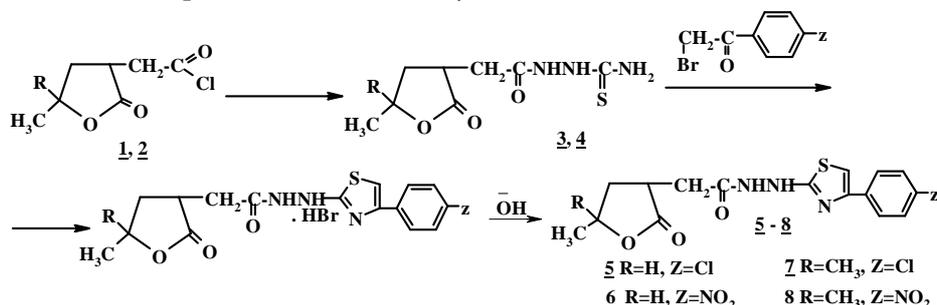
Синтезированы новые производные 2-карбоксиметил-4-замещенных-4-пентанолидов и исследованы их биологические свойства. Установлено, что полученные соединения проявляют антибактериальные свойства, ранее не наблюдавшиеся в ряду производных насыщенных бутанолидов.

Табл. 1, библиограф. ссылки 6.

Известны производные карбоксилактонов, которые обладают широким спектром полезных свойств. В частности, сложные эфиры карбоксилактонов различного строения применяются в качестве добавок к реактивному топливу [1], являются исходными соединениями для синтеза гетероциклических соединений [2]. Некоторые амиды карбоксилактонов проявляют противоопухолевую активность, гипотензивный эффект [3] и оказывают тормозящий эффект в отношении асцитной опухоли Эрлиха и меланомы В-16[4]. Описанные в литературе немногочисленные представители лактонсодержащих ацилтиомочевин проявляют противовоспалительную, противосудорожную активность и мышечно-расслабляющее действие [3].

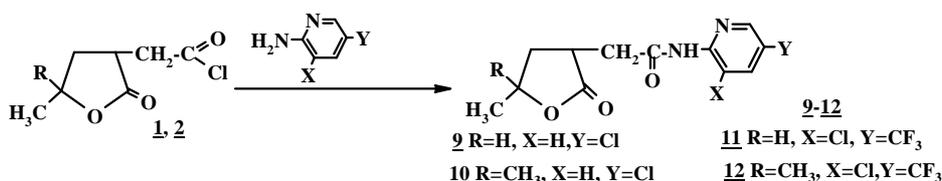
Вышеизложенное подтверждает актуальность исследований в области карбоксилактонов и изучения их биологических свойств. С целью получения новых лактонсодержащих гетероциклических соединений нами исследовано взаимодействие тиосемикарбазидов 2-карбоксиметил-4-замещенных-4-

пентанолидов(3,4) с 4- замещенными бромацетофенонами. Установлено, что в результате замещения и дальнейшей гетероциклизации образуются гидробромиды 4-арилтиазол-2-илгидразидов 2-карбоксиметил-4-пентанолидов, обработка которых водным аммиаком приводит к соответствующим свободным основаниям 5-8.



Показано, что при проведении реакции в среде абсолютного ацетона и кратковременном нагревании реакционной смеси с высокими выходами образуются конечные продукты.

С целью поиска новых потенциально биологически активных соединений синтезированы также некоторые амиды карбоксилактонов взаимодействием соединений 1,2 с α-аминопиридинами различного строения.



Изучена антибактериальная активность соединений 5-12.

Исследования антибактериальной активности проводили чашечным методом – метод диффузии в агаре при микробной нагрузке 2×10^6 микробных тел на 1 мл среды[6]. В опытах использовали грамположительные стафилакокки (209р, 93) и грамотрицательные палочки (Sh.Flexneri 6858, E.Coli 0-55). На чашки Петри с посевами штаммов микроорганизмов наносили соединения по 0,1 мл из разведения 1:10, 1:20 и 1:40.

Учет результатов производили по величине диаметра зон отсутствия роста микроорганизмов на месте нанесения веществ (d – в мм) после суточного выращивания в термостате при 37°С. В качестве положительного контроля использовали известный препарат фуразолидон в тех же разведениях.

Исследования показали, что соединения в разведении 1:10 проявляют умеренную антибактериальную активность в отношении использованных штаммов, а при низких концентрациях – при разведении 1:10, 1:40, акт, вность соед, нен, й знач, тельно уменьшается. Данные яб, олог, ческ, х, следован, й пр, ведены в табл, цех

Таблица

Соединение	Stafilacoccus areus 209 p			Stafilacoccus areus 93			Sh.Flexneri 6858			E.Coli 0-55		
	1:10	1:20	1:40	1:10	1:20	1:40	1:10	1:20	1:40	1:10	1:20	1:40
5	18	12	6	16	10	6	15	9	6	15	10	6
8	15	8	–	14	8	–	16	6	–	14	9	6
9	16	10	7	16	8	–	16	6	–	14	6	–
10	15	10	6	14	8	–	16	6	–	14	9	6
11	16	10	7	13	8	–	16	6	–	15	8	–
12	17	12	6	15	10	6	15	10	6	15	10	6
фуразолидон	24	15	22	17	14	20	20	16	12	22	12	10

На основании полученных результатов можно заключить, что представленные вещества обладают умеренной антибактериальной активностью, ранее не наблюдавшаяся в ряду производных насыщенных бутанолидов. Приведенные данные указывает на целесообразность поиска новых, более эффективных соединений в этом ряду.

Экспериментальная часть

ИК спектры соединений 5-12 в тонком слое или в суспензии вазелина получали на приборе “Nicolet FTIR Nexus”. Спектры ЯМР ^1H растворов веществ в CDCl_3 получали на спектрометре “Varian Model Mercury-300” (300 МГц). Для ТСХ применяли пластины “Silufol UV-254”. Проявление – парами йода.

Исходные хлорангидриды 2-карбоксиметил-4-замещенных-4-пентанолидов и соответствующие тиосемикарбазиды получали по [5].

Гидробромид 4-(4'-хлорфенилтиазол-2-ил)гидразида 2-карбоксиметил-4-пентанолида. В сухую трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником, помещают 4,0 г (0,015 моля) тиосемикарбазид 2-карбоксиметил-4-пентанолида, 3,1 г (0,015 моля) 4-хлорбромацетофенона и приливают 20 мл абсолютного ацетона. Смесь перемешивают 0,5 ч при 20-25°С и 0,5 ч при слабом кипении ацетона. После охлаждения смесь разбавляют 40 мл эфиром, фильтруют, промывают эфиром и сушат. Выход 6,4 г (95%), т.пл. 246-248°С. Найдено, %: С 42,90; Н 3,95; N 9,55; S 7,25; Br 18,05. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{SClBr}$. Вычислено, %: С 43,00; Н 3,81; N 9,41; S 7,17; Br 17,92.

Аналогично выделены гидробромиды остальных 4-арилтиазол-2-илгидразидов 2-карбоксиметил-4-замещенных 4-пентанолидов.

4-(4'-Хлорфенилтиазол-2-ил)гидразид 2-карбоксиметил-4-пентанолида(5).

а). Опыт проводят аналогично предыдущему с той разницей, что после удаления растворителя и охлаждения к смеси добавляют воду и подщелачивают водным аммиаком до pH 9-10. Выпавшие кристаллы фильтруют и сушат. Выход 88%, т.пл. 189-191°C (водный спирт, 1:1). R_f 0,54 (этанол: бензол, 1:5). Найдено, %: С 52,65; Н 4,25; N 11,59; S 8,99; Cl 9,85. C₁₆H₁₆N₃O₃SCl. Вычислено, %: С 52,53; Н 4,38; N 11,49; S 8,75; Cl 9,71. ЯМР ¹H спектр, δ, м.д.: 1,38 д (3H, CH₃), 1,63 кв (1H, CHCH₂), 2,35 д и 2,70 д (2H, CH₂ в цикле), 2,55 д и 3,05 д (2H, CH₂ вне цикла), 4,50 м (1H, CHO), 7,00 с (1H, SCH), 7,30 м (2H, C₆H₄), 7,80 м (2H, C₆H₄), 9,30 с (1H, NH), 10,10 с (1H, NH).

б). К 2 г (0,005 моля) гидробромида 4-(4'-хлорфенилтиазол-2-ил)гидразида 2-карбоксиметил-4-пентанолида добавляют воду и подщелачивают водным аммиаком до pH 9-10. Кристаллы фильтруют и сушат. Выход 1,7 г (94%), т.пл. 189-191°C (водный спирт 1:1). R_f 0,54 (этанол: бензол, 1:5).

По способу а) получены:

4-(4'-Нитрофенилтиазол-2-ил)гидразид 2-карбоксиметил-4-пентанолида(6).

Выход 91%, т.пл. 195-197°C (водный спирт, 1:1). R_f 0,48 (этанол: бензол, 1:5). Найдено, %: С 51,15; Н 4,15; N 14,95; S 8,60. C₁₆H₁₆N₄O₅S. Вычислено, %: С 51,06; Н 4,26; N 14,89; S 8,51. Т.пл. гидробромида 218-220°C. ЯМР ¹H спектр, δ, м.д.: 1,35 д (3H, CH₃), 1,65 кв (1H, CHCH₂), 2,40 д и 2,60 д (2H, CH₂ в цикле), 2,85 д и 3,20 д (2H, CH₂ вне цикла), 4,60 м (1H, CHO), 7,15 с (1H, SCH), 8,10 м (2H, C₆H₄), 8,25 м (2H, C₆H₄), 9,40 с (1H, NH), 10,10 с (1H, NH).

4-(4'-Хлорфенилтиазол-2-ил)гидразид 2-карбоксиметил-4,4-диметилбутанолида(7). Выход 76%, т.пл. 192-194°C (водный спирт 1:1). R_f 0,55 (этанол: бензол, 1:5). Найдено, %: С 53,90; Н 4,65; N 10,82; S 8,60; Cl 9,45. C₁₇H₁₈N₃O₃SCl. Вычислено, %: С 53,76; Н 4,74; N 11,07; S 8,43; Cl 9,35. Т.пл. гидробромида 223-225°C. ЯМР ¹H спектр, δ, м.д.: 1,38 д (3H, CH₃), 1,45 с (3H, CH₃), 1,63 кв (1H, CH), 2,40 д и 2,70 д (2H, CH₂ в цикле), 2,90 д и 3,10 д (2H, CH₂ вне цикла), 7,00 с (1H, SCH), 7,30 м (2H, C₆H₄), 7,80 м (2H, C₆H₄), 9,30 с (1H, NH), 10,10 с (1H, NH).

4-(4'-Нитрофенилтиазол-2-ил)гидразид 2-карбоксиметил-4,4-диметилбутанолида(8). Выход 88%, т.пл. 182-184°C (водный спирт, 1:1). R_f 0,53 (этанол: бензол, 1:5). Найдено, %: С 52,40; Н 4,50; N 14,45; S 8,30. C₁₇H₁₈N₄O₅S. Вычислено, %: С 52,31; Н 4,62; N 14,36; S 8,21. Т.пл. гидробромида 212-214°C. ЯМР ¹H спектр, δ, м.д.: 1,40 с и 1,50 с (6H, 2CH₃), 1,90 кв (1H, CHCH₂), 2,35 д и 2,65 д (2H, CH₂ в цикле), 3,00 д и 3,20 д (2H, CH₂ вне цикла), 7,20 с (1H, SCH), 8,05 д (2H, C₆H₄), 8,25 д (2H, C₆H₄), 9,45 с (1H, NH), 10,50 с (1H, NH).

ИК спектры соединений 5-8, ν, см⁻¹: 1750 (C=O, лактон), 1150, 1210 (C-O-C), 1680 (C=O амид), 1590(C=N), 1610(C=Car.), 3070 (=CH), 3280 (NH).

Амиды 2-карбоксиметил-4-замещенных-4-пентанолидов 9-12. К 0,05 моля соответствующего амина в 40 мл абсолютного ацетона при перемешивании прикапывают 0,025 моля хлорангидрида соответствующего 2-карбоксиметил-4-замещенного-4-

пентанолида в 20 мл абсолютного ацетона. Перемешивание продолжают 2 ч при 20-25 °С и 1 ч при кипении ацетона. После отгонки ацетона и охлаждения к остатку добавляют воду. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают подкисленной (HCl) водой, затем водой и сушат. Перекристаллизовывают из водного спирта.

5-Хлорпиридиламид 2-карбоксиметил-4-пентанолида(9). Выход 86%, т.пл. 149-150 °С (водный спирт, 1:1). R_f 0,47 (этанол:бензол, 1:3). Найдено, %: С 53,55; Н 4,95; N 10,62; Cl 13,37. $C_{12}H_{13}N_2O_3Cl$. Вычислено, %: С 53,63; Н 4,84; N 10,43; Cl 13,22. ЯМР 1H спектр, δ , м.д.: 1,40 д (3H, CH_3), 1,65 дд (1H, $CHCH_2$), 2,20 д (1H, CH_2 в цикле), 2,60 д (1H, CH_2 в цикле), 2,95 д (1CH, CH_2 вне цикла), 3,05 д (1H, CH_2 вне цикла), 4,50 м (1H, CHO), 7,65 м (1H, C_5H_3N), 8,10 м (2H, C_5H_3N), 10,60 с (1H, NH).

5-Хлорпиридиламид 2-карбоксиметил-4,4-диметилбутанолида(10). Выход 85%, т.пл. 197-199 °С (водный спирт, 1:1). R_f 0,49 (этанол:бензол, 1:3). Найдено, %: С 55,30; Н 5,25; N 9,80; Cl 12,65. $C_{13}H_{15}N_2O_3Cl$. Вычислено, %: С 55,22; Н 5,31; N 9,91; Cl 12,56. ЯМР 1H спектр, δ , м.д.: 1,40 с (3H, CH_3), 1,48 с (3H, CH_3), 1,95 т (1H, CH), 2,25 д (1H, CH_2 в цикле), 2,60 д (1H, CH_2 в цикле), 2,85 д (1CH, CH_2 вне цикла), 3,20 д (1H, CH_2 вне цикла), 7,65 м (1H, C_5H_2N), 8,10 м (2H, C_5H_3N), 10,60 с (1H, NH).

3-Хлор-5-трифторметилпиридиламид 2-карбоксиметил-4-пентанолида(11). Выход 95%, т.пл. 155-157 °С (водный спирт, 1:1). R_f 0,46 (этанол:бензол, 1:3). Найдено, %: С 46,45; Н 3,65; N 8,49; Cl 10,72. $C_{13}H_{12}N_2O_3F_3Cl$. Вычислено, %: С 46,36; Н 3,57; N 8,32; Cl 10,55. ЯМР 1H спектр, δ , м.д.: 1,40 д (3H, CH_3), 1,82 т (1H, $CHCH_2$), 2,35 д (1H, CH_2 в цикле), 2,65 д (1H, CH_2 в цикле), 2,95 д (1CH, CH_2 вне цикла), 3,10 д (1H, CH_2 вне цикла), 4,55 м (1H, CHO), 8,05 с (1H, C_5H_2N), 8,50 с (1H, C_5H_2N), 10,40 с (1H, NH).

3-Хлор-5-трифторметилпиридиламид 2-карбоксиметил-4,4-диметилбутанолида(12). Выход 82%, т.пл. 180-182 °С (водный спирт, 1:1). R_f 0,48 (этанол:бензол, 1:3). Найдено, %: С 47,85; Н 4,10; N 8,10; Cl 10,27. $C_{14}H_{14}N_2O_3F_3Cl$. Вычислено, %: С 47,93; Н 3,99; N 7,99; Cl 10,13. ЯМР 1H спектр, δ , м.д.: 1,40 с (3H, CH_3), 1,45 с (3H, CH_3), 1,95 т (1H, CH), 2,40 д (1H, CH_2 в цикле), 2,70 д (1H, CH_2 в цикле), 3,00 д (1CH, CH_2 вне цикла), 3,20 д (1H, CH_2 вне цикла), 8,10 с (1H, C_5H_2N), 8,60 с (1H, C_5H_2N), 10,40 с (1H, NH).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1750(C=O лактон); 1680 (C=O амид); 1130,1200 (C-O-C); 1580 (C=N); 1600(ar); 3080(=CH ar.); 3250. 3400 (NH).

